

Б Е Л К И 3

Особенности обмена

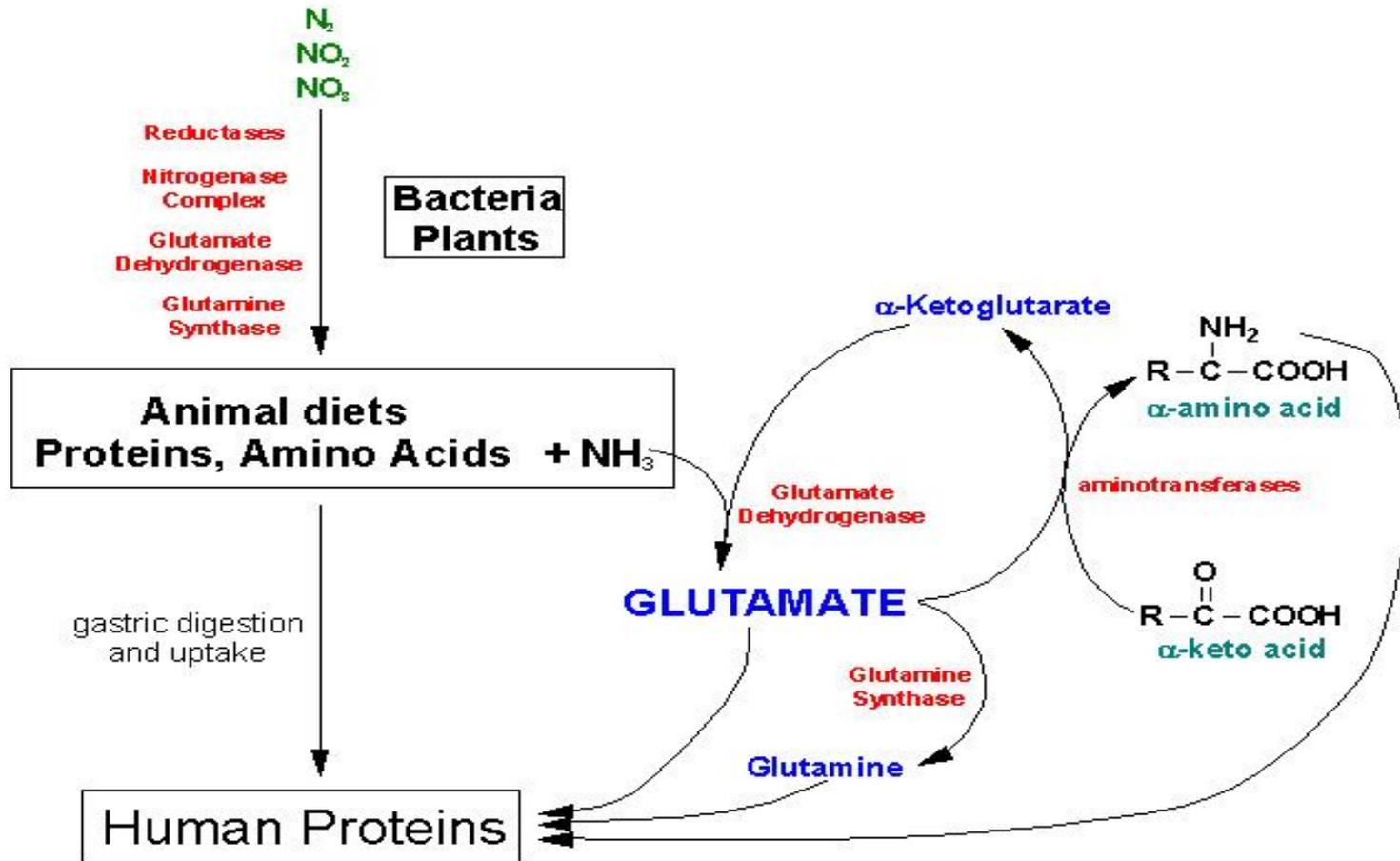
аминокислот

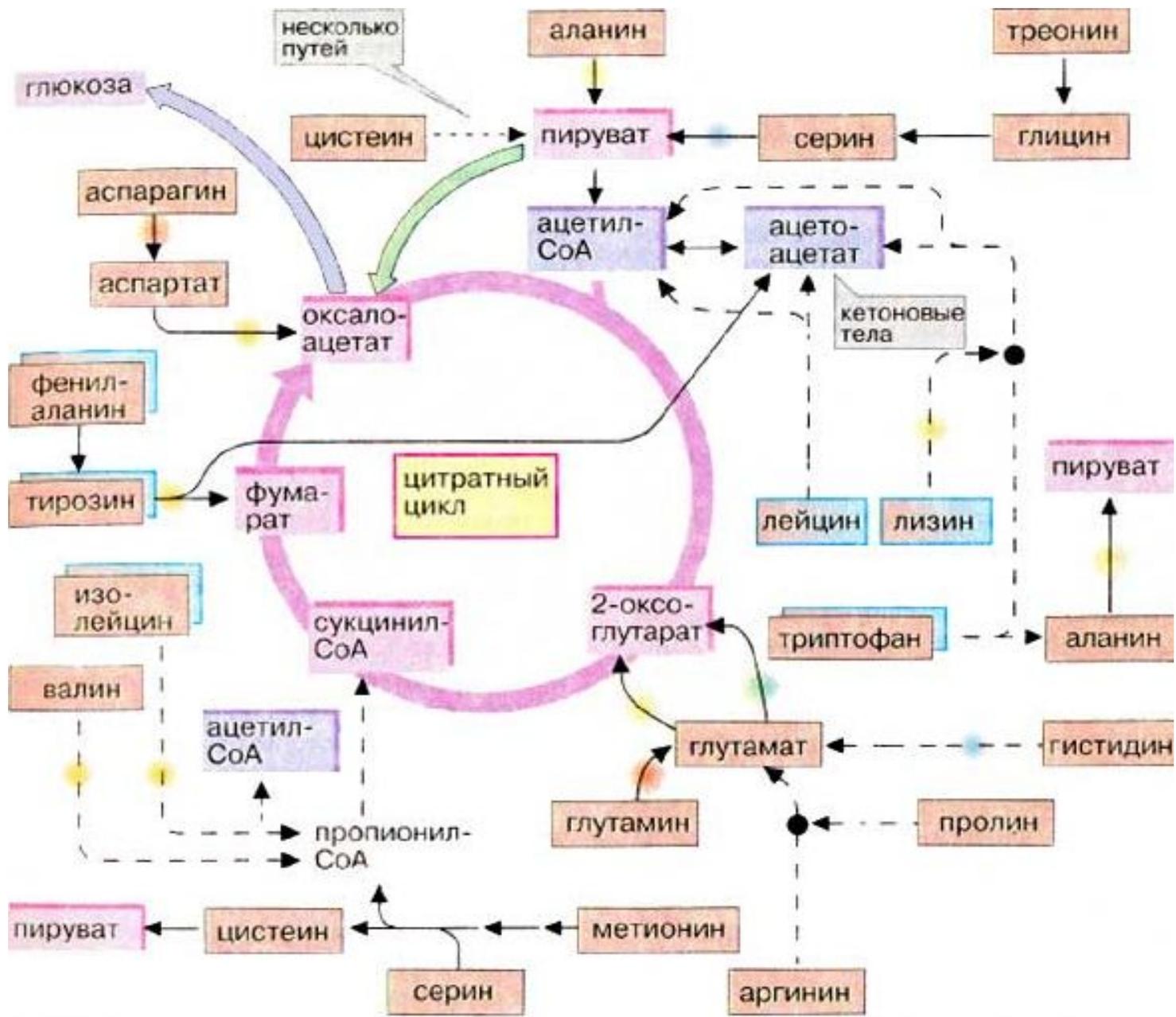
лекция № 19

Содержание:

1. Пути вступления аминокислот в ЦТК
2. Особенности обмена отдельных аминокислот--биосинтез, распад, участие в ГНГ, или кетогенезе, применение в медицине
3. Интеграция углеводного, липидного и белкового обменов, механизм образования общих метаболитов.

Метаболизм азота



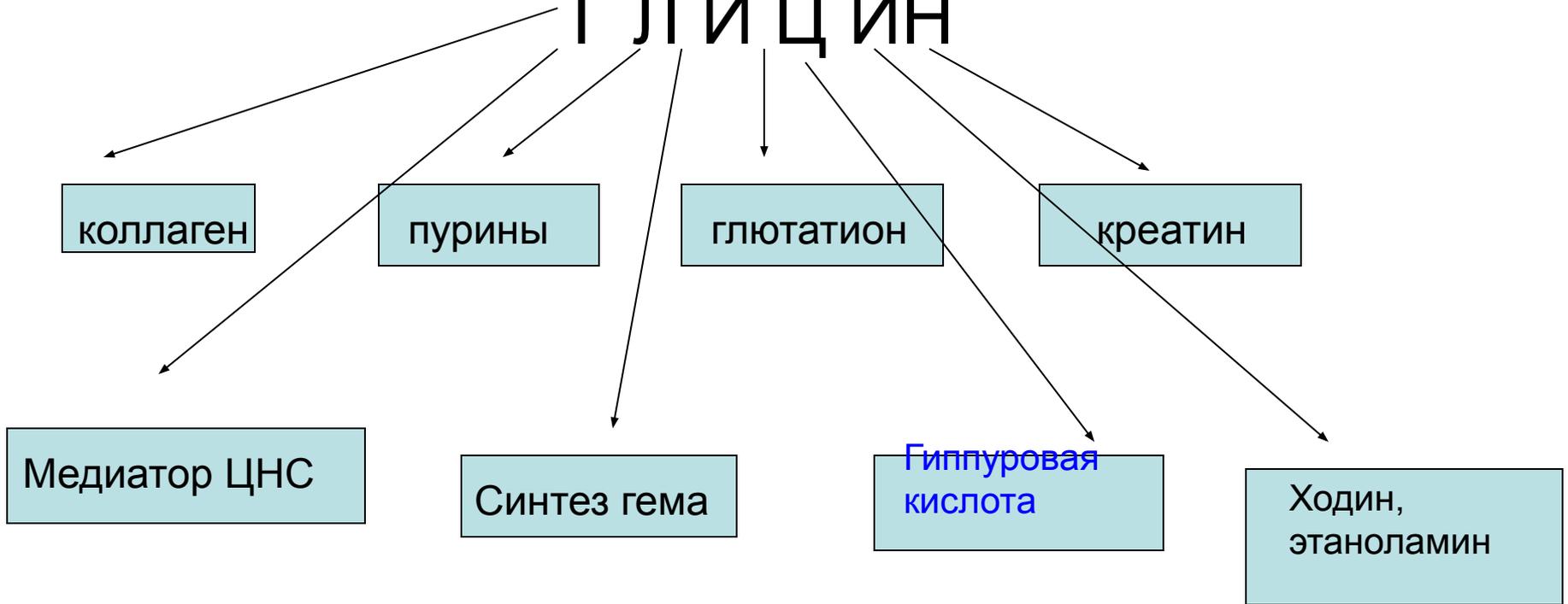


Эволюционно заменимые аминокислоты более важны для организма, чем незаменимые.

Глицин самая распространенная в организме аминокислота. Составляет 30-35% от обмена коллагена.

(коллаген-около 50% общей массы белков организма).

ГЛИЦИН

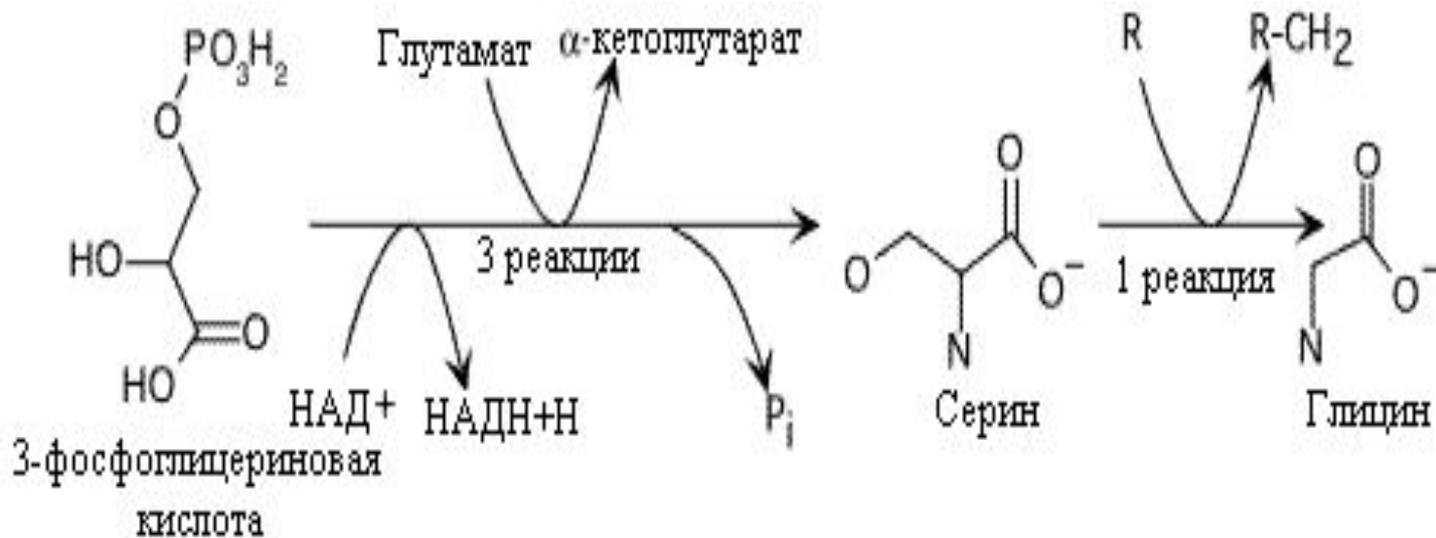


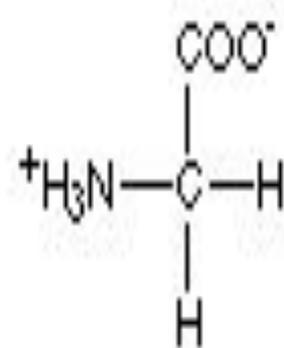
Пути синтеза серина и глицина используются и для образования других аминокислот

- **В синтезе серина и глицина важную роль играют промежуточные продукты обмена глюкозы, а глицин и серин используются в формировании других аминокислот, нуклеотидов и фосфолипидов.**

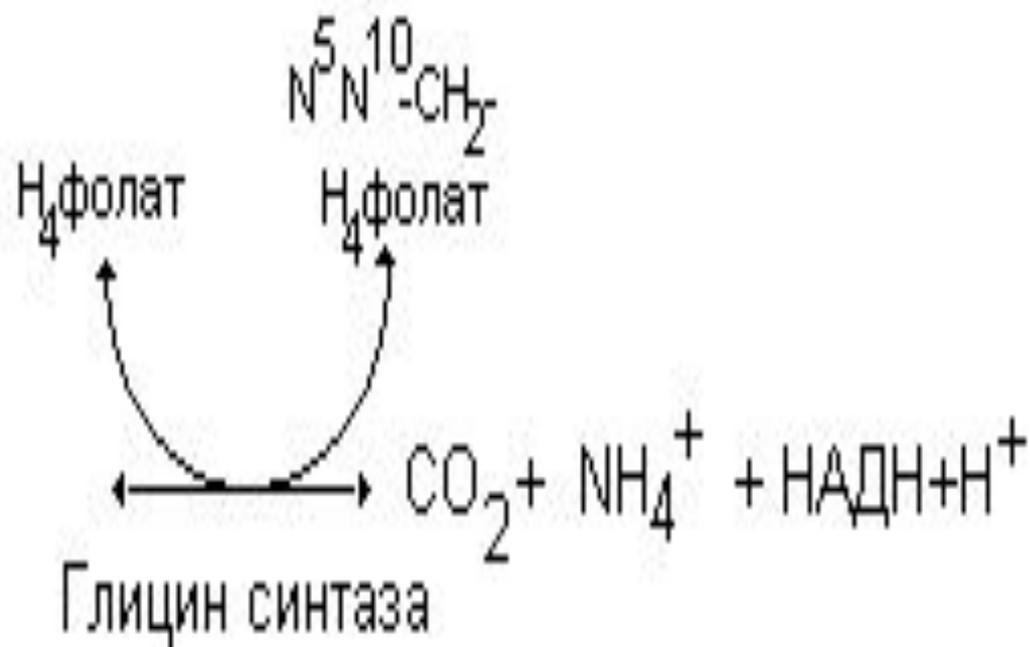
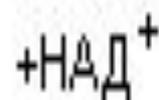
Синтез серина и глицина начинаются с окисления 3-фосфоглицерата и образования 3-фосфогидроксипирувата и НАДН. Реакция переаминирования с глутаматом формирует 3-фосфосерин, а удаление фосфата приводит к образованию серина.

Глицин образуется удалением метильной группы серина. Энергия для этого пути не требуется, фактически энергия высвобождается в форме восстановленного НАДН+Н+.





Глицин



Глицин-синтаза- ферментная система,
содержащая 4 белка: P_{белок},
включающий (B₆), H_{белок}(содержащий
ЛК), L_{белок}- липоамид ДГ, G_{белок}- ТГФК(
тетрагидрофолиевая кислота).

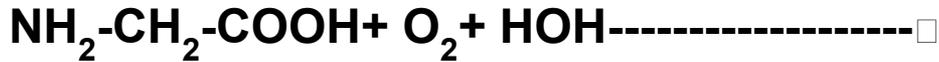
Биологический смысл этой реакции-
в образовании формы-



N^5, N^{10} -CH₂-ТГФК

Гли-<-----> Серин + ТГФК

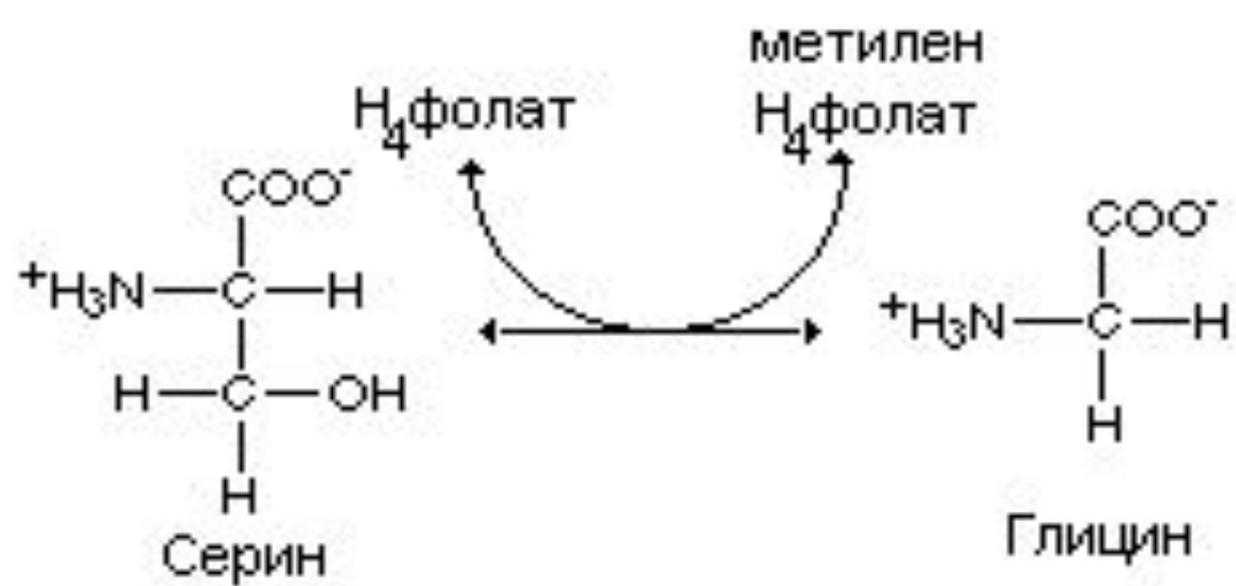
Эта реакция обратима



CON—COOH- глиоксиловая кислота окисляется до



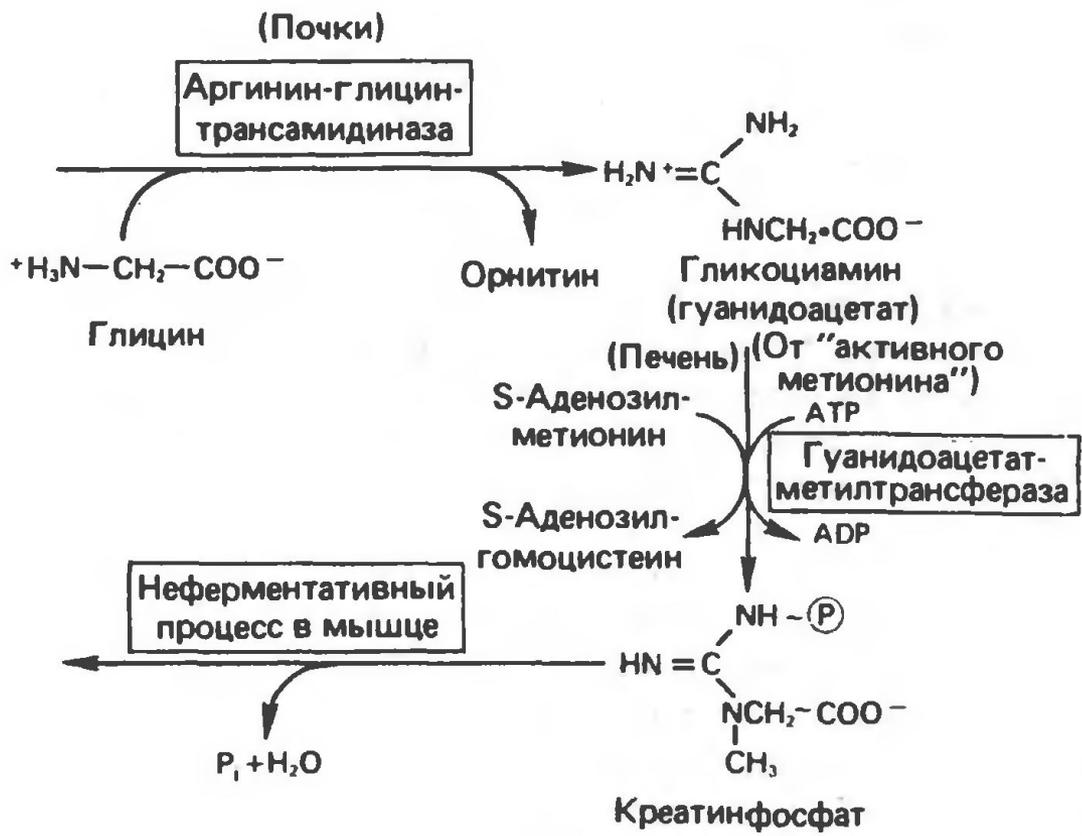
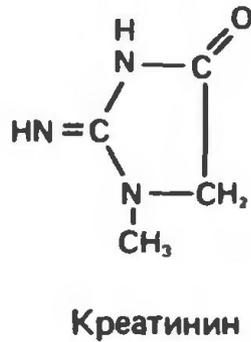
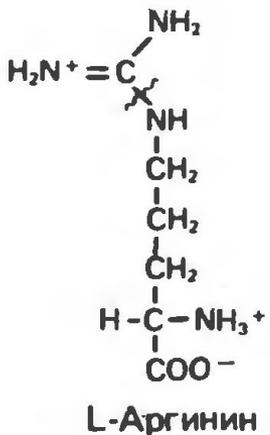
НСООН + ТГФК---- \square N^5, N^{10} -CH₂-ТГФК – Это формильное производное ТГФК, которое служит донором оксиметильной группы в реакциях превращения Гли и Сер



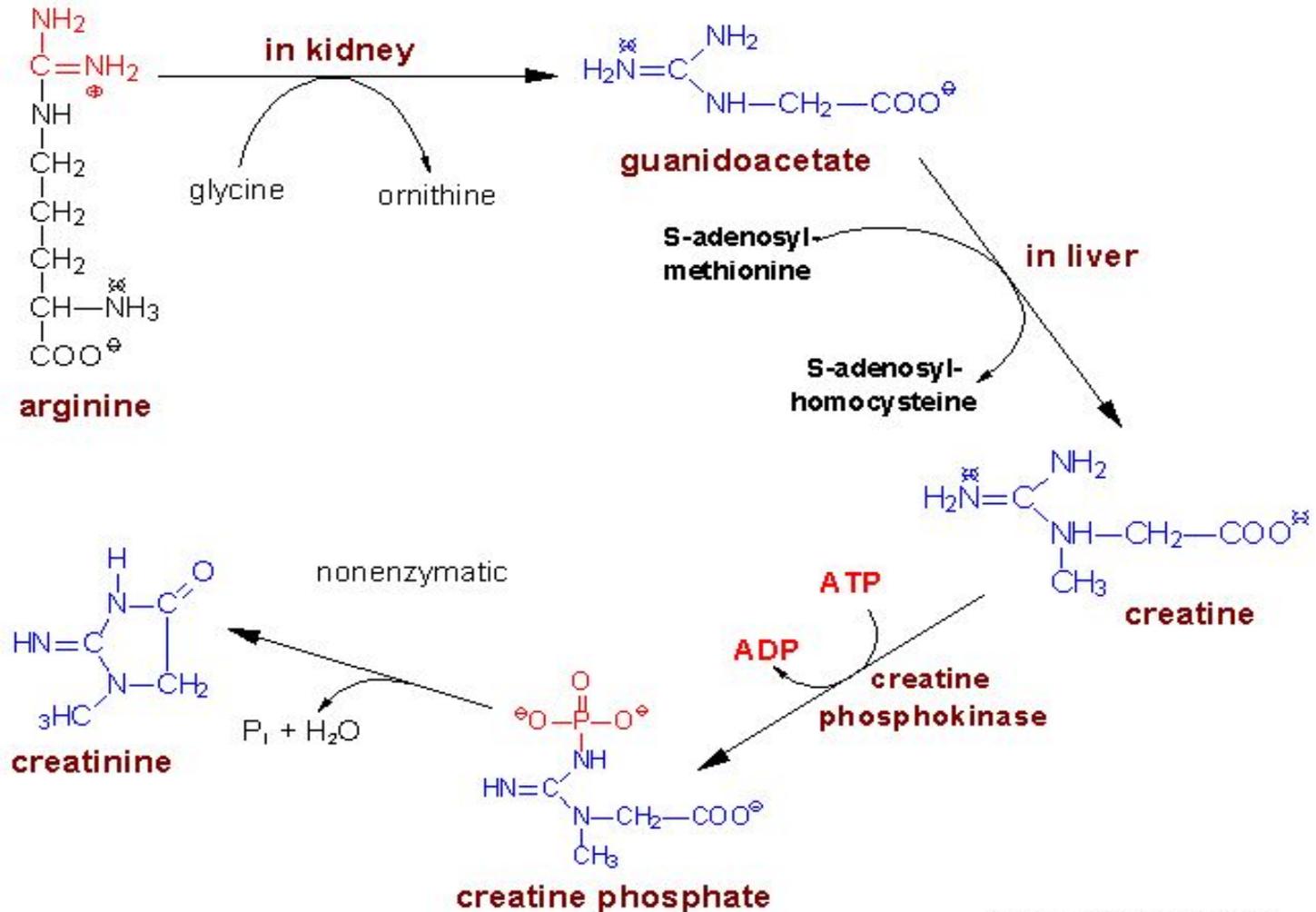
Глицин участвует в синтезе креатина. Первая реакция протекает в почках - образование гуанидинацетата (гликоцианина) при участии гликоцианинтрансаминазы.

АРГ+ ГЛИ ----□ Гликоцианин+ Орн.

Вторая р-ция протекает в печени при участии гуанидинацетаттрансферазы.



Синтез креатина и креатинина



Креатинфосфат- буфер макроэргов мышц(главный энергетический ресурс мышц).

Креатин обладает седативным действием, является эндогенным фактором нейрогуморального контроля. При депрессии его концентрация возрастает.

В спокойном состоянии креатинфосфат синтезируется из креатина. При этом фосфатная группа присоединяется по гуанидиновой группе креатина (N-гуанидино-N-метилглицина).

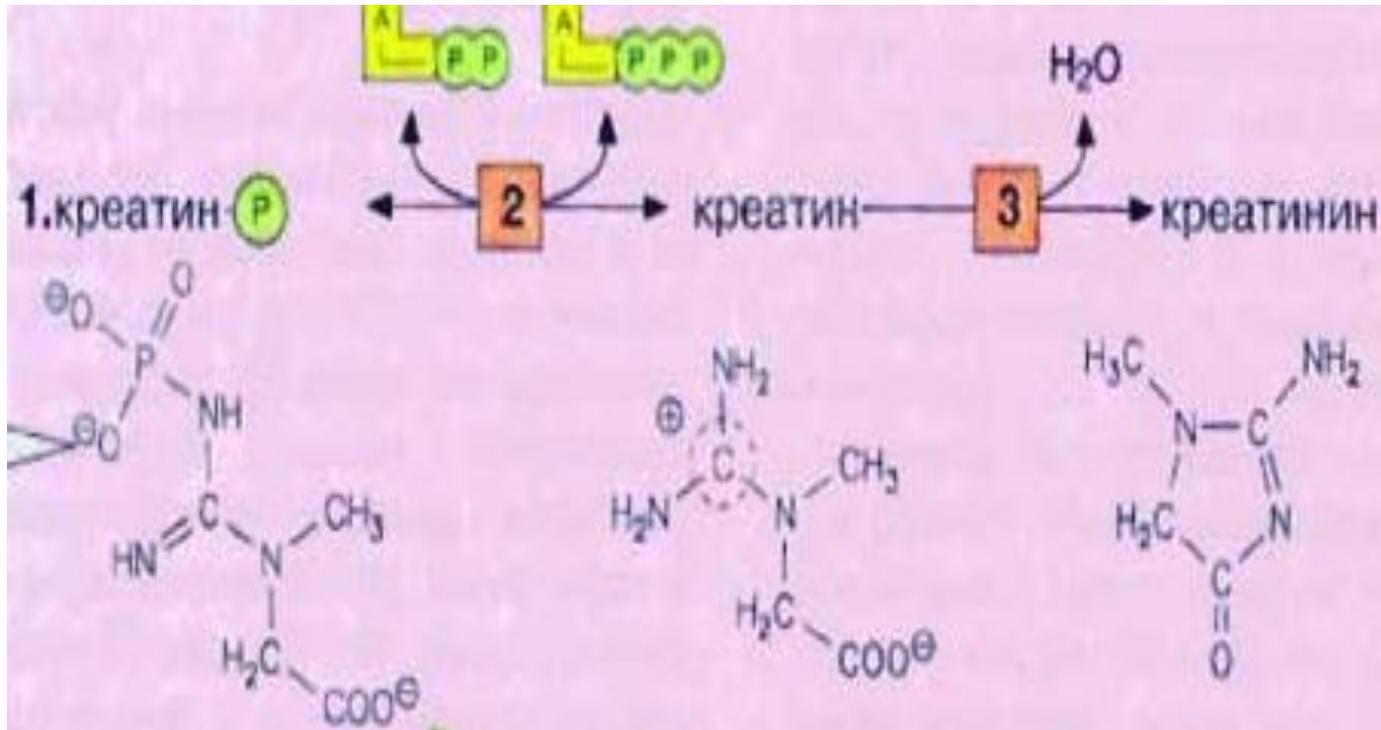
Креатин, который синтезируется в печени, поджелудочной железе и почках, в основном накапливается в мышцах. Здесь креатин медленно циклизуется за счет неферментативной реакции с образованием **креатинина**, который поступает в почки и удаляется из организма.

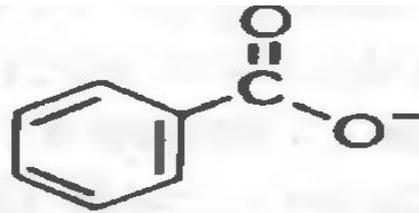
**Нарушения креатин-
креатининового обмена
наблюдается при заболеваниях
мышц. Креатинурия
наблюдается при миопатиях,
мышечных дистрофиях,
миастениях, миоглобинуриях.**

Креатин появляется в моче при нарушении синтеза креатинфосфата. А также при поражении печени, СД, гипертиреозах, болезни Аддисона, акромегалии, инфекц. заболеваниях, а также при авитаминозах С и Е, когда усиливается распад белков

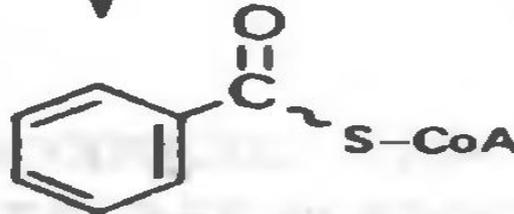
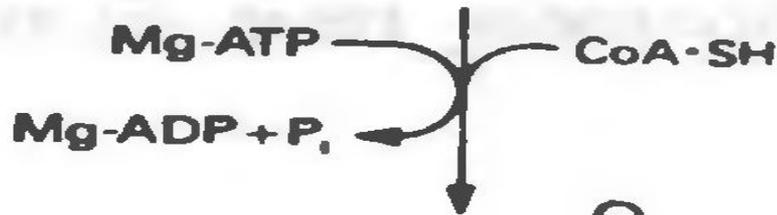
- **Креатин** при помощи Микросомального окисления в печени переходит в бензойную кислоту, которая реагируя с **ГЛИ** дает бензойную кислоту.
- Бензойная кислота реагируя с **ГЛИ**, образует **Гиппурат(гиппуровую кислоту)**. По ее величине судят о **детоксикационной функции печени**.

Гли используется в биосинтезе креатина

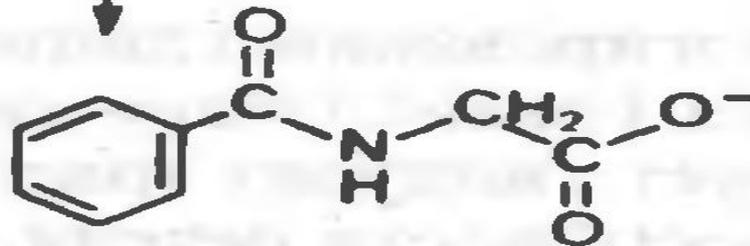
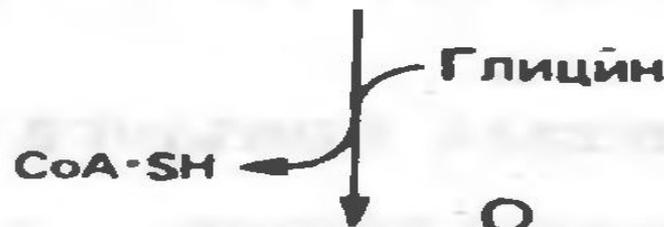




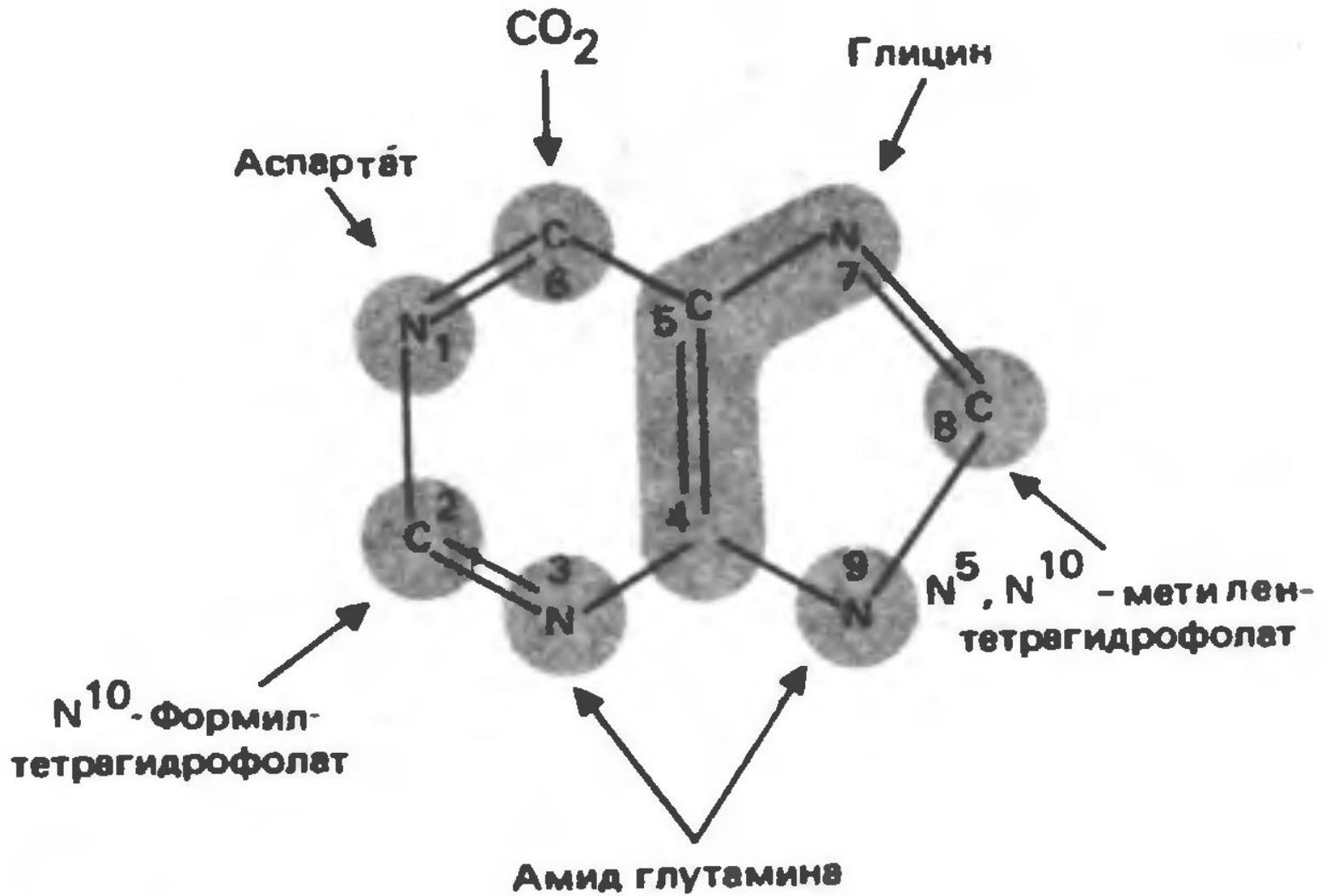
Бензоат



Бензоил-СоА



Гиппурат

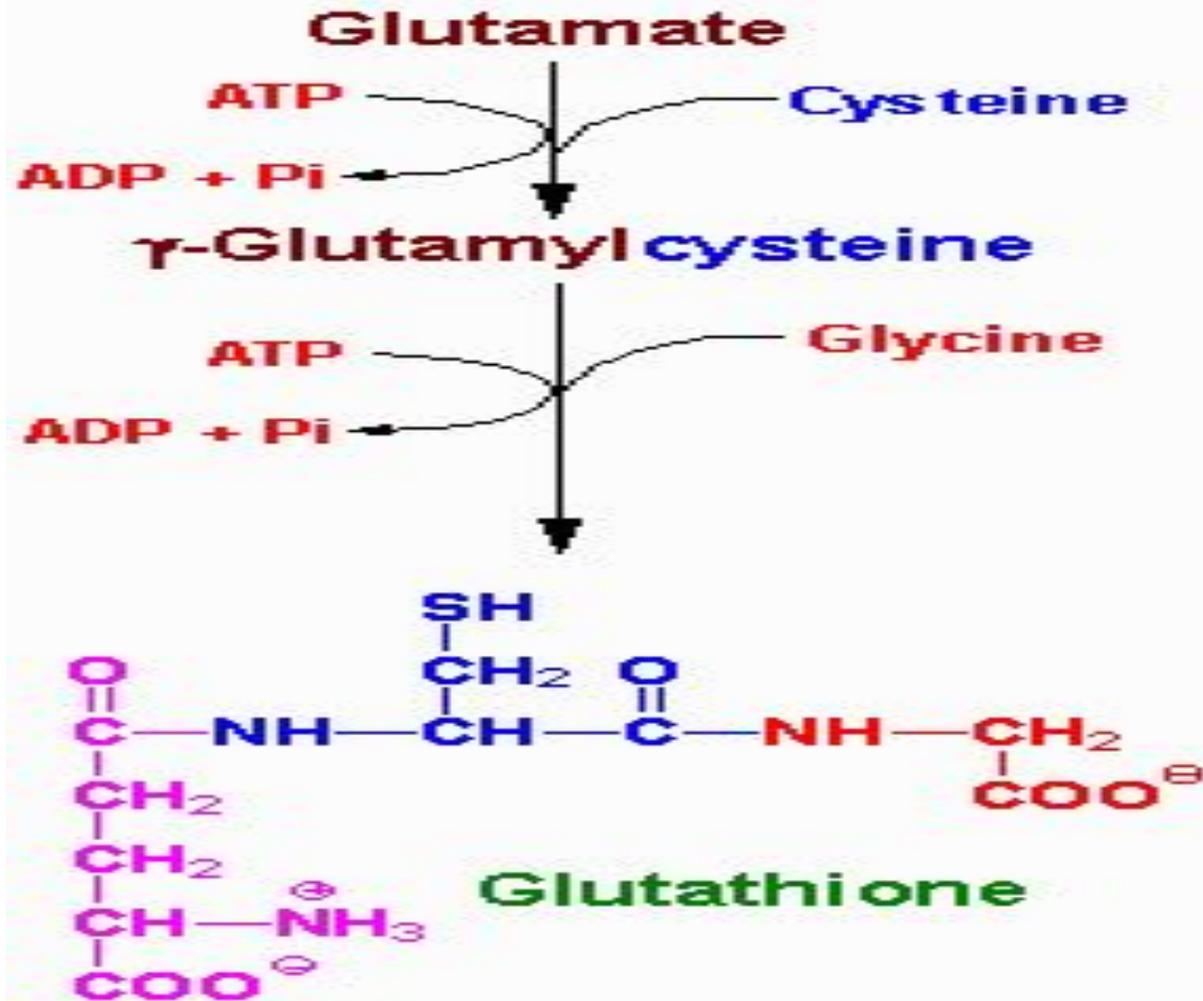


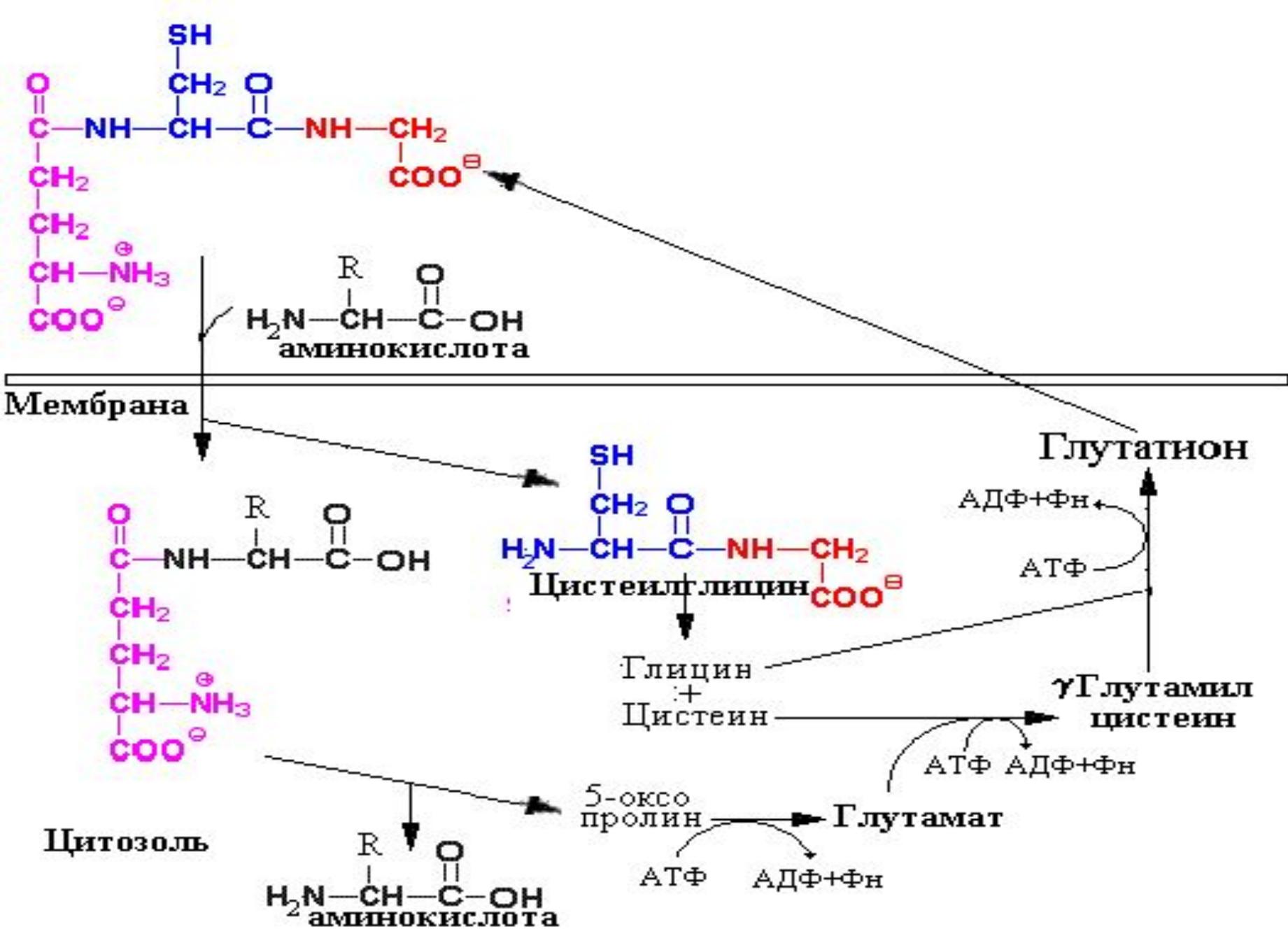
ГЛИ участвует в синтезе пуриновых колец, участвует в синтезе

Глутатиона

(**Glu**)- водорастворимый клеточный антиоксидант, а также транспортное средство для аминокислот при пересечении клеточных мембран.

Синтез глутатиона





ГЛИ определяет О/В потенциал при СД, алкогольной интоксикации уровень **ГЛИ** падает.

ГЛИ принимает участие в биосинтезе гема.(Hb крови)

ГЛИ обеспечивает синаптическую передачу на уровне спинного мозга (антагонист стрихнин)

Нарушения обмена ГЛИ

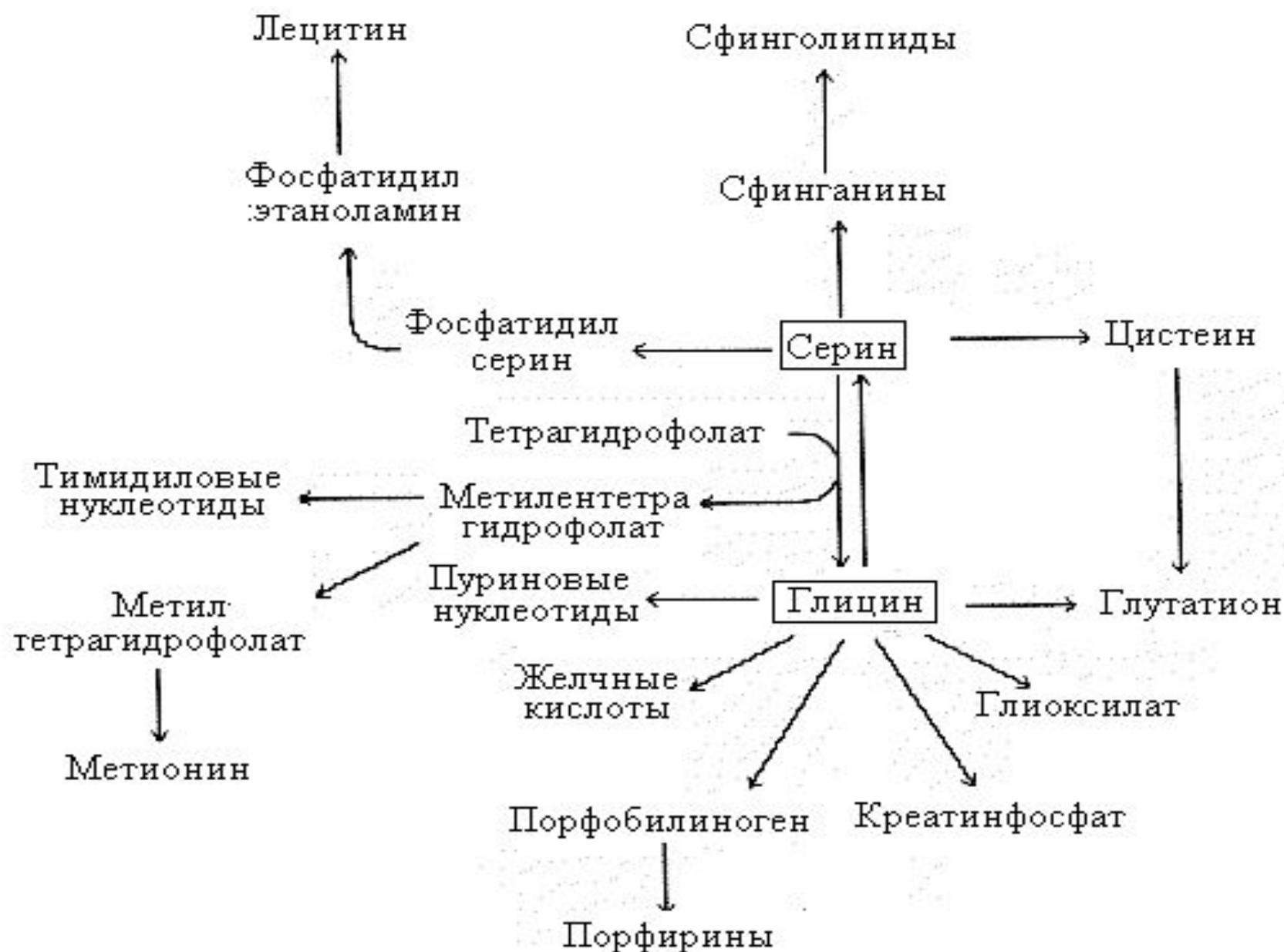
При некоторых формах наследственной патологии уровень ГЛИ в почках повышается.

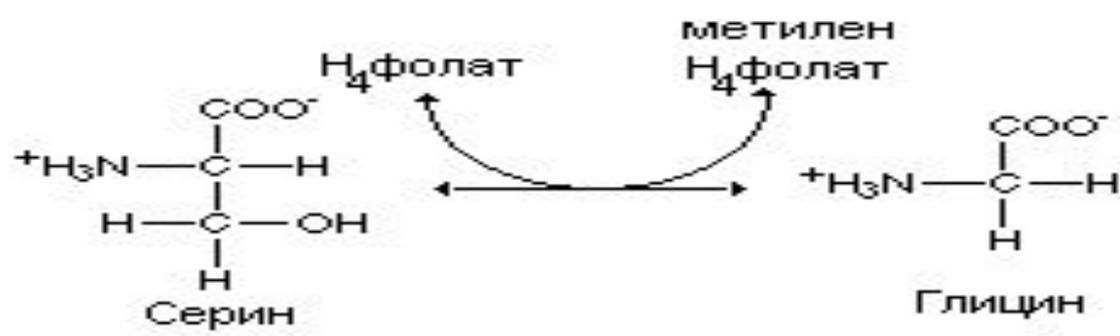
В почках есть фермент глицинооксидаза, которая обеспечивает окислительное дезаминирование. При патологии активность фермента высока

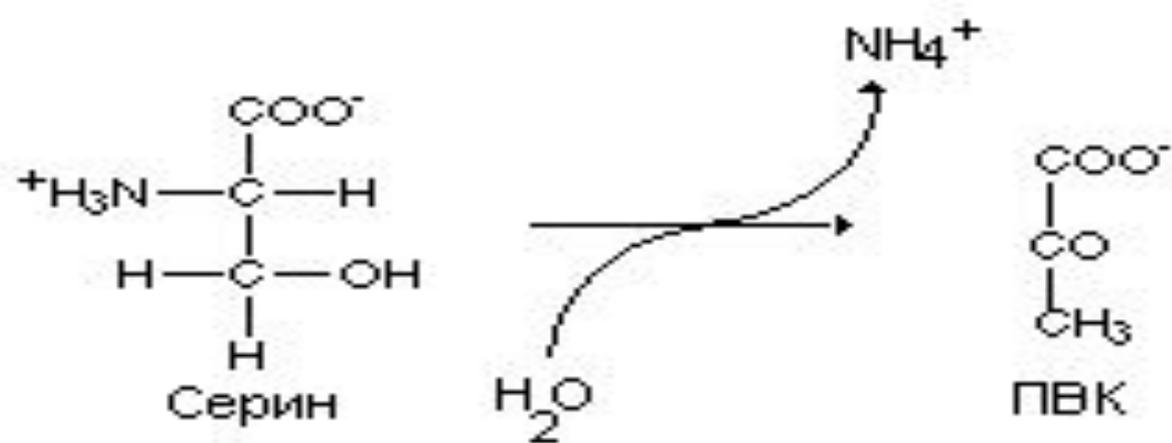
ГЛИ + O₂ - □ Глиоксалеваая кислота + O₂ ----- □
щавелевая кислота + Ca⁺⁺ --- □
оксалат кальция (камни).

Глицинурия-состояние, характеризующееся большими потерями **Гли** почками, при его нормальном уровне в крови. Связано с нарушением реабсорбции **Гли** в почечных канальцах.

- Пути синтеза **СЕР** и **ГЛИ** используются и для образования других аминокислот.







Glu- источник групп-SH в клетках.
Является антиоксидантом –
подавляет очаги перекисных
процессов.

Glu определяет ред/окс потенциал в
клетках. При патологических
состояниях, таких как диабет,
алкогольная интоксикация, его
уровень снижается.

Glu-поддерживает активные центры
СОД и пероксидазы в активном
состоянии.

Глицин требуется для образования вторичных желчных кислот- гликохолатов

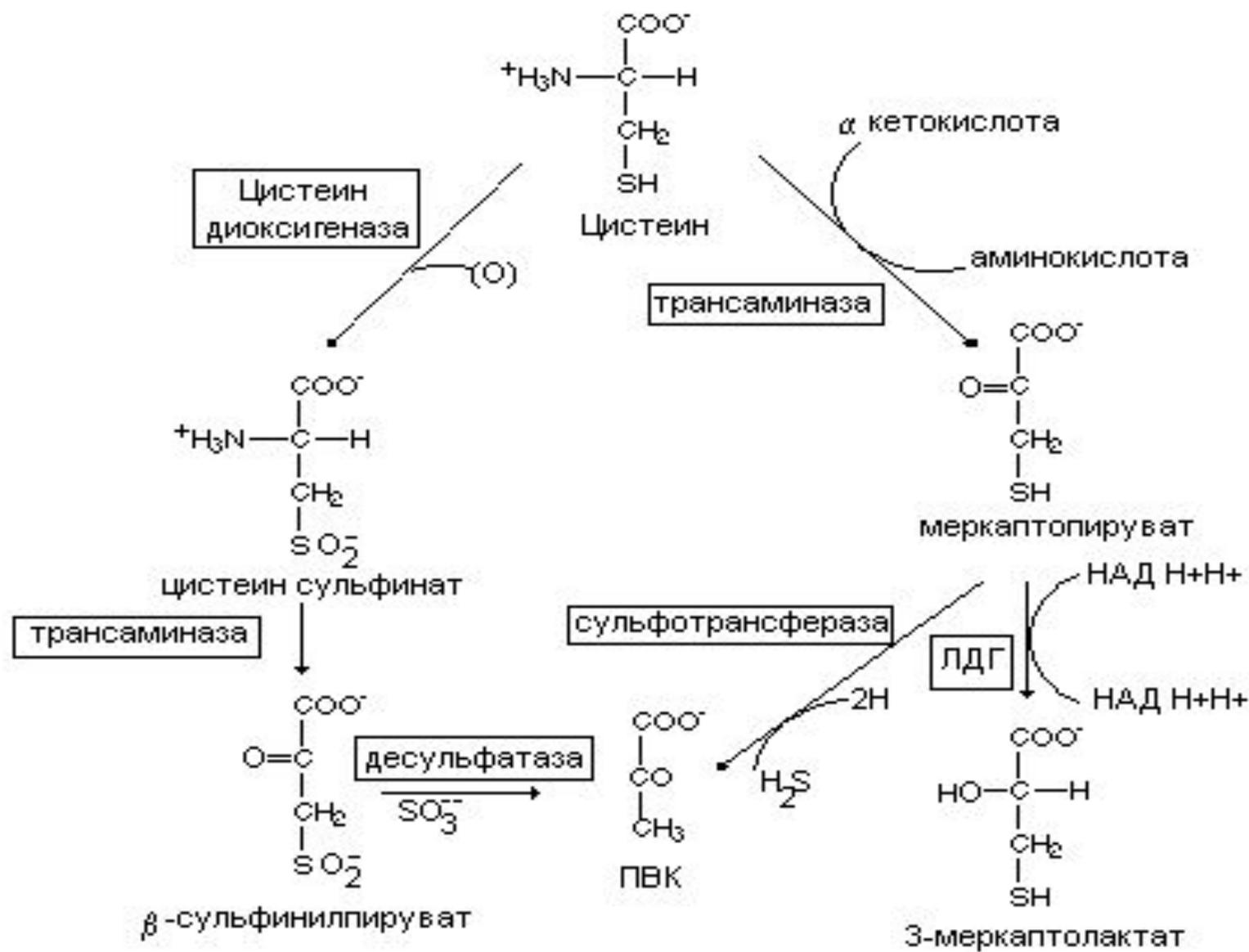


Метаболизм цистеина

Превращается в ПВК двумя путями:

- Прямым окислением

- При помощи переаминирования

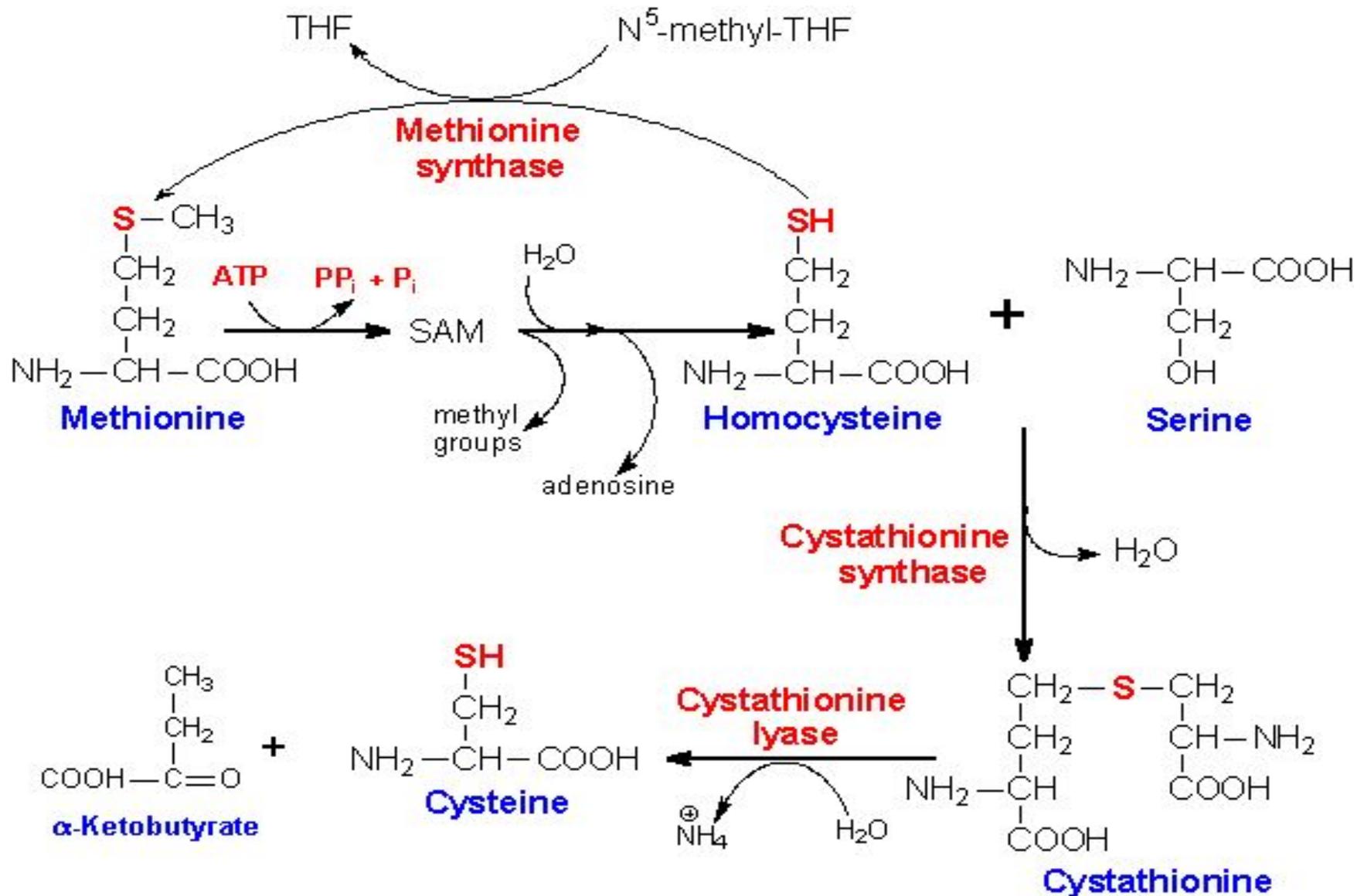


Цистеин- заменимая аминокислота
синтезируется из незаменимой-
Метеонина.

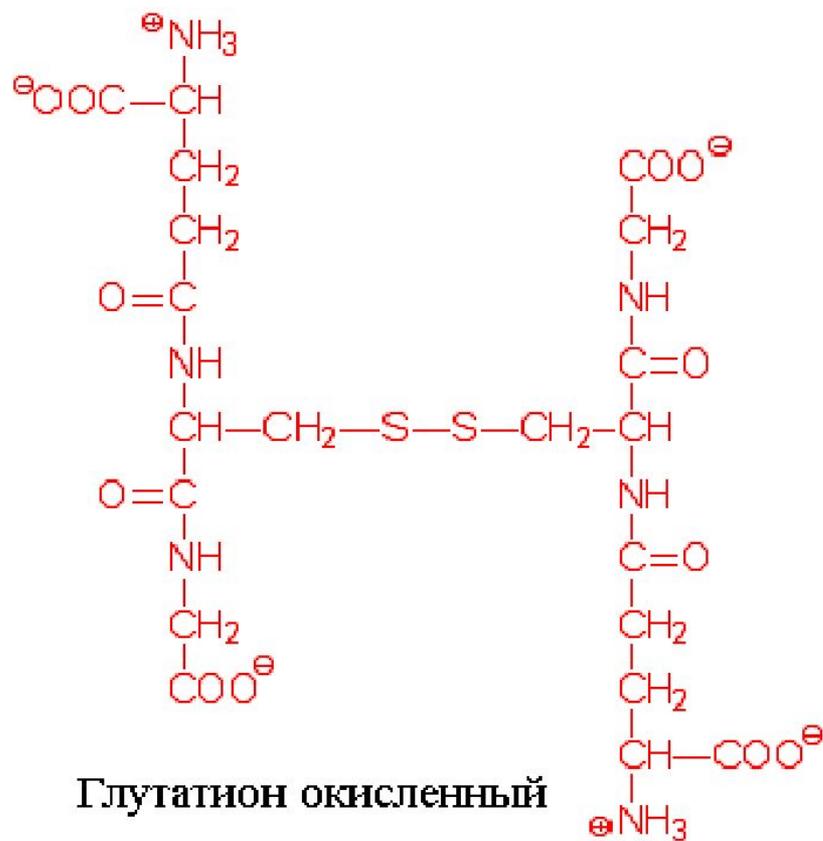
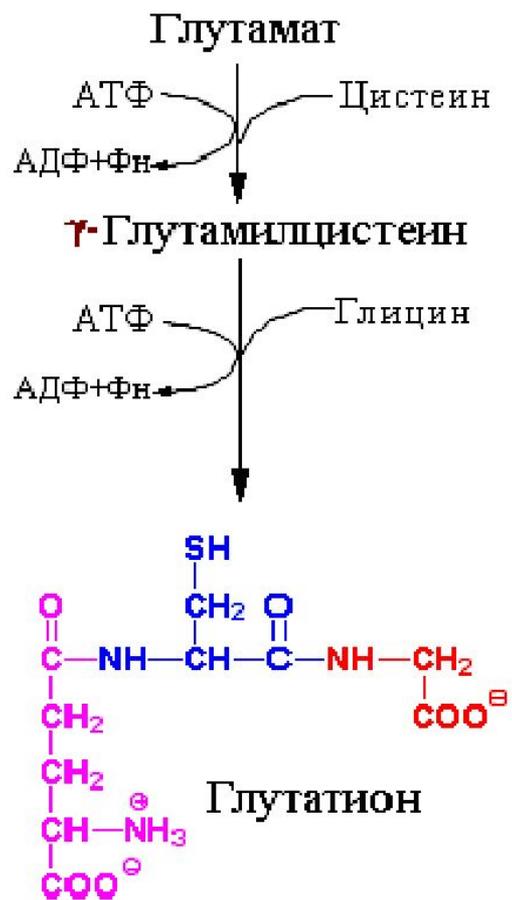
Промежуточное соединение –
цистатионин-является
радиопротектором, т.к. блокирует
перекисное окисление, связывая **Fe⁺⁺**

Цистеин входит в состав глутатиона.

Синтез цистеина



- Цистеин, так же как и 2 другие заменимые аминокислоты- ГЛИ и ГЛУ входит в состав Глутатиона-(Glu)



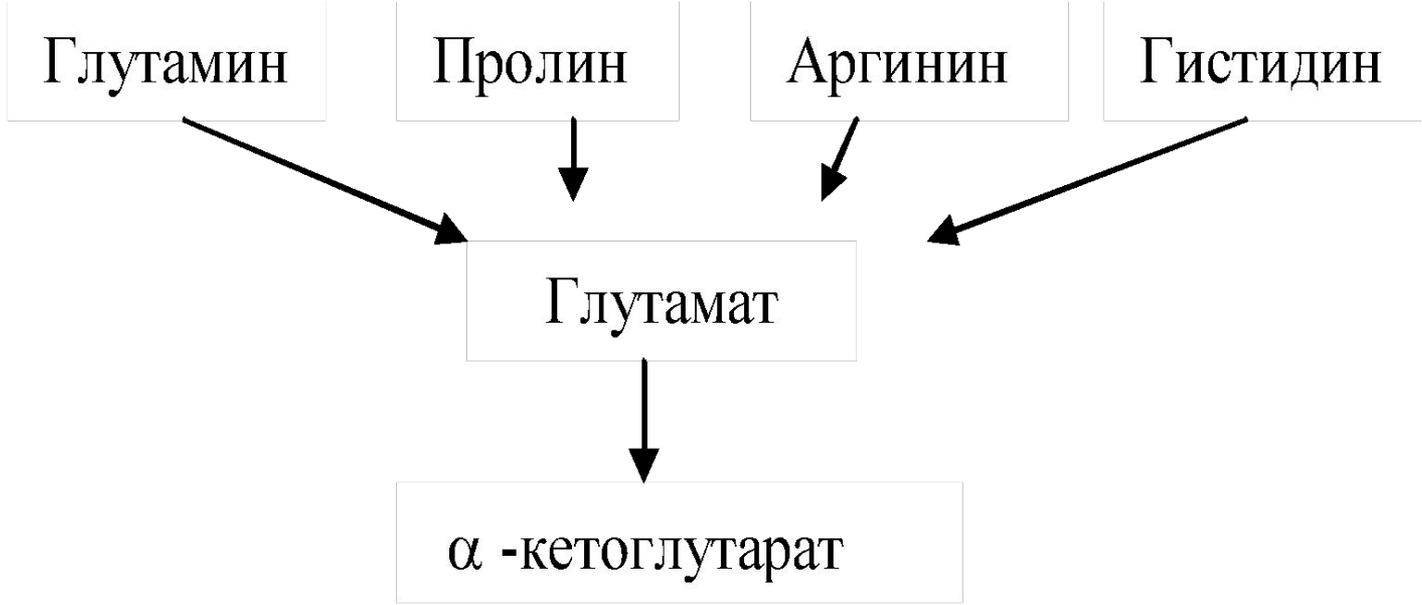
Нарушения метаболизма цистеина- обширны

Это **Гомоцистинурии - I, II, III, IV, цистатионурия, цистиноз** - заболевания, связанные с нарушением активности ферментов, промежуточных стадий метаболизма серосодержащих аминокислот., а также с нарушением реабсорбции в почечных канальцах.

- **Цистинурия-аномалия обмена, при которой происходит образование камней в почках, мочевом пузыре, мочеточниках. Как следствие отложение кристаллов цистина, на фоне глюкозурии, фосфатурии, общей аминоацидурии(потери аминокислот). Гомоцистинурия по клинической частоте уступает только фенилкетонурии. Полиморфизм проявляется в виде следующих форм:**

1. подвывих хрусталика, УО, тромбоз эмболии
2. гетерогенная форма связанная с нарушением использования витамина В₆
3. нарушением метаболизма фолиевой и ТГФК, сопровождающейся мышечной адинамией.

При отсутствии последних, с возрастом происходит накопление гомоцистеина, что можно расценивать как риск-фактор в развитии многих заболеваний.



g аминокислотная кислота

образуется путем

декарбоксилирования L-

глутамата. Эта реакция

катализируется

пиридоксальфосфат-зависимым

ферментом **L-глутамат-**

декарбоксилазой.

Она локализована главным образом в нейронах центральной нервной системы, преимущественно в сером веществе головного мозга.

В особенности важной для нормального функционирования головного мозга является реакция **декарбоксилирования, в результате которой образуется **γ-аминомасляная кислота (γ-аминобутират) (ГАМК, GABA)** (предшественник — глутамат) и **биогенные амины**.**

Биосинтез и деградацию глутамата можно рассматривать, как побочный путь цитратного цикла (ГАМК-шунт), который в отличие от основного цикла не приводит к синтезу гуанозин-5'-трифосфата.

2 аспартат-транс-аминидаза 2.6.1.1

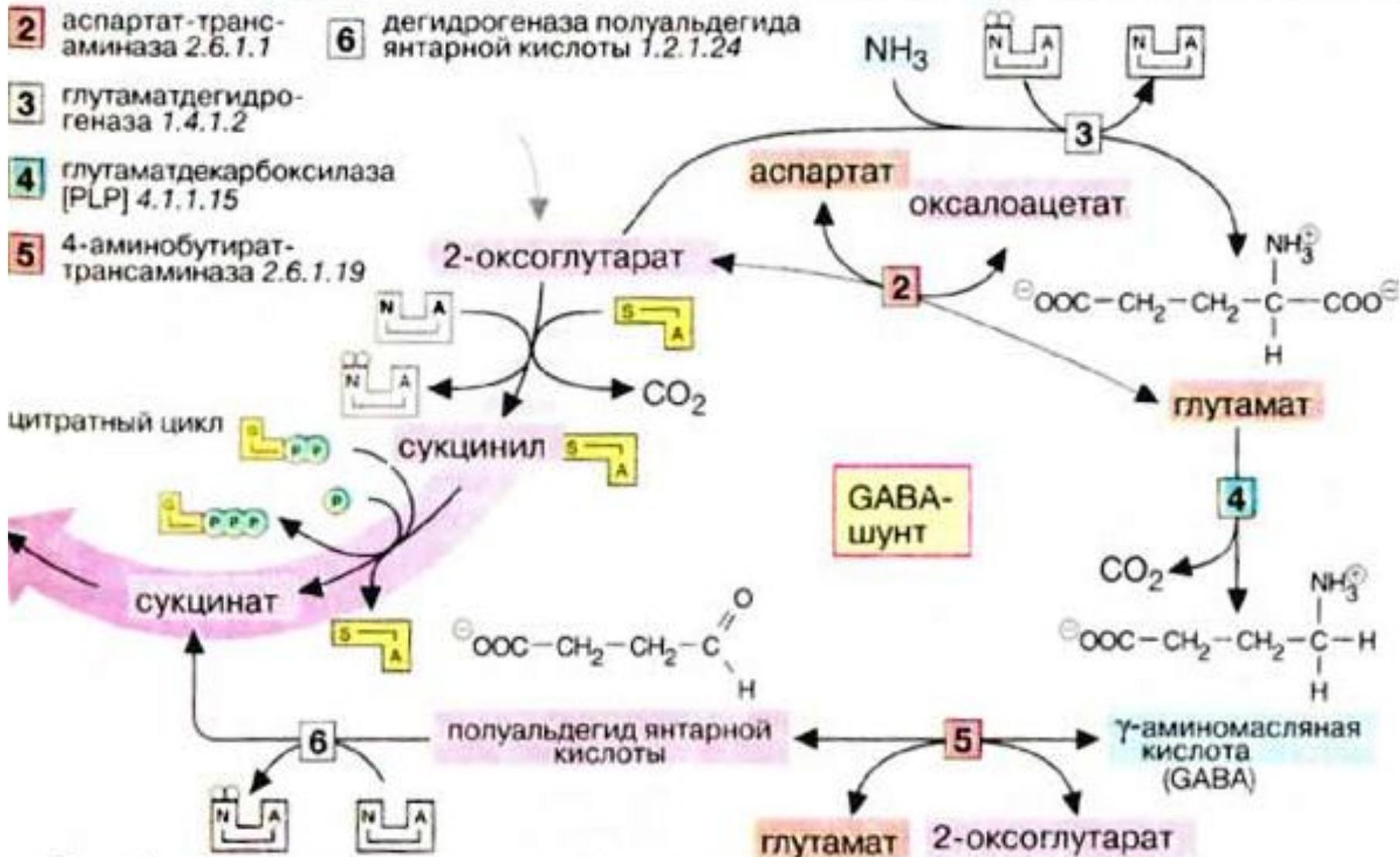
6 дегидрогеназа полуальдегида янтарной кислоты 1.2.1.24

3 глутаматдегидрогеназа 1.4.1.2

4 глутаматдекарбоксилаза [PLP] 4.1.1.15

5 4-аминобутират-трансминаза 2.6.1.19

цитратный цикл



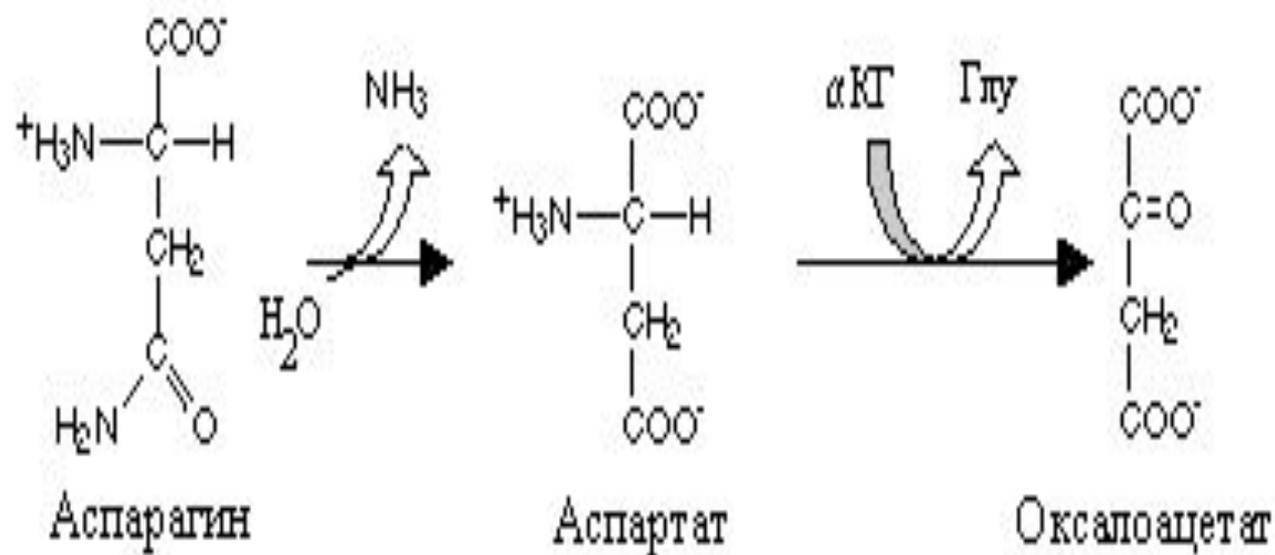
Метаболизм аминокислот в головном мозге

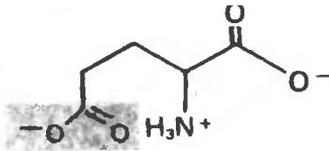
**ГАМК-шунт характерен для
клеток центральной нервной
системы, но не играет
существенной роли в других
тканях.**

ГАМК оказывает тормозящий эффект на деятельность ЦНС.

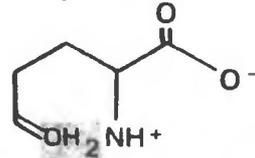
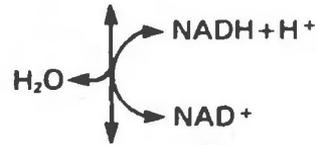
Ее препараты используют при лечении заболеваний , сопровождающихся возбуждением коры головного мозга

***Глутамат, ГАМК,* выполняют в нейронах функцию медиаторов. Они хранятся в синапсах и выделяются при поступлении нервного импульса. Переносчики индуцируют или ингибируют потенциал действия, контролируя тем самым возбуждение соседних нейронов.**

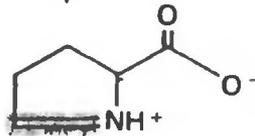
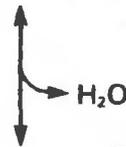




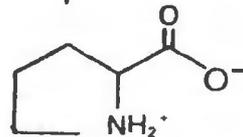
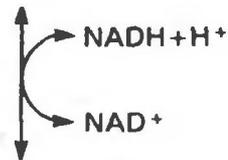
L-Глутамат



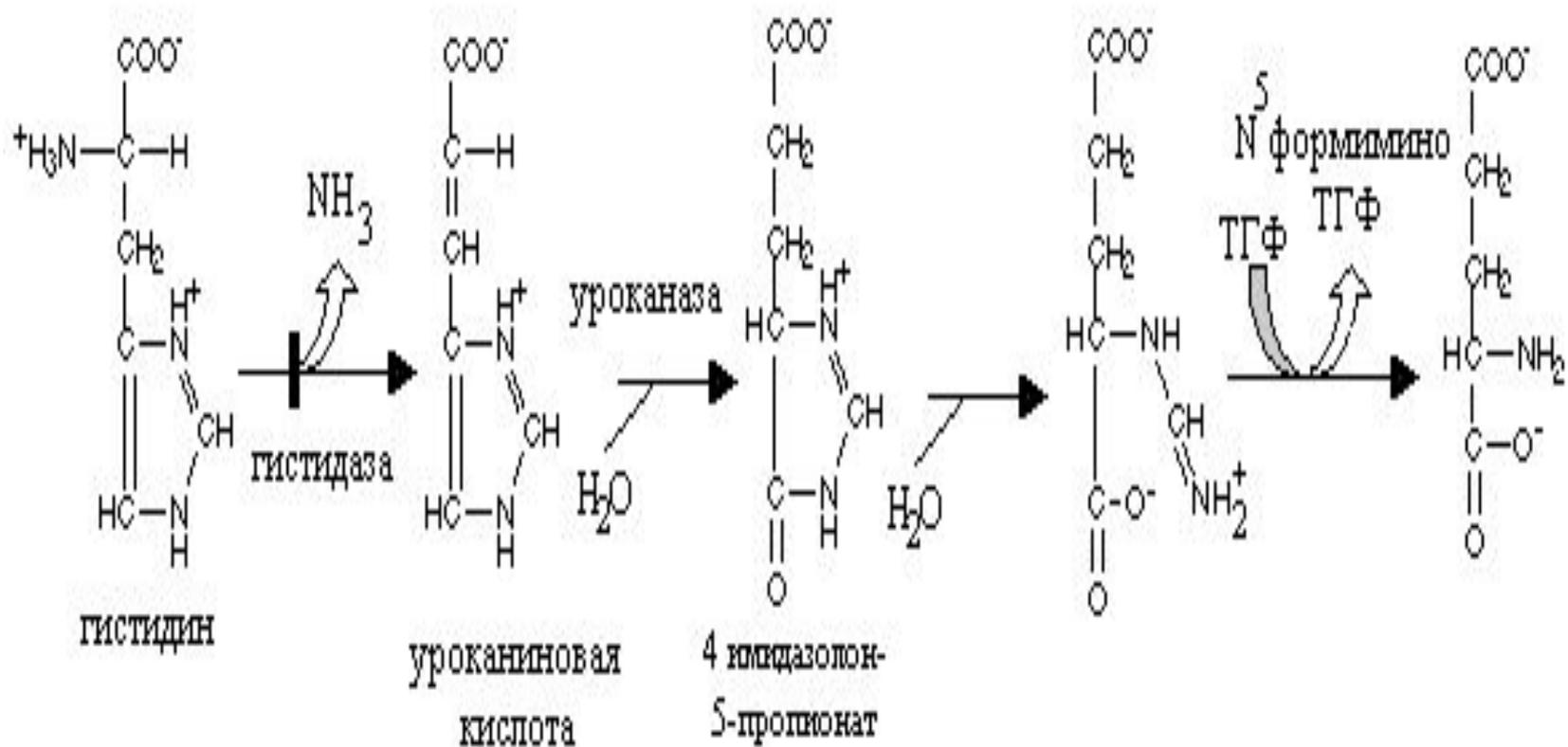
L-Глутамат- γ -полуальдегид

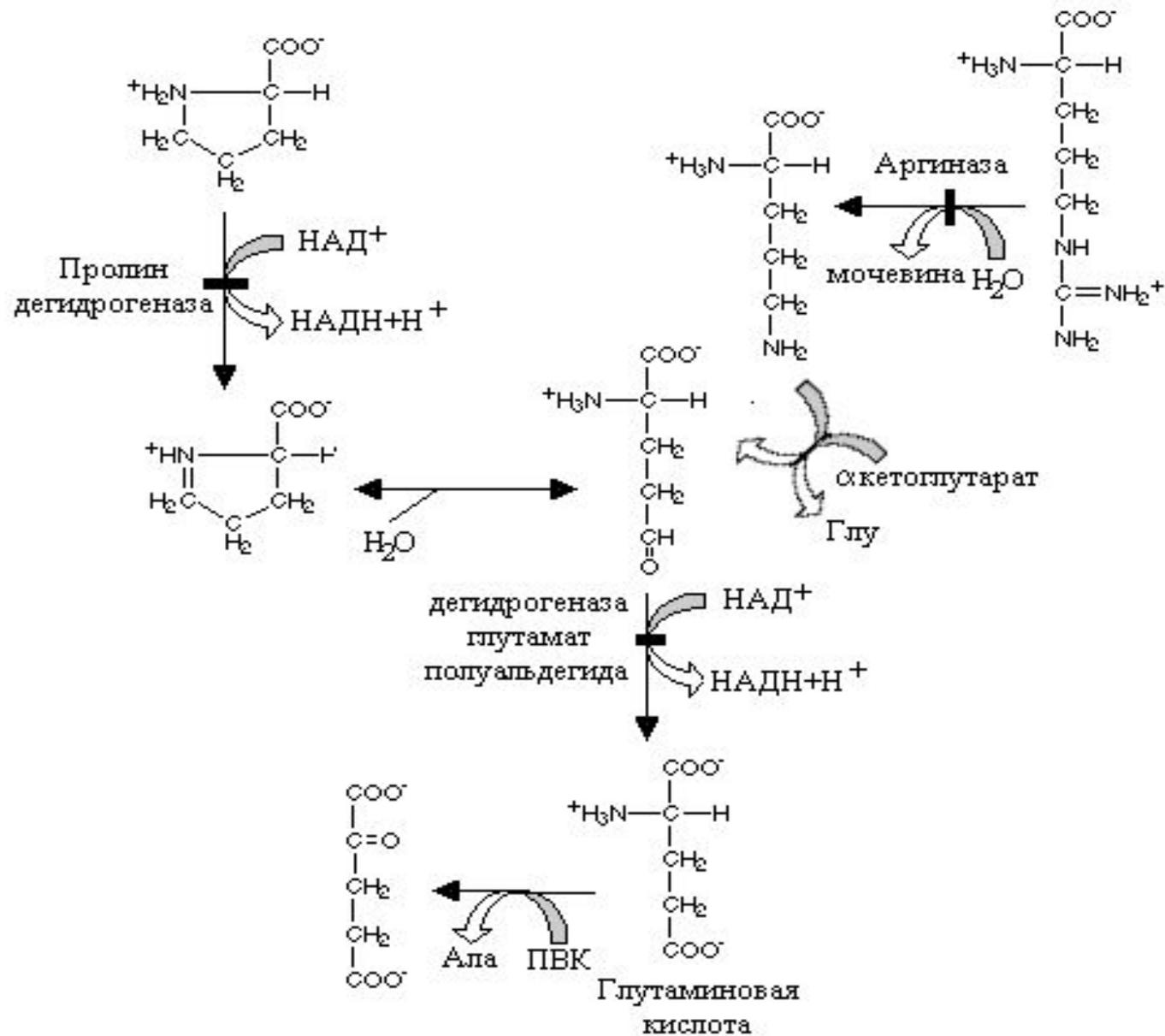


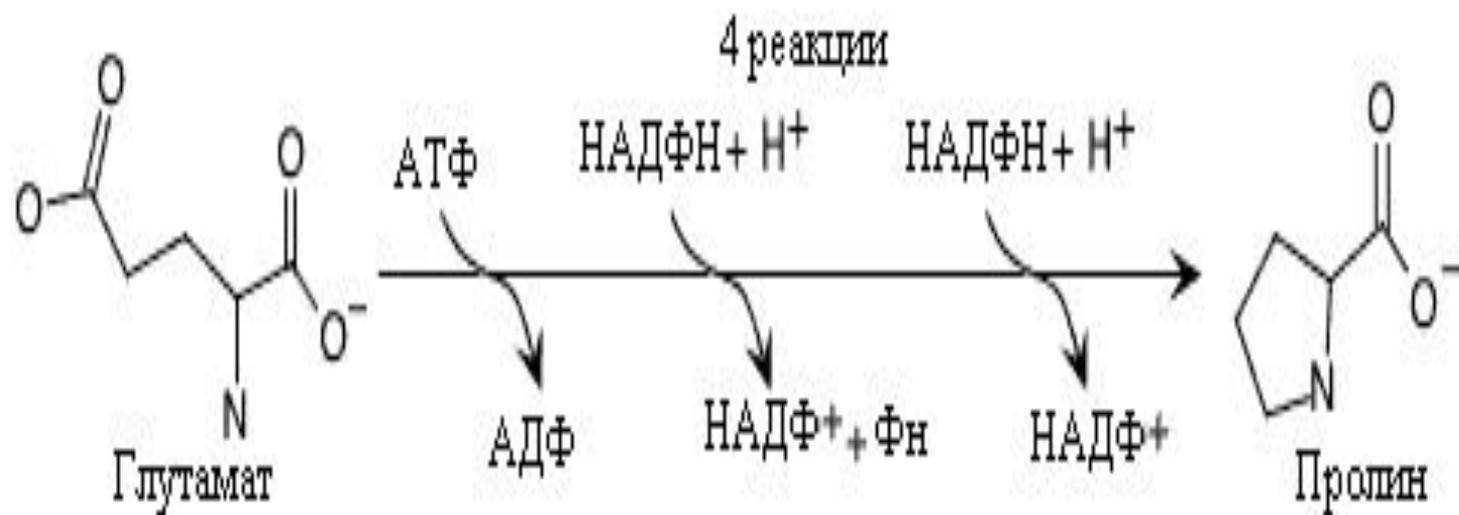
Δ^2 -Пирролидин-5-карбоксилат

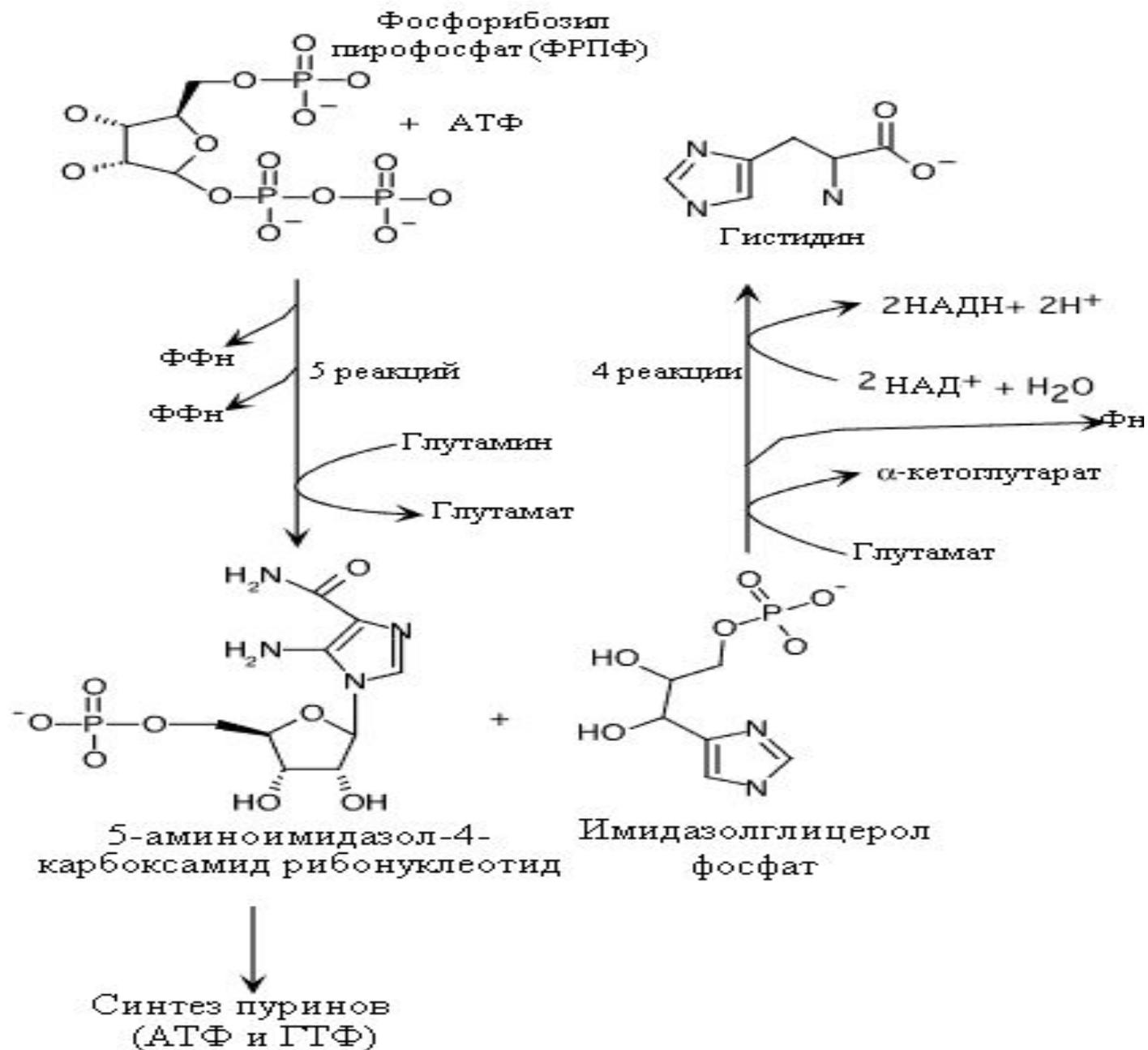


L-Пролин

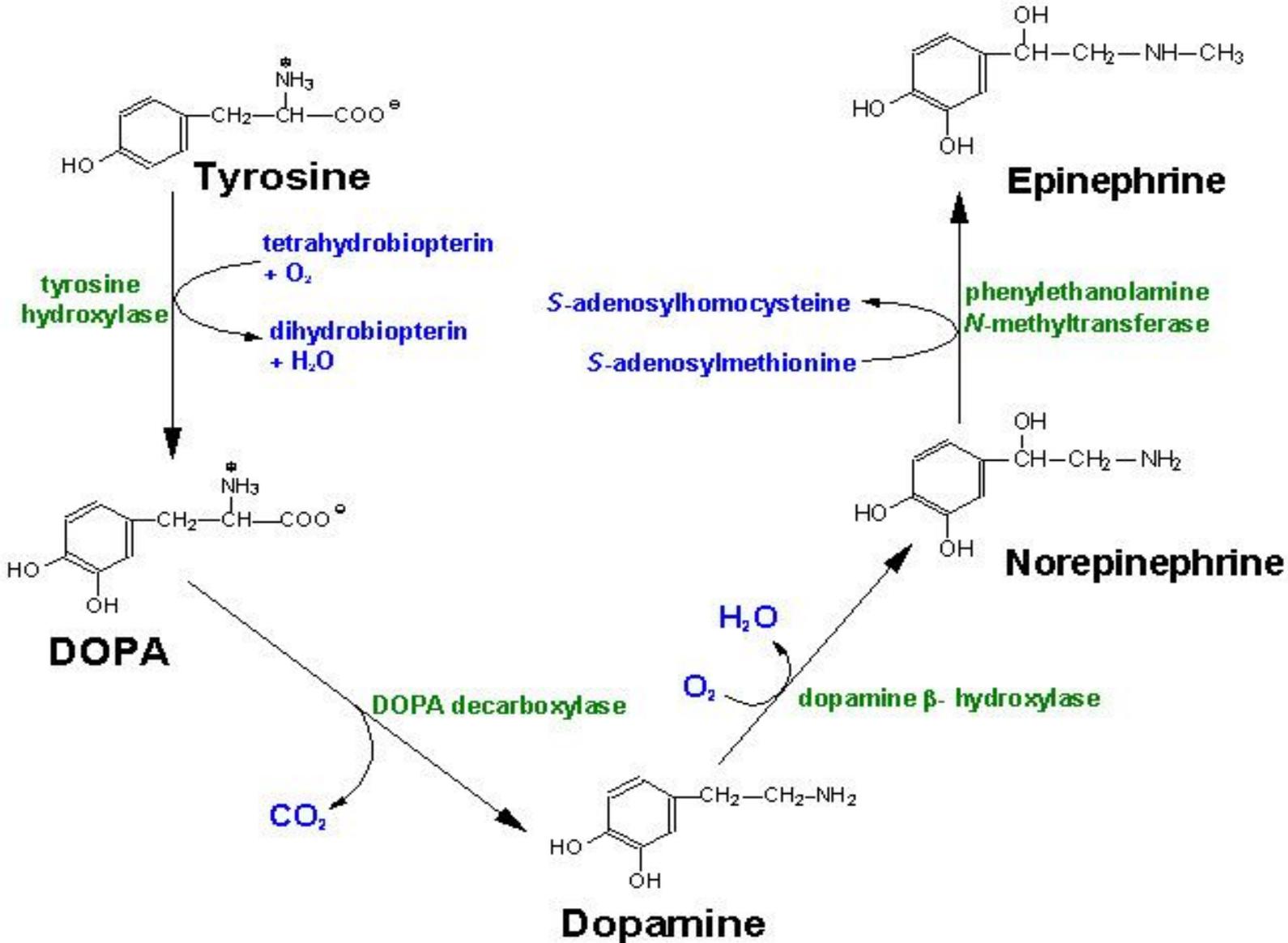






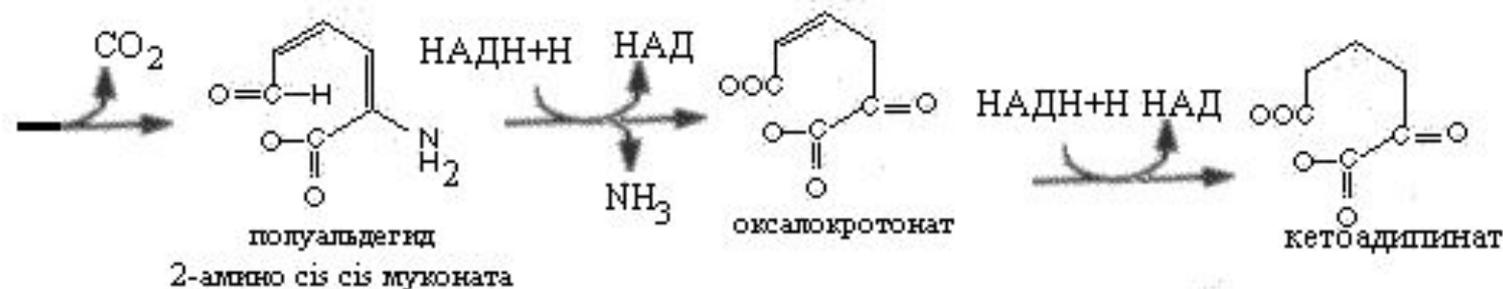
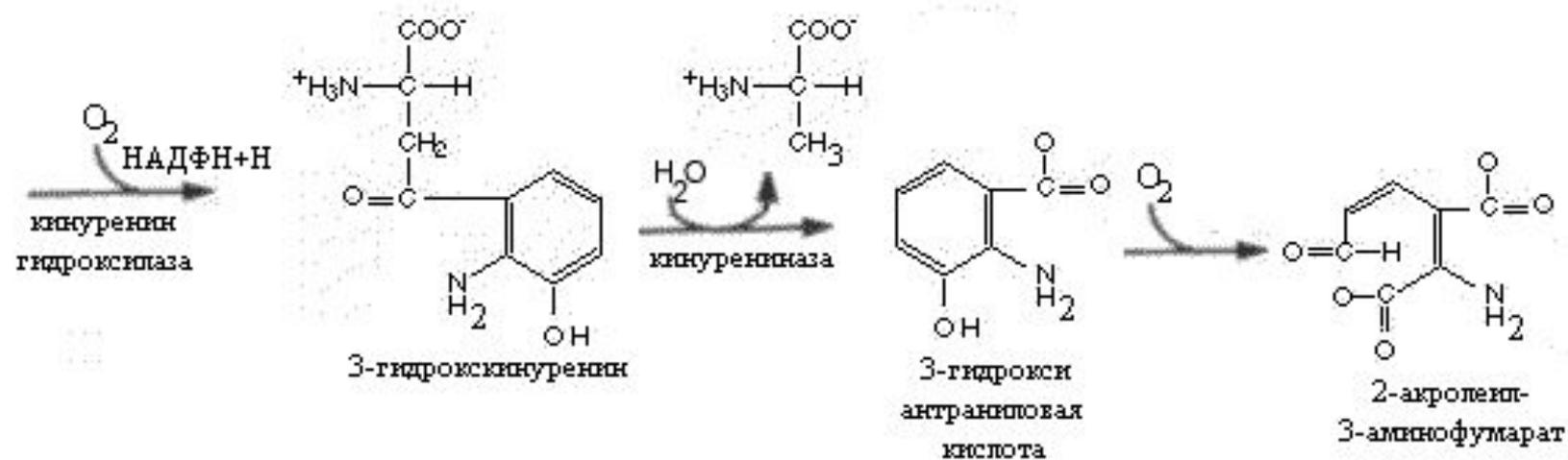
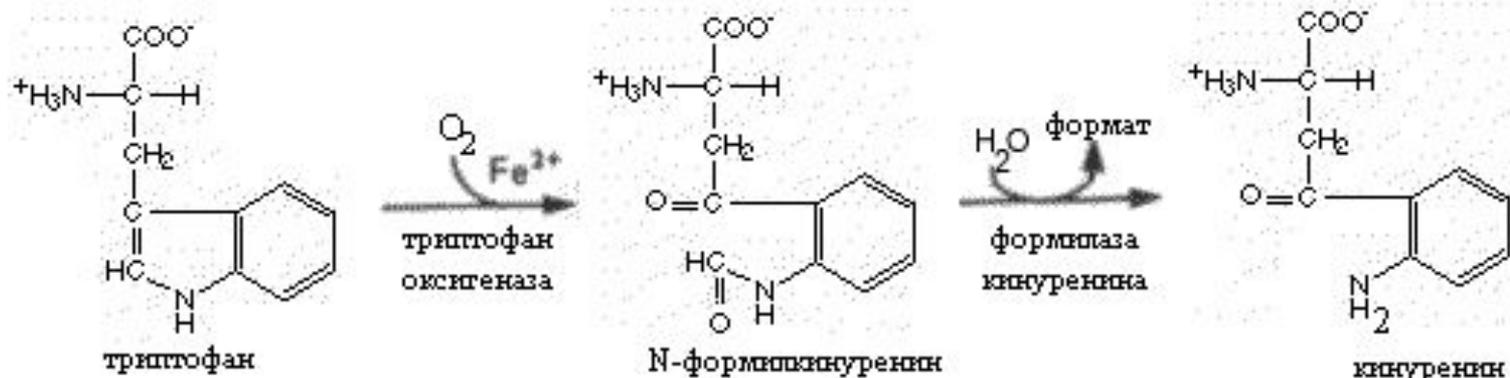


Синтез катехоламинов



Нарушения в метаболизме фенилаланина и тирозина

1. фенилкетонурия-полное или частичное
отсутствие ФА-гидроксилазы
2. тирозиноз
3. альбинизм
4. алкаптонурия



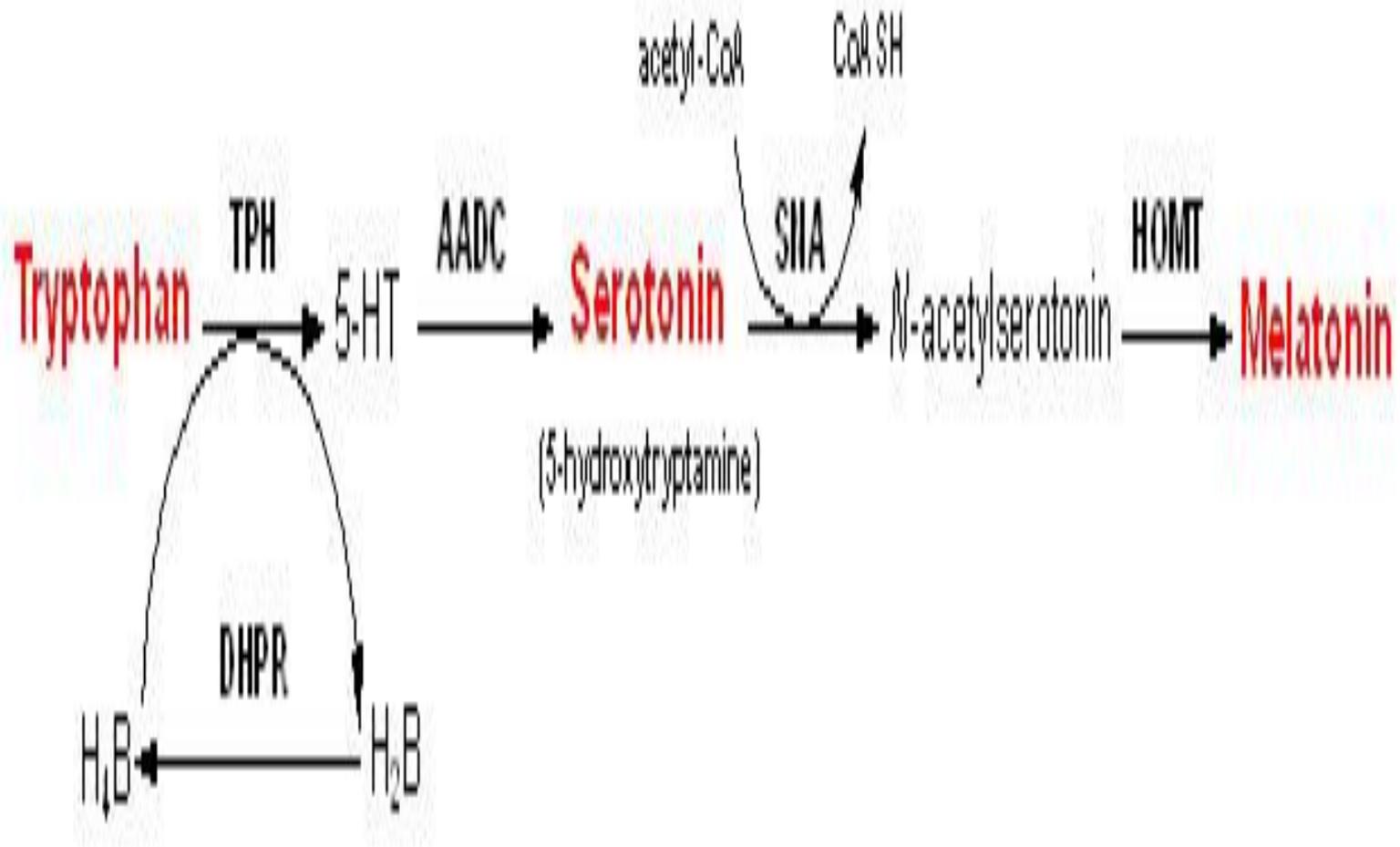
Нарушения обмена триптофана

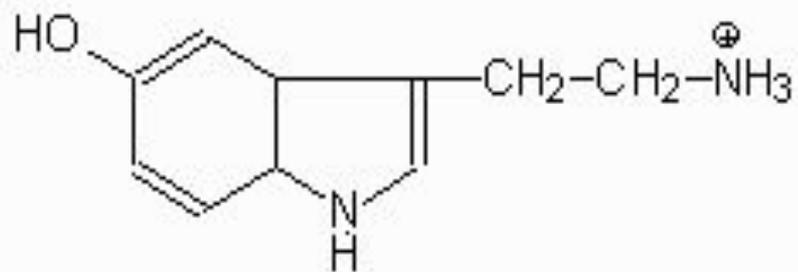
1. Первичные нарушения обмена связаны с генетическими факторами:

- Болезнь Гартнупа-нарушение всасывания ТРП
- ферментативные блоки метаболизма ТРП-синдром «Голубых пеленок»;
- синдром Тада
- синдром Прайса
- наследственная ксантуренурия

2-Вторичные нарушения зависят от гормонального статуса, обеспеченности витаминами, особенно B_6 .

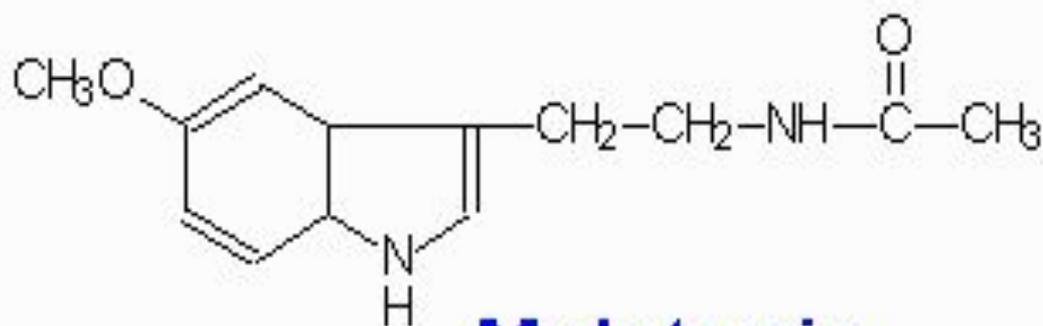
Синтез серотонина, мелатонина



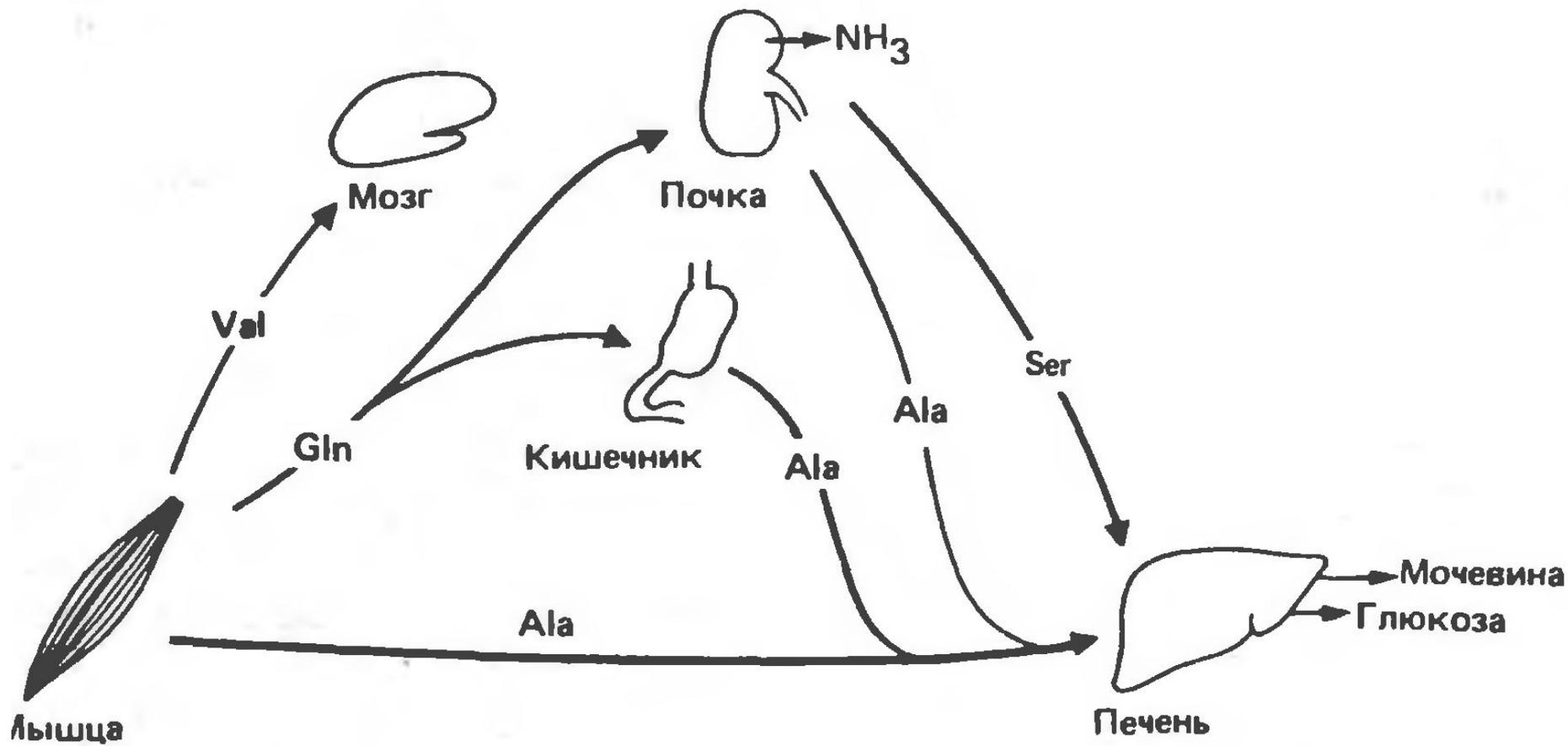


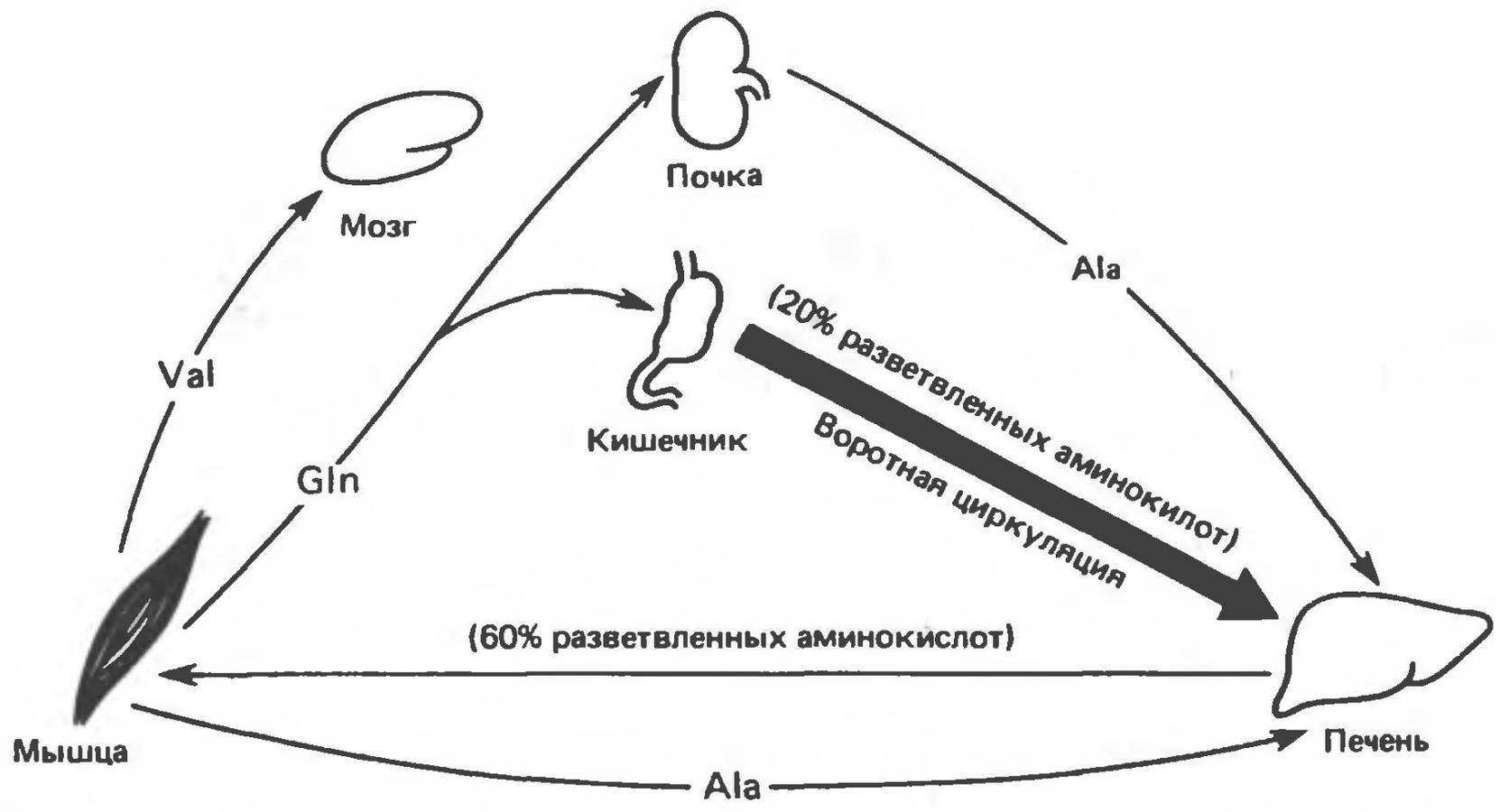
Serotonin

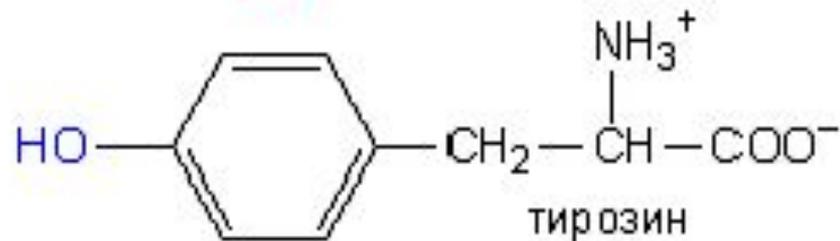
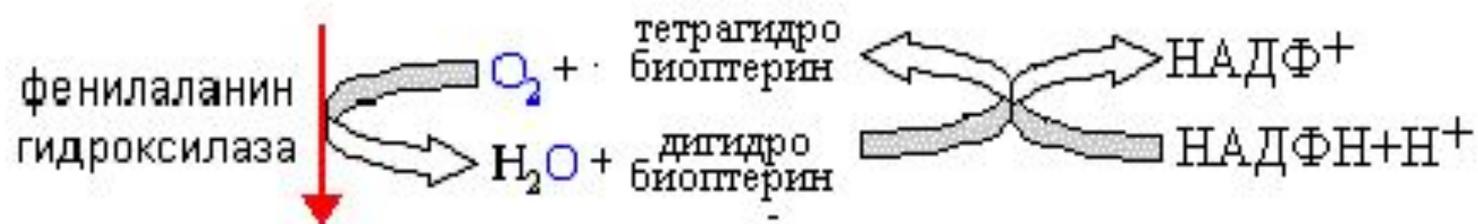
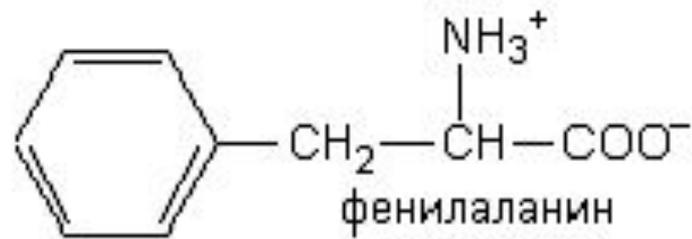
(5-hydroxytryptamine)

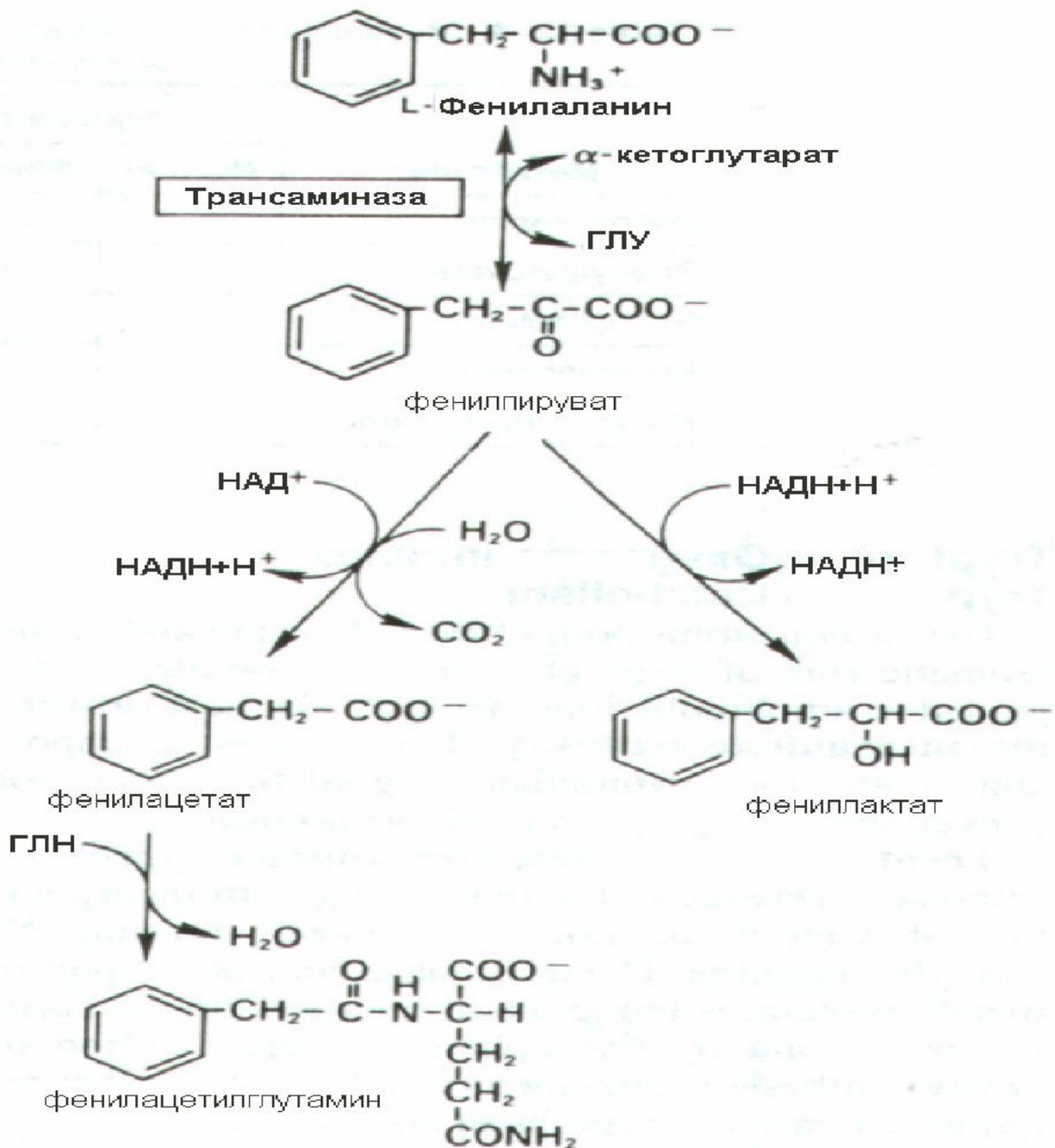


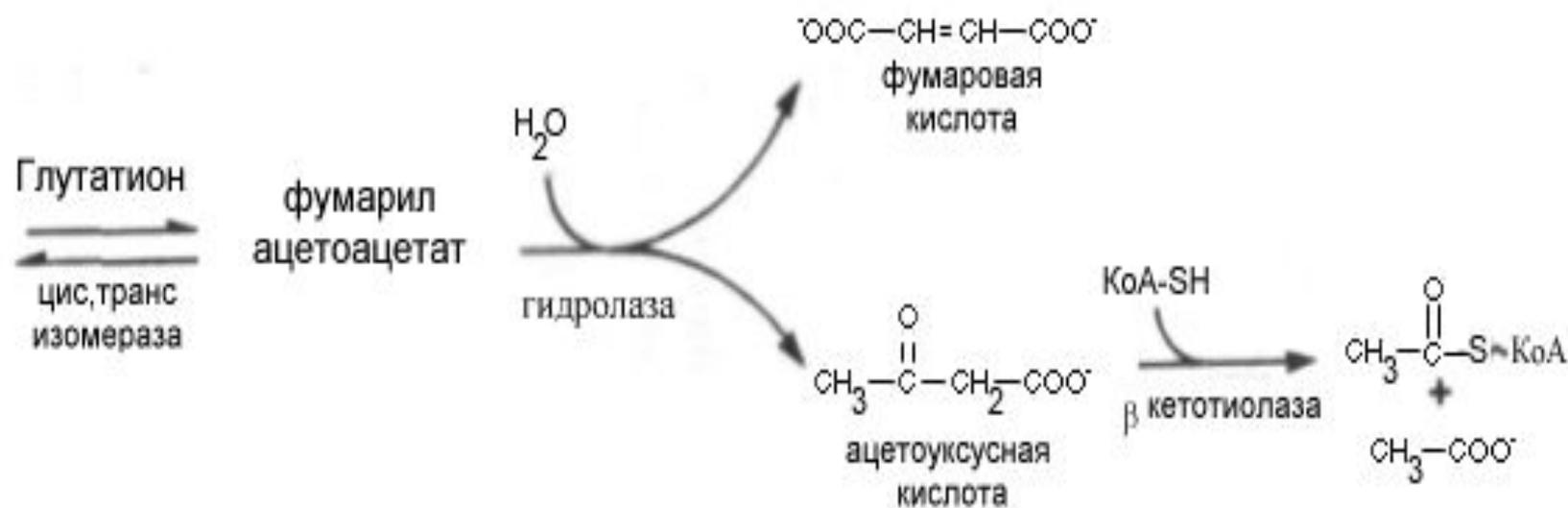
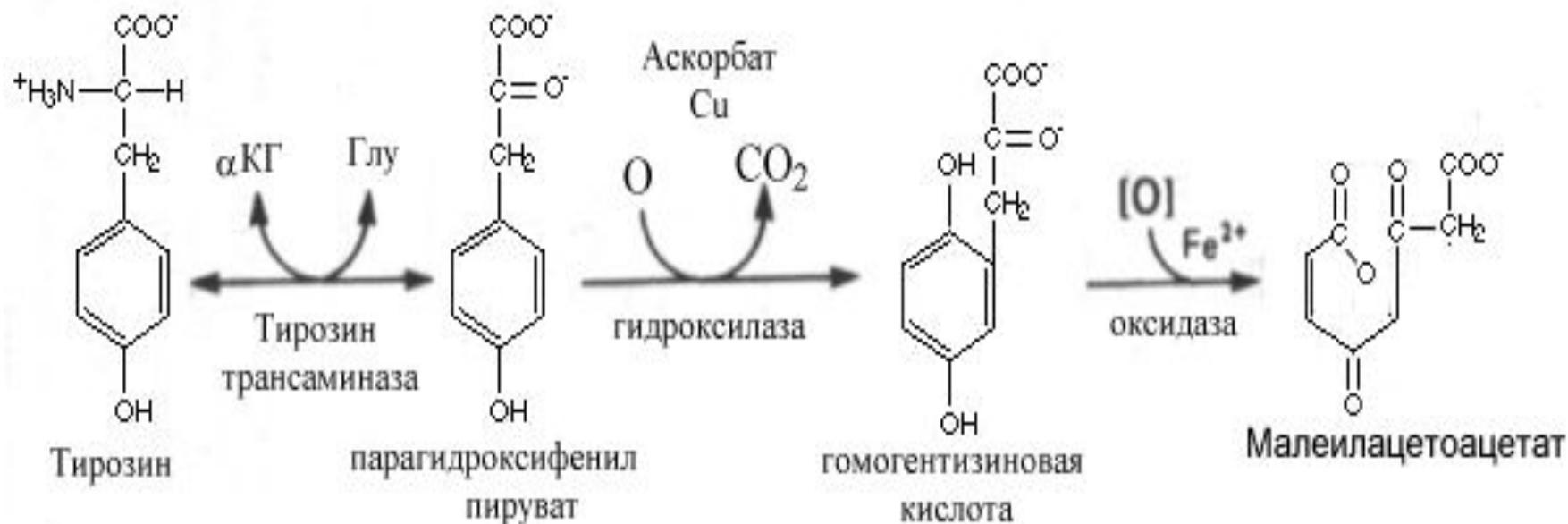
Melatonin



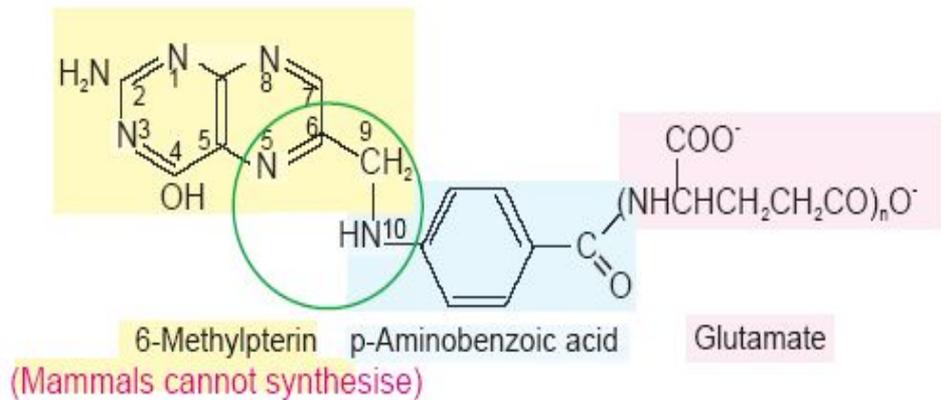








**FOLIC
ACID
C1
POOL**

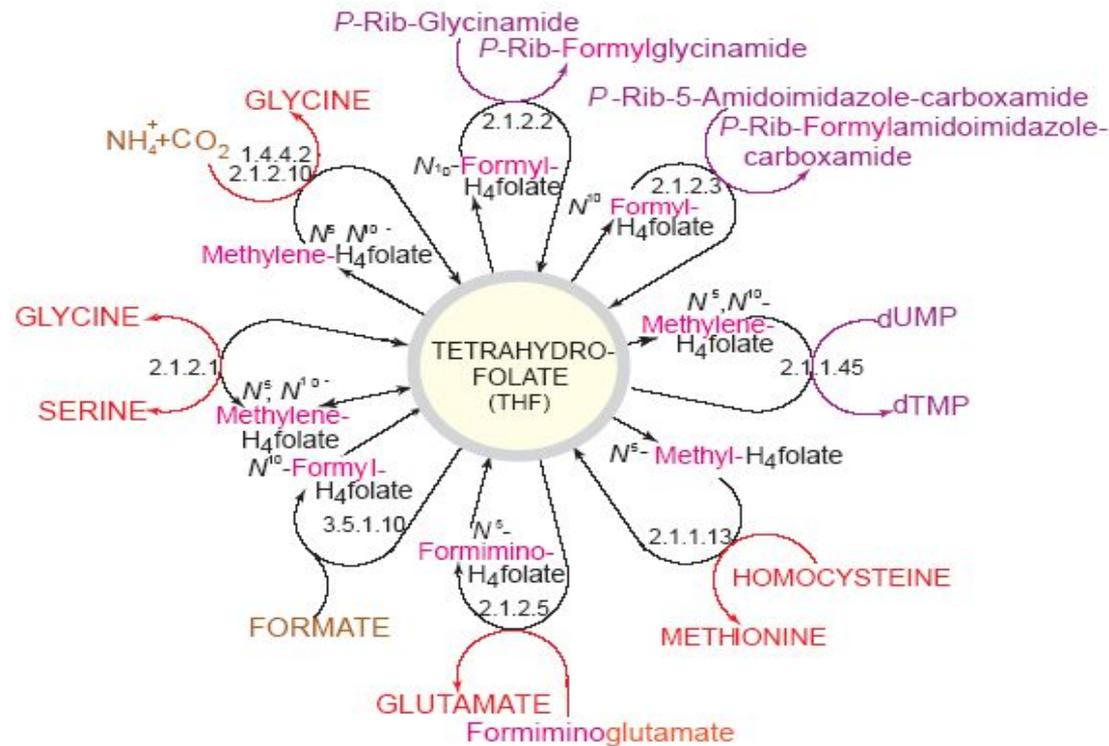


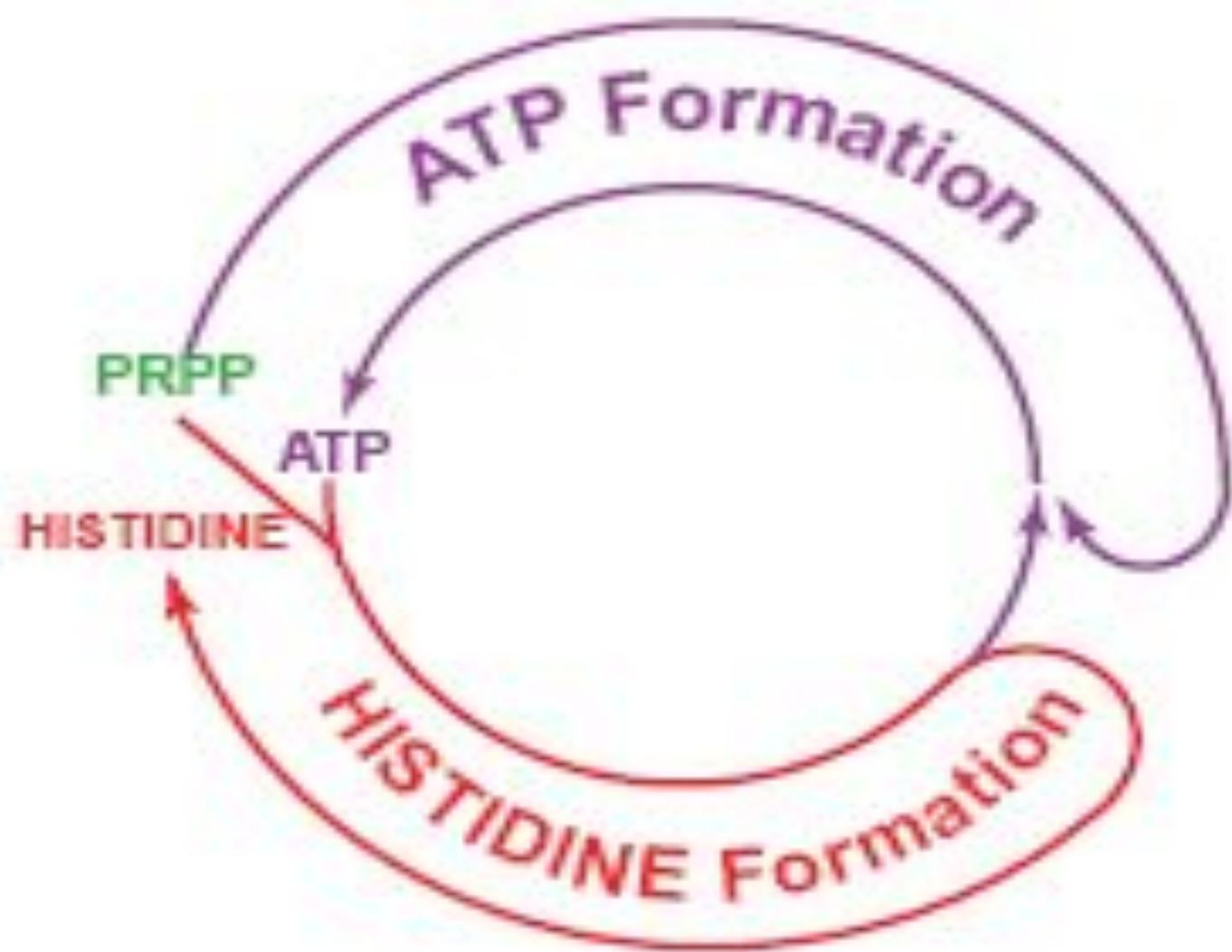
FOLIC ACID

Folic acid is not itself biochemically active and must first be reduced at the 5-6 and 7-8 double bonds by dihydrofolate reductase (1.5.1.3) to form *TETRAHYDROFOLIC ACID* (H₄folate). This is the origin of a variety of derivatives which are involved in the transfer of one-carbon (C1) units, other than CO₂, and which may be described as the *C1-FOLIC ACID POOL*. They exist at different levels of oxidation equivalent to *methyl* (-CH₃), *methylene* (-CH₂-), *formyl* (-CH=O), *formimino* (-CH=NH), and *methenyl* (-CH=) and their reactions and interrelationships are illustrated below.

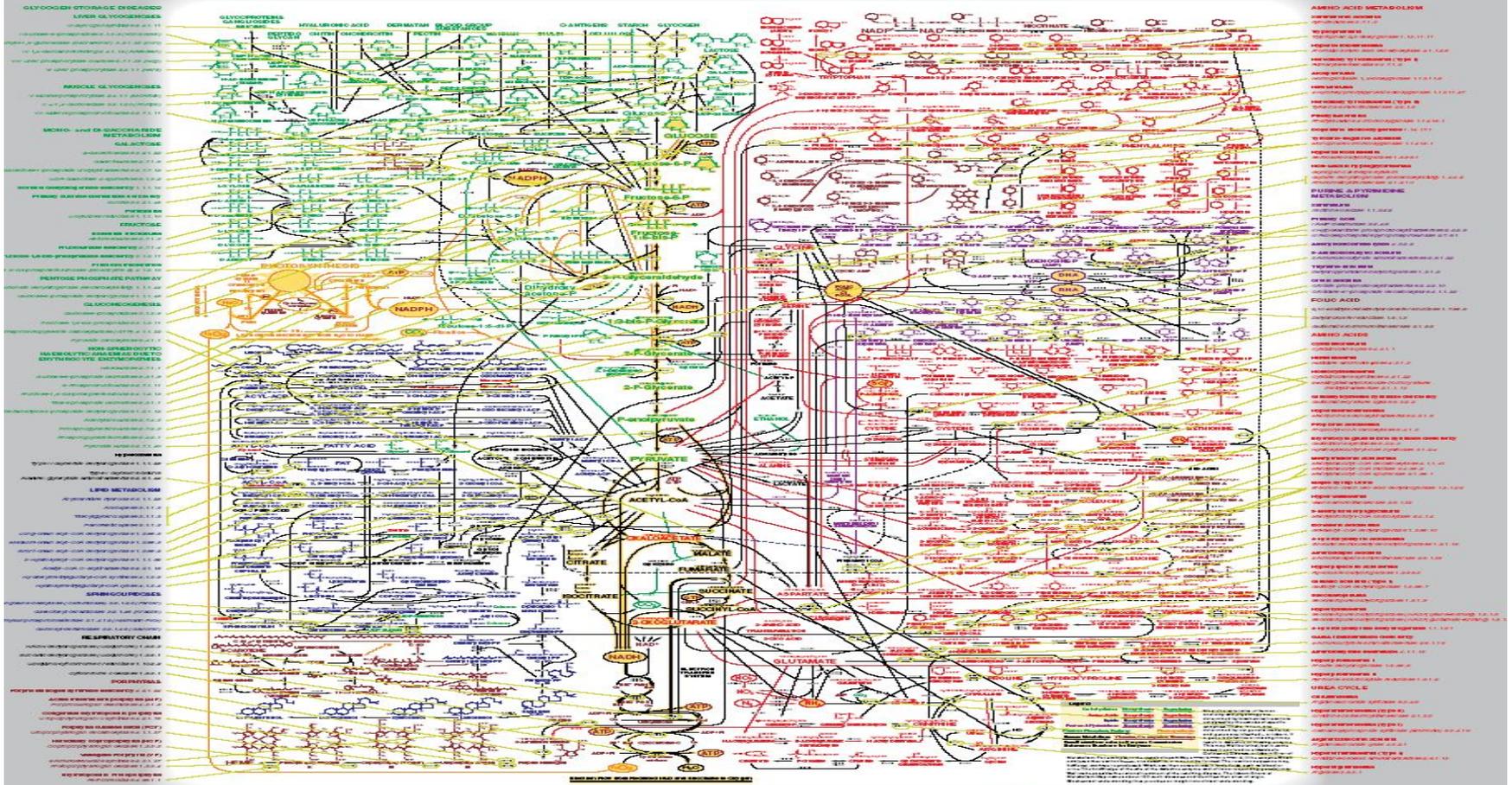
FOLIC ACID REACTIONS

In the Metabolic Pathways Chart a number of reactions which involve the utilisation of C1 units can be seen to emanate from the "FOLIC ACID POOL" icon. The nature of these reactions and the identity of the folic acid co-enzymes utilised are clarified in the illustration below, in which the reactions are arranged in the same clockwise sequence as they appear on the chart





Inborn Errors of Metabolism



© 1999 30th Edition Designed by Dr. Donald E. Nicholson, Department of Biochemistry and Molecular Biology, The University of Leeds, England - and Sigma Product No. 19014



SIGMA
Biochemicals and Reagents
for Life Science Research

Argentina
SIGMA-ALDRICH S.A.
Calle de las Industrias 10
1600 Rosario, Santa Fe
Tel. 54 341 520 2044

Canada
SIGMA-ALDRICH CANADA LTD.
C/o The Chemical Store
3000 Steeles Ave. E.
Unit 100, Scarborough, Ont.
M1V 5P8
Tel. 905 477-8700

Germany
SIGMA-ALDRICH CHEMIE GmbH
Bismarckstr. 31
D-41523 Krefeld
Tel. 49 2151 201-0
Fax 49 2151 201-220

India
SIGMA-ALDRICH CORP.
Mumbai Office
C-10/1, Naraina
New Delhi 110028
Tel. 91 11 2610 2600
Fax 91 11 2610 2601

Japan
SIGMA-ALDRICH JAPAN K.K.
Tel. 81 3 5561 5000
Fax 81 3 5561 5001
Tokyo Tel. 03 5561 5000
Osaka Tel. 06 6346 3800

Malaysia
SIGMA-ALDRICH MALAYSIAN SD
Tel. 60 3 733 1100
Fax 60 3 733 1101

South Africa
SIGMA-ALDRICH S. A. (PTY) LTD.
Tel. 27 11 835 1000
Fax 27 11 835 1001

United Kingdom
SIGMA-ALDRICH COMPANY LTD.
Tel. 44 1223 526000
Fax 44 1223 526001

