

De Onderzoeksgroep
Molecular and Cellular Life Sciences

nodigt U graag uit op de openbare verdediging van het proefschrift van

Mara Esposito

ter behaling van de graad van Doctor in de Wetenschappen

Multipronged Regulation of Cell Cycle Proteins by the Deubiquitinase USP13

Promotors:

Prof. dr. Gustavo Gutierrez Gonzalez

De verdediging heeft plaats op

Woensdag 21 oktober 2020 om 16u00

De verdediging kan via een livestream gevolgd worden. Contacteer mara.esposito@vub.be voor meer informatie

Samenstelling van de jury

Prof. dr. Sophie De Buyl (VUB, voorzitter)

Prof. dr. Eveline Peeters (VUB, secretaris)

Prof. dr. Peter Tompa (VUB)

Prof. dr. Catherine Lindon (Cambridge University, UK)

Prof. dr. Sonja Lorenz (Universität Würzburg, DE)

Curriculum vitae

Mara Esposito studeerde af aan de Universiteit van Milano-Bicocca (Italië) en behaalde haar Bachelor in de Industriële Biotechnologie. Ze werkte als laboratorium technoloog bij het 'Laboratory of Cellular Biology' aan het ABICH Srl. Daarna behaalde ze haar Master in de biologie waarbij ze haar master thesis aflegde bij het LRTS (Laboratory of Repair and Transcription in Hematopoietic Stem Cells) aan het CEA (Alternative Energies and Atomic Energy Commission) in Frankrijk. In 2015 startte ze haar doctoraal onderzoek bij het Laboratory of Pathophysiological Cell Signalling (PACS) aan de VUB.

Abstract van het doctoraatsonderzoek

Post translationele modificaties (PTMs) van proteïnen zijn essentiële regulatorische mechanismen van cellulaire pathways, zoals de celdeling cyclus. Eén van de meest voorkomende PTMs van celcyclus proteïnen is hun conjugatie met ubiquitine, in een proces gekend als ubiquitinatie. Ubiquitinatie kan leiden tot verschillende cellulaire uitkomsten, maar in veel gevallen leidt het tot degradatie door het proteasoom van het geubiquitineerde substraat. Het menselijke genoom encodeert ~100 DUBs, die geïdentificeerd worden in verschillende families. USP13, een lid van de USP familie, oefent een directe controle uit op de stabiliteit van verschillende proteïnen die betrokken zijn in kanker pathways.

In deze PhD thesis hebben we twee nieuwe USP13 substraten geïdentificeerd, namelijk Aurora B en CDH1 (cell division cycle (CDC20)-homologue 1). Verder hebben we de moleculaire/cellulaire regulatie ervan gekarakteriseerd.

Aurora B is een belangrijke cell cycle regulator. De eiwitfunctie van Aurora B is sterk afhankelijk van de intracellulaire lokalisatie en eiwit niveaus tijdens de celcyclus. Dit is gedeeltelijk gereguleerd door ubiquitinatie. We vonden dat USP13 in staat is tot interactie met, en stabilisatie van Aurora B in cellen, in het bijzonder voor de ingang van de mitose. We tonen eveneens bewijs dat USP13 deubiquitinatie van Aurora B promoot en/of deze beschermt van degradatie op een niet-katalytische manier. Daarenboven identificeerden we dat USP13 de localisatie van Aurora B controleert tijdens de start van de mitose.

CDH1, daarentegen is één van de adapters/activators van de anafase-promotend complex/cyclosoom (APC/C) E3 ubiquitine ligase, die de processie en exit van mitose controleert. Wij vonden dat USP13 bindt aan CDH1 in cellen en het stabiliseert. We tonen aan dat downregulatie van USP13 expressie resulteert in CDH1 destabilisatie, terwijl overexpressie van USP13 CDH1 accumulatie induceert. Overeenkomstig, de half-leven van CDH1 neemt toe wanneer USP13 tot overexpressie gebracht wordt, en is gereduceerd wanneer USP13 wordt gedownreguleerd in niet-gesynchroniseerde cellen.

Tot slot, rapporteren we indicatie dat genetische of chemische modulatie van cellulaire concentratie/activiteit van USP13 een invloed heeft op de onverstoorde progressie van de cel cyclus.

In het algemeen ontrafelt deze PhD thesis de moleculaire en cellulaire connecties tussen USP13 en de cel cyclus regulatoren Aurora B en CDH1, die potentieel betrokken zijn in de re-programmatie van de cel cycli in kanker cellen.