

## Лекция 4

### Сложные белки. Нуклеопротеины

#### План лекции

1. Посттрансляционные изменения белков
2. Регуляция экспрессии генов у прокариотов.
3. Регуляция экспрессии генов у эукариотов.
4. Влияние физиологически активных соединений на процессы транскрипции и трансляции.
5. Нематричный синтез полипептидов.
6. Мутации и молекулярные болезни.

#### Посттрансляционные изменения белков

После трансляции белки претерпевают изменения, которые могут состоять в:

- 1) модификации N- и C-концов полипептидов, что состоит в отщеплении N-концевых формилметионина (у прокариотов) и метионина (у эукариотов); ацетилировании N- и C-концов;
- 2) модификации гидроксильных, аминных и карбоксильных групп в боковых радикалах пептидов путем их фосфорилирования, карбоксилирования, метилирования, ацетилирования;
- 3) присоединении к пептидам простетических групп – гема, углеводов, кофакторов;
- 4) химической модификации ковалентной основы аминокислотных остатков, примером могут служить превращение в составе фактора инициации эукариотов eEF-2 остатка гистидина в остаток нетипичной аминокислоты дифталамида;
- 5) частичном гидролизе полипептида;
- 6) приобретении вторичной, третичной и четвертичной структуры.

#### Регуляция экспрессии генов у прокариотов

Современная теория регуляции экспрессии генов у прокариотов была предложена в 1961 году французскими исследователями Ф. Жакобо и Ж. Мано. На основании изучения транскрипции у *E. Coli*, они предложили теорию оперона. Оперон – это комплекс генетических элементов, которые отвечают за координированный синтез функционально связанных ферментных белков. В состав оперона входит: 1) структурные гены, 2) контрольные сайты, к которым принадлежат промотор и оператор. Регуляторный ген продуцирует регуляторные белки-репрессоры. Возможны два варианта регуляции: 1) репрессия, 2) индукция.

#### Регуляция экспрессии генов у эукариотов

Контроль экспрессии генов у эукариотов значительно сложнее. Кроме механизмов близких к существующим у прокариотов, в контроле генной экспрессии в эукариотических клетках принимают участие такие

специфические молекулярные процессы, которые реализуют регуляторное воздействие на разных уровнях генной экспрессии:

1) на уровне структурной организации генома – регуляция осуществляется за счет генных перестроек (рекомбинации генов), а также за счет амплификации генов;

2) на уровне транскрипции – регуляторными механизмами является влияние сигналов усиления и ослабления транскрипции, соответственно энхансеров и атенуаторов;

3) на уровне трансляции – основным механизмом является ковалентная модификация белковых факторов трансляции путем их обратимого фосфорилирования – дефосфорилирования.

### **Влияние физиологически активных соединений на процессы транскрипции и трансляции**

Физиологически активные соединения (токсины, лекарственные препараты и т.д.) влияют на передачу генетической информации путем разных молекулярных изменений.

#### *1. Механизм действия интерферона.*

Синтез интерферона стимулируется вирусами, которые проникают в клетки организма человека. В свою очередь интерфероны индуцируют синтез протеинкиназ, которые фосфорилируют факторы инициации трансляции eIF-2, что ингибирует биосинтез белка вирусов.

#### *2. Механизм действия стрептомицина.*

Стрептомицин ингибирует инициацию трансляции за счет противодействия связывания с рибосомой формилметионил-тРНК.

#### *3. Механизм действия тетрациклина.*

Тетрациклин связывается с 30-S субъединицей рибосомы, что ингибирует связывание с ней разных аминоксил-тРНК.

#### *4. Механизм действия эритромицина.*

Эритромицин связывается с 50-S субъединицей рибосомы и блокирует процесс транслокации.

#### *5. Механизм действия пенициллина.*

Пенициллин тормозит синтез гексапептидов в пептидогликанах бактериальной стенки.

#### *6. Механизм действия актиномицина D.*

Актиномицин D является противоопухолевым антибиотиком. Механизм его действия состоит в противодействии связывания РНК-полимеразы с полидезоксирибонуклеотидной цепью.

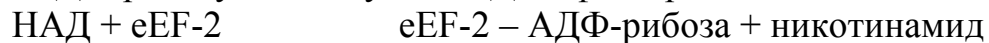
#### *7. Механизм действия рифампицина и рифамицина.*

Эти антибиотики блокируют связывание первых нуклеозидтрифосфатов с активным центром  $\beta$ -субъединицы РНК-полимеразы.

#### *8. Механизм действия дифтерийного токсина.*

Токсин – это белок, который после проникновения в организм расщепляется протеолитическим путем на две полипептидные цепи: активный А-фрагмент и неактивный В-фрагмент. Молекулярный механизм токсического действия дифтерийного токсина состоит в патологической активности А-

фрагмента, который является ферментом АДФ-рибозилтрансферазой, которая переносит АДФ-рибозу с молекулы НАД на фактор элонгации eEF-2:



Остаток АДФ-рибозы соединяется с аминокислотным остатком дифталамидом в молекуле фактора элонгации eEF-2, что приводит к потере последним его свойства осуществлять процесс транслокации пептидного остатка с А-сайта на П-сайт рибосомы. Таким образом процесс элонгации трансляции в клетке блокируется, что приводит к остановке белкового синтеза клетки.

*9. Механизм действия аманитина.*

$\alpha$ -аманитин – это токсин, который продуцируется грибом *Amantia phalloires*. Этот токсин ингибирует РНК-полимеразу II.

### **Нематричный синтез полипептидов**

Синтез некоторых низкомолекулярных полипептидов может осуществляться не только без участия нуклеиновых кислот, но также и без участия рибосом. Таким образом синтезируются антибиотики грамицидин S, тироцидин, циклический пептид антибиотика микобациллина.

### **Мутации и молекулярные болезни**

Мутации – это изменения наследственных свойств вследствие количественных и качественных изменений в генотипе организма. По характеру изменений в структуре генетического аппарата организма мутации делят на:

- 1) геномные мутации – изменения количества полного набора хромосом или отдельных хромосом в диплоидном наборе;
- 2) хромосомные мутации – связаны со структурными изменениями отдельных хромосом;
- 3) генные (точковые) мутации – связаны с нарушением последовательности азотистых оснований, которые составляют первичную структуру ДНК.

Генные мутации разделяют на такие виды:

1. Замена нуклеотидов:

- а) транзиции – замена пуринового азотистого основания на пуриновое или пиримидинового азотистого основания на пиримидиновое;
- б) трансверсии – замена пуринового азотистого основания на пиримидиновое или наоборот.

2. Выпадение (делеции) в цепи ДНК одной или нескольких азотистых оснований.

3. Добавление в цепь ДНК дополнительных азотистых оснований.

Генные мутации, если они не репарируются специальными ферментативными системами клеток, приводят к остановке биосинтеза белка, который кодируется соответственным геном или к синтезу белка с измененной структурой.

Генные мутации лежат в основе эволюции, но могут иметь и отрицательные последствия. Мутации лежат в основе возникновения таких молекулярных болезней как фенилпировиноградная олигофрения, алкаптонурия.