Victoria Berge og Farrukh Abbas Chaudhry. Foto Christian Köhler

Ny kunnskap om Parkinsons sykdom

Alfasynuklein har en rolle i utviklingen av Parkinsons sykdom. Nå har norske forskere bidratt til å kartlegge betydningen av dette proteinet.

Parkinsons sykdom er en nevrodegenerativ tilstand som spesielt rammer dopaminerge nerveceller i substantia nigra. Sykdommen gir motoriske forstyrrelser. Karakteristisk for tilstanden er danning av intracellulære aggregater, såkalte lewylegemer, hvor enkelte proteiner akkumuleres. Alfasynuklein er et 14 kDa stort protein som hos friske er lokalisert i nerveterminaler og kjerner, men som anrikes i lewylegemer ved Parkinsons sykdom.

Tre spesifikke mutasjoner i alfasynukleinprotein er påvist ved noen familiære former for Parkinsons sykdom, og overekspresjon av proteinet i dyremodeller resulterer i tidlig utvikling av Parkinson-liknende sykdom. På tross av intens forskning over lang tid har man ikke klart å påvise alfasynukleins patofysiologiske rolle eller de molekylære mekanismene som er involvert i patogenesen ved Parkinsons sykdom. Norske og amerikanske forskere har nå klart å karakterisere transgene mus som overuttrykker alfasynuklein 2–3 ganger det normale i nerveterminaler (1).

– Vi fant redusert frigjøring ikke bare av dopamin i striatum fra dopaminerge nerveceller, men også av glutamat fra nerveceller i hippocampus. Bevegelsene av synaptiske vesikler indikerte at resirkuleringen av disse var redusert. Forklaringen fant vi ved detaljerte elektronmikroskopiske undersøkelser: Alfasynuklein hindrer normal oppsamling av synaptiske vesikler ved synapsen og fører til at vesiklene er mer spredt i aksonterminaler. Dette øker avstanden til deres frigjøringssted og hemmer dermed frigjøringen av signalstoffer, sier professor Farrukh Abbas Chaudhry ved Universitetet i Oslo.

– Vi viser altså for første gang at alfasynuklein forkluder organiseringen av synaptiske vesikler og dermed normal frigjøring av signalstoff og at dette skjer før de nevrodegenerative forandringene inntreffer. Vi spekulerer på om de karakteristiske nevrodegenerative forandringene ved Parkinsons sykdom delvis kan skyldes kroppens forsøk på å kompensere

for redusert nevronal signalering og på å opprettholde viktige hjernefunksjoner, noe som i ytterste konsekvens resulterer i nervecelledød. Dessuten viser resultatene at Parkinsons sykdom rammer hjernefunksjoner mer generelt enn tidligere antatt og at sykdommen ikke er begrenset til kun dysfunksjon av basalganglier, sier Chaudhry.

Signaloverføringer i synapser

Farrukh A. Chaudhry er gruppeleder ved Bioteknologisenteret og professor ved Senter for molekylærbiologi og nevrovitenskap, Universitetet i Oslo. Artikkelen er resultatet av et årelangt samarbeid med nevrolog Robert Edwards og elektrofysiolog Roger Nicoll ved University of California San Francisco, USA. Forskerlinjestudent Victoria Berge har spilt en sentral rolle i den norske gruppen. Også tidligere har forskerlinjestudenter vært viktige bidragsyttere til større prosjekter: Abrar Quazi bidro til å vise at en transportør lokalisert på cellemembranen til glutamaterge nerveceller er viktig for opptaket av glutamin for glutamatdanning (2), Tayyaba Qureshi karakteriserte en vesikulær glutamattransportør (3) og demonstrerte tap av synaptiske vesikler ved genetisk inaktivering av en slik (4).

Erlend Hem

erlend.hem@medisin.uio.no
Tidsskriftet

Litteratur

1. Nemani VM, Lu W, Berge V et al. Increased expression of alpha-synuclein reduces neurotransmitter release by inhibiting synaptic vesicle recluster after endocytosis. *Neuron* 2010; 65: 66–79.
2. Jenstad M, Quazi AZ, Zilberter M et al. System A transporter SAT2 mediates replenishment of dendritic glutamate pools controlling retrograde signaling by glutamate. *Cereb Cortex* 2009; 19: 1092–106.
3. Fremeau RT jr., Burman J, Qureshi T et al. The identification of vesicular glutamate transporter 3 suggests novel modes of signaling by glutamate. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 14488–93.
4. Fremeau RT jr., Kam K, Qureshi T et al. Vesicular glutamate transporters 1 and 2 target to functionally distinct synaptic release sites. *Science* 2004; 304: 1815–9.

Ordforklaringer

Synukleiner er 120–140 aminosyrer lange proteiner som normalt forekommer i synaptiske terminaler og nervecellekjerner, derav navnet. Proteinene har en apolipoproteinliknende struktur og er assosiert til membraner og antas å regulere membraners integritet og membran-assosierte proteiner. Proteinene antas derfor å regulere cellevekst, differensiering, signalstoffutskilling etc. Tre isoformer (α , β og γ) er identifisert og har vært implisert i Parkinsons sykdom, Alzheimers sykdom og brystkreft.

Lewylegemer er sfæriske strukturer som kan forekomme i nerveceller ved nevrodegenerative tilstander som Parkinsons sykdom, Alzheimers sykdom og lewylegemedemens. Inneholder alfasynuklein, ubikvitin, Tau og flere andre proteiner i høye konsentrasjoner. Antas å ha cytotoxisk effekt, men mekanismen er ikke kjent. I tillegg vil danning av lewylegemer i nerveceller forskyve andre cellulære komponenter pga. masseeffekt og dette kan også forstyrre viktige cellulære funksjoner.

Bioteknologisenteret er et samlingspunkt for molekylær biologi, bioteknologi og bioinformatikk ved Universitetet i Oslo. Forskningsfokus for alle forskergruppene er cellekommunikasjon. Senteret ledes av professor Kjetil Taskén og består av seks forskergrupper med ca. 100 ansatte.

Artikkelen ble publisert 14.1. 2010 i *Neuron* (www.cell.com/neuron), som er et av de høyest rangerte tidsskriftene innen nevrovitenskap

Tips oss

Er du i ferd med å publisere eller har du nylig publisert i et internasjonalt tidsskrift? Send tips til erlend.hem@medisin.uio.no

www.tidsskriftet.no/norskforskning