

Choroba Alzheimera została odkryta w 1906 roku i jest główną przyczyną otępienia i demencji dotykającej osoby po 60 roku życia. Pomimo prowadzenia intensywnych badań naukowych, zarówno teoretycznych, jak i eksperymentalnych, przyczyny występowania choroby Alzheimera pozostają w dużej mierze nieznanymi. Z tego powodu wszystkie dostępne leki umożliwiają zaledwie leczenie objawowe nie zatrzymując postępu samej choroby. Na chwilę obecną istnieje ponad 20 hipotez dotyczących przyczyn występowania choroby Alzheimera. Najbardziej obiecująca to tzw. hipoteza kaskady amyloidowej, która postuluje, że śmierć komórek nerwowych spowodowana jest przez gromadzenie w organizmie peptydów amyloidu β ($A\beta_{40}$ i $A\beta_{42}$). Co ciekawe, z najnowszych badań wynika, że to rozpuszczalne oligomery, a nie dojrzałe fibryle, jak dotąd uważano, są główną przyczyną degeneracji układu nerwowego. Zatem jedną z możliwości przeciwdziałania chorobie Alzheimera jest zahamowanie szkodliwej działalności oligomerów amyloidowych. W tym celu konieczna jest znajomość ich struktury, która ze względu na dużą dynamiczność nie jest możliwa do określenia przy użyciu metod eksperymentalnych. Z tego powodu planujemy wykorzystanie metod obliczeń komputerowych, a dokładniej wielkoskalowych symulacji dynamiki molekularnej, w celu przewidzenia struktury oligomerów amyloidowych. W pierwszym kroku planujemy wykorzystać symulacje dynamiki molekularnej z wymianą replik w gruboziarnistym polu siłowym UNRES do otrzymania zgrubnych modeli oligomerów o różnych wielkościach. Następnie otrzymane struktury zostaną poddane ocenie i poprawie przy użyciu klasycznych pełnoatomowych symulacji dynamiki molekularnej. Tak otrzymane struktury o atomistycznej rozdzielności zostaną zarekomendowane jako cel nowych substancji leczniczych w chorobie Alzheimera oraz do zaprojektowania markerów umożliwiających ich wykrycie w badaniach *in vitro*. Drugim celem projektu jest wykorzystanie otrzymanych danych z symulacji do określenia rozmiaru najmniejszego stabilnego oligomeru i wytłumaczenie obserwacji eksperymentalnych podających minimalną liczbę łańcuchów w oligomerze na 5 lub 6.