

Streszczenie

Okolo 50 mln ludzi na całym świecie cierpi z powodu chorób neurodegeneracyjnych, takich jak choroba Parkinsona, czy Alzheimer. Oba schorzenia istotnie obniżają jakość życia pacjentów, czyniąc ich w pełni zależnymi od opiekunów. Wiele chorób neurodegeneracyjnych jest związanych z białkami amyloidowymi, które mogą tworzyć stabilne i nierozpuszczalne struktury fibrylarne. Takie amyloidy patologiczne są głównym przedmiotem badań nad chorobami neurodegeneracyjnymi. W wyniku zmian socjoekonomicznych, które powodują obserwowany wzrost populacji seniorów, do 2050 roku liczba pacjentów z neurodegeneracją ulegnie potrojeniu. Mimo tego, że choroby neurodegeneracyjne są powszechnie spotykane i uniemożliwiają pacjentom normalne funkcjonowanie, do dziś nie dysponujemy terapiami w pełni leczącymi te patologie. Dlatego nowe podejścia do badania tych schorzeń są wciąż bardzo potrzebne.

Identyfikacja nowych celów terapeutycznych i analiza mechanizmów molekularnych stojących za obserwowanym fenotypem choroby jest możliwa przy użyciu sieci interakcji białko-białko (PPIN). PPIN mogą być interpretowane jako molekularna mapa jednostki chorobowej, której szczegółowa analiza może dostarczyć nowych oraz bardziej ogólnych informacji o patologii. Niniejsza praca omawia zastosowanie dostępnych PPIN w neurodegeneracji, pokazując, że obecne zbiory danych PPIN są efektem zainteresowań naukowych, a nie jednorodną próbką wiedzy biologicznej, co powoduje, że interpretacja biologiczna PPIN jest znacząco utrudniona. Dostępne i opublikowane badania dotyczące choroby Parkinsona i choroby Alzheimer omawiają głównie wspomniane patologiczne amyloidy i ich interakcje, co utrudnia uogólnienie interakcji białko-białko w tych zaburzeniach na skalę całego proteomu. Dlatego, żeby lepiej zrozumieć choroby neurodegeneracyjne potrzebujemy wyjść poza zbiór popularnie badanych białek w tych patologiach.

Amyloidy mikrobiologiczne, w tym bakteryjne amyloidy funkcjonalne, są doskonałym przykładem niedostatecznie zbadanych tematów w chorobach neurodegeneracyjnych. Różne organizmy celowo produkują takie białka, np. do budowy biofilmu. Poprzednie badania wykazały, że bakteryjne amyloidy funkcjonalne mogą być obecne w ludzkim mikrobiomie i wpływać na tempo odkładania się złogów amyloidowych w mózgach pacjentów. W niniejszej pracy bakteryjne amyloidy funkcjonalne są szczegółowo analizowane. Badanie sekwencji tych białek ujawnia, że ich skłonność do agregacji może być regulowana przez charakterystyczne powtórzenia sekwencyjne. Analiza strukturalna bakteryjnych amyloidów funkcjonalnych nie jest jeszcze możliwa ponieważ, jak zostało wykazane w tej pracy, AlphaFold ma ogólne trudności z białkami amyloidowymi. Wynika to z małej liczby rozwiązanych struktur amyloidowych w zbiorze treningowym AlphaFolda, która prowadzi do częstego przewidywania wysokiej jakości modeli globularnych zamiast oczekiwanych struktur fibrylarnych dla białek amyloidowych. Skala występowania bakteryjnych amyloidów funkcjonalnych w ludzkim mikrobiomie jest szacowana w celu omówienia ich potencjalnego znaczenia klinicznego. Zaprojektowany protokół identyfikacji bakteryjnych amyloidów funkcjonalnych wykazał 805 takich białek w proteomie ludzkiego mikrobiomu, które są potencjalnie produkowane przez szerokie spektrum gatunków bakterii. Przewidywania interakcji między białkami ludzkimi, a bakteryjnymi amyloidami funkcjonalnymi

sugerują, że białka te mogą wpływać na wiele ścieżek molekularnych, w tym odpowiedź zapalną, transport i sygnalizację komórkową, a nawet wpływać na funkcjonowanie połączeń komórkowych odpowiedzialnych za przepuszczalność jelitową.

Niniejsza praca pokazuje, że dotychczas dostępne dane na temat neurodegeneracji są zaburzone zainteresowaniami naukowców w tej dziedzinie. Badanie innych grup białek, takich jak bakteryjne amyloidy funkcjonalne, może rzucić nowe światło na nasz sposób postrzegania tych schorzeń. Każda analiza obliczeniowa jest niestety ograniczona danymi eksperymentalnymi. Dlatego, wysokoprzepustowe eksperymenty na skalę proteomu, które w sposób jednorodny próbują naszą wiedzę biologiczną są rozwiązaniem, które umożliwia dokładną analizę obliczeniową z potencjałem do odkrywania nowych wzorców rządzących neurodegeneracją. Zanim to się stanie bardzo powszechnie stosowaną praktyką, badania wykraczające poza najczęściej analizowane grupy białek, takie jak amyloidy patologiczne, mogą rozszerzyć naszą ogólną wiedzę na temat neurodegeneracji.

30.06.25

Aliya Wojciechowska