

Cellens affaldskværn

Proteasomet:

I kroppens celler skal alle processer helst forløbe optimalt, derfor er ikke plads til uvirksomme proteiner, der blot ligger og fylder. Disse proteiner bliver derfor løbende sendt igennem cellens affaldskværn, proteasomet.

Af Rasmus Beedholm og Suresh I.S. Rattan

Forestil dig et samfund, der bygger på total effektivitet. Et samfund, hvor der ikke er plads til individer, der ikke kan yde en maksimal arbejdskraft, eller som er blevet for gamle. Et samfund, hvor det også er nødvendigt at afskaffe de individer, hvis arbejdskraft der ikke i øjeblikket er brug for. Alle disse individer bliver ført ind i en tunnel fyldt med knive, som skærer dem i småstykker. Småstykkerne bruges så til at brødføde nye og mere effektive individer.

Hvis der var tale om et samfund befolket af mennesker, ville noget sådant selvfølgelig være helt uacceptabelt. Men tænker vi på cellerne i vores krop som små samfund befolket af proteiner, så er beskrivelsen faktisk meget tæt på virkeligheden. I cellen er vilkårene nemlig, at de proteiner, der ikke længere er brug for – eller som ikke fungerer optimalt – sendes ind i cellens affaldskværn, kaldet *proteasomet*. Herfra kommer proteinerne ud som småstykker (peptider og aminosyrer), der bruges til at lave nye proteiner med.

Proteasomet spiller faktisk en yderst vigtig rolle som regulator i mange af de processer, der foregår inde i cellen. Der

findes omkring 30.000 proteasomer i en typisk celle i kroppen. Derfor er det ofte dødeligt for cellen, hvis proteasomerne ikke fungerer optimalt; enten ved at være for aktive og partere proteiner, som cellen skal bruge, eller de kan være ude af drift og ikke være i stand til at destruere uvirksomme proteiner.

Cellens affaldskværne
Celler indeholder tusindvis af proteiner med mange forskellige funktioner (Se tabellen). Mange af cellens vigtigste processer er afhængige af, at de proteiner, som indgår i processerne fungerer helt optimalt, og at de findes i det helt rigtige antal. Derfor er det vigtigt for cellen, at der hele tiden bliver ryddet op, og at de proteiner, der er dårlige, eller dem der er for mange af, bliver fjernet.

I mange år troede forskere, at den store proteinnedbryder i cellerne var *lysosomet*, en form for pose med en masse proteaser – dvs. enzymer, der virker som knive til at skære proteiner over med på bestemte steder. Men i 1970'erne fandt man ud af, at de celler, der ikke indeholder lysosomet – så som bakterier og ikke færdigudviklede røde blodlegemer – sagtens kan

nedbryde proteiner, som ikke fungerer rigtigt. Dog koster denne nedbrydning, til forskel fra den, der sker i lysosomet, energi. Denne proces blev selvfølgelig undersøgt, og i 1988 fandt man ud af, at proteinerne blev degraderet (skåret i stykker) af et stort protein-kompleks, der hovedsageligt indeholder tre forskellige proteaser. Dette proteinkompleks fik navnet Proteasomet.

Proteasomet har form som en cylinder, der er bygget op af fire ringe – som hvis man stabler fire oppustelige baderinge oven på hinanden – og det er inde i de to midterste ringe, at proteinnedbrydningen foregår. I hver ende af denne cylinder er der en kugleformet regulatorisk del, der bruges af proteasomet til at genkende proteinerne (se fig. 1). Når først et protein er blevet ført hen til proteasomet og genkendt som et protein, der skal degraderes, bliver det trukket ind i det. Herinde bliver proteinet skilt ad i mindre dele (peptider), som så igen bliver hugget op i aminosyrer, der er proteinets byggesten.

Dødsmærket
Det er selvfølgelig ikke bare tilfældigt hvilke proteiner, proteasomet nedbryder. Der

, men til forskel fra for eksempel en funktionær, får de ikke bare midlertidig orlov eller går på førtidspension, de bliver simpelthen splittet ad og genbragt.

skar en meget præcis udvælgelse i cellen af de proteiner, der skal destrueres. Det kan for eksempel være proteiner, der i øjeblikket er for mange af, eller proteiner, der er blevet skadet og ikke længere fungerer ordentligt.

Langt de fleste proteiner, som proteasomet destruerer, bliver først mærket med et andet protein kaldet *ubiquitin* (fra det engelske ord ubiquity, der betyder allestedsnærværende – proteinet findes nemlig overalt i cellen). Ubiquitin er et relativt lille protein, der bliver påhæftet de større dødsdømte proteiner, som så hurtigt bliver ført til deres bødde i form af proteasomet. Efter at et enkelt ubiquitin er hæftet fast, på det nu dødsmerkede protein, sætter endnu et ubiquitin sig fast på det første ubiquitin, og så endnu et, og endnu et, indtil det er en kæde, på mindst 10 ubiquitin-enheder, på proteinet. Dette kaldes ubiquitineret, og det er blandt andet under denne påhæftning – som er en proces, der kræver flere trin og involverer tre enzymer kaldet E1, E2 og E3 – at der bruges energi (se fig. 2).

Det mystiske valg
Spørgsmålet er, hvordan cellen

udvælger de proteiner, der skal dødsmærkes med ubiquitin. Svaret skal findes ved at kigge på E3-proteinerne: Det har nemlig vist sig, at der findes i hundredvis af forskellige E3-proteiner, som hver genkender information i proteinets aminosyre-sekvens, og derved gør dem til kandidater til at blive mærket med ubiquitin. Proteiner, som efter syntesen ikke har den rigtige struktur, eller som bliver ødelagt, genkendes også af E3-proteinerne. De kommer rundt og rydder op i cellen blandt proteinerne, ved at mærke proteinerne til proteasom-nedbrydning med ubiquitin, som når skovfogeden går rundt og mærker de træer, som skal fældes med et rødt kryds.

Når proteasomet svigter
En fejlfunktion af proteasomet kan resultere i alvorlige sygdomme, fordi de abnorme proteiner ikke bliver nedbrudt. Det har vist sig, at ufunktionelle proteiner sætter sig sammen til store proteinaggregater og op-hobes i bestemte nerveceller, *neuronerne*, i hjernen hos folk med demenssygdomme som Parkinsons-, Huntingtons- og Alzheimers sygdomme. Så-danne proteinaggregater kan cellen ikke fjerne via proteasomet. Hvorfor proteasomet hos folk med disse sygdomme svigter med at nedbryde de ødelagte proteiner i neuronerne, før de danner proteinaggregater, er i øjeblikket et "hot" forskningsemne. Svaret på dette spørgsmål vil kunne føre os nærmere en behandlingsform af demenssygdomme.

Nogle vira, som for eksempel HIV (*Human Immunodeficiency Virus*), har udviklet en evne til at manipulere proteinnedbrydningen via proteasomet til deres egen fordel.

I fremtiden vil man derfor se, at megen af den medicin, der vil blive fremstillet til at bef.eks. handle kræft og andre fatale sygdomme, kommer til at indeholde en sammensætning af kemikalier, der enten virker di-

rekte på proteasomet, eller på den proces, der fører proteiner hen til proteasomet.

Den gamle celle og proteasomet
Intet, heller ikke proteasomet, fungerer 100% effektivt i cellen. Så med tiden sker der en ophobning af proteinaggregater og skadede proteiner. Dette er yderst skadeligt for cellen, eftersom disse abnorme proteiner forhindrer de cellulære processer i at forløbe optimalt. Dette er et af de fænomener, der kendetegner cellens aldring. Da det jo er proteasomets opgave at skaffe cellen af med disse ødelagte proteiner, er man i de seneste år, især inden for alderdomsforskning, begyndt at se på, hvad der sker med proteasomet, når cellen ældes. Overraskende nok er der ingen tegn på, at antallet af proteasom-enheder i cellen falder med alderen, hvilket ellers ville have været oplagt at tro. Det er også blevet undersøgt, om det er strukturen af proteasomet, som ændrer sig, og derved bliver mindre effektiv, når cellen bliver ældre. Men det har heller ikke vist sig at være tilfældet. Derimod har man fundet, at aktiviteten falder, når cellen ældes – proteasomet bliver med andre ord sløvere jo ældre cellen bliver. Hvorfor proteasomets aktivitet falder med alderen, er man endnu ikke i stand til at forklare.

Kan man aktivere proteasomet?

I vores laboratorium er det blevet vist, at menneskeceller, som udsættes for et mildt varmetress (41°C) en time hver tredje dag, bibeholder den form som unge celler har, i langt højere grad end celler, der ikke udsættes for denne stress-behandling. Der er tegn på, at dette fænomen skyldes, at celler, der behandles med mildt stress, er bedre til at nedbryde de ødelagte proteiner ved hjælp af proteasomet. Det har nemlig vist sig, at behandlingen forøger proteasomets aktivitet – i hvert fald så længe cellerne er unge. En sådan aktivering af

proteasomet resulterer i en mindre ophobning af ufunktionelle proteiner i cellerne, og derved optimeres de biokemiske processer. Det gør også, at cellerne i en længere periode af deres levetid er mere spændstige, og giver de gamle celler en mindre udflydende form. Og frem for alt får det cellerne til at leve bedre. Det kan altså tænkes, at en af fremtidens anti-aldring terapier, ville komme til at bestå i proteasom-aktiverende behandlinger.

Om forfatterne

Rasmus Beedholm. Stud. cand. scient. ved Institut for Molekylær og Strukturel Biologi, Aarhus Universitet.

*Gustav Wiedes Vej 10 C
8000 Århus C
Tlf.: 89 42 50 33 el. 89 42 52 52
E-mail: rasman@imsb.au.dk*

Suresh I.S. Rattan, Ph.D., Dr. scient., Forskningsprofessor ved Institut for Molekylær og Strukturel Biologi, Aarhus Universitet.

*Gustav Wiedes Vej 10 C
8000 Århus C
Tlf.: 89 42 50 34
E-mail: rattan@imsb.au.dk*

BOKS: protein-nedbrydning i cellerne

Der findes to vigtige proteinnedbrydere i cellen: lysosomet og proteasomet.

Lysosomet nedbryder typisk proteiner, der ikke kommer fra celler selv, men som er blevet bragt ind i cellen udefra. Lysosomet nedbryder også proteiner med en lang levetid (altså proteiner, der hele tiden er i brug i cellen), og det er først, når de ikke fungerer mere, at de bliver degraderet. Generelt er proteinnedbrydningen via lysosomet ikke særlig selektiv.

Proteasomet nedbryder derimod typisk "kortlivede" proteiner – altså dem, der kun skal bruges et relativt kort øjeblik, eller blot en enkelt gang. Ligeledes nedbrydes de regulatoriske proteiner af proteasomet. Regulatoriske proteiner er med til at sætte de cellulære processer i gang, eller endnu vigtigere; kan forhindre dem i at forløbe. Degraderingen af proteiner via proteasomet er generelt meget selektiv, da det kan være fatalt, hvis nogle af processerne foregår på de forkerte tidspunkter, eller hvis de helt bliver forhindret.

Fig. 1: Proteasomet

Proteasomet i færd med at fortære et protein (den gule slange i øverste højre hjørne). Hver af de to inderste ringe (de grønne) indeholder tre specifikke enzymer, som skærer proteinet over på helt bestemte steder. Proteinets kommer så ud i den anden ende af proteasomet i forskellige størrelser, afhængigt af hvordan proteinet er sammensat. Disse fragmenter bliver derefter skåret i endnu mindre stykker (ikke vist her), og ender til sidst som aminosyrer. Disse kan nu bruges til at danne nye proteiner med.

Figur 2: Proteasomets cyklus i cellen

Når et beskadiget protein skal mærkes til destruktions via proteasomet, bliver det frie ubiquitin bundet til det ubiquitin-aktiverende enzym E1, der aktiverer ubiquitinen. Derefter bliver ubiquitinen sat over på ubiquitin-bærer enzymet E2, som fører det over til det protein, der skal til proteasomet.

Det enzym, som genkender det ødelagte/dårlige protein er ubiquitin-påhæftningsenzymet E3. Det bliver bundet til proteinet, og E2 enzymet med det aktiverede ubiquitin, binder nu til E3. Når det sker, bliver ubiquitinen overført fra E2 og over til selve det udvalgte protein, og E2 enzymet falder af. Det sidste trin gentager sig indtil der sidder en lang kæde af ubiquitin på proteasomet. Således dannes der en lang kæde af ubiquitin på det udvalgte protein. Når kæden er lang nok slipper E3 enzymet proteinet, og det nu endeligt dødsmerkede protein føres til proteasomet, hvor ubiquitin-kæden binder nær ved åbningen, og nogle andre enzymer folder proteinet op, og skubber det ind i proteasomet, hvor proteinet skæres i stykker. Disse stykker kaldes peptider. Under og efter nedbrydningen, slipper ubiquitin-kæden proteinet og løsnes fra proteasomet, og den frie ubiquitinkæde bliver skildt af ved hjælp af deubiquitinerings enzymer, så den igen ender som frit (ikke aktiveret) ubiquitin.

Tabel: Proteiners biologiske funktioner

Protein type	Funktion	Eksempler
Enzymer	Virker som biologiske katalysatorer	chymotrypsin, catalase, trypsin og pepsin
Hormoner	Regulerer kroppens processer	insulin
Beskyttelsesproteiner	Bekæmper infektion	antistoffer
Opbevaringsproteiner	Opbevarer næringsstoffer	kasein
Strukturproteiner	Former cellens struktur	keratin, elastin og collagen
Transportproteiner	Transporterer ilt eller andre substrater gennem kroppen	hemoglobin og myoglobin