

Choroba Alzheimera (z ang. Alzheimer's disease, AD) to najczęściej występująca choroba neurodegeneracyjna. Szacuje się, że przynajmniej 10% osób w wieku powyżej 65 lat jest dotkniętych tą formą demencji, a do 2050 roku liczba ta może się potroić, jeżeli nie zostanie opracowana skuteczna terapia. Początkowe objawy tej choroby wiążą się z zapominaniem pojedynczych słów oraz niedawno usłyszanych informacji. W dalszych etapach rozwoju choroby pacjenci zapominają o wydarzeniach z ich osobistego życia, mają trudności w orientacji w najbliższym otoczeniu, coraz częściej są sfrustrowani, łatwo popadają w złość i wymagają pomocy w codziennych czynnościach. W późnych stadiach, osoby chore mają poważne problemy w komunikowaniu swoich emocji i potrzeb oraz potrzebują stałej opieki i wsparcia w spożywaniu posiłków, korzystaniu z toalety, czy podczas kąpieli.

Jednym z charakterystycznych procesów towarzyszących chorobie Alzheimera jest tworzenie się tzw. blaszek starczych złożonych z peptydów amyloidu beta ( $A\beta$ ). Zaobserwowano także dużą ilość jonów miedzi w agregatach peptydów  $A\beta$  oraz podwyższony poziom stresu oksydacyjnego w mózgach osób chorych. Rozpoczęto zatem badania nad agregacją peptydów  $A\beta$ , ich oddziaływaniem z jonami miedzi, oraz nad potencjalnym udziałem kompleksów jonów miedzi i peptydów  $A\beta$  w katalizowaniu produkcji Reaktywnych Form Tlenu, związanych ze stresem oksydacyjnym. Na podstawie tych badań opracowano również potencjalne terapie. Jednak obecnie ich skuteczność jest stosunkowo niska.

Sytuacja ta może być spowodowana dużą różnorodnością peptydów  $A\beta$ . Wcześniejsze badania prowadzono głównie na formach  $A\beta_{1-40/42}$ . Jednak w mózgu występują też inne formy, np. skrócona na końcu aminowym forma  $A\beta_{4-x}$ , której stężenie jest przynajmniej tak samo jak form  $A\beta_{1-x}$ . Właściwości kompleksów jonów miedzi i skróconych peptydów różnią się znacznie od poprzednio badanych kompleksów peptydów  $A\beta_{1-x}$ ; oddziaływanie peptydów  $A\beta_{4-x}$  i  $A\beta_{5-x}$  z jonami miedzi(II) jest o wiele silniejsze niż oddziaływania  $A\beta_{1-x}$  z jonami miedzi(II) oraz ilość Reaktywnych Form Tlenu jest znacznie mniejsza w obecności  $Cu/A\beta_{4-x}$  i  $Cu/A\beta_{5-x}$  w porównaniu do  $Cu/A\beta_{1-x}$ .

Celem niniejszego projektu jest opis wpływu fosforylacji peptydów  $A\beta$  na aktywność redoks ich kompleksów miedziowych oraz agregację. W swoich badaniach zamierzamy uwzględnić różnorodność sekwencji peptydów  $A\beta$  na ich końcu aminowym i zsyntetyzować serię peptydów, których reszta Ser8 będzie fosforylowana zgodnie z wynikami badań próbek biologicznych mózgów osób chorych na chorobę Alzheimera. Za pomocą metod elektrochemicznych zbadamy, jak fosforylacja Ser8, która znajduje się w pobliżu miejsc wiązania jonów  $Cu(II)$ , wpływa na aktywność redoks kompleksów miedziowych peptydów  $A\beta$  oraz w jaki sposób zmienia to zdolność badanych peptydów do katalizowania produkcji Reaktywnych Form Tlenu. Zamierzamy również przeprowadzić serię pomiarów mających na celu opis wpływu fosforylacji na agregację peptydów  $A\beta$  w obecności jonów miedzi.

Zaplanowane badania pozwolą na wielowymiarowy opis wpływu fosforylacji peptydów  $A\beta$  na dwa główne procesy związane z patologią choroby Alzheimera, zwiększony stres oksydacyjny oraz agregację peptydów  $A\beta$ . Pozwoli to na pełniejszy opis mechanizmów, które towarzyszą rozwojowi tej najpopularniejszej formy demencji, a w przyszłości zaprojektowaniu skuteczniejszych leków na tą chorobę.