

Biomolekulski kondenzati i njihova uloga u stanicu

Juričan, Nikolina

Undergraduate thesis / Završni rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:826520>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-04**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)





Sveučilište u Zagrebu
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET
Kemijski odsjek

Nikolina Juričan

Studentica 3. godine Preddiplomskog sveučilišnog studija KEMIJA

BIOMOLEKULSKI KONDENZATI I NJIHOVA ULOGA U STANICI

Završni rad

Rad je izrađen u Zavodu za biokemiju

Mentor rada: prof. dr. sc. Ita Gruić Sovulj

Zagreb, 2023.

Datum predaje prve verzije Završnog rada:

28. kolovoza 2023.

Datum ocjenjivanja Završnog rada i polaganja Završnog ispita:

22. rujna 2023.

Mentor rada: prof. dr. sc. Ita Gruić Sovulj

Potpis:

Sadržaj

§ SAŽETAK	VII
§ 1. UVOD	1
1.1. Proteini	1
1.1.1. <i>Sinteza i rast polipeptida</i>	1
1.1.2. <i>Agregacija i kondenzacija proteina</i>	2
§ 2. PRIKAZ ODABRANE TEME	3
2.1. Biomolekulski kondenzati	3
2.1.1. <i>Formiranje biomolekulskih kondenzata</i>	3
2.1.2. <i>Sastav i regulacija biomolekulskih kondenzata</i>	5
2.1.3. <i>Starenje biomolekulskih kondenzata</i>	8
2.1.4. <i>Razlaganje biomolekulskih kondenzata</i>	9
2.2. Uloge biomolekulskih kondenzata	10
2.2.1. <i>Mehanizmi djelovanja biomolekulskih kondenzata</i>	10
2.2.2. <i>Uloge biomolekulskih kondenzata na molekularnoj razini</i>	11
2.2.3. <i>Uloge biomolekulskih kondenzata na staničnoj razini</i>	12
2.2.4. <i>Uloge biomolekulskih kondenzata u tkivima</i>	12
§ 3. LITERATURNI IZVORI	XIV

§ Sažetak

Aktualnost biomolekulskih kondenzata, kao teme brojnih smjerova istraživanja današnjice, nije nimalo upitna. Ove bezmembranske stanične strukture jedan su od načina na koji stanica udružuje makromolekule kako bi ih koristila za normalno obavljanje bioloških procesa. Mnogobrojne funkcije kondenzata, unutar i izvan stanice, proizlaze iz komponenti od kojih su građene. Tako se, unazad nekoliko godina, uspostavilo da su proteini, uz nukleinske kiseline, glavni pokretači nastajanja biomolekulskih kondenzata. S obzirom na razne uloge unutar organizma, kondenzati posjeduju mehanizme regulacije, koji kondenzatima omogućavaju ulogu u održavanju homeostaze pri različitim fiziološkim uvjetima te određuju oblik njihove forme unutar stanice. Uočeno je kako ove biološke strukture utječu na niz procesa koji se odvijaju na molekulskoj, staničnoj, ali i tkivnoj razini. Dakle, život cijelog organizma ovisi o normalnom funkcioniranju kondenzata. Budući da je nastajanje kondenzata reverzibilno, stanica ih po potrebi može stvarati ili razgraditi. U sklopu ovog rada istraženo je kako se za nastajanje odnosno razlaganje kondenzata koristi enzimska aktivnost i mnogi drugi biološki čimbenici. Također, pobliže su opisane neke od funkcija kondenzata koje, u posljednjih deset godina, opravdavaju zainteresiranost brojnih znanstvenika. Očekuje se kako će daljnja istraživanja biomolekulskih kondenzata i njihovih funkcija doprinijeti razvitku biokemije i srodnih disciplina.

§ 1. UVOD

1.1. Proteini

Proteini su velike, kompleksne biomolekule građene od sljedova proteinogenih aminokiselina povezanih peptidnim vezama. Na svakom kraju peptida nalazi se slobodna funkcionalna skupina: amino na N-, a karboksilna na C-terminalnom kraju. Proteini imaju više strukturnih razina. Primarna struktura daje uvid u sve kovalentne veze uspostavljene između aminokiselina u polipeptidnom lancu. Sekundarna struktura odnosi se na stabilne i ponavljajuće obrasce aminokiselinskih ostataka. Tercijarna struktura opisuje protein u trodimenzionalnom prostoru, dok kvaternu strukturu imaju proteini s dva ili više polipeptidna lanca.¹ Proteini su nositelji raznih funkcija u organizmu. Primjerice, poznato je kako su enzimi, krvni pigment hemoglobin i poneki hormoni proteini koji sudjeluju u procesima rasta i razvoja stanice. Međutim, aktualne teme brojnih istraživanja zasnivaju se na ulozi proteina u staničnim strukturama zvanim biomolekulski kondenzati. Da bi u potpunosti shvatili utjecaj proteina na fiziologiju kondenzata, potrebno je pobliže opisati njihovu sintezu i ponašanje unutar organizma.

1.1.1. Sinteza i rast polipeptida

Sinteza proteina odvija se u nekoliko faza translacije. Kako bi došlo do formiranja polipeptida, zahtijeva se da dva kemijska uvjeta budu zadovoljena. Karboksilna skupina svake aminokiseline mora biti aktivirana kako bi lakše stupila u peptidnu vezu. Također, interakcija između aminokiseline i molekule mRNA, koja ju kodira, nekako mora biti uspostavljena. Prva faza sinteze proteina ostvaruje oba zahtijeva tako što omogućuje vezanje odgovarajuće aminokiseline na molekulu prijenosne RNA (tRNA). Reakcija sinteze molekule aminoacil-tRNA katalizirana je enzimom aminoacil-tRNA-sintetazom, a odvija se u citosolu stanice. Faza inicijacije započinje vezanjem mRNA i formilmetionin-tRNA u aktivno mjesto male podjedinice ribosoma, jedne od najznačajnijih staničnih struktura, nakon čega se formira inicijacijski kompleks.² Početna aminoacil-tRNA komplementarnošću baza sparuje se sa START kodonom AUG pomoću inicijacijskih faktora. Taj triplet nukleotida predstavlja prvu aminokiselinu u sintezi polipeptidnog lanca. Elongacijom, nastajući polipeptid se produljuje i raste. Proces se odvija u tri stupnja: prevođenjem kodona u odgovarajuće aminokiseline,

sintezom peptidne veze u peptidil-transferaznom centru i translokacijom peptidil-tRNA i kalupa (mRNA) za jedan triplet. Elongacija se odvija sve do vezanja STOP kodona u aktivno mjesto koji potiče otpuštanje sintetiziranog polipeptida na površinu ribosoma.² Proteini se nakon translacije mogu dodatno modificirati, a uvedene posttranslacijske modifikacije moduliraju njihovu funkciju i aktivnost.

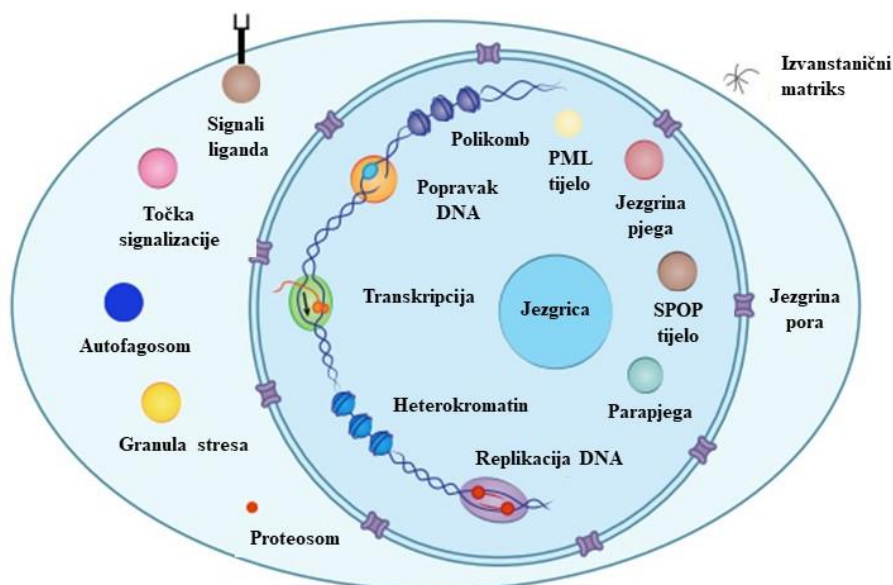
1.1.2. Agregacija i kondenzacija proteina

Proteini imaju sposobnost stvaranja agregata, odnosno ireverzibilnih, nefunkcionalnih nakupina koje se u stanici ne mogu jednostavno razgraditi. Agregacija je posljedica pogrešnog smatanja proteina koji poprimaju nenativne i nedinamične strukturne konformacije.³ Budući da agregacija nije poželjan proces, stanice često koriste faktore za suzbijanje sinteza agregata. S druge strane, pojam kondenzat upućuje na dinamične i reverzibilne sklopove molekula proteina i nukleinskih kiselina koji se mogu raščlaniti na slobodne komponente i tako regulirati stanične procese.⁴ Dakle, sposobnost reverzibilnog nastajanja i nestajanja kondenzata glavno je svojstvo njihovog razlikovanja od agregata. Isto tako, kondenzati mogu sudjelovati u inhibiciji agregacije i njezinih patoloških posljedica.⁴

§ 2. PRIKAZ ODABRANE TEME

2.1. Biomolekulski kondenzati

Bezmembranske strukture nastale fizikalnim procesom separacije faza u stanici nazivaju se biomolekulski kondenzati. Budući da su proteini i nukleinske kiseline sastavne jedinice kondenzata, može se zaključiti kako oni imaju niz važnih uloga u čitavom organizmu. To upućuje na visoki stupanj organiziranosti citosola stanice (slika 1), a negira njegovu uniformnost.⁵

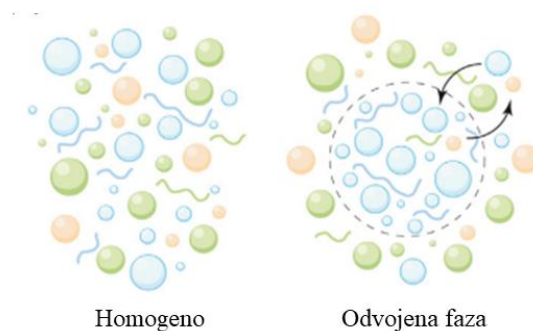


Slika 1. Razmještaj biomolekulskih kondenzata unutar jezgre i citoplazme stanice. Slika preuzeta i prilagođena prema referenci 36.

2.1.1. Formiranje biomolekulskih kondenzata

Biomolekulski kondenzati, promatrani kao ansamblji proteina i nukleinskih kiselina različitih omjera, imaju sposobnost lokalnog povećanja koncentracije biomolekula u stanici⁵. Za razliku od ribosoma, drugog važnog makromolekulskog kompleksa u stanici, kondenzati nemaju stalnu stehiometriju. Njihovo formiranje odvija se preko fizikalnog procesa separacije faza tekuće-tekuće.⁴ Općenito, proces separacije faza temelji se na razdavanju komponenti iz homogene otopine (jednofaznog sustava) u dvije stabilne koegzistirajuće faze (dvofazni sustav)

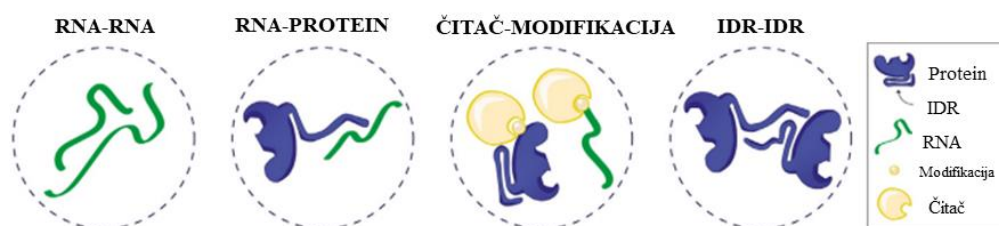
uniformnih svojstava (slika 2).⁶ Također, tijekom odvajanja sustava tekuće-tekuće nastaje gusta, kondenzirana faza s višom koncentracijom biomolekula odnosno razrijeđena nisko koncentrirana faza.⁴ Naime, kada makromolekule difundiraju iz jedne u drugu fazu dolazi do stvaranja privlačnih interakcija između najbližih makromolekula sa svake strane fazne granice. Povoljne interakcije, koje se ostvaraju uslijed kondenzacije, dovoljno su jake da prevladaju smanjenje entropije sustava koje je posljedica aglomeracije biomakromolekula.³



Slika 2. Shema separacije faza. Preuzeto i prilagođeno prema referenci 3.

U stanici, prilikom nastajanja biomolekulskih kondenzata, postoje privlačne sile koje dovode do pojačanog udruživanja biomakromolekula i separacije faza. Međumolekulske interakcije ključne za provođenje tog procesa jesu: protein-protein, RNA-RNA, RNA-protein, DNA-DNA te DNA-protein interakcije (slika 3).³ Spomenute molekule posjeduju već smotane interakcijske domene koje, svojom multivalentnošću, omogućavaju stvaranje guste mreže intermolekulskih interakcija. Također, postoje i intrizično neuređene domene (IDR) makromolekula koje smatanjem mogu zaprimati različite multivalentne konformacije. Svaka novonastala struktura može interagirati s novim ligandom i tako poticati nastajanje kondenzata.^{8,9}

Osim viševalentnošću, separacija faza može biti potaknuta i specifičnim mehanizmom polimerizacije biomolekula.¹⁰ Naime, da bi nastao polimer, molekule moraju interagirati preko dvije različite interakcijske domene: glave i repa.⁴ Zahvaljujući mnogim istraživanjima znanstvenika C. Rodena i A. S. Gladfletera poznato je kako RNA ima jednu od najvažnijih uloga u nastajanju biomolekulskih kondenzata. Već spomenuta suradnja nukleinskih kiselina i proteina te interakcijskih i intrizično neuređenih domena proteina bitna je za separaciju faza mnogih sustava unutar stanice.¹¹



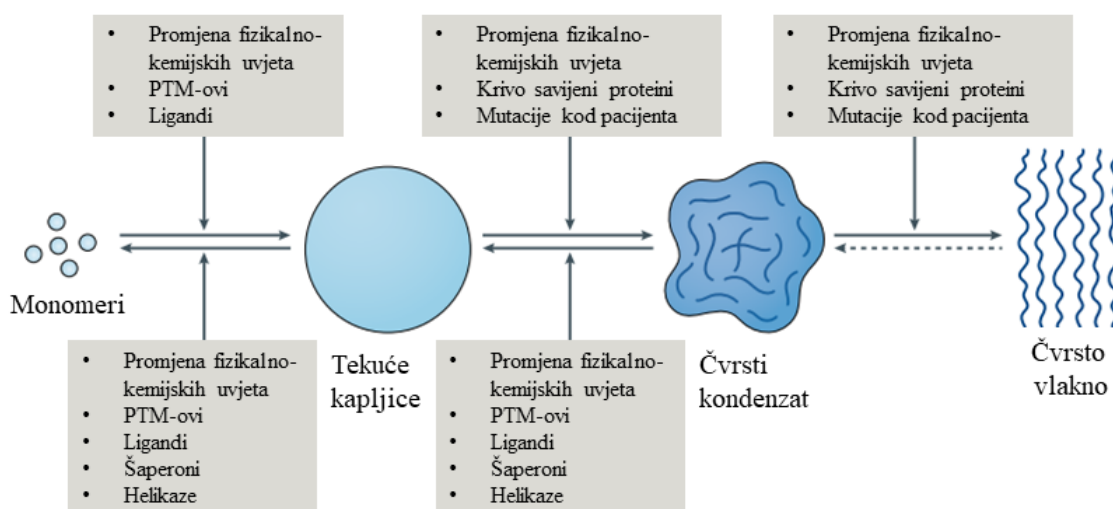
Slika 3. Molekularne interakcije koje pokreću razdvajanje faza. Shema preuzeta i prilagođena prema referenci 3.

2.1.2. Sastav i regulacija biomolekulskih kondenzata

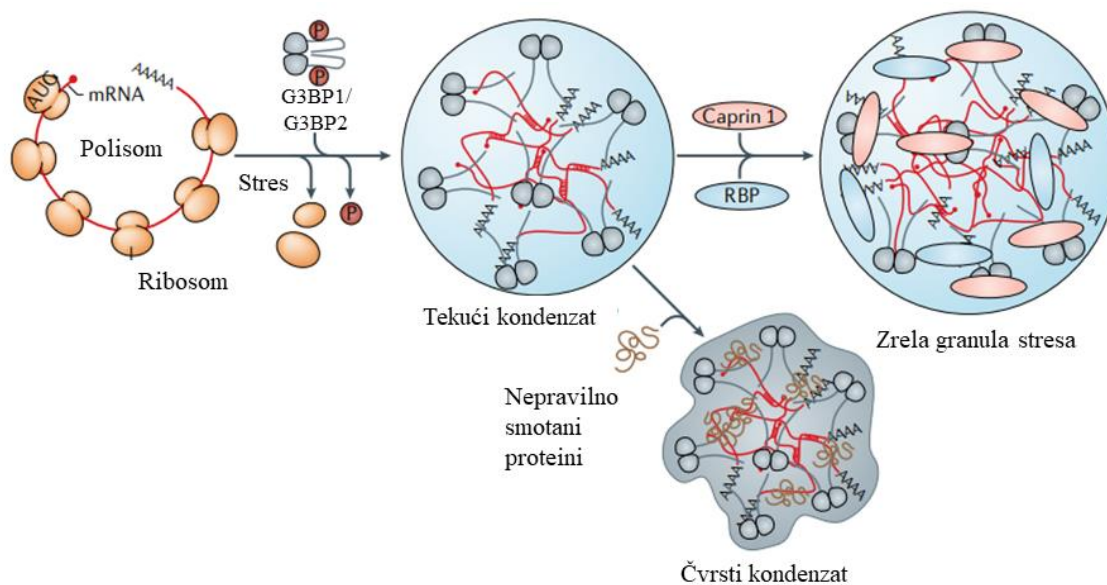
Postoje različiti koncepti shvaćanja fiziologije biomolekulskih kondenzata, međutim jedan se posebice ističe. Radi se o modelu koji tumači kako se kompozicija kondenzata sastoji od dviju vrsta molekula: „nosača“ i „klijenta“. Molekule koje imaju sposobnost vezanja većeg broja liganda i tendenciju pokretanja separacije faza nazivaju se „nosači“.^{4,7} Osim spomenutih svojstava, imaju važnu ulogu u postavljanju tzv. koncentracijskog praga pri kojem se formiraju kondenzati.^{12,13} S druge strane, molekule „klijenti“ posjeduju manju interakcijsku domenu te postižu manji broj interakcija.^{12,13} Dakle, da bi nastao kondenzat molekula „klijenta“ jednim se interakcijskim mjestom veže na „nosač“.^{12,13} Iako ne posjeduju enzimsku aktivnost, „nosači“ kontroliraju proces razdvajanja faza, a svoju funkciju nalaze i u formiranju granula stresa u citosolu.^{14,15}

Eukariotska stanica koristi mnoštvo sustava kako bi kontrolirala nastajanje i fiziologiju biomolekulskih kondenzata za njihovo normalno funkcioniranje (slika 4). Svi regulacijski mehanizmi u konačnici se svode na procese koji troše energiju same stanice.¹⁶ Primjeri kontrolnih procesa unutar stanice su fosforilacija i metilacija proteina, koje se ubrajaju u posttranslacijske modifikacije.¹⁷ Prilikom fosforilacije, modifikacije se najčešće odvijaju na serinu, treoninu i tirozinu, dok se metilacija vrši na sljedećim aminokiselinama: argininu, lizinu, aspartatu, glutamatu, histidinu, asparaginu, glutaminu i cisteinu. Isto tako, tijekom stresa, u stanici dolazi do fosforilacije brojnih faktora pa tako i faktora inicijacije translacije IF2. Ukoliko je on fosforiliran, neće doći do vezanja molekule formilmetionin-tRNA u aktivno mjesto ribosoma, tj. translacija će biti inhibirana. U tom se slučaju formiraju već spomenute granule stresa. Proces nastajanja granula zahtjeva regulaciju aktivnosti molekula „nosača“, posebice protein-vezujućeg proteina 1 ili 2 (G3BP1/ G3BP2) koji se prirodno nalazi u inhibiranom stanju.^{14,18} Prilikom stresa dolazi do oslobađanja netranslatirane mRNA koja narušava

intramolekulske interakcije inhibicije unutar G3BP1 što omogućava razdvajanje faza proteina i nastajanje kondenzata (slika 5). Da bi granula stresa potpuno sazrela potrebni su joj RNA-vezujući proteini koji se stapaju u već postojeći kondenzat. Međutim, ako unutar funkcionalnog kondenzata dođe do interakcija s nepravilno smotanim proteinima, potiče se proces njegovog starenja.^{14,15} Moguće je primijetiti kako su biomolekulski kondenzati osjetljivi na vanjske podražaje. Popuštanjem stresa, IF2 se defosforilira, a mRNA se oslobađa iz kondenzata i podliježe procesu translacije.



Slika 4. Shema različitih stanja kondenzata te mehanizama i procesa koji reguliraju njihovu pretvorbu. Preuzeto i prilagođeno prema referenci 4.



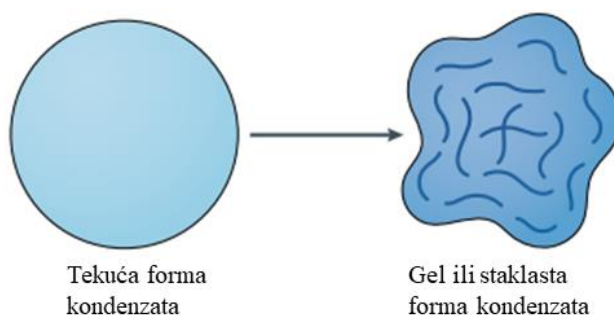
Slika 5. Sazrijevanje i starenje granule stresa. Shema preuzeta i prilagođena prema referenci 4.

Još jedan, jednako važan, način regulacije sinteze kondenzata jest preko mehanizma polifaznog povezivanja. Tijekom kontrole ključnu ulogu ima molekula RNA. Naime, variranjem koncentracije otopine RNA, mijenja se sposobnost separacije faza proteina. Ukoliko se na protein veže više molekula RNA, vjerojatnost razdvajanja faza biti će veća.^{19,20} Uz koncentraciju, svojstva ribonukleinske kiseline koja mogu utjecati na regulaciju kondenzata jesu njezina duljina, struktura, ali i modifikacije.¹¹ Najistaknutija modifikacija RNA je N⁶-metiladenozin. Modificirana molekula RNA može uvoditi promjene u RNA-RNA te RNA-protein interakcije i tako regulirati separaciju faza i nastajanje kondenzata.²¹

Zanimljivo je kako i promjene parametara kao što su pH, koncentracija iona i metabolita, osmotski tlak ili čak temperatura mogu znatno utjecati na formiranje biomolekulskih kondenzata.⁴ Dakle, nužno je održavati spomenute parametre u granicama normale, kako se fiziologija stanice ne bi drastično promijenila i uzrokovala niz loših posljedica.

2.1.3. Starenje biomolekulskih kondenzata

Najčešća forma u kojoj se kondenzati nalaze u stanici jest tekuća. Međutim, tijekom životnog vijeka oni mogu mijenjati svoja fizikalna svojstva. Tako se staranje kondenzata tumači kao prijelaz iz tekuće u čvršću formu koju je moguće eksperimentalno pratiti.^{8,9} Do sada, znanstvenici su pobliže objasnili dvije viskoznije forme koje zauzimaju kondenzati (slika 6). Jedna od njih je gel, nastao stvaranjem slabih i jakih interakcija (poprečnih veza) među komponentama kondenzata u vodenoj formi. Proces geliranja završava kada se uspostavi sustav polimera kondenzata, a fizičke poprečne veze dosegnu maksimalnu gustoću.²² Kao primjer prirodnih gelova mogu se istaknuti oni formirani proteinom elastinom.²³ Za razliku od gel-sustava, koji posjeduju karakteristični vremenski period formacije, staklasti nikada u potpunosti ne dosegnu čvrstu formu.⁴ Bitna uloga staklastih formacija je sprječavanje agregacije proteina u stanici. Naime, zbog svoje viskoznosti takve forme mogu promijeniti kinetiku smatanja proteina te zaustaviti poprimanje nenativnih struktura. Također, kada se u određenim stanicama zahtijeva utišavanje pojedinih procesa, stanični citosol poprima staklastu formu kondenzata.²⁴ Čvrsta formacija citosola stanici omogućava smanjenu metaboličku aktivnost i osigurava očuvanje energije.



Slika 6. Shematski prikaz teksture kondenzata prije i nakon starenja. Preuzeto i prilagođeno prema referenci 4.

Starenje kondenzata posjeduje nekoliko bioloških učinaka na organizam. Neki će učinci djelovati na odvijanje biomolekulskih procesa tijekom vanjskih podražaja kao što je stres, dok će drugi biti povezani s bolestima stanice.²⁵ Kako bi se utvrdili mogući utjecaji starenja kondenzata, potrebno je istaknuti faktore koji su doveli do takvog stanja. Uz smanjenje udjela vode, prilikom nastajanja kondenzata, procesu njihovog starenja doprinose i drastično povećane koncentracije proteina⁹ te nedostupnost fizioloških liganda.²⁶

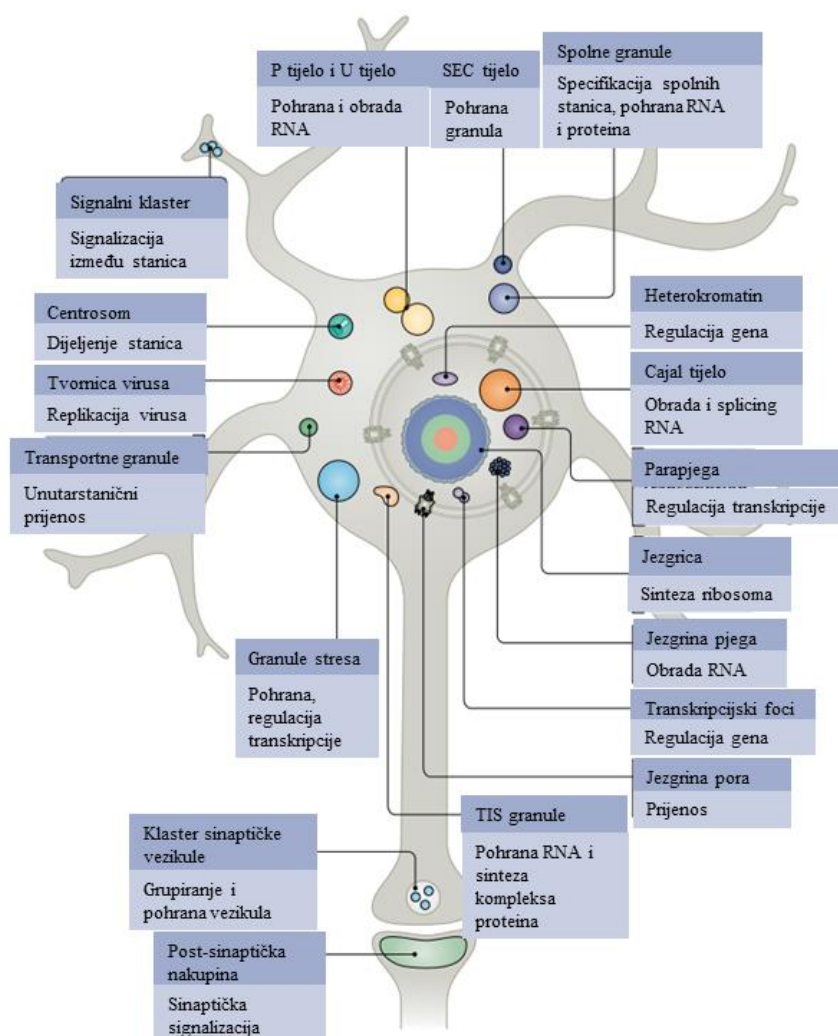
Kao zanimljiv primjer navodi se različita tendencija starenja kondenzata proteina FUS u „in vivo“ odnosno „in vitro“ uvjetima. Koncentracije proteina FUS „in vivo“ znatno su niže od onih u istraženim „in vitro“ sustavima. Osim toga, u laboratorijskim uvjetima u kojima nema molekula DNA i RNA proces starenja kondenzata dodatno je ubrzan.^{26,27} Molekule liganda, posebice RNA, dodaju se proteinu FUS „in vitro“ kada se starenje želi inhibirati.²⁷ Naime, mehanizam inhibicije temelji na razaranju tekućih formi postojanih kondenzata, njihovoj raščlambi i prestanku nastajanja.¹⁹ Brojna današnja istraživanja nastoje otkriti je li moguće, podešavanjem sastava kondenzata, spriječiti njihovo starenje, ali i neželjene agregacije proteina.

2.1.4. Razlaganje biomolekulskih kondenzata

Postoje procesi u organizmu pomoću kojih se regulira razlaganje kondenzata u stanici kada tamo više nisu potrebni. Spomenuto je već ranije da promjene u koncentraciji proteina i liganda utječu na svojstva kondenzata. Međutim, kako posttranslacijske modifikacije omogućuju formiranje kondenzata, tako su i jednako važne za njihovo razlaganje. Važna uloga fosforilacije može se prikazati primjerom enzima dvostruke specifičnosti kinaze 3 regulirane fosforilacijom tirozina (DYRK3)²⁸. DYRK3 potiče razlaganje kondenzata na način da cilja određene proteine kada je stanica u fazi mitoze. Do zaustavljanja staničnog ciklusa, ili čak smrti stanice, može doći ukoliko je razlaganje tijekom mitoze neuspješno. Dakle, nepravilno razlaganje kondenzata može uzrokovati ozbiljne patološke nuspojave, ali i nekontroliranu agregaciju proteina i njihovu disfunkcionalnost.²⁸ Međutim, što ako su kondenzati u formaciji gela ili stakla? Tada se razlaganje odvija uz dodatnu pomoć proteina, primjerice molekularnih šaperona i helikaza (slika 4). Oba proteina djeluju uz utrošak ATP-a, međutim šaperoni omogućavaju pravilno smatanje proteina, a helikaze remodeliranje strukture RNA i tako potiču razlaganje kondenzata.

2.2. Uloge biomolekulskih kondenzata

Budući da postoji više vrsta biomolekulskih kondenzata s različitim biološkim funkcijama, stanici je bilo neophodno rasporediti ih po čitavom staničnom prostoru. Slika 7 prikazuje brojne biomolekulske kondenzate i njihove uloge unutar stanice.

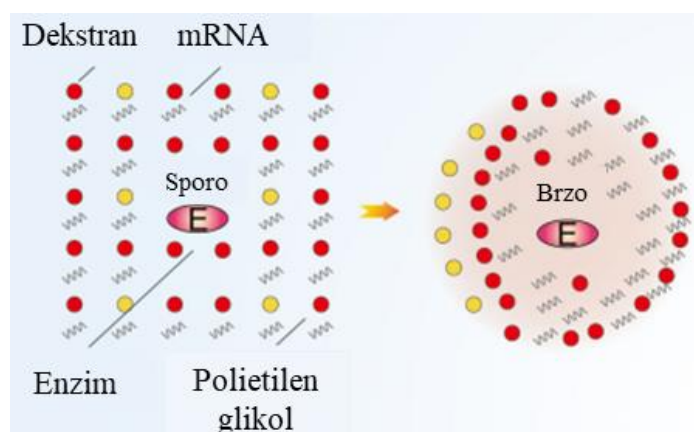


Slika 7. Ukupni prikaz razmještaja različitih biomolekulskih kondenzata i njihovih uloga unutar stanice. Shema preuzeta i prilagođena prema referenci 4.

2.2.1. Mehanizmi djelovanja biomolekulskih kondenzata

Biomolekulski kondenzati svojim djelovanjem mogu utjecati na promjenu kinetike kemijskih reakcija u stanici, a to ostvaruju povećavanjem koncentracije svojih unutarnjih komponenti. Kao primjer navode se kondenzati vodenih sustava sastavljeni od polietilen glikola, dekstrana i mRNA. Takvi kondenzati, efektom obogaćivanja, mogu povećati lokalnu koncentraciju

molekule mRNA i izazvati ubrzanje određenih kemijskih reakcija (slika 8). Primjerice, cijepanje pojedinih ribozima, molekula ribonukleinske kiseline s katalitičkim svojstvima, regulirano je spomenutim efektom.²⁹ Također, biomolekulski kondenzati imaju sposobnost izolacijskog učinka što im omogućava održavanje homeostaze stanice. Na primjer, P granule se ponašaju kao filtri za proteine određenih veličina prilikom njihovog transporta kroz citosol, što osigurava normalan rad stanice.³¹ Još jedan način pomoću kojeg kondenzati izvršavaju svoje funkcije je učinak položaja. Oni se smještaju u specifične regije unutar stanice što im osigurava pozitivno djelovanje (slika 7).³⁰ Tako se kondenzati zaslužni za translaciju RNA nalaze u citoplazmi kako bi imali neometani pristup ribosomima.



Slika 8. Prikaz efekta obogaćivanja kondenzata. Shema preuzeta i prilagođena prema referenci 30.

2.2.2. Uloge biomolekulskih kondenzata na molekularnoj razini

Znanstvenici današnjice sve su više zainteresirani ulogama biomolekulskih kondenzata u biološkim procesima sažetima na molekularnoj razini. Tako je postojanje kondenzata ključno za odvijanje replikacije i transkripcije molekule DNA, translacije RNA, ali i posttranslacijskih modifikacija.³⁰ Budući da se stanične diobe eukariota odvijaju u jezgri stanice, nuklearni biomolekulski kondenzati biti će odgovori za proces mitoze. Oni stabiliziraju proteine u sklopu diobenog vretena, zaslužne za pravilno poravnanje kromosoma. Također, tubulinom obogaćuju regije mikrotubula kako bi dioba jezgre uspješno napredovala.³² U procesu transkripcije, kondenzati odrađuju ulogu transkripcijskih faktora (TF). Dva takva faktora su primjerice Oct4 i Sox2.³⁰ Međutim, potvrđeno je kako TF prije prolaska kroz separaciju faza i stvaranja kondenzata jače aktiviraju prijepis genskog sadržaja. Uz već istaknutu ulogu regulacije translacije RNA u normalnim uvjetima te prilikom stresa, kondenzati potiču proces

spermatogeneze. Također, uz regulaciju nastanka muških spolnih stanica, kondenzati su uključeni u puteve za razgradnju proteina osiguravajući kontrolu kvalitete njihove sinteze.⁴

2.2.3. Uloge biomolekulskih kondenzata na staničnoj razini

Kada je riječ o staničnoj razini, do izražaja dolaze dvije najbitnije funkcije biomolekulskih kondenzata: transport i prijenos signala. Osim omogućavanja fluidnosti stanične membrane, kolesterol pomaže u prijenosu unutarstaničnog materijala. Sfingolipidi, kao strukturne molekule stanične membrane, privlače molekule kolesterola i olakšavaju njihovo fazno razdvajanje u dvosloju. Tako formirani kondenzati reguliraju proces sazrijevanja vezikule koja prenosi tvari do određenog mjesta unutar stanice.³³ Nadalje, uočeno je da se transmembranski receptori na površinskom dijelu stanice služe biomolekulskim kondenzatima kako bi dalje prenijeli zaprimljeni signal. Takvi kondenzati strateški su pozicionirani duž cijele citoplazme, ali i unutar jezgre kako bi se signali što brže mogli prenositi.³⁰ Slika 7 daje pregled još nekih nespomenutih funkcija kondenzata unutar stanice.

2.2.4. Uloge biomolekulskih kondenzata u tkivima

Sve veći broj istraživanja pokazuje kako su biomolekulski kondenzati izravno povezani s imunološkim procesima unutar organizma. Primjerice, imunološka signalizacija T-staničnih receptora (TCR) i B-staničnih receptora (BCR) regulirana je kondenzatima. Naime, kod TCR signalnog puta proteini koji prolaze proces separacije faza dio su mikroklastera koji se nalaze na membranama T-staničnih receptora. Nastali kondenzati vraćaju receptore u prvobitno stanje kako bi im se omogućila nova signalizacija i ponovno prepoznavanje antigena.^{17,30} U BCR signalnom putu kondenzati se stvaraju u citoplazmi B stanica te se dalje vežu na plazma membrane nakon aktivacije B-staničnih receptora.³⁴ Važnost pravilnog funkcioniranja TCR i BCR leži u ispravnom imunološkom odgovoru te sticanju rezistentnosti organizma na vanjske čimbenike.

Nedavna otkrića pokazala su kako proteini, koji vežu molekule DNA, zajedno sa RNA stvaraju kondenzate kada je koncentracija DNA niska ili su uočena oštećenja i pogreške u sljedovima njezinih nukleotida. FUS je primjer proteina sa sposobnošću separacije faza na mjestima oštećenja molekula DNA. Dakle, zadaća kondenzata je održati stabilnost genoma.^{30,35}

Niz bolesti organizma, uključujući rak, starenje i bolesti srca posljedica su abnormalnog funkcioniranja biomolekulskih kondenzata. Na primjer, sinteza kondenzata iz proteina arginin

metiltransferaze potiče bolesti starenja i raka. Nadalje, pogrešno smještanje kondenzata proteina FUS unutar stanice dovodi do raznoraznih neuroloških bolesti.³⁰ Isto tako, brojni tumori često nemaju dovoljnu opskrbu hranjivim tvarima te nedostatke kompenziraju formiranjem granula stresa. Nastale granule reguliraju metabolizam tumorskih stanica i osiguravaju rezistenciju tumora na kemoterapijske lijekove.³⁶ Postoji još mnogo sličnih primjera bolesti uzrokovanih disfunkcionalnim radom biomolekulskih kondenzata koje se pokušavaju izliječiti raznim terapijskim tretmanima.

Zaključno, biomolekulski kondenzati nužni su za funkcioniranje cijelog organizma. Oni daju uvid u mnoge biološke procese te ih se može smatrati dobrom podlogom za razvijanje znanstvenih disciplina kao što su biotehnologija i farmacija.

§ 3. LITERATURNI IZVORI

1. D. L. Nelson, M. M. Cox, *Lehninger Principles of Biochemistry*, W.H. Freeman and company, New York, 2013., str. 97.
2. D. L. Nelson, M. M. Cox, *Lehninger Principles of Biochemistry*, W.H. Freeman and company, New York, 2013., str. 1114-1115.
3. B. A. Conti, M. Oppikofer, *Trends in Pharmacological Sciences*, **43** (2022) 820-837.
4. S. Alberti, A. A. Hyman, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **22** (2021) 196–213.
5. S. F. Banani, H. O. Lee, A. A. Hyman, M. K. Rosen, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **18** (2017) 285–298.
6. A. A. Hyman, C. A. Weber, F. Jülicher, *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* **30** (2014) 39–58.
7. S. Alberti, A. Gladfelter, T. Mittag, *Cell* **176** (2019) 419-434.
8. A. Molliex et al., *Cell* **163** (2015) 123–133.
9. A. Patel, et al., *Cell* **162** (2015) 1066–1077.
10. M. Bienz, M., *Cell* **182** (2020) 799–811.
11. C. Roden, A. S. Gladfelter, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **22** (2021) 183–195.
12. S. F. Banani et al., *Cell* **166** (2016) 651–663.
13. J. A. Ditlev, L. B. Case, M. K. Rosen, *J. Mol. Biol.* **430** (2018) 4666–4684.
14. J. Guillén-Boixet et al., *Cell* **181** (2020) 346–361.
15. P. Yang et al., *Cell* **181** (2020) 325–345.
16. H. Falahati, E. Wieschaus, *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **114** (2017) 1335–1340.
17. X. Su, J. A. Ditlev, E. Hui et al., *Science* **352** (2016) 595–599.
18. G. D. Pavitt, *Biochem. Soc. Trans.* **33** (2005) 1487–1492.
19. P. R. Banerjee, A. N. Milin, M. M. Moosa, P. L. Onuchic, A. A. Deniz, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **56** (2017) 11354–11359.
20. S. Maharana et al., *Science* **360** (2018) 918–921.
21. J. H. Lee et al., *Mol. Cell* **81** (2021) 3368–3385.
22. J. M. Choi, A. S. Holehouse, R. V. Pappu, *Annu. Rev. Biophys.* **49** (2020) 107–133.
23. S. Roberts, M. Dzuricky, A. Chilkoti, *FEBS Lett.* **589** (2015) 2477–2486.
24. B. R. Parry et al., *Cell* **156** (2014) 183–194.
25. S. Alberti, D. Dormann, *Annu. Rev. Genet.* **53** (2019) 171–194.
26. S. Maharana et al., *Science* **360** (2018) 918–921.

27. L. Marrone et al., *Acta Neuropathol.* 138, 67–84 (2019).
28. A. K. Rai, J. X. Chen, M. Selbach, L. Pelkmans, *Nature* **559** (2018) 211–216.
29. C. A. Strulson, R. C. Molden, C. D. Keating, P. C. Bevilacqua, *Nat Chem.* **4** (2012) 941-946.
30. X. Niu, L. Zhang, Y. Wu et al., *MedComm*, **4** (2023).
31. D. L. Updike, S. J. Hachey, J. Kreher, S. P. Strome, *Cell Biol.* **192** (2011) 939-948.
32. L. Wang, Y. Gao, X. Zheng et al., *J. Mol Cell*, **76** (2019) 646-659 MED 130
33. I. Levental, F.J. Byfield, P. Chowdhury, F. Gai, T. Baumgart, P. A. Janmey, *Biochem J.* **424** (2009) 163-167.
34. T. Oellerich, V. Bremes, K. Neumann et al. *EMBO J.* **30** (2011) 3620-3634.
35. R. Oshidari, R. Huang, M. Medghalchi et al., *Nat Commun.* **11** (2020) 695.
36. A. Boija, I. A. Klein, R. A. Young, *Cancer Cell* **39** (2021) 174-192.