

Tytuł polski: „Zrozumienie molekularnych aspektów procesu nieprawidłowego fałdowania białek: badania in situ spektroskopowe i mikroskopowe”

Tytuł angielski: “Understanding molecular aspects of the protein misfolding process: in situ spectroscopic and microscopic studies”

Kierownik projektu: prof. dr hab. inż. Barbara Jachimska

Numer projektu: PPN/BIL/2018/1/00103/U/00001

Proces fałdowania białek jest jednym z podstawowych procesów biologicznych, który wraz z wiekiem ulega istotnym zmianom. Proces patologiczny związany z wiekiem prowadzi do niekontrolowanej produkcji, reorientacji i magazynowania białek w komórkach i tkankach. Białka te agregują, tworząc fibryle. Włókna białkowe często kumulują się w układzie nerwowym, odpowiadając za rozwój zaburzeń neurodegeneracyjnych, takich jak choroba Alzheimera czy Jacobsa-Krafta. Niedawno odkryto, że włókienka białkowe gromadzą się również w wyrostkach, stawach, nerkach, co prowadzi do rozwoju śmiertelnych chorób. W ostatnich latach temu trudnemu problemowi socjologicznemu poświęca się znaczną uwagę naukową. Ze względu na dużą analogię strukturalną do włókienek tworzonych przez białko amyloidu, nazywane są one fibrylami amyloidowymi. Badania naukowe mają na celu rozróżnienie syntezy, prawidłowego i patologicznego fałdowania białek. Do badania struktur włókiennokowych amyloidu wykorzystuje się liczne techniki analizy struktury. Struktura włókienek białkowych jest znana i wykazuje duże uporządkowanie strukturalne natywnego prawidłowo sfaldowanego białka. Jednak mechanizm ich powstawania, dynamiczne zmiany strukturalne prowadzące do nieprawidłowego fałdowania i agregacji białek pozostają nieznane. Do identyfikacji zmian strukturalnych w złożonym szlaku procesu nieprawidłowego fałdowania białek wymagane jest zastosowanie bioanalitycznych metod komplementarnych w stanie techniki in situ. Obaj partnerzy współpracy, Brand i Jachimska, mają na celu zbadanie procesu nieprawidłowego fałdowania białek, prowadzącego do powstawania włókienek amyloidu. W ramach tego projektu zmiany strukturalne towarzyszące procesowi nieprawidłowego fałdowania białek będą badane za pomocą spektroskopii odbiciowo-absorpcyjnej z modulacją polaryzacji w podczerwieni (PM IRRAS), spektroskopii dichroizmu kołowego (CD), mikrowagi kwarcowej z monitorowaniem rozpraszania (QCM-D), powierzchniowego rezonansu plazmonowego (SPR). lepkość dynamiczna, ruchliwość elektroforetyczna, dynamiczne rozpraszanie światła (DLS), mikroskopia sił atomowych (AFM), skaningowa mikroskopia elektrochemiczna (SECM). Zmiany w elementach struktury drugorzędowej w białku natywnym rozpuszczonym w różnych roztworach elektrolitów będą badane za pomocą CD, DLS, lepkości dynamicznej, ruchliwości elektroforetycznej. Równolegle zostaną opracowane procedury adsorpcji białek prowadzące do powstania

włókienek amyloidowych. Zmiany w morfologii filmów białkowych będą badane in situ za pomocą pomiarów AFM, SEM, kąta zwilżania i SECM. Zmiany konformacji natywnego białka prowadzące do adsorpcji włókienek lizozymu na nośniku stałym będą badane za pomocą PM IRRAS. Zaproponowane w tym zaawansowanym projekcie badawczym podejście spektroskopowe in situ i eksperymentalne mikroskopowe zapewni całościowy obraz zmian w strukturze białek przekształcających fibryle amyloidowe na poziomie sub- i supramolekularnym. Wiadomo, że lizozym tworzy włókienka amyloidu i został wybrany do naszych badań. Wyniki tego projektu mogą mieć znaczny potencjał aplikacyjny. Przede wszystkim badania molekularnych aspektów nieprawidłowego fałdowania białek mogą przybliżyć nas do zrozumienia zmian molekularnych zachodzących in vivo, prowadzących do rozwoju chorób związanych z tworzeniem włókienek amyloidu. Zrozumienie molekularnych aspektów tych chorób związanych z wiekiem może przybliżyć naukowców do opracowania wczesnych narzędzi diagnostycznych i leków. Bez intensywnych prac na tym polu szanse na walkę z tym ogromnym problemem zdrowotnym są nikłe.