

# Vloga transteritinu-podobnih proteinov v proteostazi pri *C. elegans*

BIOZENTRUM

Universität Basel  
The Center for  
Molecular Life Sciences

UNIVERZA  
V LJUBLJANI  
Fakulteta za kemijo  
in kemijsko tehnologijo

Lena Kogoj<sup>1,2</sup>, Dr. Emmanouil Kyriakakis<sup>1</sup>, Prof. Anne Spang<sup>1</sup>

1. The Biozentrum, University of Basel, Basel, Switzerland

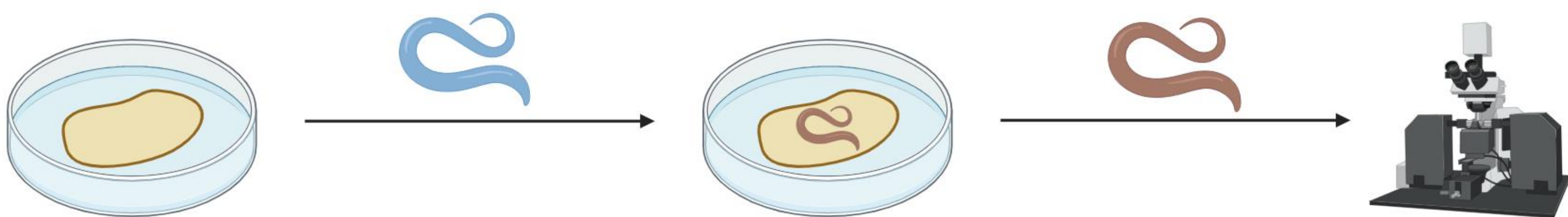
2. Fakulteta za kemijo in kemijsko tehnologijo, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, Slovenja

## UVOD

Staranje je časovno odvisen funkcionalni upad. Znanstveniki so z raziskavami molekularnih mehanizmov staranja uspeli določiti devet znakov staranja (angl. *hallmarks of aging*), ki skupaj določajo fenotip staranja<sup>1</sup>. En od aspektov staranja je tudi izguba proteostaze ali homeostaze proteinov, ki ima lahko za posledico razvoj degenerativnih bolezni, kot sta Alzheimerjeva in Parkinsonova bolezen. Izguba proteostaze pomeni, da se proteini ne uspejo pravilno zviti in zato ne morejo upravljati svoje funkcije, pride pa tudi do njihove agregacije. Da se to ne bi dogajalo, je v celici prisotno kompleksno omrežje, ki zagotavlja proteostazo. Cilj raziskave je bil določiti, ali zmanjšanje izražanja transteritinu-podobnih proteinov (v nadaljevanju ttr) poveča število proteinskih agregatov v *C. elegans*, kar bi lahko pomenilo, da so ttr del proteostaznega omrežja<sup>2</sup>.

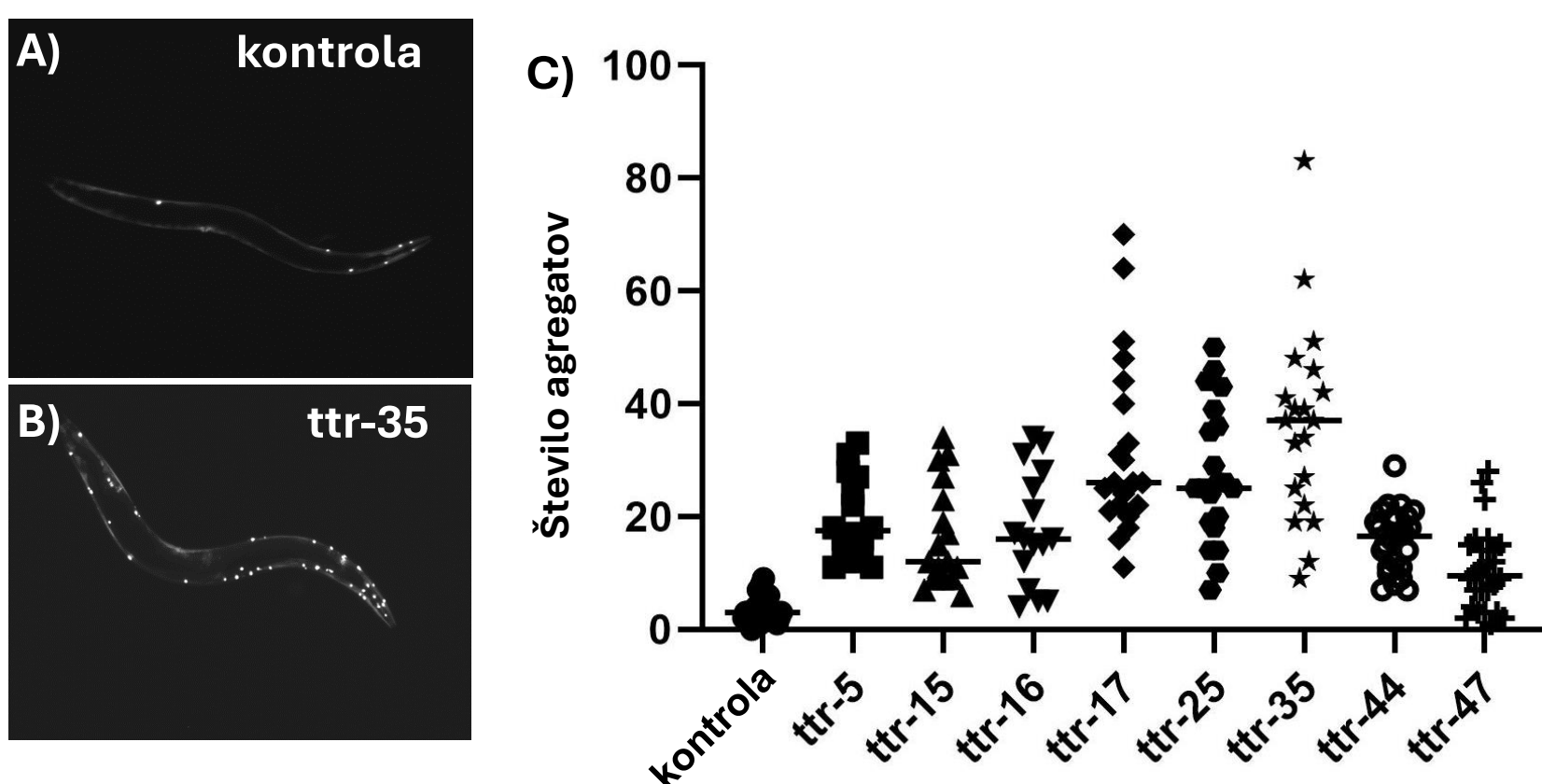
## RAZPRAVA IN REZULTATI

Shematski prikaz poteka dela



Slika 1: Zmanjšanje izražanja genov z uporabo metode RNA-interferenca. Uporabljen je bil sev AM141, pri katerem se morebitni proteinski agregati zaradi oznake z YLP vidijo pod fluorescenčnim mikroskopom. Vključenost v proteostazno omrežje smo preverjali za ttr-5, ttr-15, ttr-16, ttr-17, ttr-25, ttr-37 in ttr-44. RNA-interferenca je bila izvedena tako, da se je vsak vzorec *C. elegans* hranil z *E. coli* z vstavljenim plazmidom za zmanjšanje izražanja gena za specifičen ttr. Povečanje števila agregatov po zmanjšanju izražanja specifičnega ttr nakazuje na vpletenost tega ttr v proteostazno omrežje.

## Rezultati RNA-interference



Slika 2: A) Mikrofotografija kontrole – brez RNA-interference. B) Mikrofotografija po RNA-interferenci za zmanjšane količino ttr-35. C) Graf števila agregatov v odvisnosti od specifičnega ttr, čigar sinteza je bila zmanjšana z RNA-interferenco.

Zmanjšanje izražanja genov za prav vse izbrane ttr poveča število agregatov napram kontroli v *C. elegans*, kar nakazuje na to, da bi ttr lahko bili del proteostaznega omrežja. Največja korelacija je vidna pri ttr-35, najmanjša pa pri ttr-47.

## ZAKLJUČEK IN UGOTOVITVE

Pokazali smo, da bi transteritinu-podobni proteini lahko igrali vlogo v proteostaznem omrežju, katerega naloga je preprečevanje agregacije proteinov.

Ne ve pa se še, na kakšen način bi ttr to lahko počeli – lahko bi namreč pomagali pri translaciji, zvitju proteinov (šaperoni) ali pa pri razgradnji nepravilno zviti proteinov (proteaze / pot ubikvitin-proteasom / avtofagija)<sup>2</sup>.

## REFERENCE

- López-Otín, C.; Blasco, M. A.; Partridge, L.; Serrano, M.; Kroemer, G. The Hallmarks of Aging. *Cell* **2013**, 153 (6), 1194–1217. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.05.039>.
- Hipp, M. S.; Kasturi, P.; Hartl, F. U. The Proteostasis Network and Its Decline in Ageing. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **2019**, 20 (7), 421–435. <https://doi.org/10.1038/s41580-019-0101-y>.