

РЕГУЛЯЦИЯ КЛЕТОЧНОЙ АКТИВНОСТИ

**СПОСОБЫ РЕГУЛЯЦИИ:
ОБЗОР**

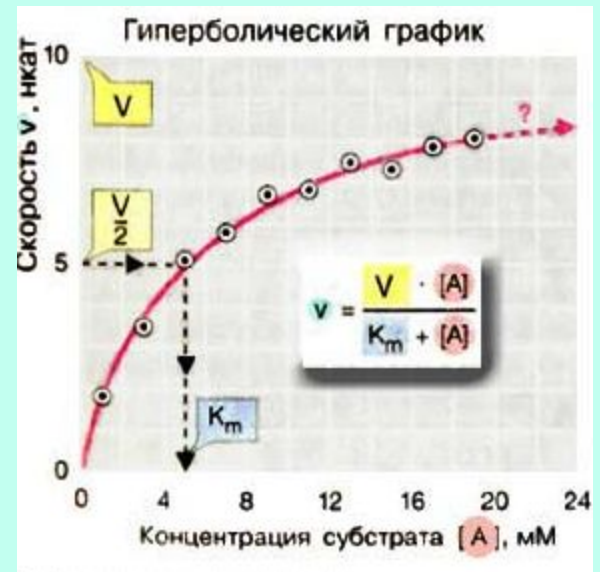
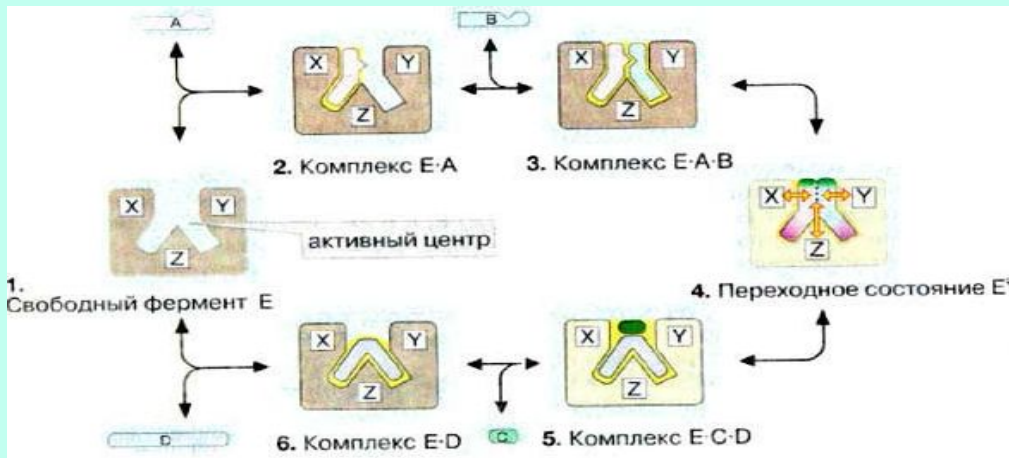
СПОСОБЫ РЕГУЛЯЦИИ КЛЕТОЧНОЙ АКТИВНОСТИ

- I. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ МЕТАБОЛИТОВ И КОФАКТОРОВ С ФЕРМЕНТАМИ
- II. ХИМИЧЕСКАЯ МОДИФИКАЦИЯ БЕЛКОВ
- III. ИЗМЕНЕНИЕ КОМПАРТМЕНТАЛИЗАЦИИ ВЕЩЕСТВ В КЛЕТКЕ
- IV. ТОПОДИНАМИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ
- V. ЭКСПРЕССИЯ ГЕНОМА
- VI. РЕГУЛЯТОРНЫЕ СИСТЕМЫ С УЧАСТИЕМ ВТОРИЧНЫХ ПОСРЕДНИКОВ

I. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ МЕТАБОЛИТОВ И КОФАКТОРОВ С ФЕРМЕНТАМИ

1. РЕГУЛЯЦИЯ НА УРОВНЕ КАТАЛИТИЧЕСКОГО (АКТИВНОГО) ЦЕНТРА

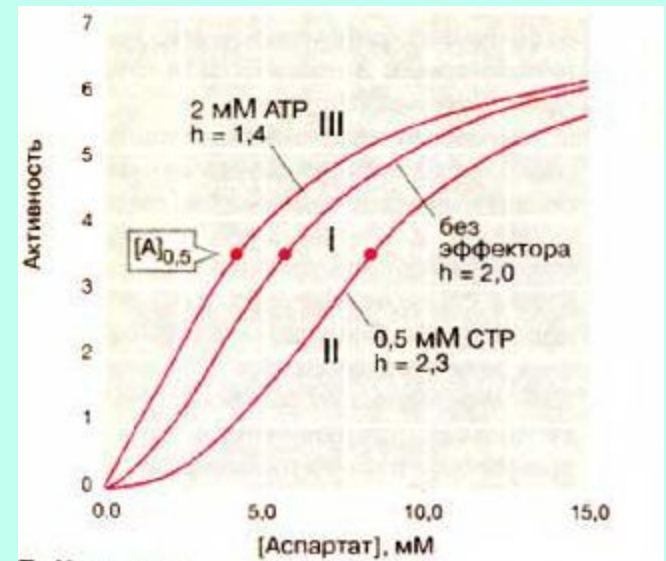
АКТИВНОСТЬ ФЕРМЕНТА ОПРЕДЕЛЯЕТСЯ ЕГО КАТАЛИТИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ

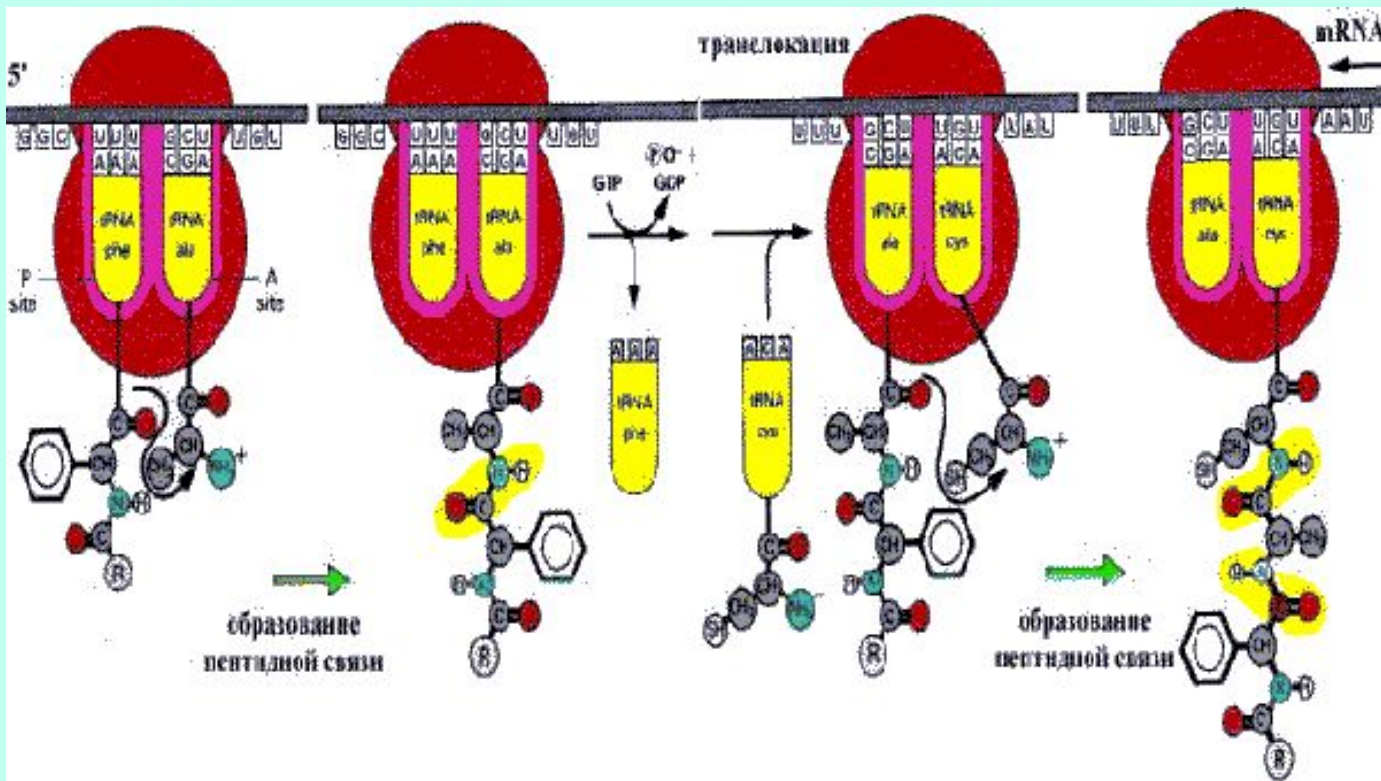


ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ МЕТАБОЛИТОВ И КОФАКТОРОВ С ФЕРМЕНТАМИ

2. РЕГУЛЯЦИЯ НА УРОВНЕ АЛЛОСТЕРИЧЕСКОГО ЦЕНТРА

АКТИВНОСТЬ ФЕРМЕНТА РЕГУЛИРУЕТСЯ ЛИГАНДАМИ: СУБСТРАТОМ, КОНЕЧНЫМ ПРОДУКТОМ РЕАКЦИИ, КОФЕРМЕНТОМ, КОТОРЫЕ СВЯЗЫВАЮТСЯ С АЛЛОСТЕРИЧЕСКИМ ЦЕНТРОМ





СИНТЕЗ БЕЛКА НА РИБОСОМЕ

В клетках животных многие белки синтезируются в виде молекул—предшественников, требующих модификации для приобретения биологической активности.

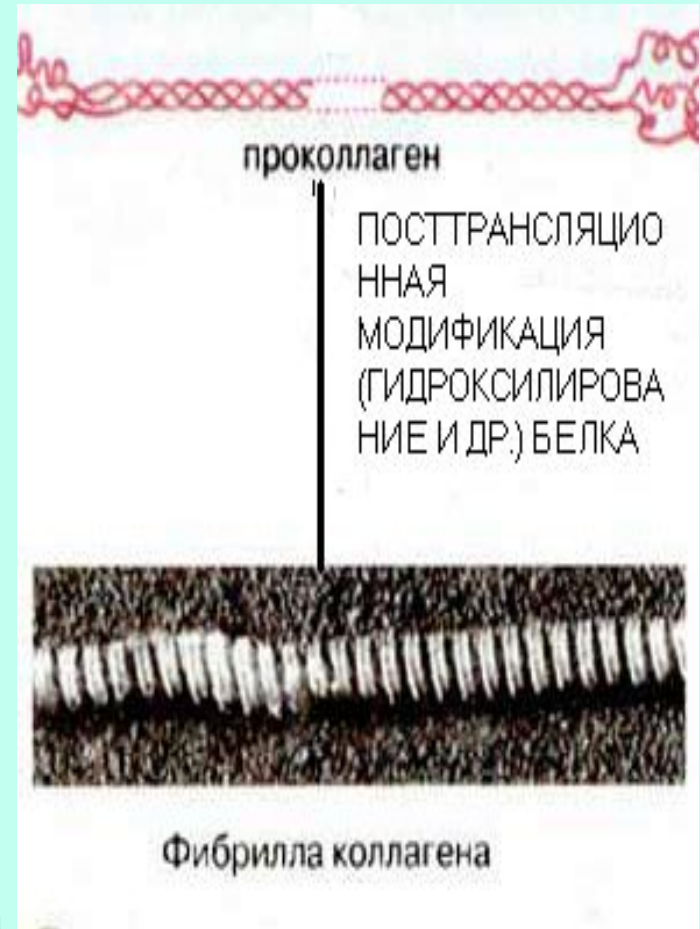
II. ХИМИЧЕСКАЯ МОДИФИКАЦИЯ БЕЛКОВ (ПОСТТРАНСЛЯЦИОННАЯ МОДИФИКАЦИЯ БЕЛКОВ)

ковалентные модификации белка

- ГИДРОКСИЛИРОВАНИЕ
- ГЛИКОЗИЛИРОВАНИЕ
- АЦЕТИЛИРОВАНИЕ
- МЕТИЛИРОВАНИЕ
- ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ
- ОГРАНИЧЕННЫЙ ПРОТЕОЛИЗ

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.

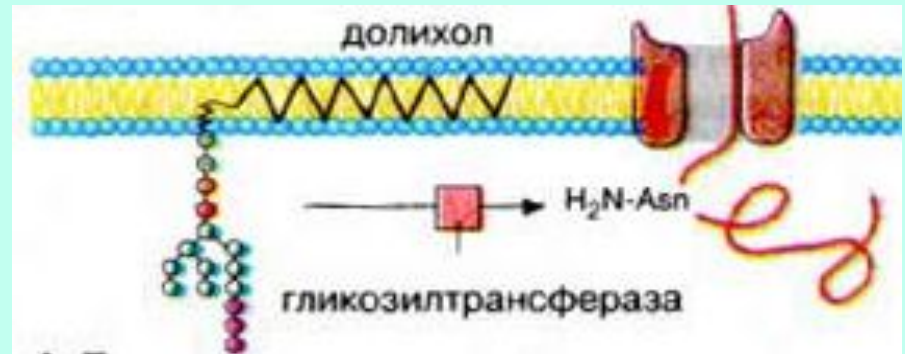


ГЛИКОЗИЛИРОВАНИЕ

- присоединение углеводных остатков, образование гликопротеинов

Происходит в ЭПС и комплексе Гольджи

Перенос олигосахаридов



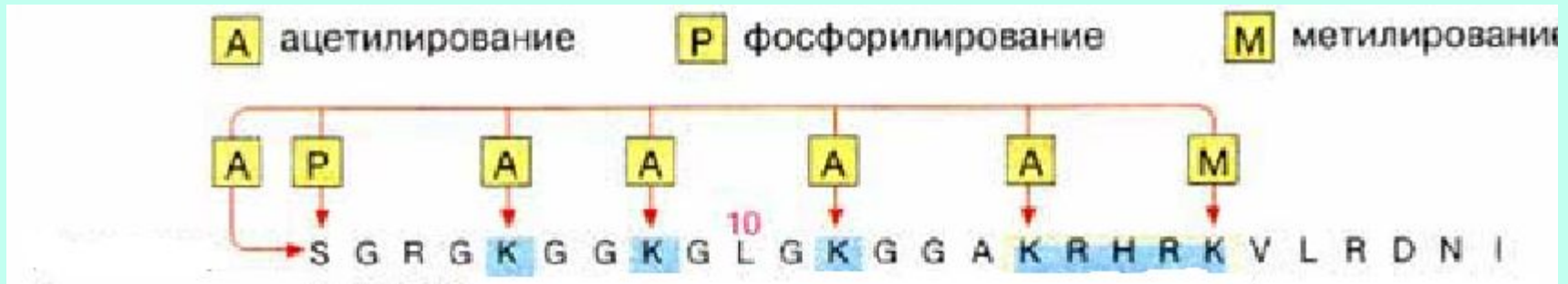
Укорачивание олигосахаридов



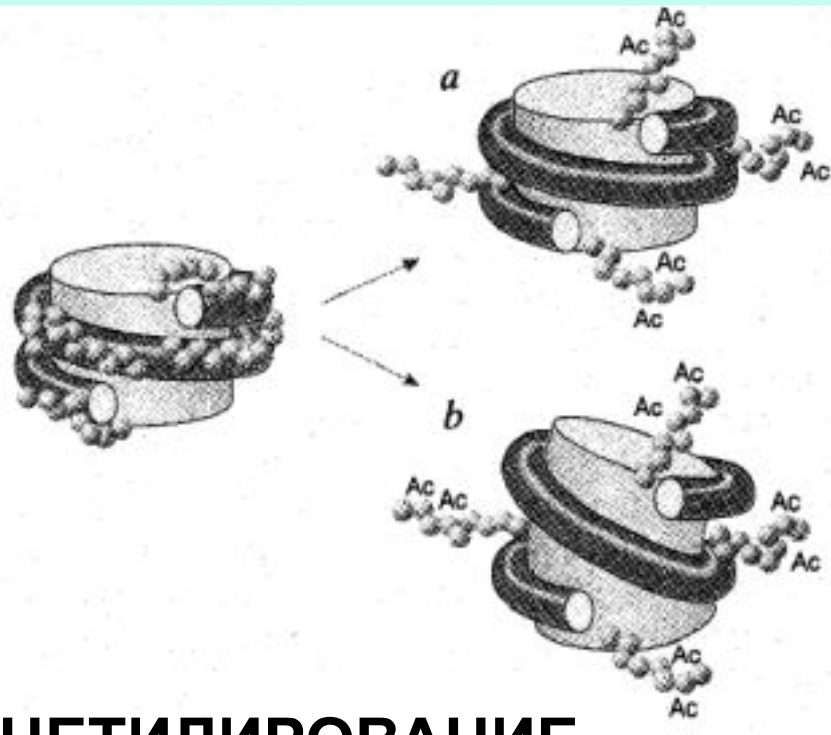
АЦЕТИЛИРОВАНИЕ и МЕТИЛИРОВАНИЕ

Присоединение ацильной или метильной группы

ПРИМЕР: ацетилирование или метилирование гистонов, что влияет на транскрипцию



Аминокислотная последовательность гистона H4



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.

АЦЕТИЛИРОВАНИЕ
НЕЙТРАЛИЗУЕТ
ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ
ЗАРЯД ЛИЗИНА,
ФОСФОРИЛОВАНИЕ
ПРИДАЕТ
ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ ЗАРЯД
СЕРИНУ

ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

□ Присоединение фосфатной группы.

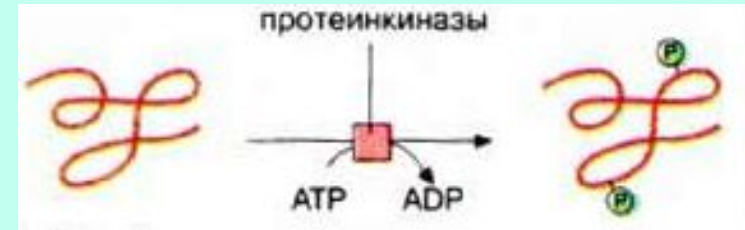
□ Обратимый процесс.

□ Фосфорилируется остаток серина (треонина) или тирозина.

□ Несмотря на большое количество остатков серина (треонина) или тирозина, фосфорилированию избирательно подвергается их малое (1 – 3) число.

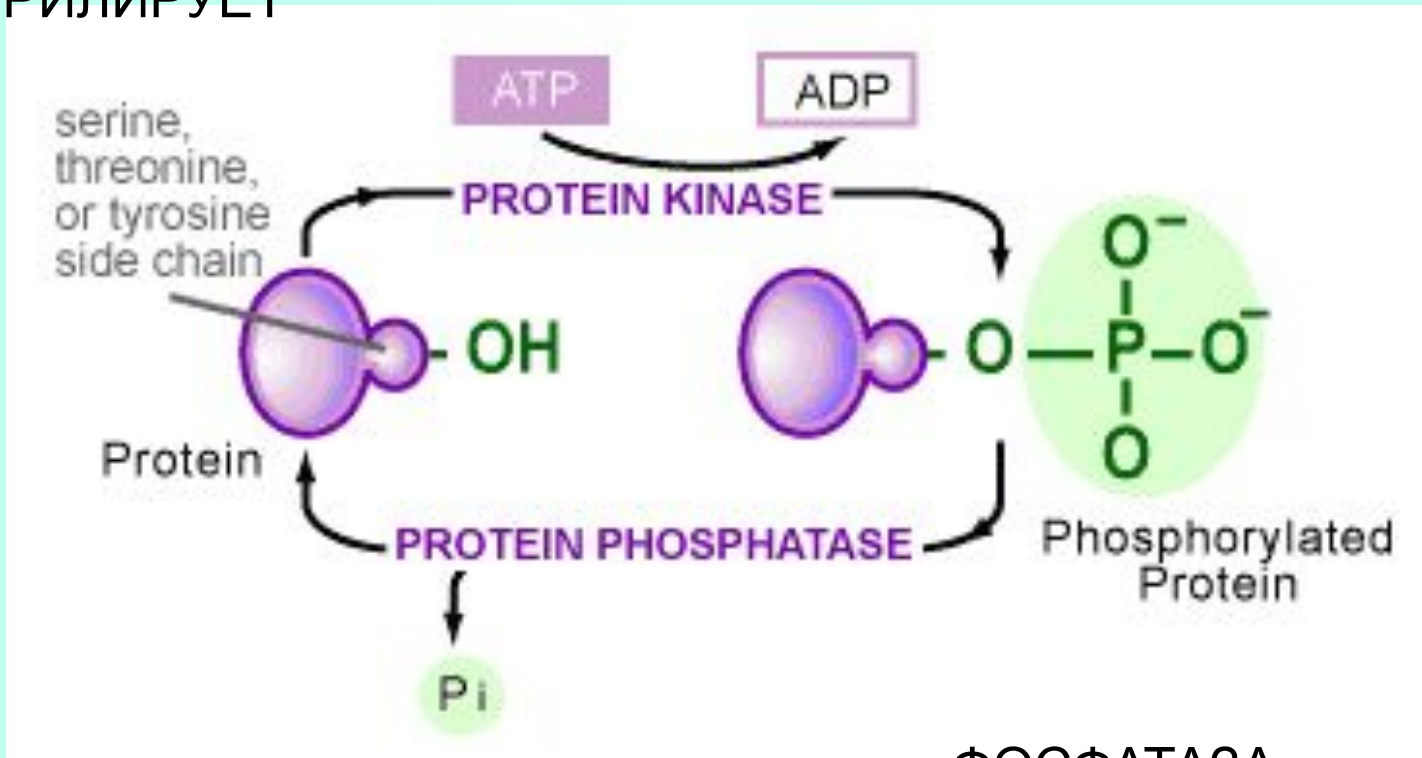
□ В зависимости от конкретного случая более активным может быть либо фосфо- либо дефосфофермент.

□ Фосфорилированию подвергаются, кроме ферментов, белки транспортных систем, цитоскелета и др.



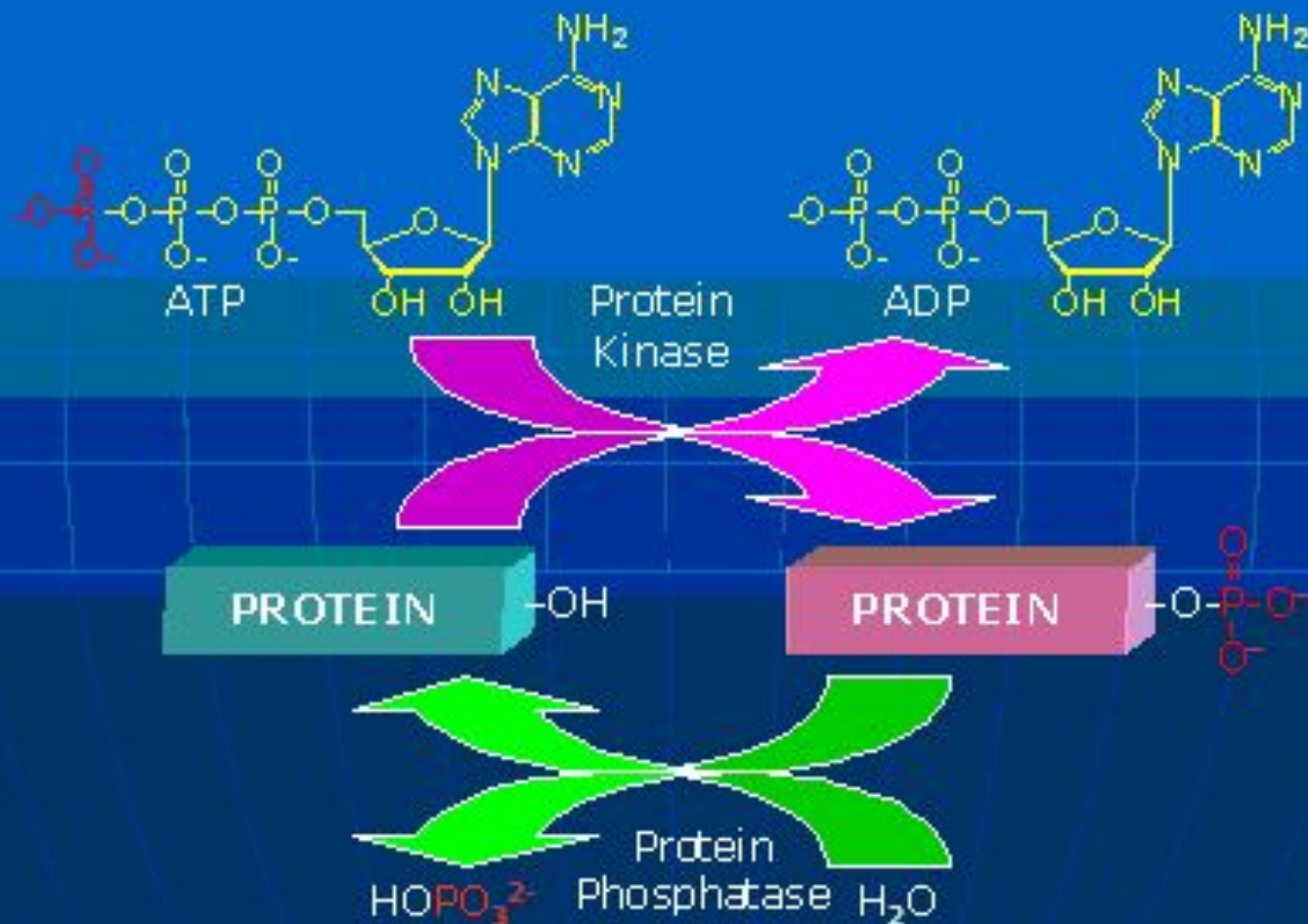
ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ

КИНАЗА
ФОСФОРИЛИРУЕТ



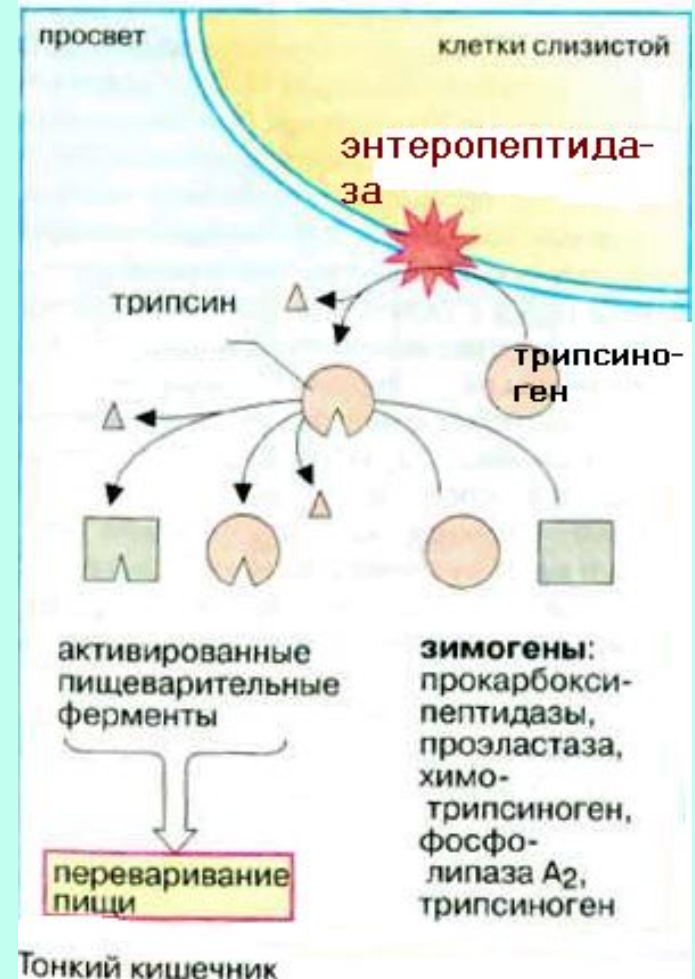
ФОСФАТАЗА
ДЕФОСФОРИЛИРУЕТ

Reversible Protein Phosphorylation

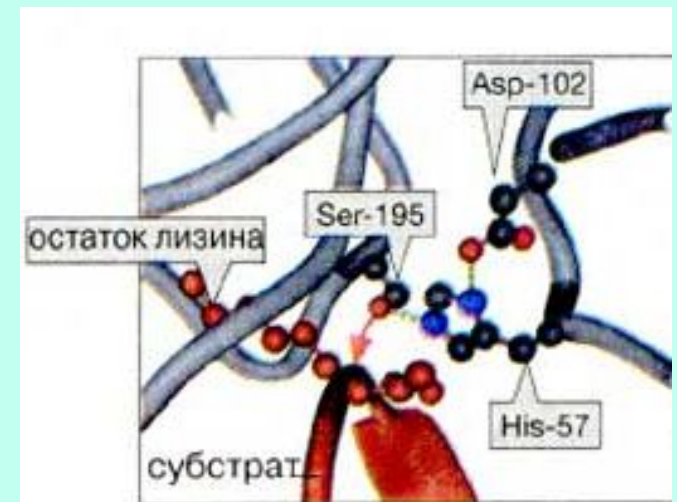
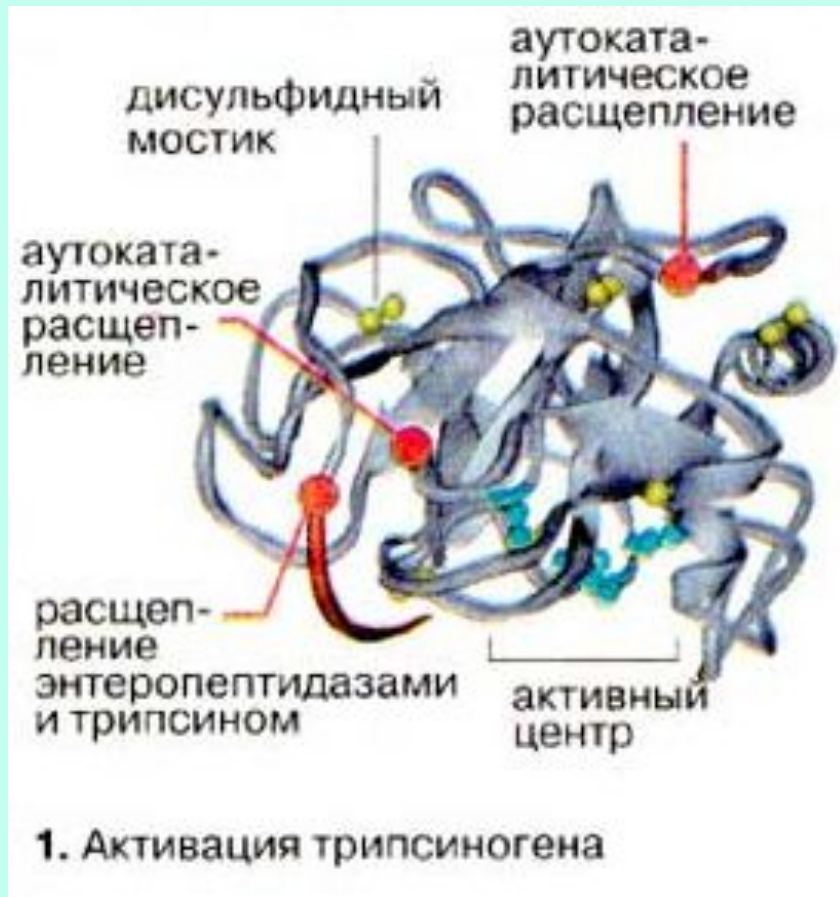


ОГРАНИЧЕННЫЙ ПРОТЕОЛИЗ – избирательное расщепление белка на фрагменты при участии протеаз

Многие ферменты производятся в виде протоферментов. Для их активизации происходит отщепление фрагмента полипептидной цепи. Благодаря ограниченному протеолизу клетка в ответ на сигнал может увеличить количество активного фермента без транскрипции и трансляции.

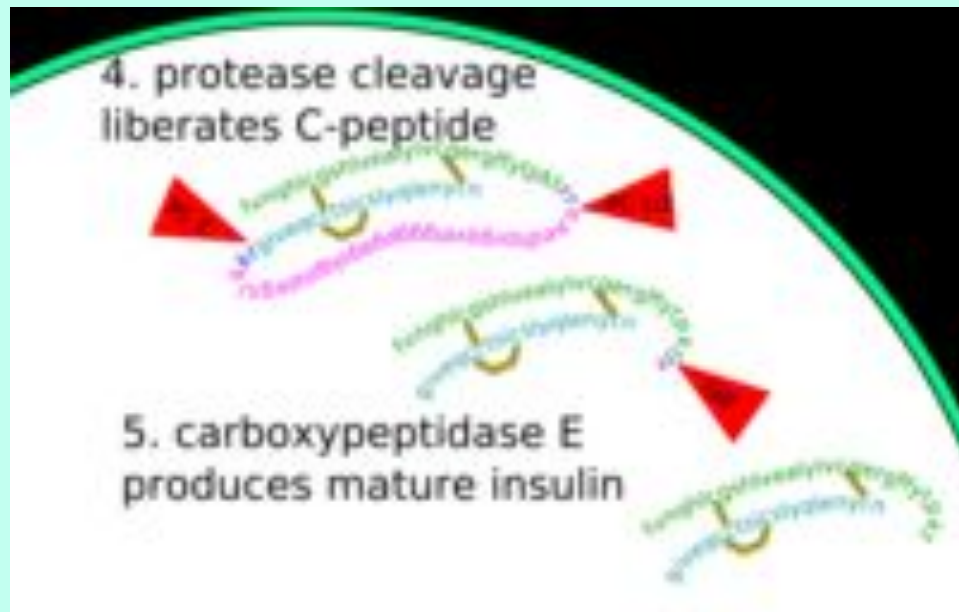


ПРИМЕР: АКТИВАЦИЯ ТРИПСИНОГЕНА



2. Трипсин: активный центр

1 энтеропептидаза 3.4.21.9 2 трипсин 3.4.21.4



Инсулин синтезируется в виде проинсулина и представляет собой одноцепочечную молекулу. После удаления специфическими протеазами полипептидного сегмента он преобразуется в двухцепочечную молекулу с внутри— и межцепочечными дисульфидными мостиками.

ВНУТРИКЛЕТОЧНАЯ Ca^{2+} -ЗАВИСИМАЯ ПРОТЕАЗА КАЛЬПАИН



ПОДВЕРГАЕТ
ПРОТЕОЛИЗУ
МНОГИЕ
ВНУТРИКЛЕТОЧНЫЕ
БЕЛКИ: БЕЛКИ
КАНАЛОВ,
ЦИТОСКЕЛЕТА И ДР.

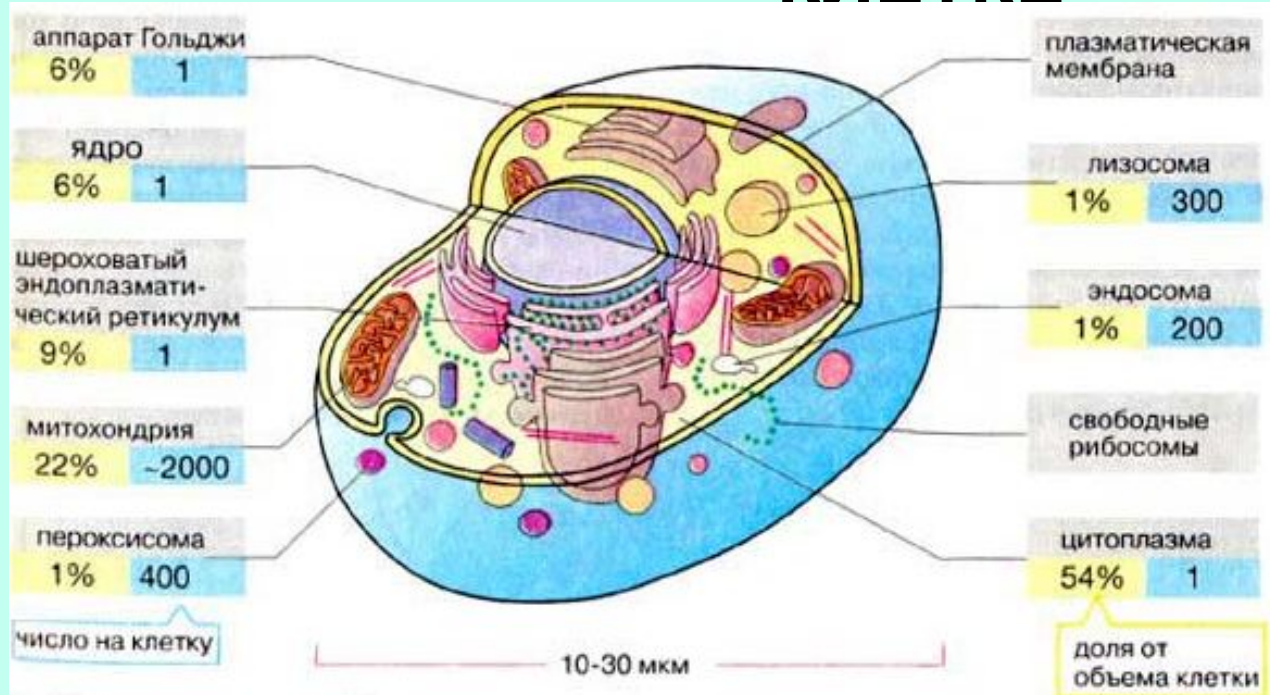
Ca-ATФаза

Нарушение цитоскелета

Белки ионных каналов

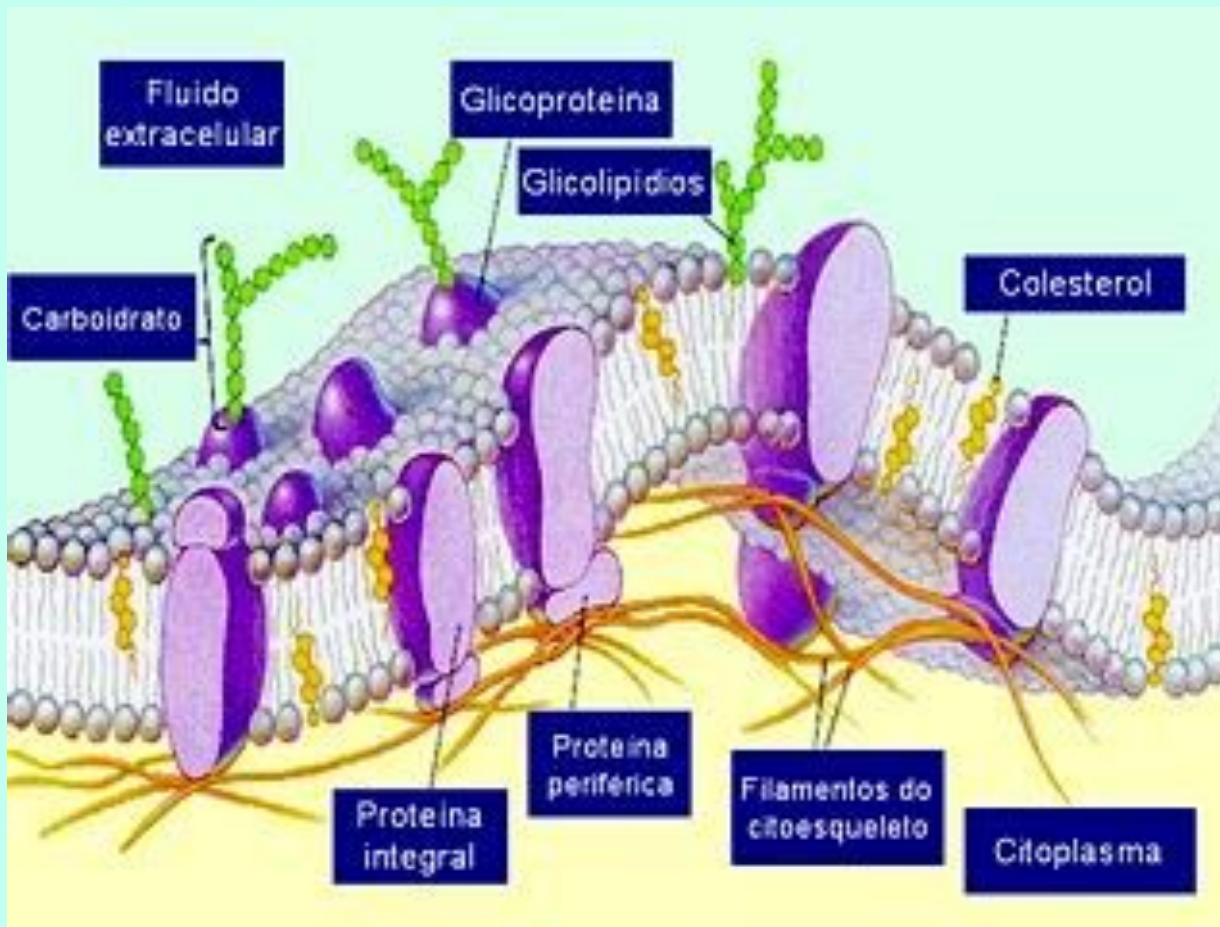
Повреждение мембраны

III. ИЗМЕНЕНИЕ КОМПАРТМЕНТАЛИЗАЦИИ ВЕЩЕСТВ В КЛЕТКЕ



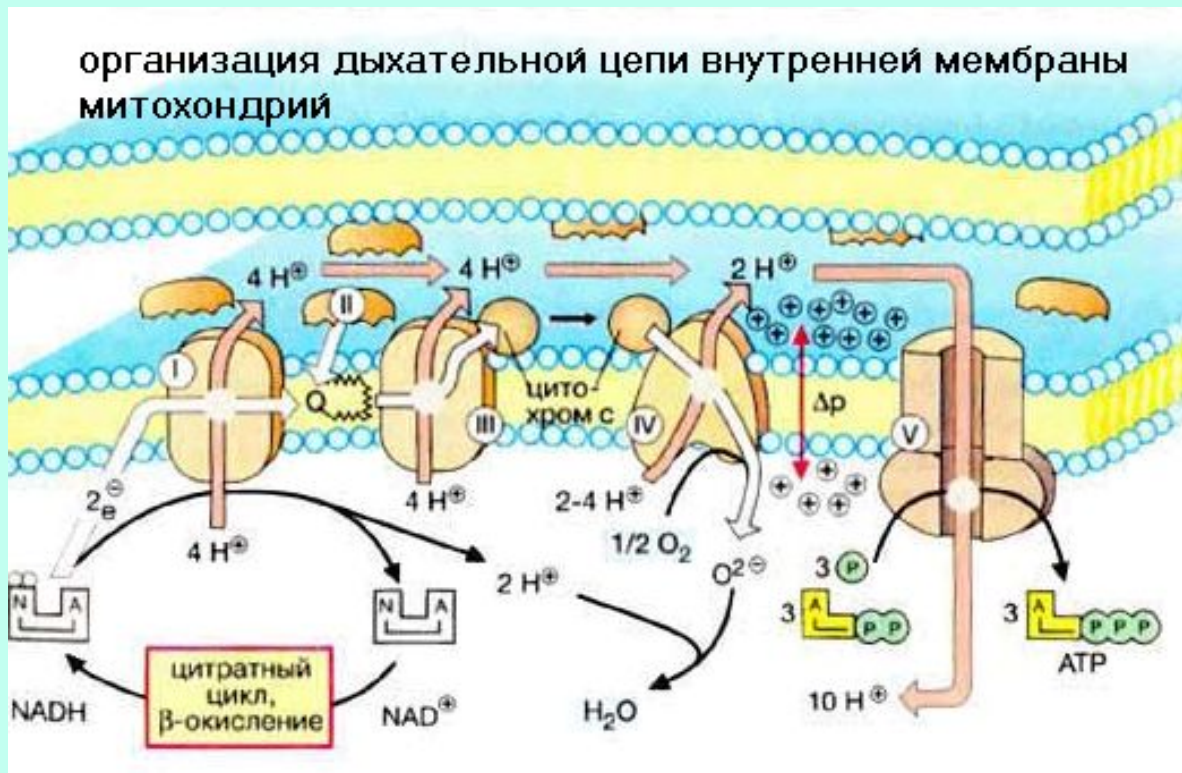
Ферменты и субстраты разделены мембраной, изменение ее проницаемости для субстратов, влияет на ход ферментативных реакций.

IV.ТОПОДИНАМИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ



Основана на динамической неоднородности распределения белков в мембране, их способности образовывать ассоциации.

ПРИМЕР: дыхательная цепь в митохондри

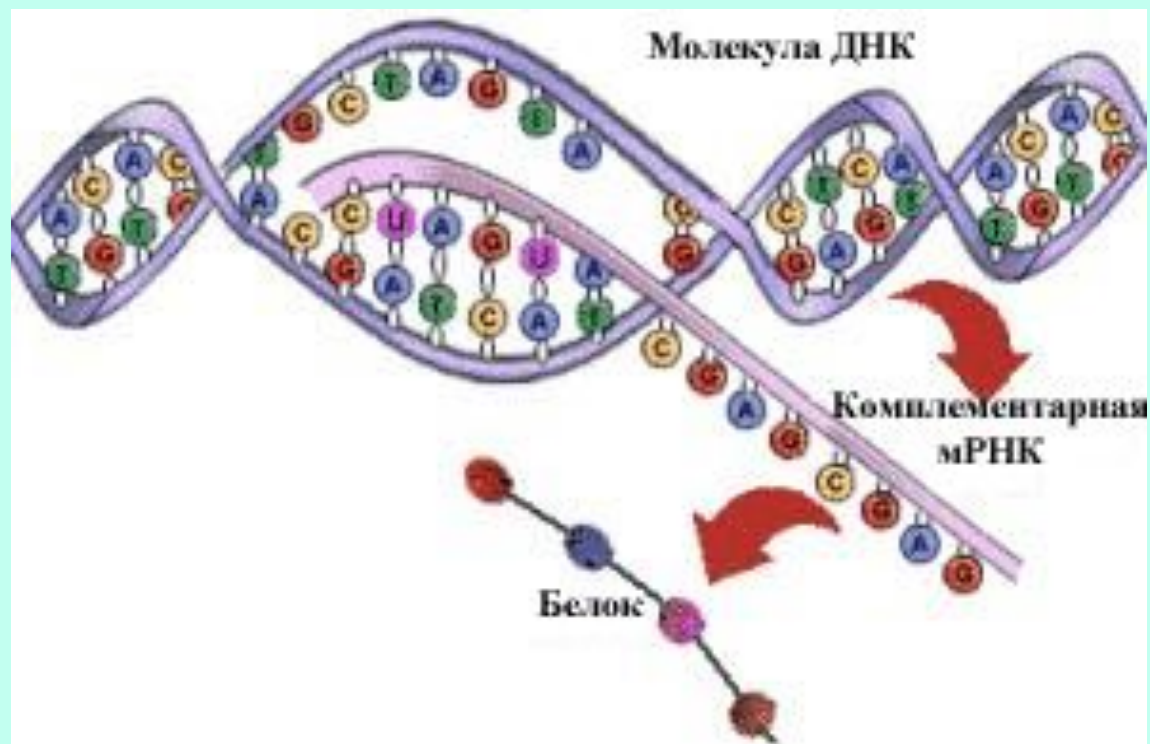


I, III, IV –
белковые
комплексы

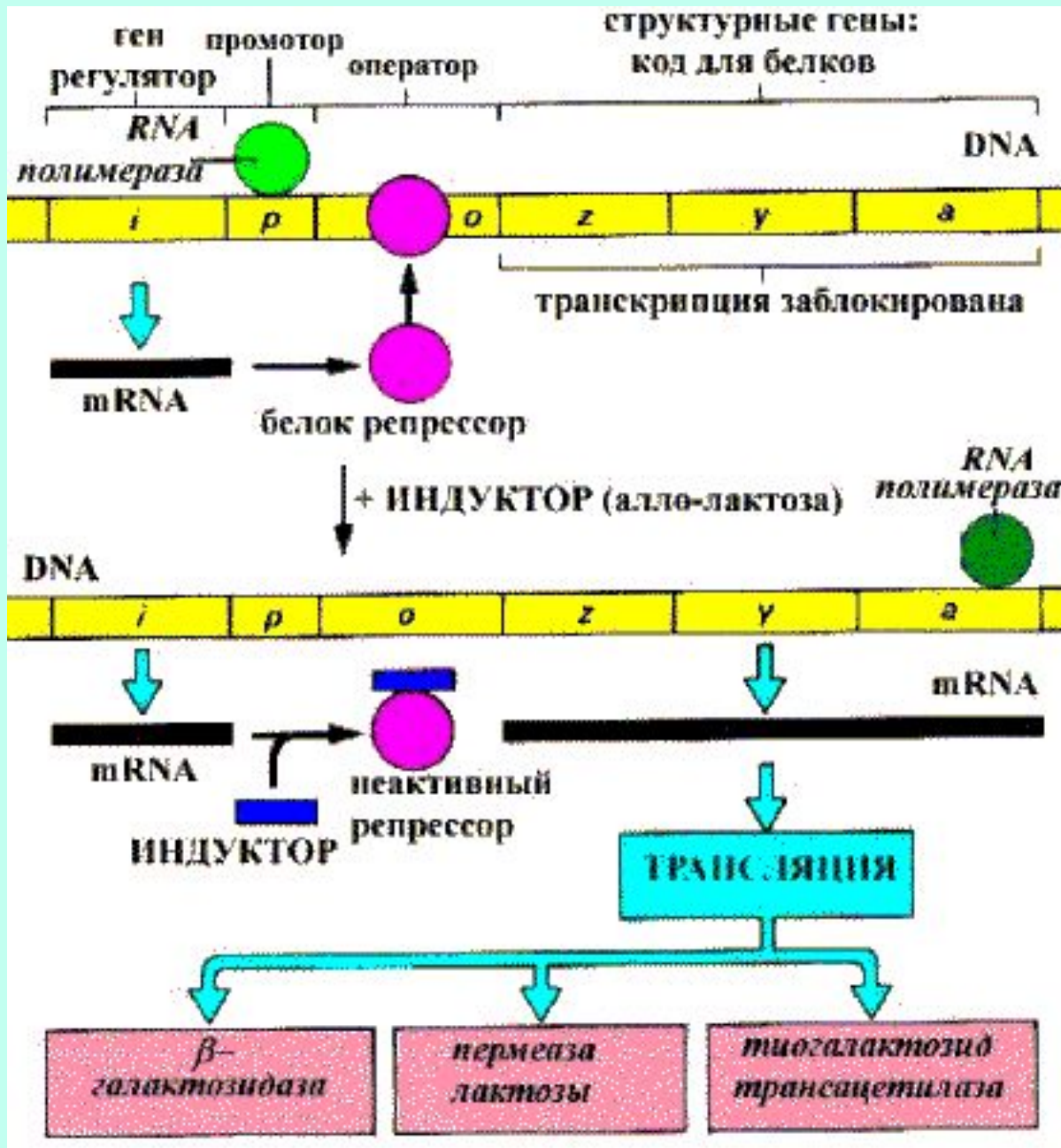
II –
сукцинатдегид-
рогеназа

V – АТФ-синтаза

V.ЭКСПРЕССИЯ ГЕНОМА



РЕГУЛЯЦИЯ СОДЕРЖАНИЯ БЕЛКА В КЛЕТКЕ ПОСРЕДСТВОМ **ИНДУКЦИИ** И **РЕПРЕССИИ СИНТЕЗА**, Т.Е. ИЗМЕНЕНИЕМ СКОРОСТИ ТРАНСКРИПЦИИ



РЕГУЛЯЦИЯ
СИНТЕЗА
БЕЛКА У
ПРОКАРИОТ

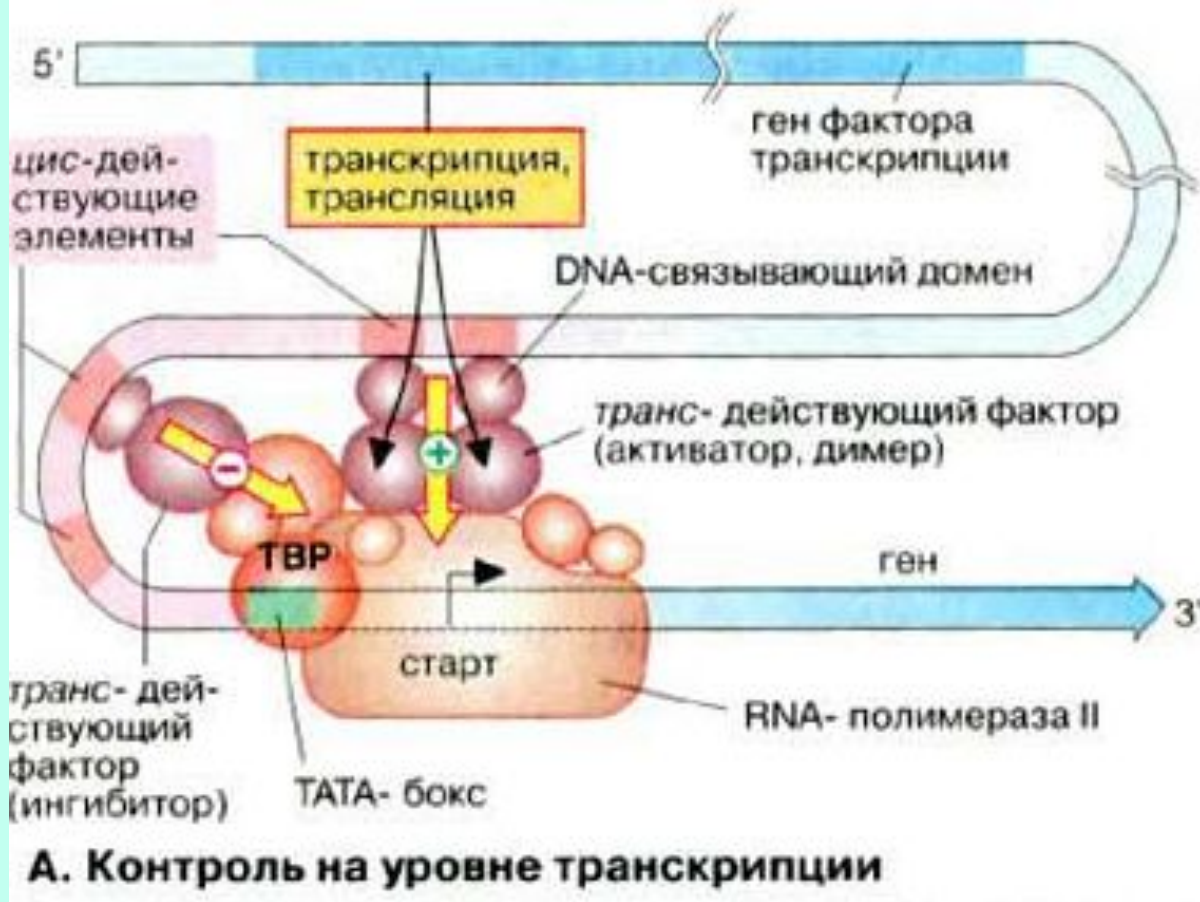
ИНДУКТОРОМ
СИНТЕЗА
СЛУЖИТ
СУБСТРАТ

Во всех эукариотических клетках экспрессия генов контролируется **регуляторными белками**, которые связываются с определенными участками ДНК и стимулируют или подавляют транскрипцию.

Регуляторные элементы, стимулирующие транскрипцию, называют **ЭНХАНСЕРАМИ** (от англ. enhance – усиливать).

Белки, подавляющие транскрипцию, называют **САЙЛЕНСЕРАМИ** (от англ. silence – заглушать)

КОНТРОЛЬ НА УРОВНЕ ТРАНСКРИПЦИИ



РЕГУЛЯЦИЯ
СИНТЕЗА БЕЛКА
У ЭУКАРИОТ

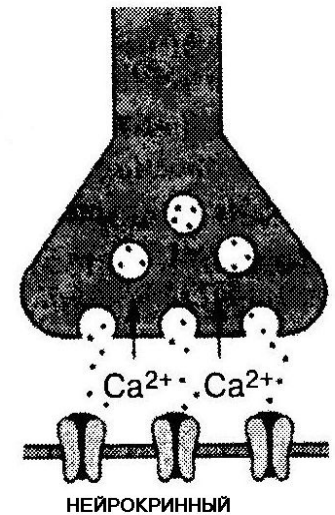
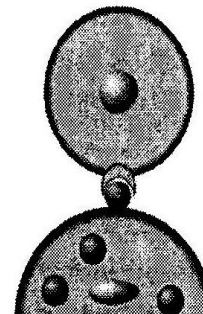
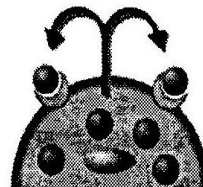
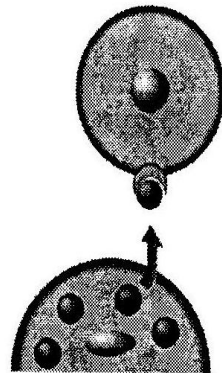
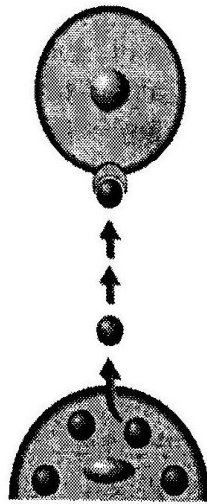
ИНДУКТОРЫ
СИНТЕЗА –
**СТЕРОИДНЫЕ
ГОРМОНЫ**

VI. РЕГУЛЯТОРНЫЕ СИСТЕМЫ С УЧАСТИЕМ ВТОРИЧНЫХ ПОСРЕДНИКОВ



СПОСОБЫ МЕЖКЛЕТОЧНОЙ КОММУНИКАЦИИ

СПОСОБЫ ДОСТАВКИ СИГНАЛЬНЫХ МОЛЕКУЛ К КЛЕТКАМ

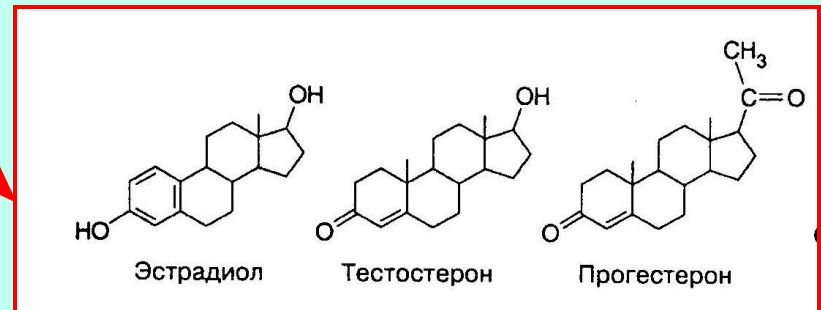


МЕЖКЛЕТОЧНЫЕ СИГНАЛЬНЫЕ МОЛЕКУЛЫ (ПЕРВИЧНЫЕ ПОСРЕДНИКИ)

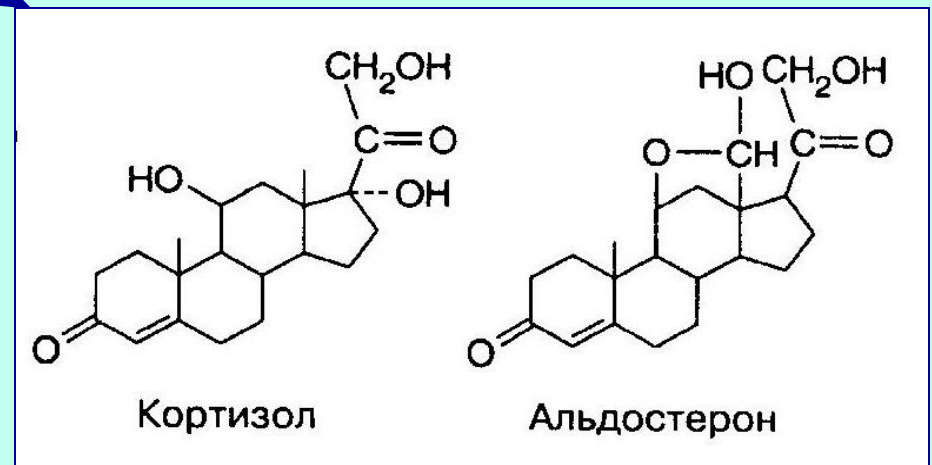
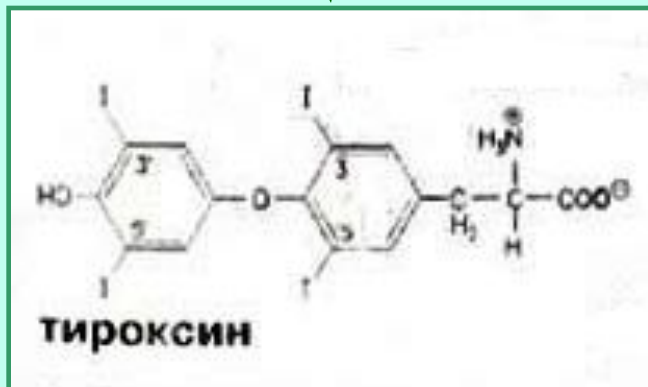
- 1** **НЕБОЛЬШИЕ
ЛИПОФИЛЬНЫЕ
МОЛЕКУЛЫ** **ДИФФУНДИРУЮТ ЧЕРЕЗ МЕМБРАНУ
И СВЯЗЫВАЮТСЯ С
ВНУТРИКЛЕТОЧНЫМИ
РЕЦЕПТОРАМИ**
- 2** **ЛИПОФИЛЬНЫЕ
МОЛЕКУЛЫ** **ВЗАИМОДЕЙСТВУЮТ С
МЕМБРАННЫМИ РЕЦЕПТОРАМИ**
- 3** **ГИДРОФИЛЬНЫЕ
МОЛЕКУЛЫ** **ВЗАИМОДЕЙСТВУЮТ С
МЕМБРАННЫМИ
РЕЦЕПТОРАМИ**

1. НЕБОЛЬШИЕ ЛИПОФИЛЬНЫЕ МОЛЕКУЛЫ

□ Стероидные гормоны, вырабатываемые половыми железами и корой надпочечников



□ Тиреоидные гормоны



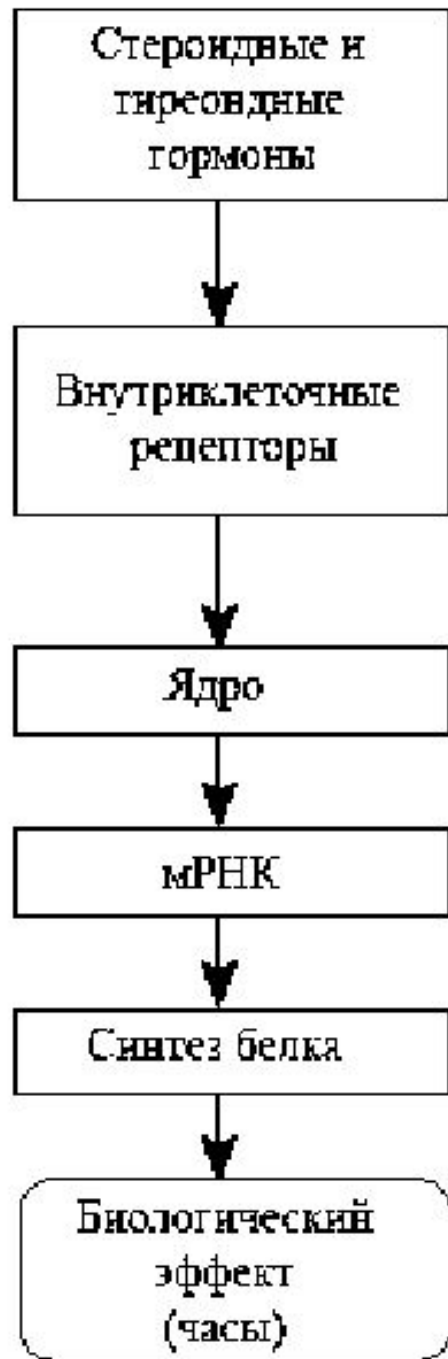
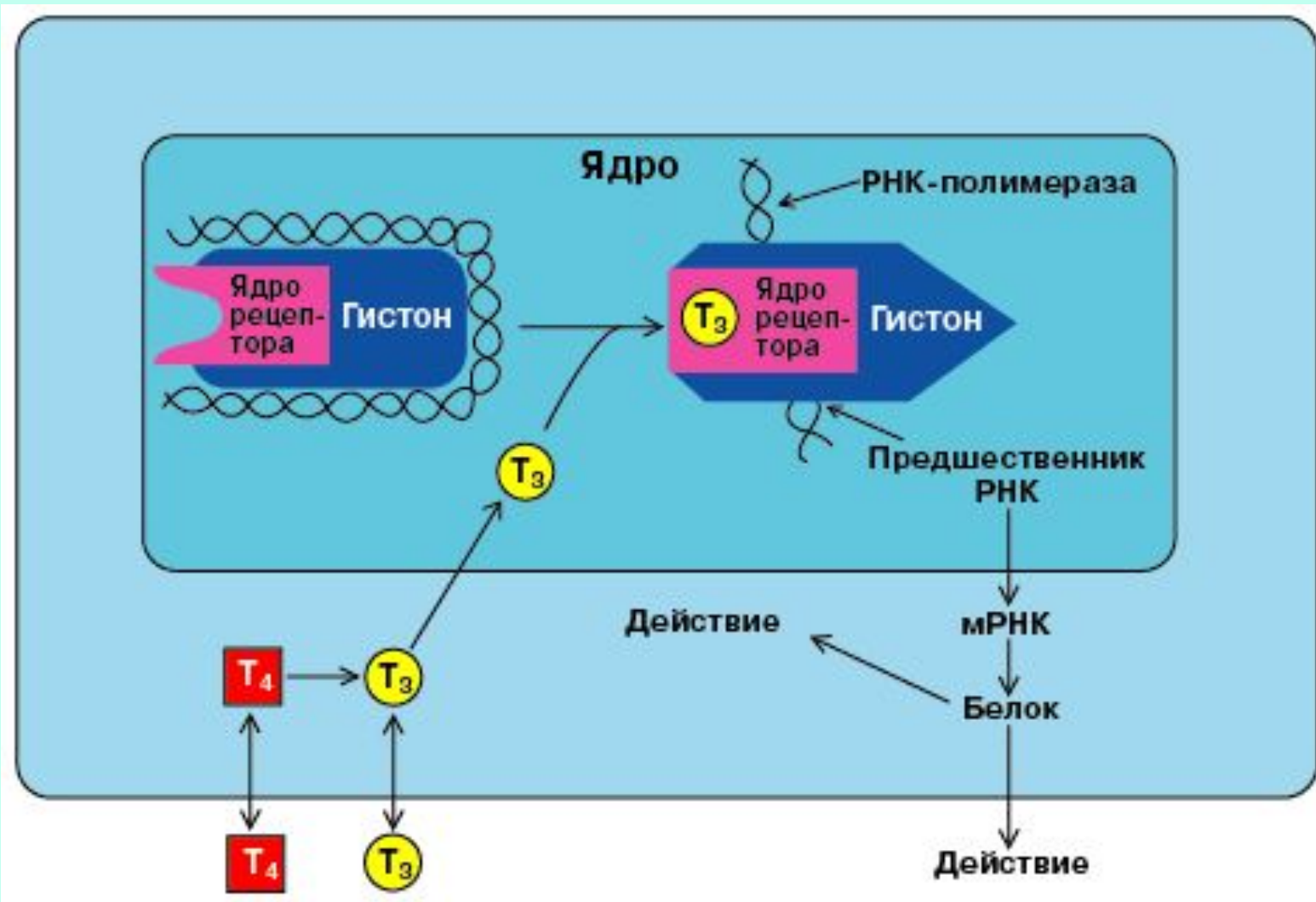


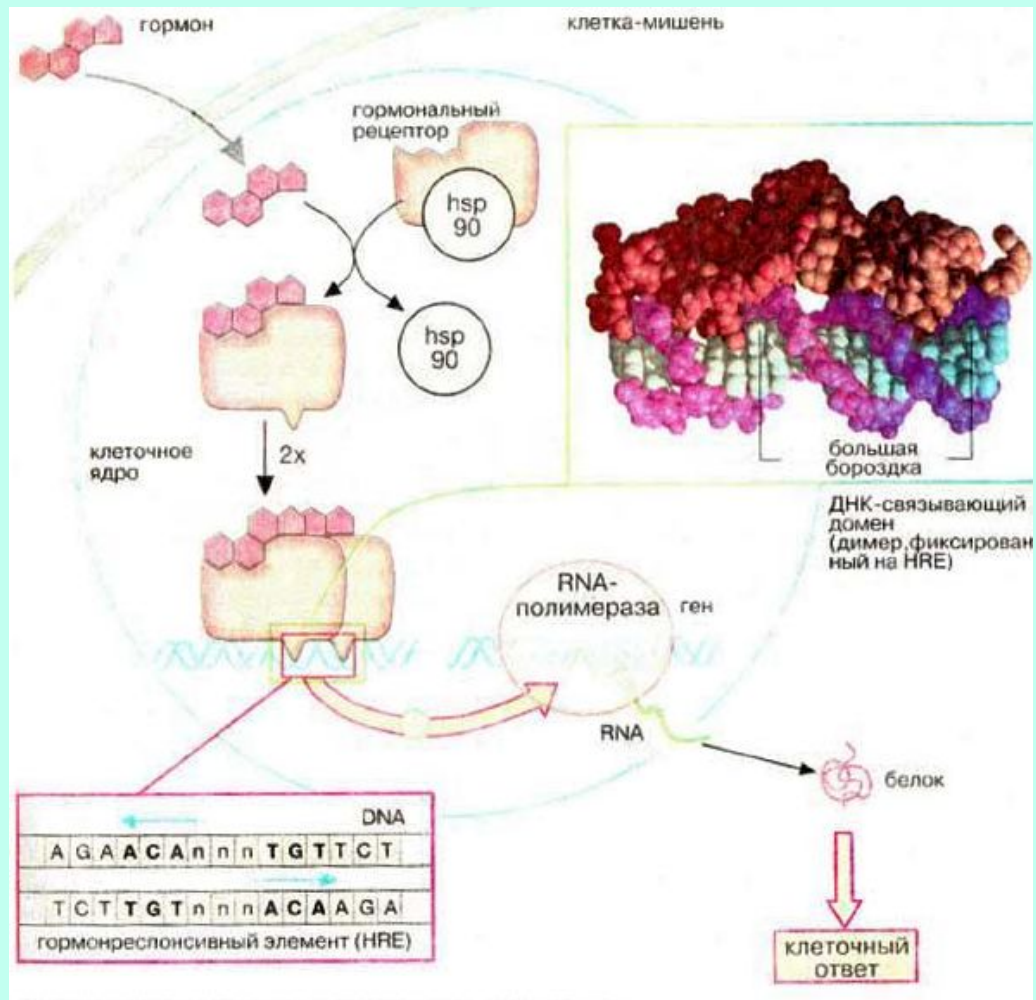
СХЕМА ДЕЙСТВИЯ СТЕРОИДНЫХ И ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ

внутриклеточные рецепторы имеют

- гормон-связывающий домен
- ДНК-связывающий домен



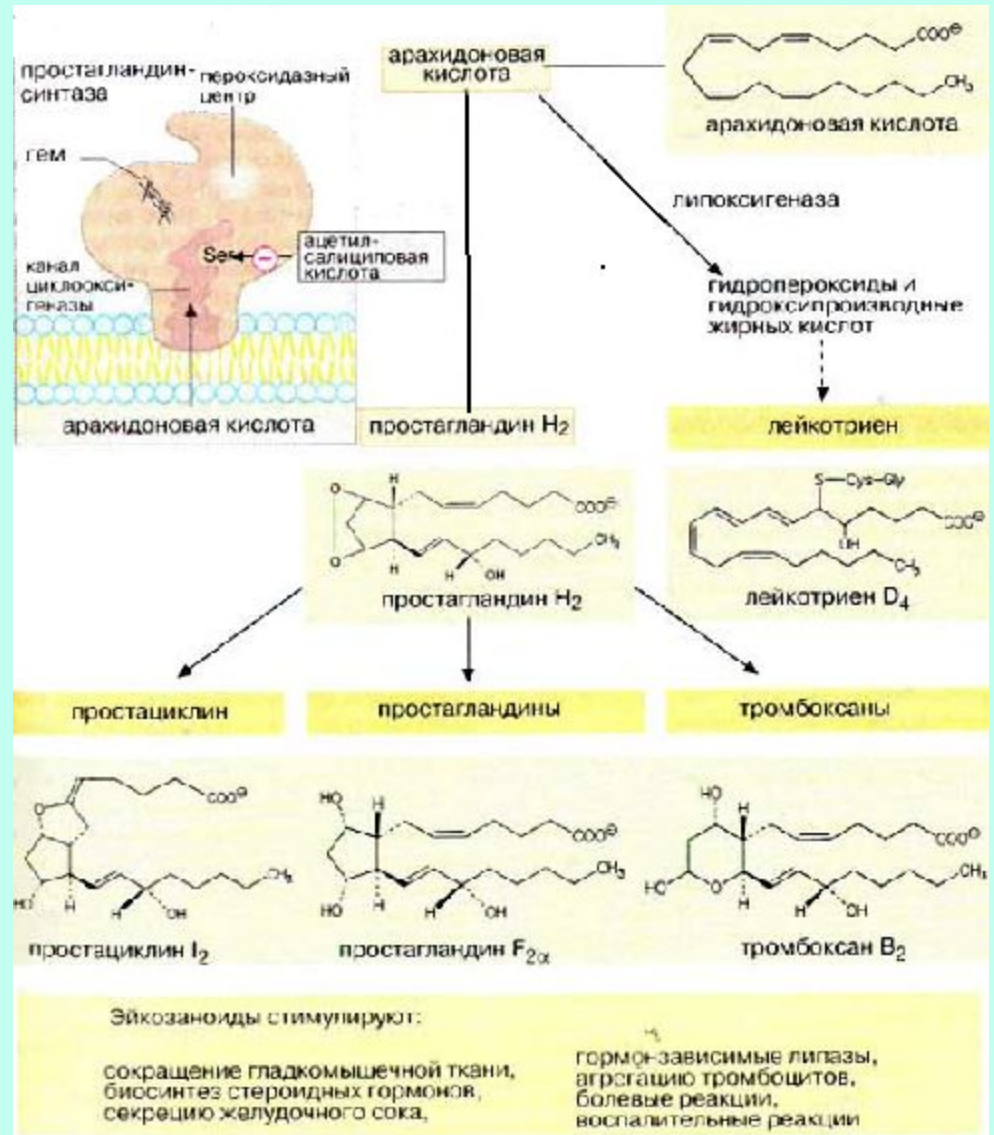
МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ЛИПОФИЛЬНЫХ ГОРМОНОВ, ПРОНИКАЮЩИХ ВНУТРЬ КЛЕТКИ



2. ЛИПОФИЛЬНЫЕ МОЛЕКУЛЫ

Производные арахидоновой кислоты – **ЭЙКОЗАНОИДЫ:**

- ПРОСТАГЛАНДИНЫ
- ЛЕЙКОТРИЕНЫ
- ПРОСТАЦИКЛИНЫ
- ТРОМБОКСАНЫ



ЭЙКОЗАНОИДЫ ОБРАЗУЮТСЯ ПРАКТИЧЕСКИ ВО ВСЕХ КЛЕТКАХ, ИХ БИОСИНТЕЗ ИНИЦИИРУЕТСЯ

ФОСФОЛИПАЗОЙ A_2

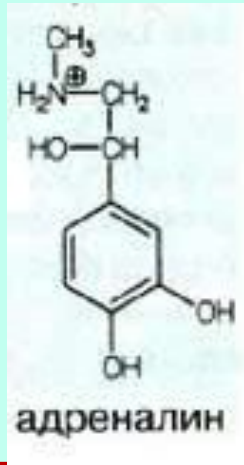
ДЕЙСТВУЮТ ЧЕРЕЗ МЕМБРАННЫЕ РЕЦЕПТОРЫ, ОСУЩЕСТВЛЯЮТ **ПАРАКРИННОЕ** И **АУТОКРИННОЕ** ДЕЙСТВИЕ

ЭЙКОЗАНОИДЫ РЕГУЛИРУЮТ

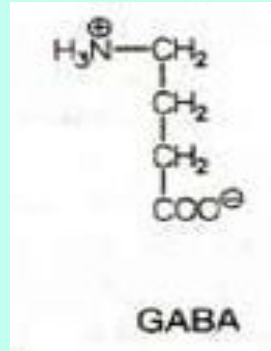
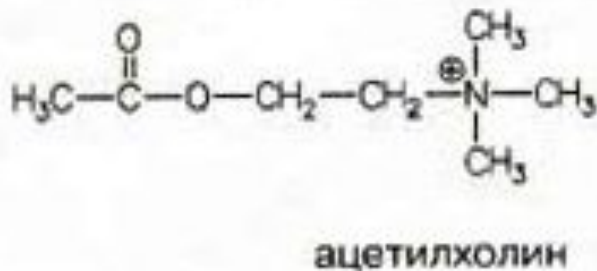
- СОКРАЩЕНИЕ ГЛАДКОМЫШЕЧНЫХ КЛЕТОК
- БОЛЕВЫЕ И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ
- СЕКРЕЦИЮ ЖЕЛУДОЧНОГО СОКА
- АГРЕГАЦИЮ ТРОМБОЦИТОВ И ДР.

3. ГИДРОФИЛЬНЫЕ МОЛЕКУЛЫ

□ ГИДРОФИЛЬНЫЕ ГОРМОНЫ



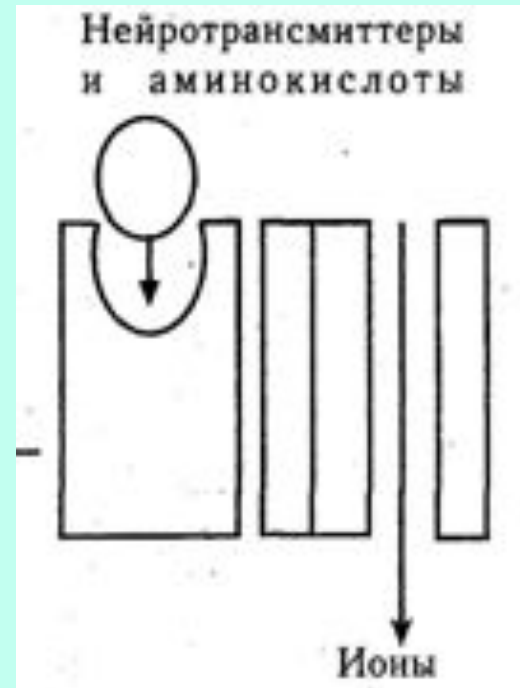
□ НЕЙРОТРАНСМИТТЕРЫ



□ ФАКТОРЫ РОСТА
(эпидермальный фактор роста, фактор роста нейронов, фактор роста фибробластов и др.)

□ ЦИТОКИНЫ
(интерлейкины, интерфероны и др.)

СХЕМА ДЕЙСТВИЯ НЕЙРОМЕДИАТОРОВ



Первичные посредники

СХЕМА ДЕЙСТВИЯ ГИДРОФИЛЬНЫХ АГОНИСТОВ

Белково-пептидные гормоны,
катехоламины,
простагландины
и др.



Мембранные рецепторы



Образование вторичных посредников

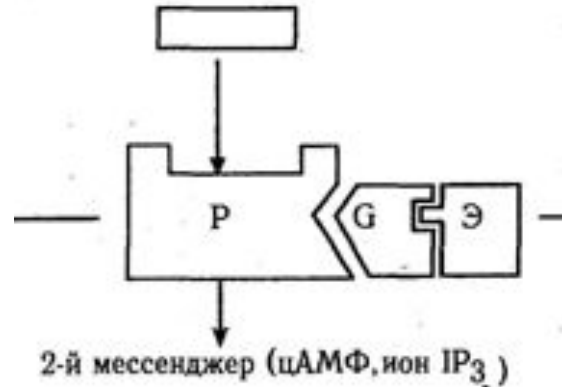


Химическая модификация белков



Биологический эффект
(минуты)

Гидрофильные гормоны



Инсулин, факторы роста



РЕЦЕПТОРЫ И МЕХАНИЗМЫ ИХ ДЕЙСТВИЯ

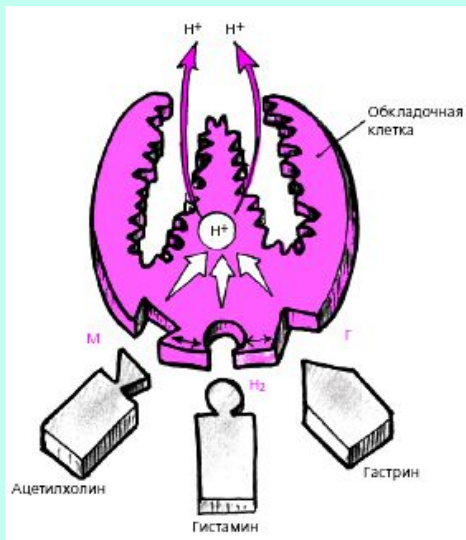
РЕЦЕПТОР – СПЕЦИФИЧЕСКИЙ БЕЛОК, КОТОРЫЙ СВЯЗЫВАЕТ СИГНАЛЬНОЕ ВЕЩЕСТВО, ЧТО ПРИВОДИТ В КОНЕЧНОМ ИТОГЕ К РАЗВИТИЮ КЛЕТОЧНОЙ РЕАКЦИИ.

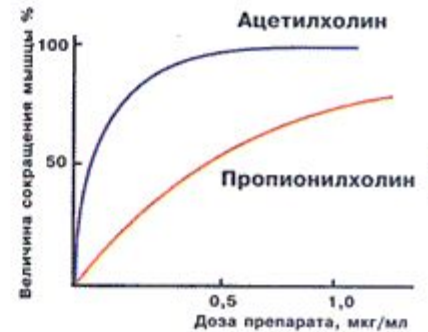
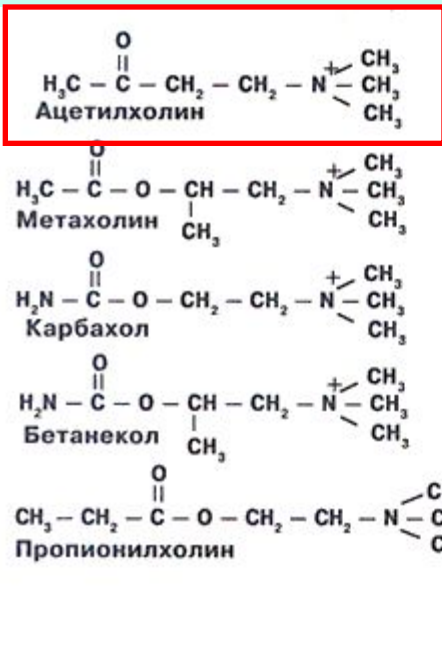
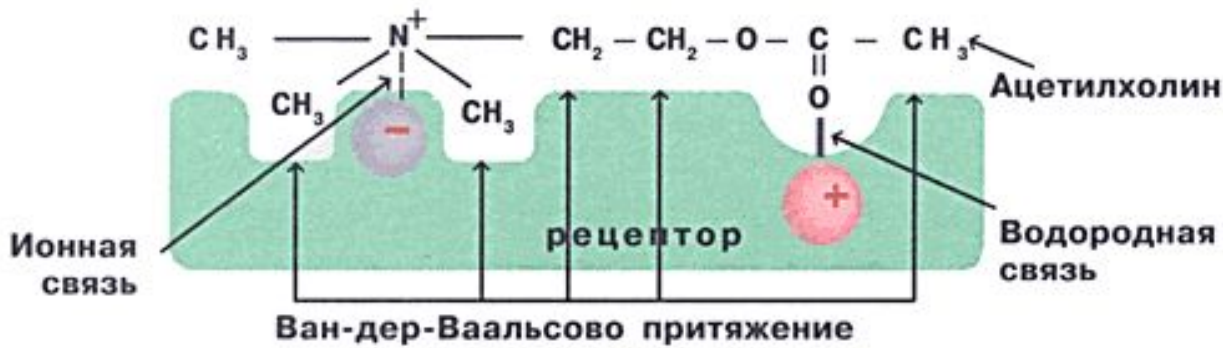
АГОНИСТ ПЕРЕВОДИТ РЕЦЕПТОР В АКТИВНОЕ СОСТОЯНИЕ, **АНТАГОНИСТ** – В НЕАКТИВНОЕ.

ХАРАКТЕРИСТИКИ РЕЦЕПТОРОВ

СЕЛЕКТИВНОСТЬ

СВОЙСТВО, ОСНОВАННОЕ НА СТРОГОЙ СТРУКТУРНОЙ СПЕЦИФИЧНОСТИ. ДАННЫЙ ЛИГАНД ДОЛЖЕН БЫТЬ ЛИБО **ЕДИНСТВЕННЫМ** ВЕЩЕСТВОМ, СВЯЗЫВАЮЩИМСЯ С РЕЦЕПТОРОМ, ЛИБО ЭФФЕКТИВНО КОНКУРИРОВАТЬ С ДРУГИМИ.

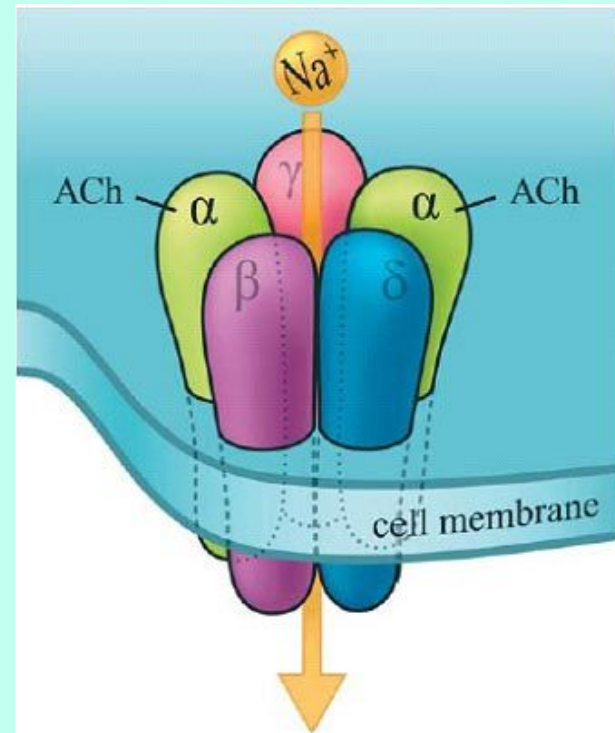
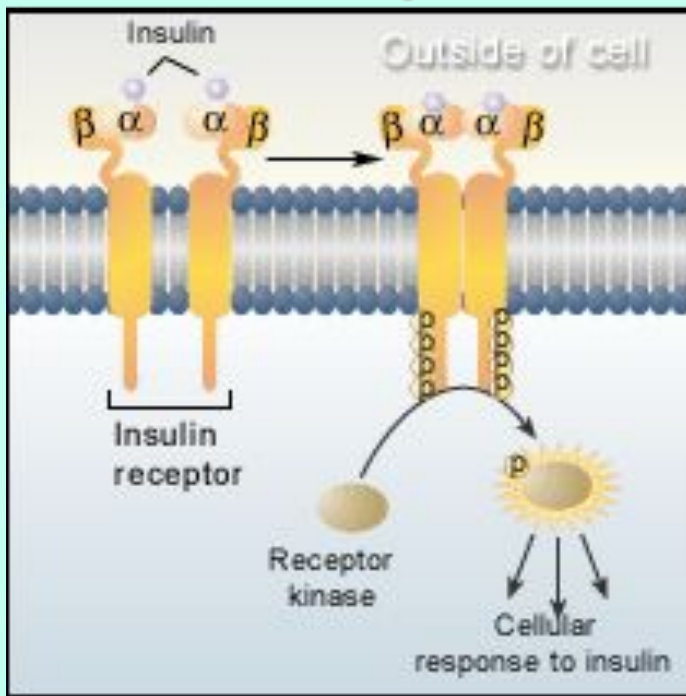




НАСЫЩАЕМОСТЬ

ЧИСЛО МЕСТ СВЯЗЫВАНИЯ С ЛИГАНДОМ ДОЛЖНО БЫТЬ КОНЕЧНЫМ.

Membrane receptors



СРОДСТВО К ЛИГАНДУ

НАСЫЩЕНИЕ РЕЦЕПТОРА ПРОИСХОДИТ ПРИ
ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ КОНЦЕНТРАЦИЯХ ЛИГАНДА

АКТГ — 0-50 пг/мл

Тироксин общий (Т4) — 62-141 нмоль/л

Кальцитонин — 5,5-28 пмоль/л.

Данные приведены для плазмы крови

ТКАНЕВАЯ СПЕЦИФИЧНОСТЬ

СВЯЗЫВАНИЕ ЛИГАНДА С РЕЦЕПТОРОМ ПРОИСХОДИТ В ТОЙ ТКАНИ, ГДЕ НАБЛЮДАЕТСЯ ЕГО БИОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ.

