

Zapobieganie akumulacji cytotoksycznych oligomerów, które są przyczyną rozwoju chorób neurodegeneracyjnych i cukrzycy typu 2, poprzez aktywację związanego z proteasomem 20S systemu proteolitycznego

Związane z agregacją białek tzw. choroby konformacyjne stanowią poważny i rosnący problem społeczny. Dotykają one nie tylko chorych, ale też ich bliskich i opiekunów, a ponadto są wysoce kosztowne zarówno dla osób nimi dotkniętych, jak i całego społeczeństwa. Szybko starzejące się społeczeństwa, siedzący tryb życia, a także zmieniający się sposób odżywiania, stanowią kilka przyczyn, z powodu których coraz więcej ludzi zapada na choroby metaboliczne, a także zaburzenia neurologiczne i poznawcze, charakteryzujące się postępującym uszkodzeniem komórek nerwowych i demencją. Spośród wszystkich chorób objawiających się otępieniem, największą liczbę osób, bo aż 50-70%, dotyka choroba Alzheimera. Szacuje się, że na świecie na chorobę Alzheimera lub inną formę demencji cierpi 50 milionów ludzi. Przewiduje się, że do roku 2050 liczba ta może się potroić. Równocześnie ze wzrostem zapadalności na choroby neurodegeneracyjne, liczba osób chorych na cukrzycę typu drugiego osiągnęła w roku 2015 ponad 450 milionów. Szacuje się, że liczba ta wzrośnie do 642 milionów w roku 2040. Kluczową rolę w rozwoju choroby Alzheimera odgrywa peptyd β -amyloidowy, który w mózgu osób chorych tworzy nierozpuszczalne agregaty – amyloidy. Podobne właściwości amyloidogenne wykazuje amyлина, peptyd tworzący agregaty w trzustce osób dotkniętych cukrzycą typu drugiego. Gromadzenie się agregatów amyliny prowadzi do śmierci komórek β , co powoduje niedobór produkowanej przez te komórki insuliny i rozwój cukrzycy typu drugiego. Choroba ta prowadzi do wielu poważnych powikłań, wśród których wymienić należy udar mózgu, zawał serca, utratę wzroku czy uszkodzenie nerek.

Wyniki ostatnich badań wskazują, że to nie fibryle amyloidowe, ale poprzedzające je w procesie agregacji rozpuszczalne oligomery, stanowią formy najbardziej toksyczne dla komórek. Oligomery te mogłyby być usuwane z komórek, a przez to ich toksyczność byłaby ograniczona, gdyby prawidłowo działały wewnątrzkomórkowe systemy proteolityczne. Niestety jednak, aktywność głównego enzymu odpowiedzialnego za degradację nieprawidłowych białek, proteasomu 20S, jest przez te oligomery hamowana. Fakt ten został potwierdzony dla kilku peptydów/białek związanych z chorobami neurodegeneracyjnymi: peptydu β -amyloidowego związanego z chorobą Alzheimera, α -synukleiny, której agregacja jest powiązana z chorobą Parkinsona i zmutowanej formy huntingtyny tworzącej złoży u chorych cierpiących na chorobę Huntingtona. Dlatego też, **głównym celem przedstawionego projektu badawczego jest zweryfikowanie czy możliwe jest zapobieganie gromadzeniu się oligomerycznych form białek poprzez aktywację proteasomu 20S.**

W ramach przedstawionego projektu zamierzamy zbadać czy hamowanie aktywności proteasomu 20S przez rozpuszczalne oligomery białek ma miejsce tylko w chorobach neurodegeneracyjnych, czy też wywoływane jest przez inne agregujące polipeptydy i białka. Badania przeprowadzimy z wykorzystaniem ludzkiej amyliny związanej z rozwojem cukrzycy typu drugiego. Po syntezy tego peptydu i poddaniu go procesowi oligomeryzacji sprawdzimy czy otrzymane oligomery hamują proteasom 20S. W kolejnym etapie naszych badań wykorzystamy cząsteczki amyliny i peptydu β -amyloidowego z wbudowaną do sekwencji resztą fotosiecującą do określenia miejsca oddziaływania oligomerów z proteasomem. Utworzone kompleksy oligomerów z enzymem rozdzielimy za pomocą elektroforezy dwuwymiarowej, a następnie poddamy trawieniu enzymatycznemu i analizie za pomocą spektrometrii mas. W wyniku naszych badań chcemy także sprawdzić czy małowcząsteczkowe aktywatory proteasomu są w stanie przeciwdziałać hamowaniu aktywności enzymu przez oligomery, a także czy mogą przyspieszać ich degradację. Do tego celu wykorzystamy modulatory otrzymane w ramach realizacji naszego poprzedniego grantu, a także nowe związki zaprojektowane dla potrzeb niniejszego projektu.

Medycyna nie zna obecnie żadnej skutecznej metody terapii chorób konformacyjnych, wpływających nie tylko na centralny układ nerwowy, ale też inne tkanki i narządy w organizmie. Proponowane przez nas podejście zapobiegania chorobom związanym z agregacją białek jest całkowicie nowatorskie. Otrzymane w tym projekcie wyniki mogą pozwolić na otrzymanie w przyszłości terapeutyków zdolnych do przeciwdziałania upośledzeniu aktywności proteasomu przez toksyczne dla komórek formy oligomeryczne białek, a także do intensyfikowania usuwania oligomerów z komórek, co może zaowocować odtworzeniem homeostazy u osób cierpiących na choroby neurodegeneracyjne i metaboliczne.