



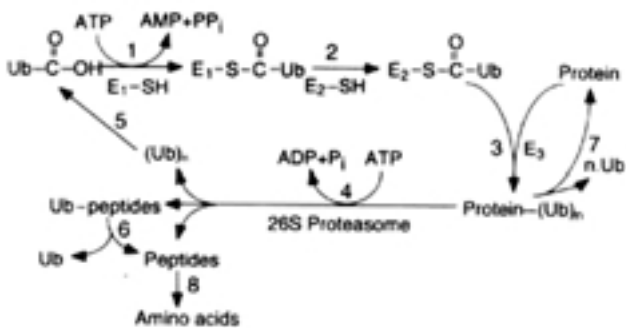
# מדוע וכיצד מפורקים החלבונים בתאים?

מרבית התהליכים הכימיים, הפיזיקליים ותהליכי הבקרה בתא החי נעשים על ידי חלבונים. בתאי הגוף מצויים אלפים רבים של חלבונים, ולכל חלבון תפקיד ספציפי. החלבונים בנויים משרשרת של אבני בניין הקרויות חומצות אמינו, והם נבדלים זה מזה ברצף חומצות האמינו בשרשרת. רצף חומצות האמינו בחלבון נקבע על ידי רצף הבסיסים בגן המתאים, אשר הוא קטע של DNA המקודד לחלבון מסוים. לאחר פיענוח מבנה ה-DNA והצופן הגנטי בשנות ה-50 וה-60 של המאה העשרים הייתה התעניינות רבה בחקירת אופן העברת המידע הגנטי מה-DNA ליצירת החלבון ובמנגנוני הבקרה של הביטוי הגני. לעומת זאת, חוקרים מעטים בלבד התעניינו בשאלה כיצד החלבונים מפורקים בחזרה לחומצות אמינו. זאת אף על פי שממחקרו החלוציים של Schoenheimer כבר בשנות השלושים היה ידוע כי חלבונים רבים מצויים במצב דינמי של יצירה ופירוק מתמידים. כן היה ידוע כי הרמות של חלבונים תאיים מסוימים האחראים לבקרת תהליכים ביוכימיים חשובים נקבעות לא רק על ידי שינויים בקצב היצירה שלהם אלא גם על ידי שינויים בקצב פירוקם. עם זה לא היה ידוע כיצד הפירוק הבררני והמבוקר של חלבוני התא נעשה.

התחלתי להתעניין בענייני פירוק החלבונים בעת השתלמות בתר־דוקטורלית במעבדתו של Tomkins בשנים 1969-1971. רוב אנשי מעבדתו חקרו את בקרת היצירה של חלבון מסוים בהשפעת הורמונים סטרואידים, ואני עבדתי על פירוקו של אותו חלבון. באופן מקרי למדי מצאתי כי פירוקו דרש יצירת אנרגיה בתאים. הדבר נראה לי חשוב, כי בדרך כלל דרושה אנרגיה ליצירת קשר כימי ולא לפירוקו. פירוק חלבונים מחוץ לתאים – למשל פירוק חלבונים מהמזון במערכת העיכול – אינו דורש אנרגיה. לכן נראה לי סביר להניח כי פירוק החלבונים בתאים נעשה באמצעות מערכת ביוכימית חדשה הדורשת אנרגיה לשימור הבררנות הגבוהה שלה. לאחר שובי ארצה הקמתי את מעבדתי בפקולטה לרפואה של הטכניון והמשכתי בחיפוש המערכת המפרקת חלבונים בתאים. לצורך זה השתמשתי בגישה ביוכימית קלסית של בידוד מרכיבי המערכת ושחזור התהליך במבחנה. פריצת הדרך הושגה בסוף שנות השבעים, כאשר נמצא כי חלבונים מסומנים לפירוק על ידי קישור כימי לחלבון קטן הקרוי אוביקוויטין. חלבון זה קיבל את שמו על שום שהוא מצוי (ubiquitous) בכל תא, אולם תפקידו היה בלתי ידוע. בגילוי תפקיד האוביקוויטין בפירוק החלבונים סייע לי רבות אהרן צ'נובר, שהיה אז סטודנט לתואר דוקטור במעבדתי. כן קיבלתי עזרה רבה ועצות חשובות מ־Irwin Rose. במעבדתו בפילדלפיה שהיתי בשנת שבתון ב־1977-1978 ופעמים רבות לאחר מכן. הממצא שקישור אוביקוויטין לחלבון דרוש לפירוקו הסביר את הצורך של התהליך באנרגיה, משום שאנרגיה נדרשת ליצירת הקשר הכימי בין אוביקוויטין לחלבון הנועד לפירוק. כמו כן הבהיר הממצא את הבררנות הגבוהה של פירוק חלבונים בתאים, משום שמפורקים רק אותם חלבונים שצמדו לאוביקוויטין. בהמשך המחקר נתגלו במעבדתי שלבים ביוכימיים רבים במערכת האוביקוויטין לפירוק חלבונים, ונמצא כי בררנות פירוק החלבונים אכן נקבעת על ידי התכונות והבררנות של האנזימים האחראים לצימוד אוביקוויטין רק לחלבונים שנועדו לפירוק.

בתחילה עסקו רק חוקרים מעטים במערכת האוביקוויטין לפירוק חלבונים, אולם בהדרגה גבר העניין בתחום זה, ובעשור האחרון מצאו קבוצות מחקר רבות כי מערכת זו משתתפת בתהליכים ביולוגיים חשובים ורבים.

למערכת האוביקוויטין תפקידים חשובים בבקרת חלוקת תאים, נושא שאני מתמקד בו בשנים האחרונות. מחזור חלוקת התא מתקדם בזכות תנודות ברמות של חלבוני בקרה הקרויים ציקלינים. הפירוק המהיר של ציקלינים בזמן הנכון נדרש למעבר לשלב הבא במחזור התא. חלבוני בקרה אחרים הם בעלי פעילות מעכבת המונעת התקדמות במחזור חלוקת התא. ההתקדמות מתאפשרת על ידי סילוק המעכב עקב פירוקו באמצעות מערכת האוביקוויטין. אותם שני העקרונות – הגבלת משך הפעולה של חלבון בקרה בעל תפקיד חיובי או התחלת התהליך על ידי סילוק של חלבון בקרה בעל תפקיד שלילי – עומדים גם ביסוד תפקידי המערכת בתהליכים ביולוגיים אחרים. בתפקידים אלו העברת אותות חוץ-תאיים למערכות בתא המגיבות לאותות האלה ובקרת ביטוי גנים מסוימים, כגון גנים המעורבים בתגובה הדלקתית והחיסונית. פירוק בררני ומתוזמן של חלבוני בקרה מעורב גם בתהליכים בסיסיים כגון התפתחות העובר או מוות מתוכנת של תאים. בגלל ריבוי תפקידי המערכת בתהליכים בסיסיים אין זה מפתיע כי הפרעות בפעולת מערכת האוביקוויטין גורמות למצבי מחלה, כגון סוגים מסוימים של מחלות סרטניות וסוגים מסוימים של מחלת פרקינסון ומחלות ניוון מוחי אחרות.



אם נחזור לשאלה מדוע החלבונים בתא מפורקים, נראה כי התפקיד העיקרי הוא בקרת תהליכים תאיים. אף שמלכתחילה סברתי כי פירוק חלבונים חשוב לתהליכי בקרה, הופתעתי מהכמות הגדולה של התהליכים המבוקרים על ידי פירוק חלבונים ספציפיים. זאת כיוון שבקרה באמצעות פירוק החלבון היא תהליך בזבזני מאוד מבחינה אנרגטית: אנרגיה רבה מושקעת בבניית החלבון, ולאחר מכן כל האנרגיה שהושקעה מבוזבזת בעת פירוקו המהיר. עקב היותו תהליך בלתי הפיך ומהיר, היעילות הרבה של בקרה על ידי פירוק חלבון עשויה להסביר את הסיבה לשכיחותו הגבוהה בתאים. העובדה שמערכת האוביקוויטין נשמרה היטב באבולוציה מאות מיליוני שנה תומכת בסברה כי התא מוכן לשלם את המחיר האנרגטי הזה בעד בקרה בררנית ויעילה.