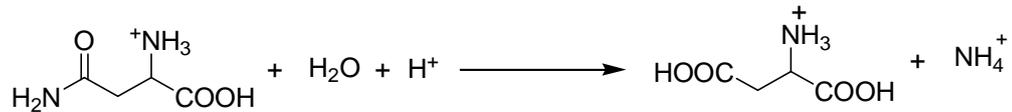


## Задача 24. Биологически активные пептиды и пути их метаболизма

### Решение

1.



2. Понятно, что нонапептиды **X** и **Z** (или **Z** и **X**) образуются при отщеплении от Ang I – ациклического пептида в одном случае N-концевой, а в другом C-концевой аминокислоты. Гептапептид **Y** образуется, согласно схемы, из Ang II, который не может быть нонапептидом (ими являются олигопептиды **X** и **Y**, а из декапептида могут формироваться по реакции гидролиза только два нонапептида). Поэтому Ang II – октапептид. АПФ – карбоксипептидаза, а значит, гептапептид **Y** – это или ангиотензин (1-7) или (2-8). Но – и это важно! – **Y** получается из Ang I непосредственно в одну стадию под действием фермента 4, что однозначно говорит в пользу ангиотензина (1-7).

В тоже время **Y** образуется непосредственно из **X**, поэтому последний включает в своей структуре **Y** и содержит N-концевую аминокислоту, идентичную таковой для Ang I и **Y**. Тогда нонапептид **X** образуется при удалении от Ang I C-концевой аминокислоты, имеющей молекулярную массу:  $1295 - 1182 + 18 = 131$ , что соответствует или лейцину, или изолейцину.

Ang II образуется из Ang I путем удаления двух C-концевых аминокислотных остатков. Тогда молекулярная масса девятой по счету с N-конца пептида аминокислоты в структуре Ang I:  $1182 - 1045 + 18 = 155$ , что соответствует гистидину.

Поэтому возможны два дипептида: His-Ile и His-Leu.

3. **X** – ангиотензин (1-9);

**Y** – ангиотензин (1-7).

**Z** образуется при отщеплении N-концевой аминокислоты, поэтому для него – ангиотензин (2-10).

2 – N-пептидаза;

1 и 3 – C-пептидазы.

4. Брутто аминокислотный состав Ang I можно определить, исходя из его молекулярной массы, согласно следующим вычислениям:

$M(\text{Ang I}) - \text{сумма молекулярных масс всех аминокислот, образующихся в результате гидролиза} + 9 \cdot M(\text{H}_2\text{O}) = \text{молекулярная масса дублирующейся аминокислоты, если в Ang I не содержится Asn.}$

Если Ang I содержит аспарагин, полученное значение будет отличаться от массы дублирующейся аминокислоты на 1 г/моль. Это обусловлено разницей молекулярных масс Asn и Asp (132 и 133 г/моль соответственно).

Расчет:

$$M(\text{дублирующая аминокислота}) = 1295 - (155 + 2 \cdot 131 + 133 + 174 + 117 + 181 + 115 + 165 - 9 \cdot 18) = 155$$

Видно, что условию удовлетворяет вариант с двумя гистидинами и аспаратом. Поэтому брутто состав Ang I: 2His : 1Asp : 1Arg : 1Ile : 1Leu : 1Phe : 1Pro : 1Tyr.

5. **Z1** образуется по двум путям: из Ang I по реакции гидролиза, катализируемой трипсином, и из нонапептида **Z** [ангиотензина (2-10)] по реакции, катализируемой ферментом AM-N, который является N-пептидазой. Поэтому **Z1** - ангиотензин (3-10). Учитывая характер специфичности действия трипсина, понятно, что вторая с N-конца аминокислота Ang I – аргинин.

Теперь рассмотрим процесс трансформации Ang II в Ang IV. Ангиотензин III – гептапептид (рассмотрите последовательность реакций, катализируемых ферментами 7, 8 и 10). Поэтому Ang IV может быть только гексапептидом, так как он образуется из гептапептида Ang III и гидролизуется до пентапептида **Y3**. Если учесть, что Ang IV образуется также как из ангиотензина (3-10), так и из Ang (1-8), то Ang IV может быть только Ang (3-8). Следовательно, при образовании Ang IV из Ang II последовательно отщепляются первая и вторая с N-конца Ang II аминокислоты. Вторую мы уже знаем – это аргинин, определим теперь первую по разнице молекулярных масс Ang II и Ang IV:  $1045 - 774 - 174 + 2 \cdot 18 = 133$ , что соответствует аспарату.

6. ПЭП, действуя на Ang (3-8), отщепляет восьмой аминокислотный остаток, связанный с пролином – седьмой аминокислотой с N-конца Ang I. Молекулярная масса восьмой аминокислоты с N-конца Ang I:  $774 - 627 + 18 = 165$ , что соответствует фенилаланину.

Гептапептид **Y** является Ang (1-7). Гидролиз его в условиях катализа АПФ может привести только к одному пентапептиду – Ang (1-5). Тогда молекулярная масса шестой аминокислоты, удаляющейся из **Y** при гидролизе в составе дипептида, составляет:  $1045 - 664 - 165 - 115 + 3 \cdot 18 = 155$ , что соответствует гистидину.

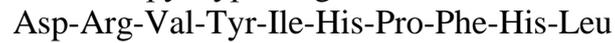
С-концевая аминокислота ангиотензина II – фенилаланин; дипептид, отщепляющийся от **Y** под действием АПФ, - His-Pro.

7. Обработка октапептида Ang II химотрипсином приводит только к двум тетрапептидам. Значит, во-первых, в числе первых семи аминокислот могут быть или тирозин, или фенилаланин, или лейцин. Во-вторых, достоверно определяется, что одна из перечисленных выше аминокислот занимает четвертую позицию. Фенилаланин, как мы определили ранее, восьмая аминокислота, поэтому она выпадает из нашего рассмотрения сразу. Если предположить, что четвертая аминокислота – это лейцин, то тогда тирозин будет или 3, или 5 остатком, приводя при обработке химотрипсином Ang II к более сложной смеси пептидов. Значит, четвертая аминокислота – это тирозин. В свою очередь, лейцин не может быть 3 или 5 аминокислотой по изложенным выше соображениям, поэтому он занимает вакантную 10 позицию.

Остались 3 и 5 позиции и две аминокислоты – валин и изолейцин. Для правильного соотнесения необходимо посчитать возможные молекулярные массы тетрапептидов, образующихся из Ang II под действием НЭП.

- 1) Val – 3, Ile – 5:  $M(\text{ангиотензин (1-4)}) = 133 + 174 + 117 + 181 - 3 \cdot 18 = 551$ ;  
 $M(\text{ангиотензин (5-8)}) = 131 + 155 + 115 + 165 - 3 \cdot 18 = 512$ ;
- 2) Val – 5, Ile – 3:  $M(\text{ангиотензин (1-4)}) = 133 + 174 + 131 + 181 - 3 \cdot 18 = 565$ ;  
 $M(\text{ангиотензин (5-8)}) = 117 + 155 + 115 + 165 - 3 \cdot 18 = 498$ .

Подходит вариант 1. Отсюда структура Ang I:



8. **X1** – Ang (5-8)  
**Y1** – Ang (2-7);  
**Z1** – Ang (3-10).