

ОБЩИЕ ПУТИ ОБМЕНА АМИНОКИСЛОТ

Лекция 1

Наумов
Александр Васильевич

Доцент, кандидат мед. наук.

Белки — важная часть питания животных и человека:

- мясо, птица, рыба, молоко, орехи, бобовые, зерновые;

в меньшей степени:

- овощи, фрукты, ягоды и грибы).

В организме не могут синтезироваться все **незаменимые АК** и часть должна поступать с белковой пищей.

В процессе пищеварения ферменты разрушают потреблённые белки до **аминокислот**.

Белки разрушаются в процессе пищеварения, который начинается в желудке с **денатурации** белка в кислой среде и гидролиза с помощью ферментов - **протеаз**.

Аминокислоты, полученные в результате пищеварения, используются для:

- синтеза белков организма,
- в глюкозу в процессе **глюконеогенеза** или используются в цикле Кребса (в условиях голодания).
- АК также являются важным источником азота в питании организма.

Микрофлора толстого кишечника синтезирует АК.

Биологическая ценность (БЦ) белков обусловлена наличием в них **незаменимых АК**, их соотношением с **заменимыми**, и усвояемостью в желудочно-кишечном тракте.

Из животных белков в кишечнике всасывается более 90% аминокислот, а из растительных - только 60-80%.

Запасы белка в организме человека практически **отсутствуют**, а новые белки могут синтезироваться только из аминокислот, поступающих с пищей.

К белкам с высокой биологической ценностью относятся:

- белки яиц и молочных продуктов,
- мяса и рыбы, исключая соединительную ткань.

Менее в качественном отношении полноценны растительные белки, имеющие недостаточно сбалансированный аминокислотный состав.

Недостаток **лизина** - основная причина пониженной ценности белков **хлеба**.

Большинство круп, кроме **гречневой**, дефицитно по **лизину** и **треонину**.

Оценивают достаточность белка в рационе по **азотистому балансу**. В организме человека постоянно происходит синтез новых белков и удаление из него конечных продуктов белкового обмена.

В состав белков входит **азот**, который не содержится ни в углеводах, ни в жирах.

Откладывается в организме в составе белков. При распаде белков азот выходит и удаляется с мочой. Необходимо восполнение удаляемого азота.

Если количество восполняемого пищей азота соответствует количеству экскретируемого, то такое состояние носит название **азотистого баланса**.

Существует три типа азотистого баланса:

- 1) **азотистое равновесие** (количество азота, поступающего с пищей, равно количеству выделяющегося азота).
- 2) **положительный азотистый баланс** (количество поступающего с пищей азота превышает количество азота, выводимого из организма).
- 3) **отрицательный азотистый баланс** (количество поступающего с пищей азота меньше количества азота, выводимого).

Наблюдается у людей пожилого возраста, при некоторых заболеваниях, недостатке в рационе белков, незаменимых АК, витаминов, минеральных веществ.

Длительный отрицательный азотистый баланс ведет к гибели организма

Суточная потребность взрослого человека в белках разных видов составляет **1 - 1,5 г** белка на **1 кг** массы тела (у детей **1,5 - 4 г**), т. е. примерно **85 - 100 г**.

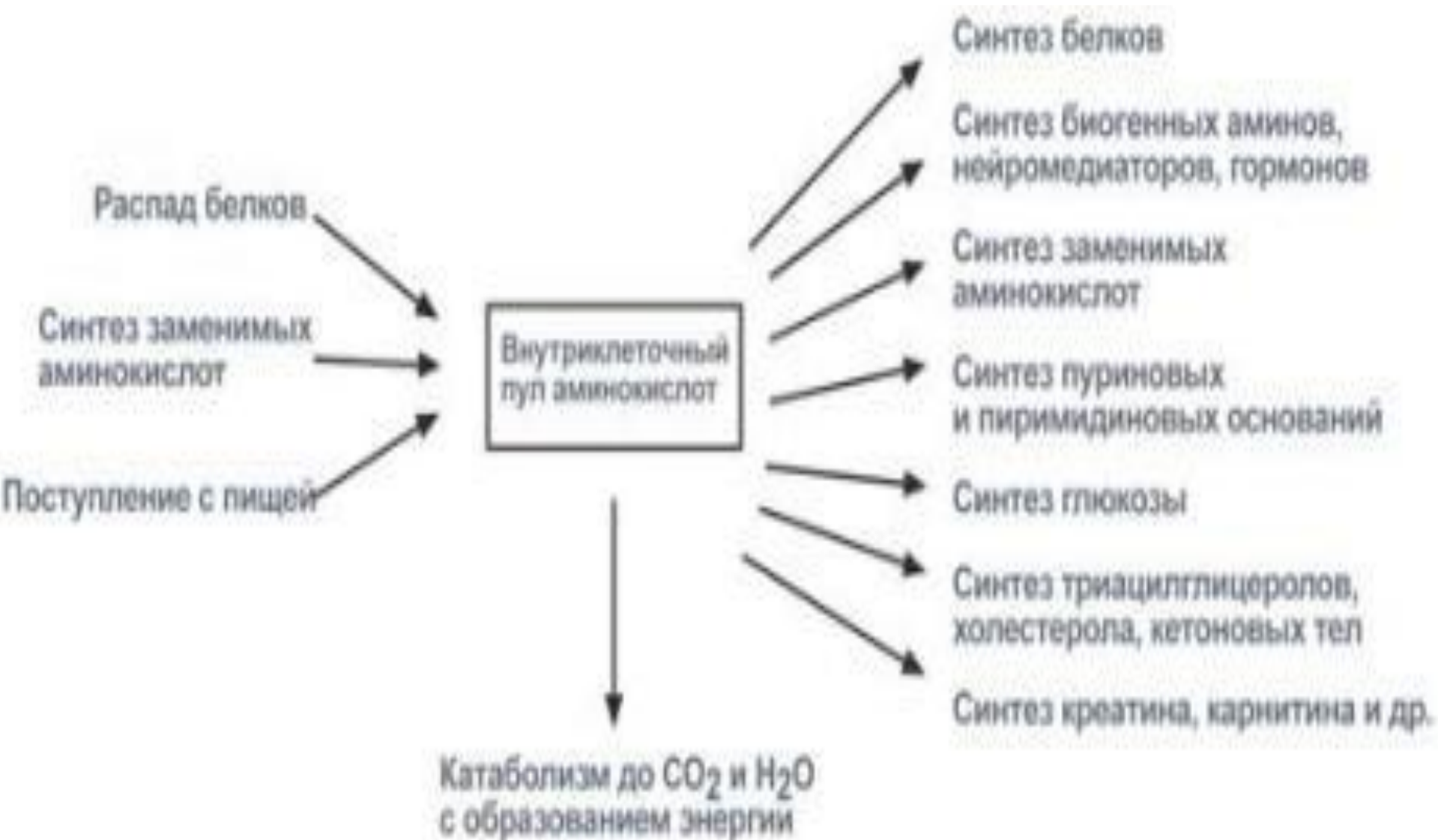
Минимальное количество белков в пище, необходимое для поддержания азотистого равновесия, соответствует **30—50 г/сут**,

Доля животных белков должна составлять **55 %** от общего их количества в рационе.

В желудке т вырабатывается **HCl**, которая

- обладает бактерицидным действием;
- вызывает денатурацию и набухание белков.
- активирует фермент **пепсин**.

Пепсин — гидролитически расщепляет пептидные связи денатурированных белков до пептидов. Вырабатывается в «главных клетках» в виде **пепсиногена** (м.в. 42 000). В полости желудка ($\text{pH}=1.5-2,5$) происходит превращение **пепсиногена** в активный **пепсин** (м.в.35 000). Аутокаталитически при участии HCl отщепляется **пепсин-ингибитор**.



Поджелудочная железа является основной железой в системе пищеварения. Секретирует более **20** ферментов в просвет дуоденум.

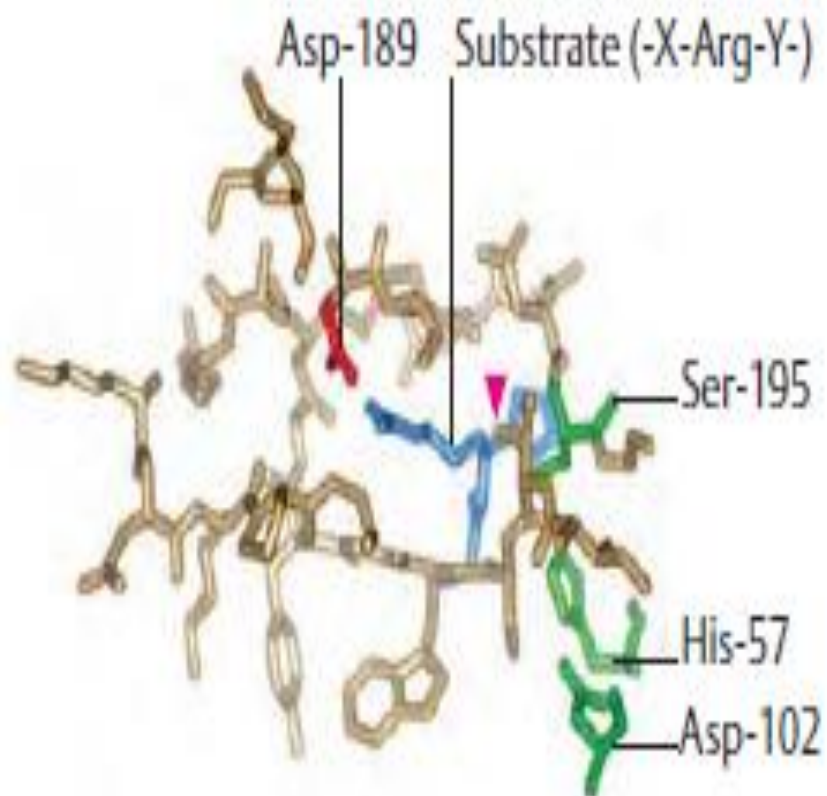
Протеазы:

Трипсин.

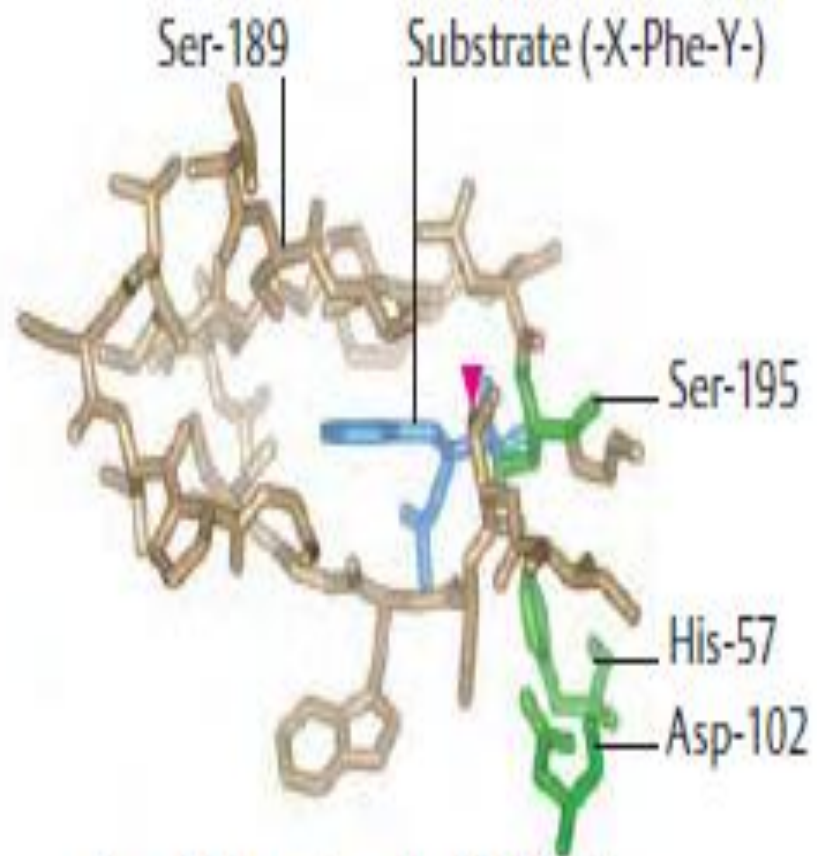
Химотрипсин.

Карбоксипептидаза

Эластазы, расщепляющие **эластина**.



1 Trypsin (3.4.21.4)
 -X-Y-Arg (Lys)-Z-



2 Chymotrypsin (3.4.21.1)
 -X-Y-Tyr (Trp, Phe, Leu)-Z-

Ферменты тонкой кишки:

энтеропептидаза — превращает неактивный трипсиноген в активный трипсин;

аланинаминопептидаза — расщепляет пептиды, образовавшиеся из белков после действия протеаз желудка и поджелудочной железы.

Trace amounts of the enzyme **kallikrein**, (**Ser** proteases) which catabolises certain protein, is found in saliva in the mouth.

Ферменты **щёточной каёмки**

Erepsin: converts polypeptides into amino acids.

Толстый кишечник:

Большинство бактерий кишечника принадлежат к родам **Bacteroides** (30%), **Клостридии**, **Фермекуты**, **Фузобактерии**, **Eubacterium**, **Ruminococcus**, **Peptococcus**, **Бифидобактерии**.

Escherichia и **лактобациллы** присутствуют в меньших количествах

Почти **100 %** бактерий кишечника - анаэробы, Высокая плотность бактерий наблюдается в слепой кишке

Микроорганизмы кишечника располагают набором ферментативных систем, отличных от соответствующих ферментов тканей организма человека и катализирующих **гнилостный распад**.

В результате образуются два типа веществ:

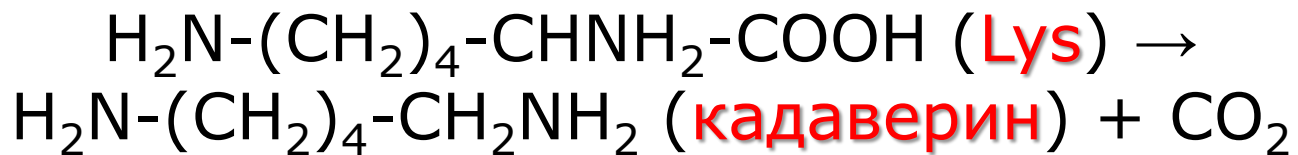
1. токсические продукты:

- биогенные амины (трупные яды) – **путресцин, кадаверин**)
- ароматические соединения (**скатол, индол** — образуются в результате дезаминирования и декарбоксилирования **Трп**)
- продукты распада серосодержащих АК (**сероводород, меркаптан, диметилсульфоксид**);
- тирозина (**фенол**).

2. нетоксические продукты: **кетокислоты, оксикислоты, жирные кислоты, спирты.**

Чрезмерно интенсивное гниение в толстом кишечнике является причиной гнилостной диспепсии, диареи и дисбактериоза толстого кишечника.

Первыми стадиями является **дезаминирование** АК, аминогруппа АК отщепляется и высвобождается свободный **ион аммония** и **декарбоксилирование**, - карбоксильная группа отщепляется с высвобождением CO_2 (при пониженном pH). Высвобождаются первичные амины.



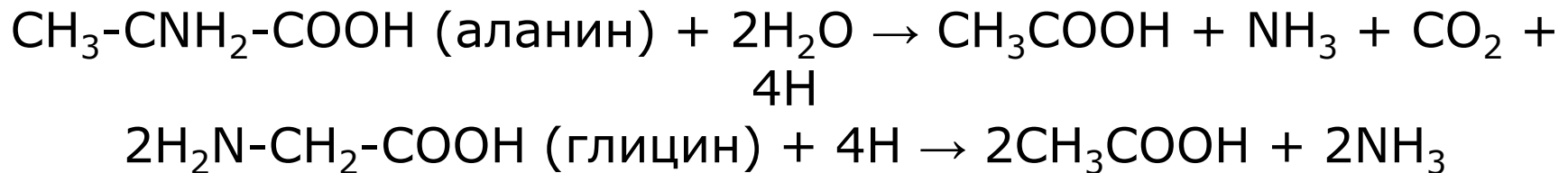
окислительное дезаминирование (NAD(P) восстанавливается до NAD(P)H_2) и **гидролитическое дезаминирование**.

Характерной особенностью **Clostridium hystoliticum**) является способность **сбраживать** аминокислоты. Glu, Gln, His, Lys, Arg, Phe, Ser, Tre, Ala, Cys.

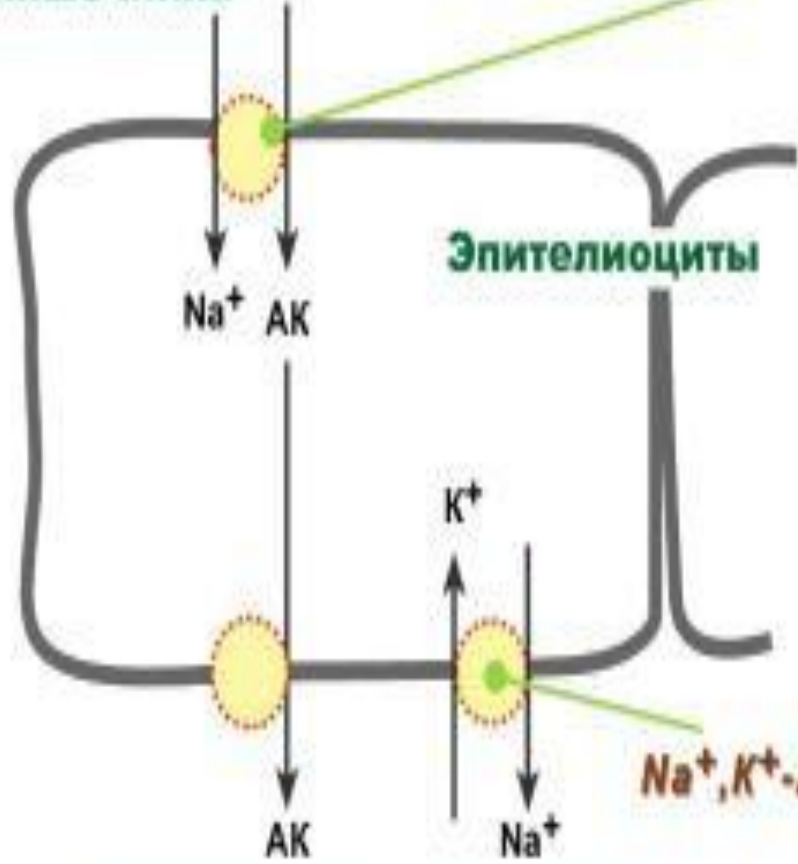
Некоторые АК могут сбраживаться одиночно (**Lys**), в результате происходит образование **аммиака, масляной** и **уксусной** кислот.

Другие – путём сопряжённой окислительно-восстановительной реакции:

доноры электронов Asn, Ala, Val, Ser, His
в роли акцептора — Gly, Pro, орнитин, Arg.



Просвет тонкого кишечника

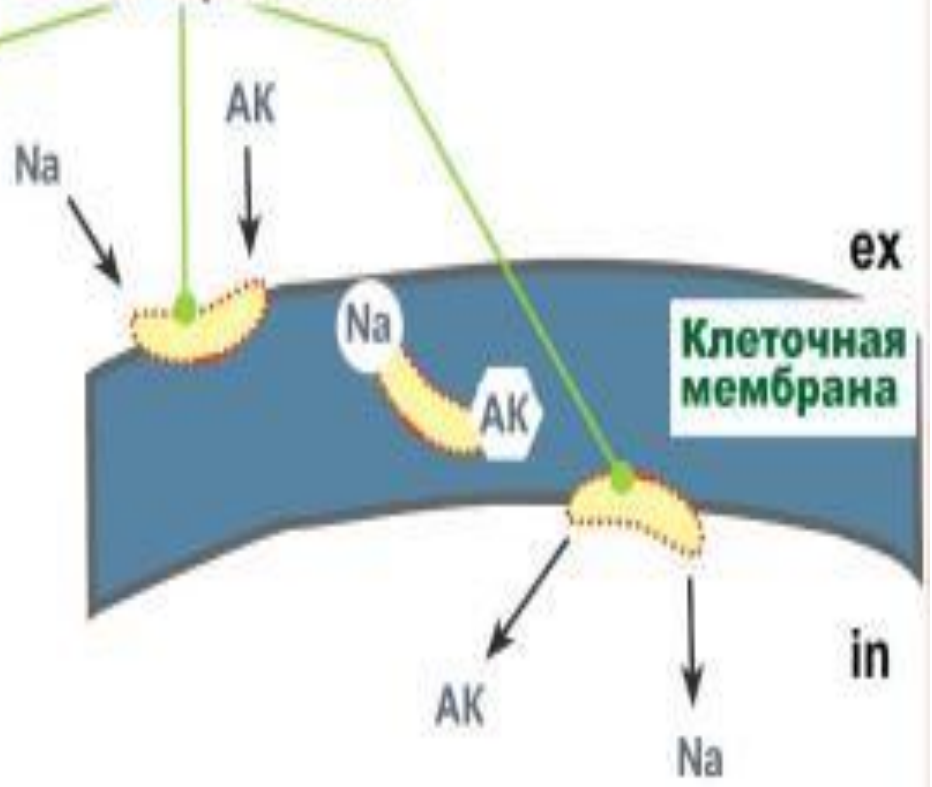


Эпителиоциты

Na^+, K^+ -ATФазa

Взаимодействие транспортеров на апикальной и базальной мембранах энтероцита

Белок-переносчик



Клеточная мембрана

Схема одновременного переноса аминокислот и натрия через апикальную мембрану энтероцита

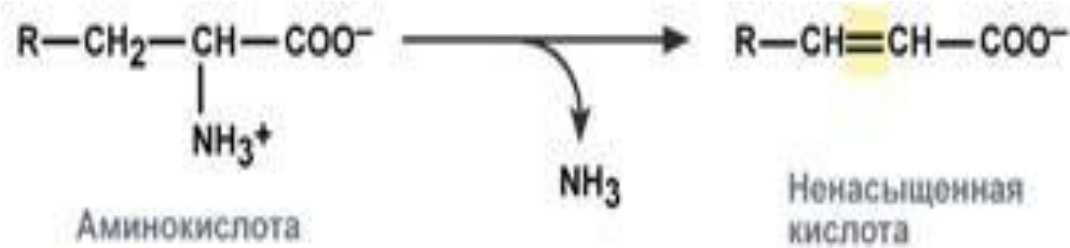


Общие пути превращения АК включают реакции:

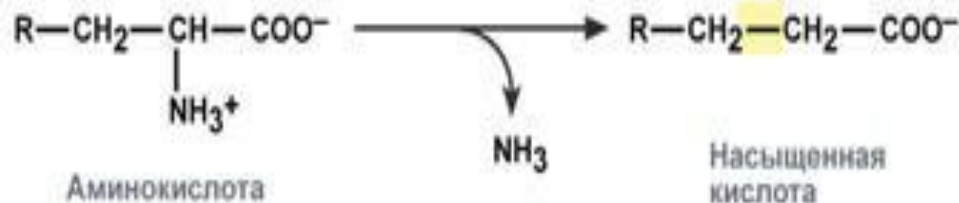
- **дезаминирования,**
- **трансаминирования,**
- **декарбоксилирования,**
- **биосинтез.**

ДЕЗАМИНИРОВАНИЕ

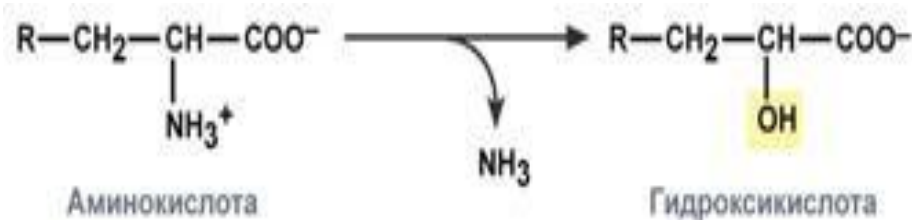
- **внутримолекулярное** – с образованием ненасыщенной жирной КИСЛОТЫ:



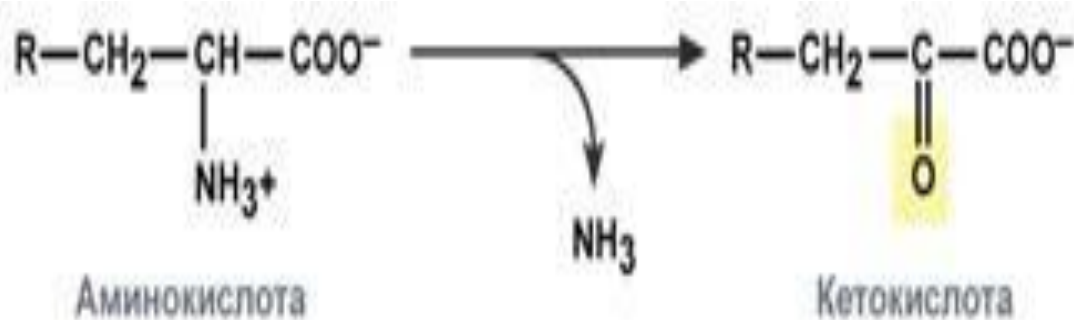
- **восстановительное** – с образованием насыщенной жирной КИСЛОТЫ:



- **гидролитическое** – с образованием карбоновой гидроксикислоты:

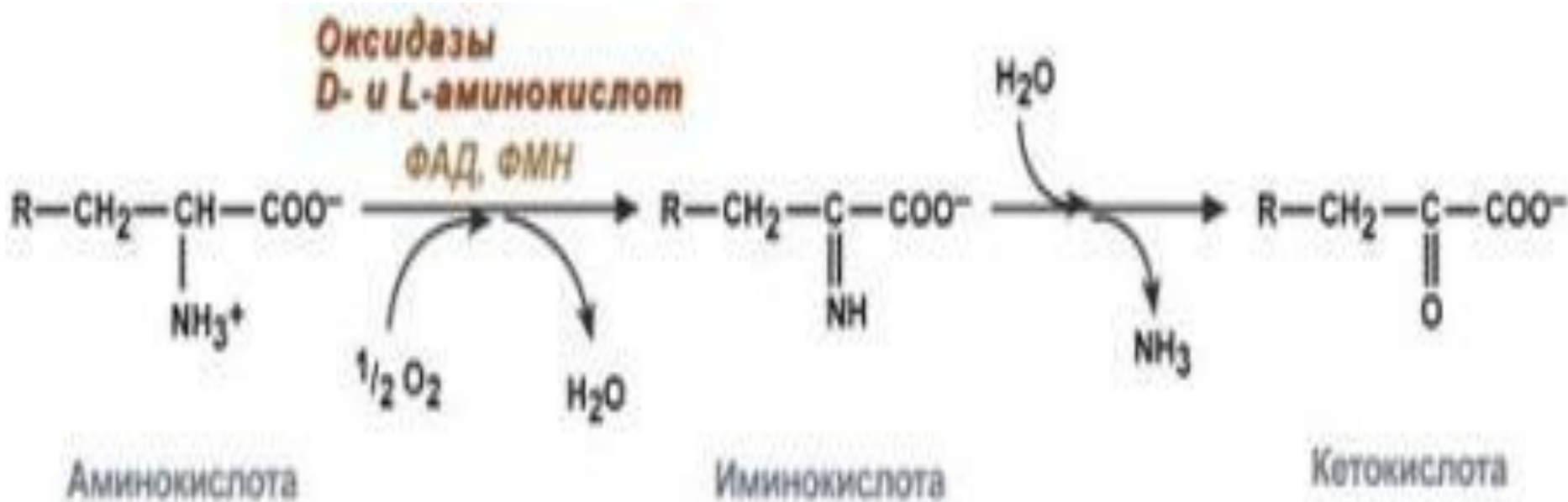


- **окислительное** – с образованием кетокислот:



Прямое **окислительное дезаминирование**.
Реакция, катализируемая **оксидазами**

D- и L-аминокислот



1. **Аэробное прямое окислительное**

дезаминирование катализируется оксидазами D-аминокислот (D-оксидазы) в качестве кофермента использующими ФАД, и оксидазами L-аминокислот (L-оксидазы) с коферментом ФМН. В организме человека эти ферменты присутствуют, но практически неактивны.

2. **Анаэробное прямое окислительное**

дезаминирование. Существует в митохондрии куда поступает Glu, катализирует **глутаматдегидрогеназа**, которая превращает Glu в α -кетоглутарат.

Фермент человека состоит из 6 субъединиц (330 kDa), активатор – АДФ, отрицательный – ГТФ.

Генетические мутации сайта связывания фермента с ГТФ приводят к заболеванию – **гиперинсулинизм** – гипераммонемическому синдрому.

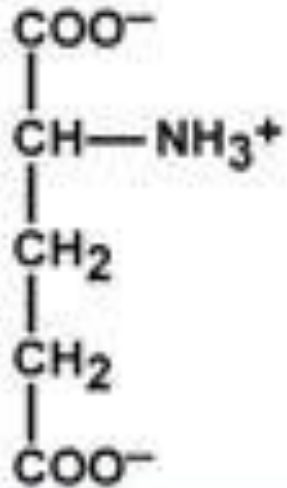
α -кетоглутарат используется в ЦТК или в реакциях глюконеогенеза.

Фермент ***глутаматдегидрогеназа*** имеется в митохондриях всех клеток организма (кроме мышечных).

Это единственный фермент у млекопитающих использующий и НАД и НАДФ.

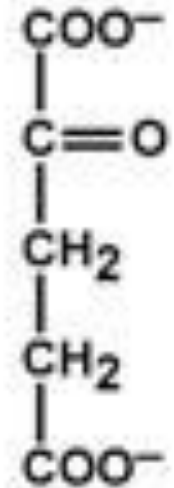
Реакция **прямого окислительного дезаминирования**

глутаминовой кислоты



Глутаминовая кислота

Глутаматдегидрогеназа

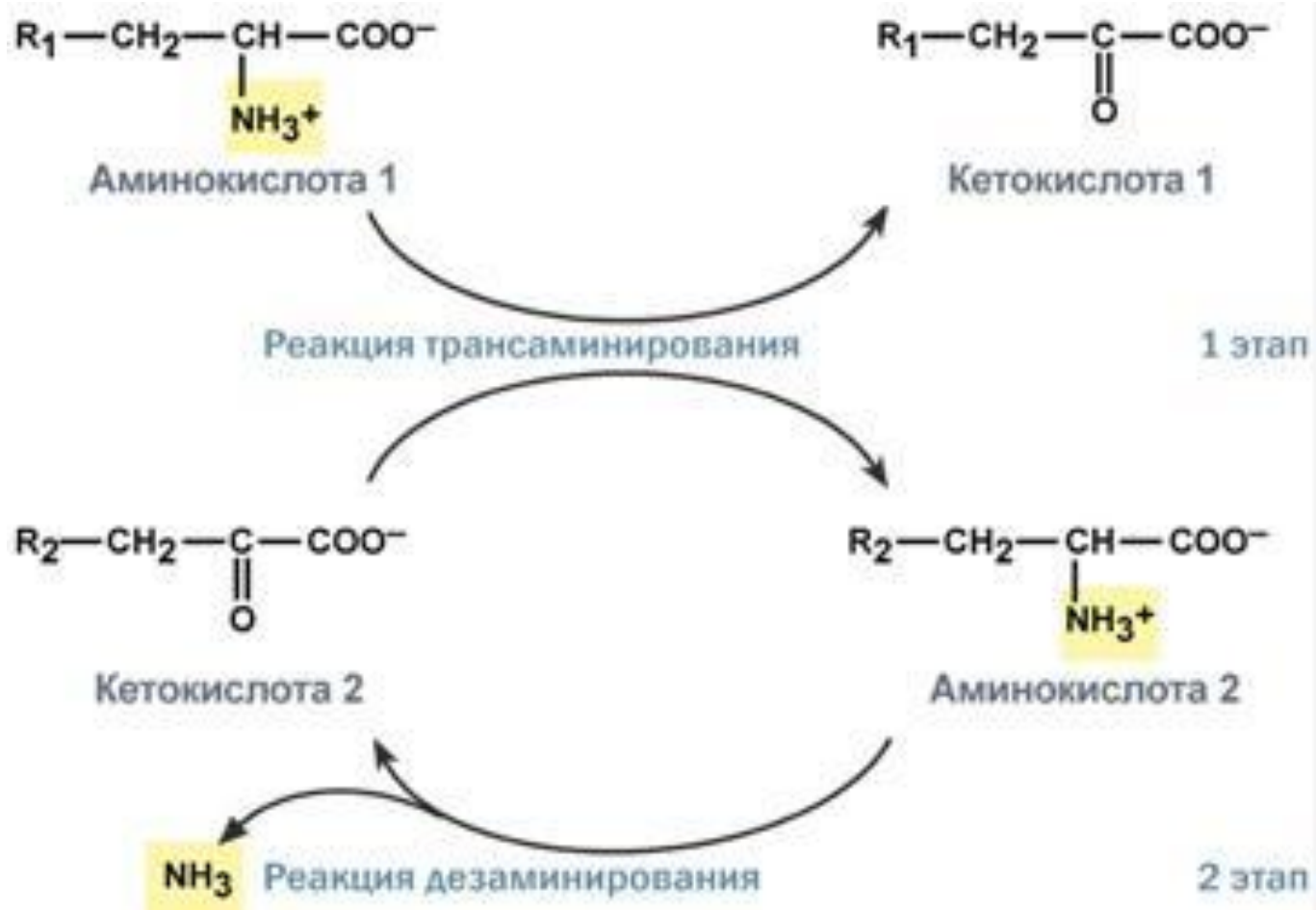


α-Кетоглутарат

Этот тип дезаминирования
(**анаэробное прямое окислительное
дезаминирование**)

теснейшим образом связан с
трансаминированием аминокислот
и формирует с ним процесс
трансдезаминирования

Непрямое окислительное дезаминирование (трансдезаминирование)



В мышце дезаминирование АК идет особым образом
В скелетных мышцах нет **глутаматдегидрогеназы** и нет возможности производить прямое дезаминирование аминокислот, то для этого существует особый путь.

В мышечных клетках при интенсивной работе, когда идет распад мышечных белков, активируется альтернативный способ дезаминирования АК – **цикл АМФ-ИМФ**.

Образовавшийся при трансаминировании Glu при участии **АсАТ** реагирует с **оксалоацетатом** и образуется **Аsp** который далее передает свою аминогруппу на **инозинмонофосфат (ИМФ)** с образованием **АМФ**, который в свою очередь подвергается дезаминированию с образованием свободного аммиака.

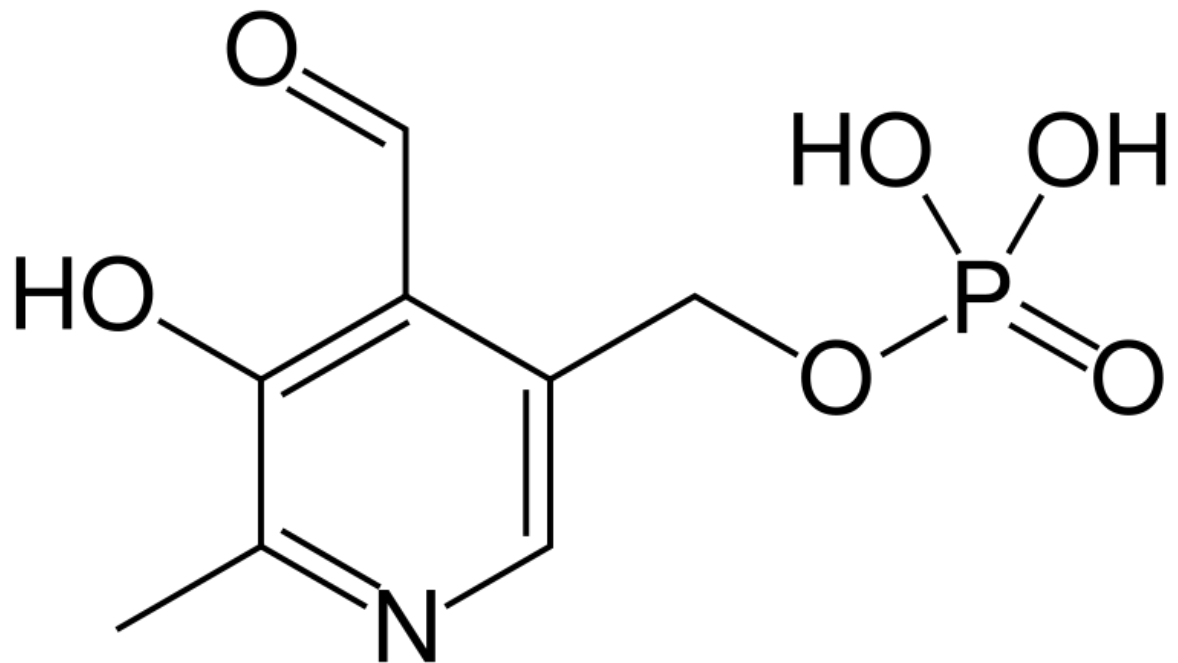
Процесс носит защитный характер, т.к. при мышечной работе выделяется **молочная кислота**.

Аммиак, связывая ионы H^+ , предотвращает **закисление цитозоля** миоцитов.

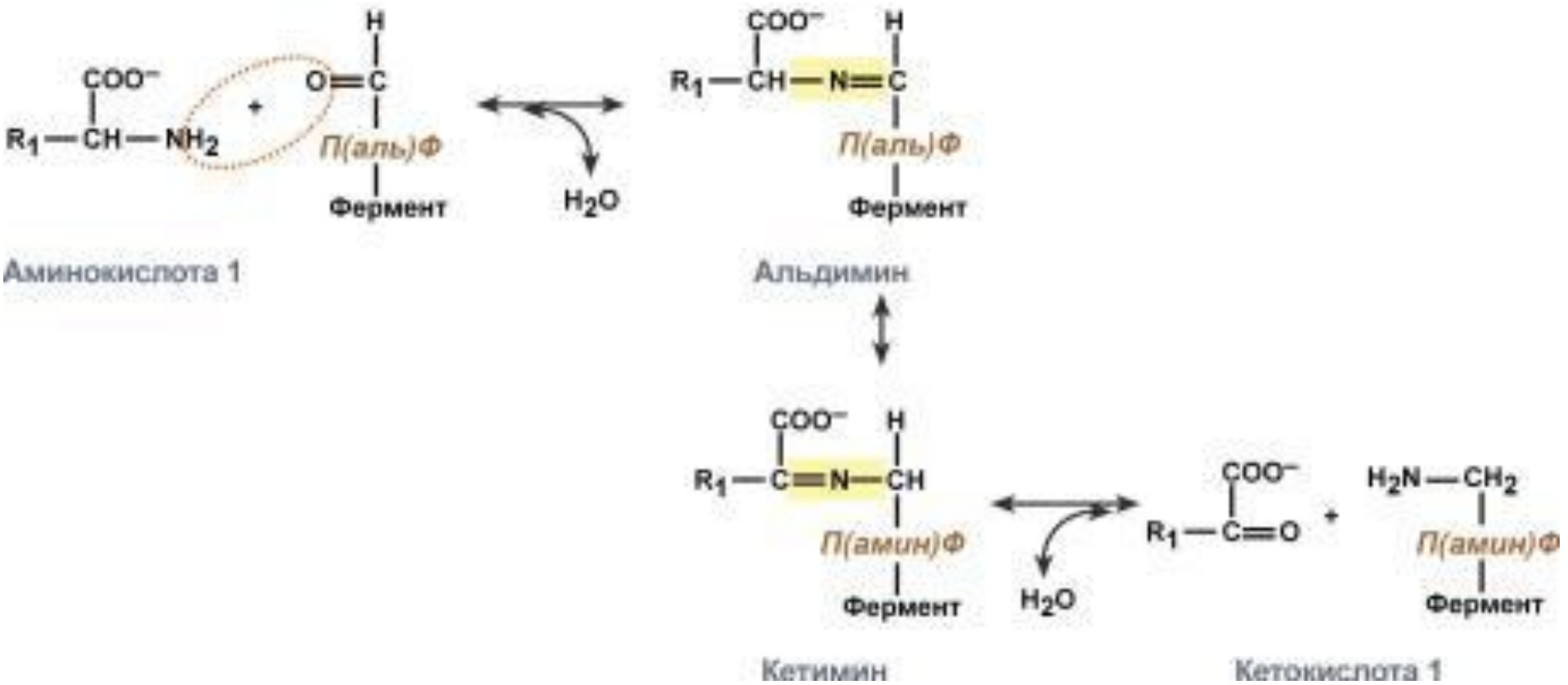
Трансаминирование

Пиридоксаль фосфат.

Механизм реакции **трансаминирования** протекает по типу "пинг-понг". Катализируют реакцию ферменты **аминотрансферазы** коферментами которых является **пиридоксальфосфат** (активная форма витамина В₆).



Механизм реакции трансаминирования



Чаще всего АК взаимодействуют со следующими кетокислотами:

- **пировиноградной** с образованием Ala,
- **щавелевоуксусной** с образованием Asp,
- **α -кетоглутаровой** с образованием Glu.

Однако Ala и Asp в дальнейшем все равно передают свою аминогруппу на **α -кетоглутаровую кислоту**. Таким образом, в тканях осуществляется поток избыточных аминогрупп на один общий акцептор – **α -кетоглутаровую кислоту**. В итоге образуется большое количество **Glu**.

Далее **Glu** может вовлекаться в процессы связывания аммиака (синтез **Gln**) либо в прямое окислительное дезаминирование.

Роль трансаминирования и трансдезаминирования.

Реакции **трансаминирования**:

- активируются в печени, мышцах и др. при поступлении в клетку избыточного количества АК – с целью оптимизации их соотношения,
- обеспечивают синтез заменимых АК в клетке при наличии их углеродного скелета (кетоаналога),
- начинаются при прекращении использования АК на синтез азотсодержащих соединений (белков, креатина, фосфолипидов, пуриновых и пиримидиновых оснований) – с целью дальнейшего катаболизма их без азотистого остатка и выработки энергии,

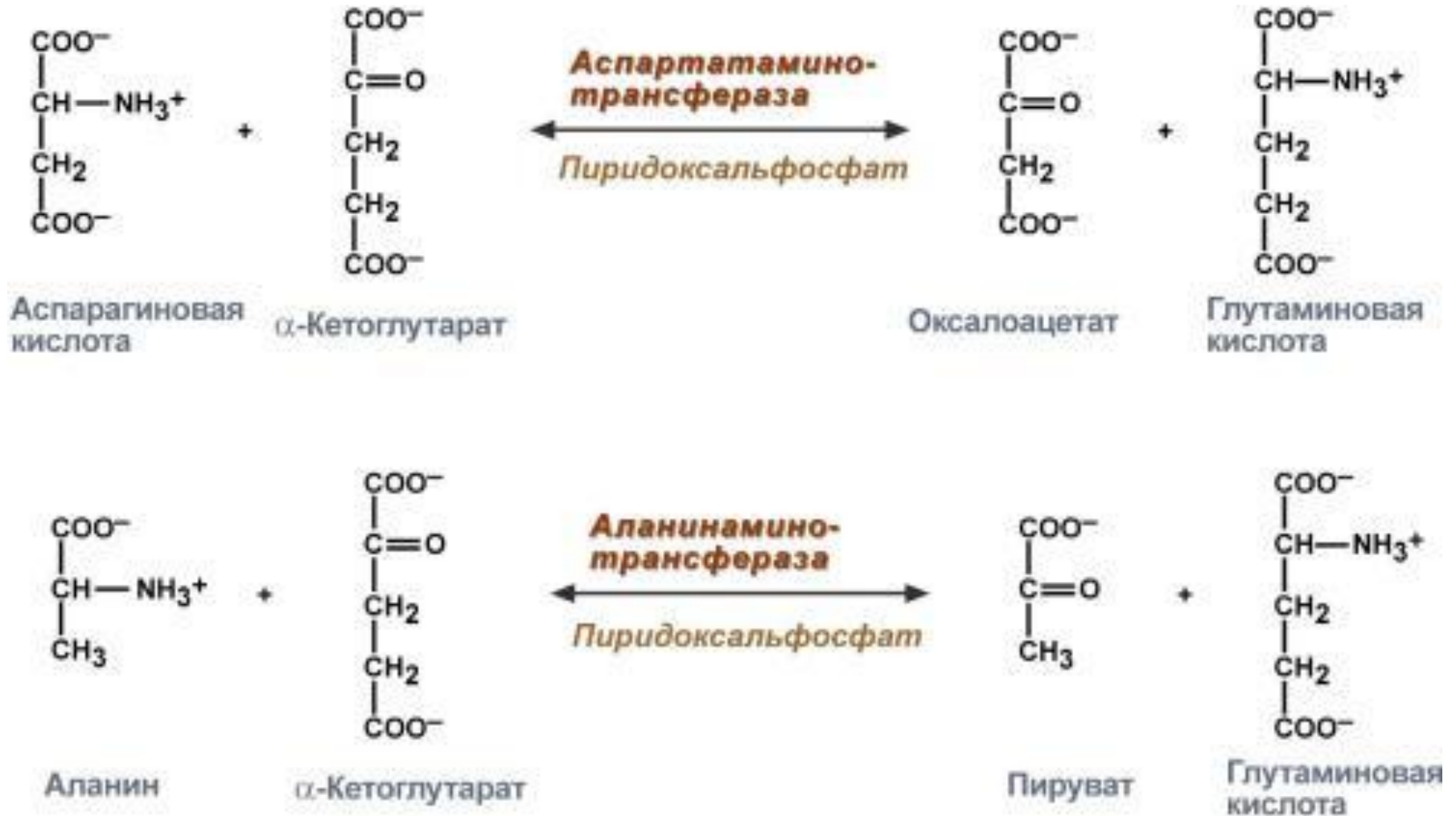
- необходимы при **внутриклеточном голодании**, например, при гипогликемиях различного генеза – для использования углеродного скелета АК в печени для кетогенеза и глюконеогенеза, в других органах – для его прямого вовлечения в реакции ЦТК.

- при патологиях (сахарный диабет, гиперкортицизм) обуславливают наличие субстратов для глюконеогенеза и способствуют патологической гипергликемии.

Процесс **трансдезаминирования** идет в организме непрерывно, потому что:

сопряженные реакции **трансаминирования** и **дезаминирования** создают поток лишнего аминного азота из периферических клеток в печень для удаления азота путём синтеза мочевины и в почки для синтеза аммонийных солей.

Реакции, катализируемые **АлАТ** и **АсАТ**



В медицине нашло практическое применение определение активности двух ферментов трансаминирования – **аланинаминотрансферазы (АЛТ, АлАТ)** и **аспартатаминотрансферазы (АСТ)**.

Оба фермента обратимо взаимодействуют с **α -кетоглутаровой кислотой** и переносят на нее аминогруппы от соответствующих аминокислот с образованием **глутаминовой кислоты** и кетокислот.

Реакции непрямого дезаминирования аминокислот в мышечной ткани

