Азотистый обмен

Азотистый обмен. Общие пути.

В организме человека содержится примерно 15 кг белков. Количество свободных аминокислот составляет около 35 г. Ежесуточно в организме распадается до аминокислот 400 г белков и столько же синтезируется. Основным источником аминокислот для человека являются пищевые белки. Суточная потребность в белках составляет 100 г.

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

- Заменимые аминокислоты – Ала, Асп, Асн, Глн, Глу, Про, Сер, Гли – синтезируются в необходимом количестве в организме.
- Незаменимые аминокислоты – Вал, Лей, Иле, Мет, Фен, Три, Тре, Лиз – не могут синтезироваться в организме и должны поступать с пищей.
- Частично заменимые аминокислоты – Гис, Арг – синтезируются в организме очень медленно, в количествах, не покрывающих потребности организма, особенно в детском возрасте.
- Условно заменимые аминокислоты – Цис, Тир - синтезируются из незаменимых аминокислот Мет и Фен.

Биологическая роль аминокислот

Переваривание белков в ЖКТ.

Переваривание белков включает гидролиз пищевых белков до свободных аминокислот.

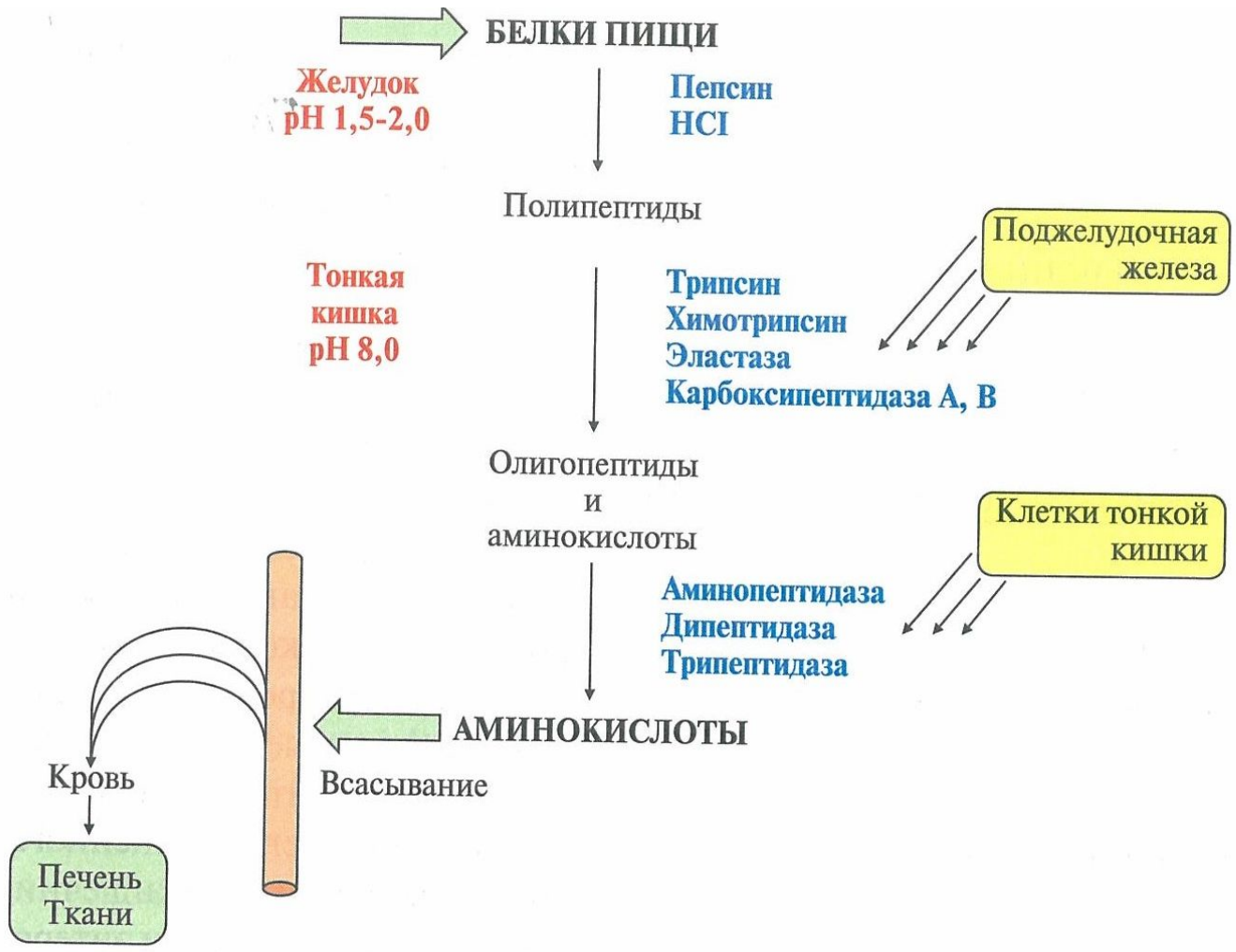
Расщепление пептидных связей катализируют ферменты пептидгидролазы(пептидазы). Они синтезируются в клетках желудка, поджелудочной железы и тонкой кишки.

Переваривание начинается в полости желудка и продолжается в тонкой кишке.

Классификация пептидаз:

- Эндопептидазы расщепляют пептидные связи, удаленные от концов пептидной цепи. К ним относятся: *пепсин, эластаза, трипсин, химотрипсин.*
- Экзопептидазы действуют на пептидные связи, образованные N- и C- концевыми аминокислотами (N- аминопептидазы и C- карбоксипептидазы A и B).

Пептидазы синтезируются в неактивной форме и активируются **путем частичного протеолиза** (т. е. происходит отщепление пептида различной длины с N- конца молекулы профермента). Такой механизм активации защищает секреторные клетки желудка и поджелудочной железы от самопереваривания.



Переваривание белков в ЖКТ

Переваривание белков в желудке.

Переваривание белков в желудке происходит под действием пепсина. Профермент вырабатывается главными клетками желудка и секретируются в полость желудка. В желудочном соке происходит частичный протеолиз (отщепляется 42 аминокислоты от N-конца молекулы профермента) под действие HCl.

Пепсин гидролизует пептидные связи, образованные любой аминокислотой с **фен** и **тир**. Желудочный сок в норме имеет pH 1,5-2,0, который обусловлен HCl. HCl секретируются обкладочными клетками желудка.

Функции соляной кислоты

- Денатурация белков
- Создание оптимум pH для пепсина
- Активация пепсиногена путем частичного протеолиза.
- Оказывает бактерицидное действие.

В желудке пищевые белки распадаются на олигопептиды, которые поступают в тонкий кишечник.

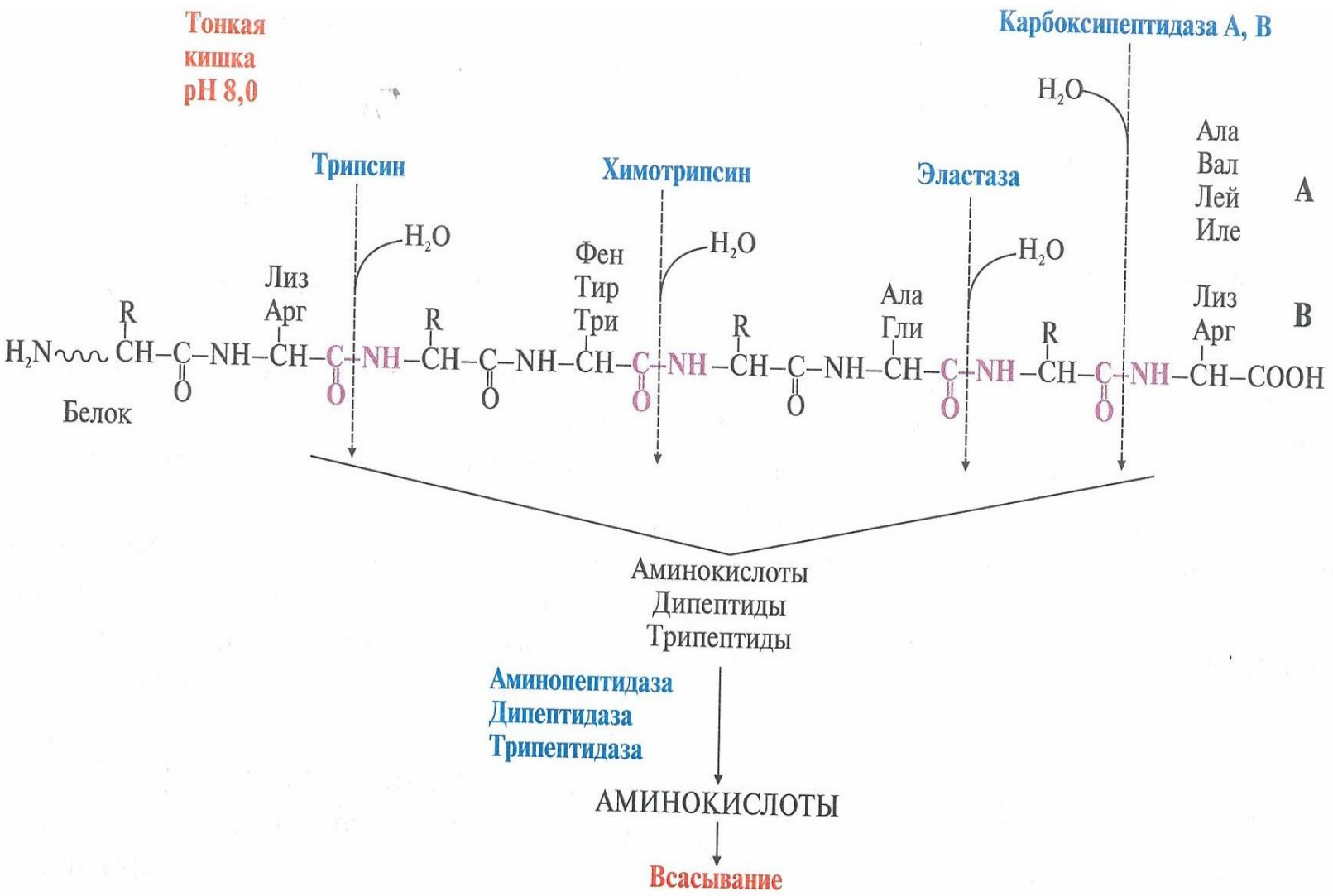
Переваривание белков в кишечнике

Происходит при pH ~ 8,0, изменение pH происходит под действием HCO_3^-, поступающего с панкреатическим соком. В переваривании участвуют ферменты, синтезируемые в клетках:

- Поджелудочной железы – трипсина, химотрипсина, эластазы, карбоксипептидазы А и В.
- Тонкой кишки – Аминопептидазы, дипептидазы, трипептидазы.

Основным ферментом тонкой кишки является трипсин, который выполняет следующие функции:

- Гидролизует пищевые белки;
- Активирует все остальные пептидазы.



Переваривание белков в кишечнике

Трипсин синтезируется в поджелудочной железе в виде профермента трипсиногена. Превращение трипсиногена в трипсин происходит 2 путями: частичным протеолизом и аутокаталитически в результате действия уже активированного трипсина. Под действием панкреатических ферментов белки распадаются до ди- и трипептидов, свободных аминокислот и небольшого количества олигопептидов.

Заключительный этап переваривания катализируют аминопептидазы, ди- и трипептидазы, расщепляющие короткие пептиды. Кишечные пептидазы синтезируются в энтероцитах в активной форме

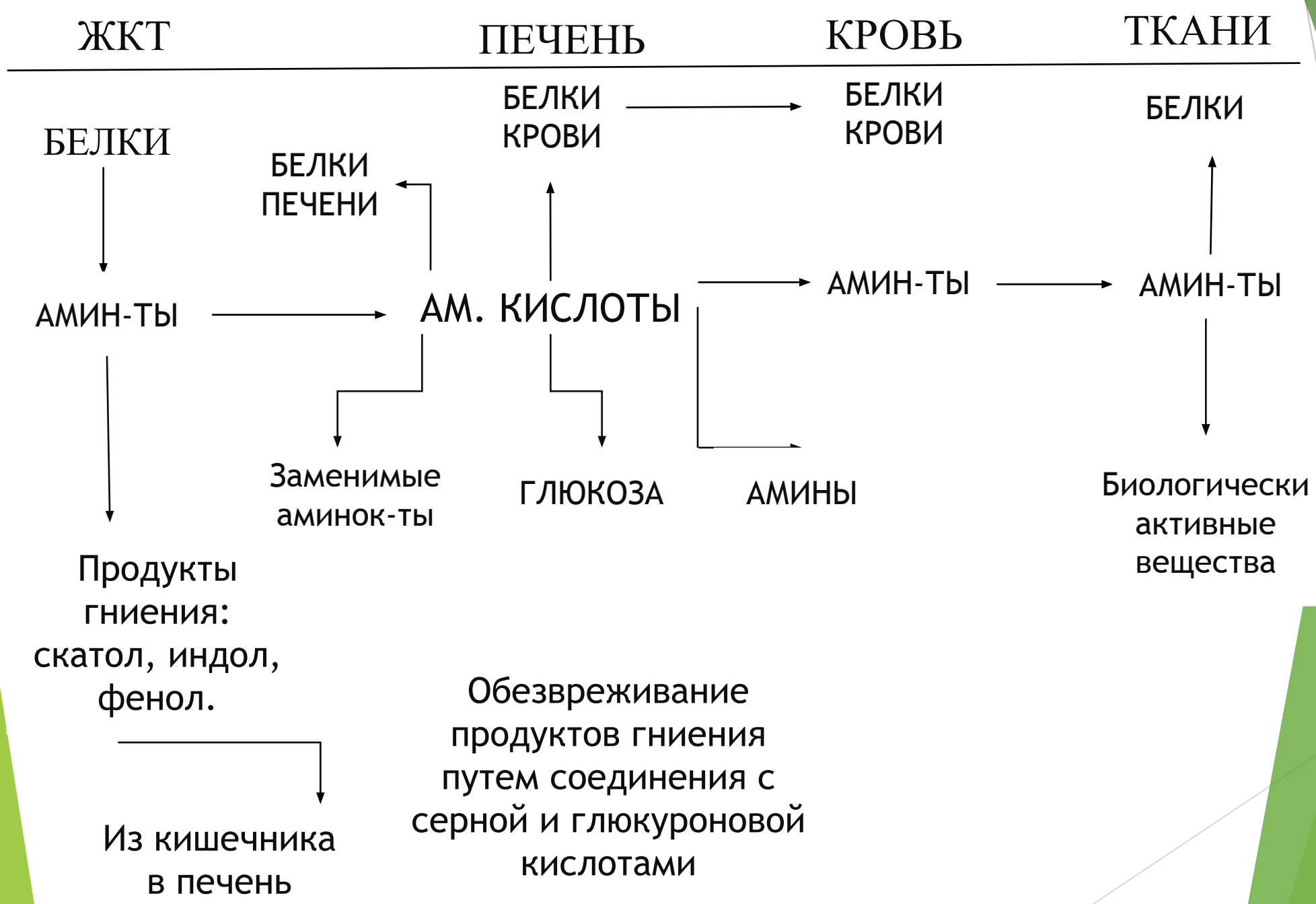
Ферменты, участвующие в переваривании белков в кишечнике, как и пепсин желудочного сока обладают специфичностью к определенным аминокислотам.

Продукты переваривания белков – аминокислоты – поступают в кровь. Аминокислоты в отличие от белков не обладают видовой специфичностью и не обладают антигенными свойствами.

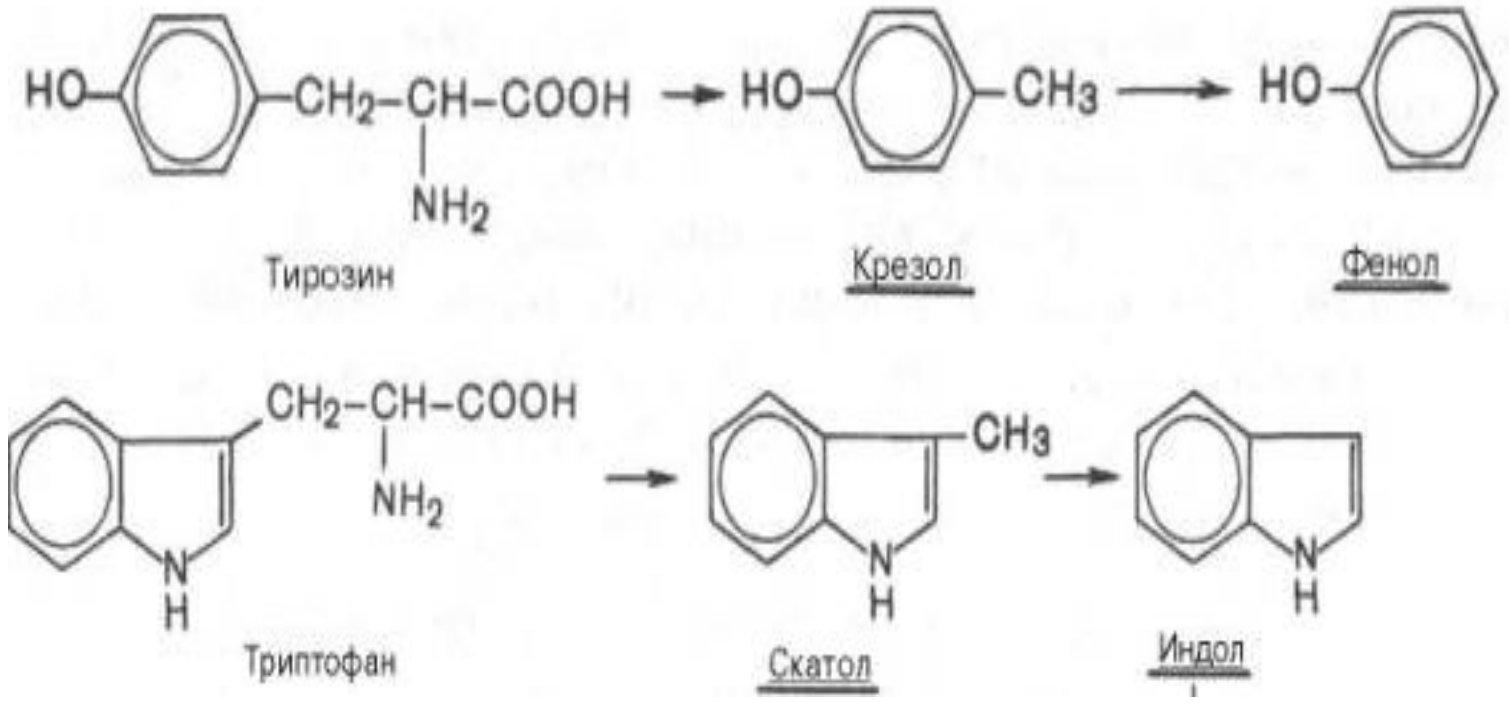
Ферменты, переваривающие белки в кишечнике обладают специфичностью к определенным аминокислотам:

- Трипсин гидролизует пептидные связи между арг и лиз;
- Химотрипсин гидролизует пептидные связи между ароматическими аминокислотами фен, тир и три;
- Эластаза гидролизует связи гли и ала;
- Карбоксипептидаза отщепляет С-концевые аминокислоты: карбоксипептидаза А – гидрофобные аминокислоты ала, вал, лей, иле, а карбоксипептидаза В – лиз и арг.

Всасывание аминокислот происходит путем активного транспорта с потреблением энергии. Из крови аминокислоты быстро поступают в клетки печени и других тканей (через 5 минут до 85 – 100%).


ЖКТ
ПЕЧЕНЬ
КРОВЬ
ТКАНИ
БЕЛКИ
БЕЛКИ КРОВИ
БЕЛКИ КРОВИ
БЕЛКИ
БЕЛКИ ПЕЧЕНИ
АМИН-ТЫ
АМ. КИСЛОТЫ
АМИН-ТЫ
АМИН-ТЫ
Заменимые аминок-ты
ГЛЮКОЗА
АМИНЫ
Биологически активные вещества
Продукты гниения: скатол, индол, фенол.
Из кишечника в печень
Обезвреживание продуктов гниения путем соединения с серной и глюкуроновой кислотами

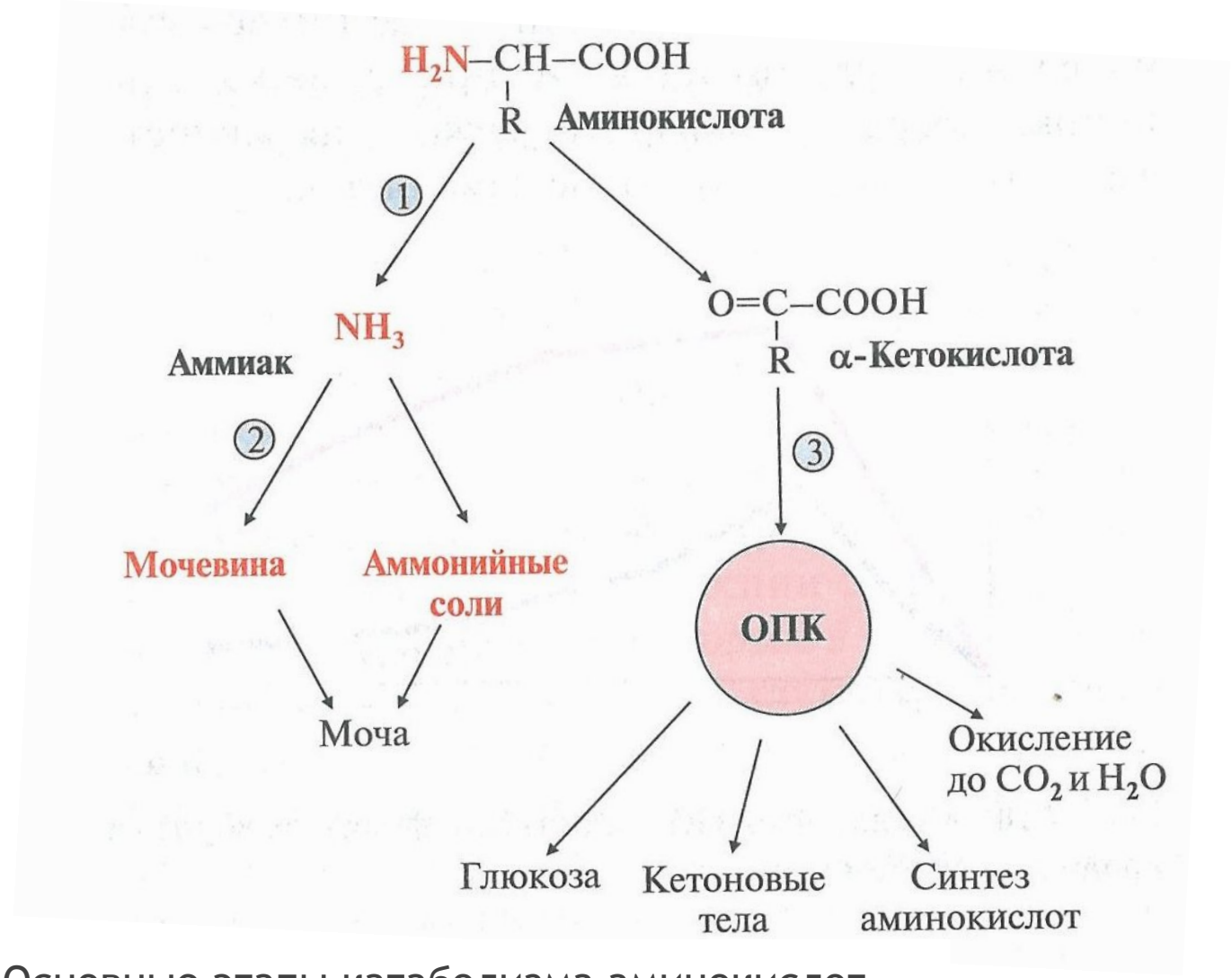
Часть аминокислот в кишечнике под действием микрофлоры подвергаются гниению с образованием токсичных продуктов: фенола, индола, скатола, крезола, сероводорода.



Общие пути обмена аминокислот

Пути распада аминокислот до конечных продуктов можно разделить на три основные группы:

- Пути распада, связанные с превращением NH_2-групп;
- Пути распада, связанные с превращением COOH – групп;
- Превращение углеродного скелета аминокислот.



Основные этапы катаболизма аминокислот

Превращение α-аминогрупп аминокислот

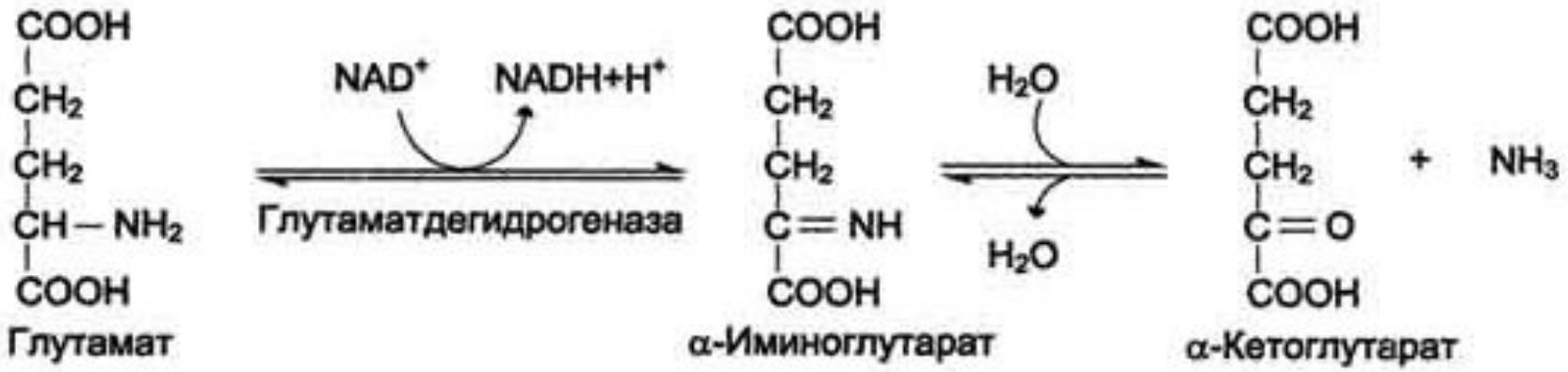
Процесс удаления –аминогрупп называется дезаминированием. Дезаминированию подвергаются все аминокислоты, кроме лизина.

Виды дезаминирования

- Прямое
  - окислительное (глу)
  - Неокислительное (сер, тре, гис, цис)
- Непрямое
  - Трансдезаминирование

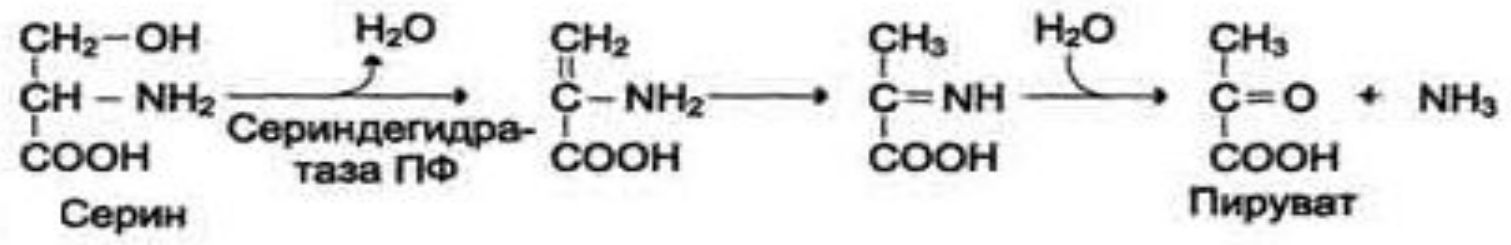
Виды дезаминирования

1. Окислительное дезаминирование (прямое, характерное для глу) происходит в митохондриях многих тканей, а наиболее активно в печени. Реакцию катализирует фермент глутаматдегидрогеназа, коферментом которого является HAD^+

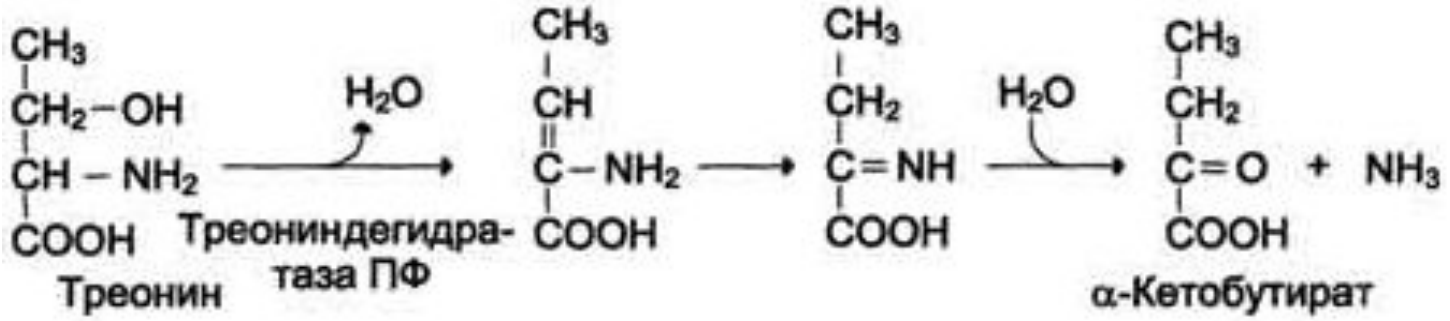


2. Прямое неокислительное дезаминирование характерно для серина, треонина, цистеина и гистидина. Серин и треонин дезаминируются с отщеплением воды.

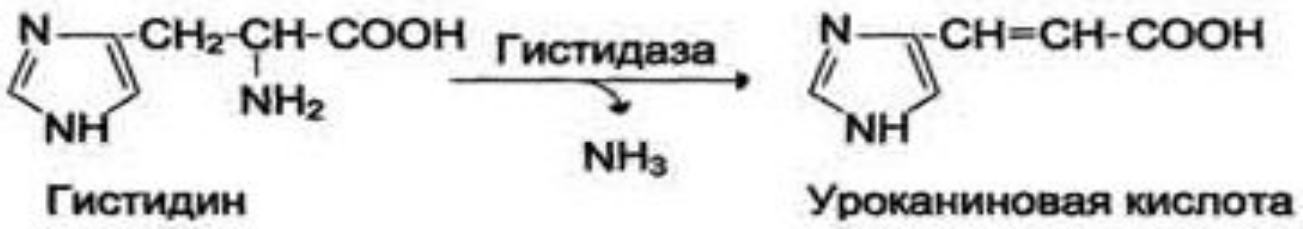
- Серин



- Треонин



- Гистидин дезаминируется внутримолекулярным способом



- Цистеин дезаминируется с выделением H_2S с использованием воды.

Большинство аминокислот в клетках непрямому дезаминированию, которое включает 2 стадии:

- Трансаминирование с **α**-кетоглутаратом, образование в цитозоле клетки Глу.
- Окислительное дезаминирование Глу в митохондриях.

Трансаминирование – реакция переноса аминогрупп с аминокислоты на **α**-кетокислоту, в результате образуется новая аминокислота и новая кетокислота.

Реакцию трансаминирования катализируют ферменты аминотрасферазы, коферментом которых является пиридоксальфосфат(активная форма витамина B_6). Трансаминорованию подвергаются все аминокислоты, кроме лизина и треонина. В реакции трансаминирования участвуют следующие кетокислоты: **α**-кетоглутарат, оксалоацетат и пируват. Наиболее часто в реакции участвует **α**-кетоглутарат.

- Значение трансаминирования:
- В результате синтезируются заменимые аминокислоты;
- Трансаминирование – первая стадия непрямого дезаминирования.

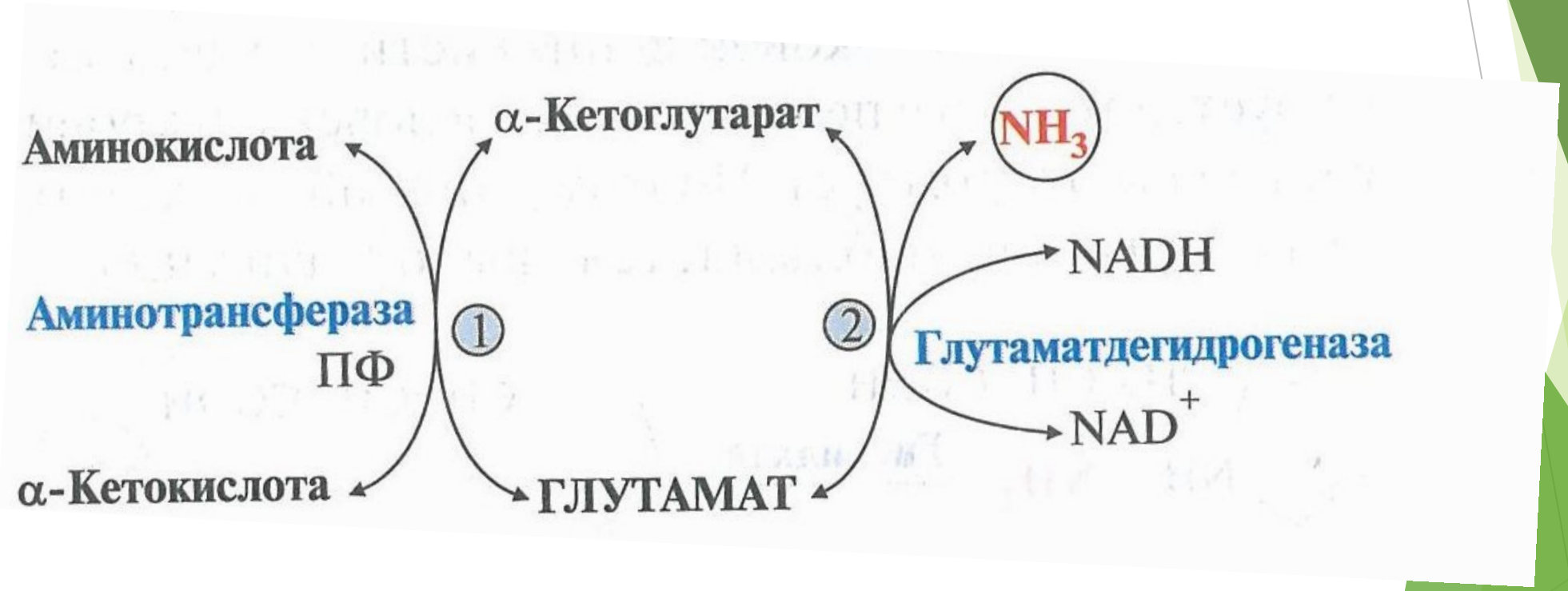
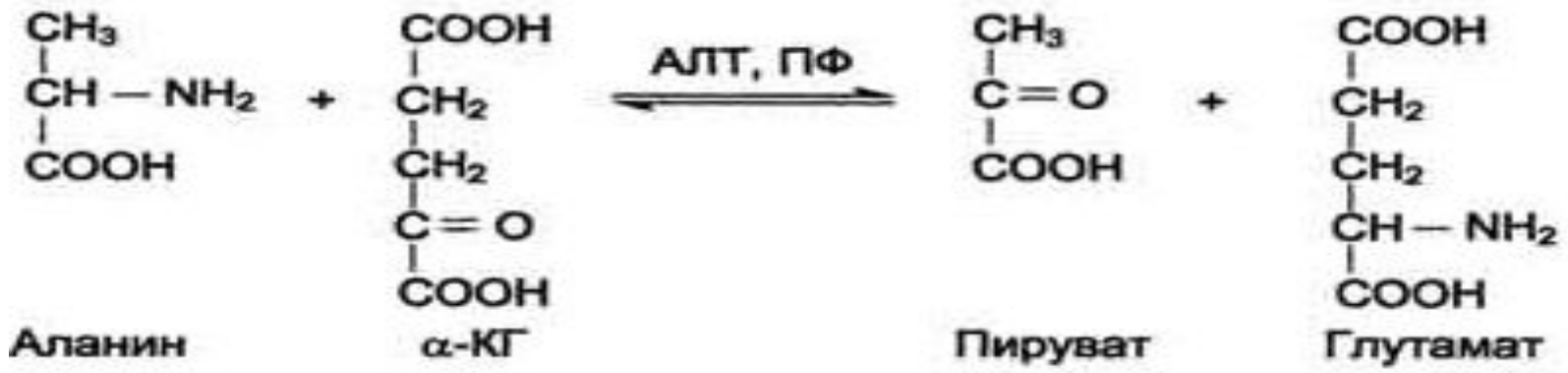


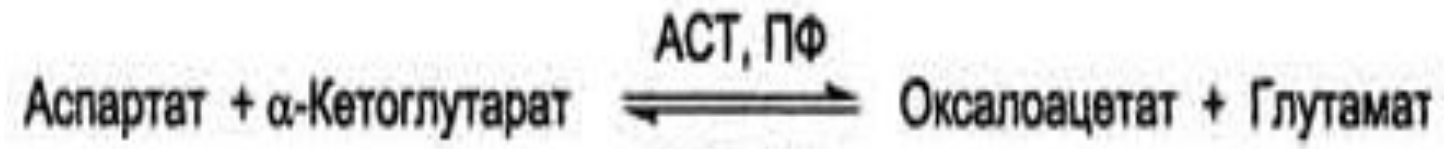
Схема непрямого дезаминирования аминокислот

Аминотрансферазы, катализирующие реакцию трансаминирования обладают субстратной специфичностью. Наиболее важными являются АСТ и АЛТ.

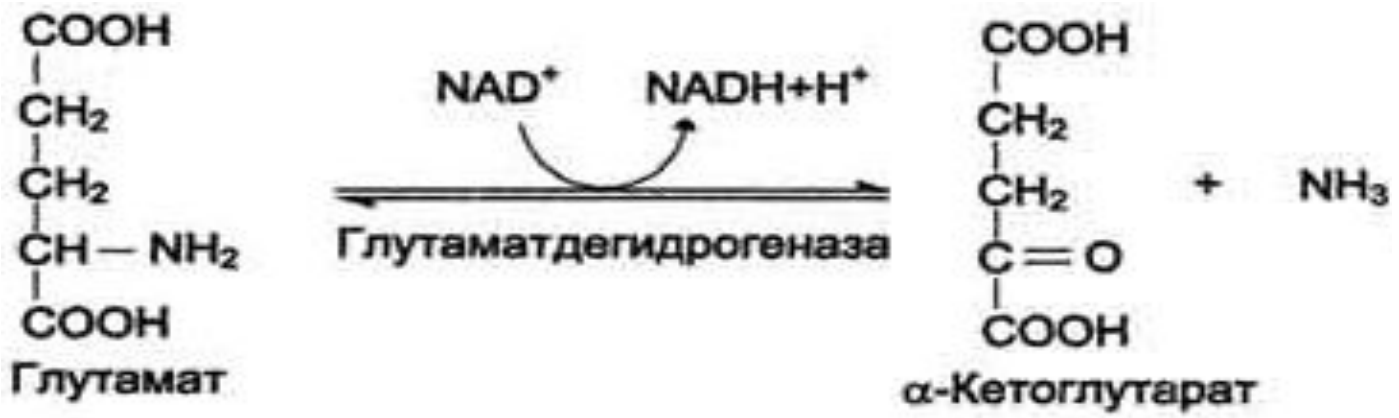
АЛТ катализирует реакцию трансаминирования аланина:



АСТ катализирует реакцию трансаминирования аспарагиновой кислоты:



В результате трансаминирования образуется глутаминовая кислота. Затем глутаминовая кислота подвергается окислительному дезаминированию:



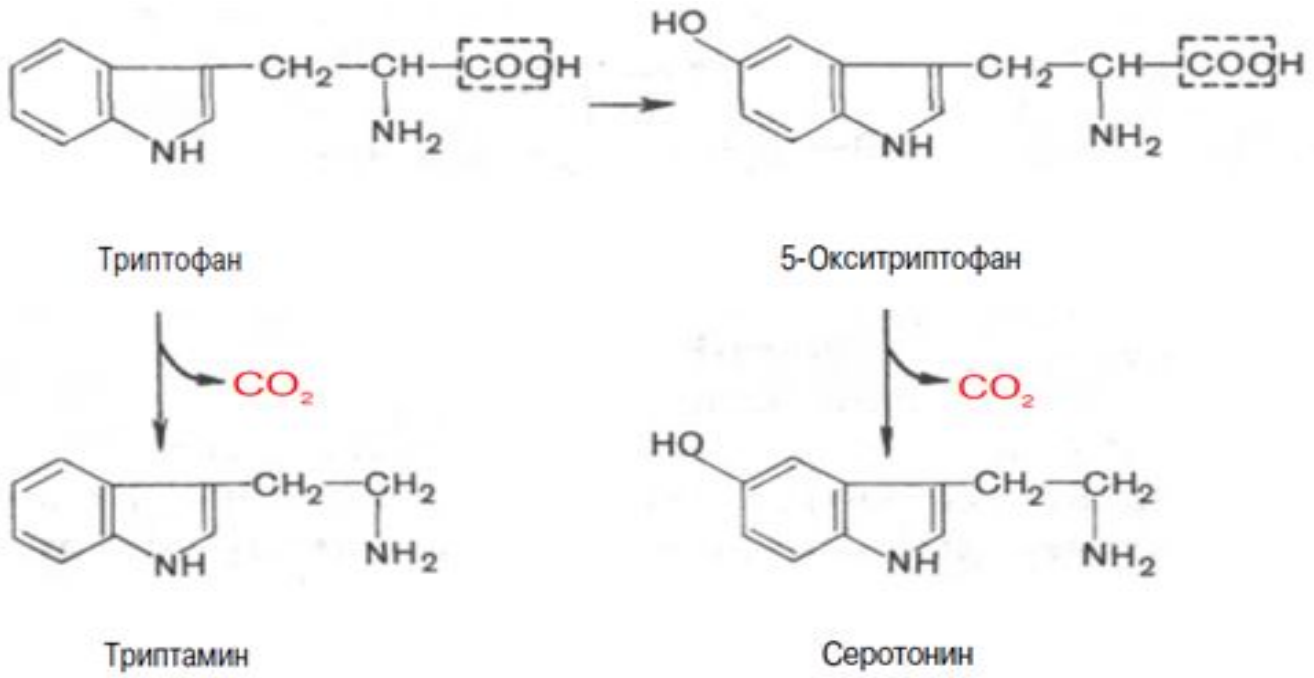
Клиническое значение определения активности аминотрансфераз

В сыворотке крови здоровых людей активность аминотрансфераз ниже, чем в органах. При поражении органов наблюдается выход аминотрансфераз из очага поражения в кровь. При инфаркте миокарда уровень АСТ сыворотки крови через 3-5 часов повышается в 20-30 раз. При гепатитах повышается уровень АЛТ, но повышение более умеренное и затяжное.

Декарбоксилирование аминокислот.

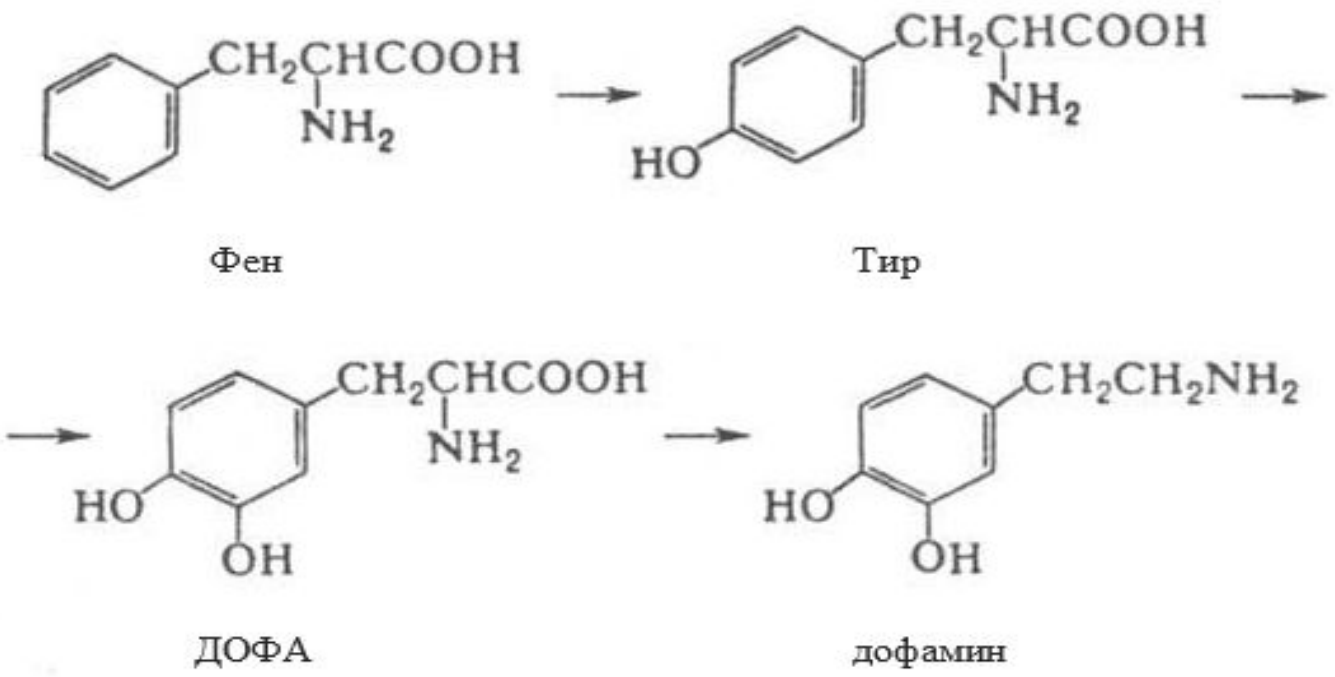
Процесс отщепления карбоксильной группы в виде CO_2 называется декарбоксилированием и приводит к образованию биогенных аминов, которые оказывают фармакологичекое действие на физиологические функции человека.

- При декарбоксилировании Три, Гис, Фен, Глу образуются биогенные амины:

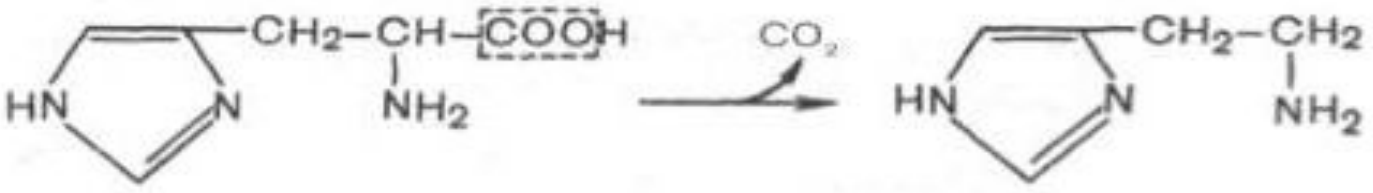


Серотонин обладает сосудосуживающим действием, участвует в регуляции артериального давления, t тела, частоты дыхания, медиатор нервных процессов.

- Недостаточность дофамина в черной субстанции мозга приводит к болезни Паркинсона. При этом снижена активность ДОФАдекарбоксилазы, тирозингидроксилазы. Заболевание сопровождается 3 основными симптомами: акинезией (скованность движений), ригидностью (напряжение мышц), тремором (непроизвольное дрожание). Дофамин не проникает через гематоэнцефалический барьер, поэтому для лечения паркинсонизма используют следующие принципы: заместительная терапия препаратами предшественниками дофамина (производные ДОФА): мадопаром, леводопой.



- Гистамин обладает сосудорасширяющим действием. Много образуется в области воспаления, участвует в развитии аллергических реакций.

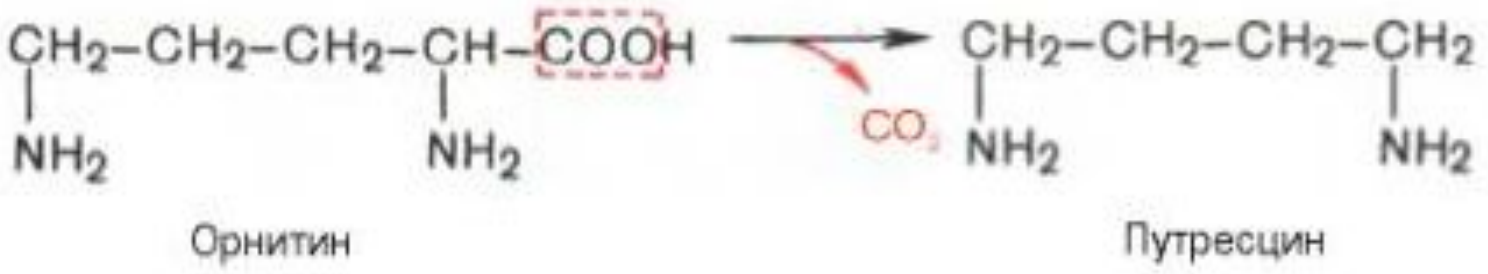


Гистидин Гистамин

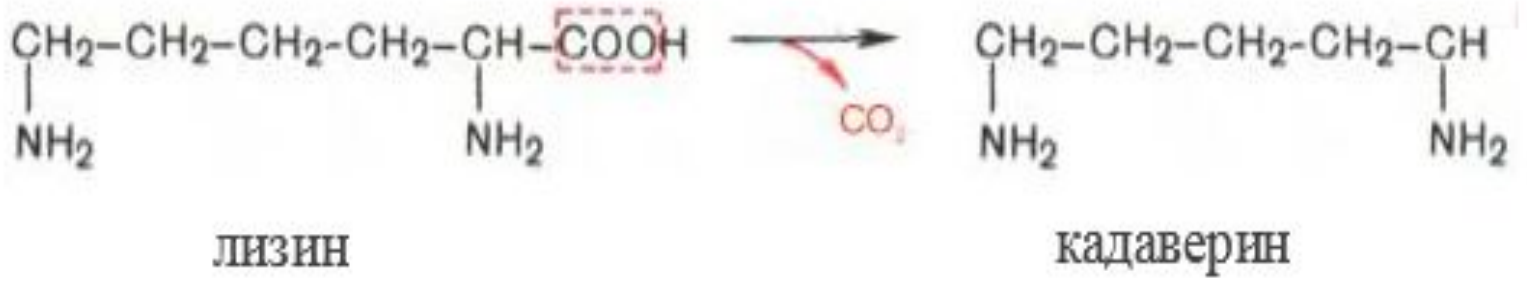
- ГАМК является тормозным медиатором. Используется при лечении эпилепсии (резкое сокращение частоты припадков). ГАМК в виде препаратов гаммалона или аминалона применяют при нарушении мозгового кровообращения, умственной отсталости, эндогенных депрессиях и травмах головного мозга.

глутамат ГАМК

- Орнитин, декарбоксилируясь, дает диамин путресцин (1,4-диаминобутан):



- При декарбоксилировании лизина образуется кадаверин (1,5-диаминопентан):



Превращение углеродного скелета аминокислот

Катаболизм всех аминокислот сводится к образованию 6 веществ, вступающих в общий путь катаболизма: пируват, ацетил-КоА, **α**-кетоглутарат, сукцинил-КоА, фумарат, оксалоацетат.

Аминокислоты делят на 3 группы:

- Гликогенные.

Это аминокислоты, которые превращаются в пируват, **α**-кетоглутарат, сукцинил-КоА, фумарат и образуют оксалоацетат, и могут использоваться для синтеза глюкозы в процессе глюконеогенеза. К этой группе относятся: аланин, аспартат, глицин, пролин, глутамат, глутамин, серин, цистеин, аргинин, гистидин, валин, треонин, метионин.

- Кетогенные.

Это аминокислоты, которые в процессе катаболизма превращаются в ацетоацетат (лиз, лей) или ацетил-КоА (лей) и могут использоваться в синтезе кетоновых тел. Относятся: лизин и лейцин.

- Глико-кетогенные.

Это аминокислоты, образующие в процессе катаболизма 2 продукта – определенный метаболит ЦТК и ацетоацетат (три, фен,тир) или ацетил-КоА (иле) и используются для синтеза глюкозы и кетоновых тел.

К ним относятся: тирозин, изолейцин, триптофан, фенилаланин.