

Реакции клеточного метаболизма

Вольдгорн Я.И.
к.б.н, доцент
кафедры биологии
ПФ

Лекция 2



План лекции

- 1) Клеточный метаболизм. Анаболизм и катаболизм
- 2) Энергетический обмен
- 3) Экспрессия гена
- 4) Регуляция экспрессии гена
- 5) Изменчивость
- 6) Генные мутации



Метаболизм



Определения

Метаболизм — совокупность процессов обмена веществом и энергией.



Определения

Анаболизм (пластический обмен) — совокупность процессов созидания более сложных веществ из более простых. Происходят с затратой энергии. Примеры: фотосинтез, биосинтез белка.

Катаболизм (энергетический обмен) — совокупность процессов распада более сложных веществ до более простых. Происходят с выделением энергии. Примеры: дыхание.



В метаболизм входят



Анаболизм и катаболизм



Энергетический обмен (Клеточное дыхание)



Этапы энергетического обмена

Сложные углеводы
(гликоген $C_6H_{11}O_5$)



Подготовительный этап

Простые углеводы
(глюкоза $C_6H_{12}O_6$)

2 АТФ ←

Бескислородный этап (гликолиз)

Молочная кислота
 $C_3H_6O_3$

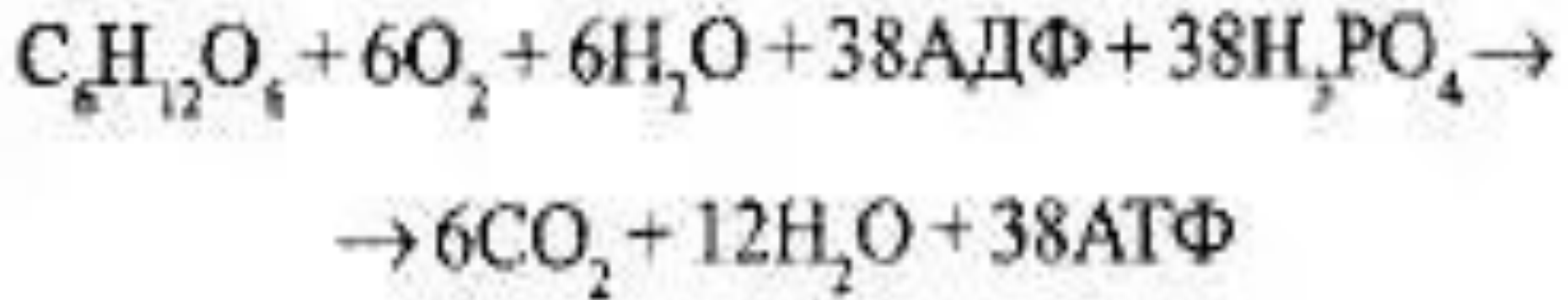
36 АТФ ←

Этап полного кислородного расщепления (клеточное дыхание)

CO_2

H_2O

Общее уравнение клеточного дыхания



Подготовительный этап

Расщепление полимеров до мономеров.

У человека происходит в ЖКТ.

Белки -----> аминокислоты

Нуклеиновые кислоты -----> нуклеотиды

Жиры -----> глицерин и жирные кислоты

Полисахариды -----> моносахариды



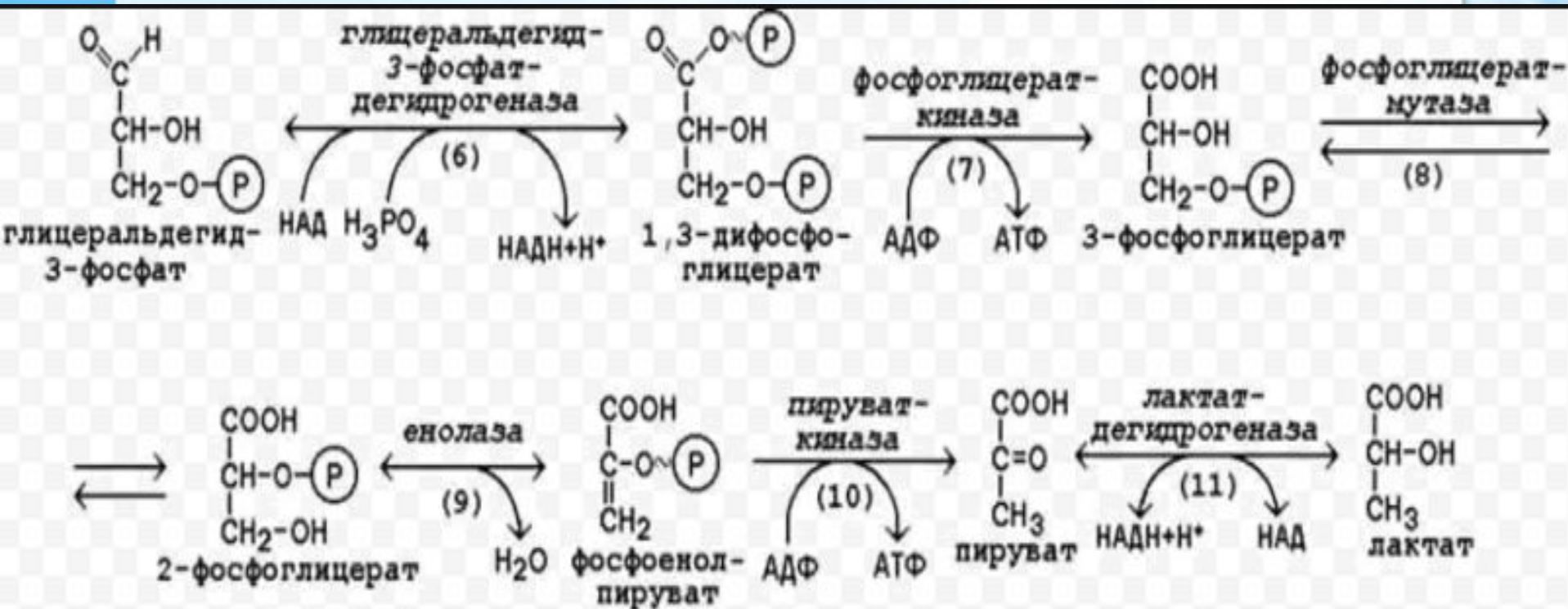
Анаэробный этап (гликолиз)

Глико́лиз — процесс окисления глюкозы, при котором из одной молекулы глюкозы образуются две молекулы пировиноградной кислоты (ПВК).

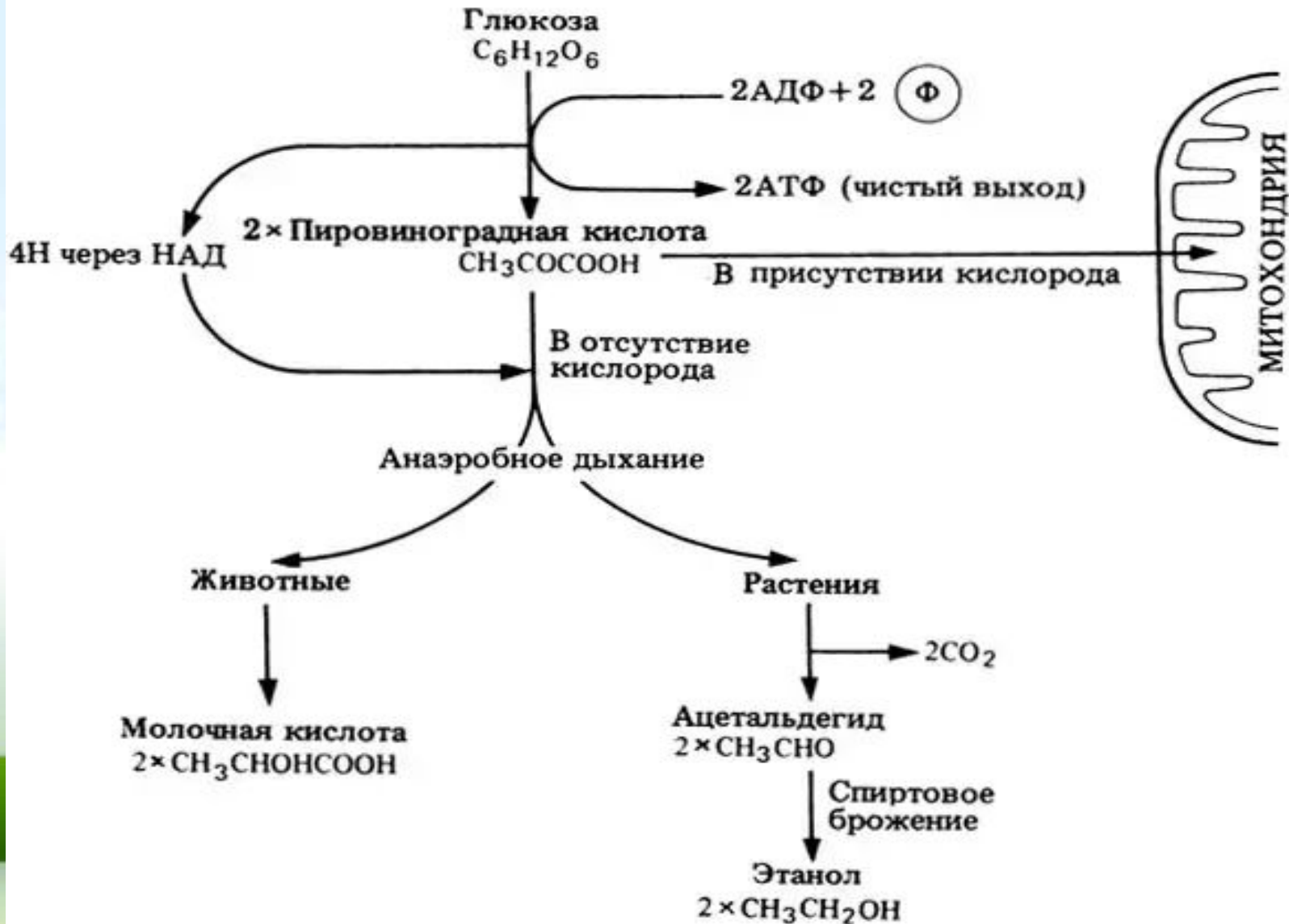
ПРОИСХОДИТ В ЦИТОПЛАЗМЕ



Реакции гликолиза

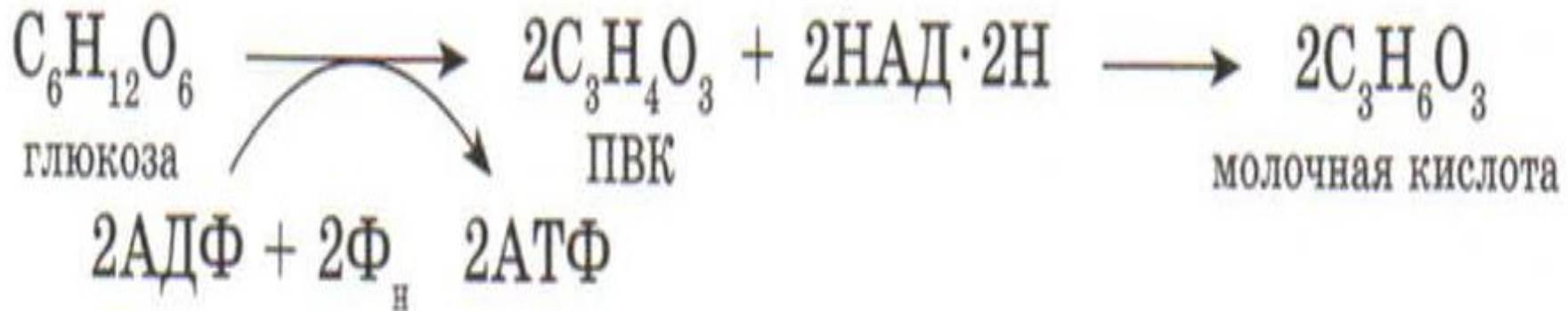


Возможные пути ПВК



Молочнокислое брожение

Молочнокислое брожение:



Молочнокислое брожение



МОЛОКО



простокваша



СЛИВКИ



сметана



капуста



квашеная капуста



Спиртовое брожение

Спиртовое брожение:



Спиртовое брожение



Дрожжевое тесто



Аэробный этап

ПРОИСХОДИТ В МИТОХОНДРИЯХ

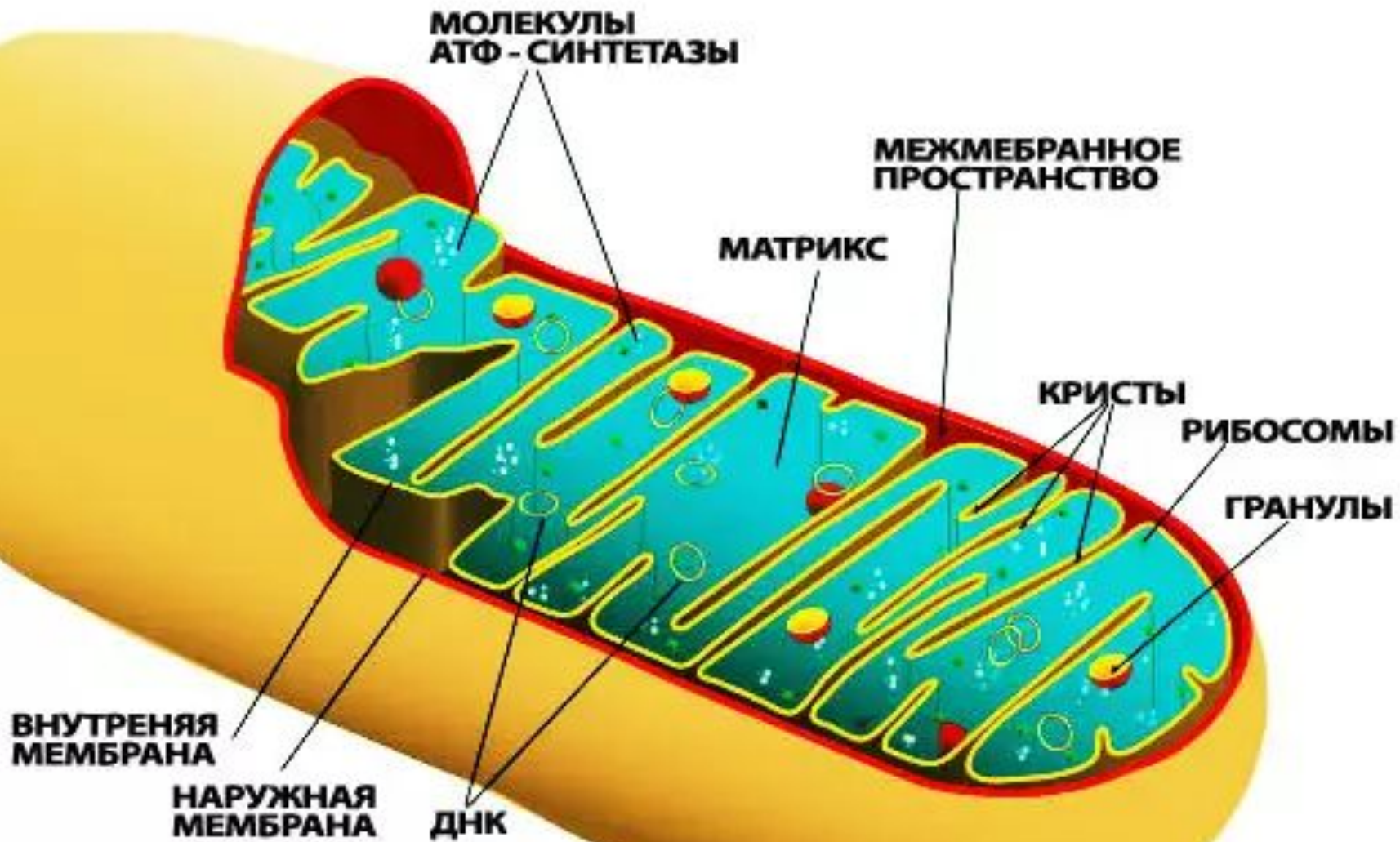
ИТОГ: 36 АТФ

ПРОИСХОДИТ В 3 ЭТАПА:

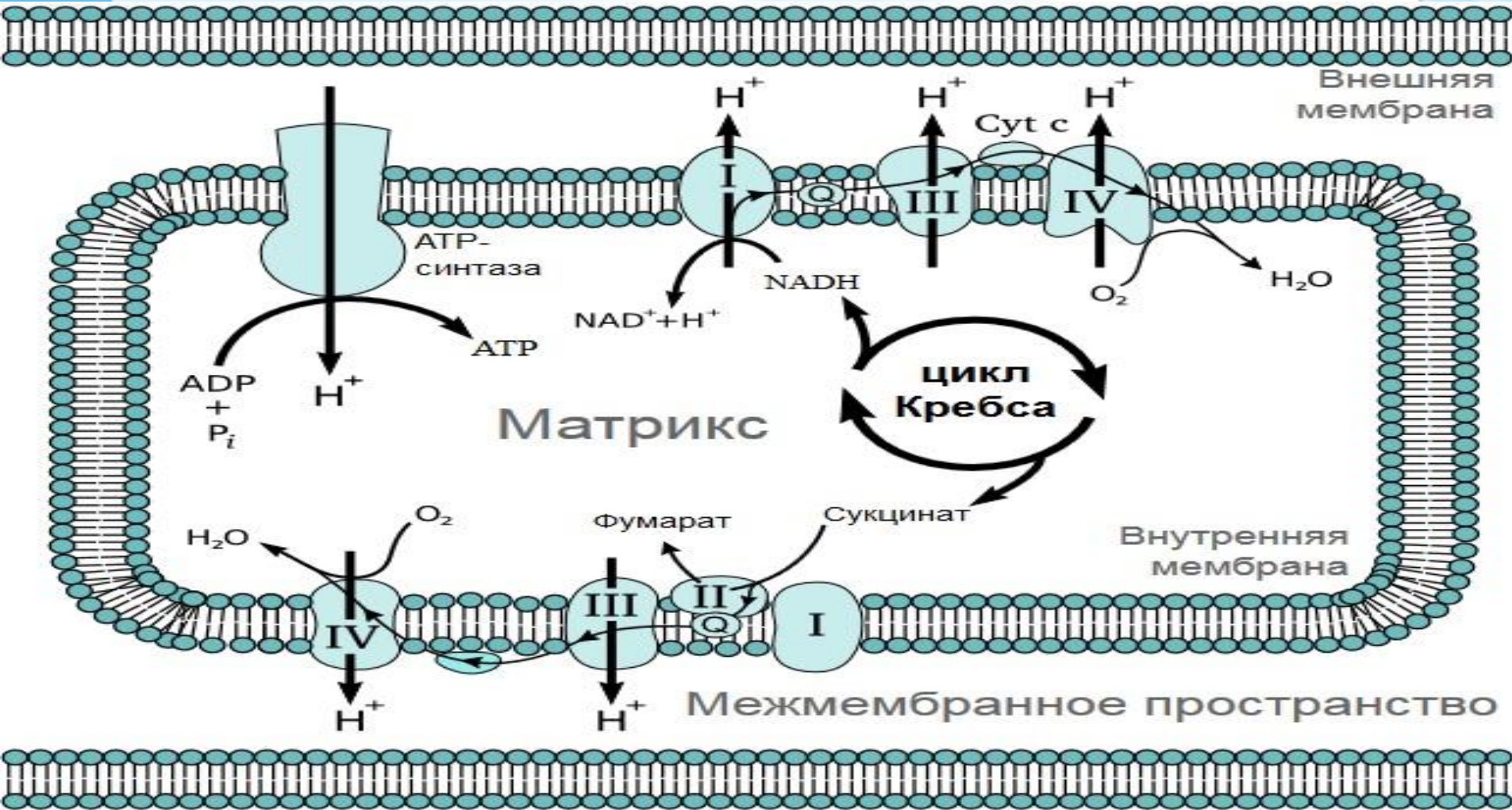
- 1) Окислительное декарбоксилирование ПВК
- 2) Цикл Кребса
- 3) Окислительное фосфорилирование



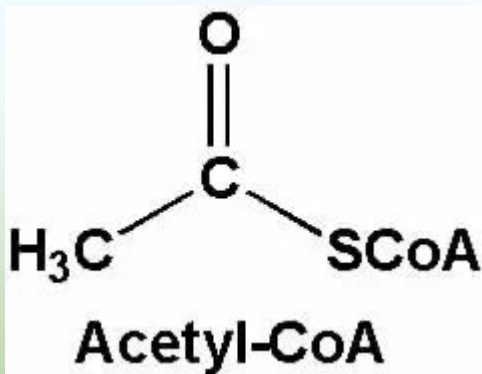
Митохондрия



Аэробный этап

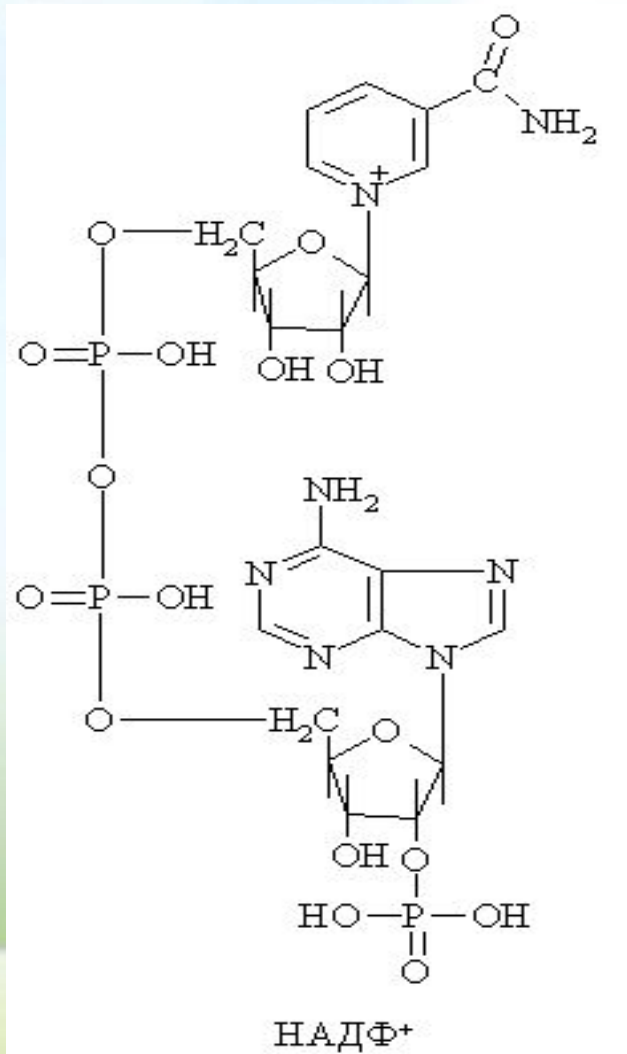


1) Окислительное декарбоксилирование ПВК (в матриксе митохондрий)

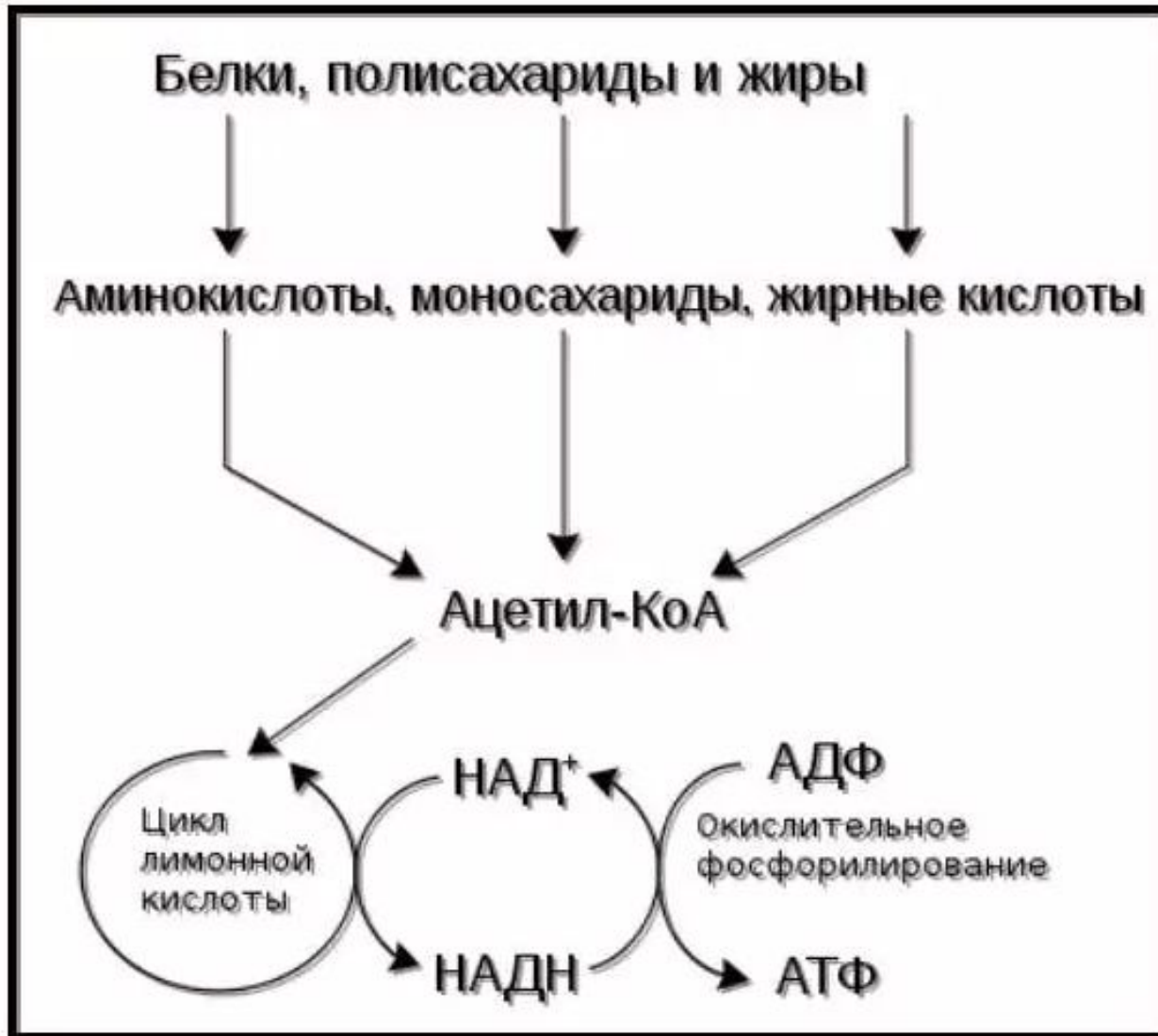


НАДФ

Никотинамидадениндинуклеотидфосфат



Ацетил-КоА — универсальный продукт, поступающий в цикл Кребса



2) Цикл Кребса (в матриксе митохондрий)

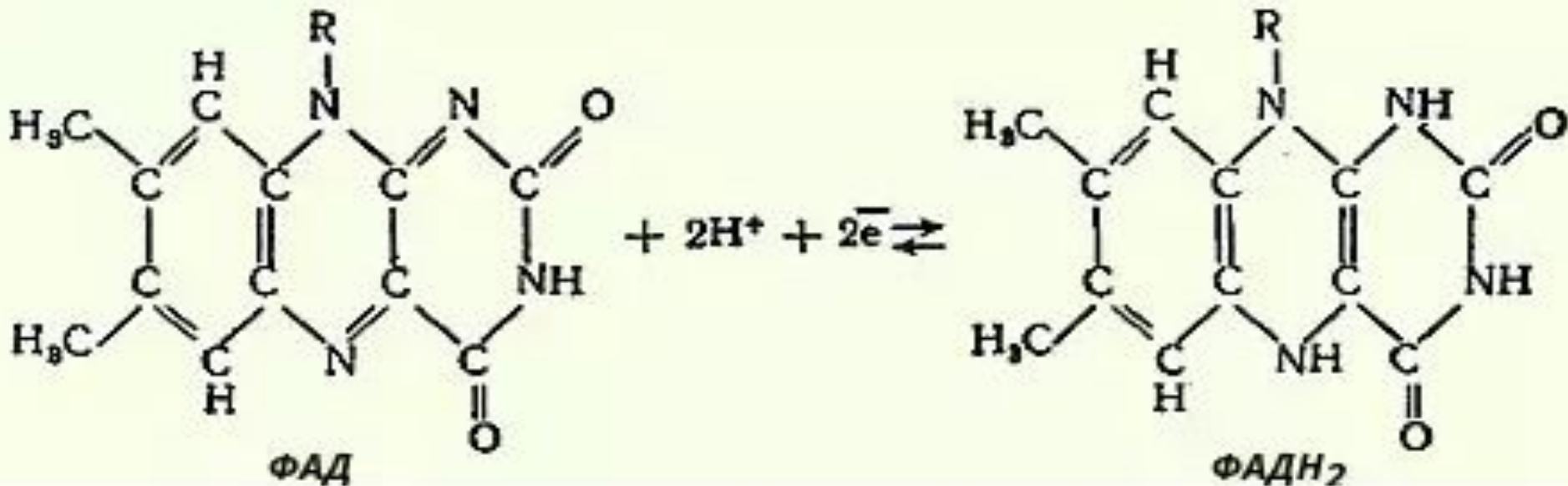
Цикл Кребса



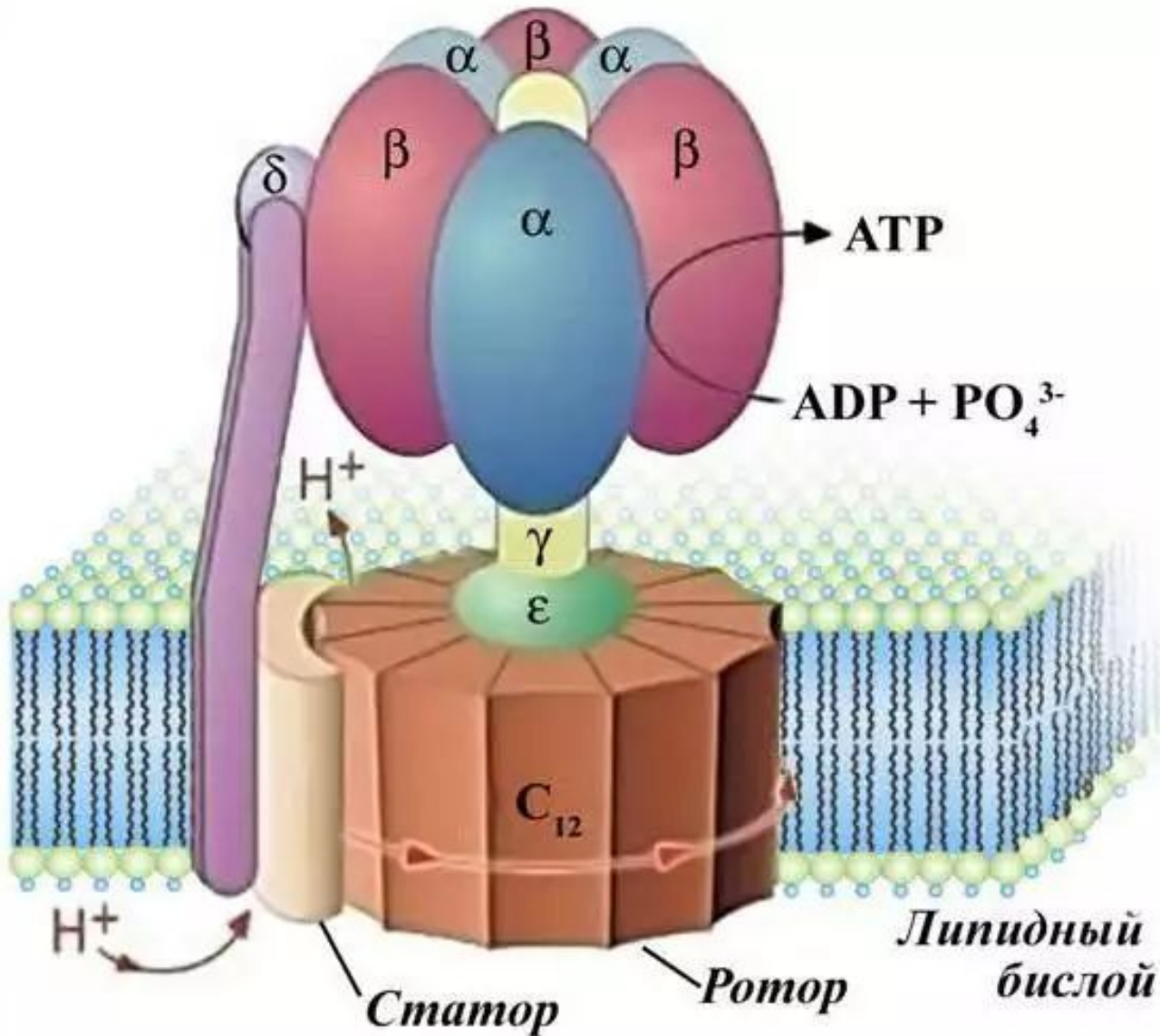
ФАДН₂

ФАД — флавинадениндинуклеотид.

ФАД может быть восстановлен до ФАДН₂, при этом он принимает два атома водорода.



АТФ-синтаза



Пластический обмен: синтез белка



Ген

Ген (от др. греч. «род») — участок ДНК, содержащий информацию о первичной структуре белка или РНК.

Ген — функциональная и структурная единица наследственности.

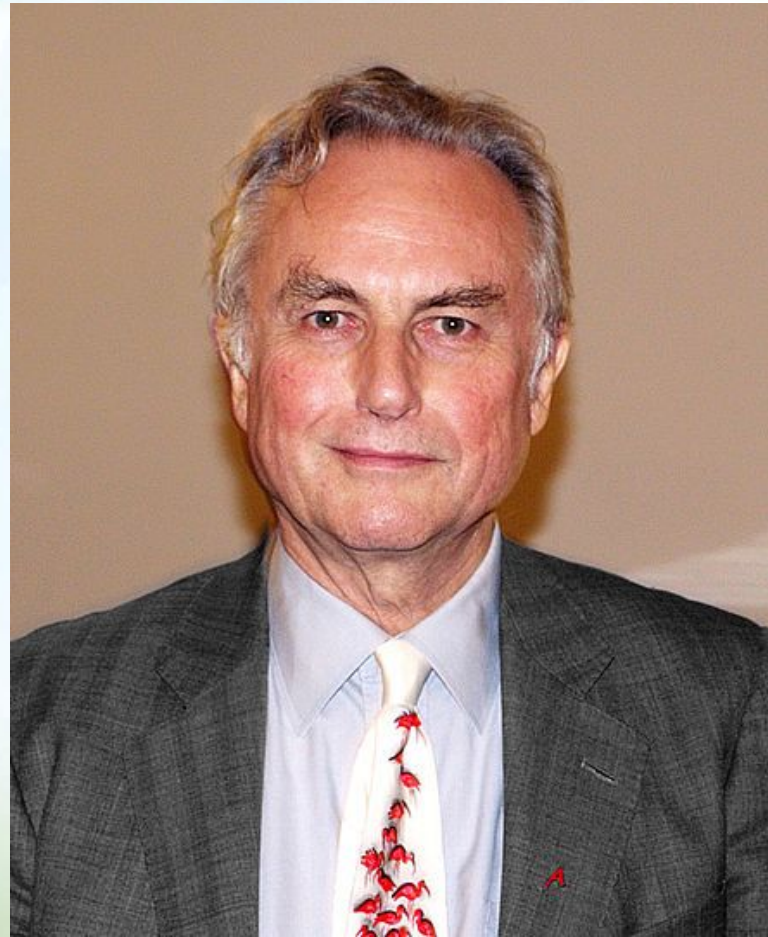


Свойства гена

- способность к репликации
 - стабильность
- лабильность (способность к мутациям)
 - дискретность
 - специфичность
 - аллельность
- множественный аллелизм
- плейотропия (способность влиять на несколько признаков)
- дозированность действия
- способность взаимодействовать с другими генами



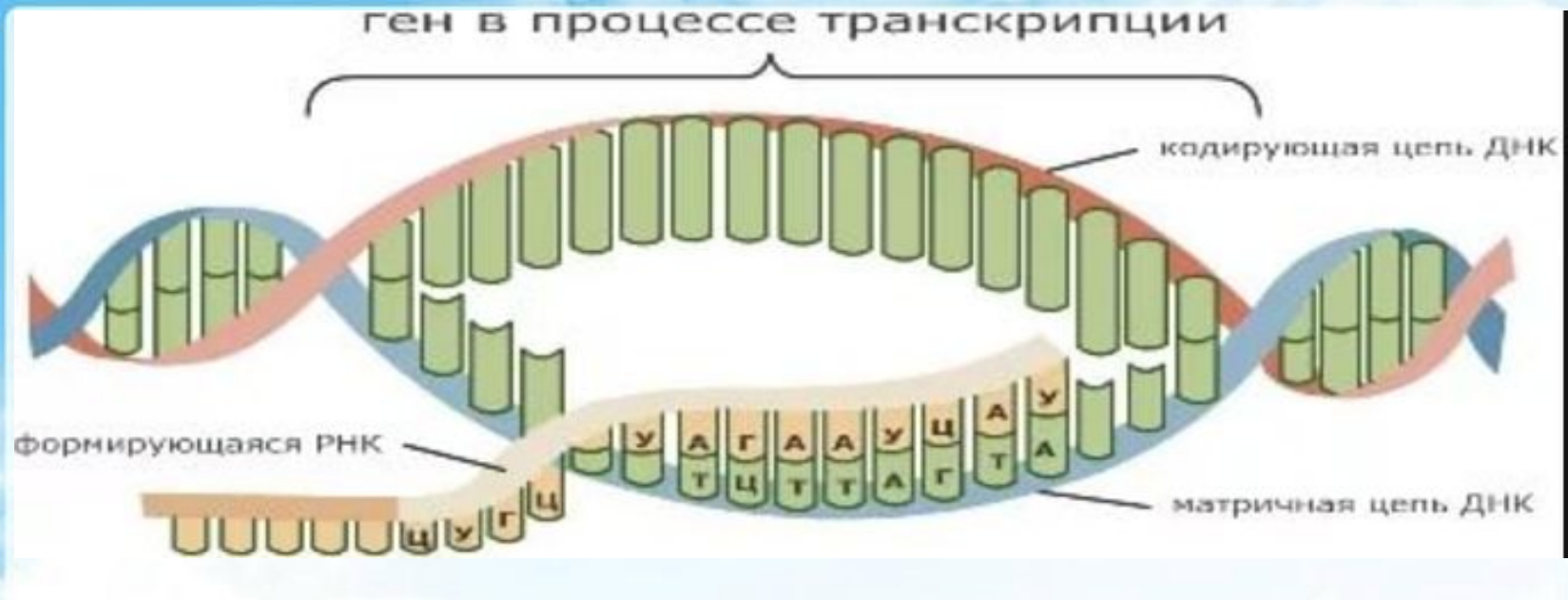
Ген — единица эволюции?



Ричард
Докинз



Матричная и кодирующая цепи ДНК



Матричная цепь ДНК (антисмысловая цепь, antisense) — служит матрицей для мРНК, комплементарна мРНК.

Кодирующая цепь ДНК (смысловая цепь, sense) — совпадает с мРНК (с заменой Т на У)

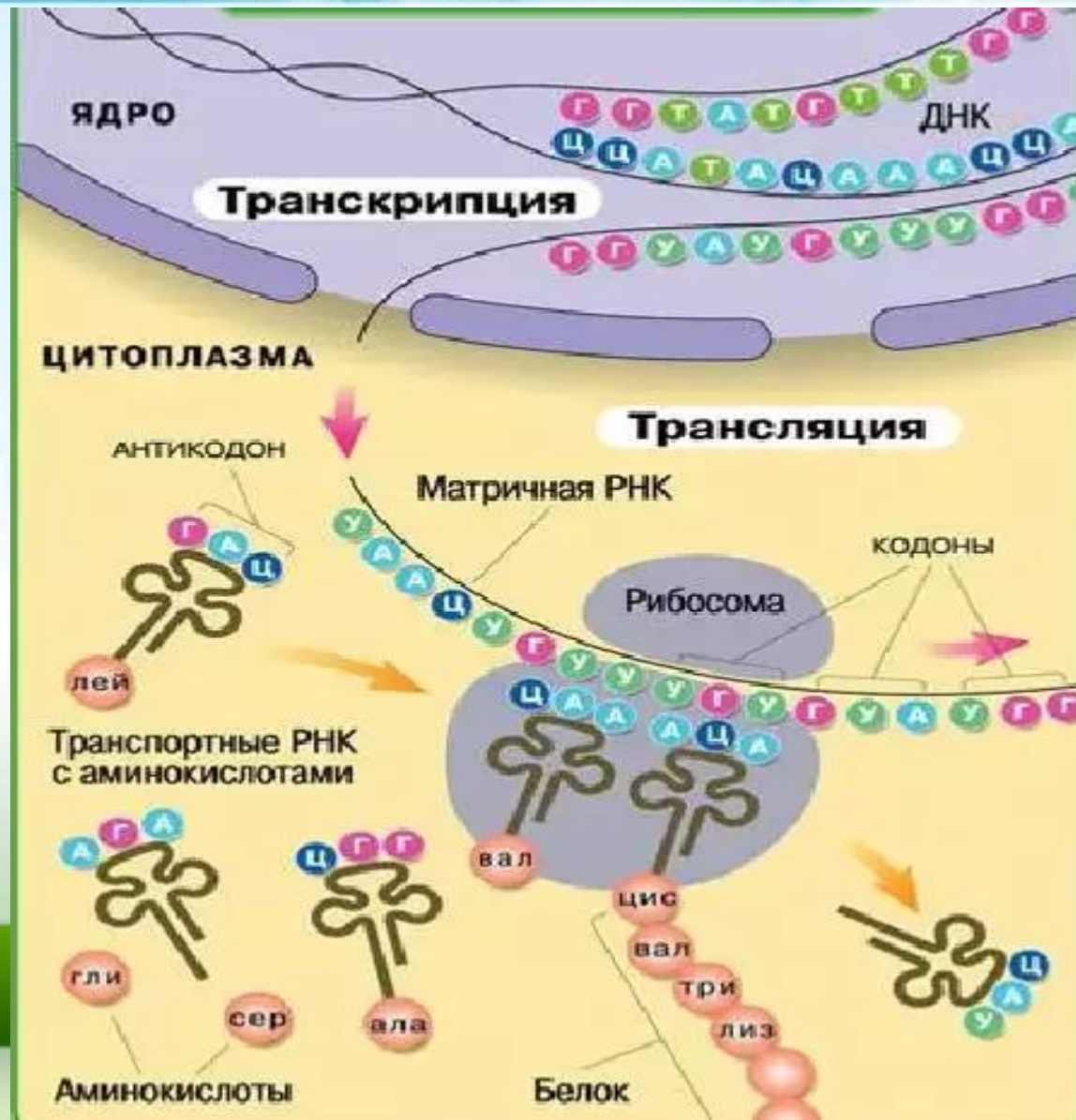
Эукариотический ген



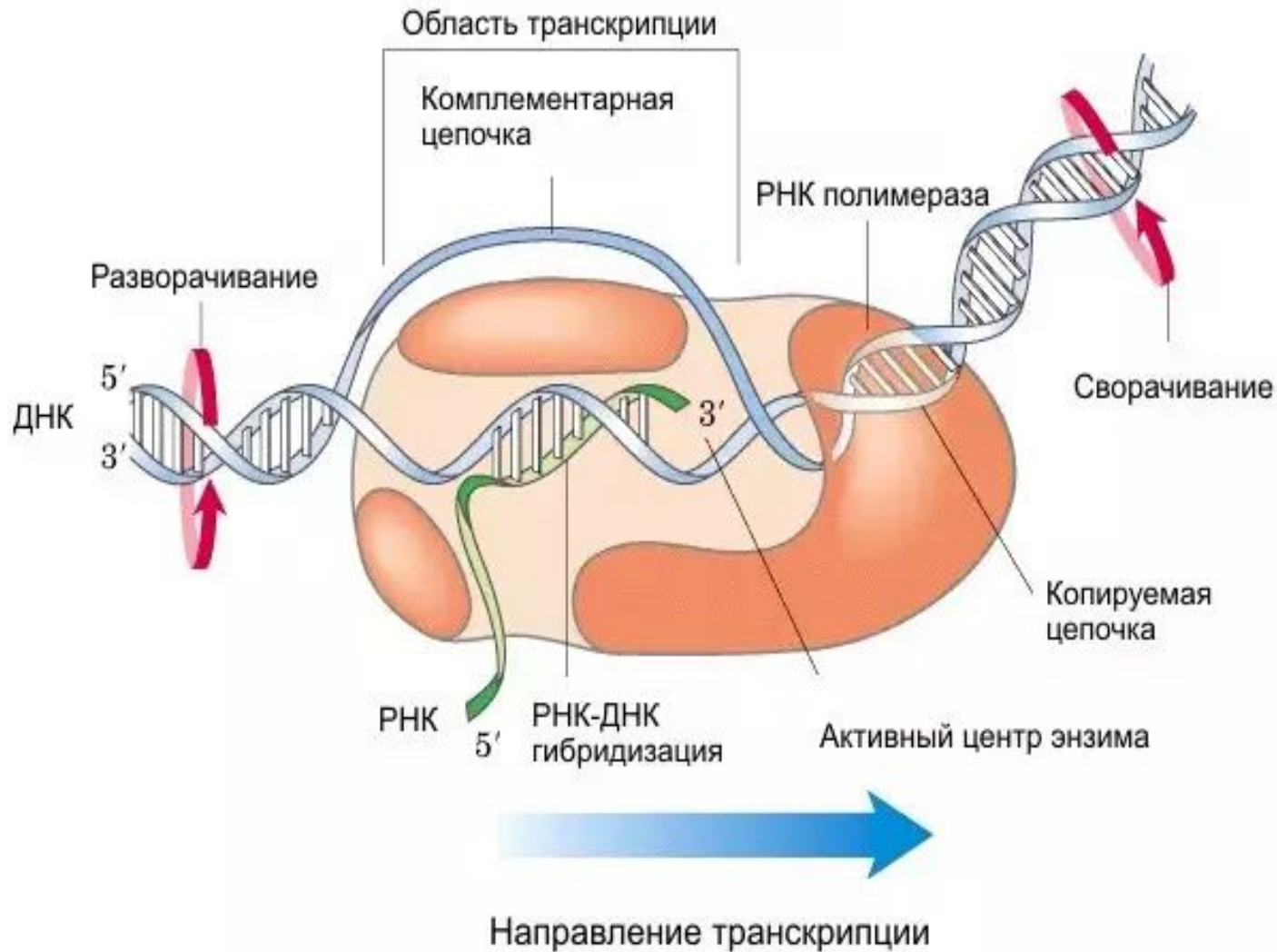
Экспрессия гена



Экспрессия гена



Транскрипция



Процессинг пре-мРНК

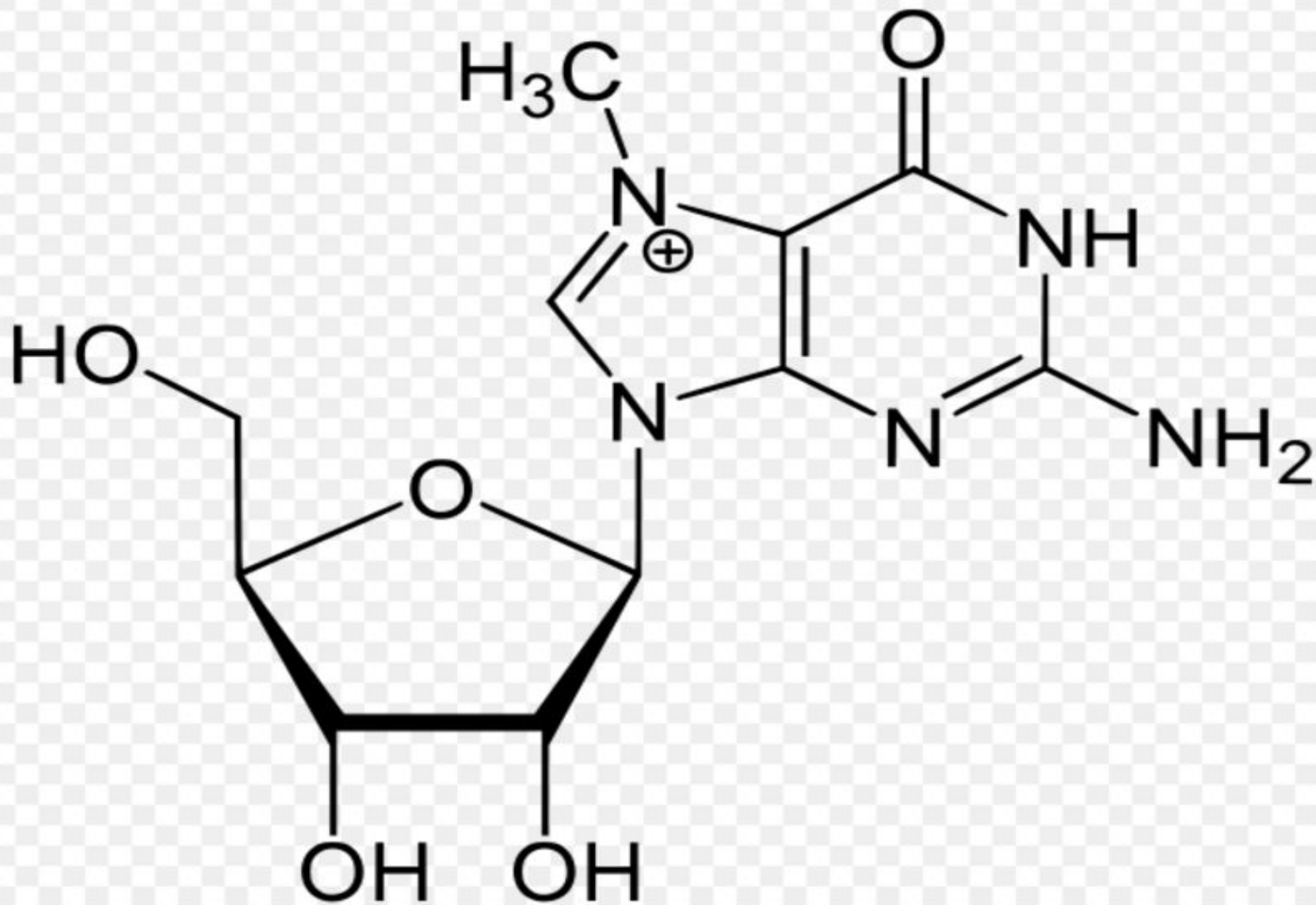
1) Кэпирование — присоединение структуры кэп на 5'-конец пре-мРНК.

2) Полиаденилирование — присоединение последовательности аденинов (хвост поли-А) на 3'-конец пре-мРНК.

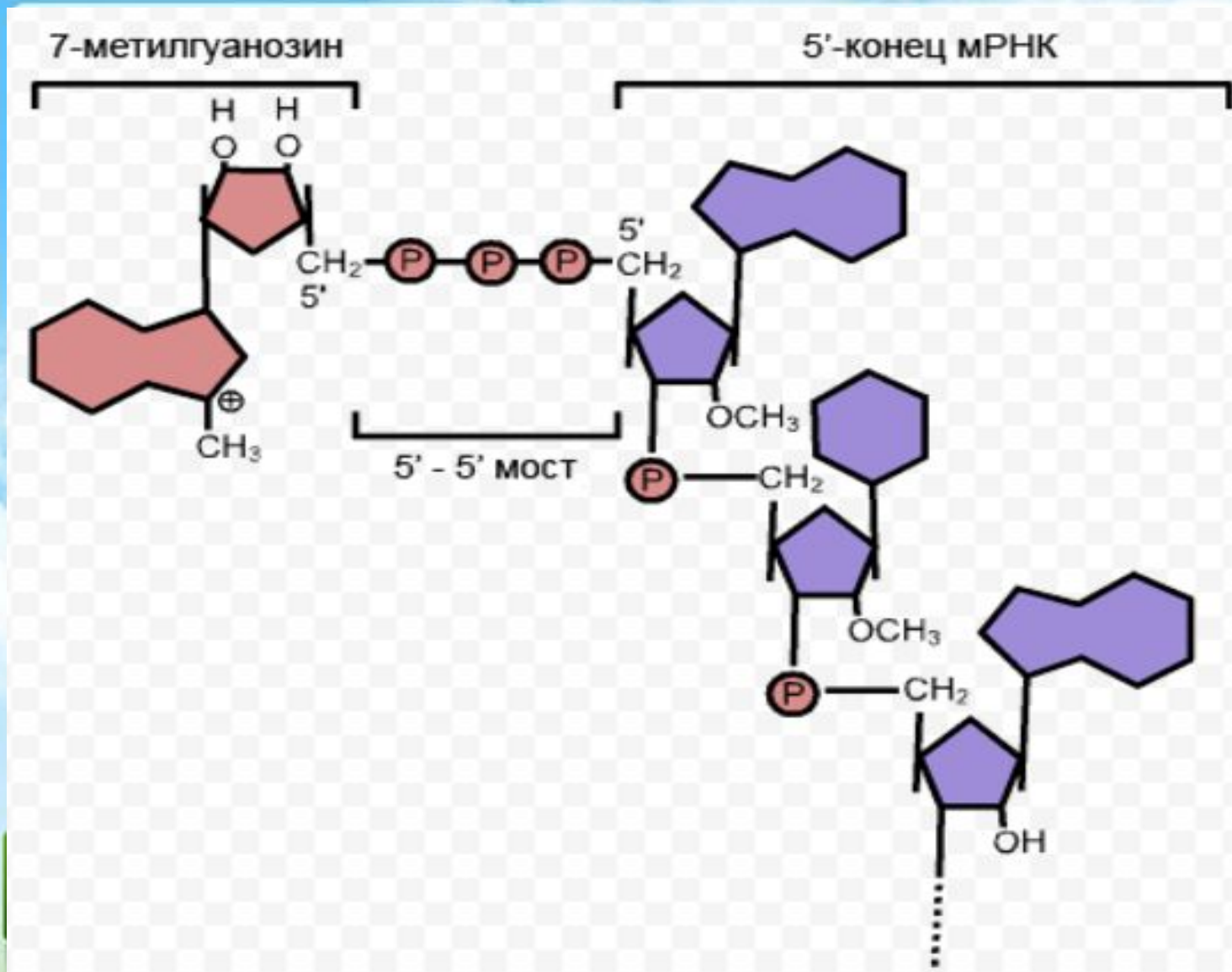
3) Сплайсинг — вырезание интронов и сшивка экзонов



Кэп — остаток 7-метилгуанозина



Кэпирование

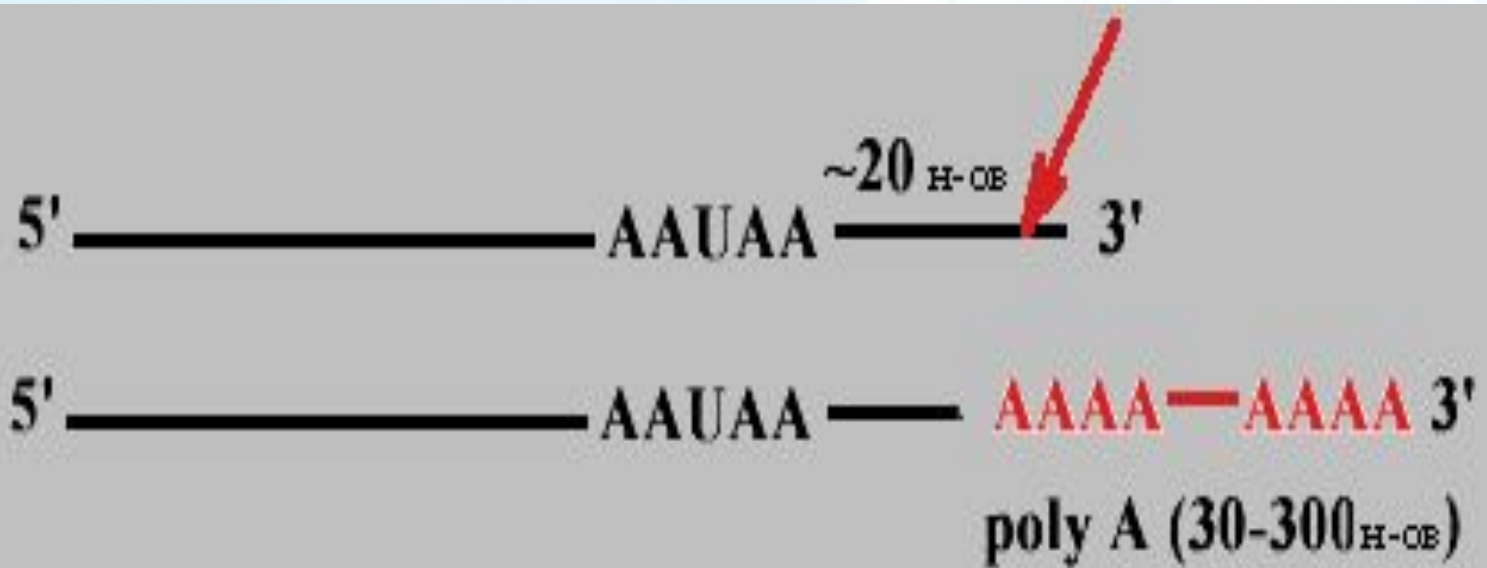


Функции кЭпа

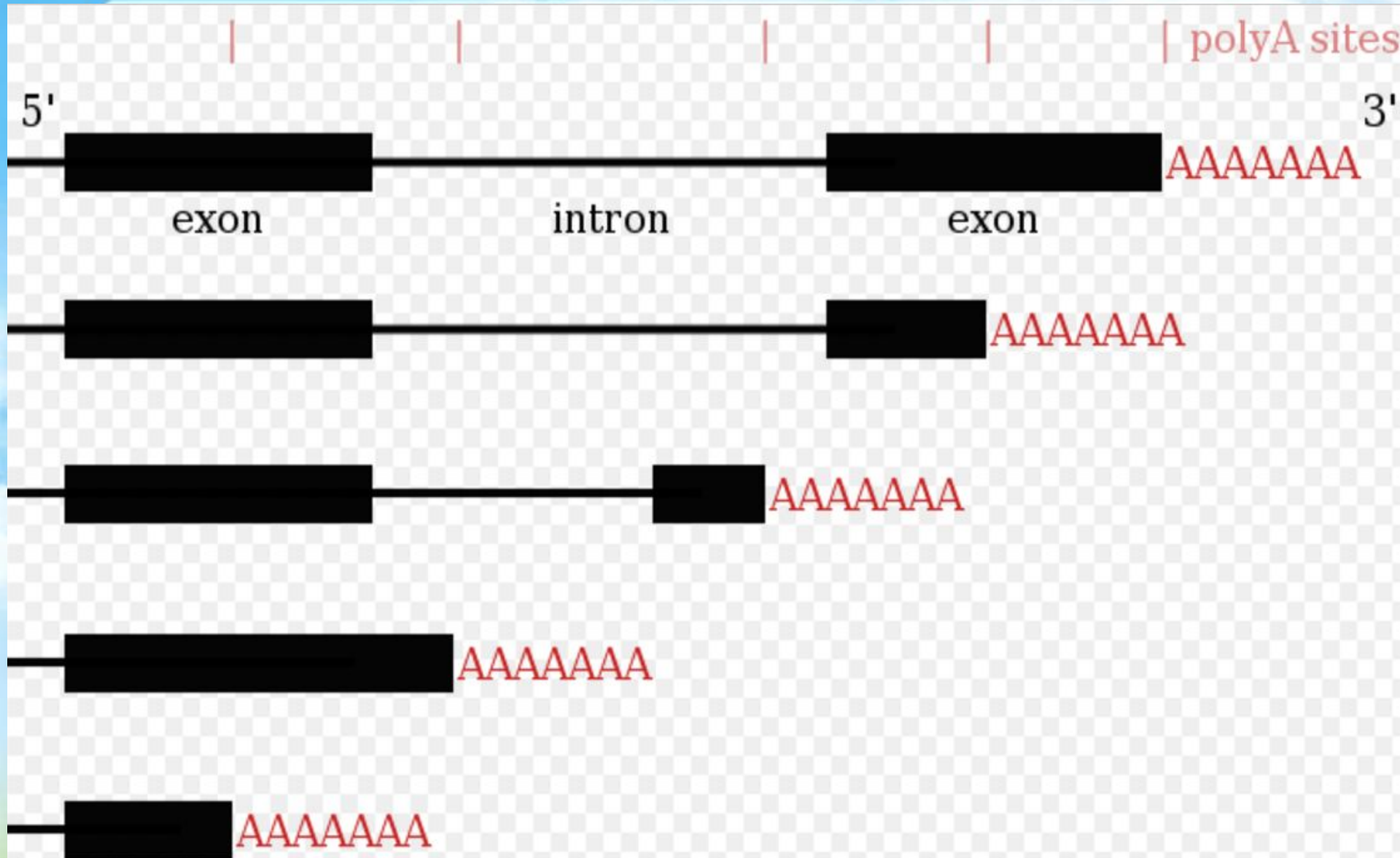
- участие в сплайсинге
- участие в транспорте мРНК из ядра в цитоплазму
- участие в процессинге 3' — конца
 - участие в связывании с рибосомой
- защита мРНК от ферментов цитоплазмы



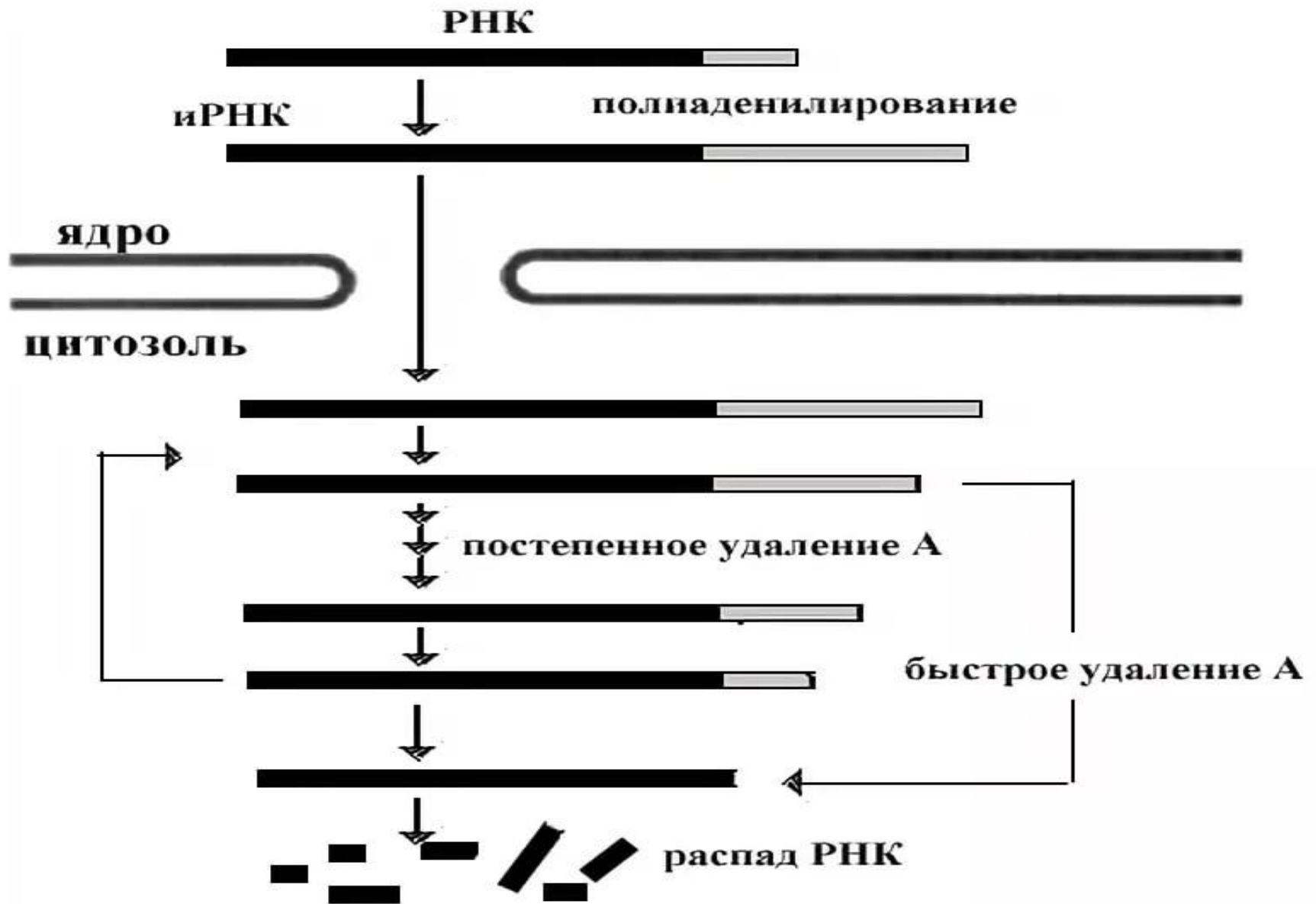
Полиаденилирование



Альтернативное полиаденилирование

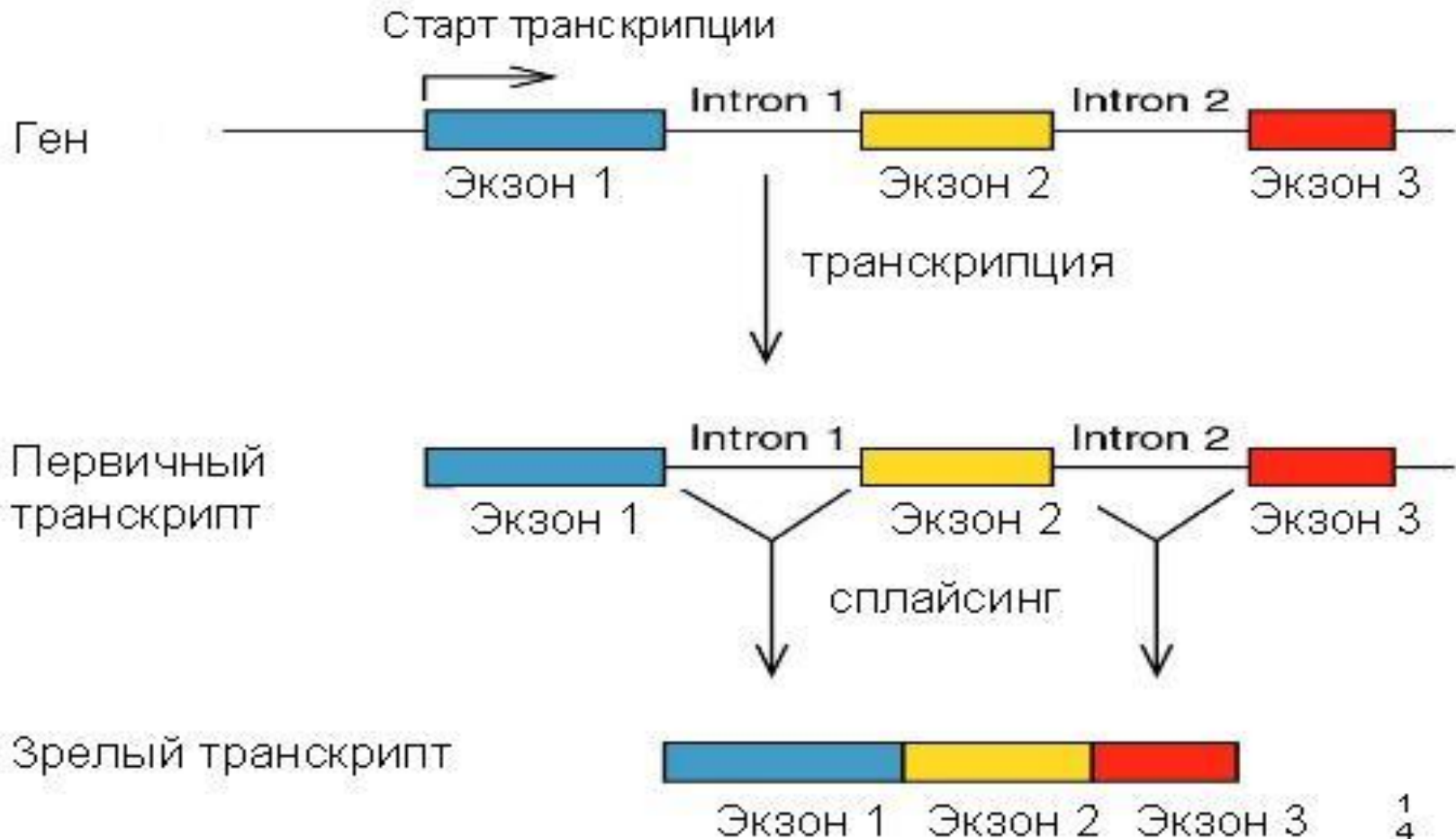


Хвост полиА защищает мРНК



Сплайсинг

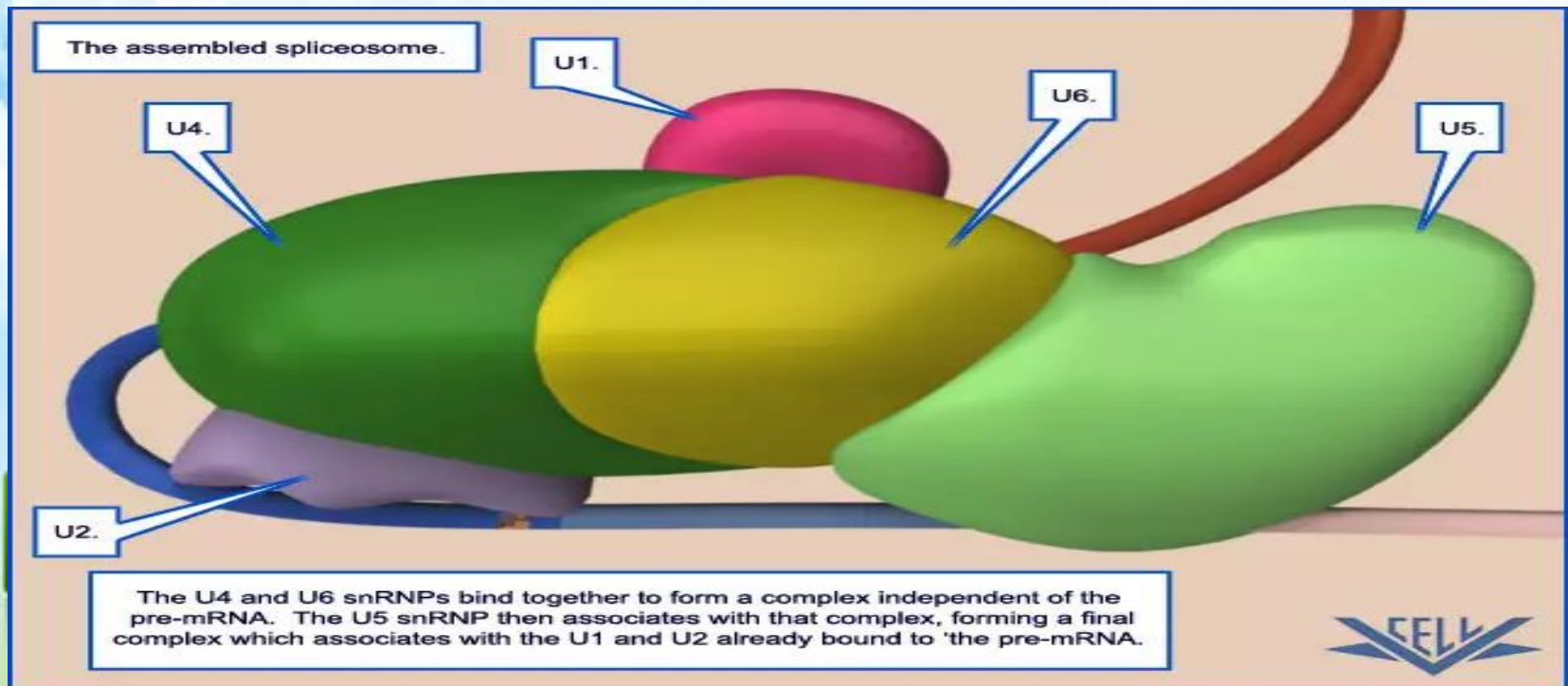
Схема сплайсинга



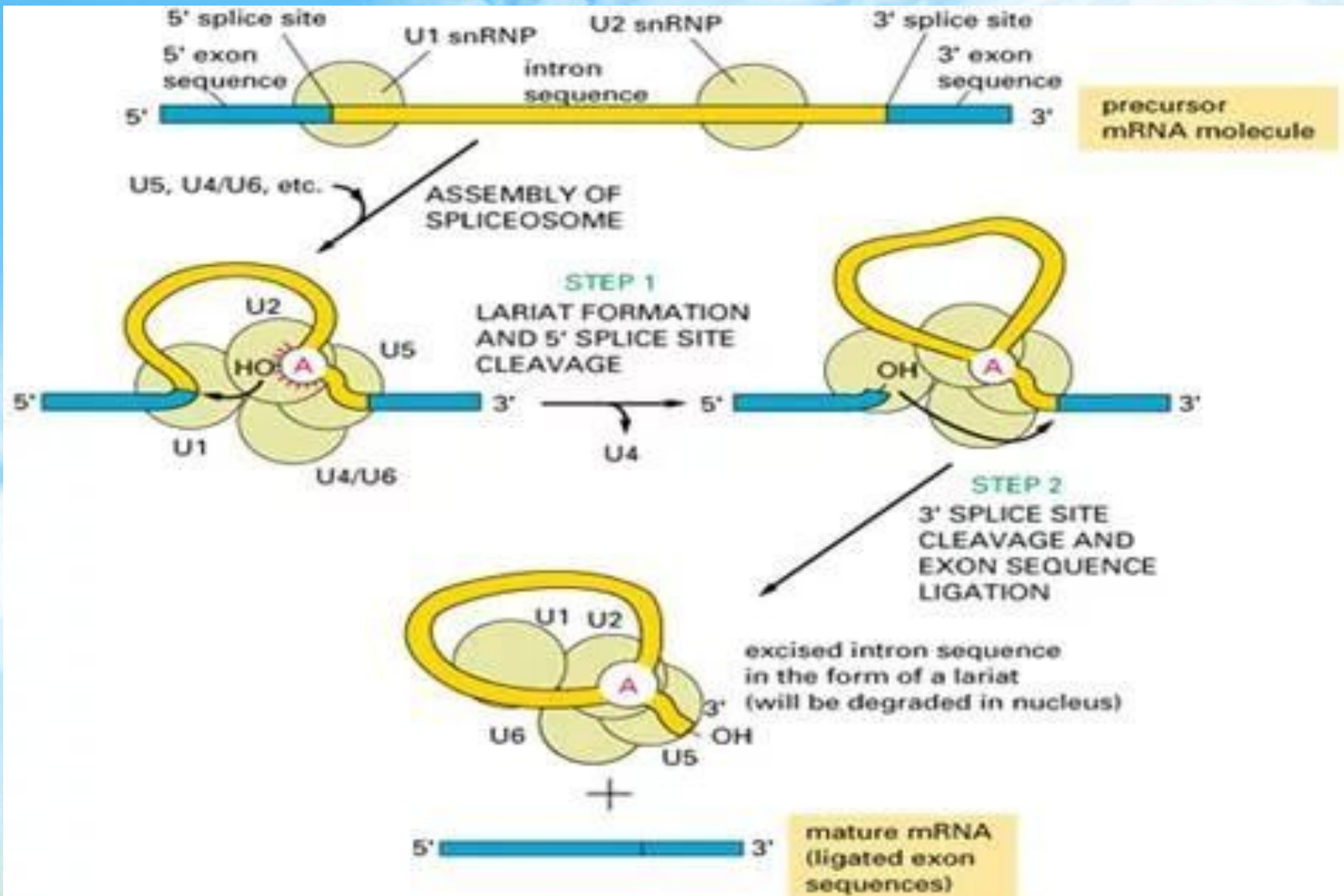
Сплайсососома

Сплайосома — комплекс для осуществления сплайсинга.

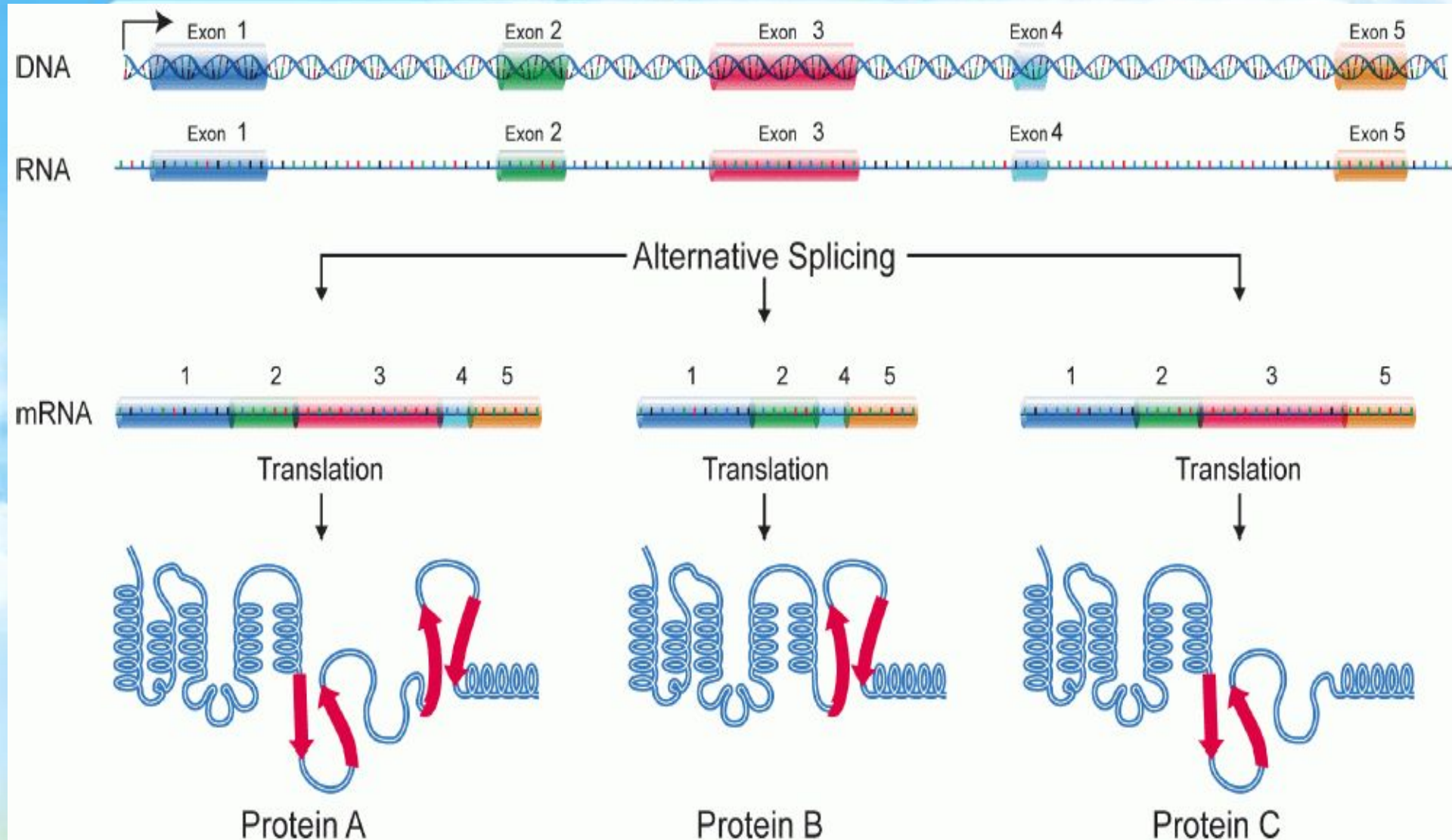
Сплайосома = 5 мяРНК + по 7 белковых факторов, связанных с каждой мяРНК



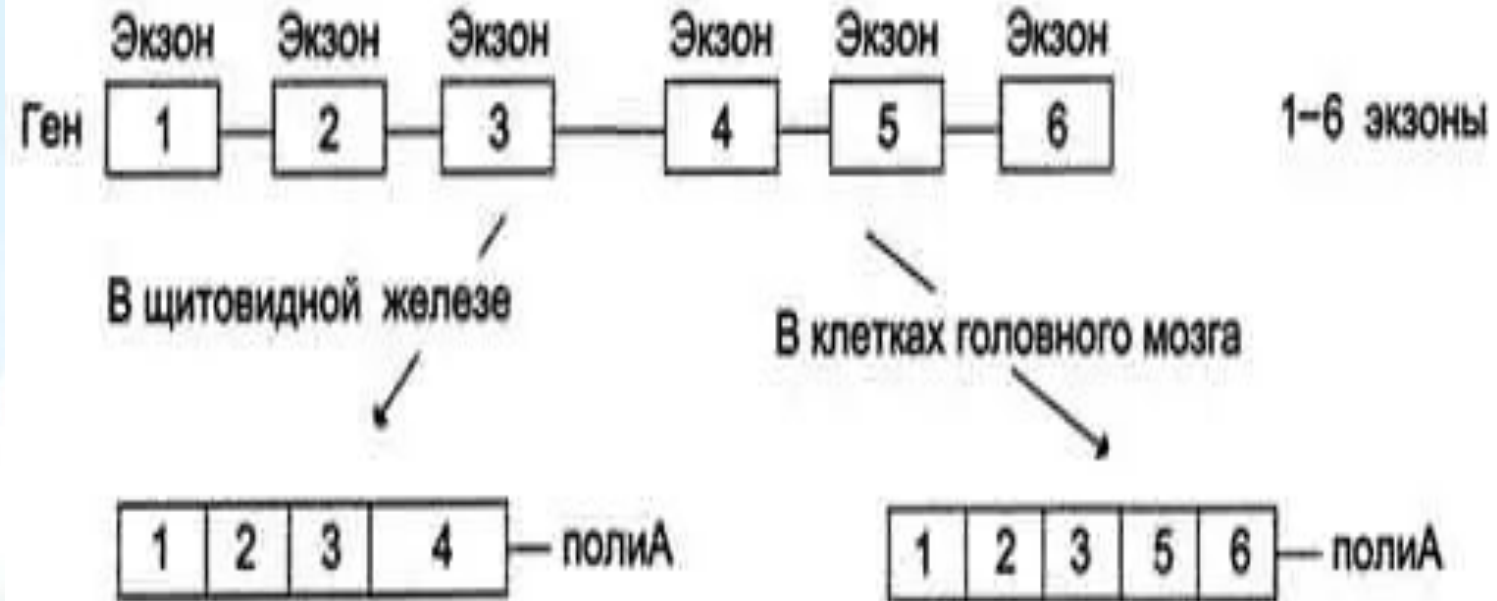
Работа сплайсосомы



Альтернативный сплайсинг

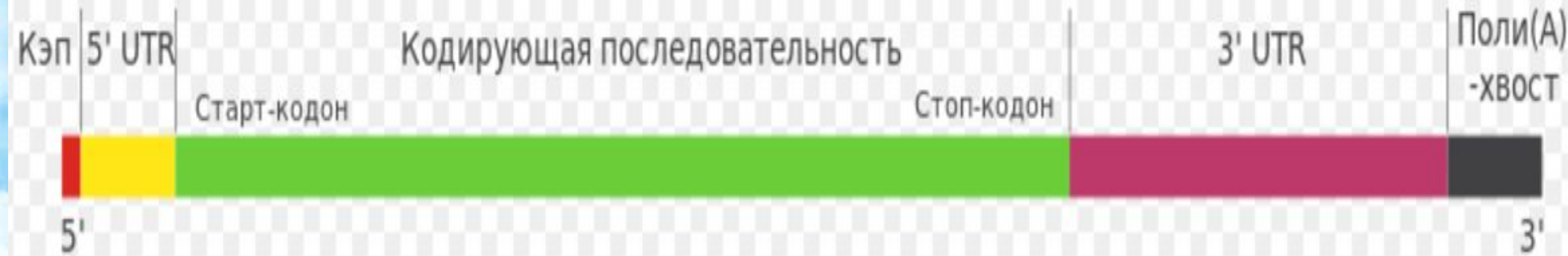


Альтернативный сплайсинг кальцитонина



Зрелое мРНК

Строение типичной белоккодирующей человеческой мРНК



Генетический код

Нуклеотид					
1-й	2-й				3-й
	У	Ц	А	Г	
У	УУУ } Фенилаланин УУЦ } УУА } Лейцин УУГ }	УЦУ } УЦЦ } Серин УЦА } УЦГ }	УАУ } Тирозин УАЦ } УАА } стоп-кодонаы УАГ }	УГУ } Цистеин УГЦ } УГА } стоп-кодон УГГ } Триптофан	У Ц А Г
Ц	ЦУУ } ЦУЦ } Лейцин ЦУА } ЦУГ }	ЦЦУ } ЦЦЦ } Пролин ЦЦА } ЦЦГ }	ЦАУ } Гистидин ЦАЦ } ЦАА } Глютамин ЦАГ }	ЦГУ } ЦГЦ } Аргинин ЦГА } ЦГГ }	У Ц А Г
А	АУУ } АУЦ } Изолейцин АУА } АУГ } Метионин <i>старт-кодон</i>	АЦУ } АЦЦ } Треонин АЦА } АЦГ }	ААУ } ААЦ } Аспарагин ААА } ААГ } Лизин	АГУ } АГЦ } Серин АГА } АГГ } Аргинин	У Ц А Г
Г	ГУУ } ГУЦ } Валин ГУА } ГУГ }	ГЦУ } ГЦЦ } Аланин ГЦА } ГЦГ }	ГАУ } Аспарагиновая кислота ГАЦ } ГАА } Глутаминовая ГАГ } кислота	ГГУ } ГГЦ } Глицин ГГА } ГГГ }	У Ц А Г

Свойства генетического кода

- триплетность
- вырожденность
- специфичность
- дискретность
- коллинеарность
- неперекрываемость
- наличие стоп-кодонов
- универсальность

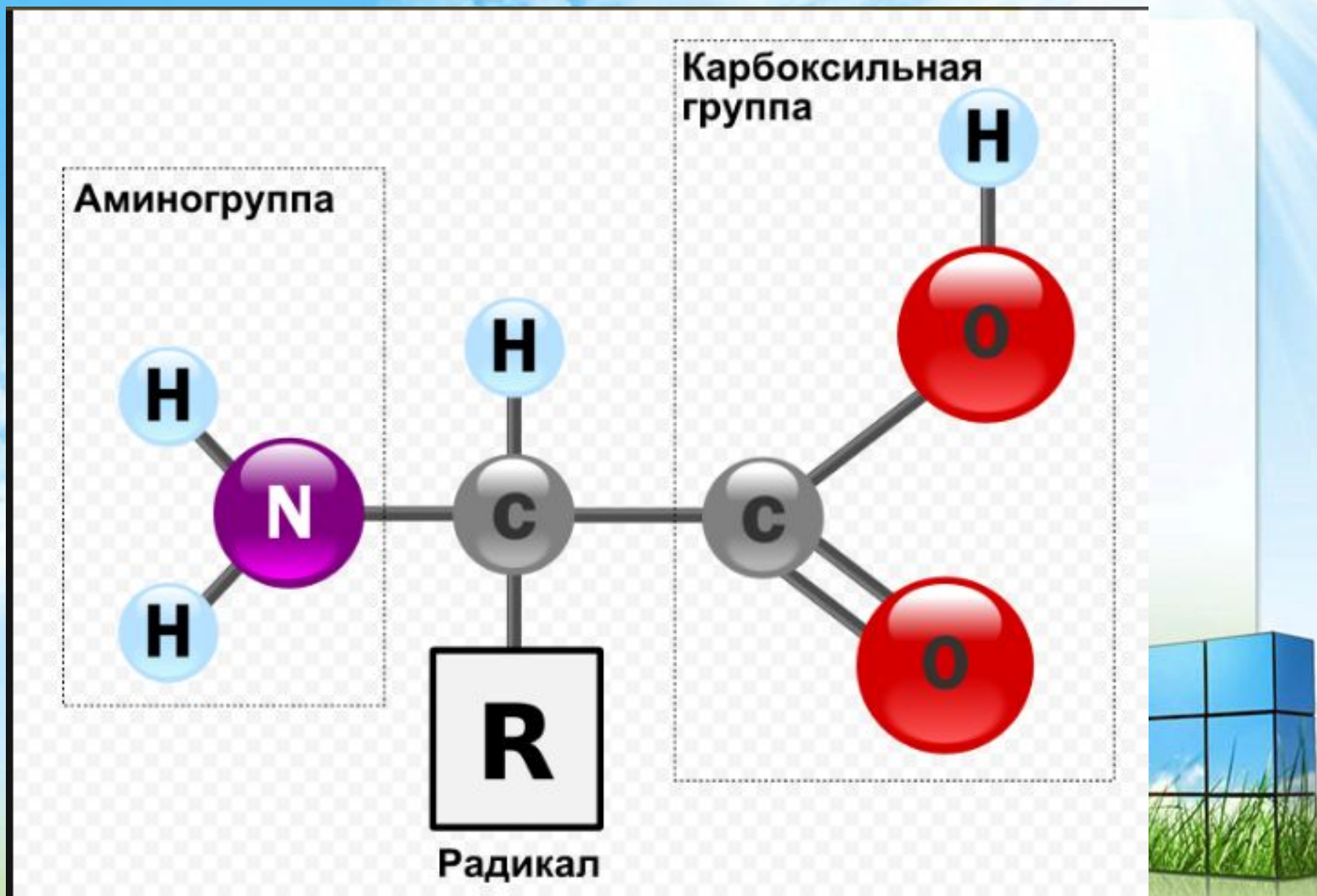


Участники трансляции

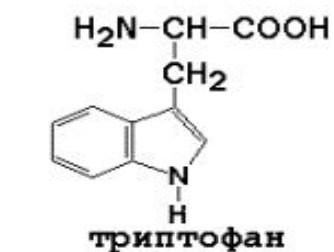
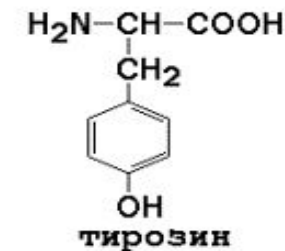
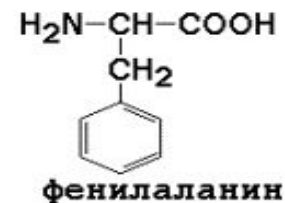
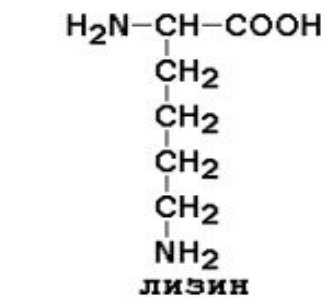
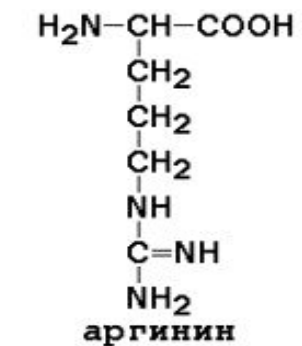
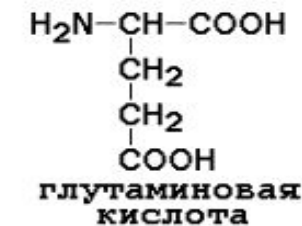
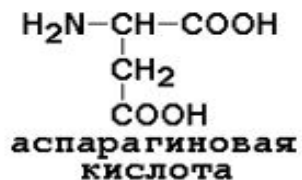
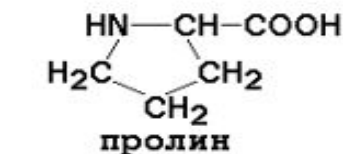
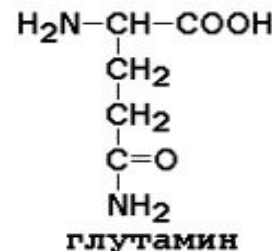
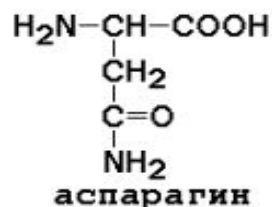
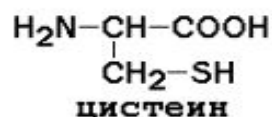
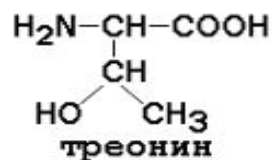
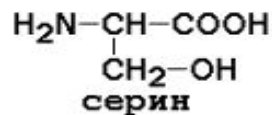
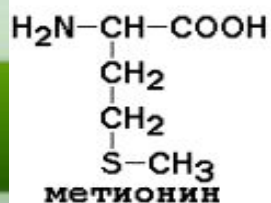
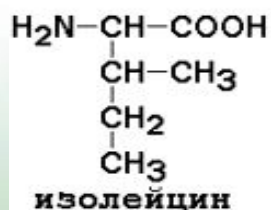
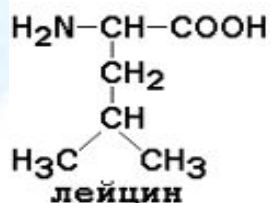
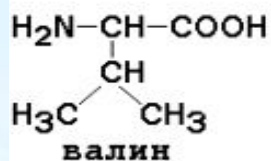
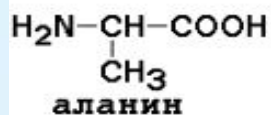
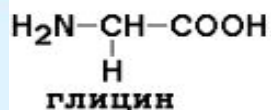
- зрелая мРНК
- аминокислоты
- тРНК
- аминоацил-тРНК-синтетазы
- рибосомы
- ферменты
- АТФ



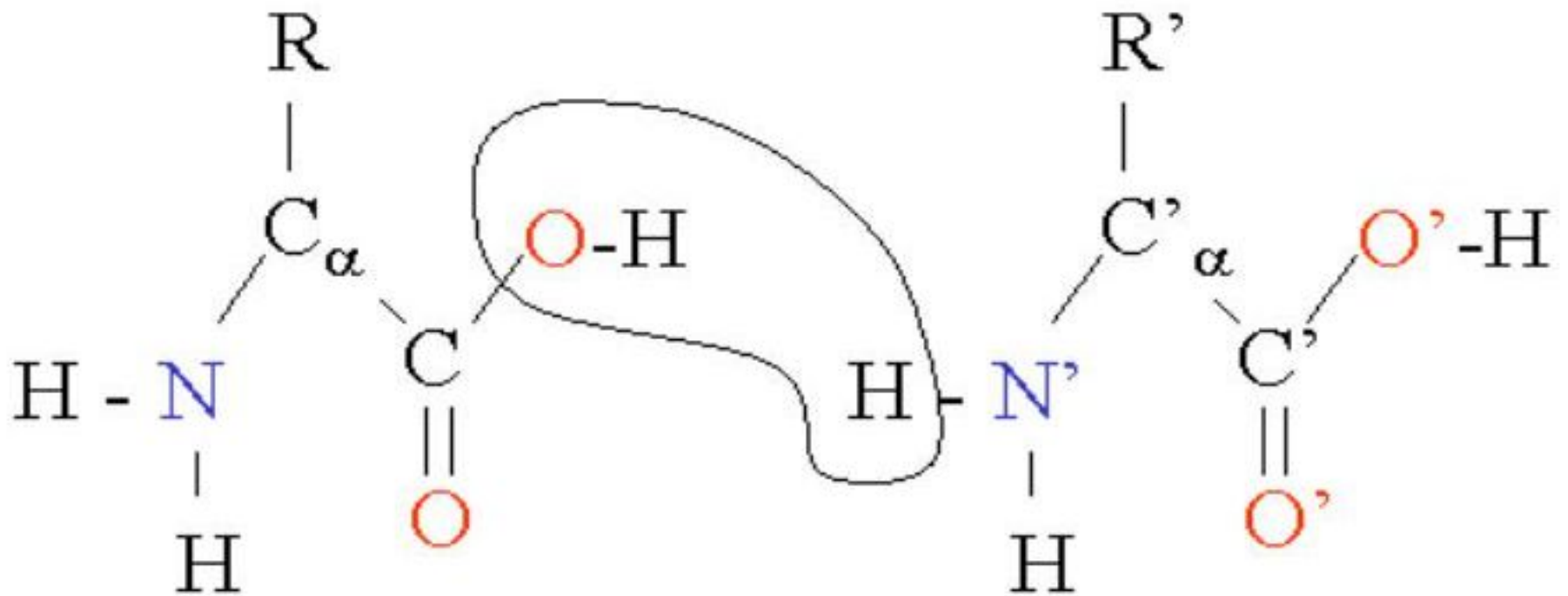
Аминокислота



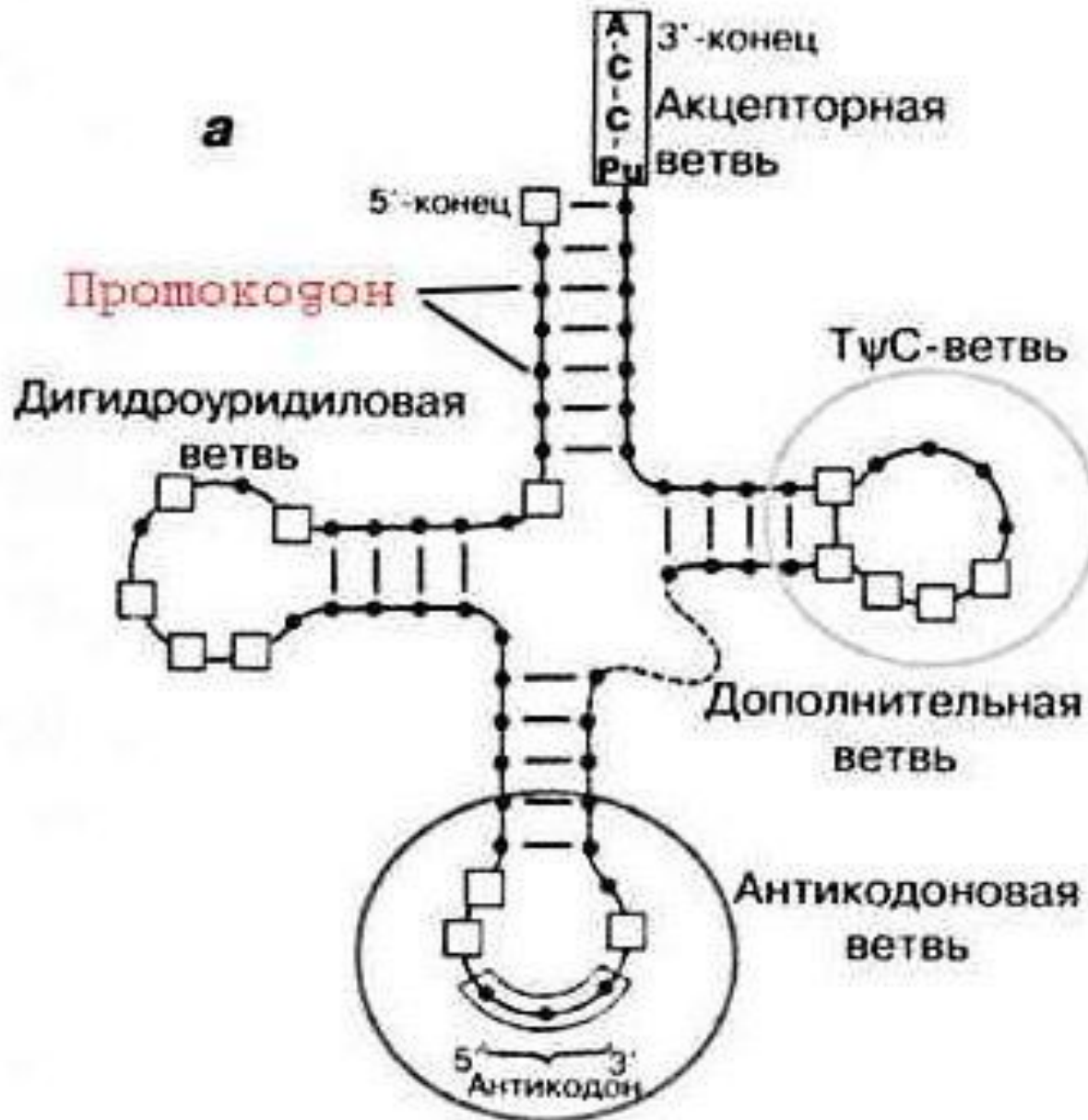
Аминокислота



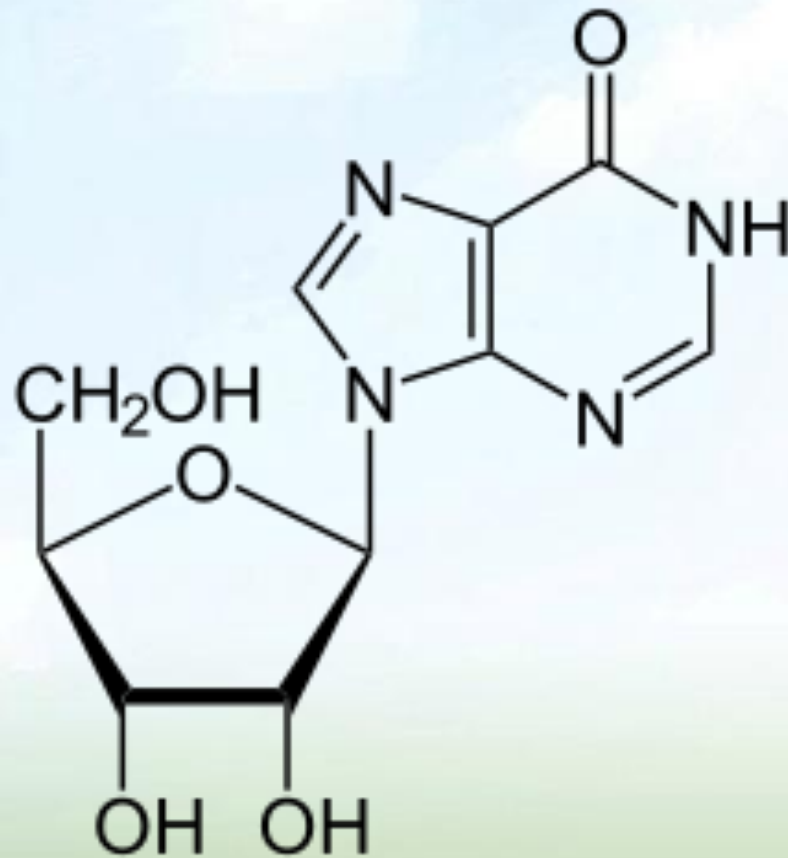
Пептидная связь



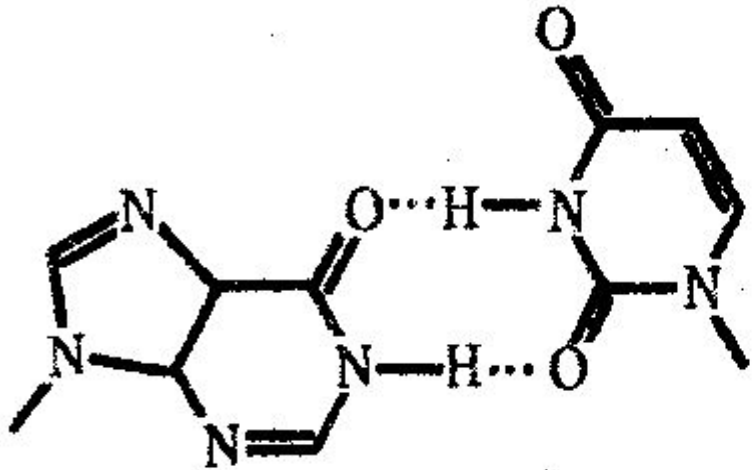
тРНК



ИНОЗИН

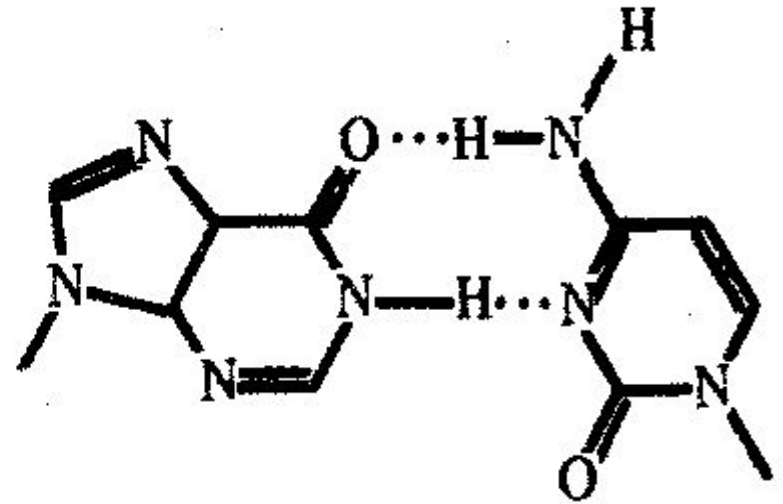


Инозин комплиментарен...



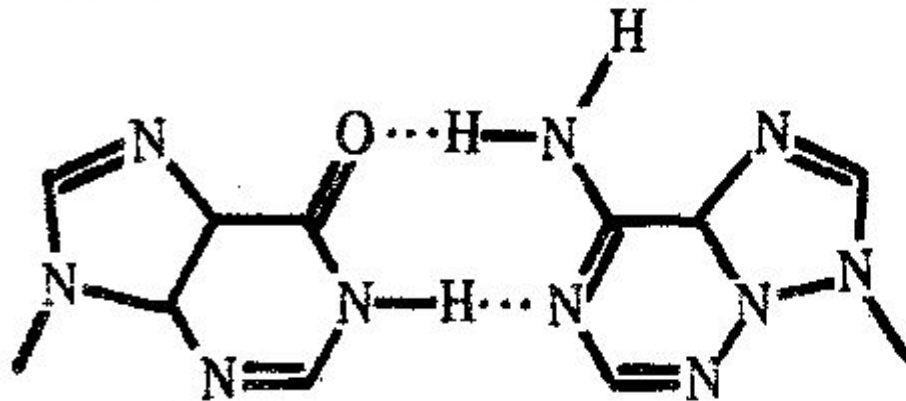
Инозин

Уридин



Инозин

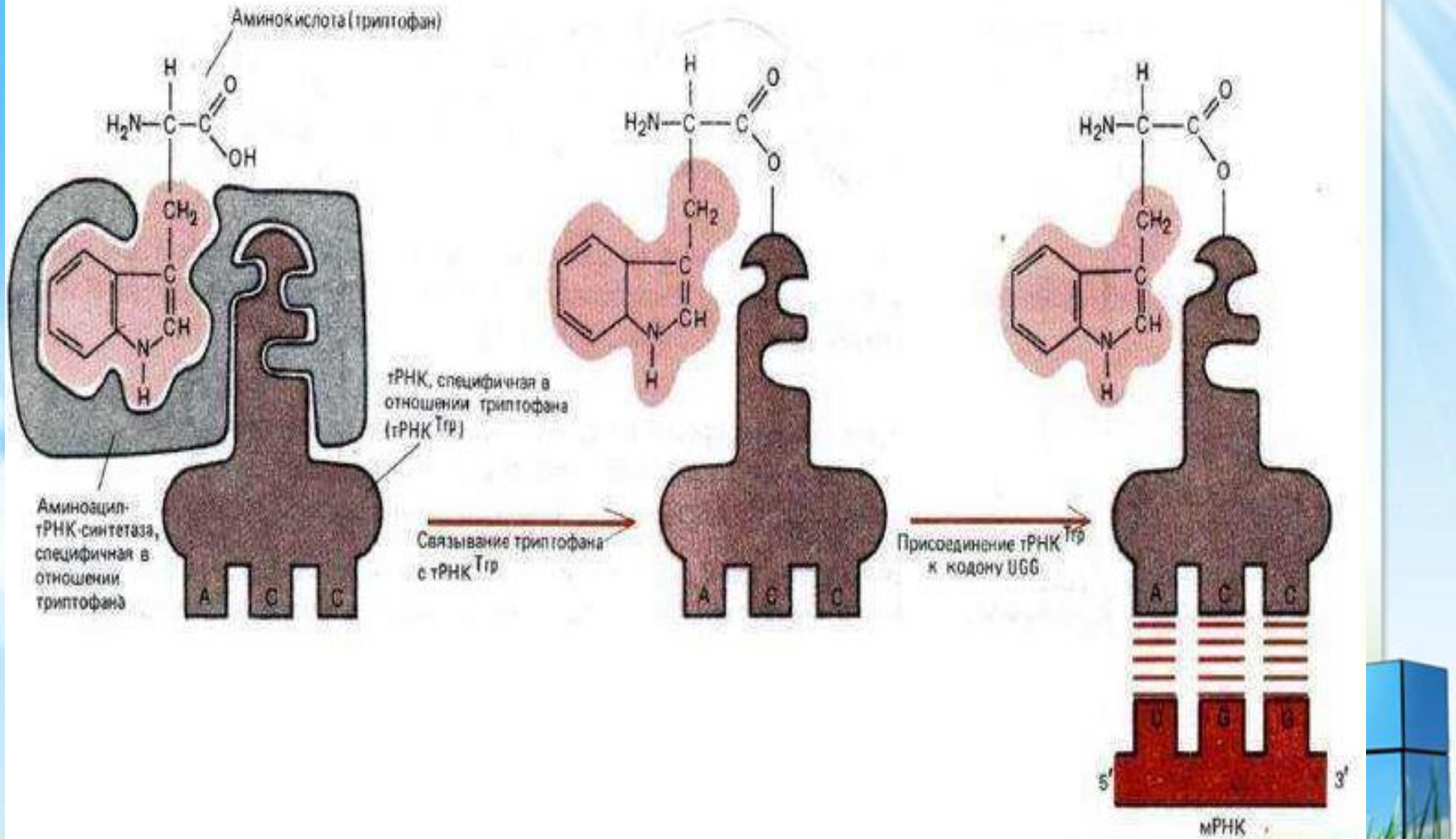
Цитозин



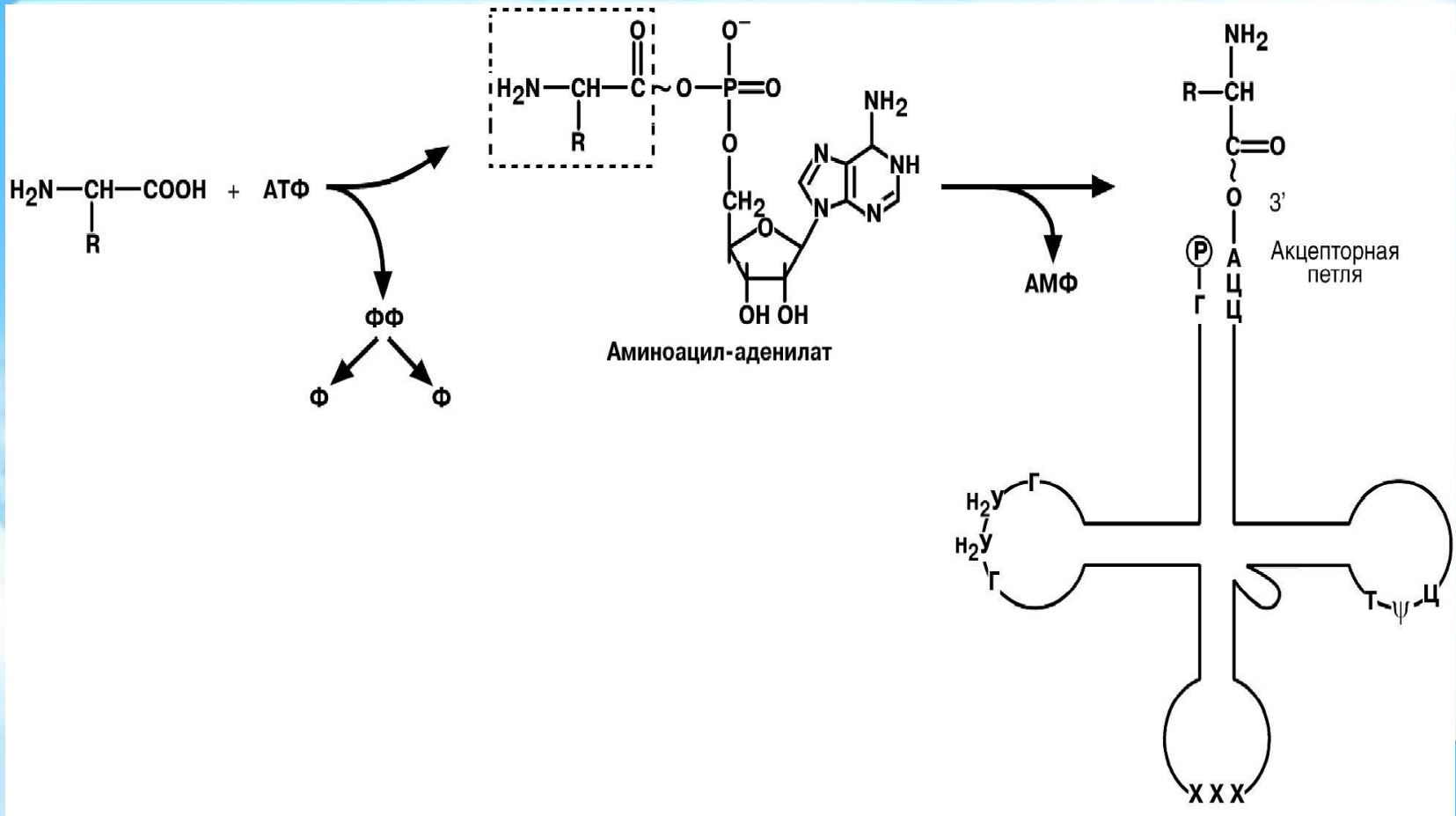
Инозин

Аденин

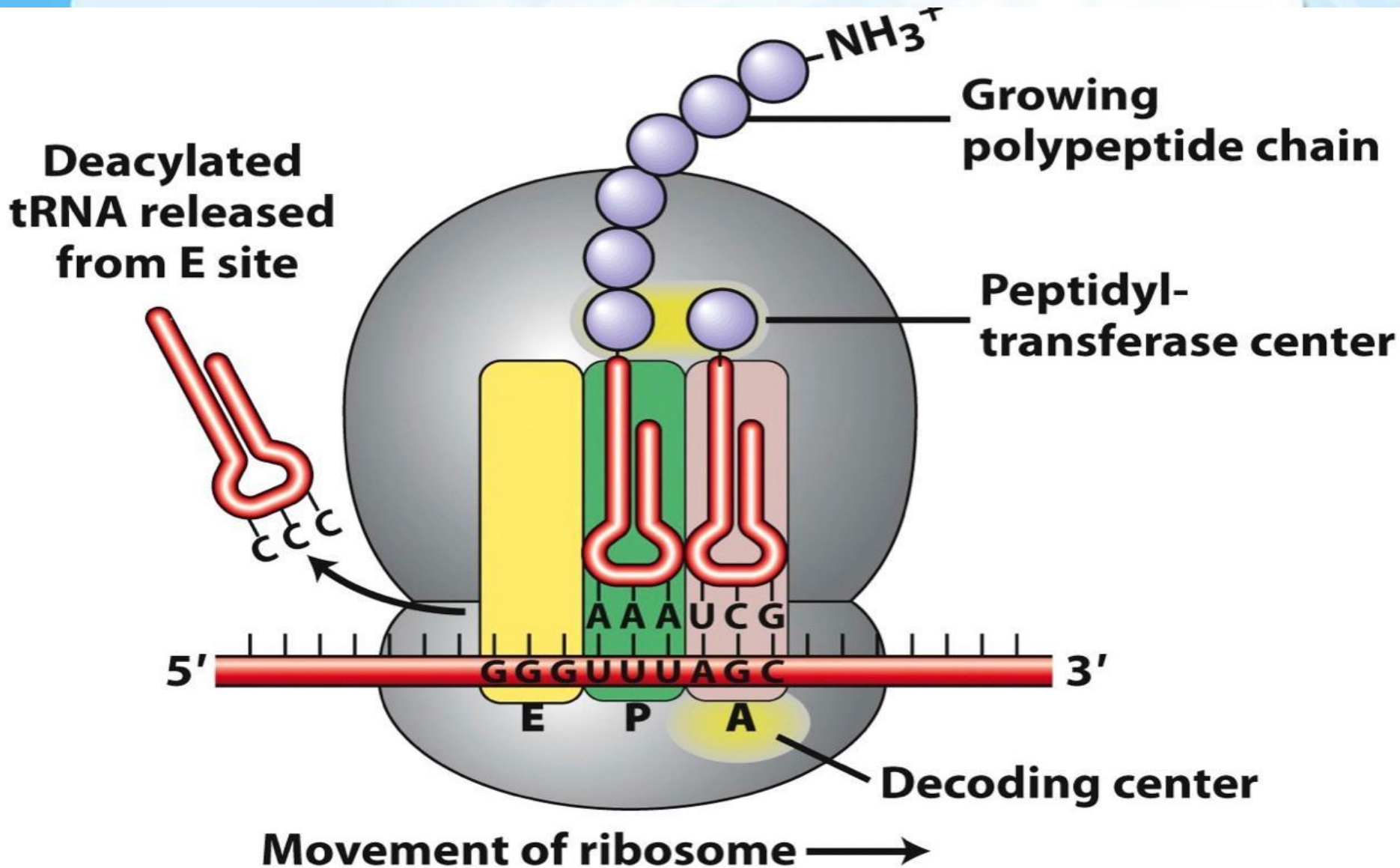
Роль аминоацил-тРНК-синтетазы



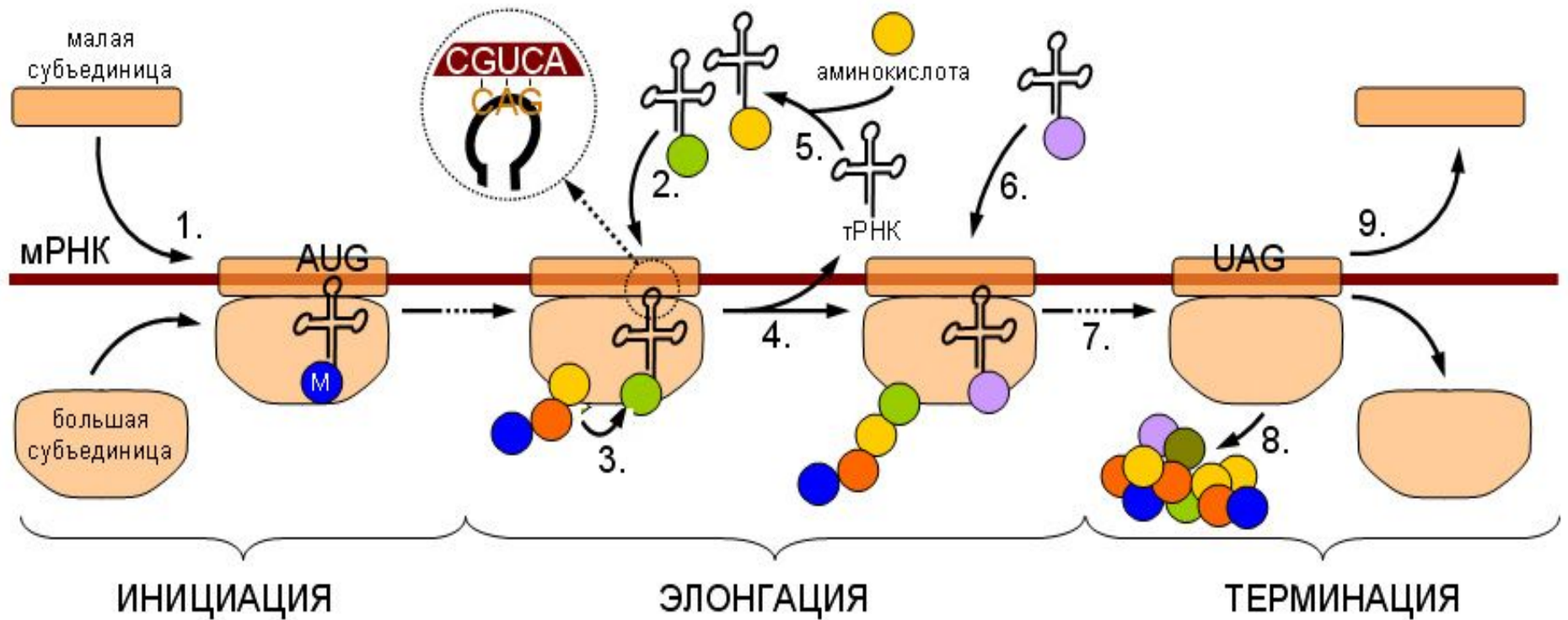
Присоединение аминокислоты к тРНК



Рибосома



Трансляция



Этапы трансляции

Инициация.

1. Узнавание стартового кодона (AUG), сопровождается присоединением тРНК аминокислотированной метионином (M) и сборкой рибосомы из большой и малой субъединиц.

Элонгация.

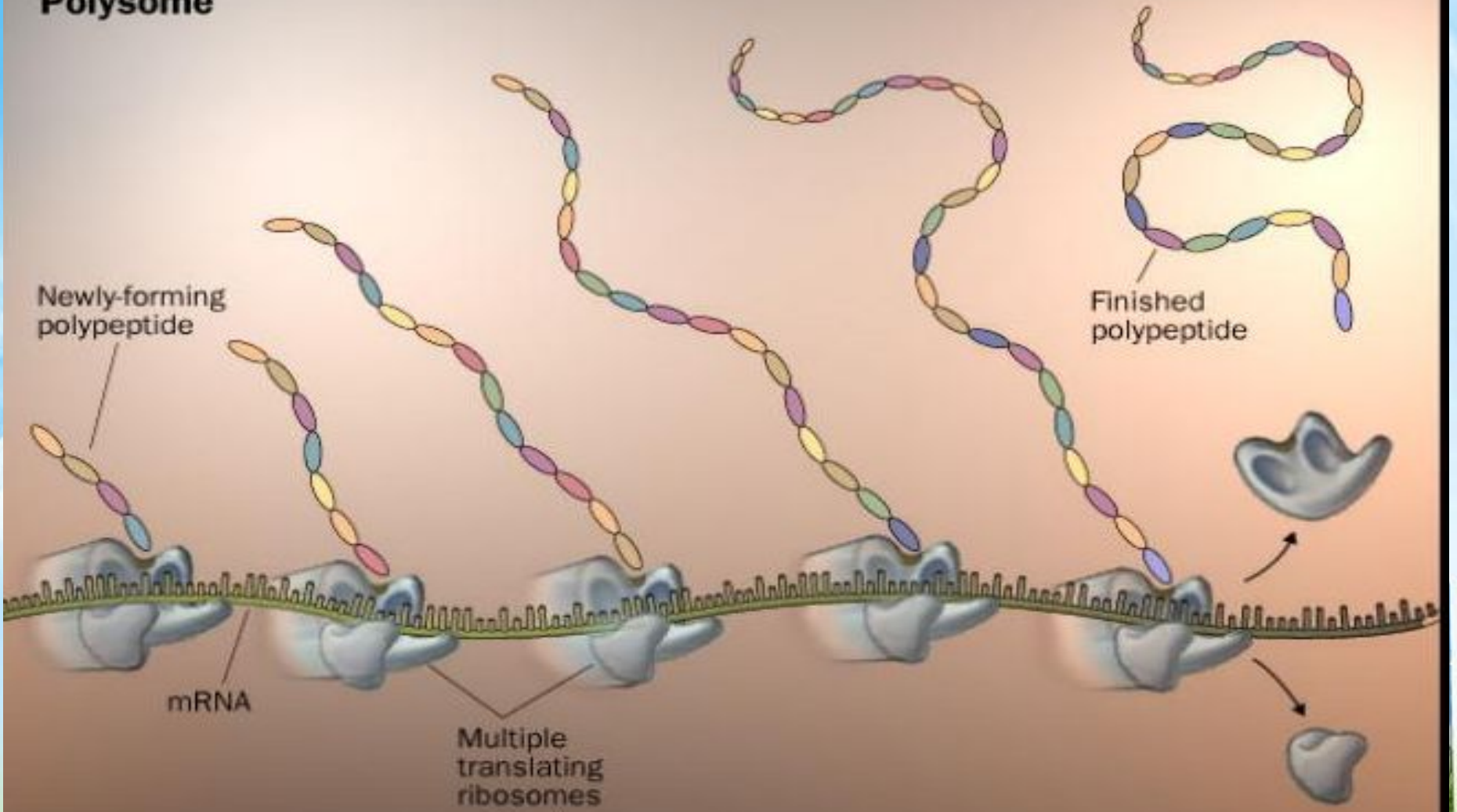
2. Узнавание текущего кодона соответствующей ему аминокислот-тРНК (комплементарное взаимодействие кодона мРНК и антикодона тРНК увеличено).
3. Присоединение аминокислоты, принесённой тРНК, к концу растущей полипептидной цепи.
4. Продвижение рибосомы вдоль матрицы, сопровождающееся высвобождением молекулы тРНК.
5. Аминокислотирование высвободившейся молекулы тРНК соответствующей ей аминокислот-тРНК-синтетазой.
6. Присоединение следующей молекулы аминокислот-тРНК, аналогично стадии (2).
7. Движение рибосомы по молекуле мРНК до стоп-кодона (в данном случае UAG).

Терминация.

Узнавание рибосомой стоп-кодона сопровождается (8) отсоединением новосинтезированного белка и в некоторых случаях (9) диссоциацией рибосомы.

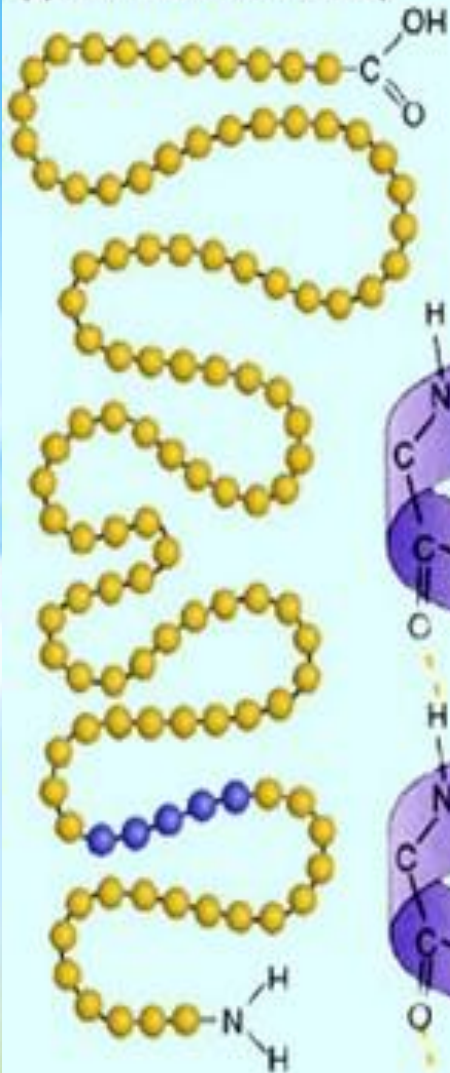
Полисома

Polysome

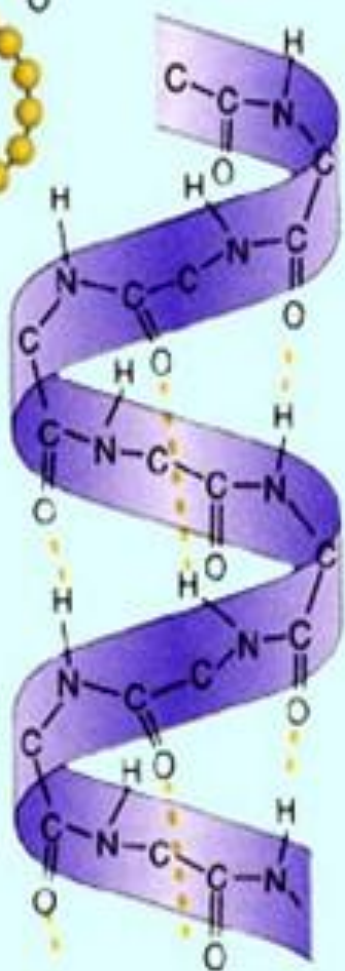


Фолдинг белка

Первичная структура
(цепочка аминокислот)



Вторичная структура
(α -спираль)



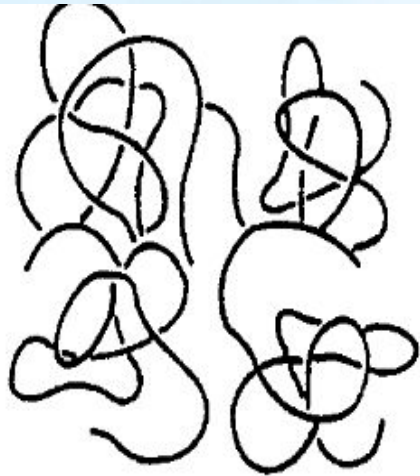
Третичная структура



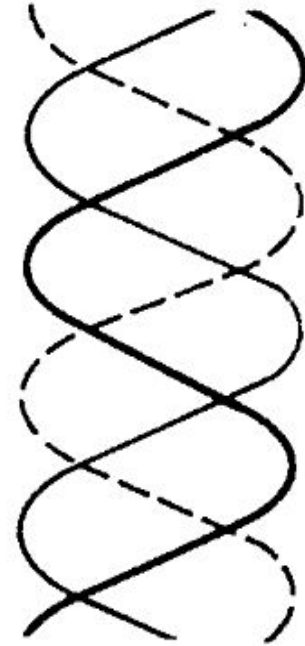
Четвертичная структура
(клубок белков)



Пространственные структуры белков



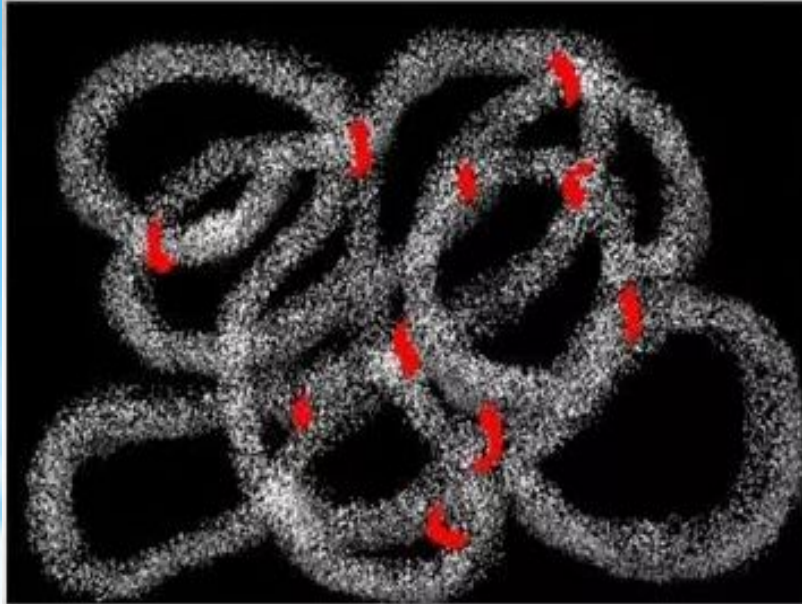
БЕЛКИ



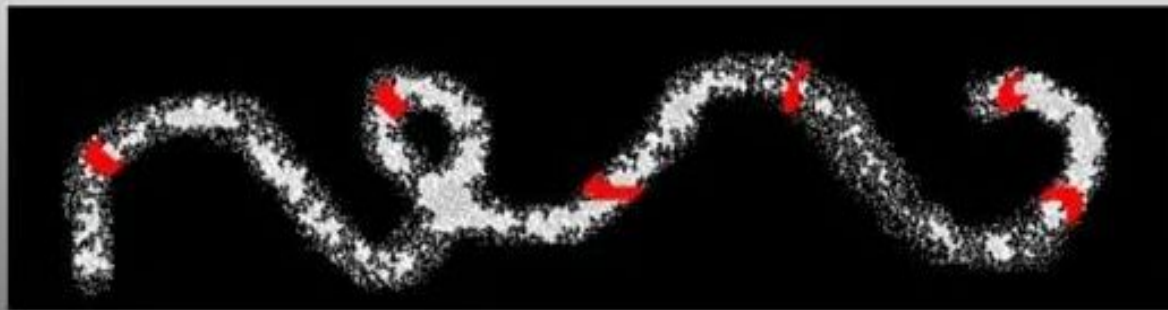
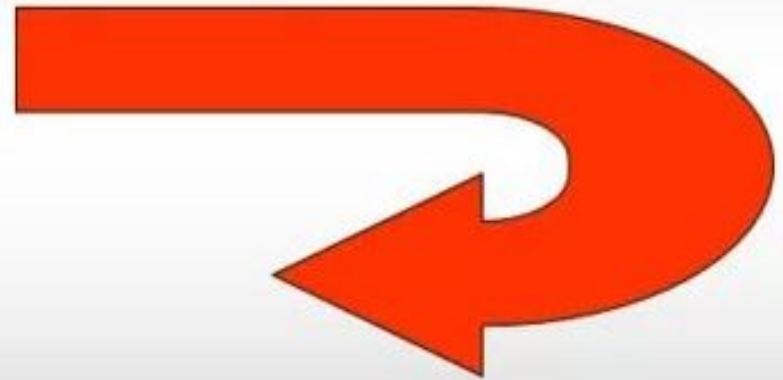
глобулярные

фибриллярные

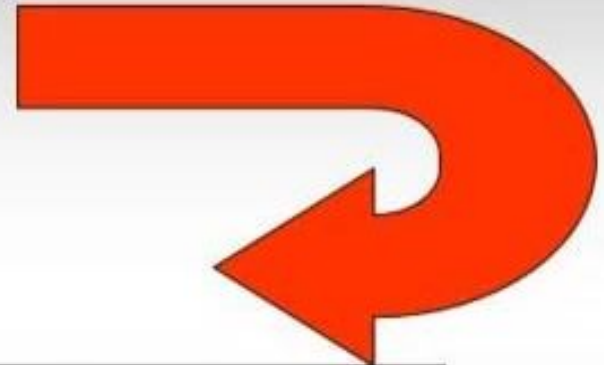
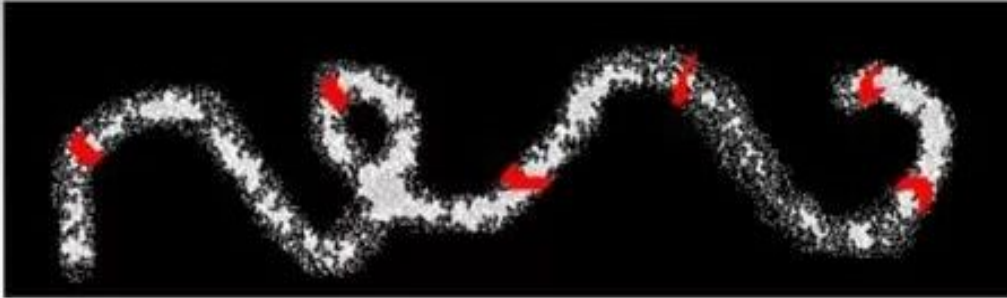
Денатурация белка



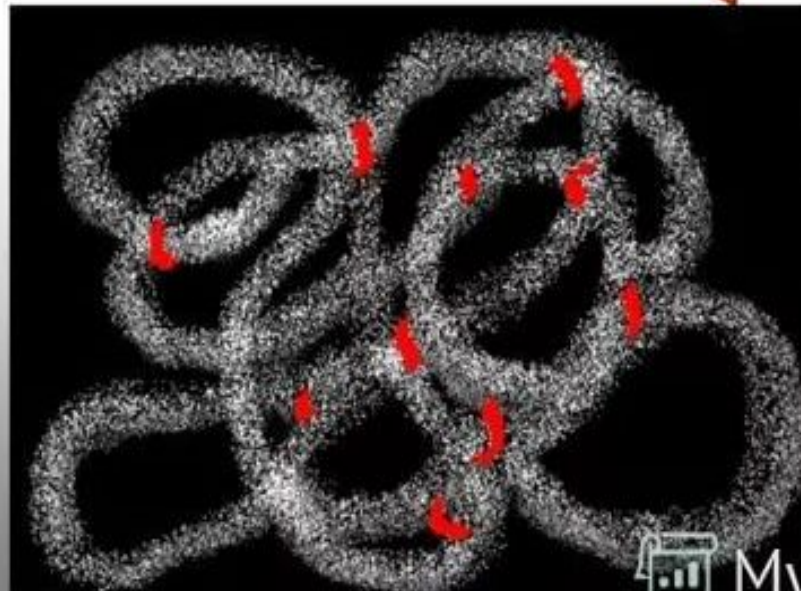
Высокие температуры,
кислоты, яды, радиация



Ренатурация белка



При нормальных условиях белок **ренатурирует** – восстанавливает свою структуру



Регуляция экспрессии: до транскрипции

а) Регуляция за счет конденсации/деконденсации ДНК

- ацетилирование/деацетилирование ГИСТОНОВ

- метилирование/деметилирование ДНК

б) Регуляция старта транскрипции

- энхансеры усиливают транскрипцию

- сайленсеры подавляют транскрипцию

- оперонная система у прокариот

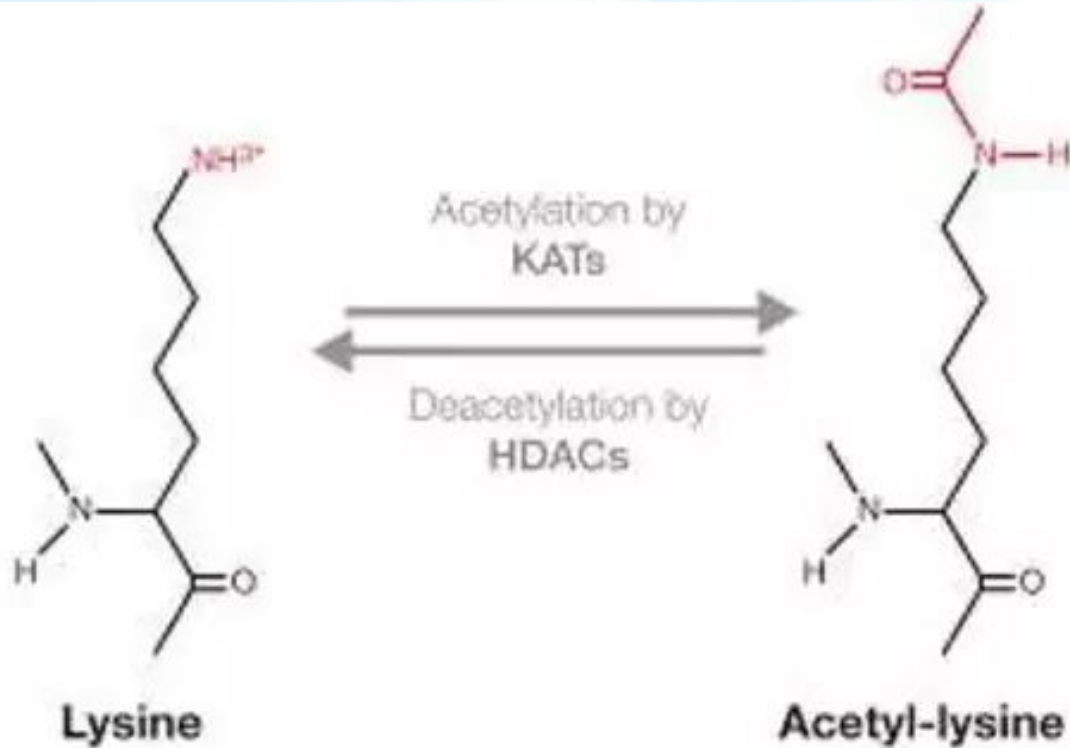
Ацетилирование гистонов

Ацетилирование гистонов =>
деконденсация ДНК =>
повышение уровня транскрипции

Деацетилирование гистонов =>
конденсация ДНК => снижение
уровня транскрипции



Ацетилирование гистонов (лизина)



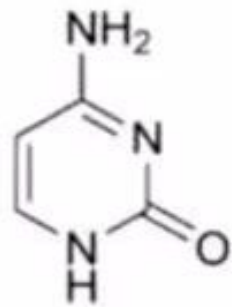
Метилирование ДНК

Метилирование ДНК =>
конденсация ДНК => снижение
уровня транскрипции

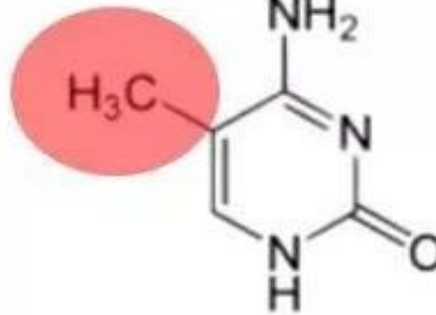
Деметилирование ДНК =>
деконденсация ДНК =>
повышение уровня транскрипции



Метилирование ДНК



Cytosine



5- methyl cytosine

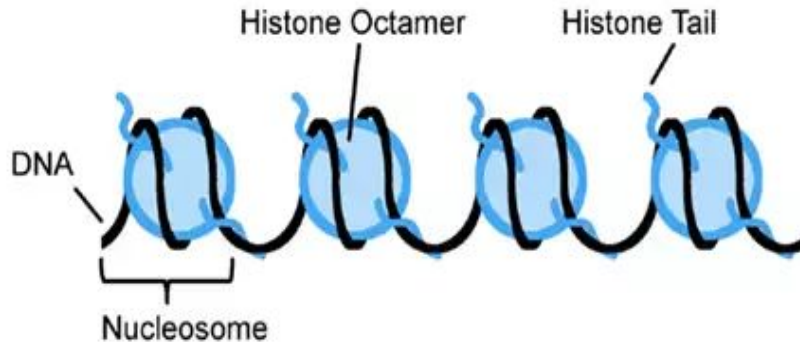


**ДНК-
метилтрансфераза**

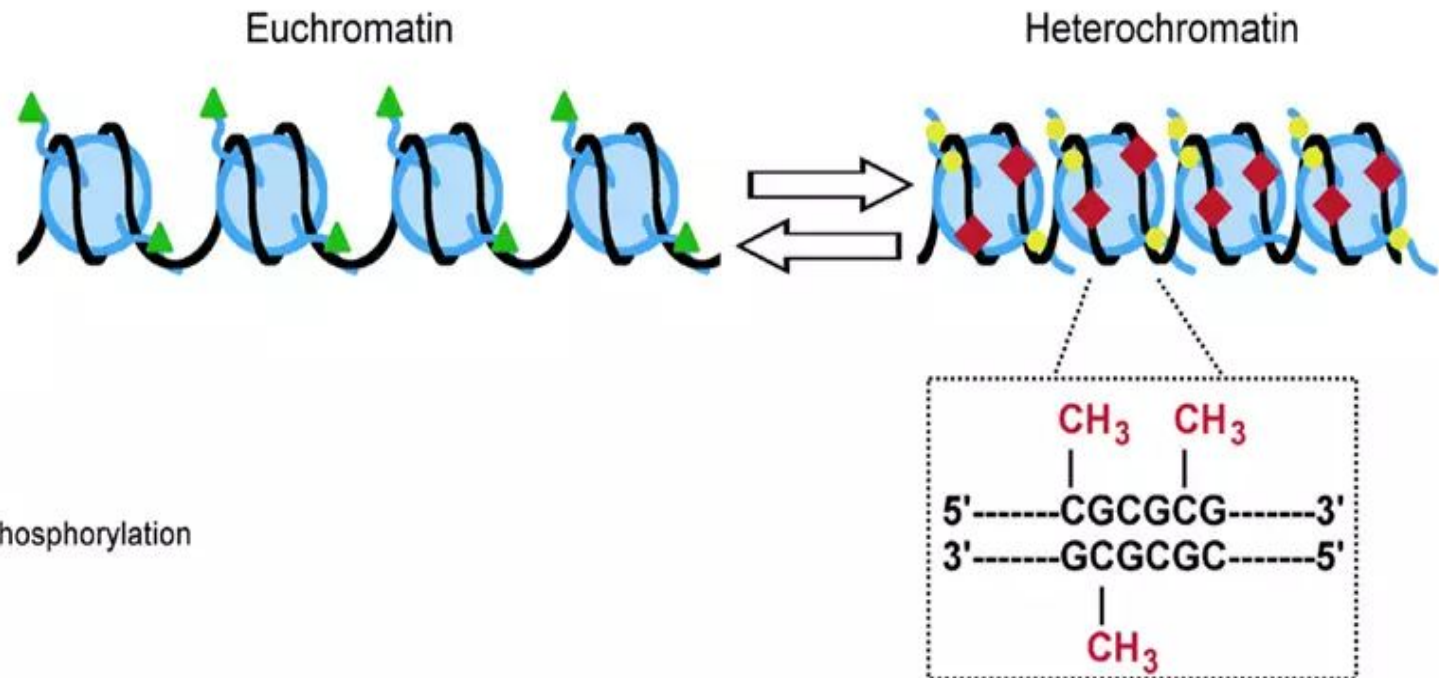


Метилирование ДНК ведет к конденсации

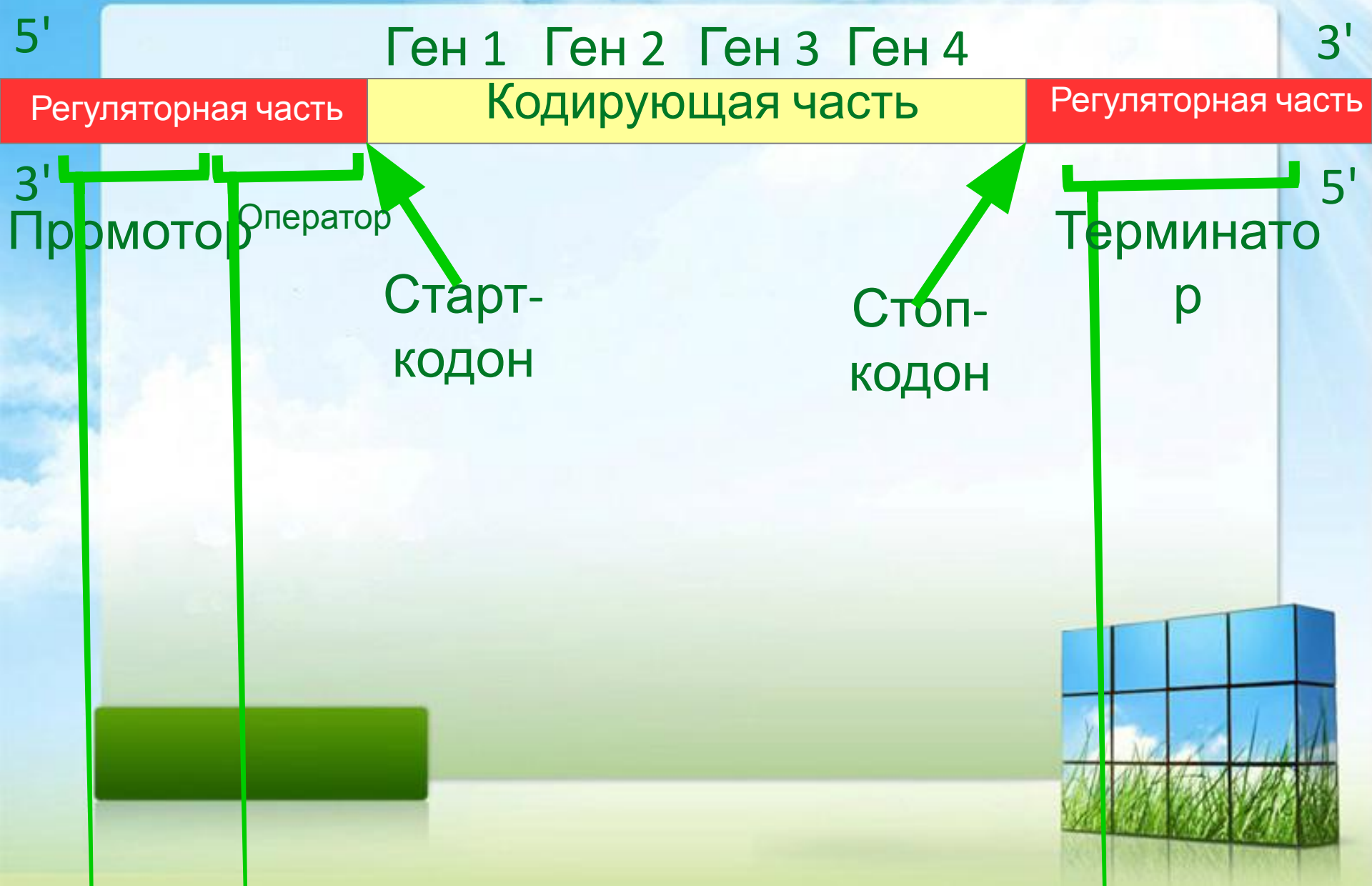
A Chromatin



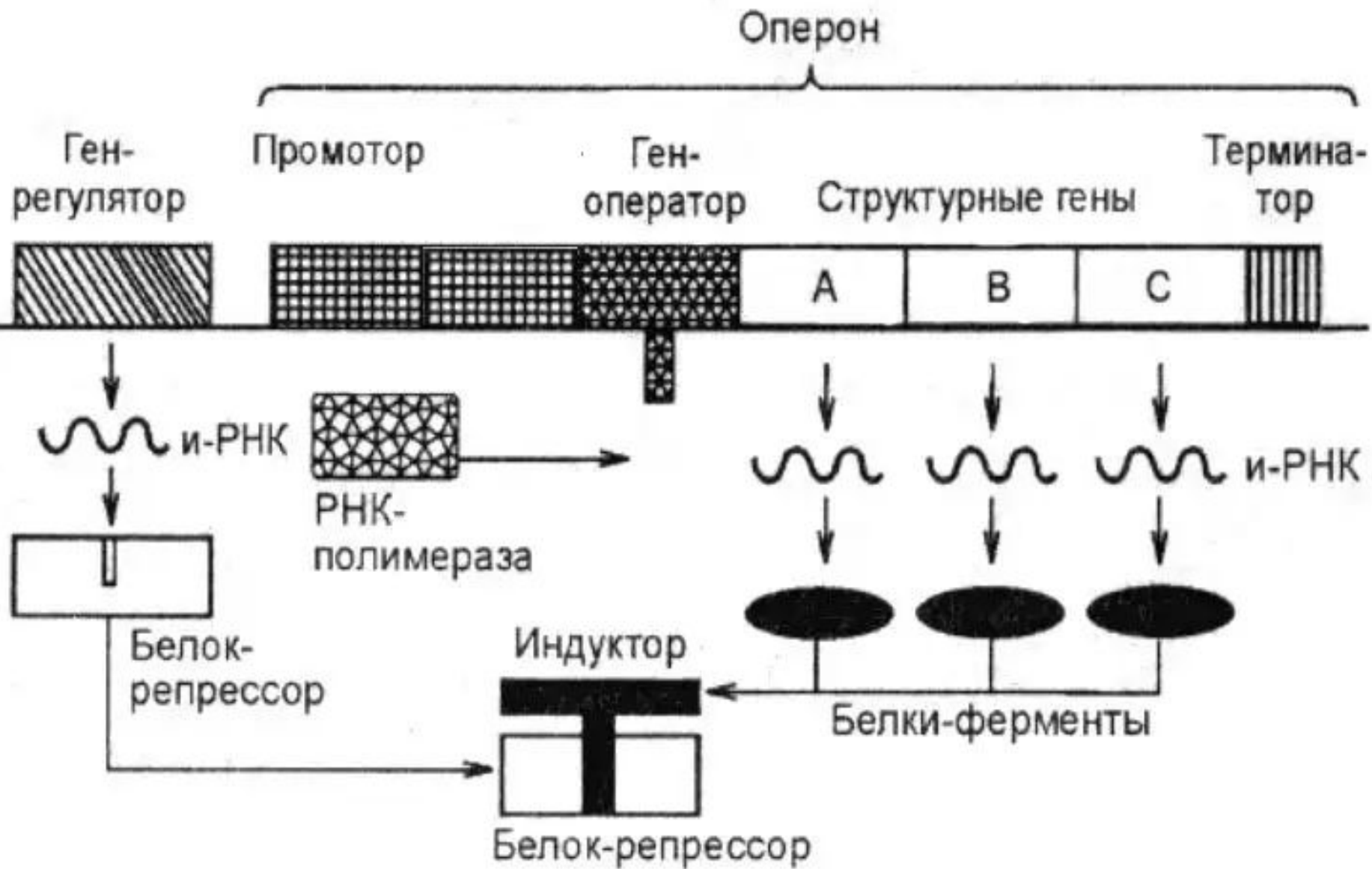
B DNA Methylation



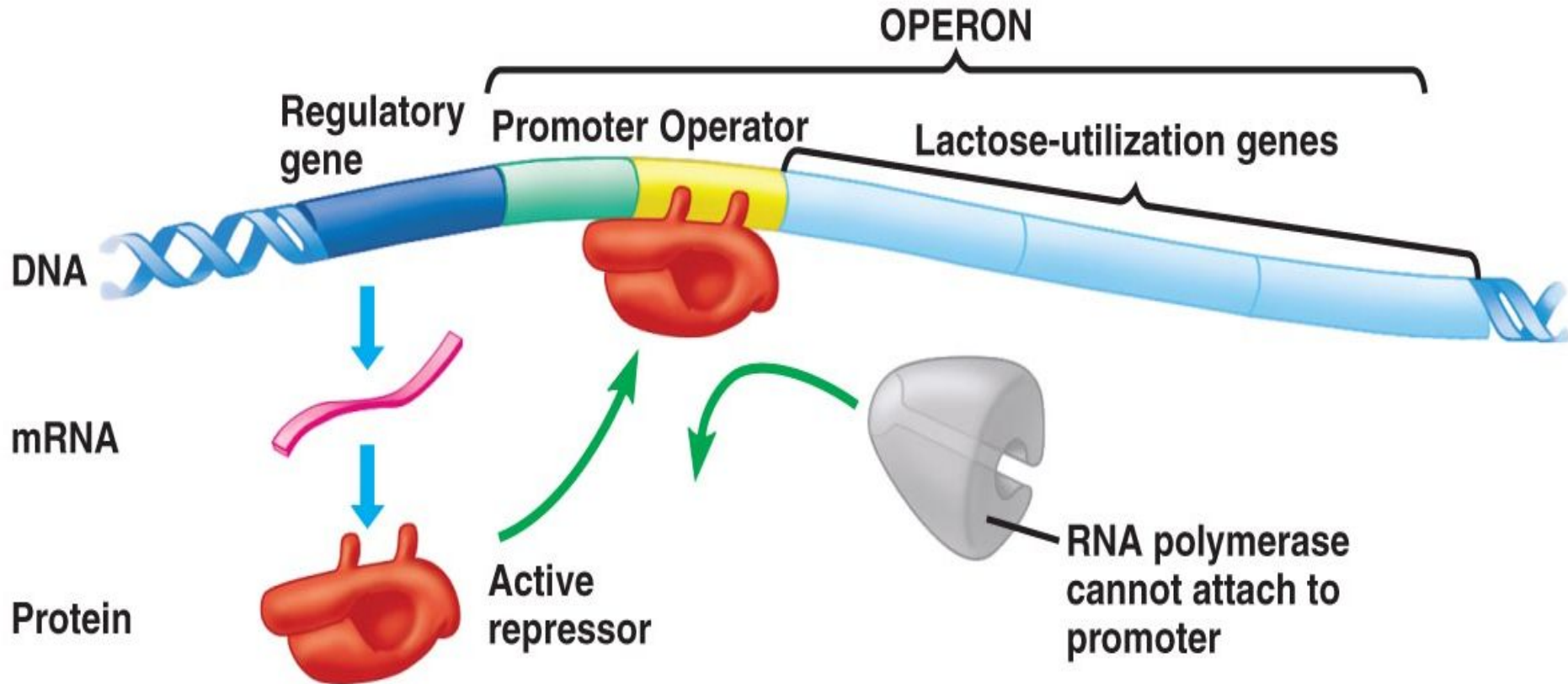
Прокариотический ген



Опероны прокариот

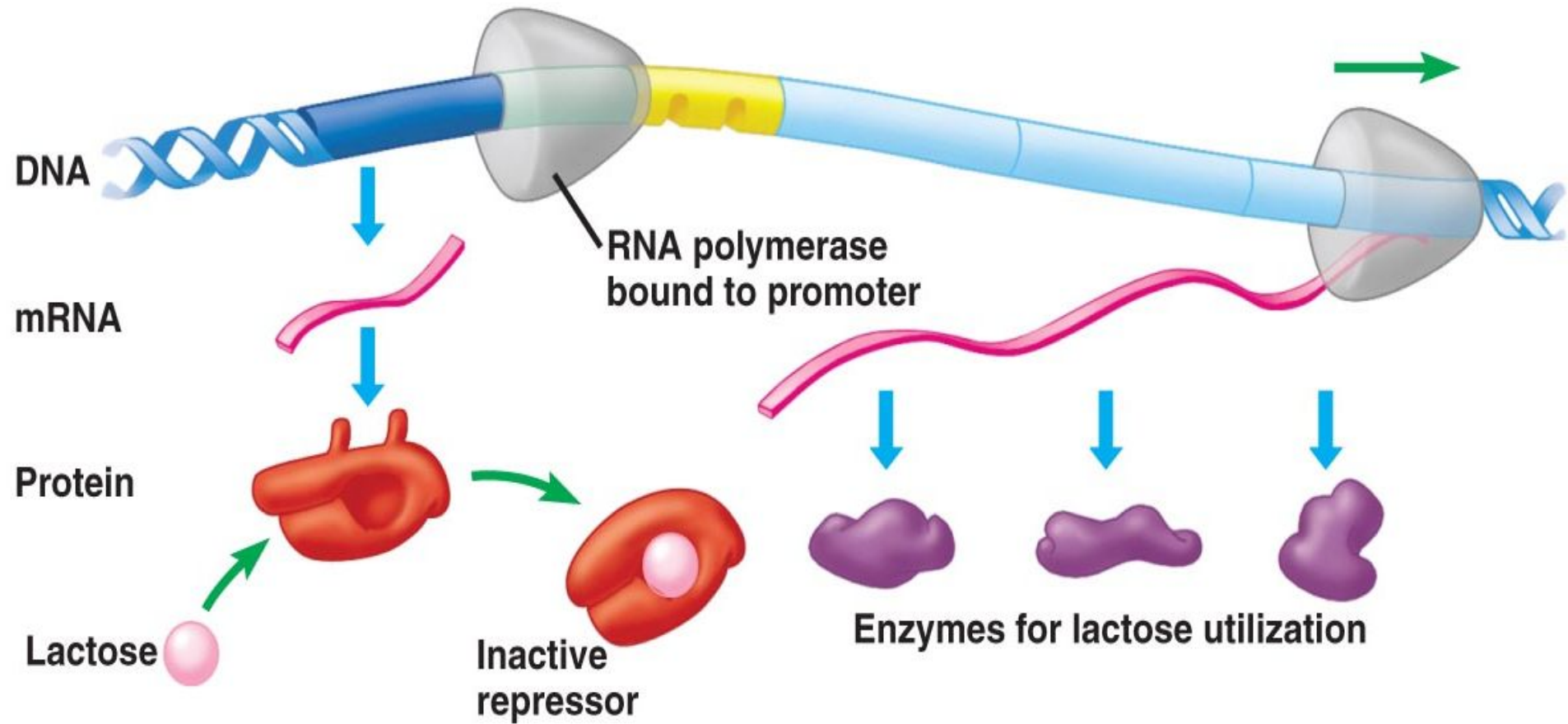


Лактозный оперон: ЛАКТОЗЫ НЕТ



Operon turned off (lactose absent)

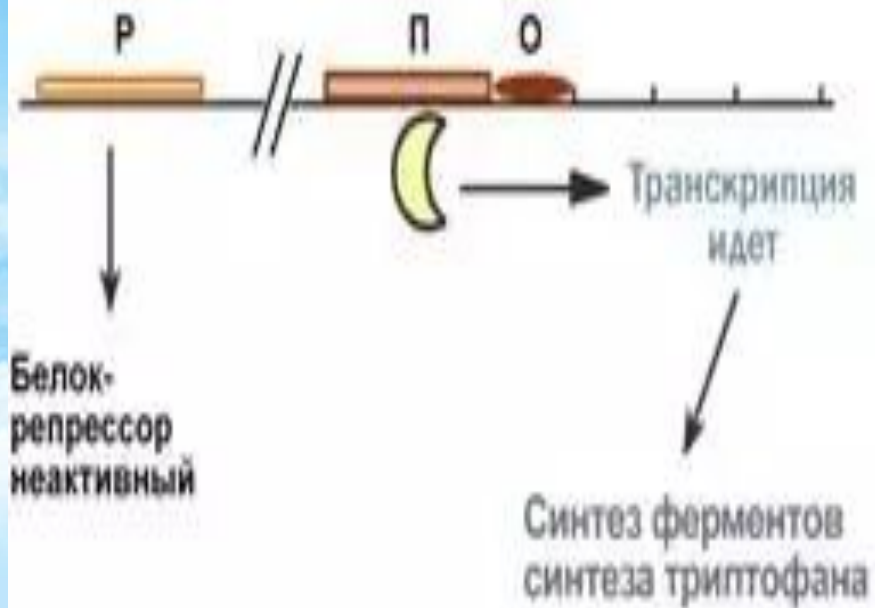
Лактозный оперон: лактоза есть



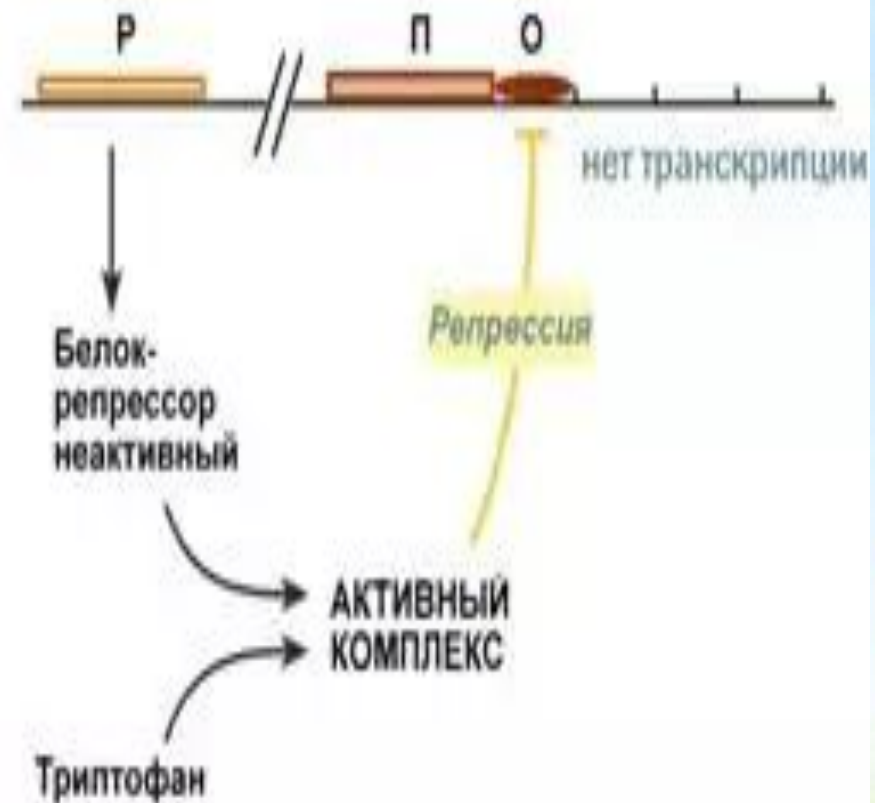
Operon turned on (lactose inactivates repressor)

Триптофановый оперон:

Отсутствие триптофана



Наличие триптофана



Регуляция экспрессии: посттрансляционно

а) Регуляция за счет длины хвоста полиА

б) Регуляция за счет альтернативного сплайсинга

Регуляция экспрессии: на уровне трансляции

а) Регуляция старта трансляции за счет регуляторных белков

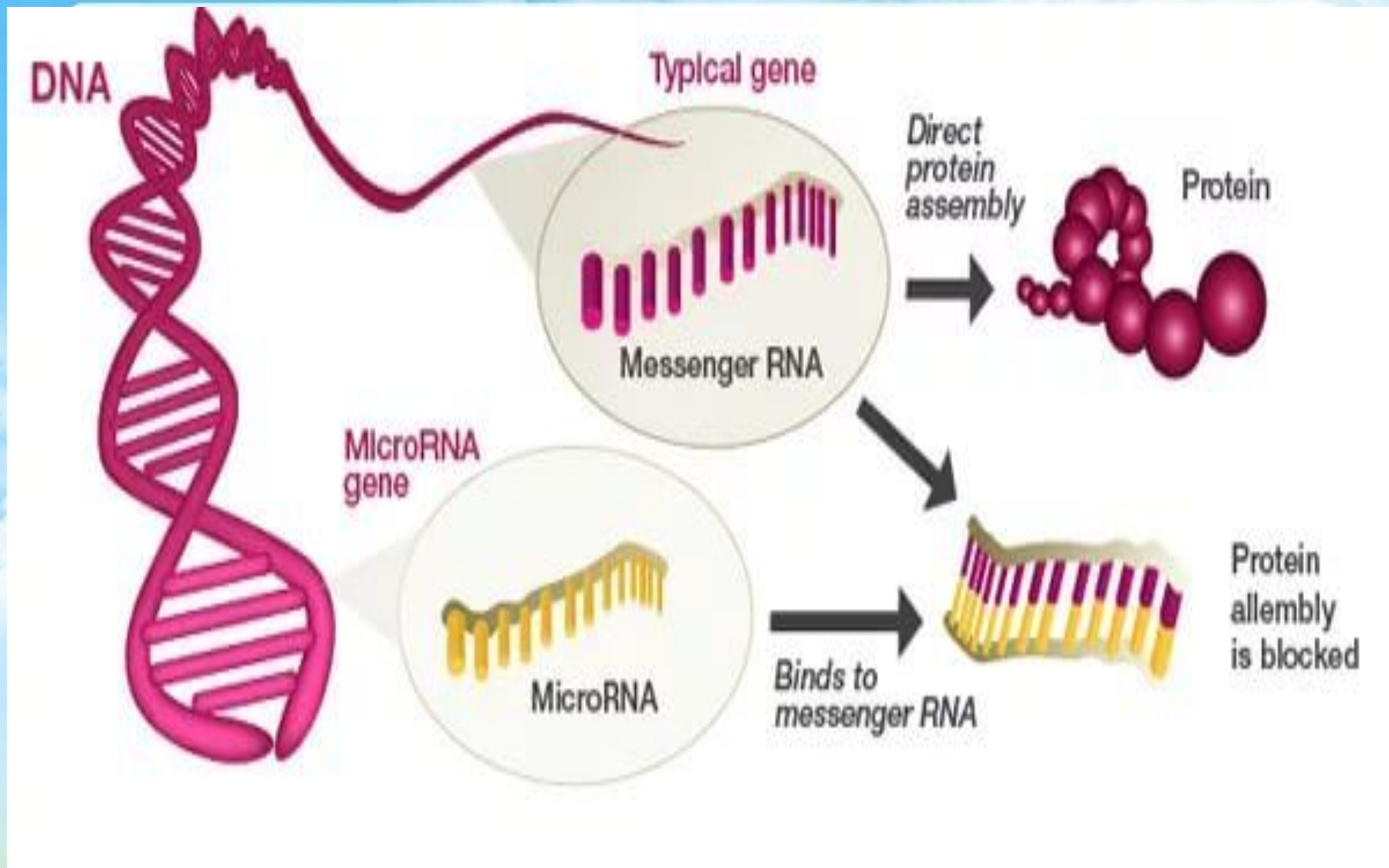
Регуляторные белки связываются с со специфической нетранслируемой последовательностью на 5'-конце мРНК и препятствуют трансляции

б) Регуляция старта трансляции за счет микроРНК

микроРНК комплементарны мРНК и подавляют ее трансляцию

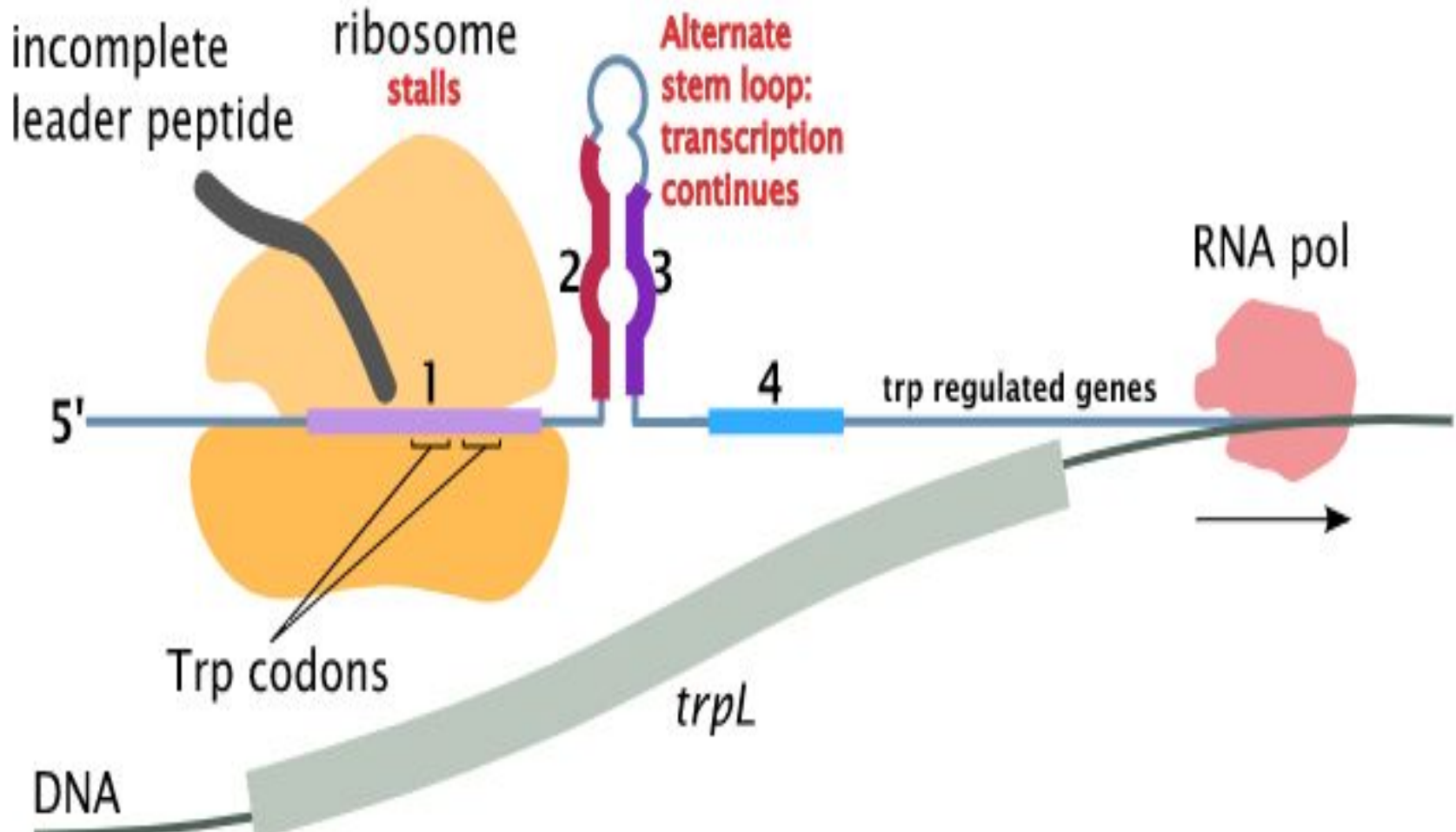
в) аттенюация (у прокариот)

МикроРНК блокирует трансляцию



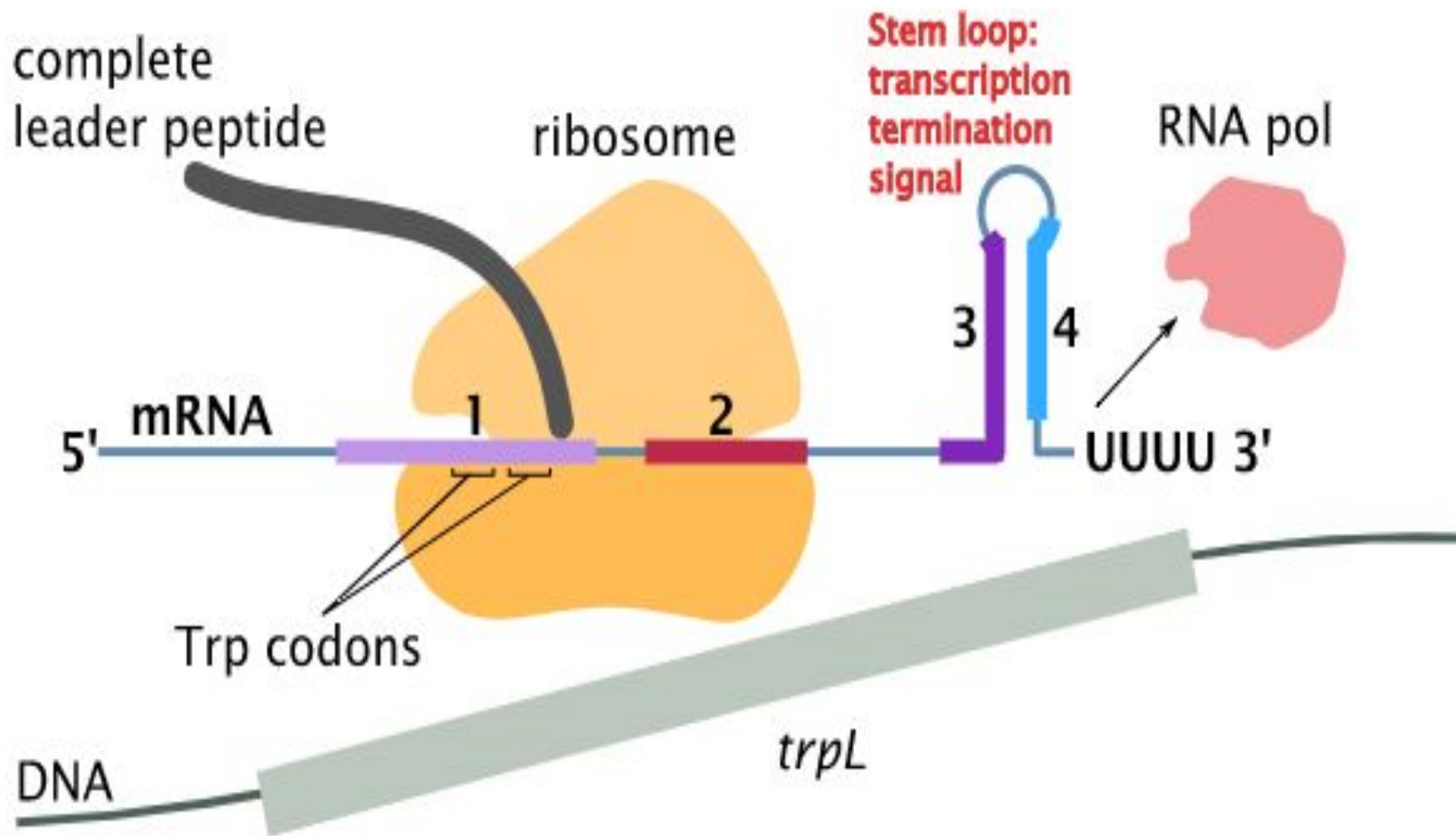
Аттенюация триптофанового оперона

Low level of tryptophan



Аттенюация триптофанового оперона

High level of tryptophan



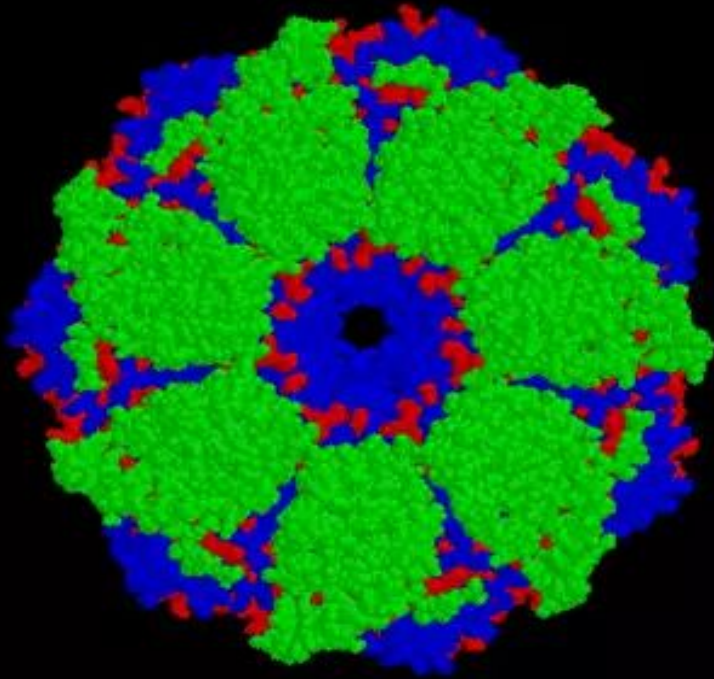
Регуляция экспрессии: посттрансляционно

- а) Регуляция фолдинга белка**
- б) Регуляция за счет дальнейшей модификации белка**
- в) регуляция срока «жизни» белка**

Шапероны — белки, участвующие в фолдинге: функции

- Обеспечение правильного фолдинга вновь синтезированных белков
- Предотвращение агрегации новых белков
- Лабелизация “неправильных” слабых связей
- Контроль за рефолдингом
- Внутриклеточный транспорт белков
- Поддержка определенной конформации белков

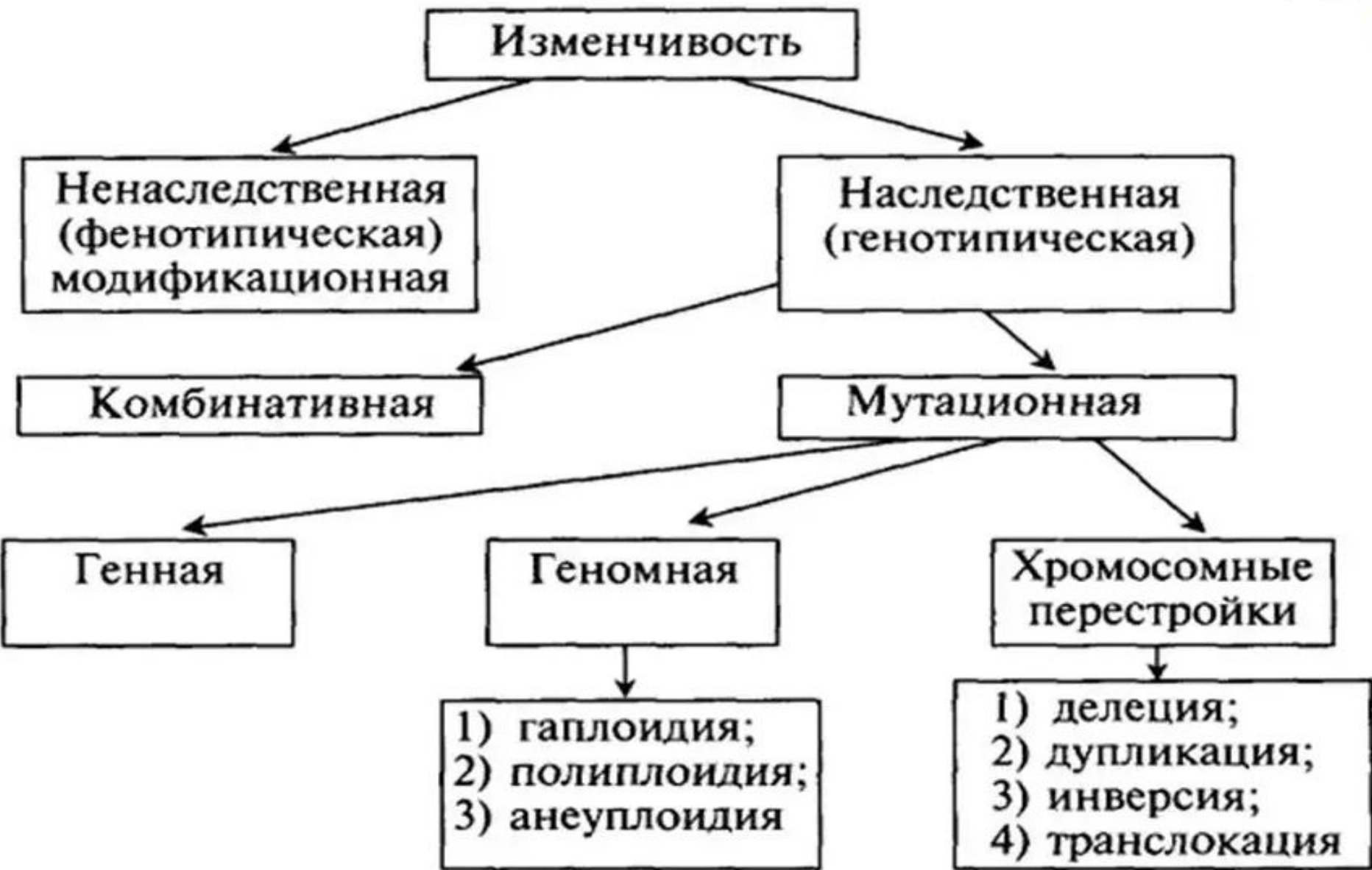
Шаперон



Изменения наследственного материала



Виды изменчивости



Фенотипическая изменчивость и норма реакции



Норма реакции разных признаков

Признаки организма

Качественные:

- окраска цветов, шерсти, глаз;
- форма плодов;
- половые различия.

- Легко классифицируются и определяются визуально.
- Менее подвержены влиянию условий внешней среды.

Количественные:

- яйценоскость;
 - молочность;
 - масса семян.
- Можно изучать с помощью измерений и подсчета.
 - Очень сильно зависит от условий среды.

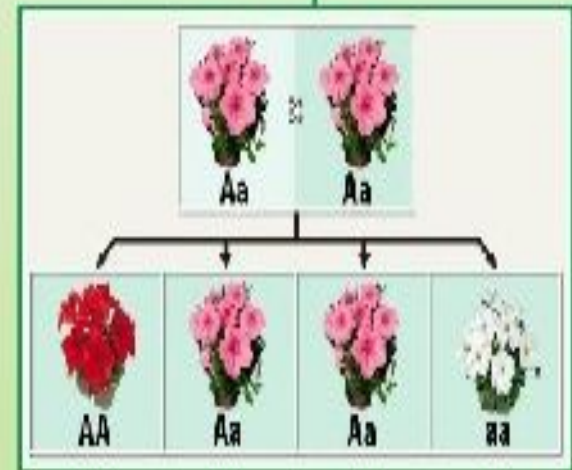
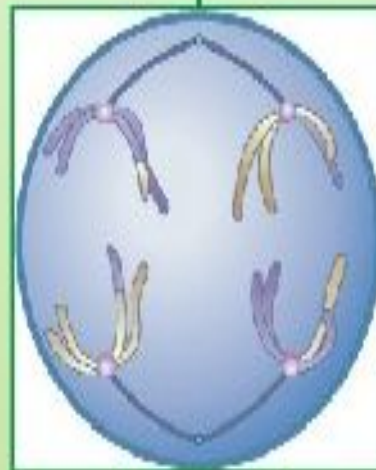
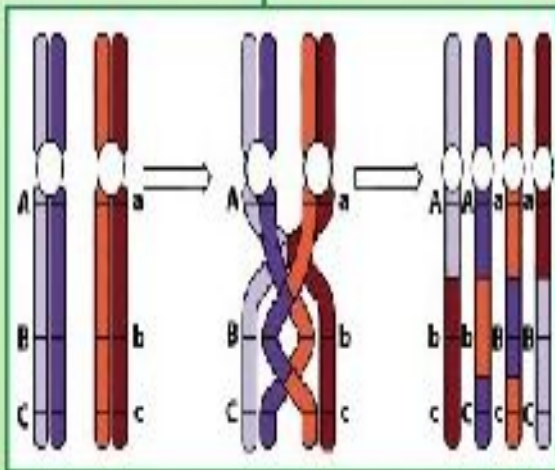
Комбинативная изменчивость

Источники комбинативной изменчивости

Конъюгация и
кроссинговер

Случайное распределение
хромосом при мейозе

Случайное сочетание
гамет при оплодотворении



Мутационная изменчивость



Мутационная изменчивость

МУТАЦИИ

```
graph TD; A[МУТАЦИИ] --> B[СОМАТИЧЕСКИЕ]; A --> C[ГЕНЕРАТИВНЫЕ]
```

СОМАТИЧЕСКИЕ

- в клетках тела (**2n**);
- фенотипически проявляются сразу же, у того организма, у которого произошли;
- наследуются при бесполом (*вегетативном*) размножении

ГЕНЕРАТИВНЫЕ

- в гаметах (**n**);
- фенотипически проявляются у следующего поколения;
- наследуются при половом размножении

Мутационная изменчивость

МУТАЦИИ



```
graph TD; A[МУТАЦИИ] --> B[• ЕСТЕСТВЕННЫЕ (СПОНТАННЫЕ)]; A --> C[• ИСКУССТВЕННЫЕ (ИНДУЦИРОВАННЫЕ)]; B --> D[происходят в природе без вмешательства человека]; C --> E[экспериментально получены человеком под воздействием мутагенных факторов];
```

• ЕСТЕСТВЕННЫЕ (СПОНТАННЫЕ)

происходят в
природе без
вмешательства
человека

• ИСКУССТВЕННЫЕ (ИНДУЦИРОВАННЫЕ)

экспериментально
получены человеком
под воздействием
мутагенных факторов

Мутационная изменчивость

МУТАЦИИ

РЕЦЕССИВНЫЕ

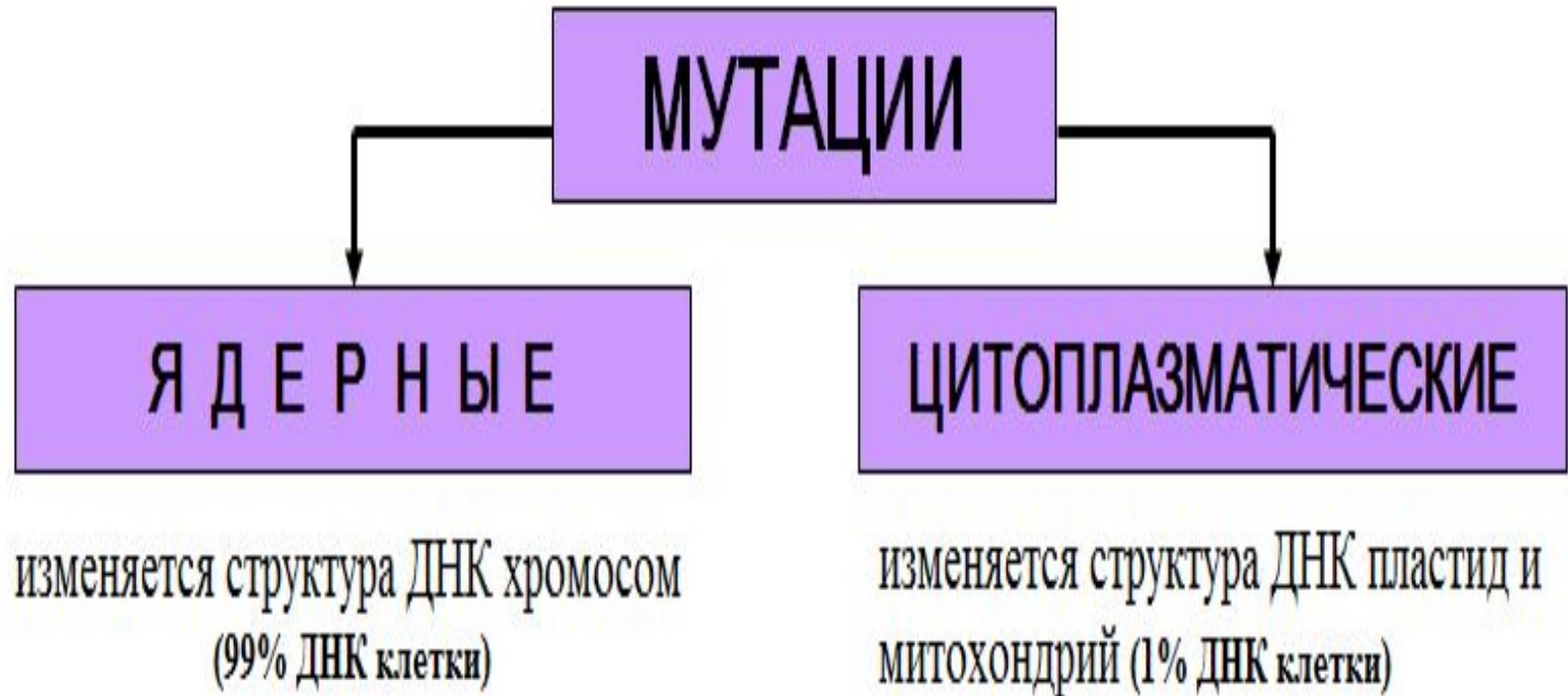
проявляются только в ГОМОЗИГОТНОМ состоянии (aa), поэтому сначала рецессивная мутация распространяется в популяции, насыщает её и, перейдя из Aa → aa, проявляет себя фенотипически

>

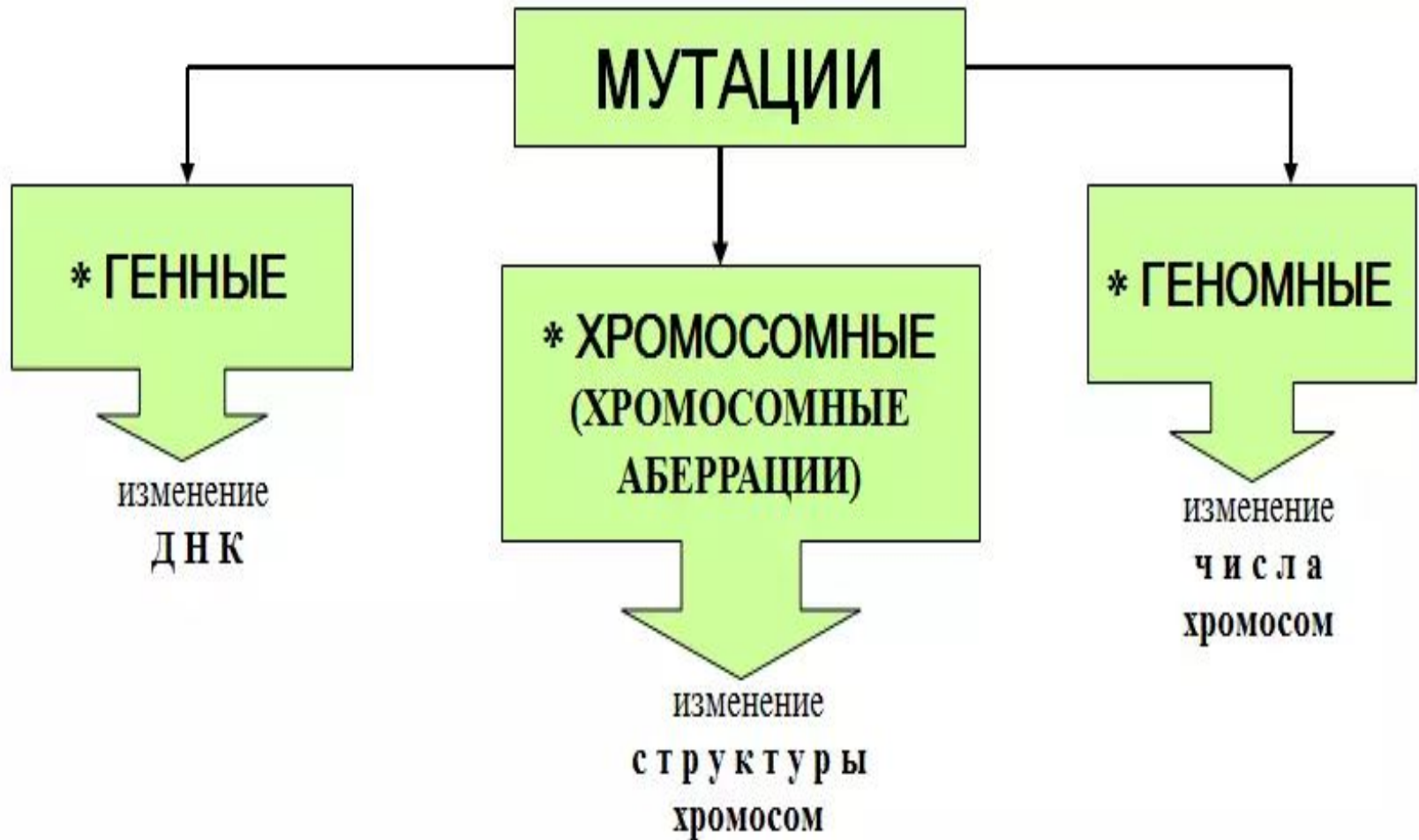
ДОМИНАНТНЫЕ

проявляются сразу же в ГЕТЕРОЗИГОТНОМ состоянии (Aa)

Мутационная изменчивость



Мутационная изменчивость



Генные мутации

- затрагивают один ген
- результат ошибок репликации и репарации
- большинство нейтральны
- возникают относительно часто (~3 после каждой репликации)



Генные мутации



Определения

Инверсия — поворот участка гена на 180° .

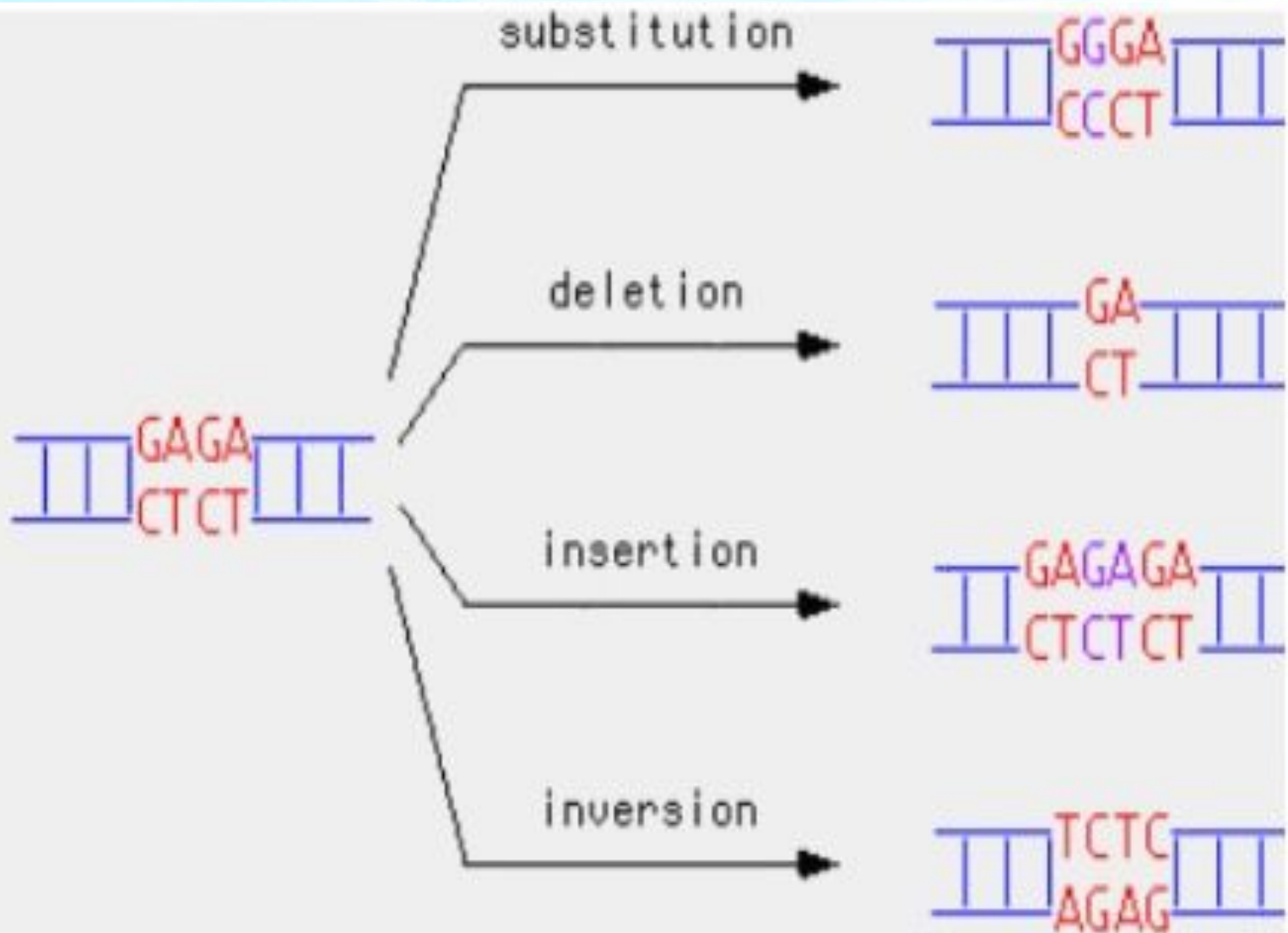
Замена — замена одного нуклеотида на другой.

Делеция — выпадение нуклеотида или нескольких.

Инсерция — вставка нуклеотида или нескольких.



Генные мутации

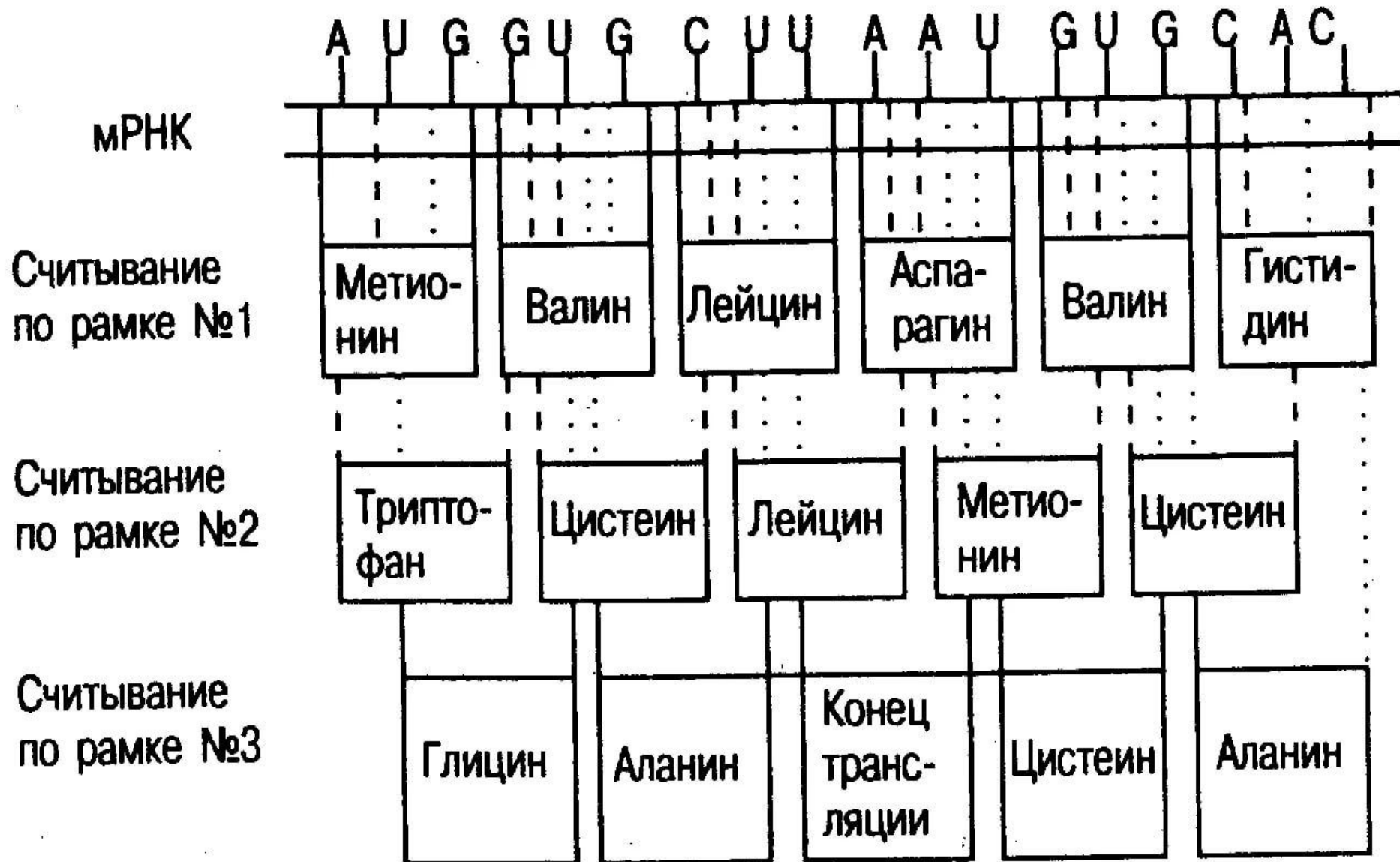


Генная мутация может не проявиться благодаря

- диплоидности организма
- рецессивности мутации
- вырожденности кода
- СХОДНЫМ СВОЙСТВАМ АМИНОКИСЛОТ
- 99% генома не кодируют белки



Рамка считывания



Серповидноклеточная анемия

Генная мутация, замена

- аутосомно-рецессивная мутация в гене гемоглобина
- наследуется по типу сверхдоминирования (гетерозиготы имеют преимущество)
- эритроциты больных имеют серповидную форму
- больные страдают от анемии (малокровия) и, следовательно, гипоксии (недостатка O_2)
- гомозиготы (aa) умирают в подростковом возрасте
- гетерозиготы (Aa) не имеют признаков болезни, если нет серьезной нагрузки на организм (например, высоко в горах)
- гетерозиготы не болеют малярией!



Серповидноклеточная анемия

CAC GTG GAC TGA GGA CTC CTC
GTG CAC CTG ACT CCT GAG GAG



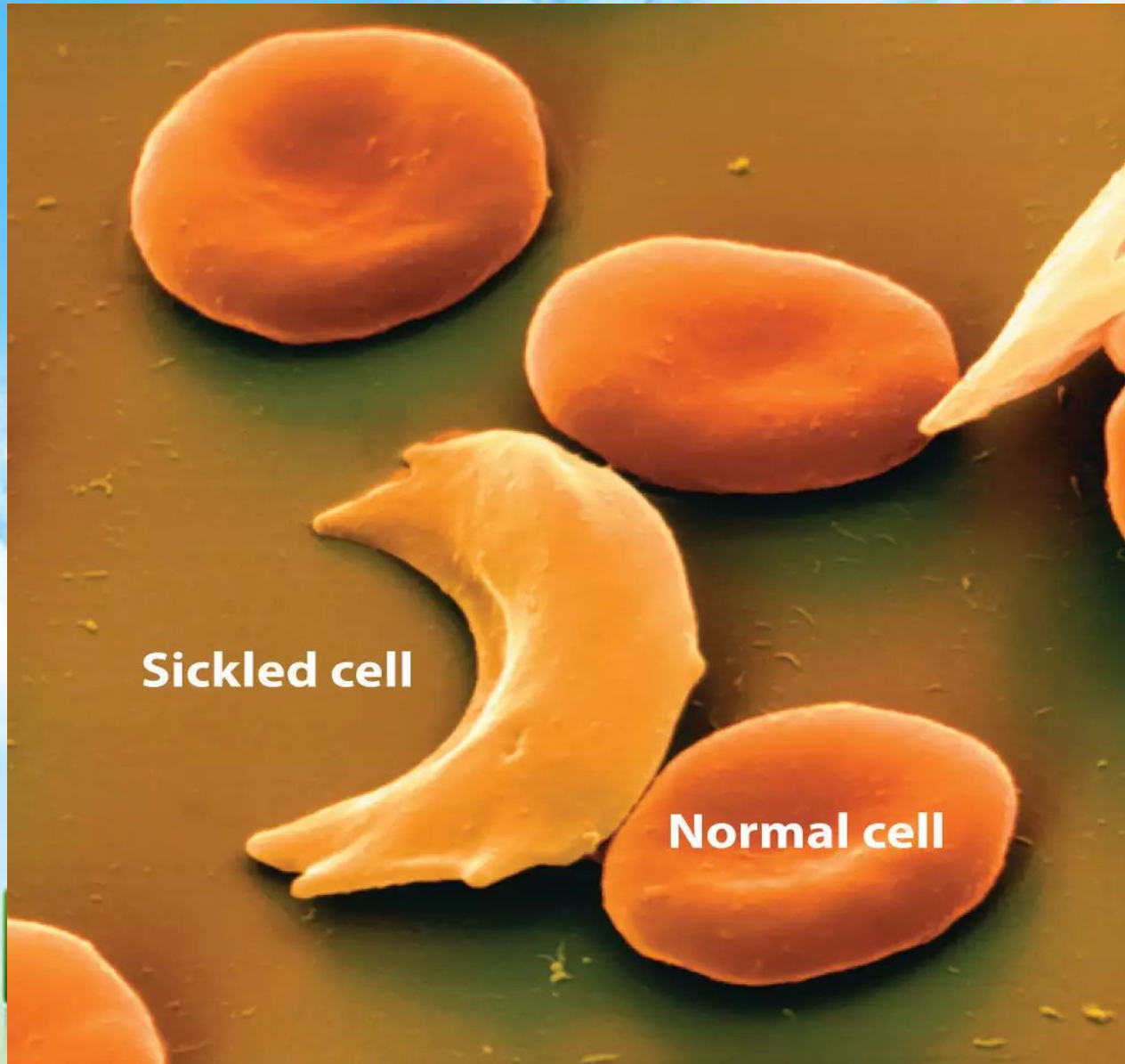
Глутаминовая
кислота

CAC GTG GAC TGA GGA CAC CTC
GTG CAC CTG ACT CCT GTG GAG



Валин Серповидноклеточная анемия

Серповидноклеточная анемия



Ахондроплазия

Генная мутация

- аутосомно-доминантная мутация в гене рецептора ростового гормона
- наследуется по типу полного доминирования
- больные имеют аномально низкий рост и укороченные конечности



Ахондроплазия

Генная мутация

- аутосомно-доминантная мутация в гене рецептора
ростового гормона
- наследуется по типу полного доминирования
- больные имеют аномально низкий рост и укороченные
конечности



Ахондроплазия

Ахондроплазия у людей



Ахондроплазия у собак

