

## **POPULARNONAUKOWE STRESZCZENIE PROJEKTU**

Celem projektu jest poznanie konsekwencji bezpośredniego oddziaływania białka Tau z białkiem prionowym (PrP). Tau jest cząsteczką odpowiedzialną za stabilizację mikrotubul. Oligomeryzacja/agregacja Tau prowadzi do neurodegeneracji mózgu i upośledzenia funkcji poznawczych. Odkładanie się agregatów amyloidowych Tau w mózgu jest cechą charakterystyczną licznych tauopatii, w tym choroby Alzheimera. Wykazano, iż patologiczne asocjaty Tau, takie jak agregaty amyloidowe, a w szczególności rozpuszczalne oligomery są neurotoksyczne. Co ciekawe, normalna, fizjologiczna forma Tau oddziałuje z PrP. Ponadto, w innej grupie chorób neurodegeneracyjnych, zwanych chorobami prionowymi, często obserwowane jest współ-odkładanie się agregatów PrP i Tau. Wyżej wspomniane, intrygujące obserwacje wskazują na potencjalną rolę PrP w tauopatiach oraz powiązania między tymi neurodegeneracyjnymi chorobami. Mimo to, żadne badania mające na celu poznanie znaczenia oddziaływania PrP-Tau nie zostały dotąd opublikowane. Co ciekawe, w naszych wstępnych eksperymentach wykazaliśmy, iż PrP wiąże się do amyloidowych agregatów Tau. Co więcej, zauważyliśmy, iż PrP wpływa na proces powstawania amyloidu (amyloidogenezę) Tau. Stąd nasza robocza hipoteza zakłada, iż PrP, poprzez bezpośrednie oddziaływanie z Tau, może hamować amyloidogenezę i obniżyć cytotoksyczność Tau, a tym samym spowalniać postęp neurodegeneracji w tauopatiach. Celem weryfikacji powyższej hipotezy i poznania znaczenia oddziaływania PrP-Tau zamierzamy przeprowadzić interdyscyplinarne badania łączące metody z zakresu biochemii, biologii komórki oraz biofizyki. Naszym celem jest scharakteryzowanie wpływu wiązania PrP na strukturę Tau, amyloidogenezę Tau oraz neurotoksyczność asocjatów Tau. Badania te zostaną poprzedzone porównaniem powinowactwa wiązania PrP do różnych asocjatów Tau oraz identyfikacją miejsc wiązania na obu molekułach. Tym samym, nasz projekt może przyczynić się do lepszego zrozumienia molekularnego mechanizmu tauopatii. Przypuszczamy, że PrP i jego fragmenty, zachowujące zdolność do ochrony neuronów przed cytotoksycznymi formami Tau, mogą być wykorzystane w projektowaniu leków w efektywnej terapii tauopatii. Zatem, oczekiwany rezultat proponowanych badań może mieć potencjalne praktyczne znaczenie w leczeniu licznych neurodegeneracyjnych chorób związanych z patologią Tau.