

Agregacja amyloidu $A\beta$ indukowana jonami miedzi. Symulacje reakcji - dyfuzji w realistycznej trójwymiarowej rekonstrukcji szczeliny synaptycznej

Choroba Alzheimerera jest jednym z największych wyzwań ówczesnej nauki. W 2010 szacowana liczba osób dotkniętych tym schorzeniem wahała się w granicach 21 – 35 mln. O tym, jak wymagające jest to wyzwanie najlepiej świadczy fakt, że do dziś nie wiemy dokładnie jakie przyczyny i mechanizmy stoją za rozwojem tej przypadłości, chociaż doskonale znamy jej skutki. Najbardziej wyraźnym symptomem tej choroby jest tworzenie się tak zwanych „złogów”, które są w rzeczywistości agregatami jednego białka - peptydu $A\beta$. Jednocześnie w złogach znajduje się nieproporcjonalnie dużo jonów metali, głównie miedzi (Cu) i cynku (Zn). Jest to istotne, ponieważ jony te w warunkach laboratoryjnych przyspieszają agregację peptydu $A\beta$ o parę rzędów wielkości (z godzin do sekund). Jest to jeden z głównych powodów dla których jedną z podstawowych hipotez dotyczących genetyki choroby Alzheimerera jest hipoteza o dyshomeostazie jonów miedzi oraz cynku i zwiększeniu ich udziału w tworzeniu się kompleksów z peptydem $A\beta$.

Miejszem, w którym wszystkie te czynniki współwystępują w mózgu jest szczelina synaptyczna. W synapsie, oprócz neurotransmitera odpowiedzialnego za przekazanie sygnału, wypuszczane są również jony Cu(II) i Zn(II), które odpowiadają za modulację sygnału. Jednocześnie jest to też miejsce do którego uwalniany jest peptyd $A\beta$.

Celem przeprowadzonych badań było sprawdzenie czy możliwe są oddziaływania pomiędzy jonami Cu(II) i $A\beta$ w warunkach synapsy. Wymiary szczeliny są jednak na tyle małe, że praktycznie nie jest możliwe przeprowadzenie bezpośredniego eksperymentu. Zastosowanie znajduje tutaj podejście numeryczne, w którym na podstawie serii symulacji można modelować przebieg procesów w synapsie. Ponieważ jest to przestrzeń o dość złożonym kształcie, a rozmieszczenie poszczególnych związków na różnych komórkach odgrywa dużą rolę, w symulacjach trzeba uwzględnić całą złożoność wynikającą z geometrii układu.

W tym celu odtwarzamy trójwymiarowy fragment tkanki mózgowej. Zaczynamy od serii zdjęć z mikroskopu elektronowego fragmentu mózgu szczura. Na podstawie tych zdjęć jesteśmy w stanie odtworzyć kontury, a w konsekwencji kształty poszczególnych komórek. Tak otrzymana rekonstrukcja posłuży jako platforma dla symulacji, w których jony miedzi oraz neurotransmitter swobodnie dyfundują w przestrzeni zewnątrzkomórkowej, zaś receptory, transportery i inne potencjalne cele dla Cu(II) są umieszczone nieruchomo na powierzchni komórek. Szereg symulacji pozwoli na prześledzenie na ile wyobrażenie o oddziaływaniach w szczelinie zgadzają się z obliczeniami oraz wyznaczenie relacji pomiędzy stężeniami reagentów a ilością powstałego kompleksu.

Przedstawione podejście ma szerokie zastosowania, wliczając w to potencjał w sprawdzaniu skuteczności leków chelatujących miedź, jak i szereg innych możliwości w szeroko pojętych badaniach neuroinformatycznych.