

# FASCINUJÚCE PROTEÍNY

„Proteíny sú popri nukleových kyselinách trochu v úzadí. Podľa mňa nespravodlivo, lebo sú fascinujúce, nevyhnutné pre existenciu všetkého živého. Preto je ich výskum veľmi dôležitý, dovoľí nám spoznať ich funkciu, ale aj to, akú úlohu zohrávajú pri rôznych ochoreniach,“ hovorí doc. RNDr. Zuzana Gažová, DrSc., riaditeľka Ústavu experimentálnej fyziky (*Akadémia/Správy SAV 6/2020, Prečo sa darí experimentálnej fyzike*). Kolektív výskumnej skupiny *Amyloidné štruktúry proteínov* oddelenia biofyziky, ktorý vedie, získal Cenu Slovenskej akadémie vied za výsledky vedeckovýskumnej

a techniku. V skutočnosti sa jej venujú pätnásť rokov.

„Dostala som sa k nej na postdokorandskom štúdiu v hamburskom Inštitúte Maxa Plancka, kde som bola v tíme skúmajúcim tau proteín, ktorý je spojený s Alzheimerovou chorobou. Hľadali sme látky, ktoré by vedeli ovplyvniť jeho zhlukovanie – agregáciu. Téma ma oslovila a po návrate na Slovensko som ju začala rozvíjať aj na domácom pracovisku, kde sme sa jej dovedy nevenovali,“ hovorí docentka Gažová. Spomína, že ju rozbiehala postupne. Ako postdoktorandka si nemohla hneď postaviť vlastný tím, chý-

zí na to, aby mohli byť podporované všetky zaujímavé projekty.“ No dodáva, že vo svete sú projekty s touto problematikou dosť financované. Koniec koncov, výskum amyloidnej agregácie proteínov sa týka mnohých chorôb, ktoré majú nepriaznivý vplyv nielen na zdravie ľudí, ale aj na spoločnosť, pretože ich liečba je drahá. „Dnes je známych približne päťdesiat amyloidóz. Z tých najznámejších ide už o veľmi rozšírené neurodegeneratívne ochorenia ako Alzheimerova a Parkinsonova choroba, okrem toho aj diabetes mellitus typu II. Z menej známych sem patria napríklad

deli efektívne vyliečiť. Navyše, mnoho ľudí trpiacich na amyloidózy potrebuje osobitnú starostlivosť v špeciálnych zariadeniach, ktoré nie sú lacné...

## Dva smery výskumu

Ako možno laikovi priblížiť podstatu ich výskumu? Z. Gažová vysvetľuje, že pre správne fungovanie proteínov je dôležité, aby mali istú, presne definovanú štruktúru. Ak sa zmení, tak strácajú svoju prirodzenú funkciu, okrem toho môže táto zmena viesť k vzniku zhlukov, ktoré majú na organizmus nepriaznivý účinok. Amyloidné zhluky sú charakteristické tým, že majú veľmi špecifickú vláknitú štruktúru s typickým usporiadaním proteínových molekúl prostredníctvom vodíkových väzieb. To umožňuje ich relatívne ľahkú identifikáciu. Tím, ktorý táto vedkyňa vedie, sa venuje viacerým smerom výskumu v tejto oblasti.

„Jeden smer nášho výskumu zisťuje, prečo sa amyloidné zhluky tvoria. Ak budeme vedieť, prečo sa to deje na molekulárnej a atomárnej úrovni, budeme chápať mechanizmus ich vzniku, budeme to vedieť ovplyvniť. Ak dokážeme zabrániť formovaniu zhlukov, respektíve ich množstvo redukovať, budeme tak vedieť predísť vzniku týchto ochorení. Druhý smer je zameraný na hľadanie látok, ktoré by tvorbu zhlukov vedeli potlačiť alebo ich eliminovať,“ vysvetľuje. „Spolupracujeme pri tom s viacerými organickými chemikmi, ktorí na základe našich poznatkov syntetizujú nové molekuly, o ktorých vieme, že by mohli byť účinné. Spolu s farmaceutmi skúmame aj látky z prírodných zdrojov, rôzne extrakty z liečivých bylín, pri ktorých je predpoklad, že by sme sa mohli dopracovať k účinnej látke. Máme veľmi intenzívnu medzinárodnú spoluprácu, napríklad s kolegami z East China University v Šanghaji, z Taipei, Talianška, Poľska a Česka.“ Výstupom oceneného tímu sú najmä publikácie. Ako hovorí jeho vedúca, v rámci momentálne riešeného projektu Agentúry na podporu výskumu a vývoja získali výsledky, ktoré budú aj patentované.

Tím sa za pätnásť rokov vý-



PO ODOVZDANÍ CENY SAV – PREDSEDA SAV PROF. RNDR. PAVOL ŠAJGALÍK, DRSC., RNDR. ANDREA ANTOŠOVÁ, PHD., RNDR. DIANA FEDUNOVÁ, PHD., DOC. RNDR. ZUZANA GAŽOVÁ, DRSC., A MGR. MARTIN VENHART, PHD., PODPREDESA SAV PRE PRVÉ ODDELENIE VIED AKADEMIE.

práce za rok 2021. Okrem nej sa ňou môžu pochváliť: RNDr. Andrea Antošová, PhD., RNDr. Zuzana Bednáriková, PhD., RNDr. Diana Fedunová, PhD., RNDr. Miroslav Gančár, PhD., a RNDr. Jozef Marek, PhD.

Vedci dostali cenu za výsledky dosiahnuté v oblasti štúdia amyloidnej agregácie proteínov a identifikáciu látok na terapiu amyloidných ochorení.

## Akčný a efektívny tím

Tím riaditeľky Ústavu experimentálnej fyziky docentky Gažovej venujúci sa tejto téme získal za výskum v tejto oblasti pred tromi rokmi Cenu za vedu

bala tiež infraštruktúra, ktorá by jej dovoľovala robiť výskum na úrovni, ako bola zvyknutá v Nemecku. „Ale časom som začala budovať tím s doktorandmi, štartovali sme traja. Postupne pribúdali ďalší, doktorandi v skupine ostali na postdoktorandských postoch. V súčasnosti naša výskumná skupina pozostáva zo šiestich-siedmich ľudí. Práve dosť na to, aby bola akčná a efektívna.“

Docentka Gažová zdôrazňuje, že ide o tému, ktorá je dosť zaujímavá a dôležitá na to, aby mohla byť podporovaná projektmi. Hoci to tak vždy nie je. „Lebo vo vede, žiaľ, nie je dosť peňa-

Huntingtonova alebo Creutzfeldova-Jacobova choroba, cerebrálna amyloidná angiopatia alebo rôzne systémové amyloidózy. Hoci ide o ochorenia s rôznymi klinickými prejavmi, ich spoločnou vlastnosťou je prítomnosť amyloidných zhlukov konkrétneho proteínu v bunkách či v tkanivách rôznych orgánov v závislosti od daného ochorenia. Dochádza tak k narušeniu ich správneho fungovania, až smrti buniek,“ povedala pred časom Z. Gažová pre portál vedanadosah.sk. Dodáva, že súčasné poznatky nie sú dostatočné na to, aby sme tieto ochorenia ve-

skumu v tejto oblasti usadil medzi špičkovými kolektívami, ktoré sa amyloidnej agregácii venujú. „Okrem iného sme sa zapojili do projektu COST [program je nástrojom pre európsku spoluprácu, ktorý umožňuje koordinovať národné financované výskumy na európskej úrovni – poznámka redakcie]. Ten nám umožnil dostať sa do pomerne širokej siete pracovísk, ktoré sa venujú podobnej problematike,“ vysvetľuje docentka Gažová. „To nám uľahčilo spojenie síl so zahraničnými tímami a zapojenie sa do výziev v rámci európskych projektov. Nie vo všetkých sme uspeli, ale pri veľkej konkurencii v tejto sfére to nie je až také prekvapujúce.“

### Generačný posun

Na základe ukončeného projektu COST vznikol a uspeli ďalší. „Je zaujímavý tím, že ho vedú naši postdoktorandi. Mňa teší, že mladí kolegovia sa problematikou amyloidnej agregácie proteínov držia, čosi sa od nás naučili, a som presvedčená, že sa posunú ďalej a prekonajú tak svojich učiteľov,“ zdôrazňuje Z. Gažová. Pripomína, že je dôležité venovať sa mladým, získavať a nadchnúť ich pre vedu, pre problematiku, ktorú tím skúma.



Táto vedkyňa a manažérka vedy dodáva, že téma amyloidnej agregácie proteínov je veľmi zaujímavá, okrem iného aj preto, že je veľmi rôznorodá. Proteínové zhluky nie sú spojené len s ochoreniami, ako sa pôvodne predpokladalo. Vedcov láka aj

fakt, že amyloidné zhluky majú aj úplne inú úlohu – sú pre organizmus užitočné, potrebné na jeho normálne fungovanie. „O tom sa vie zatiaľ veľmi málo. Je to otvorené, málo prebádané pole. Napríklad vieme, že baktérie práve na základe týchto

štruktúr medzi sebou komunikujú. Vlastne môžeme povedať, že sme v tejto oblasti ako výskumníci len na začiatku,“ zdôrazňuje docentka Gažová. Dodáva, že poslednom období sa začínajú amyloidné zhluky využívať aj na tvorbu rôznych progresívnych nanomateriálov.

Ich výskum pokračuje ďalšími projektmi. „Ako to už býva, v minulých projektoch sme okrem iného zistili, čo by sme ešte mali zistiť. Momentálne nás zaujímajú počiatkové štádiá tvorby amyloidných zhlukov. Budeme skúmať, k akým štruktúrnym zmenám proteínov musí prísť, aby došlo k formovaniu zárodkov zhlukov, ktoré sa spájajú najprv do menších oligomérnych a potom do vláknitých štruktúr,“ hovorí docentka Gažová.

Dodáva, že fakt, že vedie ústav, pri výskume trochu cíti. „Stále je však čas zaoberať sa touto krásnou problematikou, určite sa chcem výskumu ďalej venovať. Som tiež rada, že sa mi podarilo vybudovať takú skupinu, v ktorej sa môžem na kolegov spoľahnúť.“

Martin Podstupka

Foto: Katarína Gáliková

## ČO ZAZNELO V LAUDATIU

Z charakteristiky tímu, ktorá odznela v júni v Smoleniciach pri odovzdávaní Ceny SAV, vyberáme:

Vedecký tím pod vedením doc. RNDr. Zuzany Gažovej, DrSc., sa dlhodobo venuje komplexnému štúdiu kľúčových krokov amyloidnej agregácie proteínov, ktorá zohráva významnú úlohu v patogenéze mnohých závažných a v súčasnosti neliečiteľných ochorení. Medzi najznámejšie choroby spojené s tvorbou proteínových amyloidných agregátov patrí Alzheimerova a Parkinsonova choroba, diabetes mellitus, ako aj viaceré systémové amyloidózy.

Kolektív systematicky skúma zmeny v konformácii proteínov, ktoré významne zvyšujú tendenciu proteínov tvoriť amyloidné agregáty. Výskum je zameraný na poznanie mechanizmov a interakcií, ktoré spôsobujú transformáciu funkčných rozpustných proteínov na nerozpustné amyloidné fibrily, ktoré pri amyloidózach tvoria hlavnú zložku proteínových depozitov lokalizovaných v rôznych tkanivách a orgánoch.

Súčasné poznatky poukazujú na to, že inhibícia tvorby amyloidných agregátov predstavuje jeden z možných terapeutických prístupov pri liečbe amyloidóz. Vedecký tím sa preto zamerával na nájdenie efektívnych inhibítorov, podarilo sa mu identifikovať látky schopné potlačiť tvorbu amyloidov hlavne z radov malých molekúl, ako sú akridínové deriváty, poly-

fenoly, rôzne extrakty z liečivých rastlín a bylín používaných v čínskej medicíne, fosfolipidov a krátkych peptidov. Na základe získaných výsledkov tím určil vzťah medzi štruktúrou inhibítorov a ich anti-amyloidnými vlastnosťami, čo umožnilo dizajn ešte efektívnejších inhibítorov.

Významnú časť výskumu tvorí štúdium interferencie amyloidnej agregácie proteínov a rôznych kovových a polymérnych nanočastíc. Bolo ukázané, že fyzikálno-chemické vlastnosti nanočastíc významne ovplyvňujú ich schopnosť interagovať s amyloidnou agregáciou proteínov. Získané výsledky prispievajú k zlepšeniu diagnostiky a terapie amyloidných ochorení. V poslednom období sa kolektív venuje využitiu amyloidných agregátov na tvorbu progresívnych bionanomateriálov.

Ocenené výsledky boli v posledných piatich rokoch publikované vo viac ako 30 publikáciách a zaznamenali 250 citácií. Kolektív doktorky Zuzany Gažovej sa danej problematike venuje viac ako pätnásť rokov a vypracoval sa na úspešný tím, uznávaný aj v zahraničí, o čom svedčí aj niekoľko medzinárodných projektov – projekt COST, rôzne bilaterálne projekty, napríklad s East China University v Šanghaji, National Taiwan University, ako aj pracoviskami v Českej republike, Taliansku, Rumunsku, Poľsku a Nemecku. V rámci výskumnej skupiny bolo vyškolených niekoľko doktorandov, z viacerých vyrástli úspešní postdoktorandi, ktorí sú aj medzi ocenenými. (Id)