

# Обмен белка и аминокислот

- **Катаболизм:**
  - 1. **гидролиз белка** до аминокислот (внешний этап в полости ЖКТ), в лизосомах, протеасомах клеток.
  - 2. **дезаминирование, декарбоксилирование, окисление** углеродного скелета и специфические превращения аминокислот по радикалу.
- **Анаболизм:**
  - 1. **биосинтез аминокислот**
  - 2. **биосинтез белков**

# Потребность в белках и нормы белкового питания

- Белки – **незаменимый компонент** пищи, практически **единственный источник азота** для синтеза аминокислот и азотистых оснований.
- **В норме** у здоровых взрослых людей количество потребляемого азота и выводимого азота примерно одинаково (  **$N_2$  – баланс** равен нулю (**азотистое равновесие**)).
- **Отрицательный азотистый** баланс характерен для пожилого возраста, голодания, раковой кахексии, ожоговой болезни, длительной инфекции.
- **Положительный** – для беременных женщин и младенцев.

# Потребности в белковой пище

- Коэффициент Рубнера (коэффициент изнашивания) =  $53 \text{ мг N}_2 / \text{кг массы тела}$ .
- 23 г белка распадается ежедневно.
- $T_{50}$  для белков всего тела = 80 суткам.
- Медленнее всего обновляются белки соединительной и мышечной ткани ( до полугода), быстрее всего – белки крови (10 -14 дней), ферменты, гормоны, рецепторы

# Потребность в белках

- Физиологический минимум = **35 -50 г в сутки.**
- Оптимум – **85 -100 г в сутки**
- **Качество поступающего белка** (биологическая ценность) определяется его аминокислотным составом и биологической доступностью (животный или растительный белок) и растворимостью (способностью гидролизоваться). **Наибольшей биологической ценностью обладают яичный альбумин и казеиноген молока.**
- **400 – 500 г белка** ежесуточно синтезируется в организме (до **300 г экзогенных и эндогенных аминокислот** подвергается реутилизации). **Аминоацидурия** ограничена в норме (реабсорбция!) и касается в основном заменимых аминокислот.

# Внешний обмен белка (переваривание, гидролиз)

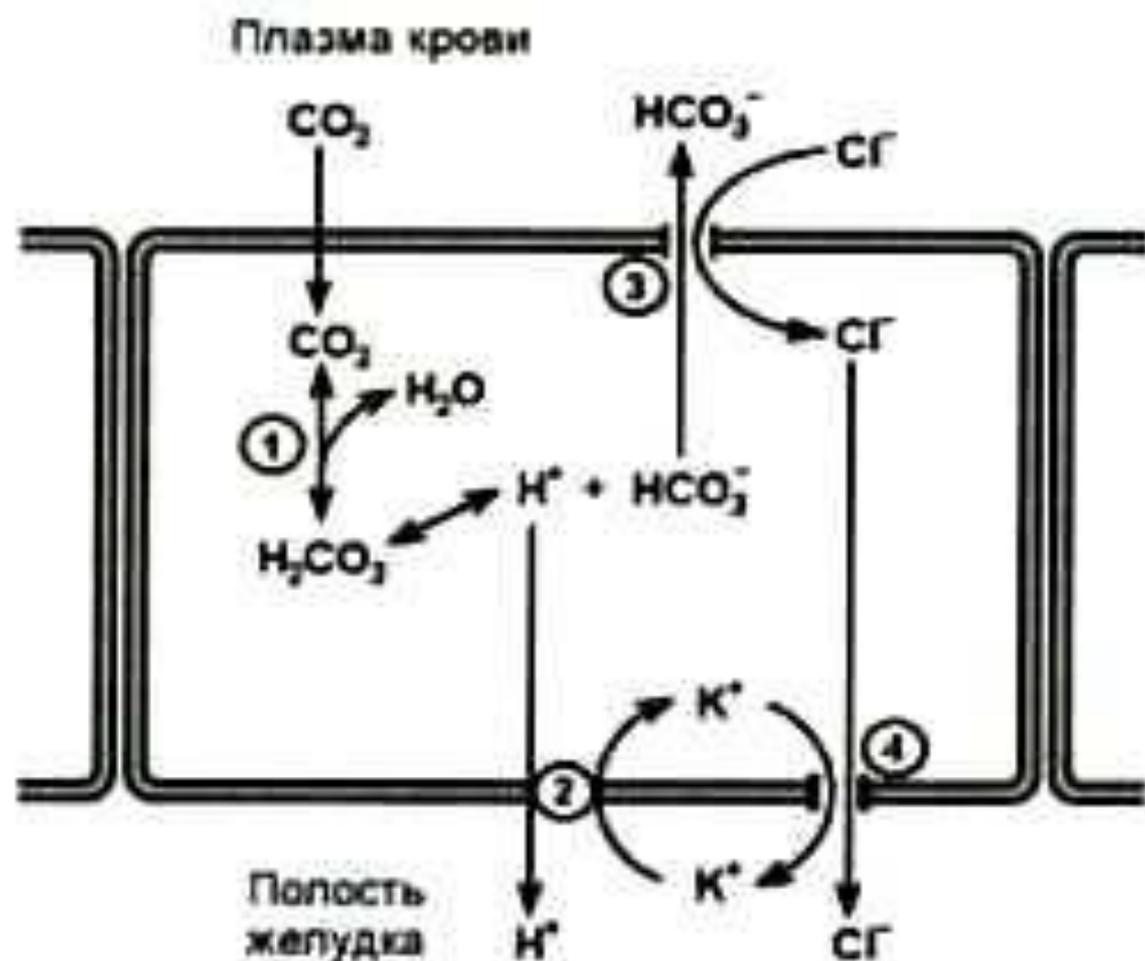
- Поэтапный протеолиз белков до аминокислот, лишение их видоспецифичности и антигенности.
- Главными **компонентами желудочного сока являются:**

**HCL** (выделяется обкладочными клетками).

**Муцин** – гликопротеин образующий защитную слизь (выделяется добавочными клетками).

**Пепсиноген** – предшественник пепсина (выделяется главными клетками слизистой оболочки желудка).

**Химозин (реннин)** у грудных детей.



**Рис. 8-1.** Выработка соляной кислоты обкладочными клетками желудочных желез: 1 – карбоангидраза; 2 –  $\text{H}^+/\text{K}^+$ -АТФаза; 3 – анионный канал; 4 – хлоридный канал.

# Роль соляной кислоты

- 1. **Создает** кислую среду в полости желудка (рН 1,5 -2), условия для самоактивации (автокатализа) пепсина.
- 2. **Денатурирует** пищевые белки, улучшая их протеолиз.
- **Оказывает** бактерицидное действие.
- **Регулирует** поступление пищевой массы из желудка в 12 –перстную кишку.

# Регуляция синтеза соляной кислоты

- Гистидин  $\square$  гистамин – активация аденилатциклазы – активация фосфопротеинкиназы с участием цАМФ – фосфорилирование карбангидразы (активация) ключевого фермента в синтезе соляной кислоты в эпителиальных клетках желудка.

# ПЕПСИНОГЕН - ПЕПСИН

- **Пепсин** – простой одноцепочечный белок, карбоксильная (в активном центре асп-асп) эндопротеиназа.
- **Активируется в кислой среде** при отщеплении N-концевого пептида из 40 аминокислот (в основном катионных), блокирующего активный центр фермента (**внутримолекулярный автокатализ**).
- **Сайтспецифичность** в отношении гидролиза пептидной связи, образованной  $\text{NH}_2$  группой лей, фен, тир или **COOH** группой глут или глн.

# Панкреатические протеиназы

- **Синтезируются в виде проферментов** и активируются лимитированным протеолизом в просвете 12 – перстной кишки.
- **Сериновые эндогенные сайтспецифичные** протеиназы. (Оптимум рН в слабощелочной среде обеспечивается бикарбонатами сока поджелудочной железы).
- **Иницирует активацию энтерокиназа**, фиксированная на поверхности энтероцитов.
- **Энтерокиназа отщепляет N -концевой пептид** трипсиногена. При этом формируется активный центр фермента. Далее – автокатализ.

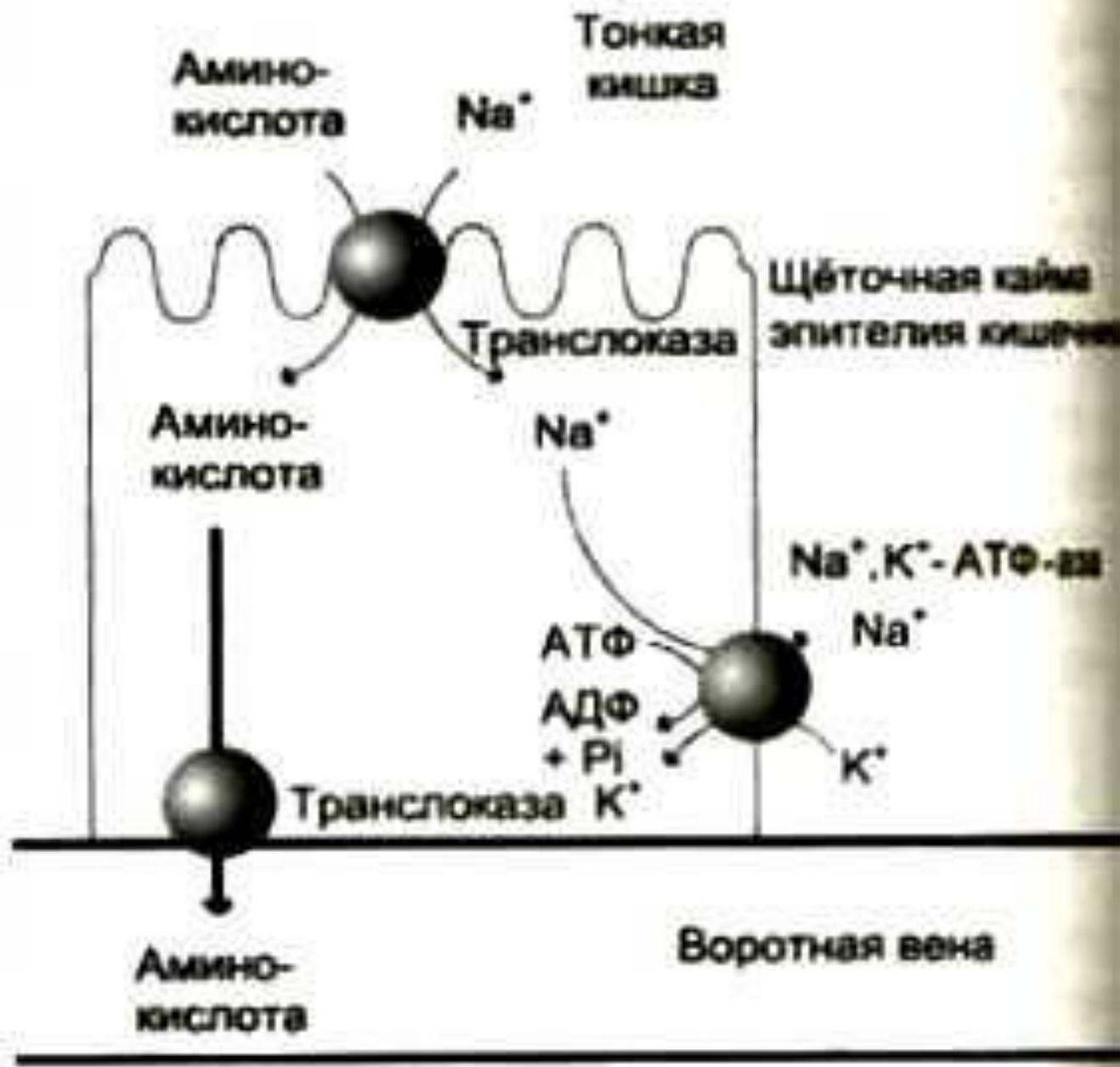
# Панкреатические протеиназы

- **Трипсин** обеспечивает активацию проэластазы, прокарбоксипептидазы, химотрипсиногена, отщепляя N – концевые пептиды.
- **Каскад протеолитических** эндо- и экзо- протеиназ, дипептидаз ЖКТ обеспечивает гидролиз белков пищи до **свободных аминокислот.**

# Всасывание аминокислот в кишечнике

В мембранах энтероцитов кишечных ворсинок – **несколько систем активного транспорта** ( $\text{Na}^+$ -зависимый симпорт), для аминокислот с различными радикалами.

**$\gamma$ -глутамилтранспептидаза** – фермент, способный осуществлять трансмембранный перенос аминокислот и пептидов.





# Гниение белков в кишечнике

- Реакции дезаминирования и декарбоксилирования аминокислот с участием бактериальных ферментов.
- В кишечнике накапливаются токсичные, биологически-активные вещества:
- **Крезол, фенол, индол, скатол, путресцин, кадаверин, аммиак, сероводород.**

# Обезвреживание продуктов гниения в печени

- Неспецифические, индуцибельные ферменты микросом печени:
- **ФАФС–трансфераза, УДФ-трансфераза** образуют парные, нетоксичные, растворимые соединения с различными субстратами (эндогенными и экзогенными) – **глюкурониды или сульфаты.**

# Внутриклеточный протеолиз

- **Лизосомы.** Кислые гидролазы: тиоловые и аспартатные протеиназы (катепсины В, L, Н, D), гидролизующие белки.
- Олиго- и дипептиды м.б. гидролизованы в цитоплазме.
- **Высокоизбирательные протеасомные** гидролитические комплексы в цитоплазме для удаления дефектных, поврежденных или регуляторных, короткоживущих белков. Для этого существует регуляторный, распознающий комплекс, «помечающий» белки, подлежащие деградации (**убиквитин**).

# Защита от протеолиза

- Как в клетках, так и во внеклеточном пространстве, в крови работают и **системы протеолиза и антипротеолитической защиты**.
- **Механизмы защиты:**
- **Пространственные ограничения** (мембрана лизосом, регуляторные комплексы протеасом)
- Существование протеиназ в виде **неактивных предшественников**.
- **Гликозилирование** белков
- Эндогенные **ингибиторы протеиназ** ( $\alpha$  – антитрипсин,  $\alpha$  – макроглобулин).

# Промежуточный обмен аминокислот.

- **Общие пути катаболизма** аминокислот (дезаминирование, трансаминирование, декарбоксилирование)
- **Частные реакции** превращений аминокислот.
- **Пути синтеза** заменимых аминокислот.

# Метаболические функции аминокислот

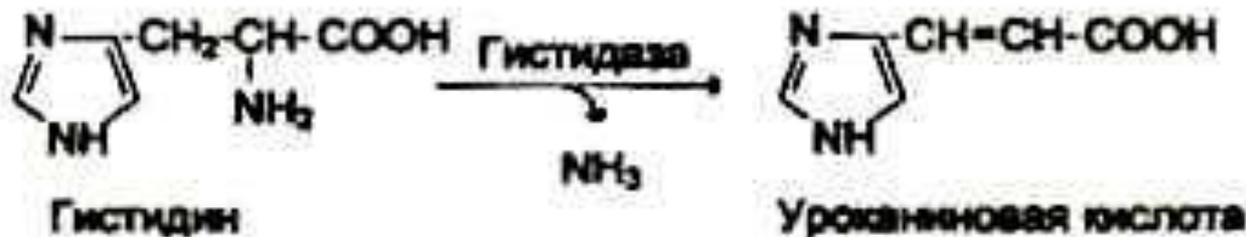
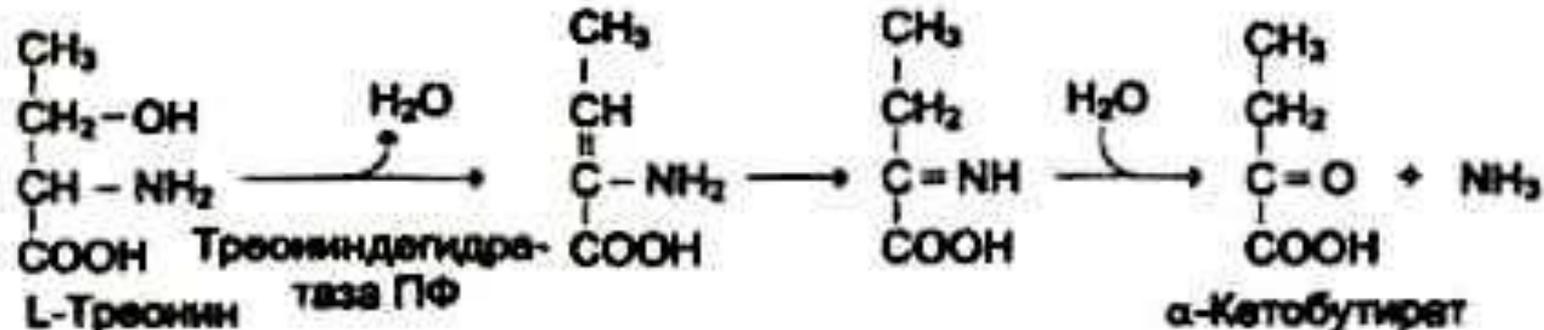
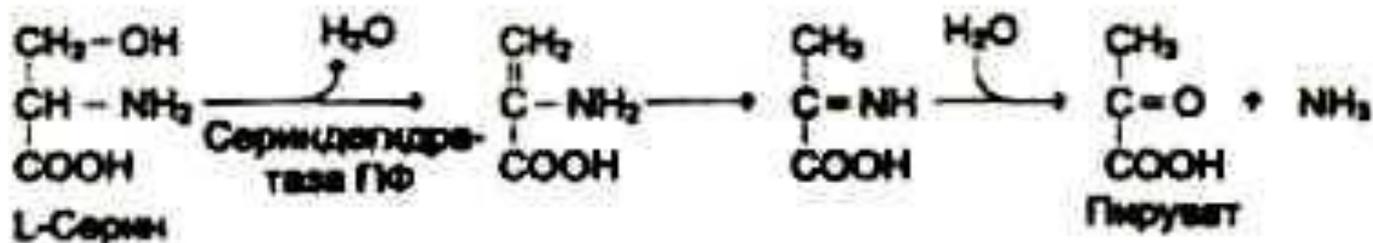
- Кроме участия в синтезе пептидов и белков, у большинства аминокислот активная метаболическая «судьба»:
- 18 аминокислот являются **гликогенными** (кроме лей и лиз)
- **Мет, сер** – б/с фосфолипидов
- **Гли** – б/с порфиринов, **гли** - нейромедиатор
- **Асп, гли, глн, мет** – б/с азотистых оснований
- **Тир** – б/с катехоламинов и тиреоидов, меланина
- **Глу, три** – б/с нейромедиаторов
- **Глу, гли, цис, арг** – б/с глутатиона, креатина

# СИНТЕЗ ЗАМЕНИМЫХ АМИНОКИСЛОТ

- Источник углеродных скелетов – глюкоза, азота –  $\text{NH}_2$  – группы аминокислот,  $\text{NH}_3$ .
- Реакции трансаминирования
- Восстановительного аминирования
- Арг – в реакциях синтеза мочевины
- Фен – из тир
- Цис из мет

# Дезаминирование аминокислот

- Механизмы: **восстановительный; гидролитический; внутримолекулярный, окислительный.**
- В клетках млекопитающих **гис** подвергается внутримолекулярному дезаминированию. **Сер и тре** – гидролитическому.
- **Глу** – **прямоу окислительному дезаминированию**
- **Все другие** – **непрямоу** (через переаминирование с  $\alpha$ -кетоглутаратом)

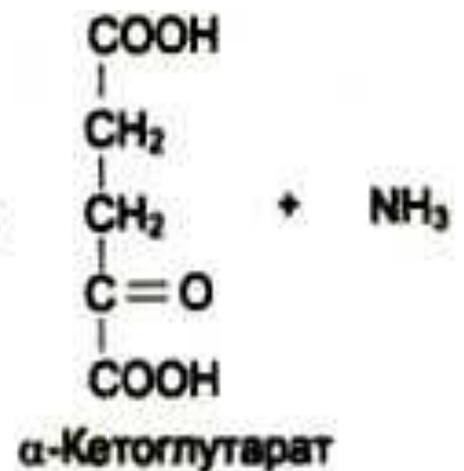
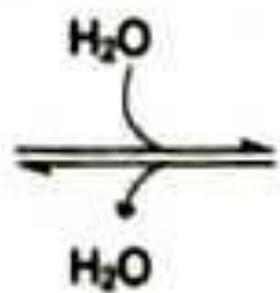
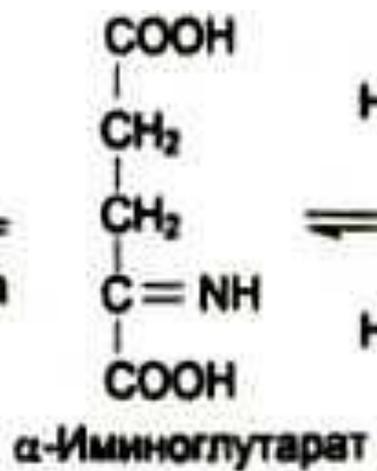
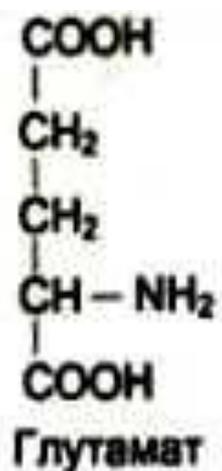


# Окислительное дезаминирование

- Для каждой аминокислоты есть специфическая оксидаза.
- **FMN** –зависимые оксидазы **L-аминокислот** имеют **оптимум рН в щелочной среде** .
- **FAD**- зависимые оксидазы **D-аминокислот** активны в нейтральной среде, окисляясь до кетокислот, **становятся субстратами для ресинтеза L-аминокислот** (в реакциях переаминирования)

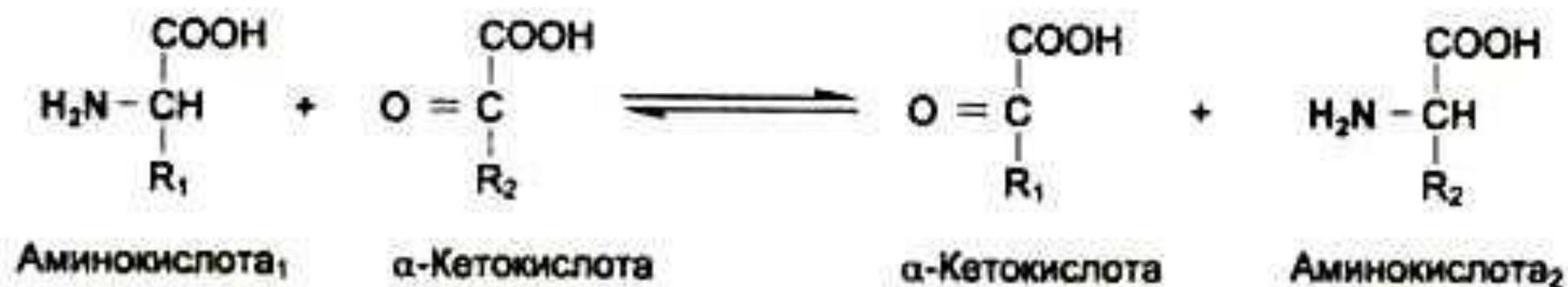
# Окислительное дезаминирование

- Наиболее активной дезаминазой является **глутаматдегидрогеназа (NAD- зависимая)**
- Реакция идет в две стадии:  
ферментативное окисление и спонтанное освобождение аммиака с участием воды.  
**Реакция обратима во всех тканях, кроме мышечной.**
- Фермент олигомерный, аллостерический, отрицательные эффекторы: **ATF, NADH**, положительные: **ADF, NAD**.
- Синтез фермента индуцируется **кортикостероидами**.

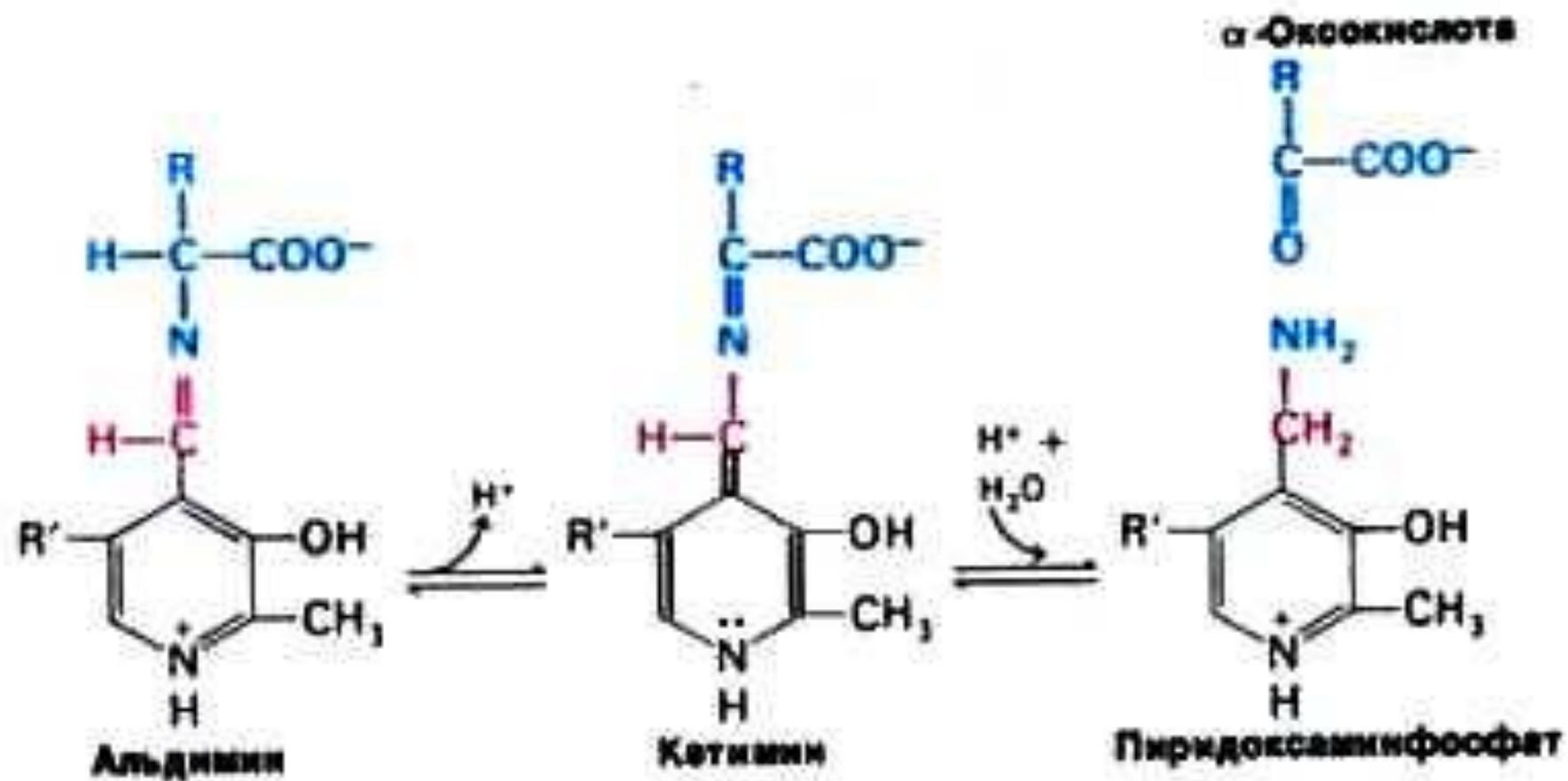


# Трансаминирование

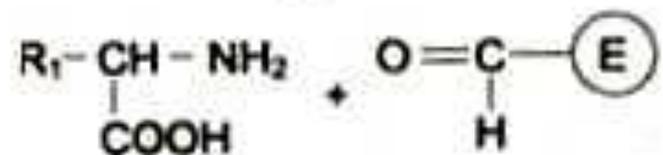
- Обратимая реакция между кетокислотами и аминокислотами (кофактор – пиридоксальфосфат переносит аминогруппу).
- На основе кетокислот **возникают новые аминокислоты.**
- **Не освобождается аммиак.**
- **Путь к непрямому дезаминированию** аминокислот (при переаминировании аминокислот с кетоглутаратом образуется **глутамат, подвергающийся прямому окислительному дезаминированию**)





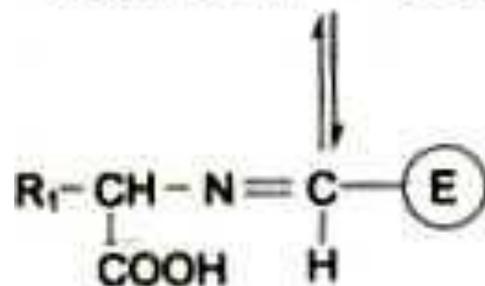


1 стадия

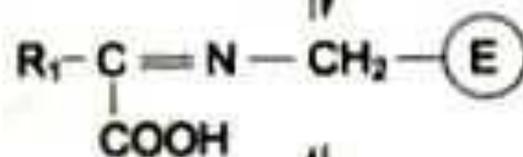


α-Аминокислота  
(субстрат 1)

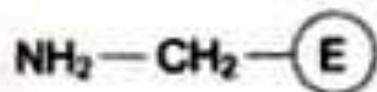
Комплекс  
фермент-ПФ



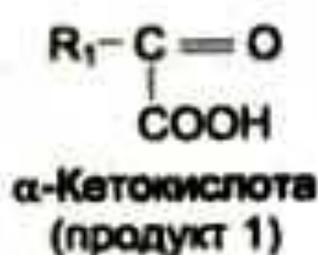
Шиффово  
основание I  
(альдимин)



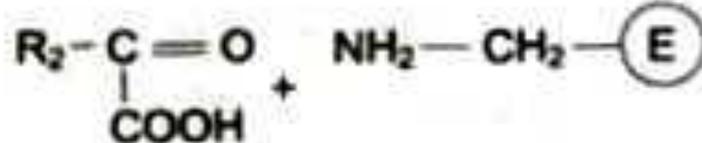
Шиффово  
основание II  
(кетимин)



Комплекс фермент-  
пиридоксаминфосфат

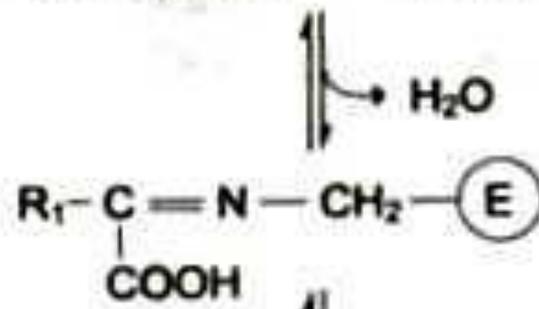


2 стадия

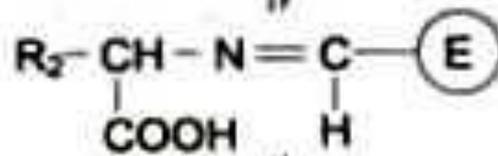


α-Кетокислота  
(субстрат 2)

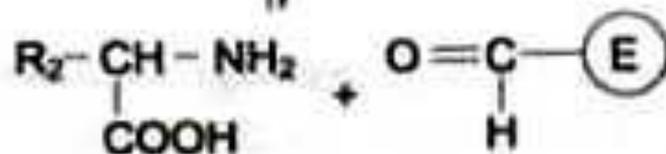
Комплекс фермент-  
пиридоксаминфосфат



Шиффово  
основание II  
(кетимин)



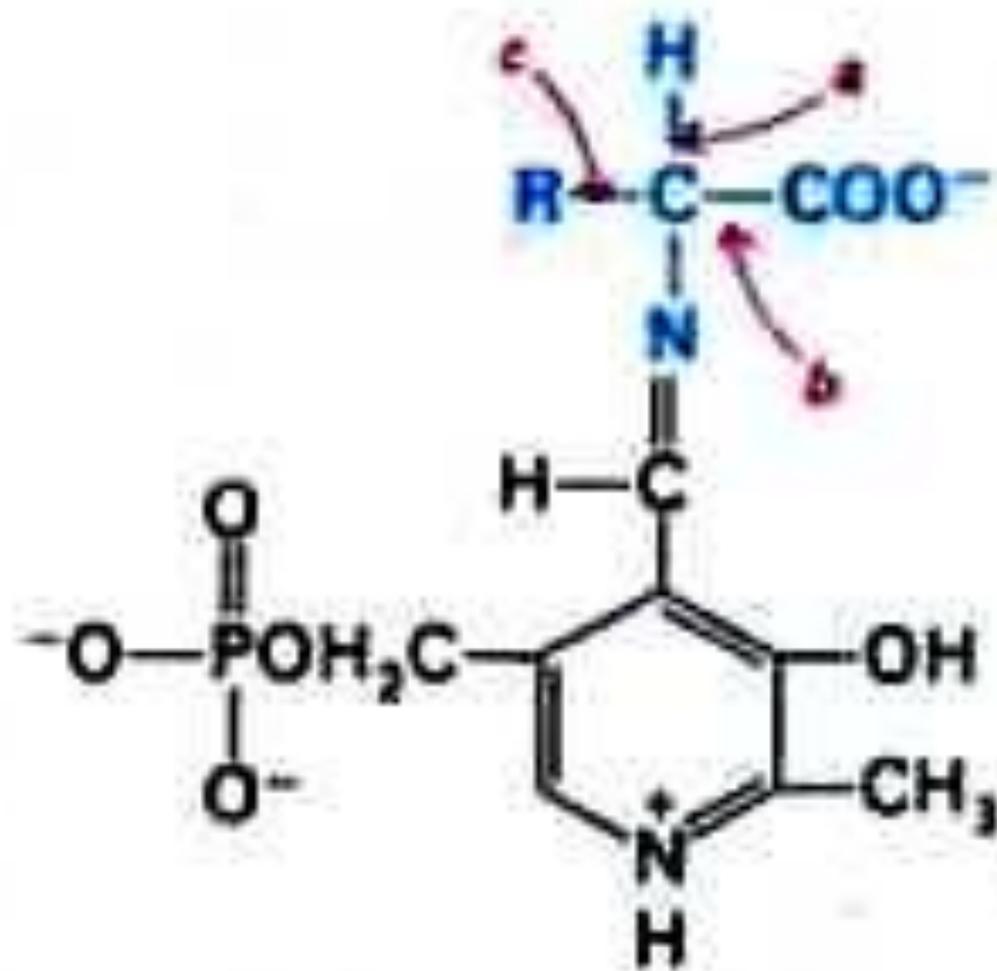
Шиффово  
основание I  
(альдимин)



α-Аминокислота  
(продукт 2)

Комплекс  
фермент-ПФ



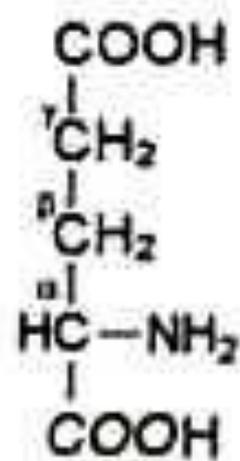


# Декарбоксилирование аминокислот

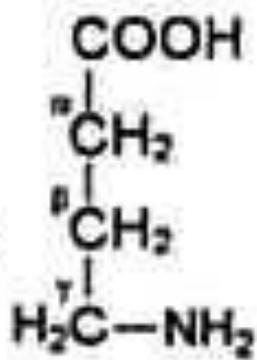
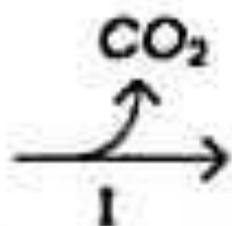
- При участии **пиридоксальзависимых декарбоксилаз образуются биогенные амины.**
- Глу  $\square$   $\gamma$  – аминomásляная кислота
- Гис  $\square$  гистамин
- Три  $\square$  серотонин
- Амины утилизируются оксидазами микросом.



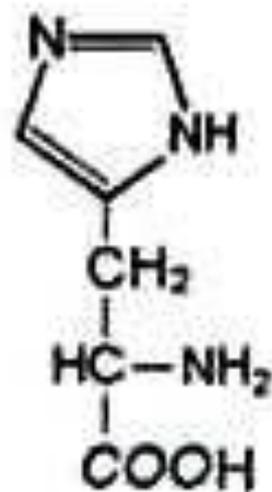
I. Реакции, катализируемые лизиндекарбоксилазой (I) и орнитиндекарбоксилазой (II).



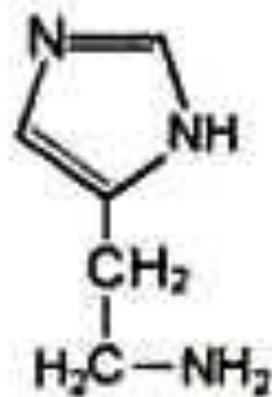
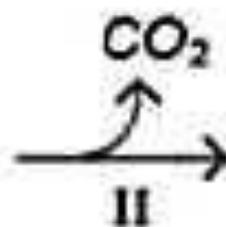
Глутаминовая  
кислота



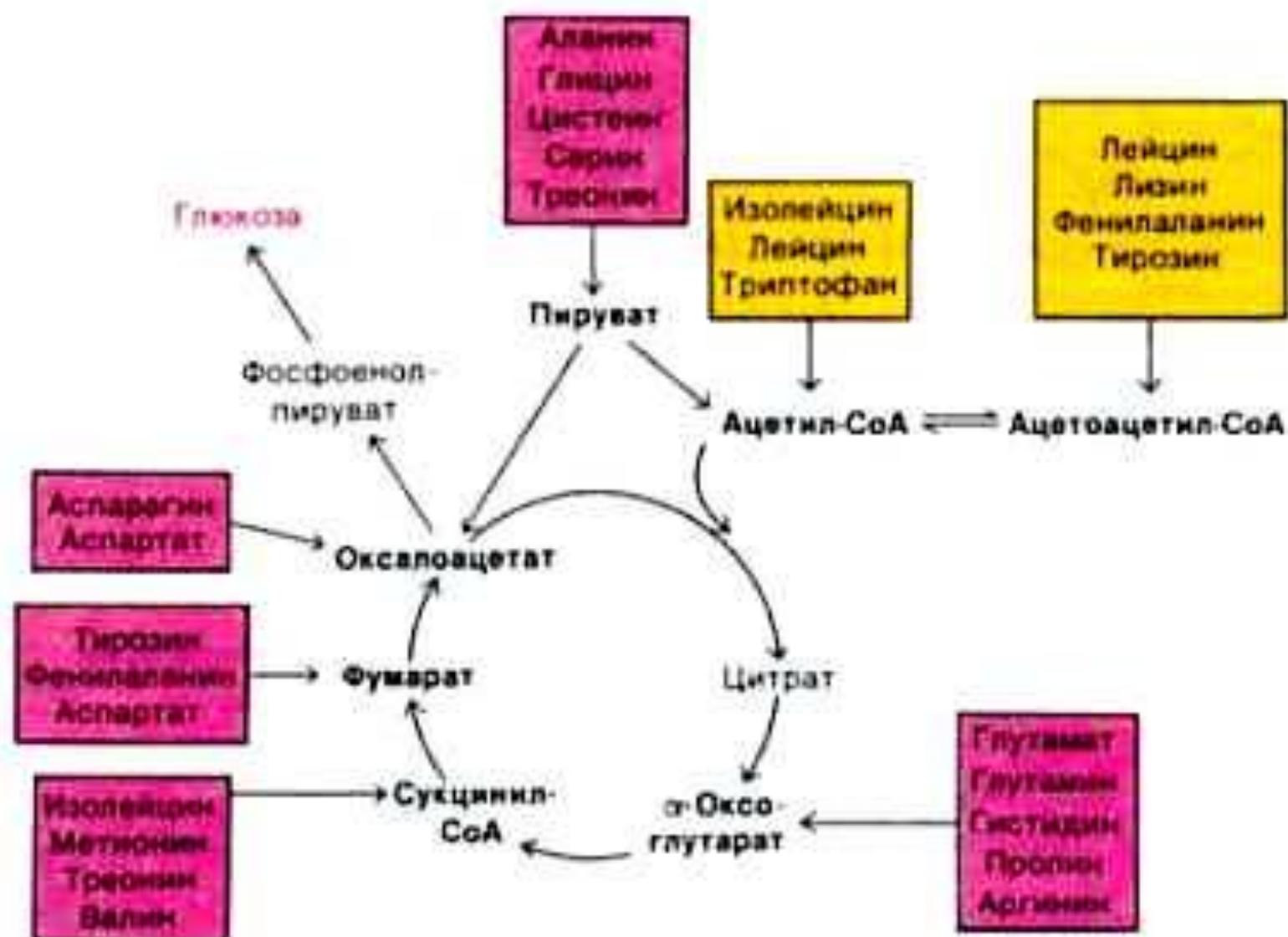
γ-Амино-  
масляная  
кислота  
(ГАМК)



Гистидин



Гистамин



# Конечные продукты белкового обмена

- **Аммиак** образуется как результат:
- **дезаминирования аминокислот**
- окисления биогенных аминов
- утилизация азотистых оснований
- Образование аммиака происходит как в клетках, так и в кишечнике ( с участием бактериальных ферментов).

# АММИАК

- В сутки в норме образуется до 20г аммиака, т.е. 4г/л , тем не менее концентрация его в крови 0,2 -1,32 мг/л (12 -78 мкмоль/л); в моче 30-60 ммоль/сут.
- **Несколько мощных систем обезвреживания в 1000 раз снижают концентрацию аммиака!**
- Увеличение в крови концентрации аммиака до 0,6 ммоль/л – судороги и далее коматозное состояние.

-

# Механизмы токсичности аммиака

- **NH<sub>3</sub>** проникает через клеточные и митохондриальные мембраны.
- Увеличение скорости восстановительного аминирования  $\alpha$  –кетоглутарата
- снижает его участие в переаминировании и синтезе ацетилхолина , дофамина;
- снижает образование ГАМК,
- снижает скорость ЦТК (гипоэнергетическое состояние)
- Аминирование глут до глн повышает осмотическое давление глии и вызывает отек мозга.
- Увеличение содержания **NH<sub>3</sub>** в крови вызывает алкалоз, повышает сродство Hb к O<sub>2</sub>.....
- **NH<sub>4</sub><sup>+</sup>** нарушает трансмембранный перенос Na<sup>+</sup> и K<sup>+</sup> как конкурент.

# Пути обезвреживания аммиака

- Восстановительное аминирование
- Образование амидов
- Синтез азотистых оснований (пиримидинов)
- Аммионогенез
- Синтез мочевины
- «Косвенные» пути, реакции утилизации аминокислот без освобождения аммиака (реакции переаминирования, синтез креатина, глутатиона и др.)

# Образование амидов дикарбоновых кислот

- **Глутамин- и аспарагин-синтетазы** включают аммиак в состав амидов, образуя временную, транспортную нетоксичную форму, более проницаемую для мембран клеток.
- **Амиды вновь гидролизуются с освобождением аммиака** в почках и печени, где происходит его окончательное обезвреживание.

# Восстановительное аминирование кетокислот

- **NADP-зависимая** редуктаза восстанавливает кетокислоты до аминокислот.
- Это путь образования заменимых аминокислот и реакция обезвреживания аммиака (это и механизм токсичности высоких концентраций аммиака).

# Синтез азотистых оснований (пиримидинов)

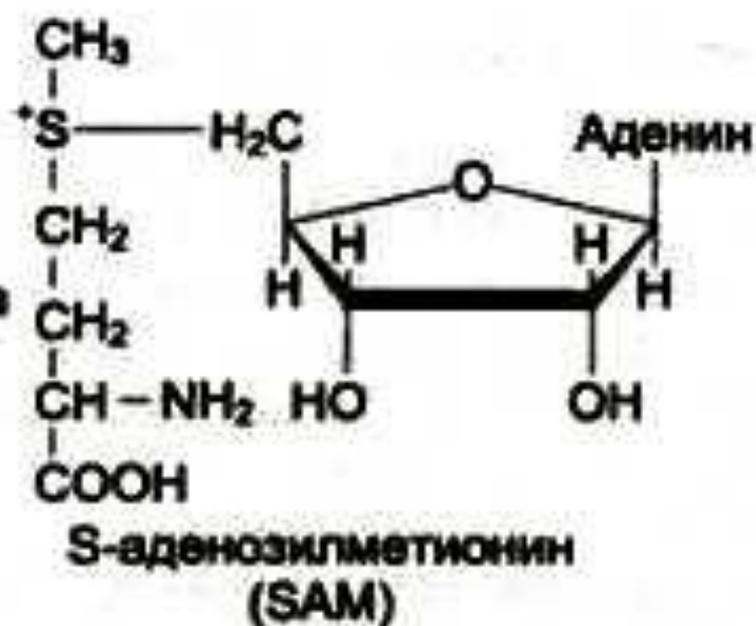
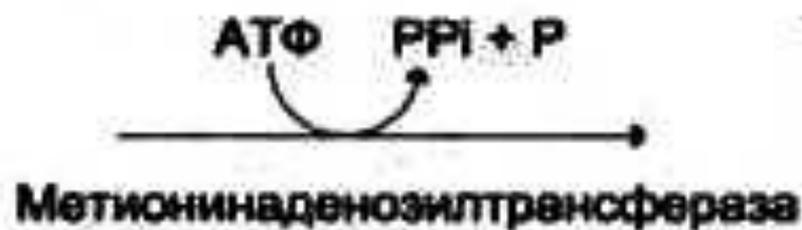
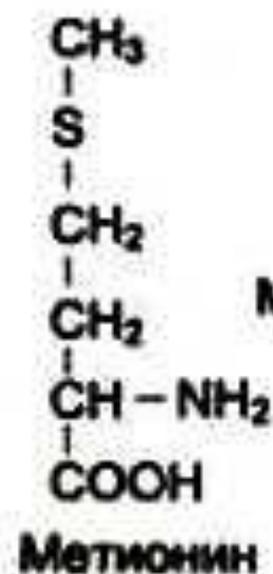
- Синтез пиримидинов начинается с карбамоилсинтетазной реакции:
- $\text{NH}_3 + \text{CO}_2 + \text{ATP} \rightarrow \text{NH}_2\text{COPO}_3^{2-}$ .
- Синтез пуринов идет с участием глутамина.

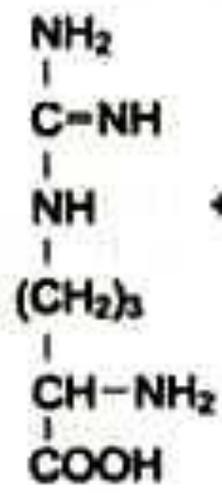
# Аммиониогенез в почках

- **Глутамин** в почках вновь освобождает аммиак (гидролиз глутаминазой)
- Образовавшаяся с помощью карбангидразы  $\text{H}_2\text{CO}_3$  диссоциирует на  $\text{H}^+$  и  $\text{HCO}_3^-$ , который с  $\text{Na}^+$  образует в крови компонент буферной системы
- **$\text{NH}_3$  выводится в мочу, захватывая  $\text{H}^+$** , в виде **аммонийной соли** (чаще хлорида), так почки участвуют в поддержании кислотно-основного состояния крови.

# Синтез креатинина

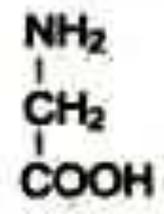
- Осуществляется при участии ферментов почек и печени из **глицина, аргинина и метионина**.
- **Креатин** фосфорилируется в мышцах и мозге до креатинфосфата (макроэрг!)
- **Креатинфосфат** гидролизуется и **креатинин** выводится с мочей.





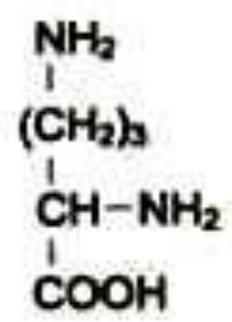
Аргинин

+



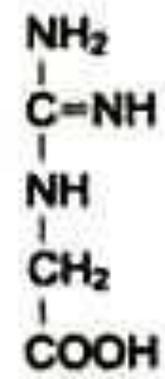
Глицин

Глицинамидино-  
трансфераза

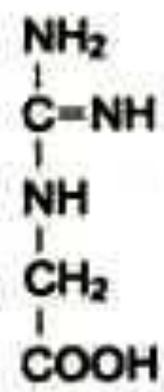


Орнитин

+

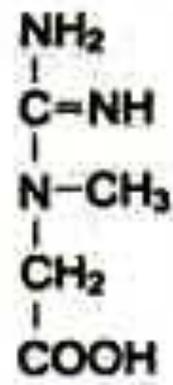


Гуанидинацетат

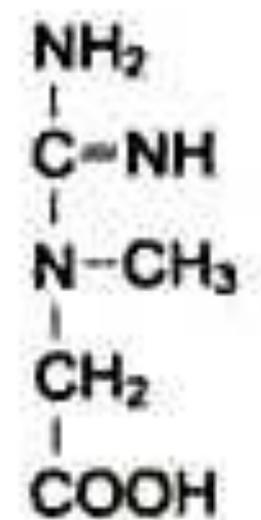


Гуанидинацетат

SAM    SAГ  
  
 Гуанидинацетат-  
метилтрансфераза

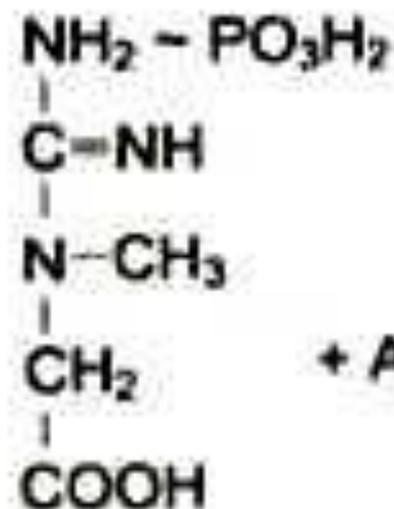
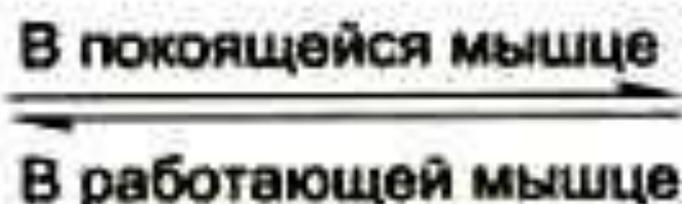


Креатин



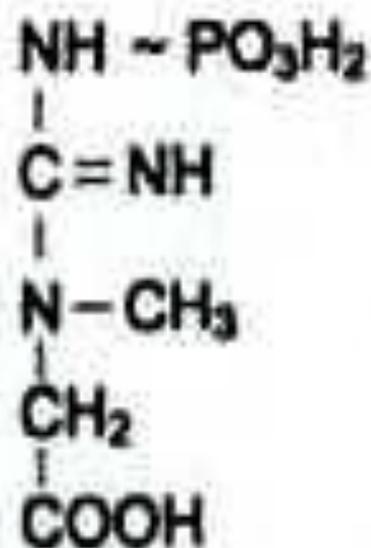
Креатин

+ АТФ

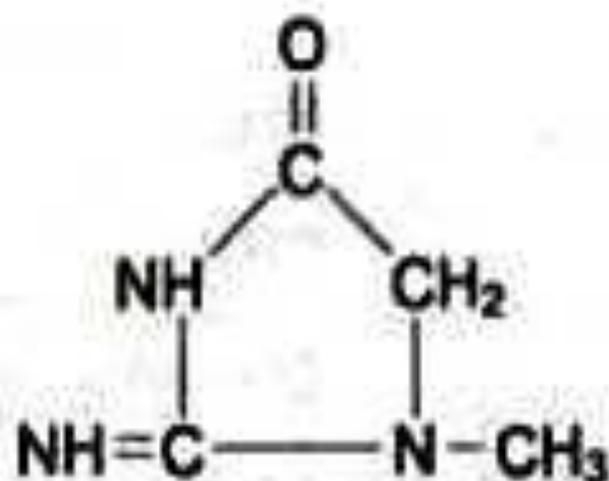
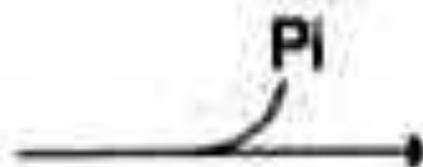


Креатинфосфат

+ АДФ



Креатинфосфат



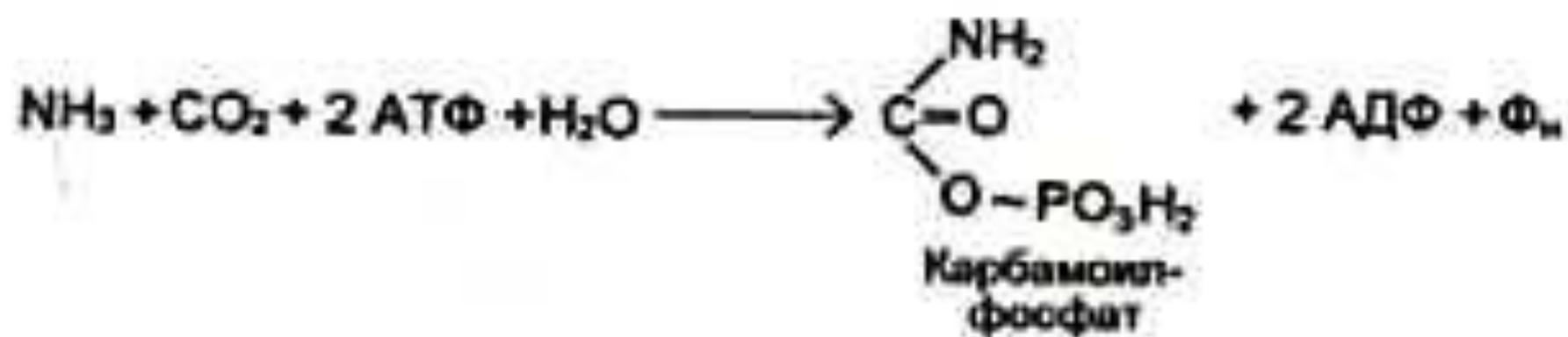
Креатинин

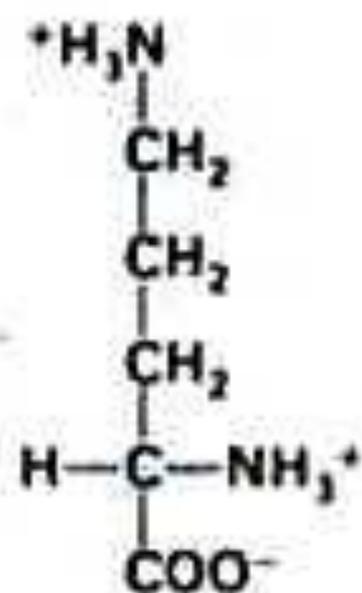
# Конечные продукты азотистого обмена

- У организмов разных видов с мочой выделяются разные продукты:
- **Аммонийтелический тип** ( $\text{NH}_3$ ) – рыбы;
- **Урикотелический тип** (мочевая кислота) – птицы, рептилии;
- **Уротелический тип** (мочевина) – млекопитающие, амфибии.

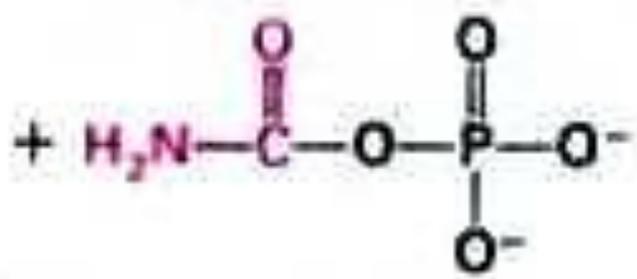
# Орнитиновый цикл синтеза мочевины (цикл Кребса, Ханзеляйта)

- Гепатоциты, митохондрии, аэробные условия.
- АТФ,  $\text{CO}_2$ , орнитин, цитруллин, аспартат, аргинин.
- Орнитиновый цикл сопряжен с реакциями переаминирования аминокислот и циклом трикарбоновых кислот.

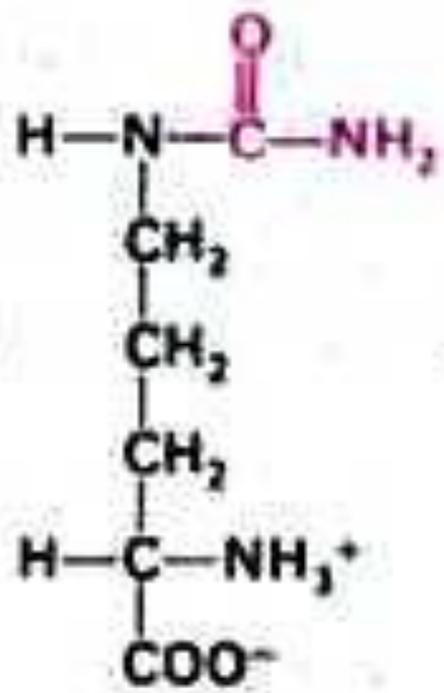




Орнитин

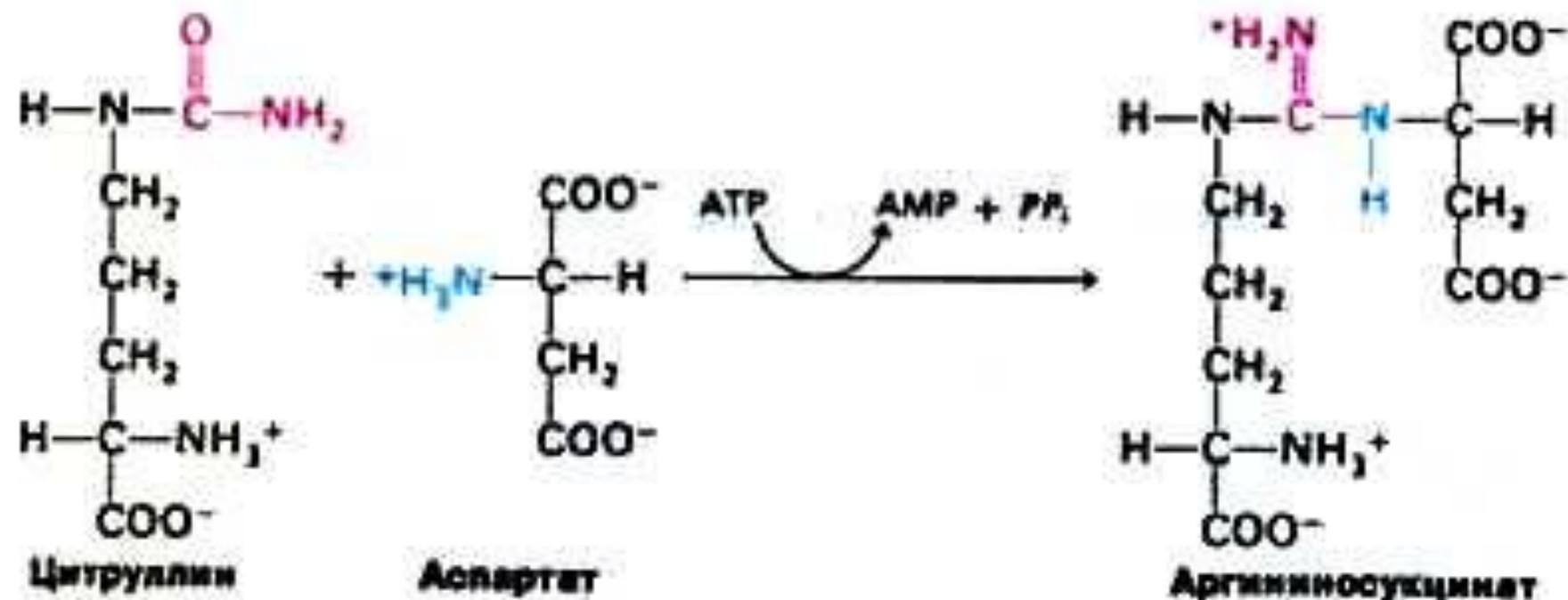


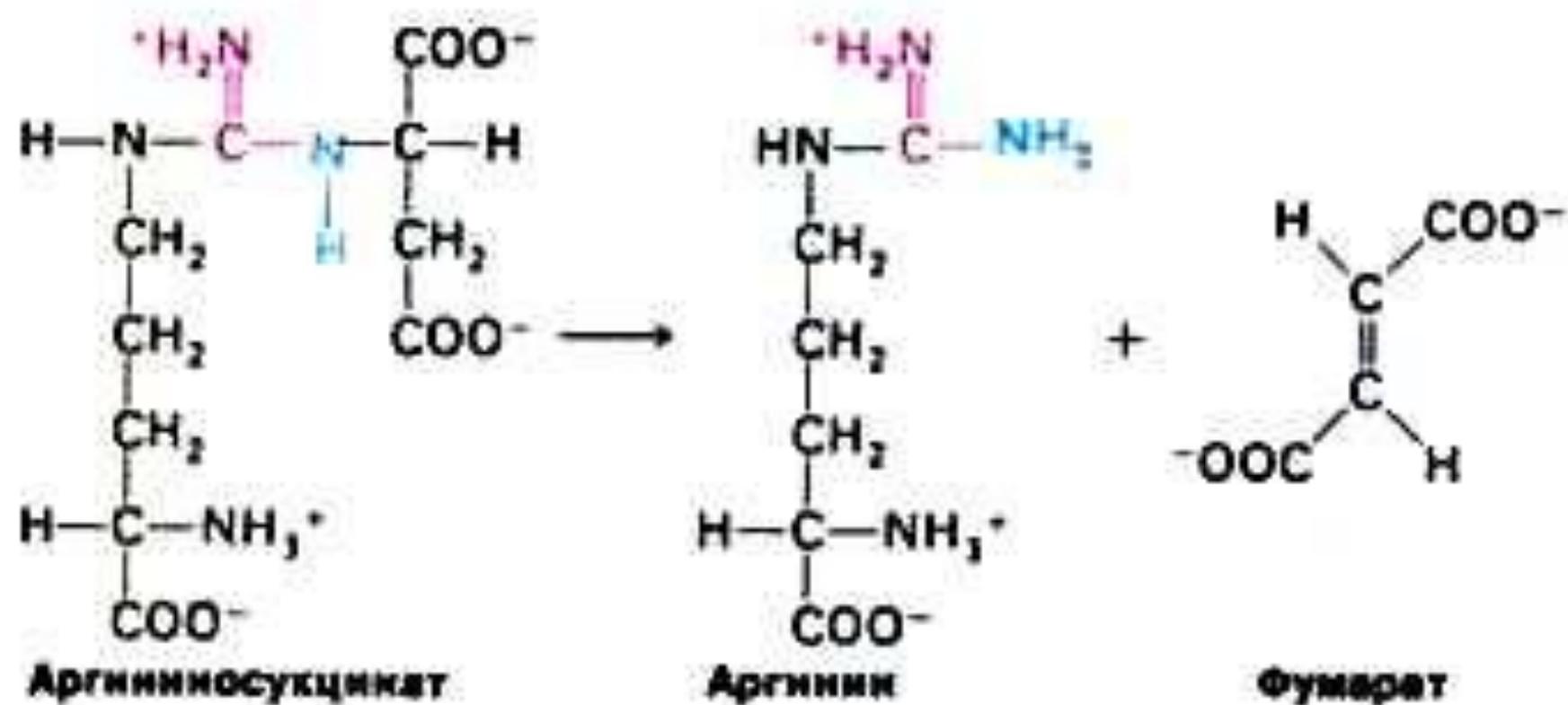
Карбамоилфосфат

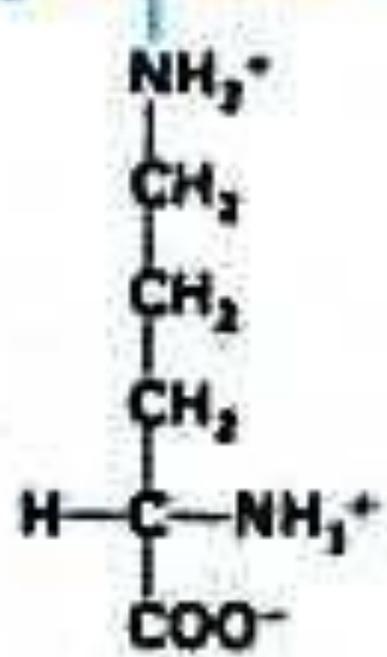


Цитруллин

+ P<sub>i</sub>



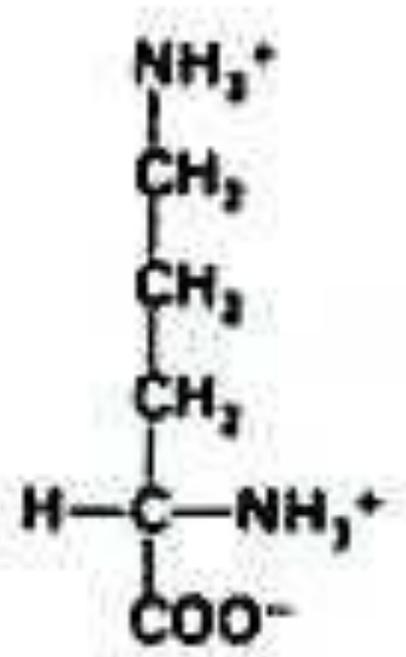




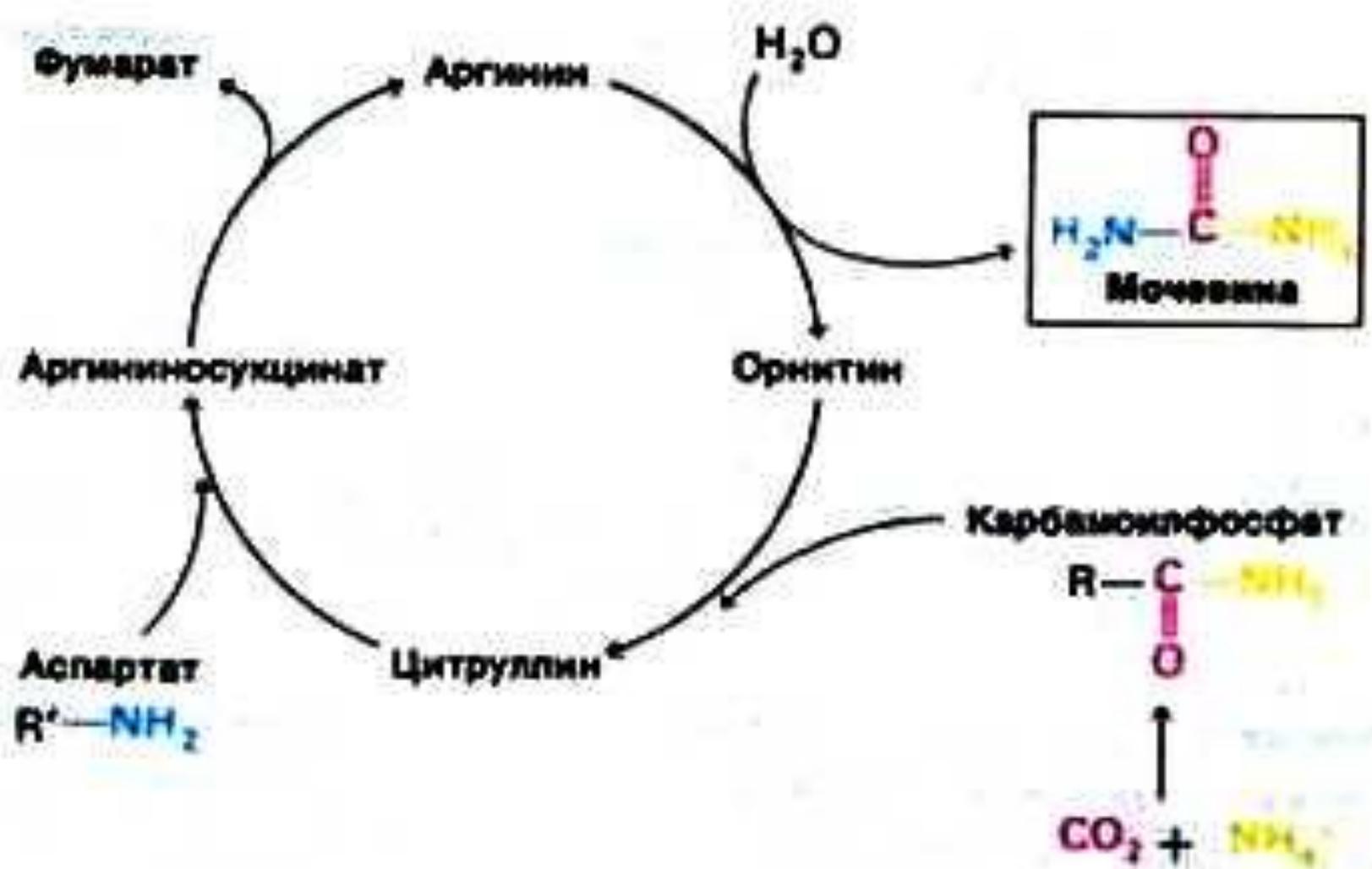
Аргинин

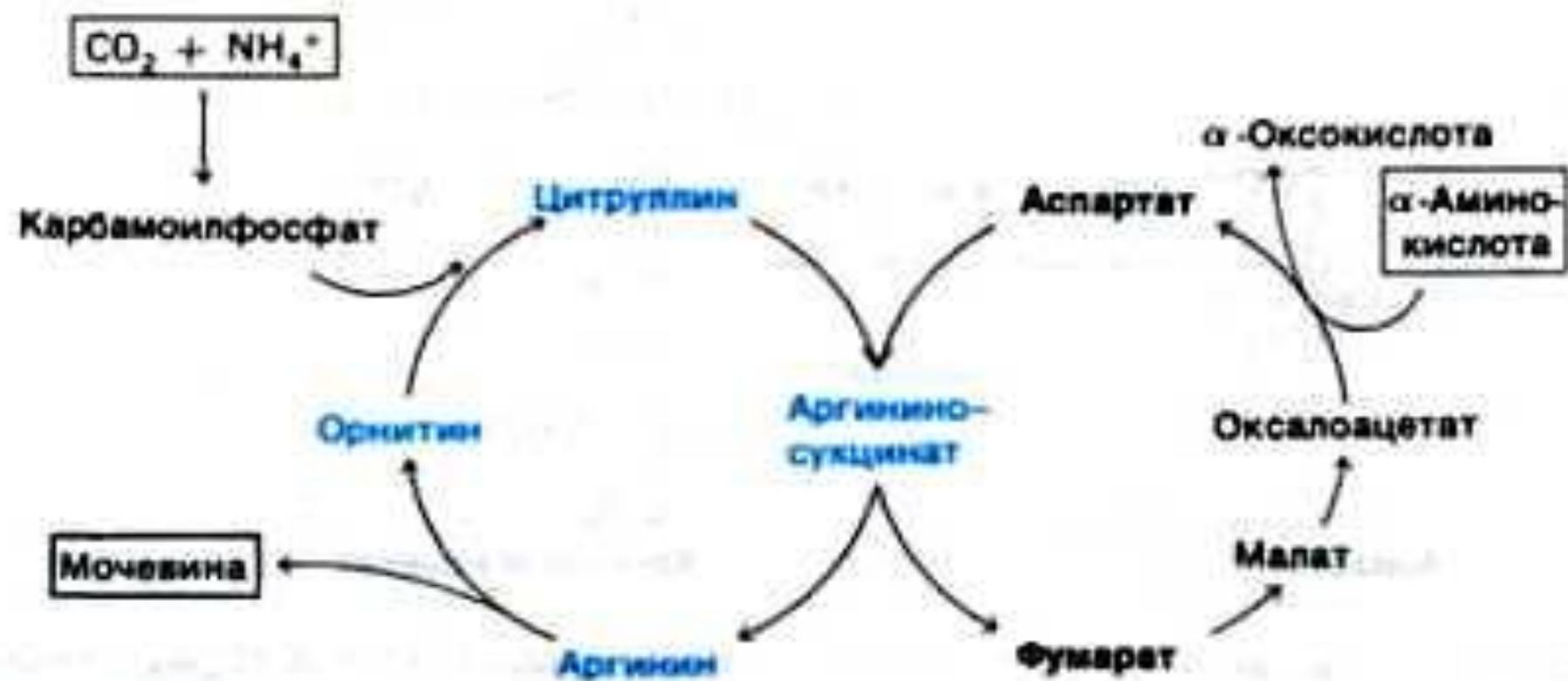


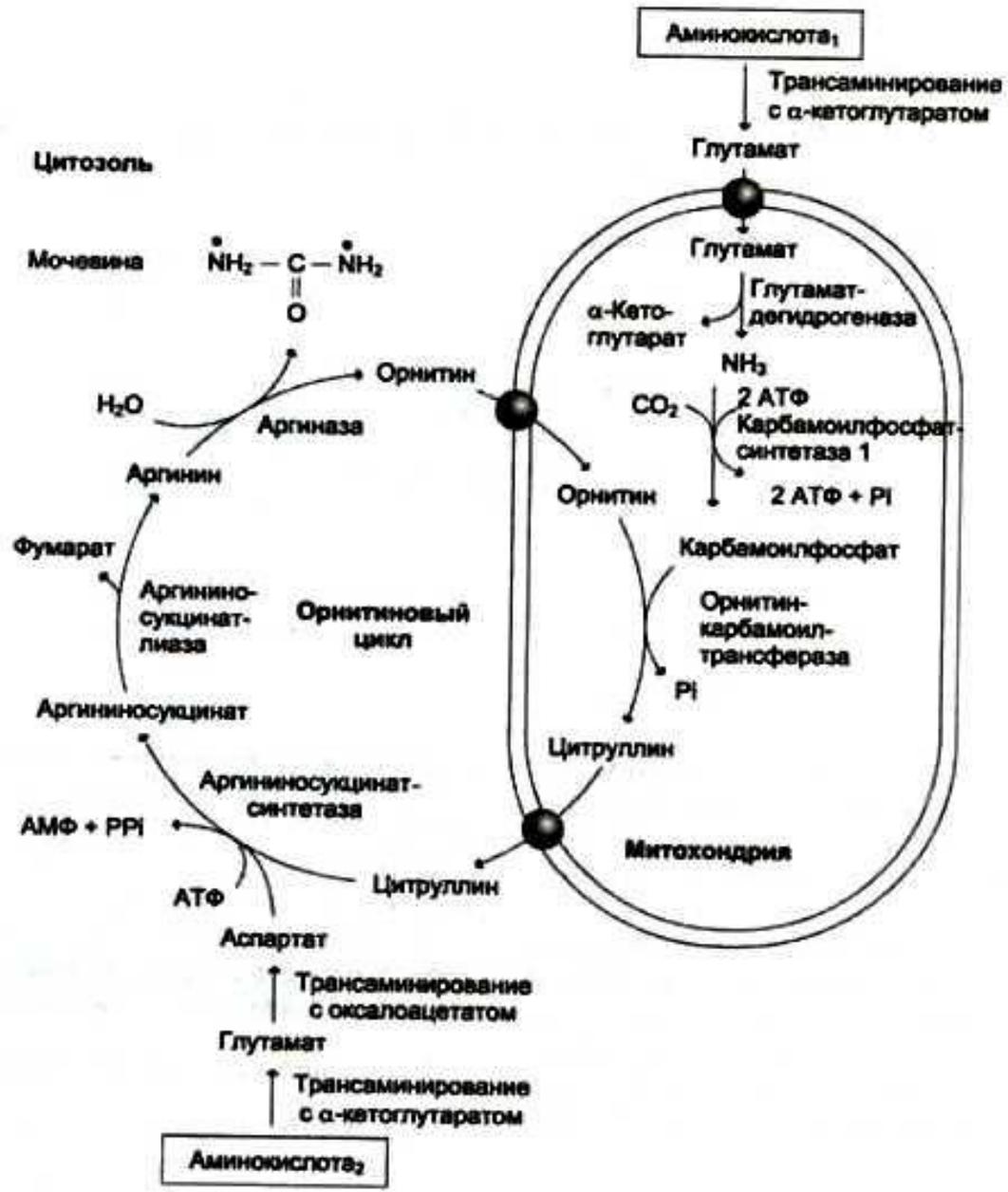
Мочевина



Орнитин







# Конечные продукты азотистого обмена

- **Фракции «остаточного» азота в крови:**
- Мочевина (50%  $N_2$  крови и 90%  $N_2$  мочи)
- Мочевая кислота
- Аммиак
- Креатинин
- Аминокислоты
- Нуклеотиды, азотистые основания.

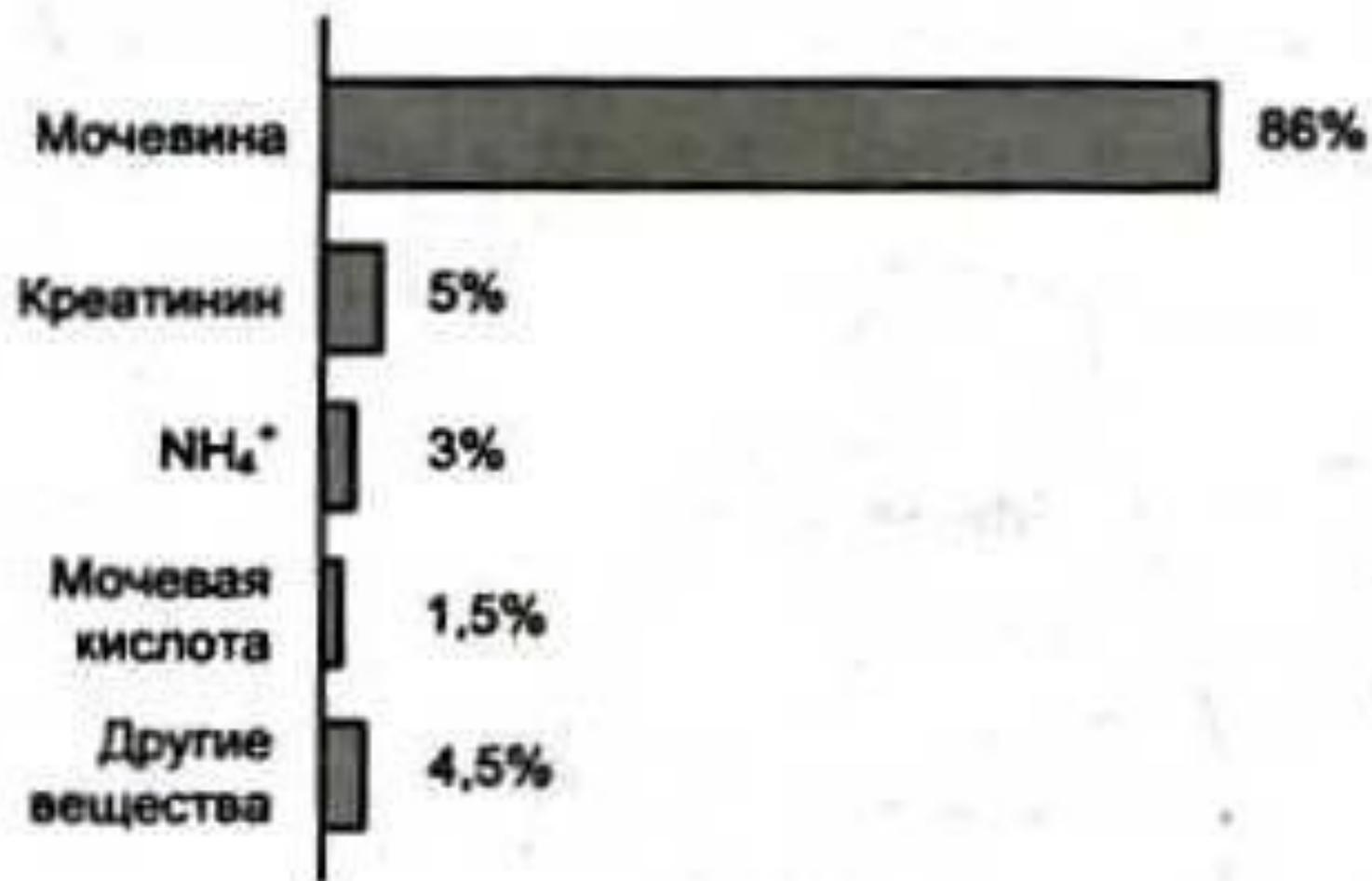


Рис. 9-15. Количество азотсодержащих веществ в моче (%) при нормальном белковом питании.