ТВЕРСКОЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Кафедра биохимии с курсом клинической лабораторной диагностики

ОБМЕН И ФУНКЦИИ ЛИПИДОВ,

АМИНОКИСЛОТ, ПРОСТЫХ И СЛОЖНЫХ БЕЛКОВ

Метаболические карты

Учебное пособие для конспектирования лекций и самостоятельной подготовки к занятиям по биохимии

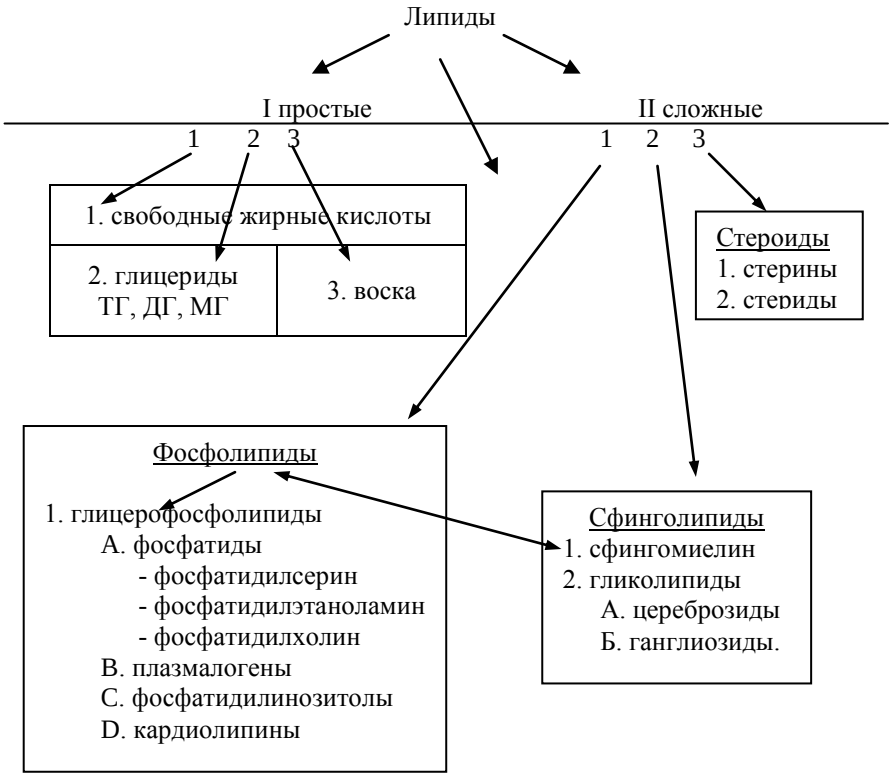
Тверь, 2018 г.

ОБМЕН И ФУНКЦИИ ЛИПИДОВ

ХИМИЯ ЛИПИДОВ

1. Дайте определение: что такое липиды (химическая природа, растворимость в полярных и неполярных средах).

2. Классификация липидов:



I. Простые липиды

1. Высшие жирные кислоты (ВЖК). Синонимы: свободные жирные кислоты (СЖК), неэстерефицированные жирные кислоты (НЖК).

— дайте определение: что такое ВЖК (количество атомов углерода (радикал R) и наличие функциональной карбоксильной группы):

R - COOH

— растворимость в воде фрагментов ВЖК;
— насыщенные и ненасыщенные (моно- и полиненасыщенные) ВЖК; в тканях у животных преобладают ненасыщенные;
— конформация ненасыщенных (цис-, транс-форма) ВЖК;
— наиболее распространенные ВЖК в тканях животных (содержат в основном четное число атомов углерода):

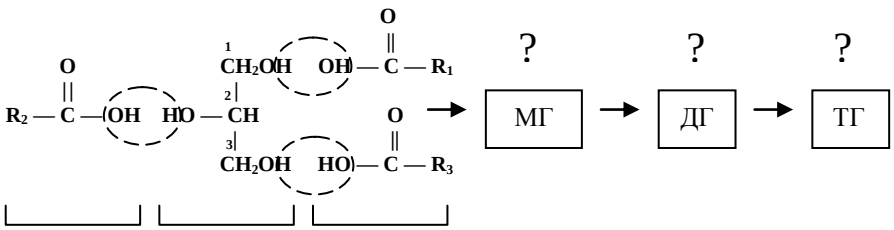
C_{16}, C_{18}, C_{20}, C_{24}, $C_{16:1}$, $C_{18:1}$ ($C_{18:2}$, $C_{18:3}$ и $C_{20:4}$ - семейство ω-3 и ω-6 полиеновых жирных кислот)

1) пальмитиновая, 2) стеариновая, 3) арахиновая, 4) лигноцериновая, 5) пальмитоолеиновая, 6) олеиновая, 7) линолевая, 8) линоленовая, 9) арахидоновая;

— заменимые и незаменимые ВЖК (эссенциальные, витамин F);
  - биологическая роль незаменимых ВЖК (предшественники эйкозаноидов) ,
— функции ВЖК (объясните)
  - источники энергии,
  - депо энергии,
  - пластическая.

2. Глицериды

А. *Триглицериды* (ТГ). Синонимы: нейтральные жиры, триацилглицеролы.



Химический состав: (глицерол + ВЖК)

— сложно-эфирная связь (покажите);
— простые, смешанные;
— консистенция (жидкие, твердые, мягкие), от чего зависит;
— видовая специфичность (чем определяется);
— основные функции:
  - источник энергии,
  - депо энергии,
  - другие функции (механическая, теплоизоляционная).

Б. *Диглицериды* (ДГ).

В. *Моноглицериды* (МГ).

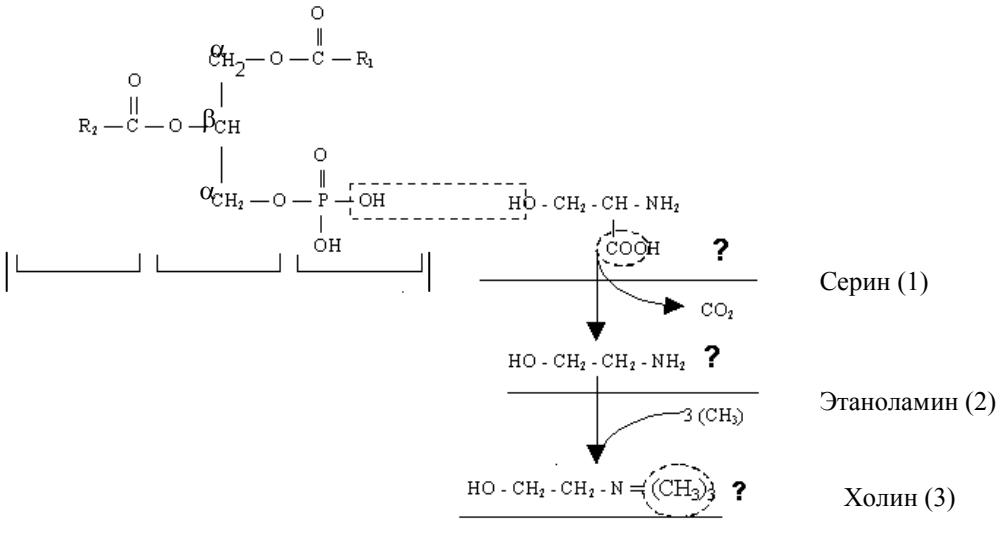
3. Воска

— химический состав (сложный эфир высшей жирной кислоты и высшего спирта);
— функции (смягчают поверхность кожи).

II Сложные липиды.

1. Фосфолипиды (ФЛ).

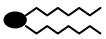
1. Глицерофосфолипиды - производные фосфатидной кислоты (глицерин + 2 ВЖК + H_3PO_4)



Серин (1)

Этаноламин (2)

Холин (3)

A. фосфатиды
- химический состав [фосфатидная кислота + азотсодержащая молекула (серин, этаноламин, холин)] = фосфатидилхолин, фосфатидилсерин, фосфатидилэтаноламин)
- схема модели фосфолипидов: 
- физико-химические свойства (амфифильные)
- функции (формирование мембран клеточных структур, ЛП и др.)

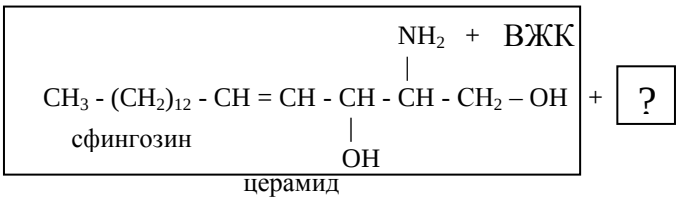
B. плазмалогены (фосфатидаль 1, 2, 3…)
- отличие плазмалогенов от фосфатидов (замена ВЖК в позиции 1 на одноатомный спирт)
- функции (компоненты мембран миелиновых волокн, стимулирует свертывание крови).

C. фосфатидилинозитолы (фосфатидил) +
- химический состав (фосфатидная кислота + шестиатомный циклический спирт инозитол)
- функции (входят в состав мембран, предшественники мессенджеров).

D. кардиолипиды
- химический состав (компоненты фосфатидна кислота - глицерин - фосфатидная кислота)
- функции (компоненты мембран митохондрий, сурфактант).

2. Сфинголипиды

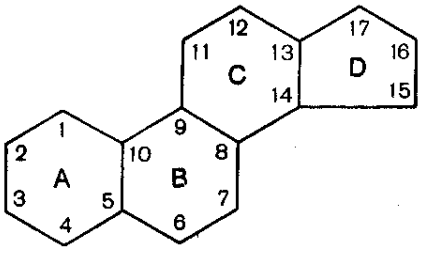
- химический состав (спирт сфингозин + ВЖК) = церамид + (H_3PO_4 и азотсодержащая молекула) = сфингомиелин или (углеводы, сиаловые кислоты)= гликолипиды



церамид

1. **сфингомиелин (церамид (H_3PO_4+ холин), функции – компоненты мембран клеток мозга и нервных тканей);**
2. **гликолипиды**
   - **A.** цереброзиды (церамид (+ моносахара), функции – компоненты мембран нервных клеток ЦНС),
   - **B.** ганглиозиды (церамид (+ сиаловые кислоты), функции – компоненты мембран ганглиозных клеток нервной ткани).

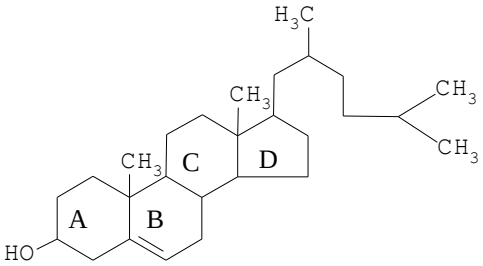
3. Стероиды



Циклопентанпергидрофенантрен
(общая структурная основа стероидов)

1. стерины

— холестерин (холестерол)

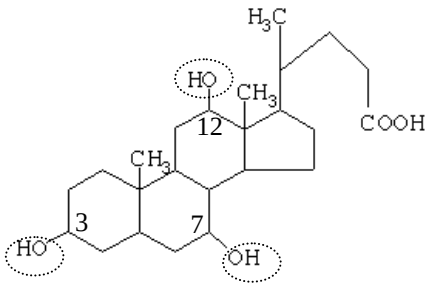


- химическое строение (циклический, ненасыщенный одноатомный спирт),
- функции (предшественник):
  a) витаминов,
  b) стероидных гормонов,
  c) желчных кислот,
  d) входит в состав мембран.

2. стериды (эфиры холестерина)

- химическое строение (холестерин + ВЖК),
- функции (депонирование свободного холестерола);

Желчные кислоты: (производные от холестерина, у которого боковая цепь окислена с 8 до 5 атомов С + гидроксильные группы + восстановление двойной связи; в течение суток синтезируется 400-600 мг; пул 2-4 г)



- холевая (3, 7, 12) } первичные желчные кислоты
- хенодезоксихолевая (3, 7) } образуются в печени
- дезоксихолевая (3, 12) } вторичные желчные кислоты образуются в тонком
- литохолевая (3) } кишечнике из первичных желчных кислот

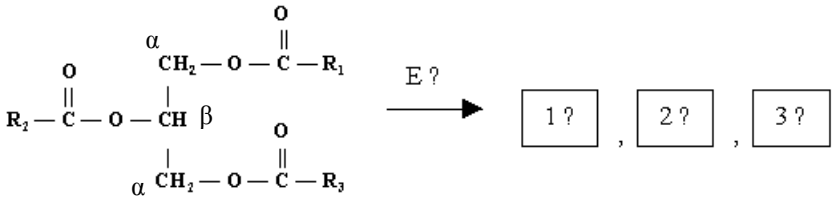
- парные желчные кислоты (соли желчных кислот) – главные эмульгаторы
  [желчная кислота + гликокол (глицин) или таурин]
  $H_2N - CH_2 - COOH$
  $H_2N - CH_2 - CH_2 - SO_3H$
- функции желчных кислот (снижают поверхностное натяжение и стимулируют эмульгирование липидов, а также транспорт ВЖК)

— причины медленного переваривания липидов в неэмульгированном виде и механизмы увеличения скорости переваривания липидов под влиянием эмульгаторов (резкое увеличение поверхности соприкосновения энзимов и липидов.

ПЕРВАРИВАНИЕ (ГИДРОЛИЗ) ЛИПИДОВ В ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОМ ТРАКТЕ

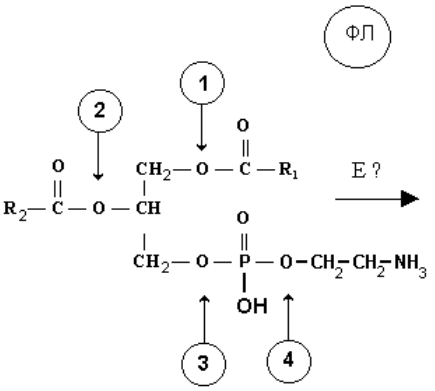
- значение переваривания (гидролиза) липидов;
  — потеря видовой специфичности липидов;
  — место переваривания (тонкий кишечник);
  - Гормоны, стимулирующие переваривание липидов (холецистокинин – стимулирует синтез и секрецию энзимов из поджелудочной железы; секретин – стимулирует секрецию бикарбонатов);

— условия переваривания (происходит на границе раздела фаз вода/жир):
- pH (роль бикарбонатов) – 8,0;
- эмульгирование (роль желчных кислот, бикарбонатов и белков);
- ферменты гидролиза липидов (колипаза и пролипаза; фосфолипаза А, В - (A_2), С, D; холестеролэстераза: место синтеза этих ферментов и способы их активации)
- механизм и продукты гидролиза триглицеридов и фосфолипидов:



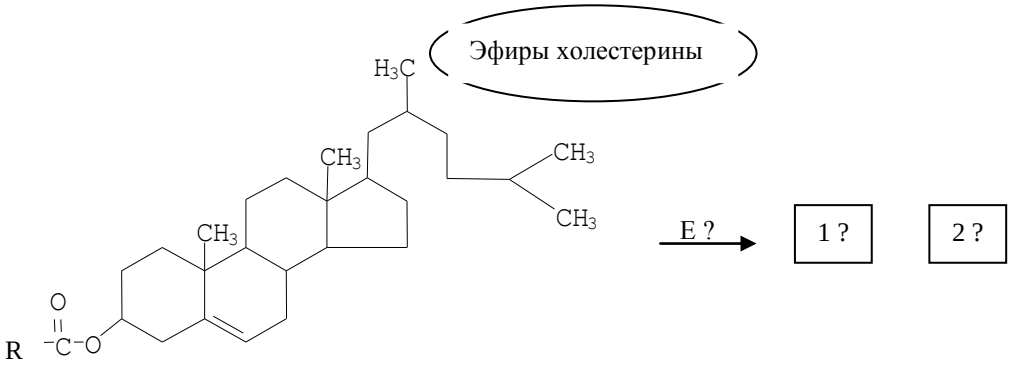
(β – моноацилглицеролы)

продукты переваривания Тг



(лизофосфолипиды)

продукты переваривания ФЛ



— всасывание продуктов гидролиза липидов слизистой тонкого кишечника:
- гидрофильных;
- гидрофобных (образование смешанных мицелл с участием солей желчных кислот);

— судьба 2-4 г желчных кислот (энтеро-гепатическая циркуляция – 5-8 циклов/сутки):
1. всасываются совместно с ВЖК и холестерином эпителием кишечника - (90-95 %);
2. выводятся с каловыми массами (500-600 мг. т.е. 5-10 %).

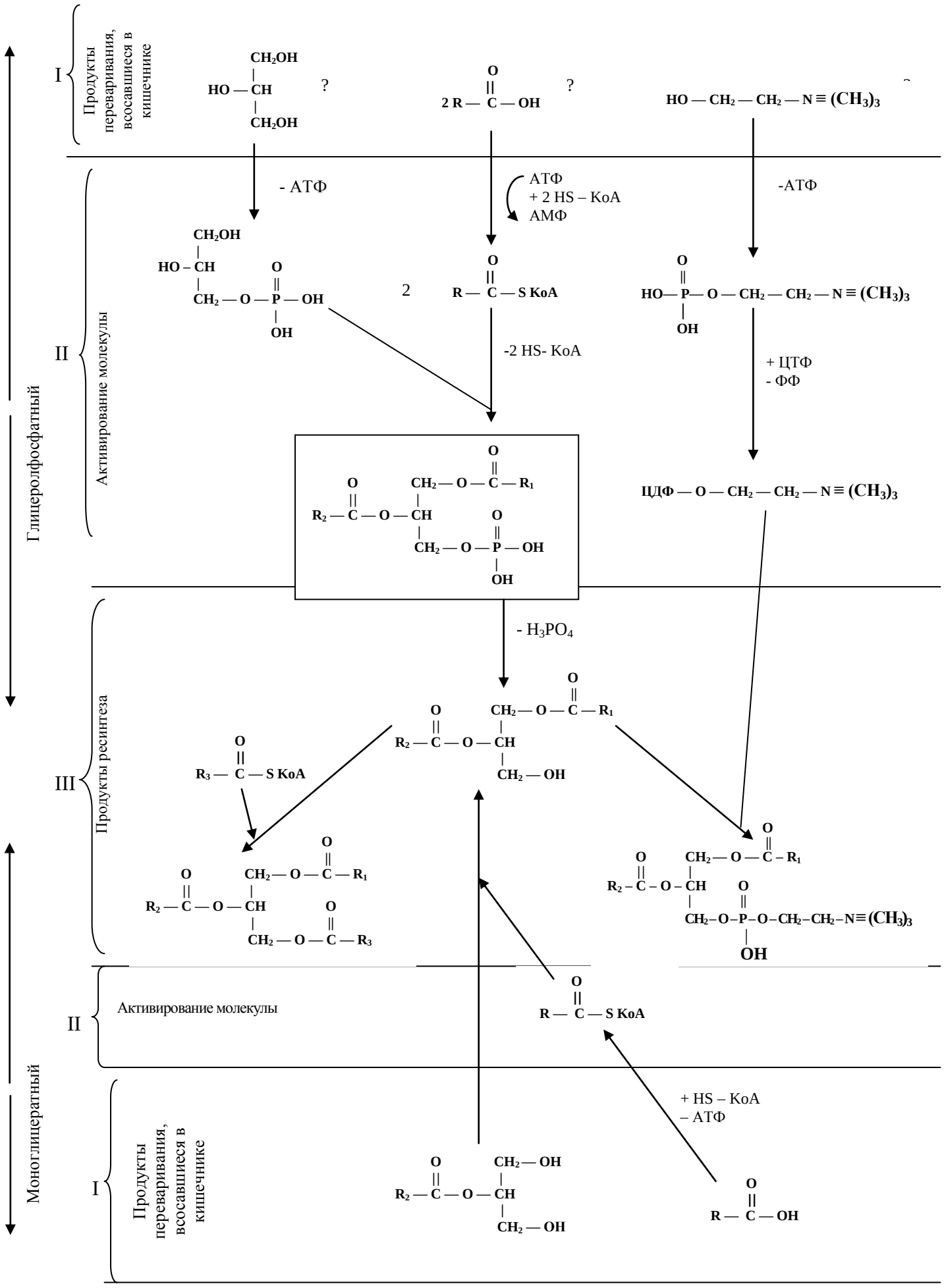
РЕСИНТЕЗ ЛИПИДОВ

— биологическое значение (образование и депонирование липидов свойственных определенному виду животных);
— место реакций (слизистая тонкого кишечника);

— молекулы, предшественники для ресинтеза и их источники;
— схема ресинтеза триглицеридов и фосфолипидов.

Объясните по схеме:

1. механизмы активации глицерина, ВЖК, азотсодержащих молекул и образование:
   - глицерол-3-фосфата (Е-глицеролкиназа)
   - ацил-КоА (Е-ацил-КоА-синтетаза)
   - холинфосфата
   - ЦДФ-холина
2. механизмы образования ацилглицеролов (Е-ацилтрансферазы):
   - фосфатидной кислоты;
   - диацилглицерола,
   - триацилглицерола,
   - лецитина (фосфатидилхолин) и др. фосфолипидов.


Глицеролфосфатный
Моноглицератный
I
Продукты переваривания, всосавшиеся в кишечнике
II
Активирование молекулы
III
Продукты ресинтеза
- АТФ
АТФ
+ 2 HS – KoA
АМФ
-АТФ
-2 HS- KoA
+ ЦТФ
- ФФ
- H_3PO_4
+ HS – KoA
– АТФ
?
?
2
ЦДФ — O — CH₂ — CH₂ — N≡ (CH₃)₃

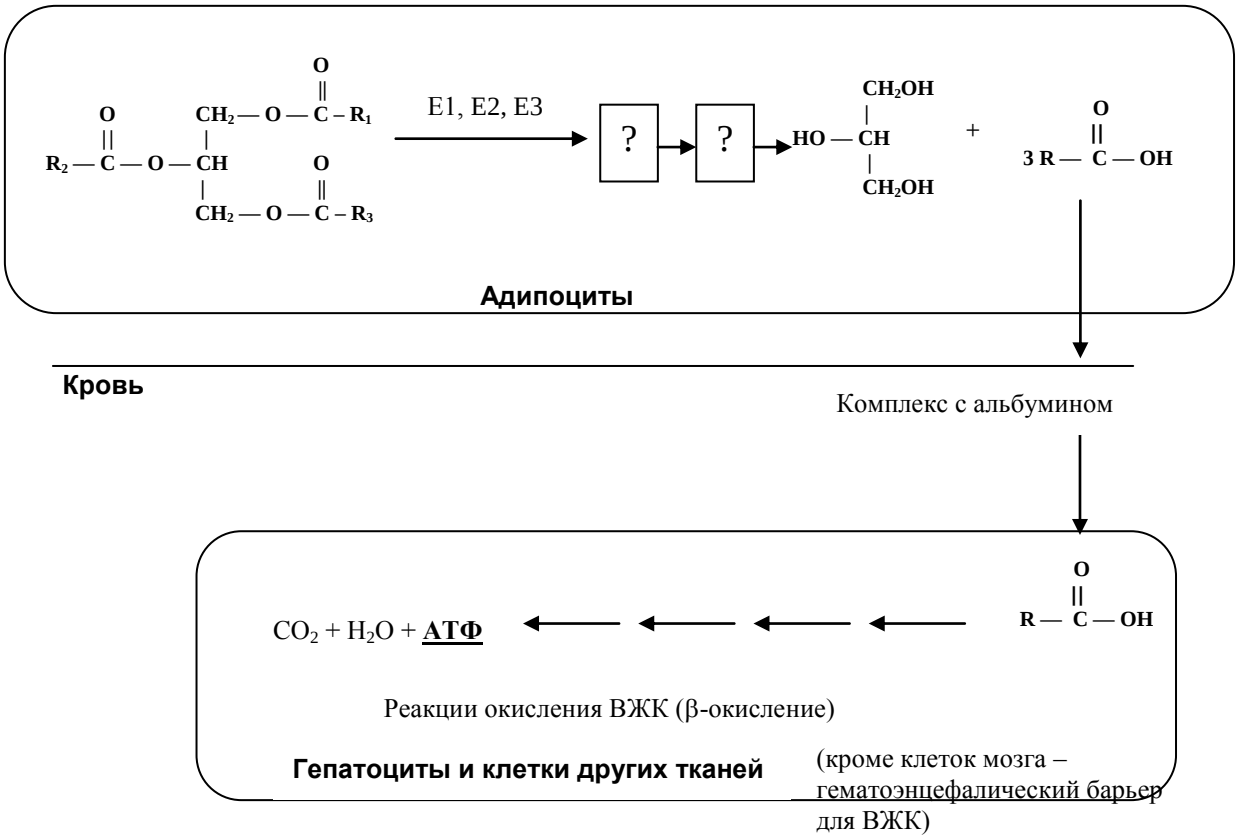
- Образование эфиров холестерина.

— холестерол + ВЖК (Е-лецитинхолестеринацилтрансфераза)

- липиды, ресинтез которых произошел в слизистой тонкого кишечника, нерастворимы в водной среде лимфы и плазмы крови;
- возникают липопротеиновые комплексы, в слизистой тонкого кишечника (ХМ, ЛПОНП):
  - переносимые ими липиды (экзогенные триглицериды, фосфолипиды и холестерол),
  - маршруты транспорта липопротеиновых комплексов (лимфа – кровь – ткани);
- липопротеины сыворотки крови (ЛПОНП, ЛППП, ЛПНП, ЛПВП), биологическая роль каждого липопротеина (подробности см. в теме "сложные белки");
- транспорт липидов из сыворотки крови через цитоплазматические мембраны в клетки различных органов и тканей (рецепторы ЛПНП);
  - роль липопротеинлипазы эндотелия капилляров различных тканей (гидролиз триглицеридов крови на глицерин и ВЖК);
  - роль рецепторов к липопротеинам и механизм эндоцитоза.

КАТАБОЛИЗМ ЛИПИДОВ

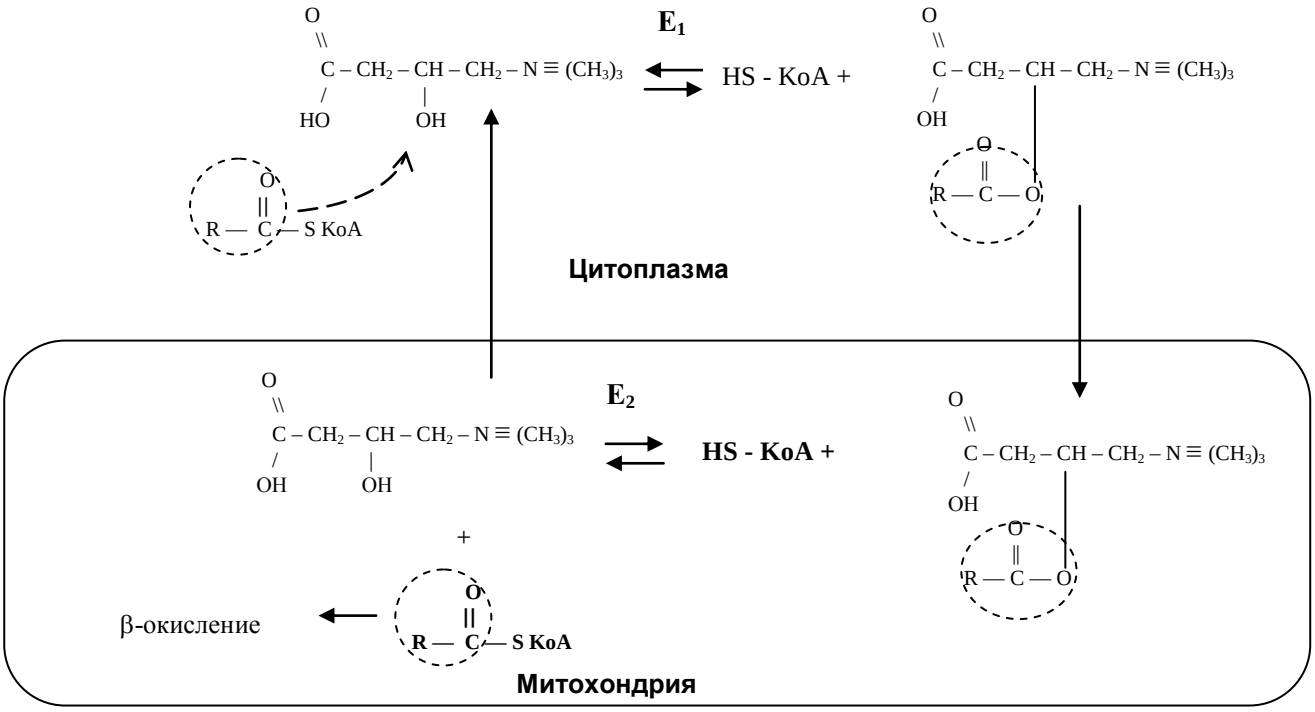
1. Биологический смысл катаболизма липидов (производство энергии).
2. Липолиз (мобилизация липидов из жировой ткани)
   - условия мобилизации липидов из жировой ткани (потребность в энергии, стресс, голодание);
   - гормоны, стимулирующие или ингибирующие липолиз (адреналин, глюкагон, инсулин)
   - регуляторные ферменты (Е-триацилглицерол-липаза),
   - механизм активации ферментов (гормоны – рецептор – аденилатциклаза – цАМФ – протеинкиназа – триацилглицерол-липаза),
   - продукты липолиза триацилглицеролов в жировой ткани (глицерин и ВЖК).



3. Окисление жирных кислот (β-окисление):

- локализация процесса (митохондрии),

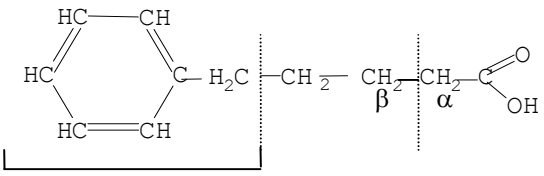
— активация свободных жирных кислот (Е-ацил-КоА-синтетаза, АТФ→АМФ),
— механизм транспорта жирных кислот (C_{12-24}) через мембрану митохондрий



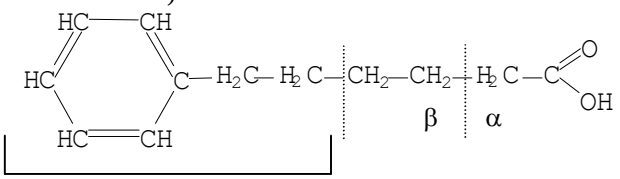
- E_1-карнитинацилтрансфераза I (ингибируется энзим малонил-КоА)
- E_2-карнитинацилтрансфераза II
- коферменты (КоА, карнитин),

— этапы окисления высших жирных кислот:
I. β-окисление,
II. окисление ацетил - КоА в ЦТК,

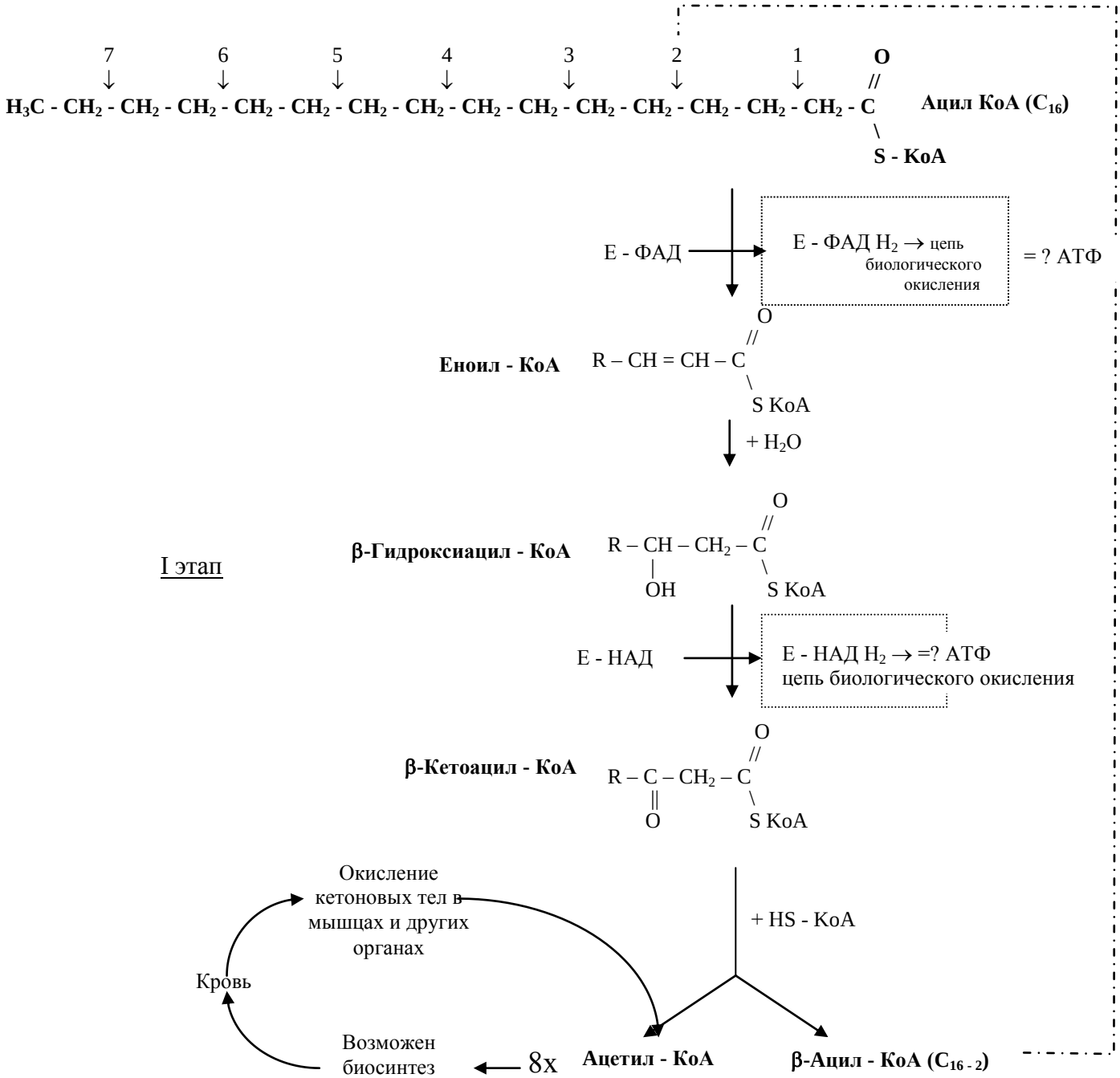
— история расшифровки механизма β-окисления Ф. Кноопом,
1)



2)



— почему процесс получил название β-окисления (окисляется углерод в β-положении)
— механизм β-окисления (- 2 Н, + H_2O, - 2 Н, - 2С-фрагмент)
— энергия одной реакции β-окисления на I этапе ($ФАДН_2$ + $НАДН_2$) = 5 АТФ
— количество циклов β-окисления (С/2 – 1), например, пальмитиновой кислоты C_{16}= 16/2 -1=7;
— энергия окисления одной молекулы ацетил-КоА в ЦТК = 12 АТФ
— энергия окисления 8 молекул ацетил-КоА, образованных из пальмитиновой кислоты, в ЦТК 8· 12 = 96 АТФ



всего АТФ = 131

— ферменты β-окисления:
- ацил-КоА-дегидрогеназа
- еноил-КоА-гидратаза

Баланс: АТФ – 131 – 2 = 129

- β-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназа
- β-кетоацил-КоА-тиолаза

- ВЖК не могут β-окисляется в клетках ЦНС (гематоэнцефалический барьер для ВЖК).

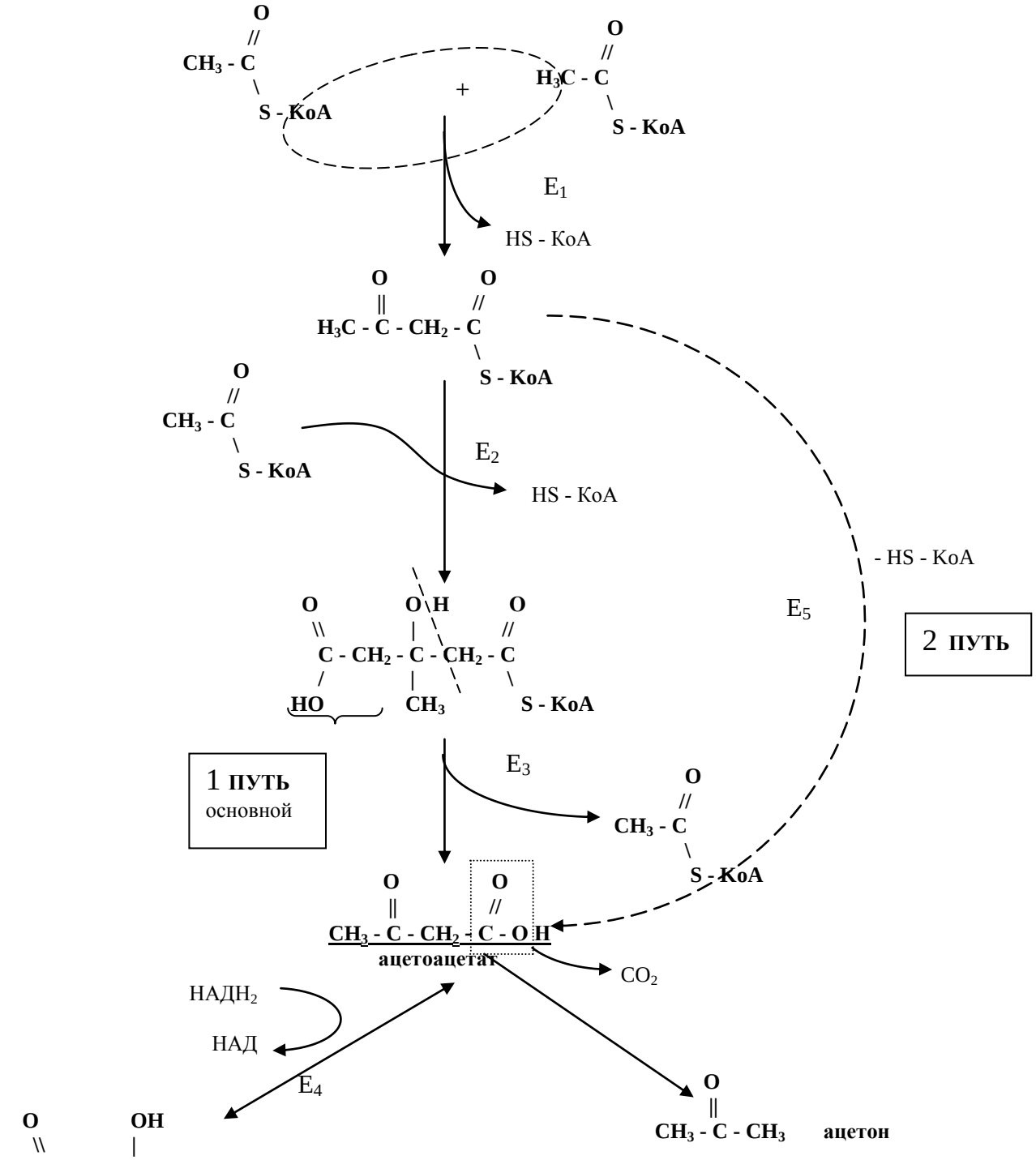
— α – окисления жирных кислот липидов мозга, т.е. окисляется углерод в α-положении с выделением CO_2 без образования АТФ (Е-тиолаза).

4. Метаболизм кетоновых тел (ацетоновых тел)

А. Биосинтез кетоновых тел

— биологическое значение биосинтеза кетоновых тел (синтезируются только в митохондриях печени, используются тканями мозга, скелетных мышц, сердца и почек),

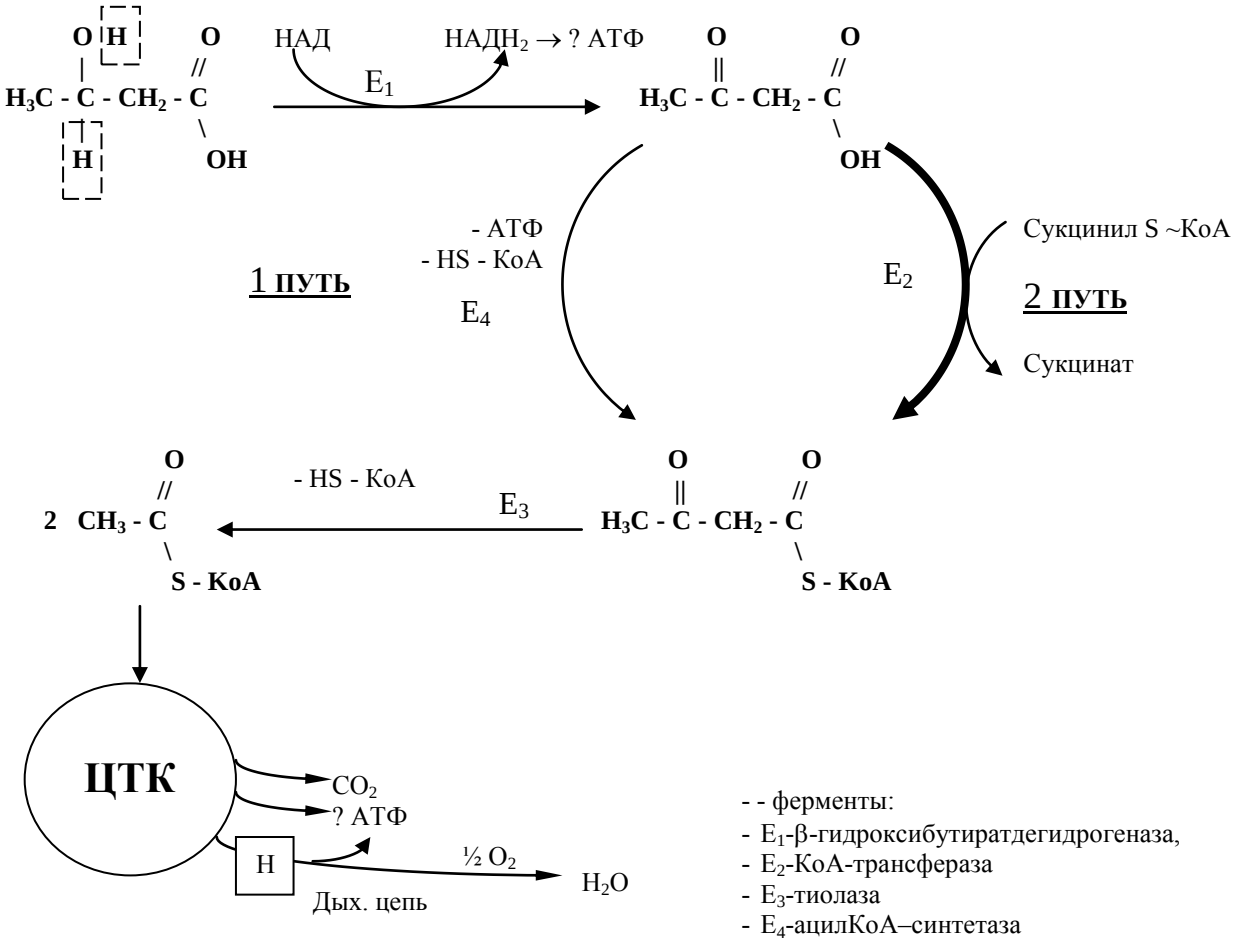
— два пути биосинтеза кетоновых тел (первый путь является основным),



— метаболиты:
- ацетил КоА,
- ацетоацетил КоА,
- β-гидрокси-β-метил глутарил КоА,
- ацетоацетат (ацетоуксусная кислота),
- β-гидроксибутират (β-гидроксимасляная кислота),
- ацетон

— ферменты:
- E_1 - ацетил-КоА-ацетил-трансфераза (тиолаза);
- E_2 - гидроксиметилглутарил-КоА-синтетаза (регуляторный энзим (+) ацетил-КоА, ВЖК
  (-) КоА,
- E_3 - гидроксиметилглутарил-КоА-лиаза,
- E_4 - гидроксибутиратдегидрогеназа,
- E_5 - деацилаза,

B. Окисление (утилизация) кетоновых тел



- - ферменты:
- E_1-β-гидроксибутиратдегидрогеназа,
- E_2-КоА-трансфераза
- E_3-тиолаза
- E_4-ацилКоА–синтетаза

— метаболиты:
- β-гидроксибутират,
- ацетоацетат,
- ацетил КоА,

— баланс энергии окисления кетоновых тел
= (26 АТФ) в тканях мозга, сердца и скелетных

мышц и почек.

— содержание кетоновых тел в плазме
  - 0,2-0,6мМ/л - в норме,
  - до 20 мМ/л - при патологиях (сахарном диабете, голодании, когда усиливается β-окисление ВЖК и снижается скорость окисления ацетил-КоА в ЦТК).
  - формируются кетонемия, кетонурия, кетоз.

5. Окисление ненасыщенны жирных кислот

(происходит изменение цис-конформации в транс-форму: перенос двойной связи, а далее + H_2O, - 2 Н, - 2 С-фрагмент)

6. Окисление жирных кислот с нечетным числом атомов углерода

(происходит β-окисление с образование молекул ацетил КоА, пропионил КоА [3 с]),

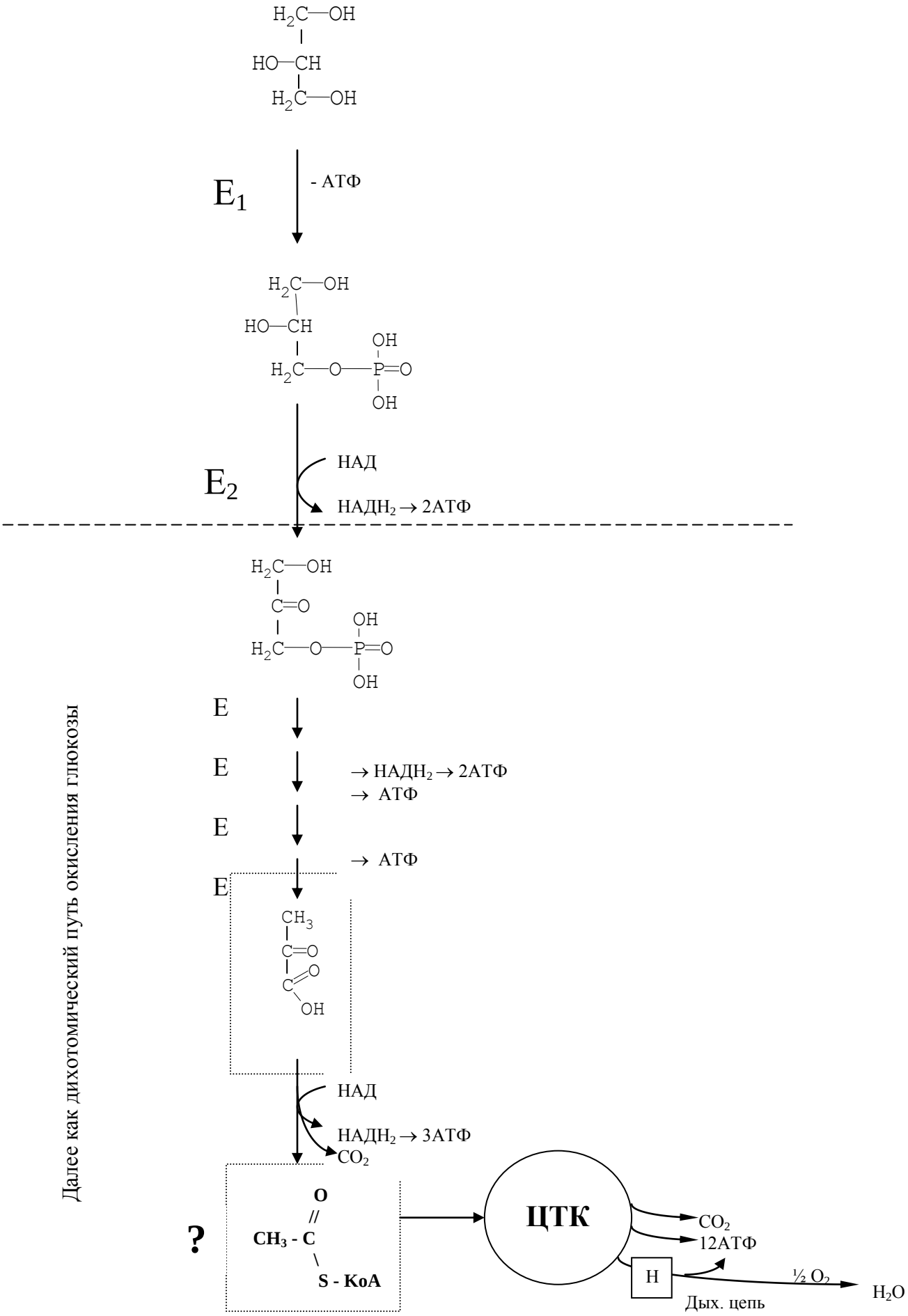
$$\text{пропинил КоА (3 С)} \xrightarrow[\text{АТФ}]{+\ CO_2\ (\text{биотин},\ B_{12})} \text{сукцинил КоА (4 С)} \rightarrow \text{ЦТК}$$

7. Регуляция β-окисления ВЖК (зависит от скорости поступления ВЖК в митохондрии).

— влияние - малонил КоА на активность фермента карнитин-ацилтрансферазы – I и скорость транспорта ВЖК в митохондрии.

8. Окисление глицерина

— **метаболиты:**
  - глицерин,
  - глицерол-фосфат,
  - диоксиацетонфосфат,
  - глицеральдегидфосфат,
  - дифосфоглицериновая кислота,
  - фосфоглицериновая кислота,
  - 3-фосфоглицериновая кислота,
  - 2-фосфоглицериновая кислота,
  - фосфоенолпировиноградная кислота,
  - пировиноградная кислота,
  - ацетил КоА,
— ферменты:
  - E_1 - глицеролкиназа
  - E_2 - глицеролфосфатдегидрогеназа
— баланс энергии окисления глицерина (20 АТФ – объясните).
— вариант использования глицерина для биосинтеза глюкозы (см. глюконеогенез)


H_2C—OH
HO—CH
H_2C—OH
E_1
- АТФ
OH
H_2C—O—P=O
OH
НАД
E_2
$НАДН_2 \rightarrow 2АТФ$
C=O
E
E
$\rightarrow НАДН_2 \rightarrow 2АТФ$
$\rightarrow$ АТФ
E
$\rightarrow$ АТФ
E
CH_3
CO_2
$НАДН_2 \rightarrow 3АТФ$
Далее как дихотомический путь окисления глюкозы
?
O
//
CH_3 - C
S - KoA
ЦТК
CO_2
12АТФ
H
½ O_2
H_2O
Дых. цепь

КАТАБОЛИЗМ ГЛИЦЕРОФОСФОЛИПИДОВ В ТКАНЯХ

— тканевые фосфолипазы (A_1, A_2, C, D);
— лизолецетин, обновление мембран;
— использование арахидоновой кислоты (эйкозаноиды);
— β-окисление высших жирных кислот;
— окисление глицерина.

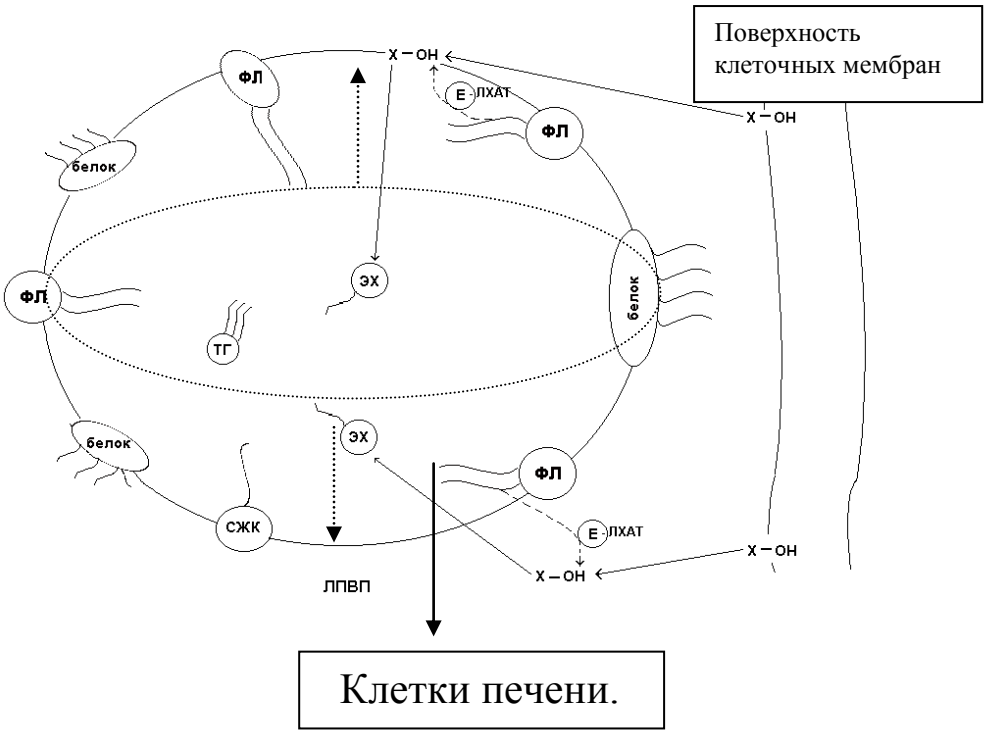
Катаболизм сфингомиелина. В лизосомах действуют кислые гидролазы – сфингомиелиназа и церамидаза, при недостаточной активности возникают лизосомные болезни Ниманна – Пика и Фарбера (накопление в лизосомах сфингомиелина, поражение печени, суставов, умственная отсталость и ранняя смерть.

Катаболизм гликосфинголипидов (ганглиозидов и цереброзидов). В лизосомах действуют нейраминидазы (сиалидазы) и церамидазы. При недостаточной их активности возникают болезни Гоше и Тея-Сакса (поражение клеток нервной ткани).

ПУТИ ТРАНСПОРТА, ИСПОЛЬЗОВАНИЯ И УДАЛЕНИЯ ХОЛЕСТЕРИНА

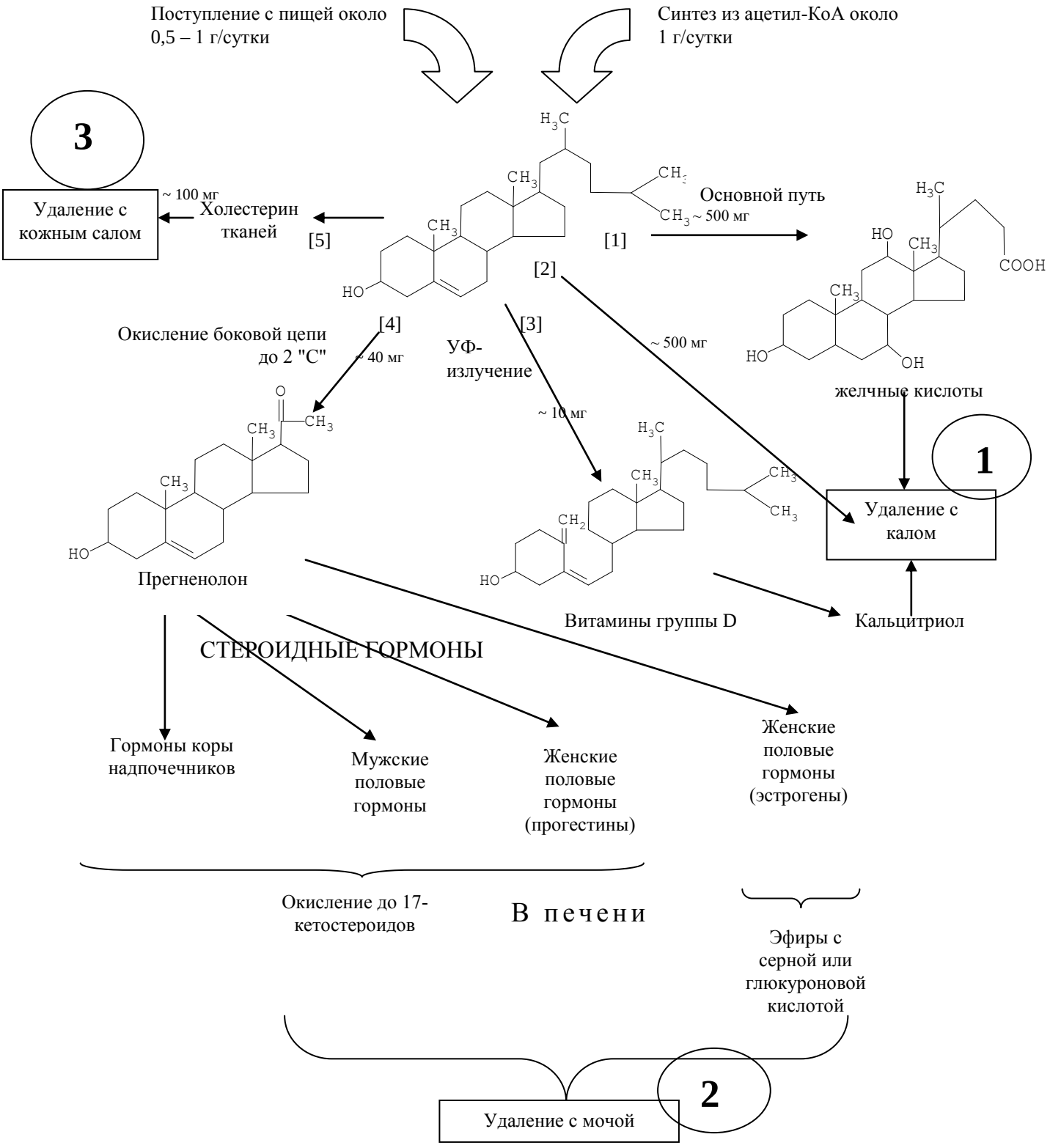
— Транспорт холестерина пищи и эндогенного холестерина к тканям
  - роль ЛПОНП и ЛПНП (значение липопротеинлипазы, рецепторов и эндоцитоза в процессах поступления холестерина в клетки)

— Обратный транспорт холестерина из тканей к месту его дальнейшего использования (печень - желчные кислоты) и удаления из организма
  - роль ЛПВП и фермента ЛХАТ (лецитин-холестерол-ацил-трансферазы)



Использование и удаление холестерина из организма

суточная потребность ≈ 1,0 – 1,5 г/сутки



АНАБОЛИЗМ ЛИПИДОВ

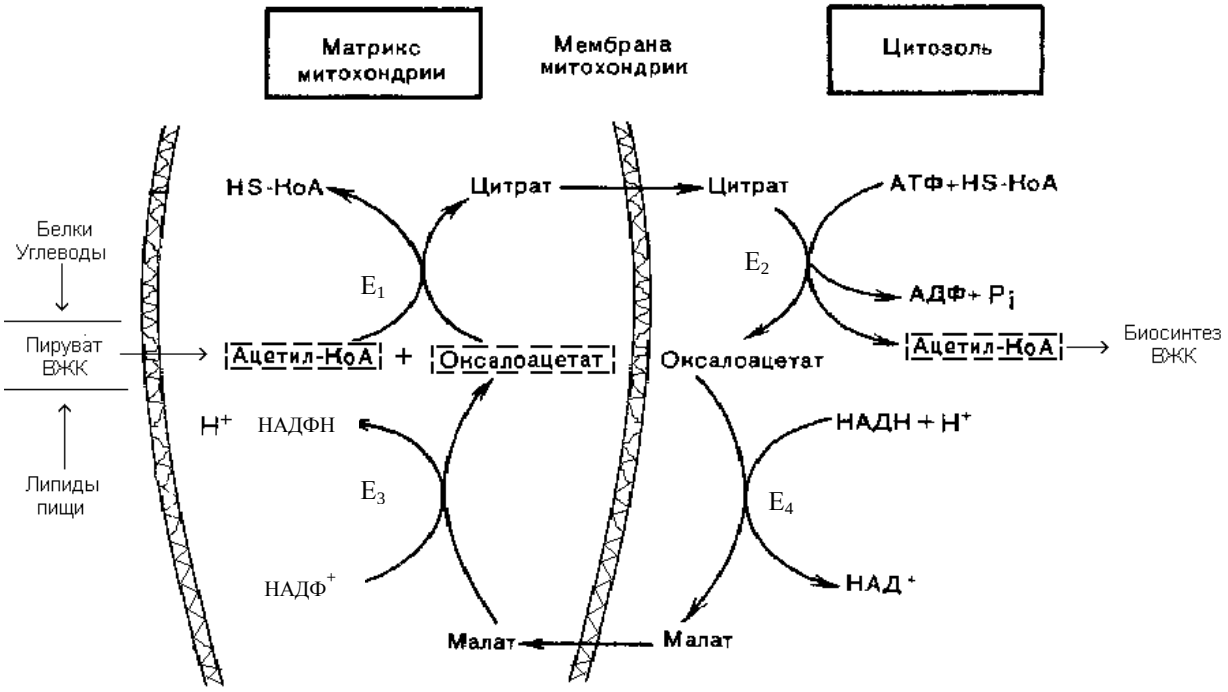
— биологическое значение биосинтеза липидов (депонирование ТГ и обновление ФЛ в мембранах)
— ВЖК, которые могут синтезироваться в тканях человека (C_{4-24}).
— какие жирные кислоты не могут синтезироваться в тканях человека? ($C_{18:2}$, $C_{18:3}$, $C_{20:4}$).

Биосинтез высших жирных кислот.

— Это обратный путь β-окисления?
— Отличия биосинтеза и β-окисления ВЖК.

Отличия	β-окисление	Биосинтез
место действия	митохондрии	цитоплазма
коферменты	НАД, КоА, ФАД	АПБ, НАДФ·H_2
энзимы	β-окисления	синтеза ВЖК
-2 и 3 С фрагменты	отщепление 2С, ацетил КоА	прирост на 2 С за счет малонил КоА

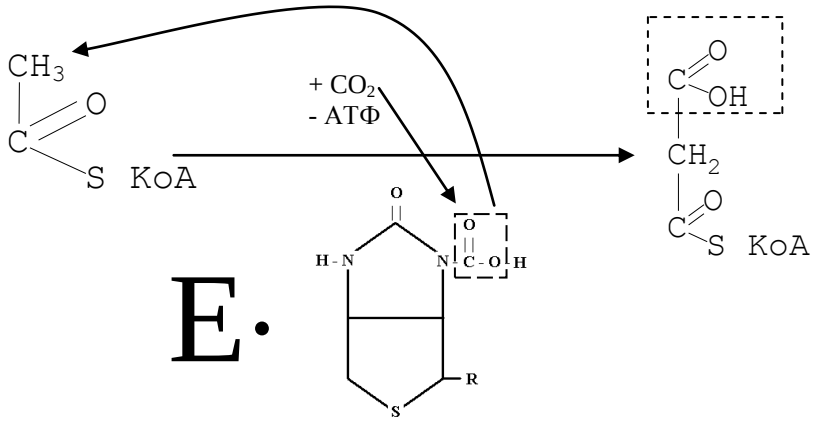
— Проницаемость мембран митохондрий для ацетил-КоА (непроницаема)
— Механизм транспорта ацетил-КоА из митохондрий в цитоплазму клеток. (объясните по схеме)



E_1 – цитратсинтетаза
E_2 - цитратлиаза
E_3 - малик-фермент (НАДФН)
E_4 – малатдегидрогеназа (НАДН)

Биосинтез ВЖК начинается с образования малонил – КоА

- Энзим - ацетил–КоА–карбоксилаза (регуляторный энзим (+) цитрат, (-) ацил-КоА, ассоциация/диссоциация; фосфорилирование/дефосфорилирование субъединиц, индукция синтеза энзима под влиянием глюкозы и инсулина).
- Кофермент - биотин (витамин Н)

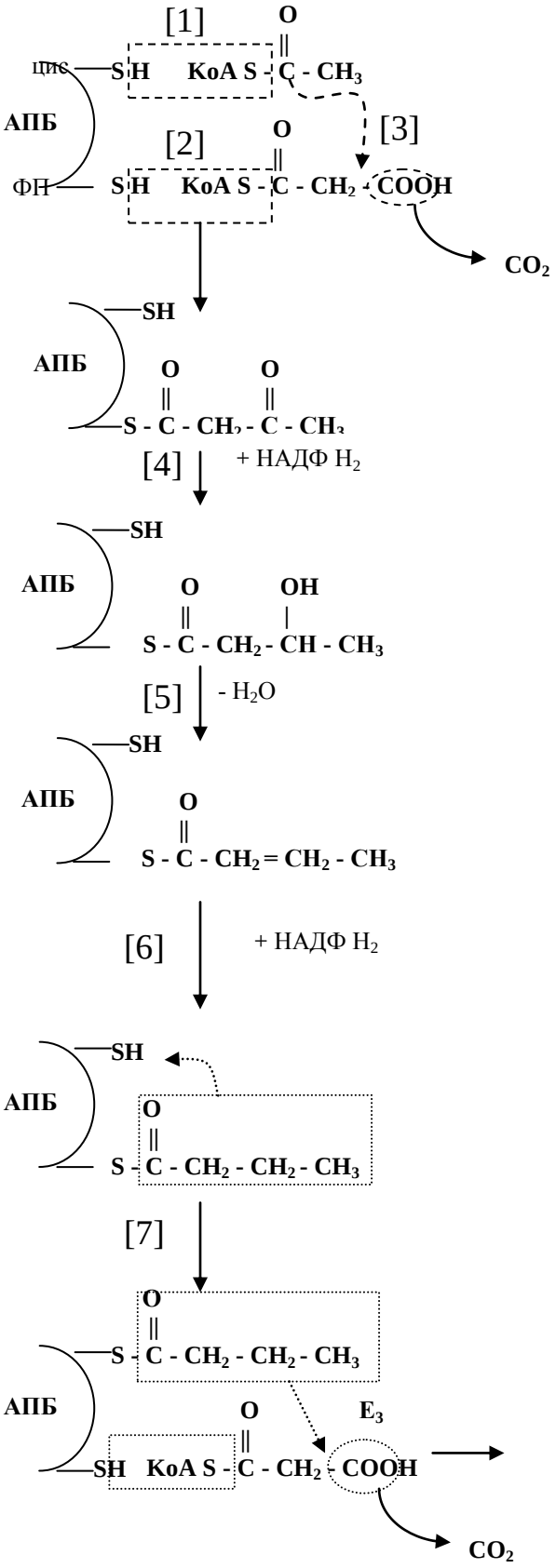


— **Сборка высших жирных кислот на АПБ.**

- **схема строения мультиэнзимного комплекса синтазы жирных кислот.**



— **реакции биосинтеза жирных кислот**



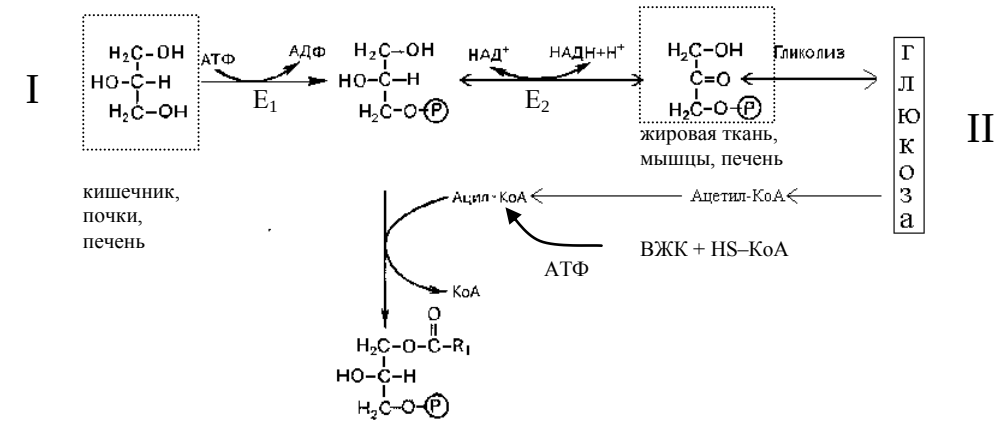
Все повторяется 7 раз при биосинтезе пальмитиновой (C_{16}) кислоты, используется одна молекула ацетил-КоА и 7 молекул малонил-КоА.

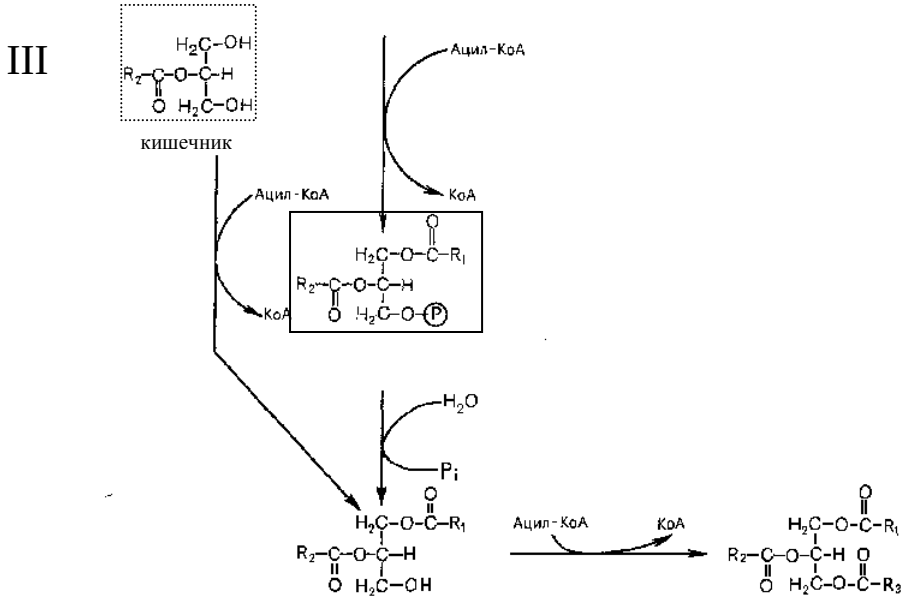
- метаболиты:
  - ацетил-КоА (АПБ)
  - малонил-КоА (АПБ)
  - ацетоацетил-АПБ
  - 3-гидроксибутирил-АПБ
  - кротонил-АПБ
  - бутирил-АПБ

— Энергозатраты и основной источник $НАДФН_2$ для биосинтеза ВЖК. (7 АТФ, 14 НАДФН – образуемые через пентозофосфатный путь, ЦТК)
— Биосинтез ненасыщенных жирных кислот (десатураза жирных кислот $С_{16:1}$ и $С_{18:1}$).
— Регуляция скорости биосинтеза ВЖК (ацетил КоА-карбоксилаза [(+): цитрат, АТФ; (-): СЖК], гормоны (инсулин, адреналин, глюкагон).

Биосинтез триглицеридов и фосфолипидов.

Биосинтез триглицеридов





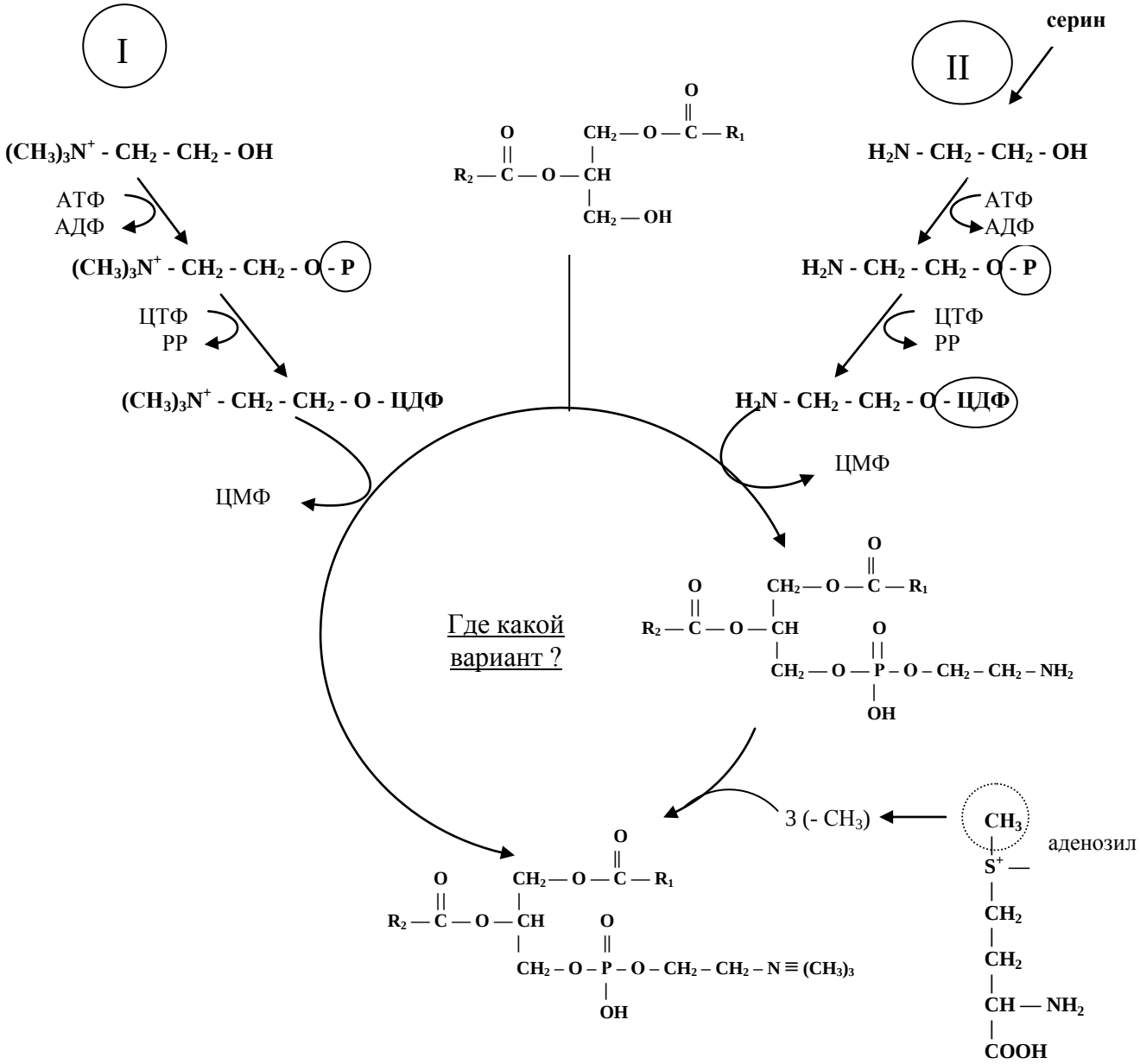
— активация глицерина, (Е – глицеролкиназа)
— активация жирных кислот, (Е – ацил-КоА-синтетаза)
— метаболиты:
  - глицерин,
  - диоксиацетонфосфат (ДОАФ),
  - глицерол-3-фосфат,
  - моноацилглицерол,

- фосфатидная кислота,
- диацилглицерол,
- ацил КоА,
- триацилглицерол,

— особенности биосинтеза триглицеридов в печени, жировой ткани, в стенке кишечника.

Биосинтез фосфлипидов (экстренный и вариант de novo)

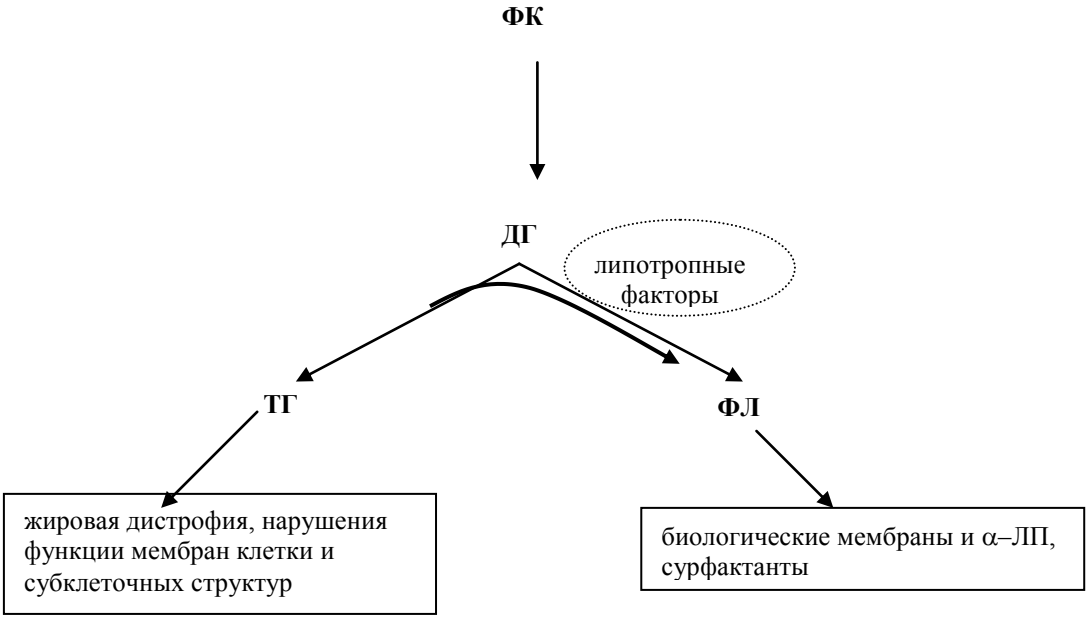
- Биологическая роль фосфолипидов (образование структуры мембран, формирование липопротеинов, сурфактанта легких).



— источники диацилглицеролов и азотистых оснований,
— активация азотистых оснований,
— метаболиты:
- холин, серин, этаноламин и метионин
- фосфохолин и фосфоэтаноламин
- ЦДФ-холин и ЦДФ-этаноламин
- фосфатидилэтаноламин и фосфатидилхолин (лецитин),
- доноры метильных групп (s – аденозилметионин и др.)

— липотропные факторы (холин, этаноламин, инозитол, метионин, пангамовая кислота (витамин B_{15}), S-метилметионин (витамин U), продукты питания):

Физиологическое действие и последствия дефицита фосфолипидов.



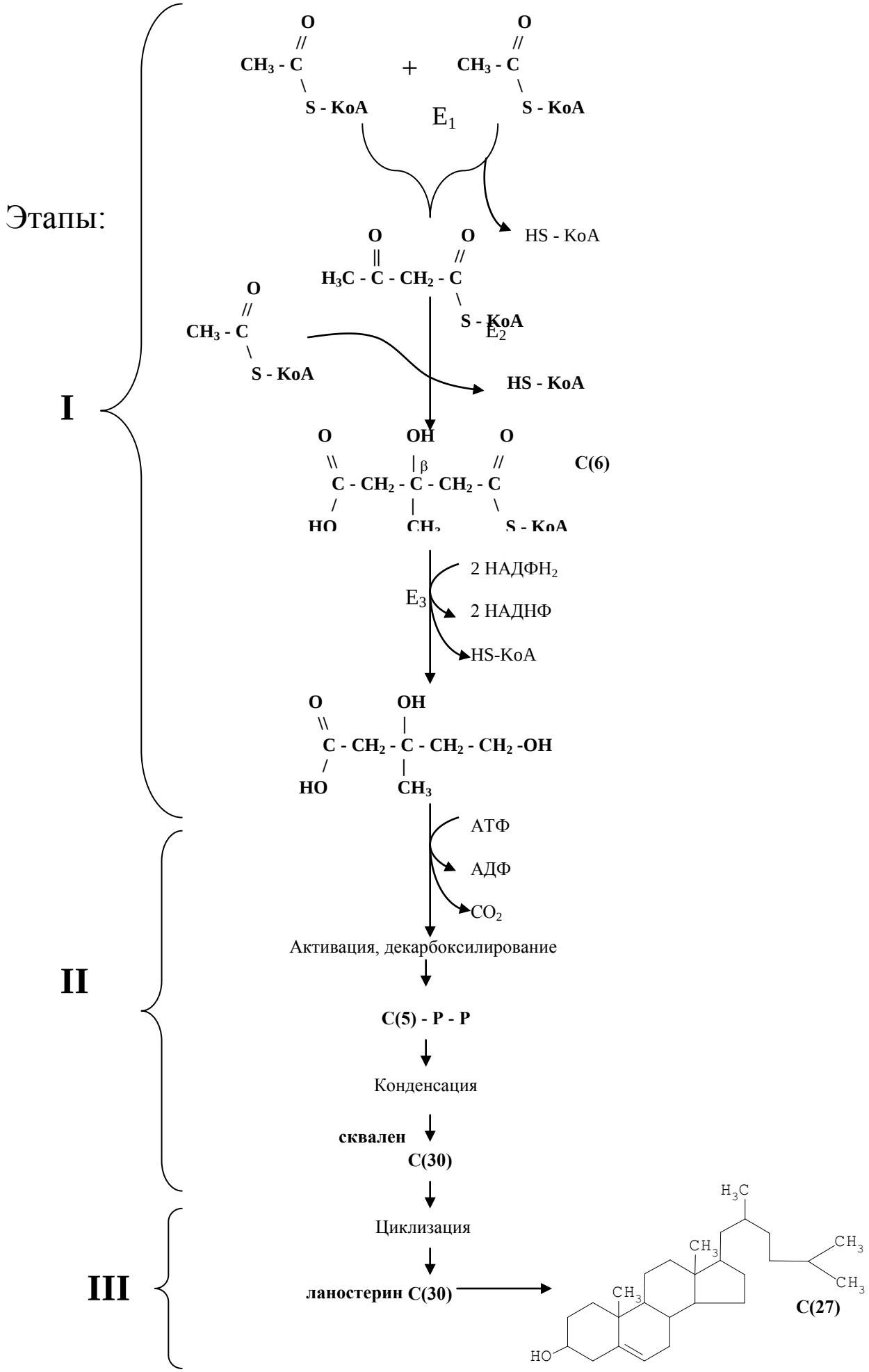
- Основной компонент сурфактанта легких - дипальмитоилфосфотидилхолин (лицетин). выстилает поверхность альвеол и предотвращает их слипание во время выдоха.
  Показателем правильного формирования сурфактанта служит соотношение фосфотидилхолин/сфиногомиелин в амниотической жидкости, который к 35 недели беременности достигает > 4.

Биосинтез холестерина

— Органы, в которых наиболее активно протекает биосинтез холестерина (печень - 50%, тонкий кишечник - 20% и другие ткани)
— Метаболиты:
  - ацетил КоА,
  - ацетоацетил КоА,
  - β-гидрокси-β-метил-глутарил КоА,
  - мевалоновая кислота,
  - изопентенилпирофосфат.
  - сквален,
  - ланостерин,
  - холестерин
— Ферменты:
  - тиолаза
  - гидроксиметилглутарил-КоА-синтаза,
  - гидроксиметилглутарил-КоА-редуктаза (ГМГ-КоА-редуктаза),
— Регуляция биосинтеза холестерина:
  - ГМГ-КоА-редуктаза (фосфорилирование/ дефосфорилирование: инсулин/глюкагон, холестерин и ЛПНП).

Реакции биосинтеза холестерина (около 100 реакций):

Этапы:


I
II
III
E1
HS - KoA
E2
HS - KoA
C(6)
E3
2 НАДФН2
2 НАДНФ
HS-KoA
АТФ
АДФ
CO2
Активация, декарбоксилирование
C(5) - P - P
Конденсация
сквален
C(30)
Циклизация
ланостерин C(30)
C(27)

НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ЛИПИДОВ

1. Нарушения обмена на этапе переваривания и всасывания продуктов гидролиза.
- — дефицит желчных кислот (последствия - нарушение эмульгирования и всасывания липидов).
- — дефицит и недостаточная активность ферментов переваривания липидов (последствия - нарушение гидролиза липидов).
- — стеаторея, её причины (нарушения переваривания и всасывания липидов) и последствия (дефицит незаменимых ВЖК и витаминов А, Д, Е, К, Q).

2. Содержание различных классов липидов в сыворотке крови у здоровых людей.

	ОЛ	**ТГ**	**ХС**		**ФЛ**	**СЖК**	**ЛПОНП**	**ЛПНП**	**ЛПВП**
г/л	4,5-10,0	0,5-1,5	1,4-2,2		2,2-4,6	0,06-0,16	1,2-2,8	3,9-7,9	0,3-4,7
мМ/л	--	--	до 20 лет 20-29 лет 30-39 лет 40-49 лет 50-59 лет 60-69 лет	3,1-5,8 3,4-5,8 3,7-6,2 3,7-6,8 4,1-7,3 4,2-7,4	--	0,2-0,6	--	--	--

—Объясните значение возраста, пола, региона проживания и др. причин для этих показателей.
—Объясните значение и различие терминов:
- *гиперлипемия.* (увеличение содержания общих липидов - ОЛ)
- *гиперхолестеролемия,* (увеличение содержания холестерина - ХС)
- *гипертриглицеролемия,* (увеличение содержания триацилглицеридов - ТГ)
- *гиперлипопротеинемия* (гиперхиломикрономия, гипер-β-липопротеинемия),
- *дислипопротеинемия.* (изменение соотношения содержания отдельных фракций липопротеинов)

3. Типирование дислипопротеинемий по Фредриксону (рекомендации ВОЗ).

	I тип	**IIа тип**	**IIб тип**	**III тип**	**IV тип**	**V тип**
ХМ	↑	—	—	—	—	↑
ЛПОНП (пре-β-ЛП)	N	N	↑	—	↑↑	↑
ЛПНП (β-ЛП)	N	↑↑	↑	—	N	N
Флотирующие β-ЛП	—	—	—	↑	—	—

- Принципы типирования дислипопротеинемий (преобадание какого-либо класса ЛП).
- Значение (для диагностики, лечения, профилактики).
- Недостатки типирования дислипопротеинемий по Фредриксону (не учитывает роль ЛПВП, влияние питания и др. причин на содержание липопротеинов)

4. Причины возникновения и развития гипер- и дислипопротеинемии**.**
. По механизму нарушения в обмене и содержании липидов различают:

A. первичные (наследственные)
   - семейная гиперхолестеринемия (гомо– и гетерозиготные носители аномального гена, который кодирует рецептор к β-липопроеидам, и последствия этой патологии)
   - дефицит активности липопротинлипазы, ЛХАТ и других белков обмена липопротеинов

B. вторичные (приобретенные):
   - алиментарные
   - эмоциональные (стресс)
   - гормональные
     - ожирение
     - сахарный диабет
     - желчекаменная болезнь
     - атеросклероз
     - другие (ишемия, гипоксия, гиподинамия).

- **Ожирение** - состояние, когда масса тела (за счет накопление жира в адипоцитах) превышается на 20%. В экономически развитых странах около 50% населения страдает от ожирения и его осложнений (атеросклероз, ИБС, инсульт, сахарный диабет, гиретрензия и др.)

  — Первичное ожирение (генетические, гормональные, метаболические нарушеня, избыток калорий в питании, гиподинамия). Ген "ожирения" в адипоцитах (белок лептин → гипоталамус - панижение секреции нейропептида - потеря аппетита, снижение потребления пищи и сохранение массы тела).

  — Снижение уровеня лептина, нарушение его структуры или снижение количества рецепторов к нему служат сигналом недостаточного количества жиров в организме, что приводит к возрастанию аппетита и увеличению массы тела.

  — **Вторичное ожирение** - результат эндокринного (гипотиреоз, гипогонадизм, синдром Иценко-Кушинга) и других заболеваний.

- **Желчнокаменная болезнь** (в основе камней лежит - холестерин, который пропитывается билирубином, белками и солями кальция).

  — Гидрофобные молекулы холестерина удерживаются в растворе желчи благодаря наличию в ней желчных кислот и фосфолипидов (образуются мицеллы);

  — У больных желчнокаменной болезнью повышен синтез и содержание холестерина, снижен синтез и количество желчных кислот (т.е. нарушено в желчи соотношение холестерол/желчные кислоты).

- **Атеросклероз и ишемическая болезнь сердца (ИБС)**

  — Повышение в интиме и медии сосудов содержания липидов (липоидоз) и формирование из них атеросклеротических бляшек (атероматоз).

  — Этиология и патогенез чрезвычайно многообразны и многочисленны (алиментарные, эмоциональные причины, гиподинамия, курение, гипертония и многие другие факторы риска, стимулирующие развитие этих заболеваний).

ОБМЕН АМИНОКИСЛОТ, ПРОСТЫХ И СЛОЖНЫХ КИСЛОТ

Основные функции белков:

- структурная (эластин, коллаген и др.);
- сократительная (актин, миозин);
- транспортная (гемоглобин, альбумин);
- гормональная (гормоны передней доли гипофиза, инсулин);
- каталитическая (ферменты гликолиза и др.);
- иммунная (иммуноглобулины и др.);
- гемостатическая (белки свертывания крови и др.);
- рецепторная (рецепторы мембран и др.);
- энергетическая (источники АТФ и др.);
- электроосмотическая (потенциалы возбуждения);
- многие другие функции (в организме более 50.000 белков с различной функцией).

- **Некоторые особенности обмена белков:**
  - ежедневно в организме взрослого человека распадаются **до аминокислот** 200–400 г. функционально разных вышеперечисленных белков;
  - **период полураспада** белков длится: одних - несколько секунд и минут, других - часы, дни, недели или даже месяцы;
  - в организме человека **не могут синтезироваться 8** из 20 протеиногенных аминокислот;
  - единственным **источником 8 незаменимых аминокислот** и азота являются белки пищи;
  - в организме животных **нет депо аминокислот и белков**, они могут лишь перераспределяться между отдельными тканями;
  - физиологический минимум белков в пище 30–40 г/сут., **норма белка в питании** взрослого человека ≈ 0,75 г/кг массы тела (50–80–100 г/сут);
  - белки обладают выраженной видовой и даже индивидуальной **специфичностью**;
  - **конечными продуктами распада белков** в организме животных являются высокотоксичные:
    - аммиак (0,03 – 0,06 мМ/л),
    - мочевина (2,5 – 8,3 мМ/л).
  - для сохранения в организме азотистого баланса белки в составе пищи должны поступать **регулярно**;

Почему об обмене белков судят по азотистому равновесию?

- азот содержится преимущественно в белках в количестве ≈ 16 % от молекулярной массы белка;
- понятие об азотистом равновесии (баланс азота катаболизируемых и анаболизируемых белков и других азотсодержащих молекул);
- положительный азотистый баланс (дети, беременные);
- отрицательный азотистый баланс (пожилые, при болезнях, голодании и др.).

- **Коэффициент изнашивания (3,5 г N · 6,25 ≈ 23 г белка)**
  - исследования, выполненные Рубнером на добровольцах;
  - поясните величины 3,5 г азота и коэффициент 6,25.

Почему норма белка в питании как минимум в 2–3 раза выше коэффициента изнашивания?

(поясните, используя значение биологической ценности белков, возраста, условий окружающей среды, физической активности, наличия беременности, лактации, болезни и других факторов, влияющих на потребность организма в белке).

- Поясните почему отрицательный азотистый баланс грозит развитием многочисленных болезней и даже летальным исходом.

- **Переваривание белков в желудочно–кишечном тракте (поясните по схеме)**

Гормоны, вырабатываемые слизистой ЖКТ	**Место синтеза протеолитических ферментов**	**Место действия ферментов**	**pH**	**Активация протеиназ**				**Специфичность действия**
				профермент	**активатор**	**активный фермент**		
Пища → гастрин, гистамин	слизистая желудка	полость желудка	1,5–2,0	пепсиноген	HCl (медленно) пепсин (быстро)	пепсин гастрин ренин	**эндопептидазы**	↓ — X— ТИР— ↓ — X —ФЕН—
HCl и химус → секретин и холецистокинин	поджелудочная железа	полость тонкого кишечника	7,0–8,0	трипсиноген	энтерокиназа кишечника, трипсин	трипсин		↓ —АРГ—X— ↓ —ЛИЗ—X—
				химотрипсиноген	трипсин	химотрипсин		↓ —ТРИ—X— ↓ —ФЕН—X— ↓ —ТИР—X—
				проэластаза	трипсин	эластаза		↓ —ГЛИ—АЛА—
				проколлагеназа	трипсин	коллагеназа		коллаген
				прокарбоксипептидаза	трипсин	карбоксипептидаза		–CO–NH–CH–COOH | R
серотонин	тонкий кишечник	пристеночный слой и клетки кишечного эпителия	7,0–8,0	аминопептидаза ди– и три – пептидазы				NH_2–CH–CO–NH–CH–CO– | | R R
								экзопептидазы
СВОДНЫЕ АМИНОКИСЛОТЫ								

— биологический смысл переваривания белков (потеря видовой спецефичности);
— механизм переваривания (гидролиза) белков;
— роль желудка в переваривании белков (гастрин – соляная кислота – пепсиноген – пепсин);
— роль HCl: (синтезируется сучастием карбоангидразы, угольной кисоты и аниона хлора

$$H_2CO_3 \xrightarrow{E} HCO^{3-} + H^{\cdot} + Cl^{-} \rightarrow HCl$$

- регуляция секреции секретина (HCl и химус);
- активация пепсинагена;

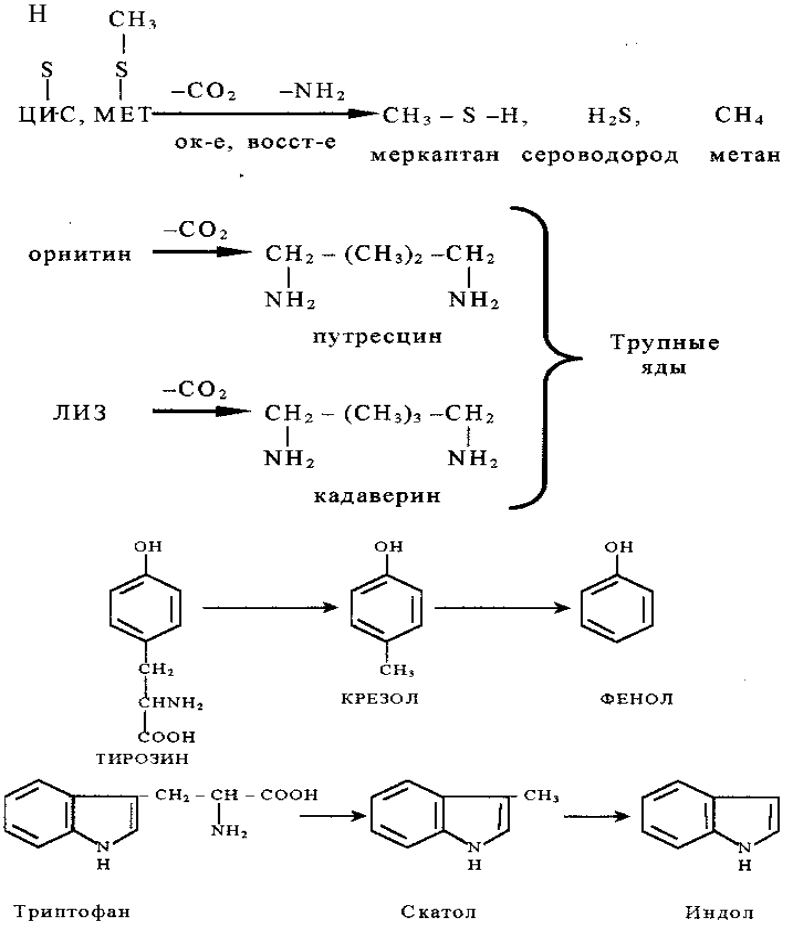
- денатурация белков пищи;
- бактерицидное действие HCl;
- всасывание железа;
- другие функции.

— типы связей, гидролизуемых пепсином, продукты переваривания — пептиды и олигопептиды;
— роль гормонов холецистокинина и секретина в переваривании белков пищи (активация функции поджелудочной железы);
— роль поджелудочной железы в переваривании белков пищи (секретин стимулирует в ней секрецию – бикарбонатов, холецистокинин – образование проэнзимиов, энтерокиназа кишечника активируют – трипсиноген → трипсин →химотрипсиноген → химотрипсин);
— типы связей в белке, гидролизуемых трипсином и химотрипсином;
— роль в гидролизе олигопептидов карбокси–, амино–, три– и дипептидаз;
— эндо– и экзопептидазы.

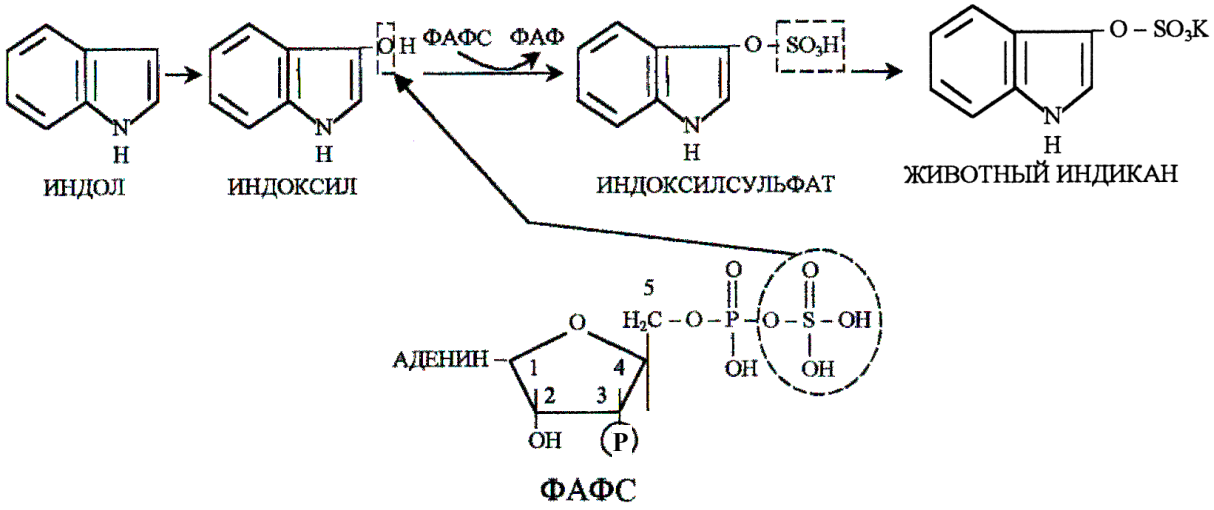
- **Превращения негидролизованных олигопептидов и невсосавшихся отдельных аминокислот в кишечнике («гниение»)**

— источники ферментов (бактерии) и механизмы «гниения» белков и аминокислот в кишечнике;
— продукты "гниения" белков и аминокислот (спирты, амины, жирные кислоты, альдегиды, сероводород, метилмеркаптан, путресцин, кадаверин, крезол, фенол, скатол, индол);

- $R – CH_2 – OH$
- $R – CH_2 – NH2$
- $R – CH_2 – COOH$
- $R – CH_2 – \overset{\overset{O}{\|}}{C} – H$



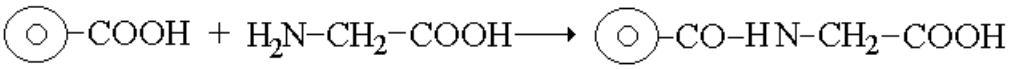
— **механизмы обезвреживания** (дезинтоксикации) ядовитых продуктов «гниения» белков и аминокислот в печени:
  - окисление продуктов гниения (гидроксилирование): скатол — скатоксил, индол — индоксил;
    присоединение серной кислоты (сульфирование)
    - ФАФС – арилсульфотрансфераза;
    - индоксилсерная кислота (животный индикан и диагностическое значение определения его в моче);



присоединение глюкуроновой кислоты (глюкуронирование: УДФ – глюкоуронилтрансфераза, скатоксилглюкуроновая кислота);



антитоксическая функция печени (проба Квика: бензойная кислота — гиппуровая кислота).



- **Механизм всасывания аминокислот из тонкого кишечника в кровь (против градиента концентрации).**

— фильтрация, диффузия, осмос и трансмембранный перенос с помощью специальных белков (Na^+ - зависимый механизм симпорта);
— концентрация аминокислот в плазме крови (0.350-0.600 г/л) и время максимального их повышения (30-50 мин) после приема пищи.

- **Транспорт аминокислот через мембраны клеток различных органов и тканей (из крови в ткани по градиенту концентрации)**

— Гипотеза Майстера транспорта аминокислот через клеточные мембраны (рецепция, транспортные белки – гликопротеиды, глутатион, энзим γ-глутамилтрансфераза, энергия АТФ).

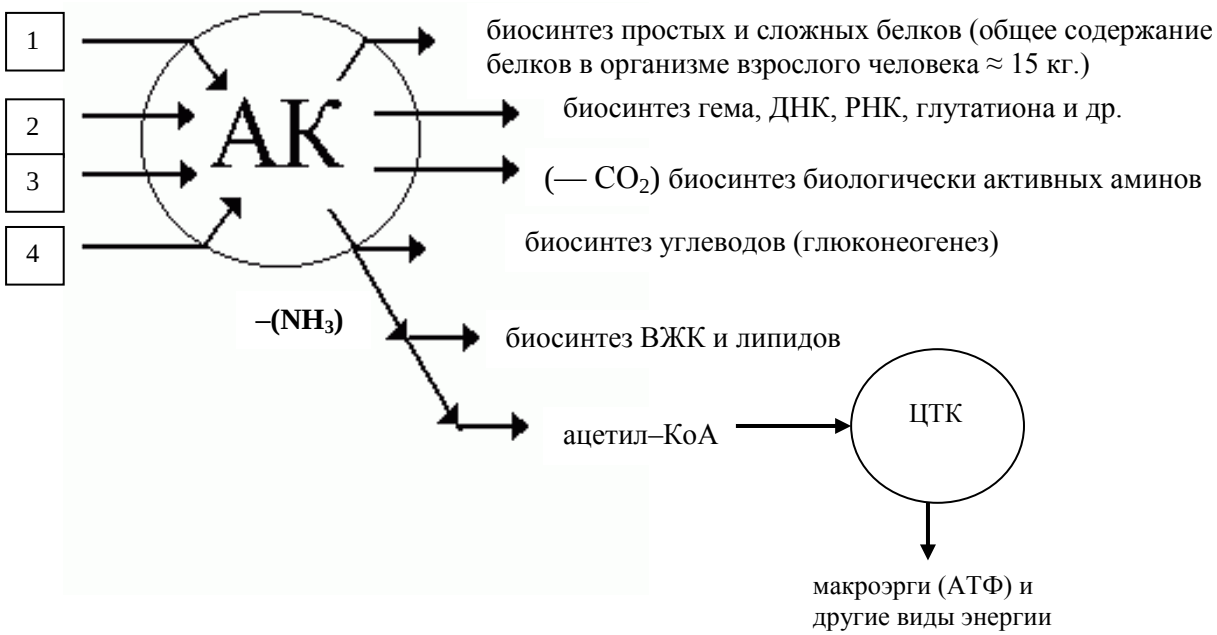
- **Экзогенные источники аминокислот**

1. Белки и аминокислоты пищи (химическая и биологическая ценность животных и растительных белков);
2. Парентеральное питание (причины перевода пациента с питания per os на вариант питания, минуя желудочно–кишечный тракт);
   — смеси аминокислот, используемые для парентерального питания

- **Эндогенные источники аминокислот**

3. Гидролиз собственных белков различных органов и тканей под влиянием тканевых протеиназ;
   — биологический смысл гидролиза белков в органах и тканях;
4. Биосинтез заменимых аминокислот.

- **Источники поступления и варианты использования свободных аминокислот (фонд ≈35г.) различными органами и тканями (схема)**



- **Общие пути катаболизма аминокислот в тканях:**

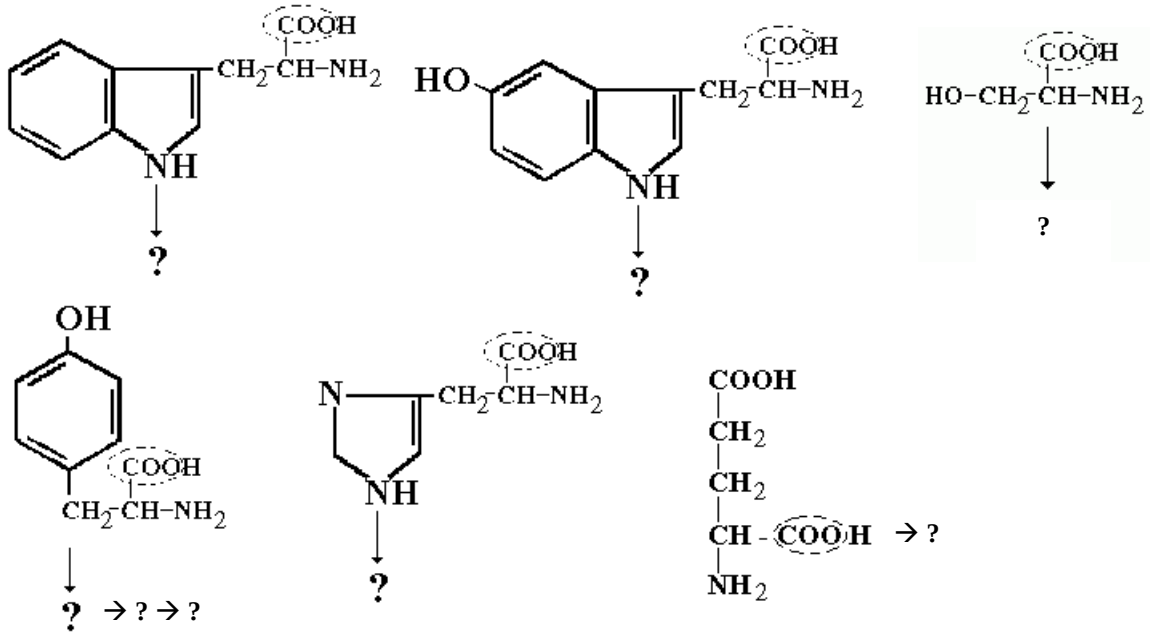
I. путь декарбоксилирования ($–CO_2$) и образования БАА (биологически активных аминов).
II. пути дезаминирования ($–NH_2$) и трансаминирования
III. окисление углеводородного скелета до CO_2 и H_2O и другие превращения

- **I. Декарбоксилирование аминокислот:**

 энзимы и коферменты (декарбоксилазы, B_6 - пиридоксальфосфат) и схема реакции:

$$H_2N – \underset{\displaystyle R}{\underset{|}{CH}} – COOH \xrightarrow[-CO_2]{E} R – CH_2 – NH_2$$

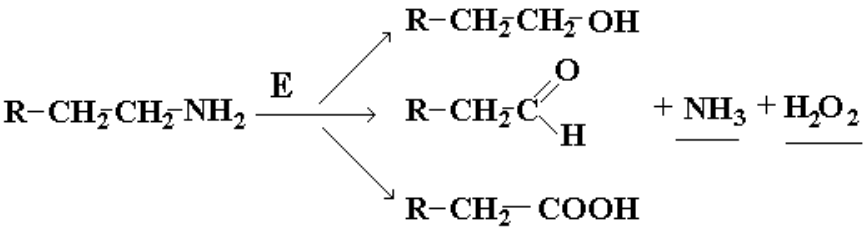
— продукты декарбоксилирования, биологически-активные амины (БАА) и их биологическая роль:



- триптофан — триптамин – повышает тонус сосудов;
- 5–окситриптофан — серотонин (нейромедиатор) – участвует в регуляции артериального давления, температуры тела, дыхания, почечной фильтрации, перистальтики кишечника и др.
- тирозин — катехоламины – участвуют в реакциях мобилизации из депо гликогена и липидов, повышают тонус периферических сосудов, являются медиаторами проведения нервных импульсов с пре – на постсинаптическую мембрану.
- гистидин — гистамин – нейромедиатор стимулирует секрецию желудочного сока, повышает проницаемость капилляров (отеки), снижает АД, сокращает гладкую мускулатуру легких (удушье), участвует в развитии реакции воспаления (покраснение, боли), вызывате реакцию аллергии.
- глутаминовая кислота — γ–аминомасляная кислота – понижает активность ЦНС, поэтому используется при лечении эпилепсии.
- серин — коламин — холин – участвуют в биосинтезе фосфолипидов (серин — коламин - холин) и ацетилхолина.

— **инактивации биологически–активных аминов**

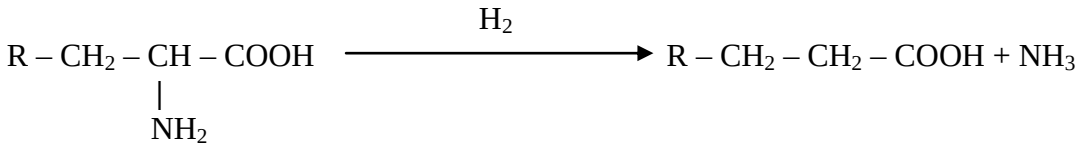
роль ФАД–зависимых моноаминоксидаз, продукты реакций (альдегиды, спирты, карбоновые кислоты, аммиак, перекись водорода); инактивация путем метилирования (метиладреналин, метилгистамин).



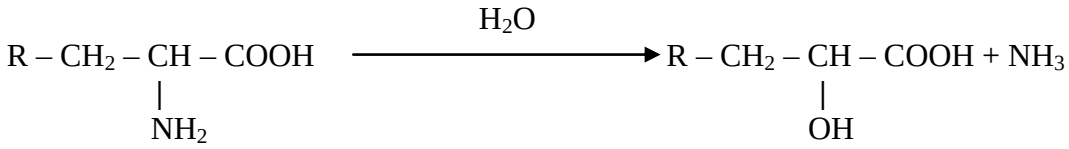
— механизмы обезвреживания перекиси водорода и аммиака (роль каталазы и пероксидазы, механизм биосинтеза мочевины и др.)

- **Дезаминирование аминокислот** (варианты):

— восстановительное дезаминирование:



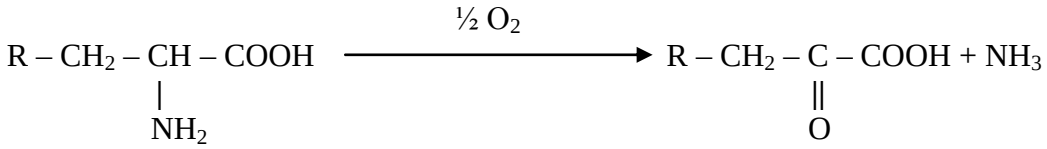
— гидролитическое дезаминирование:



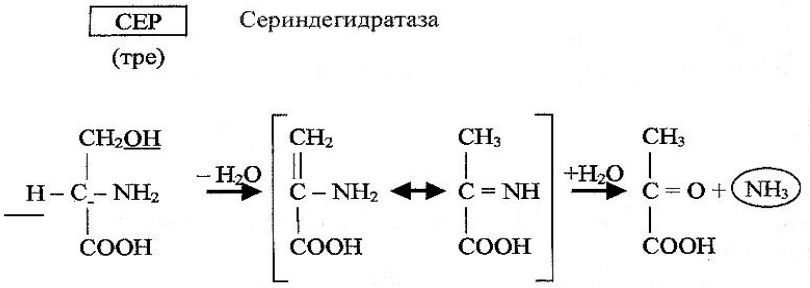
— дезаминирование за счет внутримолекулярной перестройки связи:

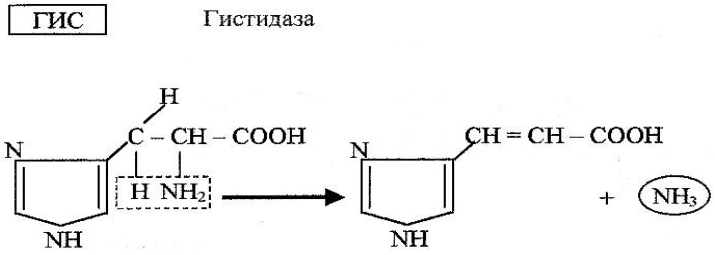


— окислительное дезаминирование:

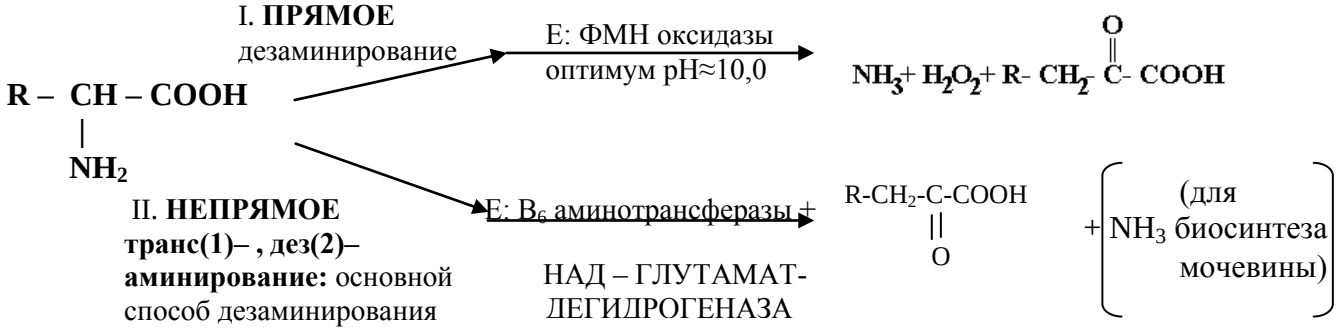


— неокислительное дезаминирование:





- **Схема путей окислительного дезаминирования аминокислот в тканях человека:**

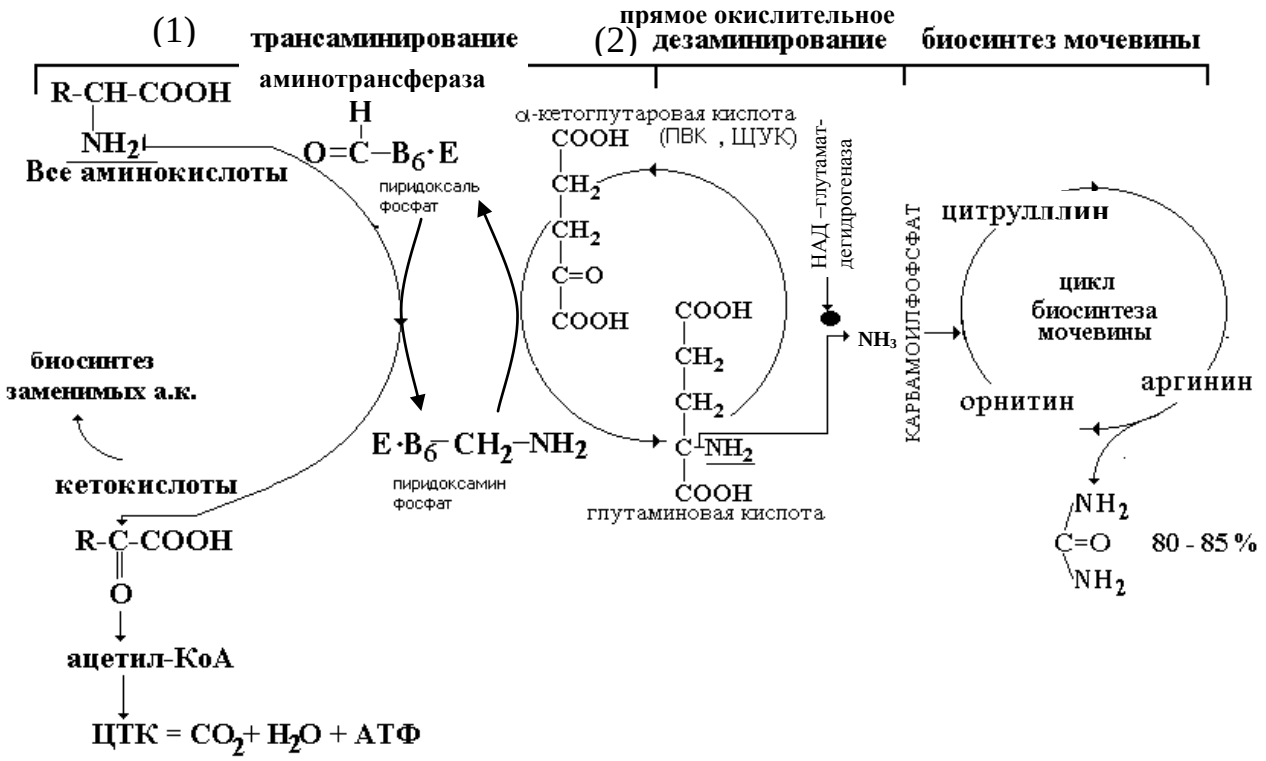


1) – <u>трансаминирование</u> т.е (без образования NH_3) перенос– NH_2 с аминокислоты на α–кетокислоты (α–кетоглутаровую, оксалоцетатат и пируват с образованием глутаминовой, аспарагиновой кислот и аланина).

2) – <u>дезаминирование</u> глутаминовой кислоты с образованием мочевины и регенерацией α–кетоглутаровой кислоты.

— причины преобладания в органах и тканях непрямого дезаминирования аминокислот (не повышается содержание аммиака) и механизм регуляции этого процесса (оптимум pH действия оксидаз и глутаматдегидрогеназы);
— биологическая роль трансаминирования — коллекторная функция α–кетоглутаровой кислоты для групп $–NH_2$ от разных аминокислот и передача их в цикл биосинтеза мочевины.
— посредник в реакциях переноса $–NH_2$ от аминокислоты на кето–кислоту (энзимы аминотрансферазы и коферменты - витамин B_6).
— Реакции непрямого дезаминирования обратимы, что позволяет клетке осуществлять биосинтез заменимых аминокислот.

- **Схема непрямого дезаминирования аминокислот: (трансдезаминирования)**

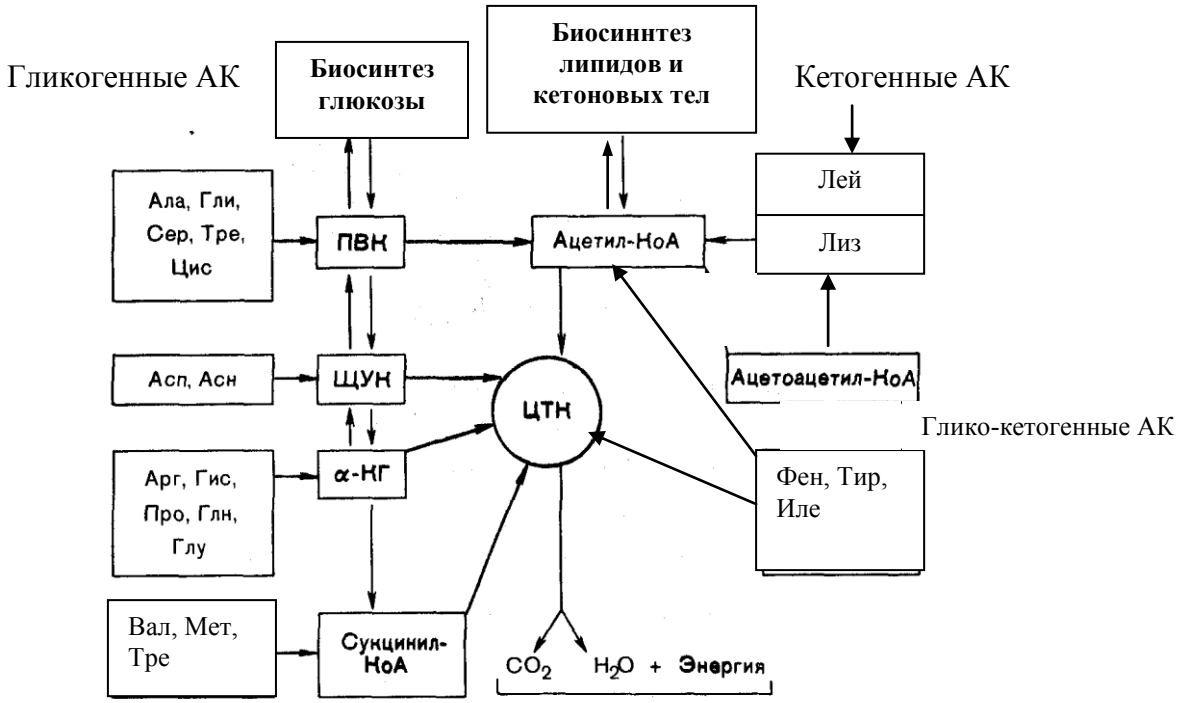


Органоспецифические (печень, миокард) аминотрансферазы (печень – АЛТ=GPT; миокард - АСТ-GOT).

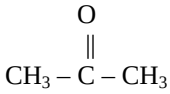
- Аланин + α-кетоглутарат $\underset{GPT}{\overset{АЛТ}{\rightleftharpoons}}$ пируват + глутамат
- Аспартат + α-кетоглутарат $\underset{GOT}{\overset{АСТ}{\rightleftharpoons}}$ оксалоацетат + глутамат

— В миокарде АСТ > АЛТ
— В печени АЛТ > АСТ
— Коэффициент де Ритса у здоровых лиц АСТ/АЛТ в плазме крови = 1,33 ± 0,42; при инфаркте резко возрастает, при гепатитах понижается до 0,6;

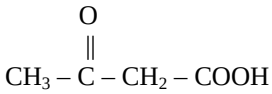
Схема превращения углеродного скелета (безазотистого остатка) аминокислот (АК)



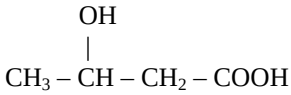
- Окисление углеродного скелета аминокислот до CO_2 и H_2O с образованием АТФ
- Гликогенные аминокислоты (все за исключением Лей, Лиз, Трп, Тир, Фен), глюконеогенез → глюкоза
- Кетогенные аминокислоты — лейцин, лизин, Трп, Тир, Фен → биосинтез кетоновых тел:



— ацетон



— ацетоуксусная кислота



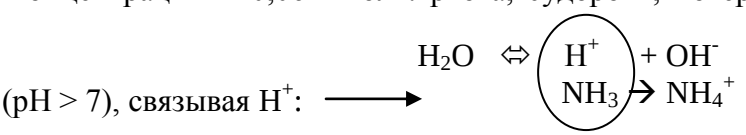
— β–гидроксимасляная кислота

- **Основные анаплеротические реакции (ЦТК пополняется кетокислотами):**

1) **АК → пируват → оксалоацетат → ЦТК**
2) **АК → глутамат → α-кетоглутарат → ЦТК**
3) **АК → фумарат → ЦТК**

Обмен аммиака

- **Токсичность аммиака**

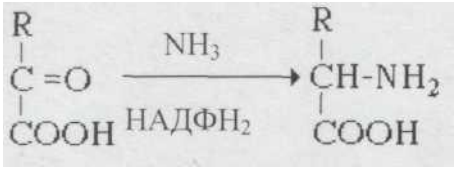
  - В крови концентрация аммиака не превышает 0,02-0,04 ммоль/л
  - Раздражение ЦНС при концентрации > 0,06 ммоль: рвота, судороги, потеря сознания, летальный исход.
  - Способствует алкалозу (pH > 7), связывая H^+: 

- Способствует восстановительному аминированию α-кетокислот; из-за снижения α-кетокислот тормозятся реакции трансаминирования, ЦТК, подавляется дыхание, образование АТФ, что приводит к усилению синтеза кетоновых тел из ацетил-КоА в печени.

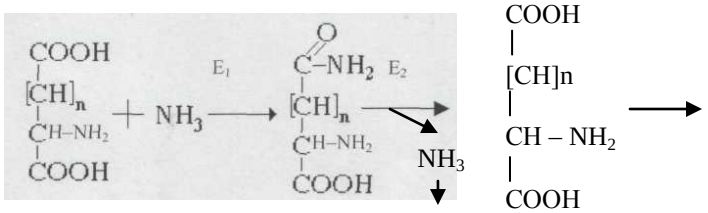
- Стимулируется синтез глутамина в нервной ткани (отек ЦНС) и снижается образование γ-аминомаслянной кислоты.

- **Механизмы обезвреживания аммиака:**

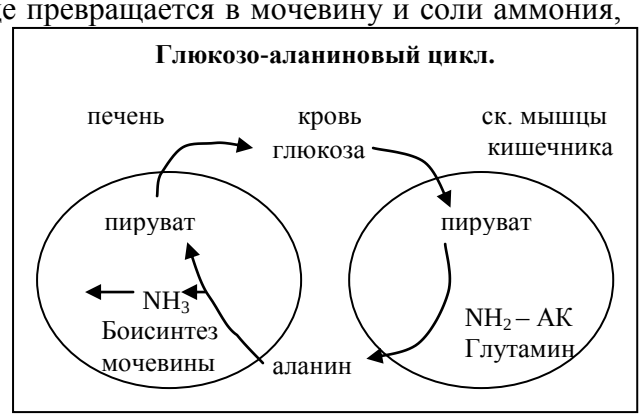
I — образование аммонийных солей NH_4Cl, $(NH_4)_2SO_4$ (0,5 г/сут), которые выводятся с мочой: при ацидозе их образование усиливается, что сберегает для организма катионы Na^+, K^+;
II — восстановительное аминирование (реаминирование) и трансреаминирование α–кетокислот — является механизмом обезвреживания аммиака и одновременно вариантом биосинтеза заменимых аминокислот из α–кетокислот, которые могут быть образованы при окислении глюкозы:



III — образование амидов дикарбоновых аминокислот – важный путь обезвреживания NH_3 в тканях мозга, скелетных мышцах и печени, откуда он (в составе глутамина и аспарагина) поступает в кровь, а затем в печень и почки, где превращается в мочевину и соли аммония, которые удаляются с мочой.



В почках
+ Cl или SO_3^- → экскреция аммонийных солей с мочой



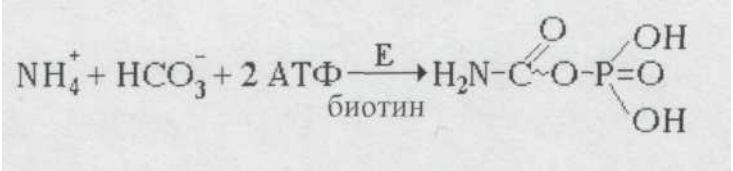
E_1 и E_2 (глутаминсинтетаза и глутаминаза)

- Роль глутамина — основной донор азота в организме, нетоксичная транспортная форма аммиака, которой используется в реакциях:
  - синтеза пуриновых и пиримидиновых оснований, а также аминосахаров (глюкозамина, галактозамина и маннозамина)
  - регуляции в почках кислотно-щелочного баланса (анионы кислот + NH_4)

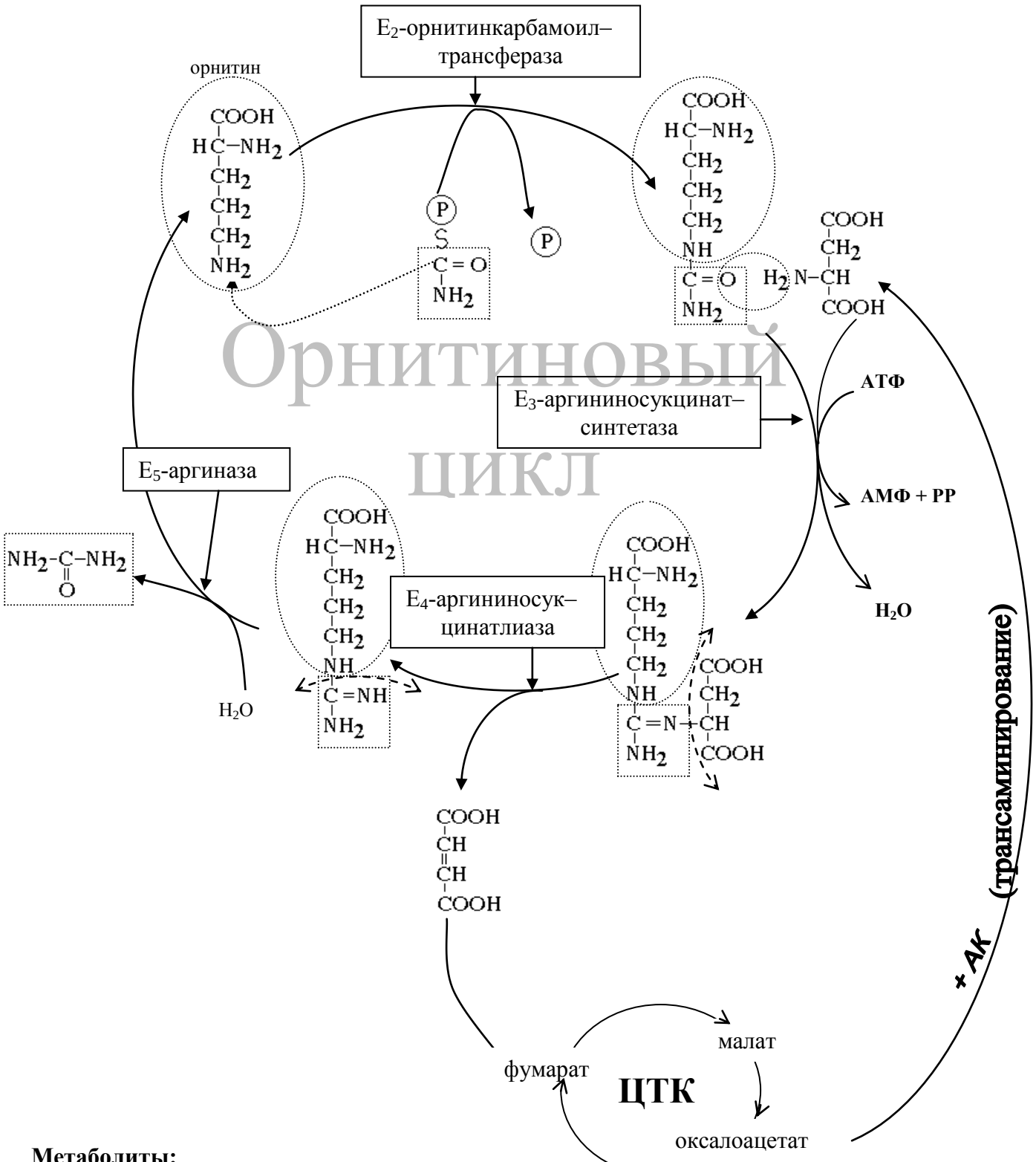
IV — основной путь обезвреживания аммиака (80 – 85 %) – биосинтез мочевины только в печени (≈ 25 г/сут) в печени.

- **Биосинтез мочевины ($NH_2 – CO – NH_2$):**

— циклический процесс, в котором важную каталитическую роль выполняют орнитин — цитруллин и аргинин;
— механизм биосинтеза карбамоилфосфата (Коена, Ратнер);Е-карбамоиофосфатсинтета -за-I.



— Орнитиновый цикл (Кребс и Гензелайт):

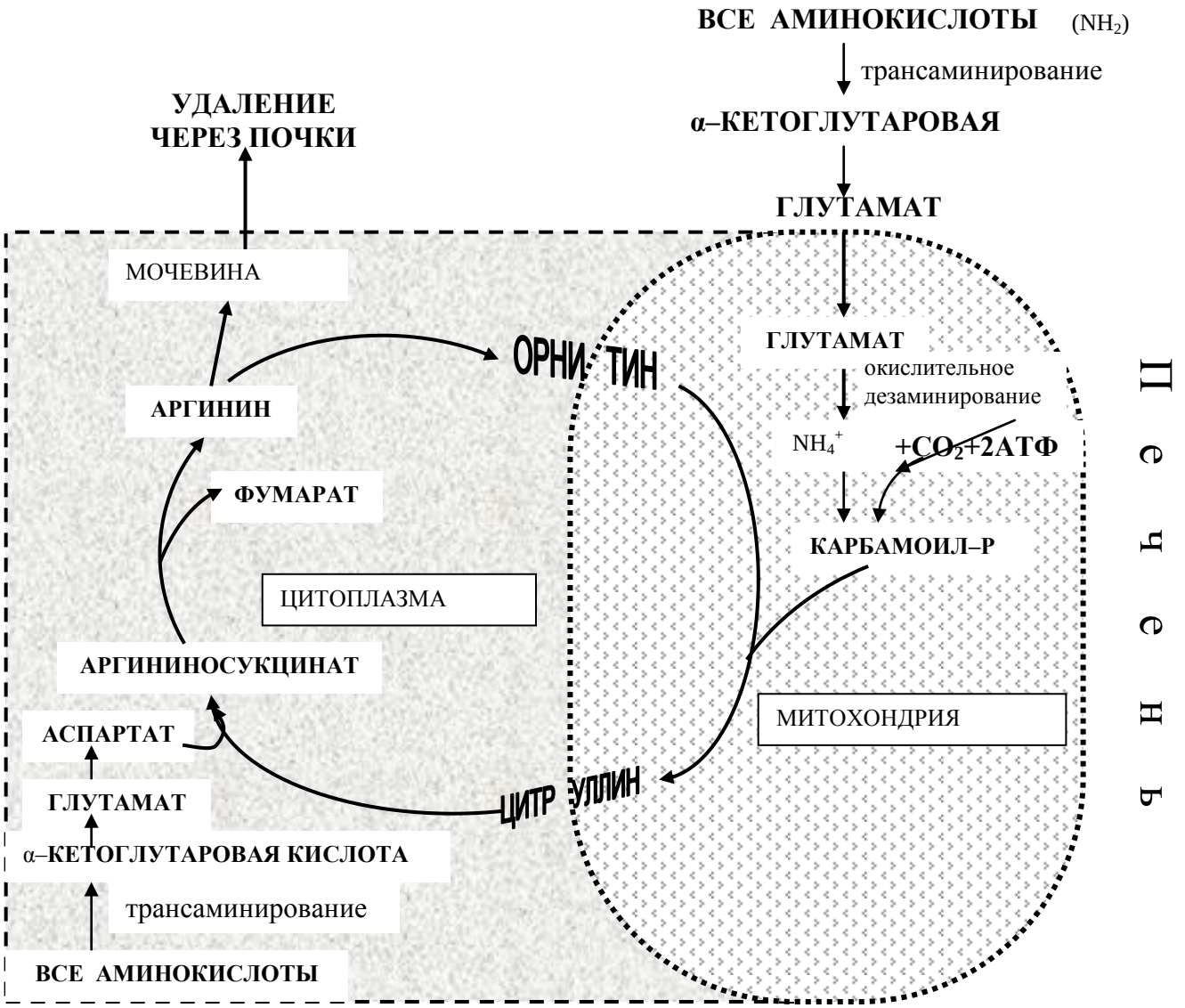


Орнитиновый цикл

Метаболиты:

орнитин	аргининосукцинат	малат
карбамоилфосфат	фумарат	оксалоацетат
цитруллин	аргинин	аминокислоты
аспартат	мочевина	(АК)

Локализация бицикла биосинтеза мочевины –печень.

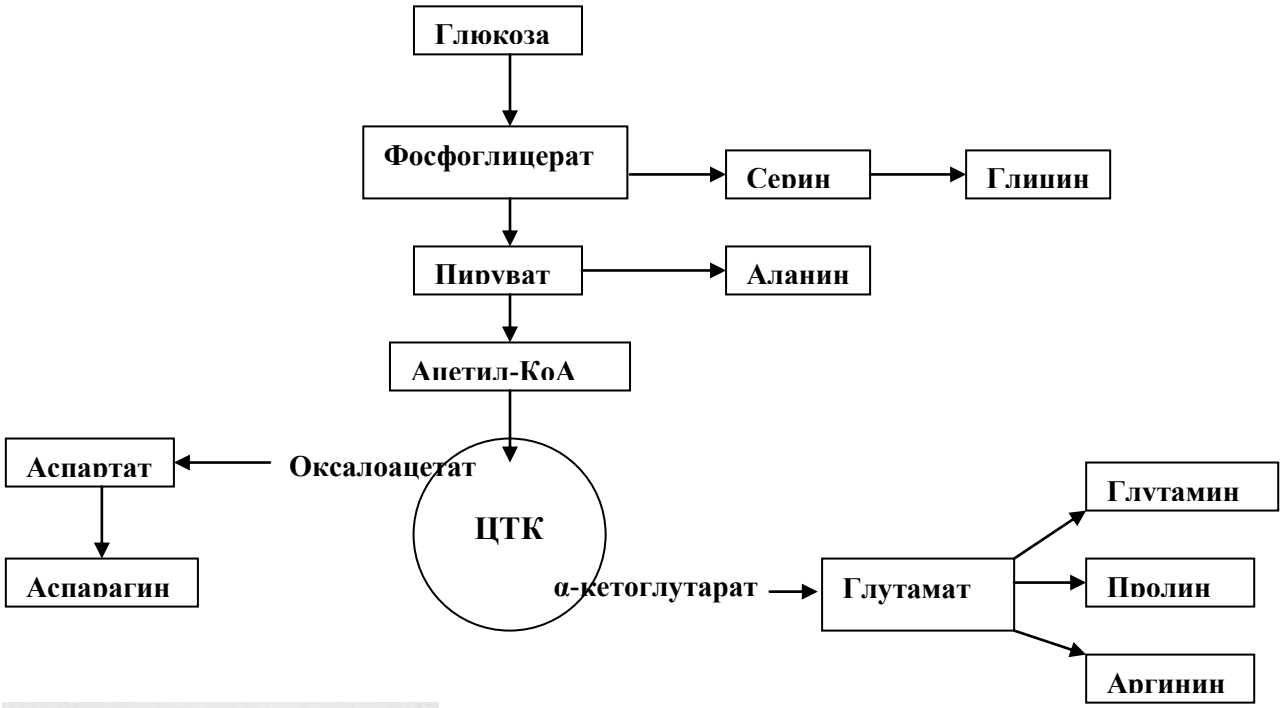


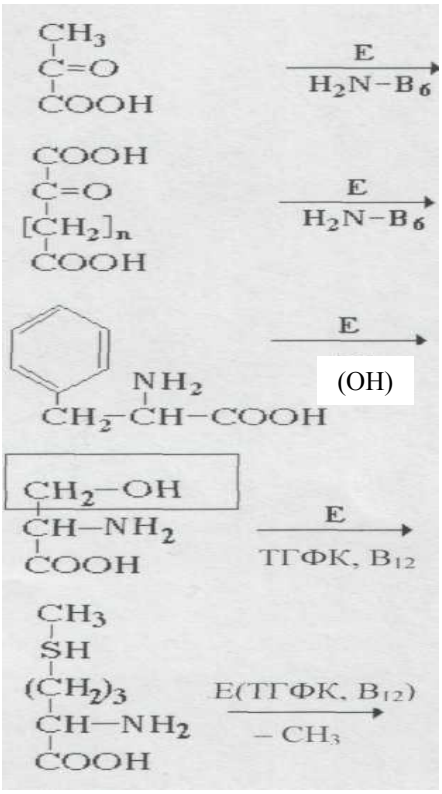
— биологическое значение бицикла мочевины (орнитинового + ЦТК) - обезвреживание NH_3.
— Причины увеличения скорости синтеза мочевины (избыток белков в пище, голодание, физическая работа, интенсивный распад белков и др.)

- **Причины и последствия нарушений механизмов обезвреживания аммиака, которые ведут к развитию гипераммониемии:**
  - первичные: (наследственные) нарушения активности ферментов (E_{1-5}) орнитинового цикла;
  - вторичные (патология печени - цирроз, гепатиты)
- **Основные причины увеличения в крови содержания мочевины (уремии):**
  - патологии почек;
  - усиление распада белков организма;

- **Биосинтез заменимых аминокислот:**
  — какие протеиногенные аминокислоты могут синтезироваться в тканях человека (заменимые, Ала, Асп, Асн, Арг, Гли, Глу, Глн, Сер, Про);
  — почему в тканях у животных не синтезируются незаменимые аминокислоты (нет соответствующих кетокислот и энзимов);

Схема синтеза кетокислот и заменимых аминокислот, химизм реакций (трансаминирование, и восстановительное аминирование α-кетокислот):



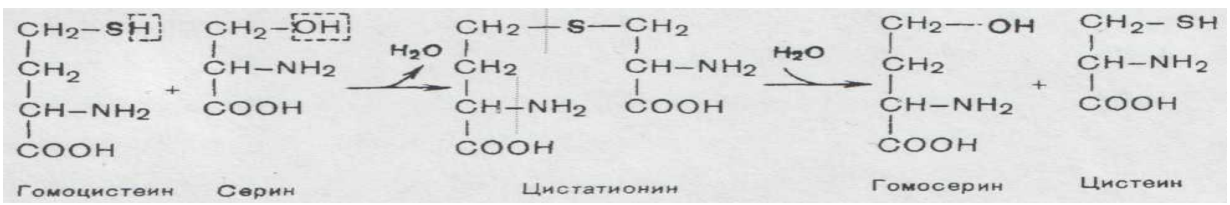


Пируват → Аланин

ЩУК, α-кетоглутарат → Глутамат (глутамин)
Аспартат (аспарагин)

Фенилаланин → Тирозин

Глюкоза→ Серин →Глицин



— Регуляция скорости биосинтеза заменимых аминокислот:

- поступлением белков с пищей: (гидролизом белков, всасыванием аминокислот и транспортом их через клеточные мембраны).
- аллостерическая: (по принципу отрицательной обратной связи)
- гормональная (регуляция экспрессии генов энзимов, катаболизирующих синтез АК).

• Особенности обмена отдельных аминокислот (специфические пути метаболизма):

Особенности обмена аргинина и орнитина:

— Участвуют в реакциях биосинтеза мочевины (орнитиновый цикл), креатина.

— Служит источником оксида азота (NO), важной сигнальной молекулы, которая активирует образование цГМФ и снижение силы сердечных сокращений, расслабляет гладкую мускулатуру, предотвращает агрегацию тромбов, участвует в регуляции скорости апоптоза и др.

• **Особенности обмена заменимых дикарбоновых аминокислот (аспартат, глутамат).**

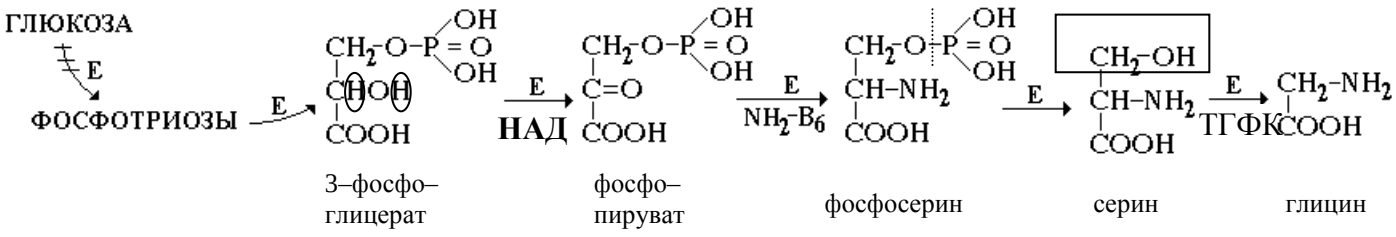
— образование дикарбоновых аминокислот происходит из оксалоацетата и α–кетоглутарата(восстановительное аминирование, трансаминирование)

- Биологическая роль дикарбоновых аминокислот участвуют **в интеграции азотистого обмена:**

— непрямом дезаминировании (трансдезаминировании) и трансреаминировании аминокислот;
— восстановительном аминировании (биосинтезе заменимых аминокислот);
— обезвреживании аммиака в ЦНС (образовании амидов дикарбоновых аминокислот);
— биосинтезе мочевины;
— биосинтезе пуриновых и пиримидиновых азотистых оснований (биосинтезе макроэргов, коферментов, ДНК, РНК).
— биосинтезе белков, углеводов;
— биосинтезе из глутаминовой кислоты глутатиона, γ–аминомасляной кислоты, фолиевой кислоты (раздел “витамины”), аминосахаров и др.
— катаболизм дикарбоновых аминокислот до CO_2 и H_2O ведет к освобождению энергии и образованию АТФ.

- **Особенности обмена заменимых аминокислот — серина и глицина:**

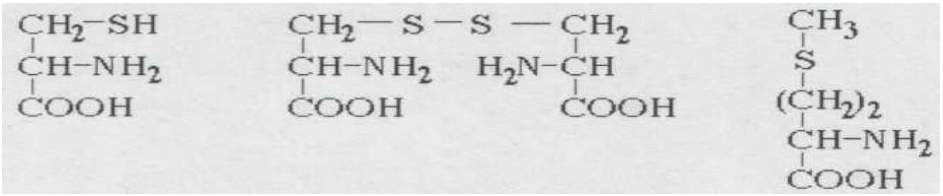
— Биосинтез серина и глицина из глюкозы:



- Биологическая роль глицина и серина:

  - глицин → биосинтез гема, пуриновых мононуклеотидов (АМФ, ГМФ), парных желчных кислот, глутатиона, креатина и др.
  - серин → биосинтез этаноламина, холина, фосфолипидов, ацетилхолина, является источником одноуглеродных фрагментов $–CH_3$-, $-CH_2$- и др.
  - участие в биосинтезе белков, липидов, углеводов;
  - при катаболизме становятся источником энергии.

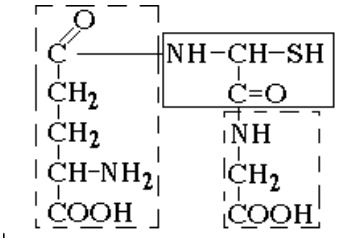
Особенности обмена условно заменимых и незаменимых серусодержащих аминокислот



цистеин **цистин** **метионин**

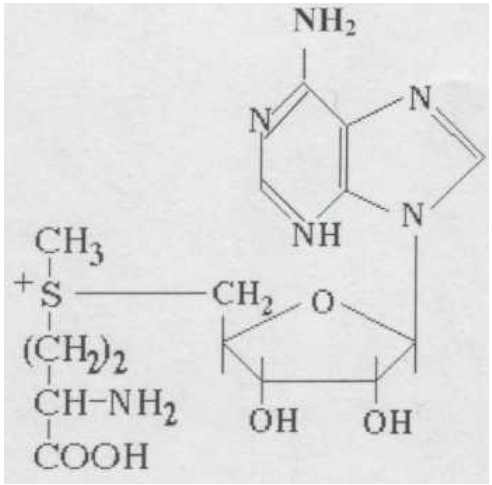
- **Биологическая роль серусодержащих аминокислот**:

  - стабилизируют третичную структуру белков за счет формирования S—S связей;
  - цистеин входит в состав глутатиона, который восстанавливает –SH группы коферментов (КоА–SH), участвует в транспорте аминокислот через клеточные мембраны, используется в синтезе таурина и образовании парных желчных кислот.

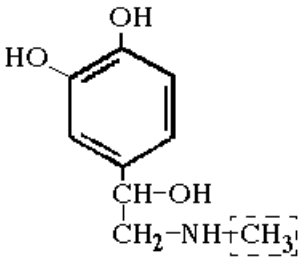


Глутатион — трипептид (глутаминовая к –та, глицин и цистеин)

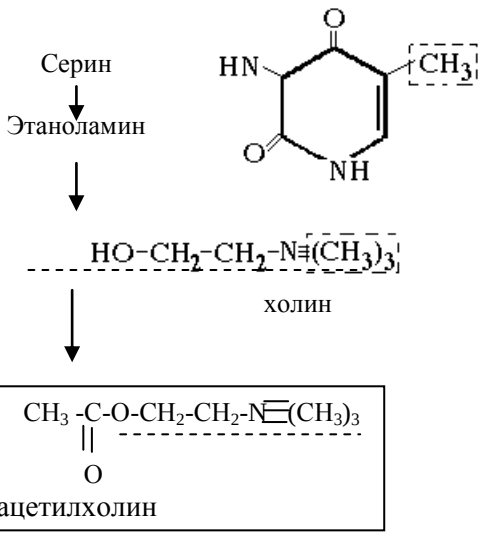
- метионин в составе МЕТ-т-РНК участвует в инициации синтеза белка;
- метионин в активной форме в виде S–аденозилметионина (SAM) участвует в многочисленных реакциях трансметилирования и, в частности, образования:



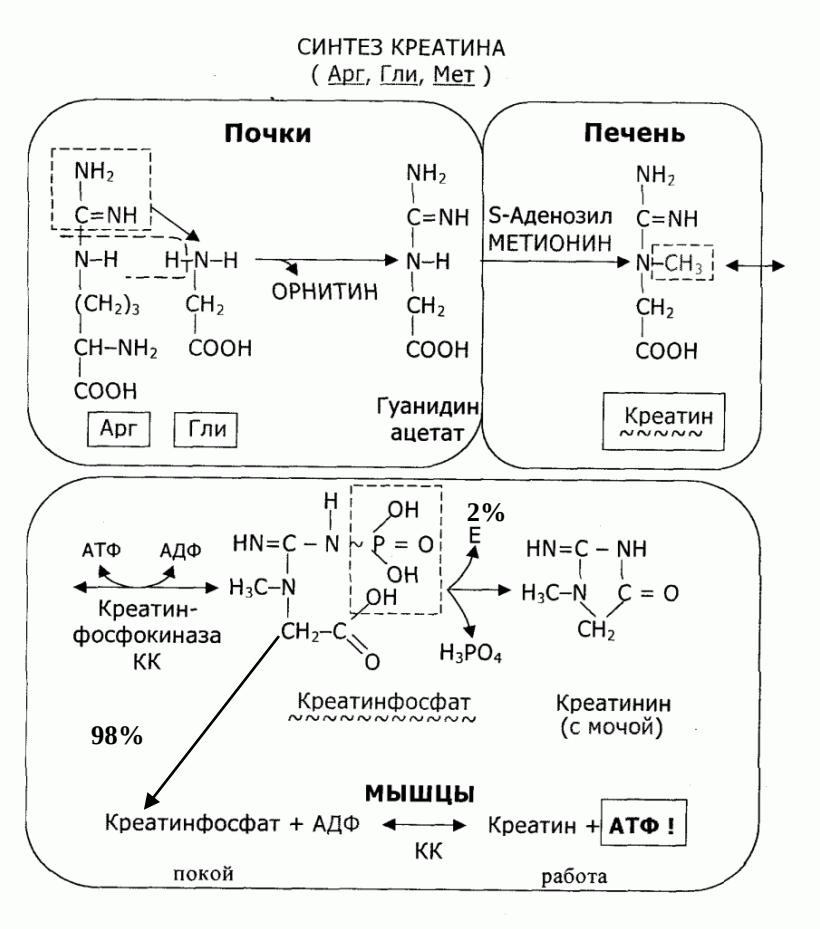




катехоламинов;
креатина;
карнитина:
тимина;
холина.
лецитина
инактивация метаболитов и ксенобиотиков



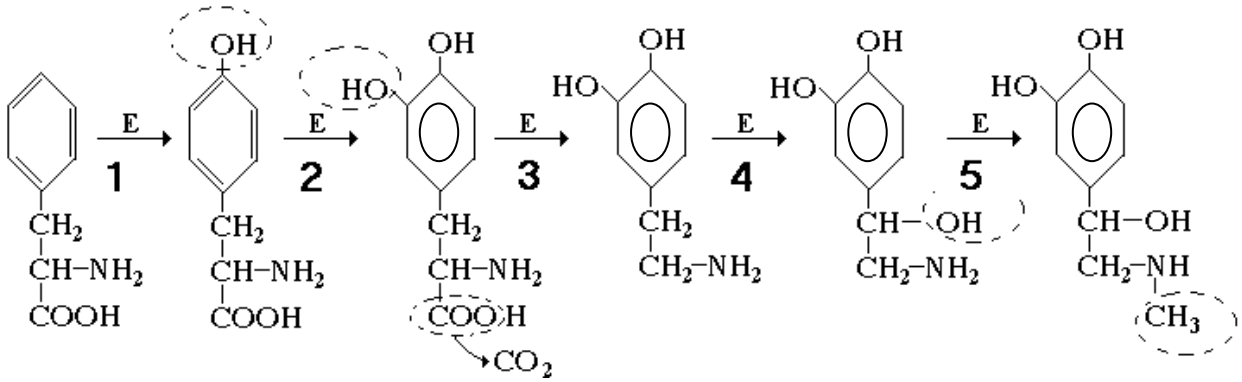
Синтез креатина и креатинфосфата



- **Особенности обмена незаменимой и условно заменимой аминокислот — фенилаланина и тирозина:**

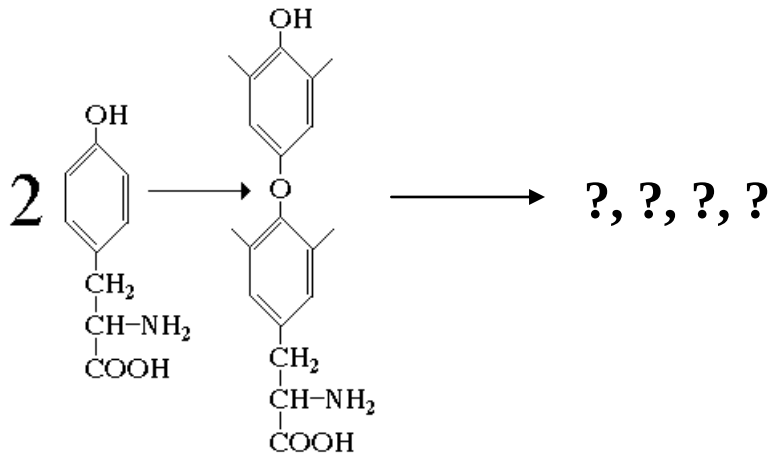
  - Биологическая роль: биосинтез катехоламинов, тиреоидных гормонов (T_3,T_4), меланинов и белков.

    -биосинтез катехоламинов:



Фенилаланин, тирозин, ДОФА, дофамин, норадреналин, адреналин.

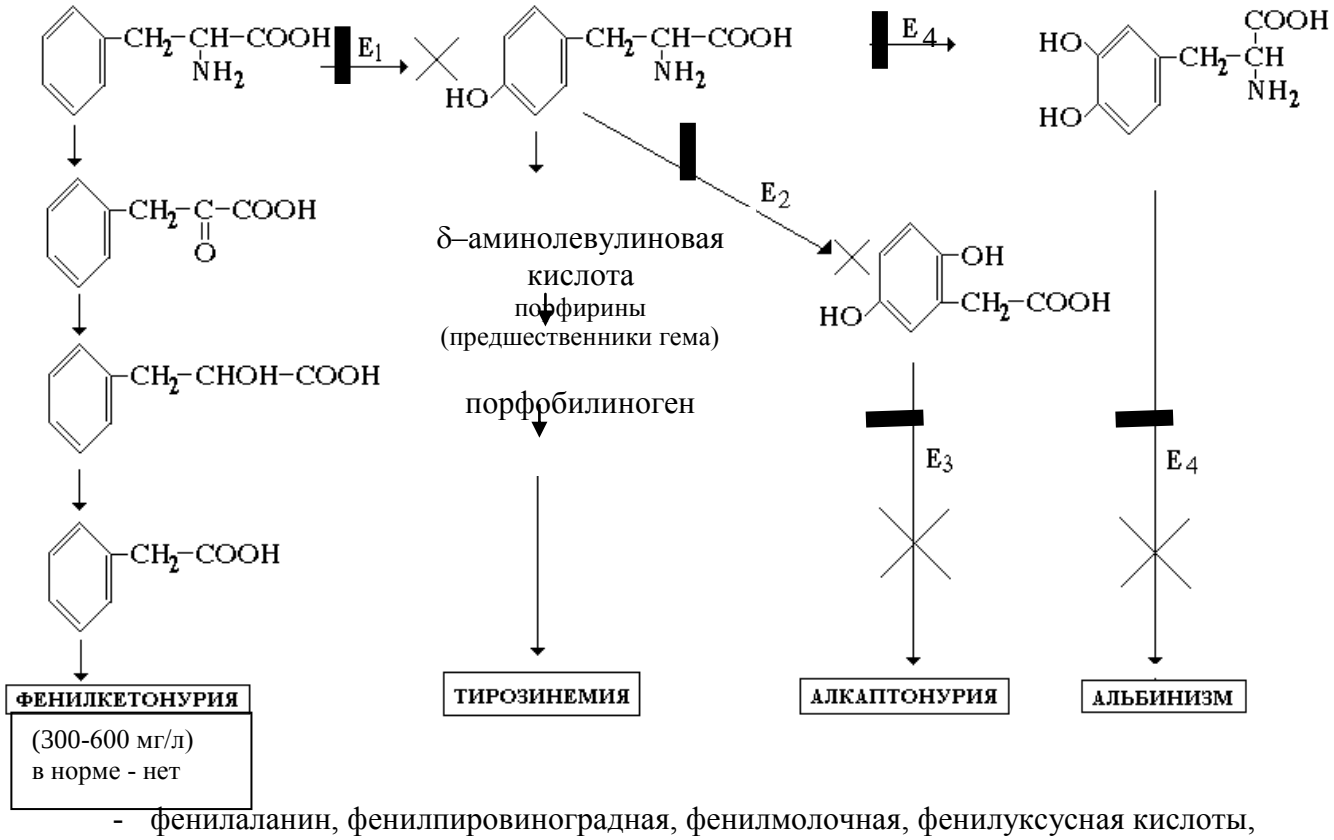
— биосинтез гормонов щитовидной железы (T_3, T_4)



Тирозин, тиронин, моно–, ди–, три–, тетра– йодтиронин (тироксин).

- **Наследственные нарушения обмена отдельных аминокислот и заболевания, которые возникают вследствие этого**

— причины нарушения обмена аминокислот (мутация генов, кодирующих синтез энзимов обмена отдельных аминокислот);
— нарушения обмена фенилаланина и тирозина (дефектные энзимы: фенилаланингидроксилаза (E_1), тирозинаминотрансфераза (E_2), диоксигеназа гомогентизиновой кислоты (E_3), тирозиназа (E_4)).



- фенилаланин, фенилпировиноградная, фенилмолочная, фенилуксусная кислоты, тирозин, ДОФА, δ–аминолевулиновая кислота, порфирины, гомогентизиновая кислота,

- **Фенилкетонурия** (причины, симптомы заболевания, лабораторная диагностика, лечение):

— клинические проявления заболевания: поражение ЦНС, вследствие нарушения синтеза белков и нейромедиаторов из-за недостатка тирозина, умственное отставание в развитии.
— лабораторная диагностика: тест с хлорным железом на обнаружение в моче фенилпировиноградной кислоты, повышение в сыворотке крови фенилаланина (увеличение в 20-30 раз) и снижение тирозина. Моча и пот ребенка пахнут плесенью.
— лечение: диета с ограничением фенилаланина, но не следует понижать содержание этой аминокислоты в крови ниже 30 мг/ % (во избежание её недостаточности).

- **Тирозинемия** (причины, симптомы заболевания, лабораторная диагностика, лечение):
— клинические проявления заболевания: гипотрофия, гепатомегалия, желтуха, рвота, поносы, высокая температура, дыхательная недостаточность и при тяжелом течении заболевания — летальный исход в первые месяцы жизни
— лабораторная диагностика: в сыворотке крови повышается содержание тирозина, δ–аминолевулиновой кислоты, порфиринов (предшественников гема). В моче обнаруживаются недоокисленные продукты распада тирозина и, прежде всего, гидроксифенилпировиноградная кислота. Моча имеет запах капусты.
— лечение: диета с ограничением содержания и фенилаланина, и тирозина

- **Транзиторная тирозинемия новорожденных** (чаще у недоношенных детей): как правило, с возрастом проходит;

- **Алкаптонурия** (причины, лабораторная диагностика);

— симптомы заболевания: в крови и моче повышено содержание гомогентизиновой кислоты. Моча ребенка окрашивает пеленки в черный цвет.
— клинические проявления заболевания: у взрослых охроноз: накопление полимера в хрящевых тканях и их окрашивание:
— лабораторная диагностика: при добавлении щелочи моча темнеет.
— лечение: диетотерапия, начиная с раннего возраста, с ограничением в ней продуктов, богатых тирозином.

- **Альбинизм** (причины, симптомы заболевания).

— симптомы заболевания: депигментация кожи и волос из-за нарушения процессов синтеза пигментов в коже, волосах и сетчатке глаз; светобязнь. сниженная острота зрения.

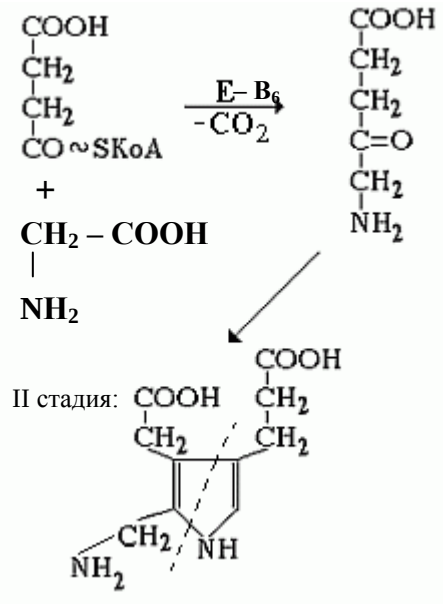
Обмен сложных белков

- **Обмен хромопротеидов (гемоглобин, миоглобин, цитохромы и др.)**

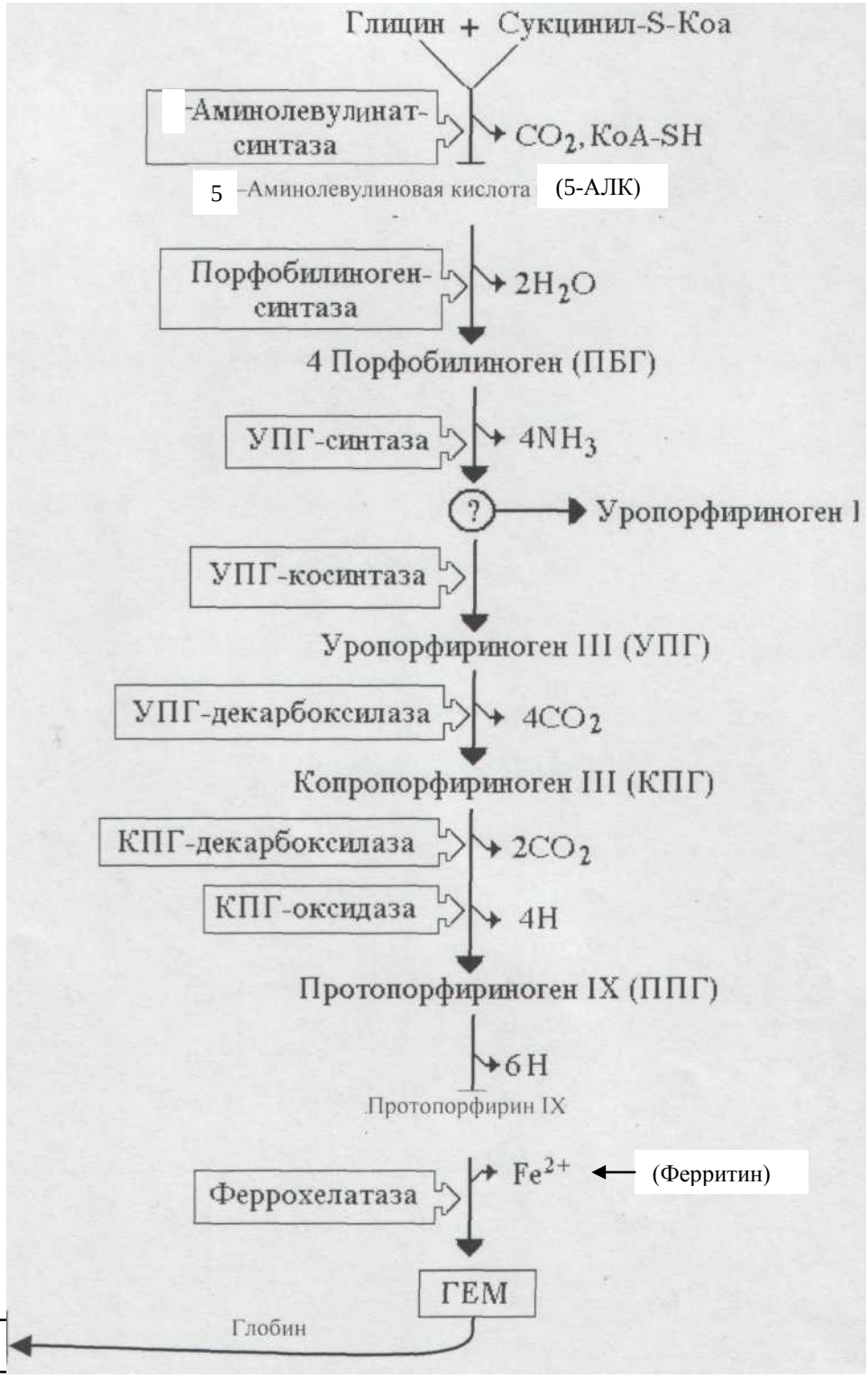
— превращения хромопротеидов пищи в желудочно–кишечном тракте (глобин, гем, солянокислый гематин)
— источники гема в организме животных (реакции биосинтеза);

Схема реакций биосинтеза гема:

I стадия:

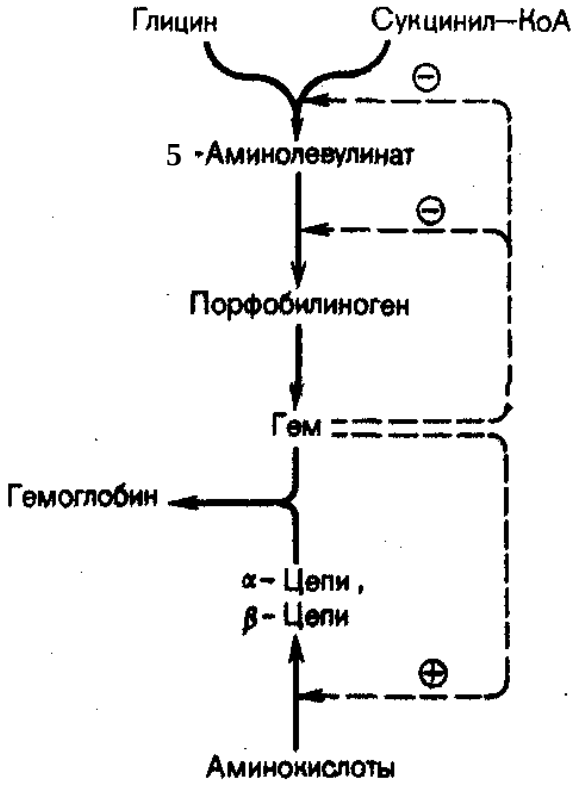


II стадия:



— локализация в тканях: печень, костный мозг;
— источники железа для биосинтеза гема (железо пищи, трансферрин, ферритин);
— роль витаминов: B_9, B_{12} и С в реакциях биосинтеза гема;
— содержание гемоглобина в крови мужчин (130–160 г/л) и женщин (120–140г/л);

Регуляция синтеза гемоглобина по принципу положительной и отрицательной обратной связи.



- **Нарушения синтеза гемоглобина**

— **<u>Железодефицитная анемия</u>**: (в организме содержится 3-4 г. железа: 68% - в гемоглобине, 27%- в фирритине; 4%- в миоглобине, 0,1%- в трансферрине;

Причины анемии:

- ❒ длительные повторяющиеся кровопотери (язва желудка и т.п.);
- ❒ усиленный расход железа при беременности и лактации;
- ❒ нарушение всасывания железа (после операции на ЖКТ, из-за отсутствия HCl, при гастритах и т.п.);
- ❒ вследствие гиповитаминоза витамина С;
- ❒ из-за недостатка железа в пище у вегетарианцев;
- ❒ у детей раннего возраста из-за недостатка мясной пищи (а, следовательно, и геминового железа);
- ❒ голодание, сахарный диабет, изнурительный труд (дефицит субстратов для синтеза гема и глобина).

— **Наследственные анемии:**

- ❒ серповидно-клеточная анемия: генетический дефект структуры гемоглобина;
  - HbS (валин вместо глутаминовой кислоты)
  - клинические появления: слабость, отставание развития, желтуха.
  - порфирии: дефекты ферментов, участвующих в синтезе гема;
  - образуются избыточные количества окрашенных порфиринов (предшественников гема)
  - при накопление уропорфириногенов:
    - <u>моча</u> больных имеет красный цвет;
    - <u>зубы</u> при УФ-облучении сильно флуоресцируют;
    - <u>кожа</u> имеет повышенную чувствительность к солнечному свету.

- накопление порфобилиногена: сопровождается нервно-психическими расстройствами, повреждением кожи.

❒ талассемия: генетически обусловленное нарушение синтеза одной из цепей гемоглобина (β-талассемия и α-талассемия)

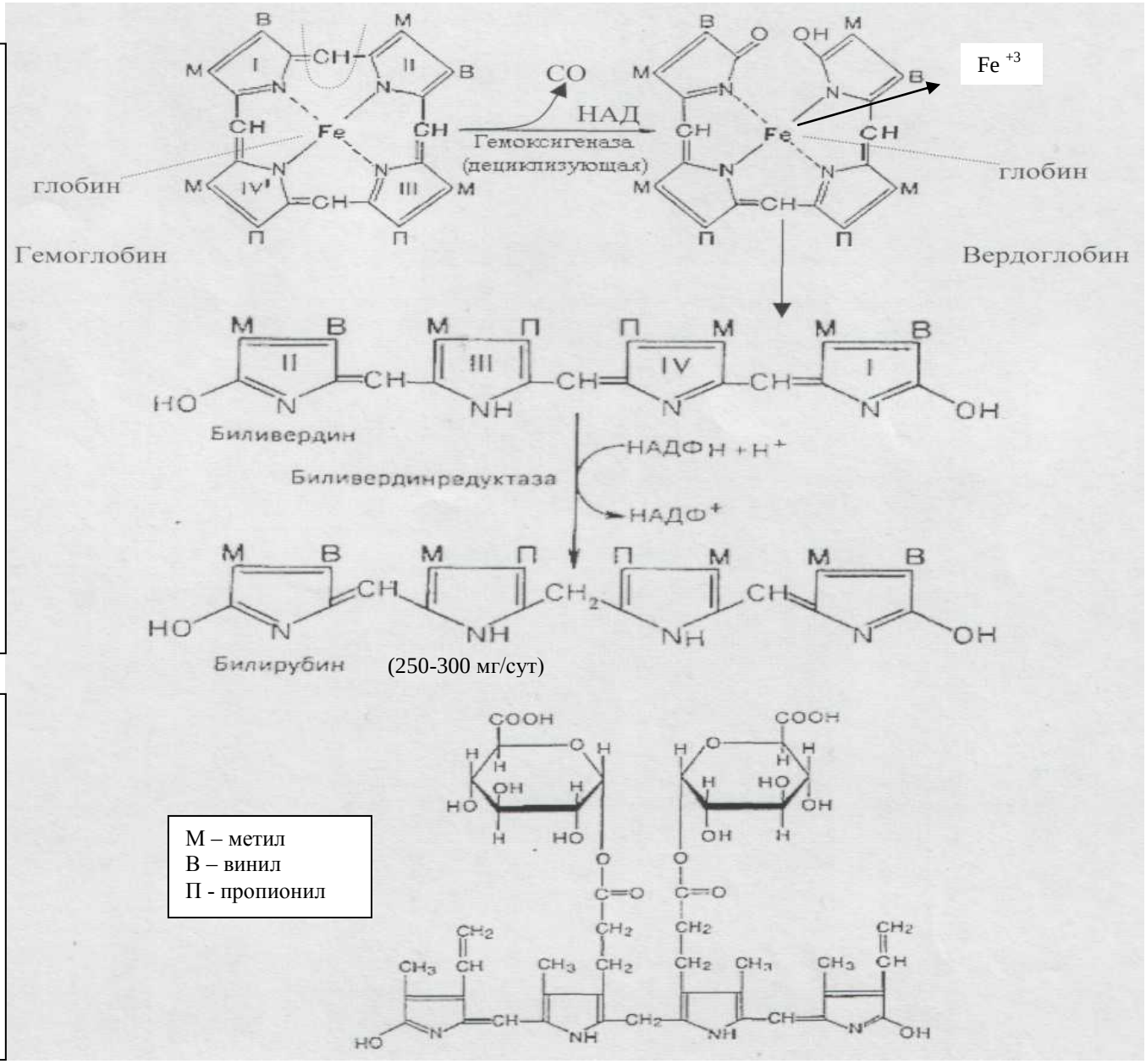
- клинические появления: гиперплазия и разрушение костного мозга, поражение печени, селезенки, деформация черепа; сопровождается тяжелой гемолитической анемией;

- **Распад гемоглобина в тканях и образование желчных пигментов**

❒ продолжительность жизни эритроцитов и главные органы, где происходит распад гемоглобина (≈ 120 дней; селезенка, костный мозг, печень и эритроциты);

Схема распада гемоглобина и образования токсичных для тканей вердоглобина, биливердина и билирубина:

Ретикулоэндотелиальные клетки



Печень

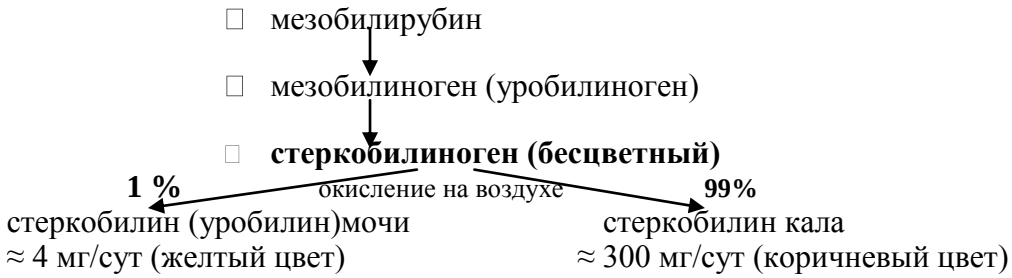
М – метил
В – винил
П - пропионил

Диглюкоронид билирубина

— комплекс "альбумин - билирубин" доставляется с током крови в печень.

- механизм обезвреживания билирубина (образование коньюгированного с глюкуроновой кислотой нетоксичного моно– и диглюкуронидов билирубина в печени; ферменты и коферменты этого процесса — глюкуронилтрансфераза, УДФ — Глюкуроновая кислота)
- растворимость в водной среде сыворотки крови свободного (не растворяется) и коньюгированного (растворяется) билирубина и возможность их реакции in vitro с диазореактивом (свободный не реагирует), предложенной Ван-дер-Бергом;
- понятие о непрямом (неконьюгированном, свободном) и прямом (коньюгированном) билирубине сыворотки крови;
- содержание в сыворотке крови
  - общего билирубина — 3,4 –22,2 мкМ/л; (0,2-1,3 мг%)
  - непрямого билирубина — 75 %;
  - прямого билирубина — 25 %;

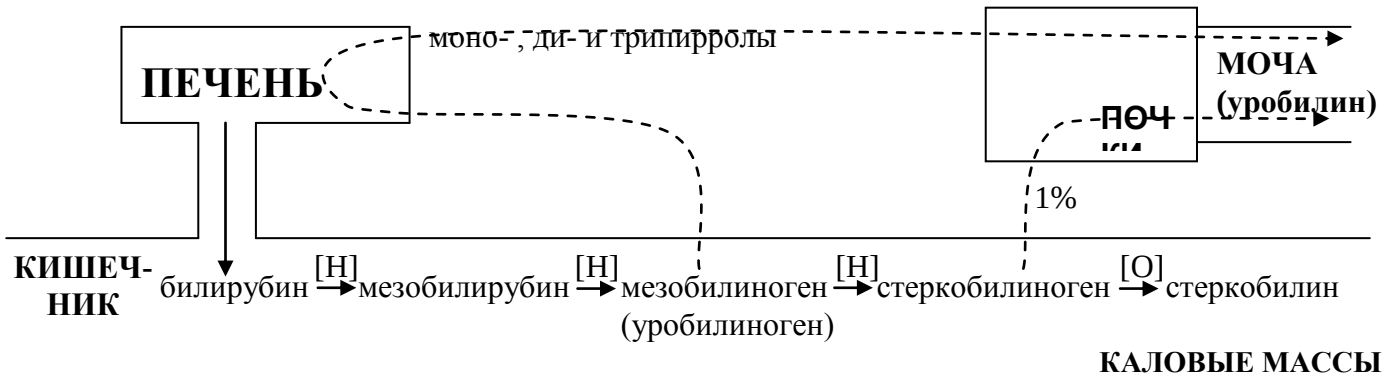
- поступление конъюгированного билирубина кислоты в желчные протоки против градиента концентрации;
- экскреция билирубина с желчью в кишечник и схема его превращений до конечных продуктов под действием бактериальных ферментов:



часть уробилиногена из тонкого кишечника всасывается в кровь, по портальной вене поступает в печень, где и разрушается до моно- , ди- и трипирролы:

- у здоровых людей уробилиноген отсутствует в крови и не выделяется с мочой;
- часть стеркобилиногена (1%) всасывается из кишечника через систему геморроидальных вен, т.е., попадает сразу в большой круг кровообращения, минуя печень, поэтому часть его выводится с мочой и называют его в моче уробилин.

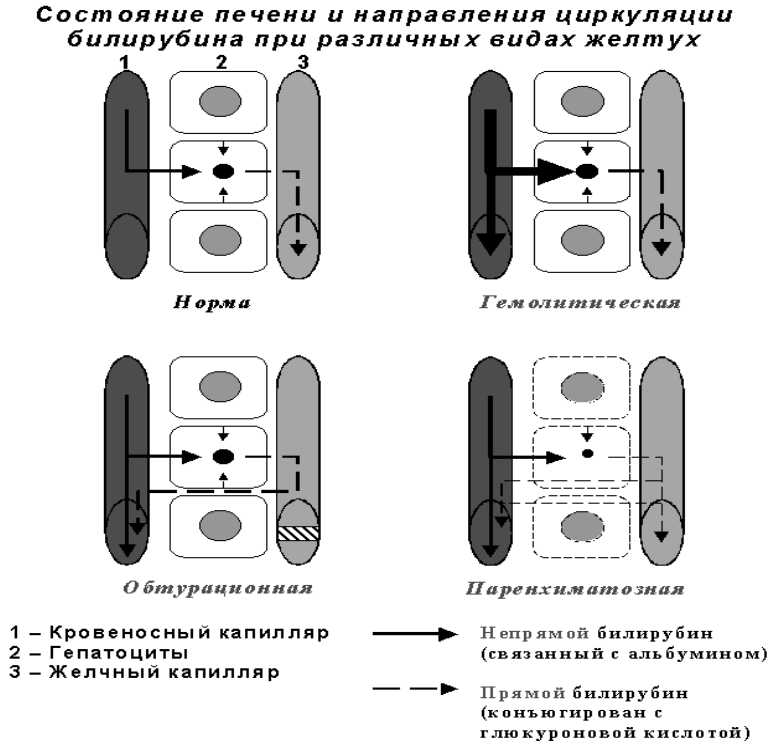
Схема нормального обмена уробилиногеновых тел



- В клинической практике метаболиты билирубина, которые обнаруживаются в моче, называют “уробилиногеновые тела”.

- **Нарушение образования, превращения и выделения билирубинов**

1. Желтухи: (гипербилирубинемия > 50 мкмоль/л)
отложение билирубина в тканях, в том числе слизистых, и окрашивание их в желтый цвет.



- **Дифференциальная диагностика различных типов желтух**

	Гемолитическая усиленное разрушение эритроцитов (токсикозы, ожоги, переливание несовместимой крови)	**Паренхиматозная** 1. Нарушение проницаемости гепатоцитов, т.е. захват билирубина и выделения его с желчью. 2. Нарушение коньюгирования билирубина. 3. Нарушение распада мезобилиногена до ди- и трипиролов	**Обтурационная** Механическое нарушение оттока желчи в двенадцатиперстную кишку: 1. Желчный камень. 2. Опухоль
Непрямой билирубин	+ + + (103-171 мкмоль/л)	+	+
Прямой билирубин конъюгированный	+	+ +	+ + +
Билирубин мочи	N	+	+ + +
Уробилиноген мочи (стеркобилиноген и мезобилиноген)	+ + +	+ +	—
Стеркобилин кала	N или (+)	N или (–)	– – –
Ферменты ГПТ	N	+ + +	+ → + + +
ГОТ	N	+ + +	+ → + + +

— Объясните изменение показателей билирубина и продуктов его обмена в крови, моче и кале при различных типах желтух.

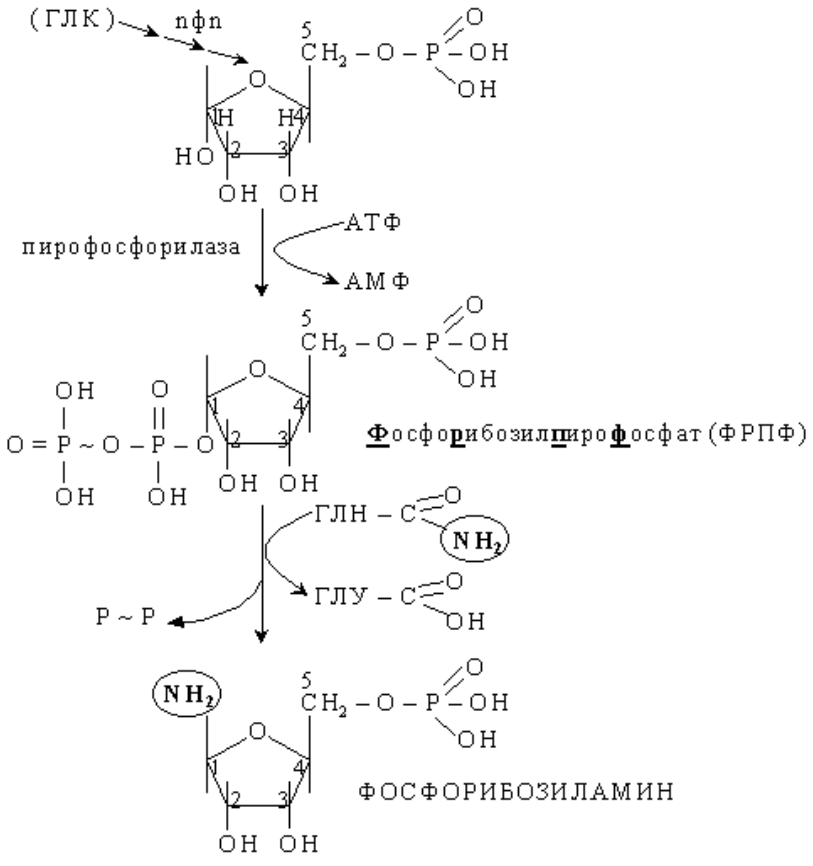
2. **Желтуха новорожденных: (**разновидность гемолитической желтухи в результате ускоренного гемолиза эритроцитов и у 80% новорожденных)
   - низкая способность печени к образованию глюкоронилбилирубина из-за запаздывания включения генов (3–12 суток), кодирующих глюкуронилтрансферазу.
   - в крови повышено содержание непрямого билирубина;
   - при содержании в крови билирубина выше 300 мкмоль/л — повреждение функций мозга;
   - в тяжелых ситуациях необходимо массированное переливание крови;

◆ Обмен нуклеопротеидов

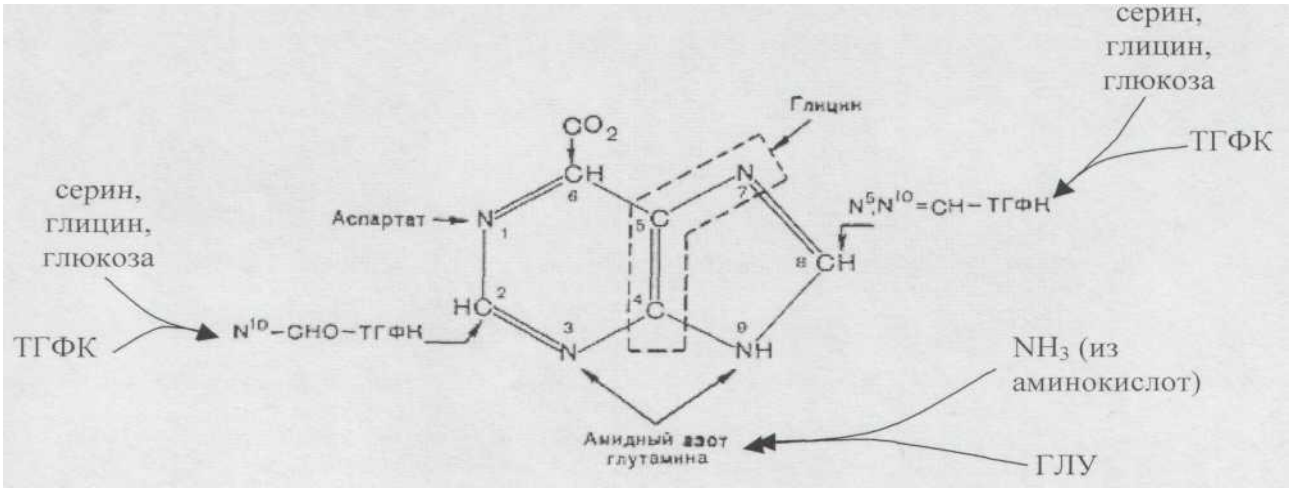
- Переваривание (гидролиз) нуклеопротеидов пищи в желудочно–кишечном тракте
  — действие HCl, пепсина, ДНК–аз, РНК–аз фосфодиэстераз, фосфотаз
  — продукты переваривания нуклеопротеидов (мононуклеотиды и нуклеозиды) и механизмы их транспорта в кровь (диффузия, осмос);.
- Основной источник мононуклеотидов пуринового и пиримидинового ряда — их биосинтез.

Биосинтез пуриновых мононуклеотидов (АМФ, ГМФ) (de novo ≈ 90%)

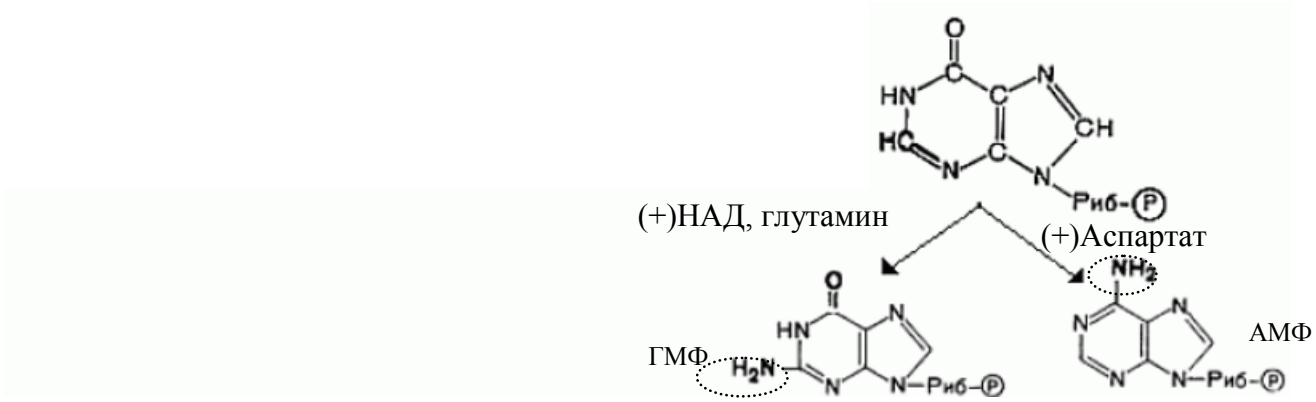
Биосинтез фосфорибозиламина (источник рибозы - ПФП окисления глюкозы)



— Происхождение различных атомов в пуриновом ядре:



— последовательность химических реакций биосинтеза АМФ и ГМФ, а затем АДФ и АТФ, а также ГДФ и ГТФ:



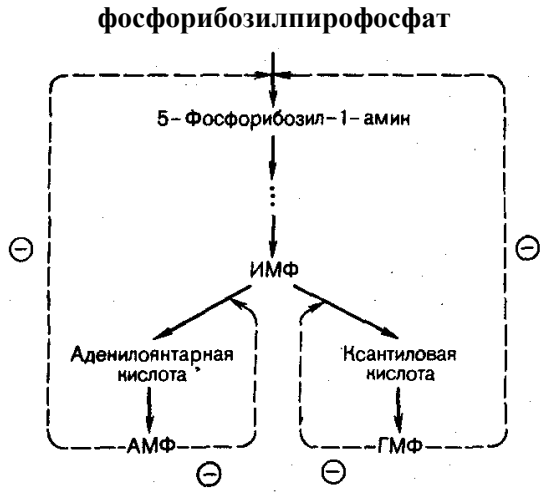
— глюкоза–рибозо–5–фосфат, 5–фосфорибозилпирофосфат, 5–фосфорибозиламин, - инозиновая кислота, АМФ и ГМФ

$$\text{АМФ} \xrightarrow{?} \text{АДФ} \xrightarrow{?} \text{АТФ}$$

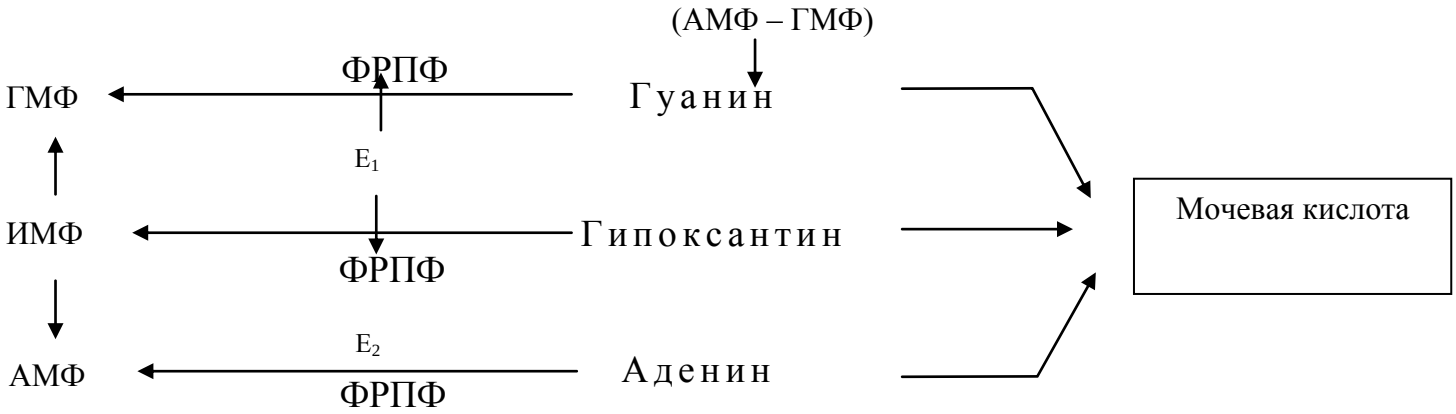
$$\text{ГМФ} \xrightarrow{?} \text{ГДФ} \xrightarrow{?} \text{ГТФ}$$

(макроэрги, окислительное или субстратное фосфорилирование)

— Регуляция синтеза пуриновых нуклеотидов по механизму отрицательной обратной связи.

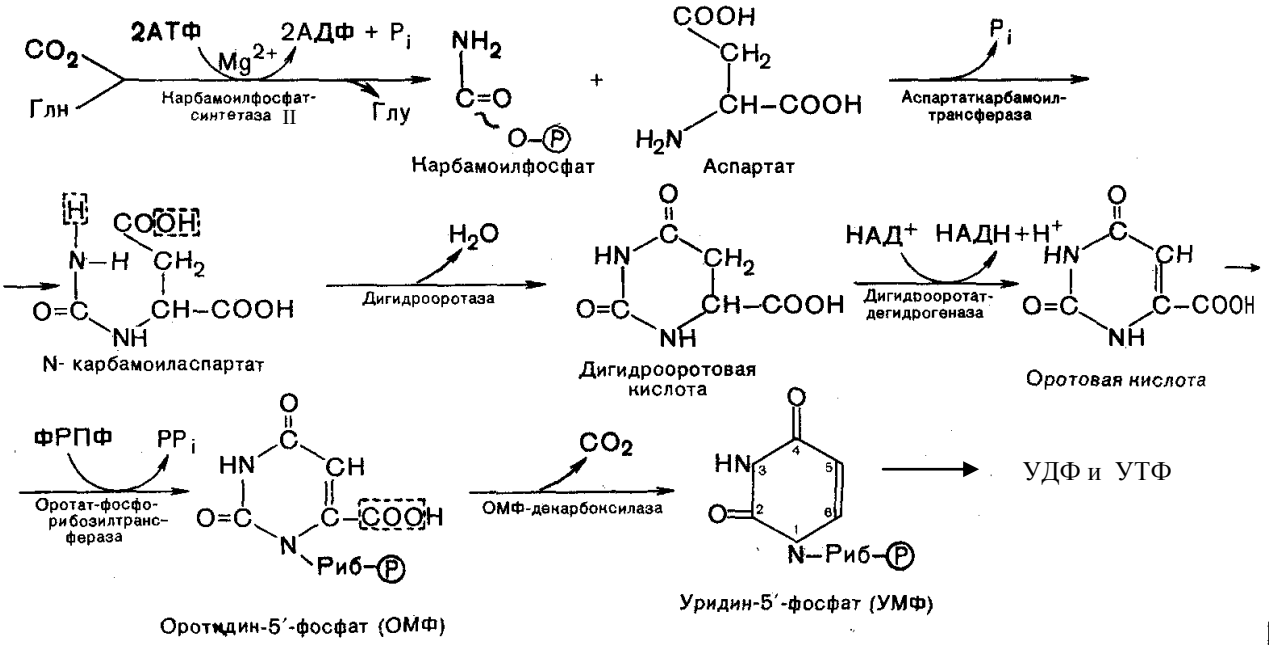


— **Экстренный вариант (запасной путь)** биосинтеза пуриновых мононуклеотидов АМФ и ГМФ (путь реутилизации промежуточных продуктов распада мононуклеотидов)



E_1: Гуанин – Гипоксантин фосфорибозилтрансфераза
E_2: Аденин фосфорибозилтрансфераза
ФРПФ: фосфорибозилпирофосфат

- **Биосинтез пиримидиновых мононуклеотидов (УМФ, ТМФ и ЦМФ) de novo**
  - последовательность химических реакций биосинтеза УМФ — УДФ и УТФ:

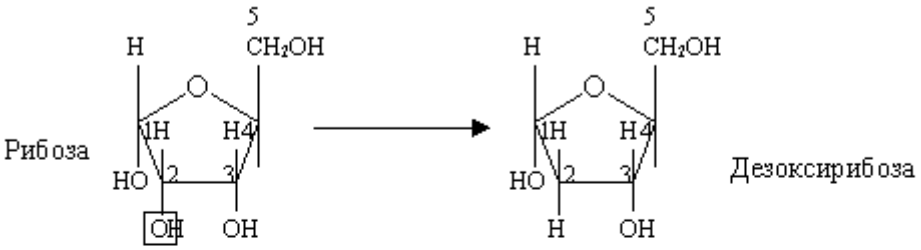


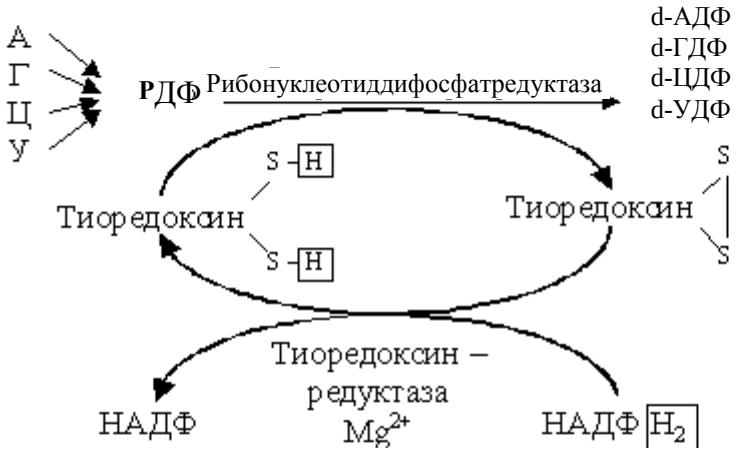
— синтез карбамоилфосфата и оротовой кислоты в цитозоле клеток (глутамин, биотин, АТФ, карбамоилфосфатсинтетаза – II); мультиэнзимный комплекс (КАД-фермент) = (аспартаттранскарбамоилазы + дигидрооротазы) и
— образование оротидин-5-фосфата, УМФ и УТФ

- Образование ЦТФ (источник NH_2- глутамин → глутамат, ЦТФ-синтетаза)

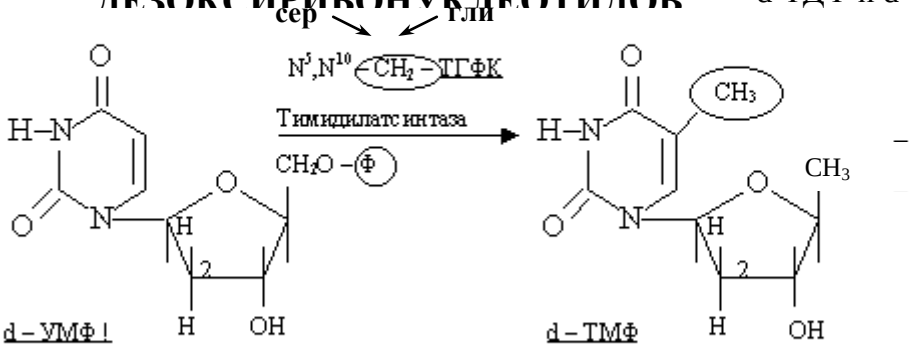
$$УТФ + Глн + АТФ \xrightarrow{E} ЦТФ + Глу + АДФ + H_3PO_4$$

Биосинтез дезоксирибонуклеотидов



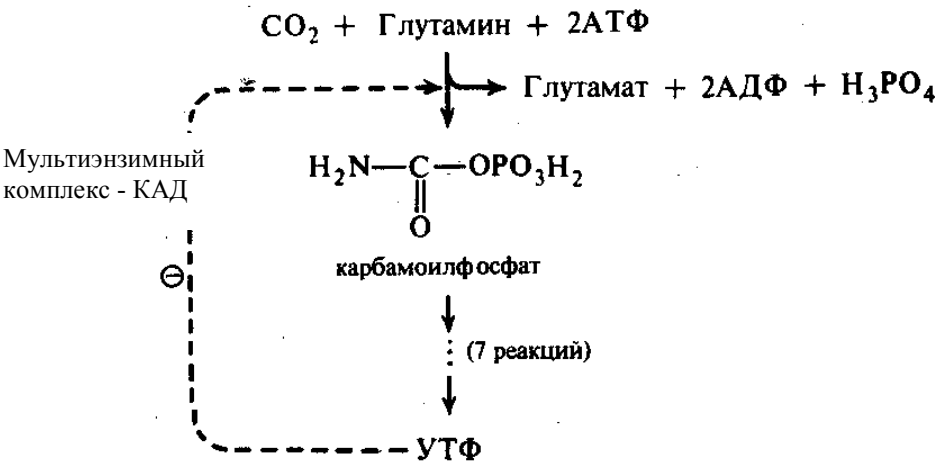


БИОСИНТЕЗ ТИМИДИЛОВЫХ ДЕЗОКСИРИБОНУКЛЕОТИДОВ (из d-УМФ→ d-ТМФ, d-ТДФ и d-ТТФ)



$$d-ТМФ + АТФ \longrightarrow d-ТДФ + АДФ$$
$$d-ТДФ + АТФ \longrightarrow d-ТТФ + АДФ$$

- **регуляция скорости биосинтеза пиримидиновых нуклеотидов (УМФ, ТМФ и ЦМФ) по принципу обратной связи:**



- **Распад нуклеопротеидов и нуклеиновых кислот в тканях**

  — деполимеризация ДНК и РНК под влиянием тканевых ДНК–аз и РНК–аз и образование олиго– и мононуклеотидов;
  — распад мононуклеотидов пуринового ряда (АМФ и ГМФ):
  — АМФ → аденозин → инозин → гипоксантин → ксантин → мочевая кислота

Схема распада нуклеиновых кислот

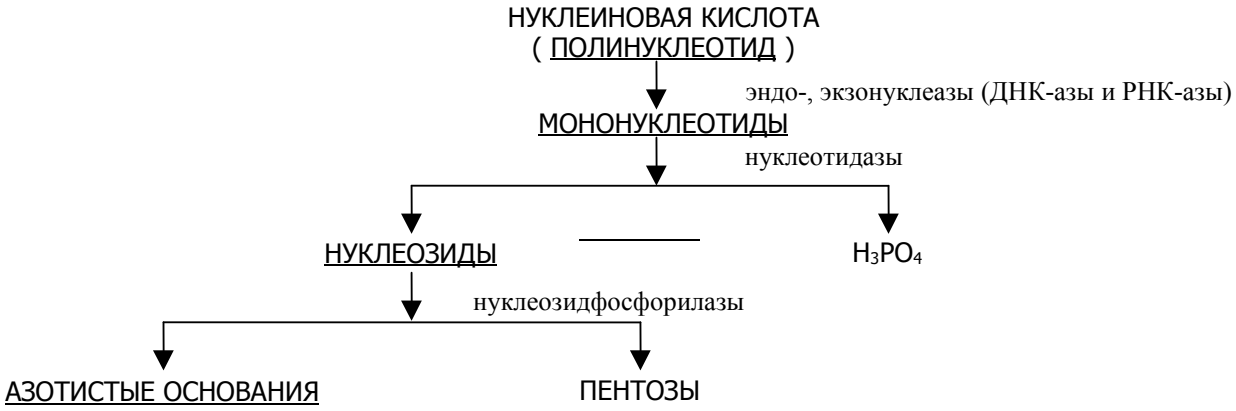
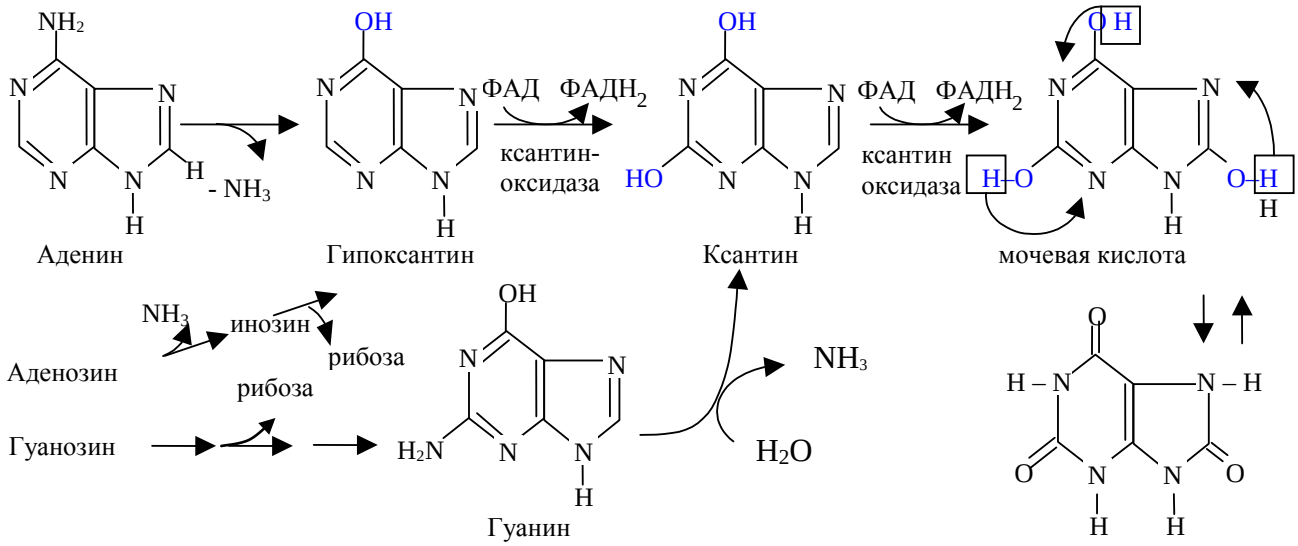
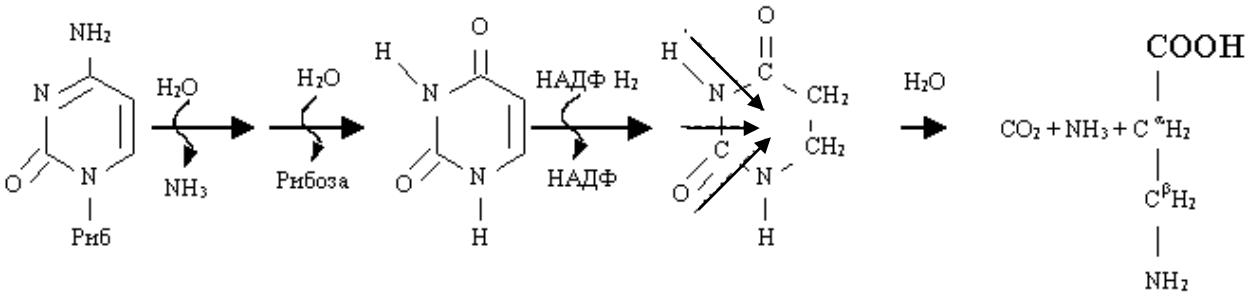


Схема распада пуриновых нуклеотидов



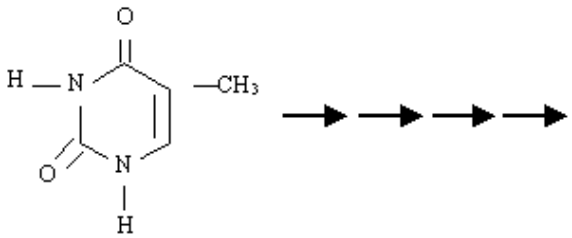
— распад мононуклеотидов пиримидинового ряда (УМФ, ЦМФ и ТМФ) до конечных продуктов: мочевины, β-аланина и CO_2;



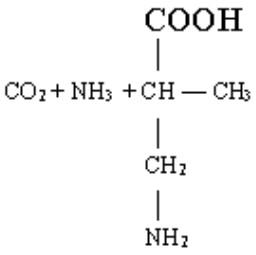
ЦМФ→ УМФ→ Урацил→ Дигидроурацил

β-Аланин

1. **H — S Ko A**
2. **Карнозин** (анзерин)

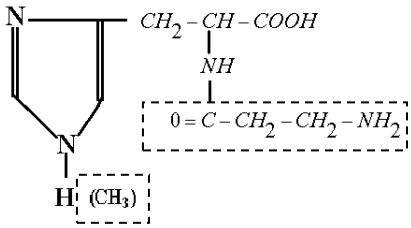


Тимин



β-Аминоизомасл. к-та

- **<u>Карнозин</u>** (+ CH_3 - анзерин): дипептиды из гистидина и β -аланина.



- азотистые вещества скелетной мускулатуры позвоночных,
- повышают амплитуду мышечного сокращения, сниженную утомлением,
- повышают эффективность работы ионных насосов мышечной клетки.
- стимулируют АТФ-азную активность миозина и др. функции.

НАРУШЕНИЯ СИНТЕЗА И РАСПАДА МОНОНУКЛЕОТИДОВ ПУРИНОВОГО И ПИРИМИДИНОВОГО РЯДА

1. ***<u>Гиперурикемия и подагра</u>:***
   - в крови здорового человека 0,15 – 0,47 мМ/л мочевой кислоты (МК). В моче присутствуют соли мочевой кислоты (ураты).
   - накопление МК в сыворотке крови и тканях (гиперурикемия, подагра).
   - **<u>Причины</u>**:
     - генетически детерминированное нарушение активности энзимов «запасного пути» реутилизации пуриновых оснований.
     - употребление большого количества пищи, богатой нуклеопротеидами,

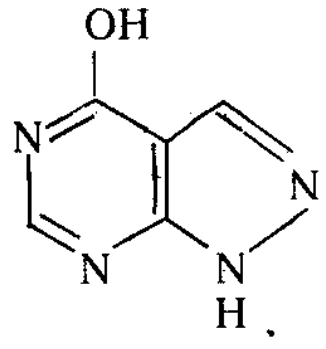
- слабый кровоток (малоподвижный образ жизни, сердечно-сосудистые заболевания)
- при некоторых заболеваниях крови, почек, отравлении свинцом, некоторыми лекарственными препаратами

- **Последствия** - (из-за плохой растворимости мочевой кислоты в воде):
  - обильное отложение кристаллов мочекислого натрия (уратов натрия) в области суставов
  - подагрические узлы – тофусы – (местное отложение и накопление уратов в мелких суставах, сухожилиях, хрящах, коже):
  - лейкоциты фагоцитируют кристаллы уратов в них, разрушаются мембраны лизосом, освободившиеся ферменты лизосом разрушают клетки, продукты распада клетки вызывают воспаление
  - деформация суставов и нарушение их функции
- **Осложнения подагры:**
  - отложение уратов в ткани почек (почечная недостаточность)
  - отложение уратов в почечных лоханках с образованием почечных камней (мочекаменная болезнь)
  - у мужчин – заболевание в 20 раз чаще, чем у женщин

2. ***Синдром Леша – Нихана:(тяжелая форма гиперурикемии):***
   - проявляется только у мальчиков)
   - **Причина:** наследственный дефект фермента «запасного пути» синтеза пуриновых мононуклеотидов - гуанин-гипоксантин-фосфорибозилтрансферазы
   - **Последствия:**
     - гуанин (и гипоксантин) не используются повторно для синтеза нуклеотидов («путь спасения»), а целиком превращаются в МК
     - компенсаторно усиливается образование пуриновых (и пиримидиновых) нуклеотидов de novo.
     - нарушается регуляция их обмена
     - перепроизводство нуклеотидов и повышение в крови МК (гиперурикемия) и фосфорибозилпирофосфата

     - **Клинические проявления:**
     - У детей к 2 годам развивается умственная отсталость
     - чрезвычайная агрессивность: дети получают удовольствие, нанося себе увечья
     - смерть в раннем возрасте из-за нарушения функции почек.

   - **Лечение и предупреждение гиперурикемии и подагры :**
     - исключение из диеты продуктов, богатых нуклеатидами (печени, икры, кофе, чая, мяса)
     - применение фармакологического препарата – **аллопуринола**, структурного аналога гипоксантина
       - аллопуринол – конкурентный ингибитор **ксантиноксидазы**



аллопуринол

- в результате содержание МК снижается, а гипоксантина повышается
- гипоксантин в 10 раз лучше, чем МК, растворяется в воде и легче выводится из организма

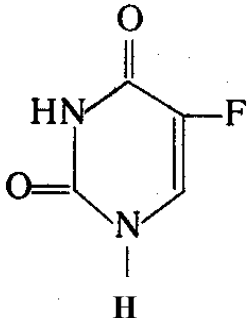
3. *Оротацидурия:*

- наследственный дефект фермента (УТФ-синтетазы), катализирующего две последние реакции синтеза УМФ (образование и декарбоксилирование оротидиловой кислоты).
  - возникает недостаточность пиримидиновых нуклеотидов, необходимых для синтеза ДНК и РНК
  - накопление оротовой кислоты в крови и высокая ее экскреция с мочой.
  - при отсутствии лечения – необратимое резкое отставание умственного и физического развития. Больные погибают в первые годы жизни
  - оротовая кислота нетоксична, нарушение развития – следствие «пиримидинового голода».

- **Лечение:** применение уридина (без перерывов, на протяжение всей жизни) для образования УМФ и других пиримидиновых нуклеотидов в обход нарушенных реакций: (Уридин + АТФ $\longrightarrow$ УМФ + АДФ)

- **Использование аналогов пурина и пиримидина как ингибиторов синтеза нуклеотидов в химиотерапии рака**

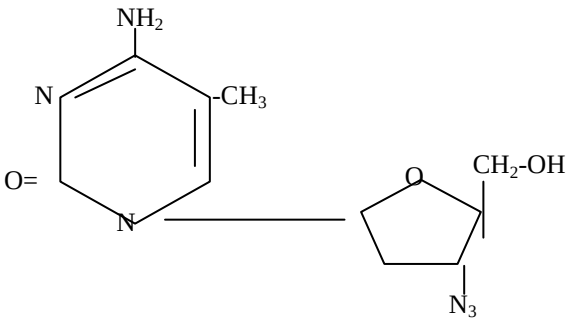
  - **5-фторурацил:**



  - в клетках превращается в 5-фтордезоксиуридинмонофосфат (5-F-dУМФ), структурный аналог ТМФ, который блокирует активность тимидилатсинтазы и образование молекул ТМФ прекращается, что вызывает остановку синтеза ДНК и деления клетки.

  - **Аминоптерин и 10-метиламинoптерин (метотрексат)**
    - структурные аналоги фолиевой кислоты
    - конкурентное ингибирование дигидрофолатредуктазы (этот фермент вместе с тимидилатсинтазой участвует в синтезе d-ТМФ) и блокирование синтеза d ТМФ и ДНК

Антивирусные препараты (азидотимидин):



Включается в состав провирусной ДНК, которая неспособна к выполнению своей функции по производству компонентов, необходимых для размножения вирусов ВИЧ-инфекции.