



Protein aggregering, foldning, stabilitet og aktivitet



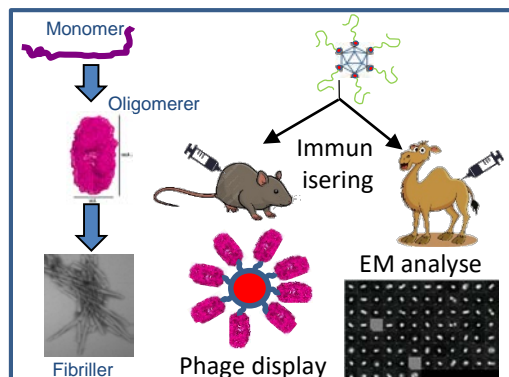
Daniel Otzen med 1 laborant, 6 postdocs og 5 PhD studerende
dao@inano.au.dk, iNANO, Gustav Wieds Vej 14, www.proteins.dk

Vi undersøger proteiners evne til at aggregere i sygdom og sundhed, folde/udfolde i membraner og katalysere kemiske reaktioner. Vi bruger spektroskopi, kalorimetri, SAXS, EM, cryoEM og enzymologi.

Projekter

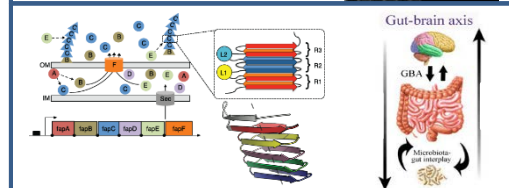
Parkinson's Sygdom (PS): Terapi og diagnostik

Proteinet α -synuclein (α SN) aggregerer til skadelige oligomerer og uskadelige fibriller. Oligomerer er en PS biomarkør men svære at detektere. Vi udvikler antistoffer (mus), nanobodies (llamaer) og peptider (phage display og peptide arrays) som specifikt binder α SN oligomerer. Disse oligomer:binder komplekser bruges til cryoEM struktur analyse og screening af småmolekyler der dissocierer komplekserne. Stofferne testes i cellevæv og PS dyremodeller.



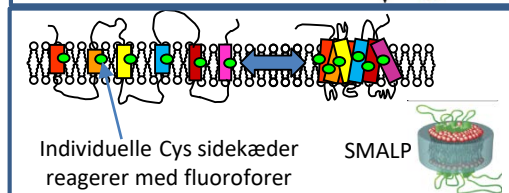
Funktionelt amyloid i mikrobiomet: gut-brain axis

Mange bakterier danner selv funktionelt amyloid som styrker deres biofilm. Disse amyloider er optimeret til at aggregere. Vi bruger protein engineering til at finde ud af hvordan proteinerne aggregere. Vi undersøger hvordan mikrobiomisk amyloid kan påvirke α SN aggregering gennem den såkaldte "gut-brain" forbindelse.



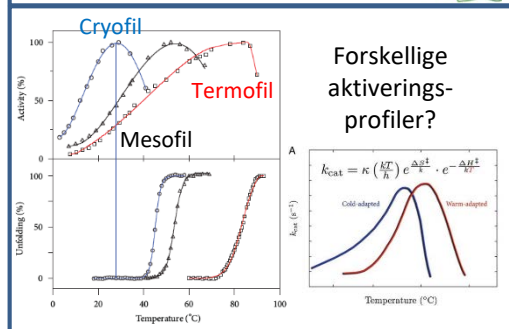
Hvor stabile er membranproteiner?

Membranproteiner er meget godt forankrede i cellemembranen men bliver alligevel nedbrudt. Hvor dynamiske er de? Vi anvender cystein-mærkning med reactive fluoroforer til at undersøge udfoldning i forskellige celle membrane, indfanget i "minidiscs" (SMALPs).



Hvordan fungerer kulde-aktive enzymer?

Der er stigende interesse for enzymer der er aktive ved lave temperaturer og dermed energy-effektive. Vi *dataminer* genomer af mange forskellige arktiske bakterier og screener udvalgte genomer for at identificere enzymatisk aktivitet (bl.a. nukleaser, amylaser og lipaser) ved lav temperatur. Vi udtrykker udvalgte enzymer recombinant og undersøger forbindelsen mellem stabilitet (foldning) og enzymatisk aktivitet.



Teknikker: *in vitro*

Spektroskopi: Fluorescens, cirkulær dikroisme og stopped-flow: ændringer i sekundær/tertiær struktur, kinetik. Kalorimetri (isotermisk titrering) og Biacore analyser: bindingsaffinitet, bindingskinetik. Small Angle X-ray scattering og electron mikroskopi: protein kompleksers ultrastruktur. CryoEM: høj-resolution struktur af protein komplekser. Enzymologi: steady-state og pre-steady state studier.

Kurnik et al. (2018): Cell Chem. Biol. 25, 1389-140: Hæmmere af α SN aggregering.

Mohammad-Beigi et al (2019) Front. Plant. Sci. 10, 148. Aggregeringshæmmere i planter.

Rasmussen et al. (2019) Protein Sci. 2019 28 633-642. Hvordan funktionelt amyloid aggregere.

