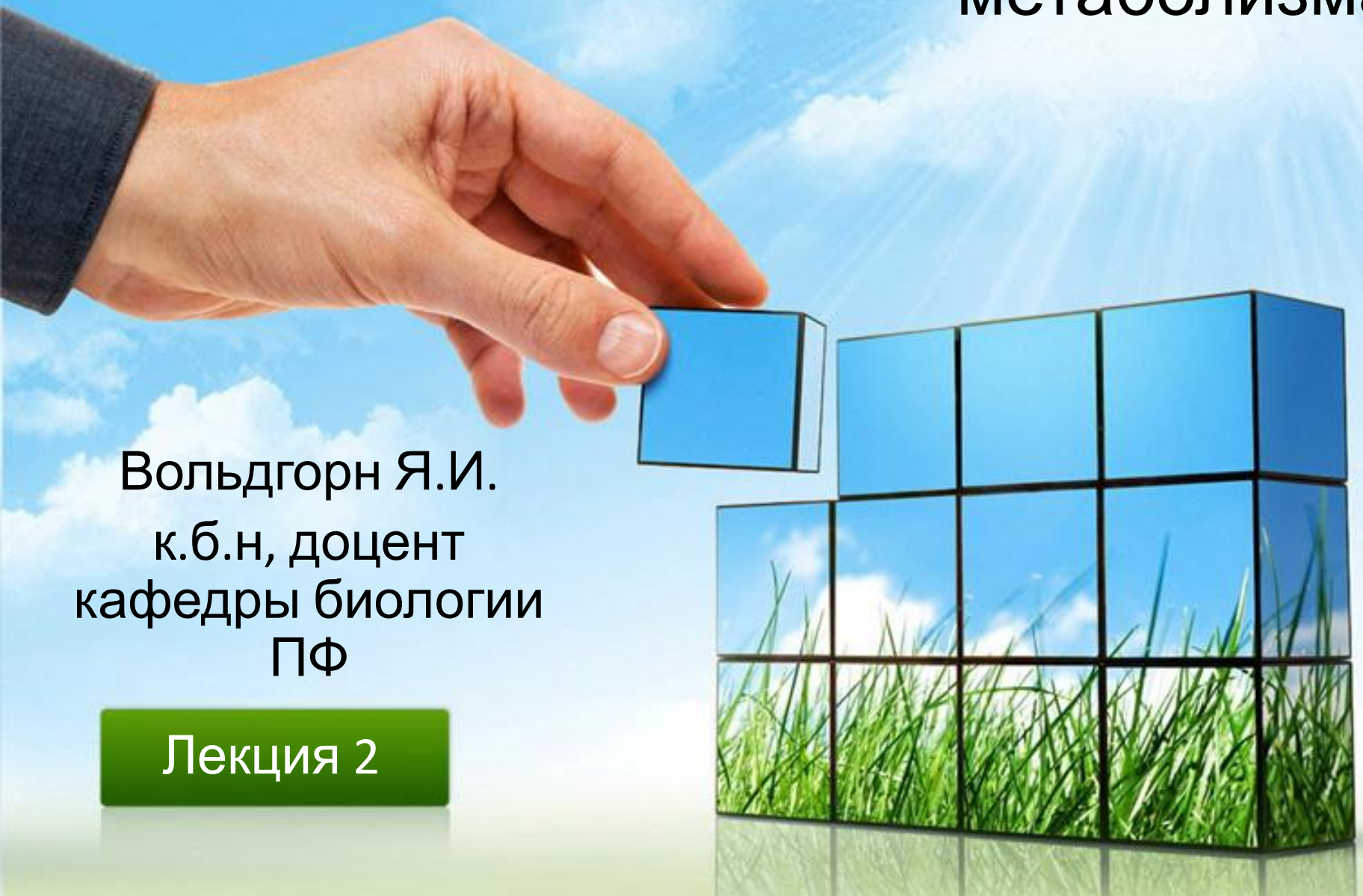
Реакции клеточного метаболизма

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

<u>Метаболизм</u> — 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.

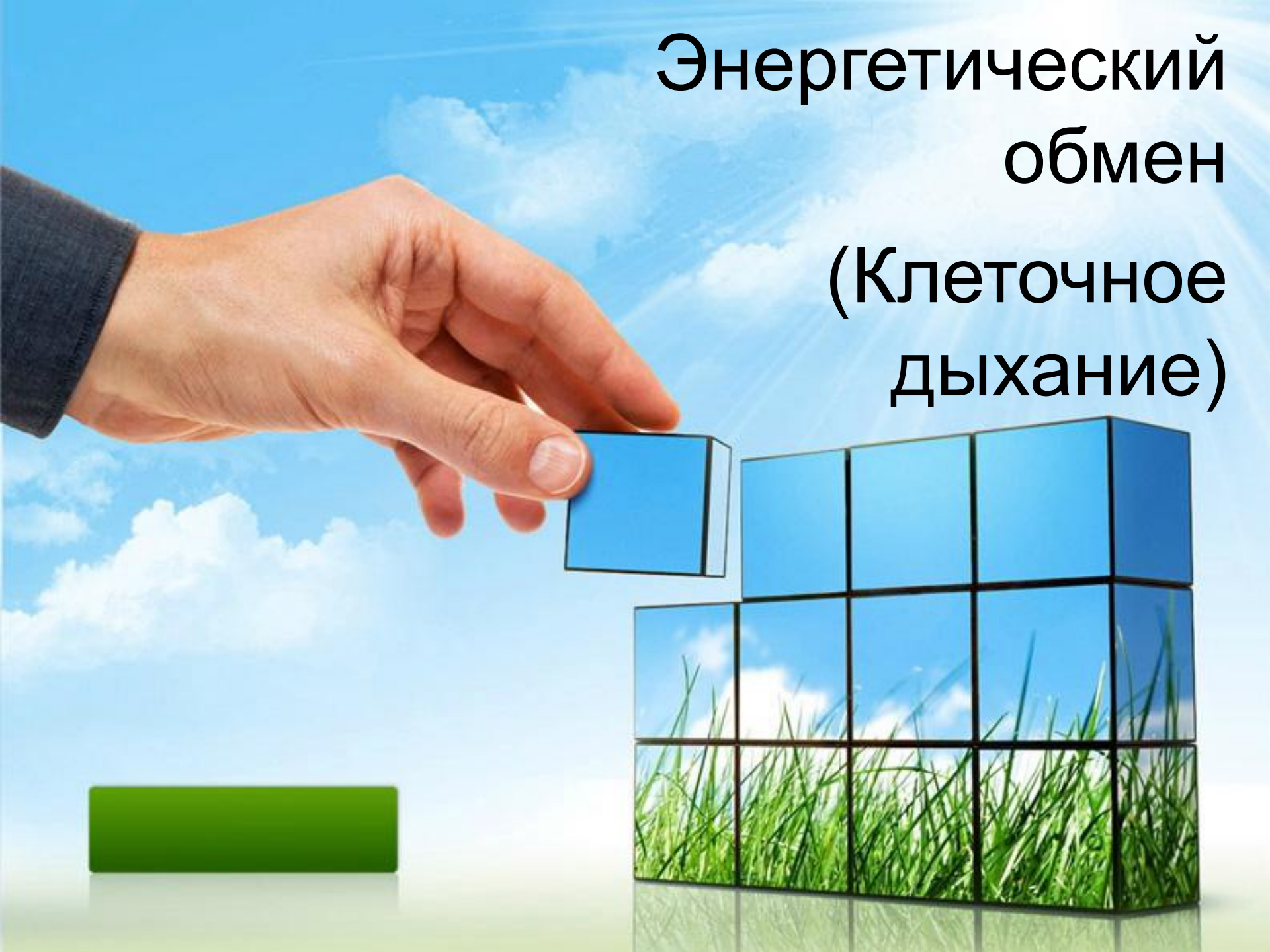
Катаболизм (энергетический обмен) — совокупность процессов распада более сложных веществ до более простых. Происходят с выделением энергии. Примеры: дыхание.

В метаболизм входят

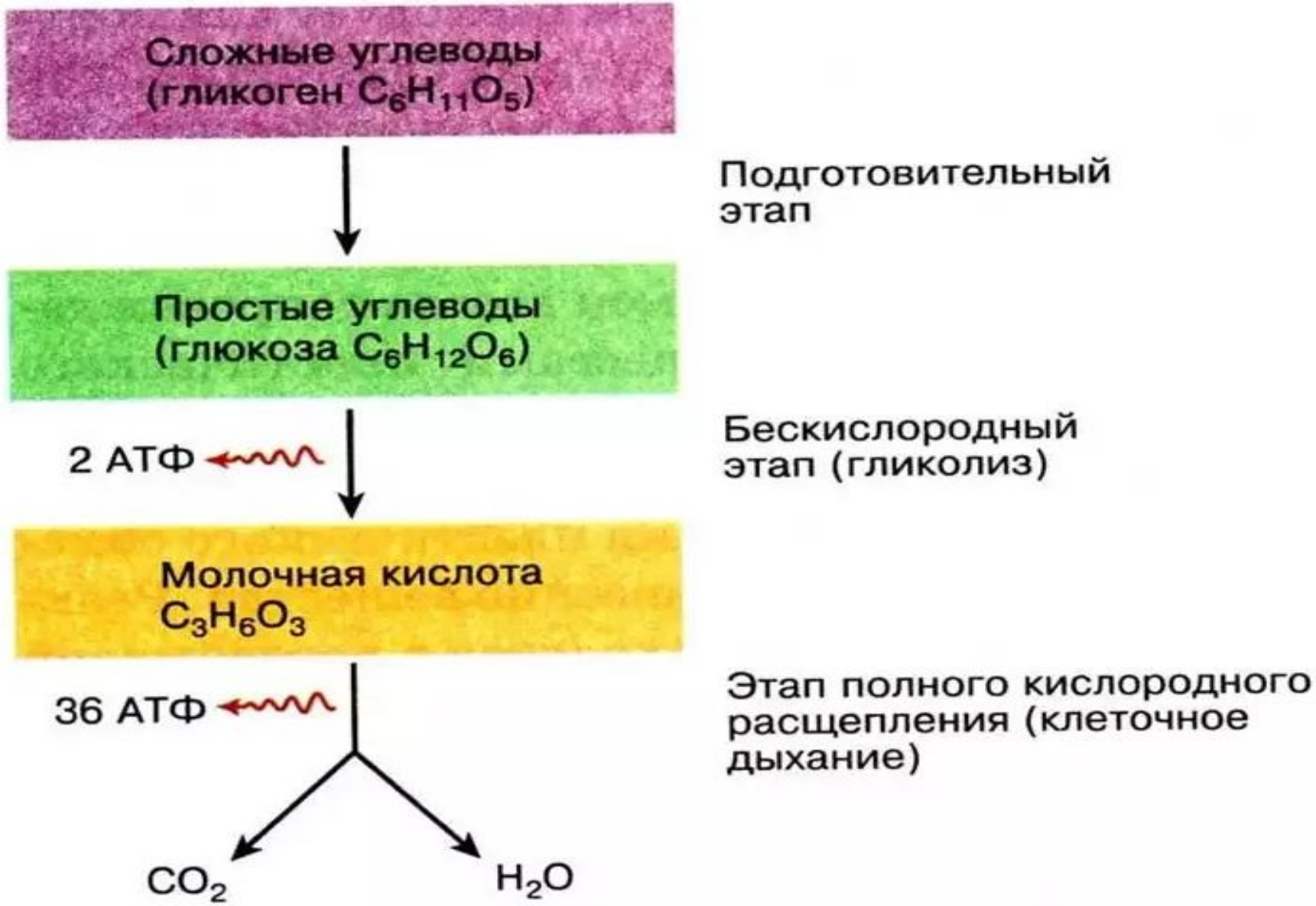
Анаболизм и катаболизм

Энергетический обмен

(Клеточное дыхание)



Этапы энергетического обмена



Общее уравнение клеточного дыхания

$$C_6H_{12}O_6 + 6O_2 + 6H_2O + 38АДФ + 38H_3PO_4 \rightarrow$$

$$\rightarrow 6CO_2 + 12H_2O + 38АТФ$$

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)

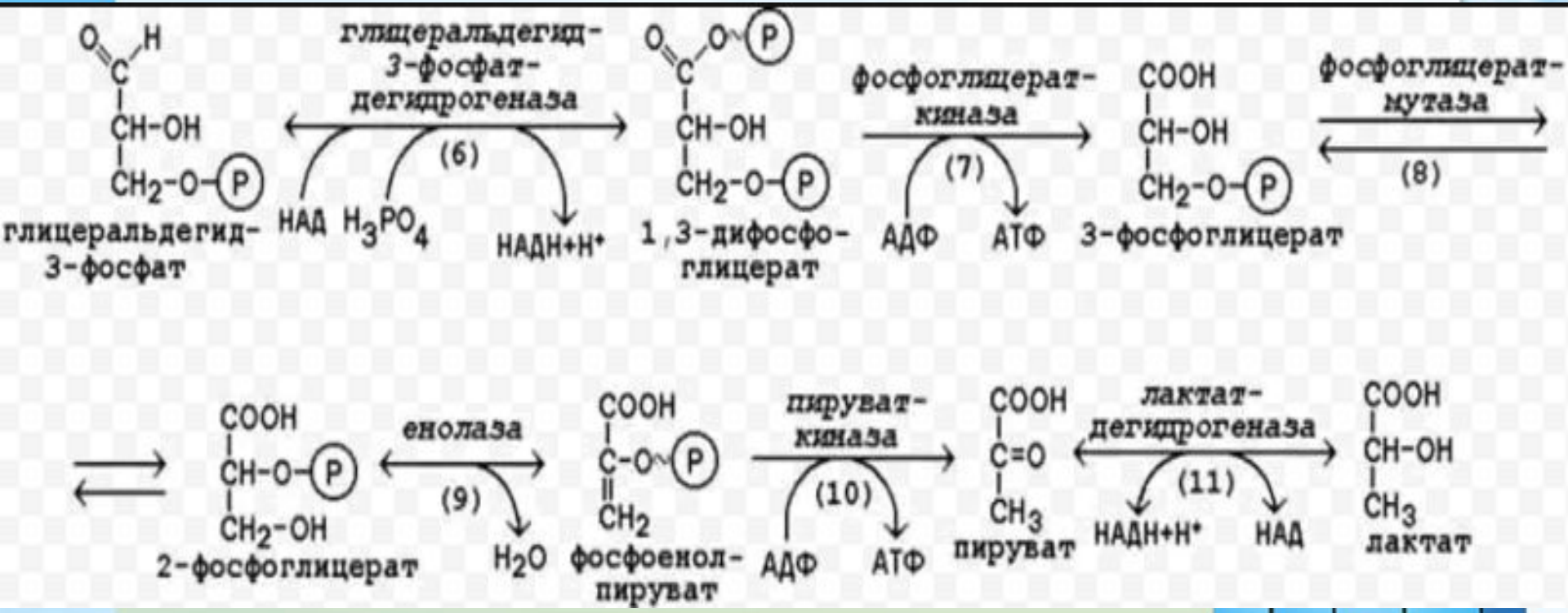
Гликóлиз — процесс окисления глюкозы, при котором из одной молекулы глюкозы образуются две молекулы пировиноградной кислоты (ПВК).

ПРОИСХОДИТ В ЦИТОПЛАЗМЕ

$$C_6H_{12}O_6 + 2H_3PO_4 + 2АДФ \longrightarrow$$

$$2C_3H_6O_3 + 2АТФ + 2H_2O$$

Реакции гликолиза



Возможные пути ПВК

Молочнокислое брожение

Молочнокислое брожение:

$$\underset{\text{глюкоза}}{C_6H_{12}O_6} \xrightarrow{2АДФ + 2Ф_н \;\; 2АТФ} \underset{\text{ПВК}}{2C_3H_4O_3} + 2НАД \cdot 2H \longrightarrow \underset{\text{молочная кислота}}{2C_3H_6O_3}$$

Молочнокислое брожение

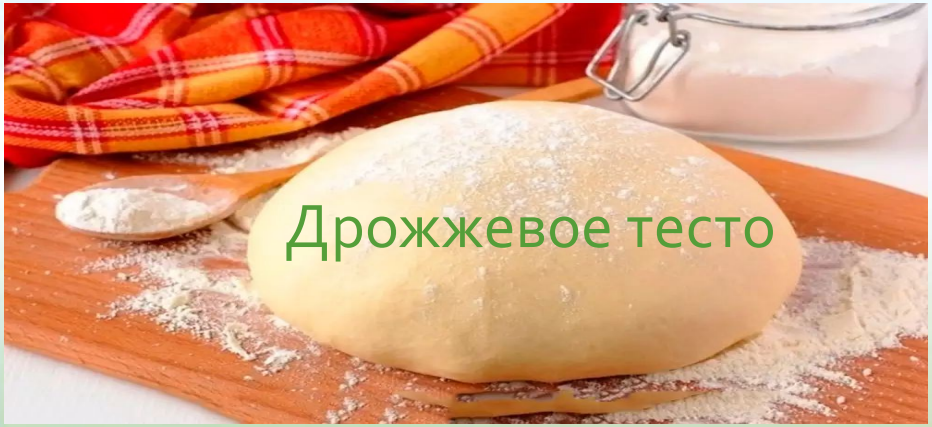
Спиртовое брожение

Спиртовое брожение:

$$C_6H_{12}O_6 \xrightarrow{2АДФ + 2Ф_н \;\rightarrow\; 2АТФ} 2C_3H_4O_3 + 2НАД\cdot 2H \longrightarrow 2C_2H_5OH + 2CO_2\uparrow$$

глюкоза ПВК этиловый спирт

Спиртовое брожение



Аэробный этап

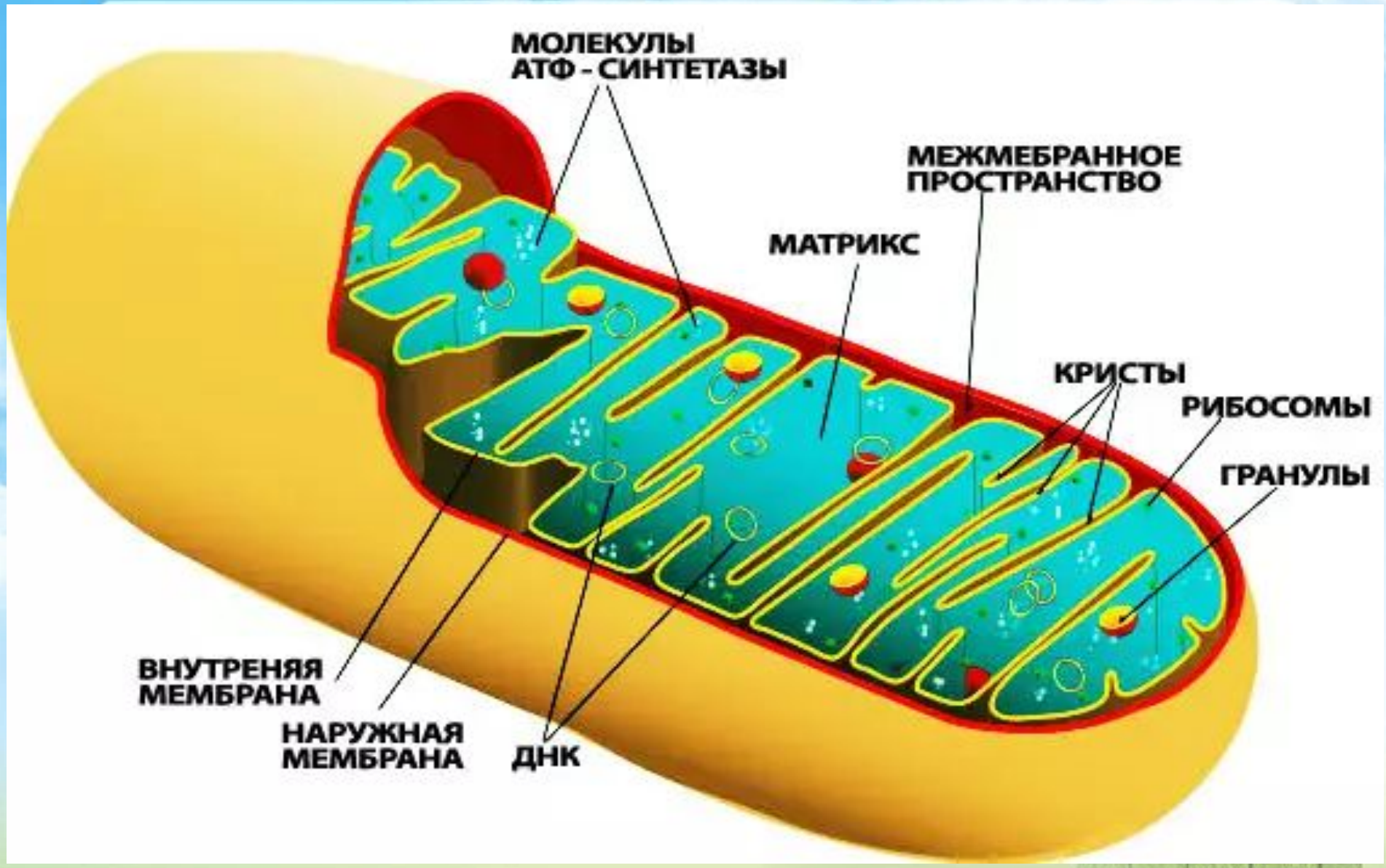
ПРОИСХОДИТ В МИТОХОНДРИЯХ

ИТОГ: 36 АТФ

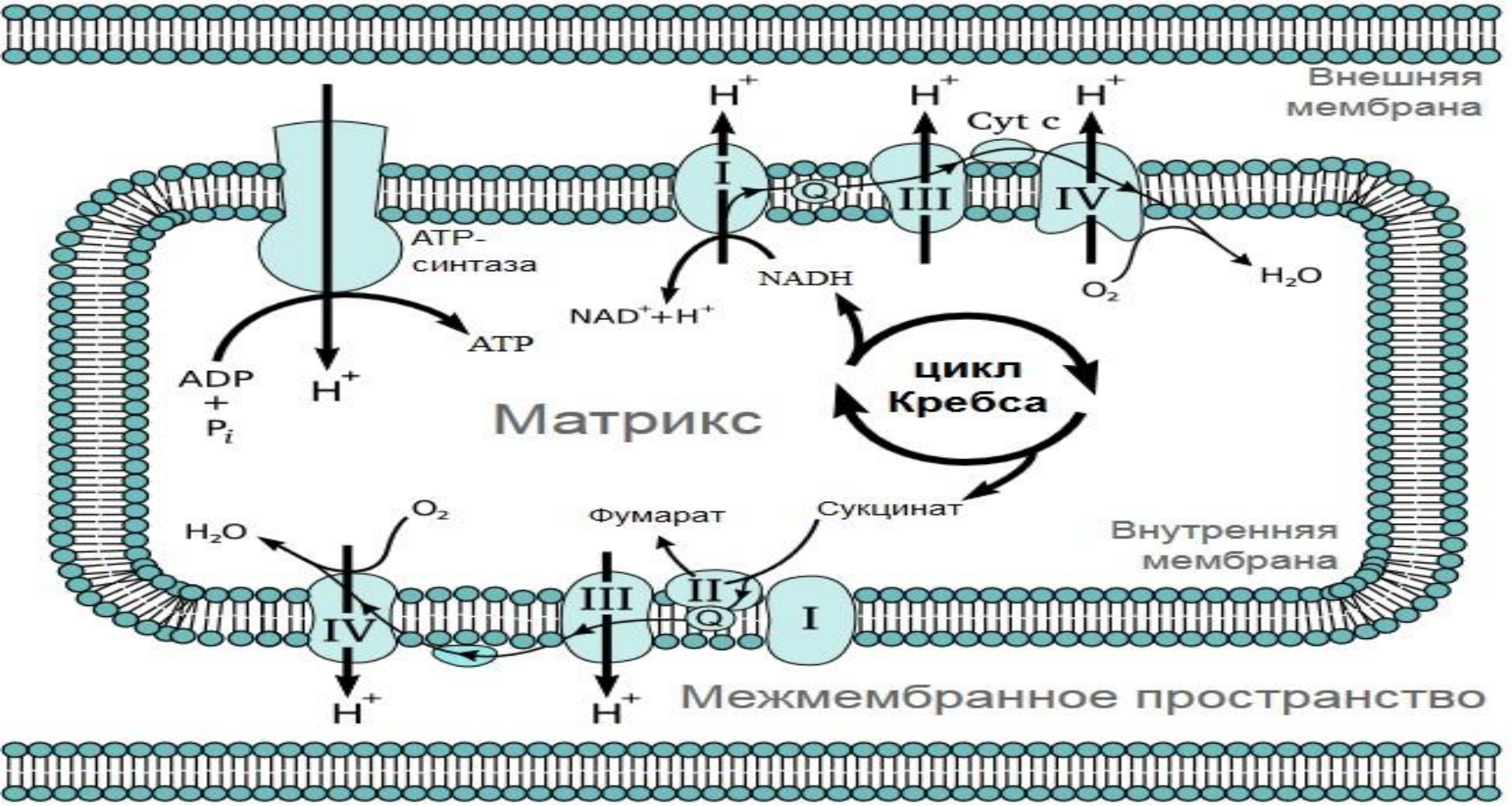
ПРОИСХОДИТ В 3 ЭТАПА:

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

Митохондрия



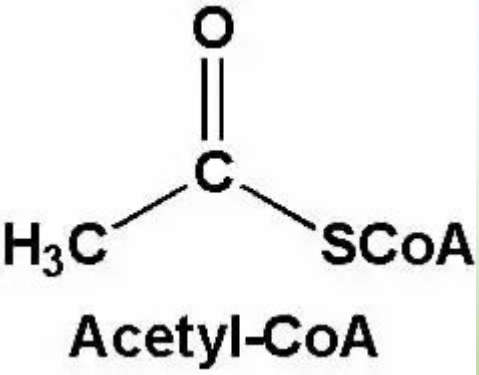
Аэробный этап



1) Окислительное декарбоксилирование ПВК (в матриксе митохондрий)

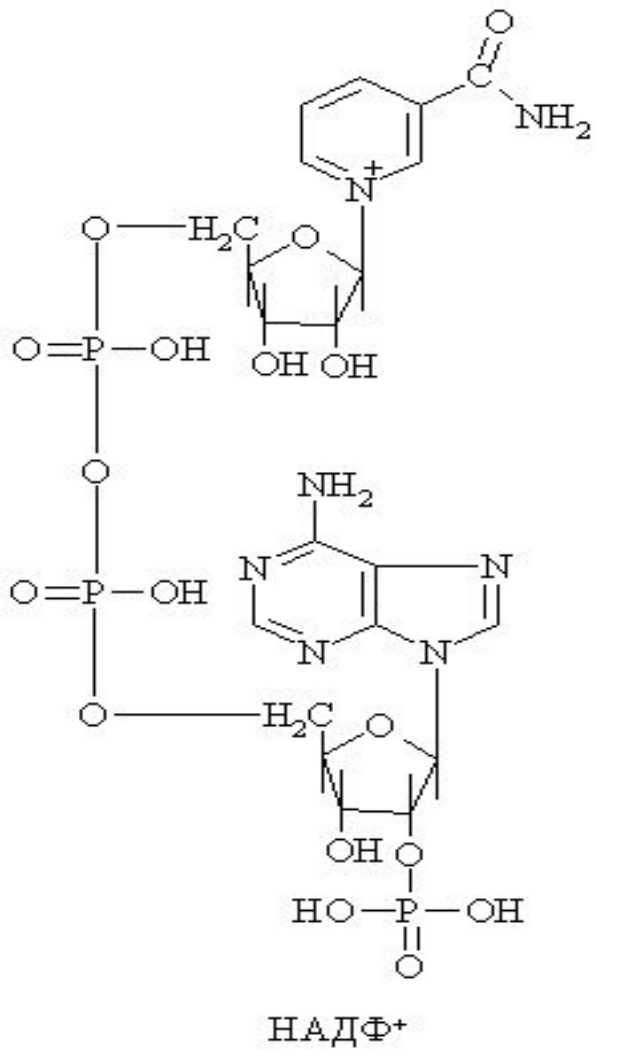
$$C_3H_6O_3 + КоА + НАД \longrightarrow$$

$$CO_2 + Ацетил\text{-}КоА + НАД^*H_2$$

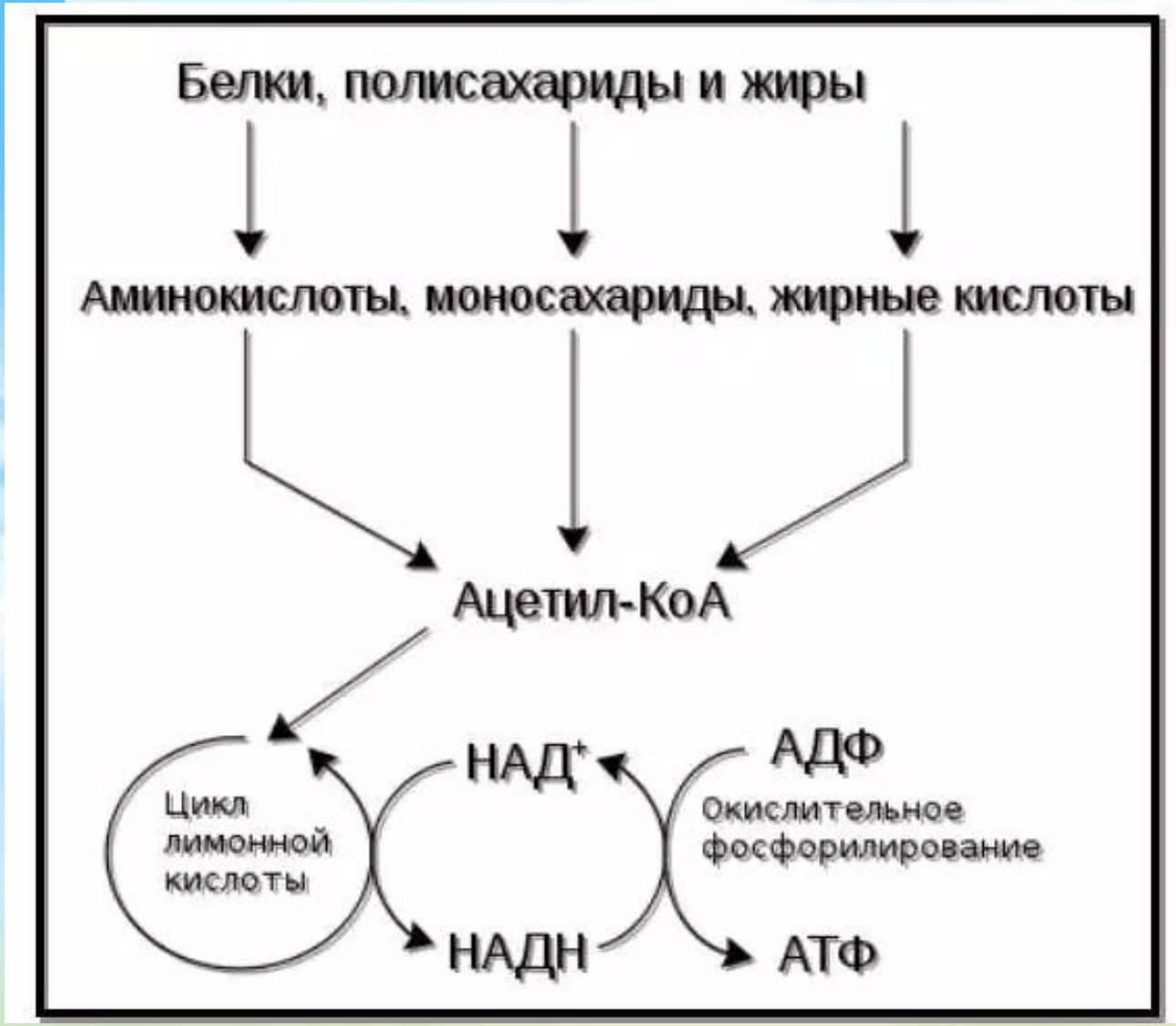


НАДФ

Никотинамидадениндинуклеотидфосфа́т



Ацетил-КоА — универсальный продукт, поступающий в цикл Кребса

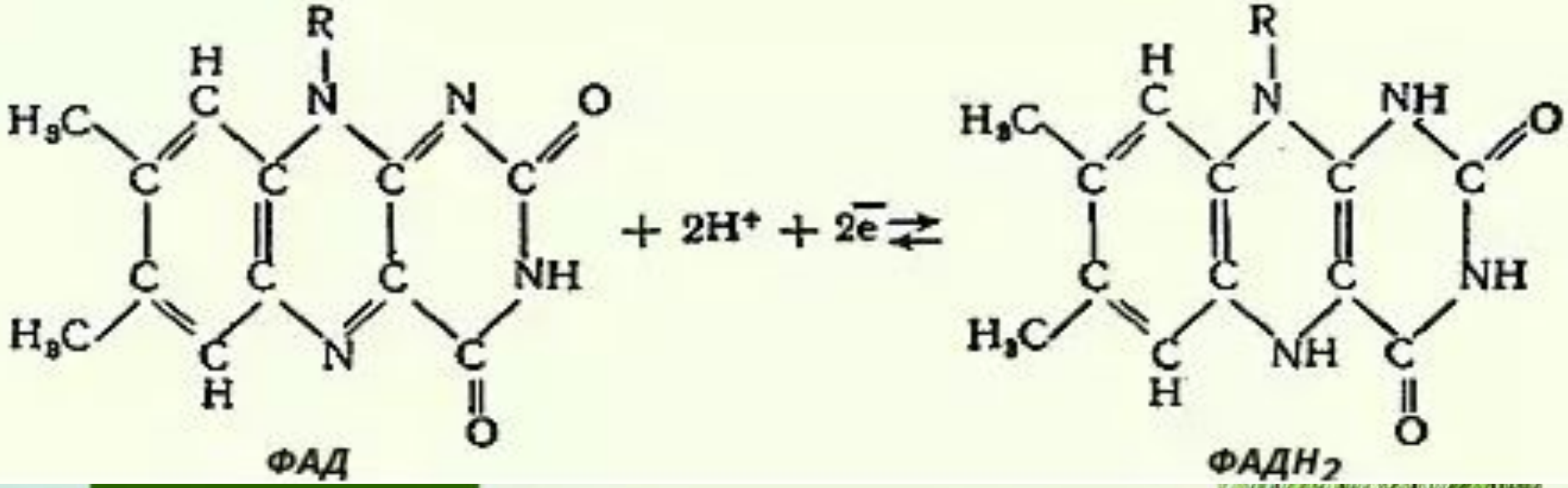


2) Цикл Кребса (в матриксе митохондрий)

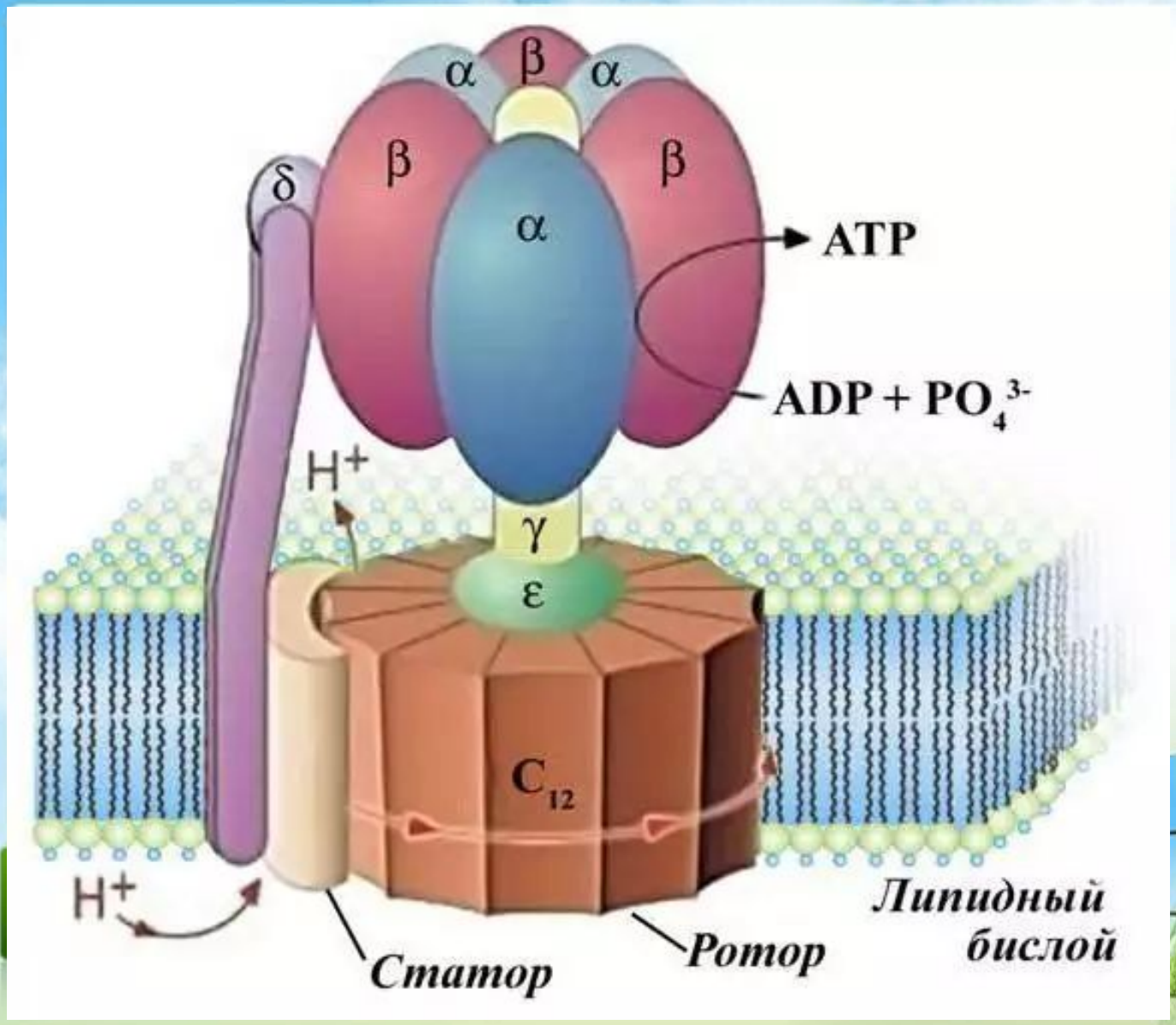
ФАДН2

ФАД — флавинадениндинуклеотид.

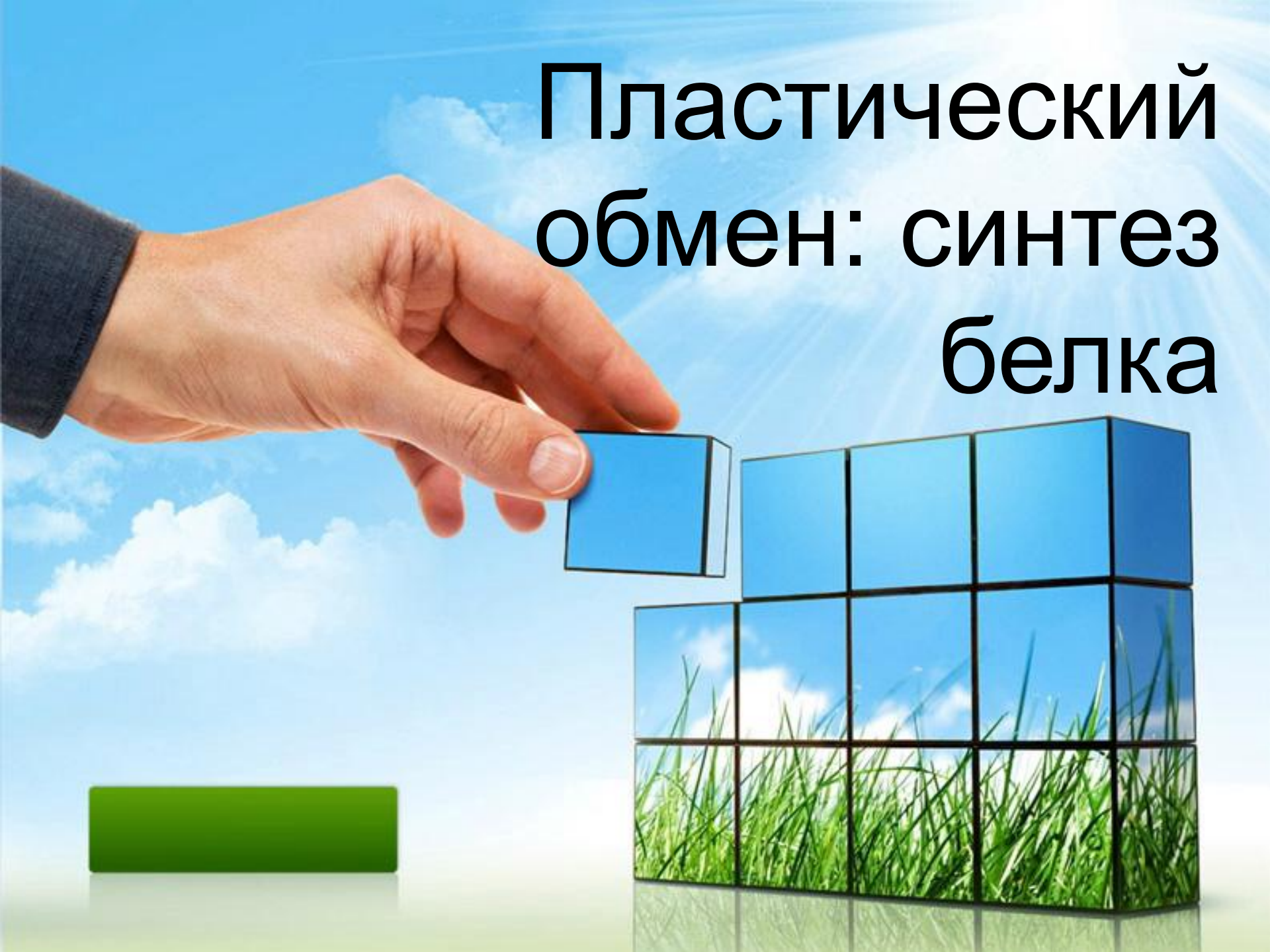
ФАД может быть восстановлен до ФАДН2, при этом он принимает два атома водорода.



АТФ-синтаза



Пластический обмен: синтез белка



Ген

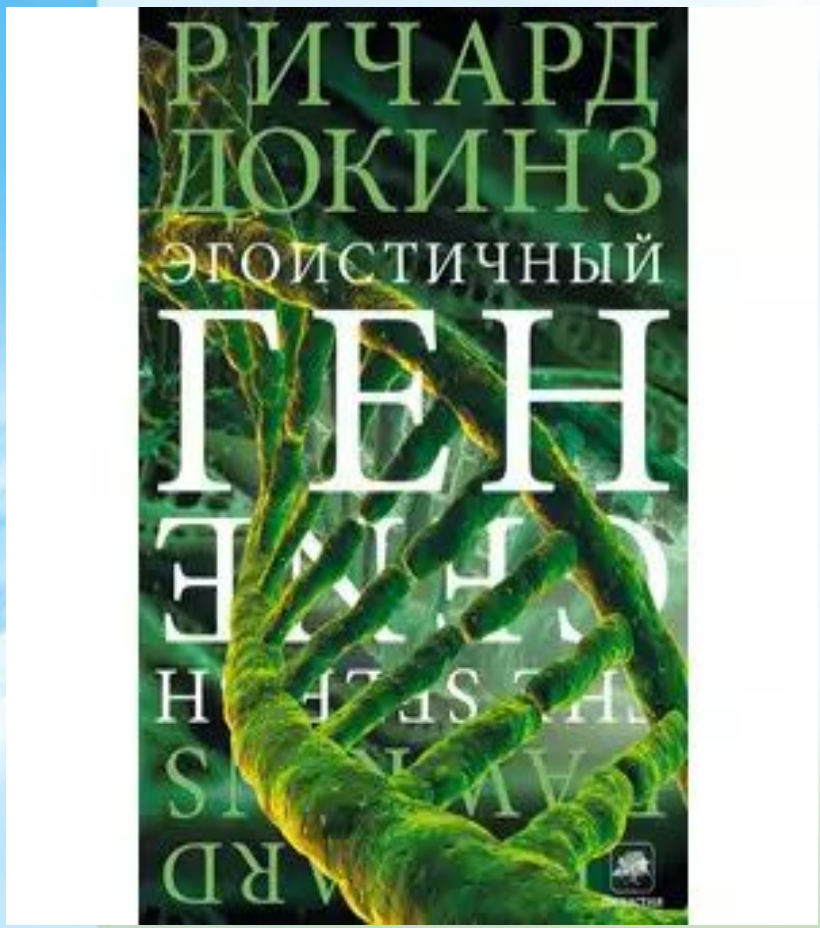
<u>Ген</u> (от др. греч. «род») **— участок ДНК, содержащий информацию о первичной структуре белка или РНК.**

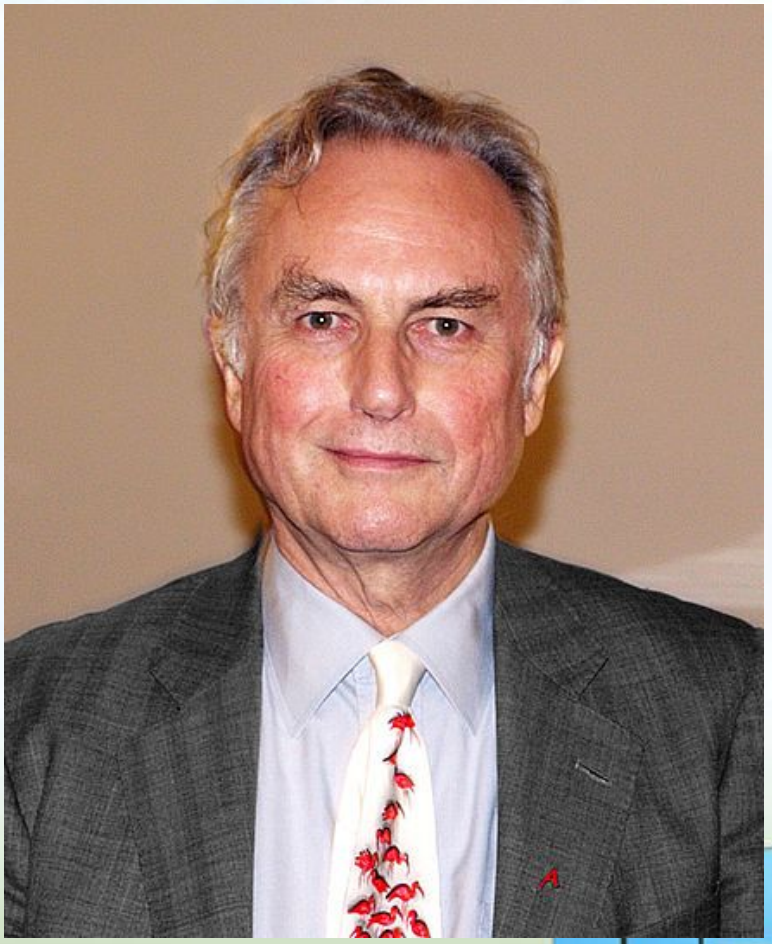
Ген — функциональная и структурная единица наследственности.

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

<u>Матричная цепь ДНК (антисмысловая цепь, antisense)</u> — служит матрицей для мРНК, комплементарна мРНК.

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

Эукариотический ген

5' 3'

экзон интро экзон интро

Регуляторная часть | Кодирующая часть | Регуляторная часть

3' 5'

Промотор:

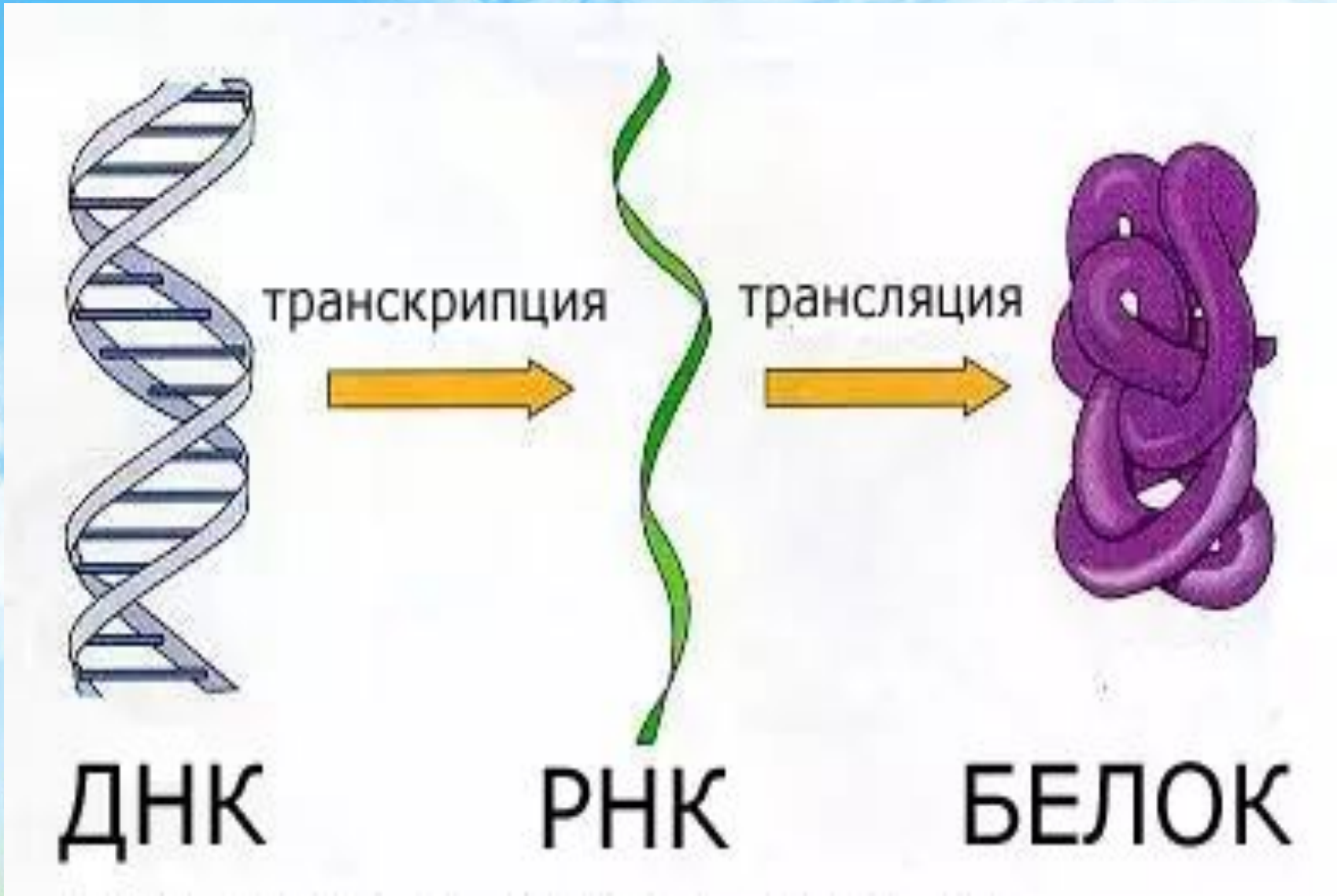
- ТАТА-бокс
- ЦААТ-бокс

Старт-кодон

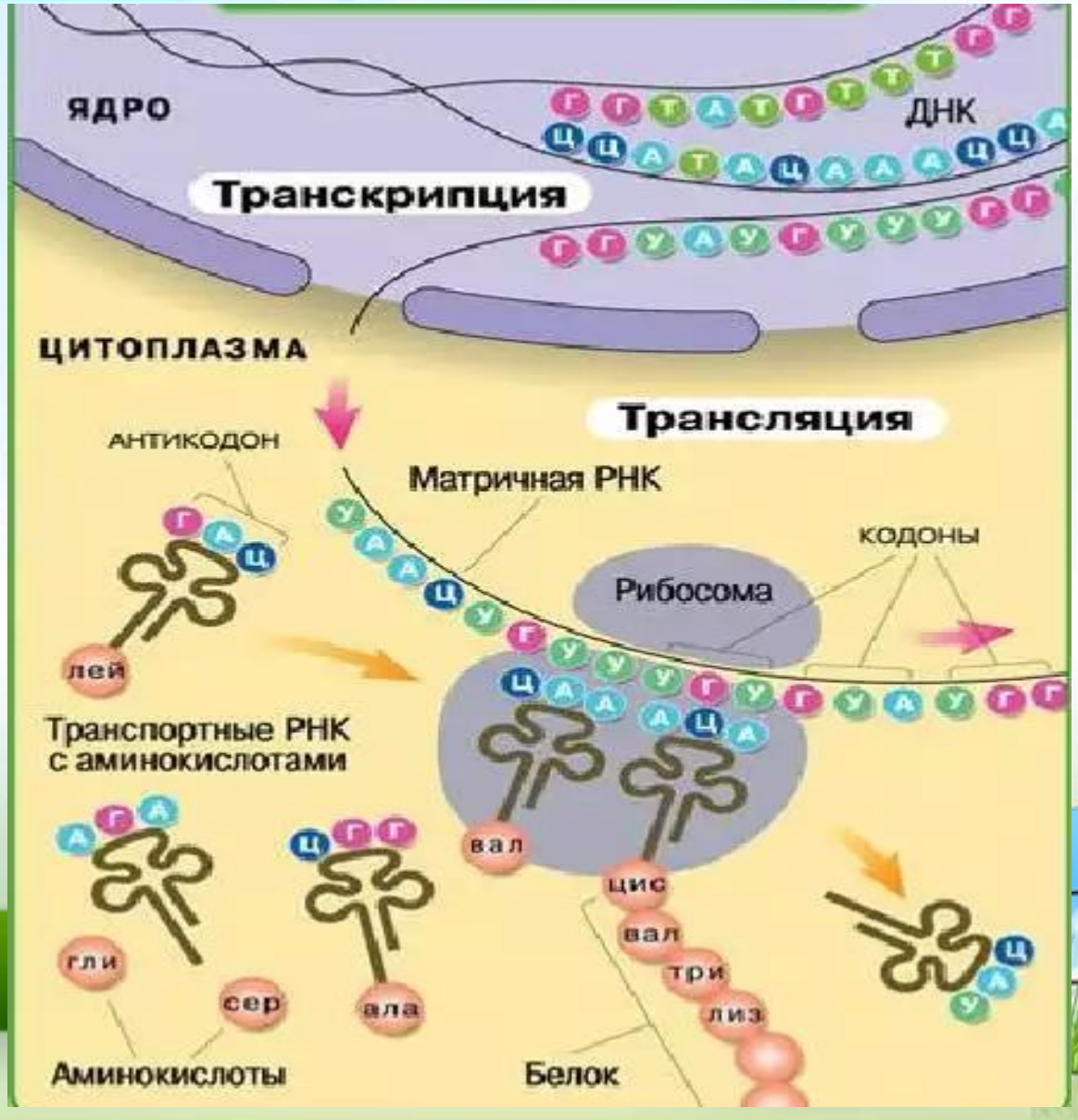
Стоп-кодон

Терминатор

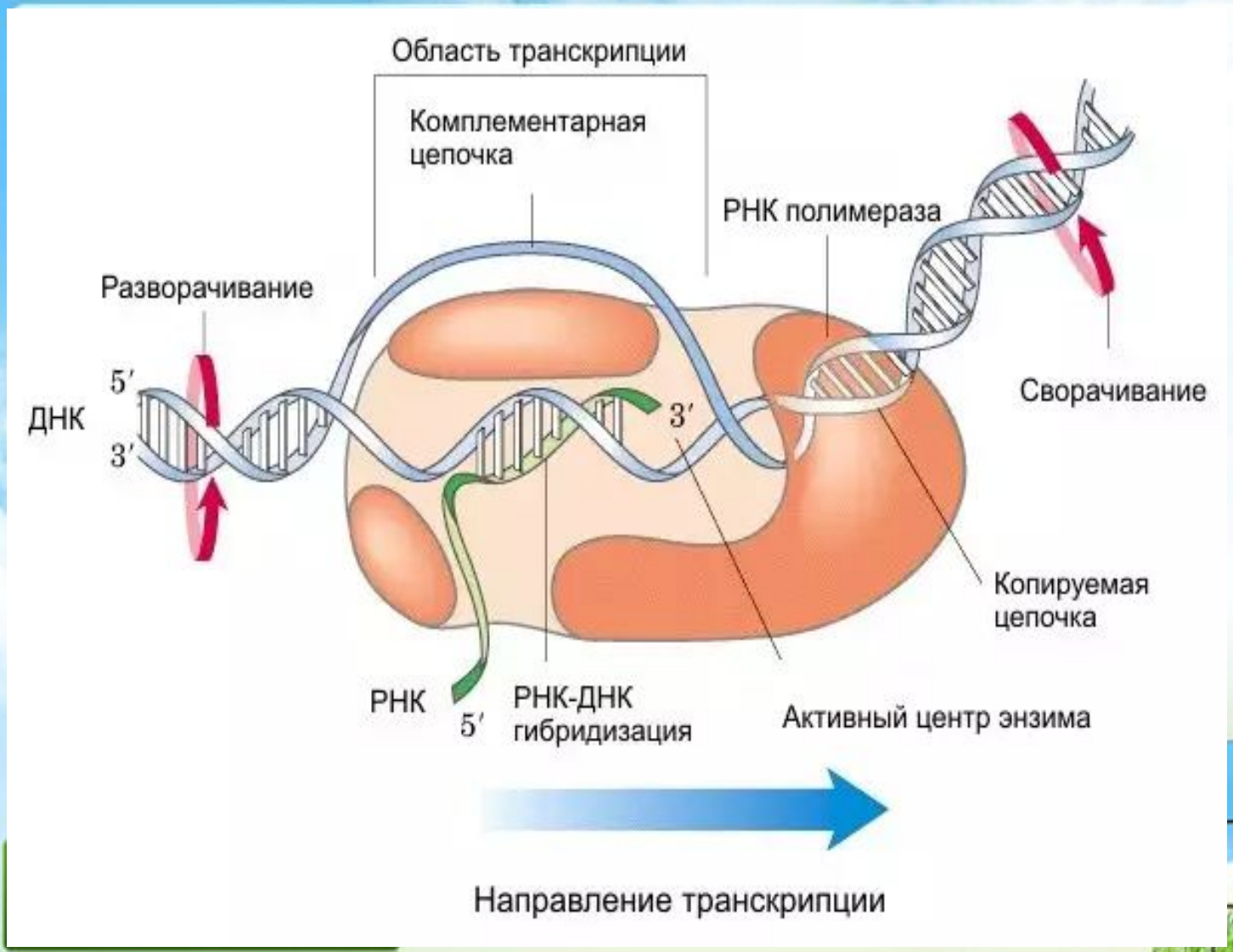
Экспрессия гена



Экспрессия гена



Транскрипция



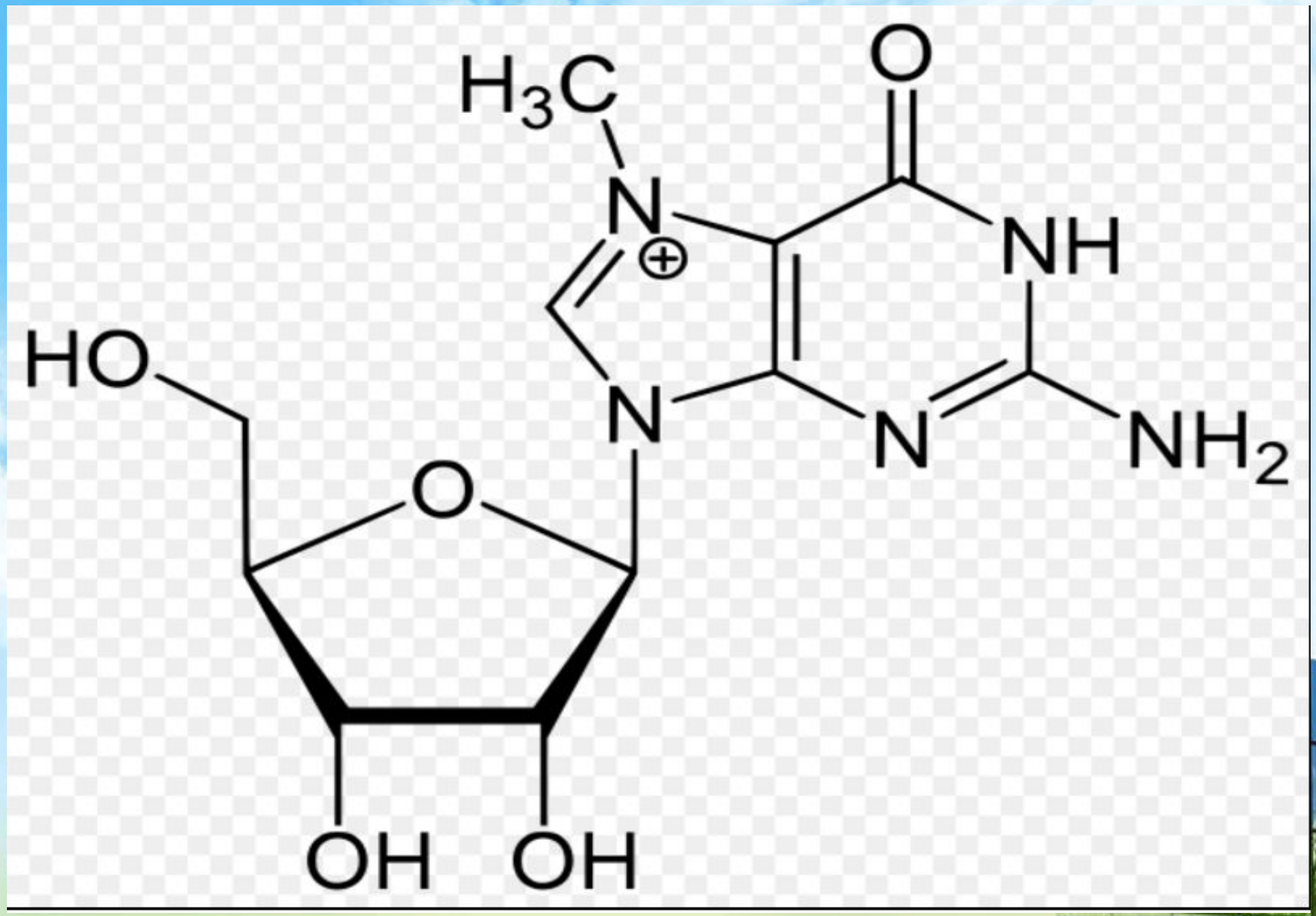
Процессинг пре-мРНК

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

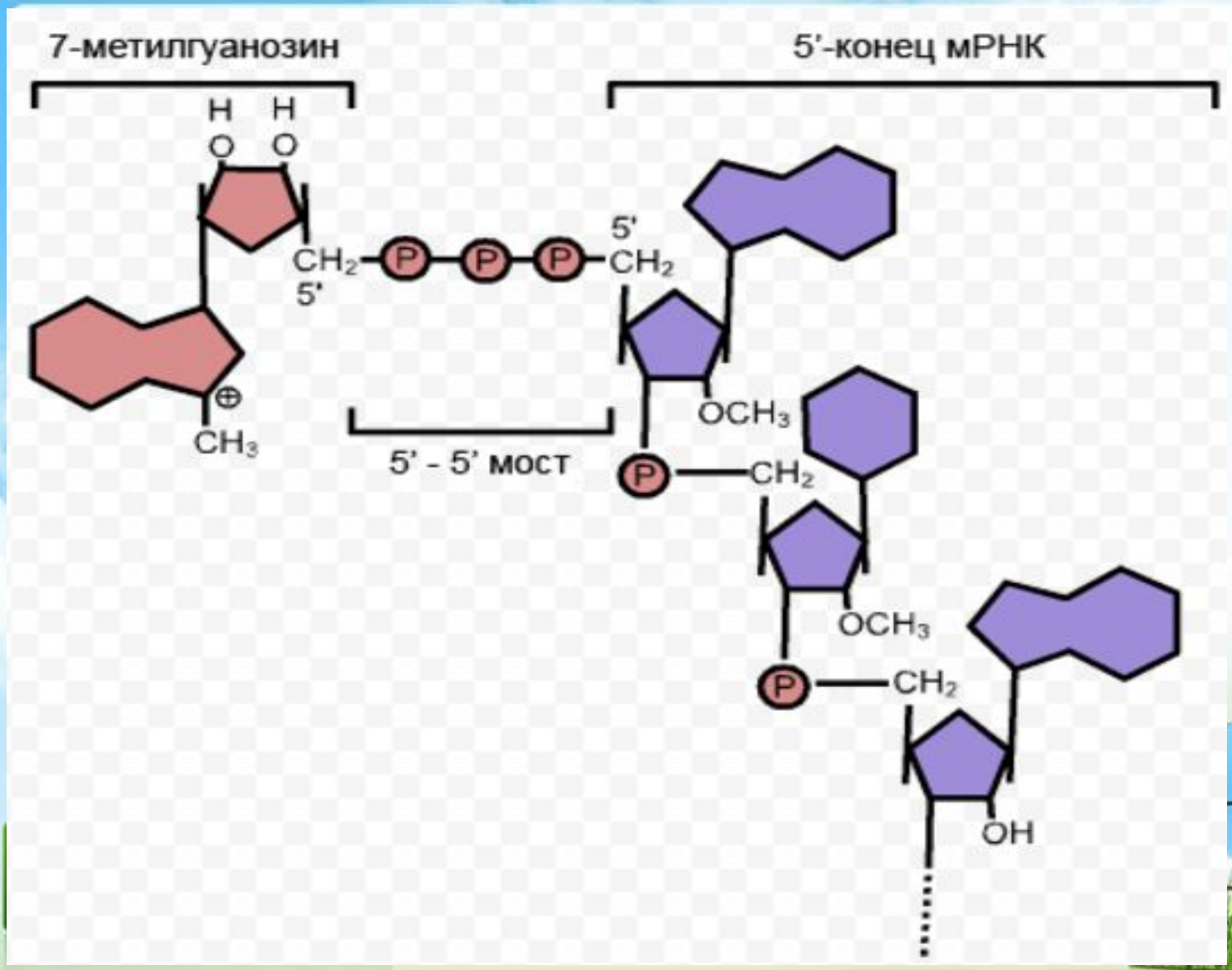
2) **Полиаденилирование** — присоединение последовательности аденинов (**хвост поли-А**) на 3'-конец пре-мРНК.

3) **Сплайсинг** — вырезание интронов и сшивка экзонов

Кэп — остаток 7-метилгуанозина



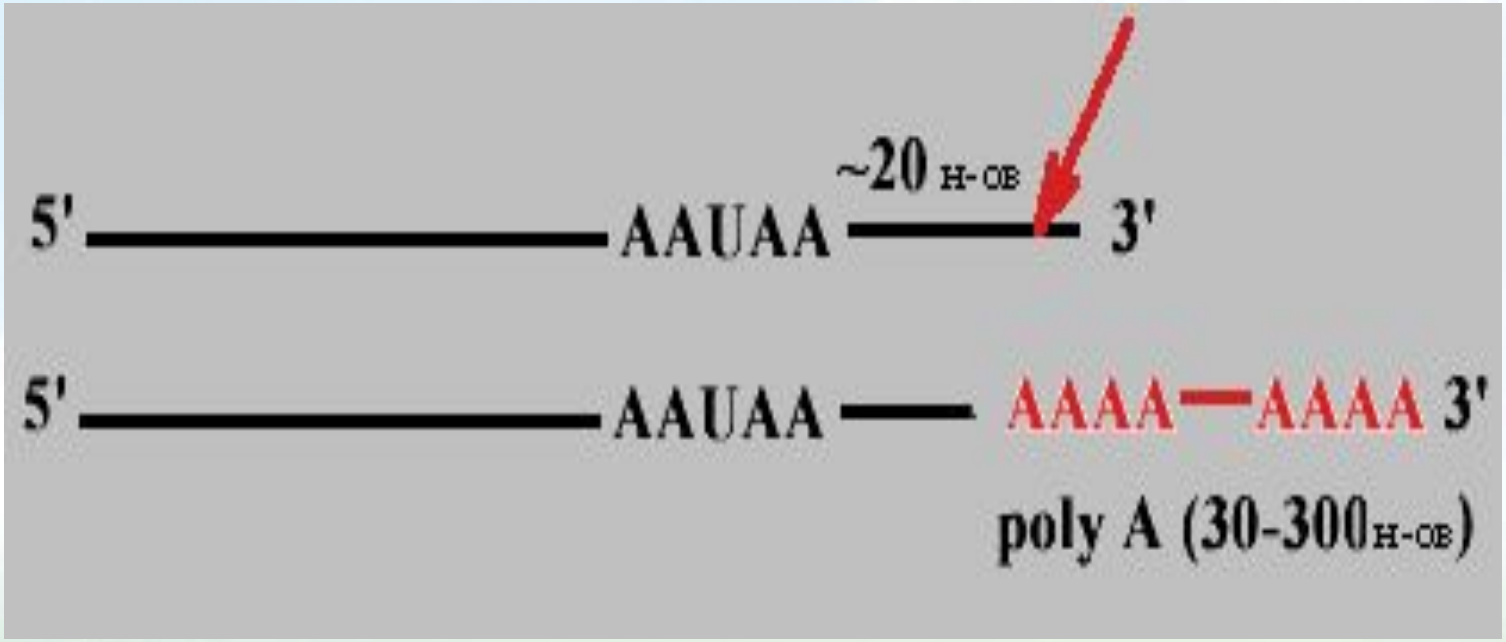
Кэпирование



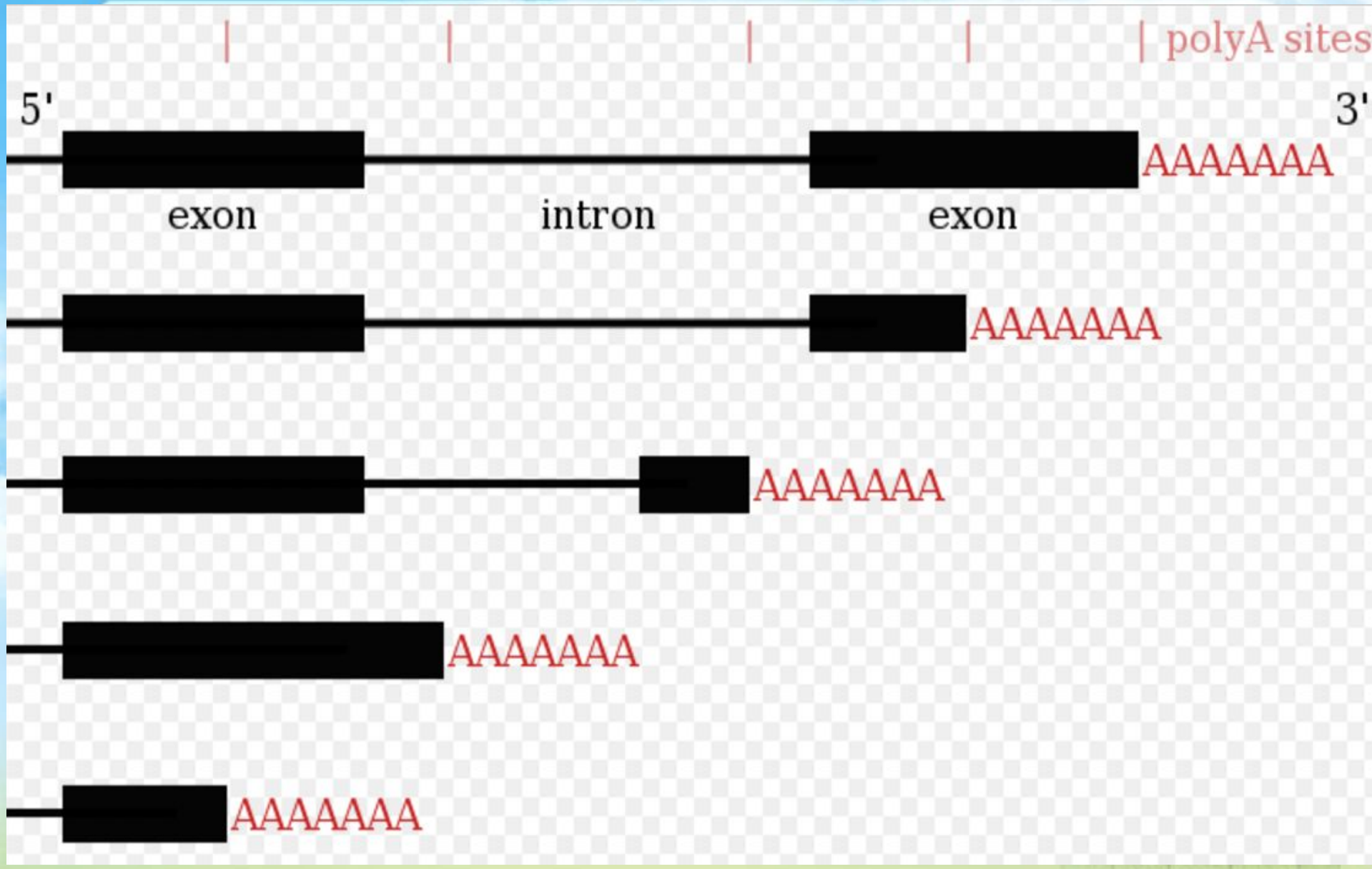
Функции кэпа

- 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

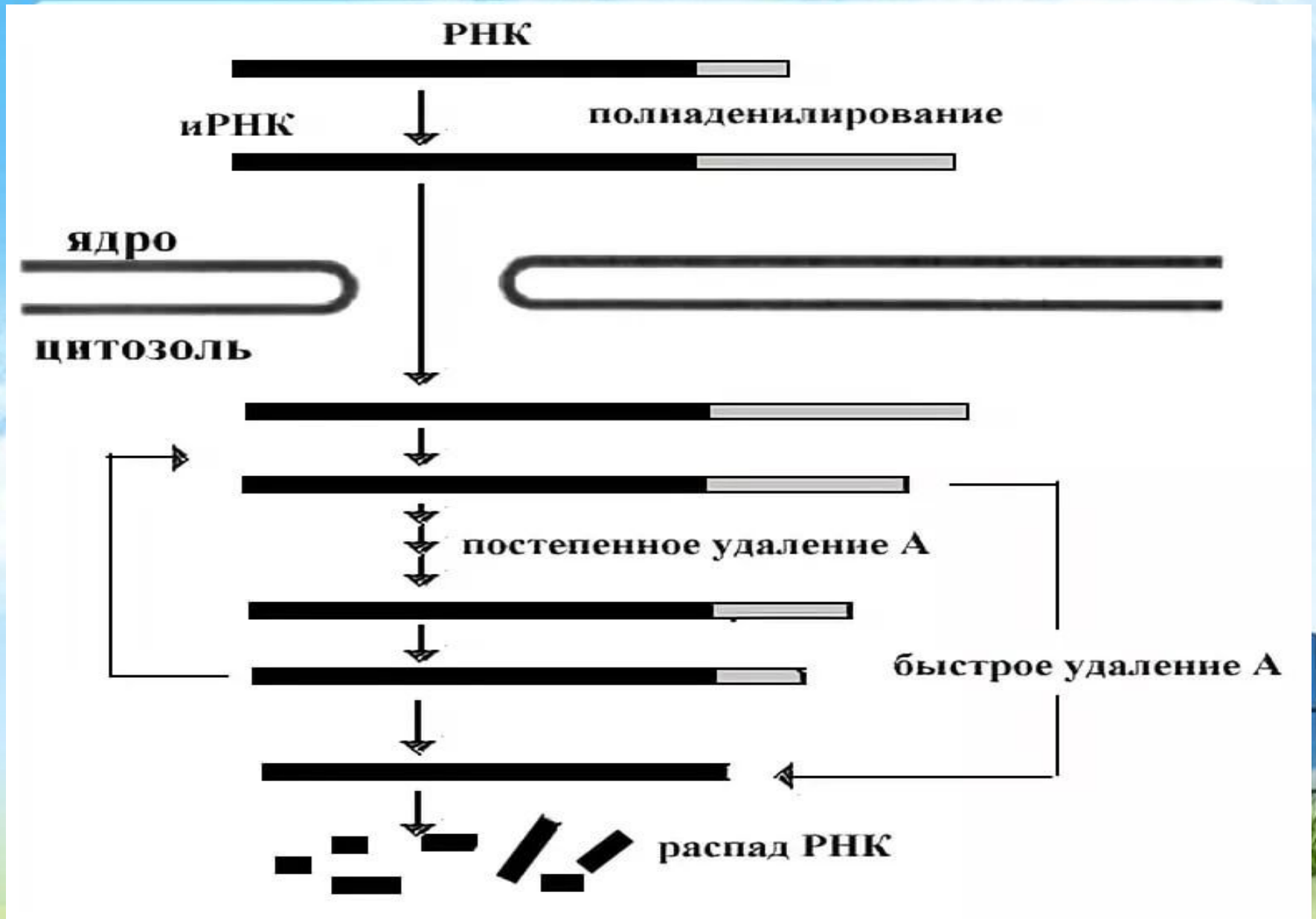
Полиаденилирование



Альтернативное полиаденилирование



Хвост полиА защищает мРНК



Сплайсинг

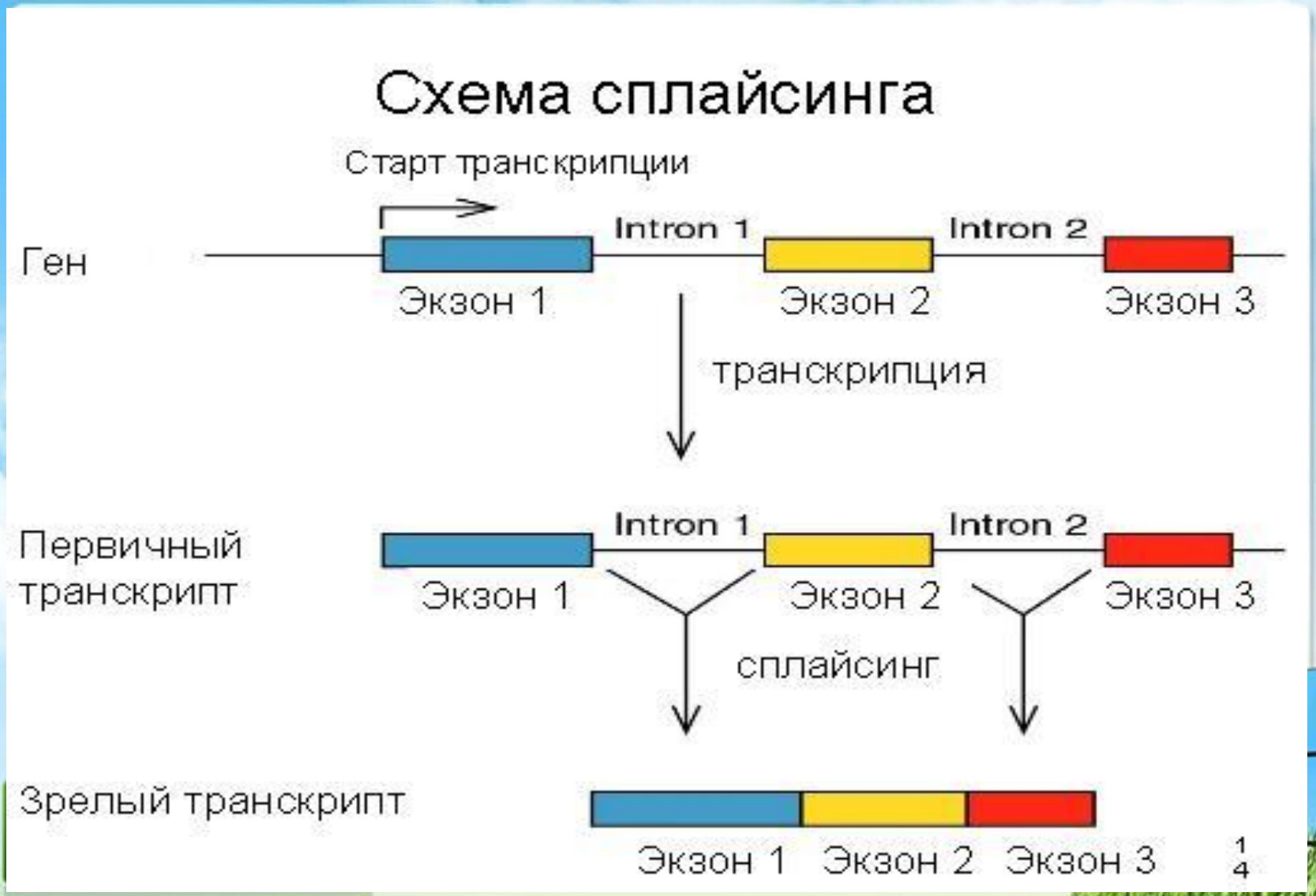
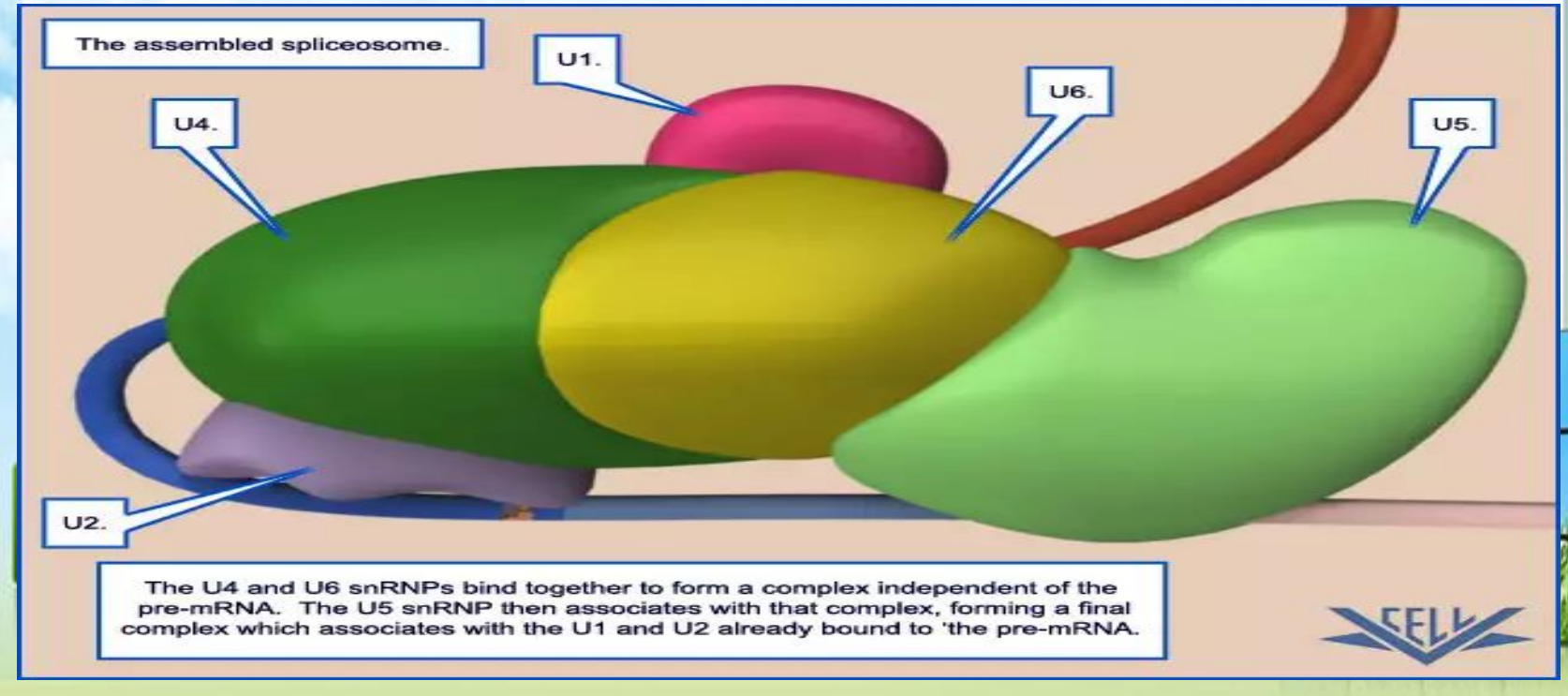


Схема сплайсинга
Старт транскрипции
Ген
Intron 1
Intron 2
Экзон 1
Экзон 2
Экзон 3
транскрипция
Первичный транскрипт
Intron 1
Intron 2
Экзон 1
Экзон 2
Экзон 3
сплайсинг
Зрелый транскрипт
Экзон 1
Экзон 2
Экзон 3
1
4

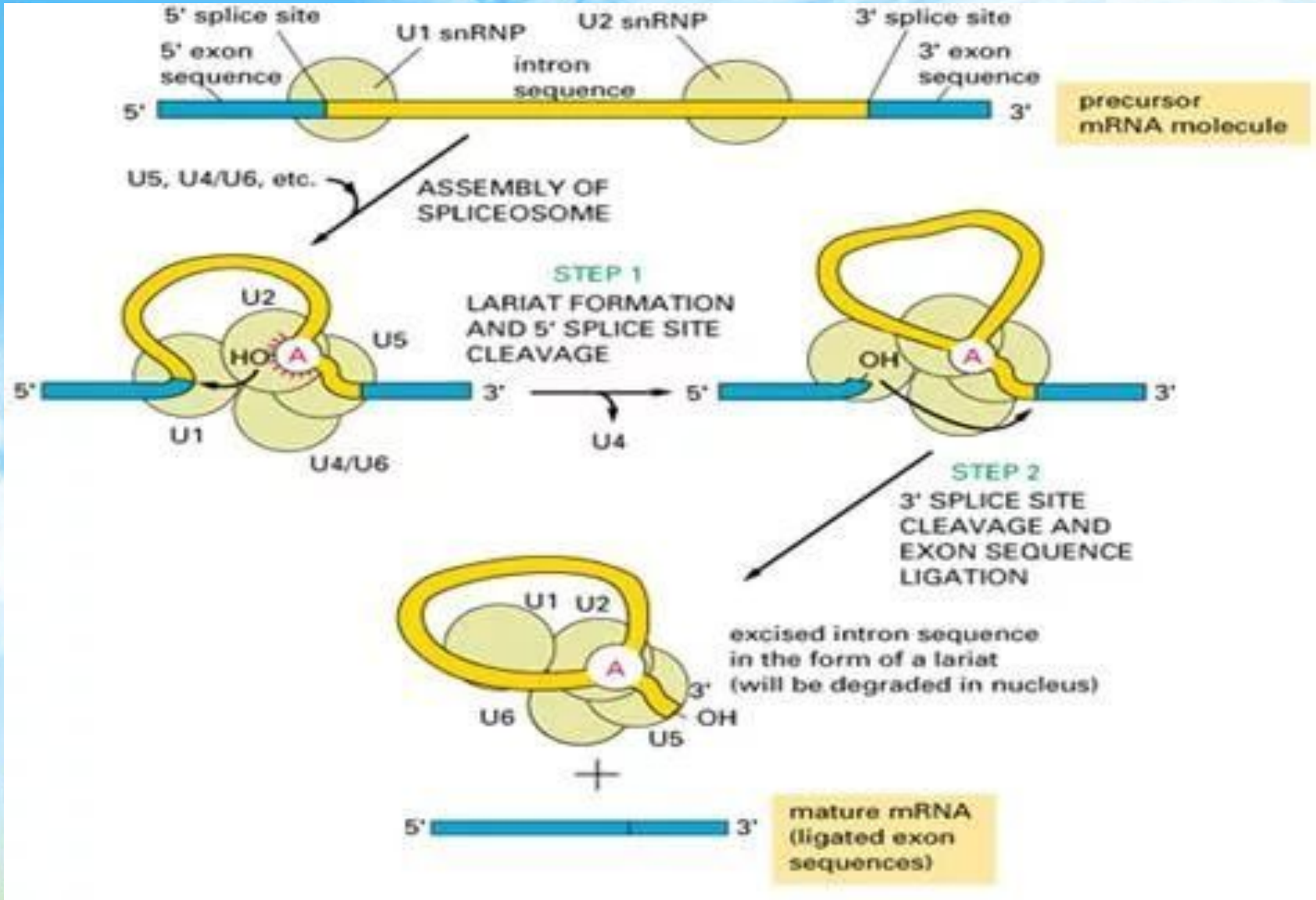
Сплайсосома

<u>Сплайосома</u>— комплекс для осуществления сплайсинга.

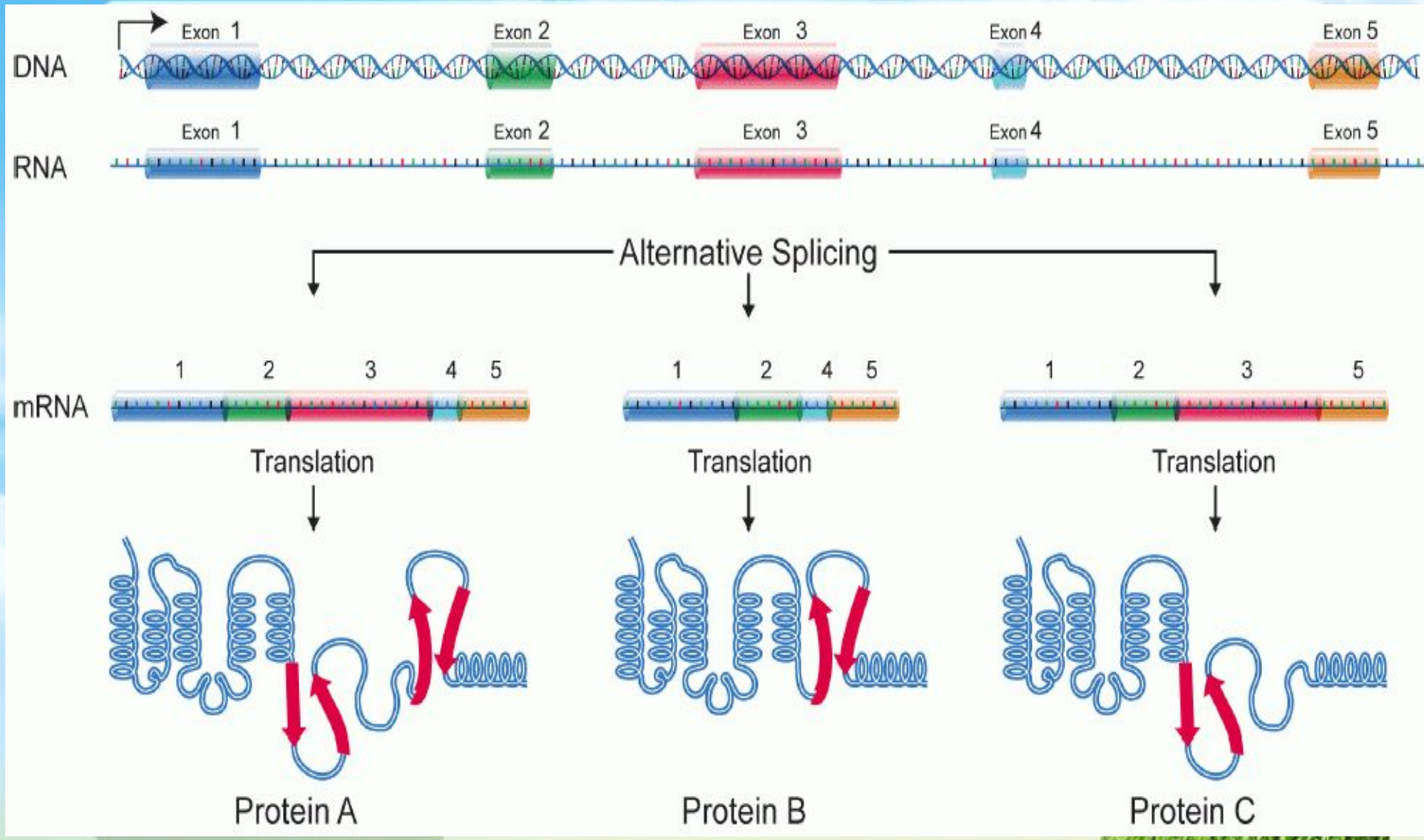
Сплайосома = 5 мяРНК + по 7 белковых факторов, связанных с каждой мяРНК



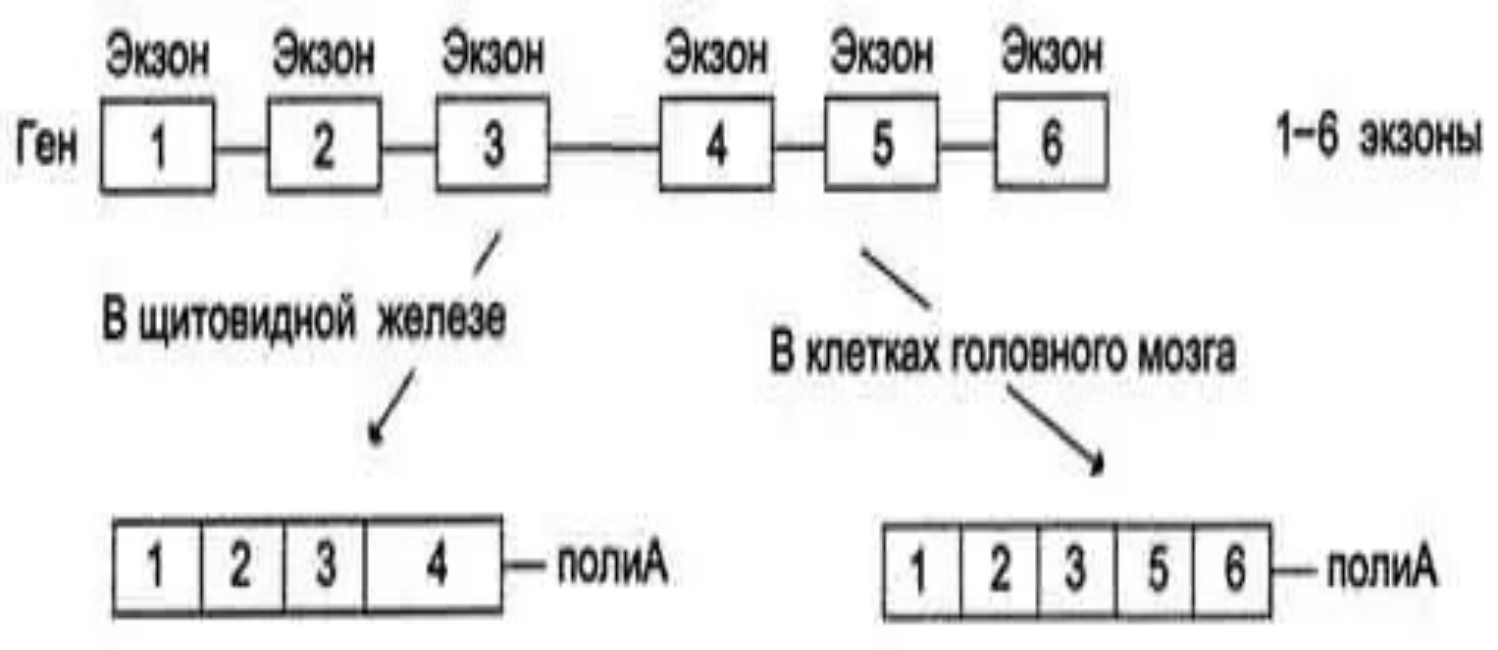
Работа сплайсосомы



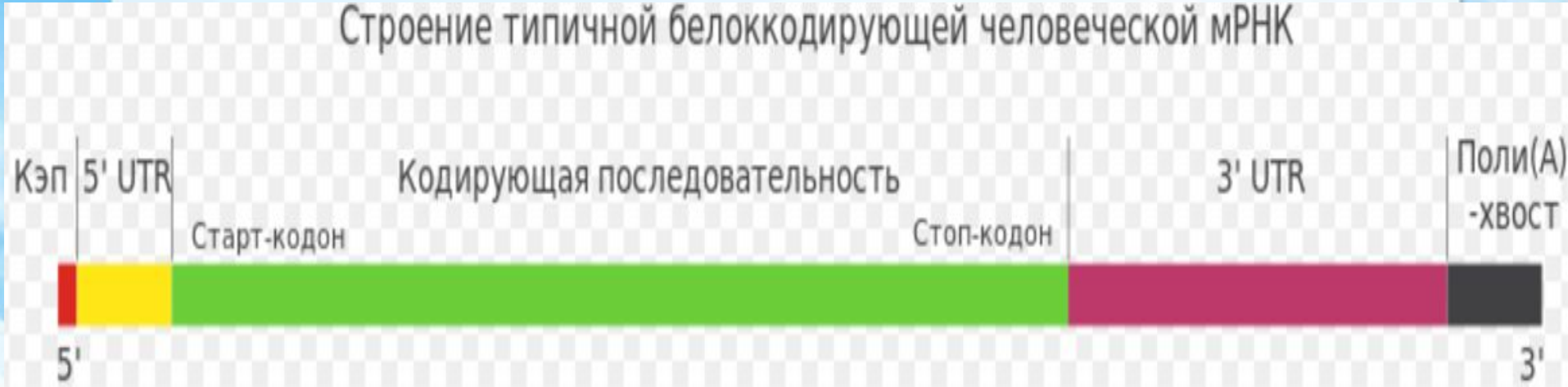
Альтернативный сплайсинг



Альтернативный сплайсинг кальцитонина



Зрелое мРНК


Строение типичной белоккодирующей человеческой мРНК
Кэп
5' UTR
Кодирующая последовательность
Старт-кодон
Стоп-кодон
3' UTR
Поли(А)
-хвост
5'
3'

Генетический код

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

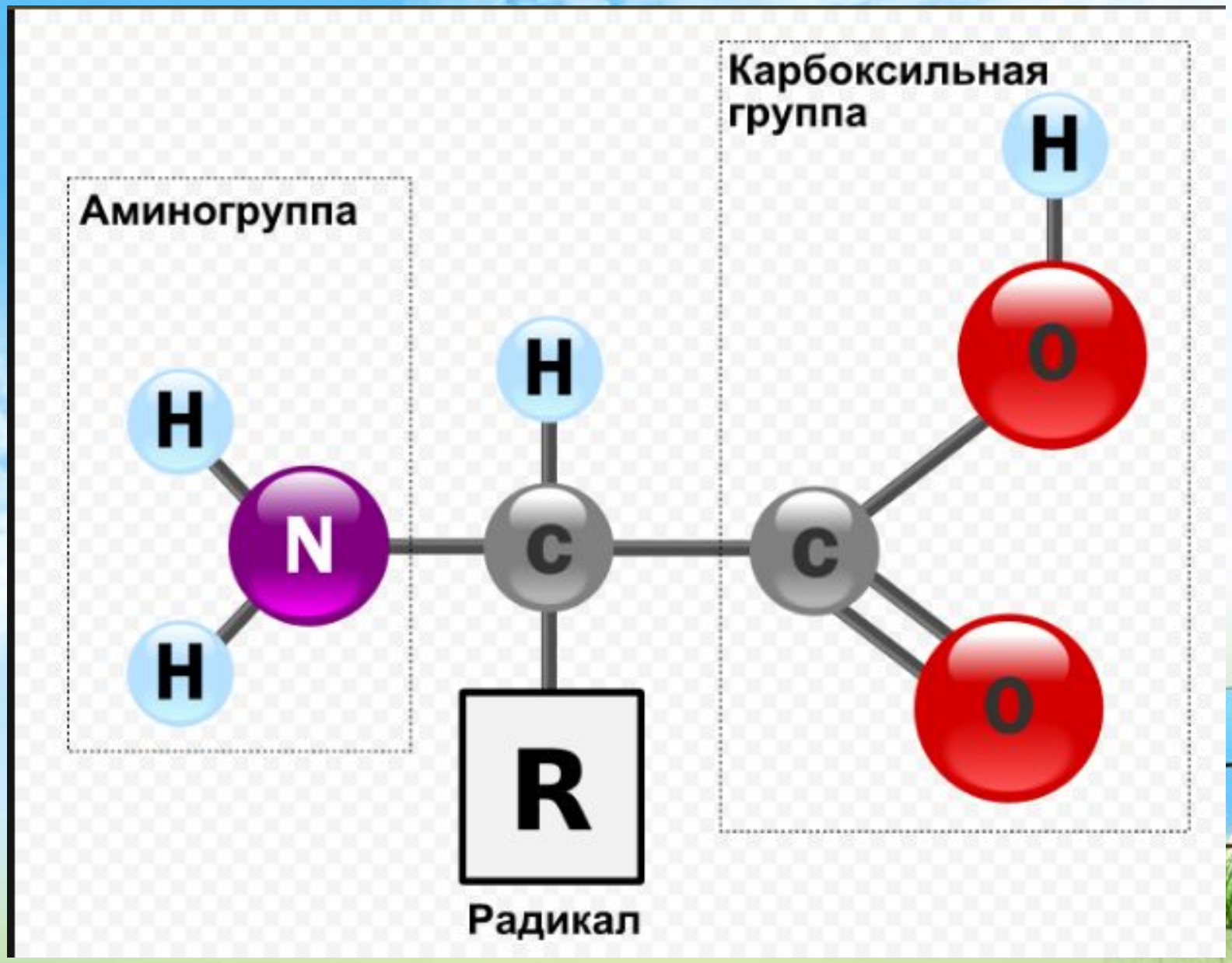
Свойства генетического кода

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

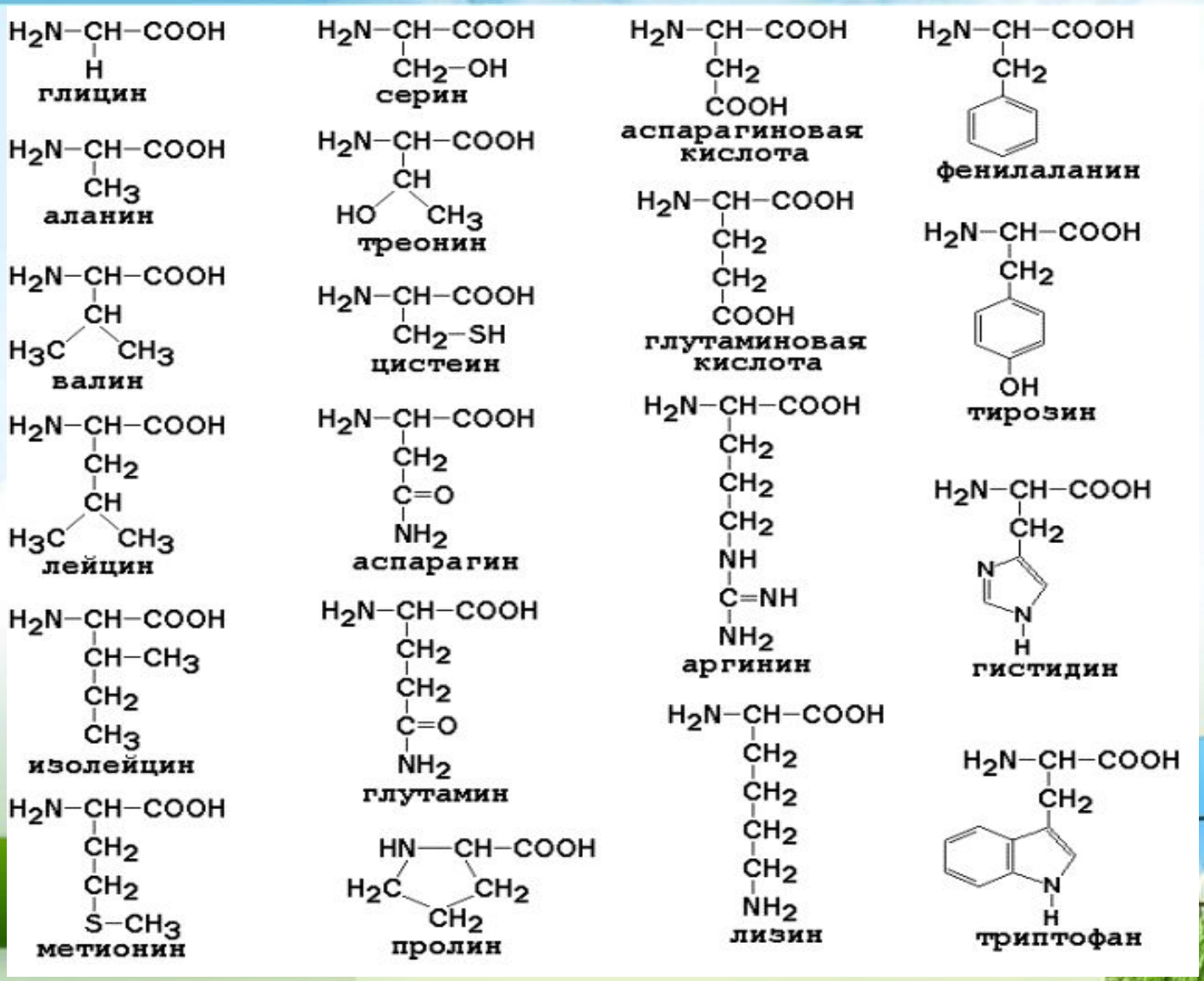
Участники трансляции

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

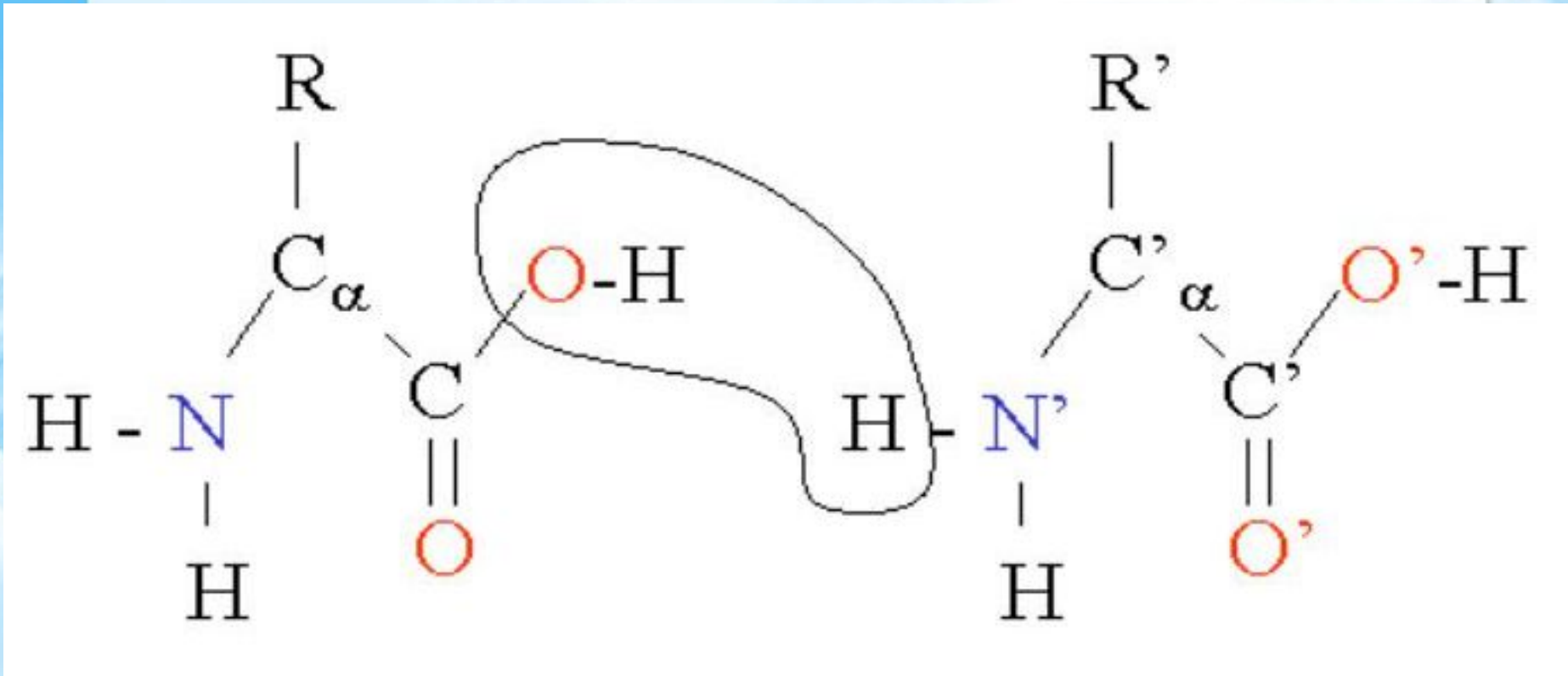
Аминокислота



Аминокислота



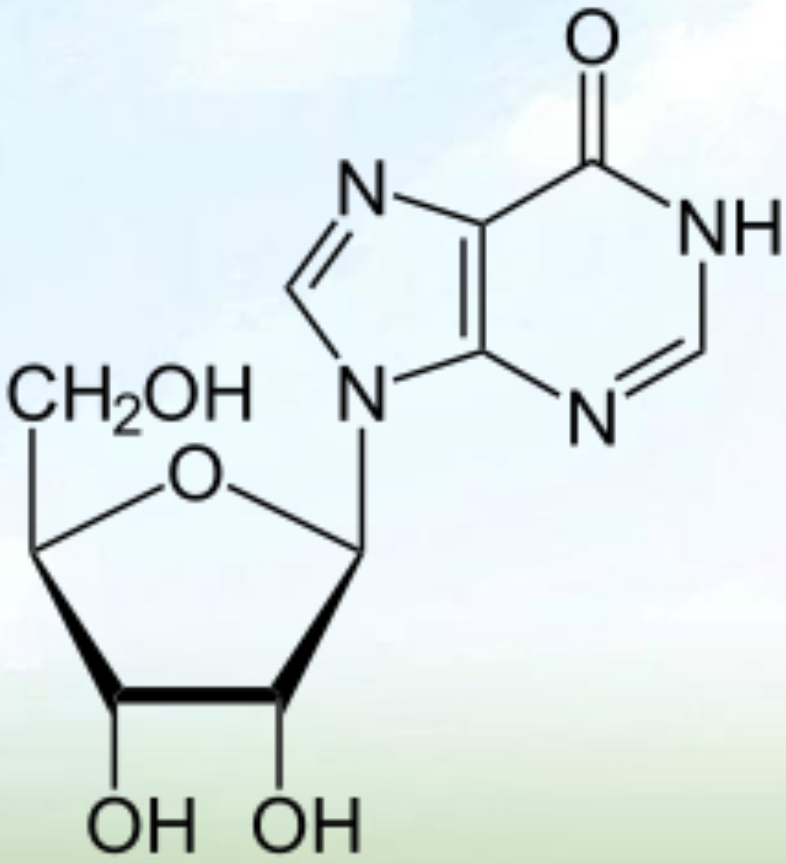
Пептидная связь



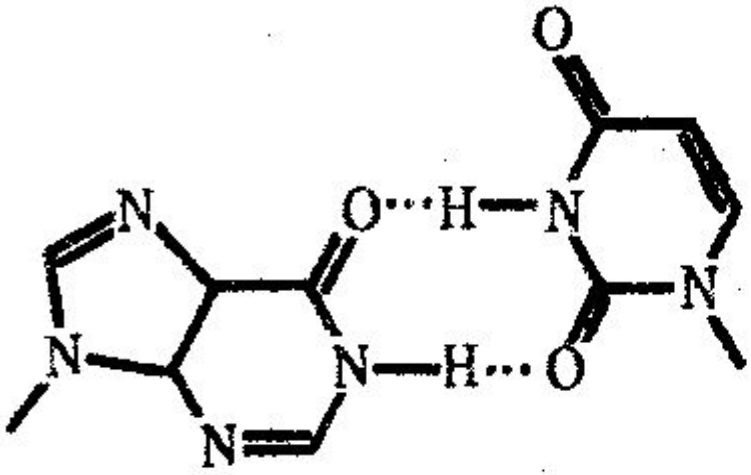
тРНК

а
A-C-C-Pu
3'-конец
Акцепторная ветвь
5'-конец
Протокодон
ТψС-ветвь
Дигидроуридиловая ветвь
Дополнительная ветвь
Антикодоновая ветвь
5'
3'
Антикодон

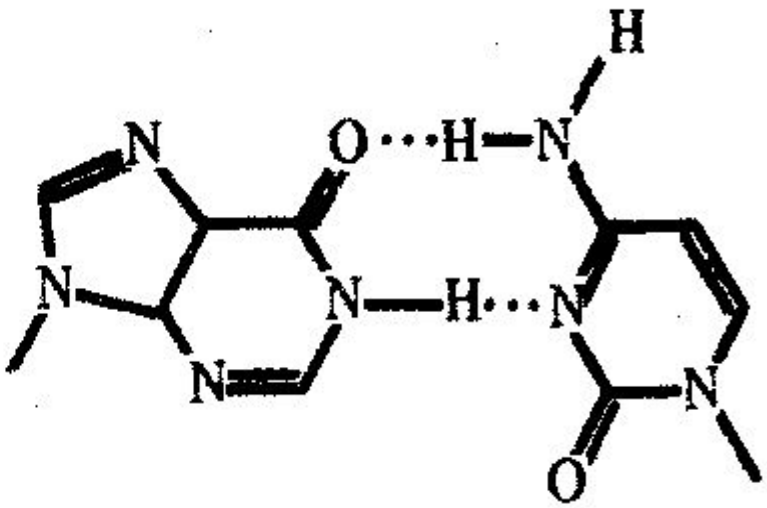
Инозин



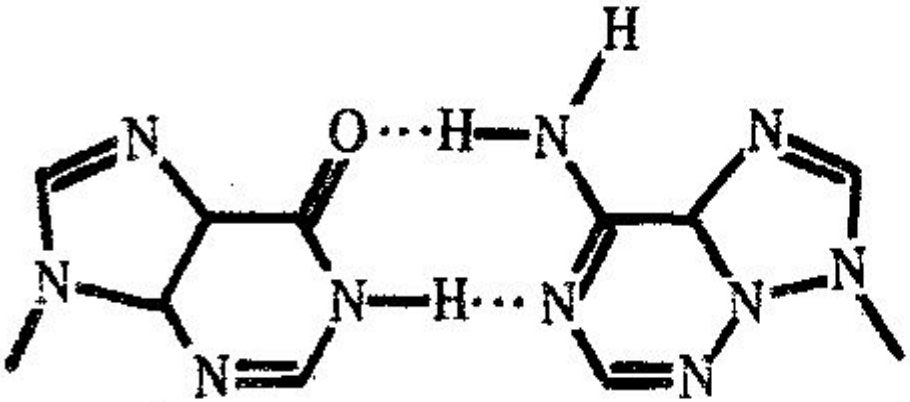
Инозин комплиментарен…



Инозин Уридин

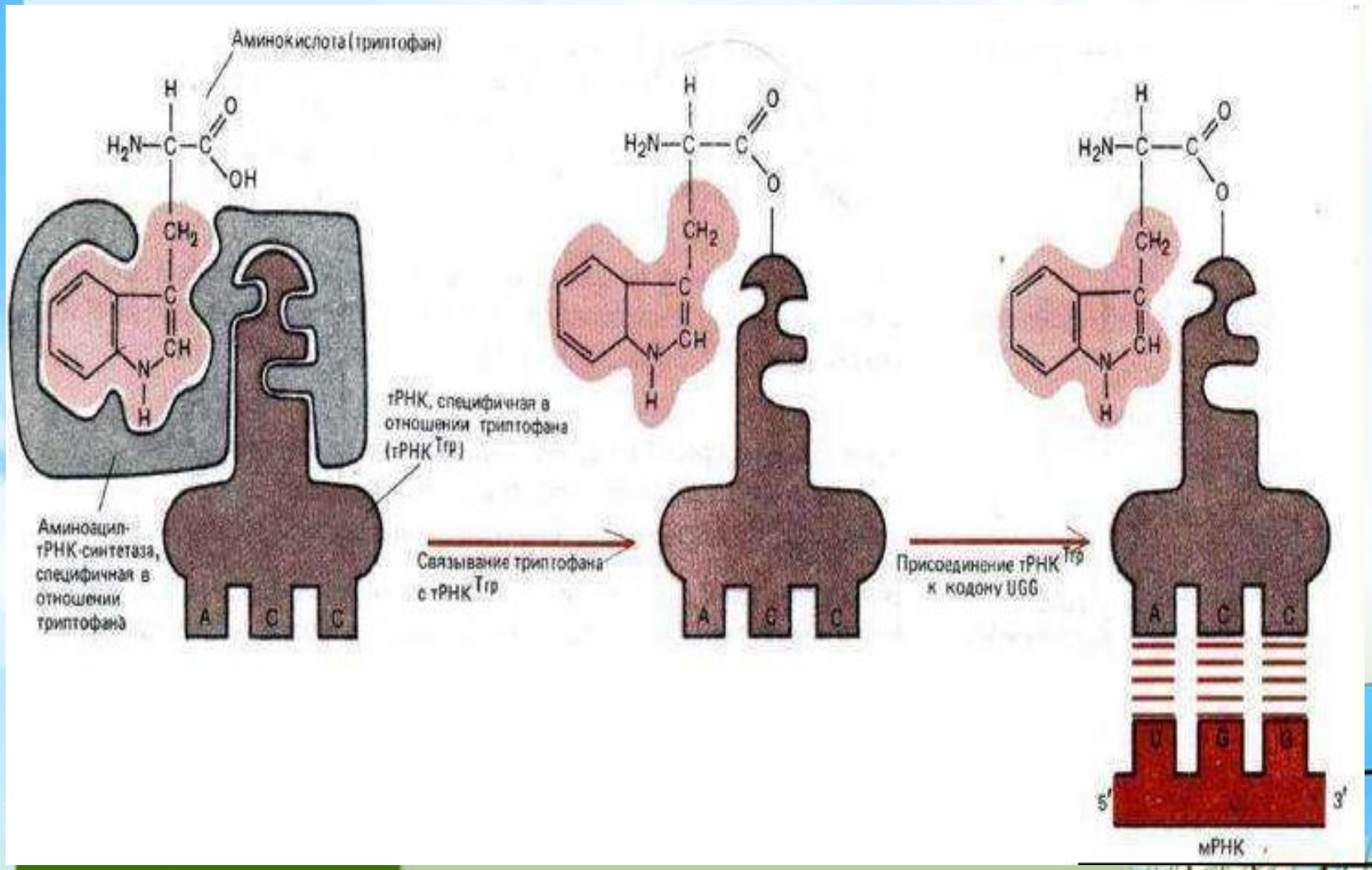


Инозин Цитозин

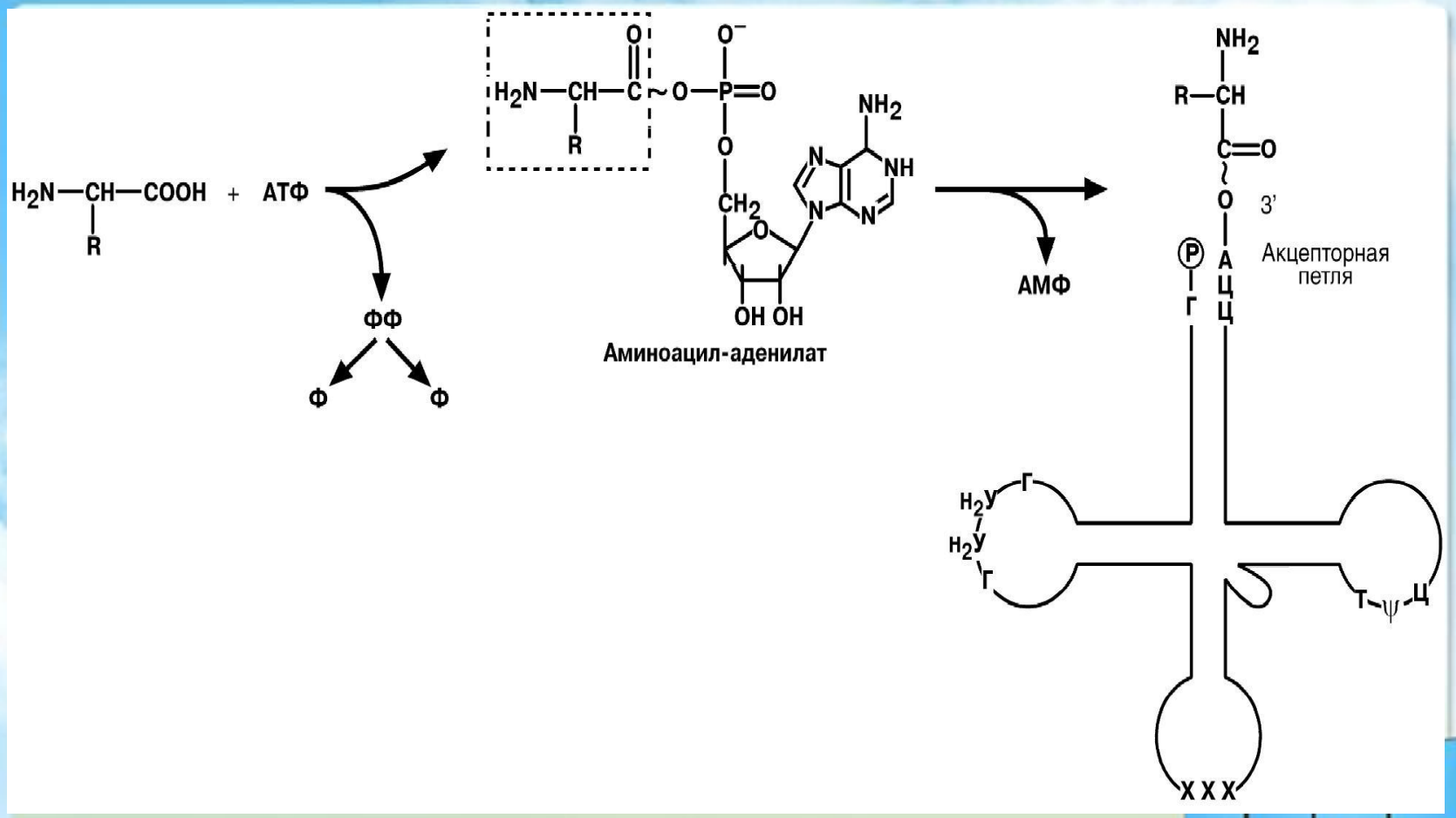


Инозин Аденин

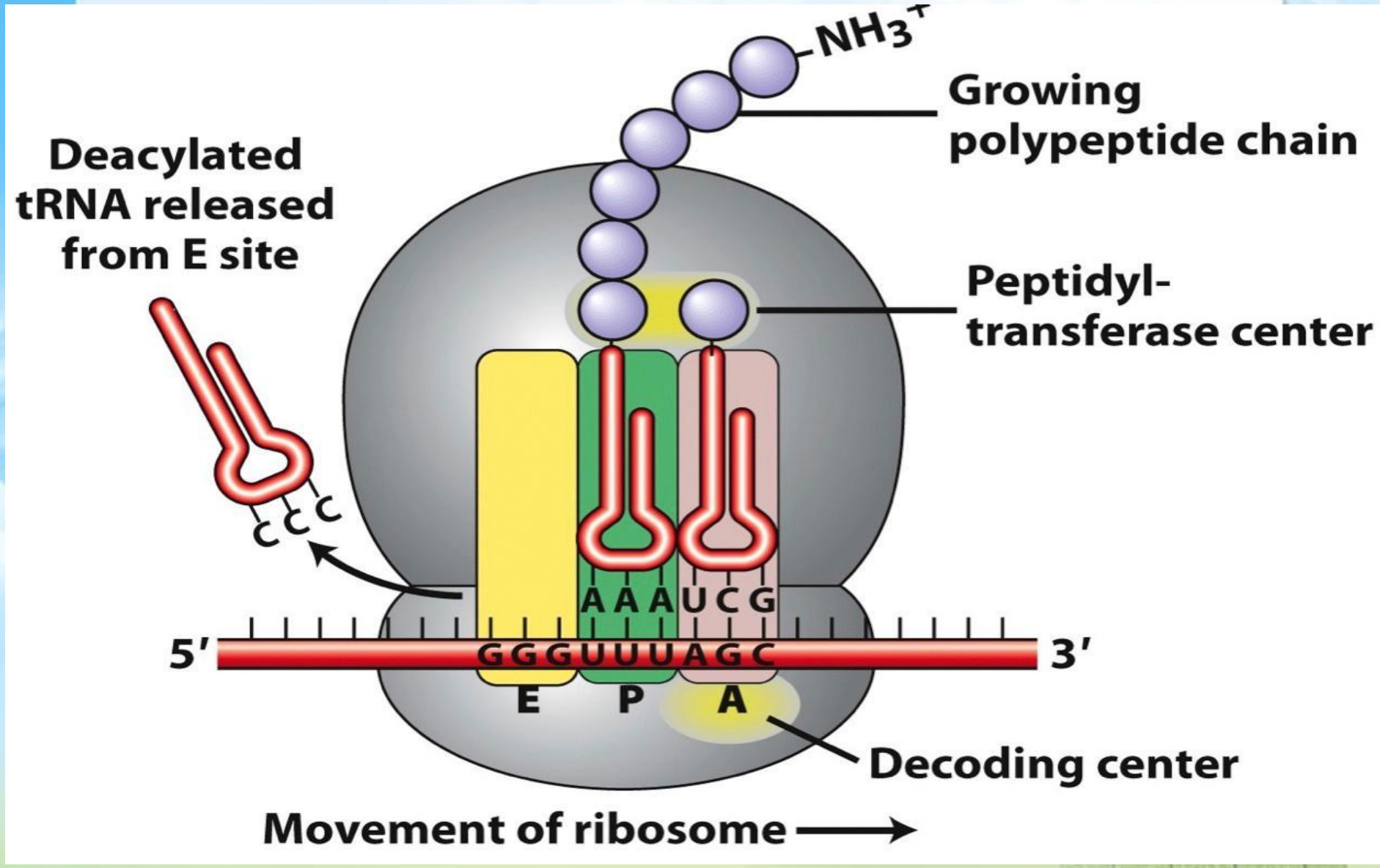
Роль аминоацил-тРНК-синтетазы



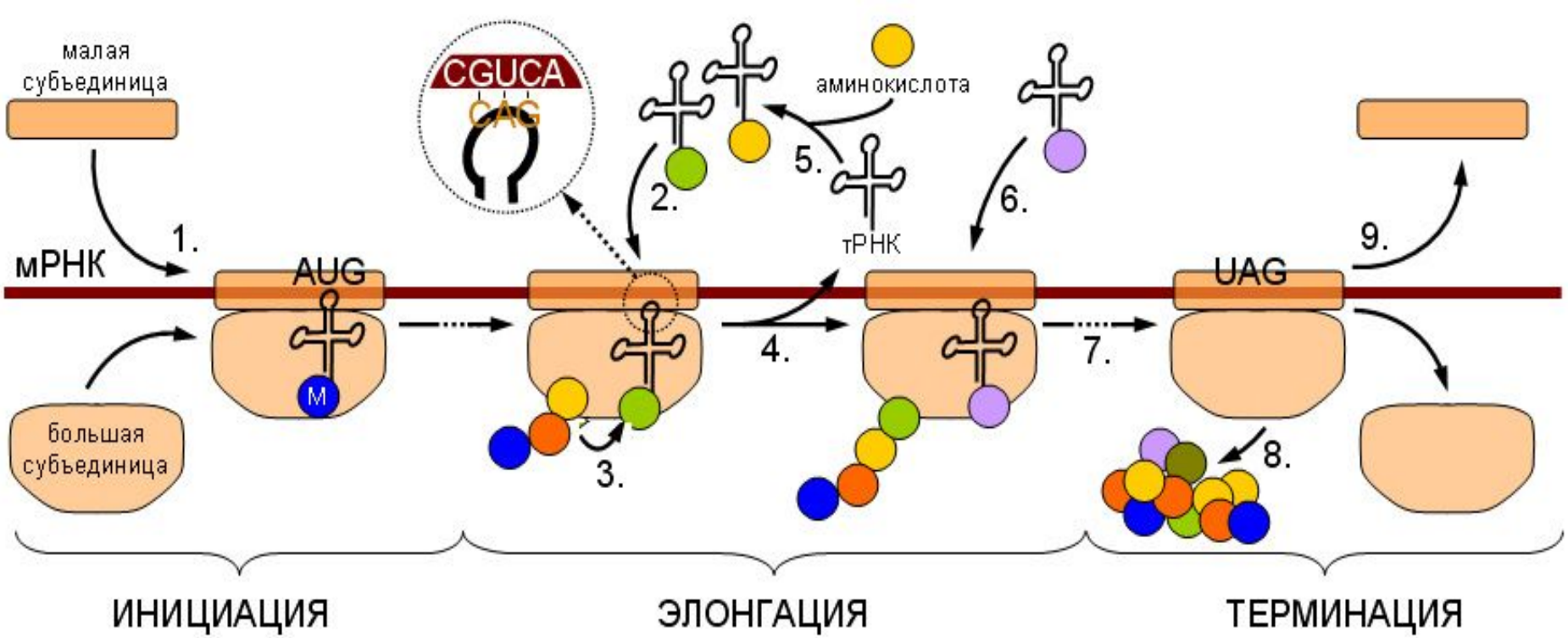
Присоединение аминокислоты к тРНК



Рибосома


NH3+
Growing polypeptide chain
Deacylated tRNA released from E site
Peptidyl-transferase center
C C C
A A A U C G
5′
G G G U U U A G C
3′
E
P
A
Decoding center
Movement of ribosome

Трансляция


малая субъединица
CGUCA
CAG
аминокислота
1.
2.
3.
4.
5.
6.
7.
8.
9.
мРНК
AUG
тРНК
UAG
M
большая субъединица
ИНИЦИАЦИЯ
ЭЛОНГАЦИЯ
ТЕРМИНАЦИЯ

Этапы трансляции

Инициация.

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

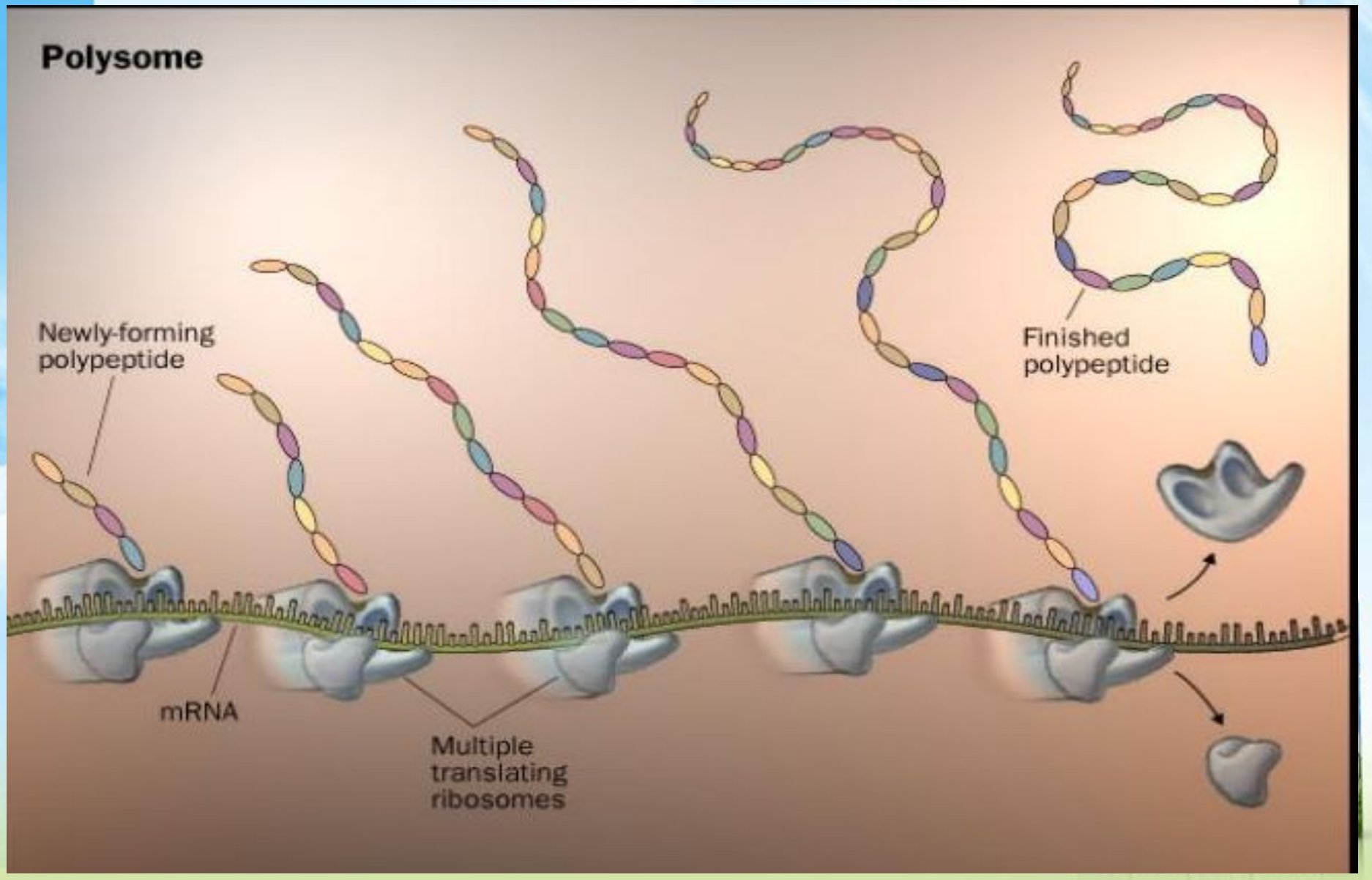
Элонгация.

2. Узнавание текущего кодона соответствующей ему аминоацил-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. Аминоацилирование высвободившейся молекулы тРНК соответствующей ей аминоацил-тРНК-синтетазой.
6. Присоединение следующей молекулы аминоацил-тРНК, аналогично стадии (2).
7. Движение рибосомы по молекуле мРНК до стоп-кодона (в данном случае UAG).

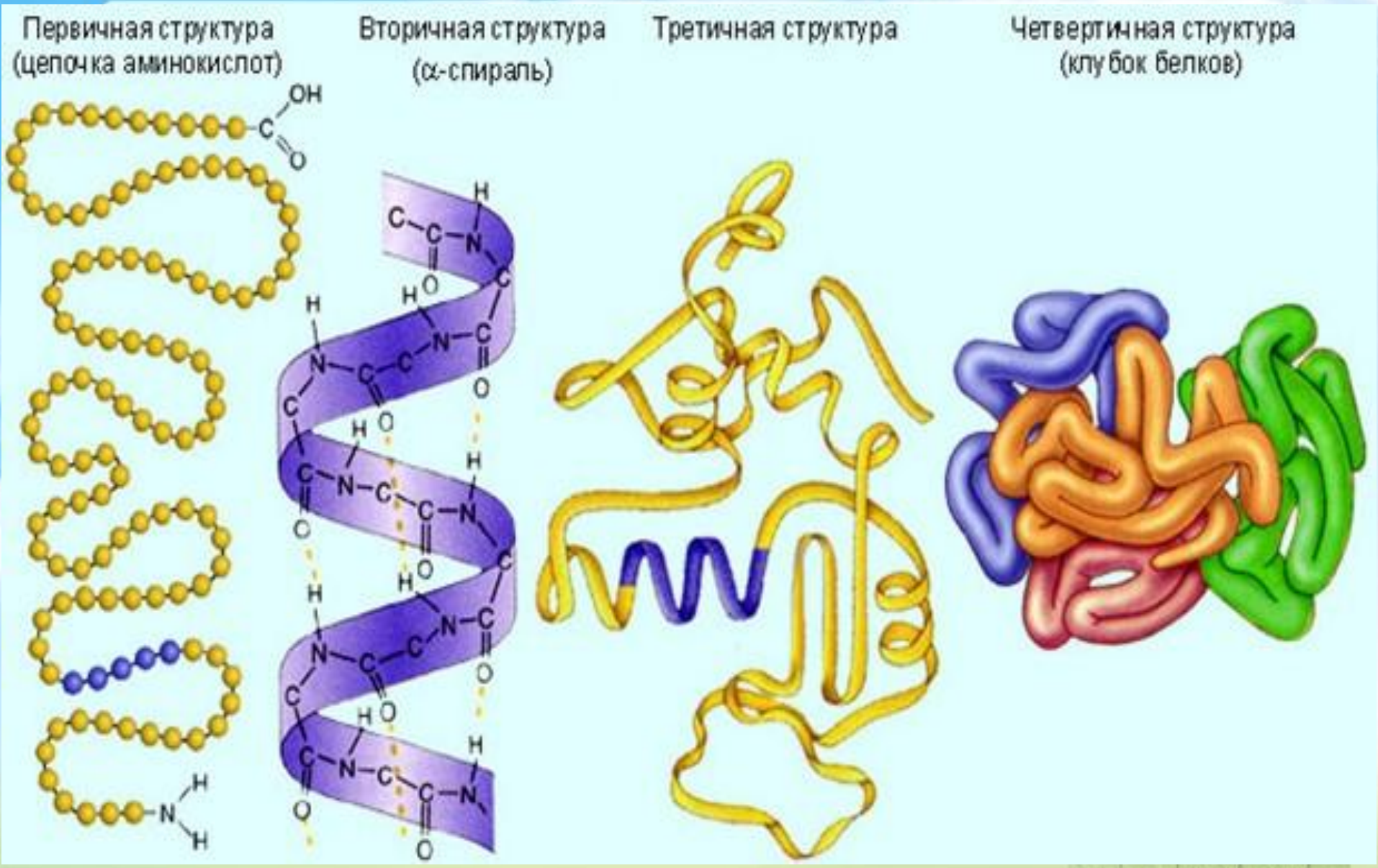
Терминация.

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

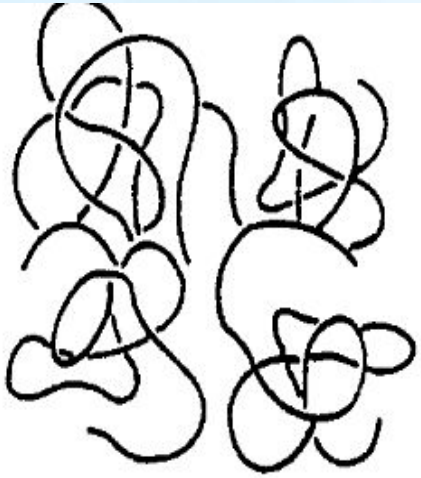
Полисома


Polysome
Newly-forming polypeptide
Finished polypeptide
mRNA
Multiple translating ribosomes

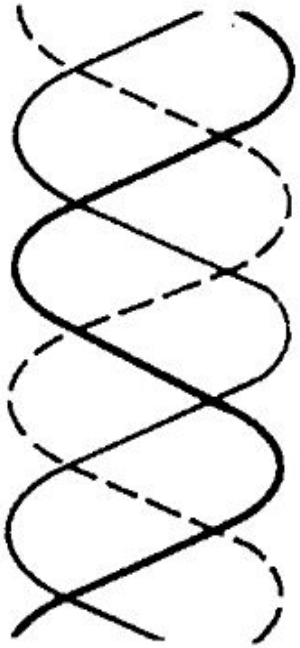
Фолдинг белка



Пространственные структуры белков



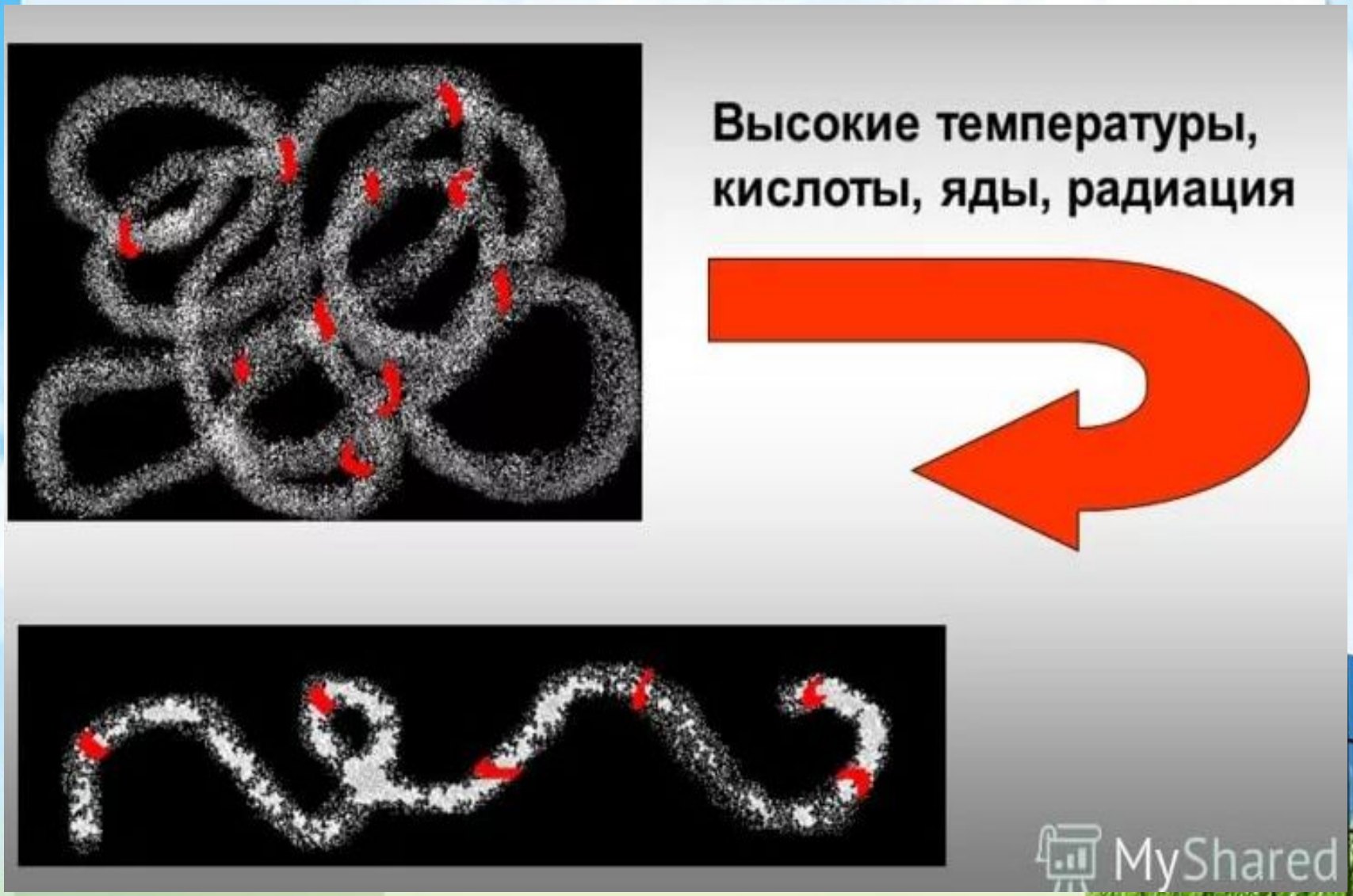
БЕЛКИ



глобулярные

фибриллярные

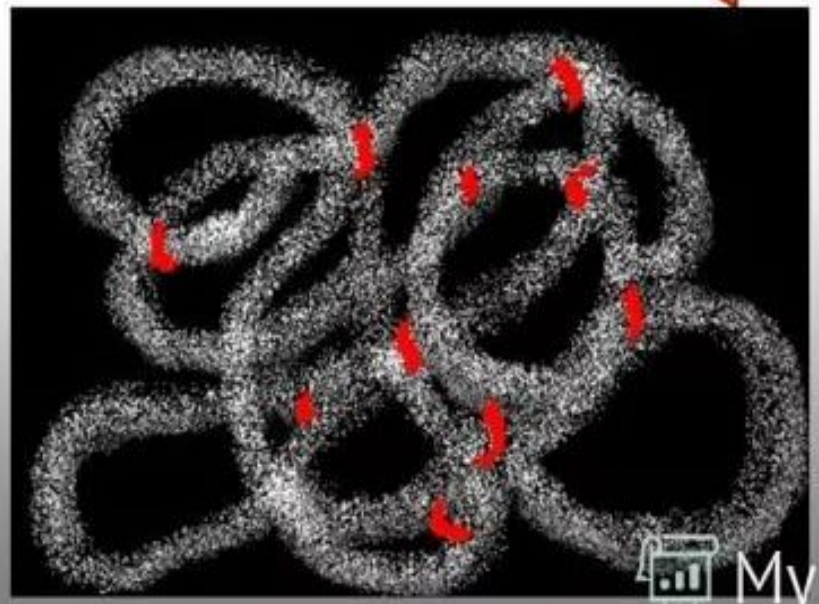
Денатурация белка



MyShared

Ренатурация белка

При нормальных условиях белок ренатурирует – восстанавливает свою структуру



MyShared

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

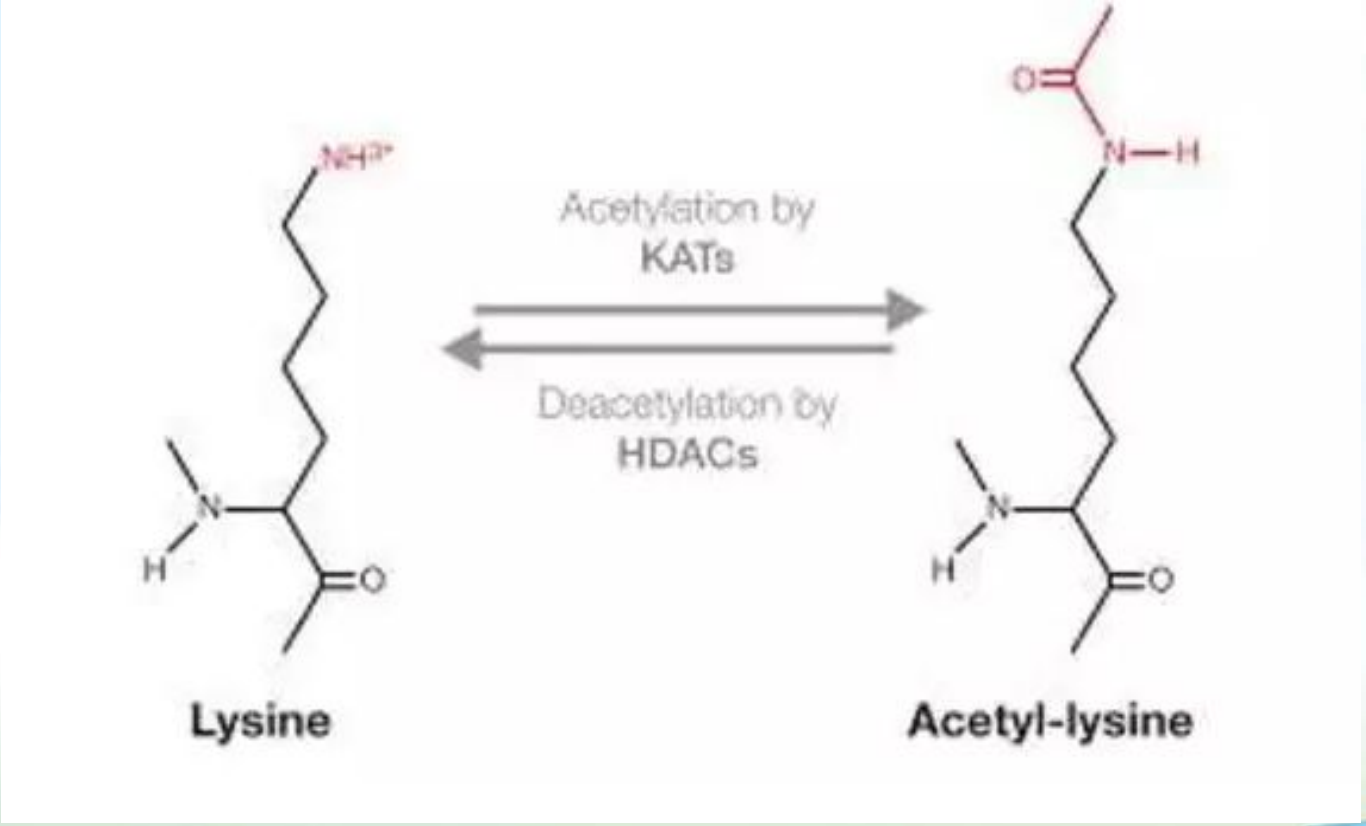
- оперонная система у прокариот

Ацетилирование гистонов

Ацетилирование гистонов => деконденсация ДНК => повышение уровня транскрипции

Деацетилирование гистонов => конденсация ДНК => снижение уровня транскрипции

Ацетилирование гистонов (лизина)



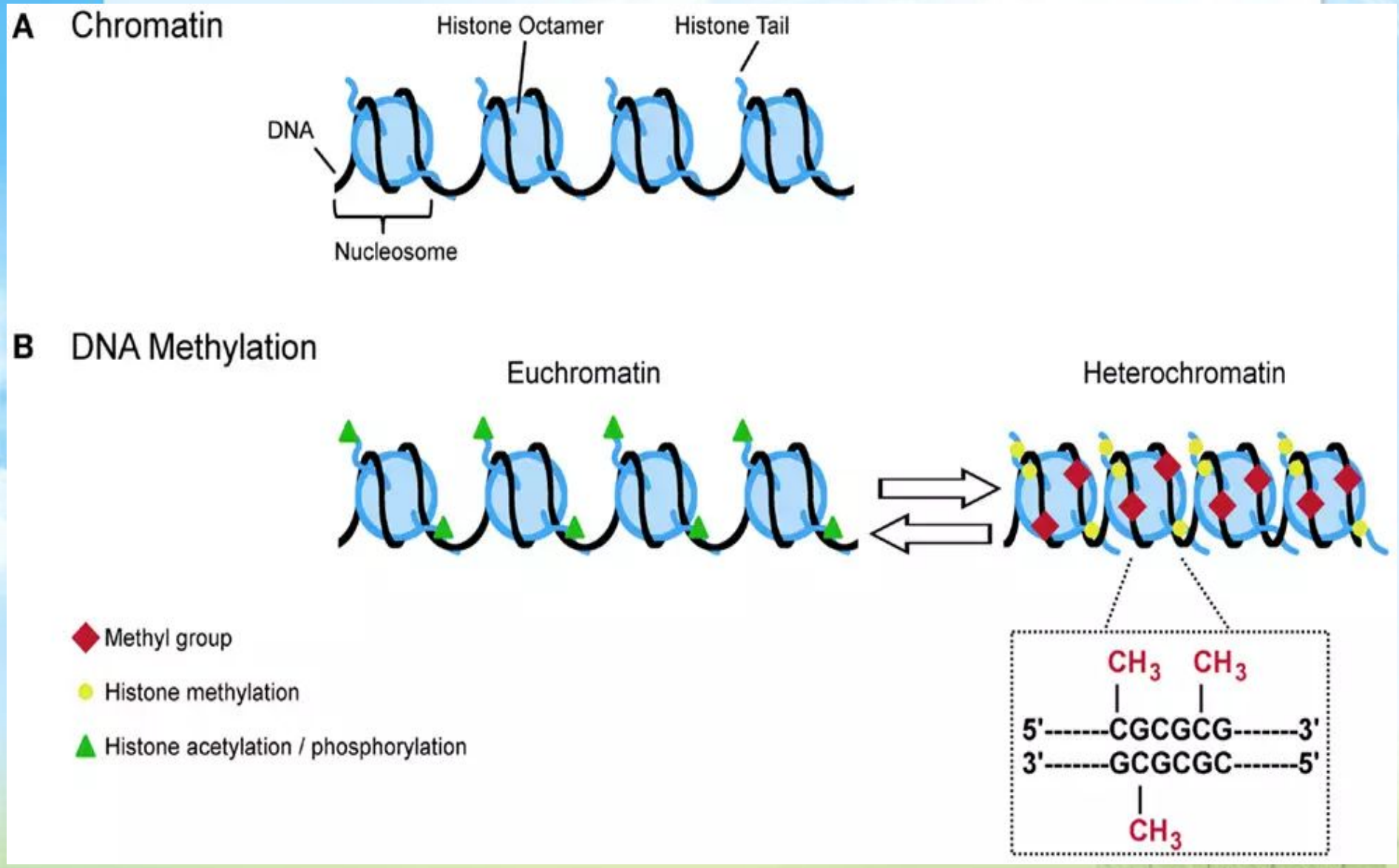
Метилирование ДНК

Метилирование ДНК => конденсация ДНК => снижение уровня транскрипции

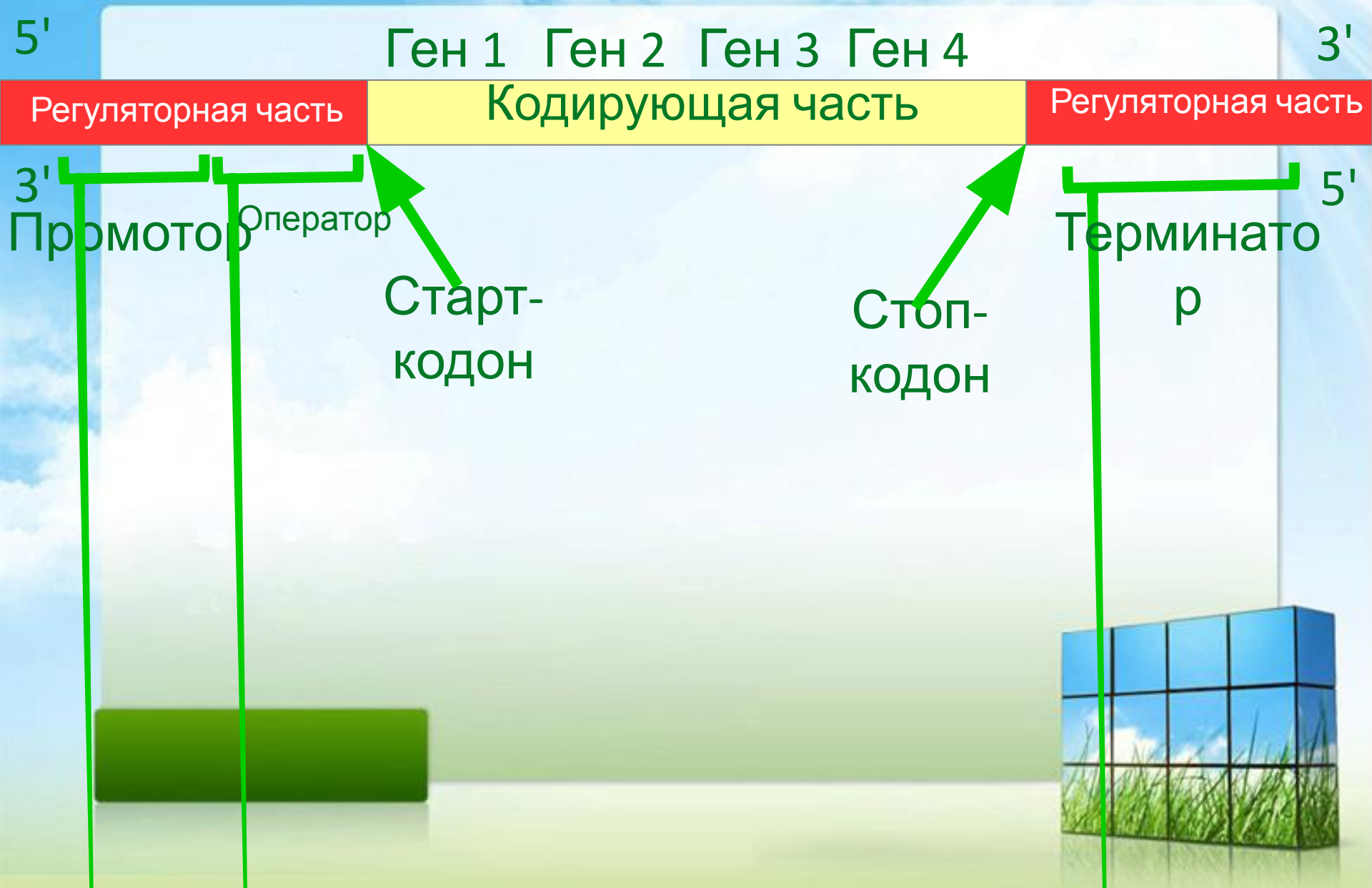
Деметилирование ДНК => деконденсация ДНК => повышение уровня транскрипции

Метилирование ДНК

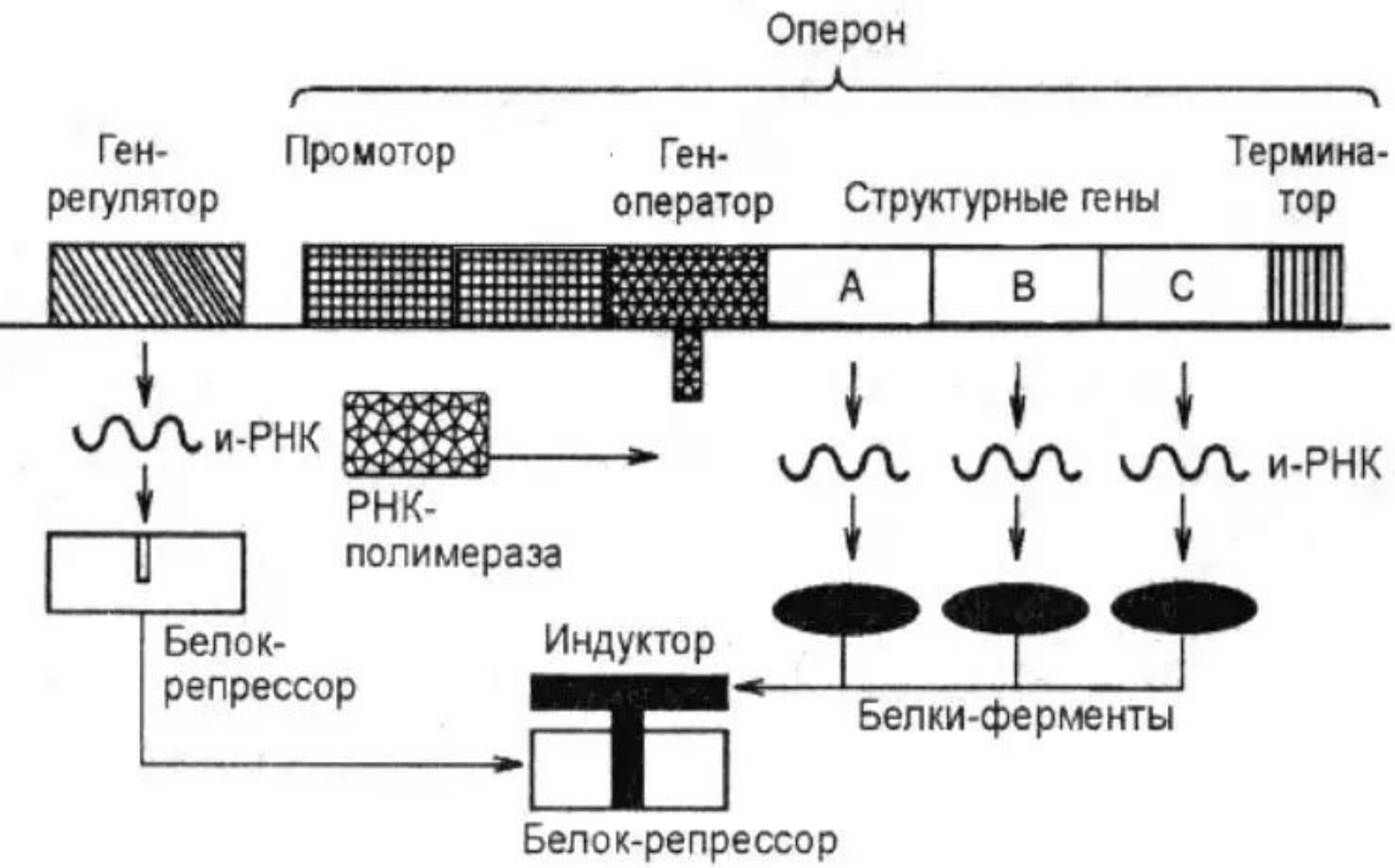
Метилирование ДНК ведет к конденсации



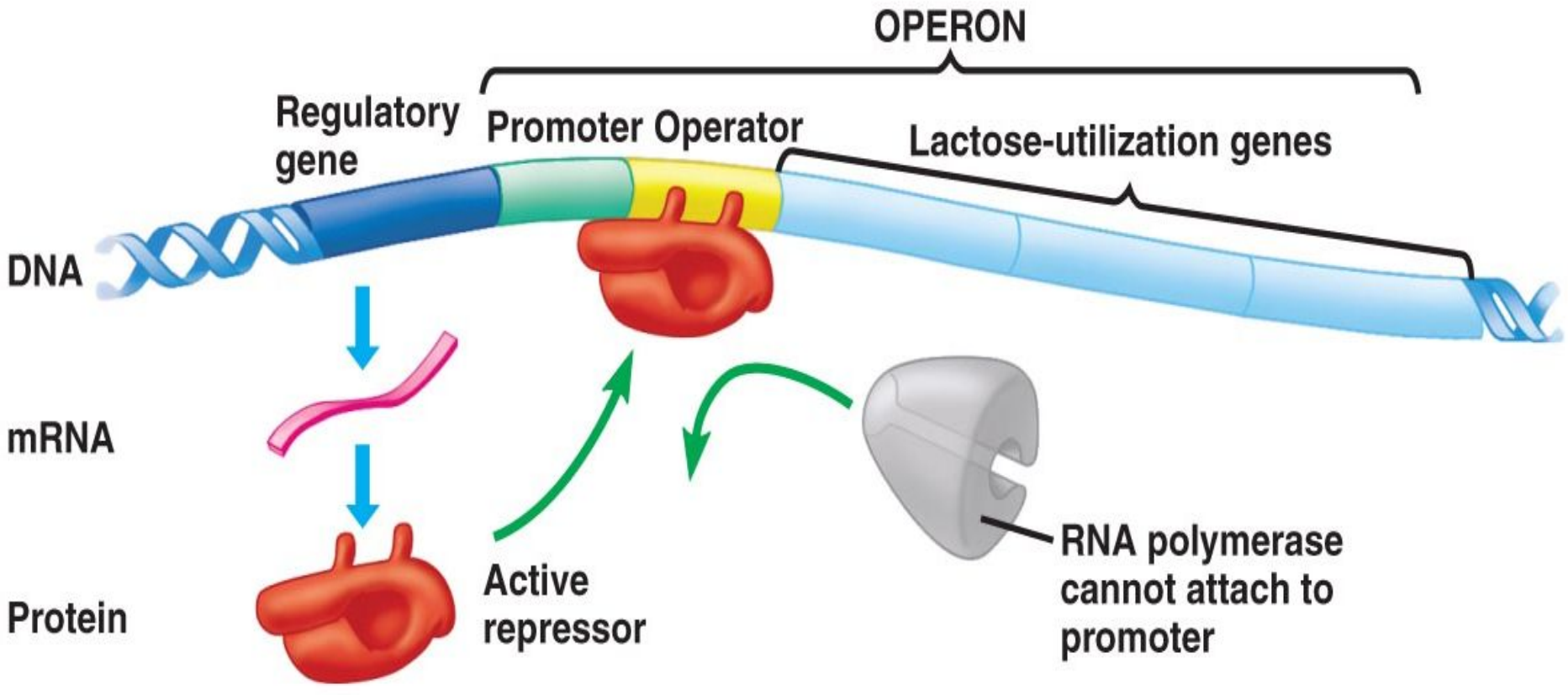
Прокариотический ген



Опероны прокариот

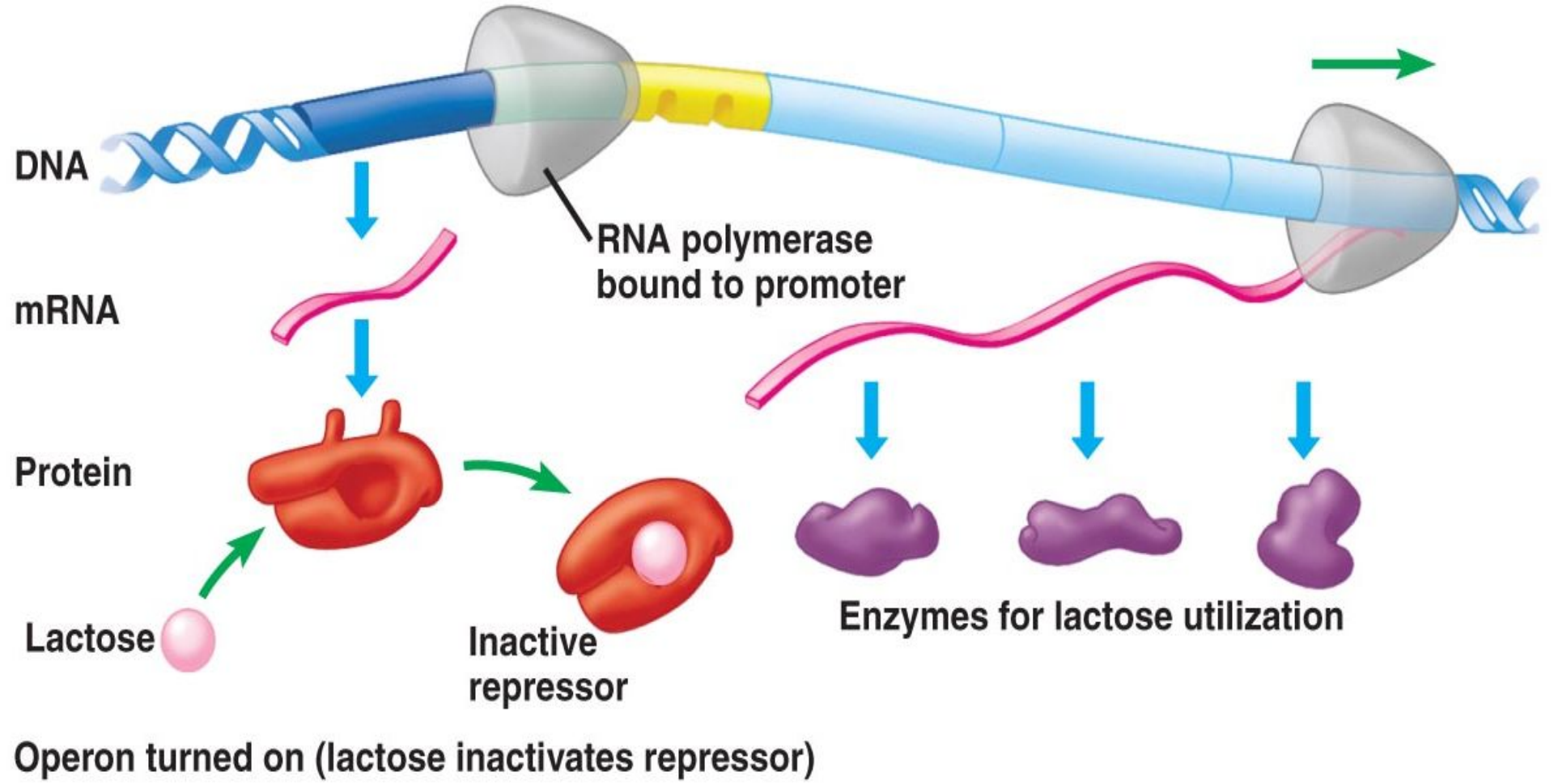


Лактозный оперон: лактозы нет



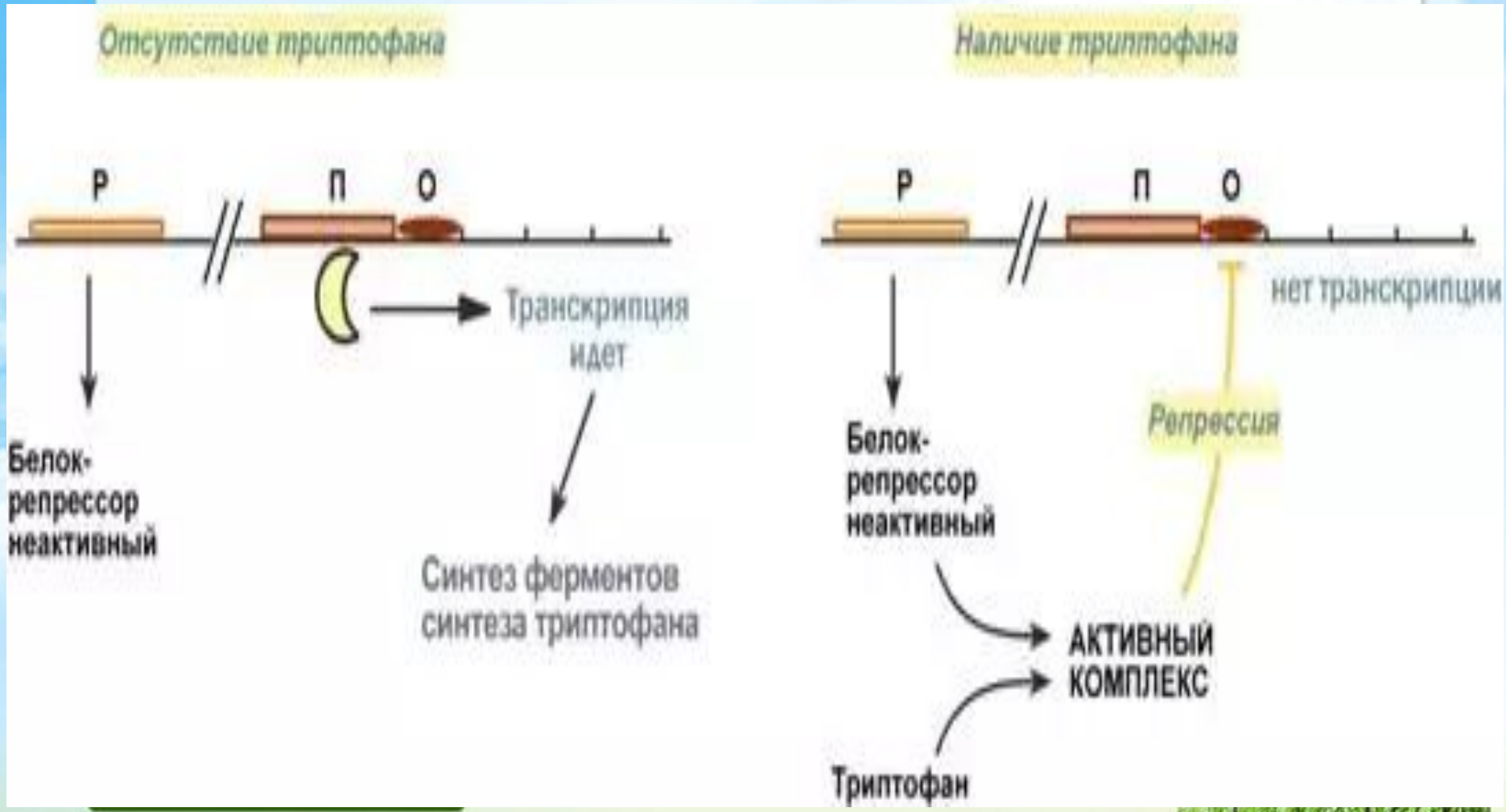
Operon turned off (lactose absent)

Лактозный оперон: лактоза есть



Copyright © 2009 Pearson Education, Inc.

Триптофановый оперон:



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

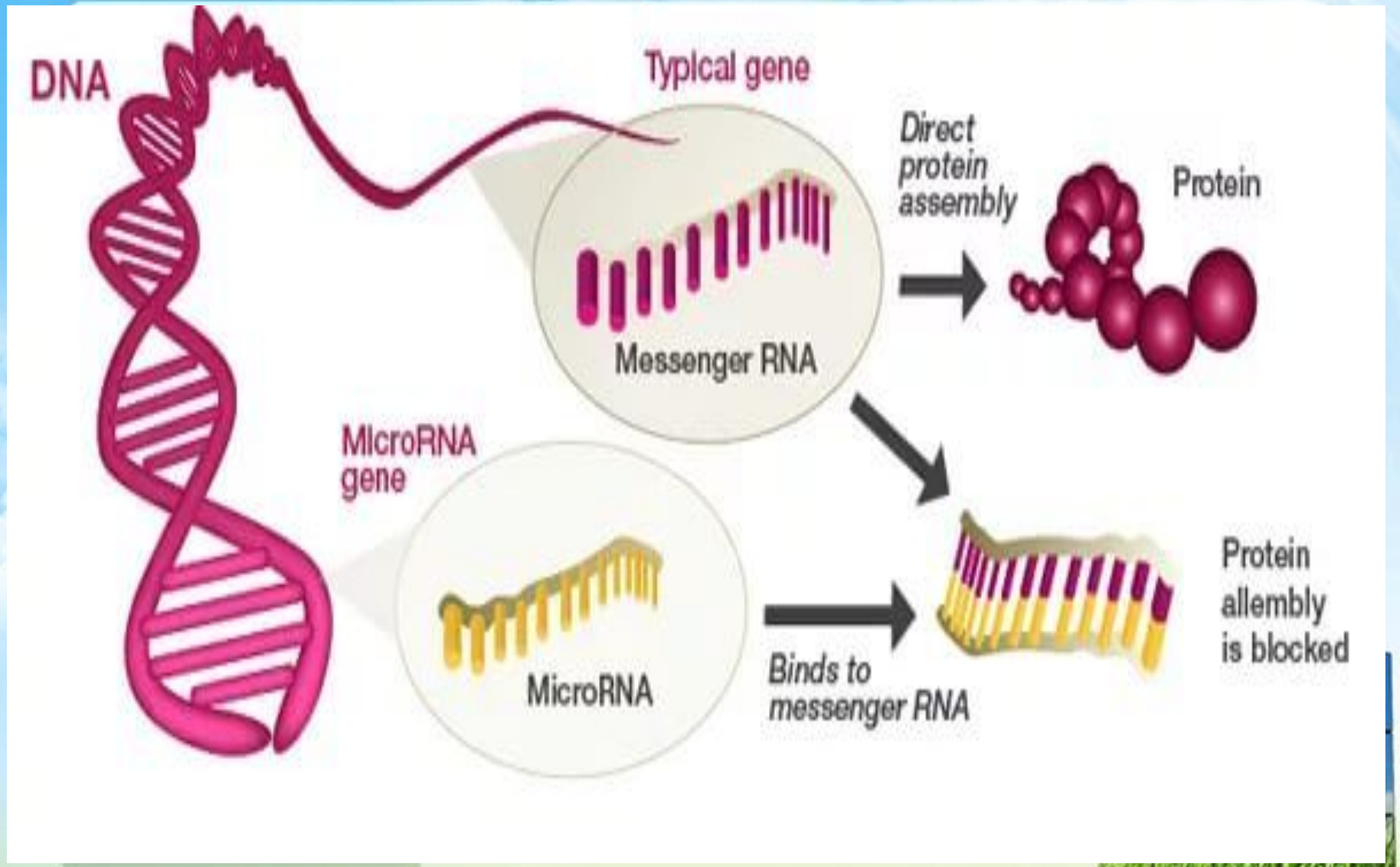
Регуляторные белки связываются с со специфической нетранслируемой последовательностью на 5'-конце мРНК и препятствую трансляции

б) Регуляция старта трянсляции за счет микроРНК

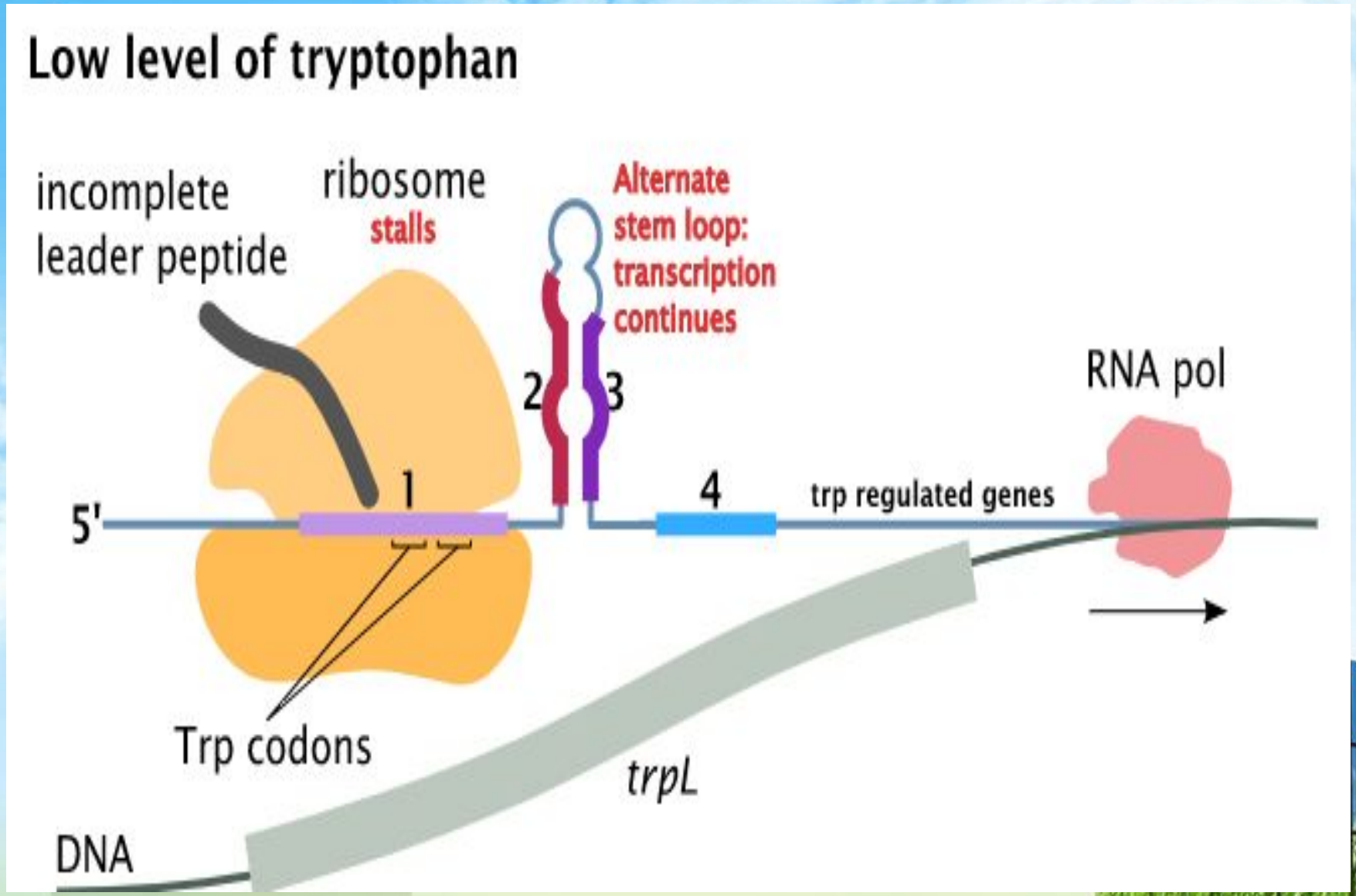
микроРНК комплементарны мРНК и подавляют ее трансляцию

в) аттенюация (у прокариот)

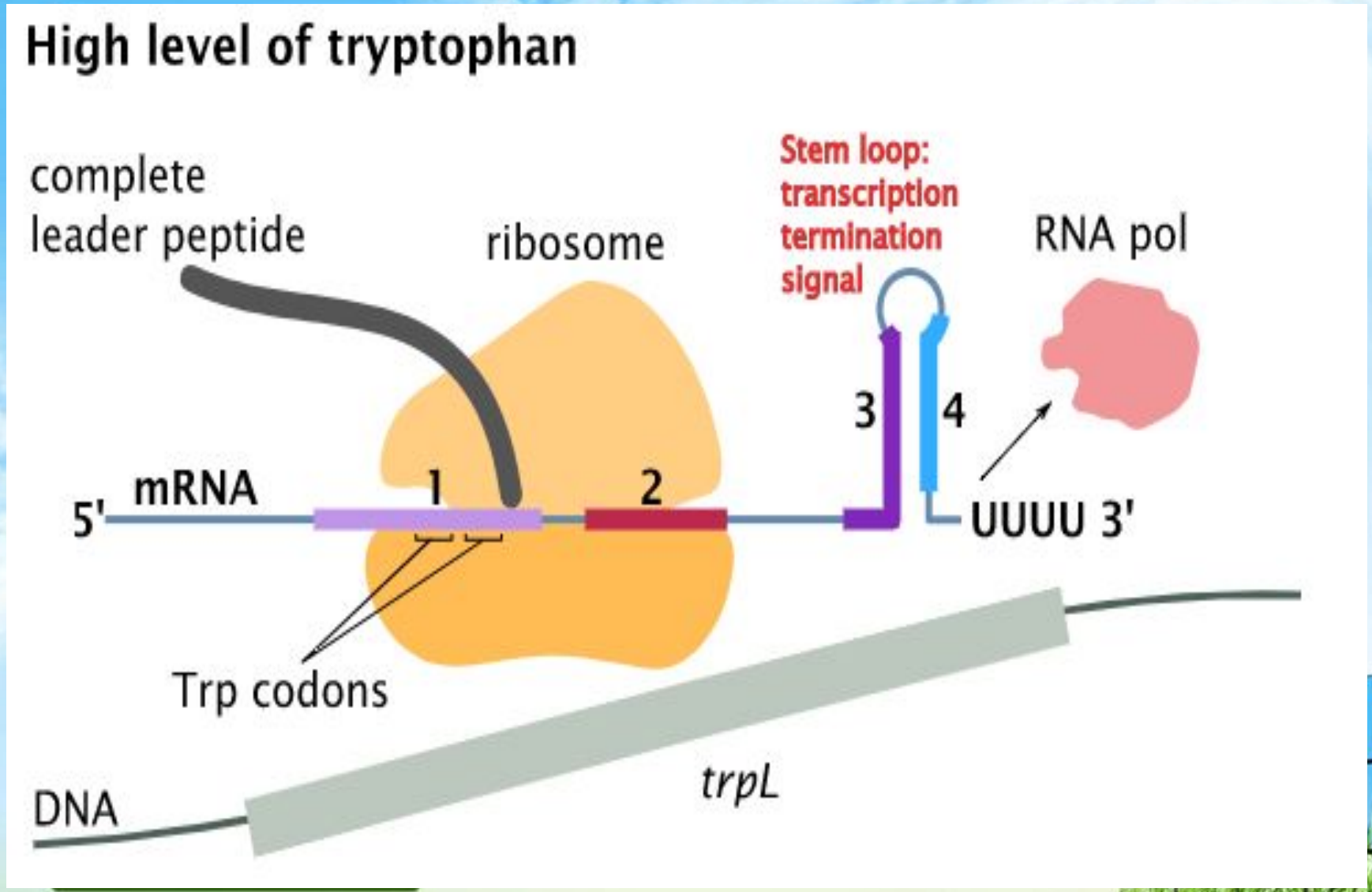
МикроРНК блокирует трансляцию



Аттенюация триптофанового оперона



Аттенюация триптофанового оперона



Регуляция экспрессии: посттрансляционно

а) Регуляция фолдинга белка

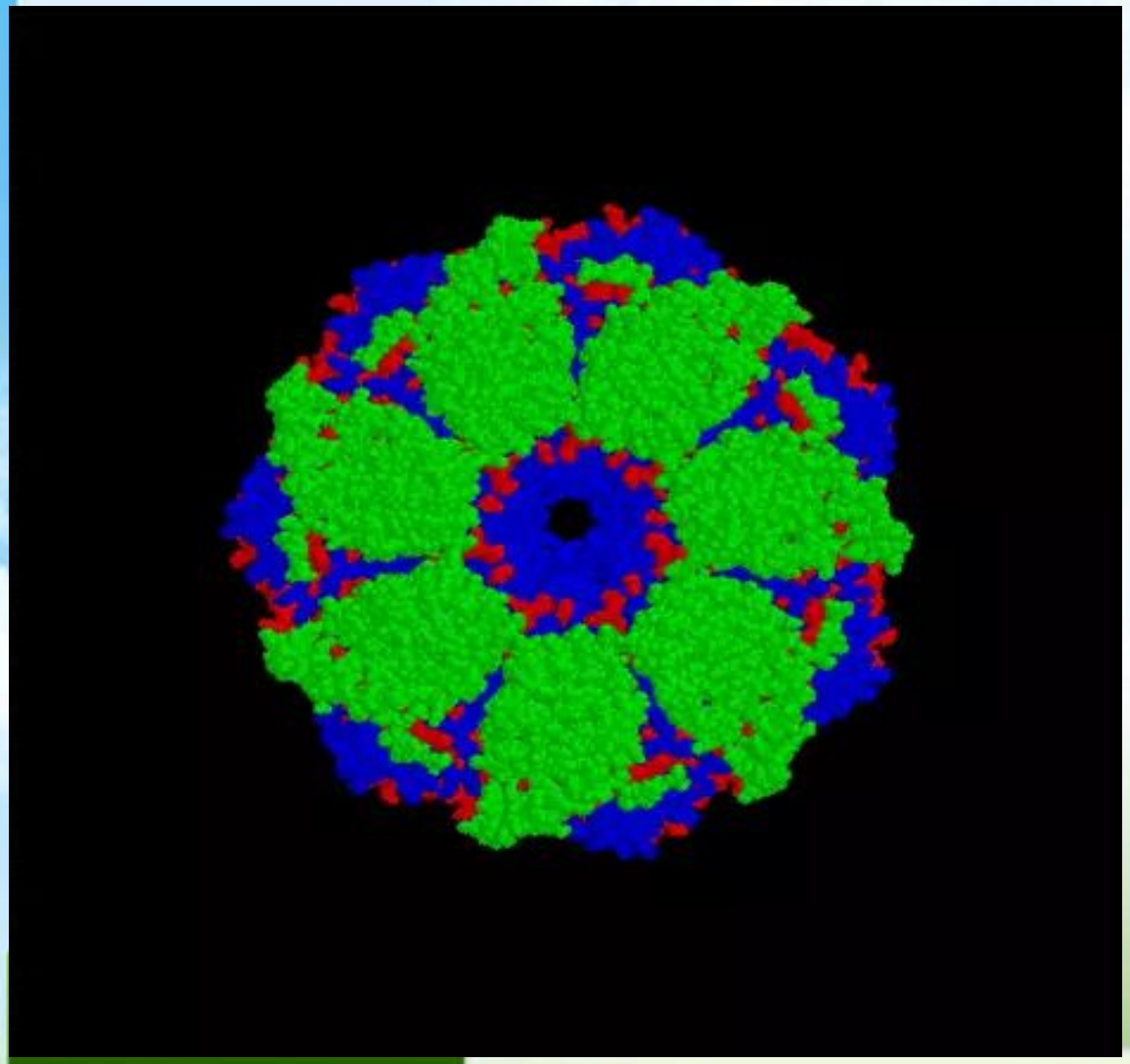
б) Регуляция за счет дальнейшей модификации белка

в) регуляция срока «жизни» белка

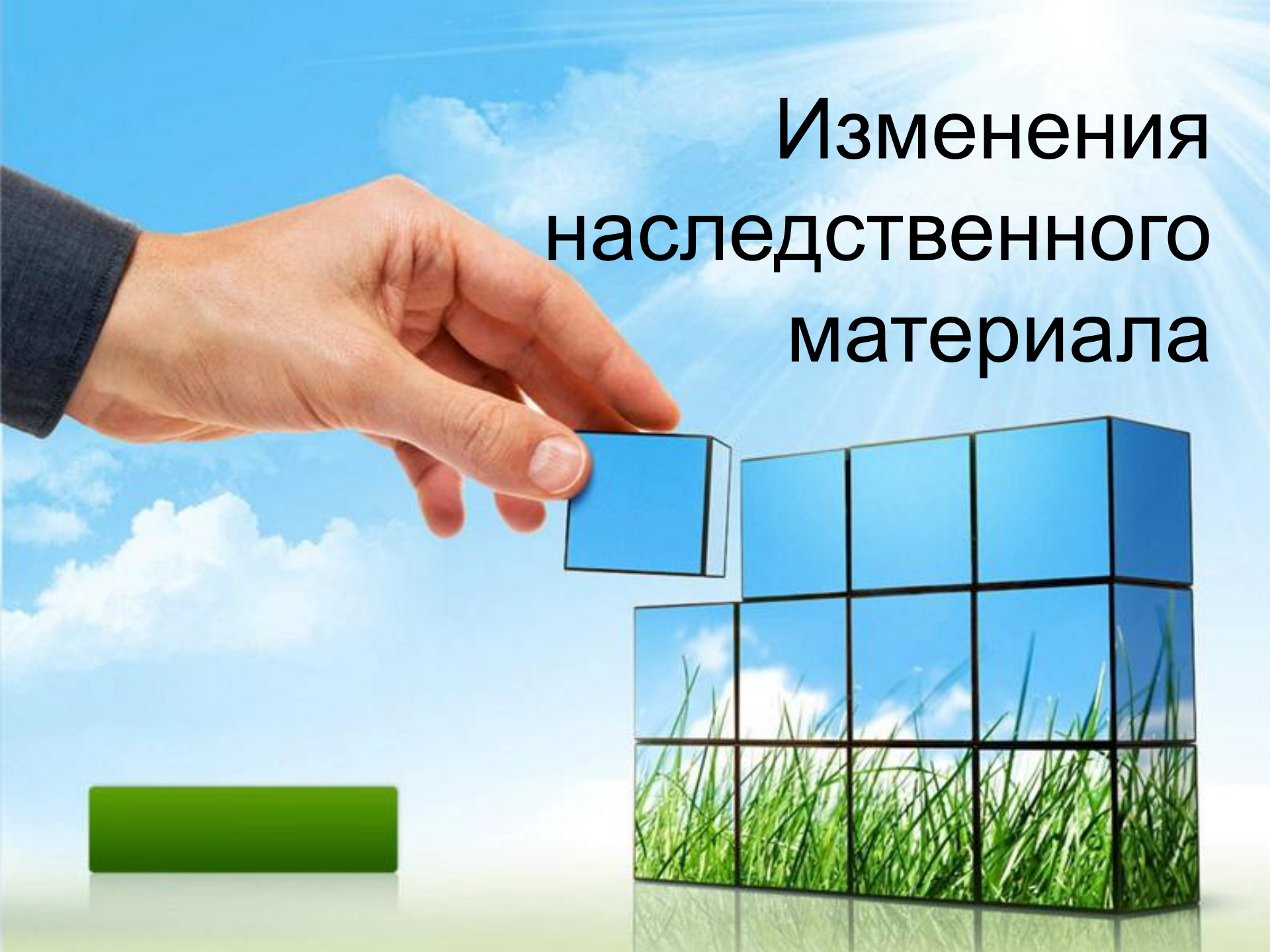
Шапероны — белки, участвующие в фолдинге: функции

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

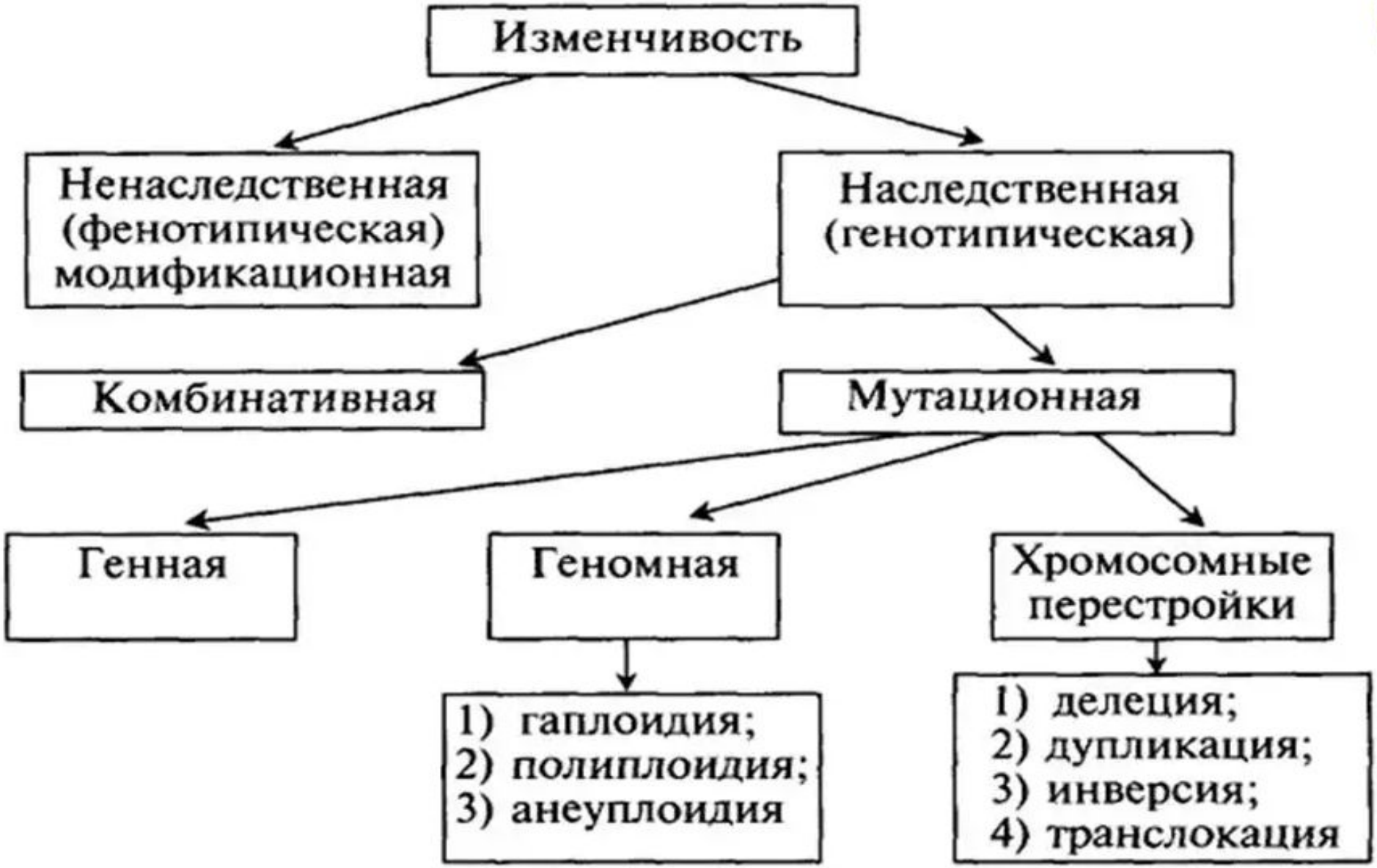
Шаперон



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.

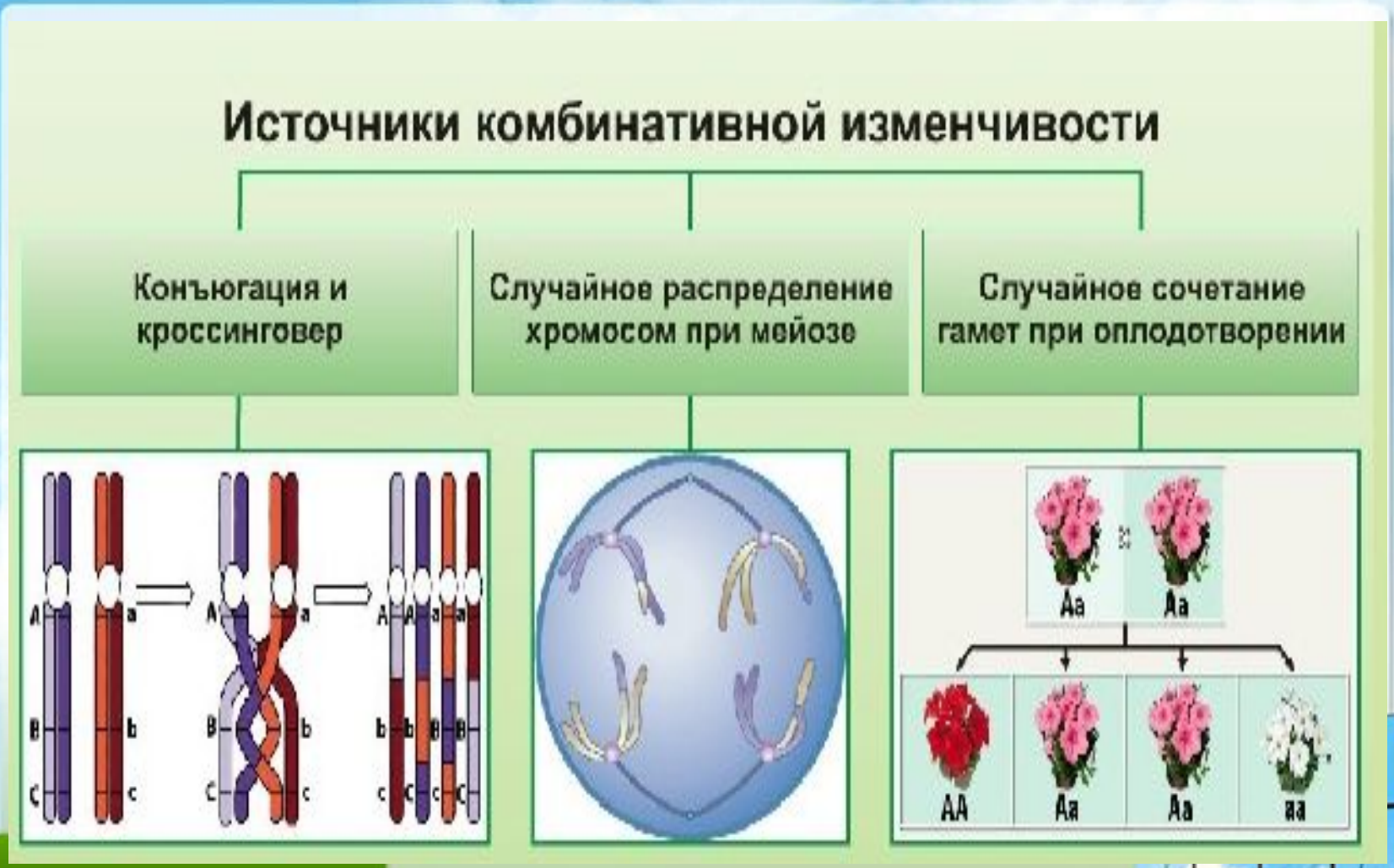
- Легко классифицируются и определяются визуально.
- Меньше подвержены влиянию условий внешней среды.

Количественные:

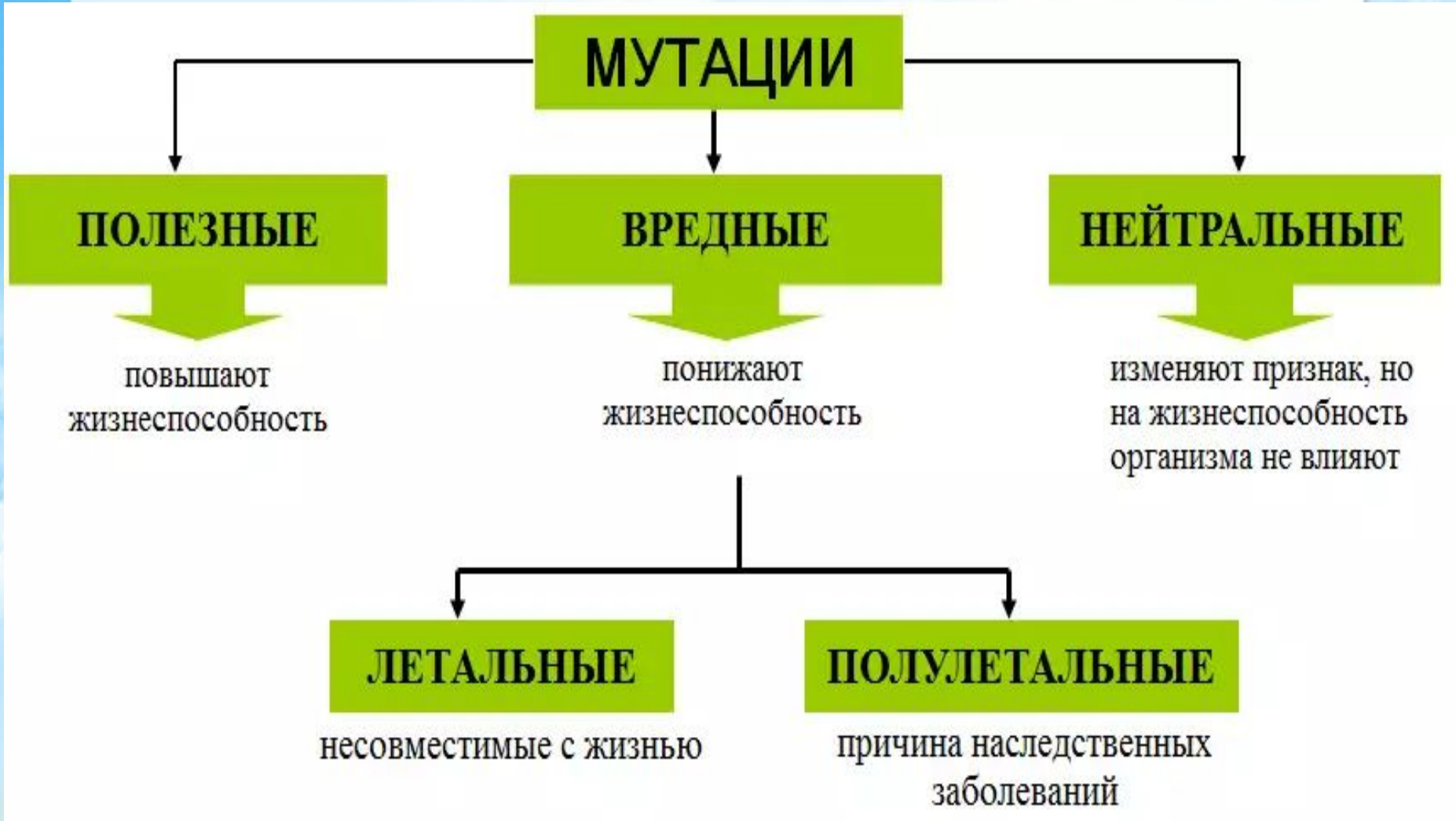
- яйценоскость;
- молочность;
- масса семян.

- Можно изучать с помощью измерений и подсчета.
- Очень сильно зависит от условий среды.

Комбинативная изменчивость



Мутационная изменчивость



Мутационная изменчивость

МУТАЦИИ

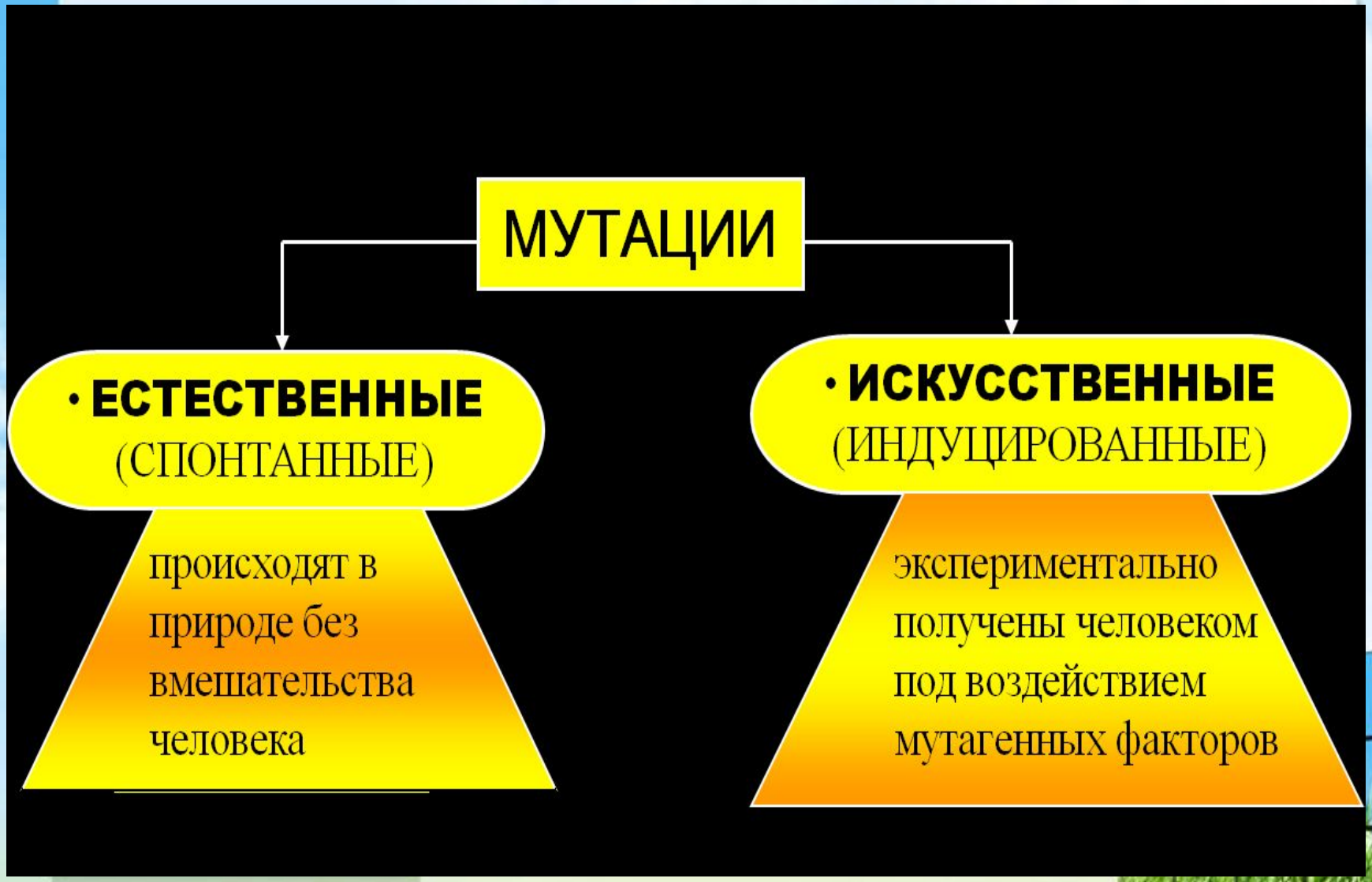
СОМАТИЧЕСКИЕ

- 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



Мутационная изменчивость

МУТАЦИИ

РЕЦЕССИВНЫЕ

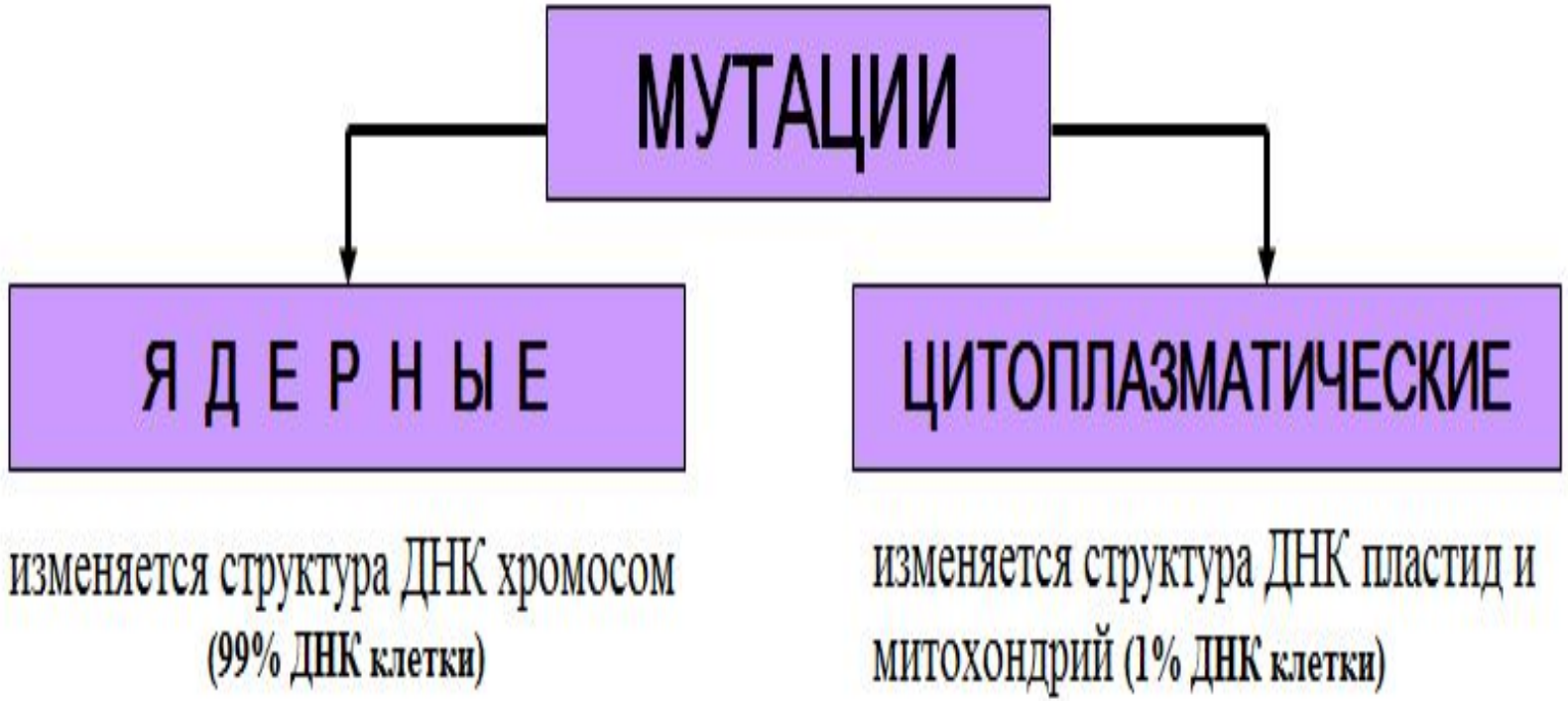
проявляются только в ГОМОЗИГОТНОМ состоянии (**аа**), поэтому сначала рецессивная мутация распространяется в популяции, насыщает её и, перейдя из **Аа** → **аа**, проявляет себя фенотипически

>

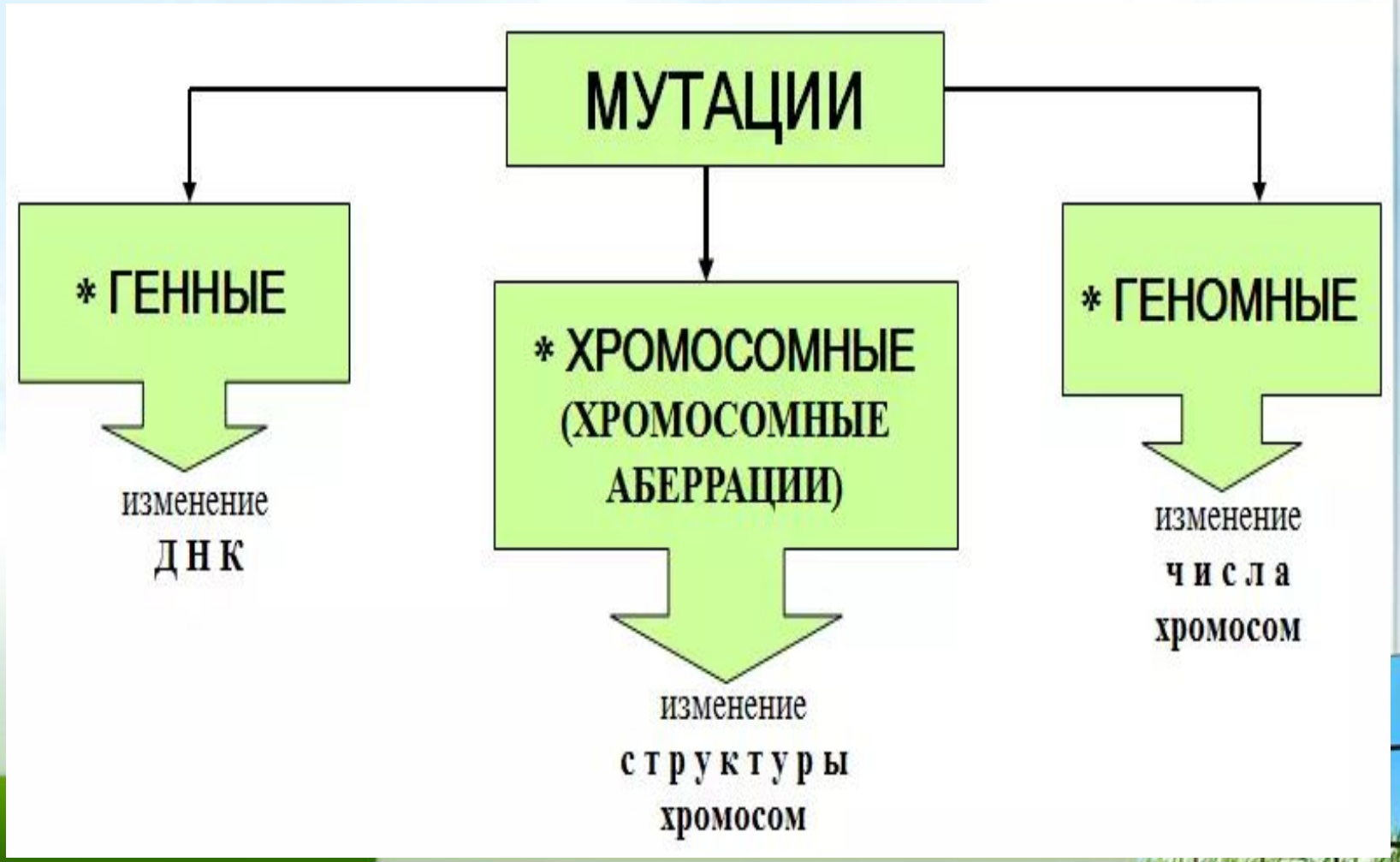
ДОМИНАНТНЫЕ

проявляются сразу же в ГЕТЕРОЗИГОТНОМ состоянии (**Аа**)

Мутационная изменчивость



Мутационная изменчивость



Генные мутации

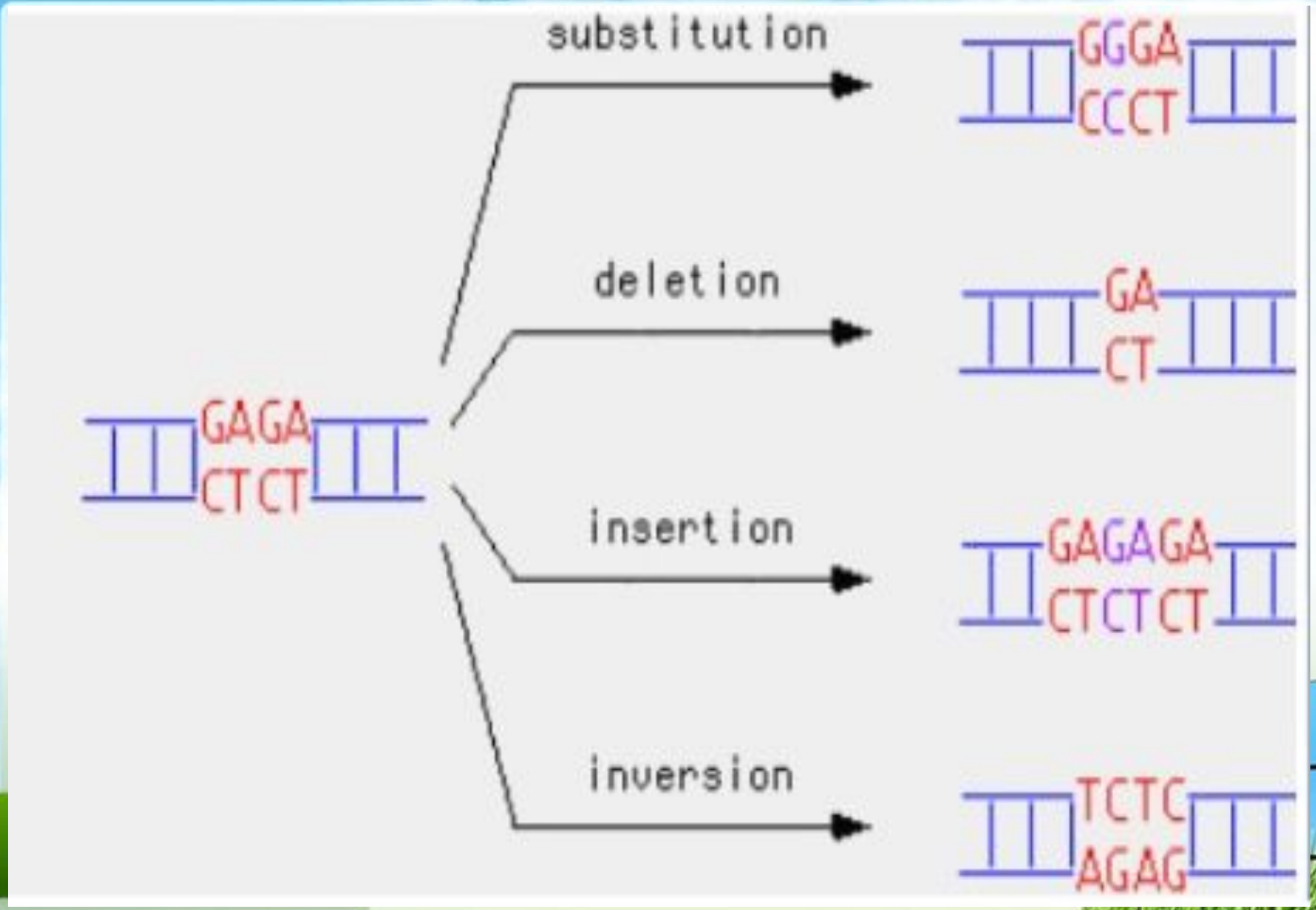
- затрагивают один ген
- результат ошибок репликации и репарации
- большинство нейтральны
- возникают относительно часто (~3 после каждой репликации)

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.

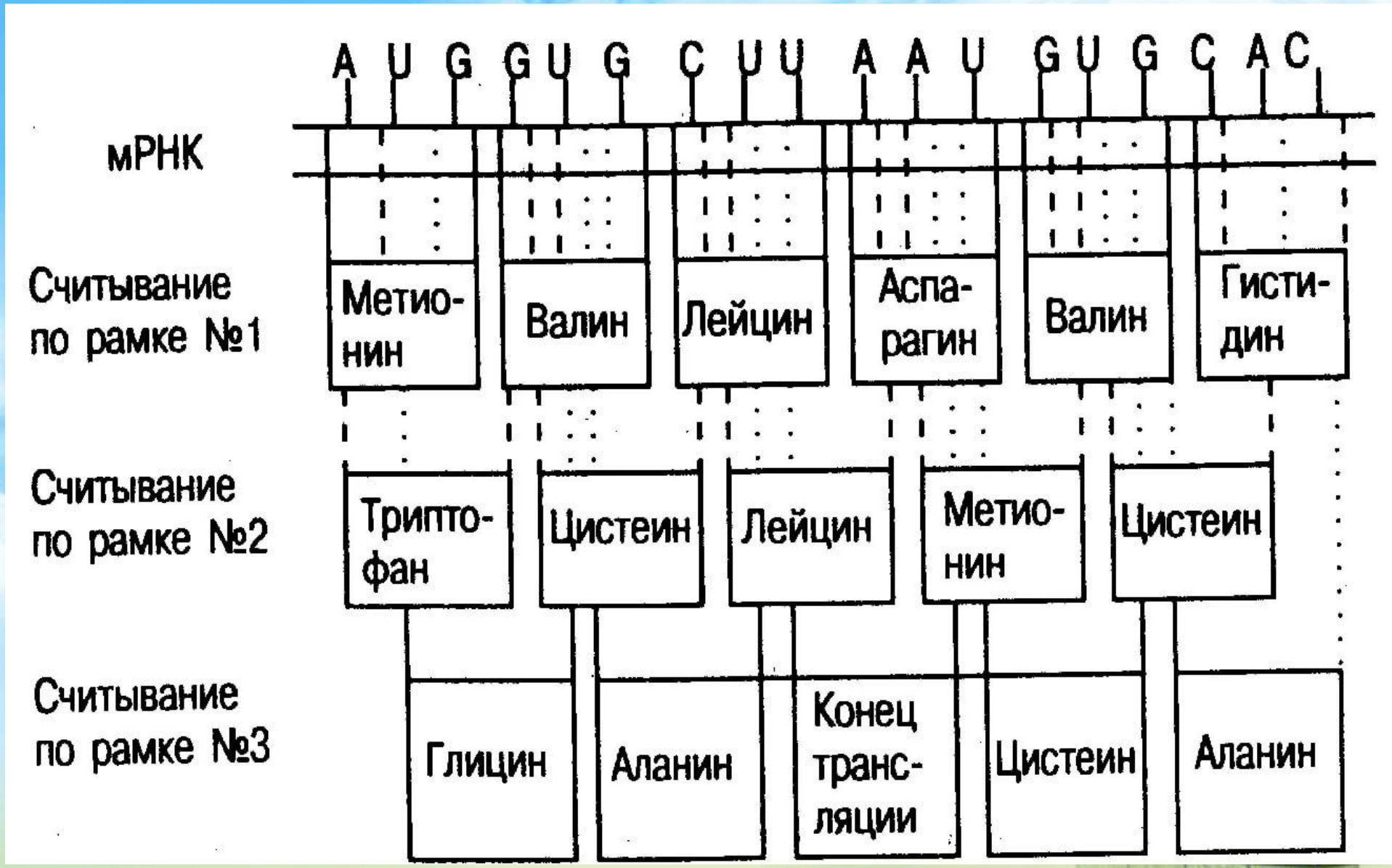
Генные мутации



Генная мутация может не проявиться благодаря

- диплоидности организма
- рецессивности мутации
- вырожденности кода
- сходным свойствам аминокислот
- 99% генома не кодируют белки

Рамка считывания

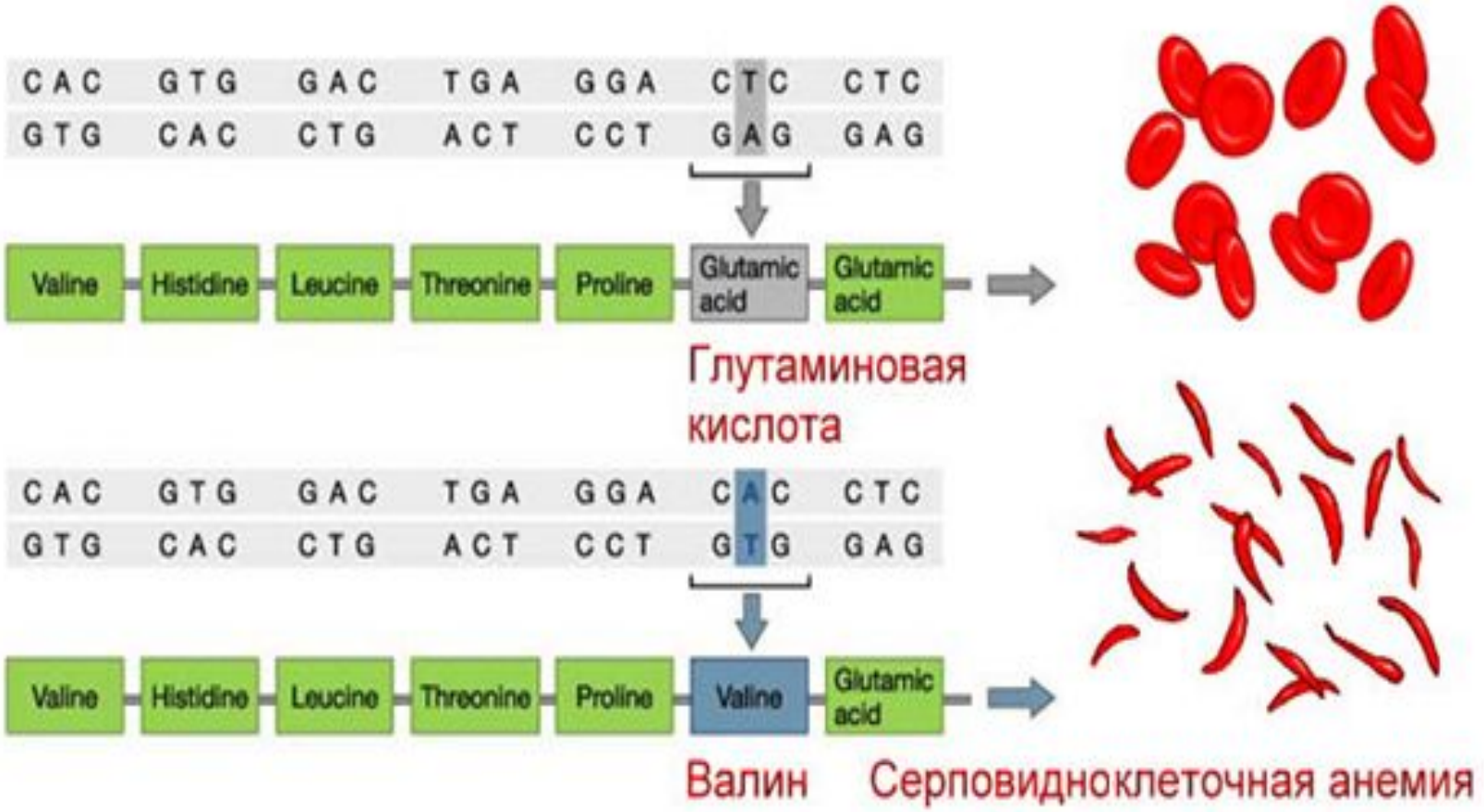


Серповидноклеточная анемия

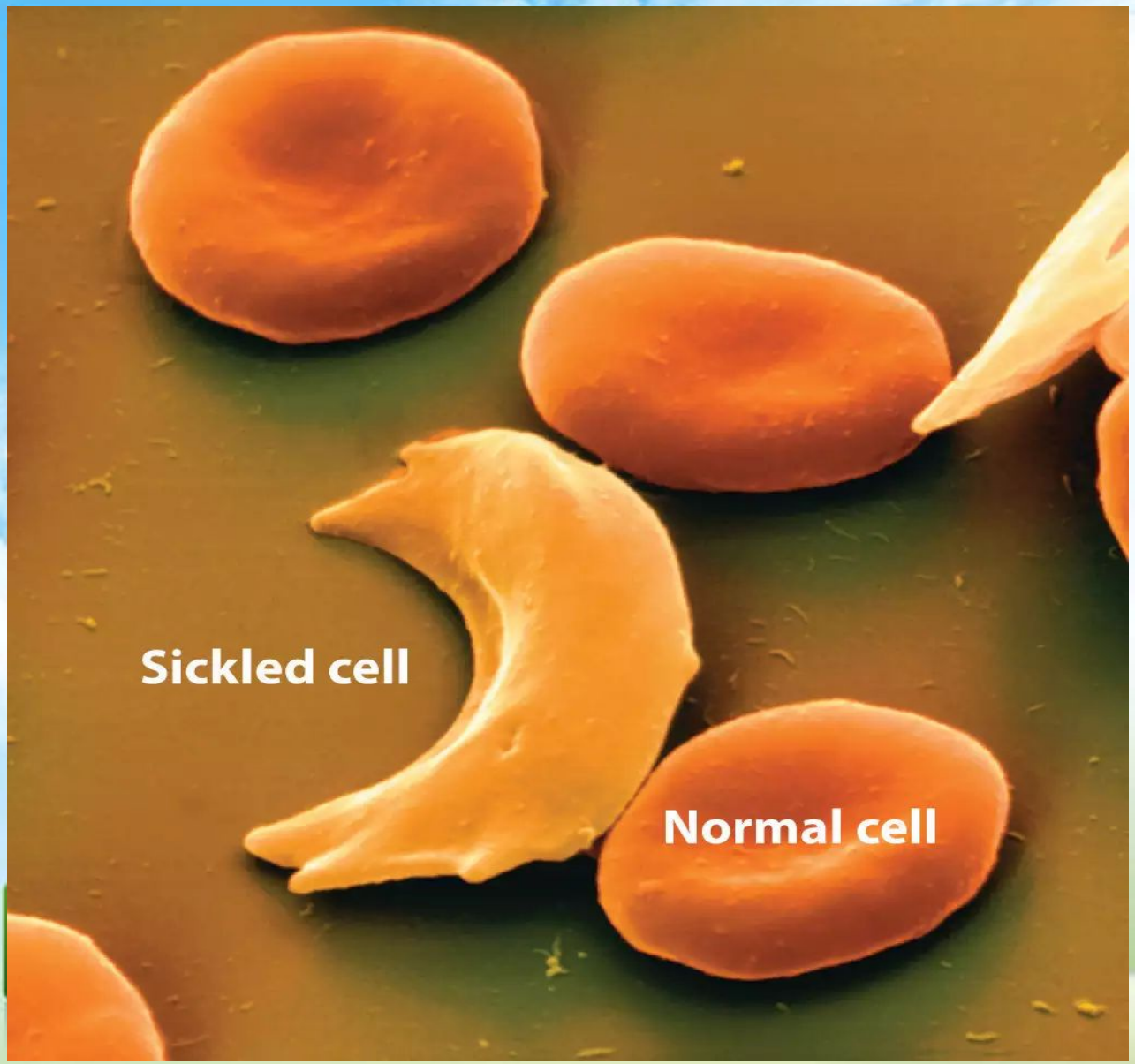
Генная мутация, замена

- 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 (аа) умирают в подростковом возрасте
- гетерозиготы (Аа) не имеют признаков болезни, если нет серьезной нагрузки на организм (например, высоко в горах)
- гетерозиготы не болеют малярией!

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