



Pozvánka na seminár

Ústavu experimentálnej fyziky

SAV



štvrtok 30. september 2021 o 11:00

on-line:

<https://uefsav.webex.com/meet/gabani>

„Štúdium mechanizmov amyloidnej agregácie proteínov a dizajn inhibítorov“

RNDr. Zuzana Bednáriková, PhD.

Oddelenie biofyziky

Ústav experimentálnej fyziky SAV Košice

bednarikova@saske.sk

Anotácia:

Samousporiadanie proteínov do amyloidných štruktúr je spojené s patogenézou mnohých závažných ľudských chorôb, ako napr. Alzheimerova choroba alebo diabetes. Pri skúmaní komplexných procesov ako je amyloidná agregácia a hľadanií inhibítorov agregácie je reprodukovateľnosť výsledkov a voľba správnych metód štúdia agregácie veľmi dôležitá. V snahe vyriešiť tento problém sme v rámci našich spoluprác určili, aký súbor minimálnych informácií je potrebný pre reprodukovateľnosť agregáčnych experimentov (MIRAggE). Cieľom je ako pomôcť výskumným pracovníkom reprodukovat publikované výsledky, tak aj uľahčiť systematické ukladanie údajov do databáz a navrhnúť nové štúdie. Skúsenosti so štúdiom rôznej morfológie amyloidných fibríl pomocou atómovej silovej mikroskopie sme zhrnuli do protokolov, ktoré umožňujú pripraviť rôzne typy amyloidných agregátov.

Zamerali sme sa tiež na štúdium počiatočných zmien v štruktúre proteínov predchádzajúcich tvorbe amyloidných fibríl, ktoré sú v súčasnosti málo známe. Naše výsledky poskytli štruktúrne dôkazy o počiatočných krokoch rozbaľovania inzulínu, ktoré spúšťajú jeho agregáciu. S využitím týchto poznatkov sme pripravili netoxický a stabilný cyklický peptid, ktorý viedol k úplnej inhibícii fibrilizácie inzulínu.

V poslednom roku sme pokračovali v systematickej identifikácii látok (malých molekúl a nanočastíc) schopných inhibovať tvorbu amyloidných agregátov, ktoré predstavujú veľký potenciál pre ich využitie pri liečbe amyloidných ochorení. V rámci hľadania nových účinných multi-targetových inhibítorov sme využili heterodimerizáciu s cieľom zlepšiť inhibičné vlastnosti už známych inhibítorov. Identifikovali sme aj ďalšie látky ako napr. liečivo používané pri liečbe Parkinsonovej choroby, entacapone, a zmesi extraktov zeleného čaju, ktoré výrazne inhibovali tvorbu amyloidných fibríl. Zistili sme, že kovové nanočastice (magnetit, zlato, striebro) s rôznou povrchovou modifikáciou (rôzne modifikovaný dextrán, chitosan, kyselina citrónová) boli schopné inhibovať tvorbu amyloidných agregátov, resp. deštruovať vytvorené fibrily lyzozýmu. Navyše, zlaté nanočastice nielen deštruovali fibrily lyzozýmu v závislosti od ich koncentrácie, ale aj znížili ich toxické pôsobenie na neuroblastómové bunky.

V Košiciach dňa 24. 9. 2021

doc. RNDr. Slavomír Gabáni, PhD.
vedecký tajomník ÚEF SAV