

Prof Dr A. Neşe Ç. Genç Anma Konferansı, Hacettepe Üniversitesi, M Salonu, 13 Mayıs 2010, s. 14.00

[Memorial Conference of Prof. Dr. A. Neşe Ç. Genç, Hacettepe University, M Hall, 13 May, 2010]

The Ubiquitin Proteolytic System: From Basic Mechanisms through Human Diseases and onto Drug Targeting

Aaron Ciechanover

Cancer and Vascular Biology Research Center, Faculty of Medicine,
Technion-Israel Institute of Technology, Haifa, Israel

Between the sixties and eighties, most life scientists focused their attention on studies of nucleic acids and the translation of the coded information. Protein degradation was a neglected area, considered to be a non-specific, dead-end process. While it was known that proteins do turn over, the large extent and high specificity of the process - whereby distinct proteins have half-lives that range from a few minutes to several days - was not appreciated. The discovery of the lysosome by Christian de Duve did not significantly change this view, as it was clear that this organelle is involved mostly in the degradation of extracellular proteins, and their proteases cannot be substrate-specific. The discovery of the complex cascade of the ubiquitin pathway revolutionized the field. It is clear now that degradation of cellular proteins is a highly complex, temporally controlled, and tightly regulated process that plays major roles in a variety of basic pathways during cell life and death, and in health and disease. With the multitude of substrates targeted, and the myriad processes involved, it is not surprising that aberrations in the pathway are implicated in the pathogenesis of many diseases, certain malignancies and neurodegeneration among them. Degradation of a protein via the ubiquitin/proteasome pathway involves two successive steps: (a) conjugation of multiple ubiquitin moieties to the substrate, and (b) degradation of the tagged protein by the downstream 26S proteasome complex. Despite intensive research, the unknown still exceeds what we currently know on intracellular protein degradation, and major key questions remain unsolved. Among these are the modes of specific and timed recognition for the degradation of the many substrates, and the mechanisms that underlie aberrations in the system that lead to pathogenesis of diseases. The recent discovery of modification by ubiquitin-like proteins along with identification of “non-canonical” polyubiquitin chains that serve non-proteolytic functions, have broadened the scope of the system beyond proteolysis and set new challenges in for biologists and proteomic experts. Major challenges in the field are clearly (i) identification of the cellular proteins tagged by ubiquitin and ubiquitin-like proteins, (ii) identification of the downstream elements recognized by these chains, and (iii) deciphering the structure of the different ubiquitin and ubiquitin-like chains that tag the different proteins.

[Ubikuitin Proteolitik Sistemi: Temel Mekanizmalarla başlayıp Hastalıklar Üzerinden İlaç Hedefleme Çalışmalarına Yolculuk]

Aaron Ciechanover

Cancer and Vascular Biology Research Center, Faculty of Medicine,
Technion-Israel Institute of Technology, Haifa, Israel

[Altmışlı ve seksenli yıllar arasında yaşam bilimcilerin büyük kısmı dikkatlerini nükleik asitler ve genetik bilginin aktarılması üzerinde odaklamışlardı. Protein yıkımı, özgül olmayan, kör uçlu bir işlem olarak düşünülen ve ihmal edilen bir alandı. Proteinlerin yenilediği bilinmesine rağmen olayın geniş kapsamı ve yüksek özgüllüğü –belirli proteinlerin birkaç dakika ile birkaç gün arası değişen yarı ömürleri olduğu- dikkatlerden kaçmıştı. Christian de Duve’un lizozomu keşfetmesi bu görüşü değiştirmede, çünkü bu organelin hemen hemen tamamen hücre dışı proteinlerin yıkımı ile ilgili olduğu ve proteazlarının substrat özgüllüğüne sahip olamayacağı açıktı. Kompleks ardışık tepkimelerden oluşan ubikuitin metabolik yolunun keşfi bu alanda bir devrim oluşturmuştur. Artık, hücre proteinleri yıkımının oldukça kompleks, geçici olarak kontrol edilen, ve sıkı bir şekilde düzenlenen bir olay olduğu ve sağlık ve hastalıkta, hücre yaşam ve ölümü sırasında çeşitli temel metabolik yollarda önemli rolleri olduğu açıkça bilinmektedir.]

Bu metabolik yol çok sayıda hedef substrat ve birçok işlemi ilgilendirdiği için, herhangi bir sapmanın kanserleri ve nörodejenerasyonları içine alan birçok hastalık patojeneziyle ilgili olması şaşırtıcı değildir. Bir proteinin ubikuitin/proteazom yolunda yıkılması iki ardışık basamakta gerçekleşir: (a) birkaç ubikuitin molekülünün substratla konjugasyonu, ve (b) etiketlenen proteinin 26S proteazom içinde parçalanması. Yoğun araştırmalara rağmen, hücre içi protein yıkımı hakkındaki bilinmeyenler bilinenlerden fazladır ve başlıca anahtar sorular yanıtlanmamıştır. Birçok substratın özgül ve zamanlanmış şekilde tanınması ve hastalık patojenezine yol açan değişikliklerin mekanizması bunlar arasındadır. Yakın zamanlarda ubikuitine benzer proteinlerle modifikasyon ve proteoliz dışı görev üstlenen “nonkanonik” poliubikuitin zincirlerinin keşfi, sistemin kapsamını proteoliz dışına taşımış ve biyolog ve proteomik uzmanlarını yeni sorularla karşı karşıya bırakmıştır. Bu sahadaki başlıca problemler: (i) ubikuitin ve ubikuitine benzer proteinlerle etiketlenen hücrel proteinlerin tanımlanması; (ii) bu zincirler tarafından tanınan elementlerin belirlenmesi; ve (iii) farklı proteinleri etiketleyen farklı ubikuitin ve ubikuitine benzer zincirlerin yapısının deşifre edilmesidir.]