

Tidsupplösta neurolipidomics för sondering av amyloidplack lipid-biokemi vid Alzheimers sjukdom

Junyue Ge

Alzheimers sjukdom (AD) är den vanligaste formen av senil demens och står för upp till 70% av fallen. Utan en effektiv behandling representerar AD en kommande epidemi som innebär extraordinära mänskliga och ekonomiska bördor. Felvikning och aggregering av amyloid- β (A β) peptiden är det mest karakteristiska patologiska kännetecknet för AD och tros vara den initiala utlösaren för AD patogenes. De särskilda molekylära händelserna som leder till A β -plackpatologi är dock fortfarande i stort sett okända. Vår grupp har nyligen visat att det finns en heterogen fördelning av lipider och amyloid peptider i plack i hjärnan från transgena AD-möss och hos människor med AD. Samtidigt har flera andra studier visat att förändringar i neuronal lipidbiokemi är förknippade med proteinvikning och amyloidogen peptid aggregering till mogna, neurotoxiska plack. Detta betonar behovet av avancerade forskningsverktyg som har den nödvändiga känsligheten och specificiteten för att undersöka molekylära händelser, särskilt av neuronala lipider på subcellulär nivå. Här en relativt ny biokemisk avbildningsteknik, Avbildande masspektrometri (IMS), möjliggör spatial lipidanalys i hjärnvävnad vilket möjliggör att fördjupa vår förståelse för inter- och intracellulära molekylära processer i AD-patologi.

I det här projektet kommer vi att använda en ny avbildnings metod som möjliggör att följa biokemiska processer in vivo över tid. I detalj så kommer vi använda oss av in vivo protein och lipid inmärkning med stabila isotoper genom metabolisk inkorporering. Tillsammans med avancerad ny masspektrometri-avbildning möjliggör detta att identifiera och karakterisera den A β -plackpatologi relaterad lipiddynamik i AD-modellsystem och även i patientvävnad.

Syftet med projektet är att förstå de tidigaste biokemiska händelserna bakom heterogen plackbildning vid början av plackpatologi. Karakteriseringen av protein- och lipidinteraktioner som ligger bakom A β -aggregering och toxicitet i AD-modeller kommer att ge unik kunskap om A β -plackpatologi.

Tillsammans kommer detta att ge oss ny inblick i de viktigaste mekanismerna för AD, som kan i sin tur också leda till utvecklingen av nya diagnostiska verktyg och prognostiska biomarkörer för A β - och lipidrelaterade neurodegenerativa mekanismer i hjärnan som det inte har varit möjligt att undersöka hos människor tidigare.