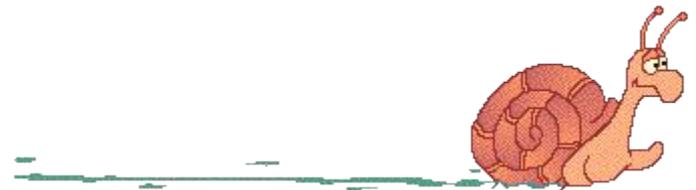


Метаболизм белков, пептидов, аминокислот

Резяпкин Виктор Ильич
доцент кафедры биохимии
v.rezyapkin@grsu.by

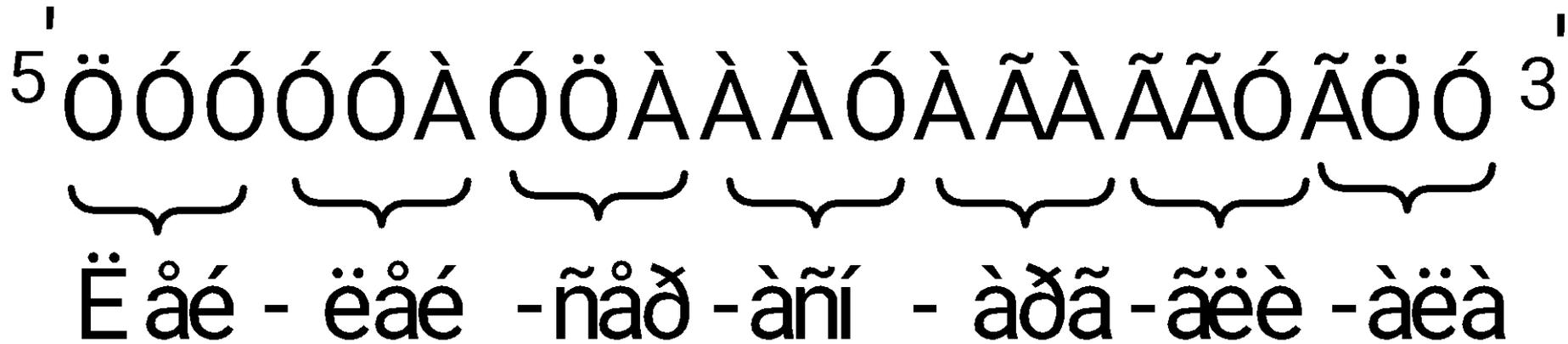


Общая характеристика биосинтеза белка

- В биосинтезе белка участвует очень большое число белков, иРНК, тРНК, рРНК в составе рибосом и другие молекулы
- При его протекании затрачивается большое количество энергии.
- Различают несколько стадий биосинтеза белка: активация аминокислот, инициация, элонгация и терминация.
- Синтез белка характеризуется тем, что между матрицей (иРНК) и продуктом (белком) нет комплементарного соответствия.

- Для расшифровки нуклеотидной последовательности необходим генетический код
- Он устанавливает соответствие между нуклеотидной последовательностью иРНК и полипептидной цепью
- Единицей генетического кода является *кодон*
- Кодон представляет собой последовательность, состоящую из трех нуклеотидов, т.е. триплет
- Существует 64 кодона. Из них 61 кодон используется для кодирования аминокислот
- Три кодона служат сигналом для остановки синтеза полипептидной цепи - *терминирующие*, или *нонсенс-кодоны*.

- Каждому кодону (61 из 64) соответствует строго определенная аминокислота



- 20 стандартным аминокислотам соответствует 61 кодон
- Таким образом, почти каждой стандартной аминокислоте соответствует несколько кодонов
- Т.о. нельзя однозначно перевести аминокислотную последовательность данного белка в нуклеотидную последовательность иРНК.

Генетический код

$\left. \begin{array}{l} \acute{O}\acute{O}\acute{O} \\ \acute{O}\acute{O}\ddot{O} \\ \acute{O}\acute{O}\grave{A} \\ \acute{O}\acute{O}\tilde{A} \end{array} \right\} \begin{array}{l} \hat{O} \acute{a}i \\ \check{E} \acute{a}e \end{array}$	$\left. \begin{array}{l} \acute{O}\ddot{O}\acute{O} \\ \acute{O}\ddot{O}\ddot{O} \\ \acute{O}\ddot{O}\grave{A} \\ \acute{O}\ddot{O}\tilde{A} \end{array} \right\} \check{N}\acute{a}\check{d}$	$\left. \begin{array}{l} \acute{O}\grave{A}\acute{O} \\ \acute{O}\grave{A}\ddot{O} \\ \acute{O}\grave{A}\grave{A} \\ \acute{O}\grave{A}\tilde{A} \end{array} \right\} \begin{array}{l} \grave{O}e\check{d} \\ \grave{O}\acute{a}\check{d}i \end{array} \quad ^1$	$\left. \begin{array}{l} \acute{O}\tilde{A}\acute{O} \\ \acute{O}\tilde{A}\ddot{O} \\ \acute{O}\tilde{A}\grave{A} \\ \acute{O}\tilde{A}\tilde{A} \end{array} \right\} \begin{array}{l} \ddot{O}e\check{n} \\ \grave{O}\acute{a}\check{d}i \end{array} \quad ^1$
$\left. \begin{array}{l} \ddot{O}\acute{O}\acute{O} \\ \ddot{O}\acute{O}\ddot{O} \\ \ddot{O}\acute{O}\grave{A} \\ \ddot{O}\acute{O}\tilde{A} \end{array} \right\} \check{E} \acute{a}e$	$\left. \begin{array}{l} \ddot{O}\ddot{O}\acute{O} \\ \ddot{O}\ddot{O}\ddot{O} \\ \ddot{O}\ddot{O}\grave{A} \\ \ddot{O}\ddot{O}\tilde{A} \end{array} \right\} \check{i} \check{d}\check{i}$	$\left. \begin{array}{l} \ddot{O}\grave{A}\acute{O} \\ \ddot{O}\grave{A}\ddot{O} \\ \ddot{O}\grave{A}\grave{A} \\ \ddot{O}\grave{A}\tilde{A} \end{array} \right\} \begin{array}{l} \tilde{A}e\check{n} \\ \tilde{A}e\check{i} \end{array}$	$\left. \begin{array}{l} \ddot{O}\tilde{A}\acute{O} \\ \ddot{O}\tilde{A}\ddot{O} \\ \ddot{O}\tilde{A}\grave{A} \\ \ddot{O}\tilde{A}\tilde{A} \end{array} \right\} \grave{A}\check{d}\check{a}$
$\left. \begin{array}{l} \grave{A}\acute{O}\acute{O} \\ \grave{A}\acute{O}\ddot{O} \\ \grave{A}\acute{O}\grave{A} \\ \grave{A}\acute{O}\tilde{A} \end{array} \right\} \begin{array}{l} \check{E} e\acute{a} \\ \grave{a}\grave{o} + \\ + \check{E} \acute{i} e\ddot{o}^2 \end{array}$	$\left. \begin{array}{l} \grave{A}\ddot{O}\acute{O} \\ \grave{A}\ddot{O}\ddot{O} \\ \grave{A}\ddot{O}\grave{A} \\ \grave{A}\ddot{O}\tilde{A} \end{array} \right\} \grave{O}\check{d}\check{a}$	$\left. \begin{array}{l} \grave{A}\grave{A}\acute{O} \\ \grave{A}\grave{A}\ddot{O} \\ \grave{A}\grave{A}\grave{A} \\ \grave{A}\grave{A}\tilde{A} \end{array} \right\} \begin{array}{l} \grave{A}\check{n}\acute{i} \\ \check{E} e\check{c} \end{array}$	$\left. \begin{array}{l} \grave{A}\tilde{A}\acute{O} \\ \grave{A}\tilde{A}\ddot{O} \\ \grave{A}\tilde{A}\grave{A} \\ \grave{A}\tilde{A}\tilde{A} \end{array} \right\} \begin{array}{l} \check{N}\acute{a}\check{d} \\ \grave{A}\check{d}\check{a} \end{array}$
$\left. \begin{array}{l} \tilde{A}\acute{O}\acute{O} \\ \tilde{A}\acute{O}\ddot{O} \\ \tilde{A}\acute{O}\grave{A} \\ \tilde{A}\acute{O}\tilde{A} \end{array} \right\} \hat{A}e\grave{e}$	$\left. \begin{array}{l} \tilde{A}\ddot{O}\acute{O} \\ \tilde{A}\ddot{O}\ddot{O} \\ \tilde{A}\ddot{O}\grave{A} \\ \tilde{A}\ddot{O}\tilde{A} \end{array} \right\} \grave{A}e\acute{a}$	$\left. \begin{array}{l} \tilde{A}\grave{A}\acute{O} \\ \tilde{A}\grave{A}\ddot{O} \\ \tilde{A}\grave{A}\grave{A} \\ \tilde{A}\grave{A}\tilde{A} \end{array} \right\} \begin{array}{l} \grave{A}\check{n}\acute{i} \\ \tilde{A}e\acute{o} \end{array}$	$\left. \begin{array}{l} \tilde{A}\tilde{A}\acute{O} \\ \tilde{A}\tilde{A}\ddot{O} \\ \tilde{A}\tilde{A}\grave{A} \\ \tilde{A}\tilde{A}\tilde{A} \end{array} \right\} \tilde{A}e\grave{e}$

$\grave{O}\acute{a}\check{d}i \quad ^1$ - $\grave{o}\acute{a}\check{d}i \quad e\acute{i} \quad e\check{d}\acute{o}p \quad \grave{u} \quad e\grave{e} \quad e\hat{i} \quad \acute{a}\hat{i} \quad \acute{i}$
 $\check{E} \acute{i} \quad e\ddot{o} \quad ^2$ - $e\acute{i} \quad e\ddot{o}e\grave{e}\check{d}\acute{o}p \quad \grave{u} \quad e\grave{e} \quad e\hat{i} \quad \acute{a}\hat{i} \quad \acute{i}$

Свойства генетического кода

Триплетность

- Кодон состоит из последовательности, состоящей из трех нуклеотидов.

Специфичность (однозначность)

- Каждому кодону соответствует только одна определенная аминокислота.

Вырожденность

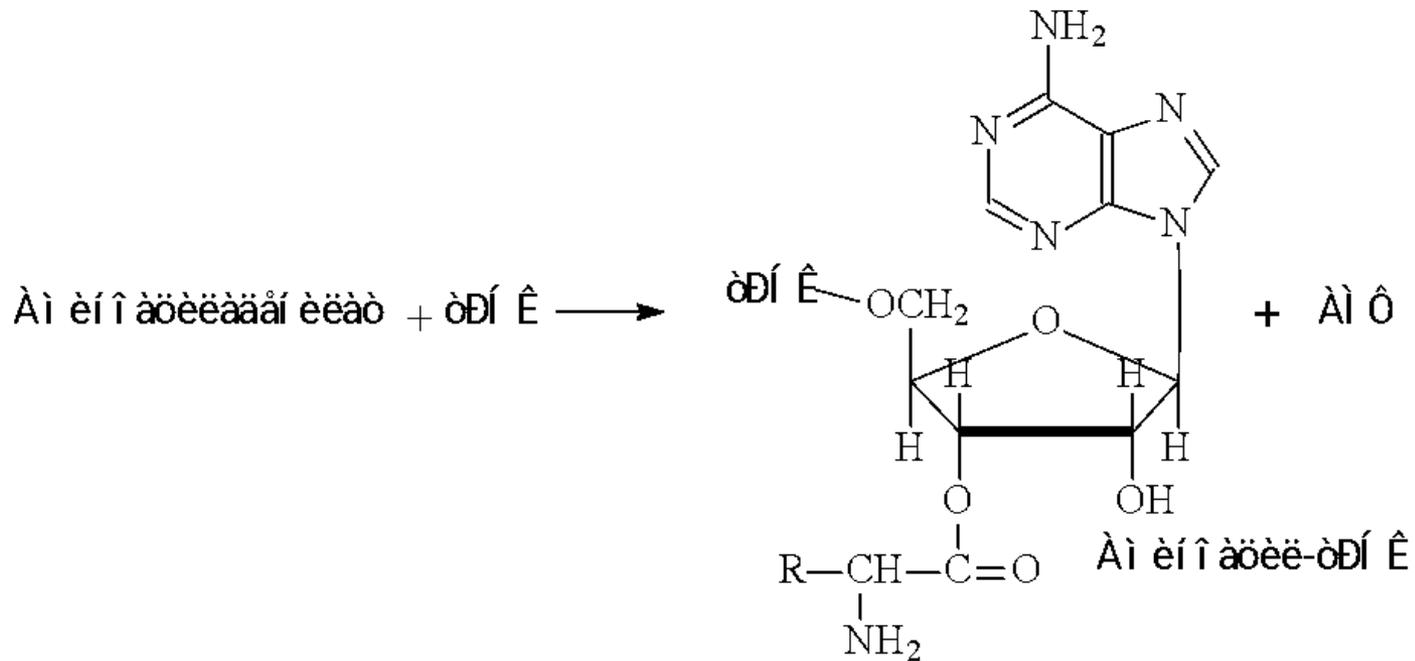
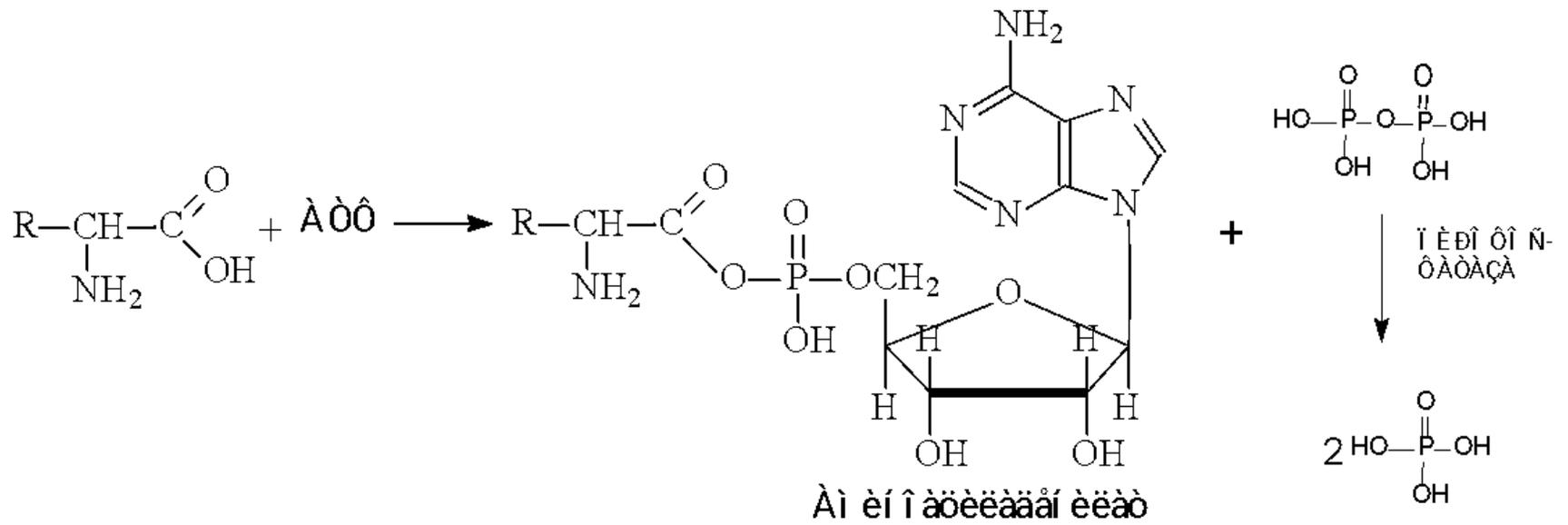
- Каждый из 61 смысловых триплетов кодирует включение в белок одну из 20 стандартных аминокислот.
- Включение одной и той же аминокислоты в белок определяет несколько кодонов.
- Одним кодоном зашифрованы только 2 аминокислоты – Мет и Три
- Лей, Сер и Арг – шестью кодонами
- Ала, Вал, Гли, Про, Тре – четырьмя кодонами.

- **Универсальность кода**
- Код универсален, т.е. смысл кодов одинаков для всех организмов
- Существует исключение – митохондриальная мРНК содержит триплеты, имеющих другое значение, чем в мРНК ядерного происхождения

Стадии биосинтеза белка (трансляция)

Активация аминокислот

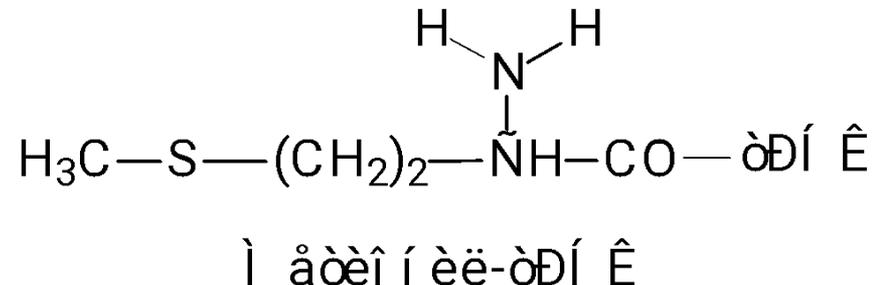
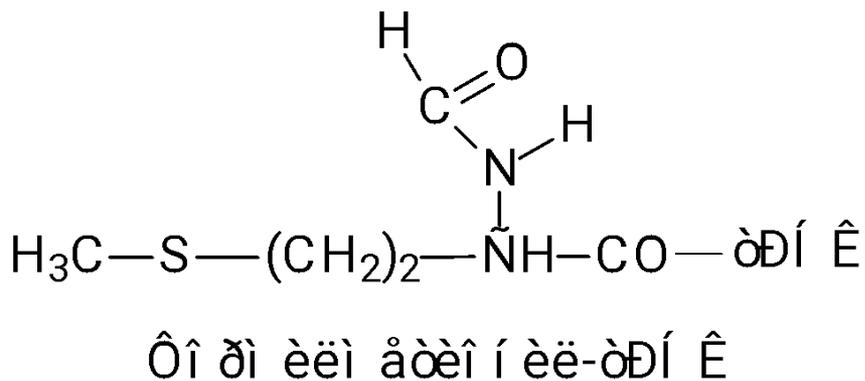
- На этой стадии каждая из 20 аминокислот присоединяется к определенной тРНК. При этом используется энергия АТФ.
- Эти реакции катализируются 20 различными *аминоацил-тРНК-синтетазами*.
- Аминоацил-тРНК-синтетазы способны узнавать три различных субстрата: АТФ, аминокислоту и тРНК.
- Каждая аминоацил-тРНК-синтетаза способна узнавать только одну определенную аминокислоту и соответствующие ей тРНК, в клетке имеется, как правило, несколько изоакцепторных тРНК
- Они присоединяют аминокислотный остаток к 2'- или 3'-гидроксильной группе 3'-концевого нуклеотида.



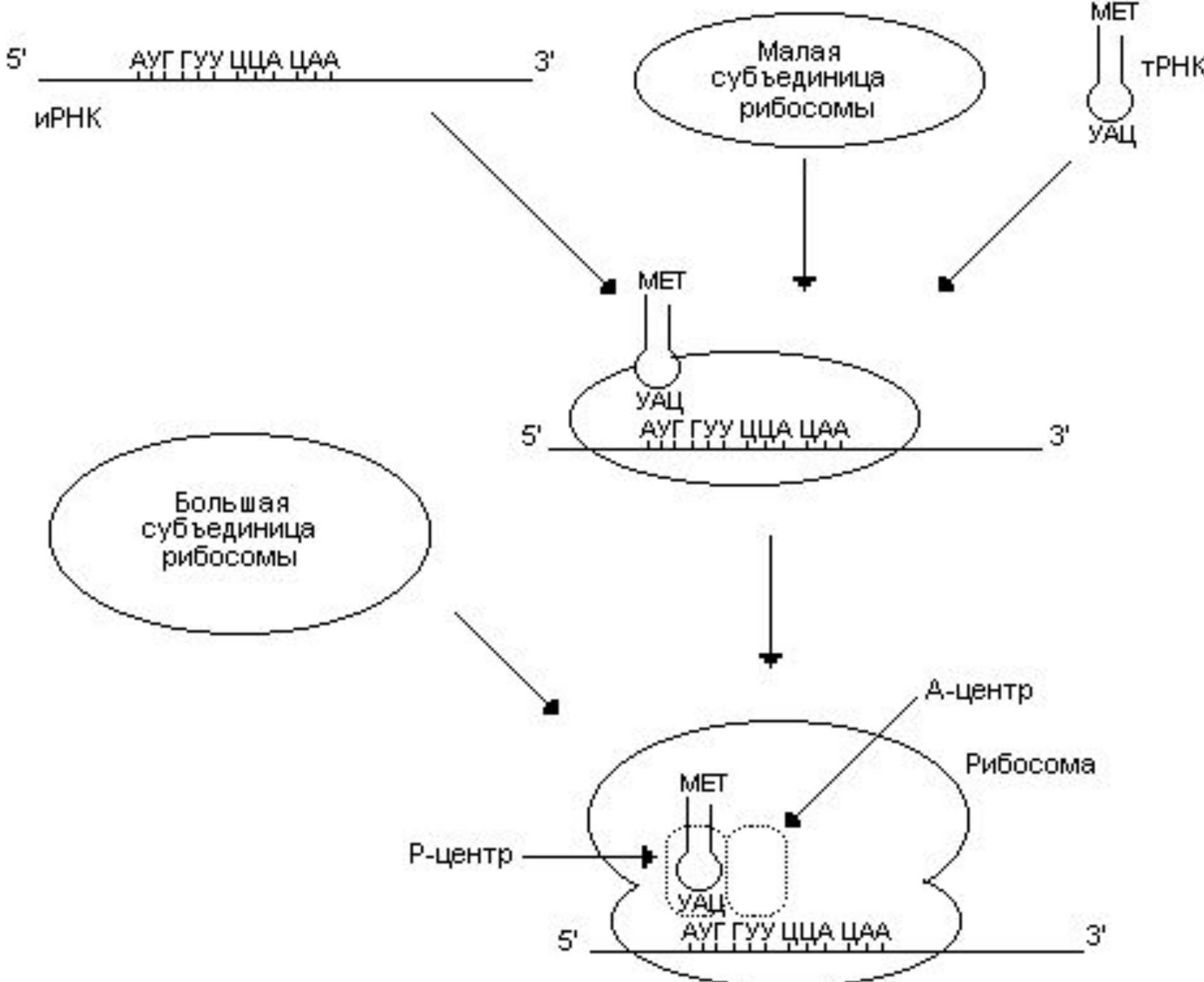
- Аминоацил-тРНК-синтетазы обладают корректирующей активностью – способны вырезать неправильно присоединенный остаток аминокислоты.

Инициация белкового синтеза

- Процессы трансляции эукариотической иРНК и прокариотической иРНК в общих чертах сходны.
- Иницирующей aa-тРНК у эукариот является метионил-тРНК, у прокариот – формилметионил-тРНК, образующийся при модификации метионил-тРНК.



- Инициация начинается с присоединения к малой субъединице рибосомы иРНК и первой aa-тРНК, антикодон которой комплементарен иницирующему кодону АУГ.
- После связывания антикодона тРНК с иницирующим кодоном происходит присоединение большой субъединицы рибосомы.
- Образовался *иницирующий комплекс*, в котором иницирующая aa-тРНК находится в Р (пептидильном)-центре, а А (аминоацильный) – центр свободен.



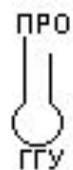
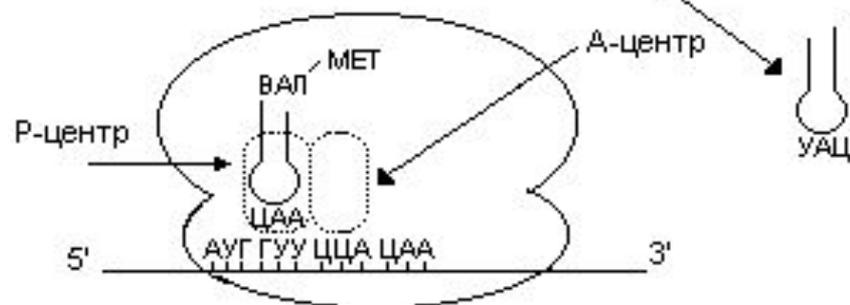
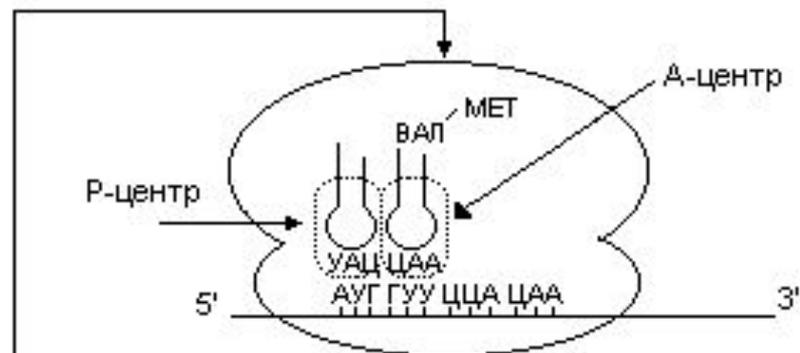
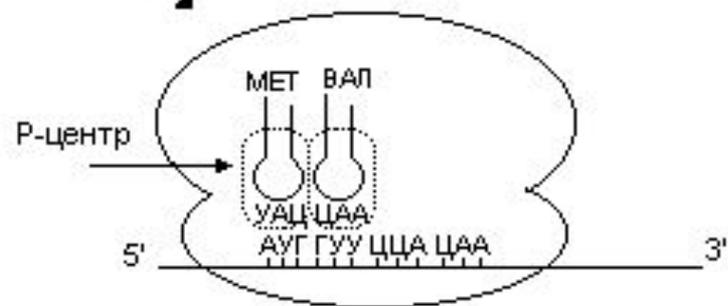
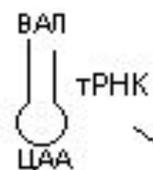
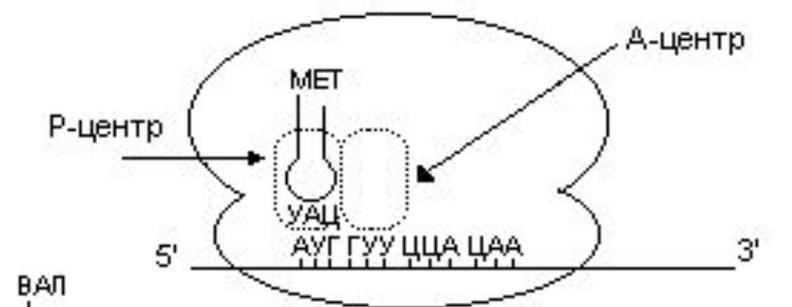
- Для осуществления инициации трансляции необходима энергия. Ее поставляет ГТФ. Энергия высвобождается при гидролизе ГТФ до ГДФ и фосфата.
- В инициации трансляции прокариот участвуют белковые факторы инициации

Элонгация белкового синтеза

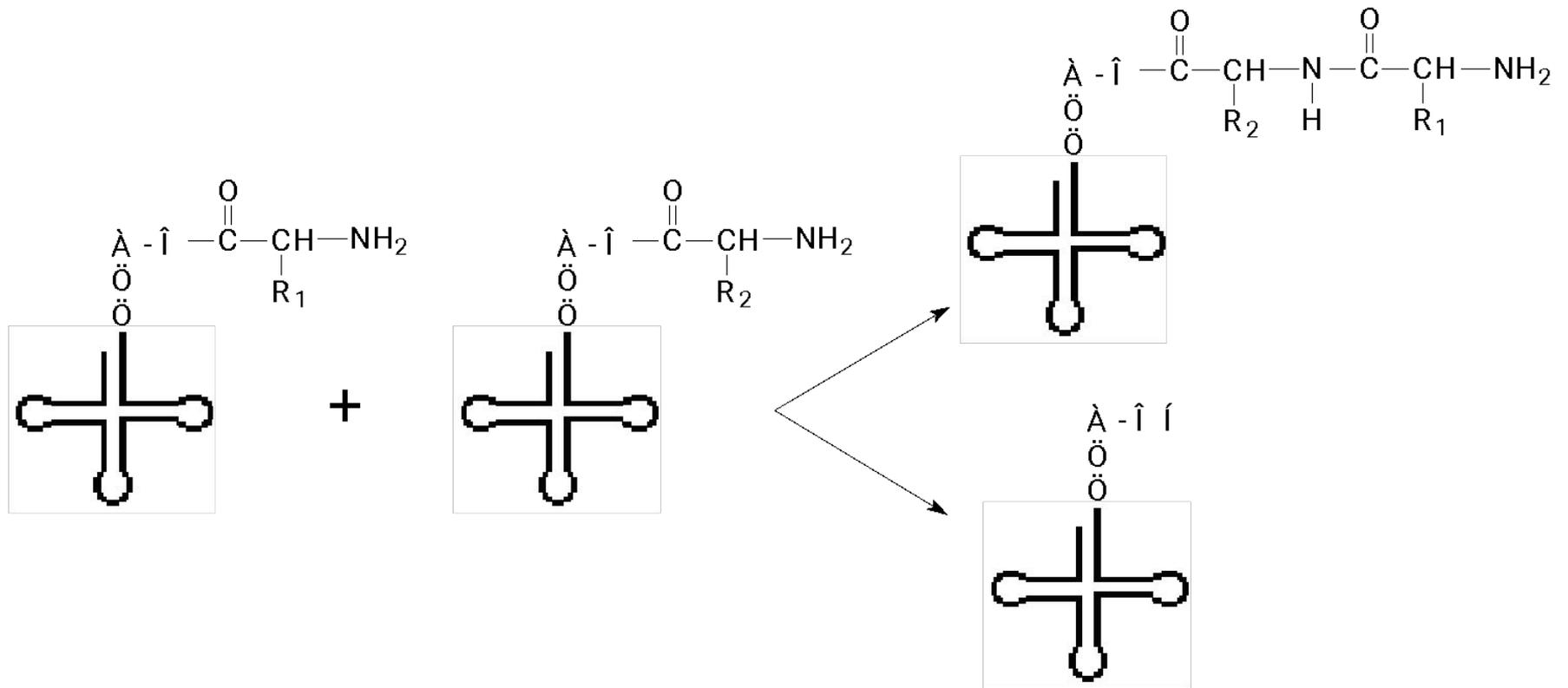
- В процессе элонгации происходит наращивание полипептидной цепи.
- В А-центре происходит связывание aa-тРНК, антикодон которой комплементарен следующему кодону.
- Далее происходит образование пептидной связи за счет пептидилтрансферазной реакции. В результате образуется *дипептидил-тРНК*.
- *Катализирует этот процесс рРНК большой субъединицы рибосомы.*

- Далее рибосома перемещается на один кодон в направлении от 5'- к 3'-концу мРНК.
- Дипептидил-тРНК из А-центра перемещается в Р-центр
- А-центр освобождается, здесь оказывается следующий кодон.
- Иницилирующая тРНК покидает рибосому.
- С А-центром связывается следующая aa-тРНК

- Теперь рибосома готова к новому циклу элонгации.
- Дипептид с дипептидил-тРНК переносится на следующую аминоацил-тРНК, находящуюся в А-центре, что приводит к образованию трипептидил-тРНК.
- Последняя вступает в следующем цикл элонгации.
- Рассмотренные циклы продолжаются до тех пор, пока рибосома не достигнет терминирующих кодонов.
- .



- Пептидилтрансферазная реакция:



Терминация

- Терминация белкового синтеза наступает, как только в А-центре окажется один из терминирующих кодонов: УАГ, УГА, УАА.
- В этом процессе участвуют специфические белки – факторы терминации. У бактерий они обозначаются как RF-1, RF-2 и RF-3. У эукариот в терминации трансляции участвует один фактор – R
- В результате терминации происходит гидролитическое отщепление полипептида от тРНК, тРНК отделяется от рибосомы, рибосома диссоциирует на субъединицы.
- Поставщиком энергии для терминации синтеза белка так же, как и для инициации и элонгации, является ГТФ.

ПОСТТРАНСЛЯЦИОННЫЕ МОДИФИКАЦИИ БЕЛКОВ

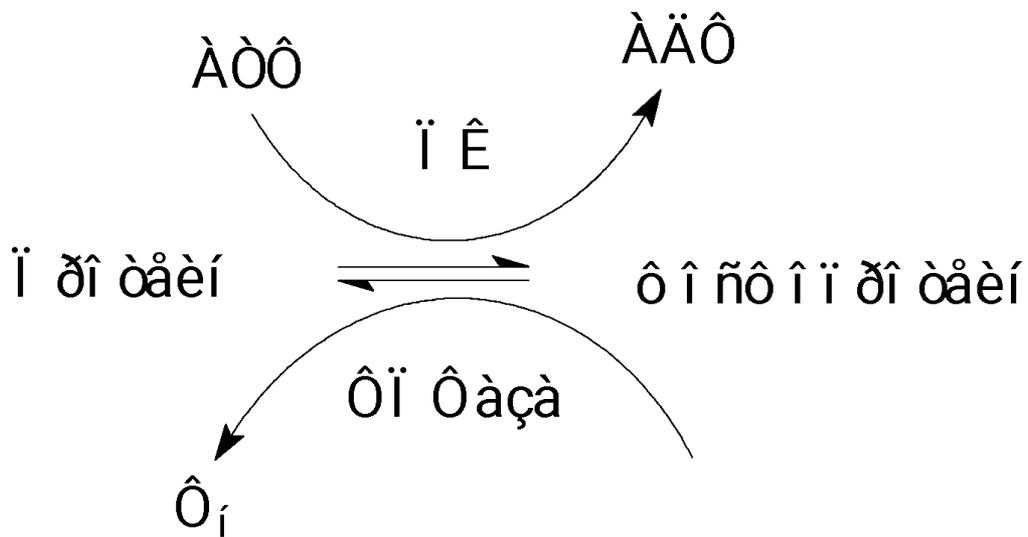
- В процессе трансляции участвуют 20 протеиногенных аминокислот.
- Несмотря на это в составе белков встречаются сотни различных аминокислотных остатков.
- Этот парадокс объясняется посттрансляционными модификациями (ПТМ).
- *Посттрансляционная модификация — это ковалентная химическая модификация белковых молекул, осуществляемая после или во время их синтеза на рибосомах.*

В настоящее время известно более двухсот различных вариантов ПТМ белков. Среди них выделяют:

- модификации функциональных групп радикалов аминокислотных остатков посредством их фосфорилирования, карбоксилирования, метилирования, ацетилирования;
- модификации N- и C-концов белковых молекул (отщеплении N-концевых формилметионина у прокариот и метионина у эукариот и др.);
- присоединение к белкам простетических групп (углеводов, липидов и др.);

- химические перестройки основы аминокислотных остатков (формирование межцепочечных сшивок в молекулах коллагена и др.);
- ограниченный (частичный) протеолиз белков;
- неферментативные внутримолекулярные перегруппировки в белках.

- Фосфорилирование и дефосфорилирование радикалов аминокислотных остатков.



- ПК – протеинкиназа
- ФПФазы – фосфопротеинфосфатаза.

- Реакциями фосфорилирования и дефосфорилирования
 - регулируются многочисленные ферменты, участвующие в метаболизме различных веществ,
 - контролируются функции белков цитоскелета, сократительных, мембранных, структурных, внеклеточных и других белков.
 - Фосфопротеины казеин и фосвитин аккумулируют фосфата.

Гликозилирование белков.

- В процессе гликозилирования белков к ним ковалентно присоединяется углеводный компонент.
- Гликозилированные белки называются гликопротеинами.
- Липопротеины с ковалентно связанным липидом встречаются в составе клеточных мембран.
- Липидный (гидрофобный) компонент этих белков удерживает белок в клеточной мембране
- Гидроксилирование.* Гидроксилированию подвергаются остатки лизина и пролина.
- В результате их модификации образуются 5-гидроксилизин и 4-гидроксипролин.
- Последние обнаружены в составе коллагена.

Протеолитические ферменты (протеазы, протеиназы)

Протеазы — ферменты класса гидролаз, расщепляющие пептидные связи между аминокислотами в белках и пептидах.

• Протеазы подразделяются на:

- экзопептидазы (*экзопротеиназы*)

— *отщепляют аминокислоты от конца пептида:*

карбоксипептидазы — от С-конца,

аминопептидазы — от N-конца,

дипептидазы отщепляют дипептиды.

- *эндопептидазы (эндопротеиназы) гидролизуют, пептидные связи внутри молекулы белка.*

- Протеазы разделяют на шесть групп, в зависимости от строения активного центра:
 - сериновые; в активном центре этих протеаз присутствует серин;
 - треониновые
 - цистеиновые
 - аспартильные
 - металлопротеазы
 - глутаминовые

ОГРАНИЧЕННЫЙ ПРОТЕОЛИЗ БЕЛКОВ

- Ограниченный протеолиз – расщепление одной или нескольких пептидных связей в молекуле белка посредством протеаз.
- *Активация предшественников ферментов посредством ограниченного протеолиза.*
- Многие ферменты синтезируются в виде неактивных более крупных предшественников – проферментов.
- Их активация осуществляется в результате выщепления фрагментов из их полипептидной цепи.

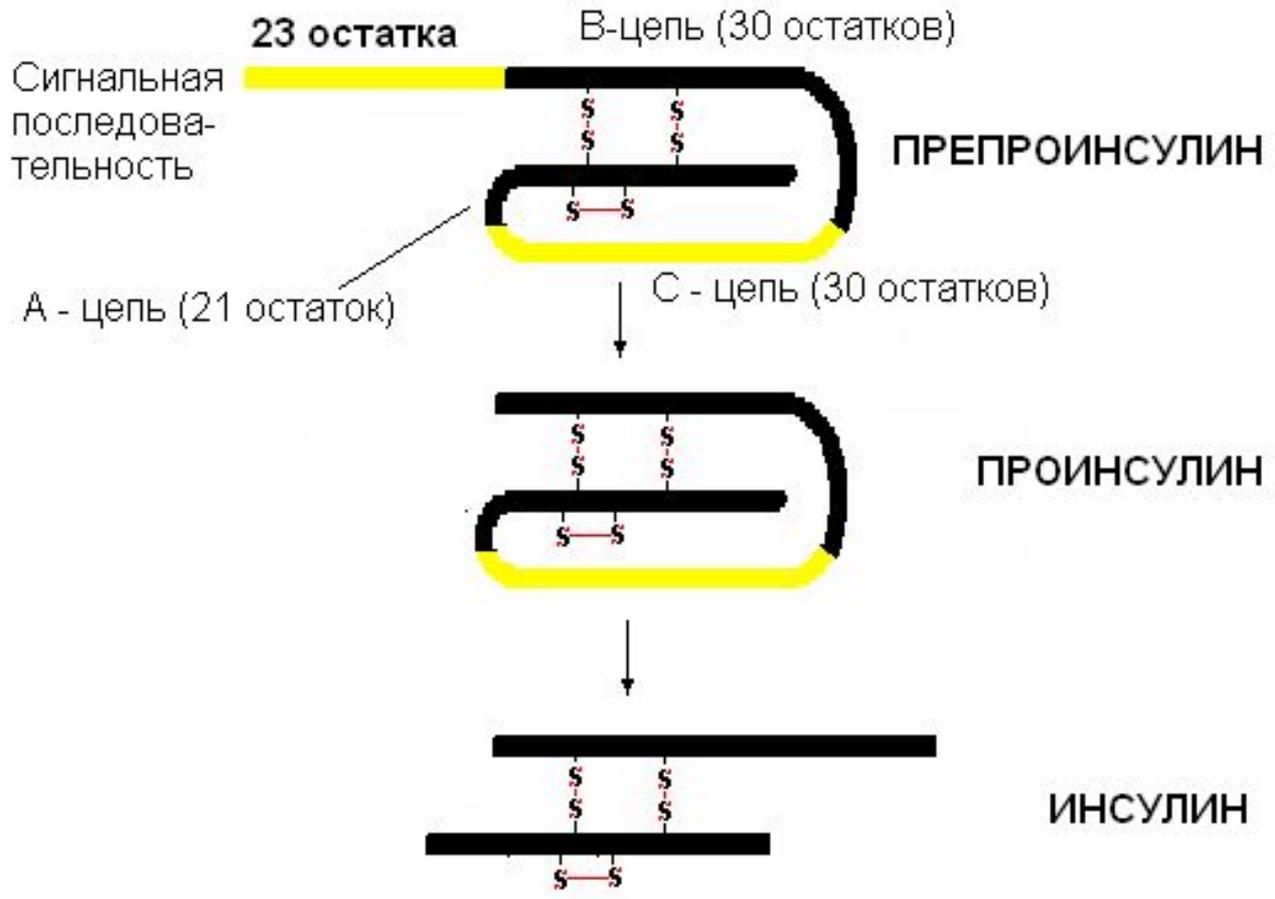
Предшественником пепсина является пепсиноген.



- Образование активной формы химотрипсина из химотрипсиногена:



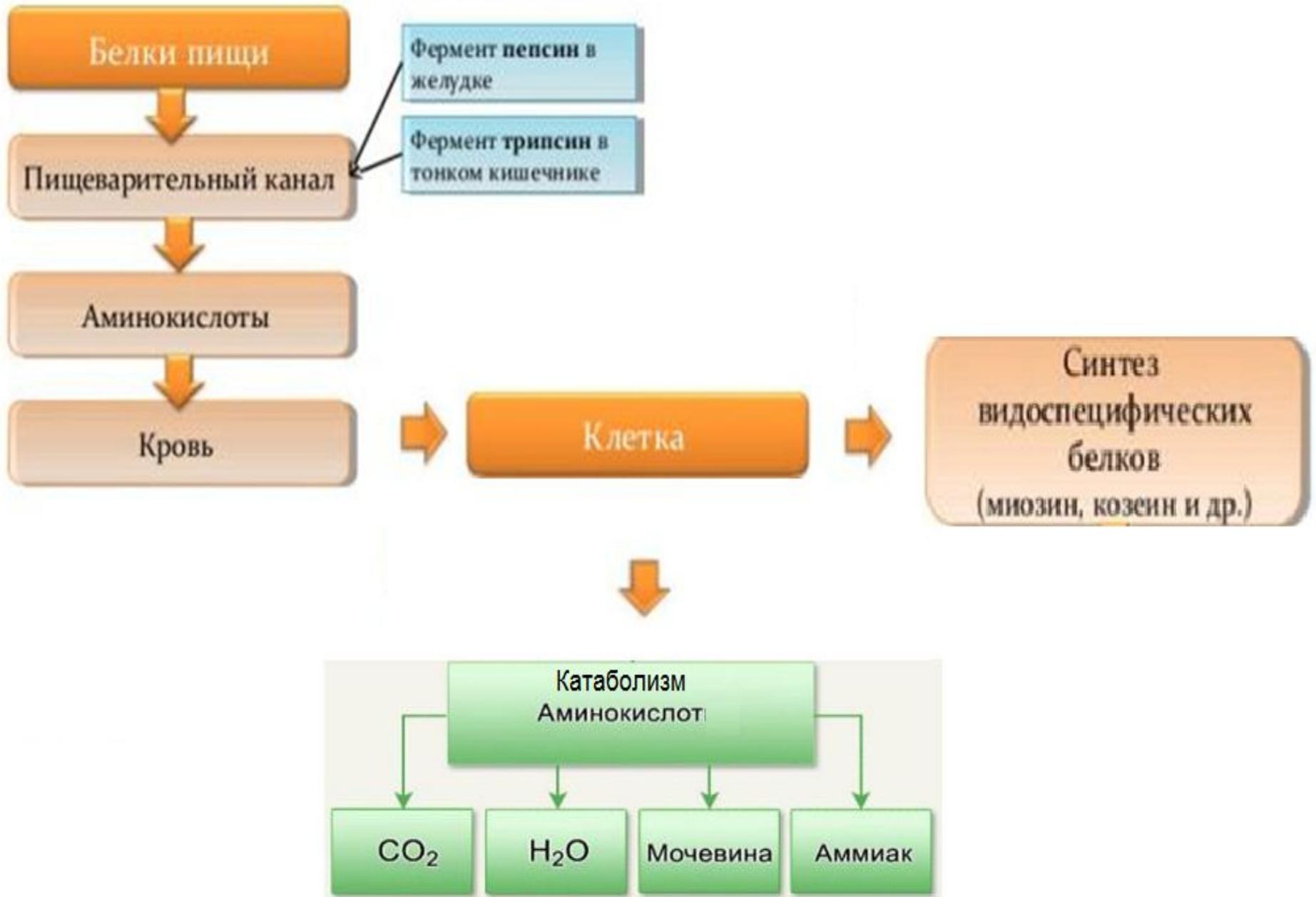
- Процессинг инсулина



Диссимиляция белков

- При окислении 1 г белка выделяется 17,2 кДж (4,1 ккал) энергии.
- Белки редко используют в больших количествах как источник энергии.
- Белки нужны, главным образом, как источник аминокислот.
- .

Обмен белков



- *Бывают*

- *незаменимые* аминокислоты (лейцин, изолейцин, валин, фенилаланин, триптофан, треонин, лизин, метионин),

- *заменимые* аминокислоты.

- *аргинин, гистидин – условно незаменимыми*, т.е. их синтез происходит в недостаточном количестве.

- Потребность в белке 50 г/сутки,

- незаменимых аминокислот 12 г/сутки

- Полноценные белки – животных

- Неполноценные белки – растений

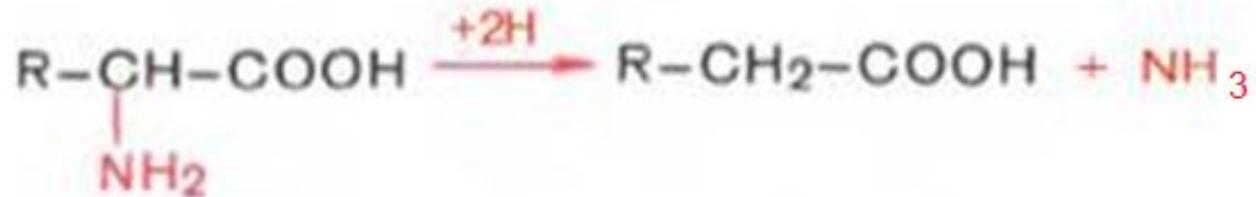
- Рис + соевые бобы – полноценные белки

Катаболизм аминокислот

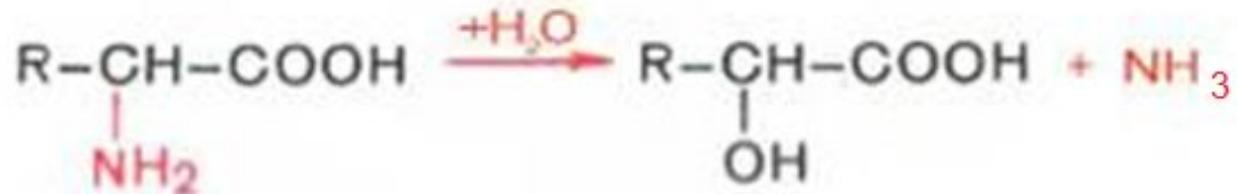
- Катаболизм большинства аминокислот начинается с отщепления α -аминогруппы.
- Аминокислота теряет аминогруппу в результате дезаминирования или трансаминирования

Деаминация аминокислот

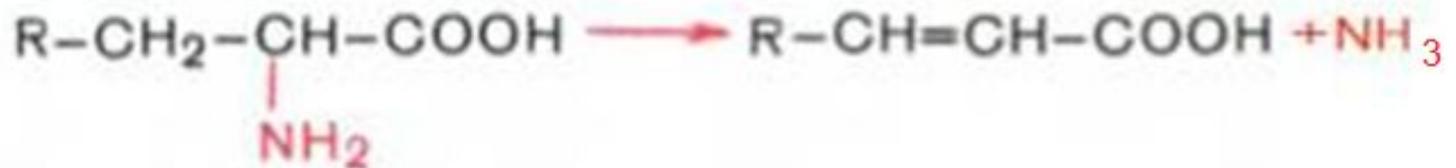
I. Восстановительное деаминация



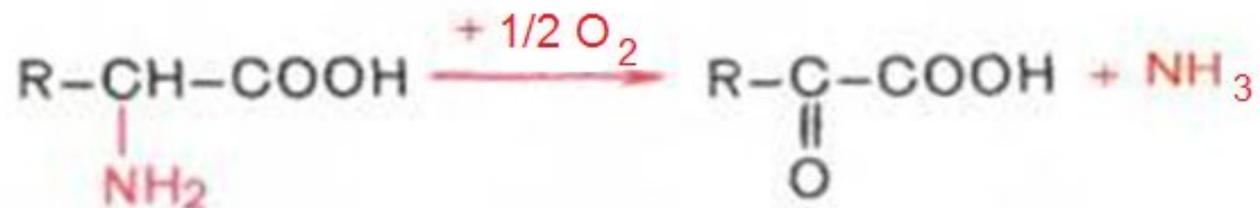
II. Гидролитическое деаминация



III. Внутримолекулярное деаминация

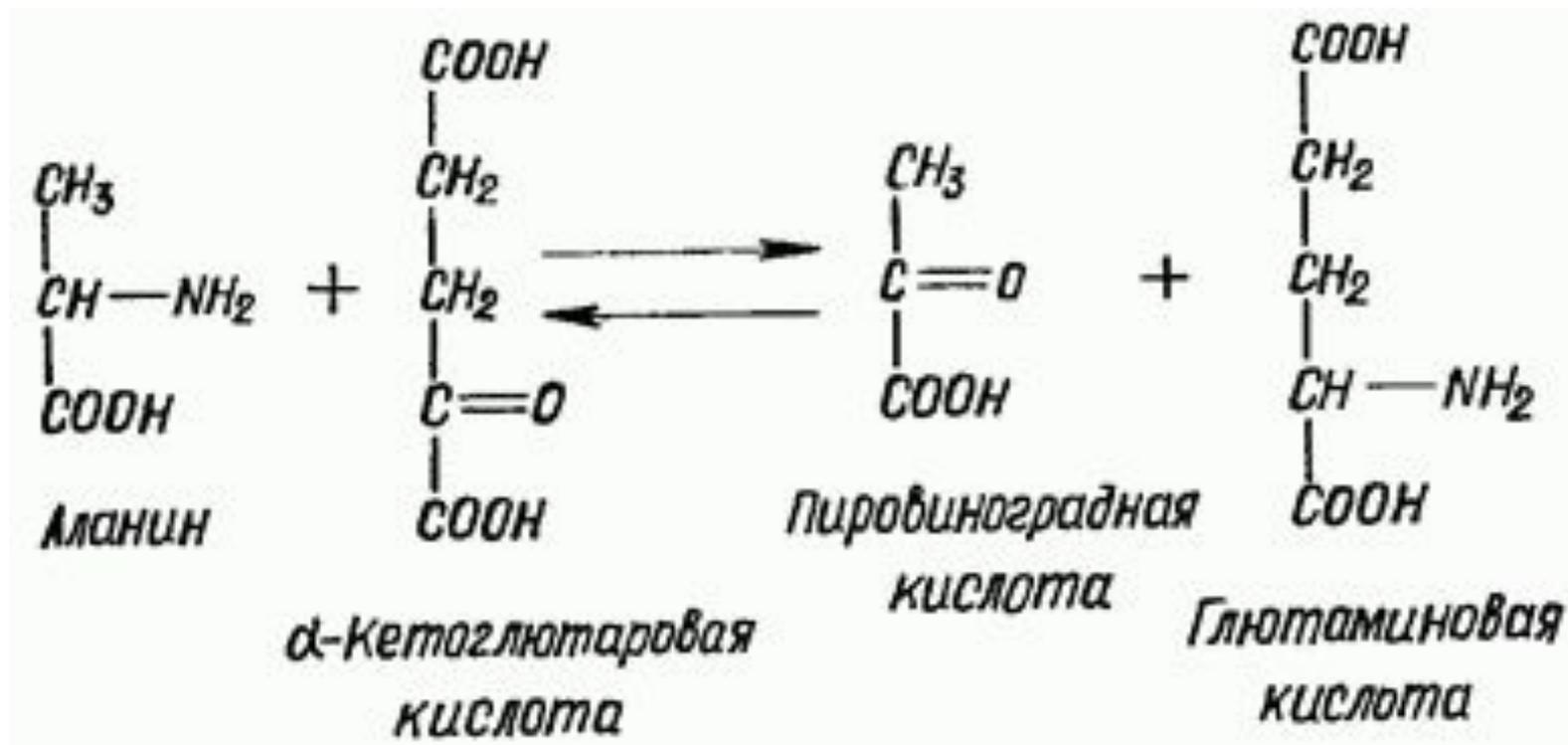


IV. Окислительное деаминация



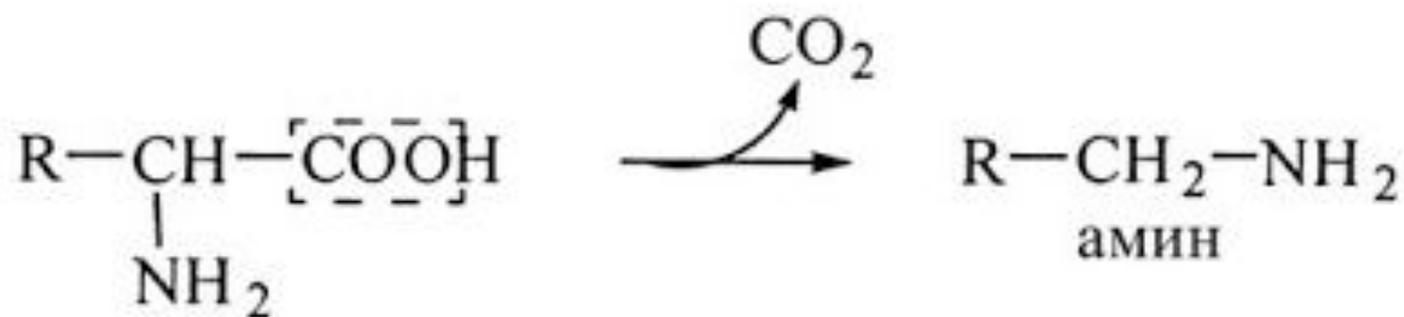
Переаминирование аминокислот

- Переаминирование или трансаминирование — ферментативная реакция обратимого переноса аминогруппы с аминокислоты на кетокислоту .
- Ферменты, катализирующие процесс, - трансминазы, или аминотрансферазы.



Декарбоксилирование аминокислот

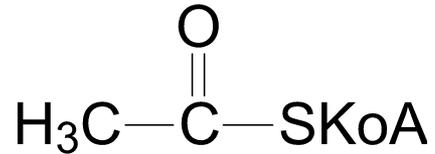
Декарбоксилирование — отщепление CO_2 от аминокислот с образованием *аминов*.



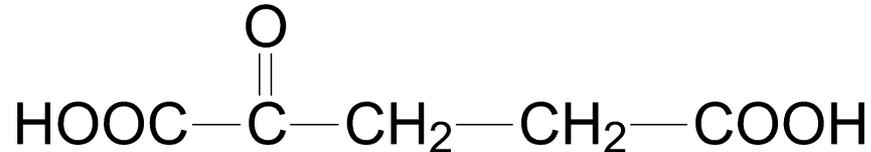
Обычно амины имеют высокую физиологическую активность (гормоны, нейромедиаторы и др.).

Фермент: *декарбоксилаза*

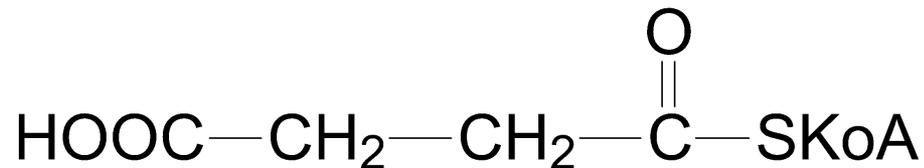
- Аминокислоты могут подвергаться и другим превращениям.
- 10 аминокислот (ала, тре, гли, сер, цис, фен, три, тир, лей, лиз) превращаются в ацетил-КоА



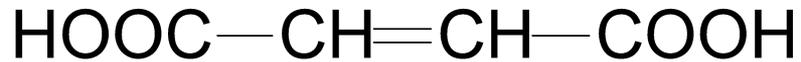
- 4 аминокислоты (арг, гис, глн, про) – в альфа-кетоглутарат



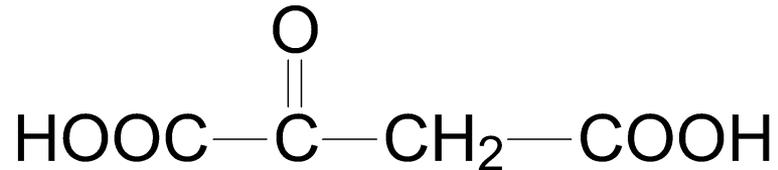
- 3 аминокислоты (иле, мет, вал) – в сукцинил-КоА



- 2 аминокислоты (фен, тир) – в фумарат



- 2 аминокислоты (асп, асн) – в оксалоацетат



- Все конечные продукты являются компонентами ЦТК
- Общая схема катаболизма белков:



Биосинтез аминокислот в тканях.

- В организме человека возможен синтез заменимых аминокислот.
- Основными путями образования заменимых аминокислот являются:
 - 1) *трансаминирование α -кетокислот,*

Источниками атомов углерода в этих реакциях служат метаболиты гликолиза и цикла Кребса, источниками атомов азота – другие аминокислоты, чаще всего – глутамат

2) *восстановительное аминирование α-кетокислот,*



3) *синтез с участием незаменимых аминокислот.*

Заменимая аминокислота тирозин может образоваться из незаменимой аминокислоты фенилаланина:



Цикл мочевины

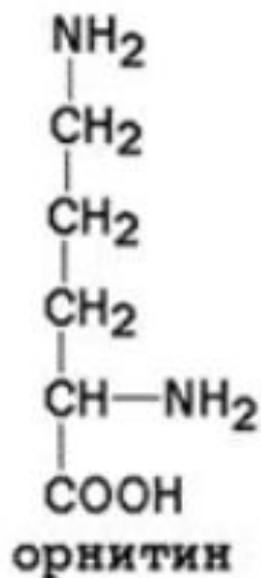
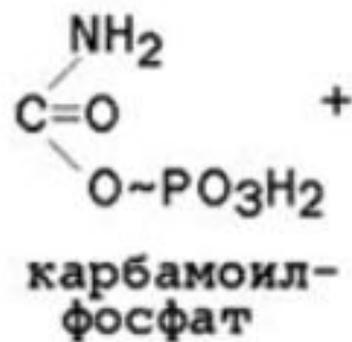
- Деградация аминокислот происходит преимущественно в печени. При этом освобождается аммиак.
- Значительные количества аммиака образуются при распаде пуринов и пиримидинов.
- Аммиак является клеточным ядом.
- При высоких концентрациях он повреждает нервные клетки.
- Аммиак должен инактивироваться и выводиться из организма.

- У наземных позвоночных аммиак превращается в мочеви́ну (*уреотелические организмы*)
- Живущие в воде животные выделяют аммиак непосредственно в воду (у рыб - через жабры) (*аммониотелические организмы*).
- Птицы и рептилии из аммиака образуют мочевую кислоту, которая в связи с экономией воды выделяется в твердом виде (*урикотелические организмы*).

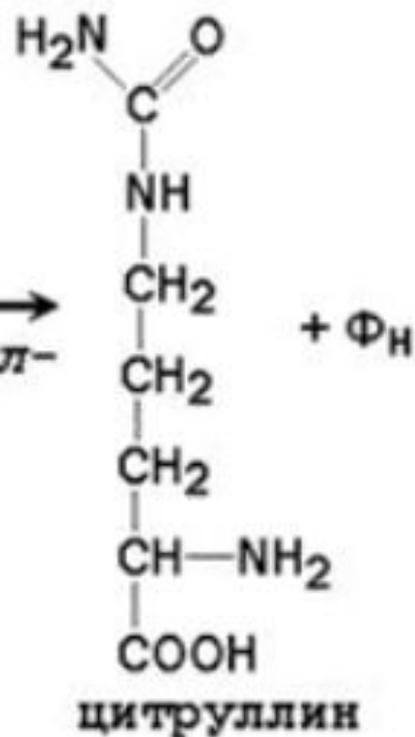
- Мочевина синтезируется в орнитиновом цикле, протекающем в клетках печени.
- Две начальные реакции биосинтеза мочевины происходят в митохондриях клеток печени.



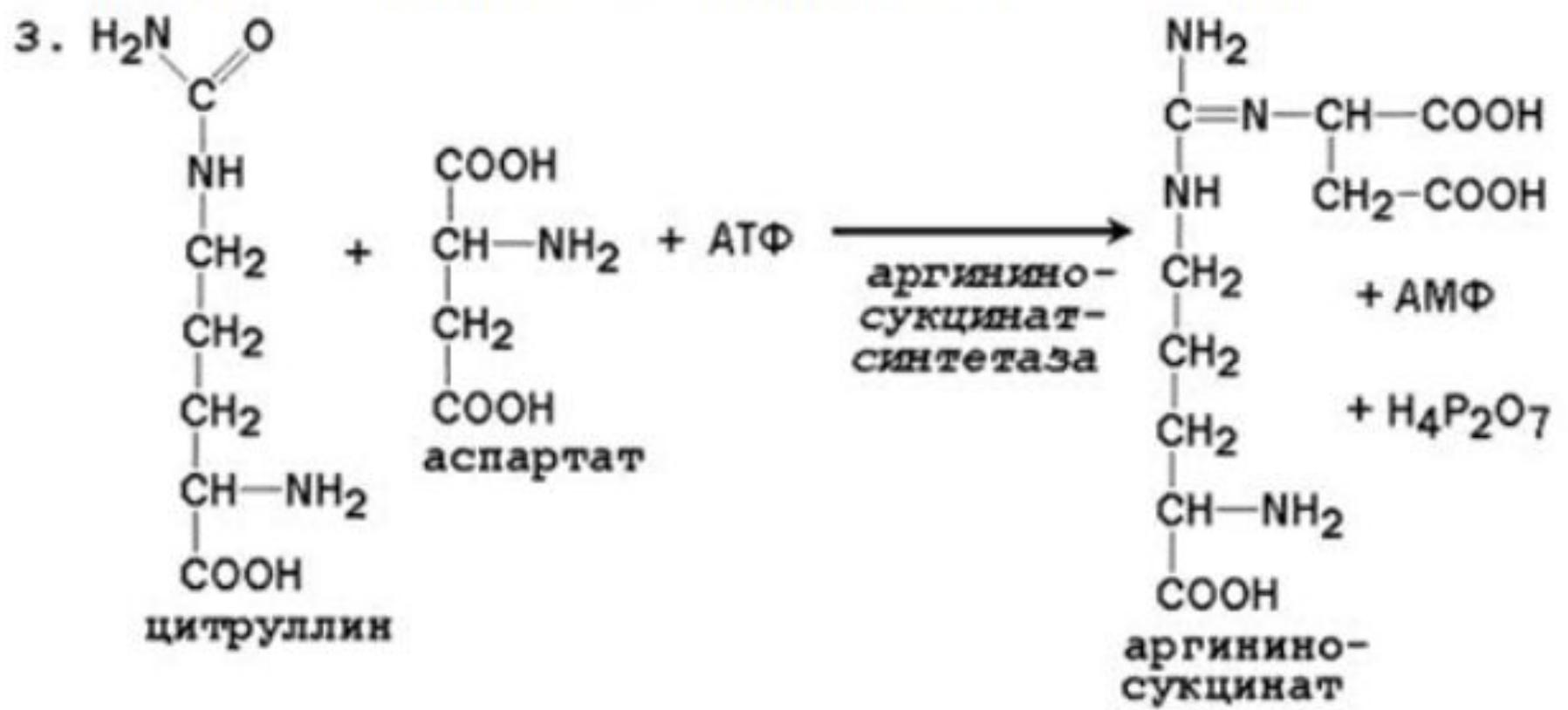
2.



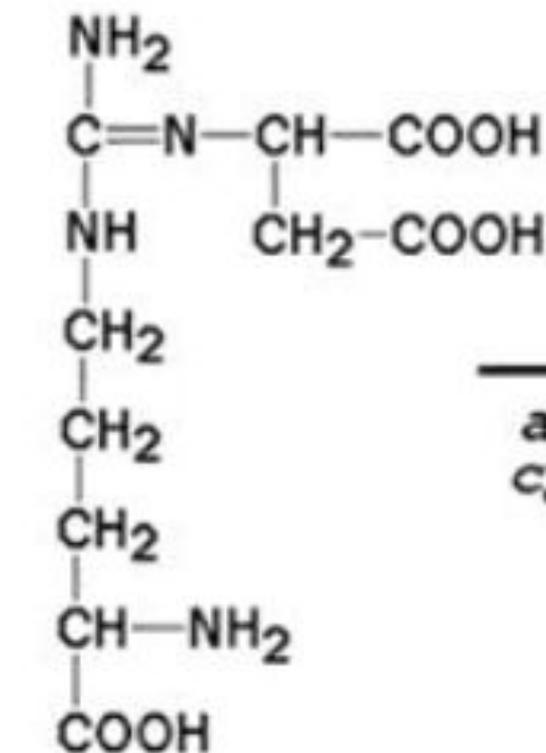
орнитин-карбамоил-
трансфераза



Последующие реакции протекают в цитоплазме клеток печени.



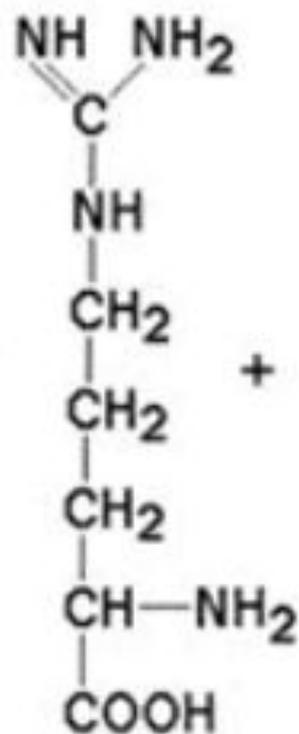
4.



аргинино-
сукцинат

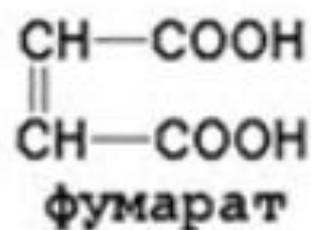


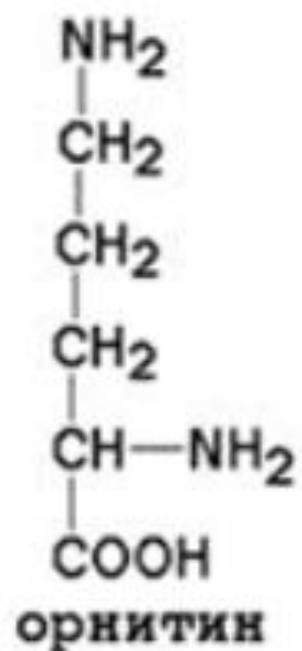
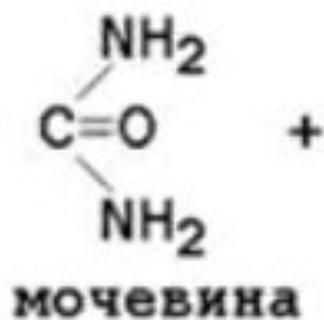
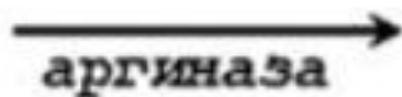
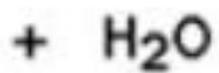
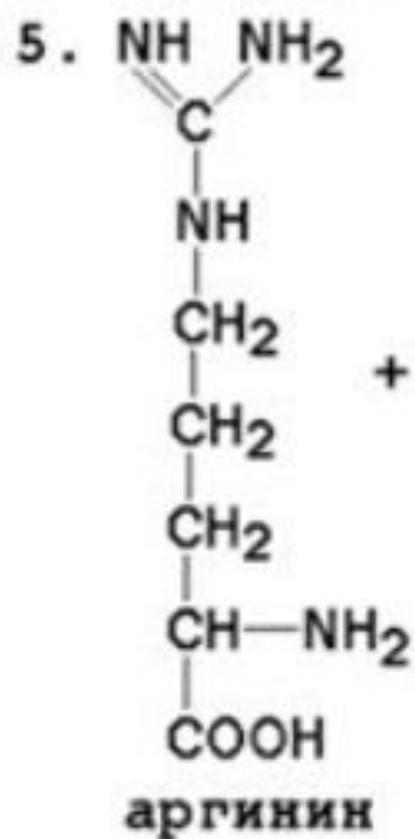
аргинино-
сукцинат-
лиаза

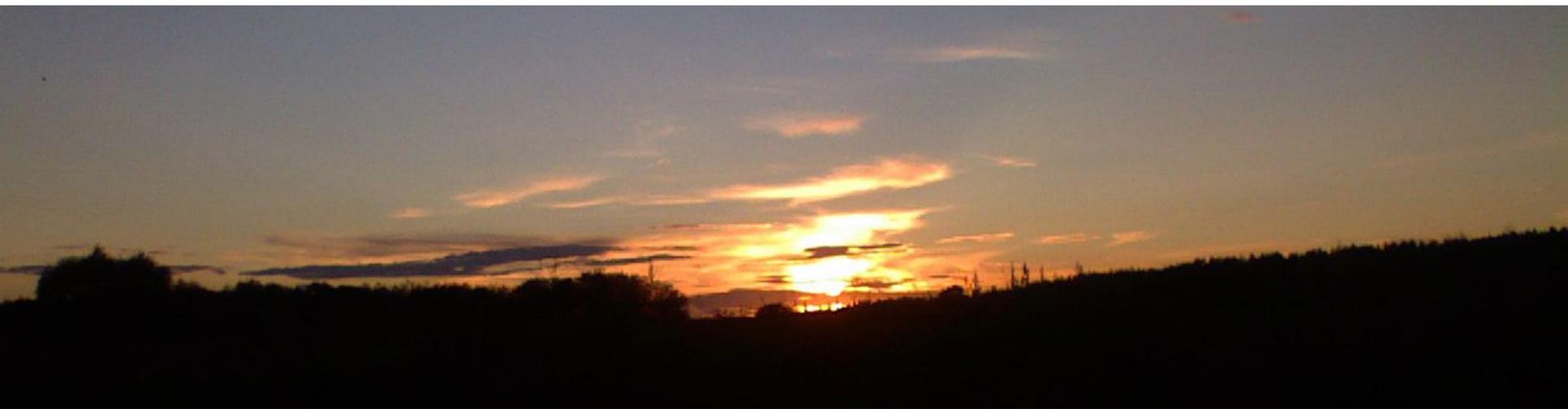


аргинин

+







Спасибо за внимание