

W starzej cym si społecze stwie choroby neurodegeneracyjne staj si głównym problemem zdrowotnym. W ród nich, najbardziej powszechn jest choroba Alzheimera [1] a jednym z jej czynników ryzyka jest podwyższony poziom homocysteiny - hiperhomocysteinemia [2]. Obniżenie aktywności białka metabolizmu homocysteiny - Blnh [3], stwierdzono w mózgu osób z chorobą Alzheimera [4], podczas gdy u myszy pozbawionych białka Blnh dochodzi do zaburzeń systemu nerwowego [5] [6]. U tych myszy ujawniono zmianę punktu izoelektrycznego zaledwie jednego białka - Glod4 [7]. Ponieważ funkcja Glod4 nie została dotychczas poznana i istnieje przesłanki o jego udziale w detoksykacji gliksalu oraz jest jedna z izoform Glod4 występuje w mózgu, celem projektu jest wyjaśnienie kwestii funkcji białka Glod4 w mózgu, w kontekście choroby Alzheimera oraz aktywności gliksalazowej.

Aby wyjaśnić molekularne podstawy różnic w punktach izoelektrycznych różnych form Glod4 zbadamy sekwencje aminokwasowe izoform białka Glod4 oraz nukleotydowe izoform Glod4 mRNA. Sprawdzimy z jakimi białkami ekstraktu białkowego mózgu, oddziałuje Glod4 a także to, czy posiada ono aktywność katalityczną (gliksalazową). Ustalimy czy choroba Alzheimera u ludzi oraz niedobór białka Glod4 u myszy, wpływa w sposób istotny na poziom mRNA i białka Glod4 w mózgu.

- [1] Fratiglioni L., *et al.* Worldwide Prevalence and Incidence of Dementia. *Drugs Aging* 15, 365–375 (1999).
- [2] Seshadri, S. *et al.* Plasma Homocysteine as a Risk Factor for Dementia and Alzheimer's Disease. *N. Engl. J. Med.* 346, 476–483 (2002).
- [3] Zimny, J. *et al.* Protective Mechanisms against Homocysteine Toxicity THE ROLE OF BLEOMYCIN HYDROLASE. *J. Biol. Chem.* 281, 22485–22492 (2006).
- [4] Suszynska, J. *et al.*, H. Reduced Homocysteine-Thiolactonase Activity in Alzheimer's Disease. *J. Alzheimers Dis.* 19, 1177–1183 (2010).
- [5] Montoya, S. *et al.* Astroglialosis and behavioral changes in mice lacking the neutral cysteine protease bleomycin hydrolase. *Neuroscience* 146, 890–900 (2007).
- [6] Sofroniew, M. V. Molecular dissection of reactive astroglialosis and glial scar formation. *Trends Neurosci.* 32, 638–647 (2009).
- [7] Seshadri, S. *et al.* Plasma Homocysteine as a Risk Factor for Dementia and Alzheimer's Disease. *N. Engl. J. Med.* 346, 476–483 (2002).