

Cathepsin dan Calpain: Enzim Pemecah Protein dalam Sel

Novi Silvia Hardiany

**Departemen Biokimia & Biologi Molekuler,
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta**

Abstrak

Cathepsin dan calpain adalah anggota sistein protease yang merupakan enzim proteolitik yaitu enzim yang mengkatalisis pemecahan protein melalui hidrolisis ikatan peptida. Hidrolisis ikatan peptida pada ribuan protein baik di dalam maupun di luar sel berfungsi untuk mengontrol dinamika turn-over protein. Cathepsin merupakan enzim keluarga papain yang terletak di lisosom. Enzim tersebut memiliki 11 anggota yang berperan dalam pencernaan, presentasi antigen serta remodeling matriks. Calpain adalah kelompok sistein protease sitoplasmik yang aktivitasnya tergantung kalsium. Calpain mempunyai implikasi dalam proteolisis sejumlah protein intraseluler yang berhubungan dengan peningkatan kalsium intraseluler. Aktivasi protease tersebut berhubungan dengan pengikatan membran yang diikuti autolisis. Protein regulator seperti protein kinase C, actin-binding protein dan integrin sitoplasmik mengalami pemotongan oleh calpain, maka calpain dianggap berperan dalam proses signaling seluler.

Kata kunci: *cathepsin, calpain, protease*

Cathepsin and Calpain: Proteolytic Enzyme in Cell

Abstract

Cathepsin and calpain are cystein protease family as proteolytic enzyme that catalize breakdown of protein through hydrolysis of peptide bonds. Hydrolysis of peptide bond in many thousand proteins both intracellular and extracellular regulates the protein turnover. Cathepsin is papain family enzyme which is located in lysosome. This enzyme has 11 members that involve in digestive, antigen presenting and matrix remodeling, whereas calpain is cytoplasmic cystein protease and its activity is calcium dependent. Calpain has a role in proteolytic of intracellular protein related with calcium enhancement. Activation of that protease seems to correlate with membrane binding following autolysis. Some of regulator protein such as C kinase protein, actin-binding protein and cytoplasmic integrin are cut by calpain, therefore calpain has a role in cellular signaling process.

Keywords: *cathepsin, calpain, protease*

Pendahuluan

Protease adalah enzim yang mengkatalisis pemecahan protein melalui hidrolisis ikatan peptida. Berdasarkan mekanisme reaksi dan residu situs aktif yang terlibat dalam mekanisme tersebut, protease diklasifikasikan menjadi serin protease, sistein protease, aspartat protease dan zinc (metallo) protease. Sistein protease dapat diklasifikasikan menjadi tiga keluarga besar yaitu keluarga enzim yang berhubungan dengan interleukin 1β *converting enzyme* (ICE), *calpain* dan keluarga papain (*cathepsin*).¹ Peranan protease sangat luas yaitu dalam transduksi sinyal untuk aktivasi hormon polipeptida dan faktor pertumbuhan serta proteolisis I κ B untuk melepaskan NF κ B dari sitoplasma menuju inti sel. Protease juga berperan dalam pertahanan tubuh yaitu pada proses fibrinolisis dan pembekuan darah (protrombin dan fibrinogen vs TPA, plasminogen) serta pemecahan protein asing untuk MHC. Selain itu protease berperan pada perkembangan yaitu pada perakitan kolagen dari prokolagen, serta berperan pada proliferasi sel yaitu kontrol proteolitik oleh siklin, degradasi serta berperan pada kematian sel yang terprogram (apoptosis).¹

Aktivitas Sistein Protease

Faktor yang mengatur aktivitas proteolitik sistein protease:¹

1. pH. Sistein protease kebanyakan tidak stabil dan kurang aktif (lemah) pada pH netral dan berfungsi optimal pada vesikel intraseluler asam.
2. Potensial Redoks. Sisi aktif sistein mudah teroksidasi. Dengan demikian enzim ini paling aktif pada lingkungan tereduksi
3. Sintesis sebagai prekursor inaktif. Semua enzim memerlukan aktivasi proteolitik. Aktivasi pada umumnya memerlukan pH yang asam
4. Enzim ditargetkan untuk endosom dan lisosom. Enzim memiliki situs glikosilasi yaitu mengalami penambahan gugus manosa yang kemudian berikatan dengan reseptor manosa-6-fosfat yang merupakan reseptor utama untuk *lisosomal targeting* protein dalam jalur sekretori
5. Adanya inhibitor sistein protease. Inhibitor tersebut menghambat aktivitas enzim protease.

Cathepsin K

Cathepsin K ditemukan pertama kali sebagai cDNA dalam osteoklast kelinci dan disebut sebagai OC-2.² Enzim ini merupakan sistein protease dengan peptide sinyal dan karakteristik domain katalitik dari keluarga papain. Protein ini mempunyai sekuen DNA dan asam amino yang homolog dengan *cathepsin S* dan L. Selain itu, *cathepsin K* terletak pada kromosom 1q21 yang berdekatan dengan *cathepsin S*. Ekspresi *cathepsin K* sangat terbatas dan diatur. Walaupun *cathepsin K* telah diidentifikasi pada makrofag paru manusia dengan PCR, analisis Northern Blot membuktikan mRNA dalam jumlah yang sedikit dan immunostaining potongan paru menunjukkan hasil imunoreaktif yang lemah pada orang-orang yang tidak merokok.³ Sebaliknya, *cathepsin K* diekspresikan tinggi pada ovarium dan osteoklast.⁴ Asam retinoat dilaporkan dapat menginduksi transkripsi dan akumulasi protein pada galur sel osteoklast. Selain itu, *cathepsin K* juga mengalami upregulasi pada proses inflamasi. Makrofag pada perokok sigaret mengalami peningkatan mRNA dan protein *cathepsin K* sebanyak dua kali lipat. *Cathepsin K* tidak terdeteksi pada sel otot polos vaskular manusia sehat dengan teknik immunostaining, namun pada sel dengan plak atherosklerosis tampak positif pada makrofag. Oleh karena itu, ekspresi *cathepsin K* secara normal ditemukan rendah di luar tulang dan meningkat pada kondisi inflamasi.

Akhir-akhir ini diketahui bahwa *cathepsin K* adalah elastase pada mamalia yang cukup poten. Walaupun *cathepsin K* lebih poten dibandingkan *cathepsin S* dan L namun *cathepsin K* tidak stabil pada pH yang netral (tidak seperti *cathepsin S*). Pada pengukuran aktivitas elastinolitik jangka pendek, *cathepsin K* lebih poten dibandingkan *cathepsin S* pada pH netral, namun pada pengukuran yang lebih lama (18-24 jam) *cathepsin S* yang lebih poten. Instabilitas terhadap pH pada *cathepsin K* sesuai dengan fungsi utamanya sebagai enzim lisosomal yang disekresikan ke dalam lingkungan asam oleh osteoklast. *Cathepsin K, S* dan L juga merupakan kolagenase dan gelatinase yang poten.¹

Cathepsin K berperan penting dalam *remodeling* matriks ekstraseluler, yang telah terbukti pada mutasi *coding sequence cathepsin K* pada individu dengan *Pycnodysostosis*. *Pycnodysostosis* merupakan gangguan autosom resesif dengan ciri penutupan prematur dari pertumbuhan tulang panjang, hipoplasia facial (khususnya micrognathia), dan tulang menjadi

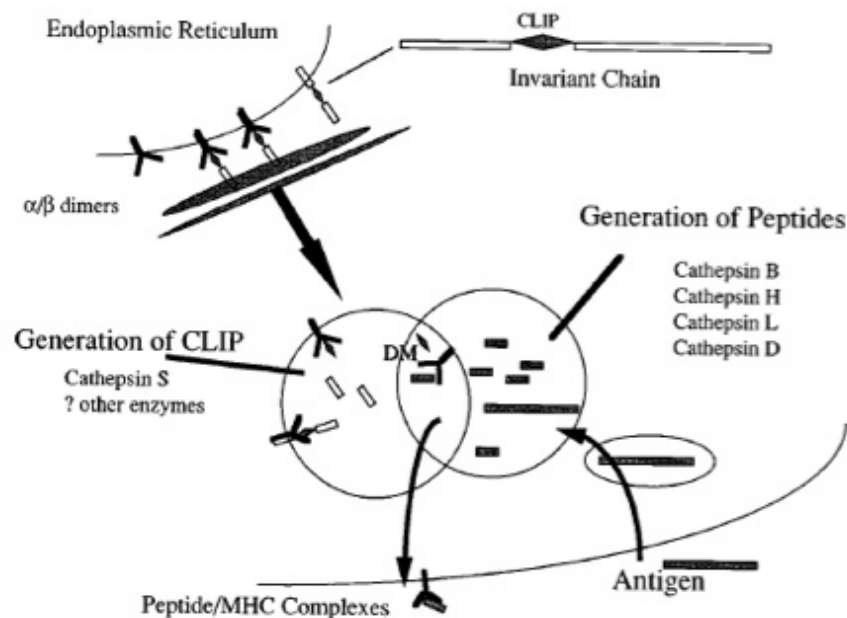
rapuh serta osteosklerosis pada tulang panjang. *Pycnodysostosis* terjadi mutasi pada kromosom 1q21. Perubahan pada pembentukan dan pertumbuhan tulang pada individu dengan defisien *cathepsin* menunjukkan peran penting enzim tersebut pada *remodeling* matriks ekstraseluler.⁵

Cathepsin S

Cathepsin S ditemukan pada nodus limfe dan limpa. *Cathepsin S* merupakan suatu elastase yang poten dengan aktivitas enzimatik dan stabilitas pada pH netral. Selain itu, enzim ini menunjukkan ekspresi yang terbatas dan diatur dan diinduksi oleh sitokin seperti interferon gama dan Interleukin 1 β . Pada tikus, *cathepsin S* diekspresikan dalam jaringan tiroid dan diinduksi

oleh *thyroid stimulating hormone* (TSH) sehingga diduga berperan dalam pemrosesan thyroglobulin intraseluler untuk pelepasan hormone tiroid.⁶ *Cathepsin S* juga diekspresikan tinggi dalam limpa dan *antigen-presenting cells* (APC) termasuk limfosit B, makrofag dan sel dendritik.¹ Selain itu *cathepsin S* berperan dalam ekspresi antigen major *histocompatibility complex* (MHC) kelas II (gambar 1). Protease terlibat dalam dua tahap penting:

1. Degradasi *chaperone* kelas II yaitu *invariant chain* (Ii), sebelum pemindahannya dari pengikatan peptida kelas II
2. Pembentukan peptida antigenik (panjangnya 13 – 26 asam amino) yang mampu memindahkan Ii dalam alur ikatan peptide dari molekul kelas II.



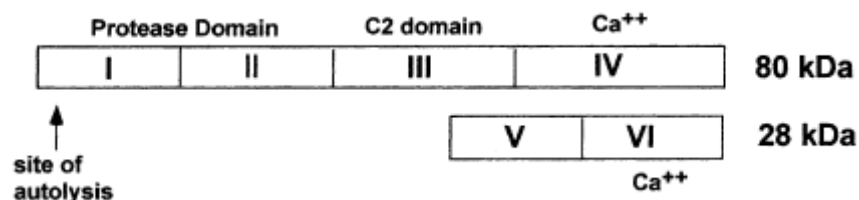
Gambar 1. Partisipasi Protease Lisosomal dalam Jalur Presentasi Antigen MHC Kelas II. Protease lisosomal berperan penting dalam 2 tahap: (a) degradasi Ii menjadi CLIP (residu 81-104) sehingga CLIP berdisosiasi dari molekul kelas II kemudian terjadi pengikatan peptida. (b) pembentukan fragmen peptide antigenic dari protein/peptide yang lebih besar.¹

Dimer $\alpha\beta$ kelas II berasosiasi dengan Ii dalam retikulum endoplasma untuk membentuk kompleks nonamer yang terdiri dari suatu perancah homotrimer yang dihubungkan dengan tiga dimer $\alpha\beta$ kelas II.^{7,8} Kompleks tersebut melintasi badan Golgi dan ditargetkan menuju kompartemen intraseluler dimana terjadi degradasi Ii yang diikuti oleh pengikatan antigenik eksogen. Ii bergabung dengan molekul kelas II melalui interaksi langsung residu 81 – 104 dari domain lumenal, membentuk CLIP (*class II-associated invariant chain peptides*) dengan alur pengikatan antigen kelas II.⁹ Molekul

tambahan lain, HLA-DM diperlukan untuk membebaskan alur pengikatan peptida CLIP dan untuk memfasilitasi pengisian dengan peptide antigenik. Kompleks peptide $\alpha\beta$ dibentuk oleh jalur ini dan kemudian dikirimkan menuju permukaan sel untuk menginisiasi MHC kelas II.

Proteolisis Ii dari kompleks Ii- $\alpha\beta$ dan pembentukan CLIP- $\alpha\beta$ diperlukan sebelum asosiasi peptida karena heterodimer Ii- $\alpha\beta$ matang tidak mampu untuk memasukkan peptida. Roche & Cresswell telah menunjukkan bahwa proteolisis Ii dari kompleks Ii- $\alpha\beta$ mempromosikan pengikatan

peptida secara *in vitro*. Sistein protease berperan dalam proteolisis li tersebut. Hambatan sistein protease dengan leupeptin mengganggu pemecahan li dan menghasilkan akumulasi fragmen li dalam sel limfoblastoid B.^{10,11} Selain itu, agen lisosomotropik seperti klorokuin dan konkanamisin B mengganggu proteolisis li dan menyebabkan akumulasi fragmen li dengan menetralkan pH endosomal dan mengganggu aktivitas proteolisis. Akumulasi pemecahan *intermediate* li mengganggu pemasukan peptida ke dalam molekul MHC kelas II yang mengurangi kestabilan kompleks $\alpha\beta$, menurunkan ekspresi permukaan sel MHC kelas II dan melemahkan antigen yang distimulasi proliferasi sel T.^{14,15}



Gambar 2. Struktur Calpain¹²

1. Struktur Calpain

Dua isoform yang diekspresikan dari *calpain* sub unit besar yaitu μ -*calpain* (*capn1*) dan *m-calpain* (*capn2*) yang berbeda dalam hal konsentrasi kalsium yang diperlukan untuk menginduksi aktivitasnya. *m-calpain* memerlukan kalsium dalam rentang konsentrasi milimolar sedangkan μ -*calpain* memerlukan kalsium dalam rentang mikromolar.^{12,13} Kedua *calpain* tersebut berada sebagai heterodimer yang terdiri dari sub unit katalitik besar 80 kDa dan sub unit regulator umum 28 kDa (*capn4*). Sub unit katalitik besar 80 kDa terdiri dari 4 domain (dI – dIV) sedangkan sub unit kecil mempunyai 2 domain (dV dan dVI) (gambar 2).² Domain I dan II merupakan domain fungsi protease, domain III merupakan C2 domain yang juga ditemukan pada protein kinase C dan fosfolipase, berinteraksi dengan kalsium dan fosfolipid. Domain dIV dan dVI dikarakterisasi merupakan domain pengikatan kalsium yang masing-masing terdiri dari lima motif tangan EF. Domain tersebut bertanggungjawab untuk heterodimerisasi dari subunit besar dan kecil melalui interaksi unik antara kelima motif tangan EF. Domain dV subunit kecil terdiri dari sekelompok residu glisin (Gly) dalam regio N terminal yang tidak dapat dilihat dalam struktur kristalnya karena konformasinya yang *mobile*.^{12,13}

Calpain

Calpain merupakan kelompok enzim sistein protease yang memerlukan ion kalsium untuk aktivitasnya. Walaupun fungsi fisiologisnya belum dimengerti seluruhnya, namun *calpain* berimplikasi pada berbagai macam proses seluler yang tergantung kalsium seperti transduksi sinyal, proliferasi sel, progresi siklus sel, diferensiasi, fusi membran, apoptosis dan aktivasi platelet. Homolog subunit katalitik *calpain* juga ditemukan pada organisme tingkat rendah seperti nematode, tumbuhan, lalat dan ragi.¹²

Baik μ dan *m-calpain* dihambat oleh reagen yang bereaksi dengan situs aktif sistein protease seperti E64, leupeptin, dan N-Ac-Leu-Leu-Norleucinal.¹³ Inhibitor tersebut juga bereaksi dengan sistein protease yang lain, tidak spesifik untuk *calpain*. Inhibitor nonpeptidik PD150606 menghambat *calpain* melalui interaksi dengan domain *calmodulin*. Inhibitor ini relatif spesifik untuk *calpain*, dan mekanisme inhibisi berbeda dengan inhibitor lainnya.¹⁴ Suatu inhibitor *calpain* endogen, *calpastatin* terdapat dalam sitosol. Inhibitor tersebut terdiri dari 4 ekuivalen domain inhibitor 140 residu serta mempunyai 3 regio lestari (A, B dan C) yang penting untuk inhibisi. A dan C berinteraksi dengan domain IV dan VI dalam suatu pola yang tergantung kalsium. B menunjukkan aktivitas inhibisi oleh dirinya sendiri, kemungkinan disebabkan karena pengikatan pada atau dekat situs aktif.¹⁵

2. Anggota keluarga Calpain

Sampai saat ini terdapat 14 gen manusia yang telah diidentifikasi sebagai anggota keluarga *calpain* 80 K, bersama dengan 2 gen untuk 30 K. *Calpain* 1, 2, 3, 8, 9, 11 dan 13 terdiri dari 4 domain seperti yang ditemukan pada μ - dan *m-calpain* dan disebut sebagai *calpain* tipikal. *Calpain* 1, 2 dan 9

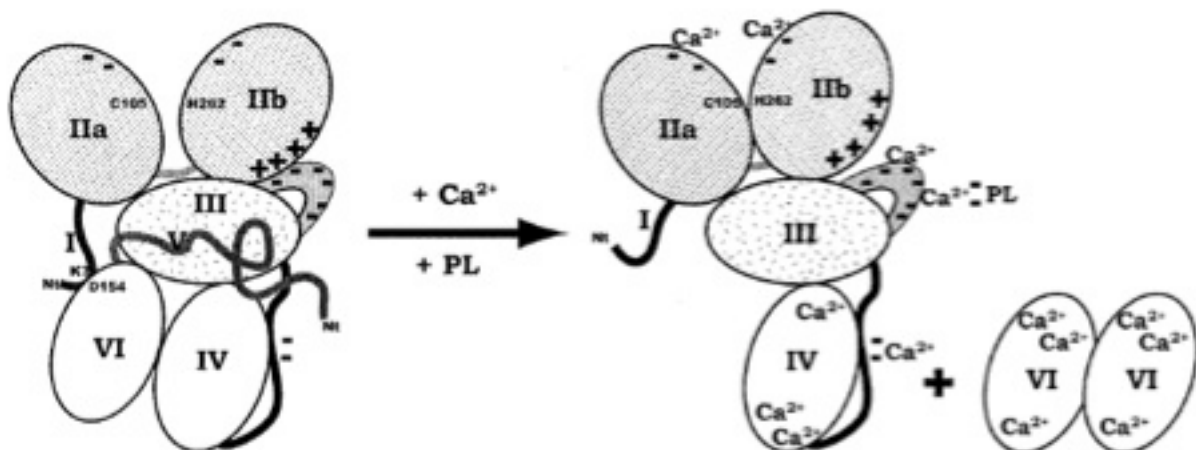
bergabung dengan 30 K, tetapi *calpain* 3, 8, 11 dan 12 tampaknya tidak berinteraksi dengan 30 K, walaupun *calpain* tersebut mempunyai domain yang mirip dengan domain seperti *calmodulin* yang berhubungan dengan domain IV. Domain IV tersebut penting untuk interaksi dengan 30 K. *Calpain* 5, 6, 7, 8b, 10a dan 15 merupakan *calpain* atipikal yang kekurangan domain IV dan tidak dapat membentuk dimer dengan 30 K.¹²

Tidak semua anggota keluarga *calpain* telah dianalisis pada tingkat enzim/protein, aktivitas protease belum diidentifikasi untuk *calpain* 7, 10 dan 15. Situs aktif sistein pada *calpain* 6 diganti dengan lisin, sehingga perannya bukan sebagai protease tapi sebagai protein dengan fungsi yang lain. *Calpain* biasanya diekspresikan di dalam sitosol, tetapi beberapa *calpain* diekspresikan pada jaringan tertentu. *Calpain* 1, 2, 5, 7, 10, 13 dan 15 dianggap sebagai *calpain* yang ada dimana-mana, namun *calpain* 3, 6, 8, 9, 11 dan 12 merupakan *calpain* jaringan spesifik yang diekspresikan terutama pada jaringan tertentu. Sebagai contoh, *calpain* 3 spesifik untuk otot rangka dan *calpain* 8 spesifik untuk lambung.¹²

3. Mekanisme Aktivasi Calpain

Calpain berada dalam sitosol dalam bentuk enzim yang tidak aktif dan bertranslokasi ke dalam

membran sebagai respon terhadap peningkatan kadar kalsium intraseluler. Pada membran, *calpain* diaktifkan oleh kalsium dan fosfolipid. Hidrolisis autokatalitik dari domain I terjadi selama aktivasi yang menghasilkan disosiasi 30K dari 80K. *Calpain* yang teraktivasi atau 80K menghidrolisis protein substrat pada membran atau dalam sitosol setelah lepas dari membran. Ketika tidak ada kalsium, subdomain IIa dan IIb saling terpisah secara struktural. Pengikatan kalsium dan fosfolipid menyebabkan perubahan konformasi protease yang menyebabkan domain IIa dan IIb berinteraksi untuk membentuk situs katalitik fungsional. Selain itu perubahan konformasi yang terjadi yaitu disosiasi 30K dari 80K menghasilkan pembentukan 30K heterodimer. Terdapat tiga situs pengikatan kalsium pada *m-calpain* yaitu dua domain IV dan VI seperti *calmodulin*, region lengkung asam pada domain III, serta domain II protease. Mekanisme regulasi aktivasi kalsium pada *m-calpain* terjadi dalam 2 tahap (gambar 3). Tahap pertama yaitu terjadi interaksi domain IIa dan IIb. Pengikatan kalsium pada domain IV, VI dan III melepaskan domain I dari VI dan domain II dari III yang menyebabkan disosiasi 30K dari 80K. Tahap kedua yaitu pembentukan lengkung situs aktif yang disebabkan oleh pengikatan dua atom kalsium pada domain protease (salah satunya pada domain IIa dan IIb).¹³



Gambar 3. Mekanisme Aktivasi Calpain oleh Kalsium. Pengikatan kalsium dan fosfolipid menginduksi perubahan konformasi, yang menyebabkan domain IIa dan IIb saling berdekatan untuk membentuk situs katalitik fungsional serta menyebabkan disosiasi 30K dari 80 K, menghasilkan pembentukan homodimer 30K. Terdapat tiga situs berbeda tempat pengikatan kalsium pada *m-calpain* yaitu: (1) dua struktur *EF-hand* seperti *calmodulin* pada domain IV dan VI, (2) suatu lengkung asam pada domain II, (3) dua situs pengikatan kalsium *non EF-hand* pada domain IIa dan IIb. C105 dan H202 merupakan residu katalitik. K7 dan D154 membentuk jembatan garam ketika tidak ada ion kalsium. Ca²⁺: atom kalsium yang berikatan pada *calpain*; Nt: residu terminal NH₂; + dan -: residu asam amino asam dan basa yang penting untuk pengikatan ion kalsium.¹³

Aktivitas *calpain* secara ketat diatur secara temporal dan spasial oleh kalsium, karena deregulasi aktivitas *calpain* menyebabkan degradasi berlebihan atau akumulasi protein yang ada sehingga menyebabkan kerusakan seluler dan kondisi patologis. Fosforilasi *calpain* kemungkinan merupakan mekanisme yang penting untuk regulasi aktivitas. Fosforilasi *calpain* pada serin 269 dalam domain III oleh protein kinase A membatasi perpindahan domain dan membekukan m-*calpain* dalam bentuk status inaktif.¹³

4. Regulasi *Calpain*

Calpain diatur secara ketat post transkripsi oleh beberapa mekanisme termasuk inhibitor endogen *calpastatin*, kalsium dan pemecahan autoproteolitik. *Calpain* terdiri dari beberapa situs fosforilasi yang secara fisiologis berhubungan dan mengatur aktivitas *calpain*. Stimulasi sel dengan *epidermal growth factor* (EGF) mengaktifkan *calpain* melalui jalur sinyal ERK/MAP kinase. Fosforilasi langsung dari m-*calpain* oleh ERK kemungkinan meningkatkan aktivitas proteolitik m-*calpain*. Di lain pihak, terdapat dugaan bahwa *interferon inducible chemokine* IP-10 menghambat aktivitas m-*calpain* melalui jalur fosforilase yang tergantung PKA. Dengan demikian regulasi *calpain* oleh fosforilasi yang tergantung faktor pertumbuhan menduga bahwa fosforilasi dan kalsium berkoordinasi bersama untuk mengatur aktivitas *calpain* in vivo.¹²

Calpain yang aktif ditemukan dominan di membran plasma serta lokalisasi membran kemungkinan merupakan mekanisme yang penting untuk mengatur aktivitas *calpain*. Salah satu contoh pembatasan spasial adalah pembatasan *calpain* aktif pada fraksi membran sel T yang distimulasi dengan fibronektin atau PMA. Analisis sel T yang distimulasi dengan fibronektin mengindikasikan bahwa *calpain* berada dalam suatu kompleks termasuk β -integrin, talin dan protein-protein yang berhubungan dengan membran lainnya. Selain itu, pentingnya lokalisasi *calpain* yang aktif dalam fibroblast dibuktikan melalui observasi bahwa jalur sinyal reseptor ERK yang menyebabkan aktivasi *calpain* terbatas pada membran plasma. Dengan demikian, terdapat beberapa faktor dalam sitoplasma seperti *calpastatin* yang mencegah aktivasi *calpain* atau faktor-faktor tambahan yang diperlukan untuk aktivasi berlokasi pada membran plasma.¹²

5. Fungsi *Calpain*

Calpain terlibat dalam migrasi sel melalui perubahan arsitektur *adhesi* sel dan komponen

sitoskeletal, melalui keterlibatannya dalam jalur sinyal intraseluler. Kemampuan sel endotel, limfosit dan sel 3T3 NH3 untuk menyebar terhambat ketika *calpain* dalam sel tersebut dihambat. Pada semua tipe sel, hambatan pada *calpain* mengurangi kecepatan migrasi dan sifat invasif sel. Kecepatan migrasi yang berkurang tersebut bergantung pada kekuatan kontak *adhesive* antar sel dan matriks. Sel yang ditumbuhkan pada matriks dengan kekuatan *adhesive* rendah, tidak memerlukan *calpain* untuk bermigrasi, sedangkan sel yang ditumbuhkan pada matriks dengan kekuatan *adhesive* yang lebih tinggi gagal berpindah/melepaskan diri ketika *calpain* dihambat. Migrasi sel pada matriks yang lebih *adhesive* menyebabkan kemungkinan tertinggalnya sejumlah integrin pada permukaan matriks. *Calpain* diduga memperlemah hubungan intraseluler terhadap integrin sehingga integrin terlepas dari sel. Hambatan aktivitas *calpain* mencegah pelepasan integrin dan menghambat pelepasannya dari matriks. Hambatan *calpain* tidak mempunyai efek terhadap neutrofil karena migrasi neutrofil mempunyai mekanisme yang berbeda.¹²

Efek *calpain* dalam migrasi dan pelepasan sel diperantarai melalui *remodeling* yang tergantung *calpain* dari struktur *adhesive*. Aspek yang paling penting dari aksi *calpain* adalah kemampuannya dalam memodifikasi substrat, termasuk fragmen protein seperti talin yang kemungkinan mengubah integritas struktural dari kompleks *adhesive* atau mempengaruhi jalur sinyal. Hambatan *calpain* dalam fibroblast mengubah morfologi *adhesive* fokal dan sitoskeleton aktin. Adhesi fokal lebih besar dan berlokasi pada sel perifer setelah inhibisi *calpain*. Serat aktin juga menunjukkan distribusi kortikal perifer ketika *calpain* dihambat. Beberapa komponen adhesi fokal telah diidentifikasi *in vitro* sebagai substrat *calpain* yang potensial termasuk FAK, talin, ezrin dan domain sitoplasmik β -integrin. Hambatan terhadap *calpain* menghambat pembongkaran adhesi fokal dan memblokir lokalisasi komponen seperti α -actinin pada adhesi fokal serta perpindahan adhesi fokal pada bagian interior sel. Pemecahan beberapa komponen kompleks fokal diduga mengubah komposisi adhesi yang menyebabkan rekrutmen protein yang berbeda, mengubah sitoskeletal atau membuat struktur sel menjadi tidak stabil.¹²

Kesimpulan

Cathepsin dan *calpain* merupakan enzim pemecah protein yang diekspresikan di berbagai sel. Protease tersebut memiliki peran yang

cukup luas. *Cathepsin* K, S dan L merupakan kolagenase dan gelatinase yang poten. Selain itu, *cathepsin* K berperan penting dalam *remodeling* matriks ekstraseluler. *Cathepsin* S berperan dalam pemrosesan tiroglobulin intraseluler untuk pelepasan hormon tiroid serta berperan pada ekspresi antigen MHC kelas II. *Calpain* terlibat dalam migrasi sel melalui perubahan arsitektur *adhesi* sel dan komponen sitoskeletal.

Daftar Pustaka

1. Chapman HA, Riese RJ, Shi GP. Emerging roles for cysteine protease in human biology. *Annu Rev Physiol.* 1997;59:63-88.
2. Tezuka K, Tezuka Y, Maejima A, Sato T, Nemoto K, et al. Molecular cloning of a possible cysteine proteinase predominantly expressed in osteoclasts. *J Biol Chem.* 1994;269:1106-9.
3. Shi GP, Chapman HA, Bhairi SM, DeLeeuw C, Reddy VW, Weiss SJ. Molecular cloning of human *cathepsin* O, a novel endoproteinase and homologue of rabbit OC-2. *FEBS.* 1995;357:129-34.
4. Bromme D, Okamoto K, Wang BB, Biroc S. Human *cathepsin* O2, a matrix protein-degrading cysteine protease expressed in osteoclasts. *J Biol Chem.* 1996;271:2126-32.
5. Edelson JG, Obad S, Geiger R, On A, Artul HJ. *Pycnodysostosis*. Orthopedic aspects with a description of 14 new cases. *Clin Orth.* 1992;280:263-76.
6. Petanceska S, Devi L. Sequence analysis, tissue distribution, and expression of rat *cathepsin* S. *J Biol Chem.* 1992;267:26038-43.
7. Roche PA, Marks MS, Cresswell P. Formation of a nine-subunit complex by HLAclass II glycoproteins and the invariant chain. *Nature.* 1991;354:392-4.
8. Lamb C, Cresswell P. Assembly and transport properties of invariant chain trimers and HLA-DR-invariant chain complexes. *J Immunol.* 1992;148:3478-82.
9. Ghosh P, Amaya M, Merlins E, Wiley DC. The structure of an intermediate in class II maturation: CLIP bound to HLADR3. *Nature.* 1995;378:457-62.
10. Buus S, Werdelin O. A groupspecific inhibitor of lysosomal cysteine proteinases selectively inhibits both proteolytic degradation and presentation of the antigen dinitrophenyl-poly-L-lysine by guinea pig accessory cells to T cells. *J Immunol.* 1986;136:452-8.
11. Diment S. Different roles for thiol and aspartyl proteases in antigen presentation of ovalbumin. *J Immunol.* 1990;145:417-22.
12. Perrin BJ, Huttenlocher A. *Calpain*. *Int J of Biochem Cell B* 2002;34:722-5.
13. Suzuki K, Hata S, Kawabata Y, Sorimachi H. Structure, activation, and biology of *calpain*. *Diabetes.* 2004;53:512-8.
14. Wang KKW, Nath R, Posner A, Rase KD, Burokev-Kilgore M, Hajimohammadreza I, et al. An alpha-mercaptoacrylic acid derivative is a selective no *calpain* inhibitor and is neuroprotective. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1996;93:6687-92.
15. Tompa P, Mucsi Z, Orosz G, Friedrich P: *Calpastatin* subdomains A and care activators of *calpain*. *J Biol Chem.* 2002;277:9022-6.