

Фосфатидилинозитный путь передачи сигнала

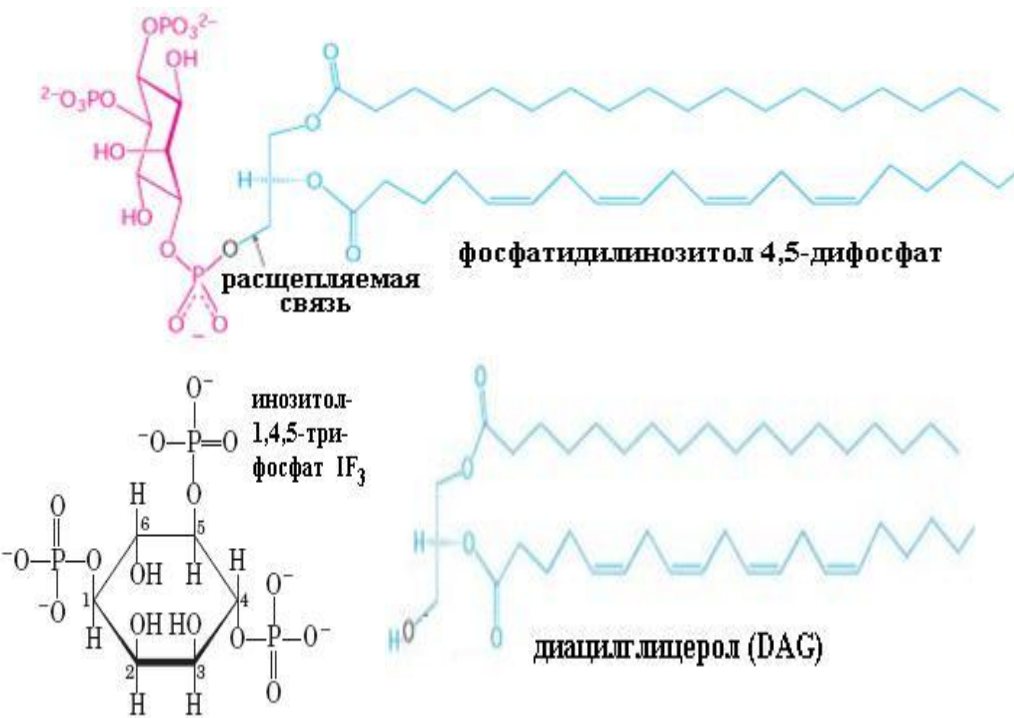


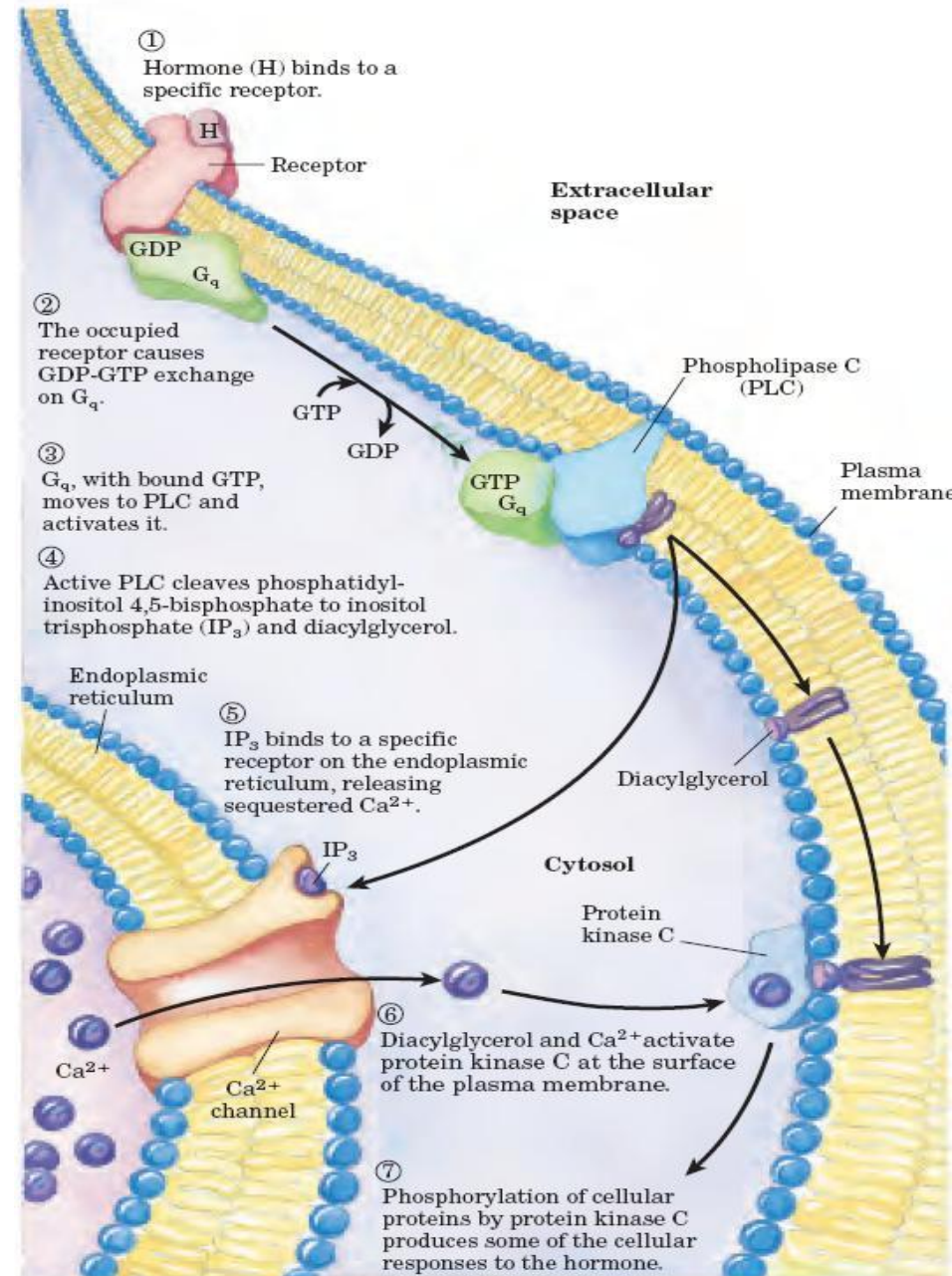
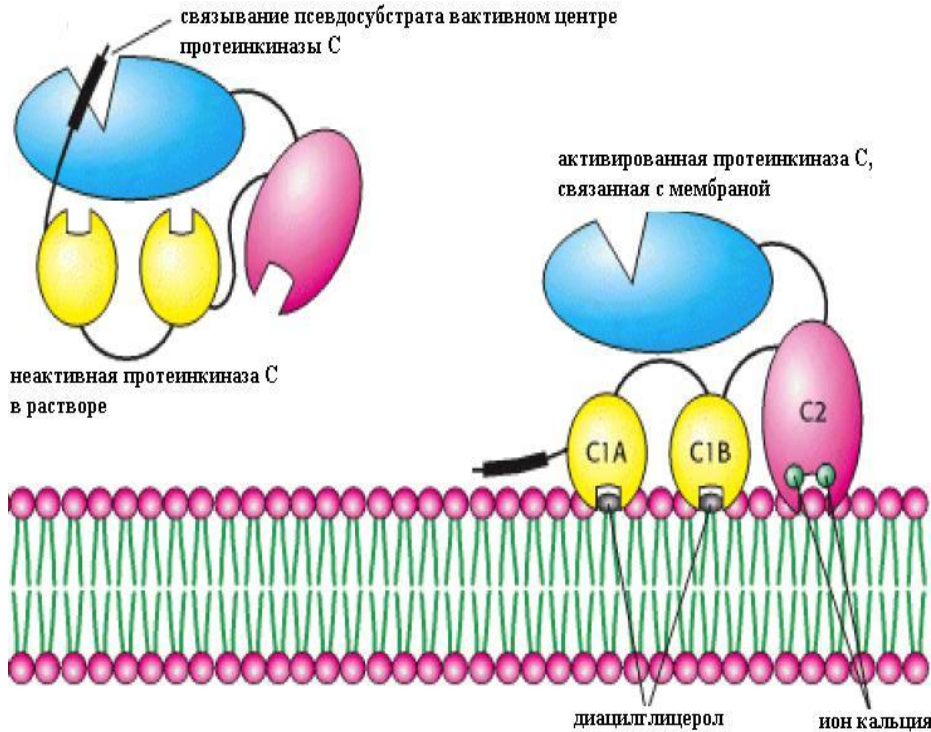
TABLE Some Proteins Regulated by Ca²⁺ and Calmodulin

- Adenylyl cyclase (brain)
- Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinases (CaM kinases I to IV)
- Ca²⁺-dependent Na⁺ channel (*Paramecium*)
- Ca²⁺-release channel of sarcoplasmic reticulum
- Calcineurin (phosphoprotein phosphatase 2B)
- cAMP phosphodiesterase
- cAMP-gated olfactory channel
- cGMP-gated Na⁺, Ca²⁺ channels (rod and cone cells)
- Glutamate decarboxylase
- Myosin light chain kinases
- NAD⁺ kinase
- Nitric oxide synthase
- Phosphoinositide 3-kinase
- Plasma membrane Ca²⁺ ATPase (Ca²⁺ pump)
- RNA helicase (p68)

TABLE Some Signals That Act through Phospholipase C and IP₃

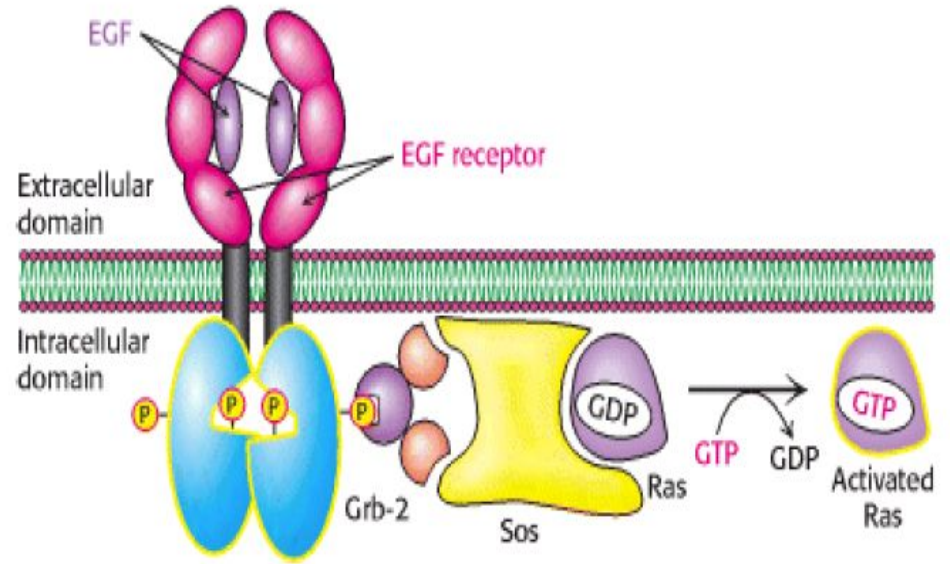
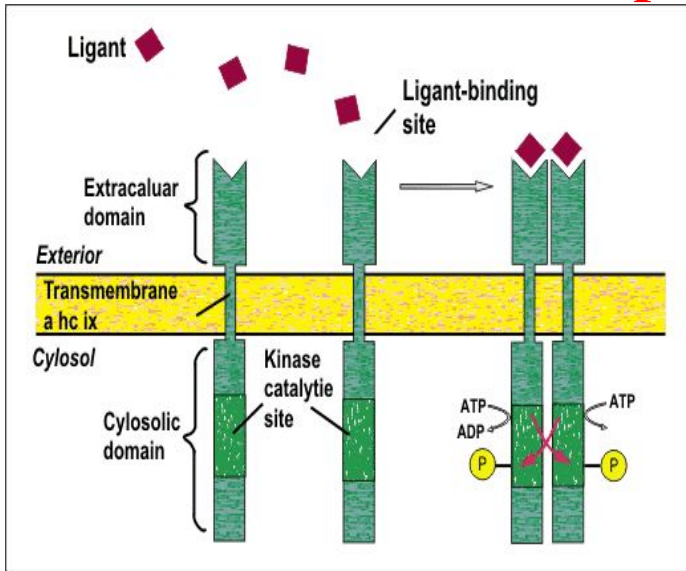
Acetylcholine [muscarinic M ₁]	Gastrin-releasing peptide	Platelet-derived growth factor (PDGF)
α ₁ -Adrenergic agonists	Glutamate	Serotonin [5-HT-1c]*
Angiogenin	Gonadotropin-releasing hormone (GRH)	Thyrotropin-releasing hormone (TRH)
Angiotensin II	Histamine [H ₁]*	Vasopressin
ATP [P _{2x} and P _{2y}]*	Light (<i>Drosophila</i>)	
Auxin	Oxytocin	

Протеинкиназа C



Протеинкиназа C участвует в передаче широкого набора внешних сигналов и, в том числе, ряда сигналов, регулирующих клеточный рост, пролиферацию клеток и развитие раковых заболеваний

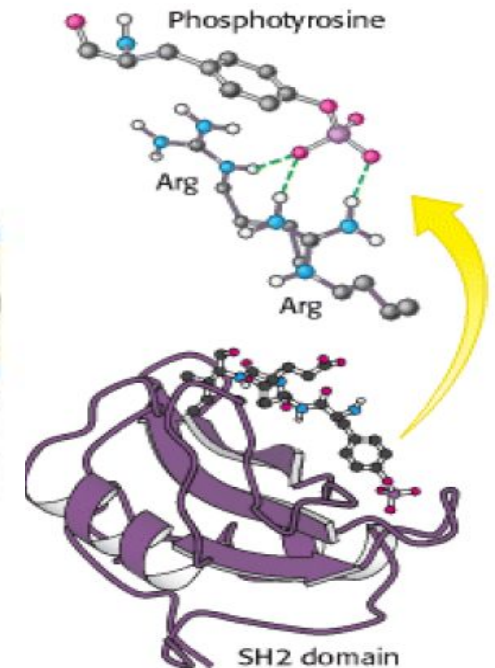
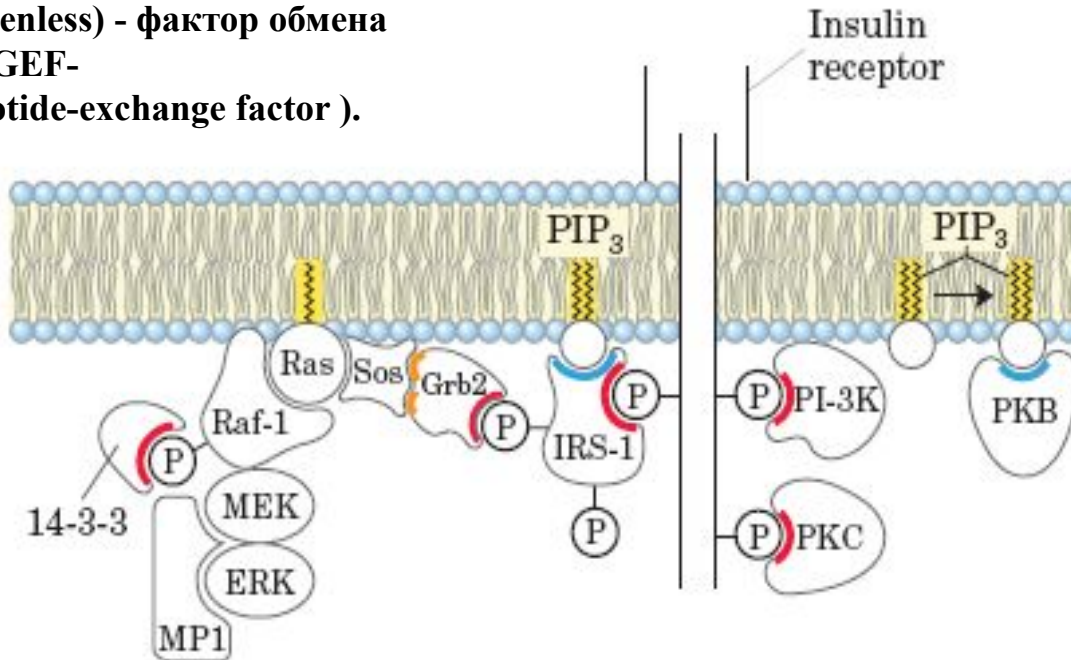
Рецепторы с тирозинкиназной активностью



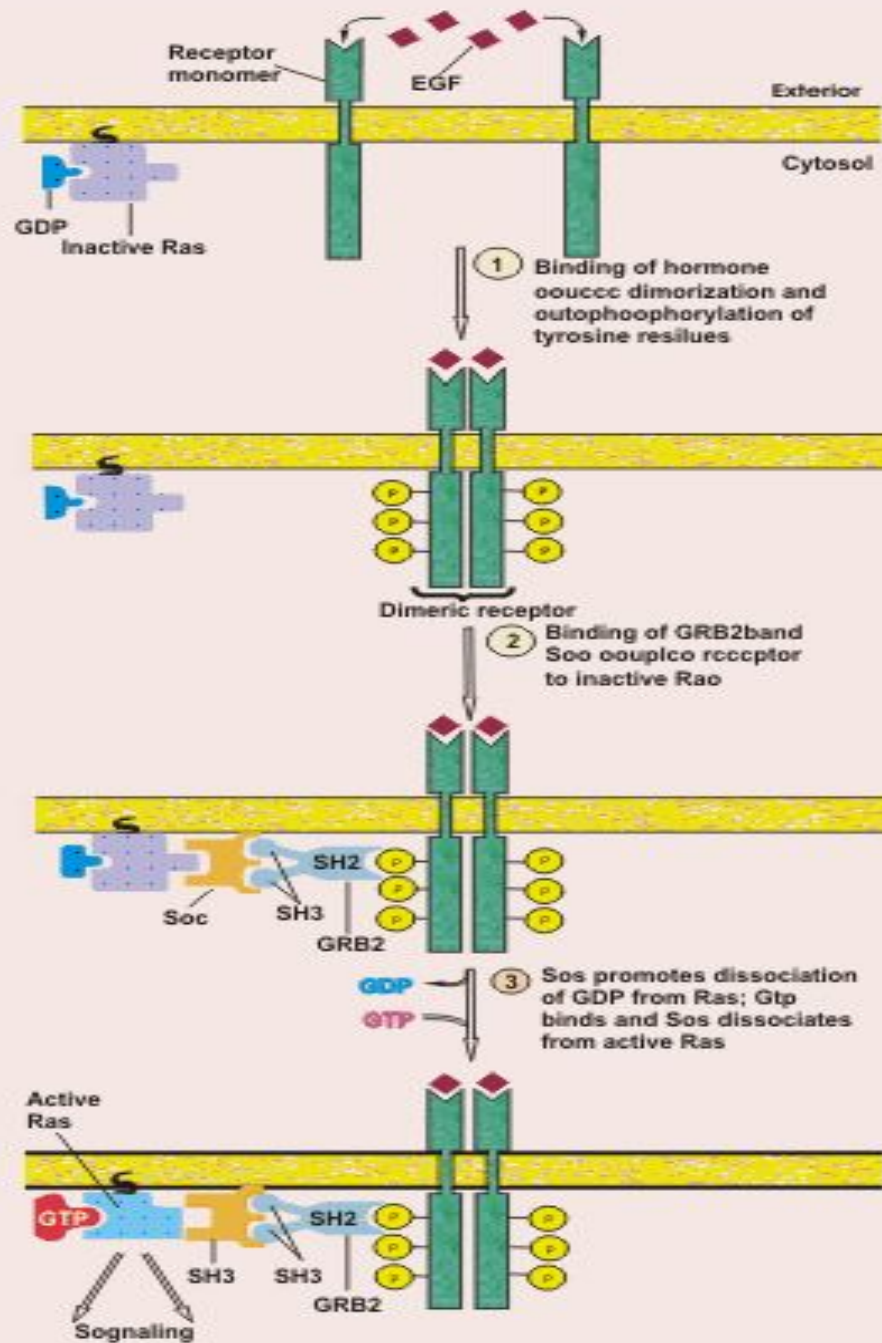
Grb2 (Growth Receptor Binding protein)

ERK (extracellular signal-regulated kinase)

Sos (Son of sevenless) - фактор обмена нуклеотида (GEF-guanine-nucleotide-exchange factor).

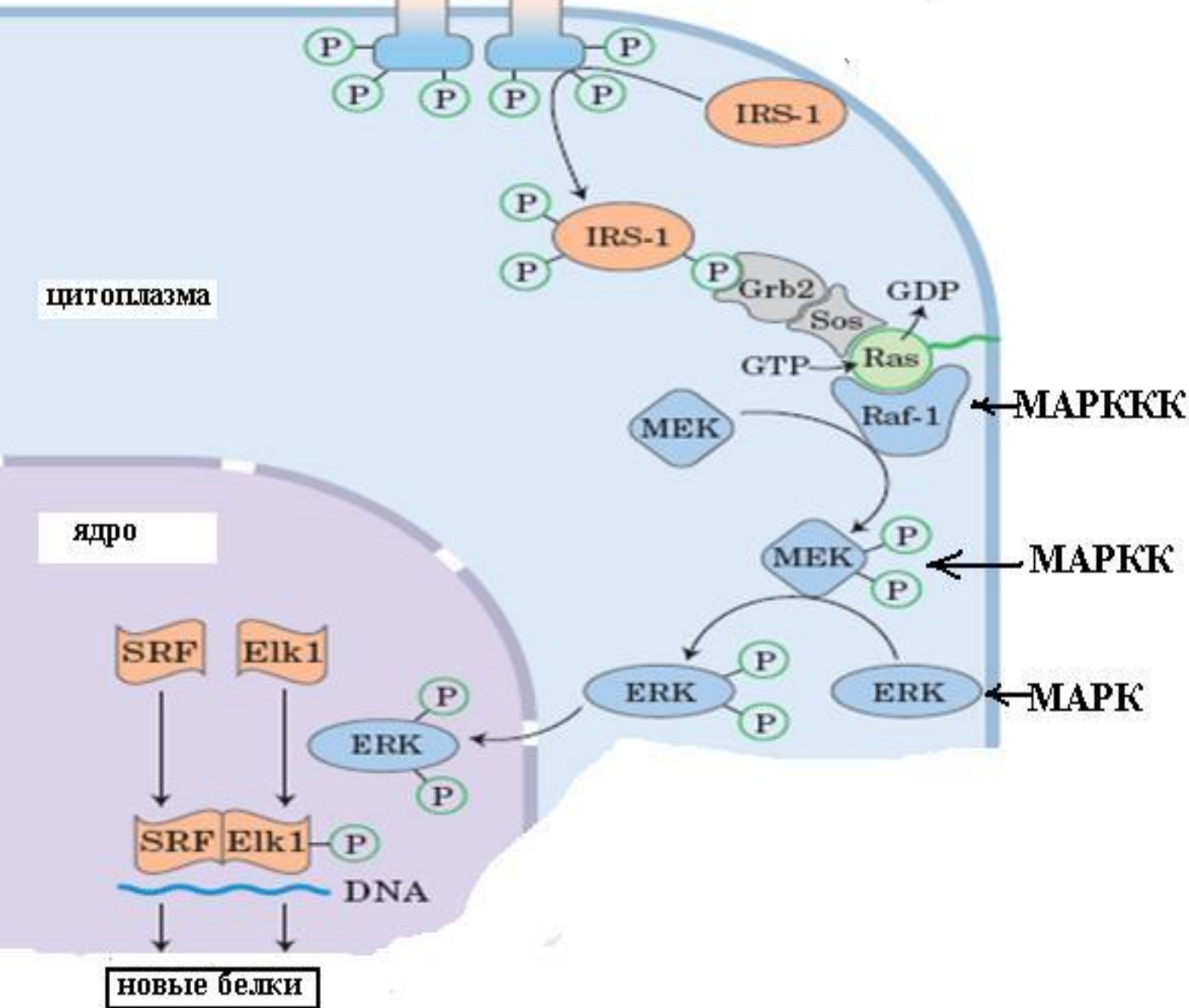


Ras-путь проведения сигнала в клетку



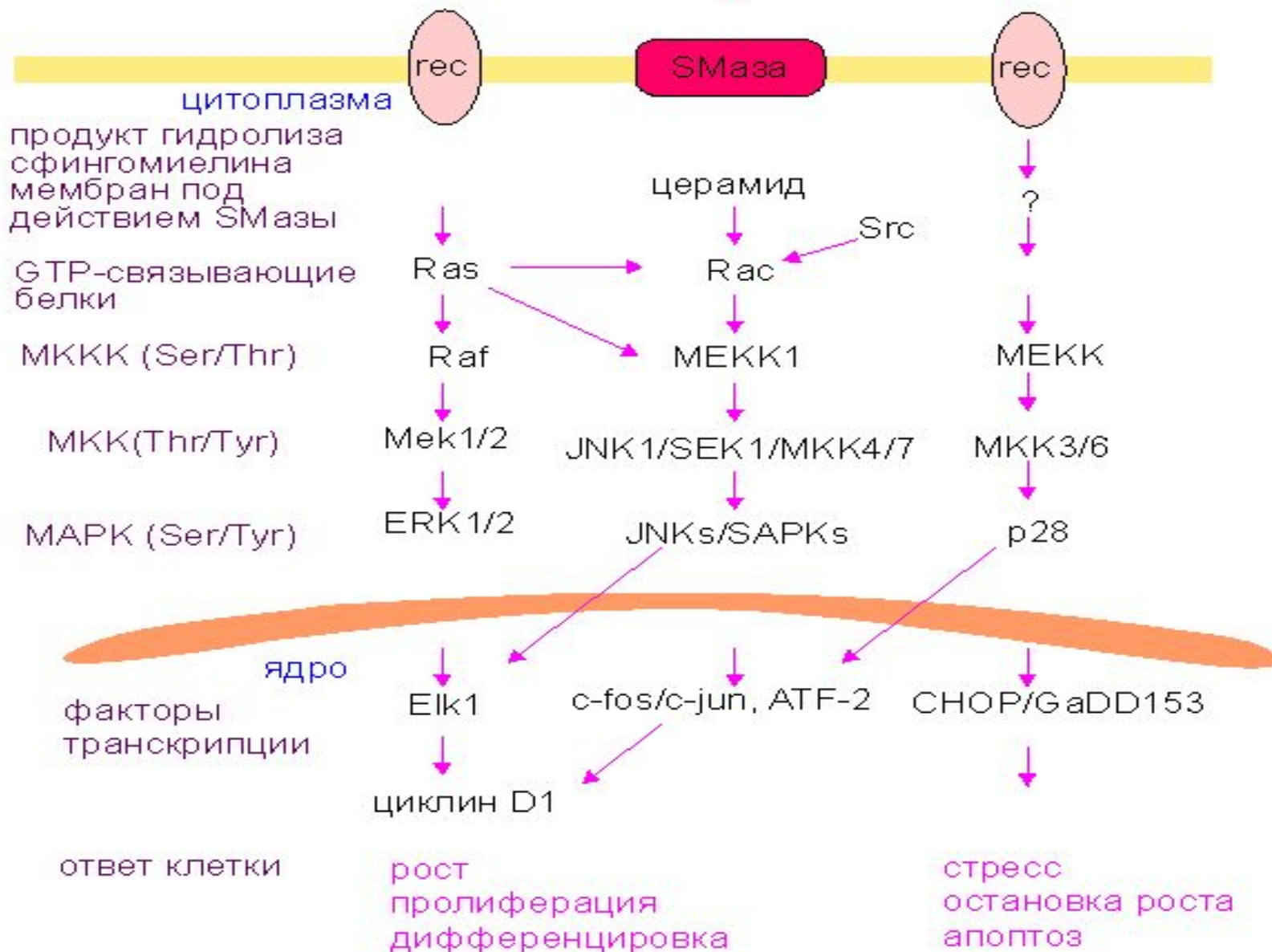
ИНСУЛИН

Митоген-активируемый протеинкиназный каскад

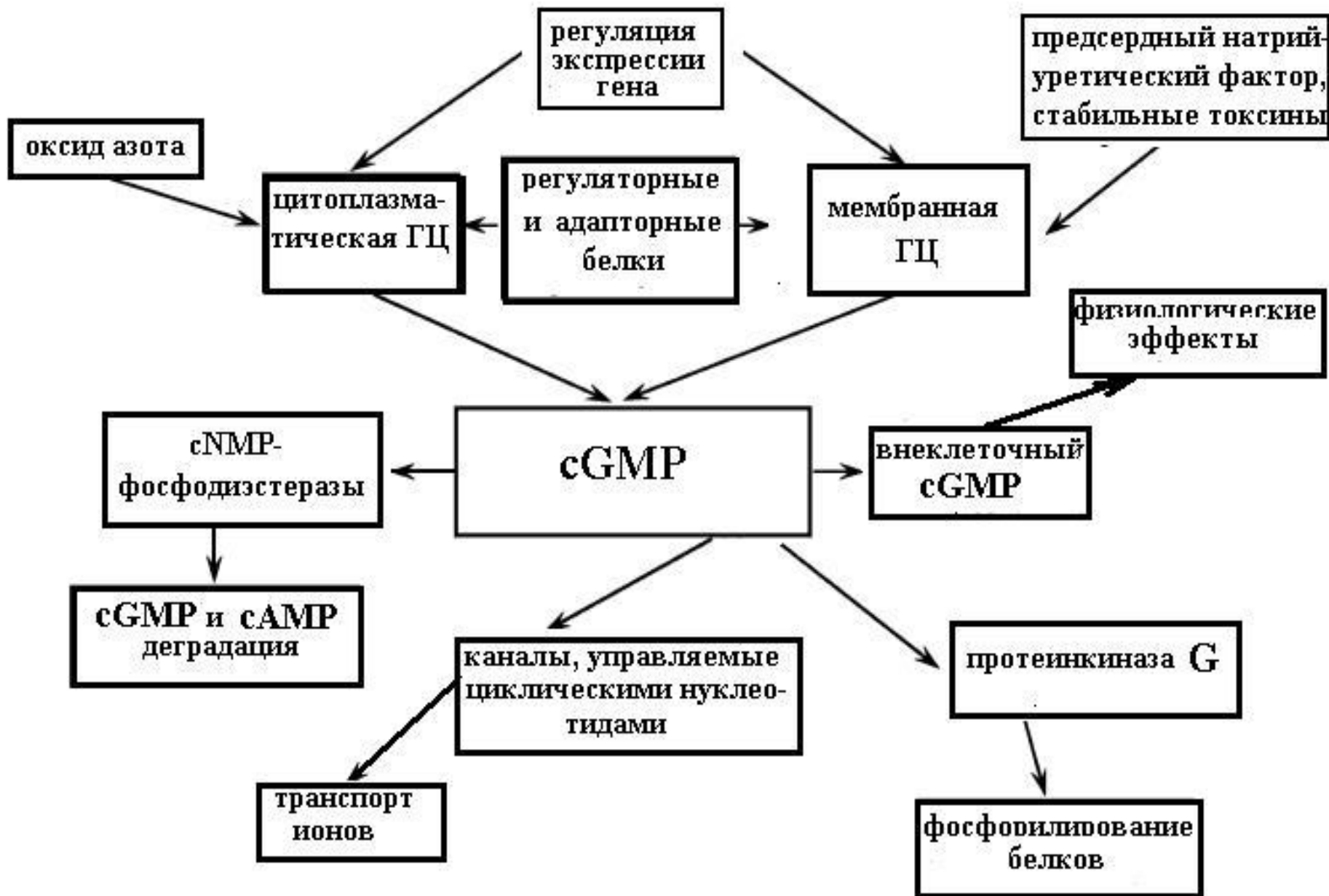


Каскад реакций MAP-киназ разделен на две подгруппы, **одна** из них контролируется протеинкиназным каскадом, передающим **митогенные сигналы** (**ERK**), **вторая** связана с протеинкиназным каскадом, активируемым стрессом (**SAPK**), под контролем которого находятся **ингибирование клеточного роста** и **воспалительные реакции**.

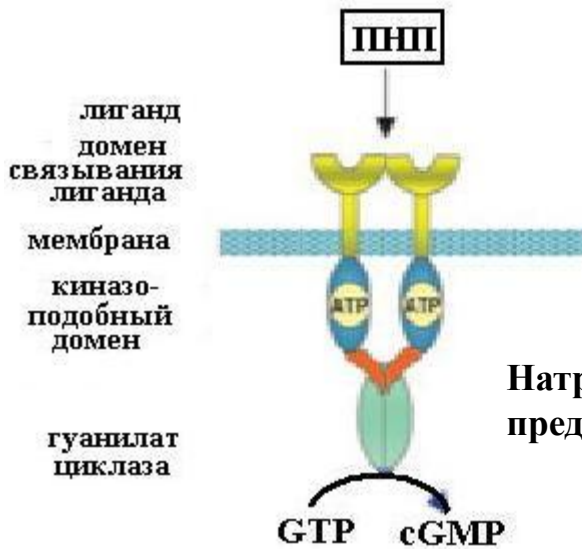
6

внеклеточные
сигналыфакторы роста (NGF, сыворотка)
генотоксические агенты (УФ, ИР, MMC)
цитокины воспаления/апоптоза (TNF, Fas)

Гуанилатциклаза

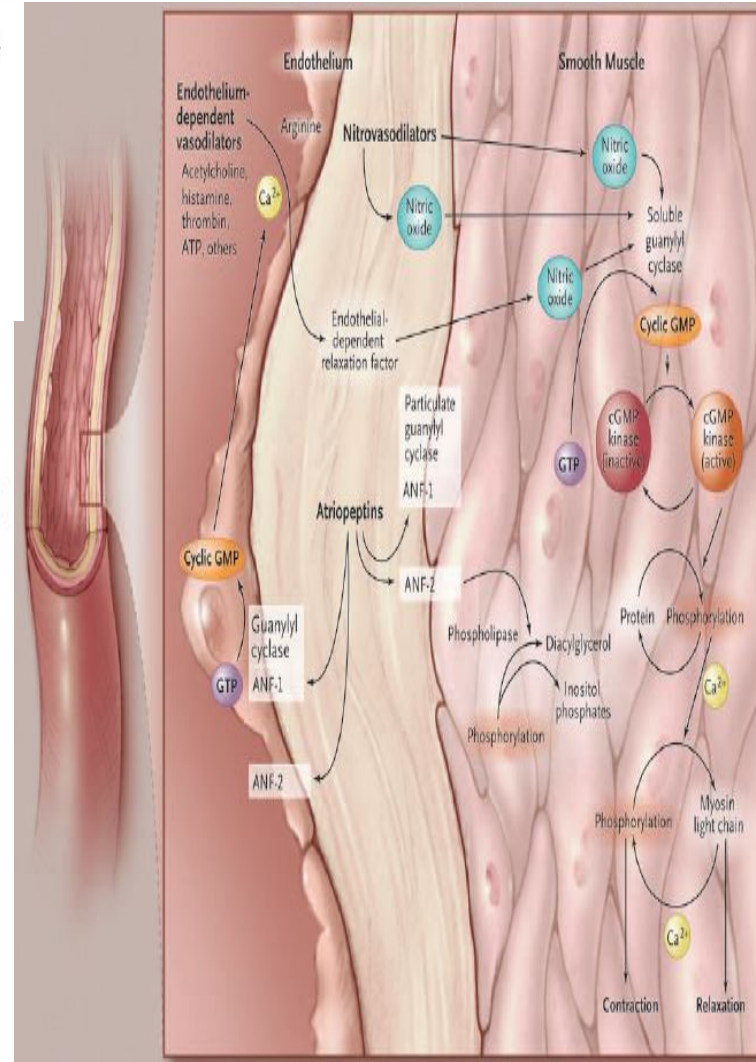
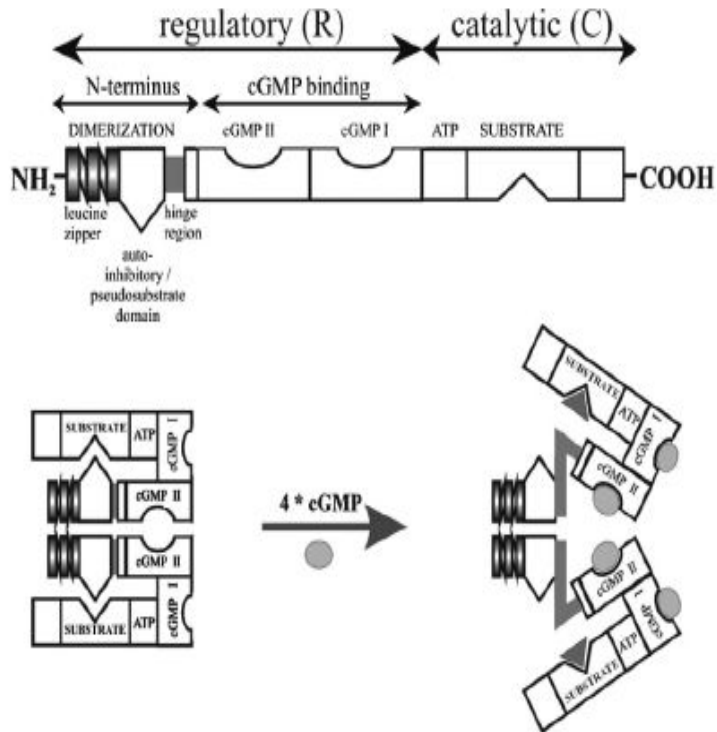
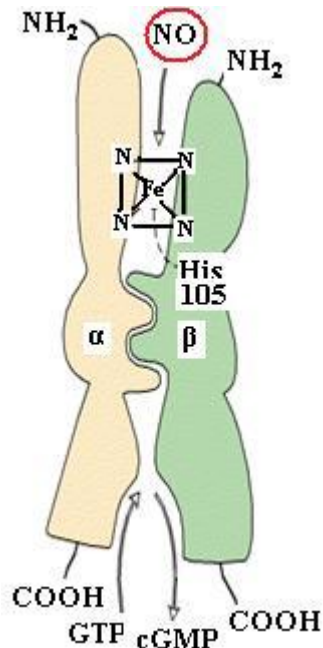


Гуанилатциклаза

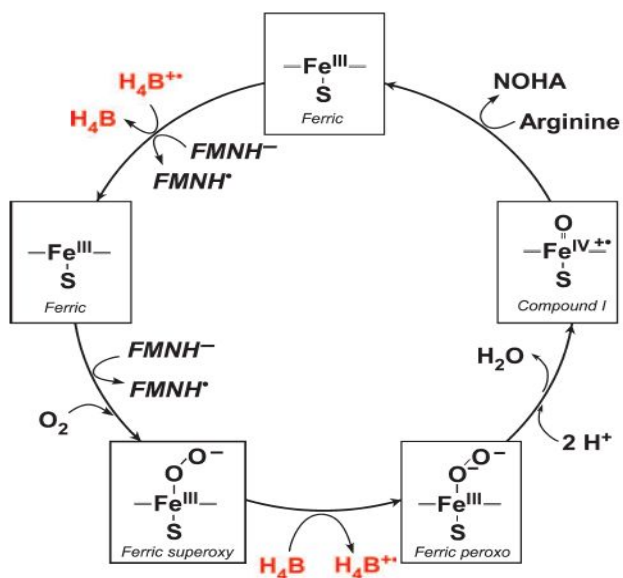
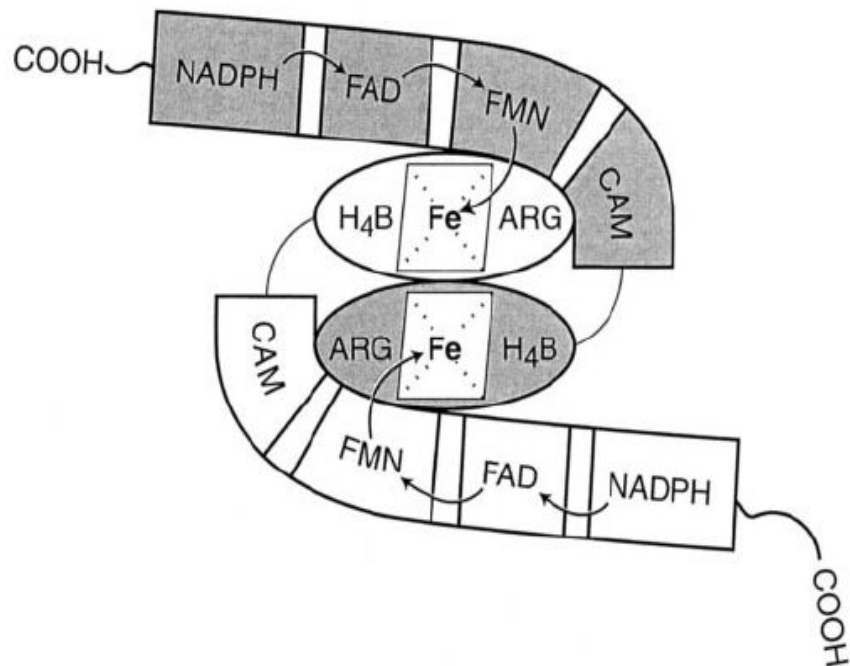
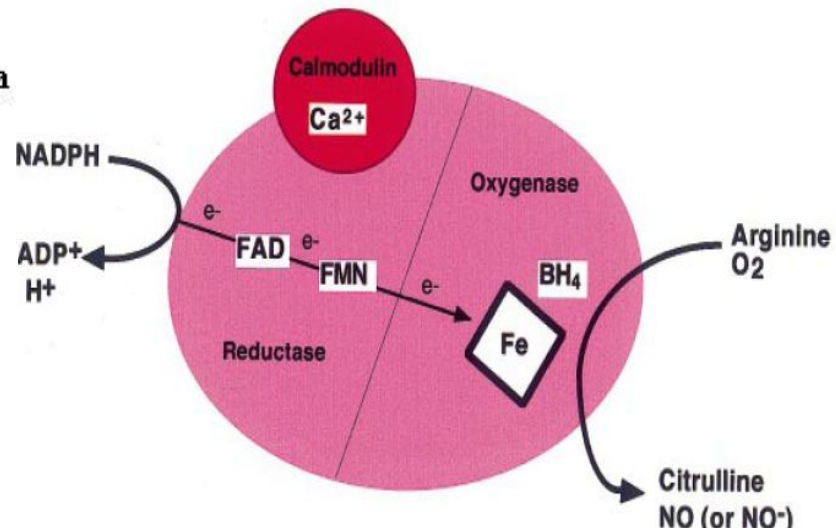
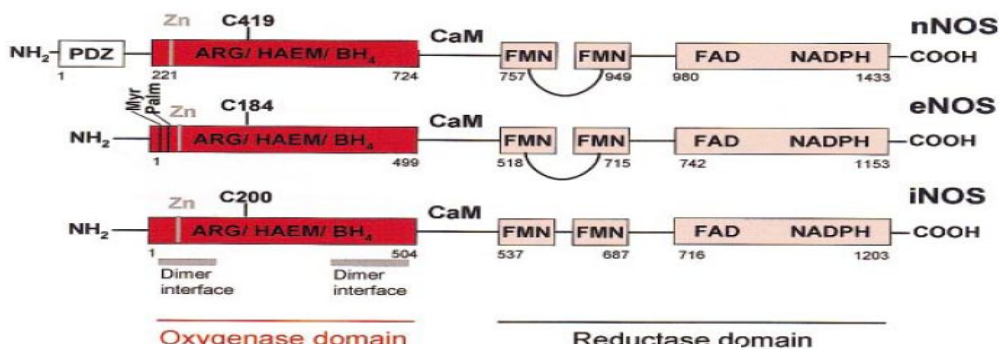
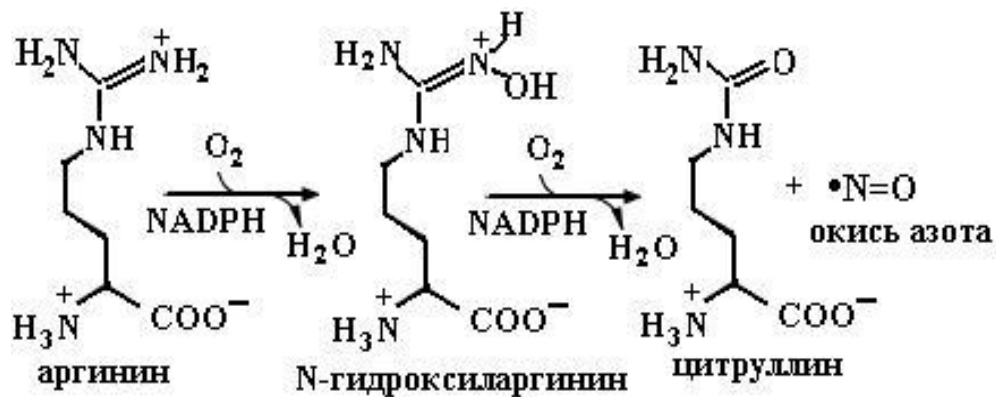


Физиологические эффекты:
1) усиление почечного кровотока, увеличение скорости фильтрации и выведения ионов натрия (почки);
2) снижение тонуса гладких мышц, расширение артериол, снижение артериального давления (периферические артерии)

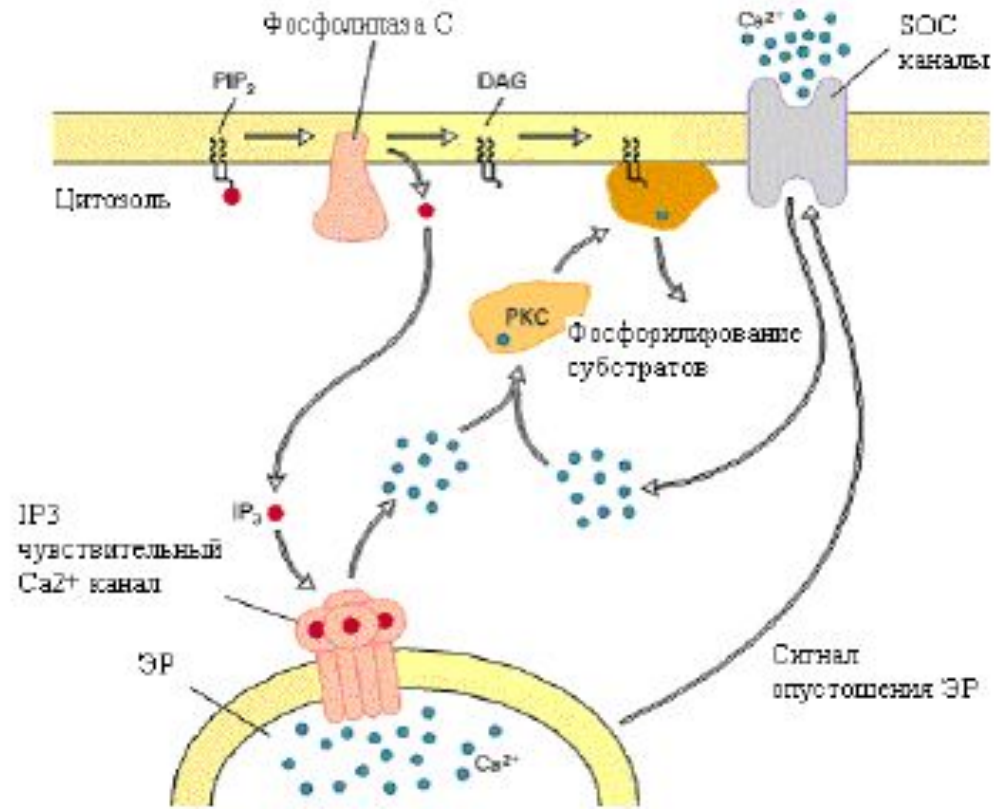
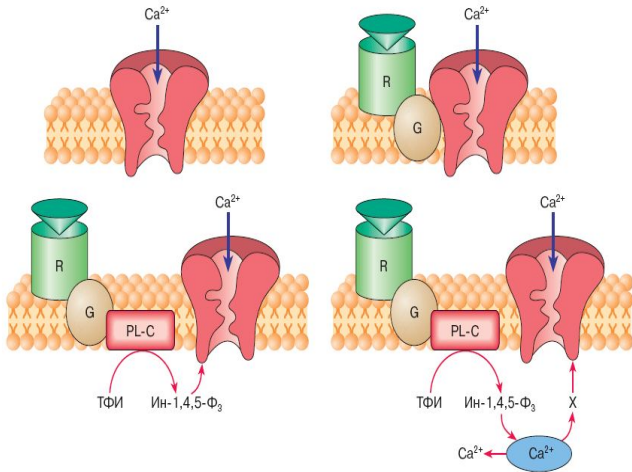
Натрийуретический фактор предсердий



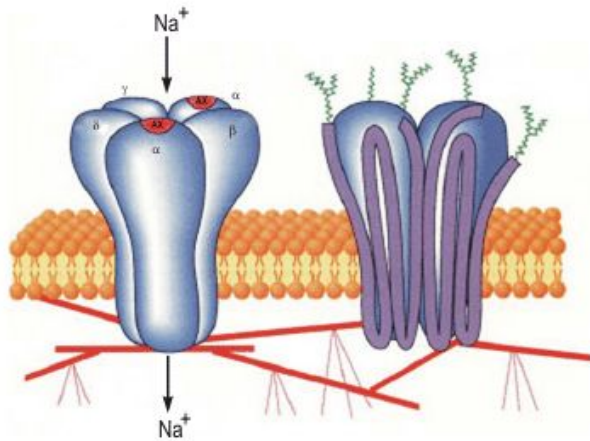
NO-синтаза



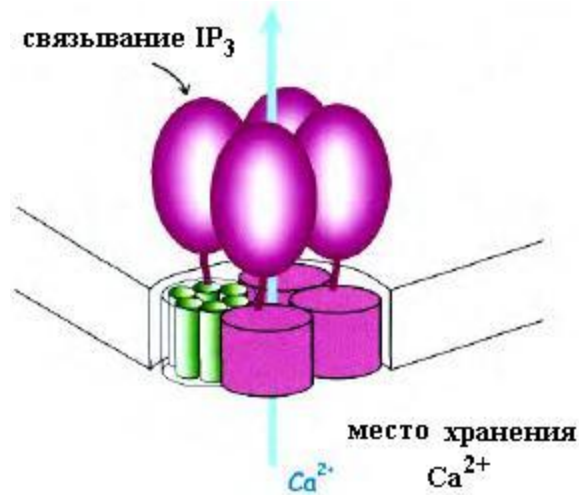
Ионные каналы

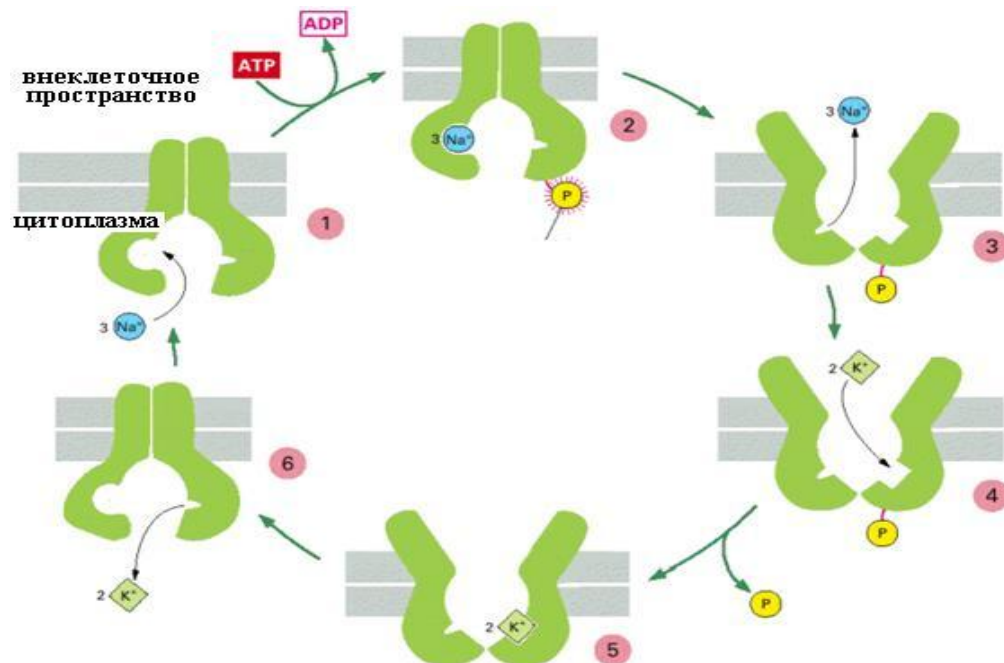
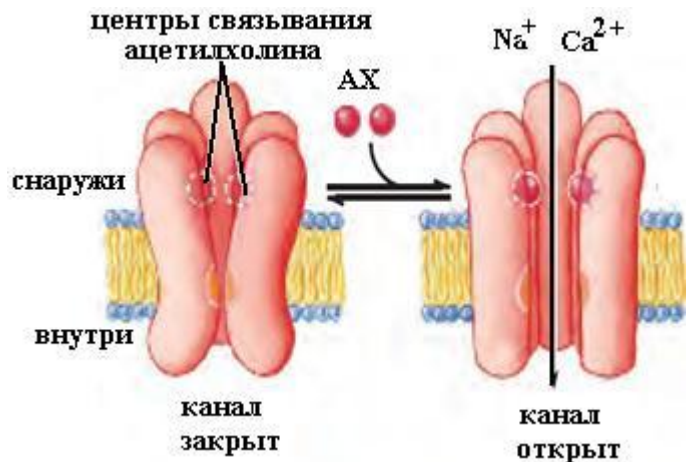


Потенциалуправляемые и рецептуруправляемые ионные каналы

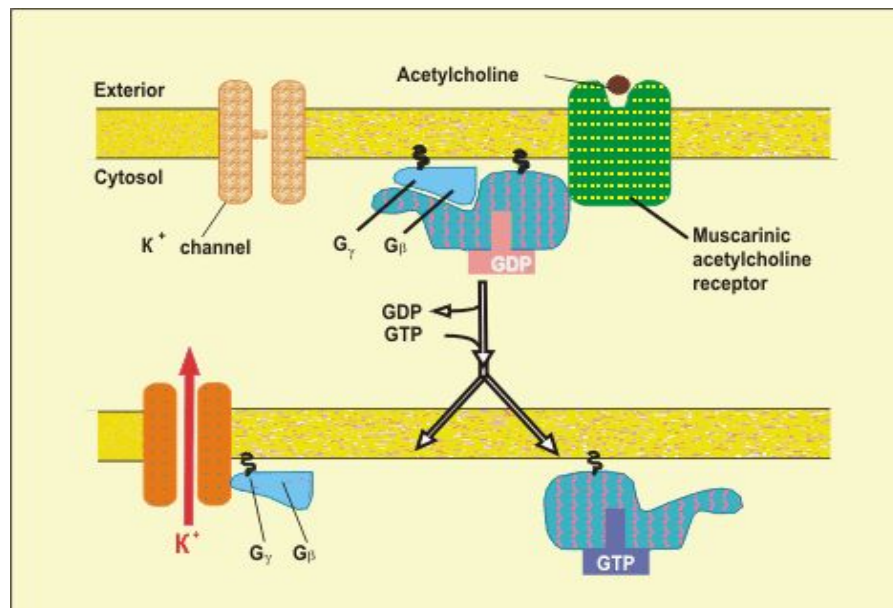
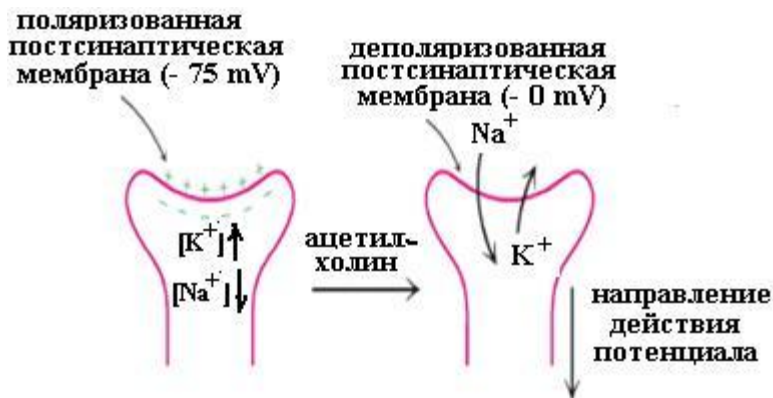
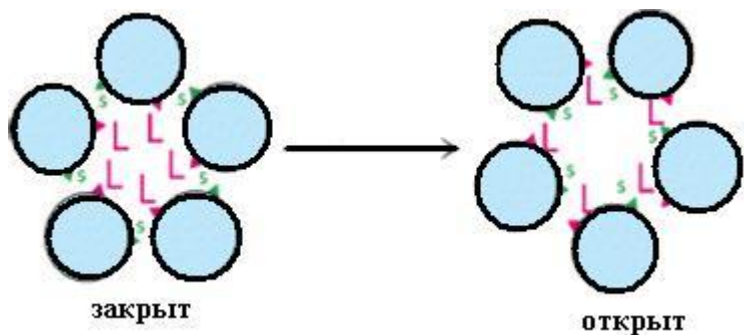


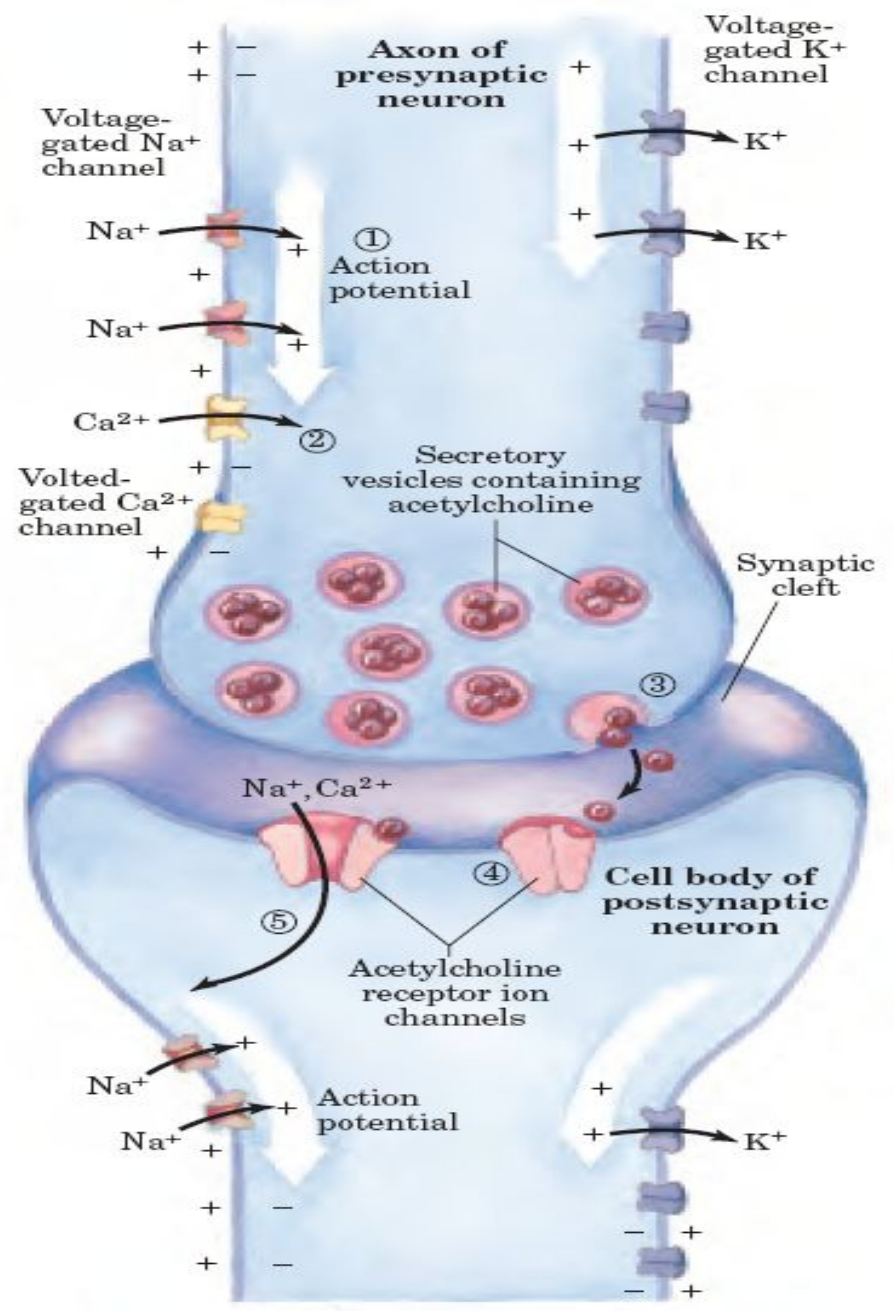
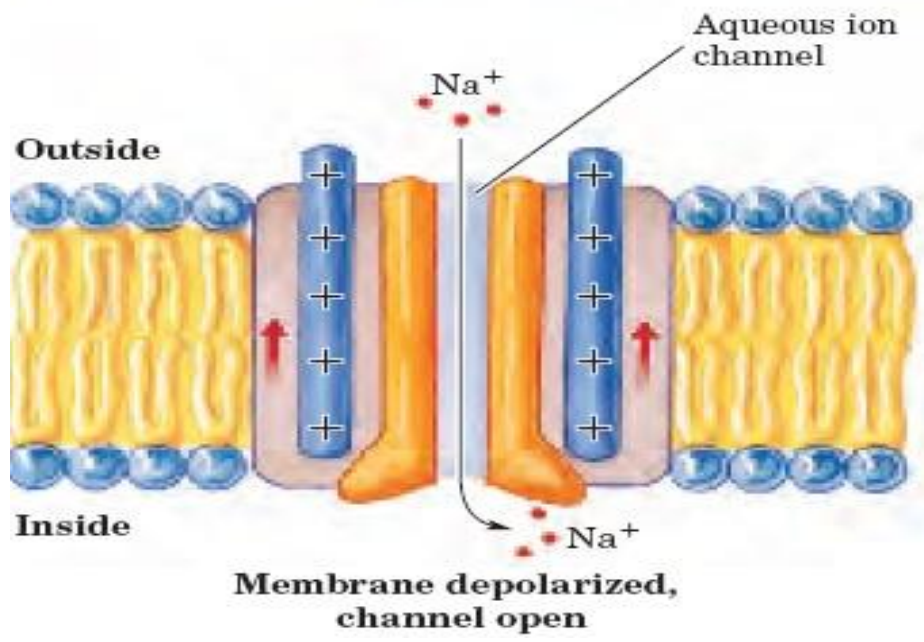
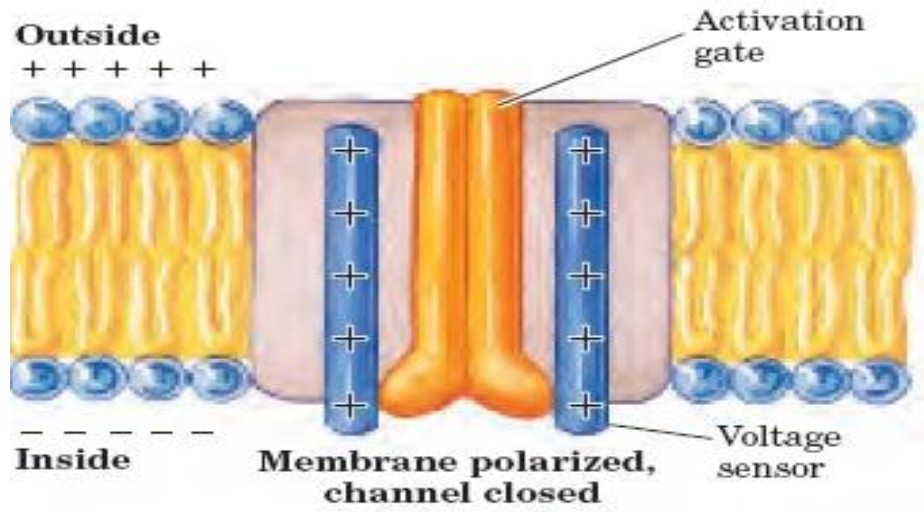
Никотиновый рецептор, формирующий ионный канал

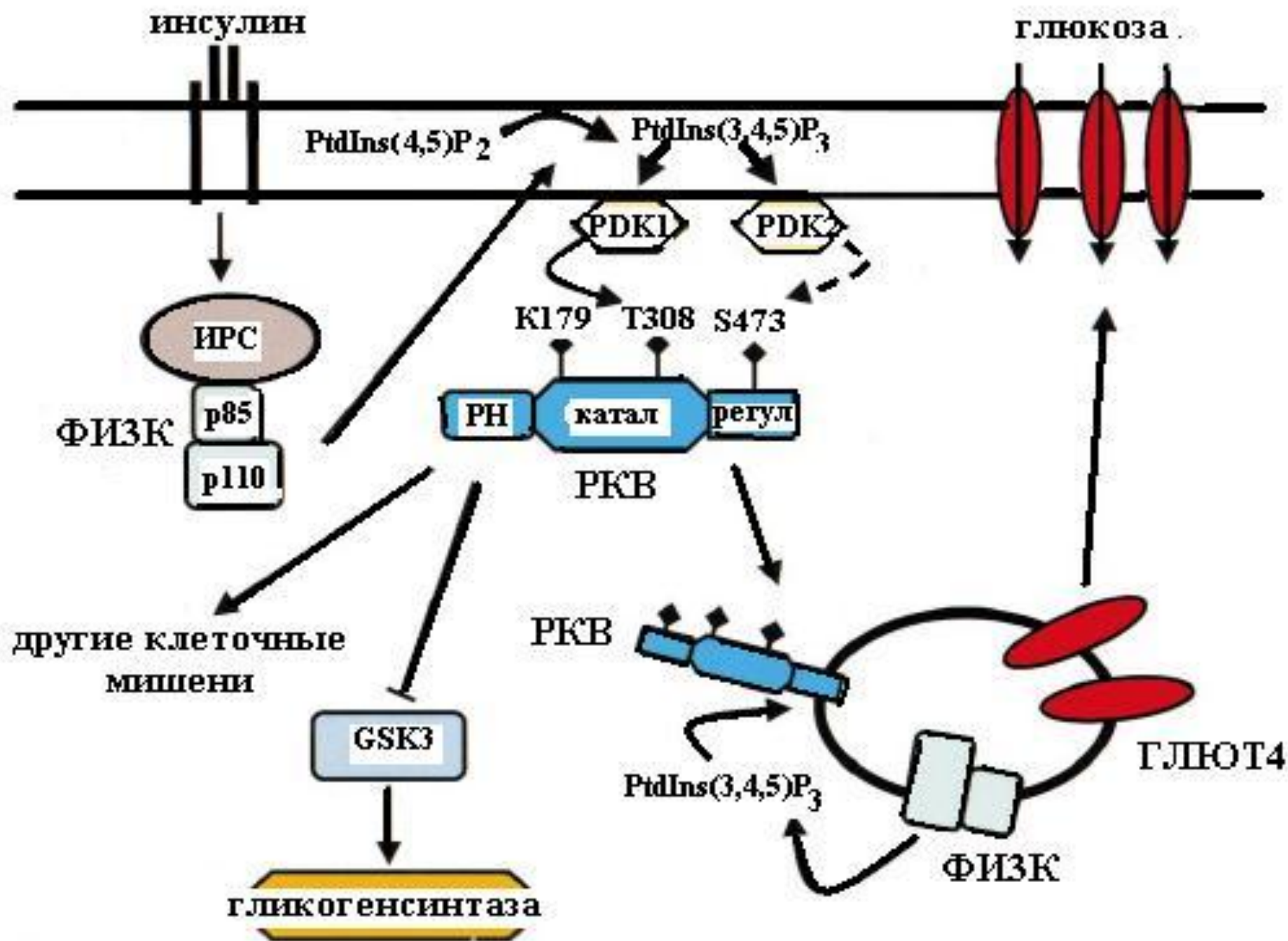




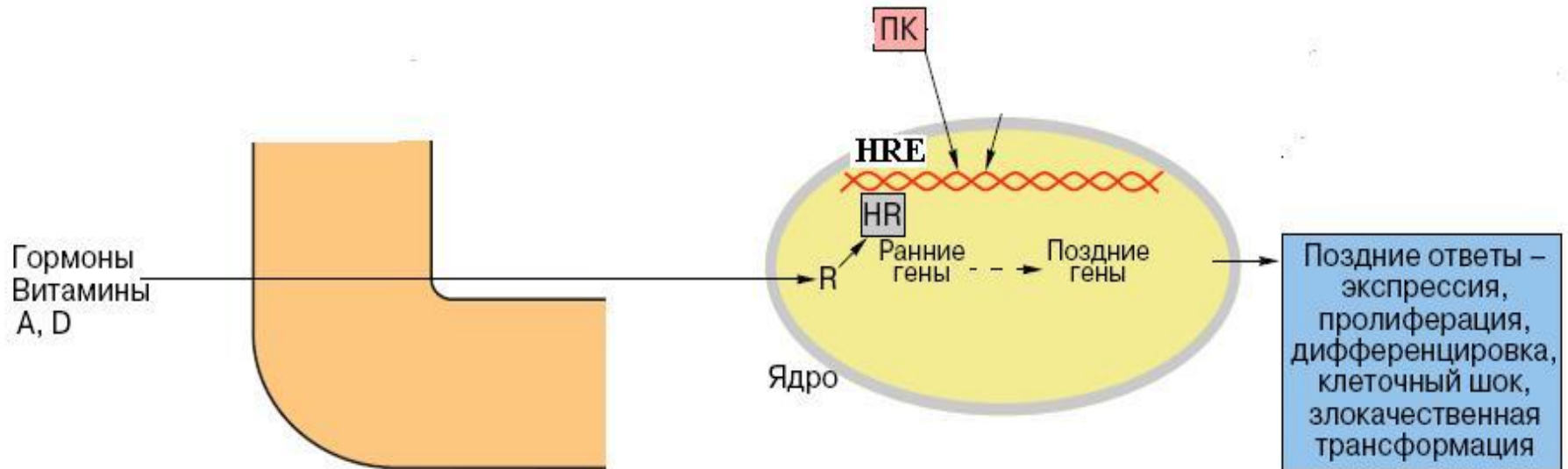
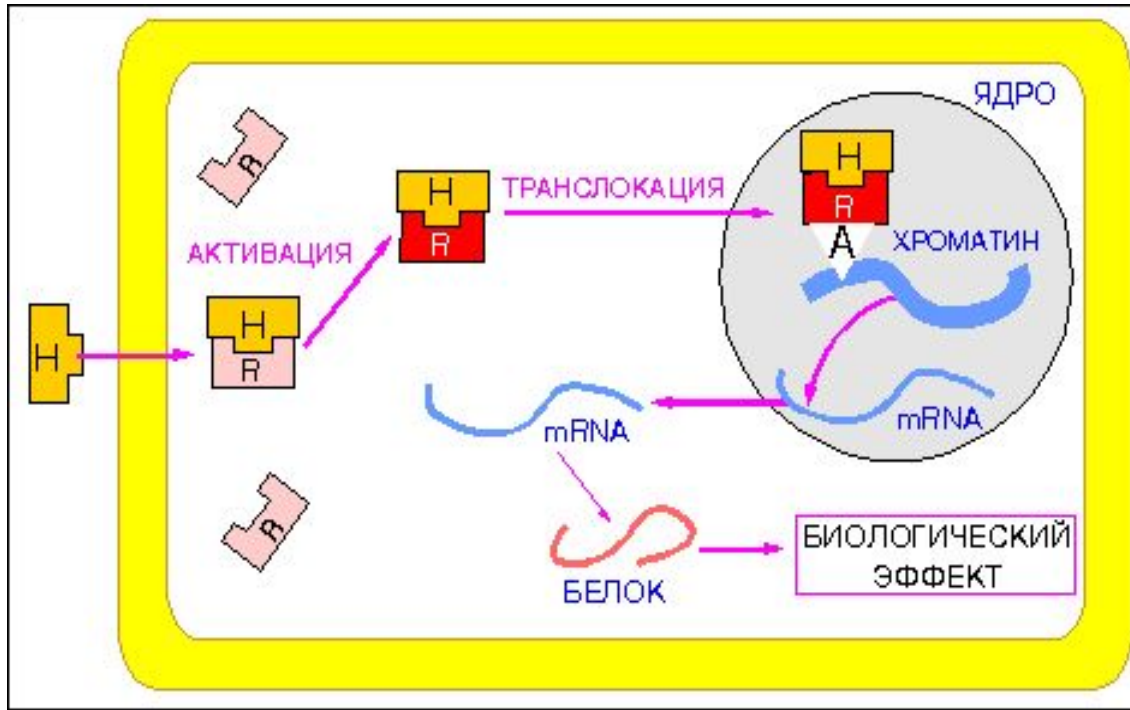
Перенос через мембрану: Na⁺, K⁺-АТРаза



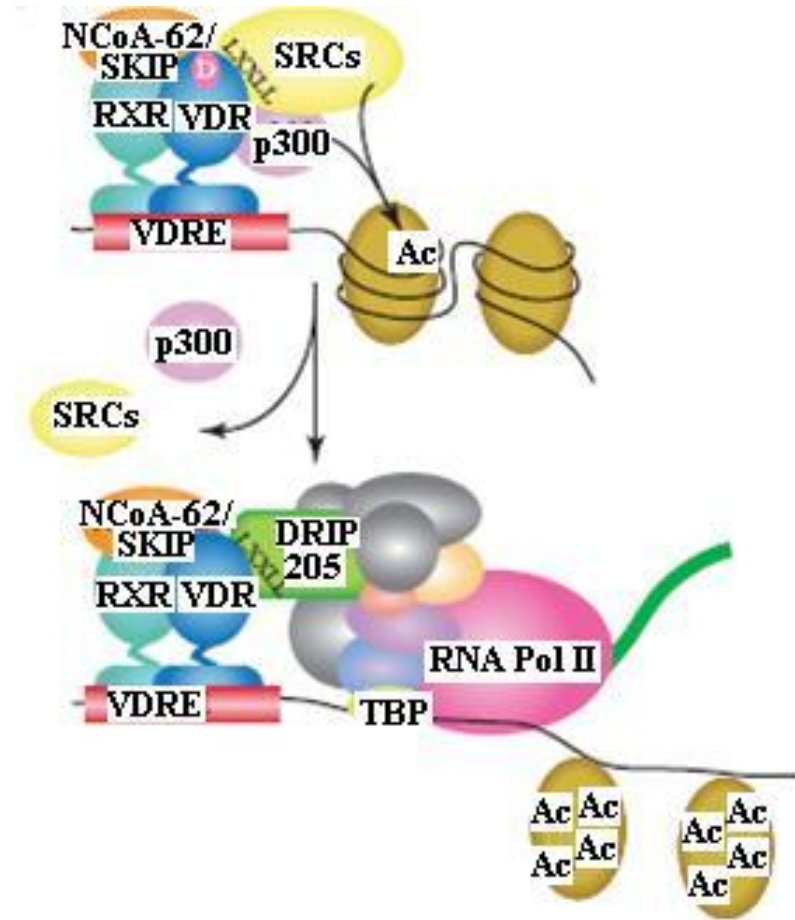
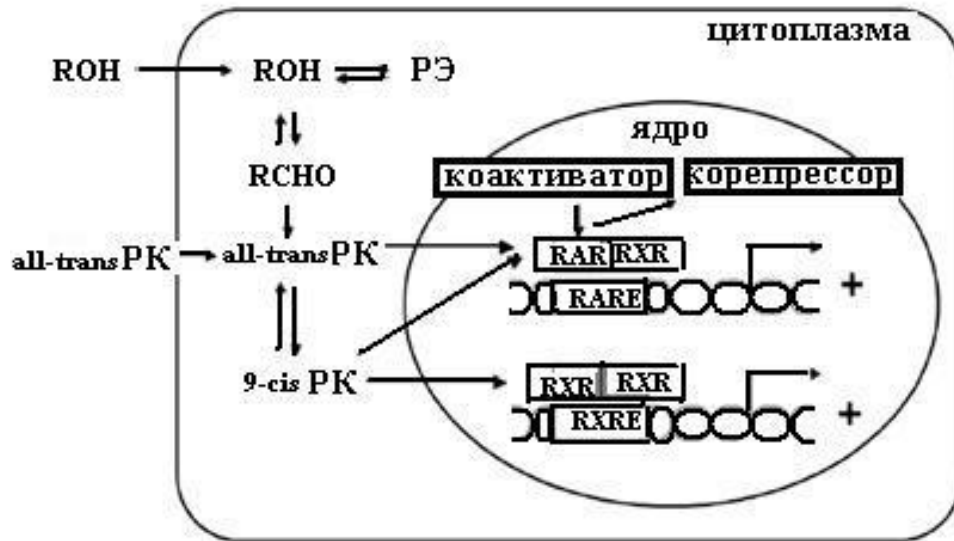




Ядерные рецепторы

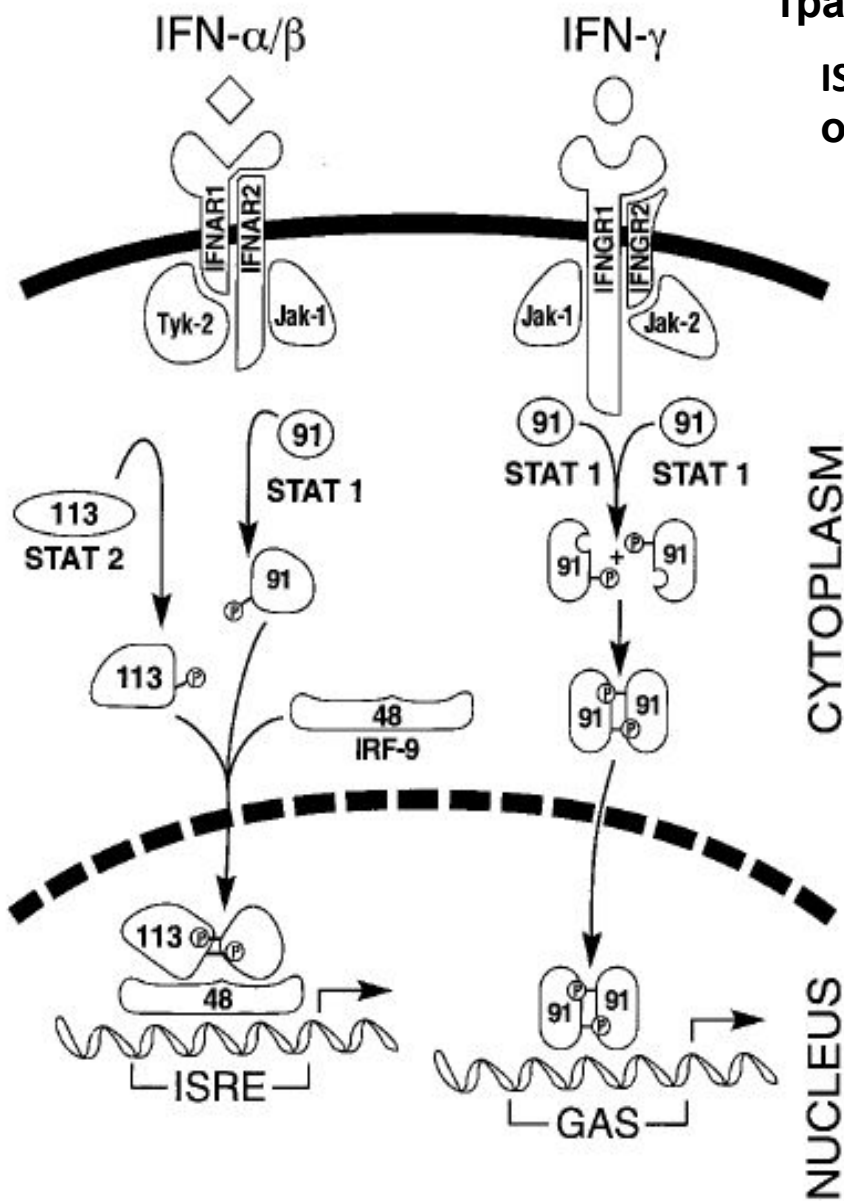


Сигнализация витаминами-гормонами (А, D)



RARE (retinoic acid responsive element) – элемент, чувствительный к ретиноевой кислоте

Передача сигнала от интерферона в ядро



Янус-киназы (JAK)

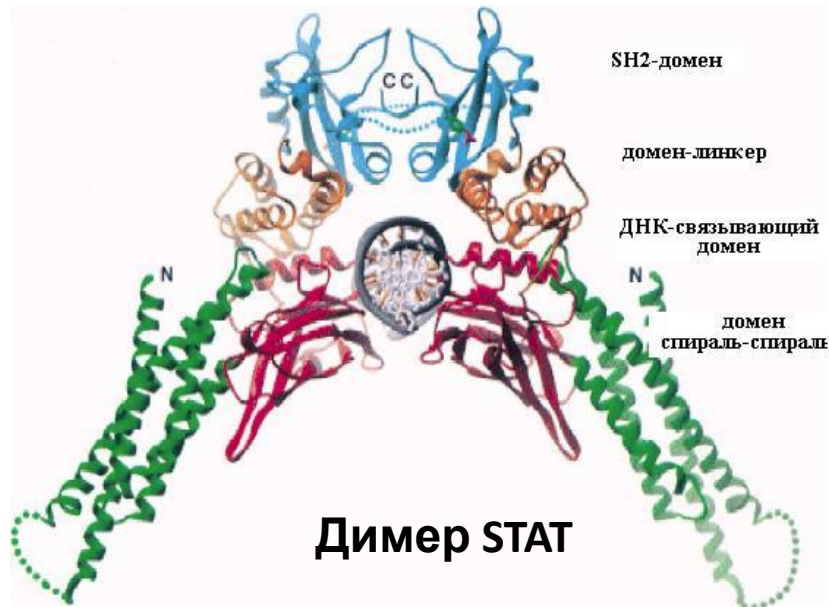
факторы транскрипции STAT (Signal Transducer and Activator of Transcription – сигнальный белок-трансдуктор и активатор транскрипции)

ISRE (IFN α -Stimulated gene Response Element – область узнавания IFN α -зависимых генов)

GAS (**γ -interferon Activation Site** – участок активации интерфероном γ)

ISGF3, Interferon Stimulated Gene Factor – генный фактор, стимулированный интерфероном)

GAF (γ -activation factor – фактор активации интерфероном γ)



ПИЩА

Белки

Углеводы

Липиды

Моносахариды
(галактоза)

(глюкоза,

фруктоза,

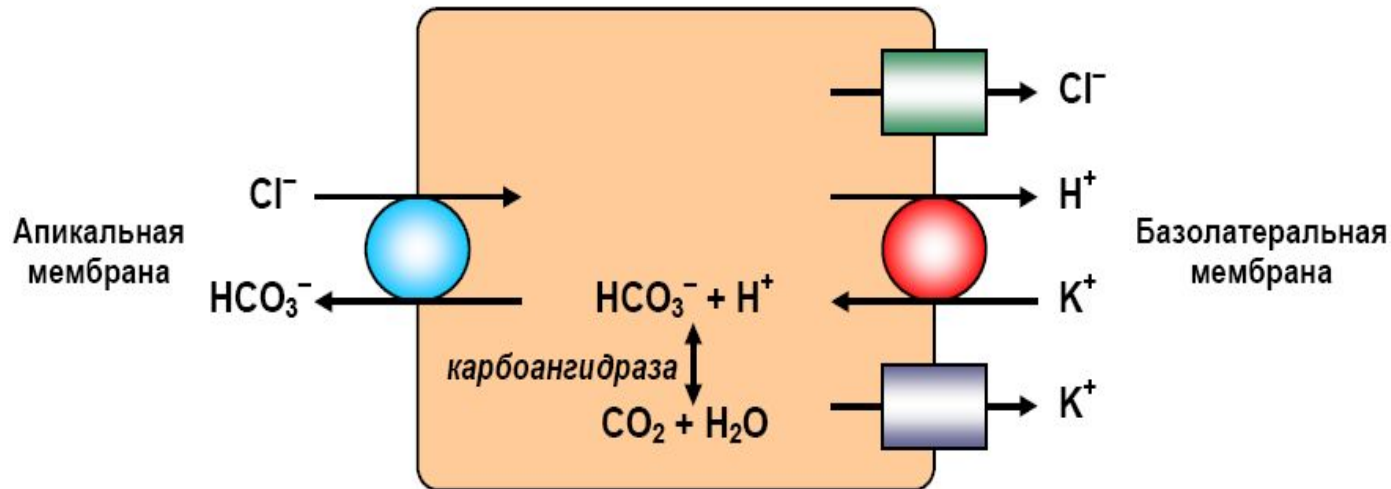
Дисахариды (сахароза, лактоза)

Полисахариды (крахмал, целлюлоза)

Жиры (триацилглицериды)

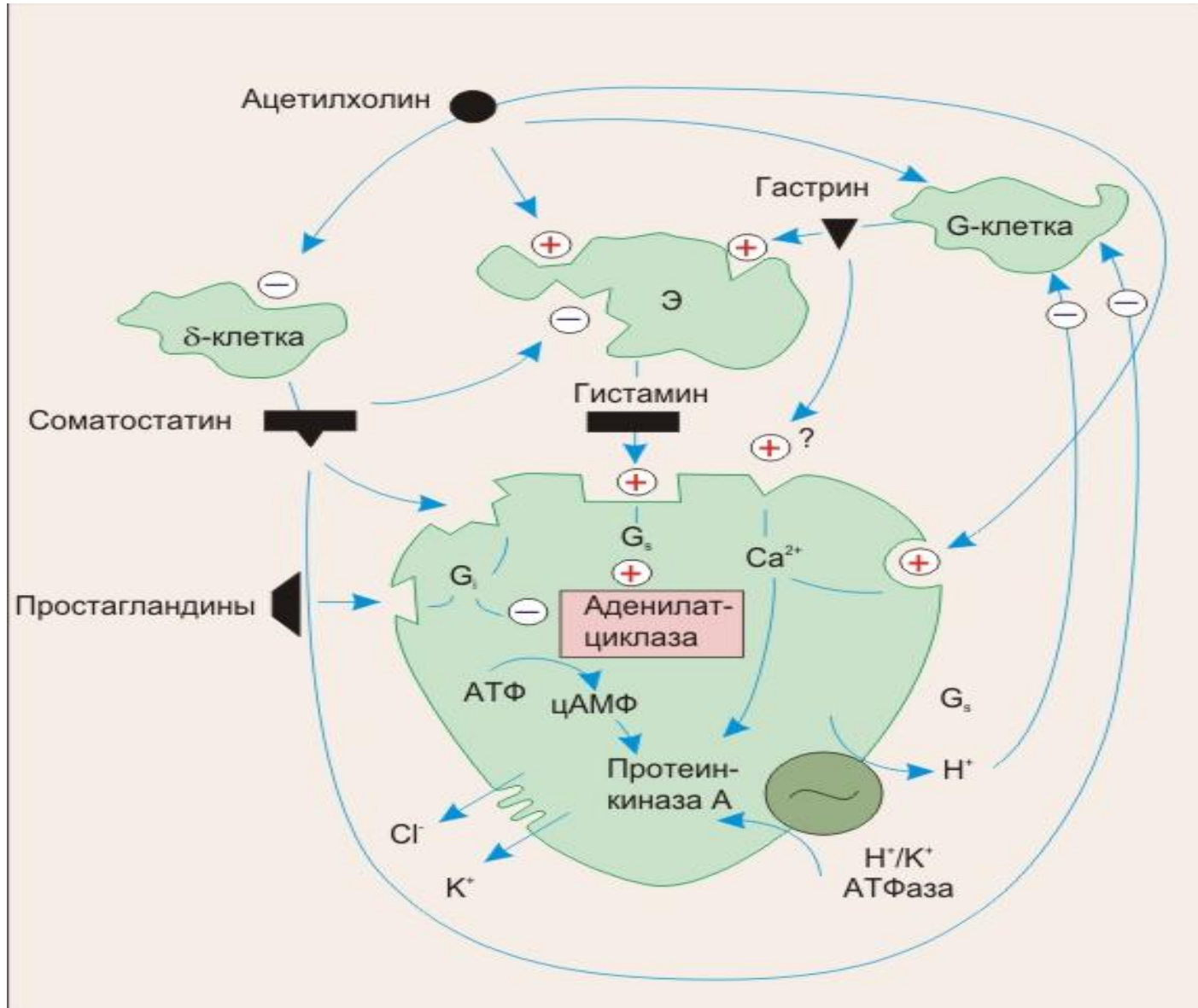
ПЕРЕВАРИВАНИЕ БЕЛКА

карбоангидраза



Секреция HCl париетальной клеткой эпителия желудка

Активация секреции соляной кислоты



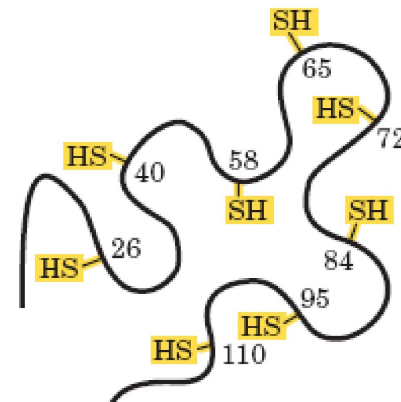
Э – энтерохромаффиноподобная клетка

Функции НСЛ:

- 1) денатурация белка;
- 2) бактерицидное действие;
- 3) активация пепсиногена, поддержание оптимального уровня рН, необходимого для проявления активности пепсина.



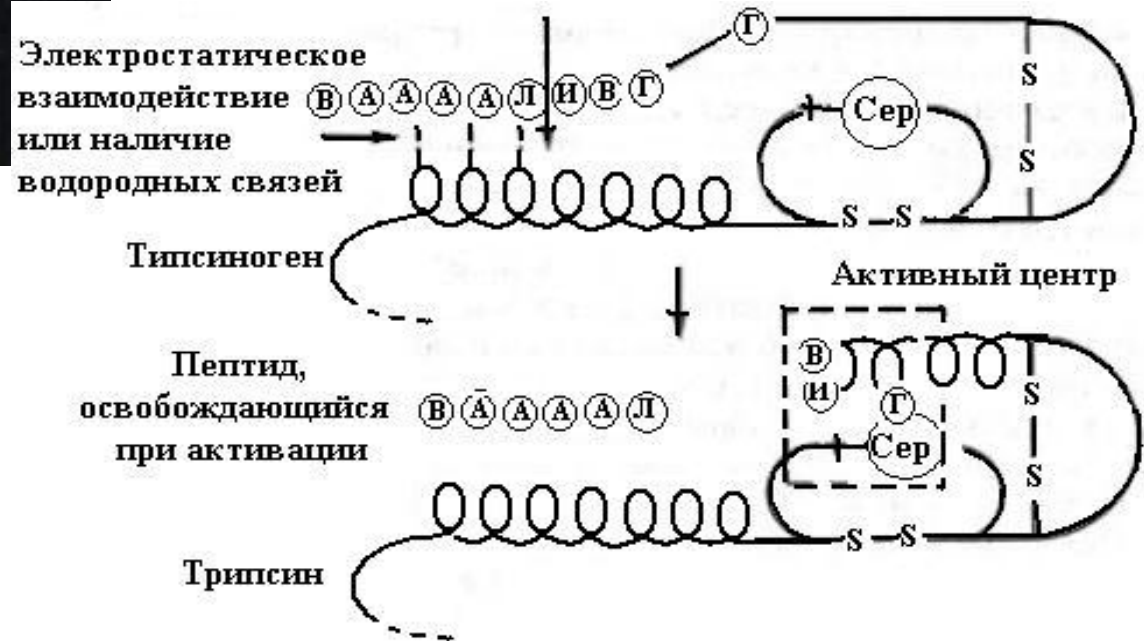
полипептид



Активация панкреатических ферментов



пепсиноген



Характеристики протеолитических ферментов желудочно-кишечного тракта

Место синтеза	Место действия	рН	Активация протеиназ			Специфичность действия
			профермент	активатор	Активный фермент	
Слизистая оболочка желудка	Полость желудка	1,5–2,0	Пепсиноген Пепсиноген	НСI – медленно Пепсин – быстро	Пепсин Пепсин	-X-Tyr- -X-Phe- -Leu- ; -Glu-
Поджелудочная железа	Полость тонкой кишки	7,3–7,8	Трипсиноген	Энтеропептидаза	Трипсин	-Arg-X- -Lys-X-
			Химотрипсиноген	Трипсин	Химотрипсин	-Trp-X- -Phe-X- -Tyr-X-
			Прозластаза Прокарбокси пептидазы А, В	Трипсин Трипсин	Эластаза Карбоксипептидазы А, В	-Gly-Ala- -X-NH-CH(R))--COOH
Тонкая кишка	Пристеночный слой	7,0–7,8	Аминопептидазы (лейцинаминопептидаза, аланинаминопептидаза) Ди- и трипептидазы (глицилглициндипептидаза, пролиназа, пролидаза)			H ₂ N-CH(R)- CO-X- Ди- и трипептиды

Примечание: X – любая аминокислота

протеазы

```
graph TD; A[протеазы] --> B[сериновые]; A --> C[цистеиновые]; A --> D[аспаргатные]; A --> E[металлопротеазы]; B --> B1[трипсин]; B --> B2[химотрипсин]; B --> B3[эластаза]; C --> C1[папаин]; C --> C2[катепсины]; D --> D1[пепсин]; D --> D2[реннин]; D --> D3[гастриксин]; E --> E1[карбоксипептидазы];
```

сериновые
трипсин
химотрипсин
эластаза

цистеиновые
папаин
катепсины

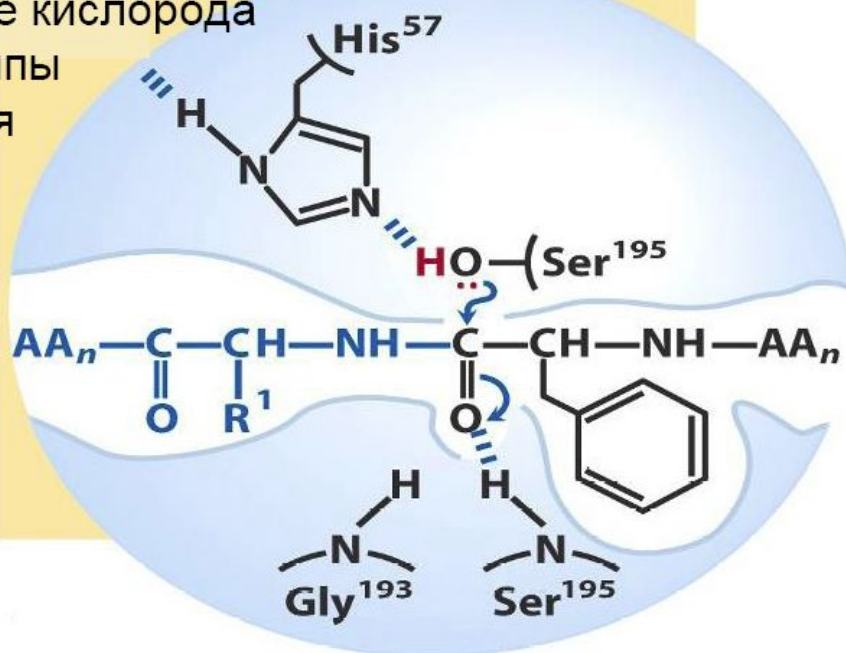
аспаргатные
пепсин
реннин
гастриксин

металлопротеазы
карбоксипептидазы

Механизм действия сериновых протеаз

Стадия 1: образование комплекса ES

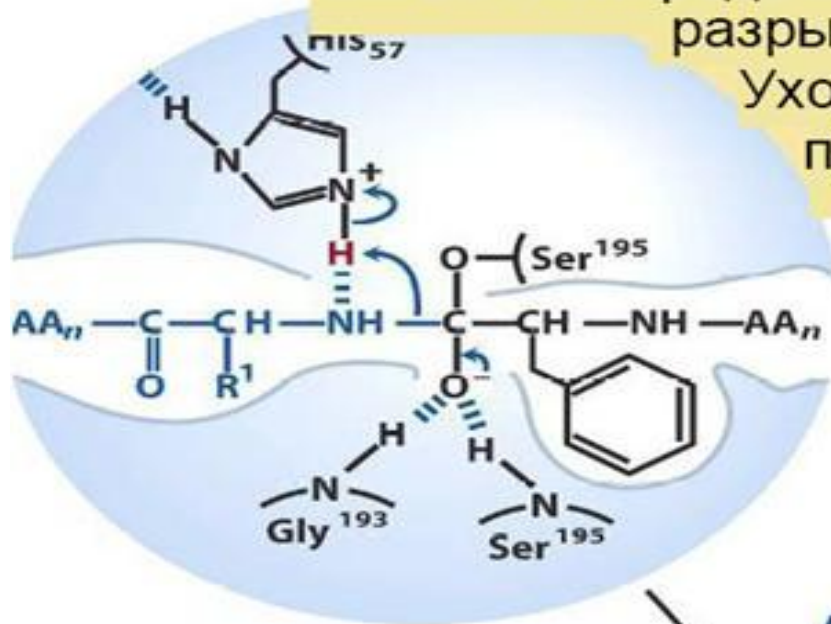
Взаимодействие Ser¹⁹⁵ и His⁵⁷ приводит к образованию сильного нуклеофила (электронная пара кислорода), который атакует карбонильную группу пептида, образуя тетраэдрический ацил-фермент. На атоме кислорода карбонильной группы сосредотачивается короткоживущий отрицательный заряд, который стабилизируется атомами H от Gly¹⁹³ и Ser¹⁹⁵



ES комплекс

Стадия 2: освобождение продукта 1

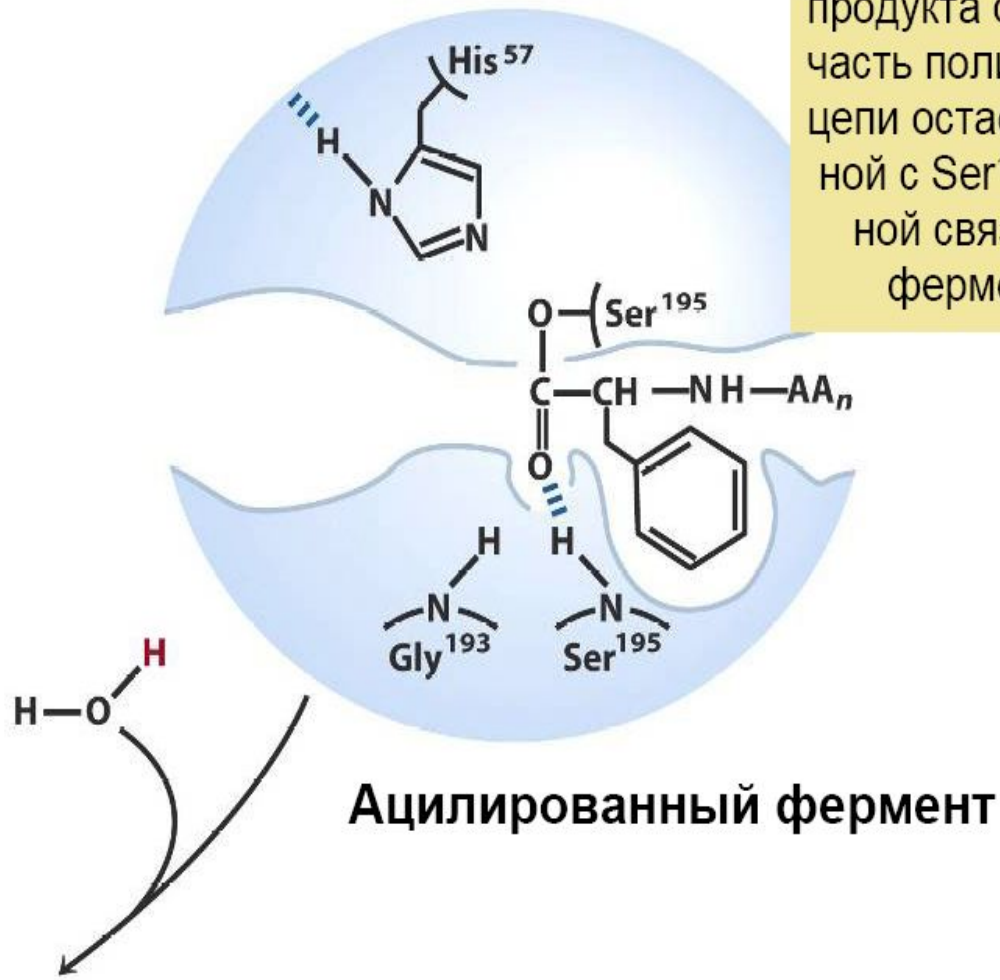
Нестабильность, обусловленная наличием заряда на карбонильном кислороде субстрата, приводит к распаду тетраэдрического комплекса с восстановлением двойной связи кислорода с углеродом и разрыву пептидной связи. Уходящая иминогруппа протонируется His⁵⁷.



Продукт 1

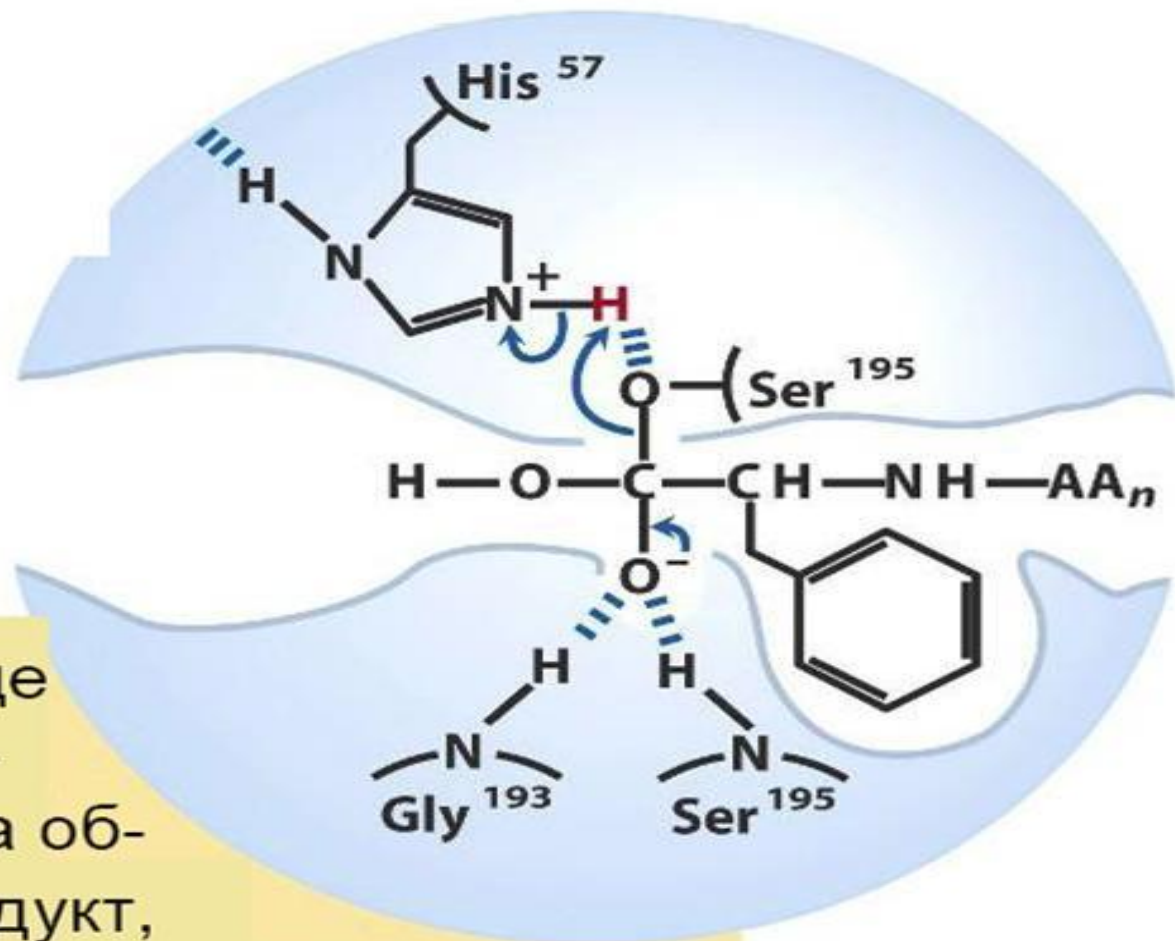
Стадия 3: образование ацилфермента

После ухода первого продукта оставшаяся часть полипептидной цепи остается связанной с Ser¹⁹⁵ ковалентной связью (ацилфермент).



Ацилированный фермент

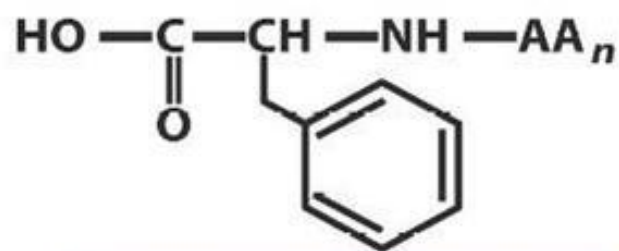
Стадия 4 : деацилирование



При распаде второго интермедиата образуется второй продукт, карбогидрат-анион, и H от His⁵⁷ перемещается к Ser¹⁹⁵.

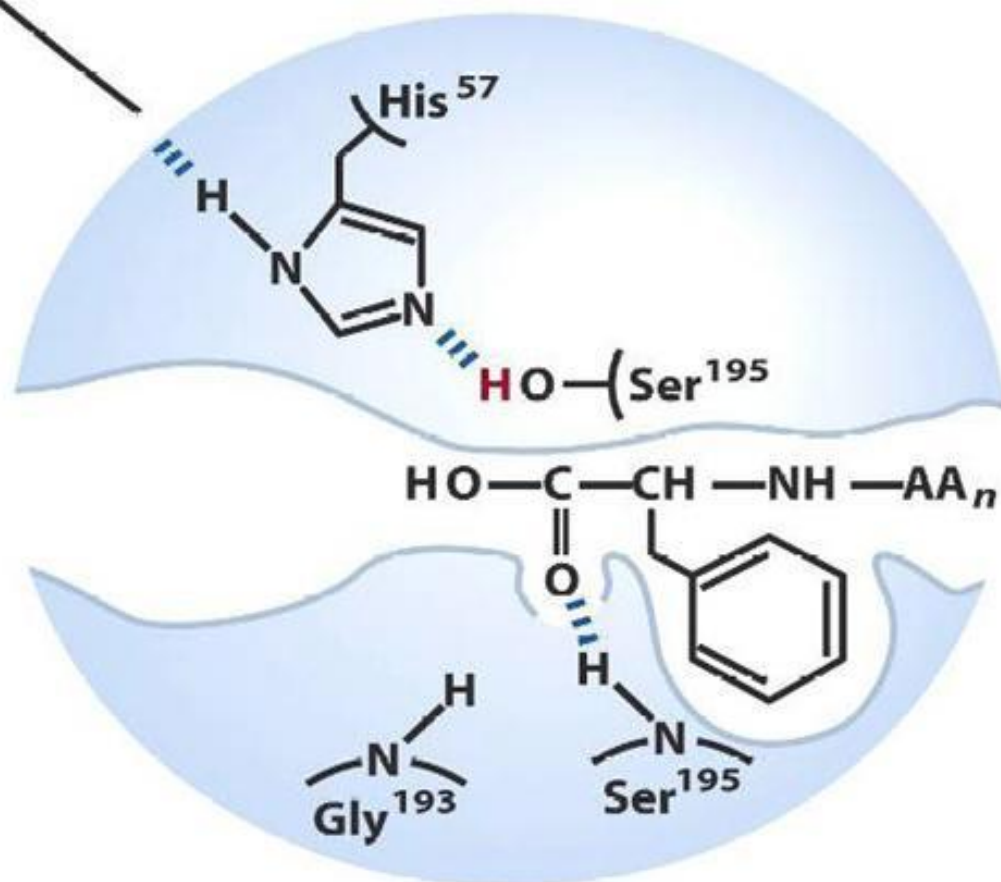
Стадия 5: образование комплекса фермент-продукт и освобождение продукта

Продукт 2

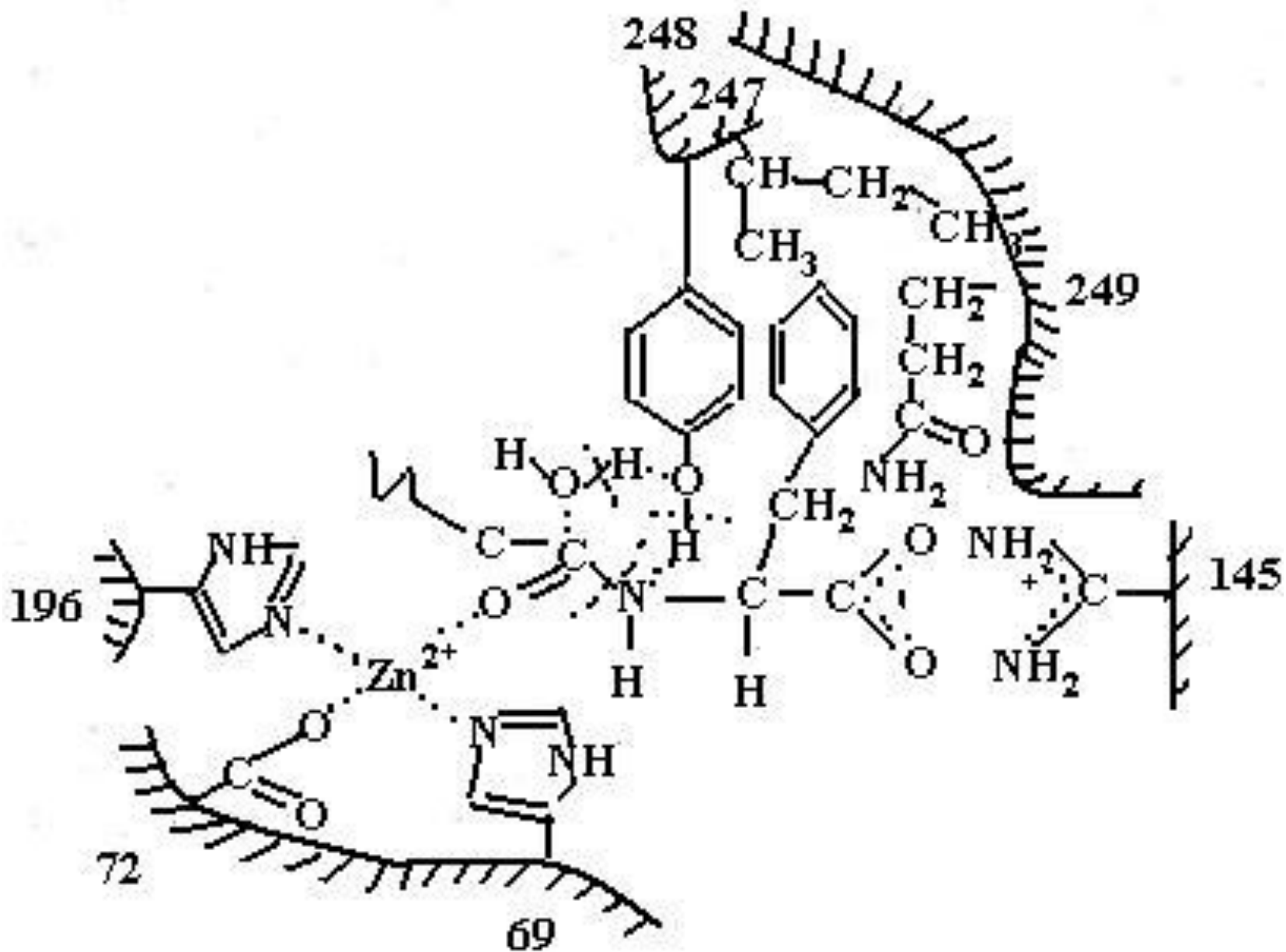


После освобождения второго продукта происходит регенерация свободного фермента

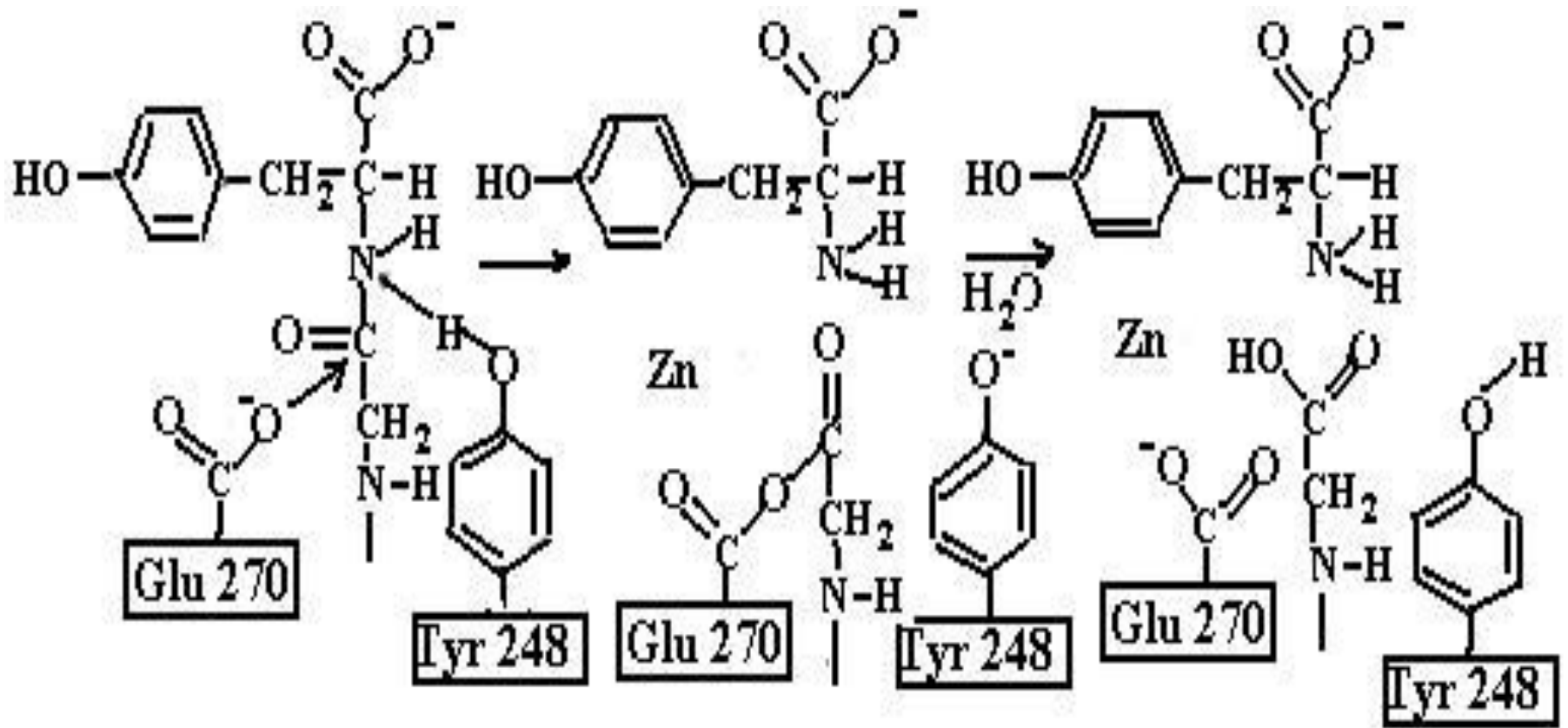
Комплекс фермент-продукт



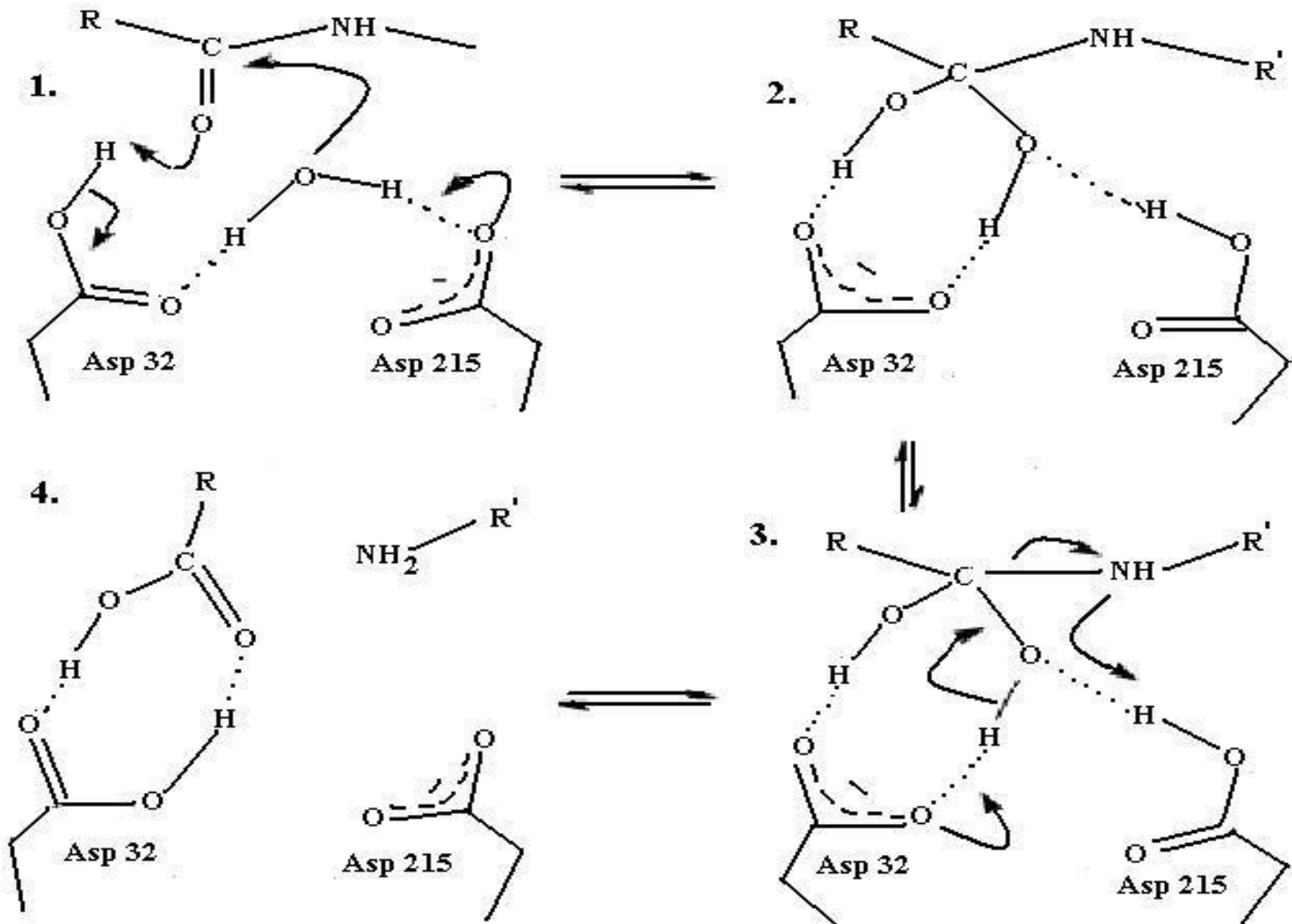
Активный центр карбоксипептидаз



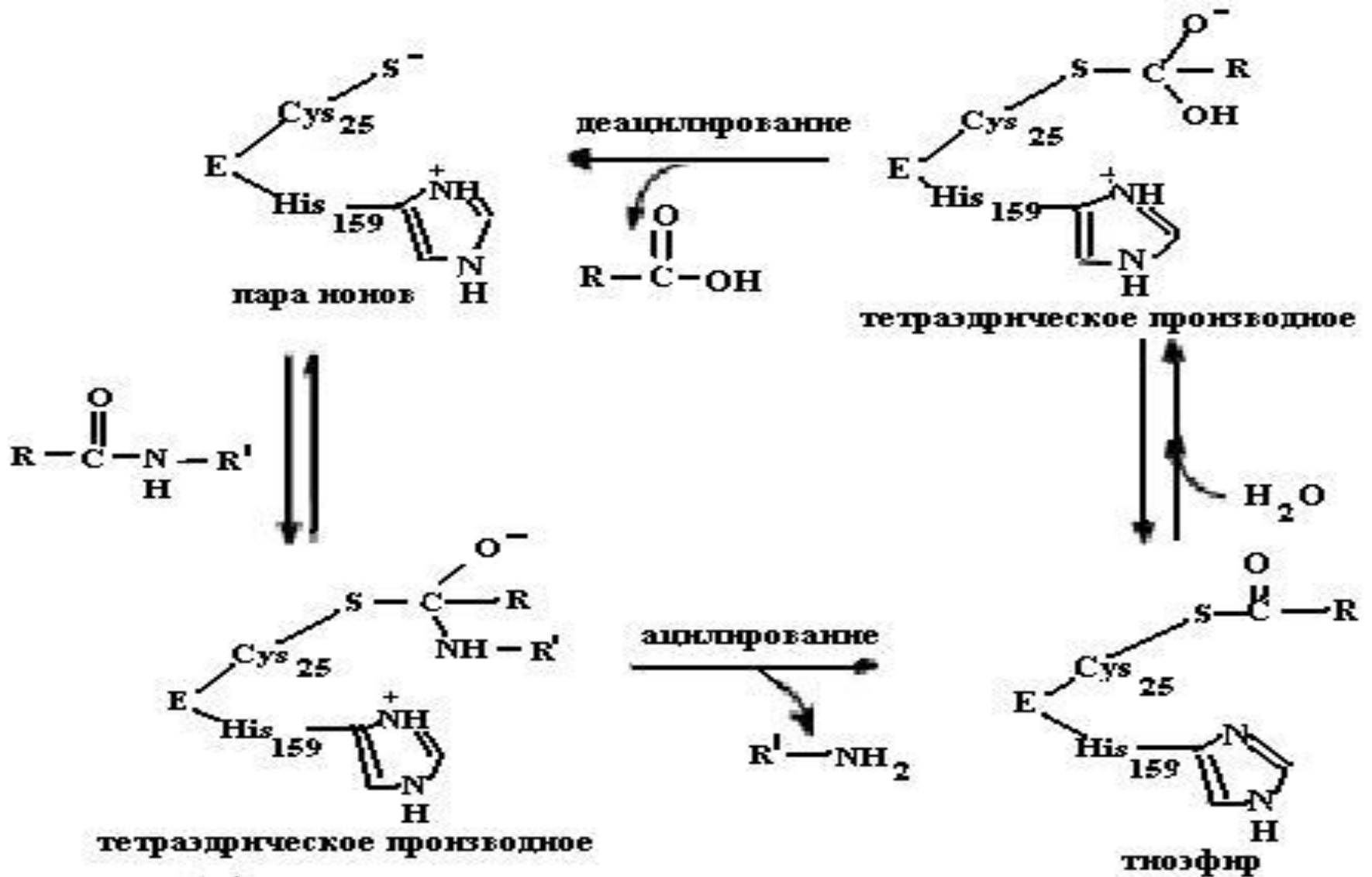
Механизм действия карбоксипептидазы А



МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ПЕПСИНА



Механизм действия цистеиновой протеазы (папаина)



Специфические системы переноса аминокислот:

- 1) система переноса нейтральных, с короткой боковой цепью аминокислот: аланин, серин, треонин;**
- 2) система переноса нейтральных с длинной или разветвленной боковой цепью аминокислот: валин, лейцин, изолейцин;**
- 3) система переноса аминокислот с катионными радикалами: лизин, аргинин;**
- 4) система переноса аминокислот с анионными радикалами: аспарагиновая и глутаминовая кислоты;**
- 5) система переноса иминокислот: пролина и оксипролина.**