

Investigadores: Lidia Orea Ordóñez y Jorge Lozano Juste.

Proyecto: Desarrollo de estrategias novedosas para la degradación dirigida de proteínas en plantas mediante dTAG y HaloTag.

Los PROTACs (PROteolysis TARgeting Chimeras) son moléculas químicas capaces de degradar proteínas de manera dirigida usando el sistema ubiquitina-proteasoma (UPS). Estas moléculas tienen 3 partes. Una parte que se une a la proteína diana, otra parte que se une a una E3-ligasa y un linker conectando ambas partes. El tratamiento con PROTACs provoca una aproximación de la proteína diana que queremos degradar a una E3-ubiquitin ligasa, desencadenando la ubiquitinación de la proteína diana y su degradación por el proteasoma. Estas moléculas ofrecen una alternativa muy ventajosa frente a los inhibidores tradicionales. Aunque los PROTACs han supuesto una revolución en el sector farma y se conocen ampliamente en biomedicina, los PROTACs aún no se han aplicado en plantas. Nuestro laboratorio está enfocado en el diseño y desarrollo de PROTACs y de sistemas relacionados, como **dTAG** y **HaloTag** (**Fig 1**), para explorar su potencial y desarrollar una prueba de concepto del primer uso de PROTACs en biología de plantas.

En este proyecto de TFM se explorará el uso de los sistemas dTAG y HaloTag como herramientas de degradación dirigida de proteínas. Para ello, se clonaran diferentes genes para generar líneas transgénicas de *Arabidopsis thaliana* que expresen la proteína fluorescente verde (GFP) fusionada a las etiquetas dTAG (35S::GFP-FKBP^{F36V}) y HaloTag (35S::GFP-HaloTag), con el fin de inducir la degradación de GFP vía UPS utilizando PROTACs como dTAG13 y HaloPROTAC (**Fig. 1**). La expresión de **estas construcciones y la eficacia de la degradación de GFP se evaluarán mediante técnicas de biología molecular y análisis celular, como western blot, microscopía confocal, así como el uso de experimentos de proteómica cuantitativa, entre otros, sentando así las bases para futuras aplicaciones biotecnológicas en plantas.**

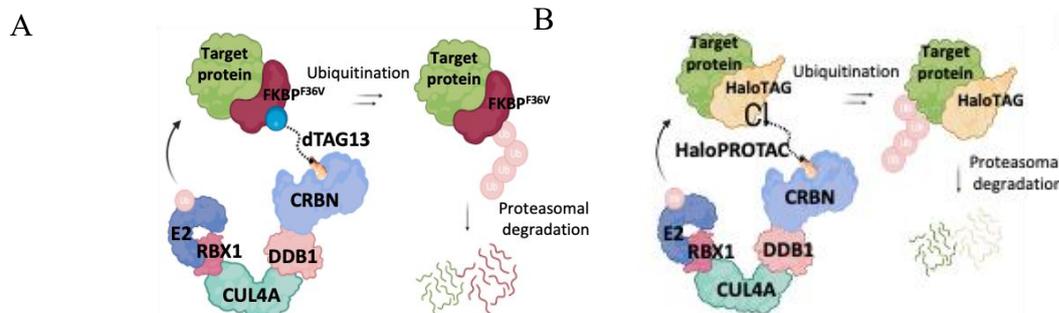


Figura 1. Representación esquemática de los sistemas de degradación dirigida de proteínas dTAG (A) (Nabet *et al.*, 2018) y HaloTag (B) (Ody *et al.*, 2023).

Información de contacto: lioror1@ibmcp.upv.es