



**ӘЛ-ФАРАБИ АТЫНДАҒЫ ҚАЗАҚ
ҰЛТТЫҚ УНИВЕРСИТЕТІ
БИОЛОГИЯ ЖӘНЕ
БИОТЕХНОЛОГИЯ ФАКУЛЬТЕТІ**



**БЕЛОК ДЕГРАДАЦИЯСЫ.
ОРГАНДЫҚ ПРОТЕОЛИЗ.**

**Химия ғылымдары докторы,
профессор Шоинбекова С.А.**

Адам организміндегі белоктардың динамикалық күйі.

Ересек адамда 1 тәулікте 300-400 г ақуыз аминқышқылдарға ыдырайды (протеолиз).

Шамамен бірдей аминқышқылдар керісінше ақуыздарға қайта жиналады (ақуыз биосинтезі).

Протеолиз – белоктардың кішірек полипептидтерге немесе аминқышқылдарына ыдырауы.

Пептидтік байланыстың катализденбеген гидролизі өте баяу жүреді және жүздеген жылдарға созылады.

Протеолиз әдетте **протеазалар** деп аталатын жасушалық ферменттермен катализденеді, бірақ сонымен бірге молекулаішілік ас қорыту арқылы да жүреді.

Протеомикадағы маңызды бағыт – ол белок протеолизінің (ыдырау) механизмдерін зерттеу болып табылады.

Ақуыздың ыдырауы геномды экспрессиялау кезеңдерінің бірі болып табылады.

Геномдық экспрессия бұрын екі этаптан (транскрипция, трансляция) тұратын процесс деп санайтын, қазіргі уақытта геномдық экспрессияның тоғыз кезеңін ажыратады:

Геномдық экспрессияның сатылары:

1. Геномды дайындау. Бұл кезеңге генетикалық материалды пайдалануға дайындау мақсатында хроматиннің құрылымын, нуклеосомалық ұйымдасуын өзгертетін әртүрлі процестер кіреді.
2. Транскрипция кешенін құрастырылуы.
3. Транскрипция процесі және РНҚ-транскрипттерін алу.
4. РНҚ процессингі (өңделуі).
5. РНҚ деградациясы. Бұл қажетсіз немесе қате транскрипцияланған РНҚ-ны ыдырату процесі ғана емес. РНҚ-ның ыдырауы РНҚ синтезінің жүруін және жасуша транскриптомының қалыптасуын қамтамасыз етеді.
6. Трансляция кешенін жиналуы.
7. Белок молекуласының синтезі.
8. Ақуыз молекуласының фолдингі (бүктелуі) және процессингі (өңделуі).
9. Ақуыздың деградациясы (ыдырауы). Бұл РНҚ деградациясы сияқты геномның экспрессиясындағы маңызды интегралдық процесс. Протеолиз жасуша протеомының қалыптасуына ықпал етеді.

Протеолиз ағзадағы келесі процестерде маңызды рөл атқарады:

- асқазанда және аш ішекте ас қорыту ферменттерінің әсерінен тағамдық ақуыздардың аминқышқылдарына дейін ыдырайды;
- зат алмасу процесінде организмнің өз белоктарының ыдырауын жүргізеді;
- олардың белсенді емес алғы заттарынан ферменттердің, гормондардың және биологиялық белсенді пептидтердің түзілуін қамтамасыз етеді;
- өсімдіктерде протеолиз өну кезінде тұқымның қоректік ақуыздарын мобилизациялауға қатысады.

Протеолиз түрлері

Белок молекулаларының протеолизі әртүрлі ұйымдасу деңгейлерінде жүреді:

- *Мүшелік* (асқазан-ішек жолының қуыс-ішілік протеолизі);
- *Ұлпалық* (клеткадан тыс протеолиз);
- *Мембранаішілік* протеолиз;
- *Цитоплазмалық* протеолиз;
- *Лизосомалық* протеолиз.

Клеткалық протеолиз. Жасушада ақуыздың ыдырауы плазмалық мембрананың бетінде, липидті қос қабаттың ішінде, цитоплазмада және цитоплазмалық көпіршіктерде – везикулаларда және лизосомаларда жүреді. Барлық жасушалық ақуыздар үнемі синтезделеді және ыдырайды.

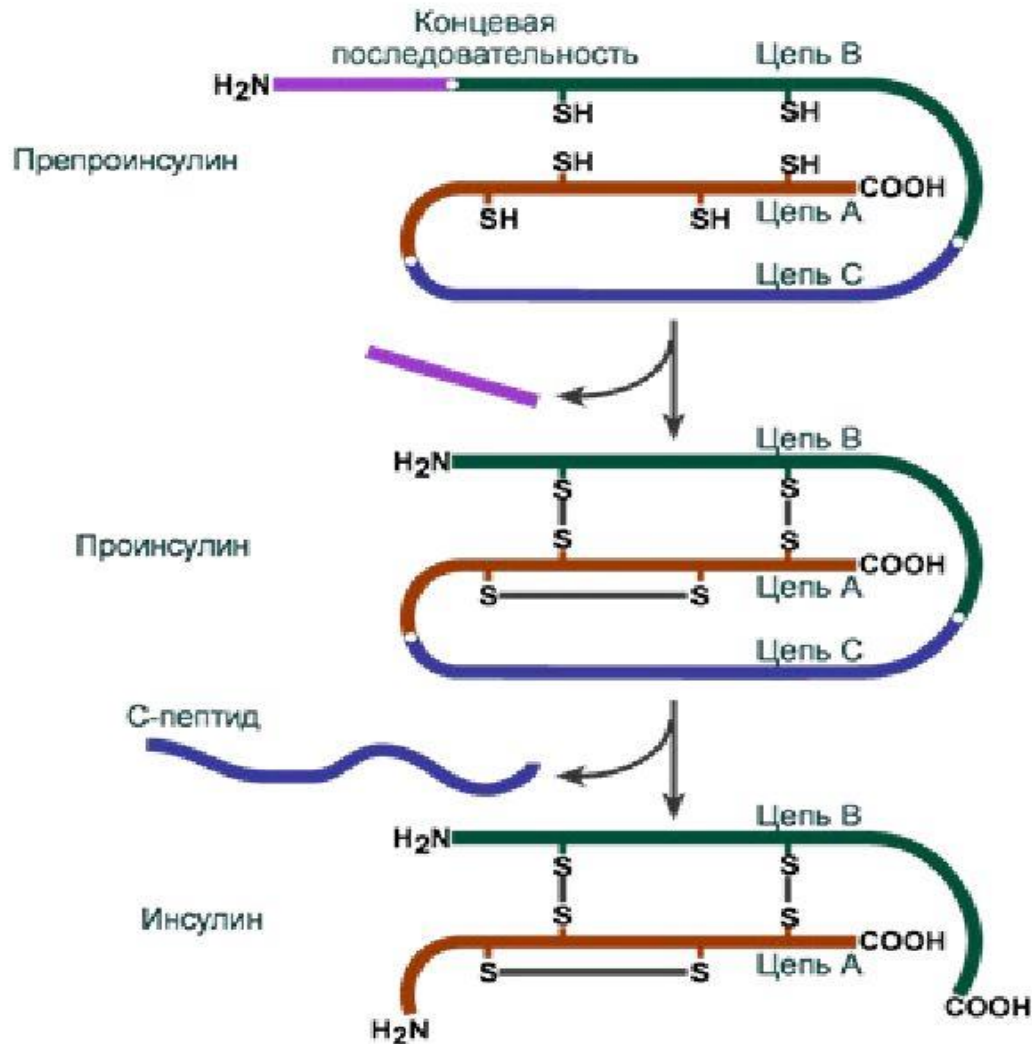
Реттеуші белоктардың көпшілігі (жасуша циклін реттеуге қатысатын белоктар, ферменттер, транскрипция факторлары) қысқа өмір сүреді. Олардың өмір сүру ұзақтығы бірнеше минуттан бірнеше сағатқа дейін. Сонымен қатар басқа белоктар (мысалы, құрылымдық) бірнеше сағаттан бірнеше күнге дейін өмір сүреді.

Протеолиз түрлері

- *шектелген протеолиз* – онда протеаза мақсатты ақуыздағы бір немесе бірнеше пептидтік байланыстарды арнайы ыдыратады, бұл әдетте соңғысының функционалдық күйінің өзгеруіне әкеледі: ферменттер, мысалы, белсенді болады, ал прогормондар гормондарға айналады;
- *шексіз немесе жалпы протеолиз* – белоктар жеке аминқышқылдарына ыдырайды.

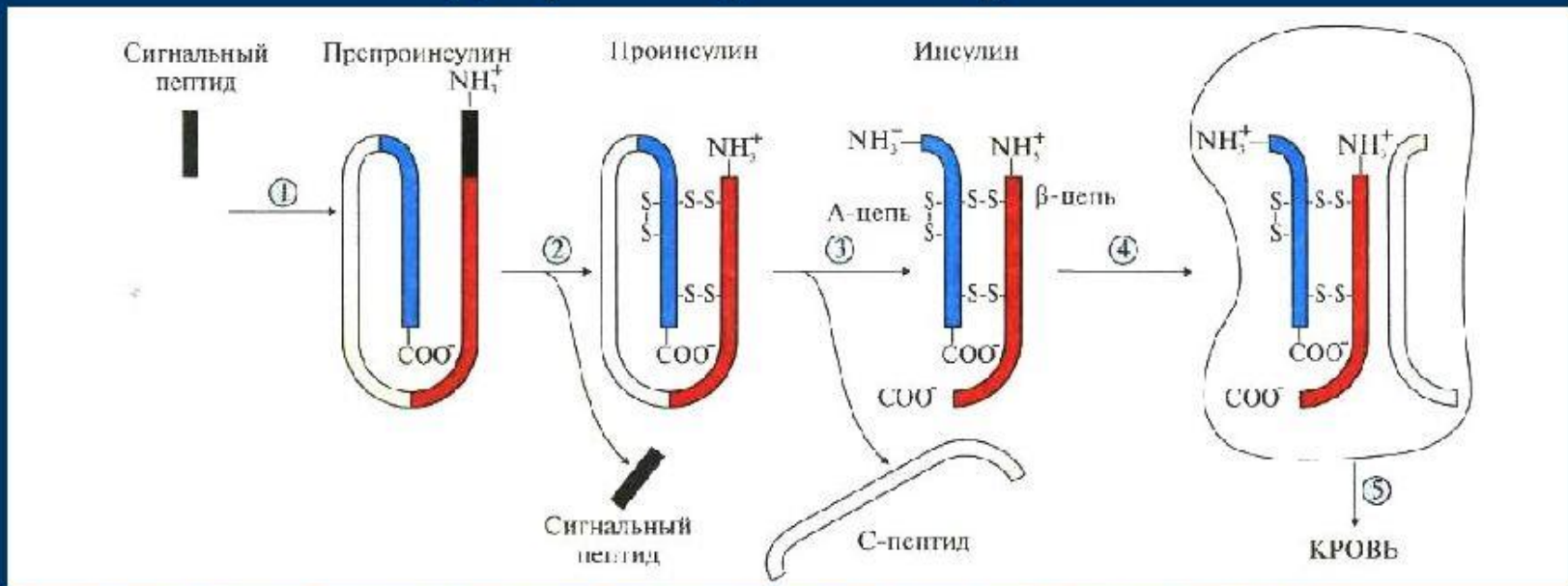
Шектеулі протеолиз

Посттрансляционный процессинг полипептидной цепи



Инсулин

Этапы синтеза и посттрансляционной модификации инсулина



1 – элонгация сигнального пептида на полирибосомах ЭПР с образованием препроинсулина; 2 – отщепление сигнального пептида от препроинсулина; 3 – частичный протеолиз проинсулина с образованием инсулина и С-пептида; 4 – включение инсулина и С-пептида в секреторные гранулы; 5 – секреция инсулина и С-пептида из β -клеток поджелудочной железы в кровь

Шектеулі протеолизді жасуша әртүрлі мақсаттарда пайдалана алады:

1. жасушаішілік ақуызды тасымалдау процесінде N- және C-терминалды сигнал тізбегінің үзілуі үшін;
2. дұрыс үшінші реттік құрылымды (проинсулиндегі C-пептид) қалыптастыруға көмектесетін пропротеиндік полипептидтік тізбектің көмекші бөлігін алып тастау;
3. Ферменттердің алғы заттарын белсенділігін арттыру үшін (ас қорыту ферменттері, қанның коагуляция протеазалары);
4. ақуыздың локализациясын өзгерту үшін (кейбір цитоплазмалық ақуыздар шектеулі протеолизден кейін ядроға өтеді: SREBP, NF-κB, YB-1);

5. ақуыздың алғы заттарынан физиологиялық белсенді олигопептидтерді алу (эндорфин, адренотроп-ты гормон, α - және γ -меланоциттерді ынталандыратын гормондар және басқа да физиологиялық белсенді пептидтер түзу үшін проопиомеланокортиннің ыдырауы);
6. ақуыз домендері арасындағы көпірді кесу, ал домендер әдетте бір-бірімен байланыста болады (дифтериялық токсиннің жетілуі, жасуша пролиферациясының HCF-1 факторының қалыптасуы);
7. полипротеиндердегі белок глобулдарын бөлу үшін (бұл вирустарға тән) ;
8. бірнеше белок изоформаларын алу үшін (Stat5 және Stat6 ақуыздарының шектеулі протеолизі олардың транскрипцияны белсендіретін домендері жоқ изоформаларының түзілуіне әкеледі).

Толық протеолиз – белоктарды аминқышқылдарына және дипептидтерге ыдыратады. Бұл процесс *селективті* немесе *селективті емес* болуы мүмкін. Белоктың *селективті ыдырауы* жасушалық циклды реттеу үшін және зақымдалған немесе қажетсіз белоктарды алып тастау және үшін қажет, ал *селективті емес* - аминқышқылдарды ақуыз синтезіне жеткізуге қатысады.

Қазіргі уақытта белок деградациясы , протеолиттік ферменттер мен протеолиз сайттары, т.б. туралы біраз ақпарат жиналып жатыр.

Мамандандырылған мәліметтер базалары жасалып жатыр, мысалы, ***NC-IUBMB мәлімет базасы***. Бұл дерекқор базасы Халықаралық биохимиктер және молекулярлы биологтар Одағының номенклатуралық комитетімен жасалды және ***ферменттердің, оның ішінде протеолиттік ферменттердің классификациясына*** арналған.

Белок молекуласын ыдырататын протеолиттік ферменттер *гидролаза (ЕС 3) класына* жатады.

Бұл ферменттерді *«пептидазалар»* немесе *«пептиді гидролазалар» (подкласс ЕС 3.4)* терминдерімен атайды. Синоним ретінде *«протеаза»* терминін қолданады. «протеаза».

Бұл ферменттерді екі үлкен топқа бөледі:

- 1) *экзопептидазалар* – белок молекуласының бастарындағы пептидтік байланыстарын үзетін (субподкласстар ЕС 3.4.11-19);
- 2) *эндопептидазалар* – белок молекуласының ішкі пептидтық байланыстарын үзетін (субподкласстар ЕС 3.4.21-24 және ЕС 3.4.99).

Пептидазалардың номенклатурасы өте күрделі, себебі ферменттің ерекшелігін (специфичность) анықтау қиын.

Ферменттің ерекшелігі бірнеше факторларға байланысты болуы мүмкін:

1. гидролизге жақын жерде орналасқан аминқышқылдардың табиғатына;
2. аминқышқылдарының конформациясына.

Классификация каталитикалық механизмді сипаттау үшін қосымша критерийлерді пайдаланады.

Экзопептидаза топтары :

- **Аминопептидазалар** (ЕС 3.4.11) – полипептидтік тізбектің N-басынан бір амин қышқылының қалдығын кеседі;
- **Дипептидил- және трипептидил-пептидазалар** (ЕС 3.4.14) - полипептидтік тізбектің N-басынан дипептид немесе трипептидті кеседі;
- **Карбоксипептидазалар** - полипептидтік тізбектің C-басынан бір амин қышқылының қалдығын кеседі; каталитикалық механизмі бойынша сериндік карбоксипептидазалар (ЕС 3.4.16), металлокарбоксипептидазалар (ЕС 3.4.17) және цистеиндық карбоксипептидазаға (ЕС 3.4.18) бөлінеді;
- **Пептидил-дипептидазалар** (ЕС 3.4.15) - полипептидтік тізбектің C-басынан дипептидті гидролиздейді;
- **Дипептидазалар** (ЕС 3.4.13) - полипептидтік тізбектің кез келген басынан дипептидті гидролиздейді; Бірақ, бұл протеазаларға дипептидтің құрамына кіретін амин қышқылдары аса маңызды;
- **Омега пептидазалар** (ЕС 3.4.19) - циклдік аминқышқылдарымен аяқталатын немесе изопептидтік байланыспен байланысқан терминалдық қалдықтарды үзеді.

Эндопептидаза топтары :

Эндопептидазалар каталитикалық механизмдерінің айырмашылығы негізінде бірнеше топқа бөлінеді:

- Сериндық эндопептидазалар (ЕС 3.4.21);
- Цистеинды эндопептидазалар (ЕС 3.4.22);
- Аспартатты эндопептидазалар (ЕС 3.4.23);
- Металлоэндопептидазалар (ЕС 3.4.24);
- Треониндық эндопептидазалар (ЕС 3.4.25);
- классификацияланбаған эндопептидазалар (ЕС 3.4.99)

Протеолитикалық ферменттердің жіктелуі мен топтастырылуы жиі өзгереді, нәтижесінде кейбір ішкі субподкластар толық басқа субподкластарға ажырайды. Мысал ретінде ЕС 3.4.1-4, ЕС 3.4.12 субподкласстары.

1996 жылы арнайы *пептидазаларға арналған MEROPS мәліметтер базасы* құрылған. Пептидазалардан басқа оның құрамына биохимиялық функциялары әлі анықталмаған немесе даулы пептидазалардың гомологтары кіреді.

- MEROPS классификациясы иерархиялық тәртіпте салынған. Бөлек пептидазалар және олардың гомологтары семействоларға, соңғылары – өз кезегінде кландарға біріктірілген.
- Пептидазалардың семейство мен кландарға қосылуының негізгі сипаттамаларының бірі: *олардың каталитикалық белсенділігі және эволюциялық жақындығы (ең алдымен аминқышқылдарының тізбегінің ұқсастығы)*.

ҚУЫС ІШЛІК (ОРГАНДАРДА ЖҮРЕТІН) ПРОТЕОЛИЗ

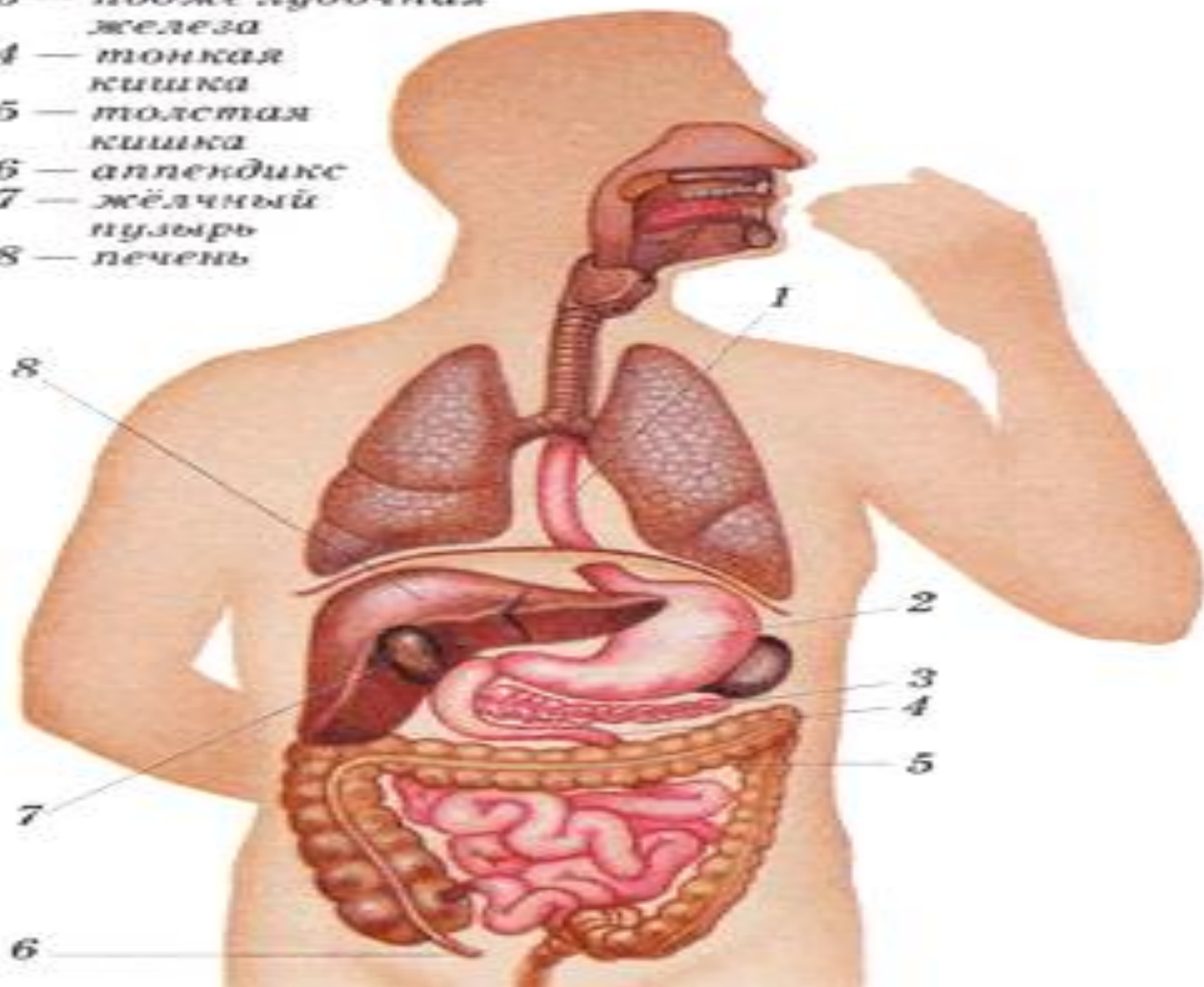
Асқорыту жолындағы ақуыз протеолизі тағамның асқазанға енуінен басталады. Белоктардың ыдырауы асқазан сөлінің құрамына кіретін **протеолитикалық ферменттердің** көмегімен жүзеге асырылады.

Бұл процесс кезінде **пепсин** ферменті және асқазан сөлінде болатын тұз қышқылы белоктардың үлкен мөлшерін **альбумоза мен пептондарға** айналдырады, ол – белоктардың гидролизінің өнімдері – полипептидтер мен аминқышқылдары.

Дәл солай асқазан сөлінде кішкентай балаларда болатын **реннин (химозин) ферменті** де жұмыс істейді; ол сүт протеинінің казеинін ыдыратады.

- Асқазанның ферменттері – пепсин мен ренин асқазанның шырышты қабаттың түбі мен денесінің көптеген негізгі немесе зимогенді жасушаларынан **пепсиноген және проренин** прекурсорлары түрінде үздіксіз бөлінеді.
- Соңғылары тұз қышқылының әсерінен белсенді ферменттерге айналады.
- Электрофорез көмегімен сегіз пепсиноген анықталды. Бес жылдам қоныс аударатын пепсиногендер I топты құрайды және тек бас және париетальды жасушалар аймағында кездеседі.
- Қалған пепсиногендер II топқа жатады, бүкіл асқазанға таралады, сонымен қатар, жіңішке ішектің Бруннер бездерінде болады.
- Асқазанның секреторлық қызметі **кезбе нервтен келетін жүйке импульстары арқылы реттеледі**, сондай-ақ асқазанның G-жасушалары бөлетін **гастрин гормонының** көмегімен реттеледі.
- Тұз қышқылының бөлінуінің негізгі химиялық стимуляторлары - асқазан сөлінің әсерінен ыдыраған ақуыздың қорыту өнімдері – пептидтер, олигопептидтер, аминқышқылдары, әсіресе триптофан және фенилаланин болып табылады.

- 1 — пищевод
- 2 — желудок
- 3 — поджелудочная железа
- 4 — тонкая кишка
- 5 — толстая кишка
- 6 — аппендикс
- 7 — жёлчный пузырь
- 8 — печень



Асқорыту жүйесінде тағам сұйық қышқыл масса күйінде (*химус*) перистальтикалық жиырылу арқылы ашшы ішекке түседі.

Белоктардың ыдырауында негізгі рольді асқазан асты безінің (поджелудочная) секреттері атқарады.

Панкреатиттік сөлдің құрамында көптеген асқорыту ферменттер болады, негізгілері – гидролазалар, соның ішінде - протеолиттік ферменттер. Олар ацинозды клеткалармен зимогендер (белсенді емес алғы заттар) түрінде түзіледі.

Активацияны 12-елі шектік шырышты қабаты бөлетін *энтерокиназа – эндопептидаза* катализдейді.

Энтерокиназа трипсиногеннің трипсинге айналуын, ал трипсин басқа протеазаларды катализдейді.

Негізгі эндопептидазалар:

- **трипсин** – негіздік аминқышқылдардың арасындағы;
- **химотрипсин** – ароматты аминқышқылдардың арасындағы;
- **эластаза** – эластиндегі гидрофобты аминқышқылдардың арасындағы пептидтік байланыстарын үзеді.

Асқазан асты безінің экзопептидазаларына:

- **карбоксипептидаза А** – негіздік емес аминқышқылдарының шетіндегі пептидтік байланыстарды үзеді;
- **карбоксипептидаза В** – негіздік аминқышқылдарының шетіндегі пептидтік байланыстарды үзеді;
- **аминопептидазалар.**

Ацинозды клеткалардың панкреатиттік секрециясын:

- Гормон холецистокинин (ХЦК);
- Гастрин;
- Секретин;
- Р заты,
- Нейротензин қадағалайды.

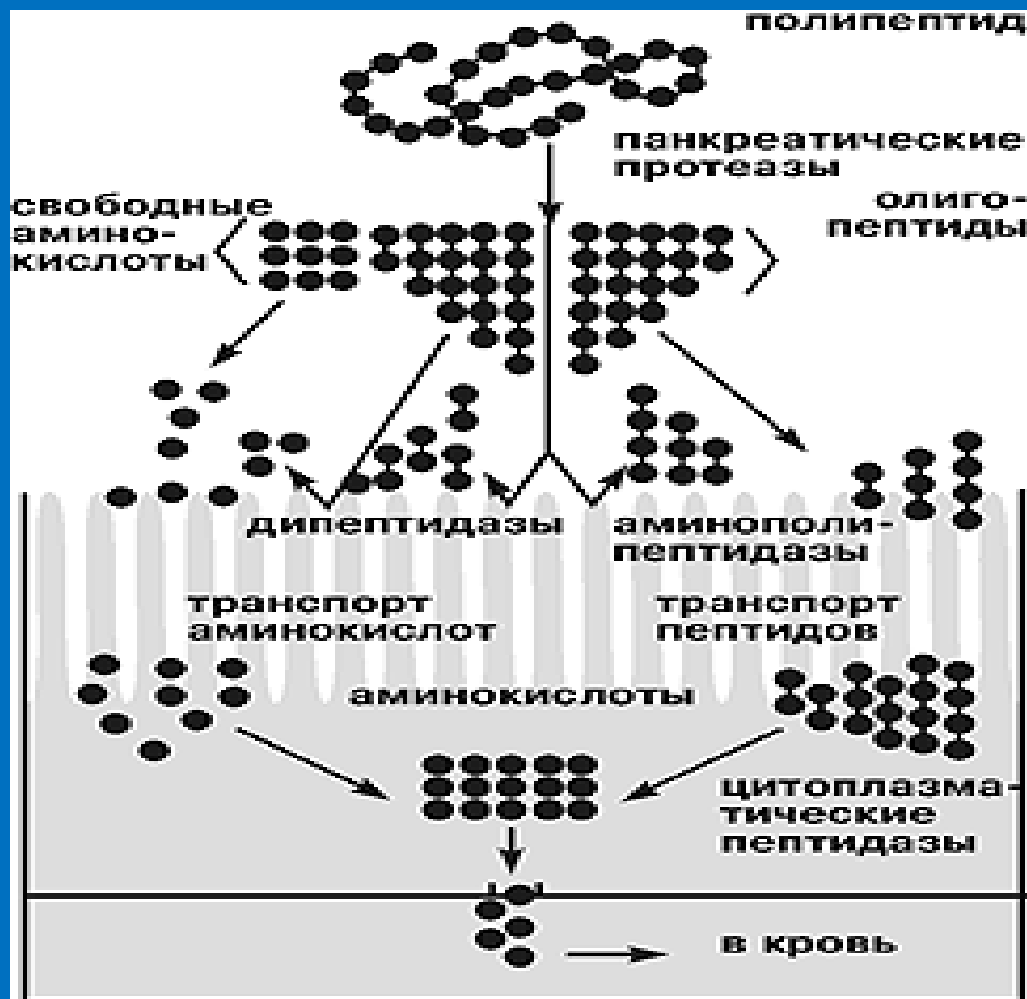
Гормоналді стимуляциясы кезбе нерв арқылы реттеледі.

Ішекте жүретін протеолиз

Асқазан мен жіңішке шекте жүретін протеолитикалық гидролиз барысында 30% бейтарап және негіздік аминқышқылдарынан және 70% - бірнеше аминқышқыл қалдығынан тұратын олигопептиден тұратын өнім түзіледі.

Ары қарай, 4-8 аминқышқыл қалдығынан тұратын олигопептидтер ішек эпителийдің ферменттерімен гидролизденеді.

Қалғаны (ди- және трипептидтер) – гидролизге энтероциттер цитозолінде ұшырайды.



Бейтарап, екі негіздік және дикарбон амин және иминқышқылдары түрлі тасымалдаушы жүйе арқылы сіңіріледі.

Пептидтер пассивті және активті тасымалдаушы арқылы тасымалданады.

Сонымен қатар, интактті молекулалар *пиноцитоз* арқылы сіңіріледі. Бұл жолмен сіңірілген белоктардың маңыздылығы болмаса да, тағамдық аллергияның дамуына, тағамға иммунологиялық толеранттіліктің қалыптасуында маңызды рөл атқаруы мүмкін.

Ішек сөлінің ферменттері

Протеолиттік ферменттер:

- ❖ **Энтерокиназа** – трипсиногенді активтендіреді;
- ❖ **Пептидазалар** – пептидтерді аминқышқылдарына ыдыратады;
- ❖ **Катепсин** - белоктарды әлсіз қышқыл ортада (рН 4-5) ыдыратады.

Панкреатиттік сөлдің ферменттері

Протеолиттік ферменттер:

- ❖ **Трипсиноген** – трипсинге дейін энтерокиназамен активтенеді, альбумозалар мен пептондарды пептидтер мен аминқышқылдарға ыдыратады;
- ❖ **Химотрипсиноген** – химотрипсинге трипсинмен активтенеді, белокты пептидтер мен аминқышқылдарға ыдыратады;
- ❖ **Эластаза** – трипсинмен активтенеді, белоктарды пептидтер мен аминқышқылдарға ыдыратады;
- ❖ **Нуклеазалар** – нуклеин қышқылдарын нуклеотидтерге ыдыратады.

ПЕРЕВАРИВАНИЕ БЕЛКОВ В КИШЕЧНИКЕ

В тонком кишечнике на белки действуют ферменты панкреатического и кишечного соков.

В поджелудочной железе вырабатываются ферменты:

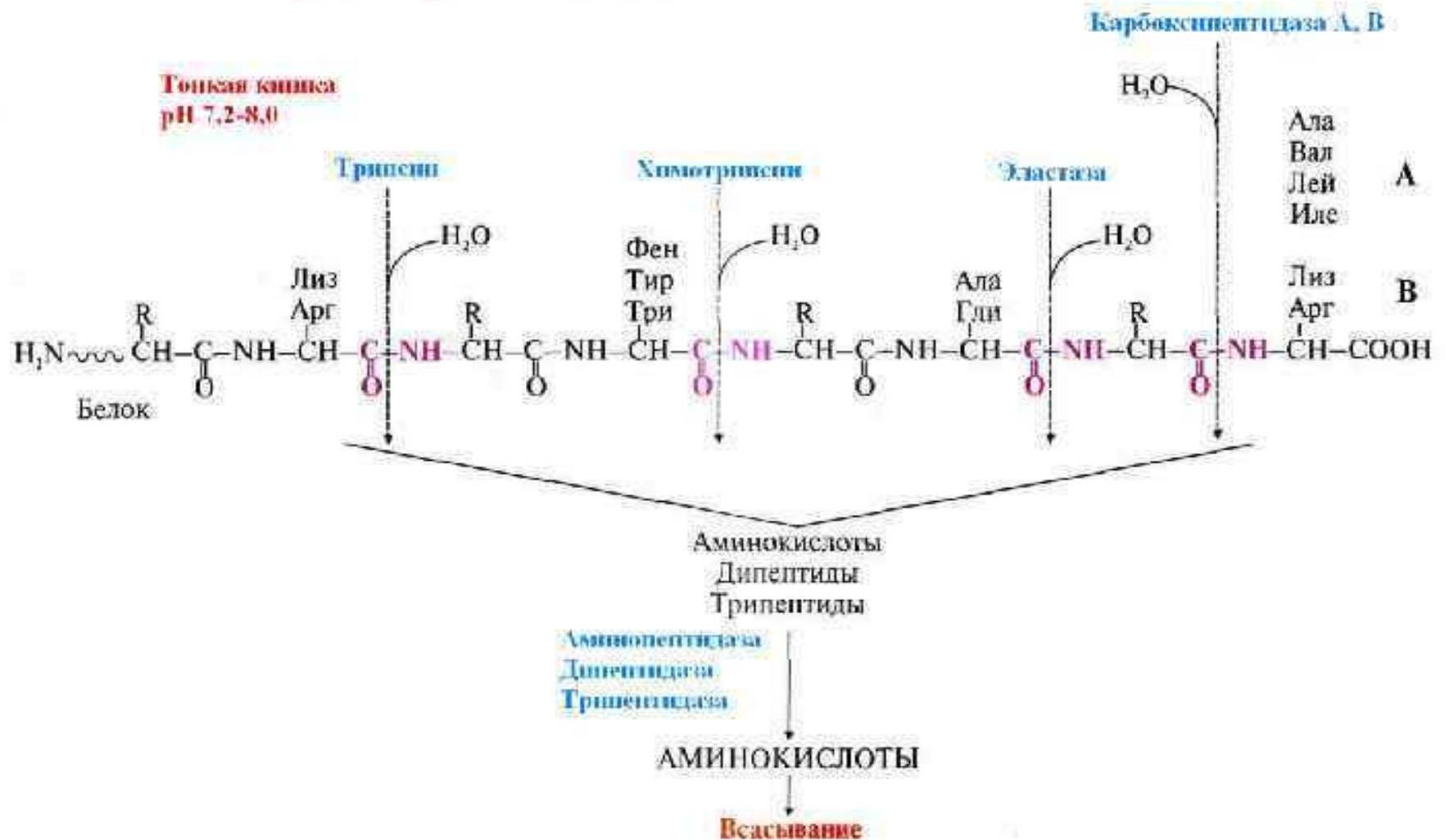
- **Трипсин** разрывает пептидные связи, образованные карбоксильными группами лиз и арг
- **Химотрипсин** – карбоксильными группами ароматических аминокислот (фен, тир, три).
- Оптимум pH трипсина и химотрипсина **7,2–7,8**
- В результате образуются различной длины **пептиды** и некоторое количество **свободных аминокислот**.

Дальнейший гидролиз осуществляется под действием панкреатических ферментов:

- **Аминопептидаза** гидролизует пептидные связи с N-конца пептидов.
- **Карбоксипептидаза** разрывает пептидные связи с C-конца пептида.
- В конечном счете остаются дипептиды, на которые действуют специфические **дипептидазы**, гидролизующие их до свободных аминокислот.

Аминокислоты подвергаются всасыванию клетками кишечника. Этот процесс требует затрат энергии (АТФ или электрохимического потенциала, возникающего за счет движения ионов Na^+ и K^+ через мембрану).

Переваривание белков в кишечнике



Аминқышқылдардың клеткаға тасымалдануы

Аминқышқылдардың плазмалық мембрана арқылы тасымалдануы клеткаға зарядталған бөлшектердің ағынын қалыптастырады.

Мембрананың липидтік биқабатының гидрофобтық бөлігінен аминқышқылдарды арнайы тасымалдаушы белоктар өткізеді. Олар аминқышқылдарды танып, байластырып, клеткадан сыртқа немесе керісінше клетканың ішіне тасымалдайды.

Тасымалдаушылардың классификациясы күрделі және толық анықталған жоқ.

Классификациясы:

1. Тасымалдаушының құрылысы бойынша;
2. Тасымалдаушының функциясы бойынша;
3. Тасымалдаушының белоктардың табиғаты бойынша;
4. Тасымалдаушының тасымалдайтын затының типіне байланысты.

Аминқышқылдарын тасымалдаушылардың

суперсемействолары:

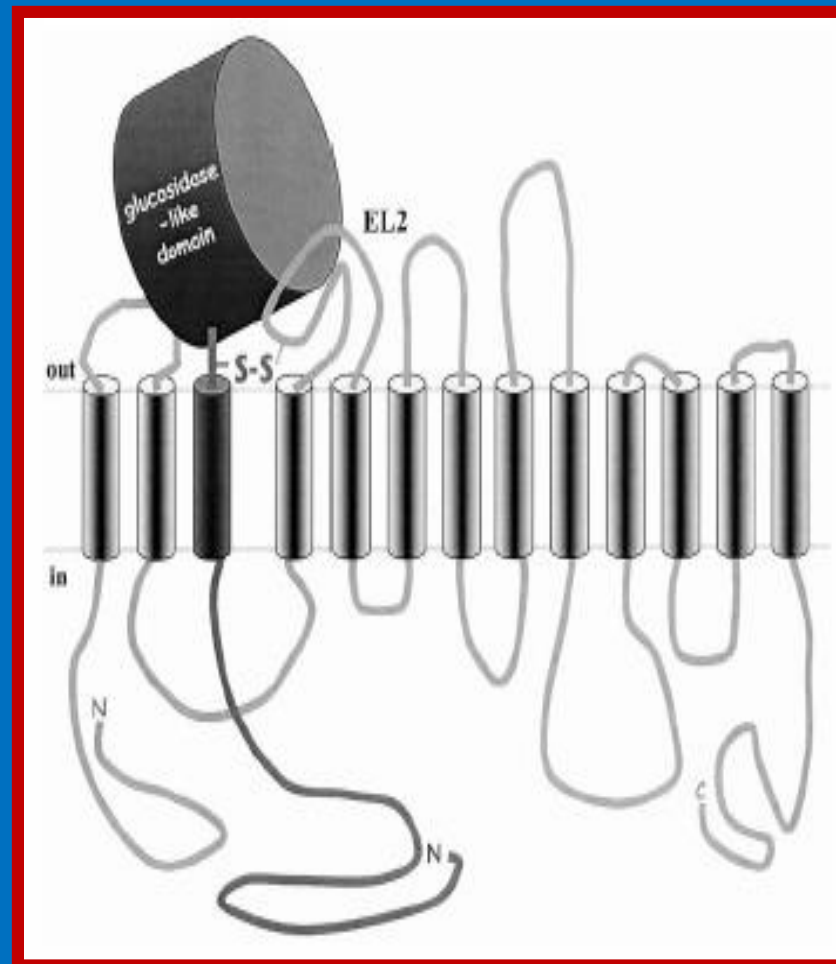
1. Негіздік аминқышқылдарды тасымалдайтын Na-тәуелсіз тасымалдаушылар семействосы (CAT – cationic amino acid transporter);
2. Қышқыл және бейтарап аминқышқылдарды тасымалдайтын Na/Cl-тәуелсіз гетеромерлі тасымалдаушылар семействосы (HAT - heteromeric amino acid transporter);
3. Нейромедиаторларды тасымалдайтын Na/Cl-тәуелді тасымалдаушылар семействосы;
4. Қышқыл және бейтарап аминқышқылдарды тасымалдайтын Na/ Cl-тәуелді тасымалдаушылар семействосы;

CAT суперсемействосына III типке жататын, мембрананы 12 - 14 рет тесіп өтетін, негіздік 4 белоктың транспортері – жатады.

CAT белоктардың тіндік экспрессиясы әртүрлі- бауыр, иммундық жүйе, сүйек миы, бұлшықет клеткалары.

Аминқышқылдардың гетеромерлі транспортері

НАТ
суперсемействоның
өкілдері
дисульфидтік
байланыспен
байланысқан ауыр
(rBAT немесе CD98)
және жеңіл
суббірліктерден
тұрады.



Ауыр суббірліктері - II тип белоктары болып табылады, бактериалдық α -гликозидазаларға ұқсас.

rBAT – бүйрек пен ашты шектің эпителиалды клеткаларында экспрессияланады.

CD98 – барлық жерде экспрессияланады.

Қазіргі уақытта 7 жеңіл суббірлік белгілі (LAT-1, LAT-2, asc-1, т.б.). Олар гликозилденбеген, гидрофобты, 12 трансмембраналық участкілері бар.

rBAT тек жеңіл b0,+AT, тізбегімен әрекеттеседі, ал CD98 жеңіл тізбектердің алты түрімен байланысады.

Ауыр және жеңіл тізбектердің түрлі комбинациясы түрлі транспорттық жүйелерді қалыптастырады.

Мысалы, CD98/LAT-1 –натрий иондарының қатысында ұзын тізбегі бар бейтарап аминқышқылдарды тасымалдайды; CD98/LAT-2 –кез келген ұзындығы бар аминқышқылдарды тасымалдайды; CD98/asc-1 – қысқа, бейтарап аминқышқылдардың Na-тәуелсіз тасымалдануын жүзеге асырады.

Медиаторларды нерв синапсына тасымалдайтын аминқышқылдарын транспортерлері бар.

Олар орналасуы және әсер етуі бойынша 2 топқа бөлінеді:

1. Плазмалық мембрана арқылы өткізетін нейромедиаторлық тасымалдағыштар;
2. Синапстық везикулалардың нейромедиаторлық транспортерлері

Соңғысының құрамына: ГАМК/глицинді транспортер (VIAAT/VGAT), моноаминдер мен ацетилхолиннің транспортерлері кіреді.

Олардың негізгі функциясы – синапстық тасымалдауда қолданылатын нейромедиаторларды жинау (аккумуляциялау) болып табылады.

