



GÖTEBORGS UNIVERSITET

Unconventional Protein Functions through Liquid-Liquid Phase Separation in Stress Responses and Aging

Yuan Gao

Institutionen för kemi och molekylärbiologi
Fakulteten för naturvetenskap och teknik

Akademisk avhandling för filosofie doktorsexamen i Naturvetenskap med inriktning
biologi, som med tillstånd från Fakulteten för naturvetenskap och teknik kommer att
offentligt försvaras måndag den 9 juni 2025 kl. 09.00 i 2046 N Nilsson, Institutionen
för kemi och molekylärbiologi, Medicinaregatan 3A, Göteborg.

ISBN: 978-91-8115-258-6 (PRINT)

ISBN: 978-91-8115-259-3 (PDF)



GÖTEBORGS UNIVERSITET

Svensk summering

Precis som människosamhället förlitar sig på att individer specialiserar sig på olika roller för att säkerställa dess rätta funktion, är en cell beroende av organeller för att samordna essentiella biologiska processer. Traditionellt har organeller definierats som membranbundna strukturer som skapar distinkta biokemiska mikromiljöer genom fysisk kompartmentalisering. Under de senaste decennierna har dock upptäckten och den växande erkännandet av membranlösa organeller, såsom stressgranuler (SGs) och den pre-autofagosomala strukturen (PAS), omformat vår förståelse av intracellulär organisation och biologiska processer. Dessa dynamiska, icke-membranösa biomolekylära kondensat bibehåller sin funktionella integritet genom vätskefas-separation (LLPS), en specialiserad fastransition där en homogen lösning spontant delvis separeras i två oförenliga vätskefaser: en tät fas och en utspädd fas. Denna biofysiska process drivs av svaga, multivalenta interaktioner mellan makromolekyler, såsom proteiner och nukleinsyror. LLPS möjliggör den reversibla bildningen av rumsligt och funktionellt distinkta kompartment, vilket gör det möjligt för celler att dynamiskt reglera essentiella processer som stressreaktioner och åldrande, allt utan behov av lipidmembran. LLPS har därmed öppnat en ny dimension för vetenskaplig forskning, vilket gör det möjligt för forskare att både observera och påverka livets grundläggande processer.

Denna avhandling ger nya perspektiv på traditionellt välstuderade proteiner genom LLPS, med fokus på stressreaktioner och åldrande. Specifikt avslöjar den nya roller för Lsm7 och tioredoxinreduktas 1 (Trr1) i stressreaktioner respektive åldrande, medierade genom LLPS. För Lsm7 ger mekanismen för SG-initiering via dess fas-separation, tillsammans med en bevarad signalväg som identifierades i denna studie, nya insikter i SG-bildning och deras involvering i SG-associerade människosjukdomar. För Trr1 avslöjar våra resultat en oväntad koppling mellan autofagiprocessen och antioxidationssystemet, där Trr1:s fas-separation spelar en nyckelroll i att initiera ER-fagi under åldrande. Dessa upptäckter erbjuder nya perspektiv på åldrande, åldersrelaterade sjukdomar och reglering av autofagi. Sammanfattningsvis erbjuder dessa resultat nya insikter i grundläggande biologiska processer och lägger grunden för framtida forskning som syftar till att använda LLPS för att bättre förstå och potentiellt manipulera själva livet.

Keywords: Vätske-vätskefas-separation, Biomolekylära kondensat, Stressgranulat, Lsm7, Åldrande, Autofagi, Trr1.