

Badanie wpływu gangliozydów, insuliny i jonów cynku na oddziaływania amyliny z błonami biomimetycznymi

Cukrzyca jest chorobą metaboliczną, na którą cierpi obecnie ponad 420 milionów ludzi na świecie, a Światowa Organizacja zdrowia przewiduje, że liczba wywoływanych przez cukrzycę zgonów podwoi się do 2030 roku. Według badań, około 90 % chorych na cukrzycę cierpi na cukrzycę typu II. Charakteryzuje się ona ujawnieniem się choroby w dorosłym życiu, a w jej przebiegu dochodzi do śmierci komórek beta trzustki, co w konsekwencji prowadzi do zaburzenia wydzielania insuliny. Amylina, polipeptyd amyloidowy wysp trzustki tworzy nierozpuszczalne depozyty fibrylowe (amyloidy) w trzustce pacjentów cierpiących na cukrzycę typu II. Zostały one zidentyfikowane u ponad 90% chorych. Obecność tego amyloidu powiązana jest ze śmiercią produkujących insulinę komórek beta, co w konsekwencji przyczynia się do postępu choroby. Dotychczasowe badania sugerują, że oddziaływanie amyliny z błoną biologiczną komórek beta jest kluczowym elementem jej cytotoksyczności. Nadal jednak niewiele wiadomo, według jakiego mechanizmu zachodzi wywołane amyliną zniszczenie komórek trzustkowych.

Celem przedstawionego projektu jest badanie oddziaływań amyliny z biomimetycznymi błonami lipidowymi oraz zmian w strukturze zarówno amyliny, jak i błon lipidowych wywołanych tymi oddziaływaniami. Zastosowaną zostaną proste modele błon komórkowych, których skład zostanie dobrany tak, aby jak najbardziej odzwierciedlać skład lipidowy błon komórek beta w trzustce. W tym celu do konstrukcji błon lipidowych wykorzystane zostaną gangliozydy – cząsteczki zawierające część lipidową i cukrową, które są naturalnie częścią błony komórkowej i są istotne w oddziaływaniach peptydów amyloidowych takich jak amyлина z błoną komórkową. Wpływ amyliny na błony lipidowe będzie badany w obecności insuliny i/lub jonów cynku. W układach naturalnych wydzielaniu amyliny towarzyszy wydzielanie insuliny (przy czym stężenie amyliny jest znacznie niższe niż insuliny) przy jednoczesnym wysokim stężeniu jonów cynku. Dotychczas przeprowadzone badania nie dają jasnej odpowiedzi w kwestii roli insuliny oraz jonów cynku w patologicznych zmianach wywołanych depozytami amyliny. Ponadto, nie zbadano dotąd wpływu tych czynników na oddziaływania amyliny z błonami lipidowymi. Poznanie roli insuliny i jonów cynku w procesie agregacji amyliny oraz jej oddziaływań z błonami lipidowymi jest jednym z kluczowych celów niniejszego projektu.

Przedstawiony projekt obejmuje kompleksowe badania strukturalnych konsekwencji procesu cytotoksycznej agregacji amyliny w przebiegu cukrzycy typu II oraz mechanizmów niszczenia komórek przez fibrylotwórcze peptydy. Planowane eksperymenty mają charakter badań podstawowych, a ich wyniki przyczynią się bezpośrednio do zdobycia nowej wiedzy o molekularnych mechanizmach prowadzących do rozwoju nie tylko cukrzycy typu II, ale wszystkich chorób amyloidowych, w tym neurodegeneracyjnych jak choroba Alzheimera. Wiedza ta niezbędna jest w projektowaniu nowych leków i strategii terapeutycznych.