

## REŠITEV:

1. Iskanje izvedemo v zbirki **PubMed**. Vključimo advanced iskanje. Dobimo 2906 člankov (število se do reševanja naloge lahko spremeni). (Slika 1)

The screenshot shows the PubMed search interface. At the top, the search query '(TDP-43) AND (ALS[Title/Abstract])' is entered in the search box. Below the search box, the results are displayed. On the left, there is a 'RESULTS BY YEAR' bar chart showing an increasing trend from 1993 to 2026. Below the chart, 'PUBLICATION DATE' filters are shown for 1 year, 5 years, and 10 years. The main results list shows two articles:

- 1. **TDP-43 Triggers Mitochondrial DNA Release via mPTP to Activate cGAS/STING in ALS.** Cite: Yu CH, Davidson S, Harapas CR, Hilton JB, Miodzianoski MJ, Laohamonthonkul P, Louis C, Low RR, Moecking J, De Nardo D, Balka KR, Calleja DJ, Moghaddas F, Ni E, McLean CA, Samson AL, Tyejbi S, Tonkin CJ, Bye CR, Turner BJ, Pepin G, Gantier MP, Rogers KL, McArthur K, Crouch PJ, Masters SL. Cell. 2020 Oct 29;183(3):636-649.e18. doi: 10.1016/j.cell.2020.09.020. Epub 2020 Oct 7. PMID: 33031745. Free PMC article. Cytoplasmic accumulation of **TDP-43** is a disease hallmark for many cases of amyotrophic lateral sclerosis (**ALS**), associated with a neuroinflammatory cytokine profile related to upregulation of nuclear factor kappaB (NF-kappaB) and type I interferon (IFN) pathw ...
- 2. **TDP-43 repression of nonconserved cryptic exons is compromised in ALS-FTD.** Cite: Ling JP, Pletnikova O, Troncoso JC, Wong PC. Science. 2015 Aug 7;349(6248):650-5. doi: 10.1126/science.aab0983.

Slika 1 . Advanced iskanje ter končen rezultat iskanja

2. 9 člankov. (Slika 3)Število člankov, povezanih s kliničnimi preizkusi, je veliko manjše od skupnega števila člankov o TDP-43 in ALS, ker je večina raziskav še vedno usmerjena v razumevanje molekularnih mehanizmov bolezni. ALS je zelo kompleksna nevrodegenerativna bolezen, za katero trenutno še ne poznamo učinkovitega zdravila, ki bi bolezen pozdravilo ali ustavilo njeno napredovanje.

Associated data

### ARTICLE TYPE

Books and Documents

Clinical Trial

Meta-Analysis

Randomized Controlled Trial

Slika 2. Filter, ki ga moramo vključiti da bi dobili željene rezultate.

PubMed® (TDP-43) AND (ALS[Title/Abstract]) Search

Advanced Create alert Create RSS User Guide

Save Email Send to Sort by: Best match Display options

MY CUSTOM FILTERS Edit custom filters 9 results Page 1 of 1

RESULTS BY YEAR

PUBLICATION DATE

1 year 5 years

Filters applied: Clinical Trial. Clear all

Combination of ciprofloxacin/celecoxib as a novel therapeutic strategy for ALS.

1 Salomon-Zimri S, Pushett A, Russek-Blum N, Van Eijk RPA, Birman N, Abramovich B, Eitan E, Elgrart K, Beaulieu D, Ennist DL, Berry JD, Paganoni S, Shefner JM, Drory VE.

Cite Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2023 May;24(3-4):263-271. doi: 10.1080/21678421.2022.2119868. Epub 2022 Sep 15. PMID: 36106817 Free article. Clinical Trial.

Exploratory endpoints included disease progression outcomes such as forced vital capacity, revised ALS functional rating scale, and effect on algorithm-predicted survival. In addition, indications of a biological effect were assessed by selected biomarker analyses, includi ...

Activate Windows  
Go to Settings to activate Windows.

Slika 3. Rezultati iskanja člankov, povezanih s kliničnimi preizkusi.

3. Če v zbirki **GenBank** poiščemo gen TARDBP in vklopimo ustrezne filtre, dobimo naslednje zadetke:

National Library of Medicine  
National Center for Biotechnology Information

Nucleotide (TARDBP) AND "Homo sapiens"[porgn: \_txid9606] Search

Species clear Summary 20 per page Sort by Sequence Length

Animals (9) Customize ...

Molecule types clear

mRNA (9) Customize ...

Source databases

INSDC (GenBank) (7) RefSeq (2) Customize ...

Sequence Type

Nucleotide (6) EST (3)

Sequence length Custom range...

Release date

Items: 9

Filters activated: Animals, mRNA. Clear all

Homo sapiens TAR DNA binding protein (TARDBP), mRNA

1. 4,185 bp linear mRNA

Accession: NM\_007375.4 GI: 1777456621

Protein PubMed Taxonomy

GenBank FASTA Graphics

Homo sapiens 2-aminoethanethiol dioxygenase (ADO), mRNA

2. 3,760 bp linear mRNA

Accession: NM\_032804.6 GI: 1653961600

Protein PubMed Taxonomy

GenBank FASTA Graphics

Filters: Manage Filters

Analyze these sequences Run BLAST

Find related data Database: Select Find items

Search details

```
TARDBP[All Fields] AND "Homo sapiens"
[porgn] AND (animals[filter] AND
biomol_mrna[PROP])
```

Slika 4. Rezultati GenBank iskanja, na levi strani so prikazani vklopljeni filtri.

Prvi zadetek je zaporedje ki ga iščemo: GenBank ID: **NM\_007375.4** (Slika 4)

#### 4. dolžina mRNA: 4185 nukleotidov. (Slika 5)

GenBank

### Homo sapiens TAR DNA binding protein (TARDBP), mRNA

NCBI Reference Sequence: NM\_007375.4  
[FASTA](#) [Graphics](#)

Go to:

LOCUS	NM_007375	4185 bp	mRNA	linear	PRI 04-FEB-2026
DEFINITION	Homo sapiens TAR DNA binding protein (TARDBP), mRNA.				
ACCESSION	NM_007375	NM_031214			
VERSION	NM_007375.4				
KEYWORDS	RefSeq; MANE Select.				
SOURCE	Homo sapiens (human)				
ORGANISM	<a href="#">Homo sapiens</a> Eukaryota; Metazoa; Chordata; Craniata; Vertebrata; Euteleostomi; Mammalia; Eutheria; Euarchontoglires; Primates; Haplorrhini; Catarrhini; Hominidae; Homo.				
REFERENCE	1 (bases 1 to 4185)				
AUTHORS	Mai,Y., Jing,Z., Sun,P., Wang,Y., Dong,P. and Liu,J.				
TITLE	TARDBP drives T-cell acute lymphoblastic leukemia progression by binding MDM2 mRNA, involving beta-catenin pathway				
JOURNAL	FASEB J 38 (20), e70110 (2024)				
PUBMED	<a href="#">39417407</a>				
REMARK	GeneRIF: TARDBP drives T-cell acute lymphoblastic leukemia progression by binding MDM2 mRNA, involving beta-catenin pathway.				
REFERENCE	2 (bases 1 to 4185)				
AUTHORS	Lam,A.Y.W., Tsuboyama,K., Tadakuma,H. and Tomari,Y.				
TITLE	DNAJA2 and Hero11 mediate similar conformational extension and aggregation suppression of TDP-43				
JOURNAL	RNA 30 (11), 1422-1436 (2024)				
PUBMED	<a href="#">39117455</a>				
REMARK	GeneRIF: DNAJA2 and Hero11 mediate similar conformational extension and aggregation suppression of TDP-43. Publication Status: Online-Only				

Slika 5. Kje najdemo podatek za dolžino je označeno z roza kvadratom.

#### 5. Na 3' UTR se ponavljata nukleotida:

#### UG / TG ponovitve

TDP-43 veže UG-bogate regije v 3' UTR in s tem vpliva na stabilnost mRNA.

### Zbirka UniProt:

UniProt accession code: **Q13148 · TADBP\_HUMAN**

#### 6. Protein je dolg 414 aminokislinskih ostankov.

- V razdelku **Function** najdemo opis biološke vloge proteina. Tam so navedene njegove glavne funkcije. Protein TDP-43 je RNA-vezavni protein, ki sodeluje pri številnih procesih biogeneze in procesiranja RNA. Preko svojih RNA-prepoznavnih domen RRM1 in RRM2 se veže predvsem na GU-bogate regije RNA ter uravnava alternativni splicing, transport, procesiranje in stabilnost številnih kodirajočih in nekodirajočih RNA. Pomemben je za uravnavanje izražanja genov, posebej tistih, ki sodelujejo pri preživetju nevronov in razvoju nevrodegenerativnih bolezni. Poleg tega sodeluje pri vzdrževanju mitohondrijske homeostaze, uravnava dolžino poly(A) repa mRNA in s tem njeno stabilnost, ter se ob oksidativnem stresu povezuje s stresnimi granulami, kjer prispeva k preživetju celice. (Slika 6)

### Function<sup>i</sup>

RNA-binding protein that is involved in various steps of RNA biogenesis and processing (PubMed:23519609).

Preferentially binds, via its two RNA recognition motifs RRM1 and RRM2, to GU-repeats on RNA molecules predominantly localized within long introns and in the 3'UTR of mRNAs (PubMed:23519609, PubMed:24240615, PubMed:24464995).

In turn, regulates the splicing of many non-coding and protein-coding RNAs including proteins involved in neuronal survival, as well as mRNAs that encode proteins relevant for neurodegenerative diseases (PubMed:21358640, PubMed:29438978).

Plays a role in maintaining mitochondrial homeostasis by regulating the processing of mitochondrial transcripts (PubMed:28794432).


Also regulates mRNA stability by recruiting CNOT7/CAF1 deadenylase on mRNA 3'UTR leading to poly(A) tail deadenylation and thus shortening (PubMed:30520513).

In response to oxidative insult, associates with stalled ribosomes localized to stress granules (SGs) and contributes to cell survival (PubMed:19765185, PubMed:23398327).

Also participates in the normal skeletal muscle formation and regeneration, forming cytoplasmic myo-granules and binding mRNAs that encode sarcomeric proteins (PubMed:30464263).

Plays a role in the maintenance of the circadian clock periodicity via stabilization of the CRY1 and CRY2 proteins in a FBXL3-dependent manner (PubMed:27123980).

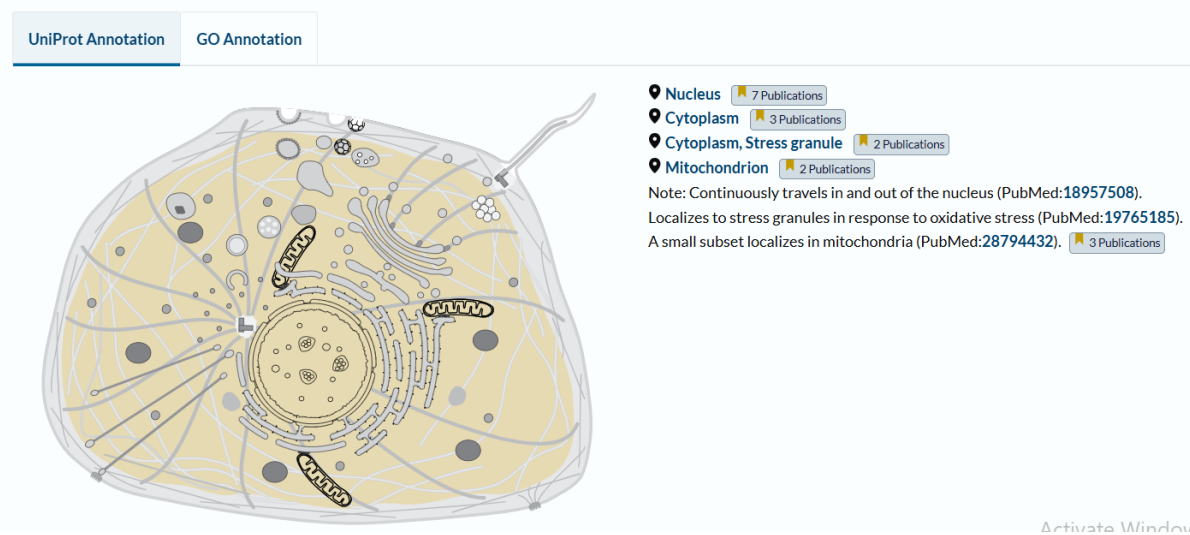
Negatively regulates the expression of CDK6 (PubMed:19760257).

Regulates the expression of HDAC6, ATG7 and VCP in a PPIA/CYPA-dependent manner (PubMed:25678563). 

Slika 6. Razdelek Functions.

8. Razdelek **Subcellular location**: V normalnih pogojih se protein TDP-43 nahaja v jedru, kjer sodeluje pri uravnavanju procesiranja RNA, vendar lahko se tudi premika med jedrom in citoplazmo. (Slika 7) Protein vsebuje jedrni lokalizacijski signal (NLS), ki omogoča njegov transport v jedro, hkrati pa lahko zaradi jedrnega izvoznega signala (NES) prehaja tudi med jedrom in citoplazmo. Pri amiotrofični lateralni sklerozi (ALS) pride do **motene lokalizacije proteina**, saj se TDP-43 premakne iz jedra v citoplazmo, kjer se kopiči zaradi mutacije v NLS začne tvoriti netopne agregate in stresne granule. (Slika 8)

### Subcellular Location<sup>i</sup>



Slika 7. Razdelek Subcellular Location, kjer lahko vidimo lokacijo proteina.

TYPE	ID	POSITION(S)	DESCRIPTION
All			
+ Motif		82-98	Nuclear localization signal <span>1 Publication</span>
+ Domain		104-200	RRM 1 <span>PROSITE-ProRule Annotation</span>
+ Domain		191-262	RRM 2 <span>PROSITE-ProRule Annotation</span>
+ Region		216-414	Interaction with UBQLN2 <span>1 Publication</span>
+ Motif		239-250	Nuclear export signal <span>1 Publication</span>
+ Compositional bias		261-274	Basic and acidic residues <span>Automatic Annotation</span>
+ Region		261-303	Disordered <span>Automatic Annotation</span>
+ Compositional bias		275-303	Gly residues <span>Automatic Annotation</span>
+ Region		341-373	Disordered <span>Automatic Annotation</span>
+ Compositional bias		342-358	Low complexity <span>Automatic Annotation</span>

Slika 8. Z rumeno so označeni NLS in NES.

9. V razdelku **PTM/Processing**:  
Hiperfosforilacija, ubikvitinacija in proteolitično cepitev v C-terminalne fragmente.  
(Slika 9)

### Post-translational modification<sup>i</sup>

Hyperphosphorylated in hippocampus, neocortex, and spinal cord from individuals affected with ALS and FTLDU. Phosphorylated upon cellular stress. 1 Publication

Ubiquitinated in hippocampus, neocortex, and spinal cord from individuals affected with ALS and FTLDU. 2 Publications

Cleaved to generate C-terminal fragments in hippocampus, neocortex, and spinal cord from individuals affected with ALS and FTLDU.

Slika 9. Razdelek PTM/Processing, iz katerega analiziramo katere postranslacijske modifikacije so ključne.

10. TDP-43 nima signalnega peptida in nima transmembranskih regij. To je pričakovano, ker ni sekretorni ali membranski protein. Deluje kot jedrni/citoplazemski RNA-vezavni regulator, zato ne potrebuje vstopa v ER ali vgradnje v membrano.

### 11. V razdelku **Diseases & variants**:

Natural variants in ALS10

VARIANT ID	POSITION(S)	CHANGE	DESCRIPTION
VAR_045657	169	D>G	in ALS10; dbSNP:rs80356717 <a href="#">1 Publication</a>
VAR_058611	267	N>S	in ALS10; also in a patient with frontotemporal dementia; dbSNP:rs80356718 <a href="#">1 Publication</a>
VAR_045658	287	G>S	in ALS10; loss of ability to negatively regulate the expression of CDK6; dbSNP:rs80356719 <a href="#">3 Publication</a>
VAR_045659	290	G>A	in ALS10; dbSNP:rs121908395 <a href="#">1 Publication</a>
VAR_045660	294	G>A	in ALS10; dbSNP:rs80356721 <a href="#">2 Publications</a>

Slika 10. Vidimo, da je zamenjava N267S ključna tudi za paciente s frontotemporalno demenco.

Poleg ALS je TDP-43 proteinopatija ključna tudi pri frontotemporalni lobarni degeneraciji / frontotemporalni demenci, FTLD oziroma FTD. (Slika 10)

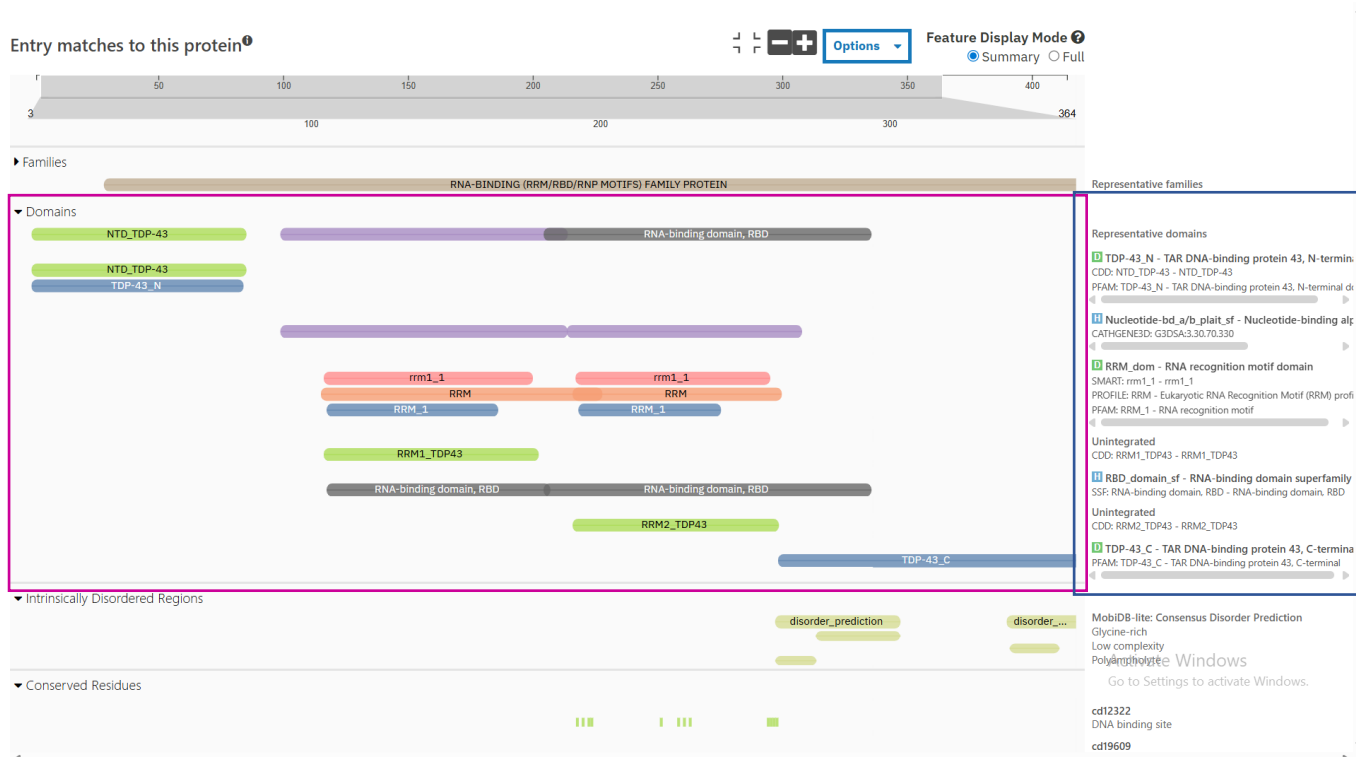
### 12. V razdelku **Diseases & variants**:

Mutacija aminokislin 106-111 popolnoma onemogoči vezavo RNA. (Slika 11)

The screenshot displays a protein sequence analysis interface. At the top, a sequence alignment is shown with positions 95 to 123. Below the alignment, a table lists mutations. The mutation at positions 106-111 is highlighted in yellow. The table columns are TYPE, ID, POSITION(S), and DESCRIPTION. The mutation is classified as 'Mutagenesis' and is described as 'Completely abolishes RNA binding.' A text box below the table shows the sequence change: 'Sequence: LIVLGL → DIDLGD'.

Slika 11. Diseases & variants ---> Features ---> Mutagenesis

13. Najlažje je uporabiti orodje **InterPro**, ki smo ga tudi omenjali pri vajah. Prilepimo aminokislinsko zaporedje našega proteina in enostavno dobimo rezultate. Domene so sicer vidne tudi preko zbirke UniProt, pri InterPro pa lahko neposredno vidimo tudi posamezne funkcije domen (če na desni strani kliknemo na posamezno domeno), ter so te lepo označene. (Slika 12)



Slika 12. Rezultati InterPro analize. Z različnimi barvami so označene različne domene in njihove položaje. Če na desni strani kliknemo na domeno ki nas zanima, lahko najdemo njeno strukturo ali funkcijo.

Domena	Funkcija
N-terminalna domena (NTD)	Omogoča oligomerizacijo oziroma povezovanje več molekul TDP-43 med seboj, kar je pomembno za stabilnost proteina
RRM1 (RNA Recognition Motif 1)	Glavna RNA-vezavna domena, ki prepoznava predvsem GU-bogate RNA sekvence ter omogoča vezavo TDP-43 na tarčne RNA molekule pri splicingu in regulaciji izražanja genov.
RRM2 (RNA Recognition Motif 2)	Dodatno stabilizira vezavo RNA in skupaj z RRM1 omogoča specifično prepoznavanje RNA tarč
C-terminalna glicin-bogata domena	Sodeluje pri interakcijah z drugimi RNA-vezavnimi proteini, nastanku stresnih granul in fazni separaciji. Zaradi intrinzične neurejenosti je ta regija tudi najbolj nagnjena k napačnemu zvijanju in agregaciji pri ALS.

14. V zbirki UniProt najprej poiščemo človeški protein FUS:  
**UniProt accession koda: P35637 · FUS\_HUMAN**

Da bi primerjali aminokislinska zaporedja proteinov TDP-43 in FUS, lahko naredimo *lokalno poravnavo* v orodju **EMBOSS Water**, kjer prilepimo zaporedja in nam *algoritem izračuna poravnavo*. Dobimo naslednji rezultat:

```
# Length: 313
# Identity:      73/313 (23.3%)
# Similarity:   108/313 (34.5%)
# Gaps:        100/313 (31.9%)
# Score: 145.0
#
#
#=====
TDP-43      142 GHSKGFVFRFTEYETQVKVMSQRHMIDGRWCCKLPNSKQSQDEPLRSR      191
      |.:| |.:|.....| ..|| :|:|...: :.
FUS        256 GSDRG-GFNKFGGPRDQ----GSRH-----DSEQDNSD---NN      285

TDP-43      192 KVFVGRCTEDMTEDELREFFSQYG-----DVMDVFIPK---PFRA      228
      .:|:|...|:|:|...:|.|.| .:~::~:~. .:.
FUS        286 TIFVQGLGENVTIESVADYFKQIGIIKTNKKTGQPMINLYTDRETGKLGK      335

TDP-43      229 FAFVTFADDQIAQSLC----GEDLIKGISVHISNAEPKHNSNRQLERSG      274
      .|.|:|...|:|:~. |:~.....|.|:~.....|.....|.|
FUS        336 EATVSFDDPPSAKAAIDWFDGKEFSGNPIKVSFATRRADFNRGGGNGRGG      385

TDP-43      275 RFGGNPGGFGNQGGFGNSRGGGAGLGNQGSNMGGG-----      310
      |..|.|.|.|.|| |..|.|||.| |...|...|||
FUS        386 RGRGGPMGRGGYGG-GGSGGGGRG-GFPSGGGGGGQQRAGDWKCPNPTC      433

TDP-43      311 --MNFGAFSINPAMMAAAQAALQSSWGMGMLASQQNQ-----SG      348
      ||| || :.:|
FUS        434 ENMNF-----SW-----RNECNQCKAPKPDGPGGG      458

TDP-43      349 PSGNNQ--NQGNMQREPNAFGSGNNSYSGNSGAAIGWGSASNAGSGSG      396
      |.:~. |.:~:|.....:~|.....|:~|...| |..|.
FUS        459 PGGSHMGGNYGDDRRGGRRGGYDRGGYRGRGGDRGGFRG-----GRGGG      501

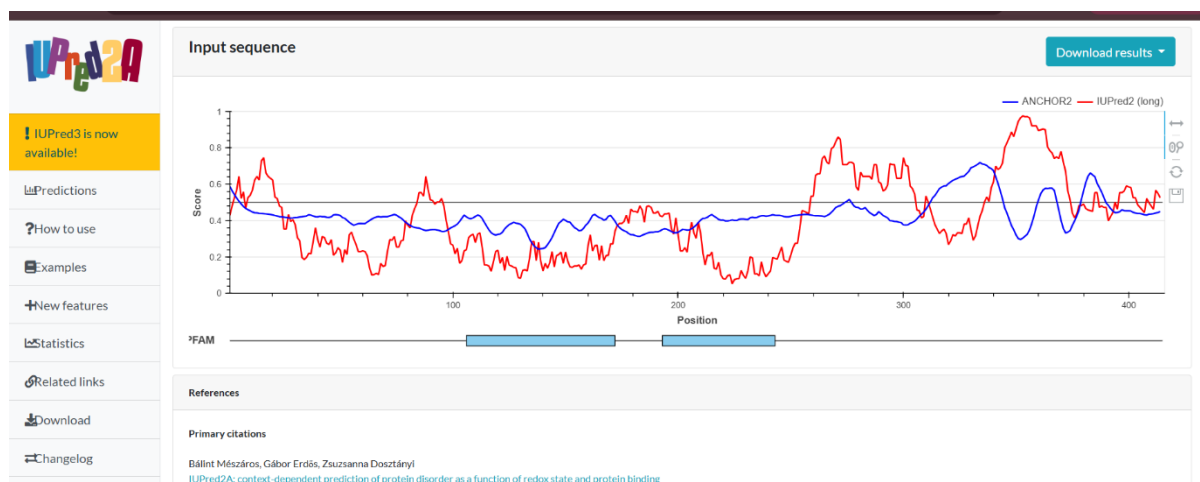
TDP-43      397 FNGGFG-SSMSK      408
      ..||| |..|||:
FUS        502 DRGGFGPGKMDSR      514
```

Slika 13. Lokalna poravnava v orodju EMBOSS Water.

Iz poravnave aminokislinskih zaporedij vidimo, da TDP-43 in FUS nimata zelo visoke podobnosti celotnega zaporedja, saj je identiteta približno 23 %, podobnost pa okoli 35 %. **Pri obeh so pa prisotne RNA-vezavne domene in nizkokompleksne glicin-bogate regije.** Posebej v C-terminalnih delih zaporedij je opazno veliko ponavljanja glicina (G). (Slika 13)

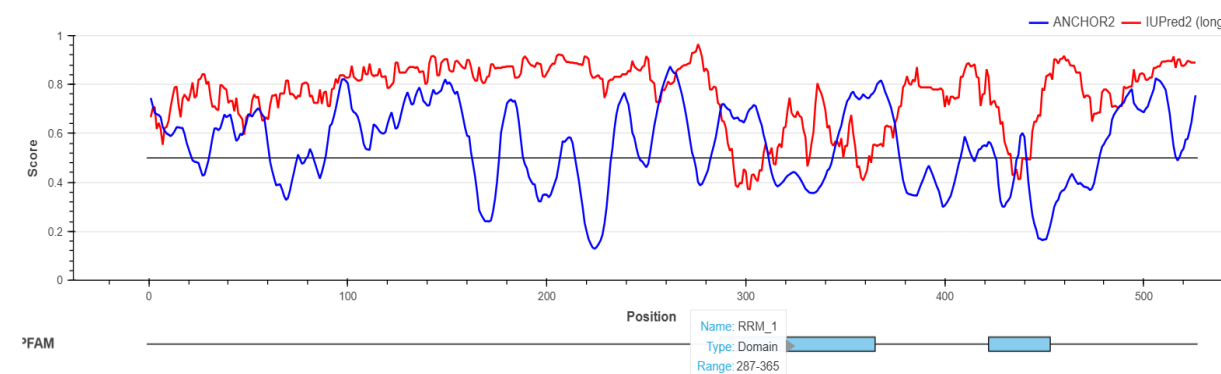
**Funkcija pa je zelo podobna** - oba sta RNA/DNA-vezavna jedrna proteina, ki sodelujeta pri transkripciji, procesiranju, transportu RNA, stabilnosti RNA, odzivu na stres in pri nekaterih procesih popraviljanja DNA. (Pogledamo lahko v razdelku **Function** v zbirki UniProt za protein FUS)

## TDP-43:



Slika 14. Napoved intrinzično neurejenih regij proteina TDP-43 z orodjem IUPred2A. Rdeča linija predstavlja stopnjo neurejenosti posameznih delov proteina, pri čemer vrednosti nad 0,5 nakazujejo intrinzično neurejene regije (IDR). Modra linija prikazuje potencialna mesta interakcij z drugimi proteini (ANCHOR2).

## FUS:



Slika 15. Napoved intrinzično neurejenih regij proteina FUS z orodjem IUPred2A. Rdeča linija predstavlja stopnjo neurejenosti posameznih delov proteina, pri čemer vrednosti nad 0,5 nakazujejo intrinzično neurejene regije (IDR). Modra linija prikazuje potencialna mesta interakcij z drugimi proteini (ANCHOR2).

Orodje **IUPred2A** napove intrinzično neurejene regije v proteinu na podlagi aminokislinskega zaporedja. S tem lahko ugotovimo, kateri deli proteinov TDP-43 in FUS so bolj fleksibilni in potencialno povezani z napačnim zvižanjem, agregacijo ter razvojem ALS. IUPred2A analiza potrди razliko med strukturiranimi in neurejenimi deli proteinov. Pri obeh proteinih vrednosti nad 0,5 pomenijo **intrinzično neurejene regije**. Pri **TDP-43** je najbolj neurejen predvsem C-končni del proteina približno po aminokislini 260 naprej, kar ustreza glicin-bogati in nizkokompleksni domeni. (Slika 14)(Slika 16) To lahko vidimo tudi preko UniProt-a, v razdelku **Family & Domains**:

+	Region	261-303	Disordered <input type="checkbox"/> Automatic Annotation
+	Compositional bias	275-303	Gly residues <input type="checkbox"/> Automatic Annotation
+	Region	341-373	Disordered <input type="checkbox"/> Automatic Annotation
+	Compositional bias	342-358	Low complexity <input type="checkbox"/> Automatic Annotation

Slika 16. Neurejene regije TDP-43 prikazane v UniProt.

Nasprotno pa sta območji RRM1 in RRM2 bolj strukturirani. Ta neurejena C-terminalna regija je pomembna za interakcije z drugimi proteini, nastanek stresnih granul in fazno separacijo, hkrati pa predstavlja glavno območje agregacije pri ALS. (Slika 14)

Pri FUS je **intrinzična neurejenost** še izrazitejša in obsega velik del proteina. Zlasti N-terminalna regija kaže zelo visoke vrednosti. Tudi pri FUS so RNA-vezavne domene bolj strukturirane, medtem ko so glicin bogate regije neurejene. Zaradi teh fleksibilnih regij je FUS zelo občutljiv na fazno separacijo in agregacijo v citoplazmi nevronov. (Slika 15)

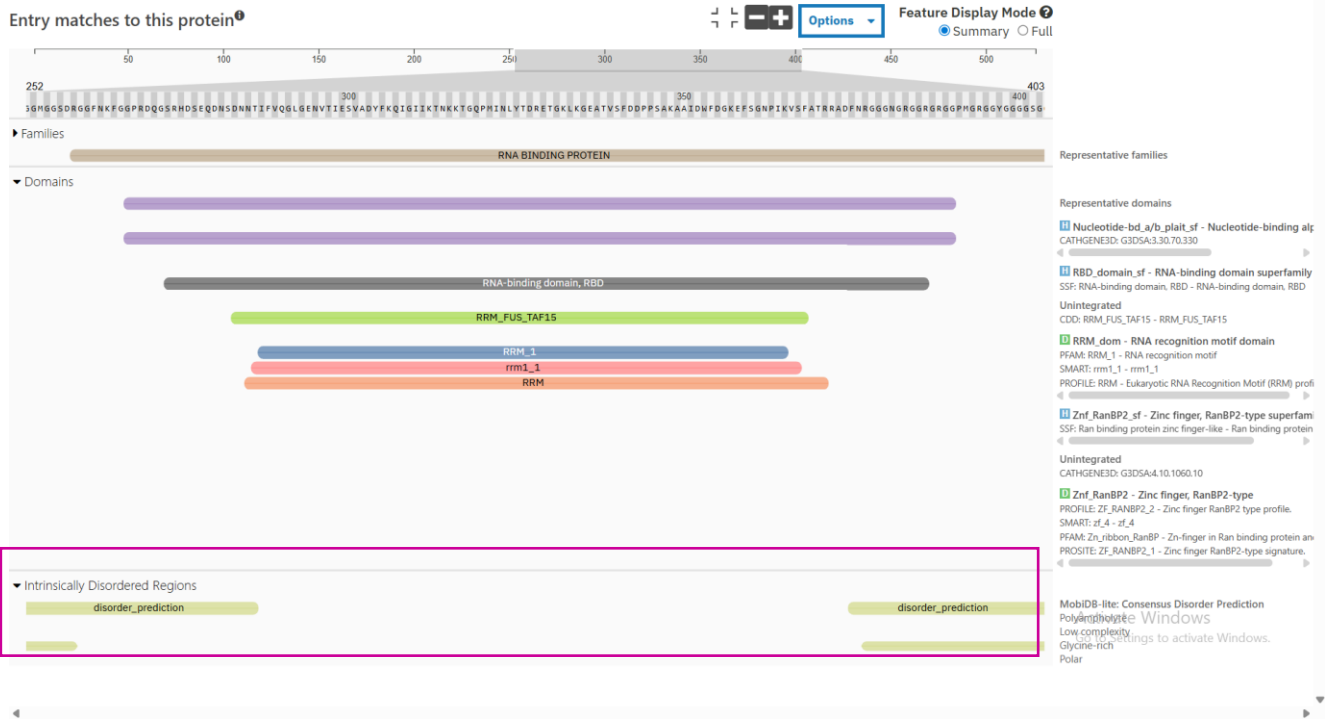
+	Region	1-286	Disordered <small>Automatic Annotation</small>
+	Compositional bias	17-75	Low complexity <small>Automatic Annotation</small>
+	Compositional bias	83-164	Low complexity <small>Automatic Annotation</small>
+	Compositional bias	165-177	Gly residues <small>Automatic Annotation</small>
+	Compositional bias	186-209	Gly residues <small>Automatic Annotation</small>
+	Region	444-526	Disordered <small>Automatic Annotation</small>
+	Compositional bias	454-468	Gly residues <small>Automatic Annotation</small>
+	Compositional bias	469-493	Basic and acidic residues <small>Automatic Annotation</small>
+	Compositional bias	494-508	Gly residues <small>Automatic Annotation</small>
+	Compositional bias	511-526	Basic and acidic residues <small>Automatic Annotation</small>

Slika 17. Neurejene regije FUS prikazane v UniProt.

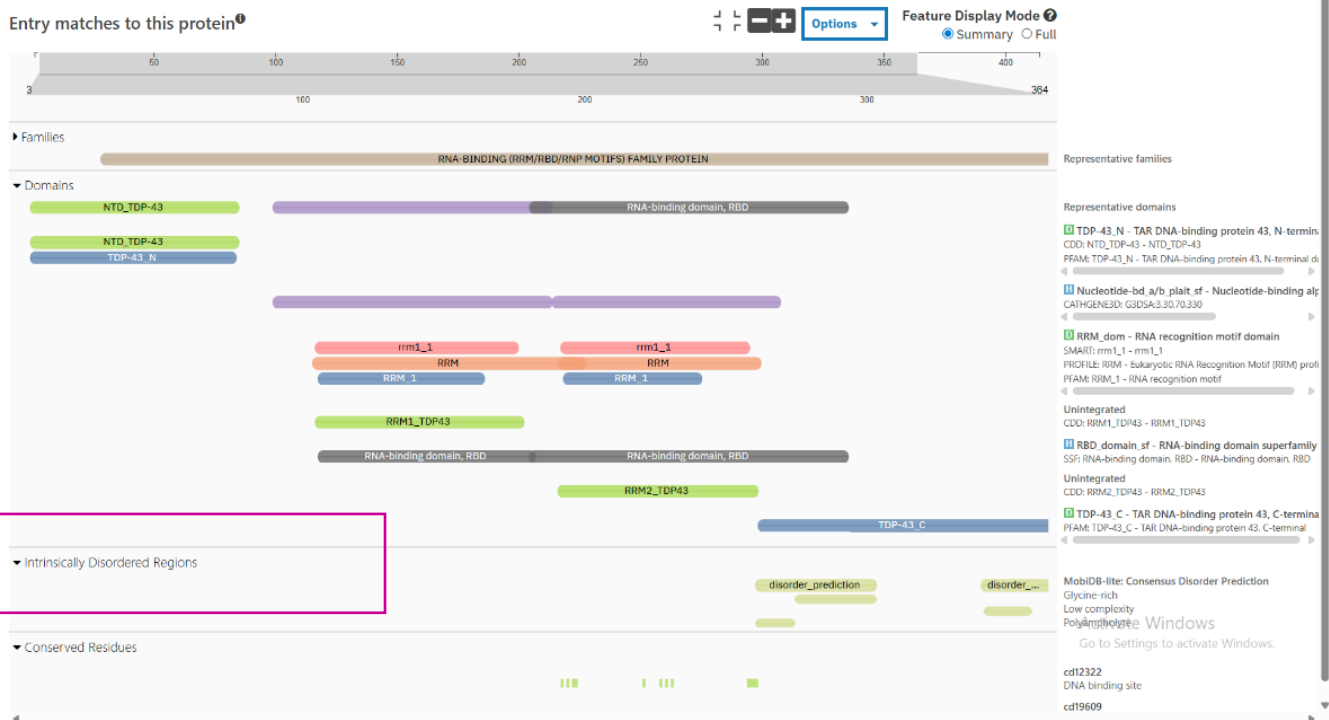
Analiza obeh proteinov v orodju InterPro podpre zaključek, da imata TDP-43 in FUS podobno funkcijo, čeprav nimata zelo podobnega celotnega aminokislinskega zaporedja.

Pri obeh proteinih InterPro pokaže, da spadata med RNA-vezavne proteine in da vsebujeta **RNA-binding domain / RBD** oziroma **RNA recognition motif / RRM**. To pomeni, da imata oba domene, ki omogočajo vezavo RNA, zato sodelujeta pri podobnih procesih. (Slika 18)(Slika 19)

Tukaj tudi vidimo, da imata oba proteina označene **intrinzično neurejene regije**. Pri TDP-43 so te posebej izrazite v C-terminalnem delu, pri FUS pa v N-terminalnem in C-terminalnem delu. Te regije so pogosto **glicin-bogate, polarne in nizkokompleksne**, zato nimajo stabilne 3D strukture. (Slika 16)(Slika 17). Zaradi tega omogočajo fleksibilne interakcije z RNA in drugimi proteini, vendar hkrati povečajo nagnjenost k nastanku stresnih granul in agregaciji. (Slika 18)(Slika 19)



Slika 18. Analiza proteinskih domen in intrinzično neurejenih regij proteina FUS. Prikazane so RNA-vezoče domene (RRM), RGG regije ter cinkov prst, ki sodelujejo pri vezavi RNA in interakcijah z drugimi proteini.



Slika 19. Analiza proteinskih domen in intrinzično neurejenih regij proteina TDP-43. Vidni sta RNA-vezoči domeni RRM1 in RRM2 ter izrazita C-terminalna regija z napovedano intrinzično neurejenostjo.