

Kemipris betydelsefullt även inom medicinen

Nobelpriset i kemi tilldelas i år de två israelerna Aaron Ciechanover och Avram Hershko och amerikanen Irwin Rose för deras »upptäckter av ubikvitinmedierad proteinnedbrytning«.

II Det var i slutet av 1970-talet och i början av 1980-talet som de tre forskarna med en serie biokemiska studier kunde visa att nedbrytningen av proteiner i cellerna sker genom en stegvis reaktionsprocess. I denna process inmärks de proteiner som ska brytas ned med proteinet ubikvitin. Förutom själva ubikvitinet ingår i denna process tre olika enzymer: E1, E2 och E3. Det finns ett par olika E1, ytterligare några E2 och flera hundra olika E3. Det är E3 som avgör vilka proteiner som ska märkas in och brytas ned. Efter inmärkning transporteras proteinerna till proteasomerna, stora protein-

komplex som finns i cellerna, för nedbrytning. I motsats till de flesta cellulära nedbrytningsprocesser är den ubikvitinmedierade nedbrytningen energikrävande.

Fram till upptäckten av det endast 76 aminosyror stora proteinet i mitten av 1970-talet hade de studier som gjorts på proteiner nästan uteslutande varit fokuserade på syntes, uppbyggnad, av proteiner, snarare än på nedbrytning. Att nedbrytning av proteiner skulle kunna vara minst lika viktigt som uppbyggnad var det inte många som tänkte på. Idag vet vi dock att ubikvitin och dess roll vid nedbrytningen av proteiner är av största betydelse för en rad biokemiska processer, såsom cellcykeln, reparation av DNA, transkription och apoptos. Ubikvitin spelar också en roll i immunförsvaret.

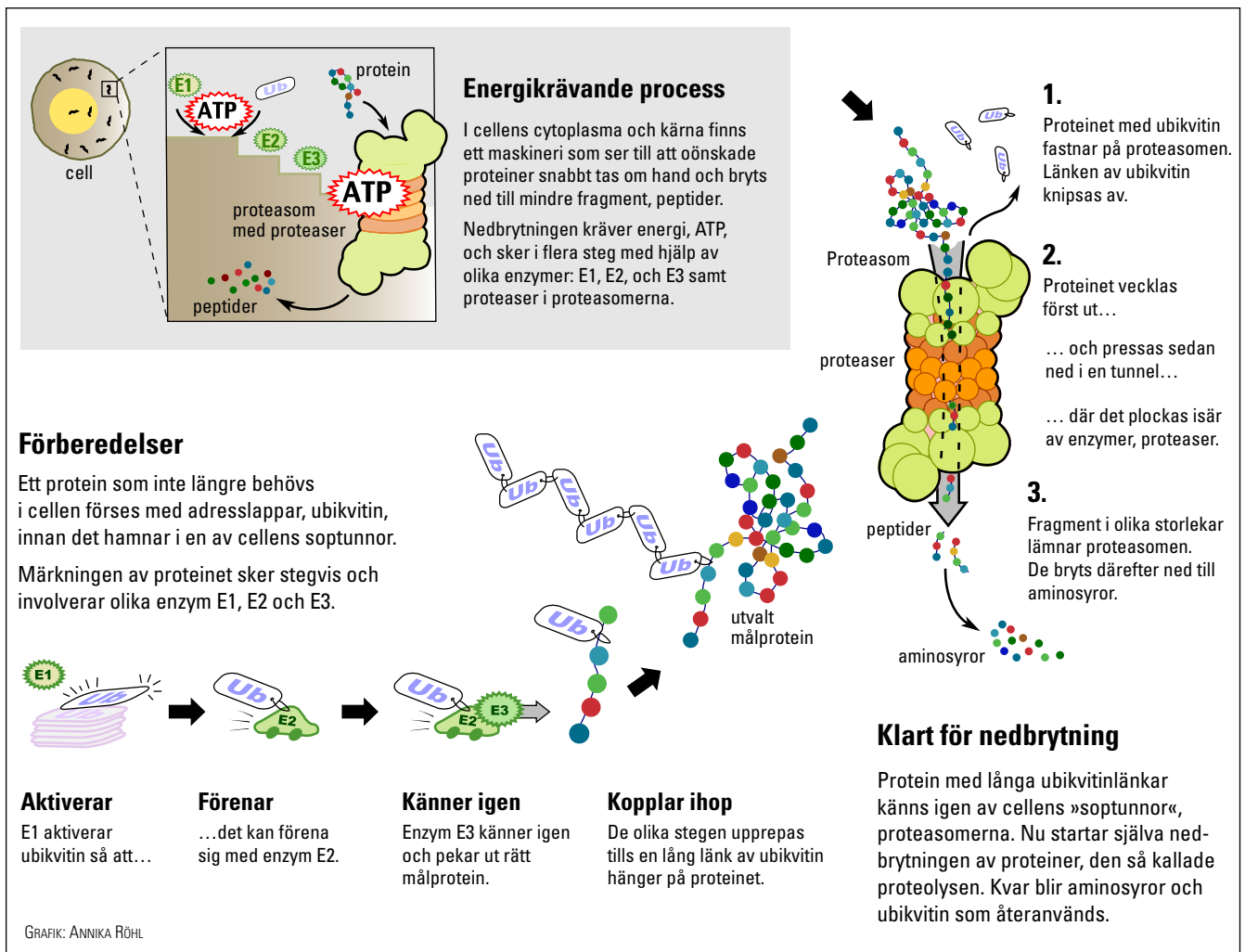
Under vissa faser av cellcykeln sitter kromosomerna ihop med hjälp av olika

proteinkomplex. När det är dags att separera kromosompåren binder ubikvitinet till proteinerna, varvid komplexet bryts ned och kromosompåren kan separeras och gå in i nästa fas av cellcykeln. Störningar i separationen av kromosomerna är en av de främsta orsakerna till spontana missfall. En extra kromosom 21 resulterar i att barnet utvecklar Downs syndrom.

Skyddar mot mutationer

Ubikvitin kan också hjälpa till att reglera olika tillväxtfaktorers interaktion med DNA och även de faktorer som är inblandade vid reparationen av DNA. Genom denna reglering skyddar ubikvitinet cellen mot mutationer, okontrollerad tillväxt och uppkomst av cancer.

Ubikvitin kontrollerar dels genuttrycket indirekt genom att märka och skicka proteiner som är inblandade i



Aaron Ciechanover föddes 1947 i Israel och fick 1981 sin doktorsgrad i medicin vid Israel Institute of Technology i Haifa.

Avram Hershko är född 1937 i Ungern och fick sin doktorsgrad i medicin 1969 vid Hadassah Medical School of the Hebrew University i Jerusalem. Ciechanover och Hershko är idag professorer vid Israel Institute of Technology.

Irwin Rose föddes 1926 i USA och fick sin doktorsgrad 1952 vid University of Chicago. Rose arbetar idag som specialist vid avdelningen för fysiologi och biofysik vid University of California i Irvine i USA.

genreglering till degradering, dels mer direkt. Eftersom DNA normalt ligger hopringlat till så kallat kromatin måste det innan det kan börja avläsas av det polymeras som katalyserar tillverkningen av RNA först friläggas så att polymeraset får plats att binda till DNA.

Man har funnit att ubikvitin spelar en avgörande roll för denna process. Allt tyder hittills på att ubikvitin kan slå av såväl som slå på transkriptionen. En av nyckelmolekylerna vid reparation av DNA är p53, ett så kallat tumorsuppressorsprotein, som skyddar cellen från cancer. Ubikvitinets roll i denna mekanism är att hålla halterna av p53 i cellen på rätt nivå genom att reglera nedbrytningen av proteinet. Om inte ubikvitinmaskineriet fungerar som det ska kan det resultera i utveckling av allvarliga sjukdomar som cancer eller cystisk fibros.

Har viktig roll i immunförsvaret

Ubikvitin spelar också en viktig roll i immunförsvaret, och flera virus, exempelvis ebola och HIV, attackerar sina målceller genom att utnyttja det ubikvitinstyrd maskineri som finns i cellerna.

En av de funktioner som ubikvitinet har i immunförsvaret är att bryta ned de proteiner som normalt är bundna till vissa transkriptionsfaktorer, såsom NF- κ B. Så länge transkriptionsfaktorn har ett sådant hämmarprotein bundet till sig stannar det kvar i cytoplasman och har ingen effekt. Om cellen infekteras av en bakterie eller någonting annat fosforyleras hämmarprotein varvid en signal skickas till ubikvitinet, som genast bryter ned proteinet. Detta leder till att transkriptionsfaktorn frisätts och kan gå in i kärnan och binda till DNA och reglera genuttrycket.

Ubikvitin-proteasomsystemet bryter även ned proteiner hos de attackerande

virusen till mindre peptider av lämplig storlek. Dessa peptider kan sedan presenteras för T-cellerna av de MHC-proteiner som finns på ytan hos virusinfekterade celler, ett viktigt led i vårt försvar mot virusinfektioner.

Hamnar på olika håll

Det ska nämnas att inte alla proteiner som märks in med ubikvitin hamnar i proteasomerna. Vissa av dem, bland annat många receptorer, forslas i stället till avknoppade membransäckar i cellerna som kallas endosomer. Från endosomerna töms sedan proteinerna antingen ut i en annan typ av intracellulära vakuoler som kallas lysosomer, där de bryts ned, eller så skickas de till cellmembranet för återanvändning.

I försök med en ubikvitinberoende jästcellsreceptor som kallas Ste2p har man lyckats kartlägga det sätt på vilket ubikvitin märker in proteiner och på så vis talar om för cellen vad den ska göra av dem. Att döma av dessa försök verkar det som om proteiner som är märkta med åtminstone fyra ubikvitinmolekyler skickas till proteasomerna för nedbrytning. Proteiner som bara har en ubikvitinmolekyl på sig, å andra sidan, hamnar i lysosomerna.

Medicinskt genombrott

De upptäckter som Ciechanover, Hershko och Rose får sitt Nobelpris för är inte enbart en milstolpe inom proteinkemin utan bör även ses som ett medicinskt genombrott. Mer forskning kring de intracellulära mekanismer som ubikvitin är involverat i kan förhoppningsvis leda till utveckling av nya terapimetoder och läkemedel mot sjukdomar som cancer och olika virussjukdomar eller immunsjukdomar, för vilka det idag inte finns någon effektiv behandling.

Dessa preparat kan antingen vara riktade mot komponenterna i ubikvitinmaskineriet i syfte att förhindra den ubikvitinmedierade nedbrytningen av proteiner eller ha som syfte att stimulera maskineriet till att öka nedbrytningen av vissa specifika proteiner.

Ett preparat som nämns i den vetenskapliga rapport som Kungliga Vetenskapsakademien gett ut i samband med utmärkelsen är proteashämmaren Velcade. Velcade släpptes 2003 i USA och 2004 i Europa och används mot multipelt myelom, en cancersjukdom som berör kroppens antigenproducerande celler. Velcade befinner sig också i första och andra prövningsstadiet för en rad andra cancersjukdomar, som prostatacancer, lungcancer och leukemi.

Ulrika Kahl
frilansskribent

Självutvärdering av Läkarprogrammet på KI:

Tidsbrist hindrar läkar- lärare göra bättre jobb

Öka meritvärdet för att vara läkarlärare och frigör läkarkraft för undervisning. Då skulle läkarutbildningen vid Karolinska institutet kunna bli bättre. Det är ett par förslag från den självutvärdering av läkarutbildningen som gjorts vid KI.

■ Läkarlärarnas arbete var i fokus för den självutvärdering av Läkarprogrammet som gjordes förra året och som nyligen presenterades vid en hearing. Deltagare var framför allt personer engagerade i läkarutbildningen vid Karolinska institutet, KI, såväl lärare som studenter.

– Det här kan man se som en slags generalrepetition inför den utvärdering som Högskoleverket ska göra år 2006, berättar Åsa Nilssonne, som hade uppdraget att leda utvärderingen i sin dåvarande egenskap av programdirektör för Läkarprogrammet.

Till sin hjälp hade hon docent Agneta Bergqvist och avdelningsdirektör Eva Ljungquist vid KI.

Anledningen till att man valde att göra utvärderingen via lärarna var att på så sätt kunna belysa läkarutbildningens specifika förutsättningar, men också för att kunna skapa ett kontaktnät inför programnämndens framtida arbete.

Saknar självklar KI-identitet

En viktig del i utvärderingen var en enkät till samtliga studierektorer på KI som är engagerade i läkarutbildning samt en enkät till ett urval av läkarlärarna.

Ett första steg var att identifiera dessa personer. Man hittade 67 personer – med olika beteckningar – som gjorde vad som bedömdes som studierektorsjobb. 54 av dessa, 80 procent, svarade.

Efter en generös tolkning av begreppet lärare (att på något sätt vara delaktigt i undervisning för blivande läkare) identifierades så många som 2 800 personer som lärare. Ett litet urval av dessa, 73 personer (varav 64 läkare), intervjuades.

– Merparten av lärarna har inte någon självklar KI-identitet, och det var verkli-