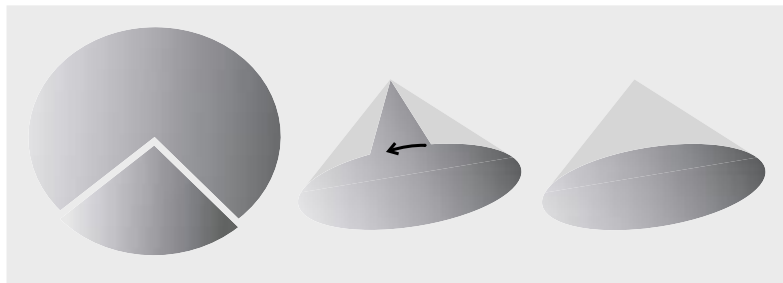


ukáže, zda jde skutečně o nové revoluční objevy, nebo zda pro zmíněné skutečnosti existuje prozaické vysvětlení. Jestliže se smělá domněnka o kosmických strunách potvrdí, půjde svým způsobem o nejpodivnější objekty, jaké ve vesmíru známe. Jen si představte tenoučká vlákna, jejichž kilometr váží přibližně stejně jako Měsíc, která pod ohromným napětím oscilují v naší Galaxii (což by byla pravda, pokud bylo Schildovo vysvětlení správné). Existenci takových kosmických strun předpovídají různé teorie velkého sjednocení. Koneckonců mohou být tyto pozorované kosmické struny nejen nepřímým důkazem teorie velkého sjednocení, ale i teorie superstrun samotné – teorie, která je jediným seriózním kandidátem na „teorii všeho“ v částicové fyzice. Pozorovaná lineární hustota strun totiž ukazuje, že může jít o superstrunu, která se na konci období inflace napjala do astronomických rozměrů. Zahlédnutí superstruny v dalekohledu je oblíbeným scénářem Edwarda Wittena, vůdčí osobnosti teorie strun. Tak si tento muž představuje první experimentální důkaz své oblíbené teorie. Na teorii kosmických strun nyní pracuje několik známých tváří teorie strun, konkrétně Joseph Polchinski, autor učebnice zabývající se teorií strun. Podle jeho odhadu pravděpodobnost, že superstruny můžeme zahlédnout v dalekohledu, je asi deset procent. Není tedy vyloučeno, že první náznaky správnosti teorie strun



Kosmické struny bychom si neměli plést se strunami z teorie strun, ačkoli nejsou zcela bez souvislosti. Jde o objekty, které mají délku, ale jen nepatrný průřez. Jejich existenci předpovídají některé teorie elementárních částic. Časoprostor kolem jediné kosmické struny je plochý. Jde však o časoprostor s vyříznutým klínem, kde hrot klínu leží na struně. Struna se tedy podobá kuželu. Když si vezmete velký papírový kruh, vystřihněte díl ve tvaru porce koláče – a když vystřižený kus zahodíte a slepíte k sobě okraje zbývajícího kusu, vyjde vám z toho kužel. Ten představuje časoprostor, ve kterém existuje kosmická struna.

Všimněte si, že jelikož je povrch kuželu tentýž plochý list papíru, se kterým jste začali (minus klín), můžete jej stále považovat za „plochý“ – až na jeho vrchol. To, že vrchol zakřivený je, můžete zjistit ze skutečnosti, že kružnice, která leží na kuželu a má střed ve vrcholu, má menší obvod než kružnice, která leží na původním kruhovém listu papíru, má také střed ve vrcholu a stejný poloměr. Jinými slovy – kružnice kolem vrcholu je kratší, než by člověk čekal u kružnice o tomto poloměru v plochém prostoru, a to kvůli chybějícímu dílu.

Stephen Hawking: Vesmír v kostce, Argo, Praha 2002, s. 140

nepřinesou drahé urychlovače, jako například LHC, který v CERN spustí v roce 2007, ale obyčejné dalekohledy. Určitou dobu však ještě kosmické struny zůstanou spekulativní domněnkou.

ZUZANA STORCHOVÁ

# O buněčném odpadu

Jedna z běžných metafor, která nám pomáhá nahlížet buňku jako celek, je metafora města. V jaderném ústředí je uložen ohromný archiv zákonů, předpisů a projektů, který je davem úředníků kopírován a předáván dál. V ribozomálních výrobních centrech jsou v třísměnném provozu vyráběny příslušné bílkoviny. Síť komunikací z odolných mikrotubulů či aktinových vláken jsou jednotlivé součástky, polotovary či hotové výrobky rozváženy na místa určení. Gigantická překladiště Golgiho aparátů materiál třídí, popřípadě jej skladují ve specializovaných prostorech vezikulů až do doby upotřebení. Pro chod každého města jsou kromě výroby také nezbytné provozy zabývající se zpracováním odpadu. Toho i buňka, tak jako každé město, produkuje nemálo. A podobně jako se o odpadech, kanalizacích a čistíčkách příliš nemluví ve městech, dlouho se nikdo obzvlášť nezabýval ani zpracováním buněčného odpadu. V době, kdy se detailně studovaly procesy replikace DNA, výroby RNA, bílkovin a dalších látek, nebylo o jejich degradaci známo vůbec nic.

Z dnešního pohledu se nám zdá spíše logické, že přebytečné, poškozené nebo nepotřebné bílkoviny musí být z buňky účinně a pokud možno kontrolovaně odstraněny. To vše se nej-

častěji děje procesem degradace závislé na ubikvitinaci. Princip je jednoduchý: na bílkovinu, která má být zničena, je navázáno několik molekul ubikvitinu (jiné bílkoviny), což ji předurčuje k trpkému konci ve specializovaném buněčném drtiči odpadů zvaném proteazom (detailněji viz rámeček a obr. na s. 74). Přes tuto zdánlivou jednoduchost objev přinesl tři převratně nové náhledy na biologii buňky:

- Nepotřebné, nadbytečné či poškozené bílkoviny musí být z buňky aktivně, rychle a účinně odstraněny. Buňka nečeká, až se tyto bílkoviny pozvolna samovolně rozpadnou (což zaručují termodynamické zákony), nýbrž vynakládá na jejich odstranění značné množství energie.

- Degradace bílkovin je velmi přísně regulována. Specifitu celého procesu zajišťuje obrovský počet proteinů. Jakékoliv nepřesnosti v tomto procesu vedou k těžkému poškození či smrti buňky, u mnohobuněčných organismů (např. u lidí) způsobují těžké patologické změny.

- Již dříve se vědělo, že funkce bílkovin může být ovlivněna navázáním jiných molekul. Ve

Nobelovu cenu za chemii získali v roce 2004 Aaron Ciechanover, Avram Hershko a Irwin Rose za objev mechanismu, kterým buňky odstraňují nežádoucí bílkoviny.

Dr. Zuzana Storchová (\*1970) vystudovala molekulární biologii na Přírodovědecké fakultě UK v Praze. V současné době pracuje v Dana-Farber Cancer Institute v Bostonu.

## JAK PROBÍHÁ A K ČEMU SLOUŽÍ UBIKVITINACE

Ubikvitinace je proces navázání molekuly ubikvitinu na cílovou bílkovinu, která je tím označena jako vhodná k zničení v proteazomu. Proces značení proteinů ubikvitinem byl již vícekrát popsán i na stránkách Vesmíru (Vesmír 74, 554, 1995/10; 75, 250, 1996/5; 78, 709, 1999/12), jen si stručně zopakujeme hlavní kroky (obr. dole). Malý ubikvitin (pouhých 76 aminokyselin) je rozeznán a navázán enzymem E1 (UBA, ubikvitin aktivující enzym.) K tomuto kroku je zapotřebí energie v podobě ATP. Další enzym, E2 nebo také UBC (ubikvitin konjugující enzym), dokáže připojit takto aktivovaný ubikvitin na cílovou bílkovinu. Jedna molekula ubikvitinu však nestačí – většinou jsou zapotřebí nejméně čtyři. Proto nastupuje třetí enzym, E3 nebo také ubikvitin-ligáza, a připojuje na první navázaný ubikvitin další a další, až je vytvořen dlouhý, často větvený řetězec molekul ubikvitinu. V buňkách většiny eukaryotických organismů bývá jeden typ enzymu E1, něco přes deset typů enzymů E2 a stovky různých enzymů E3. Každý E2 a E3 rozeznává jenom některé cílové bílkoviny, E3 navíc mohou interagovat jenom s některými enzymy E2. To zajišťuje mimořádnou specifitu ubikvitinace.

Bílkovina s navázaným řetězcem ubikvitinových molekul je předurčena k rozkladu v obrovském mnohamolekulovém proteazomu, jehož hlavní funkcí je právě degradace takto označených bílkovin. Struktura proteazomu kupodivu velmi výrazně připomíná obyčejnou popelnicí. Válcovité katalytické jádro tvořené čtyřmi sedmipodjednotkovými prstenci je spojeno s plochým „víkem“, složeným z nejméně šesti regulačních podjednotek. Označená bílkovina je vtažena do válce, a jakmile za ní víko zapadne, začnou pracovat proteázy, enzymy štěpící bílkoviny, které jsou součástí vnitřních stran prstenců. Tyto proteázy rozštěpí nebohou bílkovinu na kratoučké aminokyselinové řetězce, které mohou být následně využity – „recyklovány“ – při tvorbě nových bílkovin. Samotný ubikvitin je ušetřen – proteazom jej odštěpí od bílkoviny určené k zániku a pošle znovu do oběhu.

Přestože proteazom štěpí hlavně bílkoviny označené ubikvitinem, je schopen rozlišit a zničit i některé bílkoviny, které jím ocechovány nebyly. To se týká zejména špatně poskládaných, silně poškozených bílkovin. Ubikvitinace je specialitou eukaryotických organismů, u bakterií či archeí nic podobného nenajdeme. Naproti tomu proteazom či jeho obdoba existuje u všech živých organismů.

většine případů jde o navázání cukru, fosfátové skupiny či jiné malé nebílkovinné molekuly. Na příkladu ubikvitinu bylo ukázáno, že bílkovina může být modifikována i navázáním jiné bílkoviny.

Letošní laureáti Nobelovy ceny za chemii Aaron Ciechanover, Avram Hershko a Irwin Rose, ale i řada dalších vědců (viz rámeček na protější straně) odhalili celý proces spíše náhodně a trvalo téměř desetiletí, než dosah jejich objevu pochopila vědecká veřejnost. Najde se jen málo buněčných procesů, při nichž degradace závislá na ubikvitinu nehraje roli. Zřejmě největším zadostiučiněním pro trojici loňských laureátů je tedy nejenom Nobelova cena, ale i neobyčejná důležitost procesu ubikvitinace pro buněčné funkce. Podívejme se proto na hlavní příklady ubikvitinu v akci a na některá nečekaná odhalení, která studium ubikvitinu přineslo.

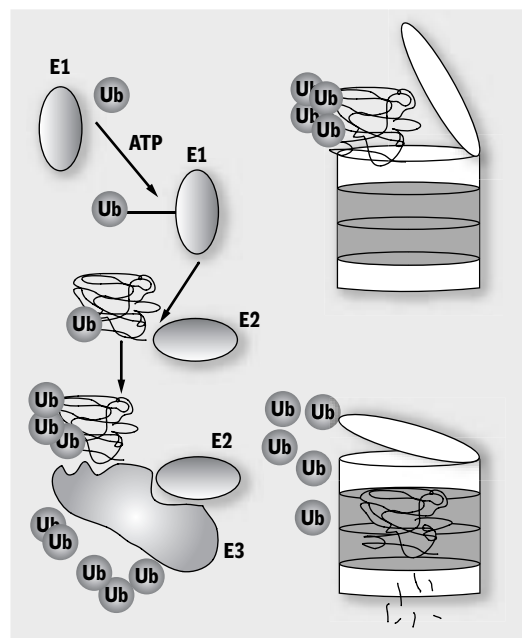
### Obyčejný odpad

Bílkoviny se běžným používáním v buňce opotřebují, mnohé bývají poničeny vnějšími vlivy, jako jsou například volné radikály či zvýšená teplota, jiné byly nekvalitně vyrobeny nebo nebyly sbaleny do správné prostorové struktury. Poškozené bílkoviny jsou pro buňku velkým rizikem. Jednak nejsou schopny vykonávat svou funkci, jednak mají tendenci vytvářet neforemné agregáty, které snižují životaschopnost buněk. Proto jsou poškozené a nefunkční bílkoviny rozeznány, označeny ubikvitinem a zničeny. Zdá se, že buňka pro jistotu pravidelně obnovuje všech-

ny bílkoviny, i pokud nejsou poškozené, a to velmi organizovaně. Zatímco některé bílkoviny se obnovují ve velmi krátkých intervalech (poločas života zhruba 4 minuty), jiné setrvávají v oběhu i několik hodin či dní (hemoglobin má životnost více než 100 dní). Podle jakého klíče je o životnosti bílkovin rozhodováno či jak buňka rozeznává poškozenou bílkovinu, není moc jasné. Prozatím bylo odhaleno několik strategií, které buňka využívá. Podle „pravidla N-konce“ rozhoduje o životnosti bílkoviny poslední aminokyselina na N-konci bílkoviny.<sup>1</sup> Zatímco některé aminokyseliny odkazují bílkovinu k rychlému zániku, jiné jí zaručují dlouhý život. V některých bílkovinách byl zase objeven „destrukční box“, což je krátký úsek aminokyselin předurčující bílkovinu k degradaci závislé na ubikvitinu. Mnohé bílkoviny jsou sbalené v prostoru tak, že mají destrukční box hluboko a nedosažitelně skrytý. Teprve působení nějakého vnějšího faktoru (např. zvýšené teploty) je přinutí trojrozměrnou strukturu změnit a box odhalit. Dnes je odborníkům jasné, že existuje mnoho dalších strategií, jimiž buňka rozeznává proteiny určené k sešrotování. Jejich odhalování přinese jistě řadu dalších překvapení.

### Nejúčinnější řešení

Velmi nečekané bylo zjištění, že degradace proteinů v buňce může sloužit jako mimořádně účinný princip regulace. Život buňky je, zjednodušeně řečeno, časová posloupnost procesů, při níž proces následující nastane teprve po úplném a úspěšném dokončení procesu předchozího. Jak ale rychle a čistě ukončit děj, který předtím probíhal poměrně dlouhou dobu a během nějž byla vyrobena řada specifických, pro tento děj nezbytných bílkovin? V takovém případě se často rychle ničí – právě degradací závislou na ubikvitinu – bílkoviny potřebné pro již ukončený proces (nebo inhibitory procesu následujícího). Jako kdyby rodiče, kteří nechtějí, aby se jejich děti dívaly v noci na televizi, ji prostě úderem



1) Každá bílkovina je tvořena řetězcem aminokyselin, končícím na jedné straně aminokupinou – což je N-konec – a na druhé straně karboxykupinou – C-koncem.

desáté vyhodili z okna. Marnotratnost? Jistě, ale funguje to stoprocentně.

Klíčem pro tento typ regulace jsou enzymy E3 neboli ubikvitin-ligázy (viz rámeček na s. 74). Enzymy E3 totiž určují specifitu navázání ubikvitinu a ta je v daném případě mimořádně důležitá – nestačí jenom něco vyhodit z okna, je potřeba vyhodit z okna právě a jen televizi. V buňkách existuje obrovské množství ubikvitin-ligáz E3, pro každou konkrétní situaci jiná. Některé z nich jsou jednoduché bílkoviny, jiné jsou tvořeny mnoha podjednotkami, všechny jsou však pro příslušné buněčné procesy naprosto klíčové. Zdá se, že regulace pomocí degradace je mimořádně vhodná pro ovlivňování procesů, u nichž závisí zejména na časové posloupnosti. Nejlépe je tento princip prostudován právě u regulace buněčného cyklu. Například ubikvitin-ligáza SCF je tvořena nejméně třemi proteiny a je nezbytná pro regulaci buněčného cyklu například během zahájení replikace (zajišťuje degradaci inhibitoru replikace). Gigantický APC/cyklozom je tvořen nejméně 16 bílkovinami a je mimo jiné nezbytný k tomu, aby se při mitóze přesně načasoval začátek rozdělení chromozomů do dvou dceřiných buněk. Jak SCF, tak APC/cyklozom jsou esenciální pro život buňky, jakékoliv poškození znamená smrt.

Degradace jako princip regulace není však zdaleka vyhraněna jen pro buněčný cyklus. Zdá se, že svoji roli hraje i při opravách DNA (například komplex BRCA1/BARD, geny Fanconi) či při regulaci apoptózy. O tom snad ale až někdy jindy.

### Jeden ubikvitin degradaci nezařídí, ale...

Kupodivu ne vždy předurčuje navázání ubikvitinu bílkovinu k zničení. Někdy je ubikvitinace signálem k lokalizaci bílkoviny na určitém místě v buňce či ovlivňuje její aktivitu. Rozhodující je počet navázaných molekul ubikvitinu. Pokud se naváže řetězec nejméně 4 ubikvitinů, je bílkovina určena k degradaci. Jeden ubikvitin (monoubikvitinace) funkci bílkoviny pouze modifikuje. Monoubikvitinace bílkovin hraje významnou roli zejména při endocytóze proteinů buněčné membrány, při určení cílové lokalizace některých proteinů, v opravách DNA, aktivitě histonů a chromatinu vůbec, jakož i při regulaci buněčné transkripce. Ze seznamu je vidno, že probrání všeho by zabralo trochu víc času, proto se podívejme jenom na pár zajímavých případů. Jedním z nejprostudovanějších je monoubikvitinace při endocytóze receptorů. Bílkovinné receptory trčí z buněčné membrány do mezibuněčného prostoru a loví ligandy (hormony, antigeny, růstové faktory a další signální molekuly). Navázáním ligandu se receptor aktivuje, a tím je „přivolána“ specifická ubikvitin-ligáza. Ta příslušný receptor s ligandem monoubikvitinuje, což je signál k vtažení (internalizaci) tohoto receptoru do buňky. V buňce je ligand odštěpen a receptor buď zničen v proteazomu, nebo znovu umístěn na buněčnou membránu. V obou případech jsou navázané molekuly ubikvitinu odštěpeny a znovu využity. Výhody to

hoto systému jsou zřejmé. Zprv si buňka vtažením receptoru s navázaným ligandem „přečte“ příslušný vzkaz zvenčí. Zadruhé je receptor s navázaným ligandem buňce na nic – nemůže totiž už nic jiného navázat, stane se necitlivým. Po internalizaci může buňka ligand i ubikvitin odštěpit. Receptor je díky tomu znovu citlivý a může být znova využit pro lov signálů. Pokud jeho role už skončila a další signály nejsou potřeba, specifické ubikvitin-ligázy jenom připojí k prvnímu ubikvitinu pár dalších molekul a nepotřebný receptor skončí v popelnici proteazomu.

Možnost využít stejný systém buď k modifikaci funkce, nebo rovnou k zničení se zdá velmi výhodný a buňka na tom dost ušetří. Vědcům to ale spíše přidělovalo starosti. Zatím totiž vůbec nechápeme, jak se rozhodne, zda bude cílový protein monoubikvitinován, či zda jej ověncí celý smuteční věnec mnoha ubikvitinů znamenající jistý konec v proteazomu. A tak nás i v této oblasti ještě čekají netušená překvapení.

### Ubikvitin a jeho bráškové

Devadesátá léta přinesla vědcům zabývajícím se ubikvitinem nejeden šok. Mezi zásadní objevy patřilo i zjištění, že ubikvitin není

#### KDO DOSTAL NOBELOVU CENU ZA CHEMII?

**Aaron Ciechanover** (\*1947 v izraelské Haifě) studoval medicínu na Hebrejské univerzitě v Jeruzalémě, po jejím dokončení r. 1974 sloužil 3 roky v armádě. V letech 1977–1981 pracoval na doktorské práci v laboratoři Avrama Hershka, poté strávil 3 roky na stáži v americkém Bostonu na Massachusettské technice (MIT) v laboratoři H. Lodishe. Od r. 1986 vede vlastní laboratoř; je profesorem na Izraelské technice (tzv. Technionu) v Haifě.

**Avram Hershko** (\*1937 v maďarském Karcagu) přišel s rodiči do Izraele r. 1950. Vystudoval medicínu na Hebrejské univerzitě v Jeruzalémě, 3 roky byl vojenským lékařem izraelské armády a r. 1969 obhájil titul Ph. D. Následující léta strávil na stáži v San Francisku u Dr. G. Tomkinse. Od návratu do Izraele r. 1972 pracuje na Technionu, kde je profesorem.

**Irwin A. Rose** (\*1926, New York) musel studium na univerzitě přerušit vojenskou službou za 2. světové války. Poté studoval na Chicagské univerzitě, kde r. 1952 obhájil doktorský titul v biochemii. Od r. 1954 pracoval na Lékařské fakultě Yaleovy univerzity, r. 1963 přešel do Fox Chase Cancer Center ve Filadelfii, kde pracoval až do odchodu do penze r. 1995. Nyní je emeritním profesorem na Kalifornské univerzitě v Irvine, kde pracuje na oddělení fyziologie a biofyziologie tamější lékařské fakulty.

A. Ciechanover během své doktorské práce v laboratoři A. Hershka objevil protein, který byl odpovědný za proteolýzu závislou na ATP. Koncem sedmdesátých let minulého století se oba seznámili na konferenci s I. Rosem, který studoval stejný protein, a rozhodli se spolupracovat. Následující experimenty, které byly prováděny zejména během krátkých stáží jak Hershka, tak Ciechanovera v laboratoři I. Roseho, charakterizovaly vlastnosti tohoto proteinu detailněji a prokázaly, že je identický s dříve popsáním a všudypřítomným malým proteinem ubikvitinem. Poté Hershko a Ciechanover odhalili princip ubikvitinace a charakterizovali enzymy podílející se na ubikvitinaci reakci.

#### KDO NOBELOVU CENU NEDOSTAL, A MOŽNÁ MOHL?

**Alexander Varshavsky** je americký vědec ruského původu. Počátkem osmdesátých let minulého století působil na Massachusettské technice v Bostonu, kde se seznámil s Ciechanoverem a zjistil, že oba pracují na stejném proteinu. Společně provedli první experimenty jednoznačně potvrzující, že ubikvitin je klíčový pro degradaci proteinů i v živých organizmech, a ne jenom *in vitro*. Varshavsky a jeho další kolegové poté jako první charakterizovali pravidla, podle nichž se o degradaci proteinů rozhoduje. Trojice Hershko, Ciechanover a Varshavsky obdržela r. 2000 Cenu Alberta Leskera, která je obvykle považována za předzvěst Nobelovy ceny.

**Krishnamoorthy Kannan**, indický vědec z univerzity v Dillí, objevil ubikvitin zcela nezávisle r. 1982 a studoval jeho mimobuněčné funkce, zejména v souvislosti s kvetvornými kmenovými buňkami. Své pokusy prováděl za velmi primitivních podmínek a jen se základním laboratorním vybavením. Jeho práce, která vedla k novým možnostem léčby leukemie i aidsu, nebyla doceněna ani v Indii.

#### SHRNUTÍ HLAVNÍCH POZNATKŮ O UBIKVITINU A UBIKVITINACI

- Buňka musí nevhodné, přebytečné či poškozené bílkoviny aktivně degradovat, při tom spotřebovává energii.
- Proteiny určené k degradaci jsou označeny několika molekulami ubikvitinu, malého proteinu, jenž se vyskytuje ve značném množství ve všech eukaryotických organizmech. Toto označení probíhá v třístupňovém, přesně regulovaném procesu.
- Ubikvitinované proteiny končí svůj život ve speciálním supermolekulárním komplexu zvaném proteazom.
- Degradace závislá na ubikvitinu je pro život buňky esenciální. Jakékoliv poškození tohoto systému vede k její smrti.
- Za určitých okolností jsou bílkoviny označeny jenom jediným ubikvitinem. Toto označení nevede k jejich degradaci, ale modifikuje jejich funkci.
- Podobně jako ubikvitin funguje v buňce několik dalších malých bílkovinných molekul, žádná z nich však nereguluje degradaci proteinů.
- Změny v ubikvitinaci či degradaci proteinů v proteazomu mohou být využity v léčbě některých onemocnění.

jediná bílkovina, která svým navázáním na jinou bílkovinu ovlivňuje její osud i funkci. Dnes známe řadu „příbuzných“ ubikvitinu, například SUMO, Hub a Nedd (ano, skutečně mají tak bizarní jména). Obvykle jde o malé globulární bílkoviny, které jsou ubikvitinu velmi podobné a stejně jako on jsou navázány či v případě potřeby zase odštěpeny od nějaké cílové bílkoviny, jejíž funkci ovlivňují. Nejprostudovanější je zatím SUMO, který jako by ubikvitinu z oka vypadl (tedy skoro). Na rozdíl od ubikvitinu nevede navázání SUMO nikdy k degradaci označené bílkoviny. SUMO ovlivňuje činnost a umístění nejrůznějších proteinů, které se převážně účastní regulace genové exprese či oprav DNA. SUMO je v buňce častým protivníkem ubikvitinu. Vzhledem k tomu, že se obě tyto malé bílkoviny mohou vázat na stejné místo na cílovém proteinu, hojně spolu o navázání soutěží. Osud bílkoviny či její funkce pak zásadním způsobem závisí na tom, kdo vyhraje. Pokud vyhraje ubikvitin, bílkovina je

většinou degradována v proteazomu, zatímco při navázání SUMO se často jen mění její aktivita. V případě některých transkripčních faktorů vede navázání SUMO k represí transkripce, zatímco navázání jednoho ubikvitinu způsobí zvýšení transkripce. Rovnováha mezi procesy se SUMO a ubikvitinem ovlivňuje také některé typy oprav DNA.

#### O ubikvitinu ještě uslyšíme!

Letošním laureátům Nobelovy ceny se před lety jistě ani nesnilo, jaký dosah bude mít jejich studium malého a všudypřítomného proteinu, který tehdy ani neměl pořádné jméno. Posledních několik let se role pro ubikvitin objevuje snad v každé oblasti fyziologie buňky, přestože zůstává řada základních otázek zatím nezodpovězena.

Velká budoucnost se připisuje využití znalosti ubikvitinace a proteazomu ve farmakologii. Mnohé neurodegenerativní choroby jsou spojeny s akumulací nefunkčních a nedegradovatelných proteinů v neuronech. Naději by mohlo být právě zvýšení degradace závislé na ubikvitinaci. Také pro léčbu některých typů leukemií může být proteazom ten pravý cíl. Zdá se totiž, že hromadění poškozených proteinů způsobuje v některých buňkách apoptózu. Cílená inhibice proteazomu vede právě k tomu, že se poškozené proteiny v buňce hromadí. V květnu 2003 byl pro léčbu mnohočetných myelomů schválen lék Velcade, který je inhibitorem proteazomu.

Mnohočetné myelomy jsou agresivní a špatně léčitelná onemocnění a tak jsou naděje upřené k Velcade pochopitelné. A to je teprve začátek, brzy se jistě objeví další léky.

Důležitost proteazomového systému a ubikvitinace tak naznačují i jednu všeobecnou poučku: Chceš-li přežít, řádně se starej o veškerý odpad!

# Průtokový mozek

*Proč je nutné umět zapomínat*

#### OLDŘICH VINAR

S prodlužujícím se lidským životem přibývá lidí, kteří mají problémy s pamětí. Především přibývá těch, kteří si to myslí. Mají-li blíže vysvětlit, proč si to myslí, ukáže se často, že jde o poruchu pozornosti. Věnovat určitému psychickému obsahu pozornost po delší časový interval je ve světě přesyceném novými a novými podněty čím dál tím těžší. Mozek musí tyto nové nebo stále se opakující podněty odfiltrávat, aby dokázal udržet pozornost věnovanou nějaké intrapsychické aktivitě. Stárnoucí člověk, kterému dříve nevadil při práci hlasitý hovor nebo hudba z rádia, najednou potřebuje pro svou práci ticho.

Na druhé straně se promoření civilizovaného světa nadměrnou mírou smyslové stimulace může stát potřebou. Je neuvěřitelné, jakou dávku akustické stimulace snese personál některých obchodů nebo restaurací. Jejich mozek se tomu přizpůsobuje podobně jako opakované chemické stimulaci drogou. Nedostane-li svou dávku decibelů, chybí mu to. I zde je hromosvodem snímajícím hřichy světa televize. Dvouleté nebo tříleté děti milují zvláště reklamy. Nevadí jim, že tomu nerozumějí, líbí se jim rychle se střídající barevné obrázky. Mají-li sledovat děj v málo se měnícím prostředí, nudí se. Virtuální svět klipů vyhledávají i ve svě-