

Abstrakt

Pham Dinh Quoc Huy

*Oddziaływania pochodnych fulerenów i jonów Cu^{2+}
z peptydami amyloidu beta i ich fibrylami*

Praca doktorska koncentruje się na badaniach oddziaływania peptydów amyloidu beta ($\text{A}\beta$) z fulerenami, fulerenolami i jonami miedzi Cu^{2+} , które mogą znajdować zastosowanie w leczeniu choroby Alzheimera (AD). Praca składa się z dwóch części, które zawierają opis wpływu (1) pochodnych fulerenów i fulerenolu oraz (2) jonów miedzi na agregację i fibryle $\text{A}\beta$. Głównym celem pracy doktorskiej jest zaproponowanie nowych hipotez badawczych dotyczących badań nad chorobą Alzheimera, które mogą doprowadzić do znalezienia potencjalnych leków na tą chorobę. Zrozumienie wielu czynników mających wpływ na chorobę Alzheimera pozostaje ciągle aktualnym wyzwaniem, co powoduje, że wiele fundamentalnych pytań dotyczących przyczyny i rozwoju choroby pozostaje nierozstrzygniętych. Z tego powodu ciągle nieznaną jest lekarsko na chorobę Alzheimera, pomimo wielu lat intensywnych badań naukowych. Dotyczy to także wysiłków nad zrozumieniem procesu rozkładu neurotoksycznych agregatów $\text{A}\beta$, które uważane są za kluczowy element choroby Alzheimera i stanowią obecnie najbardziej pożądaną cel badań.

Obecnie badania komputerowe stanowią cenne narzędzie, które umożliwia rozszerzenie badań doświadczalnych układów biologicznych o dodatkowe informacje dotyczące związanych z nimi mechanizmów procesów na poziomie atomowym. Zawarte w pracy doktorskiej dowodzenie i symulacje dynamiki molekularnej wykazały, że fulereny silnie oddziałują z fibrylami $\text{A}\beta$. Co więcej, siła tego oddziaływania zależy od ich rozmiaru – większe fulereny silniej oddziałują z fibrylami $\text{A}\beta$ niż mniejsze. Spośród pięciu zbadanych układów, fulerenów zbudowanych z 20, 36, 60, 70 i 84 atomów węgla, tylko ten zbudowany z 60 atomów wykazał zdolność do destabilizowania struktury fibryli dzięki możliwości ich penetracji. Ponieważ fulereny są nierozpuszczalne w wodzie, zbadaliśmy także ich rozpuszczalne w wodzie pochodne, fulerenole o wzorze $\text{C}_{60}(\text{OH})_{16}$, pod kątem ich efektu na agregację $\text{A}\beta$. Wykorzystując zarówno eksperyment *in vitro*, jak i symulacje komputerowe, zaobserwowaliśmy, że fulerenole ograniczają tworzenie się fibryli $\text{A}\beta$. Dodatkowo, określiliśmy, że fulerenole są nietoksyczne dla neuroblastomy SH-SY5Y. Uzyskane wyniki sugerują, że badany fulerenol jest potencjalnym kandydatem w leczeniu choroby Alzheimera w przyszłości.

W drugiej części pracy doktorskiej opisane są badania efektu jaki wywierają jony miedzi Cu^{2+} na strukturę i agregację $\text{A}\beta$. Jest to istotne zagadnienie badawcze w zakresie badań chorób neurodegeneracyjnych, ponieważ jony miedzi mogą zmieniać ścieżki agregacji, morfologię agregatów i, co istotniejsze, ich neurotoksyczność. Pierwszym wykonanym krokiem było przygotowanie symulacji dynamiki molekularnej poprzez rozszerzenie pola siłowego o oddziaływania $\text{A}\beta\text{-Cu}^{2+}$ zakładając, że jon miedzi jest kowalennie związany do N-końcowego fragmentu $\text{A}\beta$. Okryliśmy, że obecność miedzi wzmacnia amorficzną agregację $\text{A}\beta$ w przeciwieństwie do agregacji uporządkowanej. Ponadto, potwierdzając badania eksperymentalne, zauważyliśmy, że przy wysokich stężeniach (stosunek $\text{Cu}^{2+}:\text{A}\beta=1:1$) jony miedzi mogą opóźnić proces dimeryzacji poprzez zmniejszenie hydrofobowości $\text{A}\beta$. Wykazaliśmy, że wiązanie jonów miedzi pobudza polimorfizm peptydów $\text{A}\beta$, co może prowadzić do otrzymania różnorodnych rozpuszczalnych form i zwiększenia neurotoksyczności.

Warszawa, 2021.01.18

