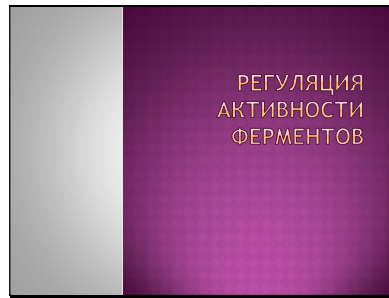


Слайд 1



Слайд 2

РЕГУЛЯЦИЯ АКТИВНОСТИ ФЕРМЕНТОВ

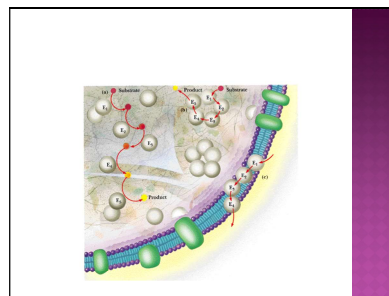
Изменение скорости ферментативных реакций в клетке - основной механизм регуляции метаболизма, а также роста, развития клетки и её ответа на изменение окружающей среды.

В регуляции метаболизма играют роль:

- Е одной из начальных стадий превращения (обычно необратимой) или Е, находящийся в местах разветвлений метаболических путей;
- Е, катализирующие самые медленные (лимитирующие) стадии. Такие Е - ключевые ферменты.

$$\begin{array}{ccccccc} S & \xrightarrow{E_1} & A & \xrightarrow{E_2} & B & \xrightarrow{E_3} & C & \xrightarrow{E_4} & D & \dots & \xrightarrow{E_n} & P_1 \\ & & & & & \searrow^{E_2} & & & & & & \\ & & & & & & K & \xrightarrow{E_6} & L & \xrightarrow{E_7} & M & \dots & \xrightarrow{E_m} & P_2 \end{array}$$

Слайд 3



Слайд 7

РЕГУЛЯЦИЯ АКТИВНОСТИ ФЕРМЕНТОВ

Активность ферментов регулируется:

- путем частичного (ограниченного) протеолиза;
- аллостерической регуляцией (неконкурентное и бесконкурентное ингибирование);
- путем ковалентной модификации (фосфорилирование – дефосфорилирование);
- с помощью белок-белковых взаимодействий;
- на генетическом уровне.

Слайд 8

ЧАСТИЧНЫЙ (ОГРАНИЧЕННЫЙ) ПРОТЕОЛИЗ

- Профермент → Активная форма E + пептид (АкЦ не сформирован)
- Это необратимая активация E с помощью протеолитических E с участием активаторов.
- Решающее значение для изменения конформации имеет изменение первичной структуры.

Слайд 9

ЧАСТИЧНЫЙ (ОГРАНИЧЕННЫЙ) ПРОТЕОЛИЗ

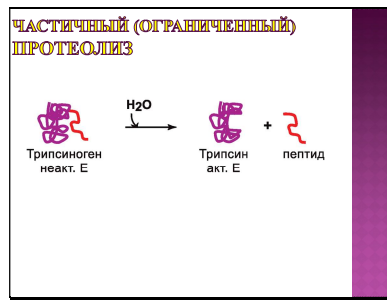
Активация пепсиногена

Профермент → Активная форма E + пептид
(АкЦ не сформирован)

Трисиноген → **энтеропептидаза**
(имоген, профермент) **трипсин + гексапептид**
(активный фермент)

Примеры:
• пепсин, трипсин, химотрипсин и др. протеазы;
• белки свертывания крови: тромбин (из протромбина), фибрин (из фибриногена), плазмин (из плазминогена).

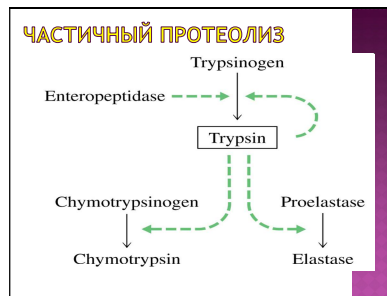
Слайд 10



Слайд 11



Слайд 12



Слайд 13

АЛЛОСТЕРИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ
Особенности строения и функционирования аллостерических ферментов:

- состоит из нескольких субъединиц;
- имеют аллостерический центр, пространственно удаленный от активного центра;
- протомер, на котором аллостерический центр – регуляторный, каталитический протомер содержит активный центр;
- эффектор, или модулятор (положительный эффектор – активатор или отрицательный эффектор – ингибитор) связываются в аллостерическом центре E;

Слайд 14

АЛЛОСТЕРИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ

- присоединение эффекторов к аллостерическому центру вызывает конформационные изменения АкЦ и изменение активности фермента;
- регуляция аллостерических E обратима;
- аллостерические ферменты катализируют ключевые реакции данного метаболического пути.

Слайд 15

АЛЛОСТЕРИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ФЕРМЕНТОВ

Действие активатора
Субстрат связывается с активным центром, фермент активирован.

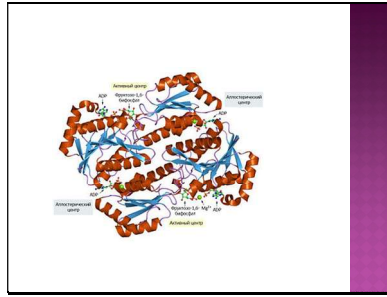
Действие ингибитора
Субстрат не связывается с активным центром, фермент неактивен.

Аллостерический центр
Активный центр

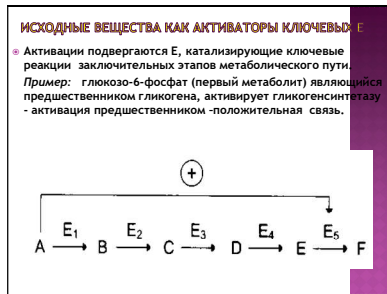
Активный фермент

Активный фермент

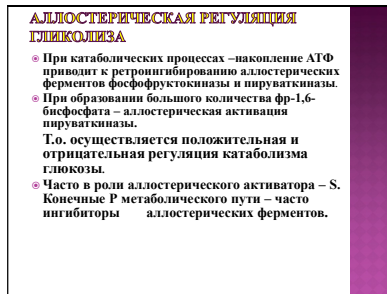
Слайд 19



Слайд 20



Слайд 21

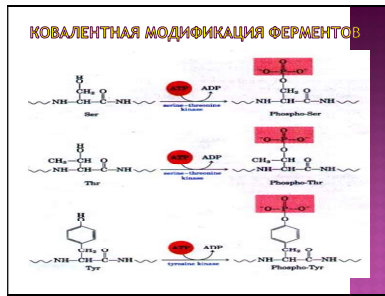


Слайд 25

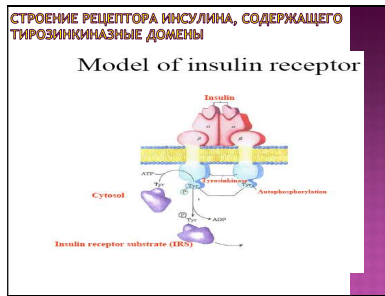
КОВАЛЕНТНАЯ МОДИФИКАЦИЯ ФЕРМЕНТОВ ПУТЕМ
ФОСФОРИЛИРОВАНИЯ-ДЕФОСФОРИЛИРОВАНИЯ

- цАМФ — активатор ПК А;
- цГМФ — активатор ПК G;
- IP_3 ↑ внутриклеточную $[\text{Ca}^{2+}]$;
- комплексе ДАГ с Ca^{2+} активирует ПК С;
- комплексе Ca^{2+} -кальмодулин — активатор Ca^{2+} -кальмодулинзависимой ПК.

Слайд 26



Слайд 27



Слайд 28

КОВАЛЕНТНАЯ МОДИФИКАЦИЯ E

- Примеры E, у которых E - O - P активны:
гликогенфосфорилаза,
киназа фосфорилазы,
ТАГ-липаза и др;
- E, у которых E - OH активны:
гликогенсинтетаза,
ацетил-КоА карбоксилаза,
ГМГ-КоА-редуктаза и др.

Слайд 29

РЕГУЛЯЦИЯ С ПОМОЩЬЮ БЕЛОК-БЕЛКОВЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ

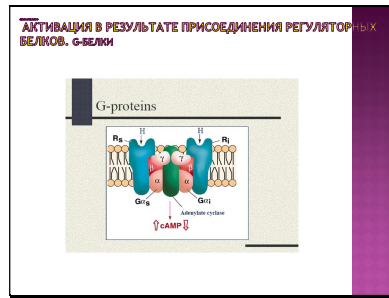
- 2 механизма активации:
- активация в результате присоединения регуляторных белков.
 - ассоциация или диссоциация протомеров E.

Слайд 30

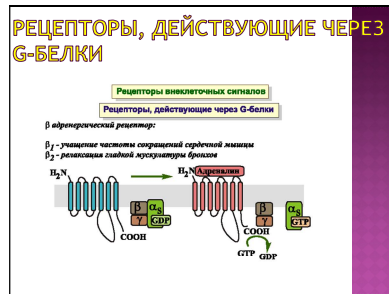
АКТИВАЦИЯ E В РЕЗУЛЬТАТЕ ПРИСОЕДИНЕНИЯ РЕГУЛЯТОРНЫХ БЕЛКОВ НА ПРИМЕРЕ АЦ

- АЦ функционирует в мембране в комплексе с R гормона и с G-белком. G-белок (ГФ-связывающий белок) - олигомерный белок (α, β и γ-субъединицы). α-субъединица имеет центр связывания и расщепления ГДФ. При отсутствии гормонального сигнала G-белок связан с ГДФ. При связывании Г с R → изменение конформации G-белка, ↓ его сродства к ГДФ и ↑ сродства к ГТФ. Присоединение ГТФ → конформационные изменения в G-белке и диссоциация его на α-субъединицу (α-ГТФ) и димер β, γ. α-ГТФ имеет сродство к АЦ, его присоединение активирует АЦ. Т.о., α-ГТФ - регуляторный белок.

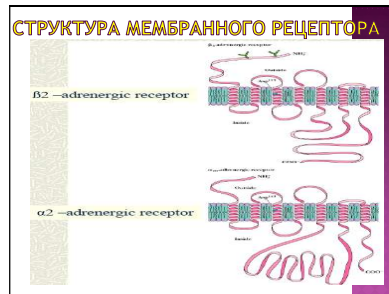
Слайд 31



Слайд 32



Слайд 33



Слайд 34

АКТИВАЦИЯ Е В РЕЗУЛЬТАТЕ ПРИСОЕДИНЕНИЯ РЕГУЛЯТОРНЫХ БЕЛКОВ НА ПРИМЕРЕ АЦ. РОЛЬ G-БЕЛКОВ В ПЕРЕДАЧЕ ГОРМОНАЛЬНОГО СИГНАЛА

Normal signal transduction mediated by G-protein

Слайд 35

ХАРАКТЕРИСТИКА G-БЕЛКОВ

- G-белки ассоциированы с рецепторами на цитозольной стороне мембраны, осуществляют связь между R и АЦ (АТФ ADP → цАМФ) или ФЛ-азой С (ФНФ₂ $^{ФЛ-азы}$ С → ПФФ + ДАГ).
- G-белок (ГТФ-связывающий белок) способен связывать гуаниловые нуклеотиды: ГТФ или ГДФ.
- G-белок имеет 2 типа белков Gs и Gi, проявляющих соответственно активаторную и ингибиторную активность.
- G-белок – гетеротример, — три субъединицы: α , β и γ . α -субъединица связывает гуаниловые нуклеотиды (ГДФ или ГТФ).
- Гормон-рецепторный комплекс сообщает G-белку способность заменять ГДФ на ГТФ и переводит Gs – белок в активированное состояние, при этом G α -ГДФ отделяется от G $\beta\gamma$.

Слайд 36

ТИПЫ G-БЕЛКОВ

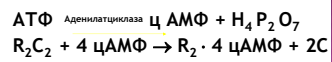
Эффект G α -ГТФ зависит от типа G-белка:

- Gs стимулирует аденилатциклазу;
- Gi – ингибирует аденилатциклазу;
- Gq (G $\beta\gamma$) стимулирует активность фермента фосфолипазы С.
- G α субъединица всех G белков обладает ГТФазной активностью. Она гидролизует ГТФ до ГДФ и остатка фосфорной кислоты, после чего становится неактивной (G α -ГДФ). G α -ГДФ реассоциирует с G $\beta\gamma$ и остается таковой до получения следующего сигнала.

Слайд 37

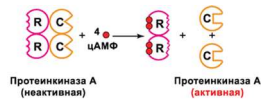
РЕГУЛЯЦИЯ АКТИВНОСТИ ФЕРМЕНТОВ ПУТЕМ АССОЦИИИ ИЛИ ДИССОЦИИИ НА ПРИМЕРЕ ПРОТЕИИКИИАЗЫ А

- ПК А - тетрамер R_2C_2 - не активен
- цАМФ - активатор ПК А

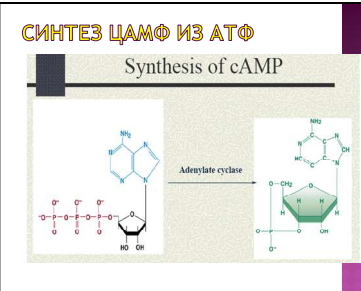


Слайд 38

РЕГУЛЯЦИЯ АКТИВНОСТИ ФЕРМЕНТОВ ПУТЕМ АССОЦИИИ ИЛИ ДИССОЦИИИ НА ПРИМЕРЕ ПРОТЕИИКИИАЗЫ А



Слайд 39



Слайд 46

РЕГУЛЯЦИЯ РАСПАДА ГЛИКОГЕНА ГОРМОНАМИ

- Фосфорилированная форма гликогенфосфорилазы активна, а гликогенсинтаза неактивна. При дефосфорилировании их активность меняется на противоположную. **Биологический смысл** — когда происходит биосинтез гликогена, его распад ингибируется, и наоборот.

Слайд 47

АКТИВАЦИЯ Е В РЕЗУЛЬТАТЕ ПРИСОЕДИНЕНИЯ РЕГУЛЯТОРНЫХ БЕЛКОВ

- Другой пример белка-модулятора — кальмодулин, он содержит 2 глобулярных домена, соединенных α -спиральным доменом. Каждый домен имеет два центра связывания Ca^{2+} . 4Ca-кальмодулин — активная форма белка образуется так: $4Ca^{2+} + \text{кальмодулин} \leftrightarrow 4Ca^{2+}$ -кальмодулин, способен связываться с Е и активировать их, в частности он активирует Са-зависимые ПК.

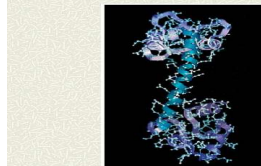
The model of calmodulin



Слайд 48

СТРОЕНИЕ КАЛЬМОДУЛИНА

The model of calmodulin



Слайд 49



Слайд 50

КОНТРОЛЬ ТРАНСКРИПЦИИ

- Контроль за биосинтезом E осуществляется на генетическом уровне - регуляция транскрипции.
- В основе процесса - индукция или репрессия синтеза E с участием индукторов или корепрессоров, связывающихся с белком-репрессором. В качестве индуктора часто - S ферментативной реакции, а корепрессора - конечный продукт
- У животных индукцию синтеза белков - ферментов могут вызывать гормоны (глюкокортикоиды → ТАТ, ферменты глюконеогенеза и т.д.). ХС подавляет экспрессию генов, кодирующих ГМГ-КоА-редуктазу.

Слайд 51

ДРУГИЕ ТИПЫ РЕГУЛЯЦИИ АКТИВНОСТИ

Компартментализация - пространственное разделение E со своими субстратами с помощью биомембран (например, гидролитических E лизосом - с веществами ЦП, на которые они действуют).

- Механизм позволяет разделить несовместимые метаболические процессы (например, синтез ВЖК - в ЦП, а окисление - в МТХ). Однако при этом возникает проблема транспорта метаболитов и восстановительных эквивалентов через биомембраны органелл. Эту задачу решают челночные механизмы, позволяющие перевести метаболиты в формы, способные пройти через мембраны.

РОЛЬ ИОНА МЕ:

- ⊗ функции протетических групп;
- ⊗ служат акцепторами и донорами электронов;
- ⊗ Роль Ме в присоединении S в АкЦ Е:
 - стабилизаторы молекулы S;
 - стабилизаторы АкЦ Е;
 - стабилизаторы третичной и четвертичной структуры.
- ⊗ Роль Ме в регуляции активности Е.
