

**Трансляция. Посттрансляционная
модификация белков на примере
коллагена. Свойства коллагена как
основного белка соединительной
ткани.**

Нарушения структуры
коллагена и их
последствия

Трансляция

- Это синтез белка на рибосомах. Матрицей является и РНК.
- Продукт трансляции – полипептидная цепь (первичная структура белка).
- ВАЖНО: для придания белку полноценной третичной структуры, обеспечивающей все характерные свойства, необходим этап СОЗРЕВАНИЯ, протекающий вне рибосом

Посттрансляционная модификация (ПТМ)

- Это и есть созревание белка после трансляции.
- В ходе ПТМ происходит внедрение в полипептидную цепь минорных аминокислот, образование дисульфидных связей, включение ионов металла (кофакторов), производных витаминов (коферментов) или простетических групп

- Как правило, в ходе посттрансляционной модификации происходит частичное **ОКИСЛЕНИЕ** определенных аминокислот
- Часто к белку присоединяются углеводные фрагменты (**ГЛИКОЗИЛИРОВАНИЕ**)
- Удаляются избыточные аминокислотные последовательности, которые облегчали транспорт белка через эндоплазматическую сеть.

Условия успешной трансляции

- 1. Наличие в клетке малых и больших субъединиц рибосом
- 2. Поступление в цитоплазму иРНК
- 3. Достаточное количество АТФ
- 4. Наличие свободных ионов магния
- 5. Одновременное присутствие всех 20 мажорных аминокислот

Закон «все или ничего»

- Если в клетке отсутствует хотя бы 1 незаменимая аминокислота, трансляция обрывается.

Поэтому с пищей должны поступать все незаменимые аминокислоты ежедневно

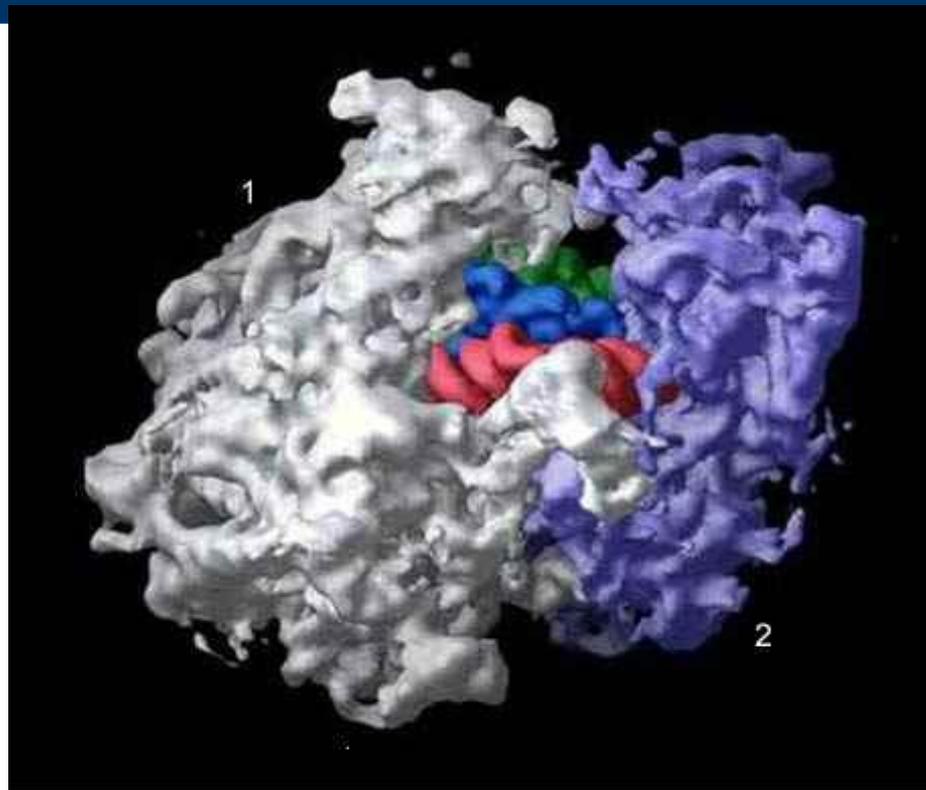
Основные этапы трансляции

- 1. Инициация синтеза полипептидной цепи
- 2. Элонгация полипептидной цепи
- 3. Терминация синтеза полипептидной цепи

Инициация трансляции

- Малая и большая субъединицы рибосомы в присутствии иона магния с затратой АТФ садятся на молекулу иРНК.
- В рибосоме появляется аминоацильный центр (А), куда приходит первая молекула тРНК с первой аминокислотой.
- В большинстве случаев в начале полипептидной цепи синтезируется СИГНАЛЬНЫЙ ПЕПТИД, обеспечивающий вход белковой цепи в ЭПС, комплекс Гольджи или выход за пределы клетки.

Рибосома на этапе инициации

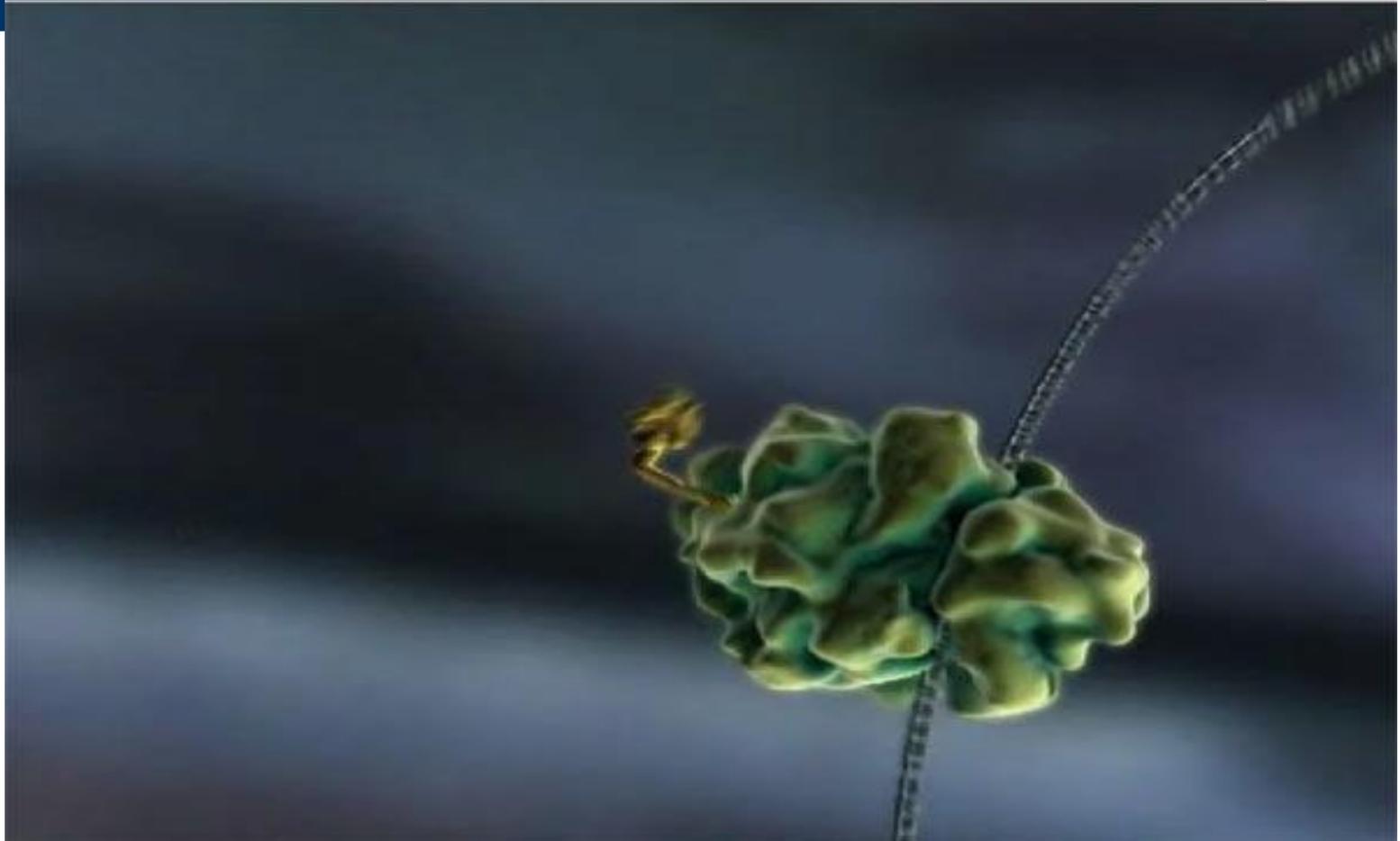


Строение рибосомы: 1 — большая субъединица, 2 — малая субъединица

Элонгация

- Происходит удлинение полипептидной цепи на 1 аминокислоту, принесенную в рибосому новой молекулой тРНК
- За счет активности пептидильного центра (Р) рибосомы с затратой 2 молекул АТФ формируется пептидная связь.
- Этап элонгации происходит столько раз, сколько аминокислот закодировано в иРНК для данного белка

Рибосома на этапе элонгации



Терминация

- В конце иРНК, перед полиаденилатным хвостом, всегда содержится «бессмысленный» кодон, не соответствующий ни одной тРНК.
- Когда рибосома доходит до этого кодона, она останавливается и распадается на 2 исходные субъединицы, при этом удаляется концевой остаток аденилата из «хвоста»

Антибиотики и трансляция

- Многие «классические» антибиотики ингибируют один из этапов трансляции
- Поскольку рибосомы человека и бактерий различаются по массе, в основном антибиотики угнетают синтез бактериальных белков

Реконструкция рибосомы, иРНК и полипептидной цепи по данным атомной силовой микроскопии



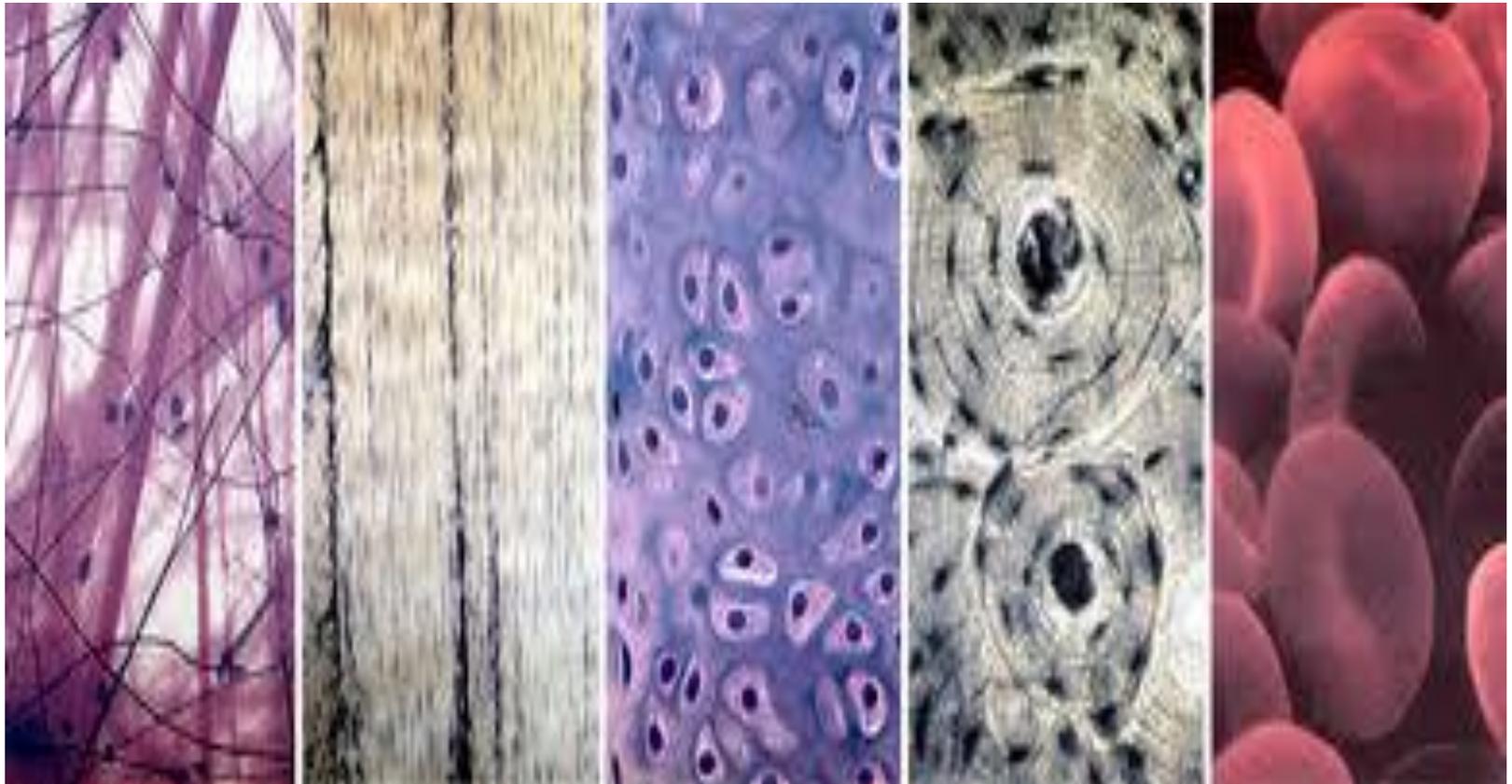
Примеры антибиотиков – ингибиторов трансляции



Коллаген и его роль

- Коллаген – структурный белок, один из наиболее распространенных белков организма.
- Имеет фибриллярную структуру
- Синтезируется фибробластами соединительной ткани
- Составляет органическую матрицу соединительной ткани (кроме крови)

Виды соединительной ткани (световая микроскопия)



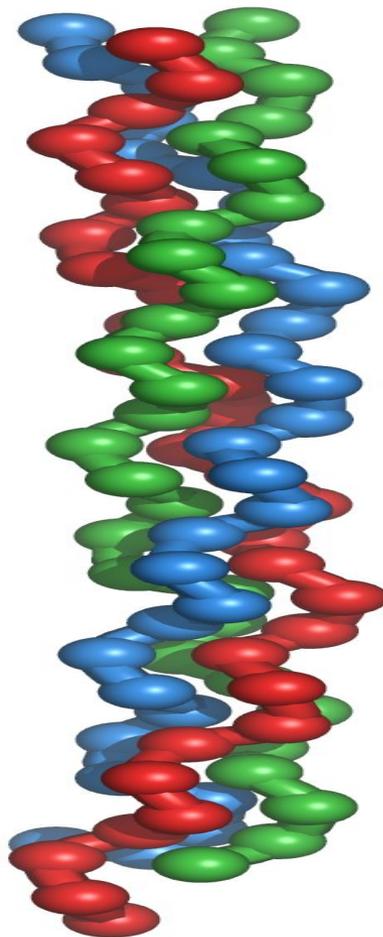
Особенности аминокислотного состава коллагена (первичная структура)

- высокое содержание глицина
- отсутствие триптофана
- около 21 % аминокислот приходится на 3-гидроксипролин, 4-гидроксипролин и 5-гидроксилизин
- состоит из триад аминокислот: в триадах третья аминокислота всегда глицин, вторая — пролин или лизин, первая — любая другая аминокислота, кроме трёх перечисленных

Вторичная структура

- β -складчатый лист (подобие «гармошки»)
- 3 такие нити закручиваются в 3^α-спираль
- Эта структура называется ТРОПОКОЛЛАГЕН – структурная единица коллагеновой фибриллы
- Молекулярная масса тропоколлагена около 300 кДа, длина 300 нм, толщина 1,5 нм.

3^α-спираль тропоколлагена



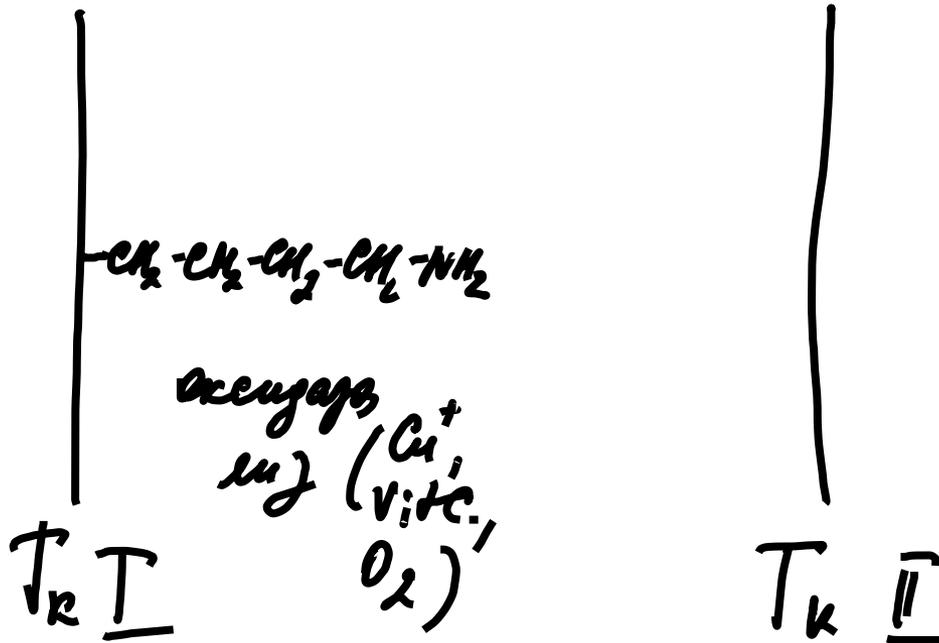
Свойства тропоколлагена

- Это незрелый коллаген
- Легко вымывается водой
- Формирует фибриллу коллагена в присутствии ионов кальция

Основные этапы созревания коллагена (ПТМ)

- 1. Отщепление сигнальных пептидов от первичной последовательности
- **2. Гидроксилирование остатков пролина и лизина в присутствии меди, железа и аскорбиновой кислоты**
- 3. Гликозилирование полипептидных цепей (присоединение остатков углеводов к гидроксильным группам радикалов аминокислот)

Образование ковалентных
сшивок между молекулами
трансаминазы



- После гликозилирования тропоколлаген становится высокоантигенным белком, уникальным для каждого человека
- Одна из причин отторжения органов после пересадки – индивидуальность гликозидных остатков в коллагенах разных людей.

Формирование коллагеновой фибриллы

- Коллагеновая фибрилла — это полукристаллическая структурная единица коллагена
- Состоит из молекул тропоколлагена, прикрепленных друг к другу смещенными на определенное расстояние концами.

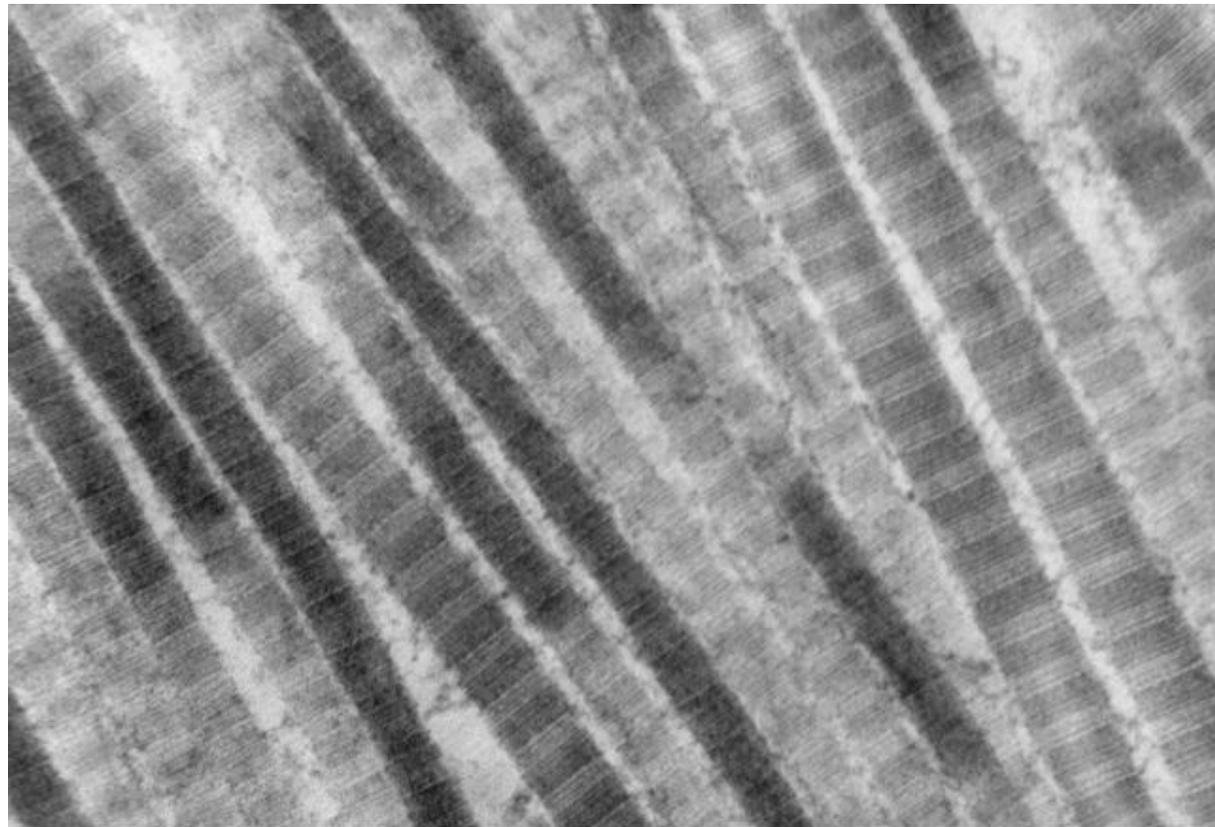
Формирование коллагеновой фибриллы

- В фибриллах молекулы тропоколлагена смещены относительно друг друга примерно на 67нм (единица, которая обозначается буквой «D» и меняется в зависимости от состояния гидратации вещества)

Формирование коллагеновой фибриллы

- Для правильной укладки молекул тропоколлагена нужны ионы кальция
- При дефиците кальция тропоколлаген укладывается хаотично, происходит искажение костной матрицы (аномалии развития костей, хрящей, зубных зачатков)

Коллагеновые фибриллы в электронном микроскопе

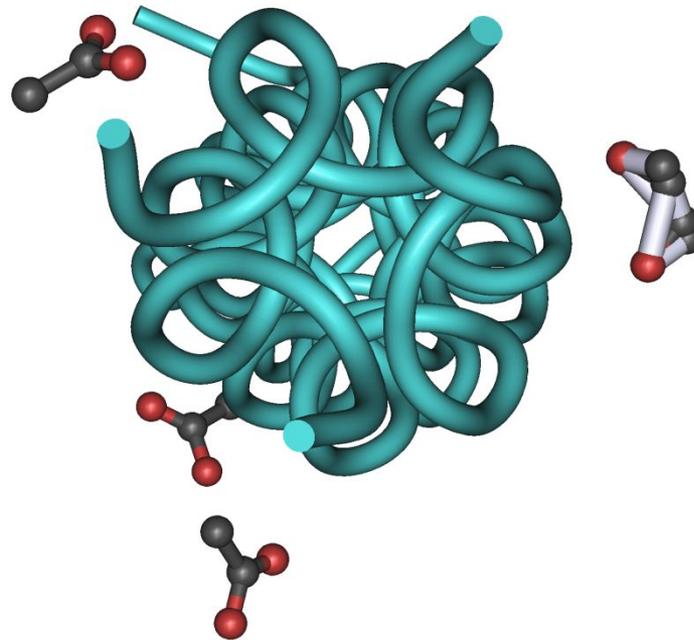


50 nm

09LungTEM

1/7/0 REMF

Взаимодействие молекул тропоколлагена при формировании фибриллы



Придание коллагену прочностных свойств

- Внутри тропоколлагенов существует ковалентная связь между цепями
- Эти связи формируются между остатками оксипролина и оксипролина в цепях. В присутствии витамина С, железа и меди.
- Подобные же связи формируются между отдельными молекулами тропоколлагена при формировании фибрилл

Нарушения синтеза коллагена

- Врожденные аномалии (дефицит гидроксилаз пролина и лизина) – синдром Эллерса-Данлоса
- Приобретенные аномалии – дефицит железа (железодефицитная анемия) и аскорбиновой кислоты (цынга) – нарушается гидроксилирование пролина, нарушается образование сшивок между фибриллами и молекулами тропоколлагена

Стоматологические проявления

- Ослабление связок зуба
- Расшатывание и самопроизвольное выпадение зубов
- Деструкция десневой ткани
- Разрушение тканей височно-нижнечелюстного сустава (рецидивирующие вывихи, артрозы)



Основные типы коллагенов в организме человека (всего 28 видов)

- I тип Повсеместно в мягких и твердых тканях, в коже, костях

Синдром Эллерса-Данлоса, несовершенный остеогенез, высокая частота ревматизма, синдром Марфана, дисплазии зубочелюстной системы



- II тип Хрящи, стекловидное тело, межпозвоночные диски
- Ранний остеохондроз, ахондрогенез, высокая степень миопии (близорукости)

- III тип Мягкие ткани и полые органы
Синдром Элерса-Данлоса, фиброзно-мышечная дисплазия, аневризма аорты, варикозная болезнь

- IV тип Базальные мембраны в легких, почках и др. органах
- Синдром Альпорта, синдром Гудпасчера (нарушение транспорта через базальные мембраны с развитием болезней почек и легких)

Сочетанный дефицит разных типов коллагена

