

Tytuł polski: „Od pojedynczych molekuł do granulek stresowych – zrozumienie mechanizmów separacji faz białek związanych ze stwardnieniem zanikowym bocznym”

Tytuł angielski: „From Single Molecules to Stress Granules- Understanding the Mechanisms of Phase Separation of Proteins linked to Amyotrophic Lateral Sclerosis”

Kierownik projektu: dr hab. Anna Bratek-Skicki

Numer projektu: 2021/43/B/ST8/01900

Choroby neurodegeneracyjne to ogólny termin określający zespół chorób uszkadzających neurony i powodujących stopniową utratę zdolności centralnego układu nerwowego do prawidłowego funkcjonowania. Przykładami są choroba Alzheimera, Parkinsona czy stwardnienie rozsiane boczne (ang. amyotrophic lateral sclerosis, ALS) i demencja czołowo-skroniowa (ang. frontotemporal degeneration, FTD). Choroby te obecnie zaliczane są do grupy chorób nieuleczalnych gdyż stosowane leki powodują jedynie spowolnienie tempa ich rozwoju. Stanowi to rosnący problem w społeczeństwach zachodnich, gdyż na samą demencję w Unii Europejskiej cierpi ok. 10 milionów osób. Szacuje się, że do 2030 roku koszty leczenia tej choroby w UE przekroczą 250 miliardów euro. W tkankach nerwowych pacjentów ze stwardnieniem rozsianym bocznym oraz cierpiących na demencję czołowo-skroniową stwierdzono obecność agregatów białek, często w postaci struktur fibrylarnych, wywierających toksyczne oddziaływanie na komórki nerwowe. Agregaty te powstają często na skutek tworzenia granulek stresowych (ang. stress granules) w trakcie procesu zwanego separacją faz (ang. liquid-liquid phase separation). Proces ten zachodzi w celu ochrony komórki przed szkodliwymi czynnikami. W sytuacji przedłużającego się oddziaływania tych czynników, granulki te mogą przekształcić się w agregaty białkowe w postaci amorficznej lub włóknistej.

Niniejszy projekt, ma na celu określenie mechanizmów odpowiedzialnych za tworzenie granulek stresowych oraz ich patologiczne przemiany w kierunku tworzenia agregatów zbudowanych z białek związanych ze stwardnieniem rozsianym bocznym (ALS) oraz demencją czołowo-skroniową (FTD). Pozwoli to na przewidywanie i lepsze kontrolowanie powstawania takich struktur co w dłuższej perspektywie przyczynić się może do powstania skutecznych terapii skierowanych przeciwko wspomnianym schorzeniom. W pierwszym etapie, planowane badania będą dotyczyć ekspresji oraz opracowaniu skutecznych metod oczyszczania wybranych białek modelowych, które mogą tworzyć granulki stresowe. Następnym etapem będzie wyznaczenie zależności między warunkami procesu formowania granulek a właściwościami pojedynczych białek. Informacji o tym jak zmienia się ładunek, kształt oraz konformacja białek w zależności od pH, siły jonowej roztworu i obecności różnych jonów dostarczy modelowanie molekularne z rozdzielczością atomową, jak również szereg nowoczesnych metod eksperymentalnych.

Kolejnym etapem badań będzie opis procesów tworzenia granulek stresowych od momentu powstania mniejszych struktur oligomerycznych przez większe biokondensaty aż do agregatów. Celem tego etapu będzie poznanie mechanizmu i termodynamiki procesu oddziaływań między białkami dla różnych warunków fizykochemicznych, jak również szczegółowy opis morfologii tworzonych struktur i ich właściwości. Głównymi technikami używanymi w tym celu będą chromatografia wykluczania wielkości połączona z wielokątowym rozpraszaniem światła, modelowanie teoretyczne, spektroskopia Ramana oraz izotermiczne miareczkowanie kalorymetryczne, które dostarczy ważnych informacji na temat oddziaływań kontrolujących proces formowania się granulek stresowych.

Ostatnim istotnym etapem będzie określenie wpływu wybranych niskocząsteczkowych związków chemicznych na mechanizm i kinetykę tworzenia granulek stresowych. Badania te będą miały na celu określenie rodzaju oddziaływań tych związków z wybranymi białkami, umożliwiając określenie sposobów zapobiegania zachodzenia ostatniego etapu przemian granulek stresowych w struktury agregacyjne.

Proponowane, innowacyjne podejście, łączące w sobie modelowanie teoretyczne z szeregiem nowoczesnych metod eksperymentalnych, rozwijane we współpracy z wiodącymi ośrodkami zagranicznymi z Belgii, Finlandii i USA, pozwoli na określenie mechanizmów fizykochemicznych powstawania choroby neurodegeneracyjnych.