

## **Adaptacja białek w celu uniknięcia przedwczesnej degradacji przez system ubikwityna-proteasom**

Różnicowanie i rozwój, warunki stresowe czy czynniki środowiskowe nieustannie zagrażają integralności białek w każdej eukariotycznej komórce. Utrzymanie homeostazy białek (proteostazy) wymaga degradacji uszkodzonych lub niepożądanych białek. Odgrywa to krytyczną rolę w funkcjonowaniu komórek, wzroście organizmu i ostatecznie w jego żywotności. System ubikwityna-proteasom (UPS) jest głównym szlakiem, który usuwa uszkodzone i niechciane białka. Jednakże UPS musi skutecznie eliminować tylko niepożądane białka, pozostawiając funkcjonalne nienaruszonymi. Pomimo postępów w badaniach nad mechanizmem degradacji białek, niewiele wiadomo o tym, jak funkcjonalne i istotne białka mogą uniknąć przedwczesnej eliminacji przez UPS.

Proteasom rozpoznaje ubikwitynowane białka - znakowane przez małe białko zwane ubikwityną i usuwa je. Ubikwityna przyłączana jest głównie do lizyn (Lys) białka przeznaczonego do degradacji w procesie ubikwitynacji. Nasze bioinformatyczne badania wskazują, że w organizmach wyposażonych w proteasom udział białek z rozległymi regionami pozbawionymi Lys (pustynie Lys) zwiększył się w czasie ewolucji. Pustynie Lys pojawiły się u bakterii wykorzystujących szlak pupylacji, funkcjonalny analog eukariotycznej ubikwitynacji i są szeroko rozpowszechnione w wielu eukariotycznych białkach działających w ramach UPS. Uważam, że ta cecha pozwala im funkcjonować w ramach UPS bez ryzyka przedwczesnej degradacji. Pierwszym celem naszych badań jest rozszyfrowanie roli pustyn Lys w eliminacji białek w komórkach i całych organizmach.

Łańcuchy ubikwityny na resztach takich jak seryna mogą być połączone z klasyczną ubikwitynacją Lys. Fizjologiczne znaczenie tego typu ubikwitynacji jest jednak niejasne, brakuje również systematycznych badań tego procesu. Nasze wstępne dane sugerują, że białka pozbawione Lys mogą podlegać takiej niekanonicznej ubikwitynowanacji. Dlatego drugim celem naszych badań jest opracowanie analitycznych metod do katalogowania i badania roli ubikwitynacji/pupylacji nielizynowej z wykorzystaniem biochemicznych i proteomicznych technik oraz deep learning.

Proponuję komplementarny plan badawczy, którego celem jest osiągnięcie przełomu w zrozumieniu jak proteom komórkowy przystosował się do sieci degradacyjnych i który może zidentyfikować nowe modulatory eliminacji białek w zdrowiu i chorobie.