

W ciągu ostatnich kilkudziesięciu lat obserwujemy znaczący wzrost przeciętnej długości życia w Polsce i na świecie<sup>1</sup>. Związany jest on między innymi z odkryciami naukowymi, które pozwoliły opracować skuteczne leki lub nowe metody terapeutyczne przeciwko licznym chorobom gnębiącym człowieka od zarania dziejów. Do wzrostu długości życia doprowadził także postęp technologiczny, który pozwolił między innymi skutecznie ochronić lub nawet zastąpić człowieka w najbardziej niebezpiecznych dziedzinach przemysłu. Niestety wraz ze wzrostem średniej długości życia wzrasta także prawdopodobieństwo zapadania na choroby neurodegeneracyjne takie jak choroba Alzheimerera. Do tej pory niestety nie udało się opracować skutecznych leków, które mogłyby zatrzymać albo chociaż wyraźnie spowolnić rozwój tej choroby<sup>2</sup>.

**Niniejszy projekt badawczy koncentruje się na interakcjach na poziomie molekularnym peptydów amyloidu  $\beta$  (związanych z chorobą Alzheimerera) z ludzką albuminą surowicy (HSA) w obecności ludzkiej cystatyny C (HCC) i wybranych kationów metali.** Nasza motywacja do podjęcia tych badań opiera się na fakcie, że wciąż nie rozumiemy, jak skutecznie zatrzymać lub przynajmniej spowolnić procesy neurodegeneracji oraz które białka naturalnie występujące w ciele człowieka mogą osłabić proces tworzenia się depozytów amyloidu  $\beta$ .

**Celem projektu jest więc scharakteryzowanie, przy użyciu szerokiego spektrum komplementarnych metod badawczych, roli ludzkiej albuminy w modyfikowaniu (inhibicji) kinetyki procesu oligomeryzacji różnych postaci peptydów amyloidu  $\beta$  w obecności ludzkiej cystatyny C i innych ligandów oraz opisanie zdolności HSA do wiązania się z tymi peptydami.**

Analiza strukturalna zaproponowanych w projekcie kompleksów HSA będzie przeprowadzona za pomocą kombinacji zaawansowanych metod spektroskopowych (spektroskopia NMR, dyfuzjometria NMR, spektroskopia podczerwieni z transformatą Fouriera, spektroskopia dichroizmu kołowego, spektroskopia absorpcji promieniowania rentgenowskiego, spektrofluorymetria), metod rozproszonych (małokątowe rozproszenie promieniowania rentgenowskiego i neutronów, dynamiczne rozproszenie światła), technik mikroskopowych (mikroskopia sił atomowych i transmisyjna mikroskopia elektronowa) oraz symulacji dynamiki molekularnej.

W trakcie realizacji projektu planujemy określić zdolność albuminy ludzkiej do utworzenia kompleksów z peptydami  $A\beta$  (w formach oligomerów lub monomerów), ludzką cystatyną C i wybranymi ligandami (jony metali, kwasy tłuszczowe). W badaniach skupimy się na następujących peptydach amyloidu  $\beta$ :  **$A\beta$  (1-40),  $A\beta$  (4-40),  $A\beta$  (1-42),  $A\beta$  (1-16) lub  $A\beta$  (4-16) i ich wybranych mutantach (wariant londyński - His6Arg lub modyfikacje Asp7) oraz wybranych wersjach fosforylowanych (Ser8).** Chcielibyśmy również zbadać wpływ wybranych jonów metali (np.  $Zn^{2+}$ ,  $Cu^+$  lub  $Cu^{2+}$ ) i wspomniany wcześniej HCC w procesach oligomeryzacji  $A\beta$ . W rezultacie, łącząc wyniki naszych badań nad interakcjami HSA z różnymi ligandami i peptydami  $A\beta$ , oczekujemy, że zrozumiemy mechanizm kooperacyjny prowadzący do zahamowania procesu oligomeryzacji peptydów  $A\beta$  przez HSA.

---

<sup>1</sup> Life Expectancy Tables of Poland 2014, GUS, Warszawa

<sup>2</sup> Ehret M.J., Chamberlin K.W. (2015) *Clin. Therapeutics*, **37(8)**, 1604-1616.