

Hyvät pahat aggregaatit

Pinja Kettunen

Aggregoituvat, itseään jäljentävät proteiinit

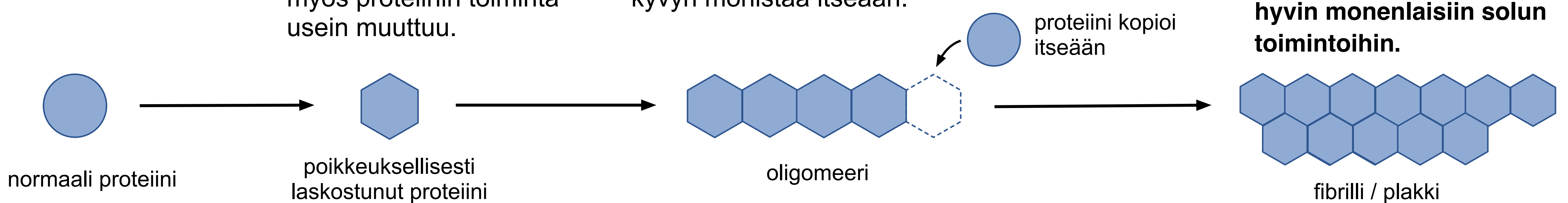
Suurin osa proteiineista laskostuu tiettyyn muotoon ja pysyy siinä koko elinkaarensa ajan.

Joskus proteiinin muoto voi kuitenkin muuttua. Se voi johtua mm. ympäröivistä molekyyleistä tai vaikka lämpötilan tai pH:n muutoksesta. Tällöin myös proteiinin toiminta usein muuttuu.

Joissain tapauksissa muutos voi johtaa proteiinin aggregoitumiseen suuremmiksi rakenteiksi ja proteiini saattaa saada kyvyn monistaa itseään.

Tällaiset muodot voivat muodostaa soluissa suuria, hyvin pitkäikäisiä rakenteita, kuten fibrillejä ja plakkeja.

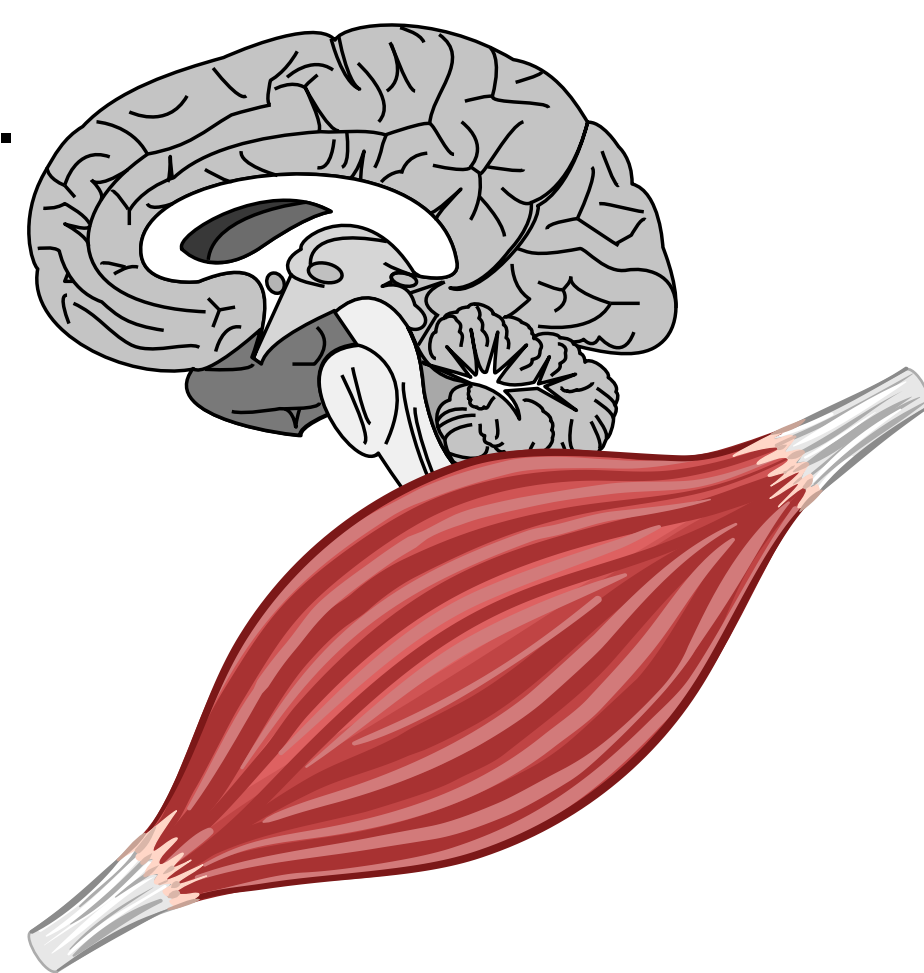
Osa proteiineista on ”rakenteellisesti joustavia” ja ne vaihtavat muotoaan useammin kuin toiset. Se mahdollistaa näiden proteiinien osallistumisen hyvin monenlaisiin solun toimintoihin.



Toiminnallisesti aggregoituvat proteiinit

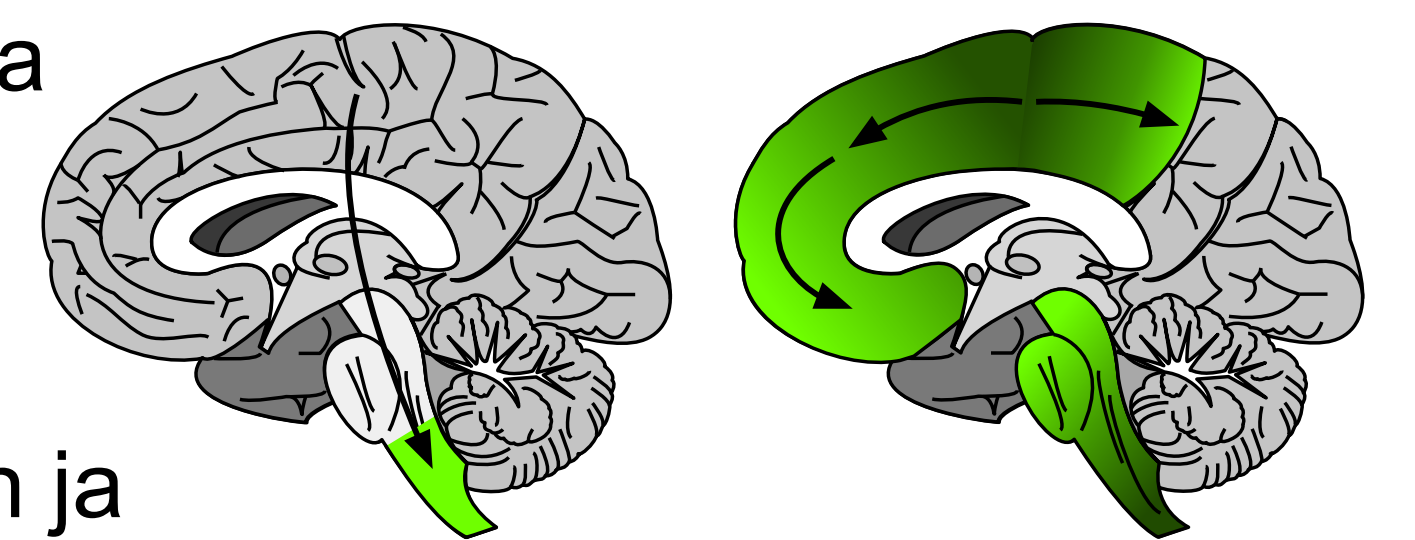
Toiminnallisesti aggregoituvat proteiinit säätelevät useita hyödyllisiä kehon toimintoja. Ne on yhdistetty mm. pitkäkestoisen muistin muodostumiseen, lihasten regeneraatioon ja immuunipuolustukseen.

Aihe on uusi, emmekä tiedä vielä missä kaikessa nämä proteiinit ovat mukana. Tietämyksemme kuitenkin lisääntyy jatkuvasti!



Patologisesti aggregoituvat proteiinit

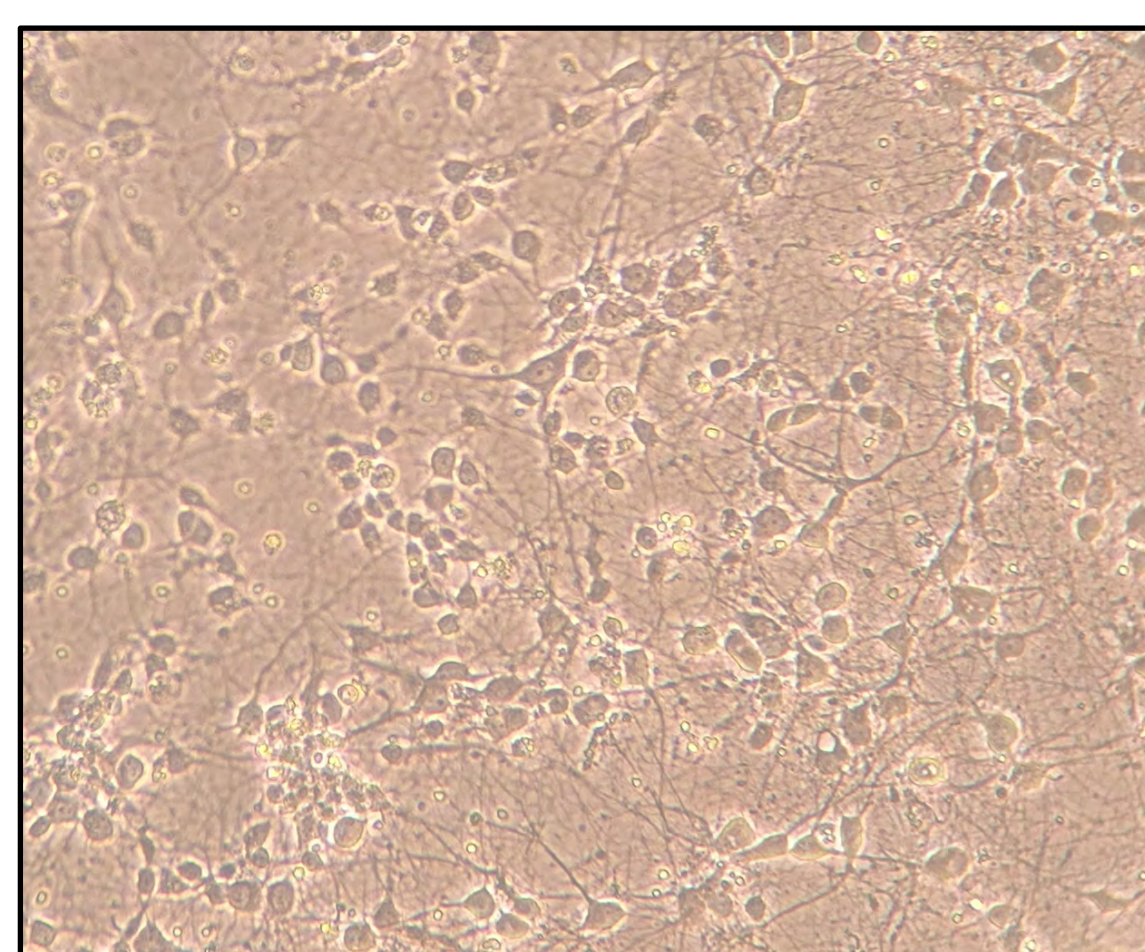
Aggregoituvat proteiinit voivat olla myös haitallisia. Esimerkiksi hermoston rappeumasairauksissa potilaan aivoihin syntyy haitallisia proteiiniagregaatteja, jotka leviävät aivoissa aiheuttaen hermosolujen vähittäisen kuoleman. Niiden ilmaantumisen ja haitallisuuden syitä ei täysin tunneta.



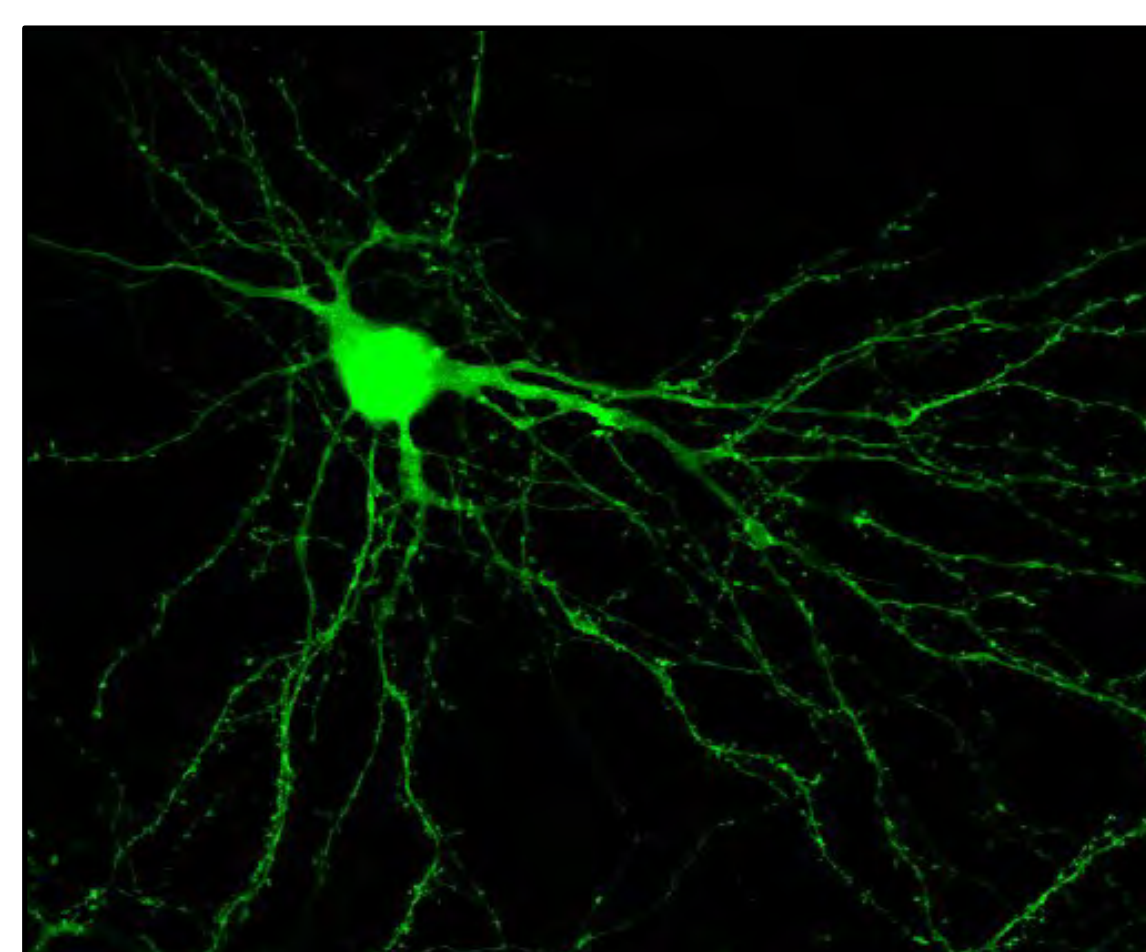
Toiminto	Proteiini
Pitkäkestoinen muisti	CPEB
Immuunipuolustus	MAVS, ASC
Lihasten regeneraatio	TDP43

Sairaus	Proteiini
Alzheimerin tauti	α -synukleiini, tau
Parkinsonin tauti	β -amyloidi
ALS	TDP43, FUS
Frontotemporaalidementia	tau

Aihetta tutkitaan mm. näillä menetelmillä:



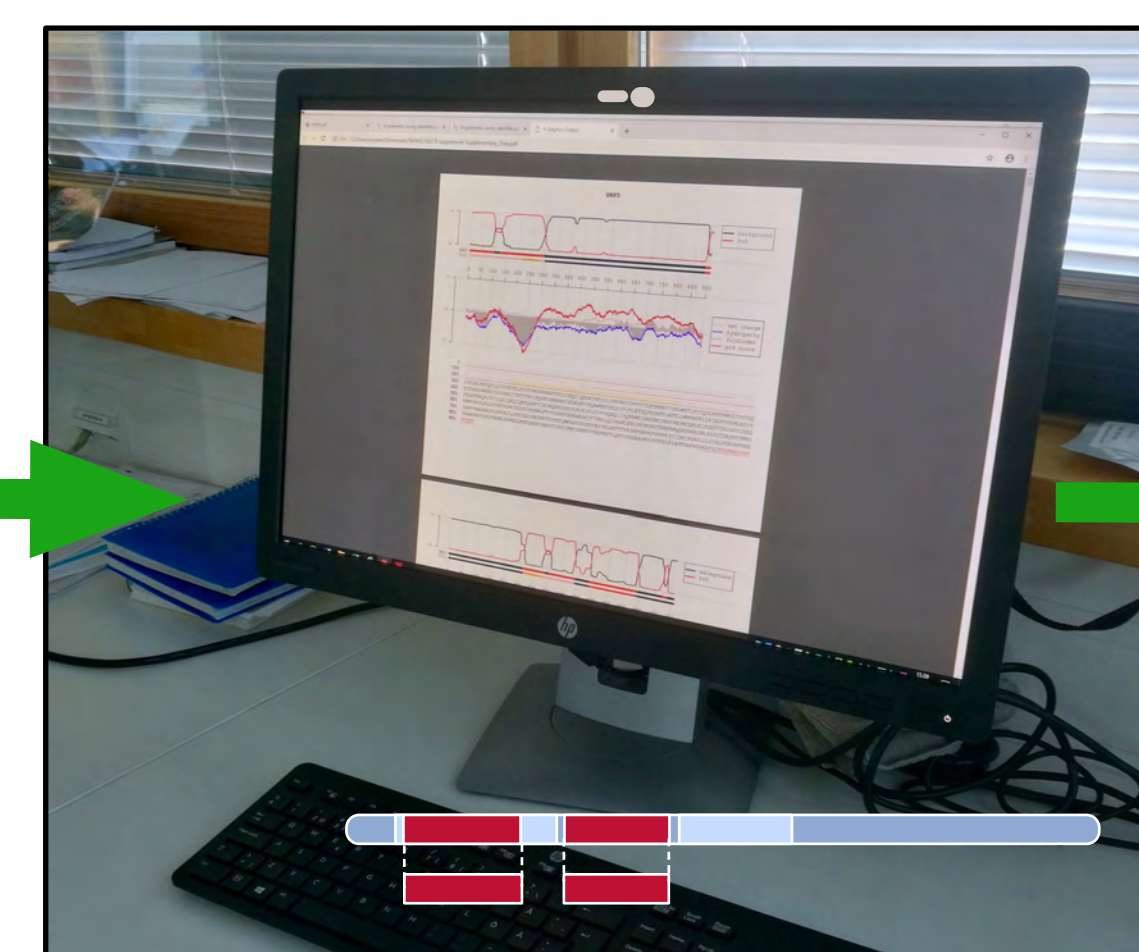
Maljalla kasvatetuilla soluilla on helppo tehdä monenlaisia kokeita.



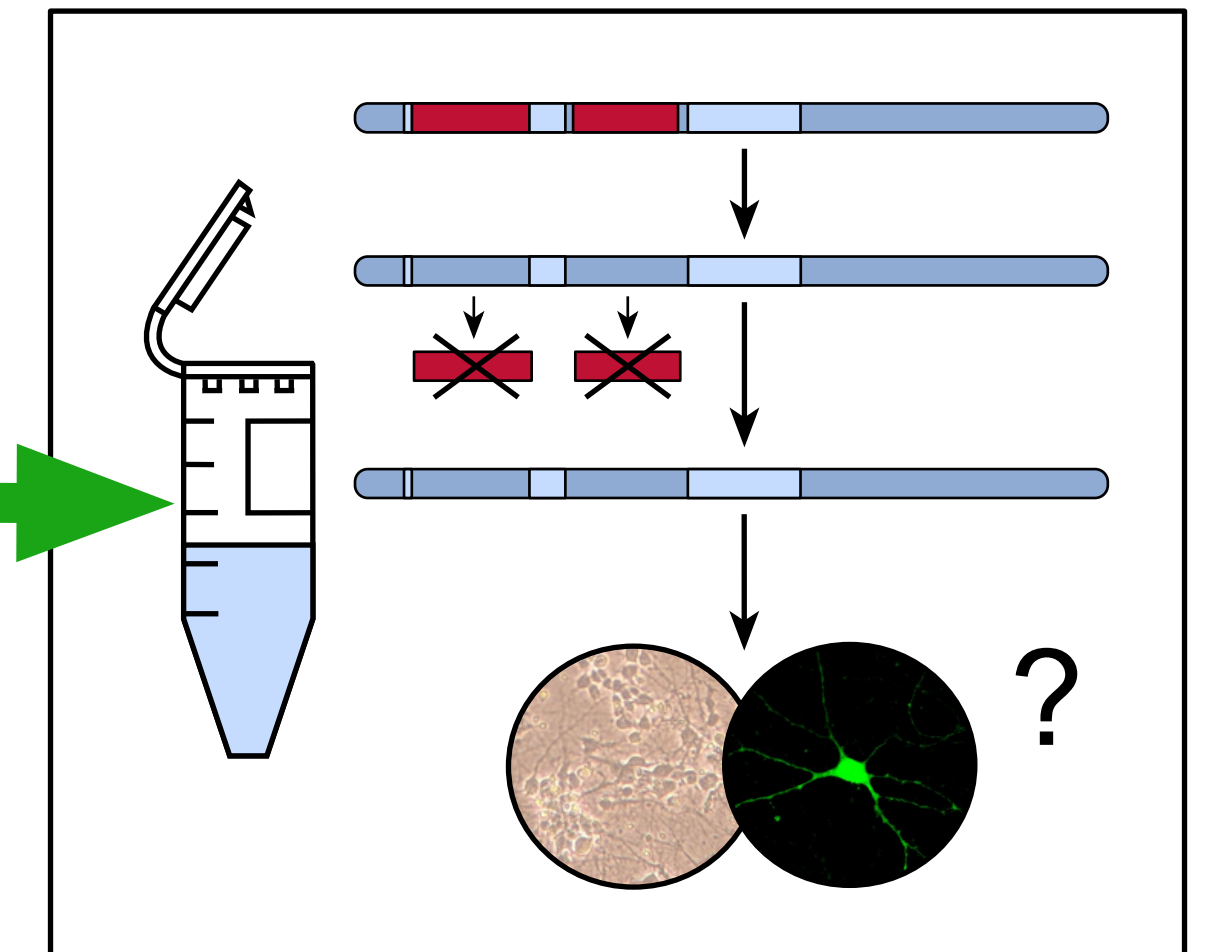
Kloonaamalla voidaan liittää proteiineihin fluoresoivia merkkiaineita, jotta proteiinit voidaan nähdä solujen sisällä.



Massaspektrometri taas tunnistaa eri tavoin käsitellyissä näytteissä olevia proteiineja...



... ja tunnistusalgoritmeilla voidaan selvittää, onko näytteessä havaituissa proteiineissa aggregaation kannalta tärkeitä alueita.



Mielenkiintoisia alueita voidaan poistaa tai lisätä kloonaamalla, jolloin nähdään muuttuuko proteiinin toiminta.

Lähteet

- Alberti, S., Halfmann, R., King, O., Kapila, A. & Lindquist, S. 2009: A systematic survey identifies prions and illuminates sequence features of prionogenic proteins. *Cell* 137: 146 - 158.
- Banani, S. F., Lee, H. O., Hyman, A. A. & Rosen, M. K. 2017: Biomolecular condensates: organisers of cellular biochemistry. *Nature Reviews* 18: 285 - 298.
- Cai, X., Xu, H. & Chen, Z. J. 2017: Prion-like polymerization in immunity and inflammation. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 9: 1 - 14
- Fioriti, L., Myers, C., Huang, Y. -Y., Li, X., ym. 2015: The persistence of Hippocampal-based memory requires protein synthesis mediated by the prion-like protein CPEB3. *Neuron* 86: 1433 - 1448.
- Soto, C. & Pritzkow 2018: Protein misfolding, aggregation, and conformational strains in neurodegenerative diseases. *Nature Neuroscience* 21: 1332 - 1340.
- Vogler, T. O., Wheeler, R. J., Nguyen, E. D., Hughes, M., ym. 2018: TDP-43 and RNA form amyloid-like myo-granules in regenerating muscle. *Nature* 563: 508 -513.