

세포내 단백질 살인자: 프로테아좀

Proteasome: A Protein Killer within Cells

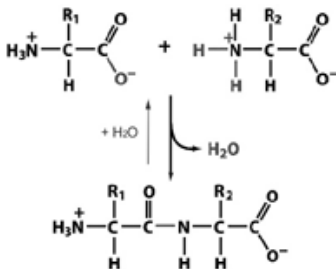
김 정 선 전남대학교 화학과 / jsunkim@chonnam.ac.kr

1. 서론

단백질, 탄수화물, 지질, 핵산 등의 생체내 고분자 물질은 생명체 질량의 70~80% 이상을 구성하는 물 이외의 나머지 20~30%의 대부분을 차지하고 있다. 이들은 단위분자들이 몇몇 특징적인 결합에 의해 연결되어 거대분자를 형성하며 세포내에서 각각의 역할을 담당한다. 예를 들면 단백질은 아미노산이 펩타이드 결합으로 연결되어 생명체의 움직임, 유전정보를 담고, 세포표면에 형질을 드러내는데 관여하고, 탄수화물은 단당류가 글리코시딕 결합으로 연결되어 세포내에서 즉시 사용될 수 있는 에너지원으로 사용된다. 지방은 글리세롤과 지방산이 에스테르 결합을 통하여 연결되어 장기적으로 에너지를 보관하고 인산기가 연결되는 경우 세포벽을 형성하는 수단으로 사용되며, 핵산은 뉴클레오타이드들이 인산기에 의해 연결되어 생명체가 갖는 고유의 정체성을 자손에게 전달해주는 역할을 수행한다.

단백질을 구성하는 아미노산은 아미노기와 카르복실 작용기를 하나의 탄소원자에 동시에 갖고 있으면서 산으로 혹은 염기로 작용하는 대표적인 양쪽성 분자 화합물로서, 아미노기와 카르복실기의 축합 반응에 의해 탈수화되면서 아마이드 결합 (이를 아미노산간의 반응에서는 펩타이드 결합이라 함)을 형성하면서 고분자 물질로 전환되며 이 결과 생긴 생성물을 펩타이드라고 한다. 이렇게 생성된 펩타이드 결합은 물이 첨가, 분해되어 (가수분해), 이를 구성하고 있는 아미노산으로 다시 전환될 수 있다 [그림 1].

펩타이드는 구성하는 아미노산의 개수에 따라 디펩타이드 (dipeptides), 트리펩타이드 (tripeptides), 올리고펩타이드 (oligopeptides, 아미노산 10개 내외), 그리고 폴리펩타이드 (polypeptides, 보통 아미노산 50개 이상으로 구성) 등으로 구분된다. 우리가 보통 단백질이라고 부르는 생체 고분자 물질은 폴리펩타이드들로서 독특한 3차원 구조를 형성, 고유의 기능을 수행하는 것들을 의미한다. 생체내에서의 펩타이드 결합은 리보솜이라고 하는 효소가 핵산이 주는 염기의 순서에 의거하여 관련 아미노산을 축합하면서 형성된다. 이렇게 형성된 폴리펩타이드는 수소결합, 이온결합과 같은 약한 비공유 상호작용을



[그림 1] 펩타이드 결합 생성 및 분해

통하여 폴리펩타이드를 구성하고 있는 아미노산의 연결순서 (서열)에 따라서 독특한 3차원 공간 구조가 형성이 되고 3차원 구조의 차이에 의해 그 단백질이 수행하는 역할이 결정된다. 많은 경우 단백질은 생체내에서 항상 존재하는 것들도 있으나 어떤 것들은 특정한 시기에만 존재하며 또는 열변성이나 다른 물질들의 공격으로 인해 적절한 3차 구조를 갖지 못한 경우도 존재한다. 이렇게 변성된 단백질들은 세포내에서 적절한 시스템을 통하여 제거되어 아미노산 단

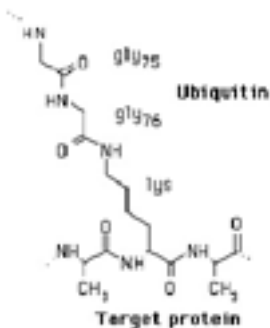
위체로 전환되어 다른 단백질로 재합성되거나 유사시 필요한 생체내의 에너지를 생산하는 데에도 관여할 수 있어야 세포내에서 유동적인 유기물로서의 역할을 최대한 발휘할 수 있다.

단백질을 구성하는 아미노산을 연결시켜주는 고리인 펩타이드 결합을 물을 첨가하면서 자르는 반응을 단백질 가수분해 (peptide hydrolysis 또는 protein hydrolysis)라고 하며 이를 매개하는 효소를 단백질 가수분해 효소(protein/peptide hydrolases, proteinases, proteases)라고 한다. 단백질 가수분해 효소는 가수분해를 유도하는 장소(활성위치)를 구성하는 아미노산의 종류에 따라 serine proteases, threonine proteases, cysteine proteases, aspartic proteases로 금속이 활성위치에 포함된 경우 metalloproteases로 세분할 수 있다. 이들 아미노산 잔기들은 전자친화성 특성을 나타내는 펩타이드 결합의 카보닐 탄소를 공격하는 핵친화성 특성이 극대화되도록 다른 아미노산과 물 등의 도움을 받는다.

세포내에서 일어나는 단백질의 가수분해는 lysosome과 proteasome에 의한 두가지 경로를 통해 대부분 이루어진다. 세포내 전체 단백질 분해의 10~20%를 차지하는 lysosome 경로는 기질과 시간적 특이성 없이 주로 endocytosis에 의해 세포외부에서 세포내로 함입되어 들어간 세포표면 단백질이 lysosome에서 분해되는 것으로 세포외 또는 막 단백질을 분해하는 과정이다. 반면 세포질과 핵내에서 proteasome에 의한 세포내 단백질 가수분해는 유비퀴틴이라는 단백질에 의존적 현상을 보이며 세포내 단백질 분해의 70~80%를 차지한다. 즉, 세포내에 3차구조가 적절하게 형성되지 않은 단백질이나 세포내 불필요한 단백질을 제거하기 위하여 생명체는 archaeobacteria부터 eukaryotes까지 proteasome이라는 형태로 보존된 단백질을 이용한다. proteasome에 의한 단백질 가수 분해는 일반적인 단백질 가수분해 효소들과는 구별되게 특정 아미노산 서열에 의존적이지 않는 경향을 보인다.

2. 단백질 죽음 표식 유비퀴틴(ubiquitin)과 ubiquitin 붙이기 반응 (ubiquitination)

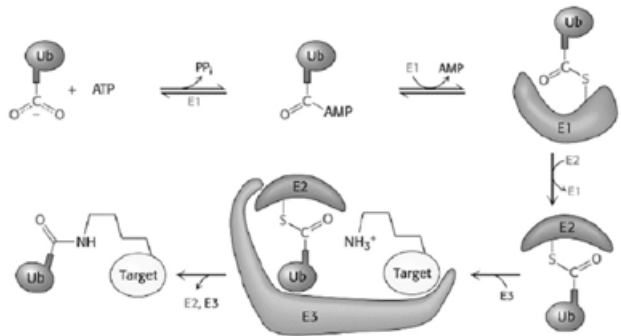
유비퀴틴(ubiquitin)은 효모에서 인간에 이르기까지 박테리아보다는 고등한 생물체의 세포 내 어디서든 거의 같은 형태로 보존된 '어디에나 있는(ubiquitous)'에서 유래된 단백질이다. 유비퀴틴은 76개의 아미노산으로 구성된 구형 단백질로서, 분해되는 단백질의 lysine 잔기에 유비퀴틴의 마지막 아미노산



[그림 2] 유사 펩타이드 결합

의 카르복실 그룹이 유사 펩타이드 결합 (isopeptide bond)을 통하여 연결되며 [그림 2], 연결된 유비퀴틴의 lysine 잔기에 다른 ubiquitin의 마지막 아미노산 잔기의 카복실 그룹이 isopeptide 결합을 통하여 다시 연결되면서 제2, 3, 4의 유비퀴틴이 연결된 polyubiquitin chain을 형성할 수 있으며 이렇게 형성된 polyubiquitin은 단백질에 죽음을 부여하는 죽음 표식으로 사용되며 여기에 연결된 단백질들은 proteasome에 인식되고, 3차 구조가 와해되어 peptide 결합이 가수 분해되어 단백질로서의 일생을 마치는 과정을 겪게 된다.

유비퀴틴이 대상 단백질에 isopeptide 결합을 통하여 연결되는 유비퀴틴화 반응(ubiquitination)은 ubiquitin이라는 단백질이 활성화되고 대상 단백질에게 전달되는 과정과 대상 단백질에 isopeptide 결합을 통해 연결되는 단계 등 총 3 단계에 걸쳐 유도된다.



[그림 3] 유비퀴틴화 반응

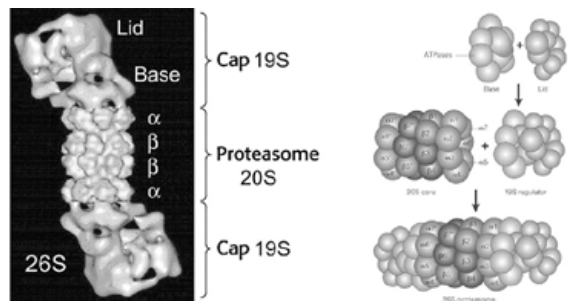
ubiquitin 활성화 단계는 생체 에너지인 ATP의 인산기가 가수분해되는 능력을 이용하여 ubiquitin을 ubiquitin-adenylate 복합체로 활성화시킨 후, ubiquitin 분자의 마지막 아미노산인 Gly76의 카복실 그룹을 ubiquitin activating enzyme (E1)의 cysteine 잔기에 thiol ester 결합을 통하여 연결되는 반응이다.

E1에 의해 활성화된 유비퀴틴은 ubiquitin conjugation enzyme(E2)의 cysteine 아미노산 잔기에 역시 thiol ester 결합을 통하여 연결되는데 이를 유비퀴틴 전이 반응(ubiquitin conjugation)이라한다.

유비퀴틴이 세포내에서 제거되어야하는 단백질에 isopeptide 결합을 통하여 연결되는 반응은 ubiquitin ligase(E3)효소에 의해 이루어지며 E3는 파괴 분해되는 단백질 표적을 아직까지 알려지지 않은 기작을 통하여 인식한다. 즉, E3는 E2-유비퀴틴 복합체의 단백질 표적에 가까이 결합되어 유비퀴틴이 E2 효소로부터 제거하여 대상 단백질 표적으로 전이되도록 한다 [그림 3]. 그후 E3 효소는 유비퀴틴을 제거 대상 단백질에 붙어 있는 유비퀴틴을 isopeptide 결합을 통해 순차적으로 첨가시키면서 polyubiquitin chain을 형성한다. 죽음의 표식으로 인식되는 polyubiquitin은 ubiquitin이 보통 4개 이상 연결되어 있다.

3. Proteasome 26S

프로테아좀(proteasome, 26S)은 생체내 단백질 가수분해 시스템으로 archaeobacteria로부터 eukaryotes에 이르기까지 다양한 생물 종 분야에 걸쳐 존재하며 분자량은 대략 2500kDa의 정도이다. eukaryotic cell에서 원형질과 핵내에서 일어나는 대부분의 단백질(80% 이상) 가수분해에 참여하는 것으로 보고된다. 26S는 펩타이드 결합을 가수분해할 수 있는 700kDa의 가수분해 part(core particle, CP, proteasome 20S)와



[그림 4] Preteasome 26S의 전자현미경 구조와 subunit구성

polyubiquitin chain을 인지하여 그곳에 부착된 단백질의 3차구조를 깨뜨리고 3차구조가 와해된 폴리펩타이드 가닥을 20S로 보내는 역할을 수행하는 두개의 조절 부위(regulatory particles, RP, 19S complexes)로 구성되어 있다 [그림 4]. 반면 하등동물인 진정세균(eubacteria)에는 proteasome system이 존재하지는 않으나 HsIVU와 같은 프로테아좀 26S 유사 단백질 가수분해 시스템을 갖는다. 여기서 20S, 26S와 19S 등의 S는 침전상수(sedimentation coefficient)로부터 유래되었다.

Proteasome 20S

단백질 결정학 방법을 통하여 규명된 20S 단백질 3차 구조에 의하면 20S는 길이와 지름이 각각 15nm, 11.5nm에 이르는 원통형(실린더) 구조로서 원통형 내부 공간은 완전한 3차구조를 갖는 단백질이 들어갈 수 있을 만큼 넓지 않다. 20S를 구성하는 폴리펩타이드 사슬은 총 28개이며 이들은 각각 α 와 β 의 소단위체로 구분된다. archaeobacteria는 두 종류의 소단위체가 각각 14개의 폴리펩타이드를 구성하고 이들의 아미노산 서열이 동일한 반면, eukaryotes에서는 α 와 β 의 소단위체를 각각 구성하는 14개의 폴리펩타이드 사슬내의 아미노산 서열이 모두 다르다. 그러나 소단위체를 구성하는 아미노산 서열의 차이에도 불구하고 이들은 소단위체가 각각 7개씩 모여 4개의 포개진 ring (α -ring, β -ring) 구조를 형성하며 두개의 α -ring이 외곽에 두개의 β -ring이 안쪽에 도넛 모양으로 축첩되어 $\alpha_7\beta_7\beta_7\alpha_7$ 대칭 형태로 배치된다 [그림 4].

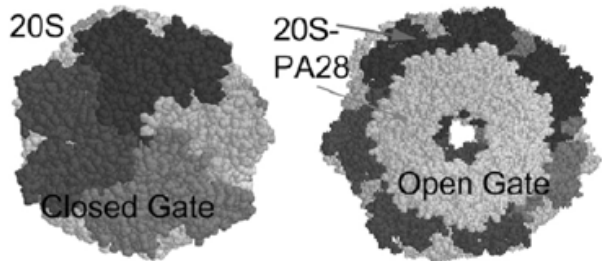
펩타이드 결합을 가수분해할 수 있는 20S의 활성화자리는 원통형 구조내의 β -ring에만 존재하며 7개의 β -소단위체 중 세 개의 소단위체만이 펩타이드 결합을 가수분해하는 특성을 보인다. β -소단위체내에서 threonine, aspartate, lysine의 아미노산 잔기가 펩타이드 결합을 가수분해하는데 직접 참여하며 threonine은 β -소단위체의 N-말단에 존재하는 아미노산으로 몇몇 아미노산이 threonine의 N-term쪽에 연결된 전구체(precursor)로 합성되었다가 glycine과 threonine 사이의 펩타이드 결합이 자가 가수분해되면서 N-말단에 위치하게 된다. 20S는 발광체에 연결된 반응물(chromogenic substrates)에 의한 실험 결과, chymotrypsin-like activity (phenylalanine과 tyrosine 등의 아미노산 다음의 펩타이드 결합 가수분해), trypsin-like activity (arginine과 lysine 등의 아미노산 다음의 펩타이드 결합 가수분해), peptidyl-glutamyl-peptide 가수분해, branched-chain amino acid hydrolyzing activity와 small neutral amino acid preferring activity를 보이는 것으로 알려져 있으나, 고등동물의 세포내에서는 거의 모든 종류의 아미노산 다음의 펩타이드 결합을 가수분해하는 것으로 보고되었다. 20S의 외곽에 존재하는 α -ring은 그 입구가 펩타이드의 N-말단에 존재하는 몇몇 아미노산에 의해 막혀서 반응물과 생성물을 받아들이거나 내보내는 문(gate)의 역할을 수행한다. 20S에 의해 폴리펩타이드 사슬이 가수분해되면 보통 10개 내외의 아미노산으로 구성된 올리고 펩타이드들을 생성물로서 배출하며 폴리펩타이드는 일단 20S의 원통 내부에 들어오면 완전 분해되며 (processive proteolysis), 반응물이 원통 내부에 들어온 방향과는 다른 방향을 통하여 생성된 올리고 펩타이드들이 배출되는 특성을 보인다. 이렇게 20S에 의해 생성된 10개 내외의 아미노산으로 구성된 올리고 펩타이드들은 세포내에서 class I MHC 항원을 형성하는데 일부 사용되기도 하지만 대부분은 세포내에서 구조가 적절하게 형성되지 못한 단백질들과 마찬가지로 세포내에서 유용한 형태의 화합물을 구성하지는 못한다.

19S Regulatory Particle

19S RP는 기저(base) 부위와 뚜껑 (lid) 부위로 세분할 수 있으며 20개 내외의 폴리펩타이드로 구성된 분자량이 700KDa (PA700으로도 불림)에 이르는 거대분자로서 두 분자가 20S의 gate에 각기 결합할 수 있다. 19S의 뚜껑부위는 죽음의 표식인 polyubiquitin을 인지하고 유비퀴틴 분리 효소(deubiquitinating enzyme, DUB)와 상호작용하여 polyubiquitin을 제거 대상 단백질로부터 떼어내고 polyubiquitin에 붙어 있는 단백질에 상호 작용한다. 반면 19S의 기저부위는 20S CP α -ring과 직접 결합하며 ATP를 가수분해할 수 있는 단백질(ATPases) 6개로 구성된 ring structure를 포함하여 약 10 여개의 단백질로 구성된다. 즉, 생체내 에너지인 ATP(adenosine triphosphate)의 phosphodiester bond를 가수분해하면서 나오는 에너지를 이용하여 제거 대상 단백질의 3차구조를 와해시켜 단백질을 3차구조가 결여된 폴리펩타이드 사슬로 변환시켜주는 단백질 3차구조 풀림제(unfoldase)로서의 기능과 구조가 풀린 폴리펩타이드가 엉겨 붙지 못하도록 하는 분자샤프론의 기능을 수행하며 폴리펩타이드 사슬을 20S proteasome 내부로 보낸다. 그러나 3차원 구조가 알려진 20S와는 달리, 19S의 단백질 3차구조는 아직까지 규명되지 못하고 있다. 마찬가지로 26S proteasome 또한 전자현미경에 의한 낮은 해상도의 3차원 정보만이 존재한다 [그림 4].

11S Regulatory Particle

Proteasome 20S의 활성을 조절하는 조절단백질중 하나인 11S는 PA28이 7개가 모인 heptamer 구조를 만들고 유비퀴틴과 결합하지 않는 분자량이 작은 단백질과 펩타이드를 20S의 내부로 들어갈 수 있도록 도와준다. 복합단백질 구조에 의하면 11S RP가 20S CP에 결합하게 되면 20S의 α -소단위체의 N-말단의 구조변화를 유도하여 닫혀 있던 20S gate를 열어준다 [그림 5]. 그러나 11S는 19S와는 달리 ATPase로서의 기능은 결여되어 있다.



[그림 5] 20S의 닫힌 문과 PA28의 결합으로 20S의 열린 문

4. Tricorn protease and its interacting factors

proteasome 20S의 생성물과 같은 아미노산 10개 내외로 구성된 올리고펩타이드들의 세포내 활용도는 극히 국한되어 있다. 반면 자유 아미노산은 단백질을 구성하는 기본체일뿐만 아니라 세포내 에너지 고갈시 탄수화물을 대체하여 생체 에너지를 생산하는 데 사용될 수도 있다. 따라서 proteasome에 의한 단백질 가수분해 기작은 20S의 펩타이드 생성물이 세포내에서 자유 아미노산



으로 변환되어야 효율적인 단백질 변환 기작이 완성된다고 볼 수 있다.

1990년대말 독일의 한 그룹이 초고온성, 내산성 균주인 *Thermoplasma Acidophilum*에서 proteasome activator를 찾는 도중, 분자량이 70KDa 이상이 되는 펩타이드들을 가수분해하는 거대한 단백질 가수분해 효소를 발견하였다. 전자현미경을 통해 겉모양을 관찰한 결과 전체 모습이 삼각형 모양을 닮았다고 tricorn protease로 명명하였다. 이후 tricorn과 상호작용하는 tricorn interacting factors (TFs)인 TF1, TF2, TF3도 추가로 발견되었으며 이들도 protease로서 tricorn과 상호 작용시 다양한 종류의 효소활성을 보이는 것으로 보고되었다. 그러나 tricorn protease와 TFs는 proteasome의 활성을 증가시키는 역할을 수행하기보다는 20S의 반응 생성물인 10개 내외의 아미노산으로 이루어진 펩타이드들을 반응물로 선호하여 이들을 가수분해한다.

이후 독일의 다른 그룹에 의하여 tricorn의 고해상도 결정 구조가 규명되었으며, tricorn을 구성하는 독특한 프로펠러 구조를 반응물과 생성물이 이동하는 통로로 이용되는 작용 기작이 제안되었다. tricorn이 비록 20S의 생성물을 선호하여 올리고펩타이드들을 가수 분해하지만 tricorn에 의한 생성물은 아미노산 2개에서 4개로 이루어진 역시 펩타이드들이라는 한계를 보인다. 자유아미노산으로의 완전한 변환은 TF1, TF2, TF3가 tricorn의 생성물을 반응물로 이용함으로써 완성된다. 또한 tricorn과 TFs는 전체 모양이 비록 원통처럼 생긴 것 같았으나 이들에 대한 고해상도 3차정도는 20S proteasome과 마찬가지로 효소표면으로부터 격리된 활성화 자리를 단백질내에 위치시키는 공통성을 보이며 tricorn은 반응물의 C-말단을 F1은 N-말단을 인지하여 가수 분해한다. 또한 tricorn과 TF1 사이에는 생화학적인 측면과 물리적인 측면에서 복합체 형성이 관찰된다고 보고되었다. 물리적인 상호작용이 존재하는 경우 *Thermoplasma Acidophilum*이라는 모델 생명체에서는 proteasome에 의해 인지된 단백질이 한순간 자유 아미노산으로 변환될 수 있는 protein killing machinery가 완성될 수도 있음을 의미한다. 그러나 tricorn protease는 몇 eubacteria를 제외한 생명체 이외에는 관찰이 되지 않는 한계를 보이며 다른 생명체에서는 비슷한 종류의 기작이 tripeptidylpeptidase 혹은 thimet oligopeptidase와 같은 펩타이드 가수분해 효소에 의해 대체될 수 있을 것으로 예상된다.

5. Related cellular functions with proteasome


유비퀴틴화 반응에 의해서 세포내에서 제거되는 단백질에 죽음의 표식이 생기고 이를 prdeasome이 인지하여 단백질의 생명을 앗아가는 시스템을 ubiquitin-mediated proteolysis라고 불린다. 이는 원형질과 핵내에서 대부분의 단백질의 생명을 뺏는 역할을 수행하기 때문에, 즉, 제거되는 단백질이 갖고 있는 고유한 기능을 제거하기 때문에 cell cycle을 조절하고(regulation of cell cycle), 손상된 DNA를 수리하고(DNA repair), 암(cancer)이나 세포증식 및 사멸(cell growth and death), 면역 반응 및 염증 반응(immune response and inflammation), 알츠하이머와 같은 만성퇴행성 질환(degenerative diseases) 등과 같은 다양한 생명현상에 관여하는 것으로 보고되며 이들을 치유할 수 있는 대상으로서의 proteasome에 대한 연구가 활발히 이루어지고 있다.



6. 고찰

1. 효모에서 발견된 20S proteasome 3차구조에 의하면 20S원통으로의 입구 또는 출구가 막혀 있는 모습을 보인다. 어떻게 입구 또는 출구가 열리는가? 현재까지 발표된 결과 중 PA28 α 와 20S의 복합체 구조에 의하면 PA28 단백질 일부가 20S의 입구를 여는 opener의 역할을 하는 것으로 보고된다 [그림 5]. 또한 효모 proteasome 20S의 돌연변이체 연구 결과에 의하면 α -소단위체의 N-말단의 아미노산 3개를 제거하면 입구가 열리는 특성이 관찰된다. 26S proteasome과 연관된 eubacteria의 HsIVU 복합체 구조를 관찰하면 unfoldase인 HsIU의 일부가 HsIV의 입구와 상호작용하여 닫힌 입구를 여는 효과를 유도하는 것으로 보인다. 그러나 proteasome 26S의 RP와 CP가 상호작용하는 연구결과가 현재 부족하므로 CP gate의 opening 기작에 대한 이해는 후속연구를 기대해 본다.

2. 19S RP에 대한 3차 구조 정보 부재는 19S가 담당하리라 제기되는 많은 기능들에 대해 충분한 증거를 제시하지 못하고 있다. 더 나아가 어떤 단백질들이 19S RP를 구성하는 가에 대한 결론도 현재까지 모호하다. proteasome의 원시형태라 할 수 있는 HsIVU system은 proteasome의 반응 경로에 대한 이해의 폭을 넓히는데 기여를 해온 것이 분명하지만 proteasome의 작용 기작에 대한 의문에 상당부분 명확한 답을 제공해주지 못한다. 예를 들면 HsIVU가 hexamer와 hexamer의 조합인 반면 26S는 hexamer(19S base)와 heptamer(20S)의 조합이라는 것에 근본적인 차이를 보인다. 따라서 이들 사이에 나타나는 상호작용 양상은 26S에서와는 다를 수밖에 없을 것으로 예측된다.

3. 세포내에서의 proteasome의 역할은 바늘에 걸린 물고기를 칼질하는 단백질 가수분해 기계로서의 역할에 국한되는 것으로 비약할 수 있다. proteasome이 세포내의 거의 모든 기능을 조절하는데 관여하는 것으로 보고되는 것은 결국 바늘 역할을 담당하는 유비퀴틴화 반응과 이에 연관되어 있는 효소들이 어떻게 단백질 기질을 선택하는지에 전적으로 의존한다고 할 수 있다. 따라서 보다 다양한 E3에 대한 앞으로의 연구는 여러 가지 질병치료제로의 개발이라는 의의뿐 아니라 생체내 단백질-아미노산-단백질로의 변환 체계를 이해할 수 있는 기초를 제공할 것으로 예상된다. 

7. 참고문헌

M. Orlowski, S. Wilk, *Arch. Biochem. Biophys.* **2000**, 383, 1-16.

M. Bochtler, L. Ditzel, M. Groll, R. Huber, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1997**, 94, 6070-6074

M. Bochtler, C. Hartmann, H. K. Song, G. P. Bourenkov, H. D. Bartunik, R. Huber, *Nature* **2000**, 403, 800-805.

J. Lowe, D. Stock, B. Jap, P. Zwickl, W. Baumeister, R. Huber, *Science* **1995**, 268, 533-539.

M. Groll, L. Ditzel, J. Lowe, D. Stock, M. Bochtler, H. D. Bartunik, R. Huber, *Nature* **1997**, 386, 463-471.

- M. Groll, W. Heinemeyer, S. Jager, T. Ullrich, M. Bochtler, D. H. Wolf, R. Huber, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1999**, *96*, 10 976-10 983.
- H. Brandstetter, J. Kim, M. Groll, R. Huber, *Nature* **2001**, *414*, 466-470.
- J. Kim, M. Groll, H. Musiol, R. Behrendt, M. Kaiser, L. Moroder, R. Huber, H. Brandstetter, *J. Mol. Biol.* **2002**, *324*, 1041-1050.
- P. Gottig, M. Groll, J. Kim, R. Huber, H. Brandstetter, *EMBO J.* **2002**, *21*, 5343-5352.
- T. Tamura, N. Tamura, Z. Cejka, R. Hegerl, F. Lottspeich, W. Baumeister, *Science* **1996**, *274*, 1385-1389.
- T. Tamura, N. Tamura, F. Lottspeich, W. Baumeister, *FEBS Lett.* **1996**, *398*, 101-105.
- N. Tamura, F. Lottspeich, W. Baumeister, *T. Tamura, Cell* **1998**, *95*, 637-648.
- P. Goettig, H. Brandstetter, M. Groll, W. Goehring, P. V. Konarev, D. I. Svergun, R. Huber, J. Kim, *J. Biol. Chem.* **2005**, *280(39)*, 33387-3339.
- C. M. Pickart, *Cell* **2004**, *116*, 181-190.
- A. Foster, E. I. Masters, F. G. Whitby, H. Robinson, C. P. Hill, *Mol. Cell* **2005**, *18(5)*, 588-599.

