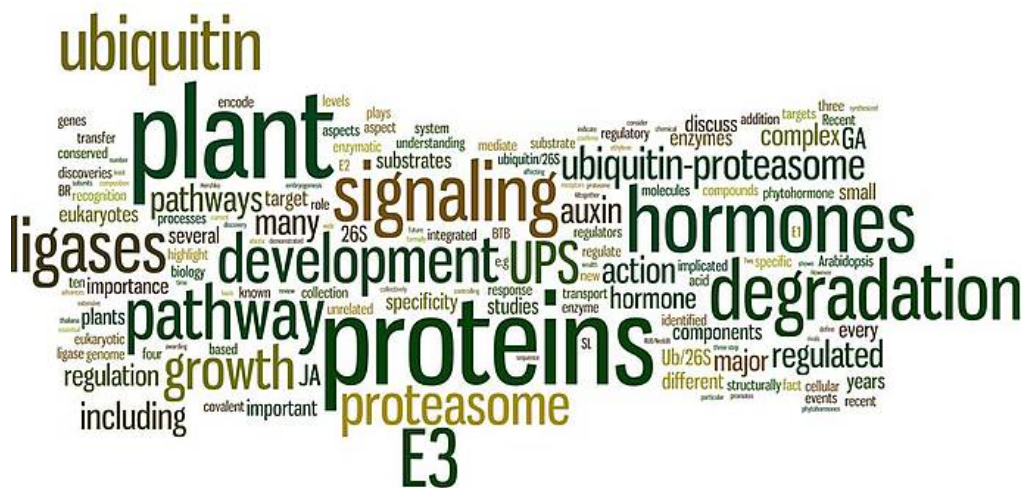


Signalintegration

Luz Irina A. Calderón Villalobos

- Mitarbeiter
- Publikationen
- Kooperationen



Um ein Protein selektiv abzubauen, wird in eukaryotischen Zellen das Substrat über eine Enzymkaskade mit einer Polyubiquitinkette versehen, welches als Markierung für den proteasomalen Abbau dient. In E3-Komplexen vom SKP1/CDC53/F-Box-Protein (SCF)-Typ ist das F-Box-Protein (FBP) dabei von zentraler Bedeutung. Es verleiht dem E3-Komplex Spezifität durch direkte Interaktion mit dem abzubauenen Zielprotein (Abb. 1).

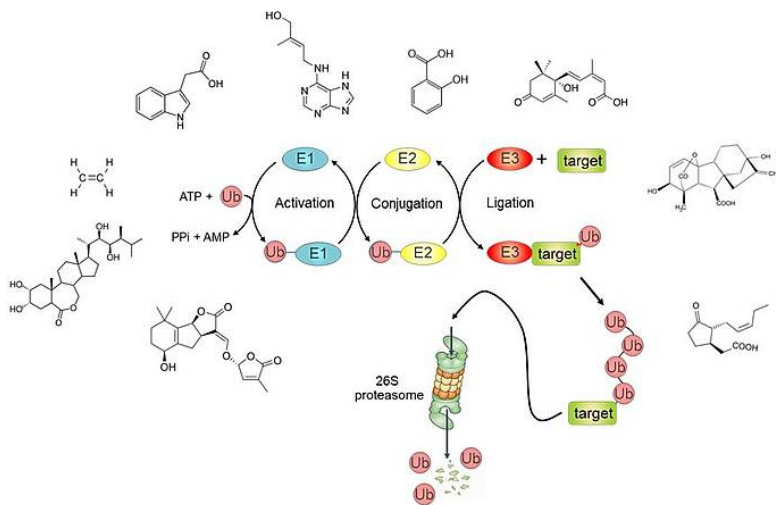


Abb. 1: Through an E1-E2-E3 enzymatic cascade eukaryotic cells label turnover-regulated proteins with a polyubiquitin chain, which serves as a targeting signal for the proteasome. E3-Ub ligases specifically and directly interact with the degradation substrates.

Die Auxinantwort beruht auf dem zielgerichteten Abbau von reprimierenden AUX/IAA-Transkriptionsfaktoren durch eine kernlokalisierte E3-Ligase, $SCF^{TIR1/AFB}$. $SCF^{TIR1/AFB}$ dient zusammen mit den AUX/IAA-Zielproteinen als Ko-Rezeptor für die Auxinperzeption, wobei spezifische TIR1/AFB-AUX/IAA-Ko-Rezeptorpaare unterschiedlich "empfindlich" für Auxin sind und diverse "Auxin-Sensoren" in vivo bilden (Abb. 2).

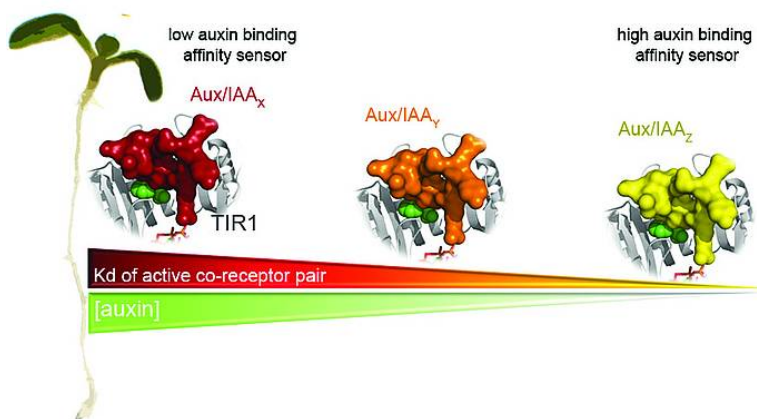


Abb. 2: Different Auxin Co-Receptor Complexes ($SCF^{TIR1/AFBs}$:AUX/IAAs) Continuously Assess Auxin Levels (from graphical abstract, Calderón Villalobos, L.I.A. et al, (2012) Nat Chem Biol 8, 477-485)

Dieser Kleinmolekül-Sensor ist ein überaus simples und dennoch geschicktes System aus einem Leucine-rich-repeat (LRR) -F-Box-Protein (FBP), dem Zielprotein für den Ubiquitin-vermittelten Abbau, sowie einem Phosphoinositid. Die Aufklärung des TIR1-AUX/IAA-Modells war ein Durchbruch in jeder Hinsicht: Zum einen lieferte es die Antwort auf die lange gestellte Frage nach dem Auxinrezeptor. Zum anderen konnte erstmals gezeigt

werden, dass ein SCF^{TIR1/AFB} und sein Zielprotein direkt einen niedermolekularen Liganden - in diesem Fall Auxin - binden. Die Gruppe *Signalintegration* geht diesen zentralen Erkenntnissen weiter nach und führt Struktur-Funktionsanalysen am TIR1-Auxin-AUX/IAA-System durch. Weiterhin forschen wir an den Mechanismen zur niedermolekularen Naturstoff-E3-Ligasen-Bindung bei Pflanzen (Abb. 3).

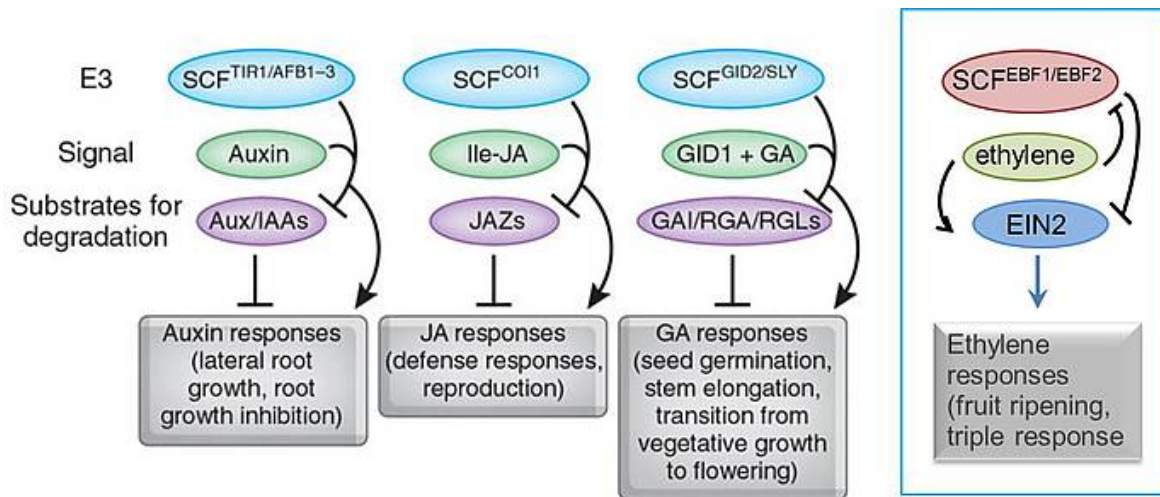


Abb. 3: SCF-E3-type Ubiquitin Ligases Promote the Ubiquitination and Degradation of Repressors of Auxin-, JA- and GA-regulated Transcription, And of Activators of Ethylene-dependent TFs. Modified from Santner, A., Calderón Villalobos L.I.A, Estelle, M. (2009) *Nat Chem Biol* 5(5):301-7