

## ***Regulation mechanism of the quality control E3 ligase CHIP***

### **Summary**

Proteostasis is achieved by quality control pathways that support the generation of correctly folded proteins, prevent protein misfolding and remove toxic proteins. The quality control E3 ligase CHIP ubiquitylates damaged proteins consigned by chaperone partners for disposal through the endo-lysosomal pathway, proteasomal degradation, or autophagy. CHIP has been reported to modulate essential signaling pathways by specifically delivering a myriad of native proteins to destined fates. This study aimed at understanding the chaperone -dependent and -independent substrate specificity and processivity of CHIP through a “structure to function” approach, by examining the modeled 3D structure of the *C. elegans* ortholog of CHIP, CHN-1, based on the reported structure of murine CHIP. Using different model organisms and various genetic and biochemical analyses, I demonstrate that monomeric CHIP has preserved ubiquitylation activity and promotes longevity chaperone-independently via the IIS pathway. My data reveal that CHIP autoubiquitylation and chaperone binding plays an important role in the alteration between monomer and dimer. Together, the conserved dimer-monomer transition provides a molecular switch regulating CHIP activity in response to proteotoxic stress, muscle homeostasis and aging.

## **Zusammenfassung**

Proteostase wird durch Mechanismen der Qualitätskontrolle erreicht, die die Bildung von korrekt gefalteten Proteinen unterstützen, Fehlfaltungen verhindern und toxische Proteine entfernen. Zum Ziel der Qualitätskontrolle ubiquityliert die E3-Ligase CHIP beschädigte Proteine, die von Chaperonpartnern zur Entsorgung über den endo-lysosomalen Weg, den proteasomalen Abbau oder die Autophagie präsentiert werden. Darüber hinaus moduliert CHIP essentielle Signalwege, indem es spezifisch eine Vielzahl von nativen Proteinen ihrem vorgesehenem Schicksal zuführt. Unser Ziel war es, die Chaperon-abhängige und –unabhängige Substratspezifität und Prozessivität durch einen "von der Struktur zur Funktion"-Ansatz zu verstehen, indem wir die modellierte 3D-Struktur des *C. elegans*-Orthologs von CHIP, CHN-1, basierend auf der berichteten Struktur von murinem CHIP untersuchten. Unter Verwendung verschiedener Modellorganismen und verschiedener genetischer und biochemischer Analysen konnte ich, dass das monomere CHIP eine messbare E3 ligase Aktivität besitzt und Chaperonunabhängig über den IIS-Weg die Langlebigkeit in *C. elegans* reguliert. Mein Daten zeigen, dass die Autoubiquitylierung und Chaperonbindung eine wichtige Rolle beim strukturellen Übergang zwischen CHIP Monomer und Dimer spielt. Insgesamt stellt der konserviert Dimer-Monomer-Übergang einen molekularen Schalter dar, der die CHIP-Aktivität als Reaktion auf proteotoxischen Stress, Muskelhomöostase und Alterung reguliert.