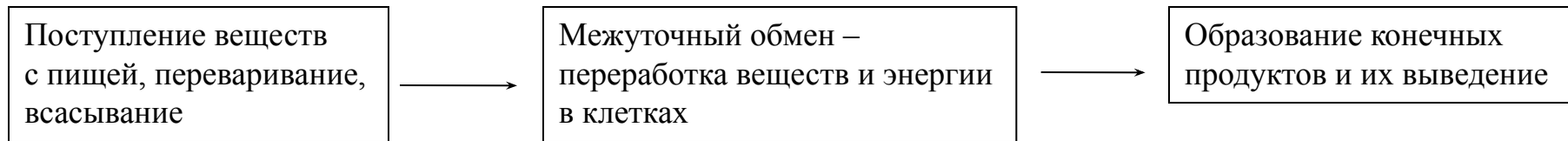
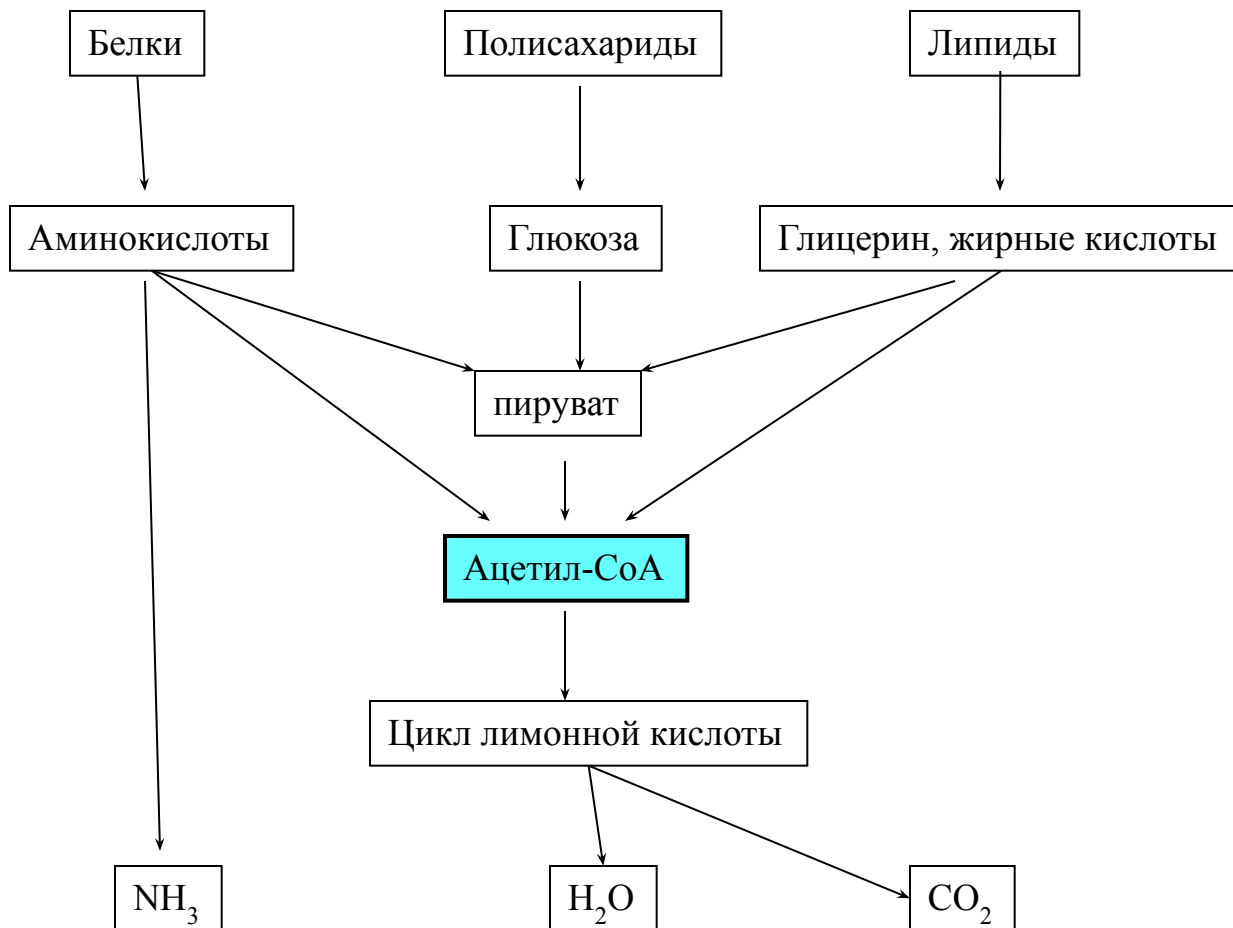


1. Азотистый обмен - обмен белков, нуклеиновых кислот, нуклеотидов
2. Углеводный обмен
3. Липидный обмен
4. Энергообмен
5. Водно-солевой обмен

## Стадии обмена





Большие молекулы

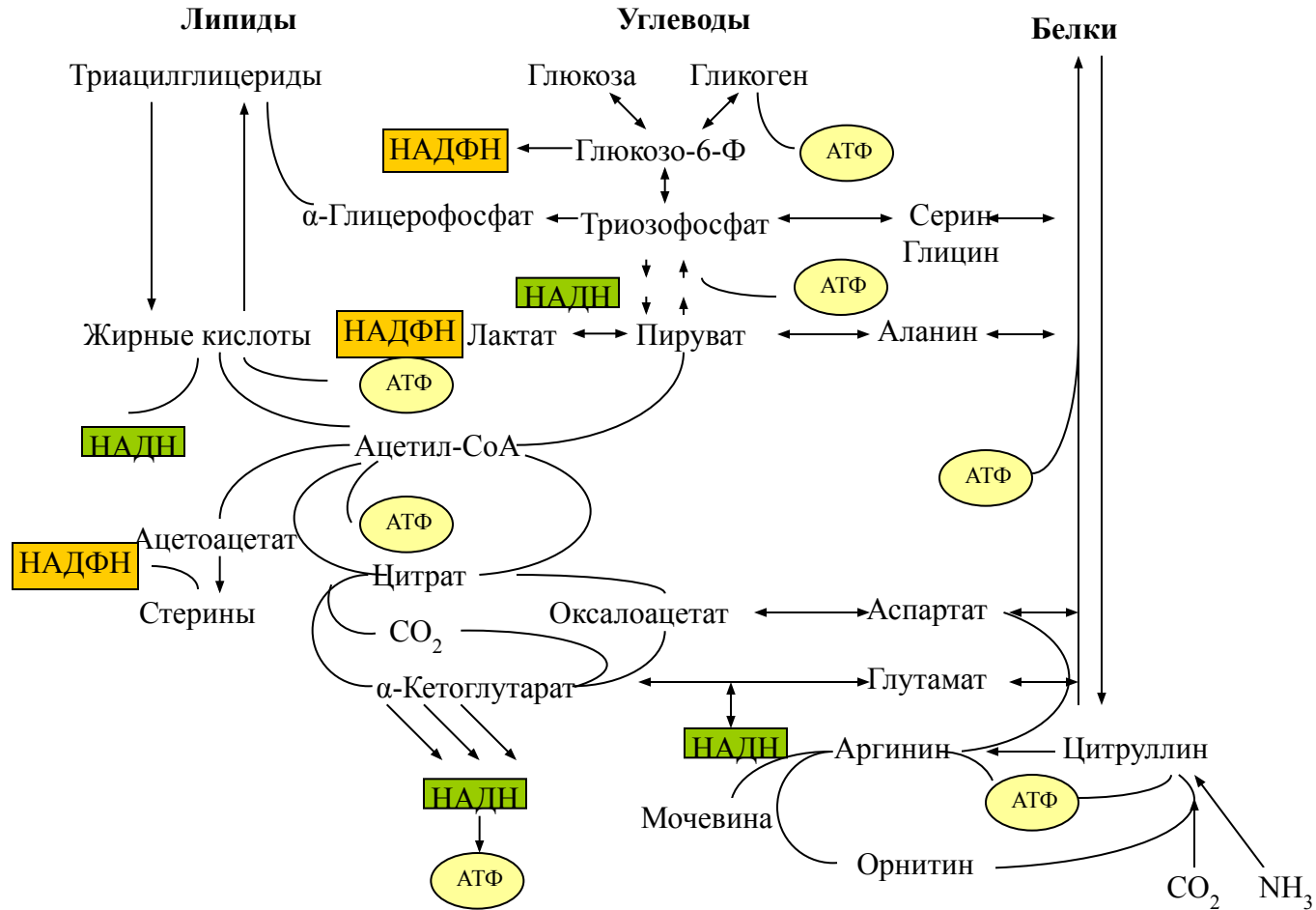
Молекулы, играющие роль строительных блоков

Общий продукт расщепления

Конечные продукты катаболизма

## Взаимосвязи липидного, углеводного и азотистого обмена

- Общее энергообеспечение (АТФ, НАД(Ф)Н)
- Общие предшественники и промежуточные продукты (триозы, ацетил-СоА)
- Общий конечный путь ( $\text{CO}_2$ , мочевина)



Анаболическая фаза обмена веществ начинается с потреблением пищи



Рост инсулина, ЖК пептидов, лептина  
снижение глюкагона



запасание энергии, когда потребление  
калорий превышает потребность в них



гликолиз, синтез гликогена,  
синтез триацилглицеридов,  
синтез белка

Катаболическая фаза обмена веществ  
через 4-6 часов после приема пищи



Снижение инсулина,  
рост глюкагона, катехоламинов



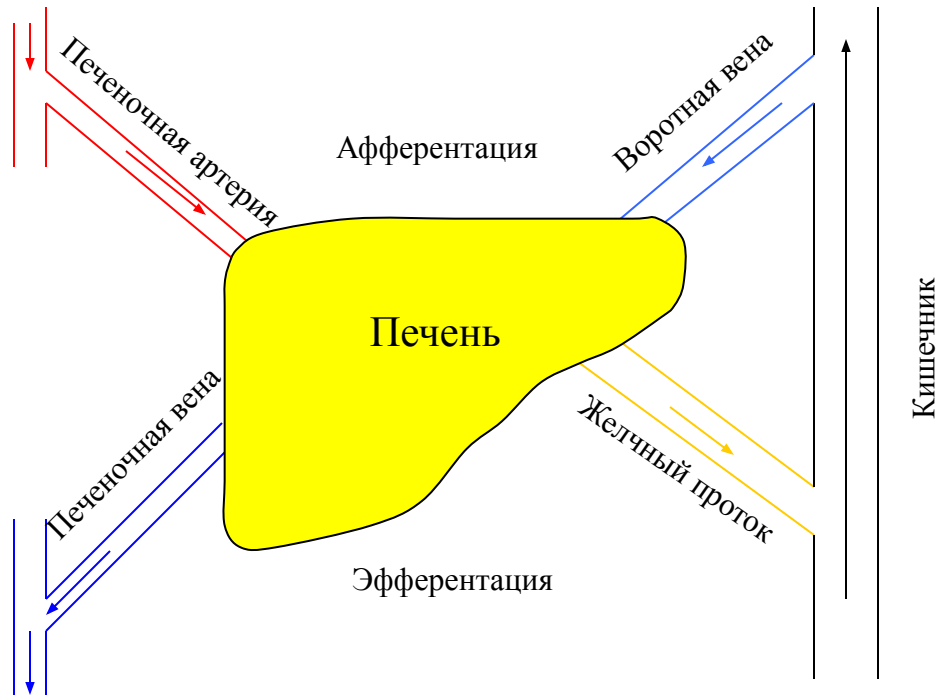
переход с экзогенных  
на эндогенные источники энергии –  
гликоген, жировые депо, белок мышц



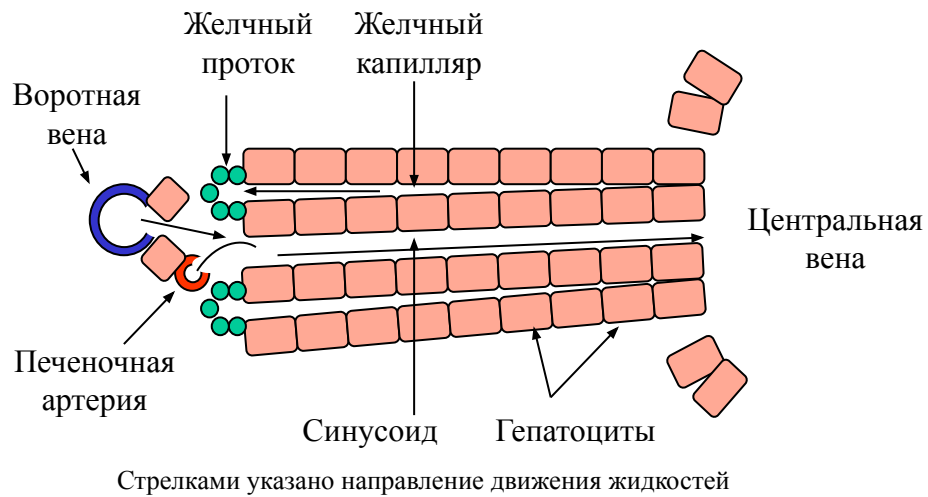
гликогенолиз, глюконеогенез,  
липолиз, кетогенез, протеолиз

Роль печени в регуляции обмена веществ.

Печень получает и перерабатывает метаболическую информацию, играя центральную роль в координации обменных процессов



## Структура печеночной дольки



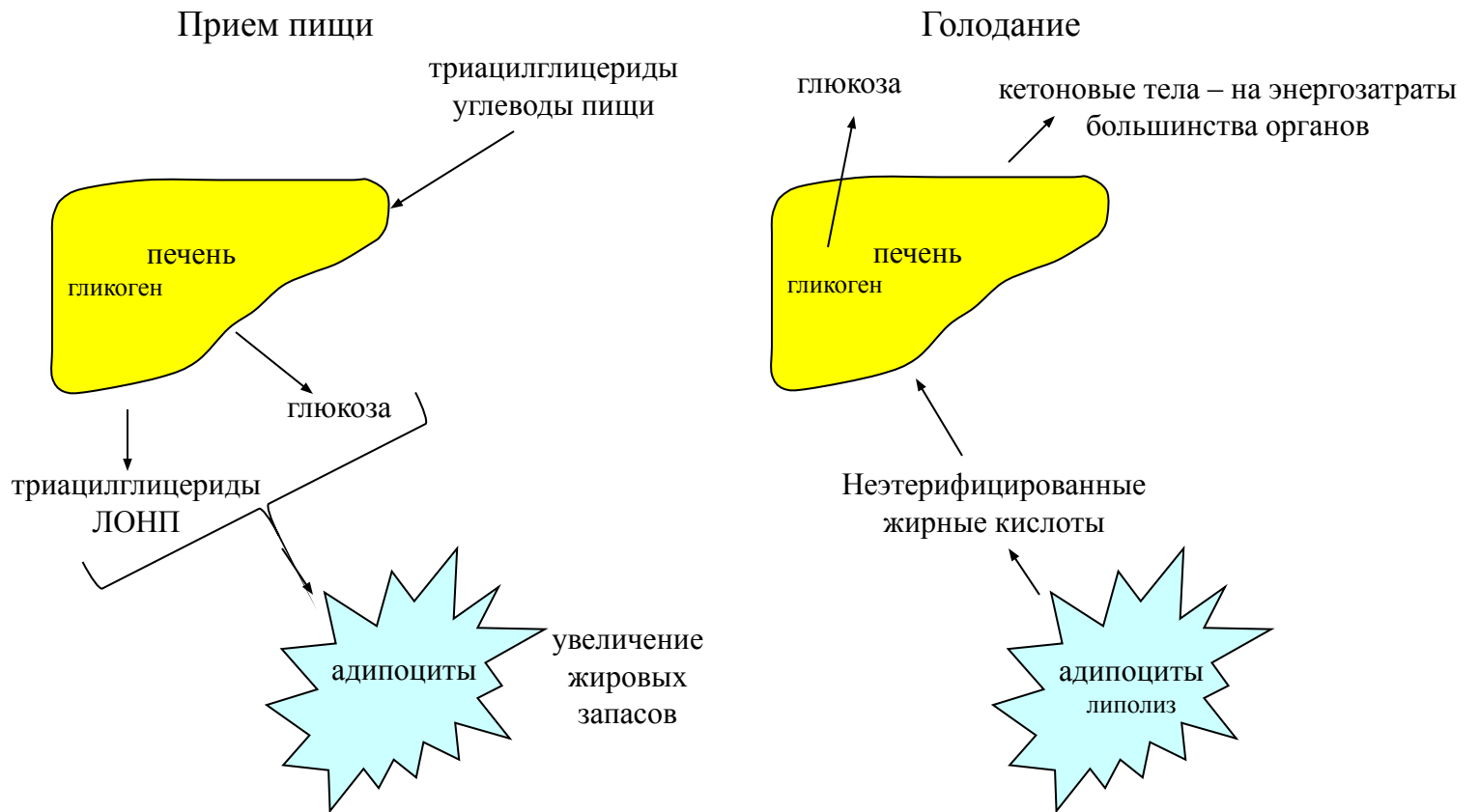


## Процессы, идущие исключительно или преимущественно в печени

<b>Углеводы</b>	<b>Липиды</b>	<b>Азотистые соединения</b>
галактоза } фруктоза } → глюкоза	холестерин → желчные кислоты	образование мочевины
глюкозо-6-Ф → глюкоза	жиры → кетоновые тела	синтез белков сыворотки
глюконеогенез	липогенез	синтез гема
	синтез холестерина	обмен ароматических а-к
		обмен нуклеотидов
		перенос метильных групп

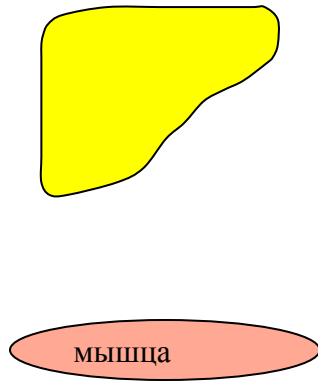
Печень выполняет важнейшую роль в адаптации обменных процессов к режиму питания, перераспределяя потоки питательных веществ между разными органами и тканями.

# Связи печени и жировой ткани



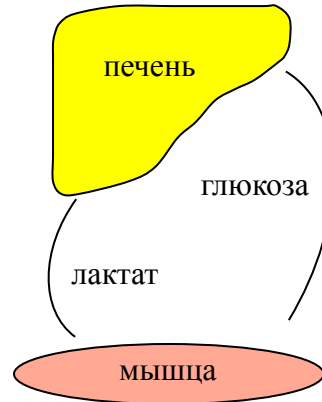
## Связи печени и мышечной ткани

### Покой



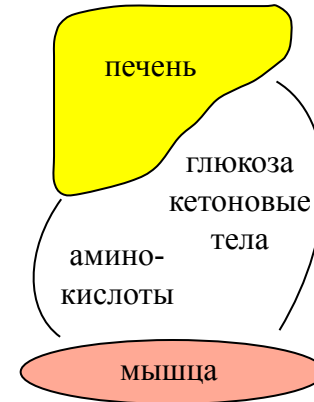
аэробный процесс  
окисления ЖК

### Работа



анаэробный гликолиз

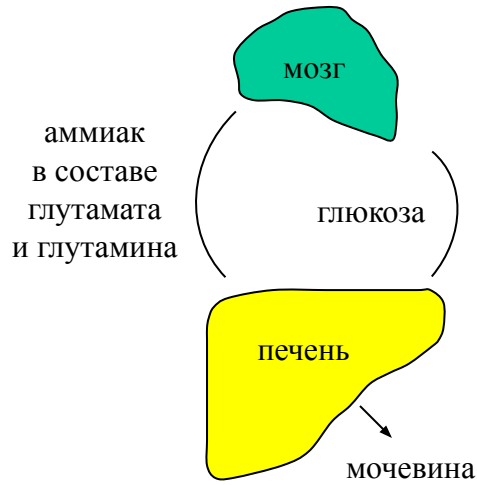
### Голодание



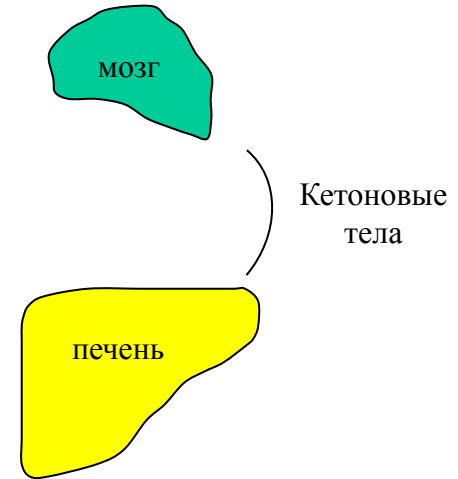
кетолит – утилизация  
кетонных тел, образующихся  
из ЖК

## Связи печени и мозга

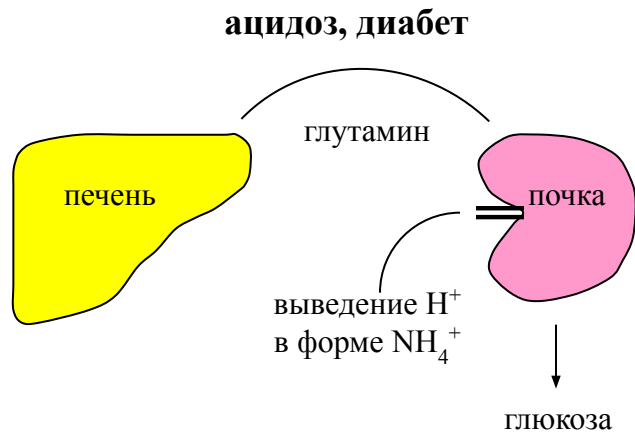
нейромедиаторные  
аминокислоты



голодание



# Связь печени и почек



# Объекты регуляции сигнальных соединений и метаболитов

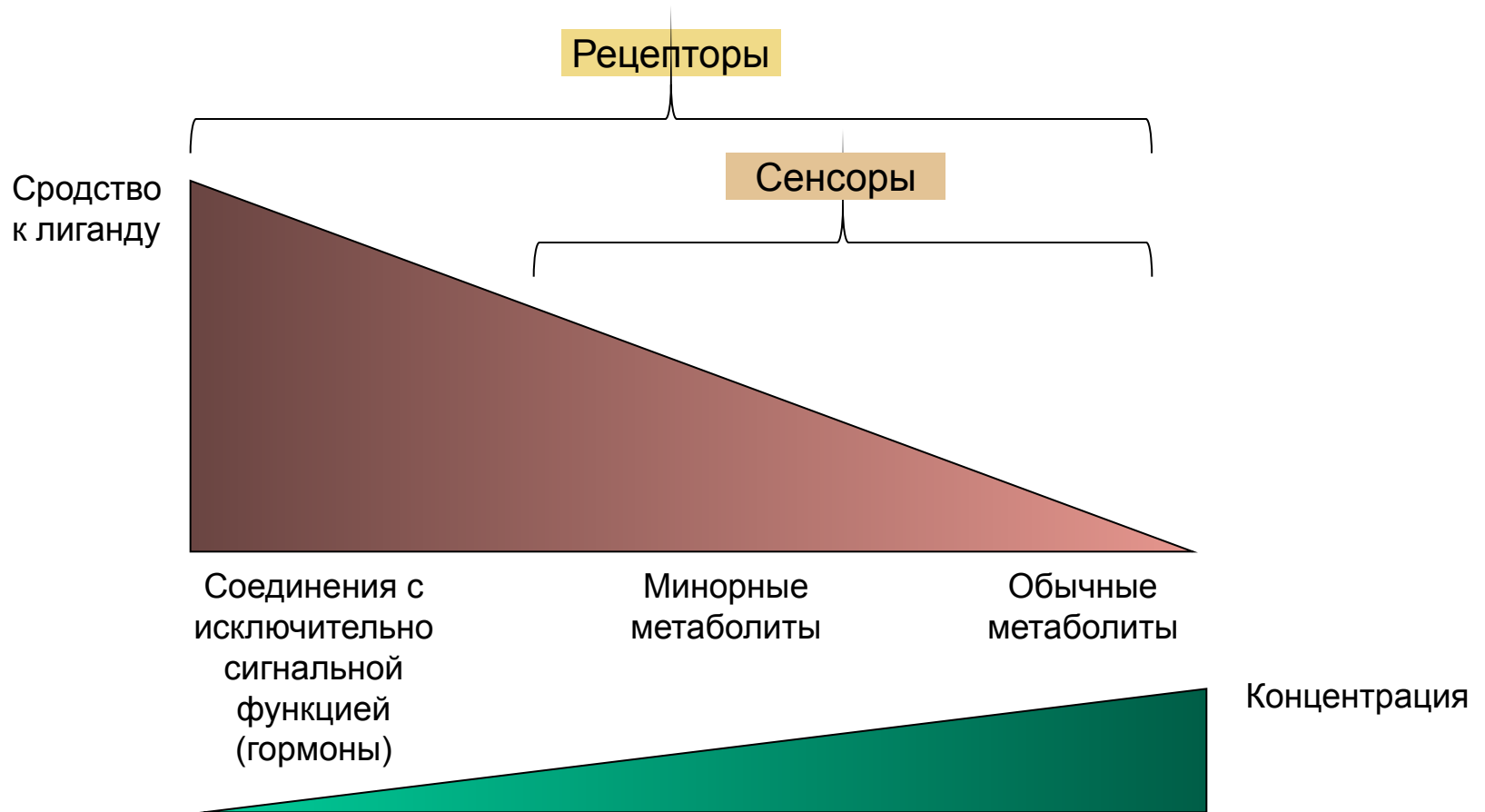
Направленность и интенсивность обменных процессов зависят от:  
доступности субстратов и энергии,  
активности транспортеров,  
активности ферментов.

Регуляция активности ферментов:

- 1) регуляция субстратом и продуктом;
- 2) аллостерическая регуляция;
- 3) ковалентная модификация фермента (фосфорилирование);
- 4) регуляция транскрипции гена;
- 5) регуляция сплайсинга продуктов транскрипции;
- 6) регуляция стабильности мРНК

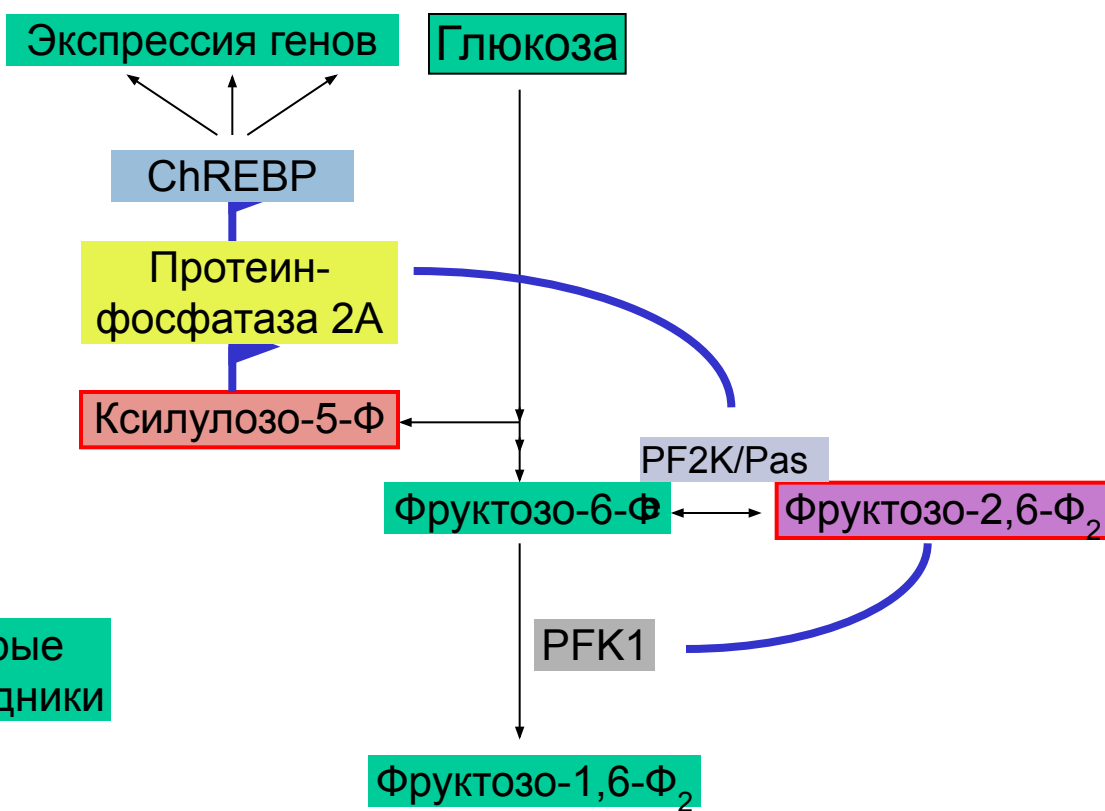
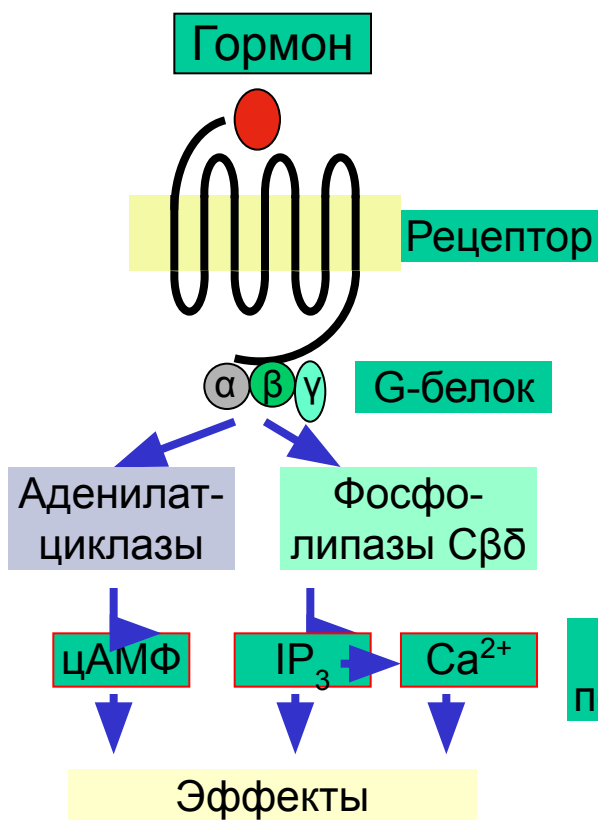
**Рецепторы** – все белки, относящиеся к известным классам рецепторов гормонов

**Сенсоры** – рецепторы или аллостерические белки для неспециализированных на сигнальной функции соединений (воспринимают уровень метаболитов)

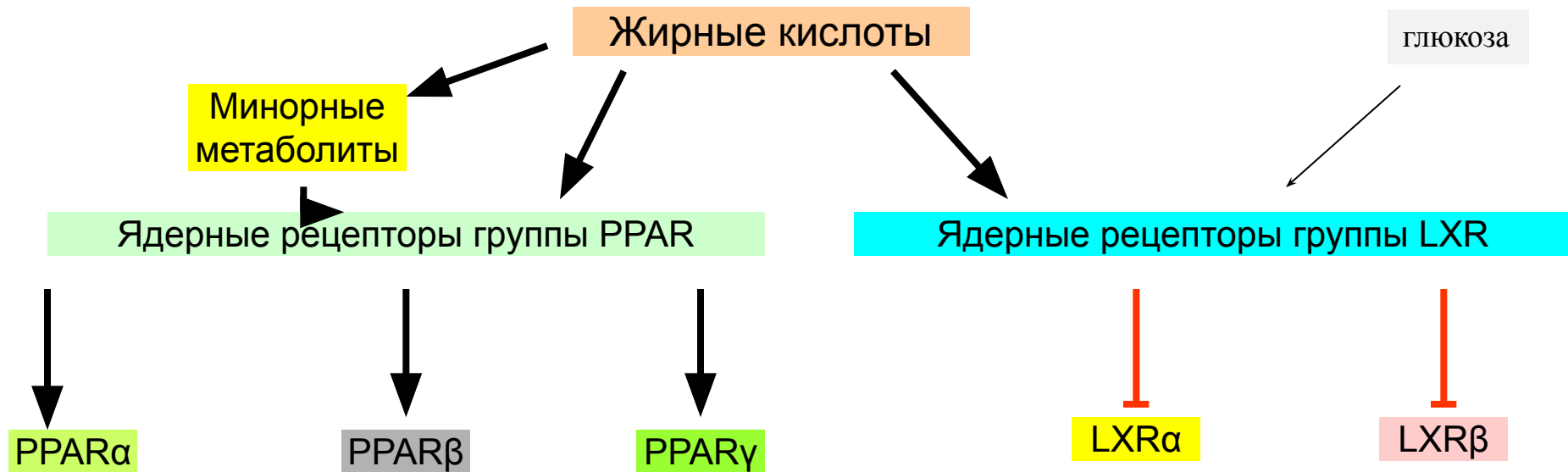


Как и гормоны, обычные метаболиты способны генерировать образование вторых посредников

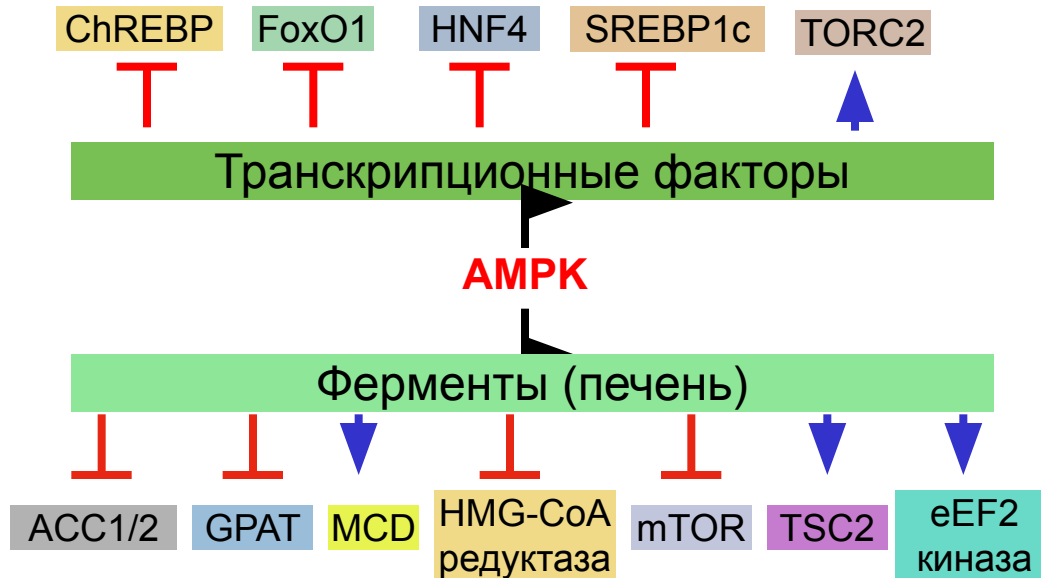
ChREBP - Carbohydrate-responsive element-binding protein







Как и рецепторные протеинкиназы, сенсоры обычных метаболитов могут действовать на множество мишеней



ACC: ацетил-СоА карбоксилаза

GPAT: глицерол-3-Ф ацилтрансфераза

MCD: малонил-СоА декарбоксилаза

HMG: гидроксиметилглутарил

mTOR: мишень рапамицина у млекопитающих (киназа)

TSC: супрессор туберозной склеротической опухоли

# Азотистый обмен

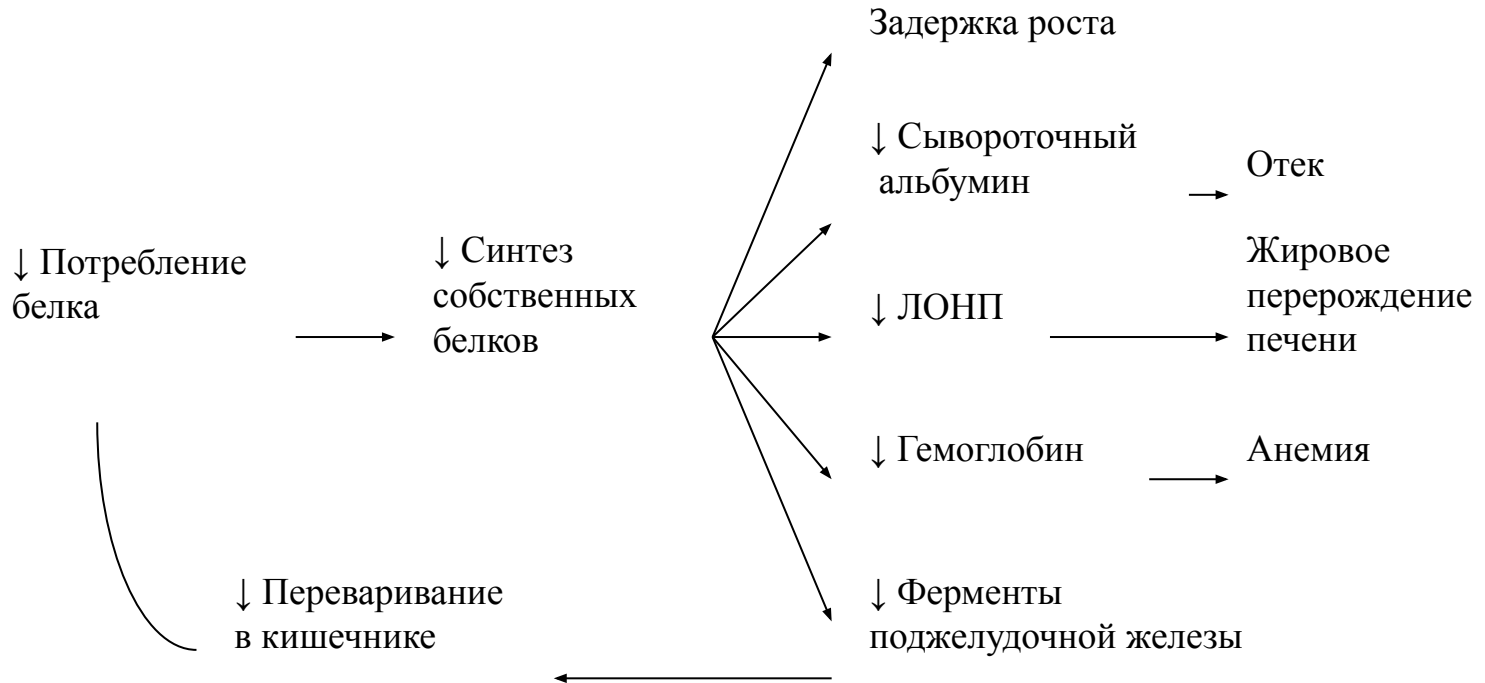
**Азотистый баланс** – отношение потребленного азота к экскретируемому, - важный показатель ростовых и анаболических процессов

Срок жизни белков в организме, в среднем составляет 3 недели, варьируя от десятков минут до нескольких месяцев.

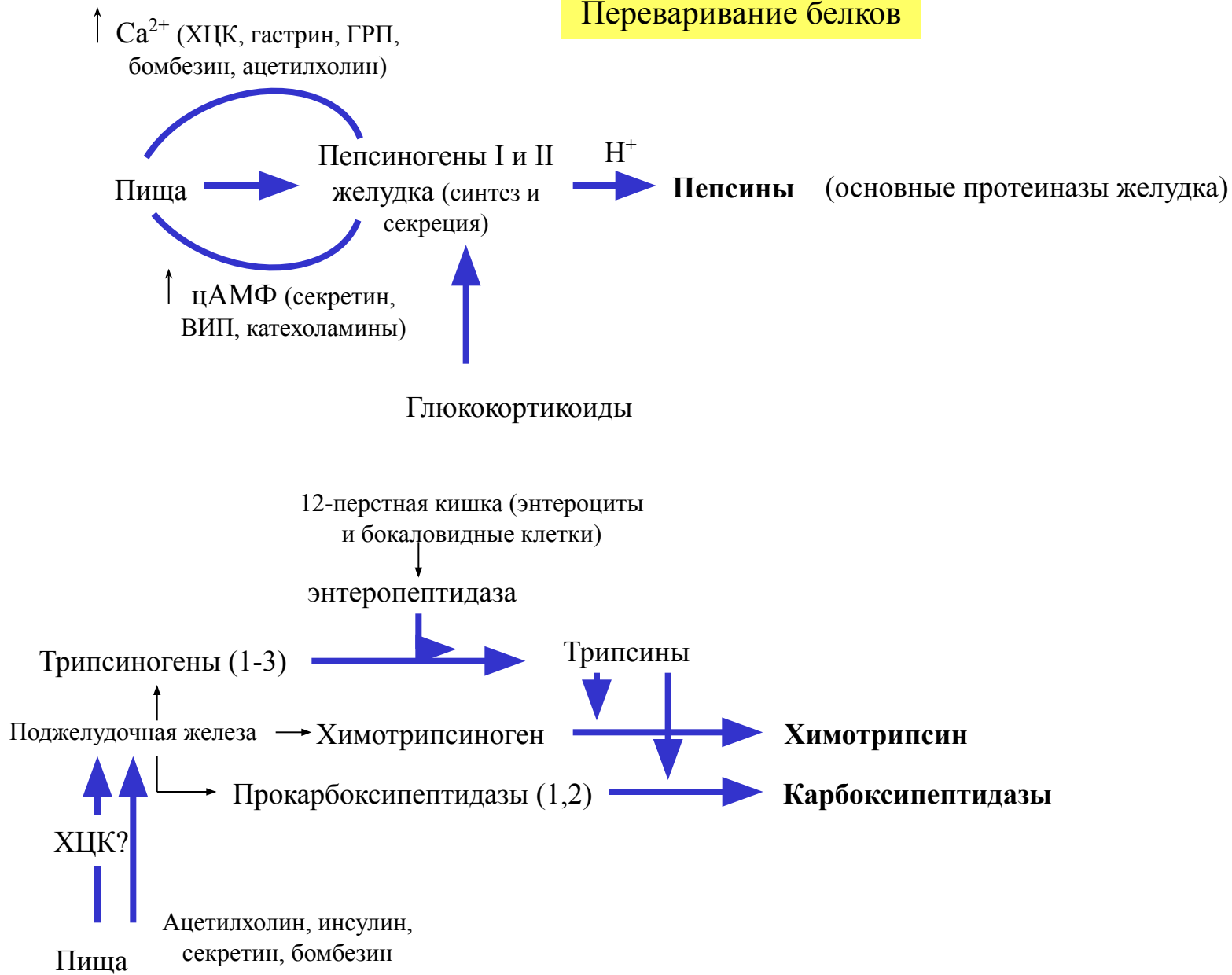
Гормоны с анаболической и катаболической направленностью действия

Анаболические гормоны	Катаболические гормоны
СТГ (но: липолиз)	Катехоламины
Инсулин	Глюкагон
ИФР	Глюкокортикоиды (но: анаболизм в печени)
Тироксин (но: липолиз)	Резистин
Андрогены, эстрогены	
Адипонектин	

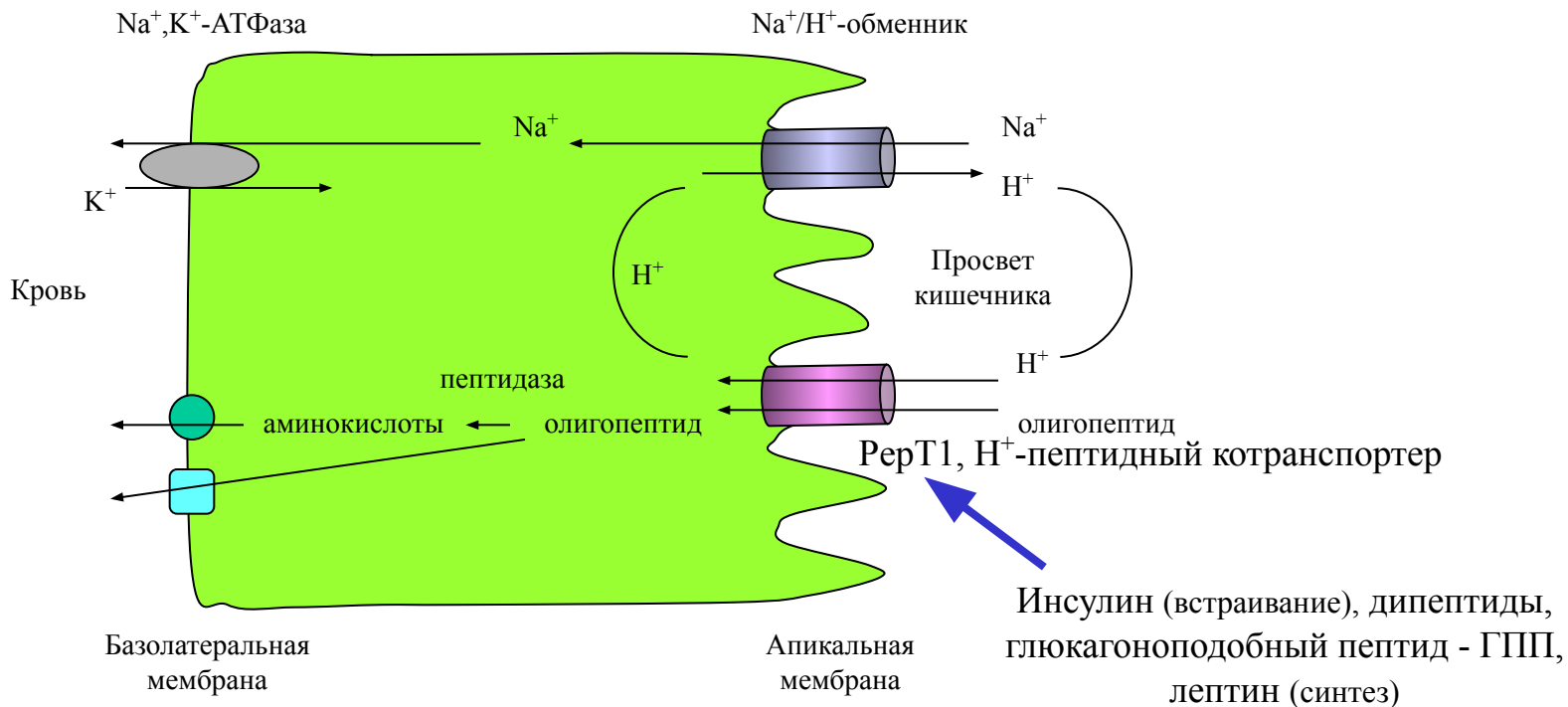
# Порочный круг при квашиоркоре – последствия недостаточного потребления белков



# Переваривание белков



## Транспорт олигопептидов в клетки слизистой кишечника



PerT1,  $\text{H}^+$ -пептидный котранспортер – низкая субстратная специфичность

Сродство к субстратам:  
PerT2 > PerT1

PerT2 экспрессируется в легких, мозгу, почках (обеспечивает реабсорбцию олигопептидов из мочи)

Энергия для транспорта обеспечивается работой  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -АТФаза



# Системы транспорта **аминокислот** в кишечнике, почках, синапсах, других тканях

## Транспортная система

### **Нейтральные аминокислоты**

#### *Na<sup>+</sup>-зависимые*

A

G

B<sup>o</sup>

ASC

N

β-система

y<sup>+</sup>L

#### *Na<sup>+</sup>-независимые*

L

asc

T

b<sup>0,+</sup>

### **Основные аминокислоты**

#### *Na<sup>+</sup>-зависимые*

B<sup>0,+</sup>

#### *Na<sup>+</sup>-независимые*

y<sup>+</sup>

b<sup>0,+</sup>

y<sup>+</sup>L

### **Кислые аминокислоты**

#### *Na<sup>+</sup>-зависимые*

X<sup>-</sup><sub>AG</sub>

#### *Na<sup>+</sup>-независимые*

x<sup>-</sup><sub>c</sub>

## Субстрат

Ala, Pro, N-метилованные а.к.

Gly, Sar

Широкая субстратная специфичность

Ala, Ser, Thr, Cys, (Gln)

Gln, Asn, His

β-Ala, Tau

Нейтральные (частичная зависимость от Na<sup>+</sup>) и основные а.к.

Крупные нейтральные а.к.

Ala, Ser, Thr, Cys

Ароматические а.к.

Нейтральные и основные а.к.

Нейтральные и основные а.к.

Основные а.к.

Нейтральные и основные а.к.

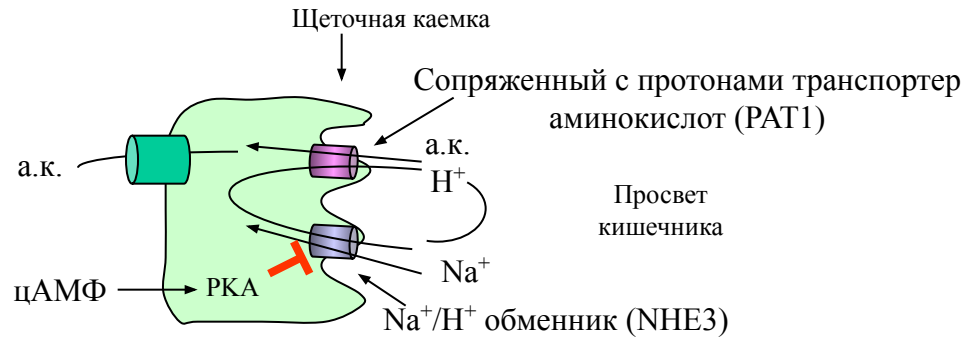
Нейтральные и основные а.к.

L-Glu, L-/D-Asp

Цистин/Glu обменник

Другие субстраты:  
тиреоидные гормоны,  
биогенные амины

Активный энергозависимый транспорт аминокислот в эпителиальные клетки кишечника и облегченный транспорт из клеток в кровь

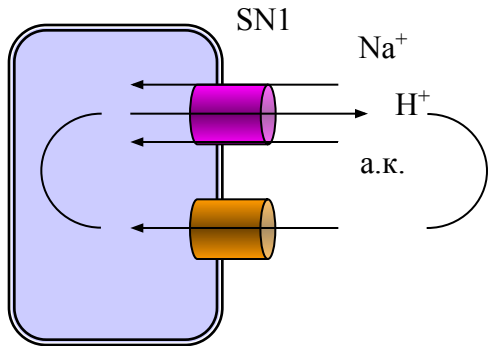


PAT1 - proton-coupled amino acid transporter1

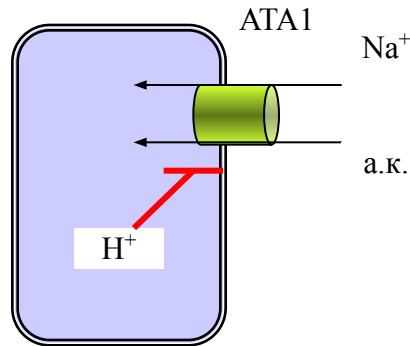
NHE3 - sodium–hydrogen exchanger 3

Варианты зависимых от  $\text{Na}^+$  транспортеров аминокислот. А: транспортер SN1 осуществляет совместный транспорт  $\text{Na}^+$  и аминокислоты (глутамина) в обмен на протон (протон необходим для переориентации SN1 в мембране). Б: электрогенный транспортер АТА1 действует сходно с SN1, но не переносит протон.

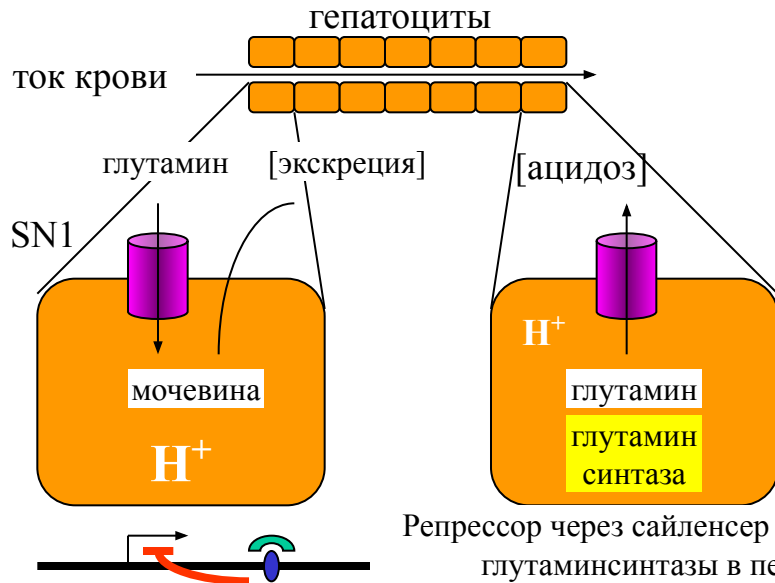
А



Б

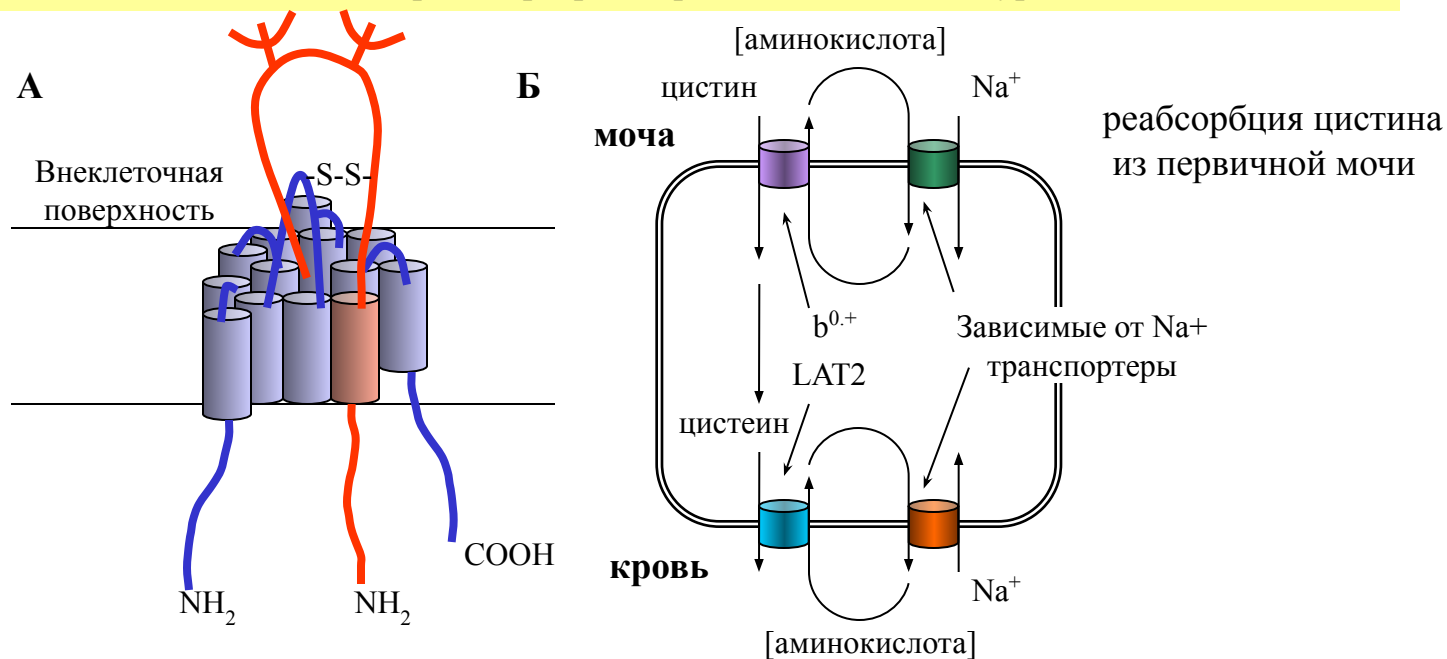


SN1 способен транспортировать аминокислоту в обоих направлениях в зависимости от концентрации субстрата, протонов и мембранного потенциала



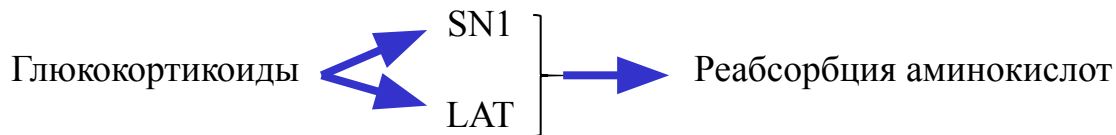
Репрессор через сайленсер интрона 1 блокирует экспрессию глутаминсинтазы в перипортальных гепатоцитах

А: Димерный транспортер аминокислот  $b^0+$  построен из тяжелой цепи  $\gamma bAT$  (красный цвет) и легкой цепи  $b^0+$ AT (синий цвет), связанных дисульфидной связью. Локализован на апикальной поверхности клеток почек, тонкого кишечника, мозга. Б: Транспортер  $b^0+$  осуществляет независимый от  $Na^+$  обмен нейтральных и двухосновных аминокислот и совместно с родственником транспортером LAT2-4F2hc в кооперации с зависимыми от  $Na^+$  транспортерами обеспечивает реабсорбцию цистина, аргинина, лизина, орнитина. Недостаточность транспортера сопровождается цистинурией.



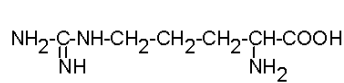
**Система L** - обеспечение трансмембранного перемещения ам.к-т – плохих субстратов для  $Na^+$ -зависимых транспортеров, путем облегченной диффузии.

(почки)

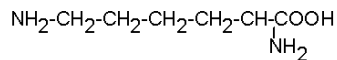


Межуточный обмен,  
образование конечных продуктов и их выведение

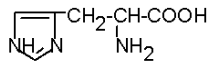
## Незаменимые аминокислоты



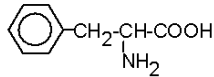
**Аргинин**



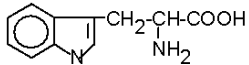
**Лизин**



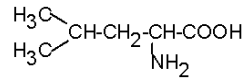
**Гистидин**



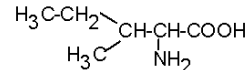
**Фенилаланин**



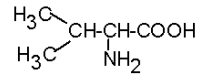
**Триптофан**



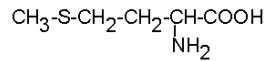
**Лейцин**



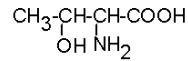
**Изолейцин**



**Валин**

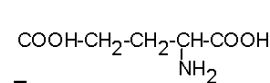


**Метионин**

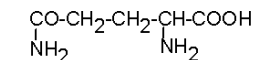


**Треонин**

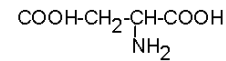
## Заменимые аминокислоты



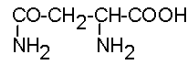
**Глутамат**



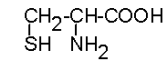
**Глутамин**



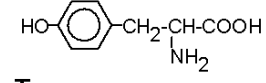
**Аспартат**



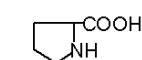
**Аспарагин**



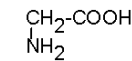
**Цистеин**



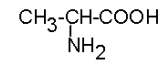
**Тирозин**



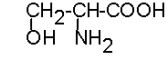
**Пролин**



**Глицин**



**Аланин**



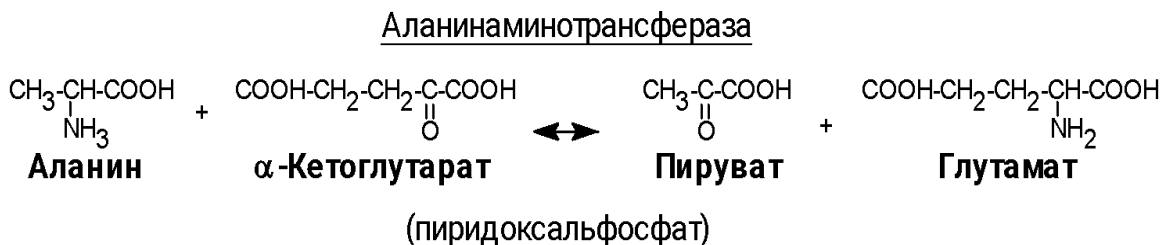
**Серин**

Строительный материал для белков  
и азотсодержащих соединений;  
источник энергии

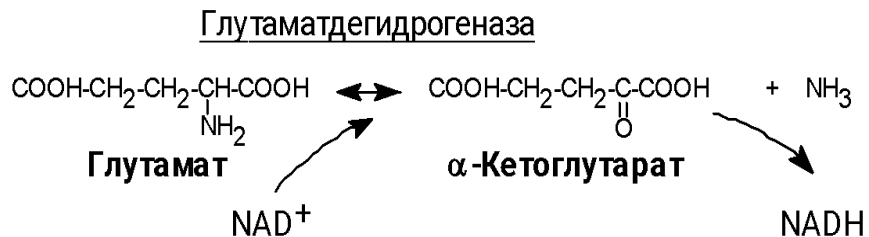
## Распад аминокислот

Аминотрансферазы переносят аминогруппу на  $\alpha$ -кетоглутарат.  
Образовавшийся глутамат подвергается окислительному дезаминированию.  
Обратные реакции обеспечивают синтез аминокислот

обратимые  
реакции  
переаминирования



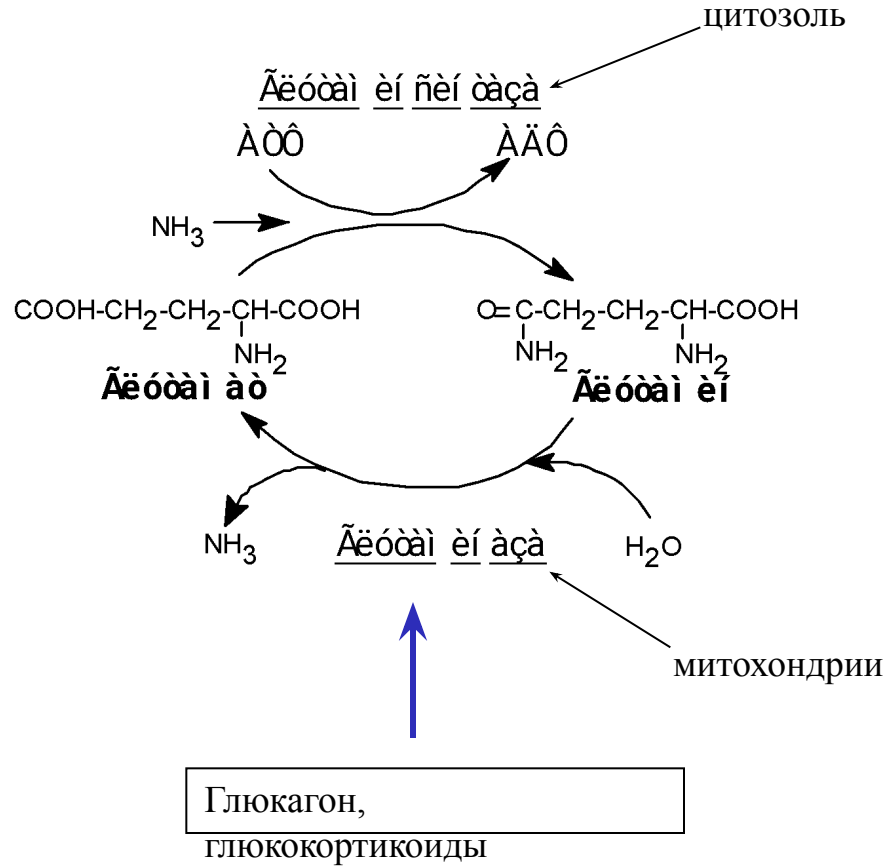
окислительное  
дезаминирование –  
удаление избытка  
аминокислот



Обратная реакция –  
восстановительное  
аминирование

Баланс между аминокислотами поддерживается за счет взаимопревращений.

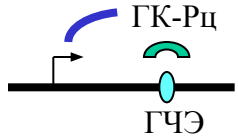
## Взаимопревращения глутамата и глутамина



Глутамин – источник энергии, предшественник для глюконеогенеза, переносчик аммиака



# Регуляция обмена аммиака в печени и почках



ГЧЭ интрона 1 обеспечивает индукцию глюкокортикоидами экспрессии глутаминсинтазы

Мышца, легкие  
[голод, диабет, стресс]

Глутаминсинтаза  
[транскрипция, стабильность мРНК, стабильность белка]

Кишечник  
[белковая пища]

Глутамин

↓ Глутаминаза [транскрипция]

Глутамат

↓

Глюкоза

$\text{NH}_3$

→ Цикл мочевины

## Печень

Глюкагон

↓

цАМФ

↓

CRE

↓

Глутаминаза [транскрипция]

Глюкокортикоиды

↓

GR

↓

GRE

↓

[голод, диабет, стресс, белковая пища]

## Почки

Глутамин

↓ Глутаминаза [стабилизация мРНК]

$\text{NH}_3$

↓

Глутамат

↓ Глутаматдегидрогеназа [стабилизация мРНК]

$\text{NH}_3$

↓

$\alpha$ -Кетоглутарат

↓ PEPCK [транскрипция]

Глюкоза

Зета-кристаллин

↓ рHRE 3'-нетранслируемой области

[ацидоз]

[ацидоз]

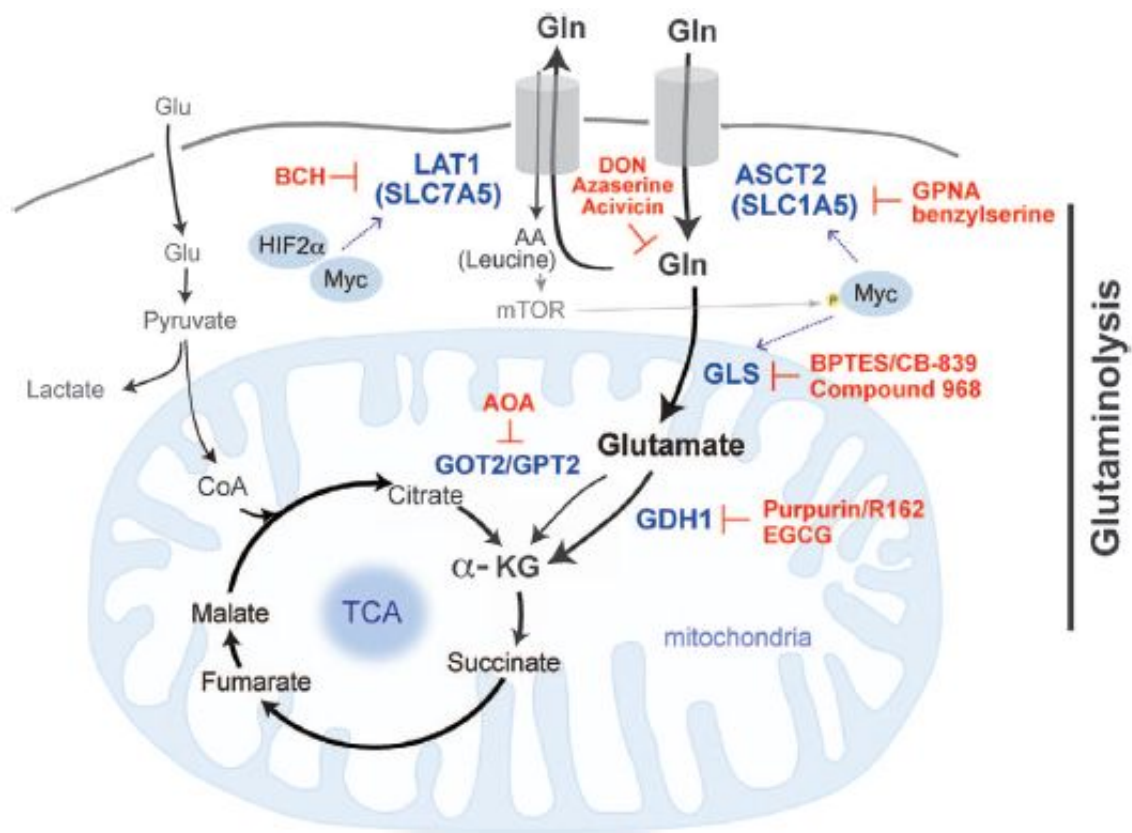
↓

SAPK p38

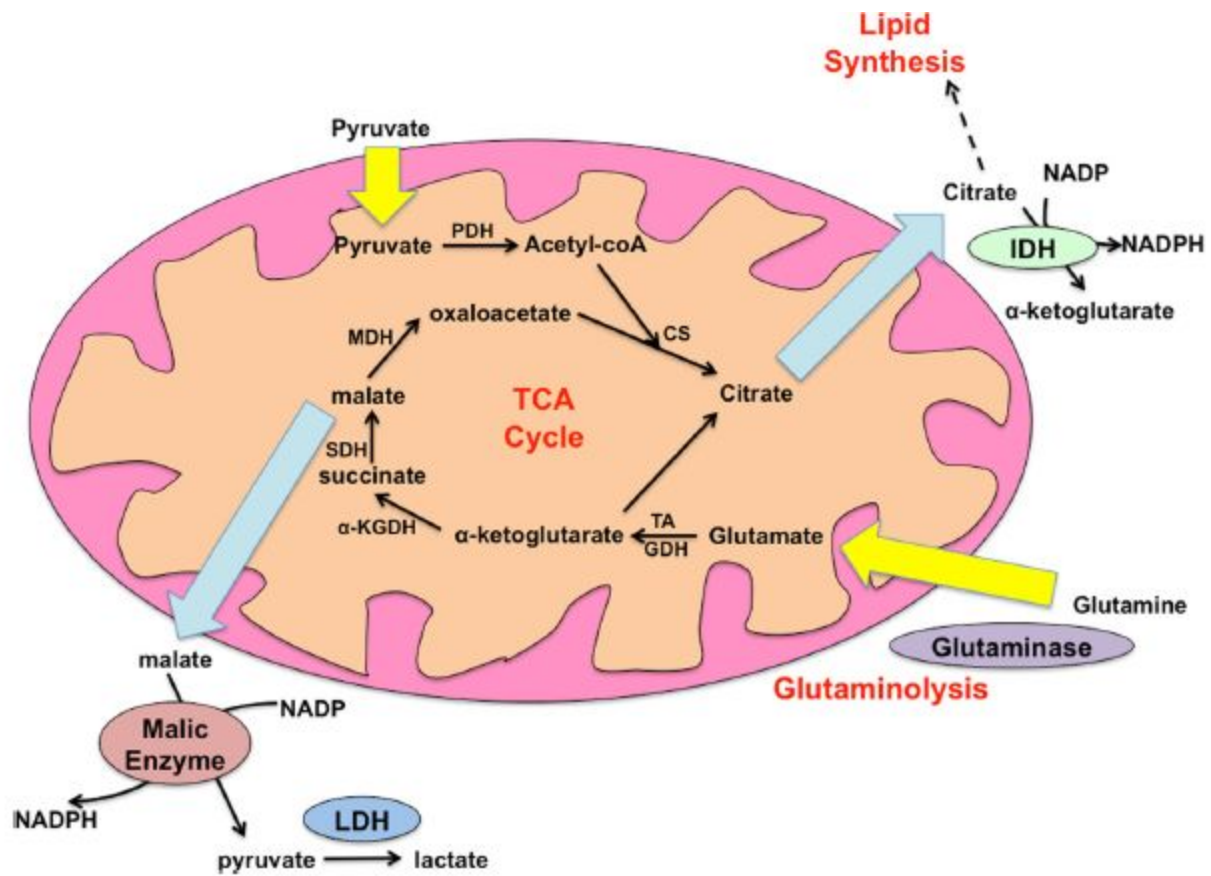
← ATF-2

← CRE

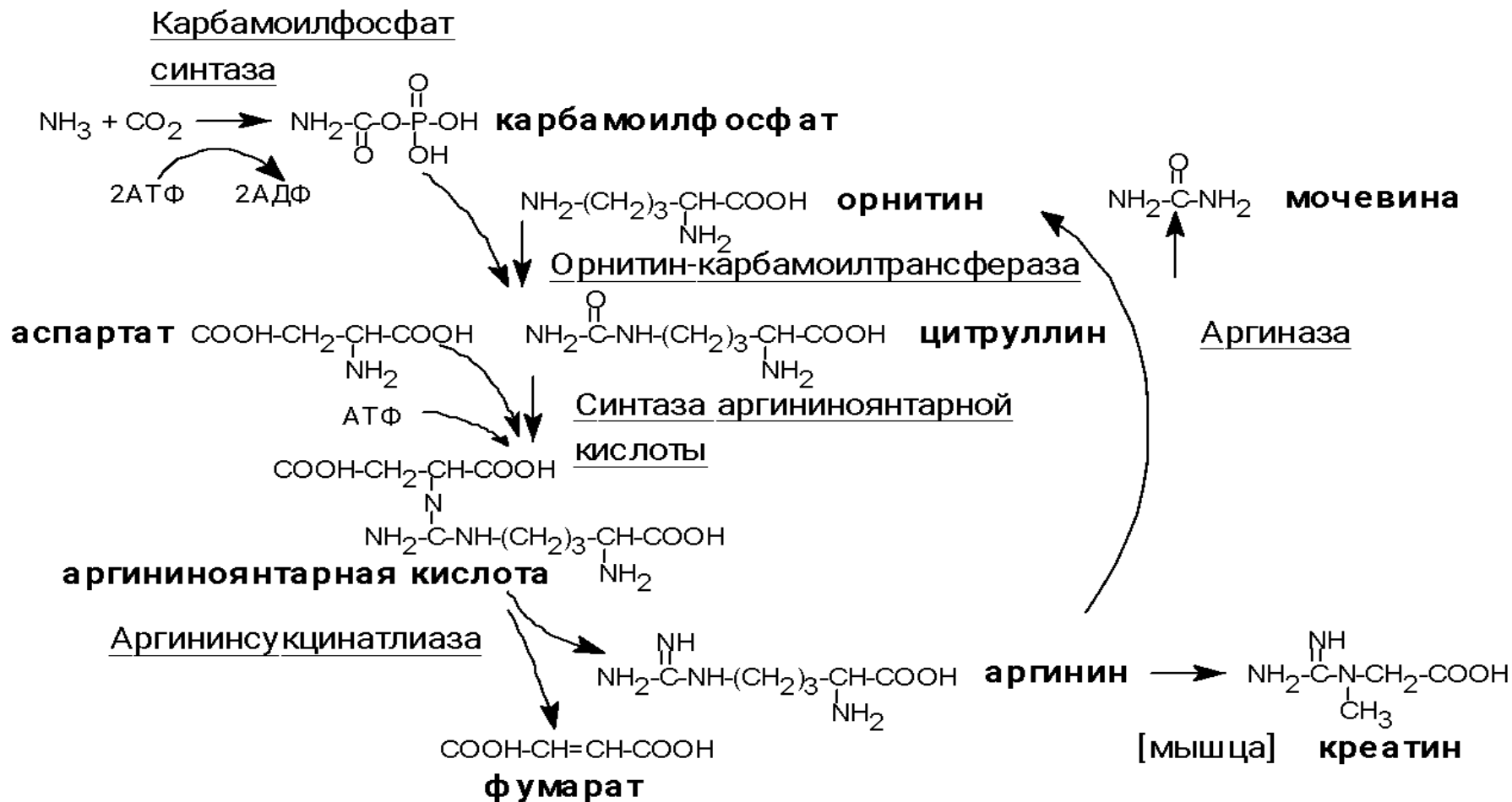
Стабилизация рН



Сдвиги в метаболических процессах запускают процесс неопластической трансформации?



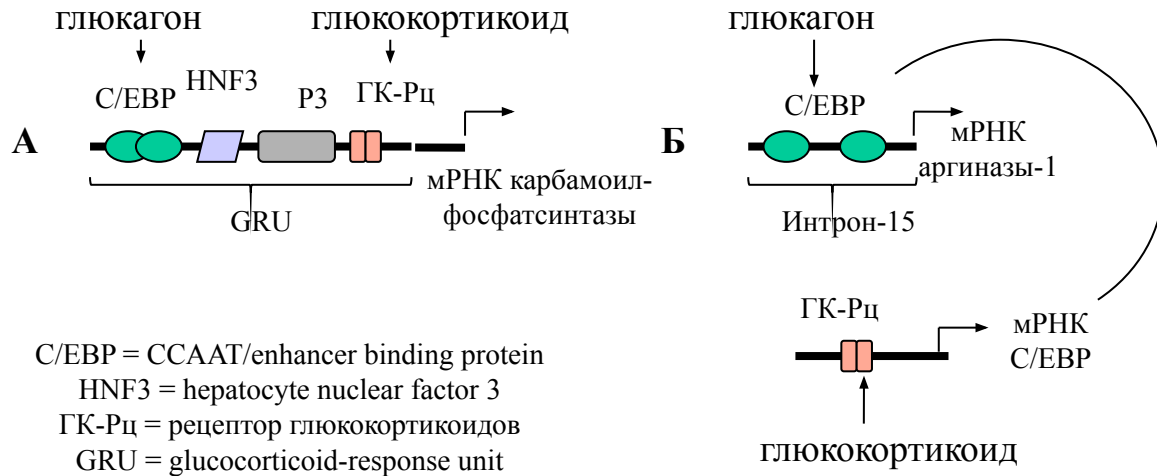
Цикл мочевины – основной путь утилизации аммиака, образующегося из аминокислот и азотсодержащих соединений.



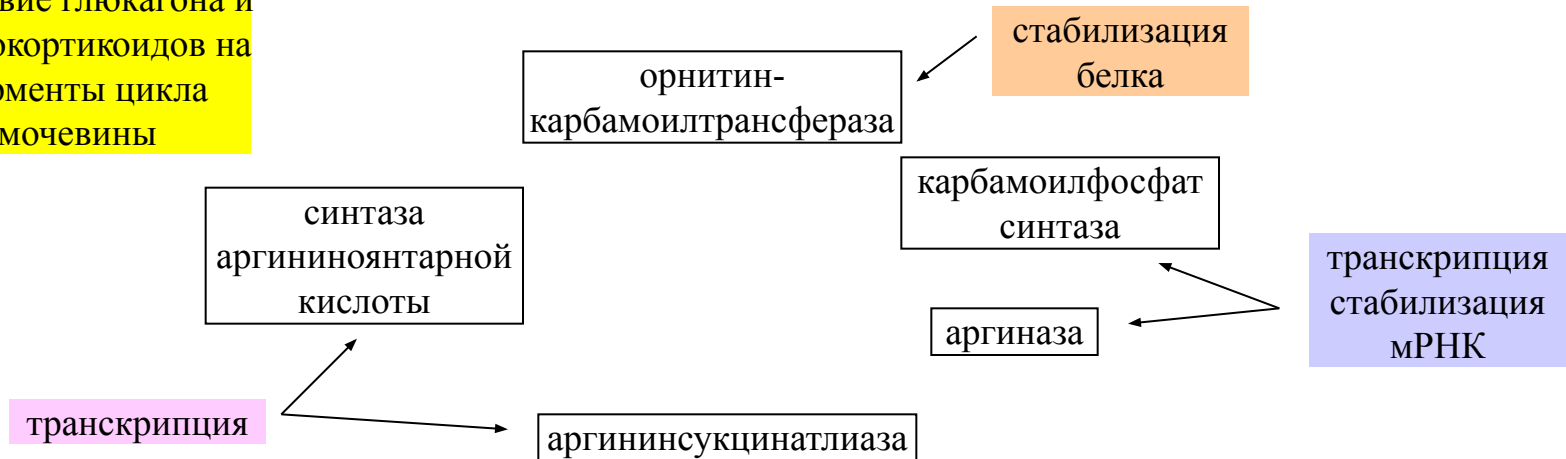
Недостаточность ферментов ( гипераммониемия, цитруллинемия, аргининсукциникэсидурия, аргининемия) - рвота, летаргия, припадки, задержка умственного развития и психомоторной функции, увеличение печени, потери сознания, паралич 4х конечностей и даже смерть.

Отдаленный энхансер обеспечивает стимуляцию транскрипции гена карбамоилфосфатсинтазы глюкокортикоидами и глюкагоном

Энхансер гена аргиназы-1 обеспечивает стимуляцию глюкагоном и [опосредованно] глюкокортикоидами  
C/EBP – белок, связывающий ССАТ/энхансер



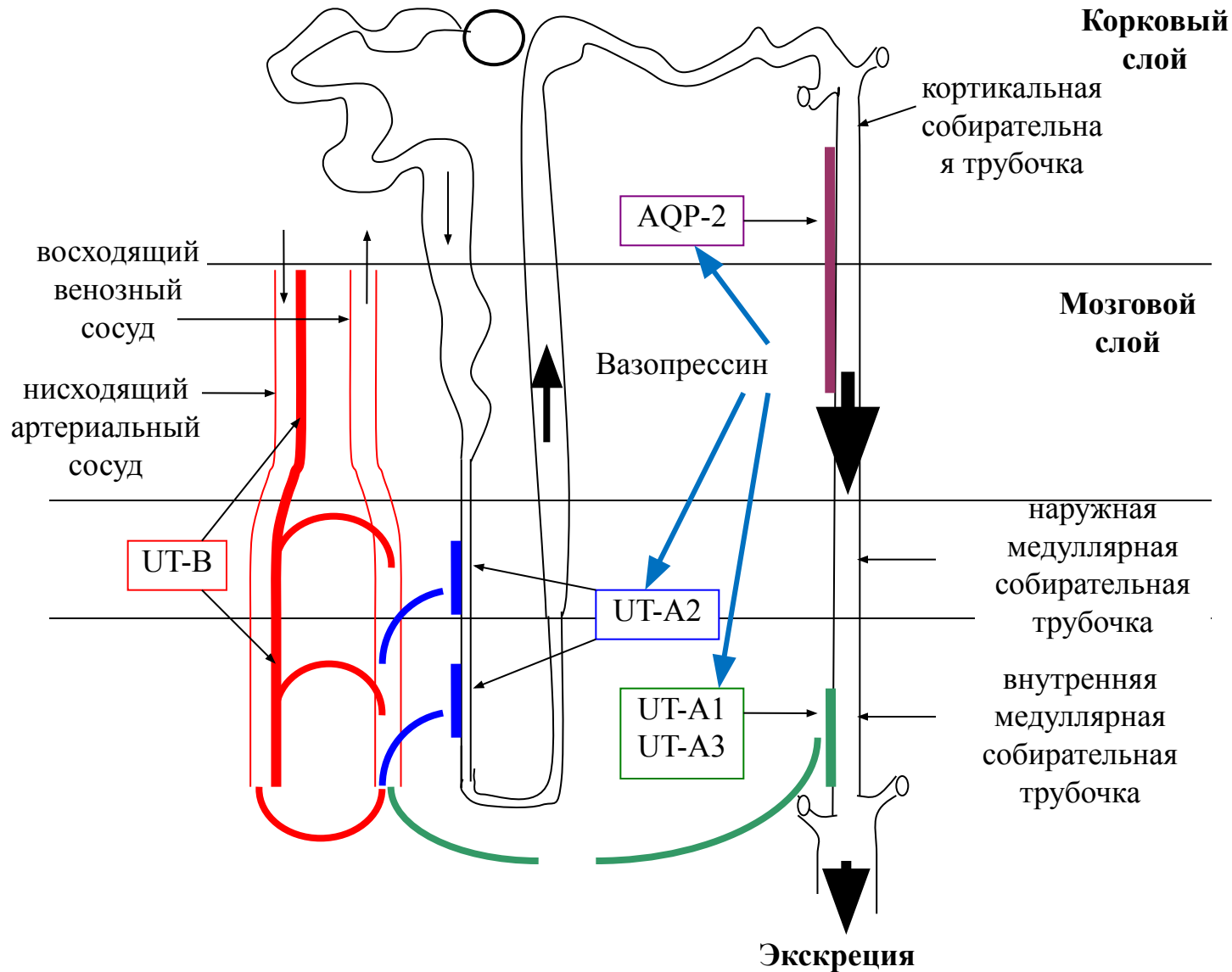
Синергичное действие глюкагона и глюкокортикоидов на ферменты цикла мочевины



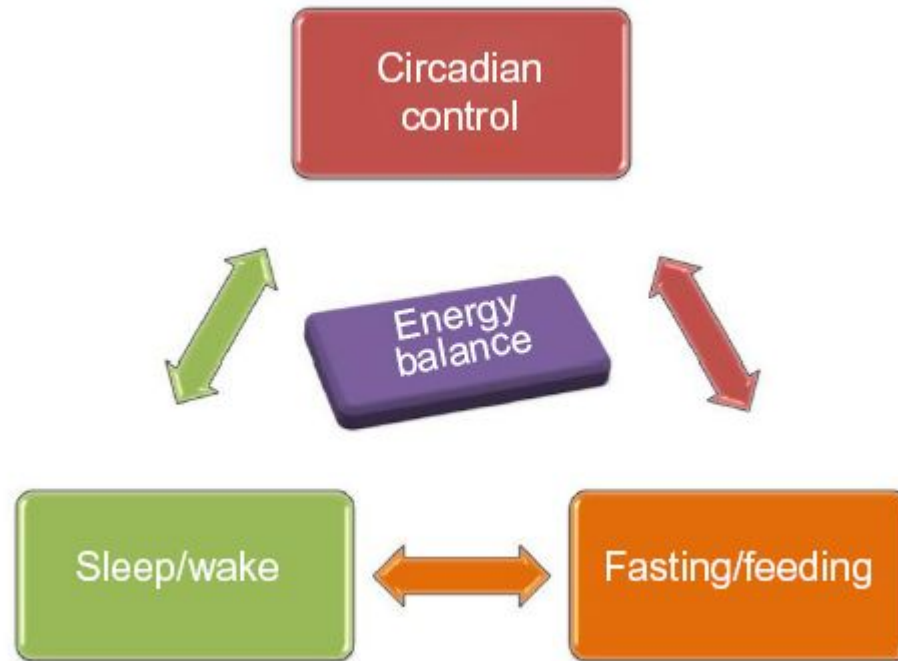
# Транспорт и концентрирование мочевины в нефроне

UT – транспортеры мочевины; AQP - аквапорин

40-50% от всех  
компонентов мочи



Регуляция циркадных ритмов и метаболизма с участием ядерного рецептора Rev-erba



**Figure. Bidirectional relationship between circadian clock, sleep-wake, and fasting-feeding behavior underlies maintenance of energy balance in the body.**

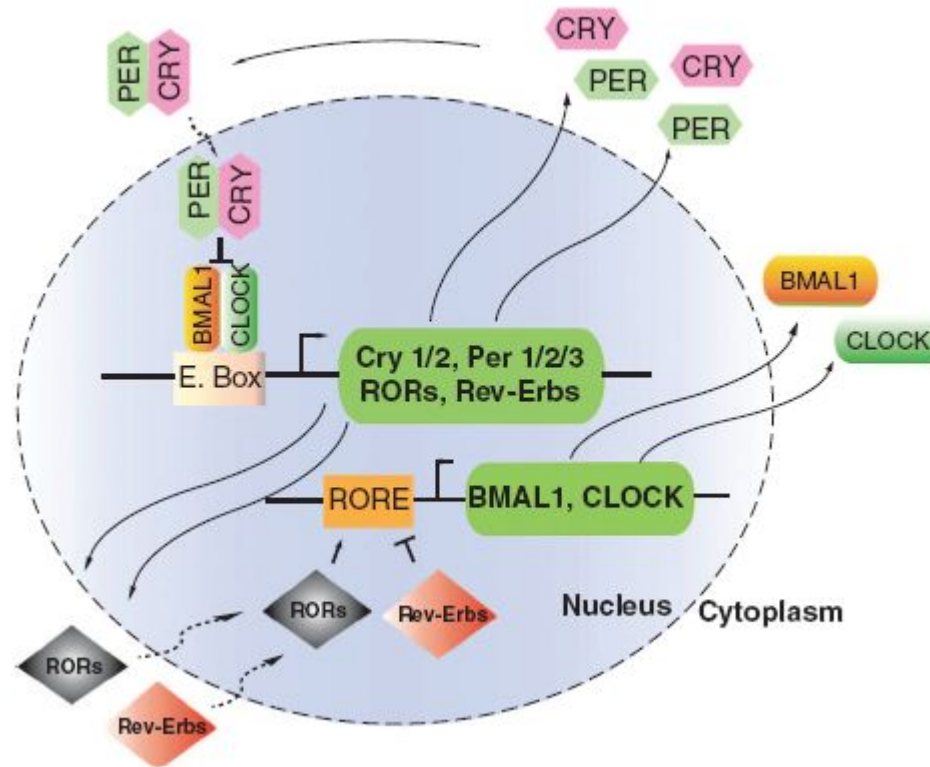


Сигналы света с сетчатки через ретиногипоталамический тракт попадают в супрахиазматическое ядро мозга – центральная синхронизация циркадных ритмов.

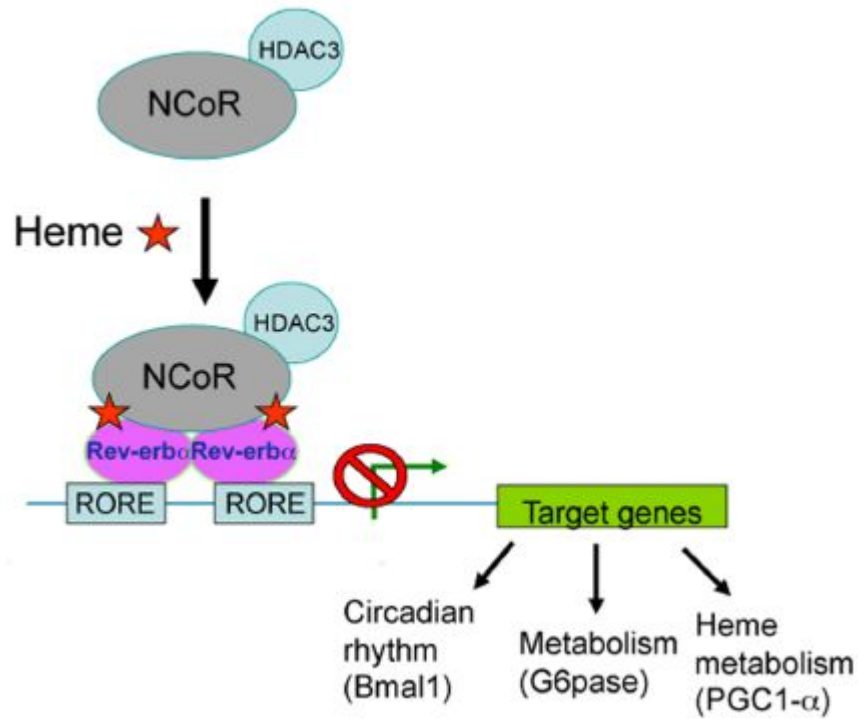
В результате происходит активация генов PER1, PER2, PER3, вызывающих бодрствование или его отмену (изменение физиологических процессов, таких как сердечно-сосудистая активность, деятельность мозга и др, а также метаболизм).

Хроническая десинхронизация приводит к депрессии, ожирению, нарушению метаболического гомеостаза.

Главный механизм молекулярных часов – петли негативной обратной связи, включающие транскрипционные факторы: **CLOCK** - circadian locomotor output kaput, **BMAL1** - The Brain and Muscle ARNT (Aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator)-like 1 и их гены - мишени - PERIOD (**PER**) и CRYPTOCHROME (**CRY**), а также ядерные рецепторы **Rev-erb** и **ROR** (рецептор ретиноевой кислоты)

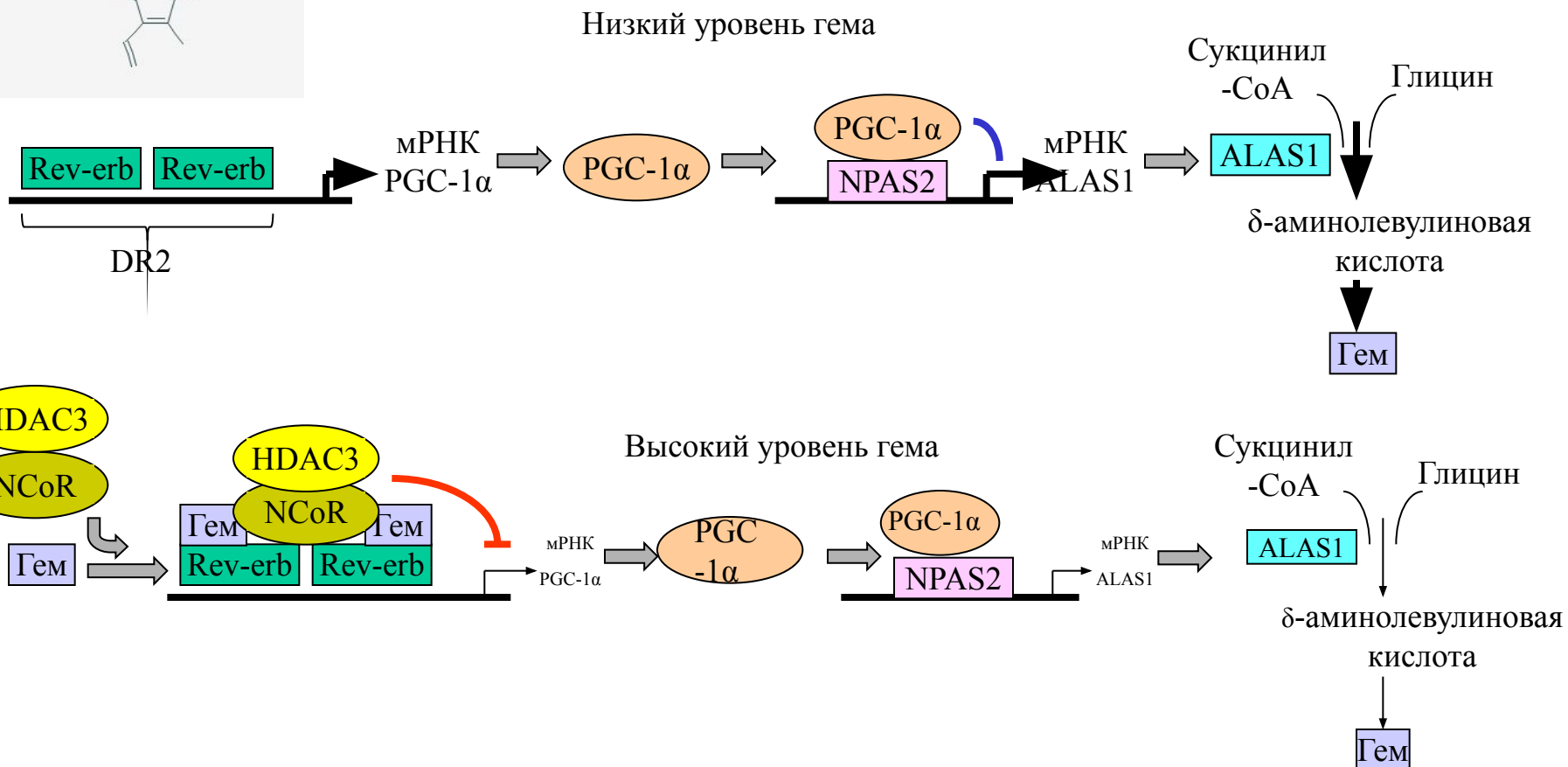
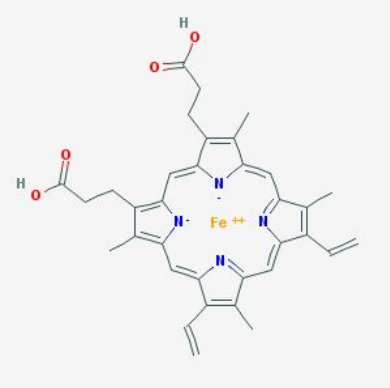


Гетеродимер CLOCK- BMAL1 связывается с энхансером E-box, локализованным в промоторном районе генов PER и CRY, активируя их транскрипцию. После трансляции белки PER и CRY осуществляют транслокацию в ядро и ингибируют CLOCK- BMAL1, приводя к снижению транскрипции своих генов. Вторая петля обратной связи: гетеродимер CLOCK- BMAL1 также индуцирует экспрессию Rev-erb и ROR. В свою очередь, ROR активирует транскрипцию CLOCK- BMAL1, в то время как, Rev-erb репрессирует CLOCK и BMAL1, связываясь с RORE – чувствительным элементом рецептора ретиноевой кислоты



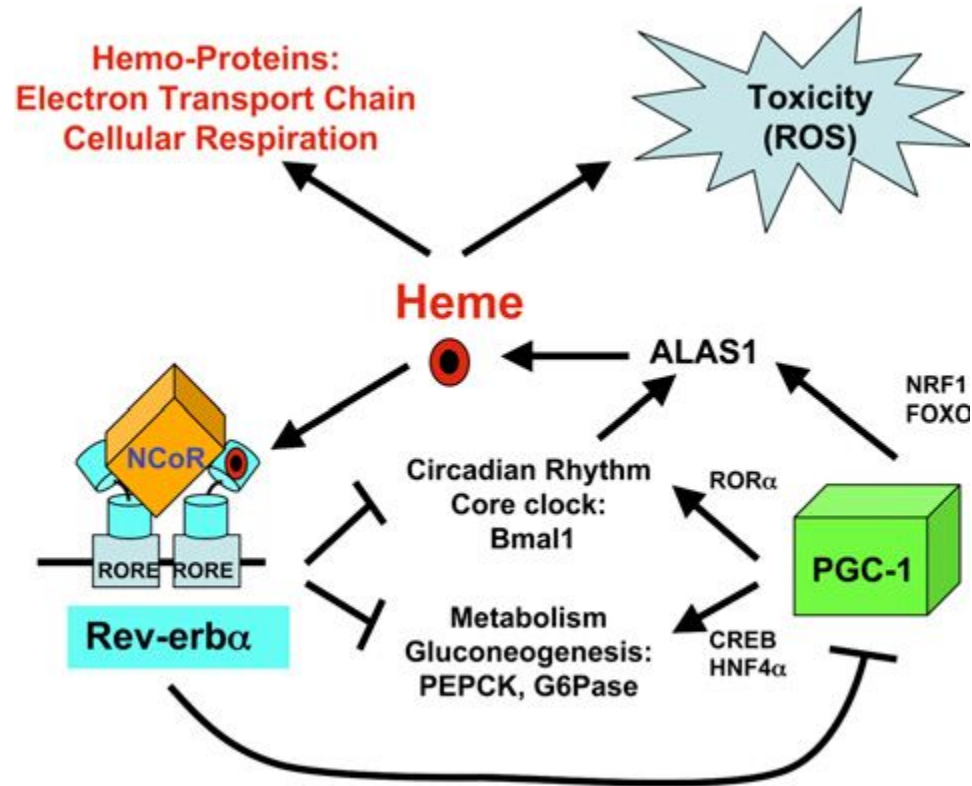
Rev-erb $\alpha$  координирует циркадные ритмы и метаболизм гем-зависимым путем. Связывающий элемент Rev-erb $\alpha$  - RORE, присутствует не только в генах, отвечающих за биологические часы, но и в важных для метаболизма генах. Гем – физиологический лиганд Rev-erb $\alpha$ , рекрутирует корепрессорный комплекс – корепрессор ядерных рецепторов (NCoR) и гистондеацетилазу 3 (HDAC3) в гомодимеры Rev-erb $\alpha$  и усиливает репрессию генов – мишеней. Связывание гема с Rev-erb $\alpha$  вызывает ингибирование его собственного биосинтеза.

## Ауторегуляция уровня гема с участием сенсора гема Rev-erb $\alpha$



Лимитирующим ферментом биосинтеза гема является  $\delta$ -аминолевулинатсинтаза (ALAS1). Ее экспрессия стимулируется PPAR- $\gamma$  коактиватором-1 $\alpha$  (PGC-1), экспрессия которого находится под негативным контролем Rev-erb $\alpha$ . Высокий уровень гема в клетке усиливает репрессорную функцию Rev-erb $\alpha$  за счет рекрутирования корепрессора ядерных рецепторов (NCoR) и гистондеацетилазы 3 (HDAC3)

В гемопротеинах, таких, как гемоглобин и цитохромы, гем является простетической группой, функционирующей как переносчик кислорода и электронов. Однако, в избытке гем может служить причиной оксидативного стресса, взаимодействуя с  $O_2$ , что приводит к повреждению ДНК, окислению липидов и денатурации белков. Поэтому синтез гема очень жестко регулируется.



Rev-erb $\alpha$ , таким образом, служит сенсором, чья функция – сохранять внутриклеточный уровень гема в строго ограниченных рамках в нормальных физиологических условиях.