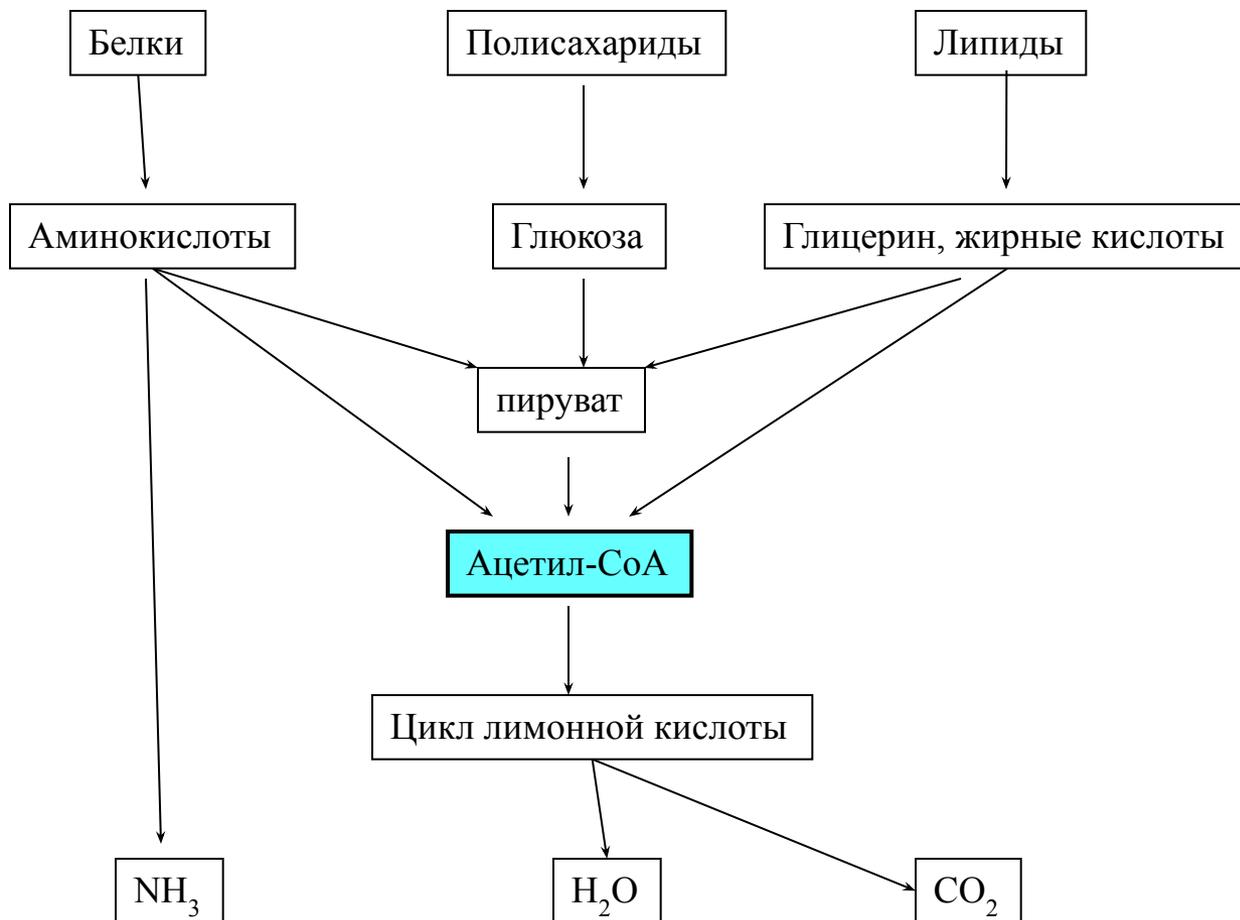


1. Азотистый обмен - обмен белков, нуклеиновых кислот, нуклеотидов
2. Углеводный обмен
3. Липидный обмен
4. Энергообмен
5. Водно-солевой обмен

Стадии обмена





Большие молекулы

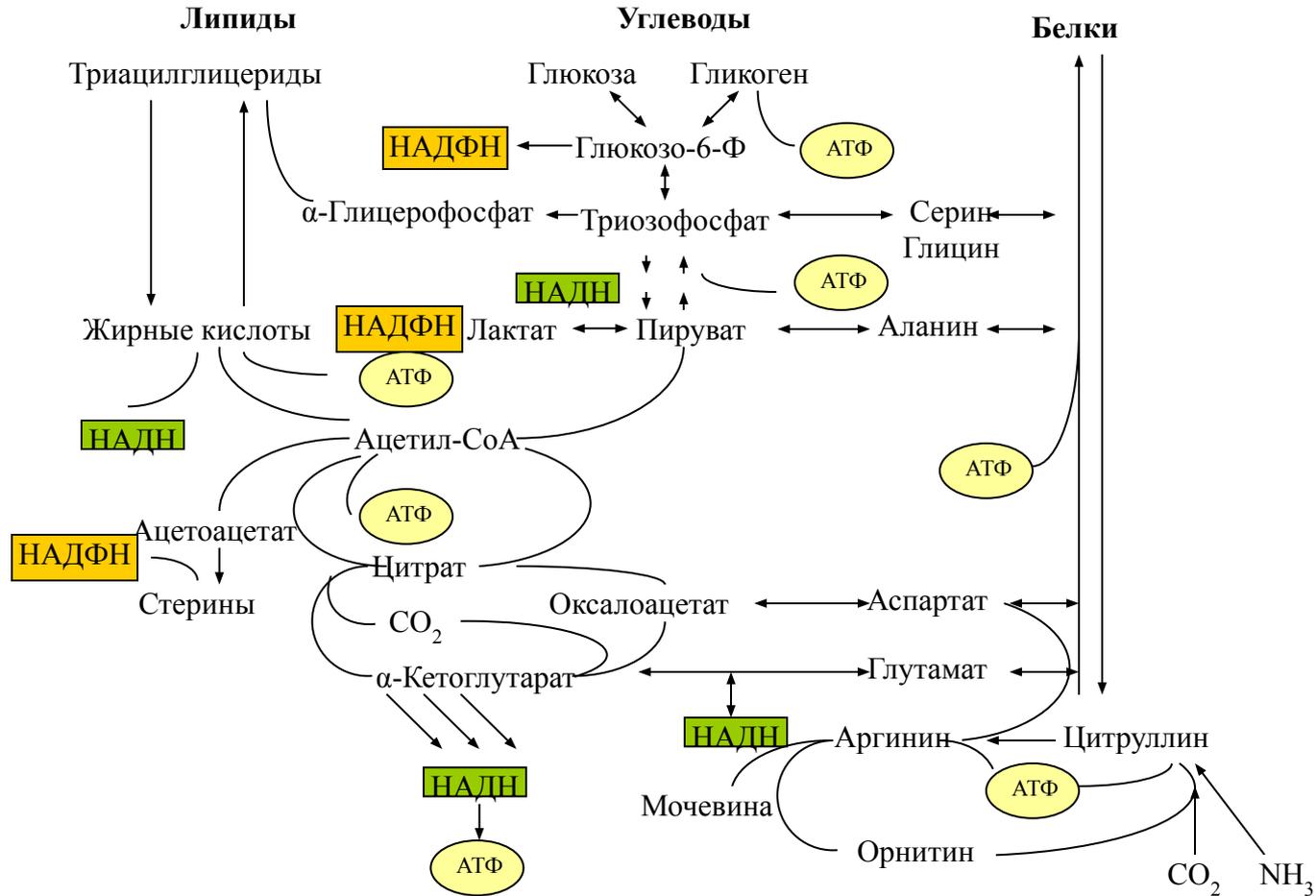
Молекулы, играющие роль строительных блоков

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 (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



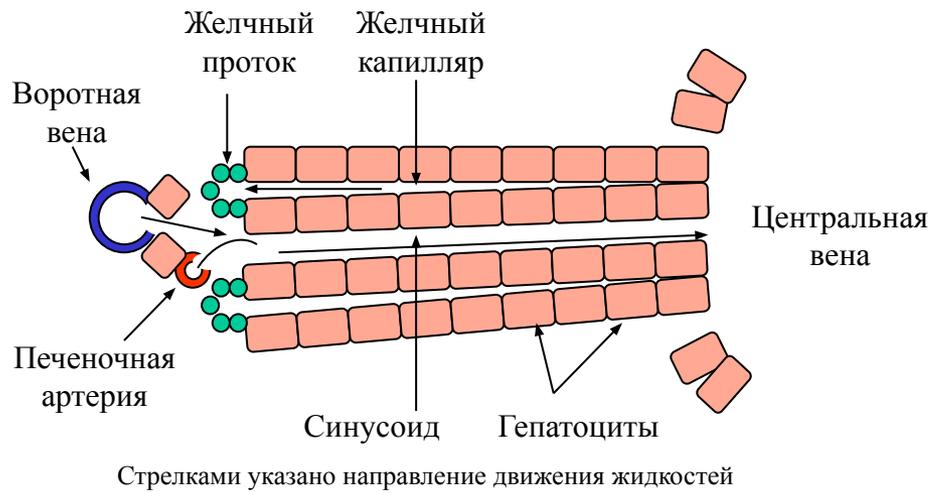
гликогенолиз, глюконеогенез,
липолиз, кетогенез, протеолиз

Роль печени в регуляции обмена веществ.

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



Структура печеночной дольки

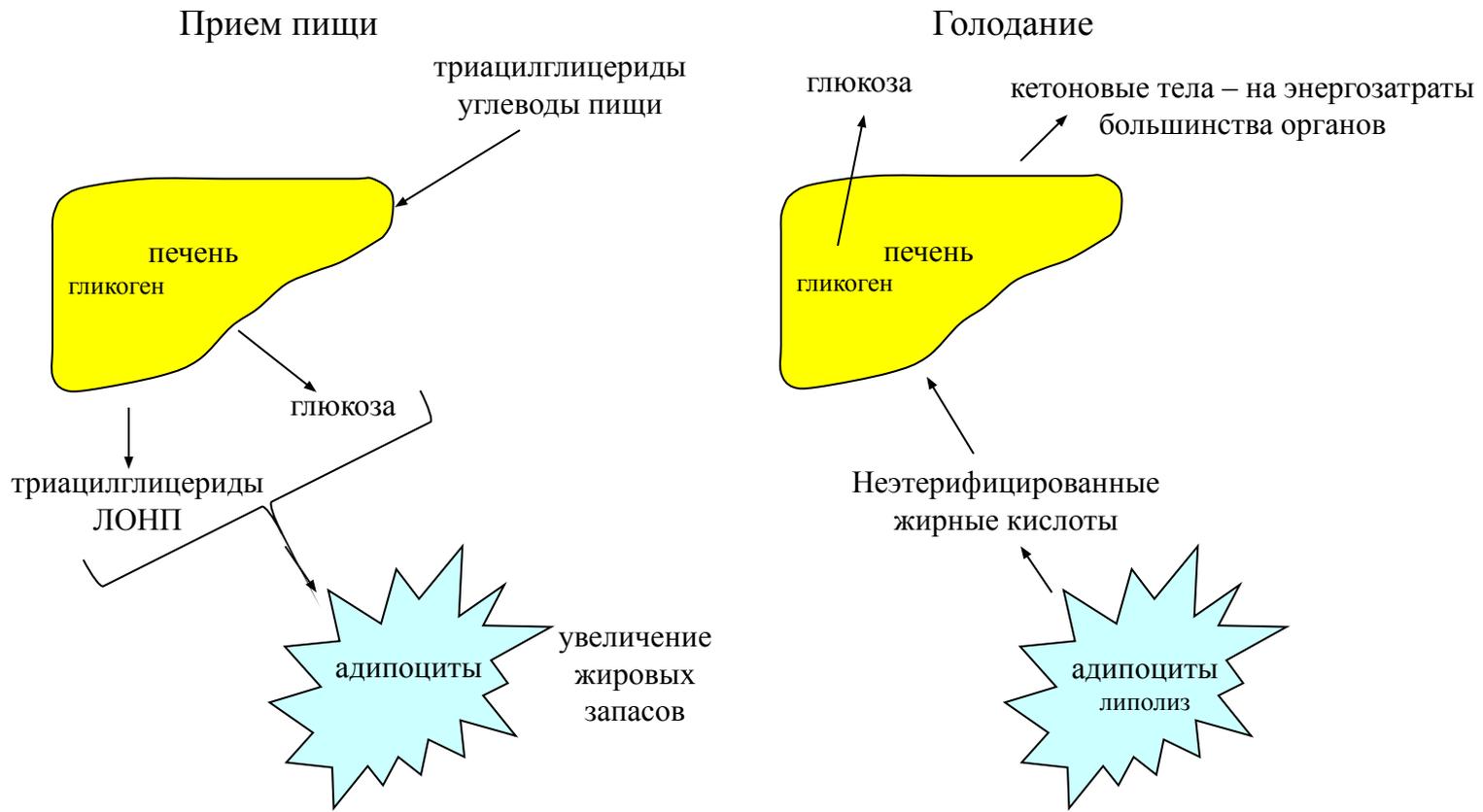


Процессы, идущие исключительно или преимущественно в печени

Углеводы	Липиды	Азотистые соединения
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

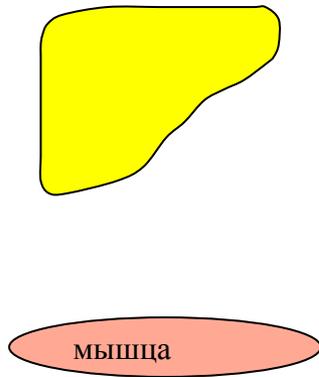
Печень выполняет важнейшую роль в адаптации обменных процессов к режиму питания, перераспределяя потоки питательных веществ между разными органами и тканями.

Связи печени и жировой ткани



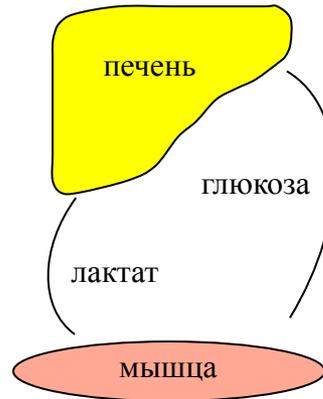
Связи печени и мышечной ткани

Покой



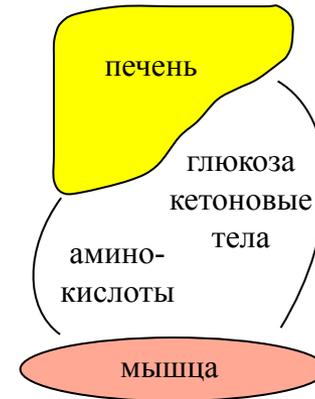
аэробный процесс
окисления ЖК

Работа



анаэробный гликолиз

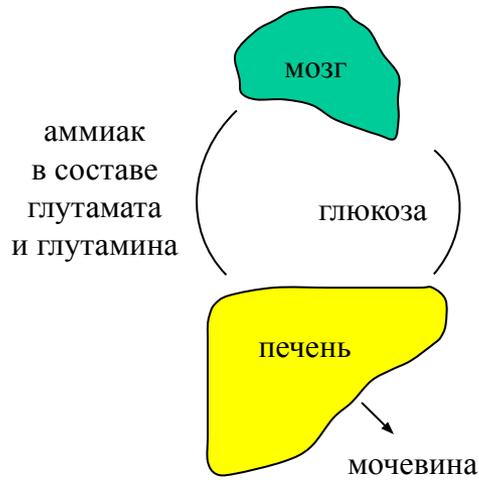
Голодание



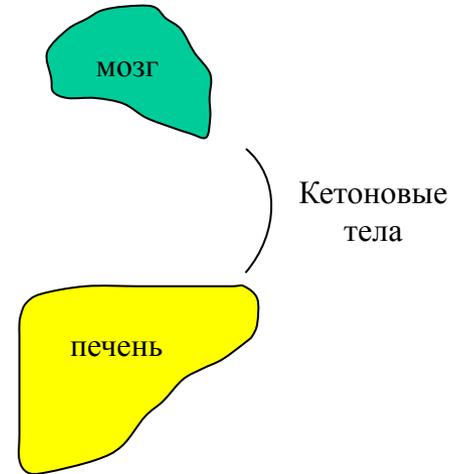
кетолит – утилизация
кетонных тел, образующихся
из ЖК

Связи печени и мозга

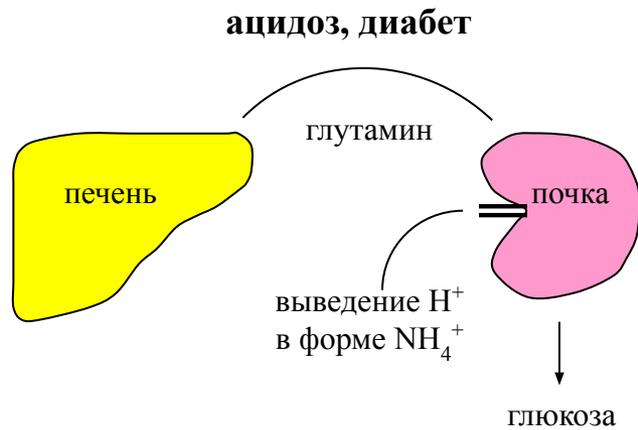
нейромедиаторные
аминокислоты



голодание



Связь печени и почек



Объекты регуляции сигнальных соединений и метаболитов

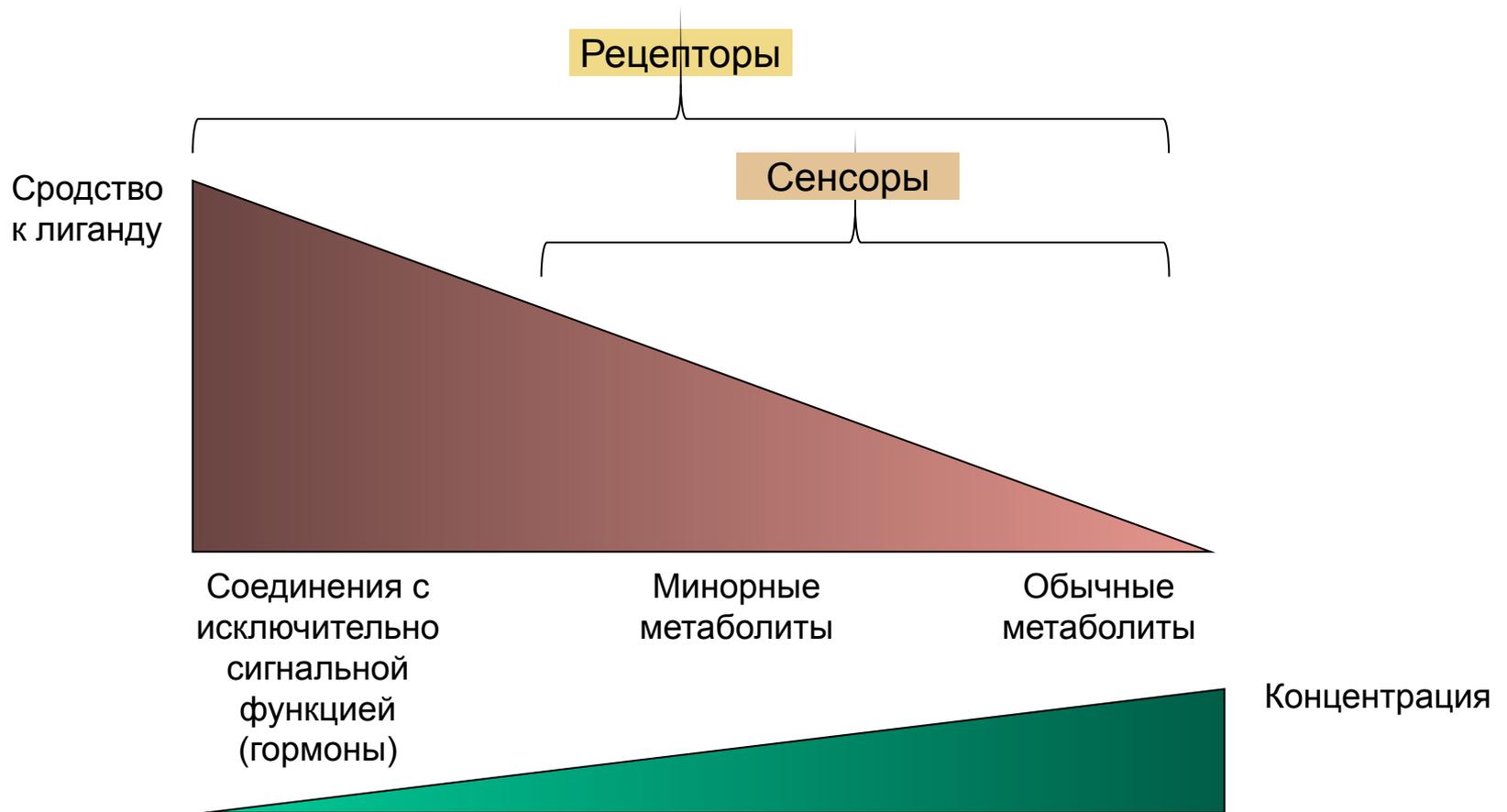
Направленность и интенсивность обменных процессов зависят от:
доступности субстратов и энергии,
активности транспортеров,
активности ферментов.

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

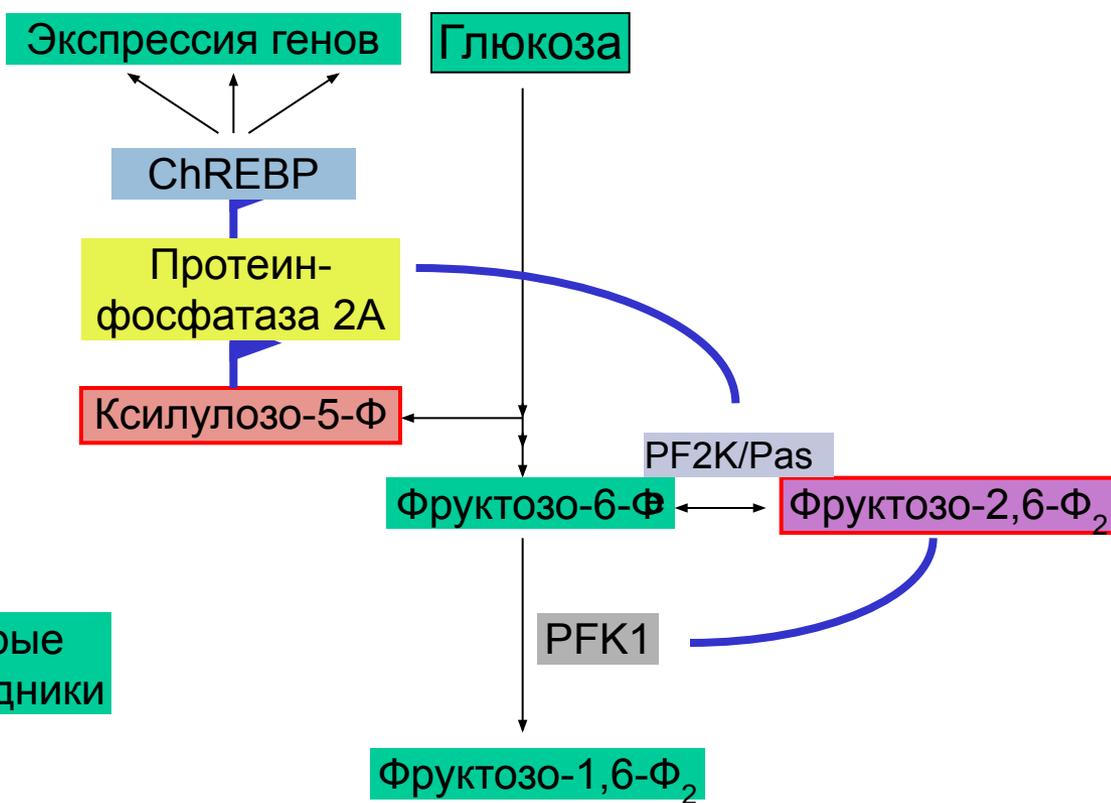
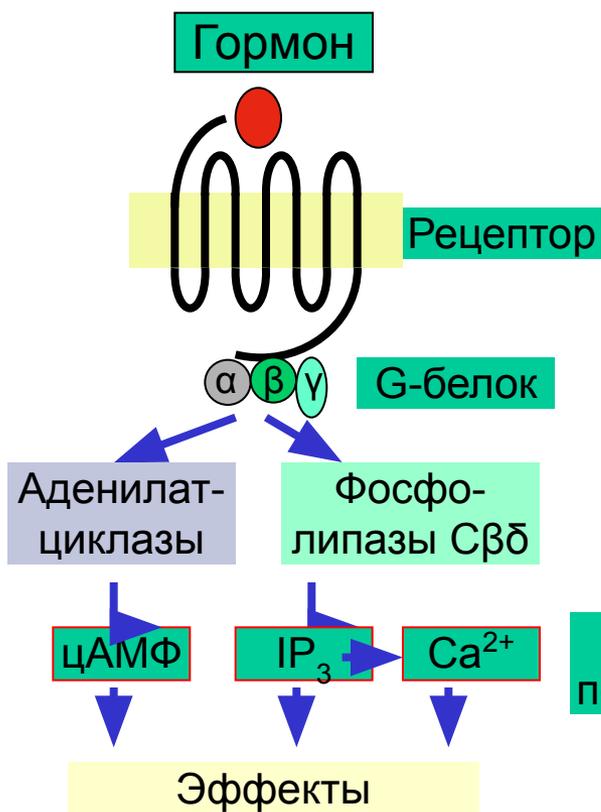
Рецепторы – все белки, относящиеся к известным классам рецепторов гормонов

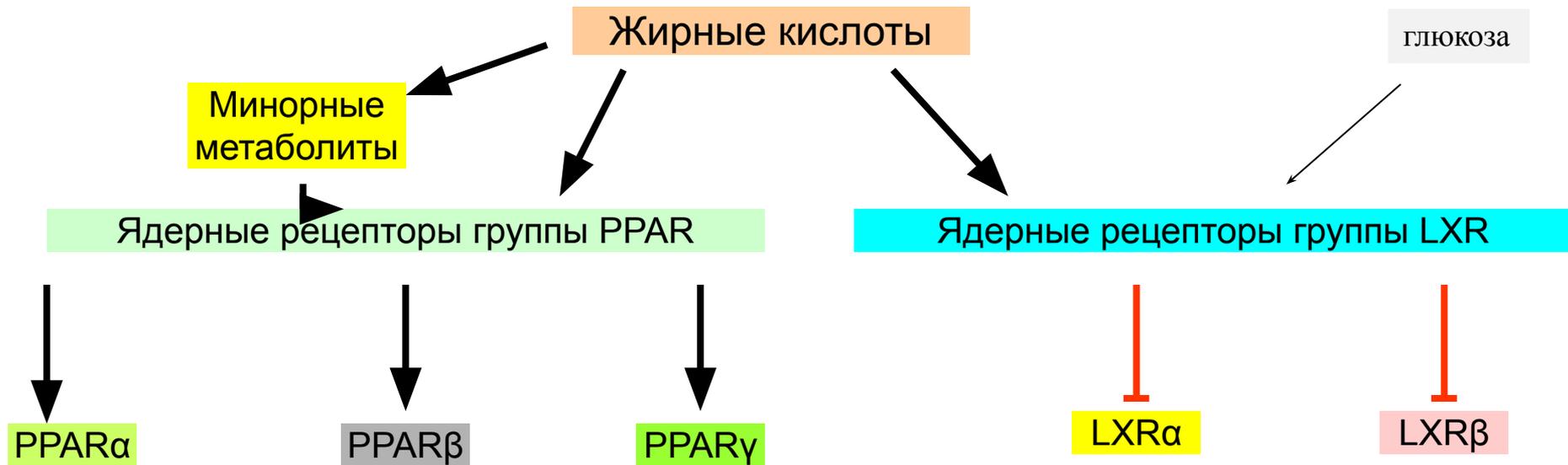
Сенсоры – рецепторы или аллостерические белки для неспециализированных на сигнальной функции соединений (воспринимают уровень метаболитов)



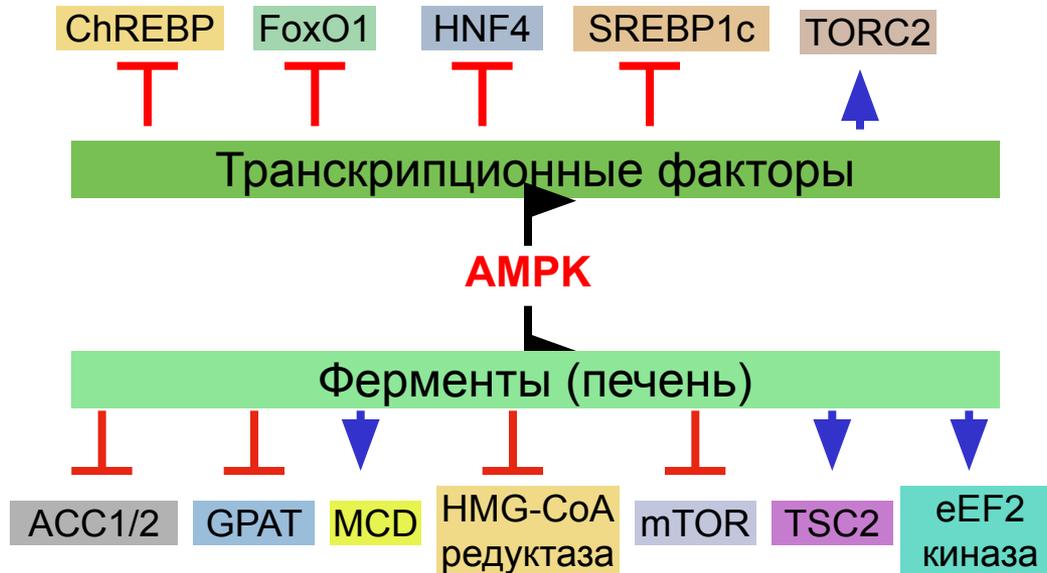
Как и гормоны, обычные метаболиты способны генерировать образование вторых посредников

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.

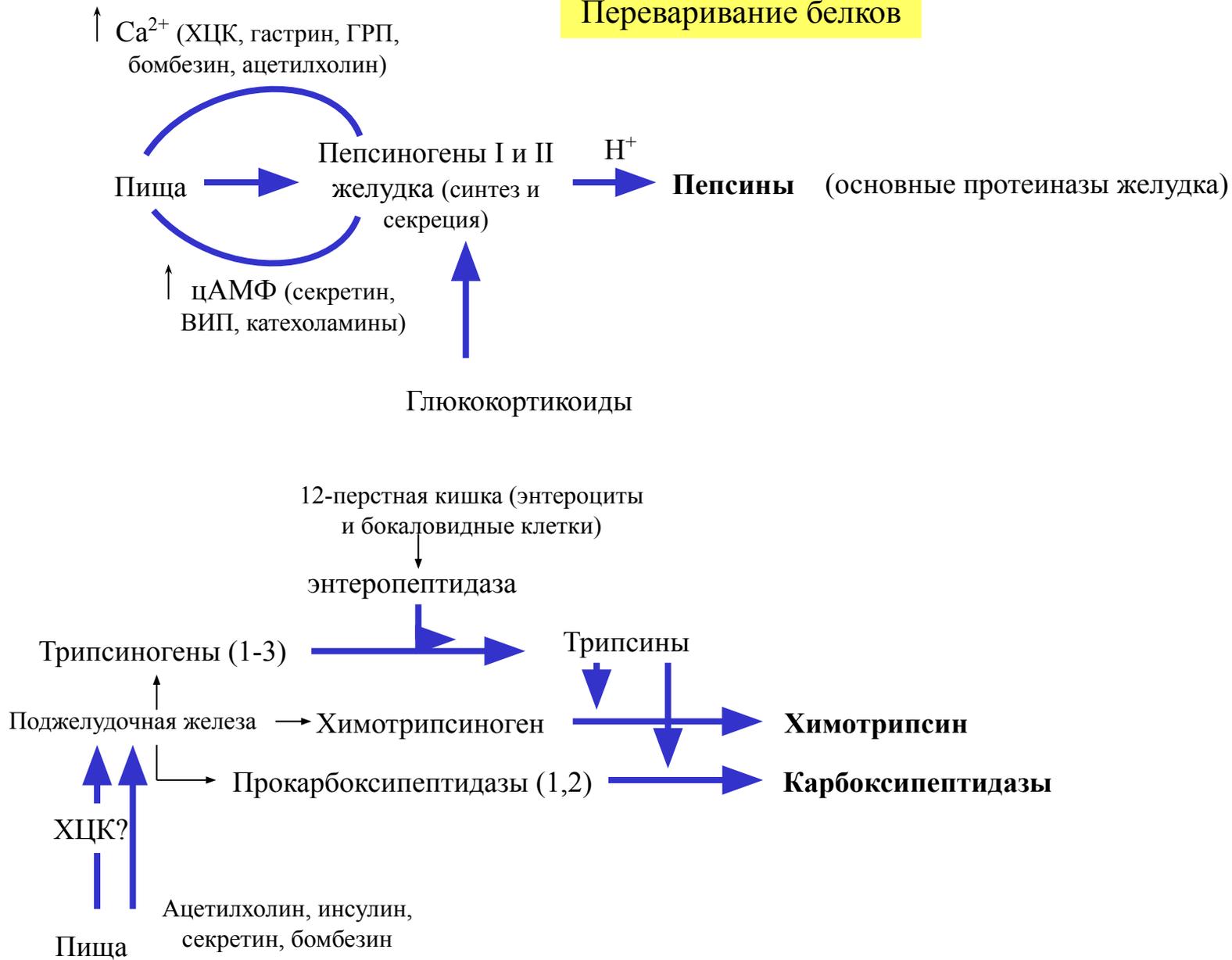
Гормоны с анаболической и катаболической направленностью действия

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

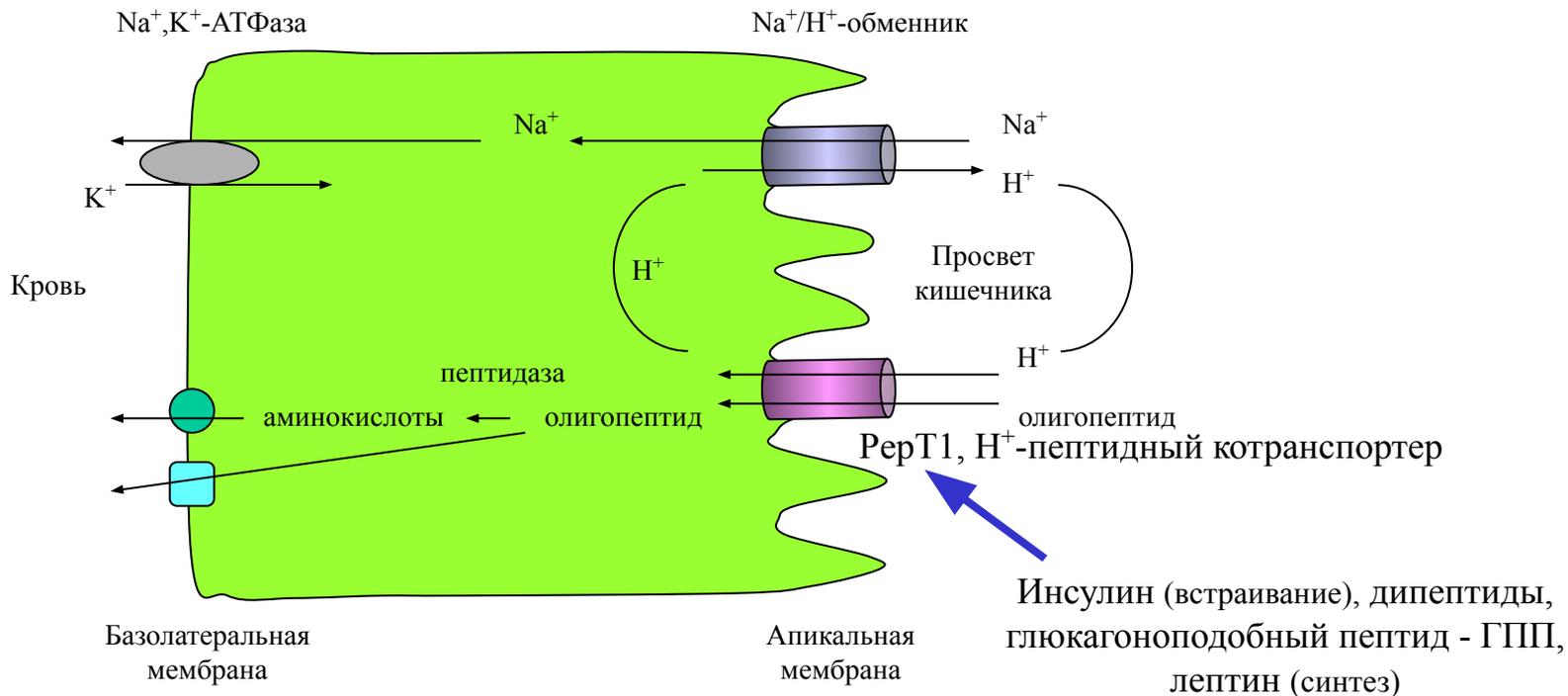
Порочный круг при квашиоркоре – последствия недостаточного потребления белков



Переваривание белков



Транспорт олигопептидов в клетки слизистой кишечника



PerT1, 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 Na^+, K^+ -АТФаза

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

Транспортная система

Нейтральные аминокислоты

Na⁺-зависимые

A

G

B^o

ASC

N

β-система

y⁺L

Na⁺-независимые

L

asc

T

b^{0,+}

Основные аминокислоты

Na⁺-зависимые

B^{0,+}

Na⁺-независимые

y⁺

b^{0,+}

y⁺L

Кислые аминокислоты

Na⁺-зависимые

X⁻_{AG}

Na⁺-независимые

x⁻_c

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⁺) 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.

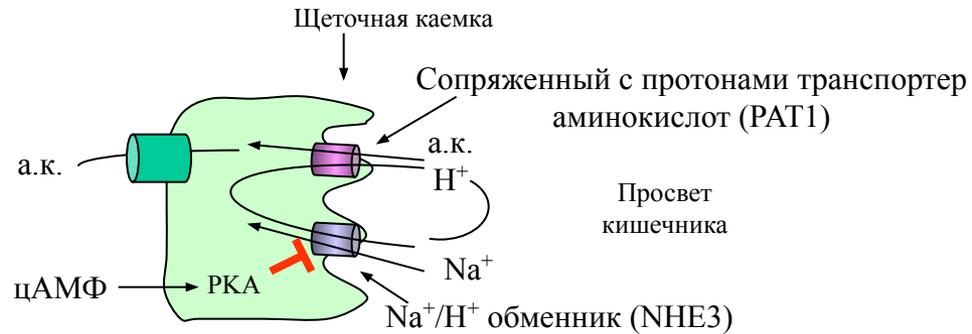
Нейтральные и основные а.к.

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

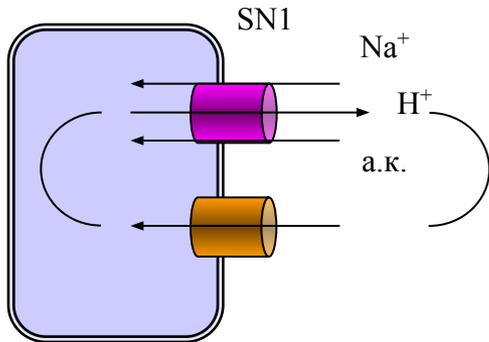


PAT1 - proton-coupled amino acid transporter1

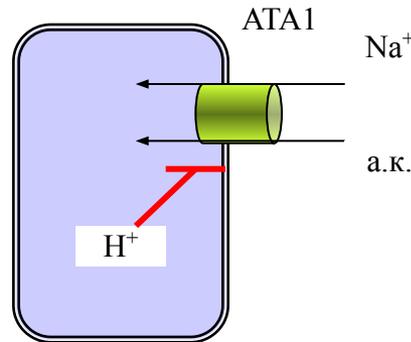
NHE3 - sodium–hydrogen exchanger 3

Варианты зависимых от Na^+ транспортеров аминокислот. А: транспортер SN1 осуществляет совместный транспорт 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.

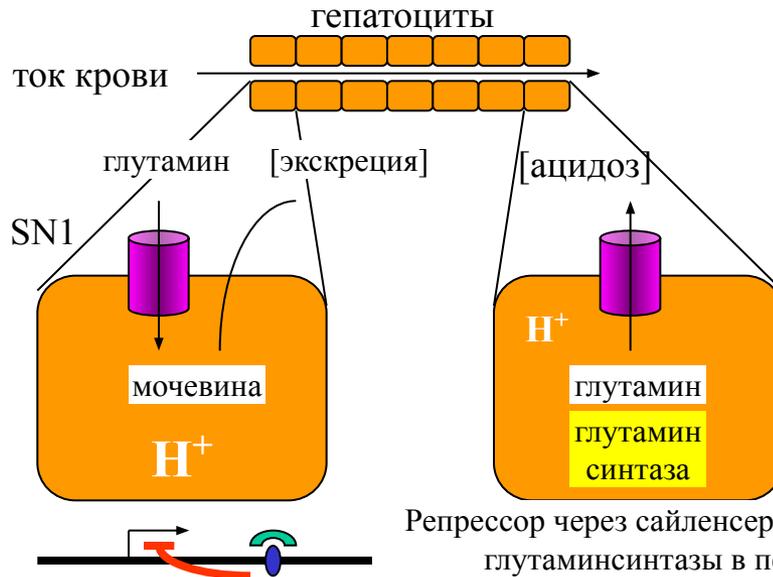
А



Б

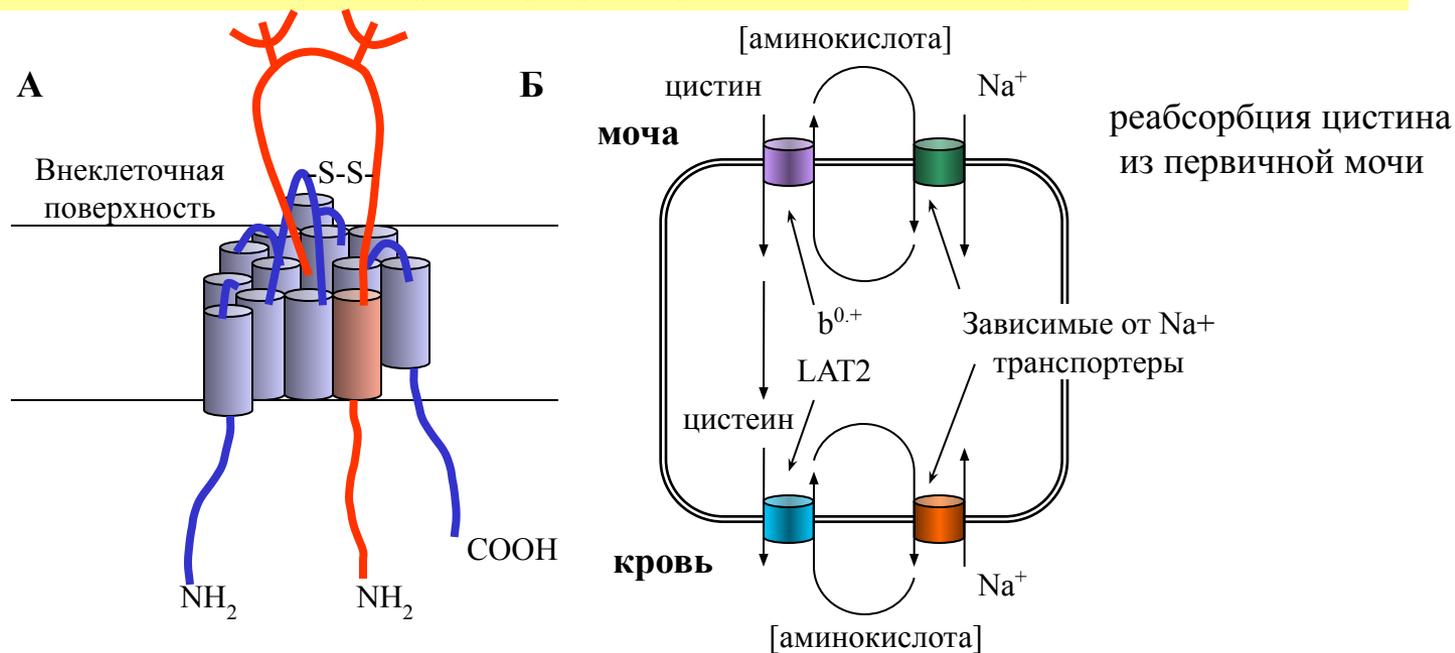


SN1 способен транспортировать аминокислоту в обоих направлениях в зависимости от концентрации субстрата, протонов и мембранного потенциала



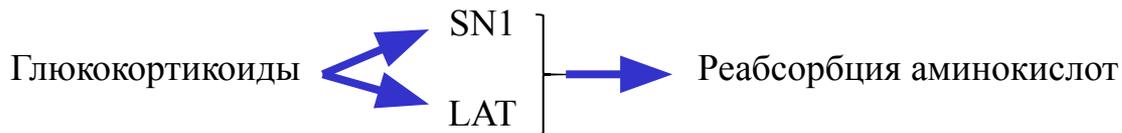
Репрессор через сайленсер интрона 1 блокирует экспрессию глутаминсинтазы в перипортальных гепатоцитах

А: Димерный транспортер аминокислот b^0+ построен из тяжелой цепи γbAT (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.



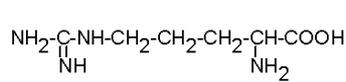
Система L - обеспечение трансмембранного перемещения ам.к-т – плохих субстратов для Na^+ -зависимых транспортеров, путем облегченной диффузии.

(почки)

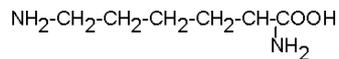


Межуточный обмен,
образование конечных продуктов и их выведение

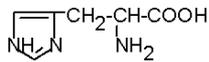
Незаменимые аминокислоты



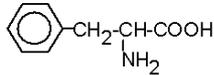
Аргинин



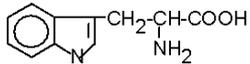
Лизин



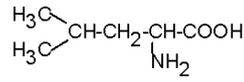
Гистидин



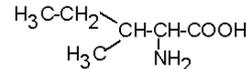
Фенилаланин



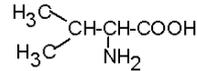
Триптофан



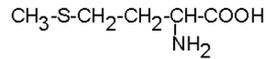
Лейцин



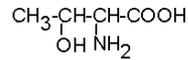
Изолейцин



Валин

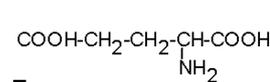


Метионин

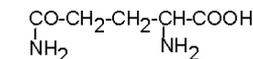


Треонин

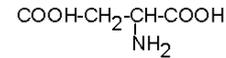
Заменимые аминокислоты



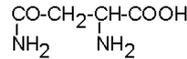
Глутамат



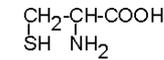
Глутамин



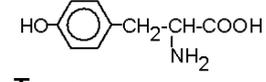
Аспартат



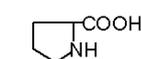
Аспарагин



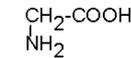
Цистеин



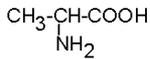
Тирозин



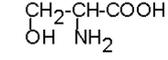
Пролин



Глицин



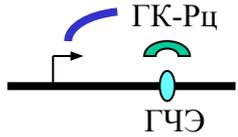
Аланин



Серин

Строительный материал для белков
и азотсодержащих соединений;
источник энергии

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

NH_3

→ Цикл мочевины

Печень

Глюкагон

↓

цАМФ

↓

CRE

↓

Глутаминаза [транскрипция]

Глюкокортикоиды

↓

GR

↓

GRE

↓

[голод, диабет, стресс, белковая пища]

Почки

Глутамин

↓

Глутамат

↓

NH_3

↓

NH_3

↓

α -Кетоглутарат

↓

Глюкоза

Глутаминаза [стабилизация мРНК]

Глутаматдегидрогеназа [стабилизация мРНК]

PEPCK [транскрипция]

Зета-кристаллин

↓

pHRE 3'-нетранслируемой области

↓

CRE

←

ATF-2

←

SAPK p38

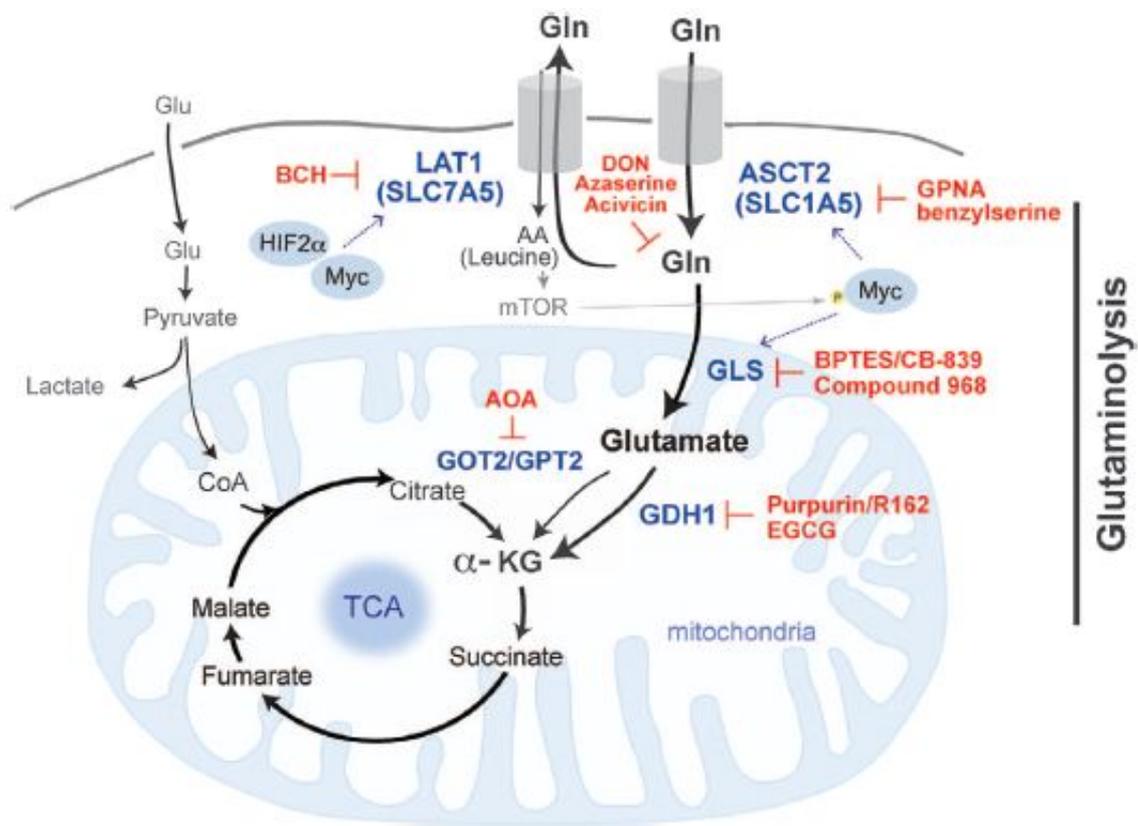
←

Глюкоза

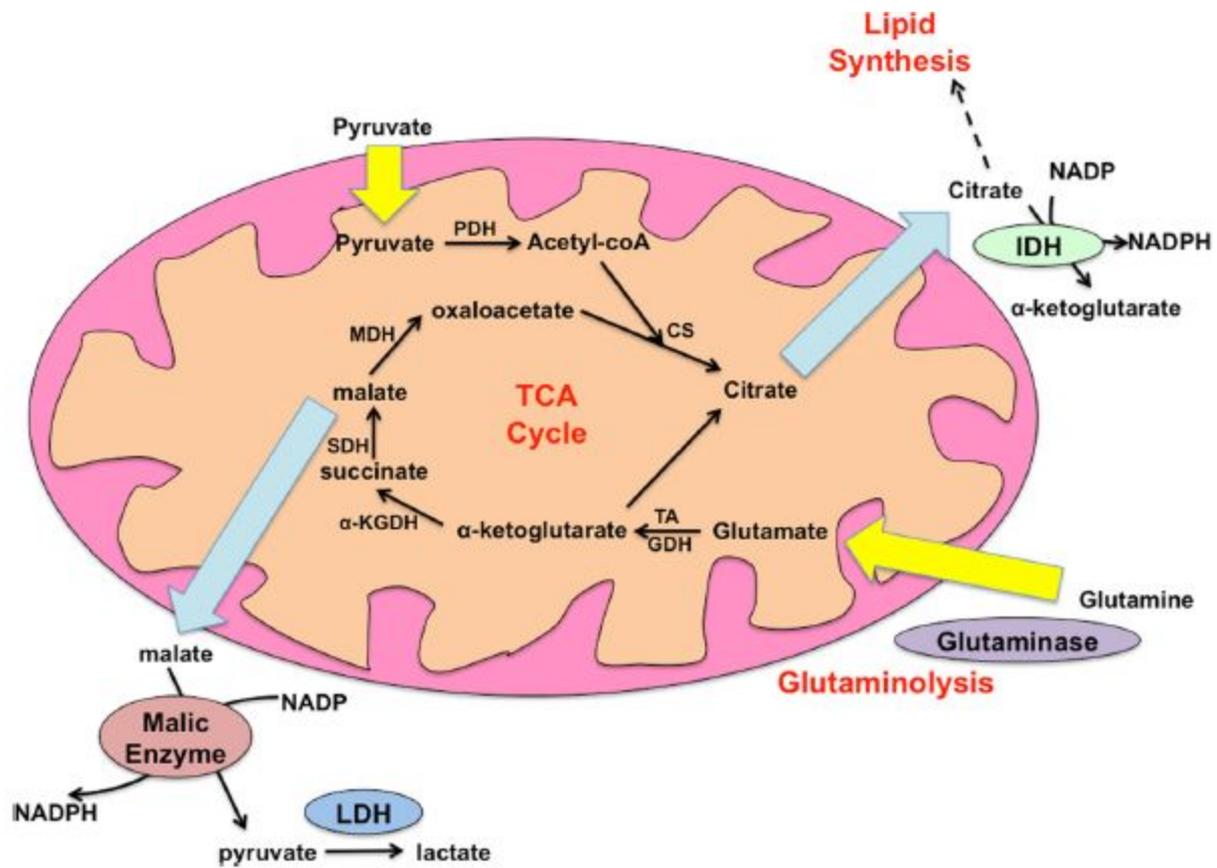
[ацидоз]

[ацидоз]

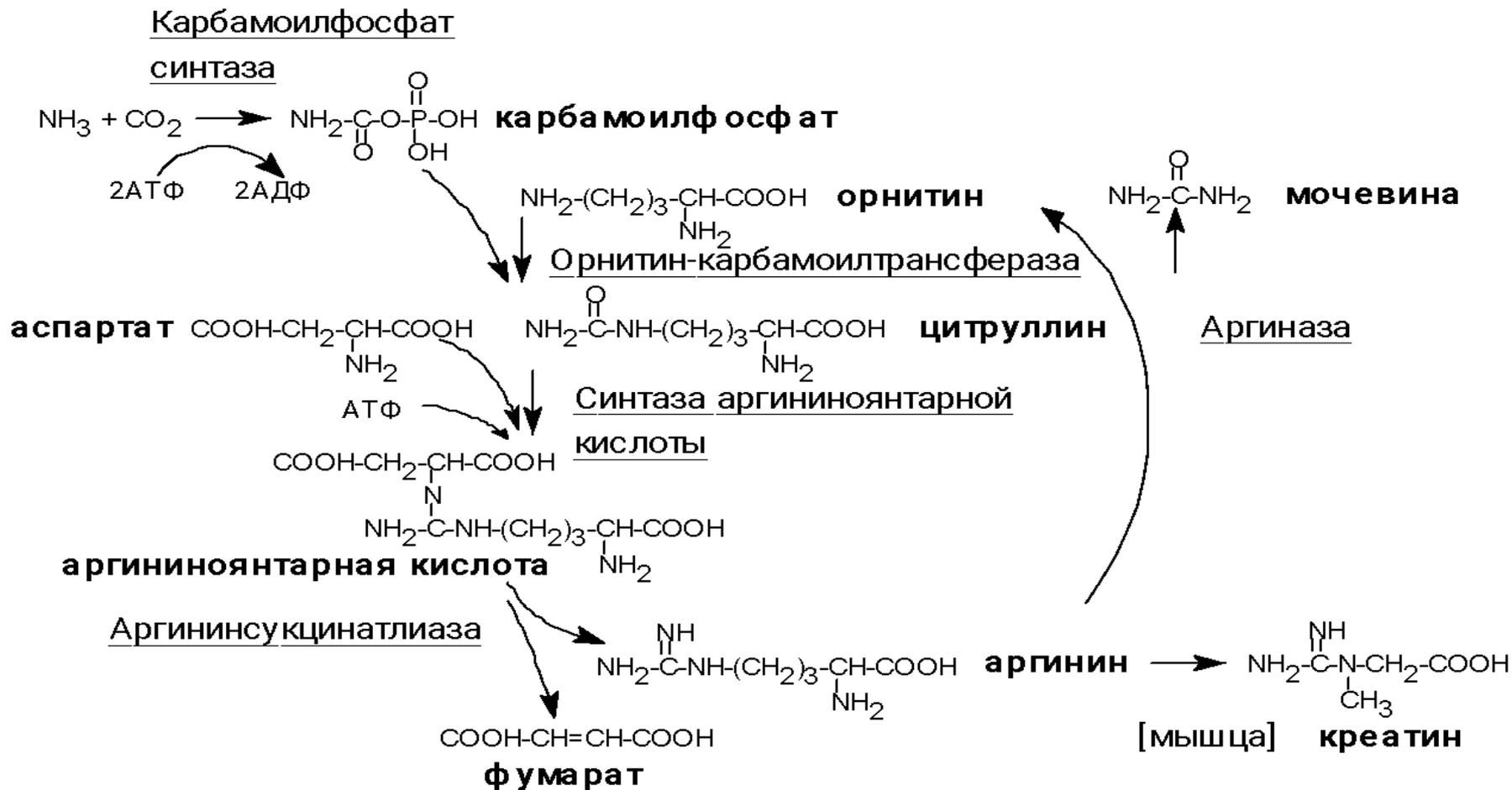
Стабилизация рН



Сдвиги в метаболических процессах запускают процесс неопластической трансформации?



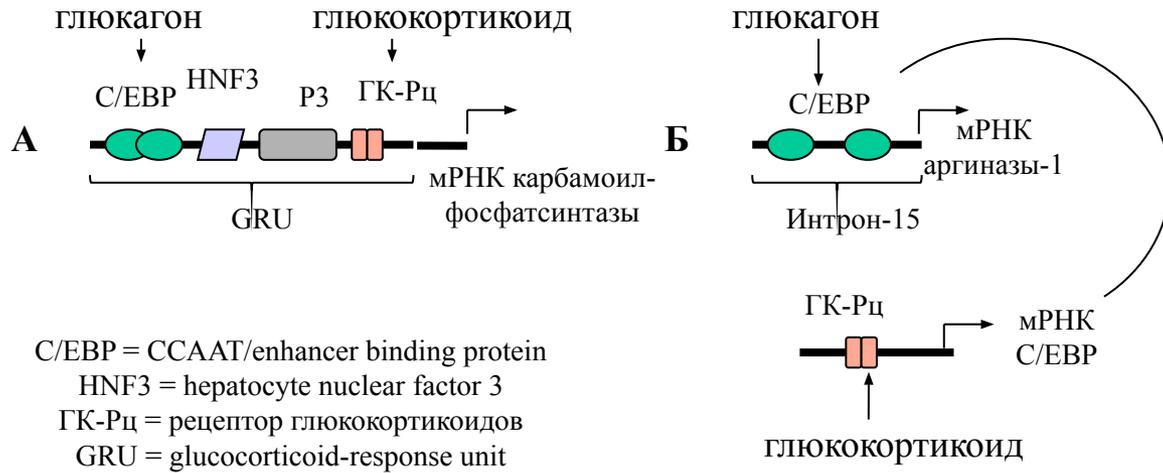
Цикл мочевины – основной путь утилизации аммиака, образующегося из аминокислот и азотсодержащих соединений.



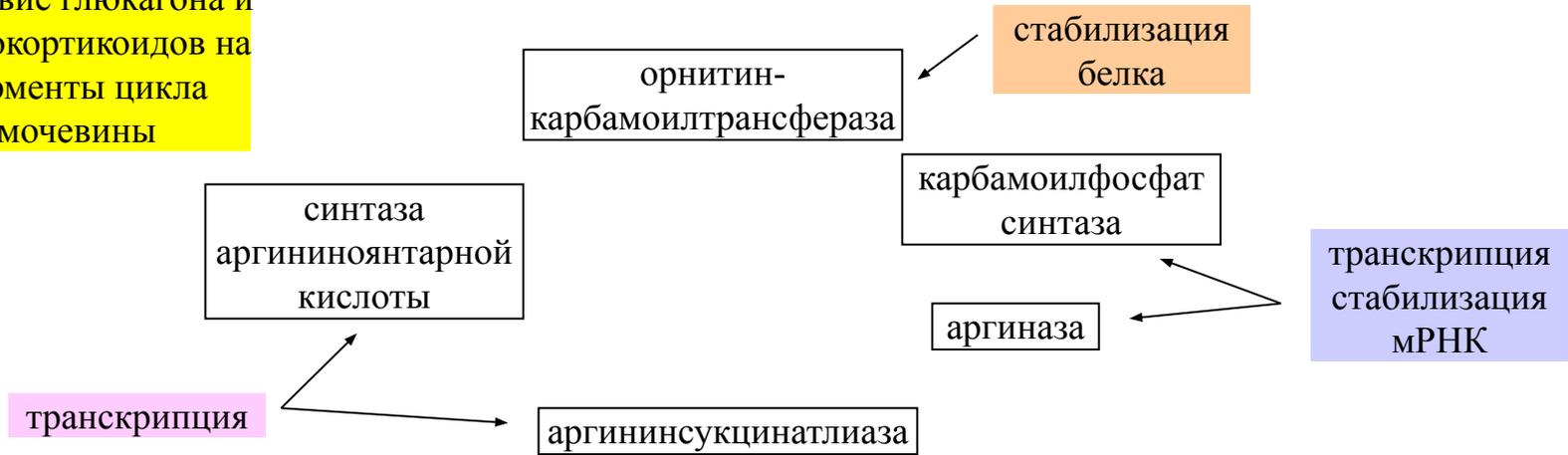
Недостаточность ферментов (гипераммониемия, цитруллинемия, аргининсукциникэсидурия, аргининемия) - рвота, летаргия, припадки, задержка умственного развития и психомоторной функции, увеличение печени, потери сознания, паралич 4х конечностей и даже смерть.

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



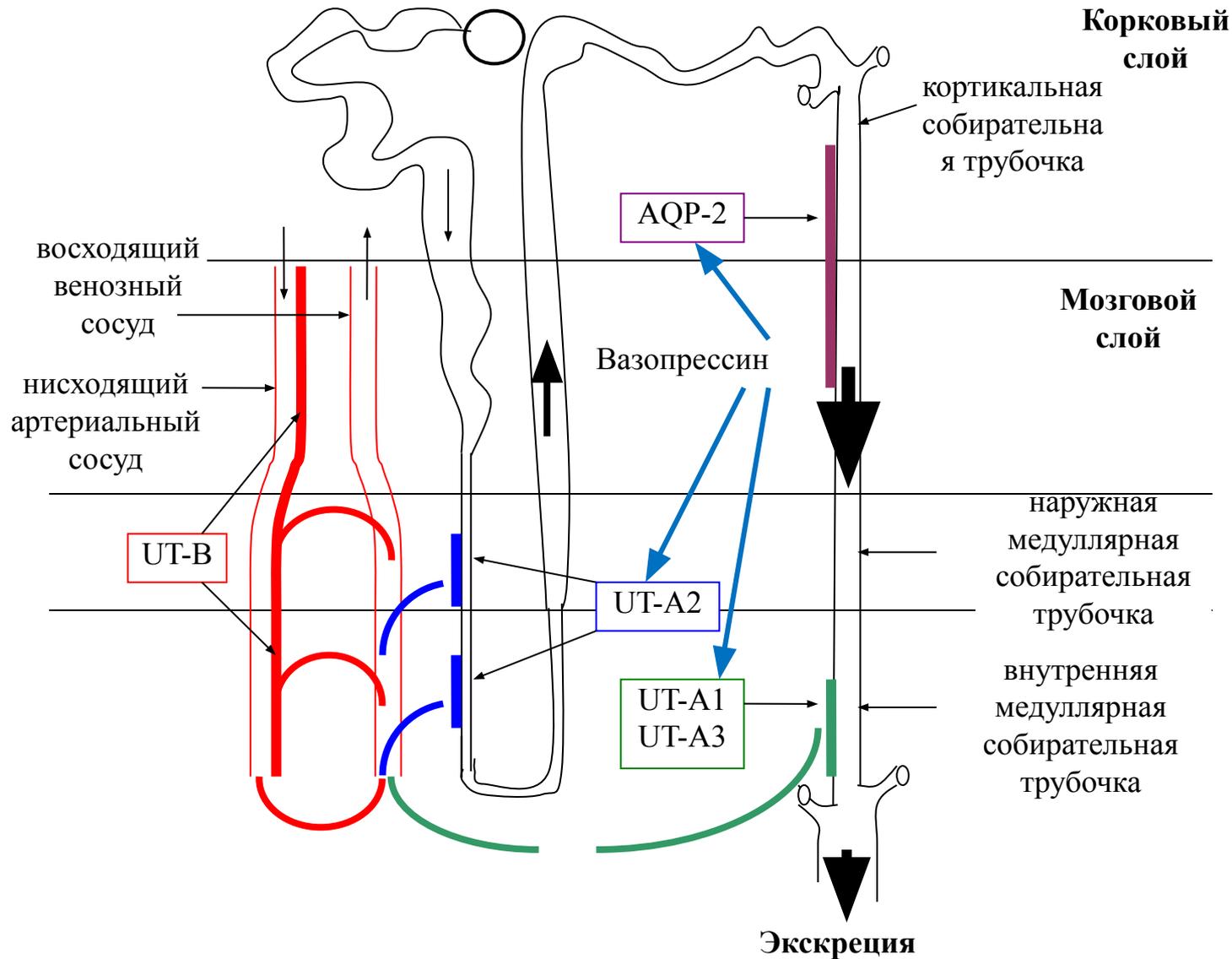
Синергичное действие глюкагона и глюкокортикоидов на ферменты цикла мочевины



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

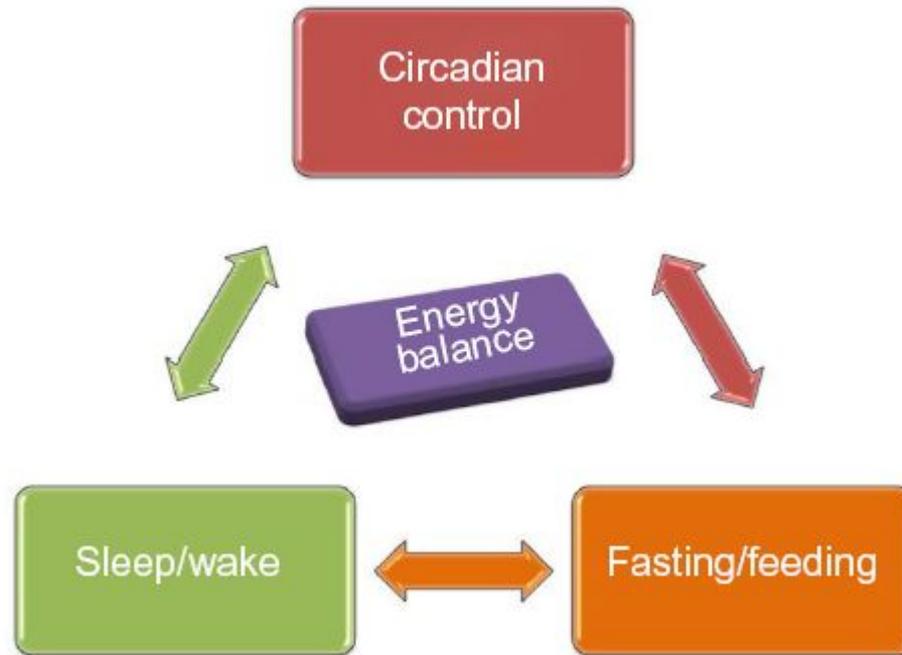


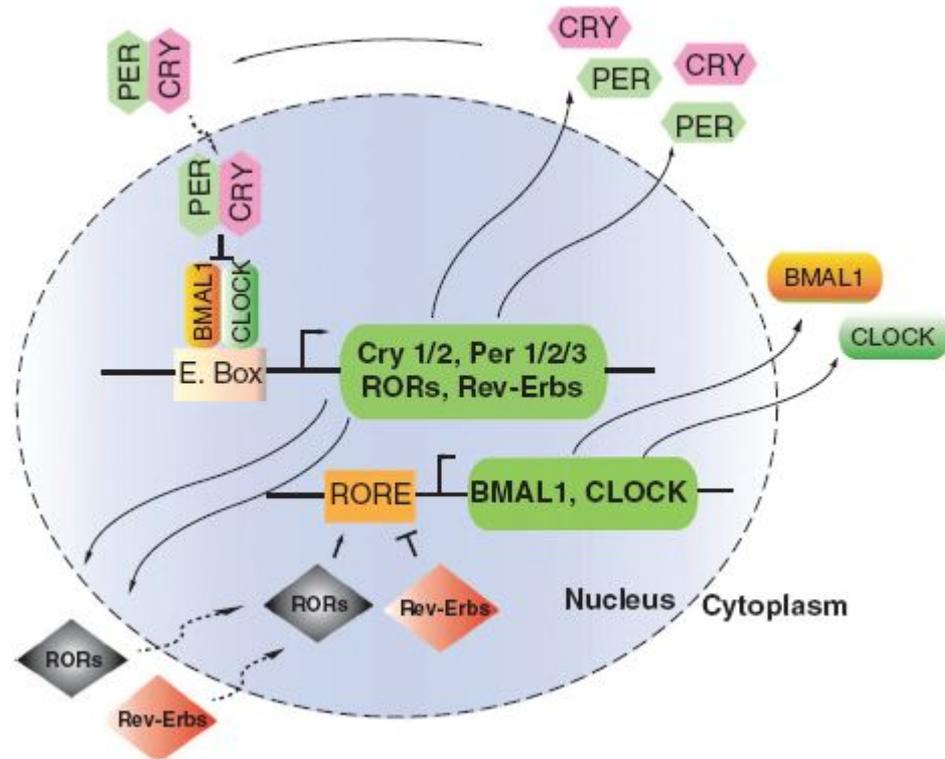
Figure. Bidirectional relationship between circadian clock, sleep-wake, and fasting-feeding behavior underlies maintenance of energy balance in the body.

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

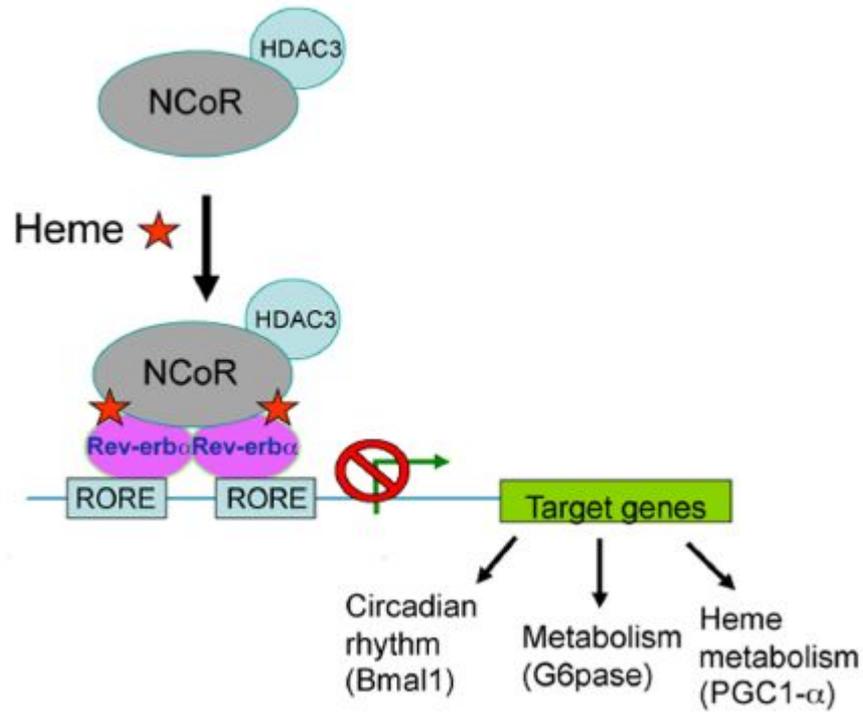
В результате происходит активация генов PER1, PER2, PER3, вызывающих бодрствование или его отмену (изменение физиологических процессов, таких как сердечно-сосудистая активность, деятельность мозга и др, а также метаболизм).

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)

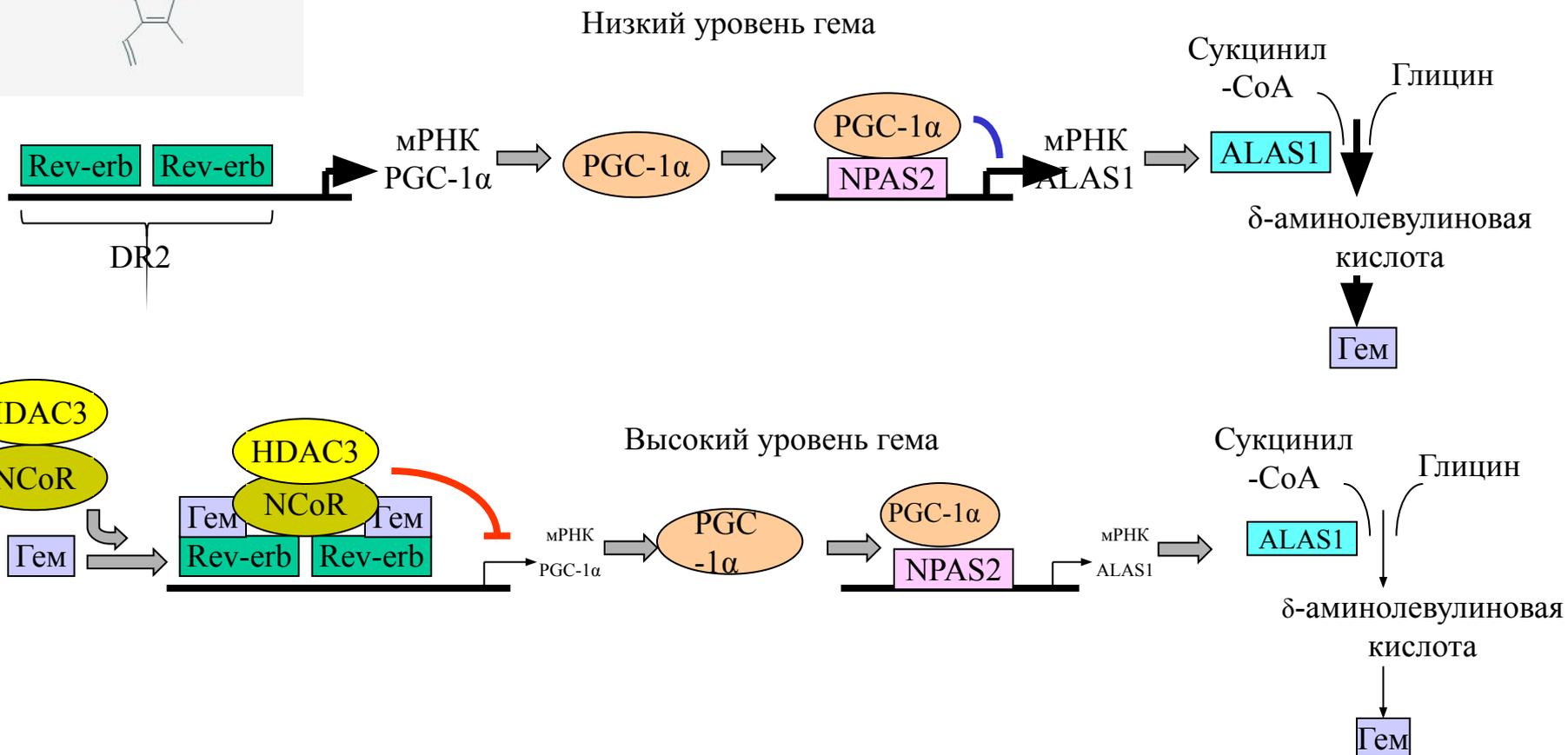
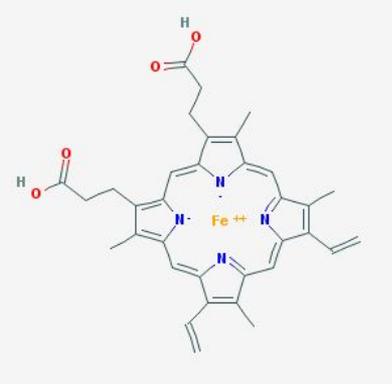


Гетеродимер CLOCK- BMAL1 связывается с энхансером E-box, локализованным в промоторном районе генов PER и CRY, активируя их транскрипцию. После трансляции белки PER и CRY осуществляют транслокацию в ядро и ингибируют CLOCK- BMAL1, приводя к снижению транскрипции своих генов. Вторая петля обратной связи: 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



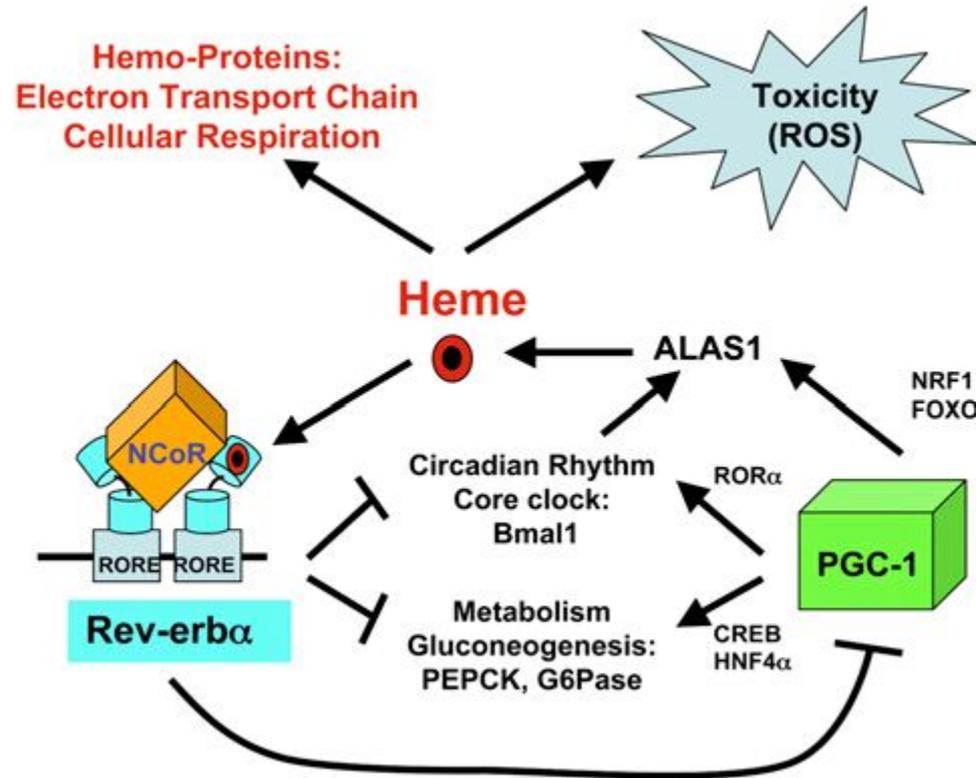
Rev-erb α координирует циркадные ритмы и метаболизм гем-зависимым путем. Связывающий элемент Rev-erb α - RORE, присутствует не только в генах, отвечающих за биологические часы, но и в важных для метаболизма генах. Гем – физиологический лиганд Rev-erb α , рекрутирует корепрессорный комплекс – корепрессор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

Ауторегуляция уровня гема с участием сенсора гема Rev-erb α



Лимитирующим ферментом биосинтеза гема является δ -аминолевулинатсинтаза (ALAS1). Ее экспрессия стимулируется PPAR- γ коактиватором-1 α (PGC-1), экспрессия которого находится под негативным контролем Rev-erb α . Высокий уровень гема в клетке усиливает репрессорную функцию Rev-erb α 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 α , таким образом, служит сенсором, чья функция – сохранять внутриклеточный уровень гема в строго ограниченных рамках в нормальных физиологических условиях.