

עקת חמצון והשפעתה על הפעלת חלבון Cullin 1,

בקר מרכזי של מחזור התא

עדן ברדה ופרופי אלה פיק

השמירה על שיווי המשקל בין בניה ופירוק החלבונים בתא (פרוטאוסטזיס) מהווה גורם חיוני הדרוש לבריאות התא והאורגניזם. שינוי בפרוטאוסטזיס עשוי להוביל לפתולוגיות כמו סוגי סרטן, מחלות נוירו-דגנרטיביות או הזדקנות מואצת.

החלבון Cullin1 הוא בקר מרכזי של הפרוטאוסטזיס התאי. Cullin1 דרוש לסימון 20% מהחלבונים הפגומים בתא ושליחתם לפירוק במגרסה תאית הקרויה "פרוטאזום". לשם כך, דרוש ראשית סימון קוולנטי של Cullin1 בחלבון בשם Rub1. חשיפת אתר הקישור ל-Cullin1 ב-Rub1 נעשית על ידי Yuh1, אנזים פרוטאזו השמור בין אדם לשמר המנץ *Saccharomyces cerevisiae*. Yuh1 מכיל ציסטאין באתר הפעיל, ידוע שחומצה אמינית זו רגישה לתנאים סביבתיים מחמצנים.

בפרויקט המחקר בדקתי האם חשיפה של שמר מנץ לתנאים מחמצנים תפגע בפעילות האנזים Yuh1. השערת הייתה שבתנאים אלה הציסטאין באתר הפעיל שלו יתחמצן, וכתוצאה מכך יאבד האנזים את פעילותו ולא יעבד את Rub1. במצב כזה Rub1 לא יוכל להקשר ל-Cullin1 ולשפעל אותו, דבר שעשוי לפגוע בתזמון של פירוק חלבונים שאינם נדרשים עוד בתא.

במהלך המחקר חשפתי תאי שמר לגורמי חמצון (מי חמצן) ובחנתי את פעילות Yuh1 באופן עקיף, תוך מעקב אחרי האינטראקציה הקוולנטית בין Rub1 לבין Cullin1. לצורך כך השתמשתי בשיטת האימונו-בלוטינג. כמו כן, בדקתי באופן ישיר אם הפעילות האנזימתית של Yuh1 מעוכבת בסביבה מחמצנת, תוך שימוש בסובסטרט פלורוסנטי. המעקב אחר השינוי בפלורוסנציה התבצע ב- Plate reader.

מפרויקט המחקר נמצא כי Yuh1 רגיש לעקה חמצונית. כיוון שמערכת זו שמורה באופן מלא בין שמרים לאדם, אנתנו מעריכים שסביבה חמצונית עלולה לעכב את פירוק החלבונים ובכך לפגוע בפרוטאוסטזיס התאי באדם.



edenosh1235@gmail.com

elahpic@research.haifa.ac.il