

Proteasom-Rezeptor Rpn13 bindet Ubiquitin-markierte Proteine

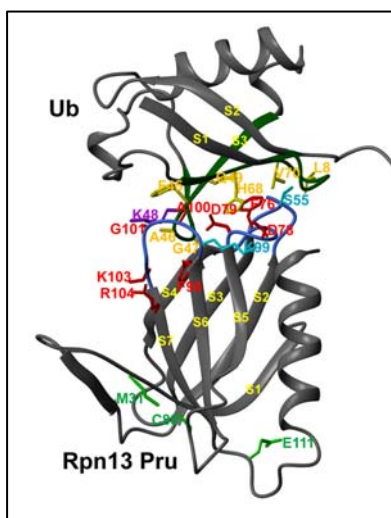
Schleifen-Bindung

Um die normale Zellfunktion aufrecht zu erhalten, müssen Körperzellen falsch gefaltete, beschädigte oder nicht mehr benötigte Proteine entsorgen. Schon lange ist bekannt, dass „zum Tode verurteilte“ Proteine mit Ubiquitinmolekülen markiert und zur regulatorischen Untereinheit, dem Proteasom, gebracht werden. An diesem riesigen, tonnenförmigen Proteinkomplex werden die Ubiquitinmoleküle entfernt. Das Protein wird entfaltet und zum endgültigen Abbau in das katalytisch aktive Zentrum des Proteasoms geschleust.

In den letzten Jahren haben wir uns mit der genauen Rolle des neuartigen Ubiquitinrezeptors Rpn13 beschäftigt, der ein Bestandteil der regulatorischen Proteasomenuntereinheit ist. Bisher war die Existenz nur eines einzigen Ubiquitinrezeptors (S5a) bekannt. Da nach dessen künstlicher Entfernung das Proteasom aber ordnungsgemäß arbeitete, lag die Existenz eines weiteren Rezeptors nahe.

Wir haben herausgefunden, dass Rpn13 Ubiquitin-markierte Proteine über die so genannte Pru-Domäne mit hoher Affinität bindet. Die Bindungsart zwischen K48-verknüpften Diubiquitinketten und der Pru-Domäne ist gänzlich neu, denn sie verläuft über die Schleifen und nicht über Sekundärstrukturelemente der Pru-Domäne.

Rpn13 bildet – ebenso wie S5a – Ubiquitin-ähnliche Domänen, so genannte Shuttel-Moleküle, die ubiquitinierte Proteine ans Proteasom bringen. Da die gezielte Mutation beider Ubiquitinbindungsstellen zu einem synthetischen Phänotyp in Hefen führt, liegt deren funktionelle Verknüpfung nahe. Rpn13 bindet zudem ein Deubiquitinierungs-Enzym an das Proteasom, das die Ubiquitinmoleküle wieder entfernt. Insofern scheint Rpn13 sowohl als Rezeptor für das Erkennen von Ubiquitin als auch für die Entfernung der Ubiquitinketten zuständig zu sein.



Bindung von Ubiquitin an das Proteasom über Wechselwirkung an einer neuen PH Domäne



Ivan Dikic, 1966 in Zagreb, Kroatien, geboren, studierte zunächst in seiner Heimatstadt Medizin. Nach der Promotion 1991 schloss sich ein Studium der Molekularbiologie in Zagreb und New York an. Von 1995 bis 1997 arbeitete Dikic als Postdoktorand an der Universität von New York. Anschließend forschte er zwei Jahre im schwedischen Uppsala bevor er 2002 2003 die Professur für Biochemie an der Frankfurter Goethe Universität annahm. 2008 hat ihn die CEF-Versammlung zum ersten Direktor des neuen CEF-Instituts gewählt. Der dreifache Familienvater widmet seine Freizeit ganz seiner Familie und dem Sport.

Hoeller D, Dikic I (2009) Targeting the ubiquitin system in cancer therapy.
Nature 458, 438-44

Rahighi S, Ikeda F, Kawasaki M, Akutsu M, Suzuki N, Kato R, Kensche T, Uejima T, Bloor S, Komander D, Randow F, Wakatsuki S, Dikic I (2009) Specific Recognition of Linear Ubiquitin Chains by NEMO is Important for NF-kB Activation.
Cell 136:1098-1109

Husnjak K, Elsasser S, Zhang N, Chen X, Randles L, Shi Y, Hofmann K, Walters K, Finley D, Dikic I (2008) Proteasome subunit Rpn13 is a novel ubiquitin receptor.
Nature 453:481-488

Schreiner P, Chen X, Husnjak K, Randles L, Zhang N, Elsasser S, Finley D, Dikic I, Walters K, Groll M (2008) Ubiquitin docking at the proteasome via a novel PH domain interaction.
Nature 453:548-552.

Bienko M, Green CM, Crosetto N, Rudolf F, Zapart G, Coull B, Kannouche P, Wieder G, Peter M, Lehmann AR, Hofmann K, Dikic I (2005) Novel ubiquitin-binding domains in Y-family polymerases regulate translesion DNA synthesis.
Science 310:1821-4

(Standt 26. Juli 2010)