

Popularnonaukowe streszczenie projektu pt. *Wpływ jonów metali na właściwości amyloidogenne ludzkiej cystatyny C*

Starzenie się społeczeństw wysokorozwiniętych jest zjawiskiem, które wzbudza obecnie spore zainteresowanie naukowców, głównie przez problemy związane z nakładem finansowym na opiekę zdrowotną nad osobami w wieku podeszłym. Szczególne miejsce zajmują tu osoby, które dotknięte zostały różnego rodzaju zmianami w układzie nerwowym, popularnie zwanymi amyloidozami, powodującymi degenerację komórek nerwowych. Czynniki powodujące zmiany są różne, ale można je sprowadzić do wspólnego mianownika - agregatów białkowych, czyli większych skupisk naturalnie występujących w ludzkim organizmie molekuł, które w wyniku działania czynników zewnętrznych bądź też wewnętrznych zmieniają swój kształt. Następnie zaczynają łączyć się ze sobą i tworzyć toksyczne dla organizmu większe skupiska, niszczące układ nerwowy człowieka. Do tego typu chorób zalicza się chorobę Alzheimera, związaną z odkładaniem się peptydu beta-amyloidowego. Wśród czynników powodujących nieodwracalne zmiany wymiane są bardzo często jony metali, które mogą działać ochronnie, ale w większości przypadków przyspieszają agregację peptydów czy białek amyloidogennych. W niniejszym projekcie zamierzamy skupić się na białku, które powszechnie występuje we wszystkich ludzkich płynach ustrojowych, między innymi w płynie mózgowym. To naturalnie białko - cystatyna C, jest inhibitorem proteaz cysteinowych, niezbędnym naszemu organizmowi do prawidłowego funkcjonowania. Dodatkowo udowodniono, że ma ona istotny wpływ na procesy immunologiczne oraz bierze udział w obronie przed bakteriami i wirusami¹. Cystatyna C stanowi również ważny element w procesach ochronnych systemu kostnego oraz jest markerem chorób nerek. Coraz częściej pisze się także o cystatynie C jako ligandzie mogącym wiązać inne białka, w tym białka o właściwościach agregacyjnych jak białko surowicze A czy peptyd beta-amyloidowy. Ten rodzaj oddziaływania może także chronić układ nerwowy przed toksycznym działaniem złogów amyloidowych, powstających m.in. w wyniku stresu oksydacyjnego indukowanego przez zaburzenia w mechanizmach kontroli jonów metali². Ważne zatem staje się zbadanie jak obecność jonów metali może wpływać na zachowanie się hCC. W projekcie zamierzamy sprawdzić czy pojawienie się w płynach ustrojowych człowieka jonów miedzi, cynku lub żelaza może w istotny sposób wpływać na agregację cystatyny C oraz na morfologię tworzonych struktur.

Ten ciekawy problem może być dogłębnie sprawdzony z zastosowaniem technik analitycznych takich jak m.in. sączenie molekularnie, spektrometria masowa oraz magnetyczny rezonans jądrowy. Ponieważ przeprowadzone przez nas badania wstępne potwierdziły wiązanie metali do ludzkiej cystatyny C, zamierzamy ustalić dokładnie jaki reszty aminokwasowe odpowiedzialne za tworzenie stabilnych kompleksów.

W naszym środowisku krąży coraz więcej substancji mogących zaburzać naturalne procesy zachodzące w organizmie. Przykładem mogą być jony, które, wchłonięte np. z pożywieniem, mogą indukować różne stany chorobowe. Otrzymane w tym projekcie wyniki mogą być cenne dla zrozumienia wpływu czynników zewnętrznych na postęp procesów związanych z agregacją i neurodegeneracją. Nasze badania wniosą znaczny wkład w rozwój naukowy związany z poznaniem procesów agregacji i neurodegeneracji, co w przyszłości zaowocować może otrzymaniem skutecznego leku na schorzenia niszczące nasz system nerwowy jak choroba Alzheimera czy Parkinsona.

- (1) Xu, Y.; Ding, Y.; Li, X.; Wu, X. Cystatin C Is a Disease-Associated Protein Subject to Multiple Regulation. *Immunol. Cell Biol.* **2015**, 93 (5), 442–451.
- (2) Jomova, K.; Vondrakova, D.; Lawson, M.; Valko, M. Metals, Oxidative Stress and Neurodegenerative Disorders. *Mol. Cell. Biochem.* **2010**, 345 (1-2), 91–104.