

**ОБМЕН БЕЛКОВ И АМИНОКИСЛОТ.
ОБЩИЕ ПУТИ КАТАБОЛИЗМА
АМИНОКИСЛОТ.**

Биологические функции белков

- СТРУКТУРНАЯ
- ФЕРМЕНТАТИВНАЯ (КАТАЛИТИЧЕСКАЯ)
- ГОРМОНАЛЬНАЯ (РЕГУЛЯТОРНАЯ)
- РЕЦЕПТОРНАЯ
- ТРАНСПОРТНАЯ
- СОКРАТИТЕЛЬНАЯ
- ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ
- ГЕМОСТАТИЧЕСКАЯ
- ОБЕЗВРЕЖИВАЮЩАЯ

Потребность в белке

80-120 г/сутки

55% животного
происхождения

45% растительного
происхождения
(бедны ЛИЗ и ТРИ)

Полноценные белки содержат все незаменимые АМК

ХЦ – содержание всех АМК

БЦ = $1/\text{количество белка}$
необходимого для поддержания
азотистого равновесия с учетом
всасывания всех АМК в кишечнике

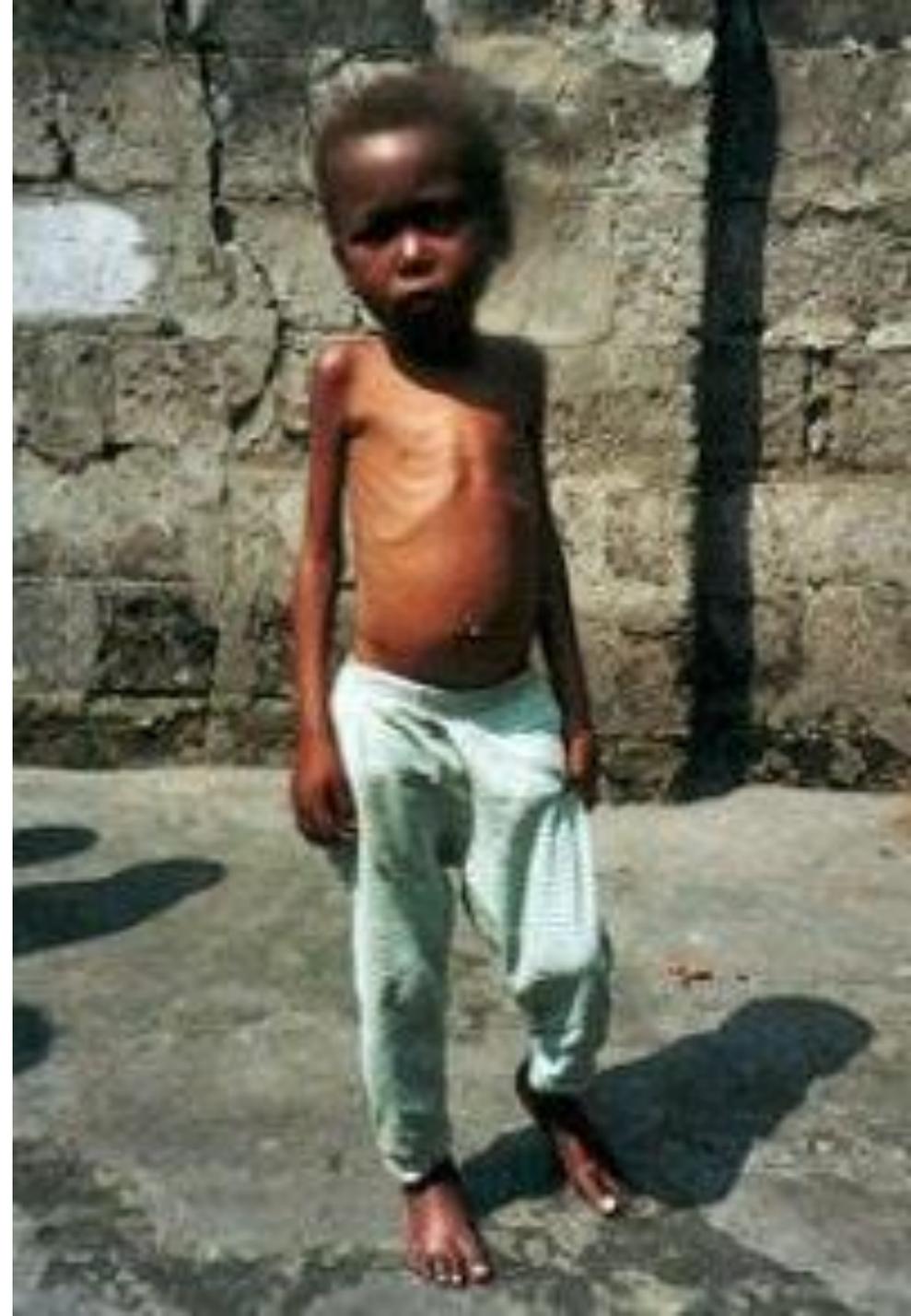
Классификация АМК по биологической ценности

- *Заменяемые (ГЛИ, АЛА, ПРО, АСП, ГЛУ, АСН, ГЛН, СЕР)*
- *Незаменяемые (ЛИЗ, МЕТ, ВАЛ, ЛЕЙ, ФЕН, ИЛЕЙ, ТРЕ, ТРИ)*
- *Частично заменяемые – АРГ, ГИС*
- *Условно заменяемые – ЦИС, ТИР*

Поставщики растительного белка

- К бобовым продуктам относятся: фасоль, горох, соя, чечевица, чина, маис, нут и другие.
- Они являются поставщиками растительного белка. В фасоли и горохе содержится около 23% белков, а в сое больше 30%.
- Они усваиваются организмом на 80%.

Квашиоркор	Алиментарный маразм
Дефицит белка	Дефецит белка и калорий
Отеки, асцит, задержка натрия, гипокалиемия	Безотечная, сухая марантическая форма
Апатия, отсутствие аппетита	Аппетит присутствует
Выраженная гипоальбуминемия	Белки крови на нижней границе нормы
Прогноз более пессиместичный	Прогноз лучше, чем при квашиоркоре



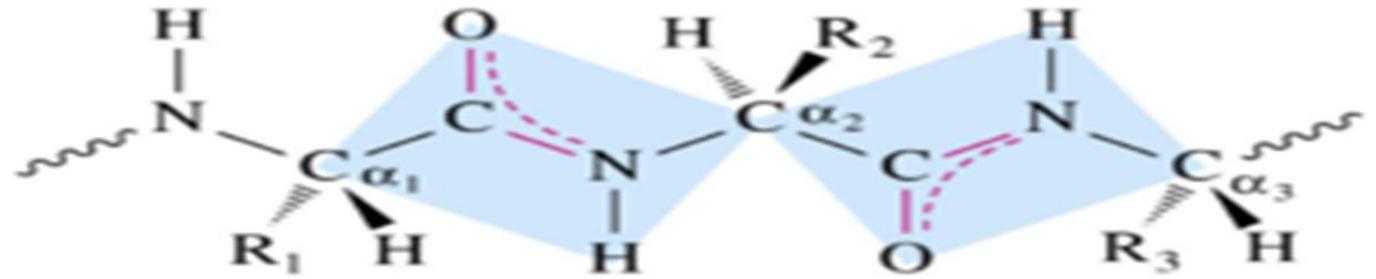
Азотистый баланс (Δ) – разность между количеством азота, поступающего с пищей ($N_{п}$), и количеством выделяемого азота ($N_{э}$, преимущественно в виде мочевины и аммонийных солей)

$$\Delta = N_{п} - N_{э}$$

$\Delta = 0$ азотистое равновесие

$\Delta > 0$ положительный

$\Delta < 0$ отрицательный



ЭТАПЫ ОБМЕНА БЕЛКОВ

- Подготовительный (пищеварение)
- Внутриклеточный обмен (метаболизм)
- Выведение конечных продуктов обмена

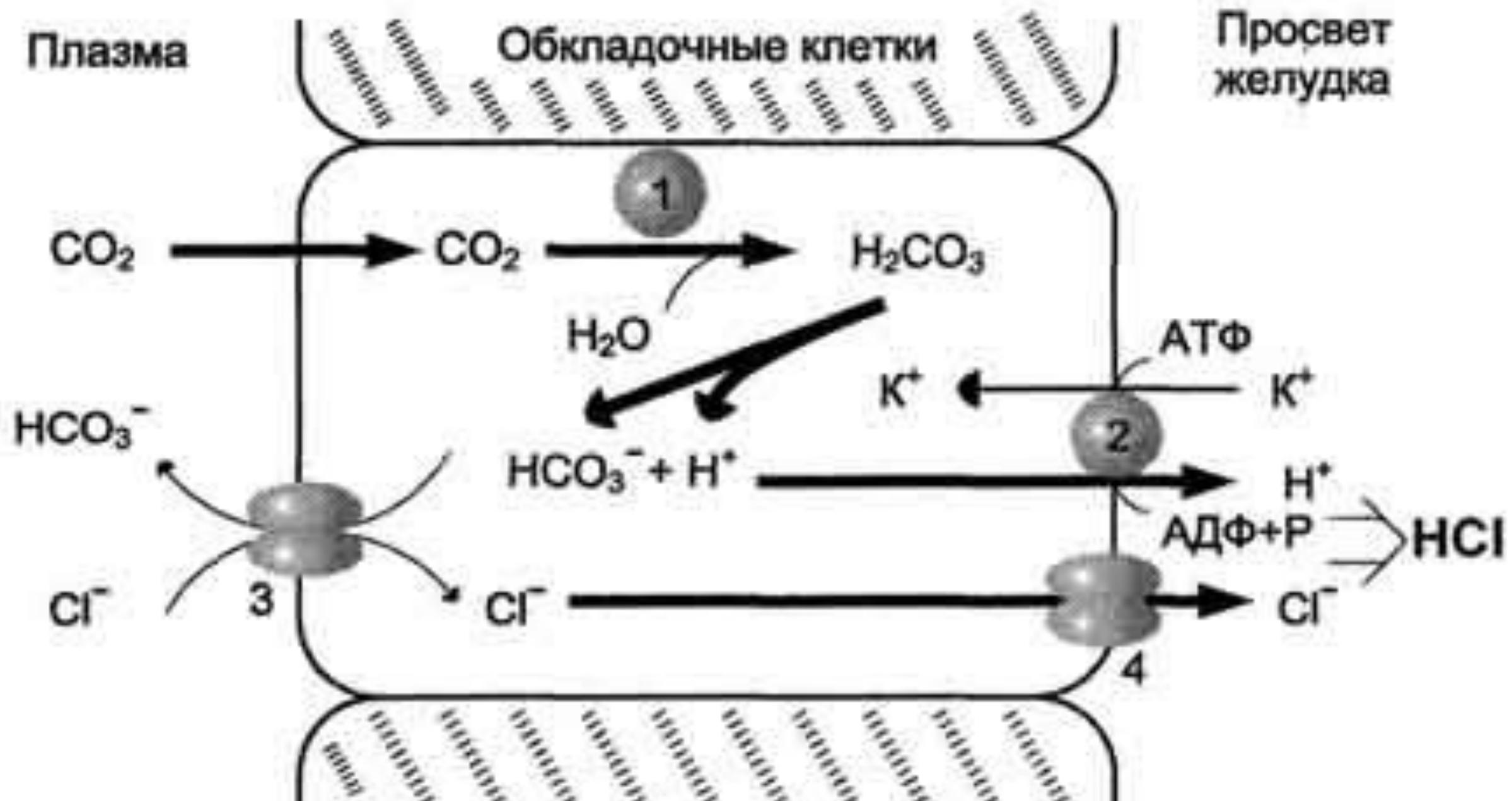
Характеристика пептидаз

- Положение в ЕК ферментов
- рНопт
- По месту действия в белке
- По месту синтеза фермента и состоянию
- По специфичности действия

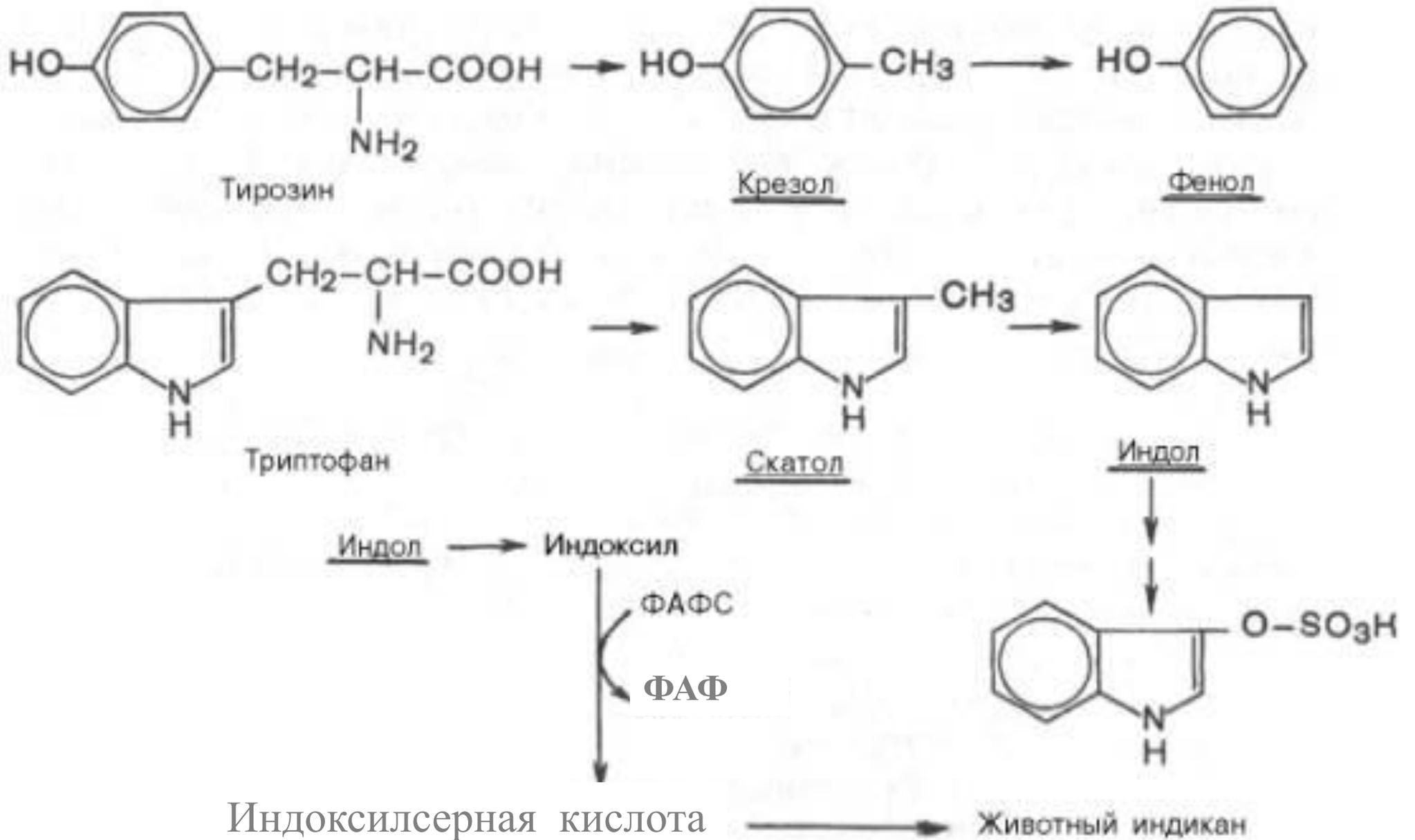
Роль соляной кислоты в переваривании белка

- ДЕНАТУРИРУЕТ БЕЛКИ;
- СТЕРИЛИЗУЕТ ПИЩУ;
- ВЫЗЫВАЕТ НАБУХАНИЕ ТРУДНОРАСТВОРИМЫХ БЕЛКОВ;
- АКТИВИРУЕТ ПЕПСИНОГЕН;
- СОЗДАЕТ pH-ОПТИМУМ ДЛЯ ДЕЙСТВИЯ ПЕПСИНА;
- СПОСОБСТВУЕТ ВСАСЫВАНИЮ ЖЕЛЕЗА;
- ВЫЗЫВАЕТ СЕКРЕЦИЮ СЕКРЕТИНА В ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКЕ.

Образование HCl в желудке



Гниение АМК в кишечнике

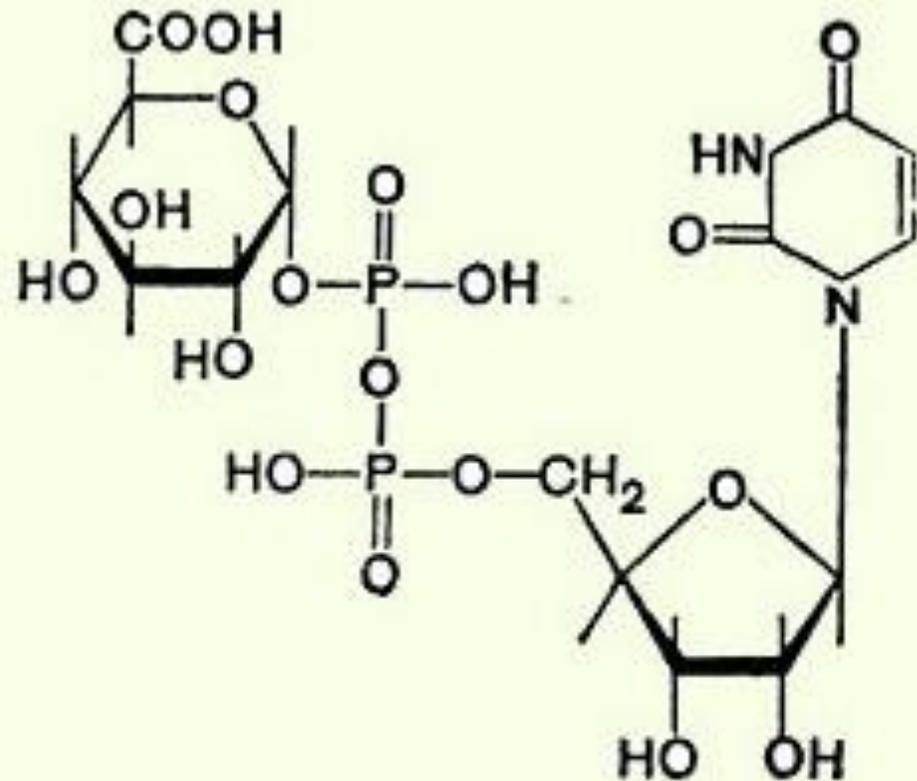


Обезвреживание продуктов гниения АМК в печени

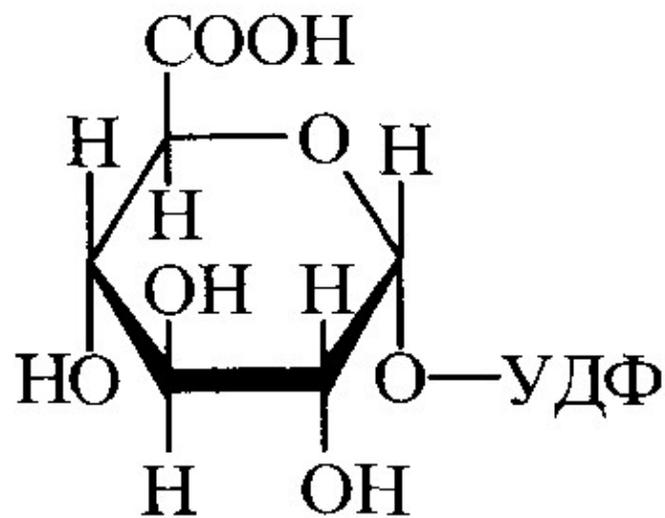
Химическое строение
ФАФС и УДФГК



3'-Фосфадеозин-
5'-фосфосульфат (ФАФС)

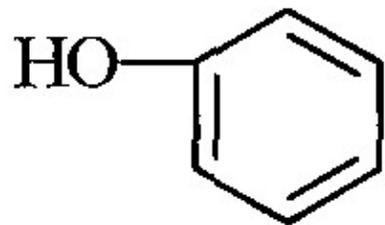


Уридиндифосфоглюкуроновая
кислота (УДФГК)



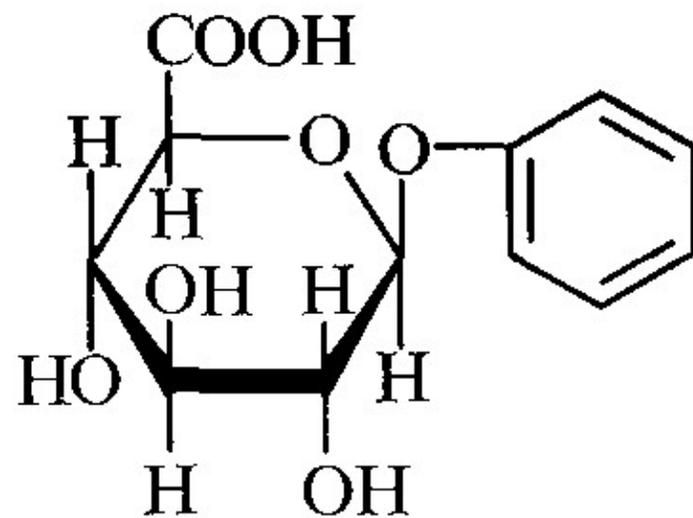
УДФ-глюкуронат

+



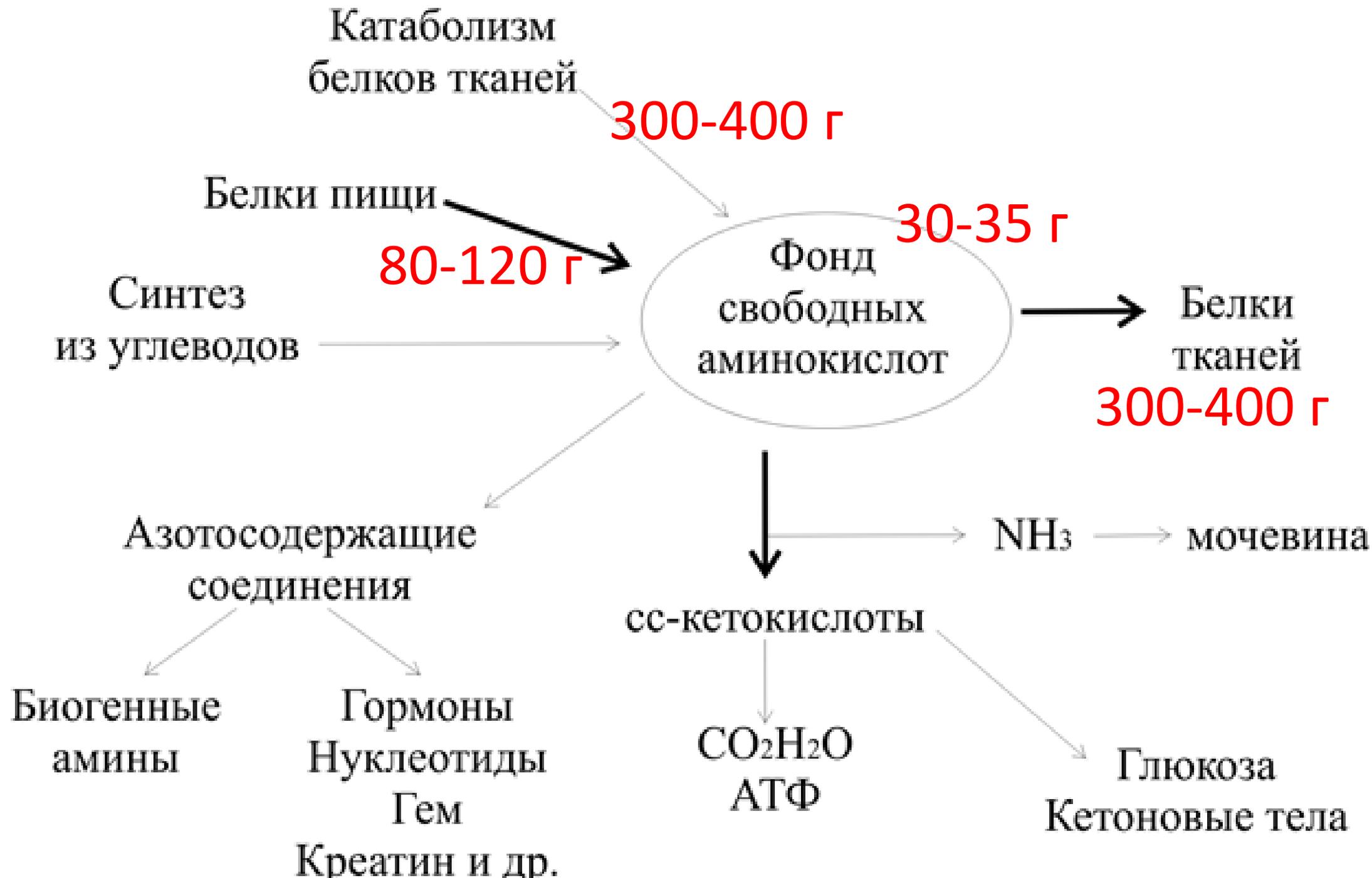
фенол

→



фенилглюкуронид

+ УДФ



Метаболизм АМК

- ✓ Окисление до конечных продуктов CO_2 и H_2O (10-15% энерготрат)
- ✓ Глюконеогенез
- ✓ Биосинтез липидов
- ✓ Кетогенез
- ✓ Синтез заменимых аминокислот

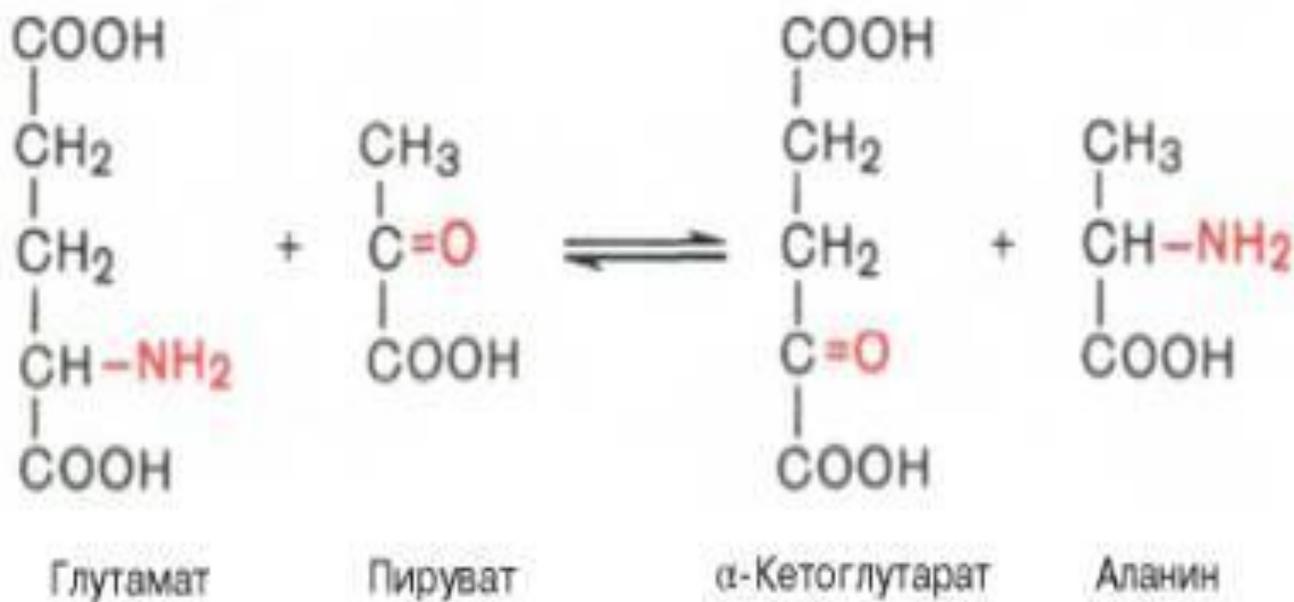
Продукты метаболизма АМК

- ✓ Биогенные амины
- ✓ Гормоны (тиреоидные, катехоламины)
- ✓ Азотистые основания
- ✓ Нуклеотиды
- ✓ Гем (Hb, Mb, цитохромы)
- ✓ Креатин
- ✓ Карнитин
- ✓ Холин



Браунштейн
Александр Евсеевич

Открыли реакции переаминирования (1937)

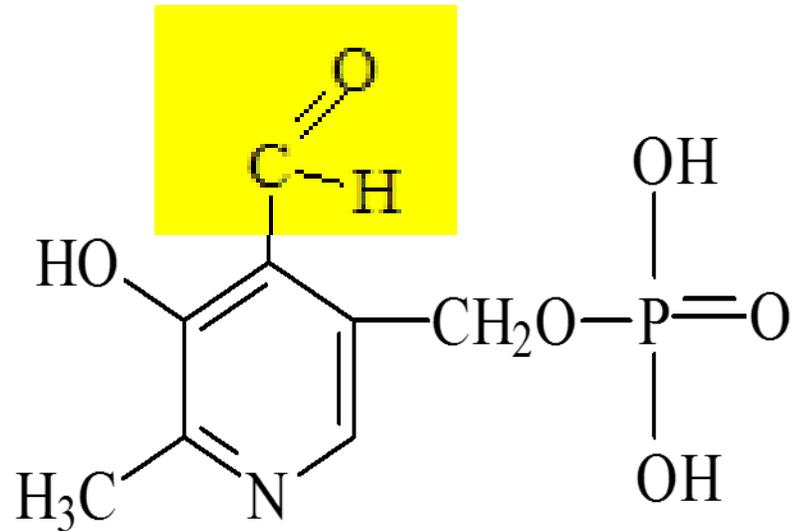


Крицман
Мария Григорьевна

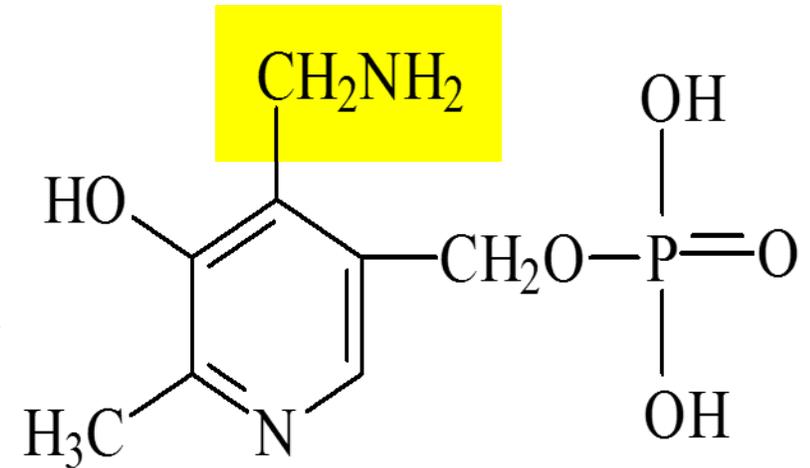
Характеристика реакций переаминирования

- Реакции обратимые ($K_p = 1$)
- Ускоряются ферментами аминотрансферазами с кофактором ПФ (B_6)
- Донор аминогруппы – любая аминокислота, кроме Лиз, Тре, Про
акцептор – ПВК, ЩУК, α -КГК
- Субстраты друг с другом не контактируют
- Нет выделения аммиака
- Играют важную роль в обмене белков и аминокислот
- Имеют диагностическое значение (АЛТ, АСТ)

Преобразование кофактора в ходе реакции



Пиридоксальфосфат



Пиридоксаминфосфат



Биологическая роль реакций трансаминирования

- Начальный этап катаболизма аминокислот
- Аминокислота освобождается от α – аминогруппы, углеродный скелет далее используется на анаболизм или катаболизм.
- Перераспределение аминного азота в клетке, количество аминокислот не изменяется
- Не образуется свободный аммиак
- Синтез заменимых аминокислот

В крови обнаруживается низкая активность

АЛТ (5-30 ЕД)

и

АСТ (8-40 ЕД)

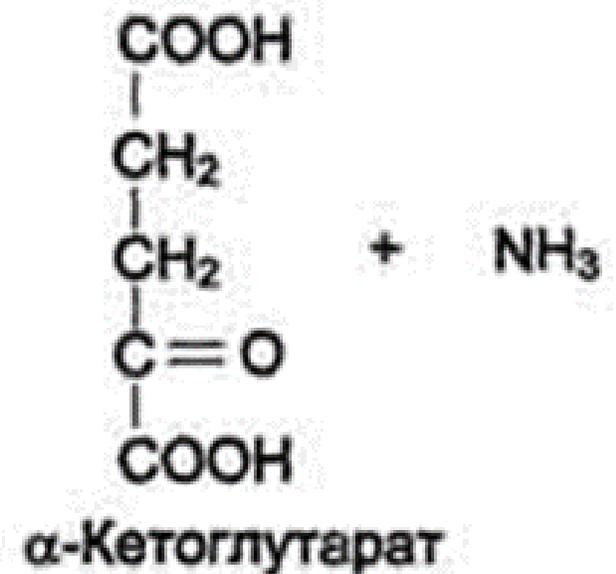
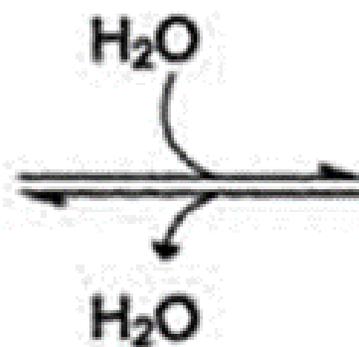
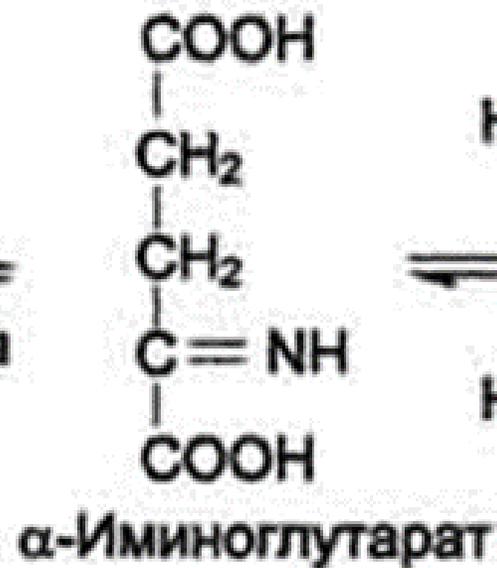
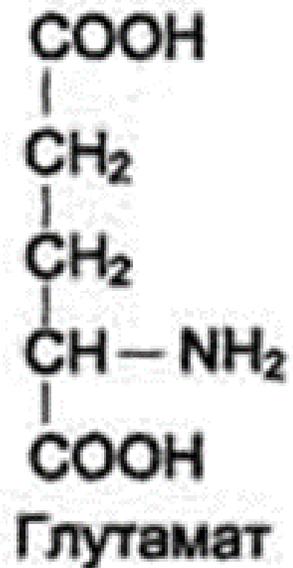


Гепатиты

Инфаркт

Используется коэффициент де Ритиса $АСТ/АЛТ = 1,33 \pm 0,42$.

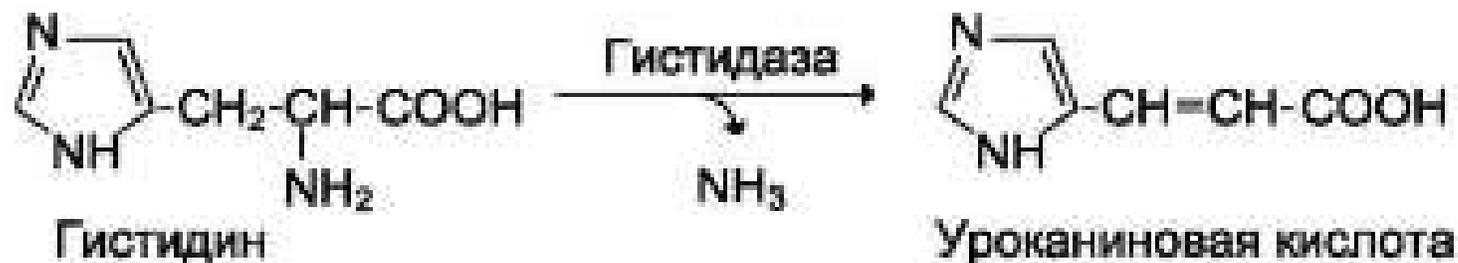
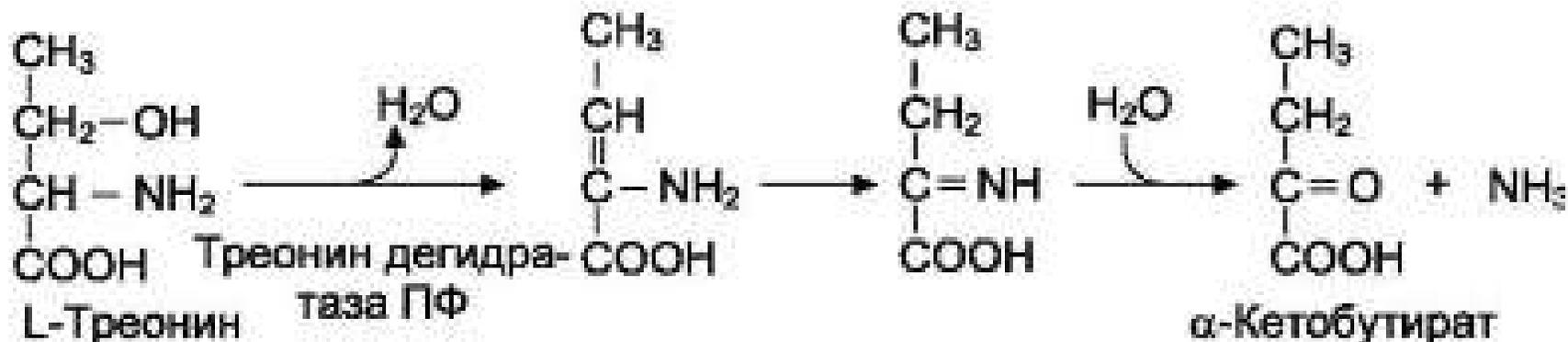
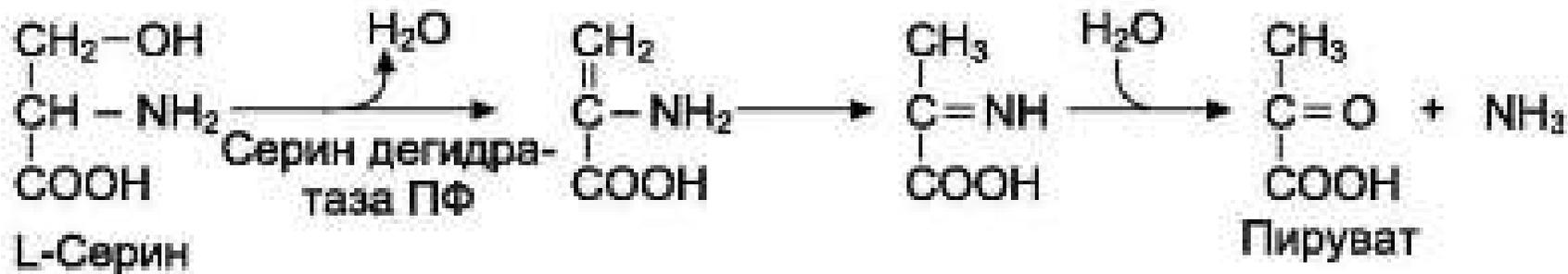
Прямое окислительное дезаминирование



Значение прямого окислительного дезаминирования

1. Окислительное дезаминирование *глутамата* – конечный этап катаболизма аминокислот
2. Выделяется аммиак – конечный продукт азотистого обмена
3. Образуется безазотистый остаток – углеродный скелет, используемый на процессы катаболизма и анаболизма
4. Энергетическое значение (3 АТФ)
5. Реакция обратима (при избытке аммиака равновесие смещено влево)

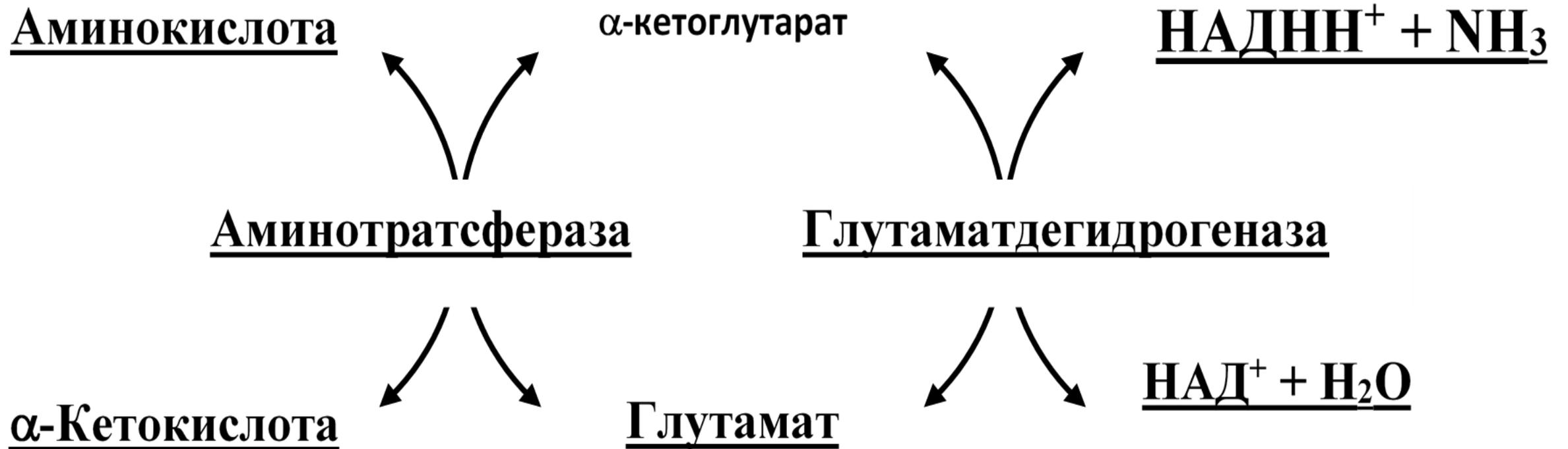
Прямое неокислительное дезаминирование



Трансдезаминирование – это сочетание 2-х процессов

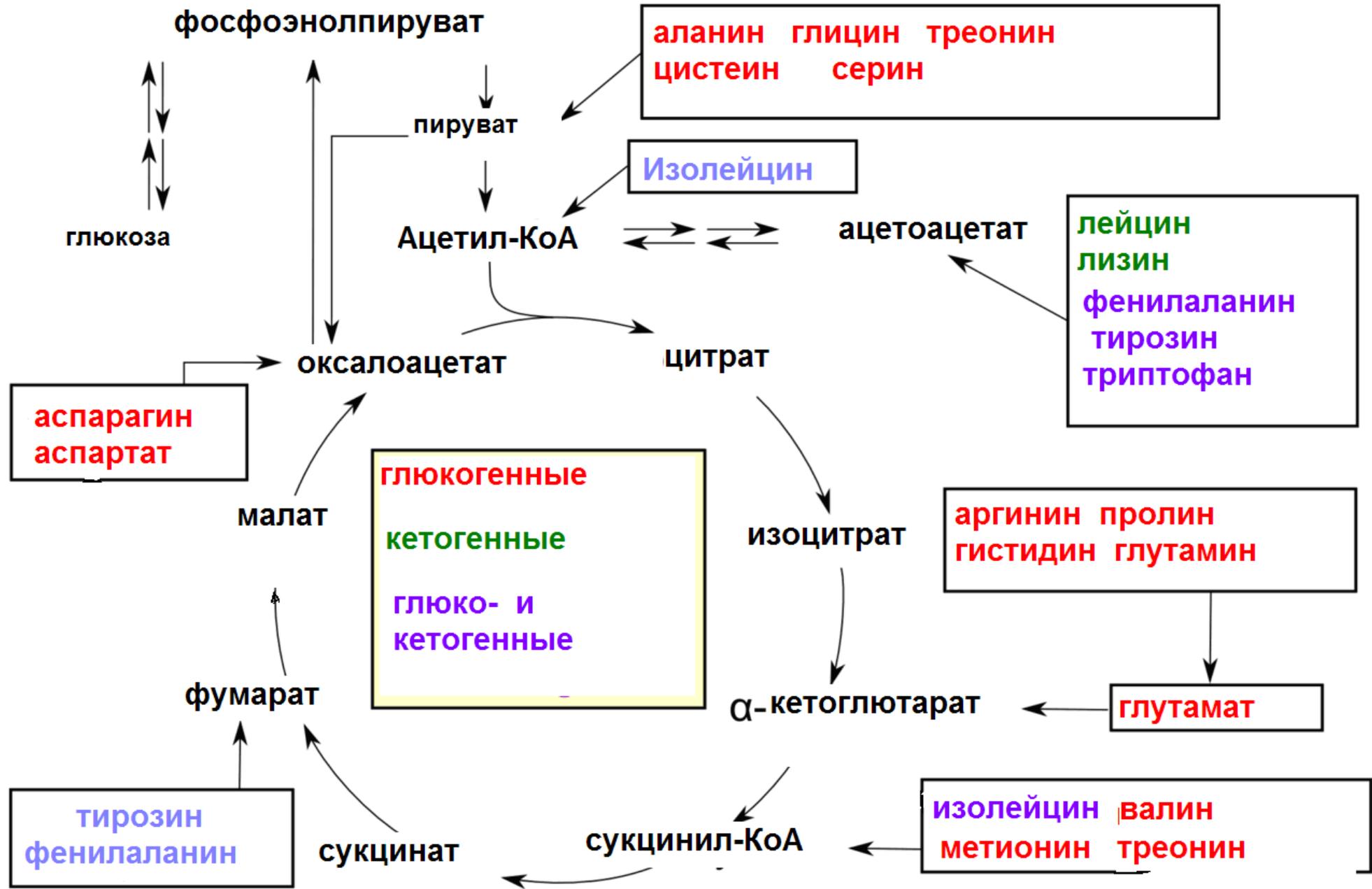
1. Трансаминирование любых 16 аминокислот с α – КГ
2. Окислительное дезаминирование глутамата

Трансдезаминирование



Биологическая роль трансдезаминирования

1. В ходе непрямого дезаминирования все аминокислоты теряют аминогруппу, безазотистый остаток используется на процессы катаболизма и анаболизма
2. Выделяется аммиак, концентрация которого в физиологических условиях очень низкая, т.к. он обезвреживается с образованием мочевины и солей аммония



Биогенные амины

дофамин

серотонин

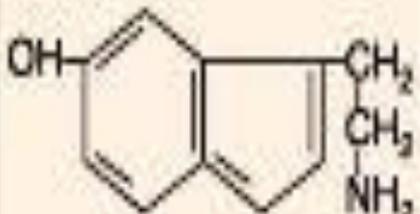
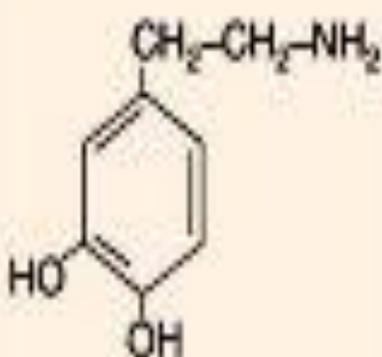
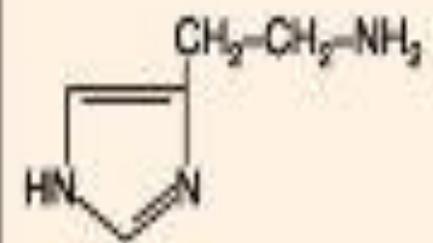
ацетилхолин

ГАМК

мелатонин

норадреналин

гистамин

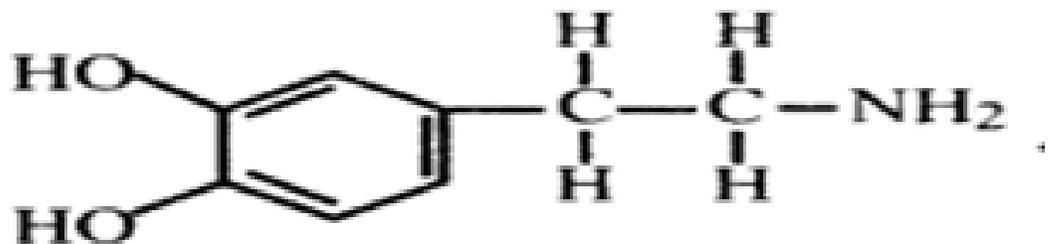
Аминокислоты	Серин	Триптофан	Тирозин	Глутаминовая кислота	Гистидин
Продукты декарбоксилирования	Этаноламин	Триптамин		γ-Аминомасляная кислота	Гистамин
Биологически активные вещества	Ацетилхолин	Серотонин	Дофамин	ГАМК	Гистамин
Формулы	$ \begin{array}{c} \text{H}_3\text{C}-\text{C}=\text{O} \\ \\ \text{O} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{N}^+ \\ / \quad \quad \backslash \\ \text{H}_3\text{C} \quad \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array} $			$ \begin{array}{c} \text{COOH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{NH}_2 \end{array} $	
Физиологическая роль	Возбуждающий медиатор вегетативной нервной системы	Возбуждающий медиатор средних отделов мозга	Медиатор средних отделов мозга	Тормозный медиатор высших отделов мозга	Медиатор воспаления, аллергических реакций, пищеварительный гормон

ГАМК



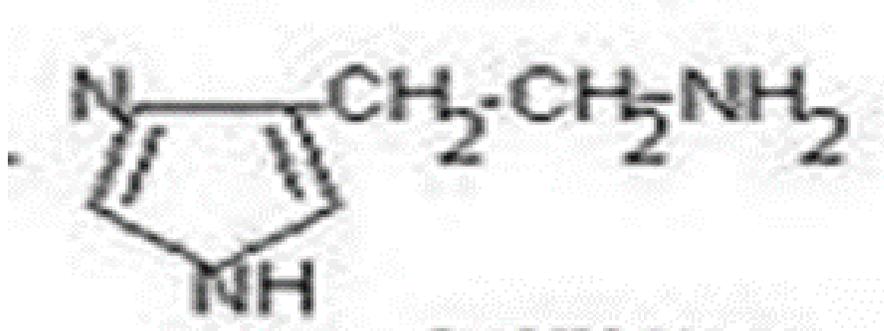
- Является тормозным медиатором.
- Кроме этого под влиянием ГАМК улучшается кровоснабжение мозга.
- Циклическое производное ГАМК – *пирацетам* используется для улучшения метаболизма в нейронах и улучшения памяти, лечения эпилепсии, депрессий.

Дофамин



- Является нейромедиатором, контролирующим произвольные движения, эмоции и память.
- В высоких концентрациях дофамин стимулирует адренорецепторы, увеличивает силу сердечных сокращений, повышает сопротивление периферических сосудов (с параллельным увеличением почечного и коронарного кровотока).
- Недостаток дофамина наблюдается при болезни Паркинсона – тремор рук, головы, «профессиональная» болезнь боксеров.

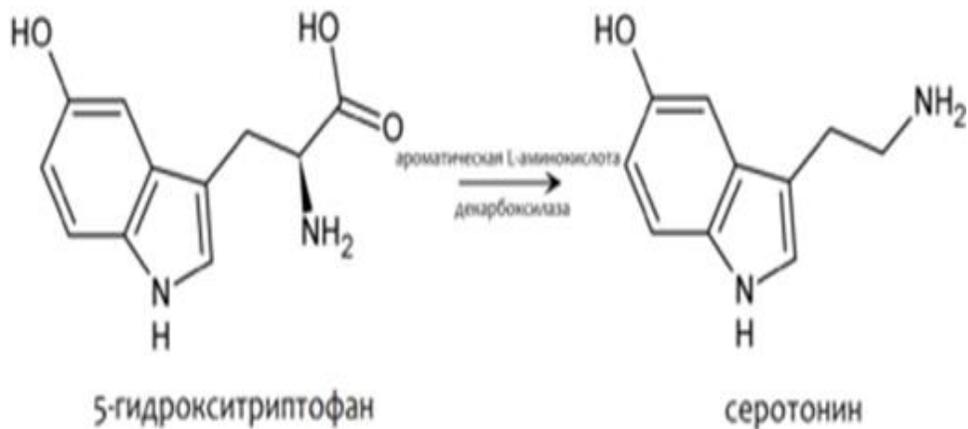
Гистамин



- стимулирует секрецию желудочного сока и слюны;
- повышает проницаемость капилляров, вызывает отеки, снижает АД, но увеличивает внутричерепное давление, вызывая головную боль;
- сокращает гладкую мускулатуру легких, вызывает удушье;
- участвует в формировании воспалительных реакций – расширение сосудов, покраснение, отечность ткани;
- вызывает аллергическую реакцию;
- нейромедиатор;
- медиатор боли.

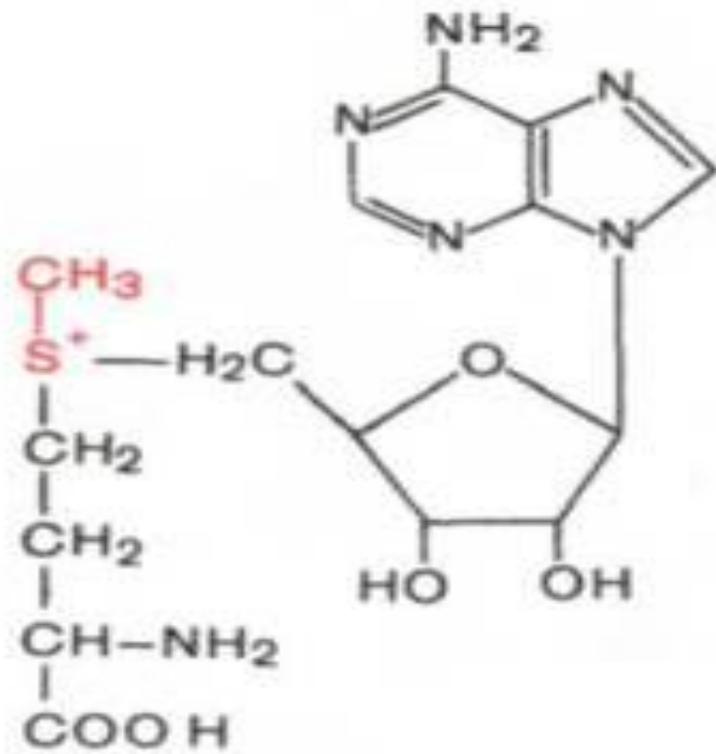
Серотонин

гормон счастья



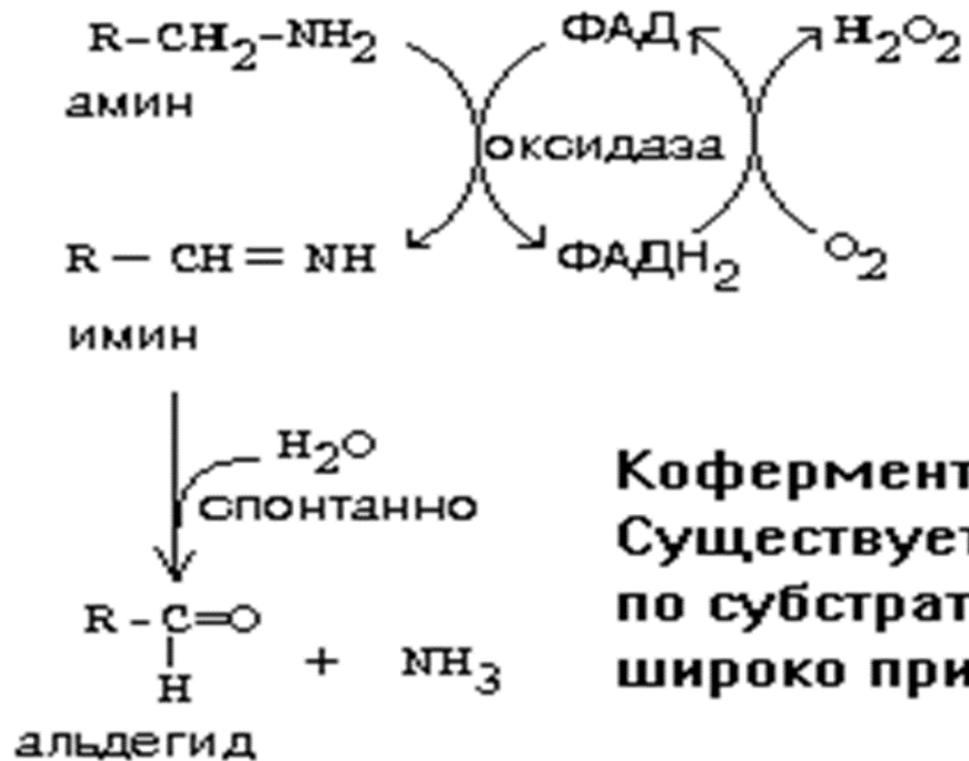
- оказывает мощное сосудосуживающее действие;
- повышает кровяное давление;
- участвует в регуляции температуры тела, дыхания;
- медиатор нервных процессов в ЦНС (обладает антидепрессантным действием).
- улучшает память, способствует формированию цветных снов

Метилирование



S-аденозилметионин

Окисление с участием MAO



Коферментом MAO обычно является ФАД. Существует 2 изофермента, которые отличаются по субстратной специфичности. Ингибиторы MAO широко применяются в медицине как антидепрессанты

Образование и обезвреживание аммиака в организме

1. Механизмы токсического действия аммиака.
2. Пути образования аммиака в организме
3. Транспортные формы аммиака, аммонийгенез в почках
4. Биосинтез мочевины, его регуляция
5. Гипераммониемия (первичная и вторичная)
6. Азотемия, уремия.

Гипераммониемия – повышение концентрации аммиака в крови.

- *Предельно допустимый* уровень аммиака в крови **60 мкмоль/л**.
- При хронической гипераммониемии развивается умственная отсталость.
- Симптомы: тошнота, рвота, судороги, нечленораздельная речь, затуманивание зрения, тремор, нарушение координации движений.
- При повышении концентрации аммиака выше предельных величин может наступить кома и смерть.

Механизмы токсичности аммиака

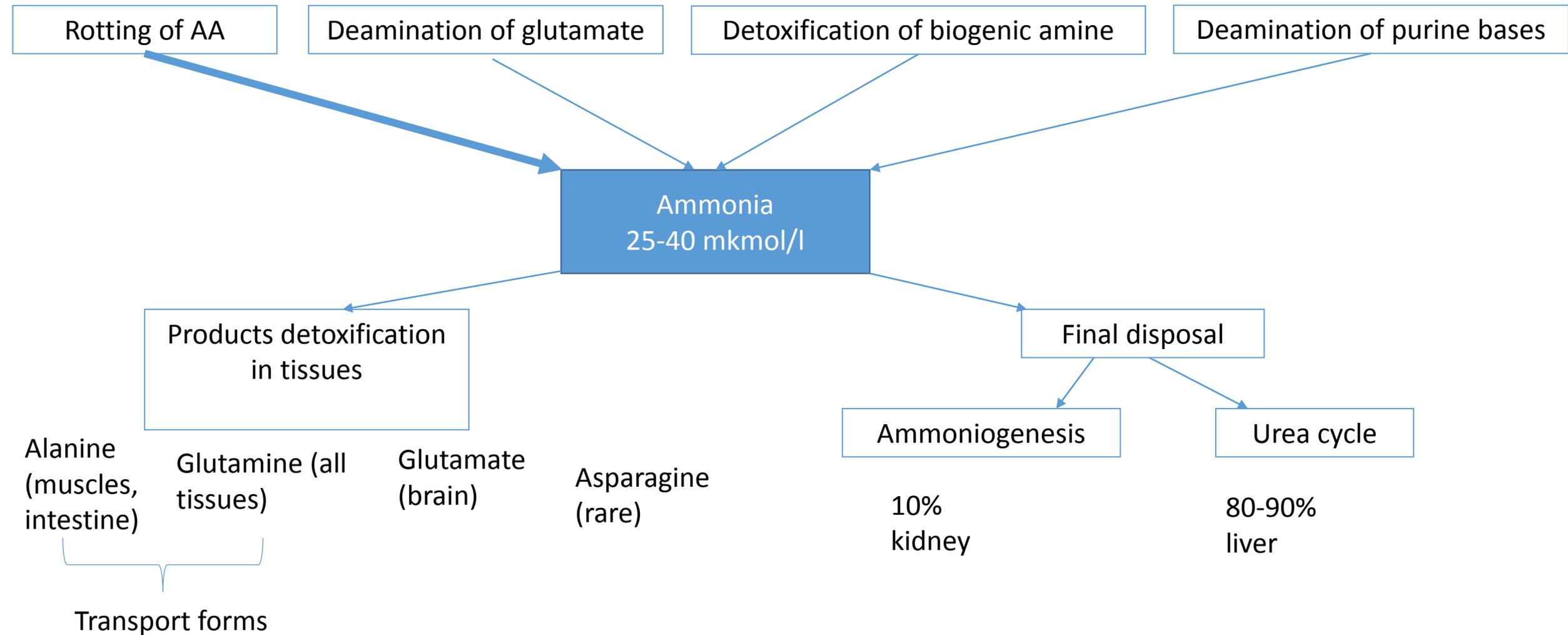
- Ионы аммония NH_4^+ вызывают защелачивание плазмы крови → повышается сродство Hb к кислороду (эффект Бора) → Hb не отдает кислород в капиллярах → *гипоксия клеток.*
- Ионы NH_4^+ в цитозоле конкурируют с ионными насосами для Na^+ и K^+ → *мембранный потенциал клетки меняется → это влияет на работу внутриклеточных ферментов*
- Ионы аммония NH_4^+ вызывают изменение pH матрикса митохондрий → невозможность синтеза АТФ → *гипоэнергетическое состояние*

Механизмы токсичности аммиака

α -КГ → Глутамат → Глутамин

- *Связывание аммиака при синтезе глутамата → отток α -КГ из ЦТК → снижается образование энергии АТФ → ухудшается деятельность клеток*
- *Связывание аммиака при синтезе глутамата → отток α -КГ из ЦТК → замедление регенерации ЩУК → накопление Ацетил-КоА → кетонемия → ацидоз*
- *Связывание аммиака при синтезе глутамина → уменьшение ГАМК → преобладание процессов возбуждения в ЦНС*
- *Глутамин осмотически активное вещество → вызывает задержку H_2O в клетках → вызывает отёк тканей → отёк мозга → кому и смерть.*

Formation and detoxification (disposal) of ammonia



МЫШЦА

ПЕЧЕНЬ

Глюкоза

Глюкоза

Гликолиз

КРОВЬ

Глюконеогенез

Пируват

ЛДГ

Лактат

Лактат

ЛДГ

Пируват

Глутамат

АЛТ

α -Кетоглутарат

Глутамат

АЛТ

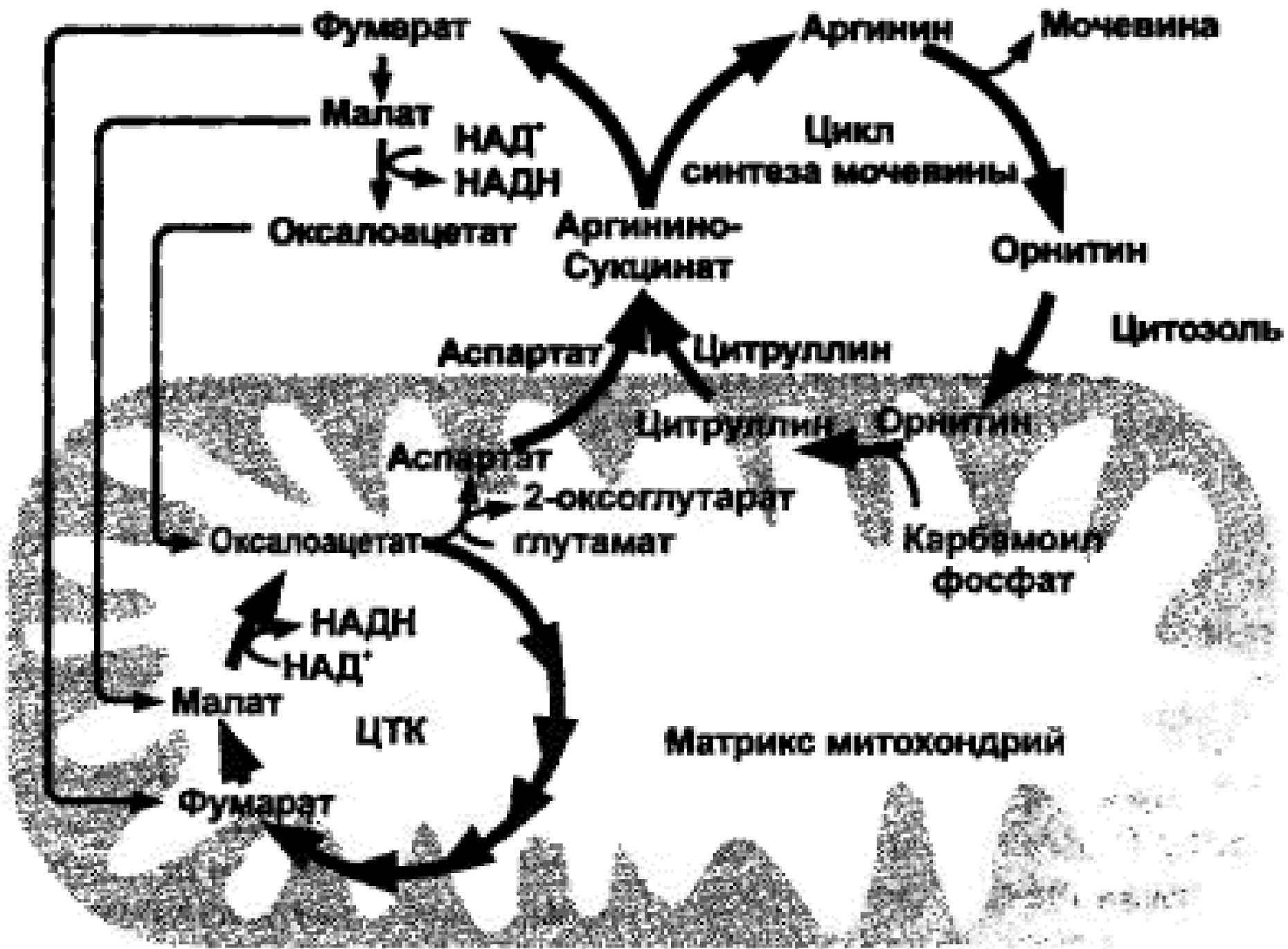
α -Кетоглутарат

Аланин

Аланин

Орнитиновый цикл Х. Кребса – К. Гензелейта





Регуляция цикла

Быстрая регуляция происходит на уровне карбамоилфосфатсинтетазы I. Этот фермент аллостерически регулируется **N-ацетилглутаминовой кислотой**, которая синтезируется внутри митохондрий из глутамата и ацетил-КоА.

Долговременная регуляция зависит от синтеза новых ферментов. Индукция синтеза определяется уровнем пищевого белка. Повышение поступления белков с пищей повышает синтез всех ферментов орнитинового цикла.

НАРУШЕНИЯ СИНТЕЗА И ВЫВЕДЕНИЯ МОЧЕВИНЫ

- Гипреаммониемия I-го типа – *дефект карбамоилфосфатсинтетазы I.*
- Гипреаммониемия II-го типа – *дефект орнитинкарбамоилтрансферазы.*
- Цитруллинемия – *отсутствует аргининосукцинатсинтаза.*
- Аргининосукцинатацидурия – *дефект аргининосукцинатлиазы*
- Гипераргининемия – *дефект аргиназы.*

Полная потеря активности хотя бы одного из ферментов орнитинового цикла мочевинообразования приводит в летальному исходу.

НАРУШЕНИЯ СИНТЕЗА И ВЫВЕДЕНИЯ МОЧЕВИНЫ

Вторичная (приобретенную) гипераммониемия.

При заболеваниях печени (гепатиты) ее функции, в том числе и мочевинообразование снижается, что приводит к накоплению аммиака в организме, так как только в гепатоците присутствует весь набор ферментов для синтеза мочевины.

При циррозе печени развиваются коллатерали между портальной веной и нижней полую веной, аммиак попадает в общий кровоток и вызывает интоксикацию, проявляющуюся поражением нервной системы.

При усилении катаболических процессов (обширные травмы, опухоли, кахексия) – печень перегружается поступающим аммиаком, который не успевает превратиться в мочевину.

Азотемия – повышенное накопление остаточного азота в крови.

Остаточный азот крови – азот небелковых азотистых компонентов в сыворотке крови (мочевины, креатинина, креатина, мочевой кислоты, индикана, аминокислот, аммиака).

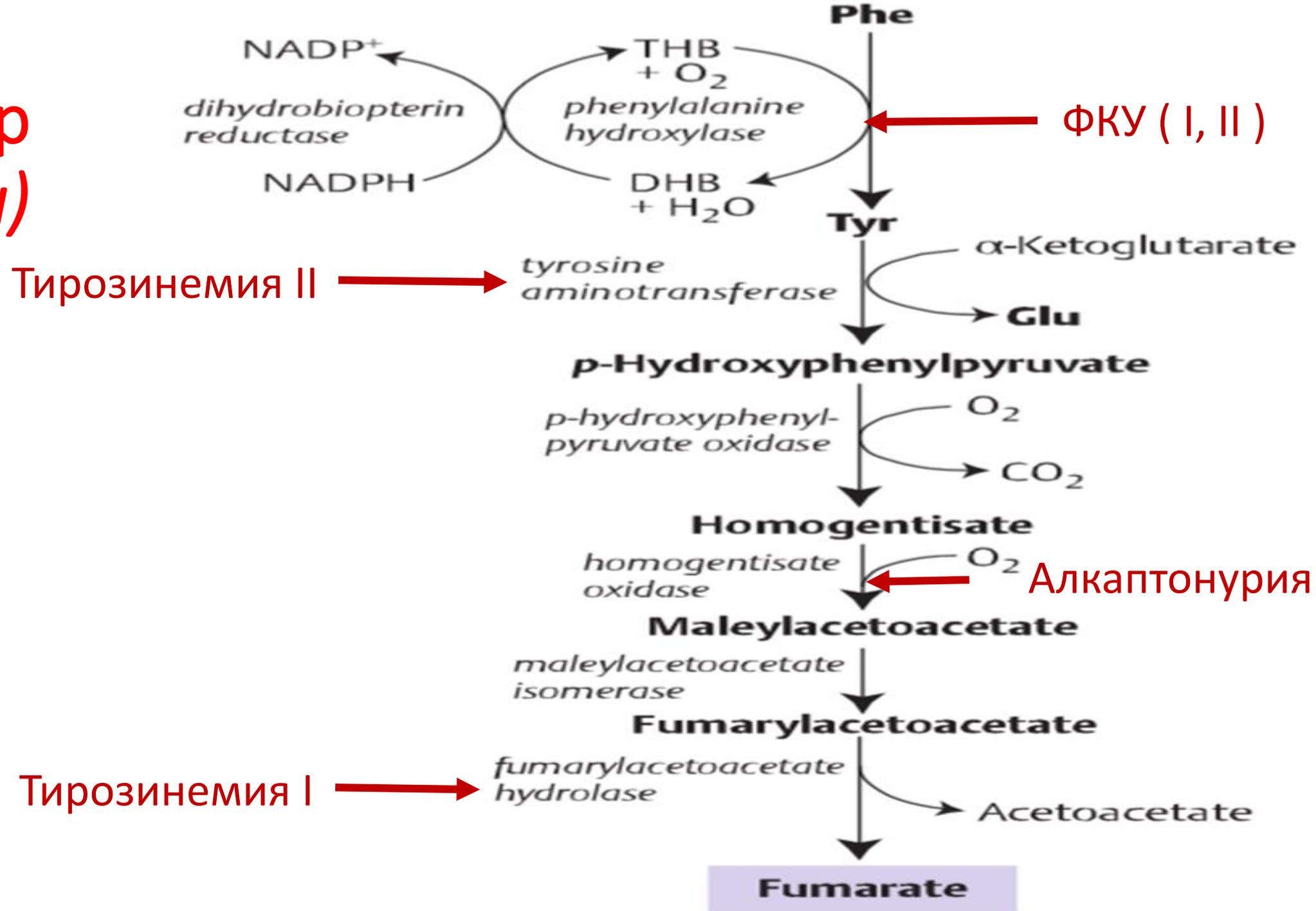
Повышение уровня мочевины в крови называется уремия.

Уровень мочевины в крови зависит от соотношения процессов ее синтеза и выведения из организма.

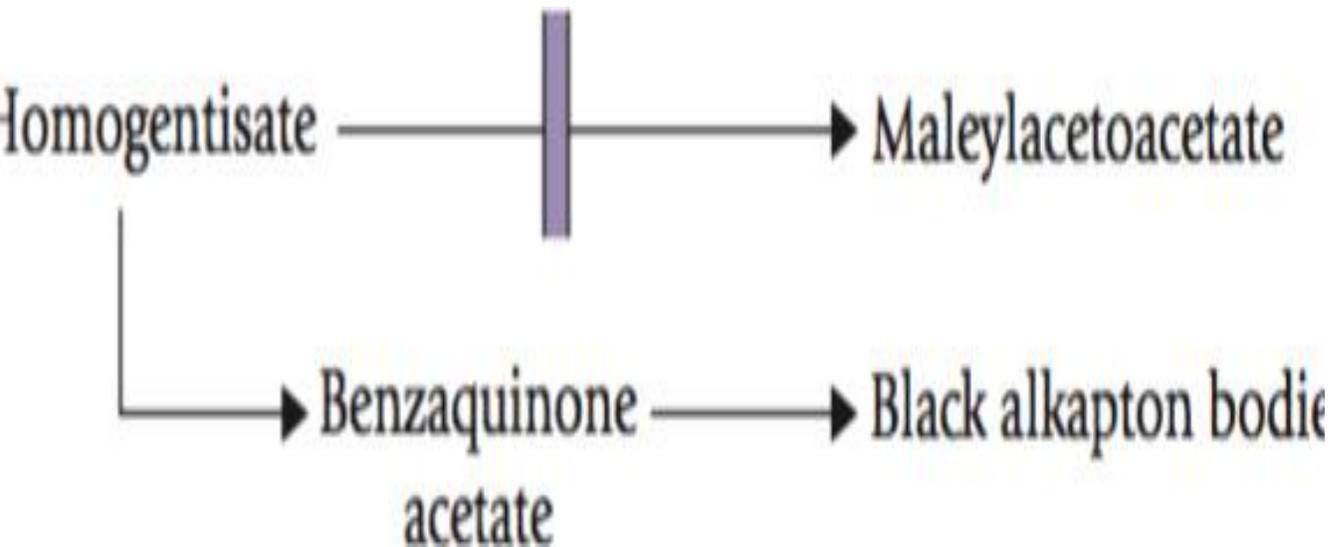
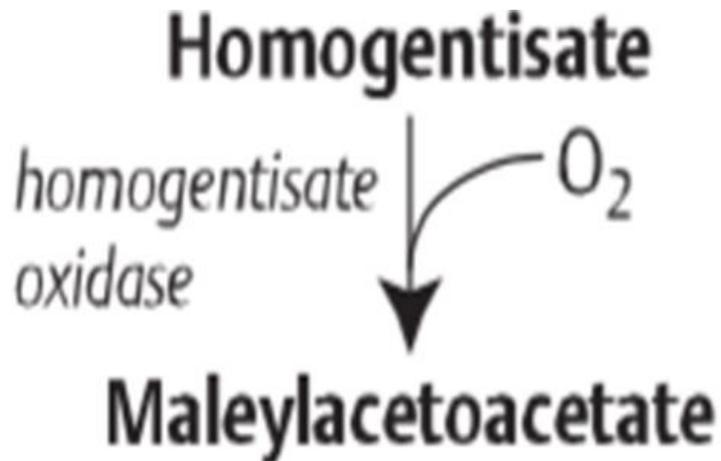
Ретенционная азотемия наступает в результате недостаточного выделения с мочой азотсодержащих продуктов (в основном мочевины) при их нормальном поступлении в кровяное русло. Ретенционная азотемия, в свою очередь, может быть почечной и внепочечной. При почечной ретенционной азотемии увеличение количества остаточного азота в крови происходит за счет ослабления экскреторной функции почек (острая и хроническая почечная недостаточность). Внепочечная ретенционная азотемия может возникнуть в результате тяжелой недостаточности кровообращения, снижения артериального давления и уменьшения почечного кровотока (при профузных кровотечениях, травматическом шоке, пороках сердца).

Продукционная азотемия возникает при избыточном поступлении азотсодержащих веществ в кровь, как следствие усиленного распада тканевых белков.

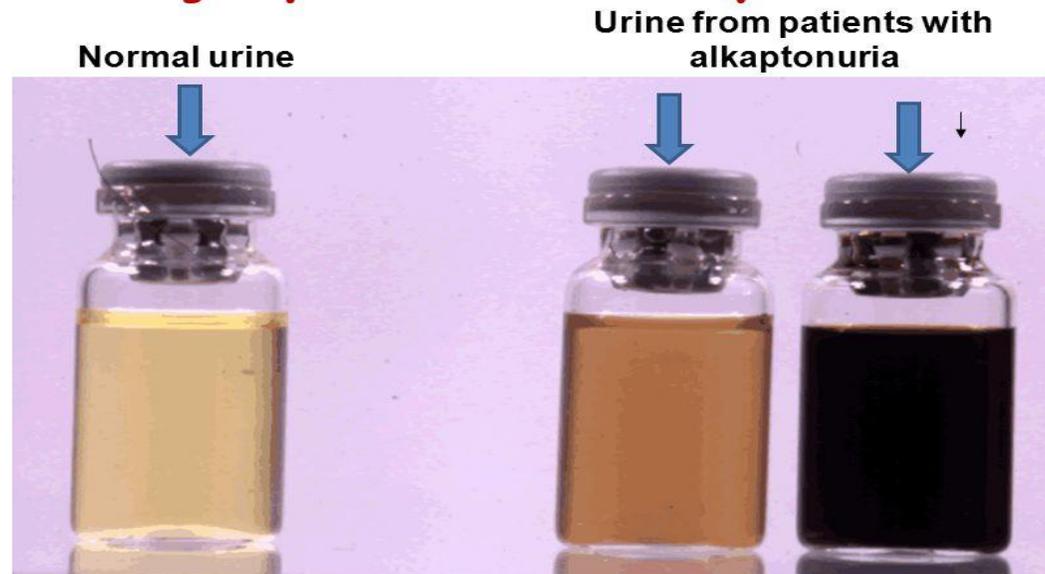
Обмен Фен и Тир (в печени)



Alkaptonuria (ochronosis)



Symptoms of alkaptonuria



Patients may display painless bluish darkening of the outer ears, nose and whites of the eyes. Longer term arthritis often occurs.



Заболевание	Причина	Проявление
Фенилкетонурия <i>классическая</i> Фенилкетонурия <i>коферментная</i>	Дефицит <i>фенилаланингидроксилазы</i> Нарушение синтеза <i>биоптерина</i>	Нарушение умственного и физического развития, судорожный синдром, нарушение пигментации
Тирозинемия I	Дефект фермента <i>фумарилацетоацетат-</i> <i>гидролазы</i>	Накапливаются в крови токсические метаболиты что приводит к тяжелому поражению печени и почек
Тирозинемия II	Отсутствие фермента <i>тирозиламинотрансферазы</i>	Повышена концентрация тирозина, наблюдается гиперкератоз ладоней и подошв

Заболевание	Причина	Проявление
Алкаптонурия	Дефект <i>диоксигеназы гомогентизиновой кислоты</i>	Выделение с мочой большого количества гомогентизиновой кислоты, которая, окисляясь воздухом, образует темные пигменты алкаптоны. Кроме того наблюдается пигментация соединительной ткани
Альбинизм	Отсутствие <i>тирозиназы</i>	Нарушается синтез пигментов меланинов, отсутствие пигментации кожи и волос. У людей с альбинизмом повышенная склонность к солнечным ожогам