



GÖTEBORGS UNIVERSITET

Mapping Ultrastructural Effects of Proteotoxic Stress on *S. cerevisiae*

Katharina Susanne Keuenhof

Institutionen för kemi och molekylärbiologi
Naturvetenskapliga fakulteten

Akademisk avhandling för filosofie doktorsexamen i naturvetenskap, som med tillstånd från Naturvetenskapliga fakulteten kommer att offentligt försvaras onsdag den 31 mars 2023 kl. 09:00 i hörsal K Isaksson, Medicinaregatan 16, Göteborg.

ISBN: 978-91-8069-287-8 (TRYCK)

ISBN: 978-91-8069-288-5 (PDF)



GÖTEBORGS UNIVERSITET

Svensk summering

Celler är alla levande organismers basala byggstenar, oavsett om organismen består av endast en eller flera celler. De olika cellulära komponenterna, till exempel organeller, interagerar med varandra för att upprätthålla cellers livskraft. En av cellens grundläggande beståndsdelar är proteiner, de är peptidkedjor som är vikta på ett visst sätt som är speciellt för varje protein; man brukar kalla detta proteinets struktur och det är viktigt för proteinets funktion. Proteiner utför en rad uppgifter inom cellen, men när cellen är stressad kan en del proteiner vikas fel, vilket kan leda till att de inaktiveras eller till och med att de antar en ny funktion som kan vara giftigt för cellen. Ofta används stressfaktorer, såsom värme, för att framkalla proteotoxisk stress och simulera vissa aspekter av åldersrelaterade sjukdomar. Vid exponering för stress bidrar genetiska program, biofysiska och biokemiska effekter till förändring och anpassning hos cellen. Detta har långtgående konsekvenser för cellen, vilket återspeglas på flera sätt.

Artiklarna som diskuteras i denna avhandling undersöker effekten av olika stressfaktorer, främst värme, på vanlig bakjäst (*Saccharomyces cerevisiae*) och andra organismer. I artiklarna framkommer att värme-stress leder till stora förändringar i organellernas struktur. Dessutom ökar pH-värdet i vakuolen såväl som dess kontaktytor med cellkärnan. I cytoplasman samt inom organellerna avskiljs anhopningar av felvikta proteiner för att antingen vikas rätt igen eller skickas till vidare för nedbrytning. Våra resultat visar att det skiljer sig hur snabbt felvikta proteiner ansamlas i aggregat och rensas bort beroende på vilka proteiner som har vikts fel. Vi observerade också nya strukturer, såsom elektron-transparenta kluster som bildas nära plasmamembranet, men deras innehåll och funktion i värmechockrepsen är fortfarande inte fastställd. Ett oväntat resultat var att virusliknande partiklar som innehåller virala kapsidproteiner, men inga virala nukleinsyror, blir glesare efterhand som värme-chocken fortskrider.

I två av artiklarna fokuserar vi på ansamlingar av material mellan kärnmembranen som får dem att böja sig ut in i cytoplasman, i en struktur som påminner om vesikulär avknoppning. Vi visar att detta sker under normala cellulära förhållanden, men att stressförhållanden som orsakar en ökning av felveckade proteiner i cellen även ökar dessa strukturer. Resultaten tyder på att avknoppningen från kärnmembranet används för proteintransport mellan kärnan och cytoplasman. Den sista artikeln är en översiktssammanfattning över utspridda publikationer från de senaste omkring 70 åren, i vilka observationer av avknoppningar av kärnmembranen gjorts. Denna artikel belyser kunskapsluckorna inom detta nya forskningsområde.

Sammanfattningsvis är denna avhandling en detaljerad översikt över hur jästceller reagerar på stress, vilket kan bidra till en ökad förståelse av cellulära mekanismer vid åldersrelaterade sjukdomar.

Keywords: yeast, heat shock, stress, electron microscopy, ultrastructure, nuclear envelope budding