

Б Е Л К И 3

лекция №
доцент Свергун В.Т.

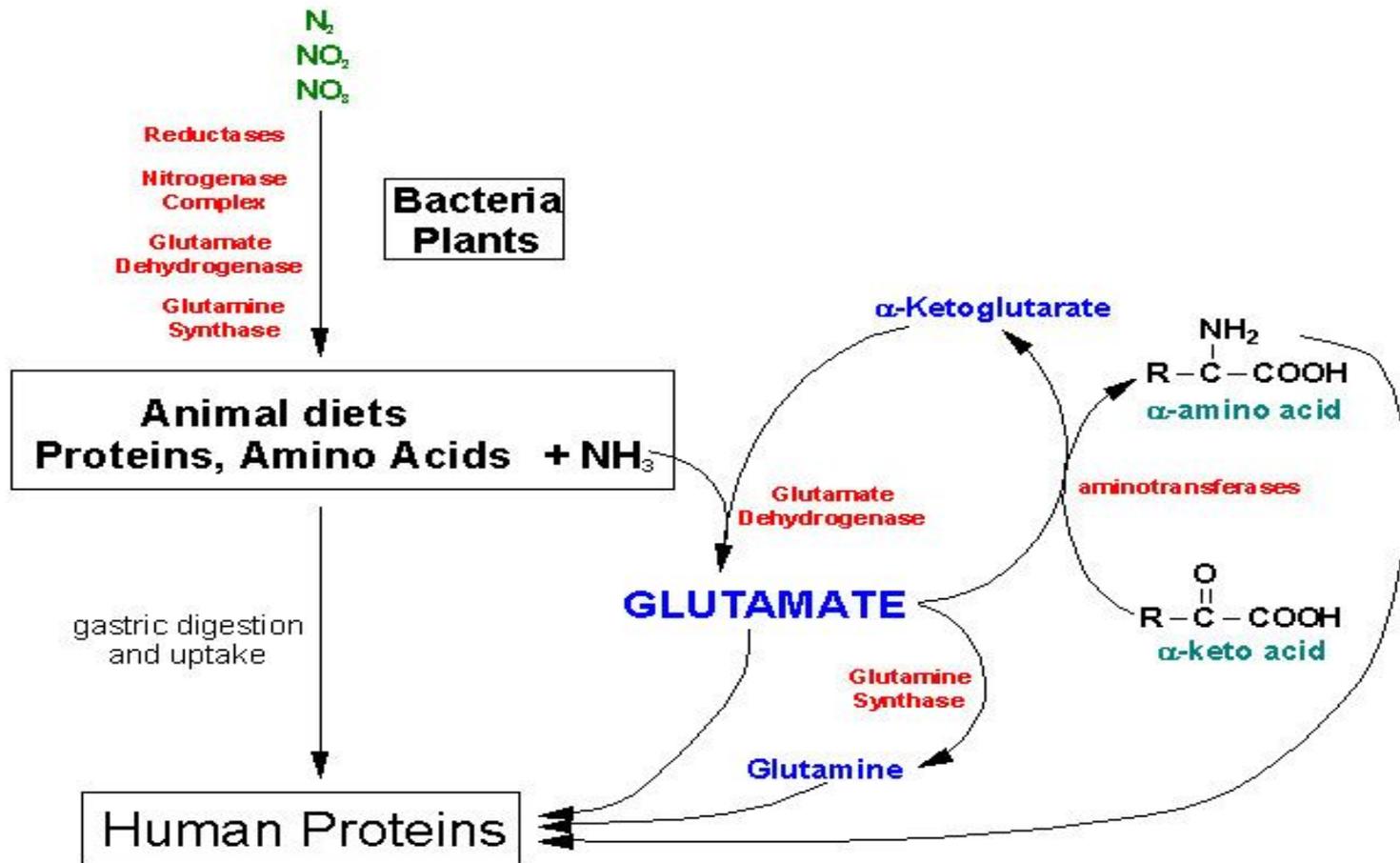


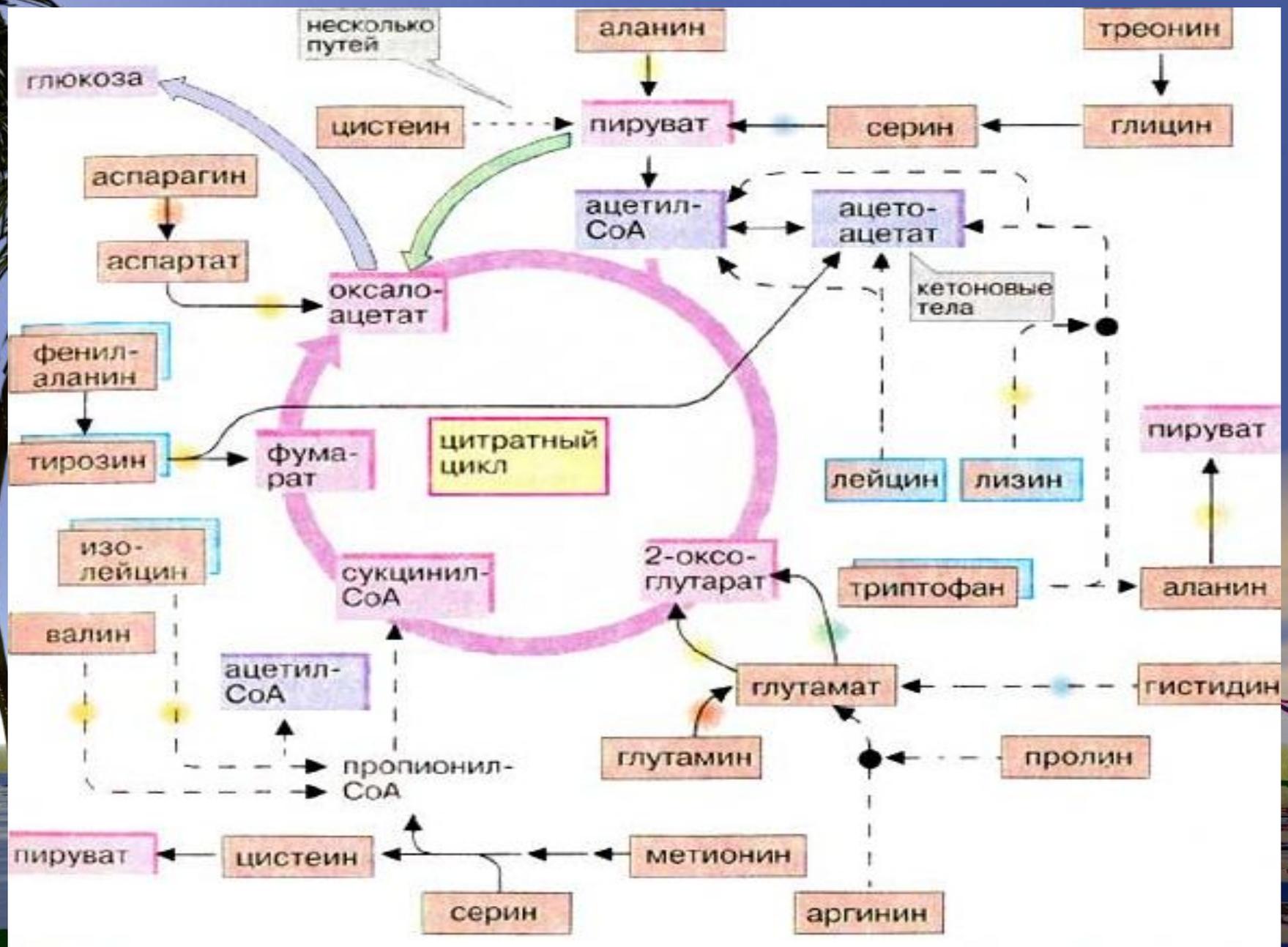
Содержание:

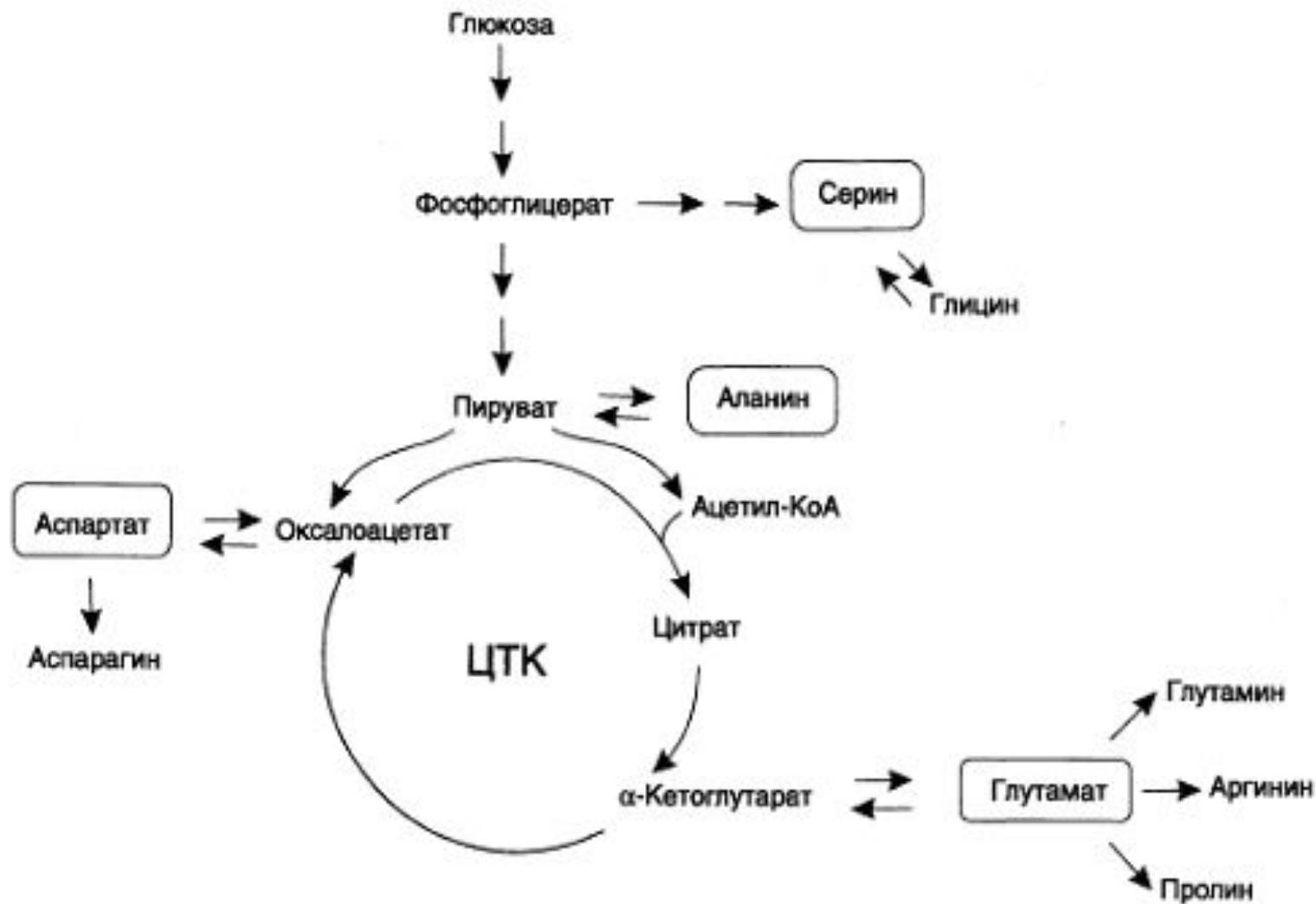
1. Пути вступления аминокислот в ЦТК
2. Особенности обмена отдельных аминокислот-биосинтез, распад, участие в ГНГ, или кетогенезе, применение в медицине
3. Интеграция углеводного, липидного и белкового обменов, механизм образования общих метаболитов.
4. Метаболизм нуклеопротеидов



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

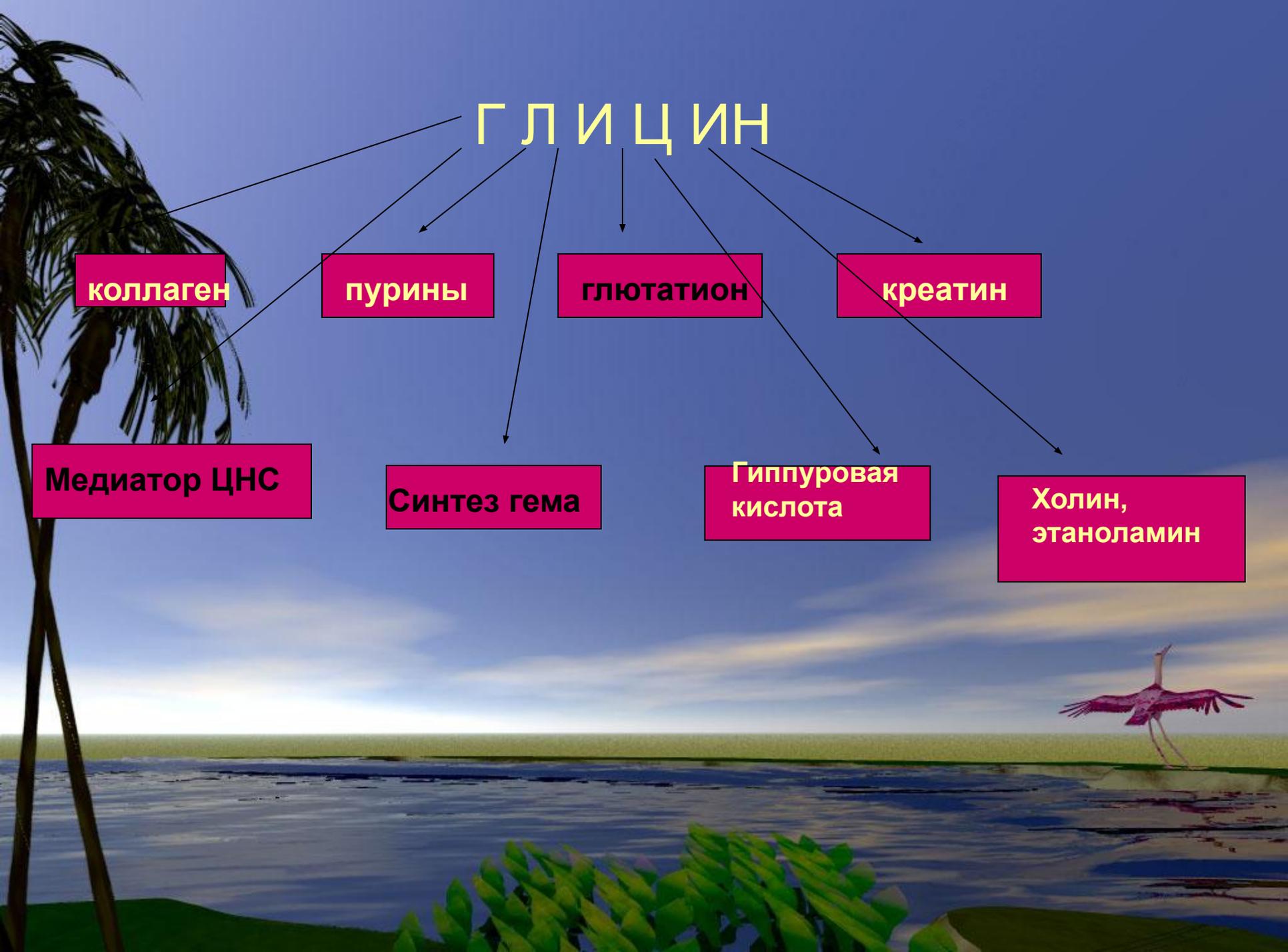
креатин

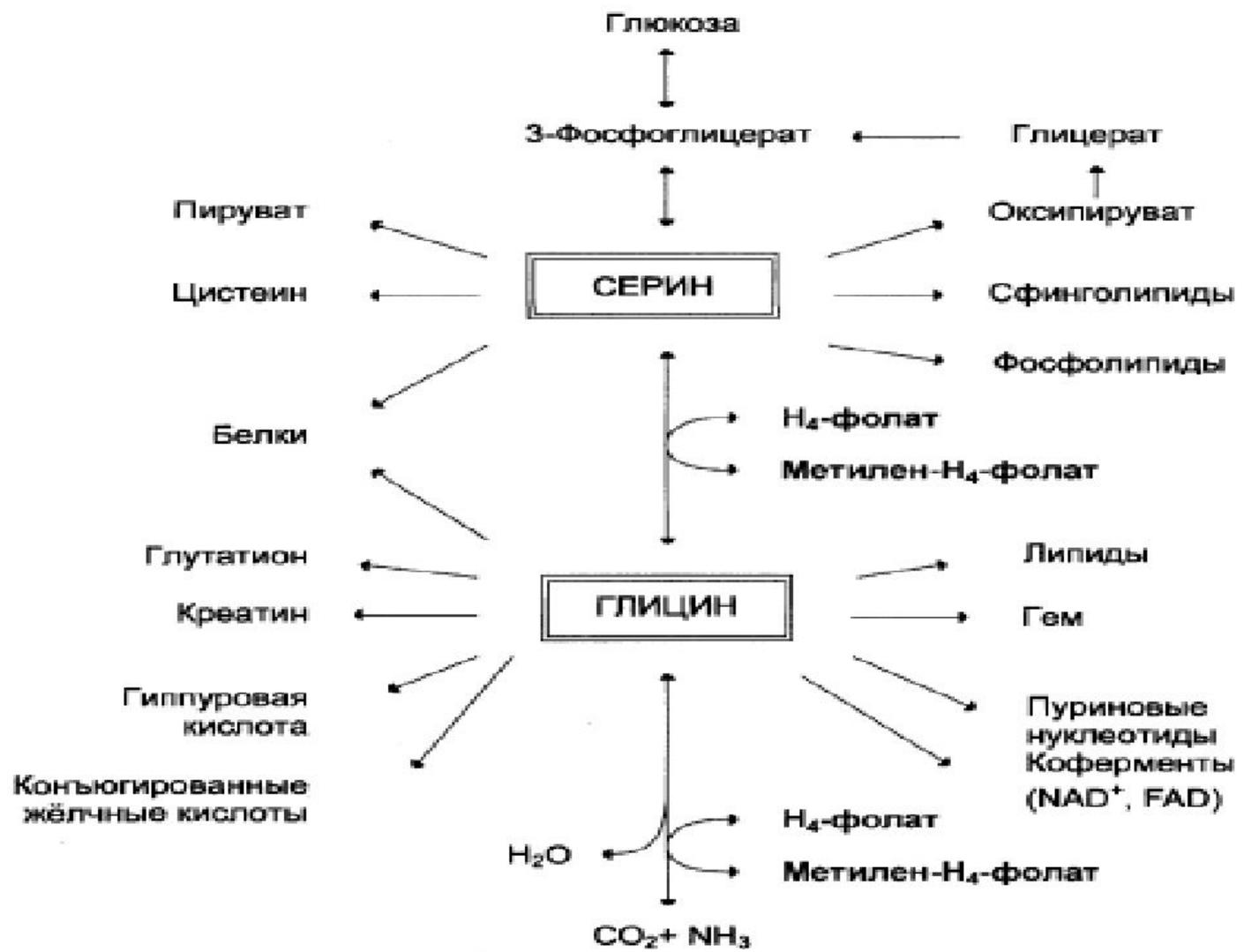
Медиатор ЦНС

Синтез гема

Гиппуровая
кислота

Холин,
этаноламин



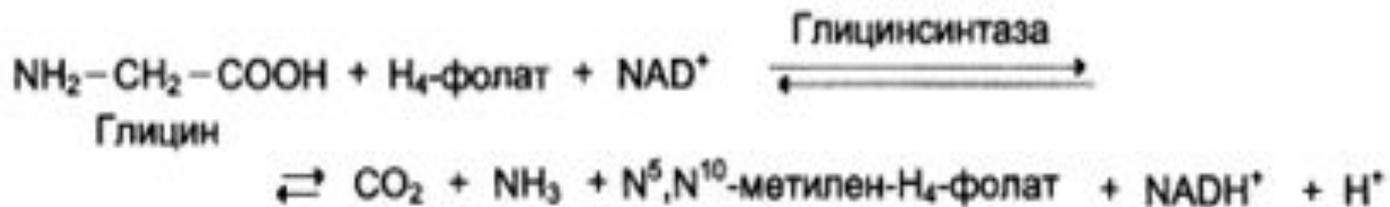


Биологическая роль серина и глицина.

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_{белок},

**включающий (В₆), Н_{белок}(содержащий ЛК),
L_{белок}- липоамид**

ДГ, Г_{белок}- ТГФК(тетрагидрофолиевая кислота).

Биологический смысл этой реакции- в образовании формы-





Гли-<-----> Серин + ТГФК

Эта реакция обратима



COH-COOH- глиоксиловая кислота окисляется до



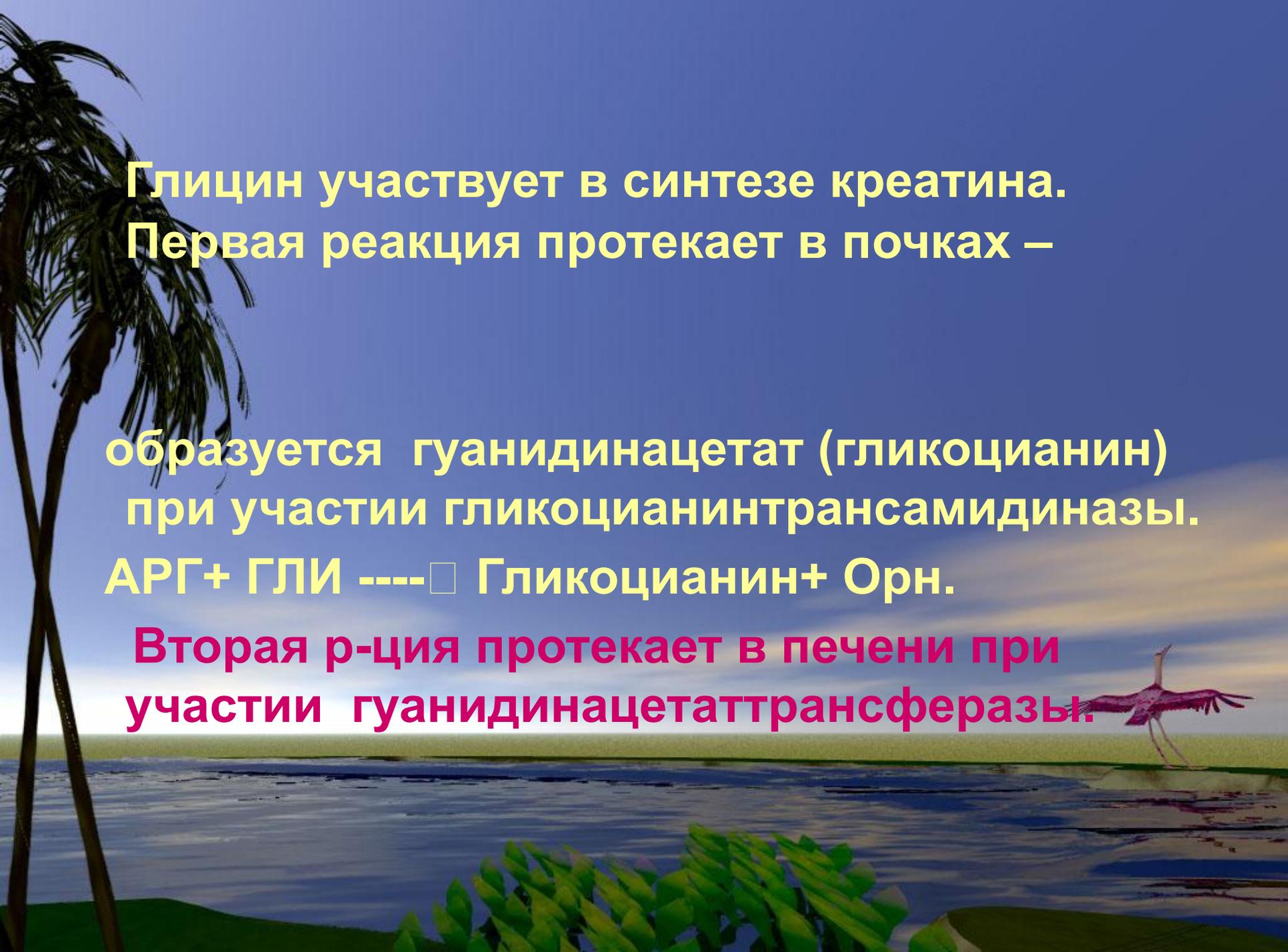
$HCOOH + ТГФК \longrightarrow \square N^5, N^{10} -CH_2-ТГФК$ – Это формильное производное ТГФК, которое служит донором оксиметильной группы в реакциях превращения Гли и Сер

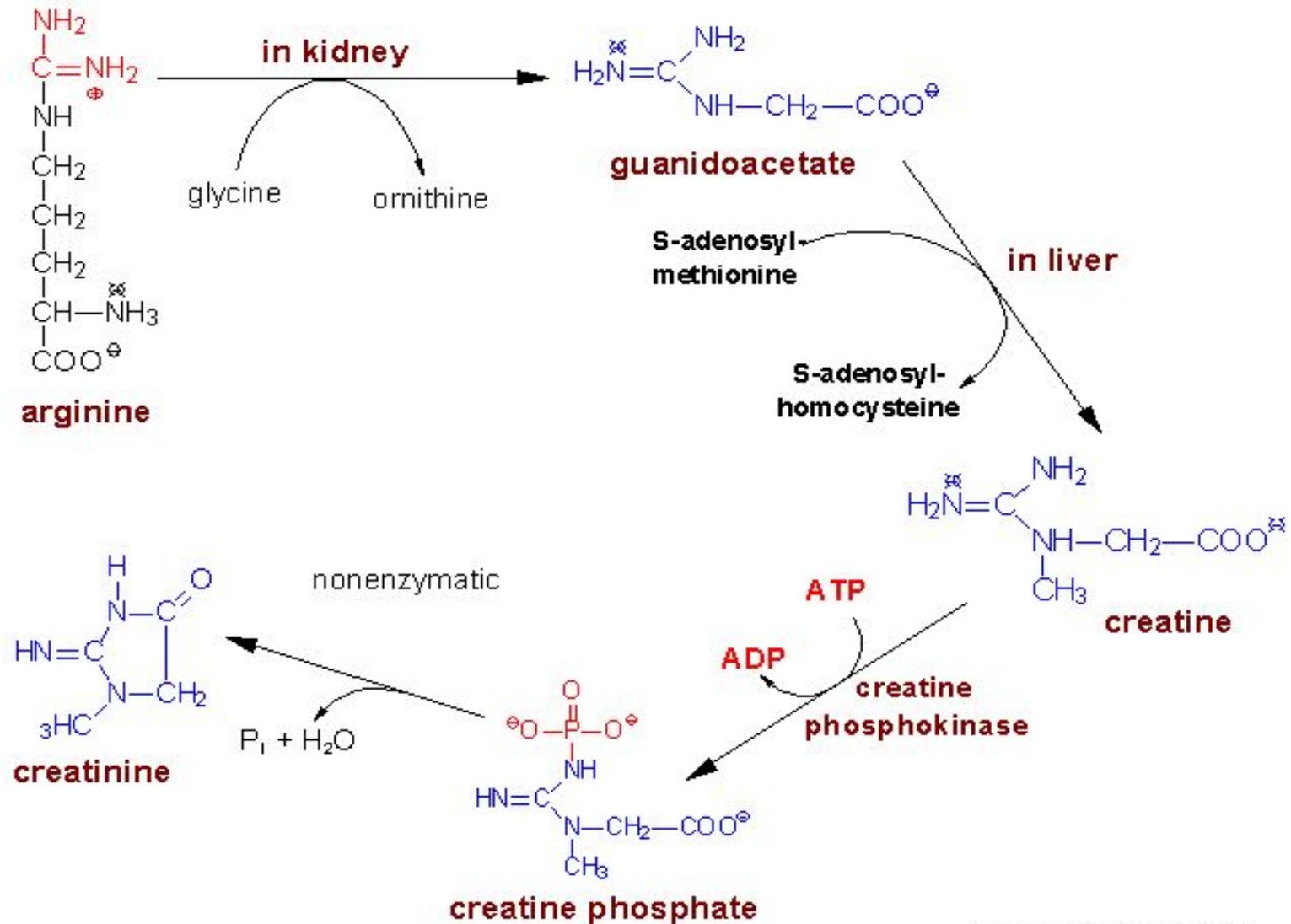
**Глицин участвует в синтезе креатина.
Первая реакция протекает в почках –**

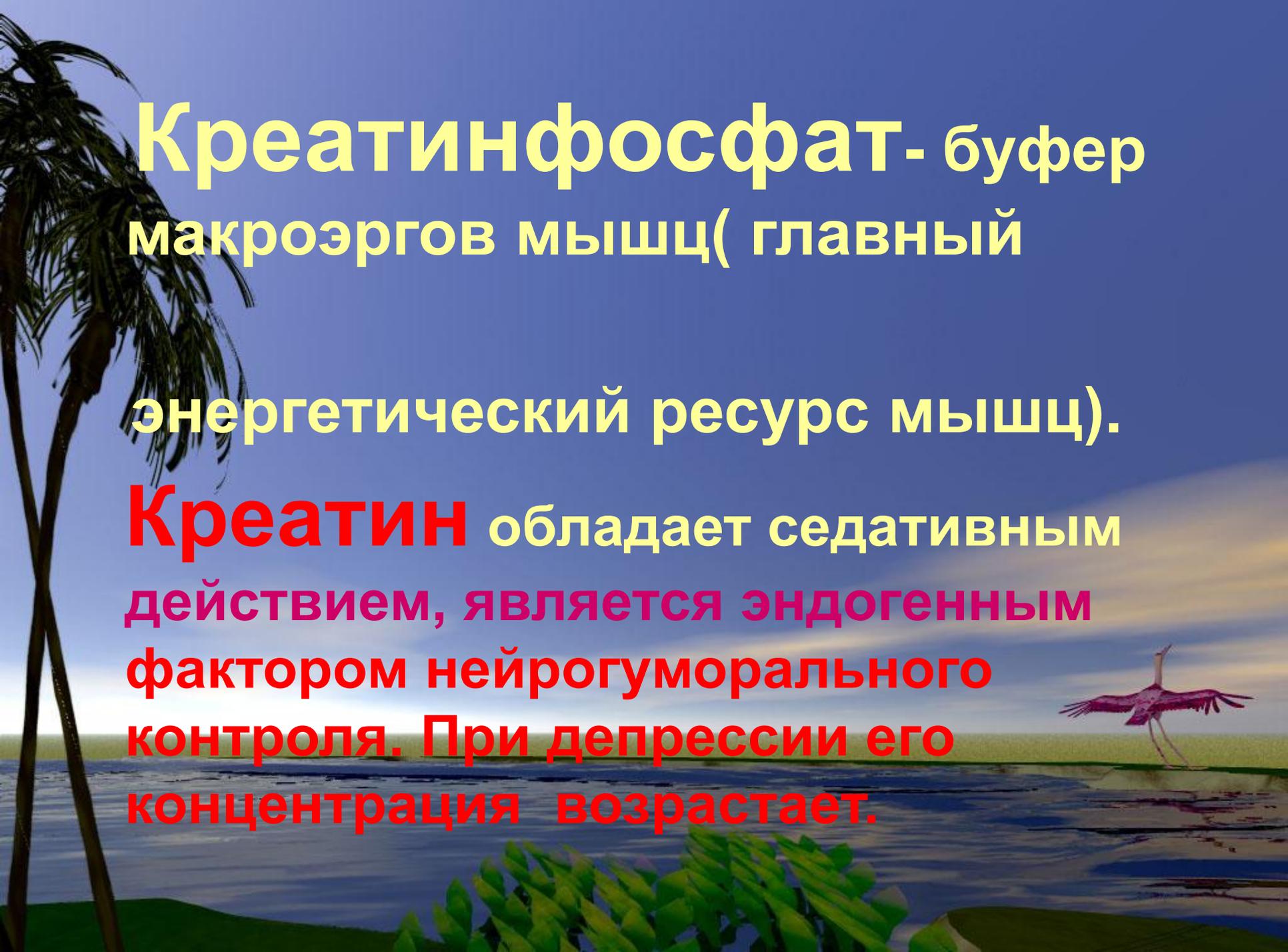
**образуется гуанидинацетат (гликоцианин)
при участии гликоцианинтрансферазы.**

АРГ+ ГЛИ ----> Гликоцианин+ Орн.

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



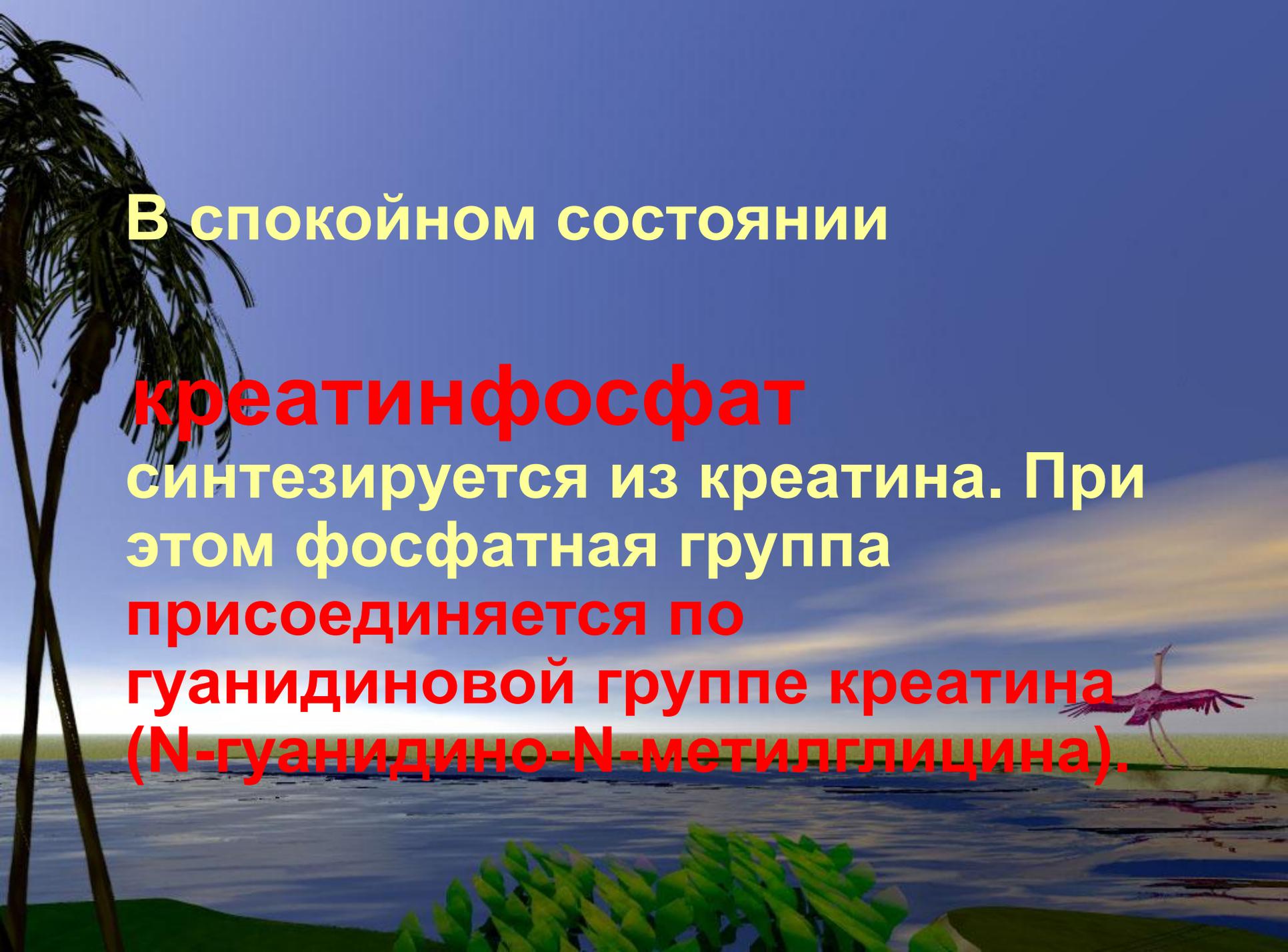




**Креатинфосфат- буфер
макроэргов мышц(главный**

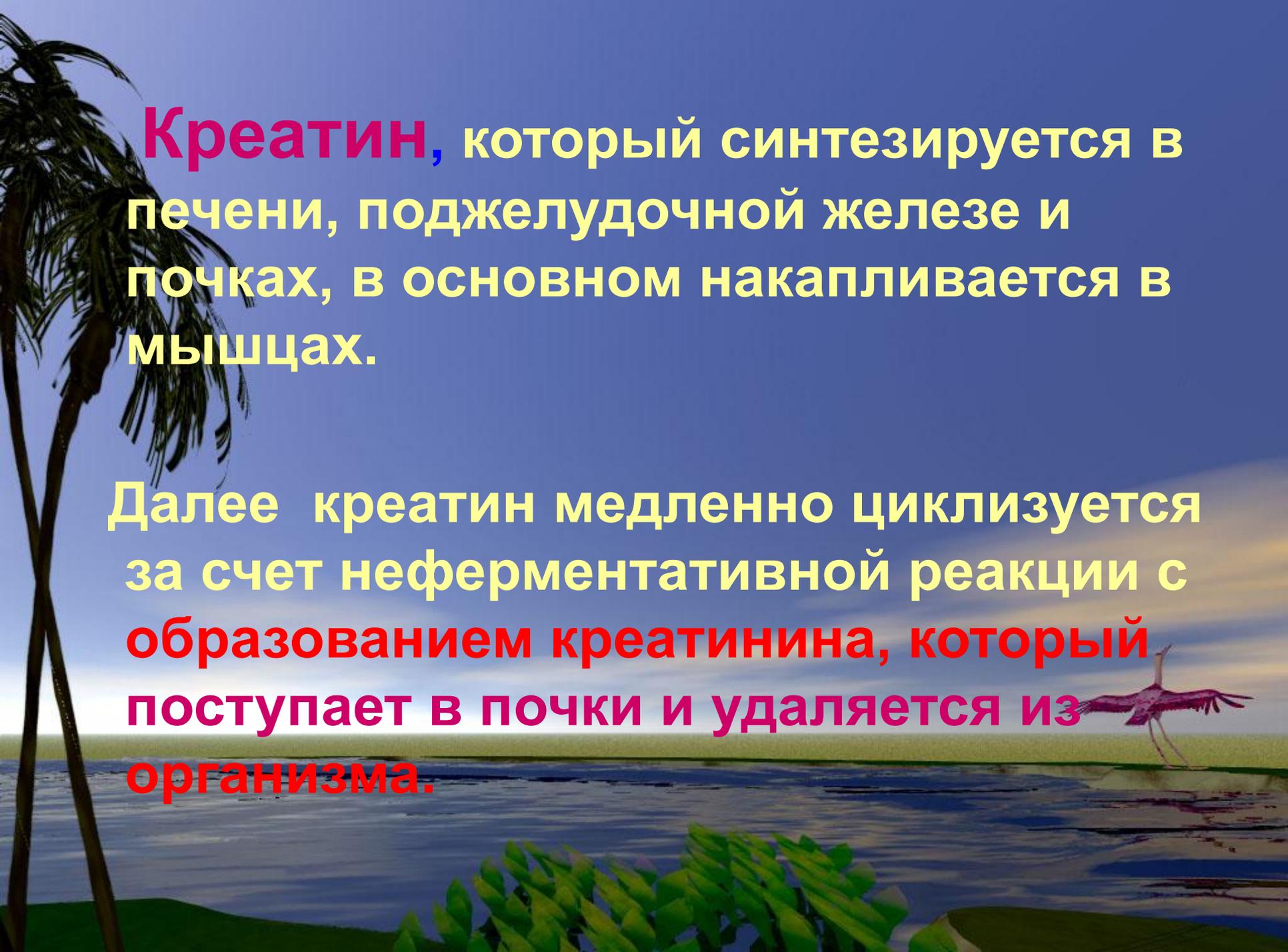
энергетический ресурс мышц).

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

A tropical beach scene with a palm tree on the left, a flamingo on the right, and a body of water in the foreground. The sky is blue with some clouds.

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.

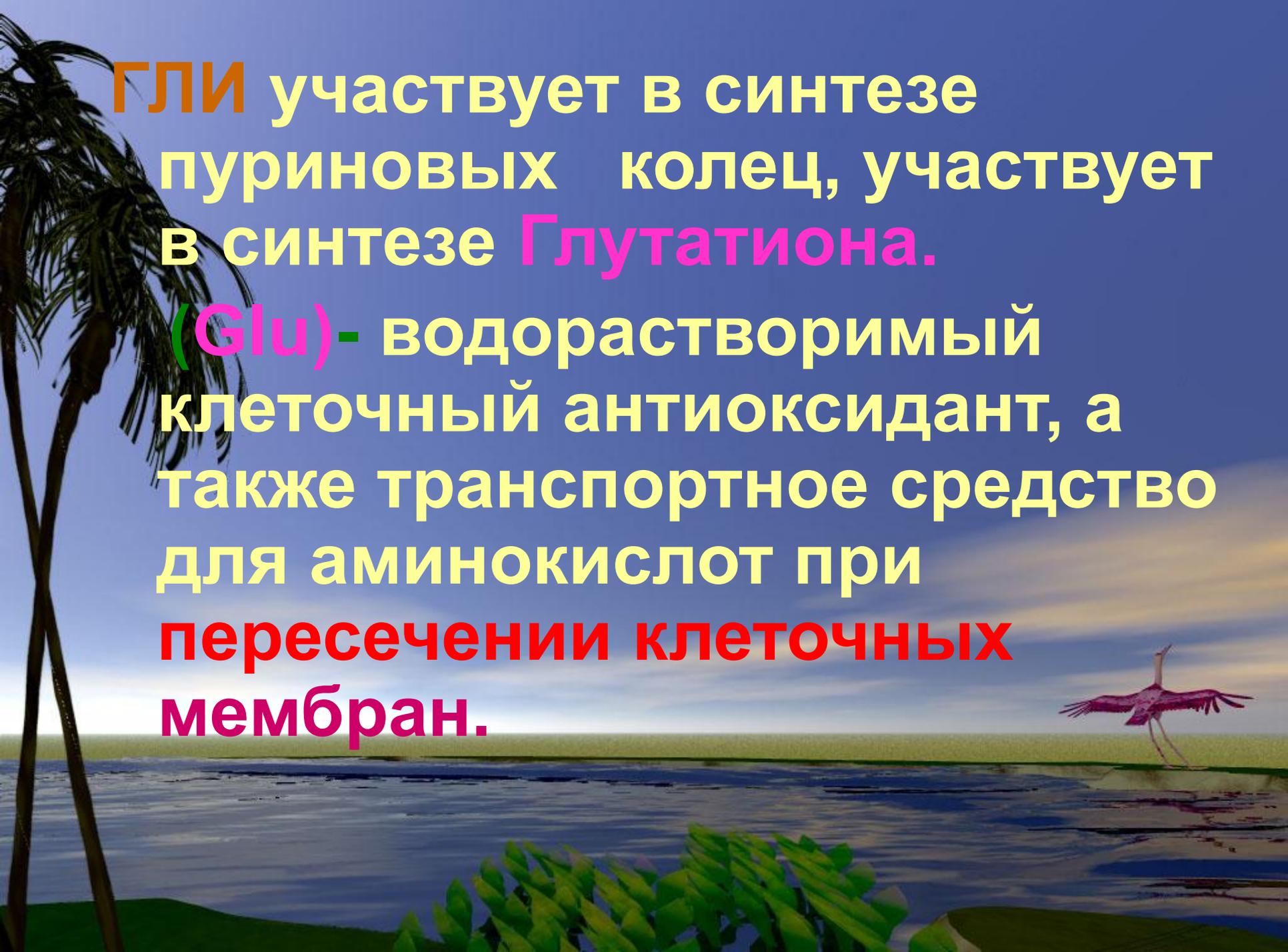
Нарушения креатин- креатининового

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

Креатин появляется в моче при нарушении синтеза креатинфосфата.

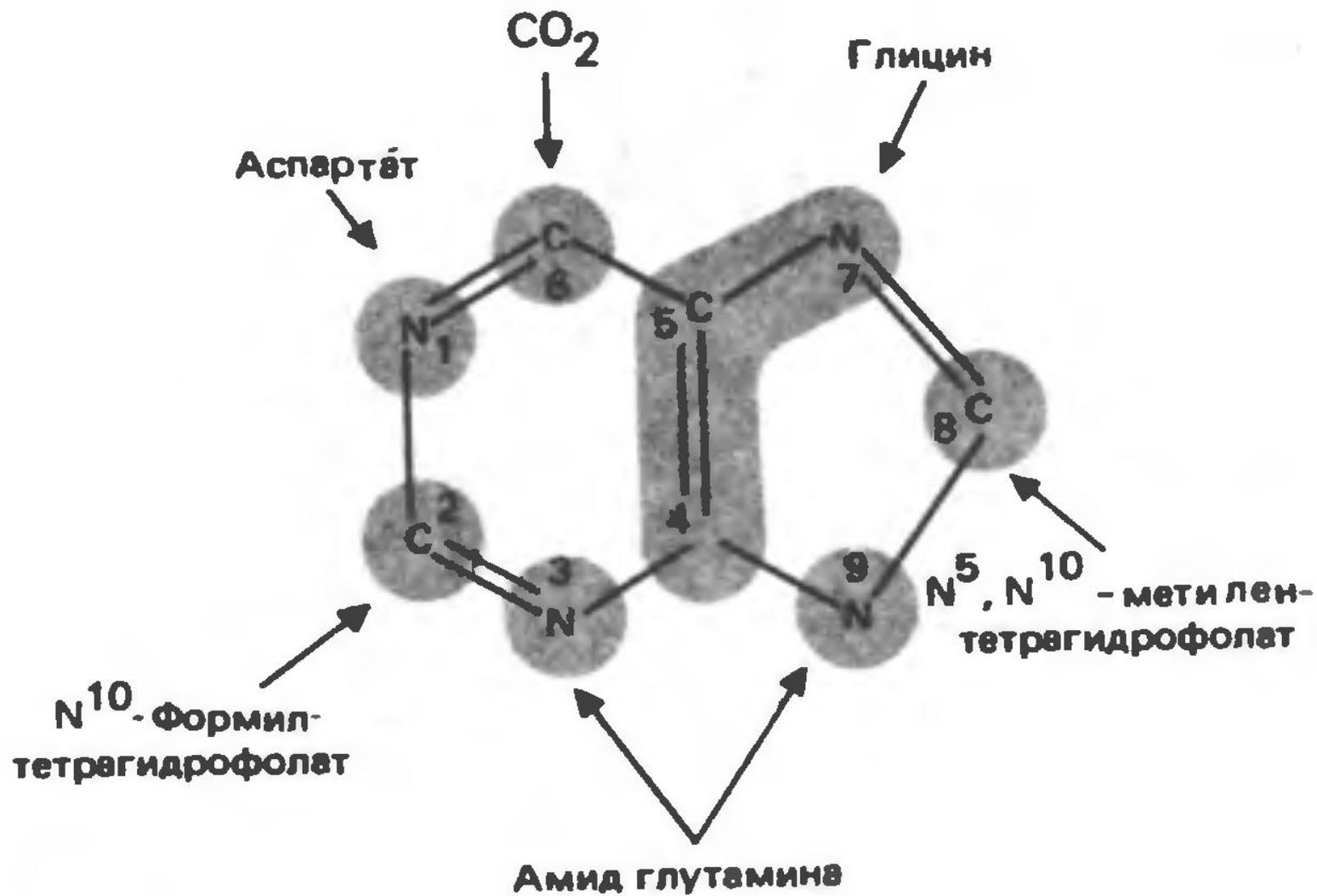
А также при поражении печени, СД, гипертиреозах, болезни Аддисона, акромегалии, инфекц. заболеваниях, в том числе и при авитаминозах С и Е, когда усиливается распад белков





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

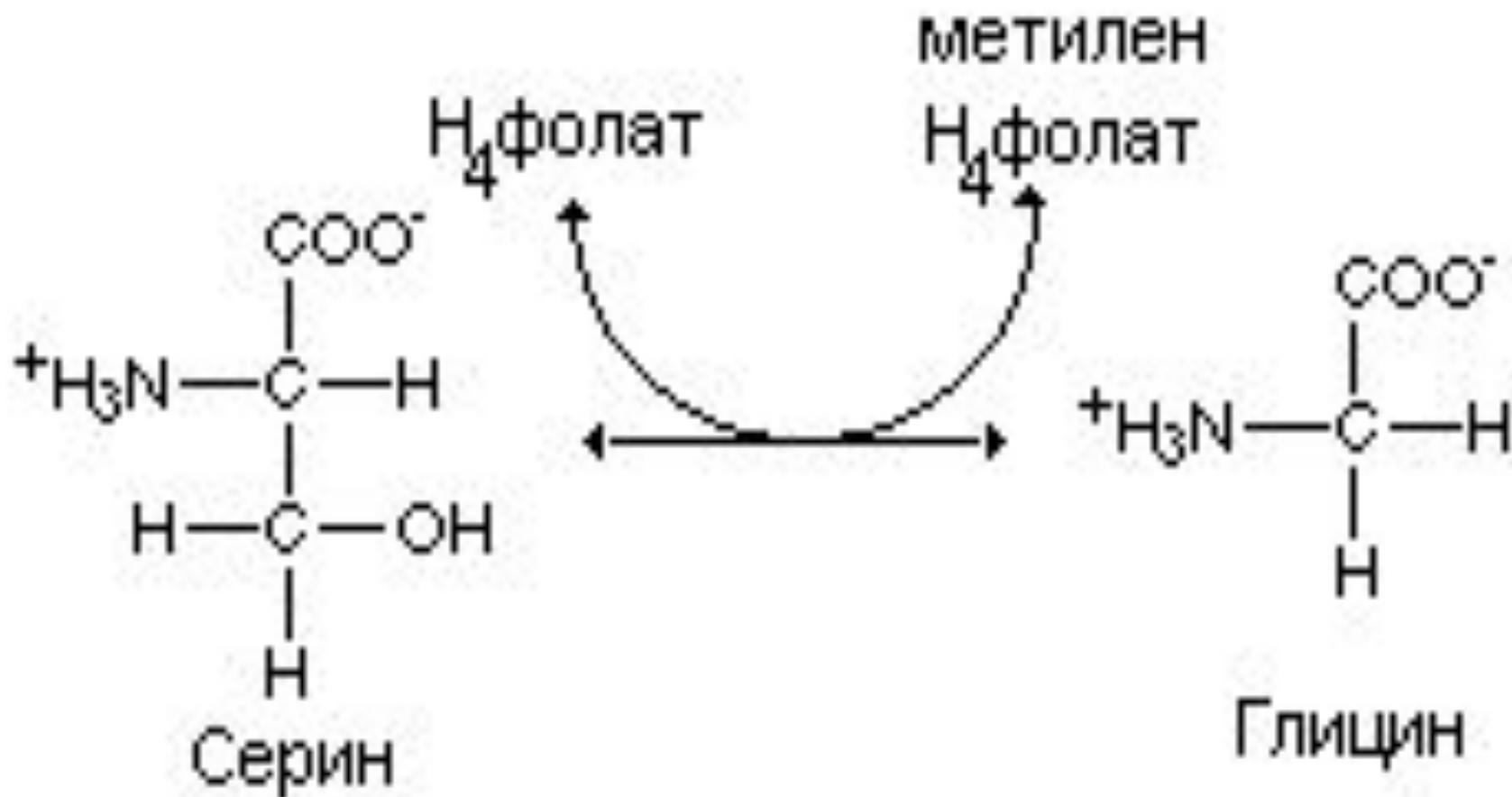
При некоторых формах наследственной патологии уровень ГЛИ в почках повышается.

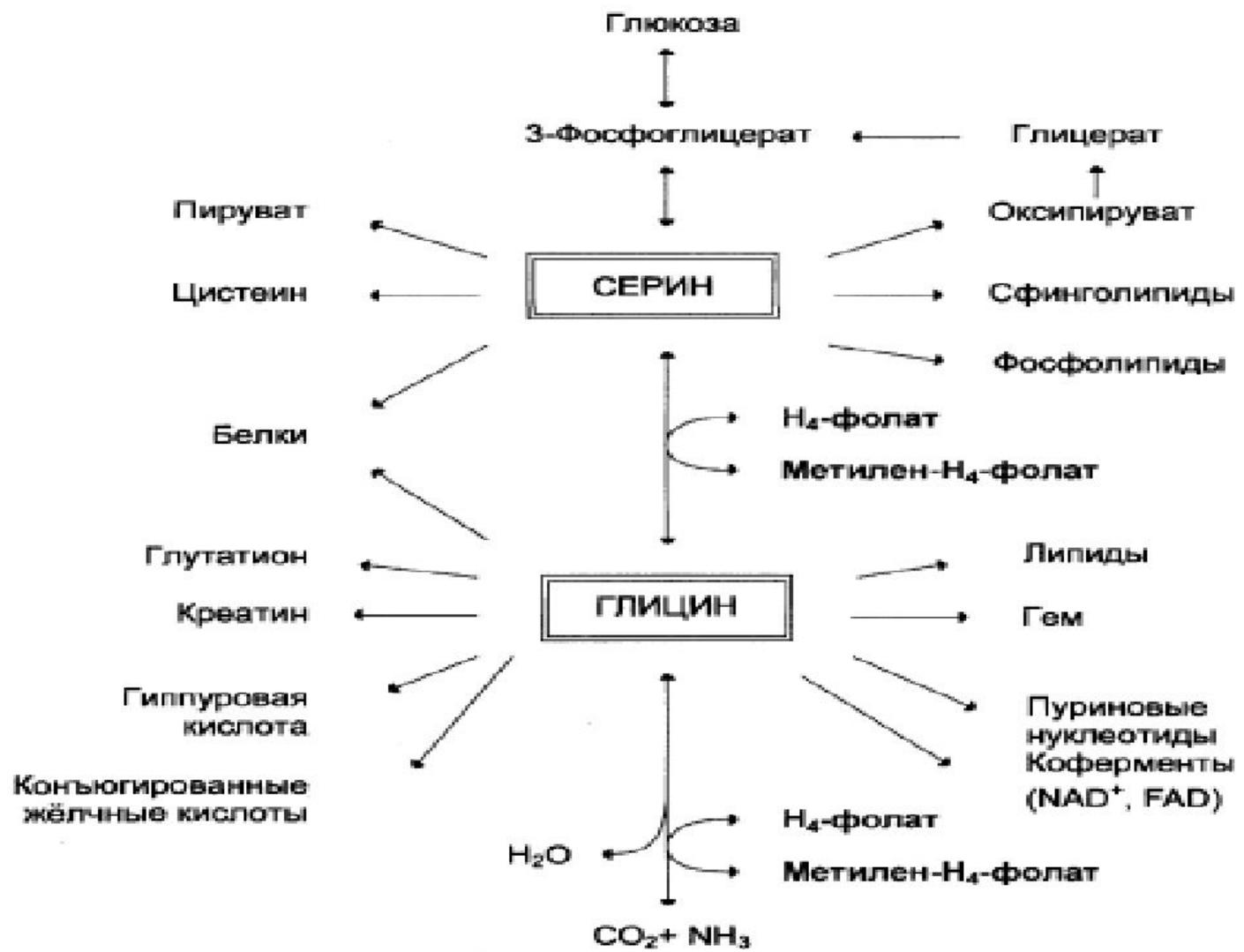
В почках есть фермент глицинооксидаза, которая обеспечивает окислительное дезаминирование. При патологии активность фермента высока



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







Биологическая роль серина и глицина.

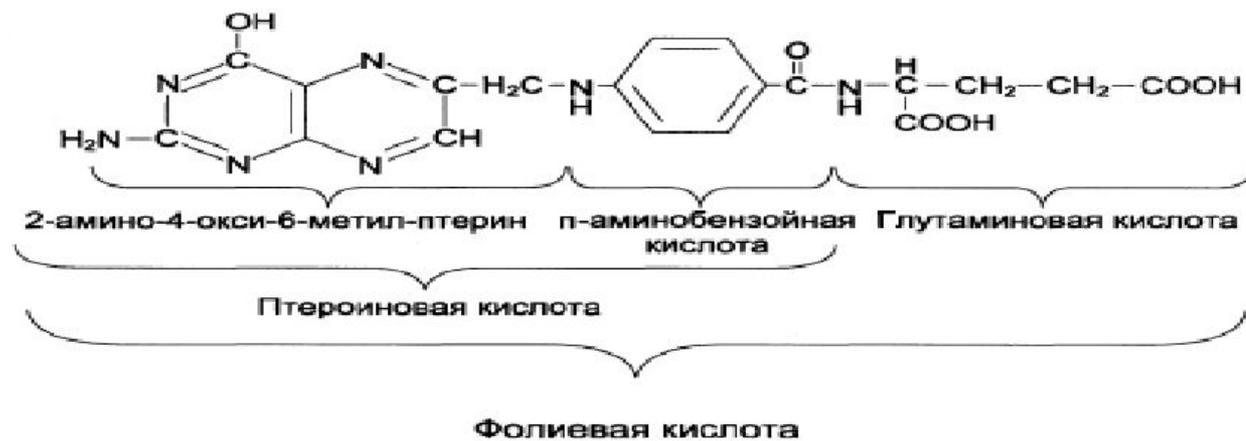


Схема А

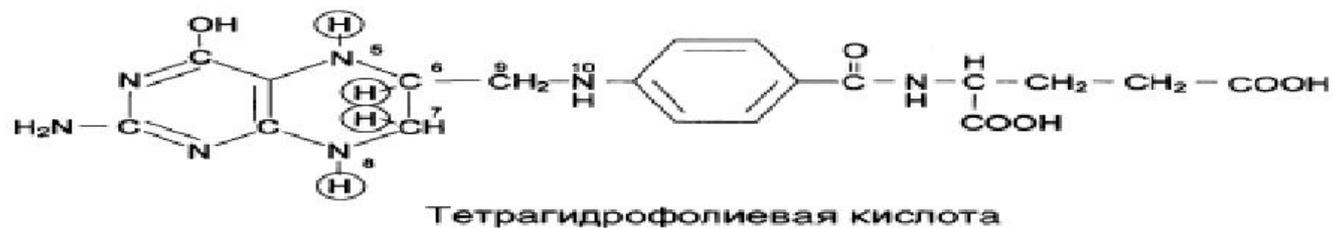
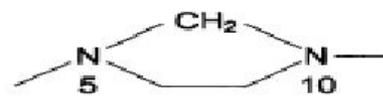


Схема Б

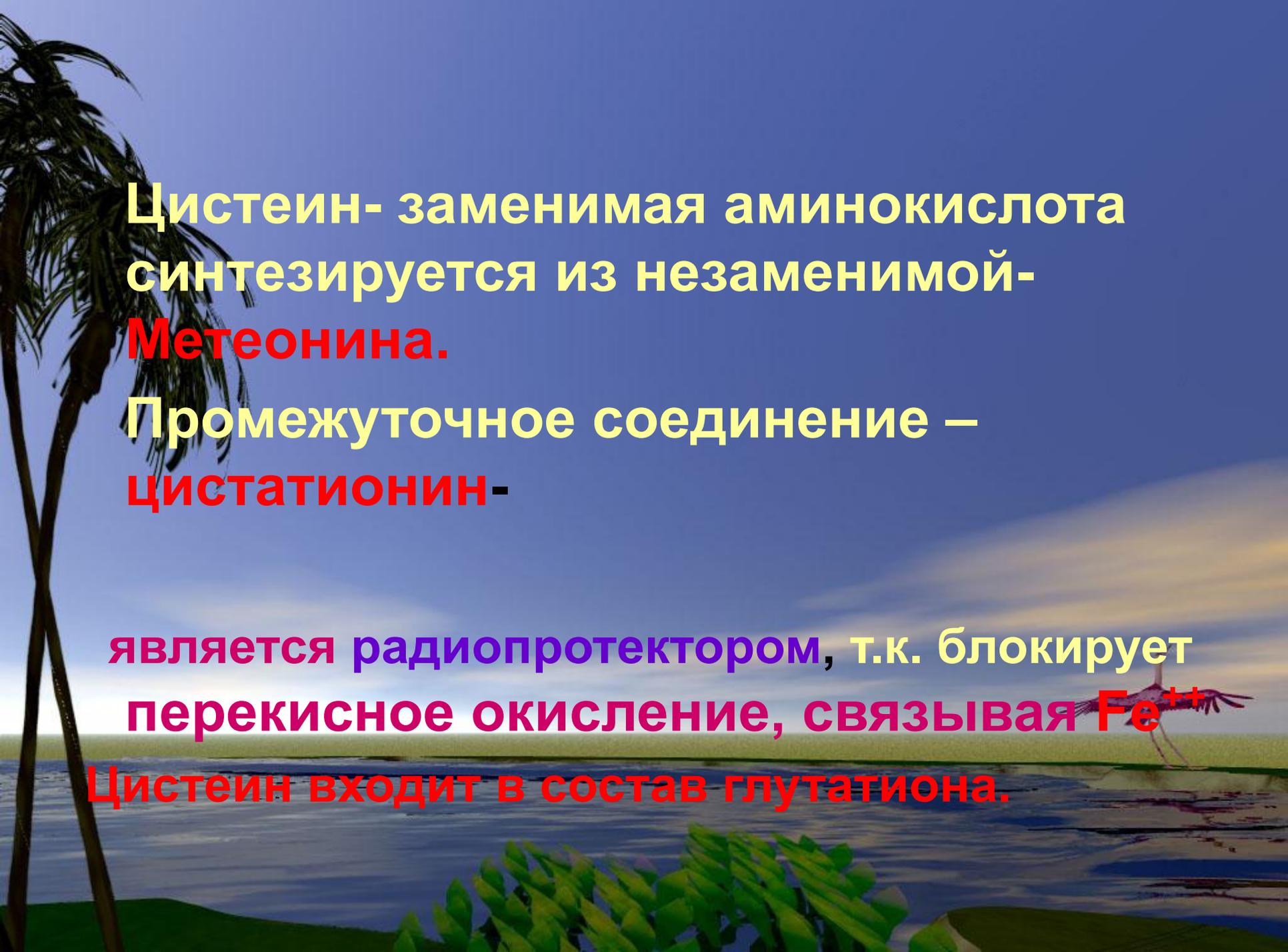


Акцепторный участок
N₄-фолат



N⁵, N¹⁰-метилен-
N₄-фолат

Схема В



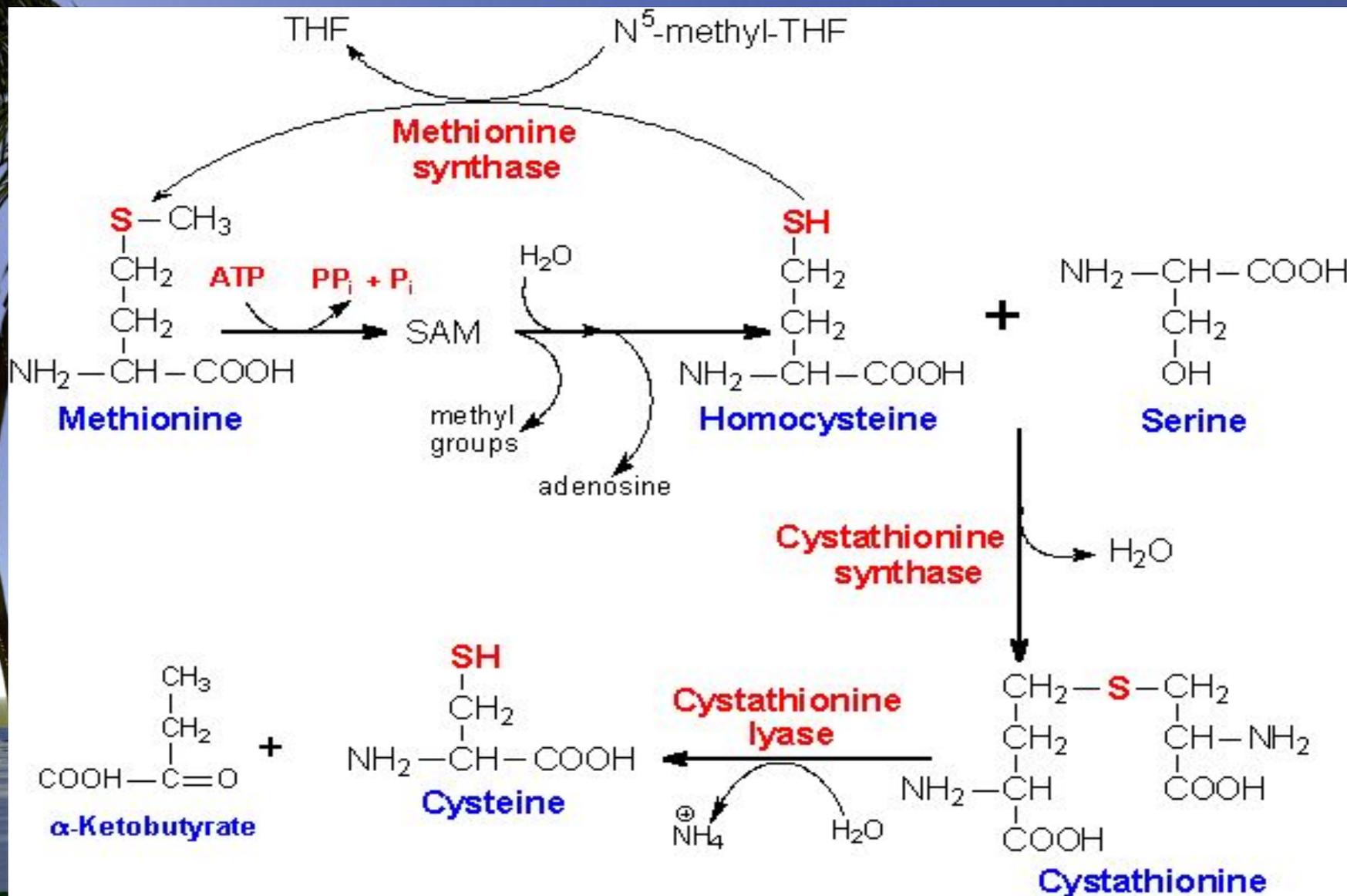
Цистеин- заменимая аминокислота
синтезируется из незаменимой-
Метеонина.

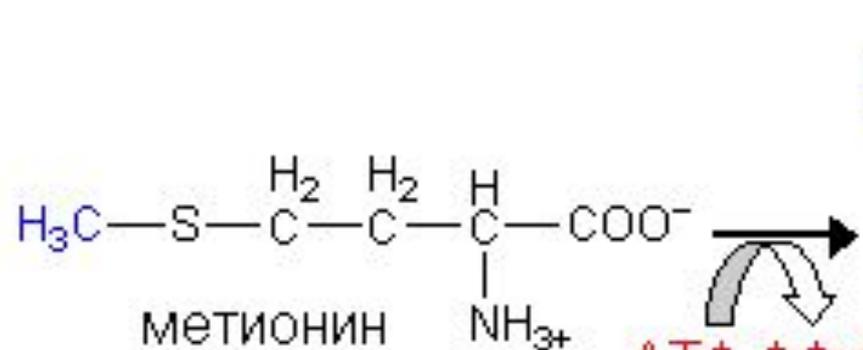
Промежуточное соединение –
цистатионин-

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

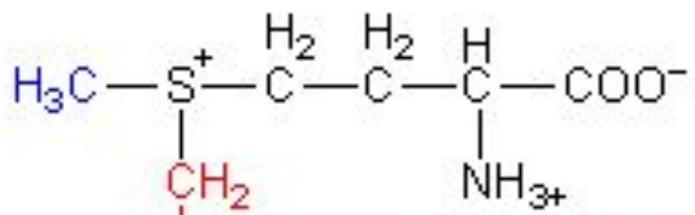
Цистеин входит в состав глутатиона.

Синтез цистеина

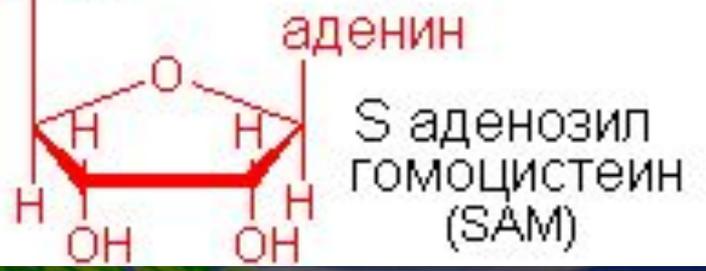
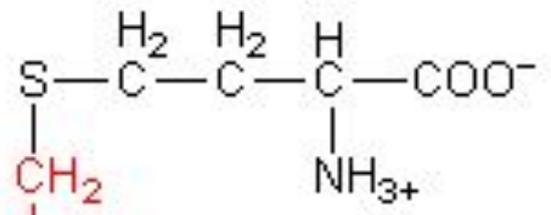




АТФ → ФФН + ФН

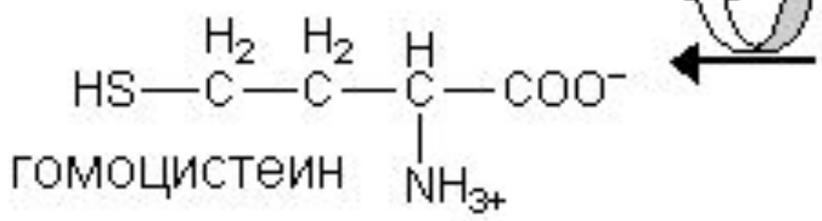


акцептор → метилированный акцептор



ТГФ → N⁵-метил ТГФ

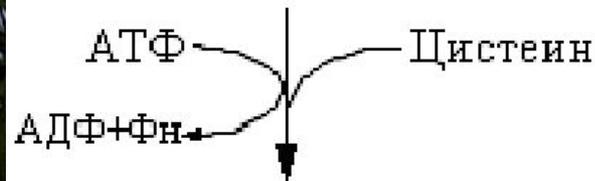
аденинозин + H₂O



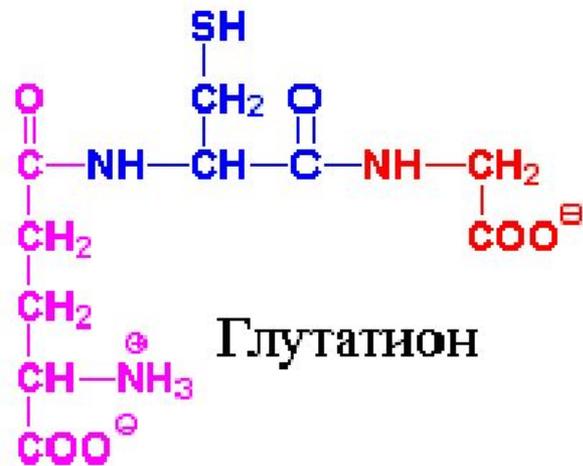
- Цистеин, так же как и 2 другие заменимые аминокислоты- ГЛИ и ГЛУ входит в состав Глутатиона-(Glu)



Глутамат



γ-Глутамилцистеин

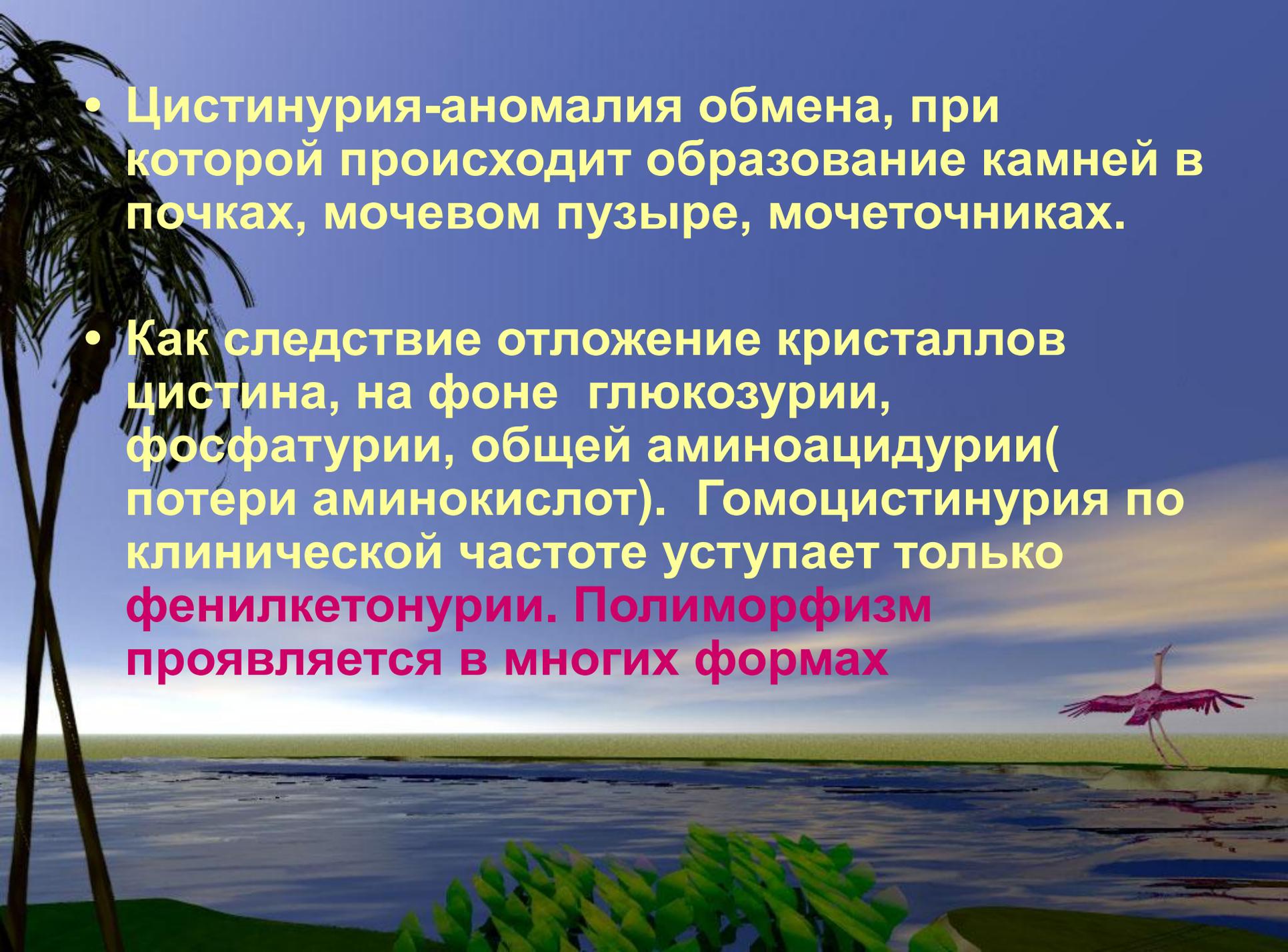


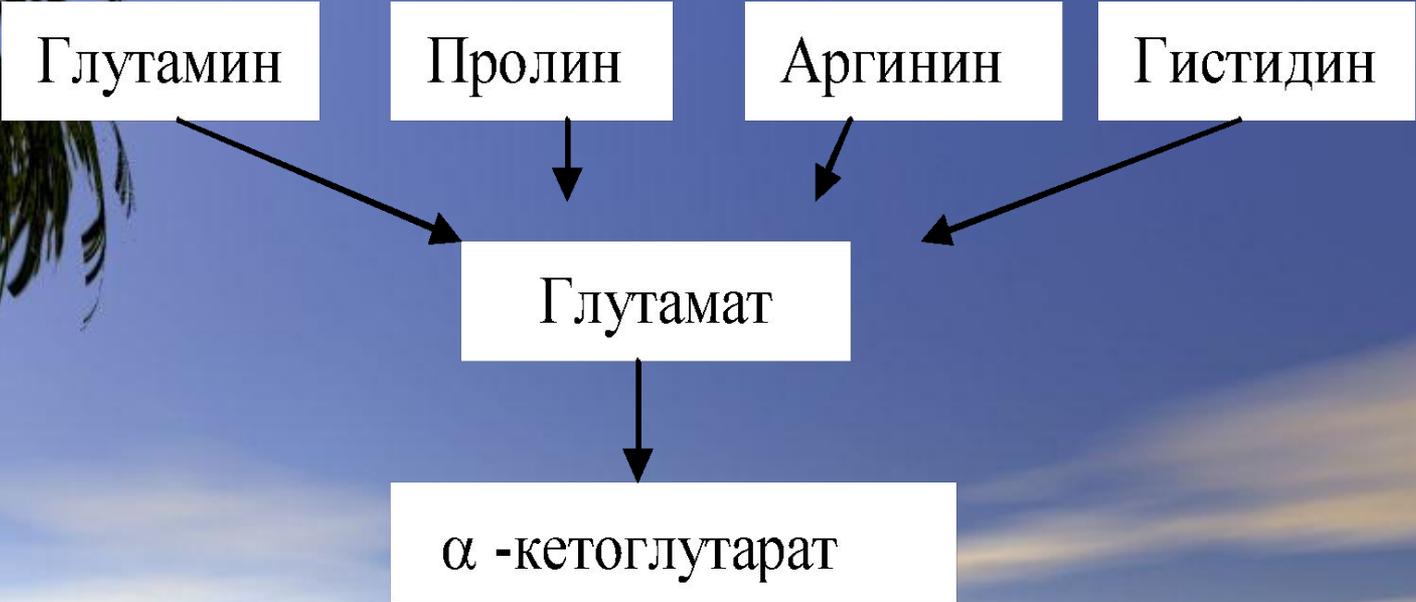
Нарушения метаболизма цистеина- обширны

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



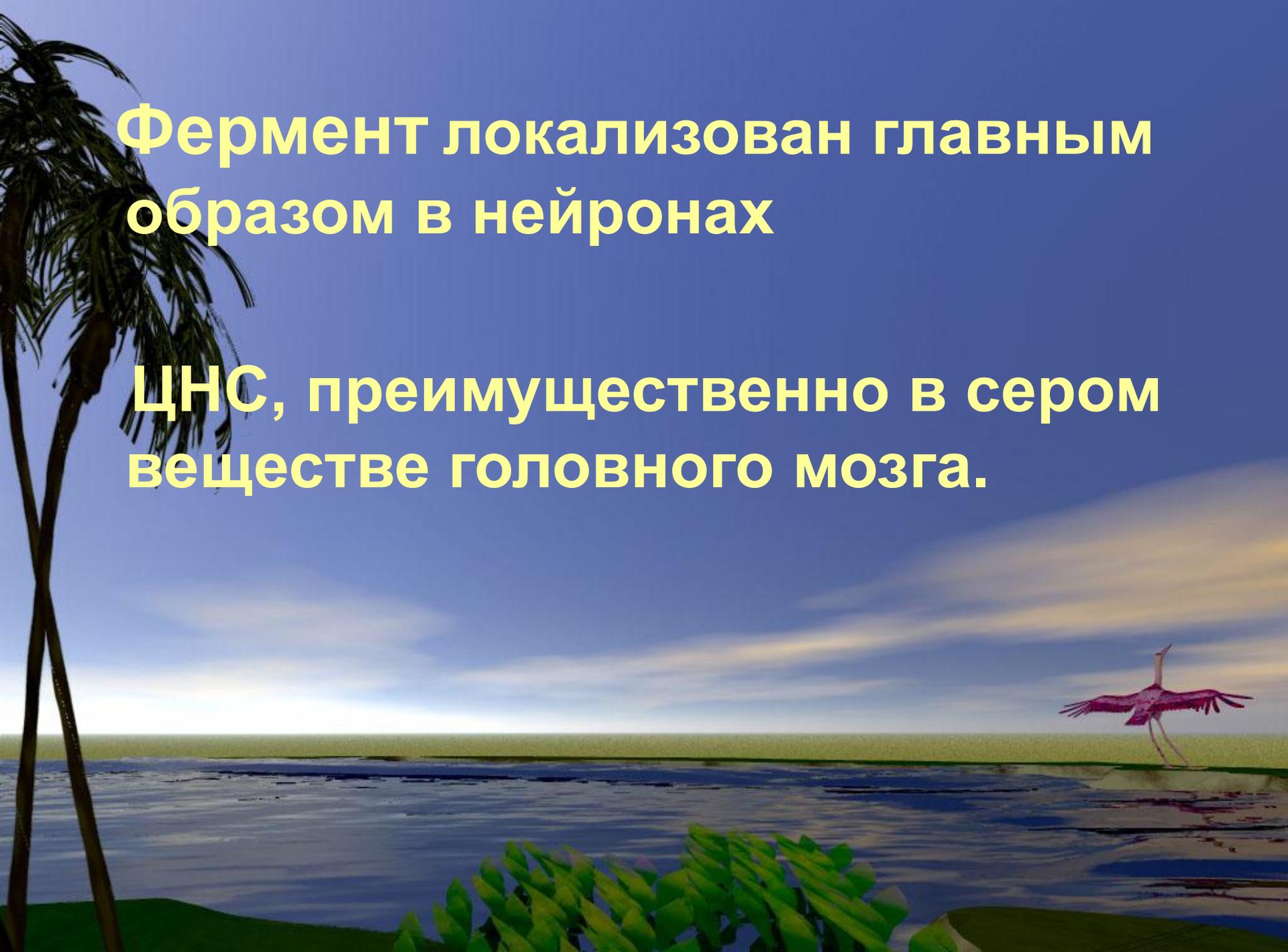


α аминomásляная кислота

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 γ -аминомасляная
кислота (γ -аминобутират) (ГАМК,
GABA) (предшественник — глутамат)
и биогенные амины.**



2 аспартат-транс-аминаза 2.6.1.1

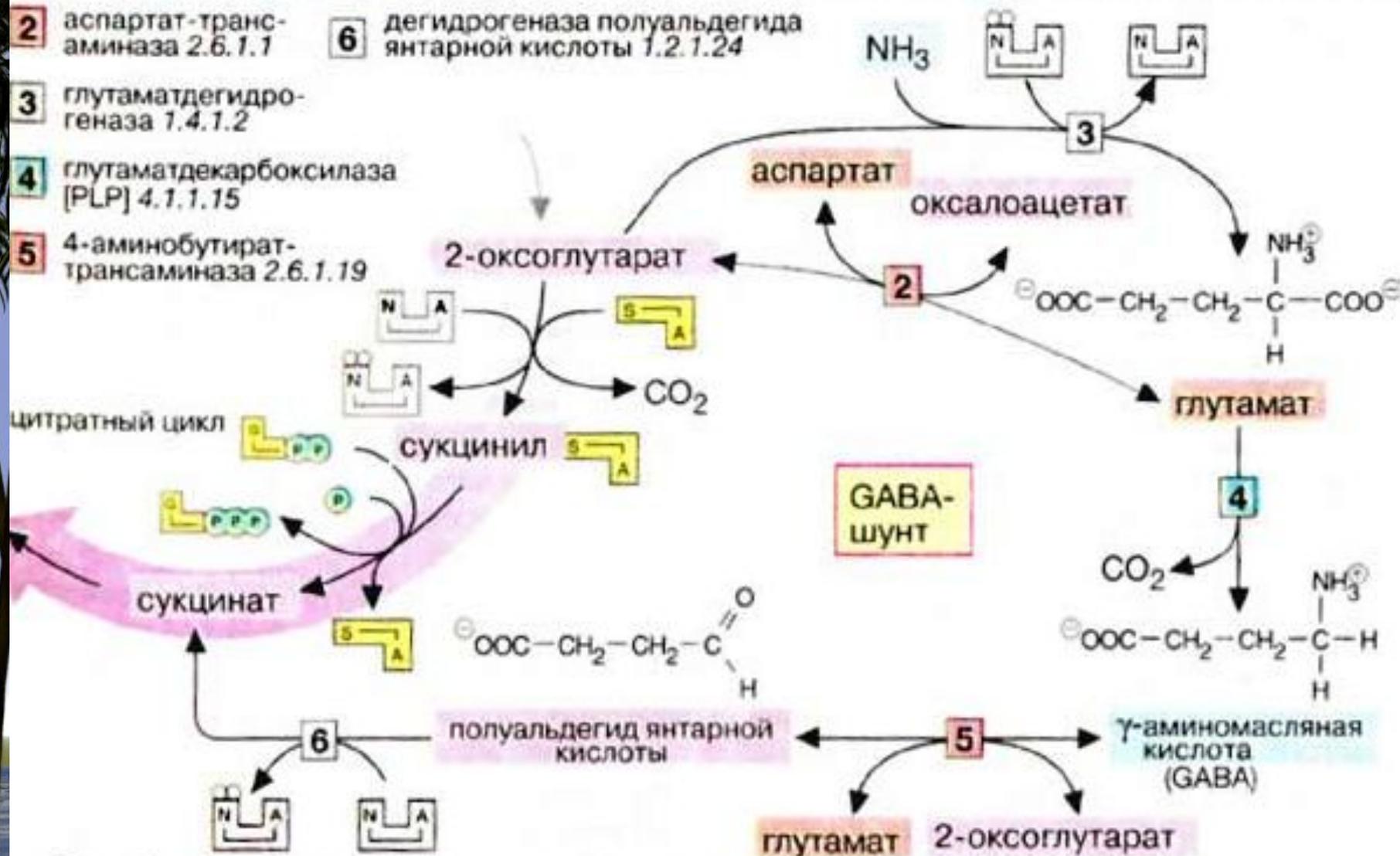
6 дегидрогеназа полуальдегида янтарной кислоты 1.2.1.24

3 глутаматдегидрогеназа 1.4.1.2

4 глутаматдекарбоксилаза [PLP] 4.1.1.15

5 4-аминобутират-трансминаза 2.6.1.19

цитратный цикл



Метаболизм аминокислот в головном мозге

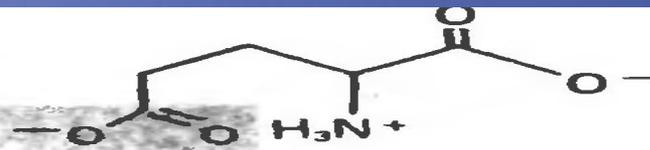
**ГАМК- шунт характерен
для клеток ЦНС,**

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

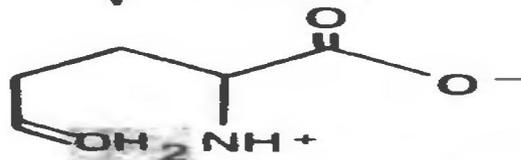




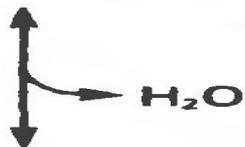
ГАМК оказывает тормозящий эффект на деятельность ЦНС. Ее препараты используют при лечении заболеваний , сопровождающихся возбуждением коры головного мозга



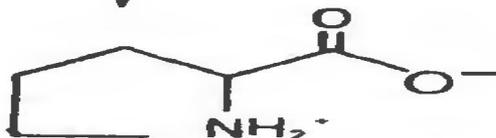
L-Глутамат



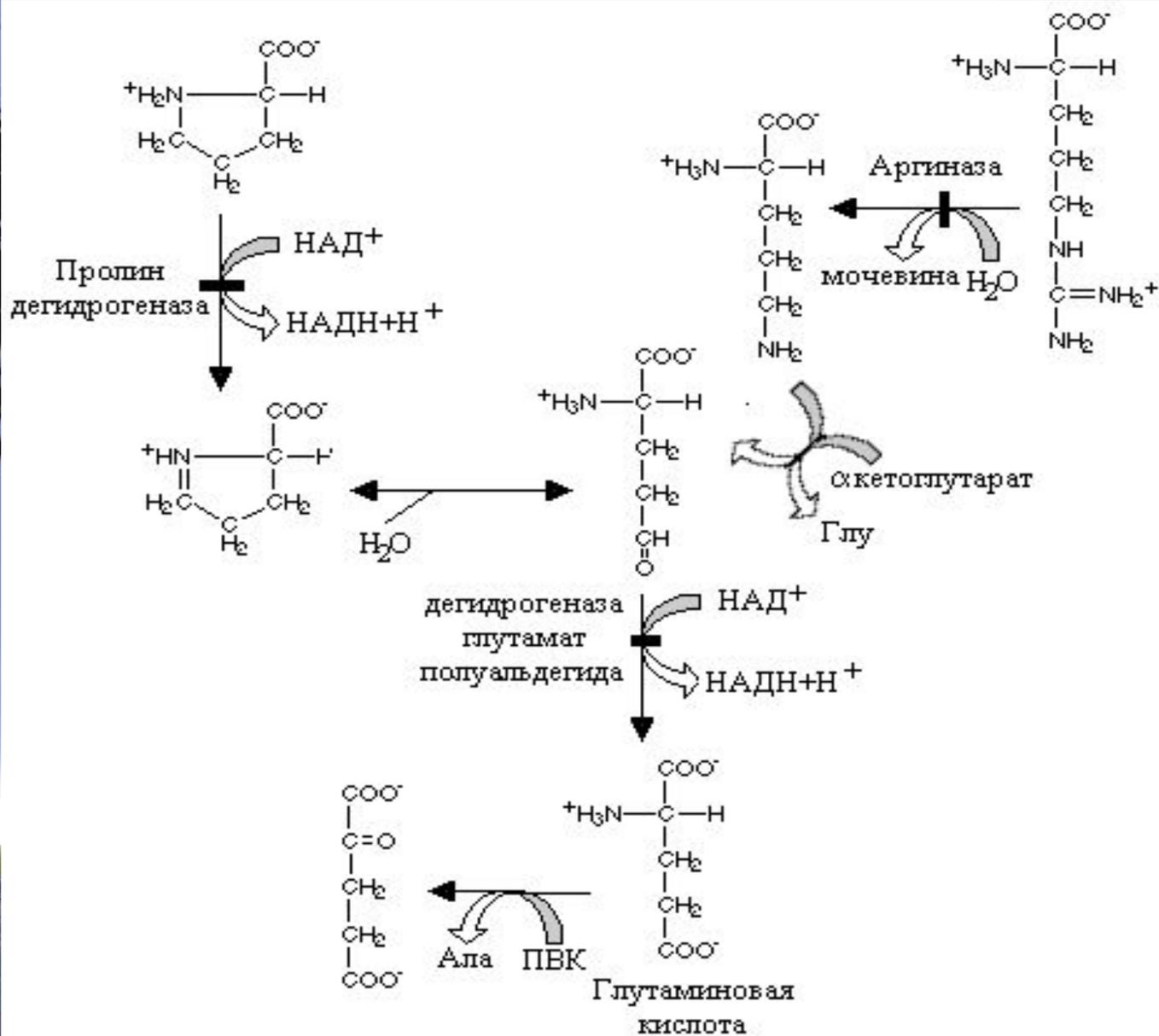
L-Глутамат- γ -полуальдегид



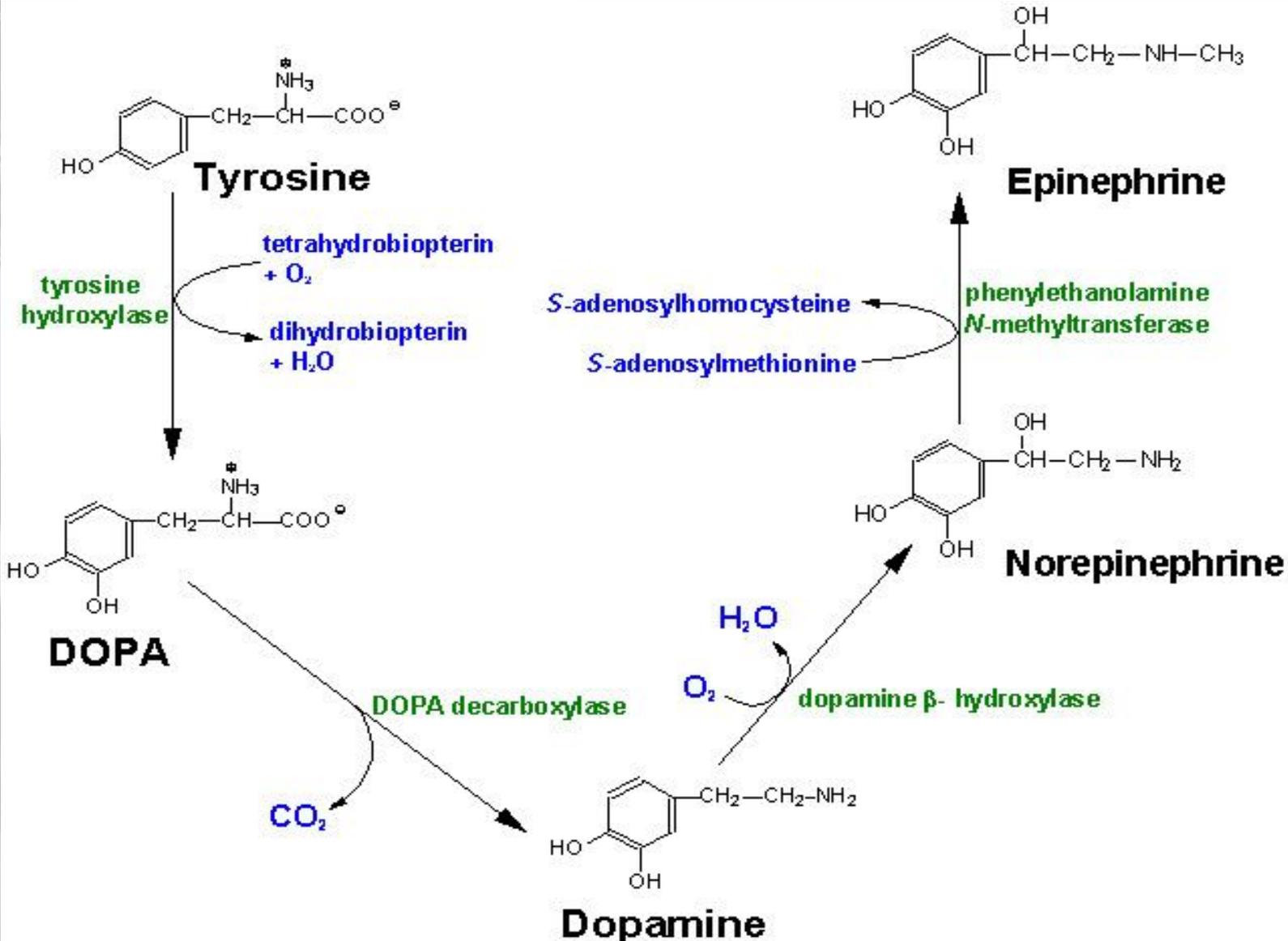
Δ^2 -Пирролидин-5-карбоксилат



L-Пролин



Синтез катехоламинов





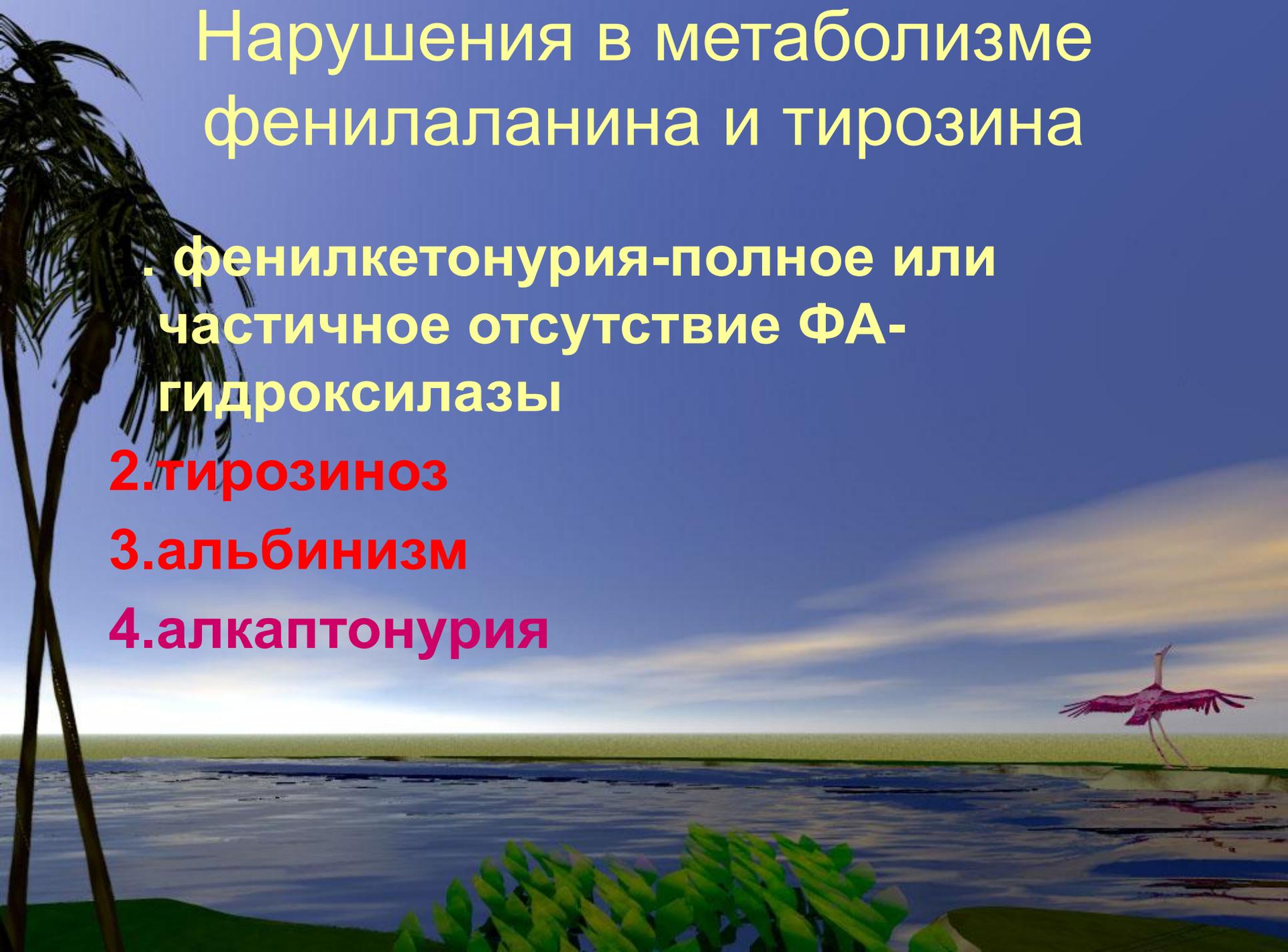
Нарушения в метаболизме фенилаланина и тирозина

1. фенилкетонурия-полное или
частичное отсутствие ФА-
гидроксилазы

2.тирозиноз

3.альбинизм

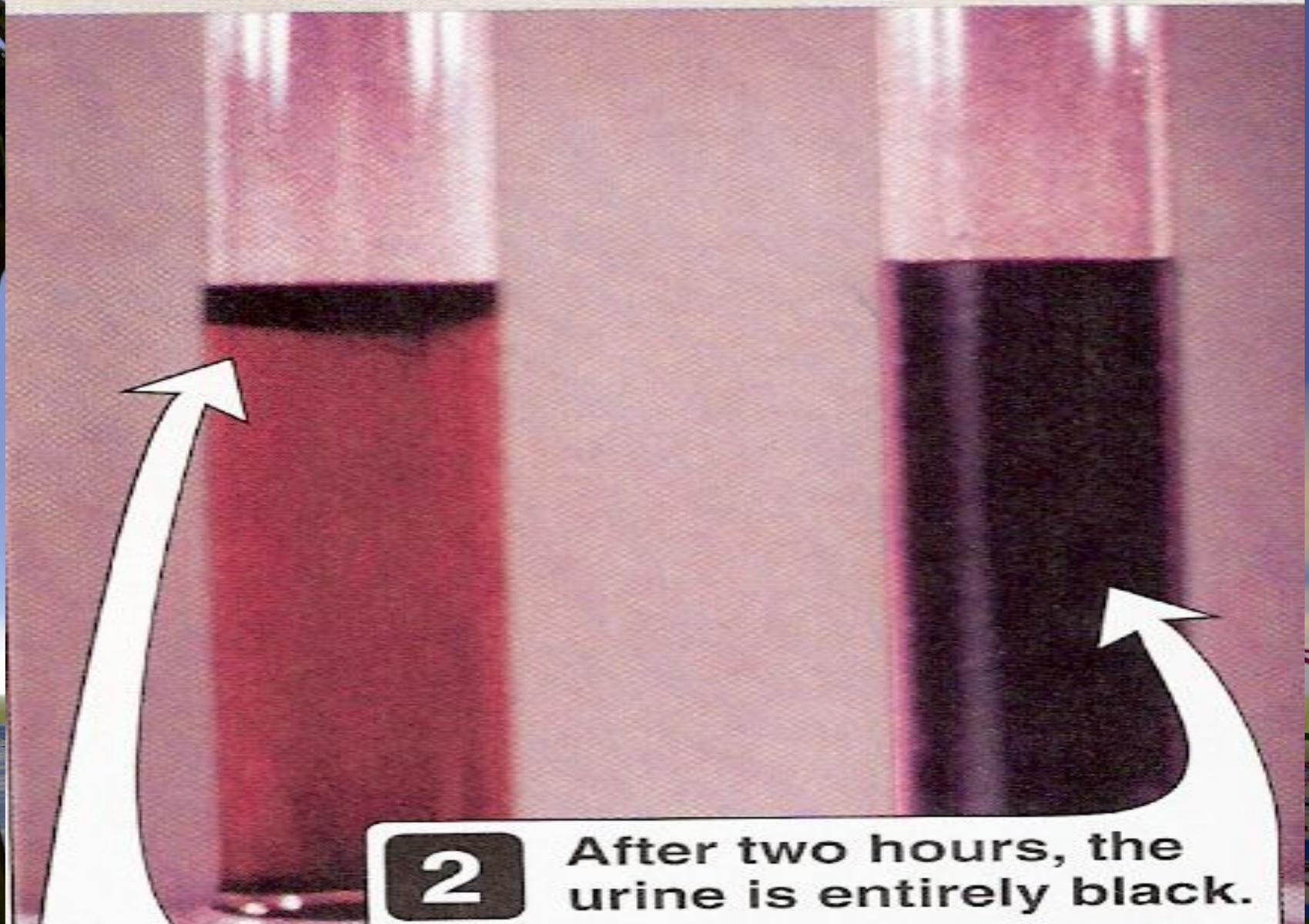
4.алкаптонурия





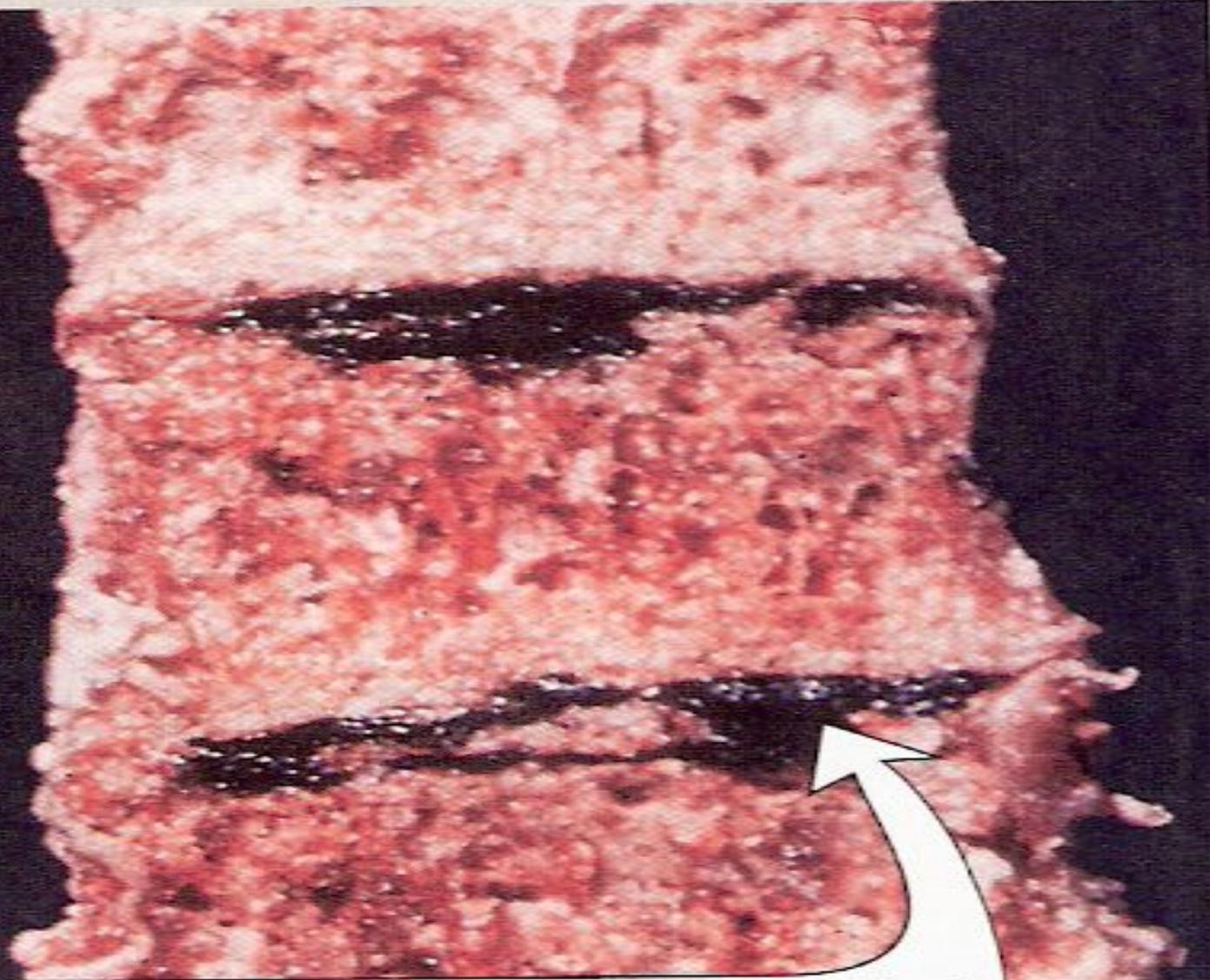
A

Urine from a patient with alkaptonuria



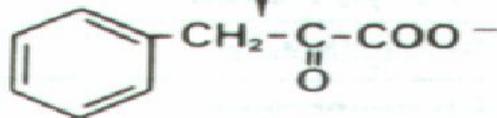
2 After two hours, the urine is entirely black.

alkaptonuria

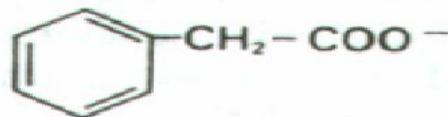
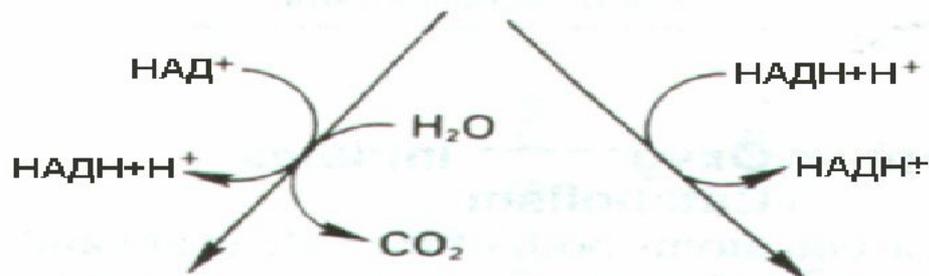


Dense, black pigment deposited on the intervertebral disks of the vertebrae.

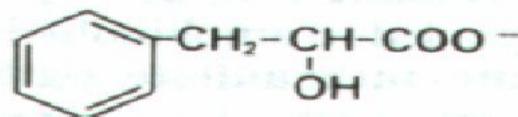




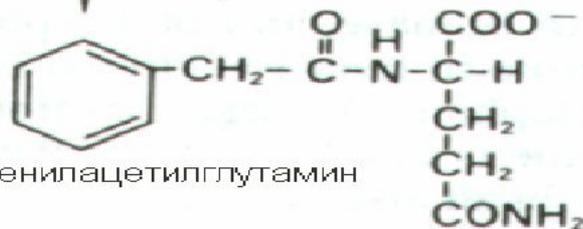
фенилпируват



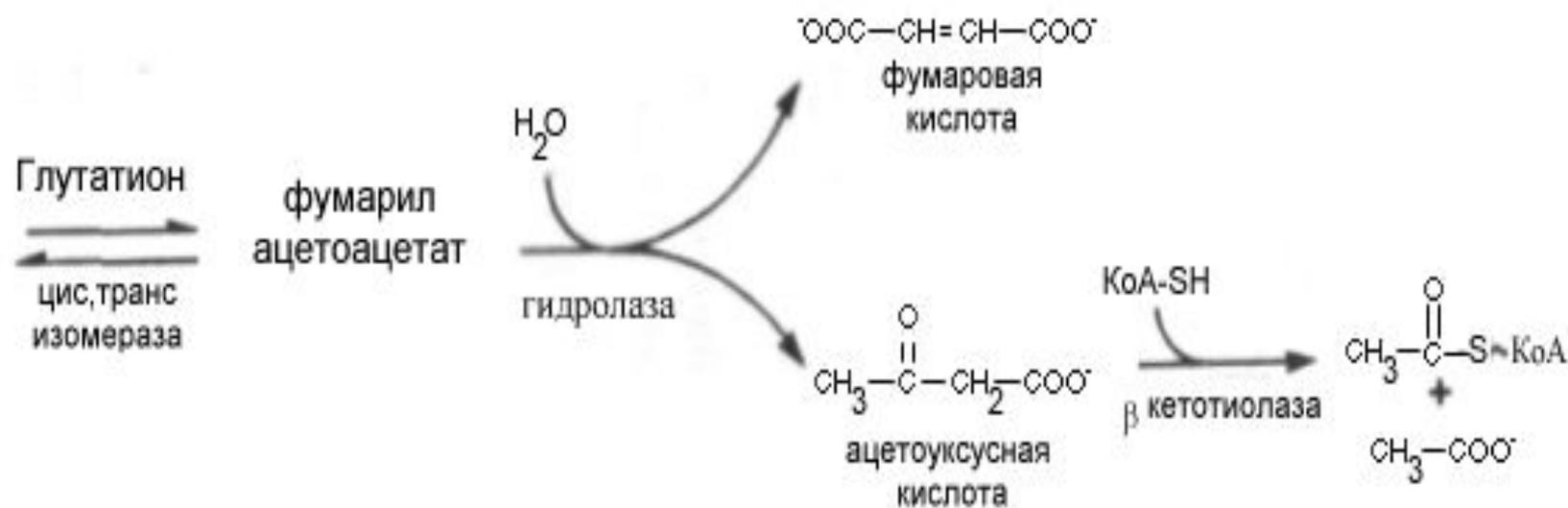
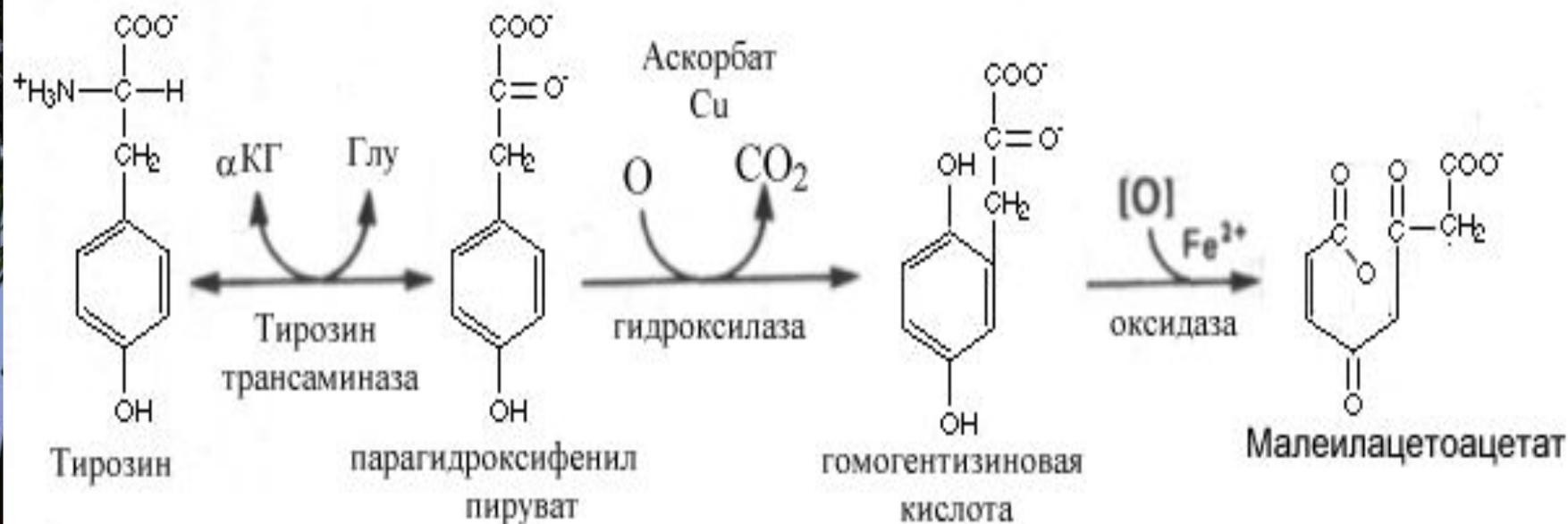
фенилацетат

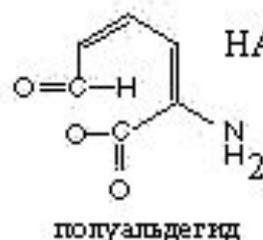
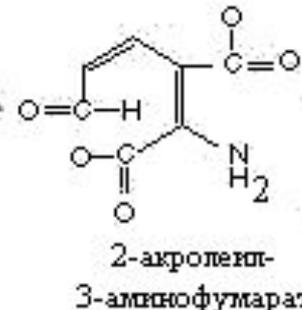
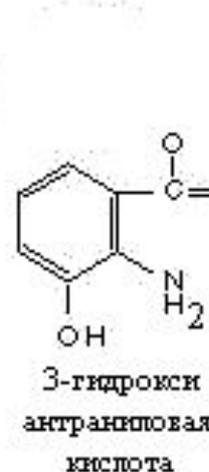
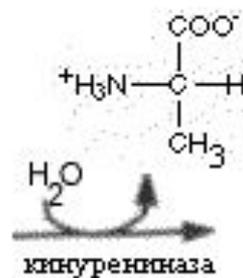
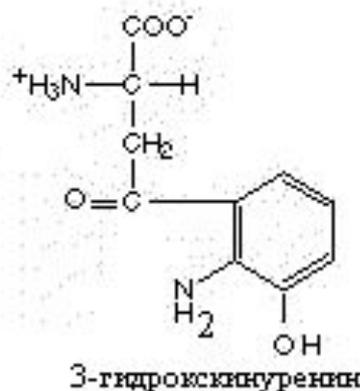
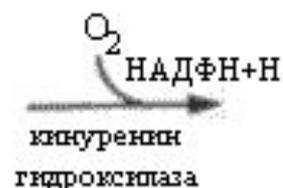
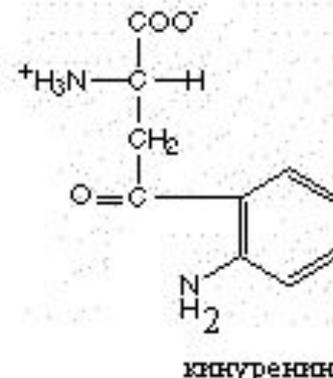
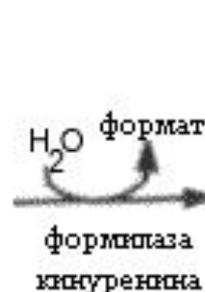
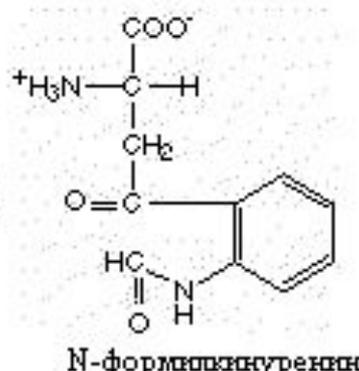
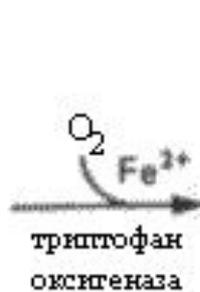
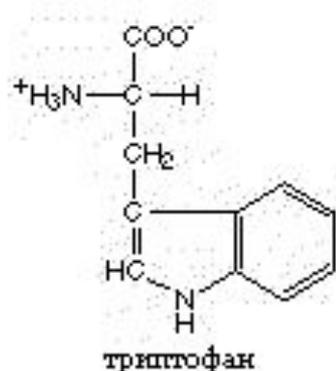


фениллактат

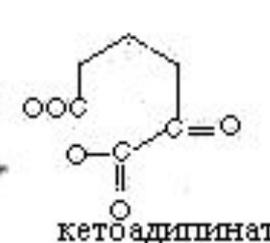
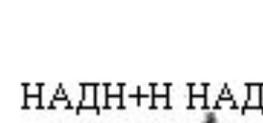
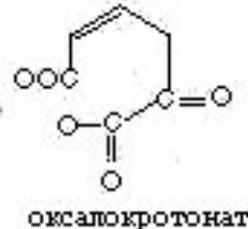
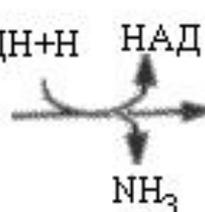


фенилацетилглутамин





2-амино cis cis муконата



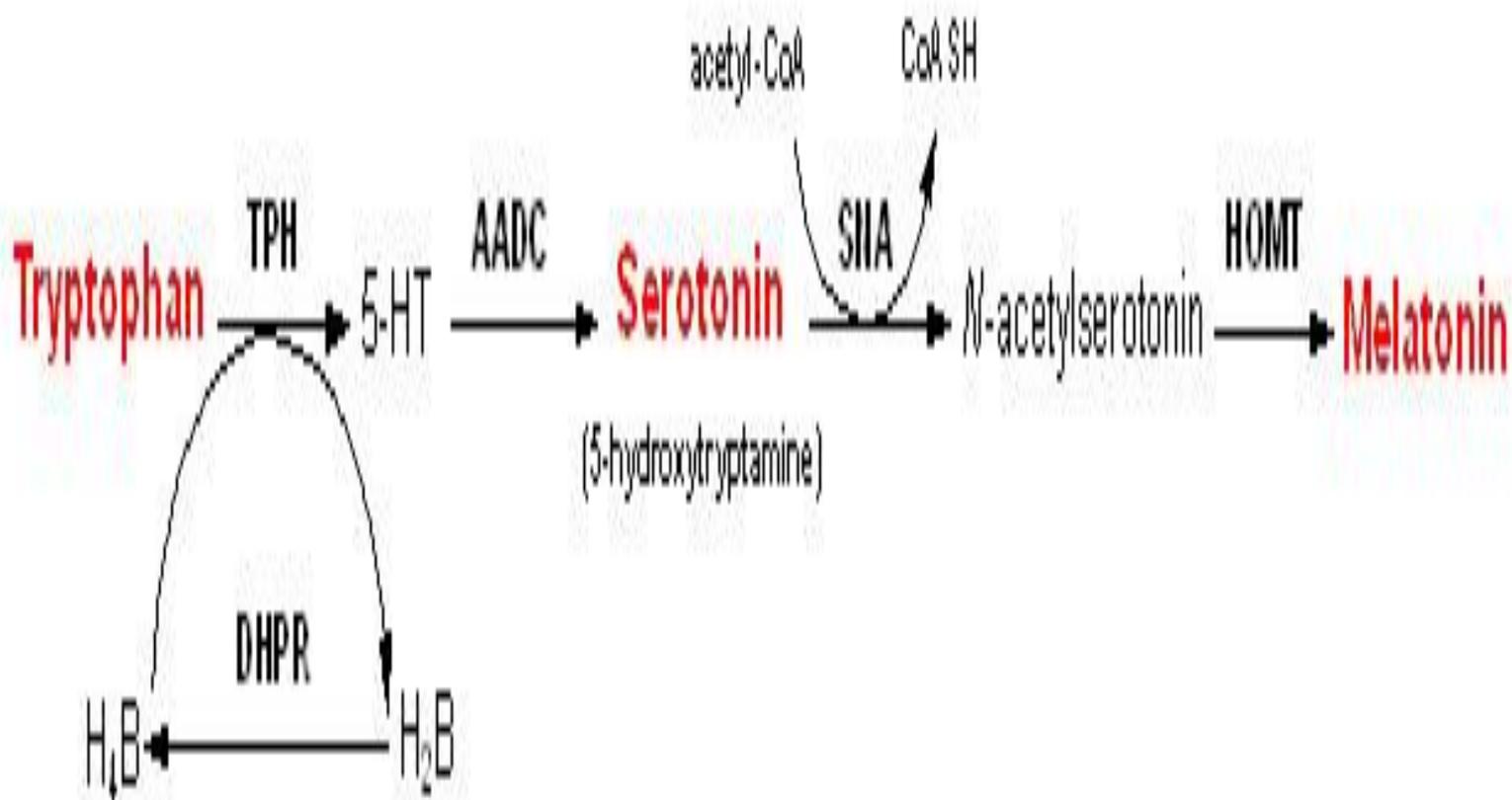
Нарушения обмена триптофана

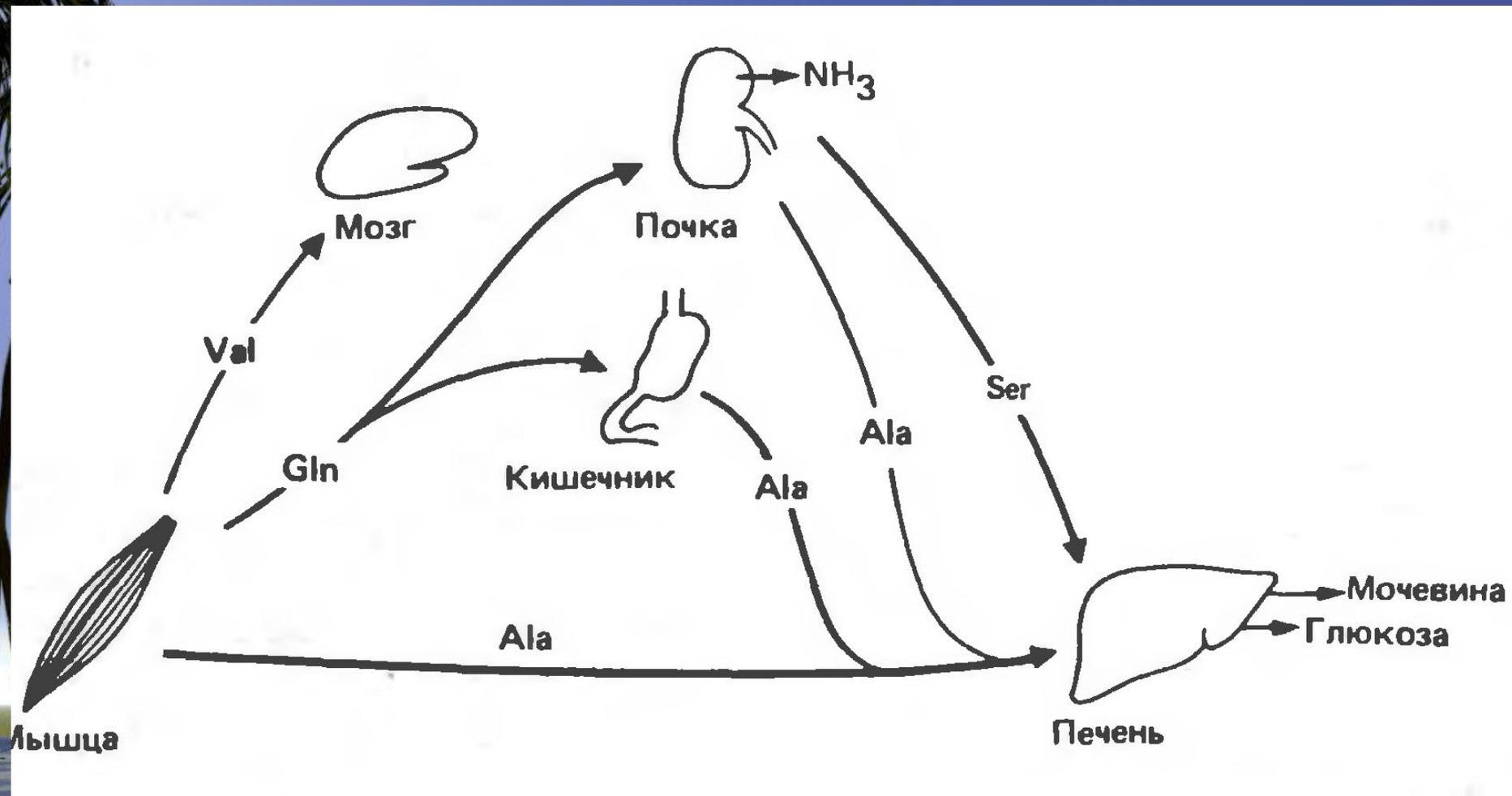
Первичные нарушения обмена связаны с генетическими факторами:

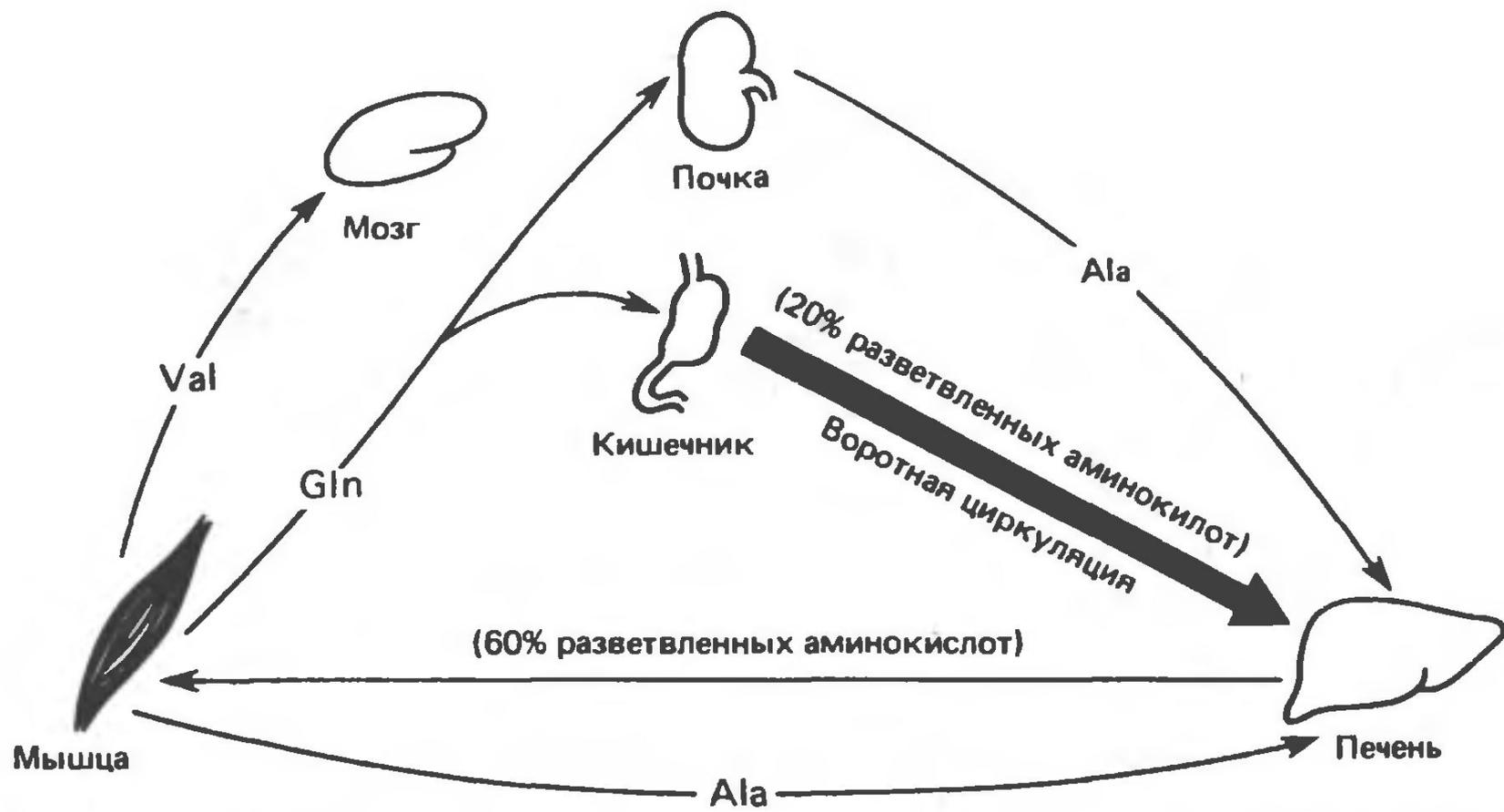
- Болезнь Гартнупа-нарушение всасывания ТРП
 - ферментативные блоки метаболизма ТРП-синдром «Голубых пеленок»;
 - синдром Тада
 - синдром Прайса
 - наследственная ксантурурия
- 2-Вторичные нарушения зависят от гормонального статуса, обеспеченности витаминами, особенно В₆.



Синтез серотонина, мелатонина







Переваривание и всасывание нуклеопротеидов

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

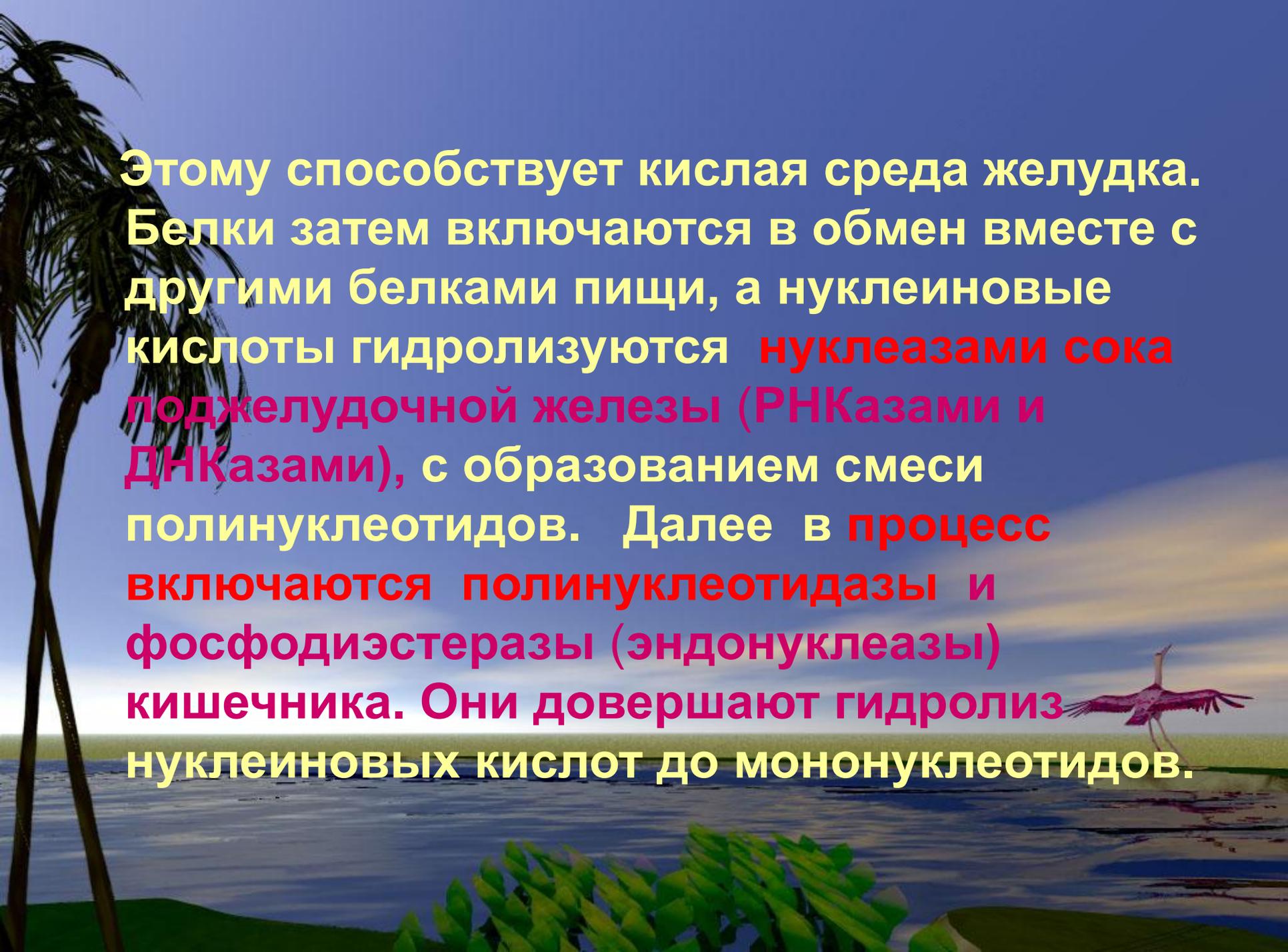
Рибонуклеопротеидами являются рибосомы, содержащие в своем составе молекулу РНК и белок.



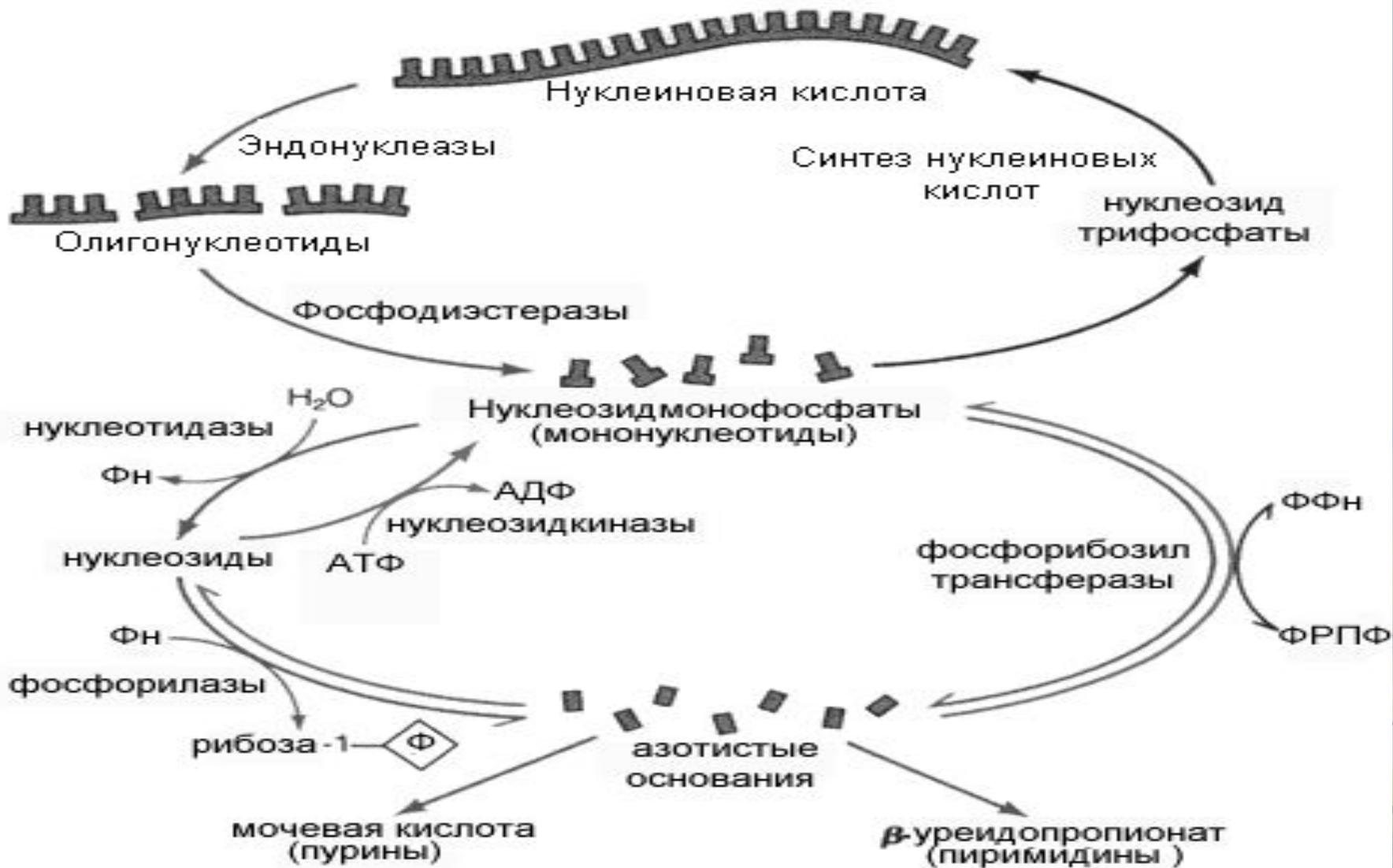


- Поступающие с пищей нуклеопротеины разрушаются панкреатическими ферментами, а нуклеопротеины ткани - лизосомальными ферментами. Вначале происходит диссоциация компонентов нуклеопротеинов на белки и нуклеиновые кислоты.





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

α -Глюкозидаза (3.2.1.20) — олигосахариды ⬇

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

β -Галактозидаза (3.2.1.23) — лактоза

Сахароза- α -глюкозидаза (3.2.1.48) — сахароза

α, α' -Трегалаза (3.2.1.28) — трегалоза

Щелочная фосфатаза (3.1.3.1) — эфиры фосфорной кислоты

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

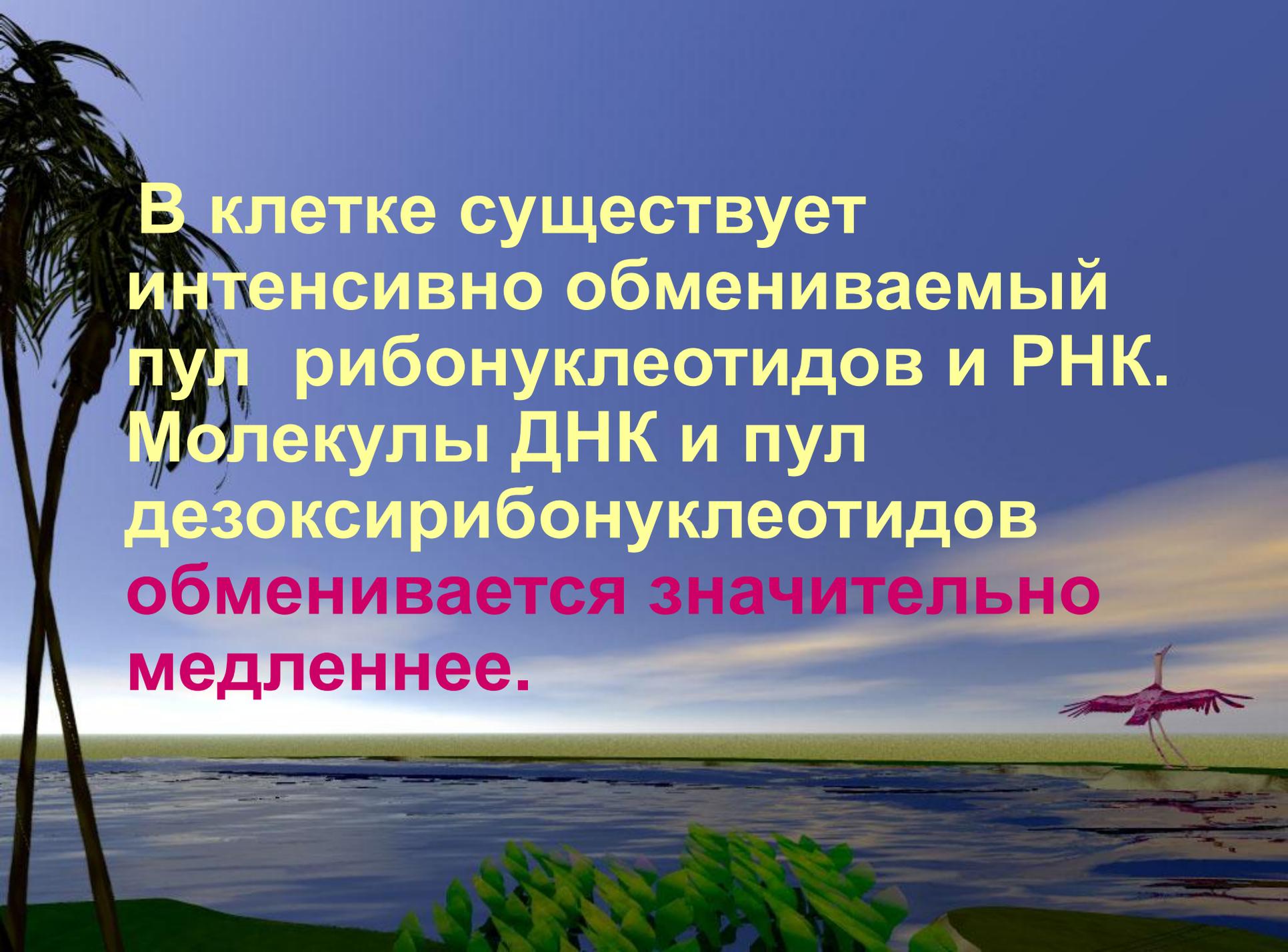
Нуклеозидазы (3.2.2.n) — нуклеозиды - ◀

Фосфолипазы (3.1.n.n) — фосфолипиды



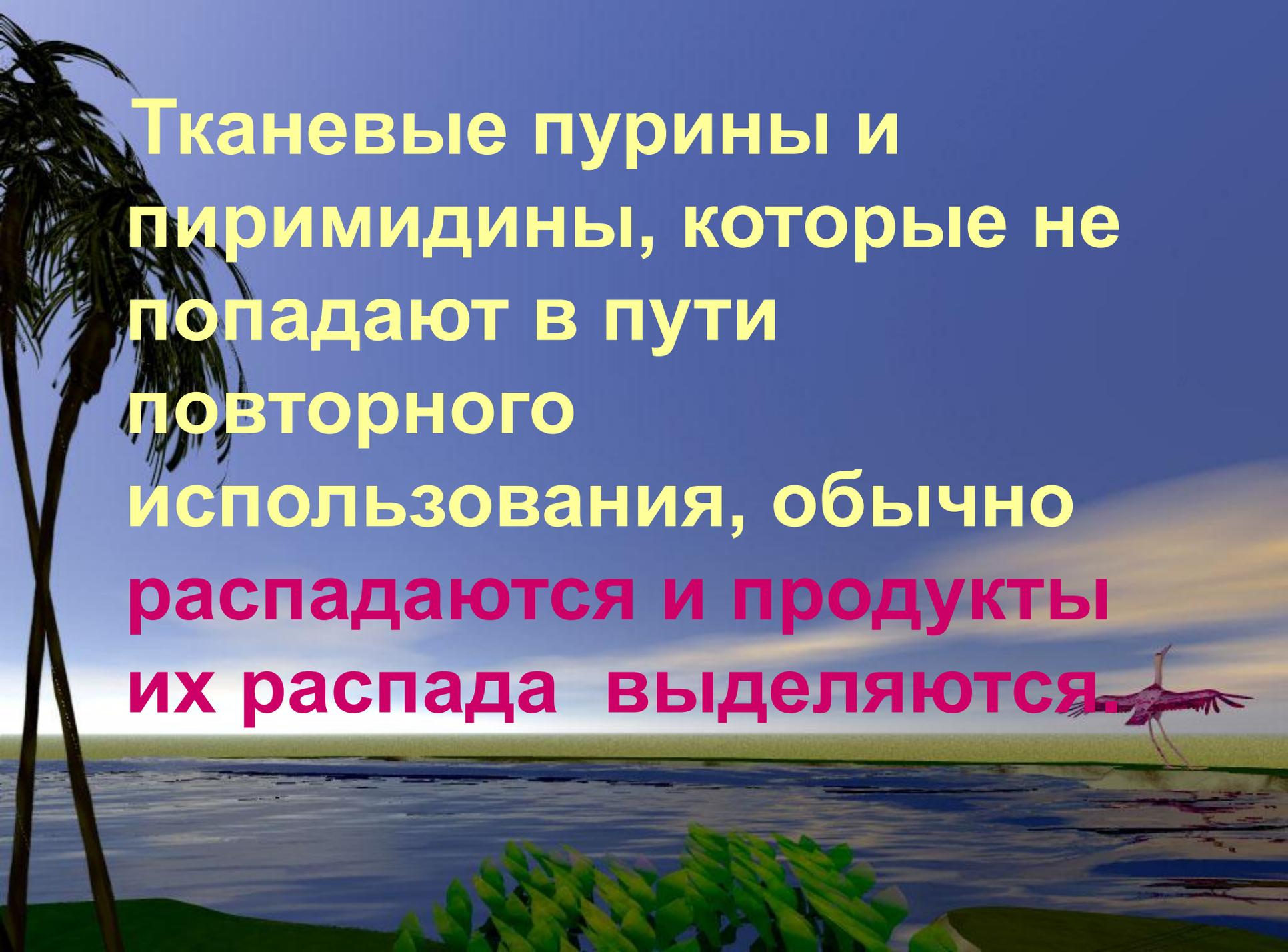
**Пуриновые и
пиримидиновые основания
также или распадаются
далее до конечных продуктов
или используются повторно
для синтеза нуклеотидов.**



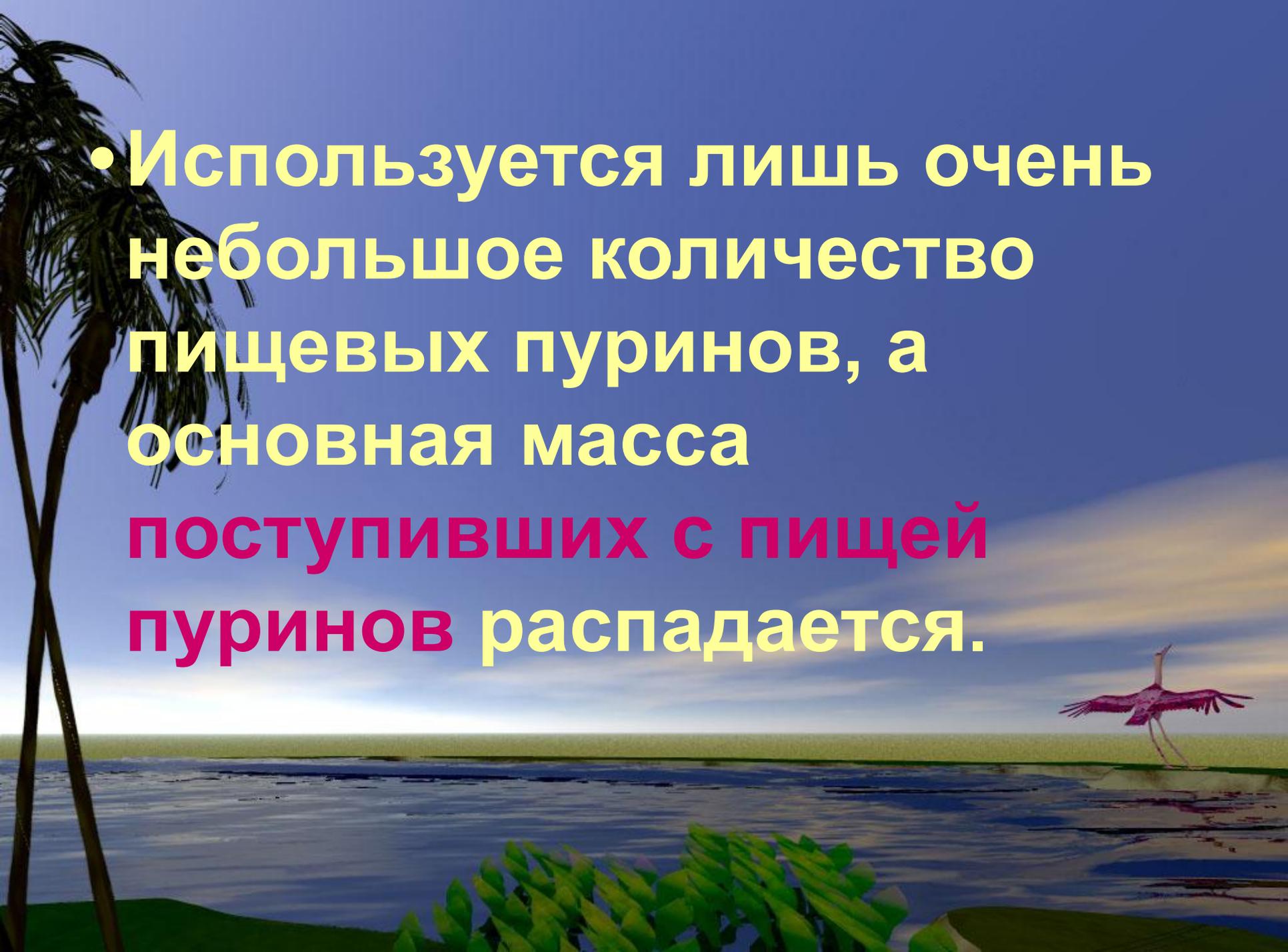


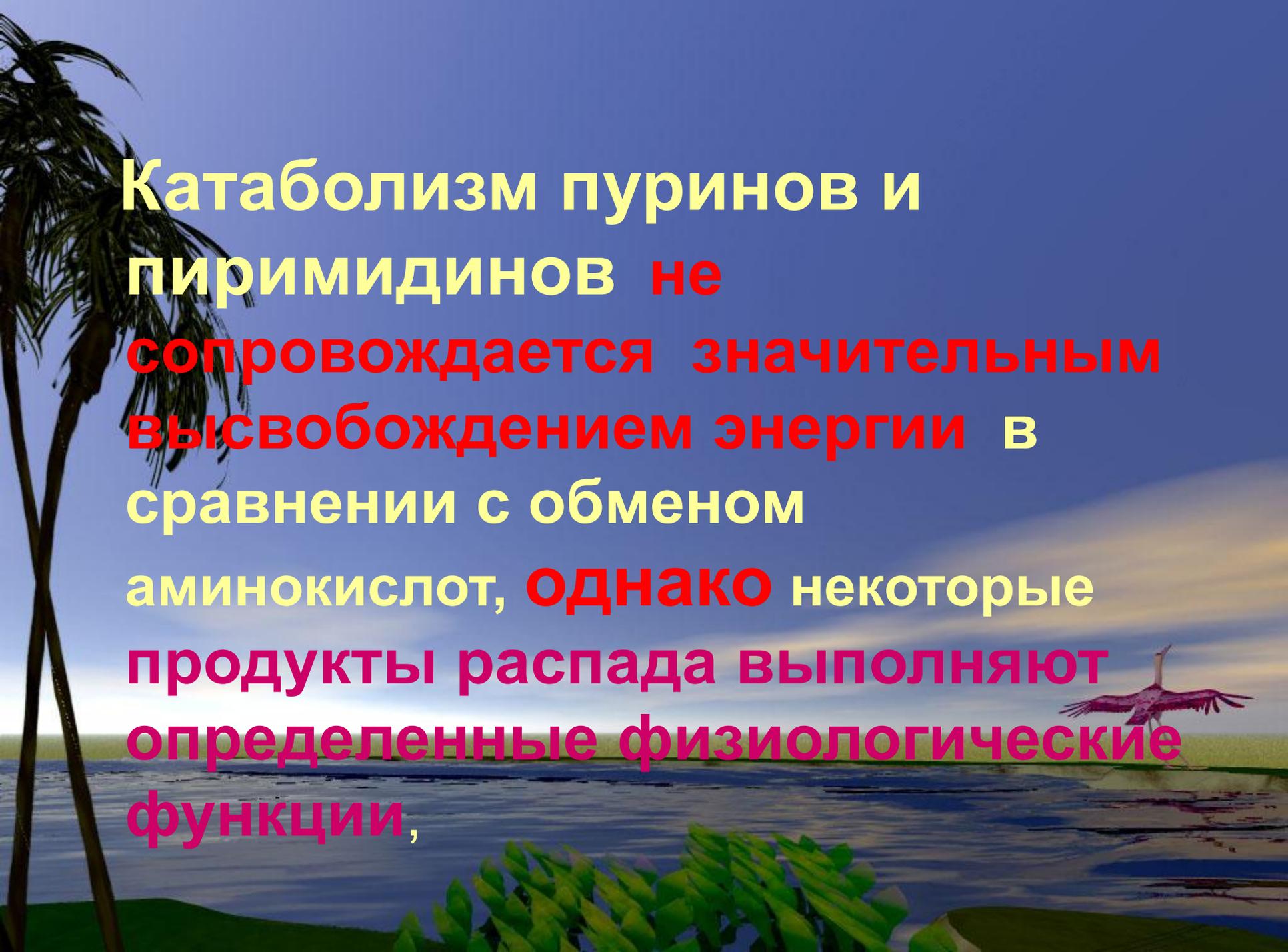
В клетке существует интенсивно обмениваемый пул рибонуклеотидов и РНК. Молекулы ДНК и пул дезоксирибонуклеотидов обменивается значительно медленнее.

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

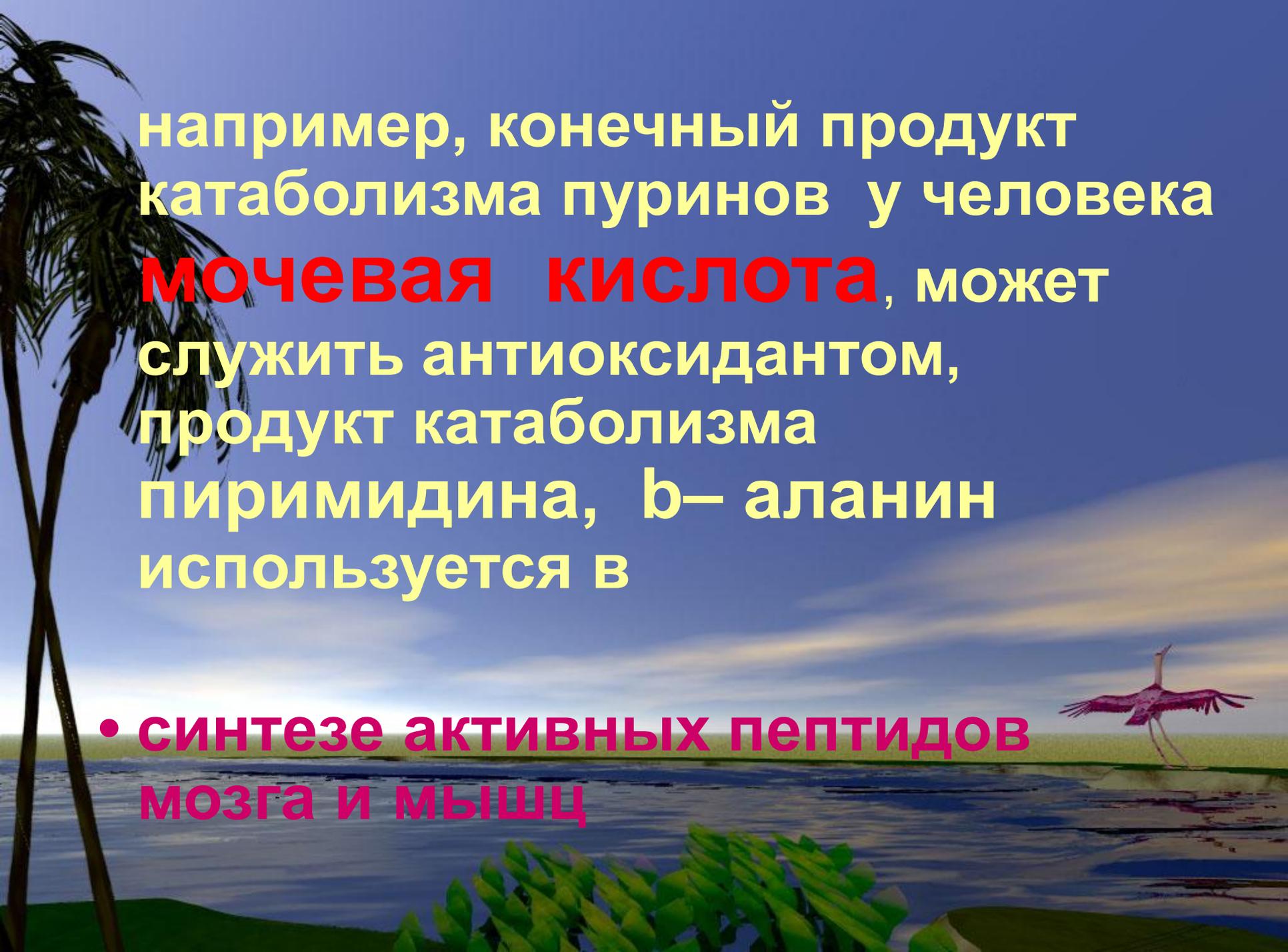


- **Используется лишь очень небольшое количество пищевых пуринов, а основная масса поступивших с пищей пуринов распадается.**





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, β -аланин используется в

- синтезе активных пептидов мозга и мышц

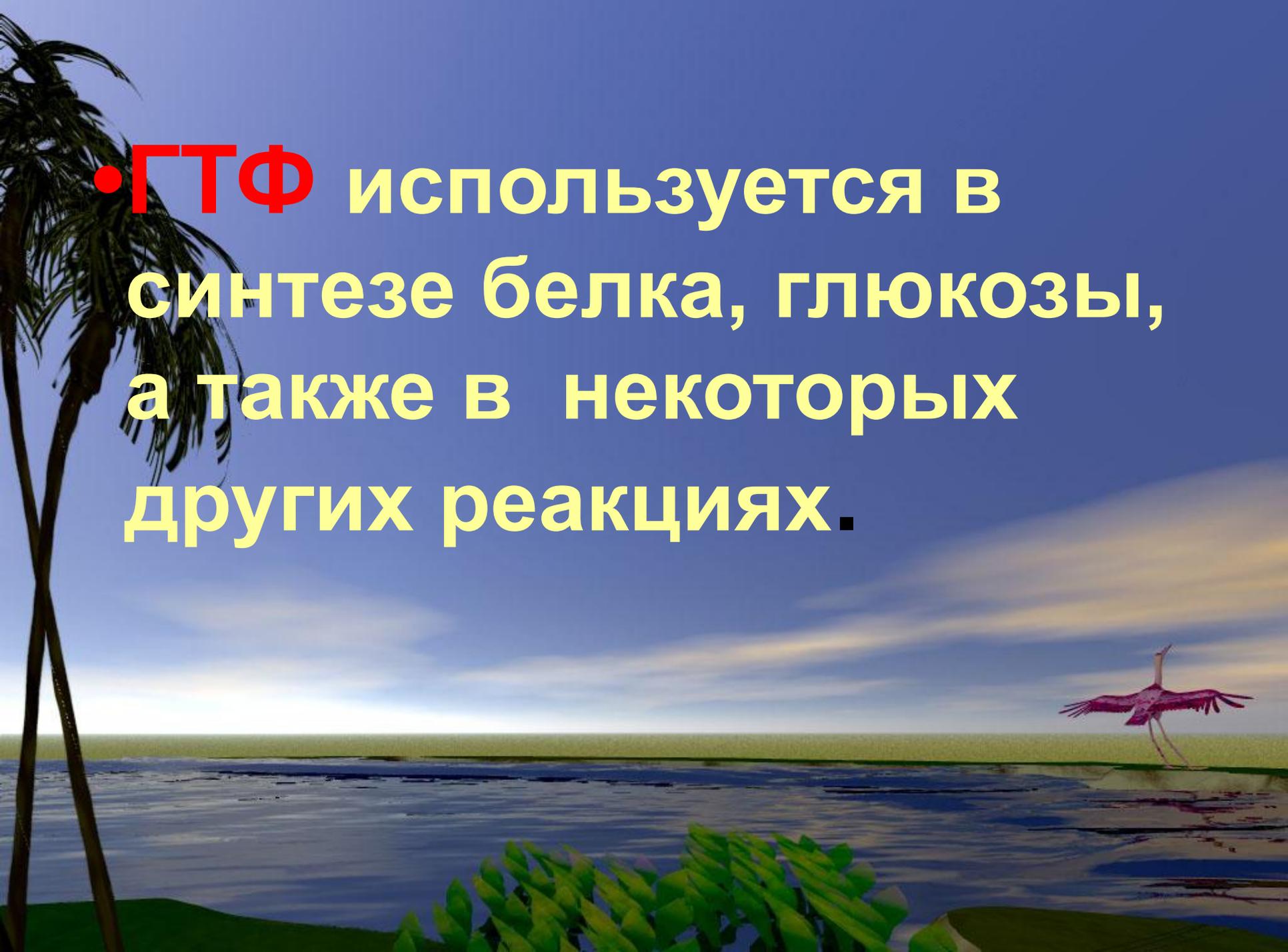
функции пиримидиновых и пуриновых нуклеотидов.

Нуклеотиды выполняют ряд важных функций в клетке.

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



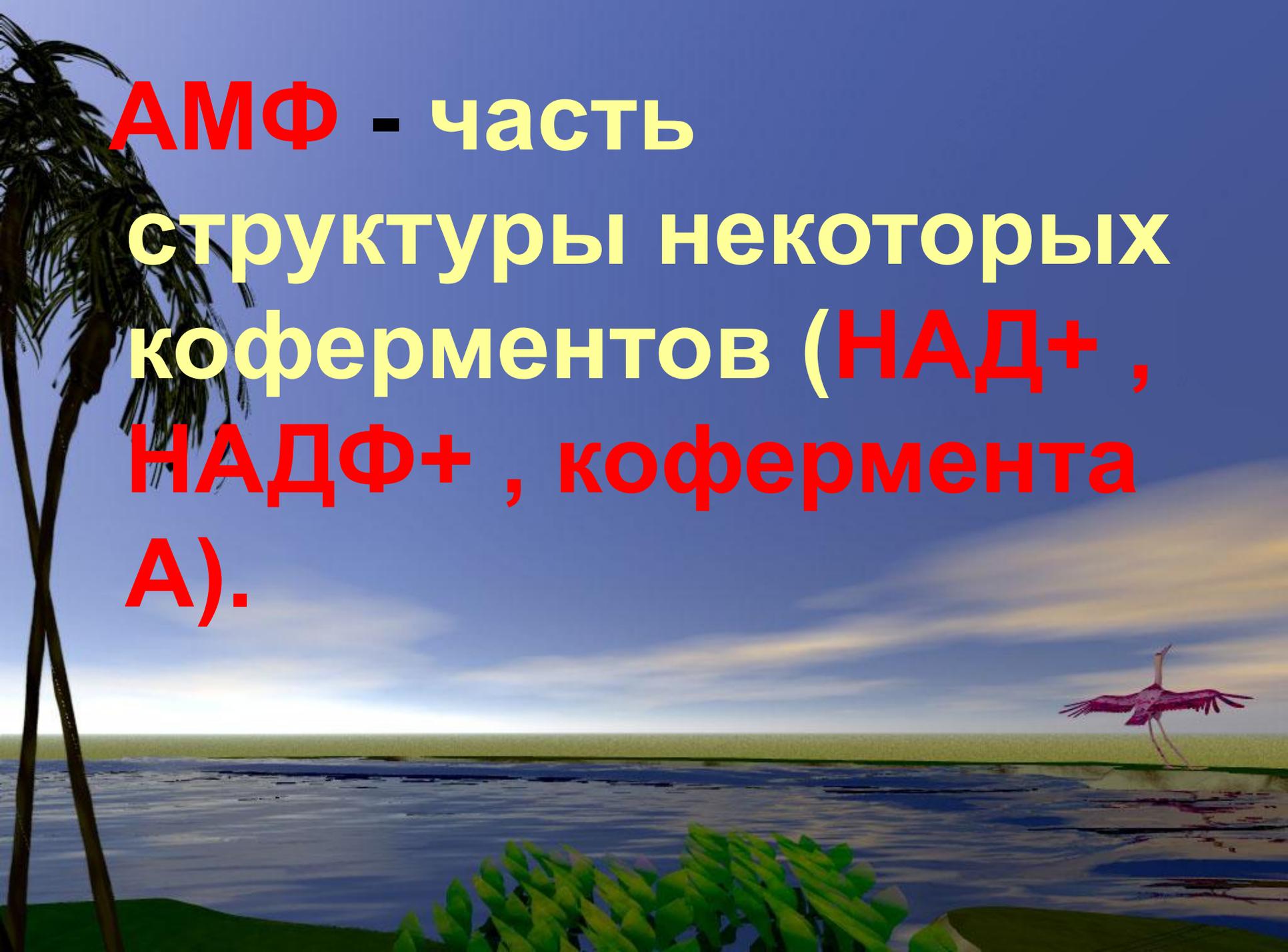
- **ГТФ** используется в синтезе белка, глюкозы, а также в некоторых других реакциях.



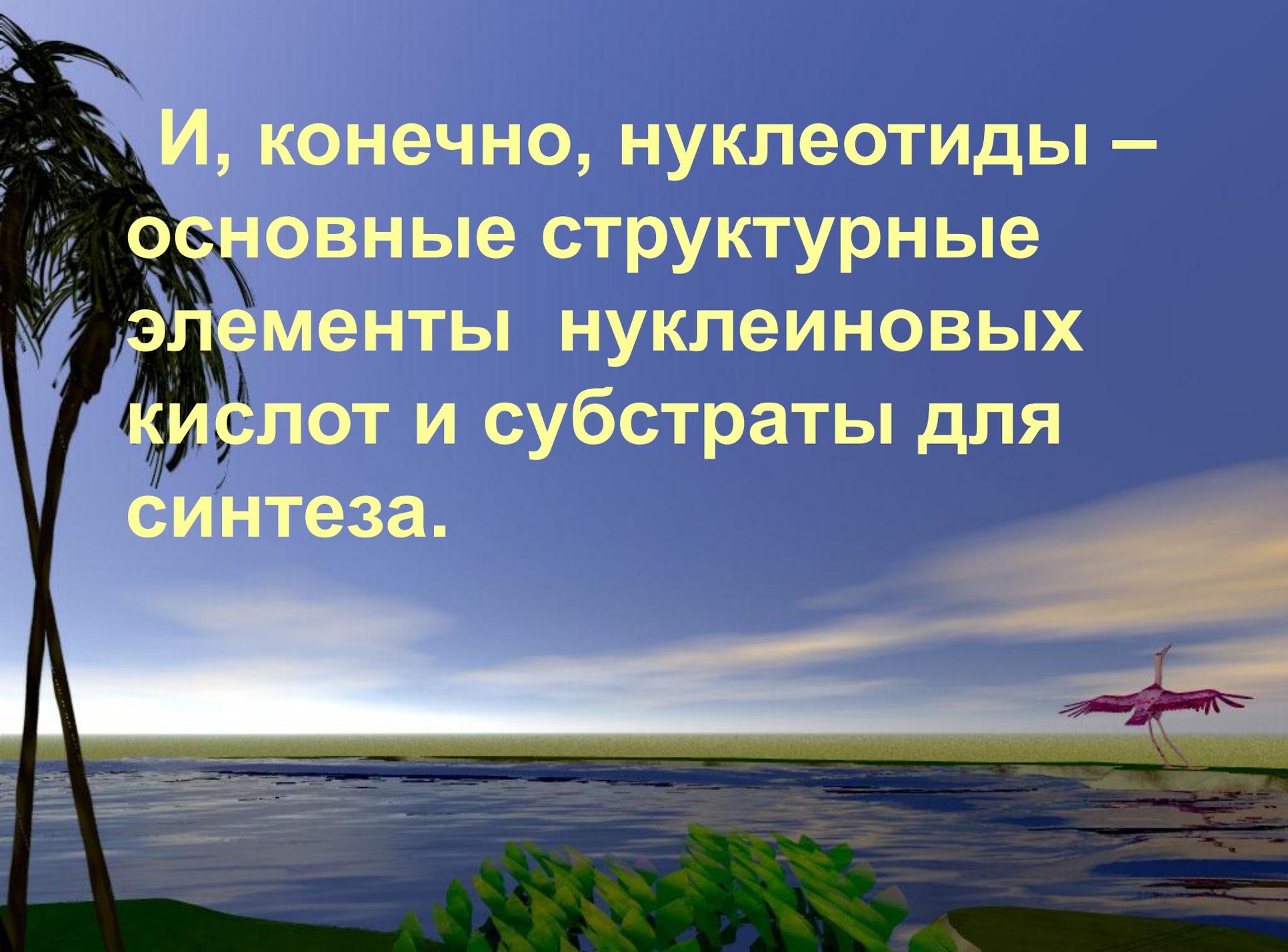
УТФ - источник энергии
для активирования
глюкозы и галактозы, а
ЦТФ - для реакций с
участием липидов.



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



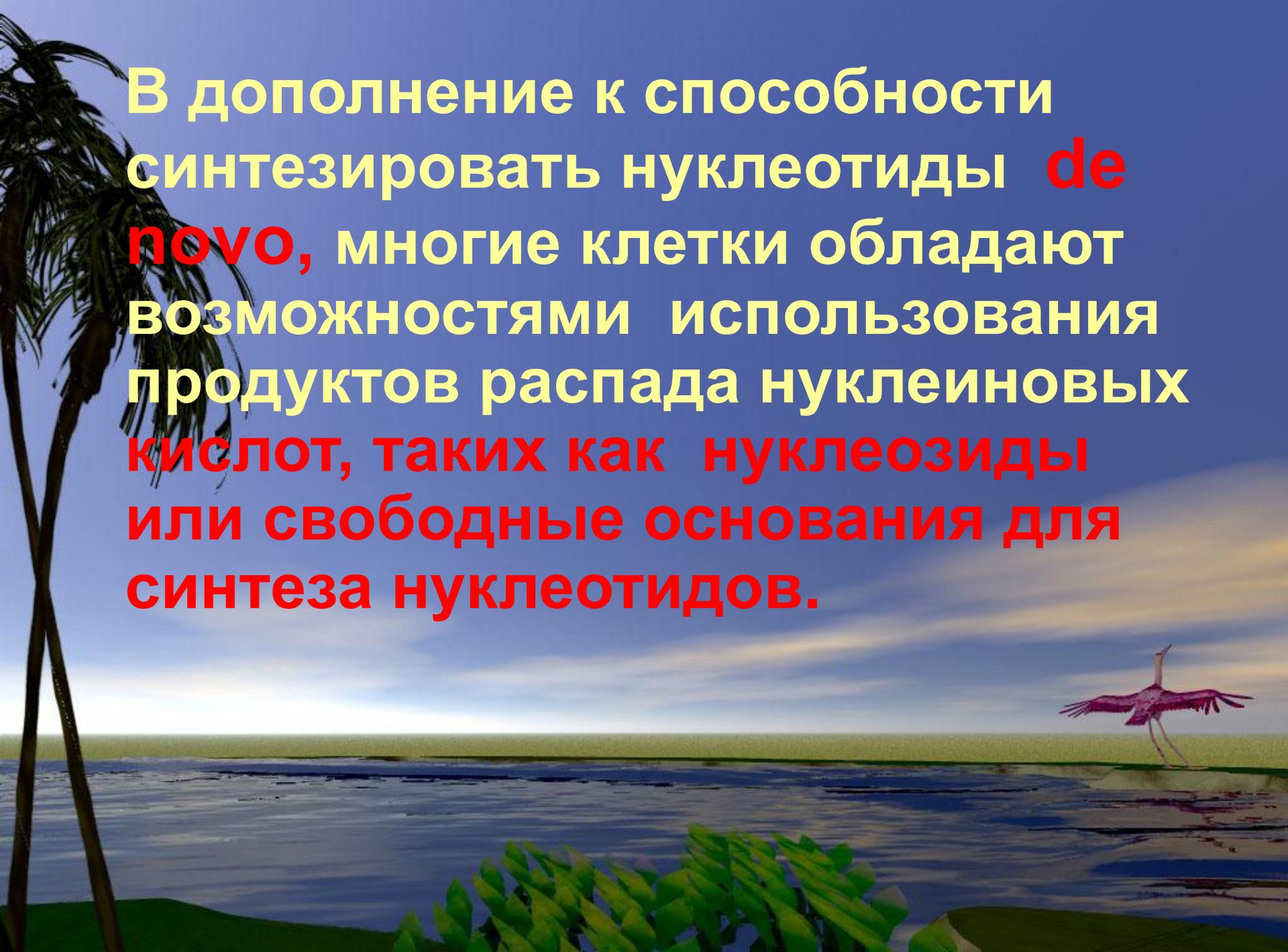
**И, конечно, нуклеотиды –
основные структурные
элементы нуклеиновых
кислот и субстраты для
синтеза.**



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



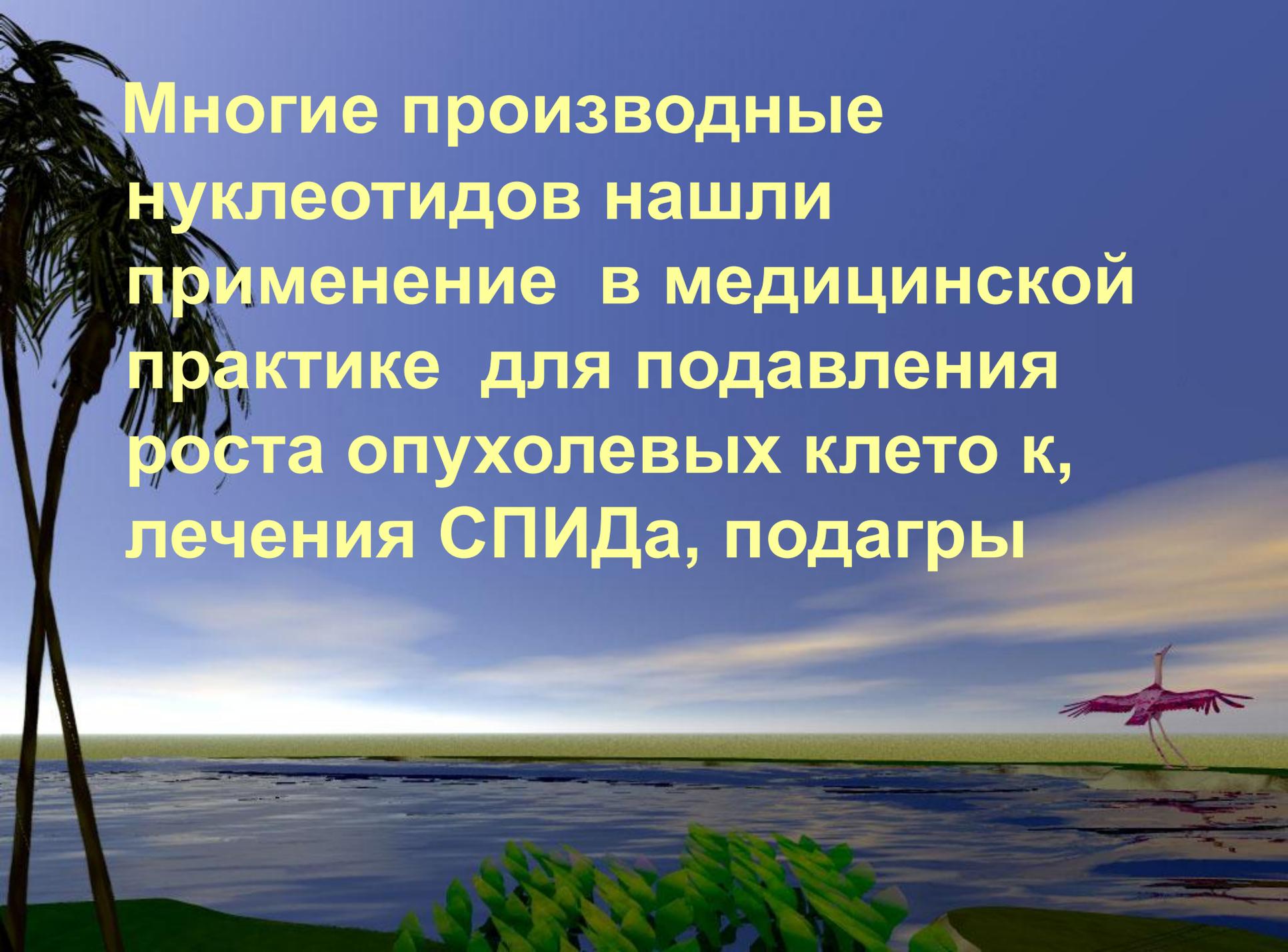
В дополнение к способности синтезировать нуклеотиды **de novo**, многие клетки обладают возможностями использования продуктов распада нуклеиновых кислот, таких как нуклеозиды или свободные основания для синтеза нуклеотидов.

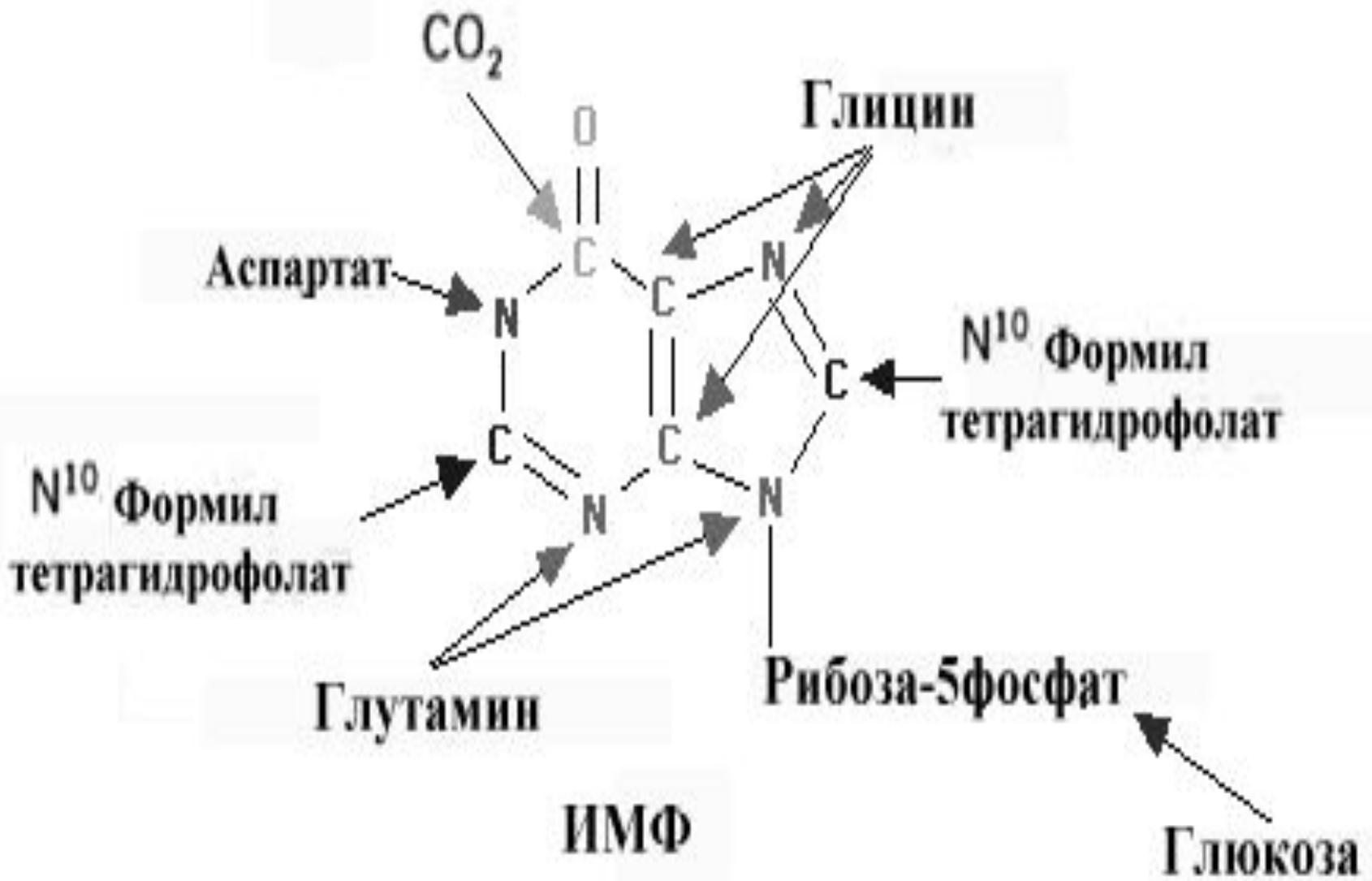


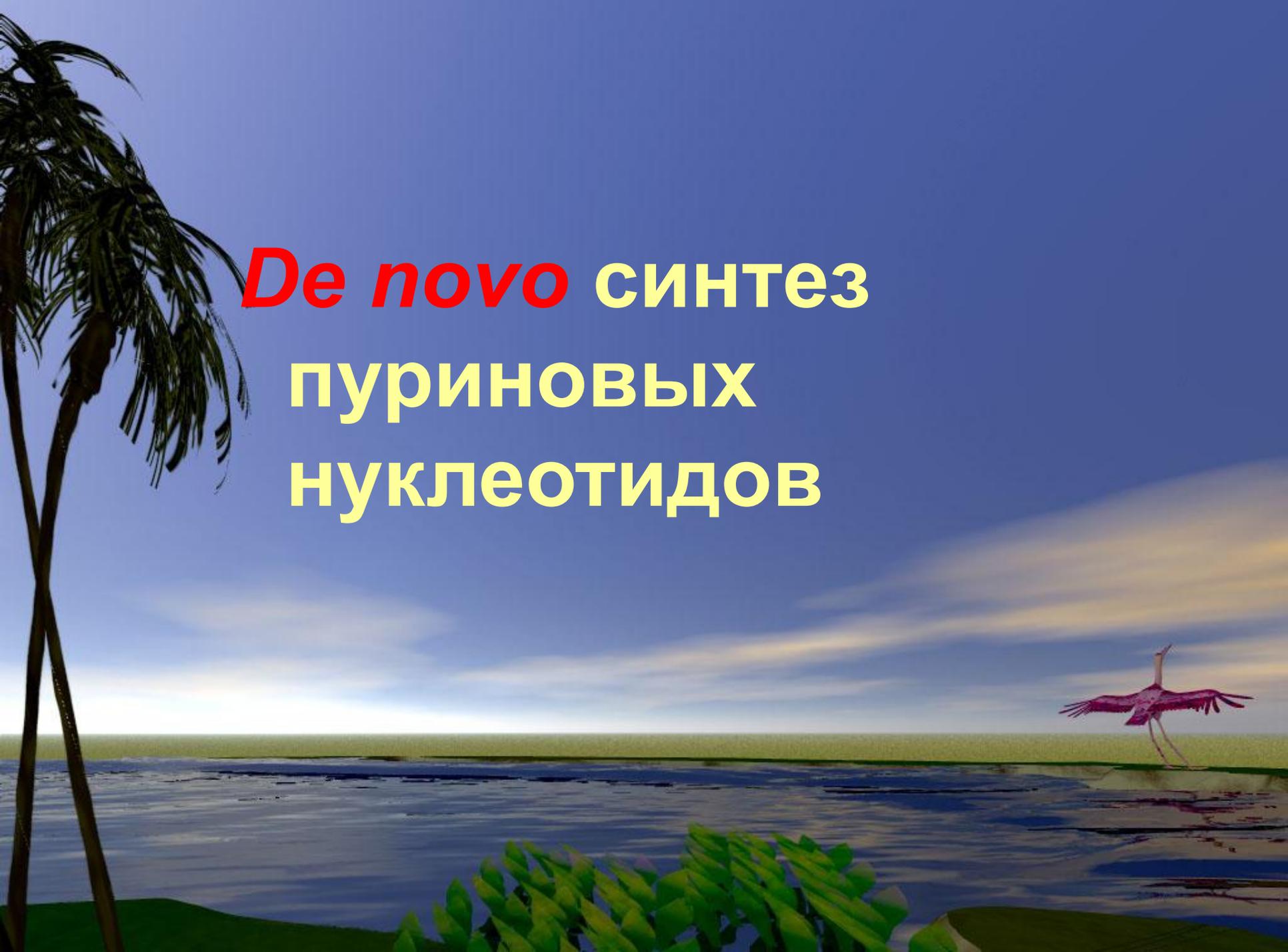
Однако генетические
дефекты некоторых
ферментов этого пути
проявляются в форме
заболеваний нервной
системы и суставов.



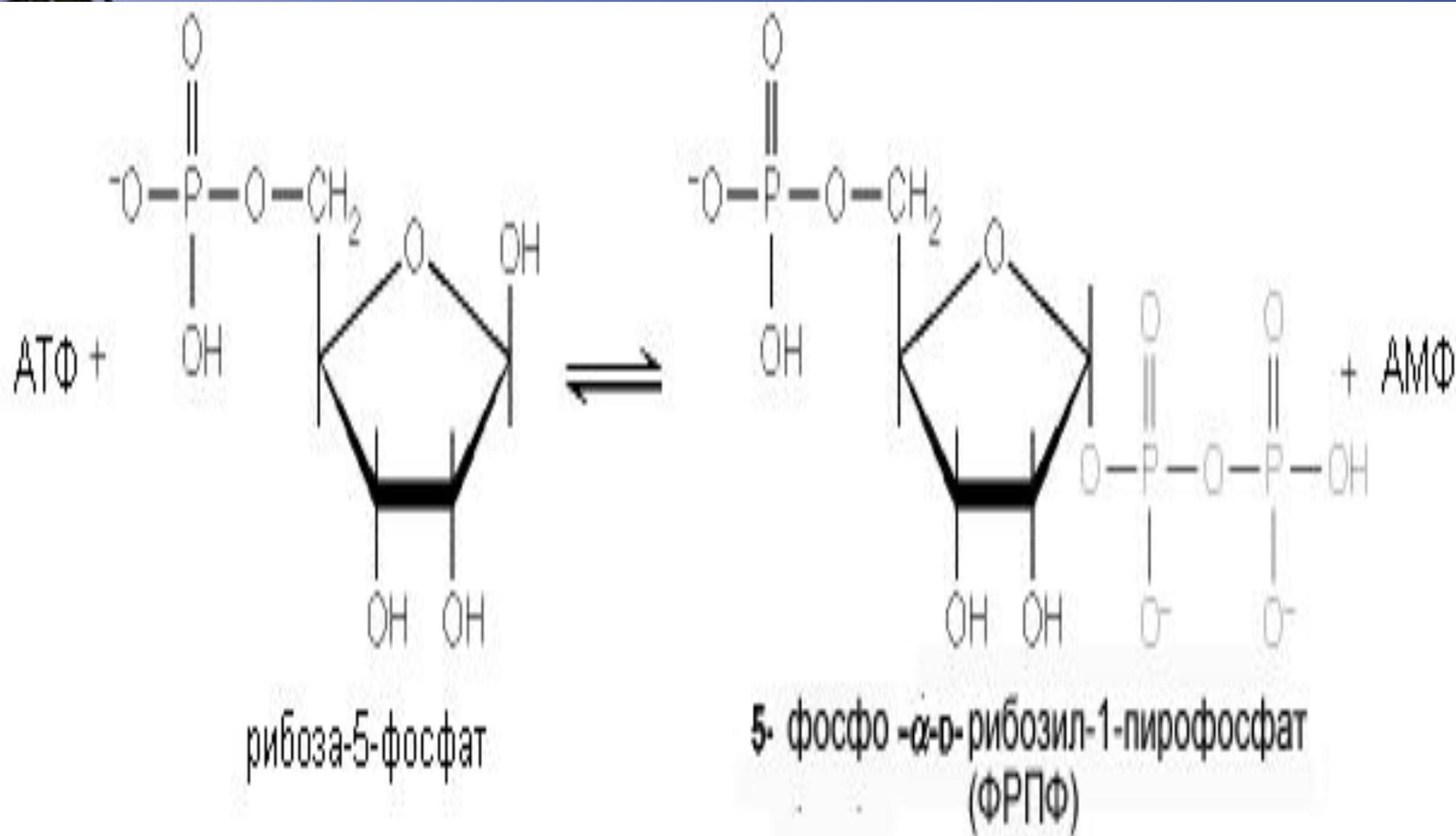
**Многие производные
нуклеотидов нашли
применение в медицинской
практике для подавления
роста опухолевых клеток,
лечения СПИДа, подагры**



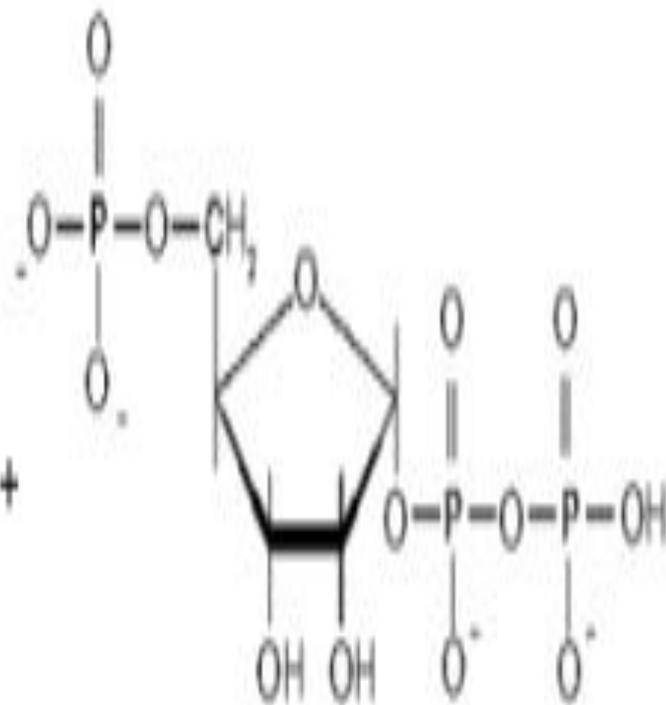




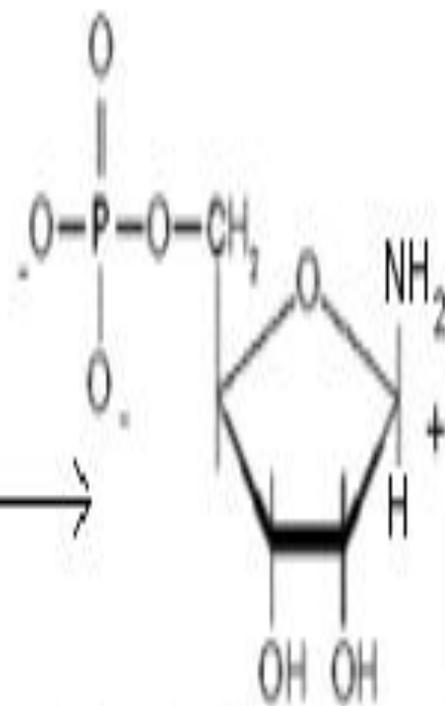
De novo синтез
пуриновых
нуклеотидов



Глутамин +



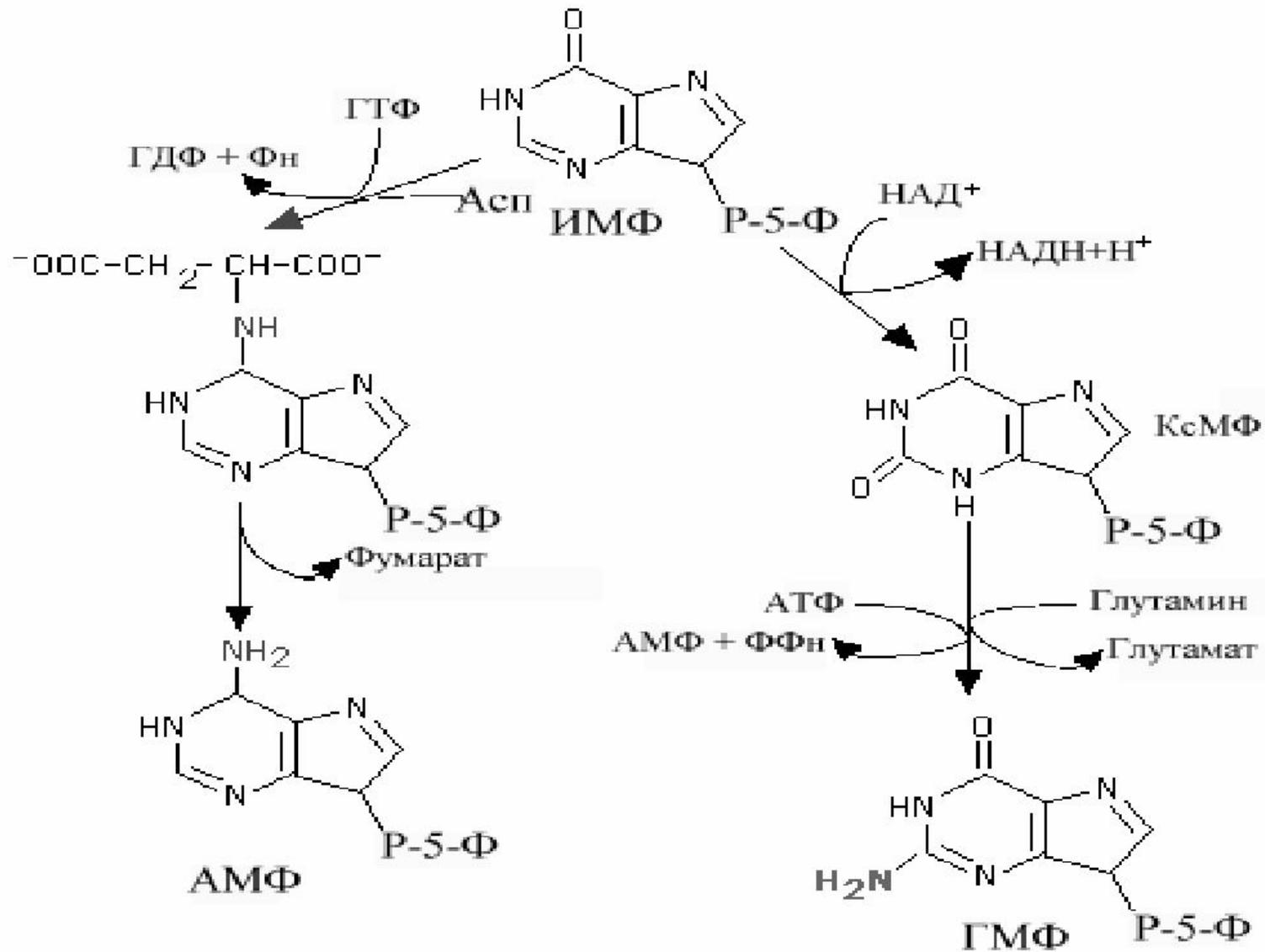
ФРПФ



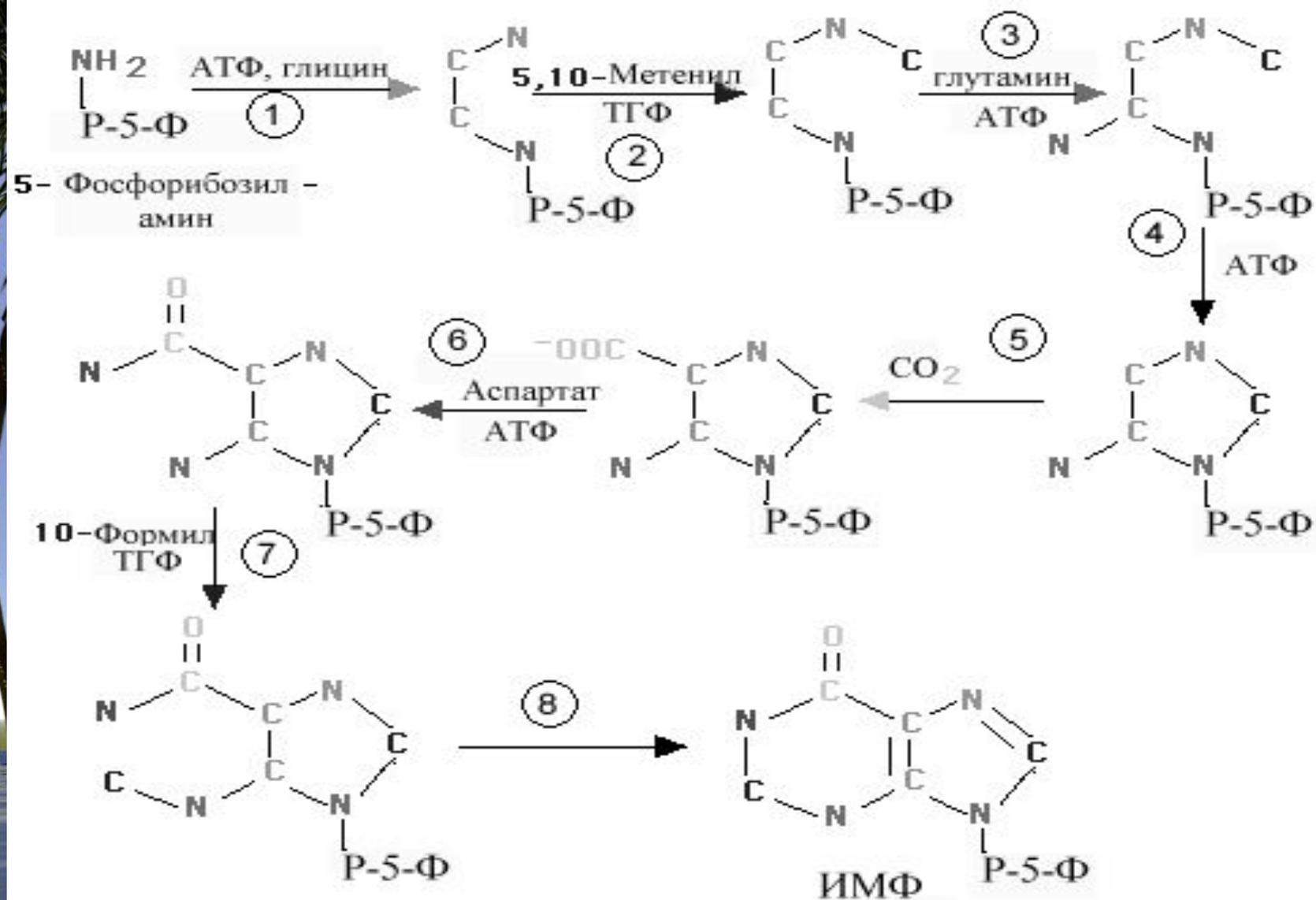
фосфорибозиламин

+ Глутамат + ФФН

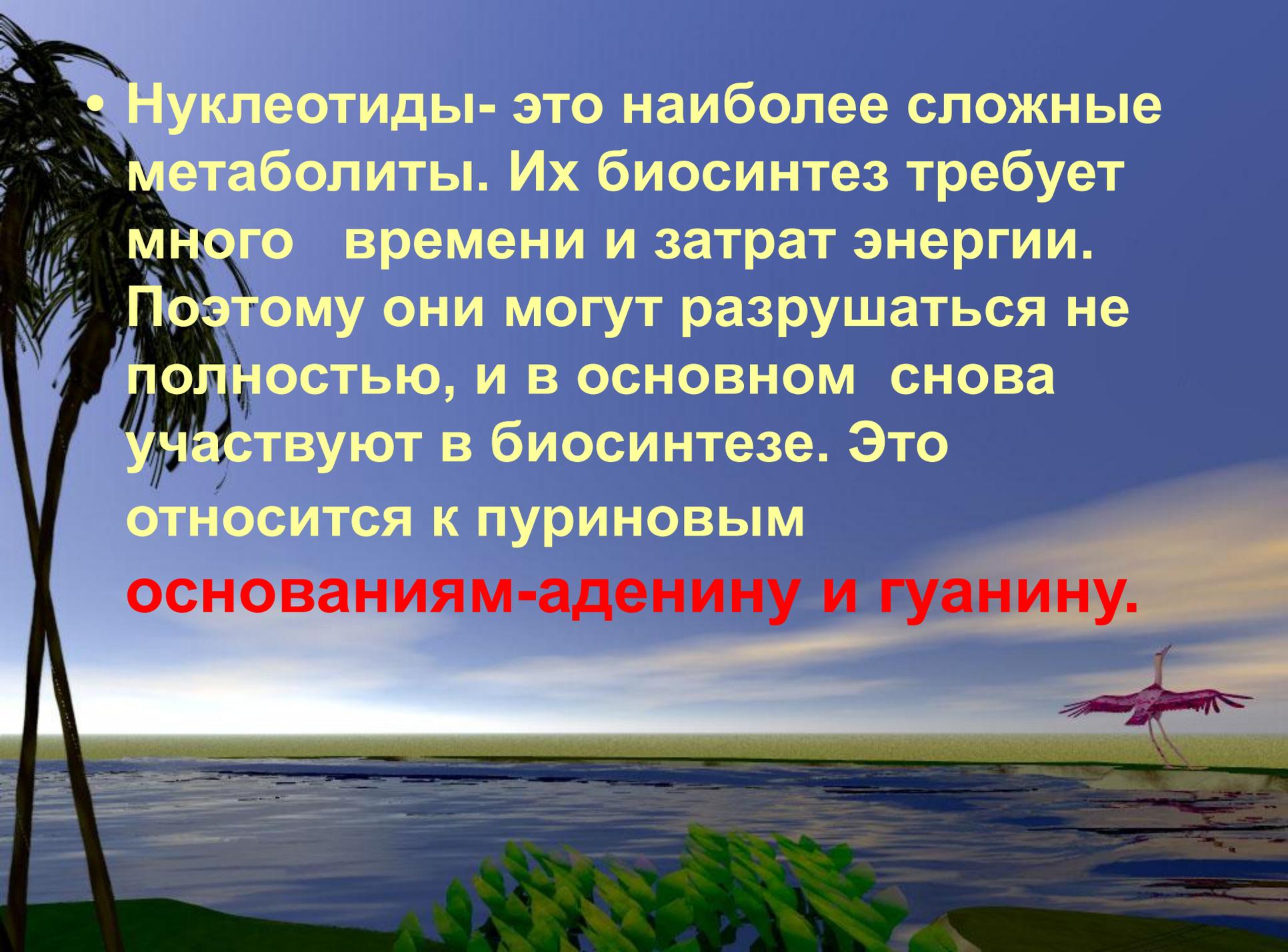
От ИМФ к АМФ или ГМФ



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.**

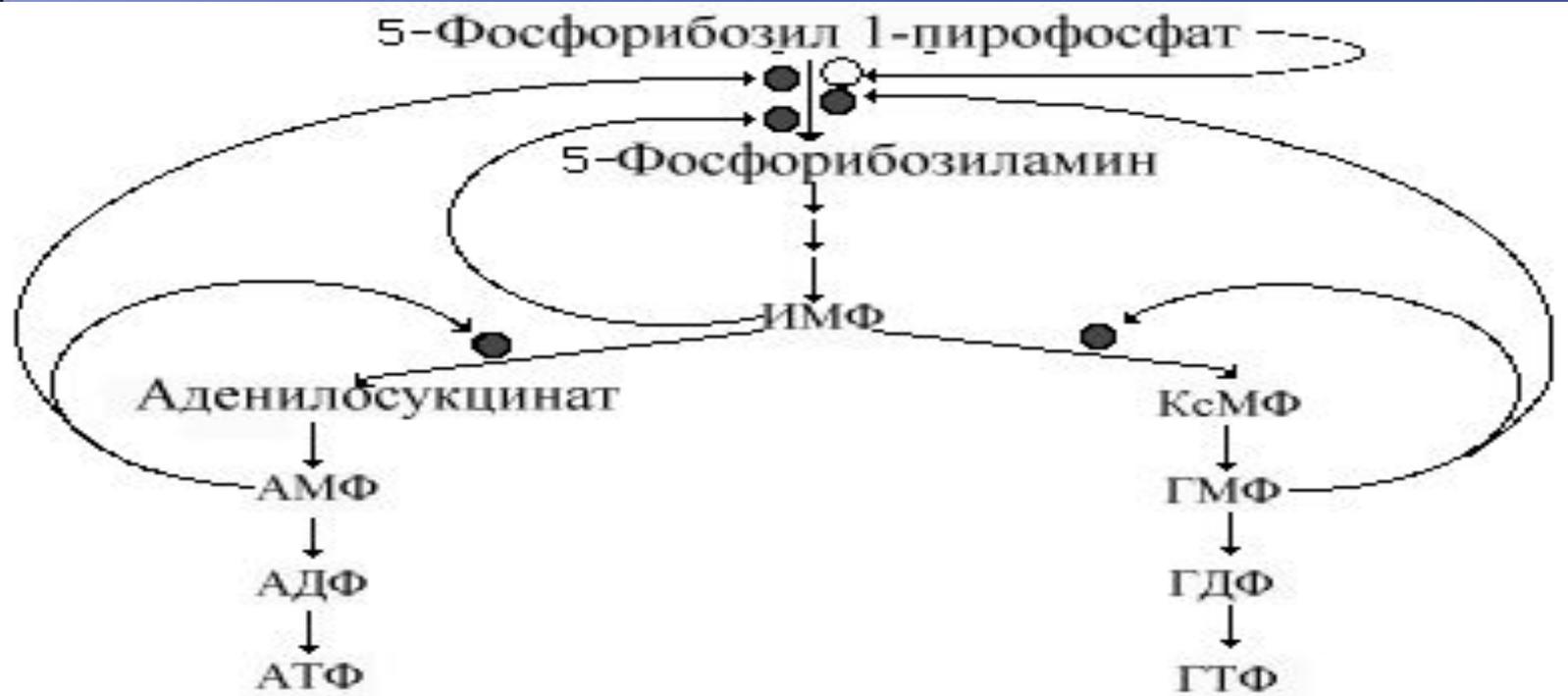


- В организме человека около 90 % пуриновых оснований снова превращается в нуклеозидмонофосфаты, связываясь с Фосфорибозилдифосфатом (PRPF).

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

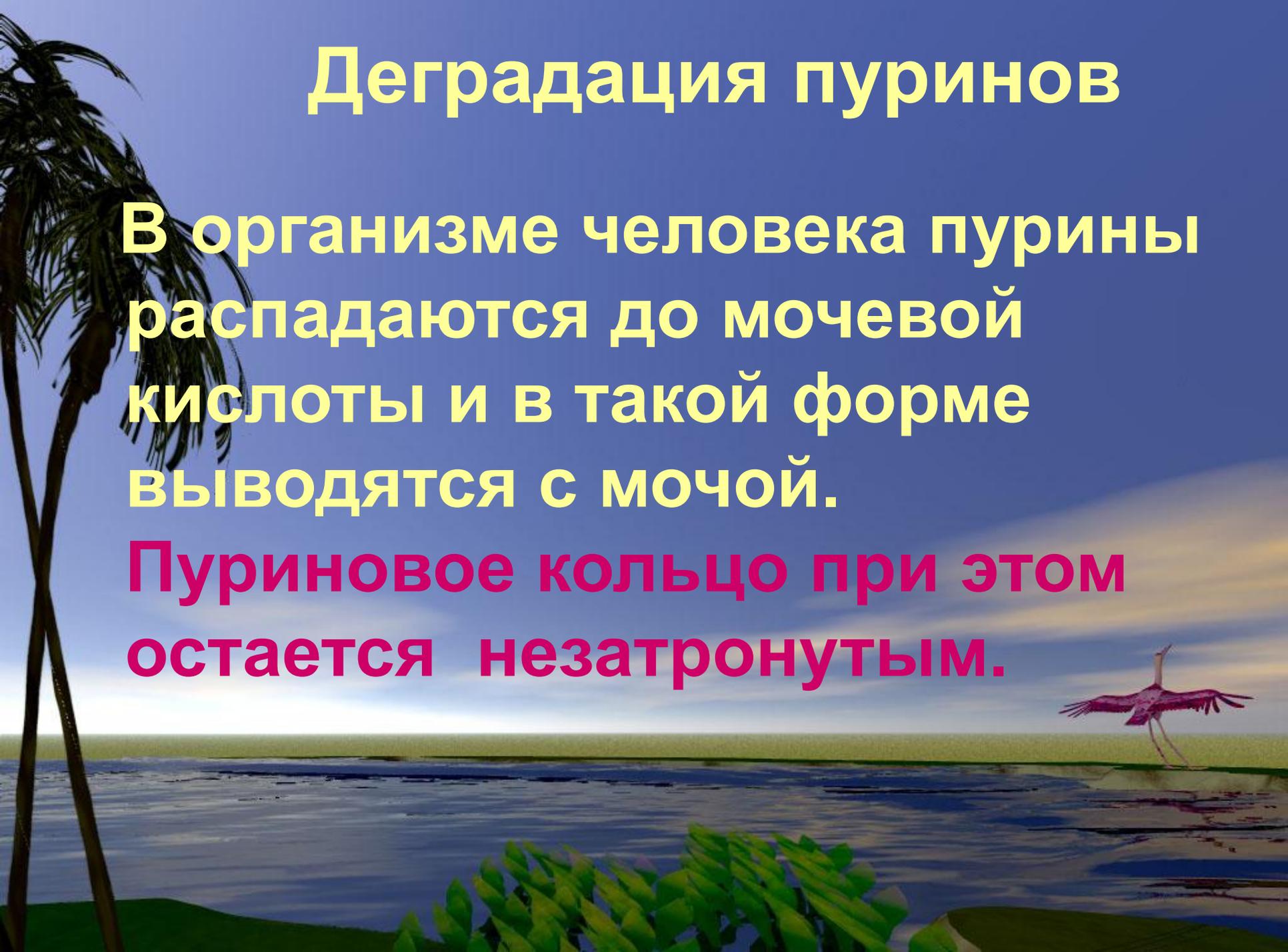
ГТФ - источник энергии для синтеза АМФ

АТФ - источник энергии для синтеза ГМФ

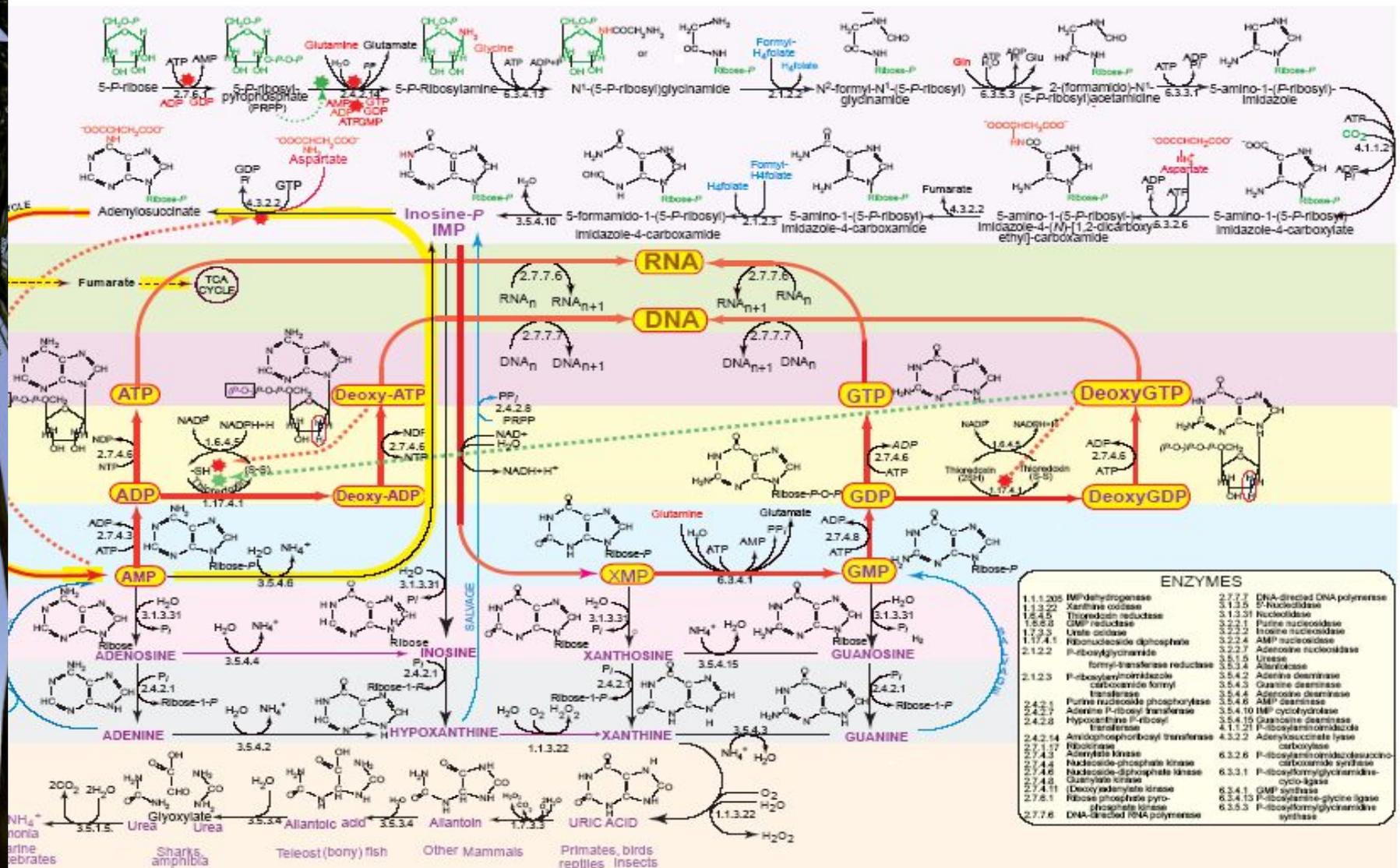
Деградация пуринов

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

Пуриновое кольцо при этом
остаётся незатронутым.

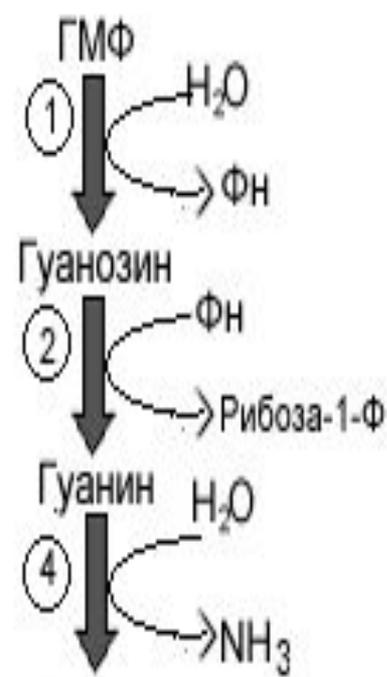
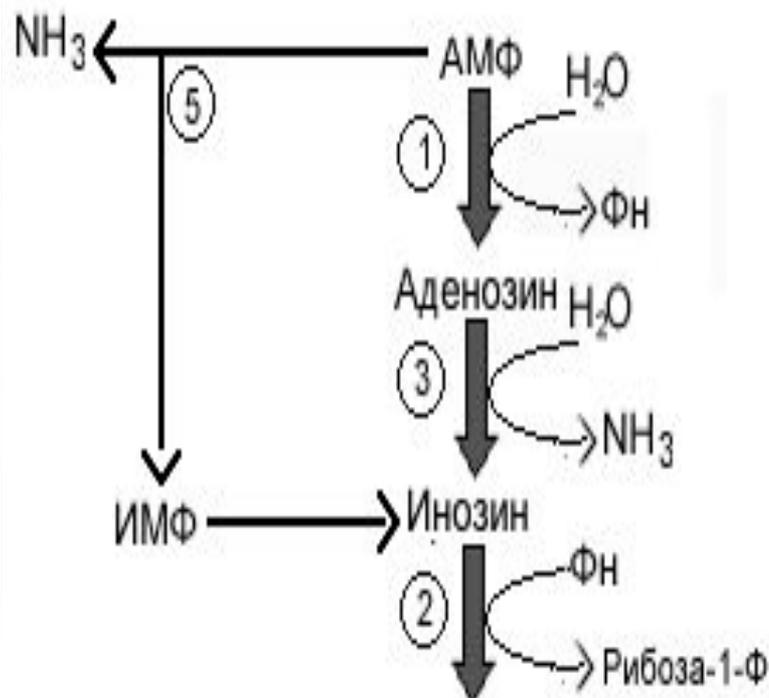


PURINE METABOLISM

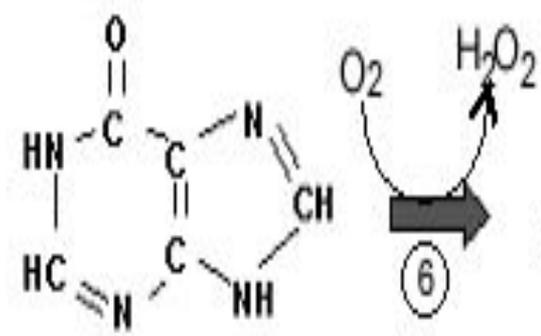


ENZYMES

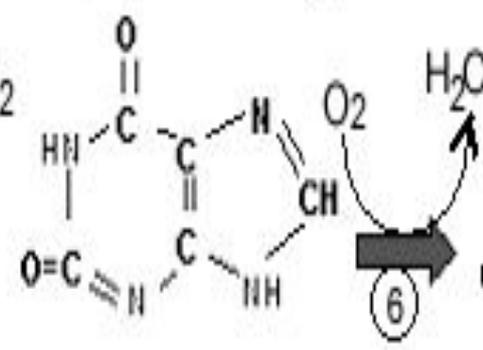
1.1.1.205	IMP dehydrogenase	2.7.7.7	DNA-directed DNA polymerase
1.1.3.22	Xanthine oxidase	3.1.3.5	5'-Nucleotidase
1.6.4.5	Thioredoxin reductase	3.1.3.31	Nucleosidase
1.5.5.0	GMP reductase	3.2.2.1	Purine nucleosidase
1.7.3.3	Urate oxidase	3.2.2.2	Inosine nucleosidase
1.17.4.1	Ribonucleoside diphosphate transferase	3.2.2.4	AMP nucleosidase
2.1.2.2	P-ribosylglycinamide formyltransferase	3.2.2.7	Adenosine nucleosidase
		3.5.1.5	Urease
		3.5.3.4	Allantoinase
2.1.2.3	P-ribosylformimidazole carboxamide formyltransferase	3.5.4.2	Adenine deaminase
		3.5.4.3	Guanine deaminase
		3.5.4.4	Adenylosuccinate deaminase
2.4.2.1	Purine nucleoside phosphorylase	3.5.4.6	AMP deaminase
2.4.2.2	Adenine P-ribosyl transferase	3.5.4.10	IMP cyclohydrolase
2.4.2.3	Hypoxanthine P-ribosyl transferase	3.5.4.15	Guanosine deaminase
		4.1.1.21	P-ribosylformimidazole transferase
2.4.2.14	Amidophosphoribosyl transferase	4.3.2.2	Adenylosuccinate lyase
2.1.1.17	Ribosylase		carboxylase
2.7.4.3	Adenylosuccinate kinase	6.3.2.6	P-ribosylformimidazolecarboxamide synthase
2.7.4.4	Nucleoside-phosphate kinase		
2.7.4.6	Nucleoside-diphosphate kinase	6.3.3.1	P-ribosylformylglycinamide-cyclo-ligase
2.7.4.8	Guanylate kinase	6.3.4.1	GMP synthase
2.7.4.11	[Deoxy]adenylate kinase	6.3.4.15	P-ribosylamine-glycine ligase
2.7.8.1	Ribose phosphate pyrophosphatase	6.3.5.3	P-ribosylformylglycinamide synthase
2.7.7.6	DNA-directed RNA polymerase		



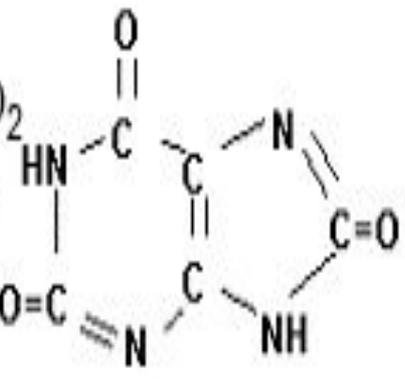
1. Нуклеотидаза
2. Пуриновая нуклеозид фосфорилаза
3. Аденозин дезаминаза
4. Гуанин дезаминаза
5. Аденилат дезаминаза
6. Ксантинооксидаза



Гипоксантин

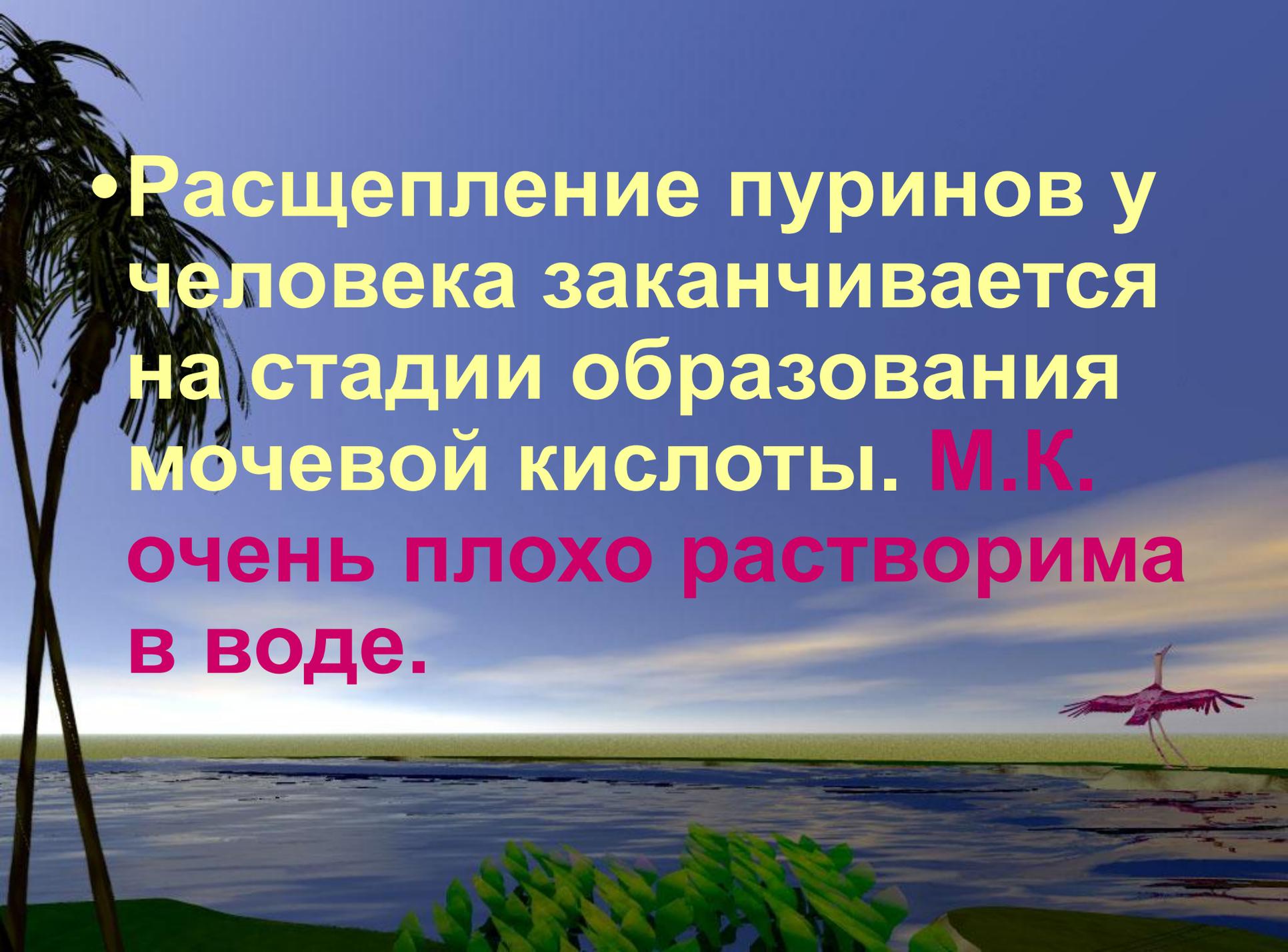


Ксантин

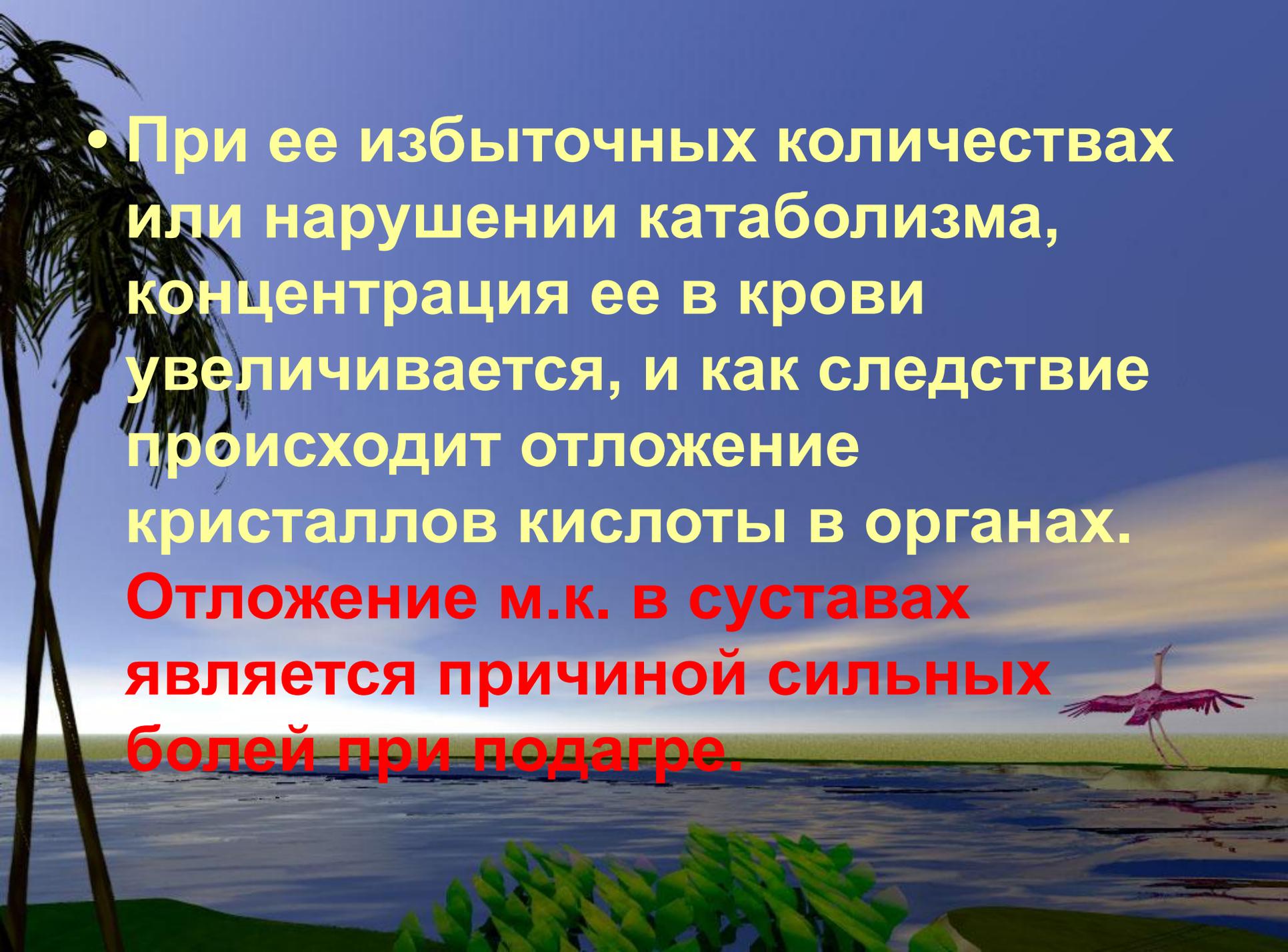


Мочевая кислота

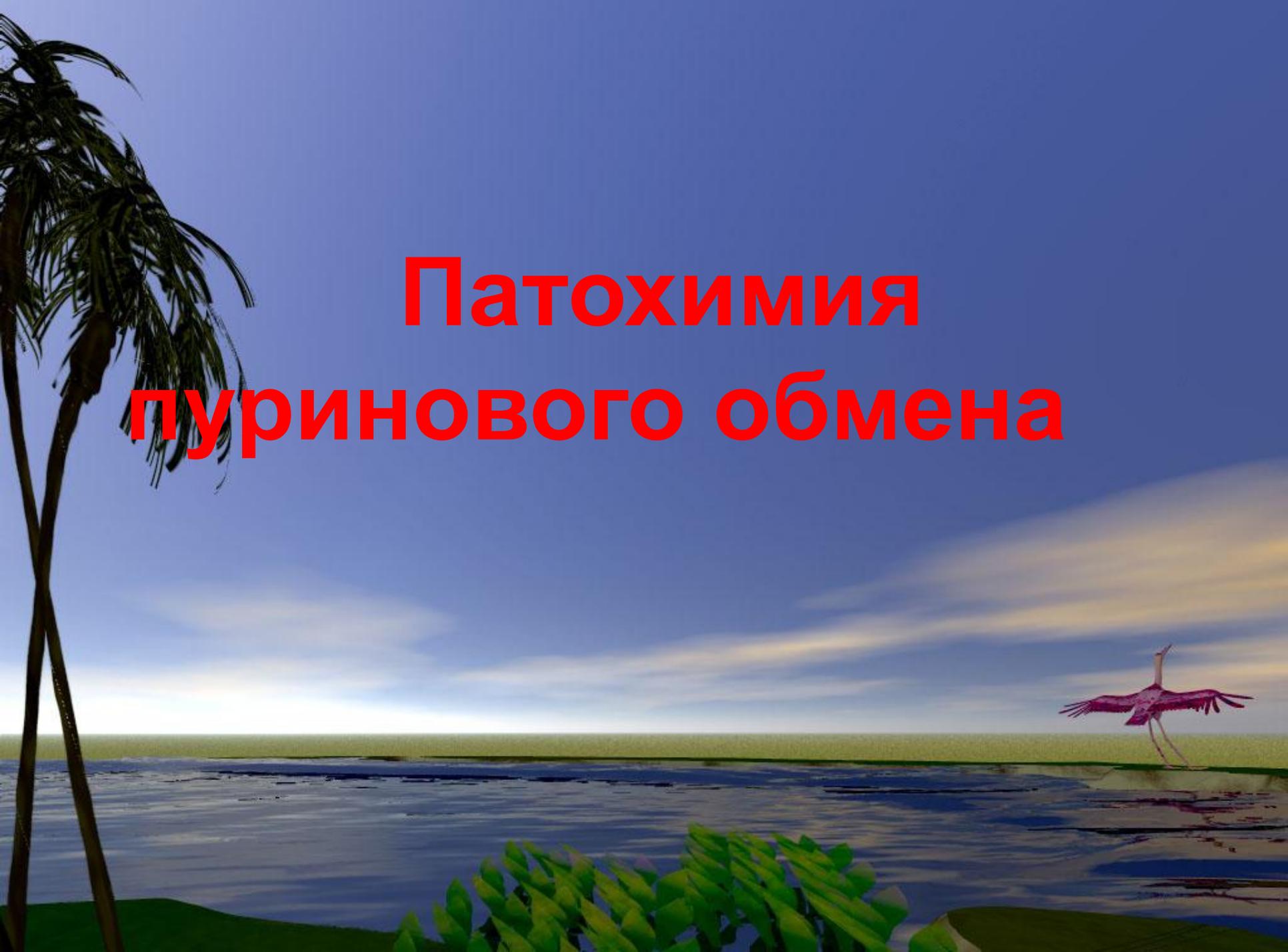
- Расщепление пуринов у человека заканчивается на стадии образования мочевой кислоты. **М.К.** очень плохо растворима в воде.



- 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.







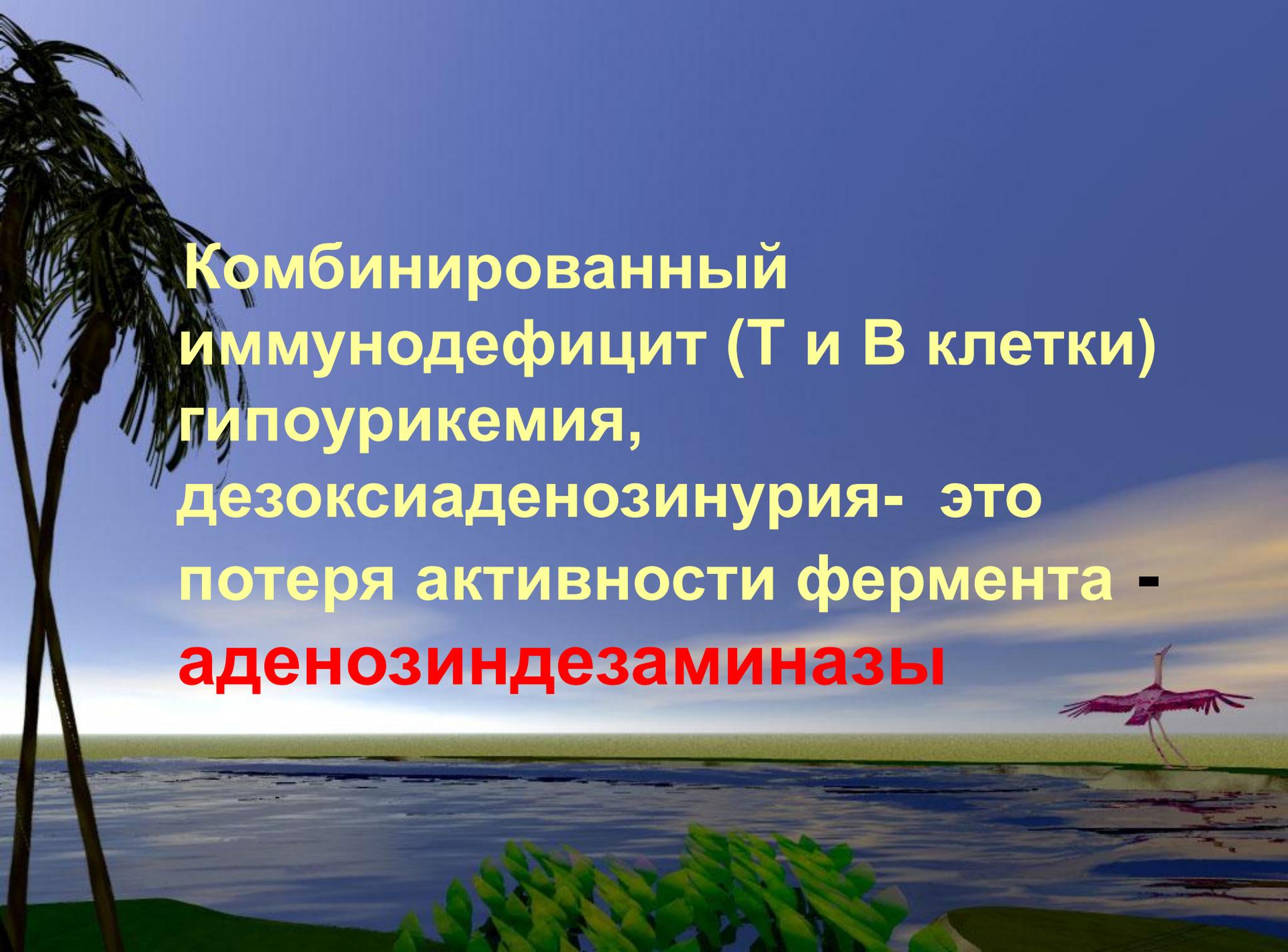
Gout can be diagnosed by the presence of negatively birefringent monosodium urate crystals in aspirated synovial fluid examined by polarized-light microscopy. Here, crystals are within polymorphonuclear leukocytes.





При синдроме Леха-
Нихана- полная потеря
активности GGFRТ.





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

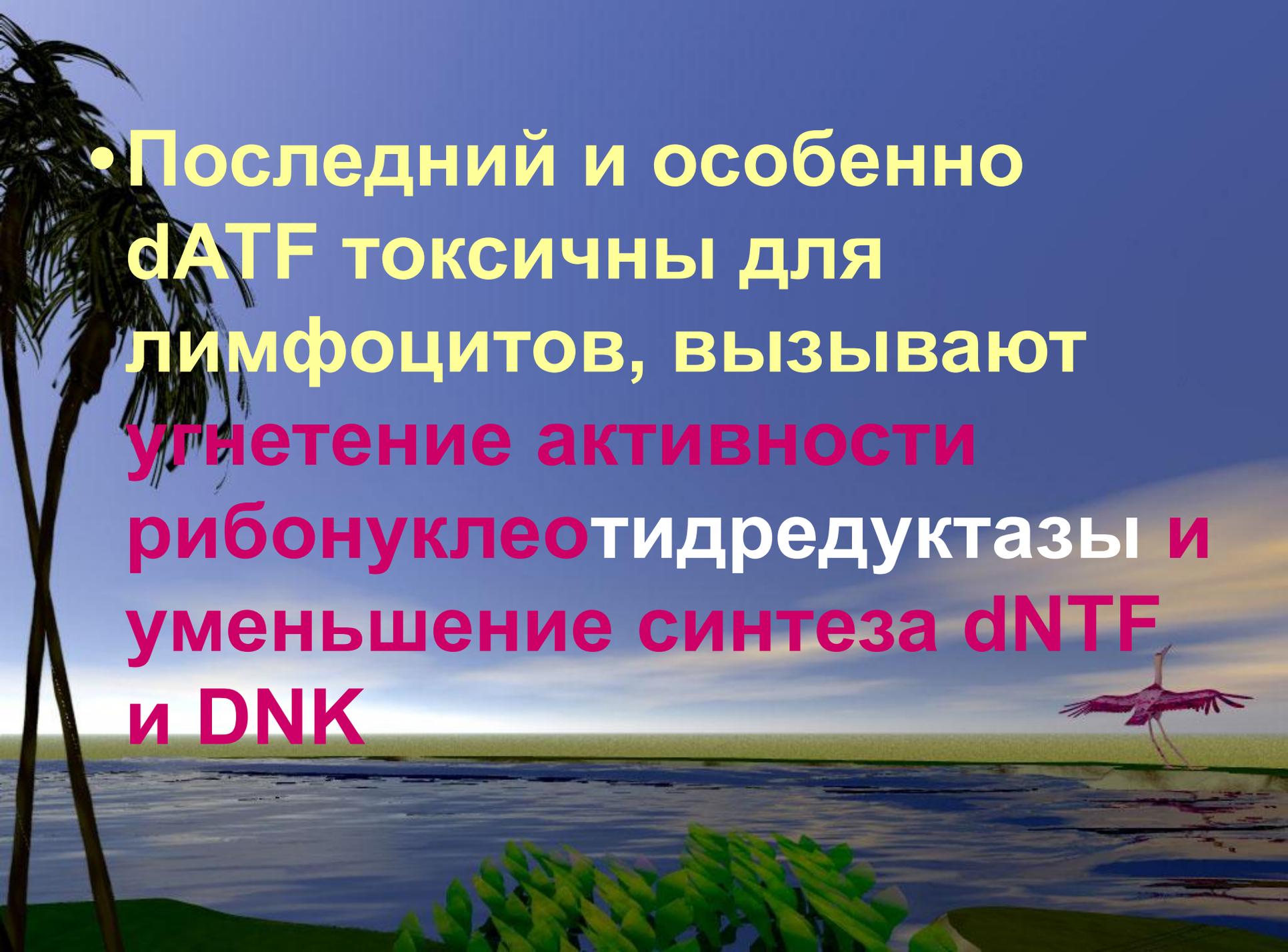
**Дефект
аденозиндезаминазы
выявляется во многих
тканях, но патологические
последствия развиваются
главным образом в
лимфоцитах.**



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



- Последний и особенно dATF 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

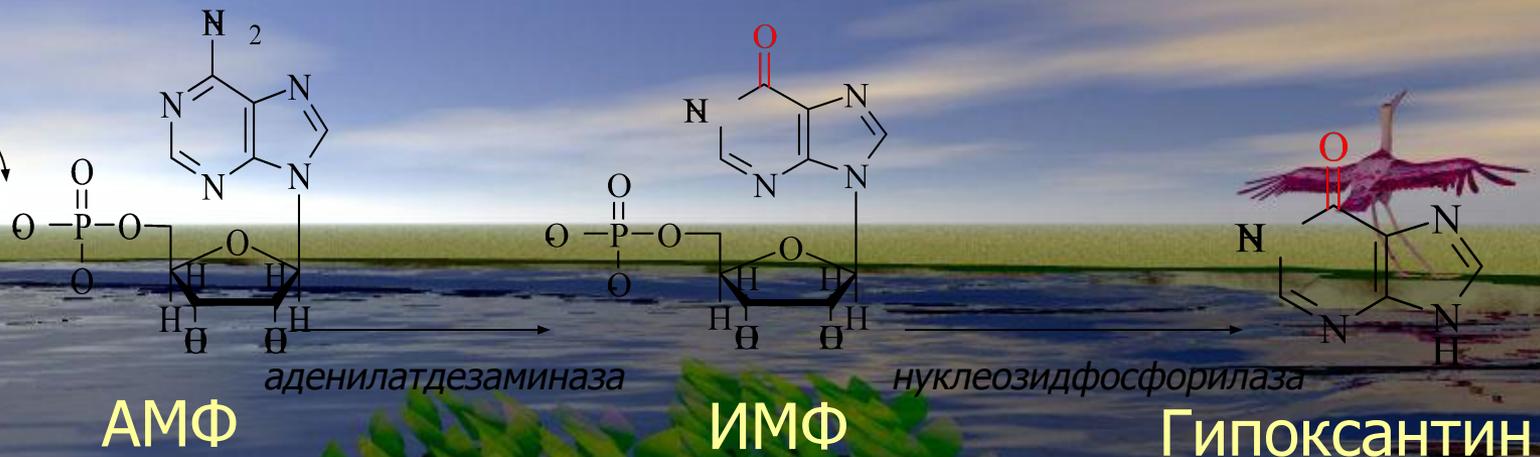
Ишемия.

Распад АТФ до гипоксантина

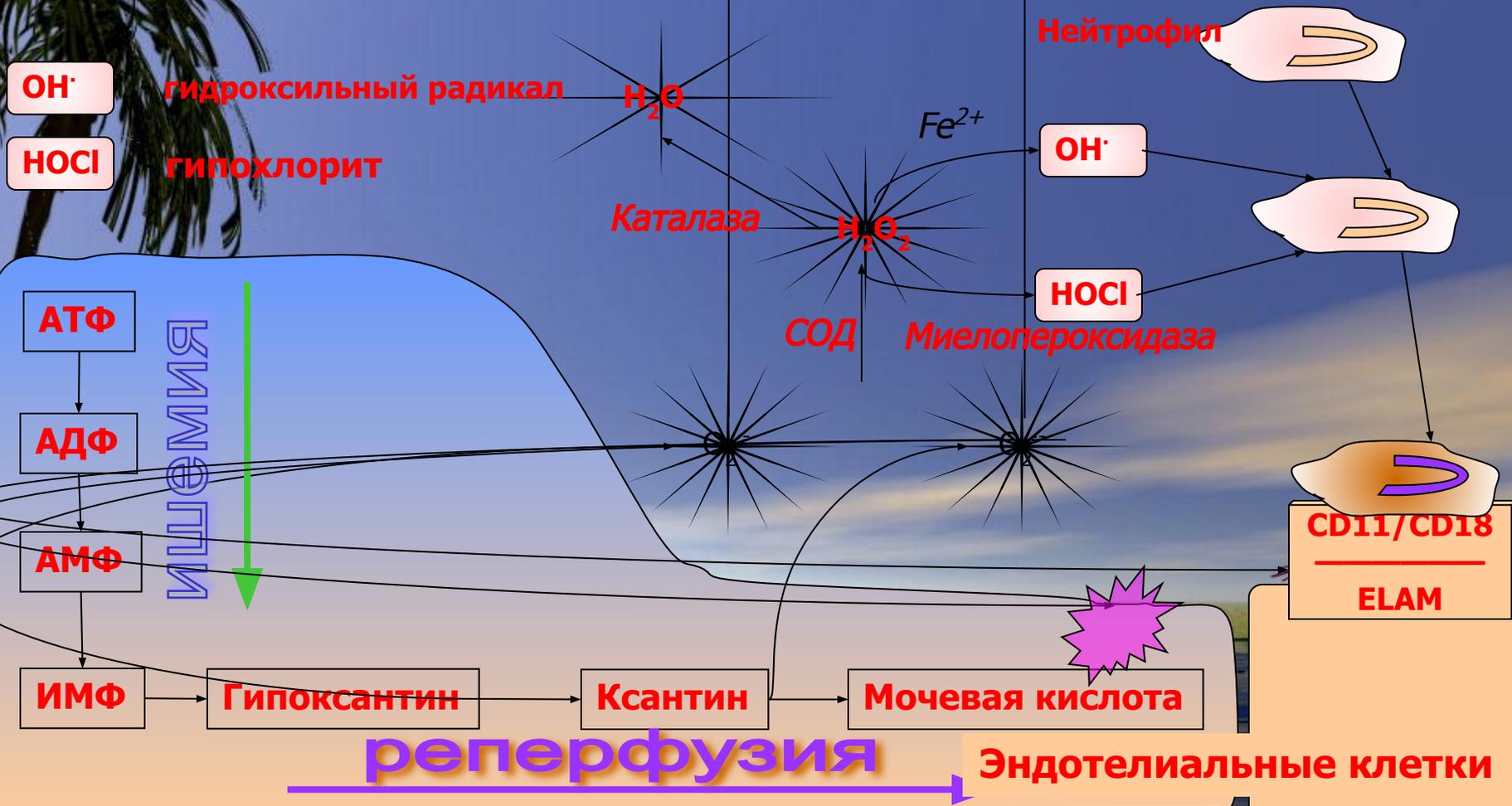
- прекращение кровотока (ишемия) сопровождается гипоксией;
- распад АТФ начинает преобладать над его синтезом:

АТФ

АДФ

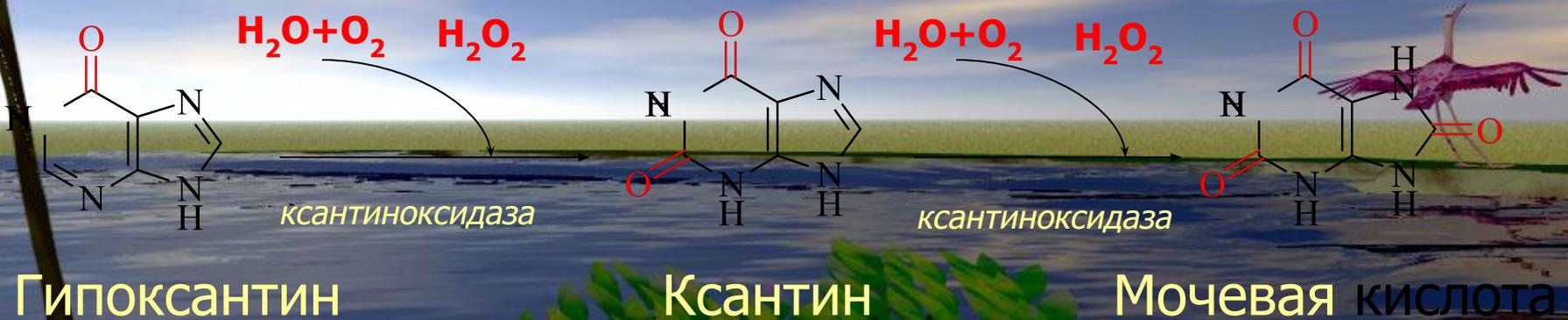


Повреждение тканей при ишемии-реперфузии

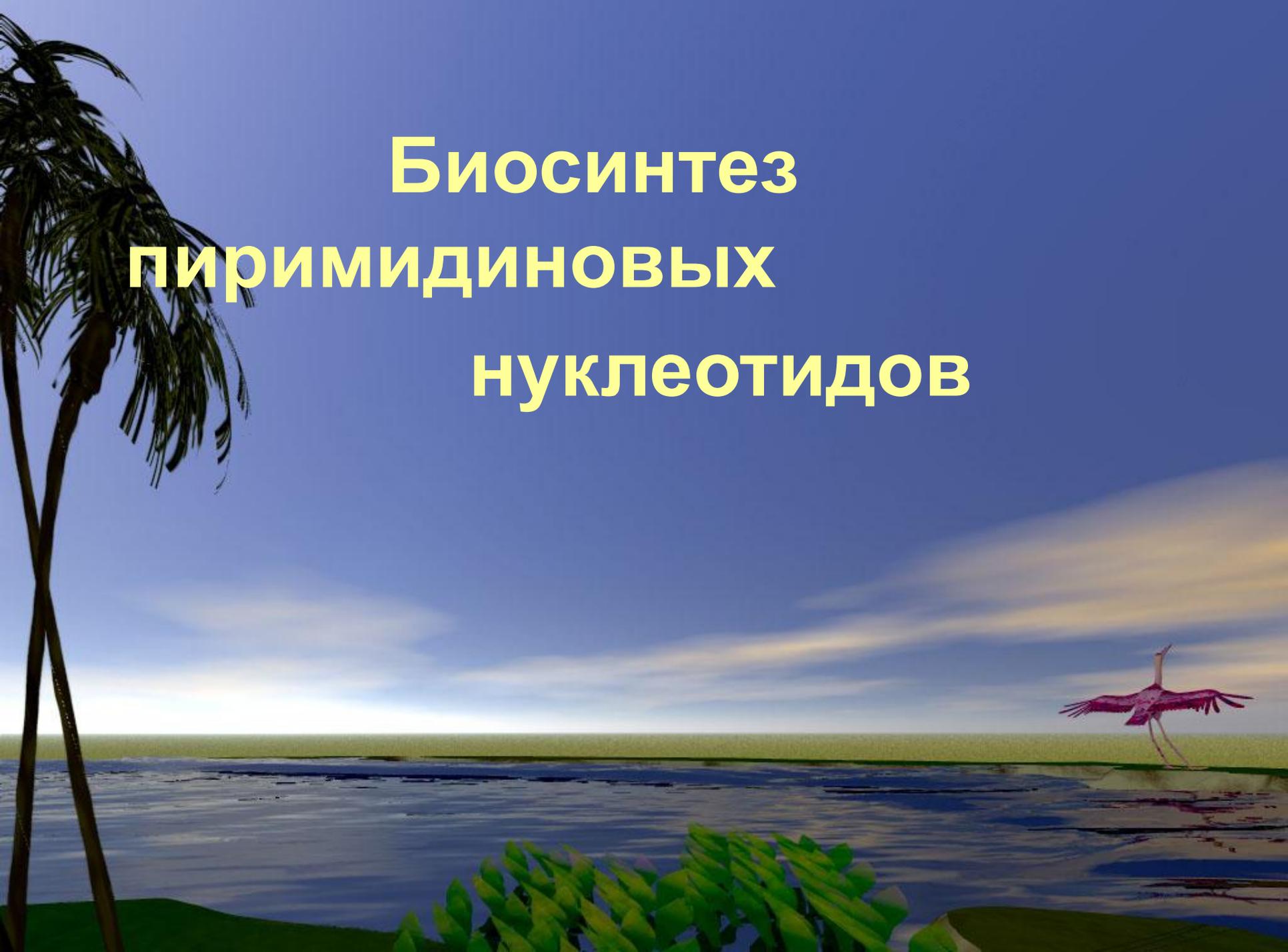


Реперфузия. Окисление гипоксантина до мочевой кислоты

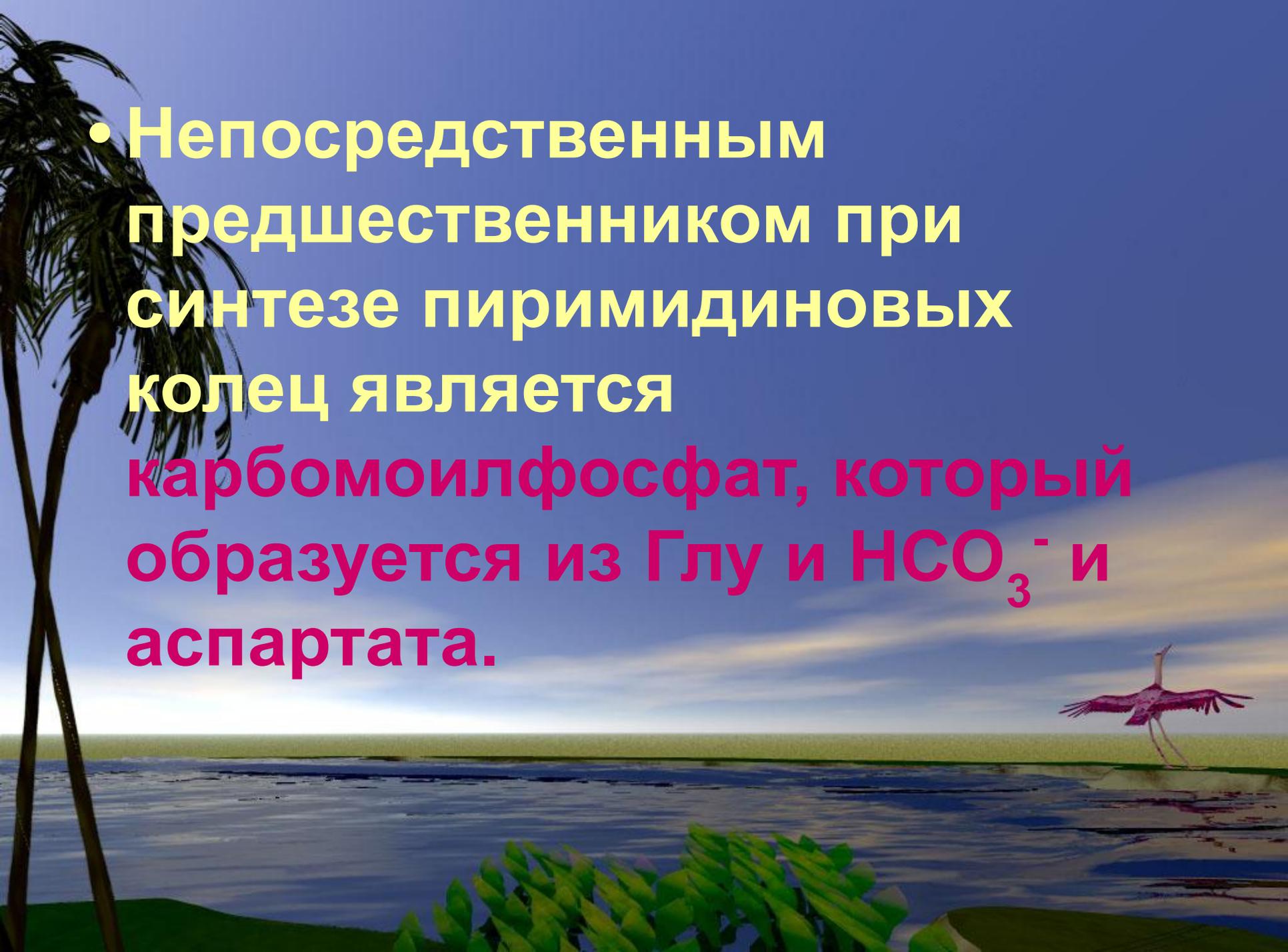
- После восстановления кровотока (реперфузия) в ткани начинает поступать кислород;
- окисление гипоксантина до мочевой кислоты сопровождается образованием активных форм кислорода:



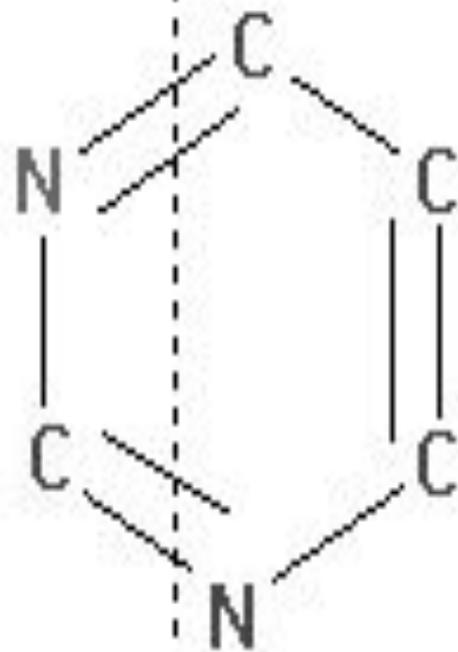
Биосинтез пиримидиновых нуклеотидов



- **Непосредственным предшественником при синтезе пиримидиновых колец является карбомилфосфат, который образуется из Глу и HCO_3^- и аспартата.**



Глутамин

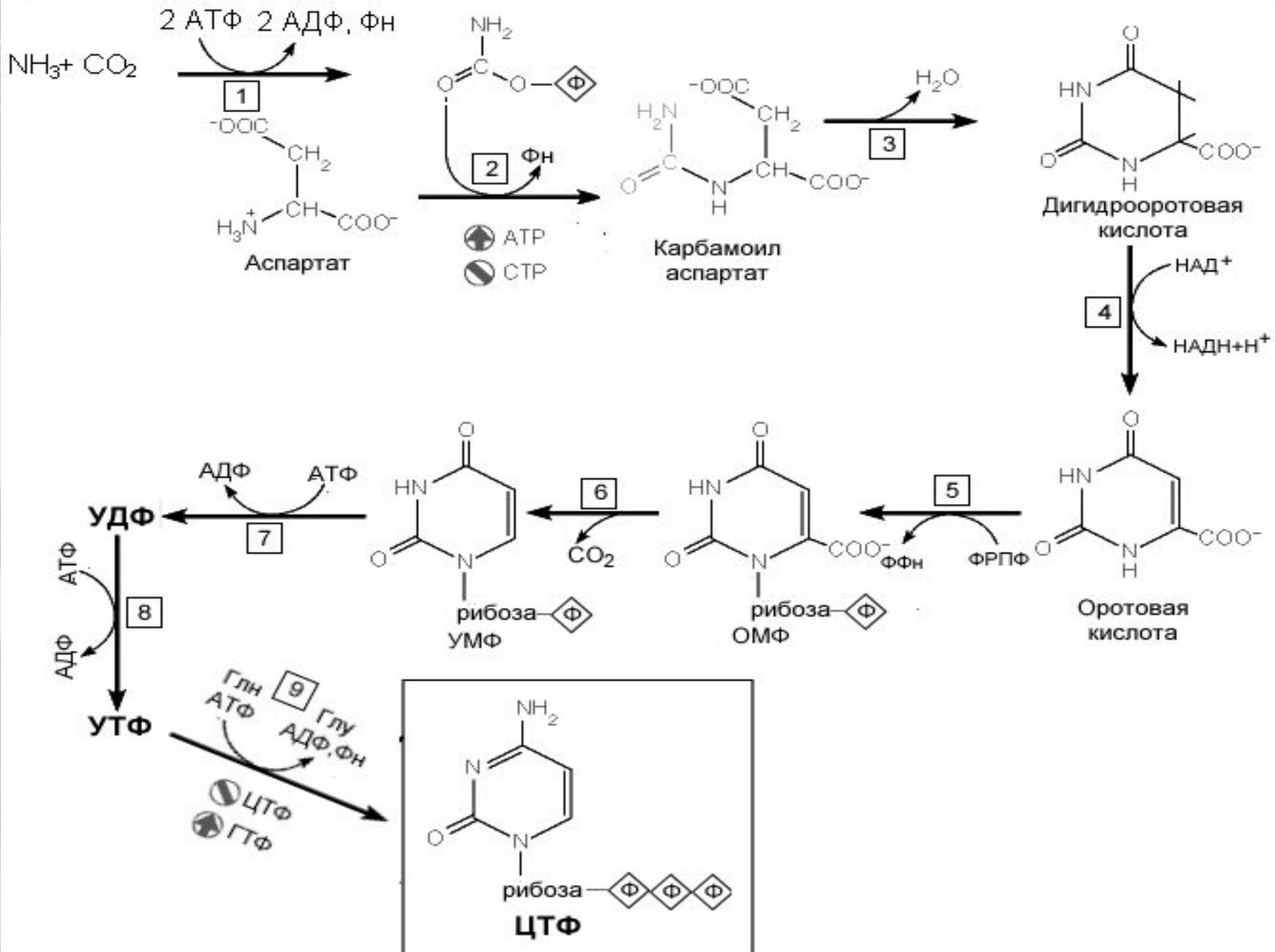


Аспарат

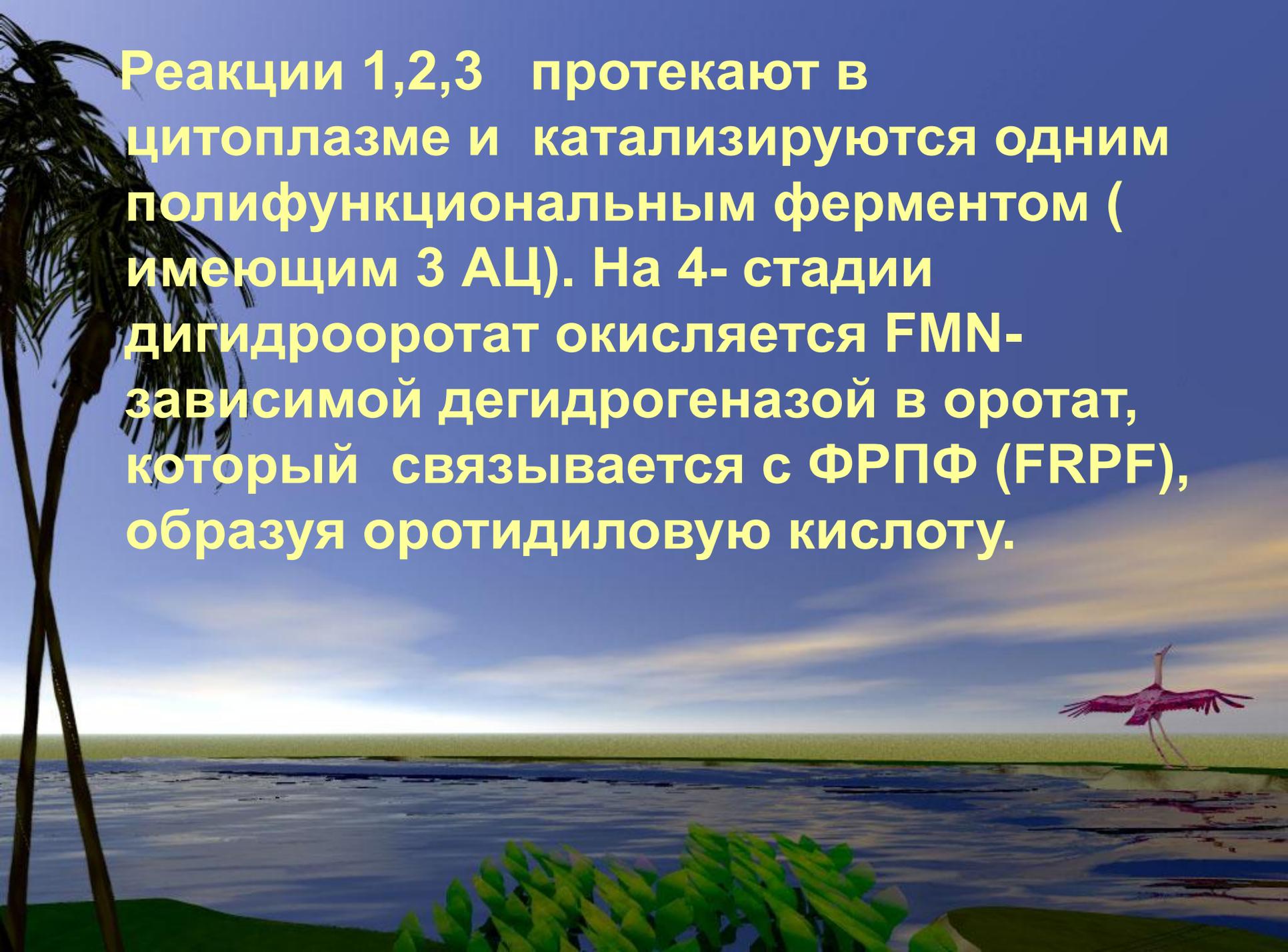
CO_2

Рибоза-5фосфат

Глюкоза

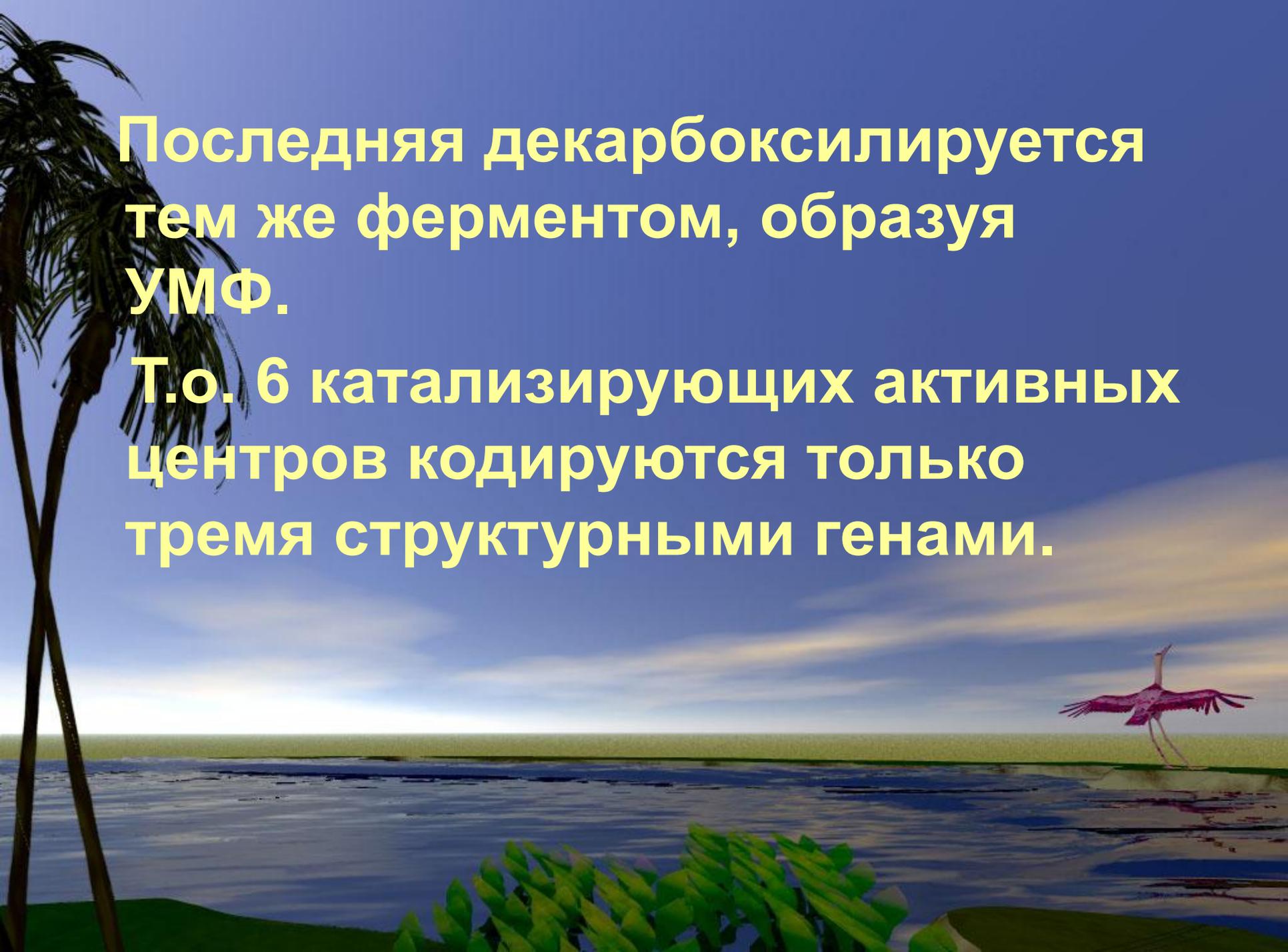


Реакции 1,2,3 протекают в цитоплазме и катализируются одним полифункциональным ферментом (имеющим 3 АЦ). На 4- стадии дигидрооротат окисляется FMN-зависимой дегидрогеназой в оротат, который связывается с ФРПФ (FRPF), образуя оротидиловую кислоту.

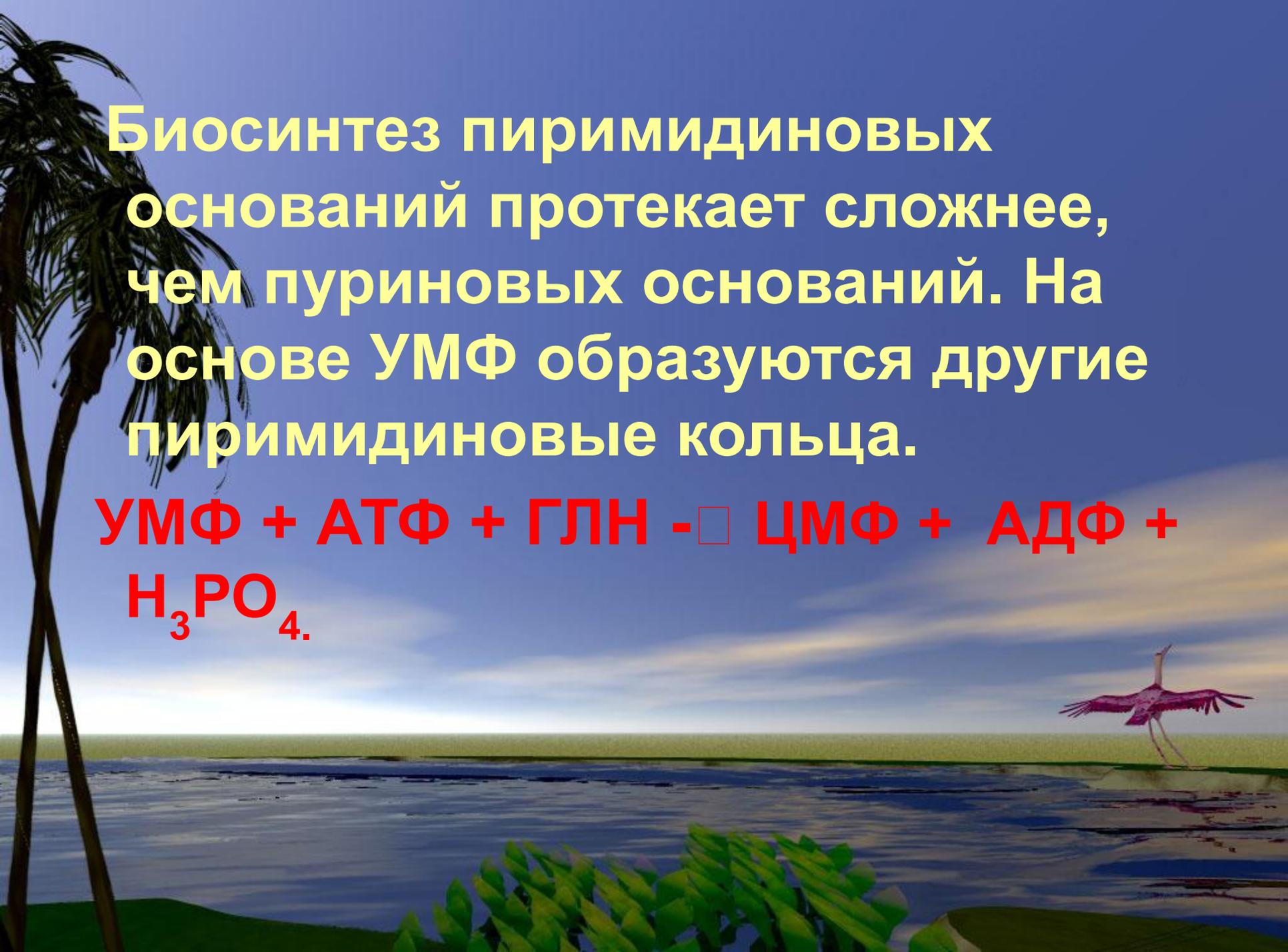


Последняя декарбоксилируется
тем же ферментом, образуя
УМФ.

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

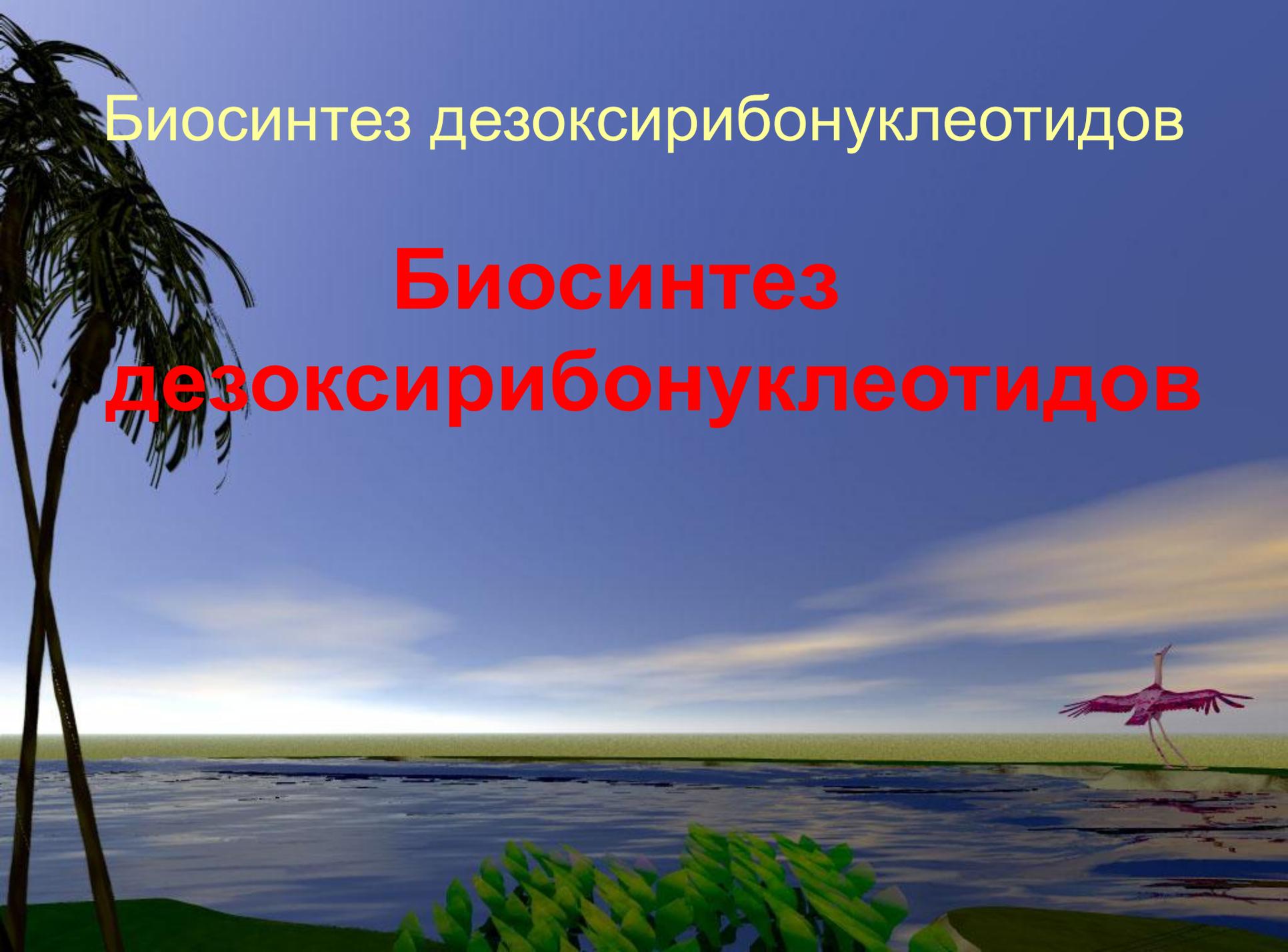


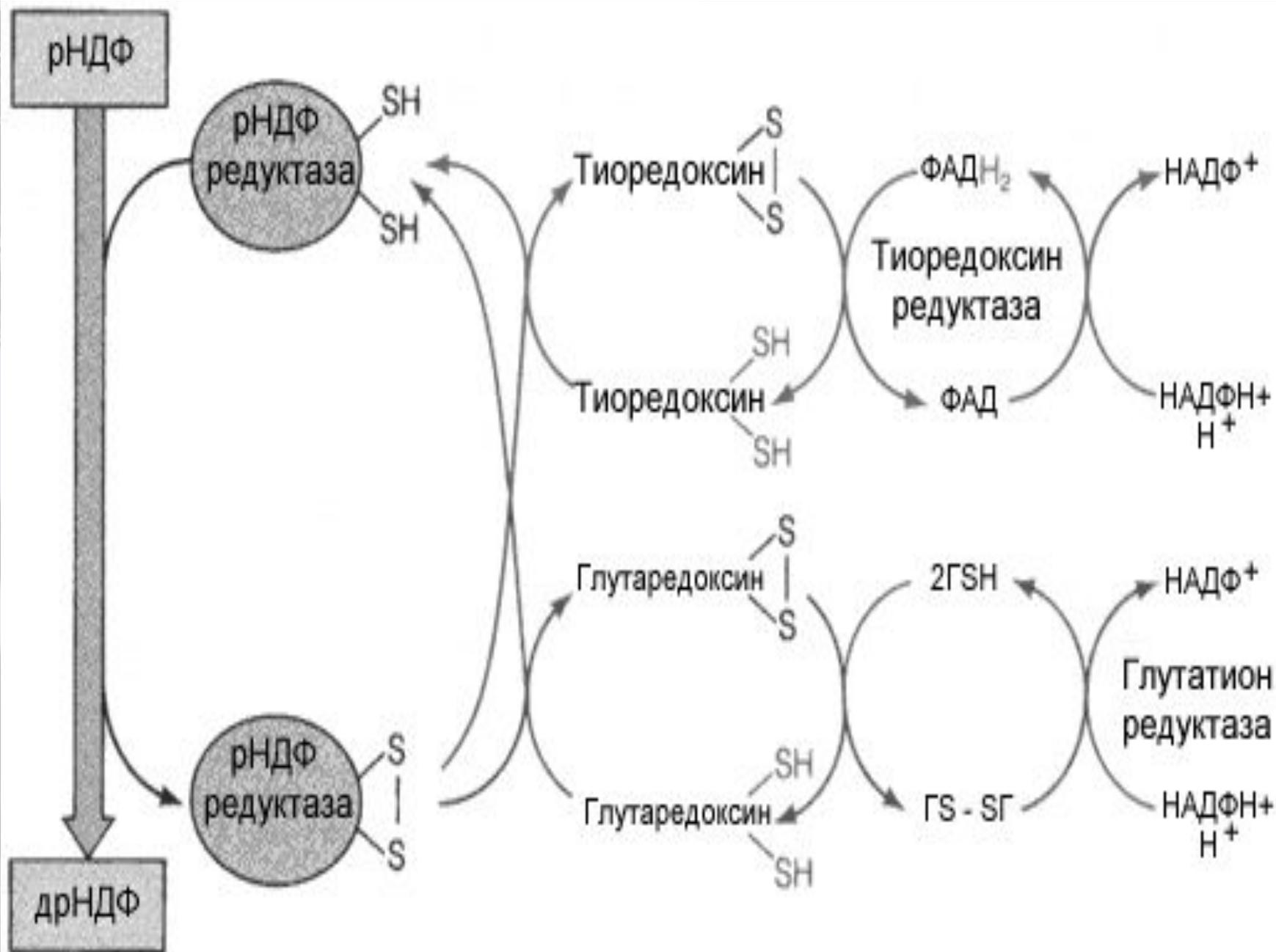
Биосинтез пиримидиновых оснований протекает сложнее, чем пуриновых оснований. На основе УМФ образуются другие пиримидиновые кольца.



Биосинтез дезоксирибонуклеотидов

Биосинтез дезоксирибонуклеотидов

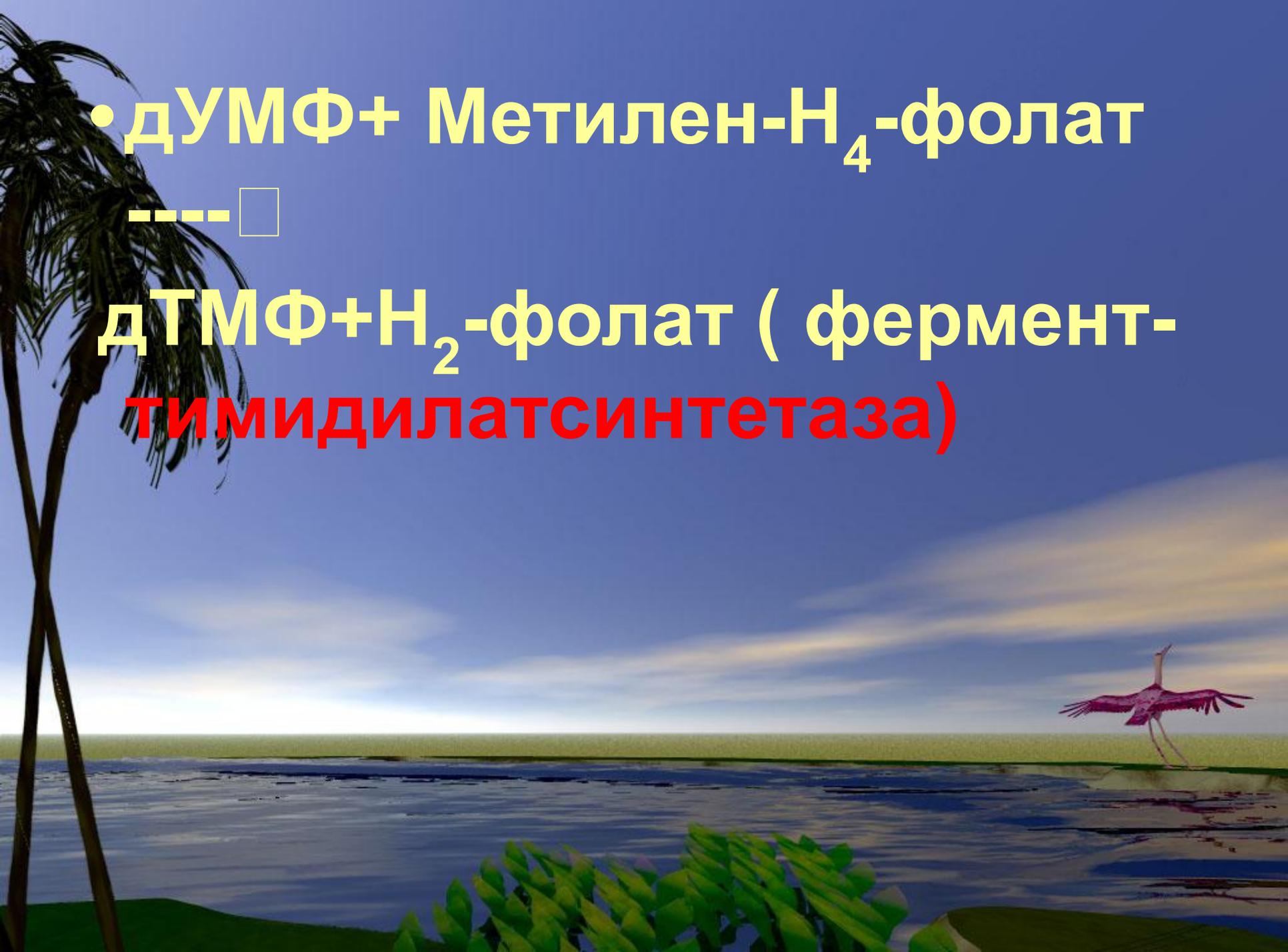




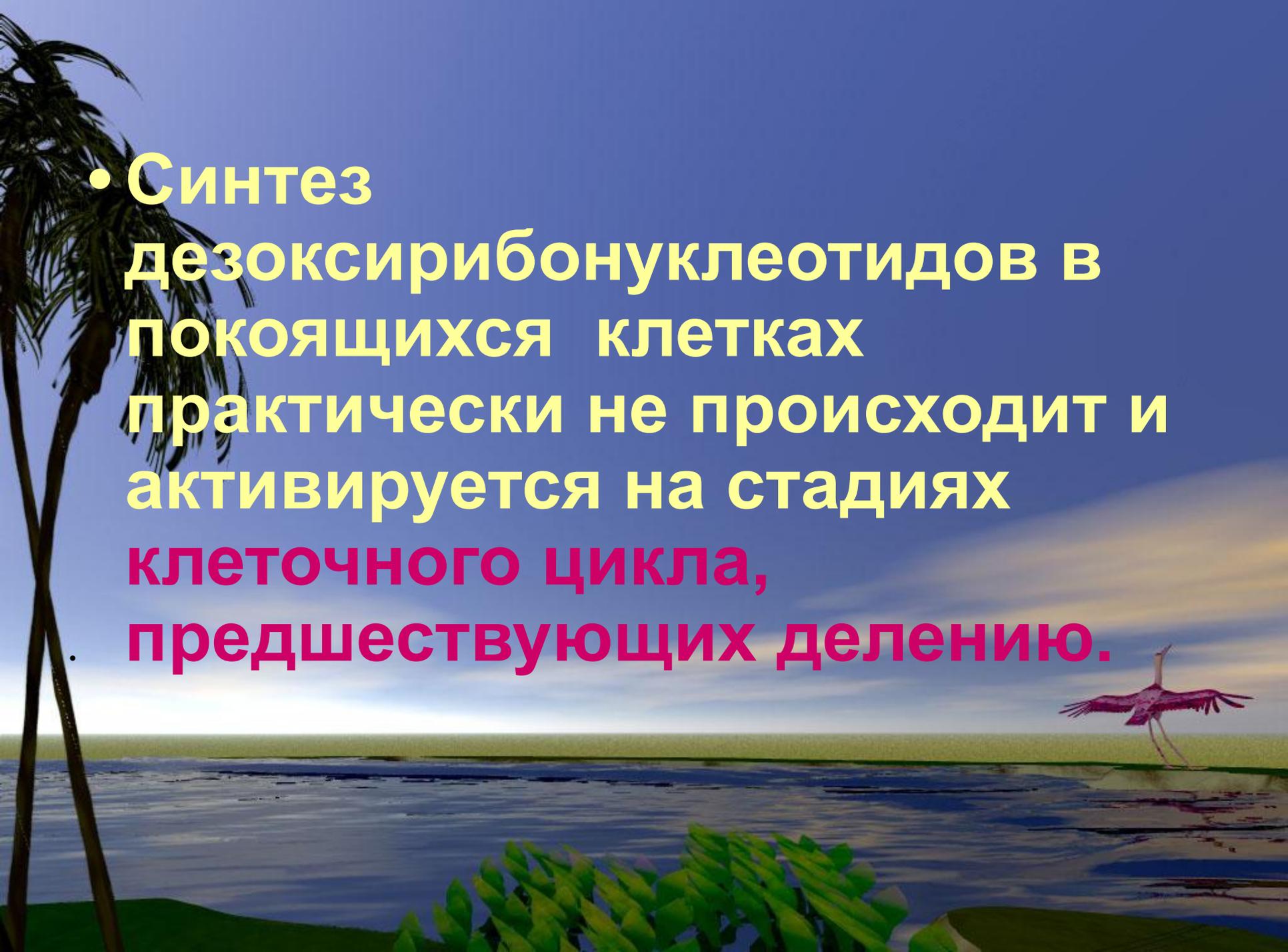
• дУМФ+ Метилен-Н₄-фолат

----- □

дТМФ+Н₂-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.**

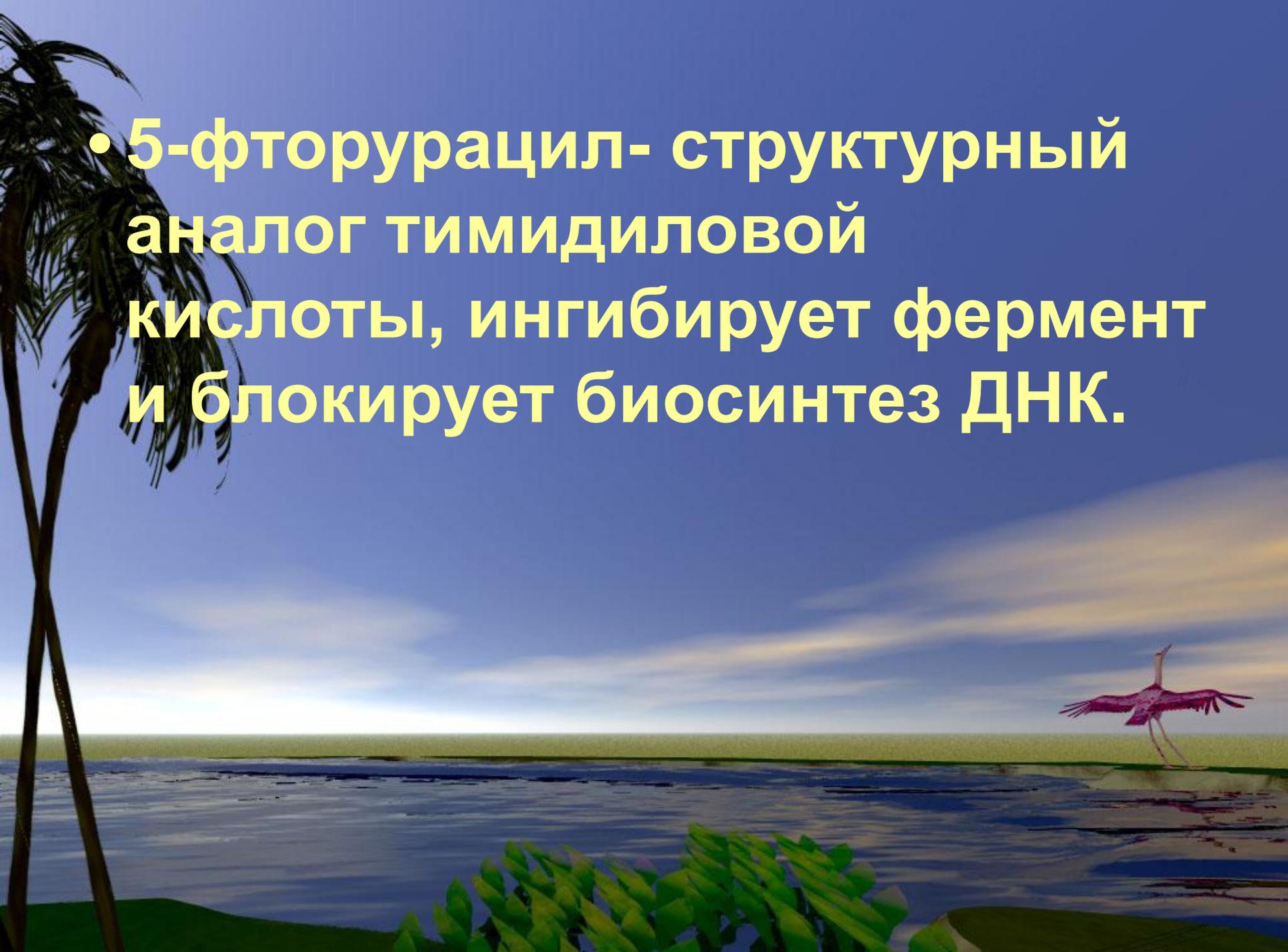


Схема синтеза рибонуклеотидов

Рибоза-5-фосфат

↓ ФРПФ синтетаза

ФРПФ

5-Фосфорибозил -1-пирофосфат



PYRIMIDINE METABOLISM

