

Role of molecular chaperones in ubiquitin-dependent protein degradation

Zusammenfassung

Die molekularen Chaperone Hsp70 und Hsp90 sind essentielle Regulatoren des Proteinabbaus. Diese Chaperone unterscheiden unter den in einer hohen Dichte vorliegenden intrazellulären Proteine zwischen nativen und nicht-nativen, und vermitteln eine Proteinqualitätskontrolle (PQK), indem sie fehlgefaltete Proteine dem Abbau durch das Proteasom zuführen. Hsp70 ist ein generell für die Faltung von Proteinen zuständiges Chaperon. Es vermittelt sowohl die Faltung neu synthetisierter Proteine als auch die Neufaltung nicht-nativer Polypeptide. Bekannt war, dass Hsp70 aber auch für den Abbau nicht-nativer Proteine wichtig ist, wenn diese nicht mehr richtig gefaltet werden können. Unklar war dagegen, welcher zelluläre Faktor die Verbindung zwischen Hsp70 und der Abbaumaschinerie herstellt. In der vorliegenden Arbeit wurde das Fes1-Protein, einer von mehreren Nukleotid-Austauschfaktoren für Hsp70, als ein Faktor identifiziert, der spezifisch falsch gefaltete Proteine von Hsp70 ablöst und damit deren Transfer zu der Ubiquitin-Ligase Ubr1 und den Abbau durch das Proteasom vermittelt.

Im Gegensatz zur generelleren Funktion von Hsp70 ist Hsp90 nur für die Faltung von Proteinen bestimmter Substratklassen zuständig, den so genannten Klienten-Proteinen. Vorhergehende Arbeiten in der Arbeitsgruppe Dohmen haben Hsp90 darüber hinaus als einen Faktor identifiziert, der für den Abbau verschiedener Substrate des Proteasoms benötigt wird (Fröhlich, 2005). Ergebnisse von Fröhlich (2005) und der vorliegenden Arbeit zeigen, dass Hsp90 spezifisch für den effizienten Abbau Ubiquitin-modifizierter Proteine benötigt wird, dagegen für den Abbau Ubiquitin-unabhängiger Substrate des Proteasoms keine Rolle spielt. Die Ergebnisse dieser Arbeit identifizieren Hsp90 als ein Protein, das ubiquitylierte Proteine in einem löslichen Zustand hält und dadurch deren Abbau durch das Proteasom unterstützt. Genetische Interaktionsstudien zeigen, dass Hsp90 eine teilweise funktionelle Redundanz mit Ubiquitin-Rezeptoren bei der Übertragung ubiquitylierter Proteine auf das Proteasom aufweist.