

Обмен отдельных аминокислот

Лекция 3

Наумов
Александр Васильевич

Доцент, кандидат мед. наук.

| Amino acid(s) | WHO mg per kg body weight | WHO mg per 70 kg |
|--------------------------------------------------|---------------------------|------------------|
| H Histidine | 10 | 700 |
| I Isoleucine | 20 | 1400 |
| L Leucine | 39 | 2730 |
| K Lysine | 30 | 2100 |
| M Methionine + C Cysteine | 10.4 + 4.1 (15 total) | 1050 total |
| F Phenylalanine + Y Tyrosine | 25 (total) | 1750 total |
| T Threonine | 15 | 1050 |
| W Tryptophan | 4 | 280 |
| V Valine | 26 | 1820 |

Биосинтез
заменяемых
аминокислот

В биосинтезе **АК** основную роль играют:

глутамат дегидрогеназа
глутамин синтетаза
аминотрансферазы

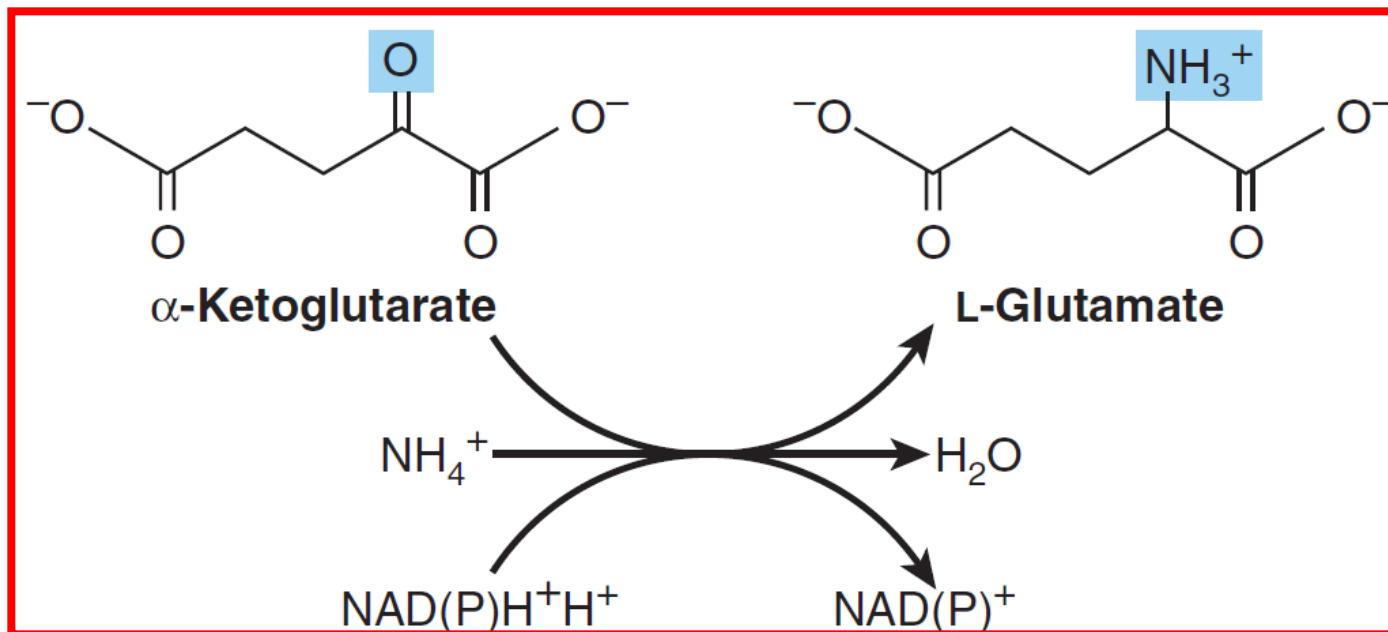
превращают неорганический аммиак в
α-аминоазот АК

Glu & Gln

Glu

Глутамат – предшественник семейства АК синтезируемых путём восстановительного амидирования **α -кетоглутарата** из **цикла трикарбоновых кислот (ЦТК)** – в реакциях, катализируемых **глутамат дегидрогеназой** митохондрий.

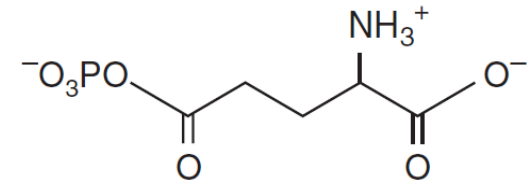
Реакция направлена в сторону синтеза **Glu** для снижения уровня цитотоксичного **NH_3** .



Gln

Глутамин – при амидировании Glu (**глутамин синтетаза**) – промежуточный субстрат – γ -глутамил фосфат.

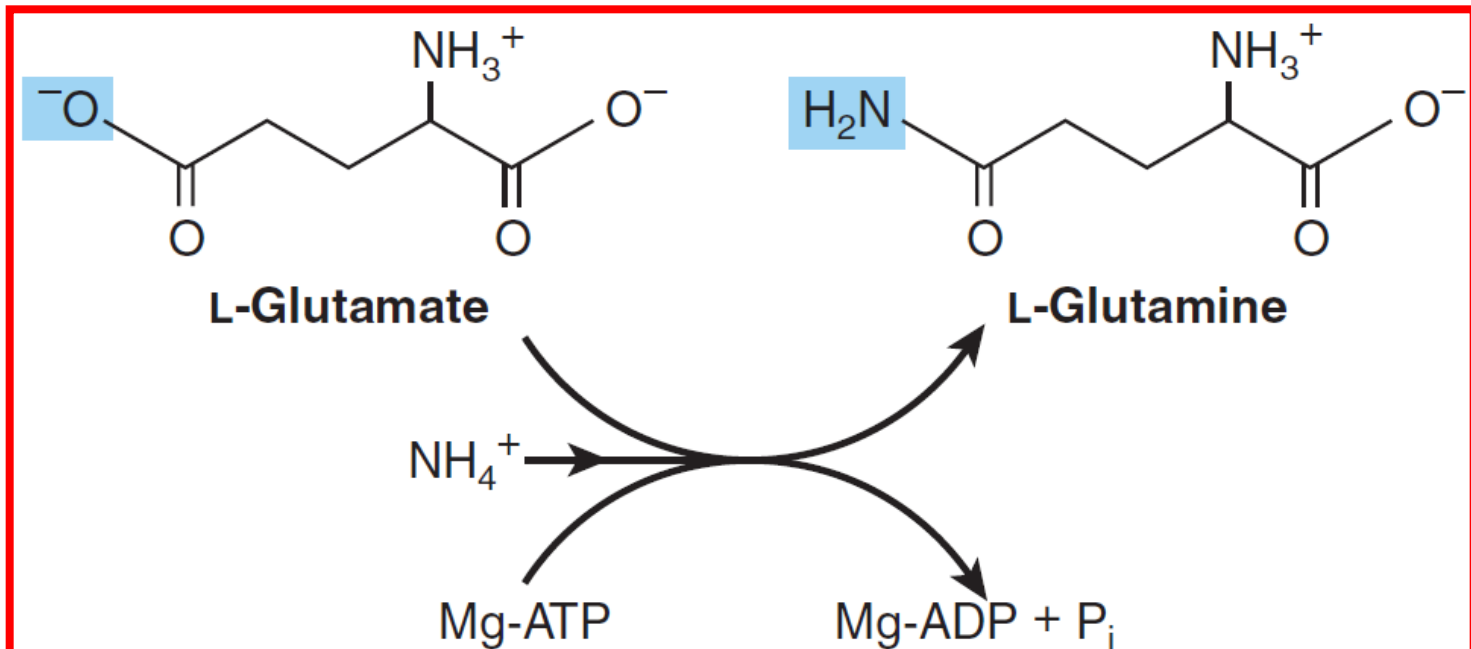
На первом этапе:

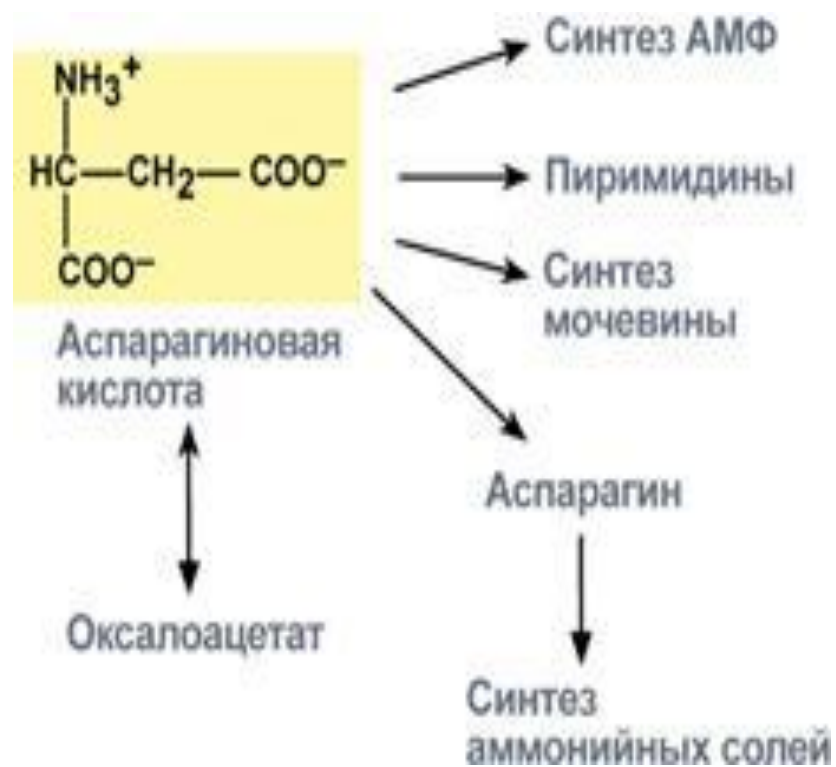
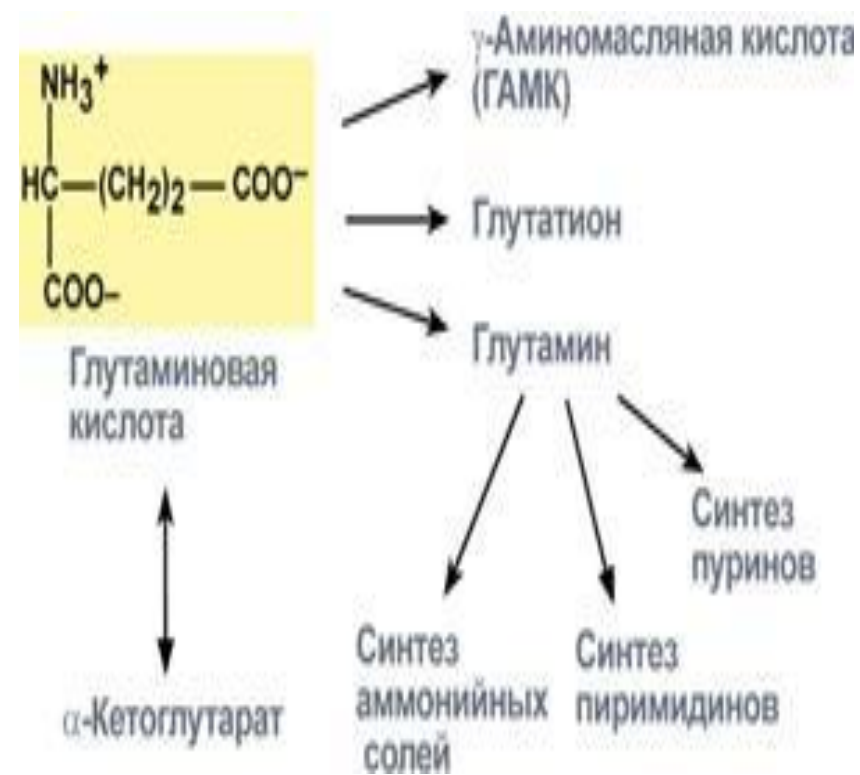


$Glu + ATP \rightarrow \gamma\text{-глутамил фосфат} + ADP$

Далее:

$\gamma\text{-глутамил фосфат} + NH_3 \rightarrow \Phi_H + Gln$

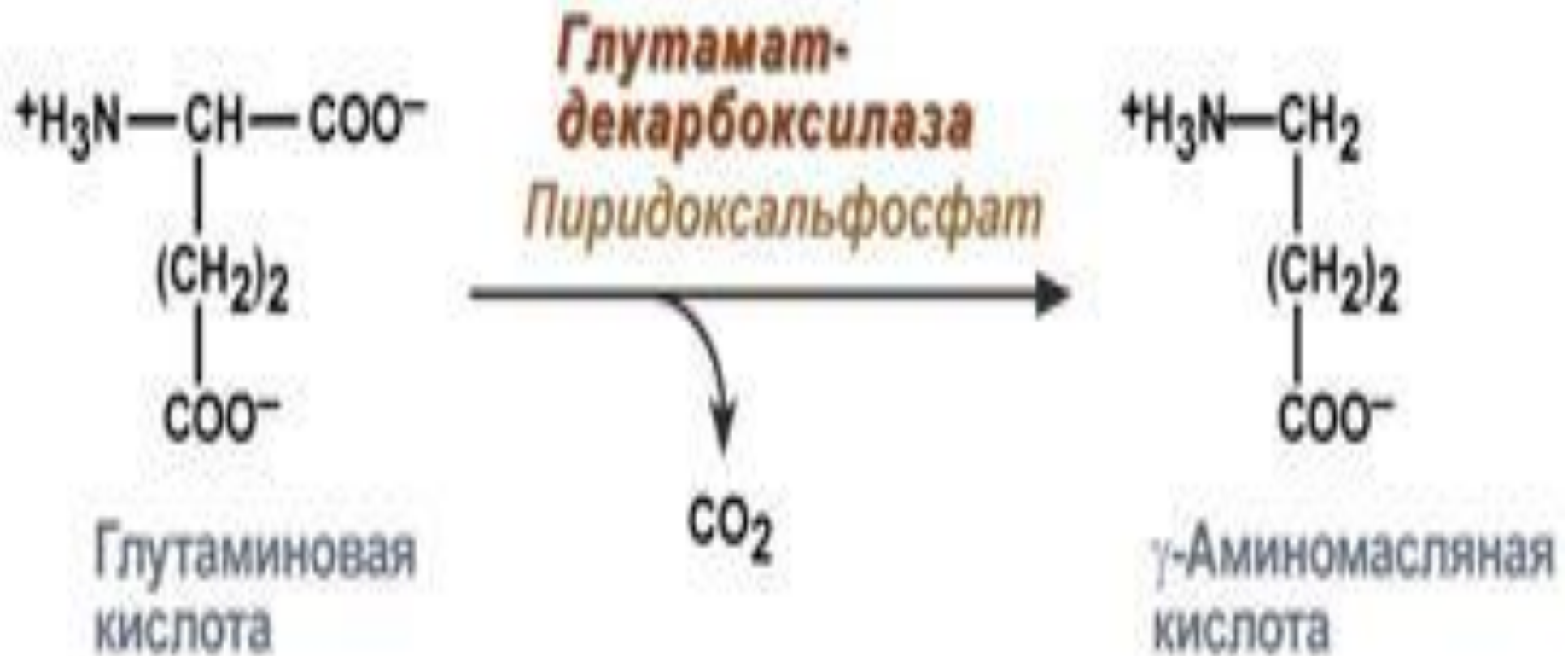




Пути использования **Glu**

Пути использования **Asp**

Синтез ГАМК



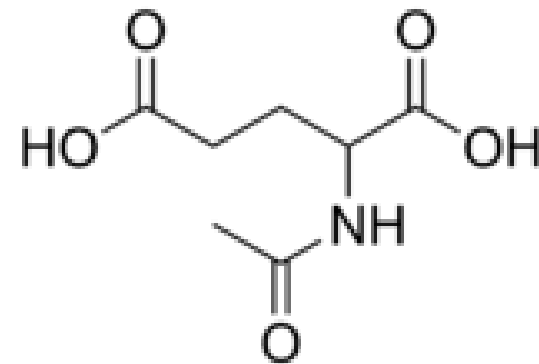
N-ацетилглутамат (NAG)

Биосинтез из

- **Glu** и **ацилорнитина** (**орнитин ацилтрансфераза**)
- **Glu** и **ацетил-КоА** (**N-ацетилглутамат синтаза, NAGS**).

В гепатоцитах:

- 56% в митохондриях
- 24% в ядре,
- 20% в цитозоле.



Регулятор цикла мочевины

Концентрация **NAG** зависит от уровня **NH₃**

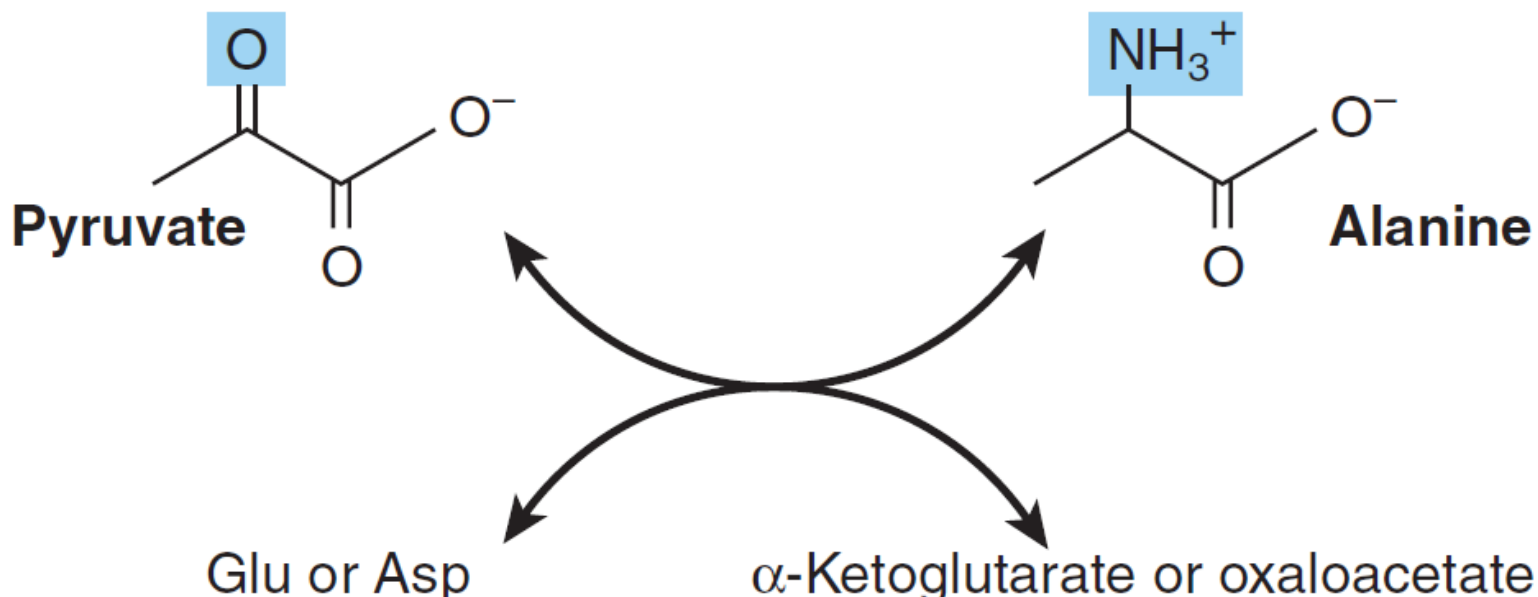
NAG – аллостерический активатор только **карбамоилфосфат синтазы 1 (CPS1)**

При отсутствии **NAGS** – **гипераммонемия**.

Высокая концентрация **NAG** в: **какао, кофе, сое и кукурузе**

Ala & Asp
Asn

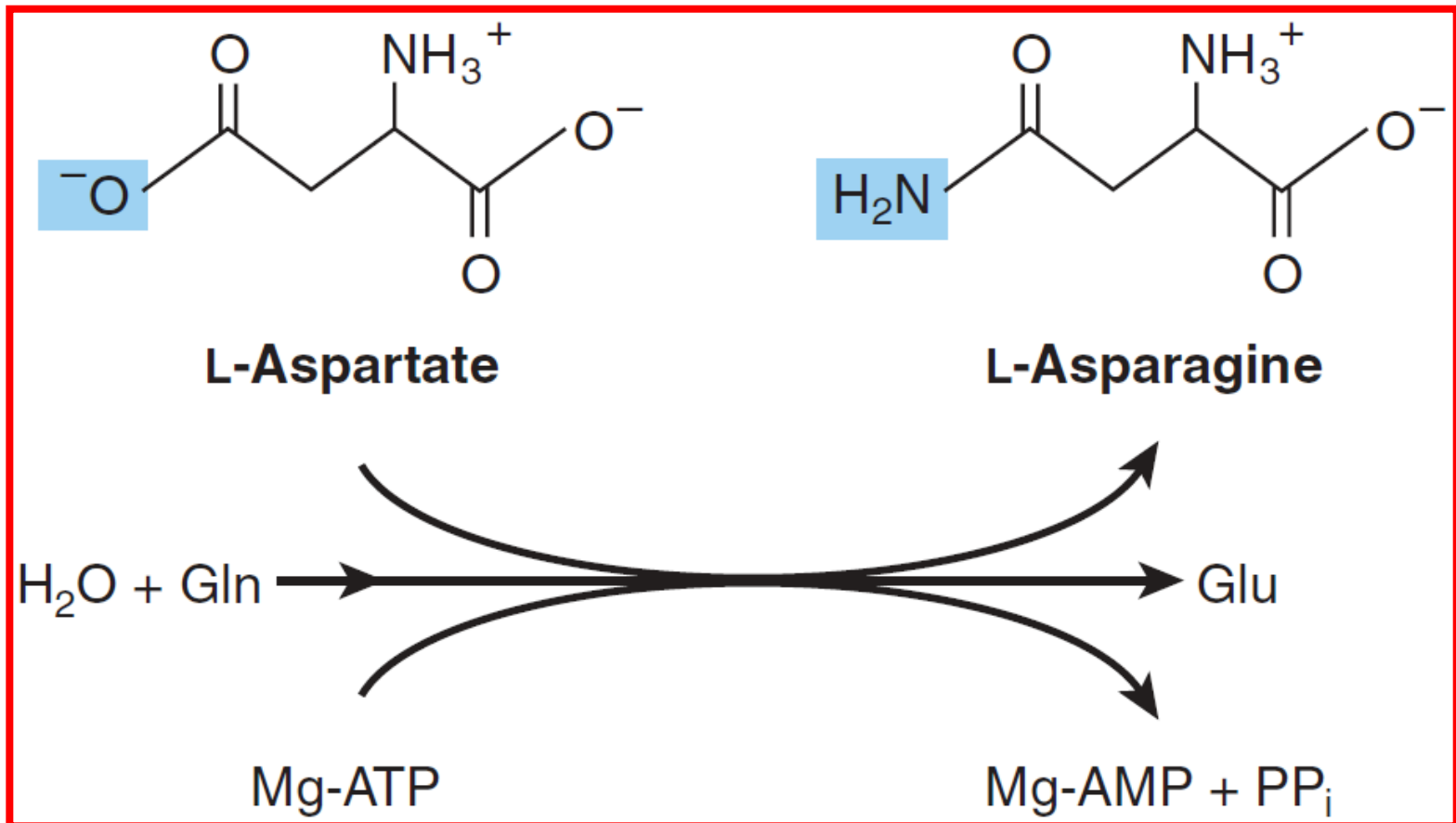
Ala, Аланин – при трансаминировании **пирувата**



Asp аспартат – при трансаминировании
оксалацетата (ЩУК)

Asn аспарагин – из **Asp – аспарагин синтетаза**,
но чаще донором амминогруппы выступает **Gln** .

Реакция необратима

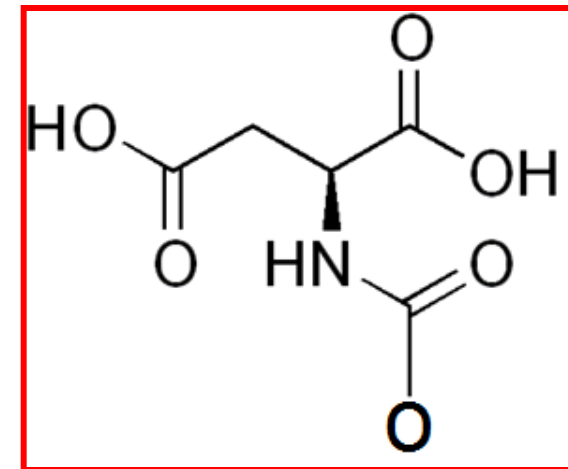


N-Ацетиласпартат (НАА) - основное АК производное в мозгу млекопитающих.

- в сером веществе – **5 - 9.5 мМ**
- в **нейронах** и олигодендроцитах – **10 - 14 мМ.**
- в интестициальном пространстве - **80 - 100 μМ**
- в прочих тканях < **1%**

Нейротрансмиттер, аллостерический регулятор метаботробных рецепторов **Glu**

Участвует в механизмах формирования кратковременной памяти.



НАА – маркёр **рассеянного склероза, инсульта, нейродегенеративных** заболеваний.

NAA – синтезируется в митохондриях с помощью

N-ацетил-l-аспартат трансферазы

Метаболизируется, ***N-ацетил-l-аспартат амидогидролазой II*** (***аспартоацелазой - ASPA***)

в белом веществе мозга, больше всего в макроглии - **олигодендронитах**.

NAA выполняет функции

- субстрата для синтеза жирных кислот,
- молекулярная помпа H_2O , осмолит
- форма запасания **ацетата** для образования **ацетил-CoA**.
- предшественник нейротрансмитера/нейромодулятора - ***N-ацетил-L-аспартил-L-глутамата (NAAG)***
- энергетический переносчик из аксонов в олигодендрониты

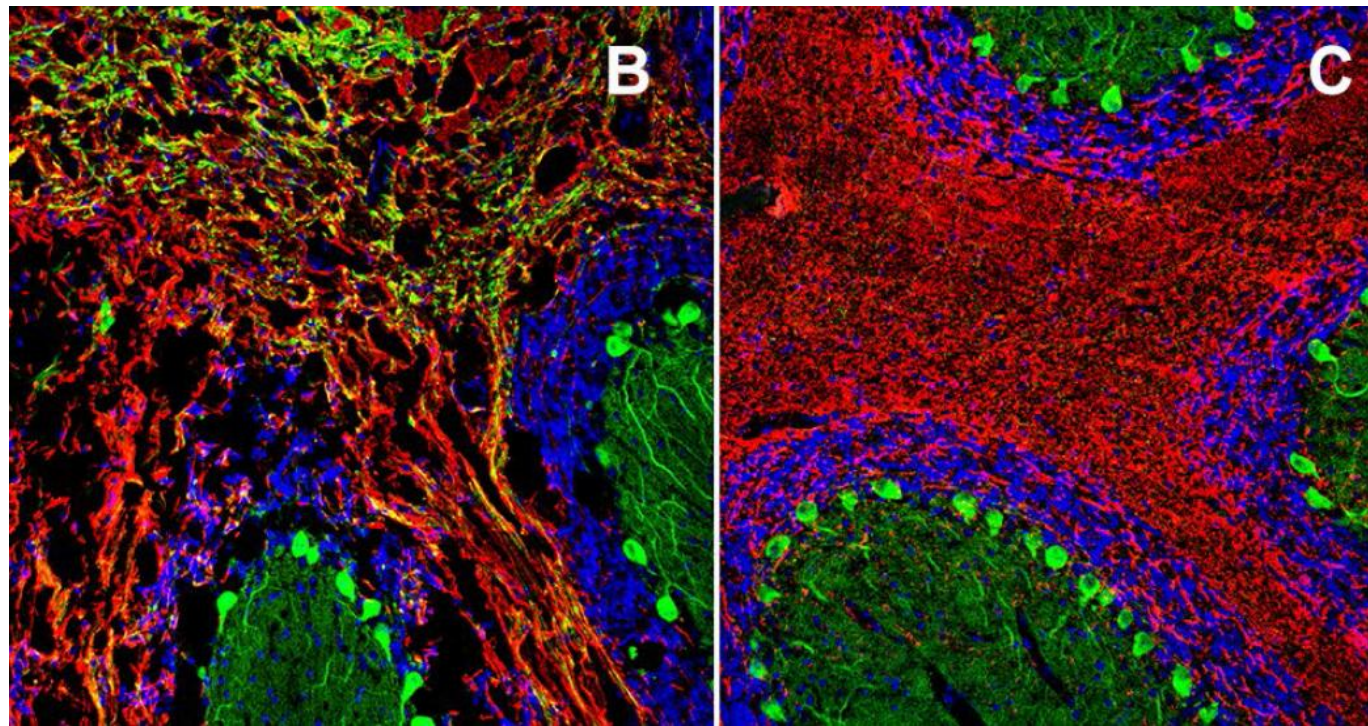
Болезнь Канавана (Canavan disease) -

аутосомальная рецессивная лейкодистрофия

В младенчестве атаксия, гипотония и нарушения нормальных этапов развития, в сочетании с макроцефалией и судорогами.

Дефект **аспартоацелазы** - накопление **NAA** -

- губчатая энцефалопатия (астроглиозис, > нейронов)
- прогрессивная потеря миелина,
- нарушение синтеза ЖК, ацетилхолина, ФЛ, СфЛ,
- отёк мозга.

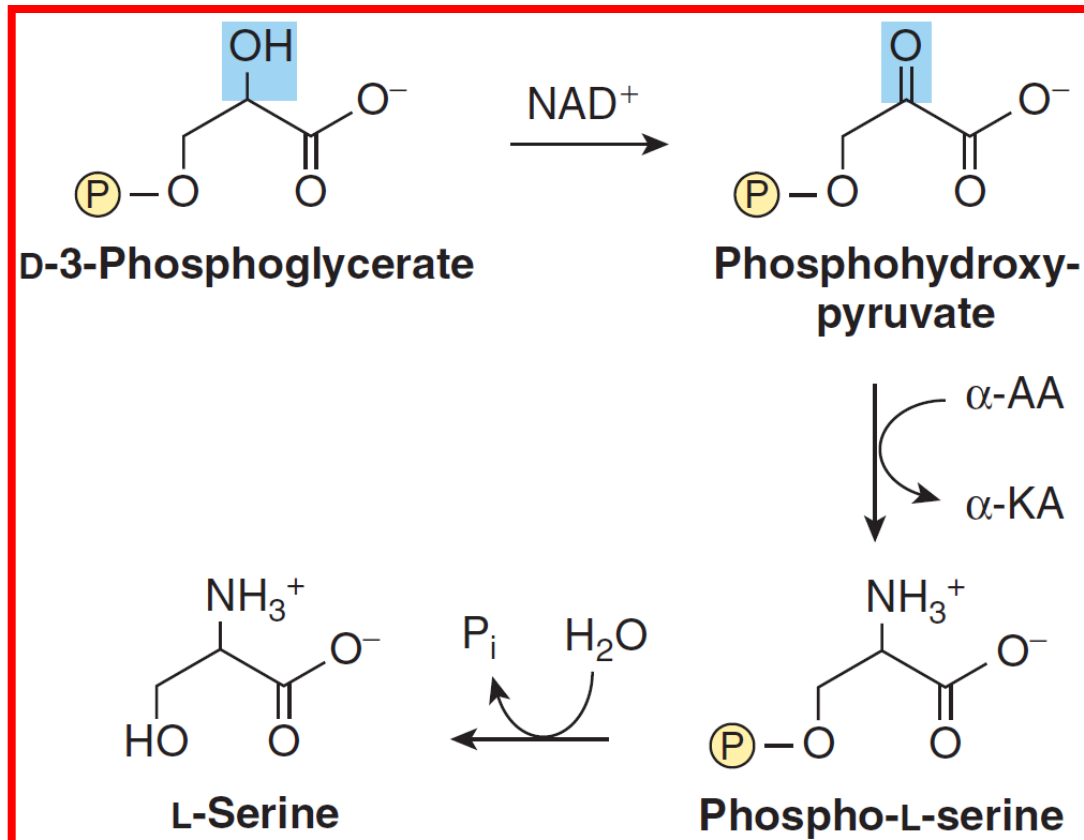


Ser

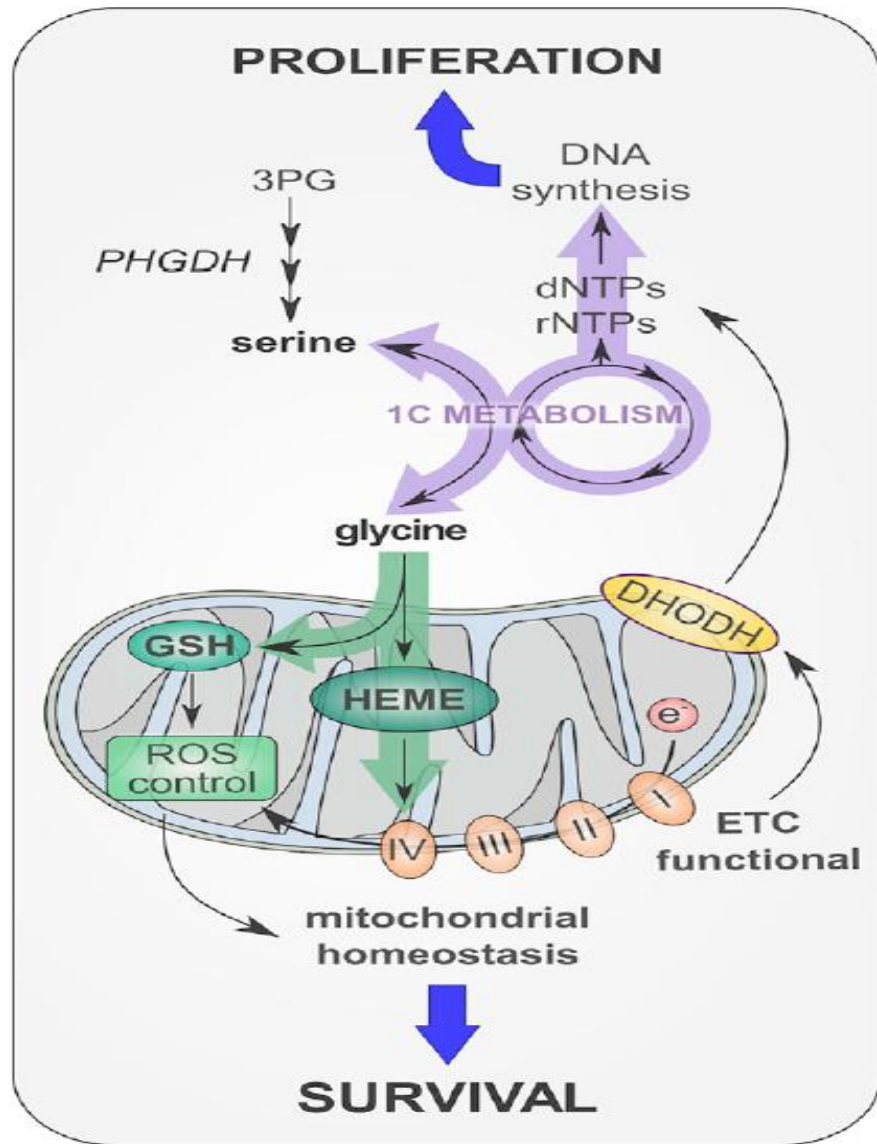
Ser серин – при окислении гидроксильной группы **3-фосфоглицерата** (**3-фосфоглицерат дегидрогеназа**) получается **3-фосфогидроксипируват**.

Затем – **2) фосфосерин аминотрансфераза** – **фосфо-L-серин**.

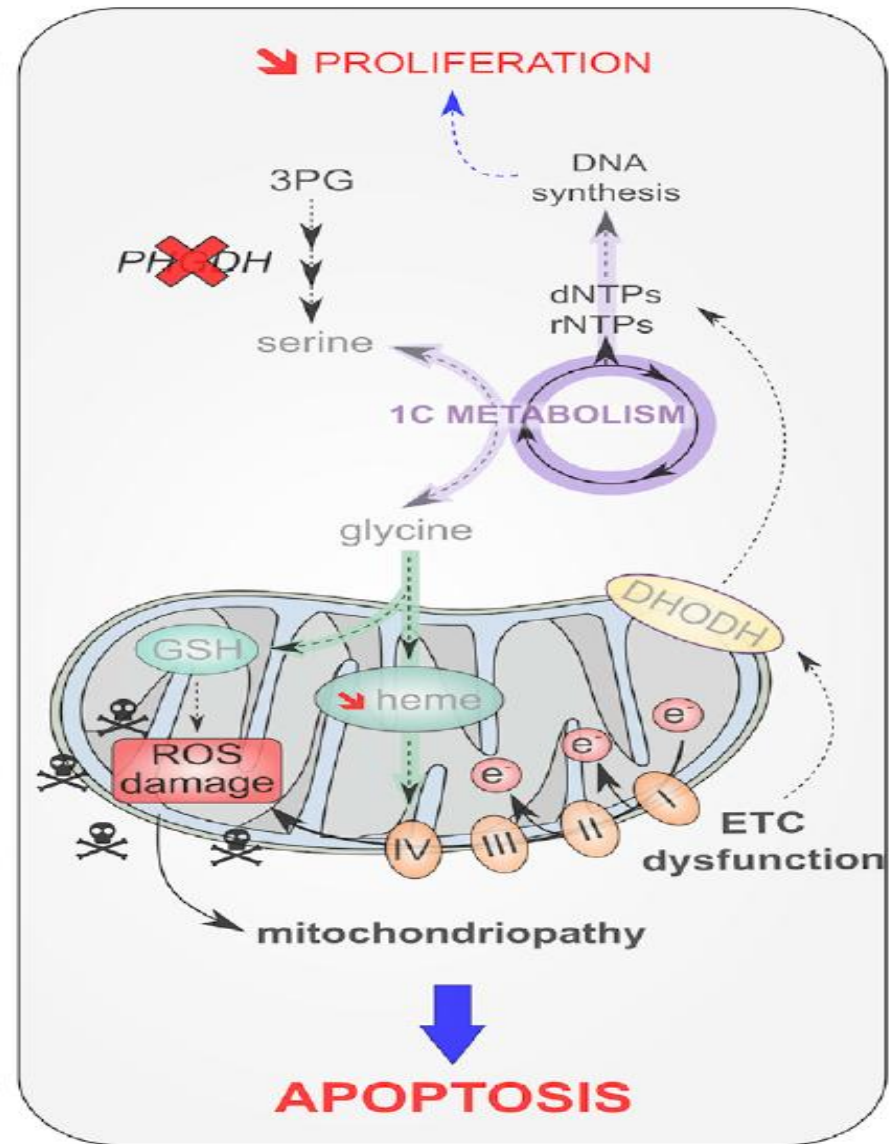
3) фосфосерин фосфатаза – **Ser**



CONTROL



PHGDH^{KD}



Vandekeere S. 2018. !! **Ser** synthesis via **phosphoglycerate dehydrogenase (PHGDH)** is essential for **heme** production in EC.

Neu-Laxova syndrome

Ричардом **Неу**, Ренатой **Лаксовой** в **1972** году.

Ведёт к смерти сразу после рождения.

Причина мутации в одном из 3 генов:

- PHGDH (***3-phosphoglycerate DH***),
- PSAT1 (***phosposerine aminotransferase***)
- PSPH (***phosposerine phosphatase***)

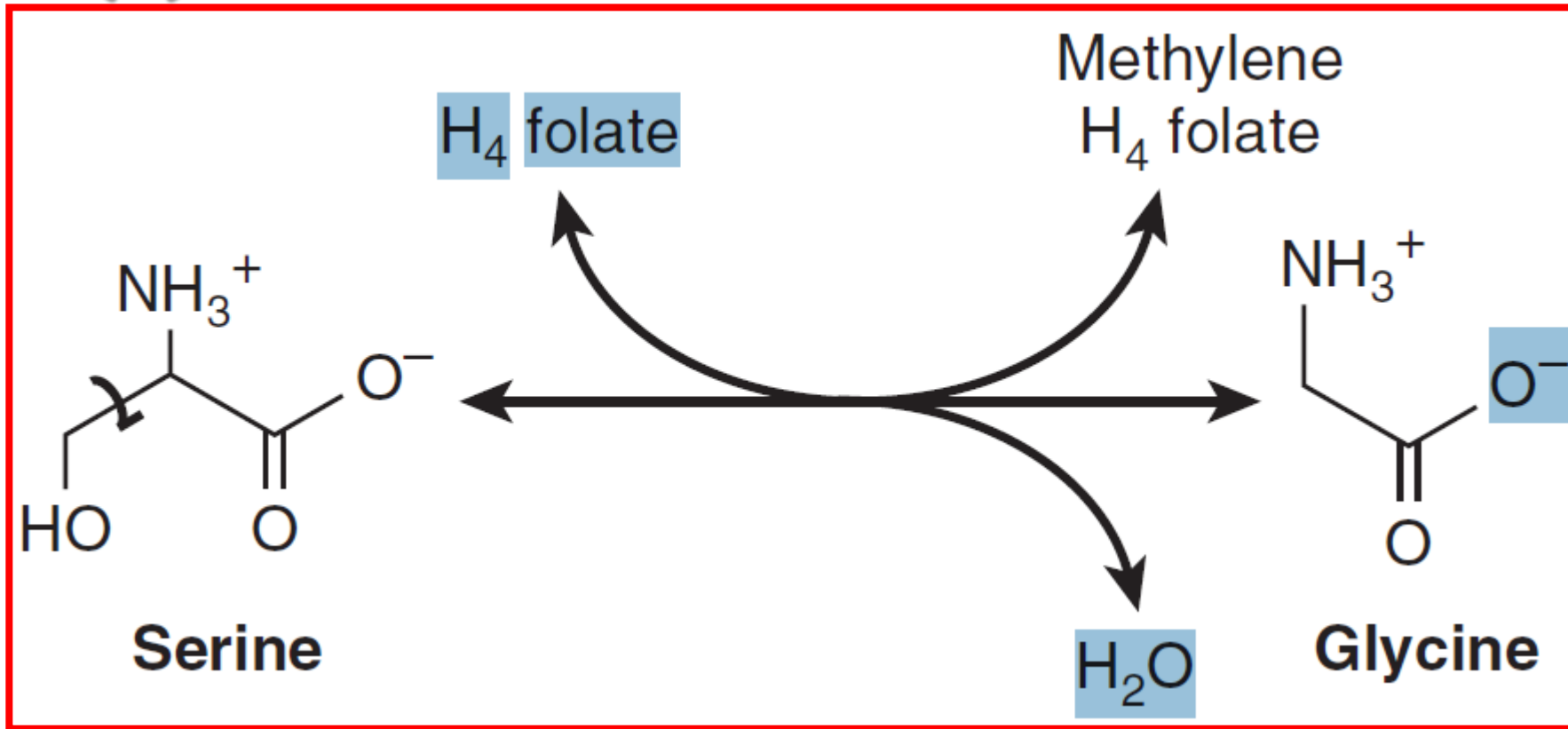


Gly

Gly глицин –

1. обмене **серина** (**Ser**);
 2. катаболизме **холина** (**B₄**);
 3. при трансаминировании* **глиоксиловой**
кислоты (глиоксилат) (**Ala, Glu**)
- * - сдвиг в сторону синтеза **Gly**.

Gly, G - глицин (1)

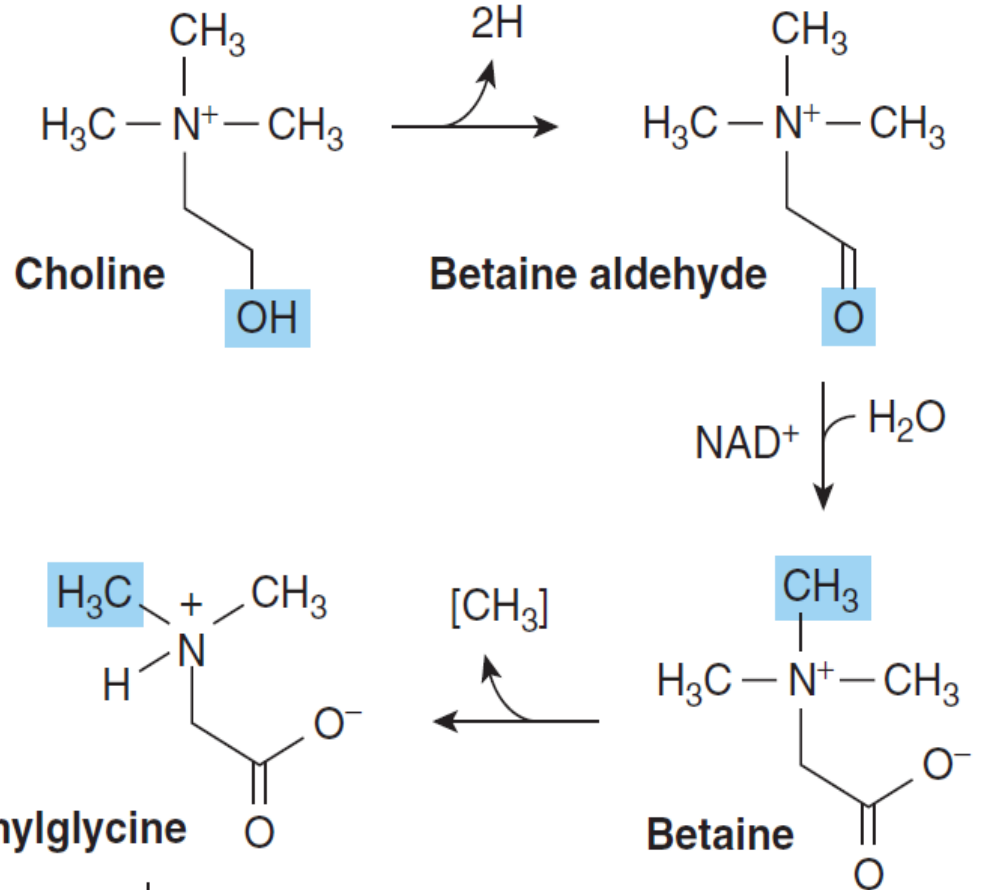


Фермент – **серин гидроксиметилтрансфераза**
SHMT

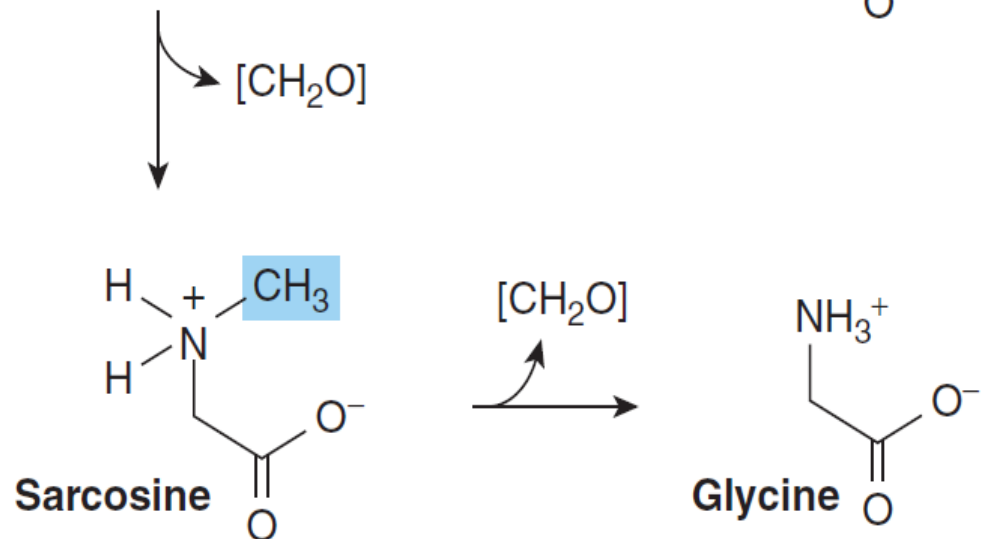
фолат – **витамин B₉**

Gly, G - ГЛИЦИН (2)

Витамин B₄



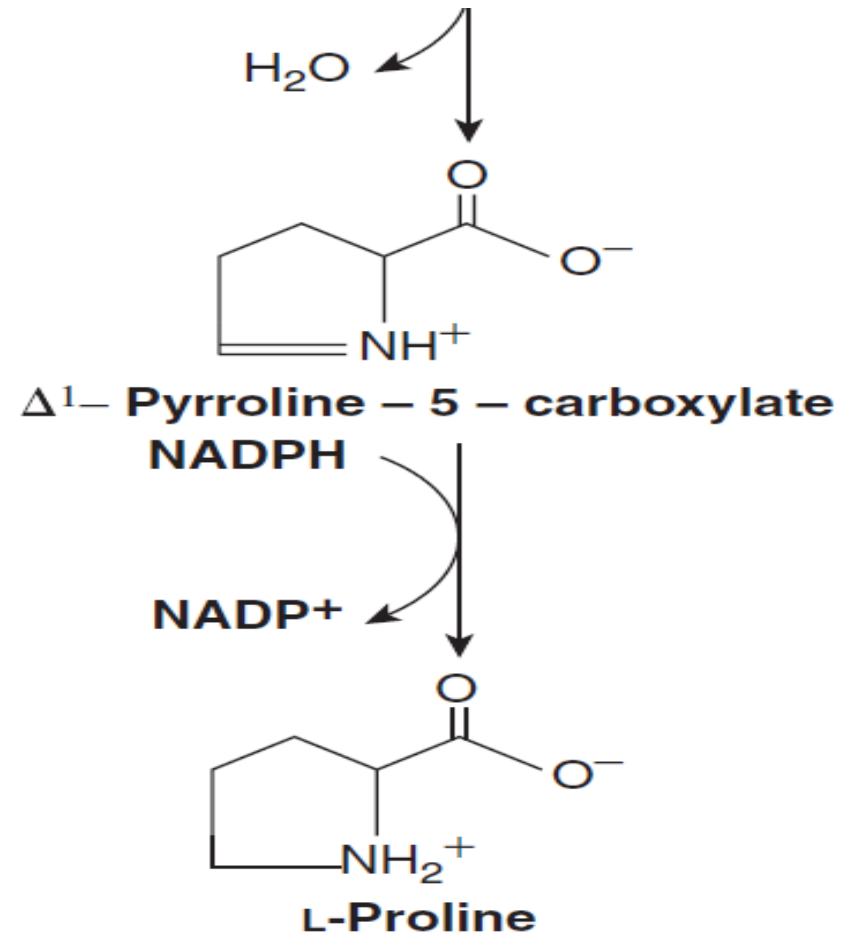
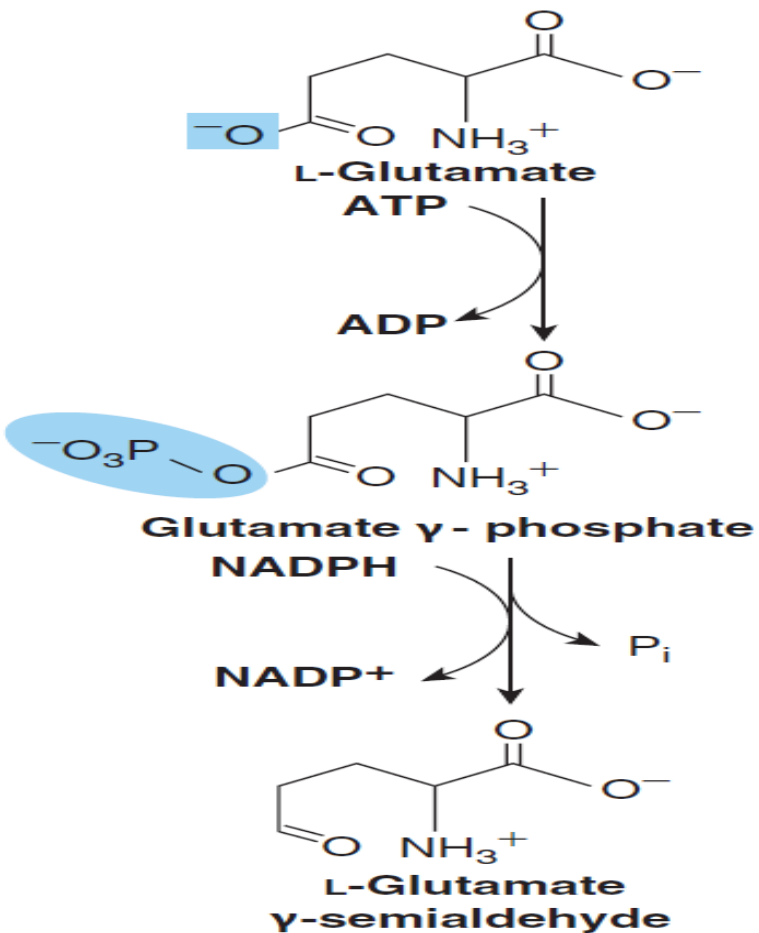
Витамин B₁₆



Pro

Pro, P - пролин – синтезируется из Glu в 4 этапа:

1. Фосфорилирование **Glu** в **глутамат γ -фосфат**,
2. Восстановление в **глутамат γ -полуальдегид**,
3. Спонтанно циклизация – **пирролин-5-карбоксилат**,
4. Восстановление - **пролин**

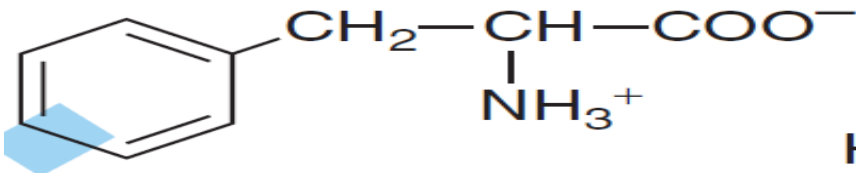
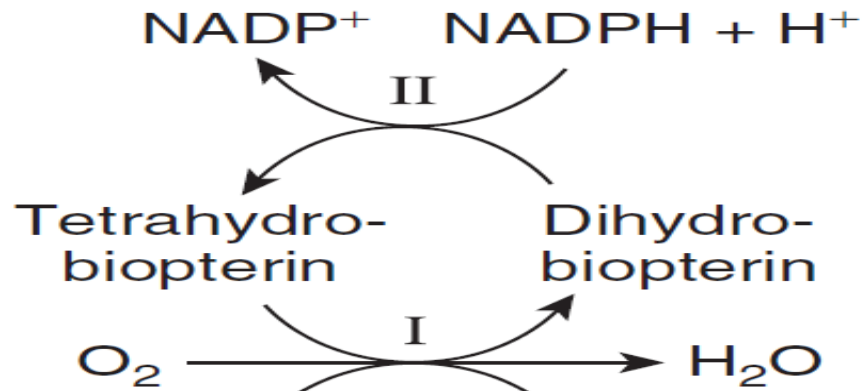


Phe & Tyr

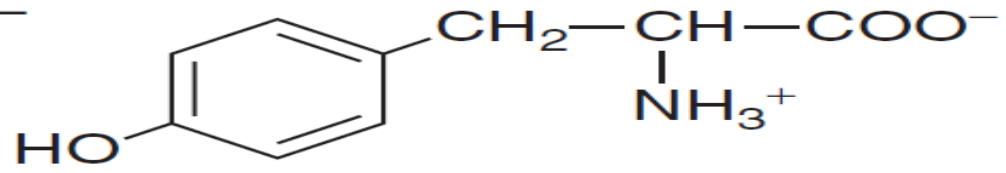
Tyr, Y - тирозин – синтезируется из **Phe**

Фенилаланин гидроксилаза

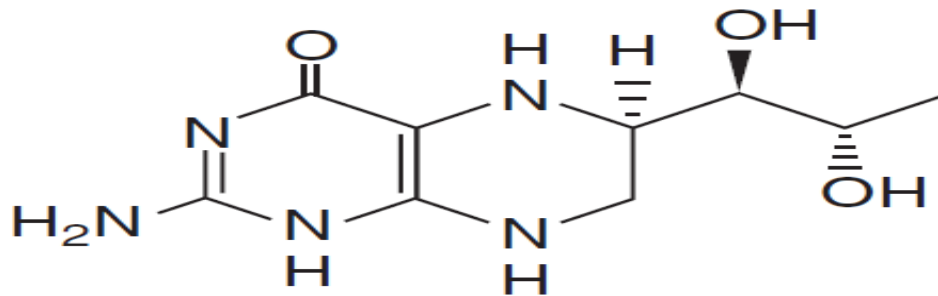
Реакция необратима.



L-Phenylalanine

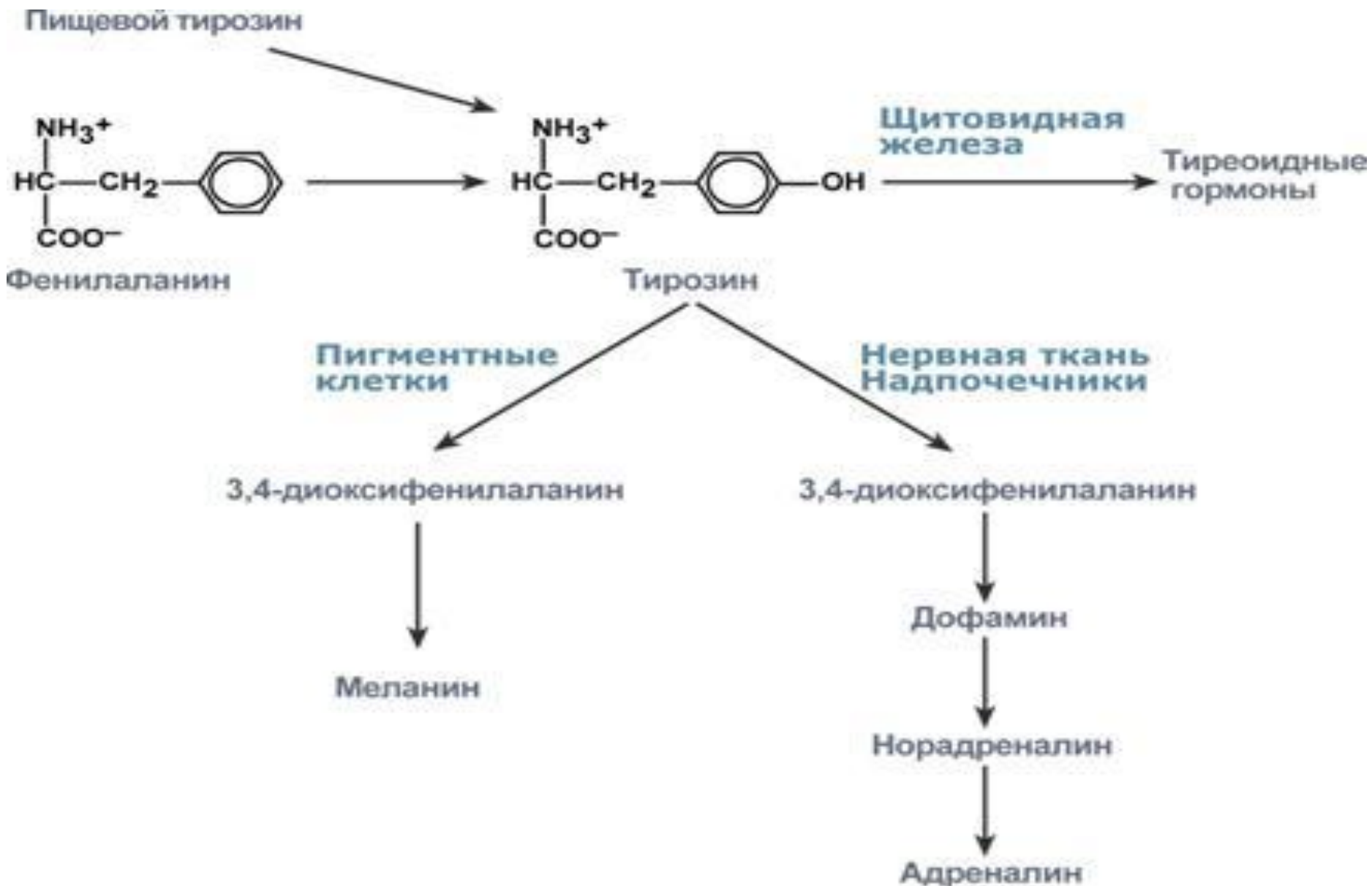


L-Tyrosine



Tetrahydrobiopterin

Пути превращения тирозина (Tyr, Y)



Синтез дофамина



Тетрагидробиоптерин (ВН₄) — кофермент, в процессах гидроксирования ароматических АК.

- **фенилаланингидроксилазы** - **Phe** в **Tyr**.
- **тирозингидроксилазы** - **Tyr** в **ДОФА**,
- **триптофангидроксилазы** - гидроксирование **Trp** в серотониновом пути - **5-гидрокситриптофан**.
- **NO синтетаз (NOS)** – выработка **NO** из **Arg**.

ВН₄ синтезируется из **ГТФ**

- **GTP cyclohydrolase I (GTPCH)**,
- **6-pyruvoyltetrahydropterin synthase (PTPS)**,
- **sepiapterin reductase (SR)**

**Гидроксипролин
гидроксизин**

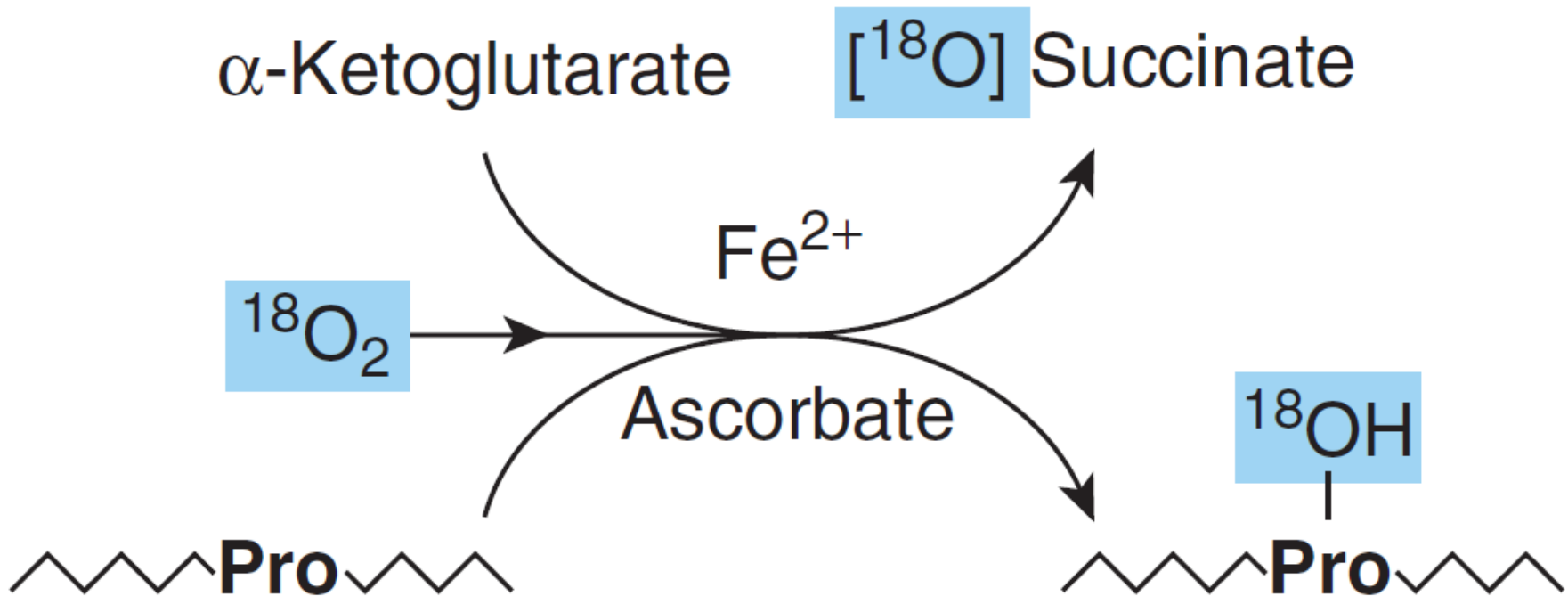
Гидроксипролин

Гидроксилизин – синтезируются из **Pro** и **Lys**

в составе коллагена при участии

пролилгидроксилазы и **лизилгидроксилазы**

O₂, витамина **C**, **Fe²⁺** и **α-кетоглутарата**.



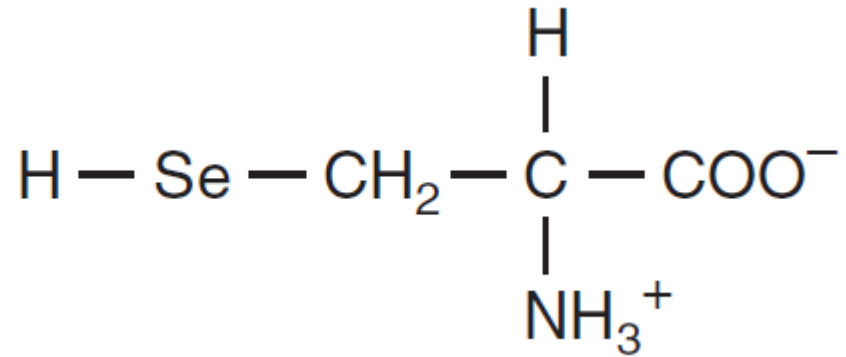
Селеноцистеин

Sec, U - селеноцистеин

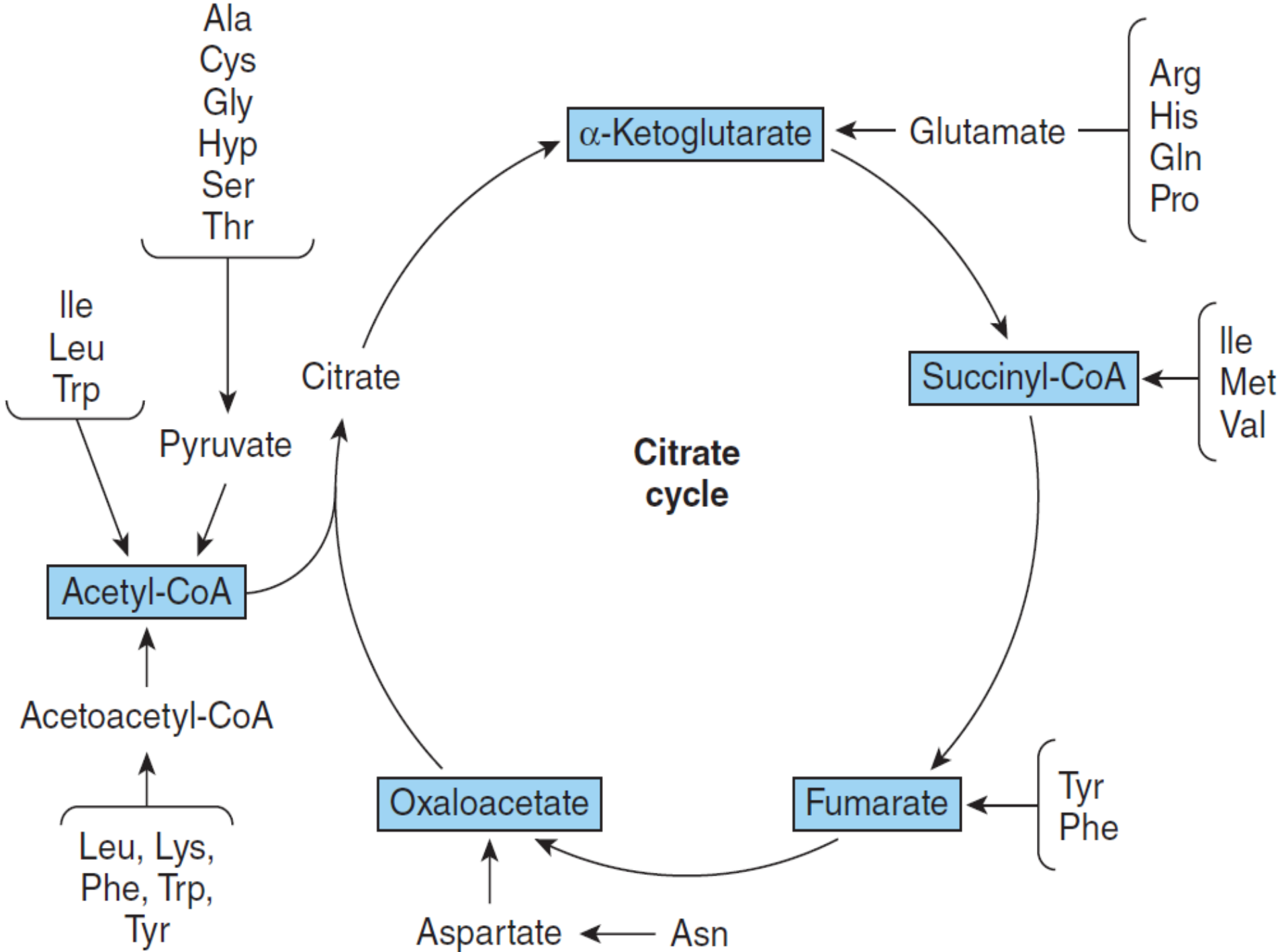
– синтезируются на **тРНК^{Ser}**

Происходит замена кислорода **серина** на **селен** из **селенофосфата** (*селенофосфат синтетаза*)

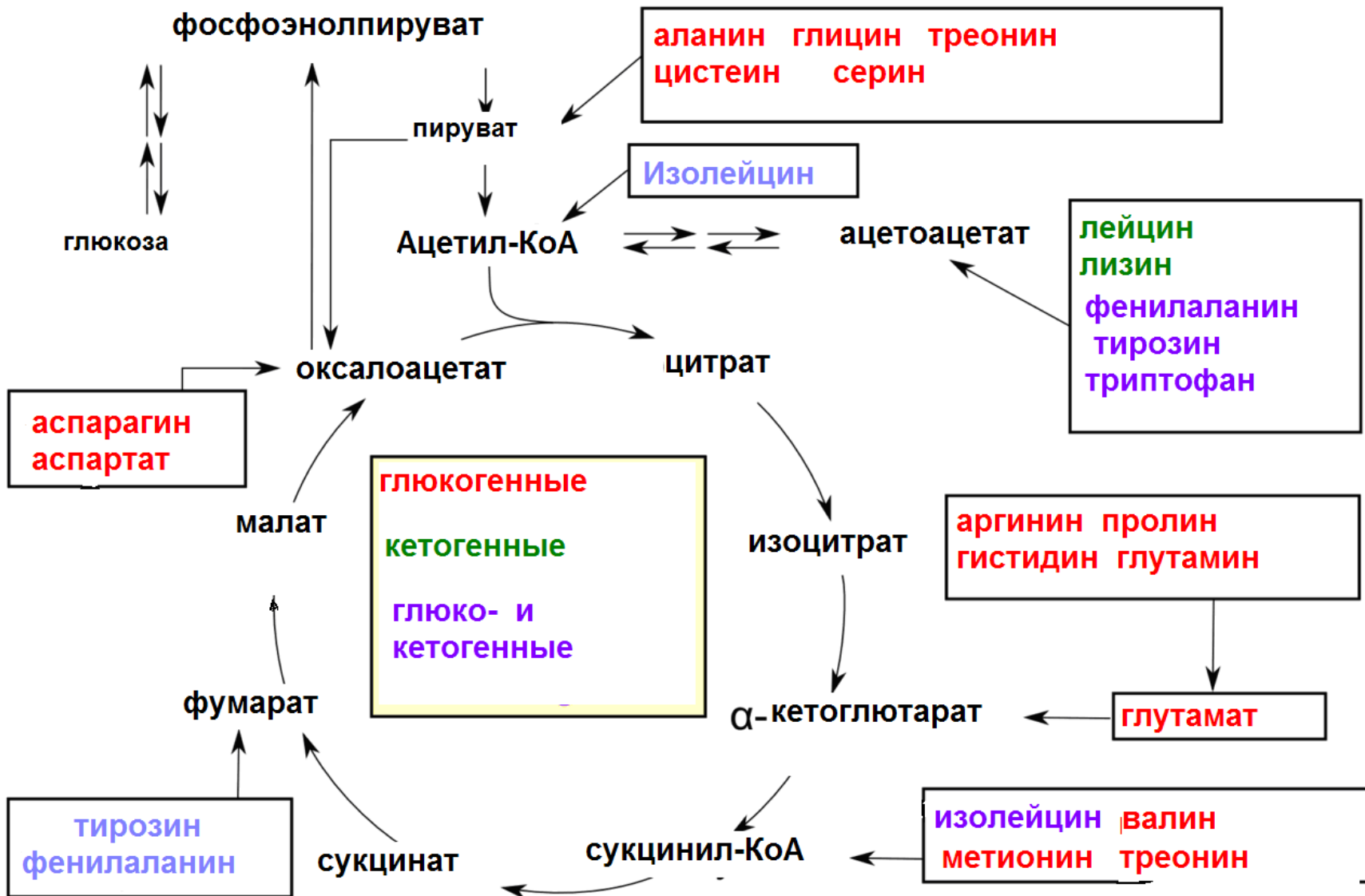
селеноцистеил-тРНК^{Sec}



Катаболизм АК



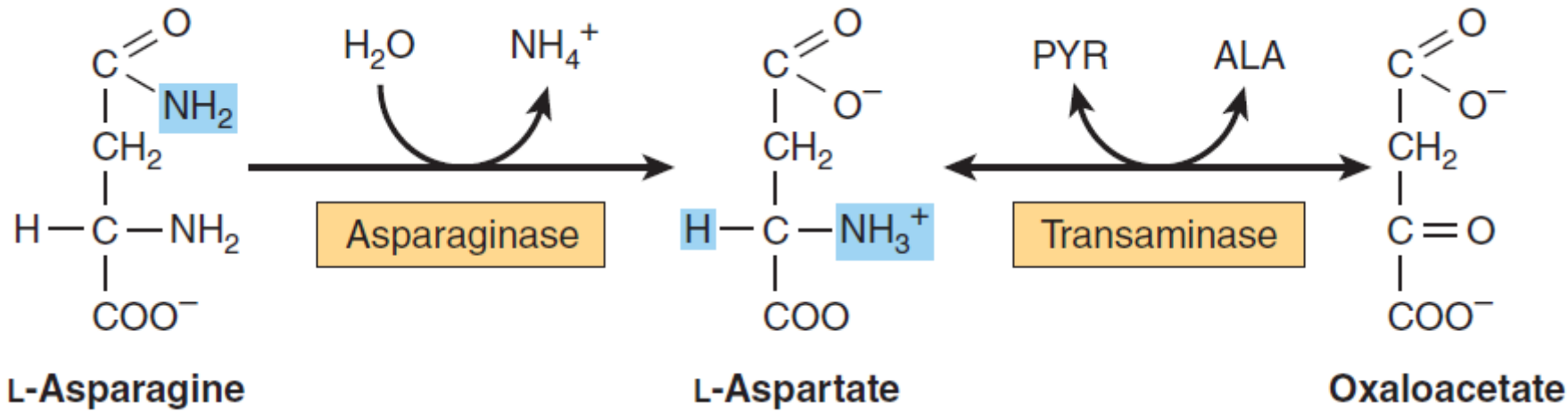
Пути превращений **АМИНОКИСЛОТ**



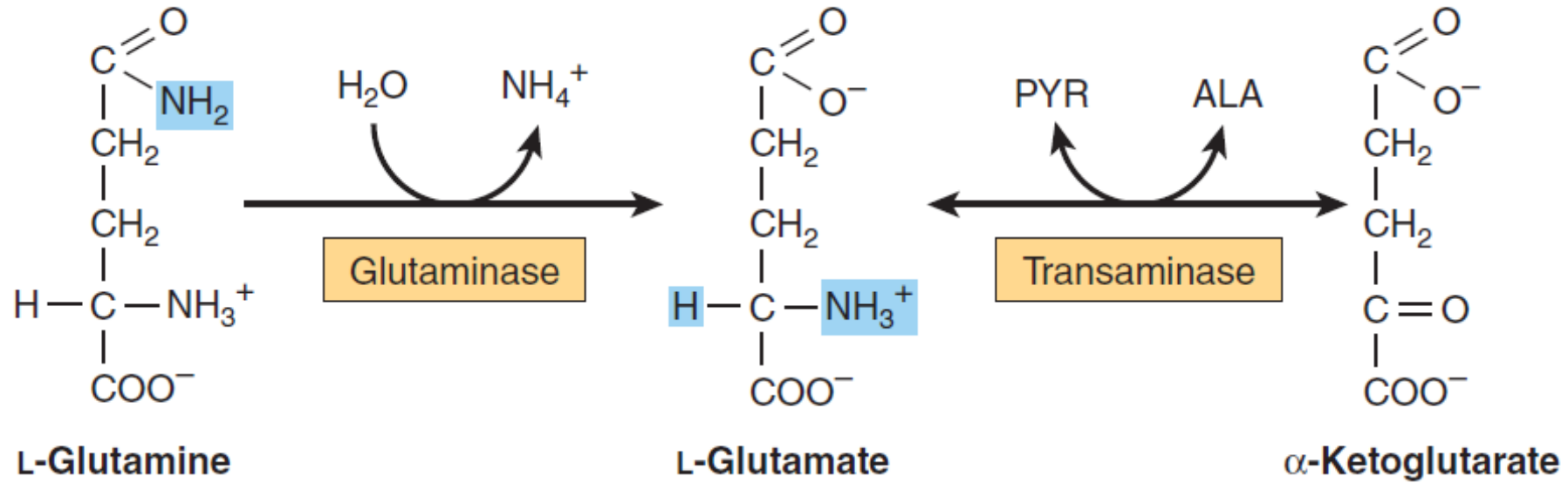
| Carbohydrate (Glycogenic) | | Fat (Ketogenic) | Glycogen and Fat (Glycogenic and Ketogenic) |
|--------------------------------------|-----|----------------------------|------------------------------------------------------------|
| Ala | Hyp | Leu | Ile |
| Arg | Met | | Lys |
| Asp | Pro | | Phe |
| Cys | Ser | | Trp |
| Glu | Thr | | Tyr |
| Gly | Val | | |
| His | | | |

Asp & Asn

Asn и **Asp** с помощью **аспарагиназы** и **трансаминазы** превращаются в **оксалацетат (ЩУК)**



Gln и **Glu** с помощью **глутаминазы** и **трансаминазы** превращаются в **α-кетоглутарат (α-КГ)**



Pro

Пролин Pro, P – не участвует в трансаминировании.
Катаболизм в митохондриях.
Превращается в **Glu** в два этапа

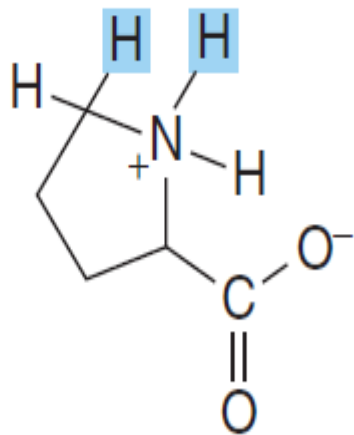
1. Пролин дегидрогеназа

**2. Пирролин-5-карбоксилат дегидрогеназа
(глутамат-γ-семиальдегид дегидрогеназа)**

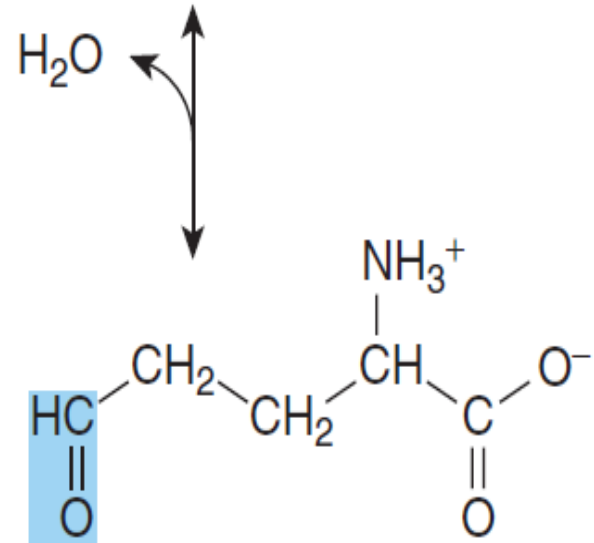
Соответственно наследственные заболевания*:

- Гиперпролинемия I типа
- Гиперпролинемия II типа

* - практически безсимптомны

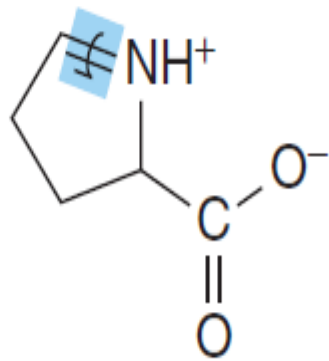
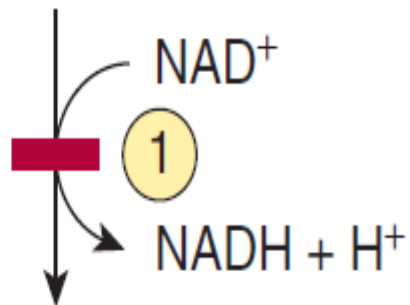


L-Proline



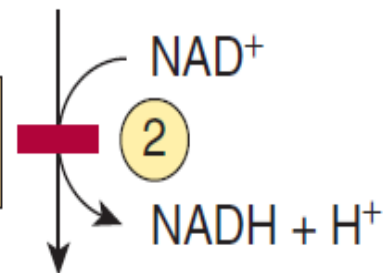
L-Glutamate- γ -semialdehyde

Proline
dehydrogenase



Δ^1 -Pyrroline-5-carboxylate

Δ^1 -Pyrroline-5-carboxylate
dehydrogenase



L-Glutamate

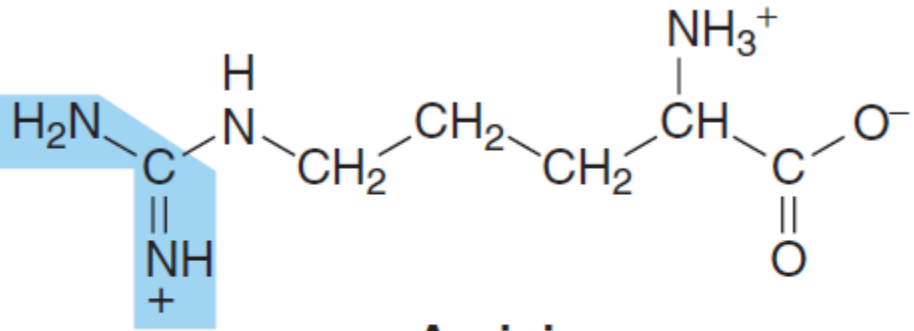
Transaminase

Pyr

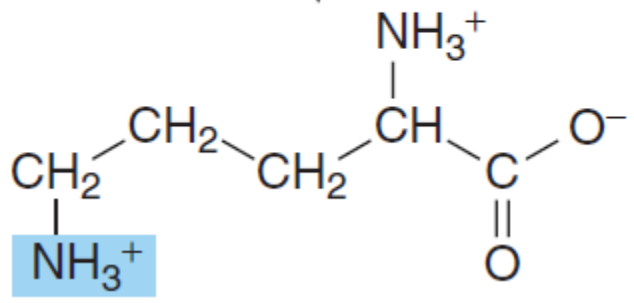
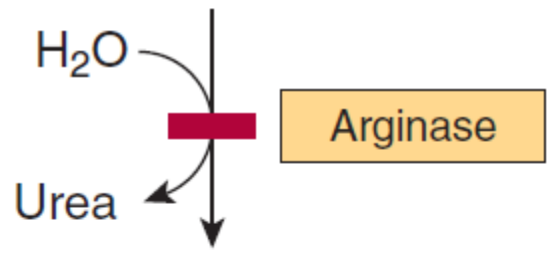
Ala

α -Ketoglutarate

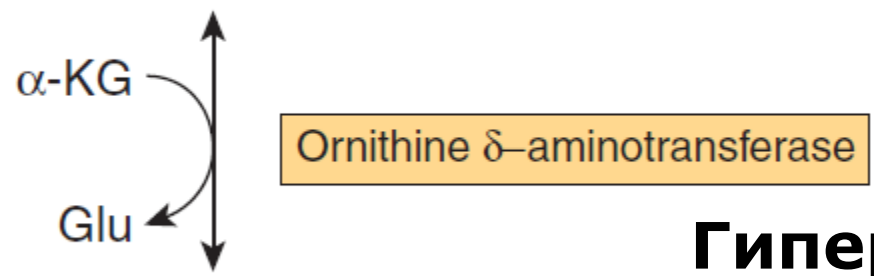
Arg & Орнитин



L-Arginine



L-Ornithine



L-Glutamate-γ-semialdehyde

Мутации **орнитин аминотрансферазы**

– приводят к гиратной атрофии сетчатки.

Гиперорнитинемический-гипераммонемический синдром – дефект в Мт переносчика – **орнитин-цитруллин антипортер**

Гипераргининемия – дефект **аргиназы**

Недостаточность *аргиназы* (гипераргининемия)

Заболевание развивается незаметно: на протяжении месяцев - лет симптомы отсутствуют.

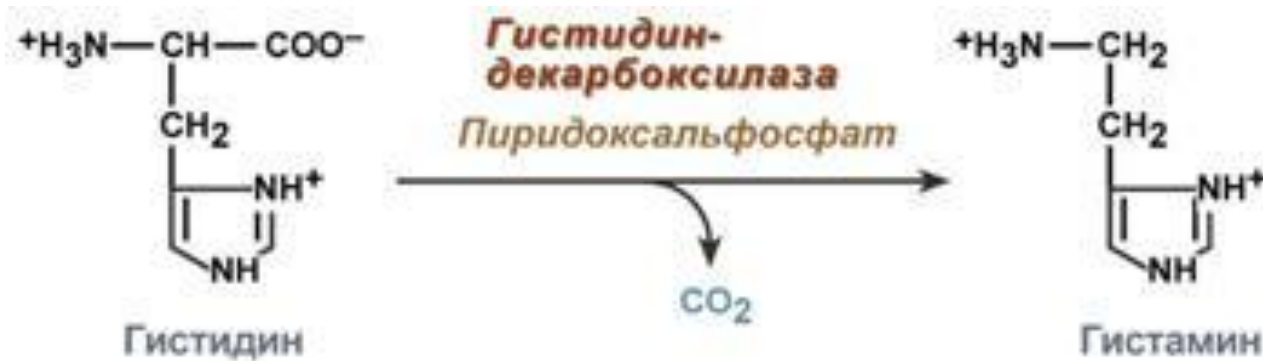
- Прогрессирующая **спастическая параплегия** с перекрещивающимися в виде ножниц ногами,
- **хореоатетоидные движения** и
- **неспособность приобретения основных навыков** у ранее здорового ребенка указывают на дегенеративные изменения в **ЦНС**.
- прогрессирующая умственная отсталость
- судороги,
- гепатомегалия .



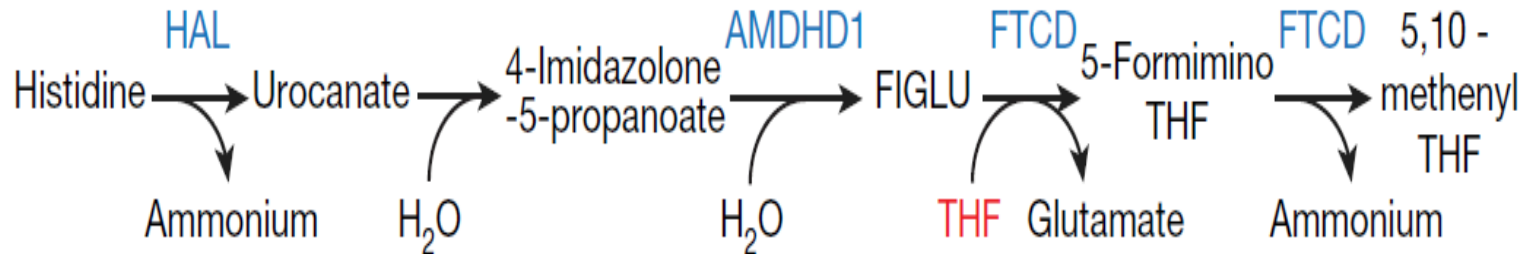
Напоминает **церебральный паралич**.

ГИСТИДИН

Реакция синтеза гистамина



Распад гистидина

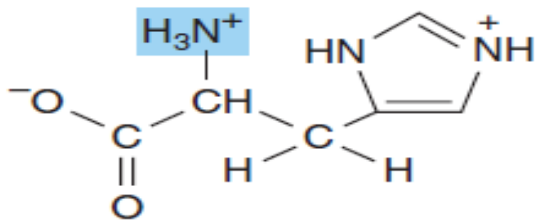


HAL - histidine ammonia lyase

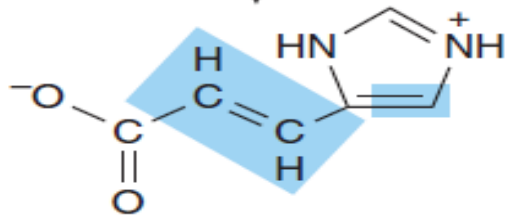
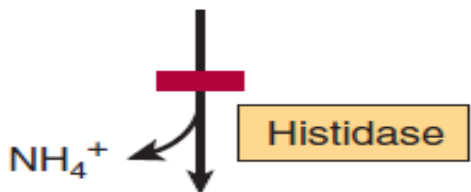
AMDHD1 - amidohydrolase domain containing 1

FTCD - formimidoyltransferase cyclodeaminase

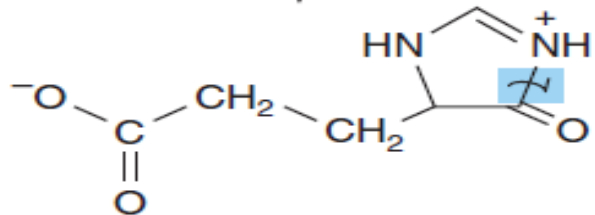
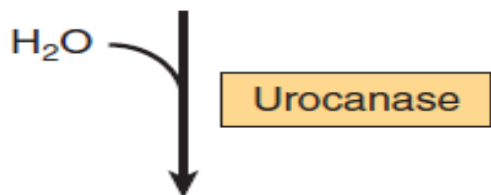
FIGLU - formiminoglutamic acid



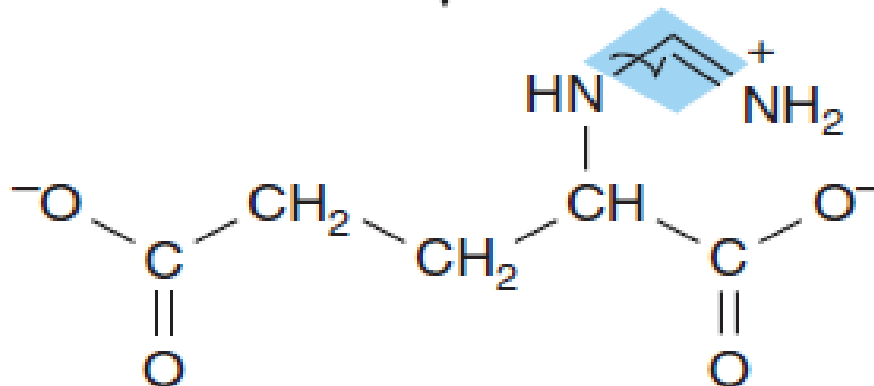
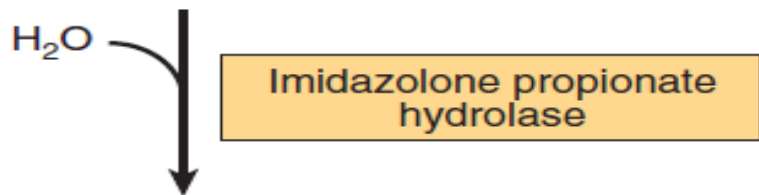
L-Histidine



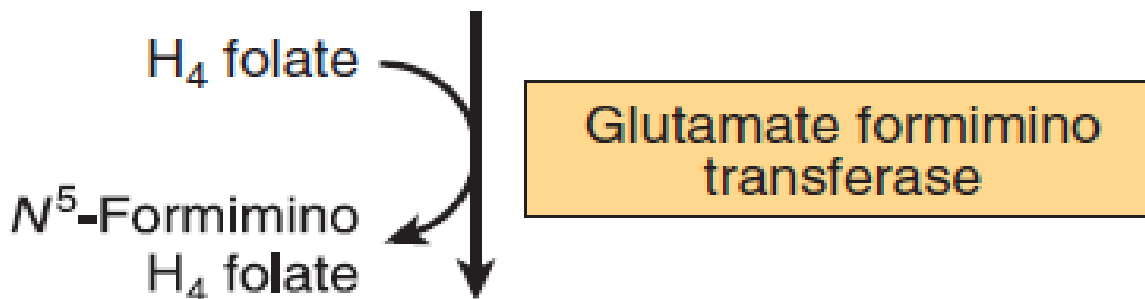
Urocanate



4-Imidazolone-5-propionate



N-Formiminoglutamate (Figlu)



L-Glutamate

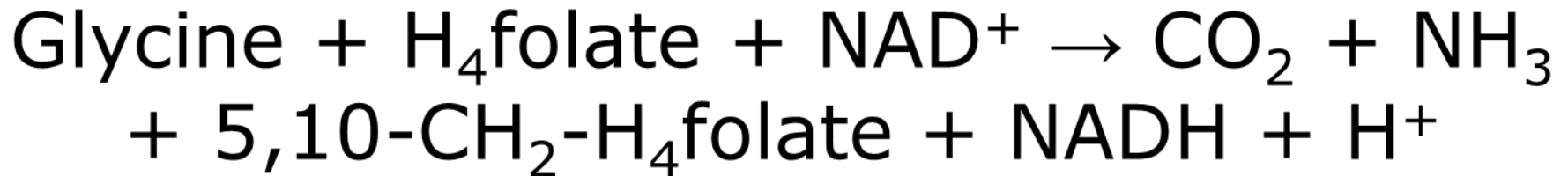
α-Ketoglutarate

При недостатке **B₉**
экскретируется **Figlu**

Gly

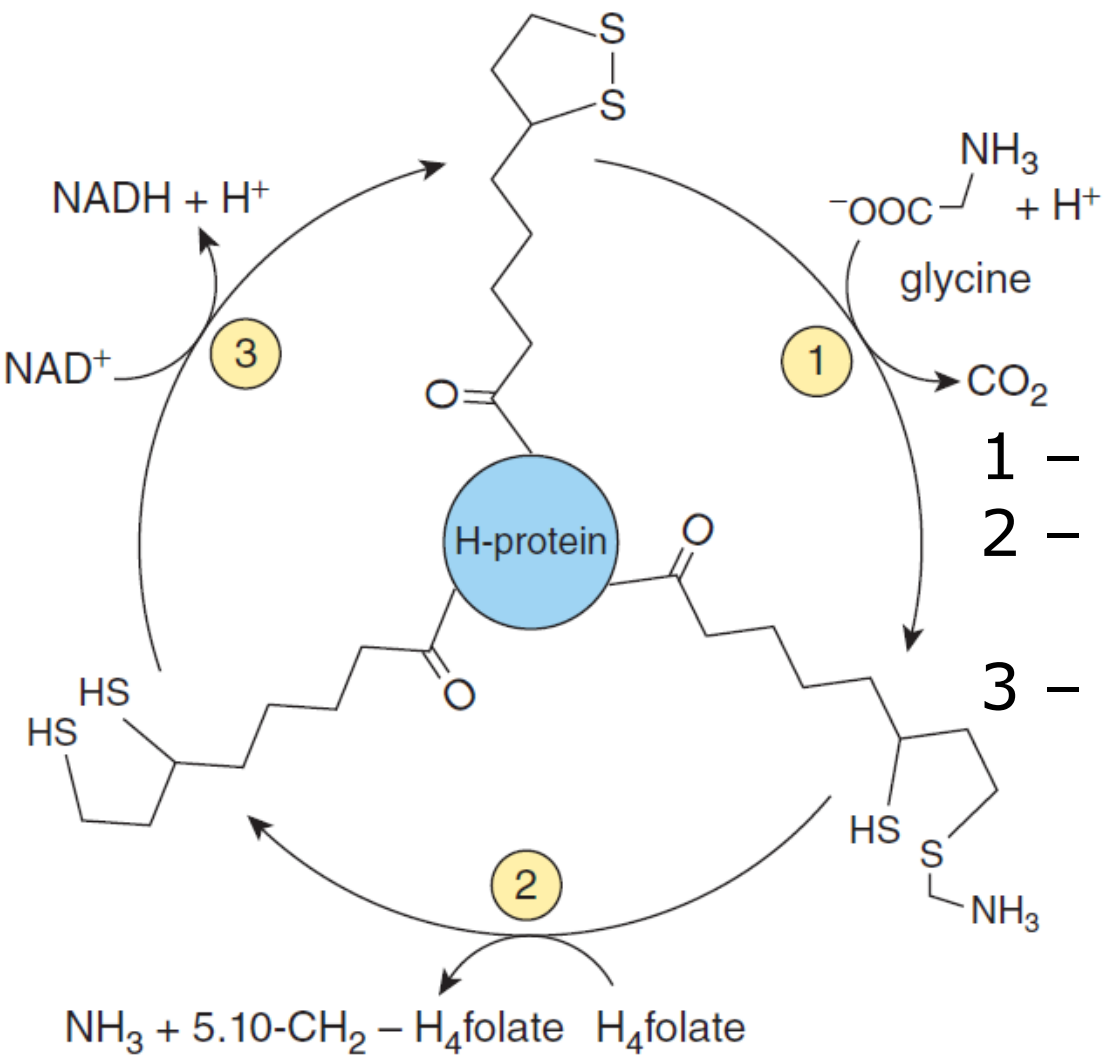
Глицин расщепляющий комплекс

Находится в митохондриях, расщепляет **Gly** до **CO₂**, **NH₃** и **N⁵,N¹⁰-метилтен тетрагидрофолата**

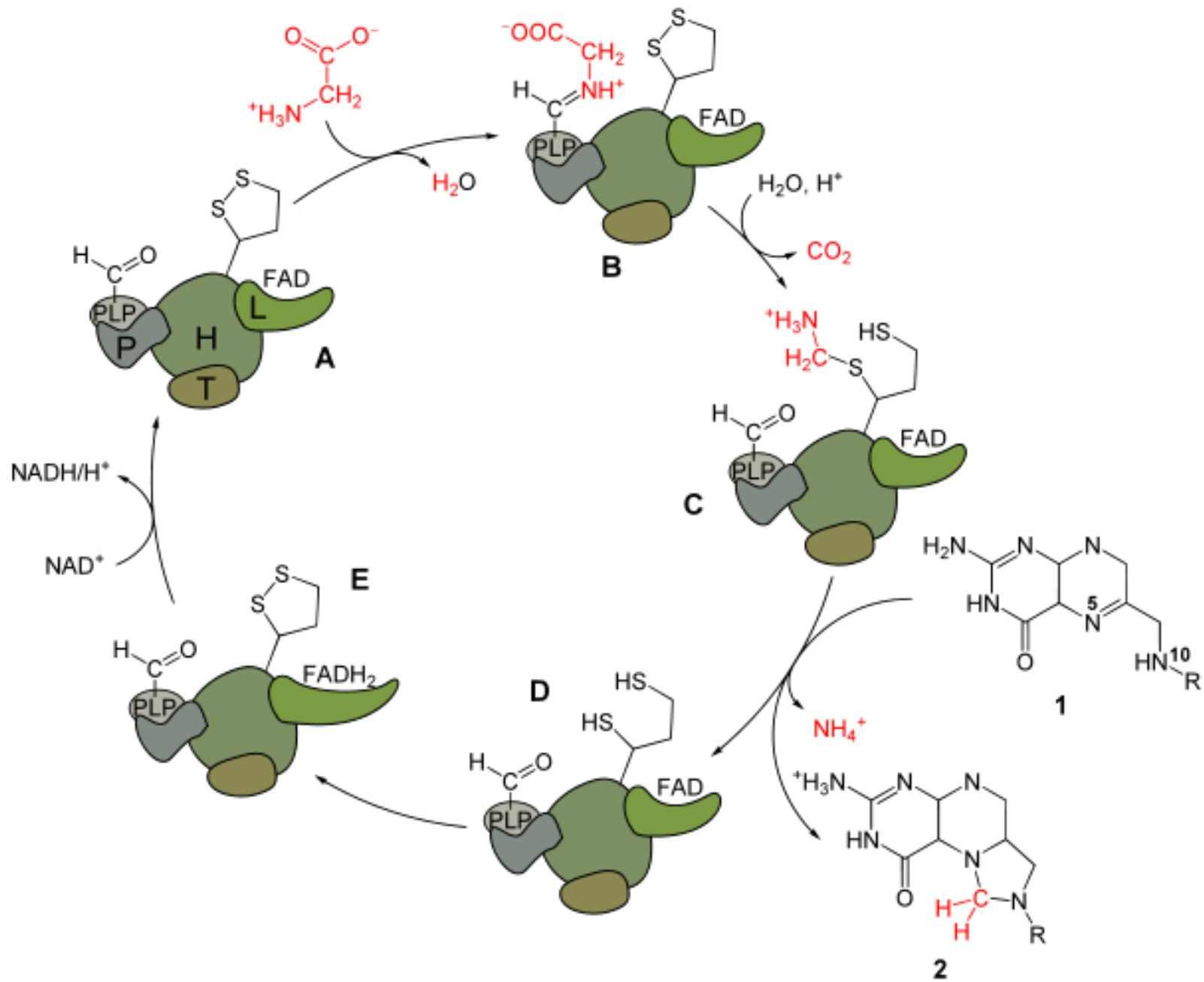


Глицин расщепляющий комплекс имеет три фермента и «Н-белок» с прикрепленной **дигидролипоевой кислотой (витамин N)**.

Глицин расщепляющая система (GCS) комплекс декарбоксилирования Gly



- 1 - глицин ДГ (P-белок)
- 2 - аминотетилтрансфераза (T-белок)
- 3 - дигидролипоамид ДГ (L-белок)



Некетогенная гиперглицинемия (глициновая энцефалопатия) - 2-я по частоте после **фенилкетонурии**.

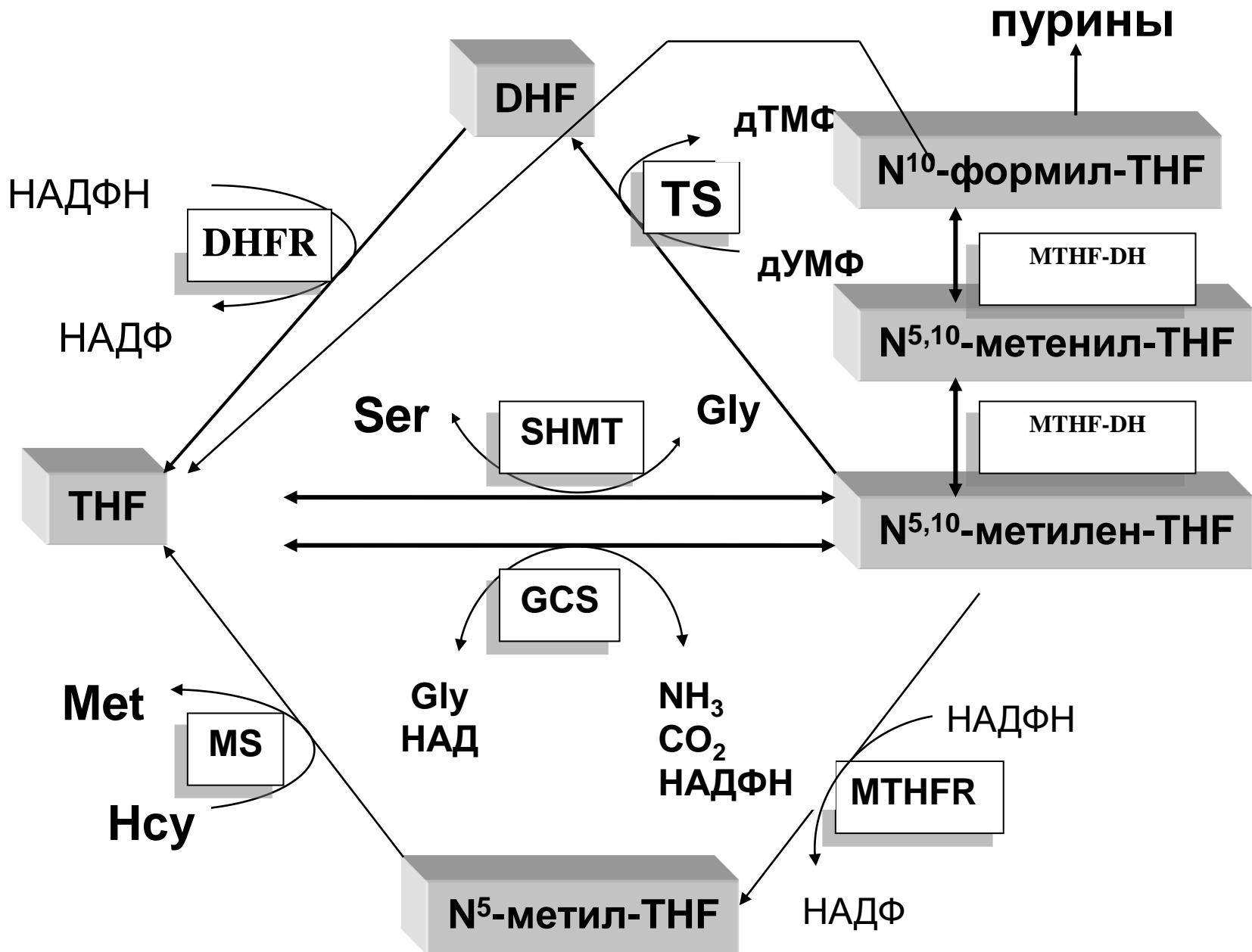
Дефект **GCS** (1969) чаще всего **P**-белка, реже **T**-белка (H42R)

- **Gly** накапливается во всех тканях организма, включая ЦНС.

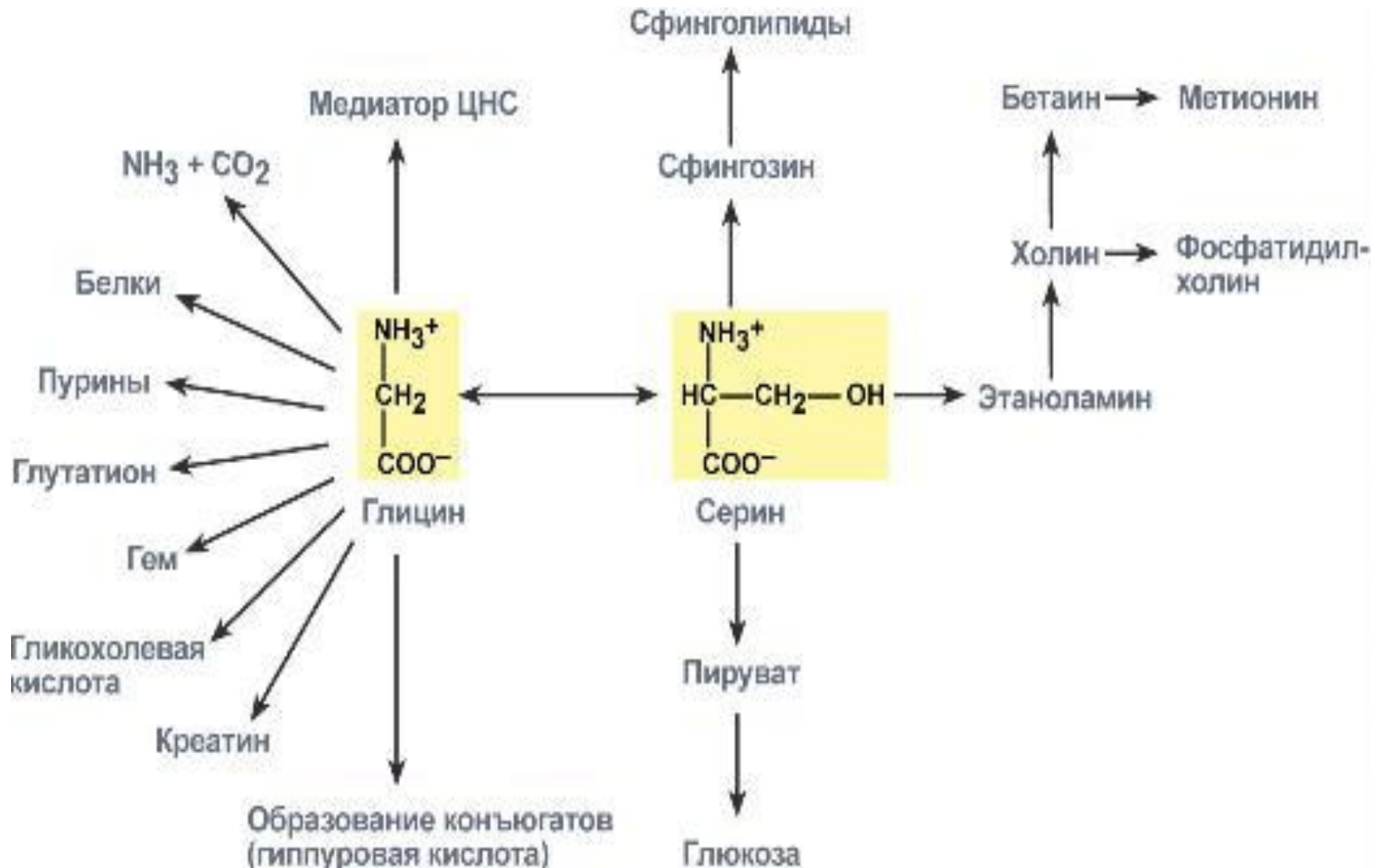
Первичная гипероксалатемия - связана с невозможностью катаболизировать **глиоксиловую кислоту**, которая образуется при дезаминировании **глицина**. Превращение **глиоксилата** в **оксалат** - причина **МКБ, нефрокальциноза**.

Глицинурия может быть результатом нарушения реабсорбции **Gly** в почечных канальцах.

Реакция взаимопревращения Gly и Ser

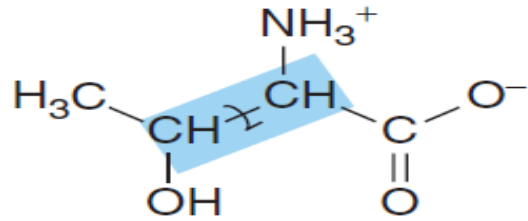


Пути использования серина и глицина



Thr

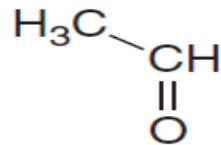
Треонин альдолаза расщепляет **Thr** до глицина и ацетальдегида.



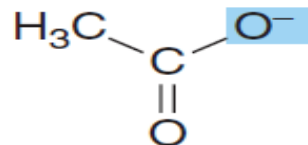
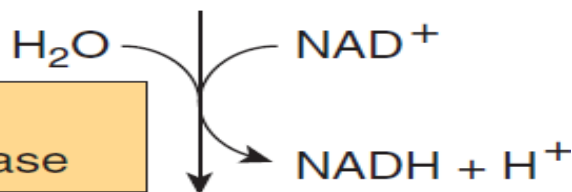
L-Threonine

Threonine
aldolase

Glycine

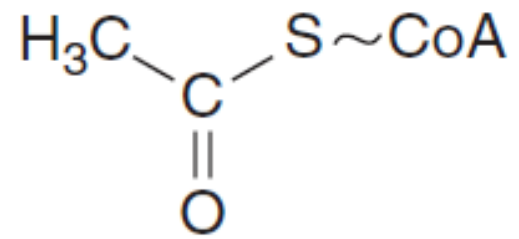
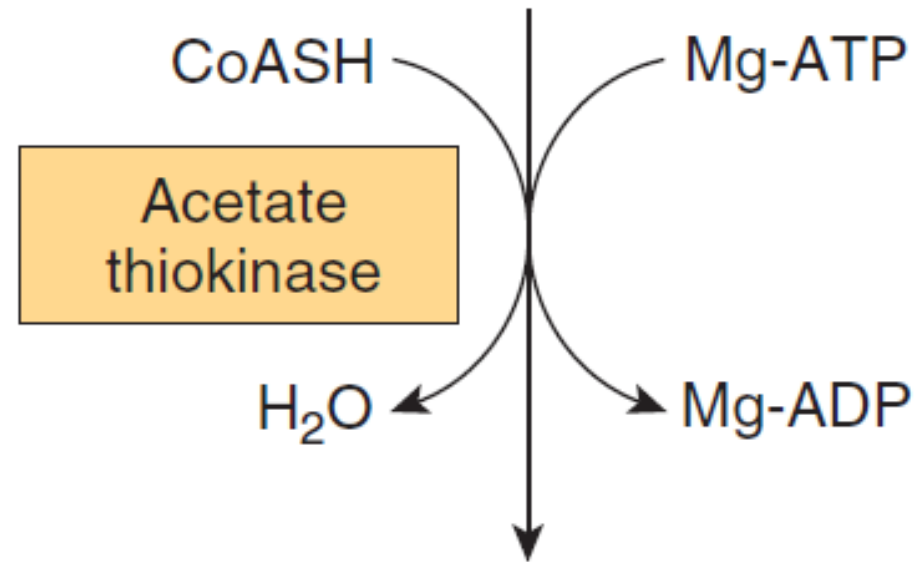


Acetaldehyde



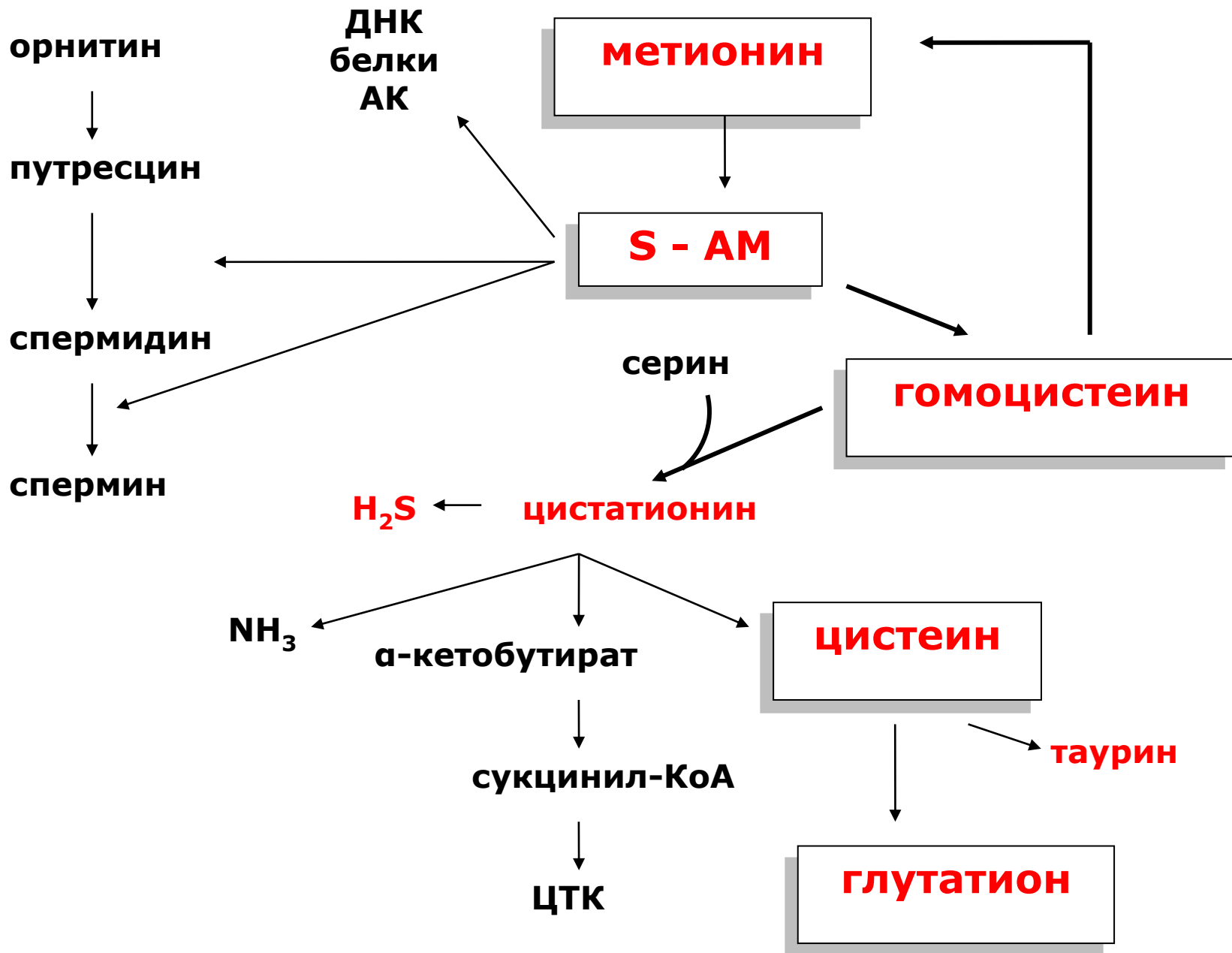
Acetate

Acetate



Acetyl-CoA

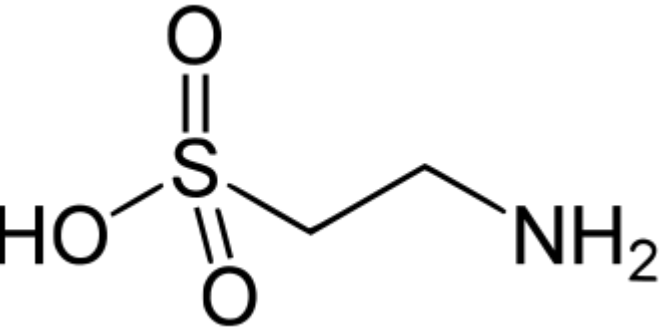
MeT



Пути использования **ЦИСТЕИНА**



Таурин — сульфокислота, образующаяся в организме из аминокислоты **цистеина**



Tau необходим для функции мышечной и сердечнососудистой, нервной систем, сетчатки глаза, синтеза жёлчи.

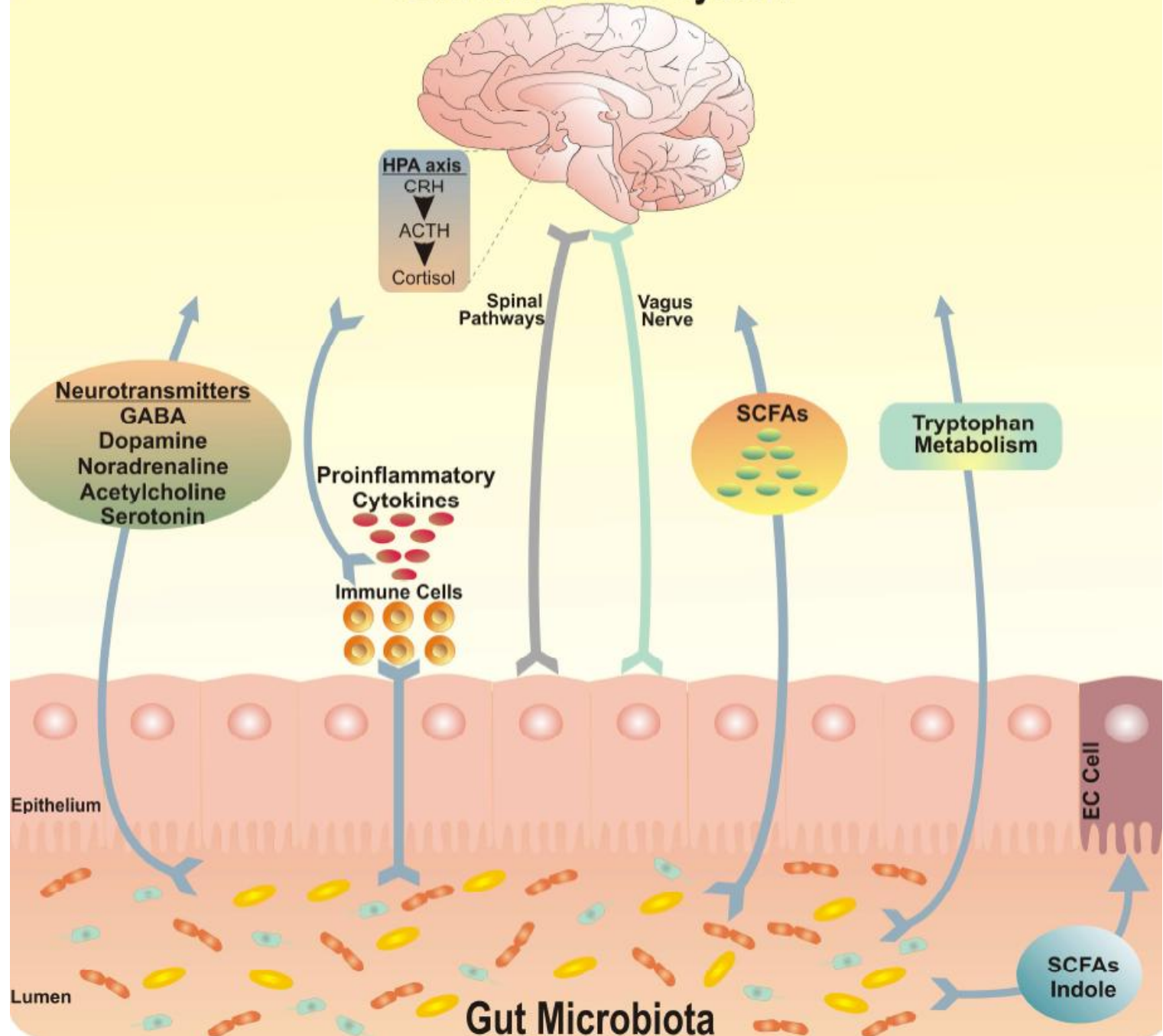
Антиоксидант, осморегулятор, поддерживает увлажнение кожи, контролирует транспорт ионов, имеет противовоспалительный эффект, ингибитор ренин-ангиотензиновой системы.

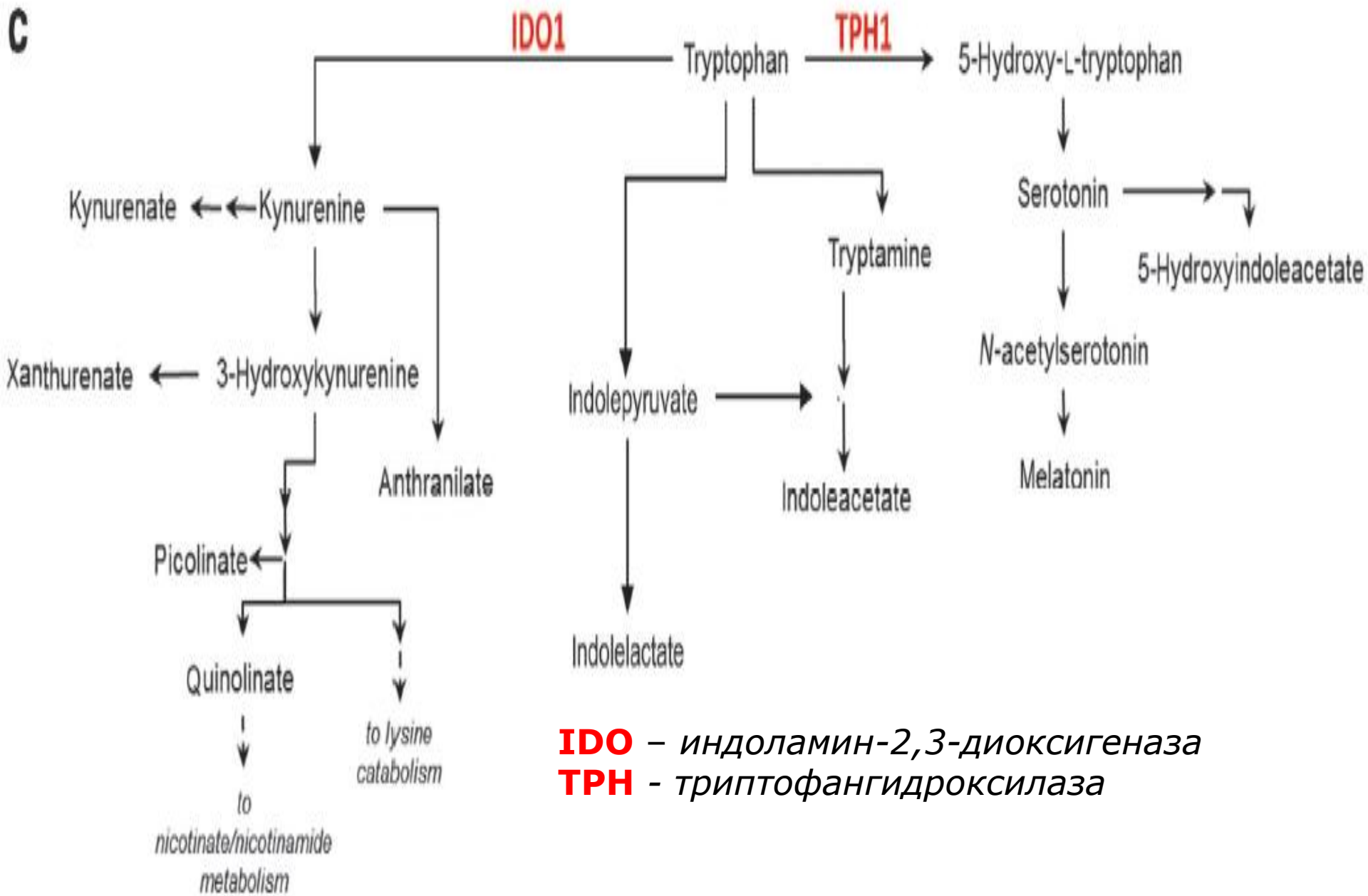
У детей с недостатком Tau – кардиомиопатия/ретинопатия

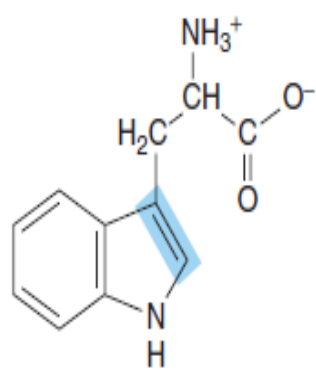
Нсу → цистатионин → Cys → цистеинсульфоновая к-та → гипотаурин → Tau

Trp

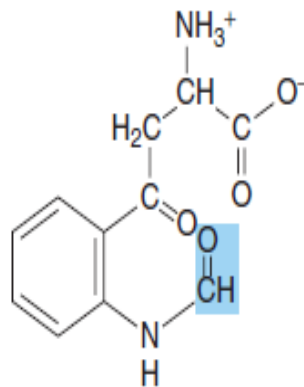
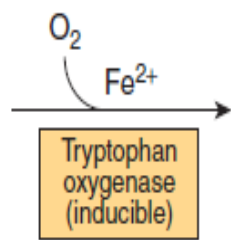
Central Nervous System



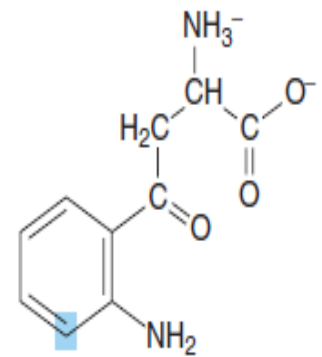
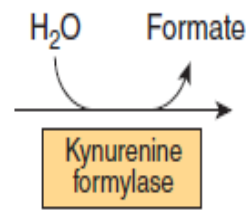
C



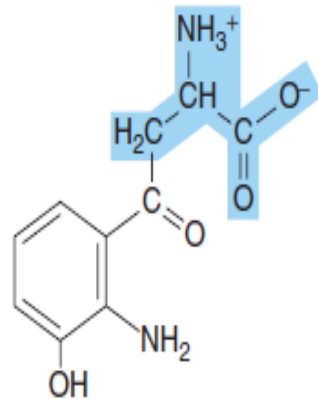
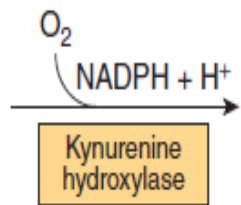
L-Tryptophan



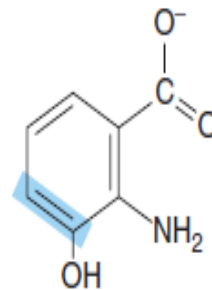
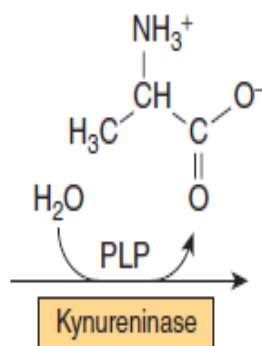
N-L-Formylkynurenine



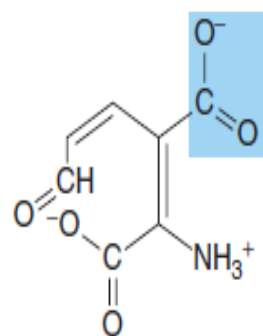
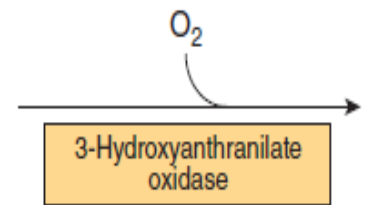
L-Kynurenine



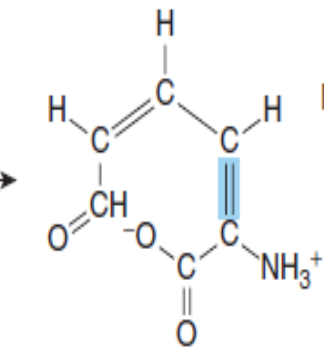
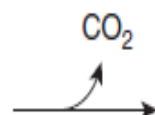
3-L-Hydroxykynurenine



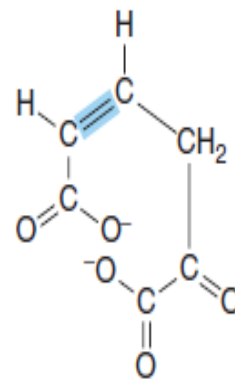
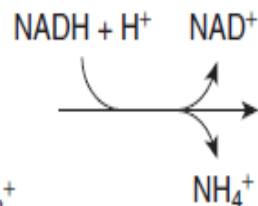
3-Hydroxyanthranilate



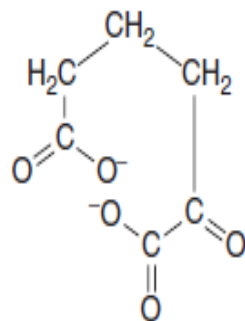
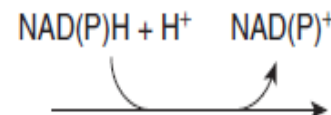
2-Acroleyl-3-aminofumarate



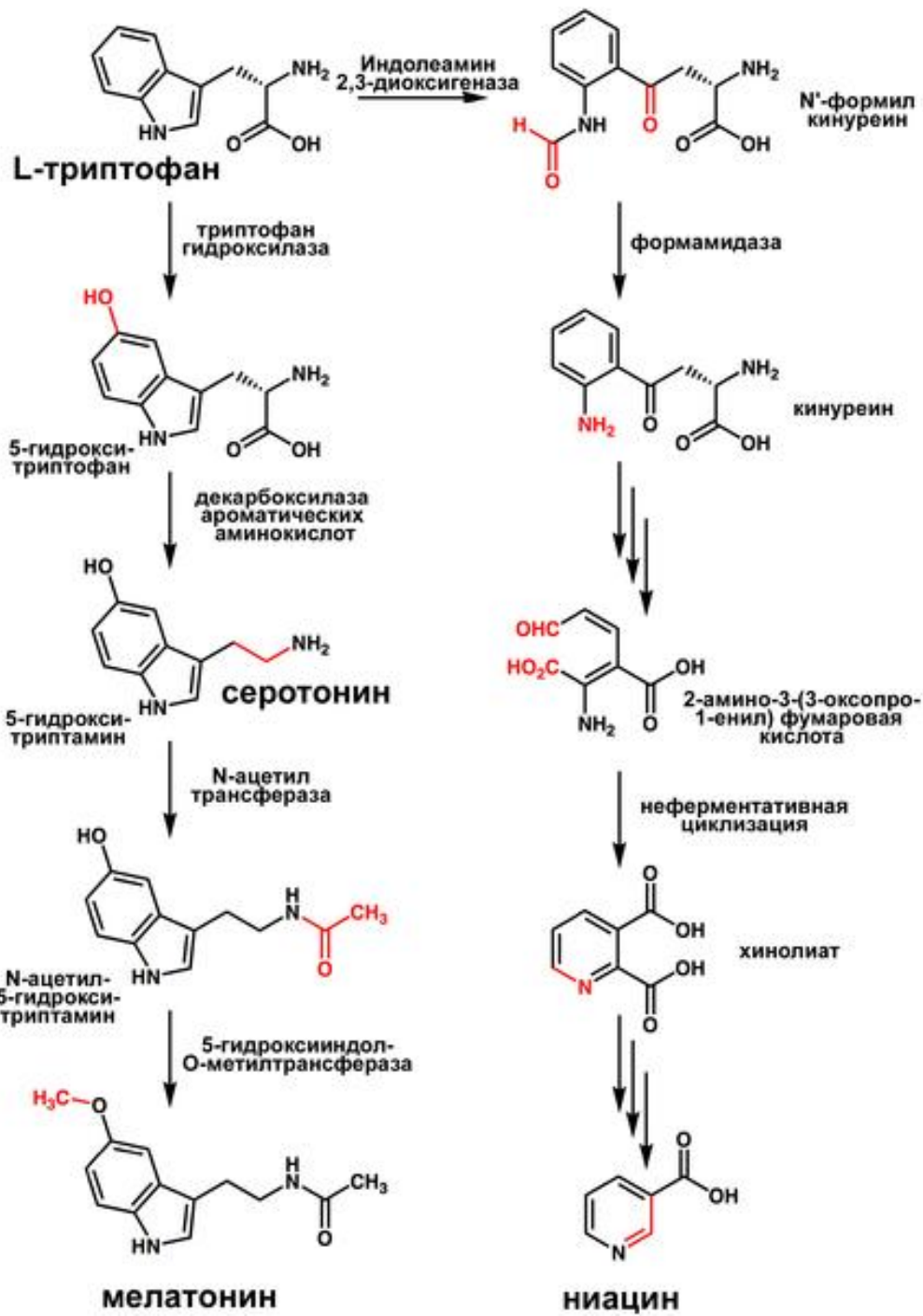
2-Amino-cis, cis-muconate semialdehyde



Oxalocrotonate



α -Ketoadipate



5-НТР (**гидрокситриптофан**) проходит гематоэнцефалический барьер, а **5-НТ** (5-гидрокситриптамин), **серотонин** - нет.

Синтез **5-НТР** из **L-Trp** происходит под действием **фенилаланин-гидроксилазы** (кофермент - **ВН₄**).

5-гидрокситриптофан декарбоксилируется в **серотонин** в результате действия **декарбоксилазы ароматических аминокислот** с помощью **витамина В₆**

Далее из **серотонина** синтезируется **мелатонин**.