

Choroby neurodegeneracyjne niewątpliwie należą do jednych z najpoważniejszych schorzeń współczesnego społeczeństwa. Poznanie mechanizmów leżących u podstaw procesów neurodegeneracyjnych to wyzwanie dla współczesnej nauki. Mimo ogromnego postępu wiedzy większość z nich nadal ma charakter hipotetyczny. Należy, więc poszukiwać nowych rozwiązań na poznanie przyczyn, diagnostyki i leczenia coraz bardziej rozpowszechniających się chorób zwyrodnieniowych mózgu.

Obecnie wydaje się, że wszystkie choroby neurodegeneracyjne są związane z patologią i akumulacją nieprawidłowych form białek. Choroby prionowe to neurodegeneracyjne schorzenia występujące zarówno u ludzi jak i zwierząt, charakteryzujące się obecnością u osób chorych patologicznego białka prionowego PrP^{Sc}. Patologiczne białko prionowe od fizjologicznego (PrP^C) różni się strukturą drugorzędową, co ma istotny wpływ na strukturę przestrzenną oraz właściwości obu form białkowych. Najważniejszą dla patogenezы chorób prionowych cechą PrP^{Sc} jest jego zdolność do agregacji.

Udowodniono, że domena N-końcowa białka prionowego zawiera w swojej strukturze sekwencje aminokwasowe, zdolne do wiązania jonów miedzi oraz odpowiadające za właściwości neurotoksyczne białka (zdolność do łatwego tworzenia fibryli/złogów/agregatów białkowych w mózgu). Celem projektu jest zrozumienie chemii bionieorganicznej biologicznie istotnych miedziowych kompleksów N-końcowej domeny ludzkiego białka prionowego (hPrP), powstających w obecności błon biologicznych. Ze względu na obecność hydrofobowej domeny w sekwencji badanych ligandów oraz możliwość oddziaływania białka prionowego z błoną (C-koniec ludzkiego białka prionowego zakotwiczony w błonie komórkowej) badania fizykochemiczne zostaną przeprowadzone w obecności surfaktantów tworzących micelle, które imitują środowisko błony komórkowej. Zastosowanie surfaktantów w badaniach ma na celu sprawdzenie i zrozumienie wpływu błon biologicznych na strukturę fragmentów białkowych i sposób oddziaływania z jonami miedzi, a także porównanie ich właściwości koordynacyjnych bez i w obecności surfaktanta. Ważnym celem prac badawczych jest również uzyskanie informacji w jaki sposób fragmenty N-końcowej domeny ludzkiego białka prionowego oraz miedziowe kompleksy oddziałują z błoną komórkową. Czy środowisko micelarne spowoduje zmianę struktury przestrzennej fragmentów peptydowych?

Do osiągnięcia wyżej wymienionych celów posłużą różnorodne metody fizykochemiczne, dzięki którym będzie możliwe wyznaczenie termodynamicznej stabilności badanych układów, precyzyjne określenie reszt aminokwasowych zaangażowanych w wiązanie jonów miedzi, ustalenie stechiometrii tworzących się kompleksów, a także określenie struktury przestrzennej ligandów i ich kompleksów. Dodatkowo zaplanowane są również badania z wykorzystaniem mikroskopu sił atomowych (AFM) w celu określenia stopnia agregacji badanych fragmentów w obecności i bez udziału jonów metali. Dodatkowo dzięki tym badaniom możemy dowiedzieć się czy obecność błon biologicznych wpływa na agregację/fibrylizację patogennych fragmentów ludzkiego białka prionowego.

Współcześnie, wszystkie choroby neurodegeneracyjne stanowią wielką niewiadomą zarówno pod względem ich leczenia, obrazowania jak i mechanizmu działania. Choroby prionowe niewątpliwie należą do tej jakże słabo poznanej grupy schorzeń zwyrodnieniowych mózgu. Badania neurotoksycznych białek, które wydają się najbardziej prawdopodobną przyczyną chorób ludzkiego mózgu, są niezwykle istotne i potrzebne dla nauki. Określenie właściwości tworzących się kompleksów z fragmentami N-końcowej domeny ludzkiego białka prionowego dostarczy ważnych informacji o chemii bionieorganicznej tego białka. Dzięki badaniom w środowisku surfaktantów, imitujących błonę komórkową, istnieje możliwość poszerzenia wiedzy o procesach biologicznych opartych na oddziaływaniach białka z błonami biologicznymi. Otrzymane wyniki mogą mieć bardzo ważny wpływ na rozwój nauki. Poznanie chemii bionieorganicznej amyloidogennych fragmentów ludzkiego białka prionowego to niewątpliwie krok naprzód w kierunku poznania mechanizmów determinujących rozwój tych chorób. Prognozy dotyczące chorób neurodegeneracyjnych nie są optymistyczne. Niestety, na dzień dzisiejszy nie istnieją leki celujące w przyczyny tych schorzeń, ani takie, które zatrzymałyby całkowicie dalszy jej rozwój. Leczenie polega jedynie na złagodzeniu objawów. Rzadkość występowania chorób prionowych (jedna osoba na milion) oznacza, że opracowywanie leków i prowadzenie badań klinicznych jest jeszcze bardziej skomplikowane niż w przypadku innych chorób neurodegeneracyjnych.