

Метаболизм белков №1

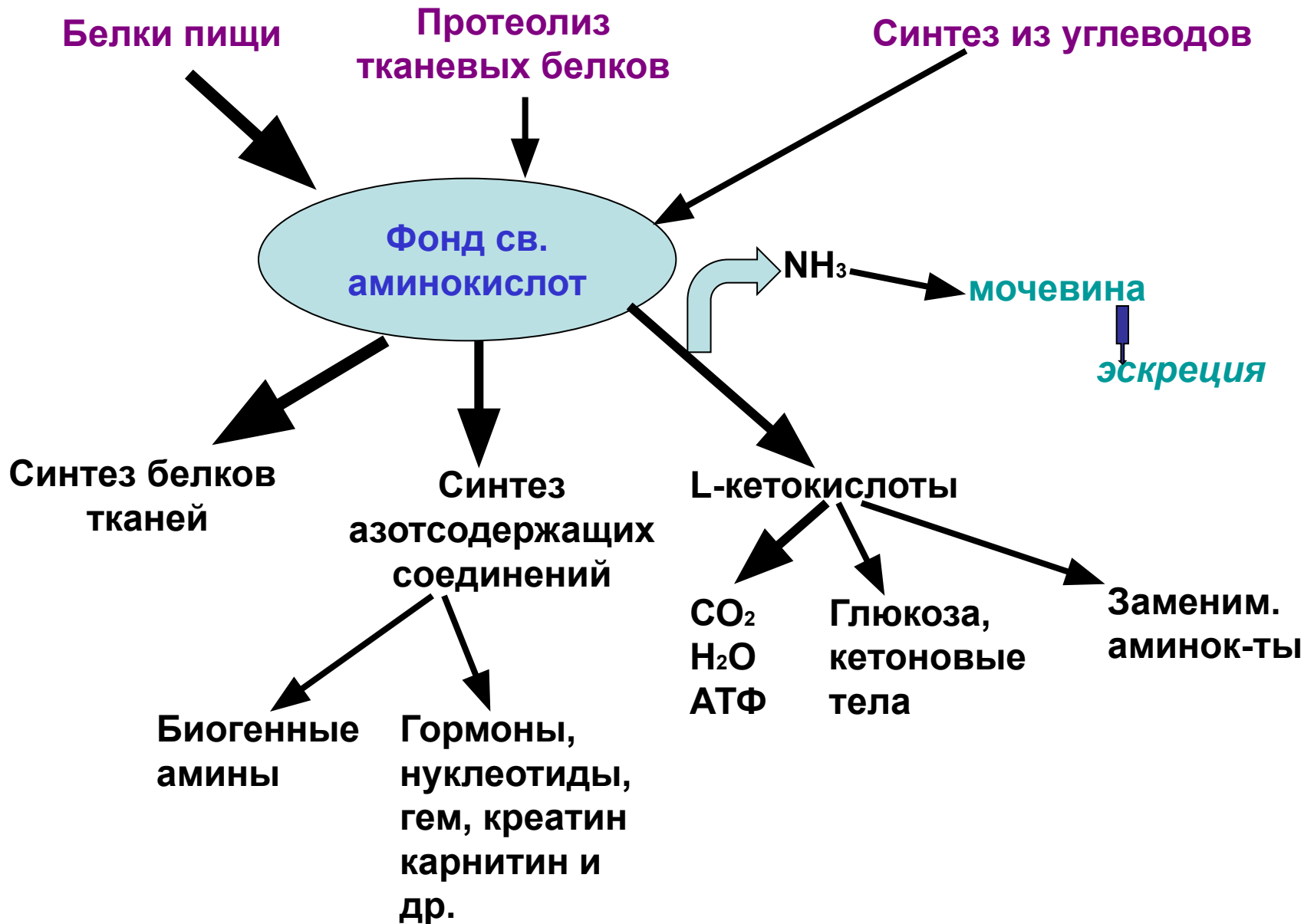
Метаболизм аминокислот

1. Источники и использование протеиногенных аминокислот в организме.
2. Тканевой протеолиз. Тканевые протеиназы
3. Метаболизм аминокислот. Общие реакции превращения аминокислот.
4. Пути обезвреживания аммиака

Содержание аминокислот в крови и тканях

- Содержание аминокислот в крови относительно постоянно – **35-65 мг/дл**
- Белки и аминокислоты не имеют депо (не накапливаются); в условиях голодания в первую очередь расходуются **«резервные белки»**
- В норме в крови **азота аминокислот 4,3 – 5,7 ммоль/л.**
- Входят во фракцию крови **«остаточный азот»**. В норме остаточный азот крови **14 - 21 ммоль/л**
- Фракция **«остаточный азот»** включает –азот небелковых азотсодержащих соединений: аминокислот, мочевины, аммиака, креатина, мочевой кислоты.
- Азотемия – повышение содержания остаточного азота

Источники и пути использования аминокислот



Катаболизм тканевых белков протеолиз.

Тканевые протеиназы.

- В клетках постоянно идут процессы синтеза и распада белков. Время «полужизни» разных белков различное - от мин до часов , белков печени - несколько дней, коллагена – месяцы.
- **Протеолиз** протекает, главным образом, **в лизосомах** под действием **кислых гидролаз – эндопептидазы (катепсины)**.
- Выявлено несколько видов **катепсинов - А, В, С и др.** и они обладают субстратной специфичностью. Например специфичность катепсинов А, В, С сходна со специфичностью пепсина, трипсина и химотрипсина.
- Короткоцепочные пептиды могут расщепляться в цитозоле под действием экзопептидаз.
- Также в клетках вне лизосом имеются нейтральные и щелочные протеиназы.

Тканевый протеолиз белка в протеосомах

- Для некоторых белков , участвующих во внутриклеточных регуляторных процессах (напр. циклины), ненужных белков - состарившихся, выполнивших свои функции; аномальных белков существует второй способ деградации - в надмолекулярном комплексе – **протеосоме**, в составе которой имеется **эндопептидазный комплекс**.
- Белки, подлежащие протеосомной деградации, предварительно связываются («метятся») через свою боковую **аминогруппу лизина** с небольшим белком **убиквинтином** (вездесущий). Прикрепленный убиквинтин является своеобразным пропуском белка в протеосому, где разрушается до аминокислот.
- Нобелевская премия 2004 (США,Израиль)

Регуляция активности тканевых протеиназ

При физиологических условиях активность протеиназ незначительна, т. к. имеется несколько регуляторных механизмов, защищающих белки от их воздействий

Некоторые:

- кол-во протеиназ зависит от уровня экспрессии кодирующих их генов;
- протеиназы пространственно изолированы от белков (лизосомы, цитоплазматические гранулы, протеосомы);
- активность подавляется **эндогенными белковыми ингибиторами**. Они присутствуют в клетках, плазме крови, слюне. Обладают специфичностью к протеиназам.

Например в крови- ингибиторы сериновых протеиназ:

α1- антитрипсин, антиплазмин, антитромбин;

универсальный - **α2 – макроглобулин;**

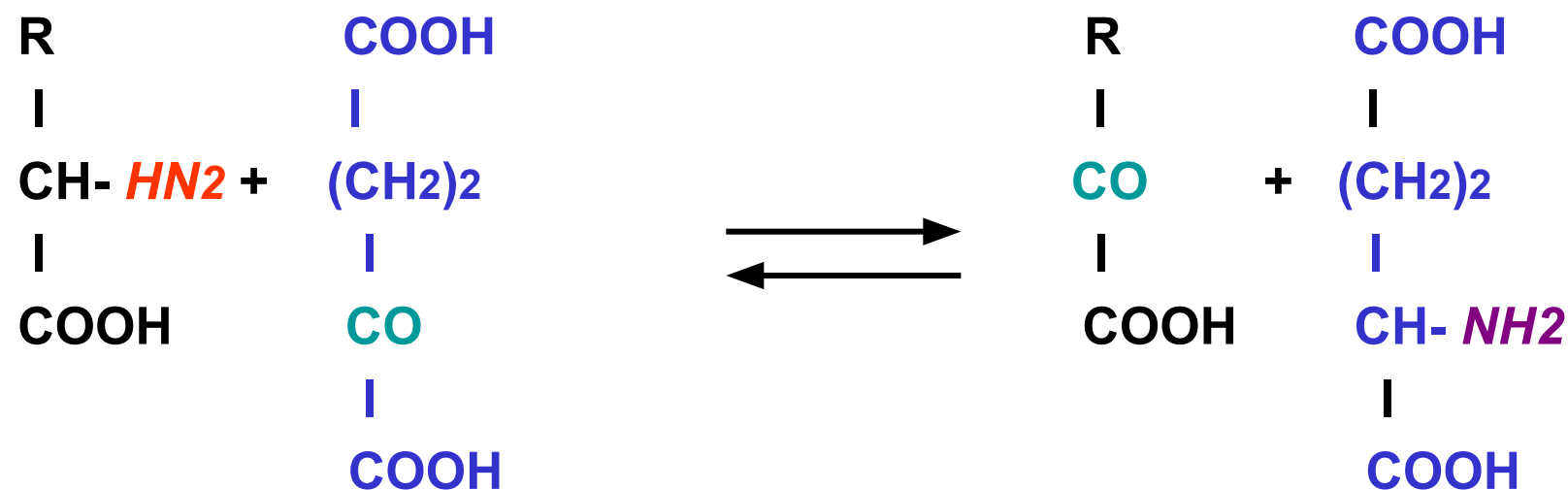
В слюне – ***цистатины***

При воспалении – высвобождение протеаз из лизосом, гранул ▲ → некроз

Общие превращения свободных аминокислот

- 1. Трансаминирование - межмолекулярный перенос группы NH_2 от аминокис-ты на кетокис-ту:**
ферменты – аминотрансферазы; кофермент – фосфопиридоксаль (коферментная форма В6)
- 2. Окислительное дезаминирование –отщепление NH_2**
ферменты – класс оксидоредуктазы
активный фермент – глутаматдегидрогеназа
Кофермент - НАД (коферментная форма витамина РР)
- 3. Декарбоксилирование**
ферменты – класс лиазы;
подкласс – декарбоксилазы; кофермент – фосфопиридоксаль (коферментная форма В6)
- 4. Восстановительное аминирование**
кетокислот

Трансаминирование



Трансаминированию подвергаются большинство аминокислот. Однако, основные доноры аминогрупп – **глу, асп, ала**;

Основные акцепторы аминогрупп **L-кетоглутаровая кислота** (превращается в глутаминовую),
щавелевоуксусная (превращается в аспарагиновую),
пировиноградная (превращается в аланин).

Конечный акцептор – **L-кетоглутаровая кислота (коллекторная функция)**, которая превращается в глутаминовую.

Глутаминовая кислота – далее подвергается прямому окислительному дезаминированию

Значение трансаминирования

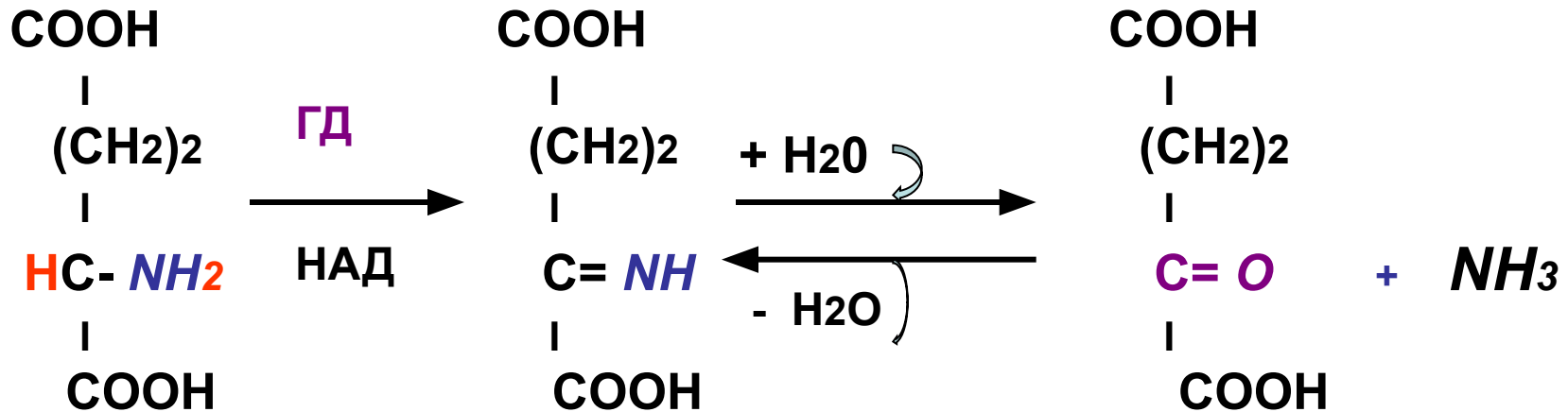
- *Перераспределение аминного азота в тканях с целью:*
- Обеспечить оптимальный пул (содержание) **заменяемых аминокислот** и **кетокислот** (участие в анаболизме);
- Сосредоточить аминогруппу в конечном итоге в составе двух аминокислот – **глутаминовой**- непосредственный источник свободного аммиака и **аспарагиновой** – источник второй аминогруппы в синтезе мочевины – продукте обезвреживания аммиака(участие в обезвреживании аммиака).

Аминотрансферазы

- Обладают субстратной специфичностью
- Название аминотрансфераз включает название субстрата.
- Основные - **аланинаминотрансфераза – АЛТ** - содержится в **цитозоле клеток печени** в (большей степени) и миокарда;
аспартатаминотрансфераза- АСТ- содержится в **цитозоле и митохондриях клеток миокарда** (большей степени) и печени.
- Активность в крови определяют в клинике для диагностики заболеваний печени и сердца – **органоспецифичные**.
В норме в крови : незначительно – 5-40 ед/л. При деструкции тканей ферменты выходят в кровь.
- Соотношение активности АСТ/АЛТ – **«коэффициент де Ритиса»**. В норме около 1,33.

Окислительное дезаминирование

Прямое окислительное дезаминирование



ГД- *глутаматдегидрогеназа*, кофермент НАД (ВИТ. РР)

Абсолютно специфичный фермент. Дезаминированию подвергается единственная кислота –глутаминовая.

Ферменты, специфичные к другим амин-там при физиолог. значениях рН практически не активны

Все остальные кислоты теряют аммиак в процессе *непрямого окислительного дезаминирования* (через реакцию трансаминирования, т.е 1 этап – реакции трансаминирования до образования **глу**, 2 этап дезаминирование **глу**)

Превращение углеродного скелета аминокислот

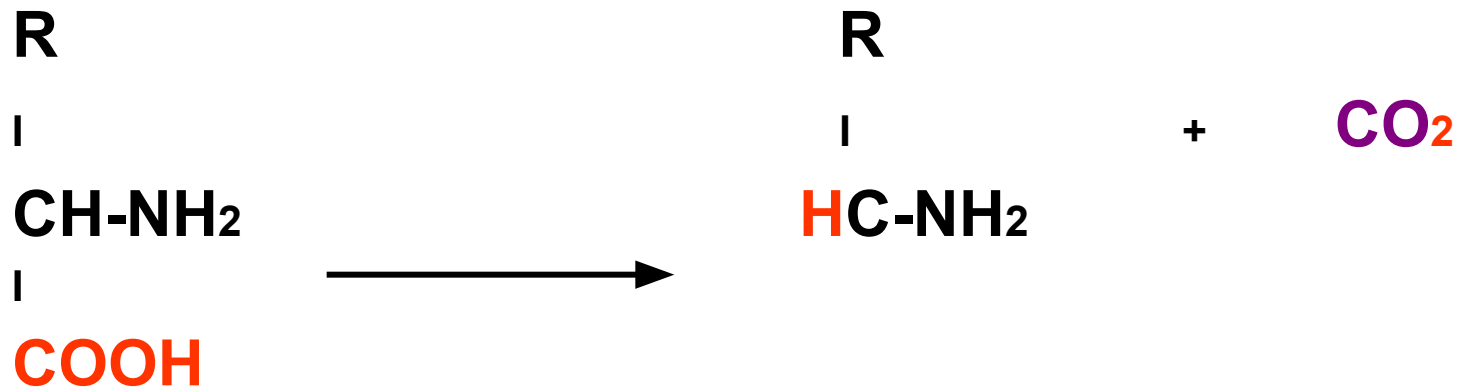
- В процессе катаболизма **углеродный скелет** (без NH₂) **аминокислот превращается или в пировиноградную кислоту** (аланин, цистеин, серин) или в 5 метаболитов, которые непосредственно вступают в **ЦТК – Ацетил КоА, альфа-кетоглутаровую кислоту, сукцинил-КоА, фумарат, ЩУК (оксалоацетат)**. *См. схему в учебнике*

Северина с161

В зависимости от ситуации они распадаются до конечных продуктов с высвобождением энергии или используются в глюконеогенезе или в синтезе кетоновых тел (лизин, лейцин, изолейцин).

- В связи с этим аминокислоты классифицируют на **гликогенные и кетогенные**.

Декарбоксилирование



Ферменты - **специфичные декарбоксилазы** , кофермент **фосфопиридоксаль** (коферментная форма **В₆**)

Продукт реакции – **биогенные амины** (*гистамин, серотонин, гамма-аминомасляная кислота, дофаминин др.*)

Большинство из них нейромедиаторы.

Обладают сильным биологическим действием ; период их жизни небольшой – быстро удаляются из организма.

Расщепляются при участии моноаминооксидаз (МАО) и диаминооксидаз (ДАО) с образованием альдегидов, аммиака и воды

Продукт катаболизма аминокислот - аммиак

- В норме в крови незначительно – 29-60 мкмоль/л
- Повышение содержания (**гипераммониемия**) – отражает интенсивный катаболизм белков (**высокобелковая пища, голодание, усиленные физические нагрузки, возраст**), **нарушение обезвреживания (нарушение функции печени) и др.**
- Токсичное вещество- особенно для нервной ткани, повышение приводит к:
 - Алкалозу**; увеличивается сродство гемоглобина к O₂, что приводит к **гипоксии** тканей; **снижению** скорости ЦТК;
 - стимулированию **синтеза амида глутаминовой кислоты** в нервной ткани, накопление его приводит к нейроглии и как следствие к повышению осмотического давления и отеку мозга нейроглии;
 - снижению содержания глутаминовой** кислоты в нервной ткани и как следствие снижению образования **гамма-аминомасляной кислоты** (судороги); нарушению обмена аминокислот

Пути обезвреживания аммиака

- 1. Синтез мочевины** в печени из свободного аммиака и CO_2 . Орнитиновый цикл мочевинообразования.
- 2. Образование амида** глутаминовой кислоты
Во всех тканях. Особо значительно – в нервной
- 3. Образование солей аммония** в почках
- 4. Восстановительное аминирование** L-кетоглутаровой кислоты

Пути обезвреживания аммиака

- Синтез мочевины в печени из свободного аммиака и CO_2 . Орнитиновый цикл мочевинообразования (орнитиновый цикл Кребса) - основной путь (до 90 % азота выводится в ее составе).
- Продукт - $\text{NH}_2\text{-CO-NH}_2$ – мочевина - нетоксичное соединение выводится с мочой

Содержание в крови в норме - 2,5 – 8,3 ммоль/л. Экскреция с мочой приблизительно 25 г в сутки.

Особенности:

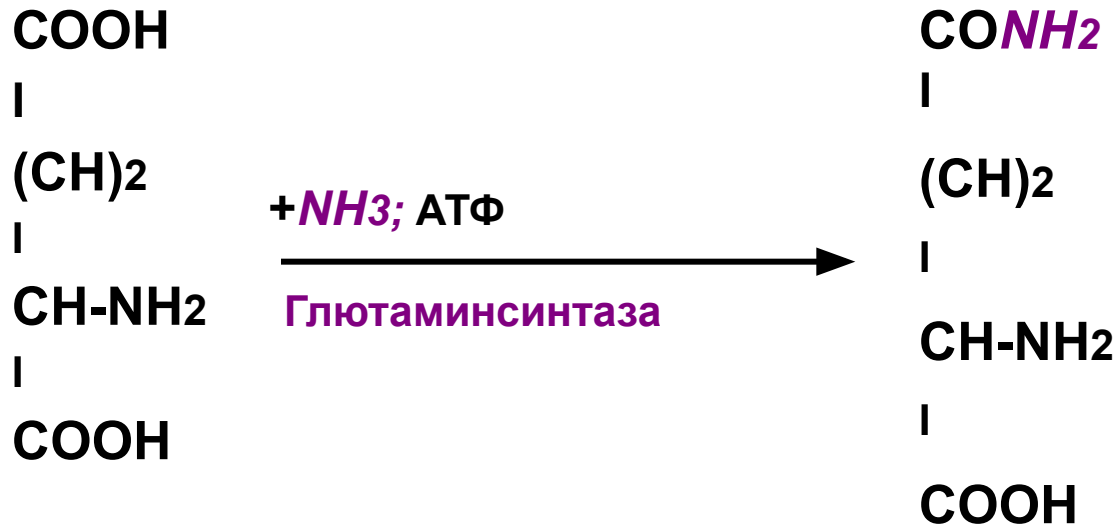
а) 1-ая реакция – образование карбомилфосфат из **свободного аммиака** и CO_2 за счет АТФ. В митохондриях гепатоцитов. Фермент карбомилфосфатсинтаза 1, **кофермент витамин Н (биотин)**, ионы магния.

Далее реакции протекают в цитозоле печени:

- б) источником второй группы NH_2 - аспарагиновая кислота !!
- в) фумаровая кислота в ЦТК → ЩУК → трансаминирование → АСП
- Г) образование аргинина – промежуточный метаболит (пример реакции образования заменимой кислоты)

Второй путь обезвреживания аммиака

Образование амида глютаминовой кислоты- глютамина



Универсальный путь. Наиболее активный в мозге и мышцах
Протекает в митохондриях.

Обезвреживание сочетается с утилизацией амида (использованием) в
синтеза нуклеотидов, аминокликанов.

Является транспортной формой аммиака в **почки**, где под
действием специфического фермента **глутаминазы**
отщепляется $\text{NH}_3 \rightarrow \text{NH}_4 \rightarrow$ **аммонийные соли** (третий путь
обезвреживания)

4 путь обезвреживания аммиака – восстановительное аминирование

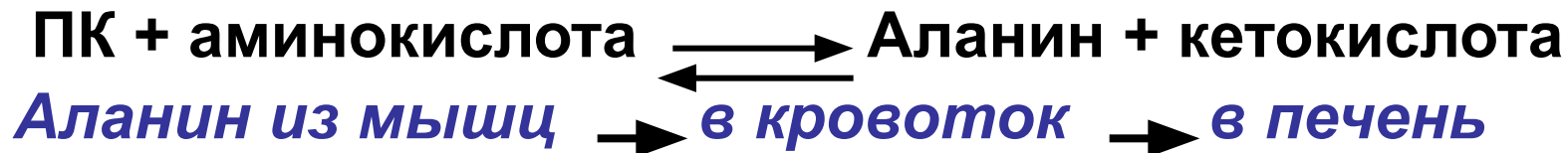
- кетоглутаровая кис-та + **аммиак** → глутаминовая
- Фермент – глутаматдегидрогеназа
- Преимущественно в мозге
- Незначительно

Глюкозоаланиновый цикл

- Путь выведения избыточного азота из тканей, **главным образом из мышц** (где активно идет гликолитический этап–донор пировиноградной кислоты ПК)

- **Стадии цикла:**

- **1. В мышцах:**



- **2. В печени (непрямое дезаминирование):**



Самостоятельно:

- Наследственные нарушения метаболизма аминокислот в тканях (фенилаланина, тирозина). Энзимдефекты

- Значение аминокислот:

Аргинина – образование и значение **оксида азота (NO)**;

Метионина. Тирозина

(за основу учебник Северина с 161-180

-Гниение белков в ЖКТ. Механизмы обезвреживания продуктов гниения.