

Wpływ funkcjonalizacji powierzchni nanocząstek metali i tlenków metali polifenolami niskocząsteczkowymi na ich aktywność w procesach fibrylizacji białek

Od wielu lat obserwuje się proces starzenia się społeczeństw, który szczególnie dynamicznie zaczął się rozwijać od początku XX wieku. W ostatnich kilkudziesięciu latach intensywność tego zjawiska wzrosła jeszcze bardziej, co przy jednoczesnym spadku przyrostu naturalnego sprawia, że odsetek ludzi starszych w społeczeństwie szybko wzrasta. Wraz ze wzrostem liczby ludności w podeszłym wieku, wzrosła też liczba cierpiących na zespoły otępienne i choroby neurodegeneracyjne takie jak np. choroba Alzheimera i Parkinsona. Choroby neurodegeneracyjne związane są z postępującymi uszkodzeniami komórek układu nerwowego, które w większości przypadków nie mają zdolności do regeneracji i powielania się. Stąd uszkodzenia mózgu powstałe w skutek chorób neurodegeneracyjnych prowadzą do obniżenia sprawności umysłowej oraz nieodwracalnych problemów z poruszaniem się.

Choroby neurodegeneracyjne są chorobami nieuleczalnymi, dlatego też wciąż znajdują się w centrum zainteresowania badaczy, którzy poszukują metod ich zapobiegania. Patogeneza i etiologia chorób neurodegeneracyjnych nie zostały w pełni poznane i opisane. Ustalono jednak, że zarówno w przypadku dziedzicznych chorób neurodegeneracyjnych, jak i w postaciach nabytych, czynnikiem odpowiedzialnym za degenerację tkanki nerwowej jest powstawanie patologicznych struktur białek, które gromadzą się w tkance nerwowej i uszkodzają neurony. Wiele danych literaturowych dowodzi, że niepożądana agregacja białek do włókien (fibryli), wynikająca z wadliwego fałdowania białek jest związana z etiologią chorób neurodegeneracyjnych. Ponadto wykazano, że powstawanie toksycznych fibrylarnych struktur białek może być indukowane przez substancje chemiczne posiadające właściwości pro-fibrylarne. Z drugiej strony wykazano, że niektóre związki chemiczne i nanomateriały mogą redukować, a nawet zapobiegać procesom fibrylacji białek. Udowodniono, że niektóre nanocząstki metali i tlenków metali, będące nanometrycznymi strukturami o rozmiarach mniejszych niż 100 nm, posiadają aktywność w procesach fibrylizacji białek. Warto wspomnieć, że metody otrzymywania nanocząstek metali i tlenków metali o kontrolowanej wielkości, kształcie i właściwościach powierzchniowych są dobrze rozwinięte i opisane w literaturze. Niemniej jednak nadal nie wiadomo, jak zaprojektować i syntetyzować nanocząstki o pożądanym właściwościach anty-fibrylarnych, które hamują tworzenie toksycznych struktur odpowiedzialnych za choroby neurodegeneracyjne.

Postawiona przez nas hipoteza zakłada, że aktywność nanocząstek metali i tlenków metali w procesach fibrylizacji zależy głównie od ich właściwości powierzchniowych, które są regulowane przez cząsteczki stabilizatorów. Naszym zdaniem oddziaływanie elektrostatyczne między nanocząstkami i monomerami białek lub peptydów mają kluczowe znaczenie dla procesów formowania toksycznych fibryli. Ponieważ zagadnienia te nie były wcześniej podejmowane w literaturze, zostaną zbadane w trakcie realizacji proponowanego projektu.

Celem proponowanego projektu jest opracowanie wydajnych metod funkcjonalizacji nanocząstek metali i tlenków metali polifenolami niskocząsteczkowymi o udokumentowanych właściwościach anty-fibrylarnych. Kwas galusowy i kwas rozmarynowy należą do niskocząsteczkowych polifenoli o dobrze udokumentowanej aktywności w procesach fibrylizacji. Ponadto oba wybrane przez nas polifenole są przeciwutleniaczami o właściwościach przeciwbakteryjnych i przeciwwirusowych. Niektóre doniesienia literaturowe wykazały, że te polifenole są również zdolne do hamowania rozwoju raka. Zakładamy, że nanocząstki metali (np. srebra i platyny) i tlenków metali (magnetyt, tlenek cynku, tlenek tytanu) sfunkcjonalizowane polifenolami o właściwościach anty-fibrylarnych, będą silniej hamować procesy fibrylizacji niż wolne nanocząstki i polifenole.

Proponowane prace badawcze zakładają opracowanie metod funkcjonalizacji powierzchni nanocząstek przy użyciu trzech niezależnych podejść: 1) reakcji wymiany ligandów na powierzchni nanocząstek metali, 2) elektrostatycznej adsorpcji polifenoli na powierzchniach nanocząstek metali i tlenków metali oraz 3) podczas reakcji chemicznej (estryfikacji) między polifenolami a grupami hydroksylowymi powierzchni nanocząstek tlenków metali. Aktywność sfunkcjonalizowanych nanocząstek zostanie zbadana w procesach fibrylizacji lizozymu, który jest białkiem modelowym, peptydu β -amyloidu ($A\beta_{1-42}$), który jest związany z chorobą Alzheimera oraz α -synukleina (α -syn) w głównej mierze odpowiedzialnej za chorobę Parkinsona. W badaniach zostanie porównana m.in. szybkość tworzenia się toksycznych fibryli oraz ich morfologia w warunkach fizjologicznych w obecności i przy braku sfunkcjonalizowanych nanocząstek.

Oczekuje się, że wyniki badań uzyskane w trakcie realizacji projektu pomogą zweryfikować główną hipotezę zakładającą synergistyczne działanie nanocząstek i polifenoli w procesach fibrylizacji białek. Zakładamy również, że wiedza zdobyta podczas realizacji proponowanego projektu może przyczynić się do opracowania nowych ścieżek zapobiegania chorobom neurodegeneracyjnym opartym o hamowanie procesów niekontrolowanej agregacji białek i tworzenia toksycznych struktur fibrylarnych.