

ЛК- 6 ОБМЕН АМИНОКИСЛОТ

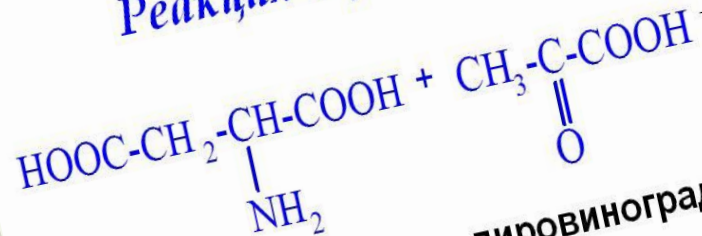
СЗГМУ им. И.И.МЕЧНИКОВА

КАФЕДРА БИОЛОГИЧЕСКОЙ И ОБЩЕЙ ХИМИИ 2017/ 2018 уч. год
 БИОЛОГИЧЕСКАЯ ХИМИЯ – БИОХИМИЯ ПОЛОСТИ РТА

Доцент АНТОНОВА Ж. В.

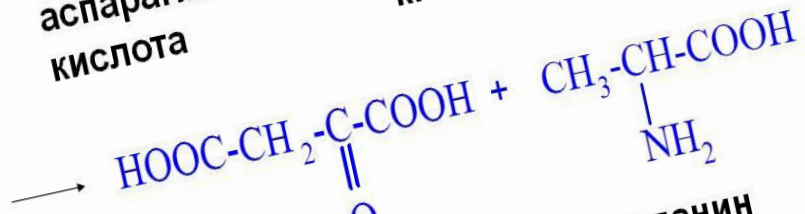
Реакция переаминирования

фермент



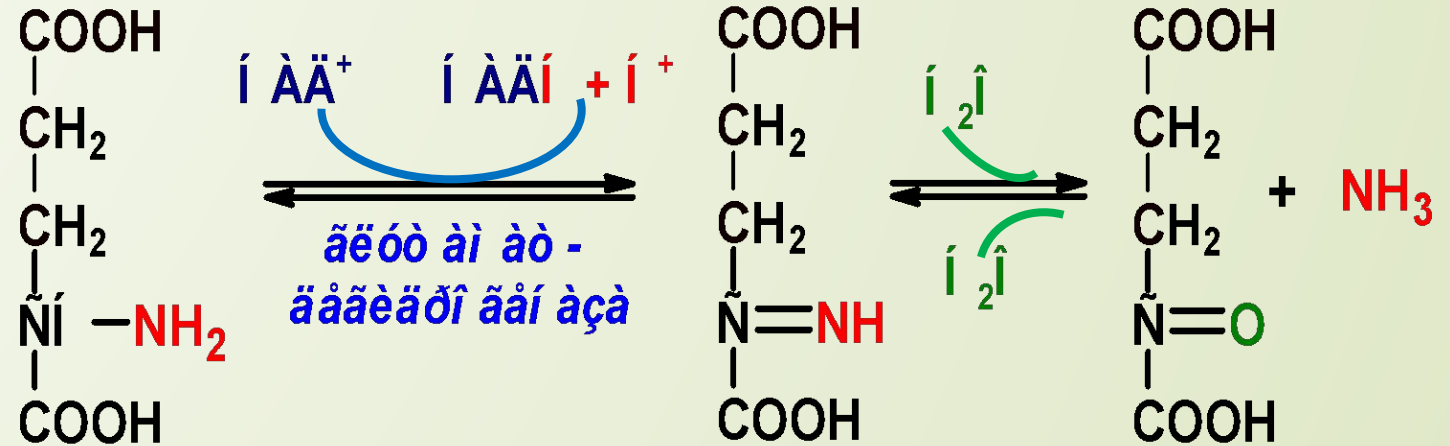
аспарагиновая кислота

пировиноградная кислота



щавелевоуксусная кислота

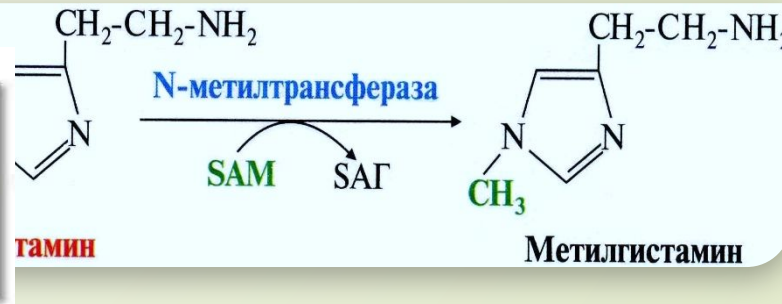
аланин



α-кетоглютамин

α-кетоглютат

α-кетоглютамин



I. ПЕРЕВАРИВАНИЕ БЕЛКОВ И ВСАСЫВАНИЕ АК В ЖКТ

1) Белки пищи поэтапно гидролизуются до свободных АК под действием ферментов пищеварительных соков, относящихся к классу гидролаз, п/кл пептидаз:

а) Желудок (желудочный сок):

белки $\xrightarrow{\text{HCl, пепсин}}$ пептоны

б) Полость тонкого кишечника (панкреатический сок):

*трипсин, химотрипсин, эластаза
карбоксипептидазы А и В*

пептоны $\xrightarrow{\hspace{15em}}$ олигопептиды + АК

в) пристеночно на энтероцитах (кишечный сок):

олигопептиды $\xrightarrow{\text{аминопептидазы, ди- и трипептидазы}}$ АК

I. ПЕРЕВАРИВАНИЕ БЕЛКОВ И ВСАСЫВАНИЕ АК В ЖКТ

2) Пептидазы обладают относительной субстратной специфичностью, но с большей скоростью гидролизуют связи м/у определенными АК (самостоятельно).

3) В зависимости от положения пептидной связи, которую ферменты расщепляют они делятся на: **эндопептидазы** (пепсин, трипсин, химотрипсин, эластаза,) и **экзопептидазы** (карбоксипептидазы А и В, аминопептидазы);

3) Пепсин и панкреатические ферменты вырабатываются в неактивной форме (**защита тканей**). Механизм их активации - частичный протеолиз: отщепляется концевой олигопептид, изменяется конформация, формируется активный центр.

4) Кишечные ферменты синтезируются в энтероцитах сразу в активной форме.

I. ПЕРЕВАРИВАНИЕ БЕЛКОВ И ВСАСЫВАНИЕ АК В ЖКТ

4) От пептидаз СОЖ и кишечника защищают **муцины**, образующие гидратированный слой слизи, а снаружи клеток СО есть гетерополисахариды, к-е не расщепляются пептидазами.

5) **АК всасываются в тонком кишечнике (как и в клетках др. тканей) вторично-активным транспортом** (в СО и мембранах др. клеток есть 5 специфических белков-транспортеров).

6) **Часть АК – в лимфу, а остальные в кровь.**

7) Из крови АК захватываются клетками, где поддерживается пул L-АК.

II. АМИНОКИСЛОТНЫЙ ФОНД КЛЕТКИ

ИСТОЧНИКИ ПОСТУПЛЕНИЯ АК:

- 1) белки пищи;
- 2) белки тканей
- 3) синтез заменимых АК

ПУТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АК:

- 1) синтез белков тканей, ферментов, гормонов, антител и др.;
- 2) синтез пептидов (Гл-SH, ансерин, карнозин, и др.);
- 3) синтез небелковых азотсодержащих в-в (гем, пурины, пиримидины, ниацин, НАД+, креатин, холин, меланины и др.);
- 4) образование биогенных аминов (ГАМК, гистамин и др.);
- 5) гормонов - производных АК (Т3, Т4, катехоламинов, мелатонина);
- 6) синтез других АК;
- 7) получение энергии (через дезаминирование АК → АТФ);
- 8) синтез глюкозы (глюконеогенез), липидов, кетоновых тел;
- 9) реакции детоксикации (исп-ся Глу, Асп, Глн, глицин, Мет).

III. Метаболизм АК в тканях: общие пути обмена АК

1. ТРАНСАМИНИРОВАНИЕ –

это реакции переноса аминогруппы с АК на α -кетокислоту, с образованием новой кетокислоты и новой АК.

(откр. А.Е. Браунштейном и М.Г. Крицман, 1937 г.) (Рис.1, 2),

а) Наиболее активные трансферазы:

- ❖ АСТ (цитозольная и митохондр. формы) в клетках сердца и печени;
 - ❖ АЛТ (цитозольная форма) в клетках печени и сердца
- } индикаторн. ферменты

б) В целях **ЭНЗИМОДИАГНОСТИКИ** определяют:

- ❑ отношение АСТ/АЛТ в крови – коэф-нт де Ритиса ($N \sim 1.33 \pm 0.42$)
- ❖ При гепатите: активность АЛТ > АСТ, к-т де Ритиса ↓ до ~ 0.6;
- ❖ При инфаркте: активность АСТ > АЛТ, к-т де Ритиса >2; + доп. КФК, Тп
- ❑ АСТ и АЛТ в смешанной слюне (наряду с др. инд. Ферм.)
- ❖ При деструктивном пародонтите (средн. и тяж. степ.) повыш. в 10-ки раз.

Рис. 1 РЕАКЦИИ ТРАНСАМИНИРОВАНИЯ

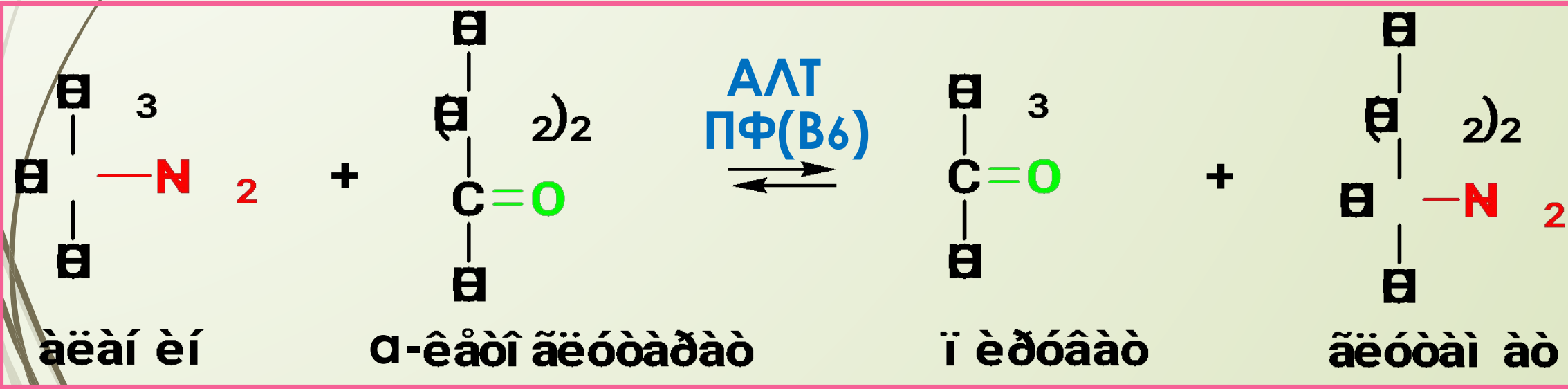
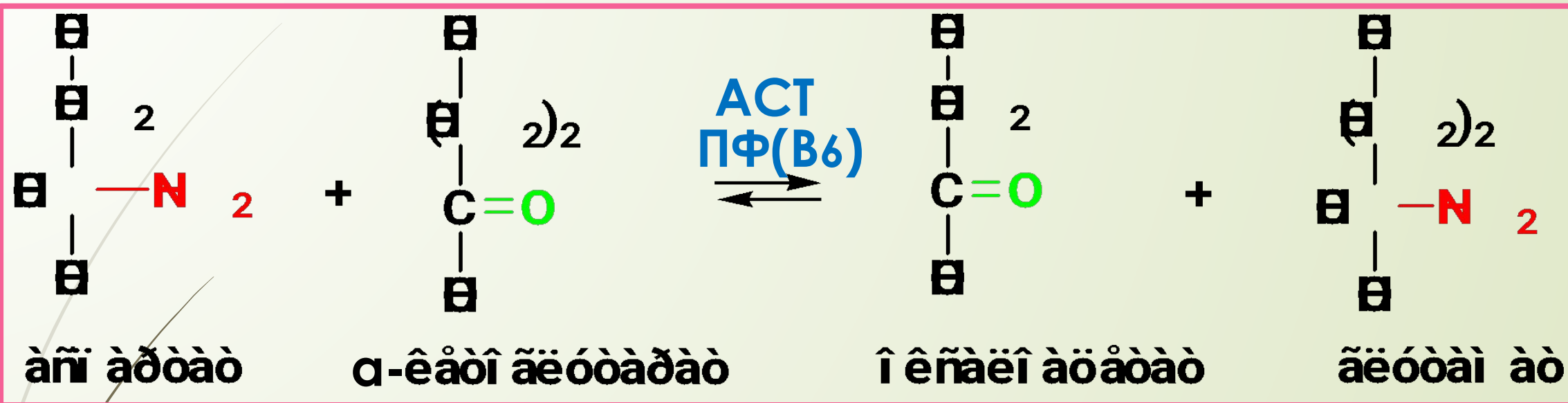
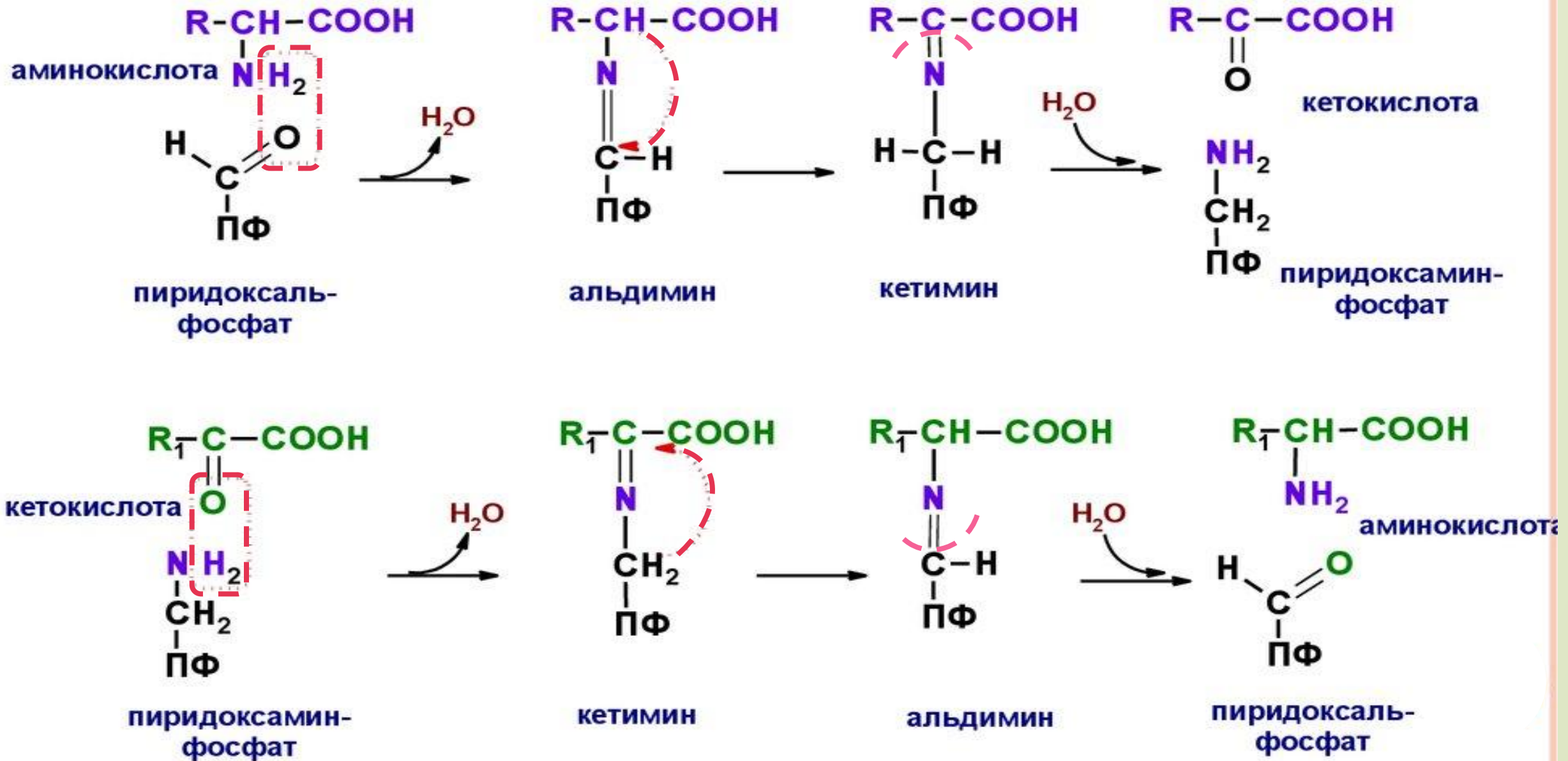


Рис.2 Механизм трансаминирования (Браунштейн А.Е. и Шемякин М.М.)



Б/РОЛЬ РЕАКЦИЙ ТРАНСАМИНИРОВАНИЯ

- 1) **Образование заменимых АК из α -кетокислот (α -К - коллектор, собирает аминокетогруппы, а Глутаминовый универсальный донор α -аминогрупп)**
- 2) **Является реакцией 1-го этапа непрямого окислительного дезаминирования**



III. Метаболизм АК в тканях: общие пути обмена АК

2. ДЕЗАМИНИРОВАНИЕ –

это реакции отщепления α -аминогруппы от АК в виде NH_3 с образованием α -кетокислоты

а) Виды дезаминирования: окислительное, восстановительное, гидролитическое, внутримолекулярное. (Приложение, рис.3)

б) **Прямое** дезаминирование (отщепление NH_3 происходит в одну реакцию), идет только с Глу (только E: Гл-ДГ активен при физиолог. знач. pH). (РИС. 3)

Есть еще оксидазы L- АК (E-ФМН, опт.pH=10), но их активность низкая.

Непрямое дезаминирование (в 2 этапа)

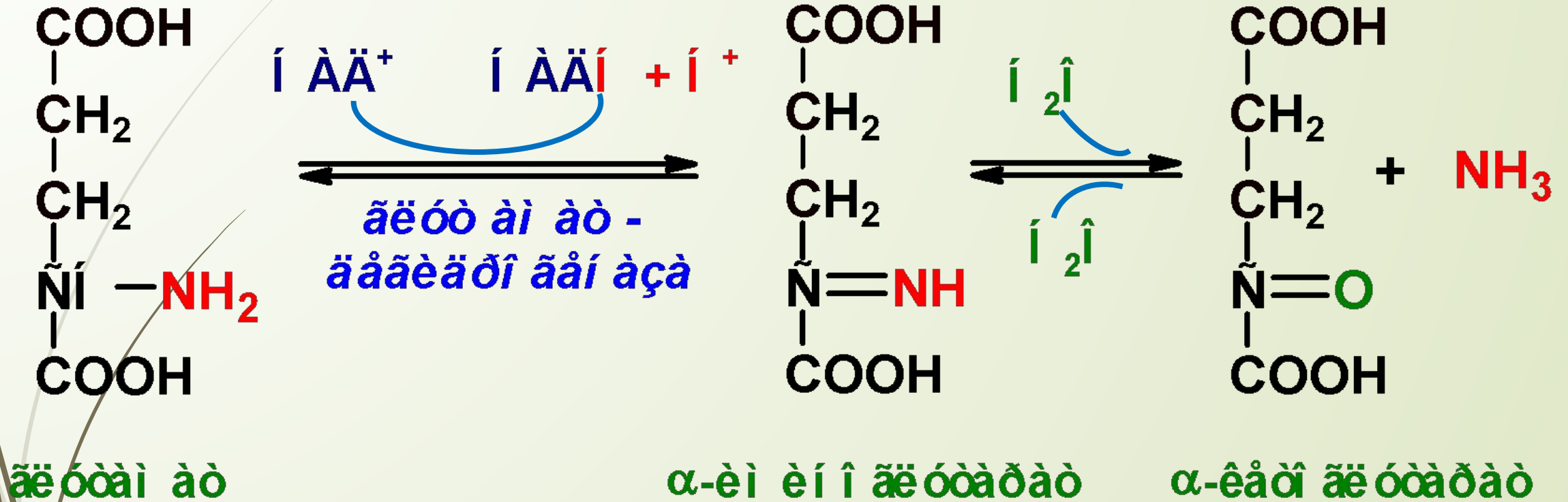
идет для всех остальных АК (трансдезаминирование). (РИС. 4,5)

в) Глутаматдегидрогеназа (МТХ)- олигомер (6 с/е), регуляторный ф-т:

- ◆ НАДН, АТФ, Г ТФ приводят к диссоциации и снижению активности;
- ◆ АДФ активирует, т.е. низкий уровень энергии стимулирует распад АК и использование их как энергетический источник.

ПРЯМОЕ ОКИСЛИТЕЛЬНОЕ ДЕЗАМИНИРОВАНИЕ АК

РИС.3



НАДН+Н⁺ → ФП (ЦПЭ) -----> 3 АТФ

Непрямое окислительное дезаминирование АК

2 этапа:

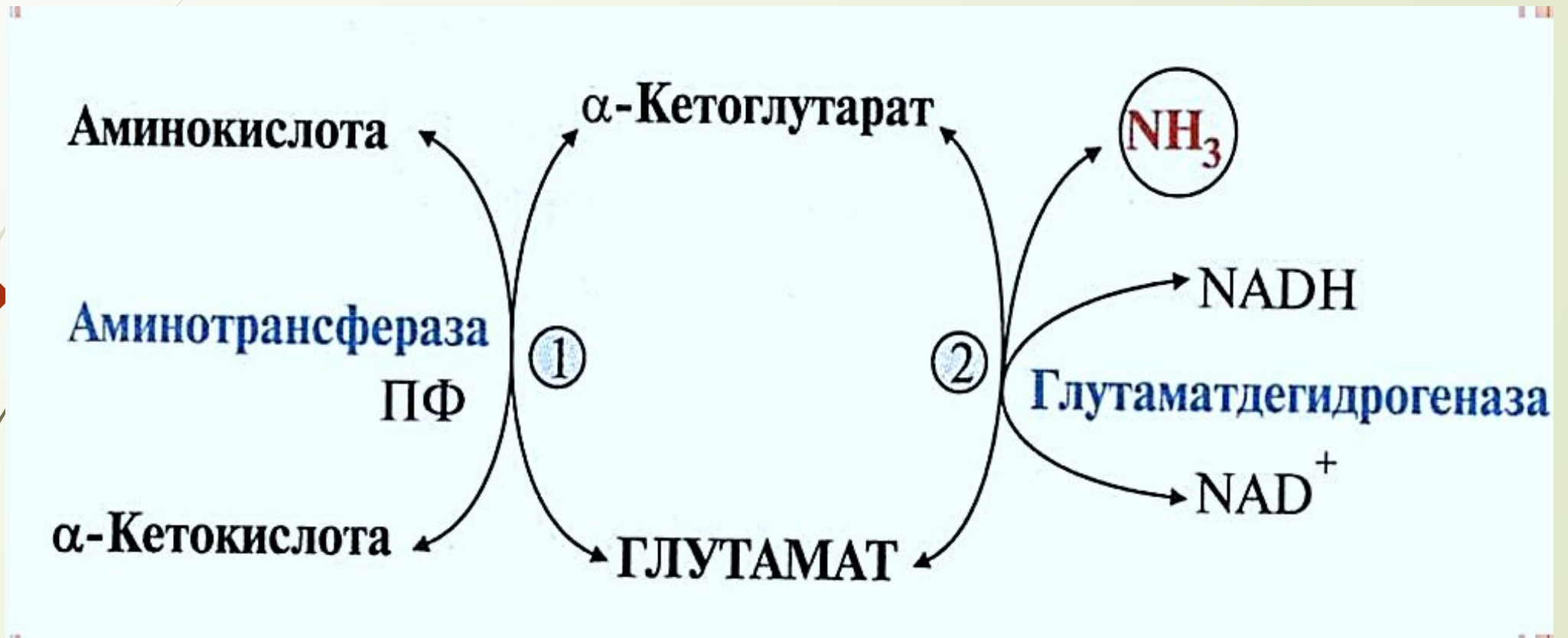
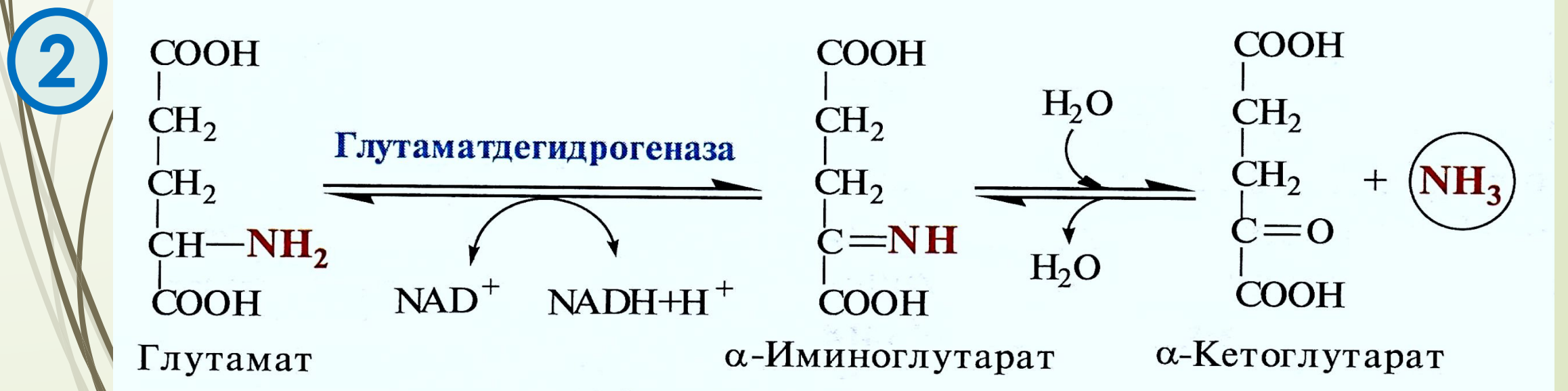
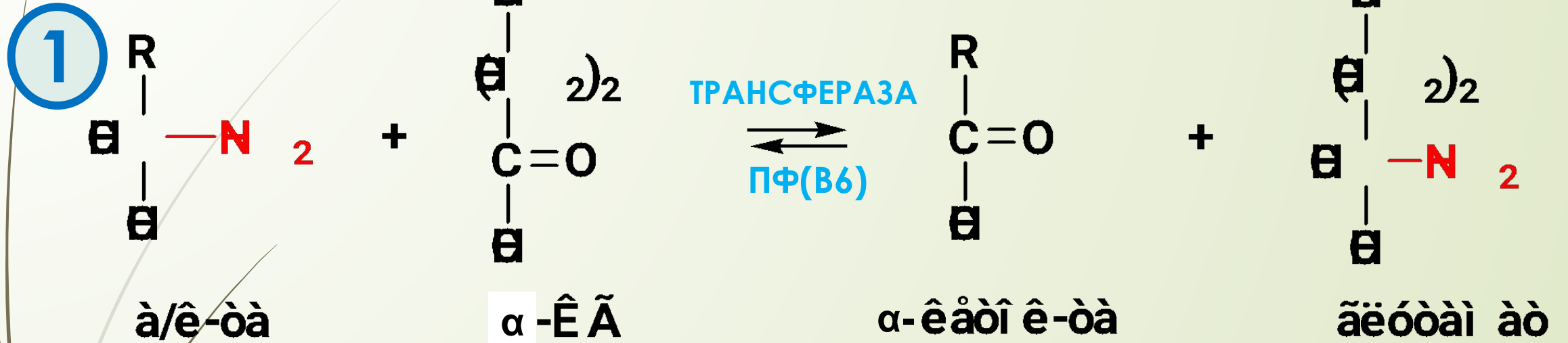


РИС.4

НЕПРЯМОЕ ОКИСЛИТЕЛЬНОЕ ДЕЗАМИНИРОВАНИЕ

РИС. 5



Биологическая РОЛЬ РЕАКЦИЙ ДЕЗАМИНИРОВАНИЯ АК

- 1) Реакции распада АК
- 2) Образование α -кетокислот, к-е могут поступать в ЦТК (ЩУК, α -КГ), идти на синтез глюкозы (ПВК, ЩУК), из ПВК обр. $\text{CH}_3\text{-COSCoA}$ (может идти в ЦТК, на синтез кетоновых тел) .
- 3) Энергетическая (НАДН отдает восстановительные эквиваленты на ФП (ЦПЭ), 3 АТФ)

III. Метаболизм АК в тканях: общие пути обмена АК

3. ДЕКАРБОКСИЛИРОВАНИЕ –

это необратимые реакции отщепления от АК α-карбоксильной группы в виде CO₂ с образованием биогенного амина.

а) Декарбоксилирование Гис:

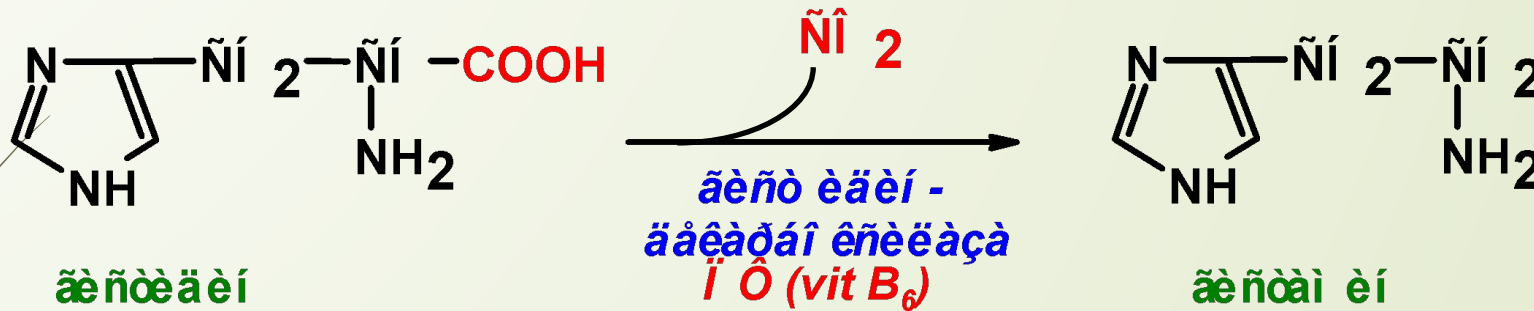


РИС. 6

Биологическая роль гистамина: нейромедиатор;

участвует в воспалительных и аллергических реакциях: способствует расширению сосудов, повышает проницаемость капилляров, вызывает отеки; стимулирует секрецию HCl (через H₂-рецепторы) в желудке, слюны; вызывает сокращение гладкой мускулатуры бронхов (через H₁-рецепторы)

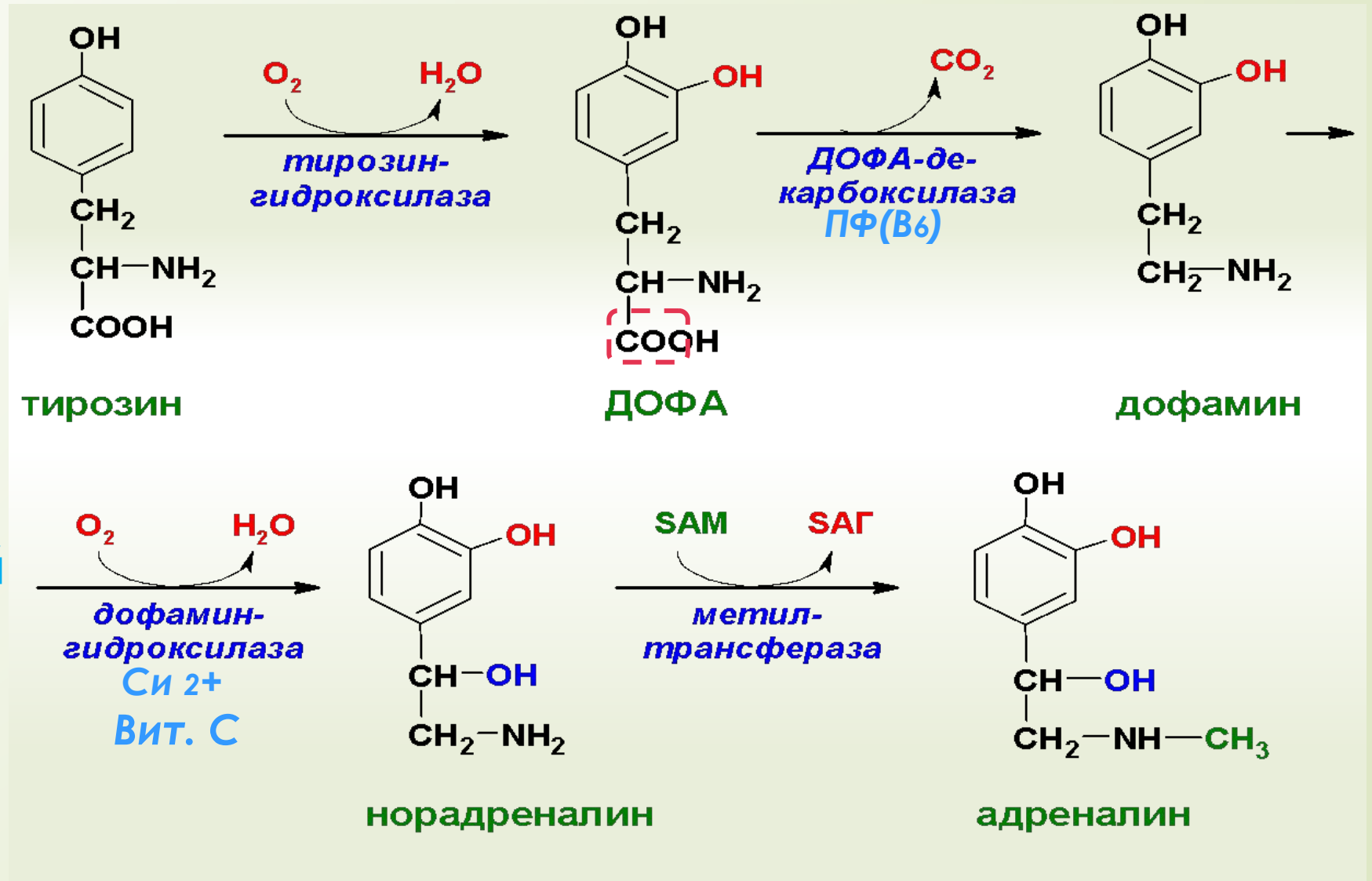
III. Метаболизм АК в тканях: общие пути обмена АК

РИС. 7

б) Декарбоксилирование ДОФА в нервной ткани и надпочечниках

Биологическая роль:

Дофамин – нейромедиатор среднего отдела мозга; предшественник НА, адреналина; имеет сильный сосудосуживающий эффект; при нарушении обмена дофамина-болезнь Паркинсона.



III. Метаболизм АК в тканях: общие пути обмена АК

в) Декарбоксилирование Глу:

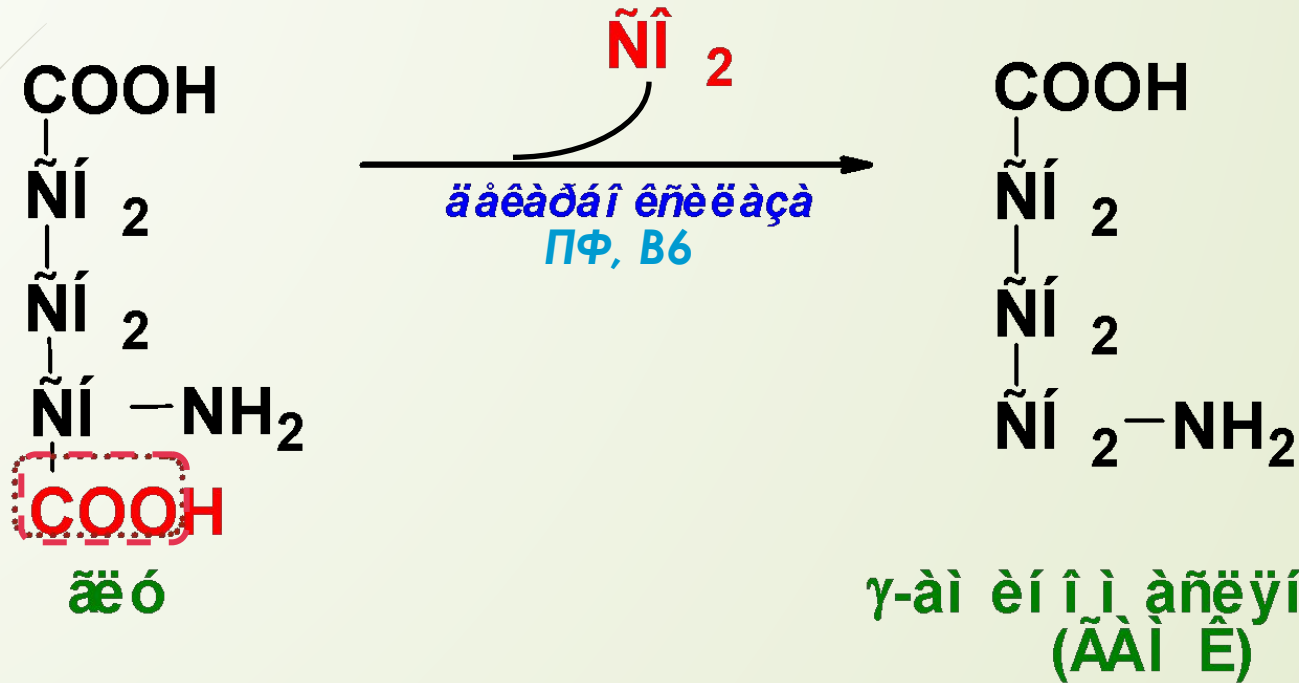


РИС.8

Биологическая роль ГАМК: основной тормозный медиатор высших отделов мозга; при недостатке - тревожность, повышенная возбудимость, судороги в мышцах.

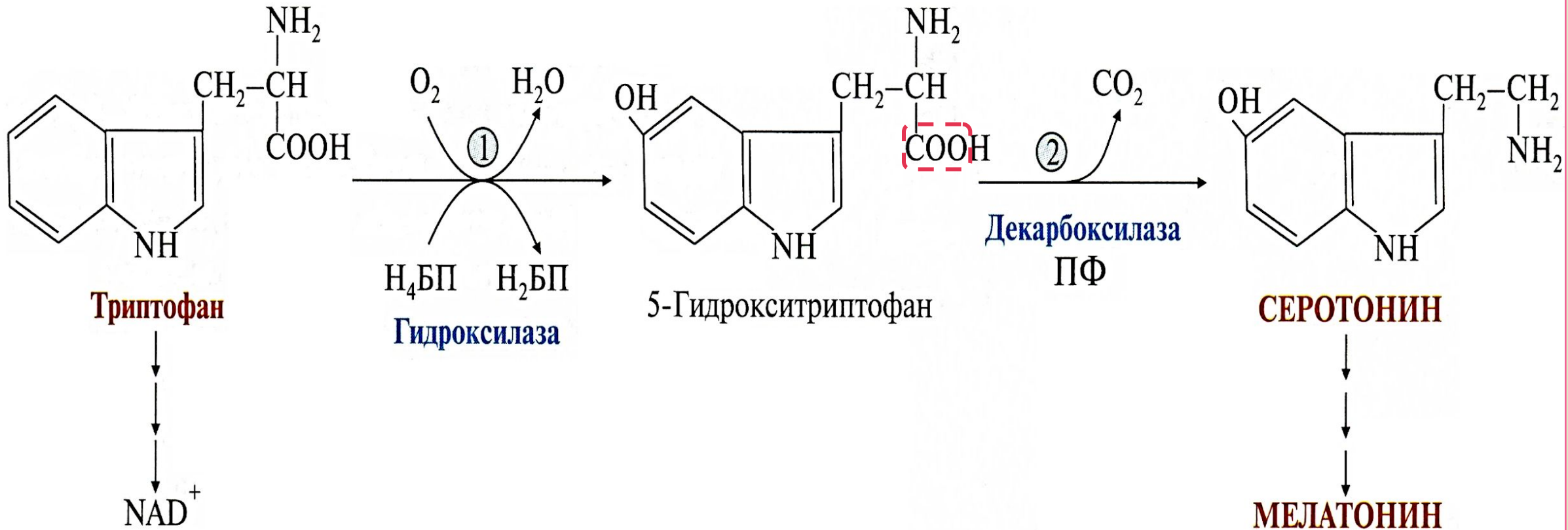
III. Метаболизм АК в тканях: общие пути обмена АК

РИС.9

г) Декарбоксилирование 5-(ОН)-Три:

Нервная ткань
Надпочечники

Биологическая роль серотонина: возб. нейромедиатор средних отделов мозга, вазоконстриктор, регулирует АД, температуру тела, дыхание, антидепрессант, стимулирует сокращение гладкой мускулатуры. Из серотонина- мелатонин.

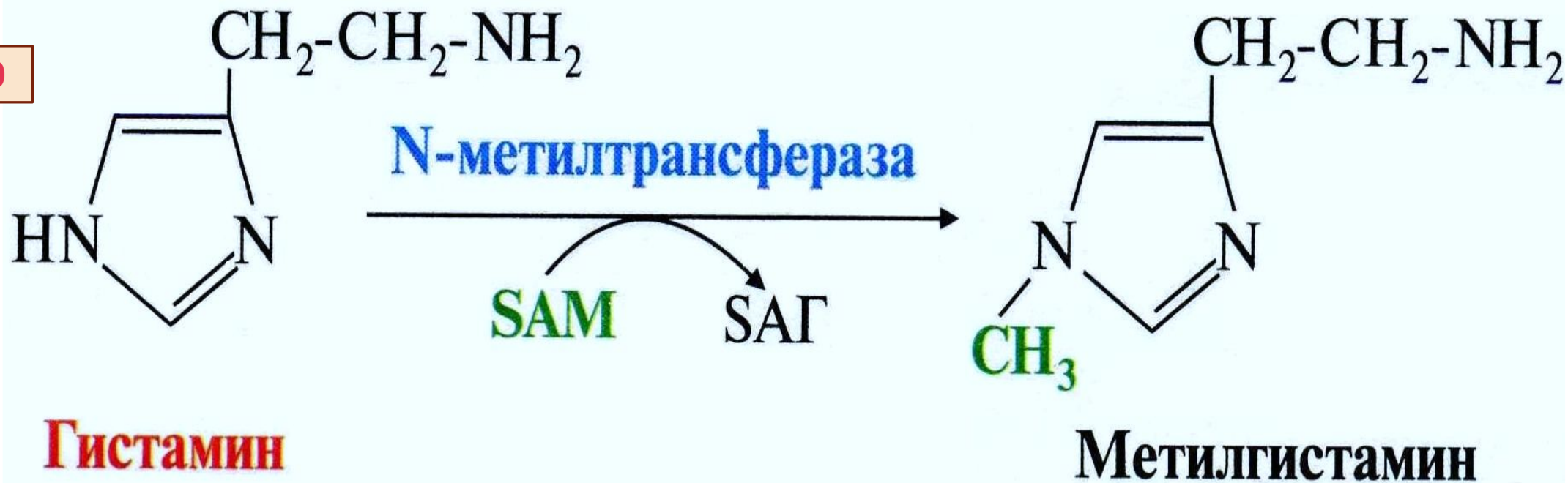


IV. ИНАКТИВАЦИЯ БИОГЕННЫХ АМИНОВ

Необходимо поддерживать физиологический уровень биогенных аминов, т.к. они оказывают выраженное биологическое действие на организм.

I. Реакции метилирования (для гистамина, адреналина)

РИС.10



IV. ИНАКТИВАЦИЯ БИОГЕННЫХ АМИНОВ

2. Реакции окислительного дезаминирования с участием MAO (для дофамина, НА, серотонина, ГАМК)

Моноаминооксидаза
(MAO)
FAD

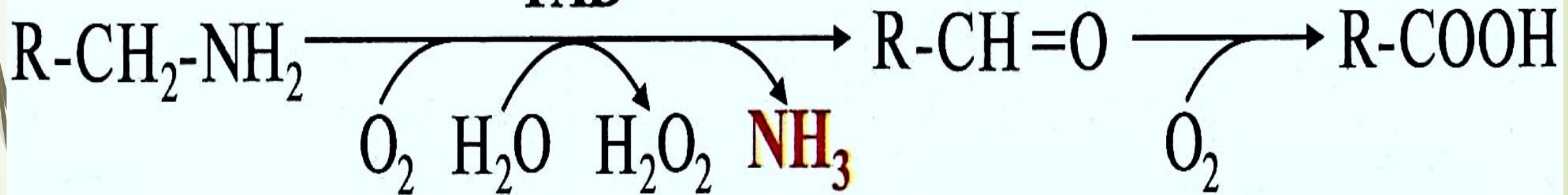
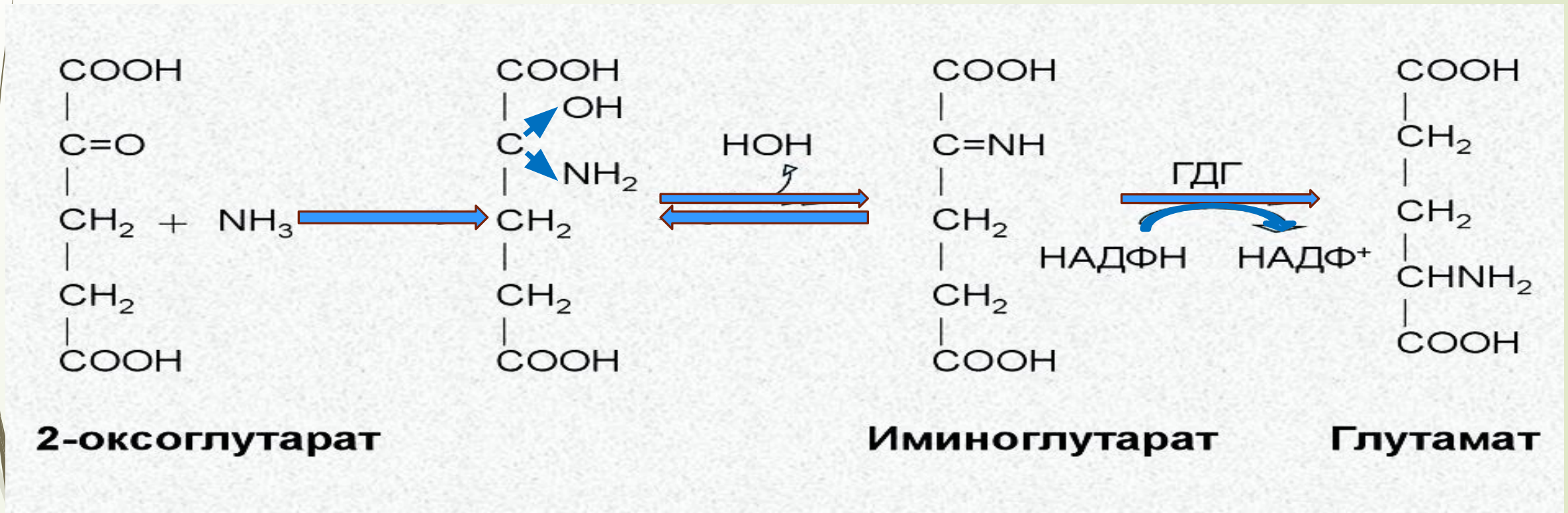


РИС.11

V. Метаболизм АК в тканях: индивидуальные пути синтеза АК

РИС.12 а) ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЕ АМИНИРОВАНИЕ (цитоплазма)



Роль: образование Глу, к-я является источником аминокрупп для синтеза АК, источником энергии, используется для образов ГАМК, Гл-SH, связывания аммиака и др.

V. Метаболизм АК в тканях: индивидуальные пути синтеза АК

6) СИНТЕЗ ТИРОЗИНА

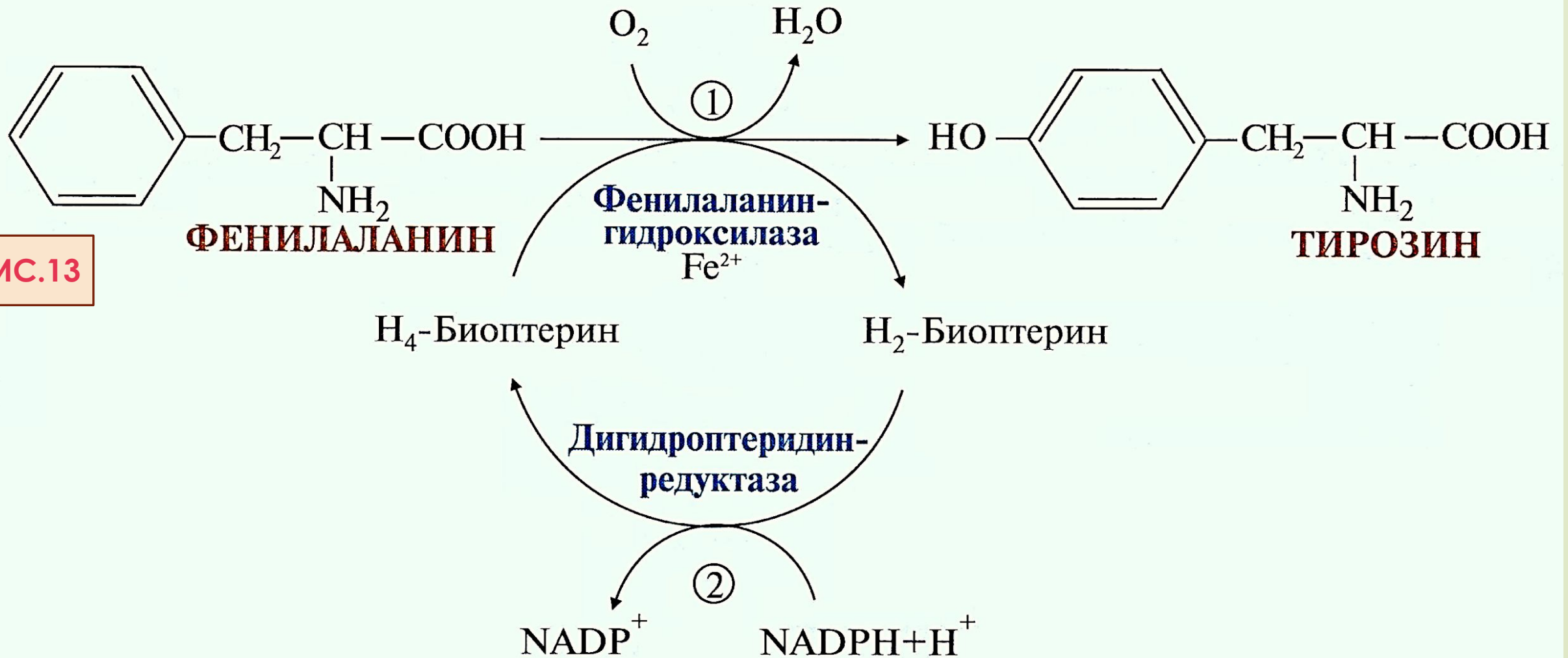


РИС.13

V. Метаболизм АК в тканях: индивидуальные пути синтеза АК

В) СИНТЕЗ ЦИСТЕИНА ИЗ МЕТИОНИНА

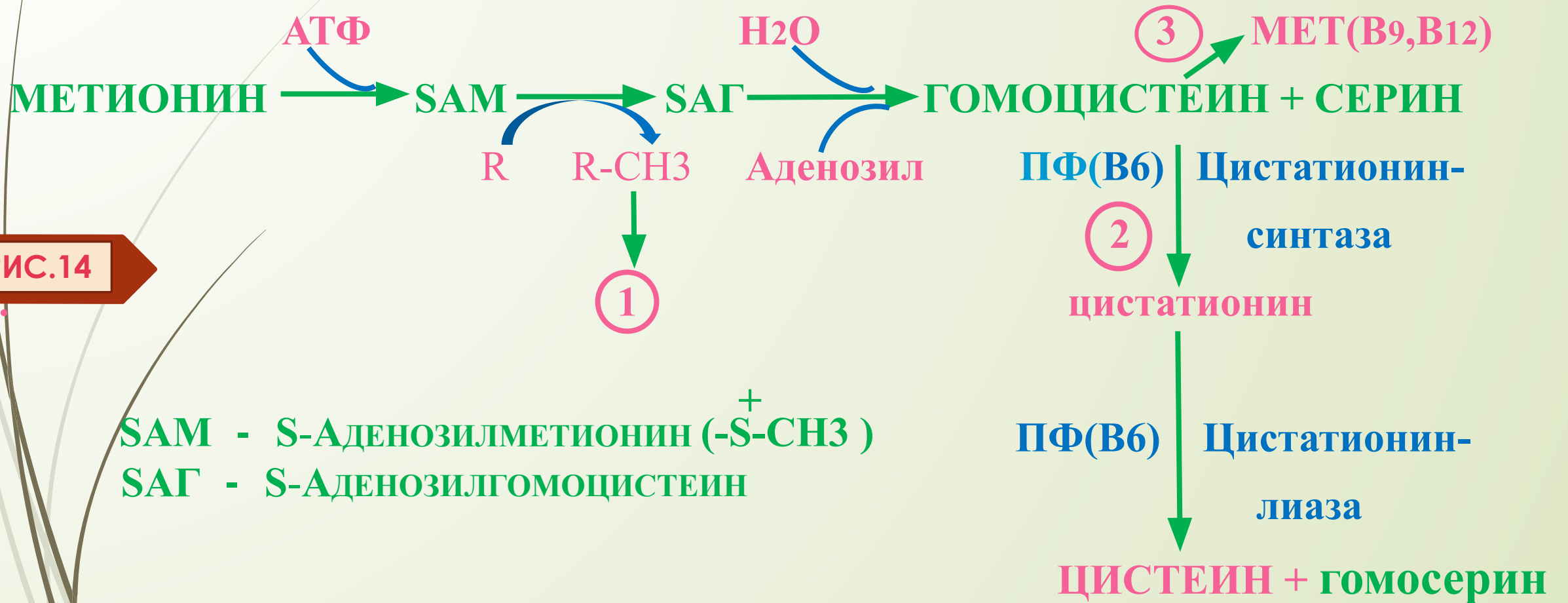


РИС.14

V. Метаболизм АК в тканях: индивидуальные пути синтеза АК

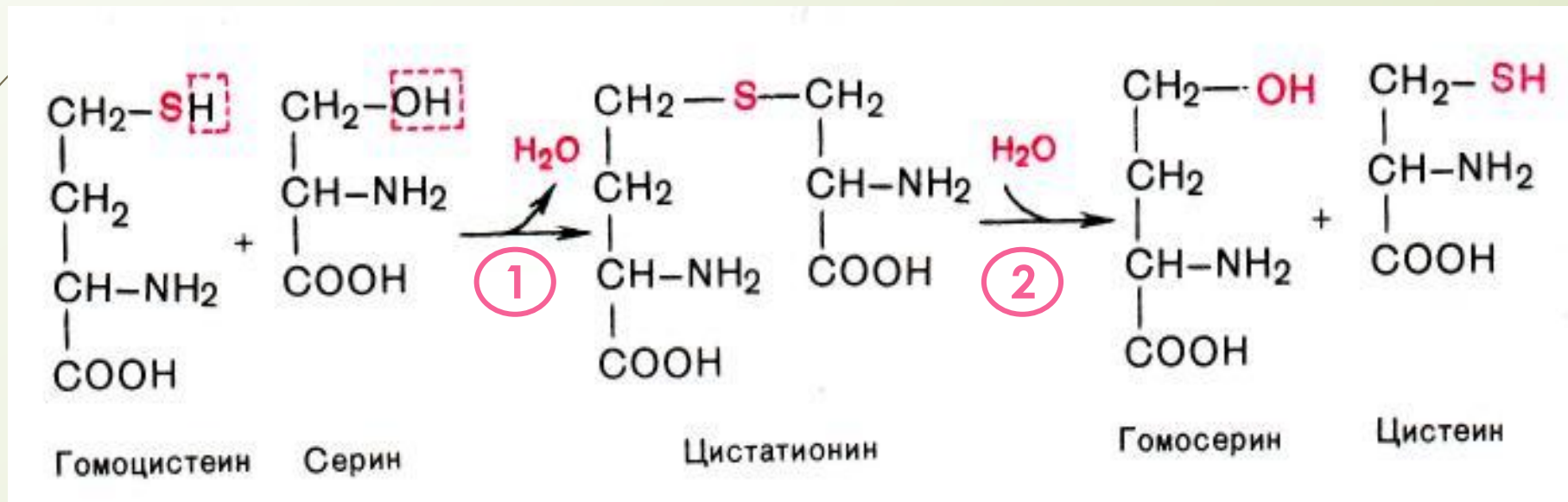
1 **ТРАНСМЕТИЛИРОВАНИЕ (R) → (R-CH₃)** приводит

К СИНТЕЗУ: адреналина, креатина, холина, пиримидинов, пуринов, мелатонина, карнитина, ацетилхолина;

ДЕТОКСИКАЦИИ ксенобиотиков и эндогенных метаболитов (**РОЛЬ МЕТ**)

2 **СИНТЕЗ ЦИС:** 1 - Цистатионинсинтаза (ПФ), 2 - Цистатионинлиаза (ПФ)

РИС.15



3 **РЕГЕНЕРАЦИЯ МЕТИОНИНА** (серин, В₁₂, В₉)

VI. ГОМОЦИСТИНУРИЯ :

Цистеин входит в состав различных белков, в том числе тканей и жидкостей полости рта:

- 1) **коллагены** (С-концевые пропептиды содержат дисульфидные сшивки при созревании КЛГ);
- 2) **муцины ЖКТ**, в том числе ротовой полости содержат цистеиновые домены и дисульфидные мостики;
- 3) **слюнные цистатины-ингибиторы цистеиновых протеиназ** в ротовой полости, содержат ЦИС в активном центре;
- 4) **slgA** в слюне, обеспечивающие иммунитет в ротовой полости, насыщены дисульфидными сшивками.

ЛК 6

Цистеин содержат многие гормоны, ГЛ-SH, таурин, HS-CoA и т.д.

Поэтому при **гомоцистинурии** (дефект E: цистатионинсинтазы, фолатредуктазы или гиповитаминозы B9, B6, B12) наблюдается

- ❖ **накопление гомоцистеина**, который оказывает цитотоксическое действие на сосуды, способствует атеросклерозу и тромбозам;
- ❖ **патология костей и скелета**, остеопороз, частые переломы костей;
- ❖ **в ротовой полости**: резорбция десен, выпадение зубов, множественный кариес. Лечение – симптоматическое.

Александр Евсеевич Браунштейн (1902-1986).



- Открыл и всю жизнь изучал химию и биологическую роль переаминирования аминокислот.
- Вместе с М.М. Шемякиным разработал общую теорию пиридоксальных кофакторов и Е.
- Академик АМН (1945) и АН СССР (1964).



М.Г. Крицман
(1905-1971)

Окончила Одесский медицинский институт. Работала в Москве в Биохимическом институте Наркомздрава РСФСР, с 1933 года — во Всесоюзном институте экспериментальной медицины.

В 1937 году, будучи аспиранткой академика А. Е. Браунштейна, открыла реакцию переаминирования в организме — обратимый перенос аминокислот к кетокислотам.

Эта реакция играет важнейшую роль в обмене азотистых соединений в тканях животных, растений, в микроорганизмах. Профессор по специальности «биохимия» (1939).

В 1945 году организовала и возглавила лабораторию ферментов в Институте биологической и медицинской химии АМН СССР.

С 1951 года заведующая лабораторией биохимии Института кардиологии имени А. Л. Мясникова АМН СССР.

ПРИЛОЖЕНИЕ

РИС.2



**Александр Михайлович
Уголев**

Советский учёный, специалист в области физиологии, вегетативных функций и их регуляции. Академик АН СССР по отделению физиологии (1984). Впервые описал пристеночное пищеварение, механизмы самопереваривания. Исследовал эволюцию пищеварительной функции.

Работа А. М. Уголева «Пристеночное (контактное) мембранное пищеварение» была признана как научное открытие и внесена в Государственный реестр открытий СССР под № 15 с приоритетом от декабря 1958 г. За свои работы — в 1990 году был награждён золотой медалью им. И. И. Мечникова.

ПРИЛОЖЕНИЕ: виды реакций дезаминирования

I. Восстановительное дезаминирование



II. Гидролитическое дезаминирование



III. Внутримолекулярное дезаминирование



IV. Окислительное дезаминирование

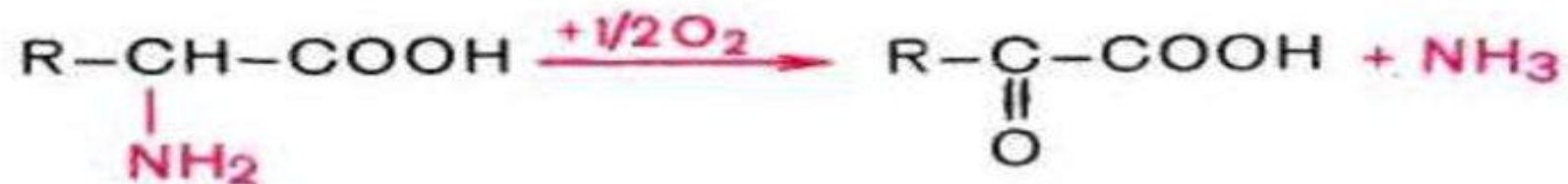


РИС.3

ПРИЛОЖЕНИЕ

Неокислительное дезаминирование Сер, Тре (элиминирующее)

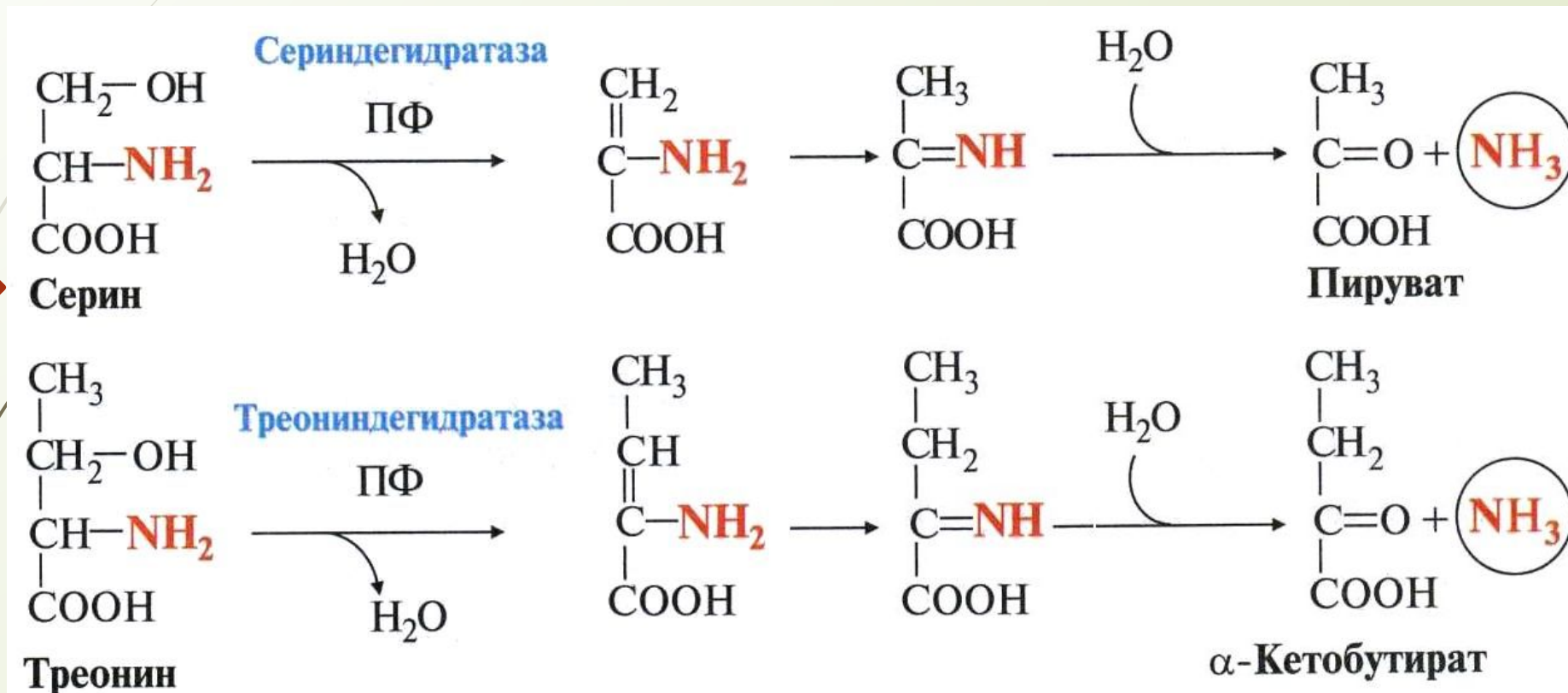
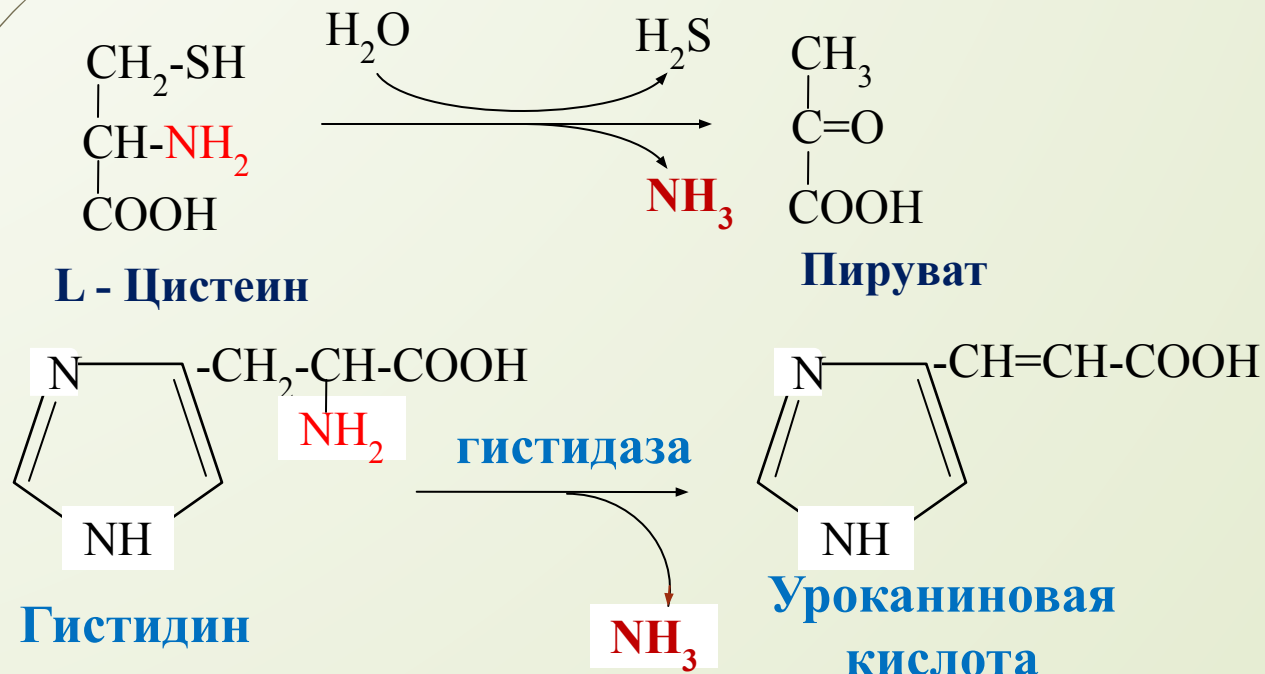


РИС. 4

ПРИЛОЖЕНИЕ

неокислительное дезаминирование ЦИС (Е:цистатинин - γ – лиаза) и неокислительное (внутримолекулярное) дезаминирование Гис

РИС. 5



ПРИЛОЖЕНИЕ:

Непрямое дезаминирование АК

с участием цикла ИМФ – АМФ (для мышечной ткани и мозга)

1-трансаминазы, 2-АСТ, 3-аденилосукцинатсинтетаза и аденилосукцинатлиаза, 4-дезаминаза



РИС. 6

ПРИЛОЖЕНИЕ: декарбоксилирование серусодержащих АК

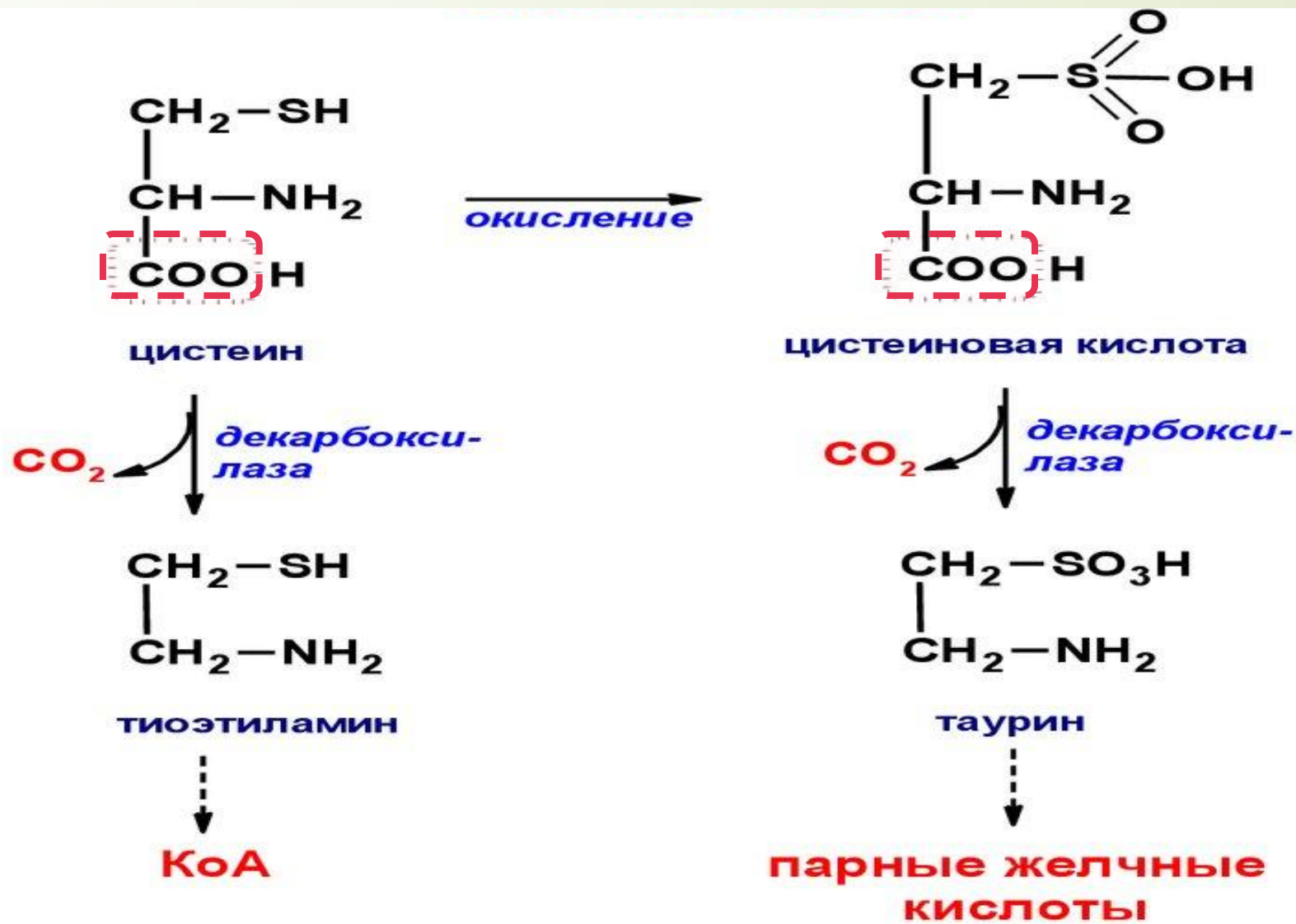


РИС. 7