

Celem niniejszego projektu jest zbadanie wpływu modyfikacji chemicznych, jakie zachodzą z wiekiem w melaninie obecnej w mózgu i oczach ludzi, na ochronne i przeciwutleniające działanie tego niezwykle barwnika. Postuluje się, że znaczne oksydacyjne zmiany melaniny w neuronach dopaminergicznych śródmózgowia oraz nabłonka barwnikowego siatkówki niekorzystnie modyfikują właściwości oksydacyjno-redukcyjne i jono-wymienne pigmentów melaninowych zmniejszając ich ochronne i przeciwutleniające właściwości. Dla zrealizowania naczelnego celu projektu zaplanowano szeroko zakrojone badania obejmujące naturalne pigmenty melaninowe izolowane post mortem z mózgów i oczu dawców różniących się wiekiem, syntetyczne modele naturalnych melanin, otrzymane z wybranych prekursorów pigmentów, oraz hodowane in vitro komórki nabłonka barwnikowego siatkówki i astrocyty, które w obecności i pod nieobecność melaniny, poddane będą działaniu wybranych czynników indukujących stres oksydacyjny. Ochronny lub toksyczny wpływ melaniny różniącej się zakresem modyfikacji oksydacyjnych uwarunkowanych wiekiem lub wywołanych doświadczalnie w warunkach in vitro, określany będzie w oparciu o analizę wybranych parametrów funkcjonalnych komórek oraz pomiaru ich przeżywalności. W badaniach, szczególną uwagę zwróci się na oczekiwane zmiany właściwości elektrono-wymiennych i jono-wymiennych melaniny z mózgu i oczu, które zachodzą z wiekiem w wyniku modyfikacji oksydacyjnych pigmentu. Do analizy kluczowych właściwości fizykochemicznych melanin naturalnych oraz ich syntetycznych modeli zastosowane będą zaawansowane techniki i metody pomiarowe, w tym elektronowy rezonans paramagnetyczny (EPR), spektroskopia w podczerwieni i spektroskopia Ramana, mikroskopia i spektroskopia sił atomowych (AFM), wybrane metody spektroskopowe i analityczne do detekcji i identyfikacji reaktywnych form tlenu, oraz chemiczna identyfikacja specyficznych produktów degradacji melaniny oraz ich weryfikacja przy pomocy obliczeń kwantowo chemicznych. Głównym powodem podjęcia tematyki badawczej niniejszego projektu jest postulowana rola melaniny w ochronie komórek zawierających ten barwnik przed stresem oksydacyjnym indukowanym różnymi czynnikami. Okazuje się jednak, że melanina, szczególnie w komórkach dzielących się, takich jak dopaminergiczne neurony śródmózgowia oraz nabłonka barwnikowego siatkówki, ulega modyfikacjom chemicznym, nasilającym się z wiekiem, które mogą zmniejszać ochronne i przeciwutleniające właściwości melaniny. Rozważa się nawet pro-utleniające działanie silnie zmodyfikowanej melaniny, która mogłaby wzmacniać stres oksydacyjny w istocie czarnej mózgu i zewnętrznej siatkówce oka, przyczyniając się do rozwoju choroby Parkinsona (PD) i zależnej od wieku degeneracji żółtej plamki (AMD). Zapadalność na te neurodegeneracyjne choroby stale wzrasta przy czym brakuje skutecznych metod terapeutycznych i efektywnego zapobiegania tym chorobom. Ustalenie natury fizykochemicznych modyfikacji melaniny, które odpowiedzialne są za krytyczne zmiany jej właściwości przeciwutleniających, pomogłoby zrozumieć działanie jednego z czynników postulowanych w patogenezie PD i AMD. Oczekuje się, że najważniejszym badawczym efektem projektu będzie wyjaśnienie jak zależne od wieku modyfikacje oksydacyjne melaniny z mózgu i oczu modulują ochronne i toksyczne działanie melaniny w komórkach in vitro.