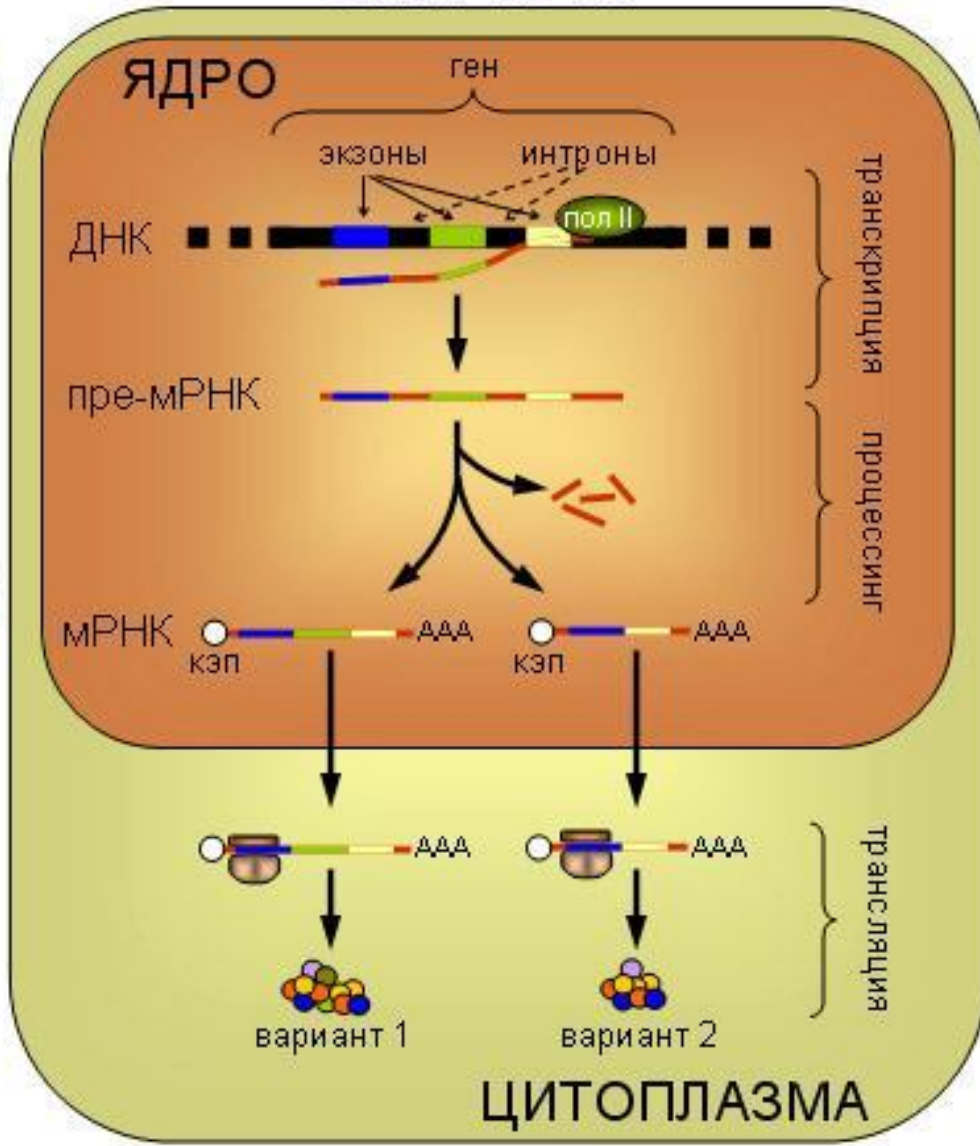
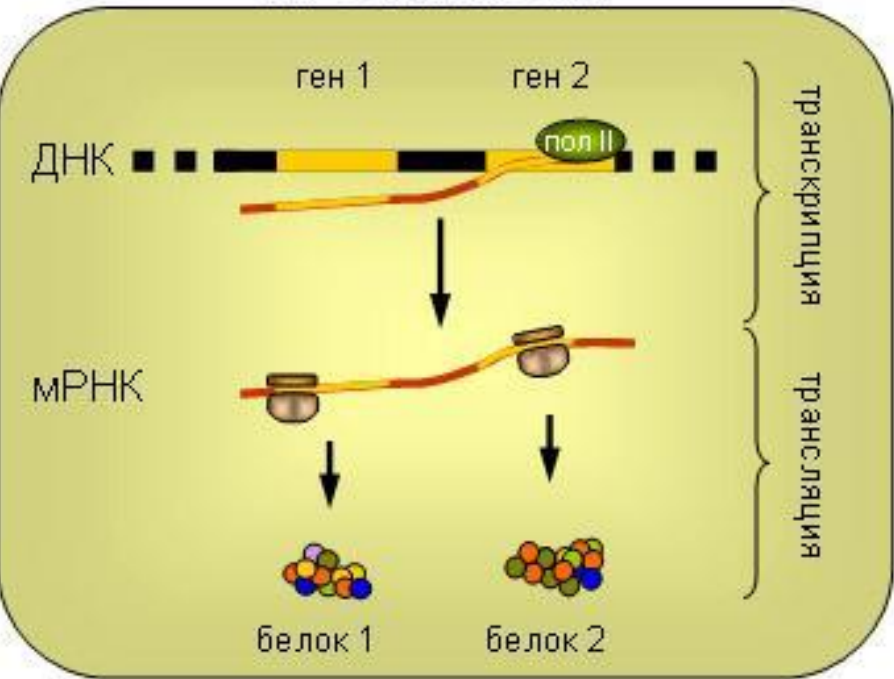


*Посттрансляционные
модификации белков*

ПРОКАРИОТЫ

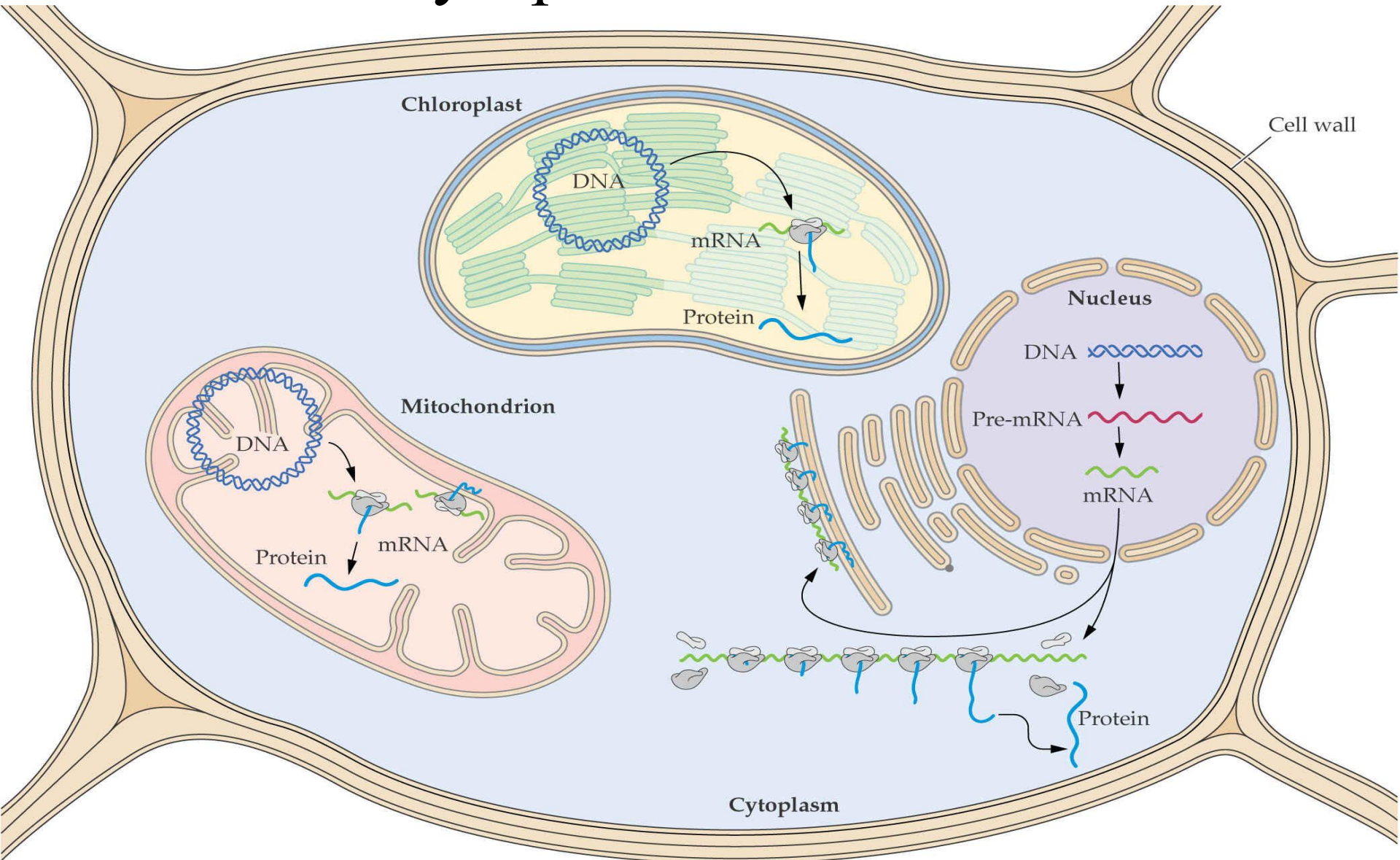
ЭУКАРИОТЫ



Центральный постулат (догма) биологии



Белок-синтезирующие системы эукариотной клетки



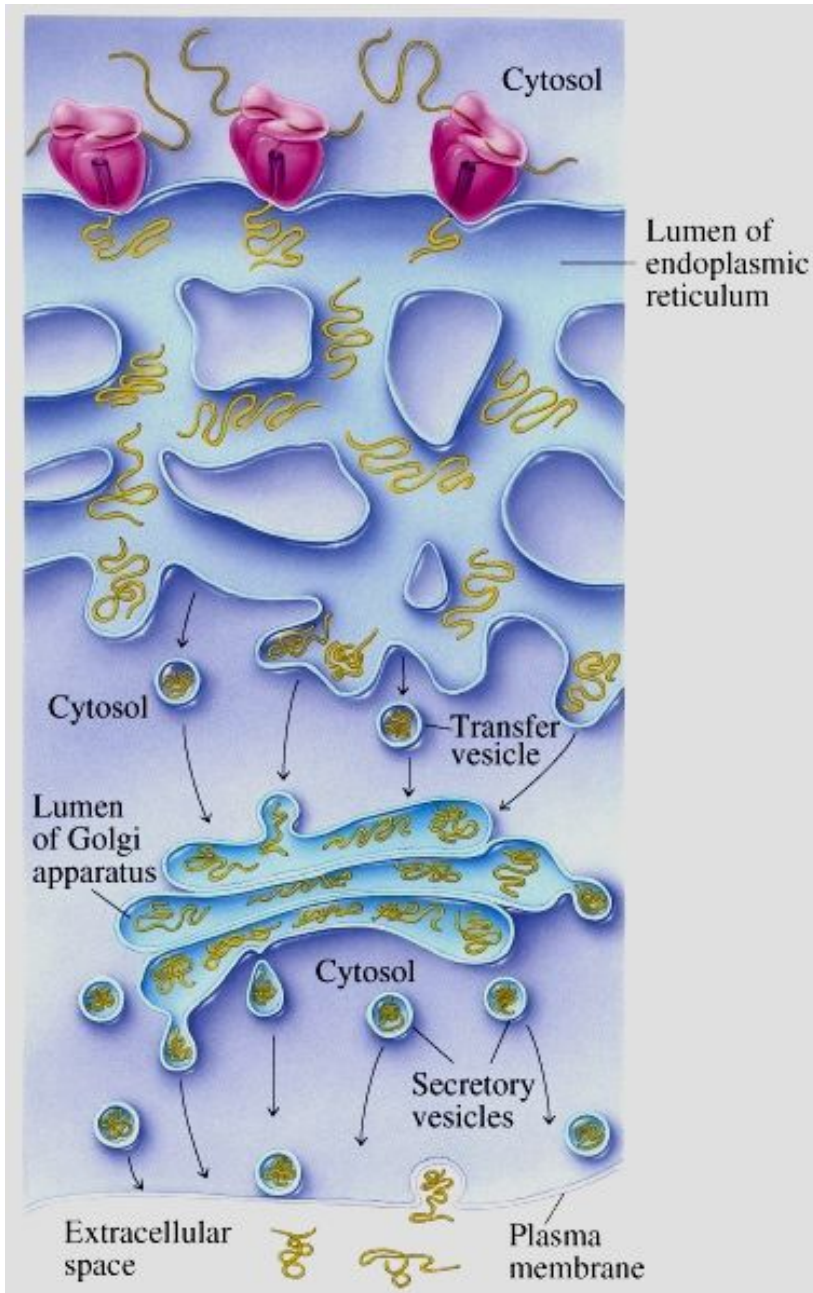
Трансляция

Трансляция — синтез полипептидной цепи на матрице иРНК.

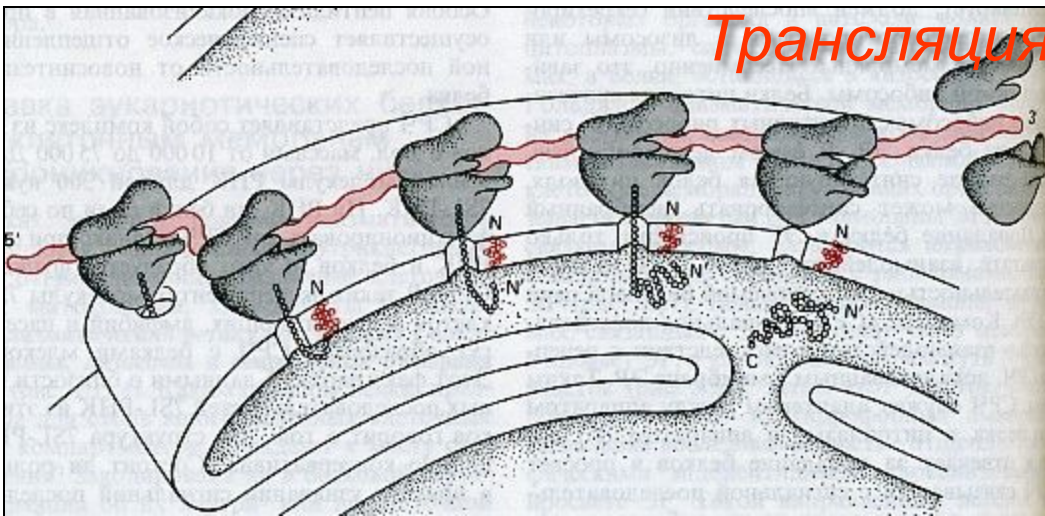
Органоиды, обеспечивающие трансляцию, — рибосомы.

Т.е. синтез белковых молекул может происходить в цитоплазме и/или! на шероховатой эндоплазматической сети.

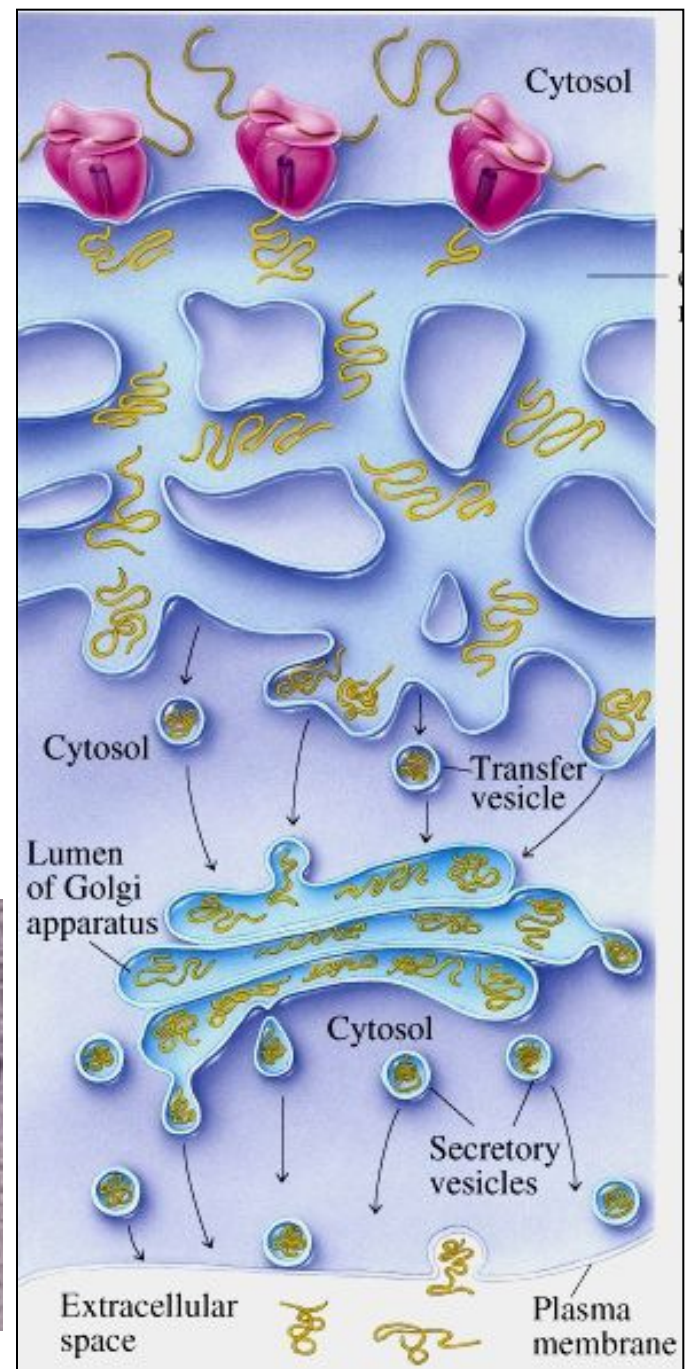
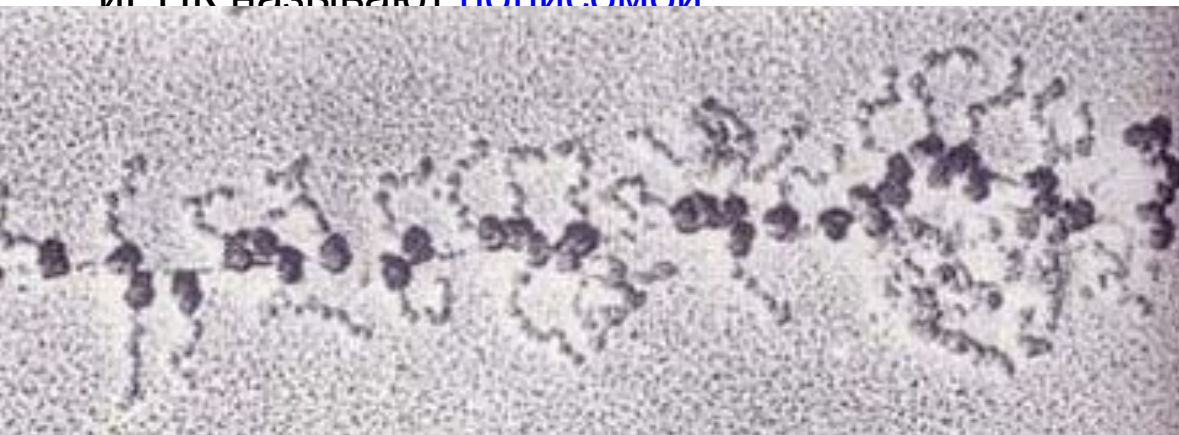
В цитоплазме синтезируются белки для собственных нужд клетки, белки, синтезируемые на ЭПС, транспортируются по ее каналам в комплекс Гольджи и выводятся из клетки.



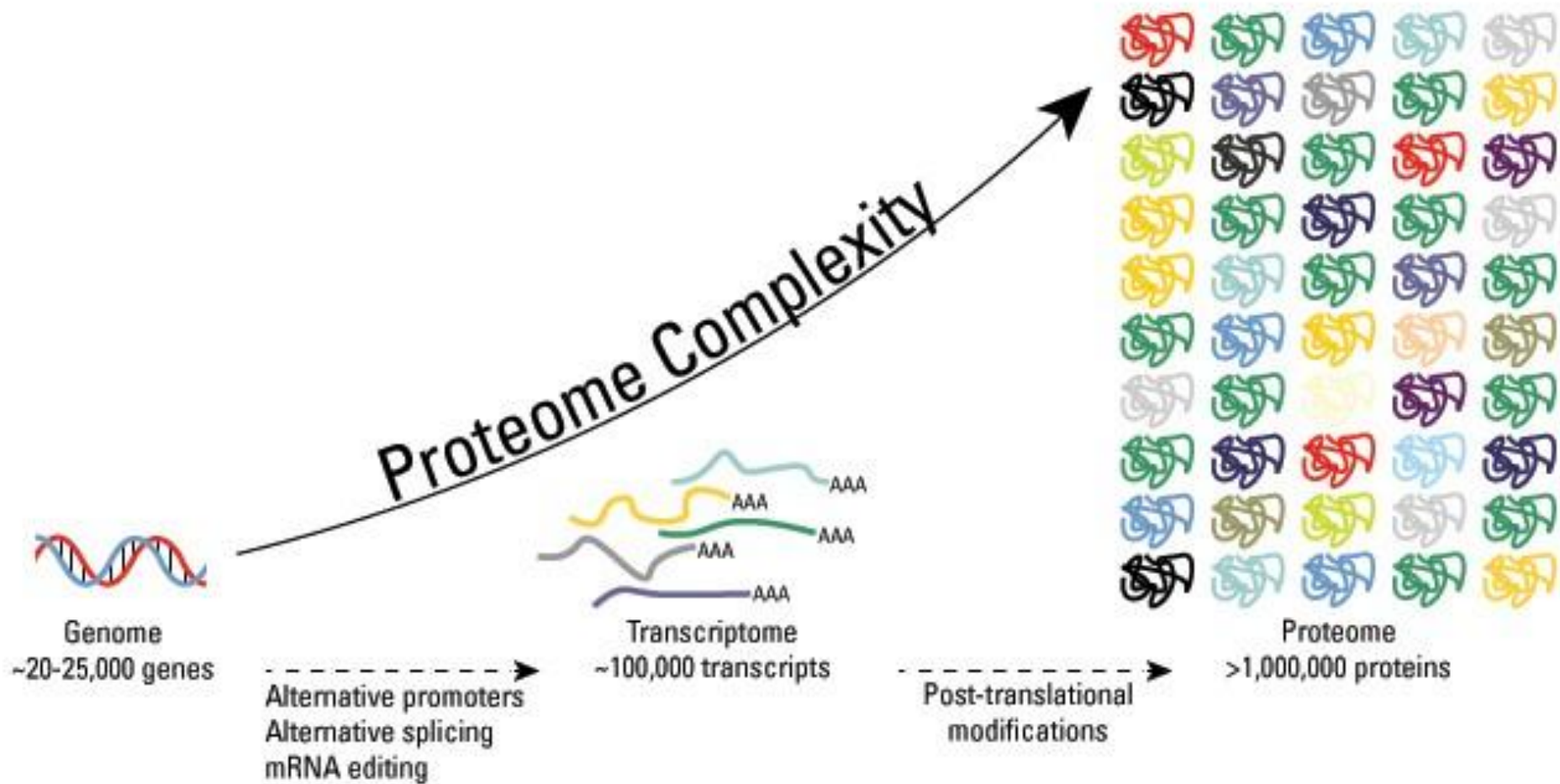
Трансляция



Для увеличения производства белка через иРНК могут одновременно проходить несколько рибосом, последовательно транслирующие один и тот же белок. Такую структуру, объединенную одной молекулой иРНК называют **полисомой**



Роль посттрансляционных модификаций в многообразии белков



Посттрансляционные модификации участвуют практически во всех клеточных событиях, в том числе:

Экспрессии генов

Сигнальной трансдукции

Белок-белковых взаимодействиях

Клеточном метаболизме

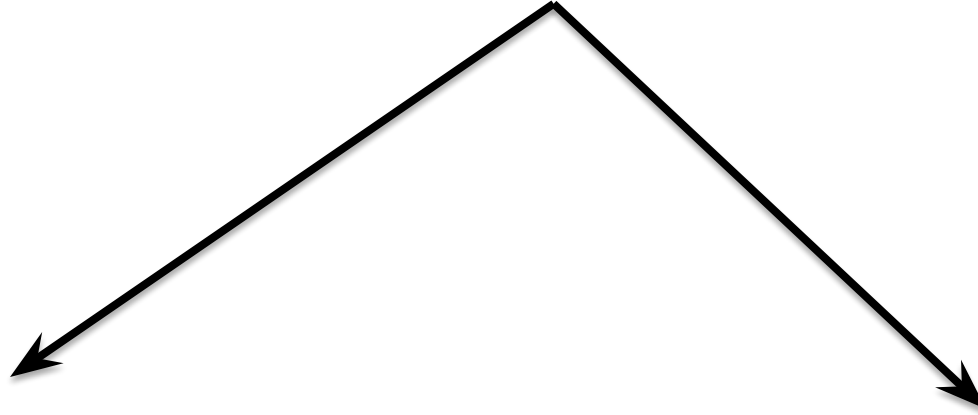
Локализации белков

Межклеточных взаимодействиях

Репарации ДНК

Транслокации белков через биологические мембраны

Посттрансляционные модификации



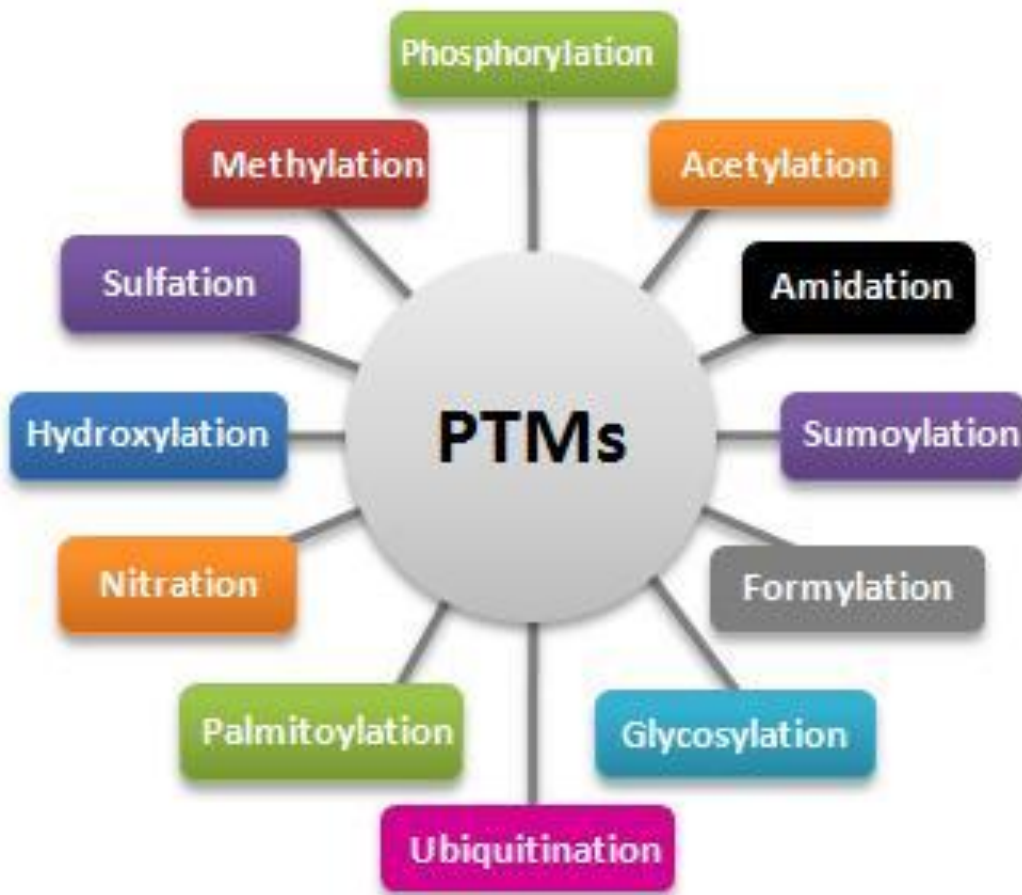
Ковалентные

(химическое присоединение
дополнительных групп)

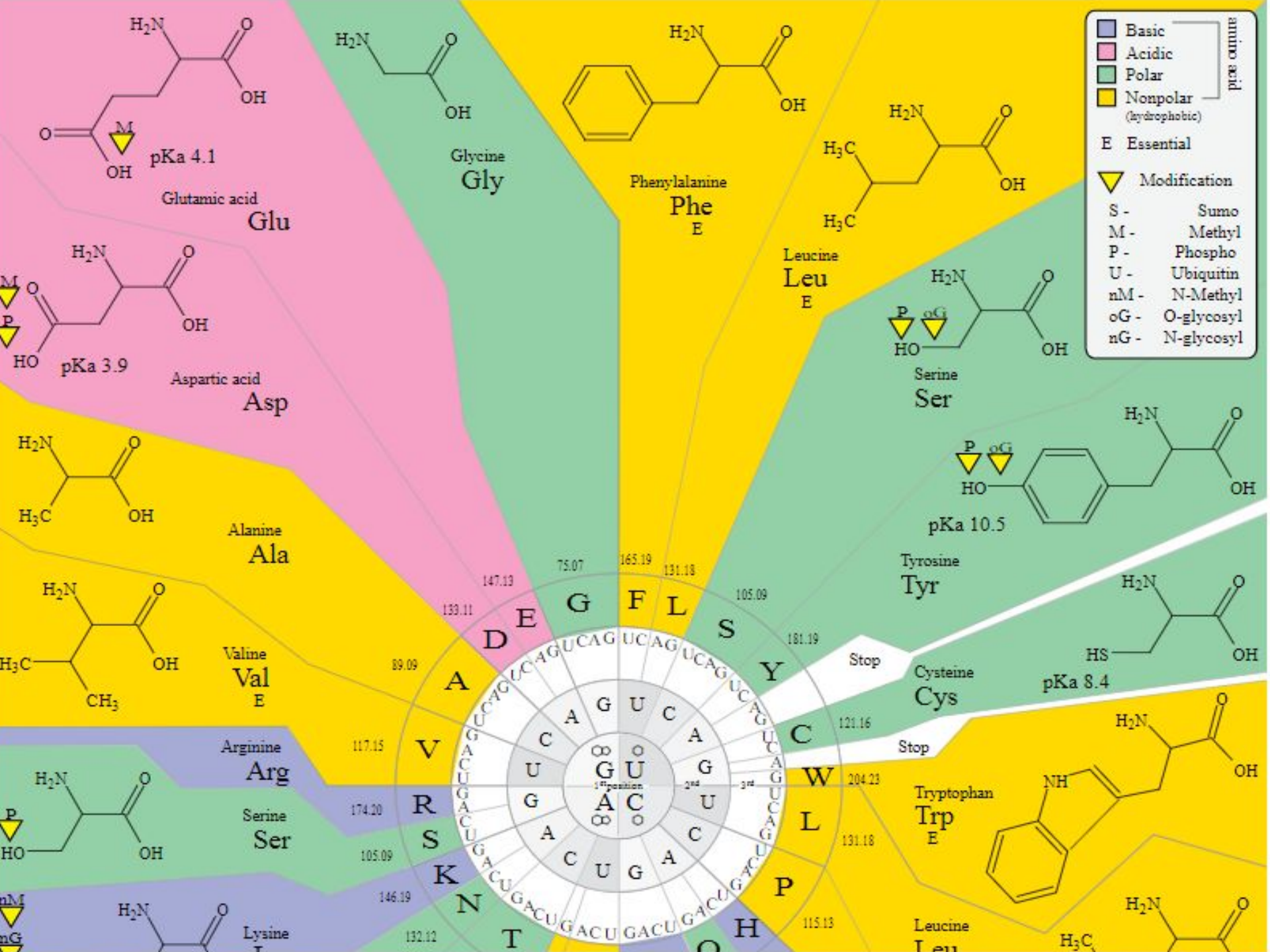
Нековалентные

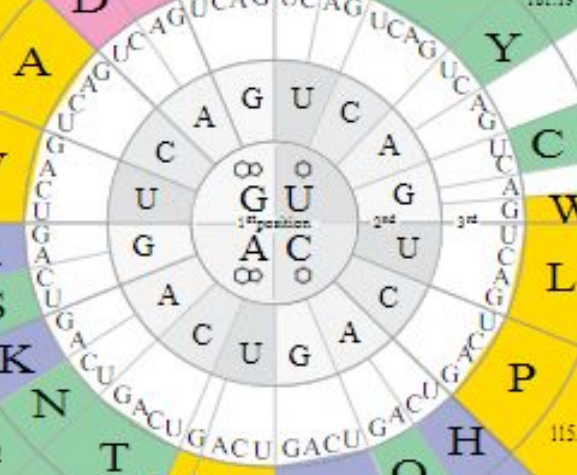
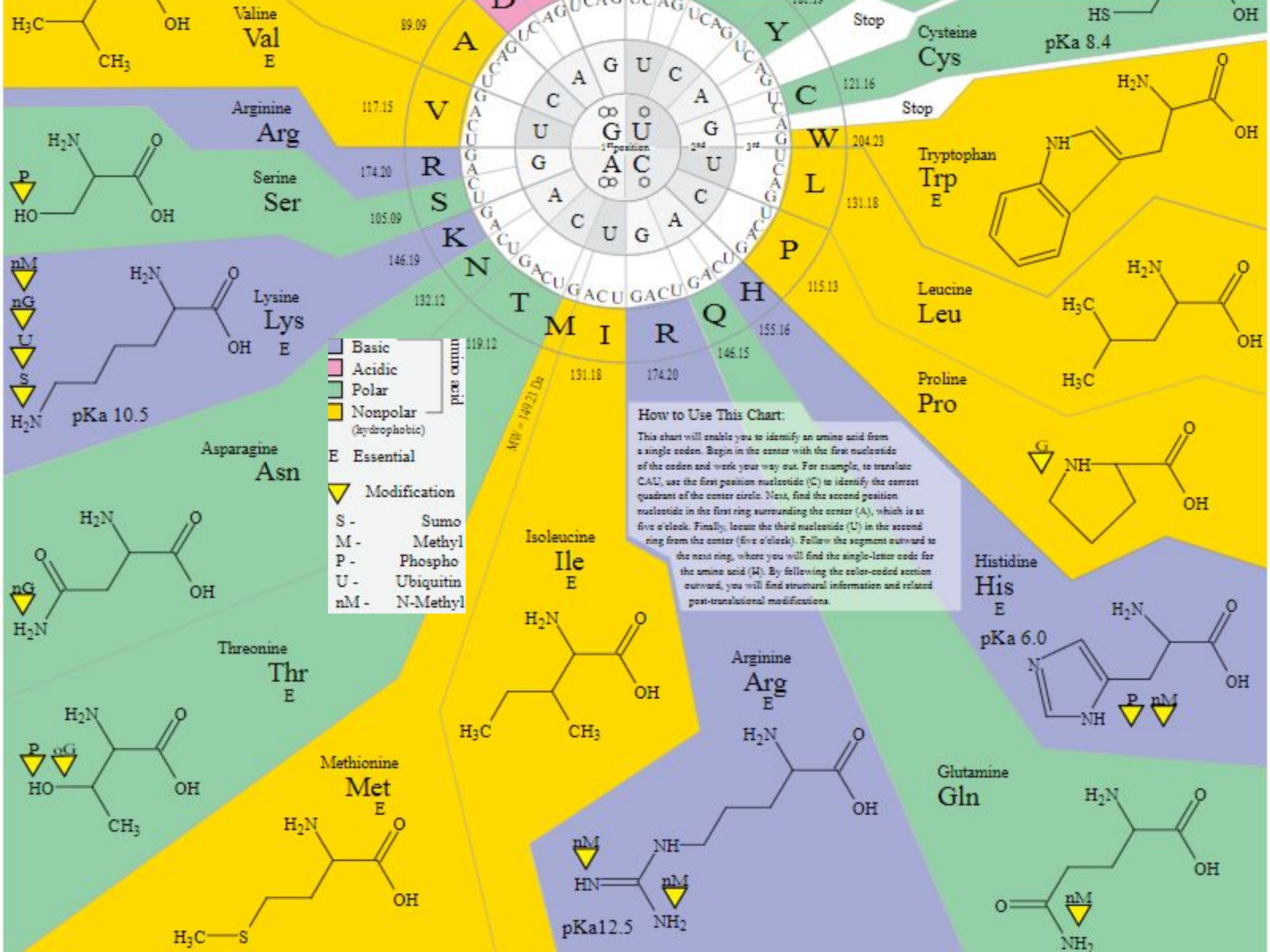
(фолдинг, процессинг)

Виды посттрансляционных ковалентных (химических) модификаций белков

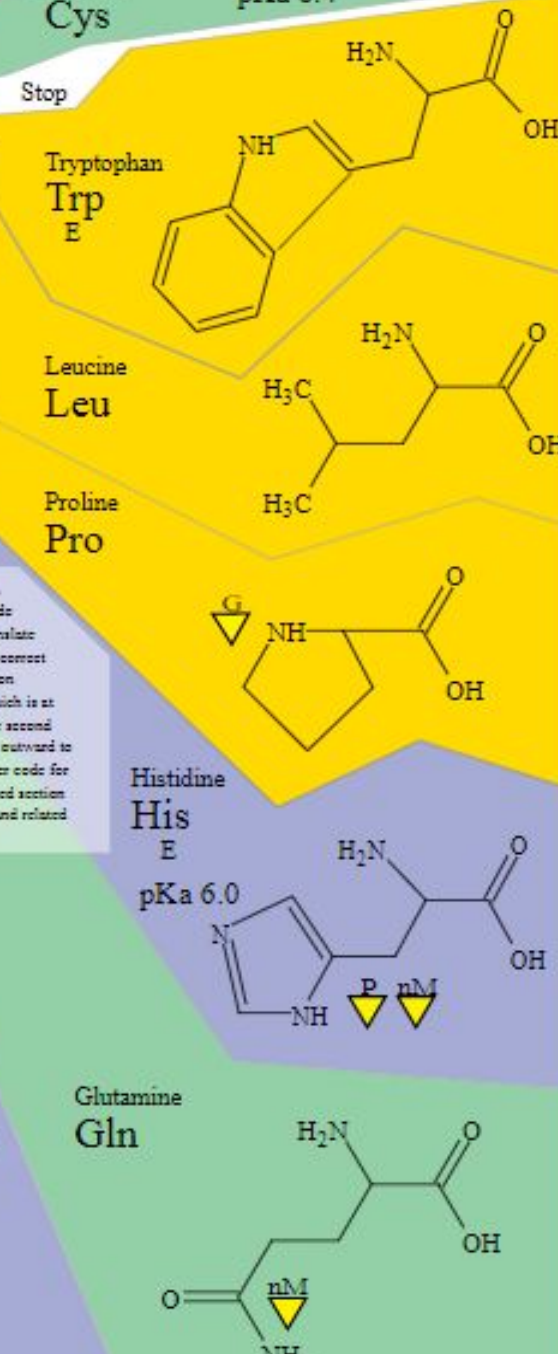
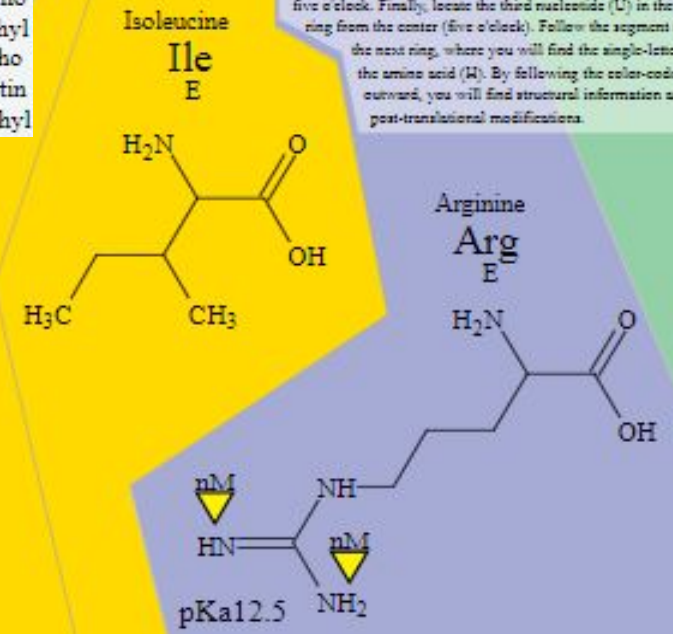
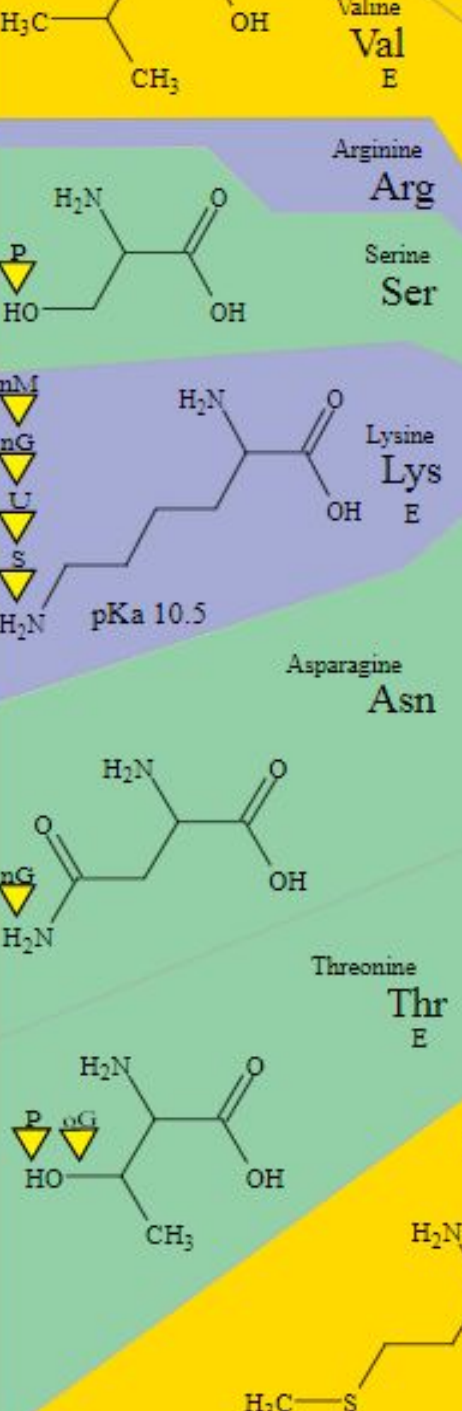


Фосфорилирование
Ацетилирование
Амидирование
Сумоилирование
Формилирование
Гликозилирование
Убиквитинирование
Пальмитоилирование
Миристоилирование
Нитрование
Гидроксилирование
Сульфатирование
Метилирование
Йодирование





- Basic
- Acidic
- Polar
- Nonpolar (hydrophobic)
- E Essential
- Modification:
 - S - Sumo
 - M - Methyl
 - P - Phospho
 - U - Ubiquitin
 - nM - N-Methyl



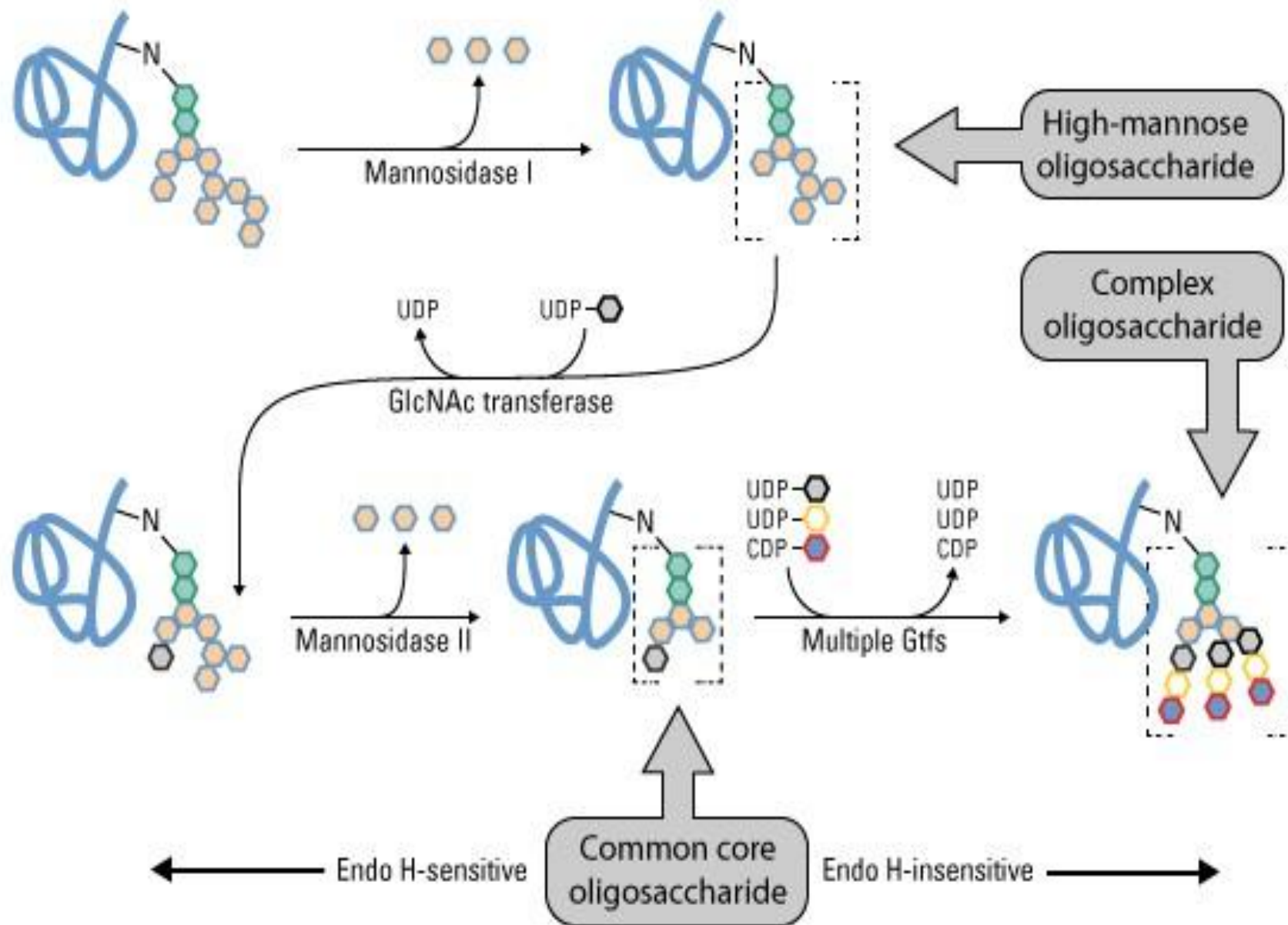
ГИДРОКСИЛИРОВАНИЕ - присоединение OH^- к определенным остаткам аминокислот

ПРИМЕР: коллаген синтезируется в виде проколлагена. Гидроксилирование остатков пролина и лизина проколлагеновых цепей приводит к образованию стабилизирующих перекрестных сшивок. Затем – отщепление концевых пептидов и образование конечного продукта – прочной нерастворимой молекулы коллагена.



ГЛИКОЗИЛИРОВАНИЕ

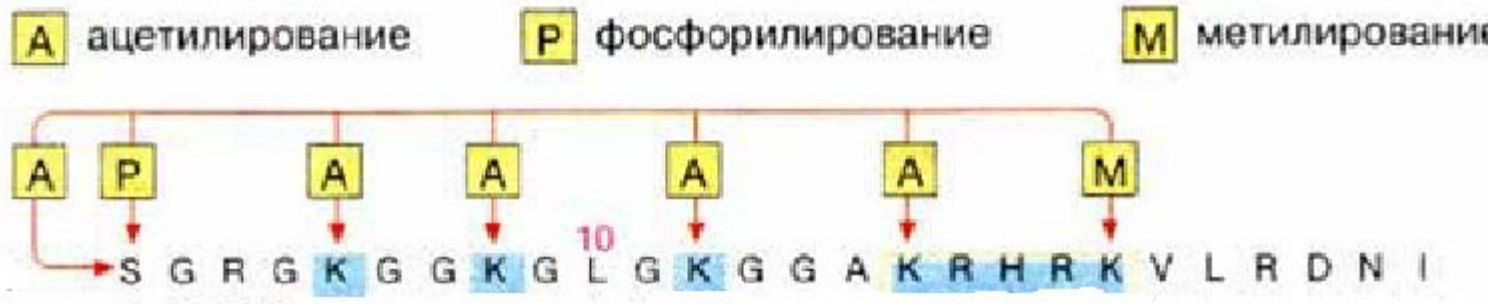
Происходит в ЭПС и
комплексе Гольджи



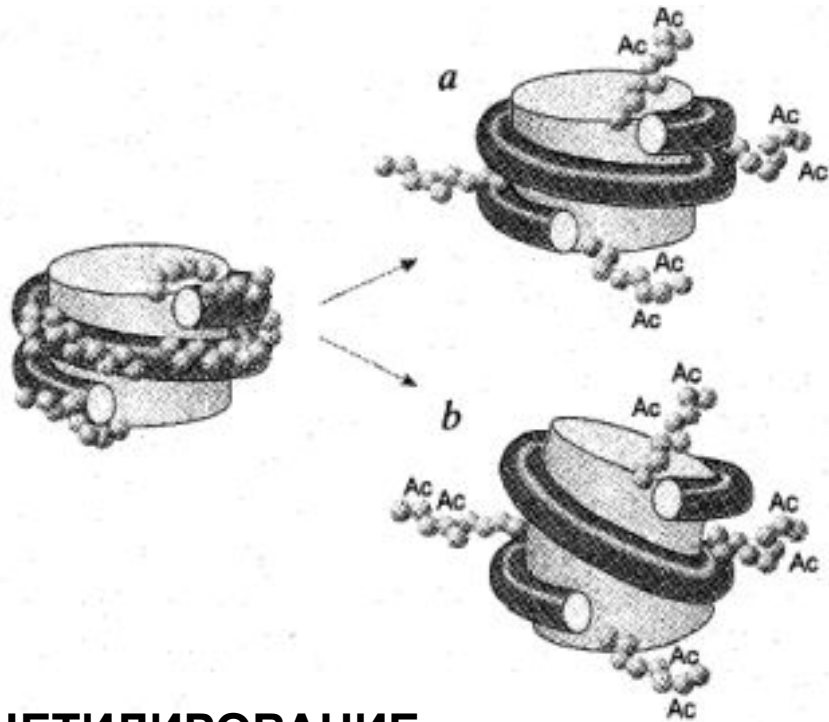
АЦЕТИЛИРОВАНИЕ и МЕТИЛИРОВАНИЕ

Присоединение ацильной или метильной группы

ПРИМЕР: ацетилирование или метилирование гистонов, что влияет на транскрипцию



Аминокислотная последовательность гистона H4



АЦЕТИЛИРОВАНИЕ
НЕЙТРАЛИЗУЕТ
ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ ЗАРЯД
ЛИЗИНА, **ФОСФОРИЛОВАНИЕ**
ПРИДАЕТ ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ
ЗАРЯД СЕРИНУ

ПОСТТРАНСЛЯЦИОННАЯ
МОДИФИКАЦИЯ ГИСТОНОВ
ОКАЗЫВАЕТ ВЛИЯНИЕ НА
ТРАНСКРИПЦИОННУЮ АКТИВНОСТЬ
ГЕНОВ

ВОЗМОЖНЫЙ МЕХАНИЗМ:
ИЗМЕНЕНИЕ ВЕЛИЧИНЫ
ПОЛОЖИТЕЛЬНОГО ЗАРЯДА
ГИСТОНОВ, ЧТО ВЛИЯЕТ НА
ПРОЧНОСТЬ СВЯЗИ ГИСТОНОВ С
ОТРИЦАТЕЛЬНО ЗАРЯЖЕННЫМ
ОСТОВОМ **ДНК.**

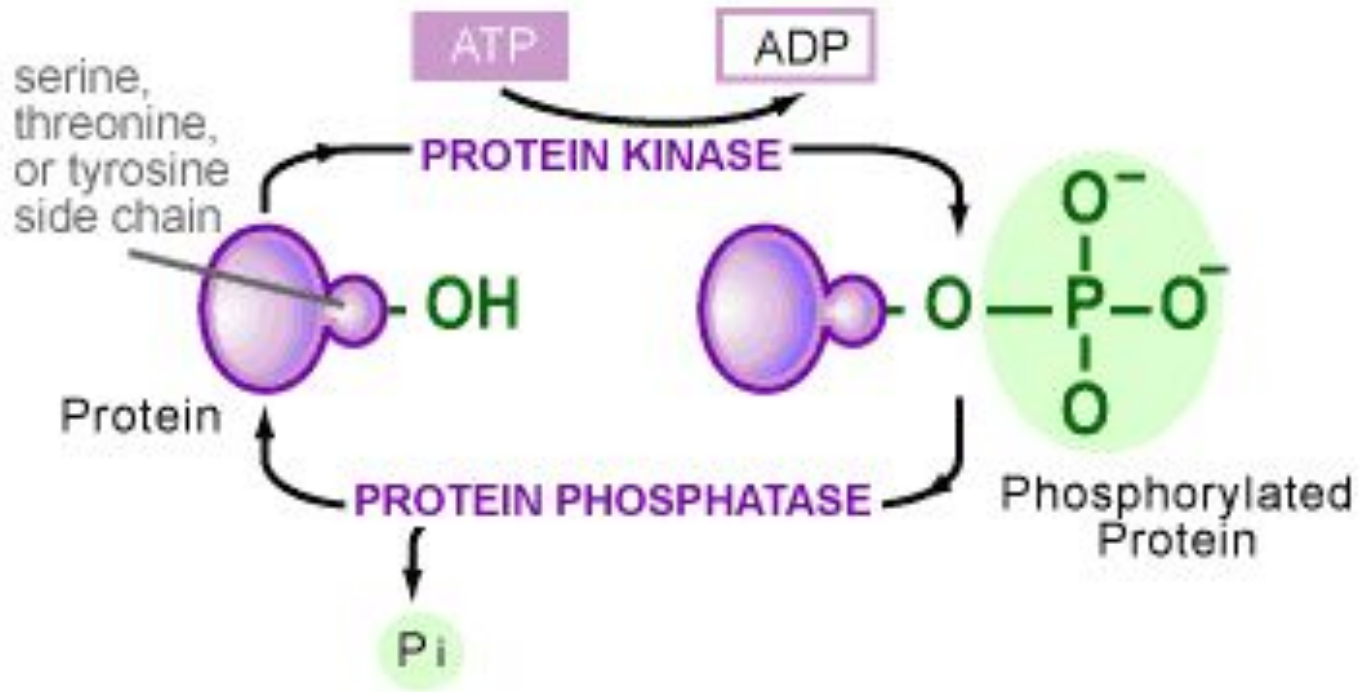
ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

- Присоединение фосфатной группы.
- Обратимый процесс.
- Фосфорилируется остаток серина (треонина) или тирозина.
- Несмотря на большое количество остатков серина (треонина) или тирозина, фосфорилированию избирательно подвергается их малое (1 – 3) число.
- В зависимости от конкретного случая более активным может быть либо фосфорилируемый, либо дефосфорилируемый фермент.
- Фосфорилированию подвергаются, кроме ферментов, белки транспортных систем, цитоскелета и др.



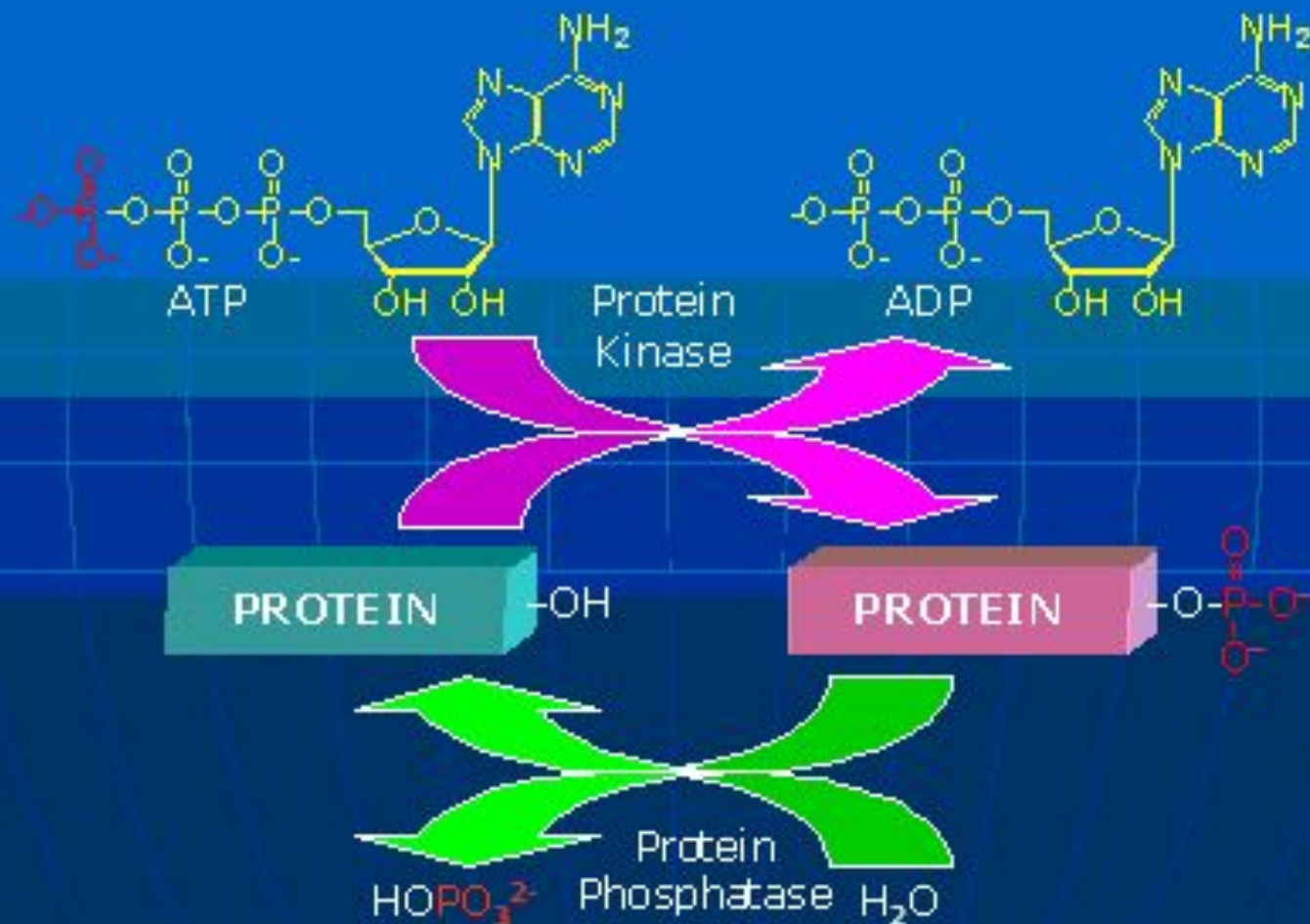
ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

КИНАЗА
ФОСФОРИЛИРУЕТ



ФОСФАТАЗА
ДЕФОСФОРИЛИРУЕТ

Reversible Protein Phosphorylation

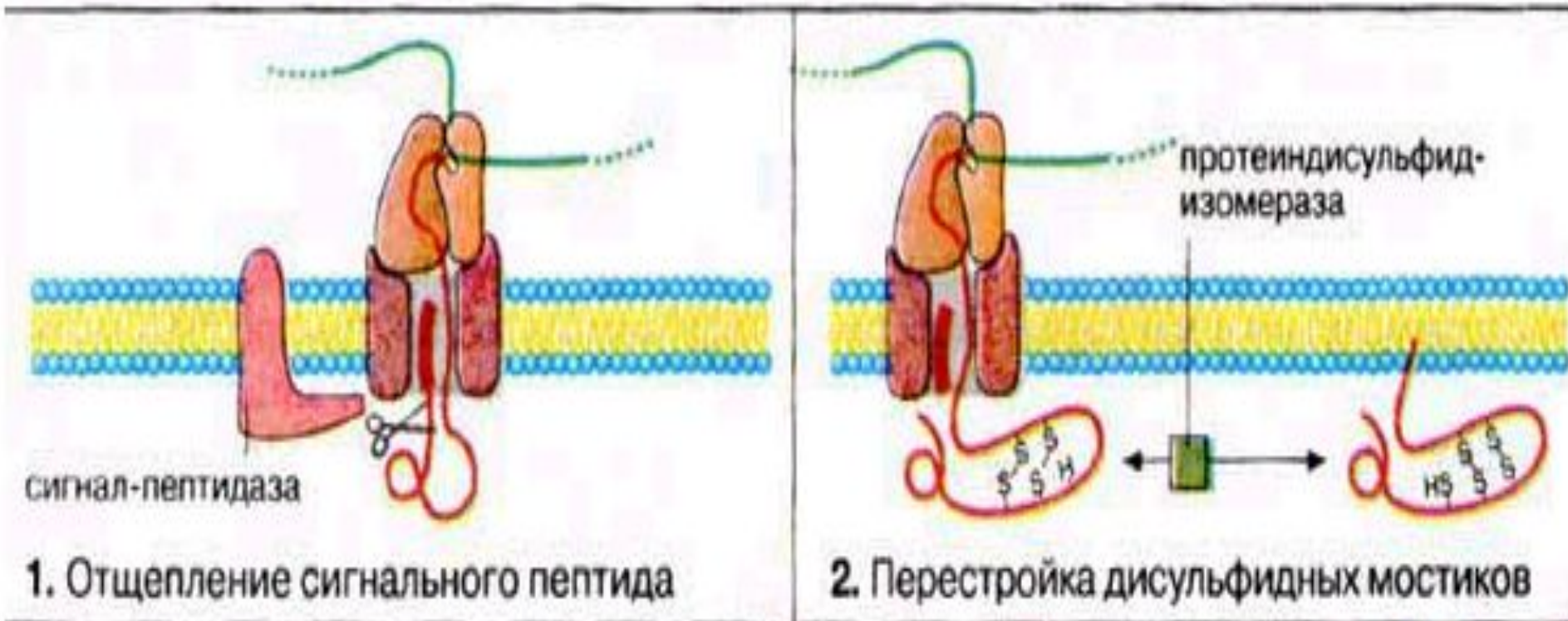


Чаще всего в результате трансляции полипептидные цепи образуются в неактивной форме, поэтому необходимы дополнительные изменения – **процессинг** или **посттрансляционные модификации**.

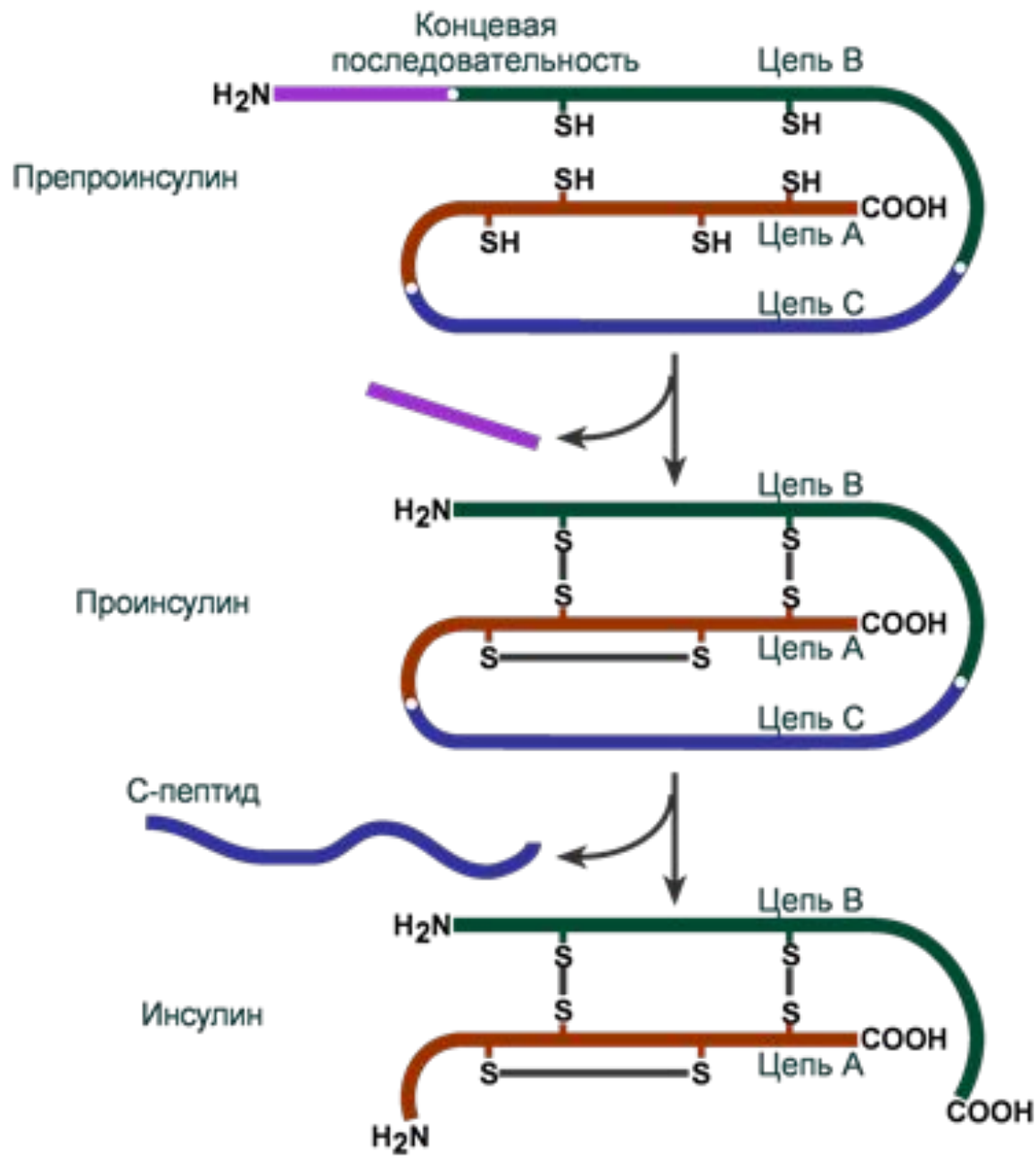
К ним относятся:

- 1.** Удаление с **N**-конца формилметионина (метионина) или даже нескольких аминокислот специфичными аминопептидазами;
- 2.** Образование дисульфидных мостиков между остатками цистеина;
- 3.** Ограниченный протеолиз – удаление части пептидной цепи, как в случае с инсулином или протеолитическими ферментами ЖКТ;

Посттрансляционный процессинг



Посттрансляционный процессинг полипептидной цепи



Вопрос - каким образом белки так быстро (буквально за наносекунды) принимают необходимую третичную структуру.

Так, достаточно простой белок, состоящий из ста аминокислот, может принять 100^{10} форм. Если он даже будет изменять эти формы со скоростью 100 миллиардов в секунду, для того чтобы достигнуть необходимой, у него уйдёт на это вечность.

При этом **скорость, с которой белки свёртываются, чрезвычайно чувствительна к температуре.**

Совсем недавно учёные предложили объяснить этот процесс его КВАНТОВОЙ ПРИРОДОЙ.

Это открытие для биологии настолько же важно, как открытие законов термодинамики в физике.

Фолдинг

белка

Фолдингом белка

(укладкой белка, от англ. folding)

называют процесс

спонтанного

сворачивания

полипептидной цепи

в уникальную

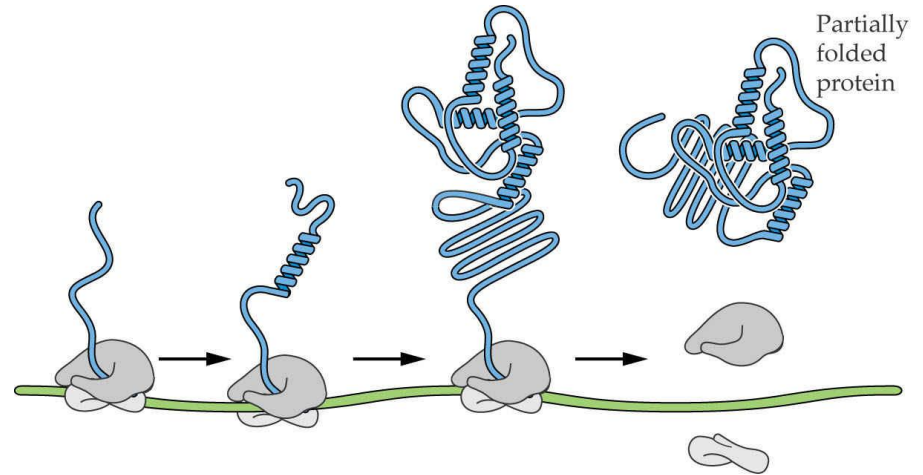
нативную

пространственную

структуру (так

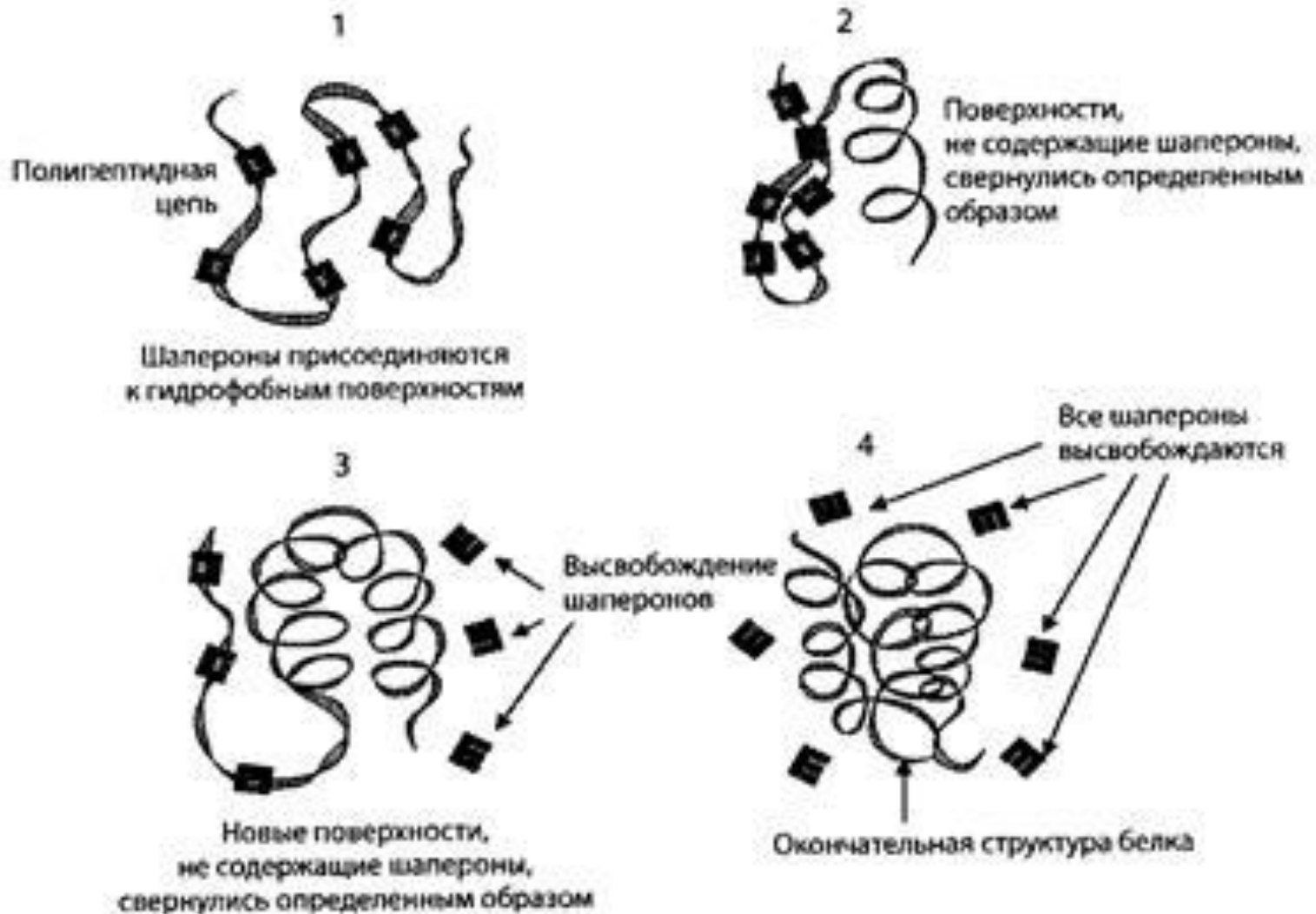
называемая

третичная структура).

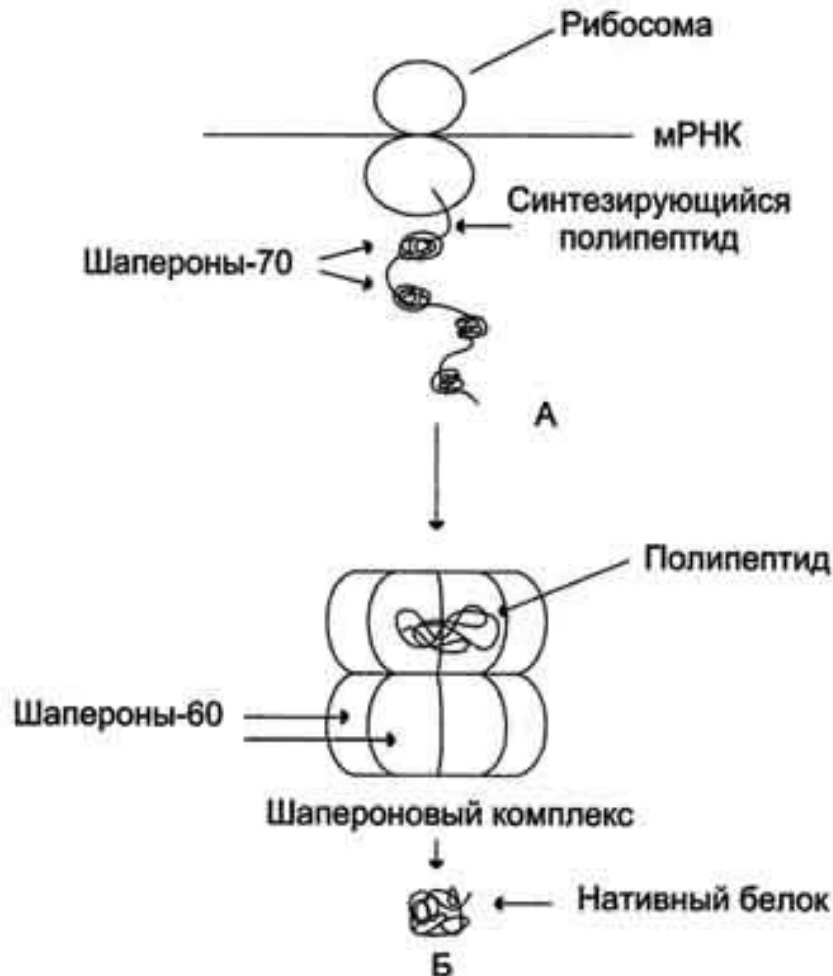


- В фолдинге участвуют **белки-шапероны**.
- Большинство только что синтезированных белков может сворачиваться при отсутствии **шаперонов**
- **Шапероны** — класс белков, главная функция которых состоит в восстановлении **правильной третичной структуры** повреждённых белков, а также образование и диссоциация белковых комплексов.

Участие шаперонов в фолдинге белка



Роль шаперонов в фолдинге белков

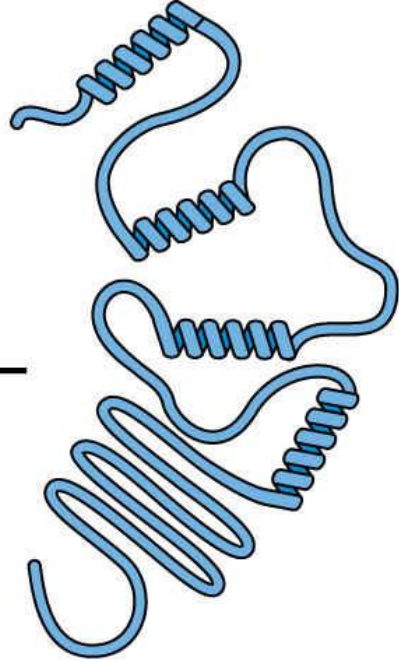
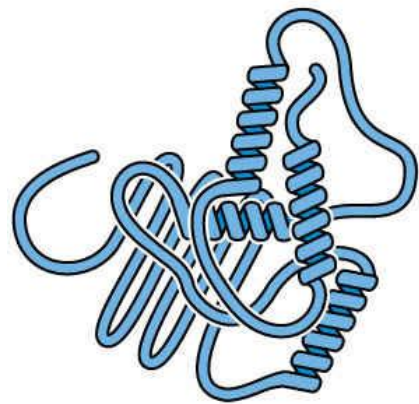


Синтез и фолдинг белков протекают при участии разных групп шаперонов, препятствующих нежелательным взаимодействиям белков с другими молекулами клетки и сопровождающих их до окончательного формирования нативной структуры.

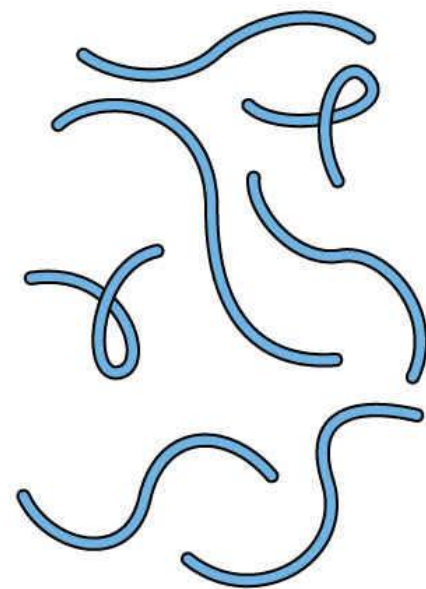
- Многие **шапероны являются белками теплового шока**, то есть белками, экспрессия которых начинается в ответ на рост температуры или другие клеточные стрессы
- Белки теплового шока – **Hsp** (heat shock protein). Hsp60, Hsp70
- Шапероны участвуют в **фолдинге только что созданных белков в тот момент, когда они «вытягиваются» из рибосомы.**
- Другие шапероны участвуют в **исправлении** потенциального вреда, который возникает из-за **неправильного**

- **Фолдинг белков** происходит в **эндоплазматическом ретикулуме**
- В нём содержатся необходимые для фолдинга **шапероны и ферменты**
- Кроме того ЭПС обладает уникальным окислительным потенциалом, облегчающим образование **дисульфидных связей** в процессе укладки белка.
- Из эндоплазматического ретикулума белки с корректной укладкой отправляются к месту назначения.
- **Белки с нарушенной укладкой** подвергаются **ассоциированной с эндоплазматической сетью деградации**

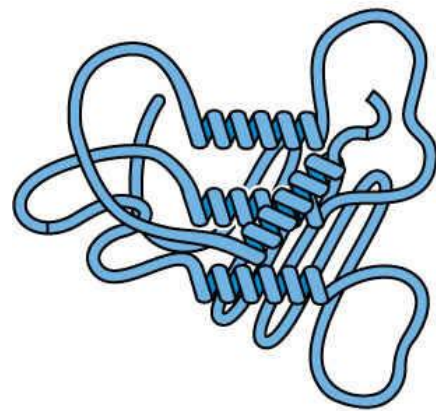
Partially folded protein



Degradation



Chaperone-assisted folding



Correctly folded protein