

Żyjąc na krawędzi: ewolucyjna adaptacja podjednostek rekrutujących substrat kompleksów ligazy ubikwityny cullin-RING do uniknięcia przedwczesnej degradacji

Utrzymanie homeostazy białek w komórce jest niezbędne dla prawidłowego funkcjonowania wszystkich żywych organizmów. Aby zapobiec toksycznym skutkom nagromadzenia się niepożądanych białek, komórki wykorzystują wyrafinowane systemy degradacji, takie jak system ubikwityna-proteasom (UPS). UPS usuwa docelowe białka, które są oznakowane małym białkiem, ubikwityną, w procesie znanym jako ubikwitynacja. Ubikwityna jest głównie dodawana do specyficznego miejsca w docelowym białku - lizyny, jednego z 20 aminokwasów, które są podstawowymi elementami budującymi wszystkie białka. Pomimo postępów w badaniach nad sposobem kierowania białek do UPS, niewiele wiadomo o tym, jak funkcjonalne białka mogą go unikać. Jednym z intuicyjnych sposobów w jaki białka mogą wystrzegać się przedwczesnej ubikwitynacji jest pozbycie się lizyn na drodze ewolucji. Rzeczywiście, w mojej wstępnej analizie bioinformatycznej odkryłam, że organizmy w toku ewolucji mają coraz więcej białek z rozległymi regionami pozbawionymi lizyn. Wiele z tych białek jest związanych z UPS, co sugeruje, że wyzbywanie się lizyn może być dotychczas niezbadanym mechanizmem adaptacji białek.

Moim głównym celem jest wyjaśnienie powszechnego występowania regionów pozbawionych lizyn w białkach. W tym celu połączę analizy bioinformatyczne z podejściem eksperymentalnym. Część teoretyczna będzie polegać na ilościowej analizie ewolucji białek w kierunku wyzbywania się lizyn w wielu grupach taksonomicznych, a następnie na jakościowej analizie ich funkcji biologicznych. W części eksperymentalnej skupię się na wybranych białkach pozbawionych lizyn, które rozpoznają i kierują do degradacji niepożądane substraty białkowe - podjednostkach rekrutujących substrat kompleksów ligazy ubikwityny cullin-RING. Uważam, że te rekrutery niechcianych białek *żyją na krawędzi*, jako że są stale narażone na przedwczesną ubikwitynację, a więc unikanie lizyn w ich sekwencji aminokwasowej powinno stanowić mechanizm ochronny. W celu udowodnienia tej hipotezy, wprowadzę lizyny w regionach ich pozbawionych za pomocą technik inżynierii genetycznej, a następnie będę monitorować ich wpływ na stabilność białek w ludzkich liniach komórkowych.

Moje interdyscyplinarne badania pozwolą na poznanie podstawowych mechanizmów, które koordynują działanie sieci proteolitycznej, a oczekiwane wyniki będą miały duże znaczenie, ponieważ dotyczą głównych wyzwań w zaburzeniach związanych z degradacją białek, takich jak neurodegeneracja czy choroby nowotworowe.