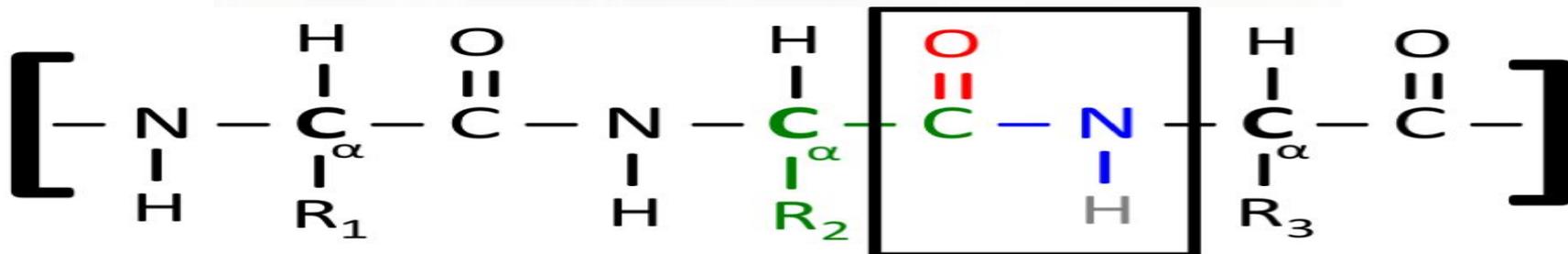
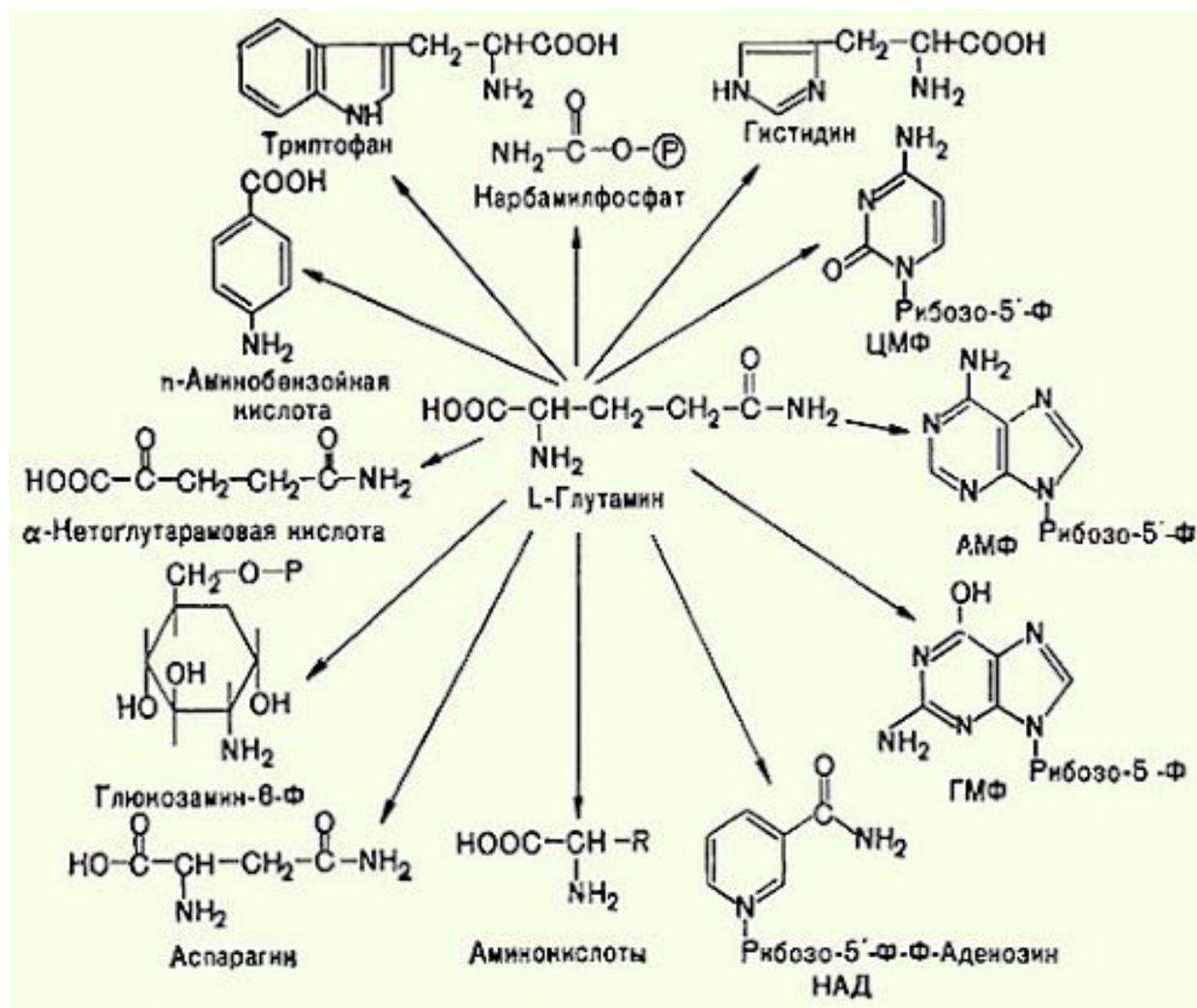


# Обмен белков: Индивидуальные пути обмена аминокислот.



# Индивидуальные пути обмена отдельных аминокислот

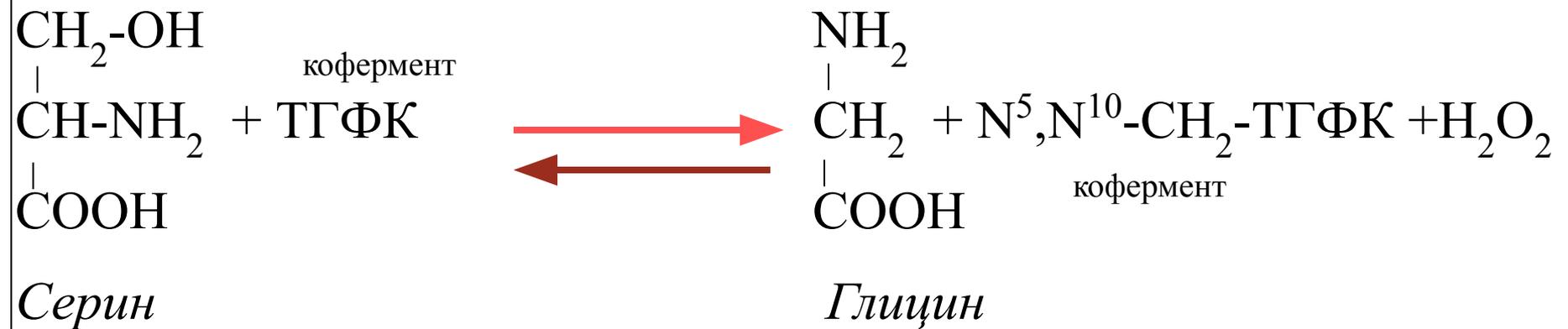


# ОБМЕН СЕРИНА и ГЛИЦИНА

**СЕРИН** - заменимая АМК, может синтезироваться из промежуточного продукта гликолиза - 3-фосфоглицерата, аминогруппу получает от глутаминовой кислоты

**ГЛИЦИН** - заменимая АМК, основной источник - серин:

### Сериноксиметилтрансфераза



*Схема синтеза глицина из серина*

ТГФК-тетрагидрофолиевая кислота

Основной путь катаболизма ГЛИЦИНА - обратимая реакция (связанная с использованием **ТГФК**), катализируется **глицинсинтазой** - ферментным комплексом (аналог пируватдегидрогеназного комплекса), локализованным в митохондриях гепатоцитов.

Глицинсинтаза – мультиферментный комплекс, включающий:

**Р-белок** (включает кофермент **ПФ**);  
(содержит липоевую кислоту);  
кофермент **ТГФК**);  
(дигидролипоилдегидрогеназа с коферментом **NAD<sup>+</sup>**)

**Н-белок**  
**Т-белок** (включает  
**Л-белок**



# Пути метаболизма глицина и серина

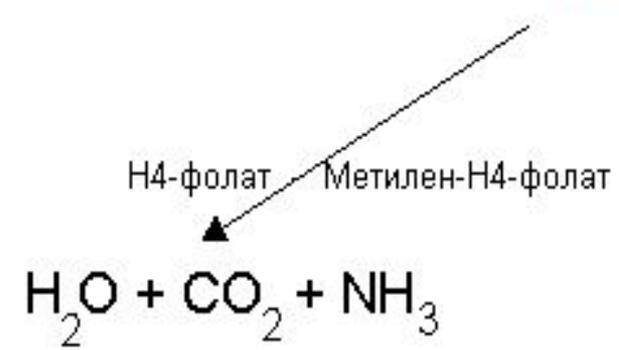


**Н<sub>4</sub>-фолат = ТГФК**

- ← Тканевые белки
- ← Глутатион
- ← Муравьиная к-та
- ← Гиппуровая к-та



- Липиды
- Уникальные функции:
- Пуриновые нуклеотиды
- Желчные кислоты
- Гемоглобин (гем)
- Креатин



**Биологическая роль глицина и серина**

## Наследственные нарушения обмена глицина

**Гиперглицинемия** (дефект глицинрасщепляющей системы) - повреждение мозга, судороги, гипотония, нарушения дыхания.

**Глицинурия** (до 1 г/сут, в крови - нормальный уровень) сопровождается образованием оксалатных камней в почках из-за нарушения реабсорбции глицина (дефект гена глицинаминотрансферазы; наследуется как доминантный признак, сцепленный с X-хромосомой)

**Первичная гипероксалатурия** - постоянно высокое выделение оксалата с мочой, независимо от поступления его с пищей. Развивается нефрокальциноз и инфекция мочевыводящих путей. Больные погибают в детском возрасте от почечной недостаточности и гипертензии.

# ОБМЕН СЕРОСОДЕРЖАЩИХ АМИНОКИСЛОТ

**В состав белков человека входят 2 аминокислоты, содержащие серу, - метионин и цистеин. Эти аминокислоты метаболически тесно связаны между собой.**

**МЕТИОНИН** - незаменимая АМК. Необходима для синтеза белков, участвует в реакциях дезаминирования, является источником серы для синтеза цистеина. Метионил-тРНК участвует в инициации трансляции.

**Метильная группа** метионина - мобильный одноуглеродный фрагмент, используемый для синтеза ряда соединений в *реакциях переноса этой группы на соответствующий акцептор* (**реакция транс-метилирования**)

**Метильная группа** в молекуле метионина прочно связана с атомом S, поэтому непосредственным донором этого одноуглеродного фрагмента служит активная форма метионина - **S-аденозилметионин (SAM)**

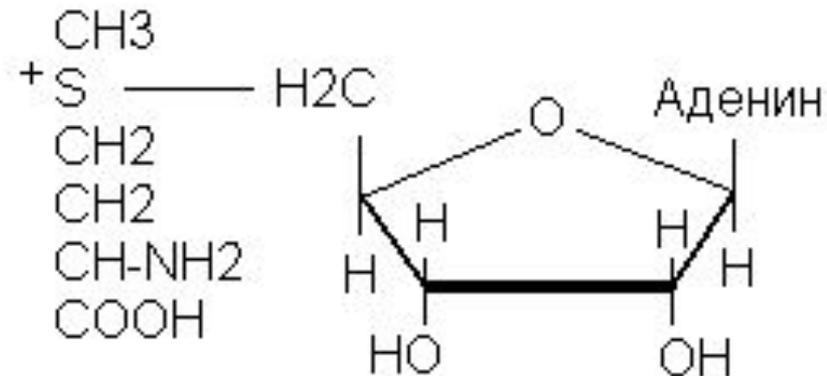
# Реакция активации метионина

**S-аденозилметионин (SAM)** - сульфониевая форма метионина, образующаяся при его присоединении к молекуле аденозина (продукта гидролиза АТФ)



Присутствует во всех типах клеток

**Метионин**



**S-аденозил-метионин (SAM)**

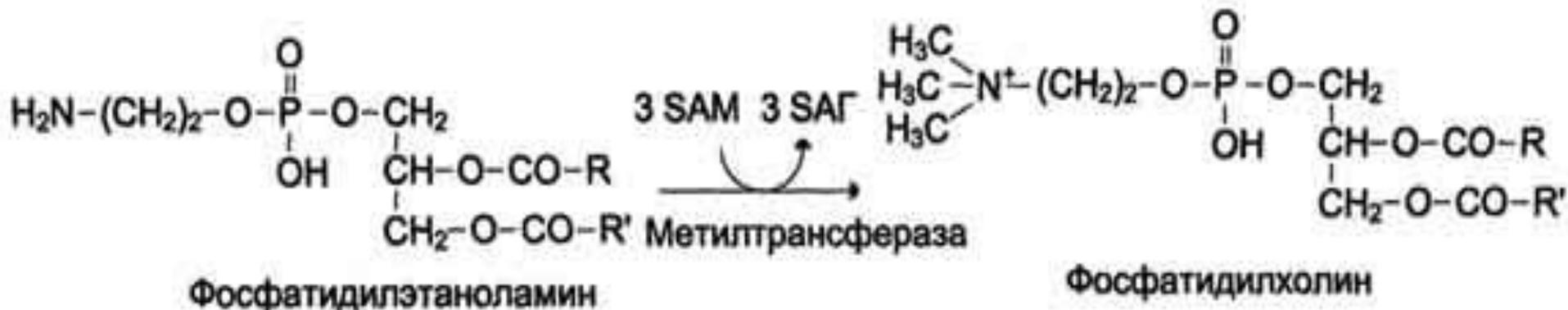
Это уникальная реакция, единственная, в результате которой освобождаются все три фосфатных остатка АТФ.

Отщепление метильной группы от SAM и перенос ее на соединение-акцептор катализируют **метилтрансферазы в реакциях транс-метиляции**. SAM в ходе реакции превращается в **S-аденозилгомоцистеин (SAH)**.

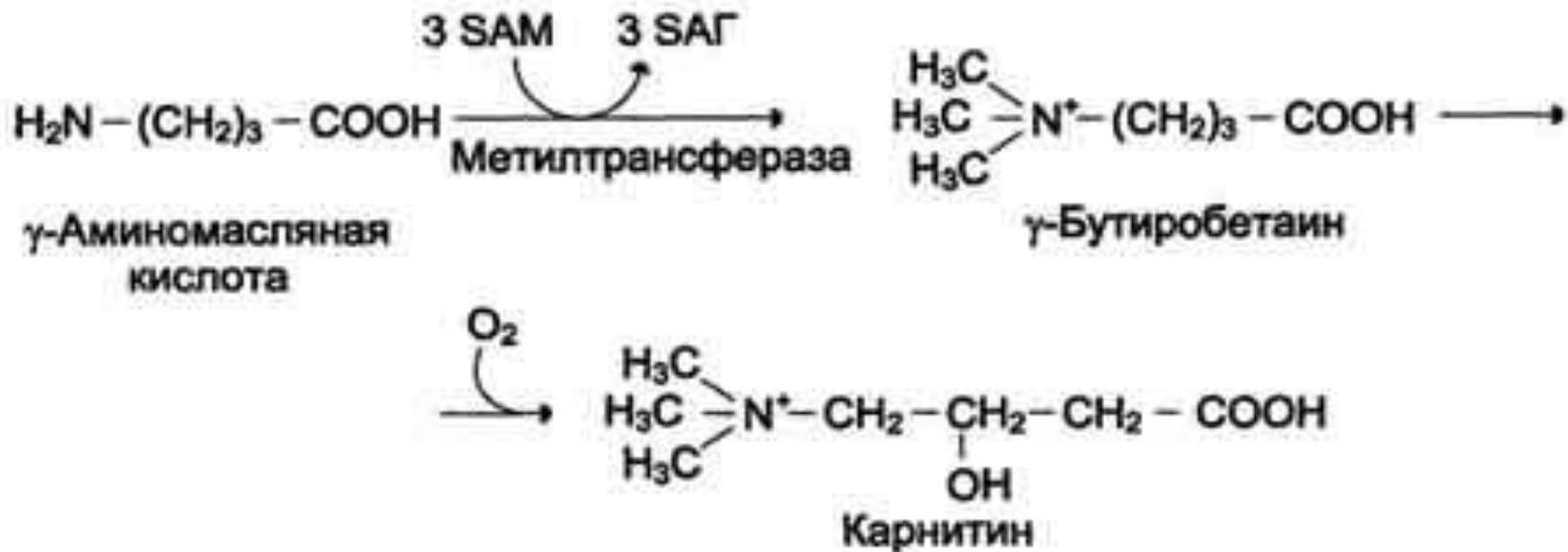
# Примеры реакций трансметилирования

## 1. Синтез фосфатидилхолина из фосфатидилэтаноламина

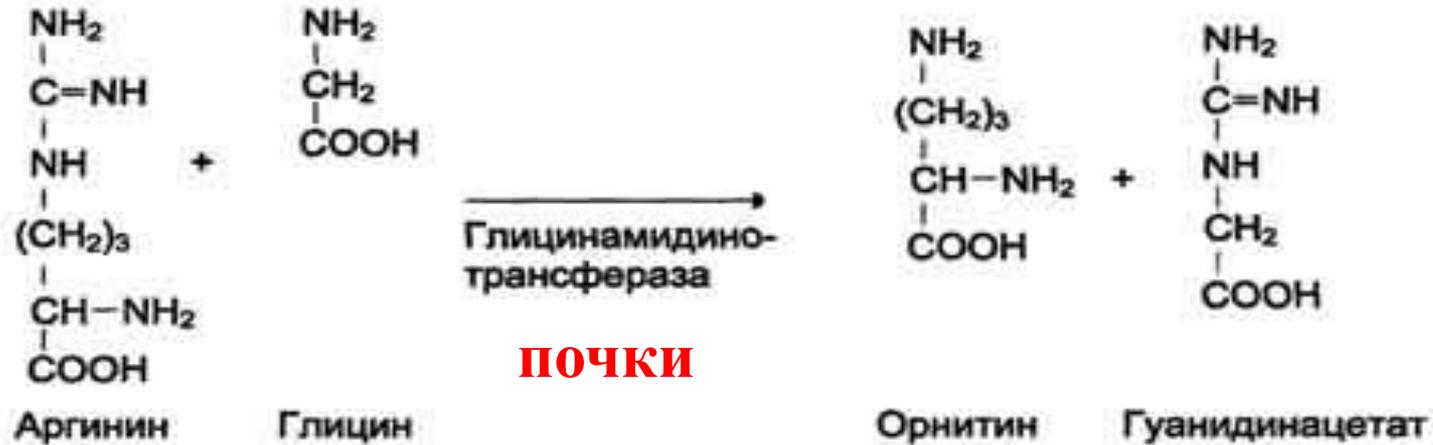
Фосфатидилхолины (лецитины) - наиболее распространенная группа глицерофосфолипидов, участвующих в образовании мембран клеток и липопротеинов, в составе которых осуществляется транспорт липидов.



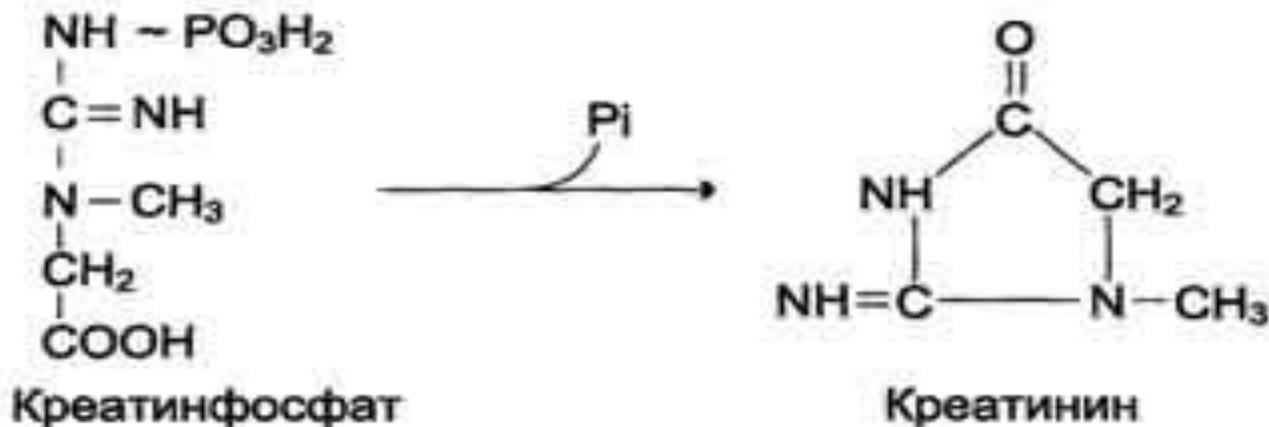
## 2. Синтез карнитина - переносчика жирных кислот через мембрану митохондрий



### 3. Синтез креатина необходимого для образования в мышцах высокоэнергетического соединения - **креатинфосфата**.



**Креатин** с кровотоком переносится **в мышцы и в клетки головного мозга**, где из него образуется высокоэнергетическое соединение - **креатинфосфат**. Эта реакция легко обратима и катализируется ферментом-**креатинкиназой**:



**Креатинкиназа** локализована в цитозоле и в митохондриях клеток, обладает органоспецифичностью

Известны 3 изоформы креатинкиназы:

**ВВ** - головной мозг

**ММ** - скелетные мышцы

**МВ** - миокард (повышается при инфаркте миокарда и имеет диагностическое значение)

**Креатинфосфат** - играет важную роль в обеспечении энергией работающей мышцы (в начальный период).

В результате неферментативного дефосфорилирования креатинфосфат в мышцах превращается в **креатинин**, выводимый с мочой (индикатор интенсивности мышечной работы, пропорционален общей мышечной массе).

# РЕАКЦИИ ТРАНСМЕТИЛИРОВАНИЯ

используются также для:

- **Синтеза адреналина** из норадреналина
  - **Синтеза анзерина** из карнозина
  - **Метилирования азотистых оснований** в нуклеотидах
  - **Инактивации метаболитов** (гормонов, медиаторов и др.)  
и **детоксикации** (обезвреживания) **ксенобиотиков**  
(чужеродных соединений), **включая лекарственные препараты.**
- Реакции метилирования играют важную роль в организме и протекают очень интенсивно.
- Это вызывает **большой расход метионина** (незаменимой АМК). В связи с этим большое значение приобретает возможность регенерации метионина с участием заменимых АМК (Сер, Гли).

# РЕГЕНЕРАЦИЯ МЕТИОНИНА

В результате отщепления метильной группы **SAM** превращается в **S-аденозилгомоцистеин (SAG)**, который при действии гидроксилазы расщепляется на аденозин и **ГОМОЦИСТЕИН**.



**Гомоцистеин может снова превращаться в метионин под действием гомоцистеинметилтрансферазы.**

Донором метильной группы в этом случае служит **N<sup>5</sup>-метил-N<sub>4</sub>-фолат**:

Промежуточный переносчик метильной группы - **метилкобаламин (B<sub>12</sub>)**



**МЕТИОНИН** - незаменимая АМК, однако она может регенерироваться из гомоцистеина.

Следовательно, незаменим именно гомоцистеин, но единственным его источником в организме является метионин.

В пище гомоцистеина крайне мало, поэтому **потребности человека в гомоцистеине и метионине обеспечиваются только метионином пищи.**

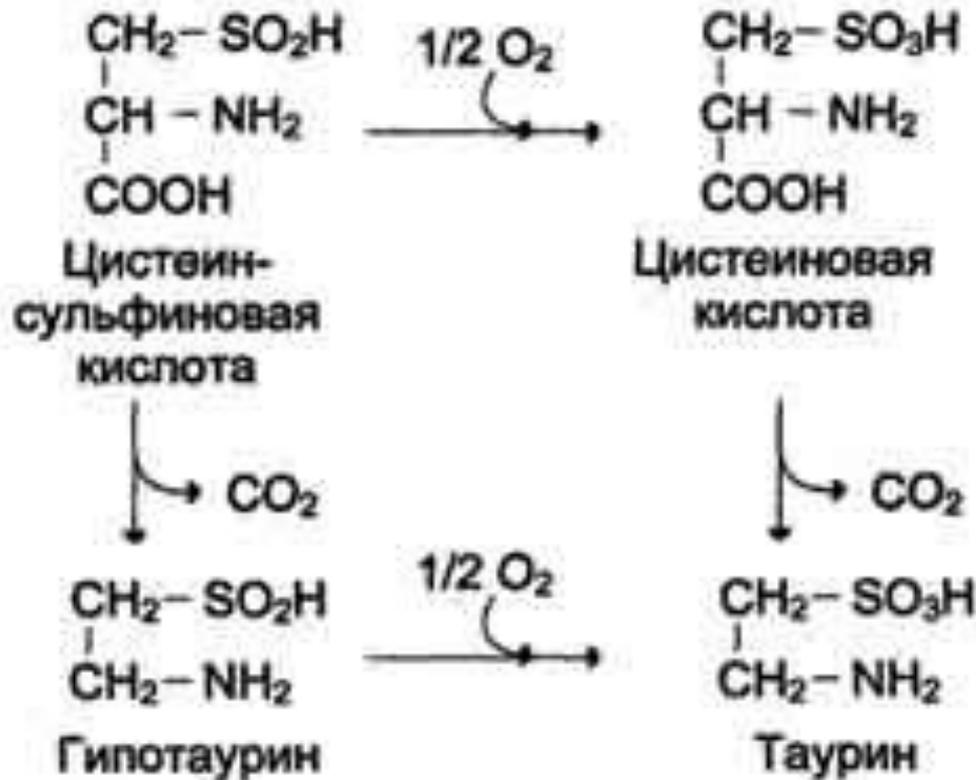
**Функции цистеина** - участие в **фолдинге белков** за счет способности тиогруппы цистеина образовывать **дисульфидные связи**.

При этом 2 остатка **цистеина** формируют молекулу **цистина**.

Эта окислительная реакция протекает либо неферментативно, либо с участием фермента **цистеинредуктазы**, коферментом которой является  $NAD^+$

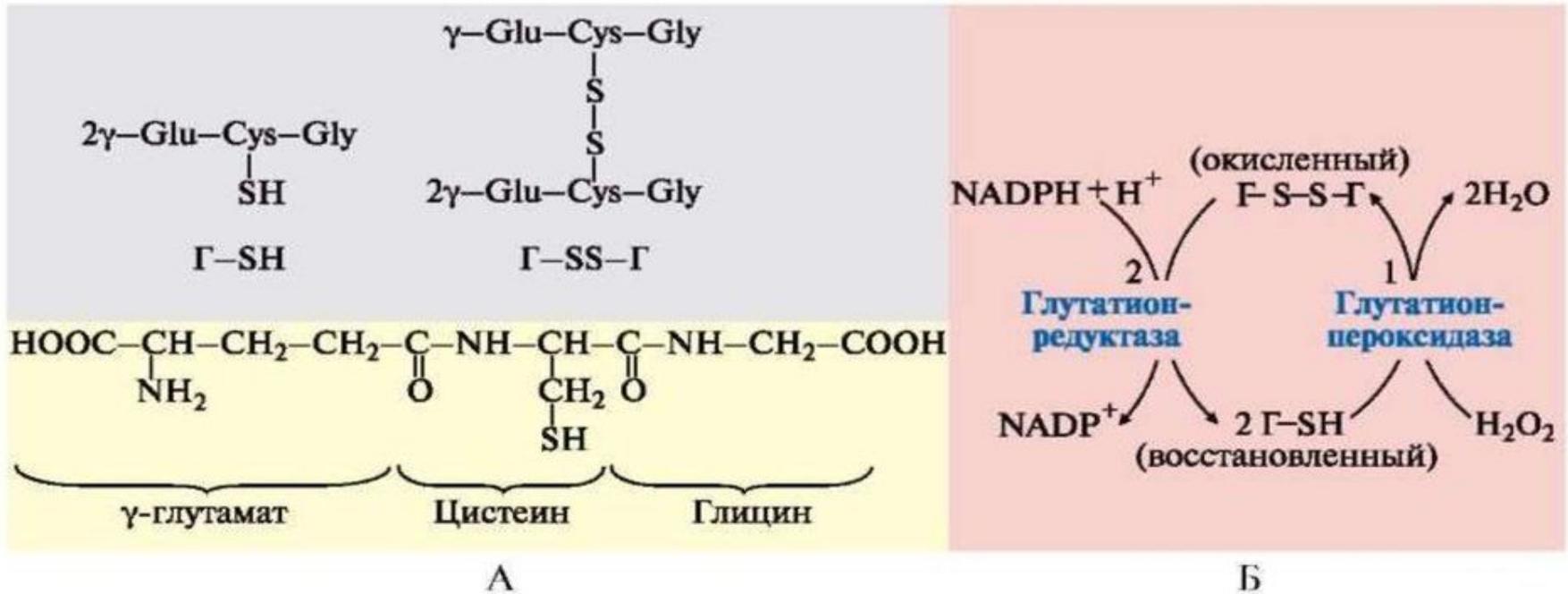


**СИНТЕЗ ТАУРИНА** - важный путь использования **цистеина**, который осуществляется за счет декарбоксилирования производных цистеина - цистеиновой и цистеинсульфиновой кислот:



# Глутатион

## Механизм действия глутатиона (антирадикальная защита)



**Восстановление глутатиона с участием NADPH+H<sup>+</sup>:**

**А - Строение глутатиона:**

Г-SH - восстановленная форма; Г-S-S-Г - окисленная форма;

**Б - Участие глутатиона в обезвреживании пероксида водорода и его регенерация:**

1 - взаимодействие глутатиона с H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> с образованием воды и окисленной формы глутатиона;

2 - регенерация глутатиона с использованием в качестве донора водорода NADPH+H<sup>+</sup>, образуемой на окислительном этапе пентозофосфатного пути превращения глюкозы

# **ОБМЕН ФЕНИЛАЛАНИНА И ТИРОЗИНА**

# Метаболизм ФЕНИЛАЛАНИНА

**Фенилаланин** - незаменимая АМК

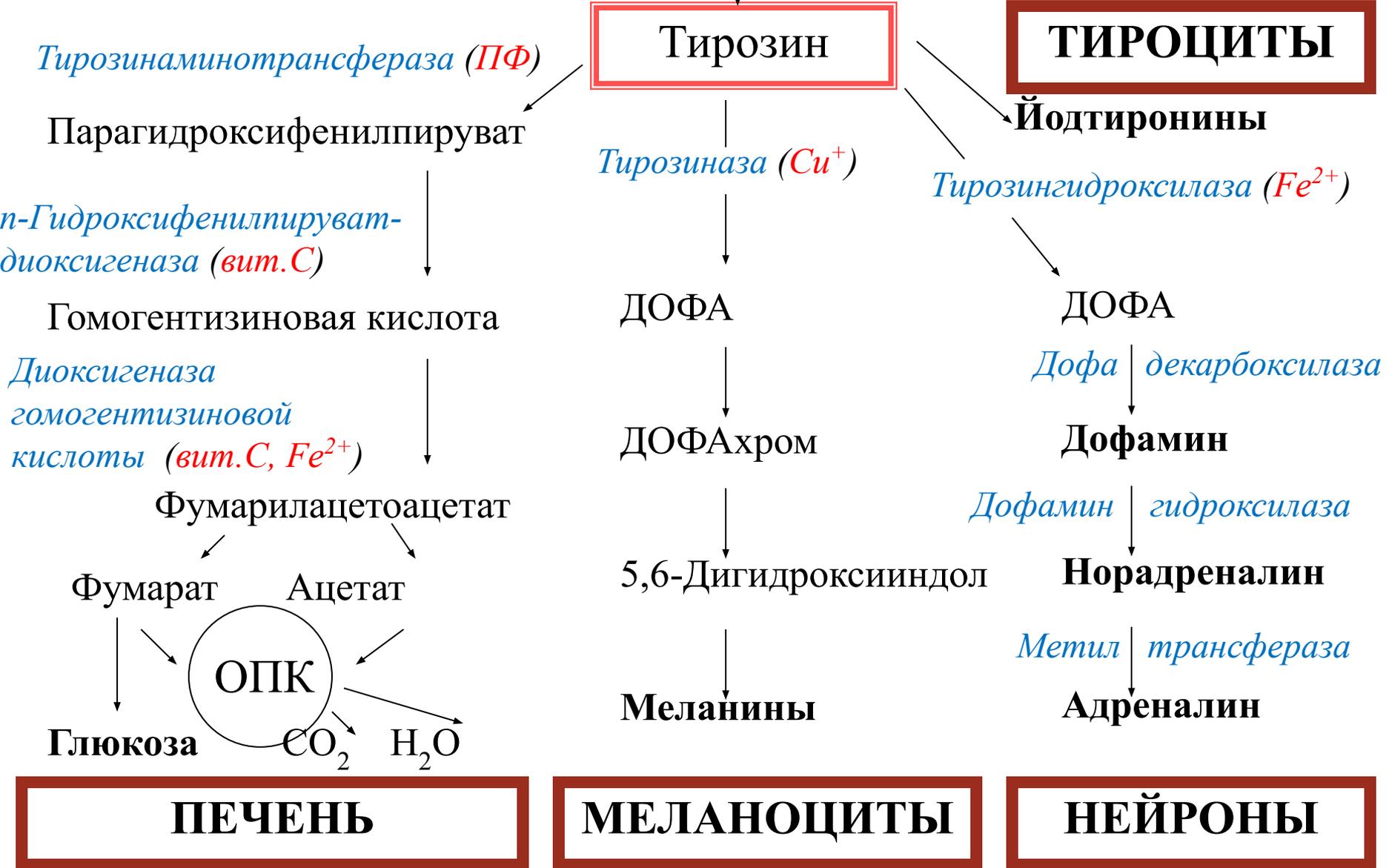
**2 основных пути метаболизма:** включение в белки и превращение в тирозин

**Тирозин** - заменимая АМК, превращение в нее фенилаланина путем гидроксилирования необходимо для удаления избытка фенилаланина, так как высокие концентрации его токсичны для клеток

Реакция катализируется специфической монооксигеназой - *фенилаланингидроксилазой* (фенилаланин-4-монооксигеназой), коферментом которой является **тетрагидробиоптерин  $N_4$ БП**).

# Метаболизм ФЕНИЛАЛАНИНА

*Фенилаланин-4-гидроксилаза = фенилаланин-4-монооксигеназа*

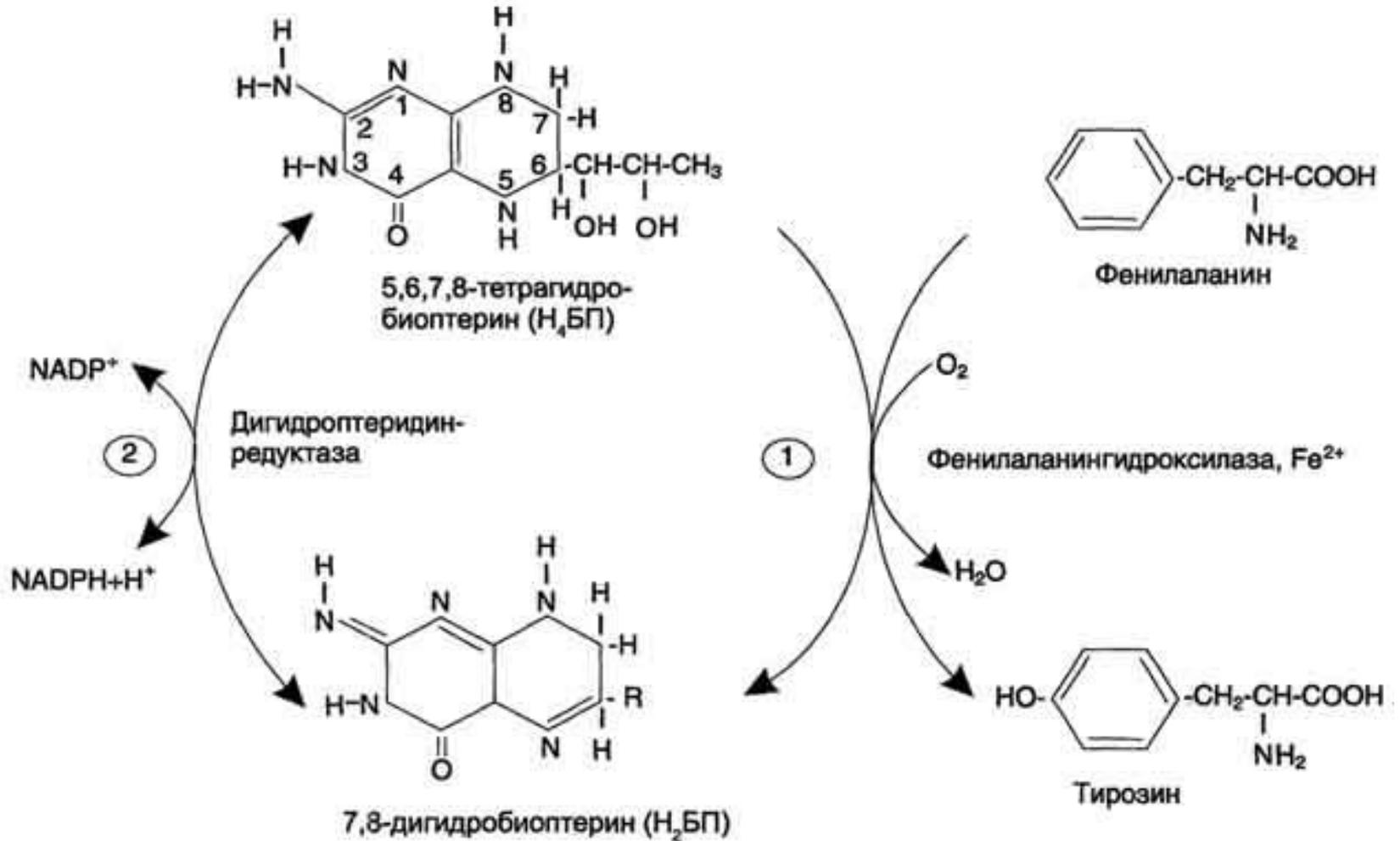


**Обмен ФЕНИЛАЛАНИНА и ТИРОЗИНА** связан со значительным количеством реакций гидроксилирования, катализируемых **оксигеназами (гидроксилазами)**, использующими молекулу  $O_2$  и кофермент - донор водорода (чаще  **$N_4BP$** ), а также кофакторы  $Fe^{2+}$ ,  $Cu^+$ , гем, витамин С.

**Оксигеназы делят на 2 группы:**

- 1. Монооксигеназы** - один атом  $O_2$  присоединяется к продукту реакции, другой используется для образования  $H_2O$ .
- 2. Диоксигеназы** - оба атома  $O_2$  используются для образования продукта реакции. Диоксигеназы катализируют все процессы расщепления ароматических колец в биологических системах.

# Реакции гидроксилирования фенилаланина (1) и регенерации $H_4$ БП (2)



**Дефект фенилаланингидроксилазы приводит к  
развитию наследственного заболевания  
фенилпировиноградной олигофрениии  
(фенилкетонурии, ФКУ)**

**Выделяют 2 формы ФКУ: классическая и вариантная**  
**Классическая ФКУ:**

Причина - **мутации гена фенилаланингидроксилазы (фенил-аланин-4-монооксигеназы)**. Частота заболевания – **1:10000** новорожденных. Наследуется по **аутосомно-рецессивному типу**.

Наблюдается снижение или полное отсутствие активности фермента, что приводит к **повышению концентрации Фен:**

в крови – в **20-30** раз (норма 1,0-2,0 мг/дл)

в моче – в **100-300** раз (норма 30 мг/дл)

и к **резкому росту концентрации фенилпировата и фениллактата**

в моче – **300-600** мг/дл (норма – отсутствует)

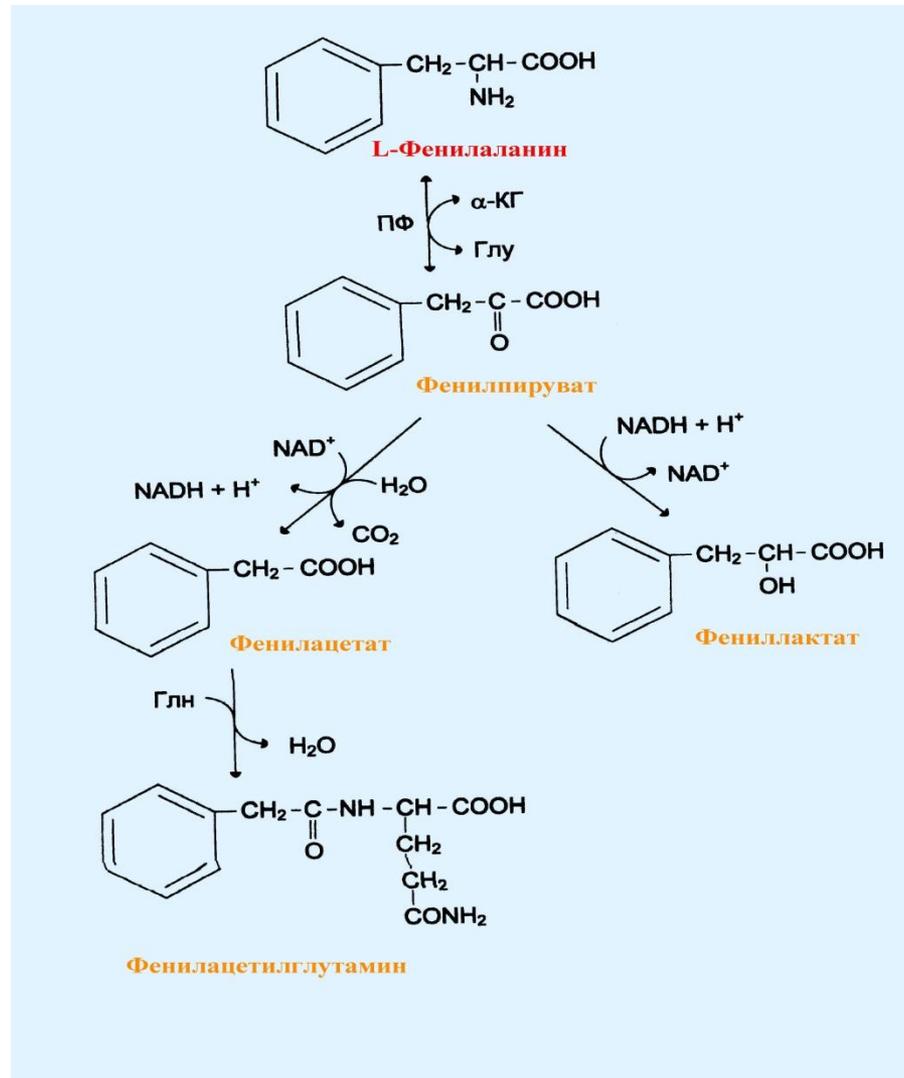
**Вариантная ФКУ (коферментзависимая гиперфенилаланинемия, «злокачественная» ФКУ):**

Причина - мутации генов, контролирующих синтез  $N_4$ БП.

Частота заболевания 1- 2 :1 млн новорожденных. Заболевание характеризуется ранней смертностью.

Тяжелые проявления ФКУ связаны с токсическим действием на клетки мозга высоких концентраций **Фен, фенилпирувата, фениллактата**. Накопление фенилпирувата приводит к ингибированию ряда ферментов, связанных с метаболизмом пирувата.

# Пути катаболизма фенилаланина при дефекте фенилаланин-4-монооксигеназы



Высокие концентрации **фенилаланина** *ограничивают транспорт **Тир** и **Три** через гематоэнцефалический барьер и **тормозят синтез нейромедиаторов (дофамина, норадреналина, серотонина).***

Прогрессирующее нарушение умственного и физического развития у детей, больных ФКУ, можно предотвратить **диетой с очень низким содержанием или полным исключением *Фен.***

## Диагностика

### *у гетерозиготных родителей:*

детекция наличия дефектного гена с помощью:

а. **теста на толерантность к Фен** (чувствительность теста ~ 100%). В норме уровень *Tур* в крови после *Фен*-нагрузки выше, чем у гетерозиготных родителей.

б. **методов ДНК-диагностики**

### *у новорожденных:*

**тесты по обнаружению концентрации Фен в крови и моче** больного ребенка практически сразу после рождения.

## Метаболизм тирозина обладает органоспецифичностью

**Тирозин** в **разных тканях** выступает предшественником таких соединений, как катехоламины, тироксин, меланины или катаболизируется до  $\text{CO}_2$  и  $\text{H}_2\text{O}$ .

# Метаболизм ФЕНИЛАЛАНИНА

*Фенилаланин-4-гидроксилаза = фенилаланин-4-монооксигеназа*



# Катаболизм тирозина в печени

В печени происходит катаболизм тирозина до конечных продуктов.

Специфический путь катаболизма включает реакции:

1. Трансаминирование тирозина с  $\alpha$ -кетоглутаратом катализирует **тирозинаминотрансфераза** (кофермент ПФ). В результате образуется ***p*-гидроксифенилпируват**.
2. Реакцию окисления *p*-гидроксифенилпирувата в **гомогентизиновую кислоту** катализирует фермент ***p*-гидрогидроксифенилпируватдиоксигеназа**.
3. Превращение гомогентизиновой кислоты в **фумарилацетоацетат** катализируется **диоксигеназой гомогентизиновой кислоты**.
4. Гидролиз фумарилацетоацетата при действии **фумарилацетоацетатгидролазы** приводит к образованию **фумарата** и **ацетоацетата**.
5. Фумарат и ацетоацетат окисляются до **CO<sub>2</sub>** и **H<sub>2</sub>O**. Фумарат может также использоваться для образования глюкозы (глюконеогенез).

**ПАТОЛОГИИ, СВЯЗАННЫЕ С НАРУШЕНИЕМ  
МЕТАБОЛИЗМА ТИРОЗИНА В ПЕЧЕНИ**

# Метаболизм ФЕНИЛАЛАНИНА

Фенилаланингидроксилаза = фенилаланин-4-монооксигеназа



В ходе метаболических превращений *Тир* могут наблюдаться ряд нарушений, имеющих *наследственный характер*:

## **1. Алкаптонурия («черная моча»)**

Причина заболевания – **дефект гена диоксигеназы ГОМОГЕНТИЗИНОВОЙ КИСЛОТЫ**. Частота заболевания **2-5 :1** млн новорожденных. Заболевание наследуется по **аутосомно-рецессивному типу**. Характерно **выделение с мочой большого количества ГОМОГЕНТИЗИНОВОЙ КИСЛОТЫ**, которая, окисляясь на воздухе, образует темные пигменты алкаптоны.

**Клиническими проявлениями** заболевания, кроме **потемнения мочи** на воздухе, являются пигментация соединительной ткани носа, ушей (**охроноз**) и **артрит**.

Диагностика гетерозиготных носителей дефектного гена пока отсутствует.

## 2. Тирозиноз (тирозинемия типа I)

Причина заболевания - **дефект гена фумарилацетоацетат-гидролазы**, катализирующей расщепление фумарилацетоацетата на фумарат и ацетоацетат.

**Острая форма тирозиноза характерна для новорожденных.**

**Клинические проявления** – диарея, рвота, задержка в развитии.

Из-за развивающейся недостаточности печени наблюдается смертность детей в возрасте 6-8 месяцев. При хронической форме – в возрасте 10 лет.

*Для лечения используют диету с пониженным содержанием Тир и Фен.*

### **3. Синдром Рихнера-Ханхорта (тирозинемия типа II)**

Причина – **дефект фермента тирозинаминотрансферазы**, катализирующей образование п-оксифенилпировиноградной кислоты из тирозина путем трансаминирования.

**Характерно повышение концентрации тирозина в крови.**

**Клинические проявления** – поражения глаз и кожи, умеренная умственная отсталость, нарушения координации движения.

## 4. Тирозинемия новорожденных (кратковременная)

Возникает в результате **снижения активности фермента *p*-гидроксифенилпируватдиоксигеназы**, превращающего *p*-гидроксифенилпируват в гомогентизиновую кислоту в присутствии аскорбиновой кислоты.

В крови наблюдается повышение концентрации ***p*-гидроксифенилпирувата, Тир, Фен.**

***При лечении назначают витамин С и бедную белком диету.***

# **ПРЕВРАЩЕНИЕ ТИРОЗИНА В МЕЛАНОЦИТАХ**

**В пигментных клетках (меланоцитах)** тирозин выступает предшественником тёмных пигментов - **меланинов**. Среди них преобладают 2 типа: **эумеланины и феомеланины**.

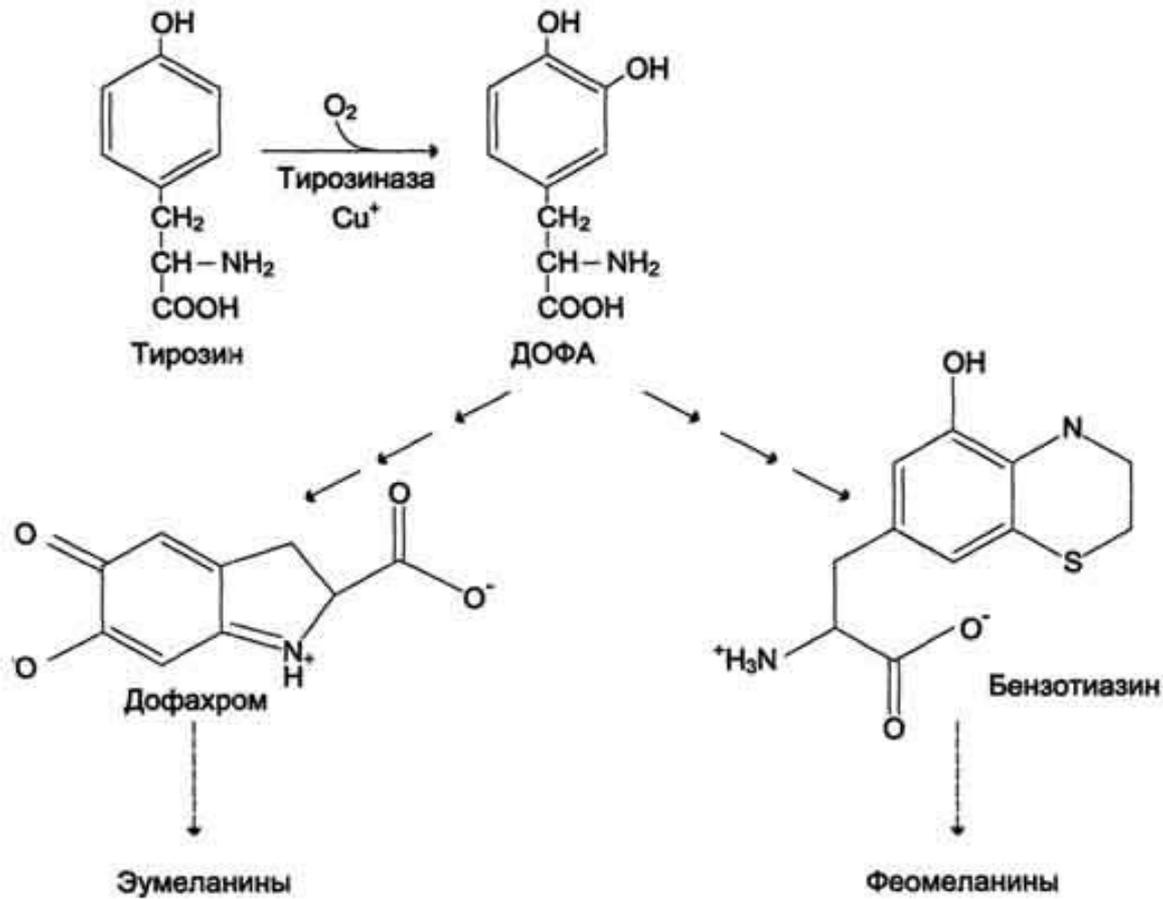
**Эумеланины** (чёрного и коричневого цвета) - нерастворимые высокомолекулярные гетерополимеры 5,6-дигидроксииндола и некоторых его предшественников.

**Феомеланины** - жёлтые или красновато-коричневые полимеры, растворимые в разбавленных щелочах. Находятся, в основном, в составе волос.

В разных сочетаниях эти типы меланинов содержатся в составе волос, кожи, сетчатке глаза, обуславливая их цвет.

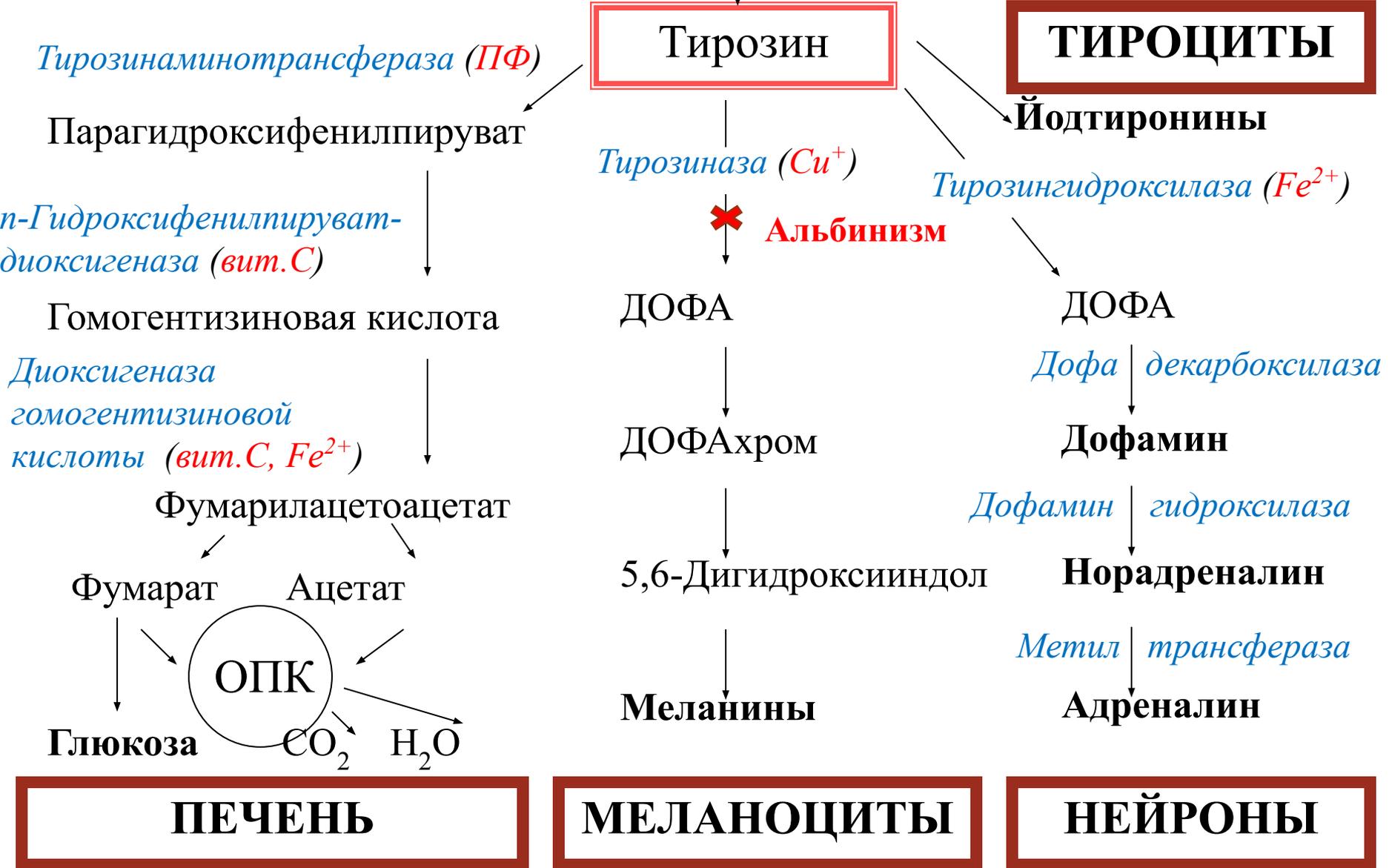
**Синтез меланинов** - сложный, многоступенчатый, разветвлённый процесс. Первую реакцию - *превращение тирозина в ДОФА* - катализирует **тирозиназа**, использующая в качестве кофактора ионы  $\text{Cu}^+$

# СХЕМА МЕТАБОЛИЗМА ТИРОЗИНА В МЕЛАНОЦИТАХ



# Метаболизм ФЕНИЛАЛАНИНА

Фенилаланингидроксилаза = фенилаланин-4-монооксигеназа



**ПЕЧЕНЬ**

**МЕЛАНОЦИТЫ**

**НЕЙРОНЫ**

**ТИРОЦИТЫ**

**Тирозин**

**Йодтиронины**

**Альбинизм**

**Дофа | декарбоксилаза**

**Дофамин | гидроксилаза**

**Метил | трансфераза**

*n-Гидроксифенилпируват-диоксигеназа (vit. C)*

*Диоксигеназа гомогентизиновой кислоты (vit. C, Fe<sup>2+</sup>)*

*Тирозиназа (Cu<sup>+</sup>)*

*Тирозингидроксилаза (Fe<sup>2+</sup>)*

*Тирозинаминотрансфераза (ПФ)*

Парагидроксифенилпируват

Гомогентизиновая кислота

Фумарат

Ацетат

ОПК

Глюкоза

CO<sub>2</sub>

H<sub>2</sub>O

Тирозин

*Тирозиназа (Cu<sup>+</sup>)*

ДОФА

ДОФАхром

5,6-Дигидроксииндол

Меланины

ТИРОЦИТЫ

Йодтиронины

ДОФА

Дофамин

Норадреналин

Адреналин

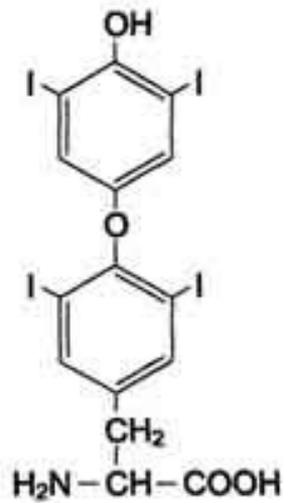
## **Альбинизм**

При альбинизме глаз и кожи, негативном по тирозиназе наблюдается – врожденный **дефект гена тирозиназы**, катализирующей превращение тирозина в диоксифенилаланин (ДОФА). В результате – нарушение синтеза пигментов меланинов в меланоцитах. Частота заболевания **1:20000**.

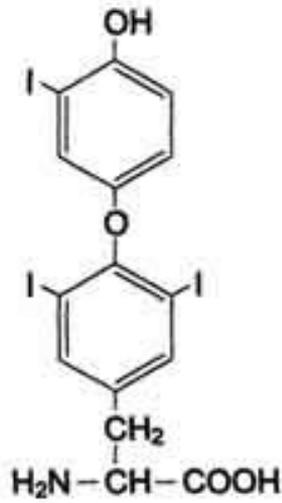
**Клинические проявления** – отсутствие пигментации кожи, сетчатки глаз и волос, снижение остроты зрения, возникновение светобоязни.

# **МЕТАБОЛИЗМ ТИРОЗИНА В ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЕ**

В щитовидной железе **из тирозина** синтезируются гормоны **йодтиронины**: *тироксин (тетрайодтиронин) и трийодтиронин.*



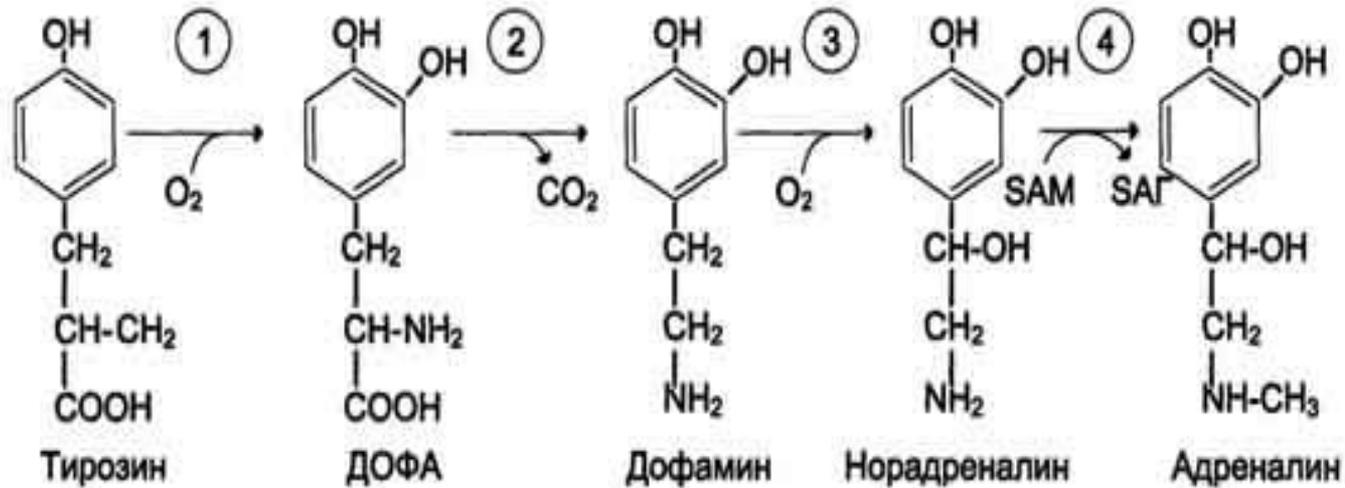
Тироксин



Трийодтиронин

**МЕТАБОЛИЗМ ТИРОЗИНА В НАДПОЧЕЧНИКАХ И  
НЕРВНОЙ ТКАНИ**

В мозговом веществе надпочечников и нервной ткани **тирозин** является предшественником **катехоламинов** (*дофамина, норадреналина и адреналина*)



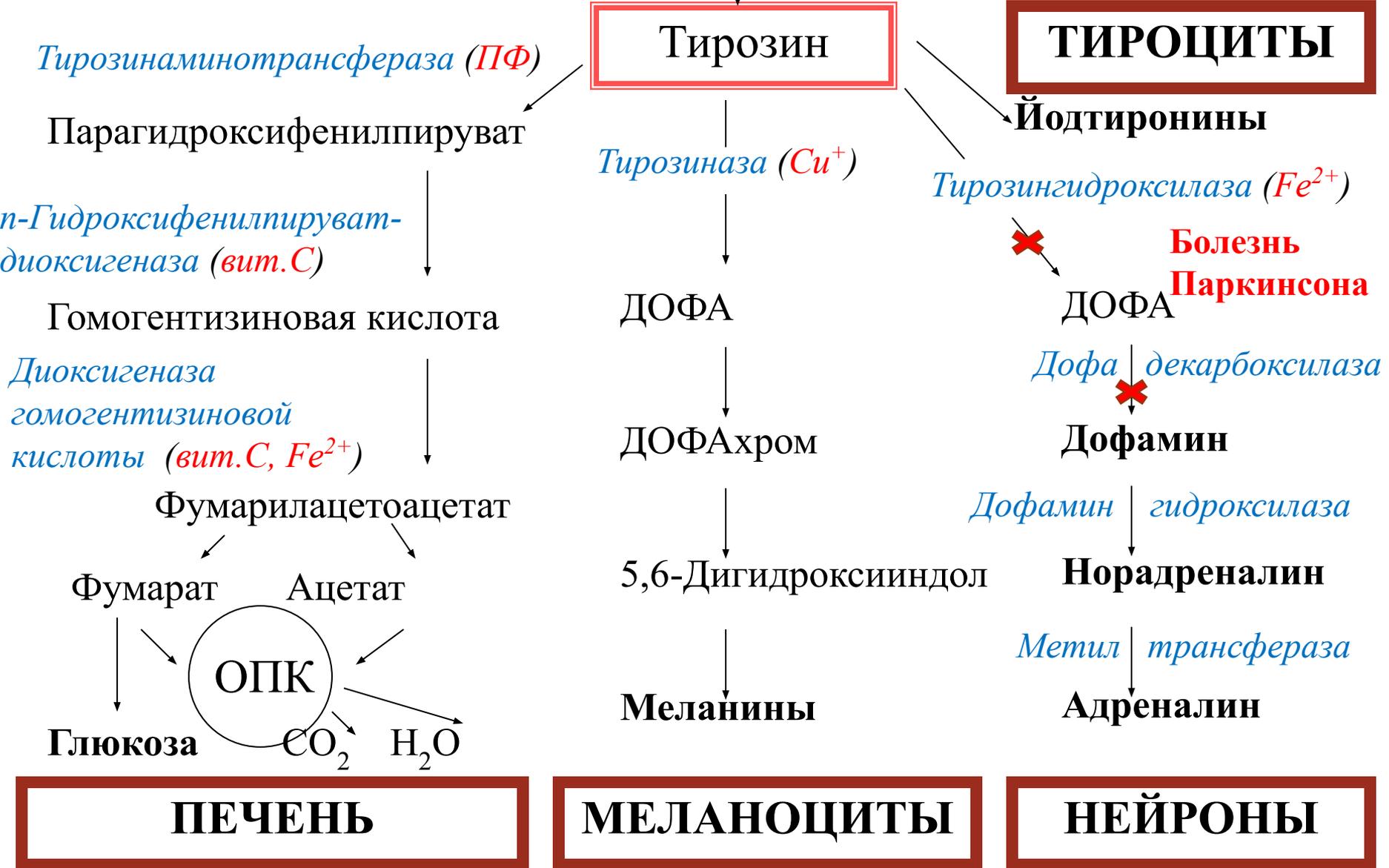
**Тирозингидроксилаза (1)** в надпочечниках и катехоламинергических нейронах -  $\text{Fe}^{2+}$ -зависимый фермент, в качестве кофермента использующий  **$\text{H}_4\text{БП}$** , катализирует гидроксилирование тирозина с образованием **3,4-диоксифенилаланина (ДОФА)**. Этот фермент является регуляторным и **определяет скорость синтеза катехоламинов**.

**ДОФА-декарбоксилаза (2)** (кофермент - **ПФ**) катализирует образование **дофамина**, который при участии **дофамингидроксилазы (3)** (монооксигеназы) превращается в **норадреналин**. Для функционирования фермента необходимы ионы  $\text{Cu}^+$ , витамин С и  **$\text{H}_4\text{БП}$** .

В мозговом веществе надпочечников **фенилэтаноламин-N-метилтрансфераза (4)** катализирует метилирование норадреналина, в результате чего образуется **адреналин**. Источником метильной группы служит **SAM**.

# Метаболизм ФЕНИЛАЛАНИНА

Фенилаланин гидроксилаза = фенилаланин-4-монооксигеназа



Нарушения метаболизма тирозина вносят вклад в развитие **болезни Паркинсона**, развивающейся при **недостаточности дофамина** в черной субстанции мозга. Частота заболевания **1:200** среди людей старше 60 лет.

При этом заболевании снижена активность ***тирозингидроксилазы и ДОФА-декарбоксилазы***.

Наблюдается три основных **симптома**: акинезия (скованность движений), ригидность (напряжение мышц), тремор (непроизвольное дрожание).

Так как дофамин не проникает через гематоэнцефалический барьер, в терапии используют препараты – **предшественники дофамина** (производные ДОФА) – ***леводопа, мадопар, наком***. Кроме того, для **подавления инактивации дофамина** используют **ингибиторы МАО** (***депренил, ниаламид, пиразидол*** и др.).

# Благодарю за внимание



Едим Дома

[www.edimdoma.ru](http://www.edimdoma.ru)