

Abstrakt

Vnútrobnkový transport mitochondrií a ďalších bunkových komponentov pozdĺž mikrotubulov je nevyhnutný pre všetky bunky a najmä pre neuróny. Anterográdny mitochondriálny transport je poháňaný molekulárnym motorom, kinezínom-1 (KIF5), ktorý je cez adaptorový proteín TRAK1 prepojený s mitochondriou. Optineurín (OPTN) bol iba nedávno objavený ako nový regulátor tohto mitochondriálneho transportu. V našej nedávnej štúdií sme spolu s našimi spolupracovníkmi ukázali, že anterográdny mitochondriálny transport u myši je regulovaný Optineurínom. Taktiež sme ukázali, že OPTN je proteín asociovaný s mikrotubulami (MAP), ktorý môže interagovať s KIF5B-TRAK1 komplexom, a tým predĺžiť jeho prejdenú vzdialenosť, čas zotrvania a množstvo dopadov na mikrotubuly. Keďže OPTN je novým proteínom asociovaným s mikrotubulami iba veľmi málo sa vie o jeho spôsobe interakcie s mikrotubulami. V tejto práci ukazujeme ako OPTN interaguje s rôzne post-translačne modifikovanými mikrotubulami a rôznymi izoformami mikrotubulov. Pomocou in vitro rekonštitúcie sme ukázali, že OPTN uprednostňuje nemodifikované pred vysoko post-translačne modifikovanými mikrotubulmi a vytvára na nich oblasti s vysokou afinitou (patches). Okrem toho sa ukázalo, že OPTN má výrazne vyššiu afinitu k $\alpha 1\beta 4$ izoforme v porovnaní s $\alpha 1\beta 3$ izoformou. Avšak, na rozdiel od jeho interakcie s nemodifikovanými mikrotubulami, OPTN na izoformách $\alpha 1\beta 4$ a $\alpha 1\beta 3$, nevytvára žiadne rozlíšiteľné oblasti s výrazne vyššou afinitou, ale pokrýva ich homogénne. To naznačuje, že izoformové zloženie mikrotubulov by mohlo byť zodpovedné za tvorbu určitých oblastí s vysokou afinitou. Naše výsledky dokopy naznačujú, že medzi určitými izoformami by mohla existovať afinita a počas zostavovania mikrotubulov by sa mohli niektoré izoformy spolu prednostne viazať. To by viedlo k vytvoreniu odlišných oblastí na mikrotubuloch. Tieto odlišné oblasti by potom mohli ovplyvňovať väzbu proteínov, ako napr. OPTN, a molekulárných motorov na mikrotubuly a tým tiež regulovať intracelulárny transport.

Kľúčové slová: Optineurín, OPTN, OPTN patch, mikrotubuly, izoformy, $\alpha 1\beta 4$, $\alpha 1\beta 3$, post-translačné modifikácie, PTMs, proteíny asociované s mikrotubulami, MAPs, molekulárne motory, kinesin-1, TRAK1, vnútrobnkový transport