

Forkert foldet protein giver Parkinsons sygdom

Af Anne Louise Grønnemose, Ph.d. i Biomedicin fra Interdisciplinært Center for Nanoscience, Aarhus Universitet & Institut for Biokemi og Molekylær Biologi, Syddansk Universitet

De fleste har hørt om hjernesygdommene Alzheimers og Parkinsons sygdom. For et par år siden gik ICE bucket challenge viralt jorden rundt til fordel for ALS eller amyotrofisk lateral sklerose, som sygdommen hedder. Alle tre sygdomme er såkaldte neurodegenerative sygdomme, hvilket betyder, at sygdommen stille og roligt ødelægger hjernen, indtil den rammer et livsvigtigt område og man desværre dør! For Parkinsons sygdom er de første og mest karakteristiske symptomer rysten, langsomme træge bevægelser og muskelstivhed, hvilket betyder, at sygdommen starter i et område involveret i bevægelse. Mange kender især billedet af Parkinsons patienter, der sidder og ryster på hænderne, selvom de sidder helt i ro.

Hjernen ser også anderledes ud for Parkinsons patienter. Fordi sygdommen ødelægger hjernen, kan man efter lang tids sygdom se, at hjernen er mindre – den er simpelthen skrumpet. Derudover findes der nogle store fremmede ophobninger af protein i hjernen på disse patienter, som hedder Lewy legemer. Disse består mest af lange strenge af proteinet alfa(α)-synuclein. Dette protein har alle mennesker i hjernen normalt, men her findes det altså ikke i store ophobninger. Så hvordan kan et protein pludseligt gå fra at være normalt og raskt til at kunne give en sygdom? Man kan se det lidt som en skjorte, der foldes forkert. I Parkinsons sygdom er der bjerge af krøllede skjorter, der ikke er blevet foldet helt korrekt og pænt. Ingen ved hvorfor de her skjorter er blevet foldet forkert. Man ved heller ikke, hvordan de er foldet forkert eller om vi kan få dem foldet korrekt tilbage igen. Men hvis man undersøger strukturen af de krøllede skjorter nærmere, kan man finde ud af, hvordan man kan rette op på de forkerte folder!

Proteiner er kroppens håndværkere og deres struktur er vigtig

Proteiner er dem, der udfører kroppens funktioner. Man kan se det som, at vores DNA med den genetiske kode er arkitekten, som har alle informationerne om hvordan huset skal se ud, men han kan ikke selv bygge det. DNA afskrives til RNA, som derimod er mellemmanden fx bygningskonstruktøren eller -ingeniøren, som kan læse den teoretiske kode og oversætte beskeden fra arkitekterne til håndværkere, som så rent faktisk bygger huset. Proteiner er kroppens håndværkere. Det er dem, der gør, at vi lever. De er livets aktører! Men proteiner fungerer kun, hvis de har den rigtige struktur. Det er ligesom en nøgle og en lås. Hvis strukturen af nøglen er forkert, så virker nøglen ikke til at låse døren op med! Og hvis vi pludselig ikke har én slags håndværker eller kommunikationen imellem vores håndværkere går tabt, så bliver det færdige hus meget ustabilt eller måske slet ikke færdigt!

Hvordan undersøger man proteiners struktur?

Der er rigtig mange metoder til at undersøge proteiners struktur. I min Ph.d. har jeg brugt metoden hydrogen/deuterium udveksling målt med et massespektrometer, som bare er en avanceret molekylvægt. Hydrogen og deuterium er forskellige varianter af brint/hydrogen og de er ens bortset fra at deuterium er dobbelt så tung som hydrogen. Hvis disse to går sammen med ilt for at danne vand, dannes der dermed almindeligt vand (H_2O) og tungt vand (D_2O). Tungt vand er præcis ligesom almindeligt vand, men vejer bare lidt mere.

Hydrogenatomer findes også i proteiner. Hvis en skjorte er et protein, er knapperne på skjorten hydrogenatomer og man kan over tid udskifte knapperne fra de lette plastikknapper, der altid er på, til nogle tungere knapper (man går fra hydrogen til deuterium). Det er den samme skjorte, men den vejer bare en smule mere. Og denne vægtstigning kan man måle! På en helt glatstrøget og udfoldet skjorte kan man hurtigt udskifte knapperne, men på en foldet skjorte vil nogle af knapperne være skjult, og dermed kan man ikke udskifte dem. Man kan derefter begynde at undersøge, om det knapperne ved håndleddene, ved halsen eller på maven der udskiftes. Dermed kan man begynde at forstå, hvilke dele af skjorten, der foldes forkert i Parkinsons sygdom! Og dermed kan man finde ud af, hvordan man kan rette dem ud igen!

Undersøgelse af α -synucleins struktur

Det raske α -synuclein protein er lidt atypisk, da dens struktur er, at den ikke har nogen fast struktur – den er helt udfoldet! Dette svarer til en helt glatstrøget skjorte, da man kan skifte alle knapperne meget hurtigt. I forhold til at proteiner skal have en struktur for at have en funktion – ligesom nøglen og låsen – så er α -synuclein lidt lige som en tryllenhøgle, der kan ændre sin struktur til at åbne mange forskellige døre.

I Parkinsons sygdom ender skjorterne med at folde sig forkert og klumper sammen til bunker og bjerge af krøllede skjorter. De store skjortebjerge kaldes for Lewy legemer og består af lange strenge af α -synuclein, kaldet for fibriller. I mange år troede man, at det var disse fibriller, der gjorde, at man fik Parkinsons sygdom. Dog er der efterhånden enighed om, at det er de mindre versioner, de såkaldte oligomerer, der er de værste. Dette svarer til de mindre bunker af skjorter. De fylder ikke så meget som de store bjerge og de er nemmere at flytte rundt på. Det samme gør sig gældende for oligomerer af α -synuclein. De har lettere ved at svømme rundt i hjernen i forhold til de store, tunge fibriller, der er mere stationære. Dermed har de også nemmere ved at nå ud til hjernens nerveceller og slå dem ihjel, som de også er mere effektive til end de store fibriller.

Mit Ph.d.-projekt gik ud på at undersøge, hvad der skete med strukturen fra det raske α -synuclein protein til den sygdomsfremkaldende oligomer. Her fandt jeg ud af, at der ikke kun er en type af oligomerer, men to –

vi kaldte dem for OI og OII for oligomer 1 og oligomer 2! OI er den største bunke af skjorter og den er mere krøllet sammen i forhold til OII. Dermed ser vi også, at OI har færre af de tunge knapper på dens skjorter i forhold til OII. Dog der er flere af de mindre OII-bunker. Nogle gange går de mindre OII-bunker sammen og bliver til en større OI-bunke. Mens en OI-bunke også kan deles op og blive flere små OII-bunker.

Hvis man kigger på en enkelt α -synuclein skjorte, så har man det venstre ærme, torsoen, og det højre ærme. Midten af bunken udgøres af torsoen af skjorterne for både OI og OII, mens ærmerne stritter ud fra bunken. Det er det venstre ærme, der er det farlige, da det kan dræbe vores nerveceller!

For at behandle Parkinsons sygdom kan man derfor lave et middel, der hæmmer at skjortebunkerne dannes eller at de, der allerede er dannet, bliver ryddet op. Eller som jeg endte med at gøre, at blokere funktionen af det venstre ærme! Dette skete, da jeg behandlede de farlige α -synuclein oligomerer med det aktive stof i grøn te, der hedder EGCG. Dette stof ændrer strukturen af skjortebunkerne, så det venstre ærme proppes ned til torsoen i midten af bunken. Dermed kan oligomererne ikke bruge det venstre ærme til at dræbe nervecellerne med mere! EGCG ændrer ikke, at skjortebunken stadig er der, men det uskadeliggør den! Denne effekt ses også, hvis EGCG er til stede under dannelsen af disse skjortebunker, så dannes de med det venstre ærme inde i midten og dermed uskadeliggjort! Dette betyder, at EGCG kan bremse tabet af nerveceller, hvis man allerede har Parkinsons sygdom, men det kan også forhindre tabet af nerveceller, hvis man skulle udvikle Parkinsons sygdom. Desværre er mængderne af EGCG større, end man kan få ved at drikke en masse grøn te, men der er da håb forude!