

ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава РФ
Кафедра биохимии

Дисциплина: Биохимия

ЛЕКЦИЯ № 12

Специфические пути обмена отдельных аминокислот. Патология

Лектор: Гаврилов И.В.
Факультет: лечебно-профилактический,
Курс: 2

Екатеринбург, 2014г

План:

Серин и глицин. Роль ТГФК и витамина В12 в этих процессах, их нарушение (мегалобластическая анемия).

Цистеин. Образование сульфат-иона, образование ФАФС.

Метионин. Образование S -аденозилметионина (SAM), его участие в реакциях трансметилирования. Ресинтез метионина, роль ТГФК и витамина В12 в этом процессе. Связь обменов метионина и цистеина. Метионин как липотропное вещество. Схема путей обмена глутаминовой и аспарагиновой кислот, их биосинтез, участие в обезвреживании аммиака. Глутамин как донор аминогруппы при синтезе ряда соединений.

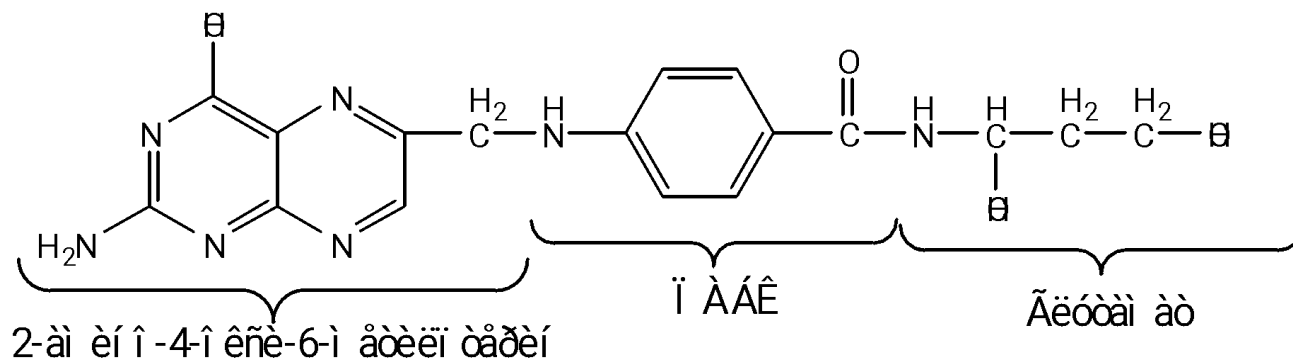
Образование и использование в организме ГАМК и ГОМК. Антиоксидантные, антигипоксические и адаптогенные свойства Глу, Асп, их клинико – фармакологическое значение. Фенилаланин: схема обмена, реакции образования тирозина. Катехоламиновый и меланиновый пути, реакции, регуляция. Гомогентизиновый путь (схема). Фенилкетонурия, альбинизм, алкаптонурия как энзимопатии обмена фенилаланина (механизмы биохимических нарушений, диагностические показатели крови и мочи).

Триптофан: схема основных путей обмена. Реакции биосинтеза серотонина, биологическое значение. Схема кинуренинового пути, и его роль в образовании НАД и снижении потребности в витамине РР.

Серин. Глицин.

В превращениях серина и глицина ключевую роль играют ферменты, коферментом которых служат производные фолиевой кислоты.

Витамин: фолиевая кислота (фолат, витамин B9, витамин Bc, витамин M)



Норма: 200-400 мкг/сут (беременным 800 мкг/сут)

Источник: Синтезируют большинство микроорганизмов, низшие и высшие растения



1. пища (много в зелёных овощах с листьями, в некоторых цитрусовых, в бобовых, в хлебе из муки грубого помола, дрожжах, печени).
2. микрофлора кишечника (плохо всасывается).



Свежие листовенные овощи, хранимые при комнатной температуре, могут терять до 70% фолатов за 3 дня

В процессе приготовления пищи до 95% фолатов разрушается.

Активация фолиевой кислоты

ЖКТ Связывание

Фолиевая кислота + фактор Касла

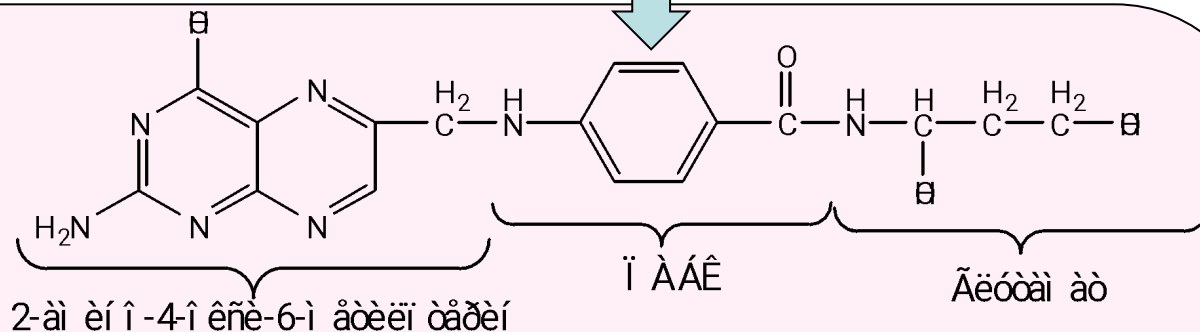
Всасывание: тощая кишка, 50%

5 - 20 мкг/литр

Кровь

Фолиевая кислота + белки крови

Печень

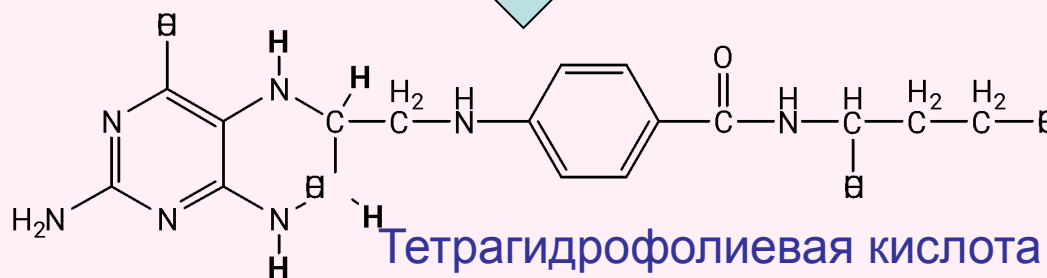


2НАДФН₂

2НАДФ⁺

Дегидрофолатредуктаза

- метотрексат



2/3 в печени

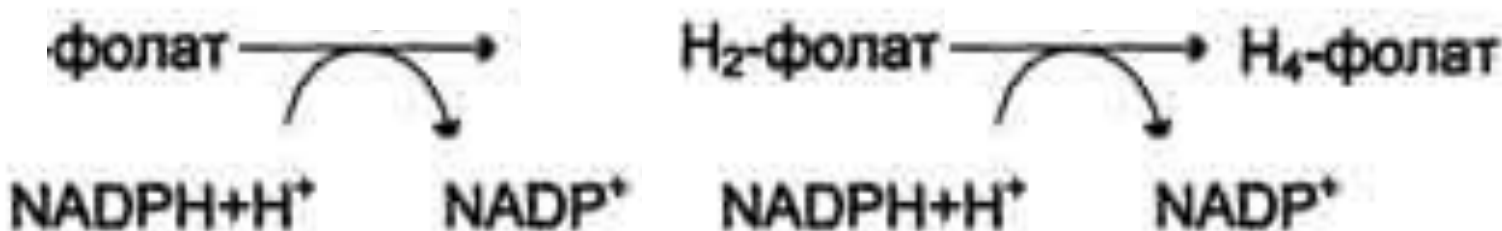
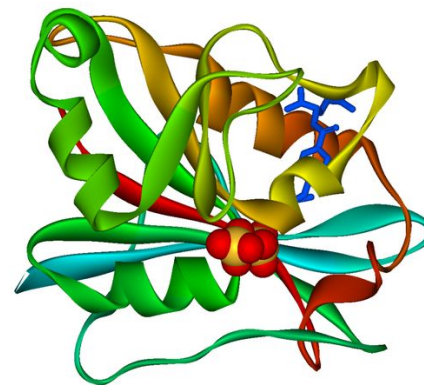
1% от общего запаса / сут

Моча

1/3 в ткани

Дигидрофолат-редуктаза (1.5.1.3) (англ. Dihydrofolate reductase, DHFR)

Хромосомная локализация
5q11.2-q13.2



Мощный ингибитор: **метотрексат** — противоопухолевый препарат из группы антиметаболитов, антагонист фолиевой кислоты.

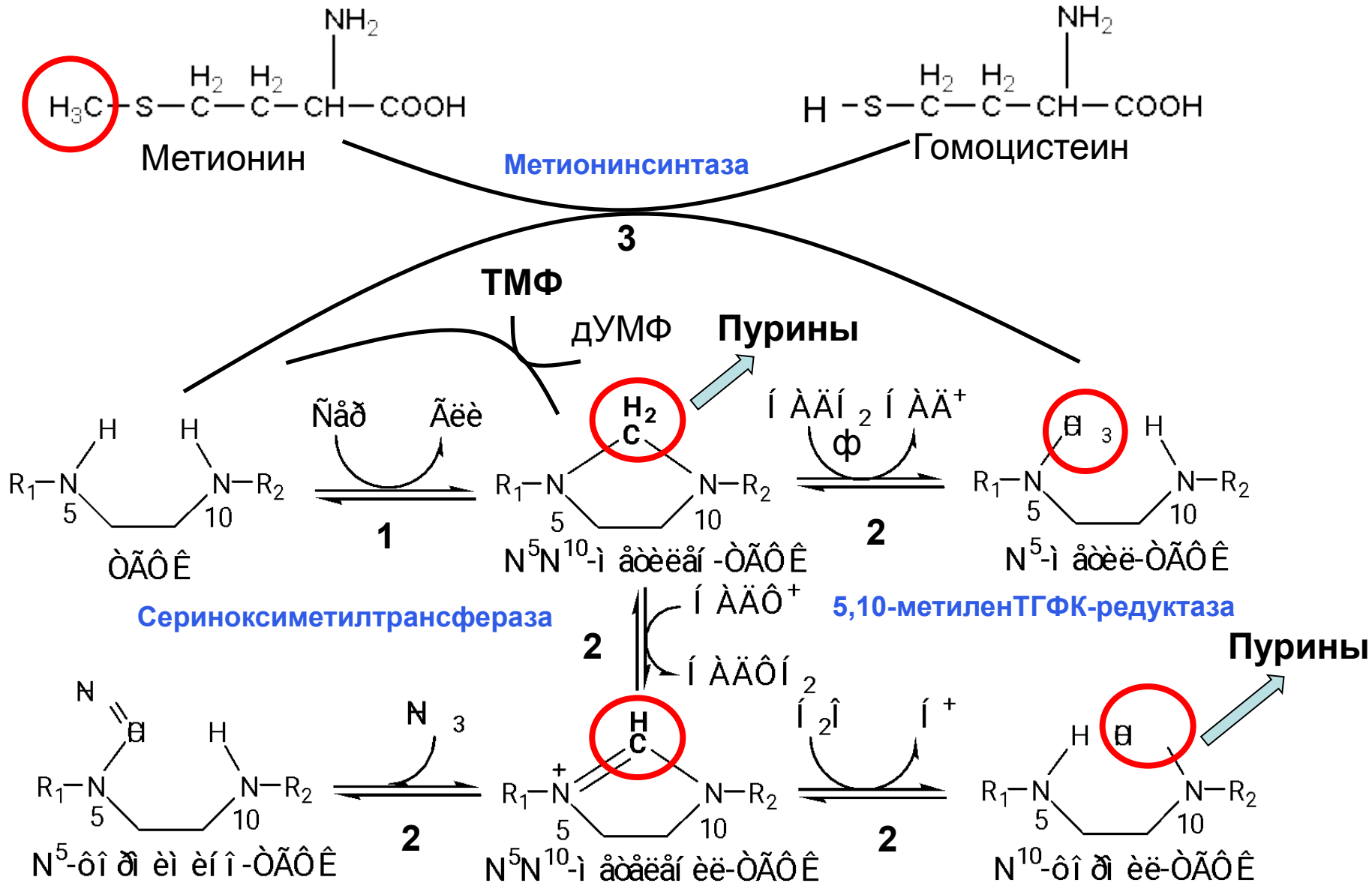
Средние ингибиторы: **триметоприм**, **пириметамин**, применяемые соответственно как антибактериальное и антипротозойное средства.

Роль ТГФК

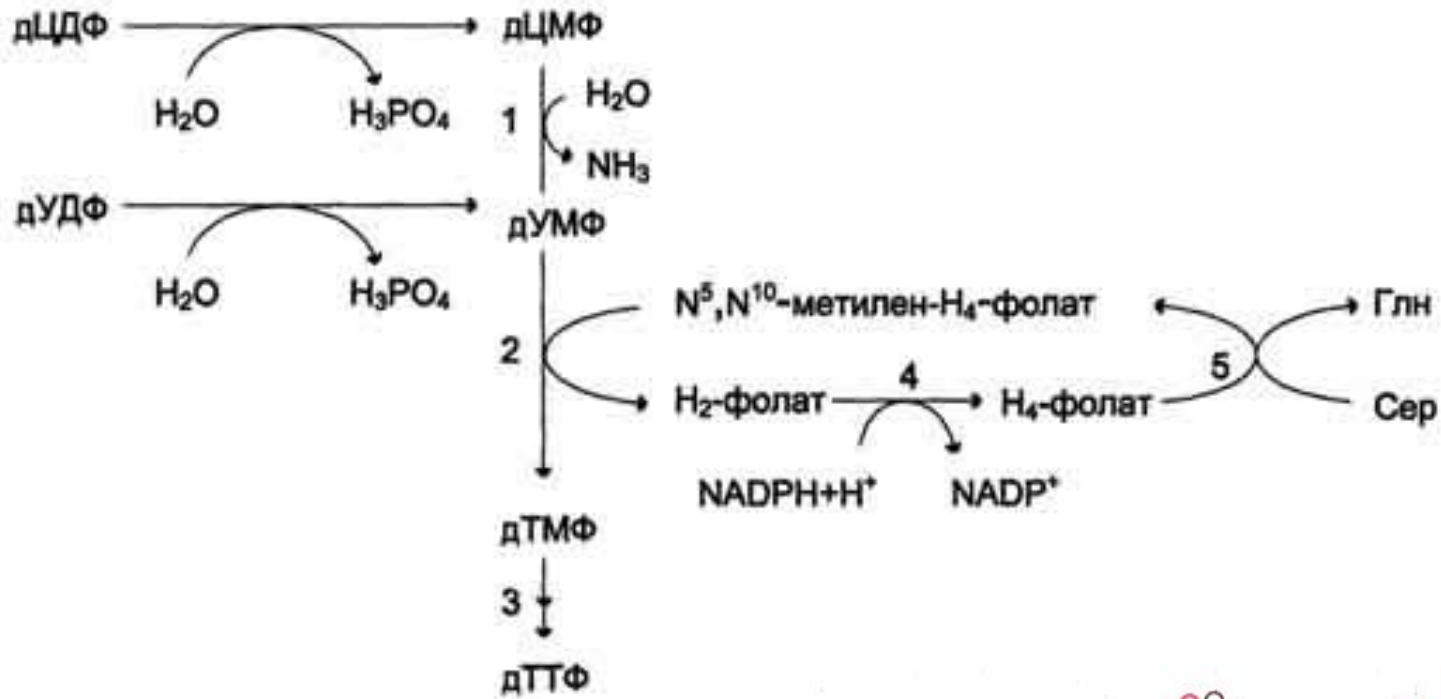
Участвует:

- в метаболизме аминокислот (серин  глицин, гомоцистеин  метионин),
- в синтез нуклеиновых кислот (пуриновые основания, тимидиловая кислота),
- в образовании эритроцитов
- в образовании ряда компонентов нервной ткани

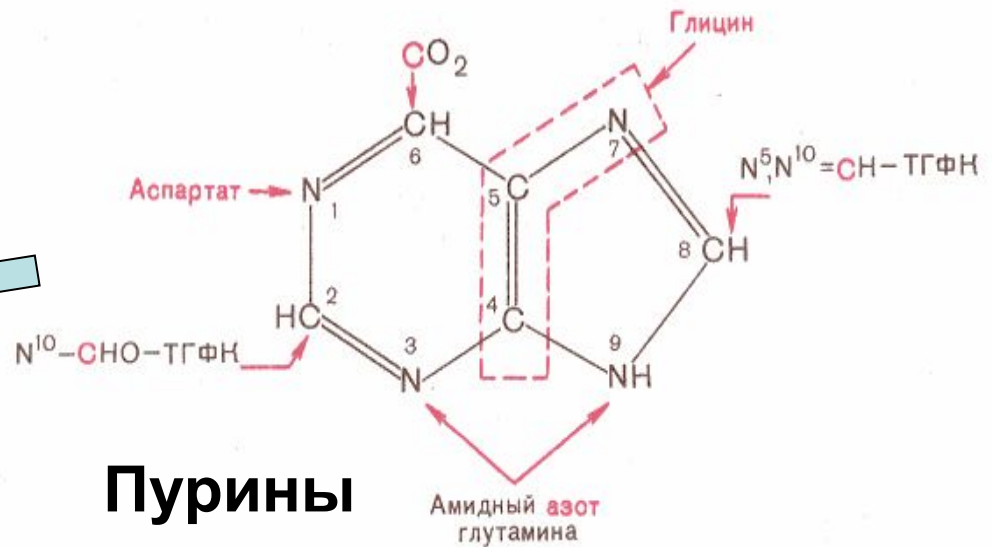
1. к ТГФК присоединяются одноуглеродные фрагменты
2. в ТГФК одноуглеродные фрагменты взаимопревращаются
3. одноуглеродные фрагменты ТГФК используются для синтеза:



Роль ТГФК в синтезе нуклеиновых кислот



ДНК



Дефицит фолиевой кислоты

Причины

1. Пищевая недостаточность
2. кислые продукты и тепловая обработка пищи
3. алкоголизм
4. беременность
5. прием лекарств (сульфаниламиды и антибиотики, некоторые цитостатики – аминоптерин, метотрексат – гибель микрофлоры кишечника, барбитураты, антиконвульсанты карбамазепин и вальпроевая кислота - активируют микросомальное окисление в печени и разрушение фолатов)

Гиповитаминоз фолиевой кислоты приводит к:

1. мегалобластической (макроцитарной) анемии. уменьшение количества Er, Hb, увеличение размера Er. Причина — нарушение синтеза ДНК и РНК из-за недостатка тимидиловой кислоты и пуриновых нуклеотидов.
2. лейкопении;
3. задержке роста.
4. поражению ЖКТ (связано с недостатком нуклеотидов для синтеза ДНК в постоянно делящихся клетках слизистой оболочки).
5. конъюнктивиту,
6. ухудшению заживления ран,
7. иммунодефициты, обострение хронических инфекций.

В обмене одноуглеродных фрагментов важную роль играет витамин В12

Витамин: В12, кобаламины
(цианокобаламин, гидроксикобаламин и др.)

Источник:

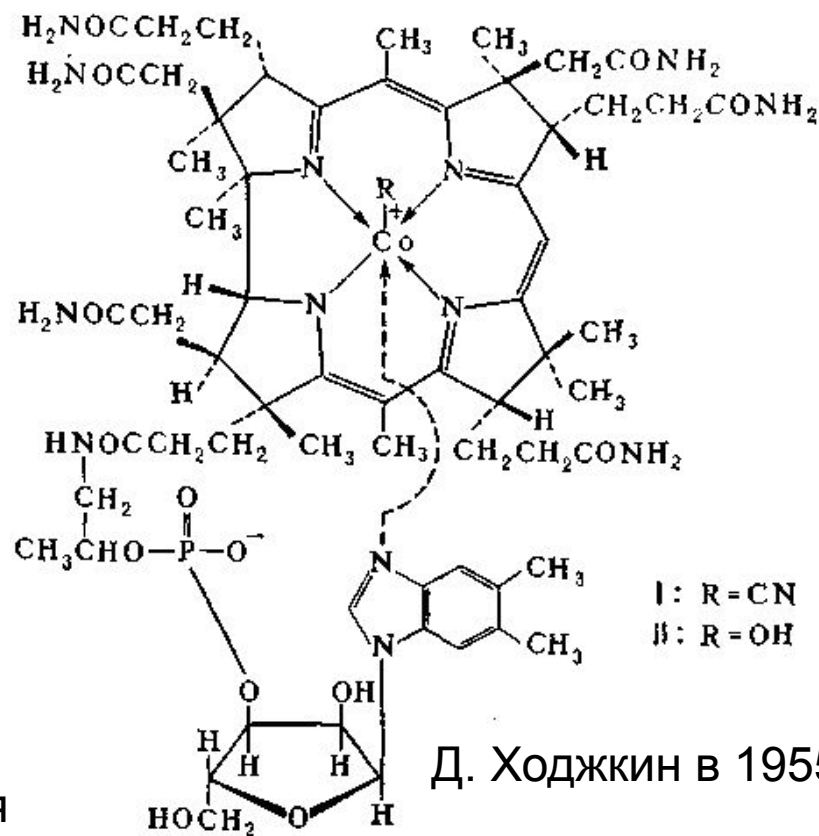
1. В природе синтезируется бактериями, актиномицетами и сине-зелёными водорослями.
2. Искусственно синтезируют по методу Роберта Бёрнса Вудворда (1973)
3. Содержится много в печени, почках, а также в рыбе, яйцах и молочных продуктах

Образуется в толстой кишке микрофлорой кишечника, вопрос усвоения рассматривается

Суточная потребность в В12 для взрослого человека 0,003 мг.

Всасывание: в средней и нижней части подвздошной кишки в комплексе с фактором Кастла

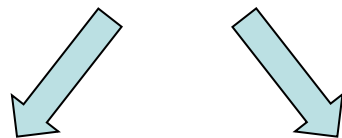
Транспорт в крови: в комплексе с транскобаламинами I и II



Активация В12

Витамин: В12, кобаламины (цианокобаламин, гидроксикобаламин)

Печень



Коферменты: метилкобаламин

5-дезоксиаденозилкобаламин

реакции
трансметилирования

внутримолекулярный
перенос H в реакциях
изомеризации



Дефицит В12

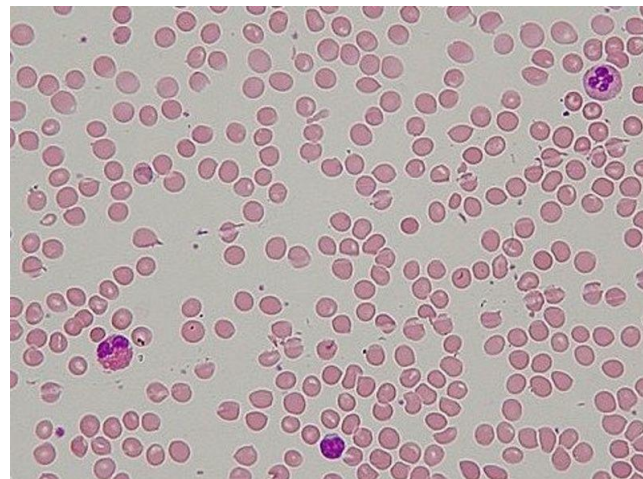
Причины

1. Недостаток витамина В12 в пищевых продуктах,
2. голодание или вегетарианство
3. дефицит фактора Касла при пониженной кислотности желудочного сока

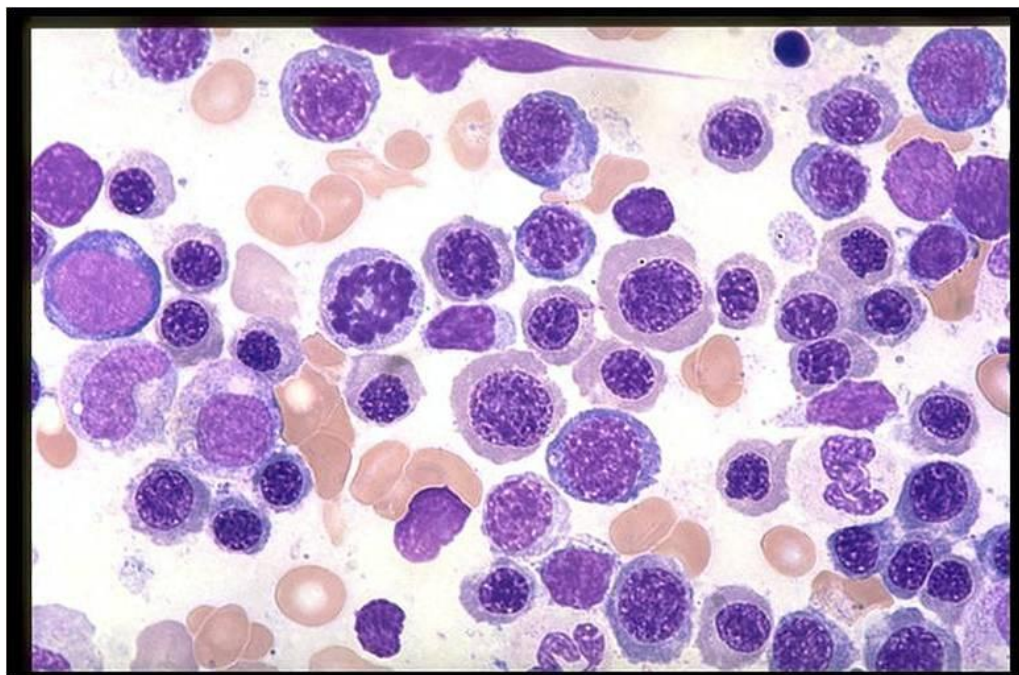
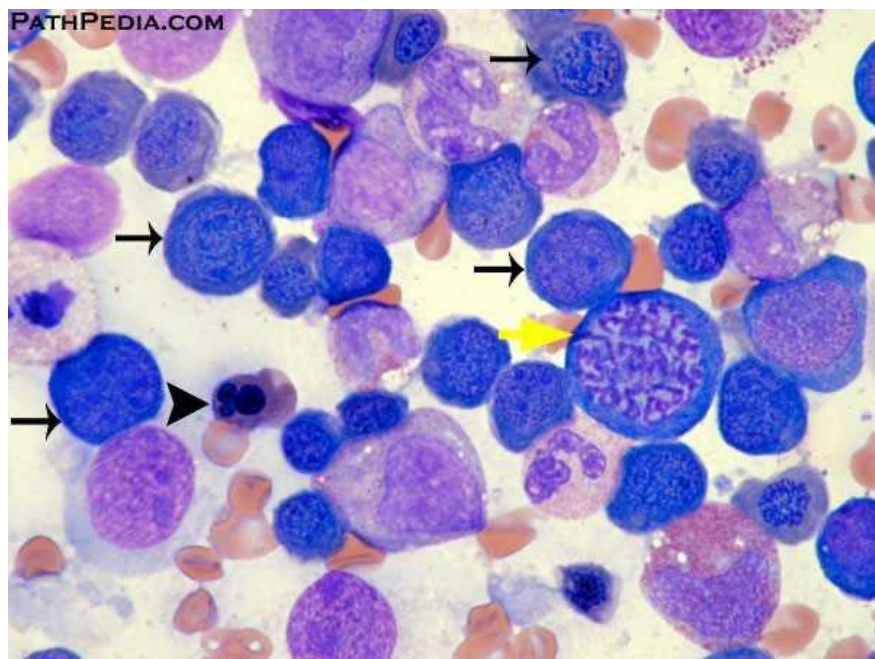
Клиника

1. **макроцитарная (мегалобластическая) анемия:** снижение числа эритроцитов, гемоглобина, увеличение размера эритроцитов. Причина — нарушение синтеза ДНК в эритрокариоцитах.
2. **расстройство деятельности нервной системы** (бред, галлюцинации, шаткая походка, парестезии, болевые ощущения, онемение конечностей и др.). Нарушается синтез миелина. При распаде жирных кислот с нечетным количеством атомов С и разветвленных АК из-за дефицита В12 накапливается нейротоксичная метилмалоновая кислота.
3. **Нарушения ЖКТ** глоссит, формирование "полированного" языка (в связи с атрофией его сосочков); стоматит; гастроэнтероколит

норма

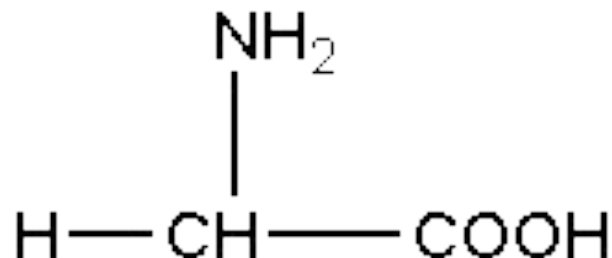


Мегалобластическая анемия



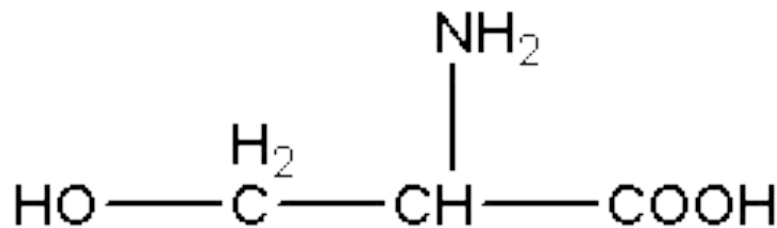
Обмен серина и глицина

Гли́цин (аминоуксусная кислота, аминоэтановая кислота) — простейшая алифатическая аминокислота, не имеющая оптических изомеров



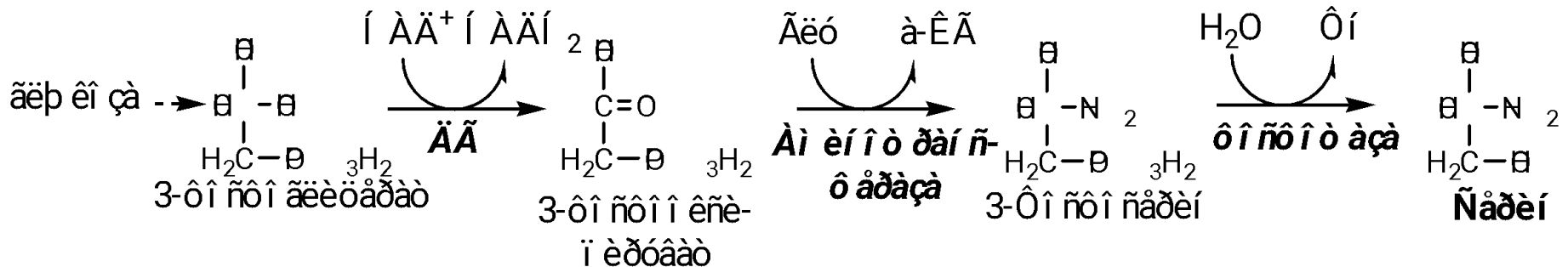
Глицин был обнаружен на комете 81P/Вильда (Wild 2)

Серин (α-амино-β-оксипропионовая кислота; 2-амино-3-гидроксипропановая кислота) — гидроксиаминокислота, существует в виде двух оптических изомеров — L и D.



Серин. Глицин.

Синтез серина:

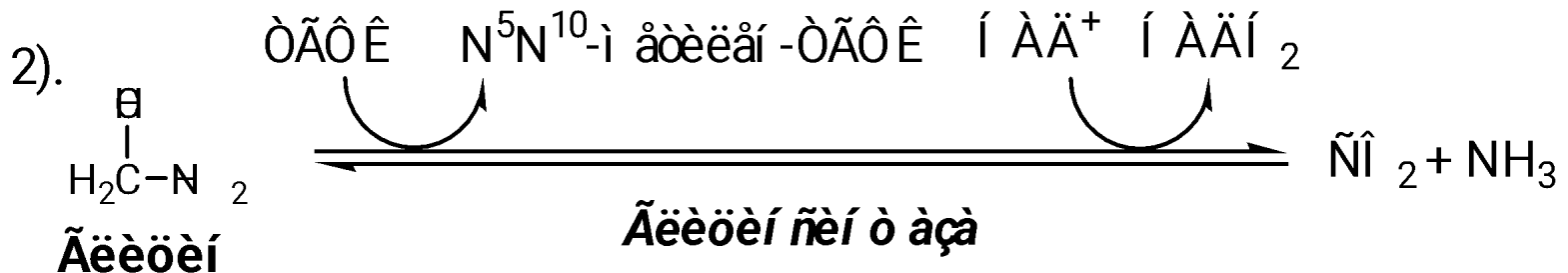


Обмен глицина

- Главный путь катаболизма серина и синтеза глицина
- поддержание равновесия между серином и глицином

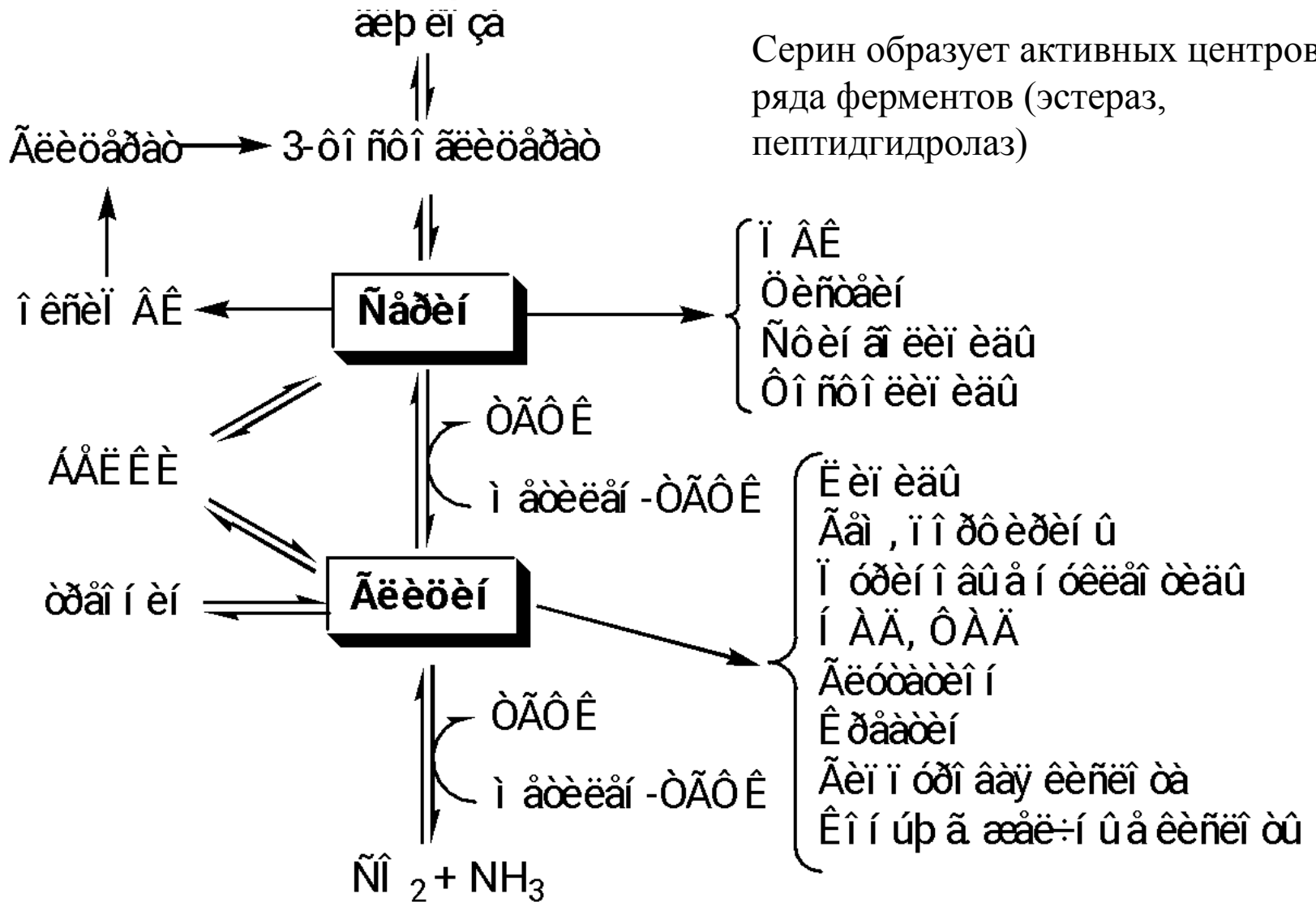


Основной путь катаболизма глицина



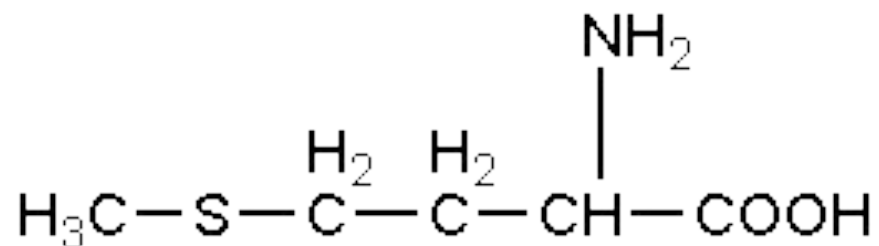
серина и глицина

Серин образует активных центров ряда ферментов (эстераз, пептидгидролаз)



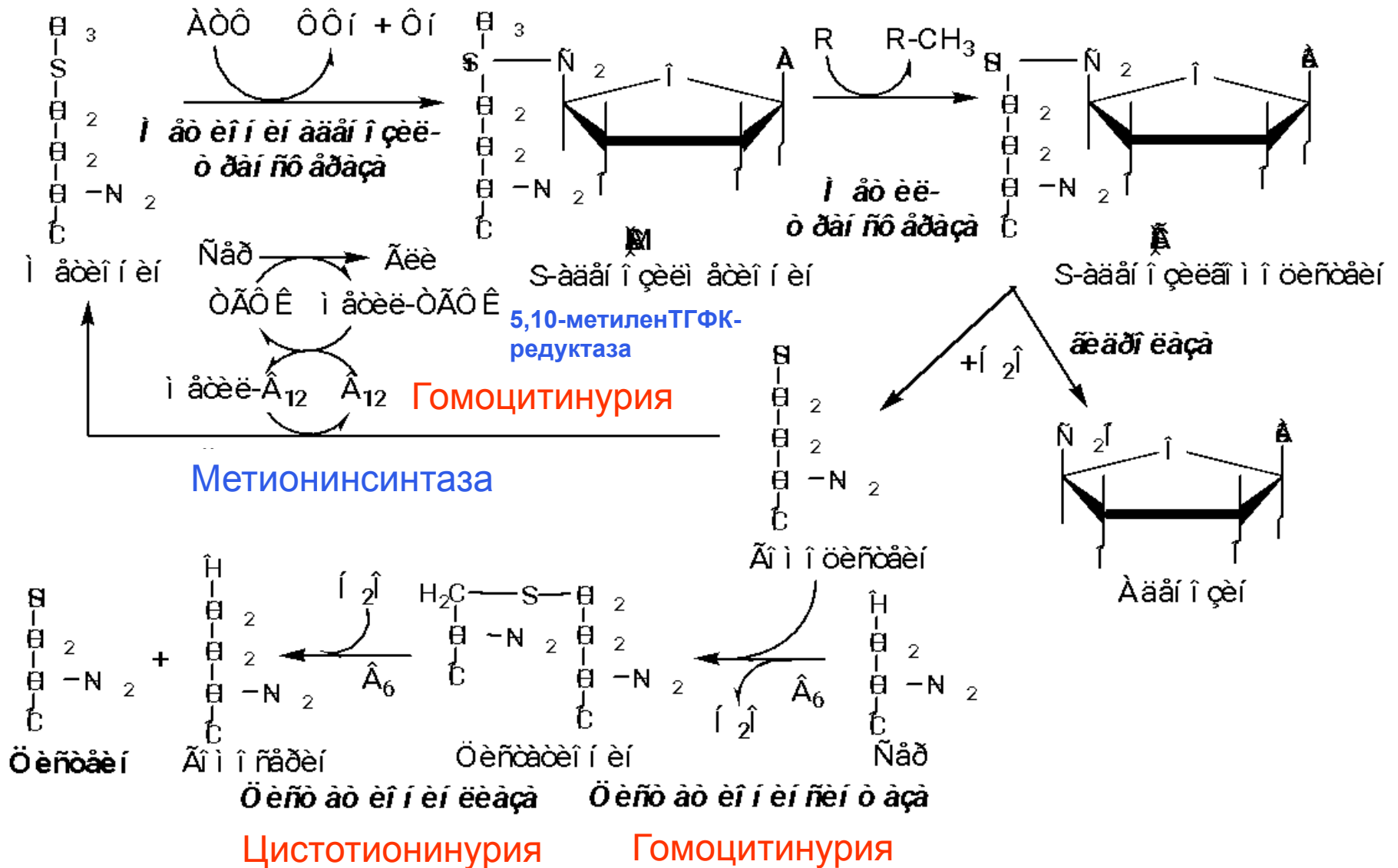
Глицин нейромедиатор. Рецепторы во многих участках головного и спинного мозга и оказывают «тормозящее» воздействие на нейроны

Метионин



Метионин — незаменимая аминокислота, может регенерировать из гомоцистеина с участием серина и глицина.

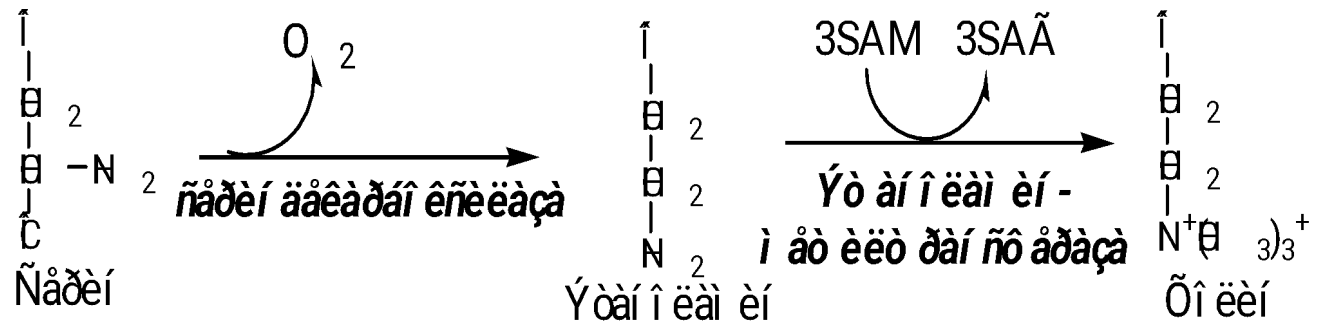
ДНК, белки, липиды



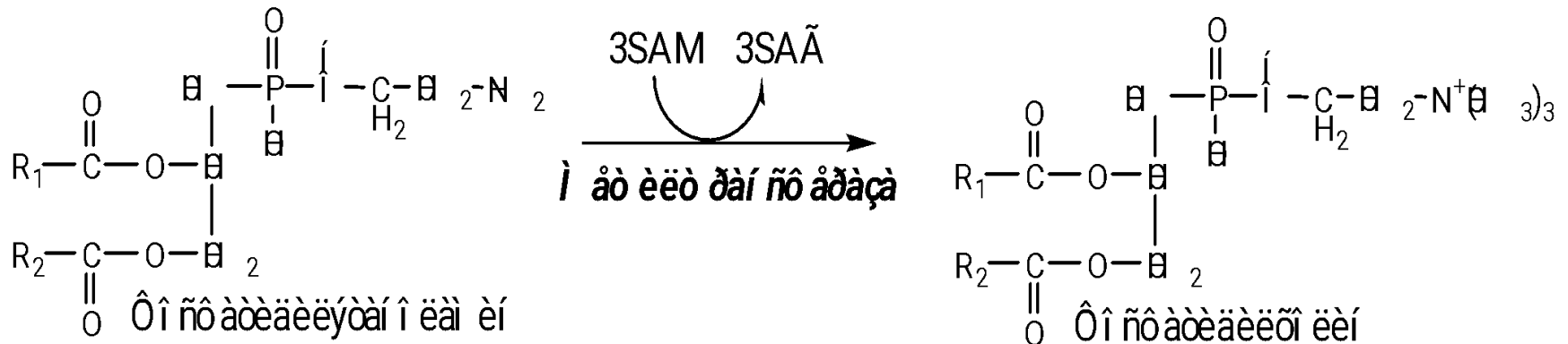
Значение метионина

- участвует в синтезе белков организма;
- является источником метильной группы, используемой в реакциях транسمетилирования (метилирование ДНК, белков, синтез фосфолипидов, нейромедиаторов и др.);
- является источником атома серы, необходимого для синтеза цистеина из него ФАФС и других серосодержащих соединений;
- Метионил-тРНК участвует в инициации процесса трансляции.
- Метионин обеспечивает транспорт липидов из печени. Дефицит приводит к жировому перерождению печени
- Необходим для антиоксидантной системы (синтез глутатиона). Дефицит активирует ПОЛ и старение
- Обеспечивает формирование основного вещества межклеточного матрикса (ГАГ)

Синтез холина:

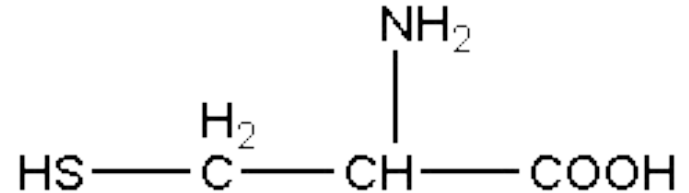


Синтез лецитина



Цистеин

Серосодержащая
условнозаменимая АК.
Синтезируется из
незаменимого метионина
и заменимого серина.

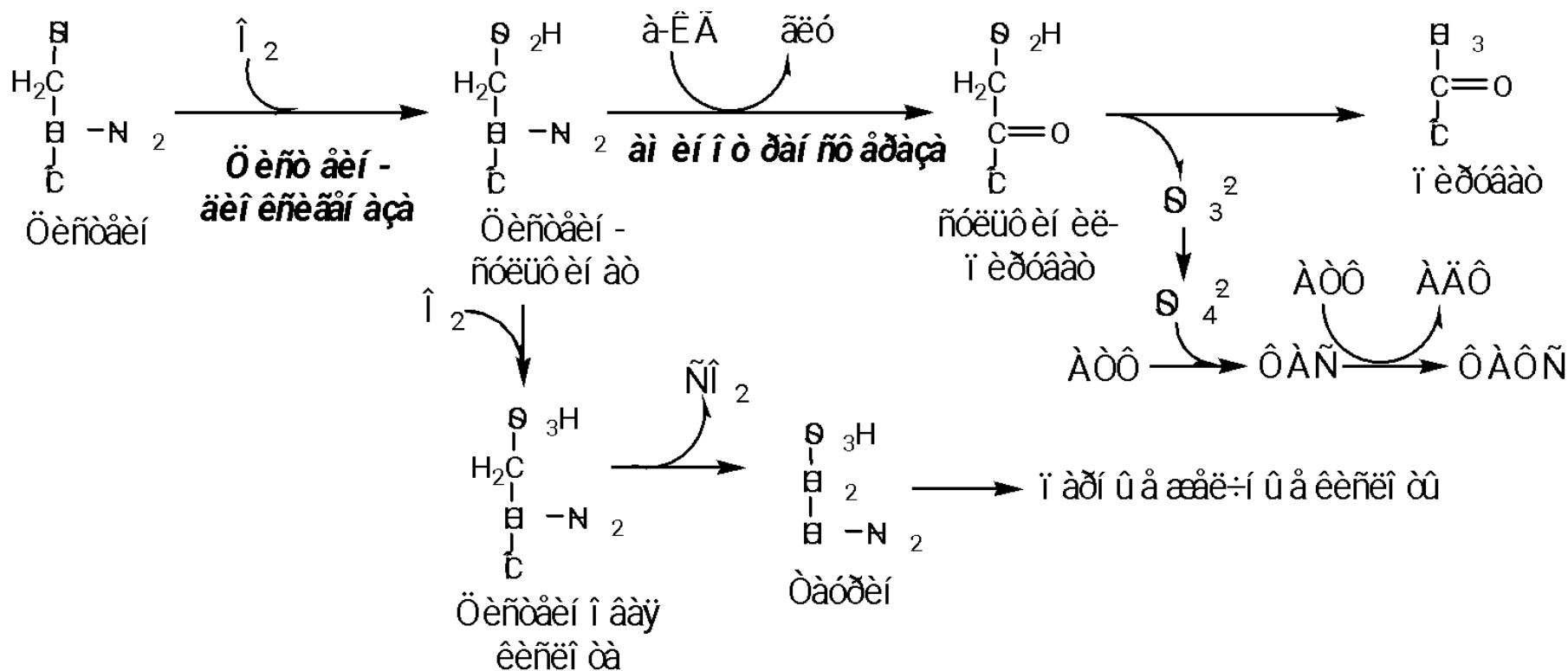


Нарушение синтеза цистеина возникает при гиповитаминозе фолиевой кислоты, В6, В12 или наследственных дефектах цистатионинсинтазы и цистатионинлиазы.

Использование цистеина

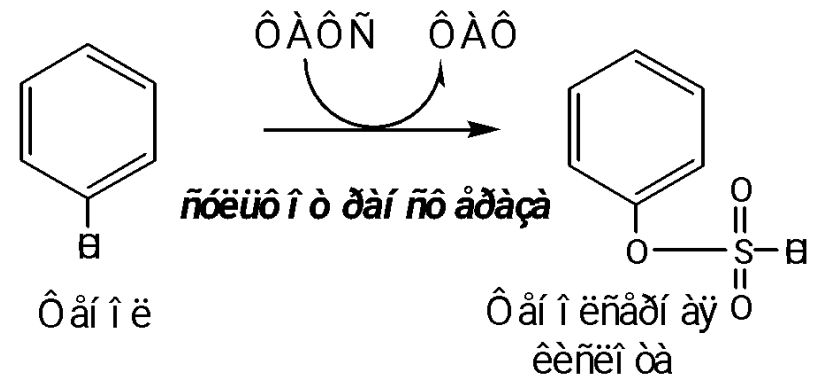
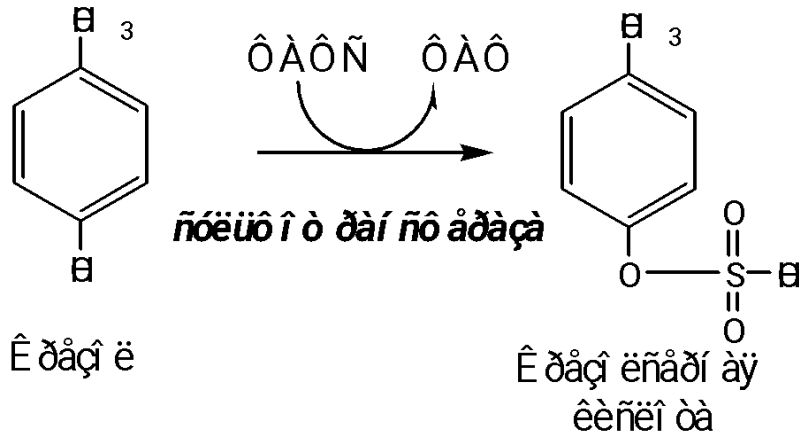
1. используется в белках для формирования третичной структуры (дисульфидные мостики);
2. SH группы цистеина формируют активный центр многих ферментов;
3. идет на синтез глутатиона, таурина (парные желчные кислоты), HS-CoA, ПВК (глюкоза);
4. Является источником сульфатов, которые идут на синтез ФАФС или выделяются с мочой.

Образование сульфат-иона, его утилизация



Использование ФАФС

1. В обезвреживании ксенобиотиков:

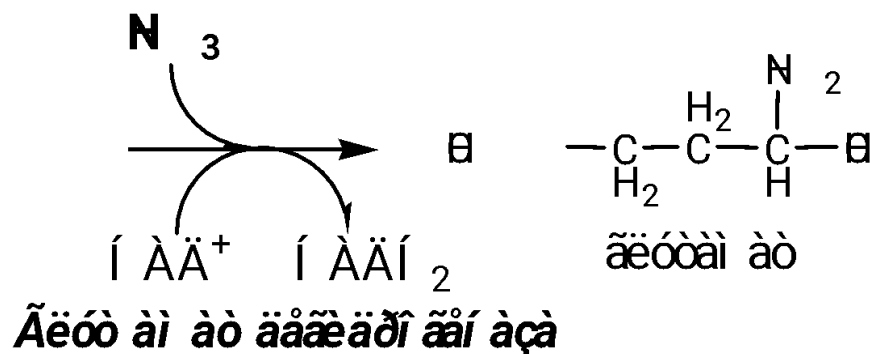
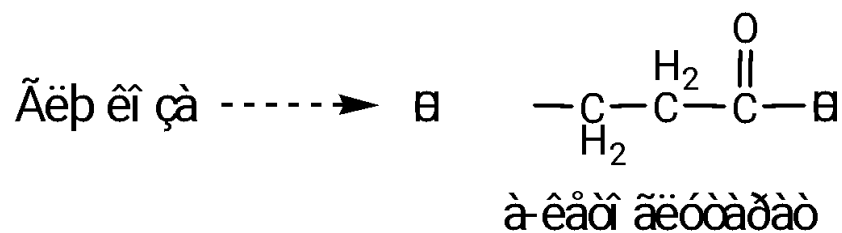
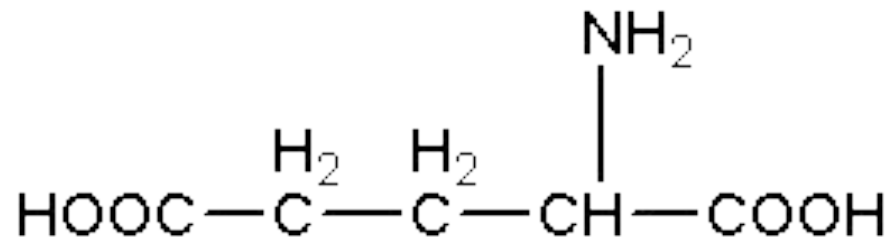


2. В синтезе гликозаминогликанов (сульфирование OH-групп производных глюкозы, галактозы сульфотрансферазой)

Глутамат

Заменимая АК.

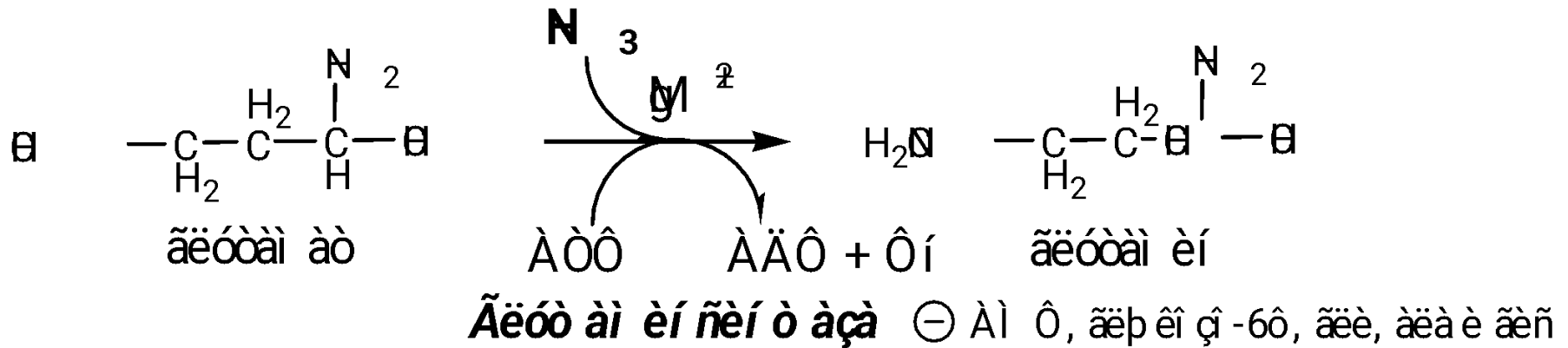
Синтезируется из α -КГ.



Глутамат

1. возбуждающий нейромедиатор в коре, гиппокампе, полосатом теле и гипоталамусе, участвует в регуляции процессов памяти.
2. Используется в синтезе белков, липидов, углеводов;
3. источник α -КГ (для ЦТК и синтеза АТФ);
4. Входит в состав глутатиона;
5. используется для синтеза тормозного нейромедиатора ГАМК;
6. входит в состав нейропептидов — люлиберина, тиролиберина, нейротензина, бомбезина и др.;
7. глутамат служит источником янтарной кислоты (сукцинат)
8. Ведущая роль в интеграции азотистого обмена:
 - Обеспечивает реакции переаминирования АК: глутамат универсальный донор аминогруппы для синтеза заменимых АК (Ала, Асп, Асн, Сер, Гли, Глн, Про).
 - Обеспечивает не прямое дезаминирование большинства АК.
 - Участвует в обезвреживании аммиака с образованием глутамина;

Глутамин

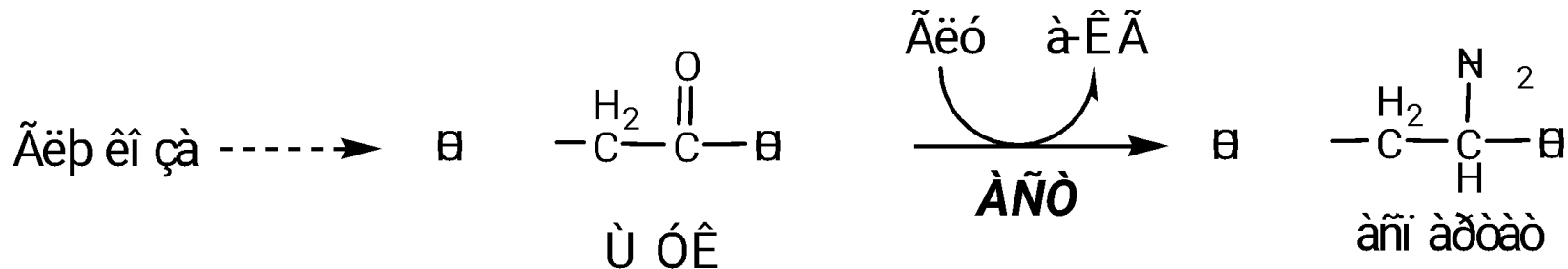
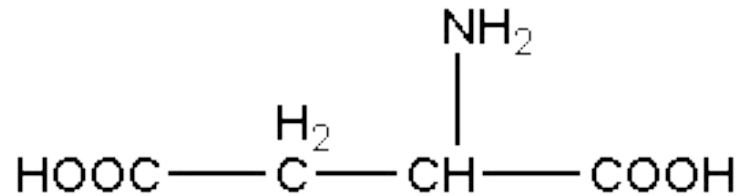


1. Используется в синтезе белков, углеводов;
2. Источник азота в синтезе пуриновых и пиримидиновых оснований, аспарагина, аминос сахаров;
3. Обеспечивает транспорт азота из тканей

Аспарагиновая кислота

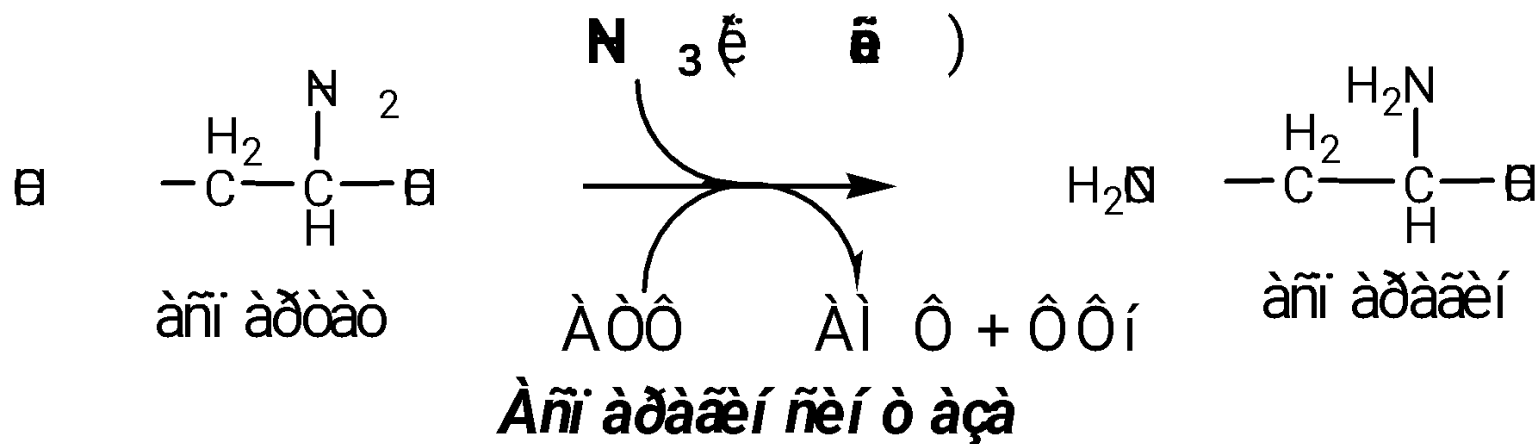
Заменяемая АК.

Синтезируется из ЦУК



1. Используется в синтезе белков, липидов, углеводов;
2. Участвует в орнитинном цикле при синтезе мочевины;
3. Участвует в синтезе карнозина, анзерина, пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов, N-ацетиласпарагиновой кислоты.

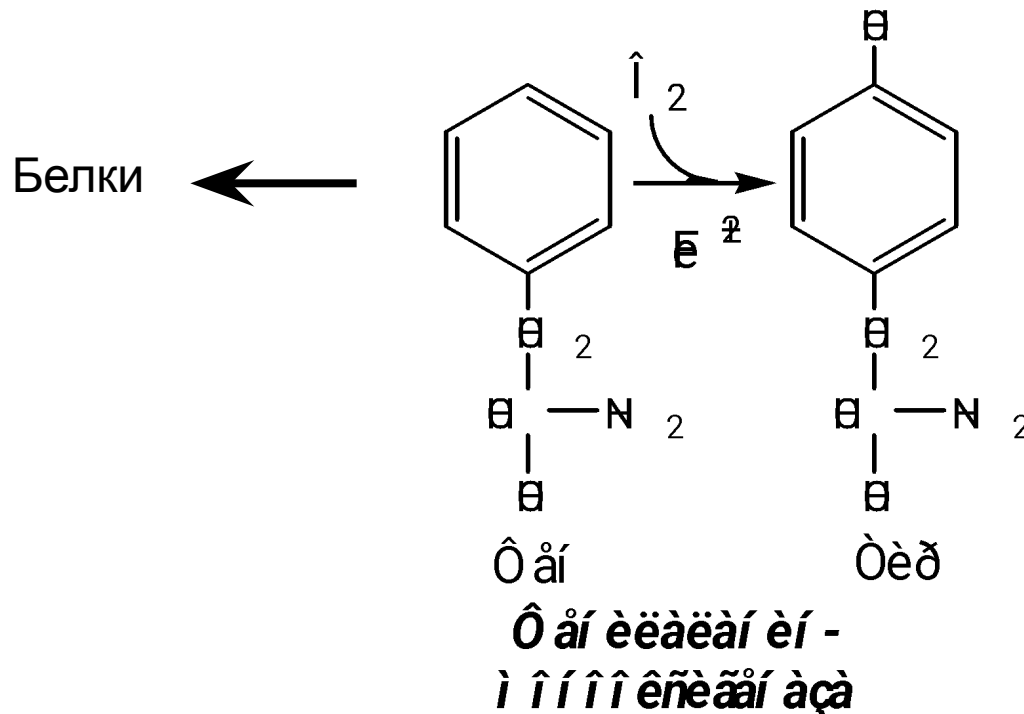
Аспарагин



Используется в синтезе белков, липидов, углеводов

Фенилаланин

Фенилаланин — незаменимая АК, которая содержится в достаточных количествах в пищевых продуктах. Фенилаланин идет в основном на синтез белков и тирозина.



Реакция необходима для удаления избытка фенилаланина, так как высокие концентрации его токсичны для клеток.

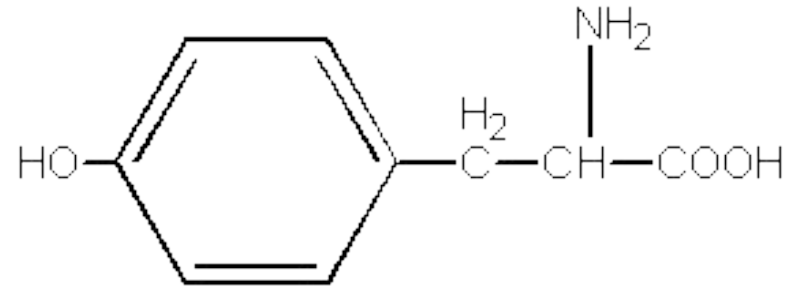
Тирозин

Условно заменимая АК, образуется из незаменимого фенилаланина.

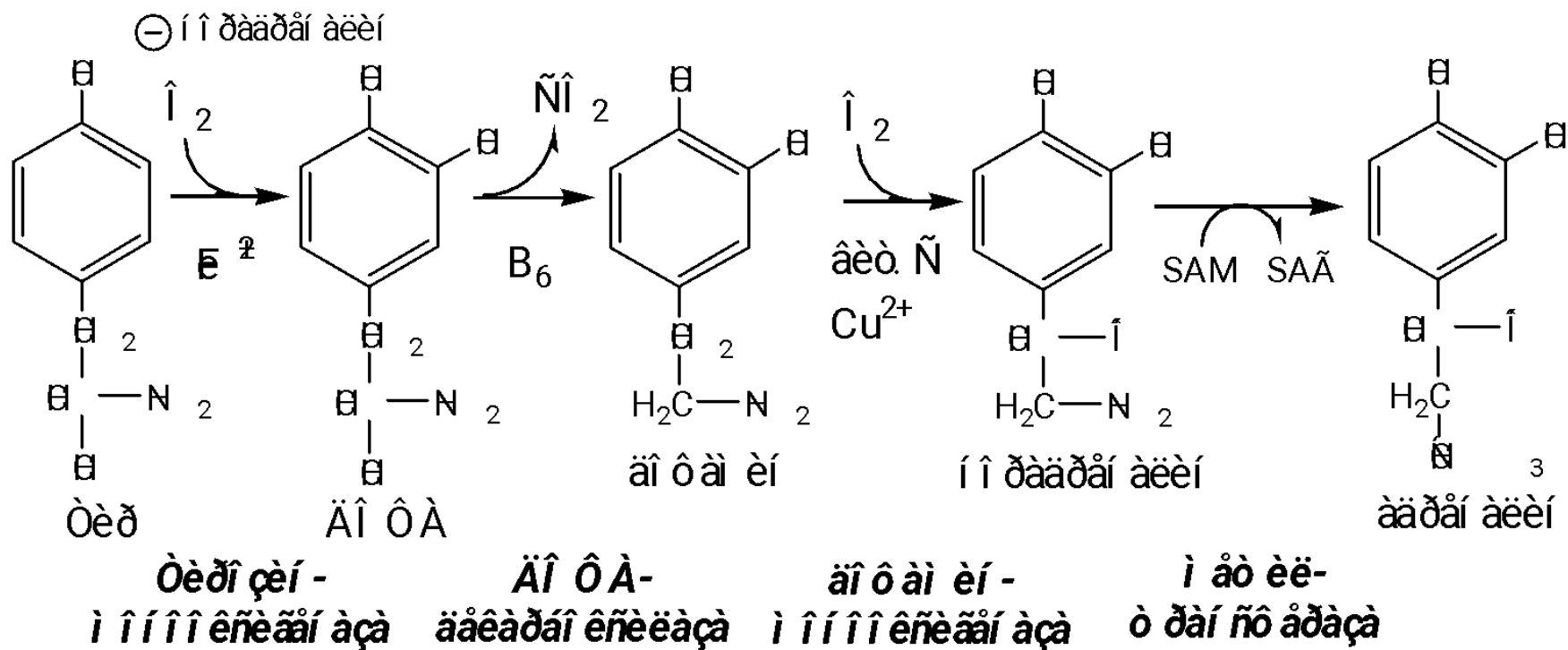
Содержание тир в пищевых белках достаточно велико.

Тирозин используется в синтезе белков, катехоламинов, тиреоидных гормонов и меланинов.

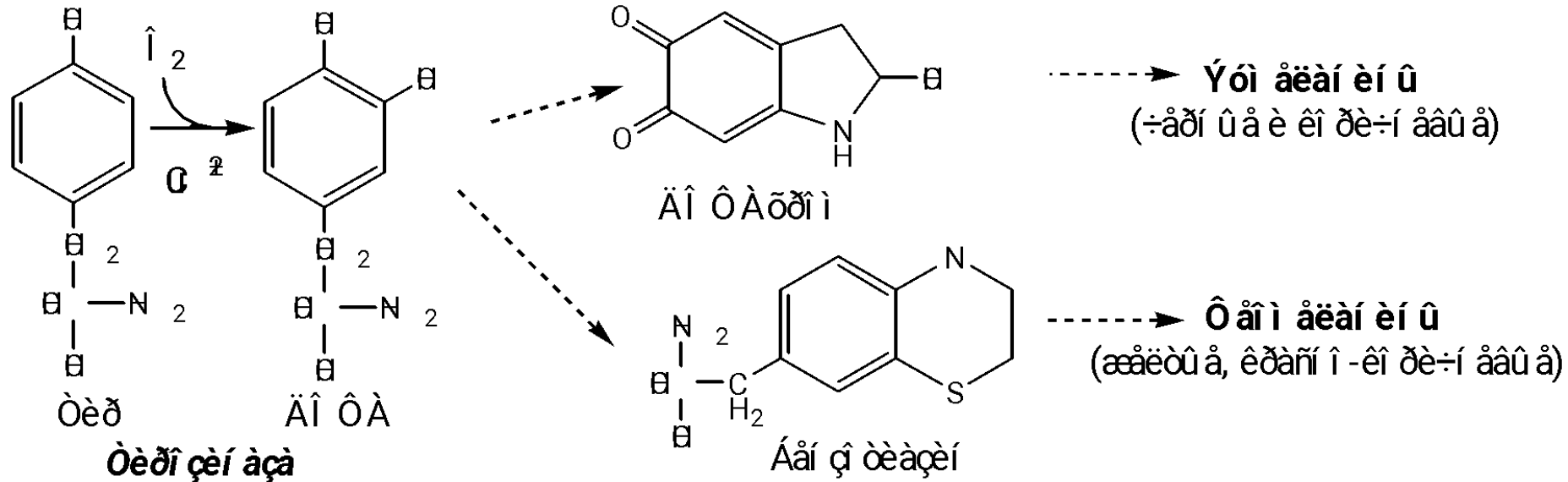
Обмен тирозина зависит от типа тканей.



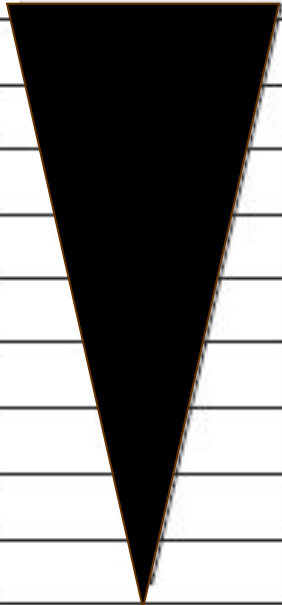
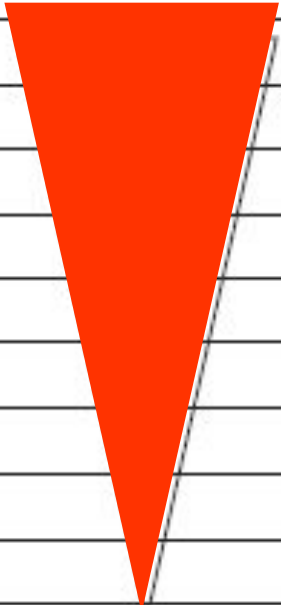
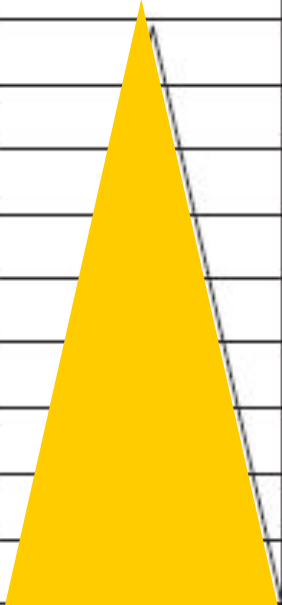
Обмен тир в надпочечниках и нервной ткани



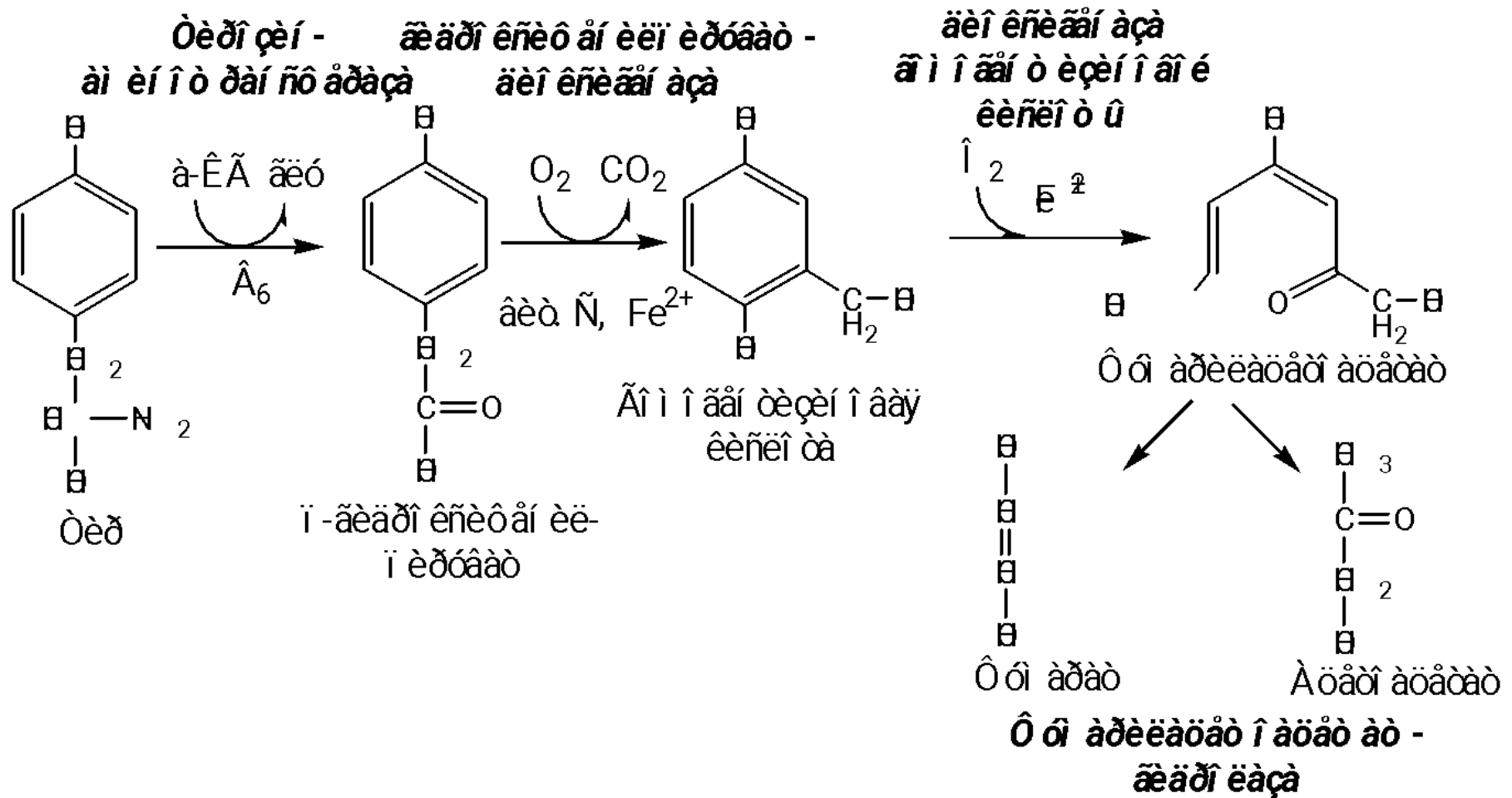
Обмен тирозина в меланоцитах



Цвет волос в зависимости от соотношения пигментов

Натуральный цвет	Эумеланин	Трихосидерин	Феомеланин
1. Черный			
2. Коричневый			
3. Темный каштан			
4. Средний каштан			
5. Светлый каштан			
6. Темный белокурый			
7. Средний белокурый			
8. Светлый белокурый			
9. Очень светлый белокурый			
10. Платиновый			

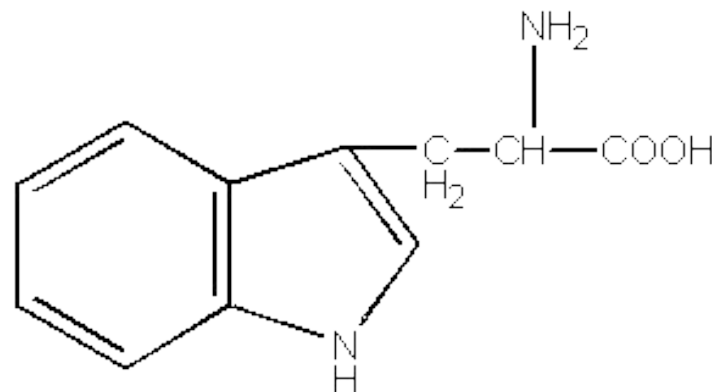
Катаболизм тирозина в печени



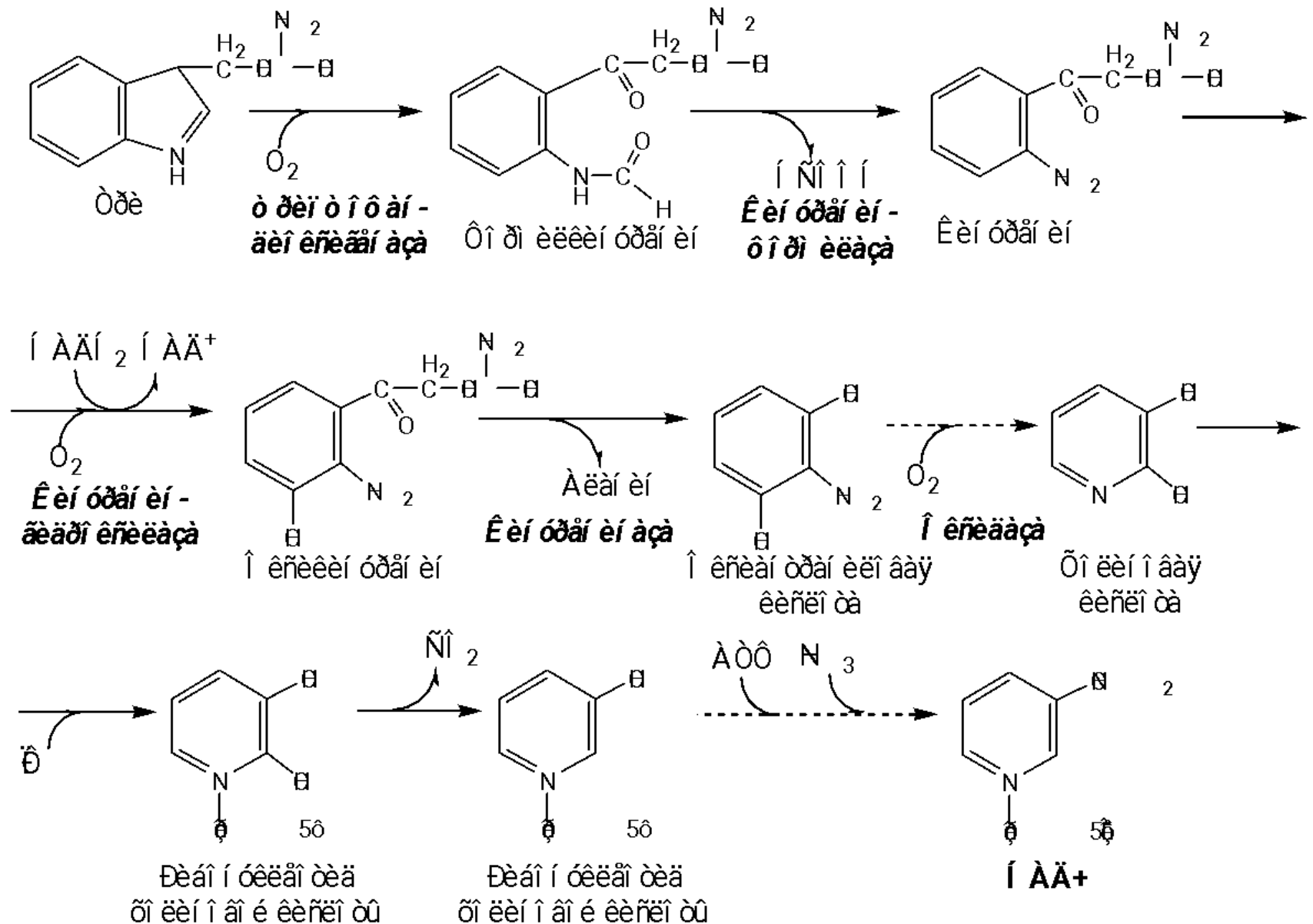
Триптофан

Незаменимая АК.

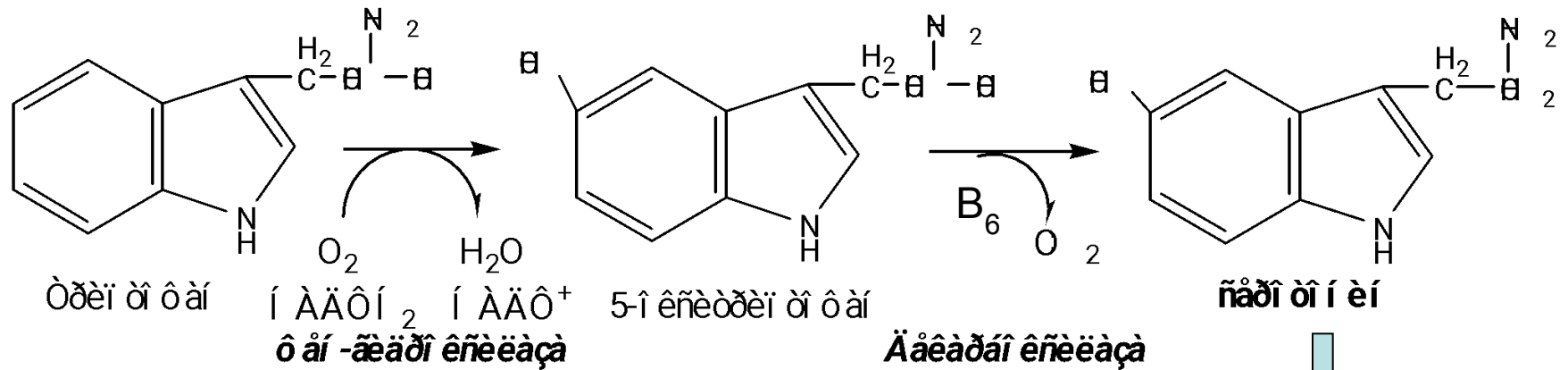
Является предшественником ряда важных биологически активных веществ, в частности серотонина и рибонуклеотида никотиновой кислоты.



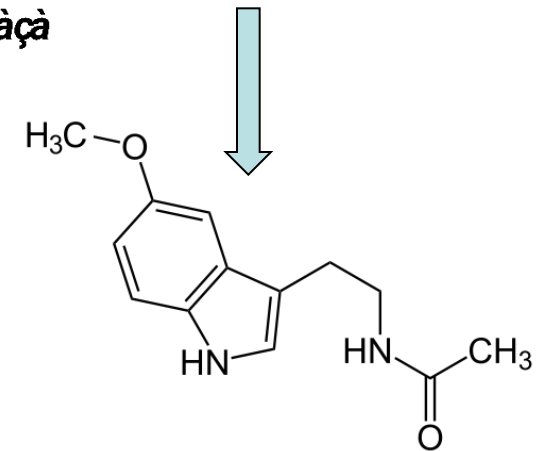
В физиологических условиях >95% триптофана метаболизирует по кинурениновому пути и 1% по серотониновому пути.



• Схема серотонинового пути:

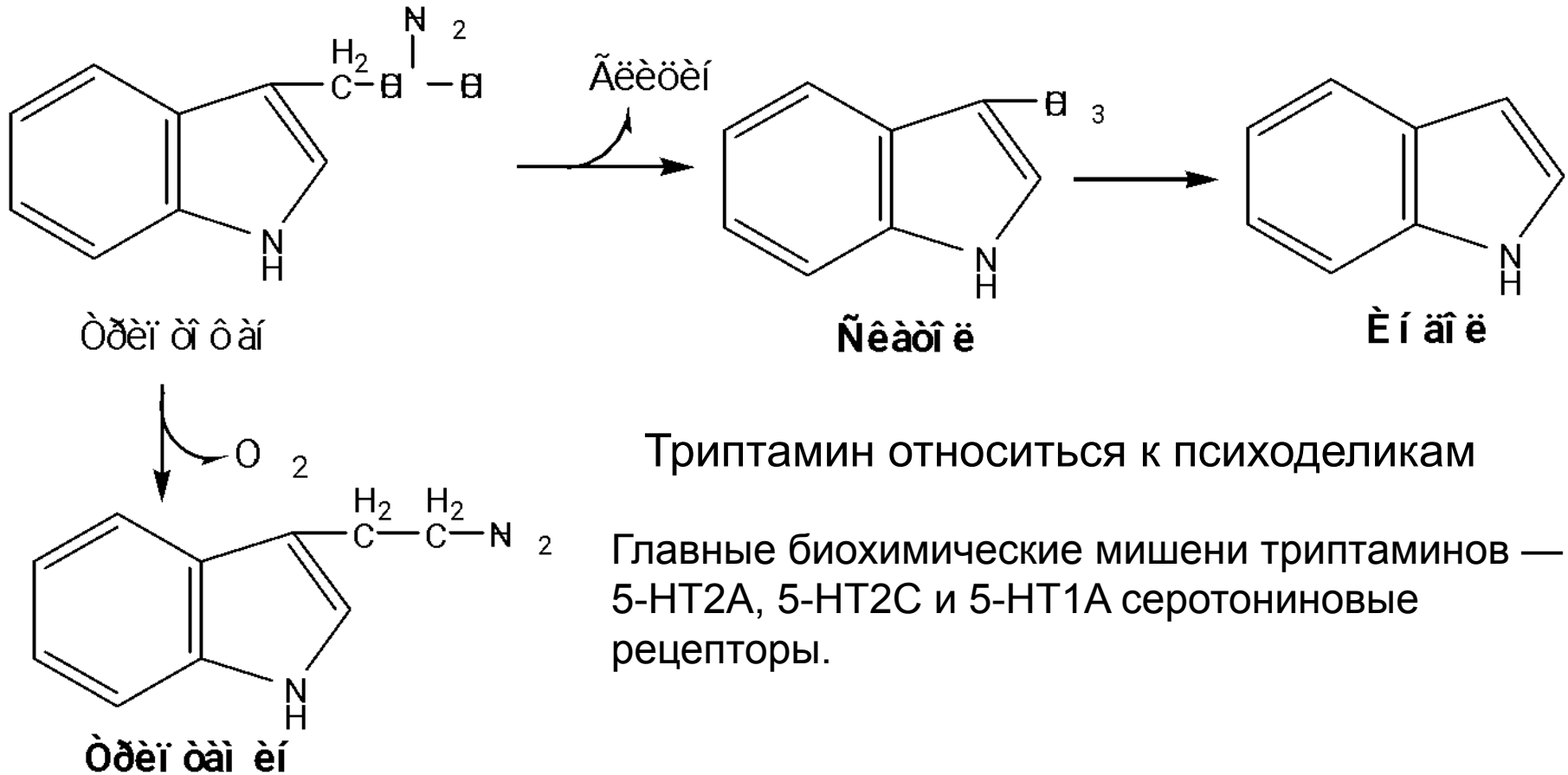


1. **Серотонин** образуется в надпочечниках, ЦНС и тучных клетках.
2. Возбуждающий нейромедиатор средних отделов мозга (проводящих путей) и гормон.
3. Стимулирует сокращение гладкой мускулатуры, вазоконстриктор, регулирует АД, температуру тела, дыхание, антидепрессант.



Мелатонин

Гниение триптофана в кишечнике



Триптамин относится к психоделикам

Главные биохимические мишени триптаминов — 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} и 5-HT_{1A} серотониновые рецепторы.

Спасибо за внимание!

ОБМЕН АМИНОКИСЛОТ

