

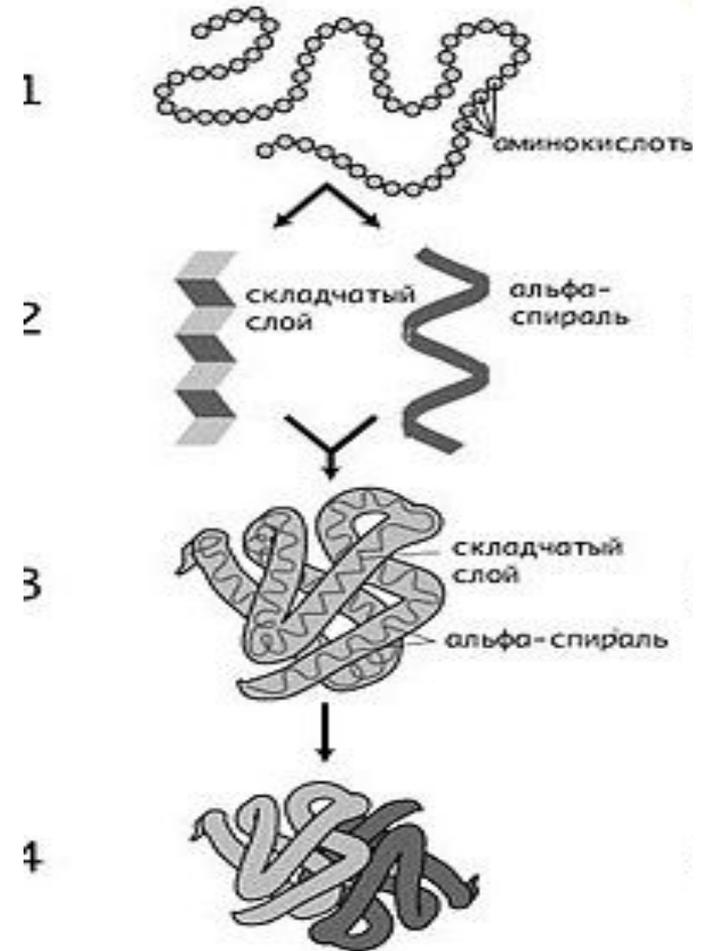


ЛЕКЦИЯ 3

ОБМЕН БЕЛКОВ И АМИНОКИСЛОТ

ОСНОВНЫЕ ФУНКЦИИ БЕЛКОВ

- **структурная** (эластин, коллаген);
- **сократительная** (актин, миозин);
- **транспортная** (гемоглобин, альбумин);
- **гормональная** (гормоны передней доли гипофиза, инсулин);
- **каталитическая** (ферменты гликолиза и др.);
- **иммунная** (иммуноглобулины и др.);
- **гемостатическая** (белки свертывания крови и др.);
- **рецепторная** (рецепторы мембран и др.);
- **энергетическая** (источники АТФ и др.);
- **электроосмотическая** (потенциалы возбуждения)



НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ ОБМЕНА БЕЛКОВ

- ежедневно в организме взрослого человека распадаются **до аминокислот 200–400 г белков**;
- **период полураспада** белков длится: одних - несколько секунд и минут, других - часы, дни, недели или даже месяцы;
- в организме человека **не могут синтезироваться 8** (фен, мет, тре, три, вал, лиз, лей, иле) из 20 протеиногенных аминокислот. Они **незаменимые**;
- единственным источником 8 незаменимых аминокислот и азота являются **белки пищи**

- в организме животных **нет депо аминокислот и белков**, они могут лишь перераспределяться между отдельными тканями;
- **физиологический минимум** белков в пище 30–40 г/сут.;
- **норма белка в питании** взрослого человека \approx 0,75 г/кг массы тела (50–80–100 г/сут);
- белки обладают выраженной видовой и даже индивидуальной **специфичностью**;
- **конечными продуктами распада белков** в организме животных являются высокотоксичные **аммиак** (0,03 – 0,06 мМ/л), **мочевина** (2,5 – 8,3 мМ/л);
- для сохранения в организме азотистого баланса белки в составе пищи должны поступать **регулярно**

Переваривание белков в желудочно–кишечном тракте

- **биологический смысл** переваривания белков - **потеря видовой специфичности**;
- **механизм** переваривания - **гидролиз** белков;
- класс ферментов – **гидролазы**, подкласс – **пептидазы**;
- **типы разрушаемых связей** – внутренние (эндопептидазы), отщепление концевых аминокислот (экзопептидазы);
- все протеолитические ферменты вырабатываются в **неактивном виде** (проферменты)

РОЛЬ HCl

- активация пепсиногена;
- денатурация белков пищи;
- бактерицидное действие HCl;
- всасывание железа

Гормоны, вырабатываемые слизистой ЖКТ	Место синтеза протеолитических ферментов	Место действия ферментов	рН	Активация протеиназ			Специфичность действия
				профермент	активатор	активный фермент	
Инда гастрин, гистамин	слизистая желудка	полость желудка	1,5–2,0	пепсиноген	HCl (медленно) пепсин (быстро)	пепсин гастрин ренин	\downarrow — X—ТИР— \downarrow — X—ФЕН—
HCl и энтеросекретин и холецистокинин	поджелудочная железа	полость тонкого кишечника	7,0–8,0	трипсиноген	энтерокиназа кишечника, трипсин	трипсин	эндопептидазы \downarrow — АРГ—X— \downarrow — ЛИЗ—X— \downarrow — ТРИ—X— \downarrow — ФЕН—X— \downarrow — ТИР—X— \downarrow — ГЛИ—АЛА— коллаген $\begin{matrix} \curvearrowright \\ \text{—CO—NH—CH—COOH} \\ \\ \text{R} \end{matrix}$
				химотрипсиноген	трипсин	химотрипсин	
				проэластаза	трипсин	эластаза	
				проколлагеназа	трипсин	коллагеназа	
				прокарбокси-пептидаза	трипсин	карбокси-пептидаза	
серотонин	тонкий кишечник	пристеночный слой и клетки кишечного эпителия	7,0–8,0	аминопептидаза ди- и три-пептидазы			$\begin{matrix} \curvearrowright \\ \text{NH}_2\text{—CH—CO—NH—CH—CO—} \\ \qquad \qquad \\ \text{R} \qquad \qquad \text{R} \end{matrix}$

Э
К
З
О
П
Е
П
Т
И
Д
А
З
Ы

СВОБОДНЫЕ АМИНОКИСЛОТЫ

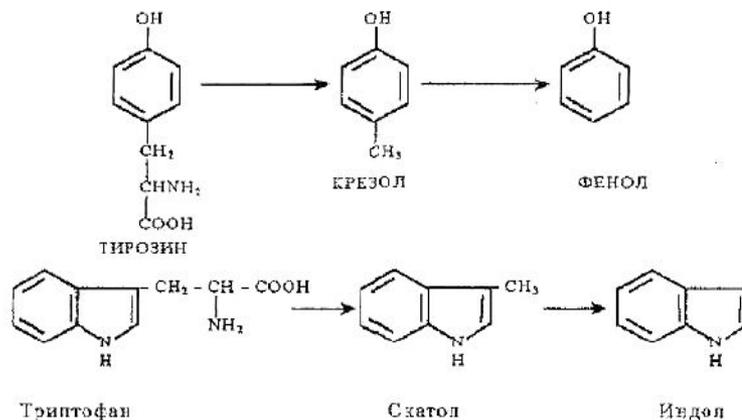
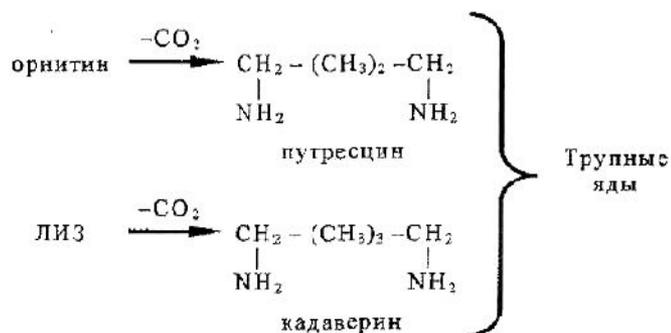
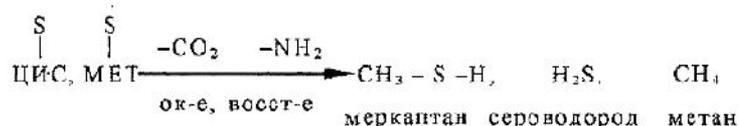
ВИДЫ КИСЛОТНОСТИ ЖЕЛУДОЧНОГО СОКА

- **гиперхлоргидрия** – увеличение содержания свободной соляной кислоты и общей кислотности. Она чаще всего наблюдается при язвенной болезни желудка, двенадцатиперстной кишки, гастрите;
- **гипохлоргидрия** – уменьшение количества свободной соляной кислоты и общей кислотности. Наблюдается при гастрите, раке желудка, злокачественном малокровии;
- **ахлоргидрия** – полное отсутствие соляной кислоты; общая кислотность значительно снижена, при этом в желудке появляются продукты брожения: молочная, уксусная, масляная кислоты. Наблюдается при хроническом гастрите, раке желудка, злокачественном малокровии;
- **ахилия** – отсутствие секреции желудочного сока, отмечается при злокачественных образованиях желудка

Нормальные и патологические компоненты желудочного сока

Нормальные компоненты желудочного сока	Патологические компоненты желудочного сока
HCl	Молочная кислота
Ион бикарбоната (HCO_3^-)	Кровь
Фермент пепсин	
Слизь муцин	
Внутренний фактор (фактор Касла)	
Вода, хлориды, сульфаты, фосфаты	

ПРЕВРАЩЕНИЯ НЕГИДРОЛИЗОВАННЫХ ОЛИГОПЕПТИДОВ И НЕВСОСАВШИХСЯ АМК В КИШЕЧНИКЕ (ГНИЕНИЕ)



механизмы обезвреживания (дезинтоксикации) ядовитых продуктов «гниения» белков и аминокислот в печени:

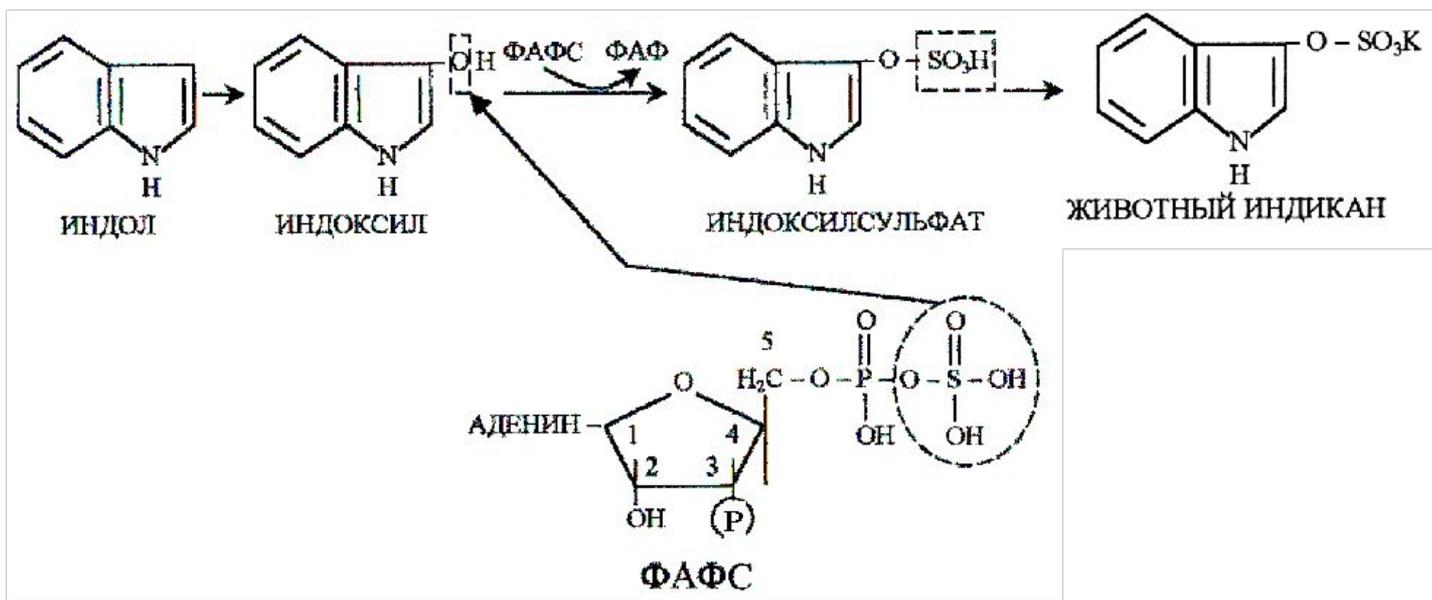
окисление продуктов гниения (гидроксилирование): скатол — скатоксил, индол — индоксил;

присоединение серной кислоты (сульфирование)

- ФАФС –

фосфоаденозинфосфосульфат

- индоксилсерная кислота (животный индикан и диагностическое значение определения его в моче);



присоединение глюкуроновой кислоты (глюкуронирование: УДФ – глюкоурилтрансфераза, скатоксилглюкуроновая кислота);

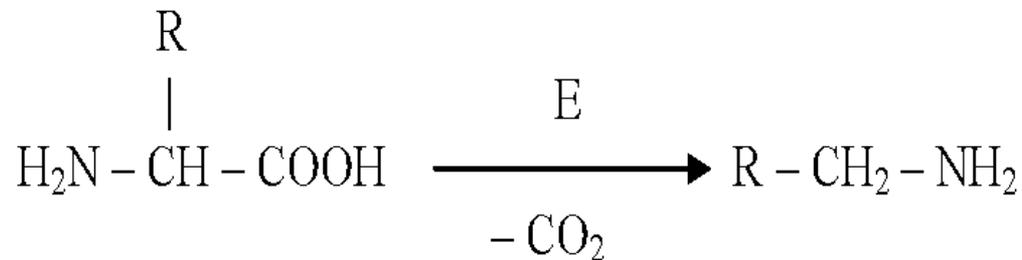


Общие пути катаболизма аминокислот в тканях:

- I. путь декарбоксилирования ($-\text{CO}_2$) и образования БАА (биологически активных аминов).
- II. пути дезаминирования ($-\text{NH}_2$) и трансаминирования

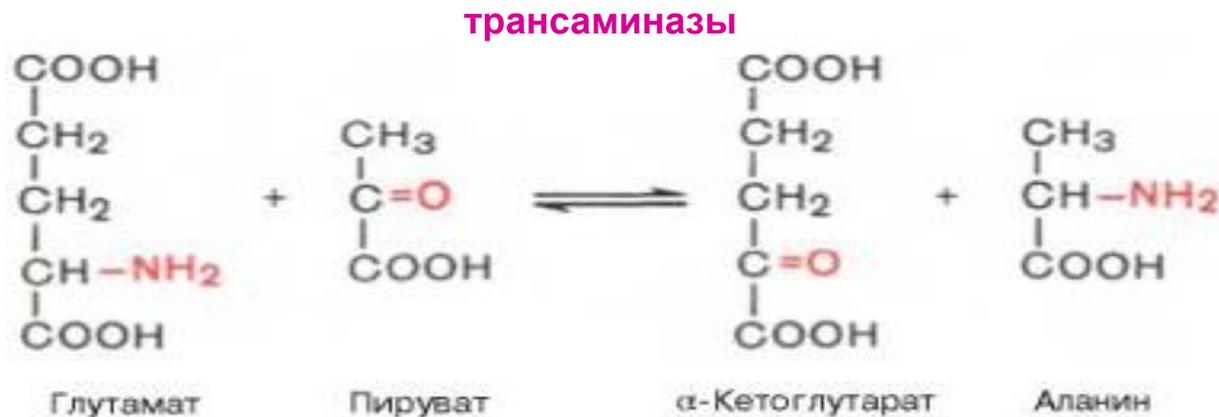
I. Декарбоксилирование аминокислот:

энзимы и коферменты (декарбоксилазы, B_6 - пиридоксальфосфат) и схема реакции:



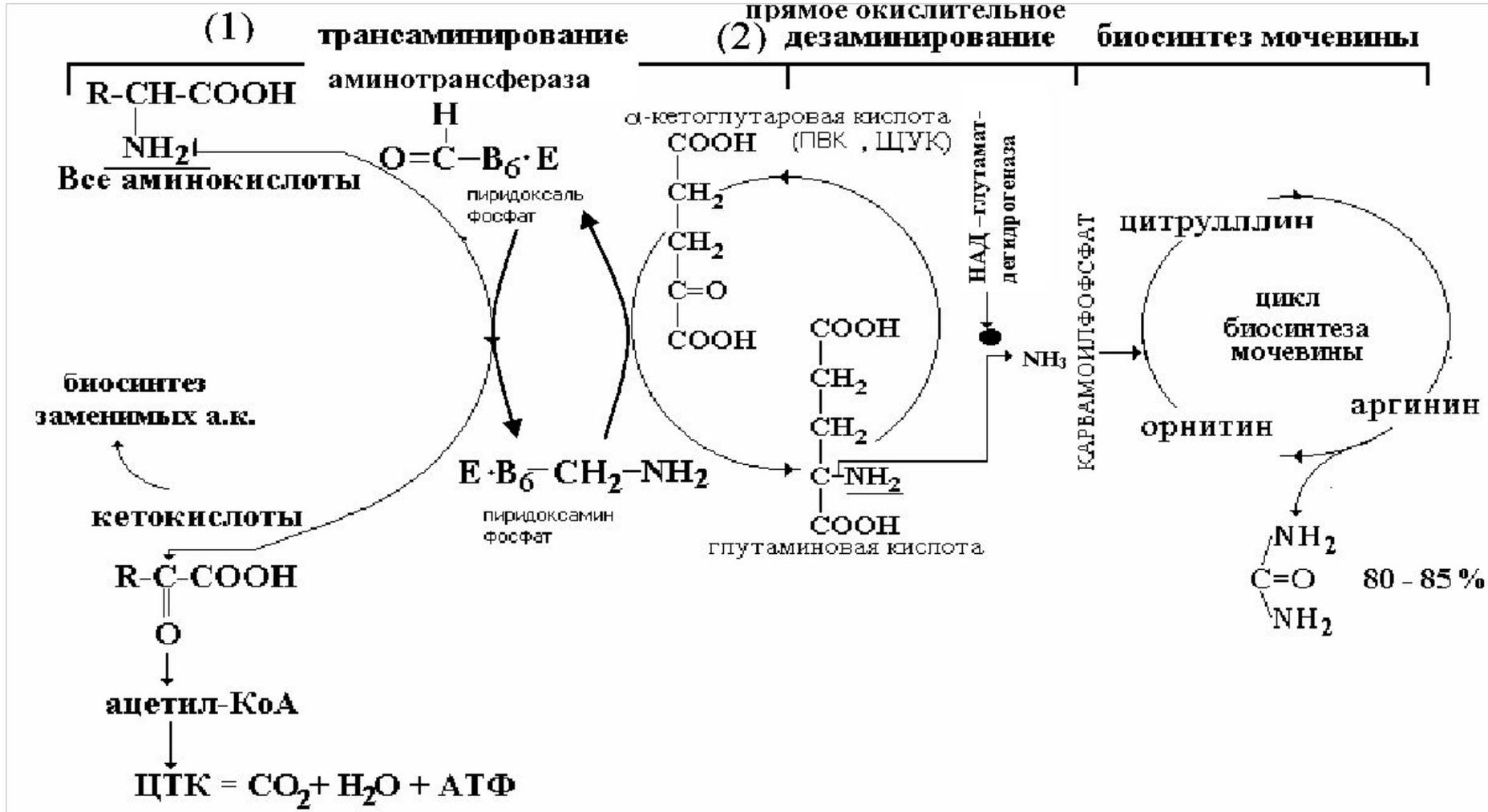
продукты декарбоксилирования, биологически-активные амины (БАА) и их биологическая роль:

Трансаминирование – перенос
аминогруппы ($-NH_2$) с аминокислоты
на кетокислоту с образованием
новой кетокислоты и новой
аминокислоты (без выделения NH_3)

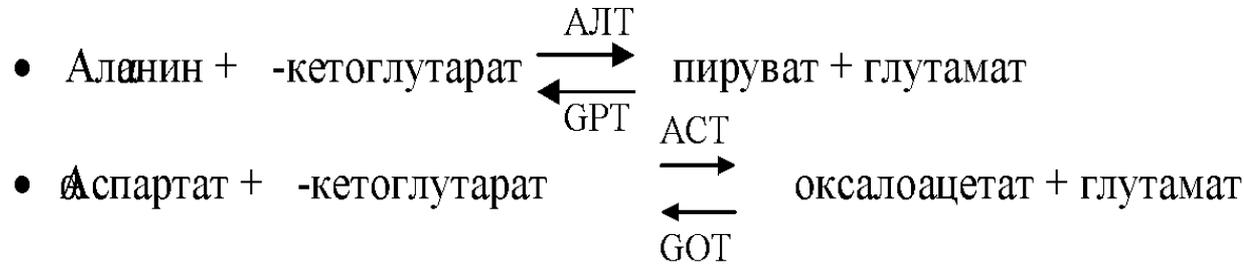


Дезаминирование аминокислот
– это отщепление аминогруппы
($-\text{NH}_2$) от аминокислоты в виде
аммиака (NH_3) с образованием
кетокислоты

Схема непрямого дезаминирования аминокислот: (трансдезаминирования)



Органоспецифические (печень, миокард) аминотрансферазы (печень – АЛТ=GPT; миокард - АСТ-GOT).

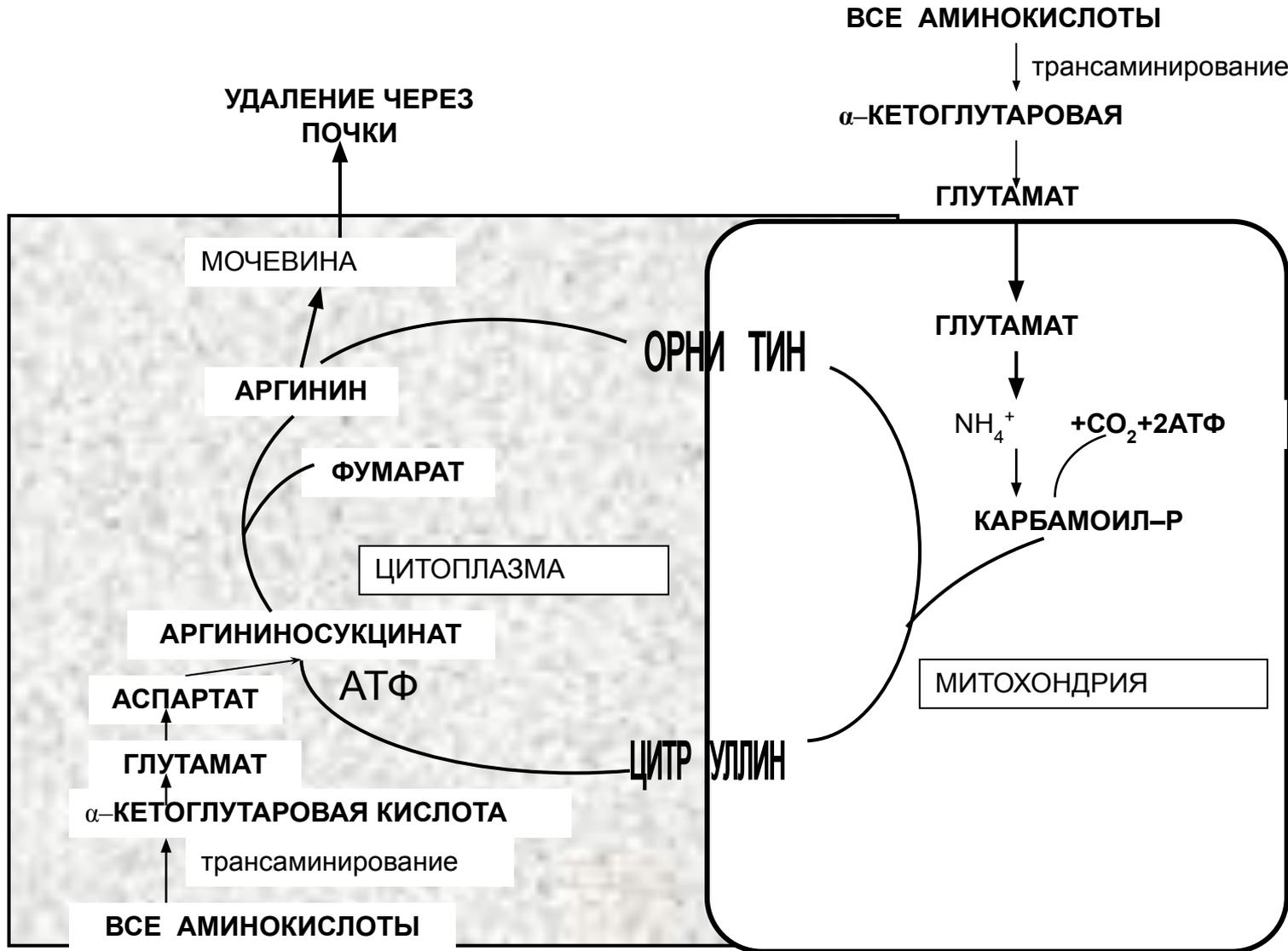


— В миокарде АСТ > АЛТ

— В печени АЛТ > АСТ

— Коэффициент де Ритса у здоровых лиц АСТ/АЛТ в плазме крови = $1,33 \pm 0,42$; при инфаркте резко возрастает, при гепатитах понижается до 0,6;

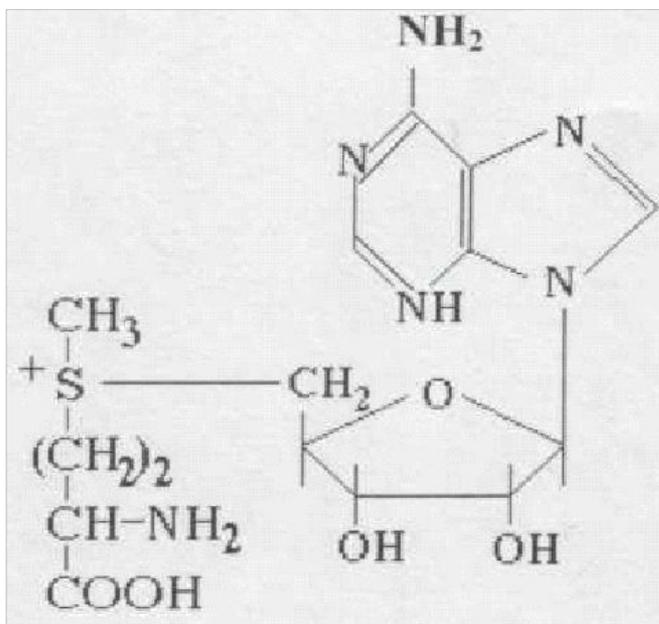
БИОСИНТЕЗ МОЧЕВИНЫ



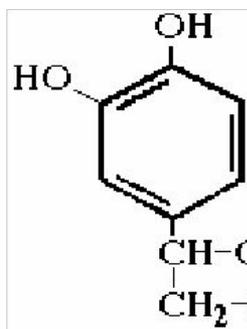
Затраты энергии – 3 АТФ

ОСОБЕННОСТИ ОБМЕНА СЕРУСОДЕРЖАЩИХ АМИНОКИСЛОТ

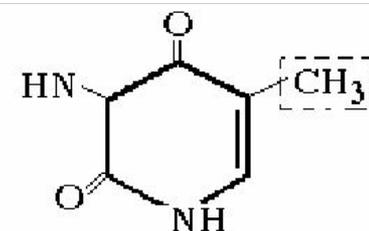
S-аденозилметионин



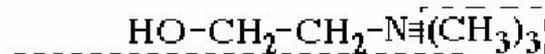
адреналин



ТИМИН

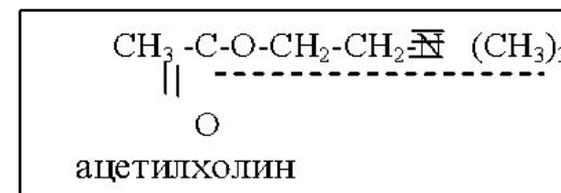


Серин
↓
Этаноламин



ХОЛИН

катехоламинов;
креатина;
карнитина;
тимина;
холина.
лецитина
инактивация
метаболитов и
ксенобиотиков

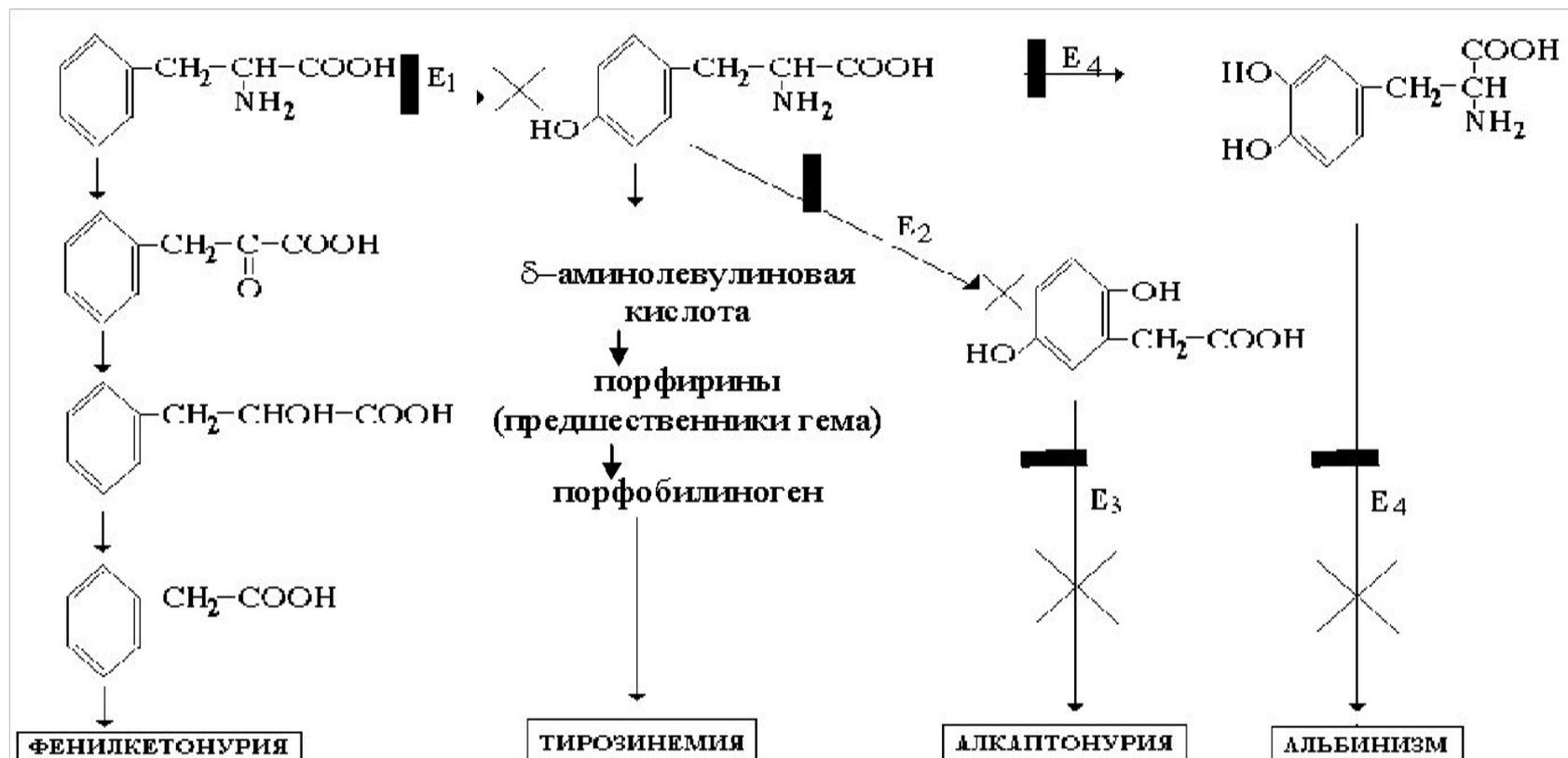




СИНТЕЗ КРЕАТИНА И КРЕАТИНФОСФАТА

Мышцы, мозг

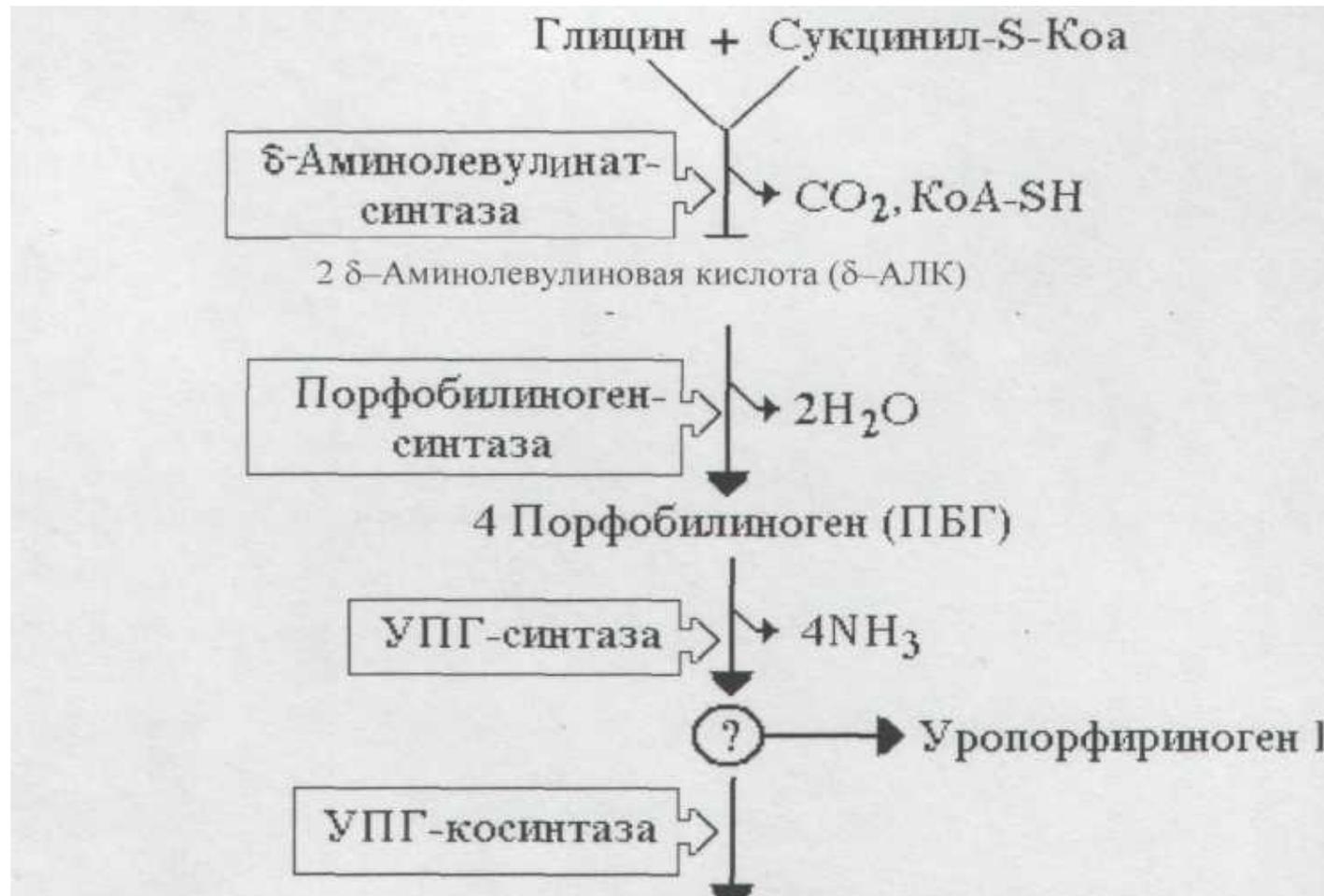
НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ТИРОЗИНА И ФЕНИЛАЛАНИНА

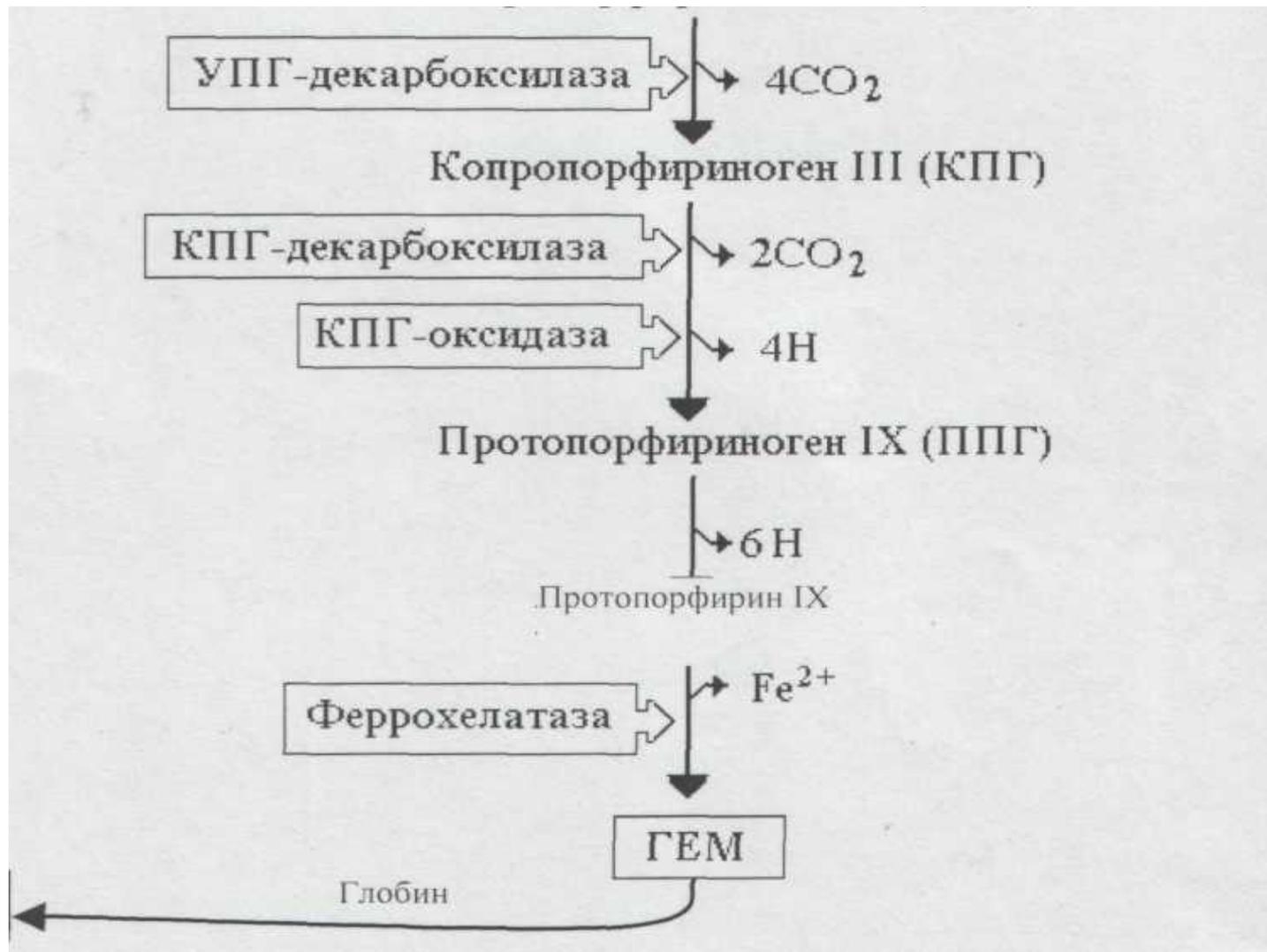


ОБМЕН ОТДЕЛЬНЫХ АМИНОКИСЛОТ

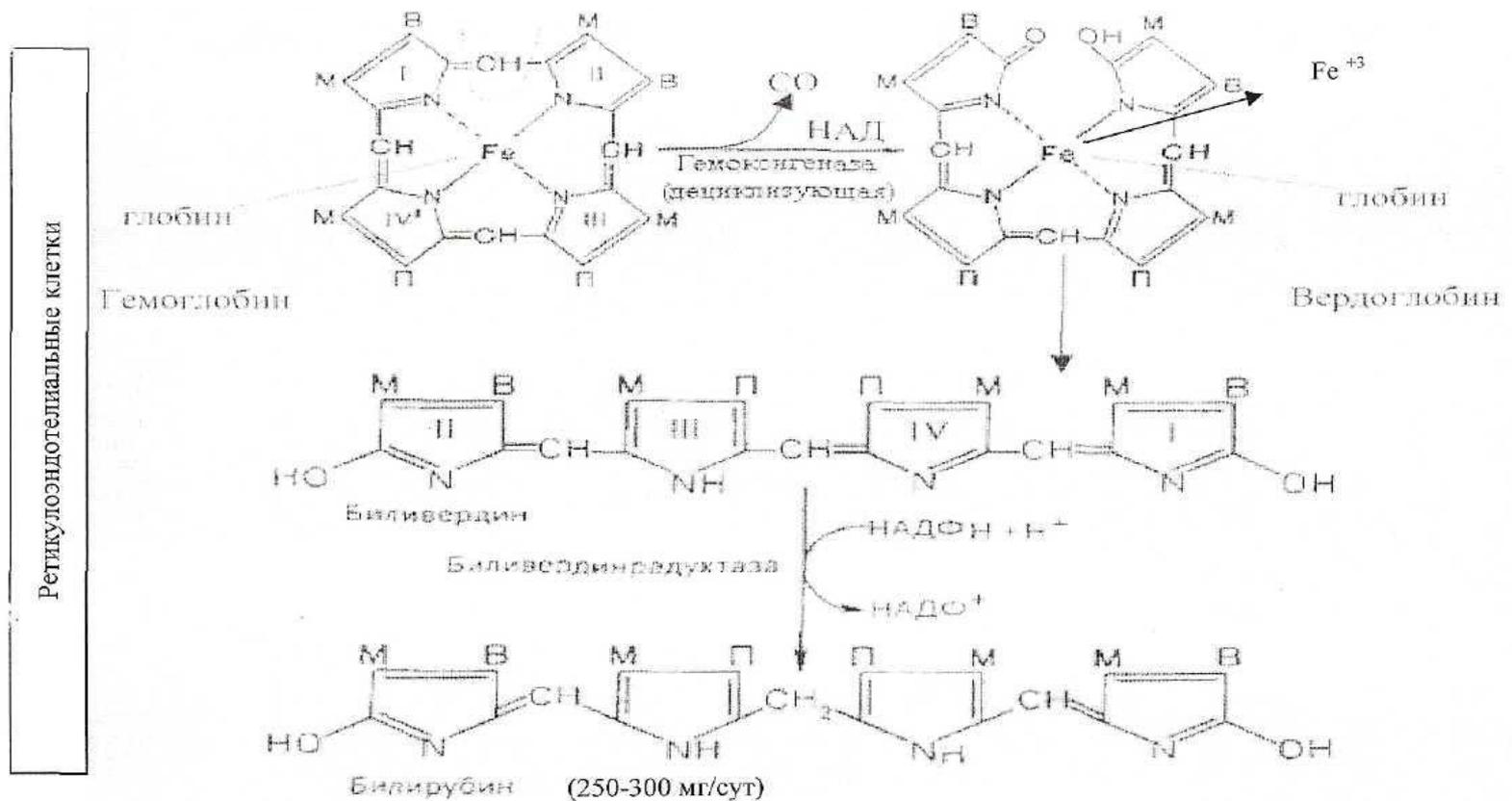
Название АМК	Превращения АМК
ГЛИ	Креатин, серин, гемоглобин, пуриновые основания, желчные кислоты
АЛА	ПВК→ацетил-КоА, глюкоза
СЕР	3-фосфоглицериновая кислота, этаноламина
МЕТ	Холин, тимин, адреналин, креатин, креатинин
ЦИС	Таурин→желчные кислоты, Серная кислота→ФАФС
ГЛУ, АСП	Обезвреживание аммиака, синтез пуринов и пиримидинов
АРГ	Мочевина, креатин
ФЕН	Тирозин→адреналин, тироксин, меланины

СИНТЕЗ ГЕМА ГЕМОГЛОБИНА



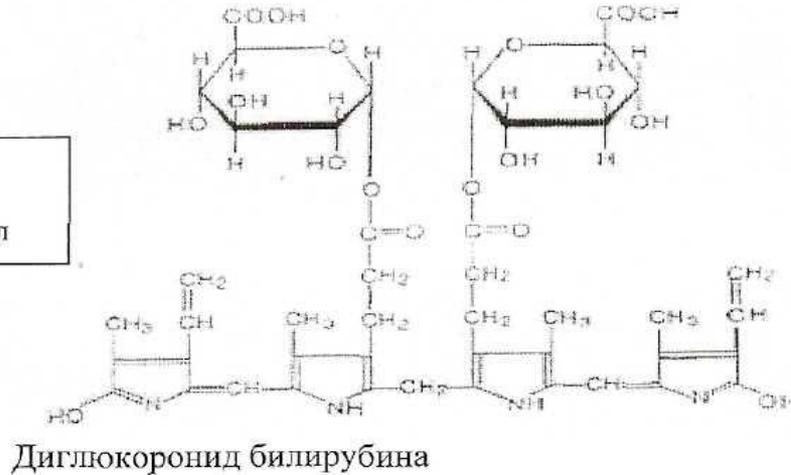


Распад гемоглобина в тканях и образование желчных пигментов



Печень

М – метил
В – винил
П - пропионил



Комплекс альбумин - билирубин доставляется с током крови в печень

Механизм **обезвреживания билирубина** - образование конъюгированного с глюкуроновой кислотой нетоксичного диглюкуронида билирубина в печени

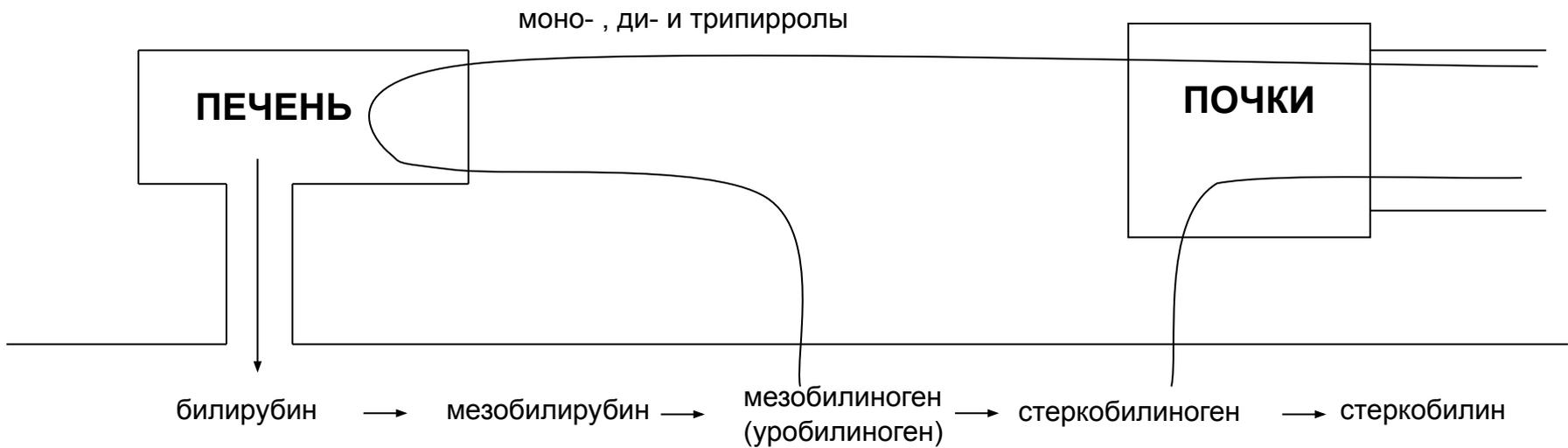


**Непрямой билирубин
(неконъюгированный, свободный)**

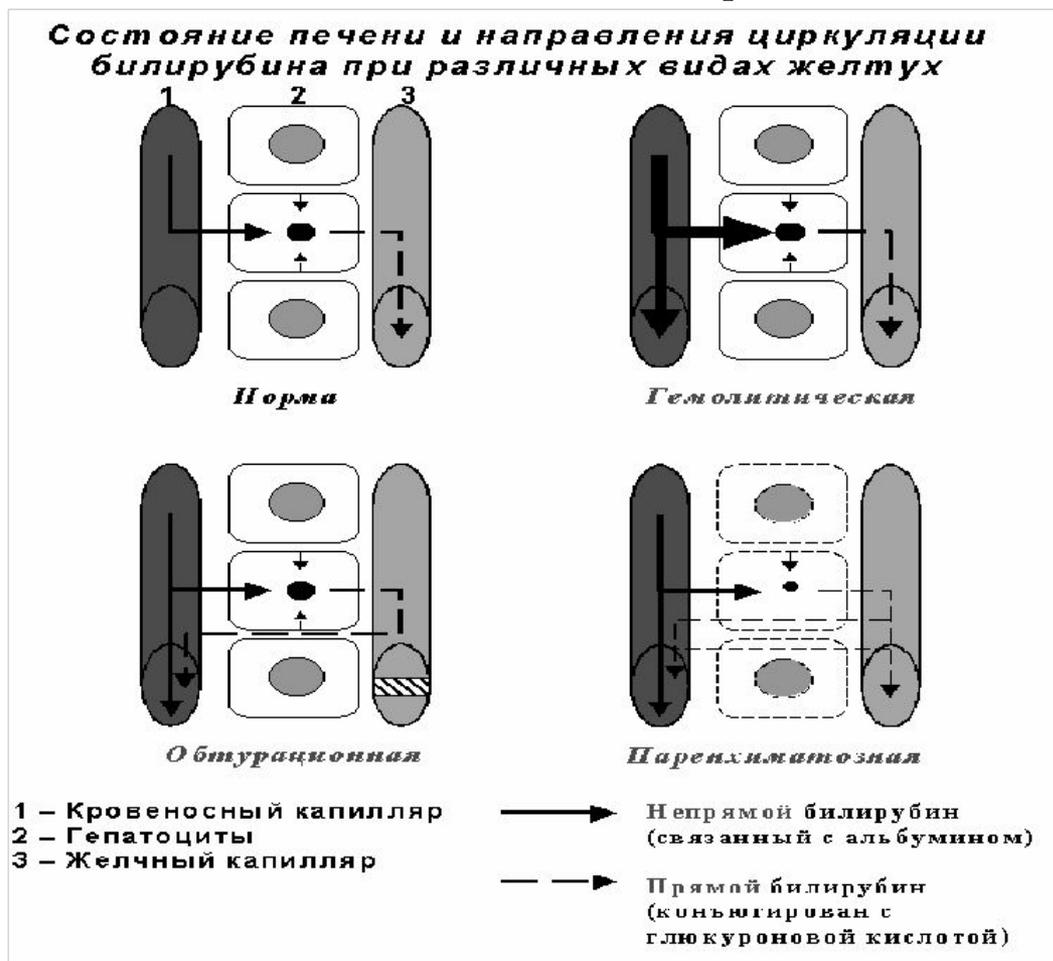
**Прямой билирубин
(конъюгированный, связанный)**

ПРЕОБРАЗОВАНИЕ БИЛИРУБИНА В КИШЕЧНИКЕ

Схема нормального обмена уробилиногеновых тел



Желтухи: (гипербилирубинемия > 50 мкмоль/л)
отложение билирубина в тканях, в том числе слизистых, и окрашивание их в желтый цвет.

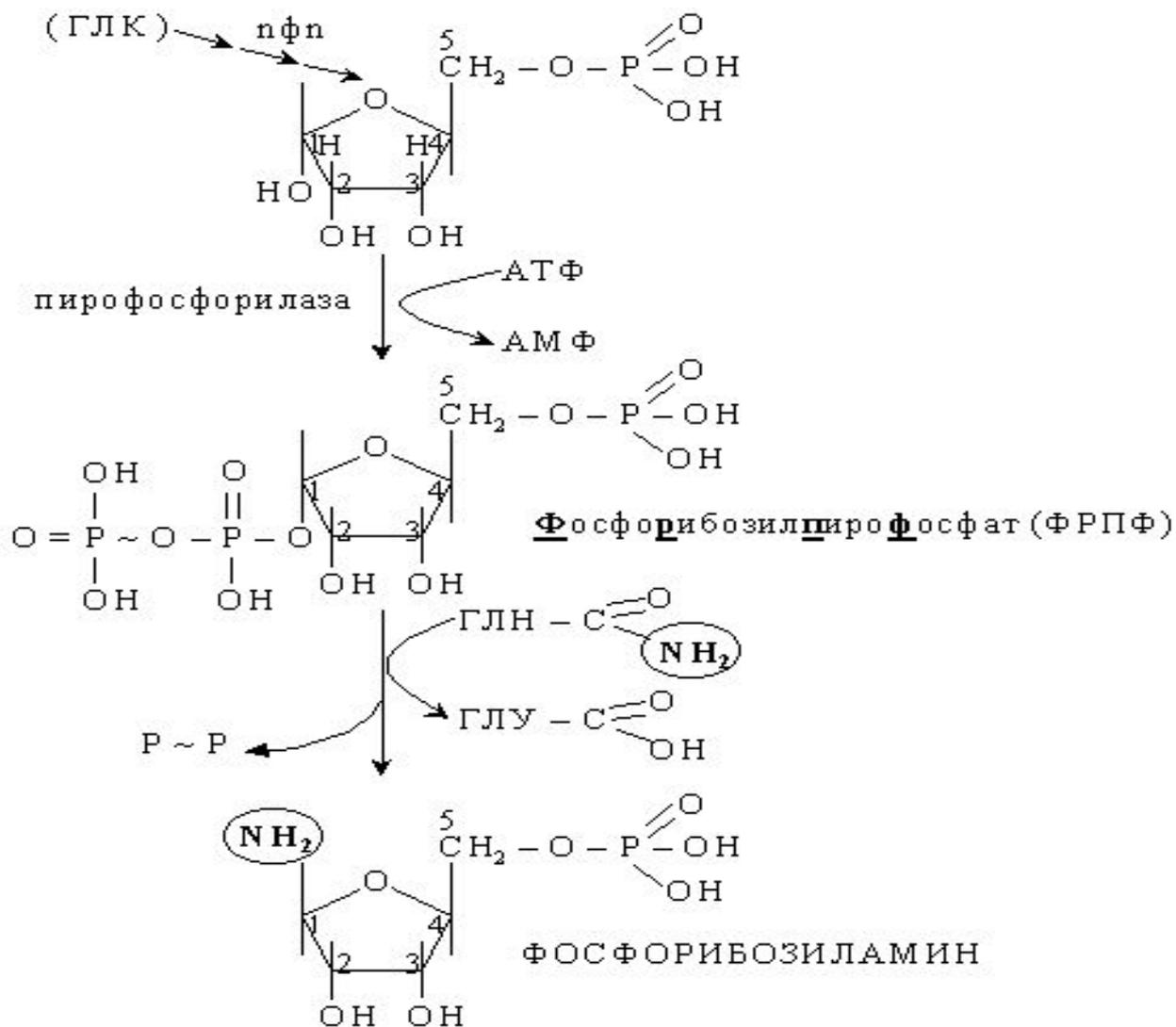


	Гемолитическая усиленное разрушение эритроцитов (токсикозы, ожоги, переливание несовместимой крови)	Паренхиматозная 1. Нарушение проницаемости гепатоцитов, т.е. захват билирубина и выделения его с желчью. 2. Нарушение конъюгирования билирубина. 3. Нарушение распада мезобилиногена до ди- и трипиролов	Обтурационная Механическое нарушение оттока желчи в двенадцатиперстную кишку: 1. Желчный камень. 2. Опухоль
Непрямой билирубин	+++ (103-171 мкмоль/л)	+	+
Прямой билирубин	+	++	+++
Билирубин мочи	N	+	+++
Уробилиноген мочи	+++	++	—
Уробилиноген и мезобилиноген мочи	+++	++	—
Уробилиноген кала	N или (+)	N или (-)	---
Ферменты ГПТ	N	+++	⇒ ++
ГОТ	N	+++	⇒ ++

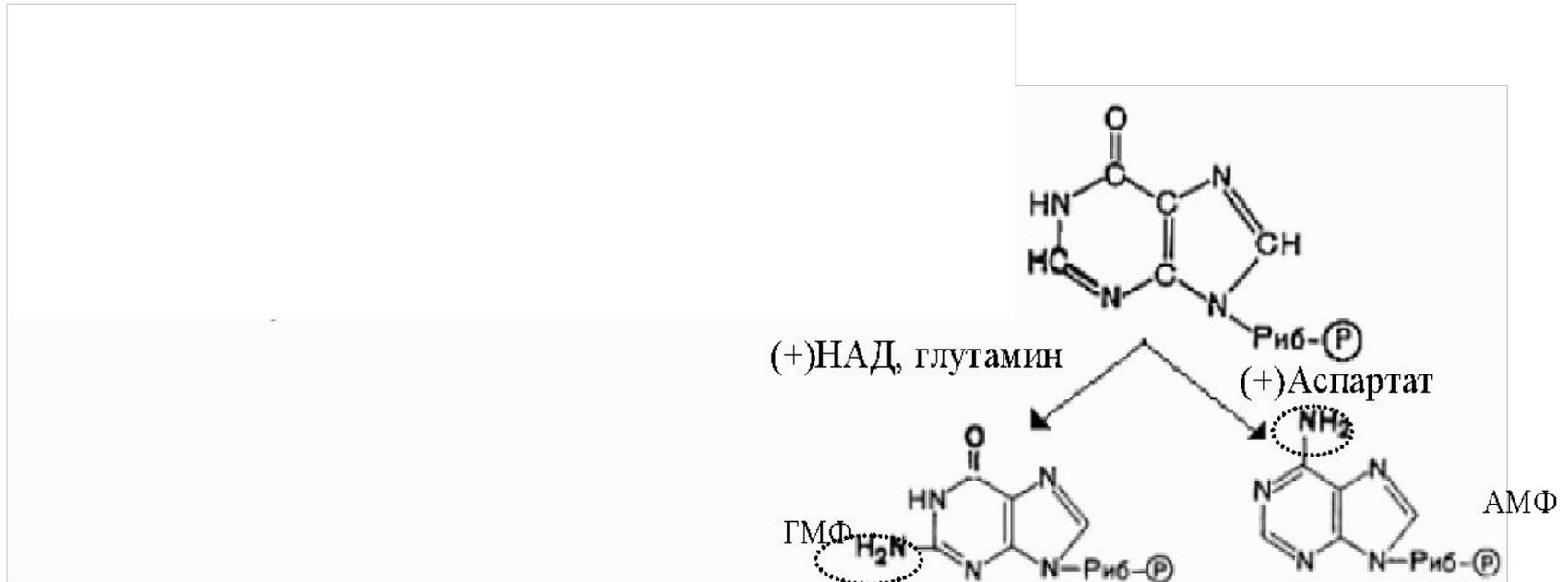


ОБМЕН НУКЛЕОПРОТЕИНОВ

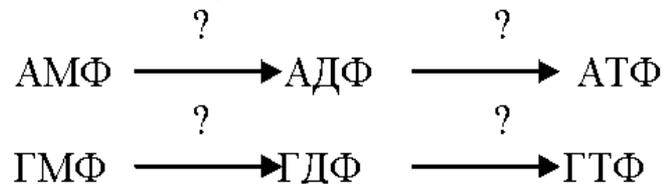
БИОСИНТЕЗ ПУРИНОВЫХ МОНОНУКЛЕОТИДОВ (АМФ, ГМФ) (de novo ≈ 90%)



- последовательность химических реакций биосинтеза АМФ и ГМФ, а затем АДФ и АТФ, а также ГДФ и ГТФ:



- глюкоза-рибозо-5-фосфат, 5-фосфорибозилпирофосфат, 5-фосфорибозиламин, - инозиновая кислота, АМФ и ГМФ



- Экстренный вариант (запасной путь) биосинтеза пуриновых мононуклеотидов АМФ и ГМФ (путь реутилизации промежуточных продуктов распада мононуклеотидов)

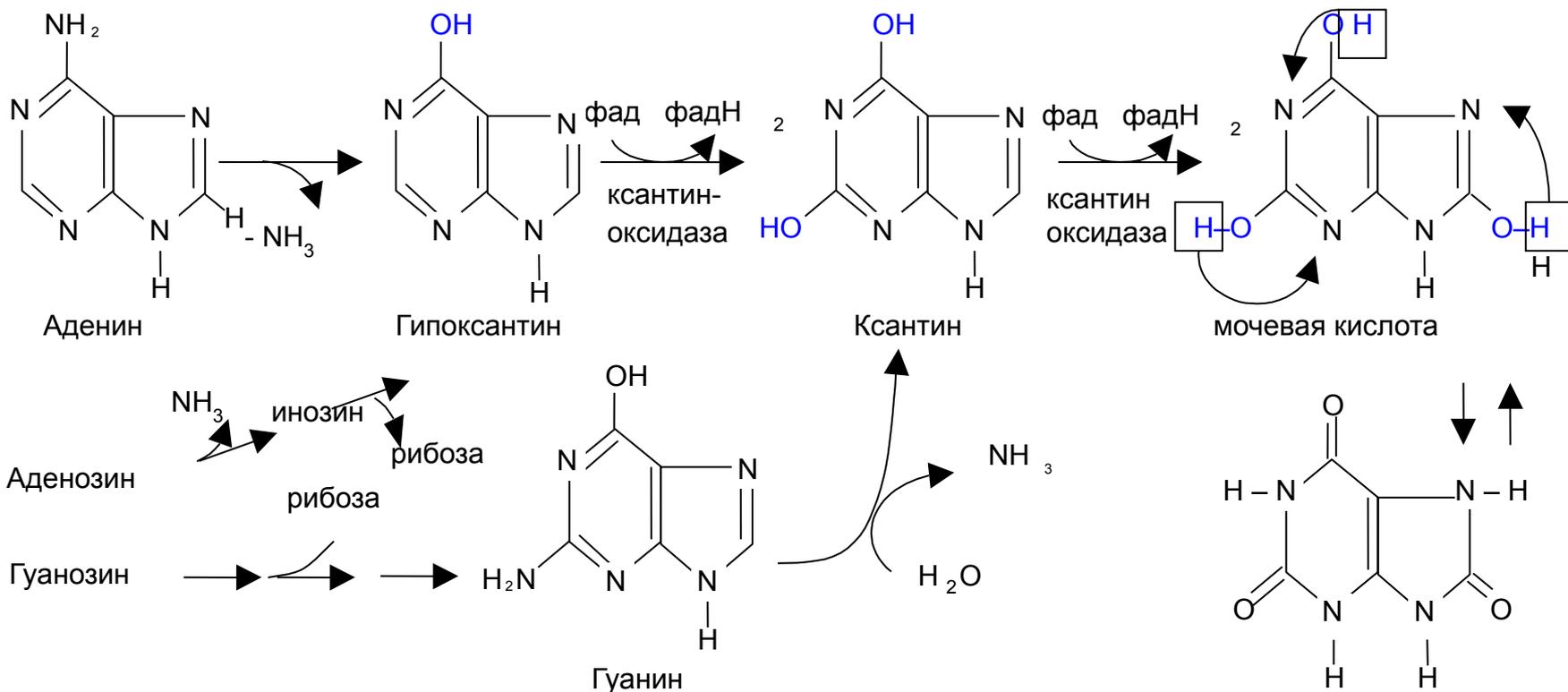


E_1 : Гуанин – Гипоксантин фосфорибозилтрансфераза

E_2 : Аденин фосфорибозилтрансфераза

ФРПФ: фосфорибозилширофосфат

КОНЕЧНЫЙ ПРОДУКТ РАСПАДА ПУРИНОВЫХ НУКЛЕОТИДОВ – МОЧЕВАЯ КИСЛОТА



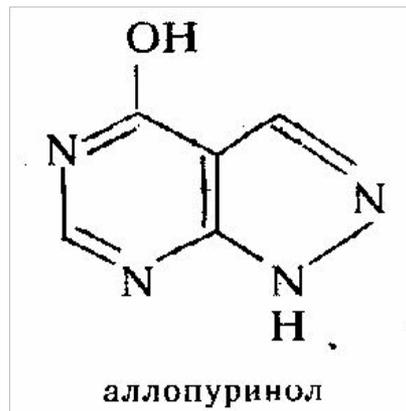
НАРУШЕНИЯ СИНТЕЗА И РАСПАДА МОНОНУКЛЕОТИДОВ ПУРИНОВОГО И ПИРИМИДИНОВОГО РЯДА

1. Гиперурикемия и подагра:

- в крови здорового человека 0,15 – 0,47 мМ/л мочевой кислоты (МК). В моче присутствуют соли мочевой кислоты (ураты).
- накопление МК в сыворотке крови и тканях (гиперурикемия, подагра).
- **Причины:**
 - ◆ генетически детерминированное нарушение активности энзимов «запасного пути» реутилизации пуриновых оснований.
 - ◆ употребление большого количества пищи, богатой нуклеопротеидами,
 - ◆ слабый кровоток (малоподвижный образ жизни, сердечно-сосудистые заболевания)
 - ◆ при некоторых заболеваниях крови, почек, отравлении свинцом, некоторыми лекарственными препаратами
- **Последствия** - (из-за плохой растворимости мочевой кислоты в воде):
 - ◆ обильное отложение кристаллов мочекислового натрия (уратов натрия) в области суставов
 - ◆ подагрические узлы – тофусы – (местное отложение и накопление уратов в мелких суставах, сухожилиях, хрящах, коже):
 - ◆ лейкоциты фагоцитируют кристаллы уратов в них, разрушаются мембраны лизосом, освободившиеся ферменты лизосом разрушают клетки, продукты распада клетки вызывают воспаление
 - ◆ деформация суставов и нарушение их функции
- **Осложнения подагры:**
 - ◆ отложение уратов в ткани почек (почечная недостаточность)
 - ◆ отложение уратов в почечных лоханках с образованием почечных камней (мочекаменная болезнь)
 - ◆ у мужчин – заболевание в 20 раз чаще, чем у женщин

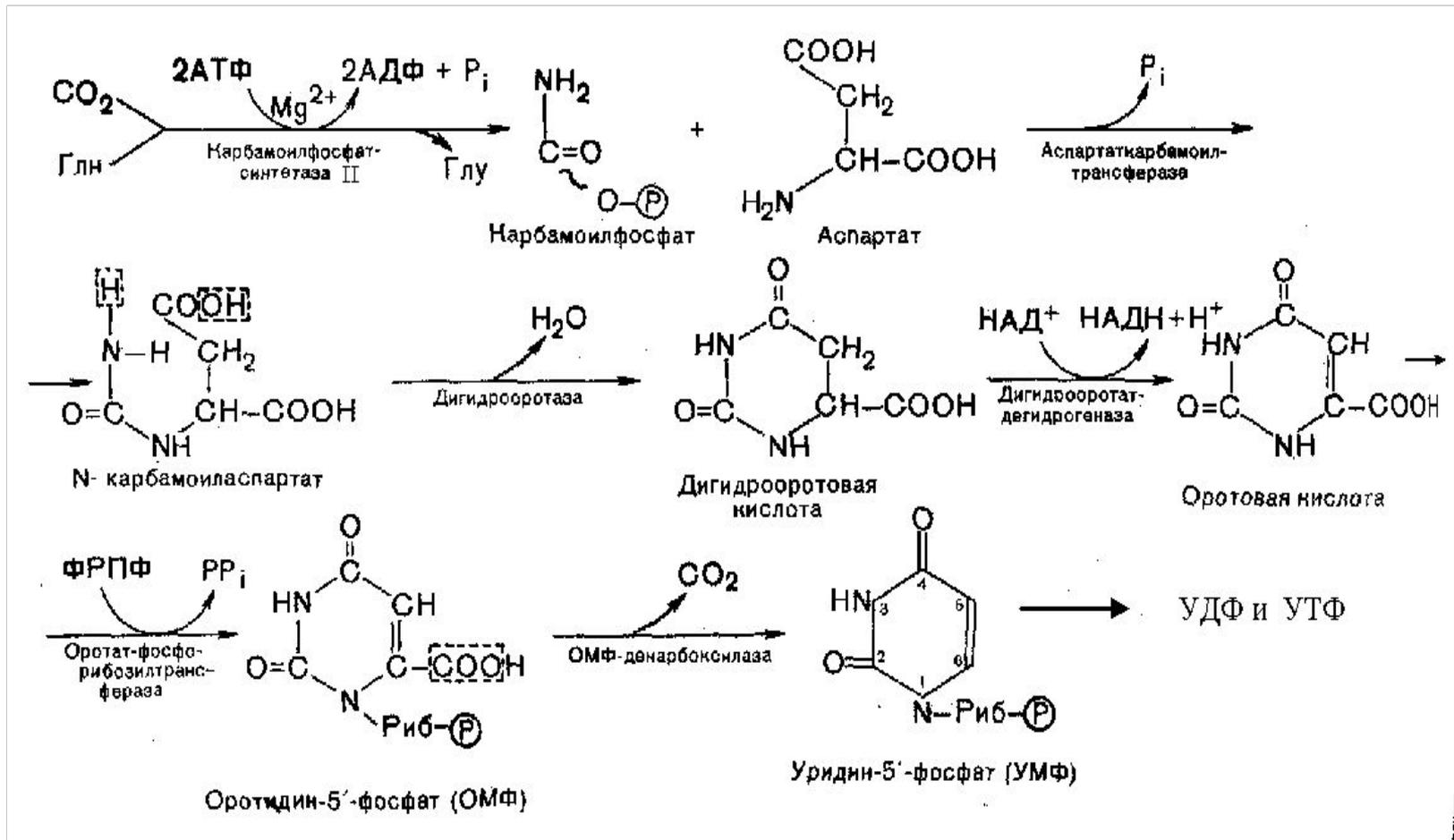
1. Синдром Леша – Нихана: (тяжелая форма гиперурикемии):

- проявляется только у мальчиков)
- **Причина:** наследственный дефект фермента «запасного пути» синтеза пуриновых мононуклеотидов - гуанин-гипоксантин-фосфорибозилтрансферазы
- **Последствия:**
 - гуанин (и гипоксантин) не используются повторно для синтеза нуклеотидов («путь спасения»), а целиком превращаются в МК
 - компенсаторно усиливается образование пуриновых (и пиримидиновых) нуклеотидов de novo.
 - нарушается регуляция их обмена
 - перепроизводство нуклеотидов и повышение в крови МК (гиперурикемия) и фосфорибозилпирофосфата
- **Клинические проявления:**
 - У детей к 2 годам развивается умственная отсталость
 - чрезвычайная агрессивность: дети получают удовольствие, нанося себе увечья
 - смерть в раннем возрасте из-за нарушения функции почек.
- **Лечение и предупреждение гиперурикемии и подагры :**
 - исключение из диеты продуктов, богатых нуклеотидами (печени, икры, кофе, чая, мяса)
 - применение фармакологического препарата – аллопуринола, структурного аналога гипоксантина
 - аллопуринол – конкурентный ингибитор ксантиноксидазы

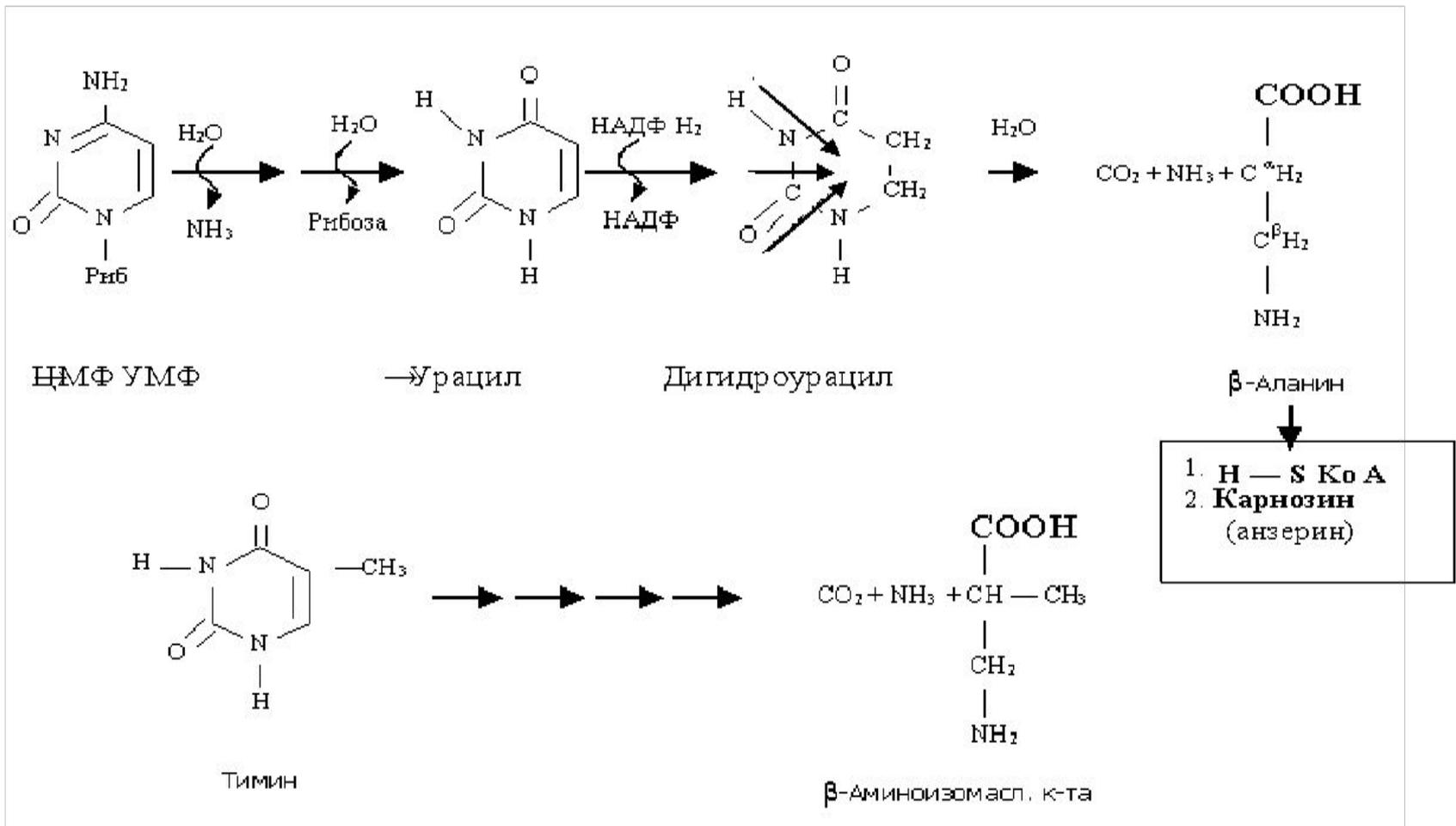


■ Биосинтез пиримидиновых мононуклеотидов (УМФ, ТМФ и ЦМФ) de novo

- последовательность химических реакций биосинтеза УМФ — УДФ и УТФ:



— распад мононуклеотидов пиримидинового ряда (УМФ, ЦМФ и ТМФ) до конечных продуктов: мочевины, β -аланина и CO_2 ,



Оротацидурия:

- ♦ наследственный дефект фермента (УТФ-синтетазы), катализирующего две последние реакции синтеза УМФ (образование и декарбоксилирование оротидиловой кислоты).
 - возникает недостаточность пиримидиновых нуклеотидов, необходимых для синтеза ДНК и РНК
 - накопление оротовой кислоты в крови и высокая ее экскреция с мочой.
 - при отсутствии лечения – необратимое резкое отставание умственного и физического развития. Больные погибают в первые годы жизни
 - оротовая кислота нетоксична, нарушение развития – следствие «пиримидинового голода».

- Лечение: применение уридина (без перерывов, на протяжении всей жизни) для образования УМФ и других пиримидиновых нуклеотидов в обход нарушенных реакций: (Уридин + АТФ \longrightarrow УМФ + АДФ)