

Alwin Köhler

Dr.med.

Struktur und Regulation des Proteasomkanals

Geboren am 19.06.1973 in Kronstadt

Staatsexamen am 22.11.2002 an der Universität Würzburg

Promotionsfach: Biochemie

Doktorvater: Prof. Dr. rer. nat. Eduard Hurt

Das Kernpartikel (CP) des Proteasoms hat die Form eines Zylinders, der aus vier heptameren Ringen aufgebaut ist. Das CP wird durch die N-Termini der äußeren $\tilde{\alpha}$ -Untereinheiten autoinhibiert. Die Röntgenstrukturanalyse zeigte, dass eine Deletion des N-Terminus der $\tilde{\alpha}$ -Untereinheit einen Kanal in die innere, proteolytisch aktive Kammer des CP öffnet. Es kommt folglich zu einer Derepression der Peptidaseaktivität. Im latenten Zustand verhindern die N-Termini den Substrateintritt, indem sie den Kanal in das CP topologisch verschließen. Die Inhibition des CP wird aufgehoben, wenn sich durch Bindung des Regulatorischen Partikels (RP) ein Holoenzym formiert.

Eine spezifische Mutation der ATPase Rpt2 führt zu einer Inhibition der Aktivität des Holoenzym. Die Kombination dieser Mutation mit einer Deletion der kanalbildenden $\tilde{\alpha}$ -N-Termini führt zu einer Wiederherstellung der Enzymaktivität. Die Öffnung des Kanals wird also durch die ATPase-Domäne von Rpt2 reguliert.

Der Kanal dient nicht nur dem Substrateintritt, sondern auch dem Austritt hydrolysierter Peptide. Mutanten mit offenem Kanal generieren Peptide, deren mittlere Länge um 40% größer ist, als die des Wildtyp CP. Eine regulierte Kanalöffnung kann möglicherweise die Antigenpräsentation optimieren, da nur längere Peptide effizient durch MHC-I Proteine gebunden werden.