

W każdej komórce organizmu, białka są pod stałym nadzorem sieci kontrolującej ich jakość, która ściśle reguluje równowagę pomiędzy ich biogenezą, a degradacją. Kluczowym komponentem tej sieci odpowiedzialnym za usuwanie białek zbędnych lub uszkodzonych jest system ubikwityna-proteasom (z ang. UPS). Zadaniem chaperonów molekularnych jest wspomaganie naprawiania białek. Jeżeli jednak naprawa się nie udaje, dochodzi wówczas do selektywnej ich degradacji inicjowanej przez przyłączenie się do nich małego białka ubikwityny (Ub) w procesie ubikwitynacji. Pośredniczy w tym kaskada białek enzymatycznych E1, E2 i E3. Najpierw zaktywowana przez enzym E1 Ub jest przenoszona do enzymu sprzęgającego E2, który przy udziale ligazy Ub (E3) transportuje Ub do białka docelowego. Ligazy E3 stanowią największą grupę enzymów w systemie UPS, ponieważ odgrywają kluczową rolę w selekcji substratów. Nie bez powodu zatem enzymy E3s wykorzystywane są w celach terapeutycznych ze względu na ich zdolność do regulowania stabilności kluczowych komponentów komórkowych.

Białko CHIP, należące do enzymów E3, łączy system chaperonów z siecią UPS. W celu przyspieszenia ubikwitynacji, CHIP może także współpracować z inną ligazą E3, znaną pod nazwą UFD-2. Jednakże do tej pory niejasnym było jak uzyskiwana jest wysoka procesywność tego układu. W projekcie tym zbadaliśmy funkcję kompleksu CHIP/UFD-2. Uzyskane przez nas dane wykazują, iż interakcja ligaz CHIP/UFD-2 promuje współpracę pomiędzy CHIP i enzymami E2, dzięki czemu CHIP może znacznie efektywniej prowadzić ubikwitynację białkowych substratów. Co ciekawe, odkryliśmy, iż chaperony konkurują z ligazą UFD-2 o wiązanie się do białka CHIP, zatem negatywnie regulują aktywność kompleksu. Przypuszczalnie wysoka aktywność CHIP jest niepożądana przez chaperony, gdyż może prowadzić do zachwiania równowagi pomiędzy naprawą białek z udziałem chaperonów, a degradacją, indukując tę ostatnią. Nasze badania pokazują również, że aktywność CHIP, wyzwalana przez UFD-2, obejmuje regulację substratów niechaperonowych, takich jak S-Adenozylhomocysteinaza (AHCY), enzymu niezbędnego do stymulacji procesów metabolicznych w komórce. Wciąż jednak nie znamy molekularnego mechanizmu kontrolującego aktywność CHIP. Naszym celem jest poznanie mechanizmów molekularnych leżących u podstaw regulacji CHIP przez UFD-2 i chaperony za pomocą metod biologii strukturalnej. W tym celu wykorzystam kriogeniczną mikroskopię elektronową (Cryo-EM) oraz rentgenowskie badania krystalograficzne wsparte symulacjami dynamiki molekularnej. Oczekiwane wyniki będą istotne, ponieważ dostarczą informacji strukturalnych na temat regulacji aktywności istotnych elementów systemu UPS odpowiedzialnych m.in. za starzenie się, choroby neurodegeneracyjne, czy nowotwory.