

КАТАБОЛИЗМ АМИНОКИСЛОТ

Аминокислоты – предшественники для синтеза, в первую очередь, **белка**, а также для синтеза **других биоактивных соединений**.

Превращение аминокислот в метаболиты ЦТК и их окисление даёт до 10% энергии.

В организме может образовываться **избыток аминокислот**: сверх того количества, которое было включено в синтез белка.

Избыточные аминокислоты не могут запасаться (депонироваться), как ЖК или глюкоза. В норме организм не теряет избыточные аминокислоты – не выделяет их.

Избыточные аминокислоты подвергаются катаболическому расщеплению:

1. **Аминогруппы отделяются (дезаминирование)**. Они трансформируются в токсичный аммиак (NH_4). Он выводится из организма в составе мочевины.

2. **Углеродные «скелеты»** □ промежуточные продукты метаболизма: ацетил-СоА, ацетоацетил-СоА, пируват и др. промежуточные метаболиты ЦТК.

Пути превращения аминокислот в организме

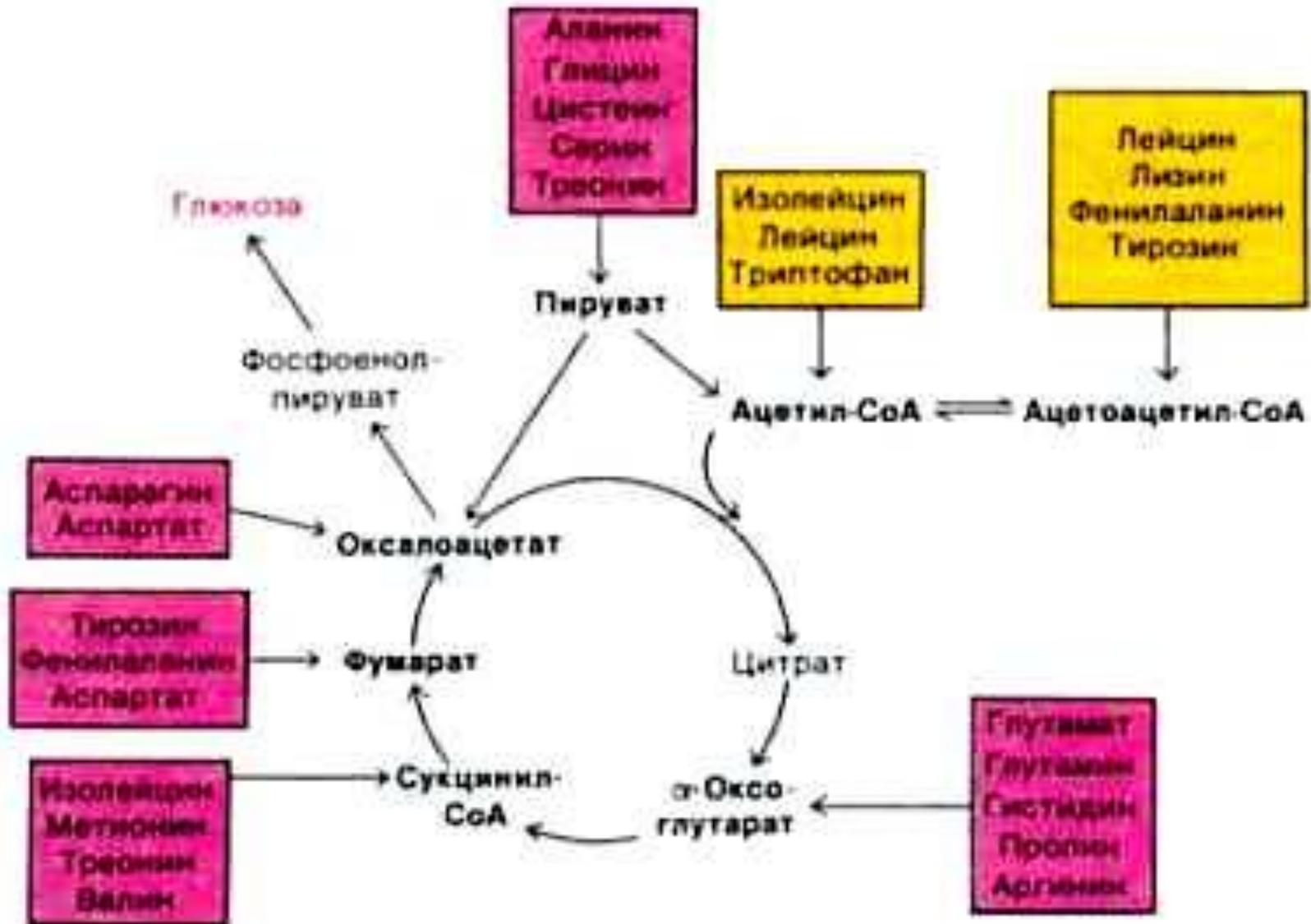


Участие аминокислот в обмене

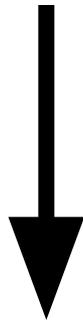
Помимо участия в синтезе пептидов и белков, большинство аминокислот участвуют во многих других метаболических процессах:

- 18 аминокислот (из 20) являются **гликогенными** (кроме **Лей** и **Лиз**)
- **Мет, Сер** – синтез фосфолипидов
- **Гли** – синтез порфиринов. **Гли** является нейромедиатором
- **Асп, Гли, Глн, Мет** – синтез азотистых оснований
- **Тир** – синтез катехоламинов, тиреоидных гормонов и меланина
- **Глу, Три** – синтез нейромедиаторов
- **Глу, Гли, Цис, Арг** – синтез глутатиона и креатина

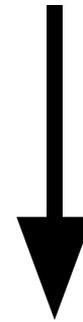
Метаболическая судьба углеродных «скелетов» аминокислот



Катаболизм аминокислот.
Аминокислота теряет NH_2 -группу
двумя путями:



1. Дезаминирование

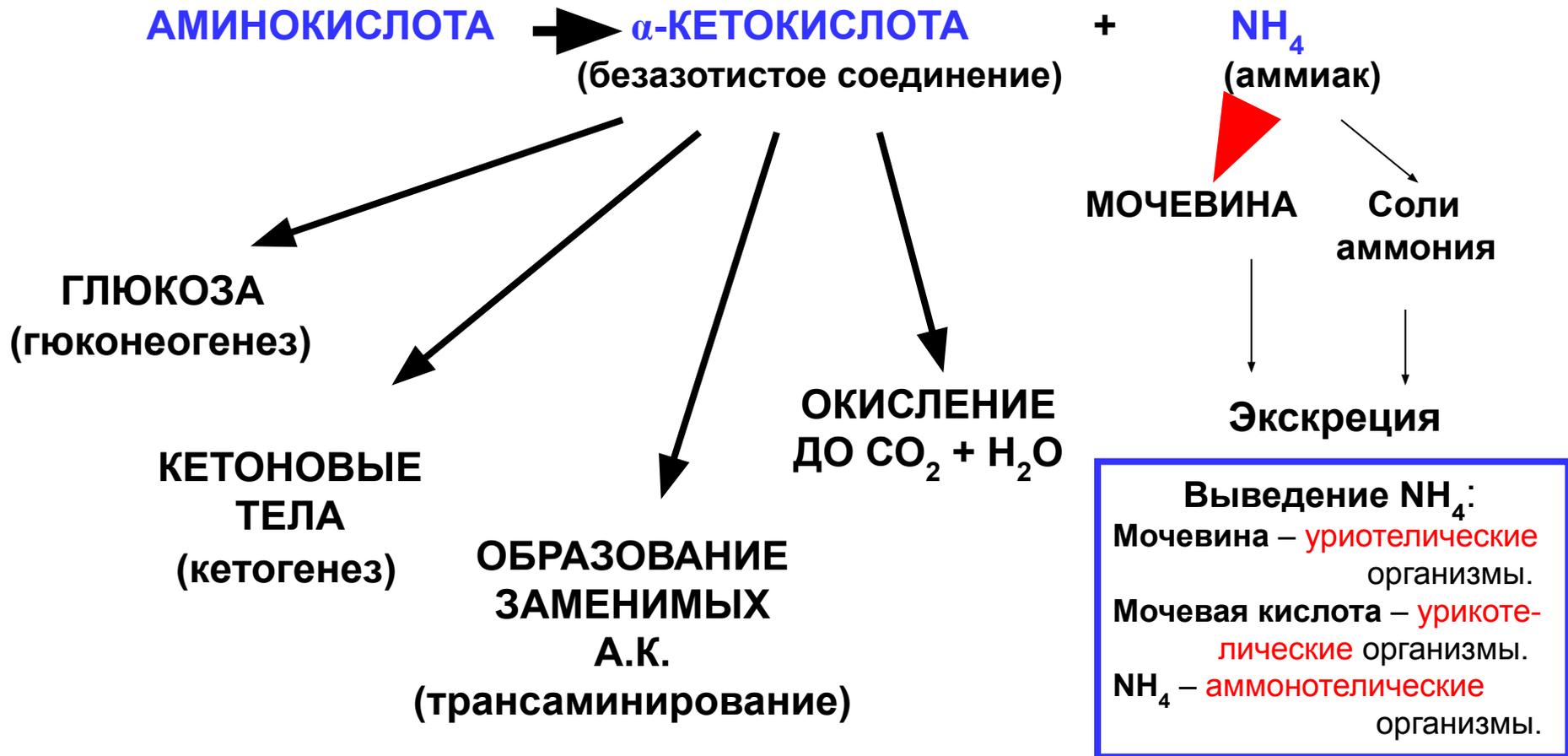


2. Трансаминирование

Дезаминирование аминокислот

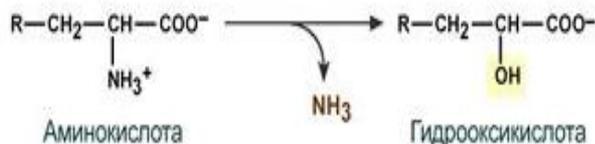
Дезаминирование – реакция отщепления α -NH₂-группы от аминокислоты.

Метаболическая судьба продуктов дезаминирования:

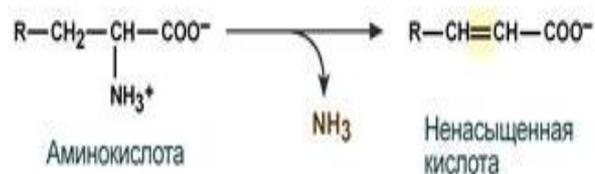


ЧЕТЫРЕ ТИПА ДЕЗАМИНИРОВАНИЯ:

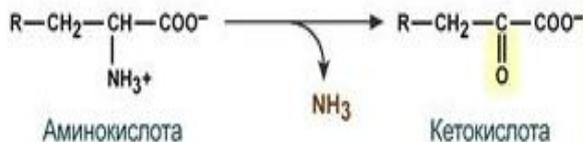
- **гидролитическое** – с образованием карбоновой гидроксикислоты:



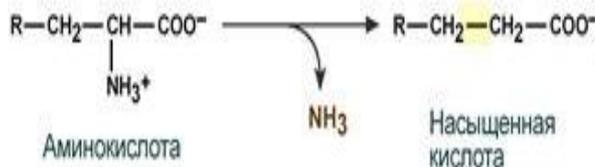
- **внутримолекулярное** – с образованием ненасыщенной жирной кислоты:



- **окислительное** с образованием кетокислот:



- **восстановительное** с образованием насыщенной жирной кислоты:



У человека – основной тип дезаминирования: **ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ**.

Исключения: неокислительное дезаминирование (печень)

а). **Сер** и **Тре**. **Серин-**, **треониндегидратазы**. (Кофермент - **пиридоксальфосфат**):

Сер □ Пируват + NH_3

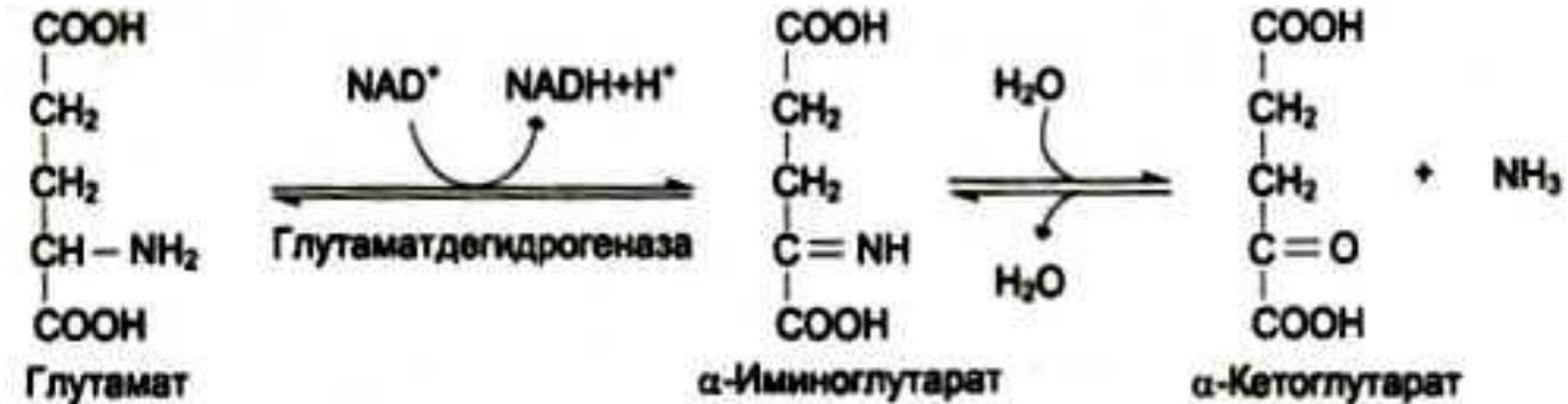
Тре □ α -кетобутират + NH_3

б). **Гис** – **внутримолекулярное дезаминирование (гистидаза)**:

Гис □ уруканиновая к-та + NH_3

ОКИСЛИТЕЛЬНОЕ ДЕЗАМИНИРОВАНИЕ

Глутамат-ДГ



α -NH₂ из **Глу** превращается в аммоний (NH₃)

Реакция обратима: при повышении [NH₄] идёт в обратном направлении – **восстановительное аминирование α -КГ**.

Глутамат-ДГ - обладает высокой специфичностью к глутамату, высокоактивностью, расположена в МХ всех органов, кроме мышц.

Это регуляторный фермент обмена аминокислот:

Аллостерические активаторы: АТФ, ГТФ, НАД.

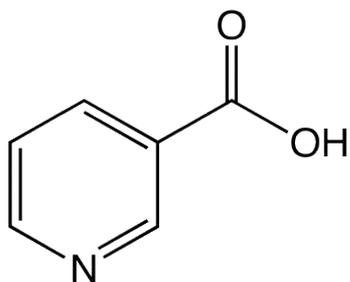
Аллостерические ингибиторы: АДФ. При низком энергообеспечении клетки, фермент активируется – стимулируется катаболизм аминокислот, α -КГ включается в ЦТК и синтез АТФ усиливается.

Кортикостероиды усиливают синтез **глутамат-ДГ**.

Кофермент глутамат-ДГ - НАД⁺ или НАДФ⁺

Никотинамид аденин динуклеотид (фосфат)

Предшественник – водорастворимый **витамин РР** (никотиновая кислота, или **Вит. В₃**).



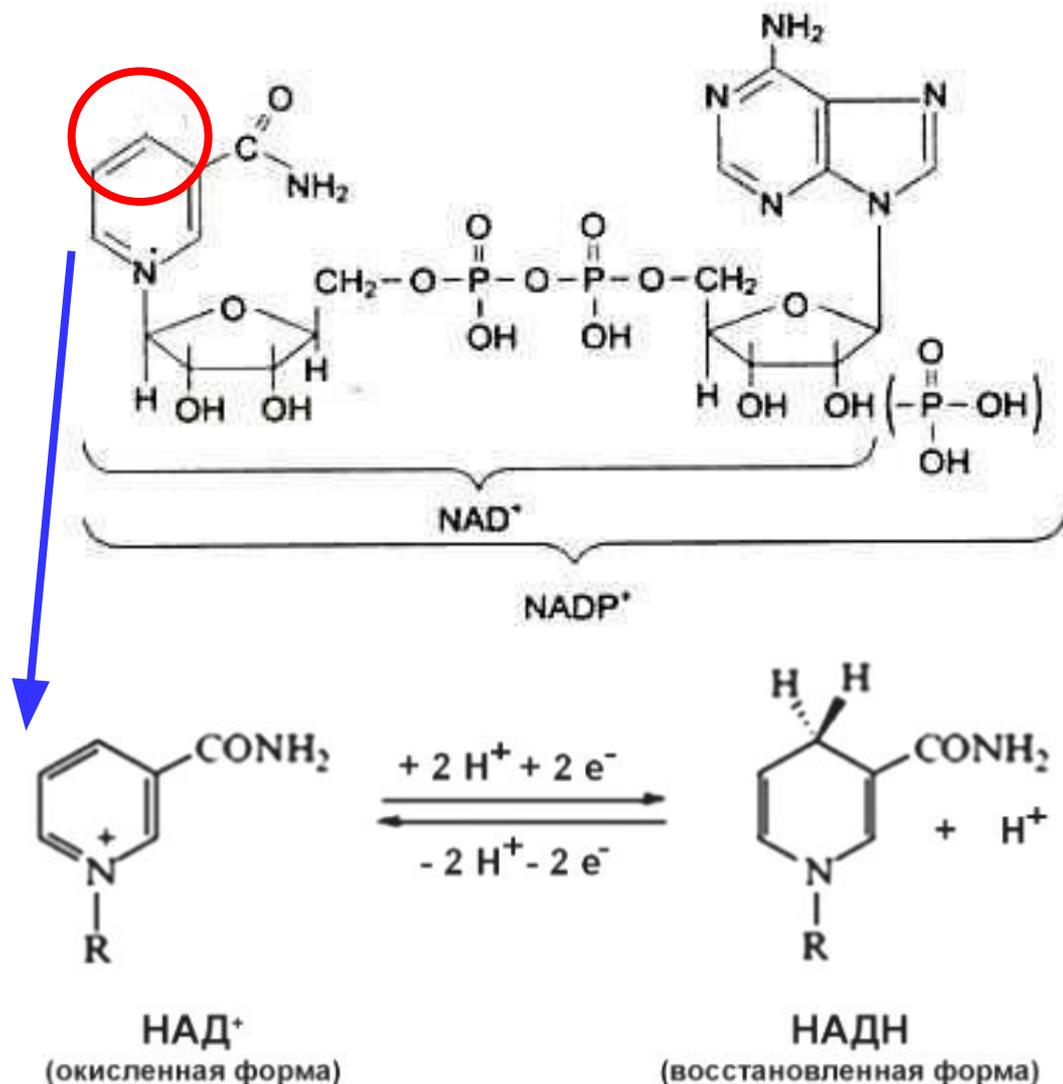
Витамин РР, (В₃)
никотиновая кислота.

Источники: мясо, печень.

Микрофлорой кишечника синтезирует витамин из

Триптофана.

Авитаминоз: синдром «3Д»: дерматит, диарея, деменция



НЕПРЯМОЕ ДЕЗАМИНИОВАНИЕ (ТРАНСДЕЗАМИНИРОВАНИЕ)

Большинство аминокислот дезаминируется в две стадии:

I стадия: Трансаминирование

аминотрансфераза

(кофермент ПФ)

аминокислота + кетокислота \rightleftharpoons α -КГ + Глу

II стадия: Окислительное (прямое) дезаминирование

глутамат-ДГ

(кофермент НАД⁺)

ГЛУ \rightleftharpoons α -КГ + NH₃

Обратимость обеих реакций – обеспечивает как **катаболизм А.К.**, так и **синтез любой А.К.** из соответствующей α -кетокислоты

ОКСИДАЗЫ L- и D-АМИНОКИСЛОТ

Оксидазы присутствуют в печени и почках – дезаминируют некоторые аминокислоты:

Оксидаза L-аминокислот (активность низкая, кофермент ФМН):

- α -аминокислота \square α -иминокислота \square α -кетокислота + NH_3

Оксидаза D-аминокислот (кофермент ФАД):

ФАД – ФАДН₂

D-аминокислота \square α -кетокислота \square L-аминокислота

Эта оксидаза способствует превращению D-аминокислот в L-аминокислоты.

Предшественниками ФМН и ФАД является **Вит. В₂** (рибофлавин, витамин роста)

ФМН – флавинмононуклеотид и ФАД - флавинадениндинуклеотид

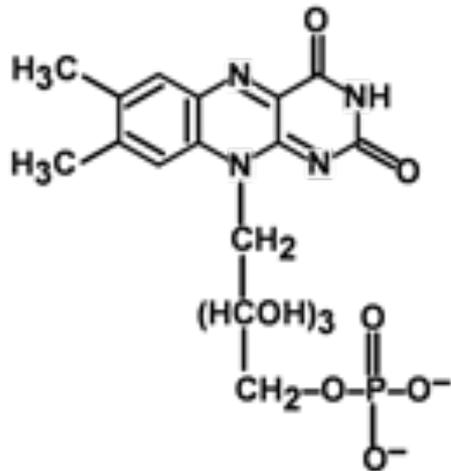
ФМН – простетическая группа **НАДН-ДГ** дыхательной цепи митохондрий:

2e, 2H⁺

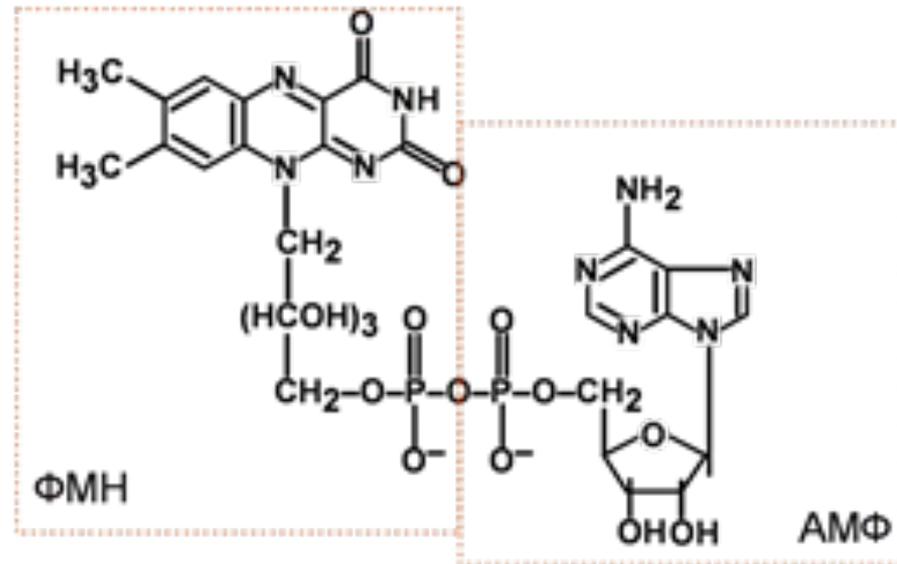


ФАД – простетическая группа в составе многих ДГ, например **сукцинат-ДГ**:

2e, 2H⁺

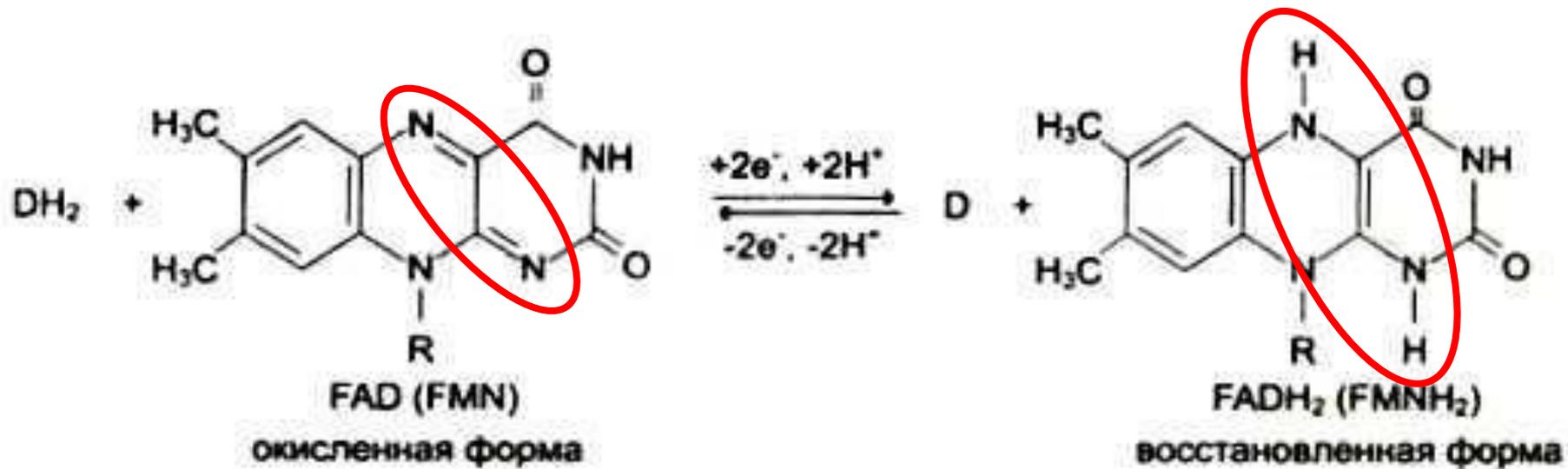


Флавинмононуклеотид
окисленный (ФМН)



Флавинадениндинуклеотид
окисленный (ФАД)

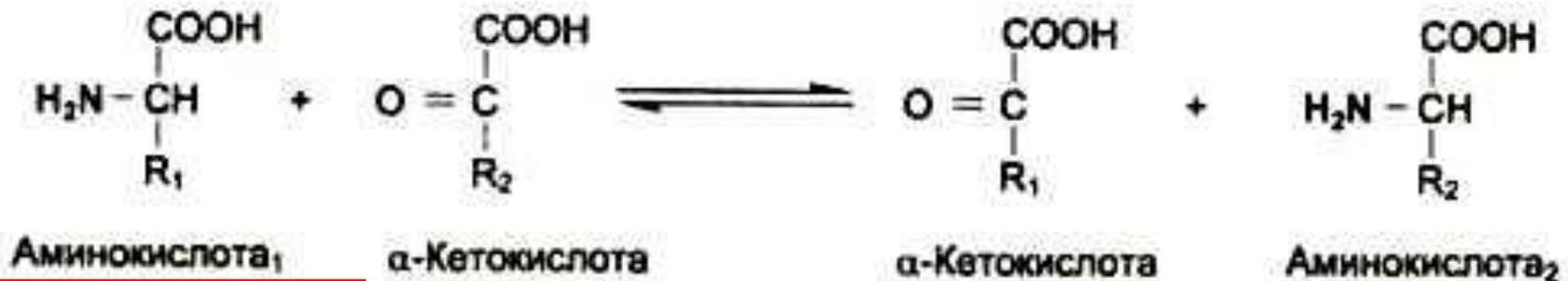
Восстановление ФМН и ФАД
происходит по изоаллоксазиновому кольцу



ТРАНСАМИНИРОВАНИЕ АМИНОКИСЛОТ

Реакция переноса $-NH_2$ от α -аминокислоты на α -кетокислоту.
Итог: образование новой кетокислоты и новой аминокислоты.
Реакция обратима.

аминотрансферазы



У человека в реакции участвуют все аминокислоты, кроме:

Лиз, Тре и Вал.

Чаще всего в реакциях участвуют:

Глу, Ала и Асп – их концентрация в клетках наиболее высока.

**ПВК,
а-КГ,
ЩУК**

Аминотрансферазы (у человека их ок. 10) локализуются в цитоплазме и внутри митохондрий.

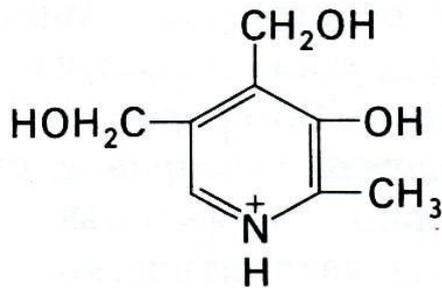
Главный донор $-NH_2$: **Глу**, основной акцептор: **а-КГ**.
Наиболее активны: **АлАТ**: **Ала** + **а-КГ** $\square\square$ **ПВК** + **Глу**.
(**Глу-ПВК-Т**) и **АсАТ**: **Асп** + **а-КГ** $\square\square$ **ЩУК** + **Глу**.
(**Глу-ЩУК-Т**).

АлАТ (цитозоль); **АсАТ** (цитозоль и митохондрии).

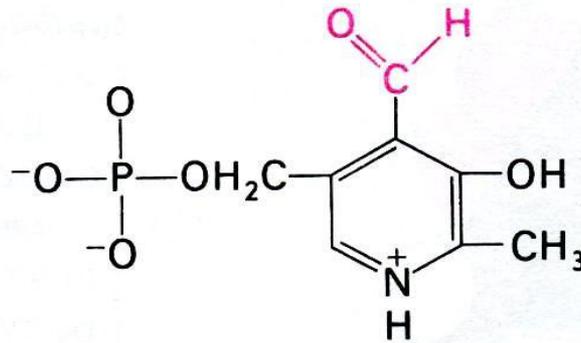
Самая большая удельная активность этих трансаминаз – в печени (**АлАТ**) и миокарде (**АсАТ**).

МЕХАНИЗМ РЕАКЦИЙ ТРАНСАМИНИРОВАНИЯ

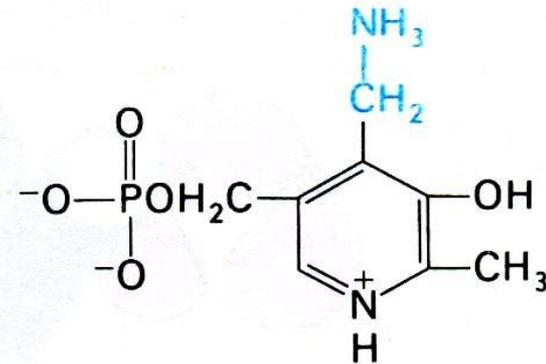
У всех **аминотрансфераз** простетической группой в активном центре является **пиридоксальфосфат** – производное **пиридоксина** – Вит. В₆:



Пиридоксин
(витамин В₆)



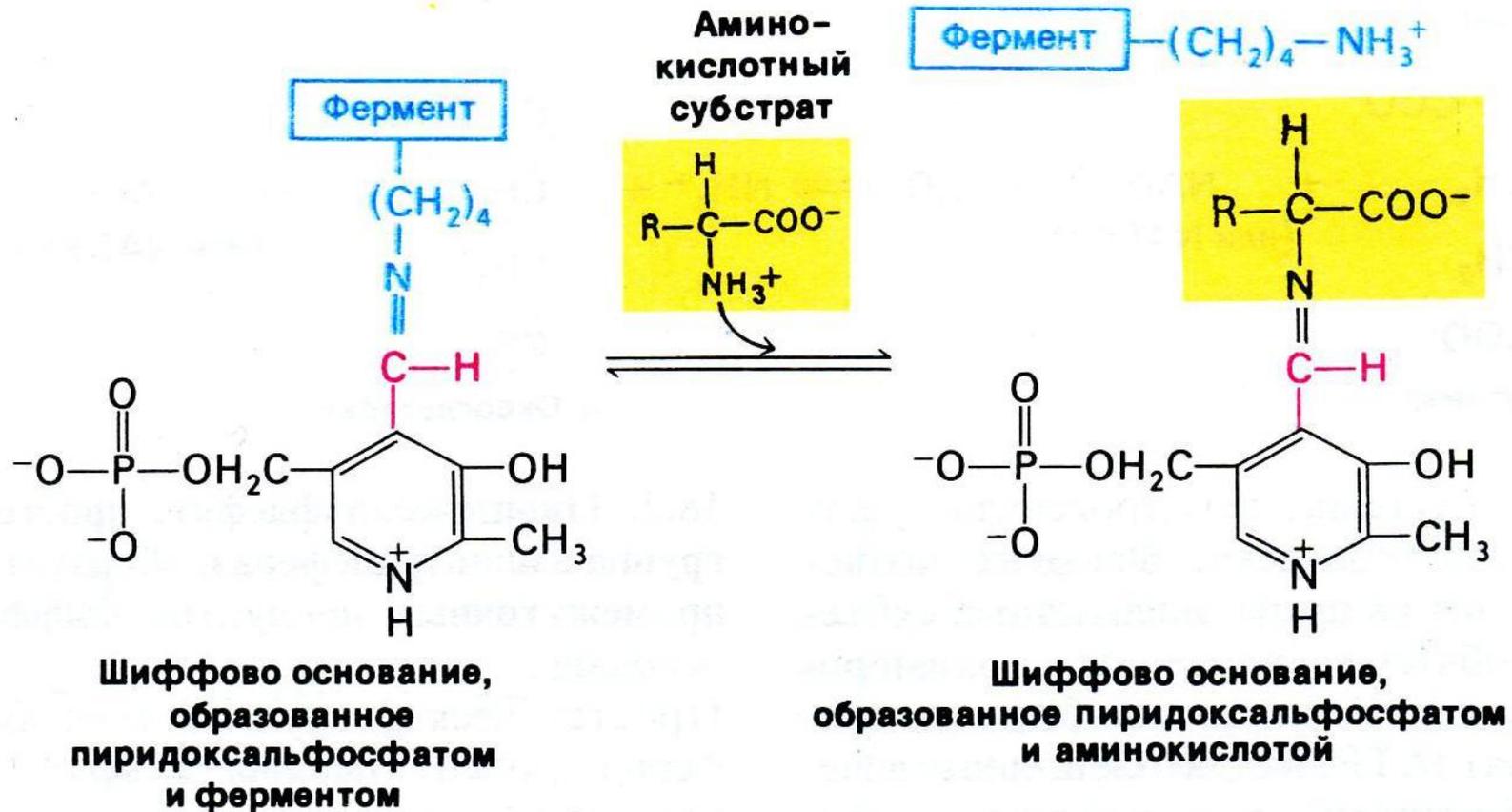
Пиридоксальфосфат
(ПЛФ)



Пиридоксаминфосфат
(ПМФ)

В ходе катализируемой реакции происходит обратимая реакция – превращение **пиридоксальфосфата (ПФ)** \rightleftharpoons **пиридоксаминфосфат (ПАФ)**.

Пиридоксальфосфат образует с субстратом промежуточный продукт – **шиффово основание** (содержит **альдиминовую связь**):

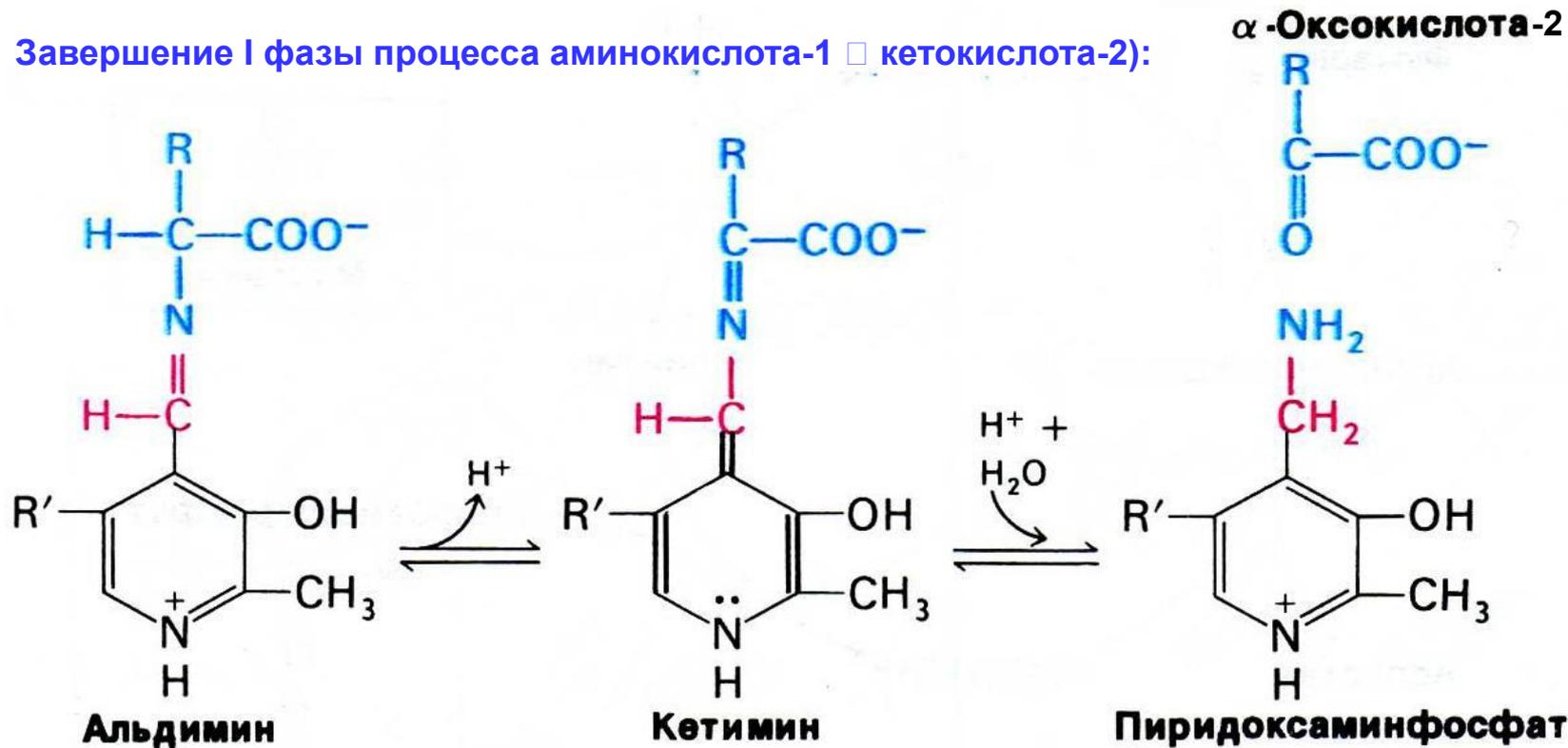


Альдегидная гр. **ПФ** связана с ϵ -аминогруппой остатка **Лиз** в активном центре (шиффово основание).

Аминокислота (субстрат) образует другое шиффово основание: α -аминогруппа А.К. замещает ϵ -аминогруппу **Лиз**.

В ходе катализа в шиффовом основании изменяется положение двойной связи. Образуется **кетимин**, который далее превращается в **α -кетокислоту**:

Завершение I фазы процесса (аминокислота-1 \rightarrow кетокислота-2):



На II фазе процесса пиридоксаминфосфат отдает $-\text{NH}_2$ второму субстрату (кетокислоте-1)

Пиридоксальфосфат служит переносчиком $-\text{NH}_2$: **ПФ** \rightarrow **ПАФ**.

В результате работы **аминотрансфераз** азот аминокрупп многих А.К. переходит в состав аминокруппы **Глу**. Эти реакции проходят в цитоплазме. **Глу** специальным переносчиком доставляется в матрикс митохондрий. Внутри митохондрий **Глу** с участием спец. **АсАТ** превращается в **а-КГ**. Здесь же **Глу** подвергается окислительному декарбоксилированию (**глутамат-ДГ**).

Обратимость реакций, катализируемых **аминотрансферазами**, позволяют им участвовать в катаболических и анаболических реакция обмена.

Трансаминирование:

- **заключительный этап синтеза заменимых А.К.** из соответствующих α -кетокислот.
- **первая стадия** процесса дезаминирования большинства А.К., т.е. **начальный этап катаболизма А.К.** Образующиеся в результате α -кетокислоты **окисляются в ЦТК**, используются для **синтеза глюкозы** (глюконеогенез, глюкогенные А.К.) или **кетонových тел** (кетогенез, кетогенные А.К.).

Суммарный пул А.К. в организме остается неизменным.

ДЕКАРБОКСИЛИРОВАНИЕ АМИНОКИСЛОТ

Реакция отщепления карбоксильной группы с образованием аминов:



Реакции **декарбоксилирования А.К.**, в отличие от других процессов промежуточного обмена А.К. - **необратимы**.

Итог: образование соответствующих **аминов (биогенных аминов)**, которые обладают высокой биологической активностью – оказывают разностороннее влияние на многие функции организма:

Гис □ гистамин

Три □ триптамин

Глу □ γ-аминомасляная кислота (ГАМК)

Тир □ тирамин

Благодарю за внимание !