



Proteasomy – komórkowi niszczyciele białek

- [Wprowadzenie](#)
- [Przeczytaj](#)
- [Animacja](#)
- [Sprawdź się](#)
- [Dla nauczyciela](#)

Proteasomy – komórkowi niszczyciele białek

Jedną z najpopularniejszych przypraw na świecie jest kurkuma, otrzymywana z kłączy ostryżu długiego (*Curcuma longa*). Dostarcza ona żółtopomarańczowego barwnika – kurkuminy, stosowanej m.in. w medycynie. Jako lek była już wykorzystywana w starożytnych Chinach. Współcześnie potwierdzono jej działanie m.in. jako inhibitora aktywności proteasomu.

Źródło: Simon A. Eugster, Wikimedia Commons.

Proteasomy to wielkocząsteczkowe kompleksy proteaz – enzymów odpowiedzialnych za niszczenie białek i regulację procesów komórkowych związanych z ich przemianami biochemicznymi. Jedną z nowych strategii w terapii nowotworów jest inhibicja aktywności proteasomu, czyli blokowanie jej pod wpływem działania inhibitora. Takim inhibitorem jest m.in. kurkumina, składnik kurkumy, która wiąże się z kinazą DYRK2 – enzymem będącym regulatorem proteasomu. W rezultacie kurkumina obniża aktywność proteasomów i powoduje akumulację białek zaangażowanych w różne procesy komórkowe, m.in. białek regulacyjnych, których niedobór jest przyczyną rozwoju stanów zapalnych, zaburzeń pracy układu odpornościowego, nowotworów. Ponadto kurkuminie przypisuje się m.in. właściwości przeciwzapalne i bakteriobójcze.

Twoje cele

- Omówisz budowę proteasomów.
- Wyjaśnisz znaczenie proteasomów w utrzymaniu białkowej homeostazy komórki i utrzymaniu zdrowia u ludzi.
- Omówisz mechanizm degradacji białek na szlaku ubikwityna–proteasom.
- Wyjaśnisz znaczenie ubikwitynacji w procesach degradacji białek.

Szlaki degradacji białek w komórce

Podstawowy element budulcowy organizmów stanowią białka. Czas ich życia (okres połowicznego rozkładu) jest ograniczony i wynosi od kilku minut do kilku dni. Prawidłowe funkcjonowanie organizmu opiera się na homeostazie białkowej, czyli utrzymaniu na właściwym poziomie reakcji ich syntezy i degradacji. W zdrowym organizmie rozkładowi ulega 3–5% białek, w chorym – znacznie więcej (w zdrowym sercu usuwanych jest 30% białek w ciągu 10 min po zsyntetyzowaniu, a w niewydolnym jeszcze więcej), dlatego przemiany białek muszą być pod stałą i ścisłą kontrolą. W komórkach zdrowego organizmu degradacji ulegają nie tylko białka, których czas życia się skończył, ale także te, których cząsteczki są uszkodzone, nieprawidłowe czy zużyte.

Wyróżnia się dwie drogi degradacji białek w komórkach organizmu: lizosomalną i pozalizosomalną.

Lizosomalna degradacja białek

Niszczenie białek odbywa się za pośrednictwem zawartych w lizosomach enzymów proteolitycznych należących do kwaśnych hydrolaz, które rozkładają białka pochodzące z zewnątrz (pochłonięte przez komórkę na drodze endocytozy) albo też degradują własne uszkodzone lub niepotrzebne struktury komórkowe. Lizosomalne enzymy proteolityczne nie są katalitycznie zróżnicowane, co oznacza, iż rozkładają tylko jeden typ wiązań. W wyniku takiego rozkładu powstają dwa krótsze łańcuchy peptydowe.

Pozalizosomalna degradacja białek

Ciekawostka

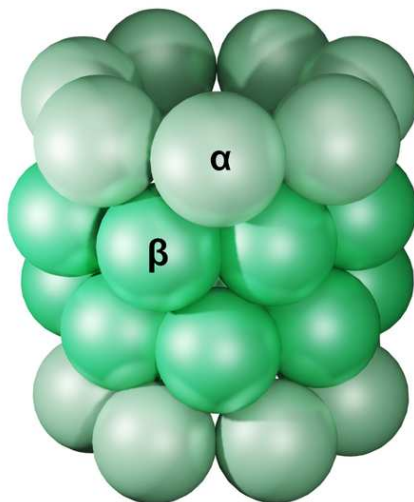
Jeszcze do końca lat 60. ubiegłego wieku uważano, że do rozkładu białek komórka wykorzystuje jedynie enzymy zawarte w pęcherzykach lizosomalnych. Badania nad procesami niszczenia białek dostarczyły nowych odkryć: w komórkach niedojrzałych erytrocytów i bakterii – czyli tam, gdzie nie występują lizosomy – zaobserwowano procesy proteolitycznego rozkładu białek zachodzących dzięki proteasomom.

Budowa proteasomu 26S

Proteasomy występują we wszystkich komórkach eukariotycznych. [Homologi](#) proteasomu zidentyfikowano również u niektórych bakterii oraz archeonów. Ich liczba jest zmienna i zależy od zapotrzebowania komórki na rozkład białek. Średnio w jednej komórce eukariotycznej może się znajdować ok. 30 tys. proteasomów. Zlokalizowane są one w jądrze komórkowym i cytoplazmie – skupiają się wokół centrioli, tworząc centra proteolityczne. W mniejszych ilościach obecne są w retikulum endoplazmatycznym.

Proteasom 26S to wielkocząsteczkowy kompleks [proteaz](#) – enzymów odpowiedzialnych za niszczenie białek i regulację procesów komórkowych związanych z przemianami biochemicznymi białek. Składa się z [proteasomu 20S](#), mającego aktywność katalityczną, oraz [podjednostki regulatorowej 19S](#).

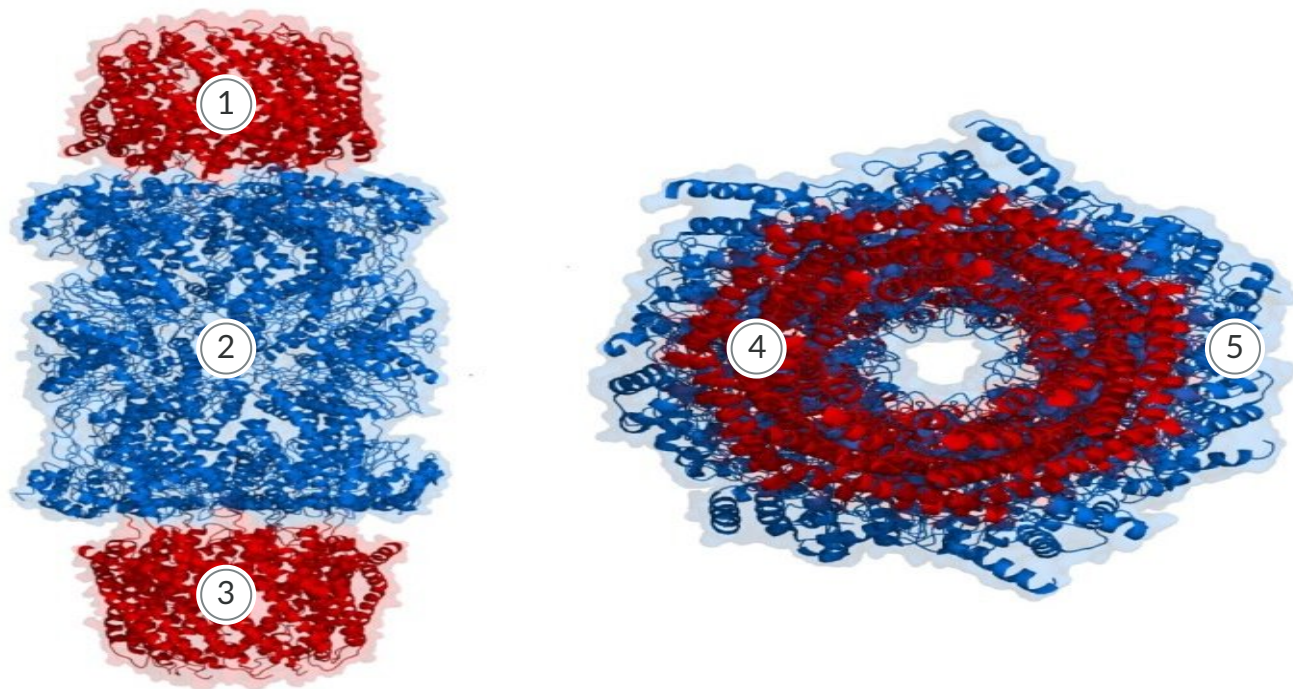
Proteasom 20S zbudowany jest z 28 podjednostek, będących enzymami, które biorą udział w rozkładzie białek. Podjednostki te są ułożone w 4 pierścienie. Każdy pierścień zbudowany jest z 7 ściśle przylegających do siebie podjednostek, które tworzą strukturę przypominającą beczkę. Składniki beczki budujące pierścienie zewnętrzne to podjednostki α , natomiast budujące pierścienie wewnętrzne to podjednostki β . Są one ułożone według schematu α - β - β - α .



Proteasom 20S, składający się z 28 homologicznych podjednostek: α – kolor jasnozielony, β – kolor ciemnozielony.

Źródło: Englishsquare.pl Sp. z o.o., licencja: CC BY-SA 3.0.

Dostęp do wnętrza proteasomu 20S, stanowiącego rdzeń katalityczny, jest kontrolowany przez podjednostkę regulatorową 19S. Dwie takie podjednostki przyłączają się do końców proteasomu 20S, tworząc proteasom 26S.



1

Podjednostka regulatorowa 19S

2

Proteasom 20S o aktywności katalitycznej

3

Podjednostka regulatorowa 19S

4

Podjednostka regulatorowa 19S

5

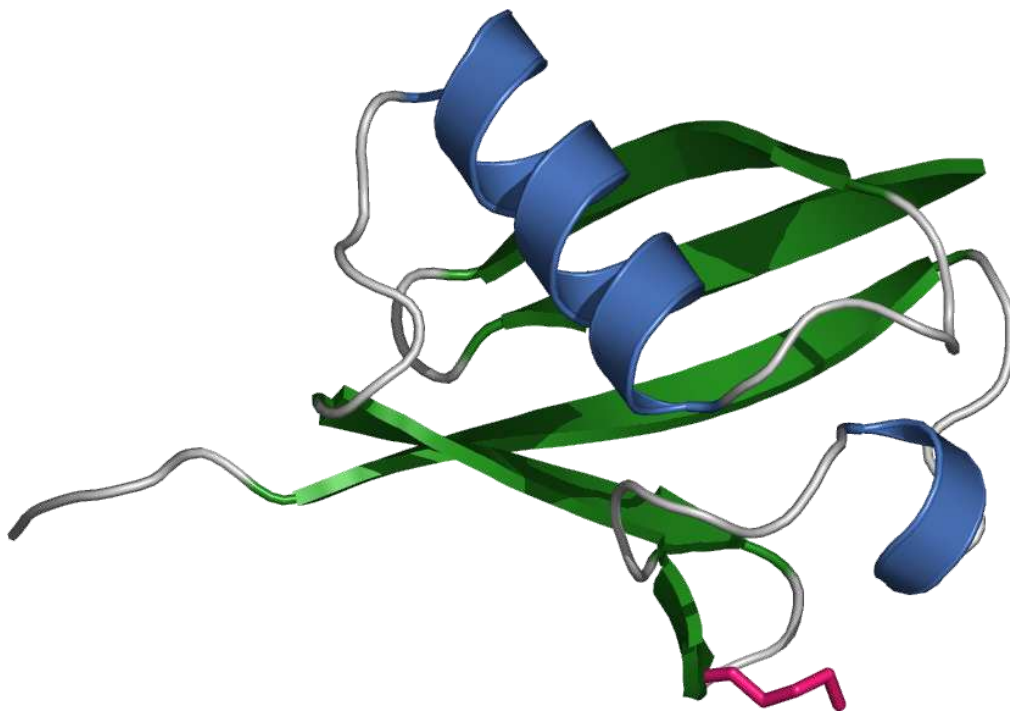
Proteasom 20S o aktywności katalitycznej

Struktura proteasomu 26S (po lewej – widok od przodu, po prawej – widok od góry).

Źródło: Thomas Splettstoesse, Wikimedia Commons, licencja: CC BY-SA 3.0.

Pozalizosomalna degradacja białek

Mechanizm pozalizosomalnej degradacji białek oparty jest na szlaku **ubikwityna**–proteasom (UPS – od ang. *ubiquitin–proteasome system*). Substrat białkowy podlegający niszczeniu musi zostać najpierw wyszukany i rozpoznany przez odpowiednie enzymy, a następnie naznaczony tak, aby kompleks enzymów proteasomu mógł go rozpoznać. Rolę znacznika odgrywa specyficzne białko globularne – ubikwityna (Ub).



Struktura ubikwityny. Białko to zbudowane jest z odcinków alfa-helisy (zaznaczonych na niebiesko), jak i beta-harmonijki (zaznaczonych na zielono).

Źródło: Rogerdodd, Wikimedia Commons, domena publiczna.

Dla zainteresowanych

Za badania przeprowadzone w latach 80. XX wieku, które doprowadziły do odkrycia procesu degradacji białek z udziałem ubikwityny w komórkach, trzej badacze: Irwin Rose, Awram Herszko i Aaron Ciechanower w 2004 roku otrzymali Nagrodę Nobla w dziedzinie chemii.

Ubikwityna to małowzrostkowe białko zbudowane z 76 reszt aminokwasowych. Występuje we wszystkich komórkach eukariotycznych, w stanie wolnym lub w postaci związanej z innym białkiem. Jej obecność w dużej ilości w tych komórkach oraz konserwatywna I-rzędowa struktura (ubikwitynę człowieka i drożdży różnią tylko trzy reszty aminokwasowe) to cechy świadczące o tym, że ubikwityna jest kluczowym białkiem w pozalizosomalnej degradacji białek. Jej rola jako znacznika polega na naznaczaniu substratu białkowego i kierowaniu go do kompleksu proteasomu 26S. Przyłączanie ubikwityny do degradowanego białka nosi nazwę **ubikwitynacji**. Jest to proces wieloetapowy, wymagający nakładu energii pochodzącej z hydrolizy ATP oraz obecności trzech enzymów – E1, E2, E3 – katalizujących trzy kolejne etapy ubikwitynacji.

Zaburzenia w prawidłowym przebiegu szlaku ubikwityna–proteasom są przyczyną wielu chorób. Przy braku skutecznej degradacji nieprawidłowych białek zaczynają się one gromadzić, co prowadzi do rozwoju zaburzeń układu nerwowego – chorób Alzheimera, Parkinsona, Huntingtona. Nagromadzenie wadliwych białek może uruchomić zaprogramowaną genetycznie śmierć komórki – apoptozę – lub rozpocząć proces niszczenia własnych komórek w ramach próby naprawy uszkodzeń.

Zbyt duża aktywność proteasomów prowadzi do nadmiernego rozkładu białek, w tym regulacyjnych, co jest przyczyną rozwoju m.in. stanów zapalnych, zaburzeń pracy układu odpornościowego, nowotworów.

Rozkład ubikwitynowanych białek przez proteasom

Podjednostki 19S są receptorami dla ubikwityny, dlatego tylko połączone z nią białka ulegają degradacji. Ponadto w proteasomie 19S dochodzi do rozplecenia białka przeznaczonego do degradacji, które następnie jest kierowane do centrum katalitycznego, znajdującego się wewnątrz proteasomu 20S. Kluczowymi składnikami znajdującymi się w proteasomie 19S są ATP-azy. Hydroliza ATP towarzyszy nie tylko rozwijaniu się białek, ale także zmianom struktury przestrzennej proteasomu 20S, które umożliwiają przejście substratu do wnętrza tego kompleksu. Dodatkowo w ich strukturze znajduje się izopeptydaza – enzym odcinający od przeznaczonych do rozkładu białek cząsteczki ubikwityny. Dzięki temu ubikwityna może zostać ponownie wykorzystana.

Centra aktywne proteazy znajdują się we wnętrzu beczki. Substraty są degradowane, dopóki nie zostaną rozłożone na krótkie peptydy, zawierające 10 aminokwasów. Peptydy te są następnie rozkładane przez inne proteazy komórkowe na pojedyncze aminokwasy.

Ważne!

Podjednostki β proteasomu 20S mają zróżnicowane centra aktywne, które cechują się różną aktywnością katalityczną, co oznacza, że są zdolne do hydrolizy różnych typów wiązań występujących w łańcuchu polipetydowym.

Słownik

homologi

gr. *homólogos* – zgodny) struktury mające wspólne pochodzenie ewolucyjne; występują u różnych organizmów, ponieważ zostały odziedziczone po wspólnym przodku

proteasom

wielkocząsteczkowy kompleks enzymatyczny odpowiedzialny za niszczenie zbędnych i nieprawidłowych białek komórki

proteasom 20S

kompleks enzymatyczny o stałej sedymentacji 20S stanowiący katalityczny element budowy proteasomu 26S; jest odpowiedzialny za proteolityczną degradację białek

proteasom 26S

kompleks enzymatyczny składający się z proteasomu 20S (rdzenia utworzonego z białkowych podjednostek) oraz białek regulacyjnych (regulator 19S)

proteazy (enzymy proteolityczne)

podklasa enzymów z klasy hydrolaz; katalizują hydrolizę wiązań peptydowych (proteolizę)

regulator 19S

białka regulacyjne o stałej sedymentacji 19S, które przyłączają się do proteasomu 20S i razem z nim tworzą kompleks proteasomu 26S; odpowiadają za rozpoznawanie białka przygotowanego do rozkładu i kierowanie go do wnętrza kanału enzymatycznego proteasomu 20S

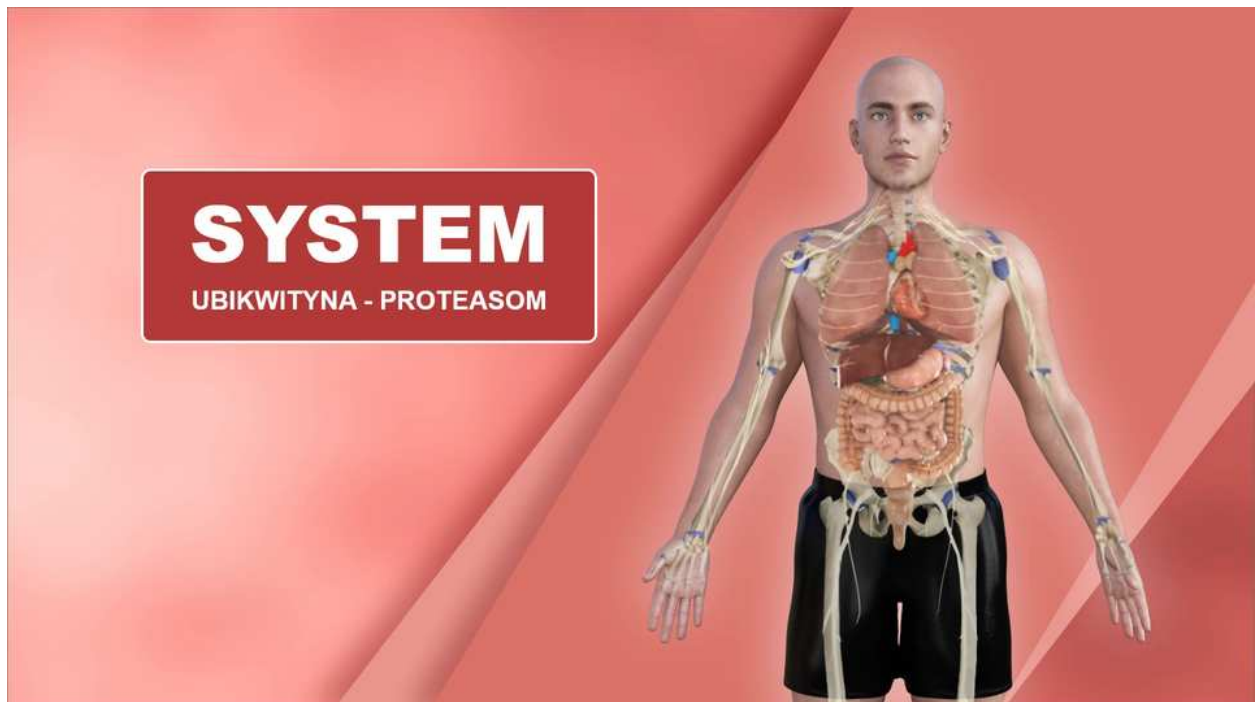
ubikwityna

małocząsteczkowe białko znacznikowe przyłączające się do białek, które mają zostać poddane nielizosomalnej proteolizie (degradacji)

ubikwitynacja

proces przyłączania cząsteczek ubikwityny do białka przeznaczonego do degradacji

Animacja



Film dostępny pod adresem </preview/resource/R42xywCqfKKTA>

System ubikwityna–proteasom.

Źródło: Englishsquare.pl Sp. z o.o., licencja: CC BY-SA 3.0.

Film opisuje system ubikwityna–proteasom.

Polecenie 1

Obejrzyj animację i wyjaśnij, na czym polega aktywacja ubikwityny.

Polecenie 2

Wykaż rolę łańcucha poliubikwitynowego w procesie degradacji białek.

Sprawdź się

Pokaż ćwiczenia:   

Ćwiczenie 1



Porównaj szlaki degradacji białek. Cechy charakteryzujące szlak lizosomalny zaznacz kolorem zielonym, a cechy szlaku pozalizosomalnego kolorem czerwonym.

 zielony

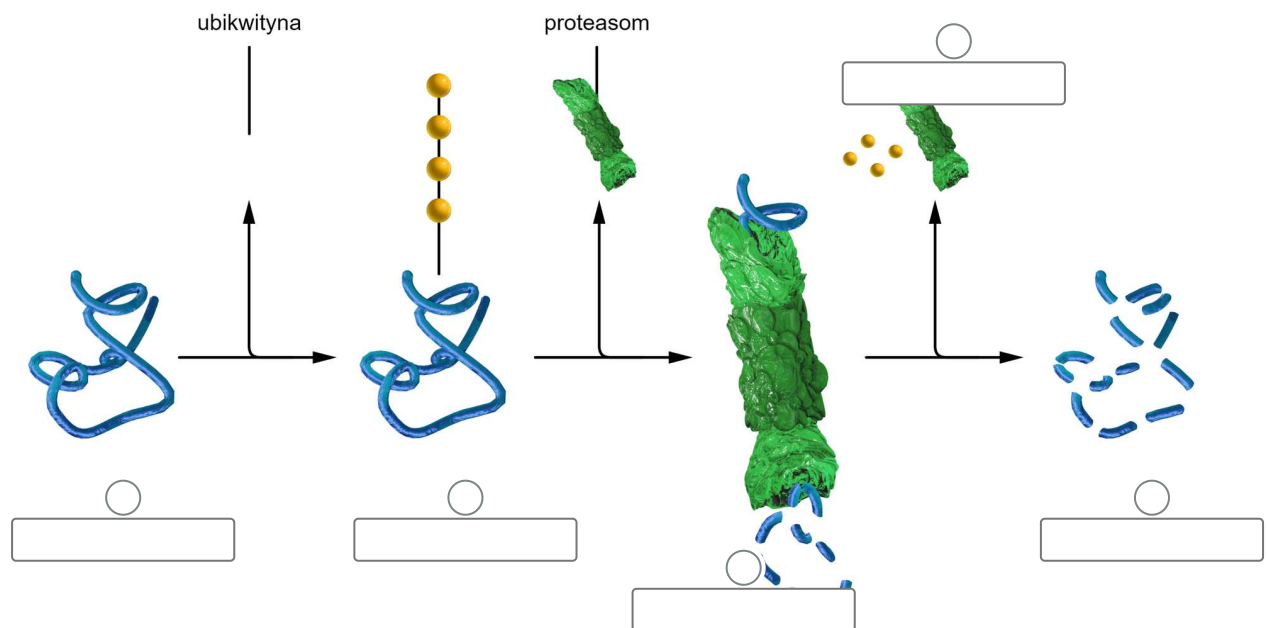
 czerwony

- A.
- B.
- C.
- D.
- E.
- F.

Ćwiczenie 2



Dopasuj właściwy opis do każdego elementu schematu.



Krótkie peptydy

Uwolnienie ubikwityny i proteasomu

Substrat białkowy przeznaczony do degradacji

Rozkład białka w katalitycznym rdzeniu proteasomu

Białko oznaczone łańcuchem poliubikwitynowym

Źródło: Englishsquare.pl Sp. z o.o., licencja: CC BY-SA 3.0.

Ćwiczenie 3



Do elementów budowy kompleksu proteasomu 26S przyporządkuj odpowiadające im funkcje.

Regulator 19S

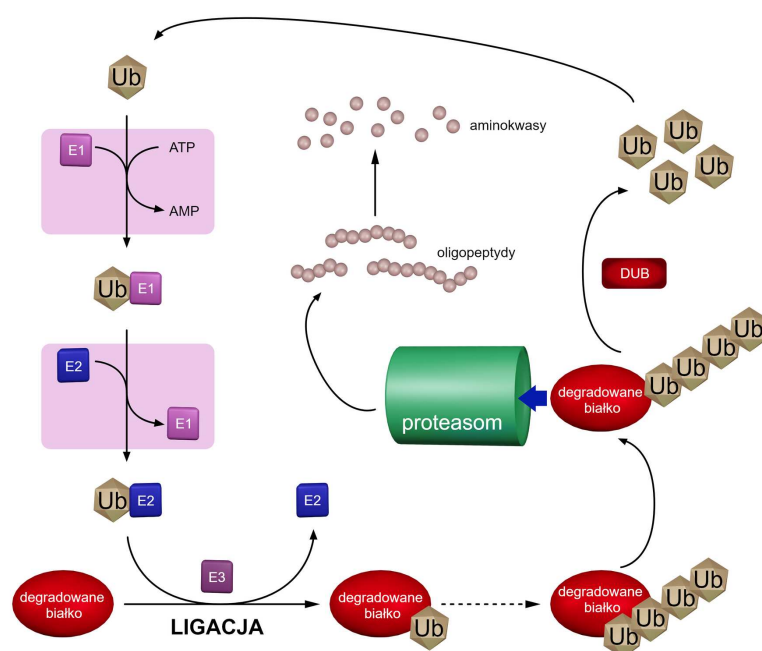
rozpoznawanie łańcucha
poliubikwitynowego

rozkład enzymatyczny
rozfałdowanych białek

Podjednostka katalityczna 20S

przenoszenie białkowego
substratu

Poniższa ilustracja przedstawia mechanizm degradacji białek na szlaku ubikwityna–proteasom.



Mechanizm degradacji białek na szlaku ubikwityna–proteasom.

Legenda: :

- DUB (ang. *deubiquitinating enzymes*) – enzymy deubikwitynujące, czyli odwracające reakcję ubikwitynacji;
- Ub – ubikwityna;
- E1, E2, E3 – enzymy uczestniczące w procesie ubikwitynacji, kanalizujące trzy kolejne etapy.

Źródło: Englishsquare.pl Sp. z o.o., licencja: CC BY-SA 3.0.

Przeanalizuj powyższą ilustrację, a następnie oceń, czy podane stwierdzenia są prawdziwe czy fałszywe.

	Prawda	Fałsz
Proteasom i ubikwityna mogą być wykorzystywane wielokrotnie.	☐	☐
Białko oznakowane ubikwityną wciągane jest do wnętrza proteasomu.	☐	☐
Krótkie łańcuchy oligopeptydów są rozkładane przez kompleks enzymatyczny proteasomu.	☐	☐
Degradacja białka w rdzeniu proteasomu wymaga nakładu energii w postaci ATP.	☐	☐

Ćwiczenie 5



W chorobach neurodegeneracyjnych, np. chorobie Parkinsona czy Alzheimer, w komórkach nerwowych ośrodkowego układu nerwowego powstają złoże nieprawidłowych białek związanych z proteasomami. Odnosząc się do tej informacji, zaznacz prawidłowe dokończenie zdania.

Przyczyną zmian chorobowych jest...

- ☐ niezdolność proteasomów do rozkładu nieprawidłowych białek.
- ☐ zablokowanie regulatorów proteasomów.
- ☐ zablokowanie centrum katalitycznego rdzenia proteasomu.
- ☐ niszczenie nieprawidłowych białek przez proteasomy.

Ćwiczenie 6



Część aktywną katalitycznie proteasomu 26S stanowi rdzeń składający się na proteasom 20S.

Uzasadnij słuszność powyższego stwierdzenia, podając jeden argument. Uwzględnij budowę proteasomu 20S.

Ćwiczenie 7



Proteasomy degradują m.in. białka regulujące cykl komórkowy, apoptozę (zaprogramowaną genetycznie śmierć komórki), ekspresję genów. Wzrost ekspresji i aktywności proteasomów prowadzi do wzrostu liczby komórek nowotworowych i ich odporności na chemioterapię.

Korzystając z powyższego tekstu, wyjaśnij związek między zwiększoną aktywnością proteasomów a rozwojem komórek nowotworowych.

Ćwiczenie 8



Proteazy proteasomu tną w wielu miejscach długie łańcuchy polipeptydowe na krótkie oligopeptydy, zbudowane z 3–25 reszt aminokwasowych, a lizosomalne proteazy rozcinają łańcuchy polipeptydowe na 2 krótsze.

Wyjaśnij przyczynę różnicy w działaniu proteaz lizosomalnych i proteasomu. W odpowiedzi uwzględnij budowę proteaz.

Dla nauczyciela

Autor: Agnieszka Pieszalska

Przedmiot: biologia

Temat: Proteasomy – komórkowi niszczyciele białek

Grupa docelowa: uczniowie III etapu edukacyjnego – kształcenie w zakresie rozszerzonym

Podstawa programowa:

Zakres rozszerzony

Treści nauczania – wymagania ogólne

I. Pogłębianie wiedzy z zakresu różnorodności biologicznej oraz zjawisk i procesów biologicznych zachodzących na różnych poziomach organizacji życia. Uczeń:

3) wykazuje związki pomiędzy strukturą i funkcją na różnych poziomach organizacji życia;

Treści nauczania – wymagania szczegółowe

I. Chemizm życia.

2. Składniki organiczne. Uczeń:

2) przedstawia budowę białek (uwzględniając wiązania peptydowe); rozróżnia białka proste i złożone; opisuje strukturę I-, II-, III- i IV-rzędową białek; planuje i przeprowadza doświadczenie wykazujące obecność białek w materiale biologicznym; przedstawia wpływ czynników fizycznych i chemicznych na białko (zjawisko koagulacji i denaturacji); określa biologiczne znaczenie białek (albuminy, globuliny, histony, kolagen, keratyna, fibrynogen, hemoglobina, mioglobina); przeprowadza obserwacje wpływu wybranych czynników fizycznych i chemicznych na białko;

Kształtowane kompetencje kluczowe:

- kompetencje w zakresie rozumienia i tworzenia informacji;
- kompetencje matematyczne oraz kompetencje w zakresie nauk przyrodniczych, technologii i inżynierii;
- kompetencje cyfrowe;
- kompetencje osobiste, społeczne i w zakresie umiejętności uczenia się.

Cele operacyjne (językiem ucznia):

- Omówisz budowę proteasomów.
- Wyjaśnisz znaczenie proteasomów w utrzymaniu białkowej homeostazy komórki i utrzymaniu zdrowia u ludzi.
- Omówisz mechanizm degradacji białek na szlaku ubikwityna–proteasom.
- Wyjaśnisz znaczenie ubikwitynacji w procesach degradacji białek.

Strategie nauczania

- konstruktywizm;
- konektywizm.

Metody i techniki

- z użyciem komputera;
- ćwiczenia interaktywne;
- rozmowa kierowana;
- praca z filmem (animacją);
- gra dydaktyczna (niedokończone zdania);
- mapa myśli.

Formy pracy

- praca indywidualna;
- praca w parach;
- praca w grupach;
- praca całego zespołu klasowego.

Środki dydaktyczne

- komputery z głośnikami, słuchawkami i dostępem do internetu;
- zasoby multimedialne zawarte w e-materiałach;
- tablica interaktywna/tablica, pisak/kreda;
- telefony z dostępem do internetu;
- arkusze papieru A3.

Przed lekcją:

1. Tydzień przed lekcją nauczyciel wybiera 6 chętnych uczniów i prosi ich o przygotowanie informacji na temat następujących zagadnień:
 - szlaki degradacji białek w komórkach;
 - budowa kompleksu proteasomu;
 - pozalizosomalna degradacja białek.
2. Nauczyciel prosi wszystkich uczniów o zapoznanie się z tekstem w sekcji „Przeczytaj” i multimedium w sekcji „Animacja”, tak aby podczas lekcji mogli w niej aktywnie uczestniczyć i rozwiązywać zadania.

Nauczyciel wyjaśnia uczniom, że na lekcji będą konsultantami.

Przebieg zajęć

Faza wstępna:

1. Nauczyciel zadaje pytania:

- Skąd w organizmie biorą się białka?
- Jaką funkcję w organizmie pełnią białka?

2. Nauczyciel wyjaśnia, że prawidłowe funkcjonowanie organizmu opiera się na utrzymaniu na właściwym poziomie reakcji syntezy i rozkładu białek. Za proces niszczenia białek odpowiedzialne są proteasomy.

3. Nauczyciel wyświetla na tablicy temat lekcji oraz cele zajęć, omawiając lub ustalając razem z uczniami kryteria sukcesu.

Faza realizacyjna:

1. Nauczyciel dzieli uczniów na 6 grup i rozdaje im zagadnienia do opracowania:

- budowa proteasomów;
- znaczenie proteasomów w utrzymaniu białkowej homeostazy komórki;
- mechanizm degradacji białek na szlaku ubikwityna–proteasom;
- znaczenie ubikwitynacji w procesie degradacji białek.

Każdej grupie zostaje przydzielony jeden konsultant. Zadaniem każdego konsultanta jest wyjaśnienie zgłaszanych przez kolegów wątpliwości związanych z zagadnieniami do opracowania. Zespoły opracowują zagadnienia na arkuszu papieru A3: przedstawiają je w sposób graficzny za pomocą symboli i opisów (np. mapy myśli).

5. Grupy prezentują opracowane zagadnienia. Nauczyciel sprawdza ich poprawność.

6. Uczniowie wykonują indywidualnie polecenia z sekcji „Animacja”. Następnie porównują swoje rozwiązania z osobą z pary. Wybrane osoby przedstawiają odpowiedzi na forum klasy.

7. Uczniowie wykonują w parach ćwiczenia nr 7 i 8 zamieszczone w sekcji „Sprawdź się”. Następnie porównują swoje rozwiązania z inną parą. Wybrane zespoły przedstawiają odpowiedzi na forum klasy.

Faza podsumowująca:

1. Gra w niedokończone zadania. Nauczyciel wybiera ucznia, którego zadaniem jest dokończenie zdania odczytanego przez nauczyciela (zob. materiały pomocnicze). Jeśli uczeń zrobi to poprawnie, wskazuje osobę, która dokończy kolejne zdanie. Jeśli jednak popełni błąd, zdanie powinna dokończyć osoba zgłaszająca się. Ona także wskaże kolegę lub koleżankę kontynuujących grę. Jedno poprawne dokończenie zdania odpowiada jedemu plusowi; wygrywa osoba, która zbierze najwięcej plusów.

Praca domowa:

- Wykonaj ćwiczenia interaktywne od 1 do 6.

Materiały pomocnicze:

Załącznik 1. Niedokończone zdania.

Plik o rozmiarze 86.03 KB w języku polskim

Wskazówki metodyczne opisujące różne zastosowania animacji:

Animacja może zostać wykorzystana podczas lekcji dotyczących białek.