

Choroba Alzheimera (AD) jest postępującą i w sposób nieunikniony śmiertelną demencją, wywoływaną przez masową śmierć neuronów w strukturach mózgu odpowiedzialnych za pamięć i emocje. AD dotyka około 50 milionów osób w skali światowej, szacuje się wzrost przypadków o 50 % w ciągu dziesięciu lat. Wiek jest głównym czynnikiem ryzyka, przy czym nie istnieje terapia, która mogłaby odwrócić lub nawet wstrzymać jej postęp. Najlepszą dostępną rekomendacją jest utrzymywanie zdrowego stylu życia, ze zbilansowaną dietą i ćwiczeniami fizycznymi i umysłowymi. Choć w mózgach AD zidentyfikowano liczne procesy chorobowe i opracowano wiele leków dla ich powstrzymania, żaden z nich nie wykazał skuteczności w badaniach klinicznych u ludzi.

Rozpuszczalne zagregowane peptydy A β stanowią najlepiej udokumentowane formy toksyczne występujące wcześniej w rozwoju AD i wiele terapii było na nie nakierowanych. Te terapie, choć skuteczne u zwierząt eksperymentalnych, nie działają u pacjentów. Fakt ten mówi, że brakuje nam jakiegoś kluczowego elementu w rozumieniu fizjologii A β , który leży u podłoża patologii. Celem tego projektu jest wyjaśnienie jednego z takich aspektów fizjologicznych na poziomie molekularnym.

Peptydy A β są rozpuszczalne zarówno w wodzie i płynach ustrojowych, jak i w dwuwarstwach fosfolipidowych, tworzących błony komórkowe. Bieżące badania wskazują, że te peptydy, gdy są obecne w środowisku fosfolipidowym, odpowiadającym błonie, pozostają w nim i nie tworzą toksycznych agregatów. Z drugiej strony, gdy znajdują się w środowisku wodnym, to tworzą tam toksyczne agregaty w ciągu kilku godzin. Postęp choroby trwa jednak wiele lat. Sugeruje to, że w normalnym mózgu peptydy A β nie występują w płynach fizjologicznych w stężeniach wystarczających dla zachodzenia agregacji. W oparciu o uzyskane uprzednio rozproszone dowody eksperymentalne postulujemy, że dzieje się tak dlatego, że w zdrowym mózgu peptydy A β są obecne głównie w środowisku fosfolipidowym. Przy takim założeniu cząsteczki lub procesy wpływające na rozpuszczalność peptydów A β w dwuwarstwach fosfolipidowych mogą brać udział w postępie AD, a także mogą stanowić alternatywne cele dla przyszłych terapii AD.

Szczegółowe cele projektu obejmują ustalenie, jak wiele każdego z głównych peptydów A β , A β ₁₋₄₀, A β ₁₋₄₂ i A β ₄₋₄₂, może się rozpuścić w warstwach fosfolipidowych o różnym składzie, odtwarzającym fizjologiczną zmienność prawdziwych błon komórkowych. Uzyskane uprzednio dane wskazują, że w takim środowisku peptydy A β pozostają w stanie niezagregowanym (monomerycznym), przyjmując specyficzny kształt, zawierający odcinki α -helisy. Monomeryczne peptydy A β w roztworze nie mają ustalonego kształtu, podczas gdy toksyczne agregaty A β zawierają elementy struktur β -karkki. Pragniemy wyjaśnić, co sprawia, że α -helikalne peptydy A β obecne w błonie opuszczają to środowisko i ulegają transformacji do toksycznych agregatów. Wiadomo, że takie agregaty wracają do błony i uszkadzają ją. Naszym kolejnym celem jest systematyczne przebadanie tych zjawisk, by znaleźć związki przyczynowo-skutkowe pomiędzy nimi. Oddziaływania z biologicznymi jonami metali, Cu(II) i Zn(II) mogą modyfikować te zjawiska, gdyż znana jest ich zdolność wiązania do monomerycznych i zagregowanych peptydów A β . Uwzględnimy je w naszych badaniach. Ostatecznym celem naukowym projektu jest wyszukanie cząsteczek, które mogłyby stabilizować α -helisy w peptydach A β . Takie cząsteczki mogłyby zatrzymywać więcej peptydu A β wewnątrz błony, obniżając w ten sposób ryzyko ich agregacji i wzrostu toksyczności. Identyfikacja takich cząsteczek, wraz z uzyskaną wiedzą o zasadach rządzących oddziaływaniami peptydów A β z błonami, może zainspirować przyszłe badania nowych środków medycznych umożliwiających prewencję oraz leczenie AD.

By zrealizować cele projektu, przeprowadzimy syntezy chemiczne odpowiednio dużych ilości peptydów A β ₁₋₄₀, A β ₁₋₄₂ i A β ₄₋₄₂ i oczyścimy je do bardzo wysokiego stopnia homogenności. Ma to zasadnicze znaczenie dla powodzenia dalszych eksperymentów. Następnie zoptymalizujemy procedury eksperymentalne postępowania z nimi dla zapewnienia dobrej powtarzalności tych eksperymentów (powtarzalność wyników badań peptydów A β jest szczególnie trudna do uzyskania, ale wraz z zewnętrznymi partnerami projektu posiadamy wystarczające doświadczenie, by to osiągnąć). Nasze zasadnicze doświadczenia zostaną przeprowadzone z wykorzystaniem najnowocześniejszych metod badania błon biologicznych przy zachowaniu chemicznej dokładności prac, w tym pomiarów prądów jonów płynących przez mikroskalowe płatki dwuwarstw fosfolipidowych, czy wyznaczania płynności dwuwarstw z użyciem znaczników spinowych, wykrywanych za pomocą elektronowego rezonansu paramagnetycznego (EPR). Zastosujemy również potężne metody symulacji komputerowych, w tym sztuczną inteligencję, by dokonać przesiewu milionów cząsteczek pod względem ich zdolności do modyfikowania kształtu cząsteczki A β w pożądanym kierunku. Najaktywniejsze z tych cząsteczek zostaną zsyntetyzowane i przebadane eksperymentalnie.