

Alzheimers sjukdom – patologiska egenskaper hos proteinerna β -amyloid och tau.

Linnéa Widén

Populärvetenskaplig sammanfattning av Självständigt arbete i biologi 2014
Institutionen för biologisk grundutbildning, Uppsala universitet.

Vad vet vi om sjukdomsmekanismen bakom Alzheimer idag? Alzheimers sjukdom är den vanligaste formen av demenssjukdom och orsakas av nervsönderfall som leder till förlorade förmågor som styrs av hjärnan. Inga botemedel finns idag mot Alzheimer utan bara bromsmediciner som lindrar de symptom som uppstår. För att kunna framställa effektivare mediciner är det viktigt att förstå vad som orsakar denna aggressiva sjukdom och idag tror man att proteinerna β -amyloid och tau har avgörande roller. β -amyloid är ett protein som vanligtvis finns i kroppen men vid Alzheimers sjukdom produceras det i väldigt stora mängder som gör att proteinet klumpar ihop sig till placker som förstör en del av nervcellernas signalsystem. Tau proteinet binder till mikrotubuli och ger stabilitet och struktur vilket är viktigt för stabiliteten hos nervceller då de innehåller mikrotubuli. Vid Alzheimers sjukdom antar tau proteinet en onormal form som hindrar det från att binda till mikrotubuli och därmed förstörs proteinerna och nervcellernas struktur. Tillsammans orsakar de onormala förhållandena bland β -amyloid och tau att nervceller förstörs och dör, vilket är karaktäristiskt för denna sjukdom.

Alzheimers sjukdom

Alzheimers sjukdom är en typ av demenssjukdom vilket innebär att individer med sjukdomen drabbas av minnesstörningar, problem med inlärningsförmågan och får allmänt svårt att klara sig själv i vardagslivet. Vanligtvis drabbas personer av sjukdomen efter 65 års ålder men man tror livstilar och genetiska förutsättningar kan påverka när och om den inträffar. Forskning har bland annat visat att individer som levt ett hälsosamt liv utan stor alkoholkonsumtion och rökning har lägre sannolikhet att drabbas.

Idag finns inget botemedel mot Alzheimers utan bara bromsmediciner som lindrar symptomen. För att i framtiden kunna framställa framgångsrika mediciner mot Alzheimer är det framförallt viktigt att förstå sig på sjukdomsmekanismen dvs vad som händer i kroppen när man drabbas. Vid Alzheimer är det hjärnan som drabbas av nervsönderfall och de områden som främst drabbas gör att de funktioner som styrs av dessa områden försämras.

Nervcellen

Nervceller är de celler som ansvarar för signalsystemen i kroppen och skickar signaler mellan andra nervceller och till de områden som är av intresse. En nervcell består av en cellkropp med flera utskott, dendriter och axon. Dendriter är utskott som omger cellkroppen och ansvarar för att ta emot signaler från andra nervceller. Axonet är ett långt utskott som skjuter ut från cellkroppen och i dess ändar finns de så kallade synapserna. En signal förs via axonet till nervcellens synapser där signalen förs vidare i form av en transmittorsubstans till närliggande nervceller.

Transmittorsubstans – en molekyl som förmedlar signaler från en nervcell till en annan i nervsystemet.

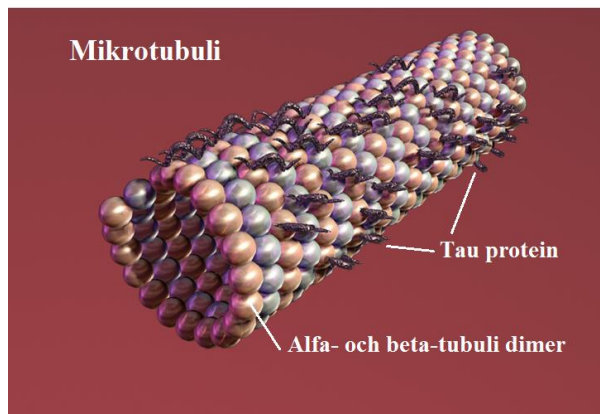
Mikrotubuli

Mikrotubuli är en komponent av cytoskelettet och har en avgörande roll för struktur och rörelse hos celler. α - och β -tubulin bildar tillsammans dimerer och är komponenterna som bygger upp mikrotubuli (figur 1). Mikrotubuli har dock en ganska ostabil struktur som gör att den behöver extra stöd från andra proteiner för att inte kollapsa. De proteiner som hjälper mikrotubuli att vara stabilt och inte rasa samman kallas för mikrotubuli associerade proteiner (MAPs) där tau proteinet, MAP1A/MAP1B och MAP2 ingår.

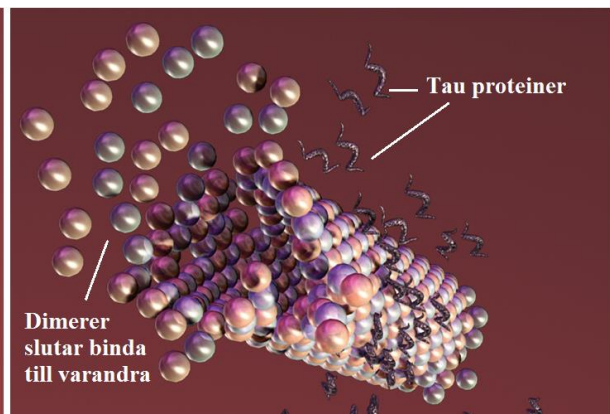
Om dessa mikrotubuli associerade proteiner skulle förlora sin förmåga att binda till mikrotubuli kommer det att förlora sin struktur och även påverka stabiliteten hos nervcellerna.

Cytoskelett – strukturer inuti celler som består av proteiner, ger celler dess form och struktur.

Dimer – en molekyl uppbyggd av två delproteiner som sitter ihop



Figur 1. Uppbyggnad av mikrotubuli av α - och β -tubuli dimerer. Tau proteiner syns bundet runt mikrotubuli för extra stöd. National Institute of Aging (2014) omarbetad.



Figur 2. Upplösning av mikrotubuli. α - och β -dimerer slutar binda till varandra. Tau blir hyperfosforylerat, förlorar sin bindningsförmåga, mikrotubuli blir ostabilt och upplöses. National Institute of Aging (2014) omarbetad.

Sjukdomsmekanism bakom Alzheimer

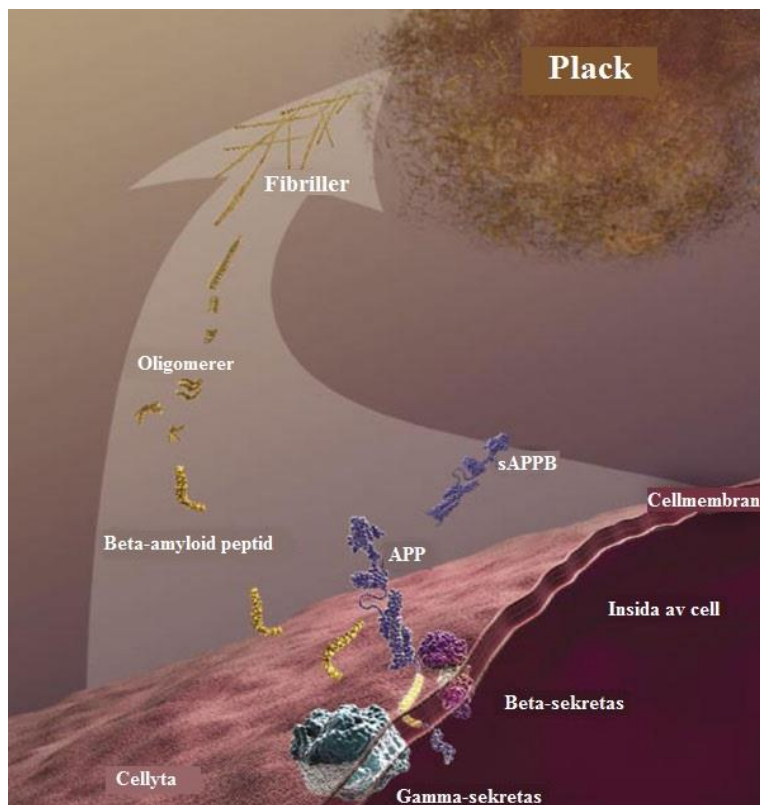
Sjukdomsmekanismen bakom Alzheimer är inte helt klarlagd men proteinerna β -amyloid och tau tros ha avgörande roller i det som orsakar att nervcellerna slutar fungera och dör. Man har sett att det vid Alzheimer bildas klumpliknande placker vid nervcellernas synapser som omöjliggör att signaler och transmittorsubstanser kan skickas vidare. Dessa placker består av oligomeriserade β -amyloid peptider. β -amyloid produceras i stora mängder vid Alzheimer när amyloid prekursor proteinet (APP) klyvs på ett onormalt vis av enzymerna β - och γ -sekretas. Den stora mängden av fria β -amyloid peptider gör att de går samman och klumpar ihop sig till placker i nervcellerna som är karaktäristiska för Alzheimers sjukdom (figur 3).

Peptider – kedja av aminosyror. Mindre molekyl än ett protein.

Oligomeriserad – sammansättning av flera molekyler till en större enhet.

Sekretas – Enzym som klyver större proteiner till mindre fragment

Tau proteinet har också en avgörande roll för nedbrytandet av hjärnans nervceller men verkar inte vid synapserna utan i axonet. Aktiviteten hos tau, som binder till mikrotubuli för att ge dem stabilitet, regleras av fosforylering dvs. tillsättandet och borttagandet av fosfatgrupper. Vid Alzheimers sjukdom sker fosforyleringen i en högre grad som gör att tau blir hyperfosforylerat och har för många fosfatgrupper än normalt (figur 2). På grund av den nya strukturen hos tau kan det inte längre binda till mikrotubuli och strukturen hos nervcellen kommer att kollapsa. När tau förlorar sin bindningsförmåga och lossnar från mikrotubuli aggregerar de samman och bildar knutar som då finns i axonet. Dessa tau-baserade knutar gör att transporten av signaler längs axonet inte längre fungerar.



Figur 3. Schematisk bild över bildandet av placker i nervcellen. Gamma- och beta-sekretas klyver APP proteinet så beta-amyloid peptider frigörs. Peptiderna oligomeriserar och bildar fibriller som klumpas ihop till placker. National Institute of Aging (2014) omarbetad.

Apolipoprotein E och Alzheimers sjukdom

Olika allelvarianter hos apolipoprotein E har visat ge olika förutsättningar för att drabbas av Alzheimer. Det finns tre huvudsakliga varianter av proteinet, *APOE ε2*, *APOE ε3* och *APOE ε4* där den sistnämnde tros ge störst risk för att drabbas av sjukdomen. ApoE4 har blivit associerat med både β-amyloid och tau proteinet och om man som individ bär på *APOE ε4* alleler uppstår det problem som har med båda proteinerna att göra. ApoE4 formen av proteinet binder β-amyloid med mindre affinitet än de andra varianterna gör och gör därmed att det går långsamt att transportera ut β-amyloid i hjärnan. I och med att mer β-amyloid då finns tillgängligt ökar risken att peptiderna klumpar ihop sig till placker. ApoE4 formen gör även, till skillnad från individer som bär *APOE ε3*, att tau inte kan binda till mikrotubuli och därmed öka risken för kollaps av transportsystemet i nervcellen.

Som sagt är inte sjukdomsmekanismen för Alzheimers sjukdom helt klarlagd men de proteiner som nämnts i den här sammanfattningen är i fokus för dagens forskning. För att kunna framställa effektiva bromsmediciner är de patologiska egenskaperna hos β-amyloid och tau väldigt viktiga att förstå sig på.

Referenser

- Castellano J, Kim J, Stewart F, Jiang H, DeMattos R, Patterson B, Fagan A, Morris J, Mawuenyega K, Cruchaga C et al. 2011. Human apoE isoforms differentially regulate brain amyloid-β peptide clearance. *Science Translational Medicine* Doi: 10.1126/scitranslmed.3002156
- Li B, Chohan MO, Grundke-Iqbal I, Iqbal K. 2007. Disruption of microtubule network by Alzheimer abnormally hyperphosphorylated tau. *Acta Neuropathology* **113**: 501–511
- National Institute of Aging 2014. Alzheimer's Disease Education and Referral Center. WWW-dokument: <http://www.nia.nih.gov/alzheimers/scientific-images#AD>. Hämtad: 2014-02-20.
- OmAlzheimer 2014. Fakta om Alzheimer. WWW-dokument: http://www.omalzheimer.se/fakta_om_alzheimer/medicinska_fakta.shtml. Hämtad: 2014-01-27.
- Widén L. 2014. Patologiska egenskaper hos proteinerna β-amyloid och tau och dess påverkan på nervcellöd vid Alzheimers sjukdom. Självständigt arbete i biologi, Uppsala universitet.