

# FEHÉRJEBONTÁS A SEJTEKBE

**A középiskolai biológia oktatása kapcsán nekünk, biológianároknak gyakran eszünkbe juthat, hogy az idő hiányában, illetve az oktatás sajátosságai miatt csak súroljuk az egyes tudományágak felszínét. Pont az marad el, amivel érzékelhetnénk az élet sokszínűségét, csodáját, világunk bonyolultságát, ugyanakkor végtelen szépségét. Biológianárok tollából származó írásaink sorában ezúttal Horváth Zsolt, a Gödöllői Református Líceum Gimnázium szaktanárának cikkét közöljük.**

**A** biokémiai folyamatok tanítása során, ha eljutunk a fehérjék szintéziséhez, akkor természetesen ennek jelentőségét könnyedén igazolhatjuk azokkal az élettani példákkal, melyekhez pillanatról pillanatra szükség van a riboszómák „zakkolására”; gondolhatunk akár a fehérje hormonok előállítására vagy az emésztőenzimek keletkezésére stb.

Kevesebbet beszélünk arról, hogy a sejtek fehérjeszintézise jóval meghaladja azt a mennyiséget, amire a vízellel kiürülő karbamidból következtethetünk. Naponta átlagosan 60 g fehérjét veszünk be táplálék formájában, amit megemésztünk és aminosavak formájában felszívunk, ugyanakkor a szervezetben lebontásra kerülő összes fehérje mennyisége 200 g. A különbözet 140 g. Ez annyit jelent, hogy a fehérjék jelentős hányadának hidrolízisekor keletkező aminosavak (nem csekély energia befektetésével) újra kapcsolatba kerülnek az őket szállító tRNS-ekkel, hogy az mRNS kódjának megfelelően új fehérjévé kapcsolódjanak össze. Hasonlóan a fehérjeszintézishez, a sejtosztódás volumene szintén meghaladja a sejtpusztulásból kikövetkeztethető értéket.

Számos kutatóban felmerült a kérdés: miért ez a pazarlás, miért is pocskolják meglevő erőforrásait a szervezet?

Persze, ha nem a költségvetési törvények fiskális szempontjából közelítünk a problémához, hanem evolúciós szempontból, akkor úgy merülhet fel bennünk az előző kérdés, hogy miért lett evolúciósan stabil, előnyös a szervezet



2004 kémiai Nobel-díjasai: Avram Hershko, Aaron Ciechanover és Irwin Rose (balról jobbra)

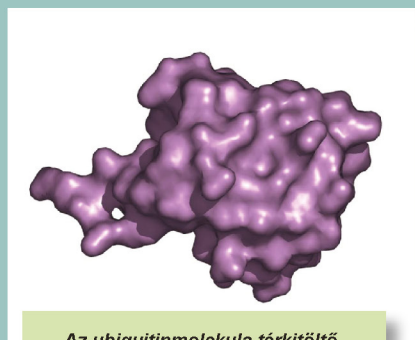
fehérjéinek, sejteinek ez az állandó lebontással megvalósuló átépítése.

A válasz természetesen a környezethez való alkalmazkodás: a szervezetben található sejtek, fehérjék állandó újratermelése révén képes a szervezet változásaihoz, kicserélni, megújítani az elöregedett fehérjéit. Szervezetünk ezen állandó megújulása három szinten folyik: a fehérjemolekulák, a sejtsejtszervecskék, sejtalkotók és a sejtek szintjén. A fehérjék egyik nagy veszthelye a sejtben a proteaszóma, a sejtsejtszervecskék a sejtek autofágiájával, önemésztésével újulnak meg, míg a sejtek a programozott sejtihalál útján tűnnek el a színről. (Az itt felsorolt folyamatok, illetve sejtsejtszervecskék közül nem egy szerepel a biológiaoktatás nagy változást hozó követelményrendszer újító jellegű fogalmai között: például stresszfehérjék, apoptózis.)

A közelmúltban fejeződött be az ELTE Anatómiai, Sejt és Fejlődésbiológiai Tanszékén az *Önemésztés, sejtpusztulás és megújulás molekuláris sejtbiológiája* című elektronikus könyv szerkesztése.

A könyv szerzői, Kovács Attila (autofágia fejezet), Lőw Péter (ubiquitin–proteaszóma-rendszer fejezet) és László Lajos (sejtihalál fejezet), úgy dolgozták ki az egyes témákat, hogy a tehetséges és érdeklődő középiskolai diákok és tanáraik számára érthetően, követhetően adjanak betekintést egy manapság rendkívül nagy sebességgel fejlődő tudományterületre. A fejlődés mértékére jellemző, hogy a kémiai Nobel-díjat az ubiquitin–proteaszóma-rendszerrel kapcsolatos kutatásaiért a karcagi születésű, izraeli tudós Avram Hershko, Aaron Ciechanoverrel és Irwin Rose-zal 2004-ben vette át.

Az ubiquitin–proteaszóma-rendszer a stresszfehérjékkel együtt védi szervezetünket az októrtól a környezeti hatások miatt inaktívra váló fehérjéktől, melyek „molekuláris légyapáriként” viselkedhetnek. Ezeknek a fehérjéknek ugyanis, miközben a denaturáló hatás miatt elvesztik működőképes



**Az ubiquitinmolekula térkitöltő modellje: a globuláris magból kilóg a fehérje C-terminális „farka”, melyen a jelölendő fehérjéhez kapcsoló láncvégi glicin aminosav van**  
(FORRÁS: WIKIPEDIA)

harmadlagos szerkezetüket, az eddig a fehérjék globuláris magjában elfedve található hidrofób részei felszínre jutnak. Ezekre aztán diszperziós kölcsönhatás révén ráragadnak a hasonlóan sérült fehérjék. Így hatalmas, lebontathatatlan molekuláris szemétdomb keletkezik, mely a sejt pusztulását okozza. A fent leírt folyamattal lehet magyarázni a különböző neurodegeneratív betegségek kórtanát, melyek lehetnek örökletes, endogén természetűek (pl. Huntington-, Alzheimer-, Parkinson-kór), vagy külső hatásokra kialakuló (pl. kuru, Creutzfeldt–Jacob-szindróma). A stresszfehérjék képesek elbánni a reverzibilis térszerkezet-módosulásokkal, vagyis képesek visszaalakítani az elveszett, működőképes fehérjeszerkezetet. Ilyenkor a denaturáció visszafordítható.

Az irreverzibilisen elváltozott fehérjék a molekuláris „vágóhídra” kerülnek, az ubiquitin–proteasóma-rendszerbe. A fent említett betegségeknél vagy a fehérje reverzibilis visszaalakítása, vagy a forgalomból való kivonása szenved károkat.

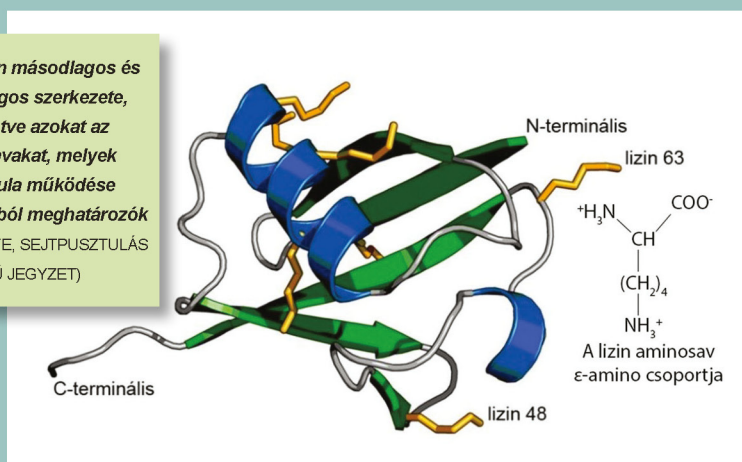
Az ubiquitin kisméretű, mindössze 76 aminosavból álló globuláris fehérje. Az eukarióta szervezetek nagy mennyiségben tartalmazzák, univerzális szerepét konzervatív elsődleges szerkezte is tükrözi: az élesztő és az ember ubiquitinje összesen három aminosavban tér el egymástól.

Az ubiquitinmolekula a C-terminálisán elhelyezkedő glicin segítségével kapcsolódik azokhoz a fehérjékhez, melyeknek szerkezte változást mutat.

Ezt az eltérést az ubiquitin–ligáz enzimszál (rövidítése E3) ismeri fel, melyből számos (fajonként több száz) található meg a sejtekben. Az ubiquitin és a lebontandó célfehérje közötti kapcsolatot további két enzim teszi lehetővé. Az egyik az ubiquitint ATP bontásával aktiváló enzim (E1), a másik az aktivált ubiquitint az E3-ra szállító, ubiquitin–konjugáló (E2) enzim. Fajonként egyetlen E1 és néhány E2 létezik, azaz az egyedfejlődés során a differenciálódás epigenetikai aspektusa megfigyelhető a fehérjebontás szintjén is. A különböző E3–enzim típusok a sérült fehérjéket az úgynevezett N–vég szabálya szerint ismerik fel. Ennek lé-

egymástól a kétfajta amidkötést. Ugyanakkor az ubiquitinnek több izopeptidkötés kialakítására alkalmas lizinje is van (Lys48 és Lys63), melyek egyikéhez egy másik ubiquitin glicinje kapcsolódhat, lépésenként így alakul ki a multiubiquitinilált fehérje. Az ilyen sok ubiquitint magán hordozó fehérjemolekulának a sorsa a proteasómális emésztés, ha csak közben le nem válnak róla a rákötött jelölőmolekulák. Az ubiquitint a megjelölt fehérjéről levágó enzimrendszer a deubiquitiniláló névre hallgat, és a fehérjék mentésén kívül feladata még a fehérjeszintézis során keletkező sok ubiquitint tartalmazó fúziós prekursor fehérjékből az egyes

**Az ubiquitin másodlagos és harmadlagos szerkezete, feltüntetve azokat az aminosavakat, melyek a molekula működése szempontjából meghatározók**  
(FORRÁS: ELTE, SEJTPUSZTULÁS CÍMŰ JEGYZET)



nyege az, hogy a fehérjeszintézis lánckezdő aminosava a metionin, mely azonban a fehérje öregedésével leválhat a polipeptidlánchról. Az E3–enzimek különösen érzékenyek azokra a fehérjékre, ahol a metionin helyett bázikus jellegű (pl. arginin), vagy hidrofób oldallánccal rendelkező (pl. leucin, fenilalanin) aminosavat találnak. (Ez a megfigyelés élesen ellentétes azzal a középiskolákban elterjedten tanított ismerettel, miszerint a fehérjék poszttranszlációs átalakításuk során elvesztik a lánckezdő aminosavukat, a metionint. Lehetséges, hogy a gimnáziumi tankönyvek a már sérült fehérjék aminosavsorrendjének megváltozását vették „egészségesnek”).

Az ubiquitin glicinje a sérült fehérje valamely lizinjének oldallánccán elhelyezkedő ε–aminocsoporttal reagál, képez peptidkötést. Ezt a peptidkötést izopeptidkötésnek hívják, elkülönítve

ubiquitinegységek kimetszése, illetve a megemésztett fehérjéről lekerülő, felesleges multiubiquitin lánc feldarabolása ubiquitinegységekre.

A proteasóma az eddig megismert legnagyobb fehérjebontó multienzim komplexum. Szerkezetét tekintve egy többféle katalitikus aktivitással rendelkező csőszerű magrészből, valamint két, a magrészen sapkaként elhelyezkedő szabályzóegységből áll. A szabályzóegységek felismerik, majd letekerik a több ubiquitinnel megjelölt (multiubiquitinilált) fehérjét, illetve eltávolítják róla a multiubiquitin láncot.

A központi csőszerű enzimkomplexum 14–féle fehérje alegység 2–2 tagjából épül fel. Ezeket szerkezeti homológiák alapján α és β típusba lehet besorolni. A cső belső szerkezetére jellemző, hogy két befűződés által 3 kamraszerű rész (két előkamra és egy katalitikus kamra) különül el benne. A középső

kamrában három-három katalitikus aktivitással rendelkező aktív centrum foglal helyet, melyek egyenként hidrofób, savas és bázikus karakterű aminosav oldalláncok után bontják a peptidkötést. Az előkamra méreteinek köszönhetően a lebontásra ítélt fehérjék átlagosan nyolc aminosavat tartalmazó peptidekre bomlanak. A katalitikus kamra a cső mindkét oldaláról kaphat szubsztrátot, az előkamrák feladata a lebontandó és kitekert fehérje felszavardásának megakadályozása.

A proteaszóma sapkájának a lebontandó fehérje kicsavarásában van szerepe, vagyis a másodlagos és harmadlagos szerkezetet stabilizáló kötések felbontásában, valamint felelős a központi rész aktiválásáért. Az ubiquitin–proteaszóma-rendszer meghibásodásával hozható kapcsolatba számos neurodegeneratív betegség. Az ilyen, demenciával együtt járó betegségekből származó szövettani mintákra jellemző, hogy az agyvelő bizonyos területein elhalt idegsejteket tartalmaznak, és e neuronok funkciókiesésével hozhatók összefüggésbe a mozgásszer- vi koordinációban beálló problémák, illetve a memóriakiesések.

A legismertebb neurodegeneratív betegség az Alzheimer-kór. Az előregedő jóléti társadalmak számára egyre nagyobb gondot jelent a ma már milliós létszámú magatehetetlen, környezetével kommunikálni képtelen betegek ápolása. A demens betegek többsége Alzheimer-kórral szenved. Magyarországon 165 ezer beteget kezelnek jelenleg, egyes előrejelzések szerint a világon 115,4 millió betegre kell számítani 2050-re, de Svájcban már most is a harmadik leggyakoribb halálozási ok az Alzheimer-kór. A betegség hosszú lefutású, jelenleg gyógyíthatatlan, a betegek kezelése a családok vállára szinte elviselhetetlen terheket rak, míg a társadalombiztosítási kassza számára is rendkívül megterhelő.

A betegség egyik oka a sejtekben folyamatosan termelődő poliubiquitin-molekula helytelen szintézisére vezethető vissza. A riboszómáról le-

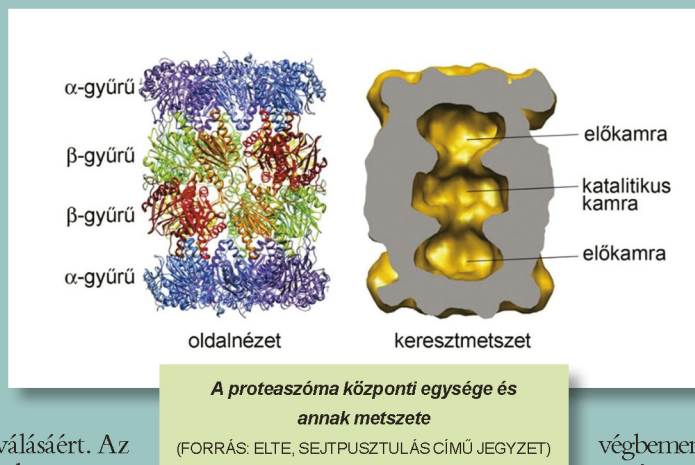
váló több ubiquitin egységet tartalmazó fehérjét a deubiquitiniláló enzim vágja fel; az előző ubiquitin C- és a következő molekula N-terminálisa közötti peptidkötést hidrolizálja el. Az Alzheimer-kóros agyban egy mutáció: két nukleotidra kiterjedő kiesés, delécio történik. Ennek a

lódó mutáns huntingtin nevű gén már tovább adta a következő generációnak, melyben az így 50%-os eséllyel felüti a fejét. (Mivel egy ritka mutációról van szó, feltételezhető, hogy a beteg heterozigóta volt.) A betegekre akaratlan mozgások, agresszivitás, szellemi leépülés jellemző. A fent leírtak miatt a családok életének nagyon nehéz időszaka a beteg kezelése. Az Alzheimer-kórhoz képest itt nem egy gén szekvenciájában jelentkező kiesés okozza a bajokat, hanem éppen a beépülés, az inzerció miatt alakulnak ki a tünetek.

Az idegsejtekben az egészséges emberekben keletkező huntingtin-fehérjének, többek között a szinapsziszokban végbemenő ingerületátvitelben van szerepe. A mutáns huntingtin egyik aminosava, a glutamin sokszorozódik meg, mivel a génbe egy három nukleotidból felépülő rész ékelődik be, ez a protein szerkezetének megváltozását okozza. Az N-terminálisnál elhelyezkedő poliglutamin fark β-redőzött szerkezetet vesz fel, mely azzal jár, hogy a citoplazmában található chaperon-fehérjék nem képesek a mutáns proteint feladatának megfelelő szerkezetűvé hajtogatni. A citoplazmában és a sejt- magban nem oldódó aggregátumok keletkeznek a mutáns huntingtinfehérjékből: az összetapadt fehérjék gátolják az ubiquitin–proteaszóma-rendszer működését. Természetesen a sejtet már egyébként is mérgezi a huntingtin-fehérje számos funkciójának kiesése. A folyamat vége a sejt apoptózisba „menekülése”.

Az ubiquitin–proteaszóma-rendszer felfedezése, működésének leírása tehát az alaputatáson túl számos betegség eddig érthetetlen folyamatának feltérképezéséhez vezetett. A betegség mechanizmusának megismerése reményt ad arra, hogy olyan hatóanyagokat találjunk, melyekkel lehetségessé válik a beteg állapotának szinten tartása, esetlegesen gyógyítása.

HORVÁTH ZSOLT



mutációnak az lesz a következménye, hogy az ezt követő aminosavak teljesen megváltoznak. Ezzel kialakul egy 20 aminosavból álló, értelmetlen „farkrész” az utolsó ubiquitinekben. Ennek súlyos következménye lesz: az ily módon keletkezett molekulákról hiányzik a C-terminálison található glicin, mely az ubiquitin működésében kulcsfontosságú. Azon lebontásra ítélt fehérje, melyen ilyen mutáns ubiquitin található, a proteaszómába kerülve leállítja annak működését, és ezzel gátolni fogja nemcsak a kérdéses fehérje eltávolítását, hanem a minden sejtben megtalálható denaturált fehérje megsemmisítését is, ami a neuron pusztulását okozza. Ennek a kieséses mutációnak az esélye az életkor előrehaladtával egyre nő, illetve hatásának kialakulásához is szükség van időre, ezzel magyarázható, hogy az Alzheimer-kór elsősorban az idős emberek betegsége.

A Huntington-kórea betegség (kórea, chorea – akaratlan mozgások) jóval ritkábban jelentkezik, de a betegség genetikájából adódóan, kegyetlenebb a többi neurodegeneratív betegséghez képest. Kifejlődése a beteg felnőttkorában jelentkezik, akkor, amikor a dominánsan örök-