

Биохимия вторичного метаболизма

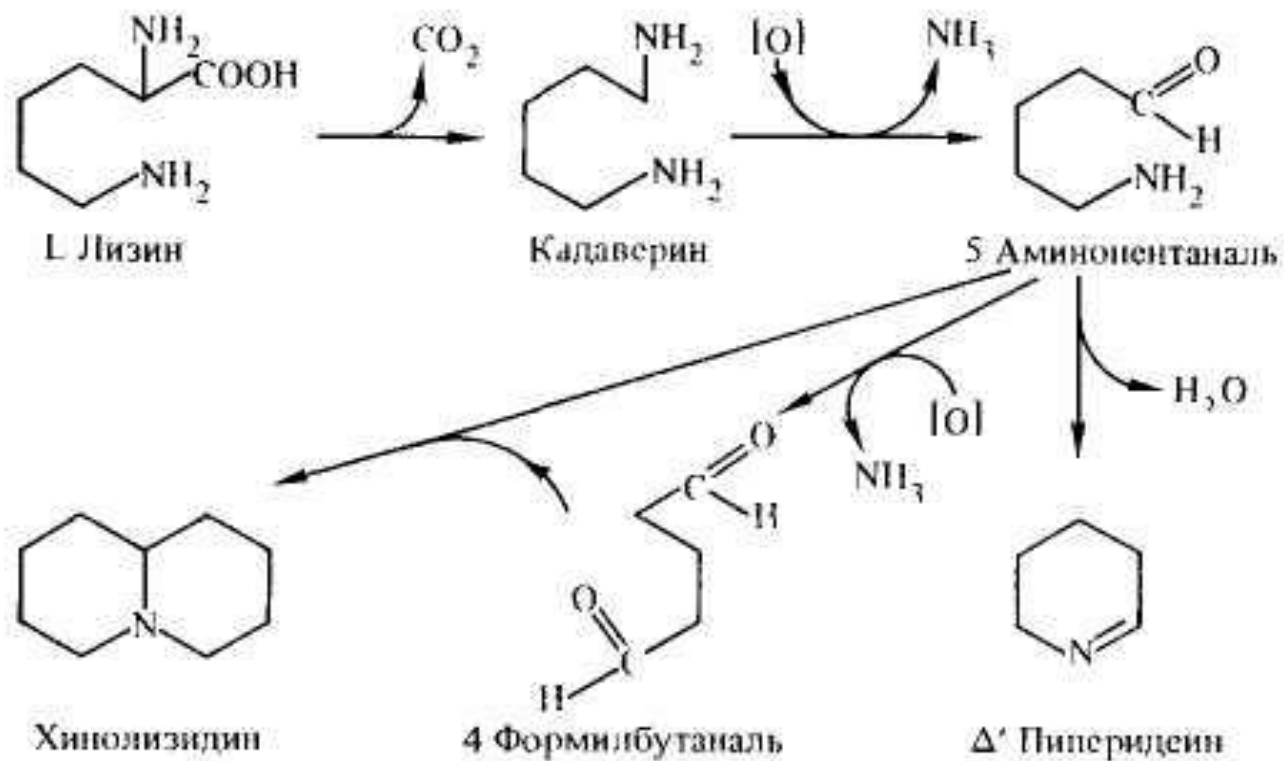
Пути синтеза большинства вторичных метаболитов установлены достаточно хорошо. В настоящее время интенсивно изучается энзимология вторичного метаболизма. На основании имеющейся информации можно сформулировать некоторые закономерности биосинтеза этих соединений.

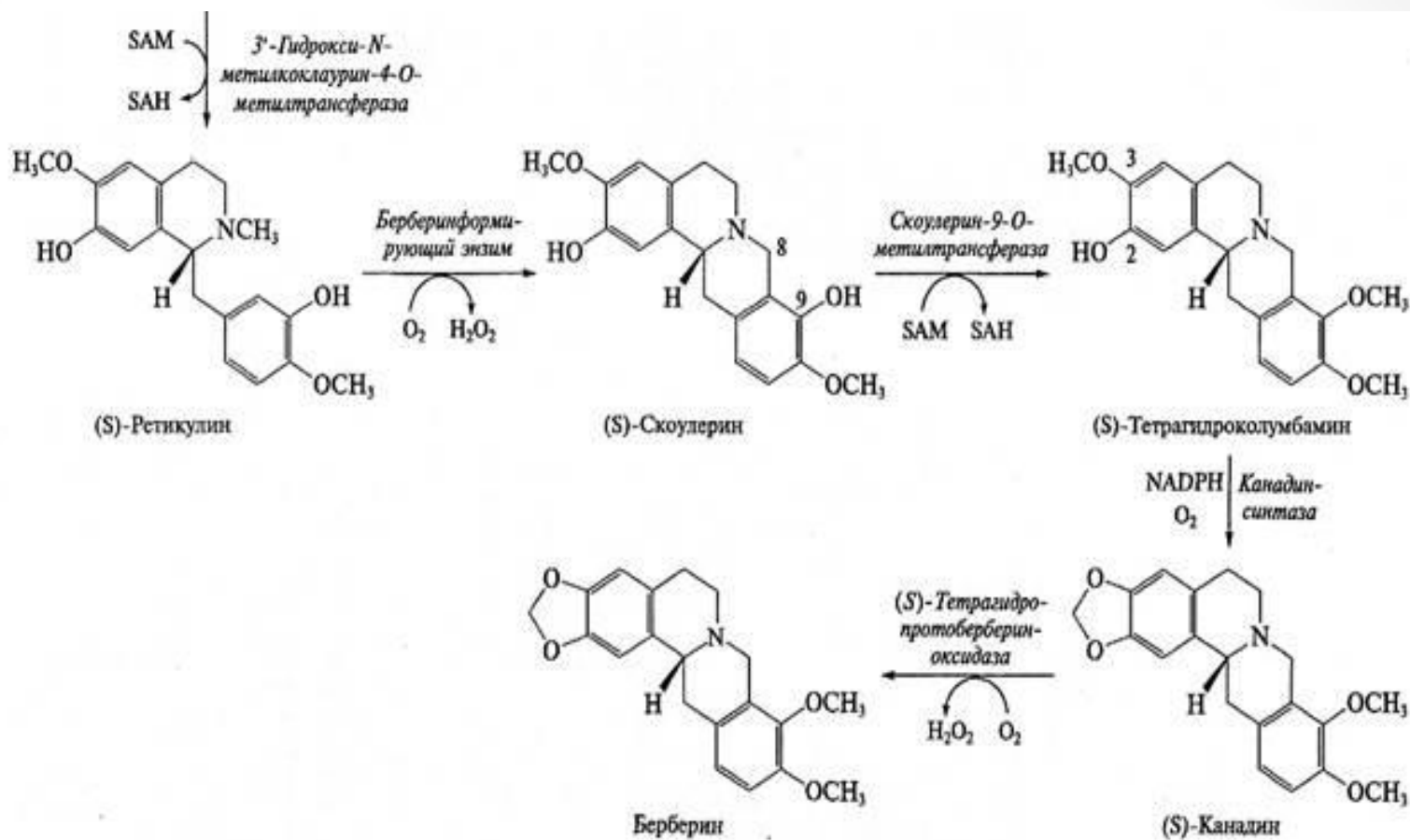
Предшественниками синтеза служит относительно небольшое количество первичных метаболитов. Многие группы вторичных метаболитов могут синтезироваться несколькими путями. Часто этапы синтеза дублированы в разных компартментах клетки (например, пластиды — цитозоль). Синтез четко спланирован и обслуживается набором специальных ферментов, в большинстве случаев весьма специфичных.

Биосинтез алкалоидов. Образование этих веществ тесно связано с общим обменом азота клетки. Для большинства алкалоидов показано, что схемы их синтеза унифицированы, т.е. имеют сходную последовательность реакций. Предшественниками синтеза протоалкалоидов и истинных алкалоидов являются аминокислоты. В процессе биосинтеза молекула аминокислоты практически полностью включается в структуру алкалоида.

Синтез алкалоидов разных групп включает одинаковые типы реакций: декарбоксилирование, окислительное дезаминирование, альдольная конденсация, но для каждой группы алкалоидов эти реакции осуществляют «собственные» ферменты.

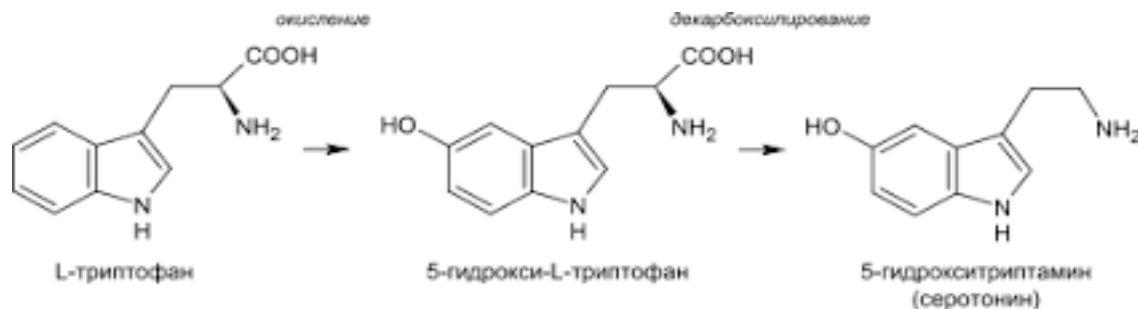
Схема Основные биосинтетические пути от L-лизина к пиперидиновому и хинолизидиновому гетероциклам



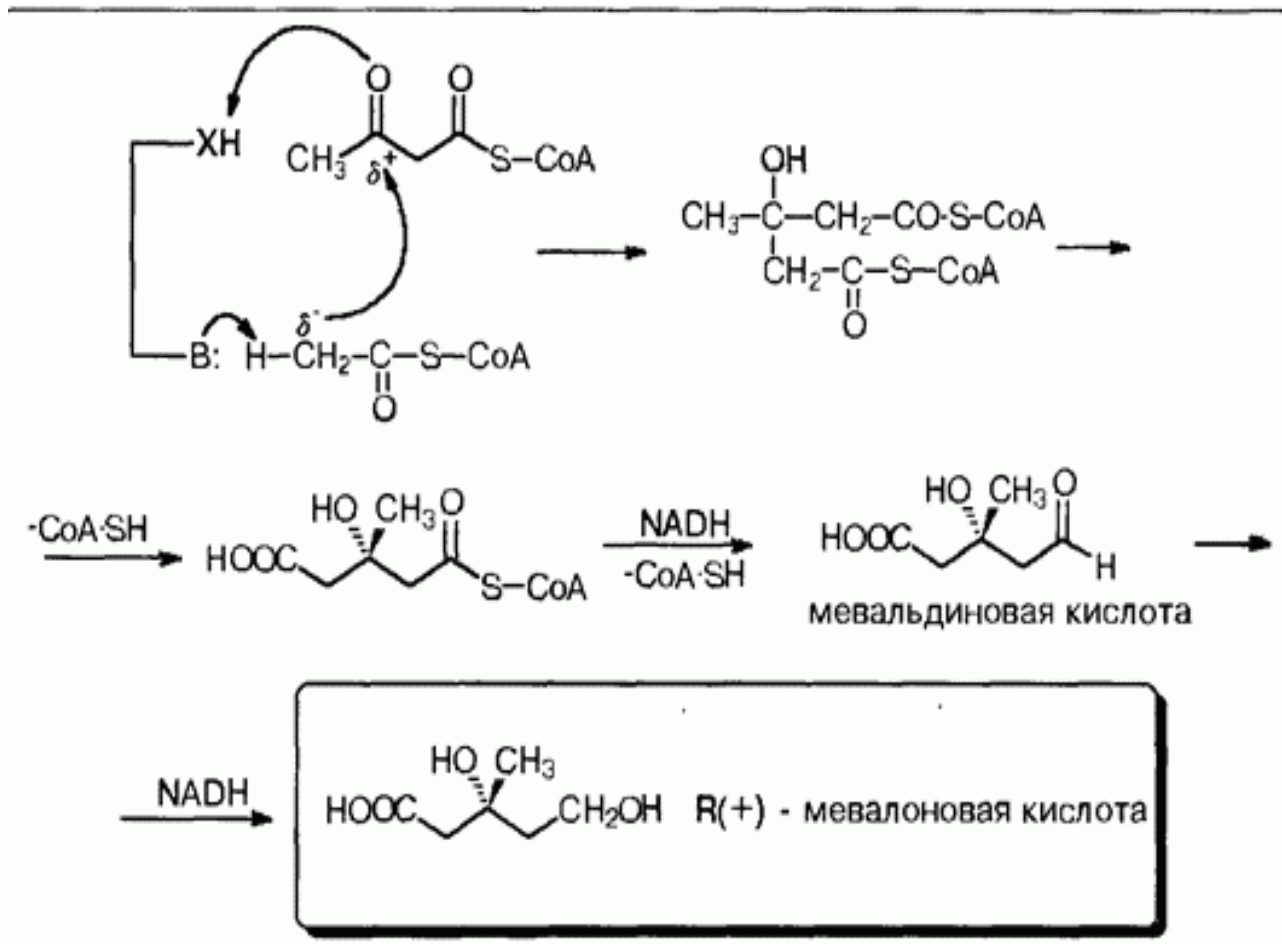


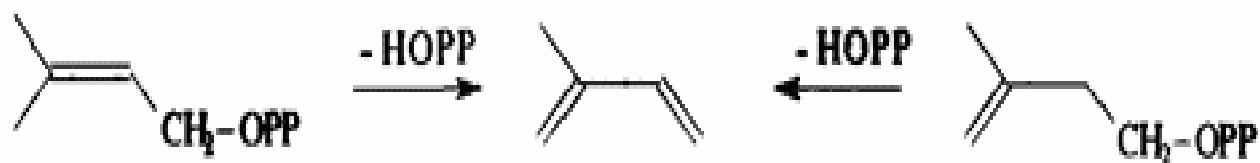
Пути биосинтеза вторичных метаболитов

Для целого ряда алкалоидов не только установлена схема синтеза, но охарактеризованы и выделены ферменты. Оказалось, что некоторые ферменты синтеза не очень специфичны (в качестве субстратов могут использовать различные соединения), однако в цепочке синтеза обязательно присутствуют высокоспецифичные ферменты, которые используют только один субстрат (или ряд очень близких субстратов) и выполняют очень специфичную реакцию.

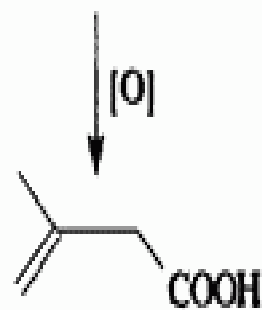
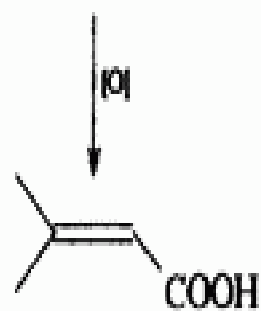
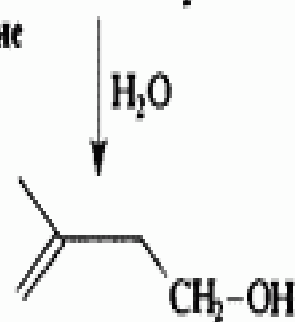
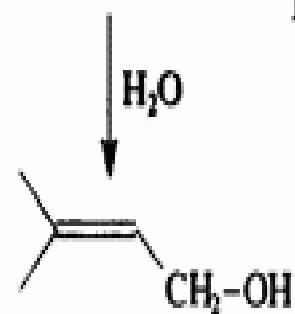


Биосинтез изопреноидов. Если при синтезе алкалоидов сходная цепочка превращений используется для различных исходных соединений (аминокислот), то синтез колоссального числа изопреноидов происходит из единственного предшественника — изопентенилдифосфата (ИПДФ). Под действием фермента изопентенилдифосфатизомеразы, которая сдвигает двойную связь, ИПДФ превращается в диметилаллилдифосфат (ДМАДФ). Далее ИПДФ присоединяется к ДМАДФ по двойной связи и образуется C₁₀-соединение — геранилдифосфат.





1,4-элиминирование 1,2-элиминирование



Биосинтез фенольных соединений. К настоящему времени известно два пути образования фенольных соединений — шикиматный (через шикимовую кислоту) и ацетатно-малонатный. Основным путем шикиматный, это практически единственный способ формирования ароматического кольца. В качестве исходных соединений для синтеза выступают фосфоенолпируват (ФЕП) и эритрозо-4-фосфат. При их конденсации возникает семиуглеродная кислота (2-кето-3-дезоксидезокси-7-фосфоарабогептановая), которая затем циклизуется в 5-дегидрохинную кислоту. Из дегидрохинной кислоты образуется шикимовая кислота, которая имеет шестичленное кольцо, одну двойную связь, и ее легко перевести в соединения ароматического ряда. Из шикимовой кислоты возможно образование оксibenзойных кислот — л-оксibenзойной, протокатеховой, галловой.

Схема 2 Шикиматный путь биосинтеза фенольных соединений

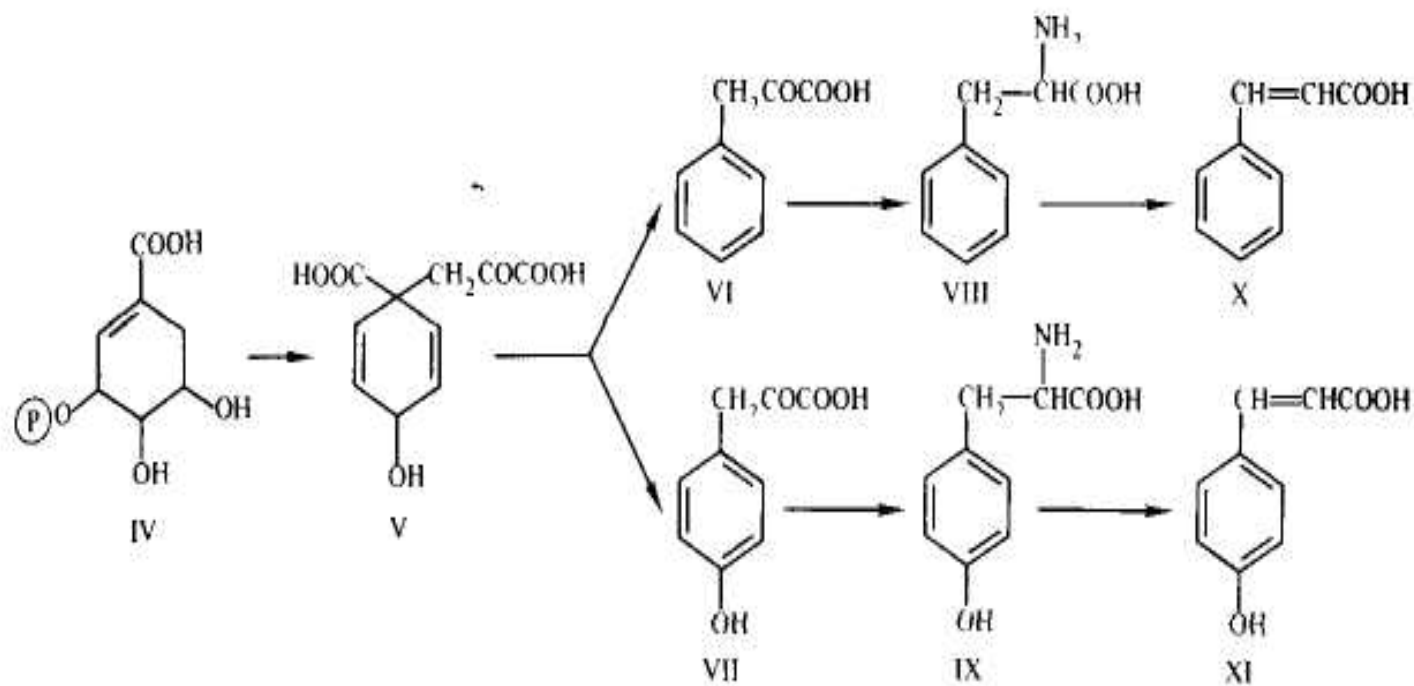
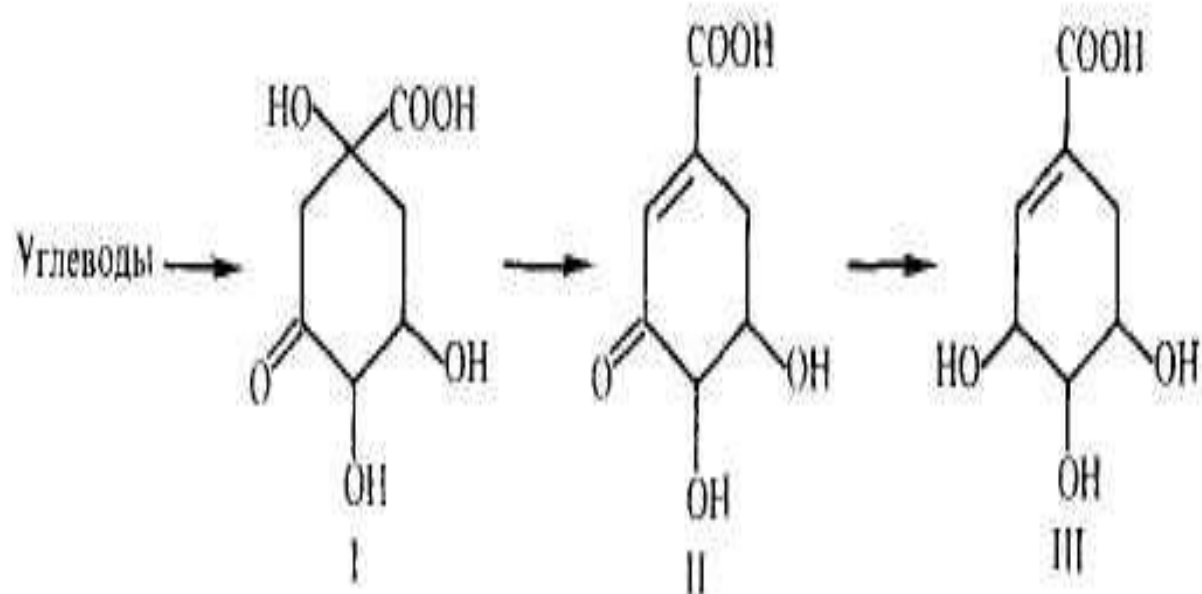
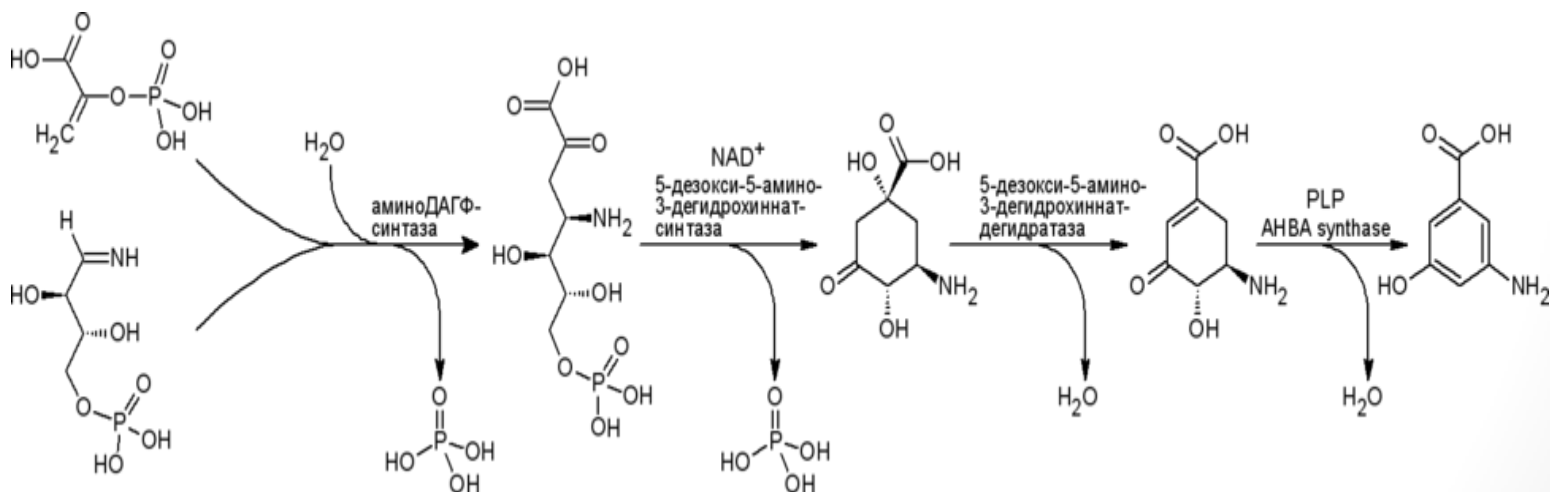
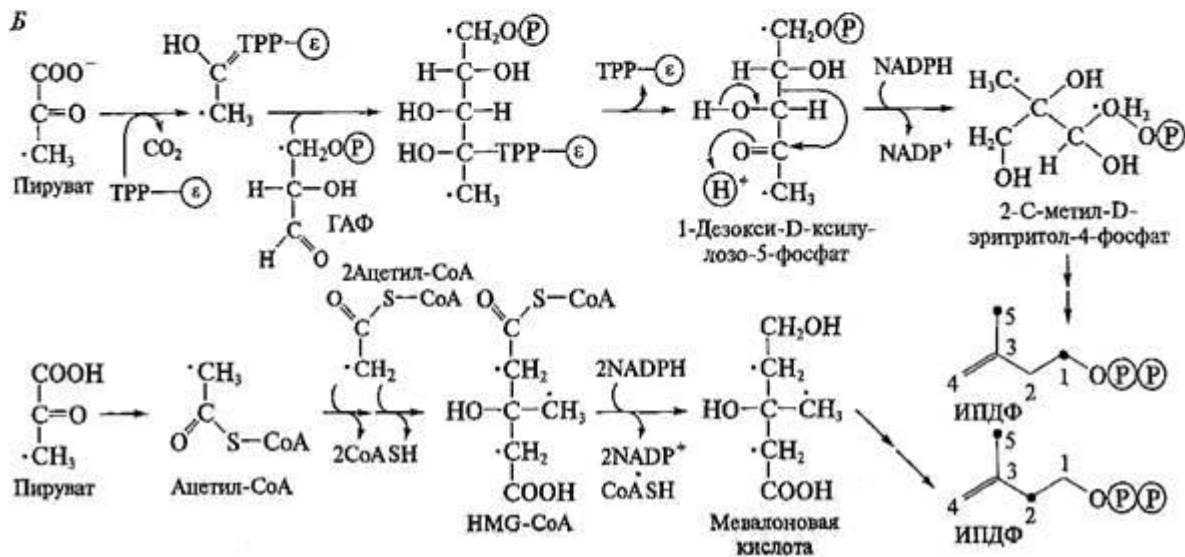


Схема I Образование шикимовой кислоты – предшественника фенольных соединений



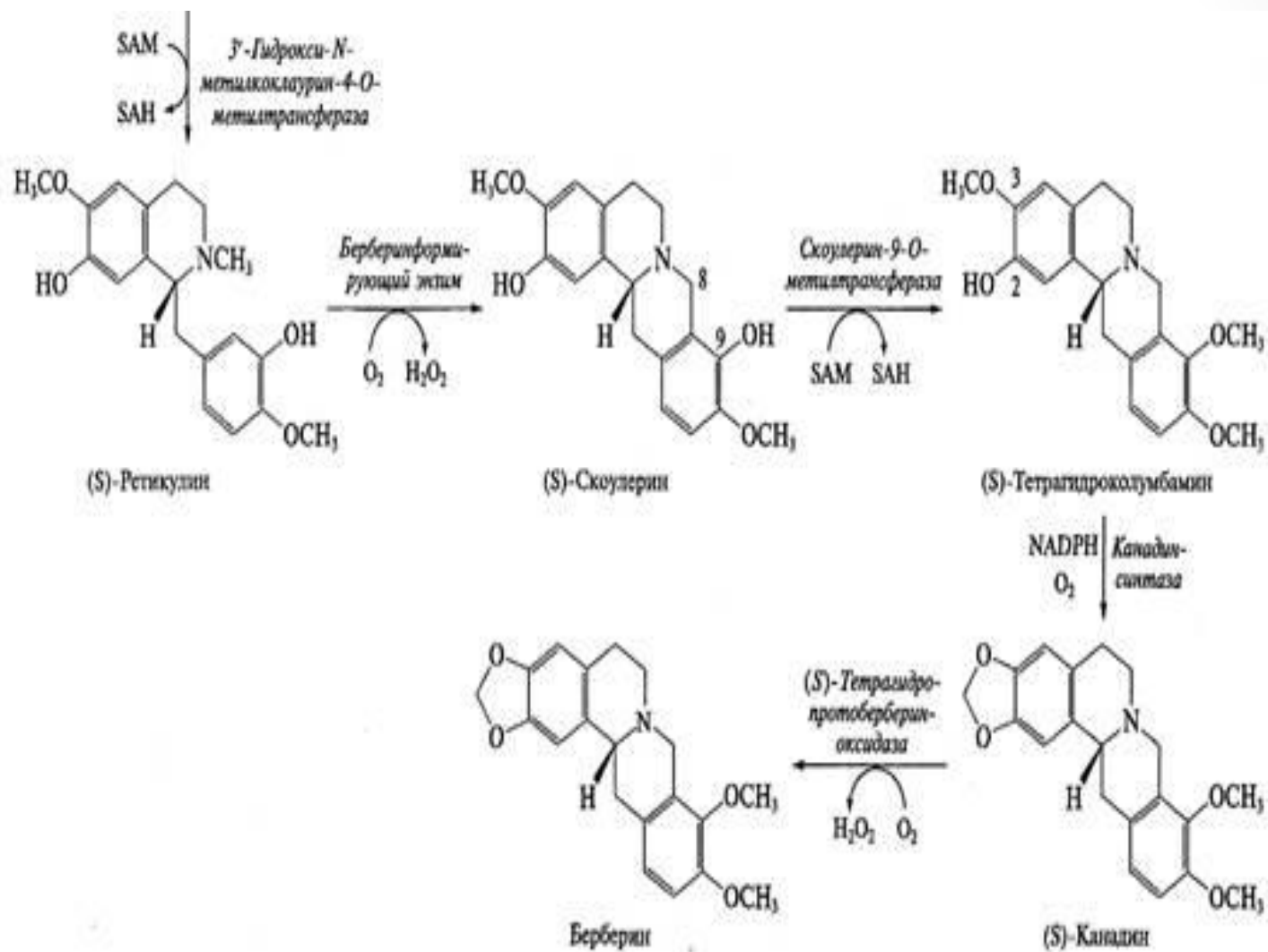
Синтез минорных классов вторичных соединений. Образование этих веществ также изучено достаточно полно. Для многих азотсодержащих соединений исходными веществами являются аминокислоты. Например, синтез цианогенных гликозидов начинается с декарбоксилирования соответствующей аминокислоты, затем последовательно формируются альдоксим, нитрил и α -гидроксинитрил.



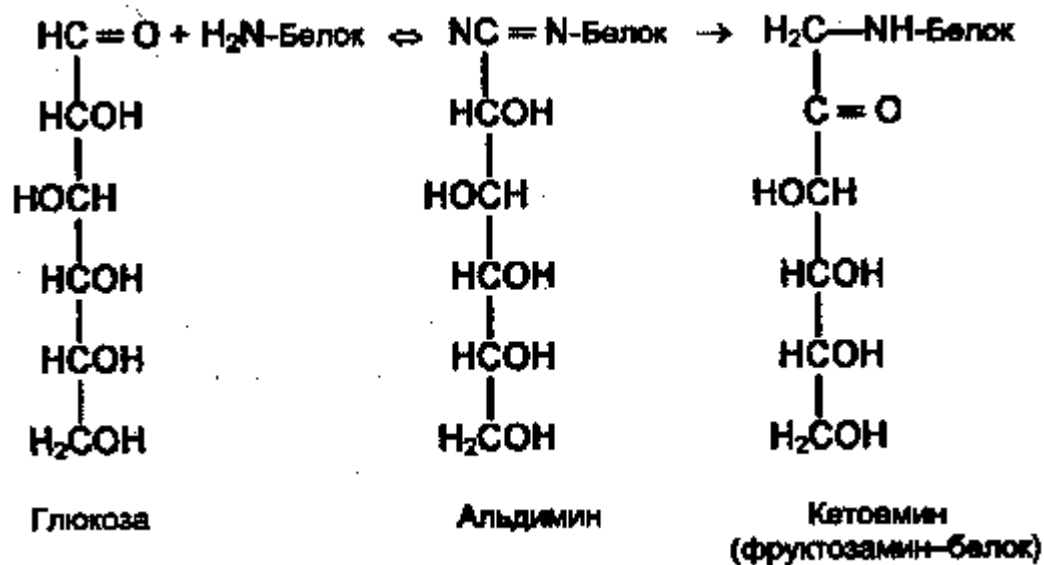


Модификация вторичных метаболитов — источник их поразительного разнообразия. Модификация происходит прежде всего в реакциях замещения (их осуществляют ацилтрансферазы), метилирования, гликозилирования. В геноме арабидопсиса обнаружены гены 43 различных ацилтрансфераз. Несколько структурно близких ацилтрансфераз используют в качестве субстратов ацил-СоА, в их активном центре содержится консервативный гистидин. Гены ацилтрансфераз в геноме собраны в кластеры.

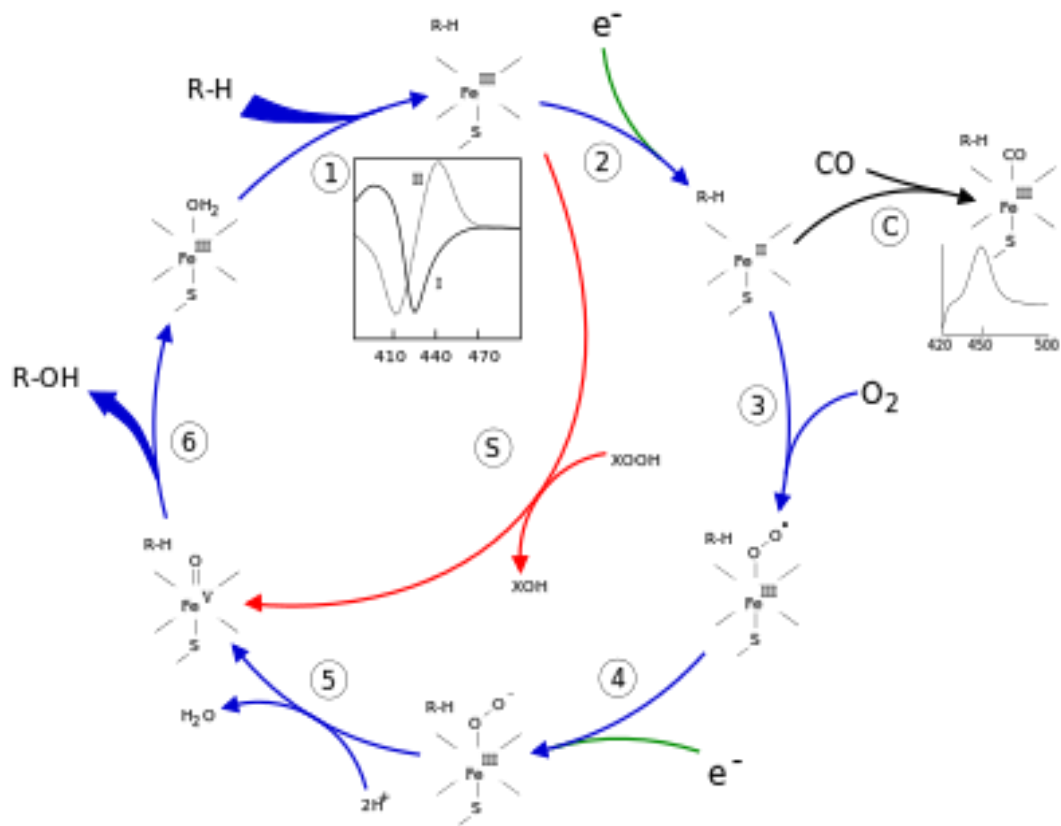
Метилтрансферазы представляют собой суперсемейство ферментов, в которое входят O-, C-, N-, S-метилтрансферазы. Они используют в качестве метилирующего субстрата S-аденозинметионин (SAM) и осуществляют метилирование фенолпропаноидов, флавоноидов, алкалоидов, поликетидов, Сахаров. C-, N-, S-метилтрансферазы структурно (и, видимо, эволюционно) не связаны, тогда как O-метилтрансферазы имеют сходную первичную структуру и консервативный SAM-связывающий мотив. Гликозилирование осуществляют гликозилтрансферазы, причем существуют три типа ферментов: O-, C-, S-гликозилтрансферазы



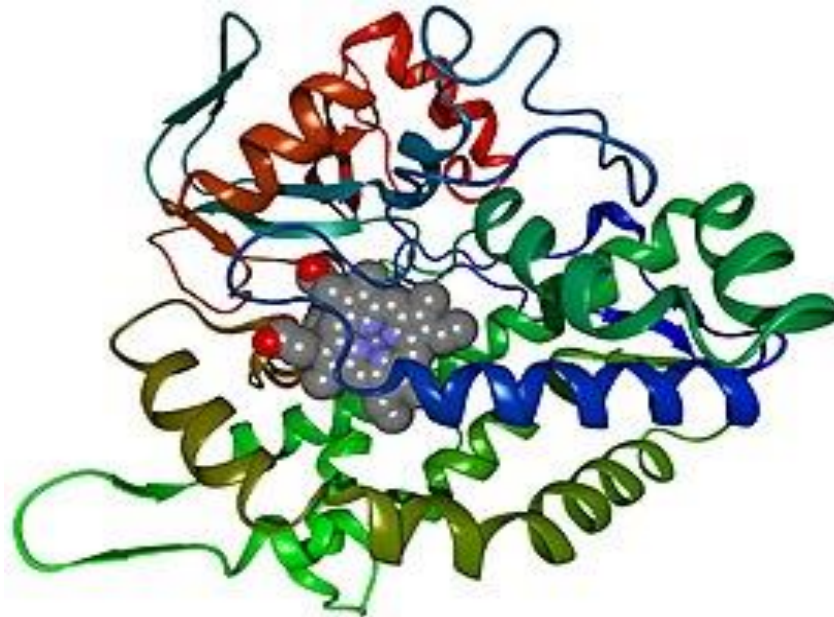
Гликозилирование — это ферментативное присоединение углеводной цепочки к органической молекуле (как правило, белку или липиду). Некоторые белки могут правильно работать только после гликозилирования, поскольку присоединенные углеводные цепочки меняют их свойства, помогают им принять правильную конформацию и так далее. Гликозилирование бывает нескольких видов в зависимости от того, к какому именно атому (азоту, кислороду, углероду, фосфору) какой именно аминокислоты присоединяется углеводная цепь.



Цитохром P450-зависимые монооксигеназы катализируют расщепление различных веществ посредством гидроксилирования с участием донора электрона НАДФН и молекулярного кислорода. В этой реакции один атом кислорода присоединяется к субстрату, а второй восстанавливается до воды.



Ферменты семейства цитохрома Р450, в отличие от остальных гемопротеинов, как правило, обладающих одним типом активности и строго определённой функцией, достаточно разнообразны по функциям, типам ферментативной активности, зачастую обладают малой субстратной специфичностью. Р450 могут проявлять как монооксигеназную, так и оксигеназную активность, поэтому иногда относятся к оксидазам со смешанной функцией



В последнее время произошёл значительный прорыв в понимании процесса метилирования ДНК у растений, особенно у *Arabidopsis thaliana*. Основными метилтрансферазами ДНК у *A. thaliana* являются Met1, Cmt3 и Drm2, которые на уровне аминокислотной последовательности подобны вышеописанным метилтрансферазам ДНК у млекопитающих.

Drm2, предположительно, участвует как в метилировании ДНК de-novo, так и в поддержании метилирования на более поздних стадиях развития. Cmt3 и Met1, главным образом, выполняют функцию поддержания метилирования ДНК.

Сайленсинг хроматина у растений

источники siРНК у растений

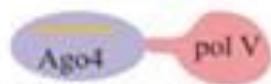


конвергентная транскрипция

Dicer Hen1 (метилаза 2'OH 3'конца)



siРНК 21n

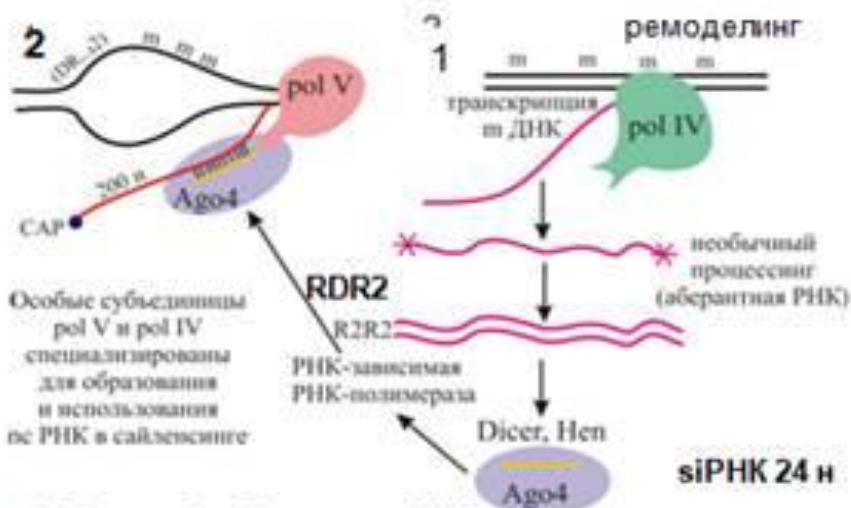


взаимодействие с длинным особым CTD pol V (NRPE1)

привлечение ДНК-метилтрансферазы, факторов ремоделинга HMT (H3K9me)

Pol IV и Pol V синтезируют некодирующие РНК

2 пути ремоделинга хроматина (оверлай)



siРНК 24 n

Cajal body

Бн 2 - способы образования si РНК

CTD pol V и GW-повторы AGO4 консервативный GW мотив (имеется и в белке Р-телец) для взаимодействия с Ago

Считается, что специфичность метилтрансферазы в процессе метилирования ДНК модулируется при помощи РНК. Специфичные РНК-транскрипты транскрибируются с определённых участков матрицы — геномной ДНК. Эти РНК-транскрипты могут формировать двухцепочные молекулы РНК. Двухцепочные РНК, посредством регуляторных сигнальных путей, связанных либо с малыми интерферирующими РНК (siRNA), либо с микроРНК (miRNA), детерминируют локализацию метилтрансфераз ДНК на участках специфических нуклеотидных последовательностей в геноме.

