

# Метаболизм аминокислот (простых белков)

# Вопросы из билетов по теме

1. Понятие о биологической ценности белков. Роль белков в питании. Заменяемые и незаменимые аминокислоты.
2. Количественный анализ желудочного сока.
3. Трансаминирование аминокислот. Ферменты и коферменты трансаминирования. Трансдезаминирование и трансреаминирование. Диагностическое значение определения аминотрансфераз в сыворотке крови
4. Деаминирование аминокислот. Механизмы окислительного деаминирования.
5. Пути обезвреживания аммиака в организме.
6. Пути обезвреживания аммиака в организме. Количественное определение мочевины и креатинина в моче. Клиническое значение.
7. Декарбоксилирование аминокислот. Образование биогенных аминов и их биологическая роль. Распад биогенных аминов.
8. Декарбоксилирование аминокислот. Биогенные амины. Моноаминоксидазы.
9. Особенности обмена фенилаланина и тирозина. Алкаптонурия, фенилпировиноградная олигофрения. Экспресс метод определения повышенного содержания фенилаланина в сыворотке крови.
10. Синтез креатина. Креатинфосфат. Количественное определение креатинина в моче.
11. Особенности обмена дикарбоновых аминокислот.
12. Реакции гидроксирования и декарбоксилирования ароматических аминокислот.
13. Особенности обмена серосодержащих аминокислот.

# Структура темы

- Белки: переваривание (распад до аминокислот), биологическая ценность
- Катаболизм азота аминокислот:
  - Удаление аминогруппы из аминокислоты (трансаминирование, дезаминирование)
  - Включение удаленной аминогруппы в состав мочевины (орнитиновый цикл)
  - Другой способ обезвреживания аммиака: синтез глутамина и аспарагина
- Катаболизм углеродных скелетов аминокислот (кетокислот):
  - Включение продуктов катаболизма в ЦТК, гликолиз
  - Гликогенные, кетогенные, смешанные аминокислоты
- Синтез аминокислот (в общем):
  - Метаболиты ЦТК и гликолиза как предшественники углеродного скелета
  - Роль трансаминирования в синтезе аминокислот
- Метаболизм отдельных аминокислот
  - Серин и глицин, одноуглеродные фрагменты и фолиевая кислота
  - Фенилаланин, тирозин. Специфические производные (меланин, дофамин, норадреналин, адреналин, Т3/Т4). Фенилкетонурия, алкаптонурия
  - Серосодержащие аминокислоты. Метионин и реакции метилирования:
    - Креатин (синтез, функции), креатинин
    - Карнитин, фосфатидилхолин, адреналин
  - Дикарбоновые аминокислоты (аспартат, глутамат)
- Специфические продукты:
  - Креатин (синтез, функции), креатинин
  - Биогенные амины: декарбоксилирование и гидроксिलирование аминокислот. Распад биогенных аминов (МАО = моноаминооксидаза)
  - Оксид азота NO
  - **Пурины, пиримидины, гем (в теме «Метаболизм сложных белков»)**

# Полезно выучить структуры:

- Аланин/пируват (из гликолиза)
- Аспартат / оксалоацетат (из ЦТК)
- Глутамат /  $\alpha$ -кетоглутарат (из ЦТК)

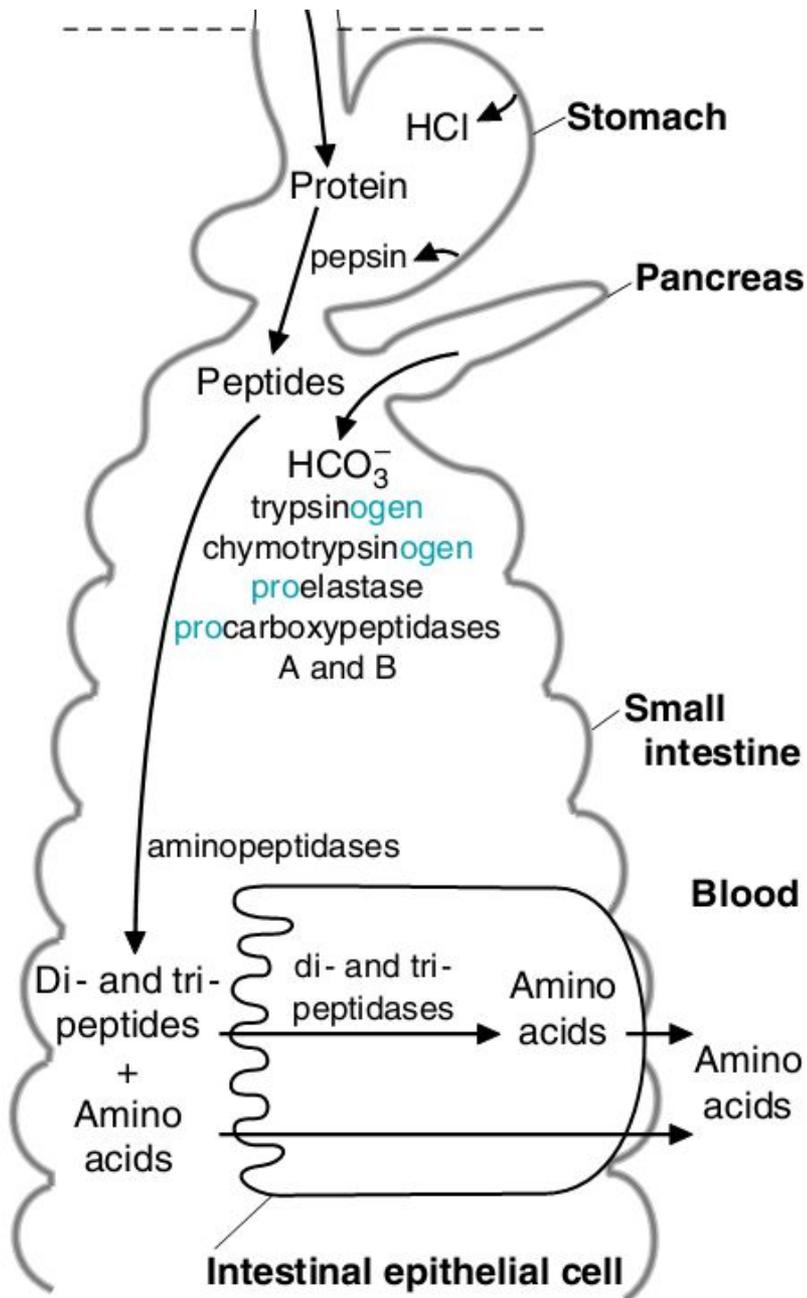
Не можете выучить – распечатайте и держите перед глазами, на тот случай, если встретите. Это поможет вам связать метаболизм глюкозы и аминокислот

# **БЕЛКИ: ПЕРЕВАРИВАНИЕ**

# Переваривание белков: ферменты

- Общая характеристика:
  - ферменты, расщепляющие пептидные связи (= переваривание) называются протеазы. Это гидролазы (класс 3 по классификации ферментов). Они могут расщеплять пептидные связи либо в середине молекулы белка (эндопептидазы), либо с краев (с С- или N-конца, экзопептидазы)
  - Эти ферменты синтезируются в виде неактивных предшественников (проферментов), которые активируются только в просвете кишечника/желудка (иначе активация внутри клетки приведет к гибели клетки и органа)
  - имеют субстратную специфичность: расщепляют пептидные связи, которые стоят в цепи белка только возле определенных аминокислот
- В желудке:
  - Пепсин (из пепсиногена). Активируется соляной кислотой и активным пепсином. Расщепляет по Фен, Тир, Глу, Асп
  - Роль соляной кислоты: денатурация, активация пепсина
- В кишечнике:
  - Трипсин (из трипсиногена). Активируется энтеропептидазой. Расщепляет по Арг и Лиз
  - Химотрипсин (из химотрипсиногена). Активируется трипсином. Расщепляет по Фен, Тир, Трп, Лей
  - Эластаза (из проэластазы). Активируется трипсином. Расщепляет по Ала, Гли, Сер
  - Карбоксипептидазы и аминопептидазы . Отщепляют с С- и N-конца, соответственно, по одной аминокислоте

# Переваривание белков в ЖКТ



# Активация протеаз: превращение проферментов (зимогены) в активные ферменты

Proenzymes (zymogens)  $\longrightarrow$  Active enzymes

Pepsinogen  $\xrightarrow{H^+}$  Pepsin



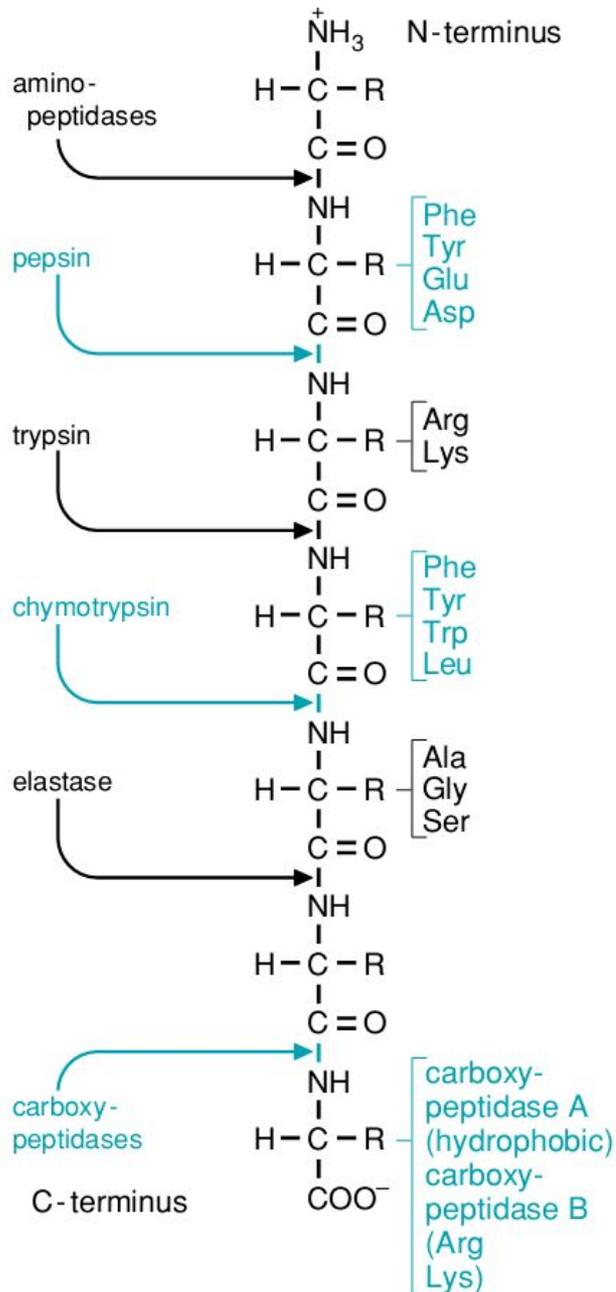
Trypsinogen  $\xrightarrow{\text{enteropeptidase}}$  Trypsin

Chymotrypsinogen  $\xrightarrow{\text{trypsin}}$  Chymotrypsin

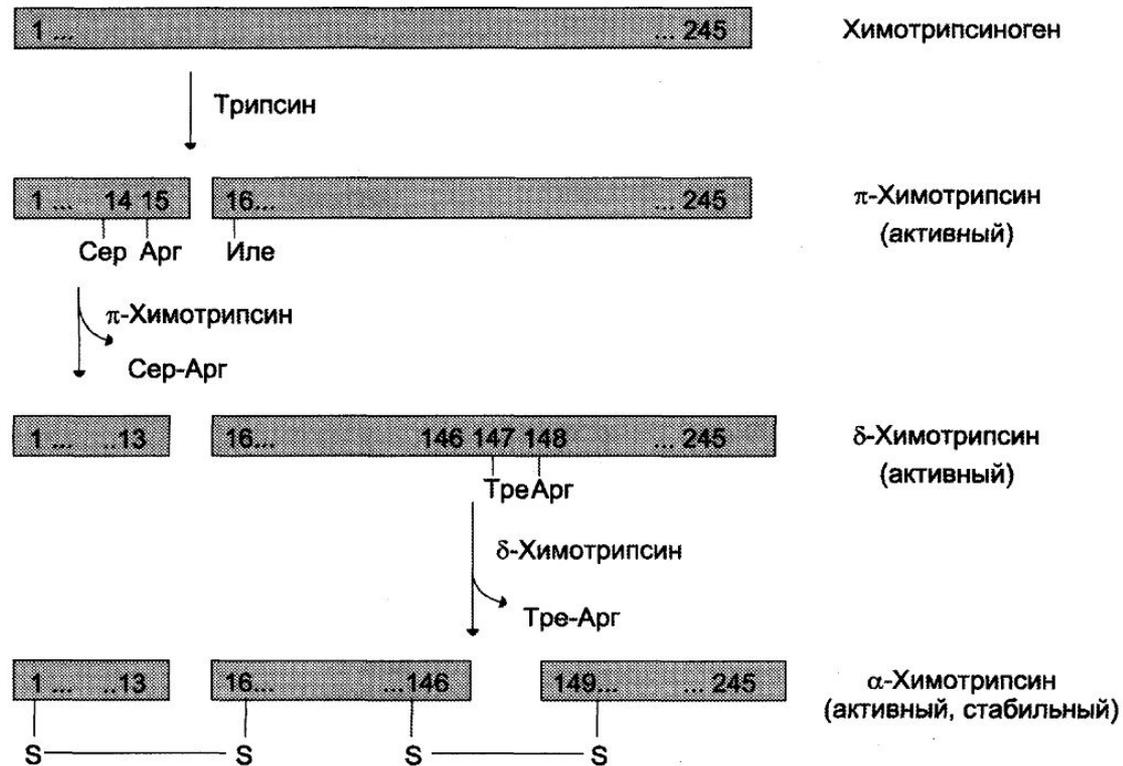
Proelastase  $\xrightarrow{\text{trypsin}}$  Elastase

Procarboxypeptidases  $\xrightarrow{\text{trypsin}}$  Carboxypeptidases

# Специфичность действия протеаз



# Активация химотрипсина в кишечнике: показаны изменения в цепи, но не забываем, что в реальности в пространстве цепи свернуты в глобулы



**Рис. 9-3. Активация химотрипсиногена.** Молекула химотрипсиногена состоит из 245 аминокислотных остатков и имеет пять дисульфидных мостиков. На схеме показаны участки фермента, подвергающиеся протеолизу. α-Химотрипсин — активная стабильная форма фермента — состоит из трёх полипептидных цепей, ковалентно связанных между собой двумя дисульфидными мостиками и нековалентно — за счёт водородных связей и гидрофобных взаимодействий.

# Кислотность желудочного сока в норме и при патологиях

Состояние	рН	Кислотность (ТЕ)			Пепсин	Фактор Касла	Молочная кислота	Кровь
		общая	связанная НС1	свободная НС1				
Норма	1,5–2,0	40–60	20–30	20–40	+	+	–	–
Гиперацидный гастрит	1,0	80		40	+	±	–	–
Гипоацидный гастрит	2,5	40		20	±	±	±	–
Ахилия	7,0	20		–	–	–	+	–
Язва желудка	1,5	60		40	+	+	–	+
Рак желудка	6,0 и >	40–60		20	+	+	+	+

# Кислотность желудочного сока

- В желудочном соке есть несколько факторов, которые обуславливают его кислотность. Это не только соляная кислота. Кроме того, сама соляная кислота может присутствовать в нескольких формах
  - Общая кислотность: кислотность, которая обусловлена всеми кислотами (не только HCl), которые есть в желудке
  - Связанная HCl: соляная кислота, которая связана с белками и пептидами (то есть она не находится в растворе в свободной форме)
  - Свободная HCl: соляная кислота, которая находится в растворе в свободной форме

# Количественный анализ желудочного сока

- **Задача:** определить количество кислоты в образце желудочного сока
- **Принцип метода:** титрование
- Когда к раствору, содержащему кислоту (желудочный сок), добавляют щелочь (NaOH), происходит нейтрализация (кислота + щелочь = соль + вода)
- При нейтрализации pH меняется с кислого на нейтральный
- В момент, когда происходит смена pH, мы можем считать, что добавили количество щелочи, равное количеству кислоты в образце
- Момент смены pH мы фиксируем по изменению цвета индикатора, который мы предварительно добавили в образец
- Таким образом, когда раствор меняет цвет, мы должны
  - прекратить добавлять щелочь
  - определить объем уже добавленной щелочи
  - Рассчитать количество кислоты в образце, исходя из того, что щелочь и кислота реагируют в соотношении 1:1

# Биологическая ценность белка

- Зависит от содержания заменимых аминокислот (животный белок наиболее сбалансирован по содержанию заменимых и незаменимых. Также в мясе содержание белка в общем выше – сравнимо только с бобовыми)
- Зависит от доступности аминокислот (растительный белок трудно подвергается перевариванию, так как клетки растений защищены клеточной стенкой, а она состоит из целлюлозы, которую мы не перевариваем)

# Содержание белка (граммы) в 100 граммах мяса и продуктов растительного происхождения

T-bone steak (beef, grilled)	27.86
Peanuts (raw)	25.8
Kidney beans (raw)	22.53
Pistachio nuts (raw)	20.27
Chickpeas (raw)	19.3
Cashew nuts (raw)	18.22
Tahini	17.81
Soybeans (boiled)	16.64
Tofu (firm, raw)	15.78
Kidney beans (boiled)	9.49
Lentils (boiled)	9.02
Chickpeas (boiled)	8.86
Brussels sprouts (raw)	3.38
Sweet corn (raw)	3.27
Cauliflower (green, raw)	2.95
Spinach (raw)	2.86
Kale (raw)	2.8

- Стейк (говядина, жареный)
- Арахис (сырой)
- Красная фасоль (сырая)
- Фисташки (сырые)
- Тахини
- Соевые бобы (вареные)
- Тофу (сырой)
- Красная фасоль (вареная)
- Чечевица (вареная)
- Нут (вареный)
- Брюссельская капуста (сырая)
- Сахарная кукуруза (сырая)
- Цветная капуста (зеленая, сырая)
- Шпинат (сырой)
- Кудрявая капуста

# Содержание незаменимых аминокислот (в граммах на 100 грамм белка) в мясе и в разных растительных продуктах

	Histidine (g) per 100 g	Isoleucine (g) per 100 g	Leucine (g) per 100 g	Lysine (g) per 100 g	Methionine (g) per 100 g	Phenylalanine (g) per 100 g	Threonine (g) per 100 g	Tryptophan (g) per 100 g	Valine (g) per 100 g
T-bone steak (beef, grilled)	1.096	1.377	2.54	2.839	0.784	1.177	1.388	0.331	1.455
Peanuts (raw)	0.883	0.25	1.082	0.926	0.317	1.337	0.652	0.907	1.672
Kidney beans (raw)	0.948	0.267	1.179	1.547	0.339	1.218	0.627	0.995	1.799
Pistachio nuts (raw)	0.667	0.271	1.23	1.142	0.335	1.054	0.503	0.893	1.542
Chickpeas (raw)	0.716	0.185	0.809	1.291	0.253	1.034	0.531	0.828	1.374
Cashew nuts (raw)	0.688	0.287	1.094	0.928	0.362	0.951	0.456	0.789	1.472
Tahini	0.739	0.39	0.995	0.571	0.588	0.944	0.524	0.766	1.364
Soybeans (boiled)	0.723	0.242	0.831	1.108	0.224	0.869	0.449	0.807	1.355
Tofu (firm, raw)	0.644	0.246	0.796	1.039	0.202	0.768	0.459	0.782	1.199
Kidney beans (boiled)	0.399	0.112	0.496	0.651	0.143	0.513	0.264	0.419	0.757
Lentils (boiled)	0.323	0.081	0.448	0.63	0.077	0.445	0.254	0.39	0.654
Chickpeas (boiled)	0.329	0.085	0.372	0.593	0.116	0.475	0.244	0.38	0.631
Brussels sprouts (raw)	0.12	0.037	0.155	0.154	0.032	0.098	0.076	0.132	0.152
Sweet corn (raw)	0.129	0.023	0.185	0.137	0.067	0.15	0.089	0.129	0.348
Cauliflower (green, raw)	0.107	0.039	0.148	0.158	0.042	0.105	0.059	0.112	0.172
Spinach (raw)	0.122	0.039	0.161	0.174	0.053	0.129	0.064	0.147	0.223
Kale (raw)	0.125	0.034	0.153	0.168	0.027	0.143	0.059	0.168	0.196

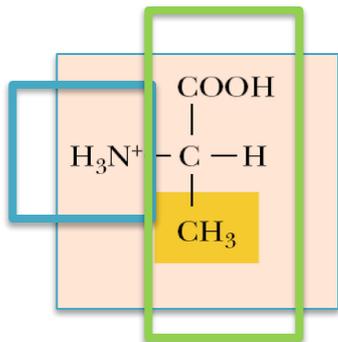
# **КАТАБОЛИЗМ АМИНОКИСЛОТ**

# Катаболизм аминокислот

- Аминокислоты не запасаются в организме
- Лишние аминокислоты разрушаются:
  - Аминогруппа отщепляется и включается в состав мочевины. Для этого нужны процессы:
    - трансаминирования
    - дезаминирования глутамата
    - орнитиновый цикл
  - Углеродный скелет включается в ЦТК/гликолиз (гликогенные, кетогенные и смешанные аминокислоты)

# Метаболизм аминокислот: общая схема

- трансаминирование
- дезаминирование глутаматата



Кетокислота  
(углеродный скелет = безазотистый остаток)

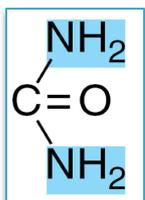
Аммиак (NH<sub>3</sub>)

ТОКСИЧЕН

Орнитиновый цикл

МОЧЕВИНА

безопасна



Метаболиты ЦТК/гликолиза

глюкоза

Ацетил-КоА

Кетоновые тела / энергия

И то, и другое

глюкоза  
Кетоновые тела / энергия

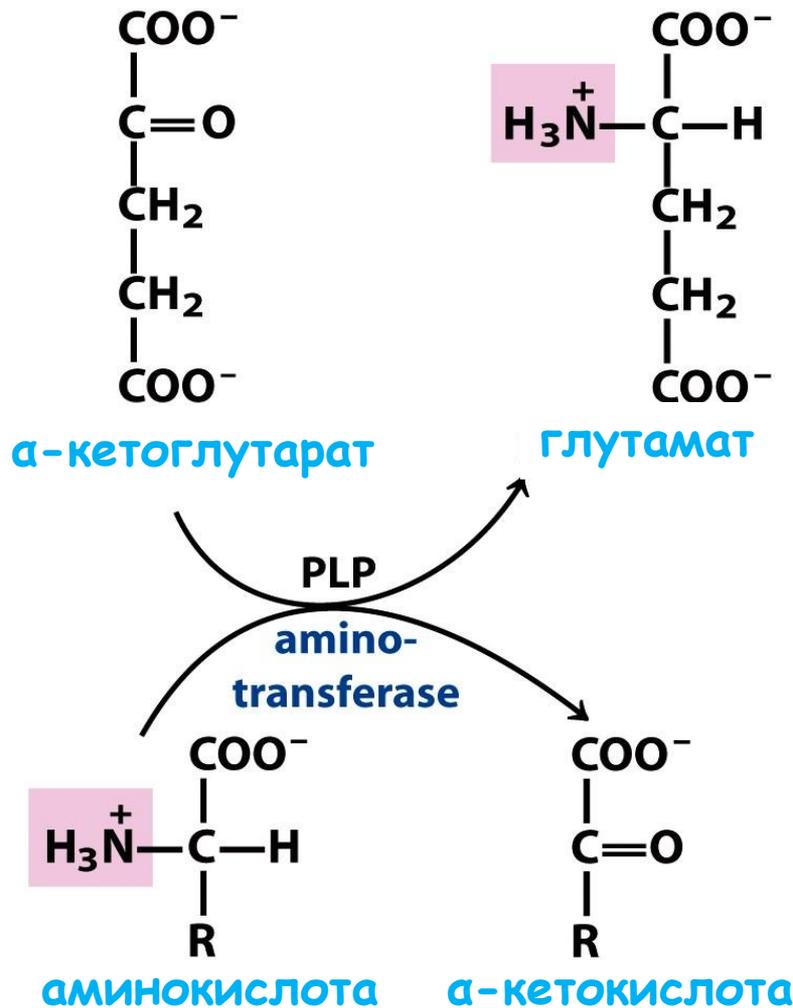
# **КАТАБОЛИЗМ АЗОТА АМИНОКИСЛОТ**

**ТРАНС- И  
ДЕЗАМИНИРОВАНИЕ ВО ВСЕ  
СТОРОНЫ**

# Трансаминирование

- Ферменты: трансаминазы (аминотрансферазы)
- Кофермент: ПФ (**пиридоксальфосфат**), из **витамина В<sub>6</sub>**. Всегда находится в активном центре фермента (прочно связан)
- Функция:
  - удаление аминогруппы из аминокислоты (а.к. превращается в кетокислоту). Аминогруппа присоединяется к молекуле  $\alpha$ -кетоглутарата, который в результате превращается в глутамат
  - Синтез заменимых аминокислот
- В клетках есть много разных аминотрансфераз, потому что аминокислот, которые нужно трансаминировать, чуть меньше 20 (если считать протеиногенные, а есть еще и другие)
- В реакции трансаминирования могут участвовать все аминокислоты, кроме лизина, треонина, пролина и гидроксипролина
- Реакция обратима, то есть аминотрансфераза может присоединить аминогруппу к кетокислоте, и получится аминокислота. Поэтому аминотрансферазы участвуют не только в распаде, но и в синтезе аминокислот
- Аминотрансферазы, имеющие диагностическое значение:
  - АЛТ (АлАТ): аланинаминотрансфераза. Много в печени. При болезнях печени (гепатит) повышается в крови.
  - АСТ (АсАТ): аспартатаминотрансфераза. Много в кардиомиоцитах. При инфаркте повышается в крови

# Трансаминирование: перенос аминогруппы с аминокислоты на $\alpha$ - кетоглутарат



**Фермент:** аминотрансфераза (= трансаминаза)

**Кофермент:** ПФ

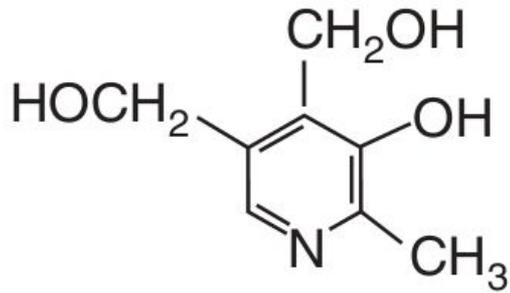
(пиридоксальфосфат), из  
витамина В6

Примеры:

1. Фермент АлАТ катализирует перенос аминогруппы с аланина (аминокислота), в результате образуется пируват (кетокислота)
2. Фермент АсАТ катализирует перенос аминогруппы с аспартата (аминокислота), в результате образуется оксалоацетат (кетокислота)

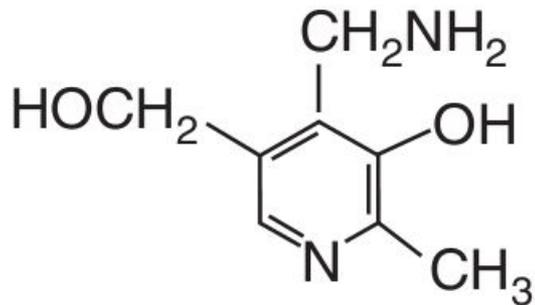
В обоих случаях аминогруппа переносится на  $\alpha$ -кетоглутарат и образуется глутамат

# В6: три формы витамина и кофермент

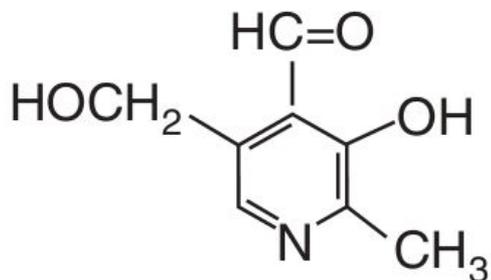


пиридоксин

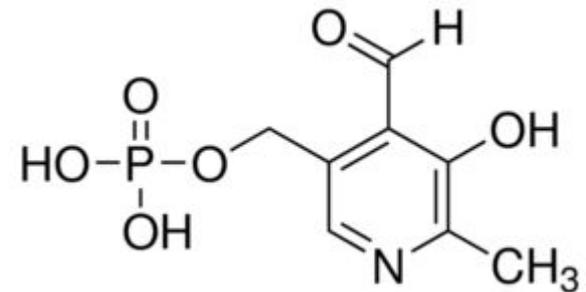
Кофермент получается путем фосфорилирования витамина в клетке при участии специальной киназы (фемрент)



пиридоксамин



пиридоксаль



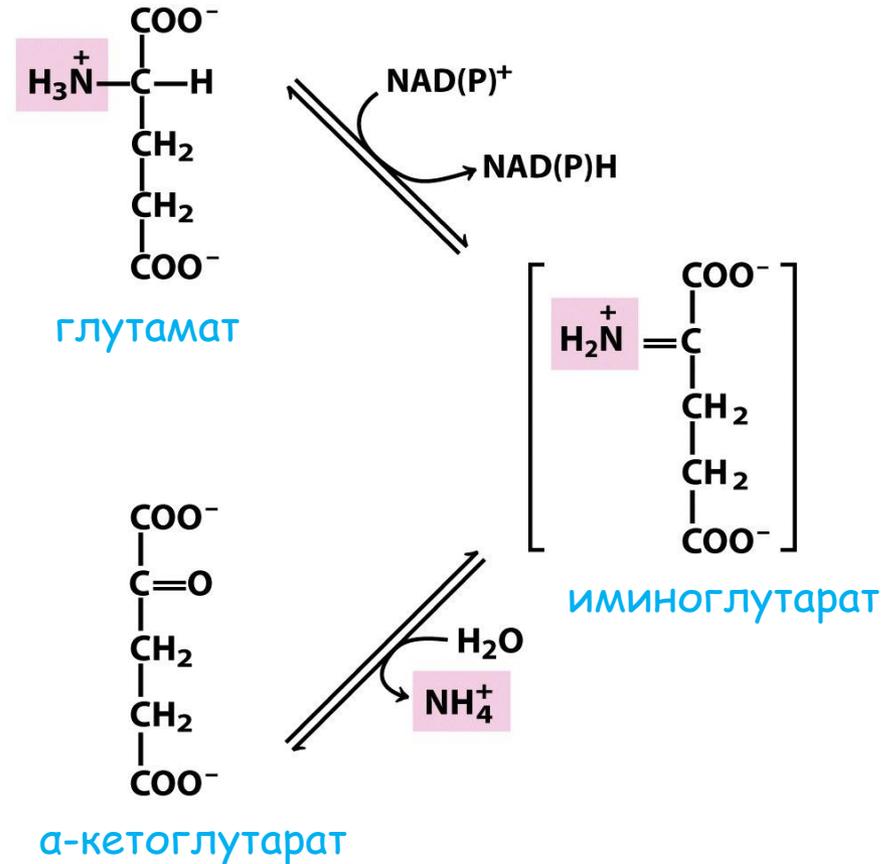
пиридоксальфосфат

# Дезаминирование (прямое окислительное дезаминирование глутамата)

- В результате трансаминирования накапливается глутамат
- При дезаминировании от глутамата отщепляется аминогруппа, которая превращается в аммиак. Остальное становится  $\alpha$ -кетоглутаратом
- Глутамат – наиболее интенсивно дезаминируемая аминокислота
- Фермент: глутаматдегидрогеназа
- Кофермент: **НАД / НАДФ** (из витамина РР, **никотиновая кислота**)
- Реакция обратима

# Прямое окислительное дезаминирование глутамата

- Показан механизм реакции
- Начальное вещество – глутамат, а конечный продукт –  $\alpha$ -кетоглутарат
- Промежуточный продукт реакции – иминоглутарат
- Обычно мы говорим только про конечный продукт. Иминоглутарат не покидает активный центр фермента, то есть не встречается в свободном виде в клетке, а сразу превращается в  $\alpha$ -кетоглутарат
- Пояснение: промежуточные продукты есть во всех реакциях, но разговор о них имеет значение только для специалистов. В данном случае это просто пример для вас, чтобы вы понимали, что на самом деле ферментативные реакции протекают в несколько этапов. Но в конце концов для клетки имеет значение только исходный субстрат и конечный продукт реакции



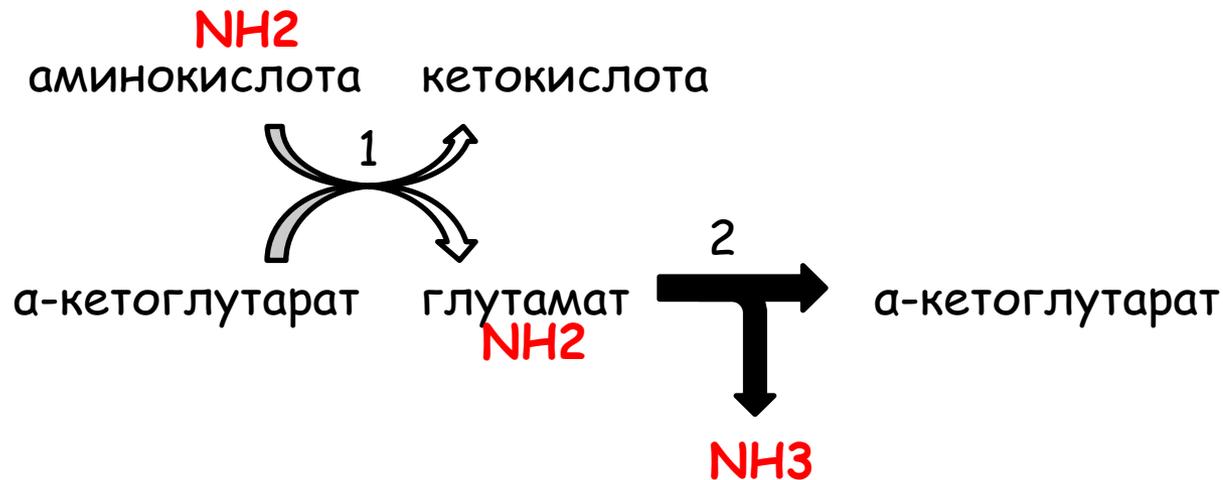
# Трансаминирование и дезаминирование обычно работают последовательно и полностью обратимы

- Трансаминирование а.к. с последующим дезаминированием глутамата = не прямое окислительное дезаминирование а.к. = трансдезаминирование
- Аминирование  $\alpha$ -кетоглутарата (дезаминирование наоборот = восстановительное аминирование) + перенос аминогруппы на кетокислоту (трансаминирование наоборот) с образованием а.к. = трансреаминирование

# Функции

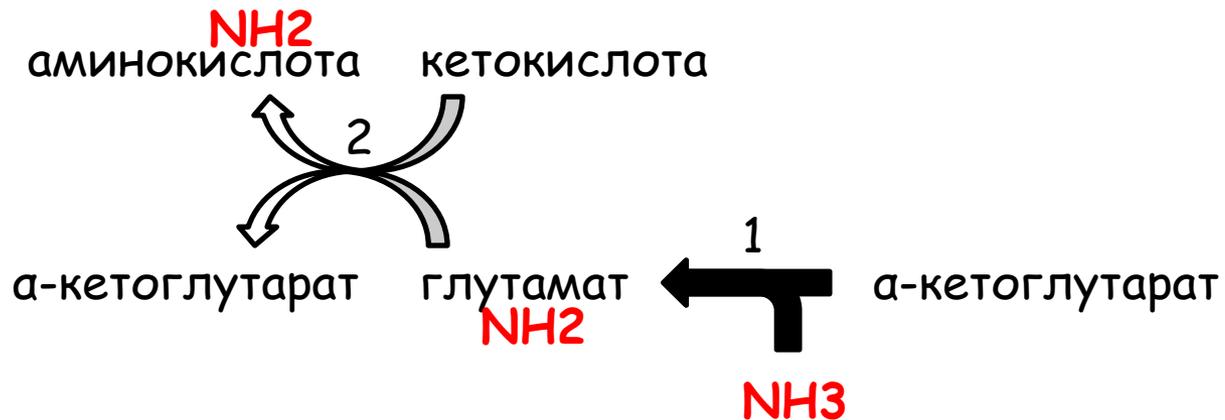
- Непрямое окислительное дезаминирование а.к. – этап катаболизма почти всех аминокислот
- Обратный процесс (трансреаминирование) – этап синтеза заменимых аминокислот

# Трансдезаминирование аминокислоты (непрямое окислительное дезаминирование): 1 – трансаминирование; 2 - дезаминирование



Результат: отщепили аминокетильную группу в форме аммиака, сделали это в два этапа

# Трансреаминирование – простое обращение трансдезаминирования: 1 – восстановительное аминирование; 2 - трансаминирование



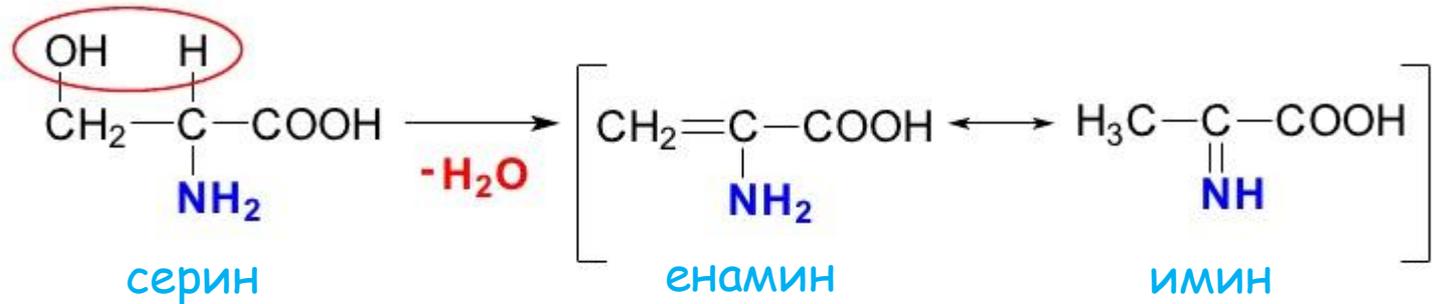
Результат: включение аммиака в состав аминогруппы, получение аминокислоты

**ПРЯМОЕ  
ДЕЗАМИНИРОВАНИЕ  
АМИНОКИСЛОТ**

# Некоторые аминокислоты могут дезаминироваться напрямую, т.е. без трансаминирования

1. Серин, треонин. Прямое неокислительное дезаминирование. Ферменты: сериндегидратаза и треониндегидратаза (лиазы). Кофермент: ПФ (из В6)
2. Гистидин. Внутримолекулярное дезаминирование. Фермент: гистидаза (лиаза).

# Прямое неокислительное дезаминирование серина и треонина



- Первым событием является дегидратация (удаление воды) серина
- Появившаяся двойная связь перегруппировывается к аминогруппе, образуется имин
- По этой двойной связи присоединяется вода, что приводит к отщеплению азота в форме аммиака
- Таким образом, получаем дезаминирование, но исходно по своему механизму эта реакция – дегидратация
- Аналогичная ситуация при дезаминировании треонина
- Так как в данном случае дезаминирование не связано с окислением, то оно называется неокислительным. А прямым оно называется потому, что отщепление аминогруппы в форме аммиака происходит непосредственно от серина, без промежуточного переноса на α-кетоглутарат.

В квадратных скобках обычно пишут промежуточные стадии реакции, имеющие отношение к механизму реакции (см. пояснение к прямому окислительному дезаминированию глутамата)



# Сериндегидратаза, треониндегидратаза и гистидаза – примеры лиаз

- Лиазы (= синтазы, класс 4 в классификации ферментов) – ферменты, которые удаляют часть молекулы (но не только H), в результате чего появляются двойные связи
- Они же катализируют и обратную реакцию – присоединения по двойной связи

**ОСНОВНОЙ СПОСОБ  
ОБЕЗВРЕЖИВАНИЯ АММИАКА:  
ОРНИТИНОВЫЙ ЦИКЛ (ЦИКЛ  
МОЧЕВИНООБРАЗОВАНИЯ,  
ЦИКЛ МОЧЕВИНЫ)**

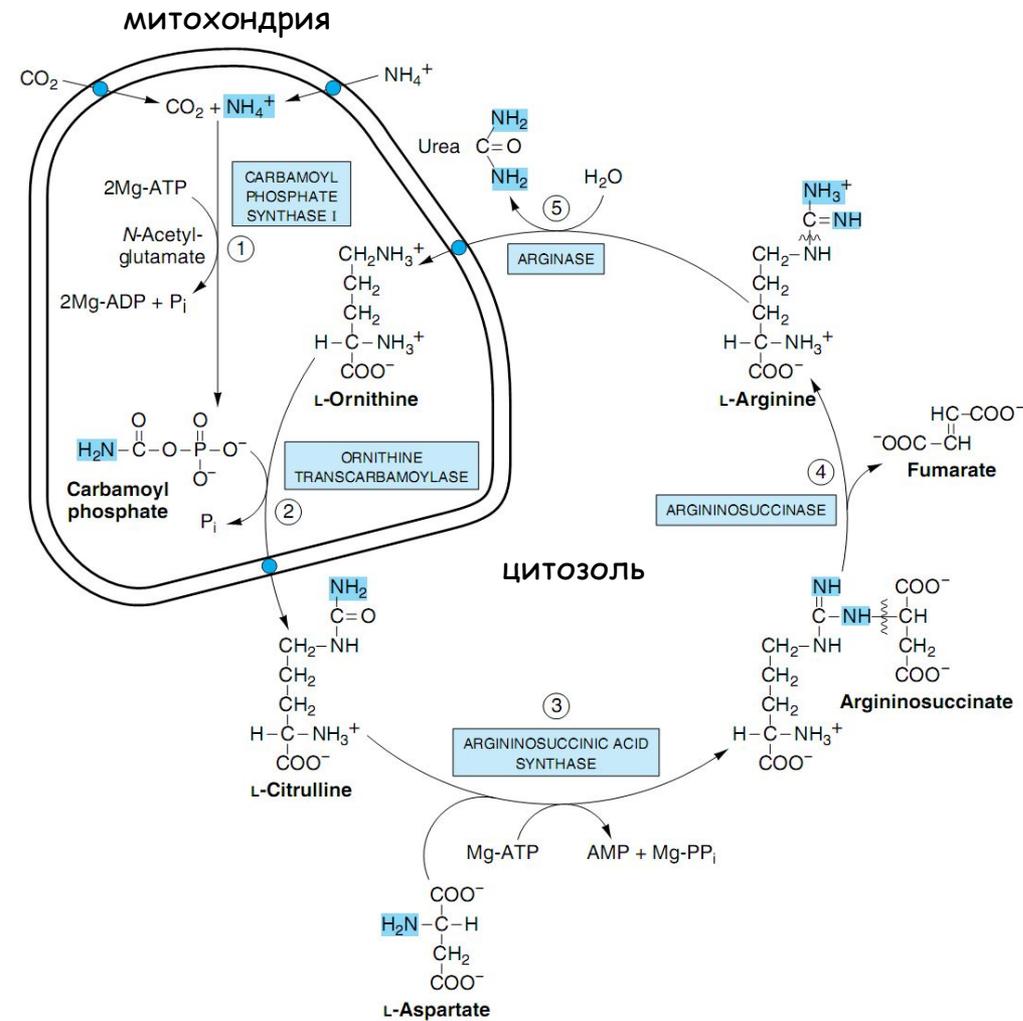
# Цикл мочевины (орнитиновый)

- Схема: аммиак и аспартат приносятся в цикл 2 аминокетогруппы. В результате серии реакций эти две аминокетогруппы входят в состав мочевины и покидают цикл
- Функция: обезвреживание аммиака
- Внутриклеточная локализация: митохондрии и цитозоль
- Тканевая локализация: только в печени

# Особенности

- Все участники, кроме карбамоилфосфата – аминокислоты
- Требуется затраты энергии (3 АТФ)
- Фермент карбамоилфосфатсинтетаза I – митохондриальный. Использует в качестве источника азота аммиак
- Связан с ЦТК через фумарат – оксалоацетат – аспартат

# Орнитиновый цикл



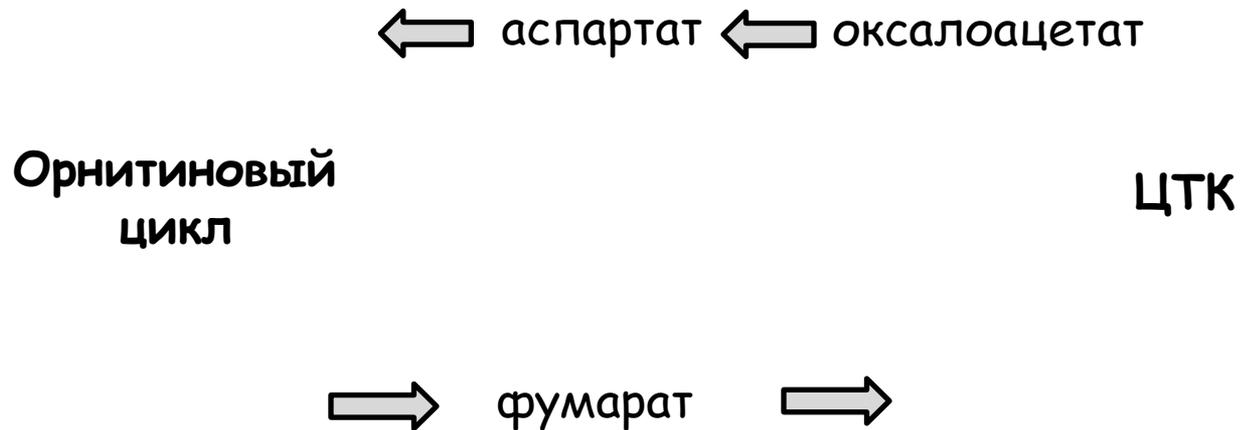
## Метаболиты:

- Карбамоилфосфат
- Цитруллин
- Аргининосукцинат
- Аргинин
- Орнитин
- Аспартат
- Фумарат
- Аммиак

## Ферменты:

- Карбамоилфосфатсинтетаз а I
- Орнитинтранскарбамоилаз а
- Аргининосукцинатсинтаза
- Аргининосукцинатлиаза
- аргиназа

# Связь между ЦТК и орнитининовым циклом

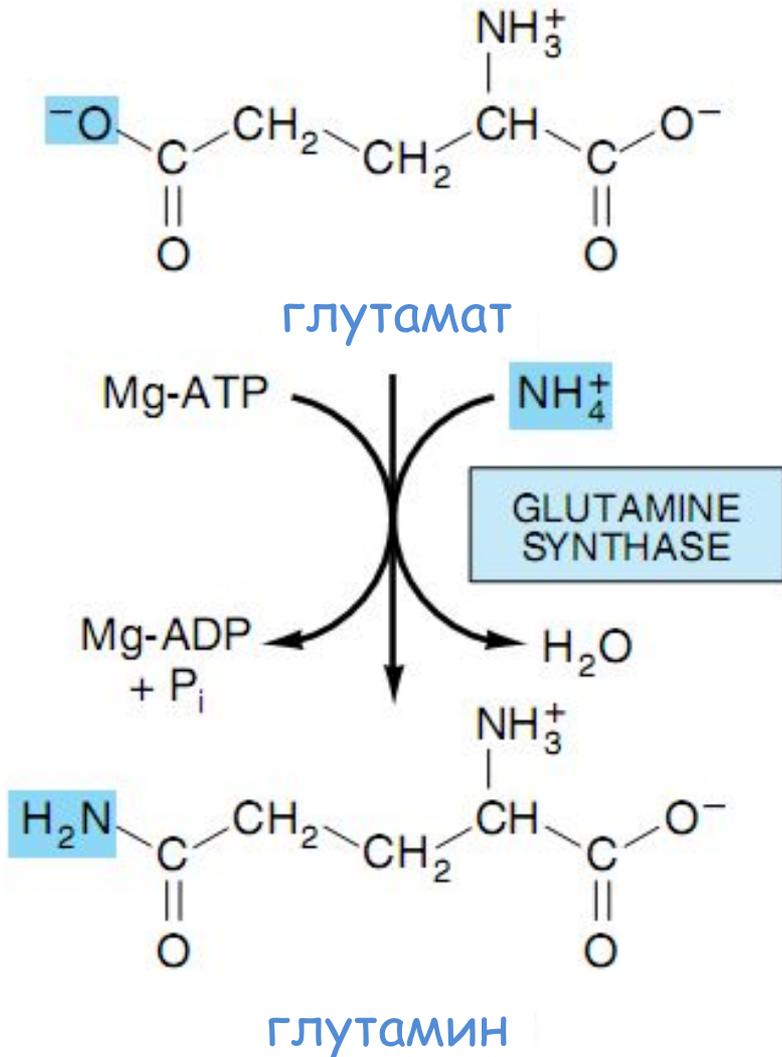


**ДРУГИЕ СПОСОБЫ  
ОБЕЗВРЕЖИВАНИЯ  
АММИАКА**

# Синтез глутамина и аспарагина из аспартата и глутамата

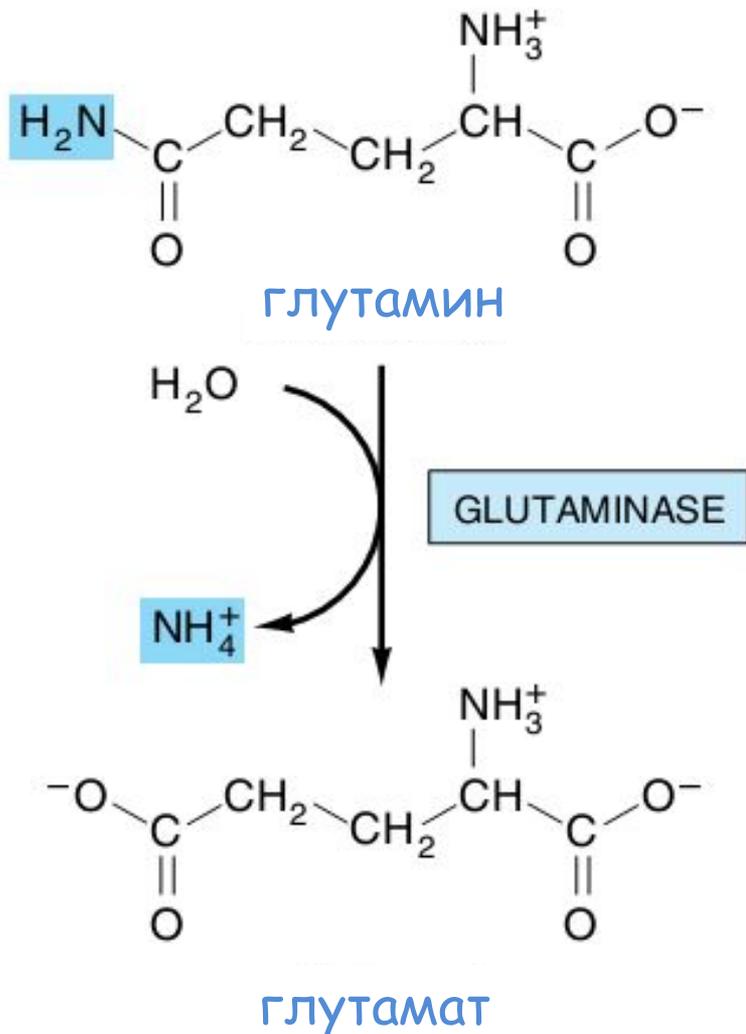
- Схема: аммиак присоединяется в глутамату или аспартату
- Ферменты: глутаминсинтетаза и аспарагинсинтетаза
- Необратимые реакции, требуют затраты АТФ
- Основной способ защиты от аммиака в тканях (в т.ч. в головном мозге)
- Аспарагин и глутамин выбрасываются из клеток в кровь, после чего идут в печень
- В печени происходит превращение глутамина и аспарагина обратно в глутамат и аспартат с образованием аммиака
- Аммиак включается в орнитиновый цикл
- Таким образом, аспарагин и глутамин являются транспортными формами аммиака в крови

# Синтез глутамина



- Аммиак присоединяется к карбоксильной группе глутамата, находящейся в радикале
- Реакция требует затраты АТФ
- Реакция служит не только для защиты от аммиака, но и для синтеза глутамина и аспарагина

# Превращение глутамина в глутамат



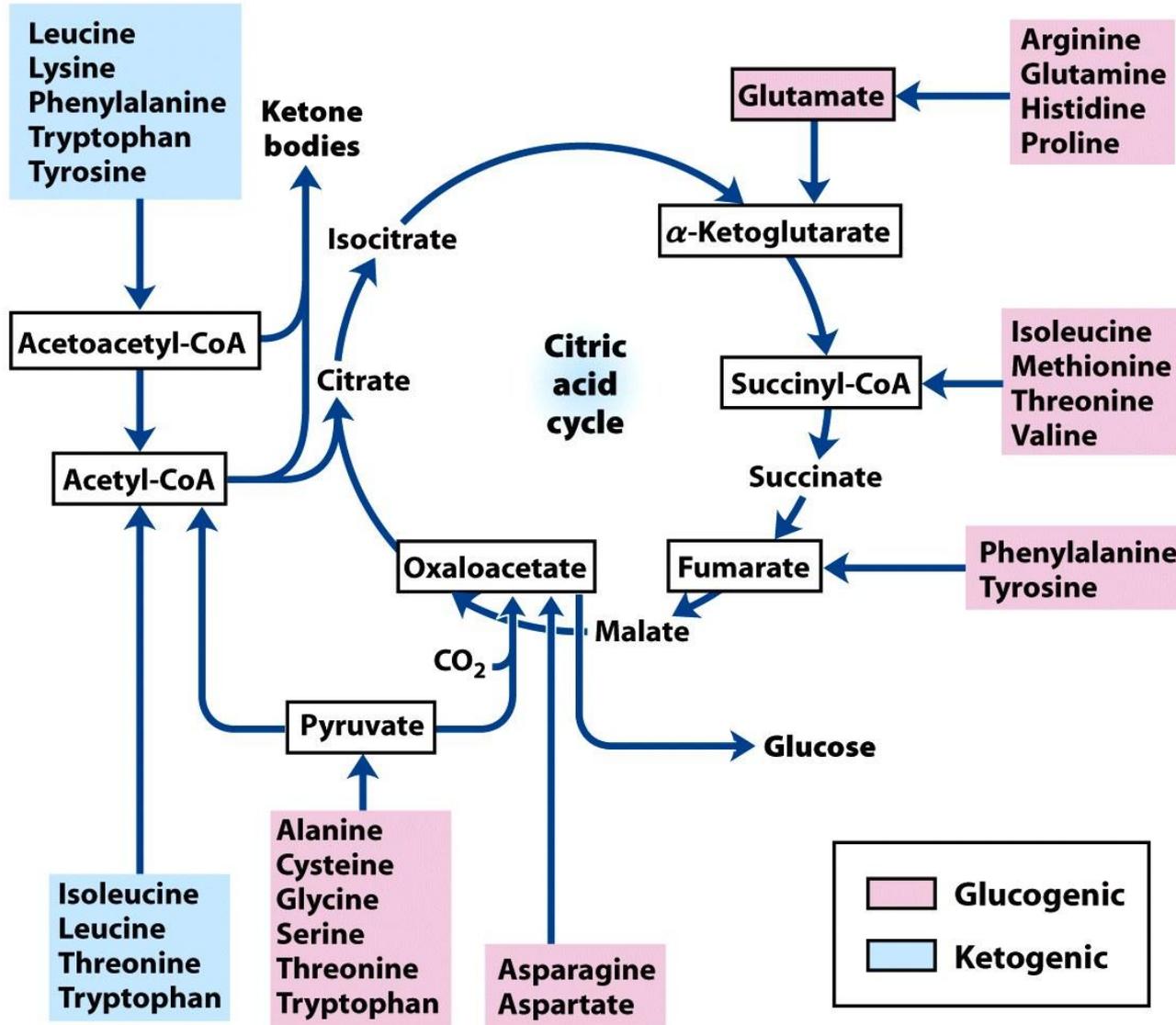
- Реакция катализируется глутаминазой
- Особое значение имеет:
  - в печени – получившийся аммиак идет в орнитиновый цикл
  - в почках аммиак используется для контроля pH (сдвиг в щелочную сторону в случае ацидоза)

# **КАТАБОЛИЗМ УГЛЕРОДНЫХ СКЕЛЕТОВ АМИНОКИСЛОТ**

# Судьба кетокислот

- После трансаминирования от а.к. остается кетокислота. Разными путями она превращается в метаболиты, которые вам уже известны (идет в ЦТК или гликолиз)
- Три группы:
  - кетогенные (**лейцин**): кетокислота превращается в ацетил-КоА. Он может полностью окислиться в ЦТК или пойти на синтез кетоновых тел
  - Смешанные = гликокетогенные (все ароматические, т.е. **фенилаланин, тирозин, триптофан + лизин + изолейцин**): часть кетокислоты превращается в ацетил-КоА, другая часть – в метаболит ЦТК (из этой части можно синтезировать глюкозу)
  - Гликогенные (**все остальные**, в т.ч. **аланин, аспартат, глутамат**): кетокислота превращается в метаболиты ЦТК/гликолиза, из нее можно синтезировать глюкозу

# Сложная схема: показывает все метаболиты ЦТК / гликолиза, в которые могут превращаться аминокислоты



# Можно запомнить распад самых простых аминокислот

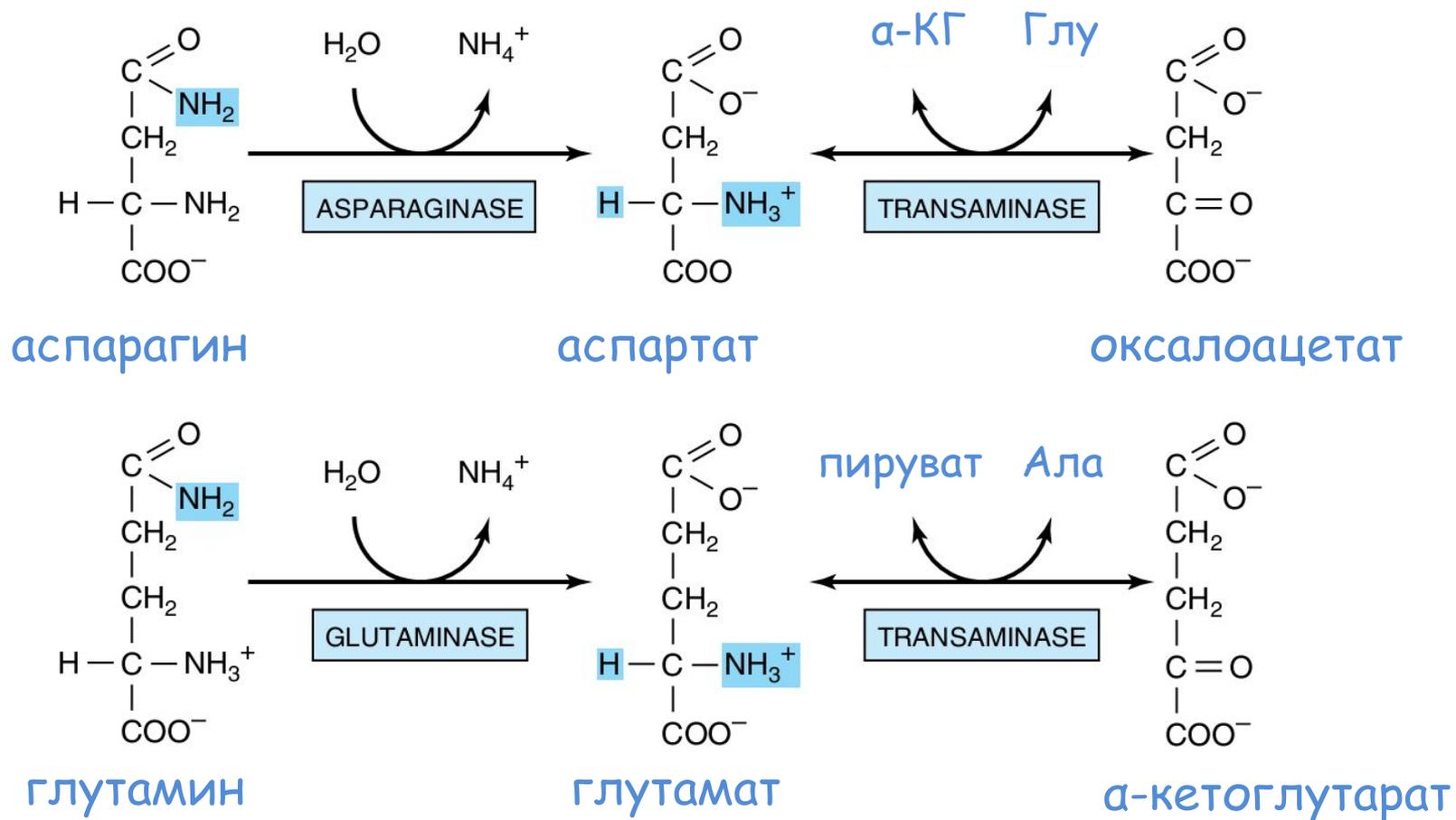
Простые пути распада:

- Аланин
- Аспарагин / аспартат
- Глутамин / глутамат

**Аминокислоты, путь распада  
углеродных скелетов которых  
достаточно прост для запоминания:  
аланин**

- Аланинаминотрансфераза в одну реакцию превращает аланин в пируват (метаболит гликолиза)

# Аминокислоты, путь распада углеродных скелетов которых достаточно прост для запоминания: аспарагин / аспартат и глутамин / глутамат



# **СИНТЕЗ АМИНОКИСЛОТ**

# Заменяемые синтезируются из метаболитов ЦТК или гликолиза

## Заменяемые:

Аланин (из пирувата)

Серин (из 3-ФГК)

Глицин (из серина)

Глутамат (из  $\alpha$ -  
кетоглутарата)

Глутамин (из глутамата)

Пролин (из глутамата)

Аргинин (из глутамата)

Аспартат (из  
оксалоацетата)

Аспарагин (из аспартата)

Гистидин (из рибозы и АТФ)

## Условно заменяемые:

Цистеин (из серина, нужен  
метионин)

## Незаменяемы е:

Валин

Лейцин

Изолейцин

Фенилаланин

Триптофан

Треонин

Метионин

лизин

# Можно запомнить синтез самых простых аминокислот

Простые в синтезе аминокислоты:

- Аланин
- Аспарагин / аспартат
- Глутамин / глутамат

Синтез этих аминокислот представляет собой простое обращение их распада.



# **Аминокислоты, путь синтеза которых достаточно прост для запоминания: аланин**

- Аланинаминотрансфераза в одну реакцию превращает пируват (метаболит гликолиза) в аланин
- Донором аминогруппы при этом является глутамат

# **МЕТАБОЛИЗМ ОТДЕЛЬНЫХ АМИНОКИСЛОТ**

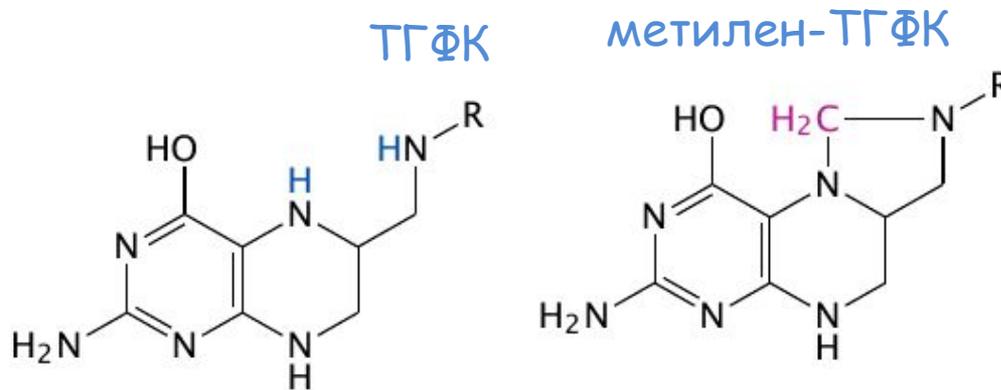
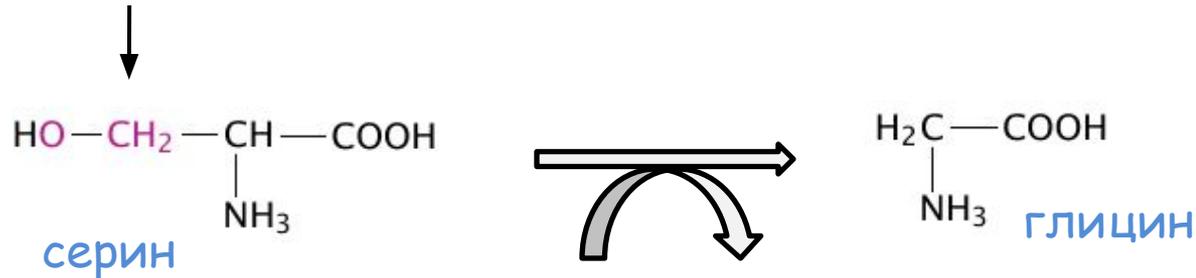
**СЕРИН И ГЛИЦИН**

# Серин превращается в глицин в одну реакцию

- Фермент: серин-оксиметилтрансфераза
- Кофермент: ТГФК (тетрагидрофолиевая кислота), из фолиевой кислоты, витамин В<sub>9</sub>
- Обратимая реакция
- Один атом С вместе с несколькими Н переносится с серина на ТГФК. В результате ТГФК нагружается одноуглеродным фрагментом, который может отдать при синтезе других веществ (реакции метилирования и синтеза пуринов)

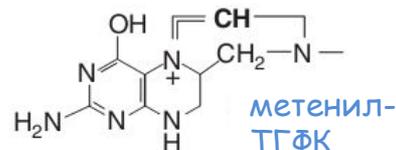
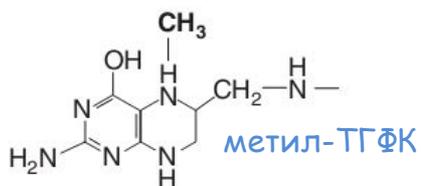
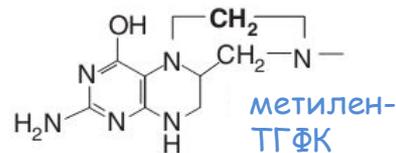
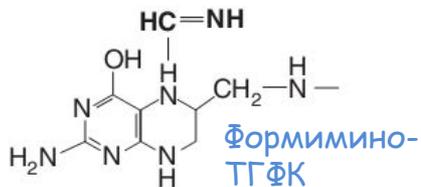
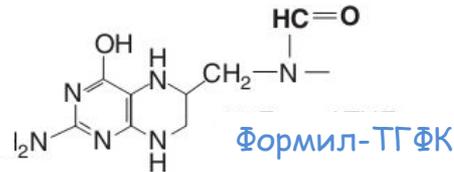
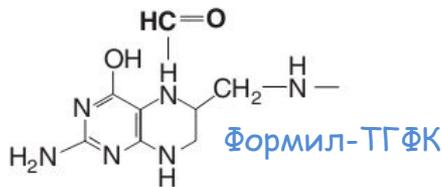
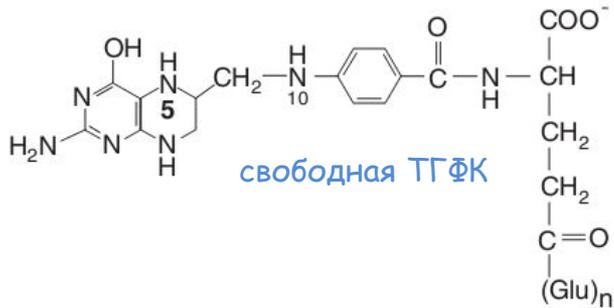
# При превращении серина в глицин одноуглеродный фрагмент переходит на ТГФК (из вит. В<sub>9</sub>, фолиевая кислота)

Этот атом С переносится на ТГФК



- Реакция обратимая
- Показана часть структуры ТГФК, на которую переносится одноуглеродный фрагмент. В простой записи структуру ТГФК рисовать не нужно (как мы обычно не пишем структуру НАД и ФАД в реакциях, где они участвуют)

Когда одноуглеродный фрагмент находится на ТГФК, он может подвергаться разным модификациям. В результате получаются различные одноуглеродные фрагменты (формил-, формимино-, метил-, метенил-)



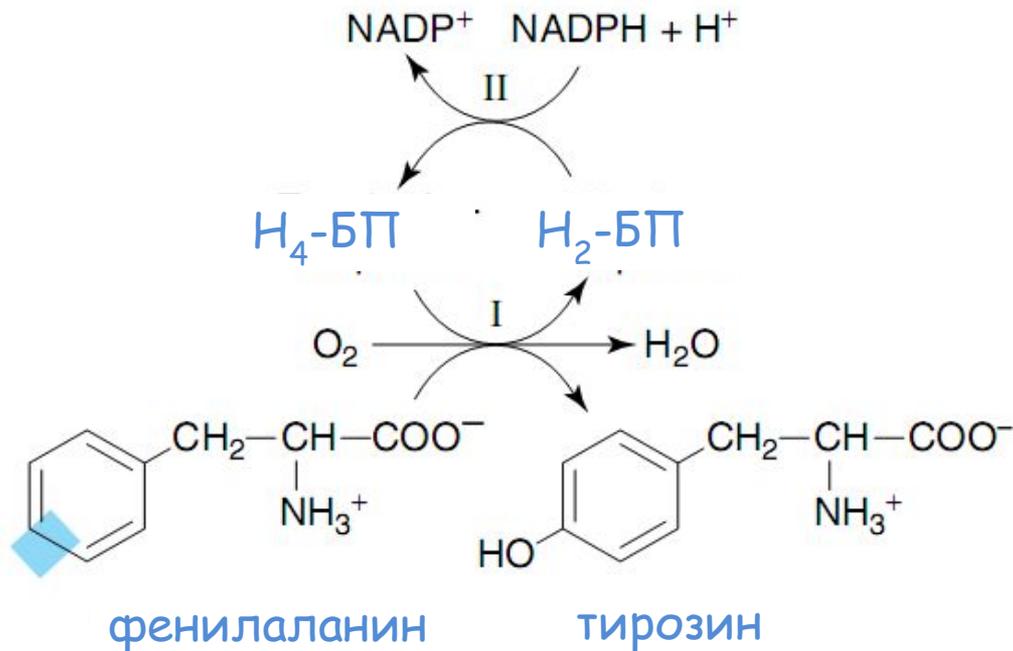
- В дальнейшем ТГФК, загруженная одноуглеродным фрагментом, может отдавать этот одноуглеродный фрагмент в других реакциях
- Примеры использования одноуглеродных фрагментов:
  - Реакции метилирования (регенерация метионина)
  - Синтез пуринов
  - Синтез дТТФ (дезокситимидинтрифо

# **ФЕНИЛАЛАНИН И ТИРОЗИН**

# Преобразование Фен и Тир

- Фермент: фенилаланингидроксилаза
- Кофермент: Н4БП (тетрагидробиоптерин)
- Функция: основной путь катаболизма фенилаланина
- Нарушения: фенилкетонурия (ФКУ = фенилпировиноградная олигофрения). Накапливается Фен, который в больших концентрациях токсичен для клеток
- Проявление: без контроля – слабоумие. В моче появляются побочные продукты катаболизма Фен – фенилпируват и фениллактат
- Контроль: ограничение Фен в пище с детства, особенно строго до совершеннолетия. Лучше в течение всей жизни
- 2 формы:
  - классическая ФКУ (мутации фермента), поддается контролю
  - Вариантная ФКУ (недостаточность Н4БП в результате нарушения его метаболизма), не поддается простому

# Превращение фенилаланина в тирозин и причины нарушения этого процесса



- $H_4$ -БП = тетрагидробиоптерин
- $H_2$ -БП = дигидробиоптерин
- Биоптерин – кофермент окислительно-восстановительных реакций, который часто используется в метаболизме аминокислот. В таких реакциях он может переходить из окисленной ( $H_2$ -БП) в восстановленную ( $H_4$ -БП) форму и обратно
- Для восстановления самого БП используется НАДФН

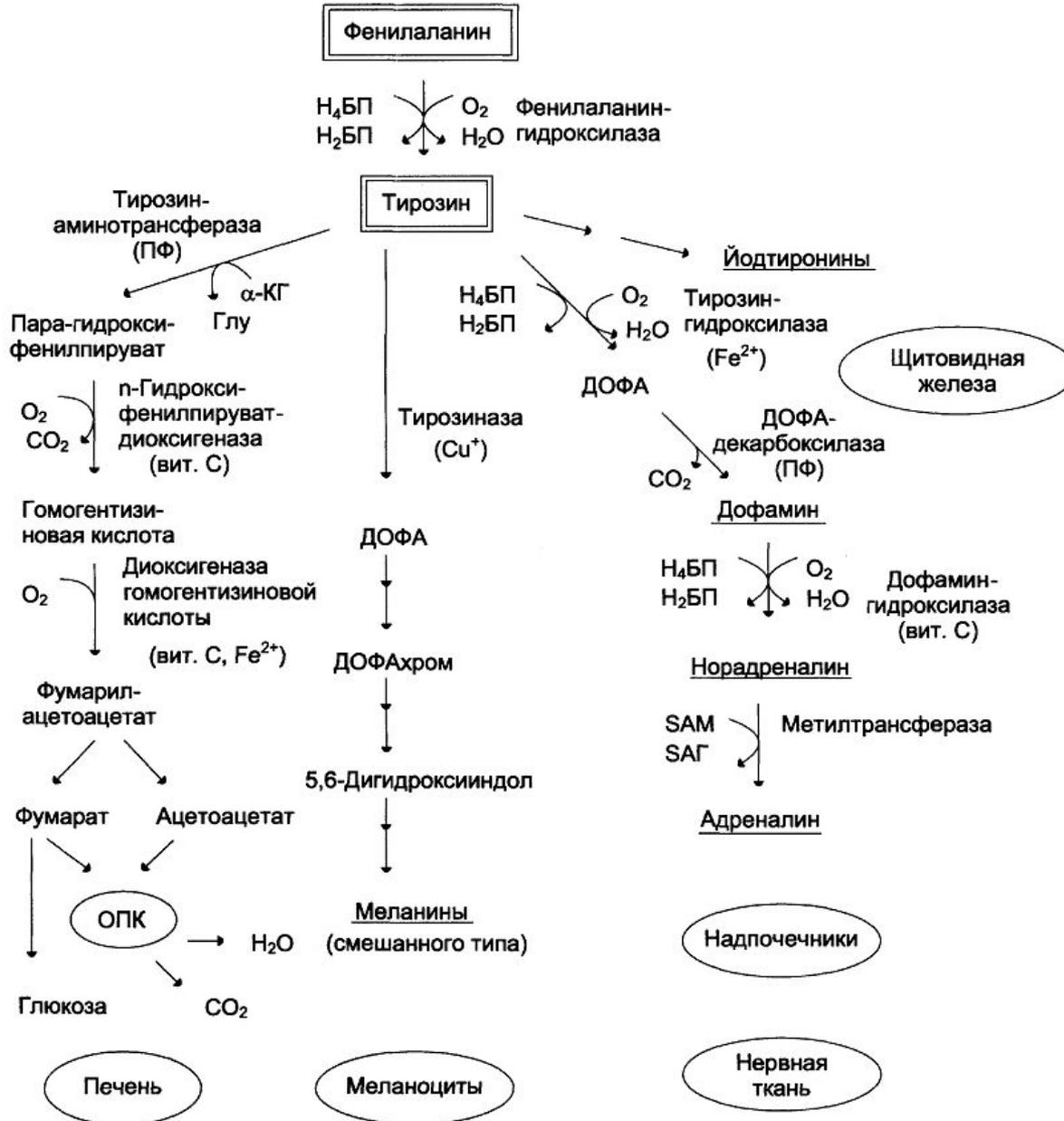
- Реакция I: катализируется фенилаланингидроксилазой (другое название - фенилаланинмонооксигеназа). Мутации: классическая фенилкетонурия (ФКУ)
- Кофермент:  $H_4$ -БП
- Реакция II: восстановление БП. Фермент: дигидробиоптеринредуктаза. Нарушения этого процесса или синтеза биоптерина приводят к вариантной ФКУ

# Превращения тирозина в разных тканях

- В печени: катаболизм (смешанная аминокислота). Нарушение катаболизма – алкаптонурия (черная моча). Происходит из-за мутации в ферменте гомогентизатдиоксигеназа
- В меланоцитах: меланин. Нарушение – альбинизм
- В нервной ткани и надпочечниках: дофамин – норадреналин – адреналин
- В щитовидной железе: три- и тетраiodтиронин

# Превращения фенилаланина и тирозина в разных

тканях



**СЕРОСОДЕРЖАЩИЕ  
АМИНОКИСЛОТЫ: МЕТИОНИН,  
ЦИСТЕИН**

# Функции цистеина

- Может синтезироваться из серина
- Дисульфидные мостики в белках
- Используется при синтезе таурина (см. парные желчные кислоты)
- Входит в состав глутатиона

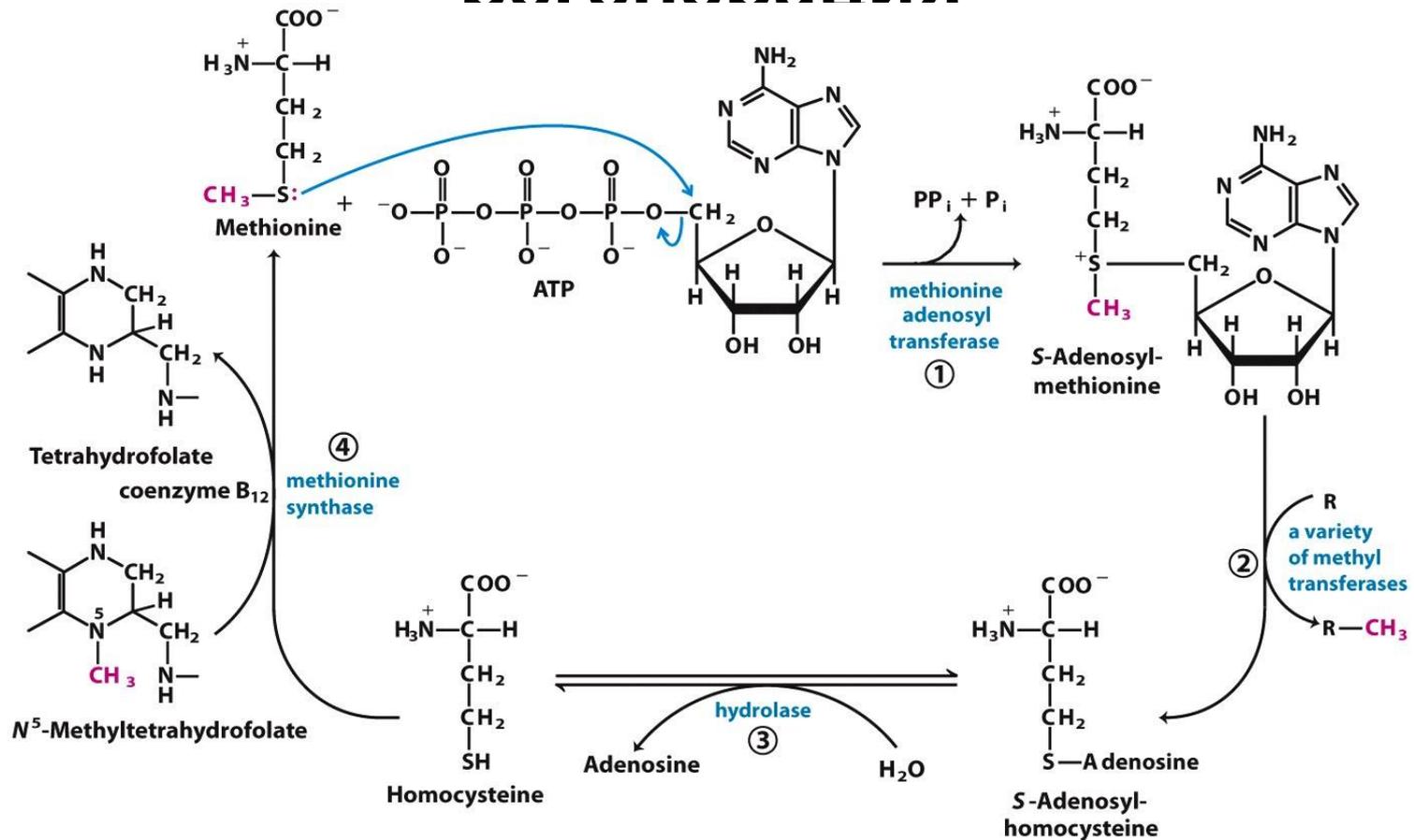
# Метионин

- Участвует в реакциях метилирования (донор метильной группы)
- Сначала активируется с образованием SAM (S-аденозилметионин, т.е. присоединяет аденозин из АТФ) – он является непосредственным донором метильной группы
- SAM участвует в синтезе следующих веществ:
  - Креатин
  - Карнитин
  - Фосфатидилхолин
  - Адреналин
- После потери метильной группы SAM превращается в SAГ (S-аденозилгомоцистеин) и далее обратно в метионин (регенерация метионина) более сложным путем, в несколько стадий

# Регенерация метионина

- После потери метильной группы SAM превращается в SAГ (S-аденозилгомоцистеин)
- SAГ превращается в гомоцистеин (отделяется аденозин)
- К гомоцистеину присоединяется метильная группа, донором которой служит ТГФК, несущая одноуглеродный фрагмент (см. превращение серина в глицин), и образуется метионин. Реакция происходит при участии витамина B12 (кобаламин)
- Такой цикл позволяет постоянно иметь небольшое количество метионина для реакций метилирования

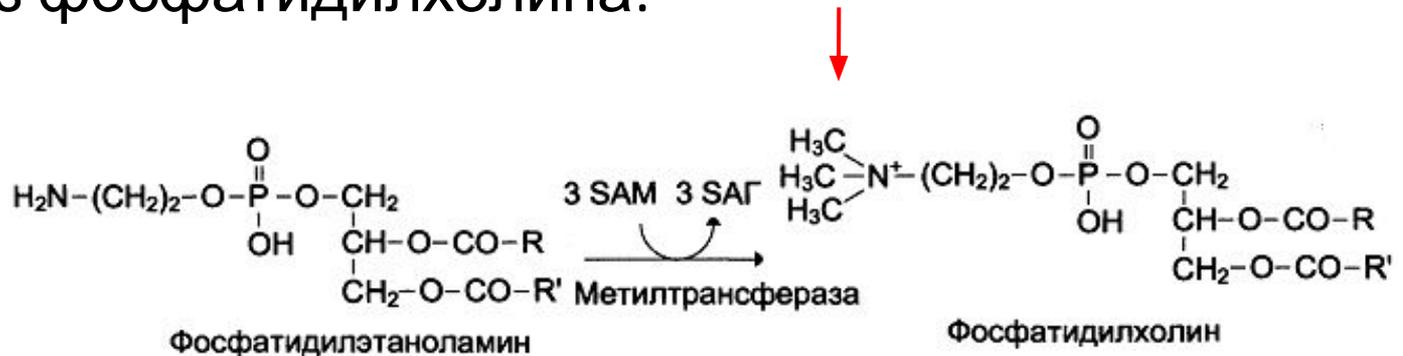
# Активация метионина и его регенерация



1. Активация метионина и синтез SAM (S-аденозилметионин)
2. Использование SAM как непосредственного донора метильной группы в реакциях метилирования
3. Начало регенерации метионина – превращение САГ (S-аденозилгомоцистеин) в гомоцистеин
4. Метилирование гомоцистеина: донором метильной группы служит ТГФК, а промежуточным переносчиком – витамин B<sub>12</sub>

# Примеры реакций метилирования (= трансметилирования)

- Синтез фосфатидилхолина:

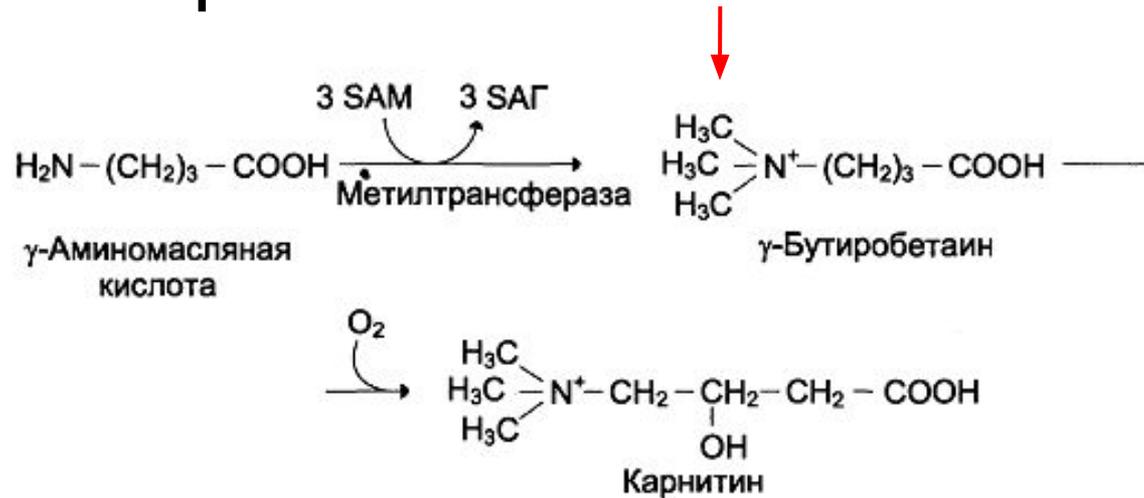


- Синтез креатина (2-я реакция):

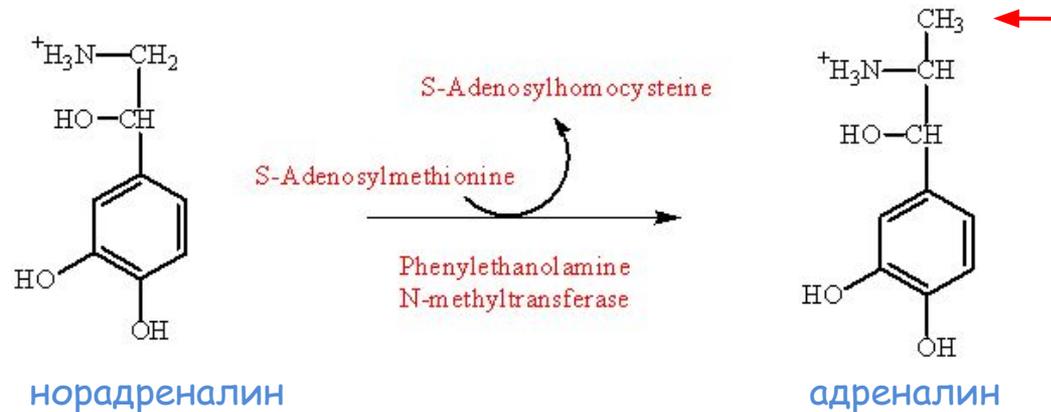


# Примеры реакций метилирования (= трансметилирования)

- Синтез карнитина:



- Синтез адреналина:



**ДИКАРБОНОВЫЕ  
АМИНОКИСЛОТЫ (АСПАРТАТ,  
ГЛУТАМАТ)**

- Синтез: заменимые, из оксалоацетата (аспартат) и  $\alpha$ -кетоглутарата (глутамат)
- Функции:
  - В составе белков
  - Роль в реакциях трансаминирования/дезаминирования
  - Обезвреживание аммиака (см. синтез глутамина и аспарагина)
  - Из глутамата также синтезируются пролин и аргинин
- Распад: гликогенные аминокислоты, превращаются в оксалоацетат и (аспартат) и  $\alpha$ -кетоглутарата (глутамат)

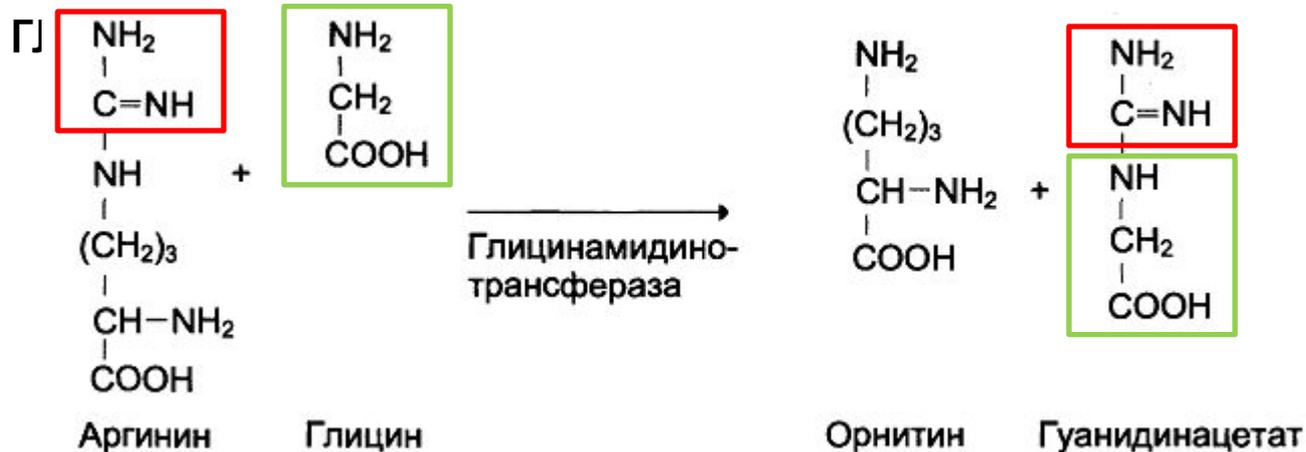
**СПЕЦИФИЧЕСКИЕ  
ПРОДУКТЫ: КРЕАТИН**

# Креатин

- Синтез в 2 стадии:
  1. В почках: из глицина и аргинина образуется гуанидинацетат
  2. В печени: гуанидинацетат метилируется (SAM) и образуется креатин
- Функция: в покое обратимо фосфорилируется креатинкиназой (КФК = креатинфосфокиназа) с образованием креатинфосфата. После этого во время мышечной работы может быть донором фосфата для регенерации АТФ
- Небольшое количество креатинфосфата неферментативно превращается в креатинин
- Креатинин не используется и выводится из организма почками
- Скорость его выведения показывает эффективность клубочковой фильтрации
- КФК используется как маркер повреждения миокарда (повышается при инфаркте)

# Синтез креатина происходит в два этапа

1. (в почках) синтез гуанидинацетата из аргинина и

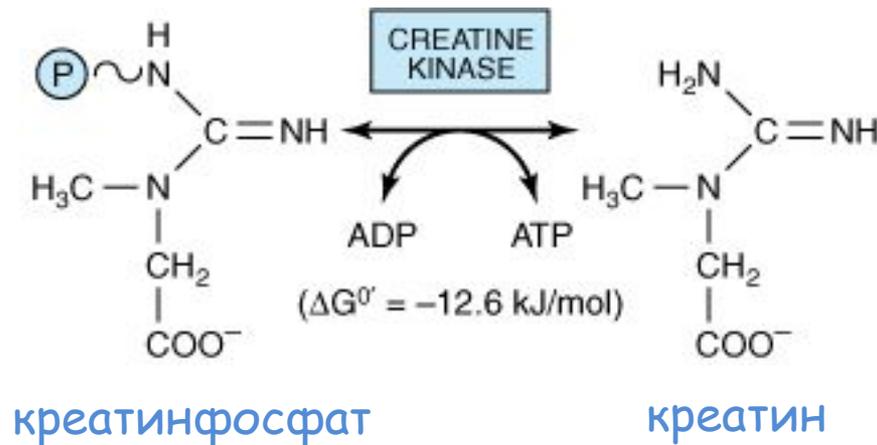


2. (в печени) метилирование гуанидинацетата



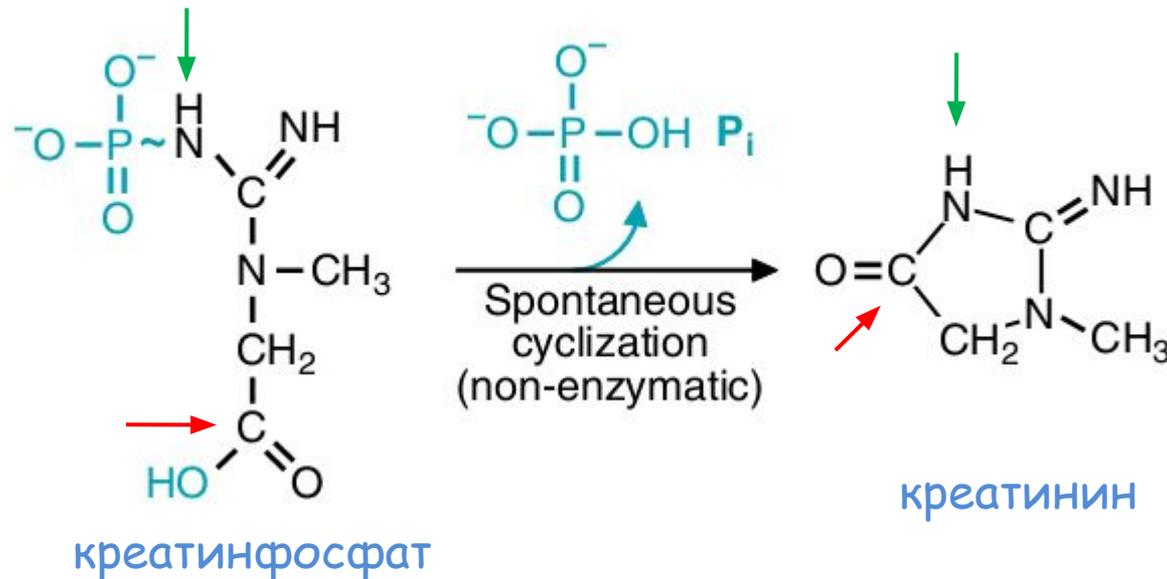
# Использование креатина

- В покое мышце часть АТФ тратится на синтез креатинфосфата (слева направо):



- Получившийся при этом АДФ снова фосфорилируется до АТФ
- Реакция обратима, катализируется креатинкиназой
- Когда мышца начинает работу, образуется АДФ. Креатинфосфат (макроэргическое соединение) используется для быстрого фосфорилирования этого АДФ (субстратное фосфорилирование)
- Таким образом, креатинфосфат – альтернативный быстрый источник энергии для работающей мышцы

# Образование креатинина



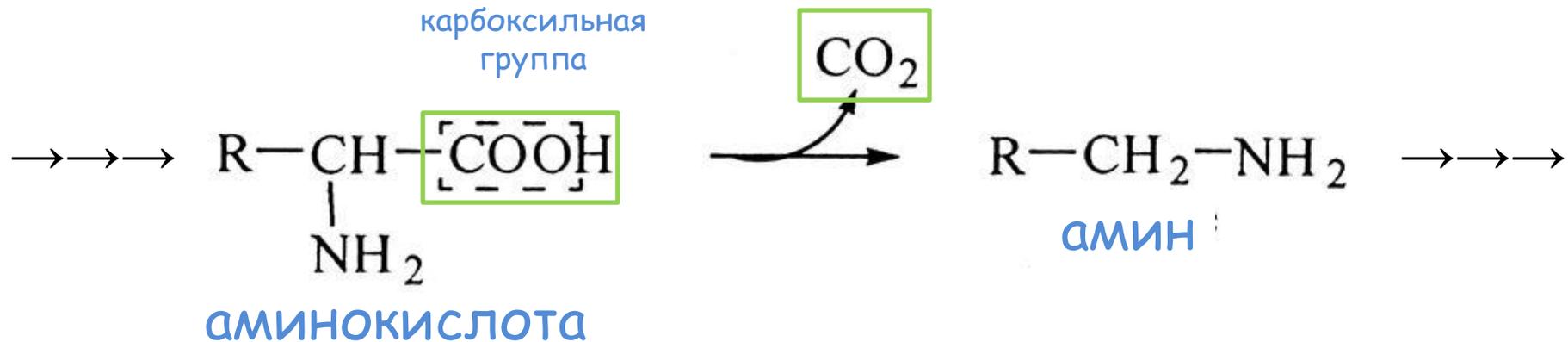
- Происходит неферментативно, самопроизвольно
- Примерно 1 – 2% креатина превращается в креатинин
- Креатинин не может использоваться организмом и выводится почками (минорный конечный продукт азотистого обмена)

**БИОГЕННЫЕ АМИНЫ:  
ДЕКАРБОКСИЛИРОВАНИЕ И  
ГИДРОКСИЛИРОВАНИЕ А.К.**

# Биогенные амины:

- Синтез: получают в результате декарбоксилирования а.к. Во время синтеза также может происходить гидроксилирование и метилирование
- Фермент: декарбоксилаза
- Кофермент: ПФ (из В6)
- Функции: нейромедиаторы, гормоны, прочие сигнальные молекулы

# Декарбоксилирование аминокислот дает биогенные амины



- Биогенные – значит, образуются в живом организме
- В синтезе некоторых биогенных аминов этап декарбоксилирования происходит не в самом начале, то есть сначала аминокислота модифицируется, но остается аминокислотой
- После декарбоксилирования также могут происходить дополнительные модификации. То есть декарбоксилирование – не обязательно заключительный этап синтеза физиологически активного биогенного амина

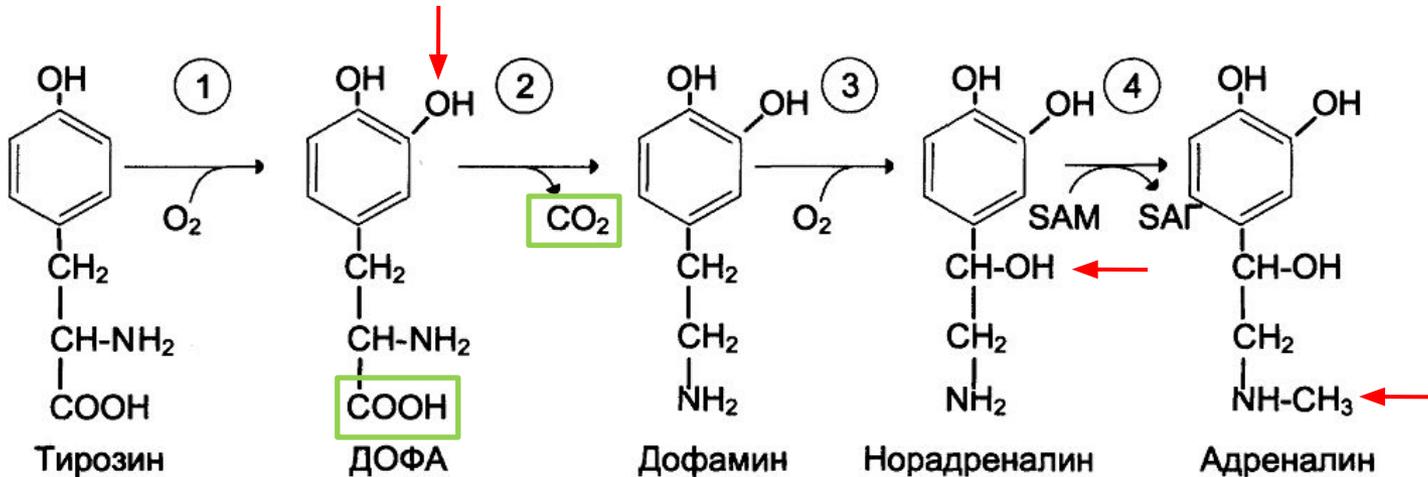
# Предшественники биогенных аминов

- Тирозин:
  - Дофамин
  - Норадреналин
  - Адреналин
- Триптофан: серотонин
- Глутамат: ГАМК (гамма-аминомасляная кислота)
- гистидин: гистамин
- Орнитин: путресцин → спермидин и спермин
- Лизин: кадаверин
- Серин: этаноламин → ацетилхолин

# Синтез адреналина

- Фенилаланин → тирозин (гидроксилирование, H4БП)
- Тирозин → ДОФА (диоксифенилаланин, гидроксилирование, H4БП)
- ДОФА → дофамин (декарбоксилирование, ПФ)
- Дофамин → норадреналин (гидроксилирование, H4БП)
- Норадреналин → адреналин (метилирование, SAM)

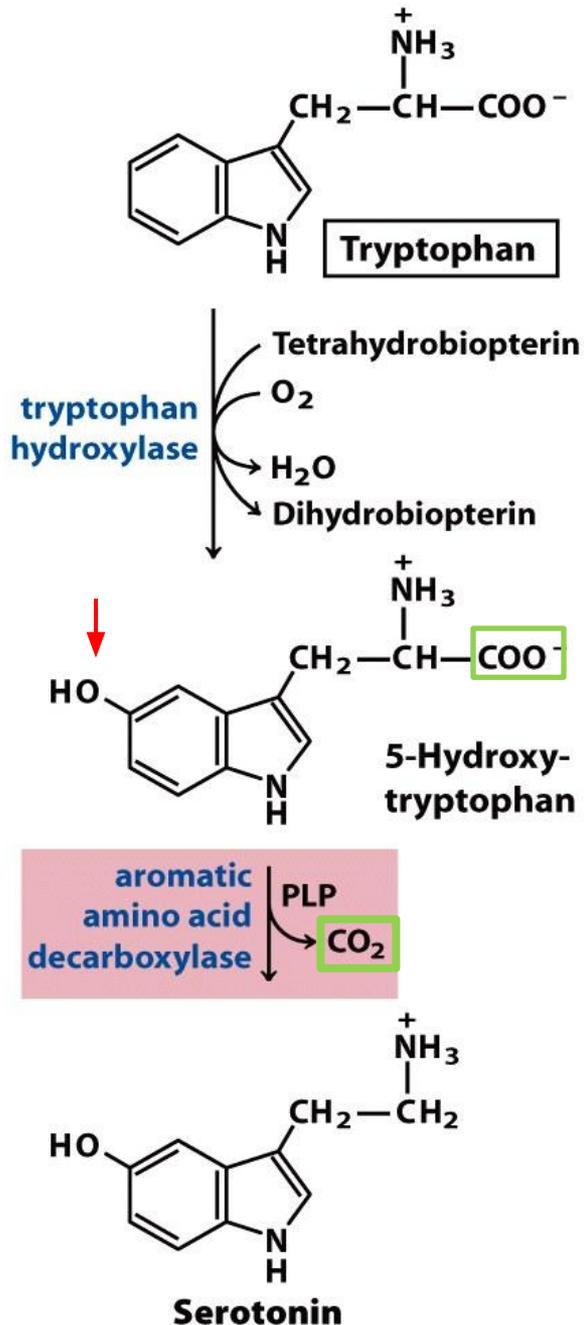
# Синтез адреналина



1. Гидроксилирование
2. Декарбоксилирование
3. Гидроксилирование
4. Метилирование

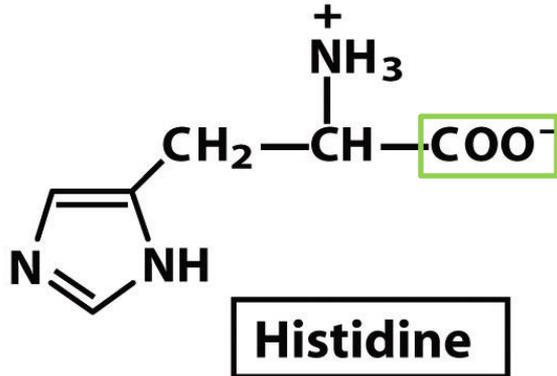
Во всех реакциях гидроксилирования используется  $N_4$ -БП (тетрагидробиоптерин)

# Синтез серотонина из триптофана



- Сначала происходит гидроксилирование триптофана, образуется гидрокситриптофан
  - Фермент: триптофангидроксилаза
  - Кофермент: Н4-БП
- Затем происходит декарбоксилирование
  - Фермент: декарбоксилаза ароматических аминокислот
  - Кофермент: ПФ (из В6)

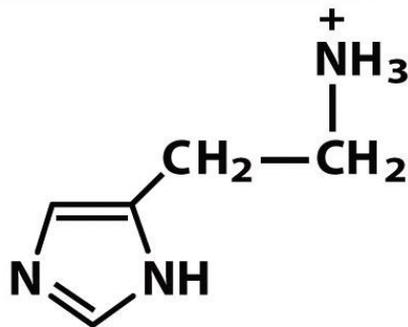
# Синтез гистамина из гистидина



histidine  
decarboxylase

PLP

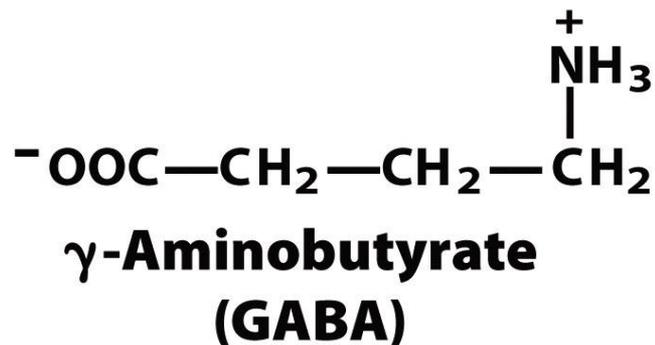
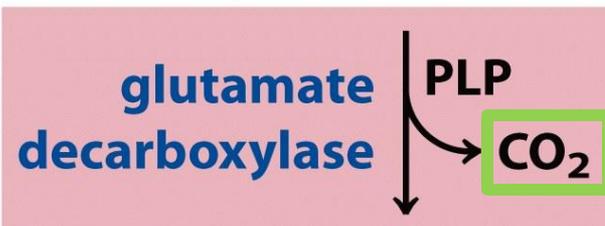
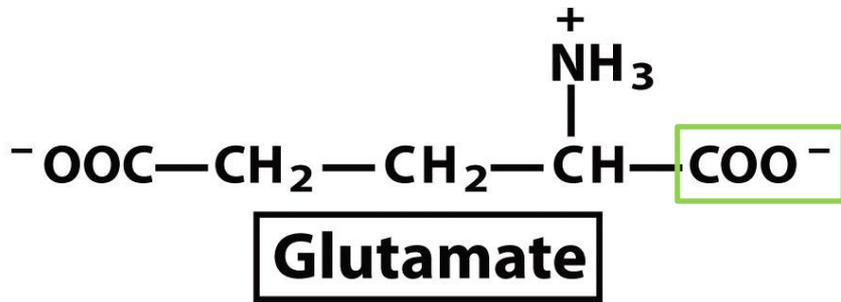
$\text{CO}_2$



**Histamine**

- Фермент:  
гистидиндекарбокс  
илаза
- Кофермент: ПФ (из  
В6)

# Синтез ГАМК из глутамата



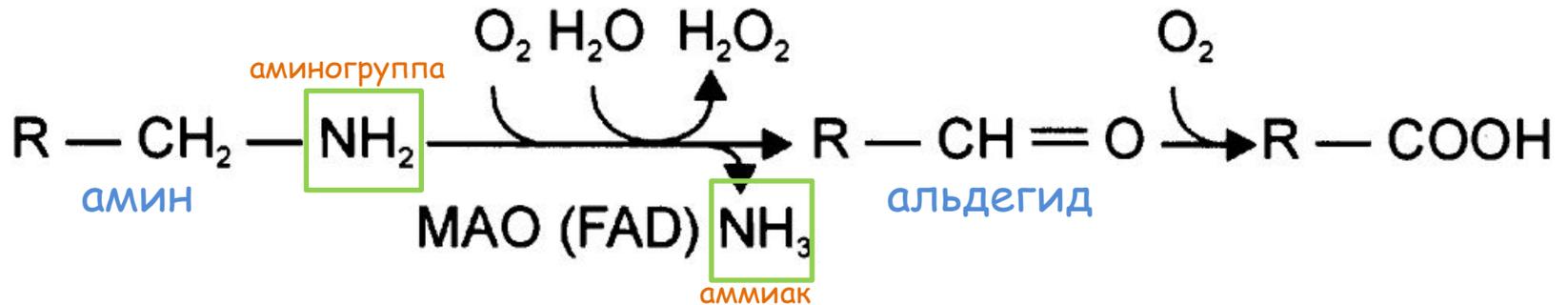
- ГАМК с точки зрения химии является не амином, а аминокислотой
- В то же время, традиционно о ГАМК говорят, когда речь заходит о биогенных аминах, так как в его синтезе принимает участие декарбоксилаза
  - Фермент: глутаматдекарбоксилаза
  - Кофермент: ПФ (из В6)

# Инактивация биогенных аминов

- Схема: отщепляет аминогруппу от амина, превращая его в альдегид
- Фермент: МАО (моноаминооксидаза)
- Кофермент: ФАД (из В2, рибофлавина)
- Функция: инактивация биогенных аминов – прерывание гормонального сигнала/нервного импульса
- Клиническое значение: лекарства от депрессии – ингибиторы МАО

# Инактивация биогенных аминов путем дезаминирования

- MAO (моноаминооксидаза) отщепляет аминогруппу:



- Дальнейшее окисление альдегида дает кислоту

**ОКСИД АЗОТА NO**

# NO

- Синтез: из аргинина
- Фермент: NO-синтаза
- Функция:
  - расслабление гладкой мускулатуры
  - Предотвращение агрегации тромбоцитов
  - Нейромедиатор
  - Регулятор апоптоза

# Оксид азота и его функции

