

Zusammenfassung Dissertation – Christian Schubert

Die evolutionär stark konservierte AAA-ATPase Cdc48 aus Hefe (p97 in Säugern) ist an einer Vielzahl zellulärer Prozesse beteiligt, unter anderem an homotypischer Membranfusion und Ubiquitin-vermitteltem Proteinabbau. Verschiedene Adaptoren rekrutieren das hexamere Cdc48 an diverse, meist ubiquitinierte Substrate, die unter ATP-Verbrauch aus Proteinkomplexen oder Membranstrukturen herausgezogen werden. Als bekannte Adaptoren wirken das Heterodimer Ufd1-Npl4 und Shp1, deren Bindung an Cdc48 sich wechselseitig ausschließt. Shp1 gehört zur Familie der UBX (“Ubiquitin regulatory X”)-Domänen-Proteine, deren Vertreter bislang weitgehend uncharakterisiert sind. Ziel dieser Arbeit war es, sowohl allgemeine Eigenschaften als auch spezifische zelluläre Funktionen von UBX-Domänen-Proteinen aufzuklären.

Für alle sieben UBX-Proteine aus *Saccharomyces cerevisiae* (Shp1 und Ubx2 bis Ubx7) konnte eine Interaktion mit Cdc48 nachgewiesen werden. Dabei wurde die UBX-Domäne als allgemeines Cdc48-Bindemodul identifiziert. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass UBX-Proteine, die eine “Ubiquitin-associated” (UBA)-Domäne enthalten, mit ubiquitinierten Proteinen interagieren. Für die UBA/UBX-Proteine Shp1 und Ubx2 wurde außerdem ein Einfluss auf die Degradation eines Modellsubstrats des Ubiquitin/Proteasom-Systems festgestellt.

Darüber hinaus wurde Ubx2 als neue Komponente des ER-assoziierten Proteinabbauweges (ERAD) identifiziert, über den falsch gefaltete Proteine des Endoplasmatischen Retikulums (ER) abgebaut werden. Bevor ERAD-Substrate ubiquitiniert und durch das Proteasom degradiert werden können, müssen sie aus dem ER ins Zytosol retrotransloziert werden. An diesem Prozess ist der Cdc48^{Ufd1-Npl4} Komplex entscheidend beteiligt. Das integrale ER-Membranprotein Ubx2 kann gleichzeitig mit Ufd1-Npl4 an Cdc48 binden und rekrutiert Cdc48^{Ufd1-Npl4} an ERAD-Substrate und Komponenten der ERAD-Maschinerie, so dass verschiedene für ERAD benötigte Aktivitäten stabil miteinander verbunden werden.

Ubx2 wirkt somit als Koadaptor für Cdc48^{Ufd1-Npl4} in ERAD und unterstreicht damit die Bedeutung der UBX-Proteine als neue Familie von Kofaktoren im Cdc48-System.