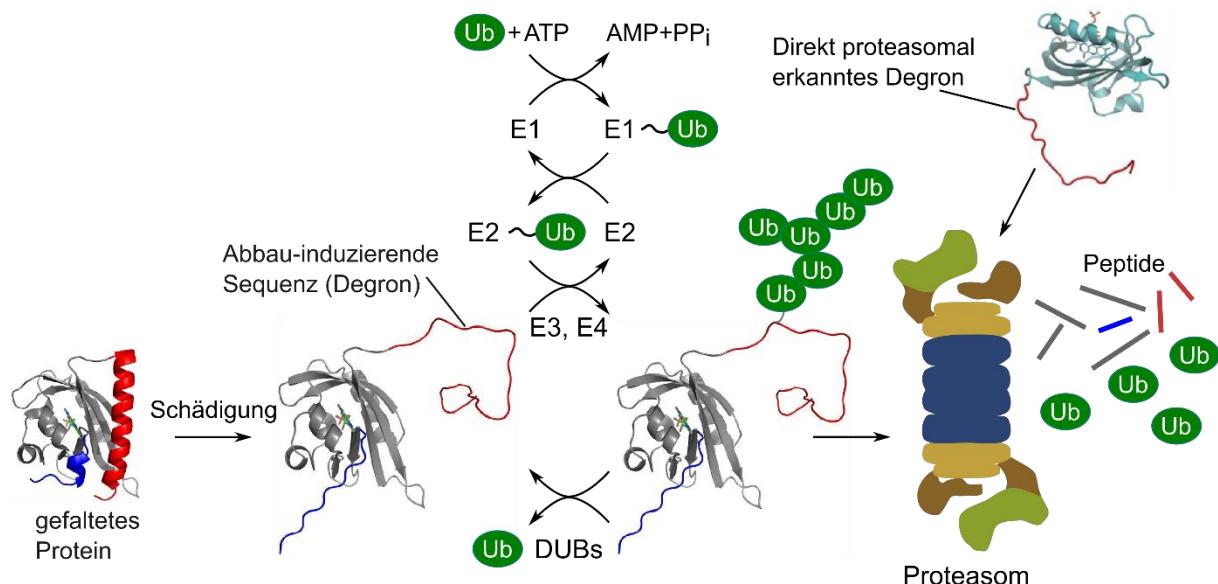


## Forschungsschwerpunkt Christof Taxis

Der Erhalt des zellulären Proteoms im aktiven Zustand ist fundamental für das Überleben von Zellen und die menschliche Gesundheit. Beeinträchtigungen der Funktionsfähigkeit des Proteoms durch zum Beispiel die Aggregation ungefalteter Proteine führen zu der Entstehung von Krankheiten und der Beschleunigung von Alterungsprozessen. Das Ubiquitin-Proteasom-System ist fundamentaler Baustein beim Schutz des Proteoms durch die Erkennung und Entfernung geschädigter Proteine mit potentiell störendem Einfluss auf zelluläre Funktionen, hat aber auch essentielle Aufgaben beim geregelten Abbau intakter zellulärer Proteine, wenn diese zum Beispiel in einem bestimmten Zellzykluszyklus entfernt werden müssen. Das Ubiquitin-Proteasom-System ist hochkonserviert, geschädigte Proteine werden auf molekularer Ebene erkannt, mit dem kleinen Protein Ubiquitin modifiziert und hierdurch zur Erkennung und Abbau durch den Proteasomenkomplex markiert (siehe Abbildung). Die Schritte bis zur Markierung geschädigter Proteine werden durch eine enzymatische Kaskade durchgeführt. Das Enzym E1 wird zur Aktivierung des Ubiquitins benötigt, das Enzym E2 bildet mit dem Enzym E3 einen Komplex der das Ubiquitin kovalent an das Substratprotein bindet. Das E3 erkennt geschädigte Proteine und wählt diese für den Abbau aus. Die Modifikation mit einer funktionalen Ubiquitinkette, die zum Abbau des modifizierten Substrates erforderlich ist, benötigt gegebenenfalls ein weiteres Enzym E4 als Polyubiquitylierungsfaktor. Deubiquitylierende Enzyme (DUBs) sind in der Lage einzelne Ubiquitineinheiten aus einer Polyubiquitinmodifikation abzutrennen oder die Kette als Ganzes zu entfernen und wirken so dem Proteinabbau tendenziell entgegen. Durch die Polyubiquitinmarkierung werden Proteine an das Proteasom gebunden, entfaltet und anschließend in Peptide gespalten. Die Ubiquitineinheiten werden durch Deubiquitylierende Enzyme vor dem Abbau abgespalten.



Die Abbildung zeigt die typischen Schritte der Proteinqualitätskontrolle durch das Ubiquitin-Proteasom-System. Details siehe Text.

Ein wichtiger Schritt beim Proteinabbau durch das Proteasom stellt die molekulare Erkennung geschädigter Proteine durch E3s dar und wird als Proteinqualitätskontrolle bezeichnet, da sie schadhafte Exemplare aus dem zellulären Pool an Proteinen auswählt. Bei einem kleinen Teil an Substraten erfolgt die Erkennung durch das Proteasom selbst, diese Ubiquitin-unabhängigen Substrate werden ohne weitere Modifikation direkt durch das Proteasom gebunden und abgebaut. Die Wichtigkeit dieser Prozesse wird durch die Vielzahl von E3s unterstrichen, die im humanen Genom codiert sind, die Zahl geht in die hunderte. Diese Vielfalt erschwert die Untersuchung der molekularen

Erkennungsprozesse durch E3s oder das Proteasom, ebenso noch nicht vollständig verstanden sind weitere Details des Abbauprozesses.

In der Arbeitsgruppe von Christof Taxis wird seit einigen Jahren ein synthetischer Ansatz zur Untersuchung von Proteininstabilität und der Proteinqualitätskontrolle im Modellorganismus Bäckerhefe verfolgt. Die Erzeugung von molekularen Schaltern mit Einfluss auf die Proteininstabilität und die praktische Anwendung dieser Schalter auf die Proteinqualitätskontrolle führten zu grundsätzlichen Erkenntnissen bei der Erkennung geschädigter Proteine und Mechanismen des Proteinabbaus. Ein Hauptaugenmerk lag in den letzten Jahren auf der Verwendung von Licht-gesteuerten Schaltern zur Regulation der Proteininstabilität und der Proteinbiosynthese. Die Fortführung dieses Forschungsansatzes auf die Entschlüsselung der Mechanismen der Proteinqualitätskontrolle könnten in Zukunft zur Entwicklung von zielgerichteten Behandlungen von Proteinunfoldierungserkrankungen wie Alzheimer oder Chorea Huntington beitragen.