



СЗГМУ им. И.И.МЕЧНИКОВА
КАФЕДРА БИОЛОГИЧЕСКОЙ И ОБЩЕЙ ХИМИИ

2018 / 2019 уч. год

БИОЛОГИЧЕСКАЯ ХИМИЯ – БИОХИМИЯ ПОЛОСТИ РТА

Раздел 4

ЛК-6

ЛЕКЦИЯ

ОБМЕН АМИНОКИСЛОТ

Доцент АНТОНОВА Ж. В.

ПЛАН ЛЕКЦИИ

I. Переваривание белков и всасывание АК в ЖКТ.

II. Аминокислотный фонд клетки.

III. Метаболизм АК в тканях: общие пути обмена АК (реакции трансаминирования/механизм, прямое и непрямое окислительное дезаминирование, декарбоксилирование; биологическая роль реакций).

IV. Инактивация биогенных аминов (транسمетилирование и окислительное дезаминирование с участием MAO; биологическая роль реакций).

V. Метаболизм АК в тканях: индивидуальные пути обмена АК (восстановительное аминирование, синтез Тир, образование Цис из Met; биологическая роль реакций).

VI. Приложение.

VII. Список литературы.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АК - аминокислоты

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

Гл – SH – глутатион

ГАМК – гамма - аминomásляная кислота

СОЖ – слизистая оболочка желудка

НА – норадреналин

ЛК 6

ФП₁ - флавопротеин первый, или НАДН-дегидрогеназа

α-КГ- альфа-кетоглутарат

КФК - креатинфосфокиназа

Тп – тропонины

МТХ – митохондрии, митохондриальные

sIgA – секреторные иммуноглобулины

I. ПЕРЕВАРИВАНИЕ БЕЛКОВ И ВСАСЫВАНИЕ АК В ЖКТ

1) Белки пищи поэтапно гидролизуются до свободных АК под действием ферментов пищеварительных соков, относящихся к классу гидролаз, п/кл пептидаз:

а) Желудок (желудочный сок):

белки $\xrightarrow{\text{HCl, пепсин}}$ пептоны

б) Полость тонкого кишечника (панкреатический сок):

*трипсин, химотрипсин, эластаза
карбоксипептидазы А и В*

пептоны $\xrightarrow{\hspace{15em}}$ олигопептиды + АК

в) пристеночно на энтероцитах (кишечный сок): (VПрилож. Рис.4)

олигопептиды $\xrightarrow{\text{аминопептидазы, ди- и трипептидазы}}$ АК

ЛК 6

I. ПЕРЕВАРИВАНИЕ БЕЛКОВ И ВСАСЫВАНИЕ АК В ЖКТ

2) Пептидазы обладают относительной субстратной специфичностью, но с большей скоростью гидролизуют связи между определенными АК (VI.Прилож. Рис 1, 2).

3) В зависимости от положения пептидной связи, которую ферменты расщепляют они делятся на: **эндопептидазы** (пепсин, трипсин, химотрипсин, эластаза,) и **экзопептидазы** (карбоксипептидазы А и В, аминопептидазы);

3) Пепсин и панкреатические ферменты вырабатываются в неактивной форме (защита тканей). Механизм их активации - **частичный протеолиз**: отщепляется концевой олигопептид, изменяется конформация, формируется активный центр.

4) Кишечные ферменты синтезируются в энтероцитах сразу в активной форме.

I. ПЕРЕВАРИВАНИЕ БЕЛКОВ И ВСАСЫВАНИЕ АК В ЖКТ

4) От пептидаз СОЖ и кишечника защищают **муцины**, образующие гидратированный слой **слизи**, а снаружи клеток СО - гетерополисахариды, к-е не расщепляются пептидазами.

5) **АК** всасываются в тонком кишечнике (как и в клетках др. тканей) **вторично-активным транспортом** (в СО и мембранах др. клеток есть 5 специфических белков-транспортеров).

6) Часть **АК** – в лимфу, а остальные в кровь.

7) Из крови **АК** захватываются клетками, где поддерживается **пул L-АК**.

II. АМИНОКИСЛОТНЫЙ ФОНД КЛЕТКИ

ИСТОЧНИКИ ПОСТУПЛЕНИЯ АК:

- 1) белки пищи;
- 2) белки тканей
- 3) синтез заменимых АК

ПУТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АК:

- 1) синтез белков тканей, ферментов, гормонов, антител и др.;
- 2) синтез пептидов (Гл-SH, ансерин, карнозин, и др.);
- 3) синтез небелковых азотсодержащих в-в (гем, пурины, пиримидины, ниацин, НАД+, креатин, холин, меланины и др.);
- 4) образование биогенных аминов (ГАМК, гистамин и др.);
- 5) гормонов - производных АК (Т3, Т4, катехоламинов, мелатонина);
- 6) синтез других АК;
- 7) получение энергии (через дезаминирование АК → АТФ);
- 8) синтез глюкозы (глюконеогенез), липидов, кетоновых тел;
- 9) реакции детоксикации (используются Глу, Асп, Глн, Гли, Мет).

III. Метаболизм АК в тканях: общие пути обмена АК

1. ТРАНСАМИНИРОВАНИЕ –

это реакции переноса аминогруппы с АК на α -кетокислоту, с образованием новой кетокислоты и новой АК.

(откр. А.Е. Браунштейном и М.Г. Крицман, 1937 г.) (VI.Прилож. рис.3).

а) Наиболее активные трансферазы:

- ❖ АСТ (цитозольная и митохондр.формы) в клетках сердца и печени;
 - ❖ АЛТ (цитозольная форма) в клетках печени и сердца
- } индикаторн. ферменты

б) В целях **ЭНЗИМОДИАГНОСТИКИ** определяют:

- ❑ отношение АСТ/АЛТ в крови – коэфф-нт де Ритиса ($N \sim 1.33 \pm 0.42$)
- ❖ При гепатите: активность АЛТ > АСТ, к-т де Ритиса ↓ до ~ 0.6;
- ❖ При инфаркте: активность АСТ > АЛТ, к-т де Ритиса >2; + доп. КФК, Тп
- ❑ АСТ и АЛТ в смешанной слюне (наряду с др. индик. Ферм.)
- ❖ При деструктивном пародонтите (средн. и тяж. степ.) повыш. в 10-ки раз.

Рис. 1. РЕАКЦИИ ТРАНСАМИНИРОВАНИЯ

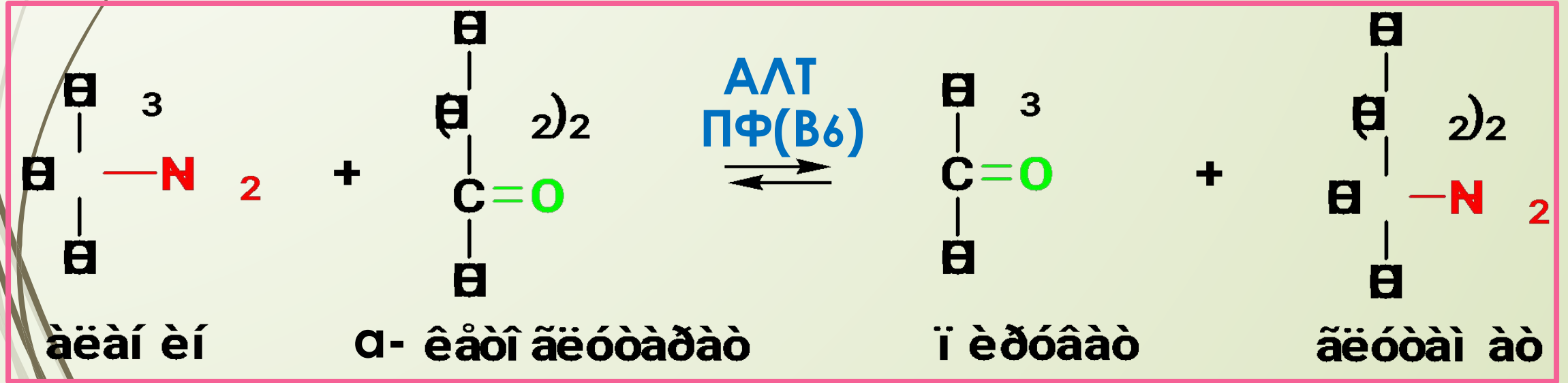
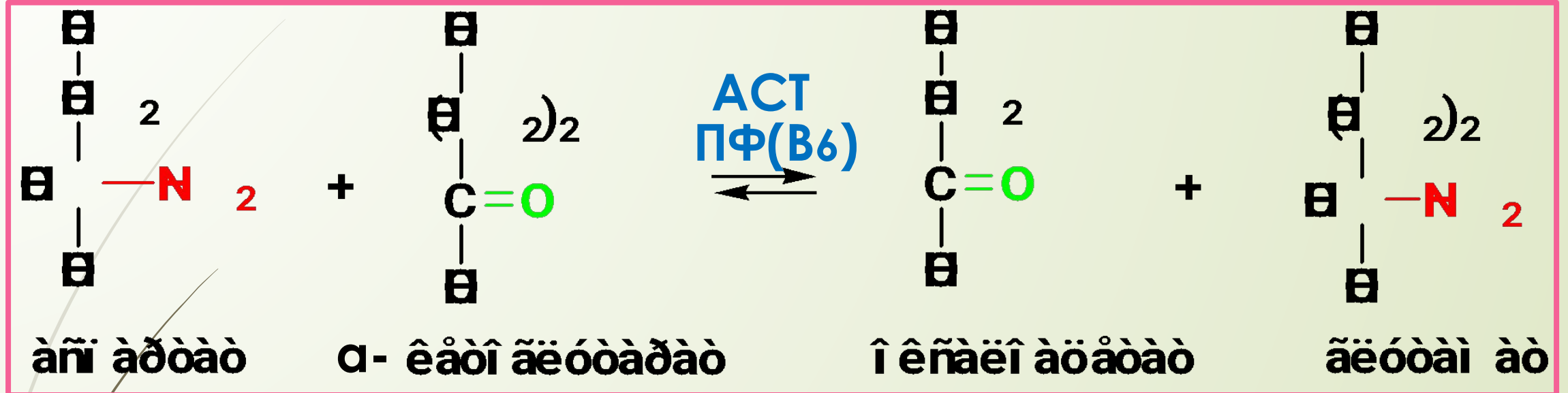
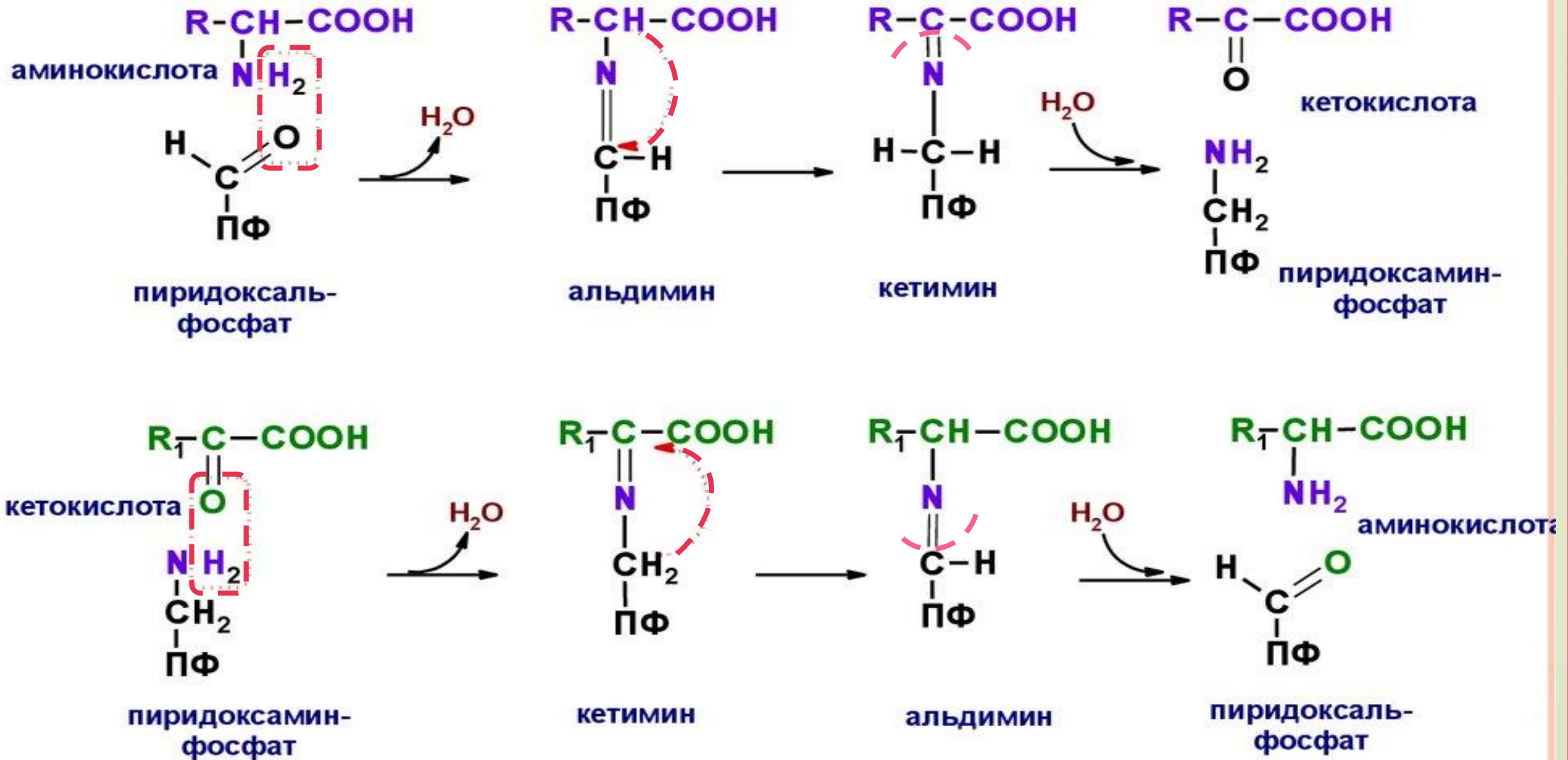


Рис.2 Механизм трансаминирования (Браунштейн А.Е. и Шемякин М.М.)



Б/РОЛЬ РЕАКЦИЙ ТРАНСАМИНИРОВАНИЯ

- 1) **Образование заменимых АК из α -кетокислот (α -КГ- коллектор, собирает аминокетогруппы; Глу - универсальный донор α -аминогрупп).**
- 2) **Является реакцией 1-го этапа непрямого окислительного дезаминирования**



III. Метаболизм АК в тканях: общие пути обмена АК

2. ДЕЗАМИНИРОВАНИЕ –

это реакции отщепления α -аминогруппы от АК в виде NH_3 с образованием α -кетокислоты.

а) Виды дезаминирования: окислительное, восстановительное, гидролитическое, внутримолекулярное. (VI. Прилож. рис. 5, 6, 7, 8)

б) **Прямое** дезаминирование (отщепление NH_3 происходит в одну реакцию), идет только **с ГЛу** (только E: Гл-ДГ активен при физиолог. знач. pH). (Рис. 3)
Есть еще оксидазы L- АК (E-ФМН, опт. pH=10), но их активность низкая.

Непрямое дезаминирование (в 2 этапа)

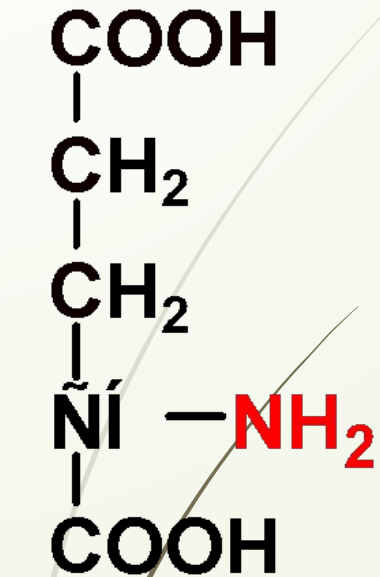
идет для всех остальных АК (трансдезаминирование). (Рис. 4, 5)

в) Глутаматдегидрогеназа (МТХ)- олигомер (6 с/е), регуляторный ф-т:

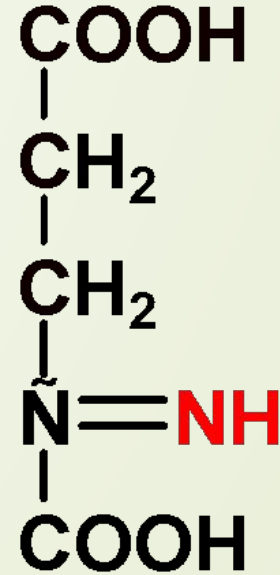
- ◆ НАДН, АТФ, Г ТФ приводят к диссоциации и снижению активности;
- ◆ АДФ активирует, т.е. низкий уровень энергии стимулирует распад АК и использование их в качестве энергетического источника.

ПРЯМОЕ ОКИСЛИТЕЛЬНОЕ ДЕЗАМИНИРОВАНИЕ АК

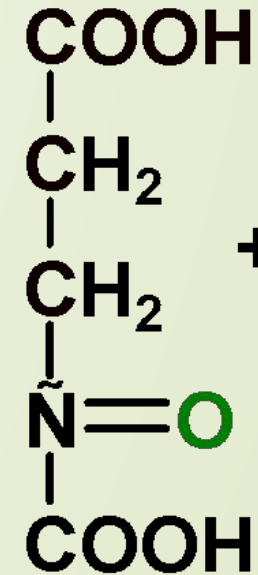
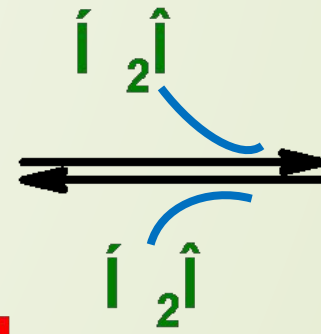
РИС.3



α -кетоглутарат



α -кетоглутарат



α -кетоглутарат



Непрямое окислительное дезаминирование АК

2 этапа:

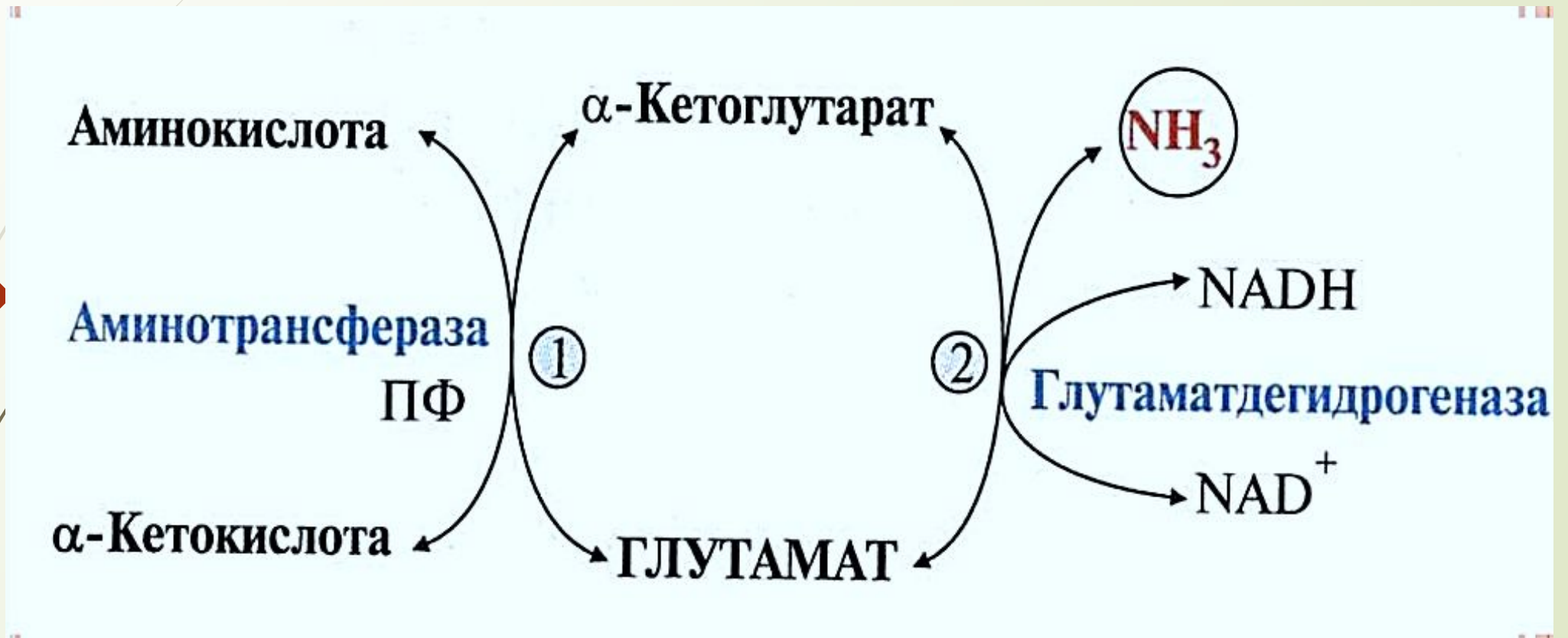
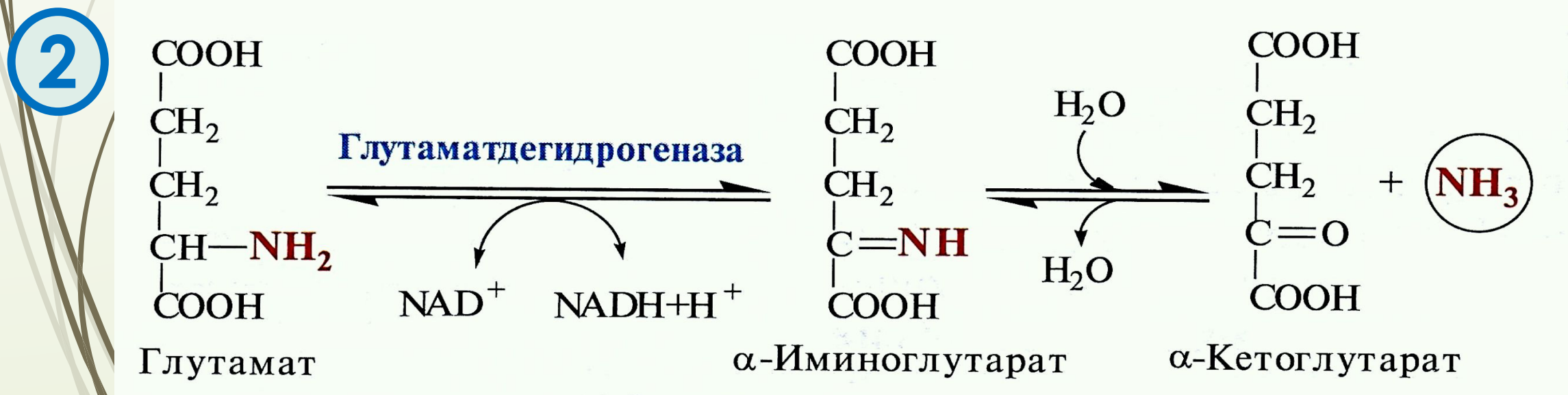
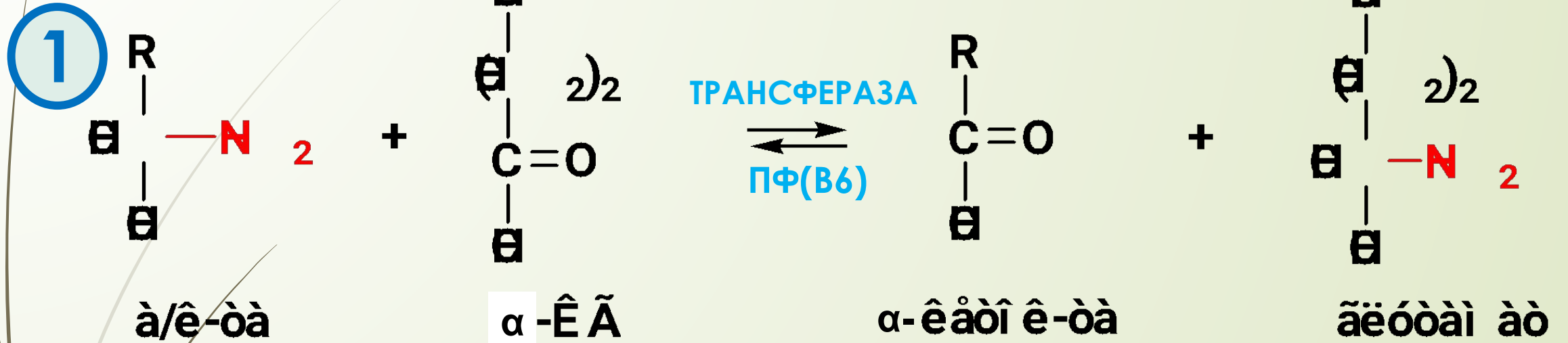


РИС.4

НЕПРЯМОЕ ОКИСЛИТЕЛЬНОЕ ДЕЗАМИНИРОВАНИЕ

РИС. 5



Биологическая РОЛЬ РЕАКЦИЙ ДЕЗАМИНИРОВАНИЯ АК

- 1) Реакции распада АК
- 2) Образование α -кетокислот, к-е могут поступать в ЦТК (ЩУК, α -КГ), идти на синтез глюкозы (ПВК, ЩУК); из ПВК образ. $\text{CH}_3\text{-COSCoA}$, (он может идти в ЦТК, на синтез кетоновых тел).
- 3) Энергетическая (НАДН отдает восстановительные эквиваленты на ФП₁ (ЦПЭ) \rightarrow 3 АТФ)

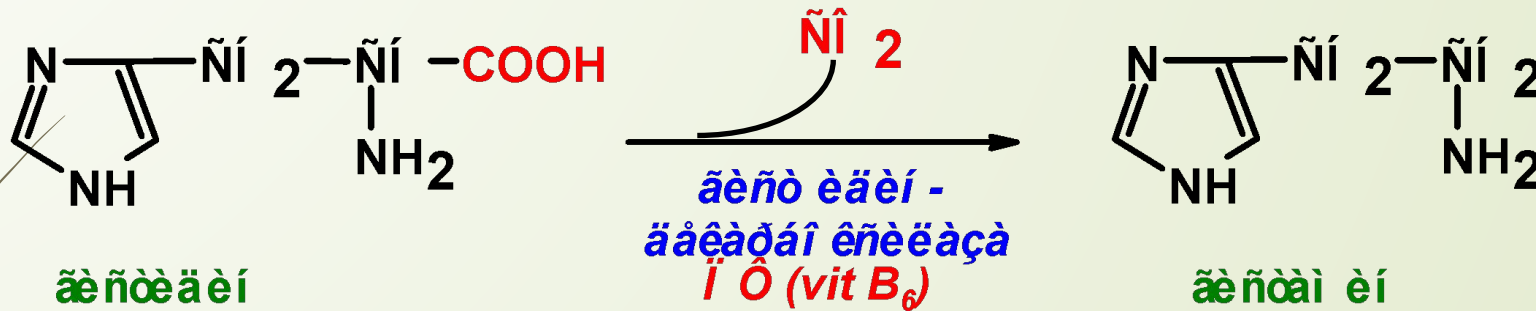


III. Метаболизм АК в тканях: общие пути обмена АК

3. ДЕКАРБОКСИЛИРОВАНИЕ –

это необратимые реакции отщепления от АК α-карбоксильной группы в виде CO₂ с образованием биогенного амина.

а) Декарбоксилирование Гис:



Биологическая роль гистамина:

участвует в воспалительных и аллергических реакциях: способствует расширению сосудов, повышает проницаемость капилляров, вызывает отеки; стимулирует секрецию HCl (через H₂-рецепторы) в желудке, слюны; вызывает сокращение гладкой мускулатуры бронхов (через H₁-рецепторы)

РИС. 6

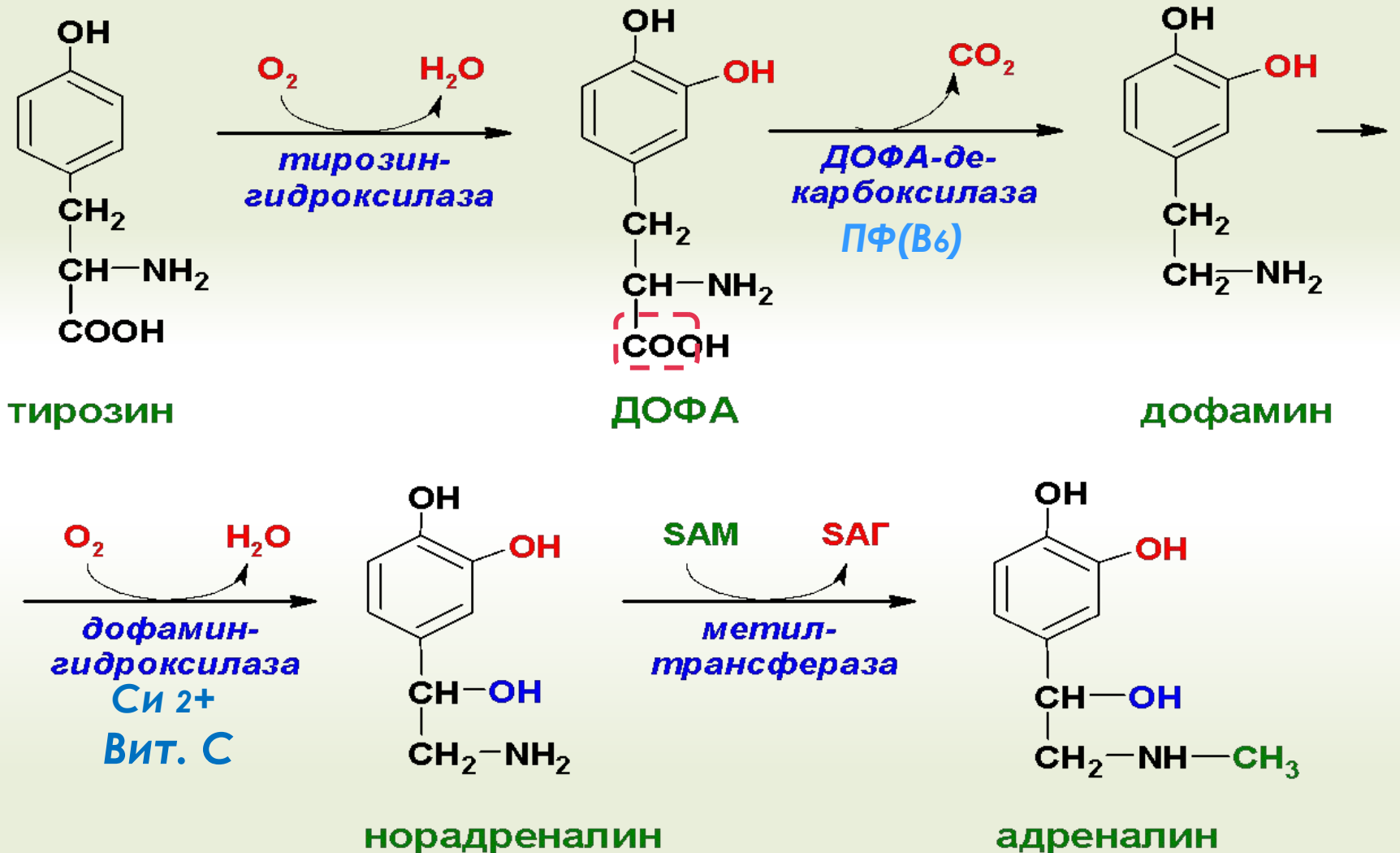
III. Метаболизм АК в тканях: общие пути обмена АК

РИС. 7

б) Декарбоксилирование ДОФА в нервной ткани и надпочечниках

Биологическая роль дофамина:
нейромедиатор среднего отдела мозга;
предшественник НА, адреналина;
имеет сильный сосудосуживающий эффект; при нарушении обмена дофамина-болезнь Паркинсона.

(обмен Тир в меланоцитах. VI.Прилож. Рис.10)



III. Метаболизм АК в тканях: общие пути обмена АК

в) Декарбоксилирование Глу:

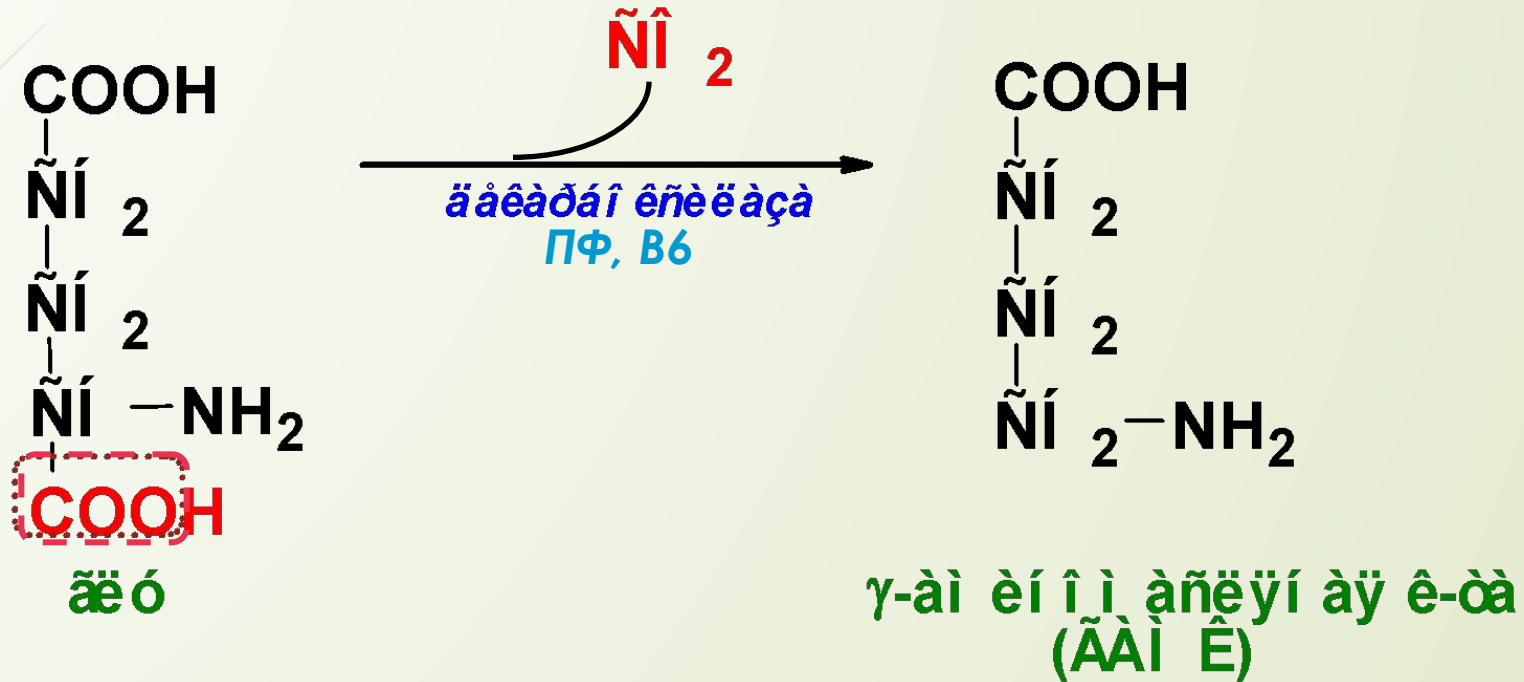


РИС.8

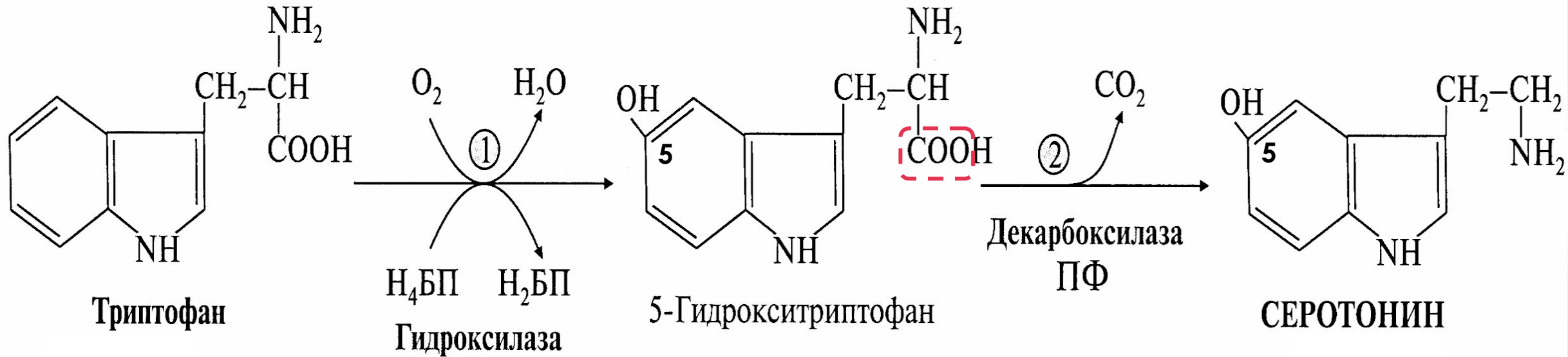
Биологическая роль ГАМК:

основной тормозный медиатор высших отделов мозга;
при недостатке - тревожность, повышенная возбудимость,
судороги в мышцах.

III. Метаболизм АК в тканях: общие пути обмена АК

РИС.9

г) Декарбоксилирование 5-(ОН)-Три (нервная ткань и надпочечники)



Биологическая роль серотонина:

возбужд. нейромедиатор средних отделов мозга, вазоконстриктор, регулирует АД, температуру тела, дыхание, антидепрессант, стимулирует сокращение гладкой мускулатуры. Из серотонина образуется мелатонин (эпифиз).

(VI. Прилож. Рис. 11)

IV. ИНАКТИВАЦИЯ БИОГЕННЫХ АМИНОВ

I. Реакции метилирования (для гистамина, адреналина)

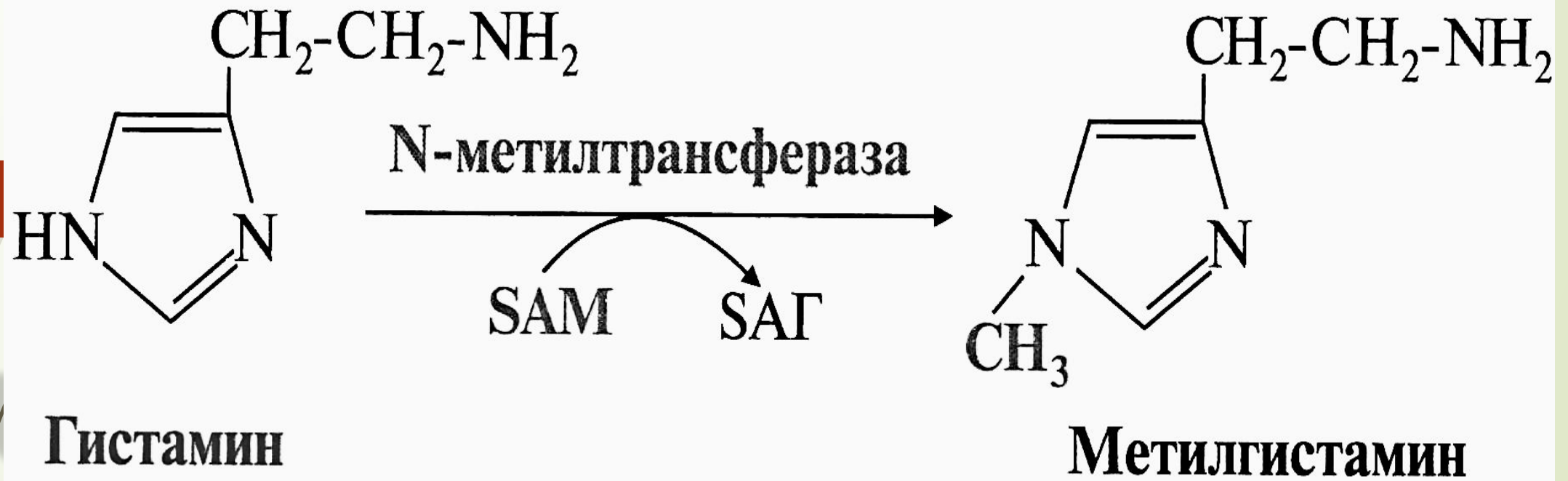
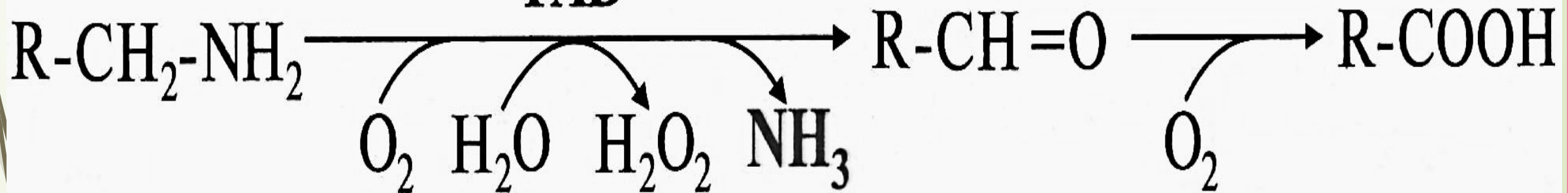


РИС.10

IV. ИНАКТИВАЦИЯ БИОГЕННЫХ АМИНОВ

2. Реакции окислительного дезаминирования (для дофамина, НА, серотонина, ГАМК)

Моноаминоксидаза
(MAO)
FAD

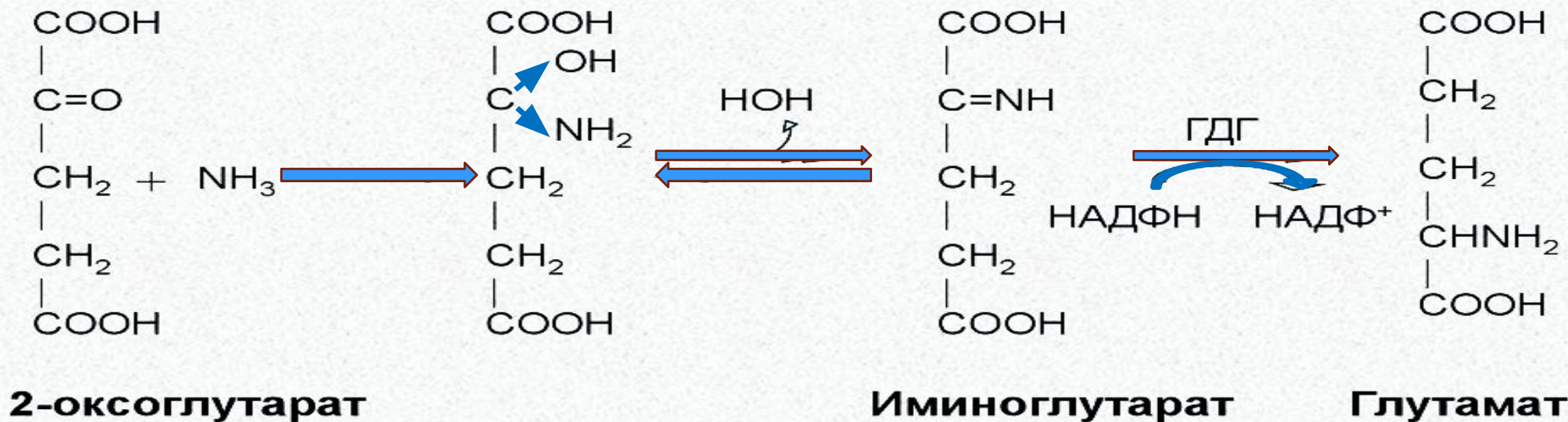


Биологическая роль реакций:

поддержание физиологического уровня биогенных аминов, оказывающих выраженное биологическое действие на организм.

V. Метаболизм АК в тканях: индивидуальные пути обмена АК

РИС.12 а) ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЕ АМИНИРОВАНИЕ (цитоплазма)



Биологическая роль реакции:

образование Глу, к-я является источником аминокрупп для синтеза АК, источником энергии, используется для образования ГАМК, Гл-SH, связывания аммиака и др.

б) СИНТЕЗ ТИРОЗИНА

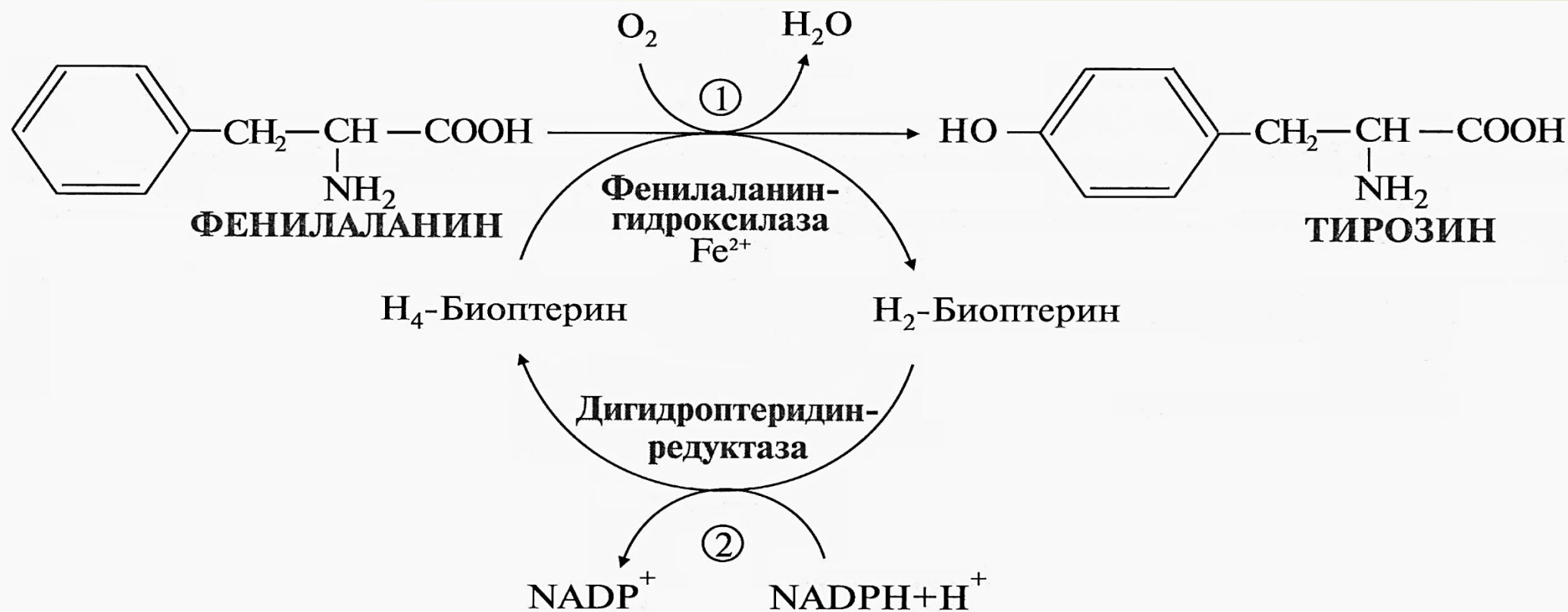


РИС.13

Биологическая роль реакции:

Тир идет на синтез: белков; дофамина (нервная ткань); катехоламинов (мозговой слой надпочечников); фумарата и ацетоацетата (печень); меланина (меланоциты); Т3 и Т4 (щитовидная железа).

V. Метаболизм АК в тканях: индивидуальные пути обмена АК

В) СИНТЕЗ ЦИСТЕИНА ИЗ МЕТИОНИНА

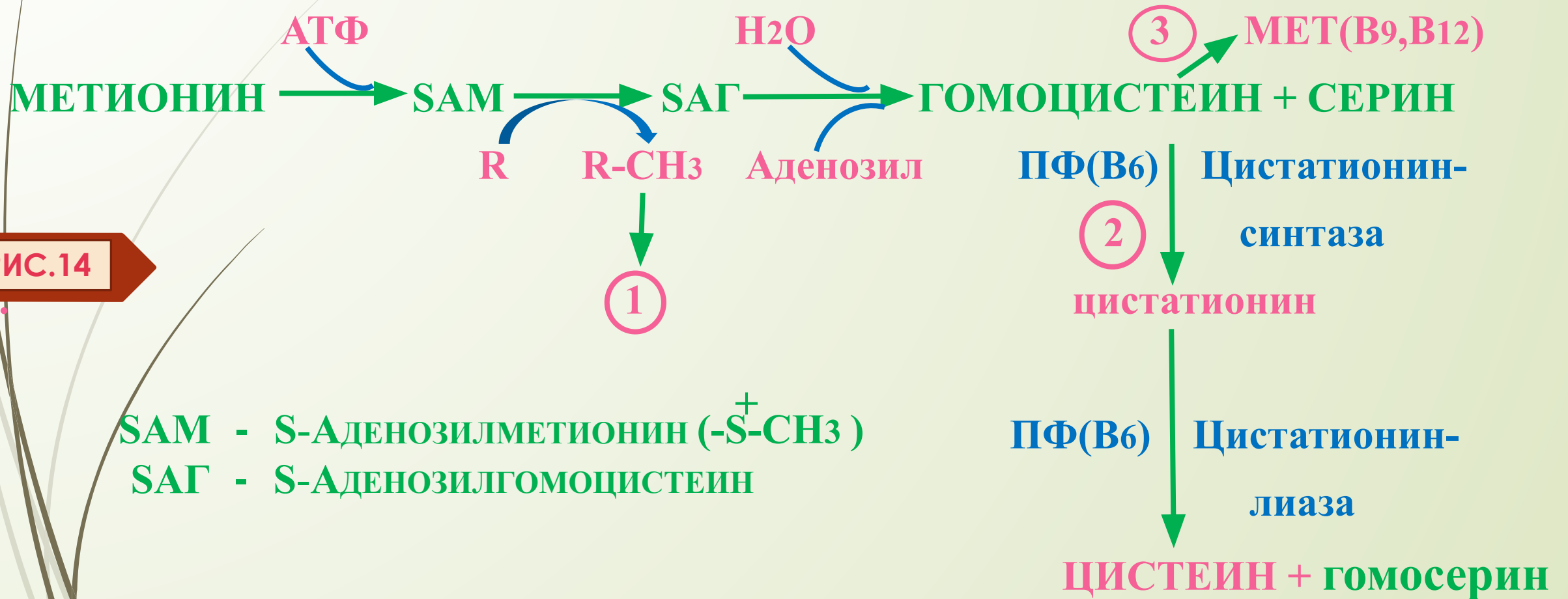


РИС.14

V. Метаболизм АК в тканях: индивидуальные пути обмена АК

1 ТРАНСМЕТИЛИРОВАНИЕ СУБСТРАТОВ (R) НЕОБХОДИМО ДЛЯ:

- ❖ **СИНТЕЗА** адреналина, креатина, холина, пиримидинов, пуринов, мелатонина, карнитина, ацетилхолина (R-CH₃);
- ❖ **ДЕТОКСИКАЦИИ** ксенобиотиков и эндогенных метаболитов

РОЛЬ МЕТ

2 СИНТЕЗ ЦИСТЕИНА

1 - Цистатионинсинтаза (ПФ), 2 - Цистатионинлиаза (ПФ)

РИС.15



3 РЕГЕНЕРАЦИЯ МЕТИОНИНА (серин, В9, В12)

Б/РОЛЬ ЦИСТЕИНА (Цис)

- 1) Цистеин содержат многие ферменты (ДГ, ЩФ), гормоны (кальцитонин, АДГ, инсулин), Гл-SH; Цис идет на синтез таурина, HS-CoA (VI. Прилож. Рис. 9).
- 2) Цис входит в различные белки, в том числе тканей и жидкостей полости рта:
 - а) коллагены (С-концевые пропептиды содержат –S-S– сшивки при созревании КЛГ);
 - б) муцины ЖКТ, в том числе ротовой полости содержат цистеиновые домены и дисульфидные мостики;
 - в) лизоцим, тромбоспондин (самый крупный ГП кости, находится в остеоиде), фибронектин, остеокальцин, Gla-белок матрикса содержат –S--S – связи;
 - г) слюнные цистатины-ингибиторы цистеиновых протеиназ в ротовой полости, содержат ЦИС в активном центре;
 - д) sIgA в слюне, обеспечивающие иммунитет в ротовой полости, насыщены дисульфидными сшивками.

VI. ПРИЛОЖЕНИЕ: ГОМОЦИСТИНУРИЯ

В основе заболевания гомоцистинурия (МКБ 10: E72.1) лежит метаболический блок на пути превращения гомоцистеина в цистатионин, связанный с наследственной недостаточностью фермента цистатион- β -синтазы (CbS), (КФ 4.2.1.13).

- ❖ При нарушении использования гомоцистеина, из него образуется гомоцистин. В тканях и крови накапливается избыток гомоцистеина, метионина, гомоцистина и уменьшается содержание цистатионина, цистина и цистеина (рис.14, 15).
- ❖ При недостатке Цис нарушаются синтез и функции белков, в которые он входит (п.VI).
- ❖ Избыток гомоцистина резко нарушает структуру коллагена и эластина, т.к. тормозит образование нормальных поперечных сшивок в коллагене, блокируя активные группы лизина и оксилизина;

VI. ПРИЛОЖЕНИЕ: ГОМОЦИСТИНУРИЯ

- ◆ Повышенное содержание метаболитов метионина в крови и тканях оказывает токсическое действие на нервную систему.
- ◆ Высокий уровень гомоцист(е)ина оказывает цитотоксическое действие на клетки органов и тканей, негативно влияет на сосудистые стенки, способствует атеросклерозу и тромбозам.
- ◆ Поражается мышечная и соединительная ткани.

ЛК 6

- ◆ Развивается патология глазного аппарата.
- ◆ Наблюдается патология костей и скелета, остеопороз, частые переломы костей.
- ◆ В полости рта: изменение формы и расположения зубов, резорбция десен, выпадение зубов, множественный кариес. Лечение – симптоматическое.

- *Определяют уровень:* Мет, гомоцистина, цистина в плазме крови методом тандемной масс-спектрометрии; гомоцист(е)ина / цистина в моче цианид-нитропруссидным тестом;
- *выполняют:* офтальмоскопию, ЭКГ, ЭХГ, магнитно-резонансную томографию головного мозга, рентгенографию костей скелета, тест на чувствительность к терапии витамином В6;
- *назначают* диетотерапию всем больным с классической гомоцистинурией, связанной с дефектом CbS;
- *диагноз подтверждают* молекулярно-генетическим исследованием гена CBS.

VI. ПРИЛОЖЕНИЕ: рис.1. Специфичность действия пепсина

Желудок
рН 1,5-2,0

ПЕПСИНОГЕН

ПЕПСИН

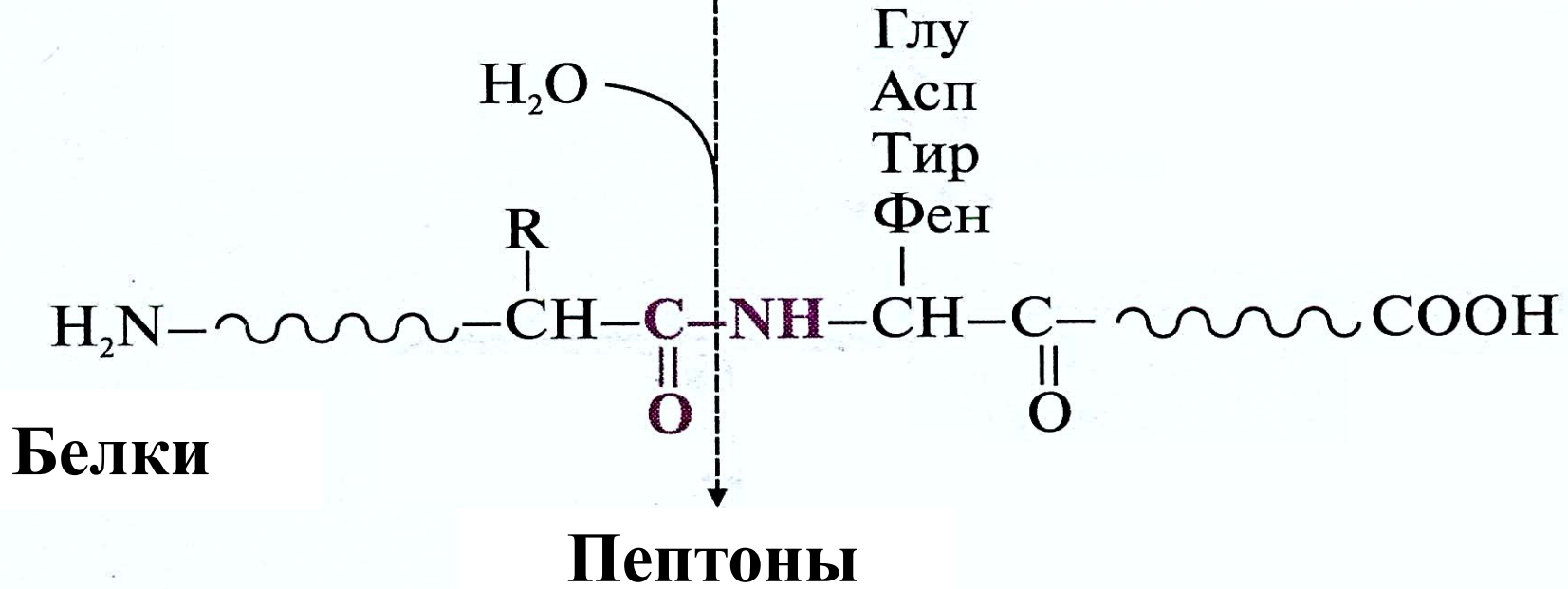


Рис. 1

VI. ПРИЛОЖЕНИЕ: рис. 2. Специфичность действия панкреатических ферментов

Тонкая кишка
pH 8,0

Карбоксипептидаза А, В

Трипсин

Химотрипсин

Эластаза

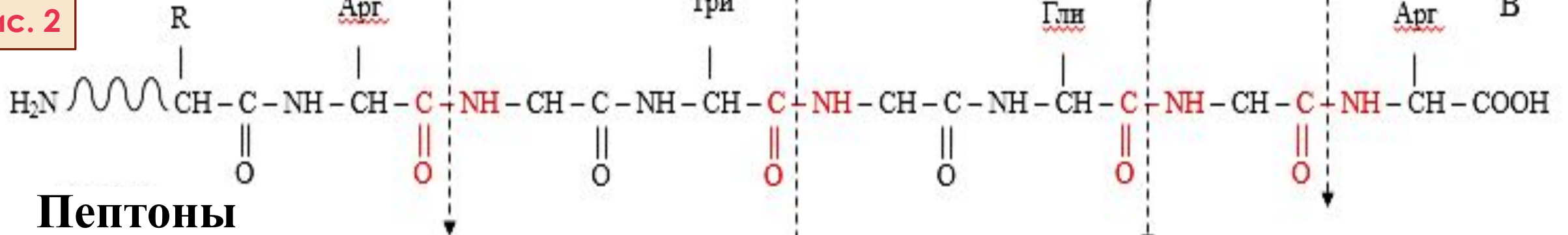
Ала
Вал
Лей
Иле
Аром. АК
А

Лиз
Арг

Фен
Тир
Три

Сер
Про
Ала
Гли

Лиз
Арг
В



Олигопептиды + аминокислоты

VI. ПРИЛОЖЕНИЕ: рис. 3

Александр Евсеевич Браунштейн (1902-1986).



- Открыл и всю жизнь изучал химию и биологическую роль переаминирования аминокислот.
- Вместе с М.М. Шемякиным разработал общую теорию пиридоксальных кофакторов и Е.
- Академик АМН (1945) и АН СССР (1964).

14



М.Г. Крицман
(1905-1971)

Окончила Одесский медицинский институт. Работала в Москве в Биохимическом институте Наркомздрава РСФСР, с 1933 года — во Всесоюзном институте экспериментальной медицины.

В 1937 году, будучи аспиранткой академика А. Е. Браунштейна, открыла реакцию переаминирования в организме — обратимый перенос аминокислот от аминокислот к кетокислотам.

Эта реакция играет важнейшую роль в обмене азотистых соединений в тканях животных, растений, в микроорганизмах. Профессор по специальности «биохимия» (1939).

В 1945 году организовала и возглавила лабораторию ферментов в Институте биологической и медицинской химии АМН СССР.

С 1951 года заведующая лабораторией биохимии Института кардиологии имени А. Л. Мясникова АМН СССР.

VI. ПРИЛОЖЕНИЕ: рис. 4

РИС.4



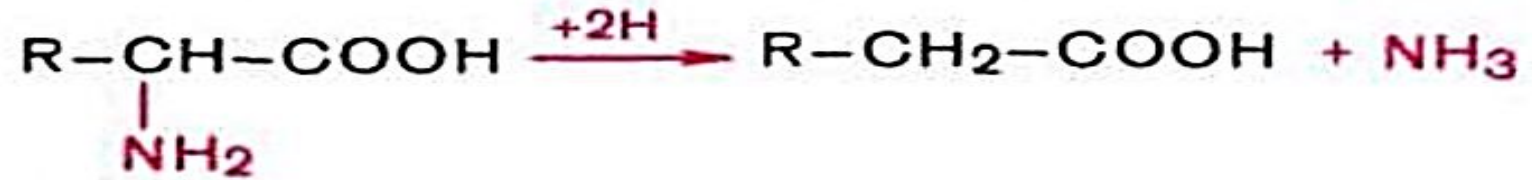
Александр Михайлович
Уголев

Советский учёный, специалист в области физиологии, вегетативных функций и их регуляции. Академик АН СССР по отделению физиологии (1984). Впервые описал пристеночное пищеварение, механизмы самопереваривания. Исследовал эволюцию пищеварительной функции.

Работа А. М. Уголева «Пристеночное (контактное) мембранное пищеварение» была признана как научное открытие и внесена в Государственный реестр открытий СССР под № 15 с приоритетом от декабря 1958 г. За свои работы — в 1990 году был награждён золотой медалью им. И. И. Мечникова.

VI. ПРИЛОЖЕНИЕ: рис.5. Виды реакций дезаминирования

I. Восстановительное дезаминирование



II. Гидролитическое дезаминирование



III. Внутримолекулярное дезаминирование



IV. Окислительное дезаминирование

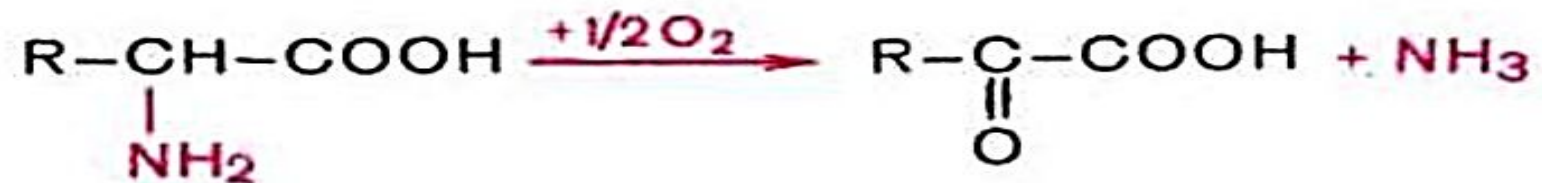
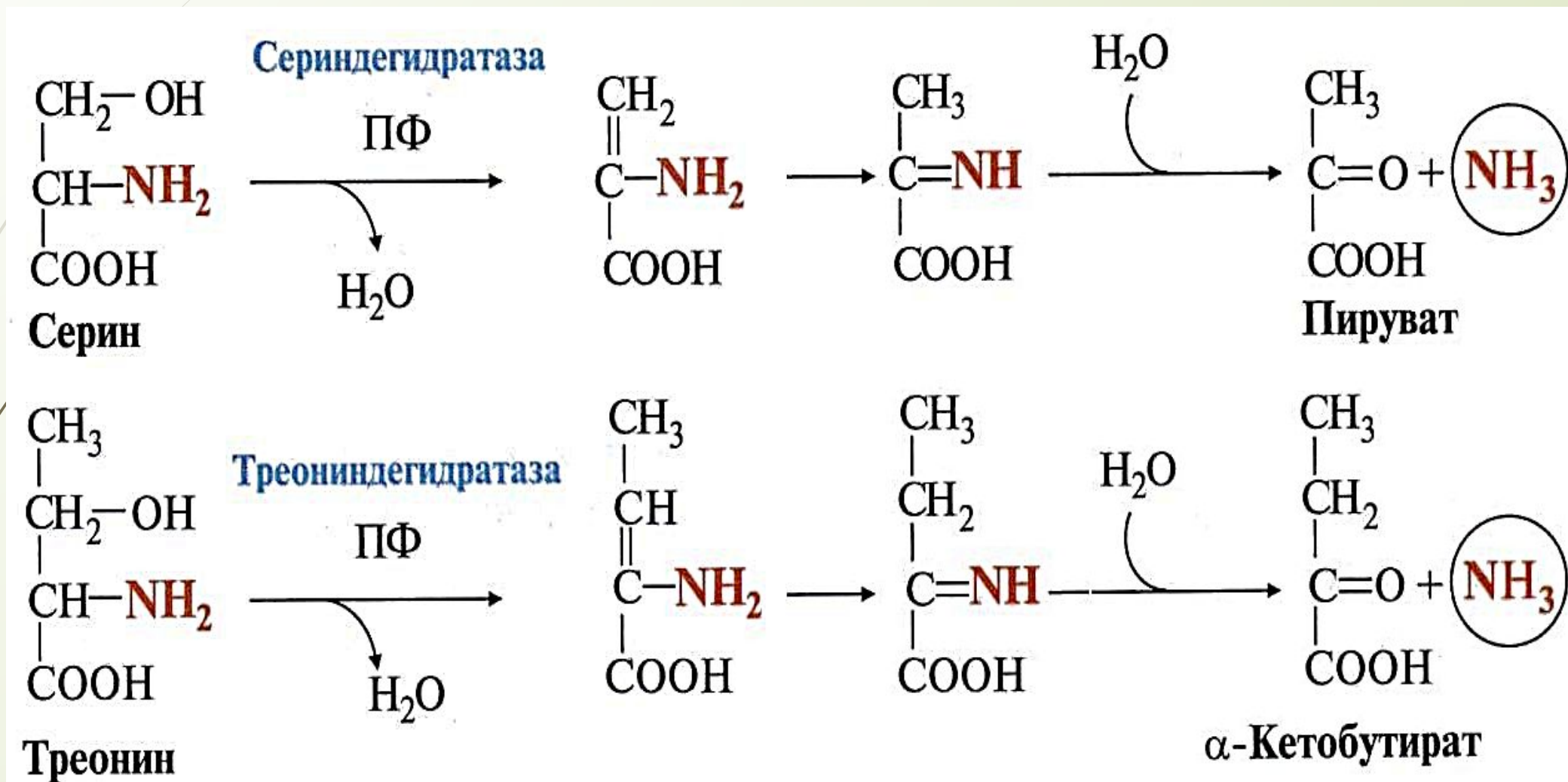


РИС.5

VI. ПРИЛОЖЕНИЕ: рис.6.

Неокислительное дезаминирование Сер,Тре (элиминирующее)

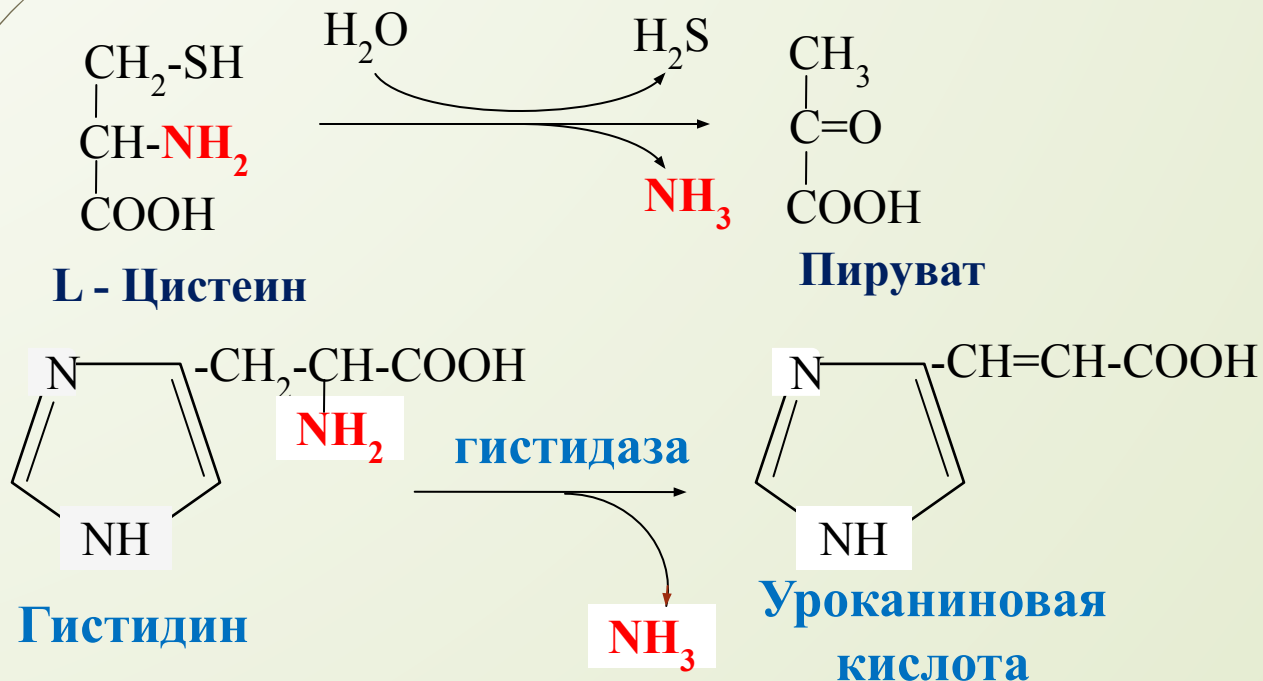
РИС. 6



VI. ПРИЛОЖЕНИЕ: рис.7

Неокислительное дезаминирование ЦИС (цистатионин - γ – лиаза, ПФ,) и неокислительное (внутримолекулярное) дезаминирование Гис (гистидаза)

РИС. 7



VI. ПРИЛОЖЕНИЕ: рис.8

Непрямое дезаминирование АК

с участием цикла ИМФ – АМФ (для мышечной ткани и мозга)

1-трансаминазы, 2-АСТ, 3-аденилосукцинатсинтетаза и аденилосукцинатлиаза, 4-дезаминаза

Инозинмонофосфат

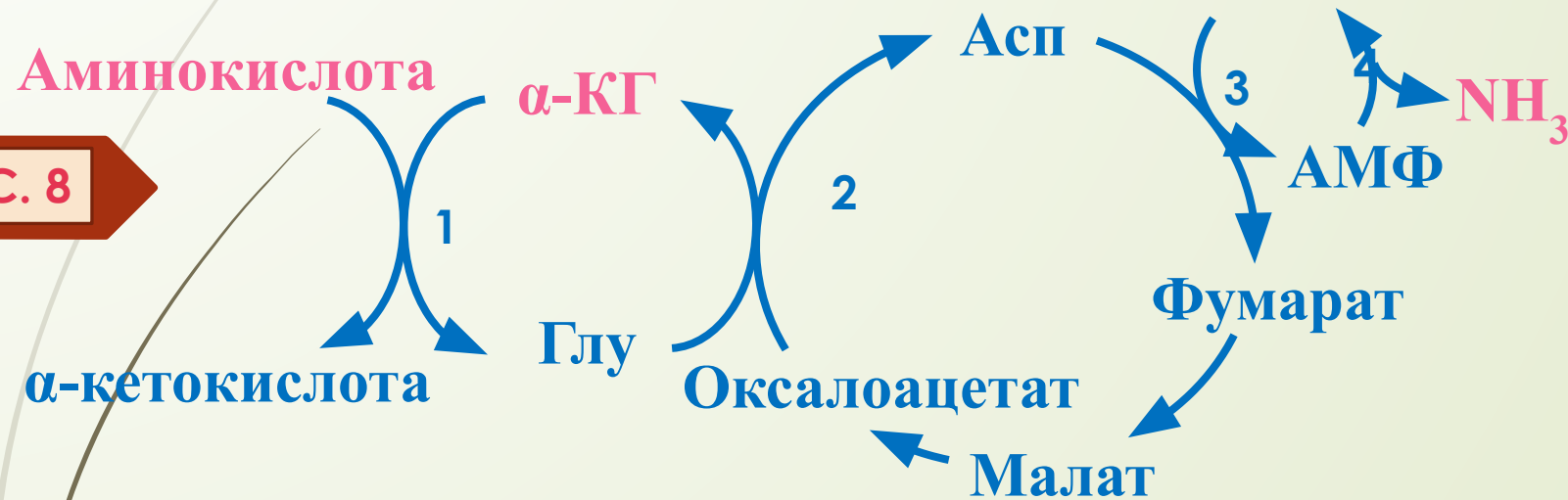


РИС. 8

VI. ПРИЛОЖЕНИЕ: рис.9. Декарбоксилирование серусодержащих АК

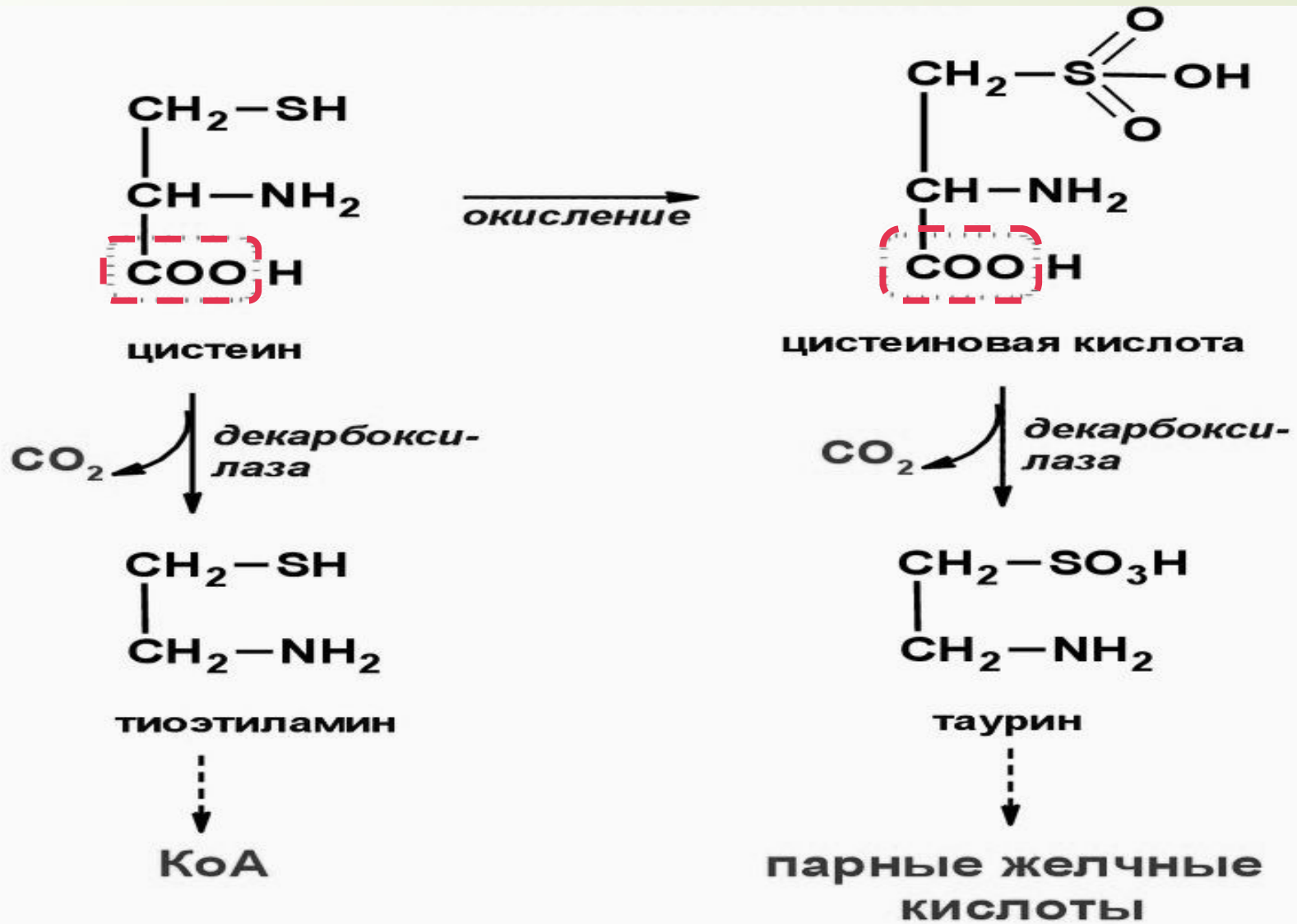
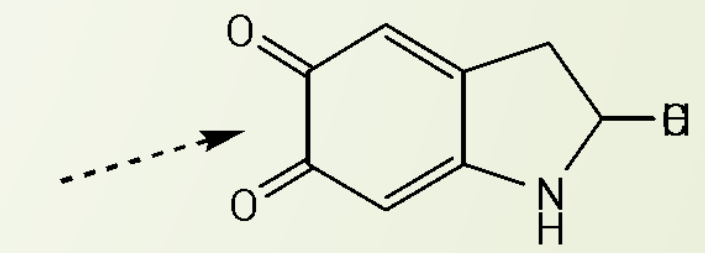
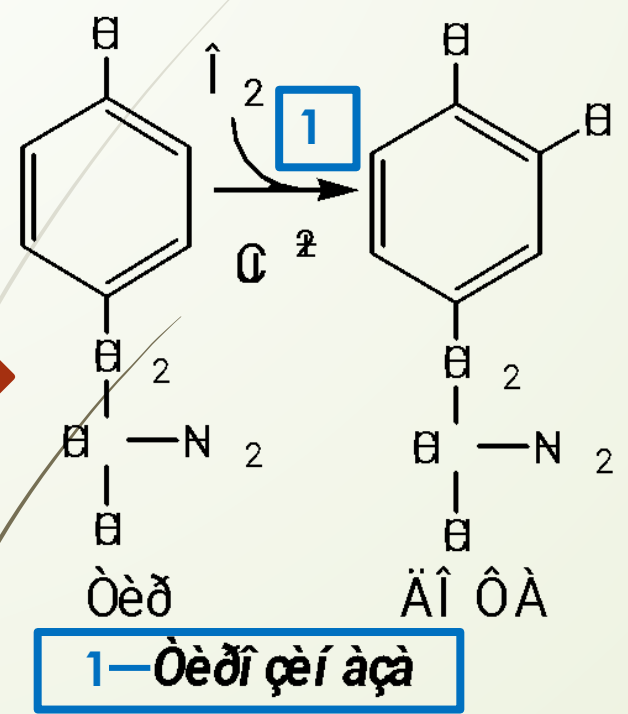


РИС. 9

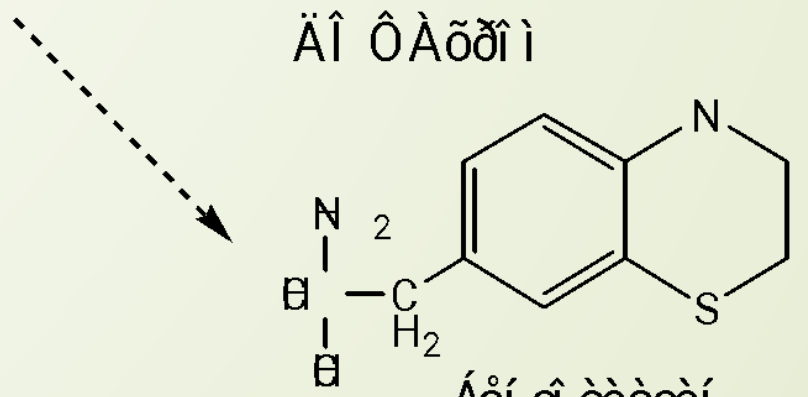
VI. ПРИЛОЖЕНИЕ: рис.10. ОБМЕН Тир в меланоцитах

РИС. 10



Äî ÔÀõďĩ ì

-----> Ýòì àëàí èí û
(÷ãďĩ ûã è êĩ ðè÷í àâûã)



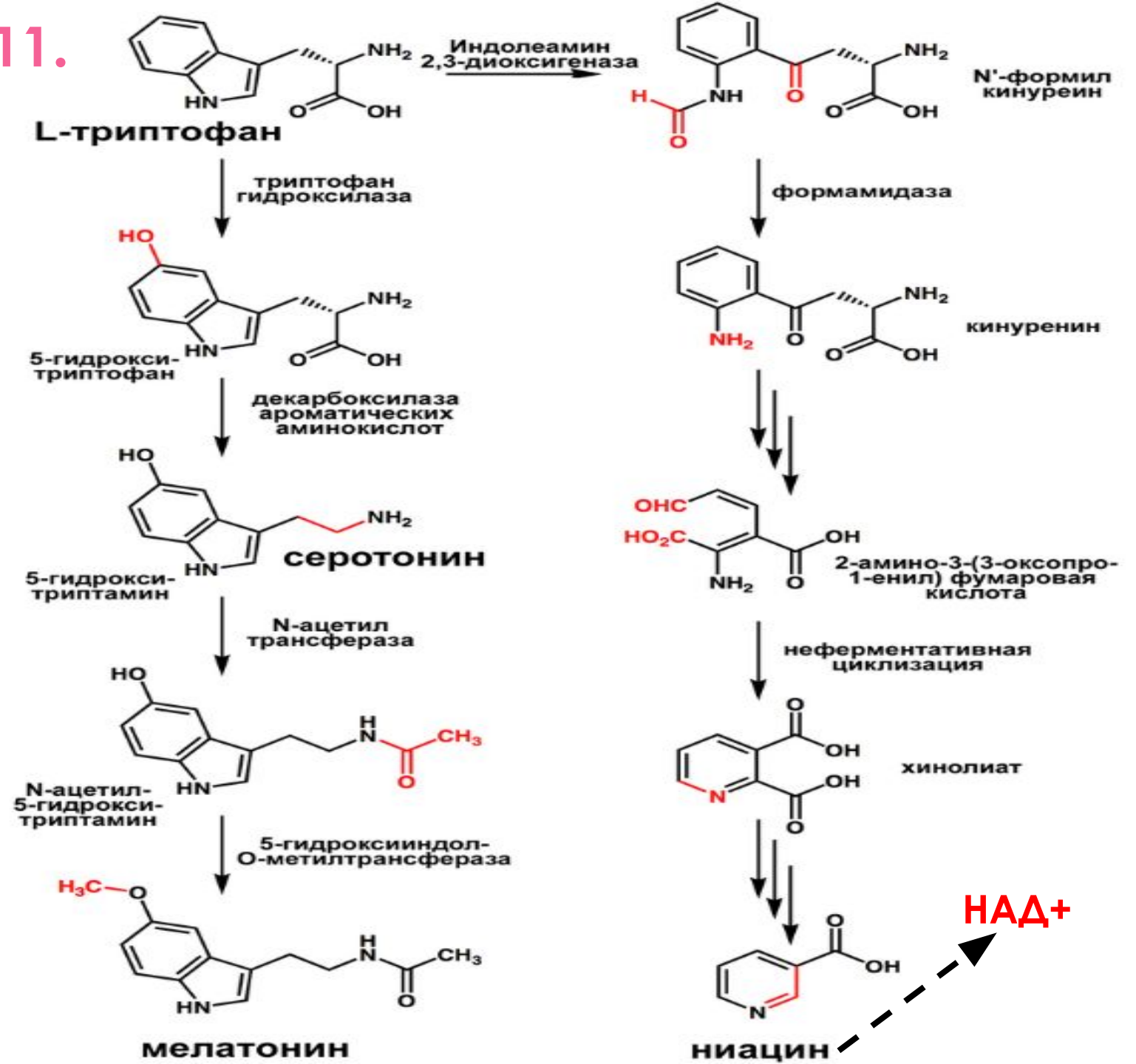
Ááí çĩ òèàçèí

-----> Ôãĩ àëàí èí û
(æãèòûã, êďãñĩ î-êĩ ðè÷í àâûã)

VI. ПРИЛОЖЕНИЕ: рис.11.

Биосинтез мелатонина и ниацина (В3) из Три

РИС.11



Основная литература:

1. а) Биохимия: учебник/ под ред. Е.С. Северина.- М.: ГЭОТАР- Медиа, 2011. - 759 с.: ил. (2006 - 779 с.: ил.), (РАЗДЕЛ 9.п.I-IV,VI-IX)

б) Биохимия [Электронный ресурс] : учебник / под ред. Е. С. Северина. - 5-е изд., испр. и доп. - М. : ГЭОТАР- Медиа, 2015. - <http://www.studmedlib.ru / book / ISBN9785970433126.html> (РАЗДЕЛ 9.п.I-IV,VI-IX)

2. а) Биологическая химия. Биохимия полости рта: учебник / Т.П. Вавилова, А.Е. Медведев. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. - 560 с.: ил., (ЧАСТЬ V, глава 15,16, стр.327-350, 355-376).

б) Биологическая химия. Биохимия полости рта [Электронный ресурс]: учебник / Т.П. Вавилова, А.Е. Медведев - М. : ГЭОТАР- Медиа, 2014. - <http://www.studmedlib.ru / book / ISBN9785970430392.html> (ЧАСТЬ V, глава 15,16; стр.327-350, 355-376).

4. Метаболические нарушения и зубочелюстная система: учебно-методическое пособие для студентов стоматологических факультетов медицинских вузов / под ред. Л.Б. Гайковой, Ж.В. Антоновой, Р.Н. Павловой. - СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И. И. Мечникова, 2017. – 128 с. (стр.49-60)

Дополнительная литература:

1. Биологическая химия: учебник. Т.Т. Березов, Б.Ф. Коровкин. – 3-е изд., перераб. и доп.– М.: Медицина, 1998. – 704 с.: ил. (стр. 409-446, 451-468)
2. Семячкина А.Н., Воскобоева Е.Ю., Воинова В.Ю., Курбатов М.Б., Новикова И.М., Захарова Е. Ю., Новиков П.В. Клинико-генетические аспекты и патогенетические механизмы классической гомоцистинурии у детей. Ж. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2013; т. 58, 3; 30-37.
3. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Боровик Т.Э., Ладодо К.С., Бушуева Т.В., Маслова О.И., Кузенкова Л.М., Журкова Н.В., Звонкова Н.Г. и др. Диетотерапия при наследственных болезнях аминокислотного обмена/ Методическое письмо. Москва. 2013. 97 с. .
4. Гомоцистинурия у детей. Клинические рекомендации. Министерство Здравоохранения РФ. Союз педиатров. 2016.

ЛК- 6

БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ !