

Agregacja białka może powodować wiele chorób neurodegeneracyjnych. Ostatnie badania doświadczalne wspierają tak zwaną hipotezę kaskady amyloidu mówiącą, że choroba Alzheimera (AD) jest związana z gromadzeniem się peptydów amyloidu beta ($A\beta$), wytwarzanych przez cięcie prekursorowego amyloidu białka za pomocą β - i γ -sekreazy w ludzkim mózgu. Cytotoksyczność może zależeć od szybkości samoorganizacji i morfologii agregatów $A\beta$. Na przykład $A\beta_{42}$ zawierający 42 aminokwasy jest bardziej toksyczny niż $A\beta_{40}$, ponieważ $A\beta_{42}$ szybciej wytwarza włókna. Ponadto, nierozpuszczalne oligomery są bardziej toksyczne niż monomery i dojrzałe włókna. Dlatego zrozumienie kluczowych czynników, które kontrolują szybkość agregacji i polimorfizm kompleksów $A\beta$ cieszy się dużym zainteresowaniem. W ramach tego projektu skoncentrujemy się na dwóch czynnikach takich jak jony miedzi $Cu(II)$ i błony lipidowe.

Doświadczenia wykazały, że po związaniu z $Cu(II)$ agregacja $A\beta$ staje się szybsza a morfologia agregatów zależy od stechiometrycznego stosunku między miedzią i peptydem. Przy wysokich stężeniach $Cu(II)$ pojawiają się agregaty amorficzne, podczas gdy struktury przypominające włókna były obserwowane przy niskich stężeniach. Ten ciekawy problem nie może być rozwiązany poprzez kwantowe symulacje z powodu ograniczonych ram czasowych. Klasyczna symulacja dynamiki molekularnej jest odpowiednim narzędziem, ale jej sukces zależy od pól siłowych (FF) opisujących kompleksy $A\beta-Cu(II)$. We wszystkich istniejących FFs oddziaływanie skrętne było pomijane, chociaż ważność tego przybliżenia pozostaje w dużej mierze niejasna. Dlatego też, jednym z naszych celów jest rozwinięcie pól siłowych uwzględniające wyrażenia skrętne i zastosowanie ich do badań wpływu $Cu(II)$ na kinetykę i termodynamikę agregacji $A\beta$.

Innym interesującym zagadnieniem jest powód, dla którego w obecności jonów miedzi, $A\beta$ stają się bardziej toksyczne. Ponieważ równowaga w homeostazie wapnia jest kluczowa dla żywotności komórek proponujemy wyjaśnić to zjawisko poprzez badanie wpływu $A\beta-Cu(II)$ na przenikanie jonów $Ca(II)$ przez dwuwarstwy lipidowe. Jeśli wiązanie $Cu(II)$ z $A\beta$ zwiększa przenikanie $Ca(II)$, to obecność miedzi $Cu(II)$, zwiększyłyby śmiertelność komórek.

Ze względu na ograniczenie prędkości komputera, oszacowanie szybkości agregacji białek w obecności błony jest niemożliwe, jeśli używa się pełno atomowych, a nawet poza sieciowych gruboziarnistych modeli. Dlatego też będziemy opracowywać proste modele. Takie modele pozwolą badać zależność kinetyki i polimorfizmu agregatów od sekwencji i oddziaływania z dwuwarstwami lipidowymi.

Opracowanie pól siłowych dla $A\beta-Cu(II)$ i modeli sieciowych dla układów błon białkowych jest naszym głównym wkładem do wzbogacenia narzędzi biofizycznych i biochemicznych potrzebnych do badania układów bio-molekularnych. Obecnie struktury atomowe dojrzałych włókien $A\beta$ są dostępne, ale struktury oligomerów nie zostały jeszcze otrzymane. Dlatego otrzymane w tym projekcie struktury oligomerów mogą być cenne dla projektowania leków na chorobę Alzheimera. Z tej perspektywy, nasze badania są interesujące nie tylko z powodów naukowych, ale mogą także przyczynić się do polepszenia jakości ludzkiego życia.