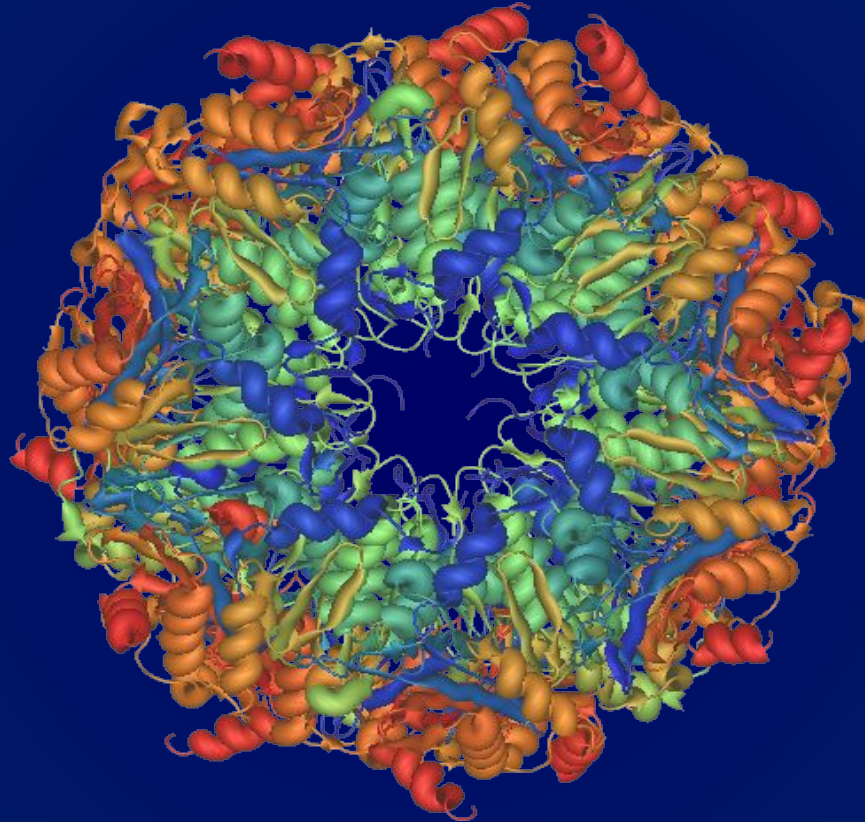


ПАТОФІЗІОЛОГІЯ БІЛКОВОГО ОБМІНУ



Лектор – Досенко Віктор Євгенович,
д.м.н., професор кафедри патофізіології НМУ ім. О.О.Богомольця,
провідний науковий співробітник відділу загальної та молекулярної
патофізіології Інституту фізіології ім. О.О.Богомольця НАН України

Порушення білкового обміну

ПЕРЕТРАВЛЮВАННЯ

- білкове голодування
- дефіцит травних ферментів
- порушення активації ферментів

ВСМОКТУВАННЯ

- ураження кишкового епітелію
- дефіцит пермеаз із порушення транспорту моноаміно-монокарбонних (аланін, валін), двохоновних (аргінін, лізин), дікарбонних (аспарагін, глутамін) амінокислот

СИНТЕЗ

- дефекти генетичного коду
- порушення трансляції

ДЕГРАДАЦІЯ

- протеасомний протеоліз
- лізосомний протеоліз, аутофагія
- трипептидилпептидаза II

КІНЦЕВІ ЕТАПИ ОБМІНУ АМІНОКИСЛОТ

- порушення трансамінування, дезамінування, декарбоксилювання
- порушення утворення і виділення сечовини та інших азотистих продуктів обміну



К.М.Веремеєнко



ДЕГРАДАЦІЯ (ПРОТЕОЛІЗ) БІЛКІВ

**ПОЗА-
КЛІТИННИЙ**

ОБМЕЖЕНИЙ

- активація проферментів системи травлення, зсідання крові,
- комплементу та ін.

НЕОБМЕЖЕНИЙ

- перетравлення білків у системі травлення

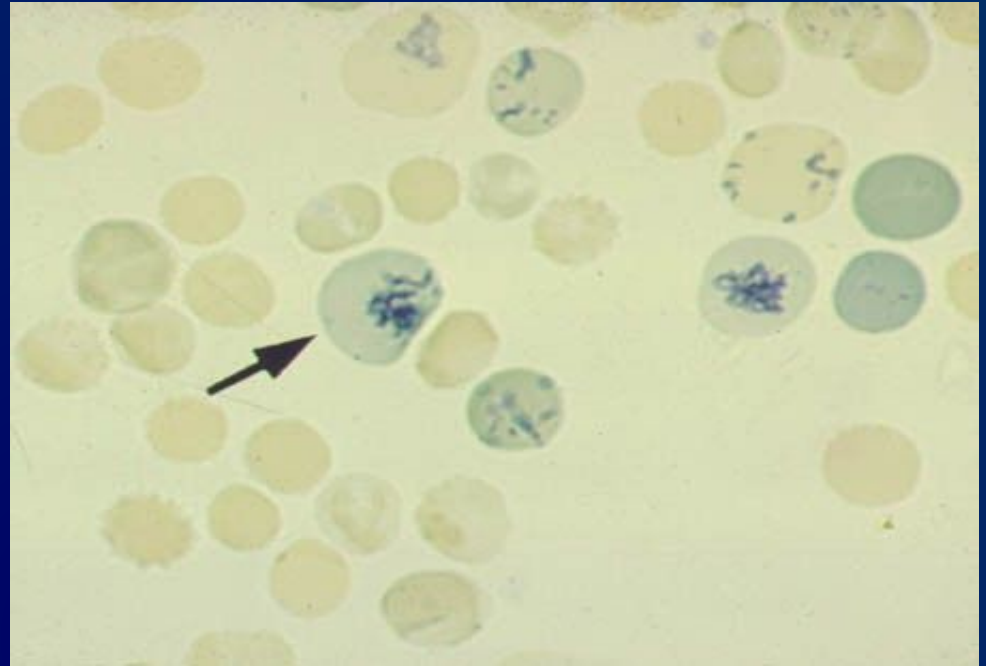
**ВНУТРІШНЬО-
КЛІТИННИЙ**

ОБМЕЖЕНИЙ

- активація внутрішньоклітинних проферментів системи апоптозу, ПОМК та ін.

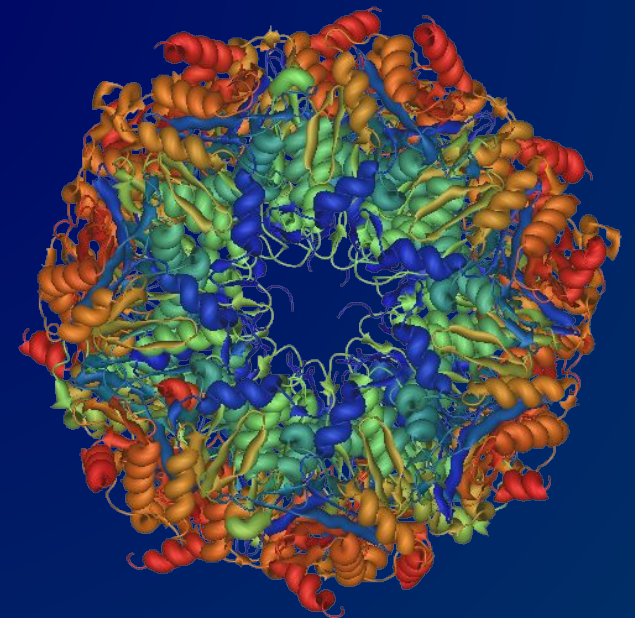
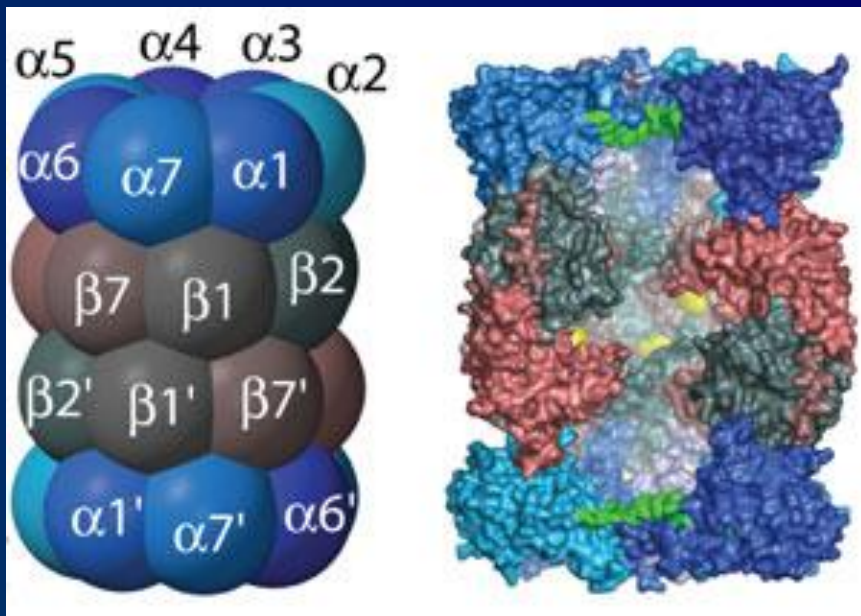
НЕОБМЕЖЕНИЙ

- протеасомний протеоліз
- лізосомний протеоліз



Альфред Гольдберг

1977 р. - нелізосомний шлях руйнування
внутрішньоклітинних білків
80-роки – виділення ПРОТЕАСОМИ



Seven distinct α -subunits encoded by 7 genes

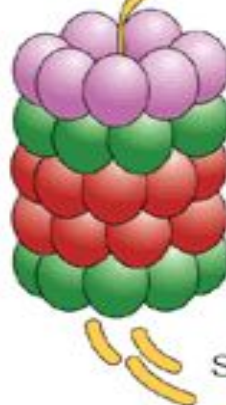


PA28/11S/REG
Seven subunits (PA28 α/β or PA28 γ)



PA28
 α
 β
 β
 α

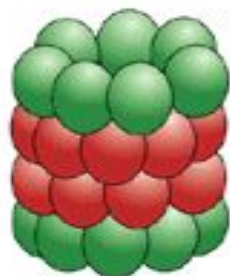
Non-ubiquitinated peptide



Activated 20S proteasome
(20S + PA28)

Short peptide fragments

α
 β
 β
 α



20S proteasome
28 subunits ($\alpha_7\beta_7\beta_7\alpha_7$)

ATP



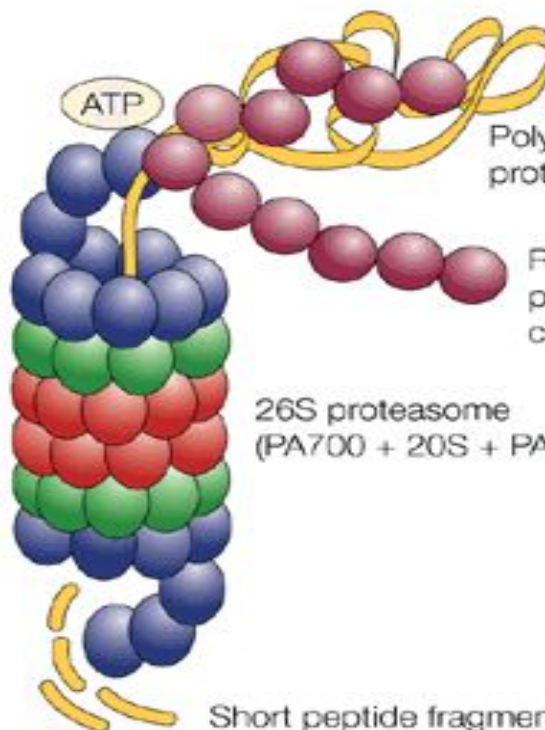
Seven distinct β -subunits encoded by 7 genes



PA700/19S
17+ subunits (6 of which are ATPases)

PA700
 α
 β
 β
 α
PA700

ATP



Polyubiquitin-protein conjugate

Released polyubiquitin chain

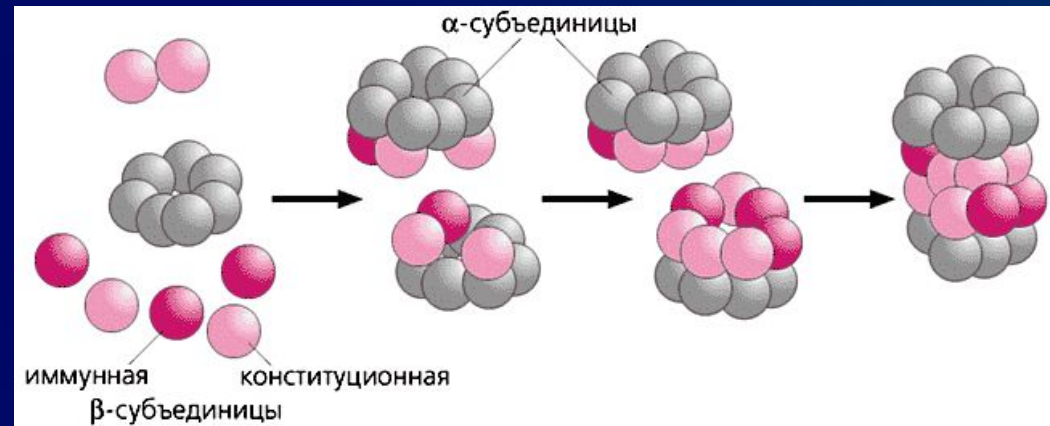
26S proteasome
(PA700 + 20S + PA700)

Short peptide fragments

ВИДИ ПРОТЕАСОМ

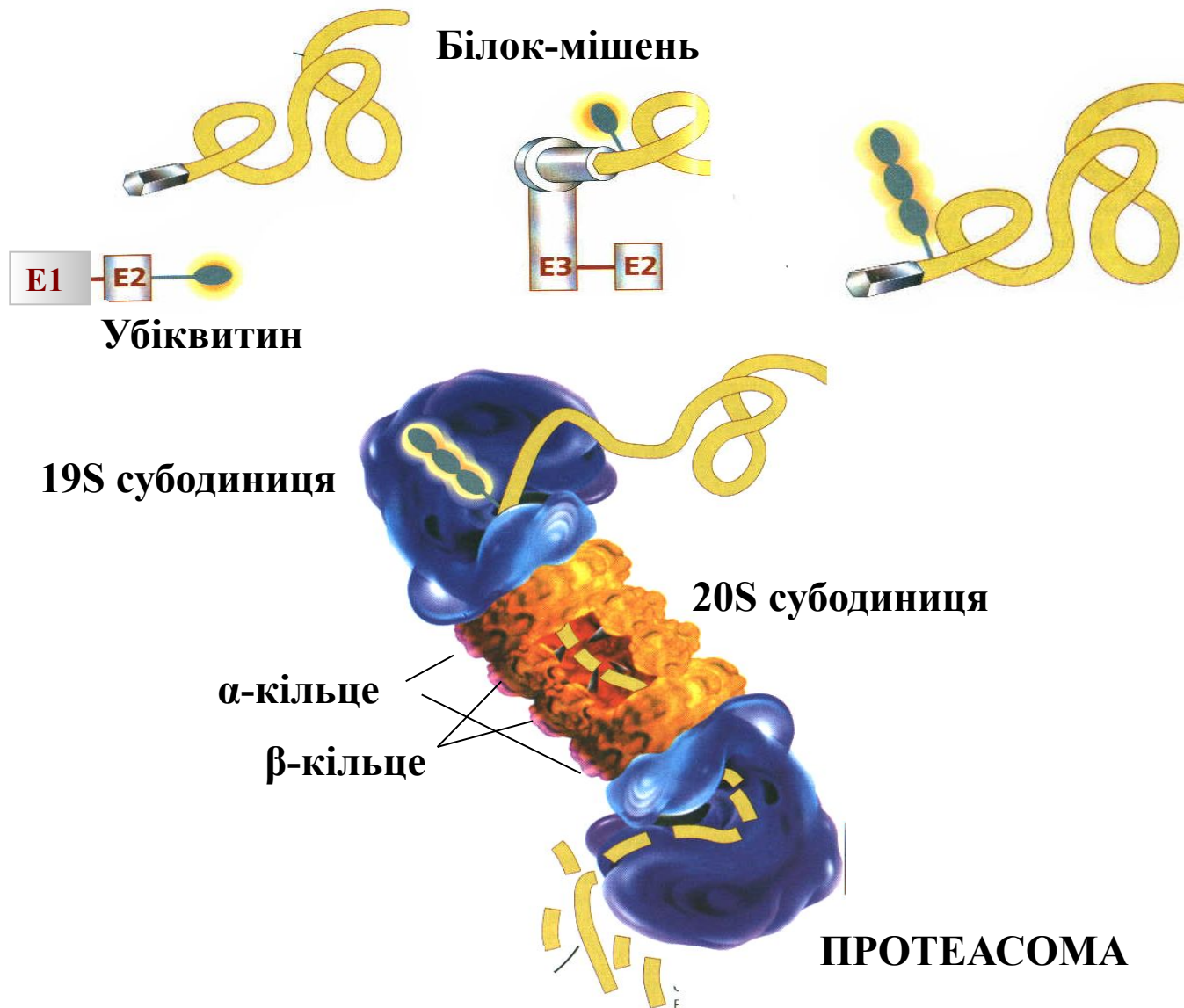
КОНСТИТУЦІЙНА

ІМУНОПРОТЕАСОМА



ТИМОПРОТЕАСОМА

УБІКВИТИН-ЗАЛЕЖНИЙ ПРОТЕАСОМНИЙ ПРОТЕОЛІЗ



The Nobel Prize in Chemistry 2004

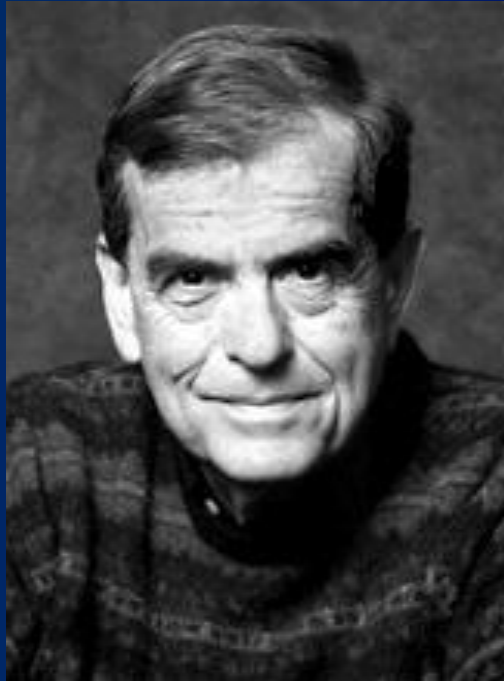
Physiology
or Medicine



Front



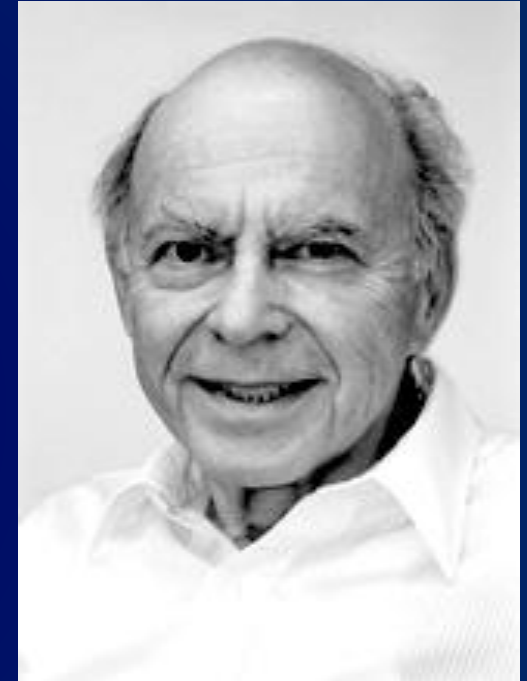
Back



Арон Чехановер



Аврам Гершко



Ірвін Роуз

**За відкриття убіквітин-залежного механізму
руйнування білків**

Роль протеасомного протеолізу в організмі

Протеоліз “зношених”,
модифікованих,
окиснених білків

Регуляція поділу та
диференціації
клітин

Регуляція
транскрипції та
трансляції

Регуляція
аутофагії

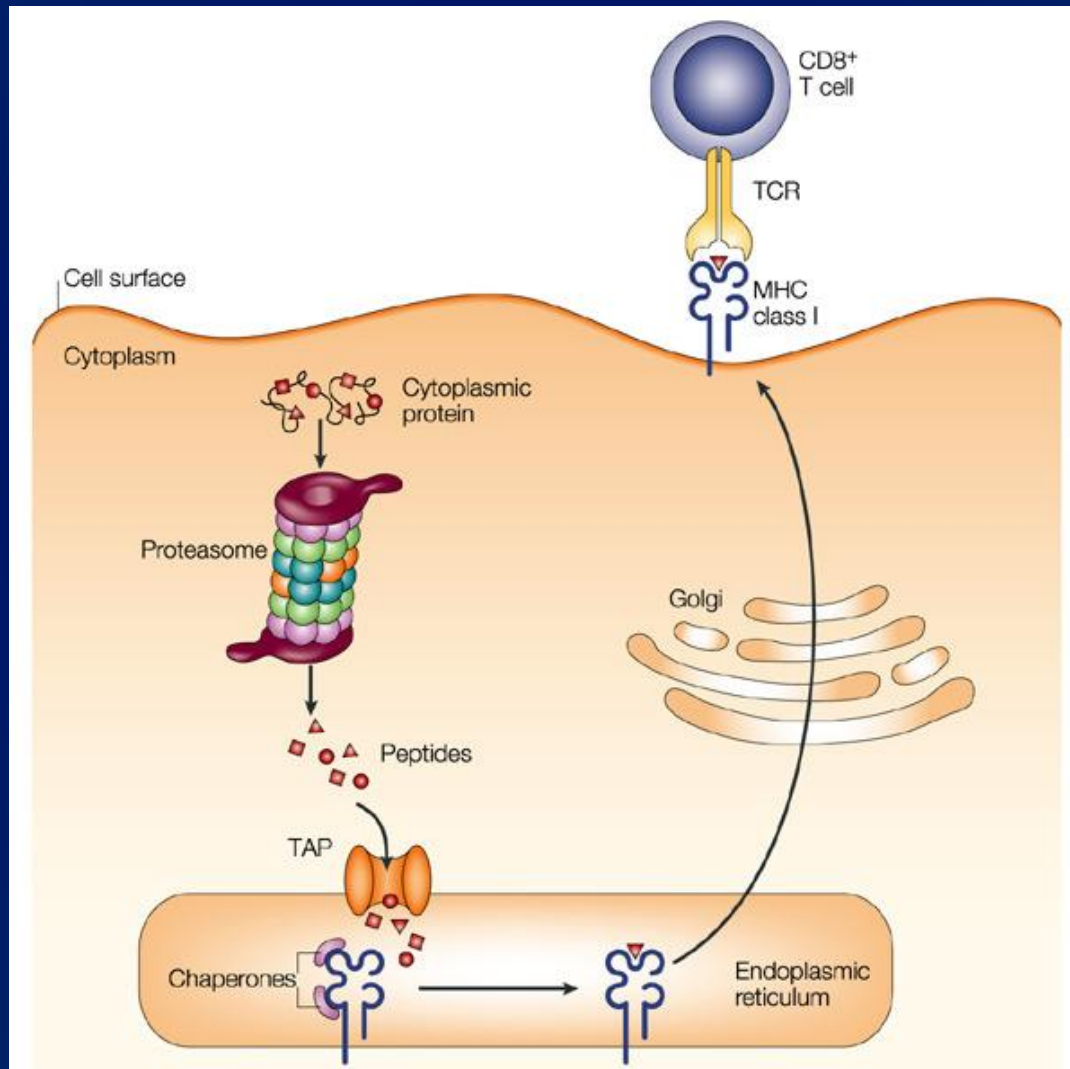


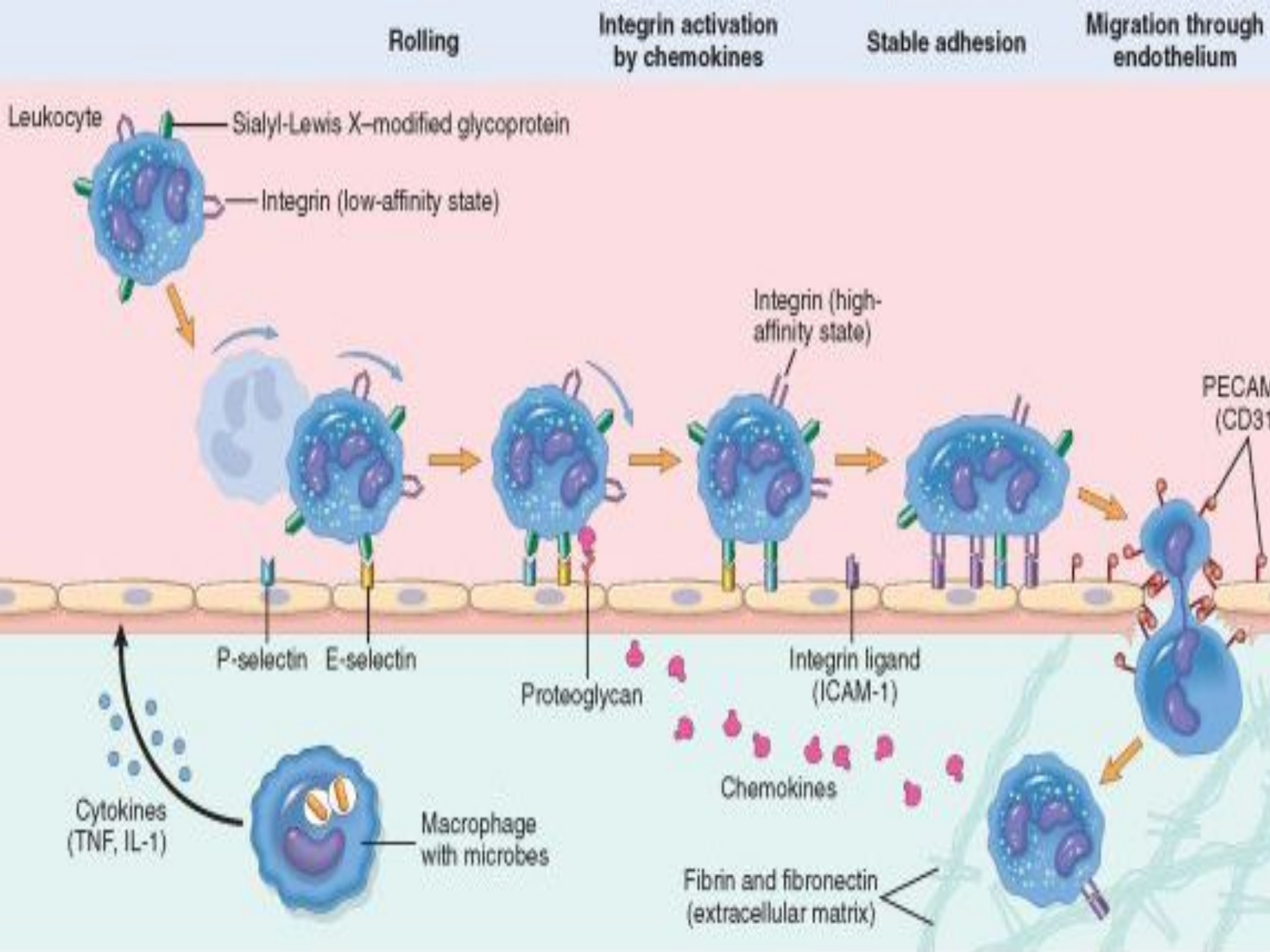
Деградація білків з
коротким терміном
“напівжиття”

Імунна відповідь,
презентація
антигенів

Регуляція
апоптозу

Презентація антигенів внутрішньоклітинного паразита

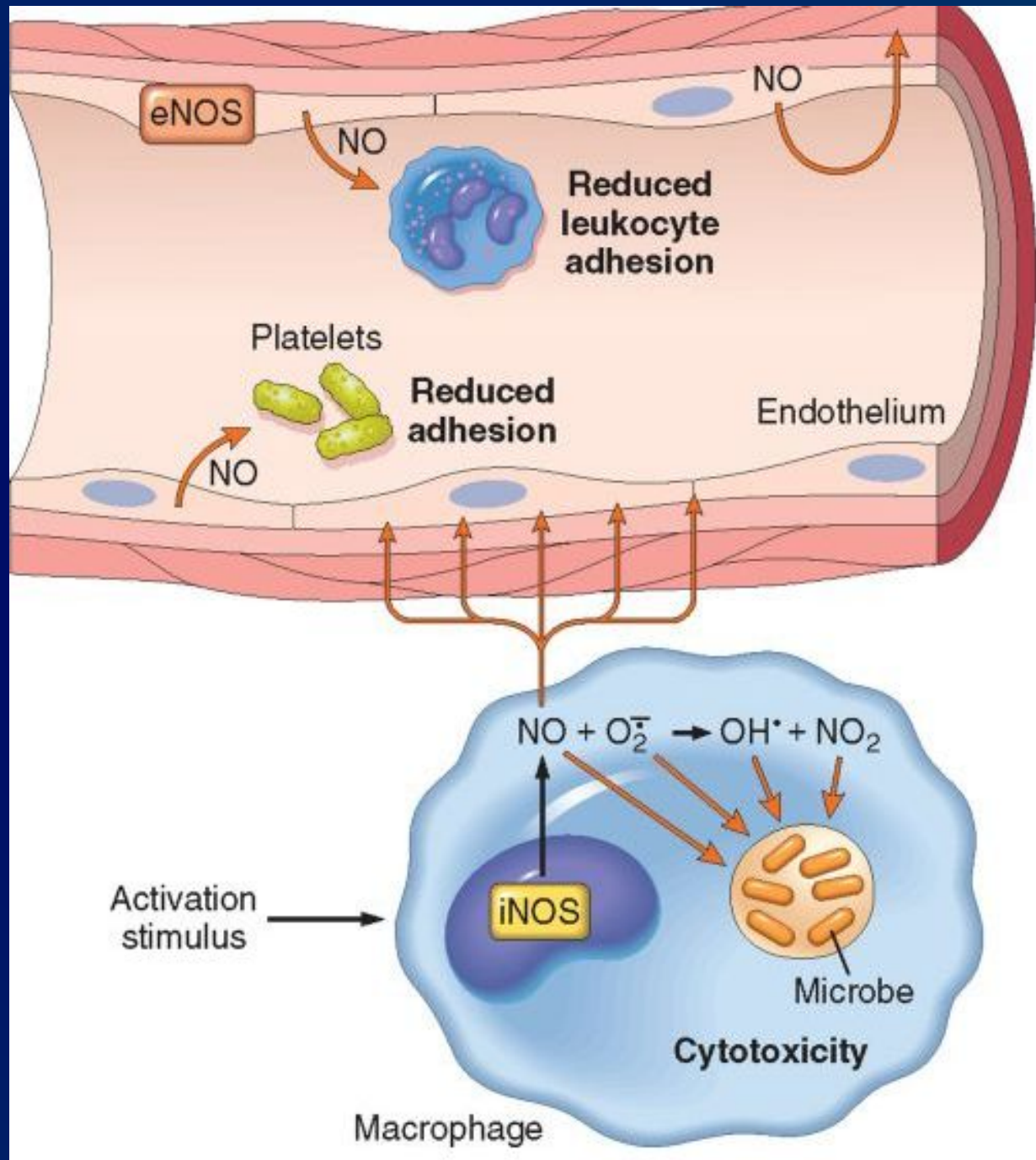




NO

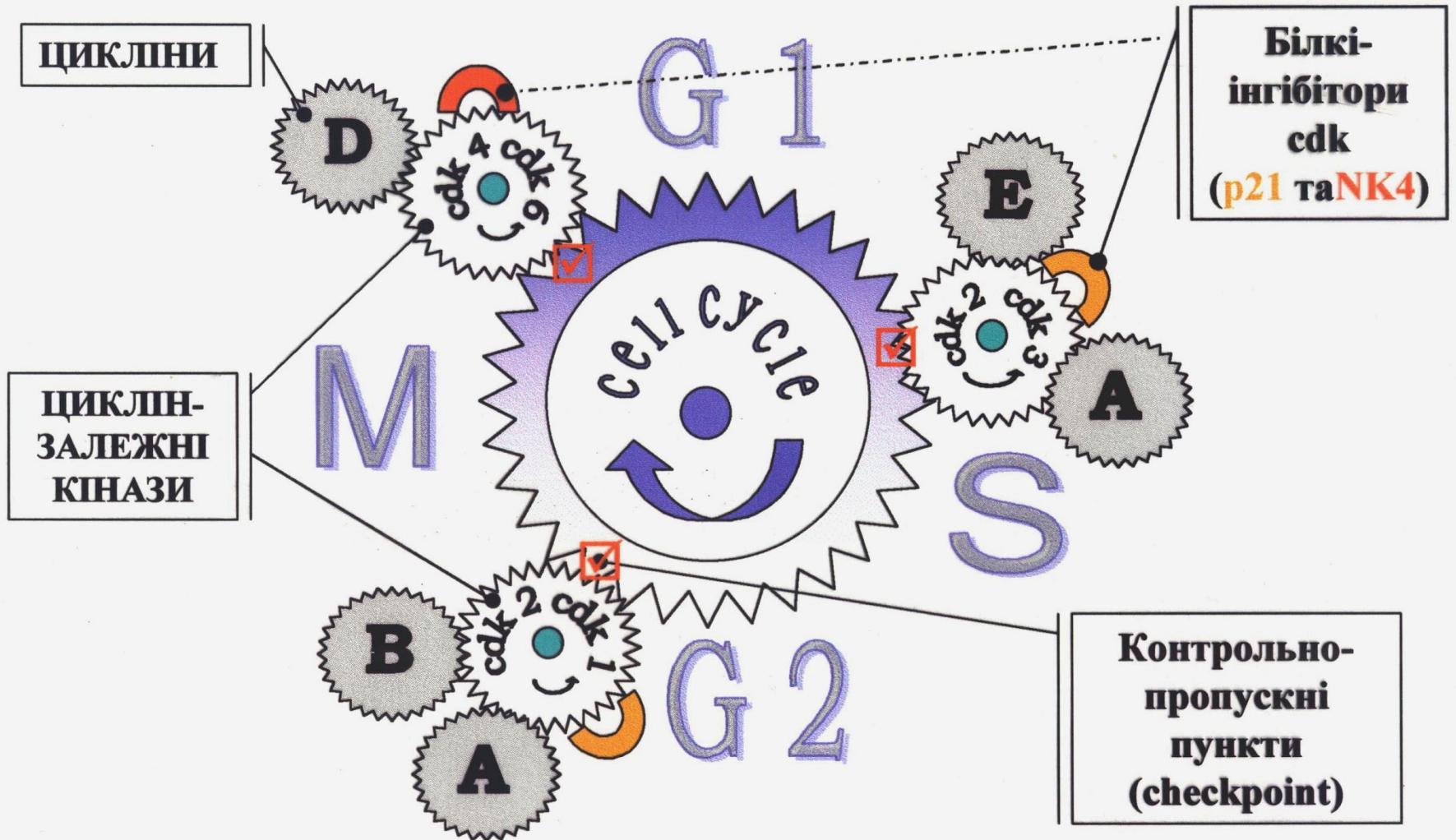
(монооксид азоту)

та його роль у
запаленні



МАШИНЕРІЯ КЛІТИННОГО ЦИКЛУ

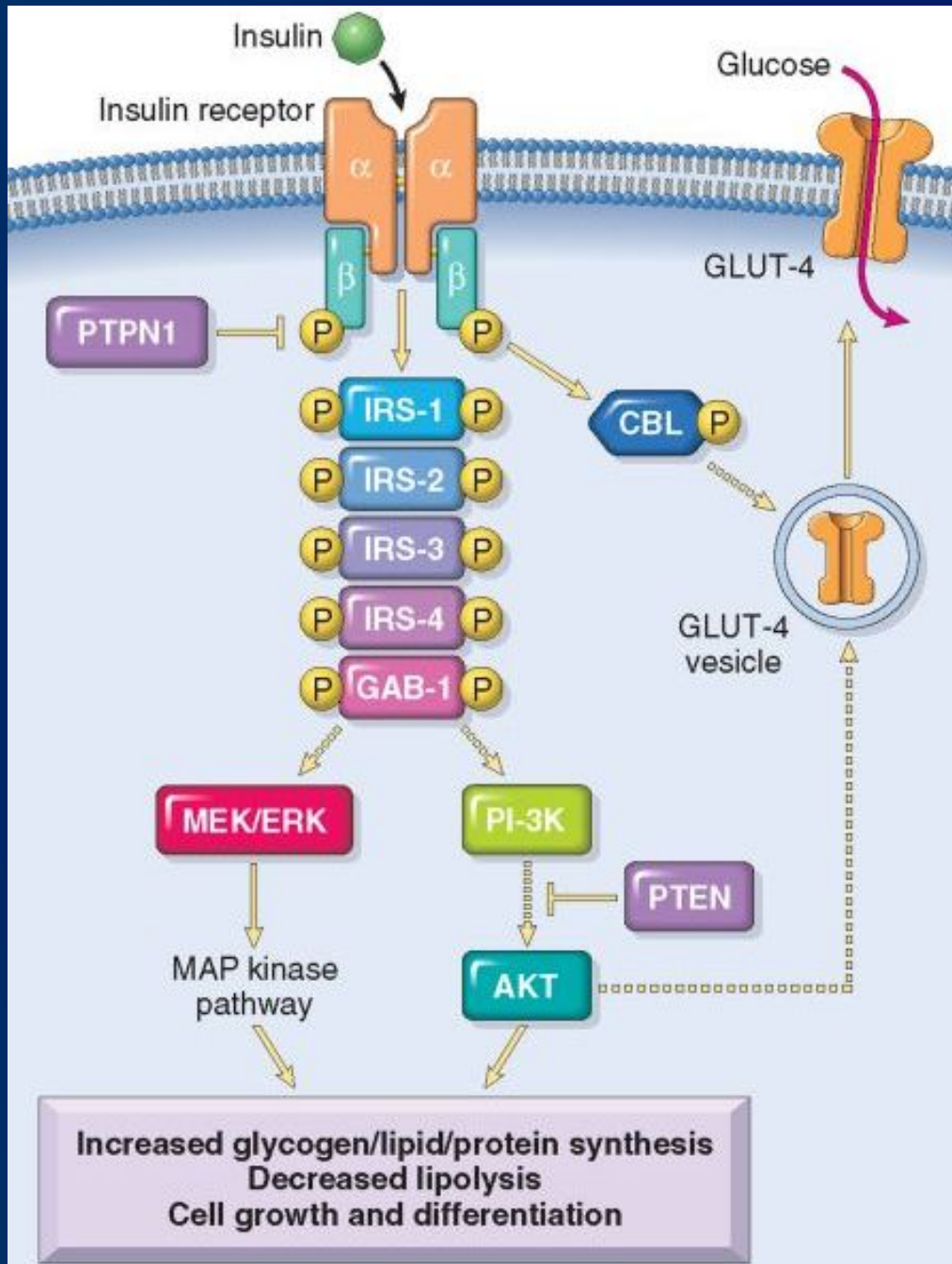
СХЕМА РЕГУЛЯЦІЇ КЛІТИННОГО ЦИКЛУ



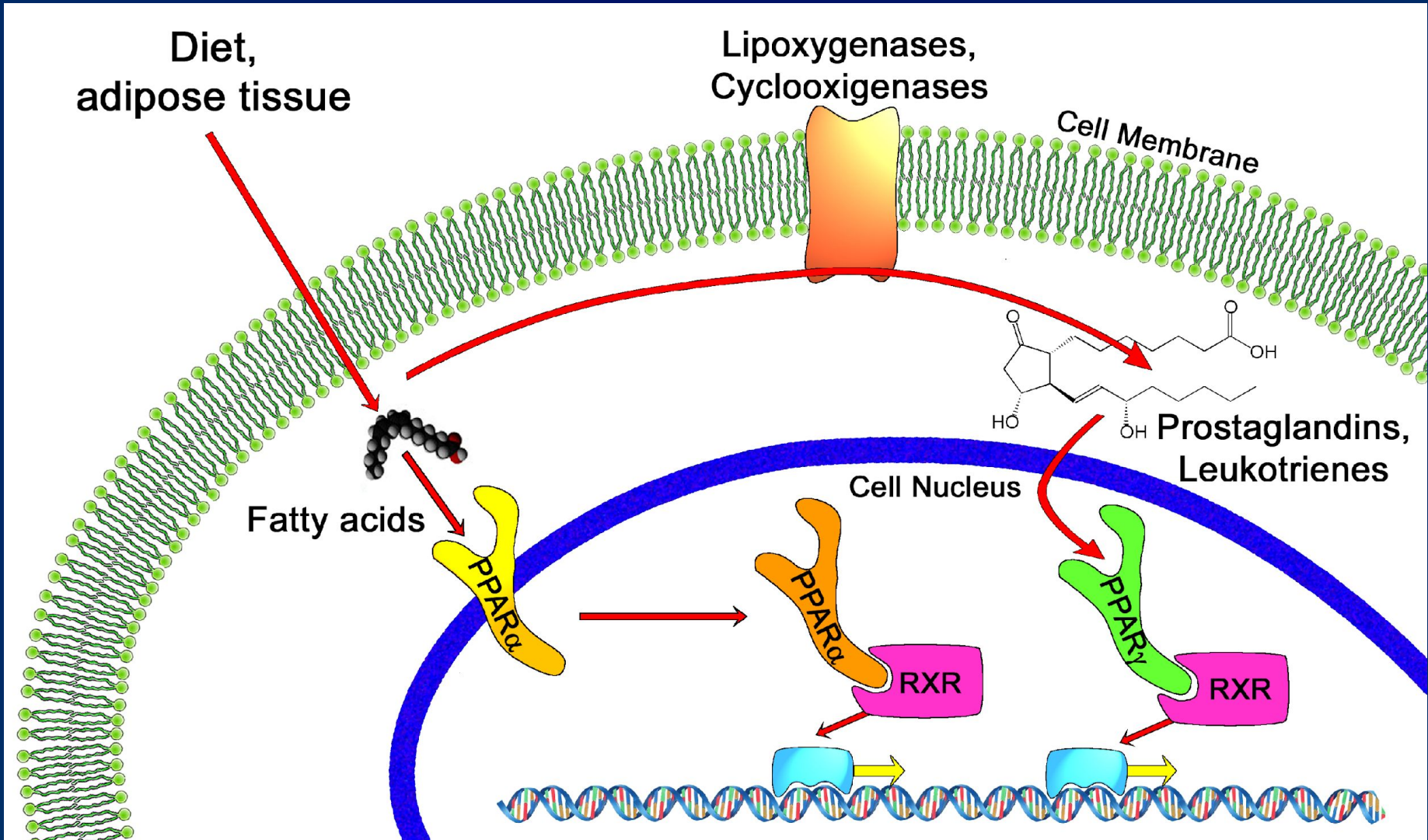
РЕЦЕПЦІЯ ІНСУЛІНУ

та

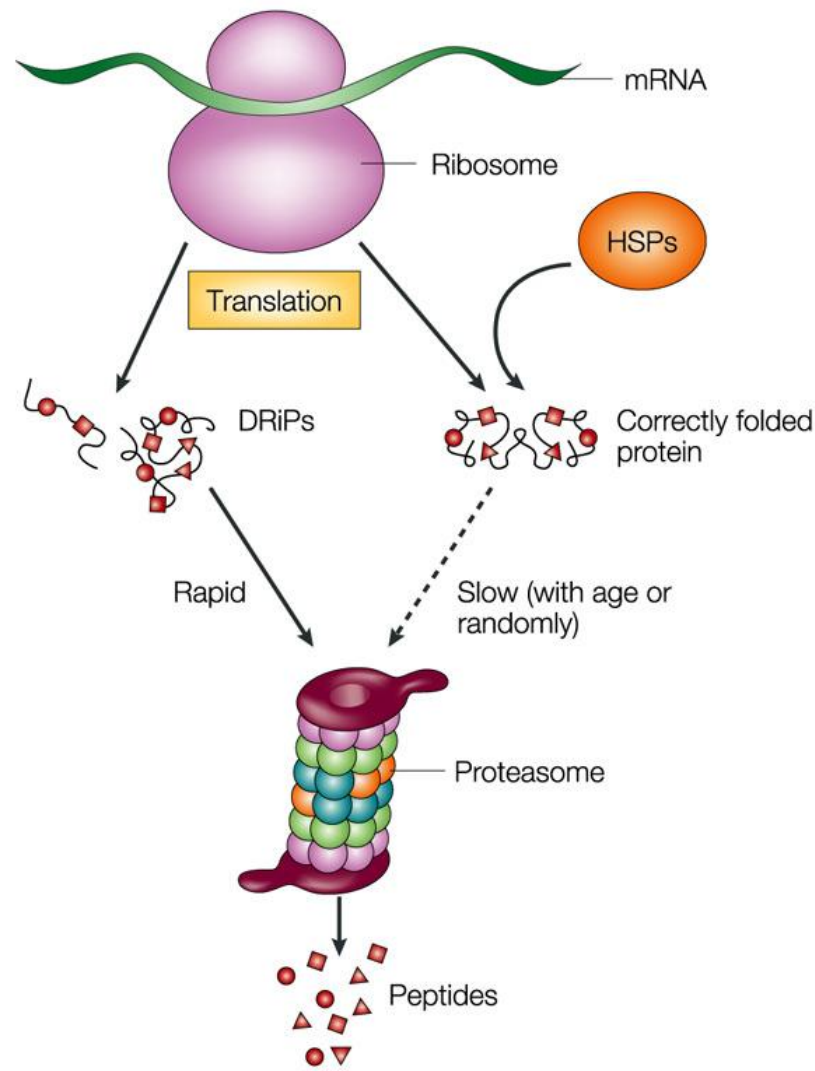
внутрішньоклітинні механізми реалізації ефектів інсуліну



Peroxisome Proliferator-Activated Receptor

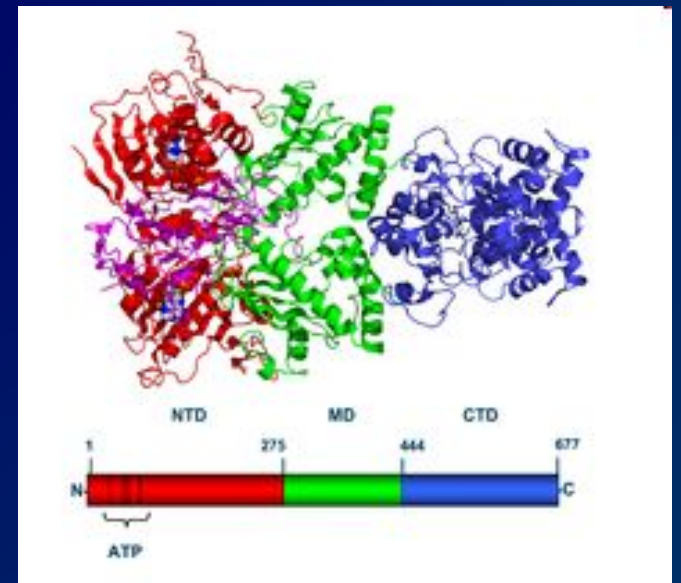


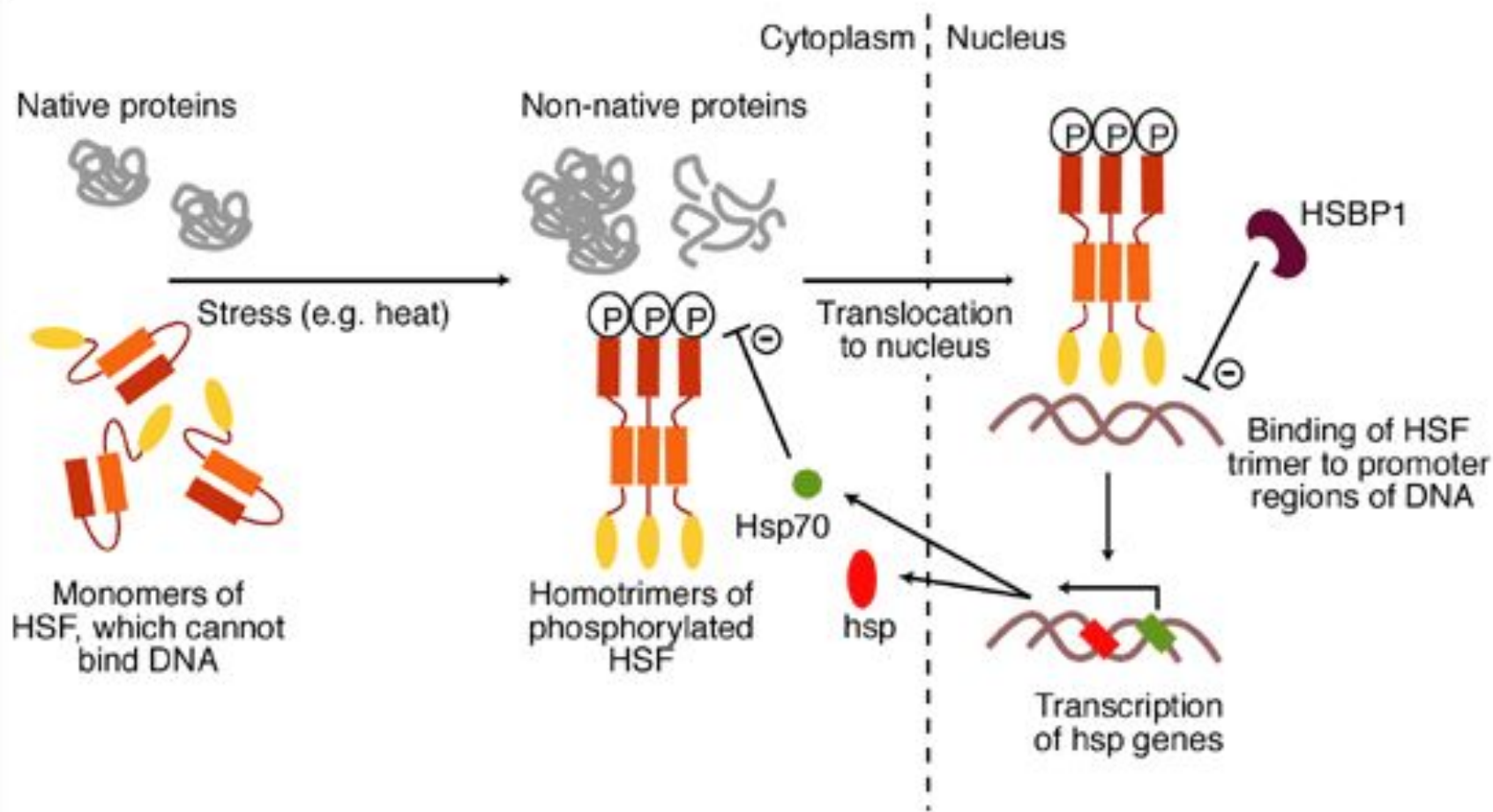
Ендоплазматичний ретикулум та протеасомний протеоліз



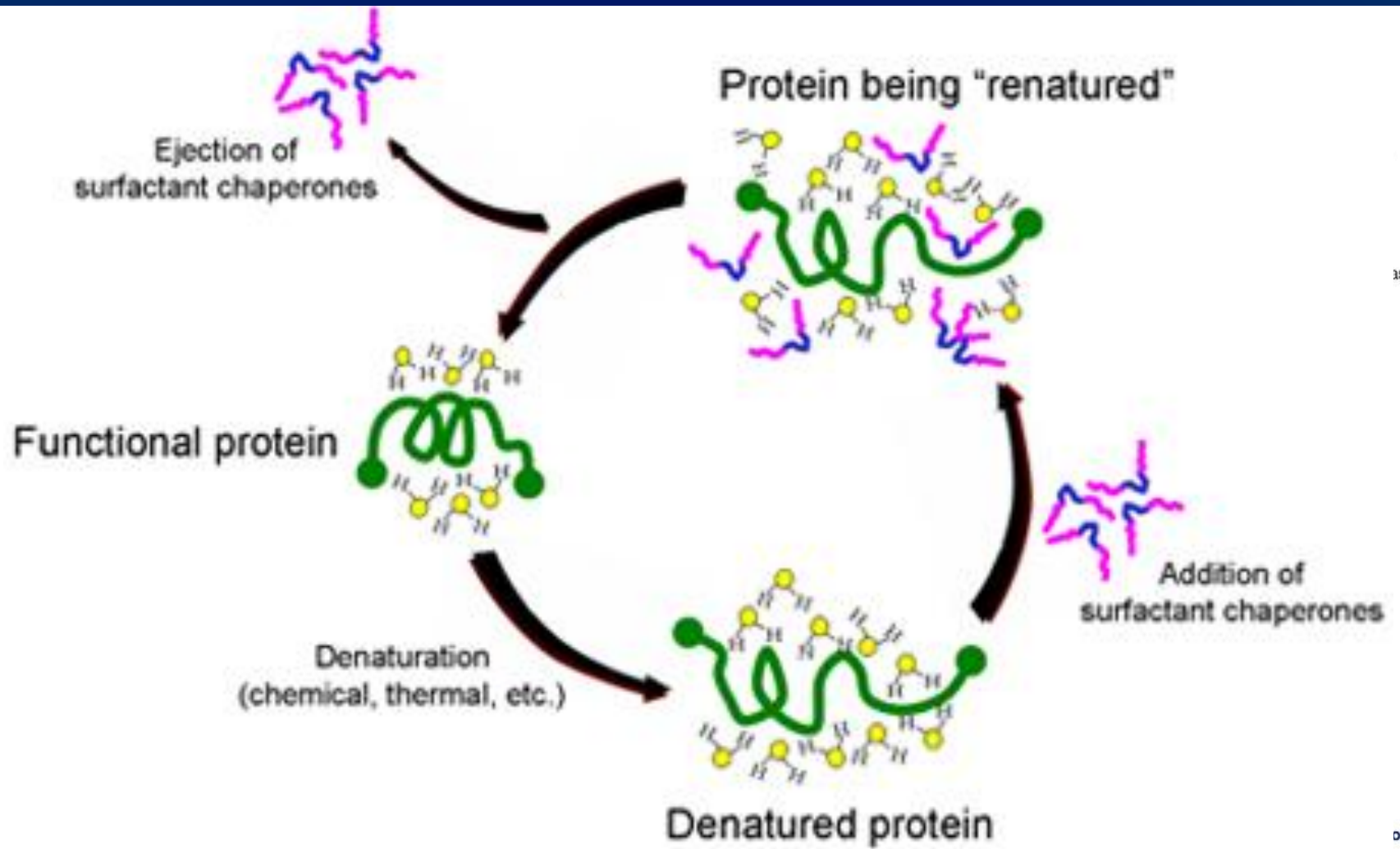


Молекулярні шаперони (chaperones), або білки теплового шоку (HSP)





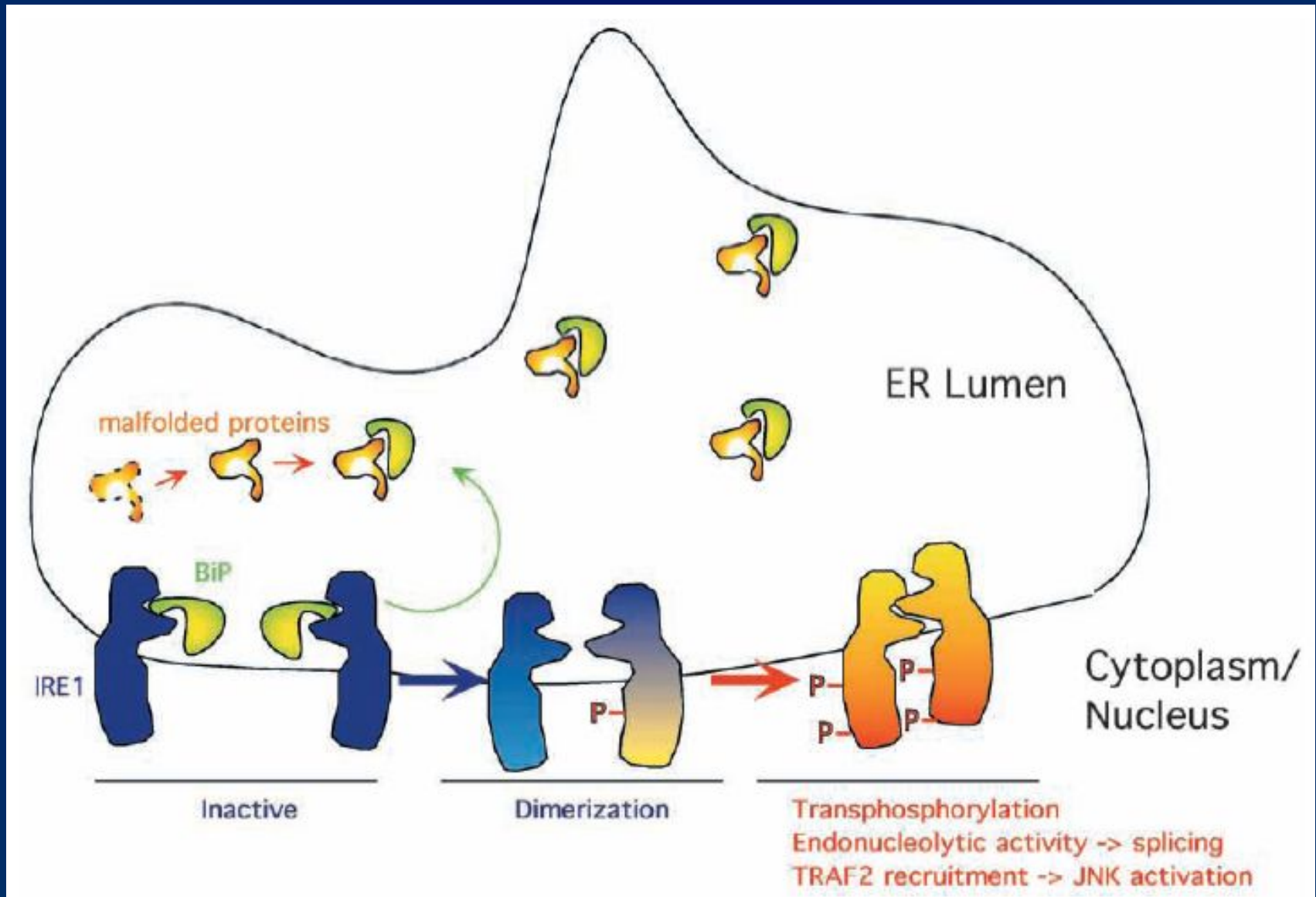
Regulation of transcription of heat shock protein genes by heat shock factor



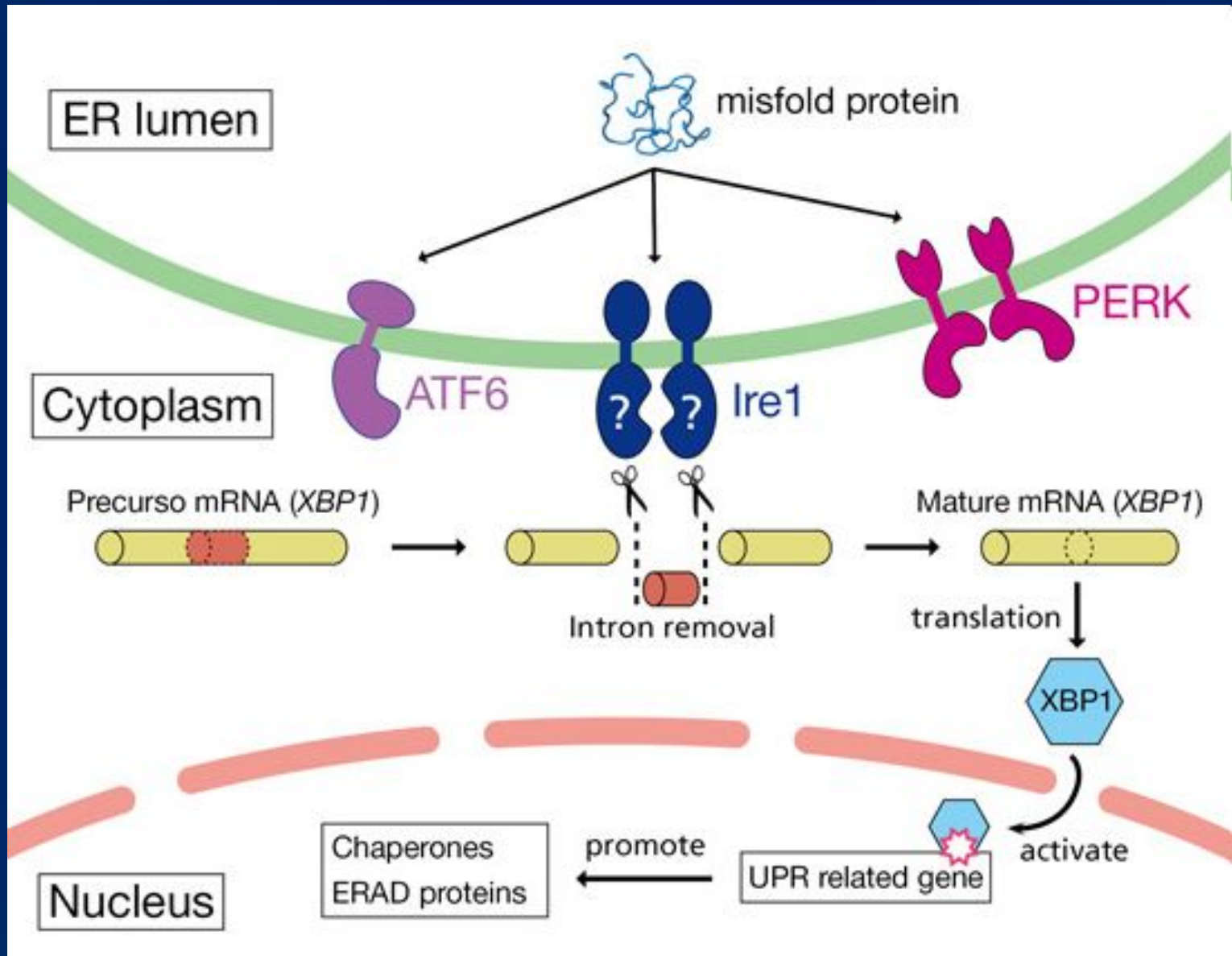
asome

ology

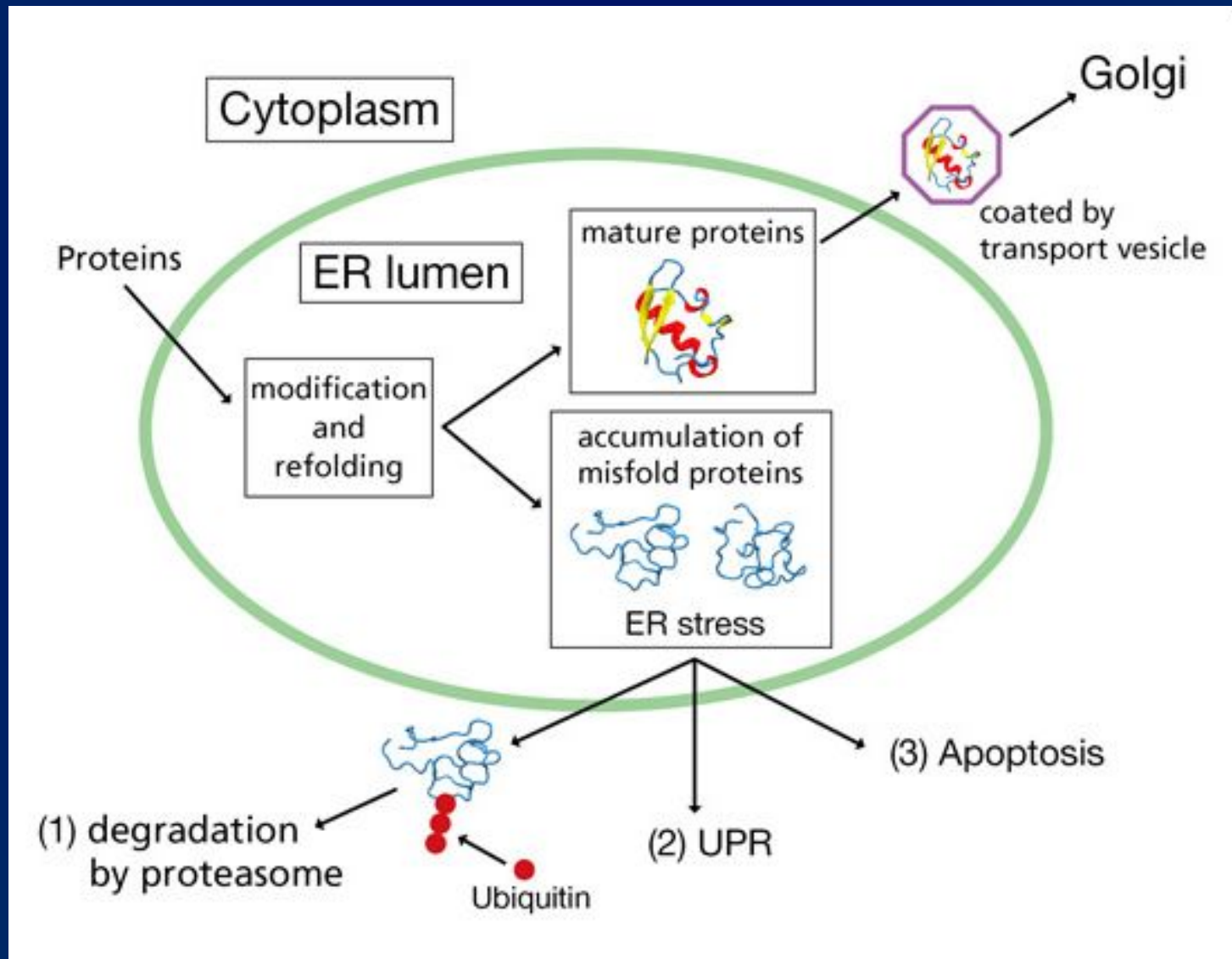
Endoplasmic reticulum to nucleus signaling

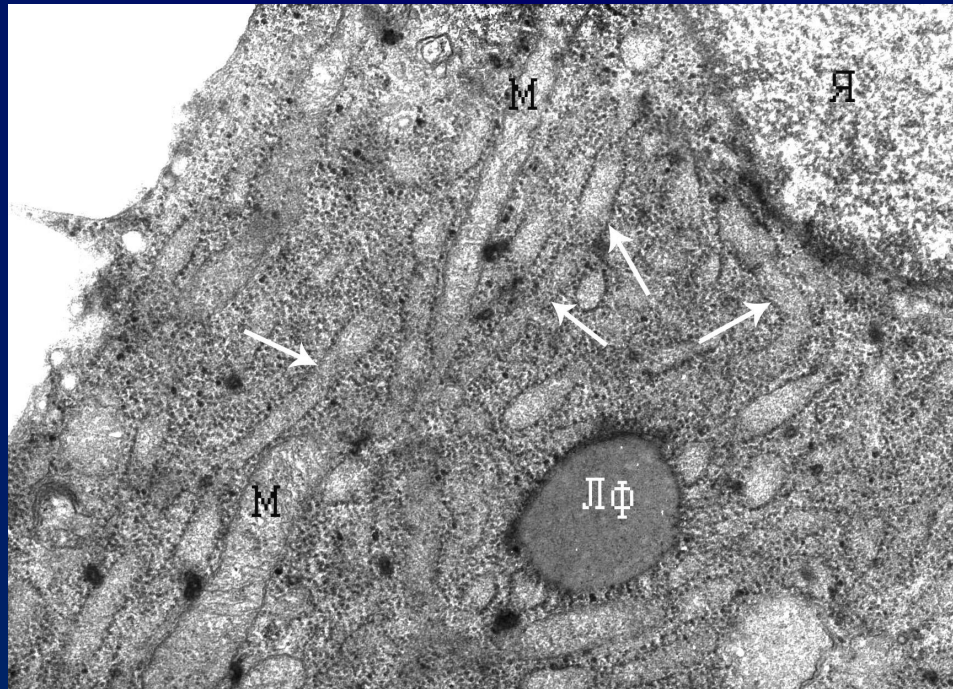
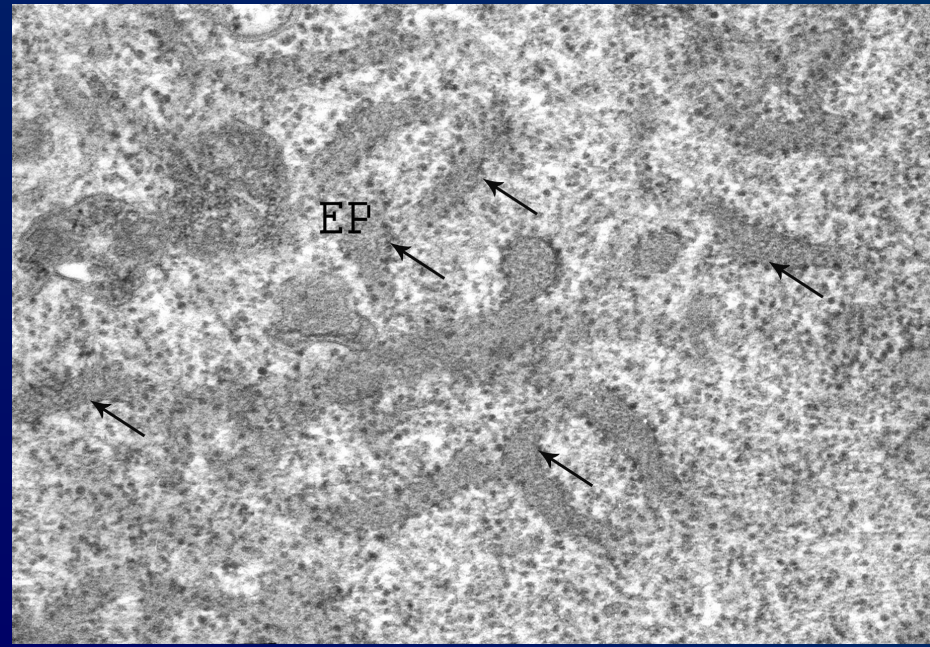
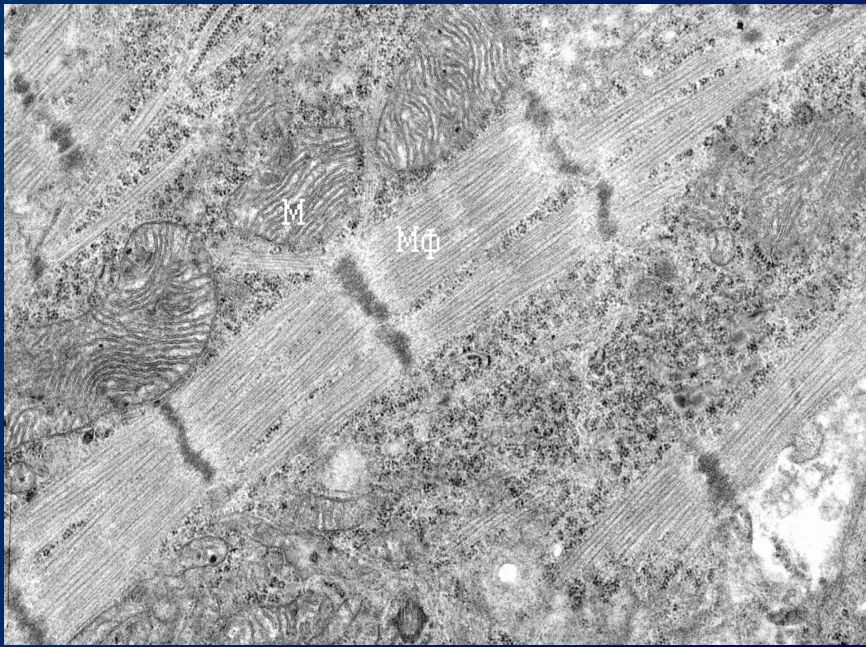


Endoplasmic reticulum to nucleus signaling

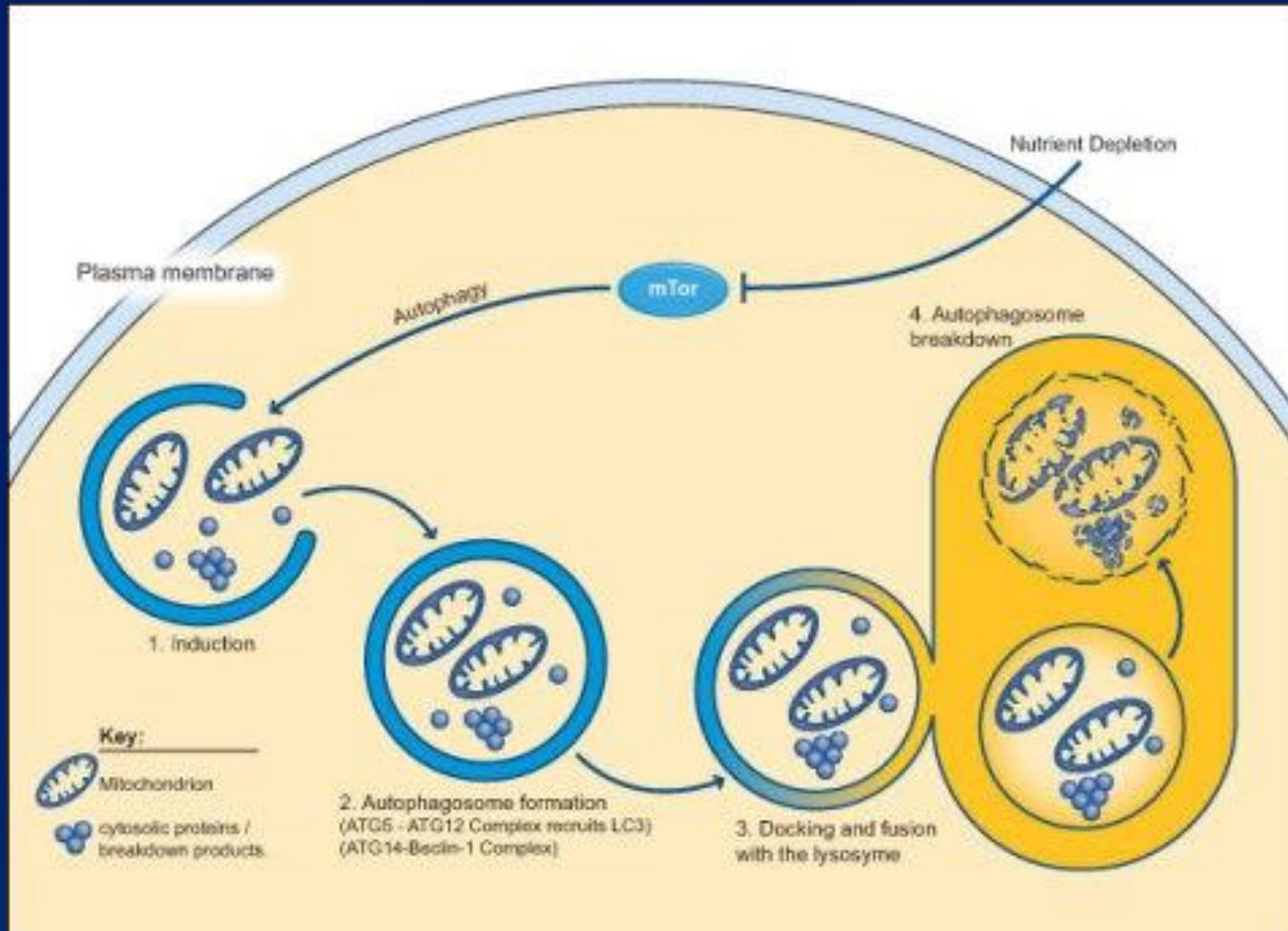


Стрес ендоплазматичного ретикулуму та відповідь на “анфолдингові” протеїни (UPR)

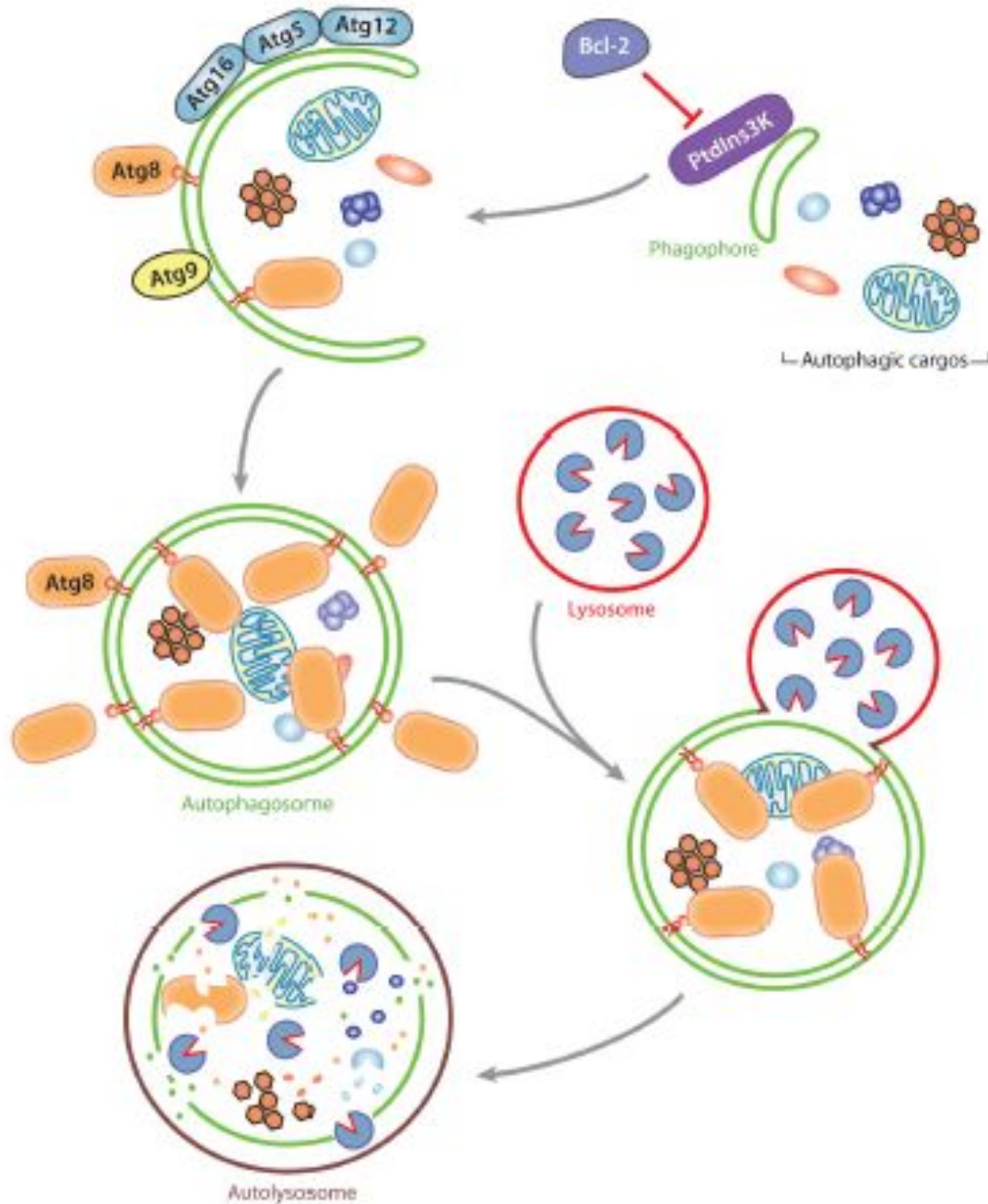


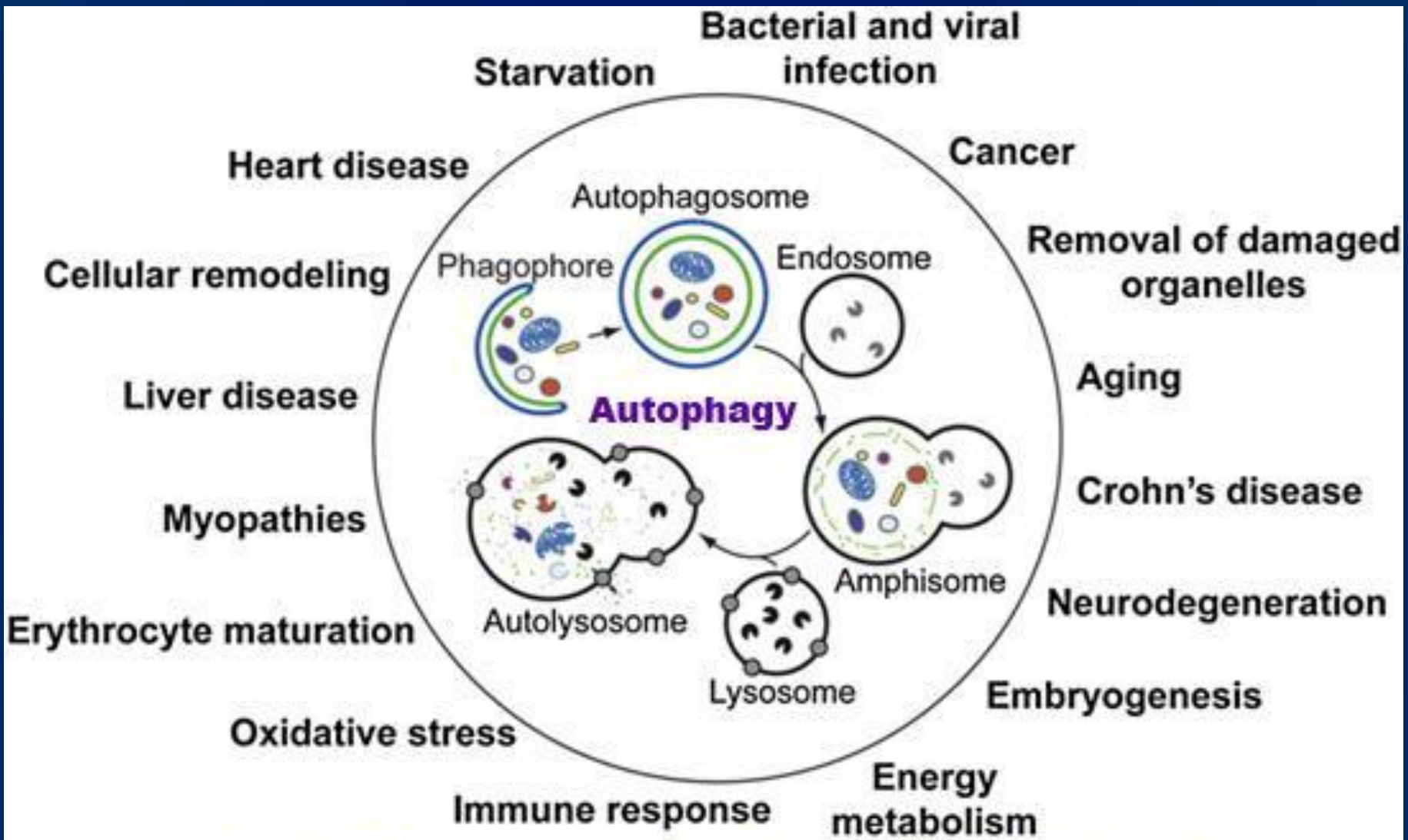


АУТОФАГІЯ - [греч. auto и phagos – самопоїдання] – біологічно запрограмований шлях деградації білків та цілих органел за участі лізосомного апарату, механізм, що забезпечує клітину поживними речовинами в разі переходу на ендогенне харчування



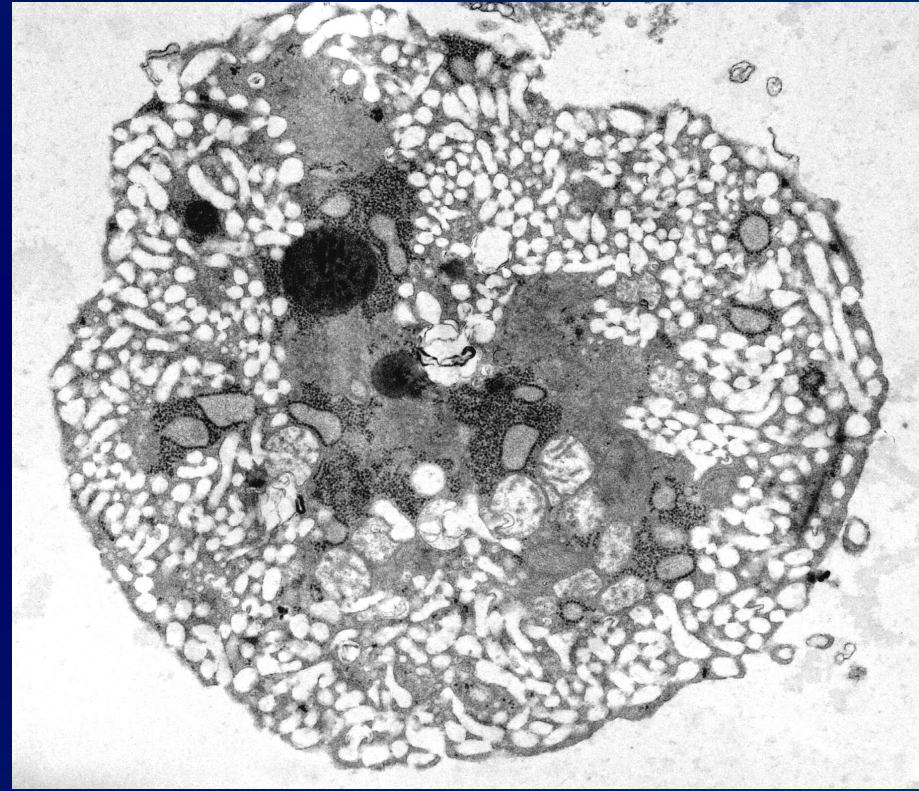
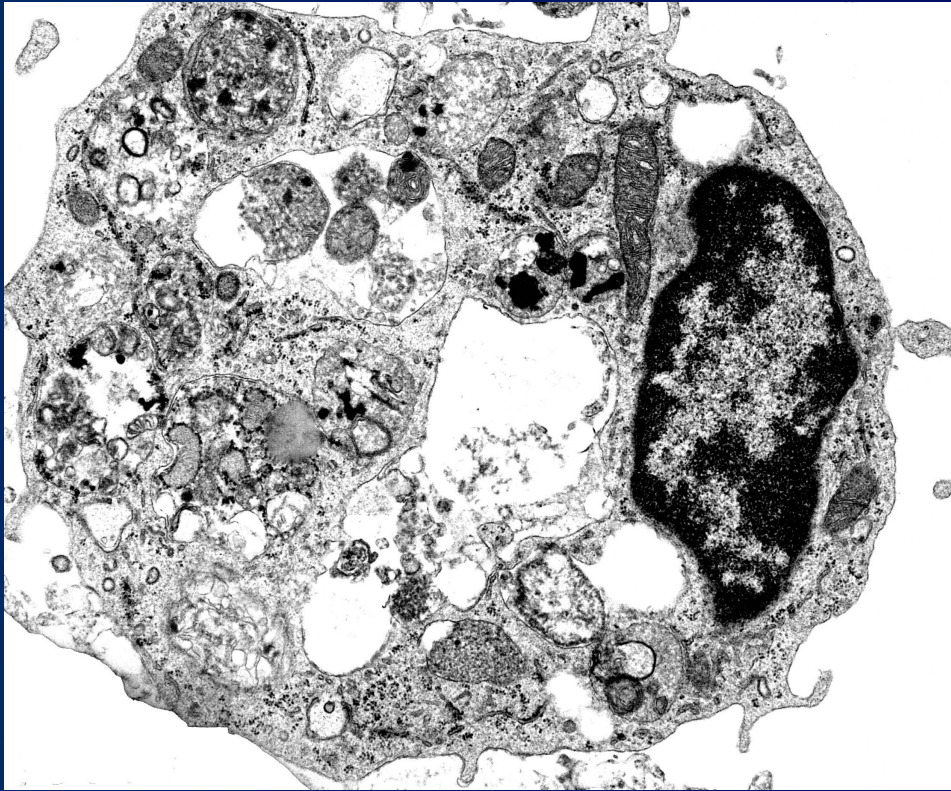
Молекулярні механізми аутофагії





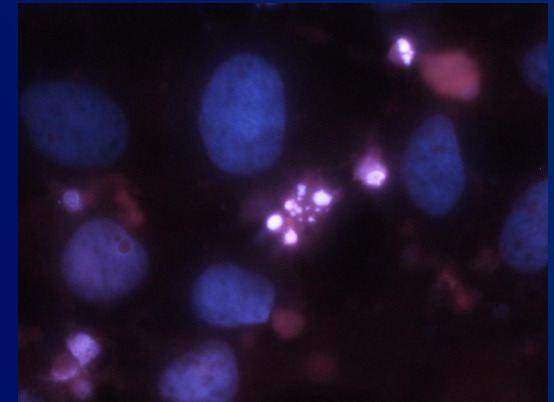
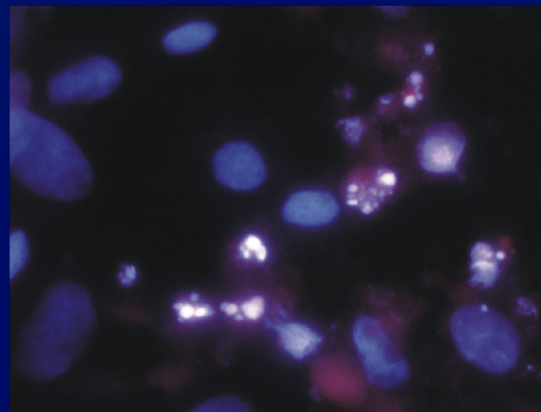
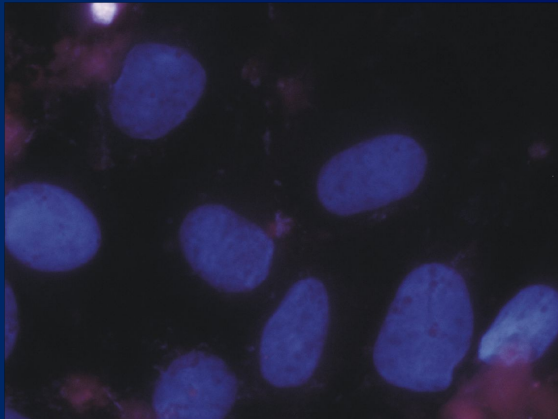
Klionsky DJ. The autophagy connection. *Developmental Cell* 19:11-12 (2010)

АУТОФАГІЧНА КЛІТИННА СМЕРТЬ

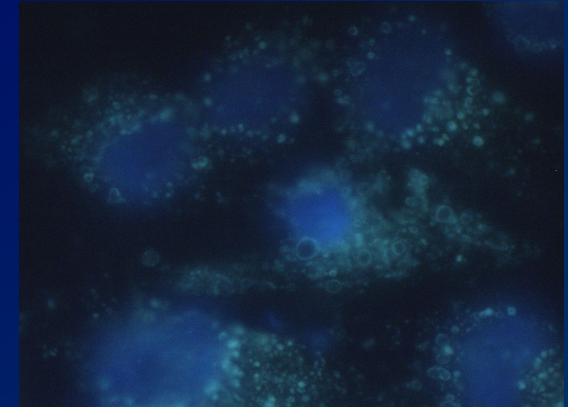
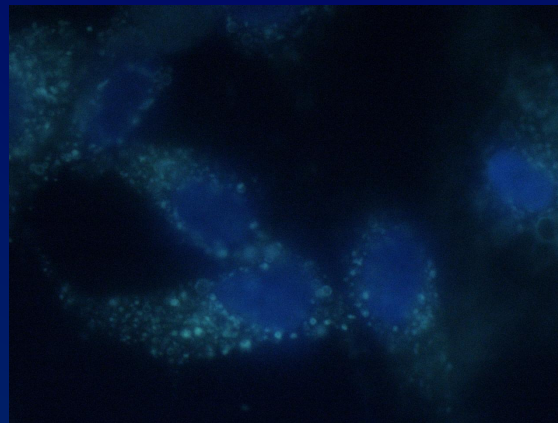
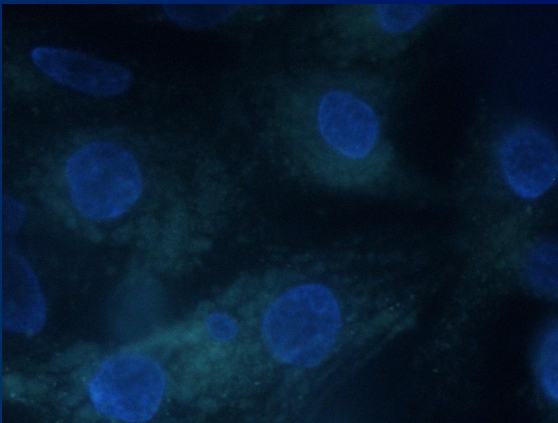


DIFFERENT TYPES OF CELL DEATH IN CULTURE OF NEONATAL CARDIOMYOCYTES

Visualization of living, necrotic and apoptotic cells with use of Hoechst 33342



Visualization of autophagic cells with use of monodansylcadaverine



Білкові “дистрофії” або диспротеїнози

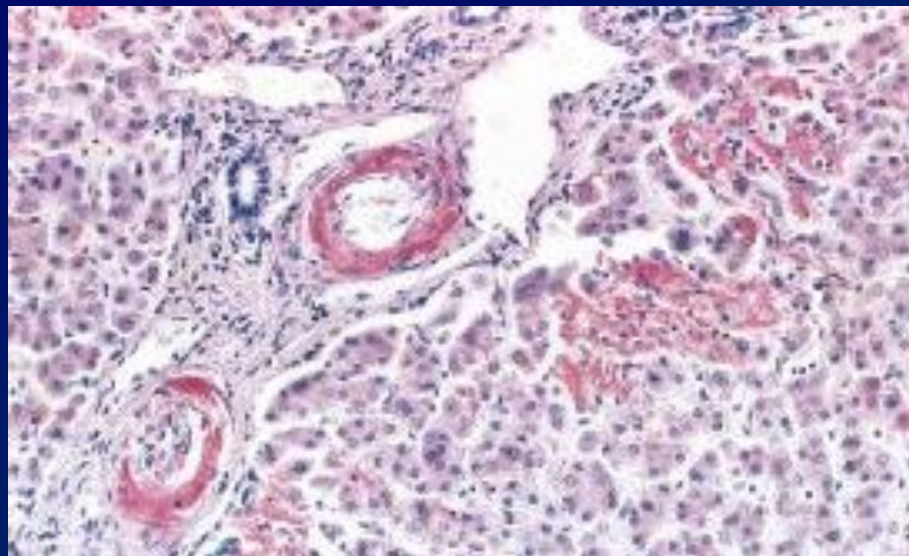
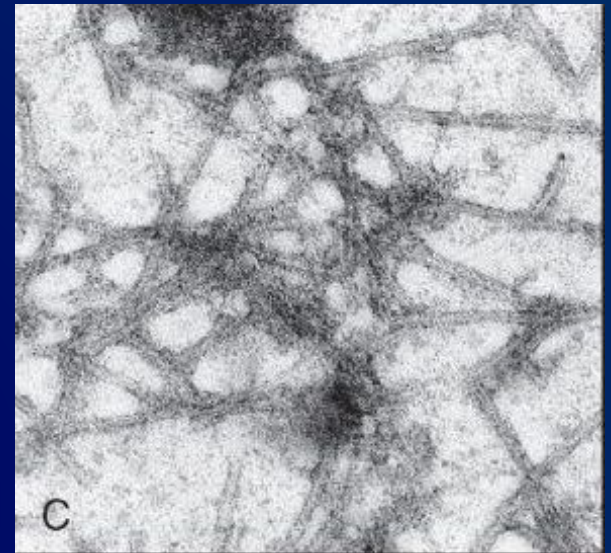
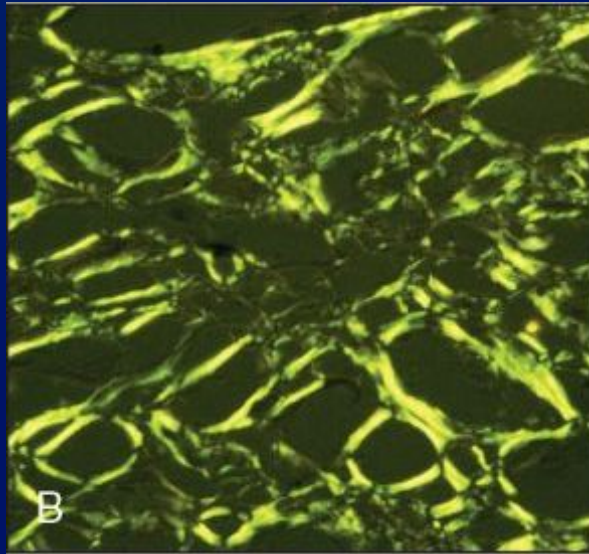
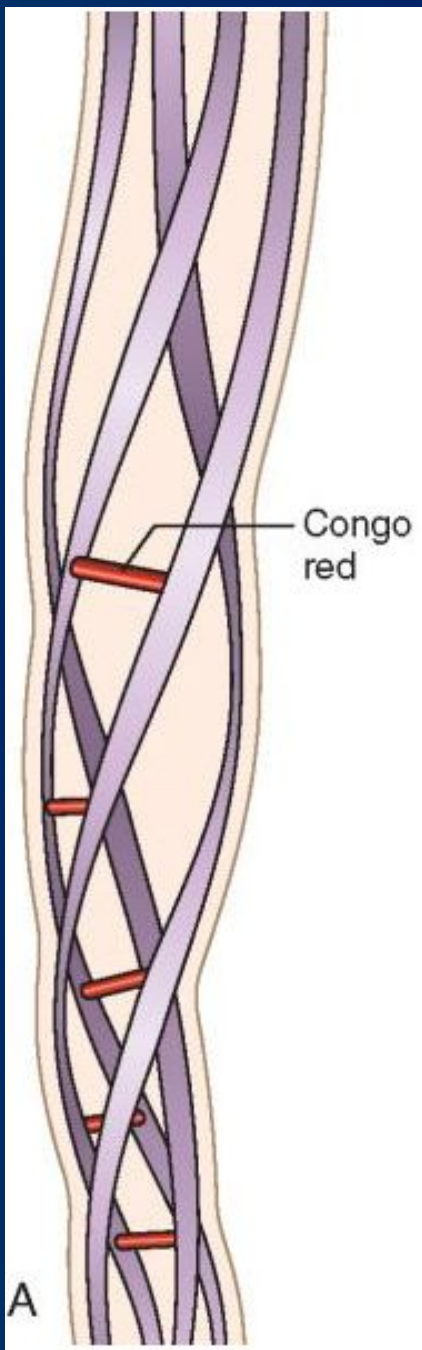
ПАРЕНХИМАТОЗНІ

- “Зерниста” – накопичення білків на ранніх стадіях ушкодження клітини
- Гіаліново-крапельна – порушення деградації білків цитоскелету на ранніх стадіях ушкодження клітини
- Гідропічна – накопичення білків на при тривалому ушкодженні клітини
- Рогова – накопичення в клітинах шкіри нерозщепленого кератину

СТРОМАЛЬНО-СУДИННІ

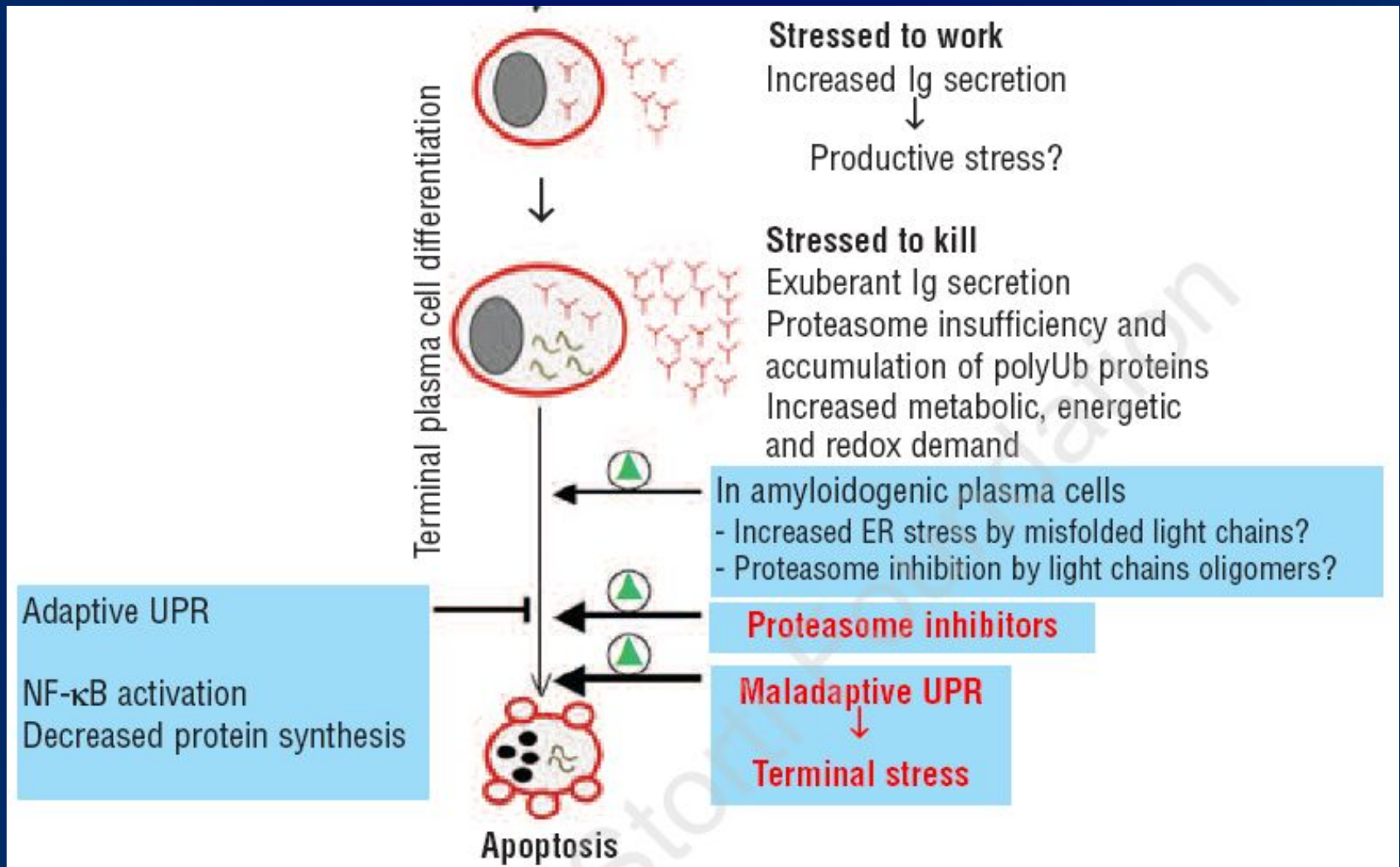
- Мукоїдне набухання
- Фібриноїдне набухання
- Гіаліноз
- Амілоїдоз

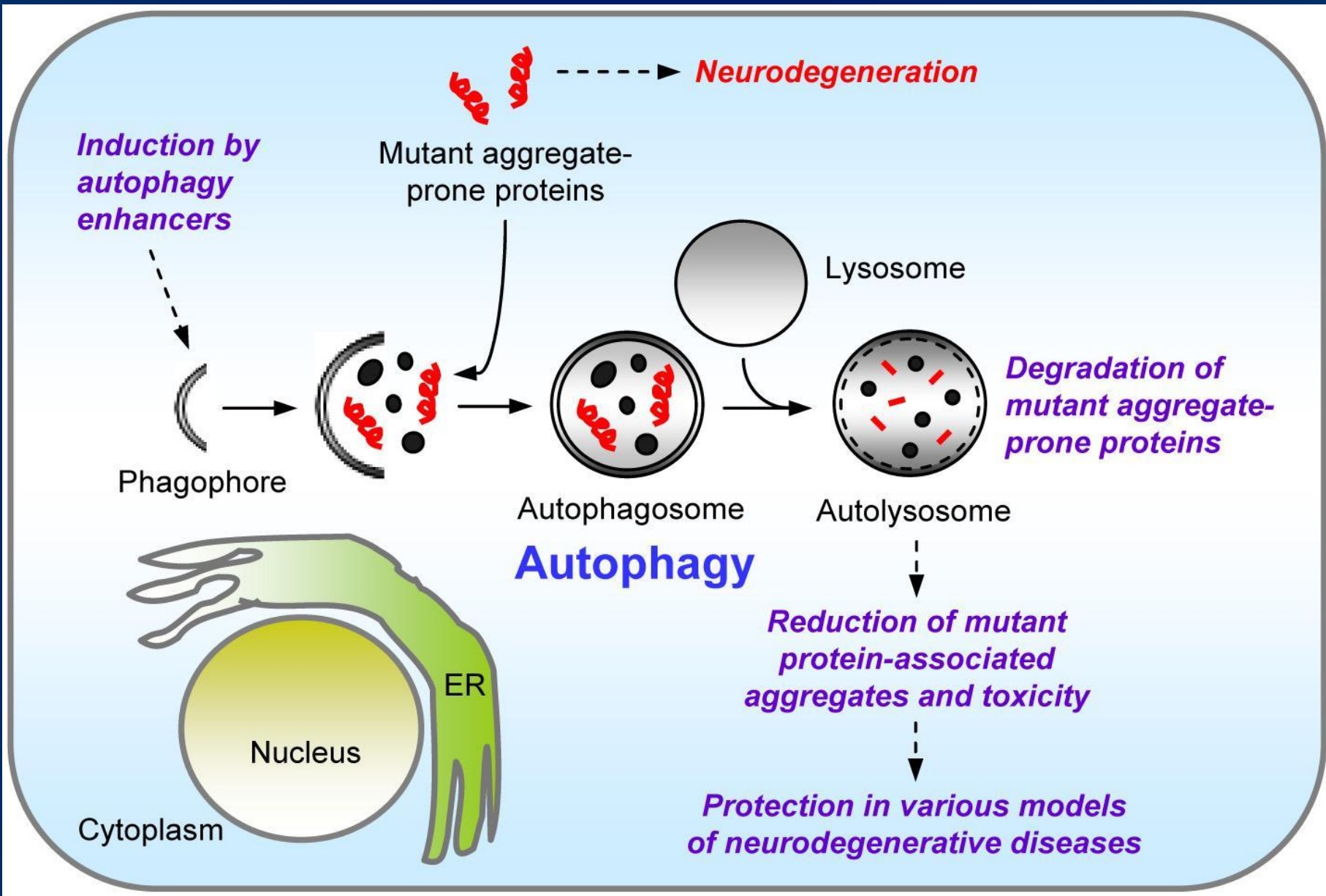
АМІЛОЇДОЗ



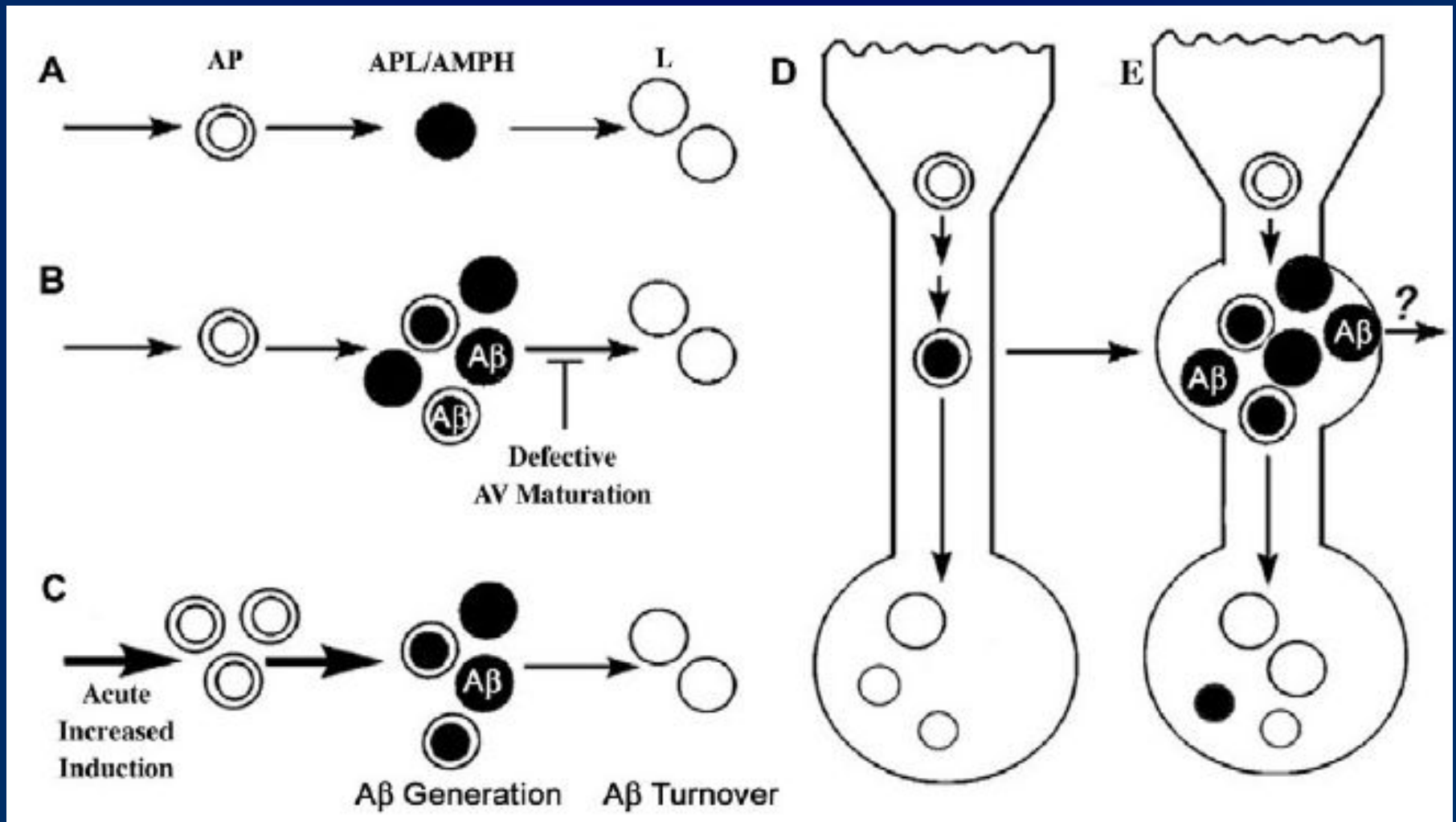
Clinicopathologic Category	Associated Diseases	Major Fibril Protein	Chemically Related Precursor Protein
SYSTEMIC (GENERALIZED) AMYLOIDOSIS			
Immunocyte dyscrasias with amyloidosis (primary amyloidosis)	Multiple myeloma and other monoclonal plasma cell proliferations	AL	Immunoglobulin light chains, chiefly λ type
Reactive systemic amyloidosis (secondary amyloidosis)	Chronic inflammatory conditions	AA	SAA
Hemodialysis-associated amyloidosis	Chronic renal failure	A β_2 m	β_2 -microglobulin
HEREDITARY AMYLOIDOSIS			
Familial Mediterranean fever		AA	SAA
Familial amyloidotic neuropathies (several types)		ATTR	Transthyretin
SYSTEMIC SENILE AMYLOIDOSIS		ATTR	Transthyretin
LOCALIZED AMYLOIDOSIS			
Senile cerebral	Alzheimer disease	A β	APP
Endocrine		A Cal	Calcitonin
Medullary carcinoma of thyroid	Type 2 diabetes	AIAPP	Islet amyloid peptide
Islets of Langerhans		AANF	Atrial natriuretic factor
Isolated atrial amyloidosis			

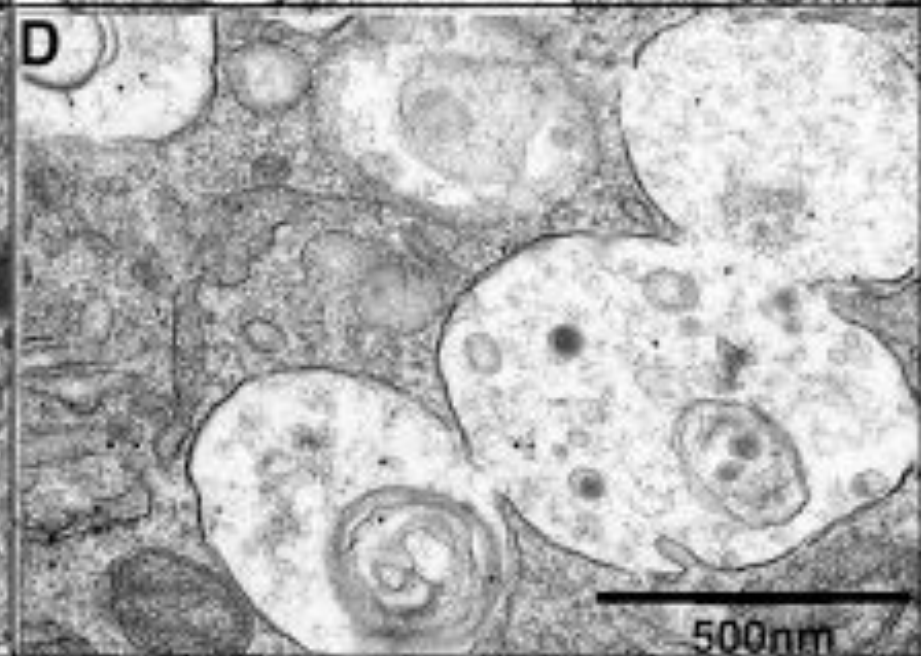
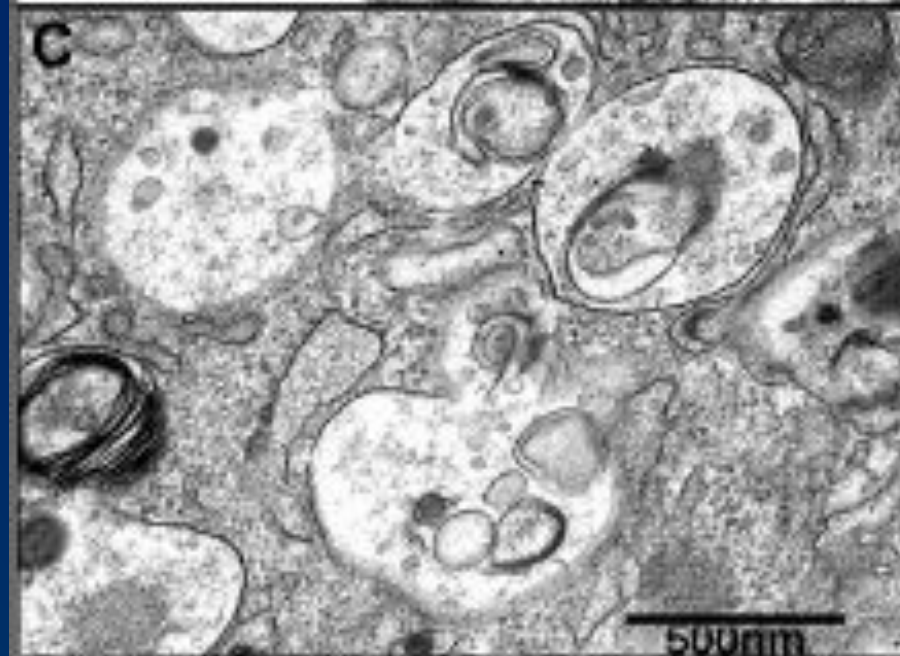
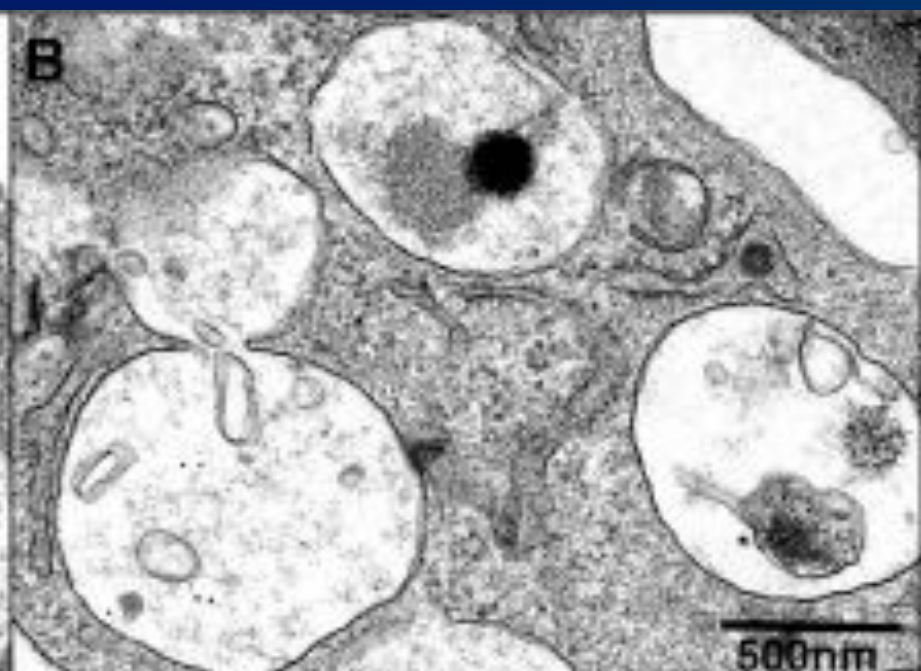
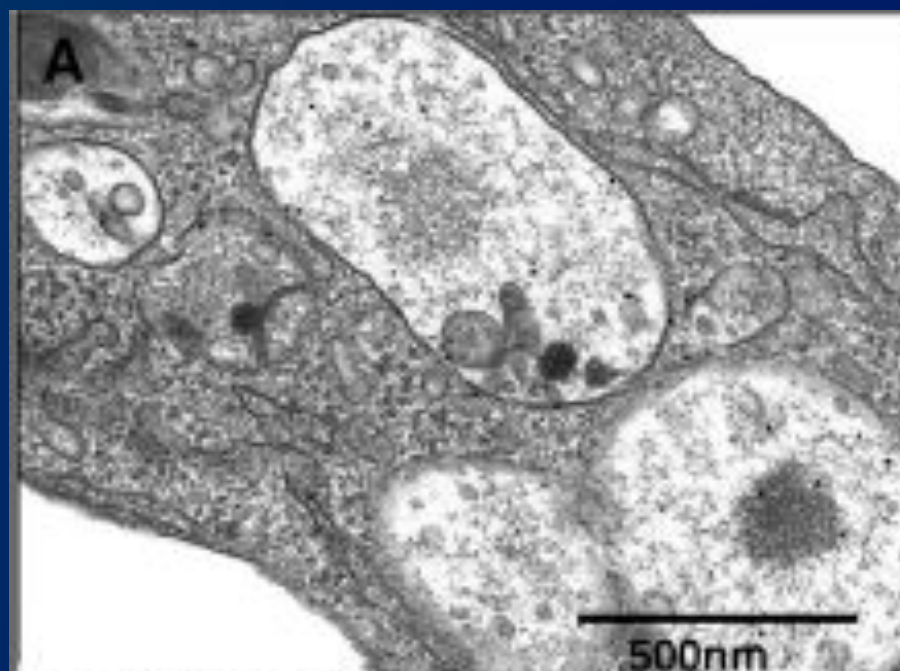
Роль порушення протеасомного протеолізу в патогенезі амілоїдозу

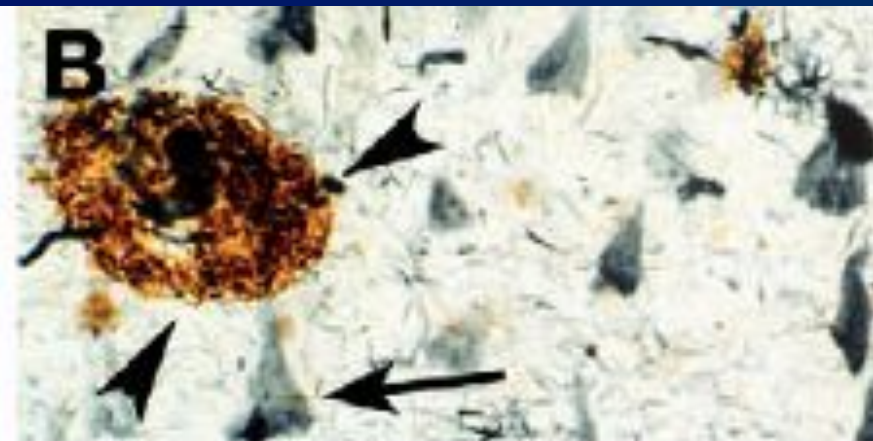
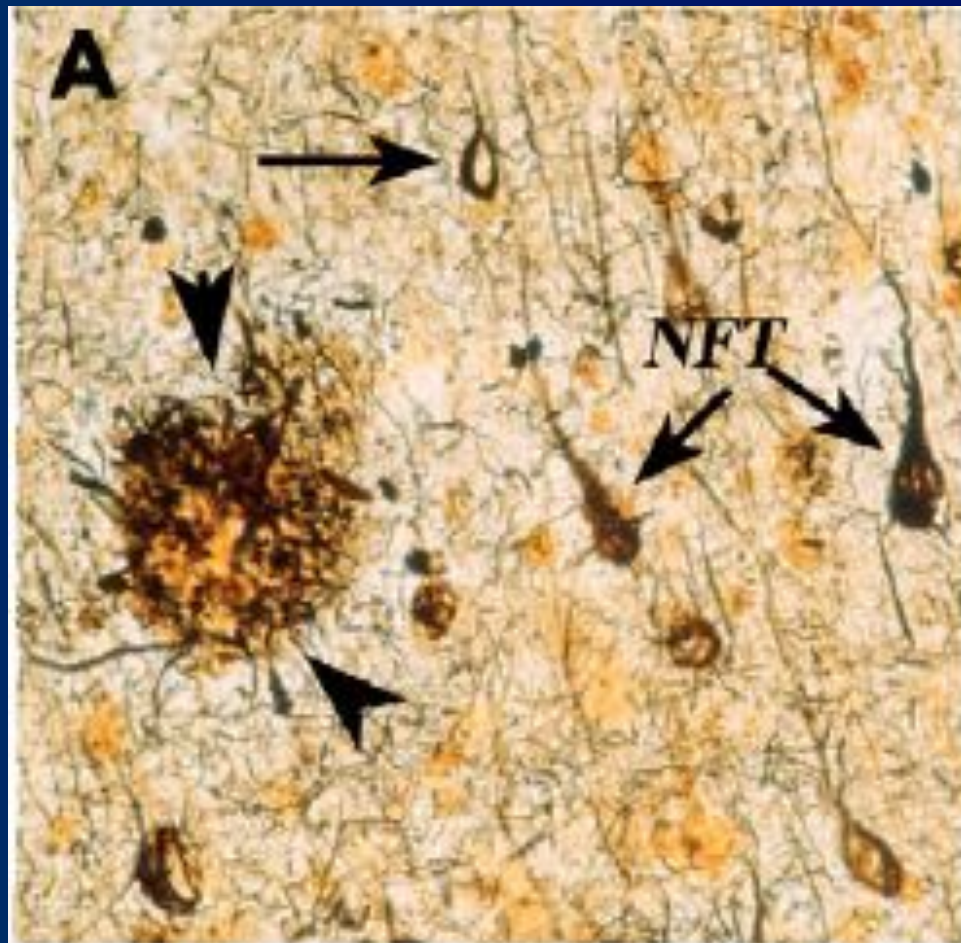




Роль аутофагії в патогенезі хвороби Альцгеймера







INPROTEOLYS



Barcelona 2009

4th Meeting of the
Intracellular Proteolysis Network

