

Zusammenfassung

26S Proteasomen übernehmen die spezifische Degradation kurzlebiger Proteine im Zyto- und Nukleoplasma, einen Prozess, der nahezu in alle Zellprozesse eingreift. Das 20S Proteasom bildet den proteolytisch aktiven Kernkomplex, an den sich zwei regulatorische 19S Komplexe anlagern. 20S Proteasomen bestehen aus alpha- und beta-Untereinheiten, die sich in vier Ringen mit alpha(1-7)beta(1-7)beta(1-7)alpha(1-7) Konfiguration anordnen. Ein reifes 20S Proteasom entsteht aus zwei Vorläuferkomplexen, die sich aus einem alpha(1-7) Ring und Vorläufern der beta-Untereinheiten zusammensetzen. Während der Zusammenlagerung zweier Vorläuferkomplexe erfolgt in einer autokatalytischen Reaktion die Prozessierung der beta-Untereinheiten unter Freisetzung der aktiven Zentren im Innenraum der Protease. Ein kleines Protein, genannt Ump1, wird mit den Vorläuferkomplexen assoziiert vorgefunden und unterstützt den Reifungsprozess, wobei es im Innenraum eingeschlossen und mit der Vervollständigung der Maturierung als erstes Substrat des 20S Proteasoms verdaut wird. In Hefe, einem Modellorganismus der eukaryontischen Zelle, haben wir 26S Proteasomen vorwiegend im Kern und an der Kernhüllendoppelmembran vorgefunden, so dass wir vermuten, dass proteasomale Proteolyse vorrangig in diesem Zellkompartiment benötigt wird.

Der Import von 26S Proteasomen in den Zellkern findet über Vorläuferkomplexe des 20S Proteasoms und Subkomplexen des regulatorischen 19S Komplexes statt, so dass nukleäre 26S Proteasomen im Kern assembliert werden. Der Rezeptor für klassische Kernlokalisationssequenzen, Karyopherin / Importin alpha/beta, ist für den Import proteasomaler Komponenten verantwortlich. Klassische Kernlokalisationssequenzen proteasomaler Untereinheiten wurden identifiziert. Eine dieser Kernlokalisationssequenzen ist für den Import des Basiskomplexes des regulatorischen 19S Komplexes essentiell und somit für die Funktionalität des nukleären 26S Proteasoms unentbehrlich. Ein weiteres hochmolekulares nukleäres Protein, genannt Blm3 (kürzlich umbenannt als Blm10), wurde mit einer späten Zwischenstufe der 20S Proteasomenreifung assoziiert vorgefunden und dürfte eine regulatorische Funktion bei der Maturierung des 20S Proteasoms im Kern einnehmen.

Der Einfluss von Blm3 und verwandter Proteine auf die Assemblierung des 26S Proteasoms wird derzeit untersucht.