



**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**

**ФП<sub>1</sub> - 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  $\alpha$ -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:

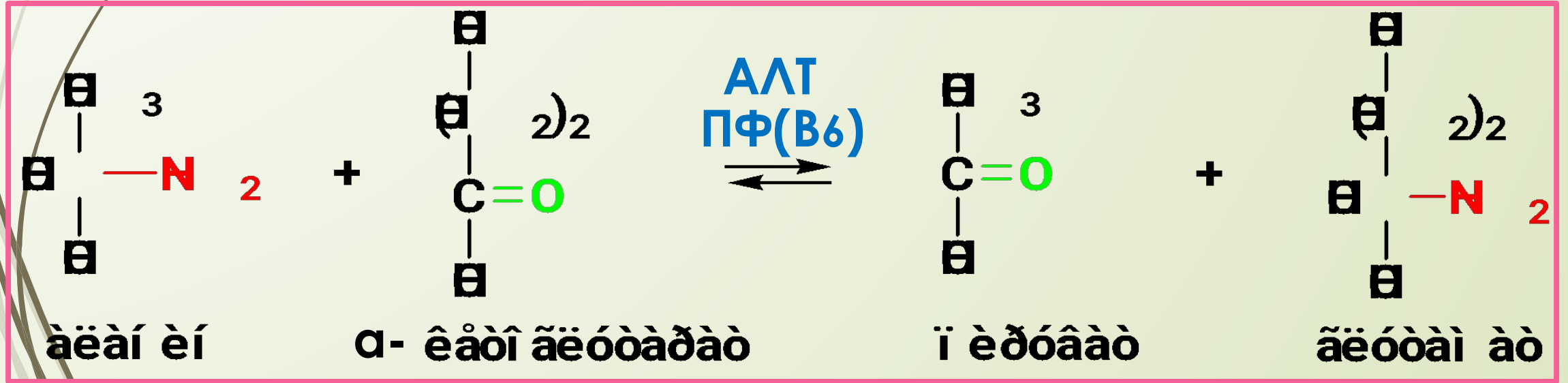
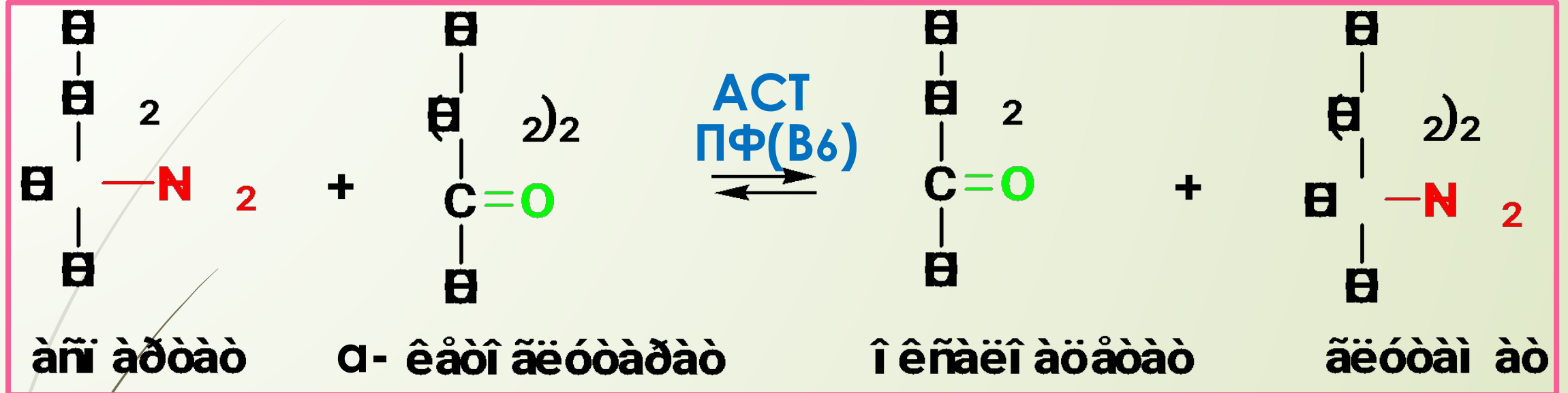
- ❖ АСТ (цитозольная и митохондр. формы) в клетках сердца и печени;
  - ❖ АЛТ (цитозольная форма) в клетках печени и сердца
- } индикаторн. ферменты

б) В целях **ЭНЗИМОДИАГНОСТИКИ** определяют:

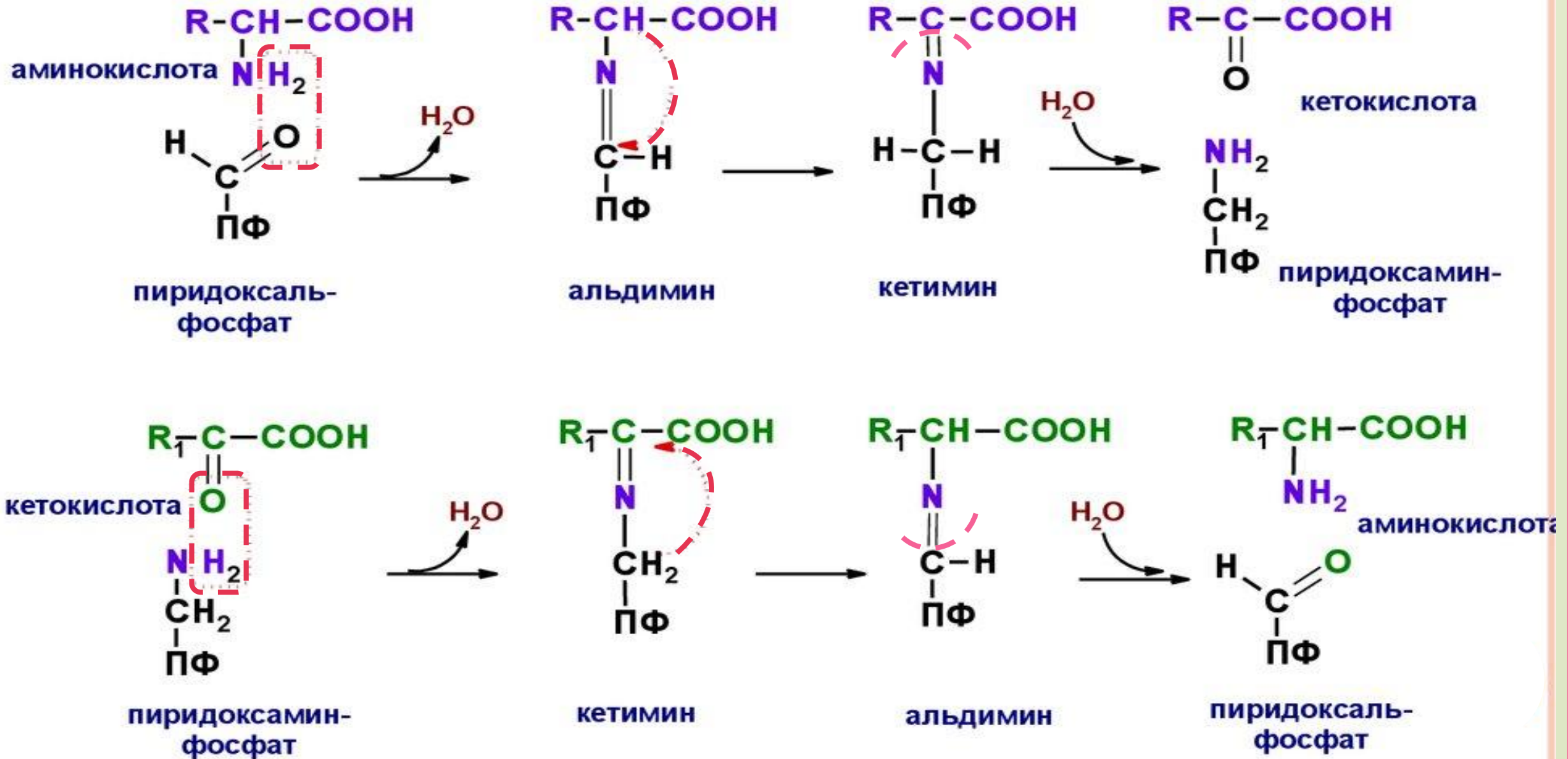
- ❑ отношение АСТ/АЛТ в крови – коэфф-нт де Ритиса ( $N \sim 1.33 \pm 0.42$ )
- ❖ При гепатите: активность АЛТ > АСТ, к-т де Ритиса ↓ до ~ 0.6;
- ❖ При инфаркте: активность АСТ > АЛТ, к-т де Ритиса >2; + доп. КФК, Тп
- ❑ АСТ и АЛТ в смешанной слюне (наряду с др. индик. Ферм.)
- ❖ При деструктивном пародонтите (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  $\alpha$ -кетокислот ( $\alpha$ -КГ- коллектор, собирает аминокислоты; Глу - универсальный донор  $\alpha$ -аминогрупп).**
- 2) **Является реакцией 1-го этапа непрямого окислительного дезаминирования**



# III. Метаболизм АК в тканях: общие пути обмена АК

## 2. ДЕЗАМИНИРОВАНИЕ –

это реакции отщепления  $\alpha$ -аминогруппы от АК в виде  $\text{NH}_3$  с образованием  $\alpha$ -кетокислоты.

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

б) **Прямое** дезаминирование (отщепление  $\text{NH}_3$  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 активизирует, т.е. низкий уровень энергии стимулирует распад АК и использование их в качестве энергетического источника.



# Непрямое окислительное дезаминирование АК

## 2 этапа:

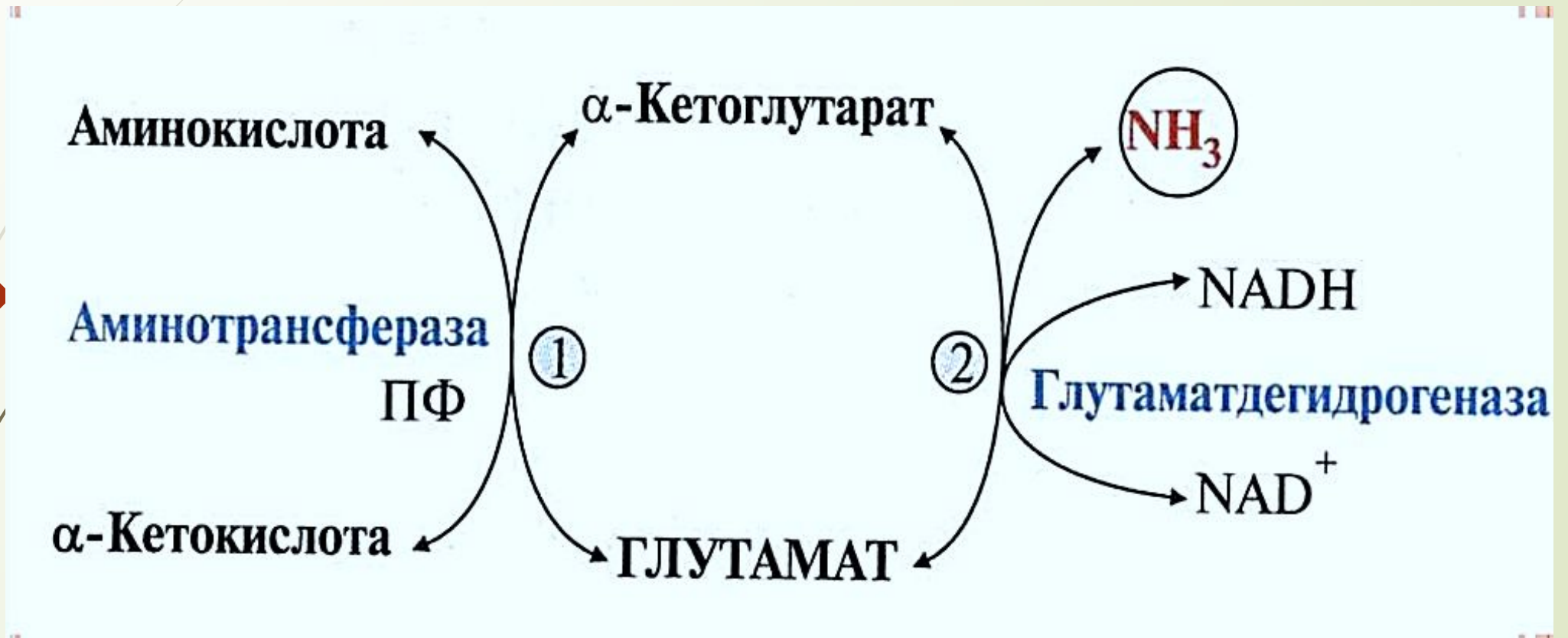
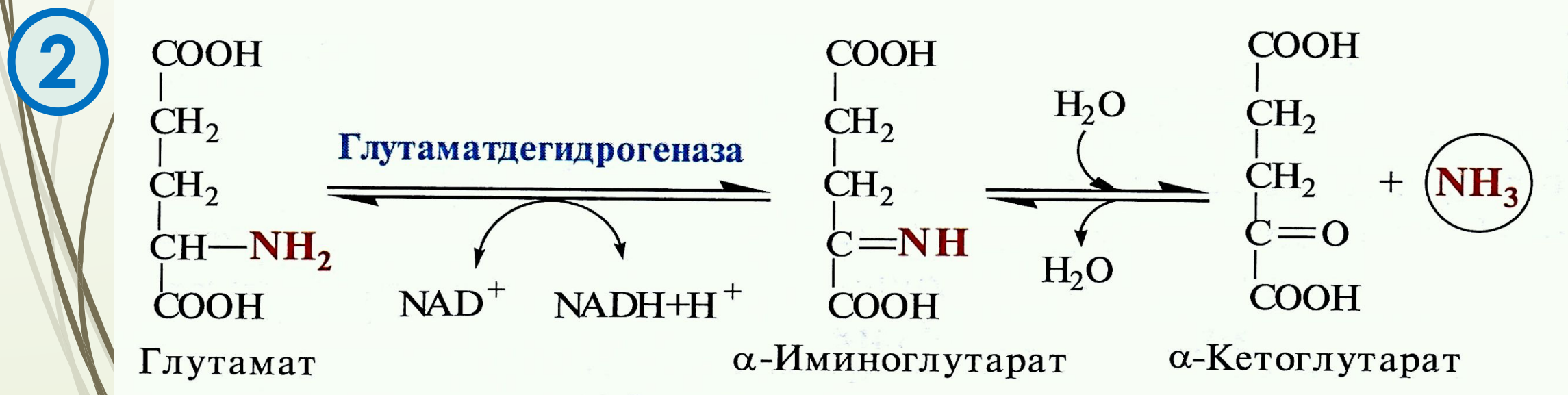
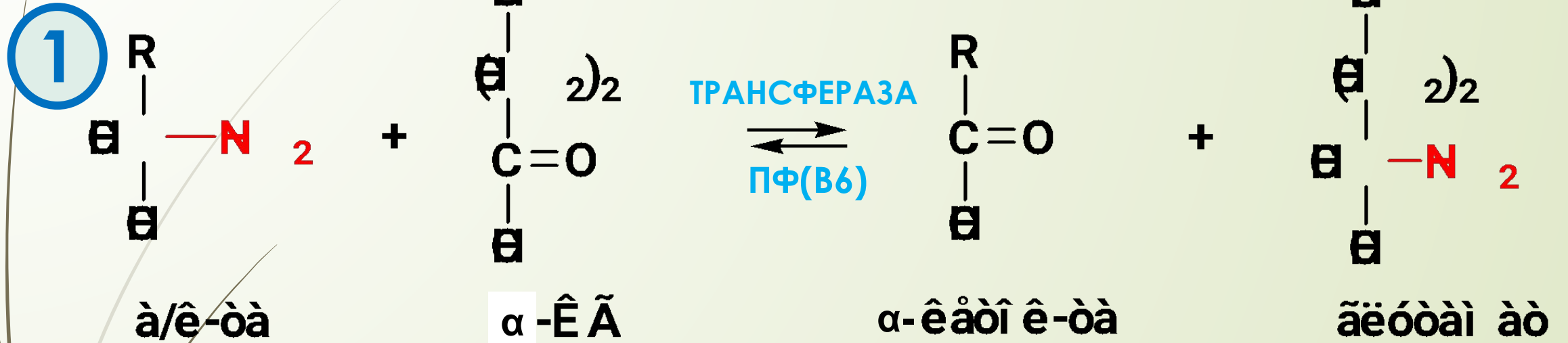


РИС.4

# НЕПРЯМОЕ ОКИСЛИТЕЛЬНОЕ ДЕЗАМИНИРОВАНИЕ

РИС. 5



# Биологическая РОЛЬ РЕАКЦИЙ ДЕЗАМИНИРОВАНИЯ АК

- 1) Реакции распада АК
- 2) Образование  $\alpha$ -кетокислот, к-е могут поступать в ЦТК (ЩУК,  $\alpha$ -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 ФП<sub>1</sub> (ЦПЭ)  $\rightarrow$  3 АТФ)



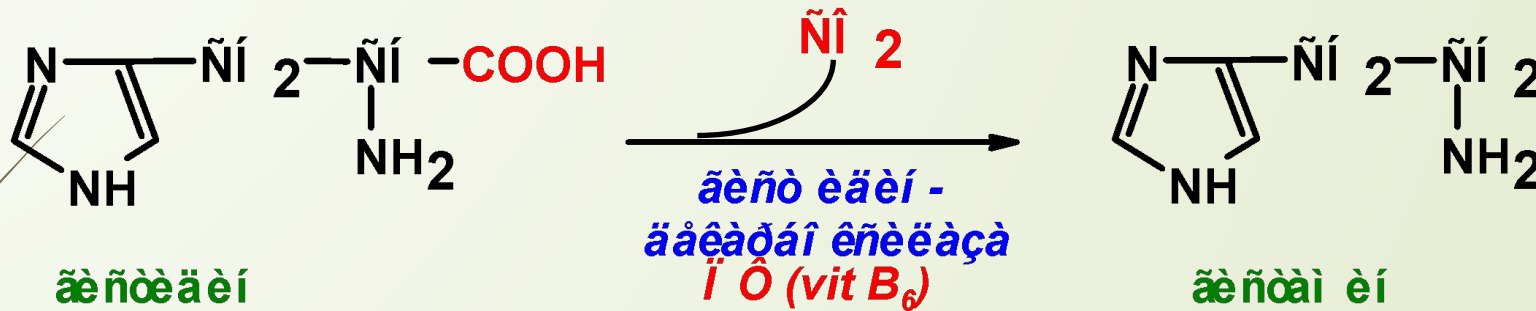


# III. Метаболизм АК в тканях: общие пути обмена АК

## 3. ДЕКАРБОКСИЛИРОВАНИЕ –

это необратимые реакции отщепления от АК α-карбоксильной группы в виде CO<sub>2</sub> 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 H<sub>2</sub>-рецепторы) в желудке, слюны; вызывает сокращение гладкой мускулатуры бронхов (через H<sub>1</sub>-рецепторы)

РИС. 6

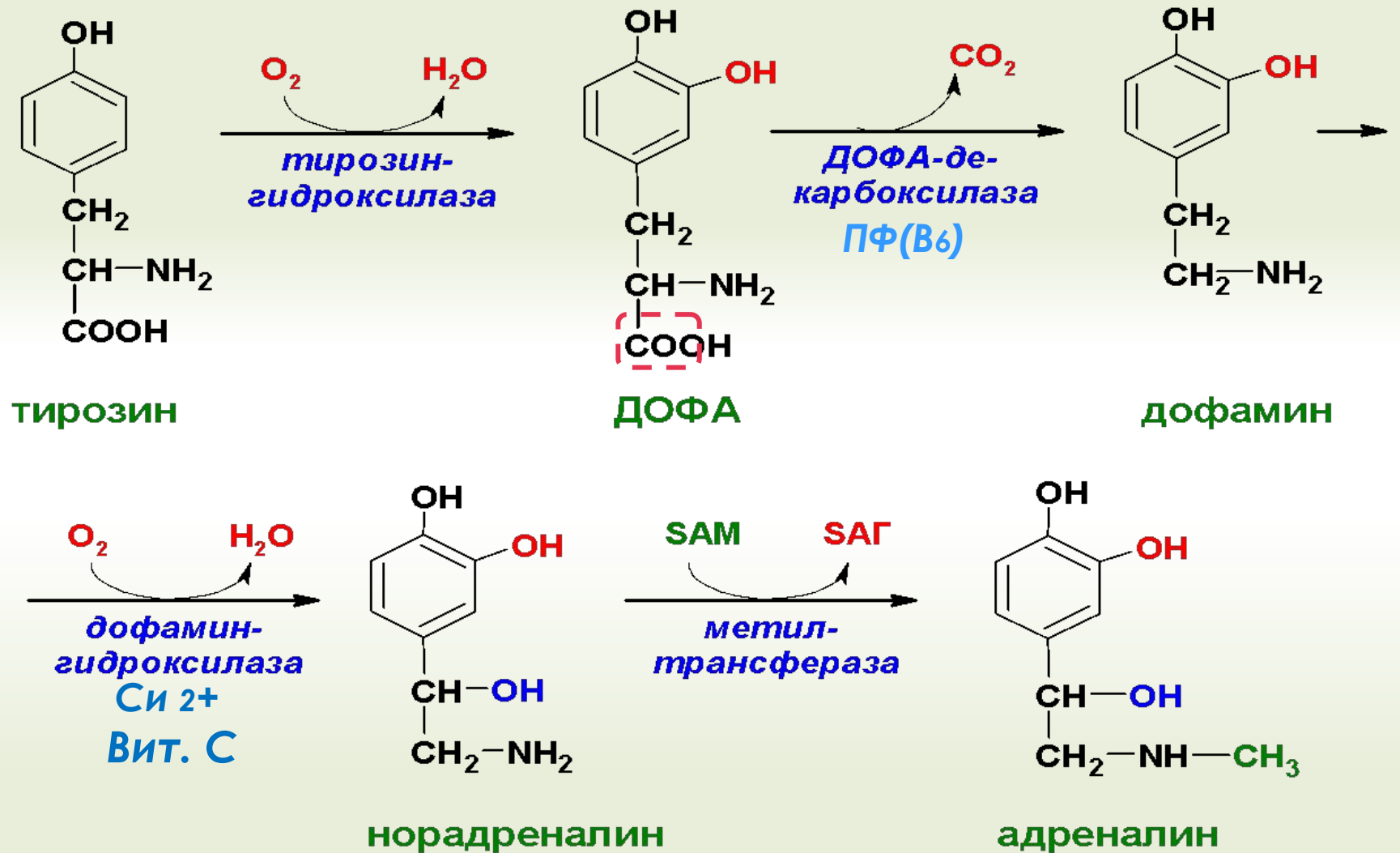
# III. Метаболизм АК в тканях: общие пути обмена АК

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:

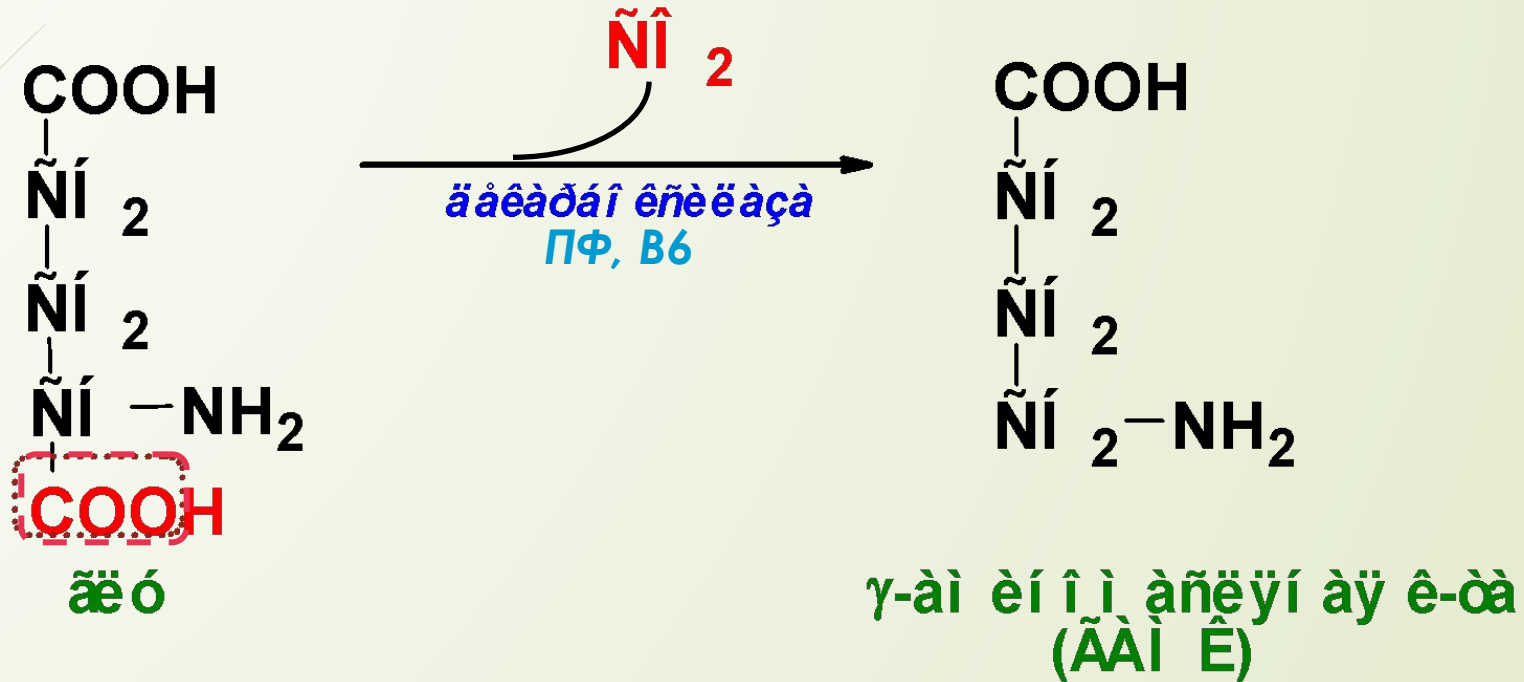


РИС.8

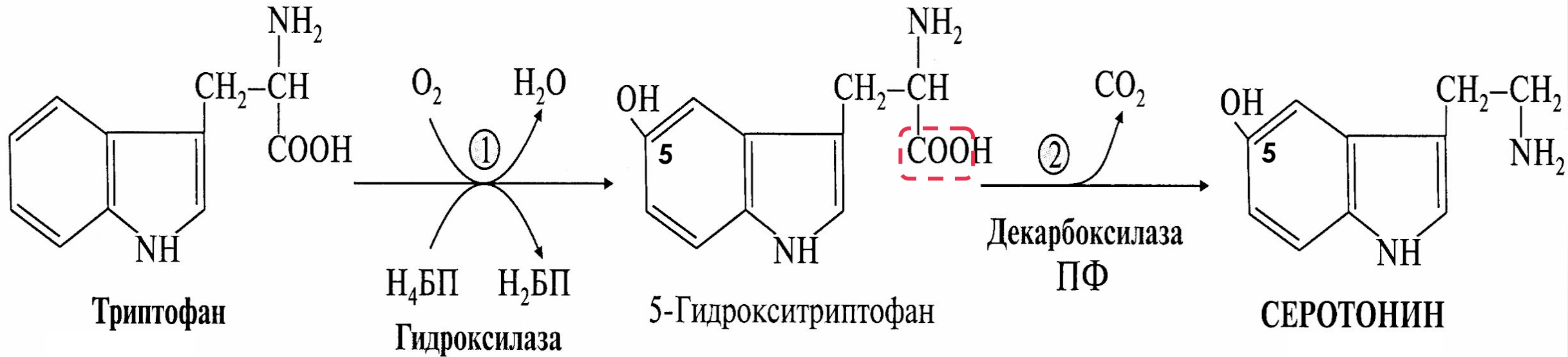
### Биологическая роль ГАМК:

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)

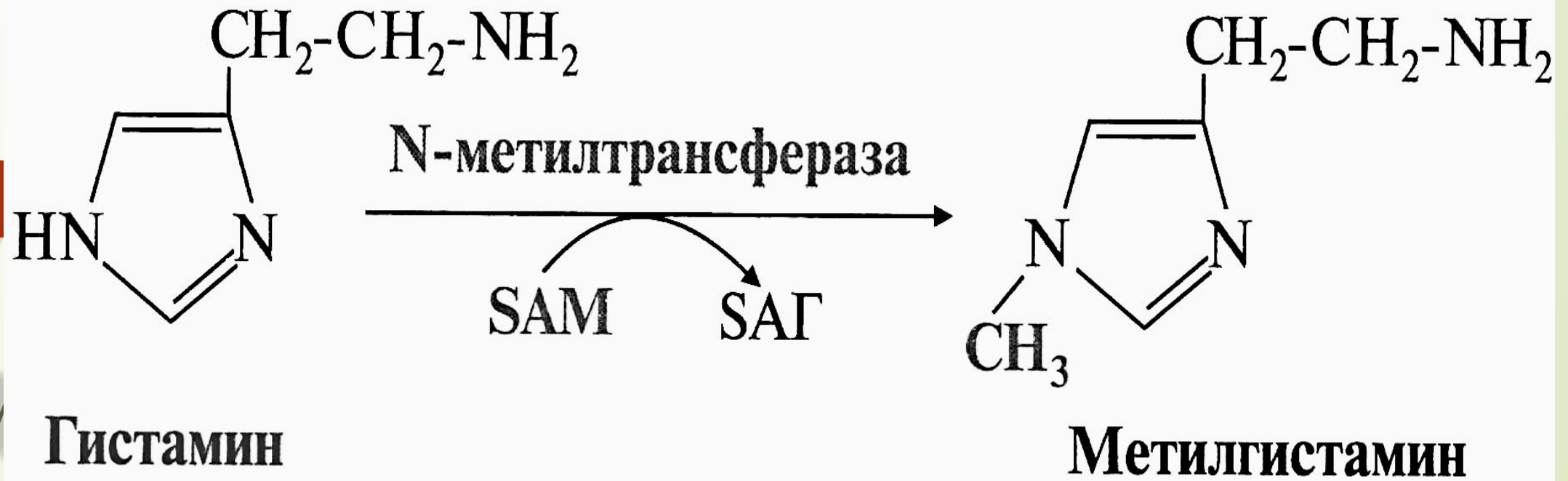
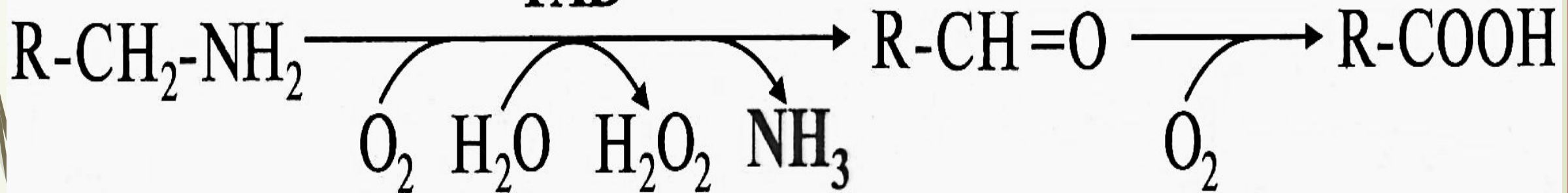


РИС.10

# IV. ИНАКТИВАЦИЯ БИОГЕННЫХ АМИНОВ

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

Моноаминоксидаза  
(MAO)  
FAD

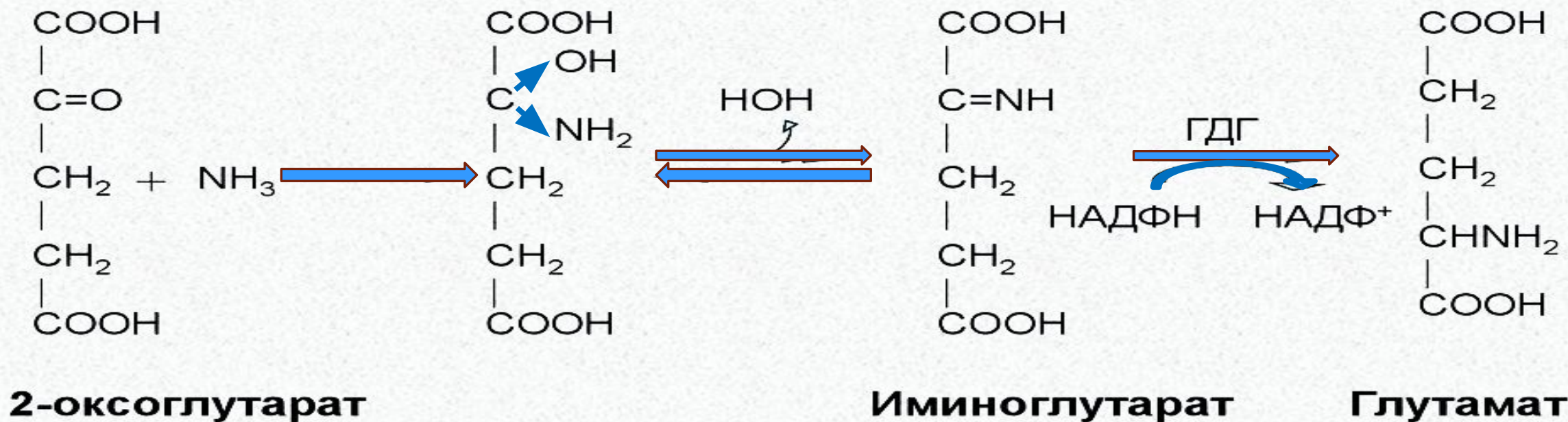


Биологическая роль реакций:

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

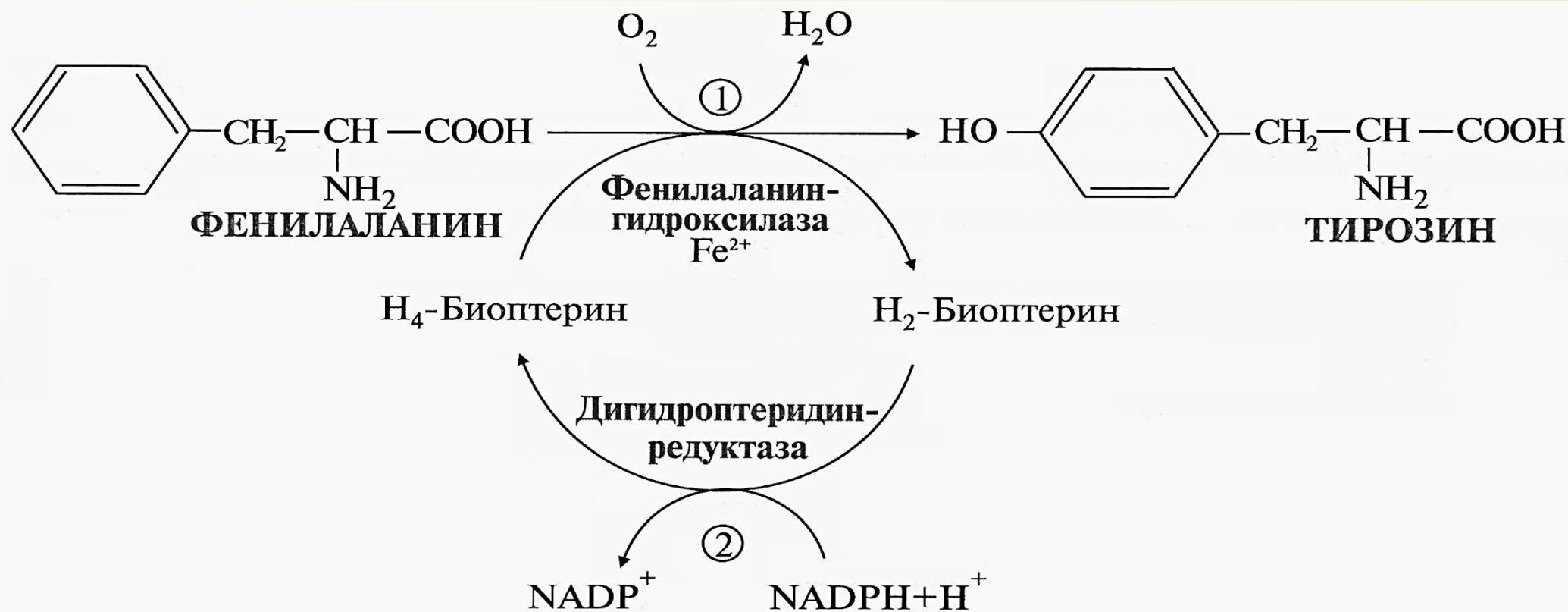


РИС.13

### 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

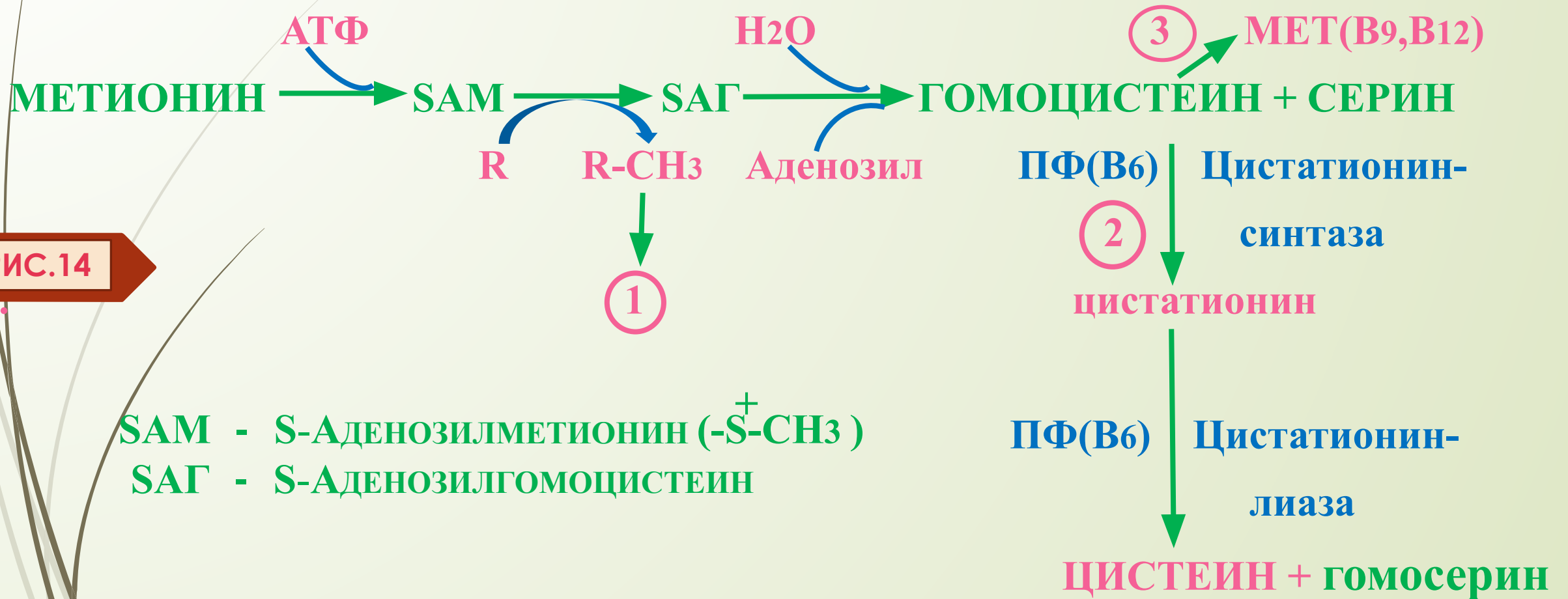


РИС.14

# 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-CH<sub>3</sub>);
- ❖ **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- $\beta$ -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  
pH 1,5-2,0

ПЕПСИНОГЕН



ПЕПСИН

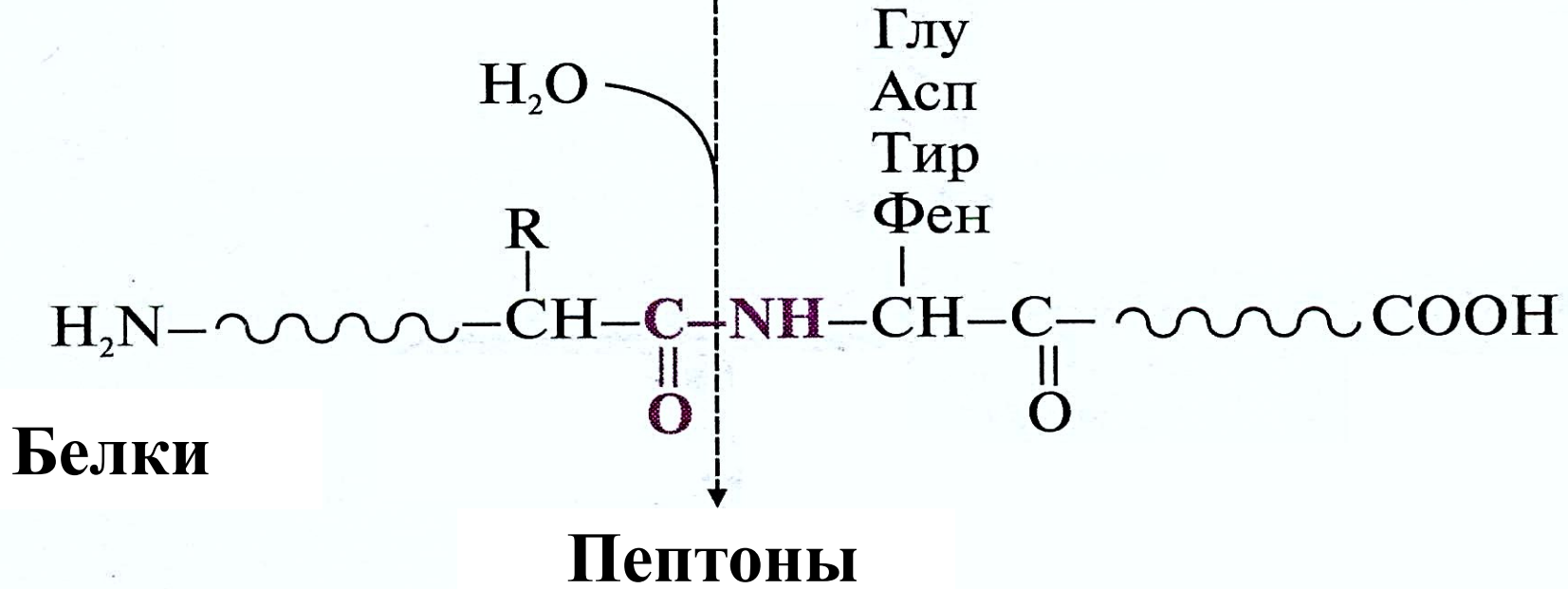


Рис. 1

# 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

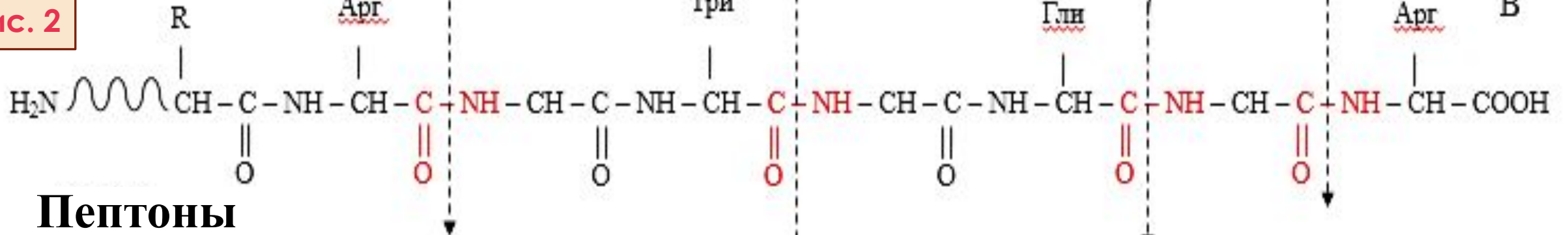
Лиз  
Арг

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 аминокислоты 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



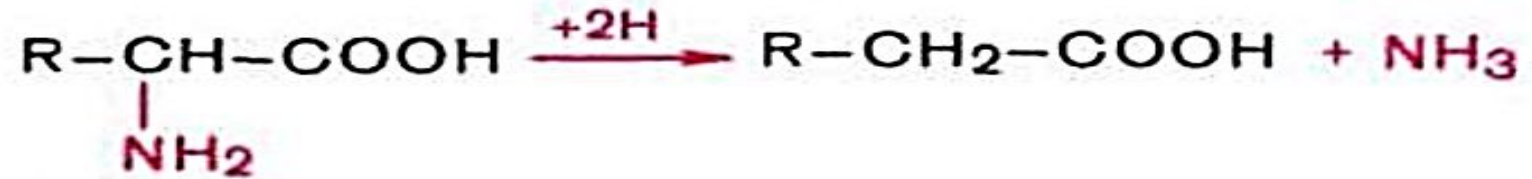
Александр Михайлович  
Уголев

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.

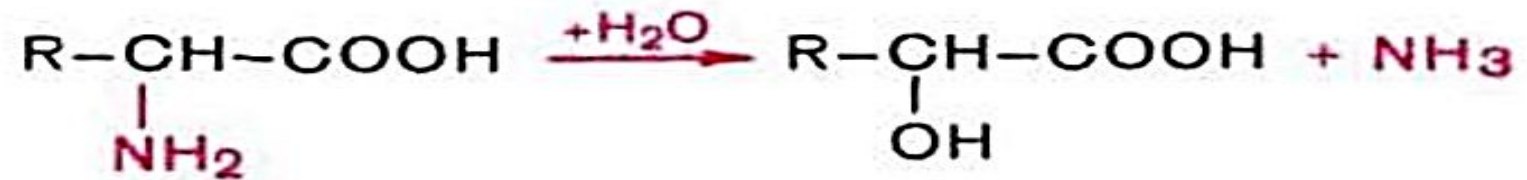
Работа А. М. Уголева «Пристеночное (контактное) мембранное пищеварение» была признана как научное открытие и внесена в Государственный реестр открытий СССР под № 15 с приоритетом от декабря 1958 г. За свои работы — в 1990 году был награждён золотой медалью им. И. И. Мечникова.

# VI. ПРИЛОЖЕНИЕ: рис.5. Виды реакций дезаминирования

I. Восстановительное дезаминирование



II. Гидролитическое дезаминирование



III. Внутримолекулярное дезаминирование



IV. Окислительное дезаминирование

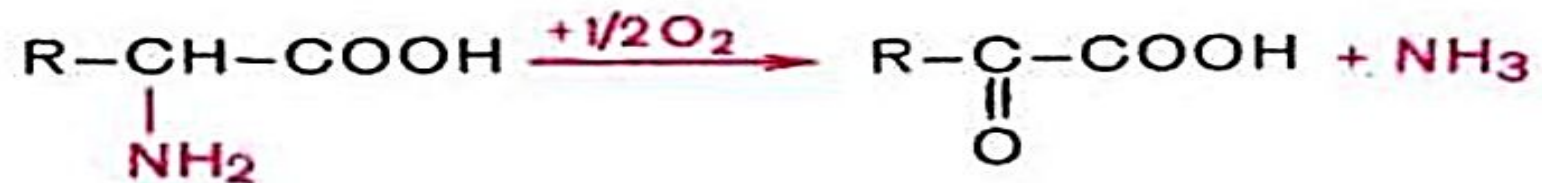
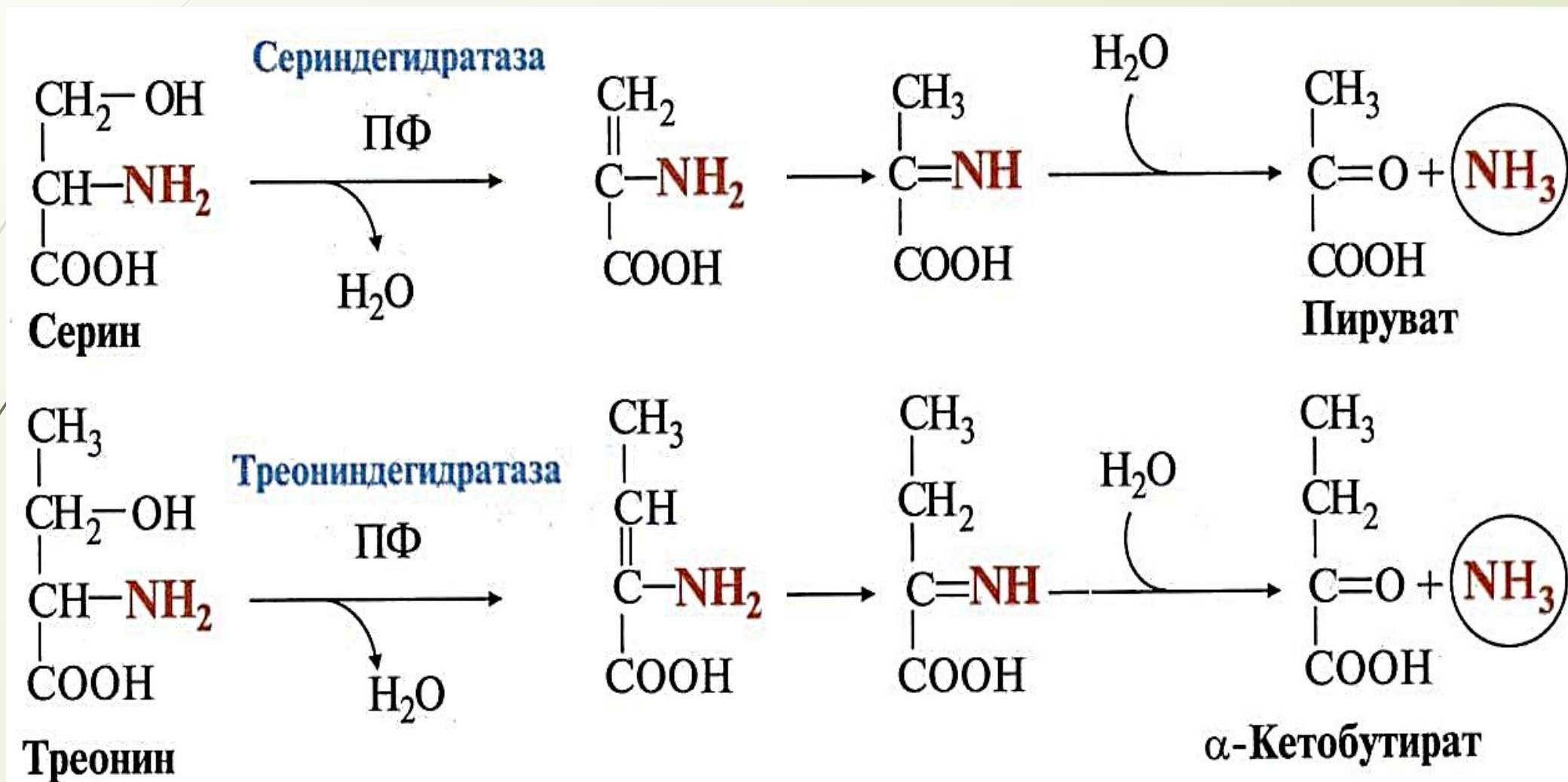


РИС.5

# VI. ПРИЛОЖЕНИЕ: рис.6.

## Неокислительное дезаминирование Сер,Тре (элиминирующее)

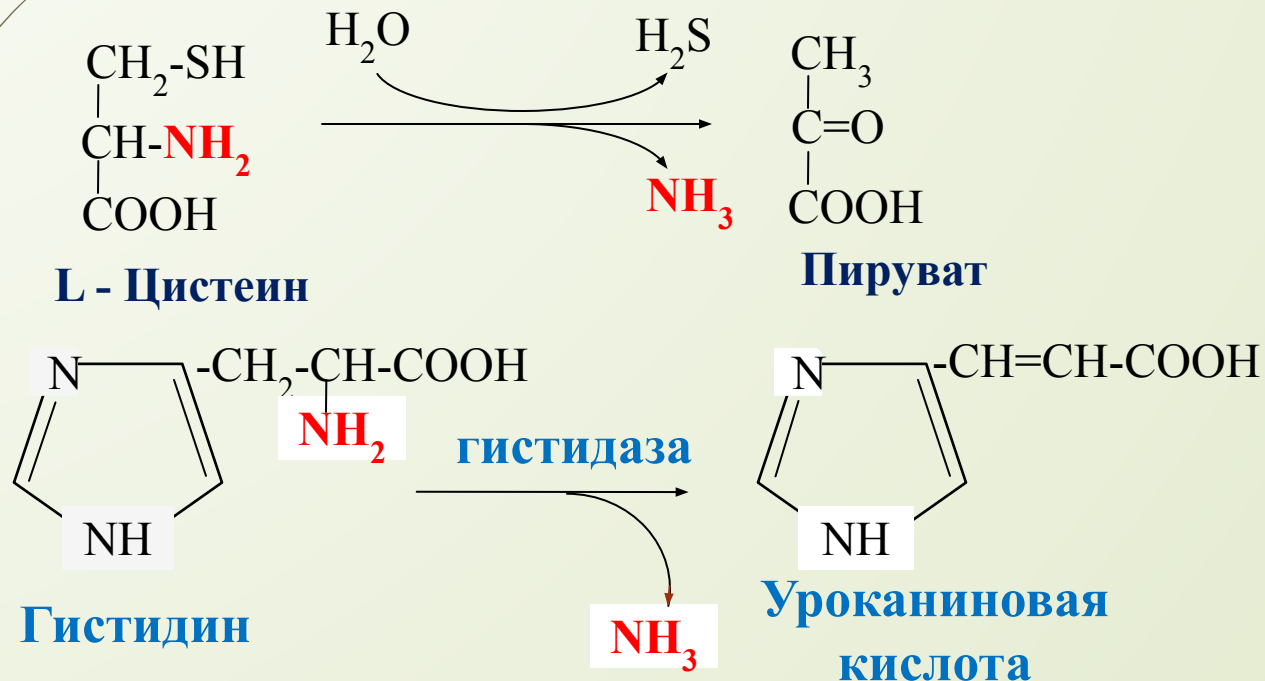
РИС. 6



# VI. ПРИЛОЖЕНИЕ: рис.7

## Неокислительное дезаминирование ЦИС (цистатионин - $\gamma$ – 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

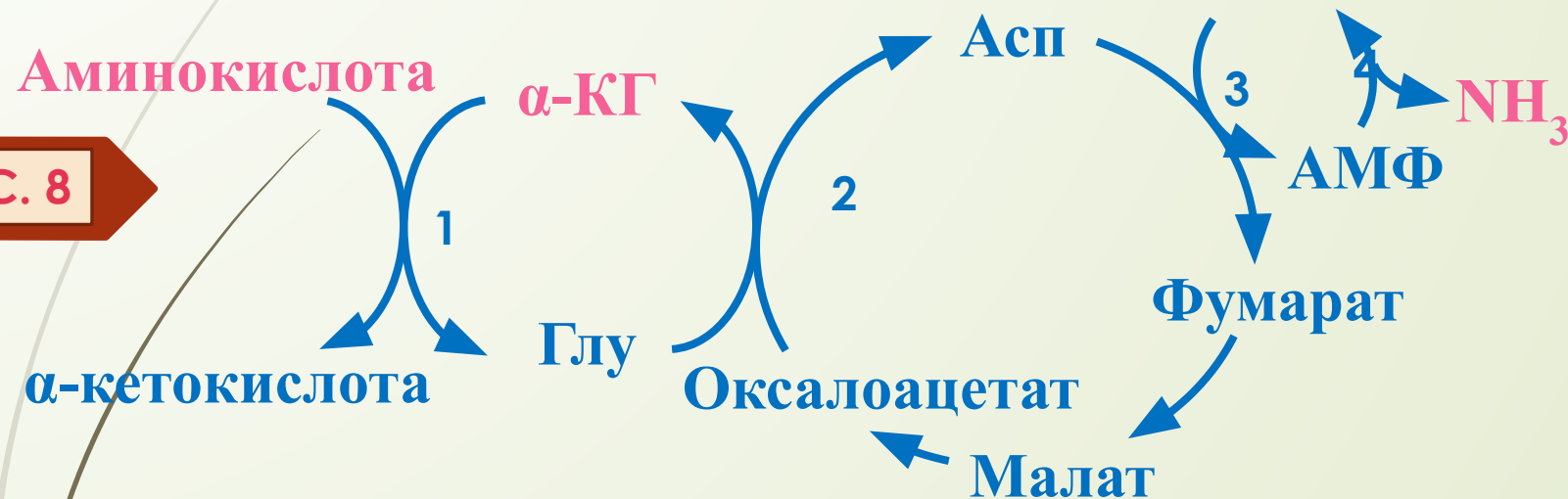


РИС. 8

# VI. ПРИЛОЖЕНИЕ: рис.9. Декарбоксилирование серусодержащих АК

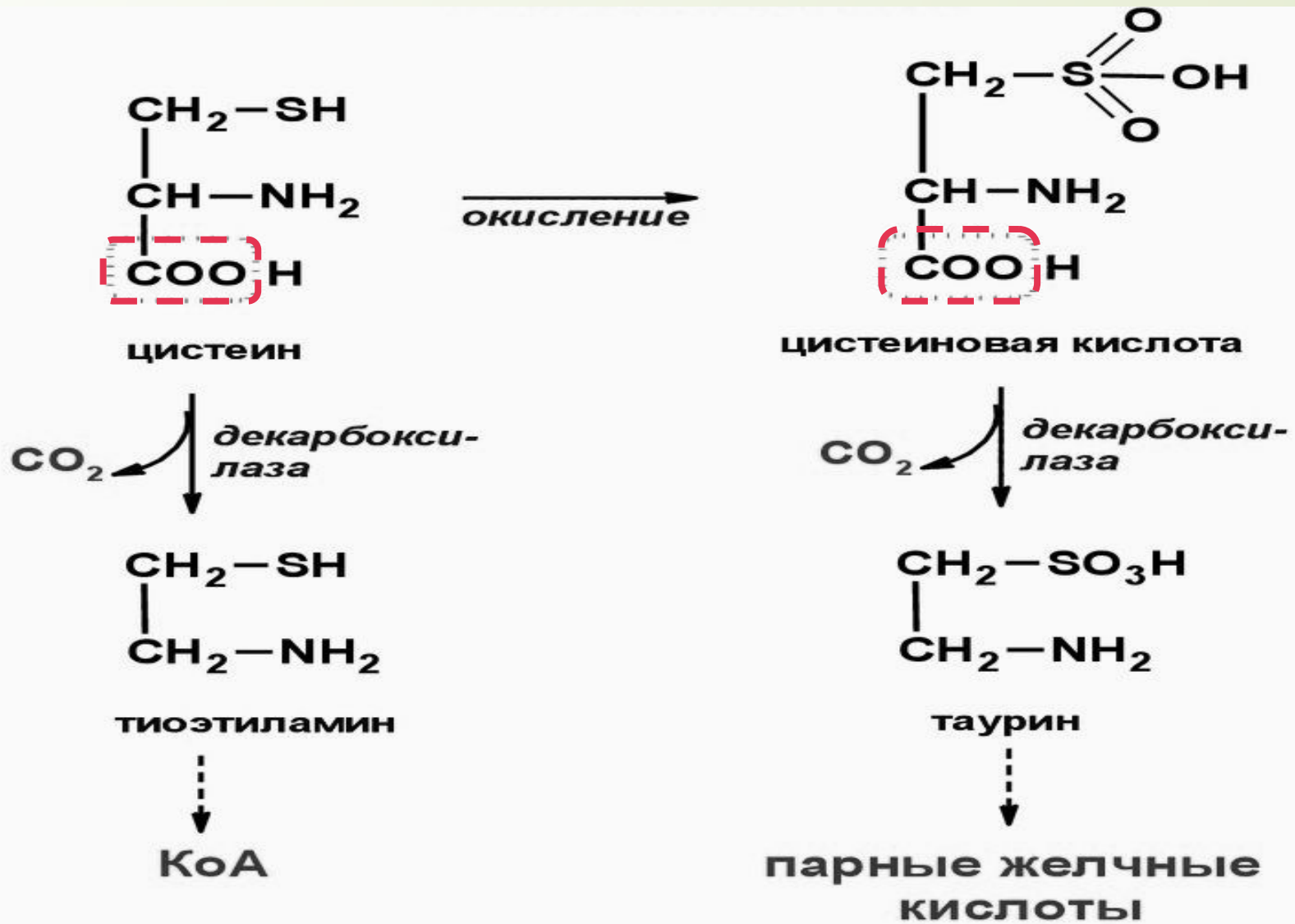
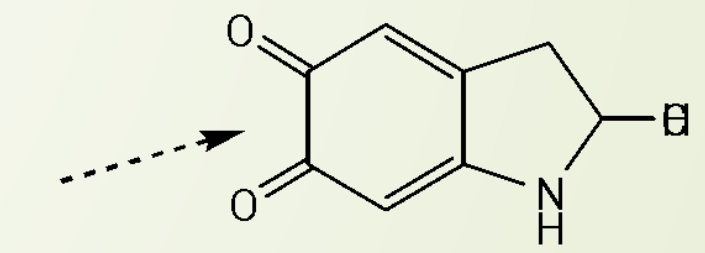
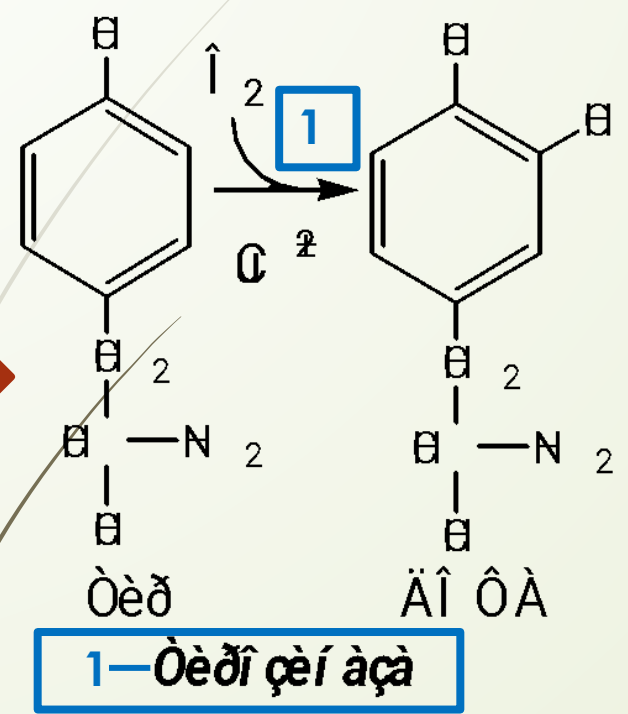


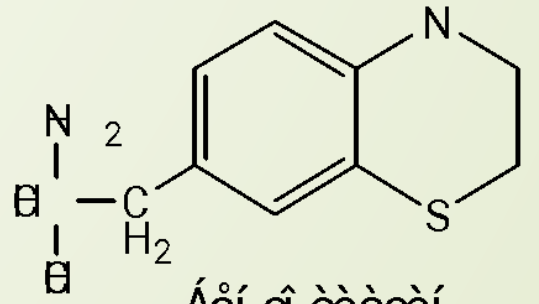
РИС. 9

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

РИС. 10



Äî ÔÀõďĩ ì



Ááí çĩ òèàçèí

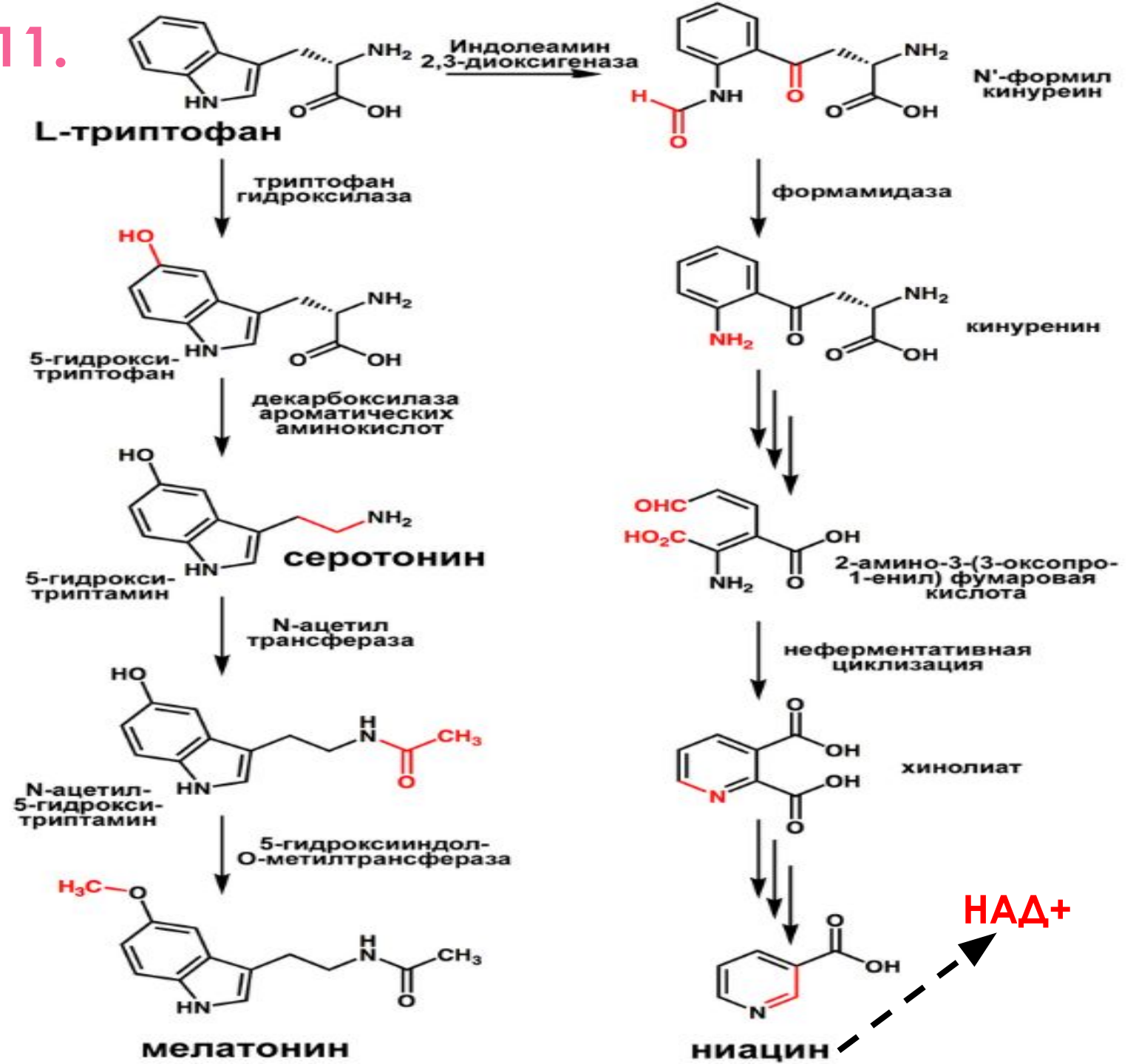
-----> Ýòì àèàí èí û  
(÷áďĩ ûá è èĩ ðè÷í áâûá)

-----> Ôáì àèàí èí û  
(ææèòûá, êďàñí î -èĩ ðè÷í áâûá)

# 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](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](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 !**