

Streszczenie popularnonaukowe

Zaburzenia neurologiczne, takie jak choroba Alzheimera, schizofrenia i choroba Parkinsona, jak również uzależnienie od narkotyków już od dawna wiązane są z układem sygnalizacji cholinergiczej, a w szczególności z nikotynowymi receptorami acetylocholino. Receptory te odbierają i przekształcają sygnał chemiczny (neuroprzekaźniki) na sygnał elektryczny (przewodnictwo jonowe). Należą one do klasy pentamerycznym kanałów jonowych bramkowanych ligandem, złożonych z pięciu podobnych lub identycznych podjednostek białkowych, które tworzą kanał jonowy. Ich ogólna struktura jest wysoce zakonserwowana i obejmuje trzy domeny. Domena zewnątrzkomórkowa, region białka znajdujący się na zewnątrz komórki, zawiera miejsce wiążące neurotransmitter. Domena transmembranowa tworzy kanał jonowy, który umożliwia selektywny przepływ jonów zgodnie z gradientem stężeń. Domena wewnątrzkomórkowa, region białka znajdujący się wewnątrz komórki, jest prawdopodobnie zaangażowana w regulację i lokalizację receptora. Rodzina nikotynowych receptorów acetylocholino odgrywa jedną z głównych ról w funkcjonowaniu ośrodkowego układu nerwowego. Zrozumienie mechanizmów modulujących ich funkcjonowanie, w połączeniu z badaniami strukturalnymi miejsca wiązania neuroprzekaźnika przez domenę zewnątrzkomórkową, zaowocowało znacznymi osiągnięciami w dziedzinie farmakologii. Mimo to, wieloletnie badania nie przyniosły dotąd skutecznych metod terapii schorzeń związanych z dysfunkcją tych receptorów.

Głównym celem projektu jest zbadanie mechanizmu(ów) regulacji funkcjonowania nikotynowych receptorów acetylocholino przez domenę wewnątrzkomórkową, o której wciąż bardzo mało jest wiadomo. Badania ukierunkowane na system regulacji tych receptorów mogą skutkować otrzymaniem lepszych leków przeciw zaburzeniom neurologicznym.

W ramach projektu stworzone zostanie białko złożone z domeny wewnątrzkomórkowej nikotynowych receptorów acetylocholino połączonej z rozpuszczalnym białkiem stanowiącym homolog tych receptorów. Wykorzystanie takiego połączenia białek jako narzędzia do identyfikacji cząsteczek oddziałujących z domeną wewnątrzkomórkową receptorów pozwoli na wyznaczenie nowych farmaceutycznych celów terapeutycznych. W rezultacie stworzone zostaną bardziej wydajne leki na zaburzenia neurologiczne, takie jak choroba Alzheimera i schizofrenia.

Dodatkowo w ramach projektu zbadane zostaną mechanizmy działania zidentyfikowanych białek regulatorowych. Poprzez określenie roli, jaką różny skład podjednostek receptora, zwany inaczej stechiometrią, odgrywa w wiązaniu białek regulatorowych zbadana może zostać selektywna regulacja receptora. Zrozumienie skomplikowanego mechanizmu regulacji receptorów jest ważne w walce z chorobami neurodegeneracyjnymi. Wytworzenie małych, jednodomenowych przeciwciał, nanociał, przeciwko specyficznej stechiometrii receptorów, wyjaśni mechanizmy działania i różnice w regulacji receptorów. Te same nanociała będą również wykorzystywane w następnym projekcie jako narzędzia do lokalizacji poszczególnych stechiometrii receptorów w mózgu, stanowiąc pomost pomiędzy biochemicznym mechanizmem regulacji i elementami system neurobiologicznego.

Zrozumienie mechanizmów regulacji nikotynowych receptorów acetylocholino, które do tej pory pozostawały niewyjaśnione, jest kluczem do opracowania skutecznych leków przeciw zaburzeniom neurologicznym. Projekt ma na celu uzyskanie tej wiedzy, która w rezultacie może doprowadzić do wytworzenia bardziej skutecznych strategii farmaceutycznych.