

UC3M-yliopiston tutkijat selvittivät, miten kudosten asidoosi sekoittaa solujen sisäisen "kuljetusjärjestelmän"

Madridin Carlos III -yliopiston (UC3M) johtama uusi tieteellinen tutkimus kuvaa mekaanis-kemiallisen mekanismin, jolla solu ympäristön happamuus horjuttaa mikrotubuluksia eli solun sisäistä liikennettä järjestäviä "pääväyliä". Tämä havainto on avainasemassa sellaisten patologioiden ymmärtämisessä, kuten syöpä, diabetes tai tietyt infektioprosessit, joissa solunulkoinen asidoosi (happamuus) on kudosten tyypillinen piirre.

Solujen tukiranka eli sytoskeleton on pohjimmiltaan kuin niiden kehys ja moottori. Se koostuu kolmesta pöörakenteesta: välikokoisista filamenteista (jotka tarjoavat mekaanista kestävyyttä ja suojaa stressiltä), aktiinifilamenteista (jotka säätelevät solun muotoa ja liikkumista) sekä mikrotubuluksista. "Voisi sanoa, että solujen mikrotubulukset vastaavat suurkaupungin pääväyliä, sillä ne toimivat reitteinä lähes kaikelle solun sisällä tapahtuvalle kuljetukselle", selittää yksi tutkimuksen kirjoittajista, Armando del Río, UC3M:n neurotieteen ja biolääketieteen laitoksen tutkija sekä rehtorin edustaja terveystieteiden tiedekunnan kehittämisessä ja perustamisessa.

pH-arvo on soluille elintärkeä, sillä se vaikuttaa lähes kaikkiin niiden sisäisiin biokemiallisiin prosesseihin. Tähän asti pH:n vaikutusta mikrotubuluksiin on tutkittu in vitro -olosuhteissa eristettyjen kokonaisten solulysaattien rakenteiden avulla, mikä on mahdollistanut vain solunsisäisen pH-muutoksen suoran vaikutuksen havaitsemisen. Soluilla on kuitenkin erittäin hienostunut järjestelmä, joka pitää niiden sisäisen pH:n neutraalina ja vakiona. Sitä vastoin oli epäselvää, miten ulkoinen pH (solua ympäröivän väliaineen happamuus) pystyi ottamaan tämän järjestelmän hallintaansa epäsuorasti.

Tämä UC3M:n tutkijaryhmä on yhdessä Madridin autonomisen yliopiston ja Tampereen yliopiston (Suomessa) kollegoidensa kanssa selvittänyt tämän mysteerin tutkimuksessa, joka julkaistiin tiedelehti Journal of the American Chemical Society (JACS) -julkaisun uusimmassa numerossa. Työssä kuvataan uusi molekyyli mekanismi, joka yhdistää solunulkoisen asidoosin mikrotubulusten stabiiliuteen ja keskeisten soluelinten, kuten Golgin laitteen, organisaatioon. "Työmme tärkeys piilee sen selvittämisessä, miten solunulkoinen happamuus voi suoraan häiritä solun sisäistä kuljetusjärjestelmää", toteaa toinen kirjoittajista, Ander Bastida Urkiza UC3M:n neurotieteen ja biolääketieteen laitokselta.

Tämä löytö ei ole vain virstanpylväs perustason solubiologiassa, vaan se avaa myös tärkeitä reittejä kliinisessä lääketieteessä, koska solunulkoinen asidoosi on tunnusomainen piirre useissa sairauksissa, jotka muuttavat solujen normaalia toimintaa aineenvaihdunnan epätasapainon vuoksi. Esimerkiksi syövässä kasvainsoluilla on korkea aineenvaihduntataso ja puutteellinen hapensaanti, mikä tekee kasvaimen ydintä ympäröivästä kudoksesta erittäin hapanta. Diabeteksen kaltaiset krooniset sairaudet muuttavat pH-tasapainoa systeemisesti. Lisäksi tietyt infektioprosessit indusoivat anaerobista aineenvaihduntaa vaurioituneissa kudoksissa aiheuttaen maitohappoasidoosia.

Molekyyli-tason "kytkin" ja signaalireitti

Tämän tutkimuksen päähavainto viittaa solun pinnalla olevaan proteiiniin nimeltä $\beta 1$ -integroini, jonka on osoitettu toimivan pH-herkkänä reseptorina. Kehittyneiden tietokonesimulaatioiden ansiosta professori Vesa Hytösen työryhmä Suomessa onnistui havaitsemaan tarkan hetken, jolloin "taika" tapahtuu: kun solun ympäristö muuttuu happamaksi, tapahtuu pieni kemiallinen muutos tämän proteiinin hyvin tiettyssä kohdassa (aminohapossa Asp138), mikä kytkee hälytyskytkimen päälle. Tämä muutos aktivoi $\beta 1$ -integroinin, ja siitä käynnistyy solun sisälle suuntautuva "dominoefekti", joka välittää signaalin pH-muutoksen lähettäläinä toimivien proteiinien (nimeltään RhoA, ROCK ja CRMP-2) ketjun kautta. Lopputuloksena on mikrotubulusten destabilisaatio eli horjuminen.

"Mainitsemaamme analogiaa jatkaen: ulkoinen happamuus tuhoaa katujen asfaltin, jolla solun sisäinen liikenne kulkee. Kun nämä tiet romuttuvat, solun osat menettävät suuntansa ja Golgin laite — solun 'logistiikka- ja pakkauskeskus' — siirtyy paikoiltaan ja menettää muotonsa, mikä keskeyttää sisäiset lähetykset", selittää toinen tutkimuksen kirjoittajista, Dariusz Lachowski UC3M:n neurotieteen ja biolääketieteen laitokselta.

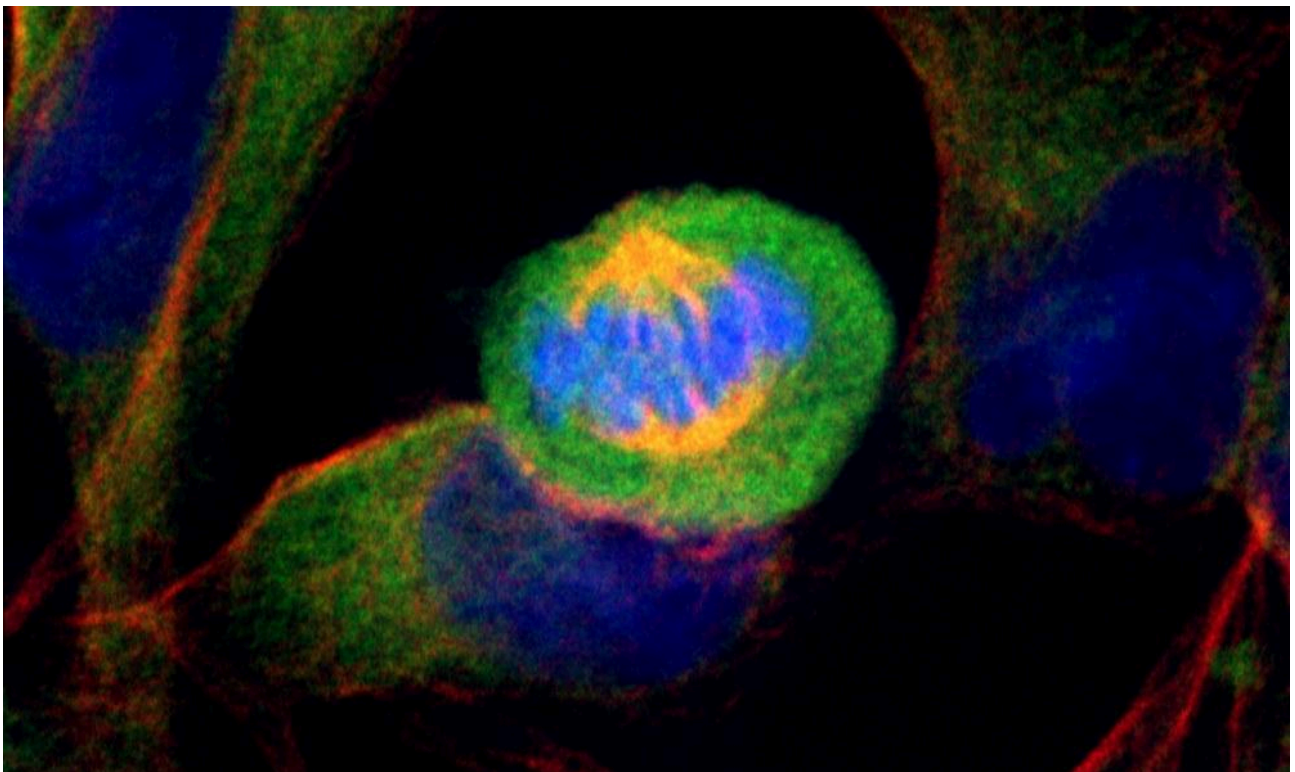
Kehittynyt teknologia ja monitieteinen yhteistyö

Tässä monitieteisessä projektissa on yhdistetty erilaisia kehittyneitä kokeellisia lähestymistapoja. Tutkiakseen mikrotubulusten dynamiikkaan liittyviä mekanismeja tutkijat käyttivät kokonaisheijastustyyppistä fluoresenssimikroskopiaa (TIRFM) ja proteiinikomeettojen seuranta. Lisäksi käytettiin uutta magneettis-mekaanista toimintalaitetta, jonka on kehittänyt toinen UC3M:n tutkimusryhmä Daniel García Gonzálezin johdolla. Tämän työkalun avulla on voitu jäljitellä tarkasti eläville kudoksille ominaisia erilaisia mekaanisia ominaisuuksia, mikä yhdistää ensimmäistä kertaa asidoosiprosessit solujen mekano-transduktioon.

Tämän tutkimuksen tulokset herättävät suuren määrän kysymyksiä perustutkimukselle, kuten sen, mikä on tämän happamuuden tarkka vaikutus molekyylimoottoreihin (kinesiini- ja dyneiini-proteiineihin), jotka vastaavat rakkuloiden kuljettamisesta mikrotubuluksia pitkin. Tutkijoiden mukaan tämän mekaanis-kemiallisen mekanismin löytäminen toimii pitkällä aikavälillä mallina tai oppaana solukuljetuksen tuntemuksen edistämiseksi ja sellaisten potentiaalisten terapeuttisten kohteiden tutkimisessa, joiden tarkoituksena on kehittää uusia lääkkeitä suojaamaan solun sisäistä järjestelmää patologisissa ympäristöissä.

Kirjallisuusviite: Lachowski, Dariusz; Cortes, Ernesto; Mykuliak, Vasyli; Fernandez-de la Torre, Miguel; Bastida Urkiza, Ander; Muñoz-Barrutia, Arrate; Garcia-Gonzalez, Daniel; Hytonen, Vesa; del Rio Hernandez, Armando (2026). Acidosis Regulates Microtubule Dynamics via the $\beta 1$ Integrin/RhoA/CRMP-2 Axis. J. Am. Chem. Soc. <https://doi.org/10.1021/jacs.5c20041> e-arhivo: <https://hdl.handle.net/10016/50129>

Video: <https://youtu.be/QA6uoV70Bes>



Kuvateksti: Jakautuvia ihmisen haitussyöpäsoluja. Sininen väri osoittaa jakautuvan solun kromosomit, joita mikrotubulukset (keltainen) kuljettavat. Solulima on vihreä. Kuva: Ander Bastida Urkiza / UC3M.