



# Обмен аминокислот - III

Зав. кафедрой биохимии  
профессор В.В. Лелевич

- Превращение углеродных скелетов аминокислот в другие метаболиты было установлено при изучении различных режимов питания, проведенном в период 1920-1940 гг.**
- Эти данные, подтвержденные и расширенные в исследованиях с использованием меченых аминокислот (в период 1940-1950 гг.) сформировали представления о взаимопревращениях углеродных скелетов белков, липидов и углеводов и позволили установить, что аминокислоты могут превращаться либо в углеводы (12), либо в липиды (2), либо и в углеводы, и в липиды (4).**

**Гликогенные  
аминокислоты**

**Аланин  
Аспарагин  
Аспартат  
Глицин  
Глутамат  
Глутамин  
Пролин  
Серин  
Цистеин  
Аргинин  
Гистидин  
Валин  
Метионин  
Треонин**

**Глико-кетогенные  
аминокислоты**

**Тирозин  
Изолейцин  
Фенилаланин  
Триптофан**

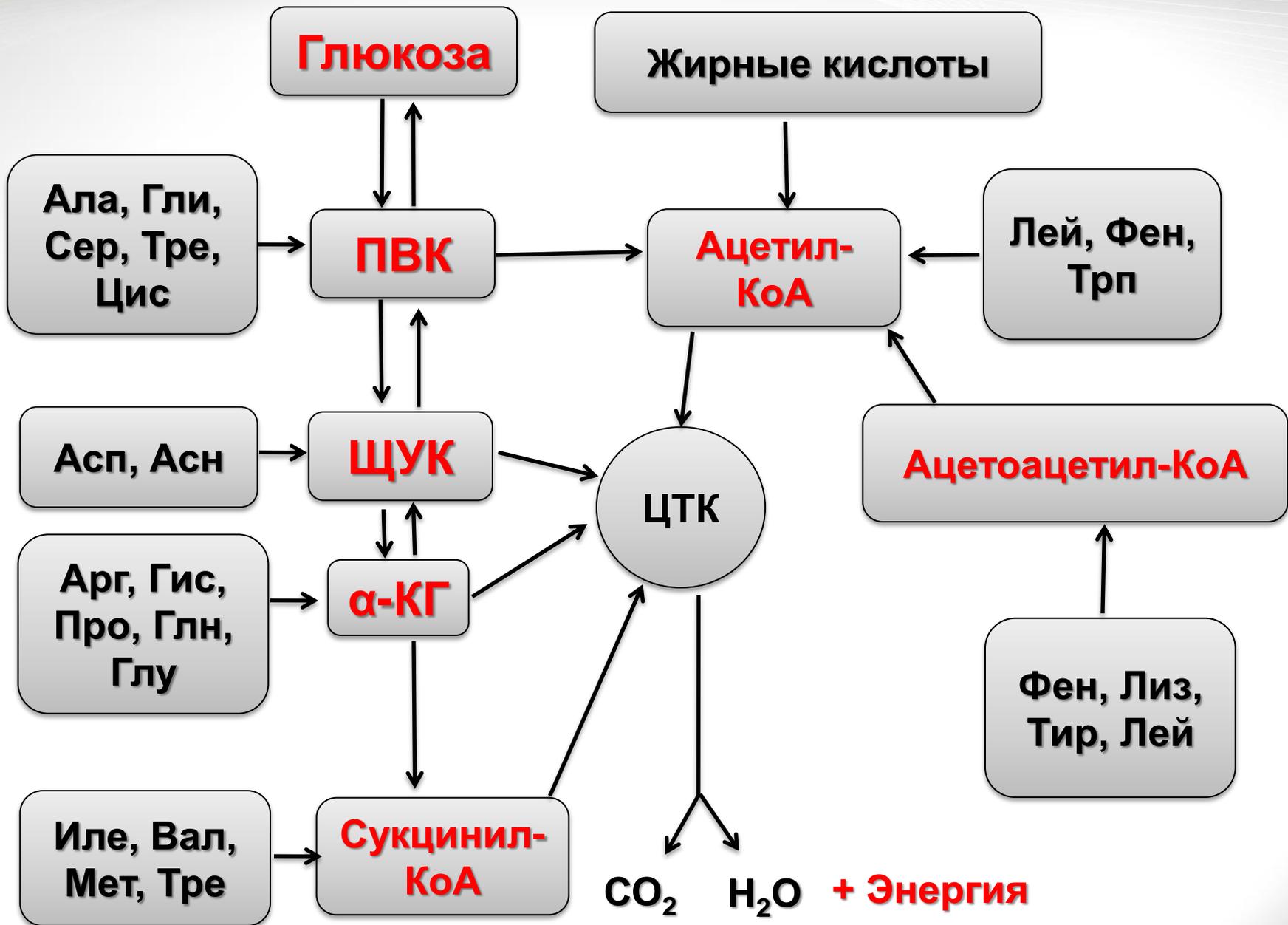
**Кетогенные  
аминокислоты**

**Лейцин  
Лизин**

**□ Катаболизм всех АК сводится к образованию шести веществ, вступающих в общий путь катаболизма:**

- 1. Пируват**
- 2. Ацетил-КоА**
- 3.  $\alpha$ -кетоглутарат**
- 4. Сукцинил-КоА**
- 5. Фумарат**
- 6. Оксалоацетат**

**□ Эти метаболические взаимоотношения представлены на следующей схеме.**



# Биосинтез заменимых аминокислот

- ❑ В организме человека возможен синтез **8** заменимых АК: **Ала, Асп, Гли, Глу, Сер, Про, Тир, Цис** и **2** амидов – **глутамина** и **аспарагина**.
- ❑ Углеродный скелет этих АК образуется из **глюкозы**. Аминогруппа вводится в соответствующие кетокислоты в результате реакций трансаминирования.
- ❑ Универсальным донором аминогруппы является **глутамат**. Глутамат также образуется при восстановительном аминировании  **$\alpha$ -кетоглутарата** глутаматдегидрогеназой.

- Частично заменимые аминокислоты **аргинин** и **гистидин** синтезируются сложным путем в небольших количествах. Большая их часть должна поступать с пищей.
- Синтез **аргинина** происходит в реакциях орнитинового цикла (**цикл синтеза мочевины**).
- **Гистидин** синтезируется из АТФ и рибозы.

- ❑ Незаменимой частью молекулы аминокислот является их углеродный скелет.
- ❑ Образование **заменимых аминокислот** возможно при наличии **соответствующих  $\alpha$ -кетокислот**, которые могут трансаминироваться с глутаматом
- ❑ **Лизин** и **треонин** не подвергаются трансаминированию, их  $\alpha$ -кетоаналоги с пищей практически не поступают и в организме не синтезируются. Единственный источник этих аминокислот - **белки пищи**.

# Метаболизм метионина

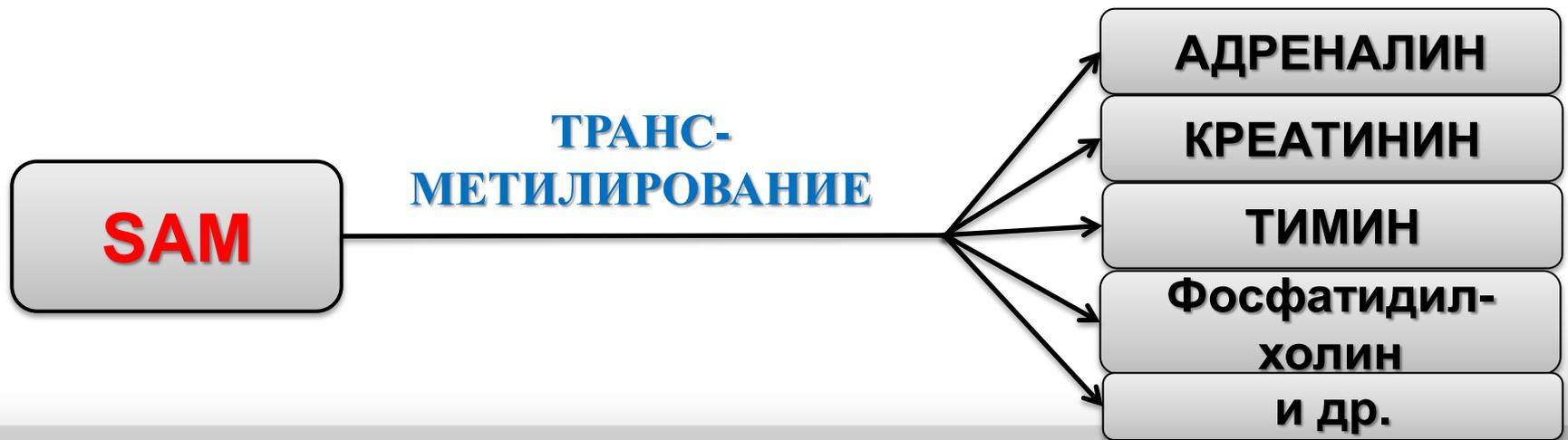
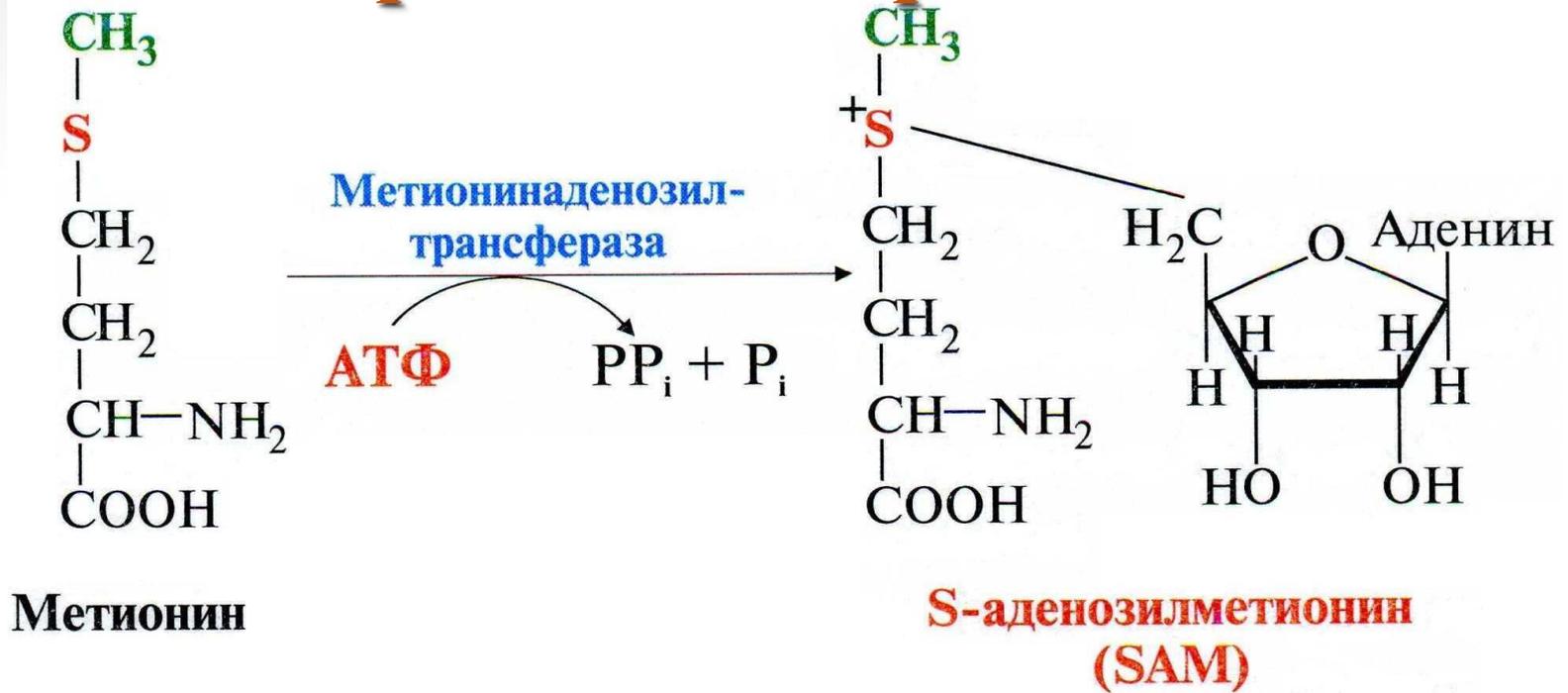
## Пути метаболизма метионина

1. Использование для синтеза белка.
2. Превращение в **S-аденозилметионин (SAM)** – главный донор метильных групп.
3. Превращение в **цистатинин, цистеин** и другие серосодержащие соединения.

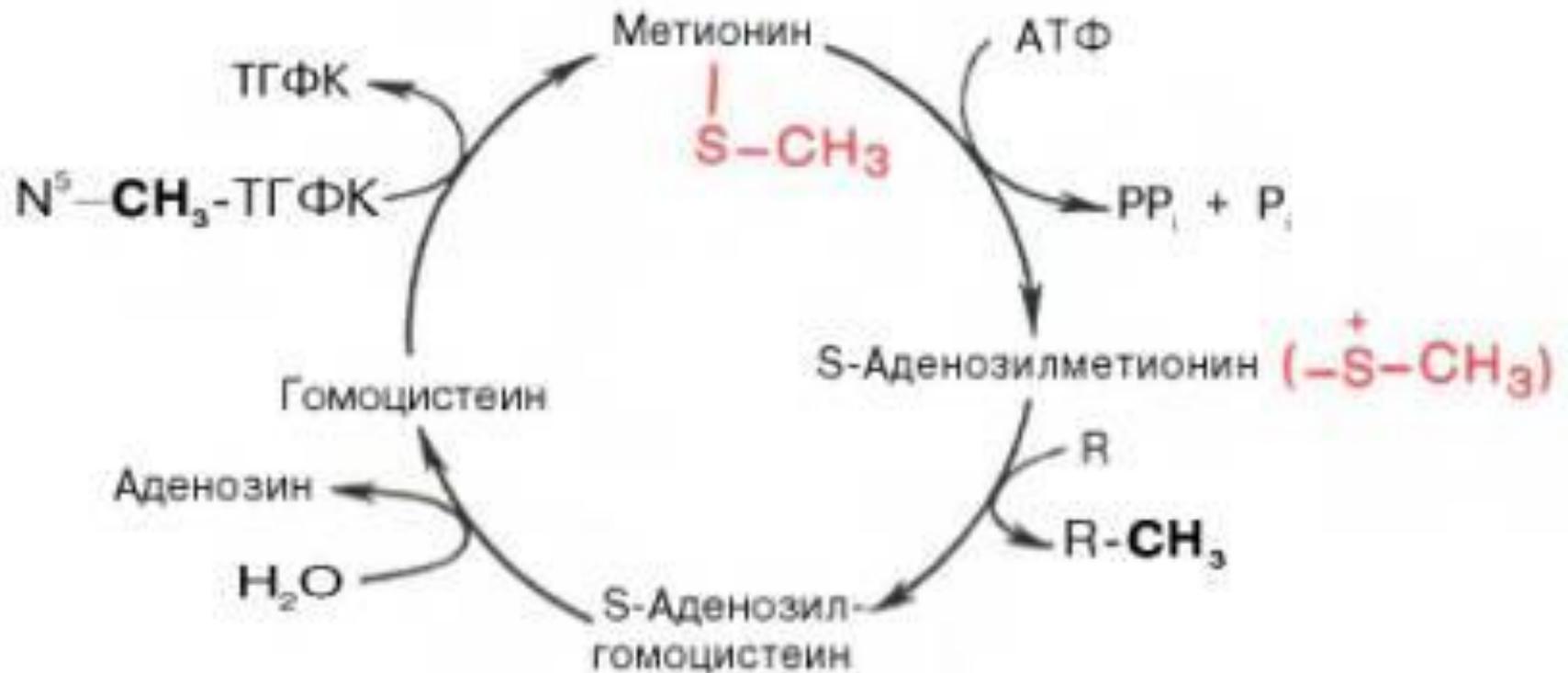
❑ Метильная группа метионина – мобильный одноуглеродный фрагмент, используемый для синтеза ряда соединений.

❑ Метильная группа в молекуле Мет прочно связана с атомом серы, поэтому непосредственным донором этого одноуглеродного фрагмента служит активная форма аминокислоты – **SAM**.

# Участие метионина в реакциях трансметилирования



# Метаболизм метионина



# **Метилирование – введение метильной группы в молекулу субстрата**

## **Назначение метилирования:**

- 1. Образование низкомолекулярных соединений – холин, адреналин, креатинин, тимидиловые нуклеотиды.**
- 2. Инактивация биологически активных веществ – катехоламинов, гормонов.**
- 3. Обезвреживание ксенобиотиков.**

# Назначение метилирования (продолжение)

## **4. Созревание ДНК, всех видов РНК.**

**Метилированные основания (5-метилурацил, 6-метиладенин) 1) служат маркерами специфических участков полинуклеотидных цепей и 2) защищают ДНК от воздействия ферментов, образующихся при попадании в клетку вирусов.**

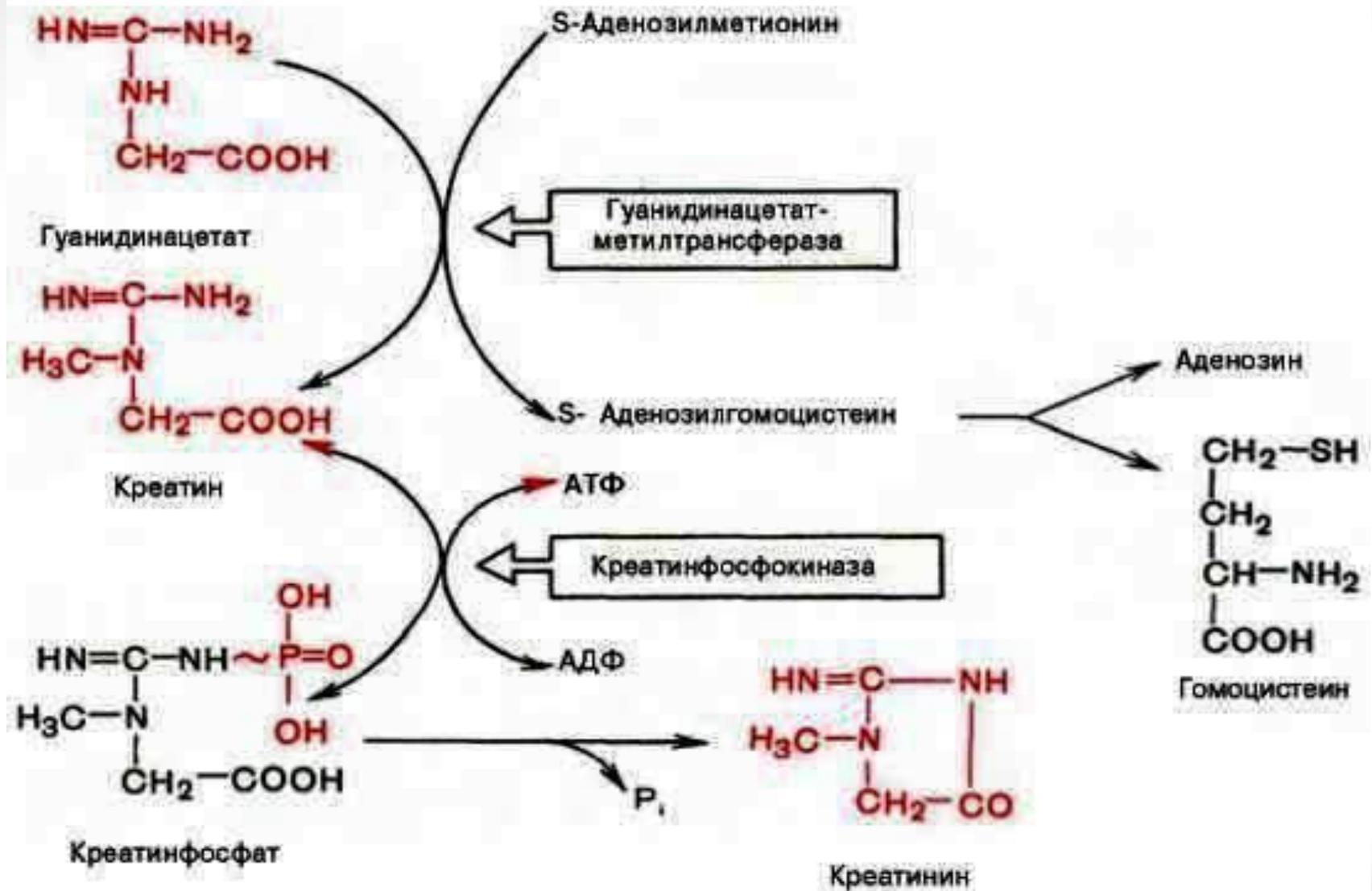
**5. Возможно, при некоторых формах шизофрении повышено метилирование дофамина и серотонина (метионин может вызвать у хронических шизофреников острые психотические реакции).**

# Биосинтез креатина

- ❑ Креатин необходим для образования в мышцах и головном мозге высокоэнергетического соединения – **креатинфосфата**.
- ❑ Синтез креатина идет в **2 стадии** с участием 3 аминокислот – **аргинина, глицина и метионина**.
- ❑ Из печени креатин с кровотоком переносится в мышцы и головной мозг, где из него образуется **креатинфосфат**.
- ❑ В результате дефосфорилирования, главным образом в мышцах, креатинфосфат превращается в **креатинин**, который выводится с мочой.

Суточное выведение креатинина пропорционально общей мышечной массе.

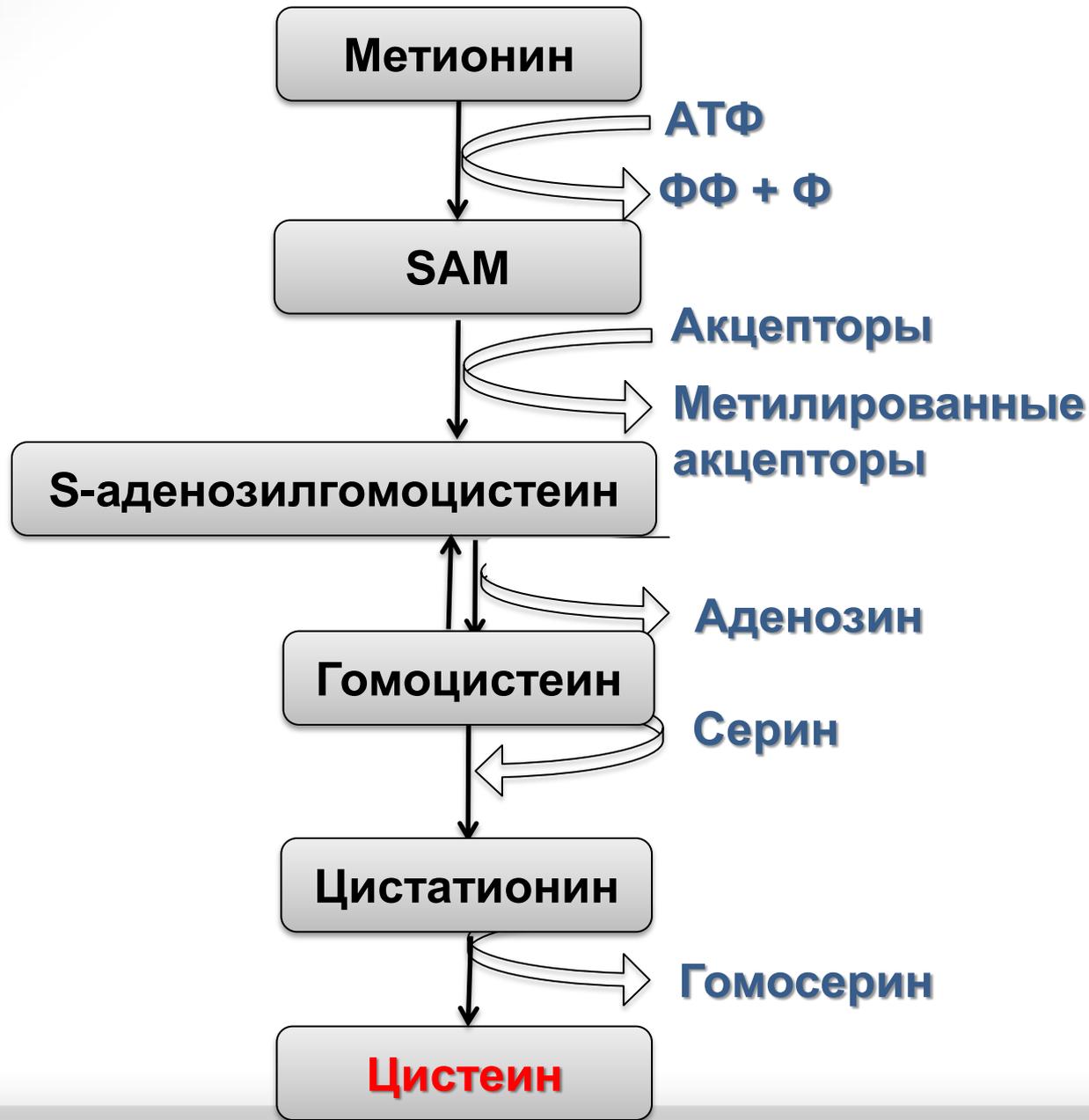
# Биосинтез креатина



# Образование цистеина

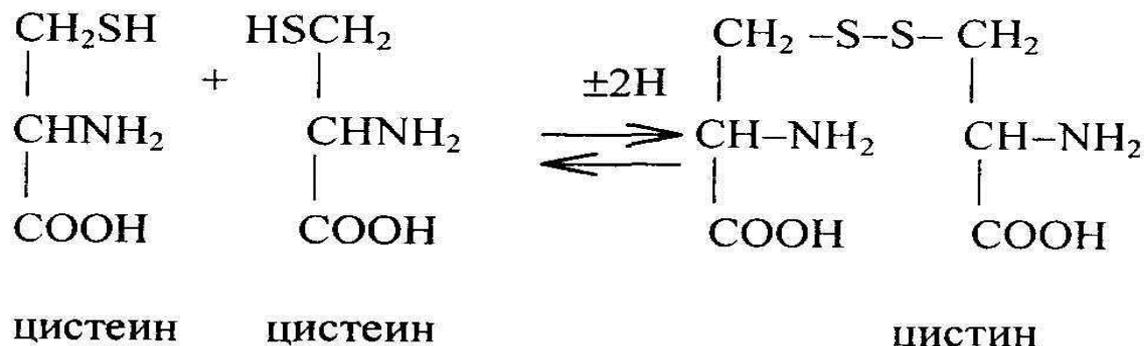
- Одним из важных путей превращения метионина является его превращение в цистатионин, цистеин и другие серосодержащие соединения.
  
- Для синтеза цистеина необходимы 2 аминокислоты:
  - **Серин** – источник углеводного скелета
  - **Метионин** – первичный источник атома серы

# Образование цистеина



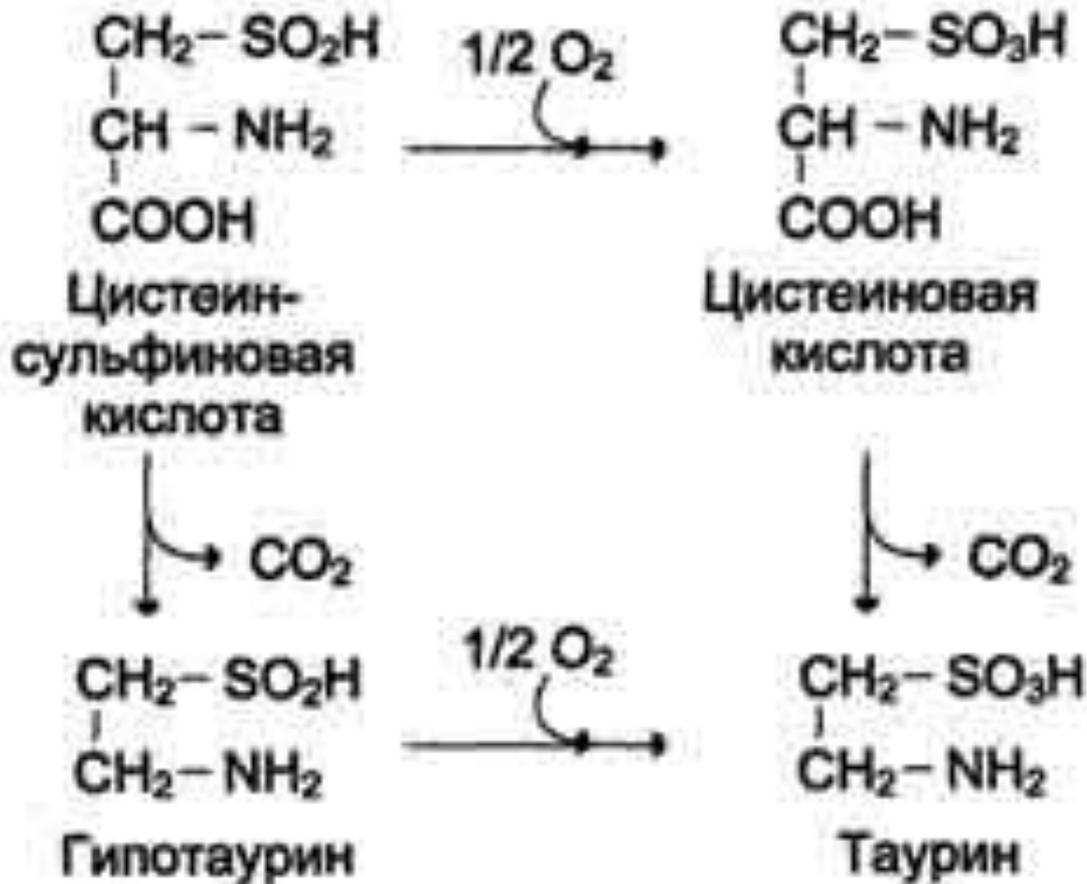
# Биологические функции цистеина

- Используется в синтезе белка.
- Играет важную роль в фолдинге белка, т.к. его тиогруппы способны образовывать прочные **дисульфидные связи**. При этом 2 остатка цистеина формируют молекулу **цистина**.
- Многие белки и ферменты в активном центре содержат SH-группы, участвующие в катализе. При их окислении ферментативная активность падает. Восстановление SH-групп частично происходит с использованием глутатиона.



# Биологические функции цистеина

- Важным путем использования цистеина является синтез таурина.



# Биологические функции цистеина

- ❑ Таурин необходим для синтеза парных желчных кислот в печени.
- ❑ Таурин важен как антиоксидант и используется для снижения перекисного окисления липидов.



Известны три наследственных нарушения метаболизма цистина:

1. Цистинурия
2. Цистатионинурия
3. Гомоцистинурия

**Цистинурия** характеризуется ненормально высокой экскрецией с мочой цистина и других диаминокислот и обусловлена дефектом транспортной системы почек, заключающимся в недостаточной канальцевой реабсорбции этих аминокислот, их транспорт через стенку кишечника также нарушен.

### **Цистатионинурия**

Выделяют два типа этой патологии:

один связан с **увеличением синтеза цистатионина**

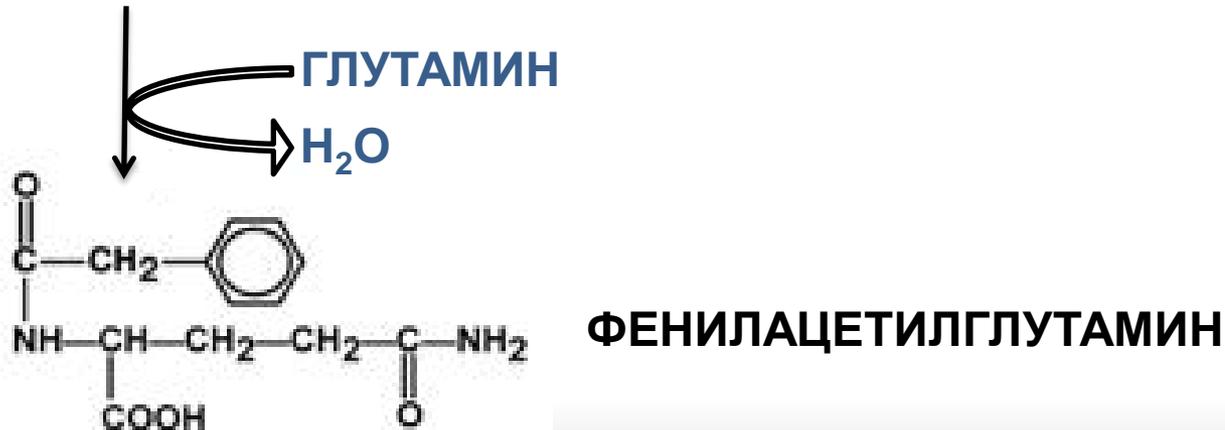
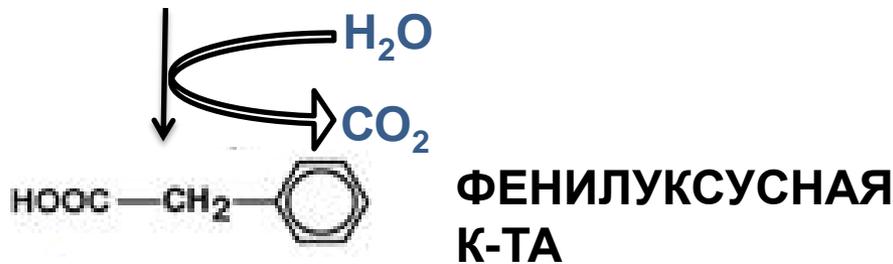
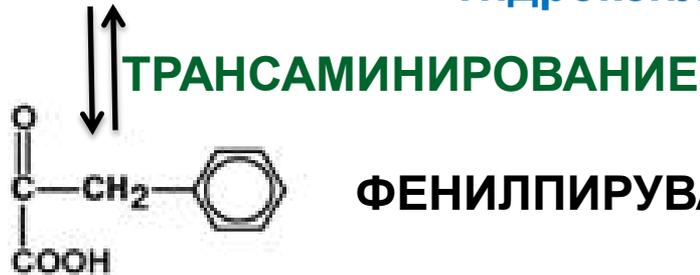
другой – с **уменьшенной его деградацией.**

# Метаболизм фенилаланина

- Фенилаланин незаменимая АК, т.к. в клетках животных не синтезируется ее бензольное кольцо.
- Основные пути метаболизма фенилаланина:
  1. использование для синтеза белка
  2. превращение в тирозин

Превращение фенилаланина в тирозин прежде всего необходимо для удаления избытка фенилаланина, т.к. его высокие концентрации токсичны для клеток.

# Метаболизм фенилаланина



# Фенилкетонурия

- Причина: дефект фермента **фенилаланингидроксилазы**, превращающей Фен в Тир.
- Выделяют две формы фенилкетонурии (ФКУ):

**1. Классическая ФКУ** – наследственное заболевание, связанное с мутациями в гене фермента, приводящее к снижению его активности или полной инактивации.

При этом концентрация Фен повышается в крови в **20-30** раз, в моче в **100-300** раз по сравнению с нормой.

Частота заболевания **1:10 000** новорожденных.

Проявления ФКУ – нарушения умственного и физического развития, судороги, нарушение пигментации.

# Фенилкетонурия

**2 . Вариантная ФКУ** (коферментзависимая гиперфенилаланинемия) – следствие мутаций в генах, контролирующих метаболизм **тетрагидробиоптерина**. Последний является коферментом **фенилаланингидроксилазы**.

- ❑ Клинические проявления – близкие, но не точно совпадающие с проявлениями классической ФКУ.
- ❑ Нарушения умственного и физического развития у детей с ФКУ можно предотвратить диетой с низким содержанием или полным исключением Фен.

# Содержание фенилаланина и его метаболитов (мг %)

Метаболит	Плазма крови		Моча	
	N	ФКУ	N	ФКУ
Фенилаланин	1-2	15-65	30	300-1000
Фенилпируват	-	0,3-1,8	-	300-2000
Фениллактат	-	-	-	300-550
Фенилацетил- глутамин	-	-	200-300	≈2500

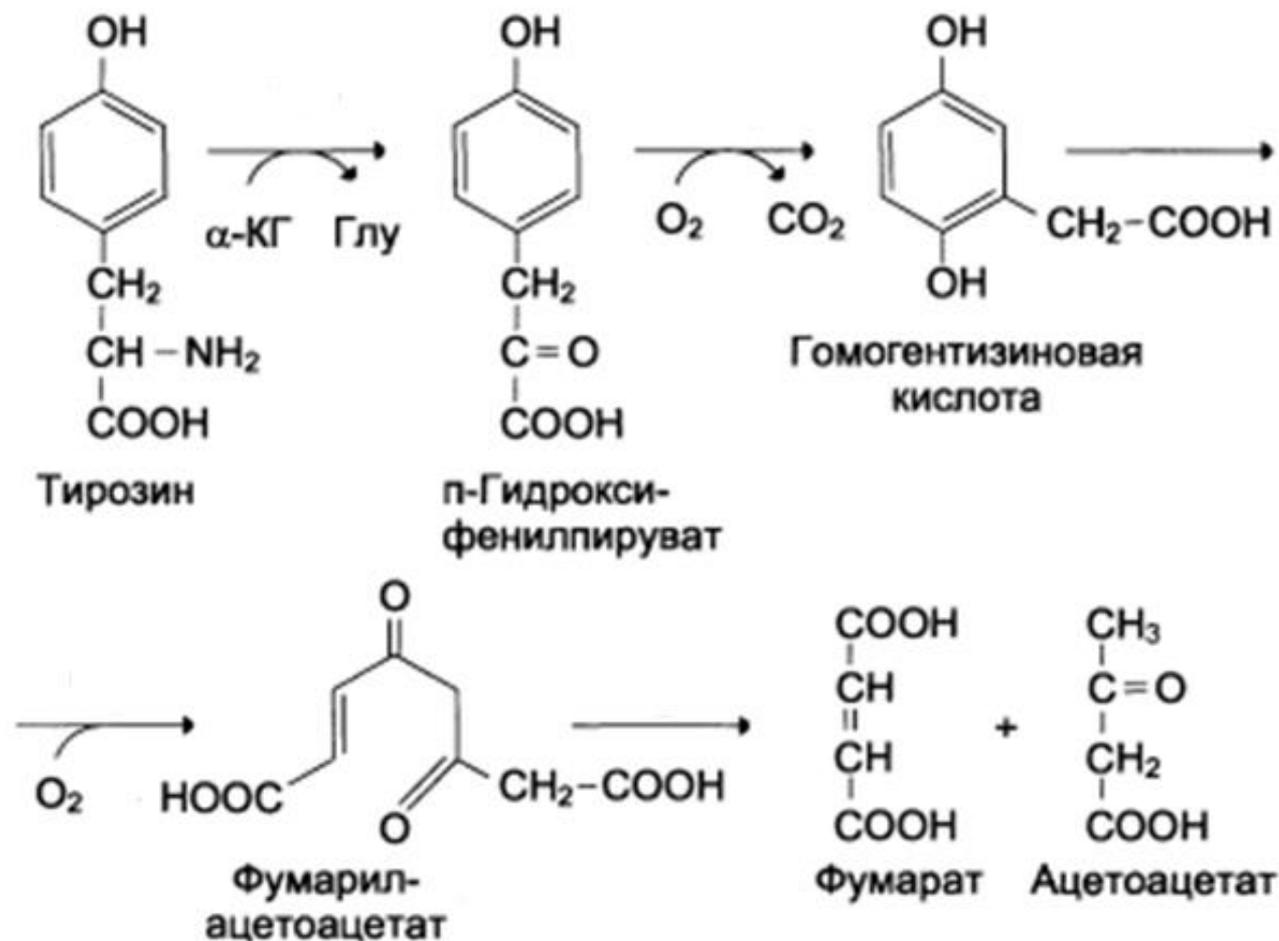


# Диагностика фенилкетонурии

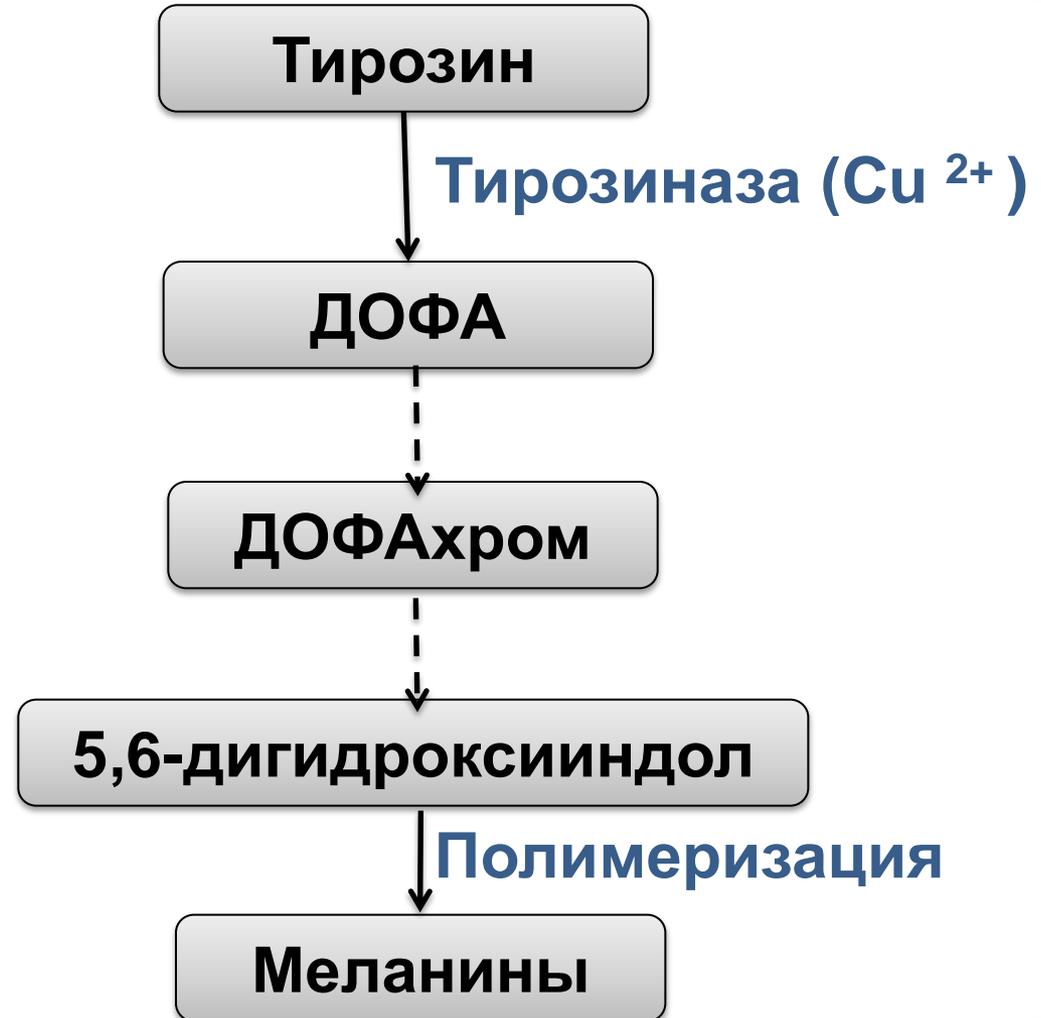
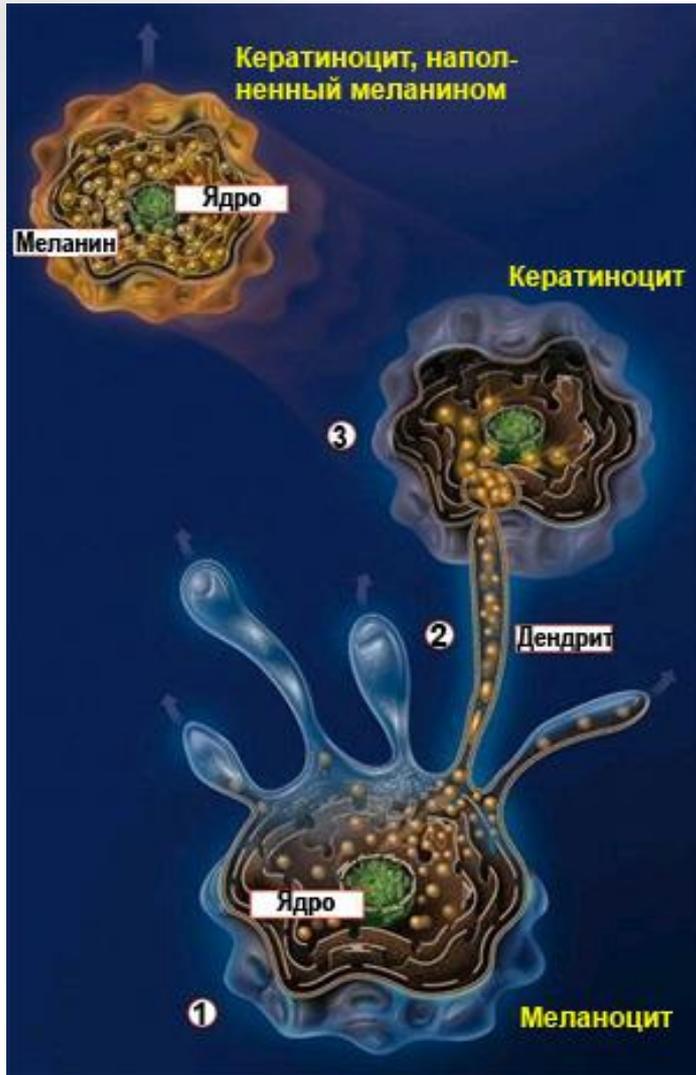
- ❑ Для диагностики ФКУ используют качественные и количественные методы обнаружения патологических метаболитов в моче, определения фенилаланина в крови и моче.
- ❑ Разработан скрининг для выявления новорожденных детей с ФКУ. Чувствительность теста практически достигает 100%.
- ❑ В настоящее время диагностику мутантного гена, ответственного за ФКУ, можно проводить с помощью методов ДНК-диагностики – ПЦР.

# Метаболизм тирозина

В печени происходит катаболизм тирозина до конечных продуктов.



В пигментных клетках (меланоцитах) тирозин превращается в пигменты – меланины.

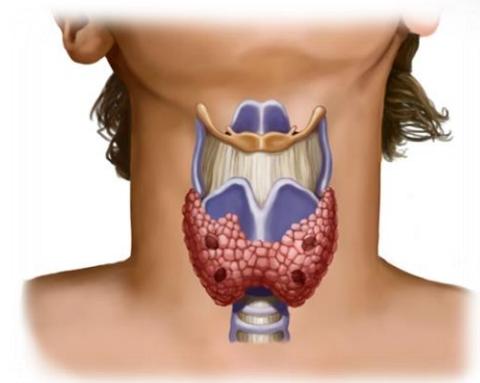


Меланины содержатся в коже, волосах, сетчатке глаза.

# Метаболизм тирозина

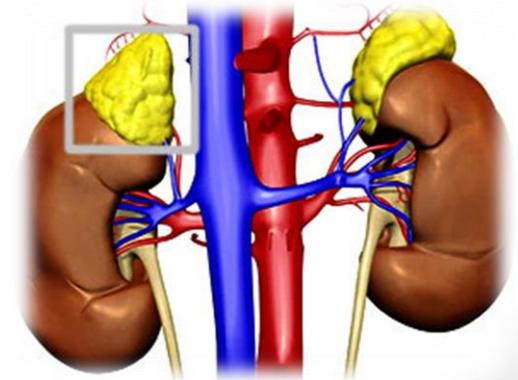
□ В щитовидной железе из тирозина синтезируются гормоны:

- тироксин (тетрайодтиронин)
- трийодтиронин



□ В мозговом веществе надпочечников и нервной ткани тирозин является предшественником катехоламинов:

- дофамина
- норадреналина
- адреналина



# Метаболизм тирозина

- Промежуточным продуктом при образовании катехоламинов и меланина является диоксифенилаланин (ДОФА).

Однако в разных тканях он образуется под действием разных ферментов.

## В надпочечниках



## В меланоцитах



# Нарушения обмена тирозина

Тирозинемия – нарушение катаболизма тирозина в печени.

Различают 3 типа тирозинемии.

## ❑ Тирозинемия I типа (тирозиноз)

Причина – дефект фермента **фумарилацетоацетатгидролазы**, которая расщепляет **фумарилацетоацетат**.

**Острая форма тирозиноза** – характерна для новорожденных.

Симптомы: диарея, рвота, задержка развития. **Без лечения дети погибают в 6-8 месяцев.**

**Хроническая форма тирозиноза** – сходные, но менее выраженные симптомы. **Гибель наступает до 10 лет.**

У детей отмечается **гипертирозинемия**.

**Лечение – диета с низким содержанием Тир и Фен.**

## □ Тирозинемия II типа

Причина – дефект фермента **тирозиनाминотрансферазы**.

Симптомы: гипертирозинемия, поражение кожи и глаз, умеренная умственная отсталость.

## Тирозинемия новорожденных (кратковременная)

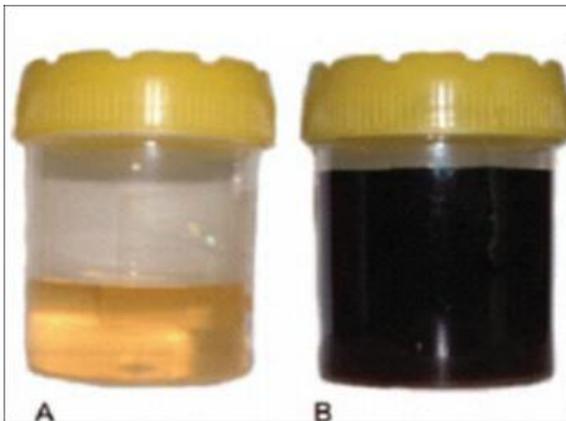
Причина – снижение активности **гидроксифенилпируватдиоксигеназы**.

Симптомы: в крови повышается уровень Тир, Фен, **гидроксифенилацетата**.



# Алкаптонурия (черная моча)

- ❑ Причина – дефект **диоксигеназы гомогентизиновой кислоты**.
- ❑ Симптомы: с мочой выделяется много гомогентизиновой кислоты, которая окисляется кислородом воздуха, образует темные пигменты **алкаптоны**.
  - пигментация соединительной ткани (**охроноз**)
  - артрит
- ❑ Частота: 2 – 5 случаев на 1 млн. новорожденных.



# Альбинизм

- ❑ Причина – врожденный дефект **тирозинызы**. Поэтому нарушается синтез пигментов **меланинов**.
- ❑ Симптомы:
  - отсутствие пигментации кожи, волос, радужной оболочки глаз
  - светобоязнь
  - снижена острота зрения
- ❑ Частота: 1:20 000.



**Спасибо за внимание!**

