

STRESZCZENIE POPULARNONAUKOWE W JĘZYKU POLSKIM

Celem niniejszego projektu jest scharakteryzowanie wpływu surfaktantów gemini dikationowych, na konformację ludzkiej cystatyny C oraz peptydu prionowego 58-93 i peptydów cystatynowych. Priony to białka umiejscowione na powierzchni błony komórkowej, które odgrywają ważną rolę w adhezji, czyli przyleganiu komórek do substancji międzykomórkowej, i w sygnalizacji wewnątrzkomórkowej. Białka o zaburzonej konformacji w prawidłowo działającej komórce są degradowane przez proteiny w lizosomach. Patologiczne białko prionowe (PrP^{Sc}) ma inną konformację, dlatego jest odporne na działanie czynników enzymatycznych i fizykochemicznych, a także jest częściowo odporne na działanie proteiny. Wiadomo już, że w wyniku zdolności do agregacji patologiczne białko prionowe odkłada się w postaci płytek lub włókienek amyloidowych w centralnym układzie nerwowym. Podobna sytuacja obserwowana jest w przypadku ludzkiej cystatyny C, która zdolna jest do tworzenia neurotoksycznych oligomerów lub złogów amyloidowych dla swojej zmutowanej postaci (L68Q) oraz współstrącania się razem z blaszkami amyloidu β . W wyniku odkładania się tych białek u pacjentów z różnymi chorobami neurodegeneracyjnymi - np. prionozami (zakaźne encefalopatie gąbczaste – u ludzi to choroba Creutzfeldta-Jakoba, syndrom Gerstmana-Sträusslera-Scheinkera (GSS), śmiertelna bezsenność rodzinna (FFI), choroba kuru), amyloidozą typu islandzkiego lub chorobą Alzheimera - powstają trwałe uszkodzenia, prowadzące do śmierci. W ostatnich latach, szacuje się, że co najmniej 27 różnych białek jest amyloidogenicznymi czynnikami w wielu chorobach konformacyjnych. Przypuszcza się, że surfaktanty gemini uniemożliwią agregację białka amyloidogennego, w wyniku czego tworzyć się będą micelle.

W planowanych badaniach będą wykorzystane surfaktanty gemini, ponieważ - w porównaniu do konwencjonalnych surfaktantów - charakteryzują się one niższym krytycznym stężeniem micelarnym (CMC), co ułatwia korzystanie z małych ilości materiału. Kationowe surfaktanty gemini, które mają być wykorzystane w projekcie, będą pochodnymi bis-imidazolu ze zmienną szerokością łącznika i różną długością alkilowych łańcuchów bocznych.

Informacje strukturalne o kompleksach surfaktant – białko będą uzyskane przy użyciu zaawansowanych metod spektroskopowych, tj.: małokątowego rozpraszania promieniowania synchrotronowego (SAXS), dichroizmu kołowego (CD), transmisyjnej mikroskopii elektronowej (TEM), dyfuzjometrii NMR oraz spektroskopii w podczerwieni z transformacją Fouriera (FTIR).

SAXS jest techniką, która umożliwia analizę struktury i oddziaływań cząsteczek biologicznych w roztworze. Badania SAXS dostarczają informacji o strukturze i globalnej konformacji badanej cząsteczki (cząsteczek). W związku z tym, za pomocą SAXS można badać mieszane układy surfaktant – białko lub surfaktant – peptyd. Z kolei badania CD będą miały kluczowe znaczenie w określeniu zmian konformacyjnych w strukturze drugorzędowej badanych białek i peptydów indukowanych przez surfaktanty gemini. Spektroskopia w podczerwieni umożliwia badanie wibracji molekularnych i daje precyzyjne informacje o składowych strukturze drugorzędowej białek. Natomiast badania FTIR uzupełnią niezależnie wyniki z pomiarów CD. Metoda DOSY umożliwia pomiar translacyjnej dyfuzji cząsteczek w roztworze. W badaniach zaplanowanych w ramach projektu przewidziano oszacowanie współczynników dyfuzji (i promieni hydrodynamicznych) w układach mieszanych surfaktant – białko (lub peptyd). Transmisyjna Mikroskopia Elektronowa (TEM), jako jedna z metod analizy mikrostruktury materii, jest często wykorzystywana w celu dostarczenia informacji na temat kształtu i rozkładu wielkości cząstek biologicznych. W projekcie przewidziano analizę powstających agregatów i amyloidów z wykorzystaniem klasycznej mikroskopii TEM (z negatywnym kontrastem).

Uzyskane w projekcie informacje strukturalne o powstałych kompleksach białko-surfaktant będą ważne dla zrozumienia molekularnych podstaw hamowania chorób neurodegeneracyjnych, a zdobytą wiedzę będzie można wykorzystać przy projektowaniu terapeutycznych leków.