

Konformationelle sygdomme, allosterisk regulering og proteiners strukturelle dynamik

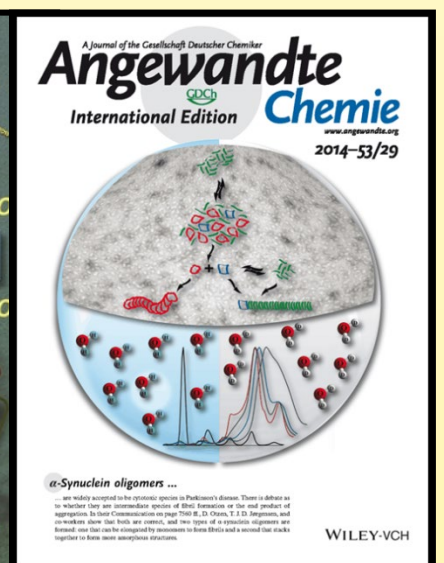
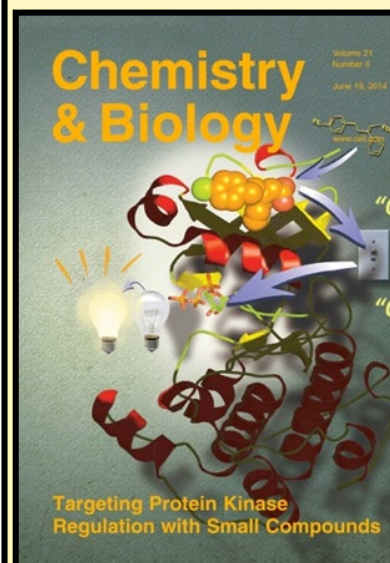
Forskningsleder Thomas J.D. Jørgensen

Gruppens kerneforskningsområder

Et protein består af en lineær kæde af aminosyrer, der er foldet op i en bestemt 3-dimensionel struktur. Denne struktur er dynamisk, hvilket er essentielt for proteinets funktion. En grundlæggende forståelse af et proteins funktion kræver således ikke kun et statisk billede af strukturen (dvs. krystalstrukturen), men også en beskrivelse af denne strukturs dynamik. På samme måde giver et enkelt billede af en forbrændingsmotor kun en meget begrænset indsigt i dens virkemåde, dvs. hvordan den kemiske energi i brændstoffet omsættes til mekanisk energi. Vi benytter hydrogen/deuterium udveksling kombineret med massespektrometri til at undersøge proteiners dynamiske struktur. Denne metode benytter sig af den kendsgerning, at proteinets aminosyrekæde indeholder et givent antal amidhydrogen atomer, som udveksler med vands hydrogen atomer. Disse amidhydrogener indeholder detaljerede informationer om proteinets struktur og dynamik i form af deres udvekslings-hastigheder. Informationerne kan effektivt aflæses ved massespektrometri, dersom tungt vand (D₂O) benyttes som opløsningsmiddel. Vi bruger denne metode til bl.a. at undersøge den foldede strukturs stabilitet og hvilke følgevirkninger en destabilisering kan give. Destabiliseres den foldede struktur, f.eks. ved en mutation eller ved ydre miljøpåvirkninger, kan det medføre funktionstab. Strukturelt set sker destabiliseringen ved at proteinet udfolder helt eller delvist og sådanne udfoldede proteinmolekyler vil ofte have stor tilbøjelighed til at danne aggregater med hinanden. Denne følgevirkning kan være meget alvorlig for cellen, da aggregaterne typisk har høj toksicitet. Uopløselige protein/peptidaggregater danner således basis for en række alvorlige sygdomme (bl.a. Alzheimers, Parkinson's, Creutzfeld-Jakob). Vi kortlægger bl.a. de molekylære mekanismer, der fører til dannelsen af uopløselige proteinaggregater.



Er du interesseret i at skrive projekt i gruppen, så kontakt : tjdj@bmb.sdu.dk, tlf 6550 2409



Beskæftigelse af tidligere studerende.

Kasper Rand; Associate Professor, Pharma, KU
Hua Zhang; Ph.D. studerende (Universitätsklinikum Frankfurt)
Lei Cheng; Postdoc

Projekt eksempler Beskrivelse

Allosteric Activation of Coagulation Factor VIIa Visualized by Hydrogen Exchange

Coagulation factor VIIa (FVIIa) is a serine protease that, after binding to tissue factor (TF), plays a pivotal role in the initiation of blood coagulation. We used hydrogen exchange monitored by mass spectrometry to visualize the details of FVIIa activation by comparing the exchange kinetics of distinct molecular states

Structure and allosteric effects of low-molecular-weight activators on the protein kinase PDK1

Protein phosphorylation transduces a large set of intracellular signals. One mechanism by which phosphorylation mediates signal transduction is by prompting conformational changes in the target protein or interacting proteins. We have investigated the conformational changes in certain kinases induced by small compounds in solution using hydrogen/deuterium exchange experiments

Investigation of the conformational properties of the native state of beta-2-microglobulin using hydrogen/deuterium exchange and electrospray ionization mass spectrometry

We characterize the conformational properties of three variants of the amyloidogenic protein beta-2-microglobulin. This protein undergoes a transient cooperative unfolding with a long lifetime and there are several lines of evidence that this process is the first step in the molecular mechanism for the formation of amyloid fibrils in vitro. The propensity for fibrillation is thus directly linked to the unfolding rate. In this project, the cooperative unfolding rates for the three variants will be measured by hydrogen/deuterium exchange monitored by mass spectrometry.