

## Molekularny system kontroli jakości, czyli jak białka wychodzą na prostą (zwinęta)?

**Karolina Matulewska**

*Uniwersytet Gdański, Międzyuczelniany Wydział Biotechnologii UG i GUMed  
e-mail: karolinamatulewska@wp.pl*

**dr Katarzyna Węgrzyn**

*Uniwersytet Gdański, Międzyuczelniany Wydział Biotechnologii UG i GUMed, Instytut Biotechnologii UG, Zakład Biologii Molekularnej*

**dr hab. Szymon Ziętkiewicz**

*Uniwersytet Gdański, Międzyuczelniany Wydział Biotechnologii UG i GUMed, Instytut Biotechnologii UG, Zakład Biochemii Białek*

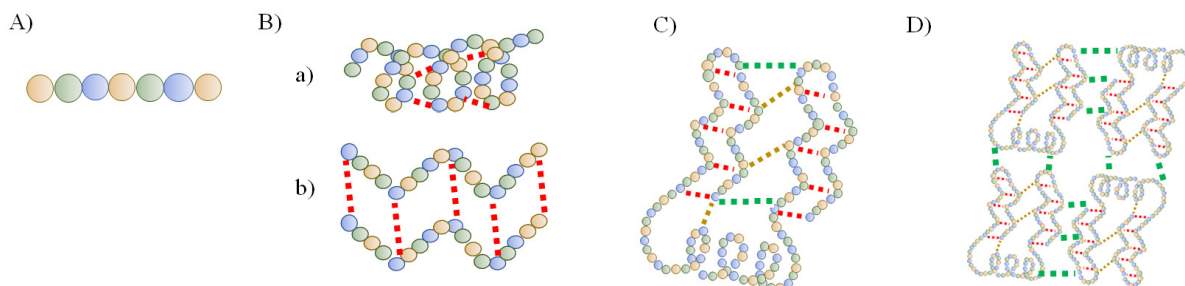
*Słowa kluczowe: białka szoku termicznego, fałdowanie białek, choroby neurodegeneracyjne, nowotwory*

### **Wstęp**

Białka pełnią w organizmach żywych kluczową rolę. Odpowiadają między innymi za budowanie i wzmacnianie struktur komórkowych (np. kolagen wzmacniający chrząstki), pełnią rolę enzymów (np. laktaza rozkładający cukier w mleku – laktozę) i hormonów (np. insulina obniżająca poziom cukru we krwi). Jakiegokolwiek ich dysfunkcje mogą prowadzić do poważnych chorób. Zaburzenia polegające na nieprawidłowym ukształtowaniu białek oraz ich zlepianiu się w większe agregaty mogą być przyczyną m.in. choroby Alzheimer'a, Parkinson'a czy płasawica Huntingtona. Ponadto mechanizmy odpowiedzialne za prawidłowe kształtowanie białek mogą uczestniczyć w procesie nowotworzenia (Kumar i in., 2016). Prowadzone są liczne badania zarówno na poziomie badań podstawowych, jak

i klinicznych dotyczące przyczyny tych chorób, a także ich przebiegu, w tym roli czynników odpowiadających za strukturę białek funkcjonalnych i jej zmiany.

Budowę białka można porównać do fantazyjnej biżuterii ze sznura koralików (Ryc. 1). Każdy koralik to aminokwas. Ich kolejność nazywana jest przez biochemików strukturą pierwszorzędową białka. To, czy sznur zostanie ułożony w spiralę (helisę), czy harmonijkę stanowi natomiast o strukturze drugorzędowej (Voet i Voet, 2004). Ułożenie tychże sznurów względem siebie i połączenia między nimi to struktura trzeciorzędowa, a połączenie kilku sznurów to struktura czwartorzędowa. Ta ostatnia nie zawsze występuje, ponieważ niektóre białka składają się jedynie z jednego łańcucha. Każda ze struktur musi być poprawnie uformowana, aby białko mogło pełnić swoją rolę. Struktura pierwszorzędowa tj. kolejność aminokwasów, zapisana jest w DNA, jednak za kolejne etapy tworzenia funkcjonalnego białka odpowiadają bohaterowie



Ryc. 1. Struktura białek. (A) struktura pierwszorzędowa (B) struktura drugorzędowa a) alfa-helisa, b) beta-kartka, (C) struktura trzeciorzędowa z mostkami disiarczkowymi, (D) struktura czwartorzędowa. Czerwone przerywane linie reprezentują wiązania wodorowe, żółte mostki disiarczkowe, a zielone oddziaływania jonowe

tęgo artykułu – białka opiekuńcze (*ang. chaperone, heat shock proteins - Hsp*). Te molekularne opiekunki zapewniają łańcuchowi aminokwasów opuszczającemu rybosom prawidłowe zwinięcie (sfałdowanie) oraz ratują już istniejące, ale źle sfałdowane białka.

### Od DNA do białka

DNA transkrybowany jest na mRNA w jądrze i następnie transportowany do cytoplazmy i rybosomu, gdzie następuje translacja. Rybosom potrafi odczytywać sekwencję nukleotydów, z których zbudowany jest RNA oraz przetłumaczyć ją na sekwencję połączonych ze sobą aminokwasów.

W ten sposób powstaje wcześniej wspomniany sznur koralików. To, czy zwinie się on tak jak trzeba zależy między innymi od struktury I – rzędowej. Występowanie poszczególnych aminokwasów w konkretnych miejscach w sekwencji z reguły wymusza odpowiednie zwinięcie. Odpowiadają za to oddziaływania między nimi takie jak wiązania wodorowe, czy oddziaływania van der Waalsa (odpowiadające za tworzenie się takich form przestrzennych jak alfa helisy i beta kartki) i hydrofobowe. Oddziaływania hydrofobowe występują pomiędzy hydrofobowymi aminokwasami powodując zwinięcie całego łańcucha, a także odpychają hydrofilowe cząsteczki wody nie dopuszczając ich do wnętrza struk-

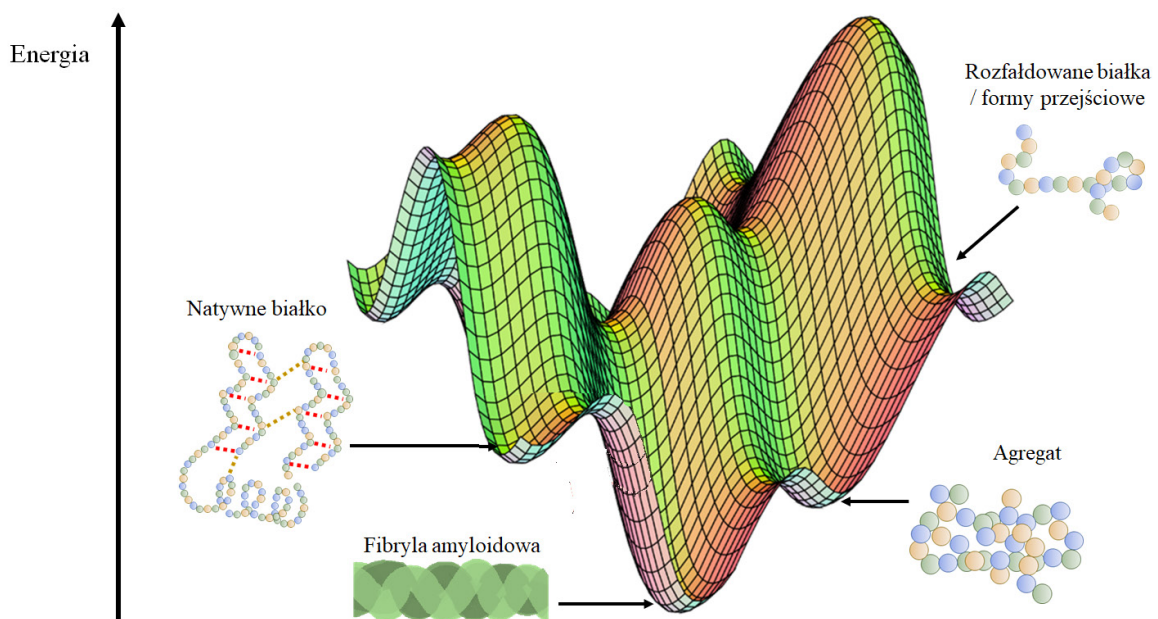
tury tworzonego białka. Jest to tak zwany efekt hydrofobowy, który jest jednym z najlepiej przebadanych procesów termodynamicznych dla procesu fałdowania białek. Aby wyobrazić sobie własności hydrofobowe możemy pomyśleć o okach w rosole. Hydrofobowe cząsteczki tłuszczu łączą się ze sobą tworząc swoiste micelle na powierzchni i odpychają hydrofilową część zupy.

Innym procesem w spontanicznym fałdowaniu białek wynikającym ze struktury I-rzędowej jest tworzenie się mostków disiarczkowych. Jest to wiązanie pomiędzy atomami siarki znajdującymi się w aminokwasie – cysteinie. Dzięki temu wiązaniu możliwe jest utrzymanie białka w odpowiedniej formie między innym poprzez zachowanie hydrofobowego rdzenia białka czy ograniczenie dostępności wody wokół cząsteczek białka.

Wszystkie spontaniczne procesy chemiczne dążą do jak najmniejszej energii wewnętrznej cząsteczki. Gdy białko zostanie poprawnie zwinięte, tworzy się wiele korzystnych oddziaływań między aminokwasami, które powodują obniżenie (wydzielenie) energii wewnętrznej. W trakcie tego procesu bardzo mocno obniża się również entropia (miara nieuporządkowania) układu. Oznacza to, że w stanie rozwiniętym każda cząsteczka białka ma inny, przypadkowy, kształt, natomiast w trakcie zwijania wszystkie cząsteczki przybierają jednakowy kształt

– stają się uporządkowane. Jednak obarczone jest to kosztem energetycznym – na uporządkowanie układu "zużywa się" znaczna część energii wyzwolonej przez pojawienie się korzystnych oddziaływań. Ostatecznie bilans obu aspektów zwijania, delikatnie wypada na korzyść prawidłowo zwiniętego białka. W konsekwencji, stabilność prawidłowo zwiniętego białka jest najczęściej nieznaczna. W przypadku niektórych łańcuchów do odpowiedniego zwinięcia wystarcza struktura I – i II – rzędowa. Zdarzają się jednak sytuacje, w których nie są one wystarczające do uzyskania struktury III – rzędowej. W tym momencie nieustrukturyzowane łańcuchy potrzebują zewnętrznej pomocy w postaci białek opiekuńczych, które odpowiednio nimi pokierują, aby znalazły się w minimum energetycznym, w którym będą prawidłowo zwinięte (natywne) (Jahn i Radford, 2005). Różne formy jakie przybiera białko możemy rozmieścić na hiperpowierzchni energii potencjalnej. W uproszczeniu możemy przedstawić ją jako krajobraz składający się z gór i dolin. W najniższej

położonych dolinach plasują się formy białka o najniższej energii. Im wyżej doliny są położone względem siebie na tej powierzchni, tym energia rozmieszczonych na nich białek zwiększa się (Ryc. 2). Pojedyncza cząsteczka białka zwijając się, porusza się po zboczu swojej hiperprzestrzeni, szukając kształtu odpowiadającego minimum energii. Ale w komórce, w której obecne jest jednocześnie mnóstwo innych cząsteczek, w grę wchodzi także oddziaływanie między różnymi cząsteczkami, mogące np. prowadzić do agregacji, czy tworzenia fibryli amyloidowych (Abildgaard i in., 2020). Taki agregat plasuje się energetycznie niżej niż natywne, aktywne białko, a ponieważ ma chaotyczną strukturę to nie płaci ceny spadku entropii. Jednocześnie silne oddziaływania hydrofobowe, zlepiające razem rozwinięte łańcuchy, także uwalniają z układu dużo energii. Zarówno za niska, jak i za wysoka stabilność uniemożliwia większości białek pełnienie swoich funkcji. Dlatego tak ważne jest zaopiekowanie się nim na kolejnych etapach fałdowania.



Ryc. 2. Hiperpowierzchnia energii potencjalnej, krajobraz energetyczny. Rozmieszczenie poszczególnych form białek na powierzchni energii potencjalnej

## Grono opiekunów

Gdy już znamy fizykę stojącą za fałdowaniem białka możemy wrócić do momentu, w którym wychodzi ono z rybosomu i ma się zwinąć.

Niekiedy zdarza się, że białko od razu po wyjściu z rybosomu (lub w trakcie wychodzenia) dobrze się sfałduje tworząc swoją natywną postać, ponieważ wymusza to jego struktura drugorzędowa (Fatima i in., 2021),(Anfinsen, 1972). Można powiedzieć, że białko zostało w pewien sposób nauczone jak się zachować i nie potrzebuje pomocy w wyjściu na prostą. Czasem jednak struktura drugorzędowa nie wystarcza, aby osiągnąć stan korzystny energetycznie. Wówczas do akcji wkraczają białka opiekuńcze i cały system kontroli jakości białek (ang. *PQC, protein quality control*).

Ze względu na mnogość i różnorodność obecnych w komórce białek opiekuńczych należy przed zagłębieniem się w los opuszczającego rybosom białka, poznać ich rodzaje i możliwości. Jednym z kryteriów podziału jest masa białka wyrażona w kilodaltonach. I tak mamy do czynienia z białkami Hsp25 (sHsp), Hsp40, Hsp60, Hsp70, Hsp90, czy Hsp100 (Wentink, Nussbaum-Krammer and Bukau, 2019),(Genest i in., 2019; Janowska i in., 2019). Inny podział mówi o funkcji pełnionej przez dane białko. Tutaj wyróżniamy białka o trzech podstawowych funkcjach – holdazy, foldazy i dezagregazy. Holdazy (ang. hold – przytrzymać, np. TF) stabilizują częściowo sfałdowane białko, aby umożliwić działanie foldazy (np. GroEL, DnaK, DnaJ), które zmieniają sfałdowanie lub całkowicie rozfałdowują białko. Ostatnia grupa, dezagregazy (np. ClpB) powodują częściowe rozwinięcie agregatów i przekazują je z powrotem do holdaz i foldaz (Tabela 1) (Fatima i in., 2021).

Wróćmy jednak do białka opuszczającego rybosom i zbaczającego z prawidłowej, natywnej ścieżki fałdowania. Sy-

gnałem alarmowym, że z białkiem dzieje się coś niedobrego, jest ułożenie hydrofobowych reszt aminokwasowych na zewnątrz struktury. Wówczas przyłącza się w takie miejsce pierwsze białko opiekuńcze z rodziny holdaz – TF (ang. *trigger factor*) (Chamera i in., 2019; Rosenzweig i in., 2019) (Ryc.3, I). Przytrzymuje ono źle zwijający się polipeptyd wychodzący z rybosomu spowalniając jego spontaniczne fałdowanie. W komórkach eukariotycznych podobną funkcję pełnią kompleksy RAC i NAC (Balchin i in., 2016). Następnie niesforne białko trafia pod opiekę białek Hsp70 (np. DnaK w komórkach bakteryjnych) i Hsp40 (np. DnaJ w komórkach bakteryjnych, DnaJ w komórkach rośliny *Arabidopsis thaliana*) (Ryc. 3, II). Jako pierwsze przyłącza się białko Hsp70, którego działanie regulują i wspomagają białka NEF (ang. *nucleotide exchange factor*, GrpE w komórkach bakteryjnych, komórki eukariotyczne posiadają bardzo dużo różnych białek pełniących tę funkcję np. BAG, HspBP1) oraz Hsp40 (DnaJ). Przyłączenie tego ostatniego powoduje hydrolizę związanego ATP do ADP, co stanowi swoistą „siłę napędową” dalszych procesów. Hydroliza powoduje zmiany konformacyjne białka opiekuńczego i schwytywanie źle sfałdowanego białka. Do takiego kompleksu przyłącza się GrpE (Ryc.3, III) uwalniając białko spod opieki Hsp70. Ta interwencja białka z rodzaju NEF może pomóc w prawidłowym sfałdowaniu się podopiecznego, lecz nie zawsze jest wystarczająca. Wówczas potrzebuje on większego wsparcia. W takim wypadku zaangażowane są kolejne białka opiekuńcze – GroES i GroEL (u eukariontów jest to kompleks TRiC) (Ryc.3, IV) Tworzą one swego rodzaju beczkę, w której „nicpoń” jest zamykany i ustawiany do pionu. Jest to szczególnie sprytne rozwiązanie ze względu na sprzyjające, hydrofilowe warunki w jej wnętrzu, dzięki którym nieprawidłowo zwinięte białko ma szansę pochować swoje hydrofobowe reszty do wewnątrz (Balchin i in., 2016).



Tabela 1. Funkcje poszczególnych klas białek opiekuńczych wraz z przykładami białek występujących w komórkach prokariotycznych i eukariotycznych (Fatima i in., 2021; Joly i in., 1994; Zorzi i Bonvini, 2011)

Rodzina	Organizm	Przykłady	Lokalizacja
Hsp40	<i>E. coli</i> Drożdże człowiek	DnaJ Ydj1 Hdj1	Cytoplazma Cytoplazma Jądro komórkowe
Hsp60	<i>E. coli</i> Drożdże Człowiek	GroEL/ES Hsp60 TRiC	Cytoplazma Mitochondrium Cytoplazma i jądro komórkowe
Hsp70	<i>E. coli</i> Drożdże Człowiek	DnaK Ssa1 Hsp70, BIP	Cytoplazma Cytoplazma Cytoplazma
Hsp100	<i>E. coli</i> Drożdże	ClpB Hsp104	Cytoplazma Cytoplazma
sHsp	<i>E. coli</i> Człowiek	IbpA Hsp27, krystalina	Cytoplazma Cytoplazma

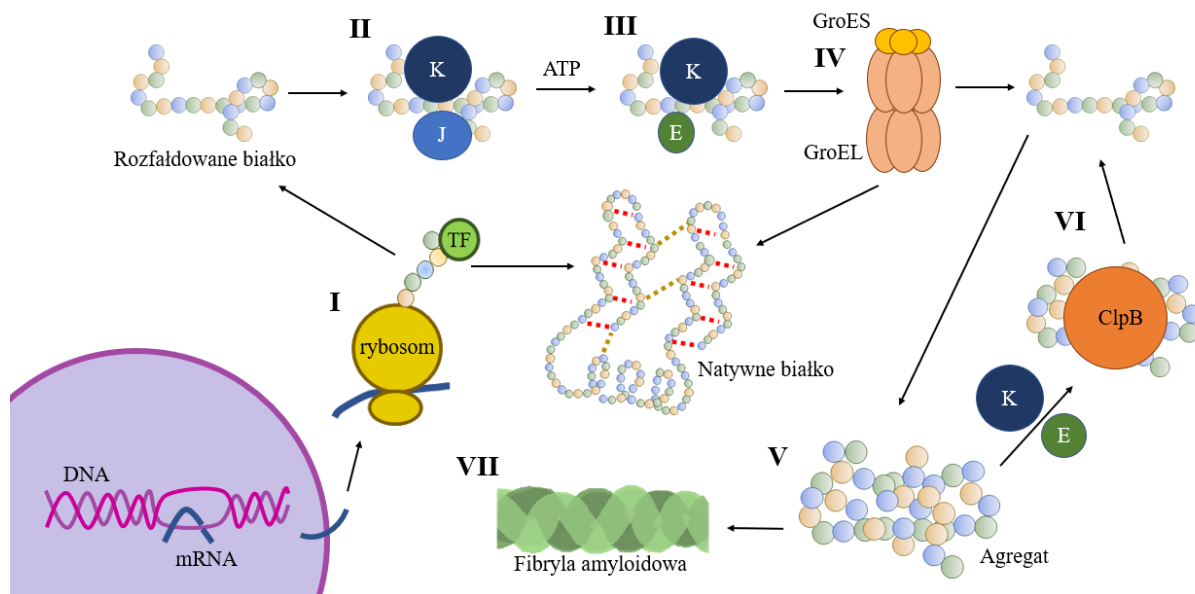
Może się jednak zdarzyć, że pomimo starań białek opiekuńczych nie uda się uratować buntowników. Wówczas powstaje zlepek (agregat) źle sfałdowanych białek, które nie dość, że nie pełnią swojej funkcji to dodatkowo są toksyczne dla komórki (Ryc.3, V) (Wentink i in., 2020). Tu pomóc mogą m.in. białka NEF czy białka opiekuńcze Hsp100 z rodziny dezagregaz (np. ClpB z rodziny AAA+ u bakterii) (Ryc.3, VI). ClpB wyciąga nieszczęśników z agregatu wykorzystując mechanizm oparty o hydrolizę ATP (Fatima i in., 2021). Gdy jednak on również poniesie klęskę, agregaty powiększają się o kolejne źle sfałdowane białka tworząc bardzo uporządkowaną (niska energia potencjalna, komfortowa dla struktury) formę zwaną fibrylą amyloidową (Ryc.3, VII). Może ona zostać jeszcze pocięta, a jej resztki są znakowane i kierowane do usunięcia. Natomiast jeśli te działania systemu kontroli jakości białek będą niewystarczające i agregaty gromadzą się w coraz większej

ilości prowadzi to do rozwoju wielu chorób, jak chociażby wymienione we wstępie choroby Alzheimer'a, Parkinson'a, płasawica Huntingtona, czy nowotwory (Wentink i in., 2019).

### Białka nie w formie

Choć choroby wynikające z nagromadzenia się ciał amyloidowych są chorobami o wieloczynnikowej etiologii, to złogi amyloidowe są jednym z kluczowych wywołujących je elementów, a także wpływających na przebieg i dotkliwość schorzenia (Soto, 2003).

Dużą grupą chorób związanych z gromadzeniem się źle sfałdowanych białek są choroby neurodegeneracyjne takie jak choroba Alzheimera czy Parkinsona. Występujące zazwyczaj w podeszłym wieku nie bez przyczyny. Wraz z biegiem lat system kontroli jakości białek, w którego skład wchodzi między innymi białka opiekuńcze, zaczyna niedomagać podobnie jak inne elementy organizmu.



Ryc.3. Synteza i fałdowanie białek w komórce bakteryjnej. Oznaczenia: K – DnaK (Hsp70); J – DnaJ (Hsp40); E - GrpE; TF – trigger factor; ClpB – dezagregaza (Hsp100). (I) przyłączenie holdazy TF do opuszczającego rybosom białka; (II) przyłączenie białka DnaK i DnaJ; (III) przyłączenie białka GrpE; (IV) Zamknięcie białka w kompleksie GroES/GroEL; (V) powstanie agregatu; (VI) przyłączenie dezagregazy ClpB z udziałem DnaK i GrpE; (VII) powstanie fibryli amyloidowej

W przypadku choroby Alzheimer’a odkładanie się toksycznych fibryli amyloidowych A $\beta$  prowadzi do śmierci komórki (apoptozy), a tym samym do dysfunkcji synaps nerwowych oraz postępującej neurodegeneracji. Objawia się ona poprzez demencję, problemy z orientacją przestrzenną i mową oraz zmiany zachowania i apatię. Zmiany obejmują przede wszystkim mózg i można je zobrazować m.in. za pomocą rezonansu magnetycznego (MRI) i tomografii komputerowej (CT) i innych. Podobne objawy, ale także charakterystyczne drżenie rąk i problemy ruchowe występują w chorobie Parkinsona. W tym przypadku w mózgu odkłada się  $\alpha$  – synukleina, co prowadzi do degeneracji neuronów dopaminergicznych (Wan i Chung, 2012).

Chorobą ujawniającą się szybciej, bo już między 30. a 50. rokiem życia jest płasawica Huntingtona. Polega ona na mutacji w genie kodującym huntingtynę, w wyniku której syntezowane biał-

ko jest wydłużone. Zmutowane białka często są celem białek opiekuńczych, jednak zmutowana huntingtyna (mHtt) jest przebiegła. Łączy się ona z czynnikiem transkrypcyjnym odpowiedzialnym za transkrypcję genu kodującego Hsp70 obniżając jego syntezę. W komórce pozbawionej opiekunów mHtt może do woli agregować, a do tego powoduje niemożność prawidłowego sfałdowania się wszystkich innych białek. To prowadzi do agregatowej katastrofy i śmierci komórki.(Reis, Pinho and Oliveira, 2017). W przypadku płasawicy Huntingtona potencjalna terapia nasuwa się jakby sama – zwiększenie ekspresji białek opiekuńczych z rodziny Hsp70. Niestety, choć badania *in vitro* wskazały na skuteczność takich działań już 20 lat temu, nie powstał oparty na tym mechanizmie lek ze względu na jego toksyczne działanie na komórki wątrobowe (hepatotoksyczność) (Sittler i in., 2001). Badania kliniczne skupiają się raczej na lekach „przechwytu-

jących” mRNA kodującego zmutowaną huntingtynę i unieszkodliwiających go (Tabrizi i in., 2019). I choć w tym przypadku użycie białek opiekuńczych w celach terapeutycznych nie jest takie proste, to możemy z powodzeniem wykorzystywać je w leczeniu innych chorób takich jak na przykład nowotwory.

Pomimo, że agregaty źle sfałdowanych białek, wydają się wyrokiem dla komórki, należy pamiętać, że życie nie jest tak czarno – białe. Otóż okazuje się, że niektóre agregaty pełnią ważną rolę w funkcjonowaniu komórki – są to funkcjonalne ciała amyloidowe. Jednym z ich zadań jest chociażby umożliwienie komórkom przylegania do podłoża; w przypadku bakterii pośredniczą one w formowaniu biofilmu. Dodatkowo często stanowią rusztowanie dla innych białek (Levkovich i in., 2021). U ludzi zaobserwowano między innymi, że odpowiednie fibryle amyloidowe pełnią rolę magazynu toksycznych produktów pośrednich syntezy melaniny. Ciekawym przykładem funkcji fibryl amyloidowych jest również tworzenie z nich kompleksów sygnalizacyjnych uruchamiających przeróżne mechanizmy komórkowe jak np. nekroza. Jest to rodzaj śmierci komórki, której jednym z inicjatorów jest pojawienie się funkcjonalnych zlepeków kinaz o jakże wymownych nazwach – RIP1 i RIP3. Kolejnym przykładem jest cała grupa związków o działaniu przeciwdrobnoustrojowym. Jednym z elementów wrodzonego układu odpornościowego są tzw. peptydy przeciwdrobnoustrojowe (ang. *antimicrobial peptides*, AMPs), których część (np. LL-37, protegryna – 1) funkcjonuje właśnie pod postacią fibrylli (Jackson i Hewitt, 2017). Nawet tak kluczowe zjawisko jak wniknięcie plemnika do komórki jajowej możliwe jest dzięki obecności ciał amyloidowych. Zapewniają one stabilność akrosomu obecnego w główce plemnika, co jest niezwykle ważne, ponieważ obecne są w niej białka łączące się z komórką

jajową. Białka te ze względu na niestabilne warunki i pełne przygód życie plemników narażone są na zniszczenia (w tym denaturację i agregację), a amyloidy pełnią funkcję ich ochroniarzy (Guyonnet i in., 2014).

### **Białka opiekuńcze dbają też o nowotwory**

Komórki nowotworowe charakteryzują się wzmożonym metabolizmem, ale także nieskończoną ilością możliwych podziałów oraz nieśmiertelnością, do czego wykorzystują m.in. białka z rodziny Hsp. W zdrowej komórce nagromadzenie źle sfałdowanych białek może prowadzić do apoptozy. To pozwala oczyścić organizm z nieprawidłowo funkcjonujących komórek. Białka opiekuńcze pracują do końca życia komórki; nie zważając na okoliczności koncentrują się na swoich źle sfałdowanych podopiecznych. Ten mechanizm wykorzystywany jest sprytnie przez komórki nowotworowe, które zwiększają produkcję białek opiekuńczych, aby te służyły kancerogenezie ze względu na swoje antyapoptotyczne właściwości (Kumar i in., 2016). Dodatkowo niektóre białka opiekuńcze mogą osłabiać działanie leków przeciwnowotworowych, promować migrację komórek (przerzuty), a tym samym obecność poszczególnych klas Hsp może służyć ocenie rokowania pacjenta (Yun i in., 2020). Nowotwory wykorzystują do swoich niecznych celów różne rodzaje białek opiekuńczych. Tak na przykład w komórkach nowotworowych piersi i macicy obserwujemy zwiększone stężenie białek Hsp70, podczas gdy w innych nowotworach nabłonkowych są to Hsp27 i Hsp70. Natomiast Hsp90 dominuje w komórkach raka piersi opornych na chemioterapię (Kumar i in., 2016).

Podobnie jak w przypadku płasawicy Huntingtona jednym z pomysłów leczenia nowotworów jest farmakologiczna zmiana stężenia białek opiekuńczych

(w tym przypadku zmniejszenie ich stężenia). Nie jest to jednak jedyna możliwość w przypadku walki z nowotworami. Ciekawym podejściem jest również wykorzystanie faktu, iż część białek opiekuńczych znajduje się w błonie komórki nowotworowej i może zostać wykryta przez przeciwciała monoklonalne. Potrafią one niezwykle specyficznie wiązać się do molekuł, przeciwko którym są skierowane. Zaaplikowanie przeciwciał skierowanych przeciwko błonowym białkom Hsp70, pozwala na zahamowanie wzrostu guza (na którym znajduje się więcej białek Hsp niż na zdrowych komórkach), a dodatkowo zwiększa ilość limfocytów i ich dostęp do zmienionej chorobowo tkanki. To jednak nie koniec potencjalnych celów terapeutycznych. Białka opiekuńcze mogą być wykorzystane w szczepionkach przeciwnowotworowych pozwalającymi walczyć z nowotworami mózgu, piersi, skóry, trzustki, mięśni i innych. Hsp tworzą kompleksy z peptydami antygenowymi, czyli unikalnymi dla każdego rodzaju komórek znacznikami, komórek nowotworowych. Zastosowanie takich kompleksów jako szczepionka ma na celu pobudzenie układu immunologicznego pacjenta (głównie limfocytów T cytotoksycznych) do walki przeciwko komórkom nowotworowym (Rappa i in., 2012). Przykładem zastosowania takowych szczepionek może być badanie kliniczne NCT00293423, w którym użyto kompleksów białek opiekuńczych i antygenów jako szczepionki przeciwko nawrotom glejaka wielopostaciowego (Bloch i in., 2014).

\*

Jak widać zaburzenia procesu fałdowania białek odpowiadają za wiele problemów z jakimi zmagamy się jako ludzie. Dogłębne poznanie tego procesu najpierw na poziomie *in vitro*, a następnie na poziomie badań klinicznych może pozwolić na skuteczniejsze leczenie wielu chorób. Białka opiekuńcze pełnią kluczową rolę w molekularnym poprawczaku

utrzymując białka w ryzach i zachowując homeostazę całego organizmu.

#### Literatura:

- Abildgaard, A.B., Gersing, S.K., Larsen-Ledet, S., Nielsen, S.V., Stein, A., Lindorff-Larsen, K., Hartmann-Petersen, R., 2020. Co-chaperones in targeting and delivery of misfolded proteins to the 26s proteasome, *Biomolecules*, 10(8), pp. 1–24. doi: 10.3390/biom10081141.
- Anfinsen, C. B., 1972. The formation and stabilization of protein structure, *The Biochemical journal*, 128(4), pp. 737–749. doi: 10.1042/BJ1280737.
- Balchin, D., Hayer-Hartl, M., Hartl, F. U., 2016. In vivo aspects of protein folding and quality control, *Science*, 353(6294). doi: 10.1126/science.aac4354.
- Bloch, O., Crane, C.A., Fuks, Y., Kaur, R., Aghi, M.K., Berger, M.S., Butowski, N.A., Chang, S.M., Clarke, J.L., McDermott, M.W., Prados, M.D., Sloan, A.E., Bruce, J.N., Parsa, A.T., 2014. Heat-shock protein peptide complex-96 vaccination for recurrent glioblastoma: a phase II, single-arm trial, *Neuro-oncology*, 16(2), pp. 274–279. doi: 10.1093/neuonc/not203.
- Chamera, T., Kłosowska, A., Janta, A., Wyszowski, H., Obuchowski, I., Gumowski, K., Liberek, K., 2019. Selective Hsp70-Dependent Docking of Hsp104 to Protein Aggregates Protects the Cell from the Toxicity of the Disaggregase', *Journal of Molecular Biology*, 431(11), pp. 2180–2196. doi: 10.1016/j.jmb.2019.04.014.
- Fatima, K., Naqvi, F., Younas, H., 2021. A Review: Molecular Chaperone-mediated Folding, Unfolding and Disaggregation of Expressed Recombinant Proteins, *Cell Biochemistry and Biophysics*. Springer, 79(2), pp. 153–174. doi: 10.1007/S12013-021-00970-5.



- Genest, O., Wickner, S., Doyle, S. M., 2019. Hsp90 and Hsp70 chaperones: Collaborators in protein remodeling, *Journal of Biological Chemistry*. American Society for Biochemistry and Molecular Biology Inc., 294(6), pp. 2109–2120. doi: 10.1074/JBC.REV118.002806.
- Guyonnet, B., Egge, N. and Cornwall, G. A., 2014. Functional Amyloids in the Mouse Sperm Acrosome, *Molecular and Cellular Biology*. American Society for Microbiology, 34(14), pp. 2624–2634. doi: 10.1128/MCB.00073-14.
- Jackson, M. P., Hewitt, E. W., 2017. Why are functional amyloids non-toxic in humans?, *Biomolecules*. MDPI AG, 7(4). doi: 10.3390/BIOM7040071.
- Jahn, T. R., Radford, S. E., 2005. The Yin and Yang of protein folding, *FEBS Journal*, 272(23), pp. 5962–5970. doi: 10.1111/J.1742-4658.2005.05021.X.
- Janowska, M.K., Baughman, H. E.R., Woods, Ch.N, Klevit, R.E., 2019. Mechanisms of small heat shock proteins, *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. Cold Spring Harbor Laboratory Press, 11(10). doi: 10.1101/CSHPERSPECT.A034025.
- Joly, E.C., Tremblay, E., Tanguay, R.M., Wu, Y., Bibor-Hardy, V., 1994. TRiC-P5, a novel TCP1-related protein, is localized in the cytoplasm and in the nuclear matrix, *Journal of cell science*, 107 ( Pt 10), pp. 2851–2859. doi: 10.1242/jcs.107.10.2851.
- Kumar, S. J., Stokes, J., Singh, U. P., Scissum Gunn, K., Acharya, A., Manne, U., Mishra, M., 2016. Targeting Hsp70: A possible therapy for cancer, *Cancer Letters*. Elsevier Ireland Ltd, 374(1), pp. 156–166. doi: 10.1016/J.CANLET.2016.01.056.
- Levkovich, S. A., Gazit, E., Laor Bar-Yosef, D., 2021. Two Decades of Studying Functional Amyloids in Microorganisms, *Trends in Microbiology*, 29(3), pp. 251–265. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tim.2020.09.005>.
- Rappa, F., Farina, F., Zummo, G., David, S., Campanella, C., Carini, F., Tomasello, G., Damiani, P., Cappello, F., Conway de Macario, E. and Macario, A.J.L., 2012. HSP-Molecular Chaperones in Cancer Biogenesis and Tumor Therapy: An Overview, *Anticancer Research*, 32(12), pp. 5139 LP – 5150. Available at: <http://ar.iiarjournals.org/content/32/12/5139.abstract>.
- Reis, S. D., Pinho, B. R., Oliveira, J. M. A., 2017. Modulation of Molecular Chaperones in Huntington's Disease and Other Polyglutamine Disorders, *Molecular Neurobiology*. Molecular Neurobiology, 54(8), pp. 5829–5854. doi: 10.1007/s12035-016-0120-z.
- Rosenzweig, R., Nillegoda, N.B., Mayer, M.P., Bukau, B., 2019. The Hsp70 chaperone network, *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. Springer US, 20(11), pp. 665–680. doi: 10.1038/s41580-019-0133-3.
- Sittler, A., Lurz, R., Lueder, G., Priller, J., Lehrach, H., Hayer-Hartl, MK., Hartl, F.U., Wanker, E.E., 2001. Geldanamycin activates a heat shock response and inhibits huntingtin aggregation in a cell culture model of Huntington's disease, *Human molecular genetics*. England, 10(12), pp. 1307–1315. doi: 10.1093/hmg/10.12.1307.
- Soto, C., 2003. Unfolding the role of protein misfolding in neurodegenerative diseases, *Nature Reviews Neuroscience*, 4(1), pp. 49–60. doi: 10.1038/nrn1007.
- Tabrizi, S. J. i in., 2019. Targeting Huntingtin Expression in Patients with Huntington's Disease, *New England Journal of Medicine*. Massachusetts Medical Society, 380(24), pp. 2307–2316. doi: 10.1056/NEJMoa1900907.

- Voet, D., Voet, J. G., 2004. *Biochemistry*. 3rd edn. Edited by D. Harris and P. Fitzgerald. Wiley.
- Wan, O. W., Chung, K. K. K., 2012. The Role of Alpha-Synuclein Oligomerization and Aggregation in Cellular and Animal Models of Parkinson's Disease, *PLOS ONE*. Public Library of Science, 7(6), p. e38545. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0038545>.
- Wentink, A., Nussbaum-Krammer, C., Bukau, B., 2019. Modulation of amyloid states by molecular chaperones, *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. Cold Spring Harbor Laboratory Press, 11(7). doi: 10.1101/CSHPERSPECT.A033969.
- Wentink, A. S. i in., 2020. Molecular dissection of amyloid disaggregation by human HSP70', *Nature*, 587:483–488. doi: 10.1038/s41586-020-2904-6587.
- Yun, C.W., Kim, H.J., Lim, J.H., Lee, S.H., 2020. Heat Shock Proteins: Agents of Cancer Development and Therapeutic Targets in Anti-Cancer Therapy, *Cells* . doi: 10.3390/cells9010060.
- Zorzi, E., Bonvini, P., 2011. Inducible Hsp70 in the Regulation of Cancer Cell Survival: Analysis of Chaperone Induction, Expression and Activity, *Cancers*, 3, pp. 3921–3956. doi: 10.3390/cancers3043921.

### **Notka o Autorach**

Karolina Matulewska – studentka III roku biotechnologii na Międzyuczelnianym Wydziale Biotechnologii UG i GUMed. Interesuje się szeroko pojętą biochemią białek, głównie białek opiekuńczych.

Dr Katarzyna Węgrzyn – nauczycielka akademicka, adiunkt w Zakładzie Biologii Molekularnej Międzyuczelnianego Wydziału Biotechnologii UG i GUMed.

Dr hab. Szymon Ziętkiewicz – nauczyciel

akademicki, adiunkt w Zakładzie Biochemii Białek Międzyuczelnianego Wydziału Biotechnologii UG i GUMed.

Artykuł stanowi efekt prowadzonego programu tutorskiego „Mistrzowie dydaktyki”, zrealizowanego przez Panią Karolinę Matulewską pod opieką dr Katarzyny Węgrzyn w roku akademickim 2021/2022. Ze względu na tematykę artykułu dr hab. Szymon Ziętkiewicz włączył się w jego powstanie.