

Flexibel montiert: Alternative Wege in der Proteasom-Biogenese entschlüsselt

Studie liefert ein neues Verständnis der Prozesse beim Zusammenbau des Proteasoms, einer zentralen Komponente der zellulären Proteinqualitätskontrolle, die für Alterungsprozesse und Krankheiten wie Krebs oder neurodegenerativen Erkrankungen von Bedeutung ist / Artikel in „Nature Communications“ ist Editors' Highlight.

Eine neue Studie von Forschenden der Universität Potsdam und der Universität zu Köln hat die schrittweise Montage des eukaryotischen Proteasoms entschlüsselt. Eukaryoten sind Organismen, deren Zellen einen echten Zellkern und verschiedene Räume innerhalb der Zelle aufweisen. Das Proteasom ist eine der zentralen molekularen Maschinen für den Abbau defekter oder nicht mehr benötigter Proteine in den Zellen. Die zentrale Protease-Kammer des Proteasoms besteht aus zwei identischen Hälften, die aus zwei Ringen mit je sieben Alpha- oder sieben Beta-Untereinheiten zusammengesetzt werden. Die beiden innen liegenden Beta-Ringe bilden eine Kammer, in der fehlerhafte Proteine zerschnitten werden. Die Ergebnisse der in Nature Communications unter dem Titel „Structural transitions in the stepwise assembly of proteasome core particles“ erschienene Studie zeigen, dass die „Montage“ dieses lebenswichtigen Komplexes nicht nach einem starren, linearen Programm abläuft, sondern vielmehr mehrere alternative Wege nutzt – eine Erkenntnis, die etablierte Vorstellungen in der Forschung herausfordert. Der Artikel wurde als Editors' Highlight ausgezeichnet.

Die Ergebnisse haben weitreichende Konsequenzen für das Verständnis der zellulären Proteinqualitätskontrolle, des Alterns und von Krankheiten wie Krebs oder neurodegenerativen Erkrankungen, bei denen eine Fehlfunktion des Proteasoms eine Rolle spielt. Sie eröffnen zudem neue Wege für die Entwicklung gezielter Medikamente, die die Proteasom-Biogenese beeinflussen. Die Forschung wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) gefördert.

Mit hochauflösender Kryo-Elektronenmikroskopie (Kryo-EM) erfasste ein Team um Professorin Dr. Petra Wendler von der Universität Potsdam und Professor Dr. Jürgen Dohmen von der Universität zu Köln die Strukturen von sechs frühen Proteasom-Vorstufen (13S-PC bis 15S-PC) in Hefe – darunter bisher unbekannte Zwischenstufen. Die Daten zeigen, dass das Proteasom über zwei unterschiedliche Wege montiert werden kann, die sich in der Reihenfolge unterscheiden, in der die Beta-Untereinheiten in die Ringe des Proteasoms eingebaut werden: Ein Weg, bei dem zuerst die Beta1-Untereinheit eingebaut wird und dann die Beta5 und Beta6 hinzukommen, und ein anderer, bei dem Beta5 und Beta6 zuerst eingebaut werden.

„Das war eine Überraschung“, sagt Petra Wendler. „Beta1 kann unabhängig von Beta5 und Beta6 in den Komplex eintreten – ein Hinweis auf eine Flexibilität in der Proteasom-Biogenese, die wir nicht erwartet hatten.“

Die Studie enthüllt zudem, wie die Assemblierungs-Helferproteine Ump1 und Pba1-Pba2 – sogenannte Chaperone – den Montageprozess steuern. Ein bisher unbekannter Abschnitt im Pba1-Protein schiebt sich zwischen zwei Alpha-Untereinheiten und wirkt wie ein molekularer Keil, der die zentrale Pore des reifenden Proteasoms offenhält. Er wird erst nach der letzten Reifungsstufe freigegeben, um sicherzustellen, dass der Komplex erst dann aktiviert wird, wenn er vollständig

zusammengebaut ist. Pba1-Pba2 wird dann recycelt, während Ump1 vom reifen Proteasom abgebaut wird.

Weiterhin zeigen die Ergebnisse, dass die katalytischen Zentren des Proteasoms, in denen das Proteasom nach seinem Zusammenbau Proteine auflöst, erst nach der Verbindung zweier Hälften (15S-PC) korrekt strukturiert und dadurch aktiviert werden, was durch Eintritt der letzten der sieben Beta-Untereinheiten (Beta7) vermittelt wird. Dieser Mechanismus verhindert, dass das Proteasom vorzeitig aktiviert wird, bevor die Kammer geschlossen ist.

„Die Montage des Proteasoms ist ein präzise choreografiertes Geschehen“, sagt Jürgen Dohmen. „Unsere Arbeit zeigt, wie strukturelle Veränderungen bei Chaperonen und proteasomalen Untereinheiten exakt koordiniert sind, um sicherzustellen, dass das Proteasom korrekt zusammengebaut und erst dann aktiviert wird, wenn alle Komponenten ihren korrekten Platz eingenommen haben.“

Originalpublikation:

DOI: 10.1038/s41467-026-70525-w

<https://www.nature.com/ncomms/editorshighlights>