

## Celowanie w Proteinopatii: Zrozumienie i Łagodzenie Skutków Mutacji w Receptorze Ligazy Cullin-RING

### Abstrakt

Ludzkie ciało opiera się na skomplikowanych systemach usuwania nieprawidłowo funkcjonujących białek. Gdy systemy te zawodzą, może to prowadzić do gromadzenia się szkodliwych skupisk białek, powodując różne choroby. W naszych ostatnich badaniach odkryliśmy nową mutację w krytycznym regionie białka działającego jako receptor ligazy cullin-RING. Mutacja ta jest powiązana z poważnymi zaburzeniami neurorozwojowymi, wpływając na kluczową część białka odpowiedzialnego za rozpoznawanie i oznaczanie innych białek w celu ich usunięcia. Jednak dokładny sposób, w jaki mutacja ta powoduje chorobę, jest nadal niejasny.

Naszym pierwszym celem jest zrozumienie, na które białka wpływa ta mutacja. Wykorzystamy nowatorską technikę do ich identyfikacji i sprawdzenia, w jaki sposób zmienia się ich stabilność lub degradacja. Zaawansowane metody obrazowania i techniki biochemiczne pomogą nam zbadać, w jaki sposób mutacja zakłóca interakcje między receptorem ligazy cullin-RING a jego substratami (celami), koncentrując się na tych zaangażowanych w funkcjonowanie mózgu.

Stworzyliśmy również model wykorzystujący gatunek nicienia - *C. elegans*, który naśladuje ludzką mutację. Robaki te wykazują objawy, takie jak zaburzenia ruch i nadmierne uwalnianie neuroprzekaźników, podobne do tych obserwowanych u pacjentów. Naszym drugim celem jest zatem rozszerzenie naszych badań i stworzenie unikalnego modelu *C. elegans*, który pozwoli nam zidentyfikować substraty specyficznych dla robaczego odpowiednika ludzkiego białka. Celując w te szlaki za pomocą interwencji genetycznych i farmakologicznych, chcemy zrozumieć zmiany w uwalnianiu neuroprzekaźników obserwowane w naszym modelu zwierzęcym.

Ponieważ mutacja prawdopodobnie zaburza sposób, w jaki receptor ligazy cullin-RING rozpoznaje swoje cele, zbadamy małe cząsteczki, które mogą ustabilizować te interakcje. Zaczniemy od modelowania struktury uszkodzonego białka z jednym z jego znanych substratów. Korzystając z wirtualnych badań przesiewowych o wysokiej wydajności, będziemy poszukiwać małych cząsteczek, które mogą wzmocnić te oddziaływania. Wybrane związki zostaną następnie przetestowane eksperymentalnie w celu dalszej optymalizacji i potencjalnego zastosowania terapeutycznego.

Zamierzamy zidentyfikować bezpośrednie cele receptora ligazy cullin-RING i zrozumieć, w jaki sposób mutacja prowadzi do choroby. Zapewni to wgląd w mechanizmy molekularne leżące u podstaw zaburzeń neurorozwojowych. Naszym ostatecznym celem jest ugotowanie drogi do opracowania nowych terapii, które mogą przywrócić normalne szlaki degradacji białek lub być stosowane w terapiach celowanych. Łącząc genetykę kliniczną, biochemię białek i innowacyjne strategie terapeutyczne, nasza praca ma na celu rozwój badań nad chorobami związanymi z białkami i daje nadzieję na nowe metody leczenia.