

Povzetek

Poznavanje strukturnih in dinamičnih lastnosti prionskega proteina je pomembno za razumevanje njegovih bioloških funkcij, nastanka napačno zvite oblike in prenosljivosti med vrstami. Strukturne spremembe prionskega proteina (PrP^C) v napačno zvito obliko (PrP^{Sc}) so povezane z razvojem redkih, prenosljivih in usodnih nevrodegenerativnih bolezni ljudi, med katere sodijo Creutzfeldt-Jakobova bolezen, kuru, usodna družinska nespečnost in Gerstmann-Sträussler-Scheinkerjev sindrom. Pri živalih poznamo predvsem bolezen praskavec pri ovcah, bolezen norih krav in bolezen kroničnega hiranja srnjadi. Kljub velikim prizadevanjem je o mehanizmu spontanega nastanka napačno zvite oblike, fizioloških funkcijah in bioloških partnerjih prionskega proteina malo znanega. Jedrska magnetna resonanca (NMR) je metoda, ki omogoča določanje prostorske strukture bioloških makromolekul, študije interakcij in dinamike. Še posebej uporabna je za preučevanje prionskih proteinov sesalcev, ki so zgrajeni iz fleksibilnega N-konca, pritrjenega na rigidno C-domeno. Najnovejše študije nakazujejo na plastičnost PrP^C in njegovo vpletenost v več bioloških procesov. V tej tezi smo z NMR-spektroskopijo preučevali interakcije med človeškim prionskim proteinom (huPrP) in njegovim potencialnim partnerjem - adhezijsko molekulo živčne celice (NCAM). Za opredelitev interakcij smo uporabili rekombinantno pripravljen manjši modul fibronektinske domene (FNIII2) NCAM in peptide različnih dolžin, ki so v celoti pokrivali ak-zaporedje N-končne domene huPrP. Naši rezultati nakazujejo na nastanek interakcij med N-koncem huPrP in FNIII2. Iz tega sklepamo, da bi lahko huPrP kot dinamični element sodeloval pri interakcijah z različnimi partnerji, ki so podobni fibronketinskim domenam.

Prenosljivost prionskih bolezni med vrstami in na človeka predstavlja grožnjo za javno zdravstvo. Še posebej problematična je bolezen kroničnega hiranja srnjadi (CWD), ki se je v zadnjem desetletju zelo razširila na območju Severne Amerike in prvič pojavila v Evropi leta 2016, ter predstavlja nevarnost za razširitev izven njenih meja ter na druge sesalce. Med poddružinama srnjadi Cervinae (vapiti, itd) in Capreolinae (mulasti in belorepi jelen, itd) obstaja samo en polimorfizem v ak-zaporedju. Ta polimorfizem se nahaja na mestu 226, in sicer se pri vapitiju na tem mestu nahaja glutaminska kislina (E), pri mulastemu jelenu pa glutamin (Q). V študiji smo preučevali vpliv polimorfizma Q226E na strukturo različnih prionskih proteinov in kako se lahko ta odraža v prenosljivosti in patogenezi CWD. Določili smo strukturo visoke ločljivosti za prionski protein mulastega jelena (mdPrP) in jo primerjali s predhodno določenima strukturama prionskih proteinov belorepega jelena in kanadskega jelena Skalnega gorovja. Med primerjanimi strukturami smo opazili razlike na začetku C-končne domene, na N-koncu vijačnice $\alpha 1$, v zankah $\beta 2$ - $\alpha 2$ in $\alpha 2$ - $\alpha 3$ ter na C-koncu vijačnice $\alpha 3$. S primerjalno študijo struktur PrP srnjadi smo pokazali, na katerih mestih v strukturah se odraža največji vpliv polimorfizma Q226E in kako bi lahko vplival na različno patogenezo med poddružinami srnjadi.

Ključne besede: prionski protein, prionske bolezni, bolezen kroničnega hiranja, jedrska magnetna resonanca.