

אפיון ההשפעה של תנאים מחמצנים על עיבודו של Ubb+1, מוטנט שנוף במחלת האלצהיימר

שחף סעד ואלה פיק

אוביקוויטין (Ub) הוא חלבון קצר בעל 76 חומצות אמיניות והוא שמור בכל היצורים האאוקריוטים. Ub דרוש לשינויים אחר תרגומים של אלפי חלבונים בתא, ביניהם חלבוני בקרה שדרושים לסיגנלים תאיים רבים. צימוד ה-Ub לחלבונים אלה דורש שרשרת של אנזימים, כאשר כל אחד מהם מכיל ציסטאין באתר הפעיל שלו. ציסטאין באתר הפעיל של אנזימים מהווה לעיתים חיישן בעל תפקיד בוויסות תהליכי חמצון-חיזור בתא. נמצא שעקה חמצונית עלולה לפגוע בחיישנים מסוג זה על ידי חסימת הציסטאין ובכך לפגוע בבקרה התאית ולגרום לעליה ברמת הסיכון ללקות במחלות ניווניות כגון מחלת האלצהיימר. מחלת האלצהיימר נגרמת בין היתר ממוות תאי-עצב כתוצאה מהצטברות חלבונים לא מקופלים, או חלבונים מוטנטים. חלבון שכיח באלצהיימר הוא מוטנט של Ub המכונה "Ubb⁺¹" והוא נוצר כתוצאה ממוטציה ספונטנית שמאריכה את צידו הקרבוקסילי בכדי 19 חומצות אמיניות. חלבון זה אינו מסוגל לבצע את תפקידו בבקרה התאית ואינו עומד בדרישות לפירוק חלבונים, מה שגורם לשקיעתו והצטברותו, וכפועל יוצא להובלת התא אל מותו. האנזים UCH-L3 (בשמרים Yuh1) מסוגל לקצר את Ubb⁺¹ ועקב כך להפחית את הצטברותו ואת רעילותו לתא.

מחקר קודם במעבדתנו הציע כי האנזים Yuh1 רגיש לחמצון. עם זאת, עובדה זו לא נבדקה מעולם במערכת *in vitro* המבוססת על חלבונים מבודדים. מטרת מחקר זה הייתה לאפיין את פעילות האנזים Yuh1 ואת רגישותו לתנאים מחמצנים במערכת *in vitro*. לשם כך ביטאתי את האנזים (Yuh1) ואת הסובסטרט (Ubb⁺¹) באופן סינטטי בחיידקים ובדקתי אם יש שינוי בכמות התוצר שנוצר בתנאים מחמצנים. תוצאות הניסוי הראו כי פעילותו של האנזים Yuh1 נפגעת בבופר המכיל ריכוזי מי חמצן נמוכים. כיוון שהאנזים Yuh1 שמור מאוד בין אדם לשמר, תוצאות המחקר מהוות בסיס להבנת התפקיד הפיזיולוגי של אנזים זה באורגניזמים מורכבים יותר שנתונים בתנאים מחמצנים.



שחף סעד : Shahafsaad1@gmail.com
פרופ' אלה פיק : elahpic@research.haifa.ac.il