

Organizm człowieka składa się z bilionów komórek, z których większość produkuje tysiące białek regulujących ich funkcje i procesy, zapewniając prawidłowe funkcjonowanie organizmu. Tak skomplikowana maszyna musi posiadać niezawodny system kontroli jakości, który umożliwia kontrolę białek na etapie ich produkcji, czuwa nad ich prawidłowym działaniem i odpowiada za ich naprawę lub usuwanie, gdy białka ulegają uszkodzeniu lub działają nieprawidłowo. Gdy system kontroli jakości białek przestaje prawidłowo funkcjonować (co często następuje wraz z wiekiem), przyczynia się to do rozwój chorób neurodegeneracyjnych takich jak Alzheimer lub Parkinson i niektórych nowotworów. Jednym z głównych elementów systemu kontroli jakości białek w komórce jest białko opiekuńcze Hsp70. Hsp70 współpracuje z innymi białkami (zwanymi co-chaperonami), które regulują jego funkcję i wpływają na los uszkodzonych białek. Białka uszkodzone, źle sfałdowane lub zagregowane (zwane też nienatywnymi), mogą być naprawione, lub skierowane do degradacji, a decyzja o losie białka jest nazywana molekularnym triażem. Hsp70 i jego co-chaperony regulują prawidłowy triaż białek, aby, na przykład, zapobiec ich przedwczesnej degradacji.

Jednym z co-chaperonów Hsp70 jest enzym ligaza ubikwityny CHIP. CHIP znakuje nienatywne białka związane z Hsp70 małą cząsteczką-ubikwityną- kierując je do degradacji. W ten sposób CHIP reguluje triaż, promując degradację zamiast naprawy, ale molekularny mechanizm tej regulacji pozostaje w dużej mierze nieznany. W tym projekcie zbadamy w jaki sposób wzajemne oddziaływanie CHIPa i Hsp70 regulują triaż, i jaką rolę w tym procesie pełnią inne co-chaperony oraz różne nienatywne białka. W tym celu skorzystamy z metody opracowanej w naszym laboratorium, bazującej na interferometrii biowarstwowej. W tej metodzie, na powierzchni optycznego sensora, umieszczamy nienatywne białko, a następnie śledzimy w jaki sposób Hsp70 i jego co-chaperony rozpoznają i wiążą swój substrat. Metoda ta pozwoliła nam już wcześniej wyjaśnić molekularne mechanizmy współpracy Hsp70 z innymi co-chaperonami z rodziny białek z domeną J oraz czynnikiem wymiany nukleotydów. Tym razem w naszych badaniach skupimy się na wpływie CHIPa na aktywność Hsp70, a w szczególności na rozpoznawaniu nienatywnych białek przez Hsp70 i ich naprawie. Bazując na naszych wstępnych doświadczeniach, spodziewamy się, że CHIP zaburza te aktywności Hsp70 faworyzując w ten sposób degradację uszkodzonych białek, lecz inne co-chaperony konkurujące z CHIPem o Hsp70 mogą w znacznym stopniu regulować ten proces. Jednym z badanych nienatywnych białek w tym projekcie będzie zagregowane p53, które odpowiada za rozwój wielu nowotworów u człowieka.

Nasze badania dostarczą szczegółowej wiedzy na temat mechanizmów regulujących degradację uszkodzonych białek w komórce przez Hsp70 i CHIP. Zrozumienie tych mechanizmów może pozwolić na opracowanie terapii wykorzystujących istniejące w komórce systemy kontroli jakości, aby zapobiegać chorobom takim jak Alzheimer czy Parkinson lub umożliwić celowanie w uszkodzone białka związane z chorobami nowotworowymi, takie jak p53.