

Według danych statystycznych w 2020 roku na świecie było około 50 milionów osób cierpiących na chorobę Alzheimera, a szacuje się, że do 2050 liczba ta może wzrosnąć nawet do 152 milionów. W wyniku tego wyniszczającego zaburzenia dochodzi do utraty pamięci, zdolności myślowych, a także znacznie ograniczone zostają umiejętności samodzielnego funkcjonowania. W efekcie osoby chore wymagają ciągłej opieki oraz nadzoru, co przekłada się na znaczne obciążenie systemu ochrony zdrowia nawet w najbogatszych krajach.

W tkance nerwowej chorych na Alzheimera obserwuje się tak zwane złoże amyloidowe, które są efektem patologicznej agregacji białka amyloidu- β ($A\beta$). Według jednej z hipotez mogą mieć one istotny wpływ na zachodzące obumieranie komórek nerwowych i postępującą neurodegenerację. Jednak, pomimo że proces ten jest intensywnie badany, naukowcom nadal nie udaje się go dokładnie wyjaśnić, co tym samym uniemożliwia opracowanie skutecznego lekarstwa lub strategii leczenia. Według obecnych doniesień naukowych proces agregacji $A\beta$ jest zjawiskiem ściśle powiązaniem ze zmianami struktury drugorzędowej białka, lecz do dokładnego wyjaśnienia jego przebiegu konieczna jest obserwacja zmian zachodzących na poziomie pojedynczych molekuł. Konwencjonalne techniki analityczne nie są wystarczająco czułe, aby śledzić zmiany struktury chemicznej na poziomie pojedynczych molekuł. Tym samym konieczne jest badanie próbek makroskopowych, dla których uzyskuje się jedynie uśredniony wynik dla dużej populacji molekuł. W tym projekcie proponuję zastosowanie technik nanospektroskopowych, które łączą w sobie wysoką rozdzielczość mikroskopii skanującego próbnika (ang. *scanning probe microscopy*, SPM) oraz selektywność chemiczną spektroskopii oscylacyjnej (spektroskopii w zakresie podczerwieni, spektroskopii Ramana). Zastosowanie technik nanospektroskopii w zakresie podczerwieni (nanoFTIR, AFM-IR) do monitorowania zmian strukturalnych w procesie agregacji $A\beta$ pozwala zgłębić wiedzę o patologicznej agregacji poprzez zrozumienie lokalnych zmian struktury chemicznej pojedynczych agregatów. Wysoka czułość proponowanych metod oraz wysoka rozdzielczość pozwalają na jednoczesne obrazowanie z dokładnością kilkudziesięciu nanometrów, umożliwiając na wizualizację pojedynczych struktur $A\beta$ oraz na detekcję zmian chemicznych, w tym tych odzwierciedlających konformację, pojedynczych agregatów.

Obecnie rozważane są liczne związki chemiczne mogące hamować agregację $A\beta$. Zaliczmy do nich między innymi galusan epigallokatechiny (EGCG), który występuje w zielonej herbacie. Związek ten oddziałuje z powstającymi agregatami $A\beta$, poprzez tworzenie wiązań wodorowych z poszczególnymi aminokwasami blokując formowanie struktury drugorzędowej β -kardki i tym samym uniemożliwiając formowanie fibryli. Pomimo dotychczasowych badań dokładny mechanizm interakcji EGCG- $A\beta$ nadal nie jest w pełni wyjaśniony. W niniejszym projekcie, proponuję zastosowanie metod nanospektroskopii w zakresie podczerwieni w celu zbadania inhibicji agregacji $A\beta$ na modelu białka szczurzego. Zbadany zostanie proces agregacji dla kilku wybranych fragmentów badanego białka. Zastosowane metody pozwolą określić wpływ EGCG na inhibicję agregacji na poziomie pojedynczych agregatów, a przeprowadzenie pomiarów dla różnych fragmentów pozwoli na lepsze zrozumienie charakteru oddziaływania EGCG- $A\beta$.

W projekcie przeprowadzone zostaną kompleksowe badania agregacji $A\beta$, którego ostatecznym celem będzie zrozumienie interakcji EGCG z różnego rodzaju fragmentami białka $A\beta$. Nanospektroskopowe badania zostaną poprzedzone licznymi pracami optymalizacyjnymi oraz pomiarami próbek makroskopowych $A\beta$ za pomocą klasycznych technik spektroskopowych (Raman, ATR-FTIR), a także obrazowaniem AFM próbek w skali nanoskopowej. Uzyskane wyniki pozwolą na dokładne zrozumienie procesu agregacji $A\beta$. Wyniki powinny być uwzględniane podczas opracowywania strategii terapeutycznych przeciwko temu chorobie Alzheimera.