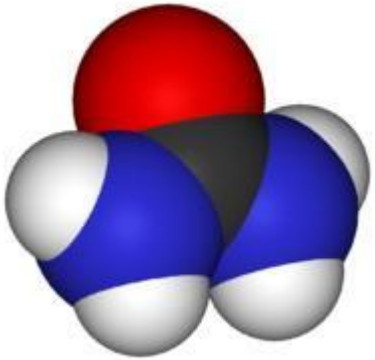


Азотистый обмен

Азотистый баланс

1. Основным источником аминокислот для человека являются пищевые белки. **Суточная норма** потребления белков составляет около 100 г.

2. Все 20 аминокислот, которые встречаются в белках организма, можно разделить на 4 группы:

заменимые аминокислоты — **Ала**, **Асп**, **Асн**, **Глу**, **Глн**, **Про**, **Гли**, **Сер** — синтезируются в необходимых количествах в организме;

незаменимые аминокислоты — **Вал**, **Лей**, **Иле**, **Мет**, **Фен**, **Три**, **Лиз**, **Тре** — не могут синтезироваться в организме;

частично заменимые аминокислоты — **Гис**, **Арг** — синтезируются в организме очень медленно, в количествах, не покрывающих потребностей организма, особенно в детском возрасте;

условно заменимые аминокислоты — **Цис**, **Тир** — синтезируются из незаменимых аминокислот Мет и Фен соответственно.

3. Отсутствие в пищевых белках незаменимых аминокислот (даже одной) нарушает синтез белков, поскольку в состав практически всех белков входит полный набор аминокислот. **Полноценность белкового питания** зависит от аминокислотного состава белков и **определяется наличием незаменимых аминокислот**. Синтез и обновление белков в разных тканях происходят с разной скоростью. Так, белок соединительной ткани коллаген обновляется полностью за 300 дней, а белки системы свертывания крови - от нескольких минут до нескольких дней.

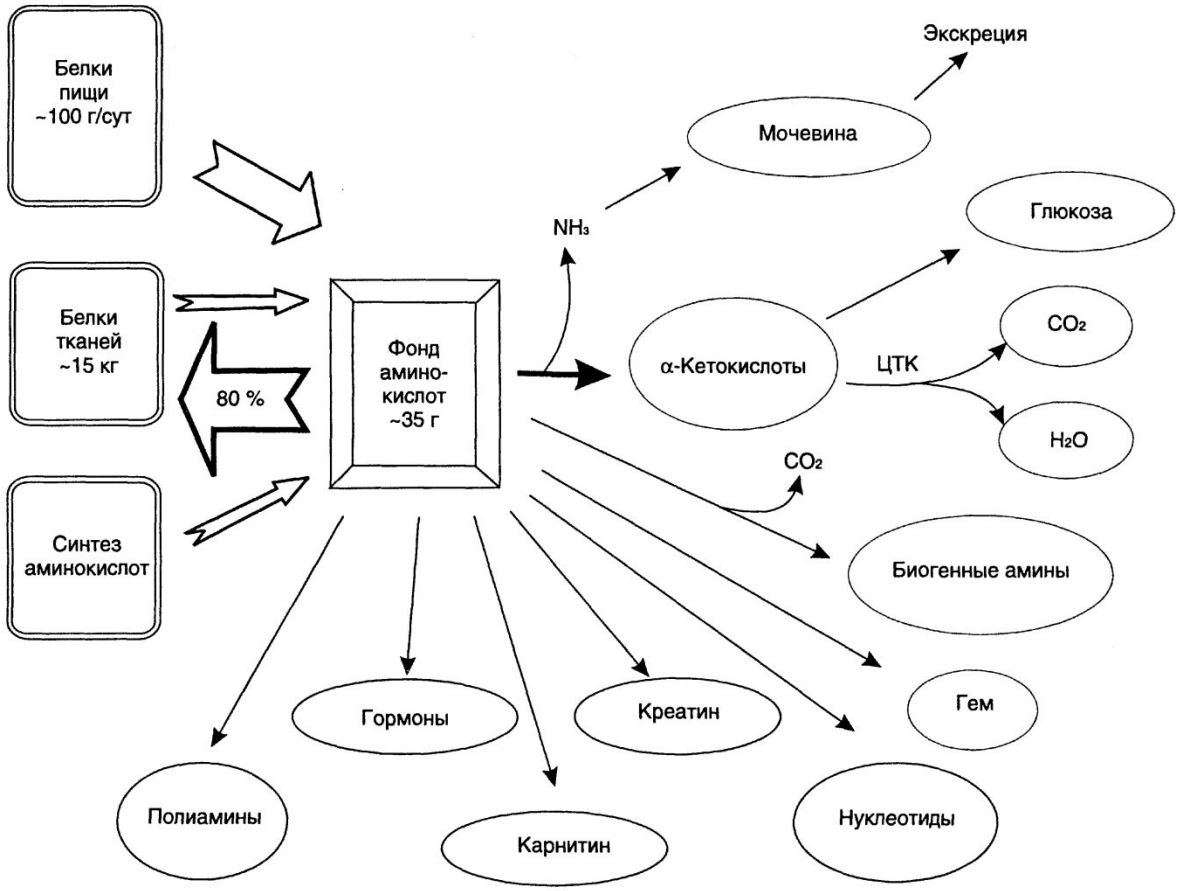
Азотистый баланс

5. **Азотистый баланс — разница между количеством азота, поступающим с пищей, и количеством азота, выделяемого почками** в виде мочевины и азотистых солей. Он является показателем состояния белкового и аминокислотного обмена.

6. **Азотистый баланс** может быть:

- **положительным** — у детей, у выздоравливающих больных после тяжелой болезни, при обильном белковом питании;
- **отрицательным** — при тяжелых заболеваниях, при голодании, при старении;
- **равным нулю (азотистое равновесие)** — у здоровых взрослых людей при нормальном питании.

Источники и пути использования аминокислот



- 1. Аминокислоты и белки содержат около 95% всего азота организма.
- 2. Азот аминокислот выводится из организма почками в виде мочевины или аммонийных солей
- 3. Большая часть свободных аминокислот используется для синтеза собственных белков организма
- 4. Из аминокислот синтезируется большое количество биологически активных молекул: гормоны, полиамины (спермин, спермидин), нейромедиаторы (глутамат, гамма аминомасляная кислота)
- Основные пути обмена аминокислот: дезаминирование, трансаминирование, декарбоксилирование

Типы азотистого обмена

- ***1. Аммониотелический тип*** , при котором главным конечным продуктом азотистого обмена является аммиак, свойствен рыбам.
- ***2. Уреотелический тип*** обмена — основным конечным продуктом обмена белков является мочевина, характерен для человека и животных.
- ***3. Урикотелический тип*** — главным конечным продуктом обмена является мочевая кислота, характерен для птиц и рептилий.

Переваривание белков

- Попавшие с пищей белки подвергаются в организме расщеплению с участием ферментов ЖКТ – пептидаз.

1. **При переваривании происходит гидролиз пищевых белков до свободных аминокислот**. Процесс переваривания начинается **в желудке** и продолжается **в тонкой кишке** под действием **ферментов пептидгидролаз** (пептидаз).

2. В зависимости от места расположения в пептиде гидролизуемой связи все **пептидазы делятся на**:

- **эндопептидазы**, которые действуют на пептидные связи, удаленные от концов пептидной цепи (**пепсин, трипсин, химотрипсин, эластаза**);
- **экзопептидазы**, которые действуют на пептидные связи, образованные N- и C-концевыми аминокислотами (**аминопептидаза, карбоксипептидазы А и В**).

Характеристика протеолитических ферментов ЖКТ

Место синтеза	Место действия	pH	Активация протеиназ			Специфичность действия
			профермент	активатор	активный фермент	
Слизистая оболочка желудка	Полость желудка	1,5 – 2,0	Пепсиноген Пепсиноген	HC1 – медленно Пепсин – быстро	**Пепсин** **Пепсин**	-X – Тир- -X – Фен- -Лей – Глу-
Поджелудочная железа	Полость тонкой кишки	7,0 – 8,0	Трипсиноген Химотрипсиноген Проэластаза Прокарбоксипептидазы А, В	Энтеропептидаза Трипсин Трипсин Трипсин	**Трипсин** **Химотрипсин** **Эластаза** **Карбоксипептидазы А, В**	-Арг – X- -Лиз – X- -Три – X- -Фен – X- -Тир – X- -Гли – Ала- -X-NH-CH(R)-COOH
Тонкая кишка	Пристеночный слой	7,0 – 8,0	**Аминопептидазы** **Ди- и трипептидазы**			H_2N-CH(R)-CO-X- Ди- и трипептиды

Примечание. X – любая аминокислота.

Трансаминирование аминокислот

1. Промежуточный обмен аминокислот чаще всего начинается с отщепления α-аминогруппы от аминокислоты. Это происходит двумя путями: трансаминирования и дезаминирования.

2. **Трансаминирование — реакция переноса аминогруппы с аминокислоты** (донора) **на α-кетокислоту** (акцептор), в результате чего образуются новая кетокислота и новая аминокислота. **Реакция обратима**.

3. Реакция трансаминирования происходит с участием **ферментов аминотрансфераз** (трансаминаз), которые локализованы в цитозоле и митохондриях клеток. Коферментом является производное **витамина B_6 пиридоксальфосфат**.

4. Трансаминированию подвергаются все аминокислоты, кроме **лизина** и **треонина**.

5. **Аминотрансферазы обладают субстратной специфичностью** к разным аминокислотам. В тканях человека обнаружено более 10 разных аминотрансфераз. Наиболее распространенными являются:

- аспартатаминотрансфераза (АСТ), по обратной реакции **глутаматоксалоацетататтрансаминаза** (ГОТ);
- аланинаминотрансфераза (АЛТ), по обратной реакции **глутаматпируваттрансаминаза** (ГПТ).

6. Название каждой трансаминазы включает названия субстратов:

- сначала идет название донора аминогруппы (аминокислоты);
- затем идет название акцептора аминогруппы (α-кетокислоты).

Например, фермент, катализирующий реакцию:

$$\text{Глутамат} + \text{Оксалоацетат} \rightleftarrows \text{α-Кетоглутарат} + \text{Аспартат},$$

называется **«глутаматоксалоацетатаминотрансфераза»**. По субстратам обратной реакции этот фермент называется **«аспартатаминотрансфераза»**. Название второго субстрата — **α-кетоглутарата** — из названия фермента обычно исключается, так как это **основной акцептор аминогрупп в организме**.

7. Основными донорами аминогрупп в реакциях трансаминирования **являются глутамат**, **аспартат** и **аланин**.

8. **Реакции трансаминирования** играют большую **роль в обмене аминокислот**.

- Путем трансаминирования из соответствующих α-кетокислот **синтезируются заменимые аминокислоты**, если их в данный момент в ткани недостаточно. Таким образом происходит **перераспределение аминного азота** в органах и тканях.
- **Трансаминирование — один из начальных этапов катаболизма аминокислот**, **первая стадия непрямого дезаминирования**. Образующиеся α-кетокислоты могут затем окисляться в цикле трикарбоновых кислот и использоваться для глюконеогенеза.

9. Трансаминирование происходит во многих тканях, наиболее активно — в печени.

10. **Активность АСТ равна 8—40 ЕД в плазме крови здоровых людей, активность АЛТ — 5—30 ЕД.**

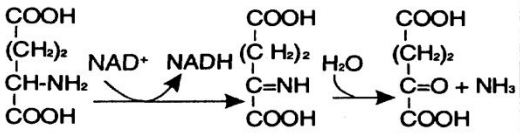
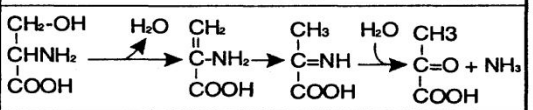
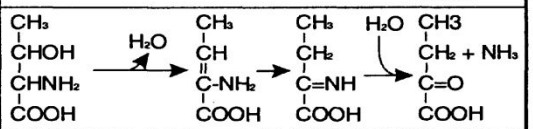
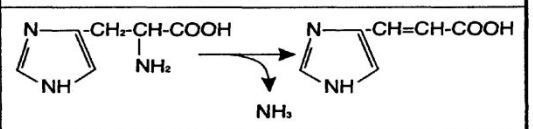
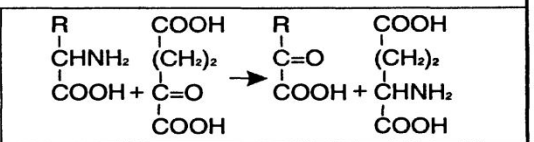
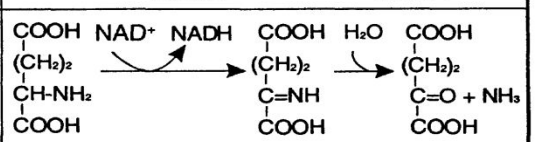
В клинике широко используется определение активности некоторых аминотрансфераз в плазме крови, особенно часто АСТ и АЛТ. При заболеваниях печени и сердца активность ферментов увеличивается до 400 ЕД и более.

Примеры реакций

Дезаминирование аминокислот

2. **Катаболизм аминокислот** чаще всего **начинается с реакции дезаминирования** — удаления α-аминогруппы (рис. 9.3). (В отличие от трансаминирования при дезаминировании общее количество аминокислот уменьшается.)

3. **α-Аминогруппа отщепляется в виде аммиака. Аммиак** — токсичное соединение, поэтому в клетках **подвергается обезвреживанию** (тема 9.7).

Вид реакции	Аминокислота	Ферменты, коферменты	Реакции
Окислительное дезаминирование	Глу	Глутаматдегидрогеназа, NAD^+	
Неокислительное дезаминирование	Сер	Серидегидратаза	
	Тре	Треониндегидратаза	
	Гис	Гистидаза	
Непрямое дезаминирование аминокислот			
Трансаминирование с α-кетоглутаратом, образование Глу	Большинство аминокислот	Трансаминаза, фосфопиридоксаль	
Прямое окислительное дезаминирование Глу		Глутаматдегидрогеназа, NAD^+	

4. **Безазотистый остаток представляет собой α-кетокислоту**, которая включается:

- в реакции трансаминирования для **синтеза заменимых аминокислот**;
- **в анаплеротические реакции** для восполнения убыли метаболитов ОПК, используемых для синтеза других соединений;
- в глюконеогенез;
- в кетогенез;
- в реакции окисления до CO_2 и H_2O.

5. Дезаминированию подвергаются все аминокислоты, **кроме лизина**.

Реакции дезаминирования:

а) окислительное — для Глу;

б) неокислительное — для Сер, Тре, Гис и Цис;

в) непрямое — для остальных аминокислот (табл. 9.2).

7. **Окислительное дезаминирование глутамата** происходит в присутствии **кофермента** NAD^+. Реакция происходит **в митохондриях** многих тканей, наиболее активно **в печени**. **Прямому окислительному дезаминированию** подвергается **только глутамат**.

8. Прямому неокислительному дезаминированию подвергаются:

- **серин и треонин** – дезаминирование происходит с отщеплением воды;
- **гистидин** дезаминируется внутримолекулярным способом;
- **цистеин** дезаминируется с выделением H_2S и использованием H_2O.

9. **Большинство аминокислот подвергается в клетке непрямому дезаминированию**, которое включает две стадии:

- трансаминирование с α-кетоглутаратом, образование Глу в цитозоле клетки;
- окислительное дезаминирование Глу в митохондриях.

Центральную роль в непрямом дезаминировании играют глутамат и α-кетоглутарат.

Обмен аммиака

1. **Основным источником аммиака является катаболизм аминокислот**, однако аммиак может образовываться при распаде других азотсодержащих соединений (биогенных аминов, нуклеотидов) в тканях (рис. 9.4).

2. **Часть аммиака образуется в кишечнике** в результате деятельности микрофлоры кишечника (**гниение белков**) и всасывается в кровь воротной вены. Концентрация аммиака в крови воротной вены существенно выше, чем в общем кровотоке.

3. Катаболизм аминокислот и, следовательно, образование аммиака происходят во всех тканях. Концентрация аммиака в крови очень мала, так как он является токсичным веществом и быстро обезвреживается в клетках. **Содержание аммиака в крови в норме 0,4–0,7 мг/л, или 25–40 мкмоль/л.**

4. Токсичность аммиака связана с его действием на центральную нервную систему.

5. **Причины токсичности аммиака**:

- Аммиак сдвигает реакцию, катализируемую **глутаматдегидрогеназой**, в сторону образования глутамата.

$$\alpha\text{-Кетоглутарат} + NADH{+}H^+ + NH_3 \longrightarrow$$
$$\longrightarrow \text{Глутамат} + NAD^+$$

Снижение концентрации α-кетоглутарата вызывает угнетение обмена аминокислот (**трансаминирования**) и гипоэнергетическое состояние (**угнетение ЦТК**).

- Аммиак **усиливает синтез глутамина** из глутамата в нервной ткани:

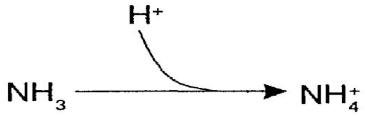
$$\text{Глутамат} + NH_3 + ATP \longrightarrow$$
$$\longrightarrow \text{Глутамин} + ADP + H_3PO_4$$

Накопление глутамина в нервных клетках приводит к повышению осмотического давления и в больших концентрациях может вызвать отек мозга. **Снижение концентрации глутамата** нарушает обмен нейромедиаторов, в частности **синтез γ-аминомасляной кислоты (ГАМК)** — основного тормозного медиатора:

$$\text{Глутамат} \longrightarrow \text{ГАМК} + CO_2$$

Это нарушает проведение нервного импульса и вызывает судороги.

- Аммиак в крови и цитозоле образует ион NH_4^+:



Накопление NH_4^+ нарушает трансмембранный перенос ионов, в частности **одновалентных катионов Na^+ и K^+**, что также влияет на проведение нервных импульсов.

6. Образовавшийся в клетках аммиак **связывается (обезвреживается)** и выводится почками в виде **конечных продуктов азотистого обмена**:

- **мочевины — синтезируется в печени**;
- **аммонийных солей — образуются в почках**.

Существует несколько способов обезвреживания и выведения аммиака в разных тканях (см. рис. 9.4).

7. **Основной реакцией** обезвреживания аммиака почти **во всех тканях является синтез глутамина** под действием **глутаминсинтетазы**:

$$\text{Глутамат} + NH_3 + ATP \longrightarrow \text{Глутамин} + ADP + H_3PO_4$$

Глутаминсинтетаза обладает высоким сродством к аммиаку, и благодаря этой реакции в крови и тканях **поддерживается низкая концентрация NH_3**.

8. **Глутамин является транспортной формой аммиака**, так как представляет собой нейтральную аминокислоту, способную легко проникать через клеточные мембраны **путем облегченной диффузии** (в отличие от глутаминовой кислоты, требующей механизмов активного транспорта). Из многих органов глутамин поступает в кровь, в наибольшем количестве — из **мышц** и **мозга** (рис. 9.5).

9. Образовавшийся в тканях **глутамин транспортируется в почки и кишечник**. В клетках кишечника от Глн **отщепляется амидная группа** в виде NH_3, образовавшийся глутамат трансаминируется с образованием аланина.

$$\text{Глутамин} + H_2O \longrightarrow \text{Глутамат} + NH_3$$

$$\text{Глутамат} + \text{Пируват} \longrightarrow \alpha\text{-Кетоглутарат} + \text{Аланин}$$

$$\textbf{Глутамин} + H_2O + \text{Пируват} \longrightarrow \alpha\text{-Кетоглутарат} + \textbf{NH}_3 + \textbf{Аланин}$$

Первая реакция катализируется **глутаминазой**, вторая — **АЛТ**. В энтероцитах **амидная группа глутамина превращается в аммиак**, а **аминогруппа глутамина — в аминогруппу аланина**.

10. В почках глутамин также подвергается действию **глутаминазы** и расщепляется на аммиак и глутамат, который реабсорбируется и возвращается в клетки тканей. **Глутаминаза почек активируется при ацидозе**, полученный аммиак используется для нейтрализации кислых продуктов и образования аммонийных солей, которые экскретируются с мочой.

Экскреция солей аммония в норме составляет около **0,5 г/сут**.

Эта реакция **защищает организм от потери** с мочой **ионов Na^+ и K^+**, которые также могут использоваться для выведения избытка анионов.

11. Еще одной реакцией обезвреживания аммиака в мозге и некоторых других органах является **восстановительное аминирование α-кетоглутарата** под действием глутаматдегидрогеназы, катализирующей обратимую реакцию. Однако этот путь обезвреживания аммиака в тканях используется слабо, хотя, если учитывать последующее образование глутамина, является выгодным для клеток, так как способствует **обезвреживанию сразу 2 молекул NH_3**:

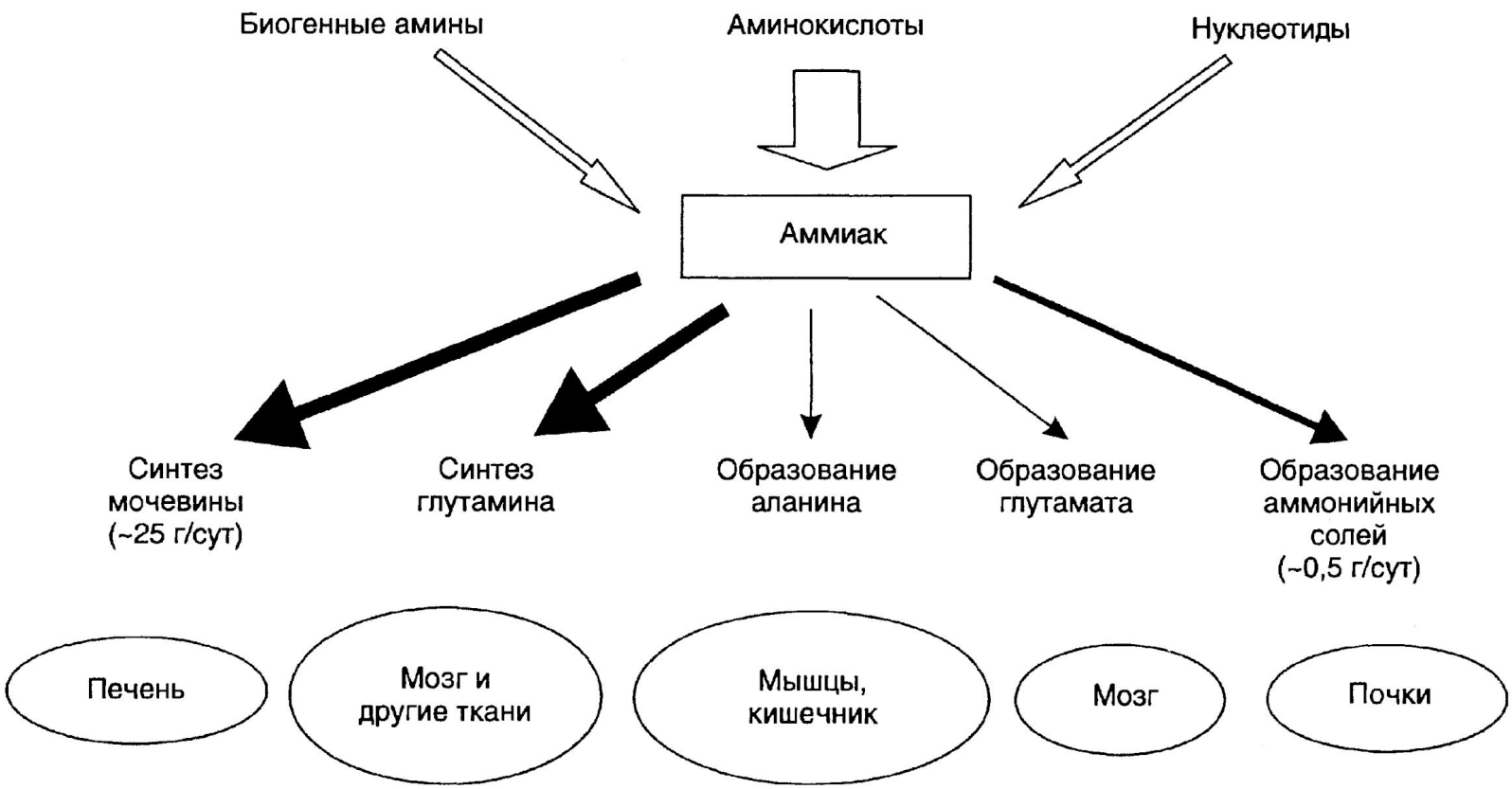
12. Из мышц и некоторых других тканей **избыток азота выводится в виде аланина**. Образование аланина в этих органах можно представить следующей схемой:

Аминогруппы разных аминокислот посредством реакций трансаминирования переносятся на пируват, источником которого служат безазотистые остатки аминокислот, а также глюкоза. Особенно **много аланина выделяют мышцы** в силу их большой массы, а также потому, что работающие мышцы часть энергии получают за счет распада аминокислот. Образовавшийся **аланин поступает в печень, где подвергается непрямому дезаминированию**. Полученный аммиак обезвреживается, а **пируват включается в глюконеогенез. Глюкоза из печени поступает в ткани** и там в процессе гликолиза окисляется до пирувата. Образование аланина в мышцах, его перенос в печень и перенос глюкозы, синтезированной в печени в обратном направлении составляют **глюкозо-аланиновый цикл** (см. рис. 9.5).

13. **В печени** аммиак обезвреживается путем связывания с CO_2 и **образования карбамоилфосфата**. Реакцию катализирует **карбамоилфосфатсинтетаза** I, которая использует 2 моль АТР. Фермент локализован в митохондриях гепатоцитов. Продукт реакции – **карбамоилфосфат – используется** затем в орнитиновом цикле Кребса–Гензелейта **для синтеза мочевины**.

14. Основная часть **аммиака для карбамоилфосфатсинтетазы** I поставляется **из кишечника**. Кроме того, аммиак может **образоваться** и в самих **гепатоцитах** путем **дезаминирования аминокислот, а также гидролиза глутамина**.

Основные источники и пути обезвреживания аммиака



Орнитиновый цикл. Биологическая роль синтеза мочевины

1. **Мочевина** - основной конечный продукт азотистого обмена, в составе которого из организма выводится избыток азота. **Экскреция мочевины в норме составляет около 25 г/сут**. Синтезируется только в печени.

2. Катаболизм аминокислот и образование аммиака происходят во многих тканях. Для **транспорта азота из тканей в печень** используется 3 соединения: **глутамин**, **аланин** и **аммиак**.

3. **Орнитиновый цикл** в печени выполняет 2 функции:

- **превращение азота аминокислот в мочевину**, которая экскретируется и **предотвращает накопление** токсичных продуктов, главным образом **аммиака**;
- **синтез аргинина** и пополнение его фонда в организме.

4. **Полный набор ферментов орнитинового цикла есть только в гепатоцитах**.

5. **В последней реакции цикла**, которая происходит только в печени, под действием аргиназы **аргинин распадается на мочевину и орнитин**. Орнитин вновь поступает в митохондрии и повторно включается в цикл синтеза мочевины.

6. Молекула мочевины содержит 2 атома азота:

- **первый атом N*** (рис. 9.6) поступает в цикл в виде **аммиака**, образующегося в митохондриях. Реакция катализируется митохондриальной карбамоилфосфатсинтетазой I (цитоплазматическая карбамоилфосфатсинтетаза II участвует в синтезе пиримидинов).
- **второй атом N**** (см. рис. 9.6) **вводится в мочевину из аспарагиновой кислоты**.

Синтез мочевины – путь обезвреживания и выведения токсичного аммиака

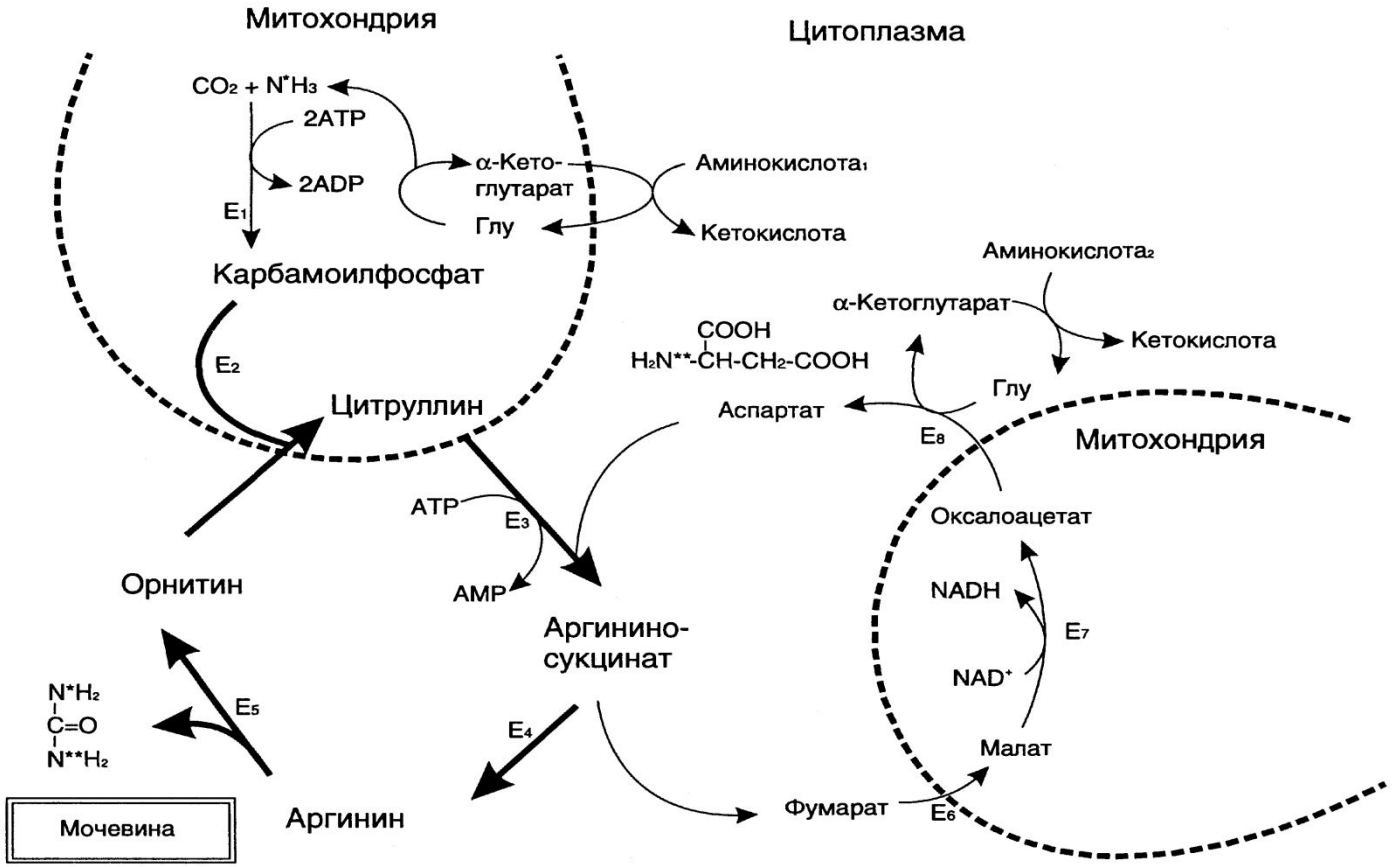


Рис. 9.6. Пути азота аминокислот в орнитиновый цикл Кребса–Гензелейта.
E_1 – карбамоилфосфатсинтетаза I; E_2 – орнитинкарбамоилтрансфераза; E_3 – аргининосукцинатсинтетаза;
E_4 – аргининосукцинатлиаза; E_5 – аргиназа; E_6 – фумараза; E_7 – малатдегидрогеназа; E_8 – аспартатаминотрансфераза.

Пути обмена безазотистого остатка аминокислот

1. В результате катаболизма всех аминокислот образуется 6 веществ, вступающих в общий путь катаболизма (рис. 9.9): пируват, ацетил-КоА, α-кетоглутарат, сукцинил-КоА, фумарат, оксалоацетат.

2. Аминокислоты, которые превращаются в пируват и промежуточные продукты ЦТК (α-кетоглутарат, сукцинил-КоА, фумарат, оксалоацетат), могут превращаться в итоге в оксалоацетат и **использовать-ся в процессе глюконеогенеза**. Эти аминокислоты образуют группу **гликогенных аминокислот**.

3. **Образование глюкозы из аминокислот стимулирует гормон кортизол**, который индуцирует синтез ферментов глюконеогенеза в печени.

4. **Кетогенные аминокислоты – Лиз, Лей, Иле, Три, Фен, Тир** – в процессе катаболизма **превращаются в ацетоацетат или ацетил-КоА** и могут быть **источником кетоновых тел**.

5. **Ряд аминокислот используется и для синтеза глюкозы, и для синтеза кетоновых тел,** так как превращаются сразу в 2 продукта – определенный метаболит ОПК и ацетил-КоА (Иле) или ацетоацетат (Три, Фен, Тир). Такие **аминокислоты** называют **смешанными, или гликокетогенными** (см. рис. 9.9).

6. Полное окисление безазотистых остатков аминокислот до углекислого газа и воды реального значения не имеет. **Основным путем их использования является глюконеогенез**. Этот процесс усиливается при голодании и сахарном диабете.

7. Безазотистые остатки аминокислот используются для **восполнения количества метаболитов ОПК**, которое затрачивается на синтез биологически активных веществ. Такие **реакции называют анаплеротическими**. Можно выделить 5 анаплеротических реакций:

1) Аминокислоты $\longrightarrow$ Пируват $\xrightarrow{CO_2}$ Оксалоацетат

Фермент **пируваткарбоксилаза** (кофермент биотин) обнаружен в **печени и мышцах**;

2) Глутамат $\longrightarrow$ α-Кетоглутарат

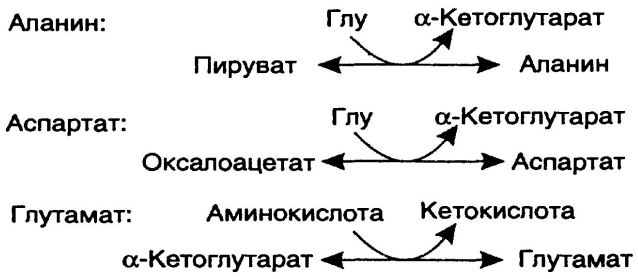
Превращение происходит **во многих тканях** под действием **глутаматдегидрогеназы** или **аминотрансфераз**;

Синтез незаменимых аминокислот

1. **Углеродный скелет** 8 заменимых аминокислот (**Ала**, **Асп**, **Асн**, **Сер**, **Гли**, **Про**, **Глу**, **Глн**) и **цистеина** может синтезироваться из глюкозы (рис. 9.10).

2. α-Аминогруппа вводится в соответствующие α-кетокислоты с помощью реакции трансаминирования. **Универсальным донором α-аминогруппы является глутамат**.

3. Непосредственно путем трансаминирования метаболитов ОПК с глутаматом синтезируются:



4. **Глутамин** синтезируется из глутамата под действием глутаминсинтетазы:

$$\text{Глутамат}+NH_3+ATP+H_2O \rightarrow \text{Глутамин}+ADP+H_3PO_4$$

5. **Аспарагин** синтезируется из аспартата и глутамина под действием аспарагинсинтетазы:

$$\text{Аспартат}+\text{Глн}+ATP+H_2O \rightarrow \text{Аспарагин}+\text{Глу}+AMP+H_4P_2O_7$$

6. **Серин** образуется из 3-фосфоглицерата – промежуточного продукта гликолиза.

7. **Глицин** синтезируется из серина в результате действия серинокситилтрансферазы:

$$\text{Серин}+H_4\text{-фолат} \rightarrow \text{Глицин}+5,10\text{-метилен-}H_4\text{-фолат}+H_2O$$

8. **Пролин** синтезируется из глутамата:

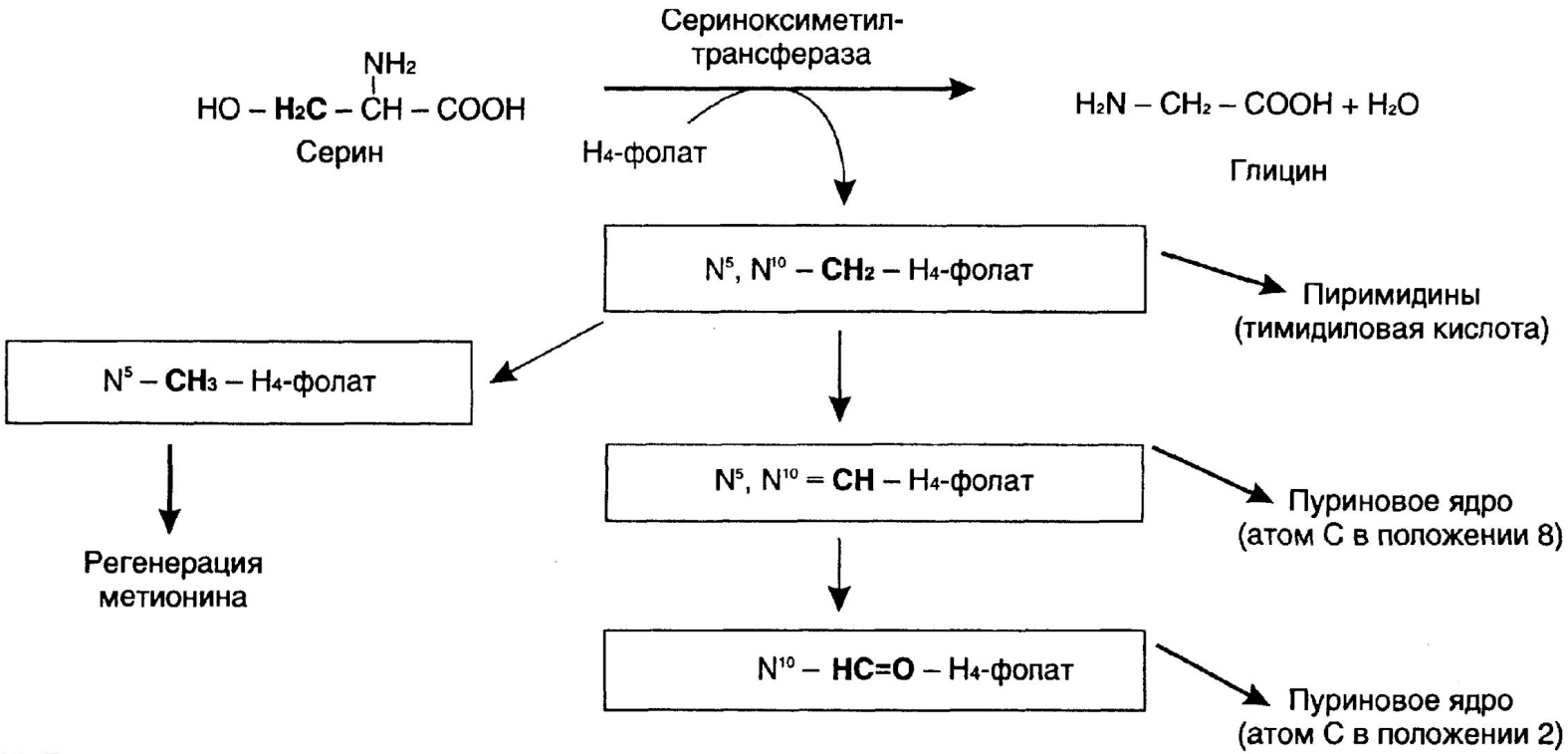
Глутамат → γ-Полуальдегид глутамата → → Пролин

9. **Частично заменимые аминокислоты Арг** и **Гис** синтезируются в небольших количествах, которые не отвечают потребностям организма. **Синтез аргинина** происходит в реакциях орнитинового цикла. **Гистидин** синтезируется из АТР и рибозы.

10. **Условно заменимые аминокислоты Тир** и **Цис** образуются с использованием незаменимых аминокислот:

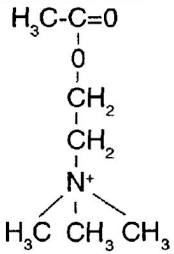
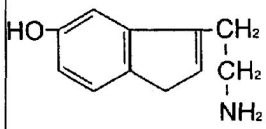
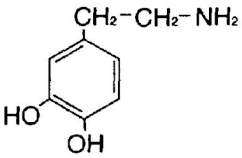
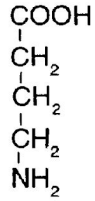
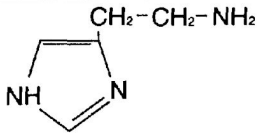
- Фенилаланин → **Тирозин** (под действием фенилаланингидроксилазы).
- Для образования **цистеина** необходима сера, донором которой является метионин. В синтезе используются углеродный скелет и α-аминогруппа серина.

Обмен одноуглеродных фрагментов



Биогенные амины

1. Некоторые **аминокислоты** и их производные **могут подвергаться декарбоксилированию** — отщеплению α-карбоксильной группы. **Продуктами** реакции **являются CO_2 и биогенные амины** (табл. 9.4).

Аминокислоты	Серин	Триптофан	Тирозин	Глутаминовая кислота	Гистидин
Продукты декарбоксилирования	Этаноламин	Триптамин		γ-Аминомасляная кислота	Гистамин
Биологически активные вещества	Ацетилхолин	Серотонин	Дофамин	ГАМК	Гистамин
Формула					
Физиологическая роль	Возбуждающий медиатор вегетативной нервной системы	Возбуждающий медиатор средних отделов мозга	Медиатор среднего отдела мозга	Тормозной медиатор высших отделов мозга	Медиатор воспаления, аллергических реакций, пищеварительный гормон