

Identification des E3 ligases impliquées dans la modification par UBBP4

Numéro de la fiche : OPR-1379

Sommaire

DIRECTION DE RECHERCHE

François Michel Boisvert, Professeur -
Département d'immunologie et de biologie
cellulaire

RENSEIGNEMENTS

francois.michel.boisvert@usherbrooke.ca

UNITÉ(S) ADMINISTRATIVE(S)

Faculté de médecine et des sciences de la
santé

CYCLE(S)

2e cycle
3e cycle

LIEU(X)

Campus de la santé

Description du projet

La modification post-traductionnelle par l'ubiquitine correspond à l'addition covalente de cette petite protéine sur des résidus lysines de protéines cibles. Au-delà de son rôle bien connu dans la dégradation des protéines, l'ubiquitylation régule la localisation subcellulaire, les interactions protéine-protéine et de nombreuses fonctions cellulaires essentielles. La dérégulation de ce système est associée à plusieurs pathologies, incluant le cancer et les maladies neurodégénératives.

Chez les mammifères, l'ubiquitine est classiquement produite à partir de quatre gènes (UBA52, RPS27A, UBB et UBC), générant une protéine de séquence identique. Toutefois, des analyses récentes combinant protéomique à grande échelle et séquençage d'ARN ont révélé l'expression d'UBBP4, un pseudogène d'UBB, produisant une variante fonctionnelle de l'ubiquitine présentant de légères différences de séquence. Nos résultats démontrent que cette ubiquitine variante modifie des substrats protéiques distincts, notamment des protéines impliquées dans la réplication de l'ADN et le cycle cellulaire, et n'est pas associée aux voies protéasomales classiques, suggérant une fonction spécialisée.

La spécificité des substrats modifiés par l'ubiquitine repose en grande partie sur l'activité des enzymes E3 ligases, qui assurent la reconnaissance des protéines cibles et le transfert de l'ubiquitine. Cependant, les E3 ligases responsables de la conjugaison d'UBBP4 demeurent entièrement inconnues.

Notre hypothèse est que la modification par UBBP4 est médiée par un sous-ensemble spécifique d'E3 ligases distinctes — ou présentant une affinité préférentielle — par rapport à celles impliquées dans l'ubiquitylation canonique, définissant ainsi une nouvelle branche fonctionnelle du système ubiquitine.

Afin de tester cette hypothèse, le projet de thèse poursuivra les objectifs suivants :

Objectif 1 : Identifier les E3 ligases impliquées dans la conjugaison d'UBBP4.

Nous utiliserons des approches de protéomique d'interaction, de co-immunoprécipitation, de marquage de proximité et de spectrométrie de masse quantitative afin d'identifier les E3 ligases associées à UBBP4 ou à ses substrats modifiés. Des criblages ciblés (pertes de fonction par CRISPR/siARN) de familles d'E3 ligases candidates seront réalisés pour déterminer leur contribution à la formation de conjugués UBBP4.

Objectif 2 : Caractériser la spécificité enzymatique et les substrats dépendants des E3 ligases UBBP4-dépendantes.

Des essais cellulaires et biochimiques permettront de valider les E3 ligases identifiées et de comparer leur capacité à transférer l'ubiquitine canonique versus UBBP4. La cartographie protéomique des substrats dépendants de ces E3 ligases sera réalisée afin de définir les voies cellulaires ciblées.

Objectif 3 : Déterminer l'impact fonctionnel des E3 ligases UBBP4-dépendantes sur la réplication de l'ADN et le cycle cellulaire.

Des lignées cellulaires knockout/knockdown pour UBBP4 et pour les E3 ligases candidates seront générées afin d'évaluer les effets sur la croissance cellulaire, la réponse au stress réplicatif et la dynamique du cycle cellulaire.

Ce projet permettra d'identifier pour la première fois les E3 ligases responsables de la modification par UBBP4 et de définir un nouveau module de spécificité dans le système ubiquitine. Ces travaux transformeront notre compréhension de la diversité fonctionnelle des ubiquitines variantes et pourraient ouvrir la voie à de nouvelles stratégies de ciblage thérapeutique sélectif des voies d'ubiquitylation spécialisées.

Discipline(s) par secteur

Sciences de la santé

Biochimie, Biologie cellulaire, Biologie
moléculaire, Immunologie, Microbiologie,
Pharmacologie

Financement offert

Oui

29 000\$/an

La dernière mise à jour a été faite le 11 February 2026. L'Université se réserve le droit de modifier ses projets sans préavis.