



© Wissenschaftskolleg

Juha Saarikangas, Ph.D.

Molecular Cell Biology

Eidgenössische Technische Hochschule Zürich

Born in 1980 in Lahti, Finland

Studied Cell Biology and Genetics at the University of Helsinki

FELLOWSHIP

College for Life Sciences

ARBEITSVORHABEN

Memory Storage Mechanisms in Neuronal Synapses

How is it possible that we can vividly remember transient events from our past? Although the concept of memory is significant to us all, we know surprisingly little about how our mind works at the molecular level. It is well established that learning and memorizing new things involves the structuring and stabilization of discrete synaptic connections between neurons. However, it remains poorly understood how these memory-related structural rearrangements of synapses are maintained over long periods of time to preserve the memory. Further, we do not know, for example, why aging, which is the culmination of the process of collecting memories, eventually results in memory collapse.

Interestingly, although the network architecture of brain-residing neurons represents the pinnacle of biological complexity, some aspects of the information storage mechanisms at neuronal synapses might be evolutionarily ancient. Even single-celled organisms, such as baker's yeast, sense and adapt to signals derived from their surroundings. These external signals can promote large-scale intracellular transitions in which specific soluble proteins transit into large multimeric assemblies. Such transitions, often driven by specific "aggregation domains", are associated with a change in protein activity, thereby coordinating phenotypic changes that can promote the rapid and, in some cases, persistent adaptation of the cell to its fluctuating environment.

In neurons, aberrant protein aggregation has traditionally been associated with aging, neurodegenerative diseases and dementia. From this perspective, it seems macabre that the human genome encodes more than 200 proteins with putative aggregation domains. Why would aggregation-prone domains, if only harmful, have been selected for in evolution? The explanation might lie in the aggregation property of such sequences, which, similar to in yeast, might allow the integration of flexibility in the proteome. This flexibility, manifesting in rapid conformational changes that drive aggregation and loss or gain of function, may allow adaptive events to take place, such as those occurring in stimulated synapses leading to memory encoding. On the flip side, the metastable nature of aggregation domains might make them particularly susceptible to loss of regulation and could explain their association with aging and neurodegenerative diseases.

Following these perspectives, my fellowship at the Wissenschaftskolleg will focus on investigating the role of protein conformation switching in synaptic stability and tuning neural circuits to promote memory maintenance.

Recommended Reading

Saarikangas, J. and Y. Barral. "Protein aggregation as a mechanism for adaptive cellular responses." *Current Genetics* (in press).

Hotulainen, P. and J. Saarikangas. "The initiation of post-synaptic protrusions." *Communicative & Integrative Biology* (in press).

Von der Last, älter (und weiser) zu werden

Unser erster Atemzug bezeichnet den Augenblick, in dem wir in eine Welt voller Unwägbarkeiten eintreten. Wenn wir Glück haben, können wir die gefährlichen Hindernisse umgehen, die uns das Leben in den Weg stellt, und leben bis ins hohe Alter. Diese Zeitspanne des "Am Leben Bleibens" ("Staying Alive", wie es der Bee-Gees-Song von 1977 so elegant auf den Punkt bringt) ist voller unzähliger Lernerfahrungen, Versuche und Irrtümer. Sie helfen uns dabei, uns an die Veränderungen und Herausforderungen in unserer Umgebung anzupassen und formen dabei unseren Charakter. Während unsere Lebensgeschichten größtenteils einzigartig sind, gibt es eine unvermeidbare Kollektiverfahrung, die wir alle gemeinsam haben - wir sterben. Der Kulminationspunkt unseres physiologischen Verfalls im Lauf der Zeit - das Altern - wird durch unseren Tod markiert.

In meinem Kolloquium untersuche ich den Schnittpunkt zwischen Anpassung und Altern. Ich konzentriere mich insbesondere auf die Ursachen und Wirkungen eines molekularen Vorgangs, bei dem Proteine zusammenkleben, um große Ansammlungen zu bilden (im Folgenden Aggregate genannt). Paradoxiertweise sind solche Proteinansammlungen evolutionär konservierte zelluläre Kennzeichen für Anpassung (die es Zellen/Organismen ermöglicht, besser in ihrer Umgebung zurechtzukommen) und gleichermaßen für Altern (ein Vorgang, der durch fortschreitenden Funktionsverlust gekennzeichnet ist). Darüber hinaus können dieselben Proteine, die die Aggregate bilden, sowohl bei Anpassungsprozessen als auch beim Altern eine Rolle spielen. Die Merkmale der jeweiligen Ansammlungen unterscheiden sich jedoch anscheinend. Diese Unterschiede verändern die biochemische Funktion der Ansammlungen. Das erklärt, warum die Aggregate in den beiden unterschiedlichen Kontexten grundlegend verschiedene Auswirkungen auf die Funktion des Organismus haben. So sind zum Beispiel funktionale Aggregate wichtig für das Gedächtnis, während die mit dem Altern verbundenen Aggregate mit Demenz in Zusammenhang stehen.

In meinem Vortrag führe ich Beispiele dafür an, wie diese beiden Prozesse, funktionale und nicht funktionale Proteinaggregation, miteinander verbunden sind. Ich zeige Verbindungen zwischen Altern und Anpassung bei Hefezellen und ziehe Parallelen zu den entsprechenden Vorgängen bei Säugetieren, einschließlich bei uns Menschen. Ich lege dar, dass zur Aggregation neigende Sequenzen, die in bestimmten Proteinen gefunden wurden, Beispiele für antagonistische Pleiotropie sein könnten, durch die sie dem Organismus zwar adaptive Flexibilität verleihen, doch zu einem Preis, der sich während des Alterns zeigt.

PUBLIKATIONEN AUS DER FELLOWBIBLIOTHEK

Saarikangas, Juha (2017)

Compartmentalization of ER-bound chaperone confines protein deposit formation to the aging yeast cell

<https://kxp.k10plus.de/DB=9.663/PPNSET?PPN=166507213X>

Saarikangas, Juha (2017)

Spatial regulation of coalesced protein assemblies : lessons from yeast to diseases

<https://kxp.k10plus.de/DB=9.663/PPNSET?PPN=89824319X>

Saarikangas, Juha (2015)

Protein aggregates are associated with replicative aging without compromising protein quality control

<https://kxp.k10plus.de/DB=9.663/PPNSET?PPN=864384491>