

Formulár ZK - Záverečná karta projektu

Riešiteľ: RNDr. Rostislav Škrabana PhD	Evidenčné číslo projektu: APVV-0471-06
Názov projektu: Štruktúra fyziologických konformácií prirodzene neusporiadaneho proteínu tau: dôsledky pre neurodegeneráciu Alzheimerovho typu	

Na ktorých pracoviskách bol projekt riešený:	Neuroimunologický ústav SAV
Ktoré zahraničné pracoviská spolupracovali pri riešení (názov, štát):	Max Planck Institute for Molecular Physiology, Dortmund, Nemecko

Udelené patenty alebo podané patentové prihlášky, vynálezy alebo úžitkové vzory vychádzajúce z výsledkov projektu:	
Publikácie (knihy, články, prednášky, správy a pod.) zhrňujúce výsledky projektu (uved'te i publikácie prijaté do tlače): <i>Uvádzajte maximálne päť najvýznamnejších publikácií.</i>	Sevcik, J., R. Skrabana, R. Dvorsky, N. Csokova, K. Iqbal, M. Novak, 2007. X-ray structure of the PHF core C-terminus: insight into the folding of the intrinsically disordered protein tau in Alzheimer's disease. FEBS Lett 581, 5872-8.
	Krajciova, G., R. Skrabana, P. Filipcik, M. Novak, 2008. Preserving free thiols of intrinsically disordered tau protein without the use of a reducing agent. Anal Biochem 383, 343-5.
	Sevcik, J., R. Skrabana, E. Kontsekova, M. Novak, 2009. Structure solution of misfolded conformations adopted by intrinsically disordered Alzheimer's tau protein. Protein Pept Lett 16, 61-4.
	Kovacech, B., R. Skrabana, M. Novak, 2010. Transition of Tau Protein from Disordered to Misordered in Alzheimer's Disease. Neurodegenerative Diseases in press.
	Skrabana, R., M. Bartkova, B. Kovacech, J. Hanes, M. Novak, 2009. Intrinsically disordered protein tau with unsheltered microtubule-binding domain become mis-disordered: Implications for neurofibrillary degeneration. Abstract. Alzheimer's&Dementia 5, 401.
V čom vidíte uplatnenie výsledkov projektu:	Výsledky projektu prinášajú nové poznatky o konformačných vlastnostiach proteínu tau, čo môže prispieť k objasneniu patogenézy neurodegeneračných tauopatií s implikáciou pre vývoj terapie.

Charakteristika výsledkov

Súhrn výsledkov riešenia projektu a naplnenia cieľov projektu (max. 20 riadkov) - slovensky:

Prírodzene neusporiadaný („intrinsically disordered“) proteín tau zohráva podstatnú úlohu pri regulácii mikrotubulov najmä počas axonálneho vývoja. Počas neurodegeneračných zmien pri Alzheimerovej chorobe a iných tauopátiách prechádza z rozpustného fyziologického stavu do patologických nerozpustných klobiek, ktoré sú mikroskopickým markerom progresívnej demencie. V projekte sme sa zamerali na štúdium konformácie natívneho proteínu tau, so zameraním na odhalenie princípu jeho premeny v priebehu patogenézy ochorenia. Na charakterizovanie neusporiadanej, flexibilnej molekuly tau proteínu sme sledovali kinetiku jeho interakcie s konformačne-špecifickými monoklónovými protilátkami v reálnom čase na optických biočipoch. Pre stanovenie atomárnych detailov štruktúry tau sme metódami röntgenovej kryštalografie skúmali komplexy Fab fragmentov monoklónových protilátok s peptidmi odvodenými z tau proteínu.

Na modelových systémoch plnej izoformy tau a prototypu skrátených foriem prítomných v podmienkach neurodegenerácie sme zistili, že skrátená forma tau vykazuje podstatne väčšiu prístupnosť vybraných úsekov molekuly. To naznačuje mechanizmus patogenézy ochorenia, podľa ktorého by natívne tau po prechode do skráteného „mis-disordered“ stavu bolo náchyľnejšie na patologickú montáž prostredníctvom odhalených pro-agregačných častí molekuly.

Další dôležitý výsledok predstavuje získanie prvej štruktúry časti párového špirálového vlákna pri Alzheimerovej chorobe s rozlíšením 1,65 Å. Okrem významu pre odhalenie molekulovej štruktúry vlákien sa týmto výsledkom otvára možnosť využitia podobného prístupu pre iné časti tau, poprípade pre iné neusporiadané proteíny.

Súhrn výsledkov riešenia projektu a naplnenia cieľov projektu (max. 20 riadkov) - anglicky:

Intrinsically disordered protein tau is indispensable for the axonal development due to its function in microtubule regulation. In the course of Alzheimer disease, tau undergoes transition from highly soluble physiological form into insoluble tangles accompanying dementia progression. In the concluded project we focused on studies of conformational properties of native tau protein. We aimed to uncover the mechanism underlying its pathological transition. Adopted method exploited conformational monoclonal antibodies as the tau protein surrogate binding partners, to sample various conformational states of tau during complex formation. The kinetic rate constant was determined for a panel of antibodies covering the central part of tau protein molecule, using real-time measurements on optical biochips. As a complementary approach we used X-ray crystallography methods for structural examination of complexes between tau protein-derived peptides and Fab fragments of monoclonal antibodies.

When compared the full-length tau isoform with a representative of tau protein truncated forms present under neurodegenerative conditions, we found that the majority of examined epitopes exhibit selectively increased accessibility in the truncated tau. It suggests that truncated form of tau, albeit disordered as the native full-length isoform, represent a structurally different tau protein entity. It is conceivable that higher accessibility of aggregation-prone motifs on the truncated tau chain would accelerate the assembly of insoluble pathological structures.

Finally, we determined the structure of the C-terminus of the core of paired helical filaments in the complex with specific monoclonal antibody at 1,65 Å resolution, which represents the first atomic-level structure of filaments.

Podpisom záverečnej karty riešiteľ vyjadruje svoj súhlas so zverejnením údajov v nej uvedených.

Podpis zodp. riešiteľa:

Dátum:28.1.2010.....

Podpis štatutárneho zástupcu:

Pečiatka: