

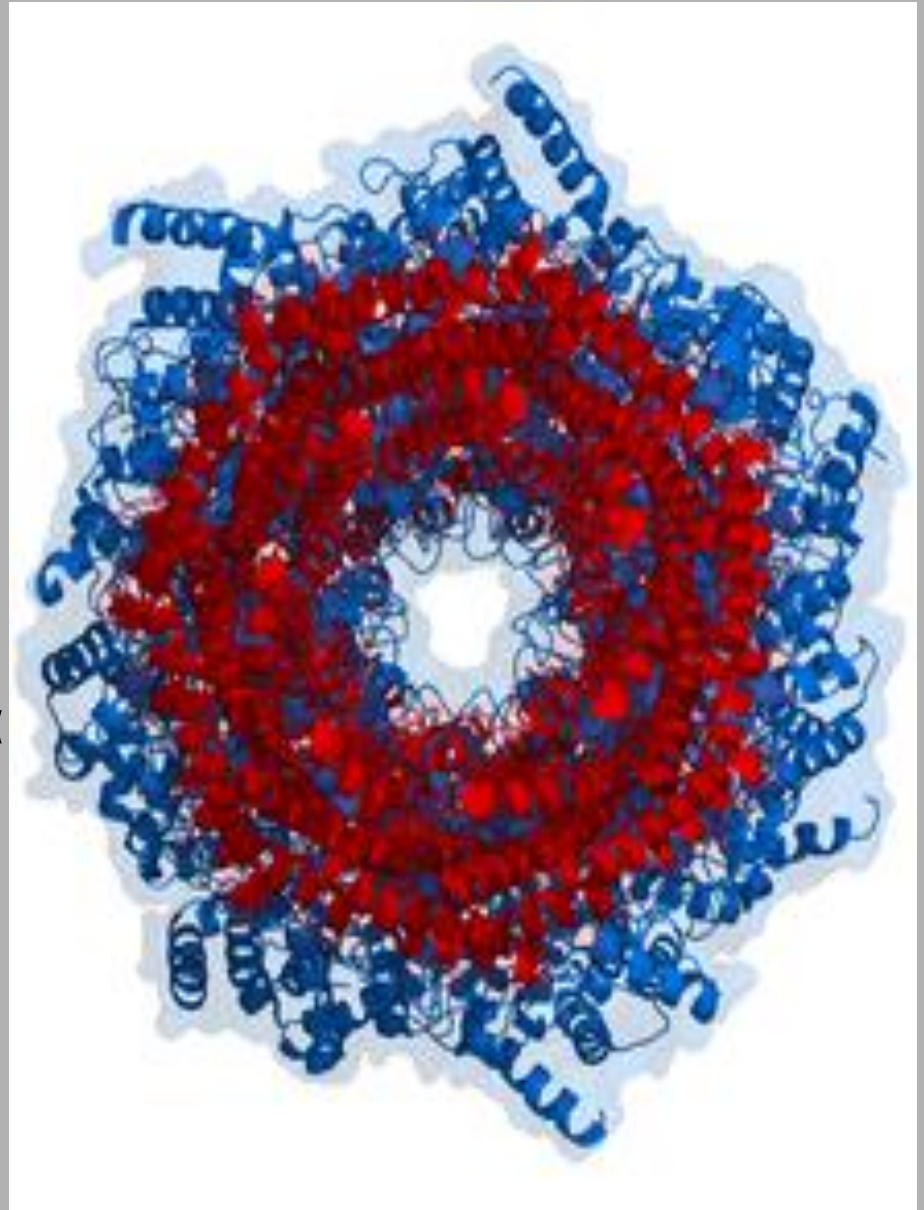
Πρωτεάσωμα(Proteasome)

2004 Nobel Prize in Chemistry to Aaron

Ciechanover, Avram Hershko and Irwin Rose

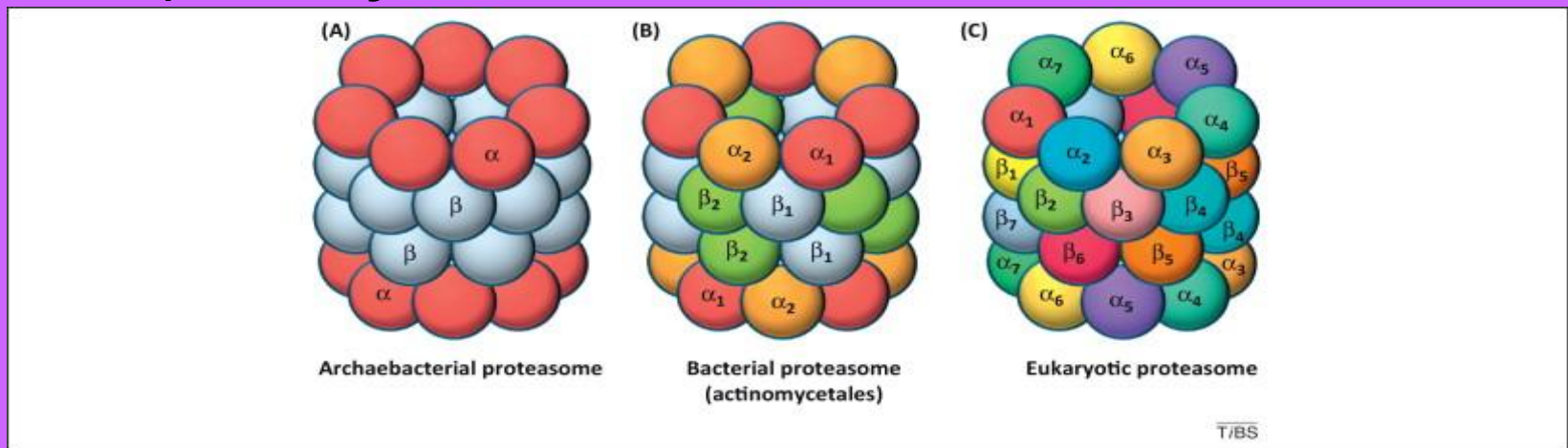
https://www.youtube.com/watch?v=W4d3rusX_mA

Τα πρωτεασώματα είναι μεγάλα πρωτεϊνικά συμπλέγματα στο εσωτερικό όλων των ευκαρυωτικών οργανισμών και ορισμένων βακτηρίων. Στους ευκαρυωτικούς οργανισμούς βρίσκονται στον πυρήνα και στο κυτταρόπλασμα. Η κύρια λειτουργία τους συνίσταται στην απορρύθμιση άχρηστων ή κατεστραμμένων πρωτεϊνών μέσω της πρωτεόλυσης.



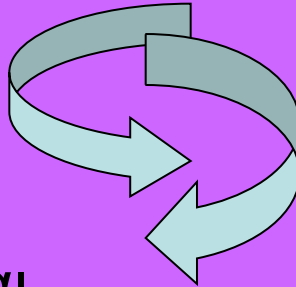
Δομή πρωτεωσωμάτων

- ✓ Κυλινδρικό σχήμα (βαρέλι)
- ✓ Πυρήνας με 4 δακτυλίους γύρω από έναν κεντρικό νοητό άξονα
 - 2 εσωτερικοί που αποτελούνται από 7β υπομονάδες
 - 2 εξωτερικοί που αποτελούνται από 7α υπομονάδες



- i. Οι πρωτεΐνες που πρόκειται να διασπαστούν ενώνονται με μια μικρή πρωτεΐνη που ονομάζεται ουβικουιτίνη.
- ii. Η αντίδραση αυτής της σύνδεσης καταλύεται από ένζυμα, τις λιγάσες ουβικουιτίνης.
- iii. Η προσθήκη πολλών μορίων ουβικουιτίνης σε μια πρωτεΐνη (πολυουβικουιτίνωση) οδηγεί στον σχηματισμό αλυσίδων ουβικουιτίνης.
- iv. Τέλος, η πρωτεΐνη στόχος μεταφέρεται και αποικοδομείται στο πρωτεάσωμα.

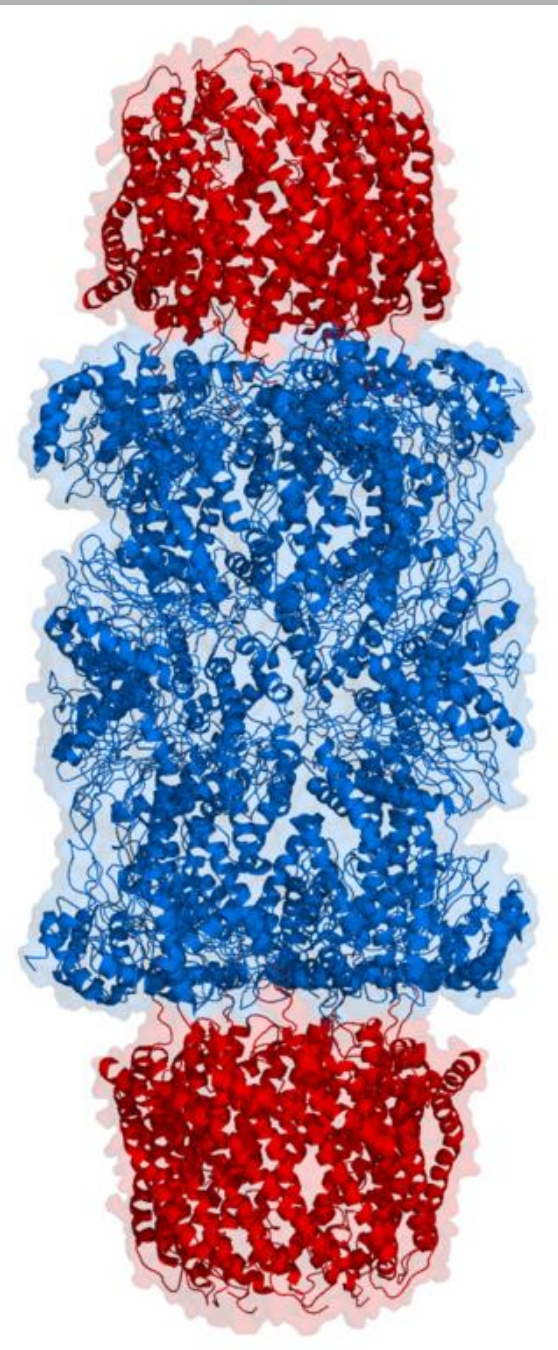
Η πιο συνηθισμένη μορφή του πρωτεασώματος είναι γνωστή ως 26S πρωτεάσωμα, με περίπου 2000kDa μοριακή μάζα.



Ο πυρήνας 20S είναι κενός και περιέχει μια τρύπα στην οποία οι πρωτεΐνες-στόχοι απορυθμίζονται.

Η ρυθμιστική περιοχή 19S σε κάθε άκρο του πρωτεασώματος

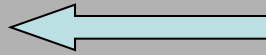
- Ελέγχει την είσοδο των υποστρωμάτων
- ξετυλίγει το υπόστρωμα
- απομακρύνει την ουβικουΐνη



Πρωτεϊνικό σύμπλοκο



Κύλινδρος πρωτεασών



Πρωτεϊνικό σύμπλοκο



Διεργασίες που ρυθμίζονται με αποικοδόμηση πρωτεΐνης

- Μεταγραφή γονιδίου
- Εξέλιξη κυτταρικού κύκλου
- Σχηματισμός οργάνων
- Κιρκαδικοί ρυθμοί
- Φλεγμονώδης αντίδραση
- Καταστολή όγκου
- Μεταβολισμός χοληστερόλης
- Επεξεργασία αντιγόνου

Κατηγορίες διαταραχών

- Αυτοάνοσα νοσήματα
 - Ρευματοειδής αρθρίτιδα
- Νευροεκφυλιστικές ασθένειες
 - Parkinson
- Καρκίνος
- Ιογενείς μολύνσεις

Πολλές από αυτές τις παθολογικές διαταραχές οφείλονται σε ανεπάρκεια των ενζύμων E2 και E3 ή σε γενομικές ή μεταμεταφραστικές τροποποιήσεις των πρωτεϊνών οι οποίες επηρεάζουν την ουβικουιλίνωση τους και κατ' επέκταση την αποσύνθεσή τους στο πρωτεάσωμα.

Διακοπή αλυσίδας θεμελιωδών βιοχημικών αντιδράσεων.

<u>ΑΣΘΕΝΕΙΑ</u>	<u>ΒΛΑΒΗ</u> <u>ΠΡΩΤΕΑΣΩ-</u> <u>ΜΑΤΟΣ</u>	<u>ΥΠΟΜΟΝΑΔΑ</u>	<u>ΣΥΜΠΤΩΜΑ-</u> <u>ΤΑ</u>
1)Καρδιακές διαταραχές: -ισχαιμία -↑ πίεση	↓ δραστηριότητας	26S	απόπτωση
2)Νευροεκφυλιστ ικές ασθένειες: -Alzheimer -Πάρκινσον - Huntington	↓ δραστηριότητας	20S/26S	-β-αμυλοειδείς πλάκες -Lewy bodies -συσσώρευση γλουταμίνης
3)Ιικές μολύνσεις: -HIV -Ηπατίτιδα Β	Αναστολή	-20S -20S/26S	-επιβλαβής ανοσολογική απόκριση -ηπατίτιδα
4)Καρκίνος: -πολλαπλό μυέλωμα	↑ δραστηριότητας	-20S/26S	-καταστολή απόπτωσης Επαγωγή πολλαπλασιασμ ού

Ρόλος στο ανοσοποιητικό σύστημα

- Το πρωτεάσωμα παίζει σημαντικό ρόλο στη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος.
- Εξαιτίας του ρόλου του πρωτεασώματος στη ρύθμιση της ενεργής μορφής του παράγοντα NFκB, ενός αντιαποπτωτικού και προαντιφλεγμονώδους ρυθμιστή της έκφρασης των κυτοκινών, η δραστηριότητα του πρωτεασώματος έχει συνδεθεί με αντιφλεγμονώδη και αυτοάνοσα νοσήματα.
- Αποτέλεσμα: αυξημένη δραστηριότητα πρωτεασώματος εμπλέκεται σε αυτοάνοσα νοσήματα συμπεριλαμβανομένου του συστηματικού ερυθματώδους λύκου και της ρευματοειδούς αρθρίτιδας.