

Abstract

Den mänskliga hjärnan är ett komplext nätverk av celler och biologiska molekyler såsom DNA och proteiner. En stor del av den genetiska koden som lagras i DNA översätts till proteiner. Proteinsammansättningen och funktionen hos varje cell bidrar till det som definierar egenskaperna hos en cell i alla levande organismer. Med tanke på proteinernas betydelse i biologin så måste en cell utarbeta flera strategier för att kontrollera överflöd, aktivitet och egenskaper hos dessa.

Vid neurodegenerativa sjukdomar som Alzheimers sjukdom och Frontallobsdemens (FTD) finns det flera hypoteser för att förklara den grundläggande orsaken till sjukdomen. En av hypoteserna bygger på tanken att celler i den åldrande hjärnan hanterar överskott och oönskade proteiner med en lägre effektivitet jämfört med "unga" och friska celler. En sådan hypotes bygger på tanken att celler i den åldrande hjärnan har minskad effektivitet att hantera överskott av och oönskade protein. Ett potentiellt resultat av en denna sämre effektivitet är ackumuleringen av toxiska protein som hotar cellöverlevnad och om det når en kritisk nivå kan det leda till celldöd. Eventuell död hos cellerna i hjärnan resulterar i förlust av neuron (hjärnceller) och delar av hjärnan krymper då långsamt vilket leder till förlust av de funktioner som är associerade till de specifika delarna till exempel personlighet, tal och minne. Men om allt börjar med avfallshantering i celler, hur förmår en hälsosam cell att kontrollera det? Generellt sett finns två huvudmekanismer för en cell att göra sig av med oönskade/gamla proteiner. Den ena mekanismen involverar en cellulär "matsmältningsmaskin" kallad proteasom. Den andra mindre välstuderade mekanismen involverar en process som kallas autofagi. Men hur bestämmer en cell vilka proteiner som ska destrueras, och *hur* de ska destrueras? För att slussa in oönskade protein till någon av dessa vägar har cellen en funktion genom vilken proteinerna "taggas" (flaggas/markeras) för att sorteras in i någon av dessa mekanismer. Denna småmolekylära tagg är ett protein som heter ubiquitin. Beroende på vilka typer och kedjor av ubiquitinmolekyler som är bundna till målprotein, i en process som kallas ubiquitinerings, slussas målprotein in i en av de ovannämnda degraderingsvägarna. Ubiquitinerings-signaturen dvs på vilket vis proteiner ubiquitinerats, ser olika ut vid olika tillstånd.

I vår studie, med hjälp av en kombination av biokemiska och molekylära biologiska verktyg har vi analyserade ubiquitination signaturen i hjärn och cellprover. Det visade att det finns betydande skillnader i ubiquitination mellan FTD hjärnan och en frisk hjärna. Vidare analyserade vi hur generna / proteinerna som ingår i olika proteinnedbrytningsmekanismer förändrar cellens ubiquitination signatur och bidrar till utvecklingen av neurodegenerativa sjukdomar. Vi tror att våra resultat genererar en bättre förståelse för den molekylära grunden för ubiquitination i cellen och dess relevans för neurodegenerativa sjukdomar.