

# Proteazom

## Charakteristika

Protein, který na sobě nese K48 polyubikvitinový řetězec. Může být rozpoznán tzv. 26S proteazomem a degradován v něm.

26S proteazom je běžný typ proteazomu, obsažený v našich buňkách. Skládá se ze dvou základních částí<sup>[1]</sup>:

1. 20S proteazom čili **hlavní partikule** (core particle), která má tvar válce a v níž probíhá samotná proteolýza PDG;
2. 19S proteazom čili **regulační partikule** (regulatory particle), která se také nazývá PA700.

### Hlavní partikule

20S proteazom se skládá celkem ze čtyř prstenců. Dva vnější jsou tvořeny sedmi  $\alpha$  *podjednotkami* a dva vnitřní sedmi  $\beta$  *podjednotkami*. Aktivní místa štěpící proteiny jsou v  $\beta$  prstencích a jsou obráceny dovnitř válce 20S proteazomu, konkrétně se jedná o:

- $\beta 1$  podjednotku s aktivitou podobnou kaspázám;
- $\beta 2$  podjednotku s aktivitou podobnou trypsinu;
- $\beta 5$  podjednotku s aktivitou podobnou chymotrypsinu.

Kromě běžného 20S proteazomu existují v našich buňkách také indukibilní proteazomy. Ty mají jiná aktivní místa ( $\beta 1i$ ,  $\beta 2i$  a  $\beta 5i$ ), jež se nazývají imunoproteazomy nebo směsné proteazomy. Hrají roli v imunitní odpovědi buněk na cizorodé látky<sup>[2]</sup>. Zcela speciální typ proteazomů existuje v brzlíku, jde o tzv. **thymoproteazomy**. Obsahují  $\beta 5t$  podjednotku s neobvyklou katalytickou aktivitou. Jejich role souvisí s pozitivní selekcí CD8+ T buněk<sup>[3]</sup>.

### Regulační partikule

Regulační částice se vážou na vnější, tedy  $\alpha$  prstence 20S proteazomu. Kromě 19S proteazomu to mohou být i jiné komplexy, jako jsou PA28 či PA200, nebo dokonce proteiny, které se reverzibilně připojují k 20S proteazomu v substechiometrických množstvích<sup>[4]</sup>. I když uspořádání proteazomů se různě dynamicky mění, bylo prokázáno, že 26S proteazom zůstává během degradace proteinů intaktní<sup>[5]</sup>.

Regulační částice 26S proteazomu (PA700) obsahuje dvě základní, navzájem spojené oblasti: **bázi** a **víko**. V bázi můžeme najít šest rozdílných AAA+ ATPáz a další čtyři podjednotky. Jejím hlavním posláním je regulovat vstup do nitra 20S proteazomu<sup>[6]</sup>. Víko obsahuje devět ne-ATPázových podjednotek<sup>[7]</sup> a jeho základní funkcí je deubikvitinace ubikvitinovaných proteinů pomocí JAMM doménové DUB Poh1 před jejich vstupem do nitra 26S proteazomů<sup>[8]</sup>.

### Degradace neubikvitinovaných proteinů

Typický protein, degradovaný v eukaryotní buňce proteazomy, musí být ubikvitinován. Avšak podle nedávného zjištění asi 20% všech proteinů, štěpených proteazomy v eukaryotních buňkách, nemusí mít ubikvitinové značení. Takové proteiny obsahují špatně uspořádaná místa ve svých strukturách, která slouží jako nespecifický signál pro degradaci v proteazomech bez nutnosti ubikvitinace daného proteinu<sup>[9]</sup>.

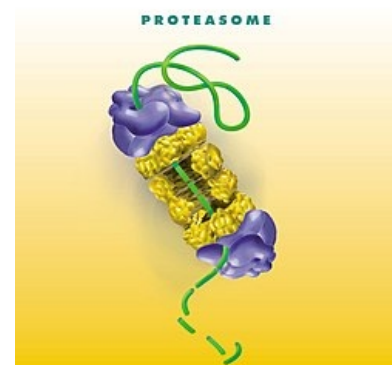
### Degradace ubikvitinovaných proteinů

Zaměříme se na mechanismus degradace ubikvitinovaných PDG v 26S proteazomech.

V rozpoznání ubikvitinovaného proteinu hrají klíčovou roli některé podjednotky z báze (ubikvitinové receptory) a také některé proteiny, které se jen přechodně asociují s 26S proteazomy<sup>[10]</sup>. Jestliže je ubikvitinovaný protein již navázán na 26S proteazom, jeho polyubikvitinový řetězec může být proteazomem různě štěpen a znovu syntetizován pomocí deubikvitináz a ubikvitin-ligáz<sup>[11]</sup>. Bylo také ukázáno, že snížení intenzity degradace samotných ubikvitinů v proteazomu souvisí s činností specifické DUB, nazývané Ubp6, která není stálou podjednotkou 26S proteazomů<sup>[12]</sup>.

### Jednotlivé kroky

- Před samotnou degradací PDG je polyubikvitinový řetězec zpravidla odštěpen en bloc (vcelku, najednou) pomocí **Poh1** a dále je odstraňován jinými DUBy<sup>[13]</sup>.
- Rozplétání proteinu do primární struktury a jeho přesunutí do otvoru proteazomu je pak spojeno s hydrolýzou ATP AAA+ ATPázami<sup>[14]</sup>.
- Rozpletený protein může být „skladován“ v  $\alpha$  prstencích, pokud  $\beta$  prstence jsou ještě vytíženy degradací



Proteazom

předchozího PDG<sup>[15]</sup>. Proteiny mohou přitom vcházet do 20S proteazomu z obou stran<sup>[16]</sup>. Degradace probíhá tak dlouho, dokud vzniknou oligopeptidy nejsou dostatečně malé, aby mohly samovolně difundovat ven<sup>[17]</sup>.

- Jakmile se oligopeptidy dostanou ven z 26S proteazomů, jsou v buňce dále štěpeny jinými peptidázami až na aminokyseliny, které lze použít pro další proteosyntézu<sup>[18]</sup>, nebo jsou použity v rámci imunitního systému jako antigeny<sup>[19]</sup>.

## Regulace aktivity proteinů

Některé proteiny jsou 26S proteazomy degradovány neúplně, nýbrž jsou vlastně aktivovány. K tomu dojde degradací jiných proteinů, které jsou na ně vázány a inhibují je. Typickým příkladem je aktivace tzv. jaderného faktoru- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B), který se běžně v cytoplazmě vyskytuje v komplexu se svým inhibítor I- $\kappa$ B. Jakmile je tento I- $\kappa$ B ubikvitinován a degradován, NF- $\kappa$ B se translokuje do jádra a spouští transkripci příslušných genů<sup>[20]</sup>. Funkce 26S proteazomů není spojena jen s regulací množství daného proteinu v buňce, nýbrž i s regulací aktivity různých proteinů. Z toho vyplývá, že UPS hraje klíčovou roli v mnoha terapeuticky významných procesech, jako jsou zánětlivá onemocnění, neurodegenerativní procesy, svalové dystrofie, virové infekce nebo karcinogeneze<sup>[21],[22]</sup>.

## Odkazy

### Související články

- Bílkoviny
- Degradace proteinů
- Degradační systém buňky
- Ubikvitinace
- Deubikvitinace
- Historie ubikvitin-proteazomového systému
- Inhibitory proteazomu
- Translace

### Externí odkazy

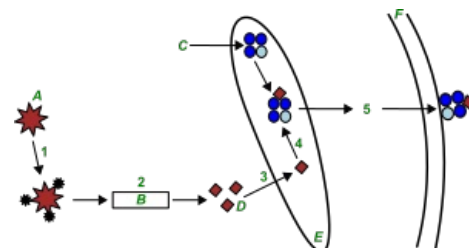
- Proteazom (česká wikipedia)
- Proteasome (anglická wikipedia)

### Zdroj

- CVEK, Boris. Od ubikvitinu k antabusu. *Britské listy : deník o všem, o čem se v České republice příliš nemluví* [online]. 2011, roč. -, s. -, dostupné také z <<https://blisty.cz/legacy.blisty.cz/art/56680.html>>. ISSN 1213-1792.

### Reference

- BEDFORD, Lynn, Simon PAINE a Paul W SHEPPARD, et al. Assembly, structure, and function of the 26S proteasome. *Trends Cell Biol* [online]. 2010, vol. 20, no. 7, s. 391-401, dostupné také z <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2902798/?tool=pubmed>>. ISSN 0962-8924 (print), 1879-3088.
- STREHL, Britta, Ulrike SEIFERT a Elke KRÜGER, et al. Interferon-gamma, the functional plasticity of the ubiquitin-proteasome system, and MHC class I antigen processing. *Immunol Rev* [online]. 2005, vol. 207, s. 19-30, dostupné také z <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16181324>>. ISSN 0105-2896.
- MURATA, Shigeo, Yousuke TAKAHAMA a Keiji TANAKA. Thymoproteasome: probable role in generating positively selecting peptides. *Curr Opin Immunol* [online]. 2008, vol. 20, no. 2, s. 192-6, dostupné také z <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18403190>>. ISSN 0952-7915.
- DEMARTINO, George N a Thomas G GILLETTE. Proteasomes: machines for all reasons. *Cell* [online]. 2007, vol. 129, no. 4, s. 659-62, dostupné také z <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17512401>>. ISSN 0092-8674.
- KRIEGENBURG, Franziska, Michael SEEGER a Yasushi SAEKI, et al. Mammalian 26S proteasomes remain intact during protein degradation. *Cell* [online]. 2008, vol. 135, no. 2, s. 355-65, dostupné také z <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18957208>>. ISSN 0092-8674 (print), 1097-4172.
- LI, Xiaohua a George N DEMARTINO. Variably modulated gating of the 26S proteasome by ATP and polyubiquitin. *Biochem J* [online]. 2009, vol. 421, no. 3, s. 397-404, dostupné také z <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2872633/?tool=pubmed>>. ISSN 0264-6021 (print), 1470-8728.
- SHARON, Michal, Thomas TAVERNER a Xavier I AMBROGGIO, et al. Structural organization of the 19S proteasome lid: insights from MS of intact complexes. *PLoS Biol* [online]. 2006, vol. 4, no. 8, s. e267, dostupné také z <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1523230/?tool=pubmed>>. ISSN 1544-9173 (print), 1545-7885.
- VERMA, Rati I, ARAVIND a Robert GANNA, et al. Role of Bap1 metalloprotease in deubiquitination and



Úloha proteazomu v prezentaci antigenu:

A – Bílkovina

B – Proteazom

C – MHC I syntéza proteinu

D – Peptidy k prezentaci

E – ER

F – Plasmatická membrána

1. Ubikvitinace

2. Degradace proteinu na peptidy pomocí proteazomu

3. Transport peptidu do lumen ER pomocí ABC přenašečů

4. Navazování peptidů v zářezu MHC I komplexu

5. Prezentace antigenu na plasmatické membráně

8. VERMA, Rati, LAKAVIND a ROBERT OANIA, et al. Role of Kpn11 metalloprotease in deubiquitination and degradation by the 26S proteasome. *Science* [online]. 2002, vol. 298, no. 5593, s. 611-5, dostupné také z <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12183636>>. ISSN 0036-8075 (print), 1095-9203.
9. BAUGH, James M, Ekaterina G VIKTOROVA a Evgeny V PILIPENKO. Proteasomes can degrade a significant proportion of cellular proteins independent of ubiquitination. *J Mol Biol* [online]. 2009, vol. 386, no. 3, s. 814-27, dostupné také z <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2649715/?tool=pubmed>>. ISSN 0022-2836 (print), 1089-8638.
10. VERMA, Rati, Robert OANIA a Johannes GRAUMANN, et al. Multiubiquitin chain receptors define a layer of substrate selectivity in the ubiquitin-proteasome system. *Cell* [online]. 2004, vol. 118, no. 1, s. 99-110, dostupné také z <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15242647>>. ISSN 0092-8674.
11. CROSAS, Bernat, John HANNA a Donald S KIRKPATRICK, et al. Ubiquitin chains are remodeled at the proteasome by opposing ubiquitin ligase and deubiquitinating activities. *Cell* [online]. 2006, vol. 127, no. 7, s. 1401-13, dostupné také z <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17190603>>. ISSN 0092-8674.
12. HANNA, John, Alice MEIDES a Dan Phoebe ZHANG, et al. A ubiquitin stress response induces altered proteasome composition. *Cell* [online]. 2007, vol. 129, no. 4, s. 747-59, dostupné také z <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17512408>>. ISSN 0092-8674.
13. KOULICH, Elena, Xiaohua LI a George N DEMARTINO. Relative structural and functional roles of multiple deubiquitylating proteins associated with mammalian 26S proteasome. *Mol Biol Cell* [online]. 2008, vol. 19, no. 3, s. 1072-82, dostupné také z <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2262970/?tool=pubmed>>. ISSN 1059-1524 (print), 1939-4586.
14. STRIEBEL, Frank, Wolfgang KRESS a Eilika WEBER-BAN. Controlled destruction: AAA+ ATPases in protein degradation from bacteria to eukaryotes. *Curr Opin Struct Biol* [online]. 2009, vol. 19, no. 2, s. 209-17, dostupné také z <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19362814>>. ISSN 0959-440X (print), 1879-033X.
15. SHARON, Michal, Susanne WITT a Karin FELDERER, et al. 20S proteasomes have the potential to keep substrates in store for continual degradation. *J Biol Chem* [online]. 2006, vol. 281, no. 14, s. 9569-75, dostupné také z <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16446364>>. ISSN 0021-9258.
16. HUTSCHENREITER, Silke, Ali TINAZLI a Kirstin MODEL, et al. Two-substrate association with the 20S proteasome at single-molecule level. *EMBO J* [online]. 2004, vol. 23, no. 13, s. 2488-97, dostupné také z <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC449772/?tool=pubmed>>. ISSN 0261-4189.
17. KÖHLER, A, P CASCIO a D S LEGGETT, et al. The axial channel of the proteasome core particle is gated by the Rpt2 ATPase and controls both substrate entry and product release. *Mol Cell* [online]. 2001, vol. 7, no. 6, s. 1143-52, dostupné také z <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11430818>>. ISSN 1097-2765.
18. VABULAS, Ramunas M a F Ulrich HARTL. Protein synthesis upon acute nutrient restriction relies on proteasome function. *Science* [online]. 2005, vol. 310, no. 5756, s. 1960-3, dostupné také z <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16373576>>. ISSN 0036-8075 (print), 1095-9203.
19. KLOETZEL, Peter M. Generation of major histocompatibility complex class I antigens: functional interplay between proteasomes and TPII. *Nat Immunol* [online]. 2004, vol. 5, no. 7, s. 661-9, dostupné také z <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15224091>>. ISSN 1529-2908.
20. RAPE, Michael a Stefan JENTSCH. Productive RUPTure: activation of transcription factors by proteasomal processing. *Biochim Biophys Acta* [online]. 2004, vol. 1695, no. 1-3, s. 209-13, dostupné také z <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15571816>>. ISSN 0006-3002.
21. RUBINSZTEIN, David C. The roles of intracellular protein-degradation pathways in neurodegeneration. *Nature* [online]. 2006, vol. 443, no. 7113, s. 780-6, dostupné také z <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17051204>>. ISSN 0028-0836 (print), 1476-4687.
22. SCHWARTZ, Alan L a Aaron CIECHANOVER. Targeting proteins for destruction by the ubiquitin system: implications for human pathobiology. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* [online]. 2009, vol. 49, s. 73-96, dostupné také z <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18834306>>. ISSN 0362-1642.

