

# Метаболизм сложных белков

1. Метаболизм гема

2. Метаболизм нуклеотидов

## Сложные белки - протеиды

Сложные белки классифицируются по характеру *простетической* группы:

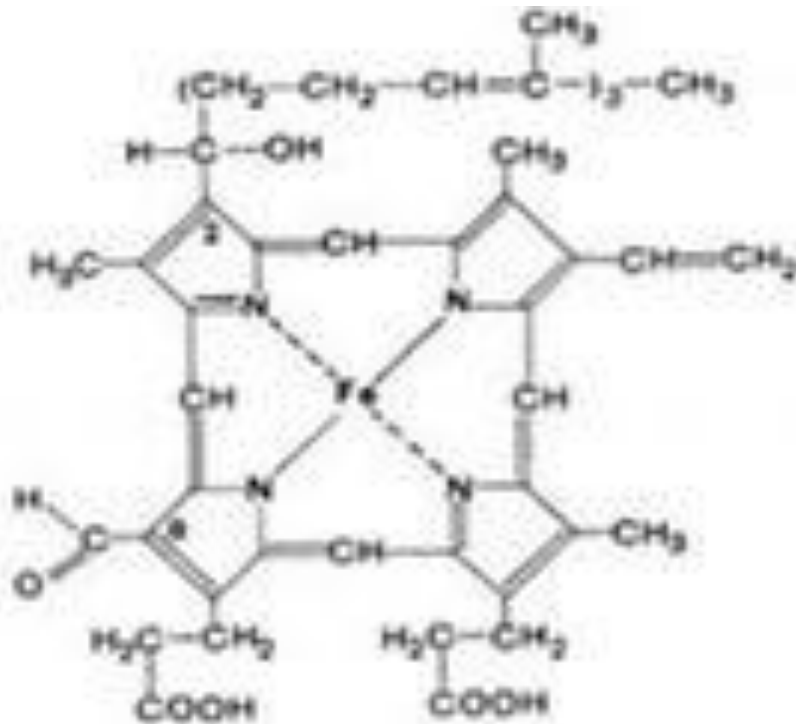
- **Хромопротеиды** ( к ним относятся гемпротеиды, простетическая группа - *гем*);
- **Нуклеопротеиды** (простетическая группа – *нуклеотиды*);
- **Гликопротеиды** (простетическая группа – *углеводы*);
- **Липопротеиды** ( простетическая группа – *липиды*);
- **Фосфопротеиды** ( простетическая группа – *фосфорная кислота*)
- **Белковая часть метаболизируется по уже известному нам механизму.**

# Гемпротеиды. Гем

- Гемпротеиды человека представлены следующими веществами: гемоглобин, миоглобин, цитохромы, каталаза и др.

Гем состоит из  $Fe^{++}$  и порфирина;

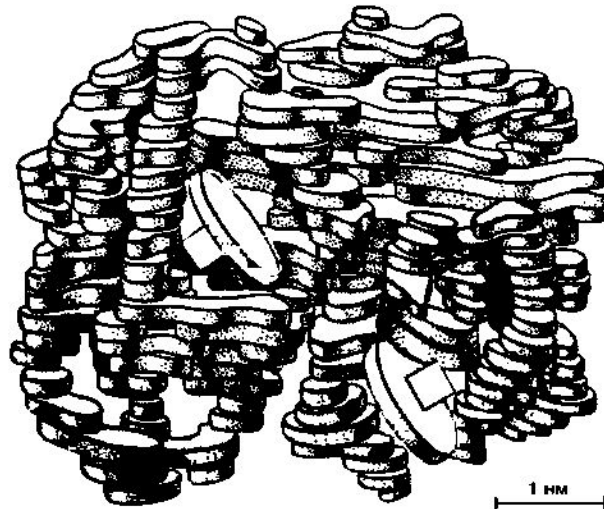
Порфирин представлен пиррольными кольцами, связанные метиновыми мостиками.



Гем а (α-гематин)

# Гемоглобин

- Молекула гемоглобина А представлена:  
4 гема связаны с попарноодинаковыми  
пептидными цепями  $2L = 2\beta$   
Синтез на рибосомах цепей  $L$  и  $\beta$   
строго контролируется ( $L = \beta$ )



# Источники гема

## 1. **Пищевые продукты** - (экзогенный путь) не имеет значения.

В пищевом рационе в составе продуктов животного происхождения (гемоглобин, миоглобин). В желудке под действием пепсина и HCL расщепляются **на гем и белковую часть**. Белковая часть подвергается перевариванию по известному механизму. **Гем окисляется в гематин, который не всасывается и выходит с калом.**

## 2. **Синтез de novo!!!**

# Синтез гема

- **Синтез de novo – источник гема!!!**

Место синтеза все ткани (не имеет значения), основное - **костный мозг** (исключение – *эритроциты* – нет рибосом)

## Источники **железа** для синтеза:

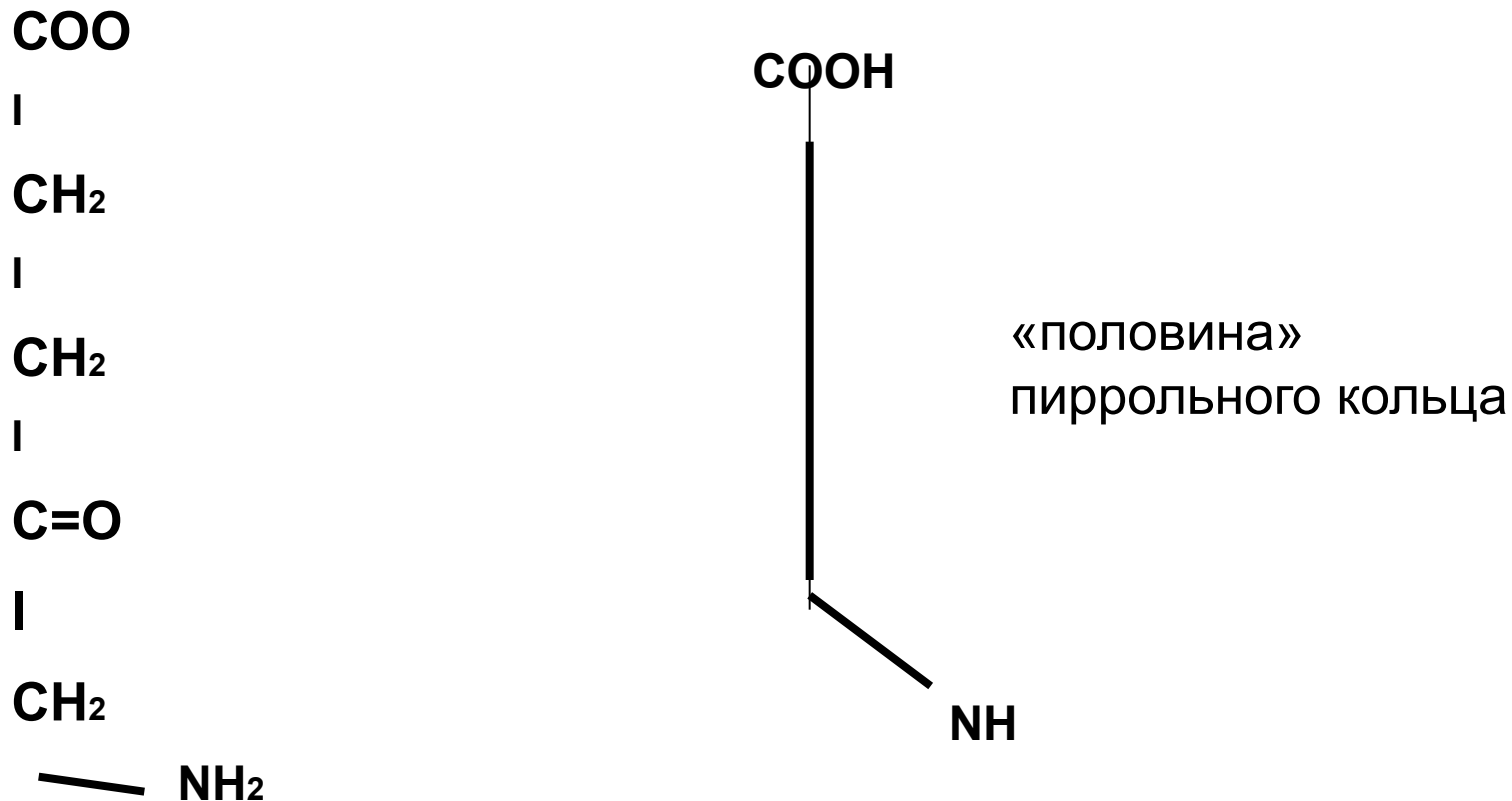
- **а. пищевые продукты** (экзогенный источник)- **негеминовое железо** в составе органических солей и железосодержащих негеминовых белков (говядина, гов. печень, птица, рыба, гречка, просо). **Fe+++**
- Из пищевых продуктов **Fe +++** высвобождается в кислой среде желудочного сока. Всасывается в 12-перстной кишке в виде **Fe++**, **Fe+++ → Fe++** (аскорбиновая кислота)
- Суточный рацион содержит от 10 – 30 мг железа, всасывается около 10 % от введенного.
- Выводится в сутки около 1 мг. Излишнее кол-во депонируется в составе белка **ферритина**. Степень всасывания железа в ЖКТ контролируется ферритином энтероцитов.
- Транспорт железа в крови осуществляется белком **трансферрином**.
- **б. железо, освобождающееся при постоянном распаде гемоглобина, реутилизируется вновь**
- **Депо железа в тканях – ферритин** ( наибольшее кол-во содержится в печени, селезенке, костном мозге)

# Синтез гема

- Первая реакция в митохондриях:

глицин + сукцинилКоА → 5-аминолевулиновая кислота

Фермент- **5-аминолевулинатсинтаза**, кофермент **фосфопиридоксаль (В6)**. Активность регулируется аллостерически. Ингибитор – **гем**.



# Синтез гема

Глицин + сукцинилКоА

↓ *аминолевулинатсинтаза*

5 аминолевулиновая кислота

2 молекулы конденсируются



Порфобилиноген Пиррольное кольцо

4 кольца конденсируется



*Синтаза, косинтаза*  
Уропорфириноген III

↓ *-CO<sub>2</sub> декарбоксилаза*

Копропорфириноген III



*-CO<sub>2</sub> декарбоксилаза*  
Протопорфирин IX



*+Fe<sup>++</sup> хелатаза*

Гем



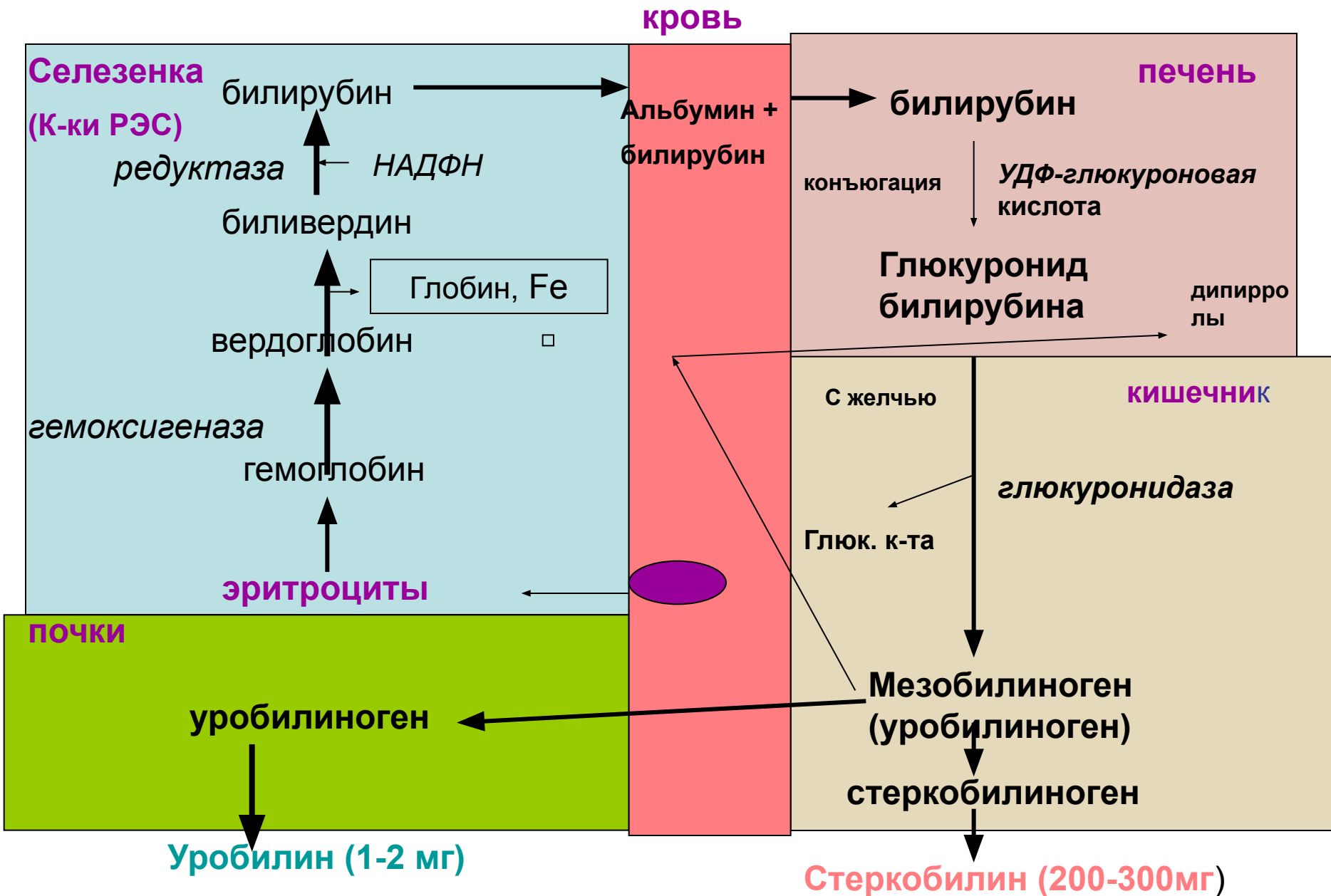
# Нарушения синтеза гема

- **Порфирии** - (*порфирин* – пурпурный(греч.) сопровождаются накоплением в крови порфириногенов и их окисленных продуктов **порфиринов** (окрашенные).
- **Наследственные** связаны с генетическими дефектами ферментов синтеза гема: синтазы и косинтазы, декарбоксилаз:
- **Эритропоэтическая** (снижение синтеза в костном мозге) и накопление метаболитов (порфиринов) в эритроцитах, далее в кровь, далее с мочой (Моча – красного цвета)
- **Печеночные** – снижение синтеза в печени и накопление метаболитов (порфиринов) в гепатоцитах.

Возможны нейропсихические расстройства – метаболиты-нейротоксины; фотодерматиты, нарушение функции печени

**Приобретенные (часто на фоне бессимптомных наследственных)** при- отравление свинцом, приеме лекарственных препаратов – индукторов синтеза 5-аминолевулинатсинтазы - диклофенак, барбитураты, стероиды.

# Катаболизм гема

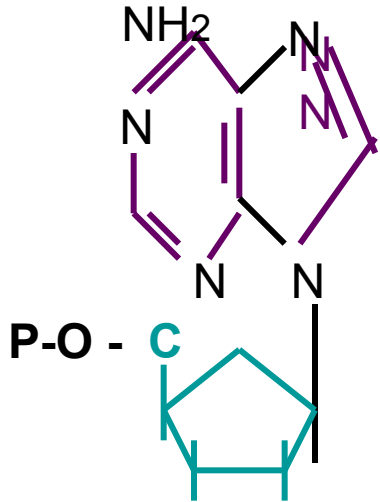


# Билирубин – основной метаболит гема (гидрофобный)

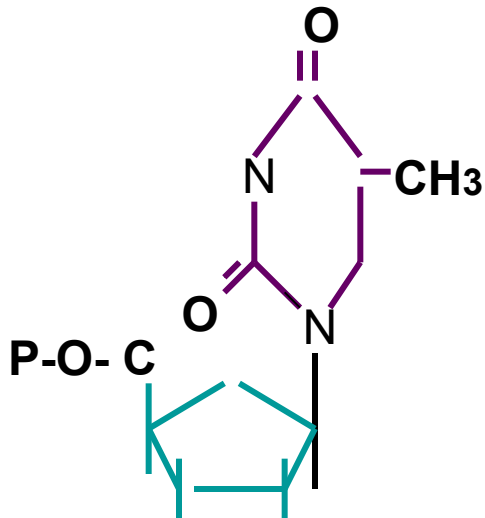
- В норме в крови **общего билирубина** до 20 мкмоль/л
- **Свободный ( непрямой)- 75%**;
- **Связанный - ( прямой) глюкуронид- 25%**
- **Гипербилирубинемия:** *может как следствие:*
  - *А.Образование билирубина в большем кол-ве (вследствие гемолиза), чем то, которое печень может поглотить;*
  - *Б. повреждение гепатоцитов, нарушающих экскрецию билирубина в кишечник;*
  - *В. закупорка желчных выводящих протоков (опухоль, камни)*
- *В зависимости от уровня повреждения различают надпеченочная( гемолитическая), печеночная, (паренхиматозная); подпеченочная( механическая, обтурационная)*

# **Метаболизм нуклеотидов**

# Строение нуклеотидов



← Адениловый нуклеотид  
Гуаниловый нуклеотид



← Тимидиловый нуклеотид  
Цитидиловый нуклеотид  
Уридиловый нуклеотид

# Метаболизм нуклеотидов – (простетическая группа нуклеопротеидов)

## Значение нуклеотидов:

1. Мономеры нуклеиновых кислот – ДНК и РНК;
2. Нуклеотиды- трифосфаты – источники энергии;  
АТФ- универсальный источник энергии; ЦТФ, ГТФ, УТФ- источники энергии в **синтезах**
3. Образуя активные формы сульфатов ( ФАФС), глюкуроновой кислоты (УДФ-глюкуроновая кислота), участвуют в процессах детоксикации;
4. Входят в состав коферментов дегидрогеназ (НАД, ФАД) и кофермента ацетилирования КоА;
5. Циклические формы (цАМФ, цГМФ)- вторичные посредники в проведении гормонального сигнала

# Источники нуклеотидов

1. **Биосинтез de novo** (практически во всех тканях) !!!!
2. **Повторный синтез из готовых структурных компонентов нуклеотидов и нуклеиновых кислот пищи и тканей (реутилизация азотистых оснований – « путь спасения»)**

# Превращение нуклеопротеидов пищи в ЖКТ

**нуклеопротеиды**

*HCL*

*Пепсин - желудок*

*Трипсин - 12 перстная кишка*

**Нуклеиновые кислоты + белок → аминокислоты**

Деполимеризация-  
разрыв  
фосфорноэфирных  
связей

*Нуклеазы -12-перстная кишка:*

*Рибо-, дезоксинуклеазы*

**нуклеотиды**

*Нуклеотидазы  
(фосфатазы)*

PP

**Нуклеозиды- (могут всасываться)**

*Нуклеозидазы – (гликозидные связи)*

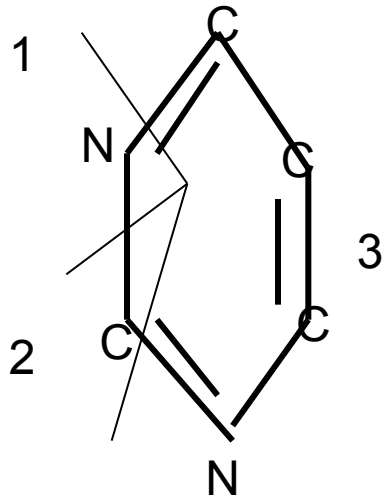
**Своб. азотистые основания + рибоза или  
дезоксирибоза (всасываются)**



## Биосинтез нуклеотидов de novo !!!

- ***Азотистые основания*** синтезируются из низкомолекулярных предшественников
- ***Рибозы***- источник - пентозофосфатный путь;
- ***Фосфорная кислота*** поступает с пищей

# Биосинтез пиримидиновых нуклеотидов de novo



Субстраты синтеза:

1. Амид глутаминовой кислоты
2.  $CO_2$
3. Аспарагиновая кислота

**1 Этап** – синтез пиримидинового основания (синтез **оротовой кислоты**):

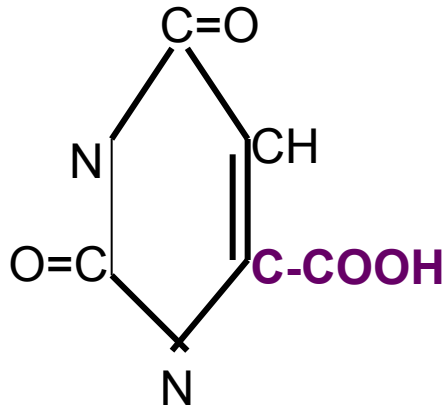
**А.** Амид глутаминовой кислоты +  $CO_2$  + АТФ  $\rightarrow$  карбомилфосфат

**Фермент-** карбомилфосфатсинтаза (вит. Н)

**Б.** карбомилфосфат + аспарагиновая кислота  $\rightarrow$  карбомиласпартат

**В.** циклизация карбомиласпартата  $\rightarrow$  **оротовая кислота**

# Биосинтез пиримидиновых нуклеотидов



**Оротовая кислота** -  
сформированное  
пиримидиновое кольцо

**2 этап:** присоединение оротовой кислоты к производному рибозы-5-фосфат – **Фосфорибозилдифосфату:**

**А. образование фосфорибозилпирофосфата (ФРПФ)**

**Рибоза-5-фосфат + АТФ → фосфорибозилдифосфат**

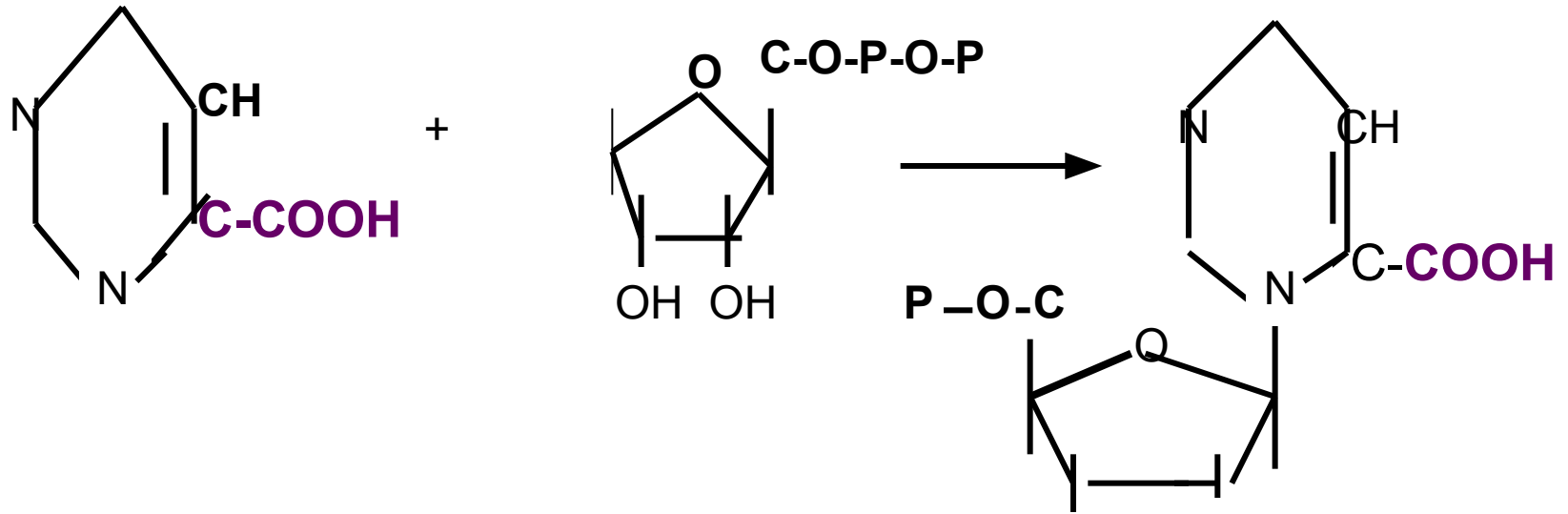
**Фермент – фосфорибозилдифосфатсинтаза**

**Б. непосредственный перенос оротовой кислоты на фосфорибозилдифосфат с образованием нуклеотида -**

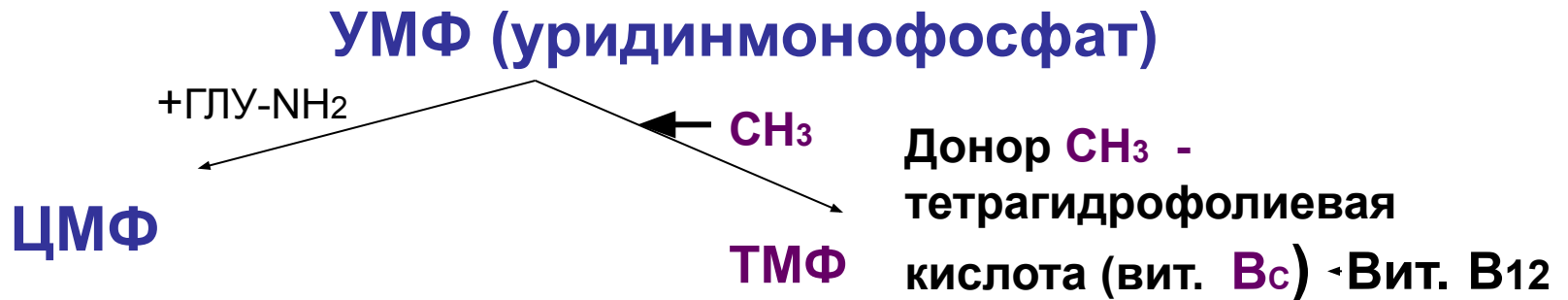
**Оротидин – 5- фосфат ( оротатфосфорибозилтрансфераза)**

# Биосинтез пиримидиновых нуклеотидов

- Б. непосредственный перенос оротовой кислоты на фосфорибозилдифосфат с образованием нуклеотида - Оротидин – 5- фосфат ( оротатфосфорибозилтрансфераза



- В. Декарбоксилирование оротовой кислоты в составе оротидин-5-фосфата ( фермент – декарбоксилаза) с образованием нуклеотида:



## Нарушение синтеза пиримидиновых нуклеотидов

- Оротацидурия ( генетически обусловленное)
- Энзимдефекты-  
оротатфосфорибозилтрансфераза,  
декарбоксилаза;  
«Пиримидиновый голод»- мегалобластическая анемия - нарушен синтез ДНК)

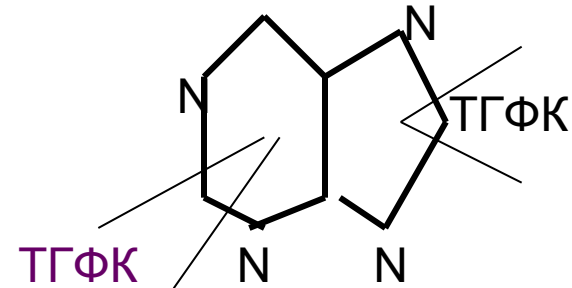
Дефицит витаминов: **Вс** ; **В<sub>12</sub>**

# Биосинтез de novo пуриновых нуклеотидов

Принципиальное отличие в синтезе - пуриновое кольцо формируется на фосфорибозилдифосфате

Предшественники:

Аспарагиновая к-та;  $\text{CO}_2$ ; глицин  
амид глутаминовой кислоты; ТГФК



Инозинмонофосфат (ИМФ)

Аденозинмонофосфат      гуанинмонофосфат

# Катаболизм пуриновых нуклеотидов

1 Этап: распад нуклеотида в тканях до азотистого основания, рибозы(дезокси-), фосфорная кислота.

*Ферменты : тканевые нуклеазы, нуклеотидазы; нуклеозидазы.*

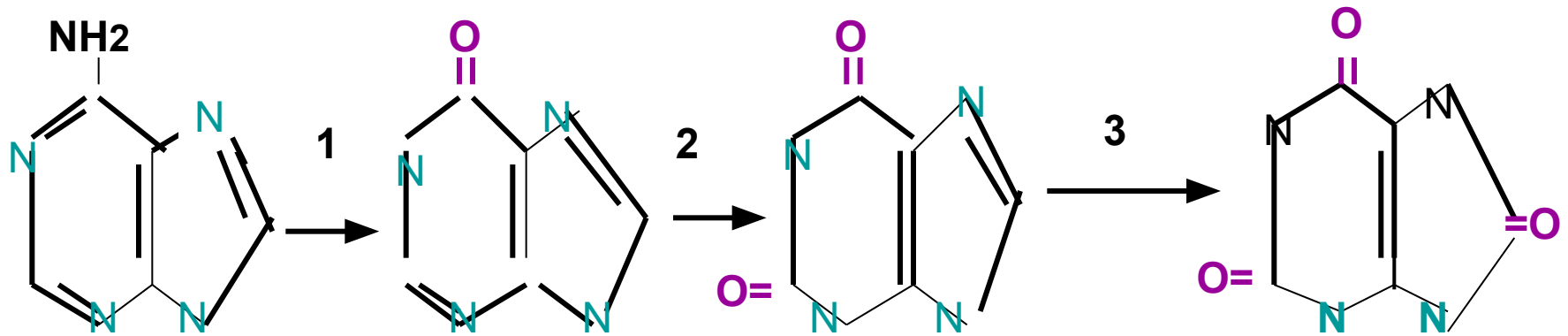
2.Этап: катаболизм пуринового основания:

Аденозин → гипоксантин → ксантин → мочевая кислота

*Ферменты (последовательно):*

*Дезаминаза, ксантиноксидаза, ксантиноксидаза*

# Катаболизм пуриновых оснований (в основном печени)



**Аденозин**

**ГИПОКСАНТИН**

**КСАНТИН**

**МОЧЕВАЯ КИС-ТА**

Ферменты: 1. аденозиндезаминаза;  
2. ксантиноксидаза;  
3. ксантиноксидаза

Мочевая кислота очень плохо растворимое соединение. В биологических жидкостях - в форме комплексов с белками, или в виде уратов.

В крови – 0,15 -0,5 ммоль\л;

с мочой в сутки выводится 0,4- 0,6 г мочевой кислоты

**Гиперурикемия- повышение уровня мочевой кислоты в крови**