



РЕГУЛЯЦИЯ И ПАТОЛОГИЯ БЕЛКОВОГО ОБМЕНА

Белковый обмен

координирует, регулирует и интегрирует процессы обмена веществ в организме.

- Общая скорость синтеза белков до 500 г/сут.
- В среднем каждые 3 недели половина белковых компонентов обновляется.
- В основе развития патологических состояний в организме лежит нарушение равновесия двух фаз метаболизма: анаболизма и катаболизма.

Гормональная регуляция белкового обмена

Гормоны, влияющие на белковый обмен, делятся на две группы:

1. Анаболические гормоны – активируют синтез белка.
2. Катаболические гормоны – способствуют распаду белка.

Анаболические гормоны

- **СТГ** (гормон роста) – повышает проницаемость клеточных мембран для аминокислот, активирует все этапы белкового синтеза, способствует росту костей и мышц.

- **Инсулин** (гормон сытости) - усиливает поступление аминокислот в клетку, усиливает все этапы синтеза белка, тормозит глюконеогенез из аминокислот (белоксберегающее действие),

- **Половые гормоны:** эстрогены - стимулируют все этапы синтеза белка в клетках – мишенях (органах репродукции); андрогены – дополнительно и во всех других тканях, прежде всего в костной и мышечной тканях, ускоряют транспорт нуклеотидов.
- **Тироксин** - в физиологических дозах стимулируют синтез белка в молодом возрасте (ускорение роста), повышает активность ферментов, влияет на дифференцировку клеток.

Катаболические гормоны

- **Тироксин** - в больших дозах усиливает окислительные процессы, в том числе окисление аминокислот, усиливает распад белков в тканях (активация протеиназ)
- **Глюкагон** (гормон голода) – активизирует распад белка во всех тканях при голодании (способствует глюконеогенезу из аминокислот).

- **Глюкокортикоиды** – ингибируют синтез белков мышечной, костной и лимфоидной тканей (иммунодепрессорное действие), т.к. активируют глюконеогенез из аминокислот,
- *(в печени, наоборот, стимулируют синтез белков, синтез мочевины).*
- Тормозят транспорт аминокислот в клетку, препятствуют синтезу заменимых аминокислот.

Патология белкового обмена

- Врожденная - связана с генетическими дефектами синтеза белка.
Известно около 2.000 наследственных болезней.
(унаследованы от родителей или результат мутаций при развитии плода)
- Приобретенная – результат нарушения обменных процессов при системной или органной патологии.

Врожденная патология белкового обмена

Болезни белкового обмена – протеинопатии

Нарушается синтез какого либо белка:

- ферментные
- неферментные

Неферментные протеинопатии обусловлены синтезом белка неправильной структуры (страдает функция белка), или выпадением синтеза белка.

Примеры

Нарушение структуры белка:

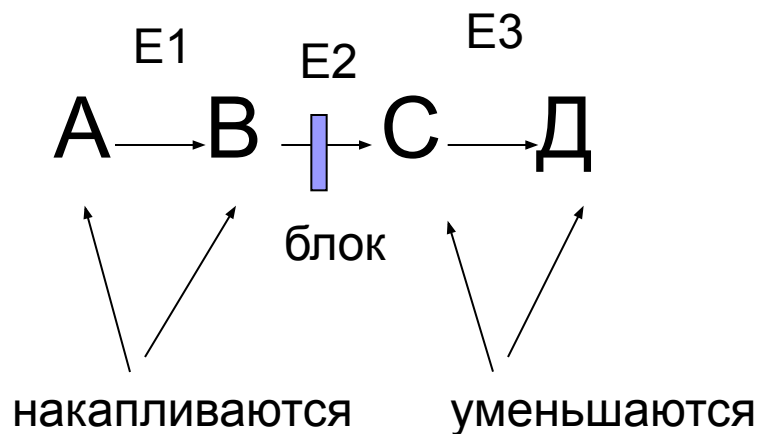
- Гемоглобинозы – синтезируется Нв с аномальной структурой → анемия, метгемоглобинемия и др.
- Болезнь Вильсона–Коновалова – развивается в результате синтеза аномального церулоплазмينا, который не обеспечивает нормальный транспорт меди (слепота, поражение печени).
- Аномальные фибриногены – нарушена свертываемость крови.

Выпадение синтеза белка:

- Агаммоглобулинемия – синдром дефицита антител. Неспособность сопротивляться инфекциям.
- Гемофилия А – отсутствие синтеза VIII фактора свертывания крови.
- СД II типа - инсулинрезистентность из-за отсутствия синтеза рецепторных белков.

Ферментативные протеинопатии - ферментопатии

- Отсутствие или снижение синтеза фермента
- Нарушается звено метаболизма



Результатом дефекта могут быть следующие последствия:




1. Накапливающееся вещество оттесняет в клетке все органеллы, нарушается функция клетки.

- Болезни накопления - гликогенозы, липоидозы, мукополисахаридозы.

2. Накапливающееся вещество может быть токсичным.

- фенилпировиноградная олигофрения, гомоцистеинурия.



3. Недостаток вещества после блока, необходимого для организма, возникает заболевание:

- Кретинизм - врожденный гипотиреоз, нарушен синтез тироксина в щитовидной железе.
- Альбинизм – нарушение синтеза меланинов

Приобретенная патология белкового обмена

- При заболевании почек нарушается синтез эритропоэтина (→ почечная анемия), кальцитриола (→ рахит).
- Гипоальбуминемия развивается при поражениях печени, почек.

Приобретенная патология белкового обмена

- При лучевых поражениях нарушен синтез иммуноглобулинов → резко снижается сопротивляемость к инфекциям.
- Симптоматический дефицит антител возникает при СПИДе, стафилококковых инфекциях.

Приобретенная патология белкового обмена

- Белковое голодание - недостаток полноценного белка или нехватка белков в питании. Уменьшается мышечная масса, сопротивляемость к инфекциям (лимфоидная ткань).

Приобретенная патология белкового обмена

Белковое голодание тяжело протекает у детей:

- болезнь Квашиоркор – «красный мальчик»:
гидрокахексия, депигментация-отек (задержка
роста, отеки из-за гипопроteinемии, жировая
инфильтрация печени, диарея, стеаторея,
анемия)

Приобретенная патология белкового обмена

- Нарушение переваривания и всасывания белков при инфекциях ЖКТ (холера, дизентерия), заболеваниях поджелудочной железы, гипо- и авитаминозах.

- Гипоксия – дефицит кислорода вызывает нарушение всех видов обмена.

Биосинтез белка снижается. Это особенно влияет на синтез белков с коротким временем полужизни (факторы свертывания, некоторые гормоны)



БИОСИНТЕЗ

НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ

Репликация ДНК

Репликация (удвоение) – синтез дочерней молекулы ДНК на матрице материнской ДНК.

- Процесс идет в ядре клетки
- Необходим для деления клетки (передача наследственной информации в неискаженном виде)
- Главный фермент – ДНК–полимераза
- Синтез идет в 3 этапа:
 - ✓ инициация (начало синтеза),
 - ✓ элонгация (наращивание цепи),
 - ✓ терминация (завершение).

Ферменты репликации

- Хеликаза (ДНК-раскручивающий белок)
- SSB-белок (стабилизация, препятствует обратному скручиванию)
- Топоизомеразы (релаксация сверхспирализации)
- ДНК-полимеразы (синтез, контроль, репарация, заполнение брешей на отстающей цепи, деградация праймеров)
- Праймаза (ДНК-зависимая РНК-полимераза – синтез праймера)
- ДНК-лигаза (соединяющий фермент)

ИНИЦИАЦИЯ

- Образование репликативных вилок в различных участках ДНК
- Синтез праймеров – небольших кусочков РНК (10 – 200 нуклеотидов), функция затравки.

ЭЛОНГАЦИЯ

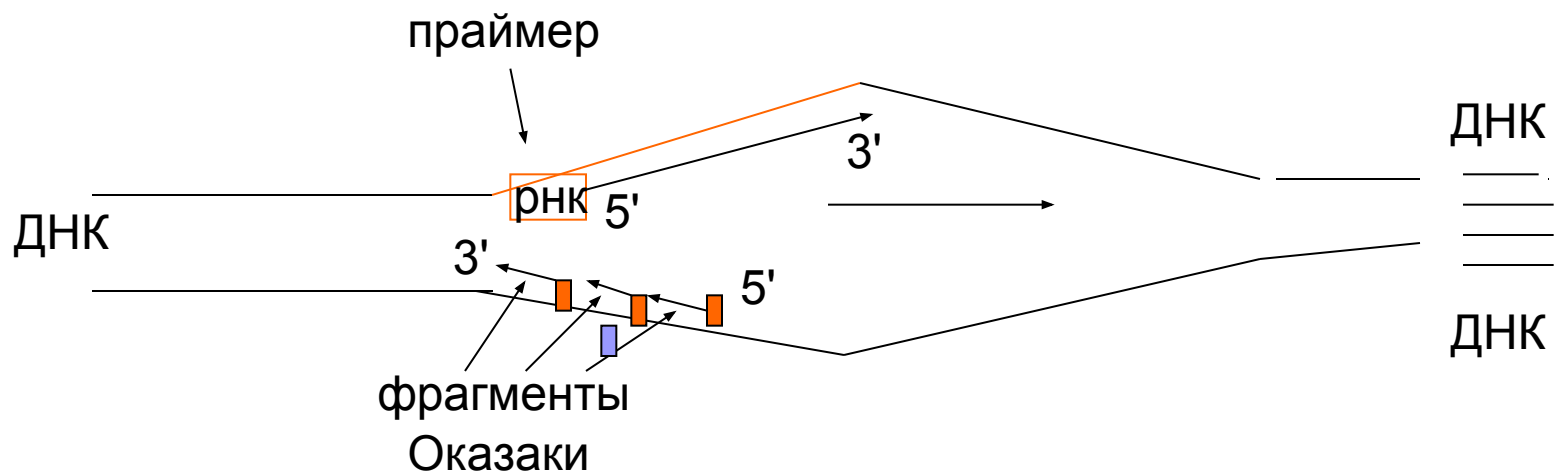
- Вслед за праймером присоединяется ДНК – полимераза и идет удлинение дочерней цепи в направлении $5' \rightarrow 3'$
- Синтез одной цепи идет непрерывно – лидирующая цепь

- Синтез второй – отстающей цепи - прерывисто – фрагментами **Оказаки** (по 150 - 200 нуклеотидов)
- ДНК-полимераза имеет два активных центра:
первый – распознает нуклеотиды матричной цепи ДНК, второй – отбирает нуклеотиды и связывает их между собой по принципу комплиментарности.
- Этап завершается вырезанием праймеров, вместо них достраиваются фрагменты ДНК и все сшивается ДНК-лигазой в единую цепь.
- Скорость синтеза около 100 нуклеотидов в секунду

терминация

- Наступает, когда исчерпана ДНК матрица (ДНК-полимераза уходит с матрицы)
- Лидирующая цепь реплицируется полностью.
- Праймер у 3'-конца отстающей цепи разрушается и не реплицируется. Теломераза присоединяет теломеры (участки ДНК) для сохранения исходных размеров хромосом.

Синтез ДНК



МУТАЦИИ

- Если ошибка синтеза не устраняется системами репарации, то искажение генетической программы.
- Сохраняющиеся при репликации изменения ДНК – мутации.
- Спонтанные (естественные – 10^{-5} – 10^{-8} на клетку)
- Индуцированные (воздействие различных факторов):
 - Физических (излучения: УФ, ИК, радиация)
 - Химические (мутагены)
 - Биологические (вирусы)

Мутации

точечные и хромосомные

Точечные:

- Изменение смысла кодона – замена пар оснований (Г-Ц на А-Т)
- Бессмысленный коддон, не несущий информации (→ обрыв синтеза белка).
- Сдвиг рамки считывания информации – выпадение или вставка нуклеотида (дефектный белок)

Транскрипция – синтез РНК

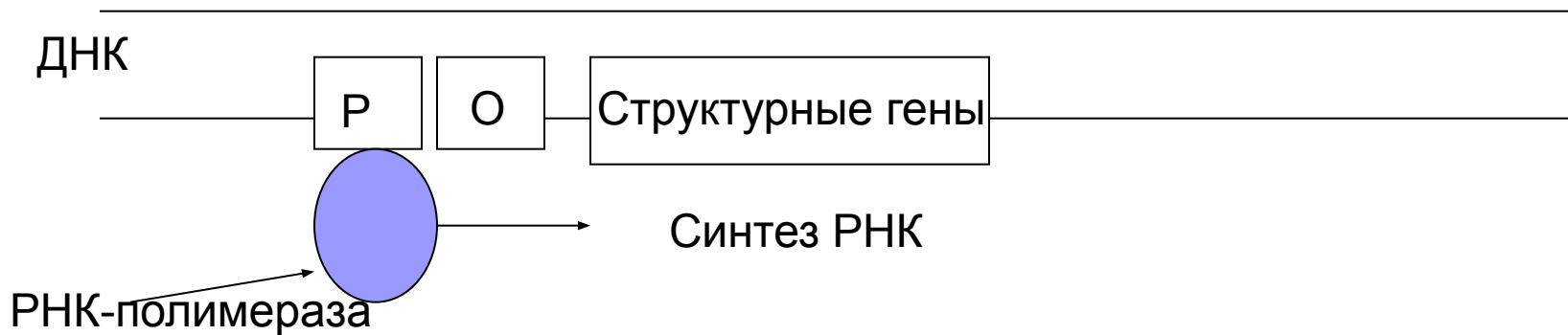
Переписывание информации

- Идет в ядре клетки в 3 этапа.
- На одной из нитей ДНК (кодирующей цепи ДНК).
- Главный фермент – ДНК–зависимая РНК–полимераза (транскриптаза)

Инициация – Раскручивание ДНК на определенном участке (транскриптон).

Присоединение фермента к промотору.

Элонгация. Синтез в направлении $5' \rightarrow 3'$ по принципу комплементарности (А-У, Г-Ц)



Терминация. Завершается при встрече сайта терминации («стоп»-сигнал), синтезируется еще 20-30 нуклеотидов и РНК отделяется от ДНК.

Посттранскрипционное созревание РНК - процессинг

- Кепирование – присоединение метилгуанозина к 5'-концу.
- Полиаденилирование – присоединение к 3'-концу ААУААА
- Сплайсинг – вырезание **интронов** (неинформативных участков) и сшивание **экзонов** (информативных участков).

Обратная транскрипция

Синтез ДНК на матрице РНК

- Фермент – обратная транскриптаза (ревертаза, РНК-зависимая ДНК-полимераза)
- Матрицей для синтеза теломеры является РНК (фермент теломераза).
- Ревертаза есть у РНК-содержащих онкогенных вирусов (ретровирусы) – лейкоза, саркомы, вирусов СПИДа, герпеса.

1. Синтез цепи ДНК на матрице РНК
2. Гидролиз матричной ДНК РНК-азой
3. Синтез на матрице ДНК второй комплиментарной цепи ДНК и встраивание ДНК в геном клетки хозяина.

- При определенных условиях вирусные гены могут быть активированы, что ведет к репликации и размножению вируса или развитию опухоли.
- Их особенность – проявление себя через длительный промежуток времени (1 - 10 лет).



БИОСИНТЕЗ

Б Е Л К А

Активация аминокислот

- Необходимым условием для синтеза белка является наличие не свободных, а активированной аминокислот.
- Активации аминокислот осуществляется с помощью высокоспецифичных ферментов аминоксил-тРНК-синтетаз (АРСаз) в присутствии АТФ.
- Ферменты находят свою аминокислоту, подходящую ей тРНК и сводят их в пару.

Передача информации о последовательности аминокислот в синтезируемой полипептидной цепи осуществляется с помощью генетического кода.

Аминокислотный код (генетический код)

Последовательность трех нуклеотидов, кодирующая какую либо аминокислоту.

Свойства кода:

- Универсален (для всех организмов)
- триплетен – сочетание из четырех по три дает 64 варианта кодов, 3 из которых бессмысленные
- Специфичен (один триплет кодирует только одну аминокислоту)
- Вырожден (множествен) – 18 из 20 аминокислот кодируются более, чем одним триплетом.
- Целостный (непрерывный)
- Однонаправленный. Имеется точка считывания.

Биосинтез белка

- Осуществляется в цитоплазме, на рибосоме.
- Рибосома (80S) состоит из малой (40S) и большой (60S) субъединиц. Имеет два активных центра: П (пептидильный) и А (аминоцильный).
- 3 этапа: инициация, элонгация, терминация

ИНИЦИАЦИЯ

- Происходит при участии факторов инициации, ГТФ, Mg^{2+} .
- К малой субъединице рибосомы присоединяется мРНК
- К иницирующему кодону АУГ по принципу комплементарности присоединяется антикодон тРНК, несущий метионин.
- Затем присоединяется большая субъединица рибосомы. Мет-тРНК в П-центре.

ЭЛОНГАЦИЯ

- Циклический процесс
- В результате каждого цикла пептидная цепочка удлиняется на одну аминокислоту
- В А-центр рибосомы поступает А-А-тРНК, антикодон которой соответствует кодону мРНК.
- Действует фермент *пептидилтрансфераза*, происходит перенос АМК из П- в А-центр и формируется пептидная связь.
- Затем при участии фермента *пептидилтранслоказы* осуществляется перемещение мРНК на 1 кодон в направлении $5' \rightarrow 3'$.

терминация

- Завершается биосинтез когда в рибосому заходит терминирующий (бессмысленный) кодон
- Действуют факторы терминации → диссоциация рибосомы, освобождение пептида.

Процессинг белков

- Пептид поступает в аппарат Гольджи, где идет его химическая модификация (гидроксилирование, гликирование и т.д.), формирование вторичной, третичной и четвертичной структуры.

Синтез белка протекает со значительной затратой энергии.

- При активации аминокислот: АТФ до АМФ (две макроэргические связи)
- Инициация трансляции: ГТФ.
- Элонгация – 2 ГТФ: доставка аминоацил-т-РНК в А-центр рибосомы и процесс транслокации.
- Терминация – ГТФ.
- Примерная скорость синтеза – 10 - 15 аминокислот в секунду


Регуляция синтеза белка на генетическом уровне

- В генах человека закодировано около 300 000 белков, но не все они синтезируются
- Одни гены закрыты – репрессированы, другие открыты – индуцированы
- Живая клетка обладает способностью контролировать синтез белков

Оперон – совокупность генов.

- Ген-регулятор – контролирует синтез специфического белка-регулятора (активатора или репрессора).
- Промотор – начальный сайт инициации транскрипции.
- Ген-оператор, взаимодействует с белком-регулятором. запускает работу структурных генов.
- Структурные гены, участвующие в формировании мРНК.

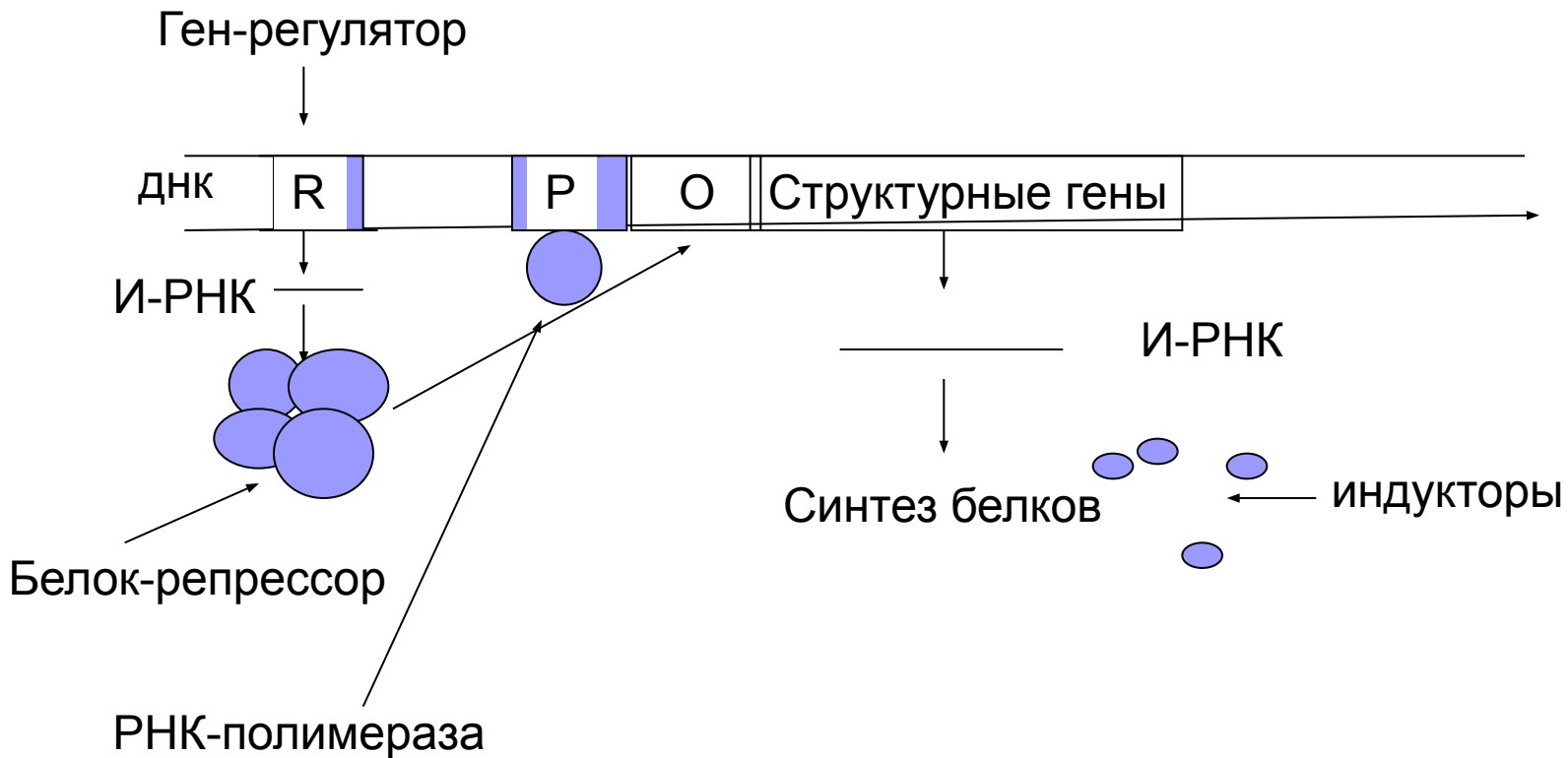
- Если белок-регулятор взаимодействует с оператором, частично блокирует область промотора, это препятствует присоединению РНК-полимеразы к промотору (репрессия синтеза).
- Если у промотора слабая способность соединяться с РНК-полимеразой, то присоединение белка-регулятора перед промотором способствует присоединению РНК-полимеразы (активация синтеза)
- Эфффекторы – вещества, взаимодействующие с белками-регуляторами. Индукторы – способствующие запуску транскрипции. Корепрессоры – блокада транскрипции.

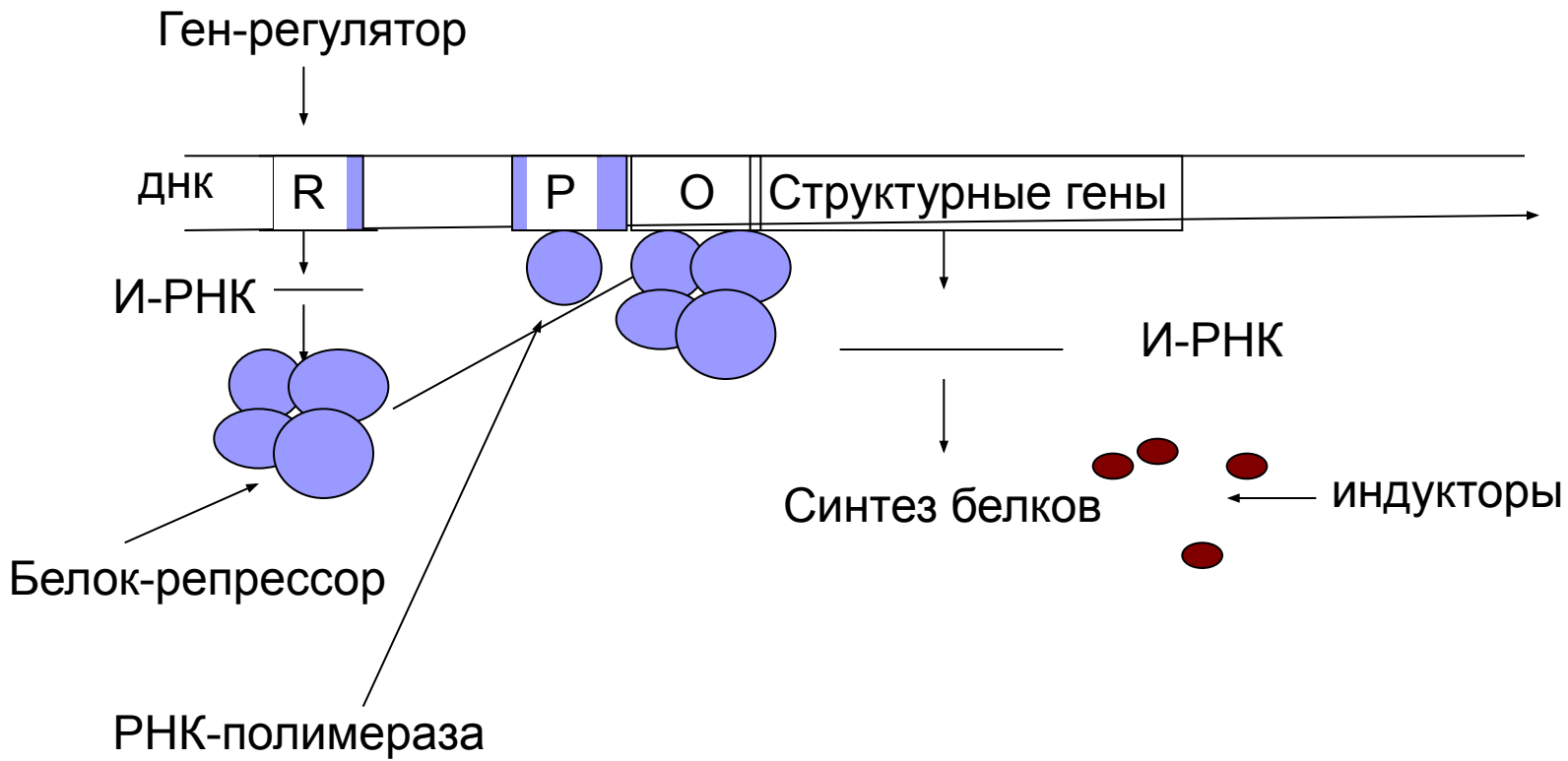
- 
- Функцию индукторов и корепрессоров выполняют метаболиты, гормоны, лекарства

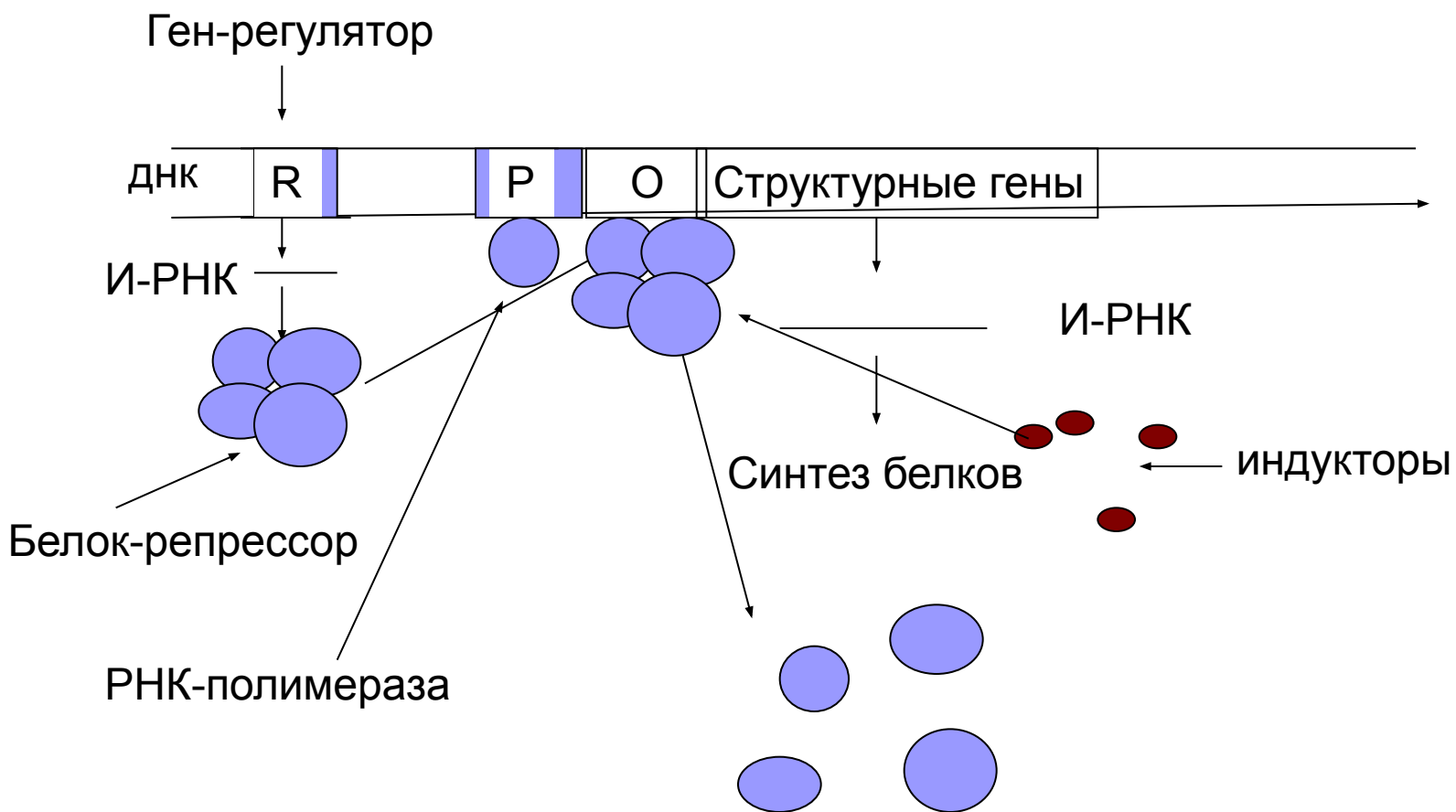
Значение этой регуляции

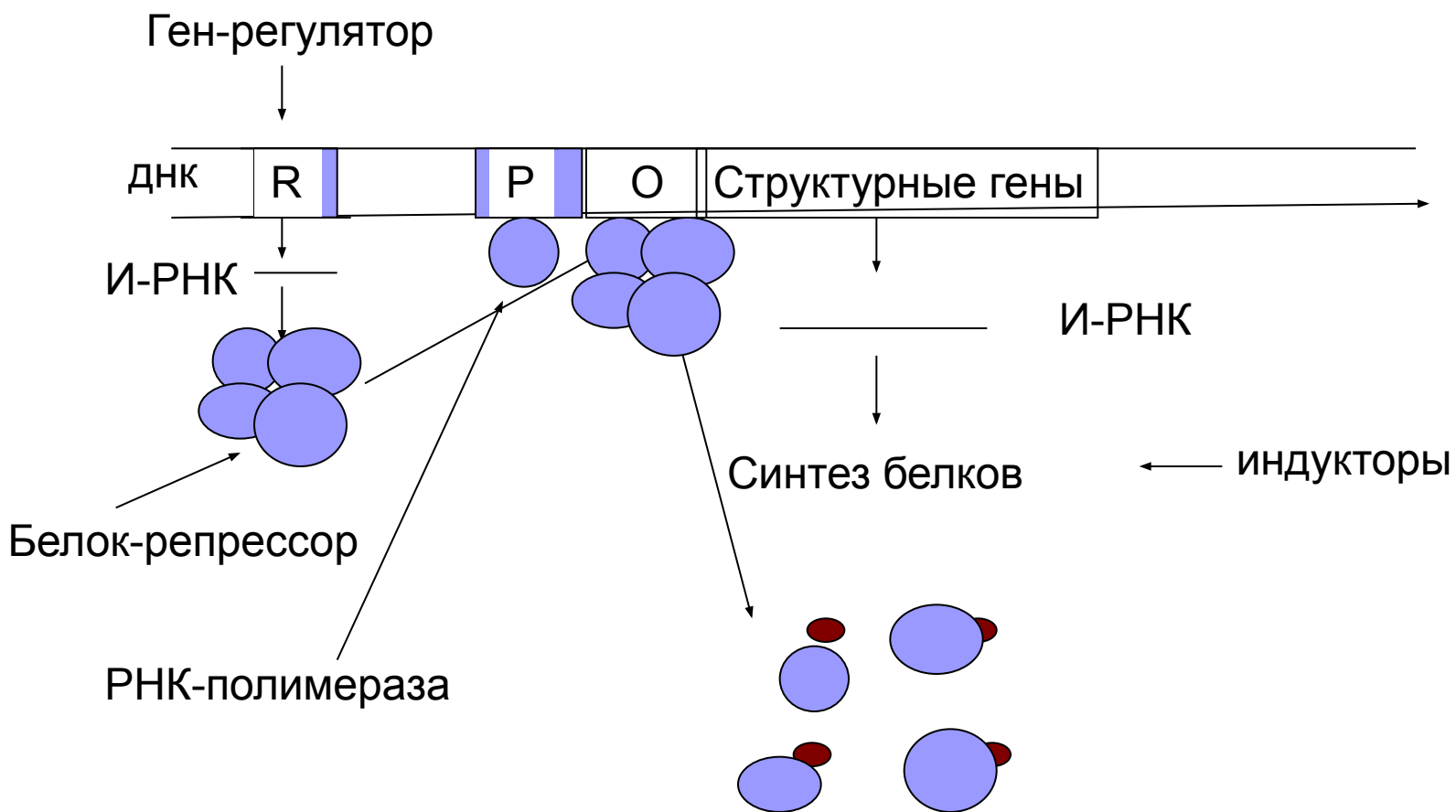
- Приспособление организмов к меняющимся условиям окружающей среды
- Экономия пластического материала

Схема Жакоба и Мано









Ингибиторы синтеза белка

- Многие эффективные антибиотики избирательно взаимодействуют с белками бактериальных рибосом, ингибируют их синтез белка
- Токсины бактерий, растительные яды, антистатики, противоопухолевые и противовирусные препараты.

Ингибиторы репликации

- *Антибиотики* – актиномицин Д, новобиоцин
- *Алкилирующие агенты* (иприт)
- *Аналоги азотистых оснований и нуклеозидов* (5-бромурацил, идуксоридин – включается в структуру ДНК вируса и тормозит его репликацию)
- *Мутагены* – H_3PO_4 , азотная кислота, химические яды

Ингибиторы транскрипции

- *Антибиотики* – рифампицин (связывается с РНК-полимеразой и препятствует началу транскрипции)
- *Аналоги нуклеозидов* (цитозин, арабинозид)
- *Алкалоиды* (винкристин, винбластин)
- *Мутагены* – (яд белой поганки – α -амонитин)

Ингибиторы трансляции

- Антибиотики:
- Тетрациклин тормозит связывание с 30S субъединицей рибосомы и блокирует присоединение аминоацил-т-РНК в А-центр
- Стрептомицин ингибирует инициацию трансляции
- Эритромицин присоединяется к 50S субъединице рибосомы и ингибирует транслоказу
- Левомецетин присоединяется к 50S субъединице рибосомы и ингибирует пептидилтрансферазу
- Дифтерийный токсин – инактивирует 1 из белковых факторов элонгации.

БЛАГОДАРИЮ ЗА ВНИМАНИЕ!