

Nagromadzenie uszkodzonych białek jest związane z chorobami neurodegeneracyjnymi jak choroba Alzheimera i Parkinsona. W celu utrzymania homeostazy białkowej, inaczej proteostazy, źle sfałdowane i uszkodzone białka ulegają degradacji, co ma zasadnicze znaczenie dla prawidłowego funkcjonowania komórek, rozwoju organizmu i ostatecznie żywotności. Utrzymanie proteostazy to nie tylko długoterminowe wyzwanie dla poszczególnych komórek, ale również dla całego organizmu, gdyż uszkodzone białka agregują się w toksyczne struktury wraz ze starzeniem się. Nie wszystkie tkanki są w równym stopniu wrażliwe na toksyczność agregatów białkowych, co sugeruje specyficzność tkankowa systemów utrzymujących proteostazę.

System ubikwityna-proteasom (UPS) jest głównym szlakiem proteolitycznym, który reguluje stan proteomu w trakcie rozwoju i starzenia się komórki. Proteasom usuwa uszkodzone i toksyczne białka po ich uprzednim oznakowaniu w procesie ubikwitylacji. Ubikwitylacja jest wynikiem wieloetapowej reakcji prowadzonej kolejno przez enzymy należące do trzech grup: enzymy aktywujące ubikwitynę w sposób zależny od ATP (E1), enzymy koniugujące ubikwitynę (E2) i - kluczowe dla procesu - ligazy ubikwityny (E3), które rozpoznają białko docelowe i katalizują przeniesienie na to białko zaktywowanej ubikwityny z E2. Naszym celem jest zrozumienie mechanizmów regulujących proces degradacji białek w okresie rozwoju i starzenia się używając *Caenorhabditis elegans* jako organizmu modelowego.

Nicień *Caenorhabditis elegans* jest doskonałym modelem do badania systemów utrzymujących proteostazę, ponieważ jest jednym z najlepiej scharakteryzowanych, wielokomórkowych organizmów posiadającym wiele zalet, między innymi kompletnie zsekwencjonowany genom oraz dostępność wielu narzędzi genetycznych do jego modyfikacji, zdefiniowana liczba komórek, zróżnicowane tkanki oraz różnorodne behawioralne i fizjologiczne fenotypy ułatwiające analizę różnych procesów biologicznych i patofizjologicznych. Badania z użyciem *C. elegans* znacznie przyczyniły się do naszej obecnej wiedzy na temat proteostazy, jej pojemności buforowej oraz regulacji.

Wspólne działanie dwóch różnych ligaz E3, CHN-1 i UFD-2 w *C. elegans* umożliwia skuteczną regulację poziomu białka UNC-45, będącego specyficznym i kluczowym chaperonem miozyny. Ponadto, CHN-1 tworzy kompleks z E3 ligazą PDR-1, która jest ortologiem białka parkiny, powiązanego z chorobą Parkinsona. Zatem kombinacja kompleksów ligaz E3, w których uczestniczy CHN-1, oferuje możliwość tworzenia alternatywnych struktur systemu ubikwitylacji i modułów regulujących specyfikę substratów. Głównym celem proponowanych badań jest poznanie mechanizmów tworzenia kompleksów ligaz E3 opartych na białku CHN-1 oraz ich rolę w podtrzymywaniu proteostazy w czasie rozwoju i starzenia się organizmu.