

Aspectos Moleculares da Neurodegeneração na Esclerose Lateral Amiotrófica: efeito de mutações e factores celulares na formação de amiloide da proteína SOD1

Várias doenças neurodegenerativas envolvem a formação de depósitos de proteína agregada (amilóide) que resultam de alterações na estrutura proteica, causadas por factores genéticos (ex: mutações) ou alterações celulares. A esclerose lateral amiotrófica (ELA) é uma doença neurodegenerativa à qual está associada a formação de depósitos da proteína SOD1 (Superóxido Dismutase 1) que se acumulam nos neurónios motores. Mutações no gene SOD1 resultam numa proteína instável com maior propensão para formar amilóide, mas outros factores celulares desempenham um papel igualmente importante dado que nem todos os pacientes ELA com agregados proteicos de SOD1 possuem mutações neste gene. Estes factores celulares adversos incluem níveis celulares anormais do ião zinco, cuja desregulação em doenças neurodegenerativas é conhecida, ou por exemplo uma alteração no funcionamento dos chaperões moleculares, como a chaperonina GroEL.

Este projecto visa contribuir para compreender os mecanismos através dos quais a proteína SOD1 forma agregados amilóide, um aspecto que permanece ainda por esclarecer. Para o efeito propomo-nos analisar o processo de formação de fibras amilóide pela proteína SOD1 normal e em variantes SOD1 com mutações pontuais identificadas em pacientes ELA. O efeito do ião zinco no mecanismo de amiloidogénese será também estudado, assim como a interacção entre a SOD1 e a chaperonina GroEL, de modo a avaliar o efeito de factores não genéticos no processo. As metodologias previstas são diversas, cobrindo várias técnicas moleculares e bioquímicas (ex: expressão e purificação proteica, métodos electroforéticos, análise proteica); métodos espectroscópicos de análise estrutural (ex: Fluorescência marcadores detecção de amilóide); interacções proteína-proteína (ex: interacção com GroEL); estudos de citotoxicidade celular (ex: avaliação da toxicidade das fibras produzidas in vitro em células).

Este trabalho será levado a cabo no ITQB (Oeiras), no laboratório *Protein Biochemistry Folding and Stability* sob a orientação do Dr. Cláudio Gomes, com a co-orientação da Dra. Sónia Leal. Os potenciais interessados devem enviar e-mail para gomes@itqb.unl.pt solicitando mais informações ou para agendar uma visita informal ao laboratório para um contacto mais directo com o tipo de trabalho proposto.

Publicações recentes do grupo: <http://www.itqb.unl.pt/~gomes/publications.html>

Dr. Cláudio M. Gomes (gomes@itqb.unl.pt)
Protein Biochemistry Folding and Stability Laboratory (www.itqb.unl.pt/pbfs)
Instituto Tecnologia Química e Biológica – Universidade Nova de Lisboa (Oeiras)