

Tytuł polski: „Synteza nowych koniugatów neuroleptyków będących pochodnymi fenotiazyny z nanocząstkami złota oraz ocena ich aktywności w procesach fibrylacji modelowych białek”

Tytuł angielski: „Synthesis of new conjugates of neuroleptics belonging to phenothiazine derivatives with gold nanoparticles and evaluation of their activity in protein fibrillation processes”

Kierownik projektu: dr hab. Magdalena Oćwieja

Numer projektu: 2022/06/X/ST5/00350

Choroby neurodegeneracyjne są chorobami nieuleczalnymi, dlatego też wciąż znajdują się w centrum zainteresowania badaczy, którzy poszukują metod ich zapobiegania. Patogeneza i etiologia chorób neurodegeneracyjnych nie zostały w pełni poznane i opisane. Ustalono jednak, że zarówno w przypadku dziedzicznych chorób neurodegeneracyjnych, jak i w postaciach nabytych, czynnikiem odpowiedzialnym za degenerację tkanki nerwowej jest powstawanie patologicznych struktur białek, które gromadzą się w tkance nerwowej i uszkadzają neurony. Wiele danych literaturowych dowodzi, że niepożądana agregacja białek do włókien (fibryli), wynikająca z wadliwego fałdowania białek jest związana z etiologią chorób neurodegeneracyjnych. Ponadto wykazano, że powstawanie toksycznych fibrylarnych struktur białek może być indukowane przez substancje chemiczne posiadające właściwości pro-fibrylarne. Z drugiej strony wykazano, że niektóre związki chemiczne i nanomateriały mogą redukować, a nawet zapobiegać procesom fibrylacji białek. Udowodniono, że niektóre nanocząstki złota, będące nanometrycznymi strukturami o rozmiarach mniejszych niż 100 nm, posiadają aktywność w procesach fibrylacji białek. Warto wspomnieć, że metody otrzymywania nanocząstek złota o kontrolowanej wielkości, kształcie i właściwościach powierzchniowych są dobrze rozwinięte i opisane w literaturze. Niemniej jednak nadal nie wiadomo, jak zaprojektować i syntetyzować nanocząstki o pożądanych właściwościach anty-fibrylarnych, które hamują tworzenie toksycznych struktur odpowiedzialnych za choroby neurodegeneracyjne.

Postawiona przez nas hipoteza zakłada, że aktywność nanocząstek złota w procesach tworzenia fibryl białkowy zależy głównie od ich właściwości powierzchniowych, które są regulowane przez cząsteczki stabilizatorów. Naszym zdaniem oddziaływanie elektrostatyczne między nanocząstkami i monomerami białek lub peptydów mają kluczowe znaczenie dla procesów formowania toksycznych fibryli. Ponieważ zagadnienia te nie były wcześniej podejmowane w literaturze, zostaną zbadane w trakcie realizacji proponowanego działania naukowego.

Celem prac jest opracowanie metod syntezy nowych koniugatów nanocząstek złota z organicznymi związkami chemicznymi z grupy fenotiazyny oraz ocena ich wpływu na procesy fibrylacji modelowych białek. Koniugaty zaproponowane w tym projekcie należy rozważać, jako nanocząstki złota stabilizowane lekami o udokumentowanej aktywności w procesach fibrylizacji białek. Idealnymi kandydatami do badań wydają się być fenotiazyny należące do klasy neuroleptyków (m.in. chlorpromazyna oraz flufenazyna), które są stosowane w leczeniu schizofrenii. Wybrane fenotiazyny są podobne do nanocząstek złota, ponieważ są w stanie przenikać przez barierę krew-mózg. Fenotiazyny są stosunkowo nietoksyczne i wykazują selektywne hamowanie procesów fibrylacji białek w zależności od budowy chemicznej. Zakładamy, że koniugaty nanocząstek złota i fenotiazyn o właściwościach anty-fibrylarnych, będą silniej hamować procesy fibrylacji niż nanocząstki złota oraz niezwiązane fenotiazyny.

Proponowane prace badawcze zakładają opracowanie metod syntezy koniugatów nanocząstek złota z neuroleptykami, w oparciu o procesy m.in. kontrolowanej immobilizacji leków na powierzchniach nanocząstek złota. Aktywność nowych koniugatów zostanie zbadana w procesach fibrylizacji modelowych białek lizozymu i insuliny. W badaniach zostanie porównana m.in. szybkość tworzenia się toksycznych fibryli oraz ich morfologia w warunkach fizjologicznych w obecności i przy braku nowych koniugatów.

Oczekuje się, że wyniki badań uzyskane w trakcie realizacji projektu pomogą zweryfikować główną hipotezę zakładającą synergistyczne działanie nanocząstek złota i fenotiazyn stosowanych w formie koniugatów w procesach fibrylizacji białek. Zakładamy również, że wiedza zdobyta podczas realizacji proponowanego projektu może przyczynić się do opracowania nowych ścieżek zapobiegania chorobom neurodegeneracyjnym opartym o hamowanie procesów niekontrolowanej agregacji białek i tworzenia toksycznych struktur fibrylarnych.