

Streszczenie

rozprawy doktorskiej mgr Adrian Żyły

pt: *Structural studies of the aggregation of selected beta-amyloid peptides in the presence of human albumin and human cystatin C*

Rozwój zaburzeń neurodegeneracyjnych (m. in. choroby Alzheimera, Parkinsona) koreluje z wydłużaniem się życia w populacji ludzkiej XXI wieku. Choroby te stanowią poważne wyzwanie dla medycyny, nauki, a nawet społeczeństwa. Wciąż nie ma skutecznych leków, które byłyby w stanie leczyć i odwracać skutecznie skutki chorób neurodegeneracyjnych. Dlatego bardzo ważne jest badanie mechanizmów choroby na poziomie molekularnym, co może przyczynić się do skutecznego projektowania leków lub opracowywania nowych strategii terapeutycznych, które mogą spowolnić, a nawet zatrzymać procesy neurodegeneracyjne w chorobie Alzheimera. Odkrycie cząsteczek (białek i peptydów) zaangażowanych w rozwój tych chorób było kamieniem milowym w zrozumieniu choroby Alzheimera na poziomie molekularnym. Jednak mechanizmy agregacji peptydów beta-amyloidowych w mózgu człowieka i rola białek towarzyszących biorących udział w tym procesie wymagają jeszcze dalszej klasyfikacji. Określenie trójwymiarowych struktur tych makrocząsteczek umożliwiło zrozumienie niektórych podstaw agregacji białek i powstawania ich neurotoksycznych oligomerów lub złogów amyloidowych.

Przedstawione w niniejszej pracy badania opisują parametry strukturalne peptydów A β oddziałujących z dwoma białkami – ludzką cystatyną C i ludzką albuminą surowicy. Oba białka opisano jako makrocząsteczki zaangażowane w hamowanie procesu agregacji A β . Co więcej, HCC znaleziono jako depozyt w blaszkach starczych u osób z AD. Do badania wybrano trzy warianty peptydów A β jako reprezentujące specyficzne właściwości beta-amyloidu (1-16, 3-28 i 1-42). Zbadano również potencjalną interakcję między tymi dwoma białkami HSA i HCC. Do scharakteryzowania mechanizmu oddziaływań między A β HSA i HCC wybrano zestaw metod biofizycznych. Do scharakteryzowania topologii próbki i śledzenia procesu desegregacji wykorzystano m.in. spektroskopię masową, małokątowe rozpraszanie promieni rentgenowskich i neutronów czy spektroskopię sił atomowych.

Najważniejszy wynik przeprowadzonych badań wskazuje, że HCC może dezagregować włókna A β 3-28, jednak włókna utworzone przez A β 1-42 były odporne. Zaproponowany model oddziaływań i właściwości oddziaływań w tych wielkocząsteczkowych kompleksach był istotny dla lepszego zrozumienia patologicznej roli A β oraz ochronnego działania białek HCC i HSA przed agregacją A β . Badania te mogą rzucić światło nie tylko na mechanizm hamowania agregacji peptydów A β i dezagregacji fibryli A β , ale także mogą przynieść nowe rozwiązania w zakresie zwalczania tych czynników chorobowych.