

Záverečná karta projektu

Názov projektu Evidenčné číslo projektu **LPP-0038-09**

Komplexný výskum štruktúry prirodzene neusporiadaného proteínu tau vystupujúceho v neurodegeneračných ochoreniach

Zodpovedný riešiteľ **RNDr. Rostislav Škrabana PhD**

Príjemca **Neuroimunologický ústav Slovenskej Akadémie Vied**

Názov pracoviska, na ktorom bol projekt riešený

1. Neuroimunologický ústav Slovenskej Akadémie Vied
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.

Názov a štát zahraničného pracoviska, ktoré spolupracovalo pri riešení

- 1.
- 2.
- 3.

Udelené patenty/podané patentové prihlášky, vynálezy alebo úžitkové vzory, ktoré sú výsledkami projektu

- 1.
- 2.
- 3.

Najvýznamnejšie publikácie (knihy, články, prednášky, správy a pod.) zhrňujúce výsledky projektu – uveďte aj publikácie prijaté do tlače

1. ŠKRABANA, Rostislav - CEHLÁR, Ondrej - NOVÁK, Michal. Journal of Applied Crystallography, 2012, vol.45, no.5, p.1061-1065. (5.152 - IF2011). (2012 - Current Contents). ISSN 0021-8898
2. CEHLÁR, Ondrej - ŠKRABANA, Rostislav - KOVÁČ, Andrej - KOVÁČECH, Branislav - NOVÁK, Michal. Acta Crystallographica Section F : Structural Biology and Crystallization Communication, 2012, vol.68, p.1181-1185. (0.506 - IF2011). ISSN 1744-3091.
3. ŠKRABANA, Rostislav - CEHLÁR, Ondrej - FLACHBARTOVÁ, Zuzana - KOVÁČ, Andrej - ŠEVČÍK, Jozef - NOVÁK, Michal. Acta Crystallographica Section F : Structural Biology and Crystallization Communication, 2012, vol. 68, p. 1186-1190. (0.506 - IF2011). ISSN 1744-

3091.

4. CEHLÁR, Ondrej - ŠKRABANA, Rostislav - NOVÁK, Michal. The thermodynamics of tau protein regions involved in the microtubule binding, studied on the antibody-tau complexes by surface plasmon resonance. In SSB 2011: 7th International Conference Structure and Stability of Biomacromolecules, September 6-9, 2011, Košice, Slovakia : book of contributions. Editors Diana Fedunová, Zuzana Gažová, Jaroslava Bágeľová. - Košice : ÚEF SAV, 2011, p. 68-69. ISBN 978-80-970779-0-7.

5. ŠKRABANA, Rostislav - ŠEVČÍK, Jozef - NOVÁK, Michal. Crystallographic study of the Alzheimer's PHF core C-terminus. In SSB 2011: 7th International Conference Structure and Stability of Biomacromolecules, September 6-9, 2011, Košice, Slovakia : book of contributions. Editors Diana Fedunová, Zuzana Gažová, Jaroslava Bágeľová. - Košice : ÚEF SAV, 2011, p. 89-90. ISBN 978-80-970779-0-7.

Uplatnenie výsledkov projektu

CHARAKTERISTIKA VÝSLEDKOV

Súhrn výsledkov riešenia projektu a naplnenia cieľov projektu v slovenskom jazyku (max. 20 riadkov)

Tau protein je za fyziologických podmienok neurošpecifický mikrotubuly viažuci proteín. Štrukturálna zmena z konformačného súhrnu fyziologických konformácií tau proteínu, ktorý je schopný viazať a stabilizovať mikrotubuly, na patologicky agregované fibrilárne formy je intímne spojená so štruktúrou mikrotubuly-viažúcich tau domén. Na odhalenie konformačných a dynamických vlastností mikrotubuly-viažúcej sekvencie tau proteínu sme použili monoklonové protilátky TAU5 a DC25 s epitopmi v tejto oblasti ako štrukturálne-citlivých interakčných partnerov tau. Merali sme kinetické parametre interakcií tau-protilátka a vypočítali termodynamické parametre týchto interakcií. Tieto merania ukázali dramatické rozdiely medzi konformáciami normálnej formy tau proteínu a patologicky-skráteným tau proteínom. Patologicky štiepený tau proteín vykazoval vyššiu prístupnosť mikrotubuly-viažúcej oblasti, čo poskytuje štrukturálne vysvetlenie prečo sú patologicky štiepené proteíny asociované s neurofibrilárnou degeneráciou v Alzheimerovej chorobe.

Súhrn výsledkov riešenia projektu a naplnenia cieľov projektu v anglickom jazyku (max. 20 riadkov)

Under physiological conditions, tau is neuron specific microtubule associated protein. The overall structural switch from conformational ensemble of physiological tau, which is competent to bind and stabilize microtubules, to the pathological assembled fibrillar forms associated with neurodegeneration is intimately connected with the structure of the microtubule-binding tau protein domains. To unravel the conformational and dynamic properties of microtubule binding tau sequences, we have used monoclonal antibodies Tau5 and DC25 with epitopes in this region as tau protein surrogate binding partners. We have measured the kinetic parameters and derived the thermodynamic properties of the interaction between antibodies and three tau protein variants that showed differences for the binding of full length and specifically truncated tau protein. The evaluation of binding of tau variants shows higher accessibility of truncated tau151-391 4R which could explain why the specific tau protein truncation associates with neurofibrillary degeneration in transgenic models and Alzheimer's disease brain. After the co-crystallization with the Fab fragment of Tau5 we have obtained the structure of peptide covering part of the microtubule binding domain of tau. We have further solved the structure of the Fab fragment of DC25 monoclonal antibody. The conformation of obtained tau peptide attains some secondary structural elements previously observed by NMR and represents the genuine conformation of tau molecule present in the free state. Our results have brought further insights into the physiological structure of protein tau and its role in the pathogenesis of neurodegenerative tauopathies.

Svojím podpisom potvrdzujem, že údaje uvedené v záverečnej karte sú pravdivé a úplné a súhlasím s ich zverejnením.

Zodpovedný riešiteľ

RNDr. Rostislav Škrabana PhD
V Bratislave 26.09.2013

Štatutárny zástupca príjemcu

Prof. MVDr. Michal Novák, DrSc.
V Bratislave 26.09.2013

.....
podpis zodpovedného riešiteľa

.....
podpis štatutárneho zástupcu príjemcu