

De Onderzoeksgroep

Structural Biology Brussels

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

Mauricio MACOSSAY CASTILLO

ter behaling van de graad van Doctor in de Bio-ingenieurswetenschappen

Titel van het proefschrift:

The interplay between multifunctionality and protein intrinsic disorder

Promotor:

Prof. dr. Peter Tompa
Prof. dr. Shoshana Wodak (co-promoter)

De verdediging heeft plaats op

28 februari 2020 om 16u

in Auditorium D2.01 op de Campus Humanities,
Sciences and Engineering van de Vrije
Universiteit Brussel, Pleinlaan 2 te 1050 Elsene,
en zal worden gevolgd door een receptie

Samenstelling van de jury:

Prof. Wim Vranken (voorzitter)
Prof. Inge Van Molle (secretaris)
Prof. Damya Laoui
Prof. Kim Roelants
Prof. Emmanuel Levy (Weizmann Inst. of
Science)
Prof. Lennart Maertens (VIB-UGent)

Curriculum vitae

In 2013 behaalde Mauricio Macossay Castillo met grote onderscheiding een Master in Moleculaire Biologie aan de VUB. Hierop volgend ving hij zijn doctoraatsonderzoek aan. Zijn doctoraatsonderzoek focust op de systematische studie van het verband tussen intrinsieke eiwitongeordendheid en de multifunctionele aard van eiwitten. Dit leidde tot de publicatie van drie artikels in internationale tijdschriften met peer-review die in zijn thesis omvat zijn. Daarenboven werd zijn werk voorgesteld op verschillende conferenties en academische gelegenheden.

Abstract van het doctoraatsonderzoek

Veel biologische macromoleculen (DNA, RNA of eiwit) vervullen meerdere biologische functies die geselecteerd werden door evolutie. Dit laat levende cellen en organismen toe om meer te verwezenlijken met minder middelen. Het is aannemelijk dat dergelijk multifunctioneel karakter geassocieerd zou zijn met de mate waarin het macromolecule zich kan aanpassen om deze verschillende functies op een duurzame wijze tegemoet te komen. De onderliggende mechanismen van dergelijke adaptatie zijn echter niet begrepen en daarenboven is er weinig consensus over hoe multifunctionaliteit gedefinieerd moet worden.

Eiwitten oefenen hun functie uit door specifieke verbindingen aan te gaan met andere macromoleculen of kleine moleculen in de cel. Voor één eiwitcategorie, de zogenaamde globulaire eiwitten, zijn deze verbindingen en functionele uitkomsten cruciaal afhankelijk van hun welbepaalde, voldoende stabiele, tertiaire (3D) structuur. Een andere categorie van eiwitten en eiwitregio's, namelijk intrinsiek ongeordende eiwitten of regio's, hebben de afgelopen jaren de aandacht getrokken door hun gebrek aan een welbepaalde 3D structuur; niettegenstaande ze een rol spelen in een diverse set van biologische functies en een significant deel van de celeiwitten vertegenwoordigen.

In deze thesis, onderzoeken we de relatie tussen ongeordende eiwitten en regio's, en hun verschillende eigenschappen, en verschillende multifunctionaliteitsaspecten op proteoom- en genoomniveau. Allereerst onderzoeken we de relatie tussen eiwitongeordendheid en multifunctionaliteit op het eiwitniveau, e.g. in eiwitten met meerdere cellulaire of moleculaire rollen, gedefinieerd door hun annotatie in databanken. Vervolgens analyseren we de neiging van eiwitten met intrinsieke ongeordendheid om nieuwe functies te verwerven door verlengingen ten gevolge van translationeel doorlezen. Tenslotte, onderzoeken we de linken tussen intrinsiek ongeordende eiwitten en regio's en biologische functies op zowel eiwit- als nucleïnezuurniveau, dewelke geassocieerd zijn met synonymous constraint elements van DNA, die vermoedelijk een functie coderen op het DNA- of RNA-niveau, bovenop hun eiwit-coderende rol.

De resultaten van deze drie onderzoeken wijzen op een significante link tussen verschillende vormen van multifunctionaliteit en intrinsiek ongeordende eiwitten, wat er op duidt dat eiwitongeordendheid mogelijk een eigenschap is dat evolutie van multifunctionaliteit op eiwit-, DNA- of RNA-niveau bevordert. Onze analyse geeft ook inzichten in de specifieke fysische en chemische eigenschappen van intrinsiek ongeordende eiwitten en andere eigenschappen, zoals hun lage sequentieconservatie, hun gebrek aan een welbepaalde 3D structuur en het type interacties die ze aangaan met andere eiwitten, wat mogelijk deze eiwitten toelaat gemakkelijk meerdere functies te ontwikkelen.