

Povzetek

Celični prionski protein (PrP^{C}) je glikozilfosfatidilinositol zasidran protein, ki ga najdemo v zunajcelični membrani sesalskih celic. Kljub temu, da je protein zelo ohranjen pri sesalcih, njegove vloge še vedno ne poznamo popolnoma. Določitev le te ostaja ena od osrednjih nalog biologije. Razvoj prenosljivih spongiformnih encefalopatij (TSE) je posledica pretvorbe PrP^{C} v nepravilno obliko zvitja, ki ji pravimo scrapie oblika (PrP^{Sc}). Posebno mesto med TSE pripada dednim oblikam, kjer je spontana pretvorba posledica mutacije v dednem zapisu za protein. Približno 10-15% vseh TSE bolezenskih stanj pripada dedni obliki. Pomembne raziskave obsegajo določitev strukturiranih delov proteina, ki so podvrženi zamenjavi aminokislinskega preostanka, ki vodijo do uspešnejše strukturne spremembe v patogeno obliko. Pri tej pretvorbi se α helične strukture PrP^{C} pretvori v β ploskve, ki so netopne in tvorijo amiloidne fibrile.

Namen dela je osredotočen predvsem na strukturne študije z nuklearno magnetno resonance (NMR) PrP^{C} proteinov, ki nosijo patološko točkovno mutacijo, povezano z dednimi TSE bolezenskimi stanji. NMR metoda je močno orodje, ki nam poda podatke o tridimenzionalni strukturi na atomski ravni. Pri delu smo opravili strukturne študije na mutantah Q212P in V210I, ki sta povezani z Gerstmann-Sträusler-Scheinker (GSS) sindromom ter dedno obliko Creutzfeldt-Jakobove bolezni (CJD). V nadaljnje študije smo vključili tudi polimorfizem E219K, ki pri heterozigotnih organizmih deluje varovalno proti razvoju sporadične oblike (sCJD). Verjamemo, da zaznane strukturne posebnosti mutant predstavljajo korak naprej v znanju in razumevanju biološke osnove spontane spremembe v PrP^{Sc} obliko pri dednih prionskih boleznih.