

Choroba Alzheimera (AD) należy do grupy chorób, które ze względu na rosnącą długość życia stanowią poważny problem medyczny oraz społeczny szczególnie w krajach rozwijających się. Około 5 - 8 % ludzi w wieku 60 lat oraz około 20 - 30 % ludzi powyżej 80 roku życia dotknięte jest demencją. Obecnie szacuje się, że około 50 - 70% przypadków demencji jest wywołane AD. Dodatkowo przewiduje się, że w 2050 roku 20% społeczeństwa w 83 krajach będą stanowić ludzie powyżej 65 roku życia. Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) około 47,5 miliona ludzi ma objawy demencji oraz każdego roku przybywa około 7.7 miliona nowych przypadków. Ponadto szacuje się, że liczba osób z demencją wzrośnie z 75,6 miliona w 2030 roku do nawet 135.5 miliona w 2050 roku. Wiąże się to także z ogromnymi nakładami finansowymi, które mogą osiągnąć nawet bilion dolarów rocznie w samych Stanach Zjednoczonych.

Podstawowym celem mojej pracy doktorskiej jest zbadanie właściwości koordynacyjnych kompleksów miedziowych peptydów A β 4-x, A β 11-x oraz A β 12-x (x = 16, 28, 40, 42) charakteryzujących się obecnością His na trzeciej pozycji tworząc motyw NH₂-Xaa-Yaa-His-, miejsce to wykazuje duże powinowactwo do wiązania jonów Cu(II). Ponadto peptyd A β 11-x oraz A β 12-x zawierają dodatkową His odpowiednio na pozycji czwartej (NH₂-Xaa-Yaa-His-His-) oraz drugiej (NH₂-Xaa-His-His-), co może modyfikować zdolności koordynacyjne tych peptydów. Istotnym punktem prowadzonych badań jest charakterystyka oddziaływań pomiędzy peptydami A β 4-x, A β 11-x oraz A β 12-x oraz z innymi peptydami (A β 1-16, A β 5-16) oraz cząsteczkami (homolog PBT2). Pozwoli to na określenie parametrów transferu jonów metali pomiędzy różnymi formami peptydów oraz zidentyfikowanie formy mającej najistotniejsze znaczenie w homeostacie jonów Cu^{II}. Jedną z hipotez neurotoksyczności w chorobie Alzheimera jest stres oksydacyjny wywołany przez wolne rodniki (ROS) dlatego też istotnym punktem będzie zbadanie właściwości oksydacyjnych kompleksów miedziowych tych form peptydów w obecności H₂O₂ oraz kwasu askorbinowego (Asc). Dodatkowym celem jest zbadanie zdolności degradacyjnych kilku wybranych enzymów związanych z chorobą Alzheimera (neprolizyna, MMP-9, MMP-2, ACE, ECE2) w obecności peptydu (A β 1-x, A β 4-x) oraz kompleksów miedziowych tych peptydów.

Uzyskane w pierwszym etapie mojej rozprawy doktorskie wyniki dotyczące właściwości koordynacyjnych różnych form A β (A β 4-16, A β 11-16 oraz A β 12-16) pozwolą na lepsze określenie roli poszczególnych form A β na homeostazę jonów metali w mózgu. Odgrywało to będzie kluczową rolę w powstawaniu stresu oksydacyjnego ściśle związanego z obecnością jonów metali. Wielopoziomowość prowadzonych badań pozwoli na poznanie odpowiedzi na pytanie czy A β zawierająca ATCUN w swojej sekwencji pełni fizjologiczną rolę w mózgu. Dodatkowo ułatwi to lepsze projektowaniu chaletorów czyli małych molekuł mających na celu zabieranie metali z A β bez uszkodzenia ważnych dla zdrowia enzymów czy szlaków metabolicznych. Z kolei określenie zdolności degradacyjnych kompleksów miedziowych różnych form peptydu A β w obecności enzymów może mieć znaczący wpływ na tworzenie oligomerów oraz płytek amyloidowych. Natomiast określenie miejsc cięcia może wskazać ścieżki powstawania nowych form A β , które mogą mieć znaczenie w koordynacji jonów miedzi, a przez to uczestniczyć w metalozależnych mechanizmach toksyczności.