

ניצול ההנדסה הגנטית לפיתוח של שיטה למעקב אחרי פעילות האנזים CSN, המתאימה לכל האורגניזמים העילאיים: משמר ועד אדם

נועם קסטל ואלה פיק

האיזון בין קצב ייצור החלבונים לבין פירוקם הינו קריטי לבריאות ולתפקוד התא. מחלות של מערכת העצבים כגון אלצהיימר, פרקינסון ומחלות זקנה מאופיינות באגירה של חלבונים לא מקופלים בתא החי, ונובעות מפגם בקצב פירוק החלבונים. מאידך, מחלות סרטן מאופיינות בחלוקה מואצת של תאים, בין השאר עקב פירוק מהיר של חלבוני מחזור התא.

האנזים CSN הוא בקר-על של פירוק חלבונים בתאים אאוקריוטיים. תפקידו הוא להסיר את החלבון NEDD8 מאנזימי E3 השייכים למשפחת הקולינים ותפקידם הוא סימון חלבונים לפירוק. פעילות הקולינים היא קריטית לחיי התא, וכך גם בקרת פעילותם על ידי ה-CSN. מחזורי הדבקה והסרה של NEDD8 דרושים להפעלת הקולינים, ופעילות זו שמורה מאדם ועד שמר. ליקוי במחזוריות זו עלול להוביל לפגם במאזן החלבונים בתא, ובכך לגרום למחלות שהוזכרו לעיל.

במחקר זה בניתי מבחן ביולוגי שיאפשר לעקוב אחר פעילותו ה-CSN בכל האורגניזמים האאוקריוטים. השתמשתי בשמר האפיייה *Saccharomyces cerevisiae* כאורגניזם מודל, ובשיטות של הנדסה גנטית ליצירה של שמרים טרנסגניים. בשמרים אלה האנזים קולין-1, מאוחה קוולנטית לחלבון NEDD8 זוהר. בשיטות ביוכימיות ניתן לקשור את צמד החלבונים קולין-NEDD8 לעמודת זיקה. פעילות ה-CSN תיקבע על ידי הזרמת מיצויים של תאים שונים על העמודה ובדיקת עצמת השחרור של NEDD8 מהעמודה. השיטה שפיתחנו יכולה להוות בסיס לאבחון פגמים בפעילות האנזים CSN במחלות שונות, ובסיס לפיתוח תרופות למחלות אלה.



נועם קסטל noamcastel@gmail.com
ד"ר אלה פיק: elahpic@research.haifa.ac.i