



**Лекция: Обмен белков**

**Внутриклеточный протеолиз**

**Общие пути распада аминокислот в  
ТКАНЯХ.**

**Дезаминирование аминокислот.**

**Трансаминирование.**

**Образование аммиака и способы  
обезвреживания.**

**Босинтез мочевины**

# Вопросы лекции:

- Пути распада аминокислот в тканях и использование продуктов распада в организме.

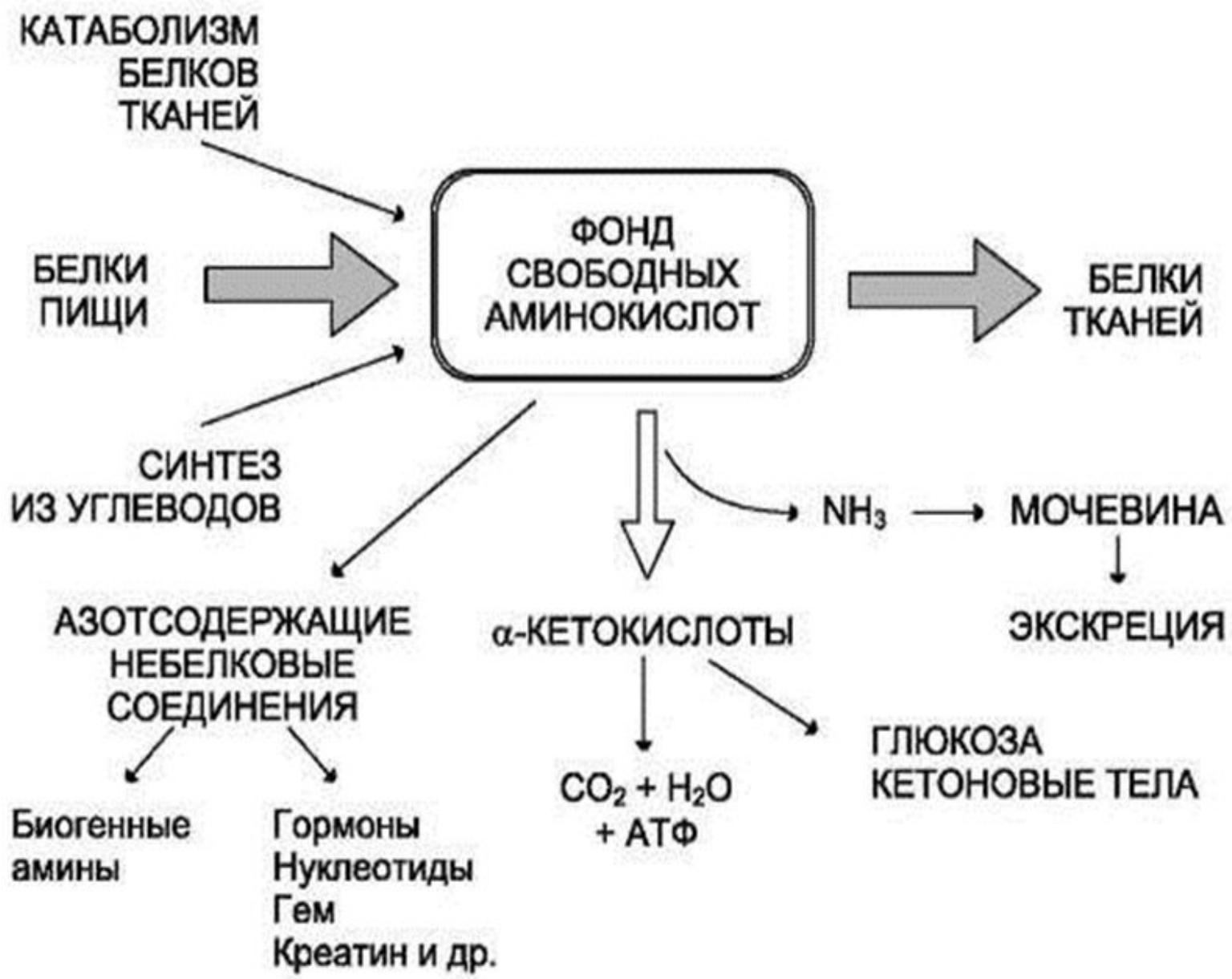
- Виды дезаминирования:

прямое, непрямое, окислительное.

- Реакции трансаминирования.
- Образование аммиака.
- Синтез мочевины. Регуляция синтеза.
- Другие пути обезвреживания аммиака.

# Судьба всосавшихся аминокислот

- Синтез белка и белковых соединений
- Синтез ферментов
- Синтез гормонов
- Декарбоксилирование аминокислот и образование биогенных аминов
- Дезаминирование аминокислот и образование  $\alpha$ -кето кислот для общего пути катаболизма
- Синтез незаменимых аминокислот
- Метаболизм отдельных аминокислот для синтеза других биологических соединений



# Внутриклеточный протеолиз

- Тотальный протеолиз:

Распад собственных белков происходит в лизосомах под действием катепсинов.

Основной распад белков происходит в печени.

«Состарившиеся» белки и дефектные белки распадаются в цитоплазме в протеосомах с помощью белка убикритина. Распадаются такие белки до аминокислот.

Белки межклеточного матрикса распадаются под действием матричных металлопротеинов (ММП).

- Ограниченный протеолиз: затрагивает процессы свертывания крови, синтез комплимента и синтез фибринолиза.

# Метаболические превращения АК (катаболизм)

Аминокислота теряет  $\alpha$ -аминогруппу в результате двух типов реакций:

дезаминирования и трансаминирования.

Существует несколько способов дезаминирования аминокислот:

## 1. Прямое:

- окислительное;
- неокислительное;
- внутримолекулярное.

## 2. Непрямое (трансдезаминирование);

## Реакции прямого дезаминирования

Дезаминирование: реакция отщепления  $\alpha$ -аминогруппы от аминокислоты, в результате чего образуется соответствующая  $\alpha$ -кетокислота (безазотистый остаток) и выделяется молекула аммиака.

Прямое дезаминирование – отщепление аммиака в одну реакцию (проходит в печени в матриксе митохондрий).

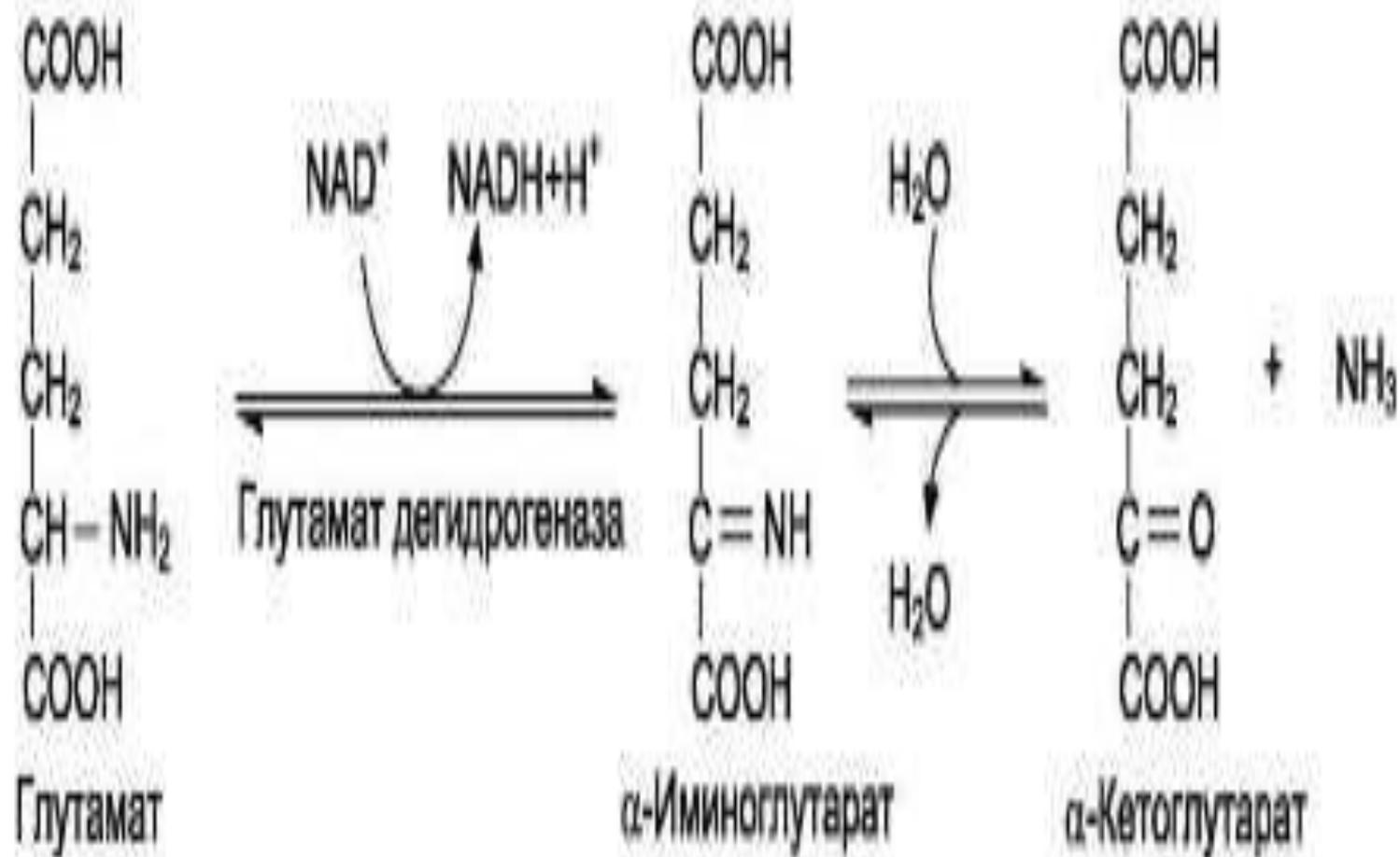
3 вида: Окислительное:

- (а) дегидрирование с получением иминокислоты, которая при
- (б) добавлении воды распадается на аммиак и  $\alpha$ -кетокислоту (напр. **глутаминовая к-та** = аммиак и 2-оксоглутарат  $\rightarrow$  ЦТК).

Реакция идет в обратном направлении – это один из путей обезвреживания  $\text{NH}_3$ .

Процесс идет в матриксе митохондрий гепатоцитов при участии фермента глутаматдегидрогеназы и  $\text{НАД}^+$ . Аллостерич. регул-ы: Ингибиторы этого фермента - АТФ, ГТФ и  $\text{НАДН} + \text{H}^+$ .

Активаторы: АДФ, ГДФ и  $\text{НАД}^+$ , м.б. кортизол



Схема

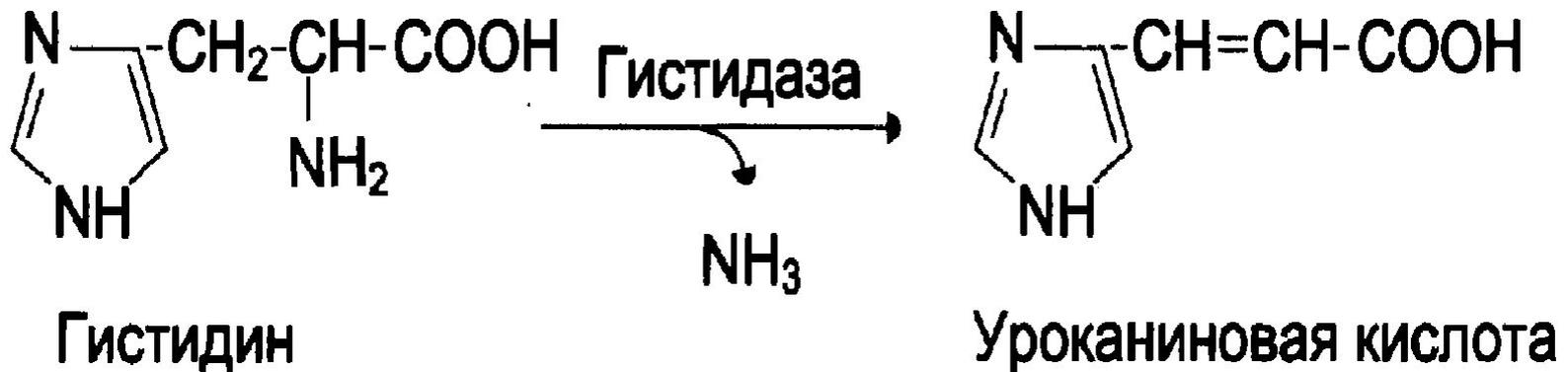
# Дезаминирование (продолжение)

## 2. Неокислительное дезаминирование:

(АК серин, треонин, цистеин → пируват – гликогенные кислоты – синтез глюкозы)

## 3. Внутримолекулярное:

Например, гистидин (гистидаза) → аммиак и образуется уроканиновая к-та (в клетках кожи и защищает кожный покров от УФ).



# Непрямое дезаминирование

Непрямое дезаминирование проходит в

2 стадии:

1. Реакция трансаминирования (интенсивно протекают в печени и мышцах):

У АК аланин, аспарагин и др. происходит перенос аминогруппы на 2-оксоглутарат → глутаминовая кислота.

2. Окислительное дезаминирование глутаминовой кислоты.

Непрямое дезаминирование аминокислот происходит в печени в матриксе митохондрий



# Ферменты трансаминирования

По названию субстрата:

1. Аланин – аланинаминотрансфераза (АЛТ) +  
2-оксоглутарат → глутамат + пируват.

Ала синтезируется в мышцах из ПВК (из глюкозы).

Ала поступает в кровь и → в печень, где снова → в ПВК. Таким обр. Ала явл. главной транспортной формой азота в мышцах.

В печени эта АК – ключевой предшественник глюкозы.

2. Аспартат – аспартатаминотрансфераза (АСТ) +  
2-оксоглутарат → глутамат + оксалоацетат (идет на синтез жирных кислот через ЦТК из лей, лиз, фен, тир).

Далее глутамат под действием фермента глутаматдегидрогеназа по прямому дезаминируется и → в аммиак и 2-оксоглутарат.

Коферментом служит пиридоксальфосфат (ПФ) - производное витамина В<sub>6</sub>,

Пиридоксальфосфат в данном случае служит переносчиком аминок групп

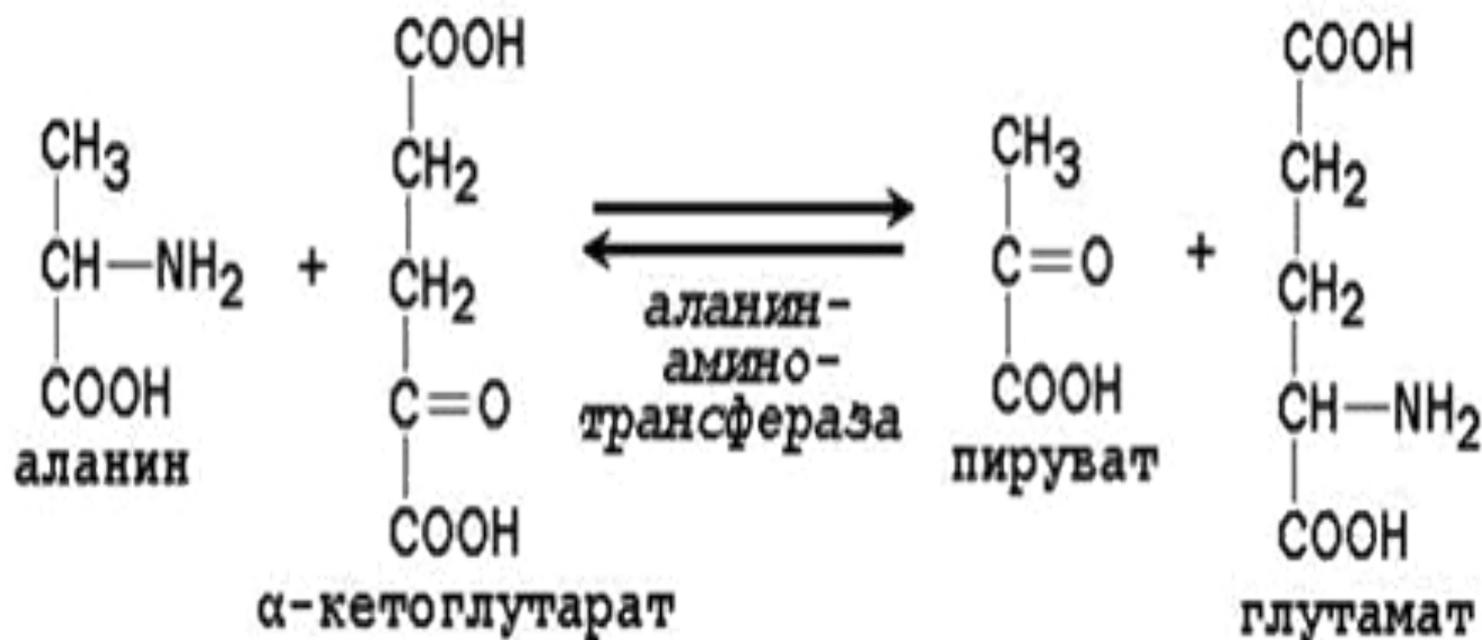
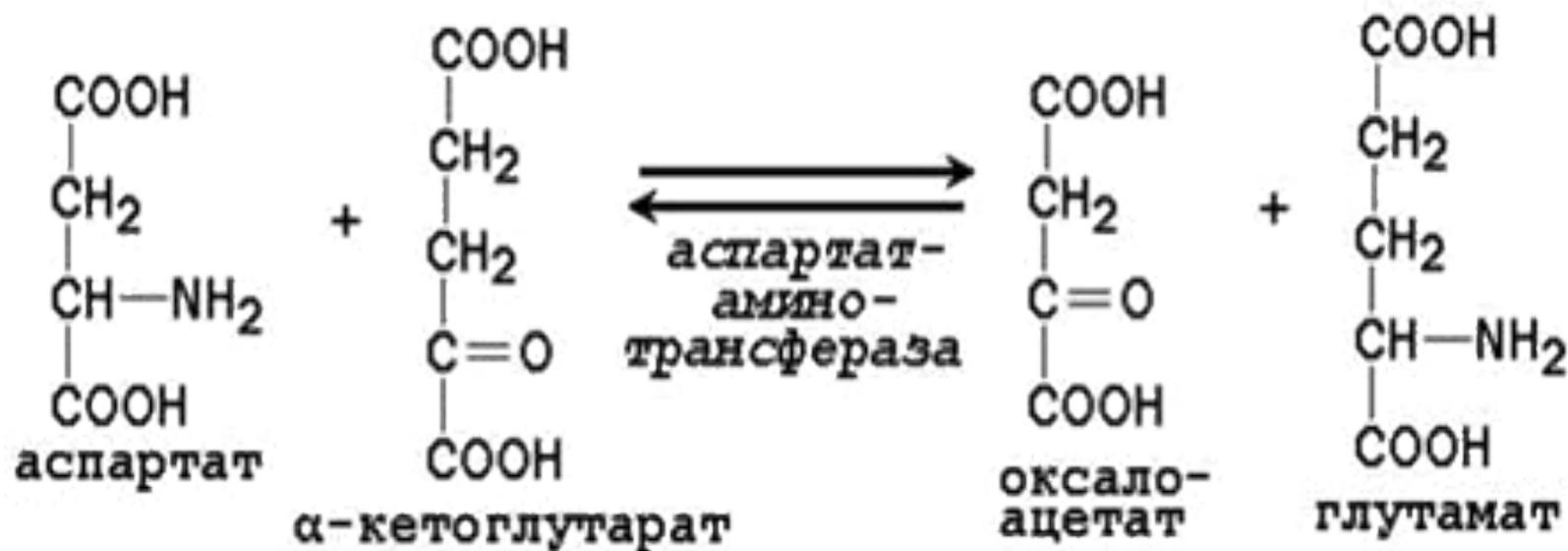
# Коэффициент де Ритиса

Соотношение активностей АСТ/АЛТ называют "коэффициент де Ритиса".

В норме этот коэффициент равен  $1,33 \pm 0,42$ .

При инфаркте миокарда активность АСТ в крови увеличивается в 8-10 раз, а АЛТ - в 1,5-2,0 раза. Наиболее резко активность АСТ увеличивается при некрозе ткани, так как выходит в кровь и цитоплазматическая и митохондриальная формы фермента.

При инфаркте миокарда значение коэффициента де Ритиса резко возрастает.



- Кислоты, катаболизм которых приводит к образованию пирувата называются *глюкогенными* (синтез глюкозы через процесс глюконеогенеза): серин, аланин, глицин, аргинин, валин и другие.
- Кислоты, катаболизм которых приводит к образованию ацетоацетата или ацетил-КоА называются *кетогенными* (синтез ацетил-КоА → синтез кетоновых тел и синтез жирных кислот): триптофан, тирозин, лизин, лейцин, фенилаланин и другие.

Ферменты аминотрансферазы функционируют в процессах катаболизма. При участии трансаминаз из  $\alpha$ -кетокислот синтезируются необходимые организму заменимые аминокислоты, а также происходит перераспределение аминного азота в органах и тканях.

Чаще всего в реакциях трансаминирования участвуют аминокислоты глутамат, аланин, аспартат и соответствующие им кетокислоты —  $\alpha$ -кетоглутарат, пируват и оксалоацетат.

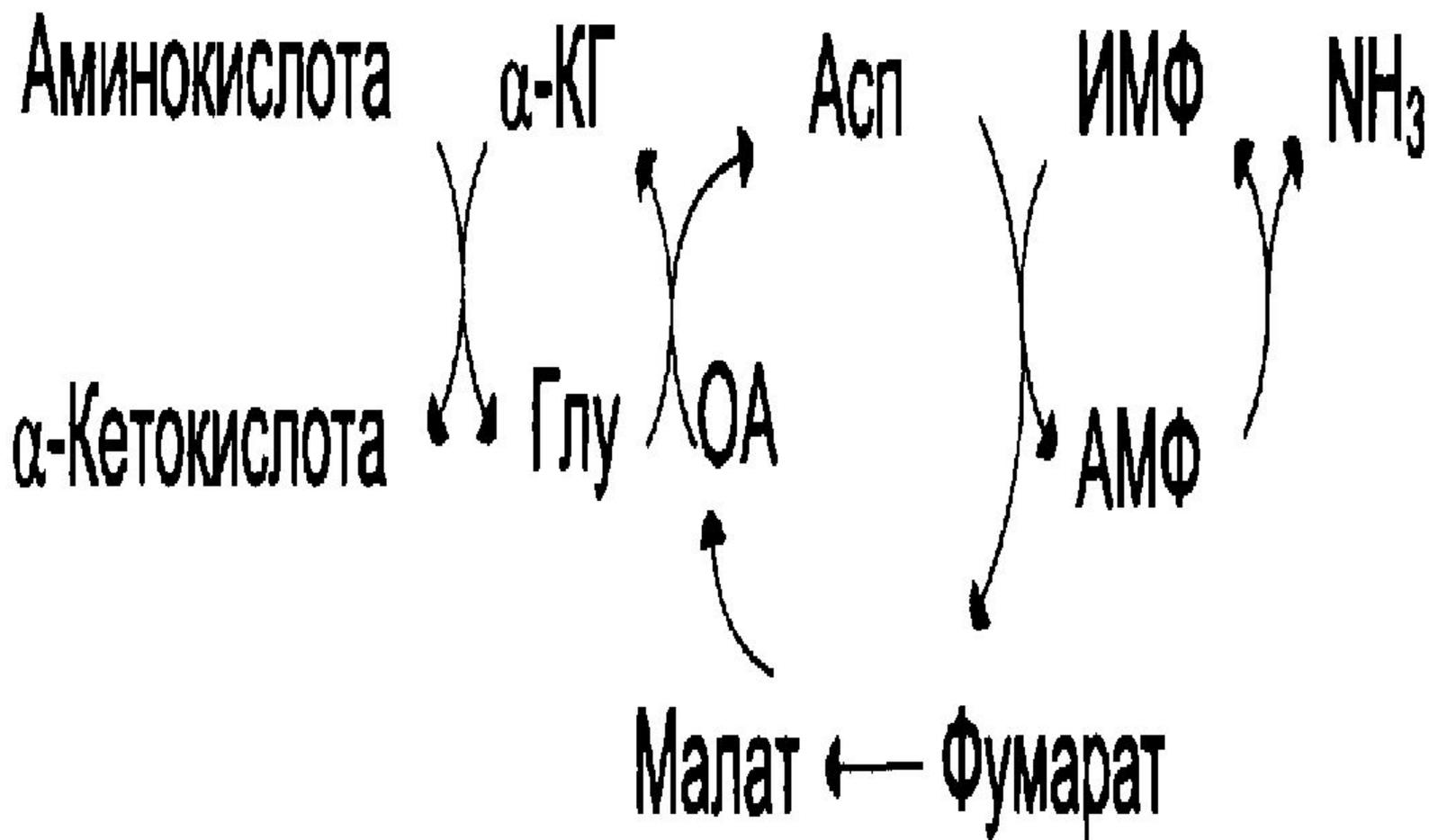
Основным донором аминогруппы служит глутамат.

Непрямое дезаминирование аминокислот происходит в печени в матриксе митохондрий



# Непрямое дезаминирования цикла ИМФ-АМФ

В мозге и мышцах фермента глутаматдегидрогеназы недостаточно, и процесс идет через аспартат (фермент аспартатаминотрансфераза), к которому присоединяется инозинмонофосфат (ИМФ) с образованием аммиака и фумарата, который затем  $\rightarrow$  в ЦТК с образованием малата  $\rightarrow$  оксалоацетата.



В результате работы аминотрансфераз аминный азот многих аминокислот переходит в состав глутамата. Накопление аминогрупп в форме глутаминовой кислоты происходит в цитозоле. Затем глутамат с помощью транслоказ попадает в митохондрии, где активна специфическая АСТ.

В результате действия этого фермента глутамат снова превращается в  $\alpha$ -кетоглутарат.

Низкий энергетический уровень в клетках стимулирует разрушение аминокислот и образование  $\alpha$ -кетоглутарата, поступающего в ЦТК как энергетический субстрат.

$\alpha$ -кетоглутарат используется для непрямого дезаминирования аминокислот, содержащихся в митохондриях. Это очень важно, так как только глутамат в тканях млекопитающих наиболее быстро может подвергаться окислительному дезаминированию

# Образование аммиака

Часть аммиака образуется в кишечнике в результате действия бактерий на пищевые белки (гниение белков в кишечнике) и затем поступает в кровь воротной вены.

Концентрация аммиака в крови воротной вены существенно больше, чем в общем кровотоке.

В печени задерживается большое количество аммиака, что поддерживает низкое содержание его в крови.

Концентрация аммиака в крови в норме редко превышает 0,4-0,7 мг/л (или 25-40 мкмоль/л)

# Основные источники образования аммиака:

1. Дезаминирование аминокислот
2. Распад биогенных аминов
3. Распад азотистых оснований.

# Источники аммиака в организме

Источник	Процесс	Ферменты	Локализация процесса
Аминокислоты	Непрямое дезаминирование (основной путь дезаминирования аминокислот)	Аминотрансферазы, ПФ Глутаматдегидрогеназа, $NAD^+$	Все ткани
	Окислительное дезаминирование глутамата	Глутаматдегидрогеназа, $NAD^+$	Все ткани
	Неокислительное дезаминирование Гис, Сер, Тре	Гистидаза-Серин, треониндегидратазы, ПФ	Преимущественно печень
	Окислительное дезаминирование аминокислот (малозначимый путь дезаминирования)	Оксидаза L-аминокислот, FMN	Печень и почки
Биогенные амины	Окислительное дезаминирование (путь инактивации биогенных аминов)	Аминооксидазы, FAD	Все ткани
АМФ	Гидролитическое дезаминирование	АМФ-дезаминаза	Интенсивно работающая мышца

# Пути обезвреживания аммиака

1. Синтез мочевины: в печени в матриксе митохондрий (1-я и 2-я реакции), затем процесс продолжается в цитозоле.

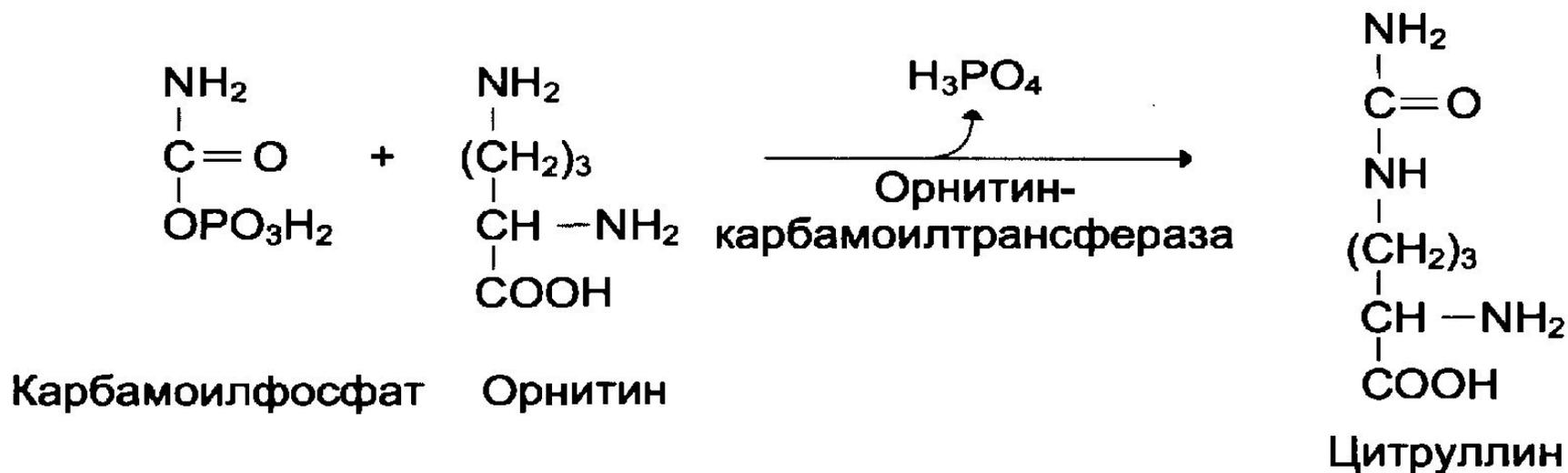
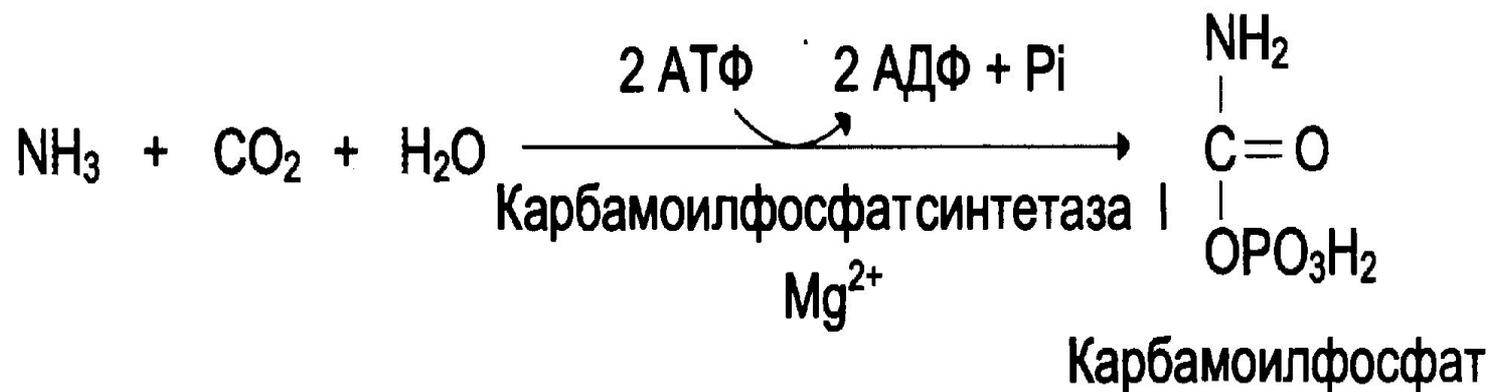
$\text{NH}_3 + \text{CO}_2 + \text{АТФ} = \text{карбомаил фосфат (КФ)} - \text{фермент карбомаилсинтетаза}$ .  $\text{КФ} + \text{орнитин} \rightarrow \text{цитрулин} \rightarrow \text{в цитозоль}$ , где соединяется с аспартатом с образованием аргининосукцината (фермент аргининосукцинатсинтаза), который под действием фермента аргининосукцинатлиазы образует аргинин + фумарат (в ЦТК). Аргинин под действием аргиназы распадается на орнитин, (который возвращается в митохондрию) и мочевины  $\text{NH}_2\text{-CO-NH}_2$ .

Регуляция карбомаилсинтетазы: аллостерический активатор – N-ацетилглутамат и увеличение аргинина в гепатоцитах.

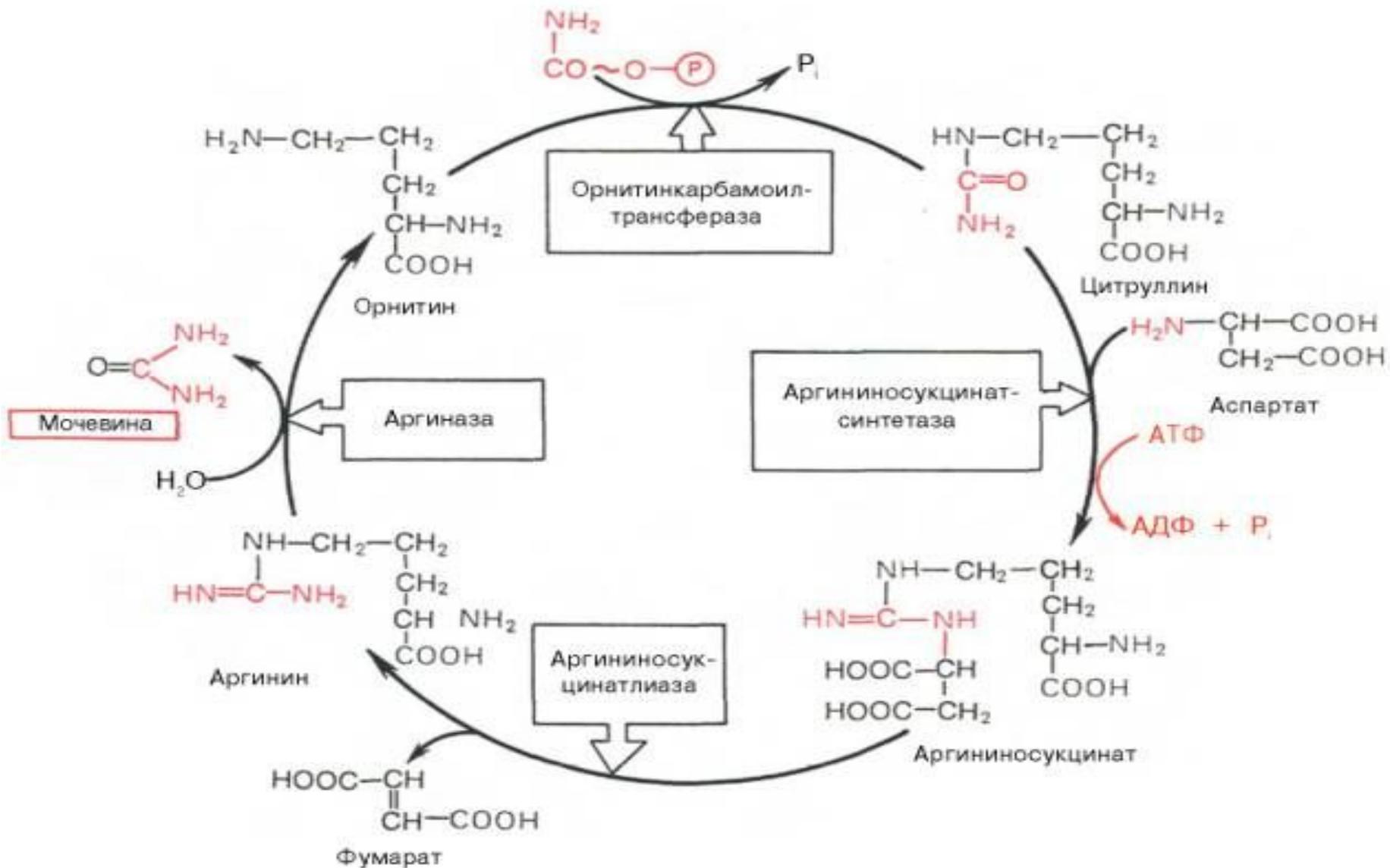
Ингибитор – орнитин и лизин ингибируют активность аргиназы.

**Аргиназа обнаружена только в печени, поэтому синтез мочевины в других органах не возможен.**

# Синтез карбамоилфосфата



# орнитиновый цикл мочевинообразования



Адольф Кребс Ханс английский биохимик  
немецкого происхождения, удостоенный в  
1953 (совместно с Ф.Липманом)  
Нобелевской премии по физиологии и  
медицине за открытие цикла  
трикарбоновых кислот.



Орнитиновый цикл в печени выполняет следующие функции:

- Большая часть образовавшегося аммиака обезвреживается в орнитиновом цикле в печени и выделяется в виде мочевины.

Мочевина по градиенту концентрации поступает в кровь, а затем в почки и выделяется с мочой при участии белков - транспортеров аквапоринов.

Таким образом, происходит превращение азота аминокислот в мочевину, которая экскретируясь предотвращает накопление токсичных продуктов, главным образом аммиака;

- синтез аргинина и пополнение его фонда в организме.

## (Продолжение)

- Образованный фумарат возвращается в матрикс митохондрий и включается в цикл трикарбоновых кислот (ЦТК), где превращается в малат, а затем в оксалоацетат с образованием в этой реакции восстановленного кофермента НАДН + H<sup>+</sup>. Образованные протоны и электроны поступают в процесс окислительного фосфорилирования в цепи тканевого дыхания с образованием 3-х молекул АТФ.
- Оксалоацетат по глюконеогенезу идет на синтез глюкозы.

При избыточном белковом питании количество ферментов орнитинового цикла в печени увеличивается, что приводит к интенсификации синтеза мочевины.

# Регуляция синтеза мочевины

В качестве главного регулятора синтеза выступает количество аммиака. При избыточном белковом питании количество ферментов орнитинового цикла в печени увеличивается, это приводит к интенсификации синтеза мочевины.

Увеличение скорости синтеза мочевины происходит при длительной физической работе или при длительном голодании. При этом распадаются тканевые белки.

Регуляторные стадии процесса – синтез карбамоилфосфата, синтез цитрулина и реакция, катализируемая аргиназой.

## (Продолжение регуляции синтеза мочевины)

Увеличение скорости распада белка, избыток белкового питания и увеличение аммиака сопровождается индукцией синтеза *карбамоилфосфат синтетазы I*. Аллостерические активаторы этого фермента являются молекулы N-ацетилглутамата, образующиеся в митохондриях гепатоцитов из глутамата и ацетил-КоА.

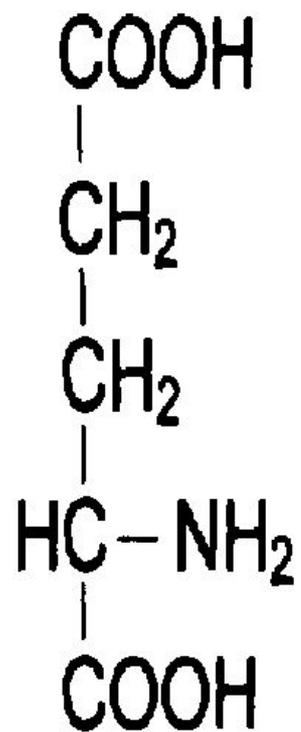
Содержание N-ацетилглутамата и карбамоилфосфата также увеличиваются при повышении количества аргинина в гепатоцитах.

Высокие концентрации орнитина и лизина (структурный аналог аргинина), ингибируют активность аргиназы.

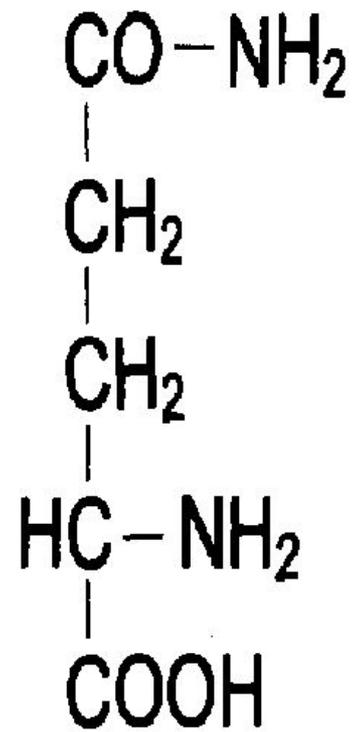
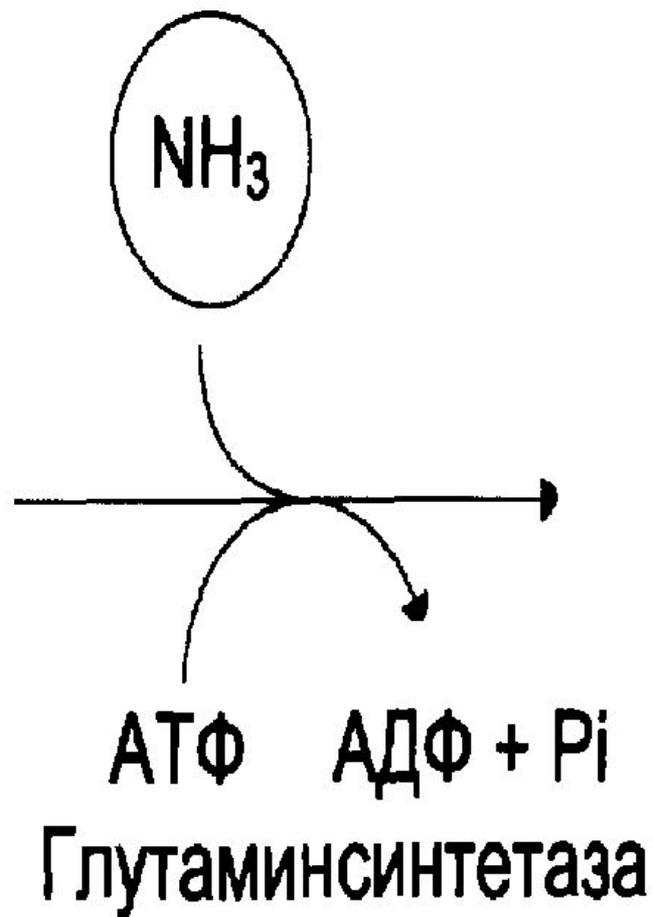
Врожденное отсутствие карбамоилфосфатсинтетазы I приводит к гибели новорождённых в течение первых 24 – 48 часов после рождения

# Обезвреживание аммиака

2. Одной из основной реакцией обезвреживания аммиака в тканях является синтез глутамина из глутамата (при участии глутаматсинтетазы), который затем используется в анаболических процессах и для обезвреживания веществ в печени. Ферменты глутаматдегидрогеназа и глутаминсинтетаза являются регуляторными и обуславливают скорость процессов образования и обезвреживания аммиака.

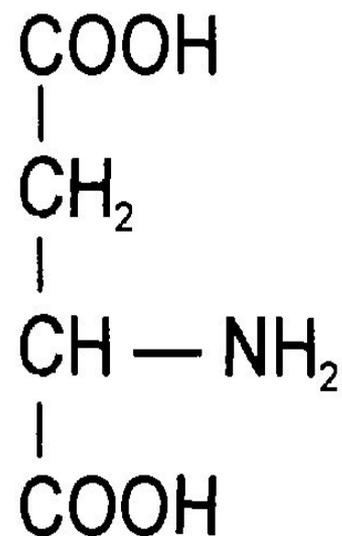


Глутамат

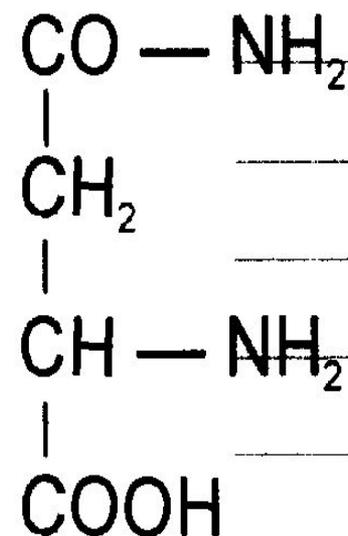
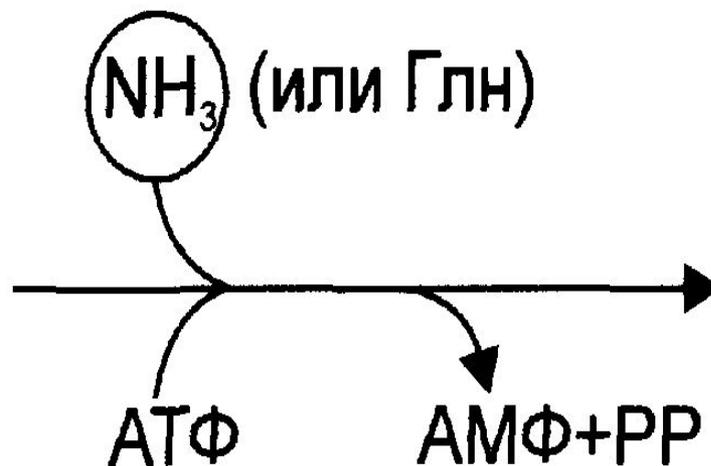


Глутамин

Из центральной нервной системы аммиак выводится не только в составе глутамина, но и аспарагина, синтезируемого при участии аспарагинсинтетазы из аспартата.



Аспартат



Аспарагин

- Свободный аммиак, связывая протоны превращается в ион аммония ( $\text{NH}_4^+$ ), что делает невозможным его обратное поступление в клетку.

В почках аммиак нейтрализует органические кислоты, что способствует удержанию  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$  в организме. Это поддерживает кислотно-щелочное равновесие.

Аммиак удаляется с мочой в виде ионов ( $\text{NH}_4^+$ ), образующихся с анионами щавелевой, фосфорной и мочевой кислот с образование аммонийных солей – оксалатов, фосфатов, уратов и т.п.

## Обезвреживание аммиака (продолжение)

Повышение концентрации аммиака м.б. за счет избытка белковых продуктов, протеолиз (распад собственных белков), шок, ожоги, физические нагрузки, болезни почек.

Понижение – безбелковая диета, функциональная недостаточность печени.

В нервной ткани в присутствии АТФ идет синтез глутамина (глутаминсинтетаза) и аспарагина (аспарагинсинтетаза).

3. В почках идет образование аммонийных солей из катиона аммония + анионы щавелевой, фосфорной и мочевой к-т, т.е. их солей оксалатов, фосфатов и уратов.

## Нарушение синтеза мочевины

Связано с недостаточностью количества или активности ферментов синтеза. Это может быть при гепатите или циррозе печени. При этом аммиак накапливается в тканях и плазме крови ( $N=2,5-8,3 \text{ mmol/l}$ ).

Для уменьшения аммиака рекомендуется уменьшение потребления белка или добавлять в пищу аргинин, фенилацетат, бензойную кислоту, которые в составе гиппуровой кислоты выводятся с мочой.

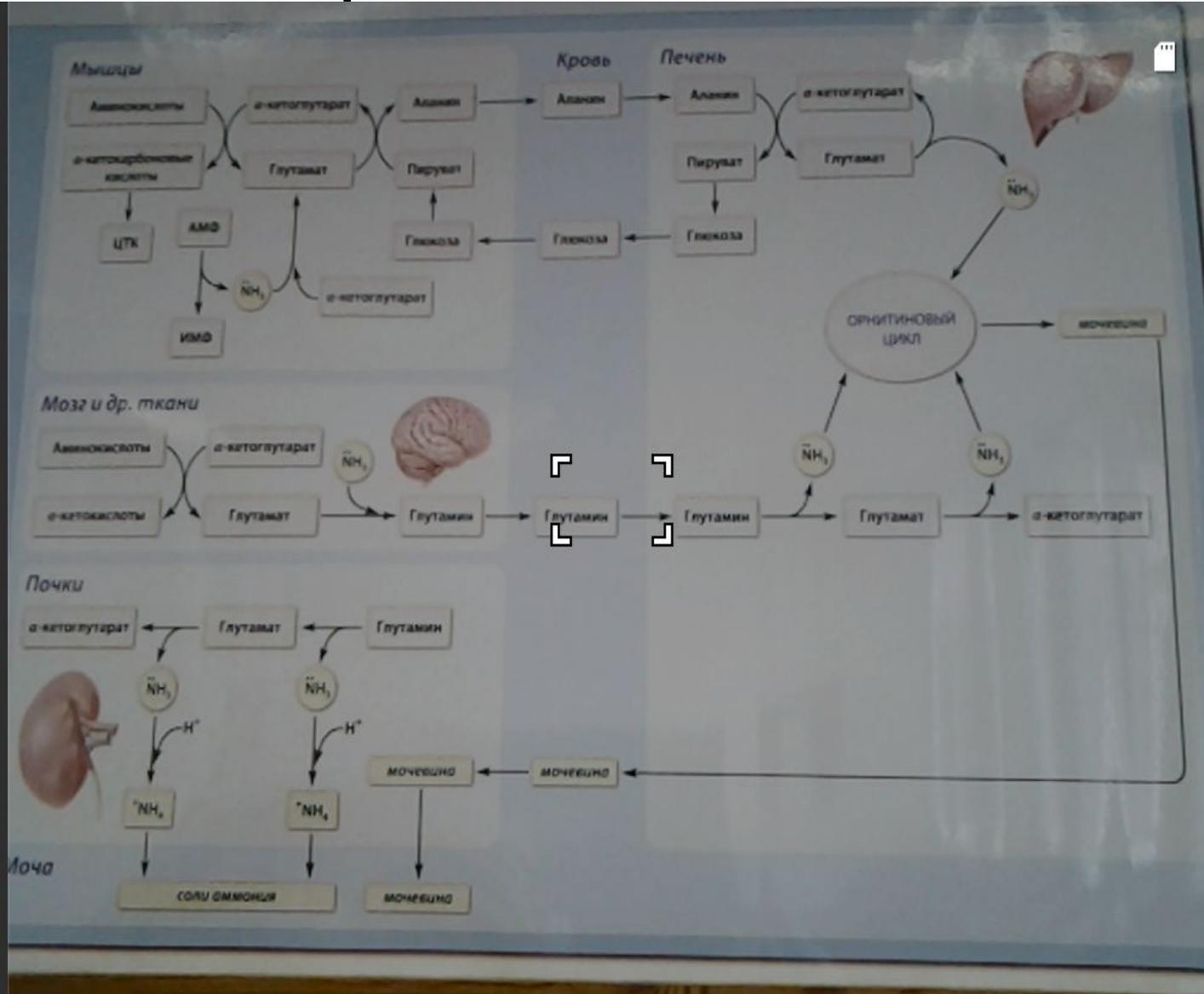
# Гипераммониемия

Повышение концентрации аммиака в крови сдвигает рН в щелочную сторону (вызывает алкалоз). Это, в свою очередь, увеличивает сродство гемоглобина к кислороду, что приводит к гипоксии тканей, накоплению  $\text{CO}_2$  и гипоэнергетическому состоянию, от которого главным образом страдает головной мозг.

Гипераммониемия сопровождается появлением следующих симптомов:

- тошнота, повторяющаяся рвота;
- головокружение, судороги;
- потеря сознания, отёк мозга (в тяжёлых случаях);
- отставание умственного развития (при хронической врождённой форме).

# Обезвреживание аммиака



**Тема следующей лекции:**

**Декарбоксилирование  
аминокислот в тканях.**

**Биогенные амины  
(биологическая роль).**

**Образование креатина.**

**Обмен отдельных аминокислот.**