

Badania nad mechanizmem działania kompleksu peptydowego yolkina jako potencjalnego nutraceutyku w prewencji i leczeniu zaburzeń towarzyszących procesom starzenia

Według najnowszych badań udział populacji starzejącej się (wiek powyżej 65 r.ż.) w polskim społeczeństwie wynosi 18,8%. Sytuacja ta wytwarza potrzebę łagodzenia negatywnych konsekwencji naturalnego i nieodwracalnego procesu, dotyczącego populację, jakim jest starzenie się. Ograniczenie wpływu chorób i niepełnosprawności przy jednoczesnym zachowaniu wysokich funkcji poznawczych, umysłowych i fizycznych pozwala na pomyślniejsze przeżycie tego okresu. W aspekcie zachowania dobrej kondycji psychicznej i fizycznej istotnym organem jest mózg, który wraz z wiekiem zmniejsza swoją objętość, co ma związek nie tylko z obumieraniem komórek nerwowych, ale również z ich degeneracją, zmniejszeniem liczby rozgałęzień oraz kolców dendrytycznych. Ponieważ starzejące się społeczeństwo stanowi duży (wciąż rosnący) odsetek całej populacji, co raz częściej sięga się po naturalne sposoby wsparcia naszego organizmu. Jednym z działań prozdrowotnych jest stosowanie nutraceutyków, które są naturalnymi substancjami biologicznie aktywnymi, pozyskiwanymi m.in. z roślin, owoców morza, produktów pszczelich, siary lub jaj. Nutraceutyki mogą korzystnie wpłynąć na organizm poprzez modyfikowanie procesów fizjologicznych lub metabolicznych, a ich stosowanie wpływa pozytywnie na opóźnianie procesów starzenia się organizmu. Jednym z bardzo dobrych źródeł do pozyskania nutraceutyków są ptasie jaja, które zawierają wiele cennych substancji, niezbędnych do wzrostu i ochrony rozwijającego się zarodka. Dekadę temu odkryto, że IgY wyizolowanej z żółtka jaja kurzego towarzyszy aktywna immunologicznie frakcja polipeptydowa o masie cząsteczkowej 1-35 kDa, którą nazwano yolkiną. Analiza sekwencji aminokwasowej N-końcowego fragmentu yolkiny wykazała homologię do C-końcowego fragmentu witellogeniny II. W ciągu ostatniej dekady, odkąd odkryto w żółtku kurzych jaj kompleks peptydowy yolkina, udało się wykazać wiele jego właściwości, głównie immunoregulatorowych, mających korzystny wpływ na organizm.

Doniesienia literaturowe wskazują, że białka o właściwościach immunoregulatorowych mogą również odgrywać istotną rolę w ochronie i regulacji funkcji centralnego układu nerwowego. W badaniach na myszach z eksperymentalnym modelem choroby Alzheimera wykazano, że myszy otrzymujące preparat yolkiny doustnie uzyskały lepsze wyniki testów behawioralnych, oceniających ich zdolność do zapamiętywania i uczenia się. Kolejne badania sprawdzające wpływ yolkiny na funkcje poznawcze starzejących się szczurów wykazały, że yolkina zwiększa ich aktywność lokomotoryczną oraz znacząco poprawia ich pamięć przestrzenną i epizodyczną. Przeprowadzone dotychczas badania wykazały korzystny wpływ yolkiny na poprawę funkcji pamięciowych i poznawczych u zwierząt. Stąd, ważnym celem kolejnych badań stało się wyjaśnienie molekularnego mechanizmu działania yolkiny w regulacji funkcji centralnego układu nerwowego. Wiele badań wskazuje na to, iż neuroprotektoryjne oraz pro-kognitywne właściwości substancji wspierających układ nerwowy wiążą się z aktywacją szlaków prowadzących do zwiększonej ekspresji i wydzielania neurotrofin. Jednym z istotnych czynników neurotroficznych, pełniącym istotną rolę w rozwoju i funkcjonowaniu centralnego układu nerwowego, w tym w procesach uczenia się i tworzenia pamięci, jest neurotroficzny czynnik pochodzenia mózgowego (BDNF).

Głównym celem niniejszej pracy było zbadanie molekularnego mechanizmu działania kompleksu peptydowego yolkina w kontekście wydzielania białka BDNF oraz aktywacji szlaków sygnałowych, prowadzących do aktywacji czynnika CREB, będącego głównym regulatorem ekspresji *Bdnf*. Kolejnym celem było również zbadanie aktywności przeciwutleniającej yolkiny, jej zdolności do regulacji aktywności systemu antyoksydacyjnego

oraz jej wpływu na agregację A β 1-42. W badaniach wykorzystano komórki szczurzego guza chromochłonnego nadnerczy PC12-Tet-On, które mają neuroektodermalne pochodzenie oraz zdolność do fenotypowego różnicowania się w kierunku komórek podobnych do neuronów współczulnych w odpowiedzi na czynnik wzrostu nerwów (NGF). W celu potwierdzenia specyficznych właściwości yolki uzyskanych dla komórek neuropodobnych PC12 wykorzystano linię komórkową H19-7, którą stanowią unieśmiertelnione komórki prekursorowe hipokampa szczura.

Wyniki przedstawione w niniejszej pracy pozwoliły na dokładną charakterystykę kompleksu peptydowego yolki, który po raz pierwszy został wyizolowany i scharakteryzowany dekadę temu. Udało się wykazać, że kompleks peptydowy yolki stymuluje komórki neuropodobne linii PC12 oraz unieśmiertelnione komórki hipokampa H19-7 do aktywacji ścieżek sygnałowych zależnych od aktywności PI3K/AKT oraz cAMP-PKA, które zaangażowane są w procesy proprzeżyciowe i ochronne, poprzez aktywację czynnika CREB oraz zwiększoną ekspresję *Bdnf*. Dodatkowo wykazano, że yolki mimo, iż nie posiada własnej aktywności przeciwutleniającej aktywuje system obrony antyoksydacyjnej i chroni komórki przed szkodliwym działaniem wolnych rodników tlenowych oraz toksycznym działaniem agregatów białka A β 1-42. Wykazane ochronne i prokognitywne działanie yolki sprawia, że kompleks ten wydaje się być potencjalnym kandydatem na nutraceutyk, z możliwością zastosowania w prewencji i wspomaganiu leczenia zaburzeń towarzyszących procesom starzenia.