

# Б Е Л К И 3

лекция №  
доцент Свергун В.Т.



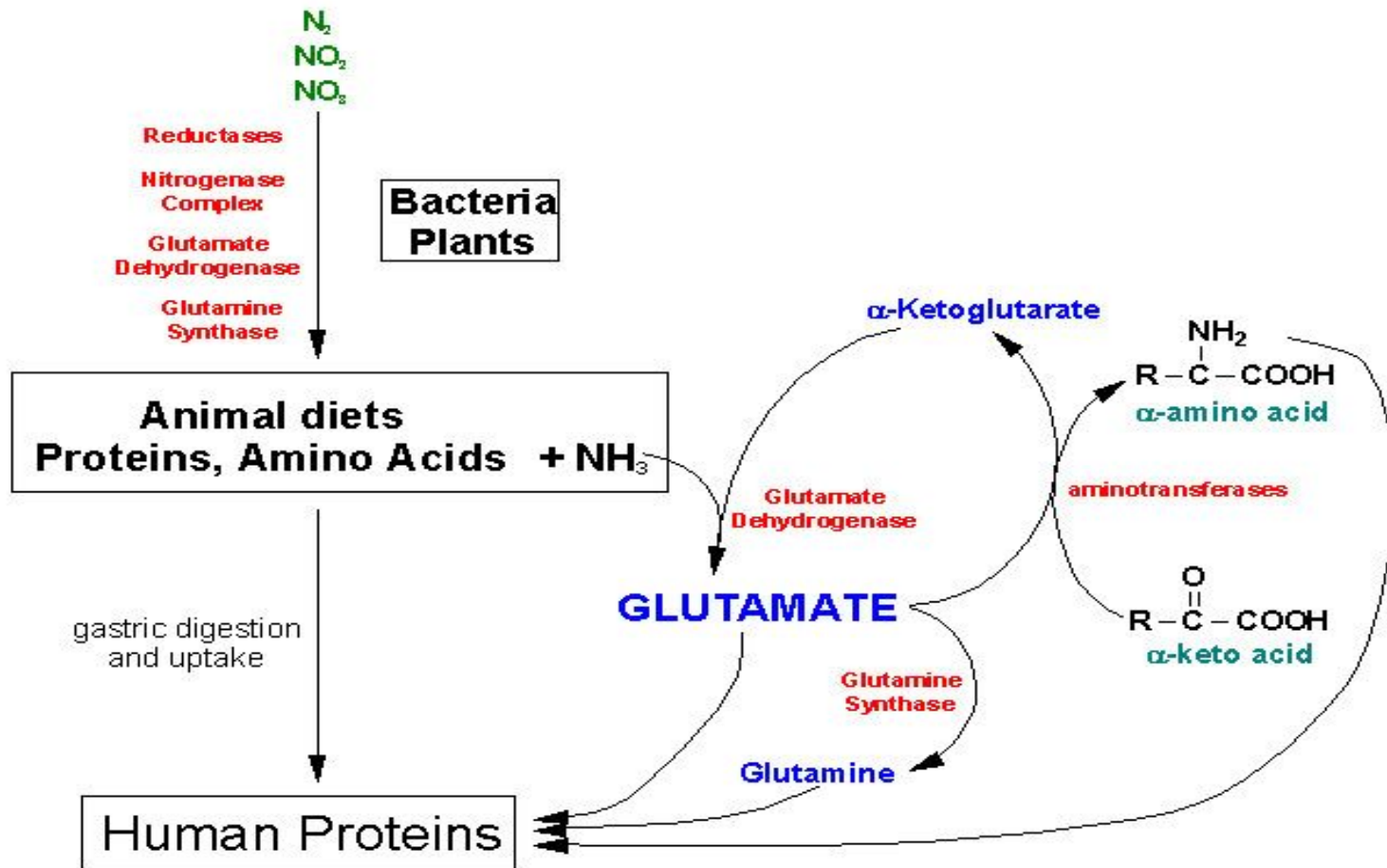
# Содержание:

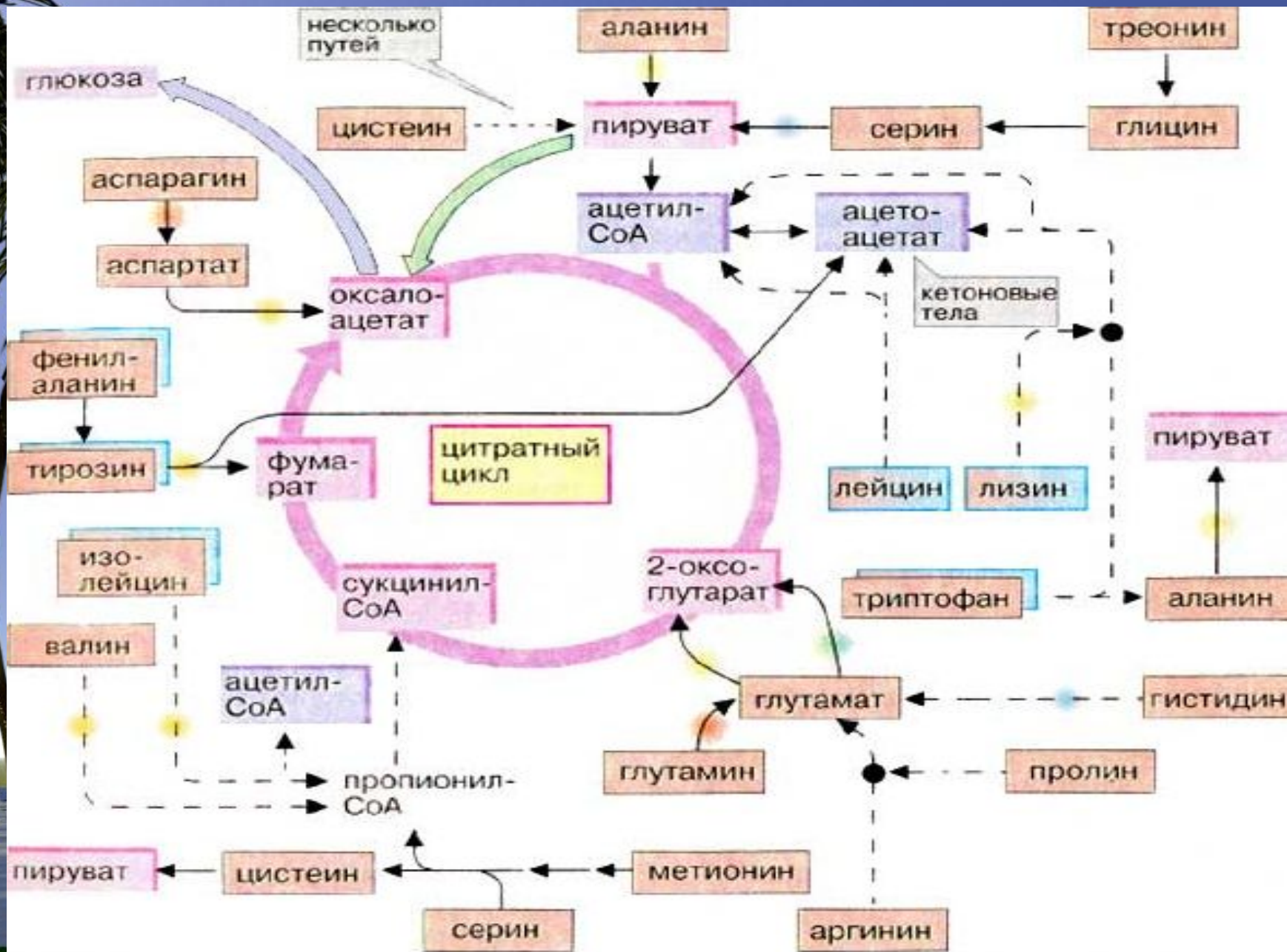
1. Пути вступления аминокислот в ЦТК
2. Особенности обмена отдельных аминокислот-биосинтез, распад, участие в ГНГ, или кетогенезе, применение в медицине
3. Интеграция углеводного, липидного и белкового обменов, механизм образования общих метаболитов.
4. Метаболизм нуклеопротеидов

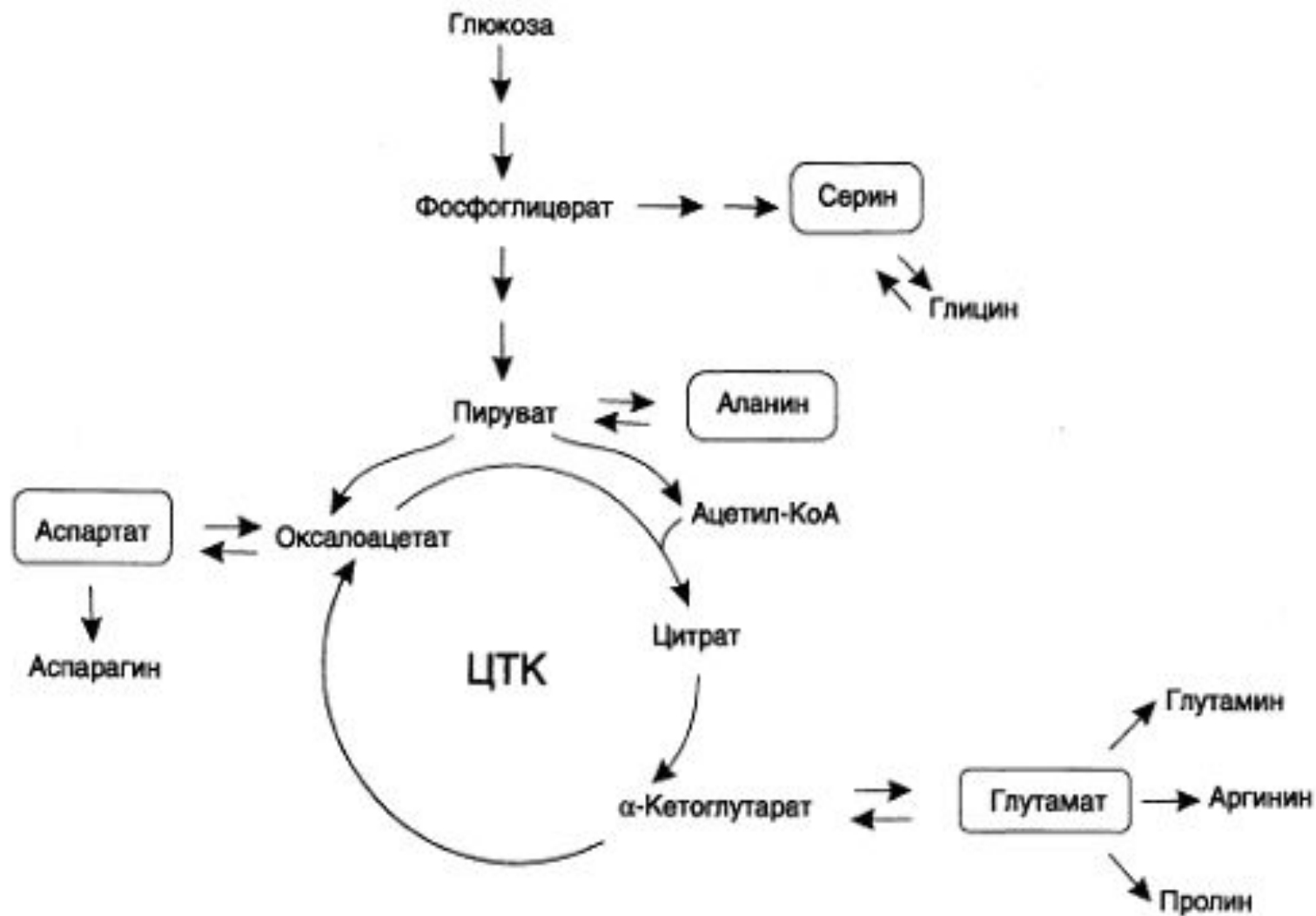




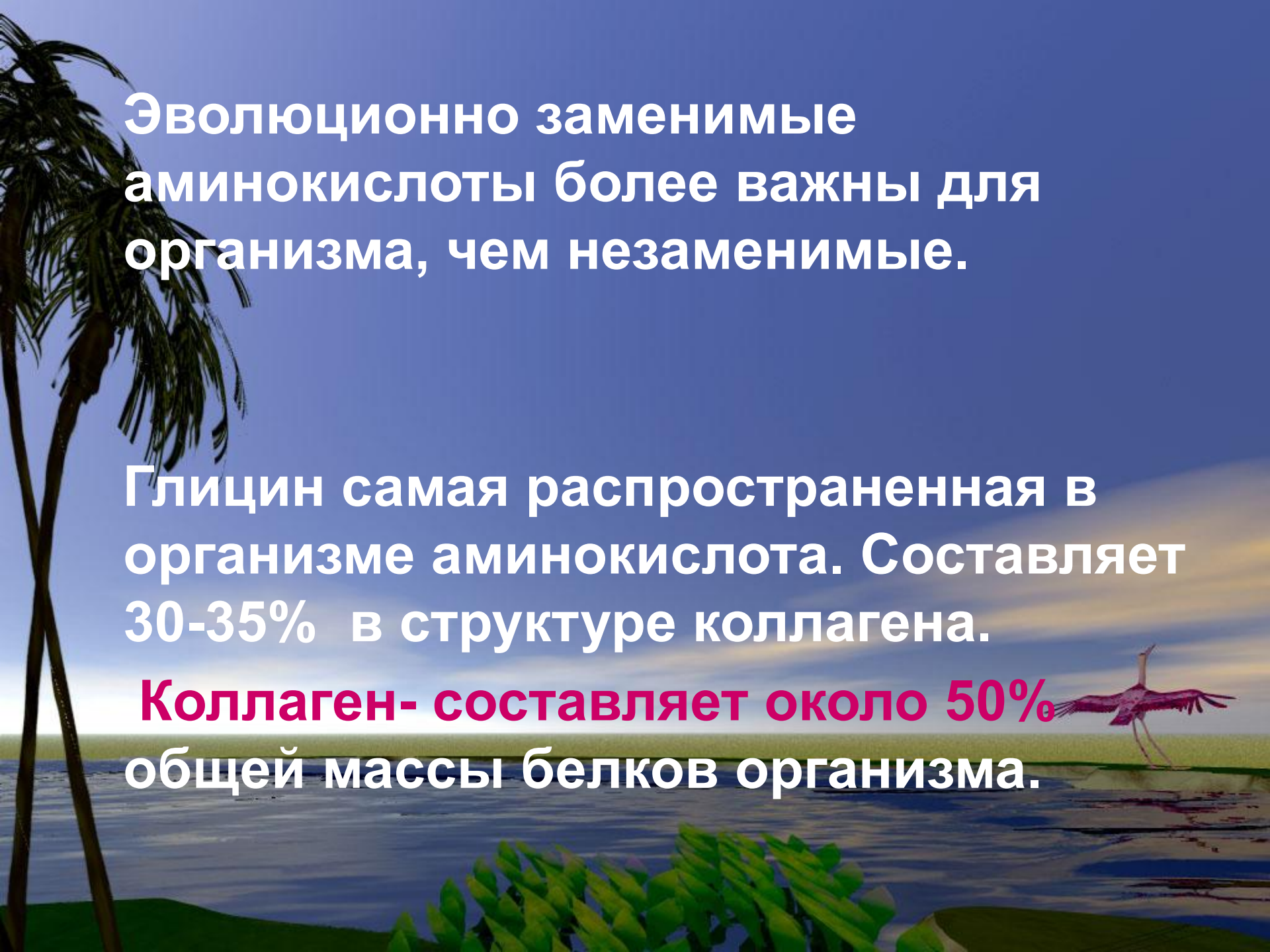
# Метаболизм азота











Эволюционно заменимые аминокислоты более важны для организма, чем незаменимые.

Глицин самая распространенная в организме аминокислота. Составляет 30-35% в структуре коллагена.

**Коллаген- составляет около 50%** общей массы белков организма.

# ГЛИЦИН

коллаген

пурины

глутатион

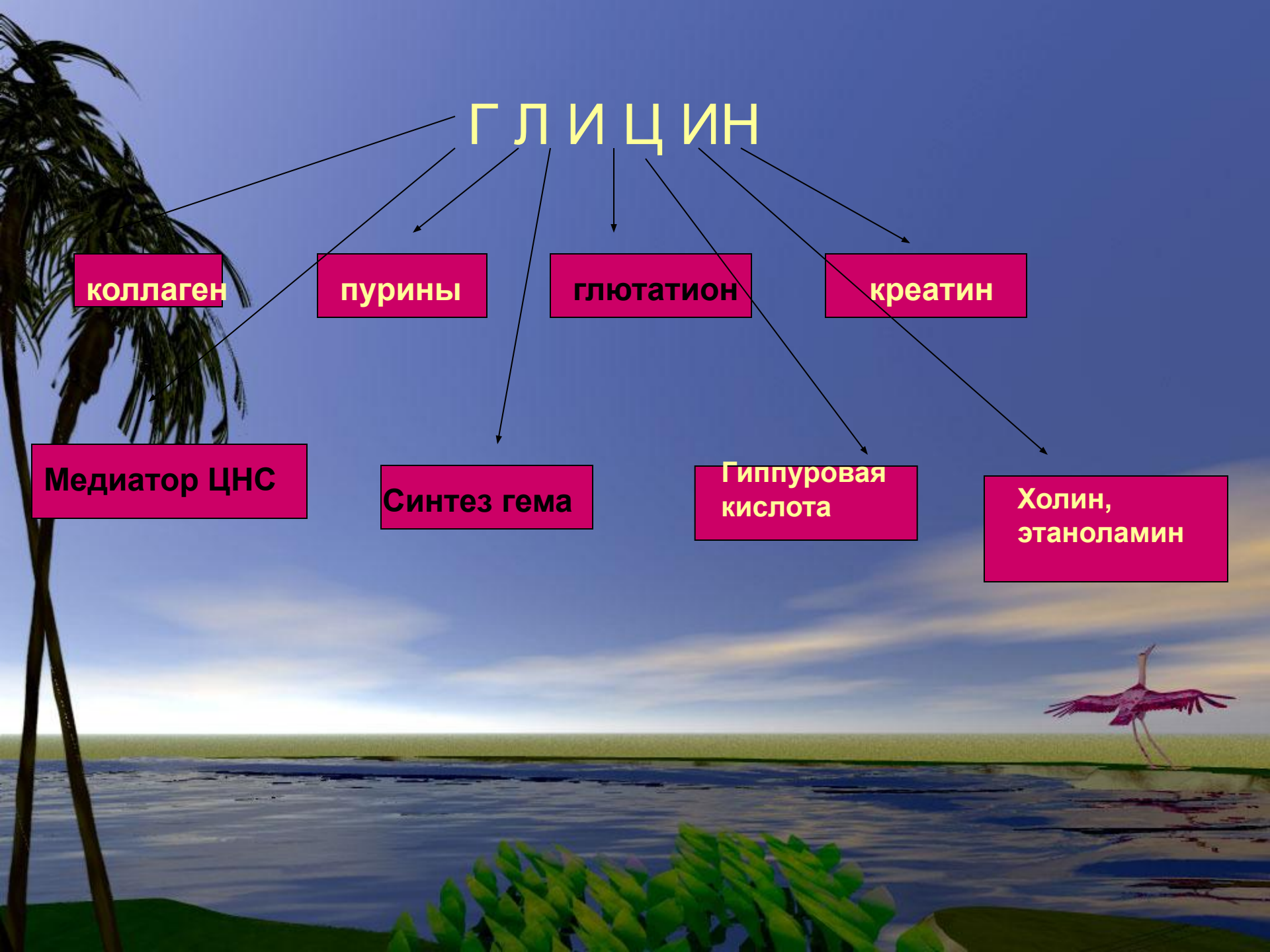
креатин

Медиатор ЦНС

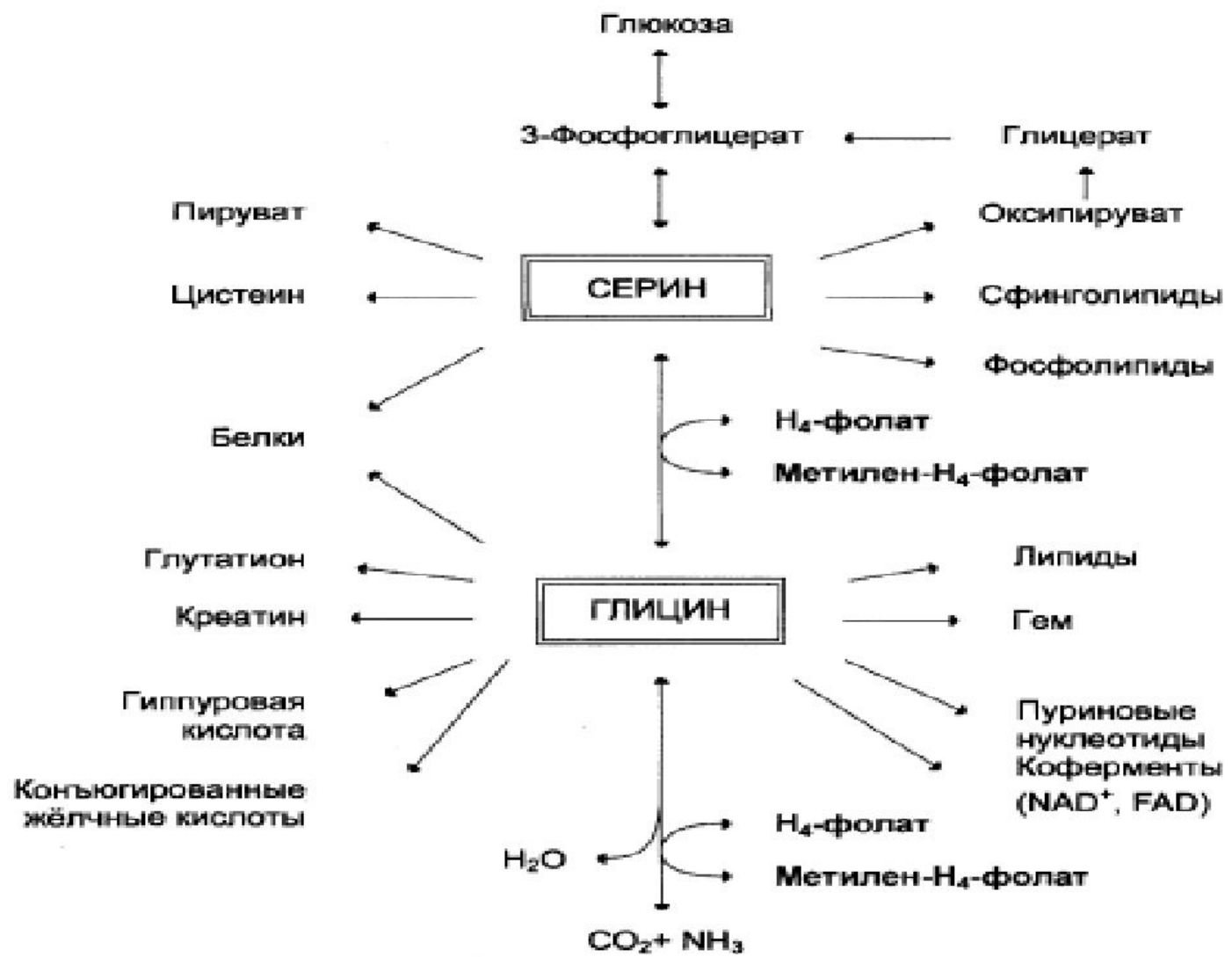
Синтез гема

Гиппуровая  
кислота

Холин,  
этаноламин





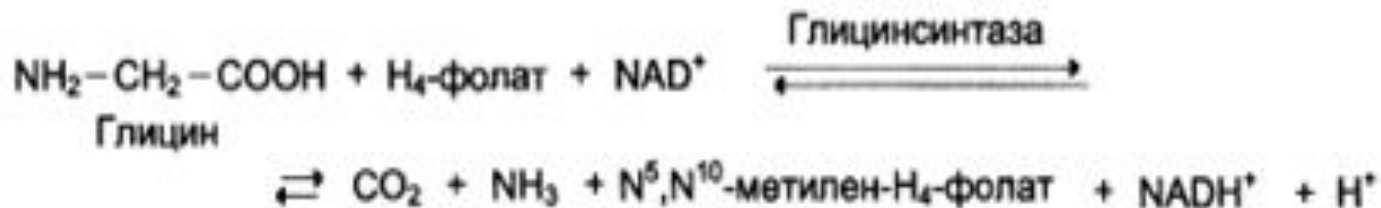


Биологическая роль серина и глицина.

Пути синтеза СЕР и ГЛИ используются и для образования других аминокислот

- В синтезе СЕР и ГЛИ важную роль играют промежуточные продукты обмена глюкозы, а глицин и серин используются в формировании других аминокислот, нуклеотидов и фосфолипидов.





**Глицин-синтаза- ферментная система, содержащая 4 белка: Р<sub>белок</sub>,**

**включающий (В<sub>6</sub>), Н<sub>белок</sub>( содержащий ЛК),  
L<sub>белок</sub>- липоамид**

**ДГ, Г<sub>белок</sub>- ТГФК( тетрагидрофолиевая кислота).**

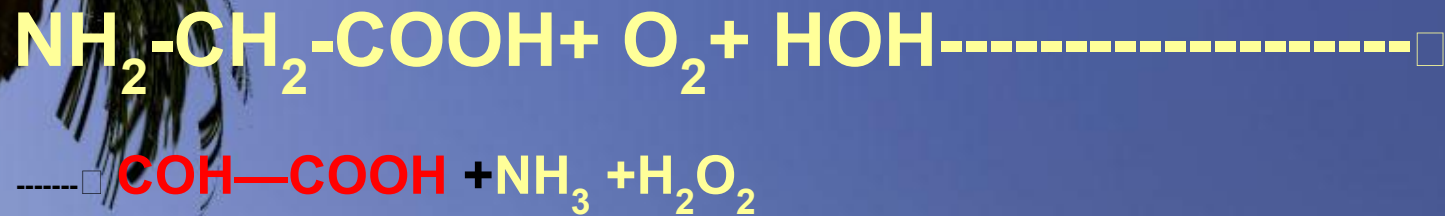
**Биологический смысл этой реакции- в образовании формы-**







Гли-<-----> Серин + ТГФК  
Эта реакция обратима



**HOH-COOH**- глиоксиловая кислота окисляется до



$HCOOH + TGFK \rightleftharpoons N^5, N^{10} -CH_2-TGFK$  – Это формильное производное ТГФК, которое служит донором оксиметильной группы в реакциях превращения Гли и Сер

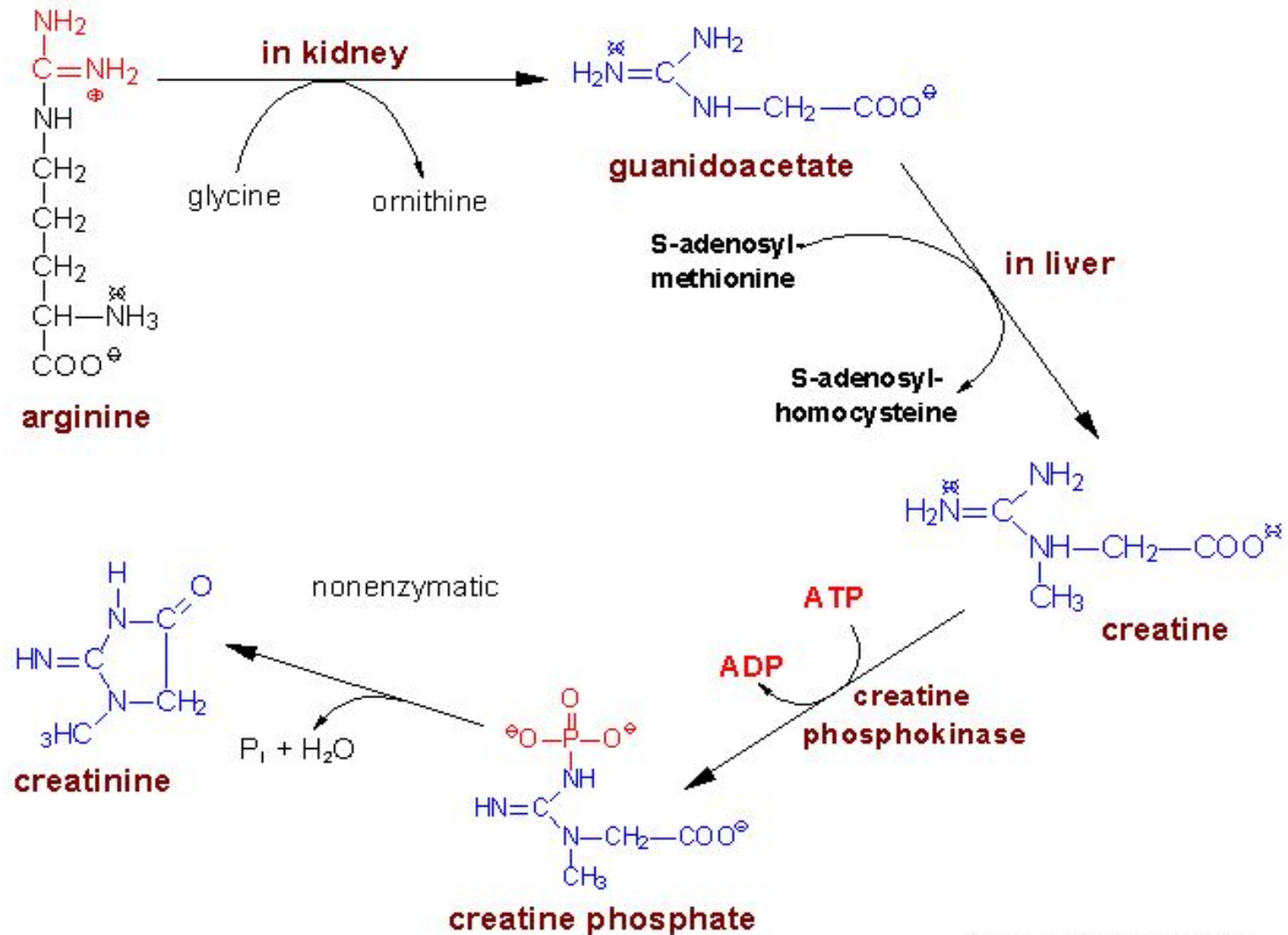
**Глицин участвует в синтезе креатина.  
Первая реакция протекает в почках –**

**образуется гуанидинацетат (гликоцианин)  
при участии гликоцианинтрансферазы.**

**АРГ+ ГЛИ ----□ Гликоцианин+ Орн.**

**Вторая р-ция протекает в печени при  
участии гуанидинацетаттрансферазы.**









**Креатинфосфат- буфер  
макроэргов мышц( главный**

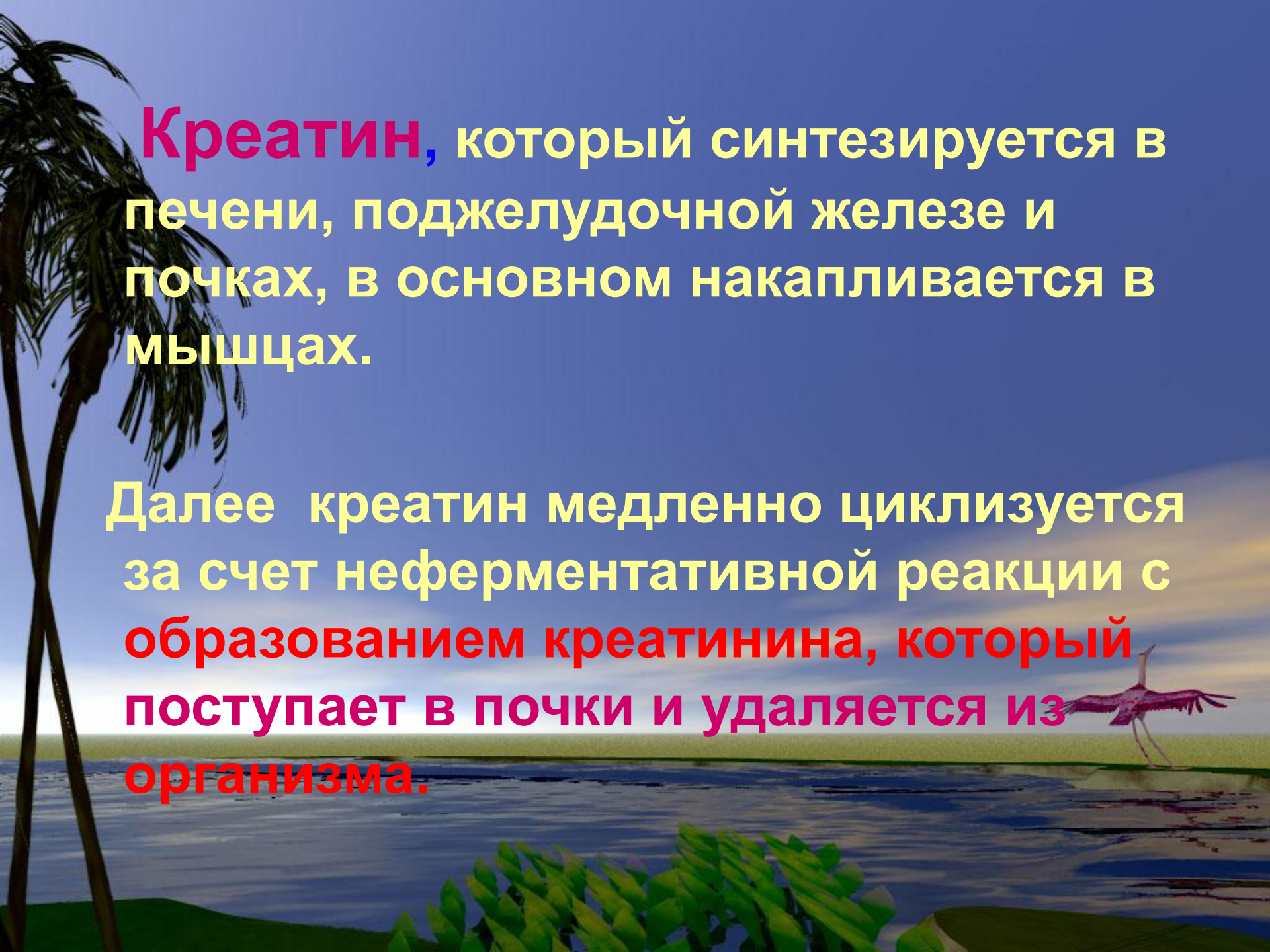
**энергетический ресурс мышц).**

**Креатин** обладает седативным  
действием, является эндогенным  
фактором нейрогуморального  
контроля. При депрессии его  
концентрация возрастает.

**В спокойном состоянии**

**креатинфосфат**  
синтезируется из креатина. При  
этом фосфатная группа  
присоединяется по  
гуанидиновой группе креатина  
(N-гуанидино-N-метилглицина).





**Креатин**, который синтезируется в печени, поджелудочной железе и почках, в основном накапливается в мышцах.

Далее креатин медленно циклизуется за счет неферментативной реакции с образованием **креатинина**, который поступает в почки и удаляется из организма.



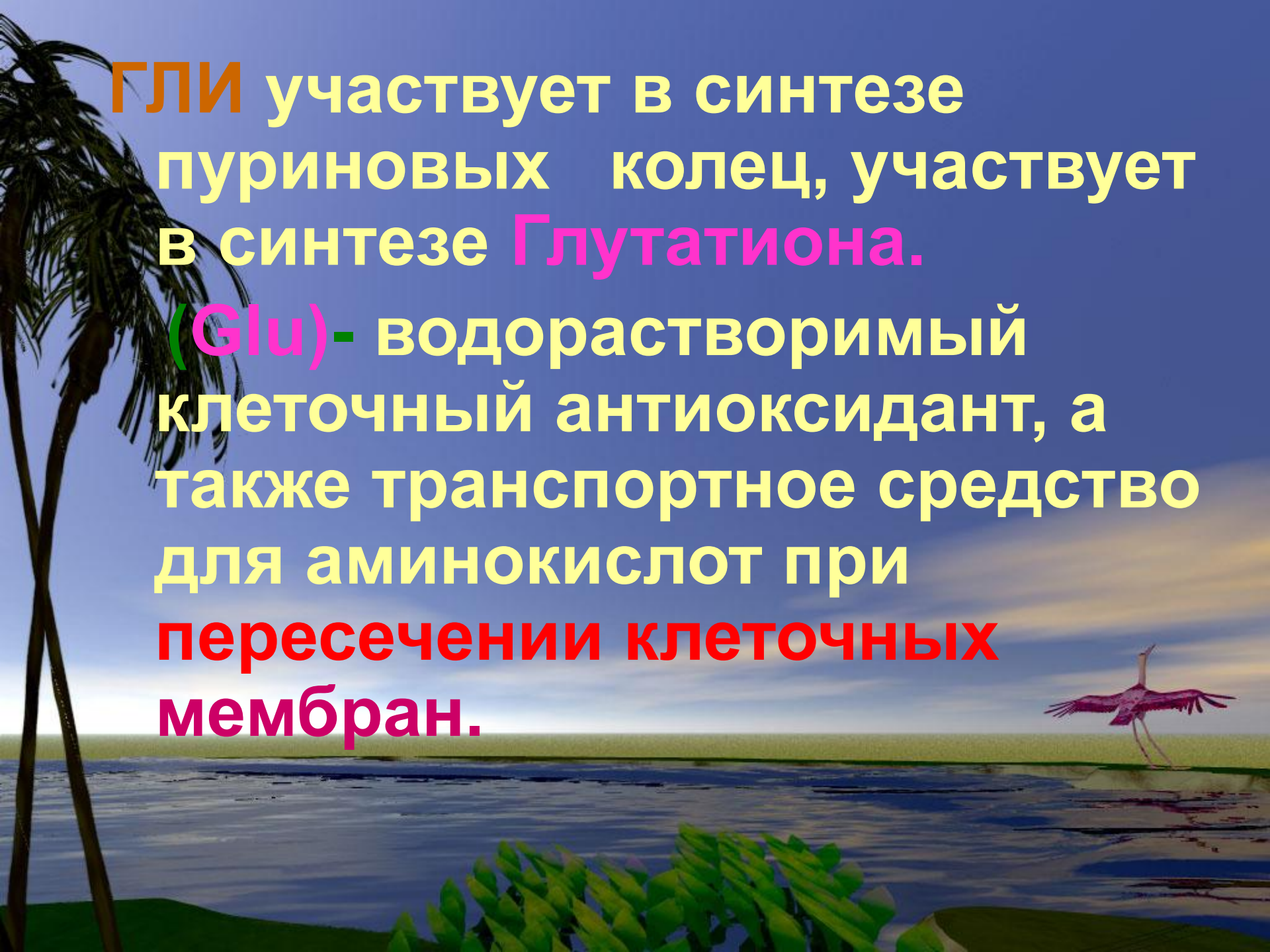
## Нарушения креатин- креатининового

обмена наблюдается при заболеваниях мышц. Креатинурия наблюдается при миопатиях, мышечных дистрофиях, миастениях, миоглобинуриях.

**Креатин появляется в моче при нарушении синтеза креатинфосфата.**

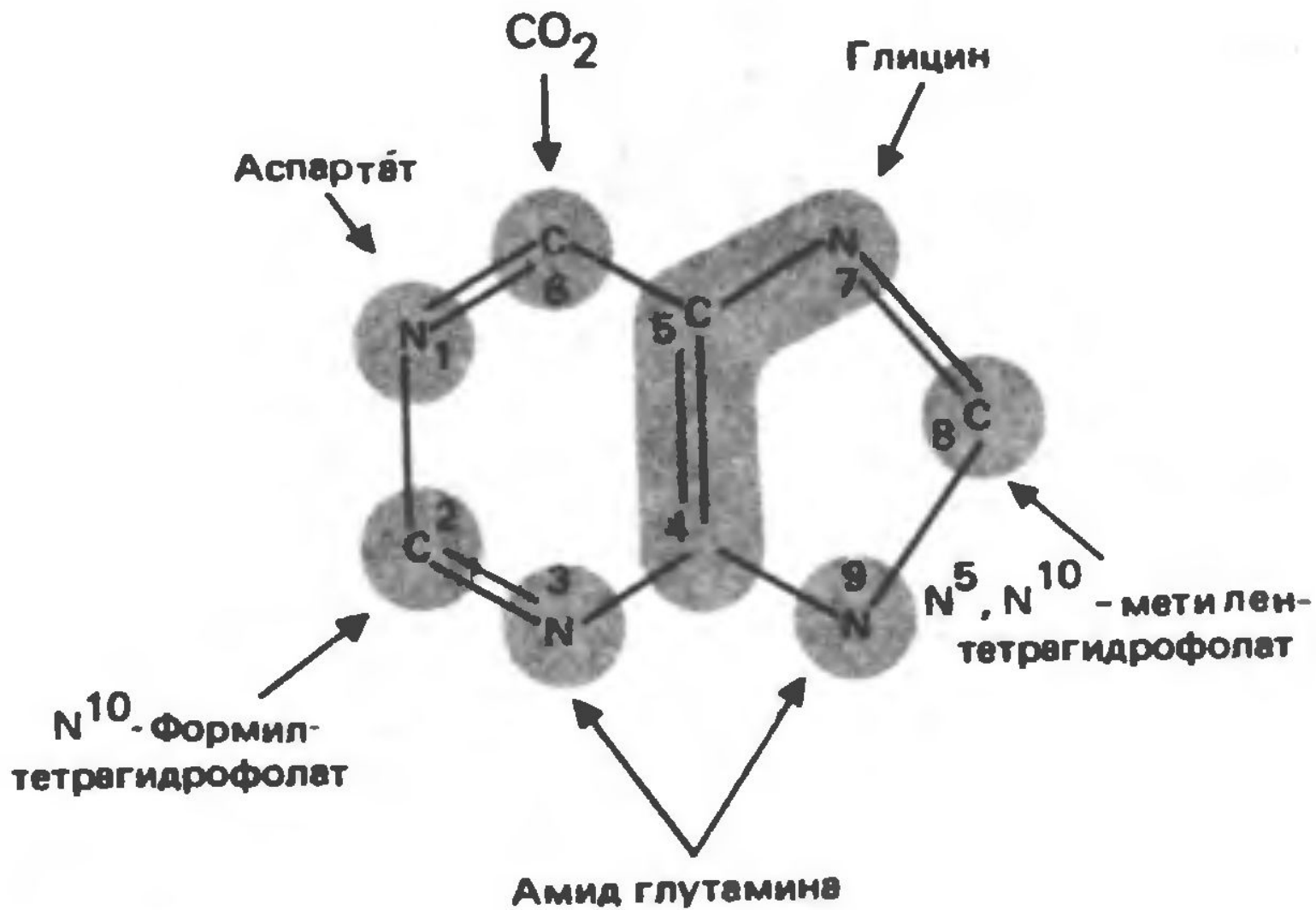
**А также при поражении печени, СД, гипертиреозах, болезни Аддисона, акромегалии, инфекц. заболеваниях, в том числе и при авитаминозах С и Е, когда усиливается распад белков**





**ГЛИ** участвует в синтезе  
пуриновых колец, участвует  
в синтезе **Глутатиона**.

**(Glu)**- водорастворимый  
клеточный антиоксидант, а  
также транспортное средство  
для аминокислот при  
**пересечении клеточных  
мембран.**





**ГЛИ** определяет О/В потенциал.

При СД, алкогольной интоксикации уровень ГЛИ падает.

**ГЛИ** принимает участие в биосинтезе гема.(Hb крови)

**ГЛИ** обеспечивает синаптическую передачу на уровне спинного мозга (антагонист стрихнин)



## **Нарушения обмена ГЛИ**

При некоторых формах наследственной патологии уровень ГЛИ в почках повышается.

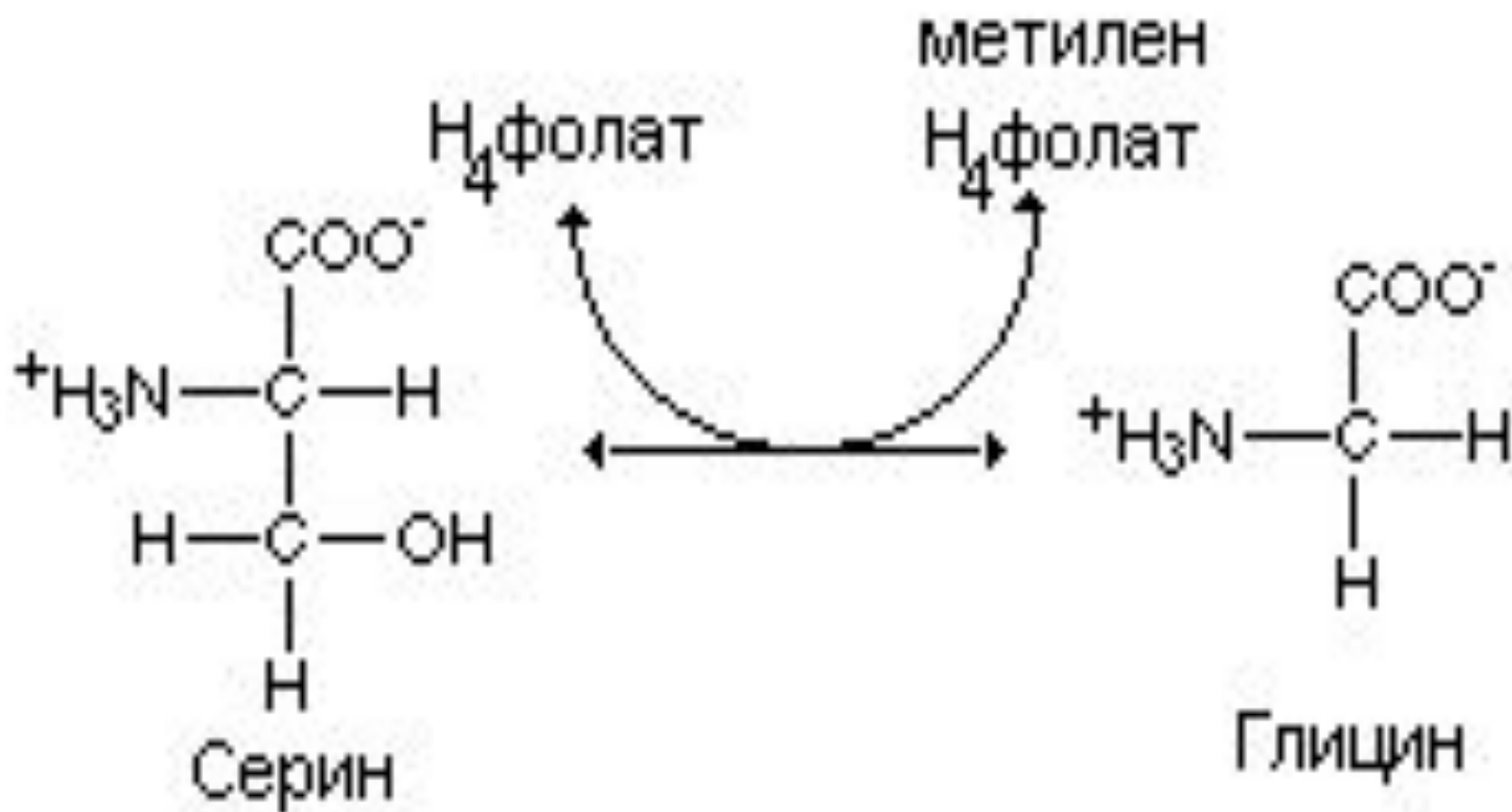
В почках есть фермент глицинооксидаза, которая обеспечивает окислительное дезаминирование. При патологии активность фермента высока

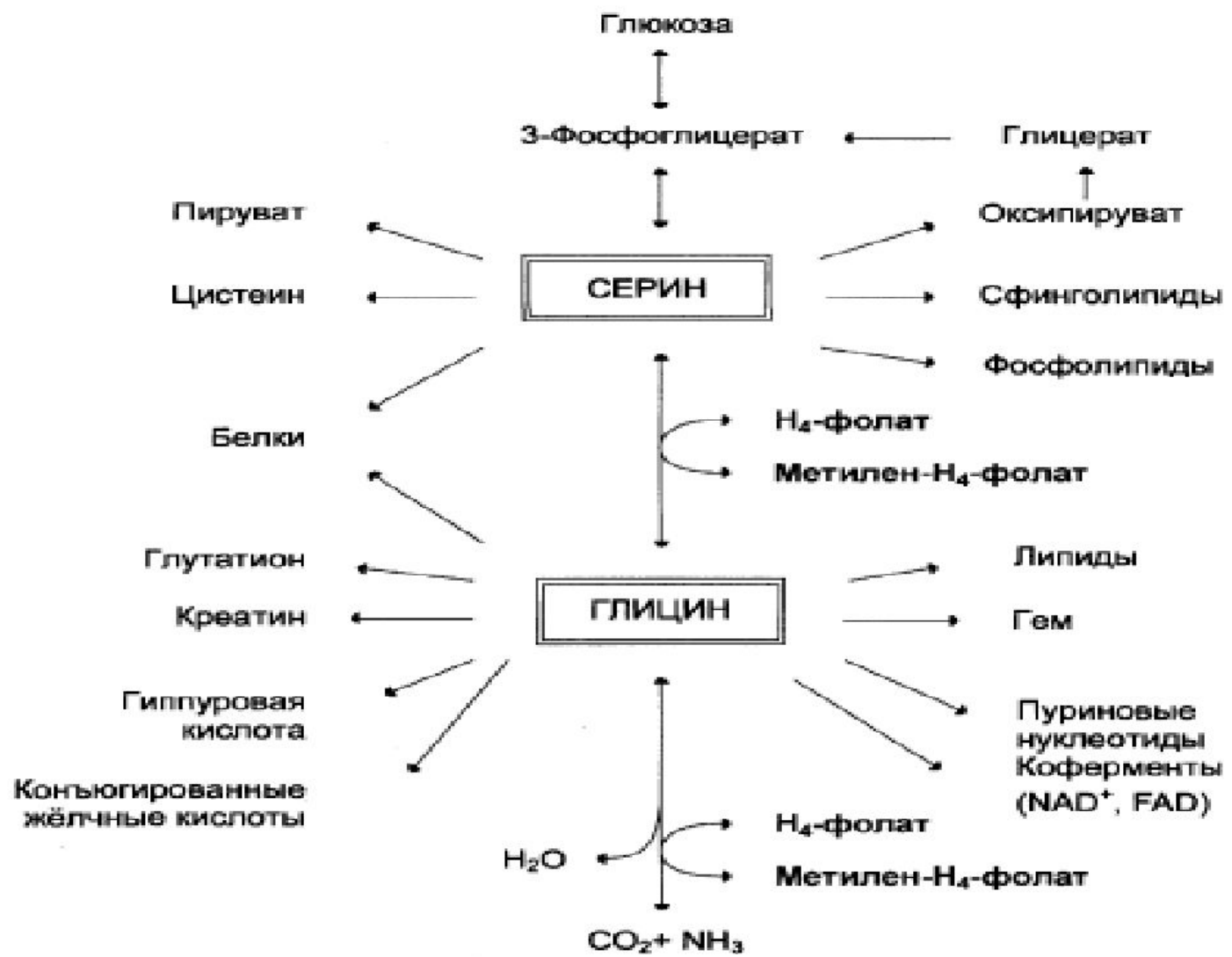


- Пути синтеза **СЕР** и **ГЛИ** используются также при образовании других аминокислот.









Биологическая роль серина и глицина.

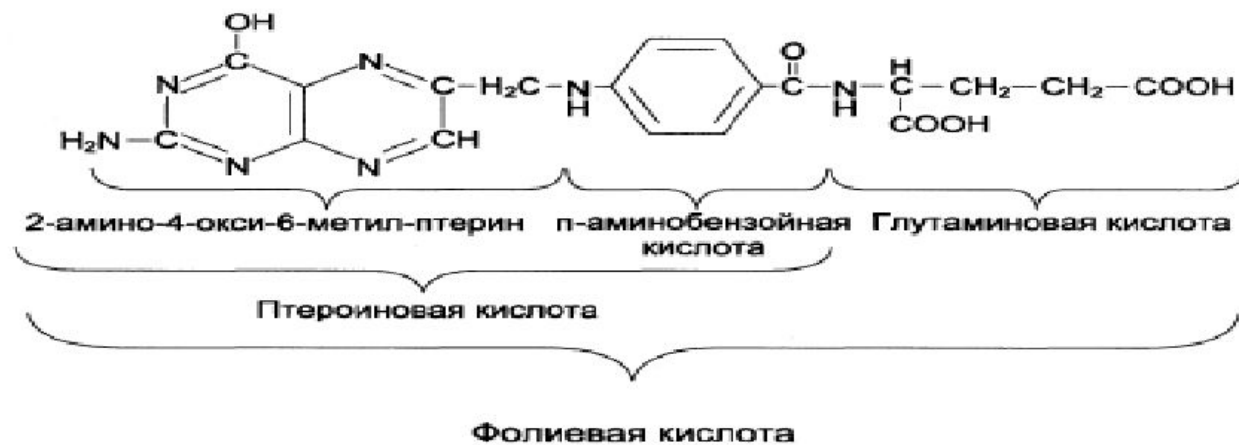


Схема А

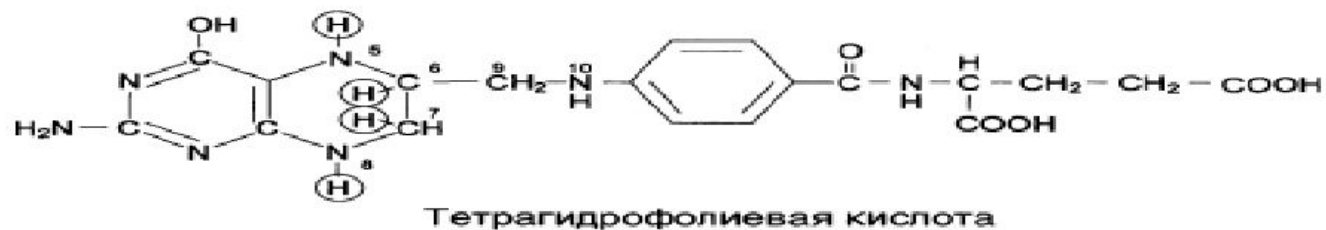


Схема Б

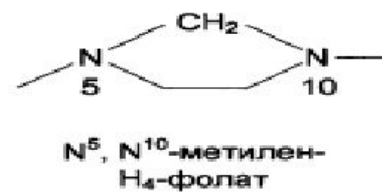


Схема В





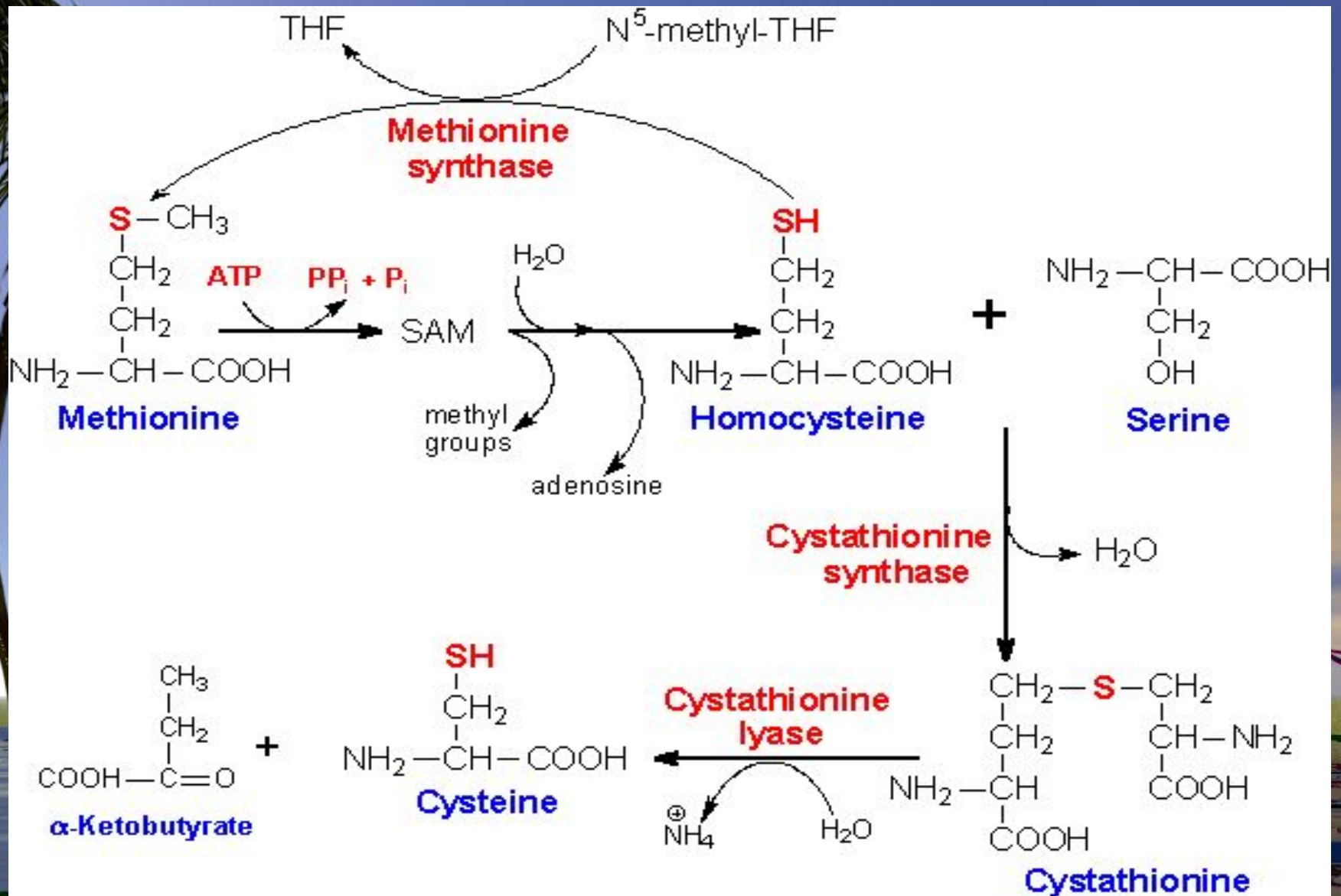
Цистеин- заменимая аминокислота  
синтезируется из незаменимой-  
**Метеонина.**

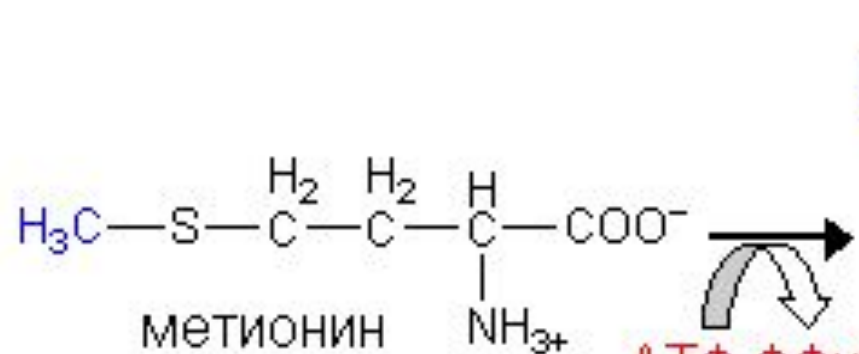
Промежуточное соединение –  
**цистатионин-**

является радиопротектором, т.к. блокирует  
перекисное окисление, связывая  $Fe^{++}$

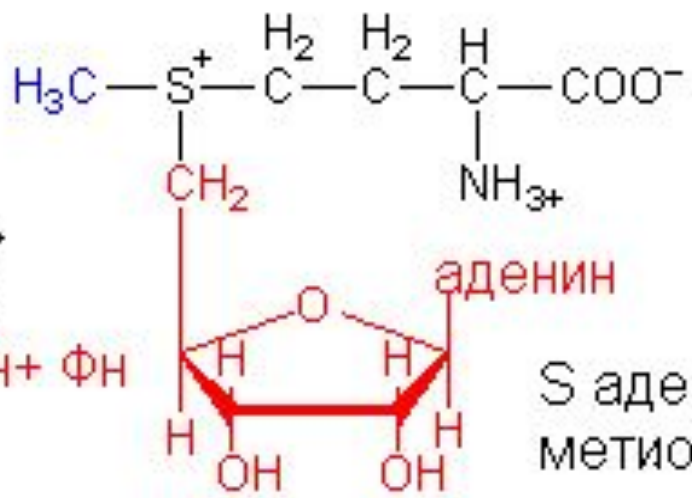
**Цистеин входит в состав глутатиона.**

# Синтез цистеина





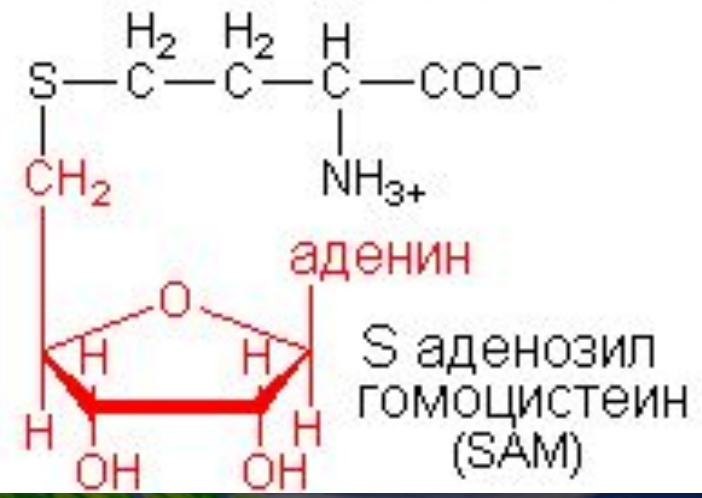
АТФ → ФФН + ФН



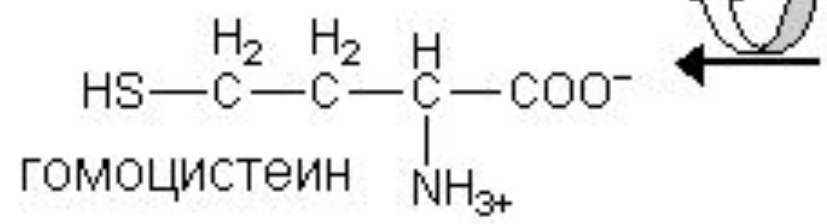
акцептор

↓

метилированный акцептор



аденинозин + H<sub>2</sub>O

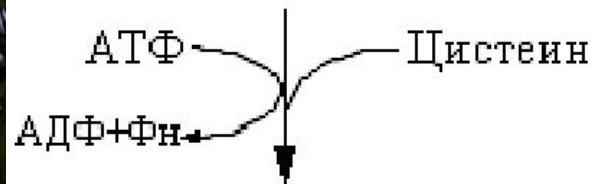




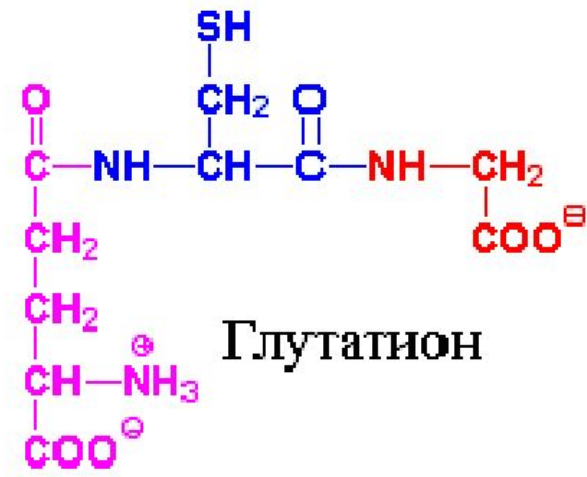
- Цистеин, так же как и 2 другие заменимые аминокислоты- ГЛИ и ГЛУ входит в состав Глутатиона-( Glu)



# Глутамат



## γ-Глутамилцистеин



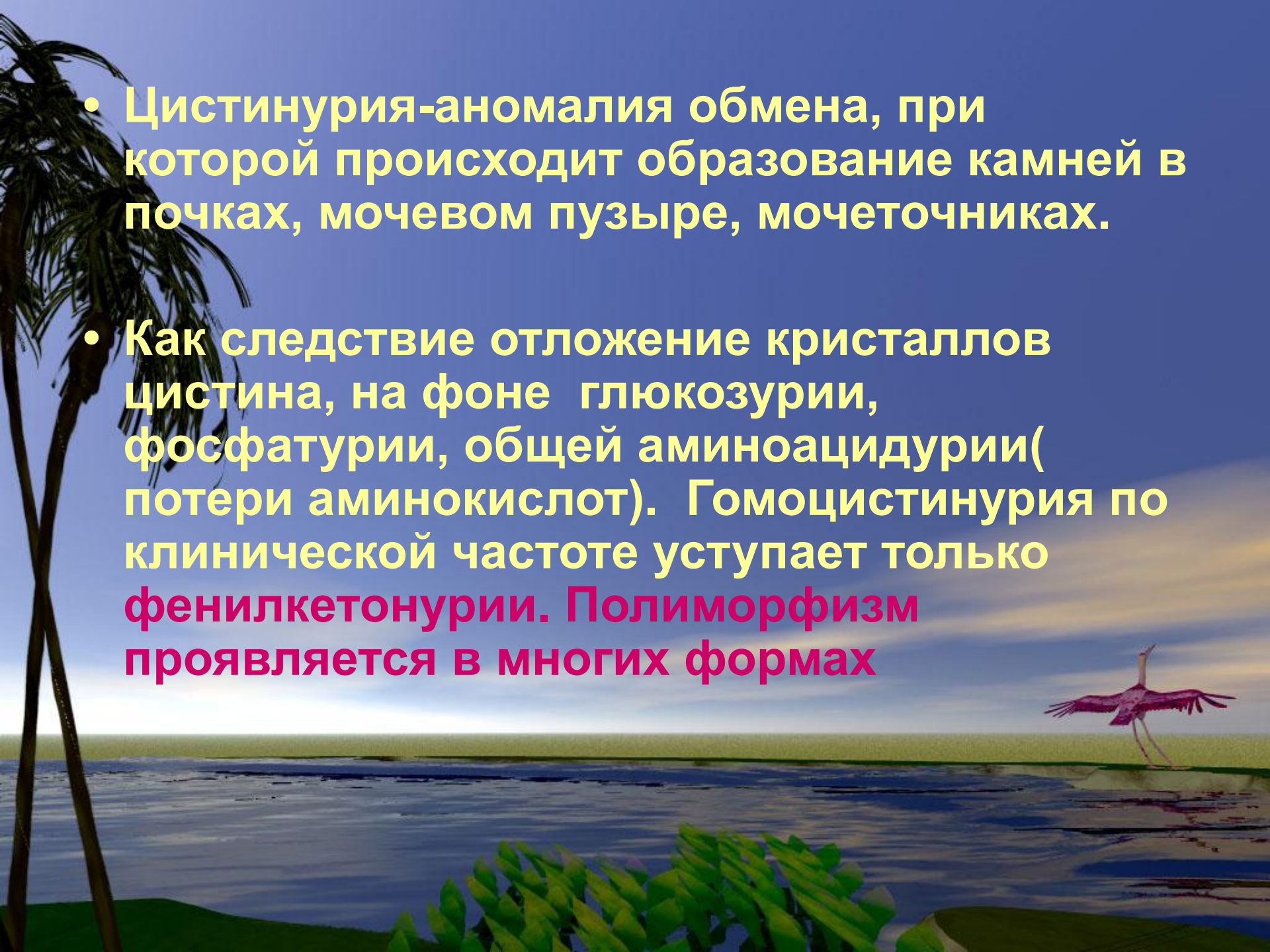
# Нарушения метаболизма цистеина- обширны

Это Гомоцистинурии - I, II, III, IV,  
цистатионурия, цистиноз -  
заболевания, связанные с  
нарушением активности ферментов,  
промежуточных стадий метаболизма  
серосодержащих аминокислот., а  
также с нарушением реабсорбции в  
почечных канальцах.





- Цистинурия-аномалия обмена, при которой происходит образование камней в почках, мочевом пузыре, мочеточниках.
- Как следствие отложение кристаллов цистина, на фоне глюкозурии, фосфатурии, общей аминоацидурии(потери аминокислот). Гомоцистинурия по клинической частоте уступает только фенилкетонурии. Полиморфизм проявляется в многих формах



Глутамин

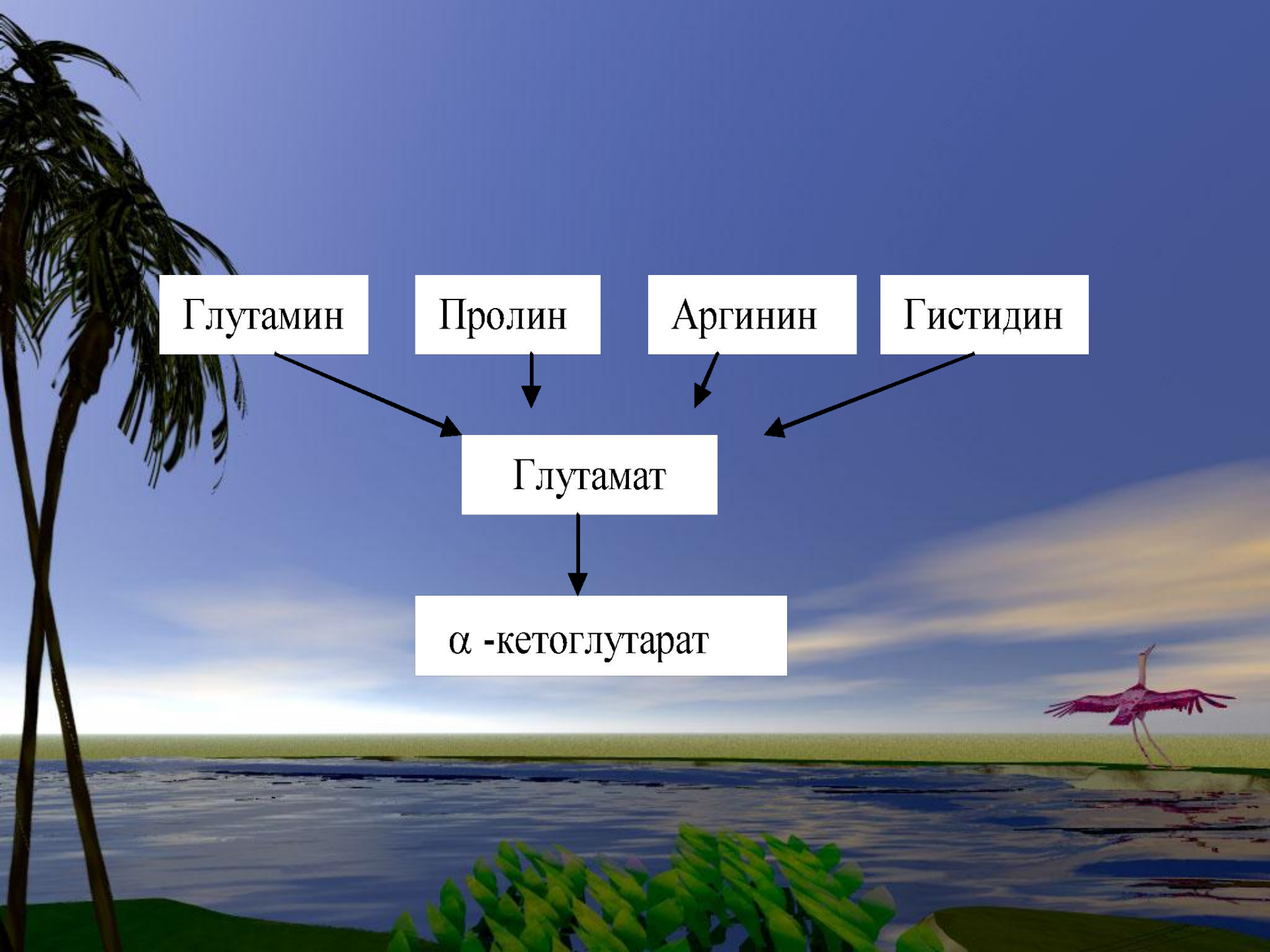
Пролин

Аргинин

Гистидин

Глутамат

$\alpha$  -кетоглутарат



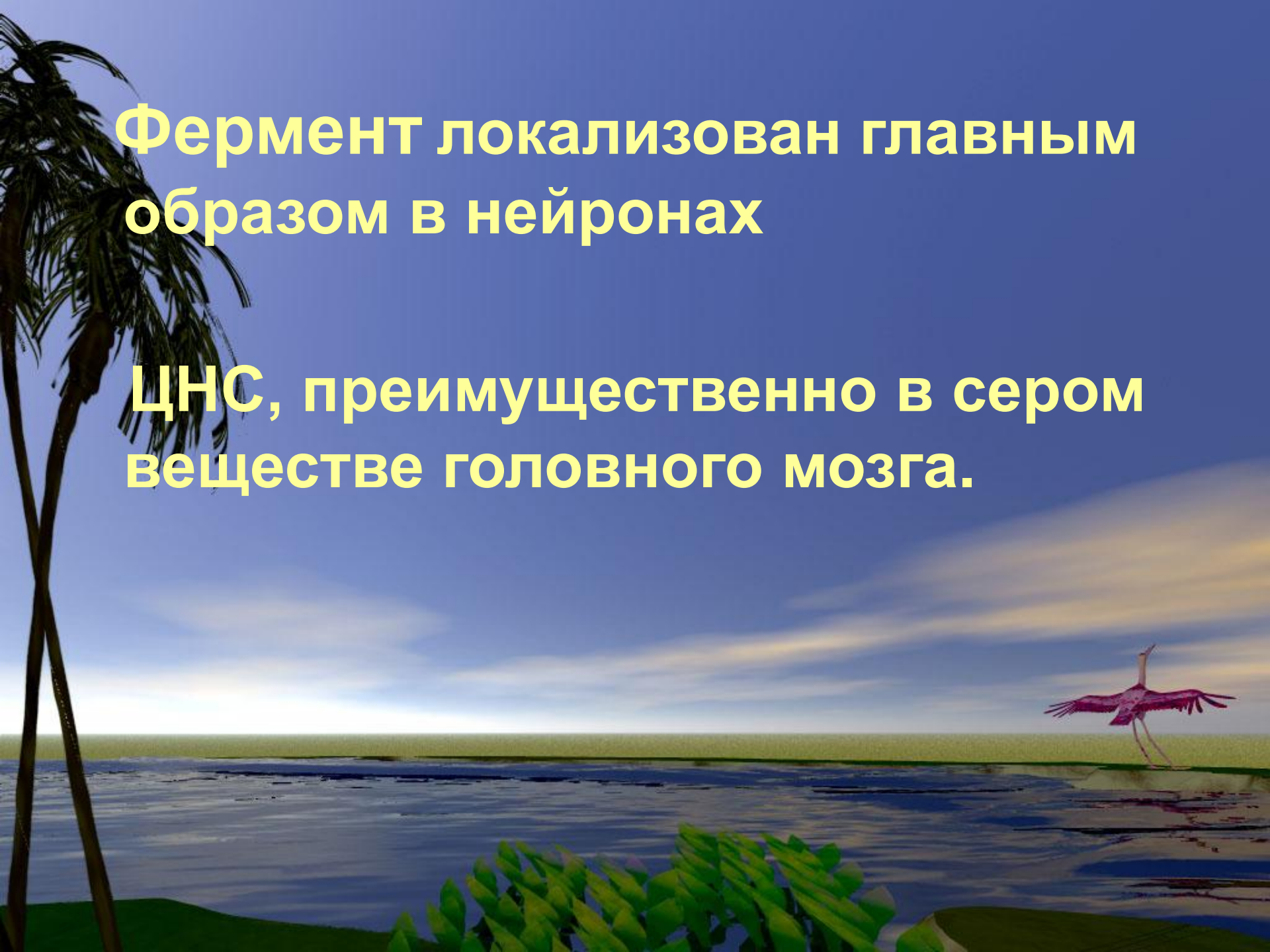
# $\alpha$ аминomásляная кислота

образуется путем  
декарбоксилирования L-  
глутамата. Эта реакция  
катализируется  
пиридоксальфосфат-зависимым  
ферментом L-глутамат-  
декарбоксилазой.



**Фермент локализован главным образом в нейронах**

**ЦНС, преимущественно в сером веществе головного мозга.**



**В особенности важной для  
нормального функционирования**

**головного мозга является реакция  
декарбоксилирования, в результате  
которой образуется  $\gamma$ -аминомасляная  
кислота ( $\gamma$ -аминобутират) (ГАМК,  
GABA) (предшественник — глутамат)  
и биогенные амины.**



**2** аспартат-транс-аминидаза 2.6.1.1

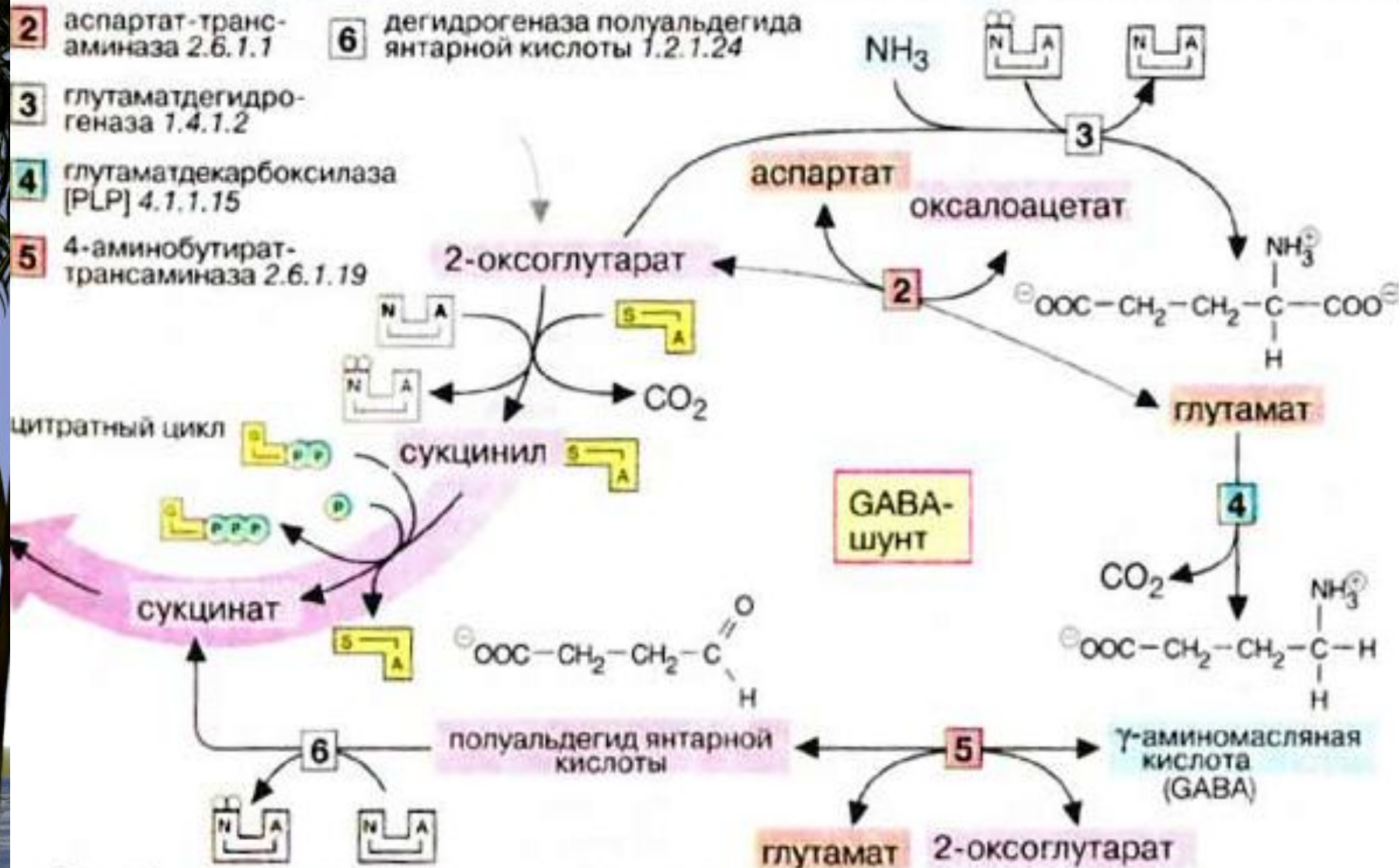
**6** дегидрогеназа полуальдегида янтарной кислоты 1.2.1.24

**3** глутаматдегидрогеназа 1.4.1.2

**4** глутаматдекарбоксилаза [PLP] 4.1.1.15

**5** 4-аминобутират-трансаминаза 2.6.1.19

цитратный цикл




Метаболизм аминокислот в головном мозге



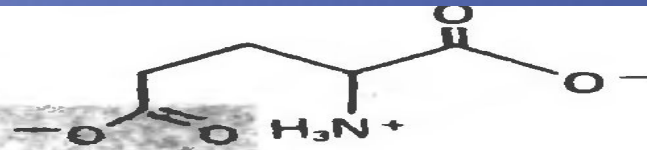
**ГАМК- шунт характерен  
для клеток ЦНС,**

**но не играет существенной  
роли в других тканях.**

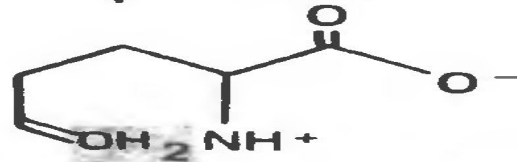




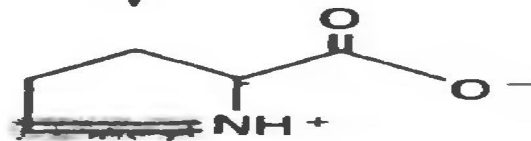
**ГАМК оказывает тормозящий эффект на деятельность ЦНС. Ее препараты используют при лечении заболеваний , сопровождающихся возбуждением коры головного мозга**



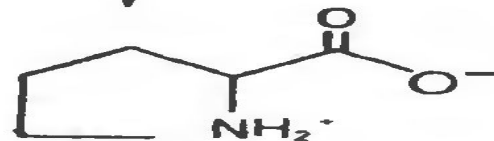
L-Глутамат



L-Глутамат- $\gamma$ -полуальдегид

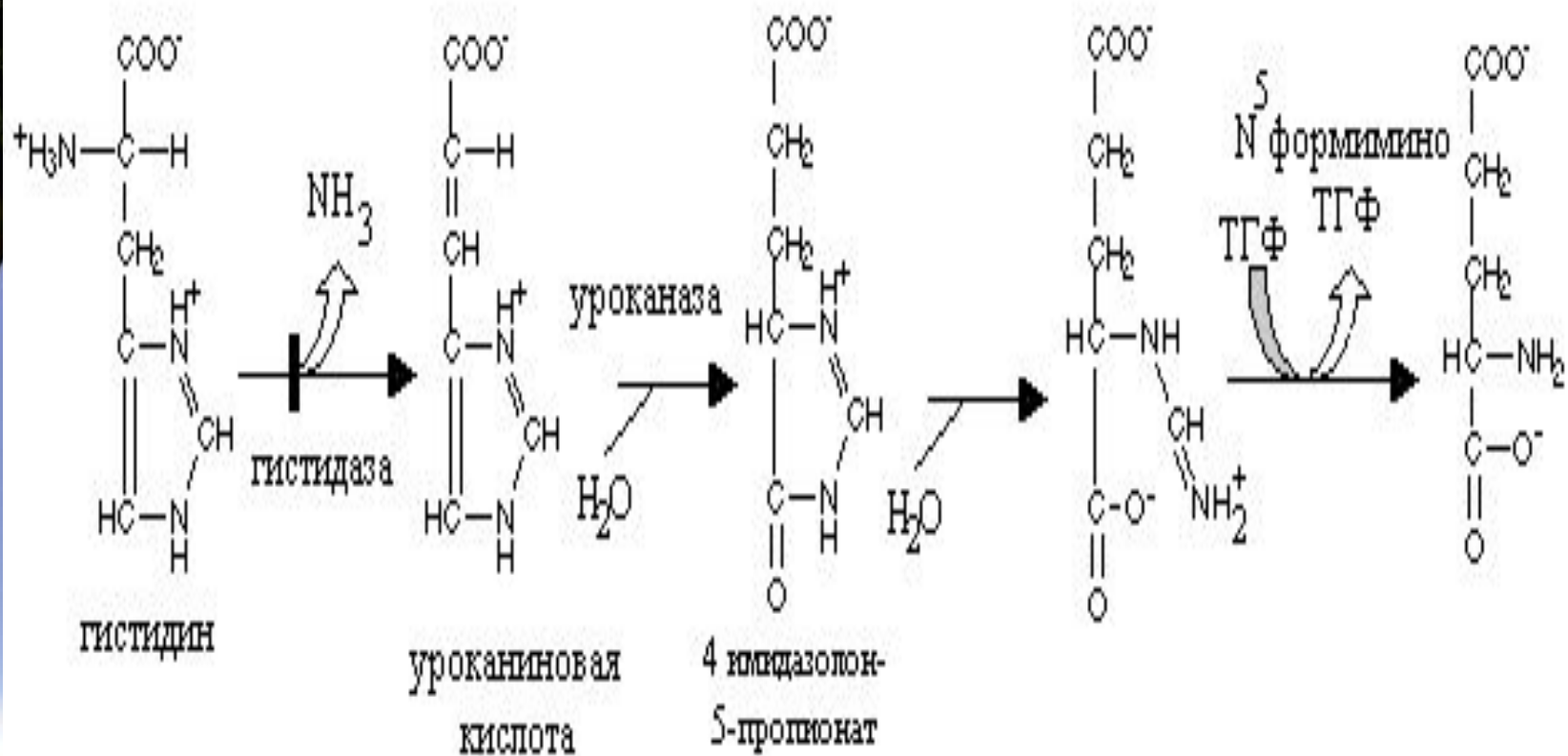


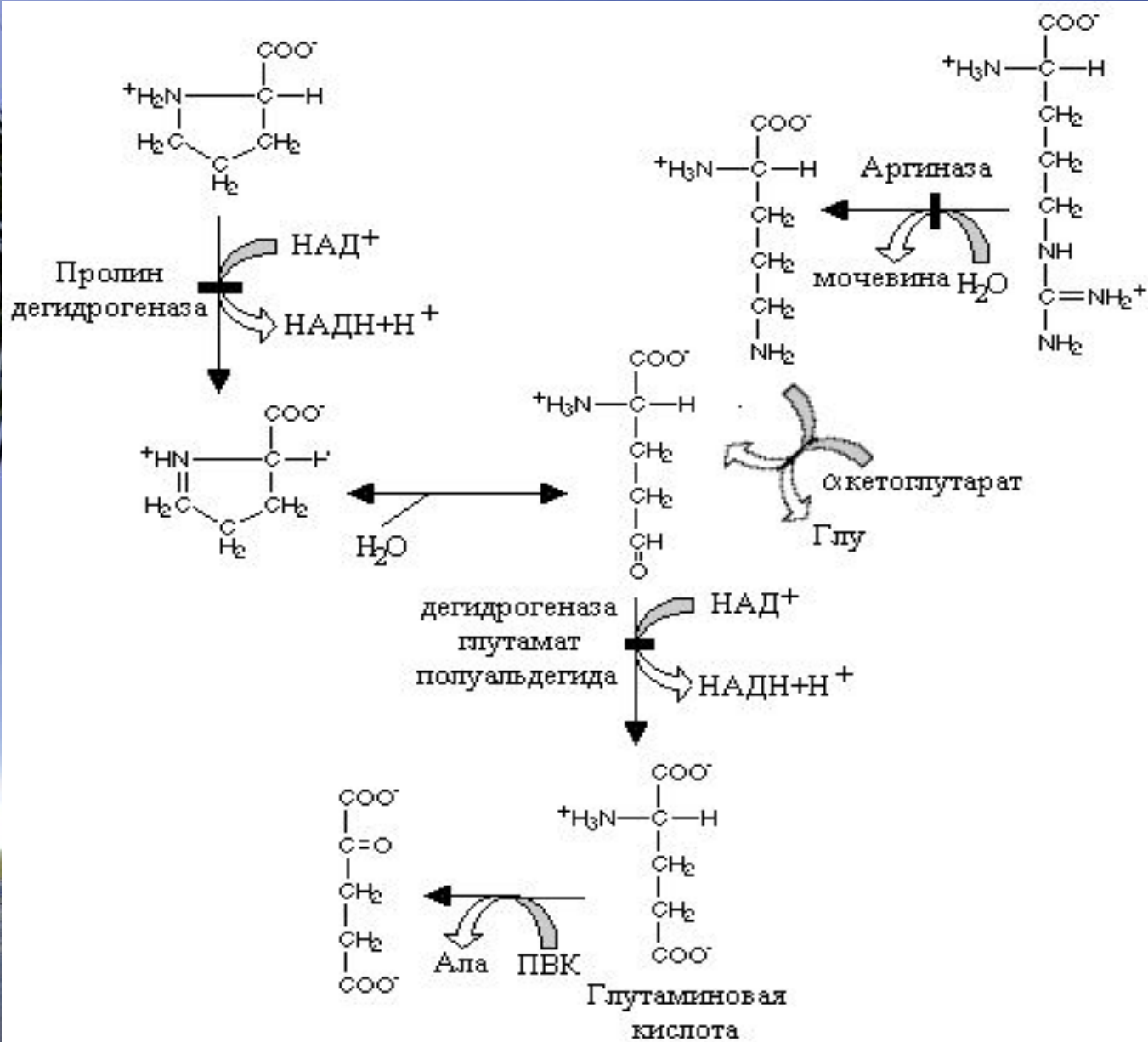
$\Delta^2$ -Пирролидин-5-карбоксилат



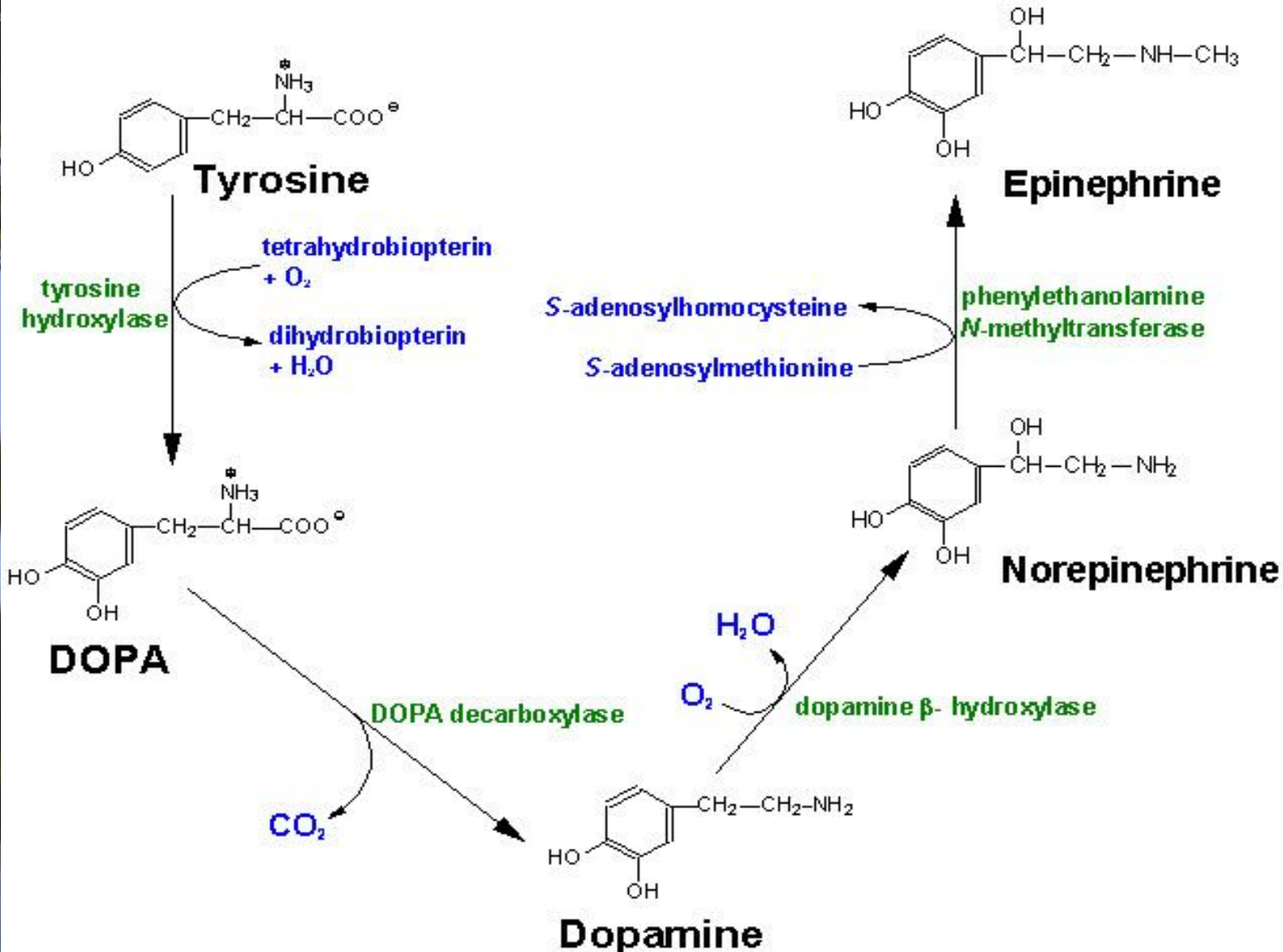
L-Пролин







# Синтез катехоламинов







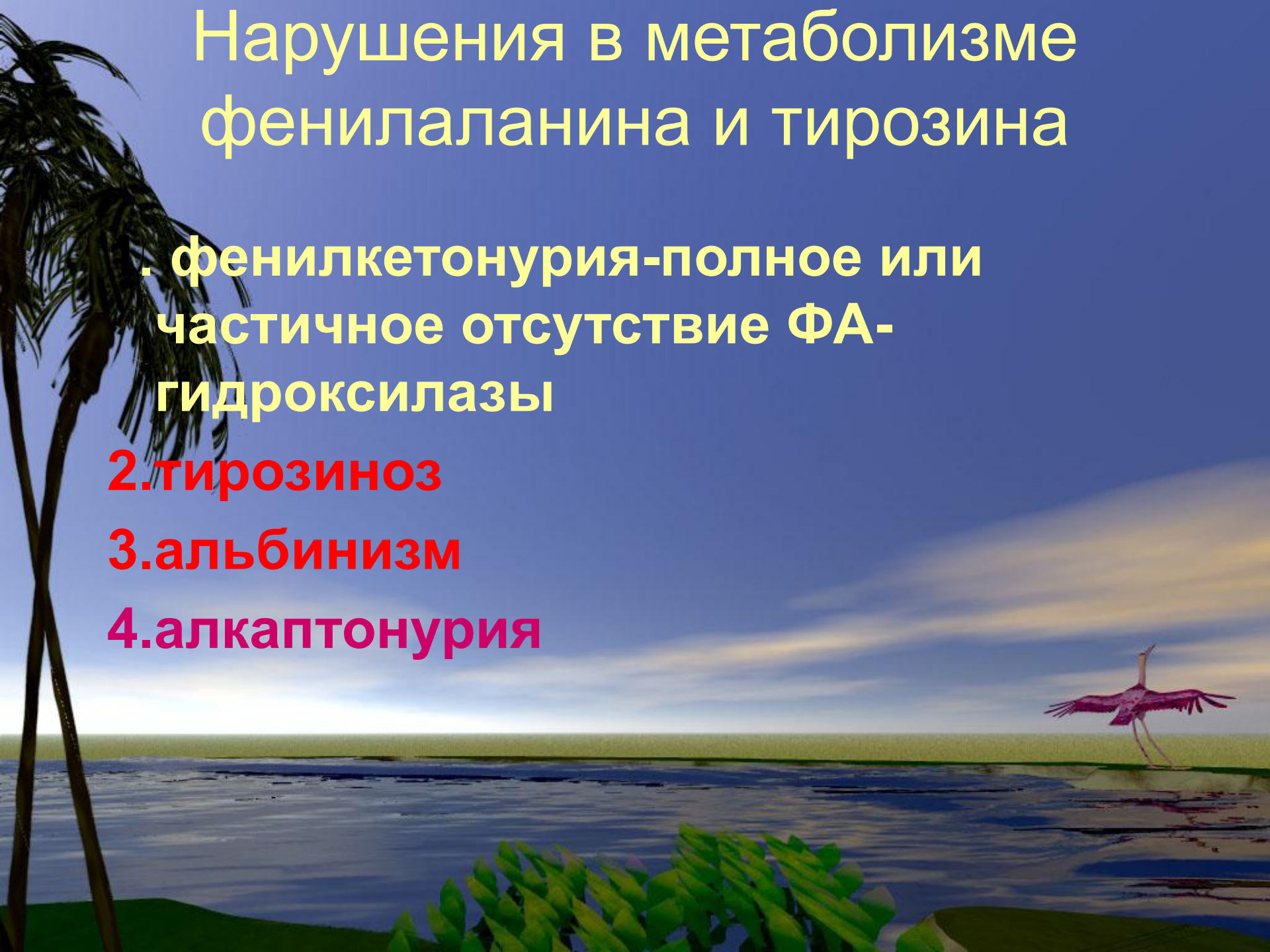
# Нарушения в метаболизме фенилаланина и тирозина

1. фенилкетонурия-полное или  
частичное отсутствие ФА-  
гидроксилазы

2.тирозиноз

3.альбинизм

4.алкаптонурия



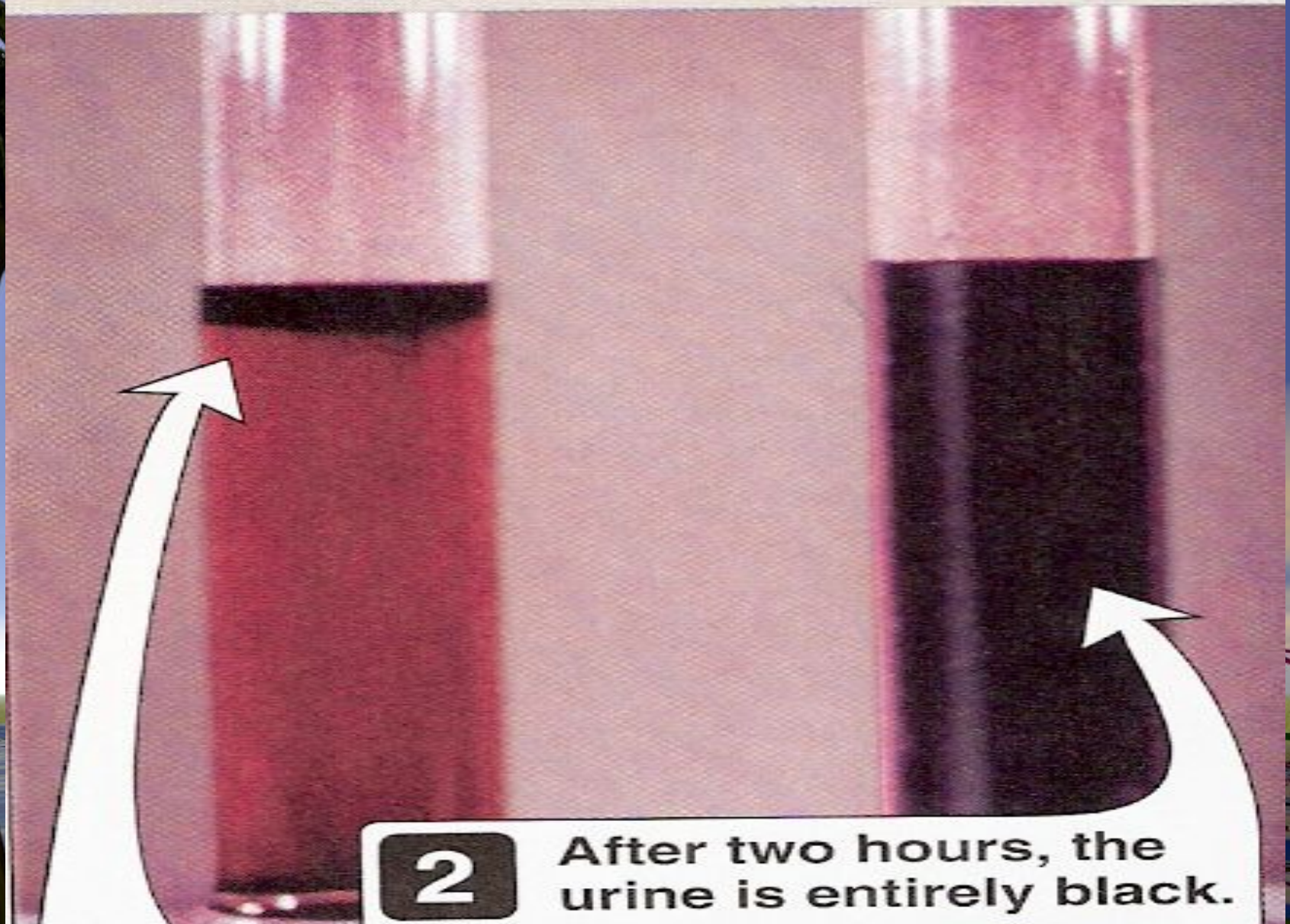






**A**

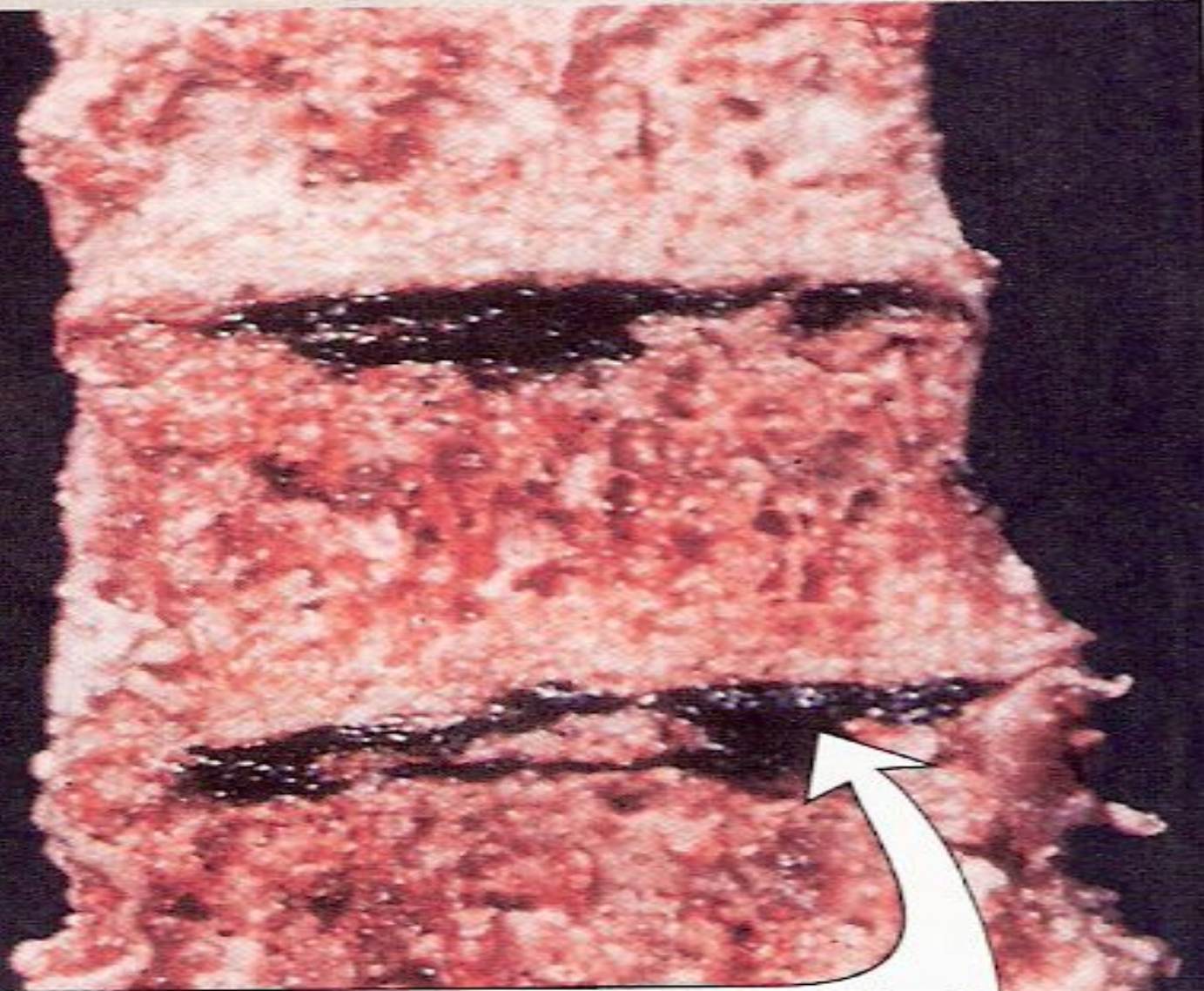
# Urine from a patient with alkaptonuria



**2** After two hours, the urine is entirely black.



# alkaptonuria



Dense, black pigment deposited on the intervertebral disks of the vertebrae.

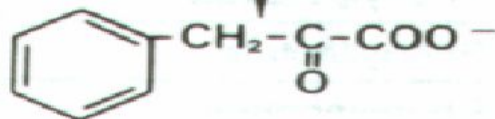




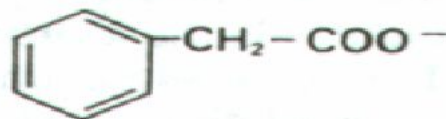
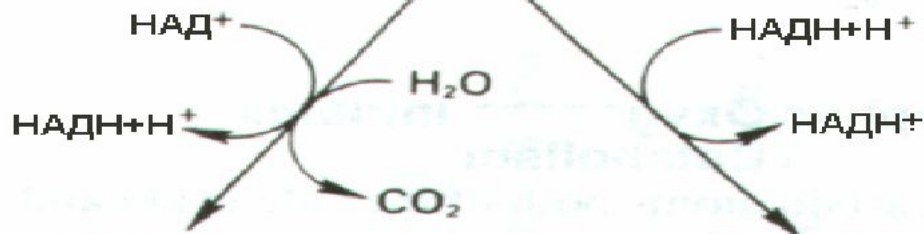


Трансаминаза

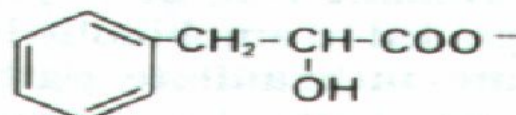
α-кетоглутарат  
ГЛУ



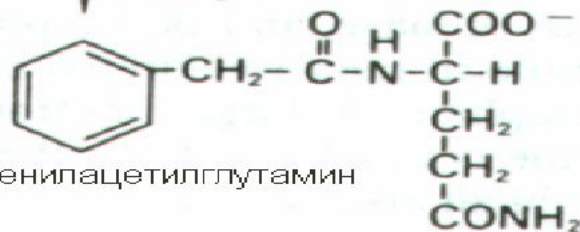
фенилпируват



фенилацетат

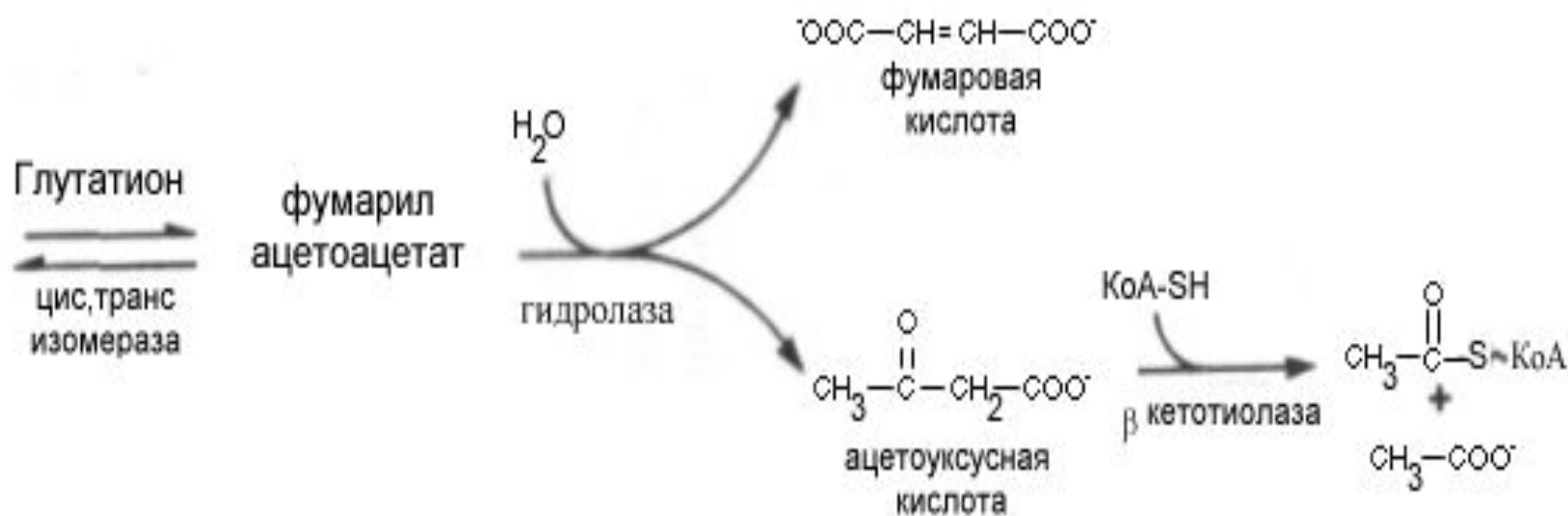
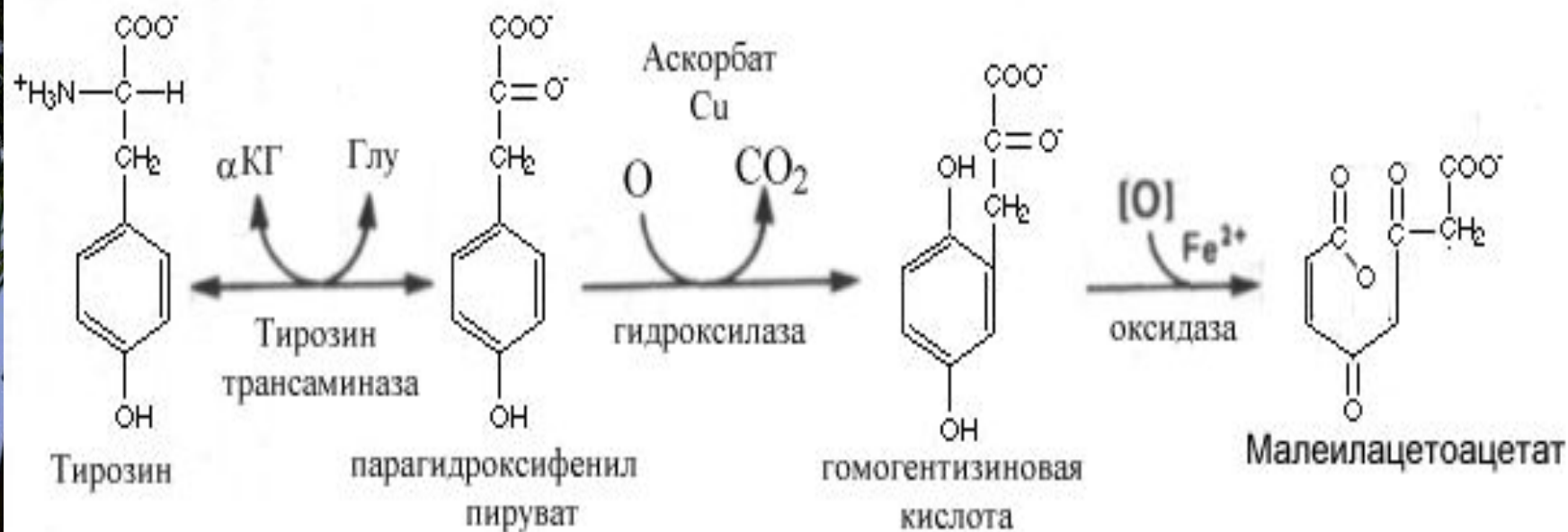


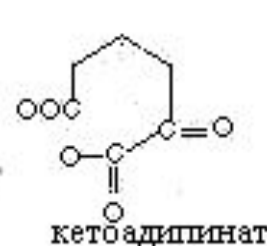
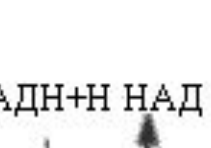
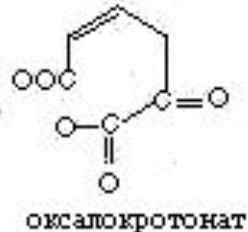
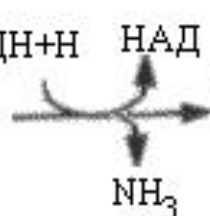
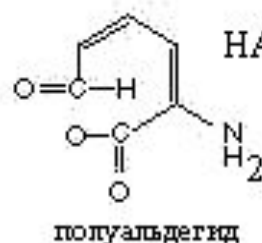
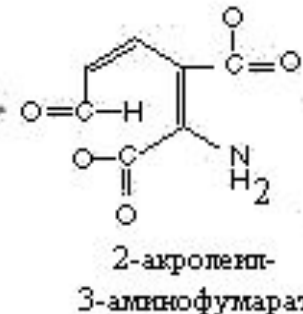
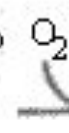
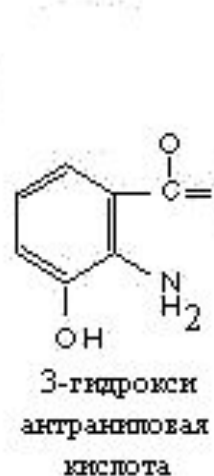
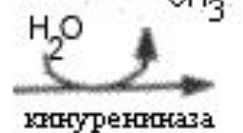
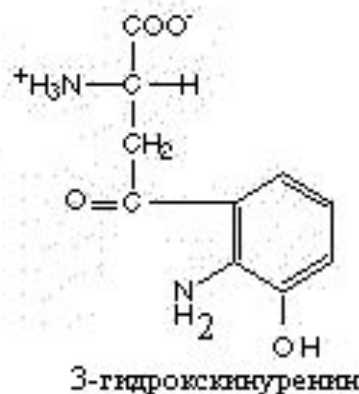
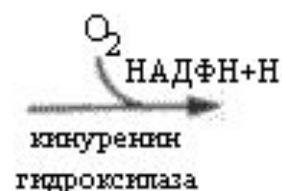
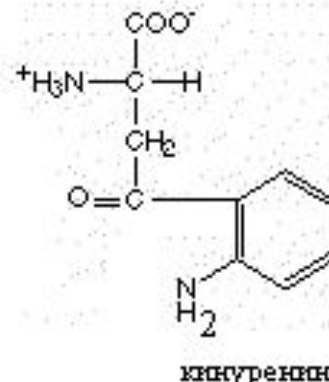
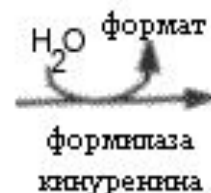
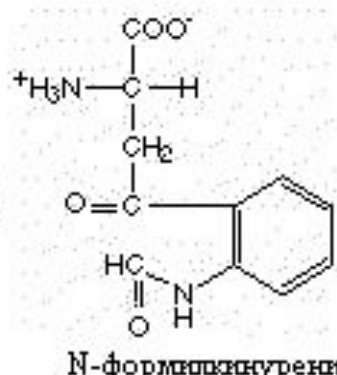
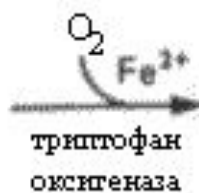
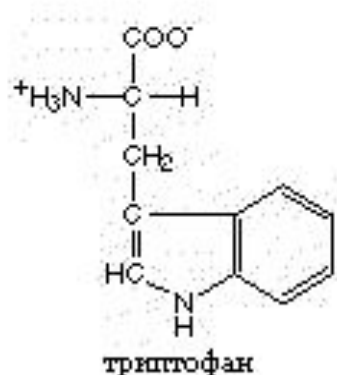
фениллактат



фенилацетилглутамин







# Нарушения обмена триптофана

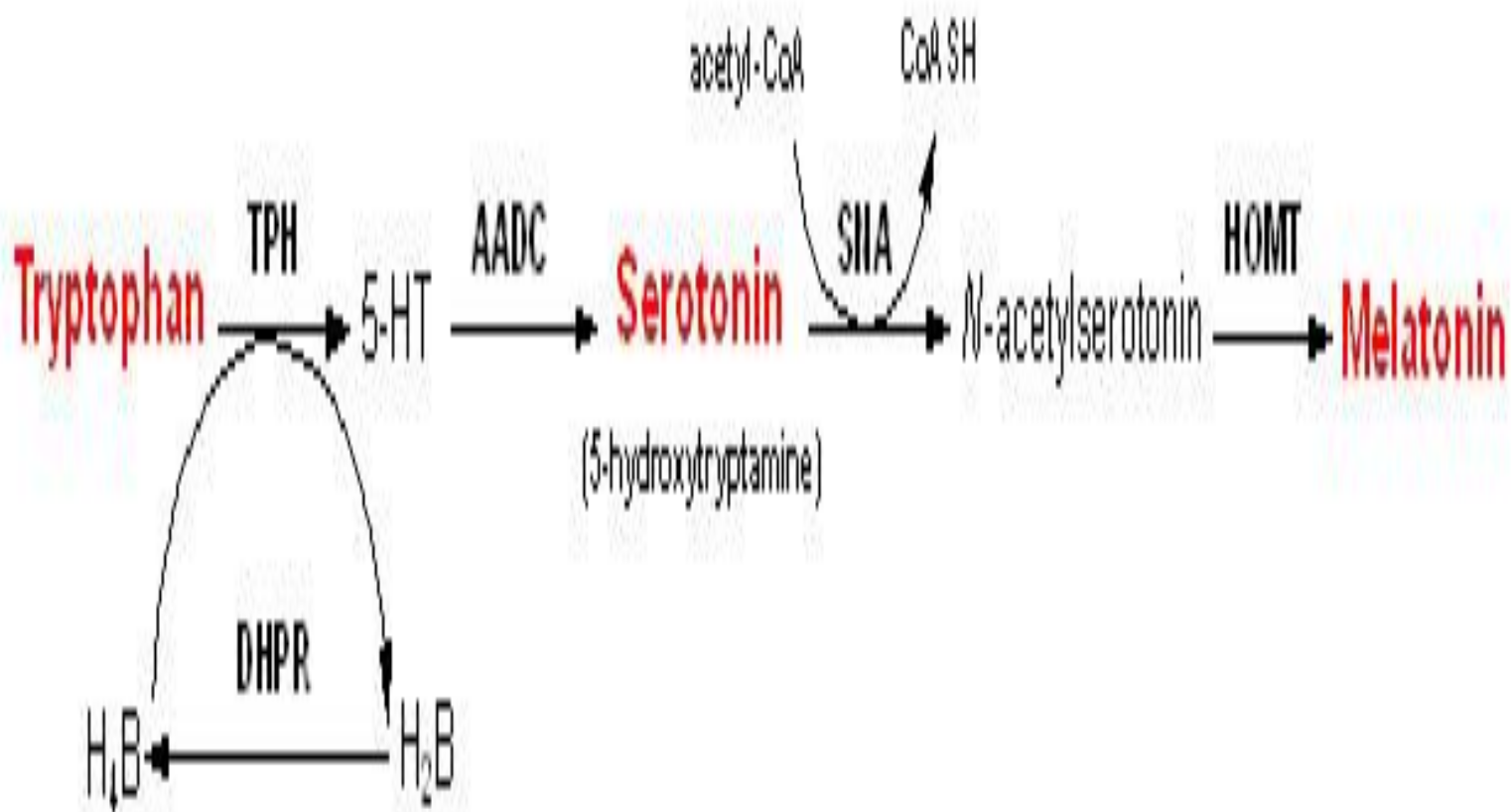
Первичные нарушения обмена связаны с генетическими факторами:

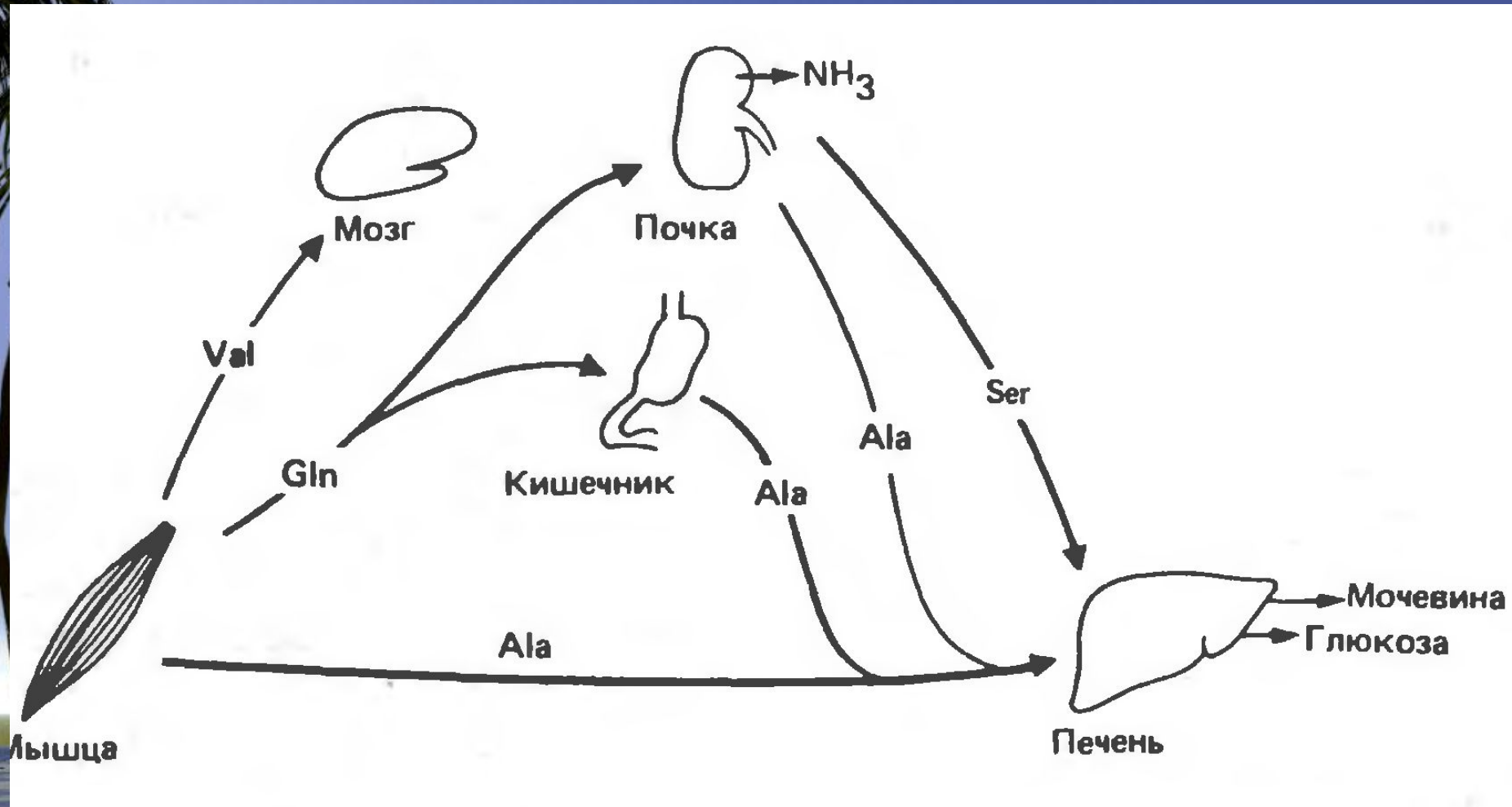
- Болезнь Гартнупа-нарушение всасывания ТРП
  - ферментативные блоки метаболизма ТРП-синдром «Голубых пеленок»;
  - синдром Тада
  - синдром Прайса
  - наследственная ксантурурия
- 2-Вторичные нарушения зависят от гормонального статуса, обеспеченности витаминами, особенно В<sub>6</sub>.

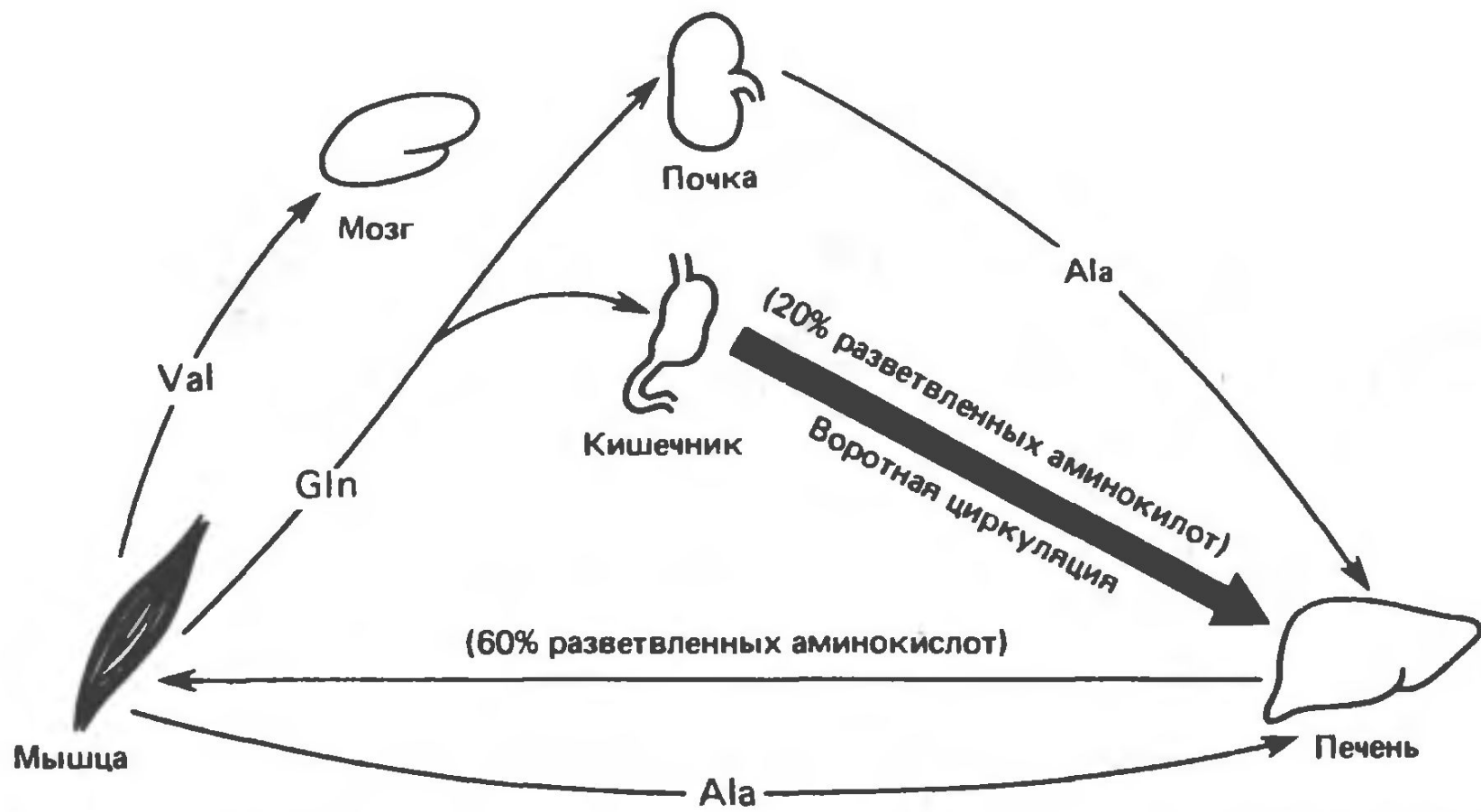




# Синтез серотонина, мелатонина







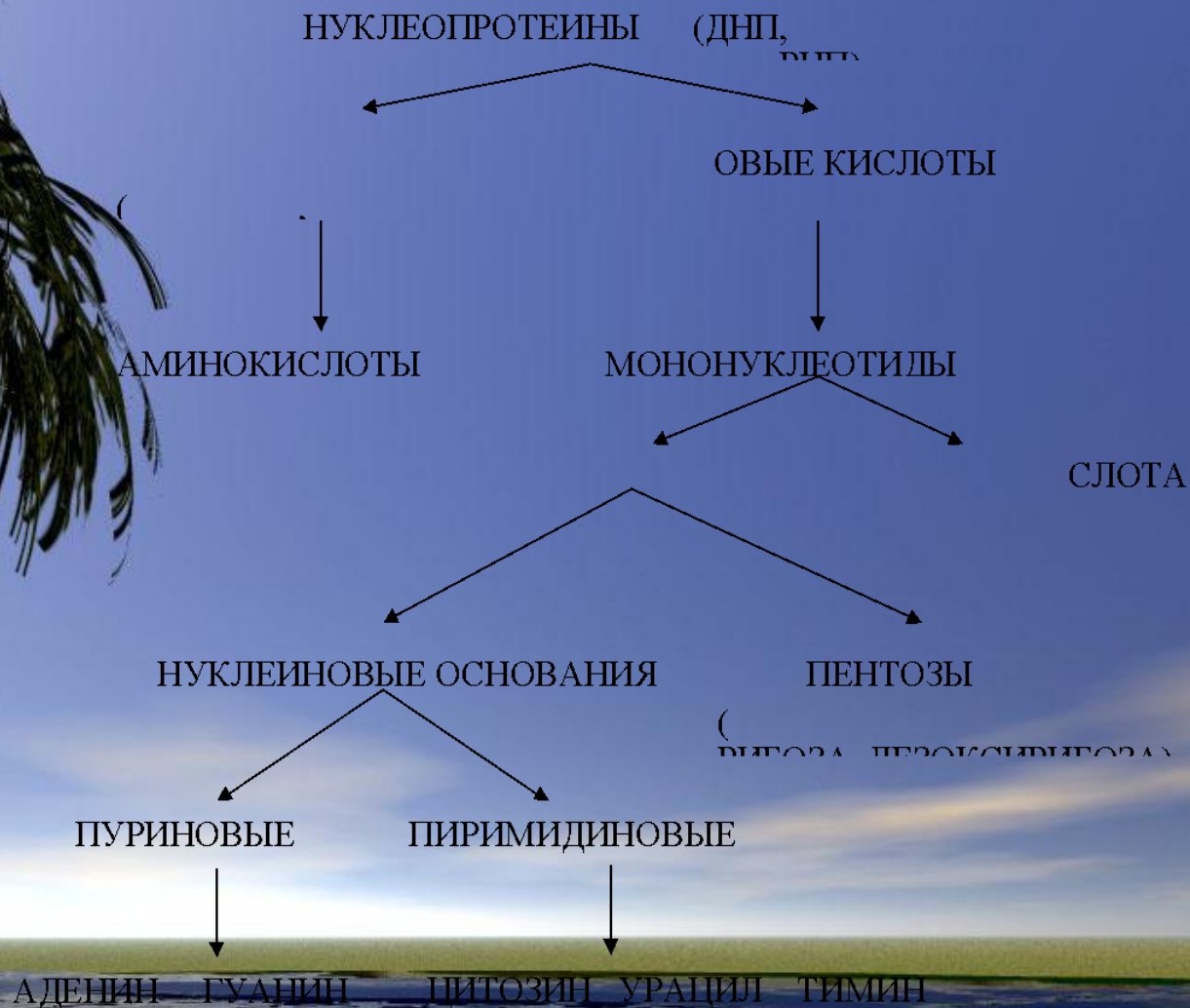


# Переваривание и всасывание нуклеопротеидов

Сложные белки- нуклеопротеиды содержат в своем составе нуклеиновые кислоты и белок.

Рибонуклеопротеидами являются рибосомы, содержащие в своем составе молекулу РНК и белок.





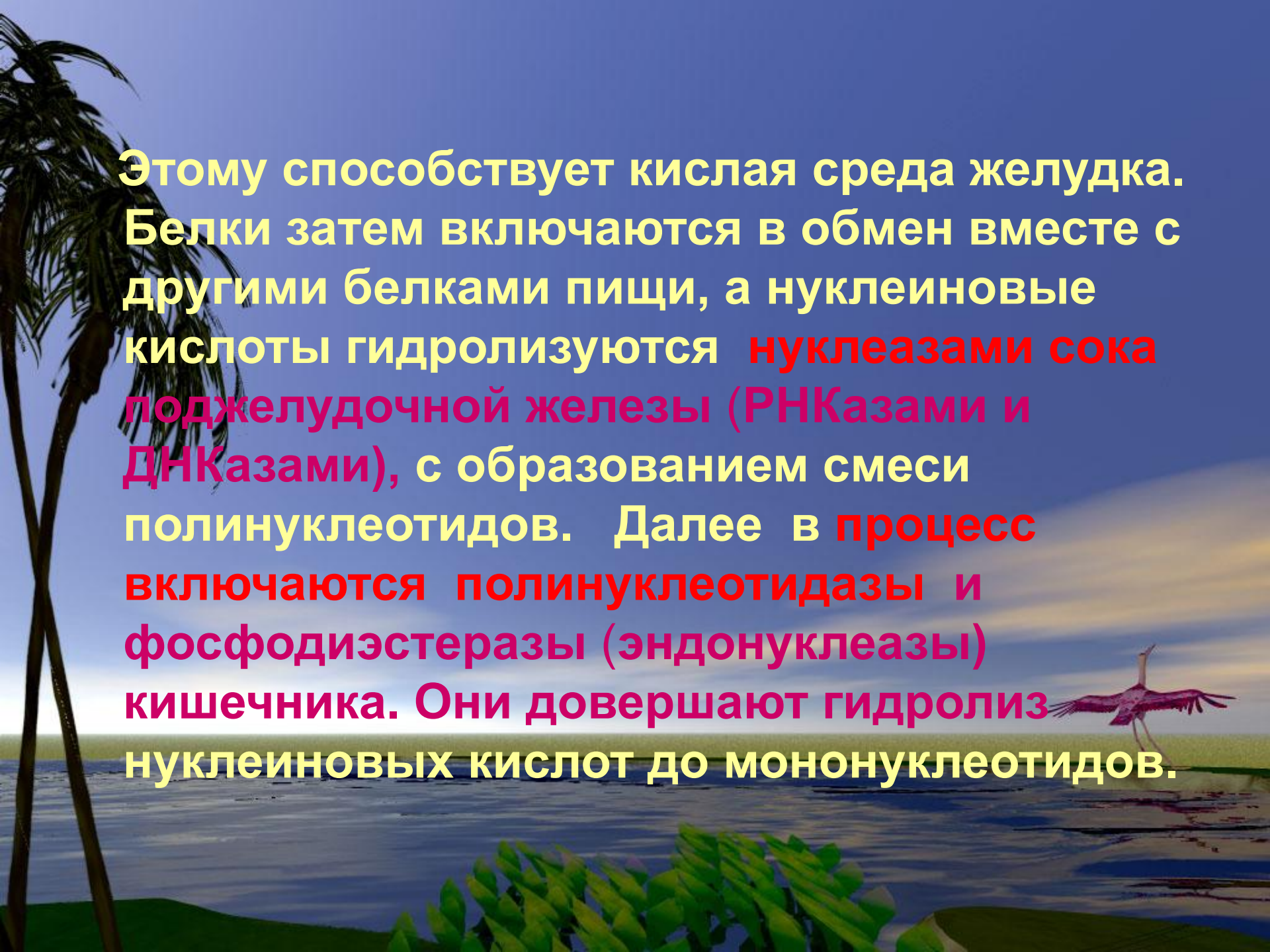




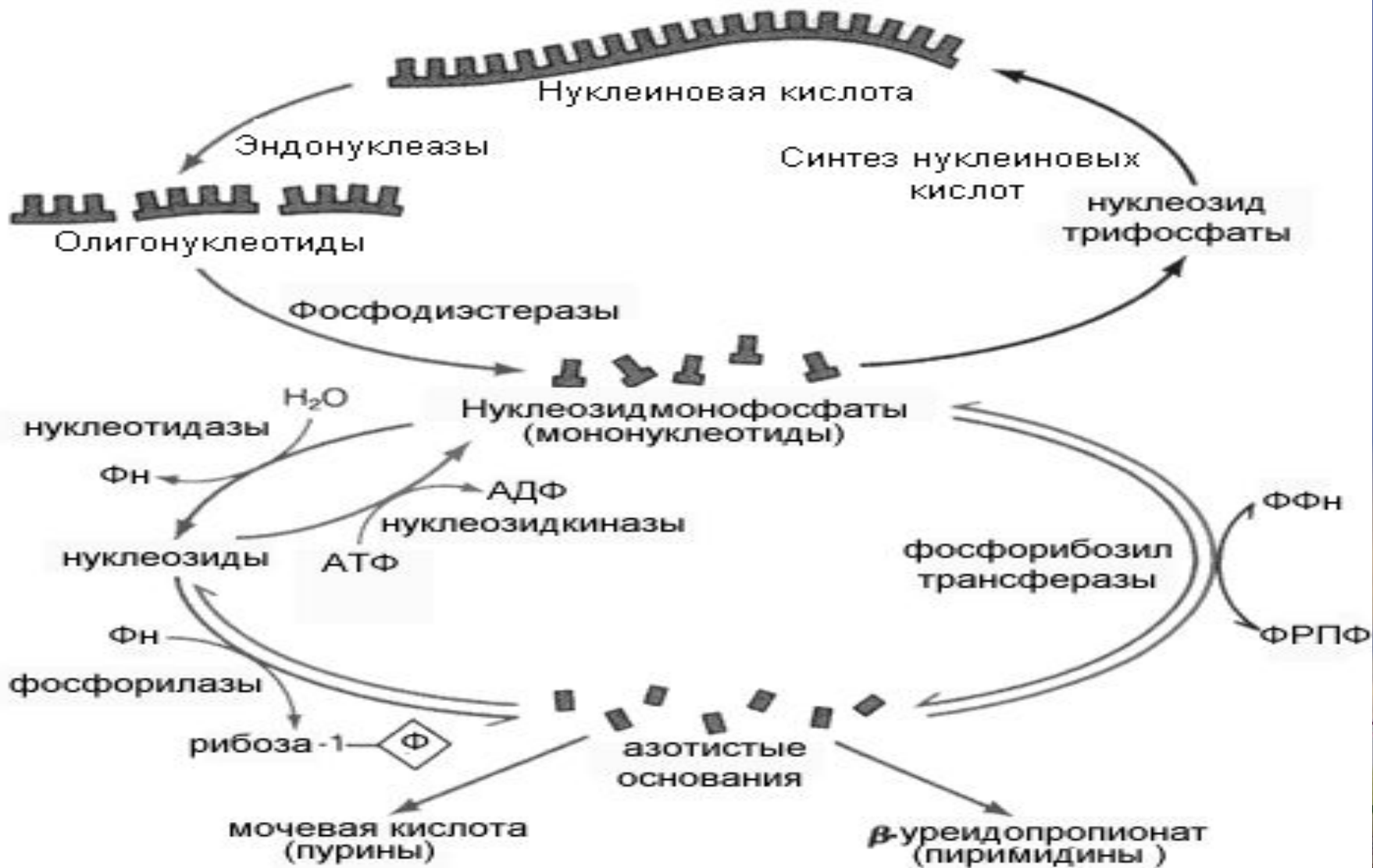


- Поступающие с пищей нуклеопротеины разрушаются панкреатическими ферментами, а нуклеопротеины ткани - лизосомальными ферментами. Вначале происходит диссоциация компонентов нуклеопротеинов на белки и нуклеиновые кислоты.





Этому способствует кислая среда желудка. Белки затем включаются в обмен вместе с другими белками пищи, а нуклеиновые кислоты гидролизуются **нуклеазами сока поджелудочной железы (РНКазами и ДНКазами)**, с образованием смеси полинуклеотидов. Далее в **процесс** включаются **полинуклеотидазы и фосфодиэстеразы (эндонуклеазы) кишечника**. Они довершают гидролиз **нуклеиновых кислот до моонуклеотидов**.





Рибонуклеаза (3.1.27.5) — РНК

Дезоксирибонуклеаза (3.1.21.1) — ДНК

## Секрет тонкого кишечника

Суточная норма?

pH 6,5-7,8

Аминопептидазы (3.4.11.n) — пептиды - ◀

Дипептидазы (3.4.13.n) — дипептиды

$\alpha$ -Глюкозидаза (3.2.1.20) — олигосахариды ⚡

Олиго-1,6-глюкозидаза (3.2.1.10) — олигосахариды ⚡

$\beta$ -Галактозидаза (3.2.1.23) — лактоза

Сахароза- $\alpha$ -глюкозидаза (3.2.1.48) — сахароза

$\alpha, \alpha'$ -Трегалаза (3.2.1.28) — трегалоza

Щелочная фосфатаза (3.1.3.1) — эфиры фосфорной кислоты

Полинуклеотидазы (3.1.3.n) — нуклеиновые кислоты, нуклеотиды ⚡

Нуклеозидазы (3.2.2.n) — нуклеозиды - ◀

Фосфолипазы (3.1.n.n) — фосфолипиды



**Пуриновые и  
пиримидиновые основания  
также или распадаются  
далее до конечных продуктов  
или используются повторно  
для синтеза нуклеотидов.**



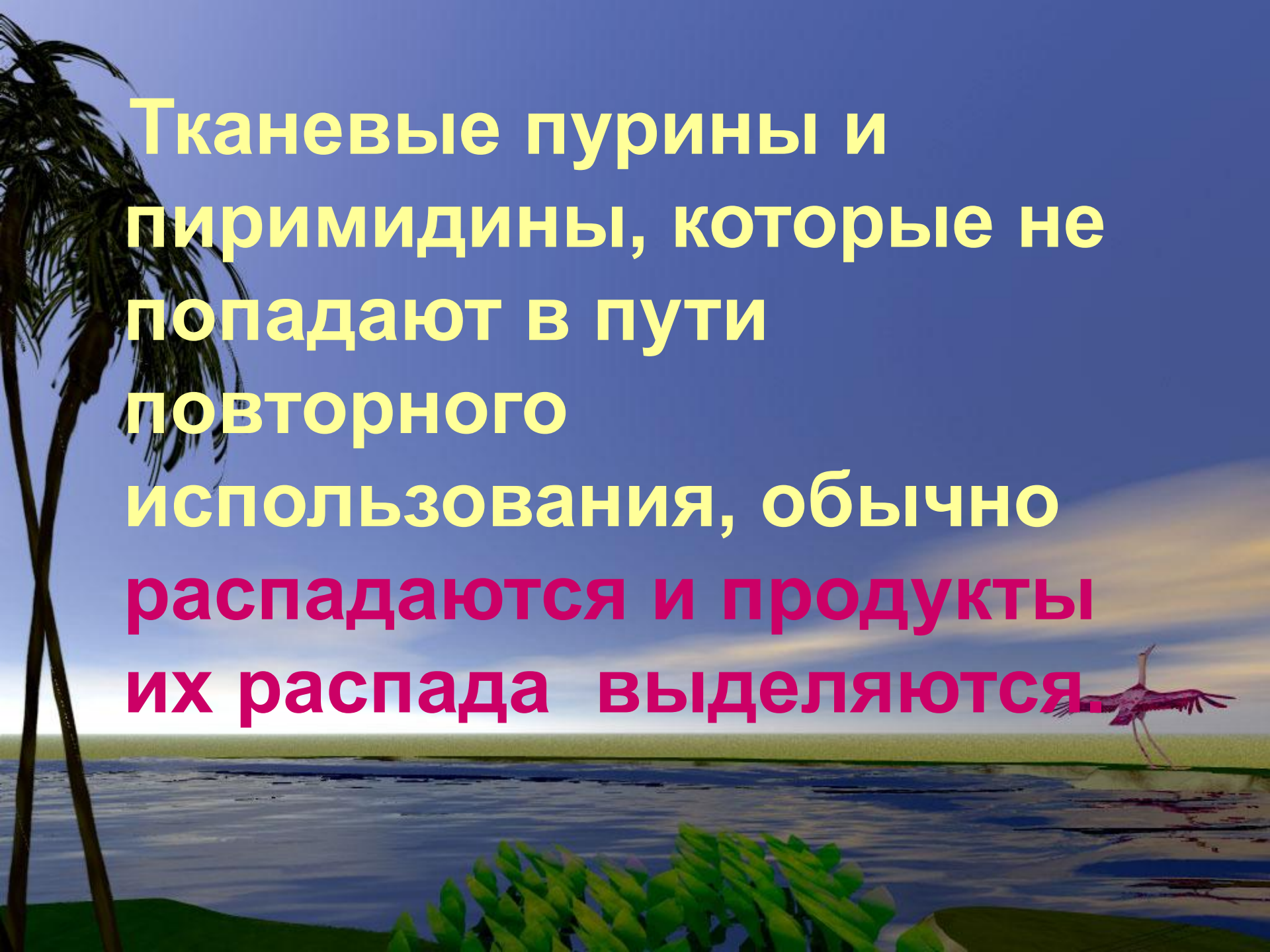


**В клетке существует интенсивно обмениваемый пул рибонуклеотидов и РНК. Молекулы ДНК и пул дезоксирибонуклеотидов обменивается значительно медленнее.**

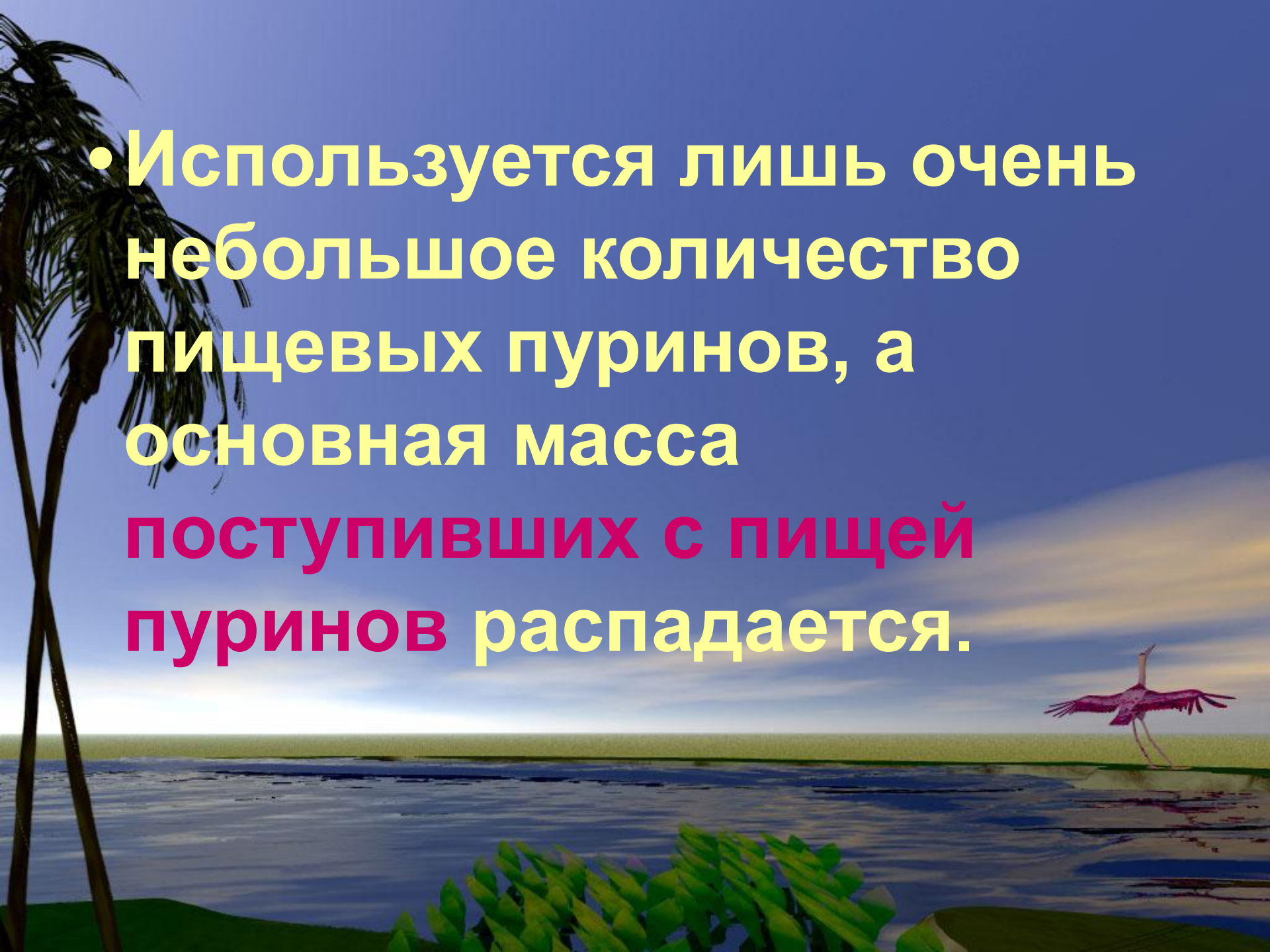


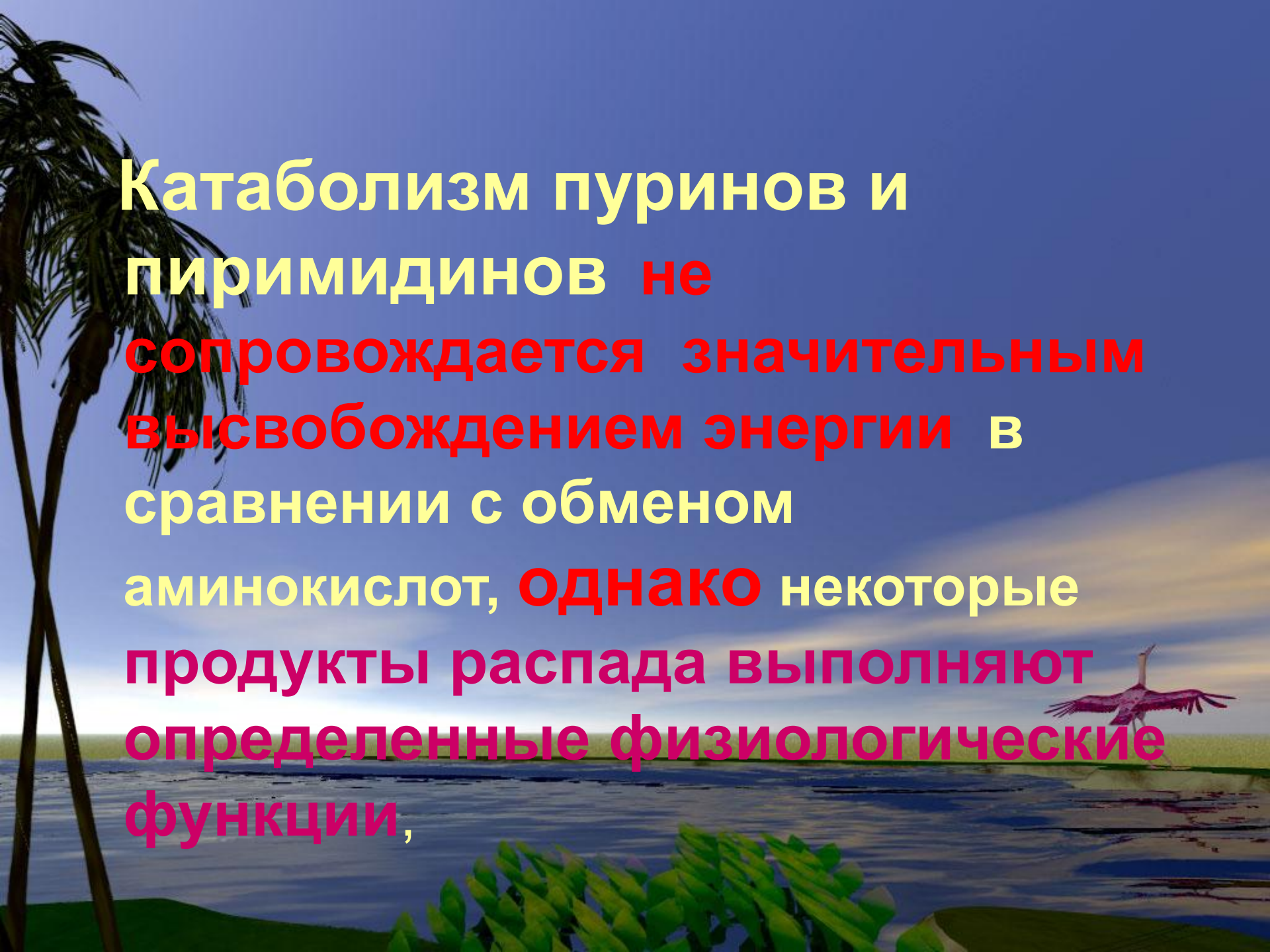


**Тканевые пурины и  
пиримидины, которые не  
попадают в пути  
повторного  
использования, обычно  
распадаются и продукты  
их распада выделяются.**



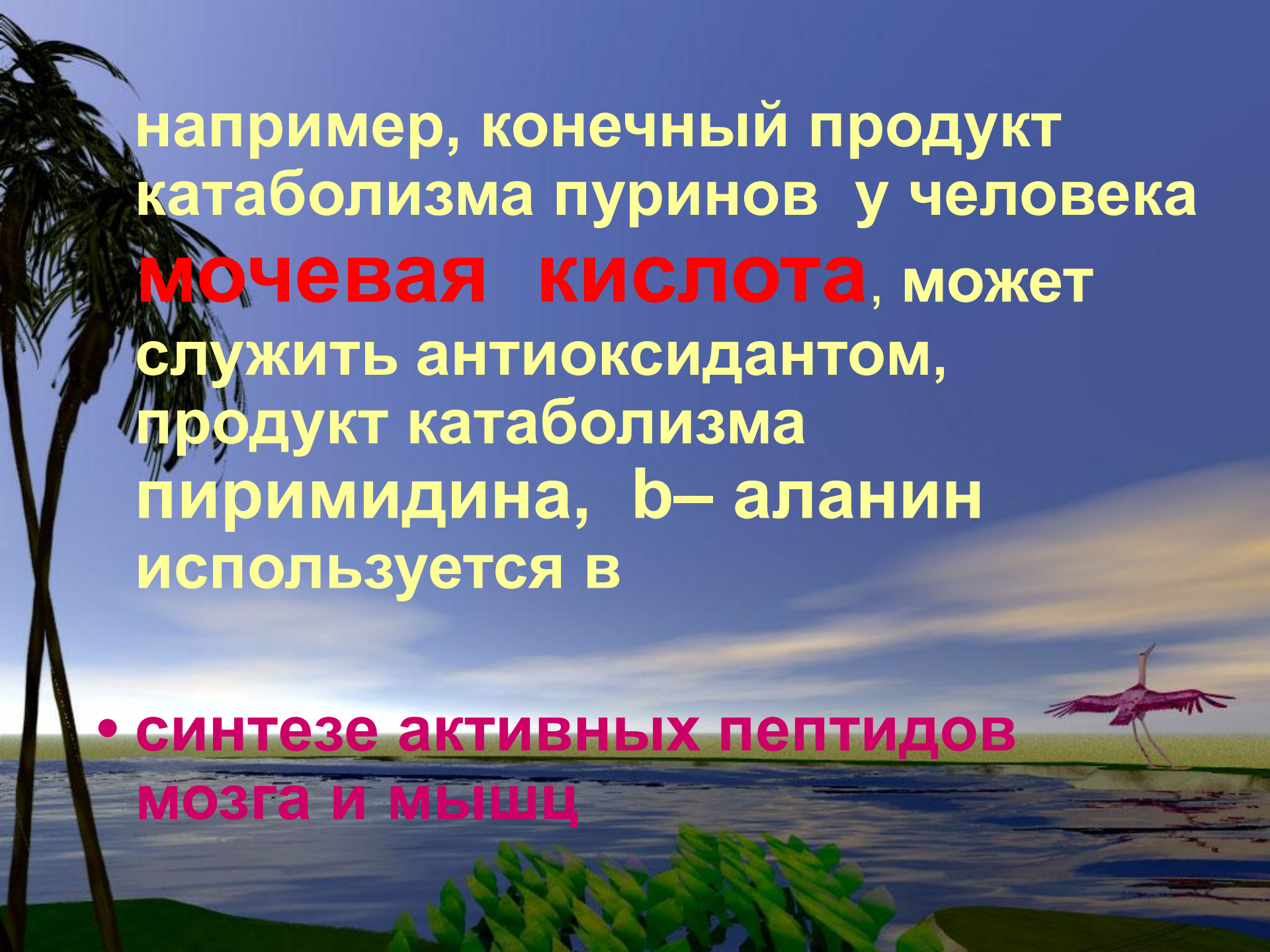
- **Используется лишь очень небольшое количество пищевых пуринов, а основная масса поступивших с пищей пуринов распадается.**





Катаболизм пуринов и пиримидинов **не** сопровождается значительным высвобождением энергии в сравнении с обменом аминокислот, **однако** некоторые продукты распада выполняют определенные физиологические функции,





например, конечный продукт катаболизма пуринов у человека **мочевая кислота**, может служить антиоксидантом, продукт катаболизма пиримидина,  $\beta$ -аланин используется в

- синтезе активных пептидов мозга и мышц

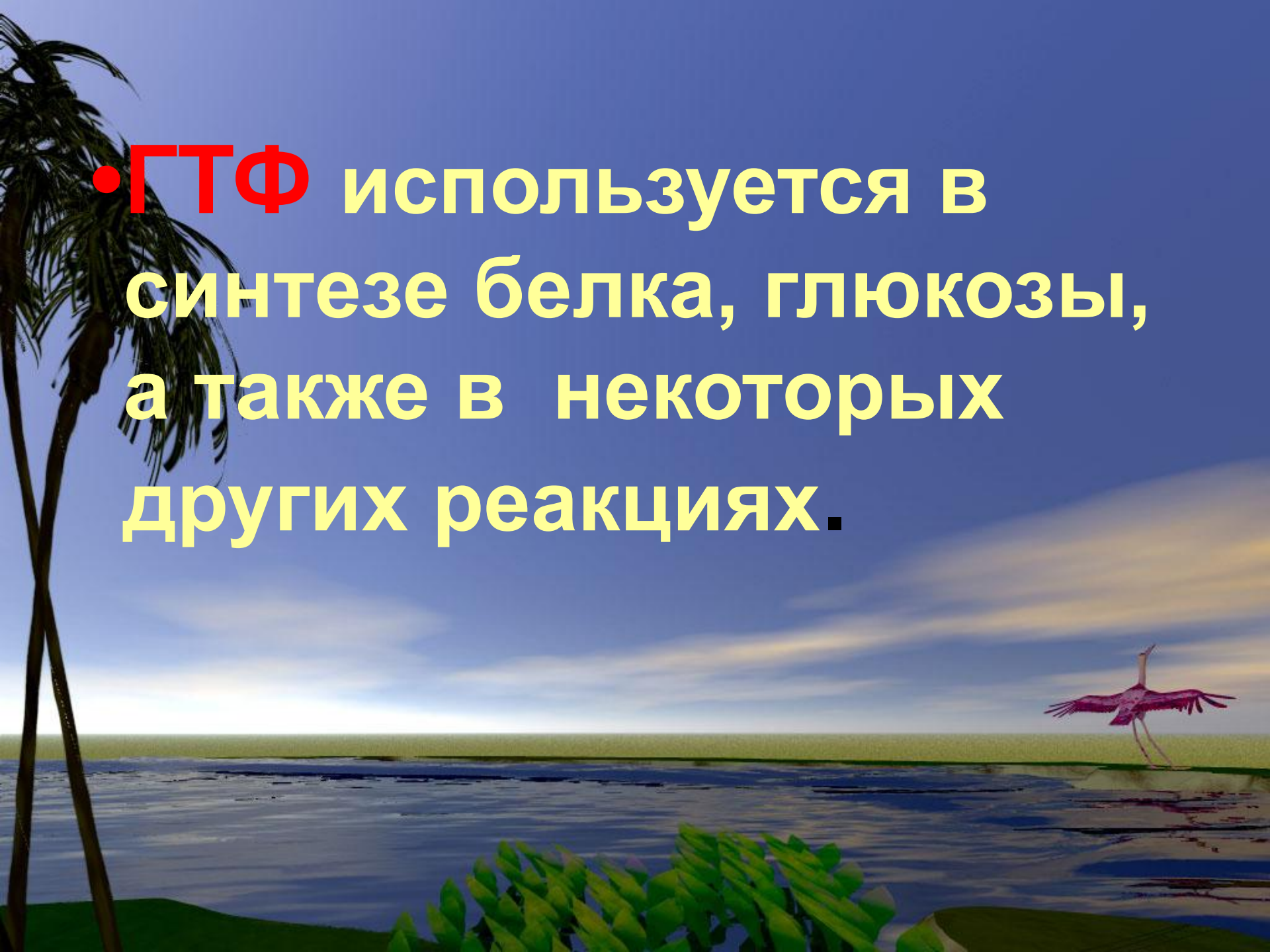
# функции пиримидиновых и пуриновых нуклеотидов.

Нуклеотиды выполняют ряд важных функций в клетке.

Они являются источниками энергии,  
**АТФ** - наиболее известный и  
обычно используемый источник  
энергии для многих процессов

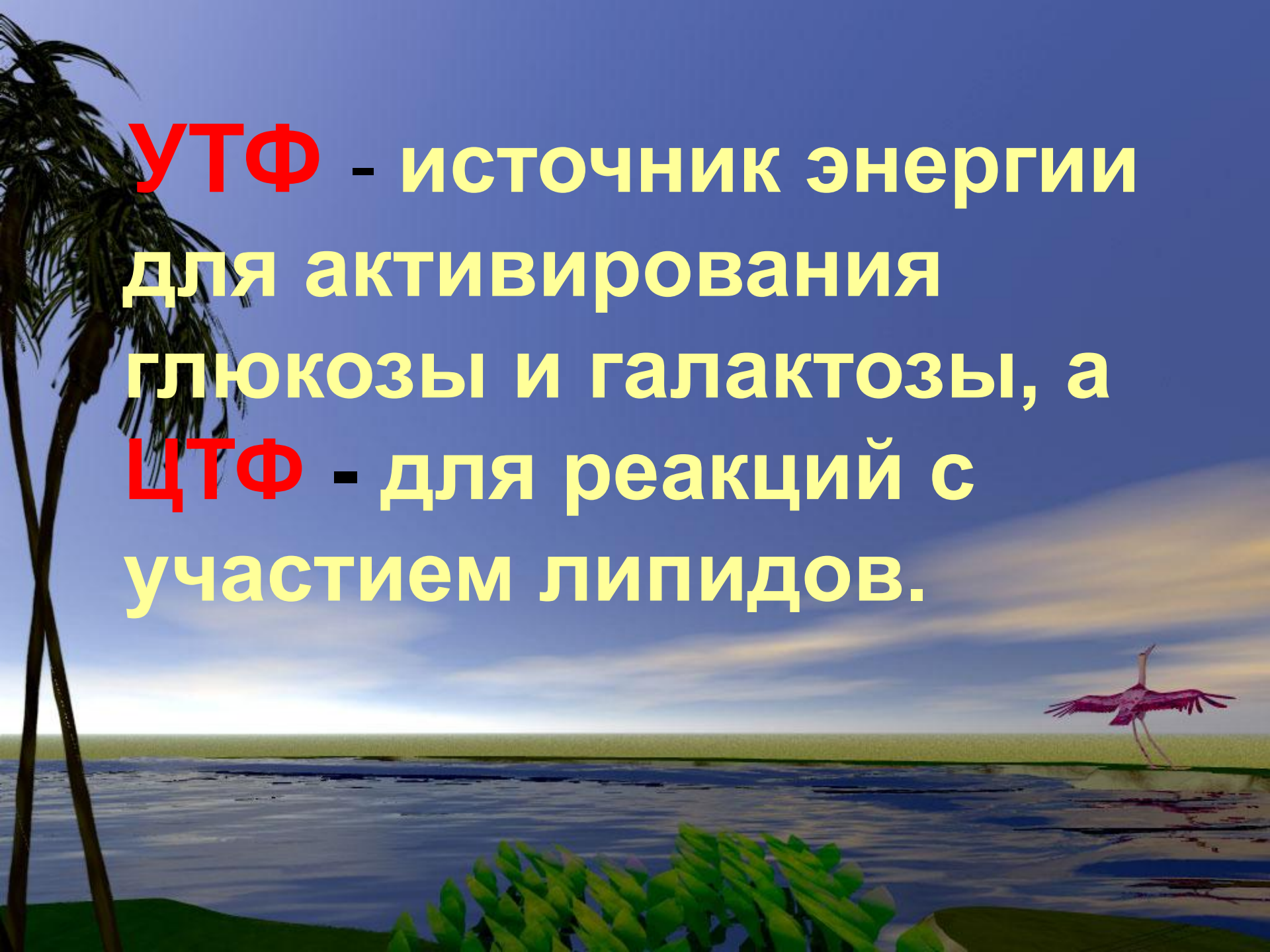


- **ГТФ** используется в синтезе белка, глюкозы, а также в некоторых других реакциях.

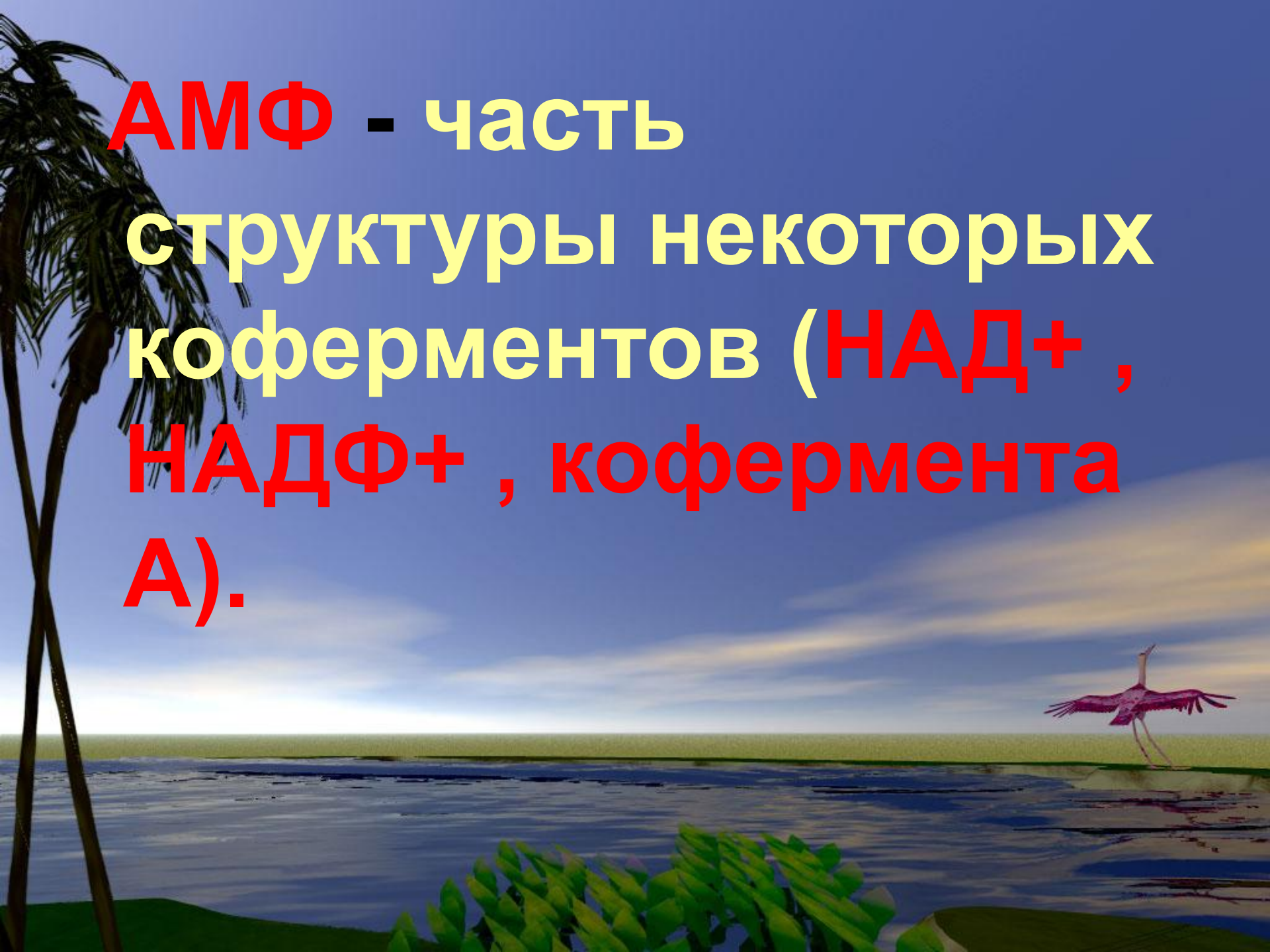




**УТФ** - источник энергии  
для активирования  
глюкозы и галактозы, а  
**ЦТФ** - для реакций с  
участием липидов.



**АМФ** - часть  
структуры некоторых  
коферментов (**НАД<sup>+</sup>** ,  
**НАДФ<sup>+</sup>** , кофермента  
**А**).



**И, конечно, нуклеотиды –  
основные структурные  
элементы нуклеиновых  
кислот и субстраты для  
синтеза.**

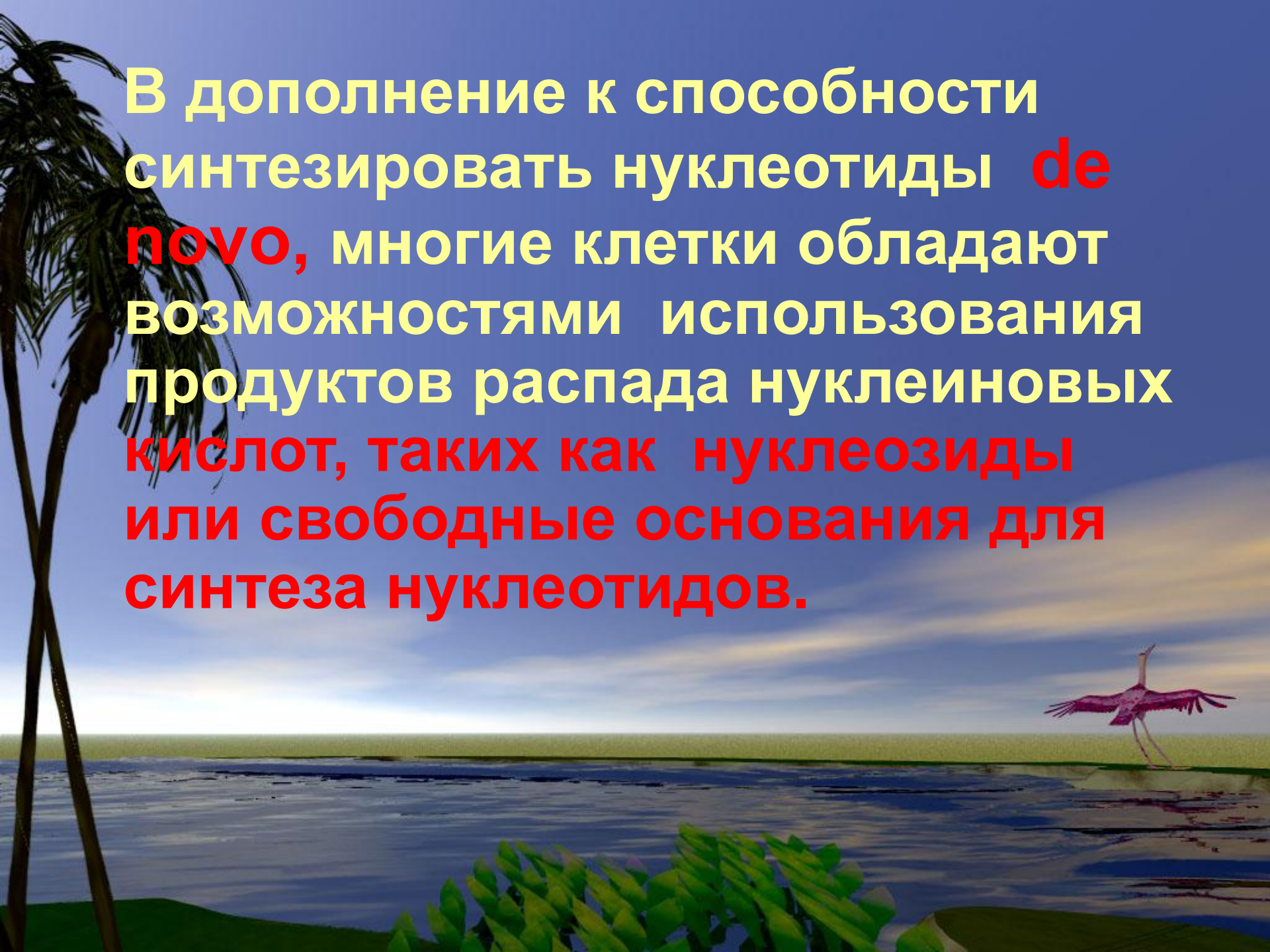




**Большинство клеток  
способно синтезировать  
нуклеотиды для  
удовлетворения своей  
потребности в них, и  
поэтому поступления  
нуклеотидов, нуклеозидов,  
или азотистых оснований с  
пищей не требуются.**



В дополнение к способности синтезировать нуклеотиды **de novo**, многие клетки обладают возможностями использования продуктов распада нуклеиновых кислот, таких как нуклеозиды или свободные основания для синтеза нуклеотидов.



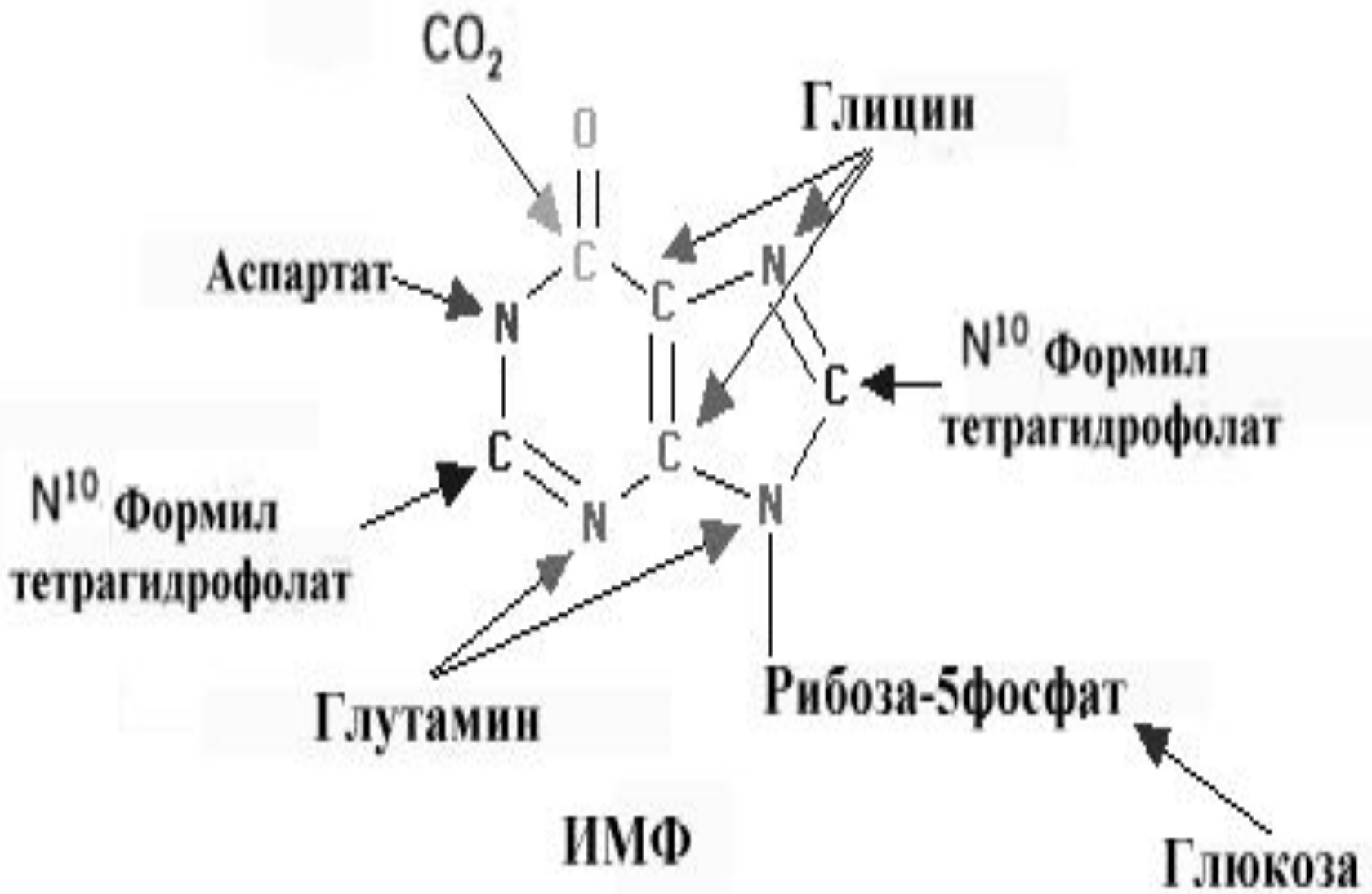
Однако генетические  
дефекты некоторых  
ферментов этого пути  
проявляются в форме  
заболеваний нервной  
системы и суставов.





**Многие производные  
нуклеотидов нашли  
применение в медицинской  
практике для подавления  
роста опухолевых клеток,  
лечения СПИДа, подагры**

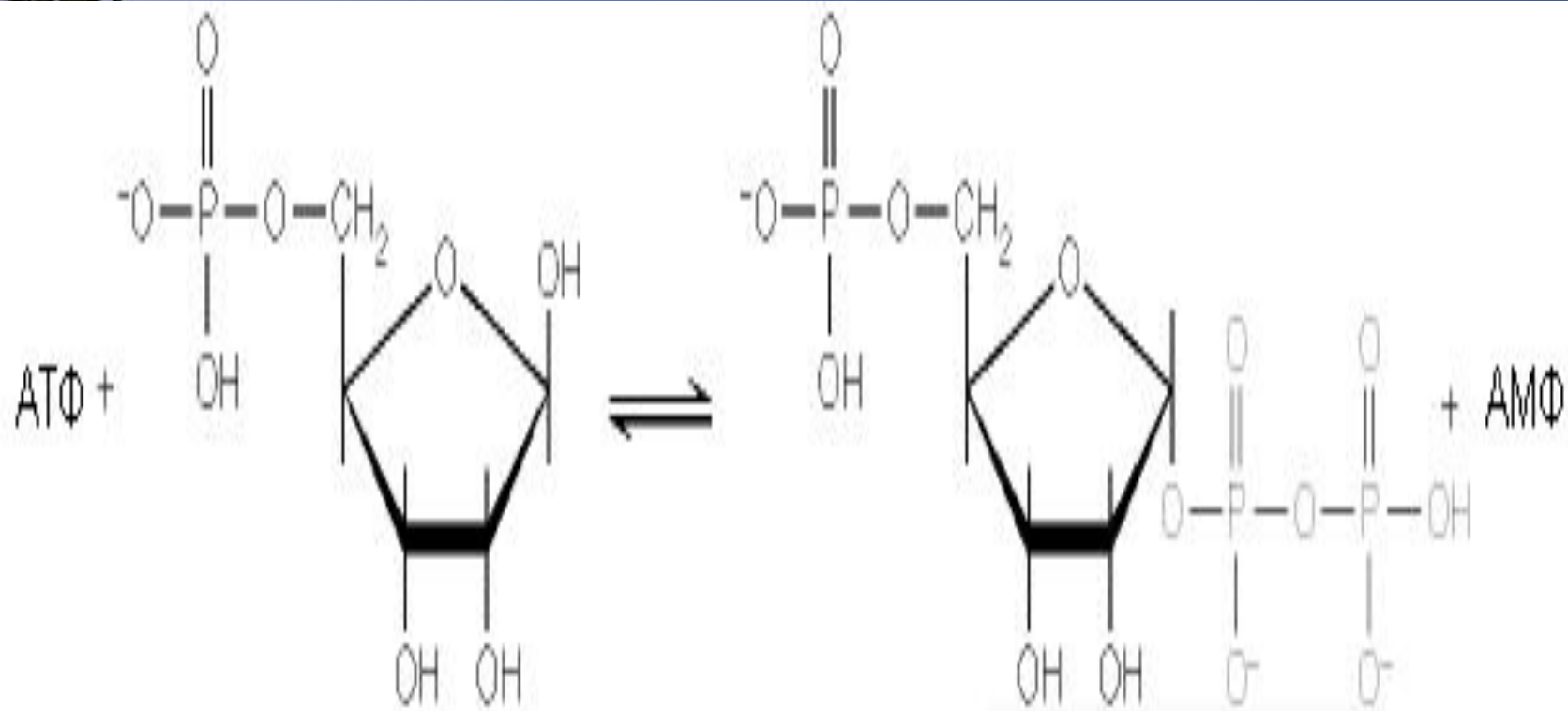






*De novo* синтез  
пуриновых  
нуклеотидов

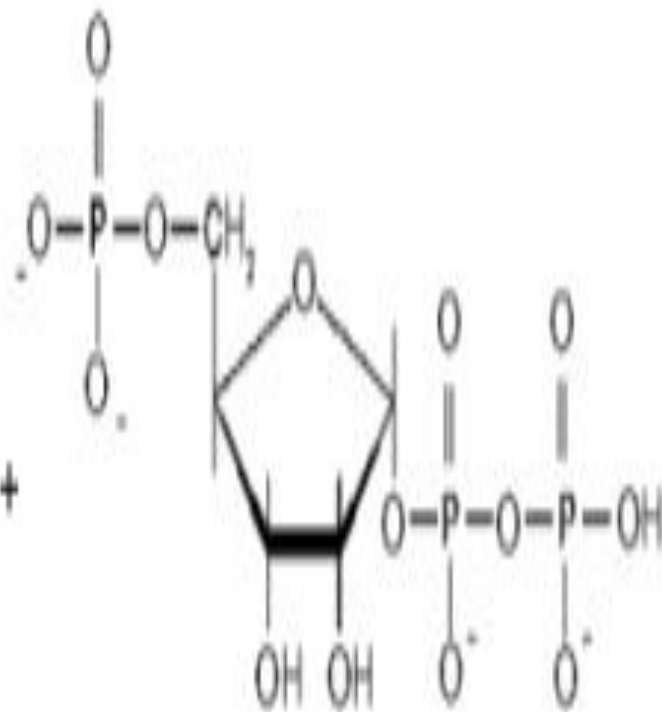




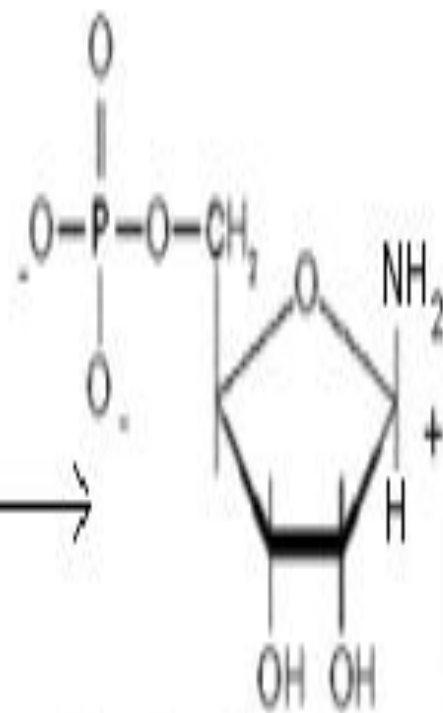
рибоза-5-фосфат

5- фосфо - $\alpha$ -D-рибозил-1-пирофосфат  
(ФРПФ)

Глутамин +



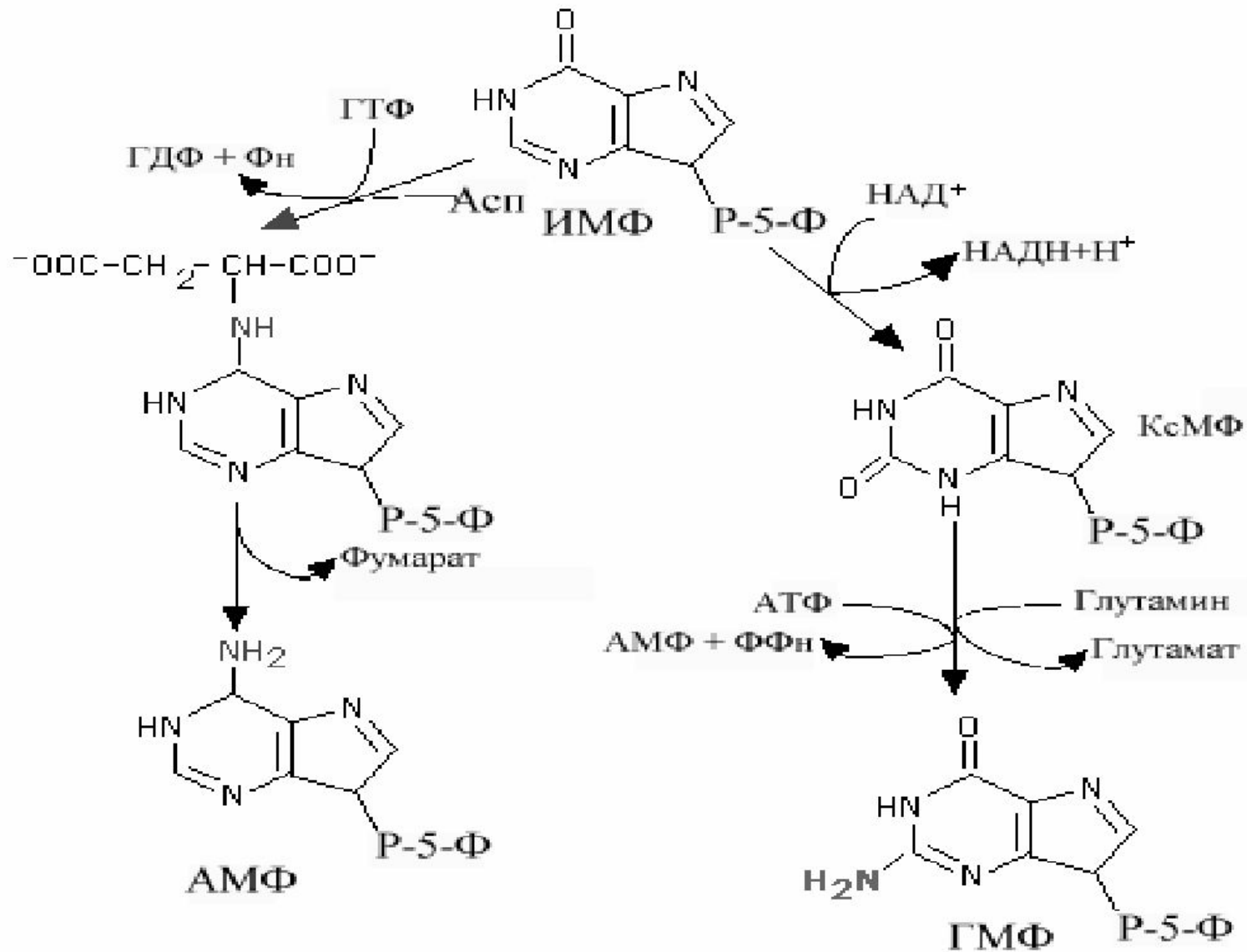
ФРПФ



фосфорибозиламин

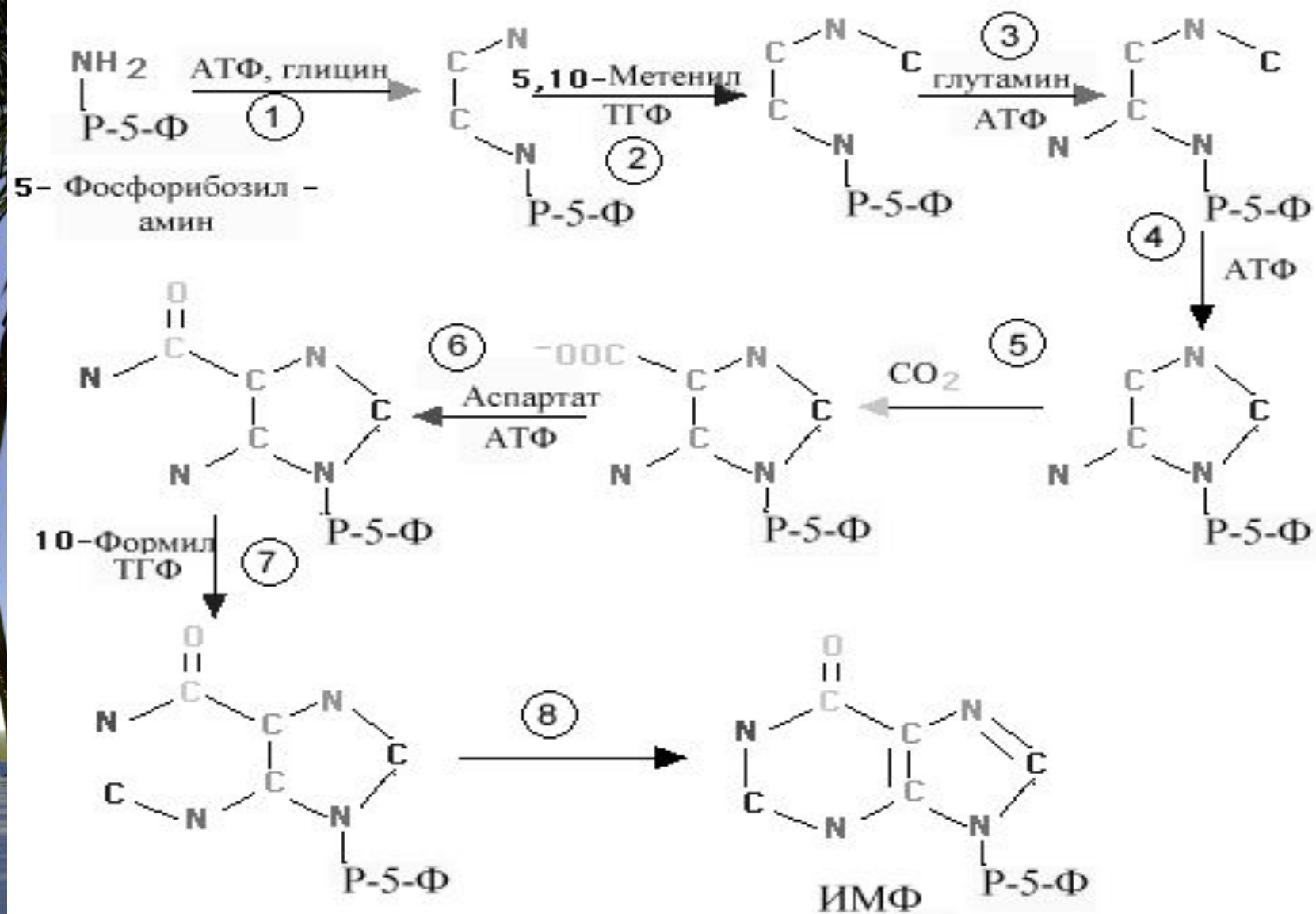
+ Глутамат + ФФН

# От ИМФ к АМФ или ГМФ

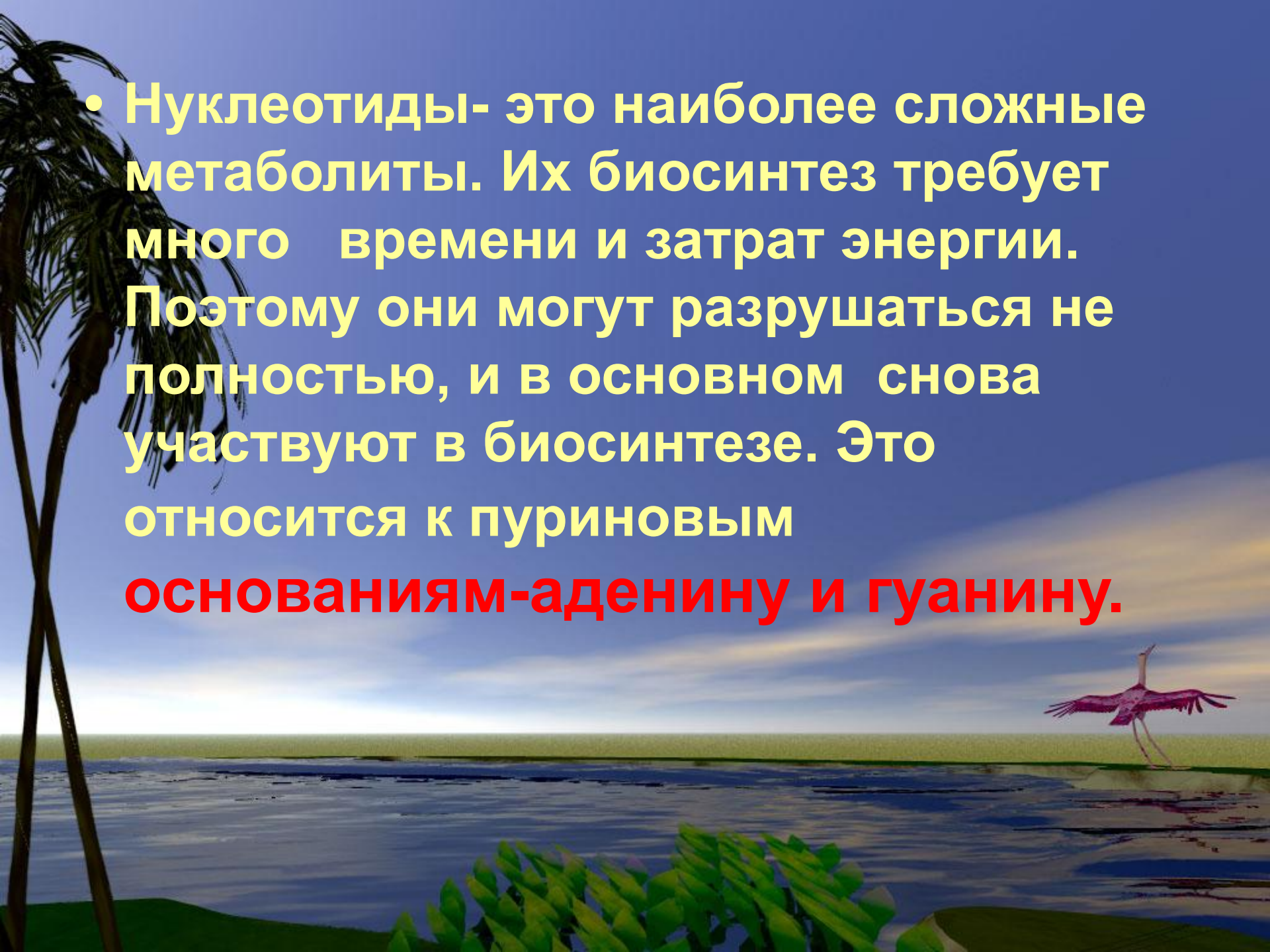




## От фосфорибозиламина до ИМФ



- **Нуклеотиды- это наиболее сложные метаболиты. Их биосинтез требует много времени и затрат энергии. Поэтому они могут разрушаться не полностью, и в основном снова участвуют в биосинтезе. Это относится к пуриновым основаниям-аденину и гуанину.**

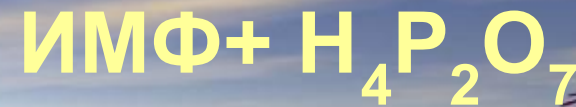


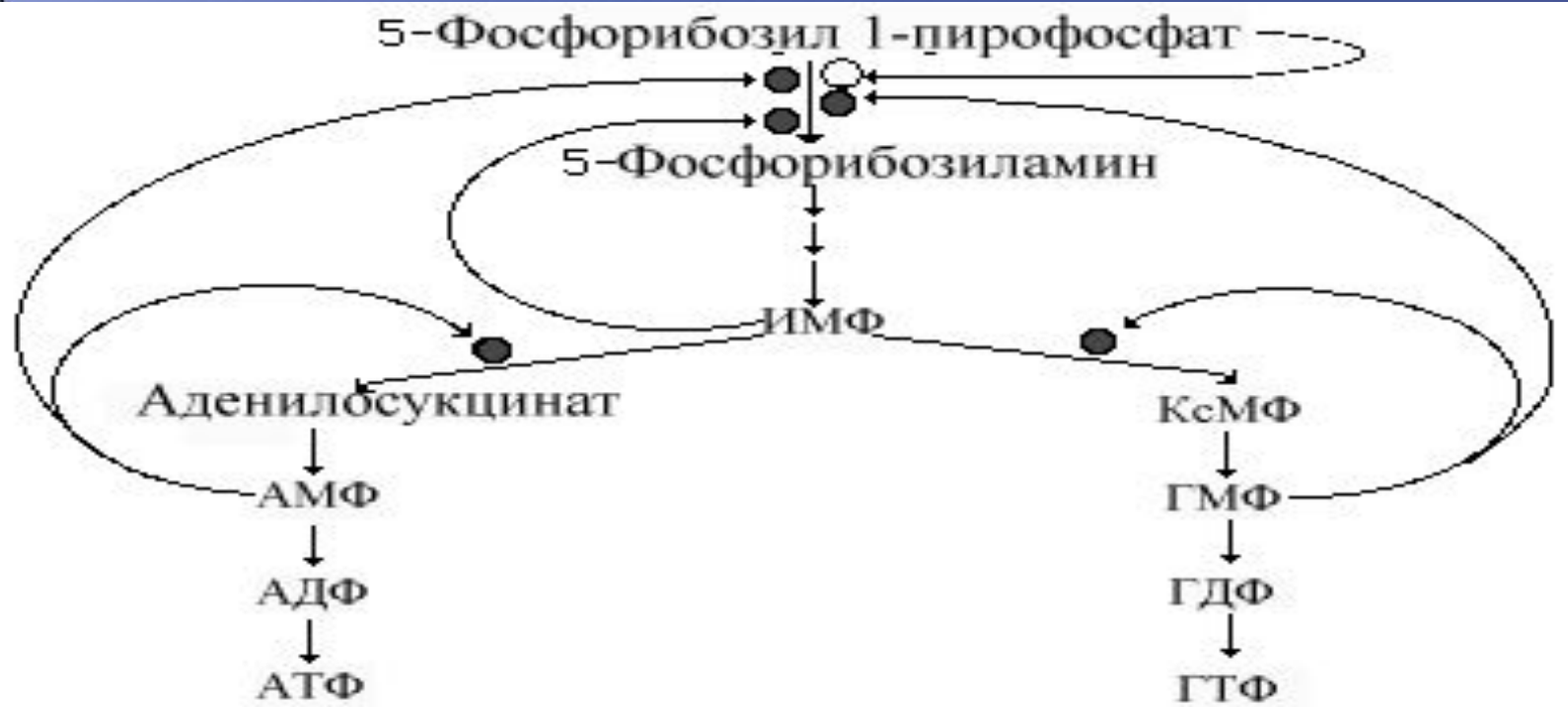
- В организме человека около 90 % пуриновых оснований снова превращается в нуклеозидмонофосфаты, связываясь с Фосфорибозилдифосфатом (PRPF).



# Путь « спасения»- повторное включение пуринов

- Аденин + ФРДФ--□ АМФ +  $\text{H}_4\text{P}_2\text{O}_7$
- Гуанин + ФРДФ--□ АМФ +  $\text{H}_4\text{P}_2\text{O}_7$
- Гипоксантин + ФРДФ---□





● Торможение

○ Активирование

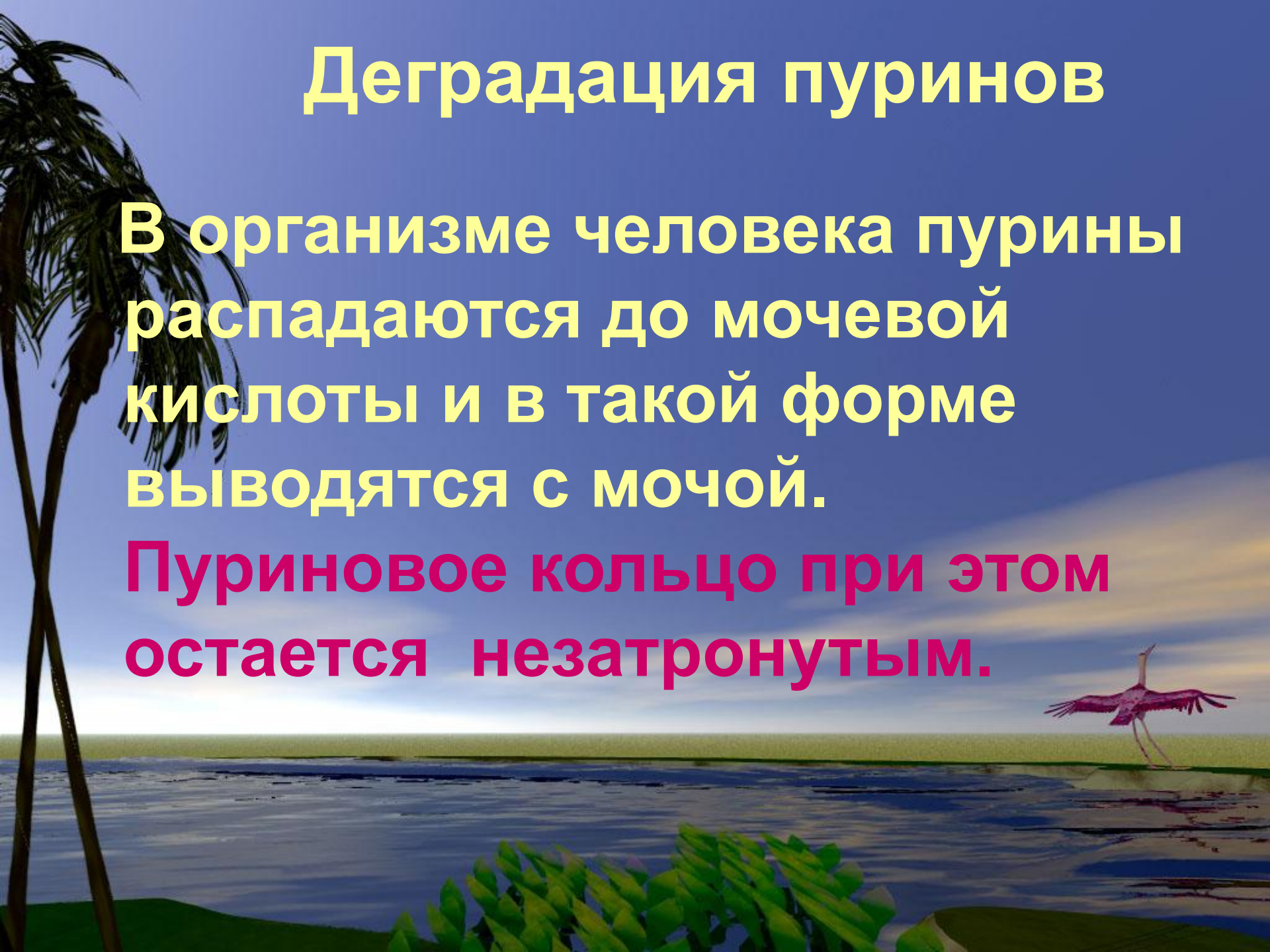
ГТФ - источник энергии для синтеза АМФ

АТФ - источник энергии для синтеза ГМФ

# Деградация пуринов

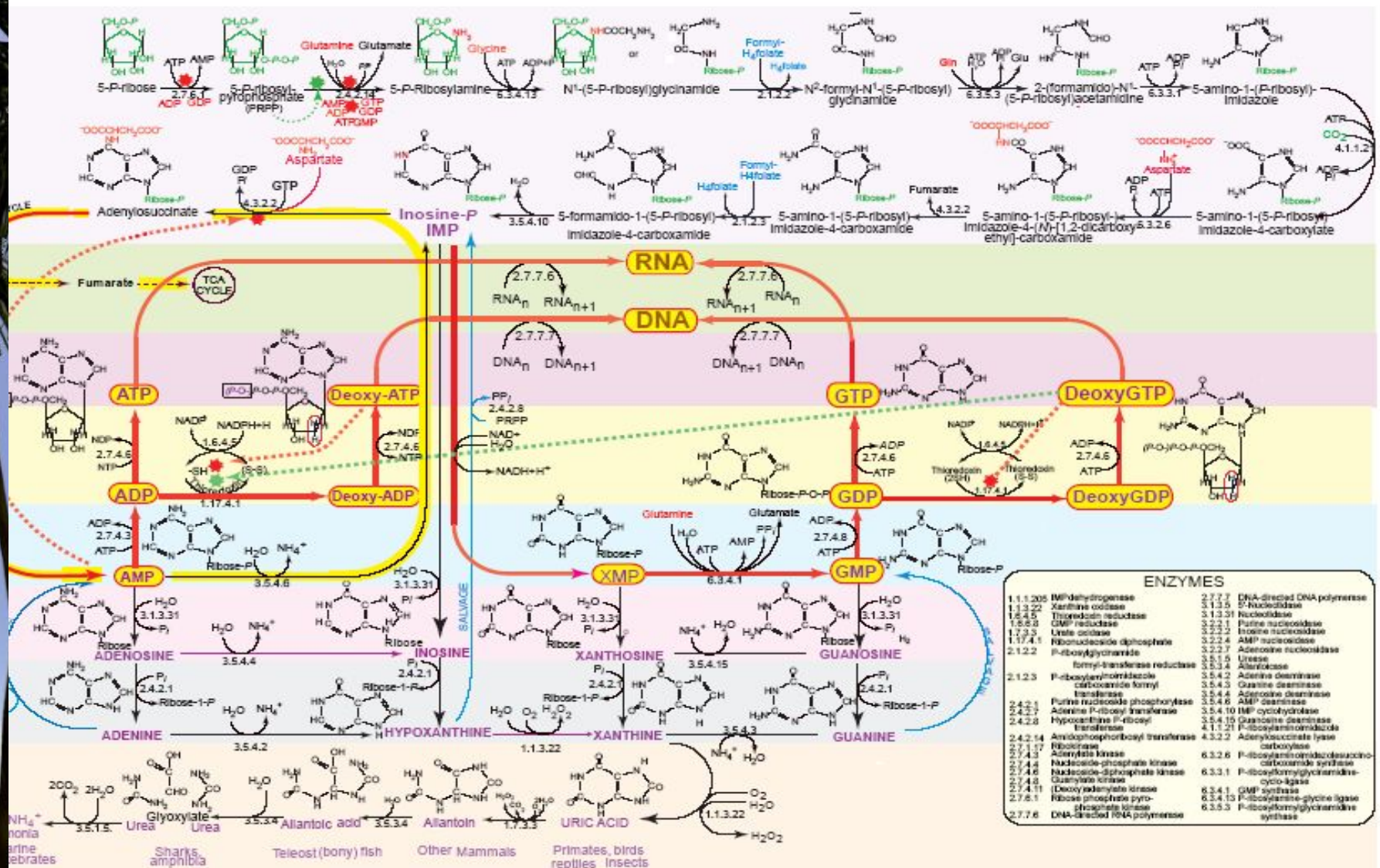
В организме человека пурины  
распадаются до мочевой  
кислоты и в такой форме  
выводятся с мочой.

Пуриновое кольцо при этом  
остаётся незатронутым.

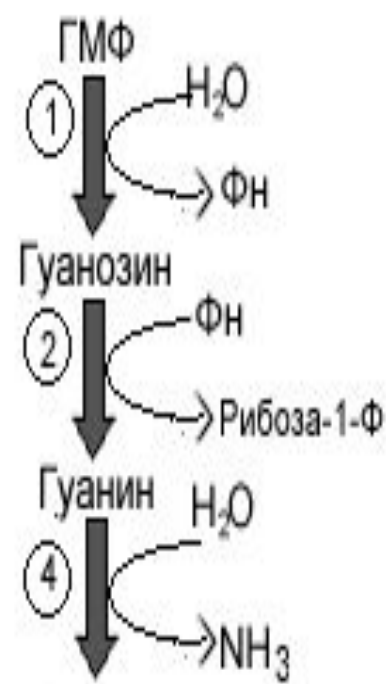
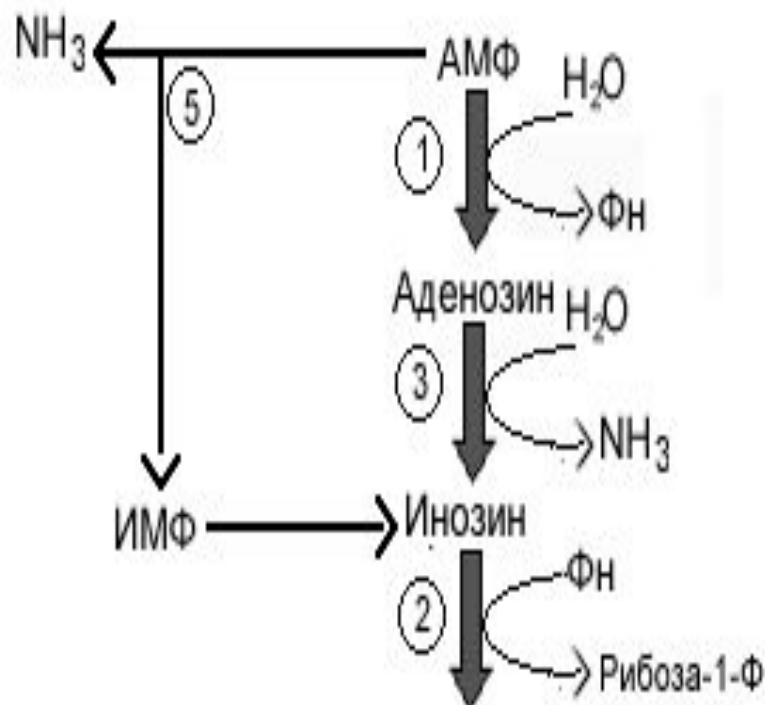




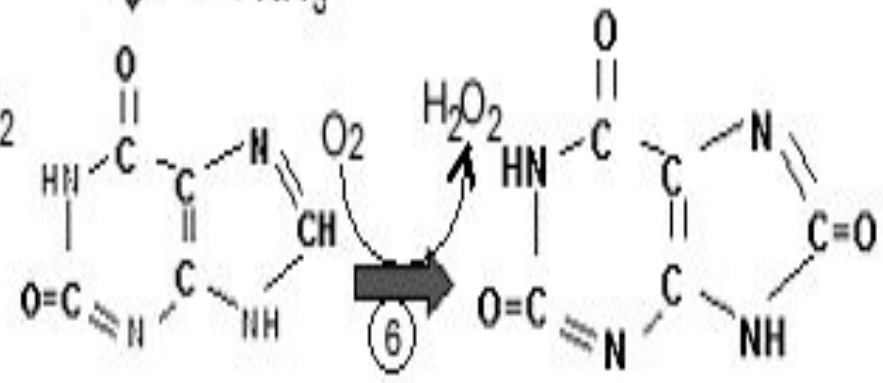
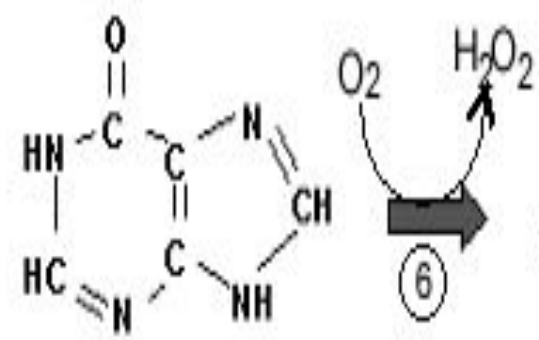
# PURINE METABOLISM



ENZYMES	
1.1.1.20	IMP dehydrogenase
1.1.3.22	Xanthine oxidase
1.6.4.5	Thioredoxin reductase
1.5.5.0	GMP reductase
1.7.3.3	Urate oxidase
1.17.4.1	Ribonucleoside diphosphate transferase
2.1.2.2	P-ribosylglycinamide formyl-transferase
2.1.2.3	P-ribosylformimidazole carboxamide formyl-transferase
2.4.2.1	Purine nucleoside phosphorylase
2.4.2.2	Adenine P-ribosyl transferase
2.4.2.3	Hypoxanthine P-ribosyl transferase
2.4.2.14	Adenylsuccinyl transferase
2.1.1.17	Ribonucleoside diphosphate kinase
2.7.4.3	Adenylyl kinase
2.7.4.4	Nucleoside-phosphate kinase
2.7.4.6	Nucleoside-diphosphate kinase
2.7.4.8	Guanylate kinase
2.7.4.11	[Deoxy]adenylate kinase
2.7.8.1	Ribose phosphate pyrophosphatase
2.7.7.6	DNA-directed RNA polymerase
2.7.7.7	DNA-directed DNA polymerase
3.1.3.5	5'-Nucleotidase
3.1.3.31	Nucleotidase
3.2.2.1	Inosine nucleosidase
3.2.2.2	Adenosine nucleosidase
3.2.2.3	Adenylylase
3.5.1.5	Urate
3.5.3.4	Allantoinase
3.5.4.2	Adenine deaminase
3.5.4.3	Guanine deaminase
3.5.4.4	Adenylosuccinate deaminase
3.5.4.6	AMP deaminase
3.5.4.10	IMP cyclohydrolase
3.5.4.15	Guanosine deaminase
4.1.1.21	P-ribosylformimidazole carboxylase
6.3.2.6	P-ribosylformimidazole carboxylase
6.3.3.1	P-ribosylglycine ligase
6.3.3.3	P-ribosylglycinamide synthase



1. Нуклеотидаза
2. Пуриновая нуклеозид фосфорилаза
3. Аденозин дезаминаза
4. Гуанин дезаминаза
5. Аденилат дезаминаза
6. Ксантинооксидаза



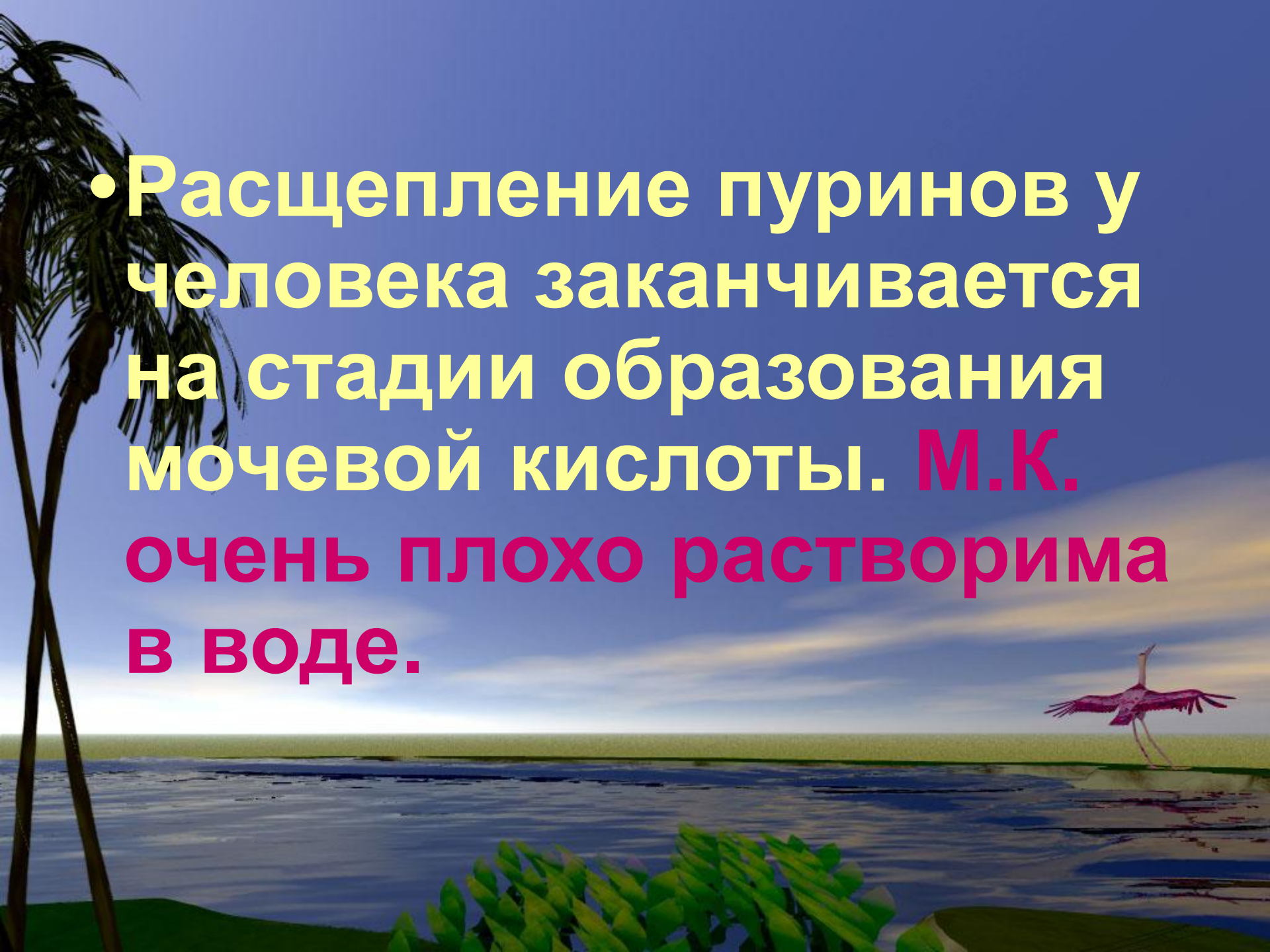
Гипоксантин

Ксантин

Мочевая кислота

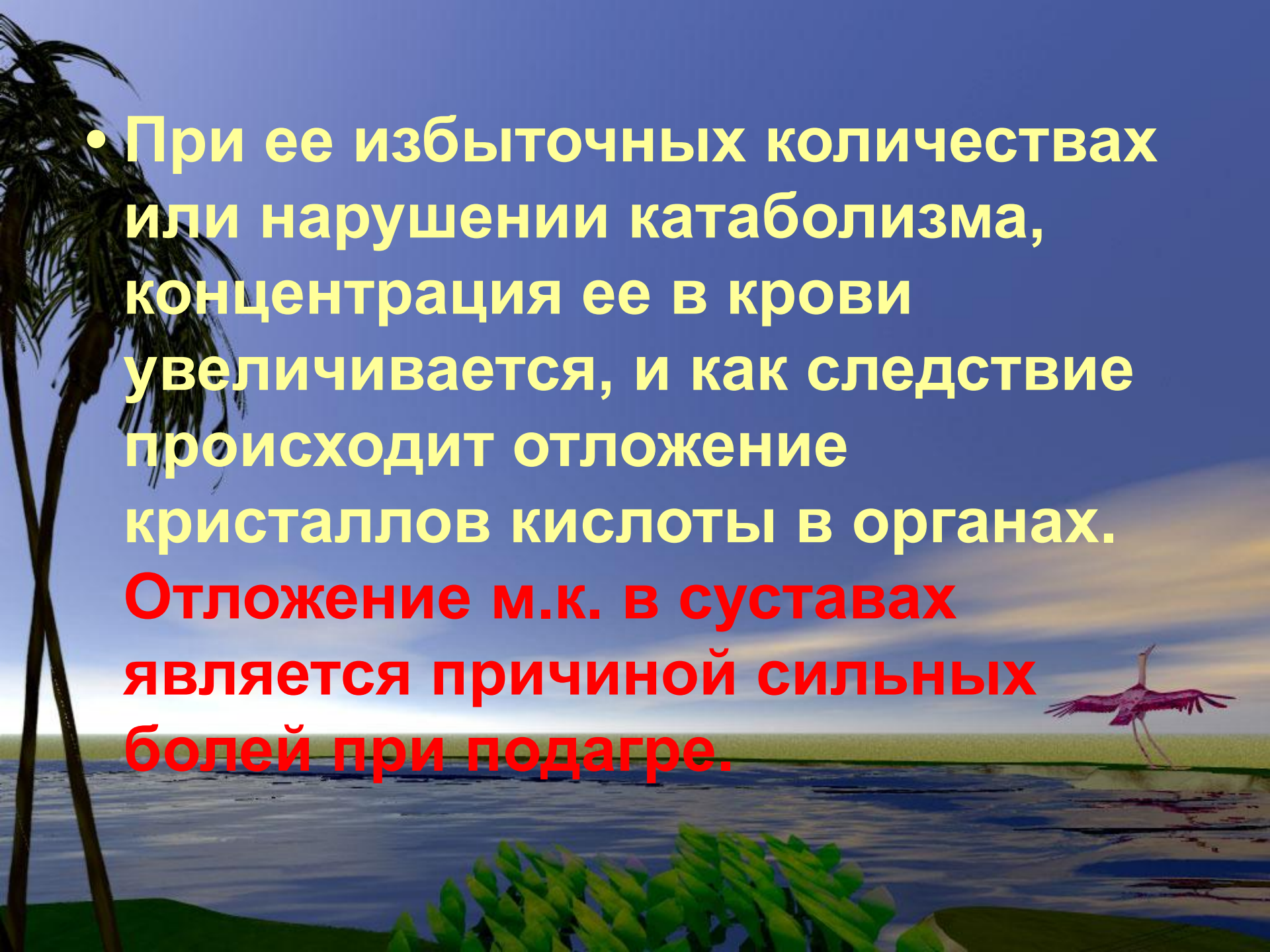


- Расщепление пуринов у человека заканчивается на стадии образования мочевой кислоты. **М.К.** очень плохо растворима в воде.

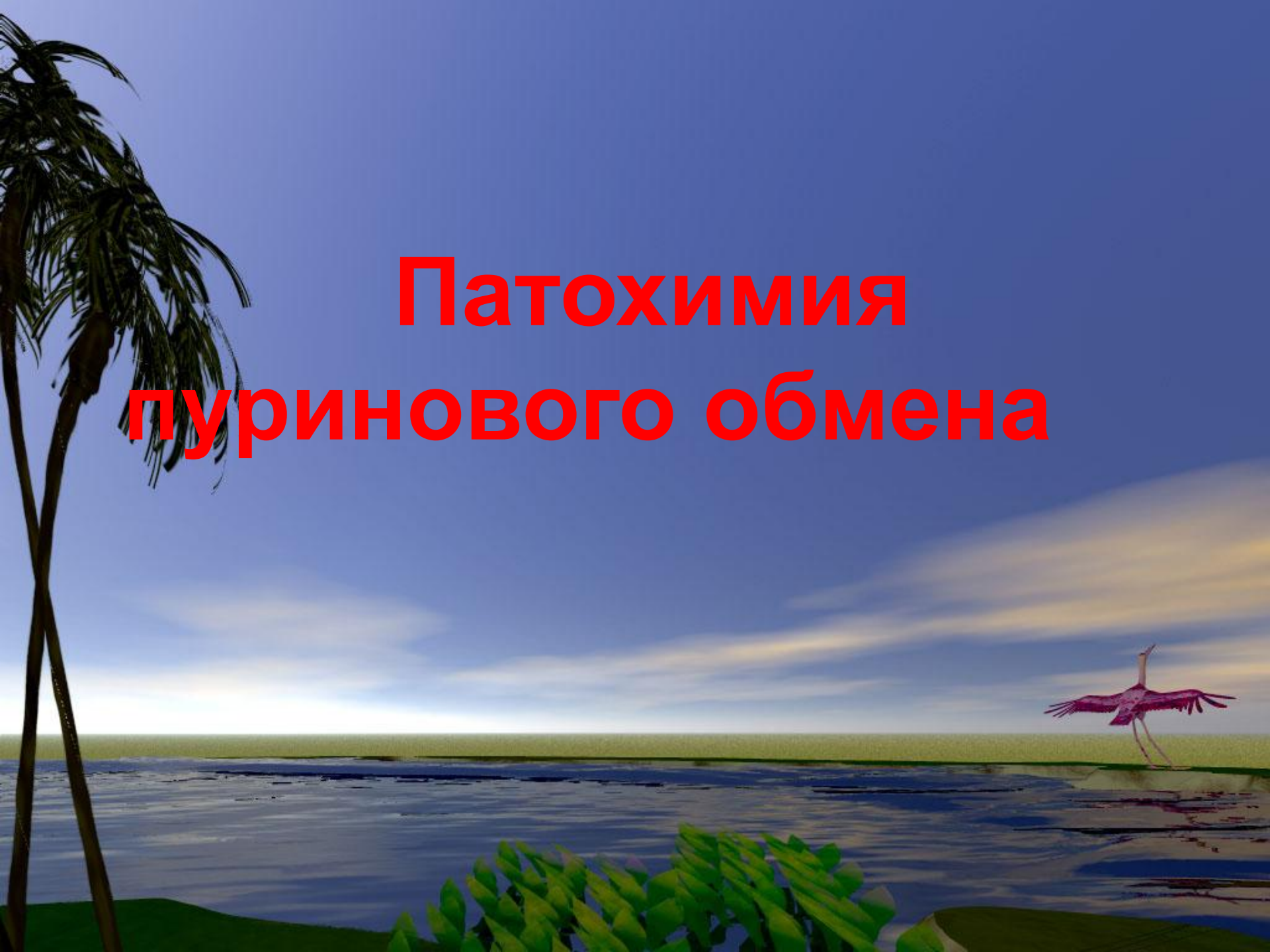




- При ее избыточных количествах или нарушении катаболизма, концентрация ее в крови увеличивается, и как следствие происходит отложение кристаллов кислоты в органах. **Отложение м.к. в суставах является причиной сильных болей при подагре.**



# Патохимия пуринового обмена



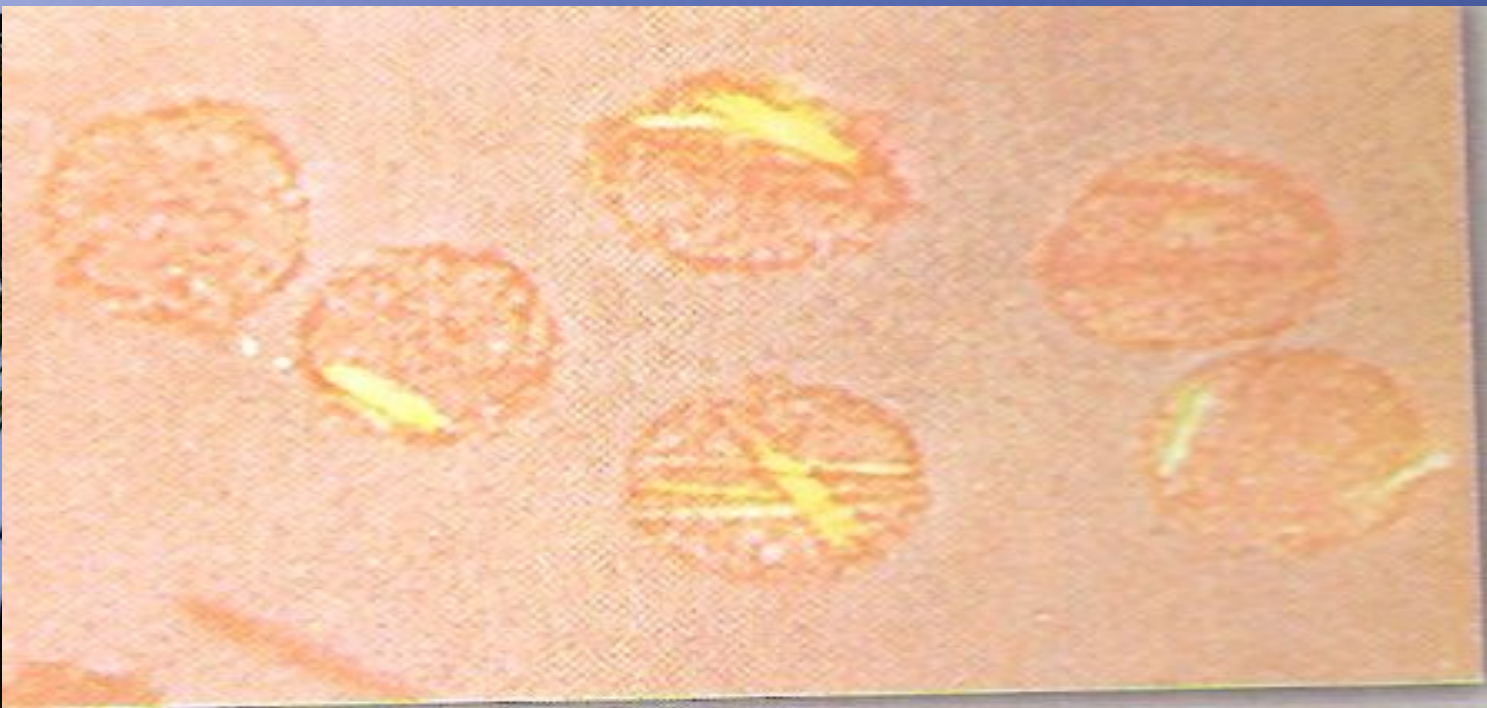
Подагра-хроническое  
заболевание на фоне  
гиперурикемии и острых  
приступов артрита -частичная  
потеря активности  
фермента-GGFRТ-  
гипоксантингуанинфосфорибозил  
трансферазы.











---

Gout can be diagnosed by the presence of negatively birefringent monosodium urate crystals in aspirated synovial fluid examined by polarized-light microscopy. Here, crystals are within polymorphonuclear leukocytes.

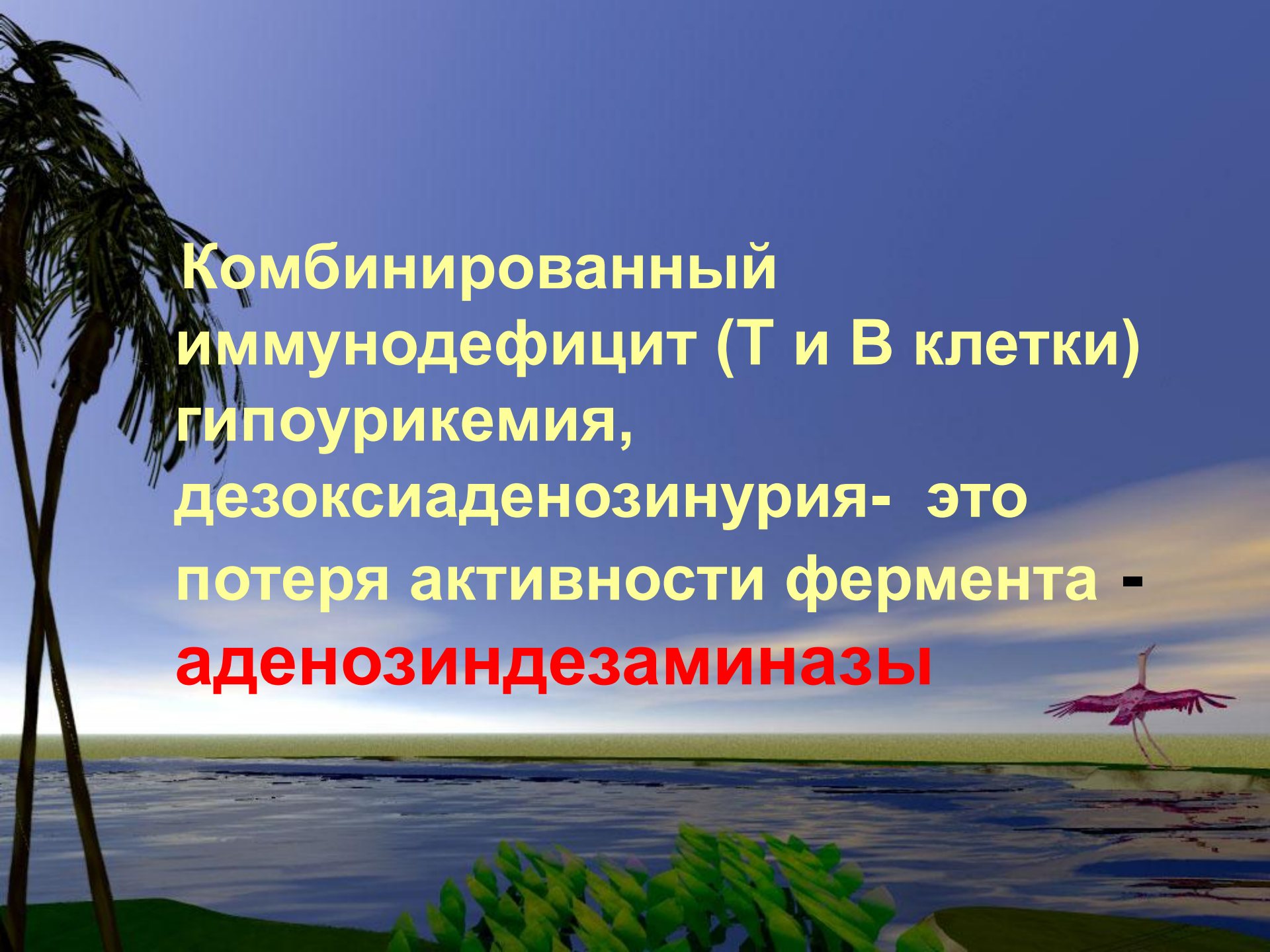




При синдроме Леха-  
Нихана- полная потеря  
активности GGFRТ.







Комбинированный  
иммунодефицит (Т и В клетки)  
гипоурикемия,  
дезоксиаденозинурия- это  
потеря активности фермента -  
**аденозиндезаминазы**

**Дефект  
аденозиндезаминазы  
выявляется во многих  
тканях, но патологические  
последствия развиваются  
главным образом в  
лимфоцитах.**

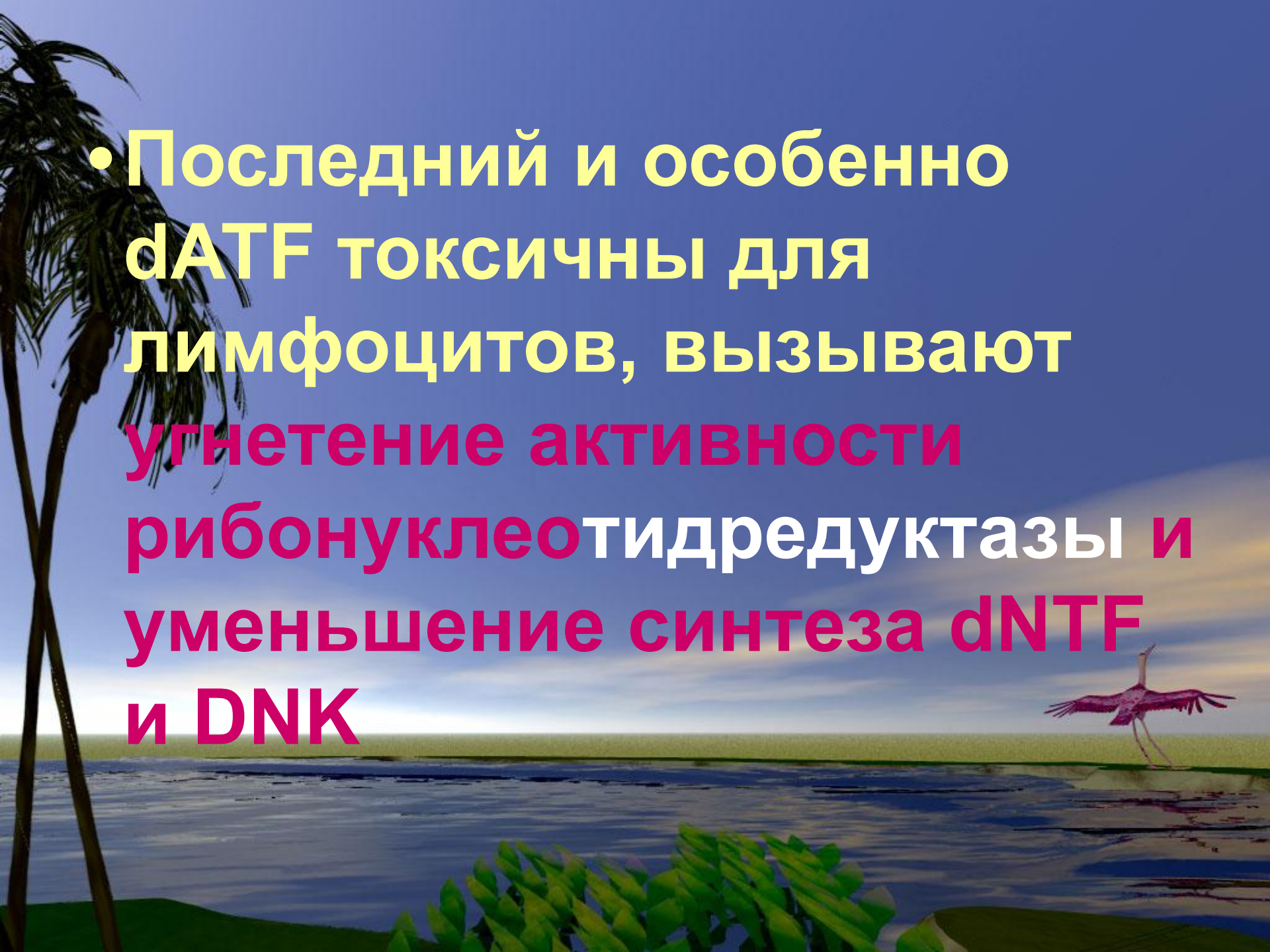




Недоразвиты тимус и  
лимфатические узлы.  
Торможение р-ций  
**дезаминирования**  
**увеличивает конц.**  
**аденозина и**  
**дезоксиаденозина**



- Последний и особенно dATP токсичны для лимфоцитов, вызывают угнетение активности рибонуклеотидредуктазы и уменьшение синтеза dNTP и DNK



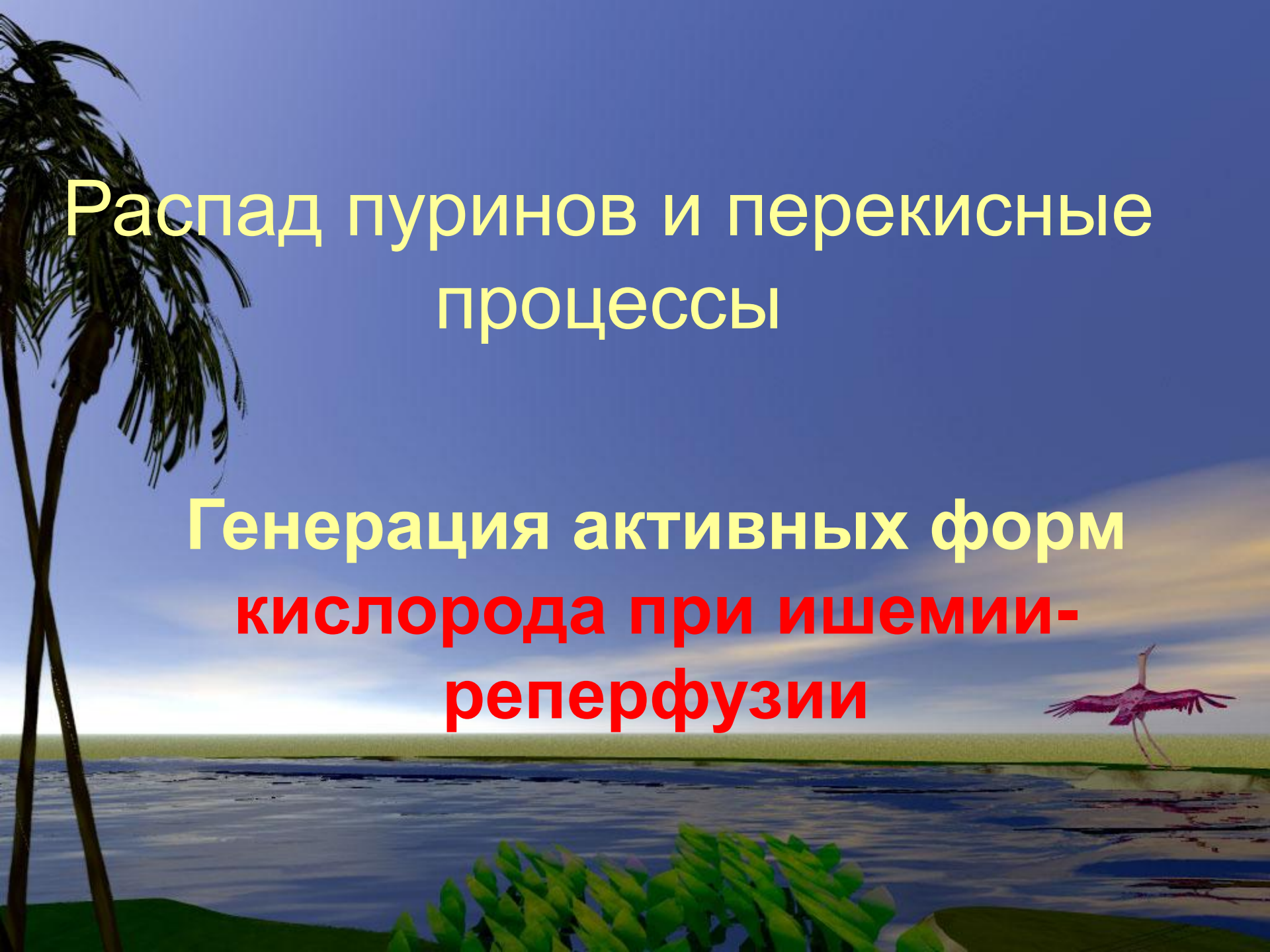






# Распад пуринов и перекисные процессы

Генерация активных форм  
кислорода при ишемии-  
реперфузии



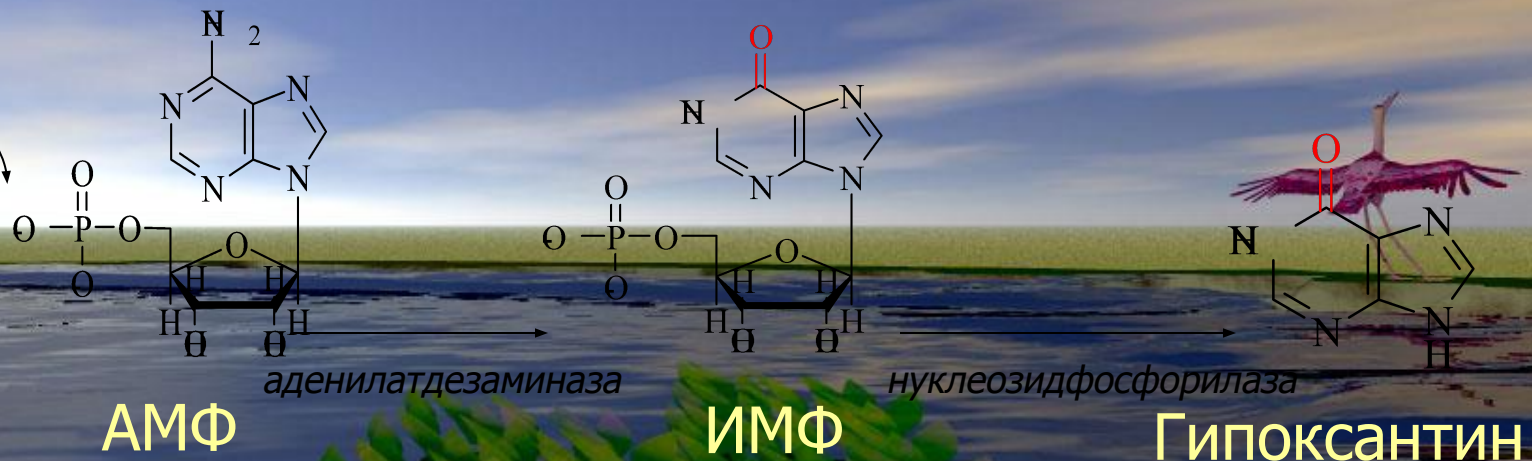
# Ишемия.

## Распад АТФ до гипоксантина

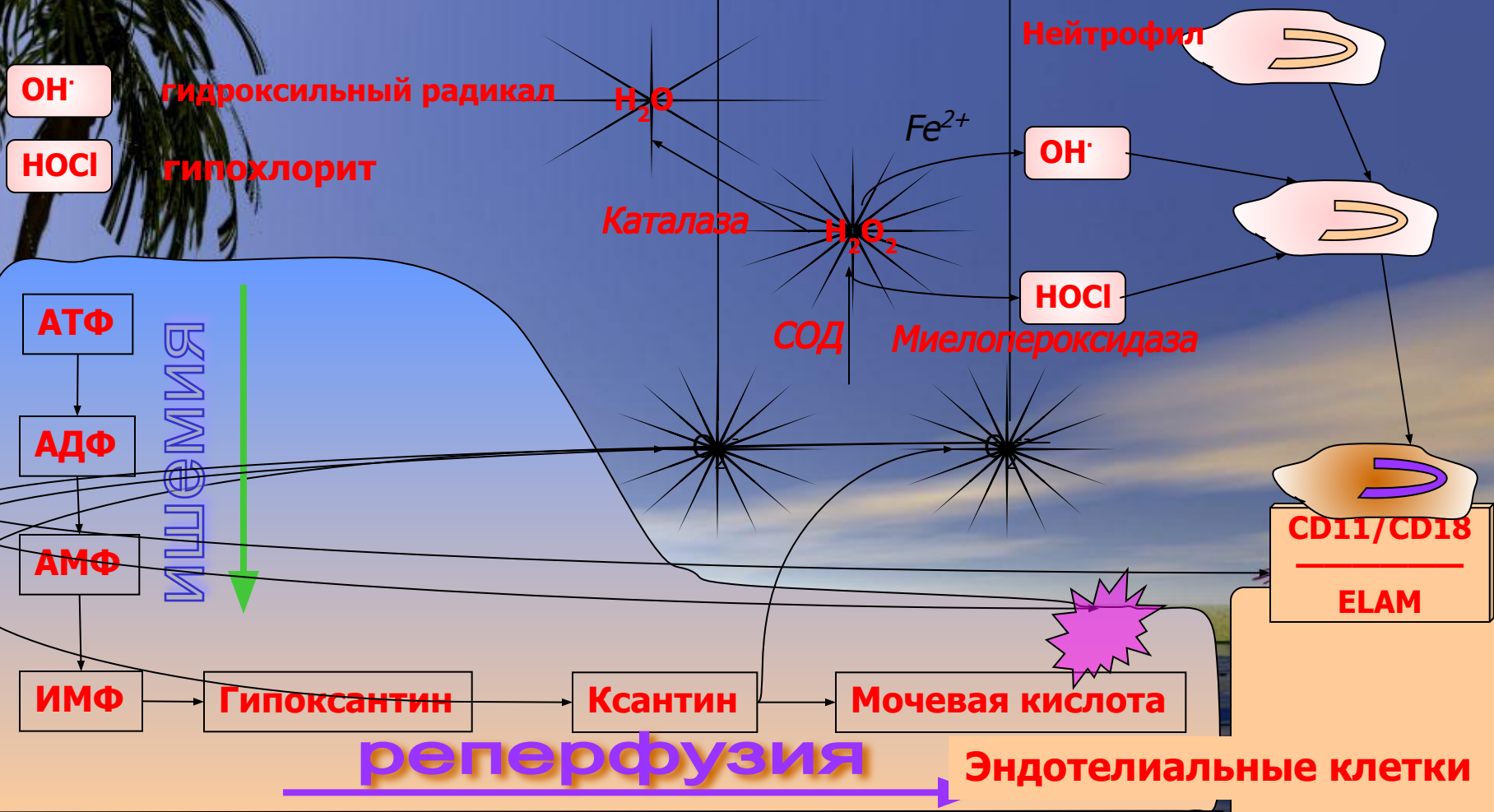
- прекращение кровотока (ишемия) сопровождается гипоксией;
- распад АТФ начинает преобладать над его синтезом:

АТФ

АДФ



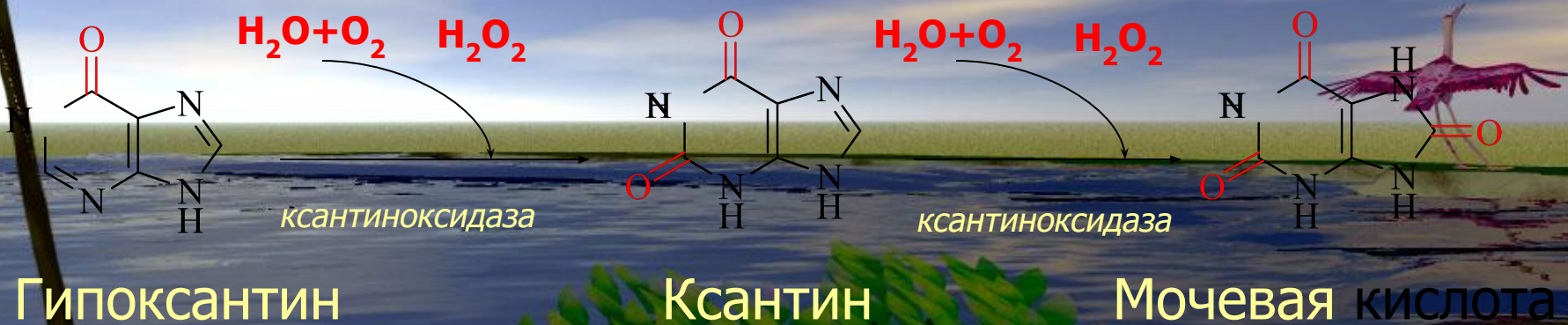
# Повреждение тканей при ишемии-реперфузии



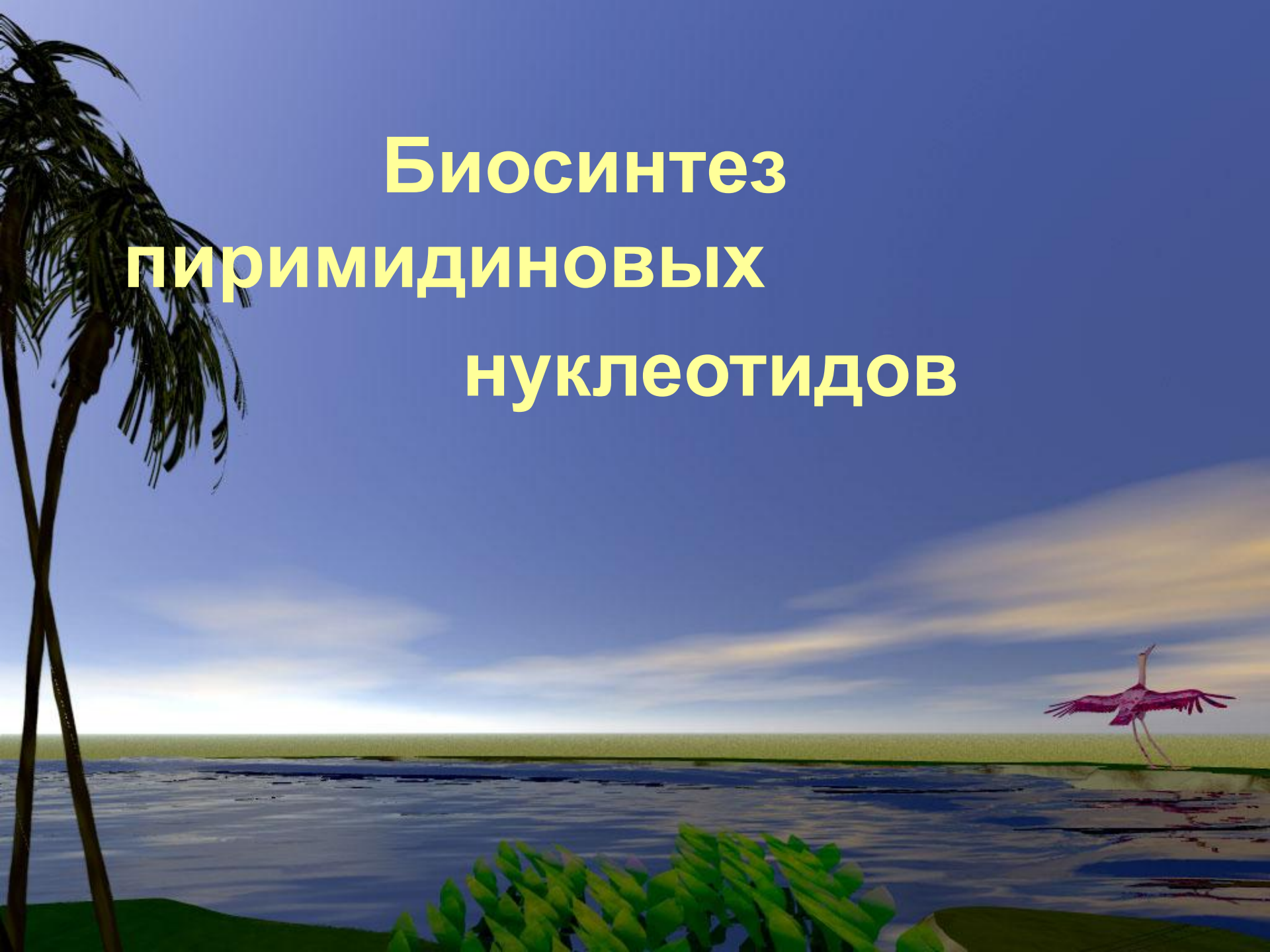


# Реперфузия. Окисление гипоксантина до мочевой кислоты

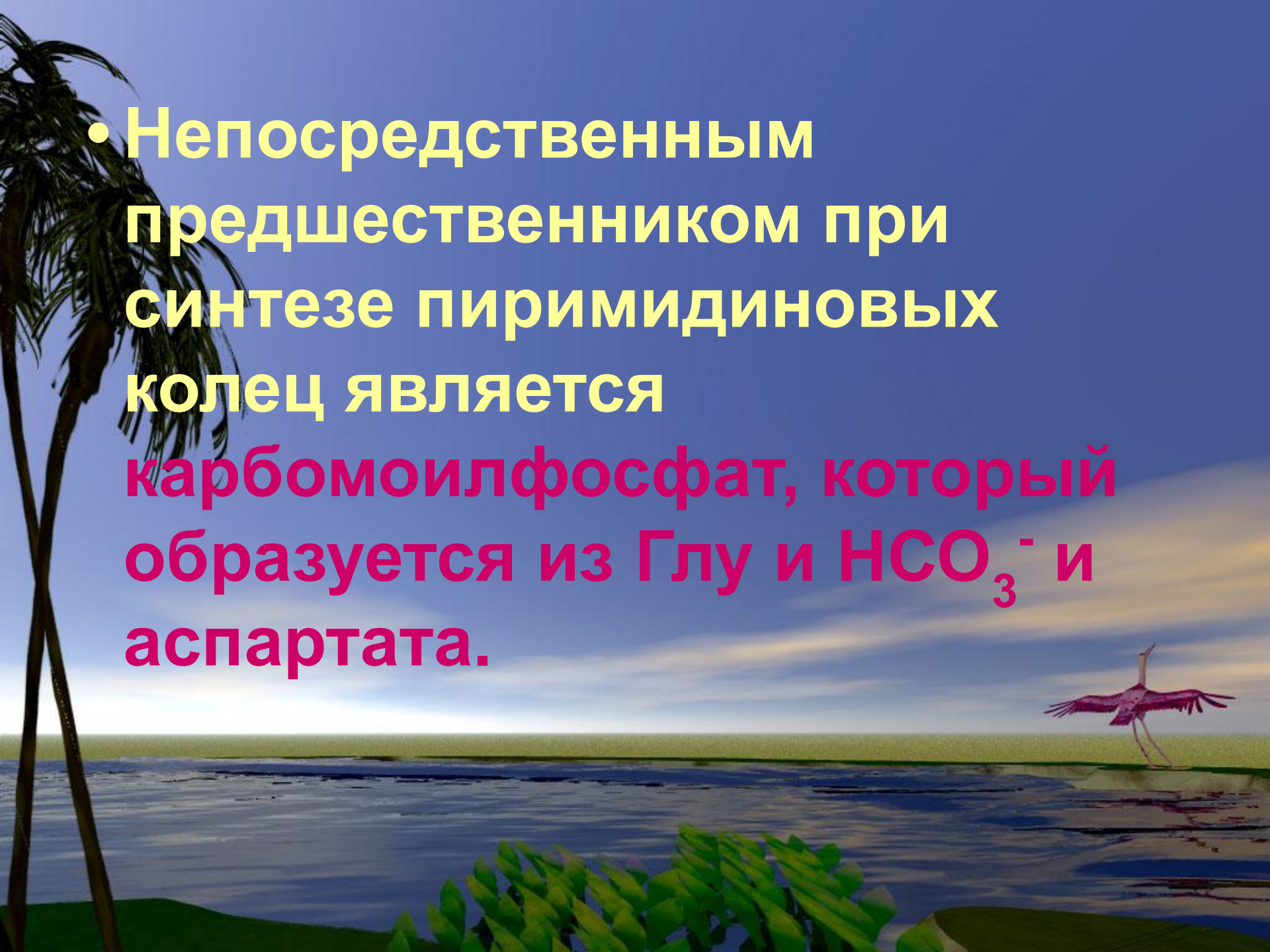
- После восстановления кровотока (реперфузия) в ткани начинает поступать кислород;
- окисление гипоксантина до мочевой кислоты сопровождается образованием активных форм кислорода:



# Биосинтез пиримидиновых нуклеотидов

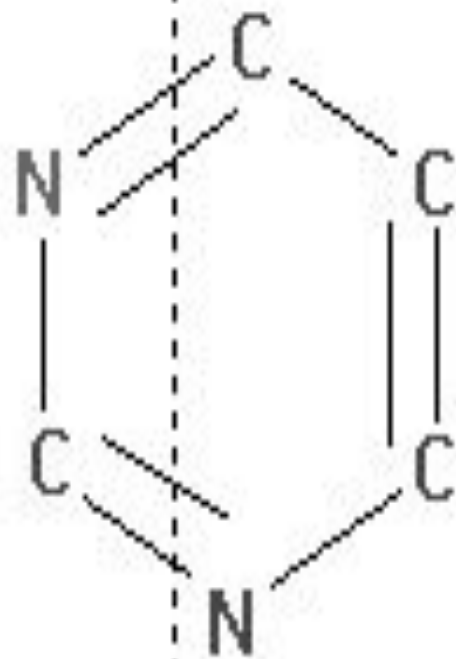


- **Непосредственным предшественником при синтезе пиримидиновых колец является карбомоилфосфат, который образуется из Глу и  $\text{HCO}_3^-$  и аспартата.**





Глутамин

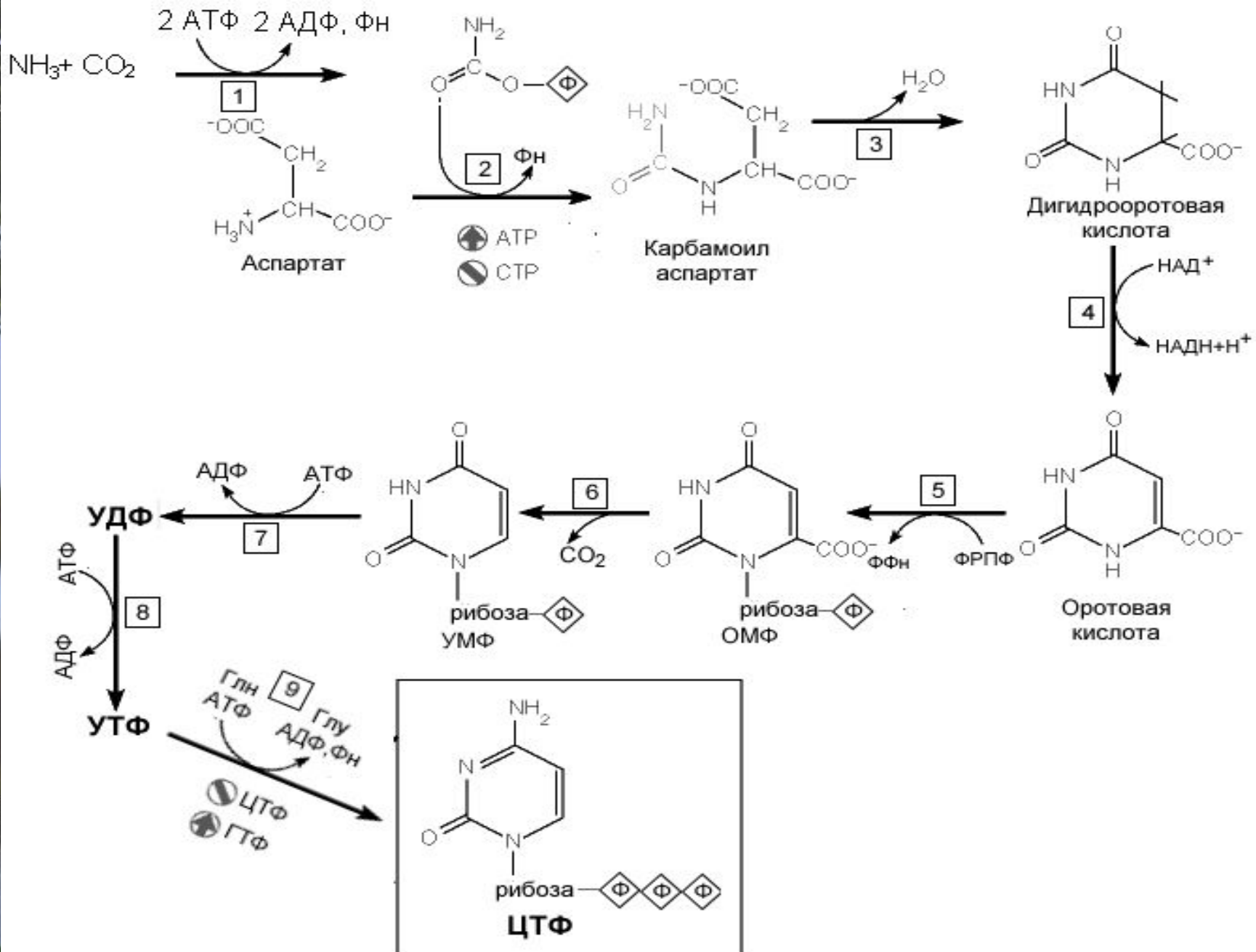


Аспарат

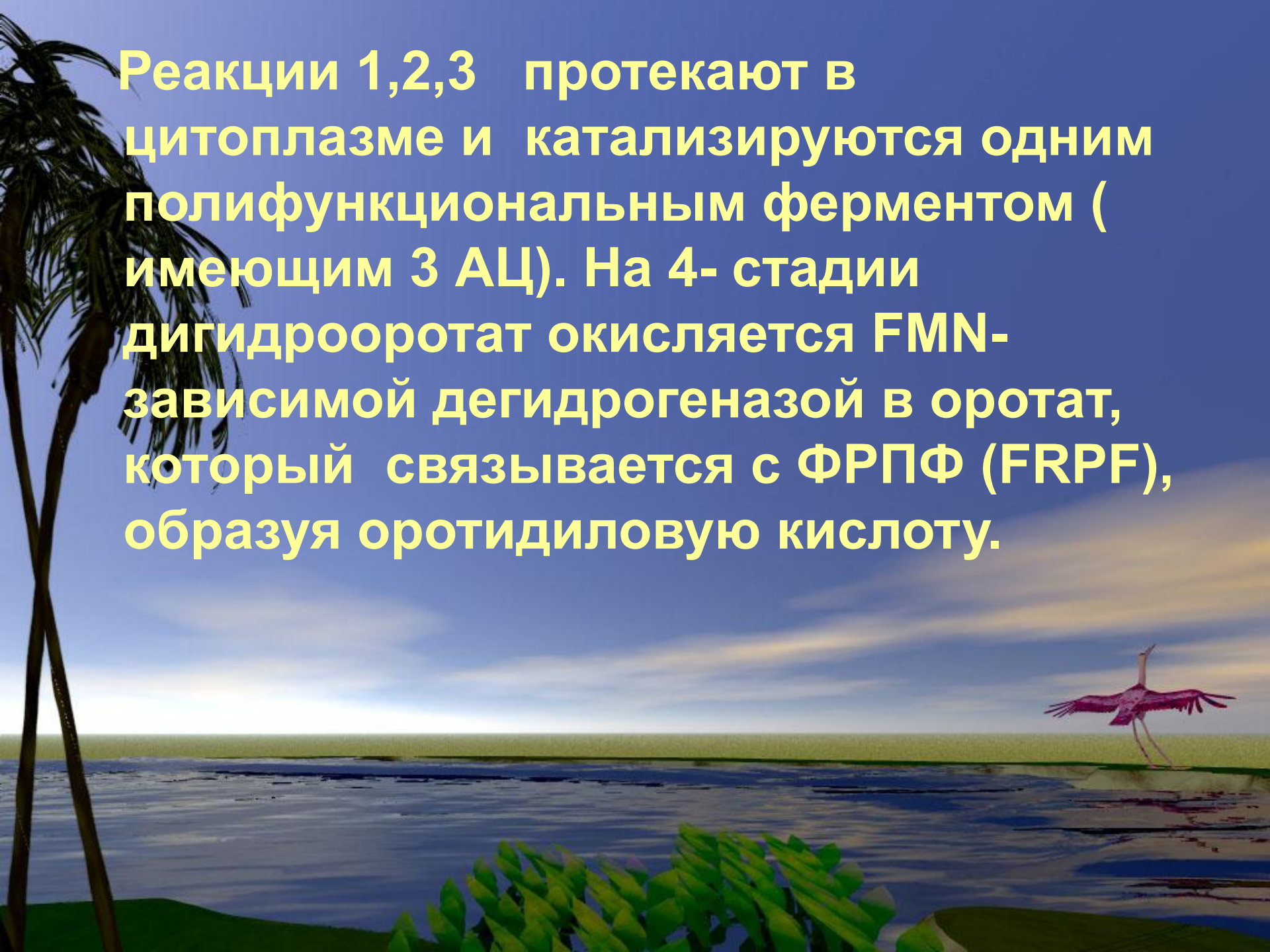
$CO_2$

Рибоза-5фосфат

Глюкоза



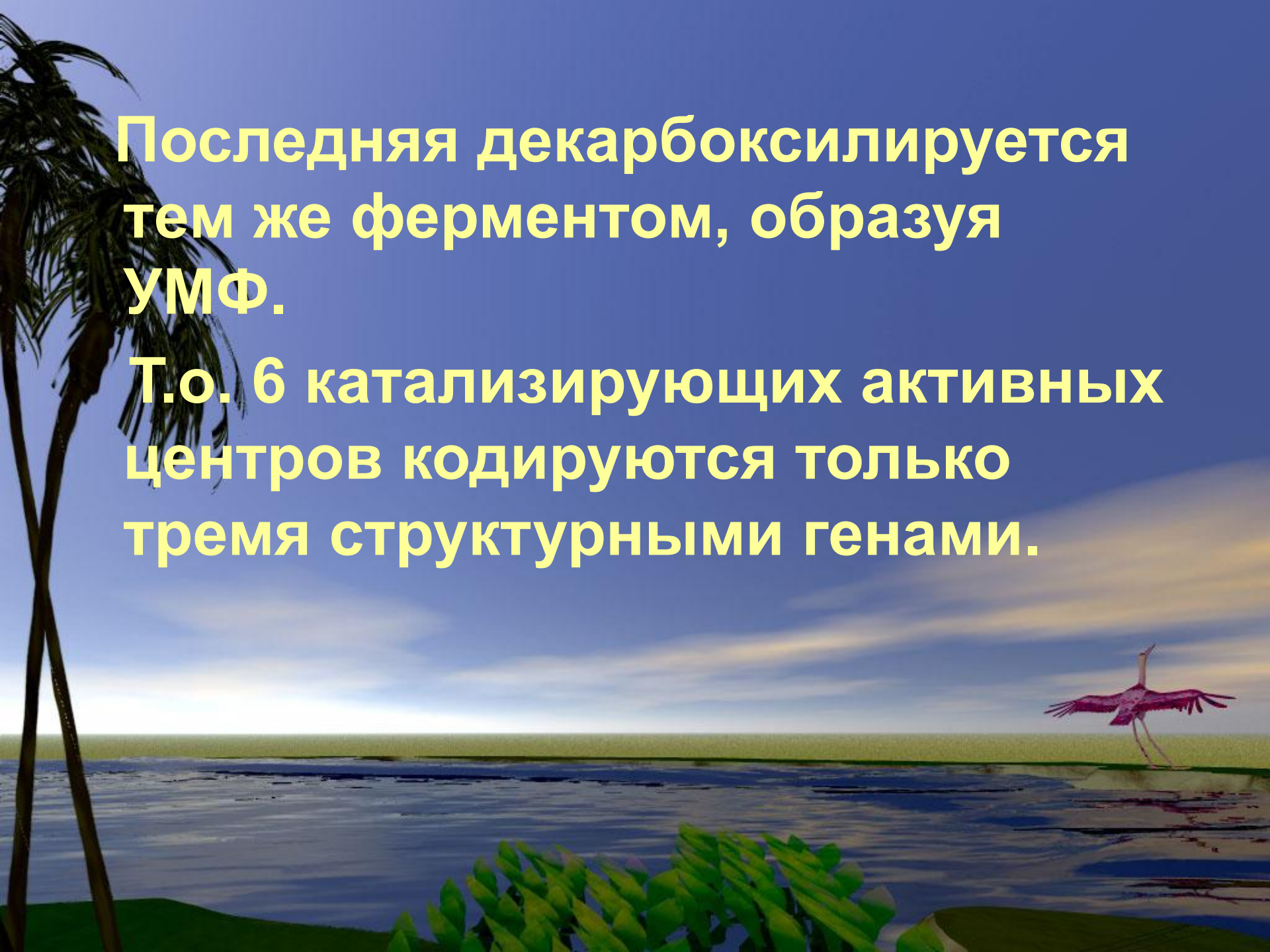
Реакции 1,2,3 протекают в цитоплазме и катализируются одним полифункциональным ферментом (имеющим 3 АЦ). На 4- стадии дигидрооротат окисляется FMN-зависимой дегидрогеназой в оротат, который связывается с ФРПФ (FRPF), образуя оротидиловую кислоту.



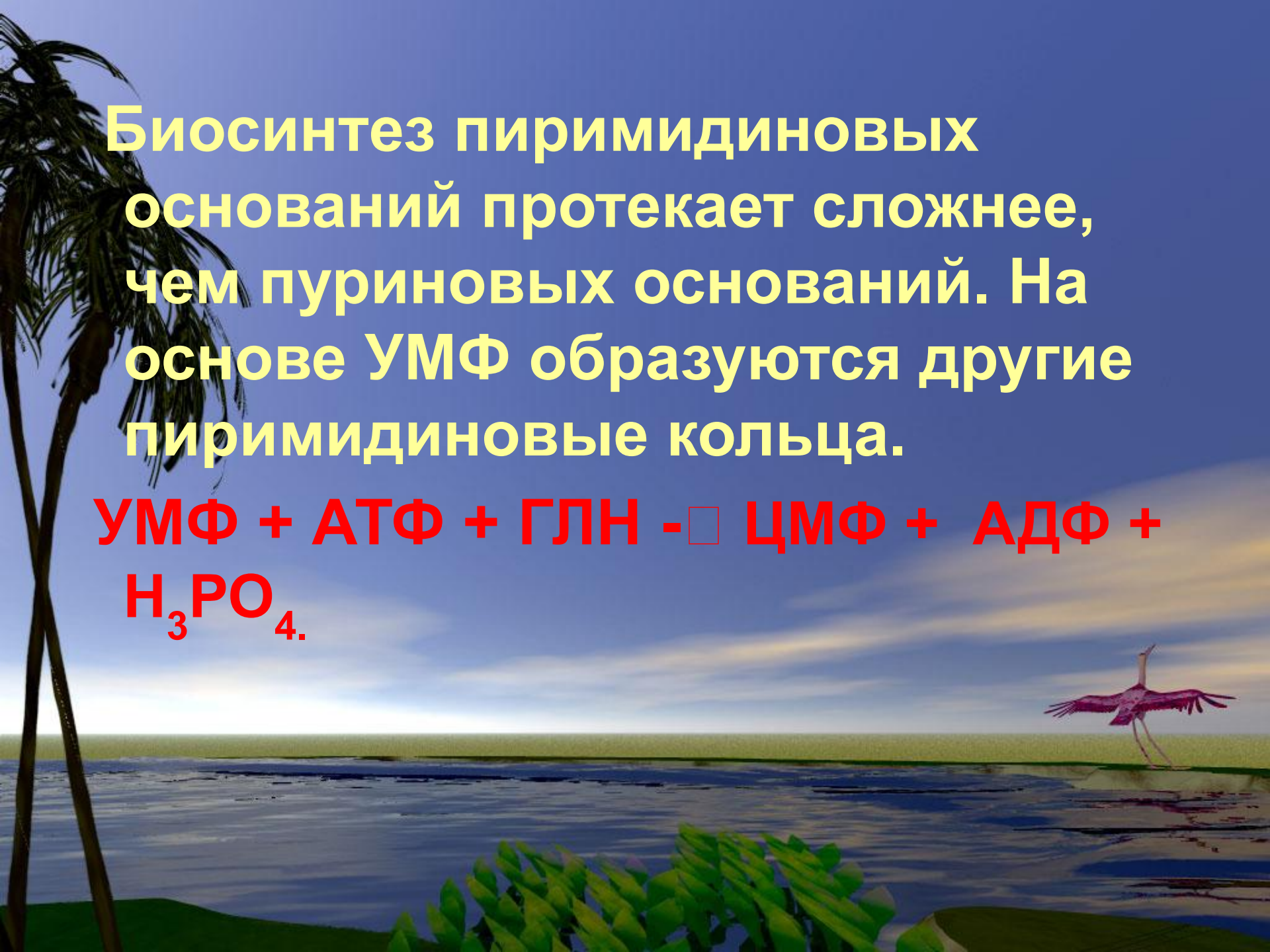


Последняя декарбоксилируется  
тем же ферментом, образуя  
УМФ.

Т.о. 6 катализирующих активных  
центров кодируются только  
тремя структурными генами.

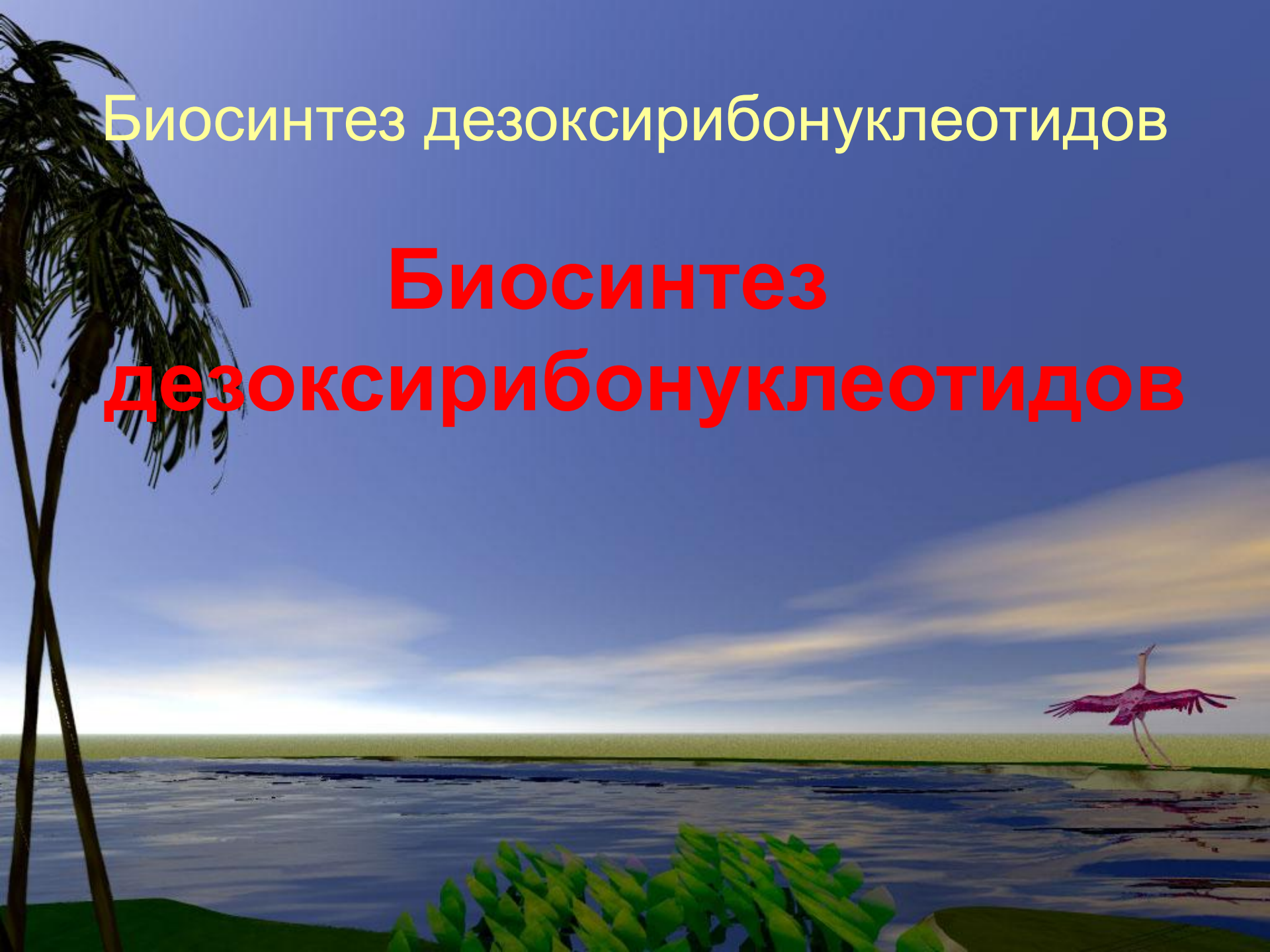


Биосинтез пиримидиновых оснований протекает сложнее, чем пуриновых оснований. На основе УМФ образуются другие пиримидиновые кольца.

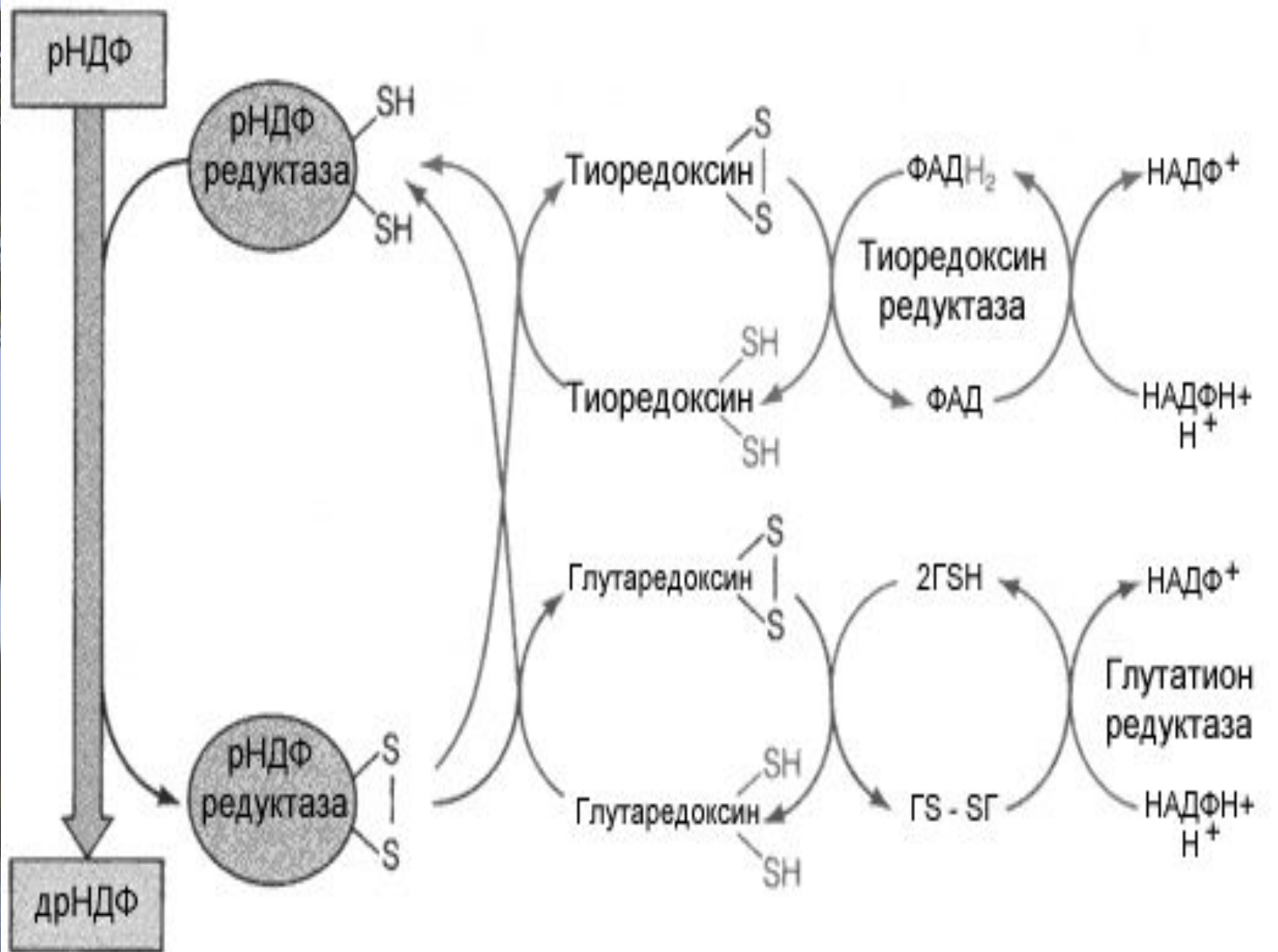


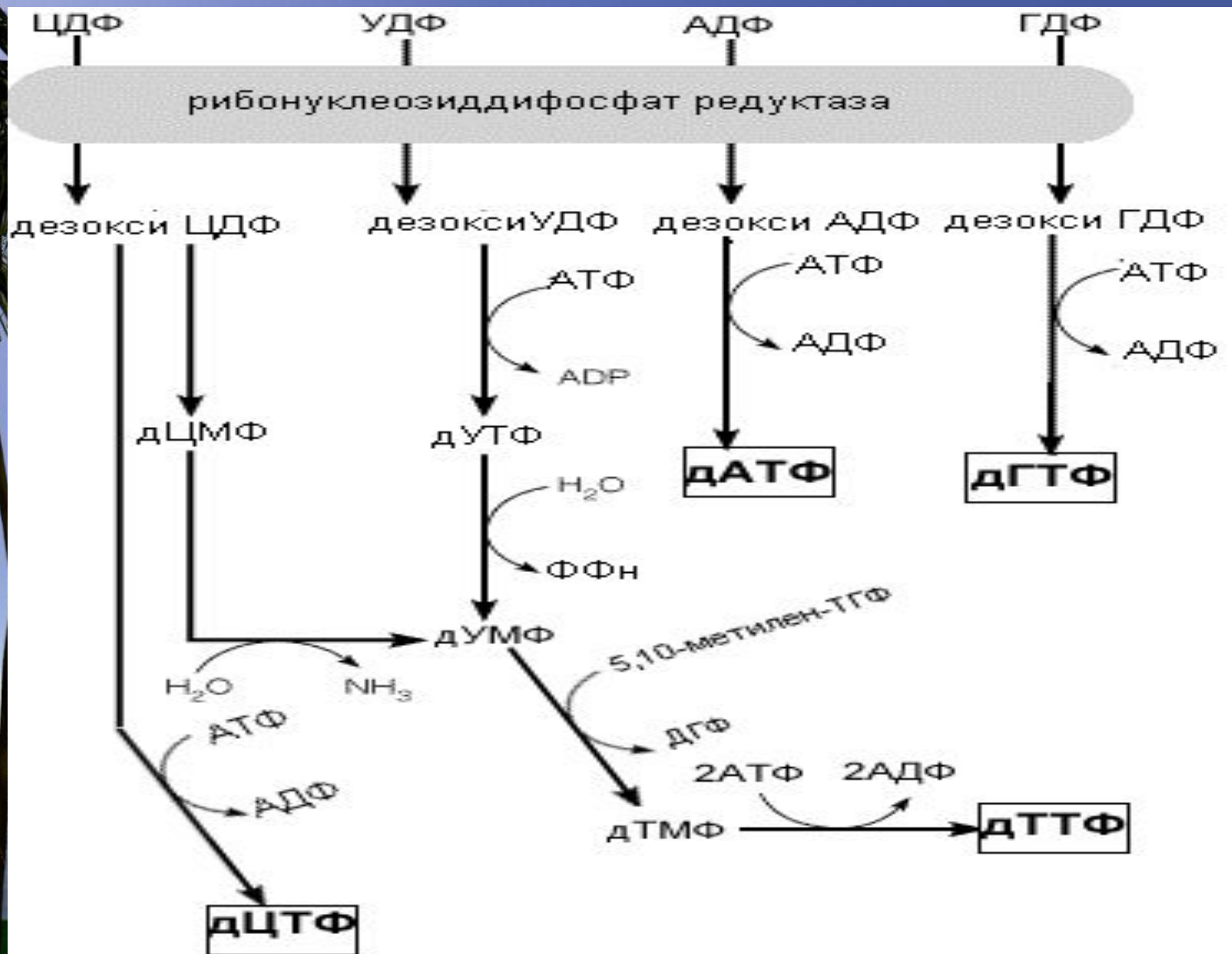
Биосинтез дезоксирибонуклеотидов

**Биосинтез  
дезоксирибонуклеотидов**





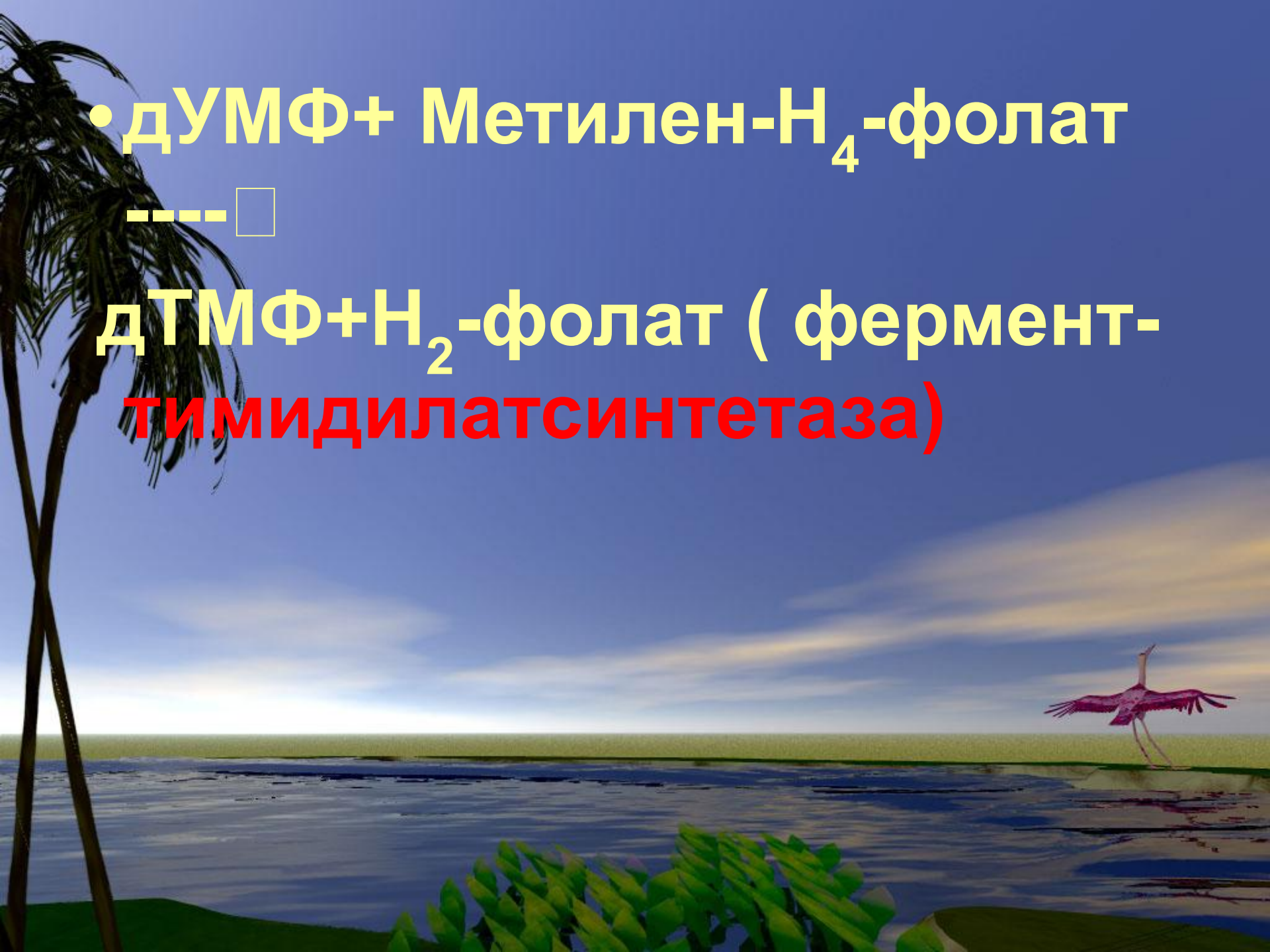




• дУМФ+ Метилен-Н<sub>4</sub>-фолат

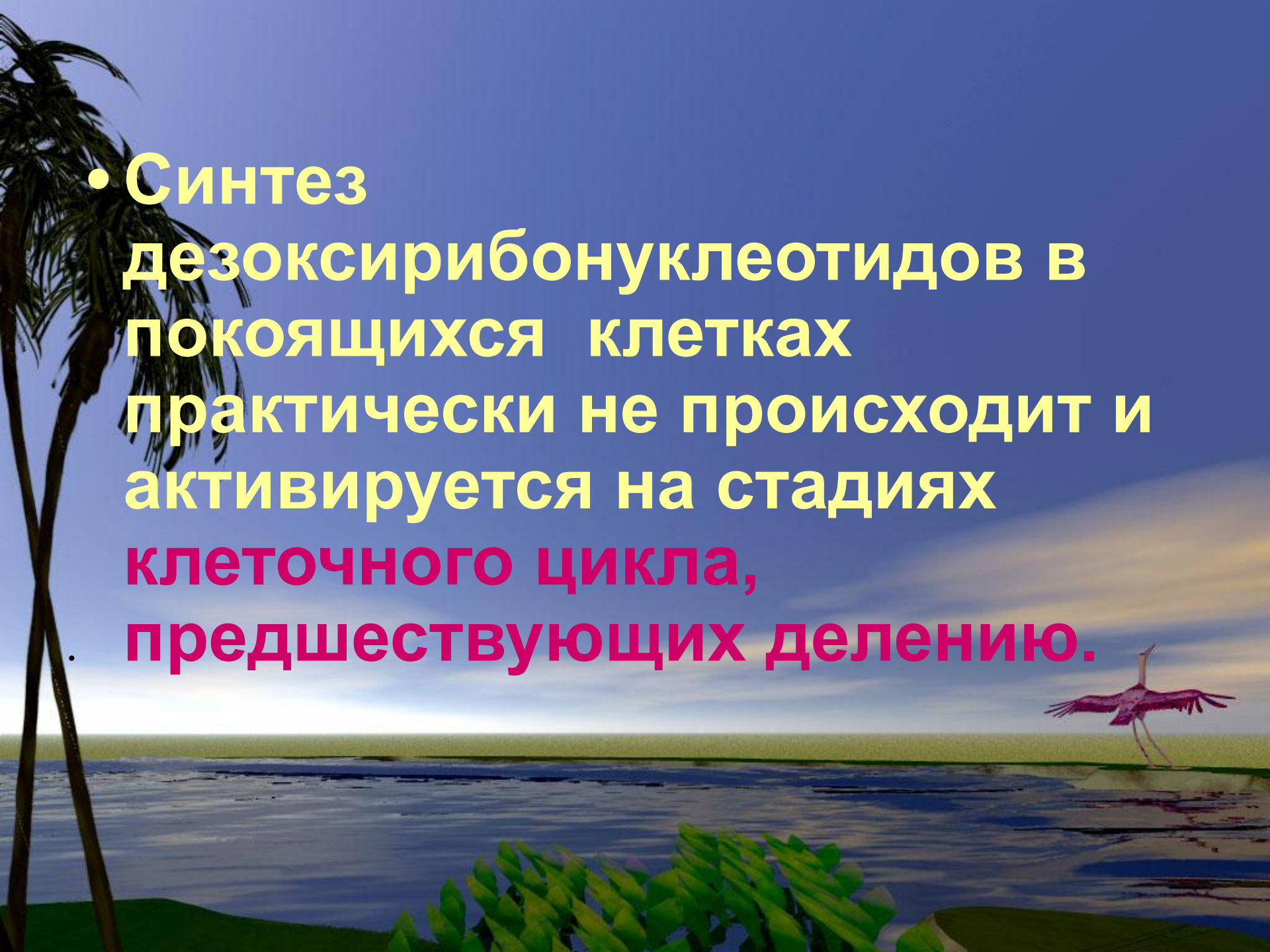
----- □

дТМФ+Н<sub>2</sub>-фолат ( фермент-  
тимидилатсинтетаза)





- **Синтез дезоксирибонуклеотидов в поющих клетках практически не происходит и активируется на стадиях клеточного цикла, предшествующих делению.**



- Ингибиторы синтеза дезоксирибонуклеотидов делают невозможной репликацию ДНК и деление клетки: **на этом основано применение ингибиторов РНК-нуклеотидредуктазы и тимидилатсинтетазы для лечения злокачественных опухолей.**

- **5-фторурацил- структурный аналог тимидиловой кислоты, ингибирует фермент и блокирует биосинтез ДНК.**





# Схема синтеза рибонуклеотидов

Рибоза-5-фосфат

↓ ФРПФ синтетаза

**ФРПФ**

**5-Фосфорибозил -1-пирофосфат**



# PYRIMIDINE METABOLISM

