

STRESZCZENIE POPULARNONAUKOWE

Ubikwitynacja, to proces modyfikacji białek, który polega na przyłączeniu niewielkiego białka – ubikwityny do białek podlegających modyfikacji (tzw. substratów). Ubikwitynacja jest niezwykle istotnym procesem ze względu na fakt, iż ubikwityna znakuje m.in. białka uszkodzone, o nieprawidłowej strukturze lub nieprawidłowo funkcjonujące, prowadząc do ich degradacji. Za pionierskie odkrycie procesu kontrolowanej degradacji uszkodzonych lub niepotrzebnych komórcie białek z udziałem ubikwityny trzej badacze Aaron Ciechanover, Avram Hershko oraz Irwin Rose otrzymali Nagrodę Nobla w dziedzinie chemii w 2004 roku. Kolejne odkrycia przez badaczy z wielu ośrodków naukowych na całym świecie wykazały, że proces ubikwitynacji pełni również kluczową rolę w wielu innych procesach komórkowych. Z kolei zaburzenia na choćby jednym z etapów tego procesu są przyczyną wielu chorób, w tym: nowotworowych, neurodegeneracyjnych, infekcyjnych oraz o podłożu immunologicznym lub genetycznym.

Oprócz ubikwityny, w proces ubikwitynacji zaangażowanych jest szereg innych białek. Są to: enzymy aktywujące ubikwitynę (E1), enzymy koniugujące ubikwitynę (E2) oraz ligazy ubikwityny (E3). Enzymy te mają zdolność do regulacji aktywności i funkcji wielu białek poprzez wzajemne oddziaływanie ze sobą. U człowieka opisano ponad 30 enzymów koniugujących ubikwitynę oraz ponad 600 ligaz ubikwityny, które mogą ubikwitynować różne substraty. Ligazy ubikwityny wydają się być szczególnie interesujące z punktu widzenia poszukiwania nowych leków, w tym leków antynowotworowych. Zwiększoną ilość ligaz ubikwityny zaobserwowano bowiem w różnych typach nowotworów. Głównym problemem w postępach naukowych nad rozwojem leków, np. hamujących aktywność wybranych ligaz ubikwityny, jest złożoność mechanizmu procesu ubikwitynacji. Do tej pory dokładna rola biologiczna wielu ligaz ubikwityny nie została poznana, a ich substraty nie zostały jeszcze zidentyfikowane.

W prezentowanym projekcie planujemy scharakteryzować sieć interakcji oraz rolę biologiczną ligazy ubikwityny Upf1 (Nam7) wykorzystując drożdże piekarnicze *Saccharomyces cerevisiae* jako organizm modelowy. Białko to nie zostało do tej pory szczegółowo scharakteryzowane, zarówno pod względem jego roli w procesie ubikwitynacji, jak również w innych procesach komórkowych. U ludzi zaburzona funkcja białka Upf1 związana jest z występowaniem niektórych chorób genetycznych oraz niektórych typów raka trzustki i nowotworów tkanek miękkich. Nasz projekt skupiony jest na dokładnym poznaniu mechanizmów działania ligazy Upf1, identyfikacji substratów białkowych przez nią ubikwitynowanych, a także konsekwencji jej działania w procesach ubikwitynacji, w odniesieniu do innych procesów biologicznych, a więc w funkcjonowaniu komórki.

Do realizacji poszczególnych zadań badawczych wykorzystamy nowoczesne techniki z zakresu biochemii oparte o komplementację fragmentów białek, mianowicie NanoBiT® oraz NUbICA, a także standardowe techniki biochemiczne, techniki biologii molekularnej i genetyki. Zoptymalizowany system NanoBiT®, zaproponowany w naszym projekcie, umożliwi badania oddziaływań białek procesu ubikwitynacji w żywych komórkach na szeroką skalę. Projekt przyczyni się do lepszego poznania sieci interakcji białek i konsekwencji, jakie oddziaływanie te pełnią w komórce. Z kolei zrozumienie szczegółowych mechanizmów molekularnych i funkcji komórkowych może nie tylko poszerzyć obecny stan wiedzy, ale w dalszej perspektywie przyczynić się do opracowania nowych leków, np. antynowotworowych celowanych m.in. w wybrane ligazy ubikwityny.