



Warszawa, 17 października 2019

Rozgryźć Alzheimera

Choroba Alzheimera i towarzyszący jej rozpad osobowości przerażają wielu, adostępne leki, delikatnie mówiąc, nie grzeszą skutecznością. Dzięki pracy zespołu dr. Piotra Pięty z IChF PAN mogą powstać nowe, efektywniejsze farmaceutyki. Naukowcy pokazali, w jaki sposób wielkość cząsteczek złożonych z beta-amyloidu wpływa na sposób ich oddziaływania z błonami komórkowymi, a co za tym idzie, jak modyfikuje przebieg choroby. Kolejnym krokiem ma być testowanie w tym modelu potencjalnych leków.

Naukowcy są m.in. po to, żeby wyjaśniać, jak funkcjonuje świat. Ich badania często wydają się abstrakcyjne, ale jak się okazuje mogą całkiem realnie pomóc wielu z nas. Tak jest z pracą zespołu dr. Piotra Pięty z IChF PAN. Wykazał on, w jaki sposób wielkość cząsteczek złożonych z beta-amyloidu – substancji uznawanej za „winowajcę” w chorobie Alzheimera – wpływa na sposób oddziaływania tych cząstek z błonami komórkowymi, a co za tym idzie, jak modyfikuje przebieg choroby.

Naukowcy z IChF pracują na syntetycznych, modelowych błonach komórkowych, zbudowanych najprościej jak można sobie wyobrazić, ale jednocześnie podobnych do tych, jakie można znaleźć w ludzkim mózgu. Błony te składają się tylko z mieszaniny fosfolipidów (bez receptorów i innych białek błonowych) i dzięki temu umożliwiają badaczom skupienie się wyłącznie na tym, jak rozmaite cząsteczki wpływają na barierę zapewniającą trwałość komórek. „Chcieliśmy się dowiedzieć, co cząsteczki beta-amyloidu tak naprawdę robią z tymi błonami,” wyjaśnia dr Pięta, „czy one się osadzają na ich powierzchni, czy je niszczą, czy rozpuszczają, a jeśli rozpuszczają, to dlaczego,…”

Pytań jest wiele, odpowiedzi dopiero się pojawiają. „Nam w naszych badaniach udało się kontrolować wielkość oligomerów, czyli niedużych cząsteczek złożonych z kilku amyloidów, i dzięki temu mogliśmy sprawdzić, w jaki sposób ta wielkość wpływa na mechanizm ich oddziaływania z modelową błoną”, mówi dr Pięta. W początkowych badaniach nad alzheimerem, badano mózgi osób chorych, a w zasadzie już zmarłych na tę chorobę. W mózgach znajdowano złogi zbudowane z długich nici – fibryli - i przez wiele, wiele lat uważano, że to te fibryle są głównym czynnikiem patogennym.

Ostatnie badania, w tym te prowadzone przez dr. Piętę, pokazują jednak coś innego. To nie długie fibryle są winowajcą, lecz raczej ich prekursorzy, oligomery beta-amyloidu. Amyloidy są produkowane w sposób ciągły u każdego z nas z białek błonowych; są odcinane enzymatycznie. Problem się pojawia, gdy przestają działać mechanizmy regulujące ich ilość i „wygląd”. Nietoksyczne amyloidy zawierają 39-43 aminokwasy, a ich drugorzędowa struktura to alfa-helisa (kształt nieco przypominający łańcuch DNA). Te „niedobre”, zmienione, przypominają raczej

harmonijki. Najgorsze są takie, które mają 42 aminokwasy. „Za pomocą mikroskopii sił atomowych przeprowadziliśmy dwa typy pomiarów, jeden dla cząsteczek małych o średnicy ok. 2 nm a drugi dla nieco większych – o średnicy ok. 5 nm.”, wyjaśnia naukowiec. „Okazało się, że małe oligomery działają zupełnie inaczej niż duże”. Duże, po osadzeniu na błonie agregują tworząc długie fibryle. Wszystkie zjawiska, które przebiegają z ich udziałem, zachodzą na powierzchni modelowej błony komórkowej i nie prowadzą do jej zniszczenia. Małe oligomery to zupełnie inna historia. One błonę niszczą. „Na początku tworzą w niej różnych rozmiarów i kształtów dziury,” wyjaśnia dr Pięta. „Po utworzeniu dziury małe oligomery wnikają do wnętrza błony i wraz z cząsteczkami fosfolipidów błonowych tworzą globularne micle. Te micelarne kompleksy dyfundują na zewnątrz i w ten sposób usuwają fosfolipidy z błony prowadząc do jej rozpuszczania. Mechanizm oddziaływania z błoną zmienia się wraz ze zmianą wielkości oligomeru, lecz w przypadku obu badanych przez nas amyloidów wywołuje spadek trwałości mechanicznej błony o \approx 50%. Innymi słowy, zarówno małe, jak i duże oligomery są toksyczne, choć mechanizm ich działania jest inny. Nasze badania wyjaśniają te mechanizmy i godzą sprzeczne raporty publikowane w literaturze,” precyzuje badacz.

„Na razie wyjaśniamy tylko podstawowe mechanizmy,” mówi dr Pięta, „ale w kolejnym etapie naszych badań dołożymy do tego układu cząsteczki leków i sprawdzimy, które z nich potrafią modyfikować oddziaływanie amyloidu z błoną, a zatem, być może, i przebieg choroby. Podejmiemy badania cząsteczek, które np. mogłyby zdezaktywować beta-amyloid przyczepiając się do niego, zanim zniszczy błonę. Rozpoczęliśmy współpracę z farmaceutami i biochemikami. Możemy im zasugerować, czy ich leki oddziałują z amyloidami, a jeżeli tak, to na jakim poziomie i jak powinny się zachowywać, żeby np. podwyższać trwałość błony komórkowej,” podsumowuje naukowiec.

Badania prowadzone w IChF PAN z pewnością przyczyniają się do lepszego zrozumienia mechanizmów prowadzących do choroby Alzheimer'a, a tym samym mają szansę zrewolucjonizować sposób jej leczenia.

Niniejsza publikacja jest częścią projektu, który otrzymał dofinansowanie ze środków Narodowego Centrum Nauki (projekt badawczy o nr 2016/23/B/ST4/02791) oraz programu Unii Europejskiej w zakresie badań naukowych i innowacji "Horyzont 2020" w ramach działania Marii Curie-Skłodowskiej na podstawie umowy grantowej nr 711859 oraz ze środków finansowych na naukę w latach 2017-2021 przyznanych przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwo Wyższego na realizację projektu międzynarodowego współfinansowanego.

Instytut Chemii Fizycznej Polskiej Akademii Nauk (<http://www.ichf.edu.pl/>) został powołany w 1955 roku jako jeden z pierwszych instytutów chemicznych PAN. Profil naukowy Instytutu jest silnie powiązany z najnowszymi światowymi kierunkami rozwoju chemii fizycznej i fizyki chemicznej. Badania naukowe są prowadzone w dziewięciu zakładach naukowych. Działający w ramach Instytutu Zakład Doświadczalny CHEMIPAN wdraża, produkuje i komercjalizuje specjalistyczne związki chemiczne do zastosowań m.in. w rolnictwie i farmacji. Instytut publikuje około 200 oryginalnych prac badawczych rocznie.

KONTAKT:

dr **Piotr Pięta**
Instytut Chemii Fizycznej Polskiej Akademii Nauk w Warszawie
tel.: +48 22 3433217
email: ppieta@ichf.edu.pl

PUBLIKACJE NAUKOWE:

“Size-Dependent Interaction of Amyloid β Oligomers with Brain Total Lipid Extract Bilayer—Fibrillation Versus Membrane Destruction”,
Dusan Mrdenovic, Marta Majewska, Izabela S. Pieta, Piotr Bernatowicz, Robert Nowakowski, Włodzimierz Kutner, Jacek Lipkowski,
Piotr Pieta

Langmuir, 2019, 35, 36 11940-11949
doi.org/10.1021/acs.langmuir.9b01645

POWIĄZANE STRONY WWW:

<http://www.ichf.edu.pl/>

Strona Instytutu Chemii Fizycznej Polskiej Akademii Nauk.

<http://www.ichf.edu.pl/press/>

Serwis prasowy Instytutu Chemii Fizycznej PAN.

<http://www.ichfdlafirm.pl/>

Oferta Instytutu Chemii Fizycznej PAN skierowana do przedsiębiorców i przemysłu.

MATERIAŁY GRAFICZNE:

ICHF191017b_fot01s.jpg

HR: http://ichf.edu.pl/press/2019/10/ICHF191017b_fot01.jpg

Choroba Alzheimera pomimo wielu lat badań jest wciąż nieuleczalna. Grupa badawcza z udziałem doktoranta Dusana Mrdenovica z IChF PAN postawiła sobie za cel rozszyfrowanie mechanizmów prowadzących do jej rozwoju. Do zdjęcia we wnętrzu opuszczonego szpitala psychiatrycznego pozuje lider Zespołu- doktor Piotr Pięta. (Źródło: IChF PAN, Grzegorz Krzyżewski)

ICHF191017b_fot02s.jpg

HR: http://ichf.edu.pl/press/2019/10/ICHF191017b_fot02.jpg

Dzięki mikroskopii sił atomowych badacze udowodnili, że oligomery beta-amyloidu w zależności od wielkości mogą albo usuwać cząsteczki fosfolipidowe z błony komórkowej prowadząc do jej degeneracji lub tworzyć na powierzchni błony długie fibryle. (Źródło: IChF PAN, Grzegorz Krzyżewski)