

Celem projektu „cieki przemian konformacyjnych i molekularne mechanizmy agregacji amyloidogenego fragmentu H insuliny” jest zrozumienie fascynującej zdolności nowo odkrytego przez jego autorów fragmentu insuliny do molekularnego „sklejania się” w specyficzne nanowłókna (tzw. amyloidy) w wyniku procesu wykazującego szereg analogii do przemian molekularnych powiżanych m.in. z chorobą Alzheimera.

Poprawnie zwinięte i biologicznie funkcjonalne białka wykazują niekiedy tendencje do zmiany swojej struktury molekularnej i transformacji w rodzaj długich, liniowych „polimerów” – tzw. włókien amyloidowych, których właściwości biochemiczne są z reguły zupełnie inne od tych obserwowanych u ich „normalnych” prekursorów. Procesy tak rozumianej agregacji białek są powiżane z szeregiem chorób – m.in. chorobą Alzheimera, Parkinsona czy Creutzfeldta-Jakoba (choroba prionowa / choroba szalonych krów): w każdym z tych przypadków jakieś inne białko ulega transformacji w amyloidowe włókna. Uważa się, że pewne etapy tego procesu prowadzą do pojawienia się toksycznych form białek, jednak ich mechanizmy nie są w pełni zrozumiane, czego konsekwencją jest brak skutecznych terapii tych chorób.

Agregacja białek jest czasami dodatkowo komplikowana poprzez pojawienie się wstępnego etapu tego procesu, w którym właściwe białko o bardzo małej tendencji do tworzenia amyloidu jest częściowo trawione i w ten sposób fragmentowane przez enzymy. Produkty tego trawienia mogą wykazywać dużą o silniejszą skłonność do tworzenia amyloidów. Taki właśnie scenariusz przemian chemicznych występuje w przypadku choroby Alzheimera.

Projekt „cieki przemian konformacyjnych i molekularne mechanizmy agregacji amyloidogenego fragmentu H insuliny” stawia sobie za cel wyjaśnienie mechanizmu niezwykle „wybuchowego” przyspieszenia agregacji modelowego „amyloidogenego” białka – insuliny – pod wpływem małych ilości tego enzymu – pepsyny. Nasze wstępne badania wykazały, że efekt ten wiążący się z pojawieniem się nieznanego wcześniej po redniego produktu enzymatycznego trawienia insuliny, nazwanego przez nas „fragmentem H”. W ramach tego projektu wykorzystamy szereg metod biochemicznych i biofizycznych – zarówno eksperymentalnych jak i teoretycznych – by zrozumieć przyczyny, dla których fragment H wykazuje tak silną tendencję do tworzenia amyloidu, oraz szczegółowy mechanizm tego procesu. Do detekcji i badania struktury amyloidu H wykorzystamy metody spektroskopowe – m.in. spektroskopię w podczerwieni i fluorescencyjną, jak również mikroskopię sił atomowych. Wgląd w dynamikę transformujących się struktur fragmentów H uzyskamy za pomocą modelowania teoretycznego z wykorzystaniem dynamiki molekularnej.

Nasz projekt jest nakierowany na wyjaśnienie zagadkowej przemiany obserwowanej wyłącznie in vitro, która wykazuje jednak szereg analogii do złożonych procesów inicjacji patogenicznej agregacji białek in vivo powiżanej z szeregiem chorób degeneracyjnych. Oczekujemy, że wyniki naszego projektu przybliżą nas do poziomu zrozumienia tych zjawisk niezbędnego do znalezienia nowych, skutecznych terapii tych chorób.