

Despina Serlidaki

HSP70 Machinery vs. Protein Aggregation

English summary

Many neurodegenerative diseases like Alzheimer's, Parkinson's, Huntington's or ALS, but also some muscle degenerative diseases, have as a common characteristic the appearance of protein aggregates in the neuronal or muscular cells. As part of a greater protein quality control network in our cells, there are some proteins that are called molecular chaperones, that have been shown to have a protective function against aggregation. There are many different types of these proteins that combine to safeguard the proteins from aggregation. It is not known however how these chaperones do that. We show here that there is a high level of specialization in these chaperones and that different aggregating proteins that are associated with different diseases have a different handling by these chaperones. We identify in a molecular level how interactions between the chaperones can determine the way they work against aggregation. Moreover, by using known genetic mutations of chaperones that have been found to cause a degenerative disease called limb girdle muscular dystrophy, we aim to better understand the cause of the disease and the way these chaperones work in a molecular level. Overall, the work presented in this thesis outlines the importance of chaperones for the cell, to avoid relevant diseases like Alzheimer's, Parkinson's, Huntington's or ALS and many more. More importantly, it highlights the very high level of complexity and specialisation that occurs in these chaperone networks and the importance of understanding them in order to potentially use them preventively or therapeutically for the associated diseases.

Nederlandse samenvatting

Neurodegeneratieve syndromen zoals de ziektes van Alzheimer, Parkinson, Huntington of ALS, maar ook verschillende spierziekten, hebben als algemeen kenmerk dat er eiwitklonten in zenuw- of spiercellen ontstaan. In onze cellen zijn eiwitten actief die een beschermende functie hebben tegen deze eiwitklonten. Deze eiwitten noemen we “moleculaire chaperonnes” en zijn onderdeel van een zogenaamd “eiwit-kwaliteits-controle” netwerk. Er zijn zeer veel verschillende moleculaire chaperonnes, maar het is onduidelijk hoe deze de cel beschermen tegen de vorming van eiwitklonten. In deze studie laten we zien dat er een hoge mate van specificiteit is en dat er met verschillende soorten eiwitklonten anders om wordt gegaan. We laten op moleculair niveau zien hoe interacties tussen verschillende chaperonnes bepalen hoe ze samenwerken tegen eiwitklonten. Daarnaast maken we gebruik van genetische mutaties in één van de chaperonnes die tot Limb-girdle spierdystrofie leiden, om de oorzaak en verloop van deze ziekte te begrijpen maar ook om meer inzicht in het moleculaire mechanisme van deze chaperonne te krijgen. Samengenomen laat het werk, gepresenteerd in dit proefschrift, zien hoe belangrijk chaperonnes zijn voor cellen om aandoeningen zoals de ziektes van Alzheimer, Parkinson, Huntington, ALS en vele andere te voorkomen. Daarnaast benadrukt dit werk de hoge mate van complexiteit en specialisatie van chaperonne-netwerken. Het is van belang om dit te begrijpen zodat we deze kennis kunnen gebruiken voor de preventie of therapie van deze ziektes.