

הרס חלבוני הגוף: על הפרדוקס שבתלות החיים במוות

מאת אהרן צ'חנובר

א	לְכֹל, זְמַן; וְעַתָּה לְכֹל-זוֹפֵן, תְּזוּזַת הַשָּׁמַיִם.
ב	עֵת לְלֶחֶת, וְעַתָּה לְמוֹת;
	עֵת לְטֵעַת, וְעַתָּה לְעִקּוֹר נְטוּעַ.
ו	עֵת לְבִקֵּשׁ, וְעַתָּה לְאַבֵּד,
	עֵת לְשִׁמּוֹר, וְעַתָּה לְהַשְׁלִיךְ.
ז	עֵת לְקַרְוֵעַ, וְעַתָּה לְתַפּוֹר, ...

(קהלת ג)

כדברי שלמה המלך בקהלת, דבר בעולמו של הקב"ה איננו נצחי ורכיבי גופנו, ובכללם החלבונים, אינם יוצאים מן הכלל.

הקדמה

במצבי רעב (מושגים אלו לאו דווקא חופפים למושגים המוכרים לנו בהקשרם הגסטרונומי, וכך לילה, למשל, הוא זמן של רעב). לתחלופת החלבונים סיבות אחרות בעיקרן, והיא נובעת מן הצורך בבקרת איכות קפדנית – סילוק של חלבונים ש"התקלקלו" והחלפתם בחדשים וכן הרס חלבונים המבקרים תהליכים ביולוגיים, הרס המאפשר למתג תהליכים אלו ולשלוט בהם.

מי הם החלבונים וממה הם "עשויים"? החלבונים הם הרכיבים המבניים (המרכיבים את השריר, העצם והעור, למשל) והתפקודיים (האנזימים המזרזים את אלפי הראקציות הביוכימיות המתרחשות בגוף החי) העיקריים בגוף. הם גם הרכיבים המקשרים אותנו אל העולם החיצוני בהרכיבם את איברי החישה שלנו ובהעבירם את האותות מן הסביבה החיצונית אל המוח – אותות הראייה, השמיעה, הטעם והריח. החלבונים משמשים גם בתפקידי "העברת מטען" חשובים בגוף כהמוגלובין הדם, שהוא נשא החמצן

אדם קם בבוקר ומסתכל על עצמו במראה. הוא רואה אותם פנים ודמות שראה אתמול ומן הסתם יראה גם מחר, או שכך רק נדמה לו בעצם. למעשה, אין הוא בדיוק אותו אדם, שכן רכיבים רבים של גופו התחלפו – חלק ממולקולות גופו היום אינן זהות לאלה של אתמול, וחלק מאלה של המחר תהיינה גם הן חדשות. אף כי לכאורה גוף האדם וגופם של כל היצורים החיים, צמחים ובעלי חיים כאחד, יציב ושומר על צורה ומשקל קבועים פחות או יותר לפחות בטווח זמן של ימים וחודשים למעשה אין הדבר כך. רכיביו הכימיים של הגוף, בכל תא ותא, נתונים במצב תחלופה קבועה, יצירה ופירוק, תהליך המתרחש בלא הרף ובמהירות רבה. יש בגוף רכיבים המתחלפים בכל כמה דקות, אחרים בכל כמה שעות ויש המתחלפים אחת לכמה ימים. תהליך התחלופה חשוב מאין כמוהו, אך שונה בסיבותיו בנוגע לרכיבי הגוף השונים. תחלופת הסוכרים והשומנים נובעת בעיקר מצרכים אנרגטיים, אנו צוברים אותם במצבי שובע ומעכלים אותם



מות החלבונים ככורה חיים

כאמור, בכל תא יש אלפי חלבונים שונים, והם ממלאים בו את רוב תפקידי המפתח. והנה, אף שחלבונים נחשבים לאבני הבניין של התא, אין הם יציבים כמו שהיה מקום לצפות – לכל אחד מהם תוחלת חיים משלו, והיא נעה בין שעות מספר לדקות ספורות בלבד. תחלופת החלבונים בתא היא צורך חיוני ממדרגה ראשונה. חלבונים פגומים נוצרים בגוף בלא הרף. הטמפרטורה הגבוהה שאנו חיים בה (ראו לעיל), קרינת החמה ובעיקר הקרינה העל-סגולה, זיהום האוויר ורכיבי מזון למיניהם – כל אלה עלולים לפגום בחלבונים. פגיעה בהם עלולה לגרום להפרעה בתפקודם ולעתים אף להוציא את התא מכלל פעולה. אם כן, הכרחי שתהיה בתא מערכת המסוגלת לזהות את החלבונים הפגומים ולסלקם ביעילות, אך בה בעת להבחין ולשמר את אלה התקינים והמתפקדים. יש עוד מצבים שבהם פירוק החלבונים מואץ בהכרח. למשל, במצב רעב, לאחר שהגוף ניצל את כל מלאי הסוכר הזמין או במחלת הסכרת, כשהסוכר אינו זמין לתאים בגלל מחסור באינסולין. במצבים כאלה הגוף נאלץ לפרק חלבונים כדי לספק לעצמו את האנרגיה הדרושה. כאמור, פירוק חלבונים נדרש גם כדי לאפשר התרחשות תהליכים חיוניים. למשל, סילוק מתוזמן של משפעלי שעתוק הוא קריטי לבקרה על תהליכים חשובים בגוף כגון התגוננות מפני גורמים מחוללי מחלה, נגיפים וחיידקים, למשל. אף שכל תאי הגוף מכילים את מלוא המידע הגנטי, רובו אינו בא לידי ביטוי בכל תא ותא. הכבד, למשל, מבטא רק את החלבונים הדרושים לתפקודו, רקמת המוח – את אלה הדרושים לתפקודה, וכך שאר רקמות הגוף. ייחודיות הרקמה ברובה היא תוצאה של פעילות סלקטיבית של משפעלי השעתוק השונים בה. משפעלים אלו משמשים מתגי הפעלה והם המקנים לתאים את אופיים הייחודי לפי הגנים שהם מפעילים. משפעל שעתוק הוא עצמו חלבון המפעיל גן או גנים ייחודיים שהם חלק מרפרטואר ה-DNA בתאים, וכך כל רקמה תבטא, כאמור, רק את החלבונים הדרושים לתפקודה. באופן טיפוסי משפעל השעתוק נקשר ל-DNA המקודד לגן אחד או לקבוצת גנים ייחודיים וגורם לו (או לקבוצה) לשעתק את ה-RNA הייחודיים (ים) ומתוך כך מתורגמים (נוצרים ובאים לידי ביטוי) חלבון אחד או חלבונים מספר שגנים אלו אחראיים להם. משפעלי שעתוק אלו פעילים דרך קבע ברקמות ומקנים להן את אופיין הייחודי, אך הם פעילים גם באופן זמני, בעקבות אותות סגוליים (ספציפיים), ומבטאים תכונות ברקמות שאין צורך לבטאן כל העת, כגון ייצור נוגדנים או מתווכי דלקת סגוליים נגד גורם מחולל מחלה. עם ההתגברות על המזהם אין עוד צורך במשפעל השעתוק, ויש לסלקו. גם בתהליך חלוקת

המביאו מן הריאות לרקמות ההיקפיות, ובאגירת אנרגיה כחלבוני חלב האם.

החלבונים משולים למילים הבונות שפה. בספריית האדם כ-50,000 חלבונים שונים ולכל אחד מהם אלפי ומיליוני עותקים בתא, אשר תפקודם המתואם מאפשר את תפקודו התקין של התא ושל הגוף כולו. כל חלבון בנוי מיחידות יסוד, אותיות הקרויות חומצות אמיניות. ואולם שלא כמו מילות השפה המדוברת הבנויות מ-5-10 אותיות, מילת החלבון הממוצעת ארוכה הרבה יותר, והיא עשויה מכמה מאות חומצות אמיניות. יתר על כן, המילה הכתובה פרושה למישרין על הדף המודפס, ואילו מילת החלבון מקופלת במרחב קיפול מורכב, מוסדר ומוכתב על פי חוקים, קיפול החיוני לפעולתה. מבנה מורכב זה של החלבון, הנובע מאורכו ומקיפולו במרחב, הופך אותו לרגיש מאוד לשינויים, הן לשינויים בקיפול הן לשינויים כימיים בחומצות האמיניות המרכיבות אותו, שינויים אשר יגרמו לנטרולו, להוצאתו מכלל פעולה ולהפיכתו למיותר. שינויים אלו מושפעים מגורמים רבים מאוד. גורם אחד הוא הטמפרטורה הגבוהה יחסית שאנו חיים בה, 37°C . זו טמפרטורה שמצד אחד אפשרה התפתחות יצורים עילאיים שכן הקנתה מהירות ויעילות רבה לראקציות ביוכימיות חשובות. ואולם מן הצד האחר זו טמפרטורה גבולית מבחינת יכולתם של החלבונים להגן בה על מבנם המרחבי המורכב וכך לשמור על תפקודם. כידוע לכולנו, טווח הטמפרטורה שאנו מתקיימים בו דק כחוט השערה ומשתרע על פני תחום צר ביותר שבין 37°C , טמפרטורה שבה מתקיימים חיים מלאים ובריאים, ובין 42°C , טמפרטורה שבה חלבונים רבים וחשובים קורסים. תחום הביניים הצר (38°C - 41°C) הוא תחום של חולי. גורם אחר חשוב לפגיעה בחלבונים הוא ריכוז החמצן הגבוה יחסית באוויר שאנו חיים בו, 21%. שוב, באופן פרדוקסלי, מדובר בגורם שמן הסתם אפשר ניצול מרבי של מקורות אנרגיה וכך אפשר התפתחות מערכות ביולוגיות מורכבות, אך גם הוא מצוי בריכוז גבולי גבוה הגורם לחמצון חלבונים ולנטרולם. מכל אלה ברור כי חלבוני הגוף נפגמים כל העת ויש צורך לסלקם ולהחליפם באופן רציף באחרים, חדשים ומתפקדים. באותה העת יש לשמר את החלבונים השלמים והמתפקדים. עוד סיבה חשובה לסילוק חלבונים היא הצורך לשלוט שליטה קפדנית בתהליכים ביולוגיים. חלבונים רבים משמשים בקרי תהליכים, וסילוקם המבוקר יעצור את התהליך אם הם משמשים זרזים לו או יזרזו אם הם מעכבים אותו.

שאלת מפתח מרכזית היא אפוא זהות המנגנון המוציא אל הפועל את פירוק החלבונים ודרך פעולתו, תהליך שמבחינת צרכיו נראה בעל ייחודיות גבוהה.



המוציא להורג הנאור שיועד להבחין בתא בין חלבון שדינו להתפרק בזמן מסוים ובין חלבון שמועמד להתפרק בזמן אחר ולהבדיל ביניהם ובין חלבון שאינו נידון למוות? במערכות פירוק חלבונים אחרות, כגון זו שבמעיי, אין כל בררנות, וכל חלבון מפורק על ידי האנזימים המפרקים – הפרוטאזות, מיד עם ה"מפגש" ביניהם בחלל צינור המעי. בתא המצב בהכרח שונה: המפגשים בין ה"כריש" (הפרוטאזה) ל"טרפר" (החלבון המיועד להרס) מעטים ומתרחשים באופן בררני ולא אקראי, ורק חלקם מסתיימים בהרס החלבון. לכן יש בהכרח "גדר הפרדה", מעין "מחסום", בין השניים. שנים רבות חשבו החוקרים כי הליזוזום, אותו איברון תוך-תאי המוקף בקרום (ממברנה) והעתיר בפרוטאזות הוא המעכל חלבונים תוך-תאיים. הקרום המפריד הוא ה"גדר" בין האנזימים המעכלים ובין "טרפרם": לא נותר אלא להסביר כיצד חוצה החלבון המיועד לפירוק את ה"גדר" ומגיע אל החלל הפנימי של הליזוזום שבו הוא מעוכל. נמצאו הסברים לרוב למנגנון הגעת החלבון אל האנזימים המעכלים אותו אלא שדא-עקא, אף לא אחד נתן מענה לשאלת הבררנות, ועדויות ניסיוניות רבות שללו לבסוף תפקיד מכריע לליזוזום בפירוק חלבונים תוך-תאיים והשאירו פתוחה את בעיית זיהוי המערכת. גילוי מערכת האוביקוויטין הביא בעיה זו אל פתרונה.

במרכזה של מערכת זו חלבון קטן, ושמו אוביקוויטין (ubiquitin), הממלא את התפקיד המרכזי בתהליך "חיסול" החלבונים – הוא "תג המוות" של החלבונים ש"גורלם נחרץ". החלבון הזה מוצמד – בתיווך של שרשרת ראקציות מורכבת ומתוך תלות באנרגיה – לחלבונים המיועדים לפירוק ומסמנם להרס בידי מכלול חלבוני מפרק (הפרוטאזום 26S) שאיננו מכיר חלבונים "ערומים" אלא רק כאלה שסומנו קודם לכן על ידי האוביקוויטין כמיועדים לפירוק. הסימון הזה הוא ה"גדר" שעל החלבון לדלג מעליה כדי להיות מפורק. ראקציית הסימון מתרחשת כמה פעמים זו אחר זו ובמהלכה נצמדות זו לזו כמה מולקולות אוביקוויטין לבניית שרשרת רב-אוביקוויטין שהפרוטאזום מזהה. בעת פירוק חלבון המטרה על ידי הפרוטאזום משתחררות ממנו מולקולות האוביקוויטין וחוזרות למאגר התאי לשימוש חוזר. פענוח תהליך הצימוד הביא גם לפענוח חידה "עתיקת יומין" בשטח חקר פירוק החלבונים, והיא הזדקקותו של התהליך לאנרגיה מטבולית. הדרישה לאנרגיה היא פרדוקסלית מבחינה תרמודינמית, שכן מדוע להשקיע אנרגיה בהליך של פירוק מולקולה עתירת אנרגיה כחלבון, תהליך שאנו אמורים לקבל בו אנרגיה ולא להשקיעה. הסיבה הטלאולוגית לפחות היא הצורך בבקרה הדוקה על התהליך המתרחש בתא, בקרה המושגת באמצעות השקעת אנרגיה. בלי השקעה זו אילו היה התהליך ספונטני ודומה לתהליך המתרחש במערכת

התא מעורב פירוק בררני של חלבונים, רובם מעכבי התהליך. תאי גוף רבים מתחלקים באורח קבוע – תאי העור, התאים יוצרי השער, התאים המרפדים את מערכת העיכול ותאי מח העצם יוצרי הדם. לעומתם תאים אחרים ובהם תאי השריר, תאי רקמת השומן ותאי המוח במבוגר אינם מתחלקים כלל. כדי שתהליך החלוקה יצא אל הפועל בזמן ובמקום הנכונים, דרוש סילוק חלבונים מעכבי חלוקה שיהיה בנקודת זמן מדויקת ומתוזמנת לאורך תהליך החלוקה. לפיכך סילוקם המתוכנת של מתגים אלו האחראיים ל"הדלקת" תהליכים שונים או ל"כיבויים" הוא תפקיד חשוב שאמורה למלאו מערכת בררנית וייחודית להרס חלבונים. הפעלת משפעלי שעתוק שלא בזמן הנכון המלווה בביטוי פתולוגי של תכונות ברקמות בזמן הלא נכון או הפרעה לחלוקת התא עקב תזמון לא נכון של שיעון החלוקה עומדים בבסיסו של תהליך ההתמרה הממאירה.

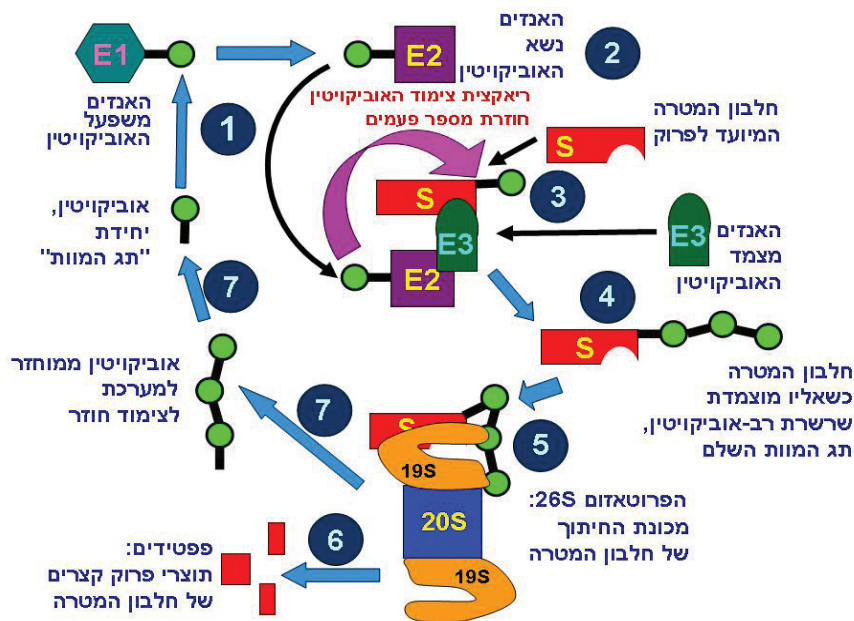
למשל, אחד המנגנונים החשובים ביותר בגוף להגנה מפני סרטן הוא תכונתו לדכא התמרה ממאירה. תכונה זו מתווכת על ידי קבוצת חלבונים הקרויים "דכאני התמרה", שהחשוב והנחקר ביותר שבהם הוא p53. חלבונים אלו משמשים בקרי נזק הקורה לחומר הגנטי, ה-DNA, ועם התרחשותו מנסים לתקנו, כדי למנוע התמרה סרטנית של התא. אם הנזק כבד ובלתי הפיך, הם משרים תהליך של מוות תאי מתוכנת (אפופטוסיס), ובעצם מוציאים להורג את התא הסרטני. כל התהליכים הללו דורשים זירוז או עיכוב בררני של מערכת פירוק החלבונים: כאשר נוצר נזק, עולה רמתו של החלבון מדכא הסרטן ופירוקו מתעכב, וכך הוא יכול לתפקד ולסייע בתיווך הנזק. עם תיקון הנזק בתא פירוקו של החלבון מזורז ורמתו בתא יורדת במהירות. אנזימים המשתתפים בתהליכים חיוניים בתא גם הם חייבים לעבור פירוק מבוקר ברגע מסוים וכך לווסת את הנתיה שהם אחראים לו. כך, למשל, האנזים אורניתין-דקרבוקסילז, ODC, המעורב ביצירת חומצות גרעין. רמתו מווסתת במידה רבה את קצב יצירת אבני היסוד של ה-DNA, הבסיסים הנוקליאוטידיים, וכך יש לו השפעה על יצירת ה-DNA בתא: כאשר סינתזת ה-DNA בשיאה רמת האנזים עולה, וכאשר הוא מסיים את תפקידו הוא מתפרק במהירות. היכולת לייצר בתאים מסוימים אנזימים או חלבונים למיניהם וברגע מסוים לפרקם היא המאפשרת לגופנו להסתגל למצבים משתנים.

האוביקוויטין – חלבון "תג המוות"

פירוק חלבונים בתוך התא חייב להיות תהליך סגולי ובררני. החלבונים המיועדים לסילוק נבחרים בקפידה ועוברים תהליך פירוק זהיר ומתואם היטב עם שאר פעילויות התא. מי הוא

בנקודת זמן מסוימת במהלך מחזור חיי התא ואחרים רק בעקבות גירוי חוץ-תאי ייחודי? לא לכל השאלות הללו נמצאה שאנזימי ה-E3 מכירים את חלבוני המטרה המיועדים לפירוק באמצעות סמני פירוק ייחודיים המצויים על פני חלבוני המטרה. חלק מן החלבונים מוכרים באמצעות סמנים ראשוניים, למשל חומצת האמינו הממוקמת בקצה החלבון ומשמשת סימן לקשירה ישירה של חלבון ה-E3. חלבונים רבים אחרים חייבים לעבור שינוי אחר-תרגומי, למשל קישור של שיירי חומצה זרחתית או להתחבר לחלבונים אחרים כחלבוני עקת חום (חלבוני עזר) כדי שאנזים ה-E3 הייחודי להם יכיר אותם. פענוח המבנה הגבישי של הפרוטאזום בשמרים הביא לידי פריצת דרך בהבנת מנגנון פעולתו של מכלול ענקי זה. הוא בנוי מתת-יחידות רבות המקנות לו מבנה דמוי גליל שבלבתו נמצא החלק המפרק ומשני קצותיו נמצאות תת-יחידות הבקרה, האחראיות להכרת שרשרת הרב-אוביקויטין.

כיצד החלבון המיועד לחיסול נכנס אל תוך המבנה הגלילי וכיצד יוצאים משם תוצרי הפירוק? על כך עדיין אין תשובה ברורה, אך ברור הוא כי על גליל הפרוטאזום להיפתח כדי לאפשר חדירה של שרשרת החלבון אל אתרי הפירוק. גם החלבון המיועד לפירוק צריך "להיפתח" ו"להיפרש" כדי לאפשר את כניסתו לחלל הפרוטאזום. שני התהליכים הללו דורשים מן הסתם אנרגיה, המקנה לתהליך עוד "שכבה" של בקרה. כאמור, בסופו של התהליך מולקולות האוביקויטין משתחררות למאגר התא. שלב זה חשוב לא רק למחזור מולקולות האוביקויטין לצורך סימון עוד חלבונים המיועדים לפירוק אלא גם לתיקון שרשרות אלו והתאמתן לאורך הדרוש להכרה אופטימלית על ידי הפרוטאזום, וכן להסרתן מחלבונים שסומנו בטעות ואינם מיועדים להשמדה. מערכת האוביקויטין-פרוטאזום מתוארת בציור 1.



ציור 1: מערכת האוביקויטין להרס חלבונים

מולקולת האוביקויטין, שהיא היחידה המרכיבה את "תג המוות", משתפעלת על ידי האנזים משפעל האוביקויטין, E1 (שלב 1). לאחר מכן המולקולה המשופעלת מועברת לאנזים שני, האנזים נושא האוביקויטין, E2 (שלב 2), ראקציה שבעקבותיה היא מצומדת לחלבון המטרה, S (שלב 3). חלבון המטרה, כדי שיהיה מצומד על ידי אוביקויטין, חייב להיות קשור באופן ייחודי לאנזים שלישי, האנזים מצמיד האוביקויטין, E3. צימוד מולקולת האוביקויטין הראשונה מלווה לאחר מכן בצימוד מולקולות רבות של אוביקויטין זו לזו באופן שמוקלות אוביקויטין שניה נצמדת לראשונה, השלישית לשנייה, וכן הלאה וכן הלאה. בסופה של סדרת ראקציות זו נוצר על חלבון המטרה "תג המוות" השלם, שרשרת רב-אוביקויטין (שלב 4). את הסמן הזה האנזים המפרק, הפרוטאזום 26S, מכיר, נקשר אליו (שלב 5), ועקב כך חלבון המטרה מתפרק לתוצרים קצרים, פפטידים (שלב 6) מתוך מחזור של אוביקויטין (שלב 7) לשימוש חוזר, צימוד וסימון ל"מוות" של מולקולות חלבוני מטרה נוספות.

העיכול, למשל, לא היה התא יכול להתקיים כלל והיה נהרס. אם כן, מדובר במערכת פירוק יעילה ומדויקת ומשתתפים בה אנזימים רבים המתואמים בפעולתם ומתוזמנים היטב. הצמדת האוביקויטין לחלבון מתרחשת בתהליך תלת-שלבי: בתחילה מתרחש שפעול תלוי-אנרגיה של אוביקויטין על ידי האנזים משפעל האוביקויטין, E1. לאחר השפעול, נוסף עוד אנזים לתמונה – האנזים נושא האוביקויטין, E2, המעביר מולקולת אוביקויטין מ-E1 לאנזים שלישי, E3. E3 גם האנזים מצמיד האוביקויטין, מצמיד את מולקולת האוביקויטין המשופעלת לחלבון המטרה ולאחר מכן מולקולות אוביקויטין נוספות זו לזו. מה הוא המנגנון הקובע את הסגוליות והבררנות של המערכת? מדוע חלבונים מסוימים יציבים מאוד ואילו אחרים קצרי חיים? מדוע חלבונים מסוימים מתפרקים



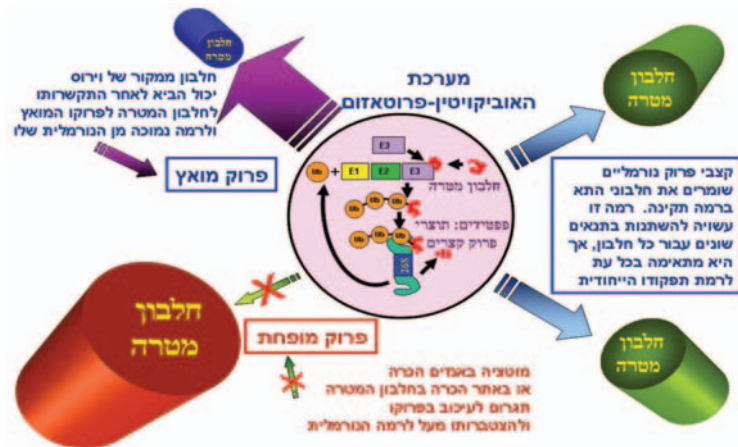
מעכב חלוקת התא p27 תואר בממאירויות רבות. זאת, ככל הנראה, בשל סילוק "בלם" חשוב של תהליך החלוקה והאצת התהליך בלא בקרה, האצה העומדת ביסוד התהליך הממאיר. באופן דומה, סילוק מואץ של דכאן ההתמרה p53 יביא אף הוא להתמרה ממאירה של התאים שהוא סולק מהם משום שחלבון זה משמש "מגן" מפני מוטציות בחומר התורשתי, ה-DNA, ועם סילוקו על ידי פירוק מואץ מוסרת ההגנה הזאת מן התאים. מעורבות מערכת האוביקויטין בפיתוח של מחלות מתוארת בציור 2.

פיתוח תרופות

ההתקדמות הרבה שהושגה בהבנת מעורבות מערכת פירוק החלבונים התלויה באוביקויטין בבקרת תהליכי התא הביאה בעקבותיה לידי הבנת מחלות רבות הנובעות מהפרעה במערכת ומתוך כך גם לכניסתן של חברות תרופות למחקר ולפיתוח בנושא. תרופה ראשונה כבר מצויה בשוק לאחר שאישרה אותה רשות התרופות האמריקנית (FDA) Federal Drug Agency. מדובר במעכב כללי של הפרוטאזום, הקרוי Velcade (או Bortezomib או PS-341), והוא יעיל בטיפול במחלת Multiple Myeloma, שהוא ממארת של מח העצם שבה קיימת התרבות בלתי נשלטת של תא בודד במערכת החיסונית. מנגנון פעולת התרופה לא ברור, אך משערים שפעולתה משרה מוות תאי מתוכנת בתאים הממאירים על ידי עיכוב מערכת האוביקויטין ועיכוב הפירוק של חלבוני מערכת החיסון שמייצר התא הממאיר. חלבונים אלו פגומים בחלקם, וסילוקם הכרחי כדי לאפשר לתא להמשיך בחלוקתו הממארת. הצטברות חלבונים אלו בגלל עיכוב המערכת גורמת למות התא. מדובר, כאמור, בדור ראשון של תרופות חסרות ייחודיות. אנו צופים שבעתיד יפותחו תרופות ייחודיות הרבה יותר שתעכבה באופן סלקטיבי אנזימי הצמדה ויהיו להן אפוא תופעות לוואי מזעריות, שלא כמו הטיפול הקרינתי והכימותרפי המשמשים היום באונקולוגיה. יתר על כן, התקווה היא שמערכת האוביקויטין תשמש פלטפורמה רחבה לפיתוח תרופות לא רק נגד ממאירויות אלא גם נגד מחלות רבות אחרות שמערכת זו מעורבת בהן, כגון מחלות ניווניות של המוח והפרעות דלקתיות כרוניות.

מערכת האוביקויטין ומחלות האדם

מעורבות מערכת האוביקויטין בבקרת פירוק מגוון רחב כל כך של חלבונים, ובשל כך בבקרת תהליכים בסיסיים רבים כל כך בתא, מסבירה מדוע לסטייה או לתקלה בה עלולות להיות ההשפעות רבות על פעילות התא. לכן לא מפתיע שהפרעות אלו מתבטאות לעתים גם במחלות – תורשתיות ונרכשות כאחת. יש להניח כי חלק מן ההפרעות אינן מגיעות לידי ביטוי במחלות, שכן הן מסתיימות במות העובר. המצבים הפתולוגיים יכולים להתאפיין או בעיכוב פעילות המערכת או בזירוז. אבדן פעילות עלול להתרחש, למשל, בגלל מוטציה באנזים או בחלבון מטרה שהוא פועל עליו. מוטציה בחלבון המיועד לפירוק באזור הנקשר ל-E3 מונעת את הצמדת "סמן המוות" לאותו החלבון, וכך נמנע פירוקו על ידי הפרוטאזום. חלבון זה מצטבר ועלול לגרום לנזק אם בשל פעילות-יתר שלו אם בשל רעילותו שלא דווקא קשורה לפעילותו. כך מוטציה באנזים E3-E6-AP, שהוא אנזים מצמיד אוביקויטין, גורמת להצטברות חלבון המטרה שלו, אשר עדיין לא זוהה והמביא, ייתכן בשל רעילותו, לידי תסמונת עצבית קשה, תסמונת Angelman, המאופיינת בפיגור שכלי קשה ובהפרעות תנועתיות מלידה. מצבים פתולוגיים יכולים להתאפיין גם בפעילות-יתר של המערכת, הגורמת לעלייה בקצב הפירוק. סילוק מואץ של



ציור 2: מערכת האוביקויטין ומנגנוני מחלות

כאשר מערכת האוביקויטין (מרכז התמונה וכן ציור 1) פועלת כתקנה, חלבוני התא נשמרים ברמה תקינה (צד ימין, עליון ותחתון). רמה זו איננה חייבת להיות קבועה: שינויים ברמת החלבונים מתרחשים בתא בכל מיני נתאים, למשל, כאשר נדרש סילוקו של חלבון פגום או כאשר נדרשת שליטה בתהליך ביולוגי באמצעות "כיבוי" חלבון ממתג (ראו טקסט). תקלה במערכת האוביקויטין עלולה להתרחש באחד משני מקרים: (א) כאשר פירוקו של חלבון מואץ (פינה שמאלית עליונה) ורמתו יורדת אל מתחת לנורמה או (ב) כאשר פירוקו של חלבון מואט והוא מצטבר (פינה שמאלית תחתונה). במחלת הסרטן פירוק מזוור של דכאן התמרה (כמו p53) או תת-פירוק של חלבון מעורר התמרה (כמו הקולטן לגורם גידול האפידרמיס, ה־EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor)), עלולים להסתיים בממארות.