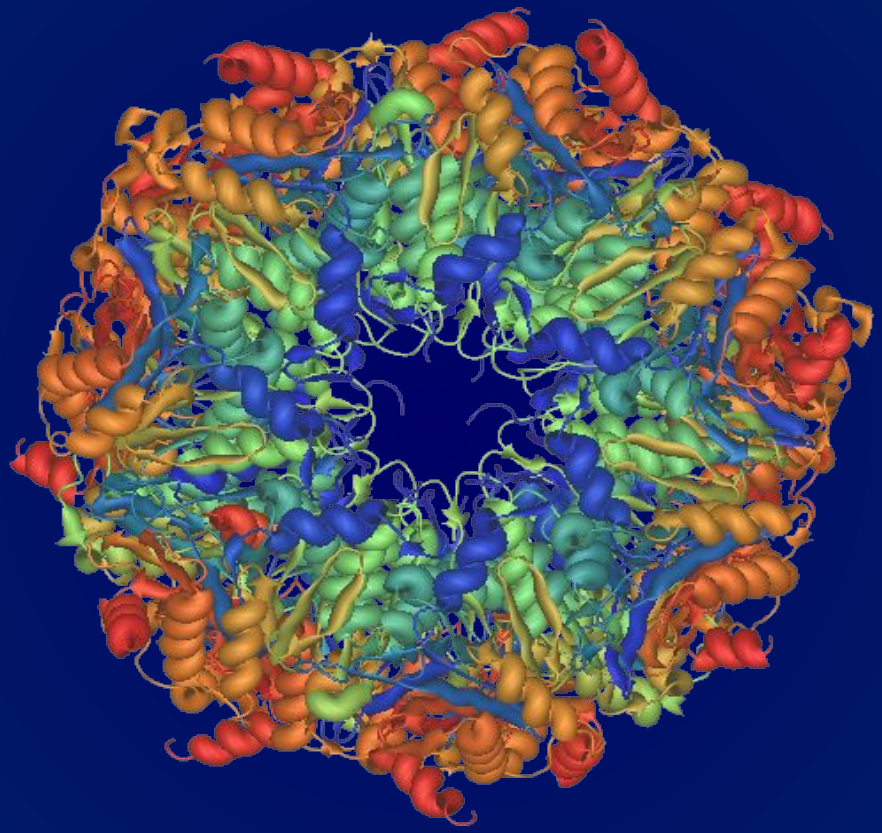
ПАТОФІЗІОЛОГІЯ БІЛКОВОГО ОБМІНУ



Лектор – Досенко Віктор Євгенович,
д.м.н., професор кафедри патофізіології НМУ ім. О.О.Богомольця,
провідний науковий співробітник відділу загальної та молекулярної патофізіології Інституту фізіолоії 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 транспотрту** ***моноаміно-монокарбонових (аланін, валін), двохосновних (аргінін, лізин), дікарбонових (аспарагін, глютамін)*** **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.Веремєєнко

ДЕГРАДАЦІЯ (ПРОТЕОЛІЗ) БІЛКІВ

ПОЗА-КЛІТИННИЙ

ОБМЕЖЕНИЙ

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

НЕОБМЕЖЕНИЙ

- перетравлення білків у системі травлення

ВНУТРІШНЬО-КЛІТИННИЙ

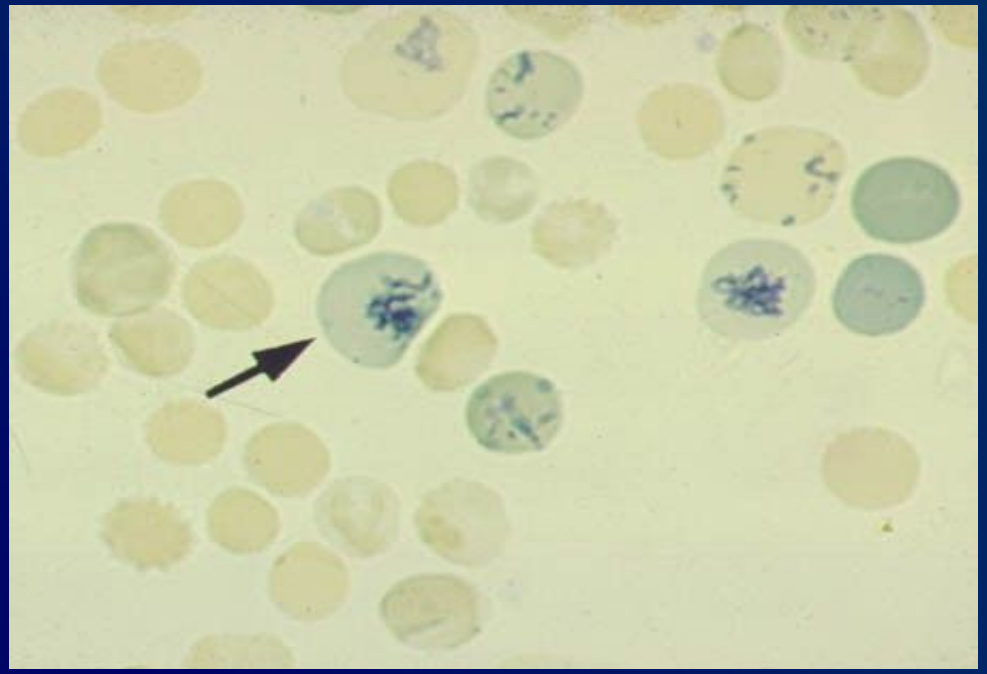
ОБМЕЖЕНИЙ

- активація внутрішньоклітинних проферментів системи апоптозу, ПОМК та ін.

НЕОБМЕЖЕНИЙ

- протеасомний протеоліз
- лізосомний протеоліз

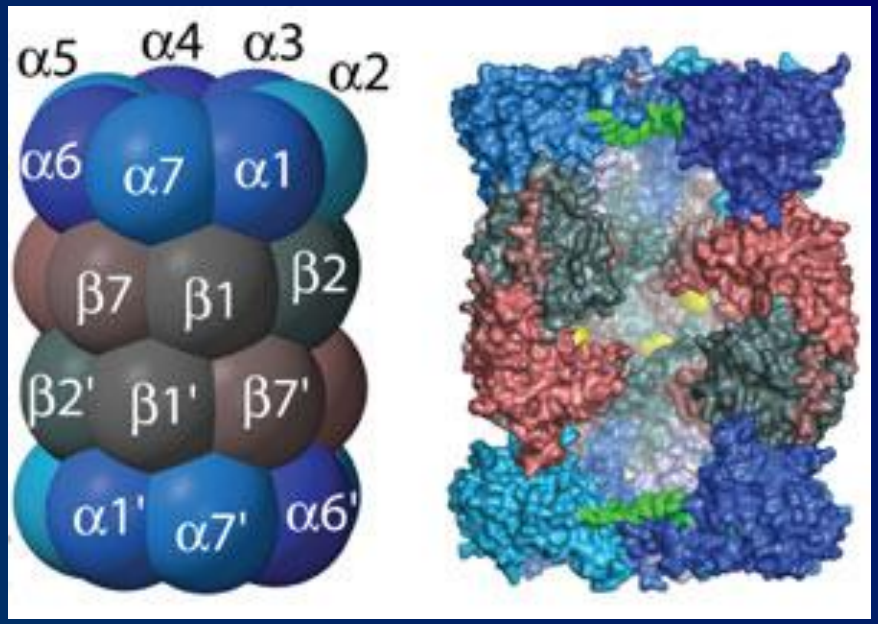
Альфред Гольдберг

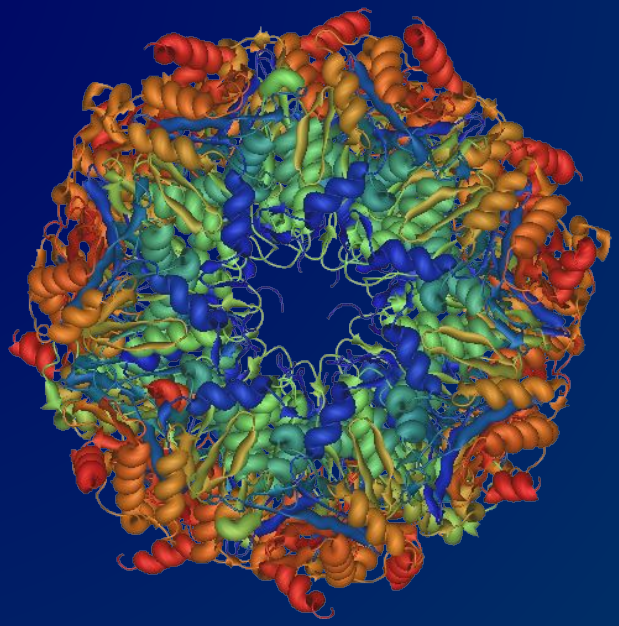


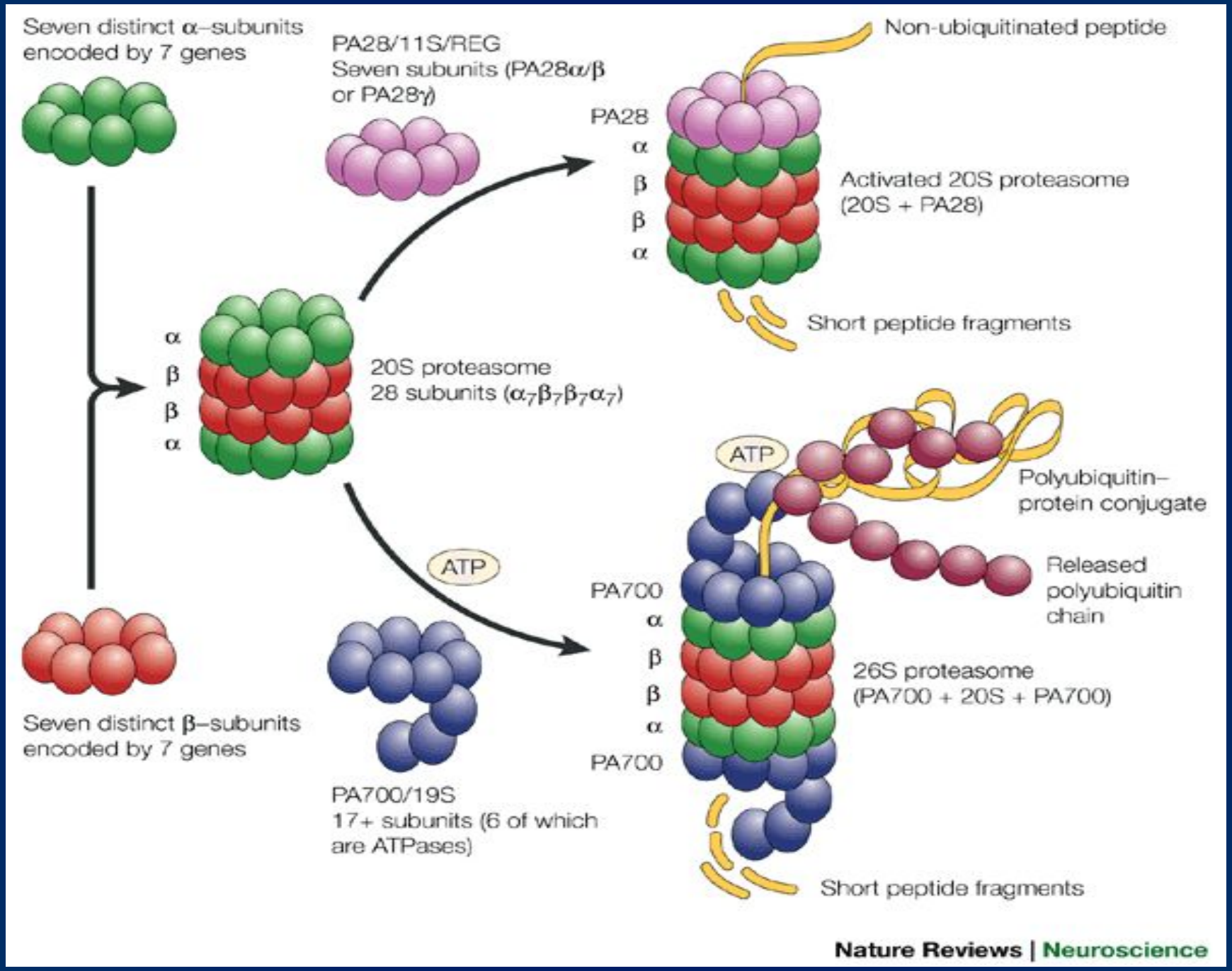
1977 р. - нелізосомний шлях руйнування внутрішньоклітинних білків

80-роки – виділення ПРОТЕА-СОМИ

Public use of this image is prohibited
© & Photo: H. Jastrow
For a licensed version send an E-mail to
info@drjastrow.de, please
25 nm


α5
α4
α3
α2
α6
α7
α1
β7
β1
β2
β2'
β1'
β7'
α1'
α7'
α6'

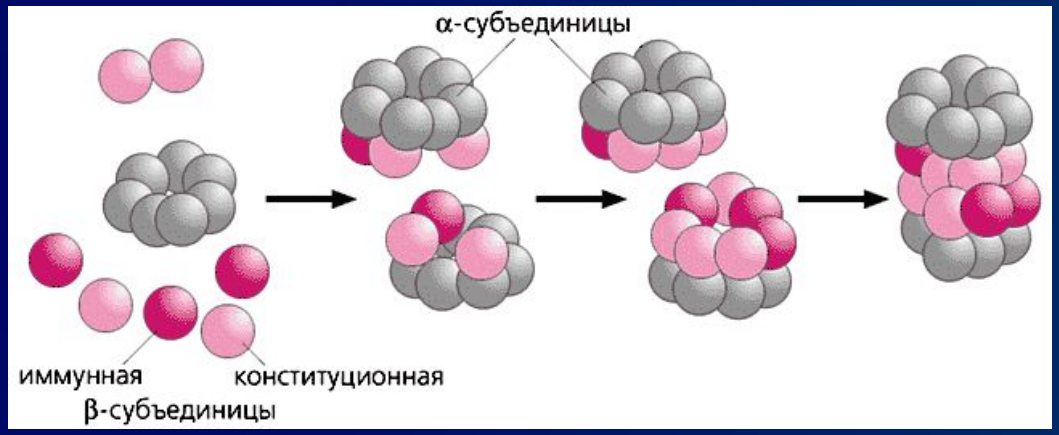



Seven distinct α–subunits encoded by 7 genes
PA28/11S/REG
Seven subunits (PA28α/β or PA28γ)
Non-ubiquitinated peptide
PA28
α
β
β
α
Activated 20S proteasome (20S + PA28)
Short peptide fragments
α
β
β
α
20S proteasome
28 subunits ($\alpha_7\beta_7\beta_7\alpha_7$)
ATP
Polyubiquitin–protein conjugate
ATP
Released polyubiquitin chain
PA700
α
β
β
α
PA700
26S proteasome (PA700 + 20S + PA700)
Seven distinct β–subunits encoded by 7 genes
PA700/19S
17+ subunits (6 of which are ATPases)
Short peptide fragments
Nature Reviews | Neuroscience

ВИДИ ПРОТЕАСОМ

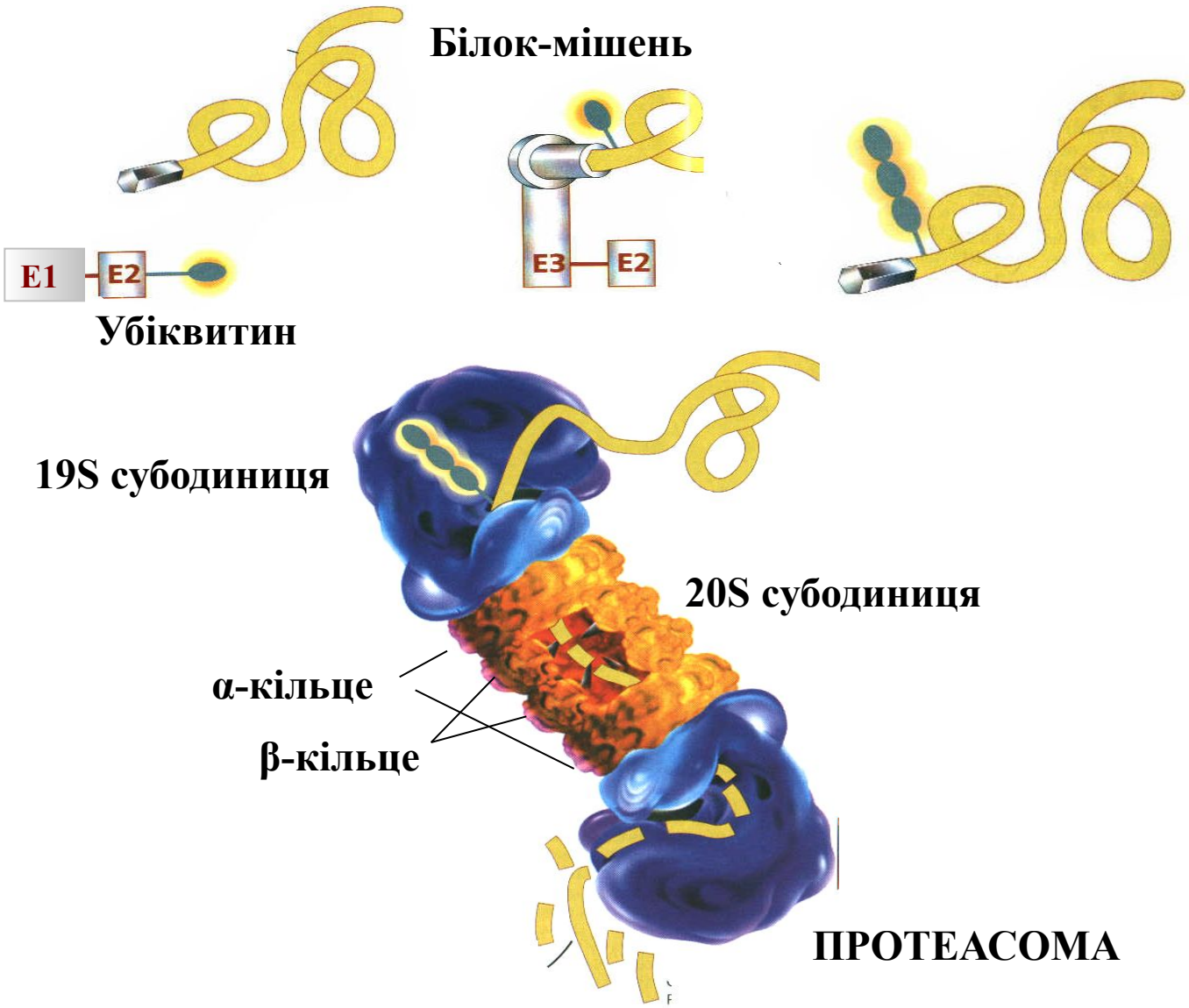
КОНСТИТУЦІЙНА

ІМУНОПРОТЕАСОМА

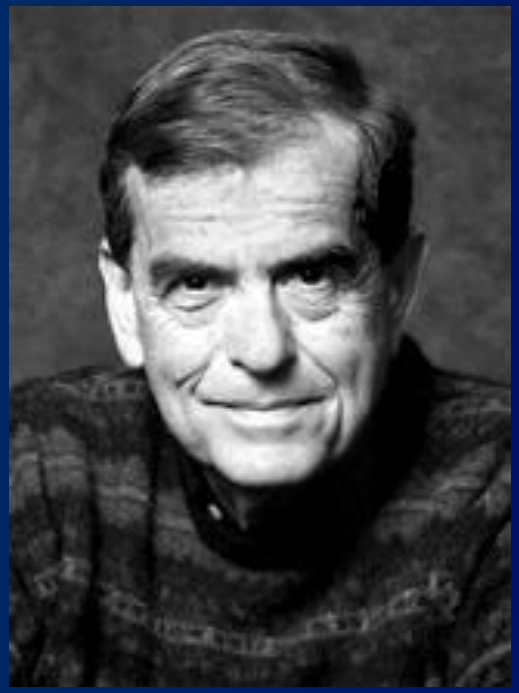


ТИМОПРОТЕАСОМА

УБІКВИТИН-ЗАЛЕЖНИЙ ПРОТЕАСОМНИЙ ПРОТЕОЛІЗ

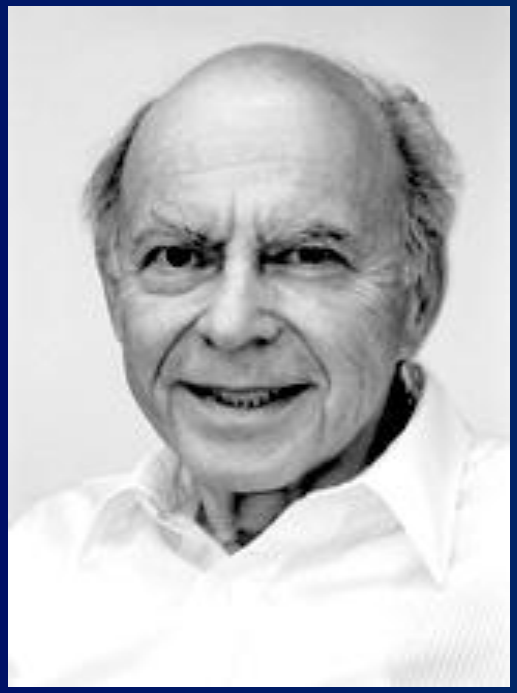


The Nobel Prize in Chemistry 2004



Арон Чехановер

Аврам Гершко



Ірвін Роуз

За відкриття убіквітин-залежного механізму руйнування білків

Роль протеасомного протеолізу в організмі

Протеоліз “зношених”, модифікованих, окиснених білків

Деградація білків з коротким терміном “напівжиття”

Регуляція поділу та диференціації клітин

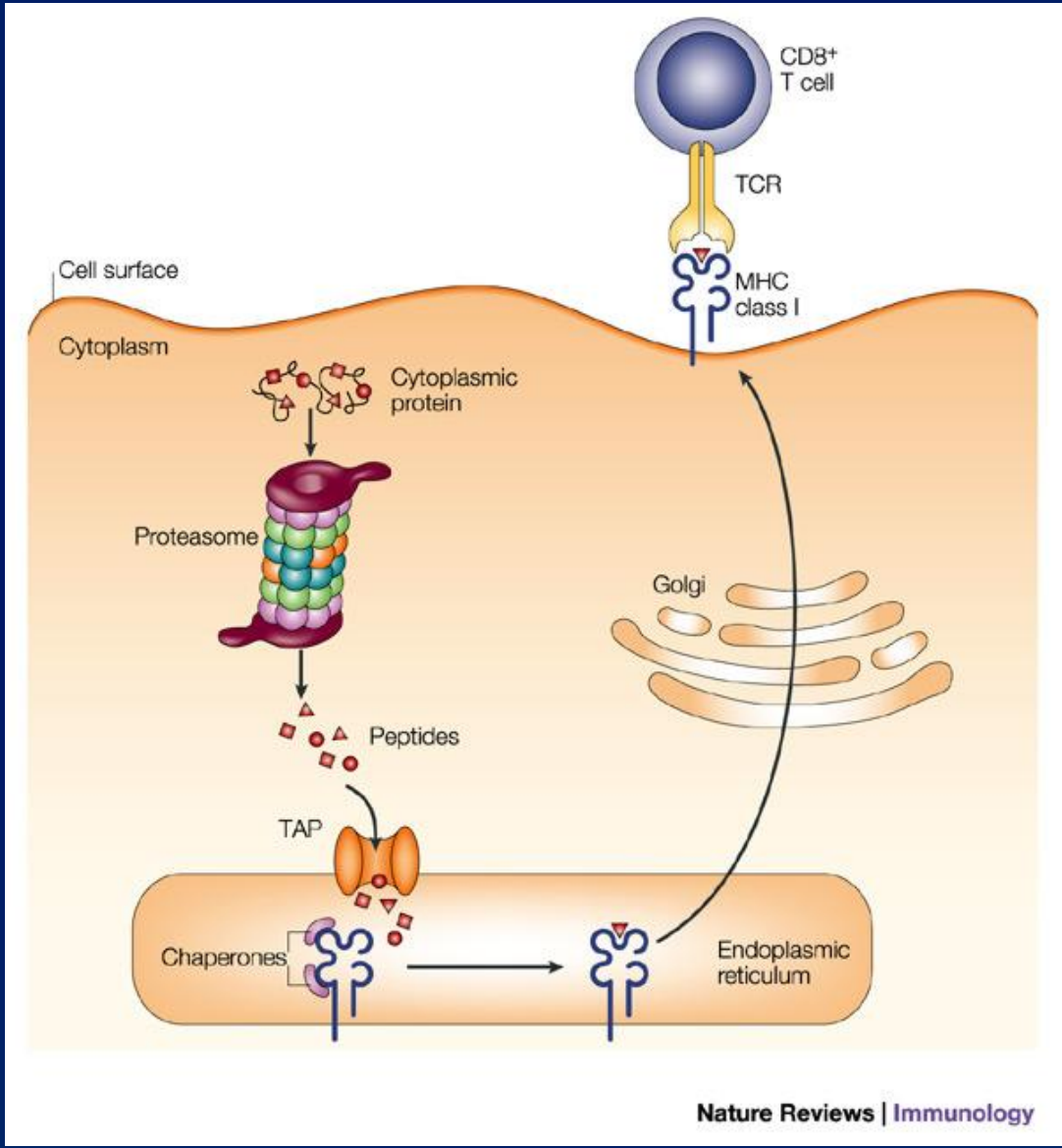
Імунна відповідь, презентація антигенів

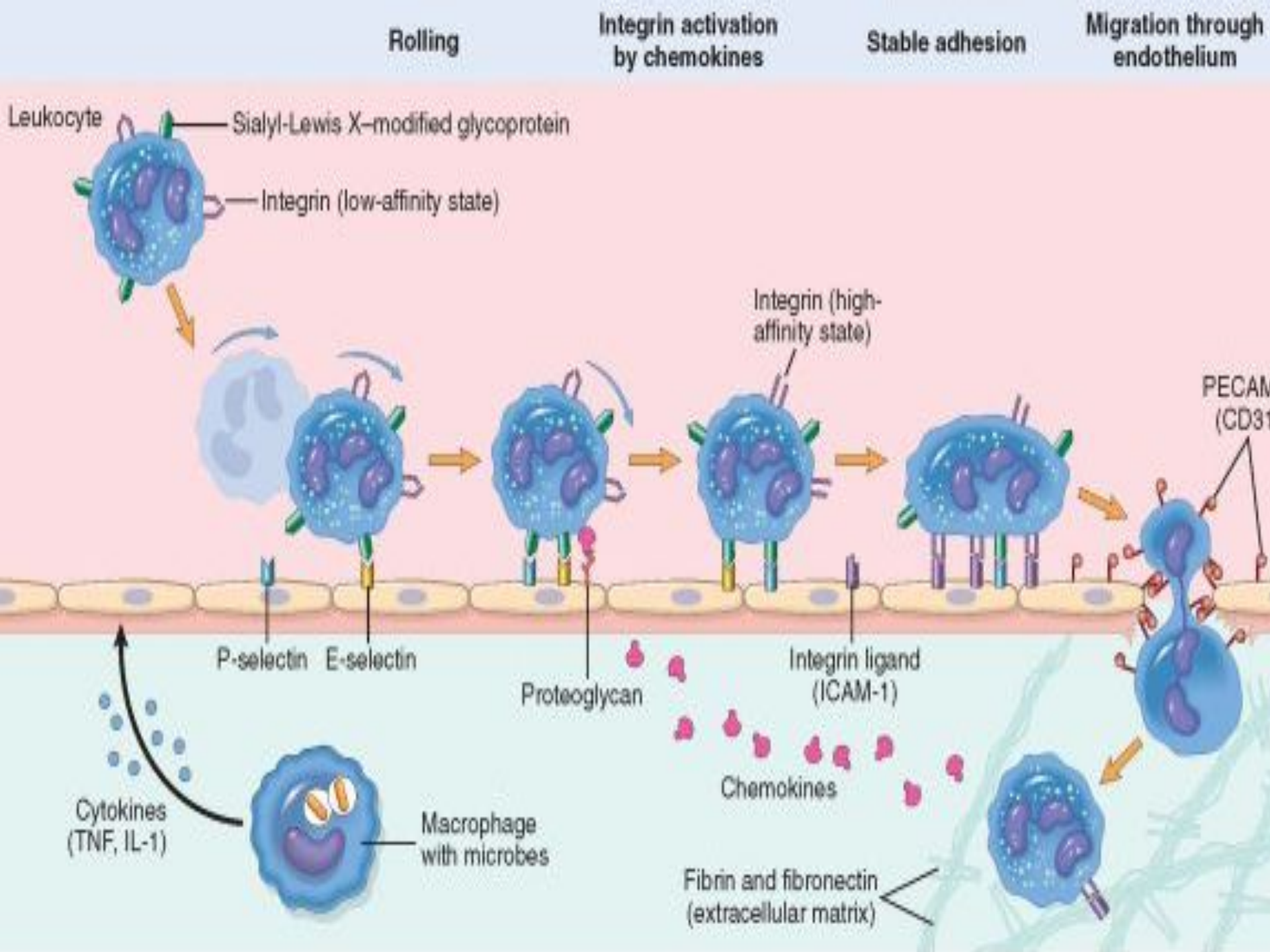
Регуляція транскрипції та трансляції

Регуляція апоптозу

Регуляція аутофагії

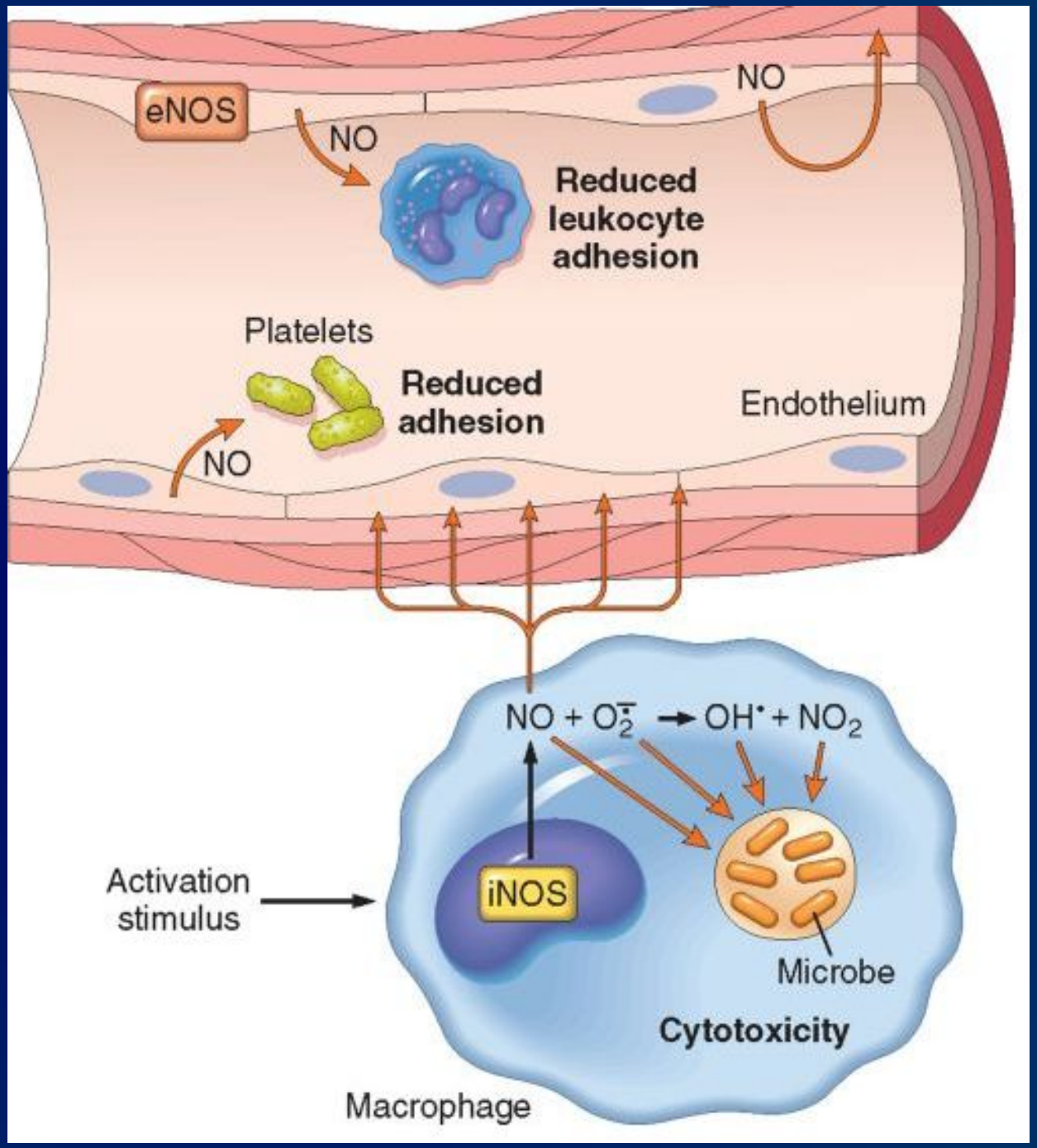
Презентація антигенів <u>внутрішньоклітинного</u> паразита



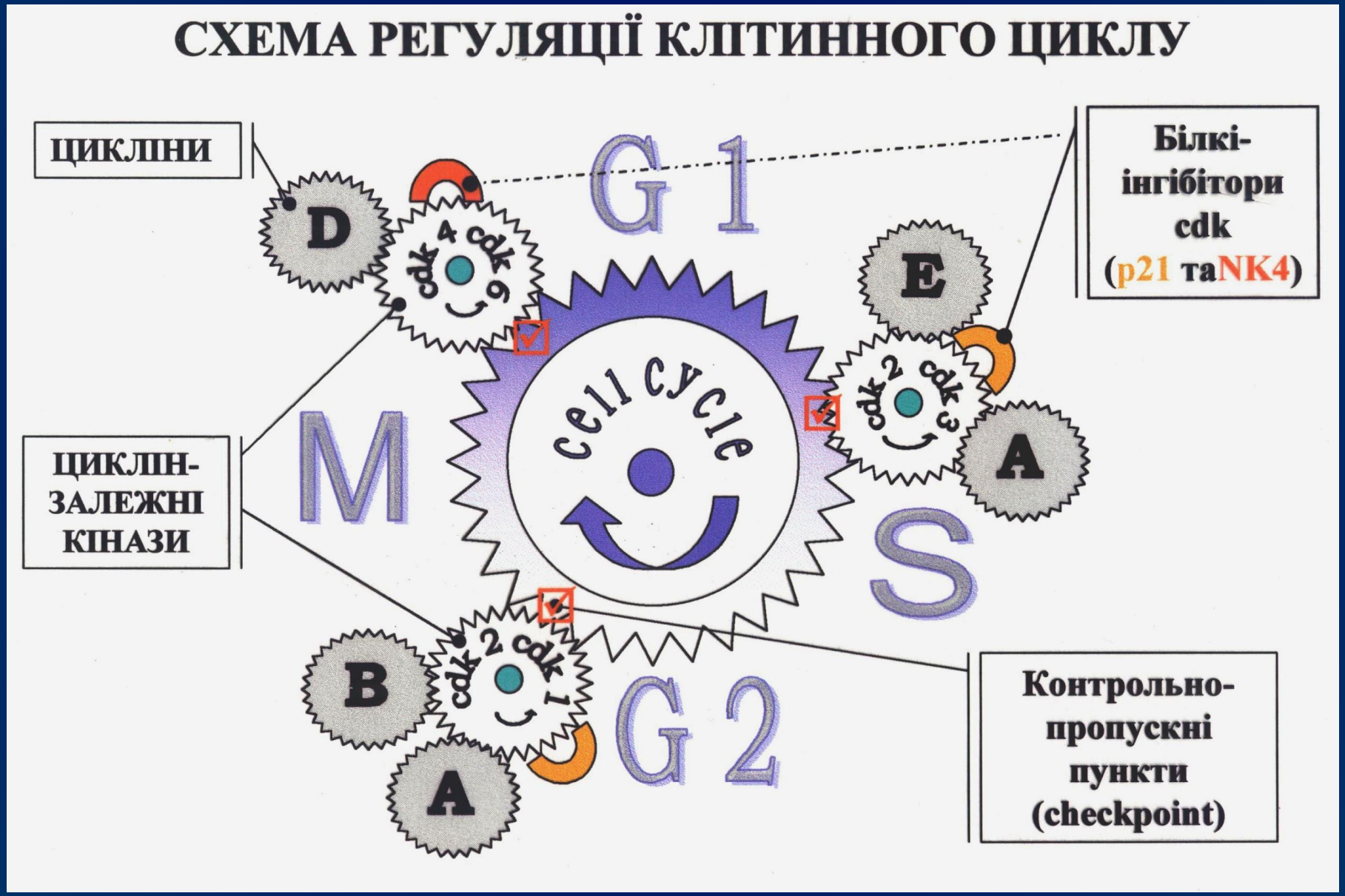

Rolling
Integrin activation by chemokines
Stable adhesion
Migration through endothelium
Leukocyte
Sialyl-Lewis X–modified glycoprotein
Integrin (low-affinity state)
Integrin (high-affinity state)
PECAM
(CD31
P-selectin
E-selectin
Proteoglycan
Integrin ligand
(ICAM-1)
Chemokines
Cytokines
(TNF, IL-1)
Macrophage
with microbes
Fibrin and fibronectin
(extracellular matrix)

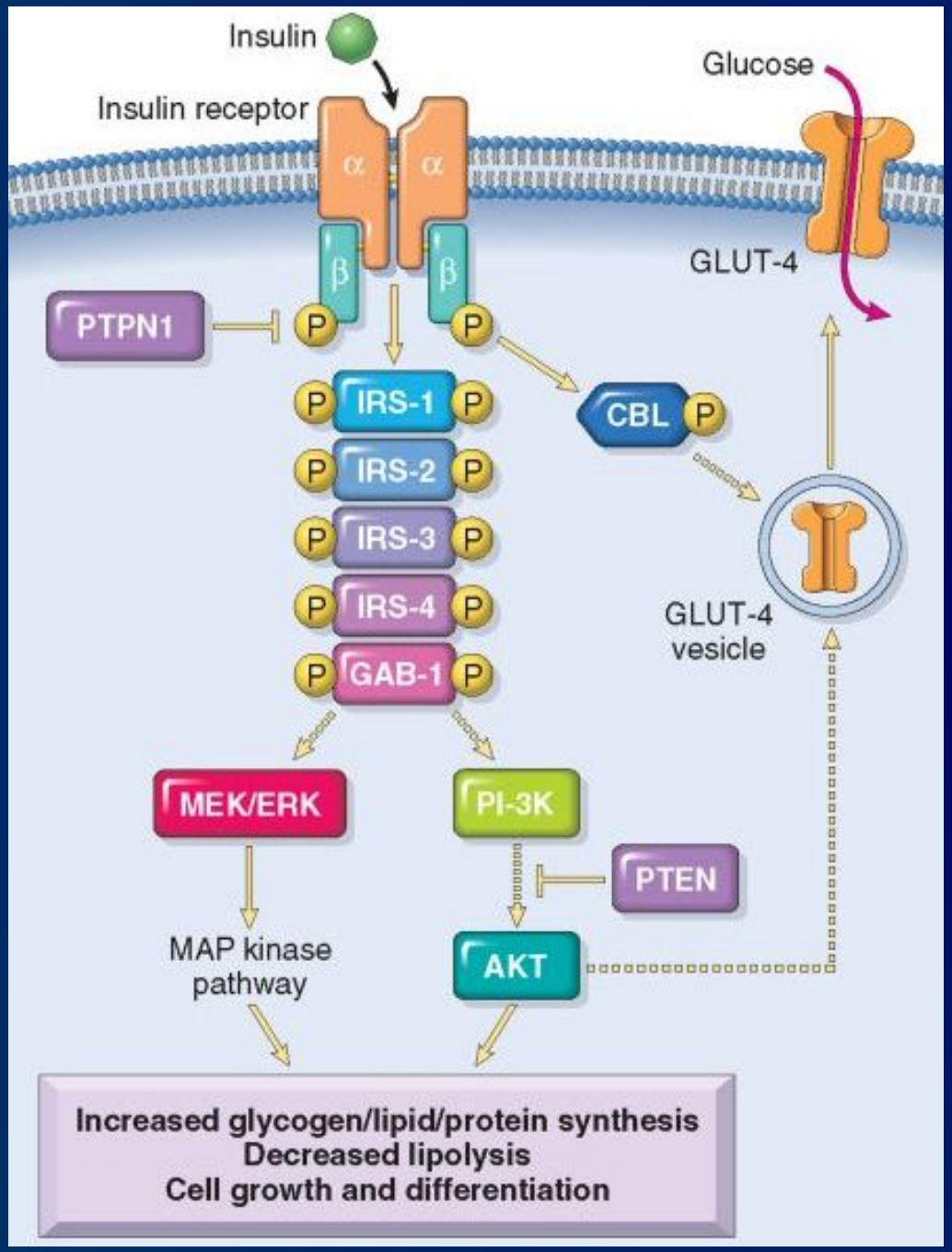
NO

(монооксид азоту) та його роль у запаленні



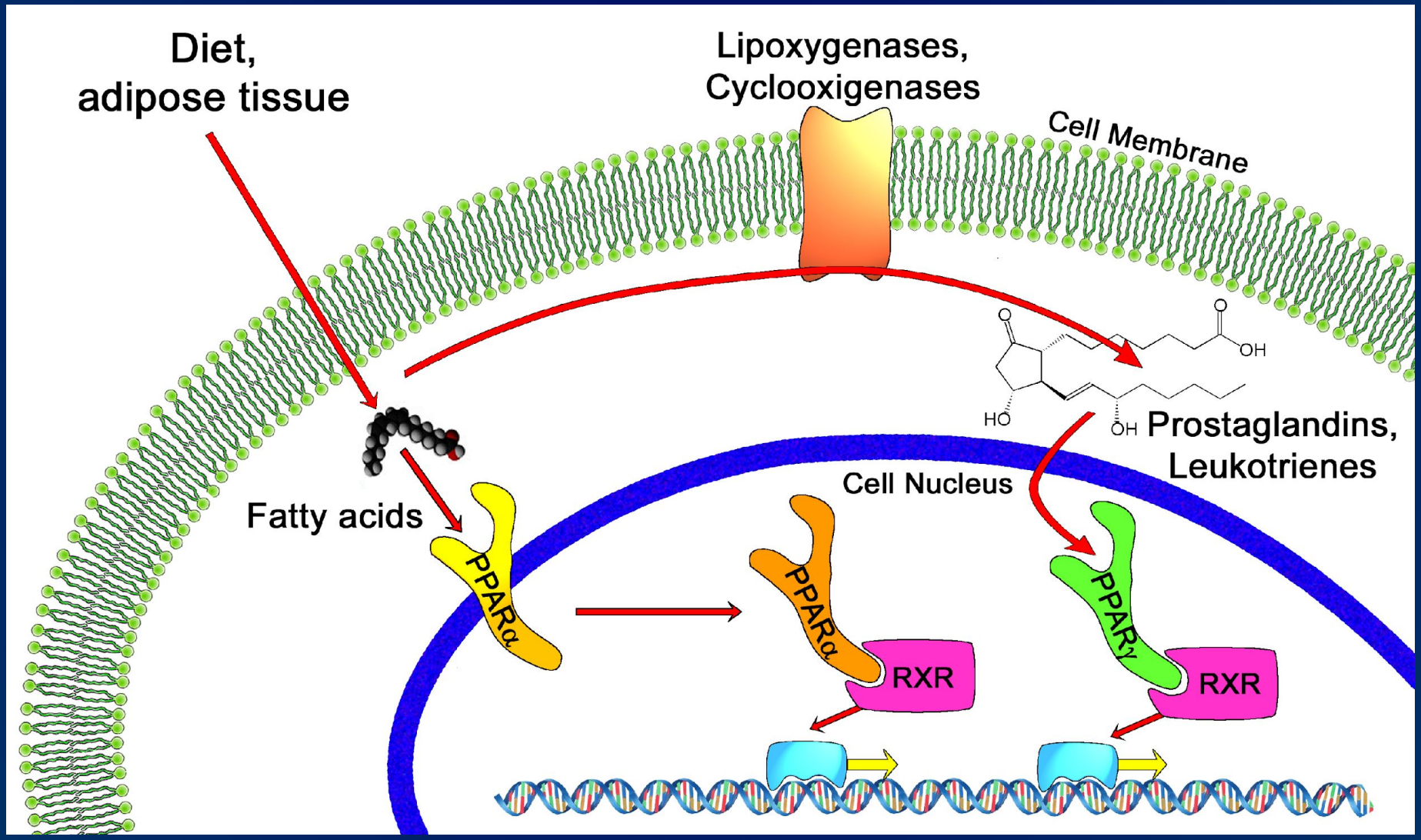
МАШИНЕРІЯ КЛІТИННОГО ЦИКЛУ



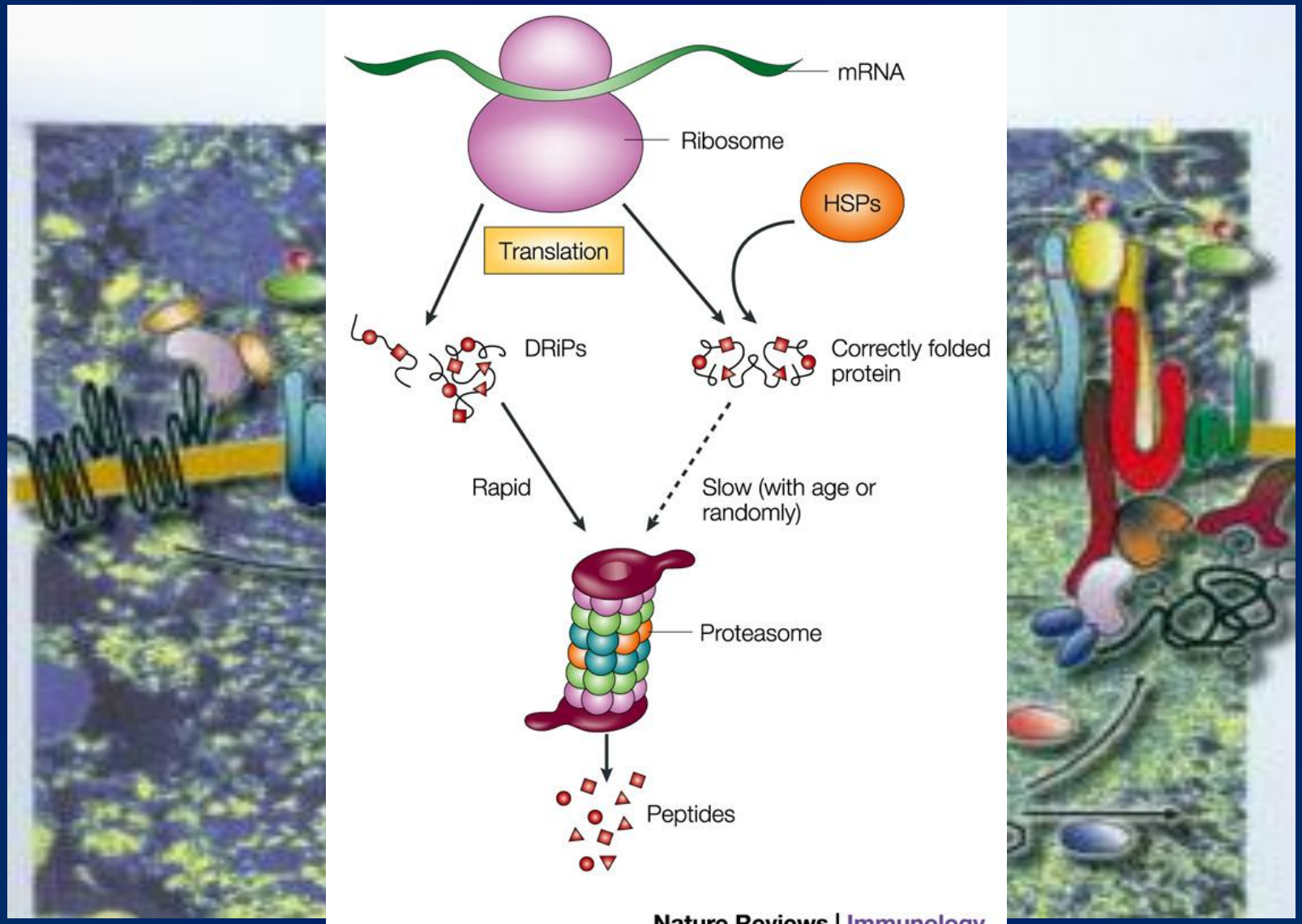


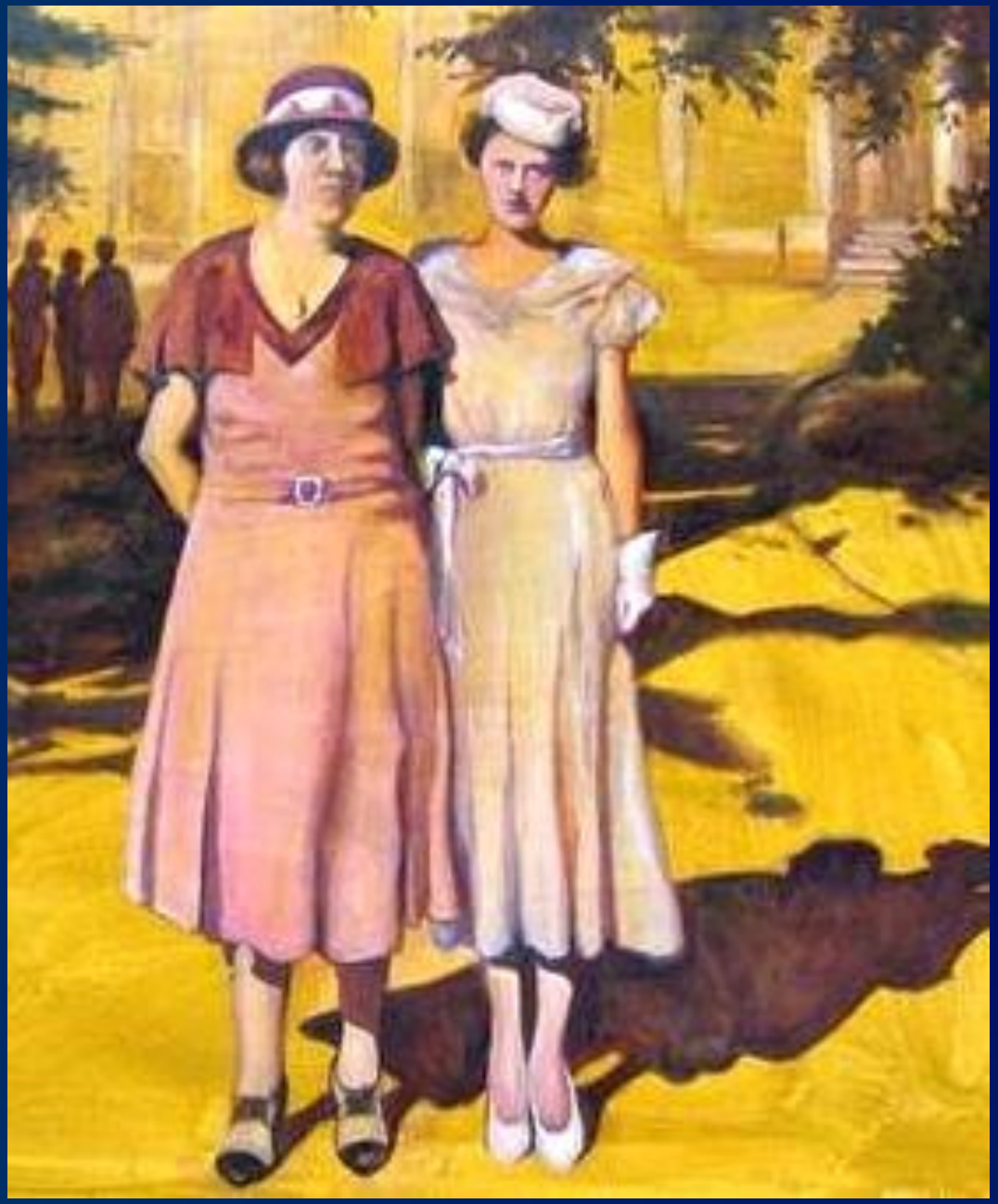
РЕЦЕПЦІЯ ІНСУЛІНУ та внутрішньоклітинні механізми реалізації ефектів інсуліну

Peroxisome Proliferator-Activated Receptor

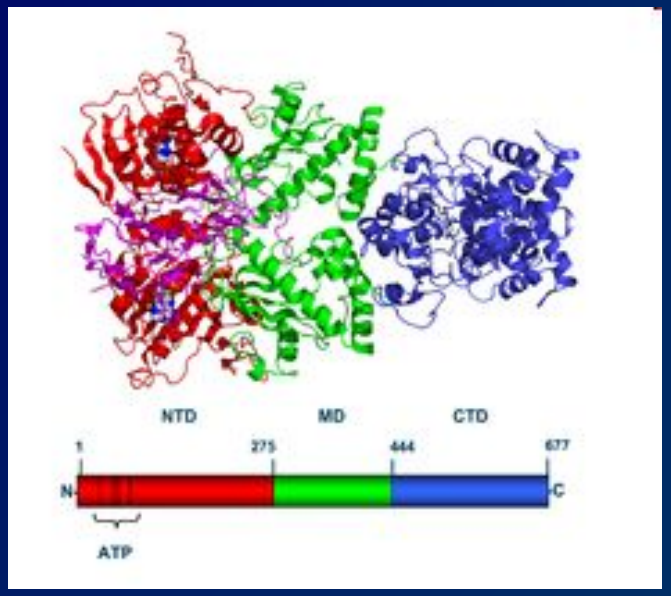


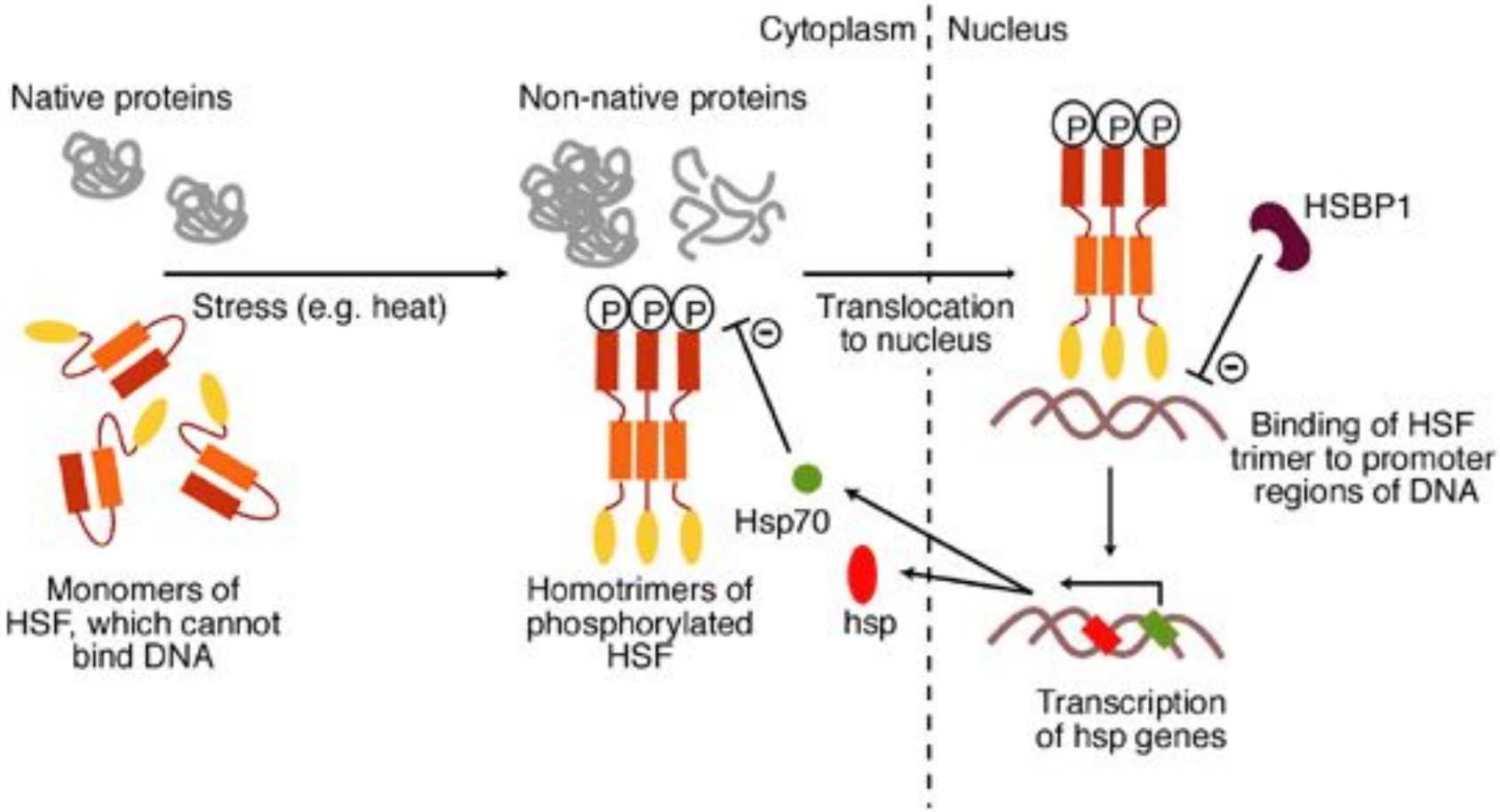
Ендоплазматичний ретикулум та протеасомний протеоліз





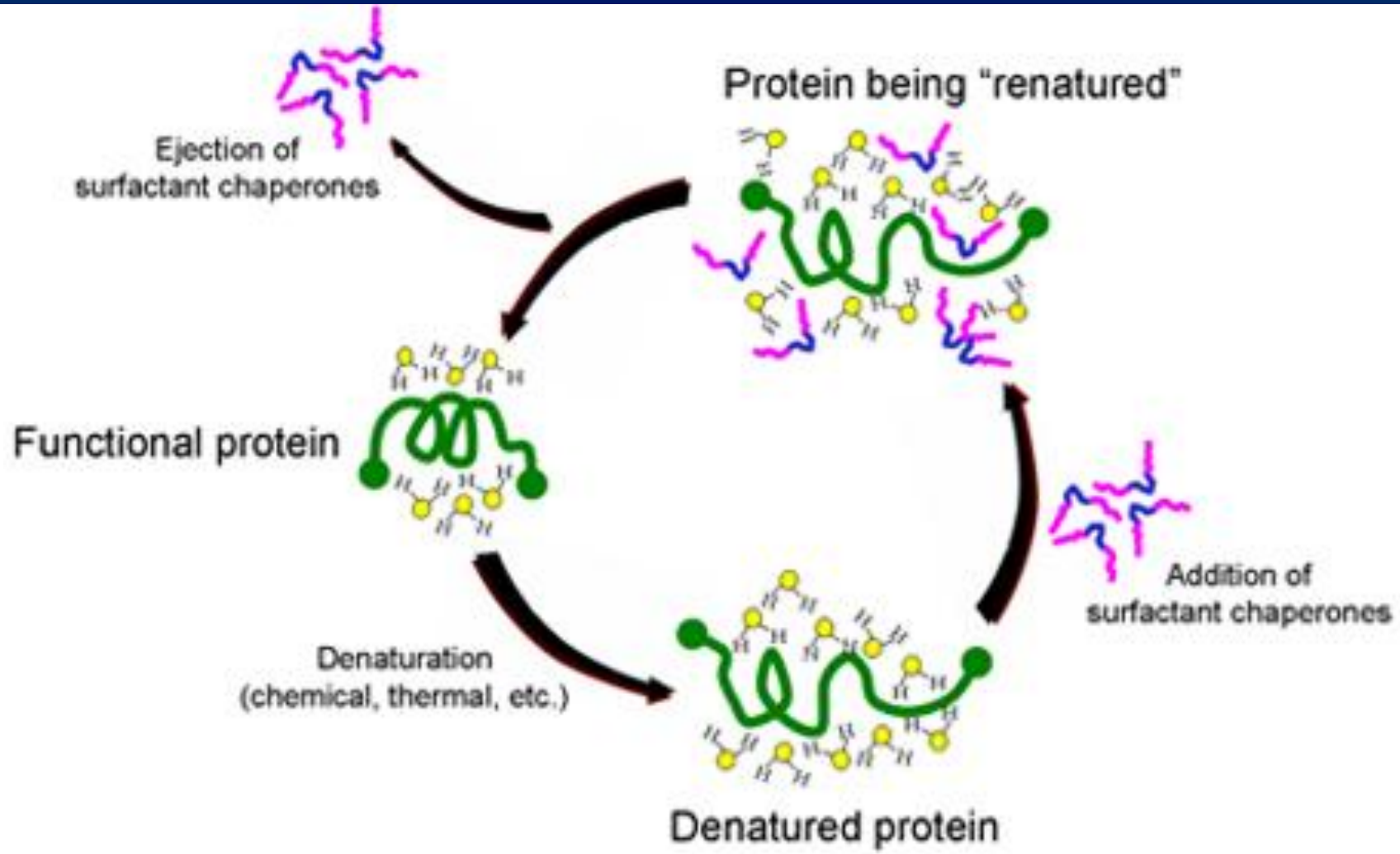
Молекулярні шаперони (chaperones), або білки теплового шоку (HSP)



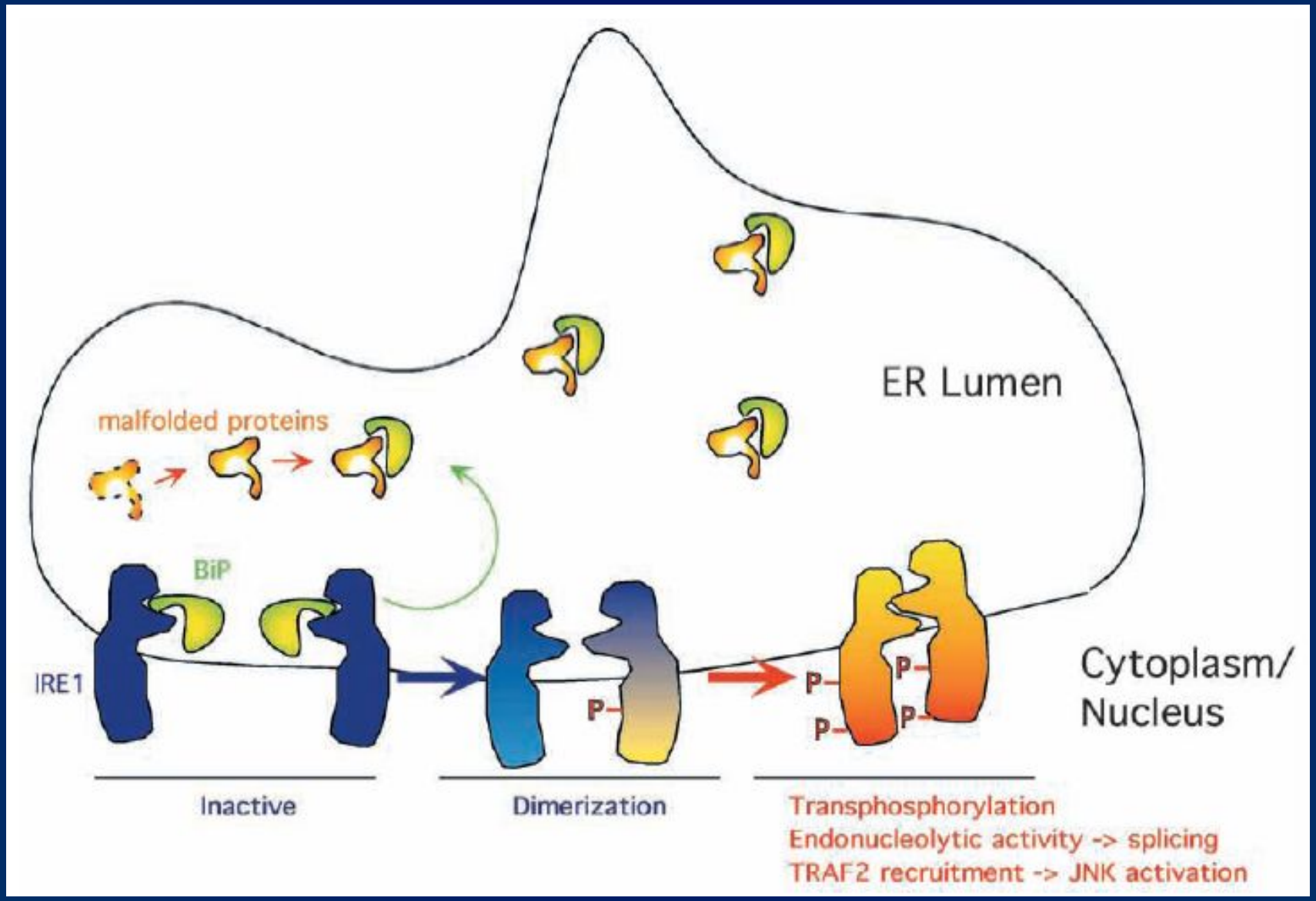


Regulation of transcription of heat shock protein genes by heat shock factor

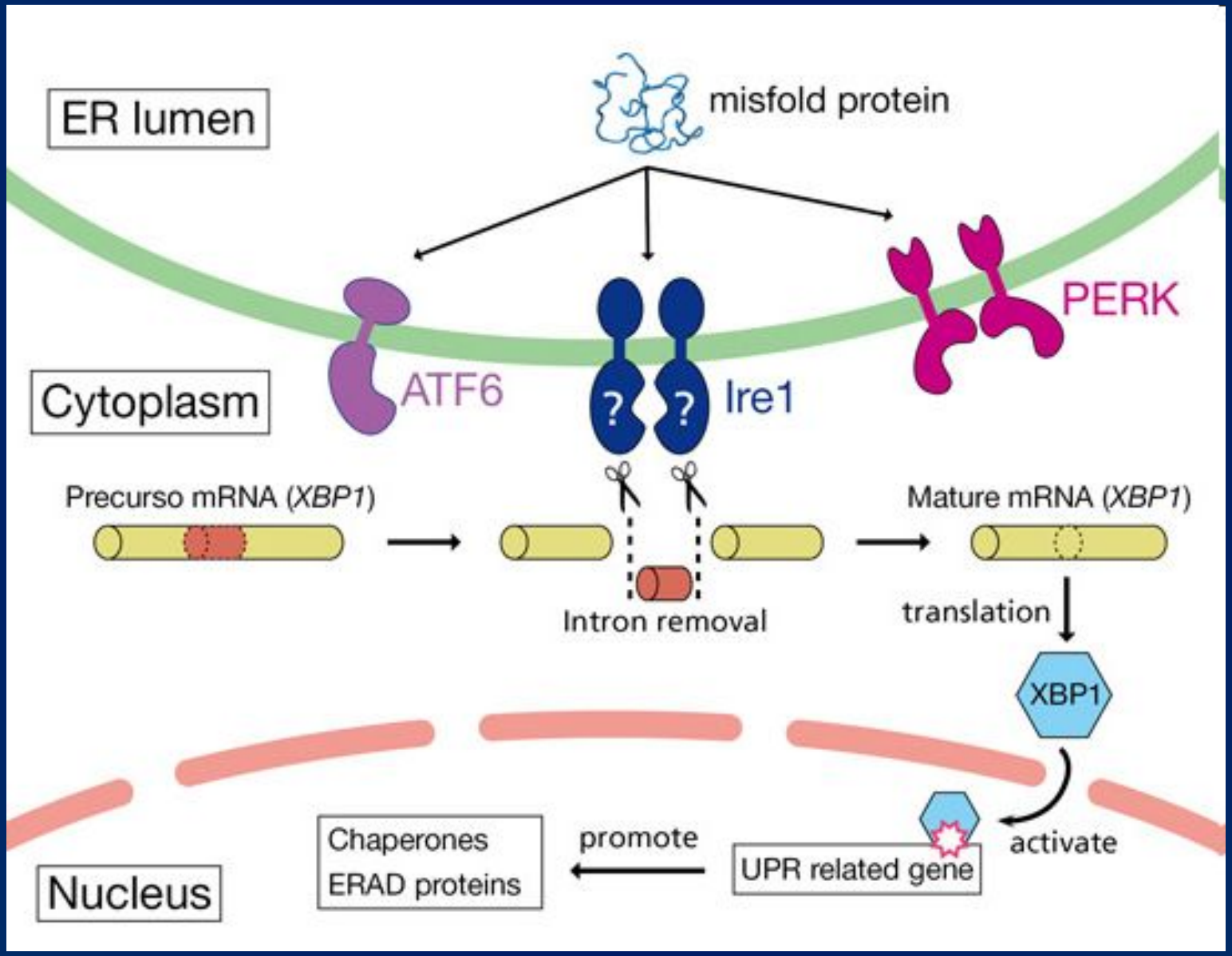
Expert Reviews in Molecular Medicine ©2001 Cambridge University Press


Protein being "renatured"
Ejection of
surfactant chaperones
Functional protein
Addition of
surfactant chaperones
Denaturation
(chemical, thermal, etc.)
Denatured protein

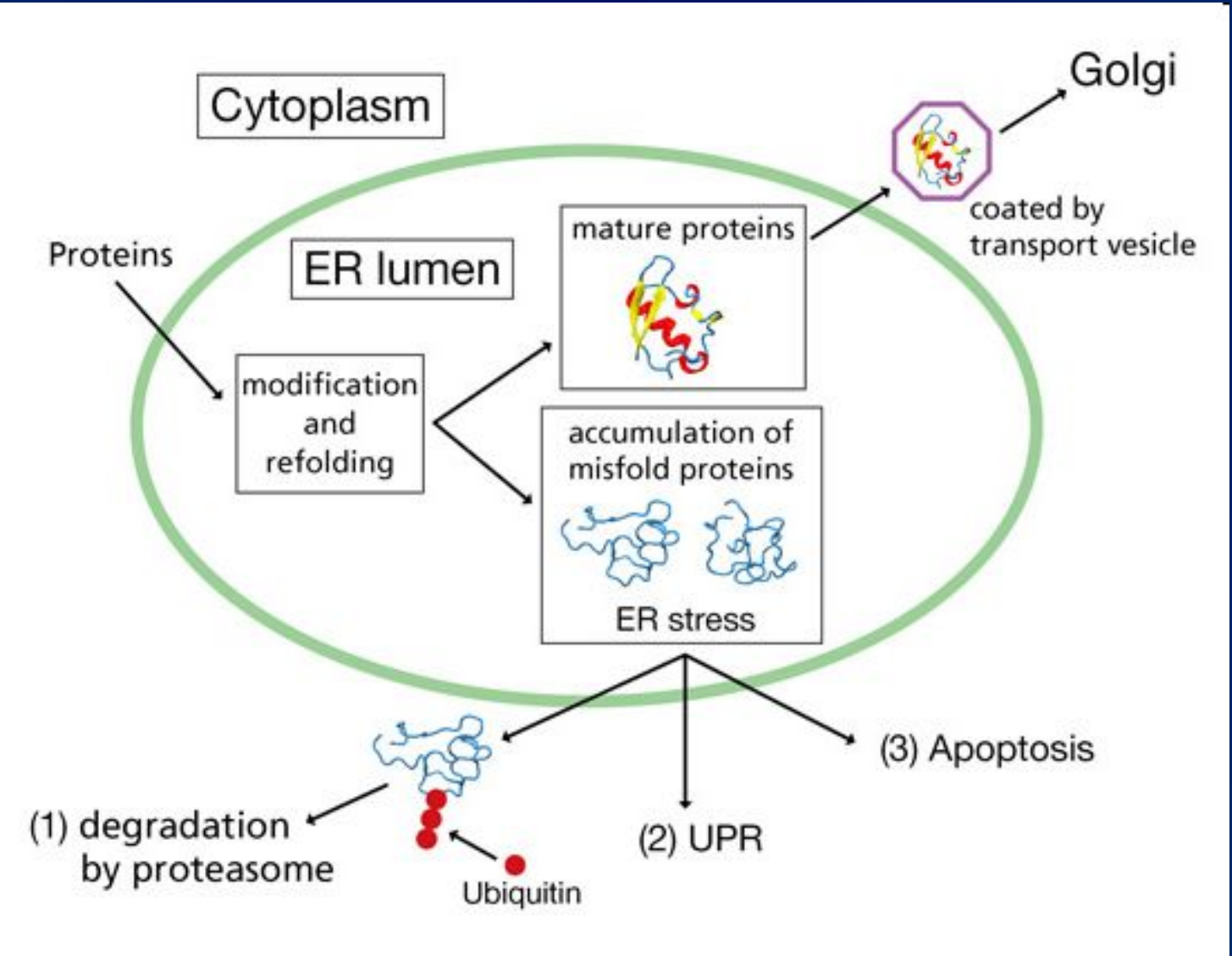
Endoplasmic reticulum to nucleus signaling

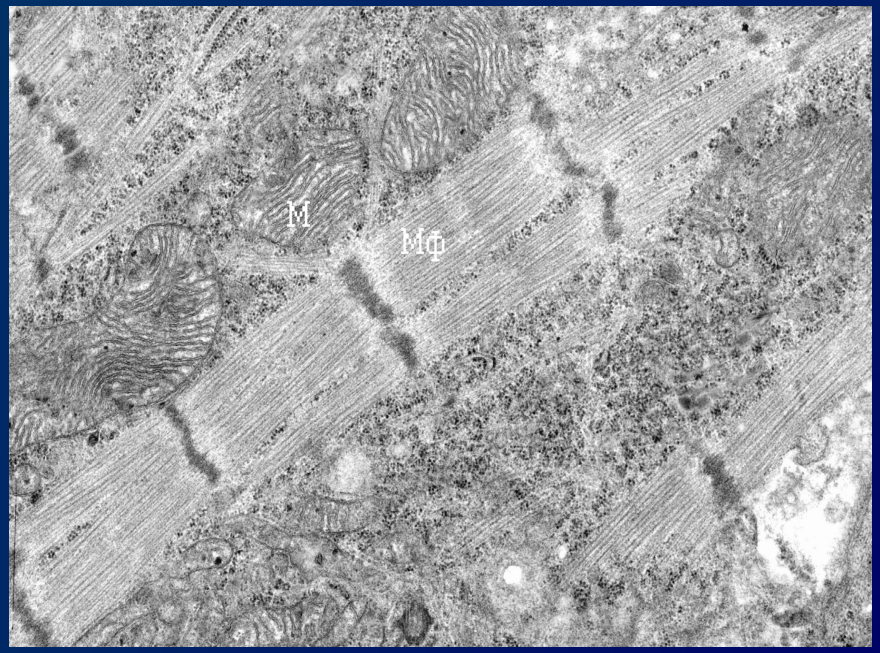


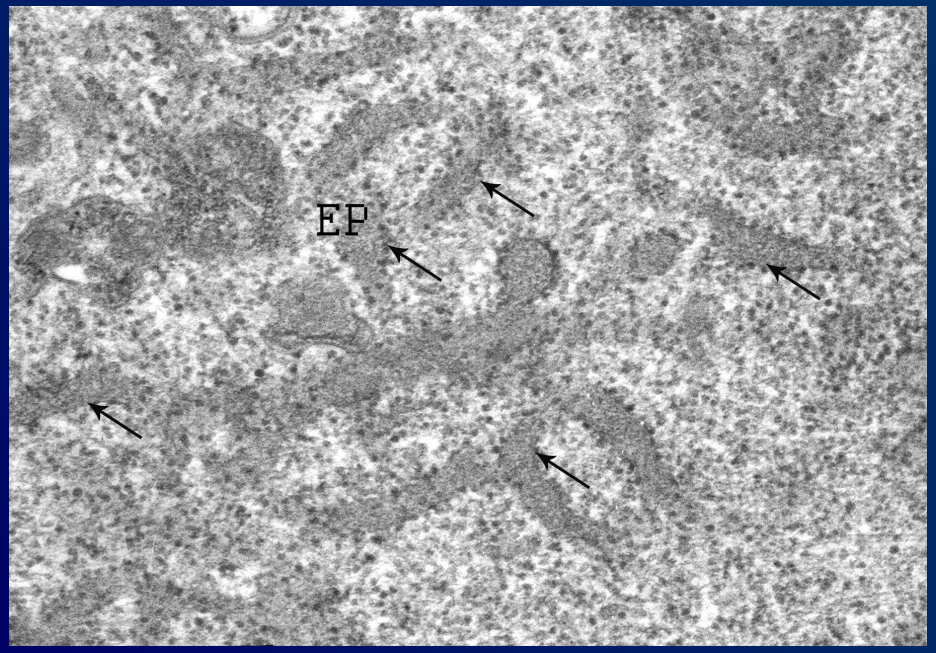
Endoplasmic reticulum to nucleus signaling

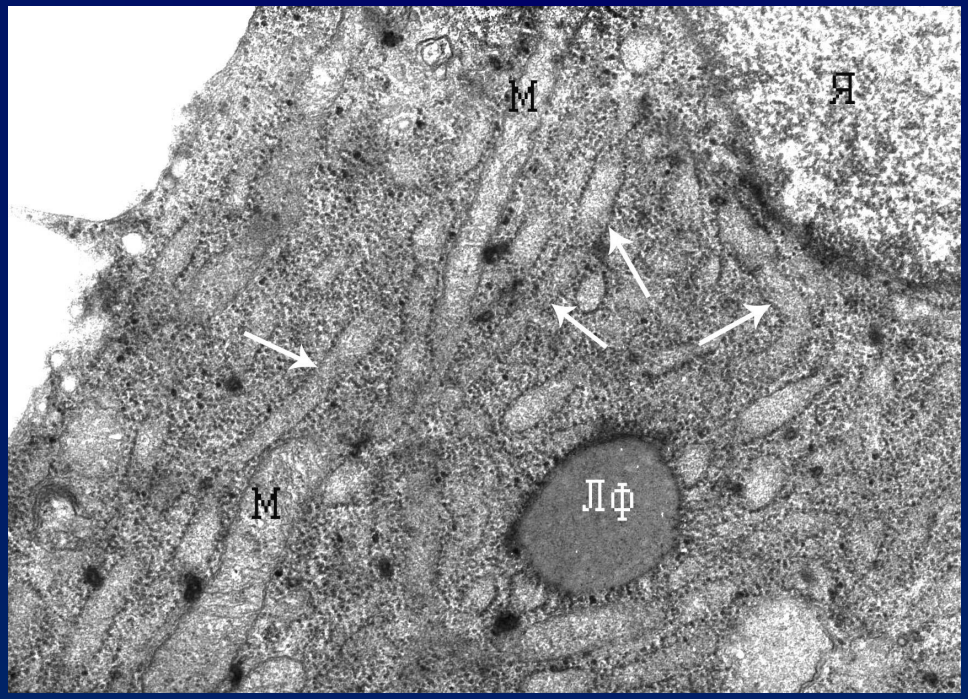


Стрес ендоплазматичного ретикулуму та відповідь на “анфолдингові” протеїни (UPR)

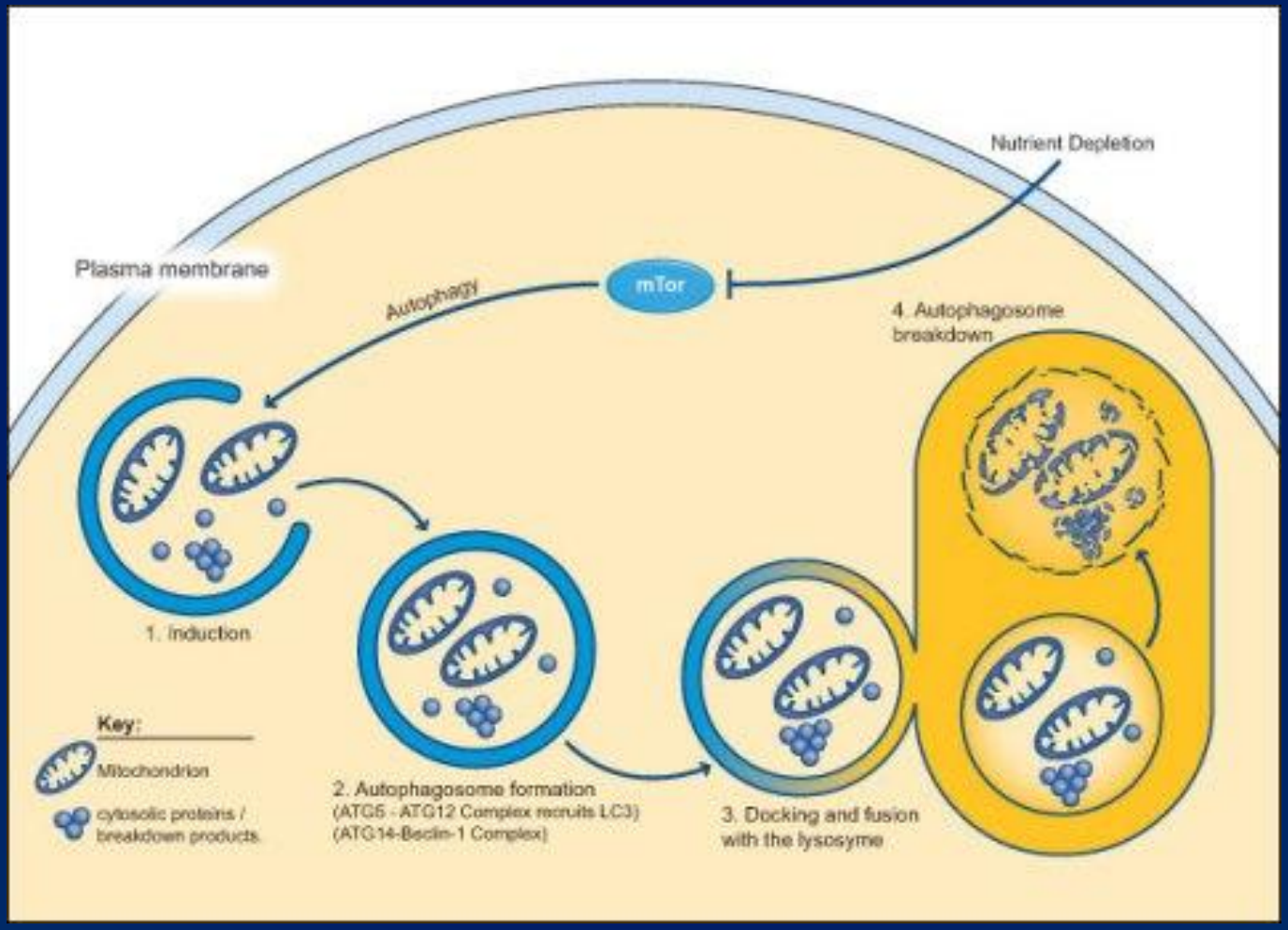


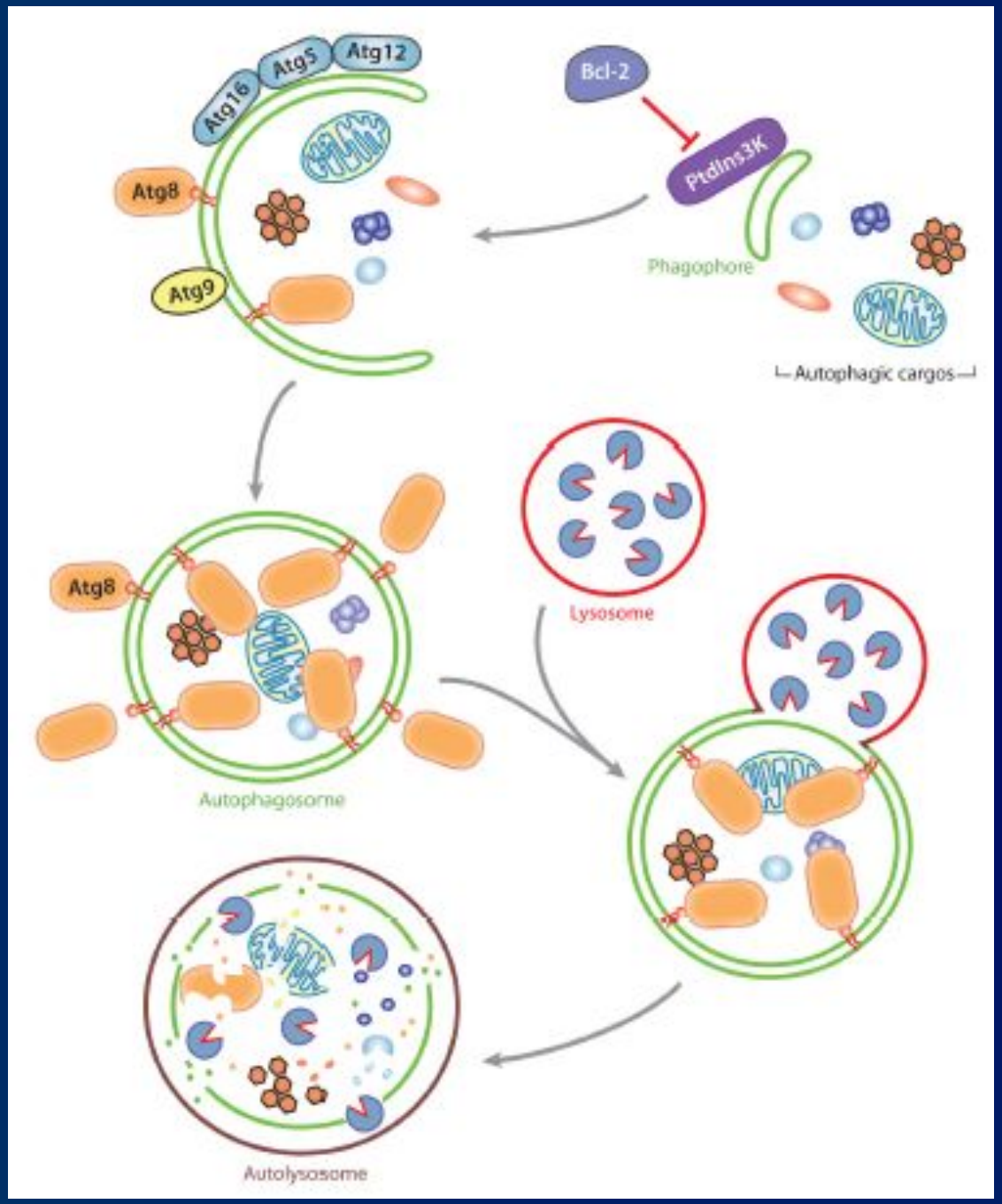

М
Мф


ЕР

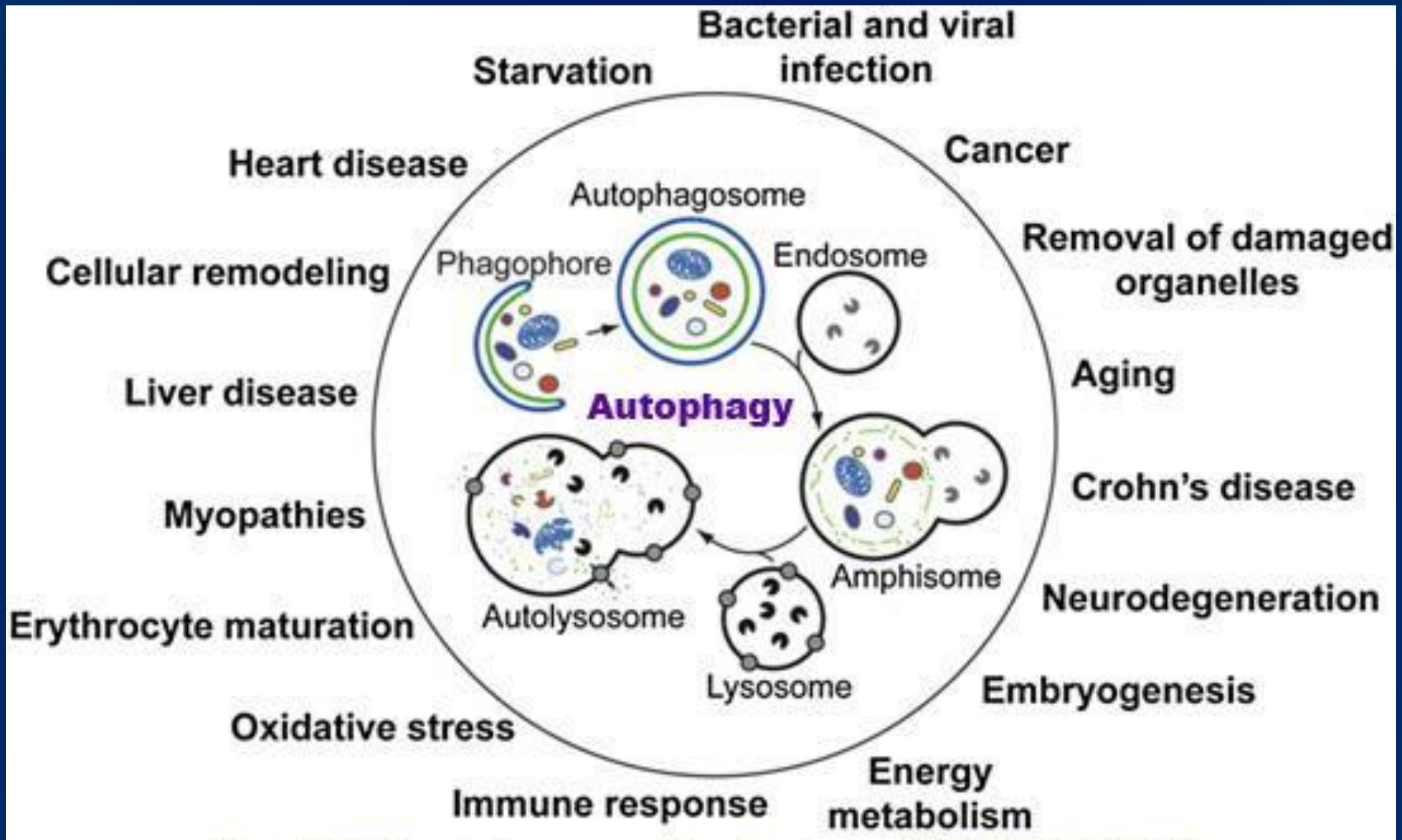

М
Я
М
Лф

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



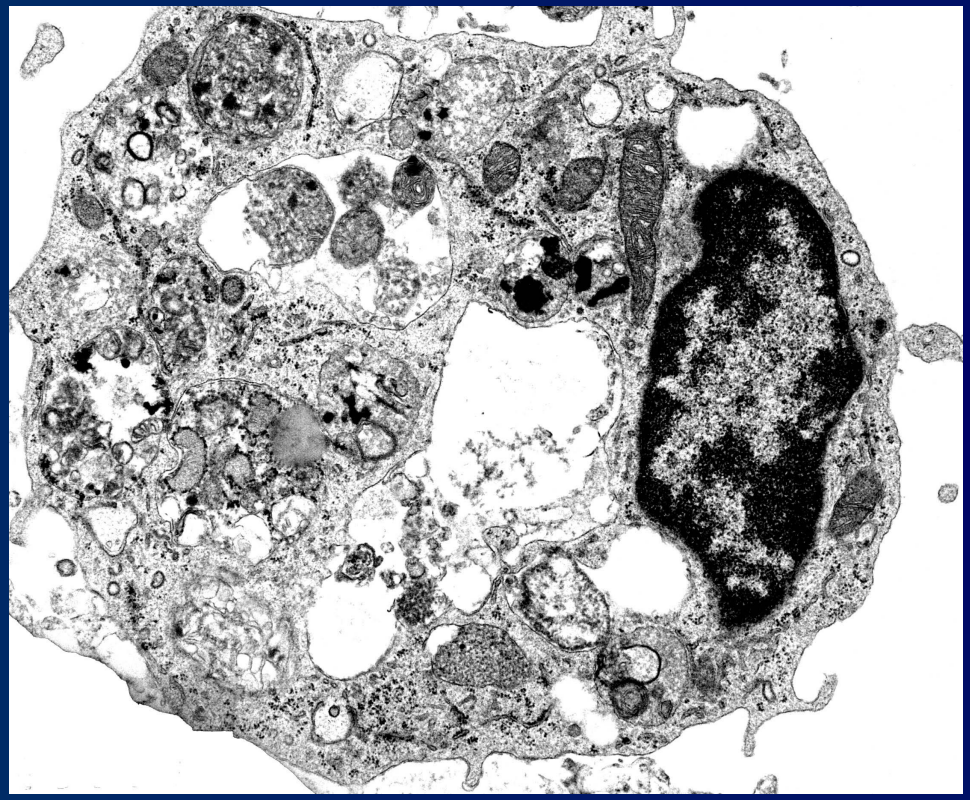


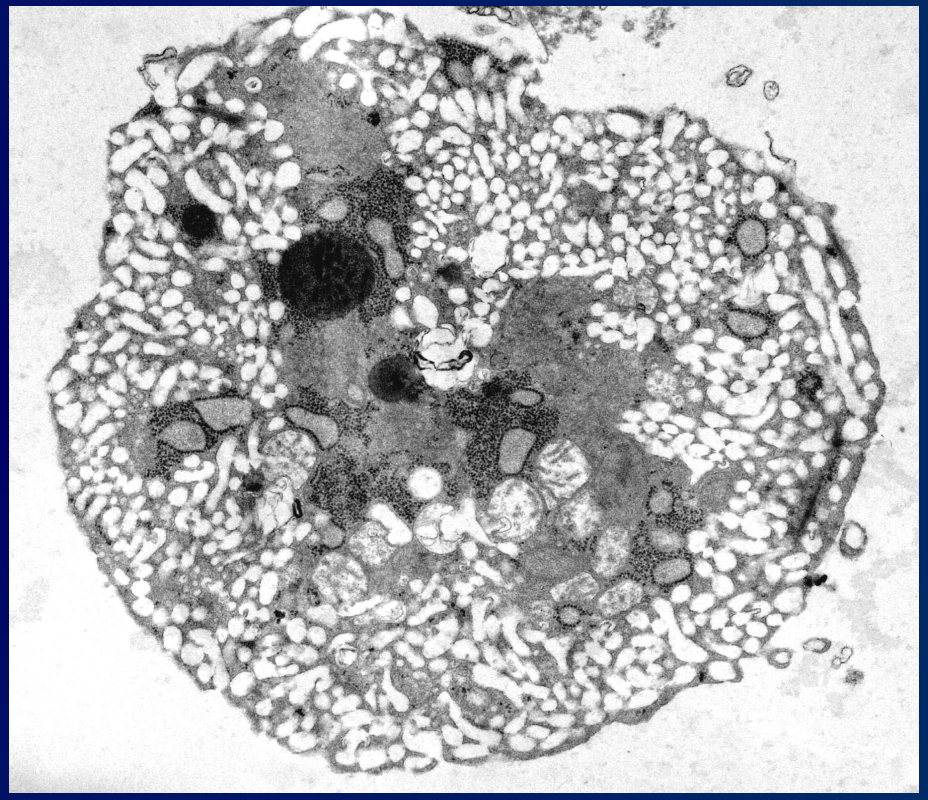
Молекулярні механізми аутофагії



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

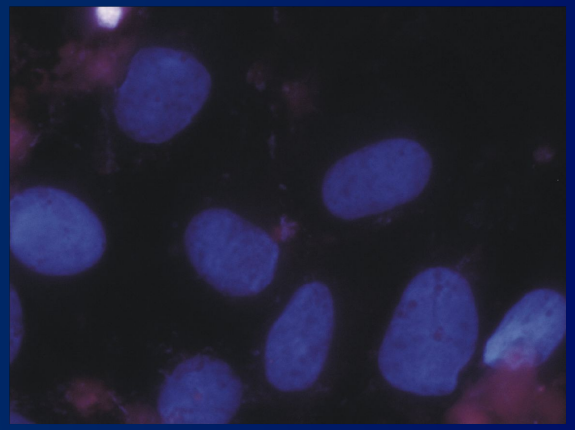
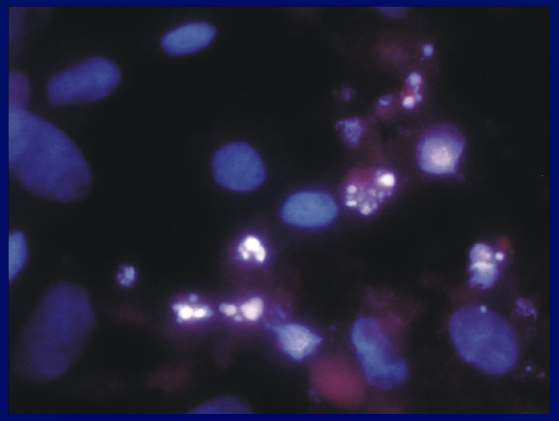
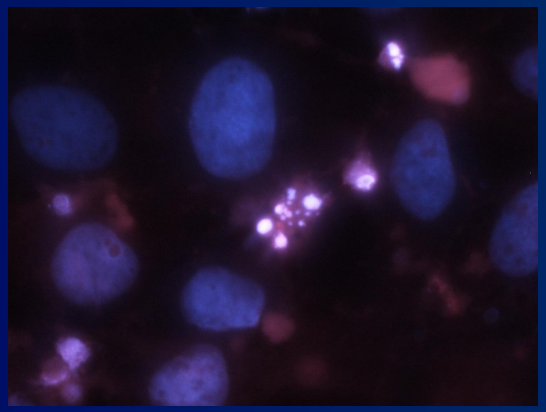
АУТОФАГІЧНА КЛІТИННА СМЕРТЬ



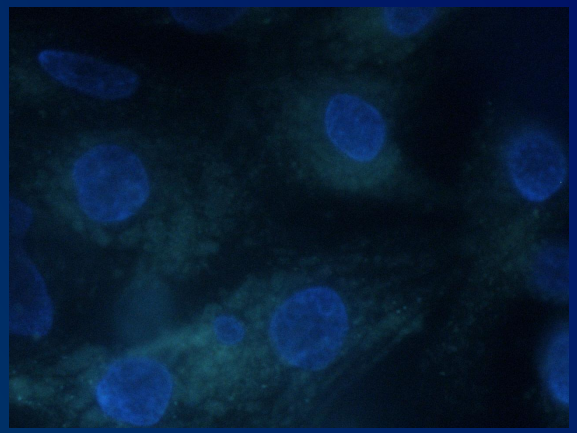
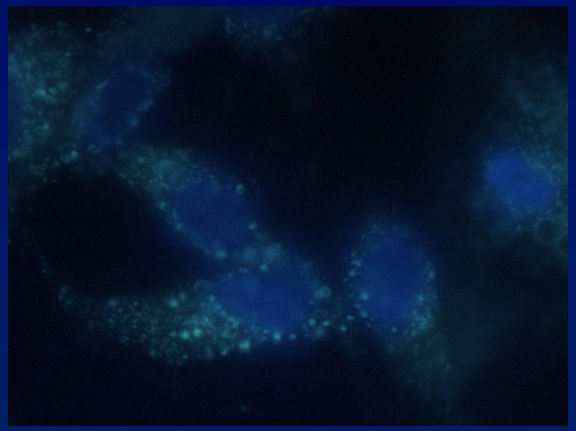
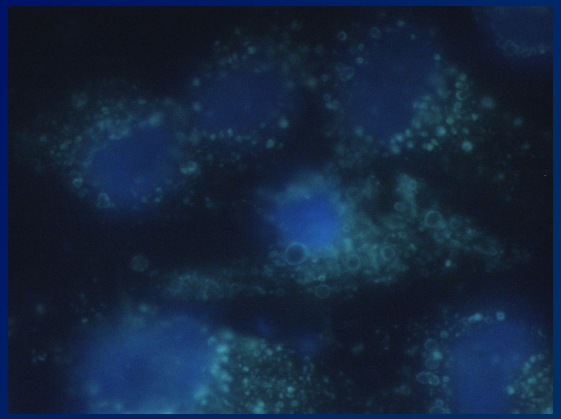


DIFFERENT TYPES OF CELL DEATH IN CULTURE OF NEONATAL CARDIOMYOCYTES

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

Visualization of autophagic cells with use of monodansylcadaverine

Білкові “дистрофії” або диспротеїнози

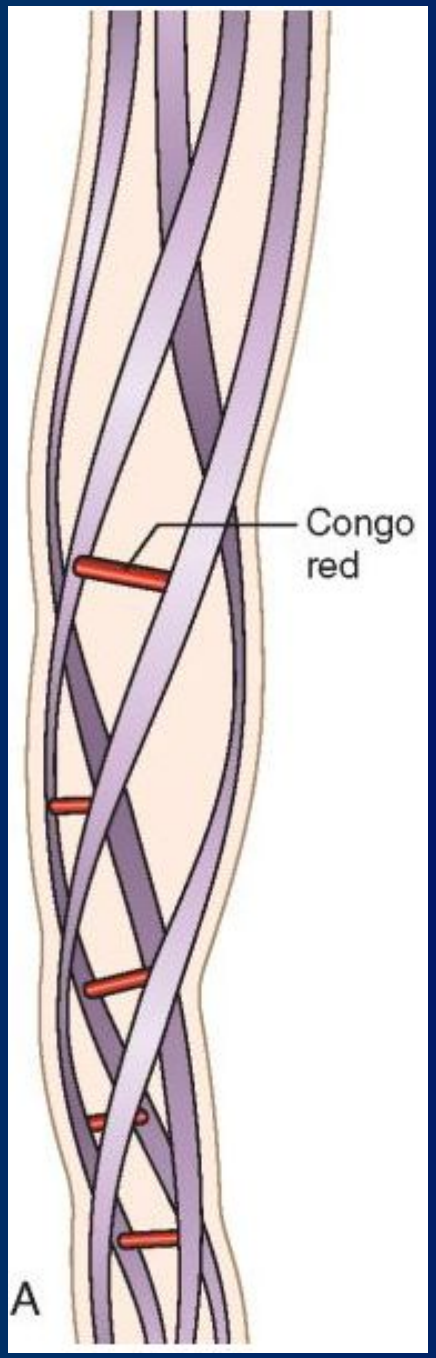
ПАРЕНХИМАТОЗНІ

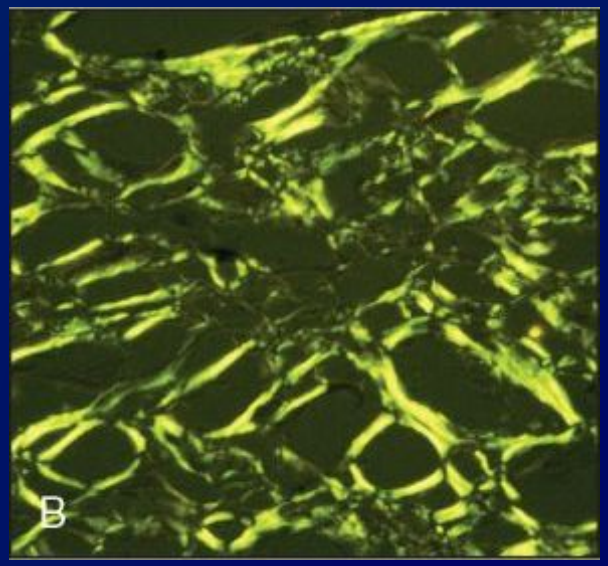
- “Зерниста” – накопичення білків на ранніх стадіях ушкодження клітини
- Гіаліново-крапельна – порушення деградації білків цитоскелету на ранніх стадіях ушкодження клітини
- Гідропічна – накопичення білків на при тривалому ушкодженні клітини
- Рогова – накопичення в клітинах шкіри нерозщепленого кератину

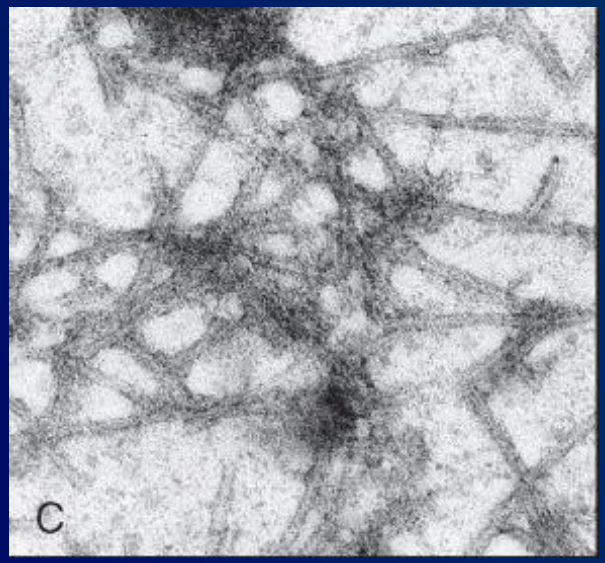
СТРОМАЛЬНО-СУДИННІ

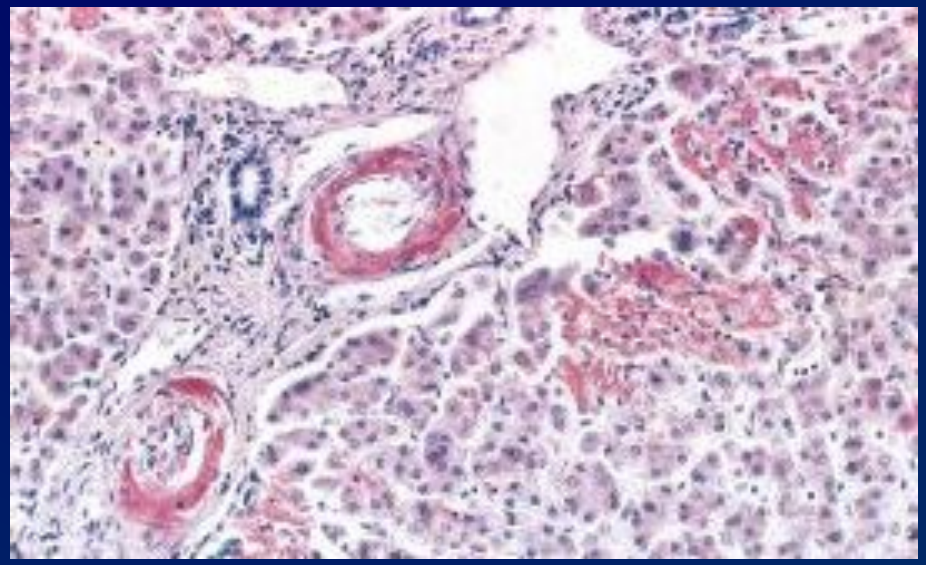
- Мукоїдне набухання
- Фібриноїдне набухання
- Гіаліноз
- Амілоїдоз

АМІЛОЇДОЗ



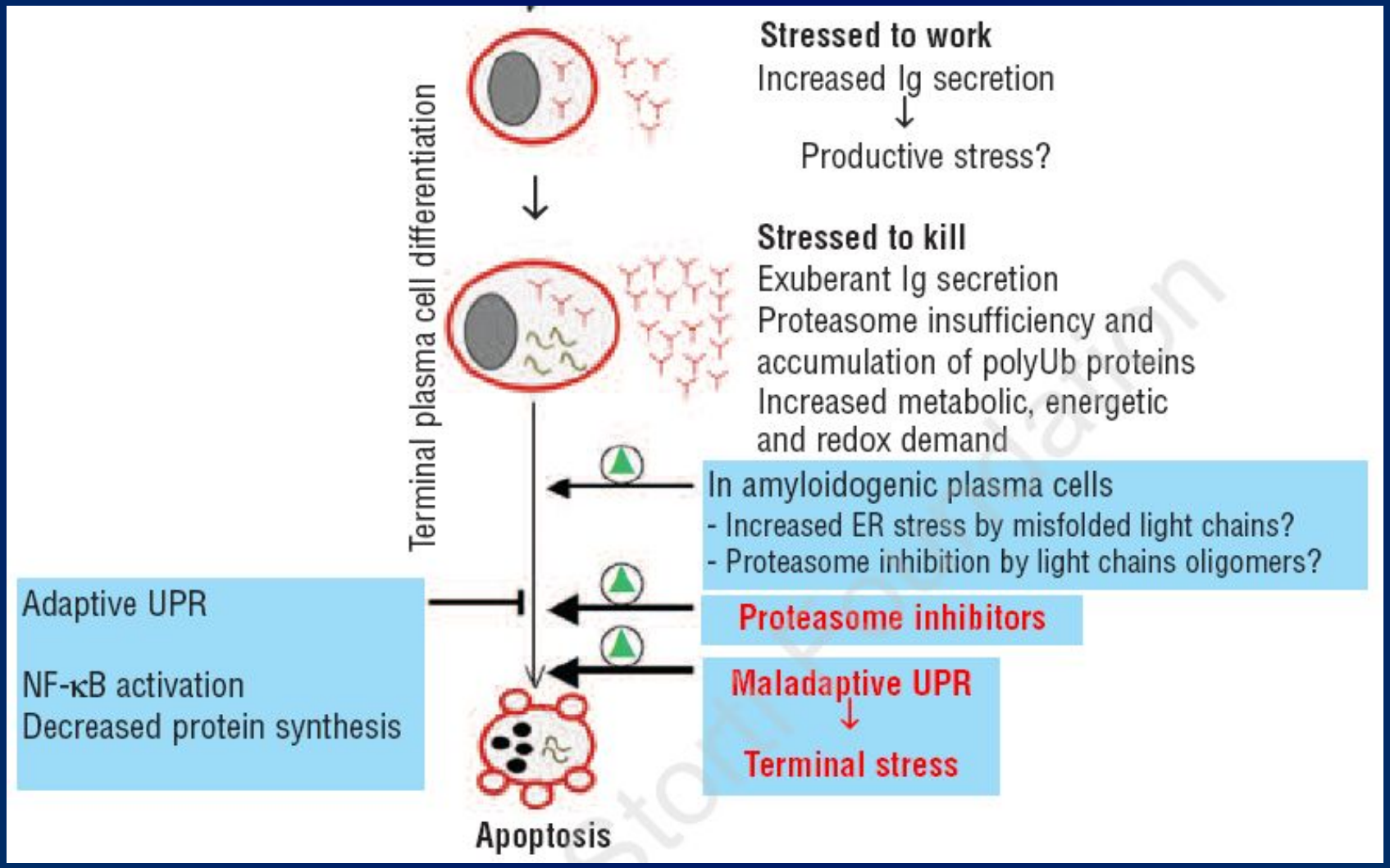


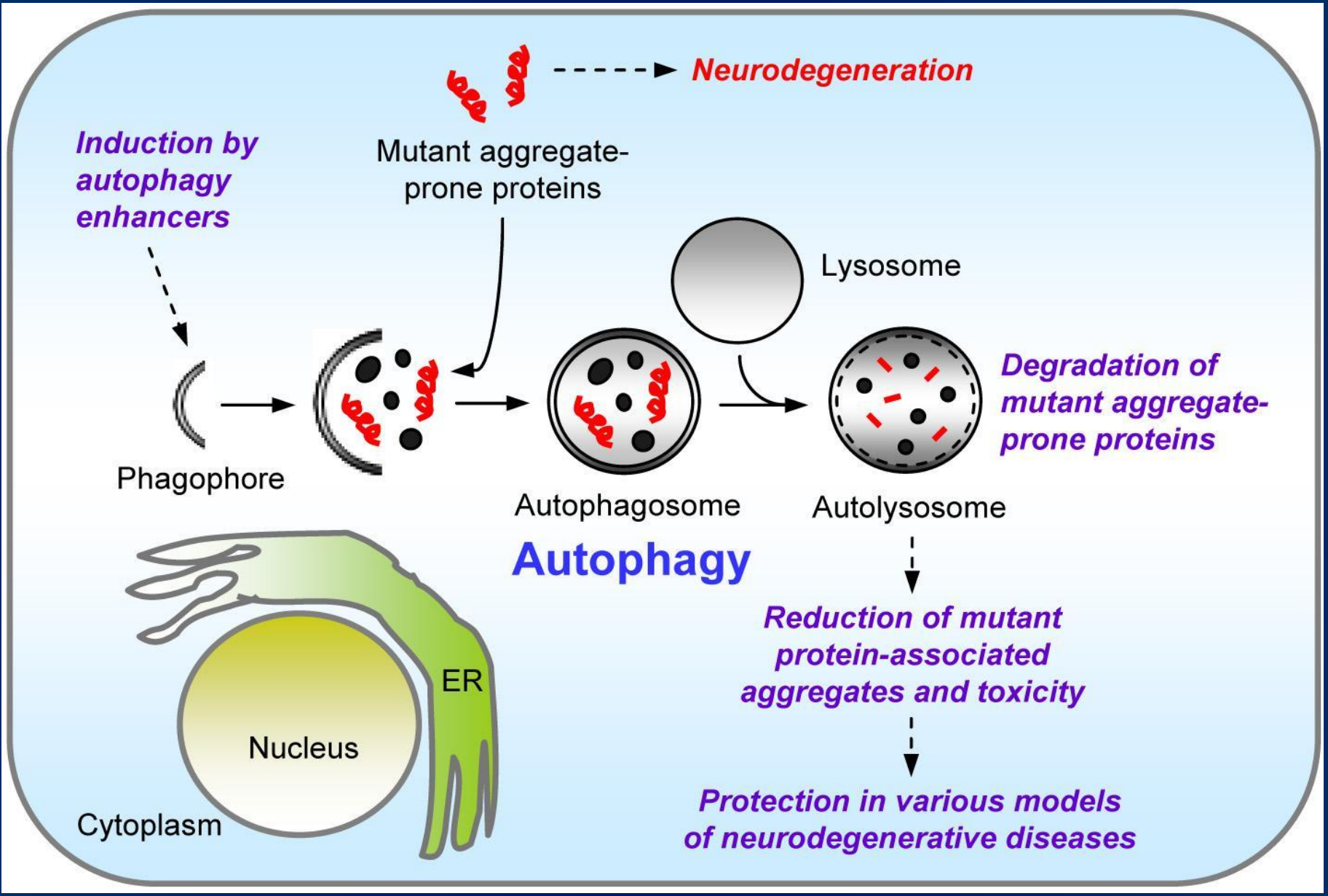




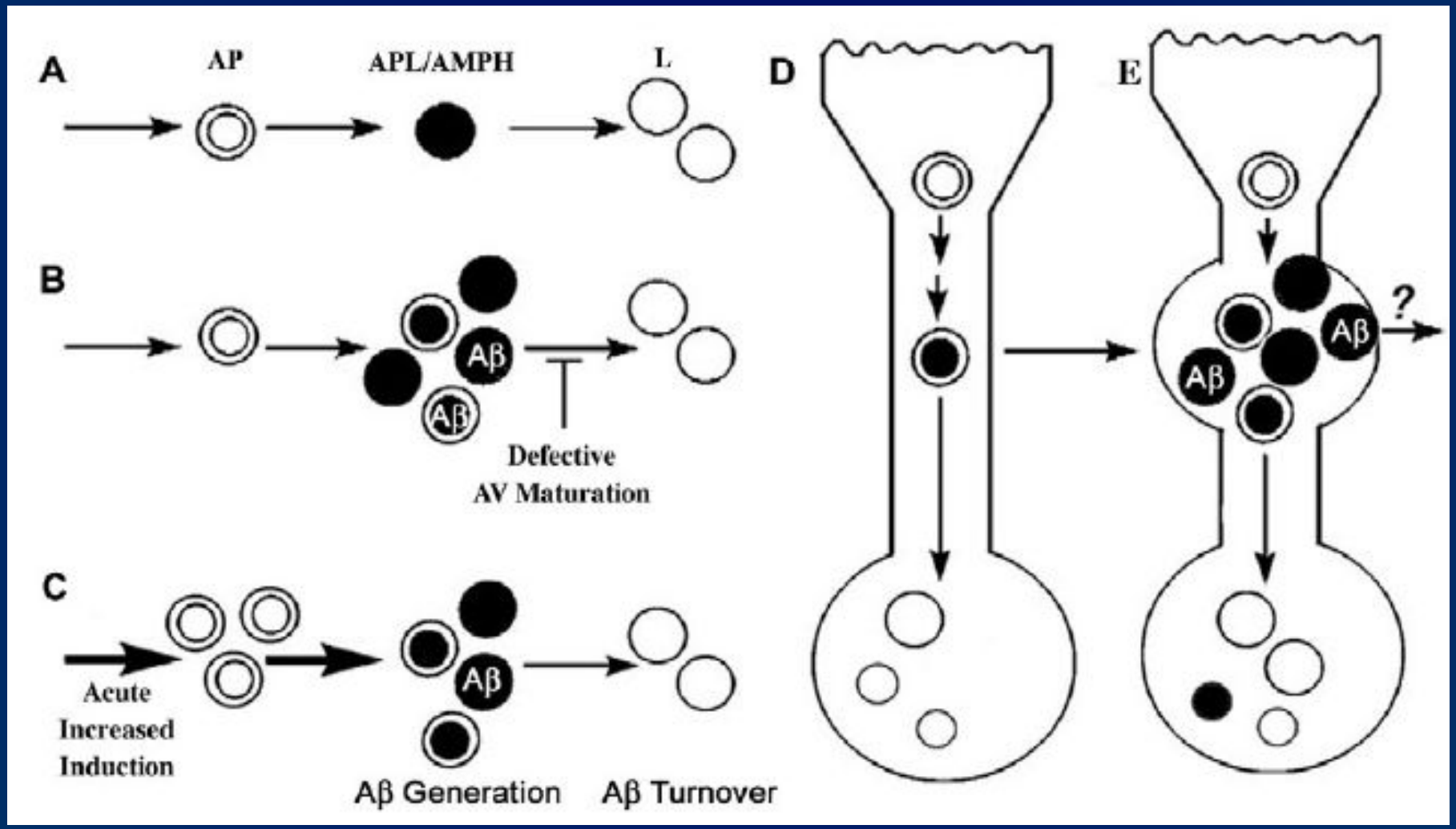
Clinicopathologic Category	Associated Diseases	Major Fibril Protein	Chemically Related Precursor Protein
SYSTEMIC (GENERALIZED) AMYLOIDOSIS			
Immunocyte dyscrasias with amyloidosis (primary amyloidosis)	Multiple myeloma and other monoclonal plasma cell proliferations	AL	Immunoglobulin light chains, chiefly λ type
Reactive systemic amyloidosis (secondary amyloidosis)	Chronic inflammatory conditions	AA	SAA
Hemodialysis-associated amyloidosis	Chronic renal failure	$A\beta_2m$	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*b*	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			

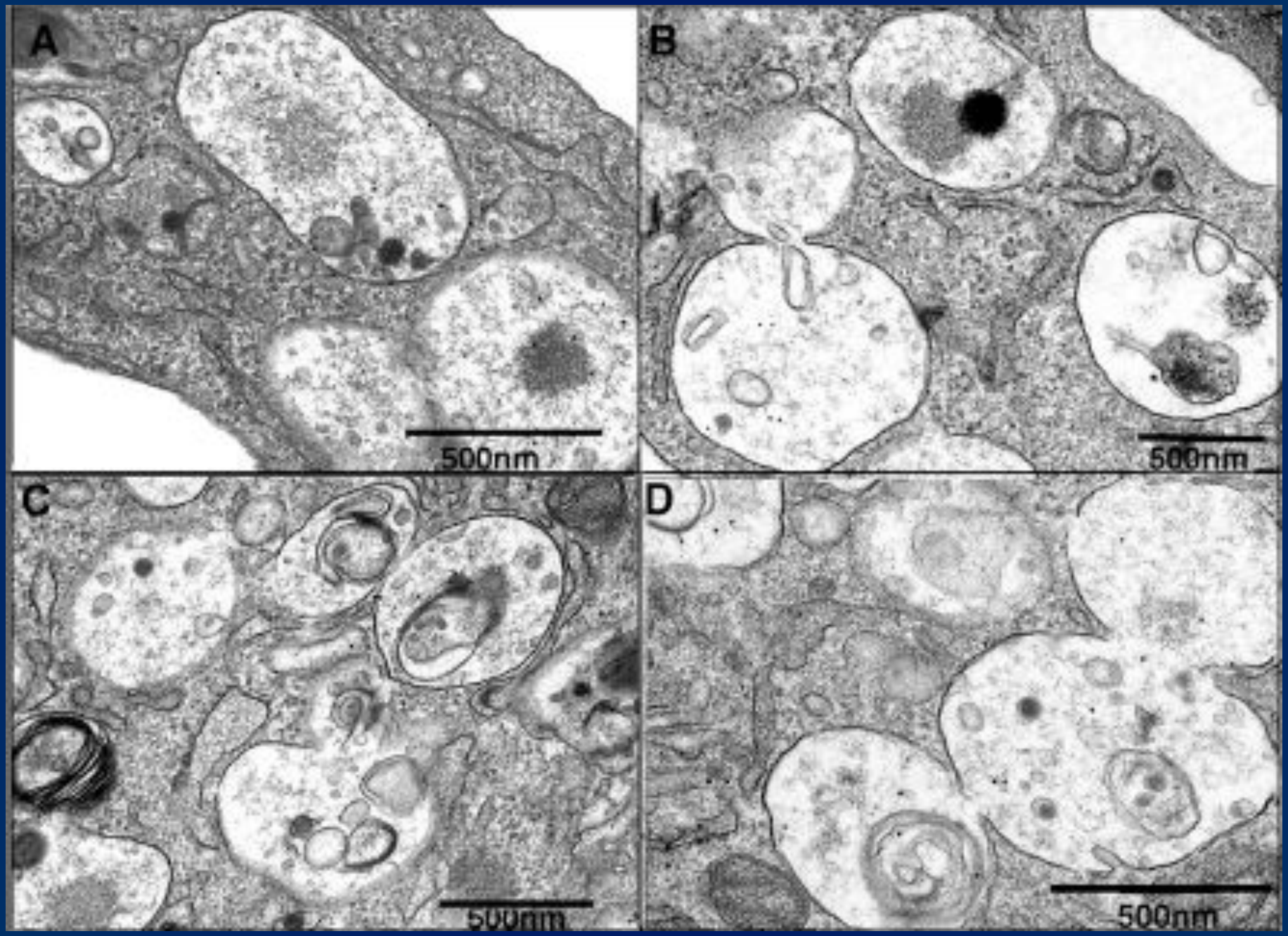
Роль порушення протеасомного протеолізу в патогенезі амілоїдозу

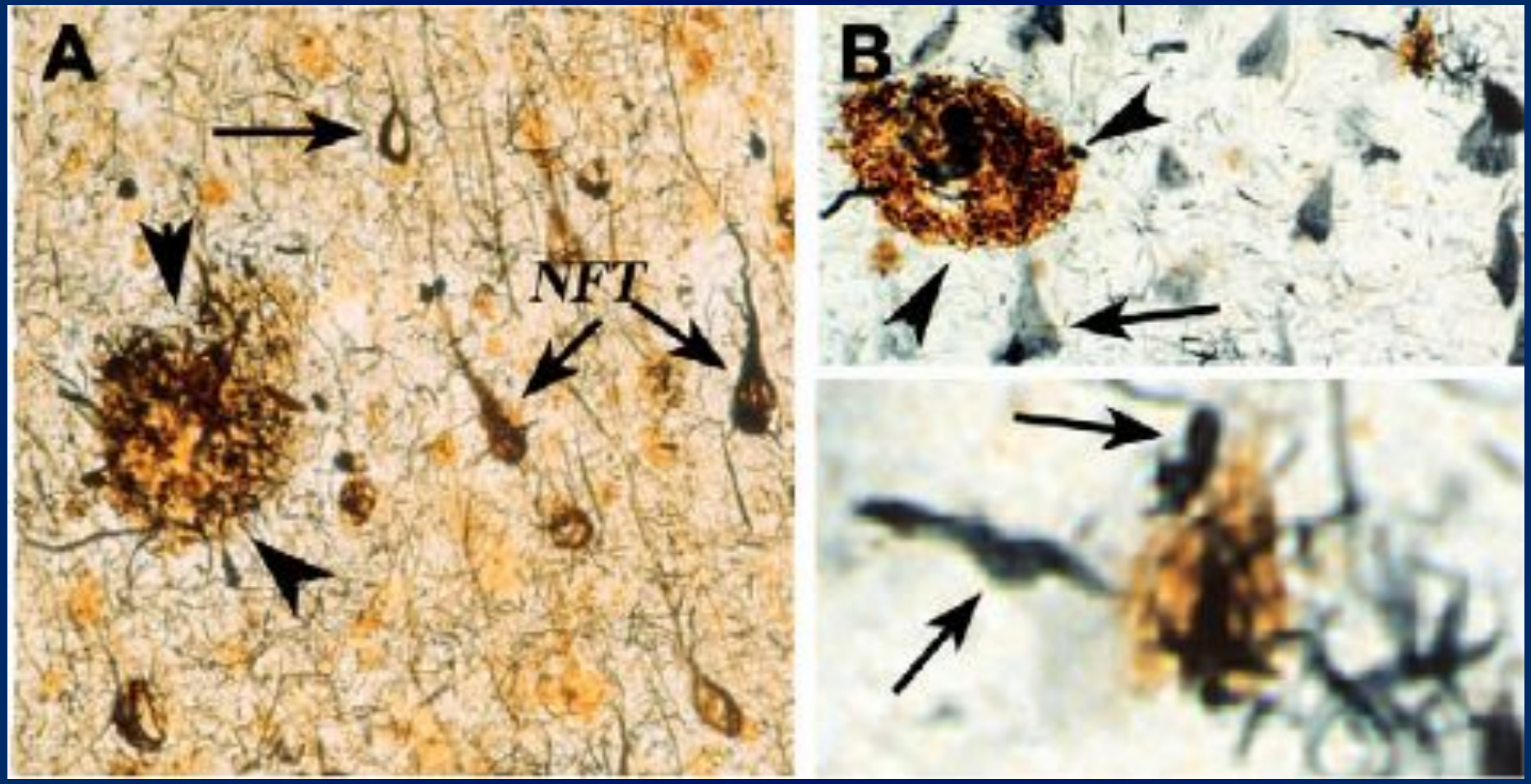


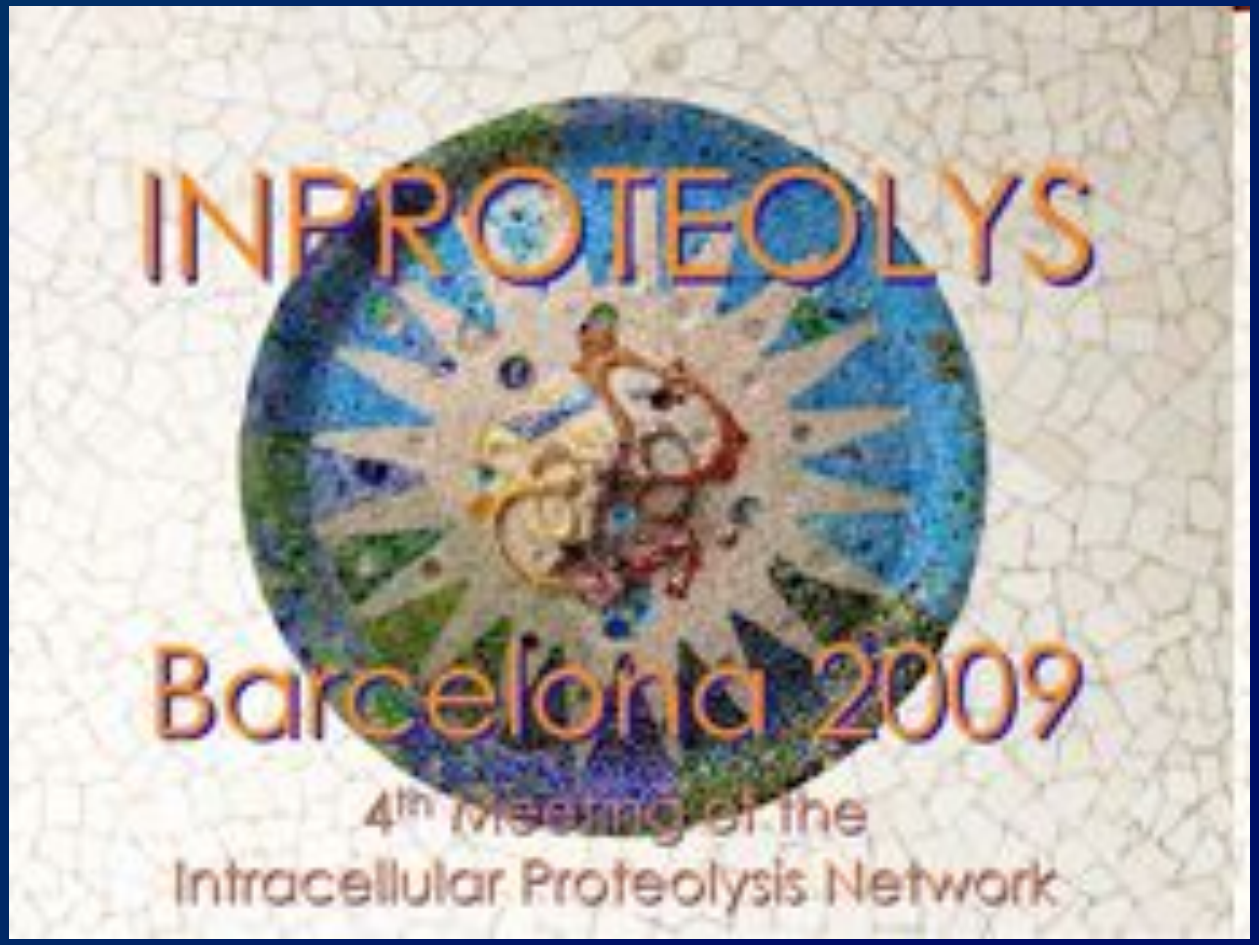

Neurodegeneration
Induction by autophagy enhancers
Mutant aggregate-prone proteins
Lysosome
Degradation of mutant aggregate-prone proteins
Phagophore
Autophagosome
Autolysosome
Autophagy
Reduction of mutant protein-associated aggregates and toxicity
ER
Nucleus
Cytoplasm
Protection in various models of neurodegenerative diseases

Роль аутофагії в патогенезі хвороби Альцгеймера




A
500nm
B
500nm
C
500nm
D
500nm


A
NFT
B


INPROTEOLYS
Barcelona 2009
4th Meeting of the
Intracellular Proteolysis Network

InProteo
Lys