

КЫРГЫЗСКО-РОССИЙСКИЙ СЛАВЯНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Э.М. КУЧУК

ОБМЕН ВЕЩЕСТВ

В ОРГАНИЗМЕ

(Обмен белков и аминокислот)

Часть IV

Учебное пособие

Бишкек 2000

УДК 577.1

К 88

Э.М. Кучук

Обмен веществ в организме (Обмен белков и аминокислот).
Часть IV. Учебное пособие /Кыргызско-Российский Славянский университет. - Бишкек, 2000. – 84 с.

Рассмотрены механизмы транспорта аминокислот в клетки, ферментативные процессы превращения аминокислот, образования активных соединений, обезвреживания токсических продуктов обмена аминокислот. Особое место занимают вопросы обмена отдельных аминокислот, их роли в синтезе медиаторов, гормонов, полиаминов, нуклеотидов, углеводов и других соединений.

Рассчитано на студентов, изучающих биохимию.

Рецензенты: проф. д.б.н. В.Н.Кобзарь,
проф. д.м.н. А.И.Романенко

Печатается по решению кафедры специальных
естественнонаучных дисциплин и РИСО КРСУ.

© КРСУ, 2000 г.

**Т е м а : БЕЛКОВОЕ ПИТАНИЕ. ПЕРЕВАРИВАНИЕ БЕЛКОВ,
ВСАСЫВАНИЕ ПРОДУКТОВ РАСПАДА БЕЛКОВ**

Ц е л е в ы е з а д а ч и :

1. Значение белков в жизнедеятельности организма. Динамическое состояние белков в организме.
2. Пищевая ценность белков пищи. Источники аминокислот крови.
3. переваривание белков:
 - а) протеолитические ферменты желудочно-кишечного тракта;
 - б) эндопептидазы и экзопептидазы. Образование активных форм ферментов, субстратная специфичность, механизм действия ферментов пептидаз на примере карбоксипептидаз или химотрипсина;
 - в) переваривание белков в желудке. Роль соляной кислоты;
 - г) переваривание белков в кишечнике. Пристеночное переваривание;
 - д) регуляция пищеварения, всасывание аминокислот, нарушения переваривания белков.
4. Всасывание продуктов распада белков и пути использования аминокислот крови в организме.
5. Превращение аминокислот под действием микрофлоры кишечника. Биологически активные пептиды и токсические продукты гниения белков.
6. Механизмы обезвреживания в печени токсических продуктов превращения аминокислот, всосавшихся из кишечника:
 - а) реакции гидроксилирования;
 - б) реакции окислительного дезаминирования аминов;
 - в) реакции конъюгирования.
7. Нарушения переваривания белков.

Л и т е р а т у р а

1. Березов Т.Т., Коровкин Г.Ф. Биохимия, 1990. - С. 318-337.
2. Збарский Б.И., Иванов И.И., Мардашев С.Р. Биохимия, 1972. - С. 342-371.

3. *Мак-Мюррей У.* Обмен веществ у человека. - М., 1980. - С. 263-274.
4. *Николаев А.Я.* Биохимия, 1989. - С. 303-308, 413-415.
5. *Строев Е.И.* Биохимия, 1986. - С. 178-181, 184-189.
6. *Мохир Ю.М.* Метаболические пути. - Караганда, 1982.

ЗНАЧЕНИЕ БЕЛКОВ В ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ ОРГАНИЗМА. ДИНАМИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ БЕЛКОВ В ОРГАНИЗМЕ

Обмен белков занимает ведущее место в обмене веществ в организме. Биологические функции белков столь многогранны, что трудно назвать процессы, в которых бы они не принимали участия.

Являясь продуктом воспроизведения генетической программы, белки образуют микро- и макроструктуру субклеточных образований, выполняя ряд уникальных функций, определяют специфику клеток, органов и тканей организма. Какой бы обмен веществ мы не рассматривали: будь то углеводный, липидный, нуклеиновых кислот, водно-солевой и т.д., белковый обмен является стержневым процессом многообразных превращений веществ, свойственных живой материи.

Пластическая роль белков в организации разнообразных клеточных структур, образовании таких важнейших биологически активных веществ, как белки-гормоны, ферменты, иммунные тела, транспортные белки, белковые буферные системы и многие другие незаменима, так как белки в этом отношении нельзя заменить какими-либо другими веществами, входящими в состав организма или поступающими из внешней среды, тогда как большая часть органических соединений (углеводы, липиды, нуклеиновые кислоты, порфирины и др.), за исключением эссенциальных жирных кислот и витаминов, могут синтезироваться в организме из промежуточных продуктов белкового обмена.

Таким образом, именно белковый обмен определяет структурную организацию живых систем, регулирует и интегрирует многообразие химических превращений в целостном живом организме, подчиняя его задачам сохранения вида, обеспечивая тем самым непрерывность жизни.

Поскольку в основе важнейших функциональных механизмов и регуляции всех процессов обмена веществ лежат структурные белки клеток органов и тканей, ферменты и другие функционально-активные белки (такие, как гормоны, гемоглобин, нуклеопротеиды и ряд других биологически активных веществ), белковый обмен играет первостепен-

ную роль в динамическом состоянии стабильности химического состава целостного организма, что является результатом существования определенного равновесия скорости синтеза и распада этих веществ.

Все элементы клеток организма находятся в непрерывном процессе обновления. Даже при состоянии покоя в клетках и тканях совершается непрерывный обмен веществ и энергии с окружающей их средой.

Кажущееся стационарное состояние организма обусловлено постоянным поступлением и удалением эквивалентного количества молекул в клетки из клеток организма, другими словами, все элементы клеток нашего организма непрерывно находятся в процессе обновления, при котором распад уравновешен синтезом.

Обновление белков в организме человека протекает достаточно быстро: белки печени обновляются наполовину за 10 суток. Полупериод распада антител и ряда других белков крови человека составляет примерно 12-14 дней. Белки плазмы крови подвергаются постоянному синтезу и распаду, наполовину обновляются за 20-40 дней. Медленно обновляются белки мышц, кожи, мозга.

Основным и важнейшим пластическим материалом, служащим для обновления тканевых белков, являются белки пищи, которые обеспечивают одну треть необходимого количества аминокислот крови, используемых в синтезе белков. Две трети общего количества аминокислот крови поступают из эндогенных источников за счет протеолиза белков тканей и синтеза заменимых аминокислот в печени.

Биологическая ценность белков пищи определяется рядом критериев - наличием незаменимых (эссенциальных) аминокислот: валина, лейцина, изолейцина, треонина, метионина, лизина, фенилаланина, триптофана, которые в организме человека не синтезируются, а для детей первых лет жизни незаменимы также гистидин и аргинин.

Белки пищи должны содержать в своем наборе все незаменимые аминокислоты в соотношениях, приближающихся к соотношениям их в организме (см. табл. 2) предложенные Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ).

Вторым критерием полноценности белков пищи является степень усвоения белка, что зависит от эффективности его расщепления под влиянием ферментов желудочно-кишечного тракта, и полнота всасывания в кровь. Однако, не все белки пищевых продуктов могут отвечать таким требованиям. Это белки материнского молока, белки куриного яйца, икра рыб, мозг животных, но они не могут быть в ежедневном рационе. Поэтому для достаточного обеспечения здорового

организма полноценными белками в суточный рацион человека должны входить белки различных пищевых продуктов.

Таблица 2

**Нормативы суточной потребности человека
в незаменимых аминокислотах**

Аминокислота	мг/кг веса тела			Потребность индивидуума, г/сут	
	взрослые	Дети 10-12 лет	Грудные дети		
Аргинин	Взрослые и дети старшего			26	1,8
Гистидин	возраста не нуждаются			14	0,9
Изолейцин	18	37	35		0,7
Лейцин	25	56	80		1,1
Лизин	22	75	52		0,8
Метионин+Цистеин	24	34	29		1,1
Фенилаланин+	25	34	69		1,1
Тирозин					
Треонин	13	44	44		0,5
Триптофан	6,5	7,5	8,5		0,25
Валин	18	41	47		0,8

Биологическая ценность белка, в котором отсутствует хотя бы одна незаменимая аминокислота, минимальна. В современном мире важнейшую проблему в питании, по-видимому, составляет белковая недостаточность. В результате потребления даже достаточно калорийной, но бедной белками пищи у человека развивается белковая недостаточность, что характеризуется развитием отрицательного азотистого баланса, гипопроteinемией (снижением концентрации белков в сыворотке крови до 50-30 г/л при норме 65-85 г/л) и нарушением коллоидно-осмотического и водно-солевого обмена. При тяжелых формах пищевых дистрофий, например, при квашиоркор - заболевании, распространенном среди детей в развивающихся странах, наблюдаются тяжелые поражения печени, остановка роста, развивается анемия, снижается сопротивляемость организма инфекциям, развивается атония мышц, нарушается функция кишечника. Смертность таких детей очень высока: они погибают от острых инфекций, хронических заболеваний печени.

Азотистый баланс

Азотистый баланс характеризует соотношение анаболизма и катаболизма белка в организме. Недостаточное содержание хотя бы одной незаменимой аминокислоты в рационе приводит к тому, что в организме

разрушается больше белка, чем синтезируется, и поэтому больше выводится азота, чем усваивается. Такое состояние приводит к отрицательному азотистому балансу. Отрицательный азотистый баланс также наблюдается при изнурительных заболеваниях, неполноценном белковом питании, при длительном голодании.

Положительный азотистый баланс наблюдается при задержке азота в организме, когда поступление с пищей азота превышает его выведение из организма, что свидетельствует о преобладании процессов синтеза белка в организме над его катаболизмом. Это происходит в детском возрасте в период роста, при беременности, в период реконвалесценции после болезни.

Для обеспечения биосинтеза белка необходимо наличие всех природных аминокислот. Для взрослого человека, потребляющего достаточное количество полноценного белка, в норме характерно состояние азотистого равновесия, когда организм использует лишь такое количество белкового азота пищи, которое необходимо для восполнения ферментов, белков-гормонов и сложных белковых компонентов клеточных структур, которые изнашиваются в ходе нормальных процессов жизнедеятельности. В состоянии азотистого равновесия большая часть потребляемого белка подвергается расщеплению на аминокислоты, которые используются как источник получения энергии и для синтеза биологически активных соединений.

Многочисленными исследованиями установлено, что взрослый человек после 8-10 дней безбелкового питания, достаточного по общему калоражу, начинает выделять постоянное количество азота, близкое к 53 мг в сутки на 1 кг веса тела, что для человека весом в 70 кг составляет 3,76 г азота, или 23,2 г белка. Это минимальное количество белка, постоянно распадающегося в организме, названо Рубнером "коэффициентом изнашивания". Для установления азотистого равновесия организму необходимо около 40-50 г белка. Этот минимум белка, необходимый для того, чтобы поддерживать азотистое равновесие на рационе, покрывающем энергетические потребности организма и целостность его клеточных структур, получил название "физиологического минимума белка".

Для сохранения азотистого равновесия, сохранения здоровья и высокой работоспособности ежедневно человеку необходимо такое количество полноценного белка, которое может обеспечить восстановление износа клеточных структур органов и тканей, активных свободных биомолекул и обеспечение энергетических трат как в естественных, так и в экстремальных условиях.

Нормы белка в питании

Определяются рядом факторов - возрастом человека, массой тела, полом, родом занятий, климатическими условиями проживания и т.д. Особо необходимо подчеркнуть, что при любых условиях оптимальный уровень аминокислот в питании человека не является постоянным. Потребность различных аминокислот может неравномерно возрастать при некоторых физиологических (беременность, лактация) и патологических (инфекционные болезни, авитаминозы и др.) состояниях. Отсюда следует, что в питании человека огромное значение имеет подбор белков пищи таким образом, чтобы получился оптимальный состав аминокислот, необходимых для поддержания и сохранения гармонии структуры и функции клеточной организации организма.

Для взрослого человека при трате энергии в 2500 ккал суточная потребность составляет не менее 100 г белка, а в жарком климате - не менее 120 г (по Фойту, 1881, 118 г белка в сутки). При недостаточно механизированном физическом труде на каждые 500 ккал добавочно необходимо 10 г белка. Потребность в белке значительно возрастает при беременности, лактации. Повышенные потребности в белковом питании испытывает в зависимости от возраста растущий организм. Удельный вес белков в рационе детей должен составлять 10-15% суточного калоража. До 1 года при естественном вскармливании норма белка составляет 2 г на 1 кг веса тела, при искусственном вскармливании - 4 г (табл. 3).

Таблица 3

Нормы белкового питания для детей разного возраста

Возраст детей, лет	Потребность, г белка на 1 кг веса	Содержание белка животного происхождения в суточном рационе, %
1-3	4	80-84
3-6	3,5	70
7-12	2,5-3	65
15	1,5-2	60-65

Белковые резервы организма

В организме нет "резервных" белков в том смысле, как это понимают для резервных углеводов (гликоген печени и других органов) или резервных жиров (триацилглицериды, депонированные в адипоцитах). В экстремальных условиях (длительное белковое голодание, тяже-

лое инфекционное заболевание, тяжелая интоксикация, потеря крови и т.д.) организм способен мобилизовать "скрытые белковые резервы", которые служат поставщиками аминокислот, необходимых для синтеза ферментов, гормонов, компонентов клеточных структур обеспечения нормальной деятельности жизненно важных органов (мозг, сердце, эндокринные железы и т.д.).

"Резервные" белки - это не особые отложения белков, а обычные специфичные для данной ткани белки, которые используются при недостатке белка в питании для покрытия потребностей в аминокислотах жизненно наиболее важных органов. Наиболее интенсивно подвергаются ферментативному расщеплению белки плазмы крови, печени, соединительной и мышечной тканей. При благоприятном белковом питании концентрация белков в плазме крови, структура, а также масса тканей вновь восстанавливаются.

ПЕРЕВАРИВАНИЕ БЕЛКОВ

Расщепление белков (протеолиз) в организме в зависимости от расположения ферментов может быть трех видов: полостное (гидролиз ферментами, находящимися в свободном виде в желудке и тонком кишечнике), мембранное или пристеночное (гидролиз ферментами, находящимися в составе мембран клеток кишечного эпителия) и внутриклеточное (гидролиз ферментами, находящимися в органоидах клетки). Внутриклеточный гидролиз клеточных белков осуществляется преимущественно ферментами лизосом, являющихся своеобразным пищеварительным аппаратом клеток.

Переваривание белков пищи в пищеварительном тракте представляет собой сложный "ступенчатый" процесс, который совершается в три этапа: 1) в желудке; 2) в тонком кишечнике; 3) в клетках слизистой оболочки тонкого кишечника.

В процессе переваривания белков в полости желудка и тонкого кишечника совершается расщепление длинных полипептидных цепей белка до коротких олигопептидов.

Особенность пристеночного (мембранного) пищеварения состоит в том, что гидролиз ди-, три- и коротких олигопептидов происходит на поверхности клеточной мембраны ворсинок кишечника.

Ферментативный аппарат желудочно-кишечного тракта осуществляет поэтапное, строго избирательное расщепление пептидных связей белковой молекулы вплоть до конечных продуктов гидролиза белков - свободных аминокислот, что одновременно сочетается с транспортом отщепленных аминокислот в кровь воротной вены.

Благодаря специфичности к размеру полипептида и к структуре радикала аминокислоты, участвующей в образовании пептидной связи, протеолитические ферменты обладают относительной групповой специфичностью, что объясняется существованием определенного соответствия между структурой активного центра фермента и структурой полипептидной цепи белка, контактирующего с гидролизуемой под действием фермента пептидной (-CO-NH-) связью.

Известны две группы пептидаз: экзопептидазы, катализирующие разрыв концевой пептидной связи с освобождением N- или C-концевой аминокислоты полипептидной цепи, и эндопептидазы, гидролизующие пептидные связи внутри полипептидной цепи.

Переваривание белков осуществляется под влиянием ферментов желудка (пепсин и гастрин), поджелудочной железы (трипсин, химотрипсин, карбоксипептидаза, эластаза) и тонкого кишечника (аминопептидаза и дипептидаза).

Переваривание белков в желудке

Поступающие с пищей белки, стимулируют выделение пептидного гормона - гастрина, который вызывает секрецию пепсиногена главными клетками желудка, и обкладочными клетками соляной кислоты.

Желудочный сок имеет рН 1,5-2,5. Соляная кислота проявляет ряд функций биохимического действия - подвергает денатурации глобулярные белки, вследствие чего внутренние пептидные связи становятся доступными для ферментативного гидролиза. Благодаря высокой концентрации в желудочном соке соляная кислота проявляет бактерицидное действие.

Пепсиноген в присутствии соляной кислоты по механизму аутокаталитического действия самого пепсина превращается в активный пепсин благодаря отщеплению от N-конца полипептидной цепи пепсиногена 42-аминокислотного остатка в виде смеси коротких пептидов.

Пепсин относится к карбоксипептидазам, содержащим остатки дикарбоновых аминокислот в активном центре с оптимумом рН 1,5-2,5.

Являясь эндопептидазой пепсин, расщепляет в белках внутренние пептидные связи, в образовании которых участвуют амногруппы дикарбоновых и карбоксильные группы ароматических аминокислот - фенилаланин, тирозин и триптофан. Медленнее гидролизует фермент пептидные связи, образованные алифатическими и дикарбоновыми аминокислотами.

В желудочном соке человека имеется второй протеолитический фермент - гастриксин, который близок по строению к пепсину, что указывает на образование их из общего предшественника. Оптимум pH у гастриксина 3,0.

Гастриксин гидролизует пептидные связи, образуемые дикарбоновыми аминокислотами. Соотношение пепсин/гастриксин в желудочном соке 4:1. При язвенной болезни содержание гастриксина увеличивается.

Так как пища в желудке находится небольшой период, пепсин и гастриксин гидролизуют белки до смеси пептидов, основная масса белков расщепляется в кишечнике.

То обстоятельство, что оптимум действия пепсина проявляется в сильноокислой среде, а гастриксина - в среднеокислой, позволяет приспособиться организму к особенностям питания.

Так, растительно-молочное питание частично нейтрализует кислую среду желудочного сока, и pH благоприятствует переваривающему действию гастриксина.

Переваривание белков в кишечнике

Поступление кислого желудочного содержимого в тонкий кишечник стимулирует секрецию пептидного гормона - секретина, который поступает в кровь. Под действием секретина из поджелудочной железы в тонкий кишечник выделяются бикарбонаты, которые нейтрализуют соляную кислоту желудочного сока, что приводит к резкому возрастанию pH до 7.

Поступление с желудочным содержимым пептидов и аминокислот в двенадцатиперстную кишку вызывает освобождение гормона холецистокинина, который стимулирует секрецию ферментов экзокринными клетками поджелудочной железы в виде ферментативно-неактивных зимогенов - трипсиногена, химотрипсиногена, прокарбокситрипсидазы и проластазы. Синтез протеолитических ферментов в виде неактивных предшественников предотвращает разрушение экзокринных клеток этими ферментами.

Активирование этих ферментов происходит путем частичного (ограниченного) протеолиза полипептидной цепи проферментов.

Попав в тонкий кишечник, трипсиноген под действием кишечной энтерокиназы, или энтеропептидазы, превращается в активную форму трипсина, вследствие отщепления ингибитора N-концевого гексапептида от трипсиногена. Свободный трипсин по мере образования участвует в каталитическом превращении трипсиногена в трипсин, хи-

молтрипсиногена в химотрипсин, прокариоксипептидазы в карбоксипептидазы А и В, проэластазы в эластазу.

Трипсин, химотрипсин, эластаза, будучи эндопептидазами, способствуют разрыву внутренних пептидных связей, дробя белки и полипептиды на более мелкие фрагменты.

Трипсин гидролизует пептидные связи, образованные с участием карбоксильных групп лизина и аргинина. Химотрипсин расщепляет пептидные связи, образованные с участием карбоксильных групп триптофана, фенилаланина или тирозина и, в меньшей степени, лейцина и метионина.

Эластаза гидролизует пептидные связи между остатками различных нейтральных аминокислот и те пептидные связи, где находится пролин.

Карбоксипептидаза А (экзопептидаза) относится к цинкосодержащим ферментам. Она отщепляет С-концевые остатки всех ароматических и алифатических аминокислот, за исключением аргинина, лизина и пролина.

Карбоксипептидаза В-экзопептидаза отщепляет С-концевые остатки аргинина и лизина.

Пристеночное (мембранное) пищеварение

Образовавшиеся в результате первых двух этапов переваривания белков небольшие пептиды - преимущественно три- и дипептиды и свободные аминокислоты легко проникают в клетки слизистой оболочки кишечника при участии транспортных систем, обеспечивающих быстрый перенос аминокислот через биологические мембраны. Заключительный этап переваривания белков, происходящий в клетках слизистой кишечника, состоит в том, что на всосавшиеся олигопептиды воздействует целый ряд внутриклеточных пептидаз.

Клетки слизистой тонкого кишечника секретируют металлоферменты - аминопептидазы (активируются ионами цинка и марганца) и дипептидазы (активируются ионами кобальта и марганца).

Аминопептидаза - экзопептидаза - осуществляет ступенчатое отщепление N-концевых остатков большинства аминокислот. Дипептидазы расщепляют дипептиды.

Основным механизмом промежуточных и заключительных стадий гидролиза является мембранное пищеварение. Оно осуществляется как адсорбированными (ферменты поджелудочного сока), так и собст-

венно кишечными мембраносвязанными ферментами (аминопептидаза, дипептидаза).

Мембранное пищеварение обеспечивает совершенное сопряжение пищеварительных и транспортных функций апикальных плазматических мембран энтероцитов.

Мембраносвязанные ферменты, осуществляющие заключительные стадии гидролиза пептидов, и системы транспорта аминокислот функционально и структурно интегрированы в пищеварительно-транспортные ансамбли. В результате последовательного действия протеолитических ферментов и пептидаз перевариваемые белки, в конечном итоге, превращаются в смесь свободных аминокислот, подавляющая часть которых затем транспортируется через эпителиальные клетки выстилающие тонкий кишечник, в капилляры ворсинок и переносятся кровью по воротной вене в печень.

ВСАСЫВАНИЕ АМИНОКИСЛОТ

Всасывание аминокислот, образовавшихся в процессе переваривания белков, происходит в основном в тонком кишечнике. Всасывание их в кишечнике так же, как и транспорт через другие клеточные мембраны, осуществляется с помощью специальных транспортных систем для аминокислот. Трансмембранный перенос аминокислот происходит совместно с ионами натрия (симпорт) с помощью специфических белков-переносчиков пермеаз.

Транспорт аминокислот является активным и требует необходимого градиента ионов Na^+ , создаваемого Na^+ -К-АТФ-азой мембраны эпителия кишечника. Аминокислоты всасываются в кишечнике посредством вторичного активного транспорта.

При транспорте аминокислот через мембрану кишечного эпителия ионы Na^+ вводятся вместе с ними внутрь клетки специальной системой переносчиков. Натрий вновь "откачивается" из клетки Na^+ , К⁺-АТФ-азой, а аминокислоты остаются внутри клеток.

В энтероцитах имеется не менее пяти специальных систем переноса аминокислот. Эти системы специфичны: 1) для нейтральных алифатических; 2) для основных; 3) кислых; 4) циклических; 5) для иминокислот.

Аминокислоты этих групп конкурируют за участки связывания с переносчиком соответствующей транспортной системы.

Наряду с указанным механизмом, мембранный транспорт различных аминокислот, за исключением пролина, может осуществляться в виде их γ -глутамильных производных (гамма-глутамильный цикл). Перенос аминокислоты совершается с помощью специального фермента

(гликопротеина) - γ -глутамилтрансферазы, который находится в мембране клеток кишечного эпителия, а также плазматических мембранах клеток других органов и тканей.

Кофактором этого фермента служит трипептид глутатион. Фермент γ -глутамилтрансфераза катализирует перенос γ -глутамильной группы от глутатиона или другого γ -глутамильного пептида на транспортируемую аминокислоту.

Комплекс γ -глутамил-аминокислота после переноса через биомембрану внутри клетки распадается под действием γ -глутамилциклотрансферазы на свободную аминокислоту и 5-оксопролин. Благодаря возможности ресинтеза глутатиона, требующего затраты энергии АТФ, цикл может повторяться многократно, транспортируя аминокислоты внутрь клетки.

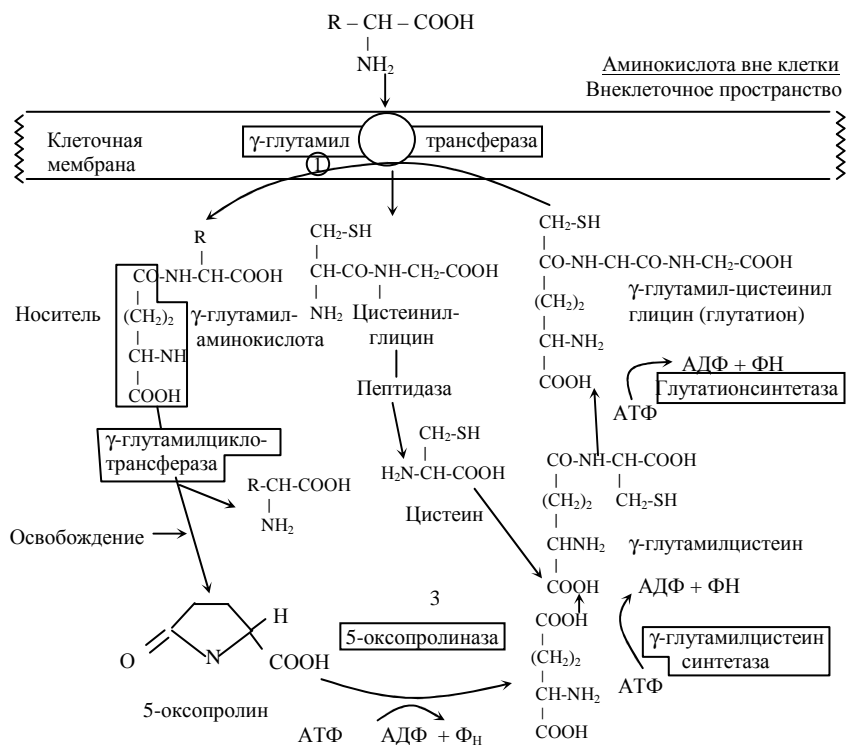


Рис. 33. Схема γ -глутамильного цикла транспорта аминокислот через клеточные мембраны

Для переноса аминокислоты из внешнего пространства внутрь клетки используется энергия связей глутатиона. Далее с помощью пяти внутриклеточных ферментов γ -глутамильного транспортного цикла происходит освобождение из γ -глутамиламинокислоты свободной аминокислоты и ресинтез глутатиона.

В кишечнике возможно всасывание небольшого количества дипептидов и негидролизированных белков. Всасываются они путем пиноцитоза и внутри клетки гидролизуются протеиназами лизосом.

Высокая проницаемость слизистой кишечника и низкая активность протеолитических ферментов у новорожденных могут привести к всасыванию нативных белков пищи (молока, яиц), что может вызвать повышенную чувствительность к ним организма. У новорожденных этому способствует наличие в молозиве ингибитора трипсина.

ПРОТЕОЛИЗ В КЛЕТКАХ ОРГАНИЗМА

Клетки разных органов содержат большое количество протеолитических ферментов, которые обеспечивают внутриклеточный гидролиз белков-ферментов и белков-гормонов в условиях, когда необходимость в них отпала, а также белков состарившихся и поврежденных клеток. Основная часть белков деполимеризуется после их включения в лизосомы при действии внутрилизосомных пептидгидролаз.

Однако в клетках организма протеолитические ферменты выполняют более широкий спектр специфического биологического действия.

Путем ограниченного протеолиза белков обеспечивается регуляция ряда внеклеточных и внутриклеточных процессов. В большинстве случаев частичный протеолиз путем отщепления ограниченного числа пептидов-блокаторов обеспечивает превращение неактивного предшественника в активный белок, что регулирует образование активных молекул пищеварительных ферментов, белков свертывающей системы крови, системы комплемента, вазоактивных агентов (ангиотензин, кинины), белков-гормонов и многих других белков.

НАРУШЕНИЯ ПЕРЕВАРИВАНИЯ БЕЛКОВ И ВСАСЫВАНИЯ ПРОДУКТОВ РАСПАДА БЕЛКОВ

Нарушение переваривания в желудке белков наблюдается при пониженной секреции соляной кислоты и пепсина (гипоацидный гастрит). Полное отсутствие соляной кислоты (ахилия) приводит к развитию микробной флоры и гнилостным процессам в желудке. Нарушение пе-

реваривания белков в желудке в определенной степени компенсируется необходимым набором протеолитических ферментов при кишечном пищеварении.

Нарушение секреции протеолитических ферментов поджелудочной железы приводит к выделению непереваренных белков с калом и развитию относительного белкового голодания. Непереваренные белки подвергаются расщеплению микроорганизмами толстого кишечника - процесс гниения белков, который сопровождается образованием ядовитых продуктов - аминов (путресцин, кадоверин, фенилэтиламин, индоэтиламин), фенола, крезола, скатола.

Нарушения всасывания аминокислот - продуктов переваривания белков обусловлены повреждением транспортных систем тонкого кишечника, нарушением в работе Na^+ , K^+ -АТФ-азы (врожденный дефект, действие ингибиторов и т.п.).

Генерализованное наследственное нарушение систем, осуществляющих перенос аминокислот в клетки слизистой кишечника и реабсорбацию аминокислот в проксимальных почечных канальцах, является причиной болезни Гарнепа. Данное заболевание характеризуется выраженной гипераминоацидурией - повышенным содержанием в моче глутамина, гистидина, серина, треонина, тирозина, фенилаланина, триптофана, дериватов индола.

В основе синдрома "голубых пеленок" лежит мальабсорбция триптофана. Нарушение всасывания триптофана в кишечнике сопровождается образованием избыточного количества индольных соединений, которые подвергаются детоксикации в печени. Конденсация двух молекул токсичного индола приводит к образованию безвредного синего индиго. Последний всасывается в кишечнике и выделяется почками, обуславливая синюю окраску мочи.

ПРЕВРАЩЕНИЯ АМИНОКИСЛОТ ПОД ДЕЙСТВИЕМ МИКРОФЛОРЫ КИШЕЧНИКА

Незначительная доля (3-5%) не всосавшихся в тонком кишечнике аминокислот подвергается расщеплению энзимами микроорганизмов и используется ими для питания, размножения и роста. Ферментные системы микрофлоры кишечника отличаются от соответствующих ферментов животных тканей, катализируют самые разнообразные превращения аминокислот. В процессе распада аминокислот под действием энзимов микроорганизмов кишечника образуются ядовитые продукты распада аминокислот - фенол, индол, скатол, крезол, сероводород, ме-

тилмеркаптан, а также нетоксичные для организма соединения спиртов, аминов, жирных кислот, кетокислот, оксикислот и др.

В результате декарбоксилирования лизин, орнитин, фенилаланин и триптофан превращаются соответственно в кадаверин, путресцин, фенилэтиламин и триптамин. Необходимо подчеркнуть, что триптамин, являющийся медиатором нервной системы, в небольших количествах образуется в клетках нервной ткани; путресцин, образующийся в клетках организма, участвует в регуляции пролиферации клеток, регуляции синтеза полимерных молекул (нуклеиновых кислот и белков).

В кишечнике циклические аминокислоты расщепляются путем дезаминирования и последующего укорочения белковой цепи. Так, из тирозина образуются крезол и фенол, из триптофана - скатол и индол, из фенилаланина - бензоат.

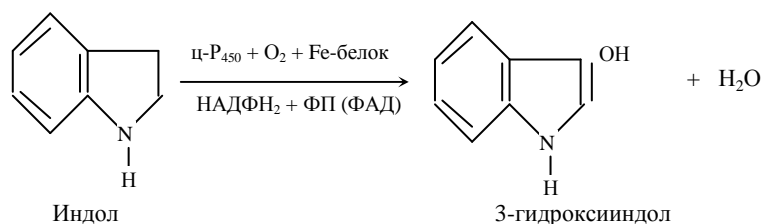
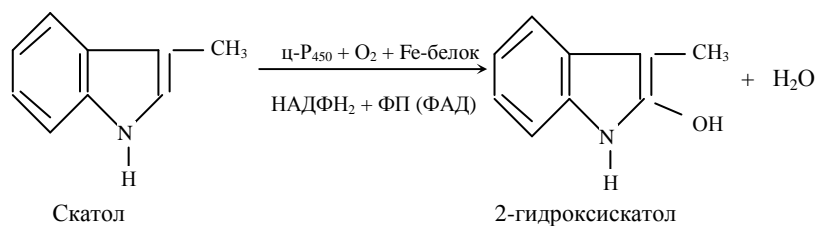
ОБЕЗВРЕЖИВАНИЕ ВСОСАВШИХСЯ ПРОДУКТОВ ГНИЕНИЯ АМИНОКИСЛОТ В ПЕЧЕНИ

Всосавшиеся в толстом кишечнике продукты распада аминокислот в печени подвергаются обезвреживанию, а затем выделяются с мочой. В основе механизма обезвреживания этих веществ лежит их химическая модификация, которая обычно включает две фазы.

В первой фазе молекулы веществ подвергаются окислению, восстановлению и гидроксилированию, в результате чего молекула приобретает новые функциональные группы: -ОН, -СООН, -NH₂, -SH, повышающие ее полярность и одновременно могущие повышать или понижать ее активность (токсичность) вещества.

Во второй стадии в процессе реакций конъюгации с глюкуроновой или серной кислотой, глутамином, глицином, ацетильным остатком происходит блокирование функциональных групп (-ОН, -СООН, -SH, -NH₂) и дезактивация молекулы. Одним из важнейших этапов детоксикации всосавшихся продуктов гниения аминокислот является их окисление микросомальной гидроксилирующей системой гепатоцитов, требующей наличие молекулярного кислорода, НАДФН₂, флавопротеида, коферментом которого служит ФАД, белок (аденодоксин), содержащий негемовое железо, цитохром P₄₅₀, восстановленный СО-комплекс которого имеет максимум поглощения при длине волны 450 нм.

Введение гидроксильной группы в структуру ксенобиотиков, осуществляемое НАДФН₂-зависимой арил-4-монооксигеназой, делает их более полярными и облегчает последующее конъюгирование. При гидроксилировании скатола и индола образуются соответственно 2-гидроксискатол и 3-гидроксииндол.

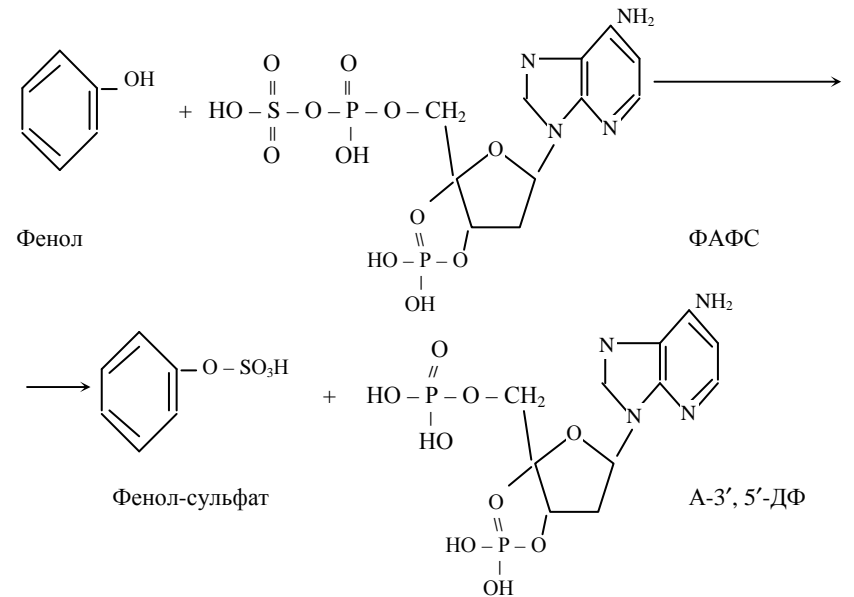


В реакциях микросомального гидроксилирования протоны и электроны НАДФН₂, обладающие высоким энергетическим потенциалом, переносятся на флавопротеин цепи микросомального окисления. Затем электрон переносится на аденодоксин (белок, содержащий, негемовое железо); последний переносит электроны на окисленную форму цитохрома Р₄₅₀, связанного с субстратом гидроксилирования, после этого восстановленная форма Р₄₅₀ активирует кислород. Наконец, на заключительном этапе происходит распад комплекса на гидроксилированный субстрат, цитохром Р₄₅₀ и молекулу воды.

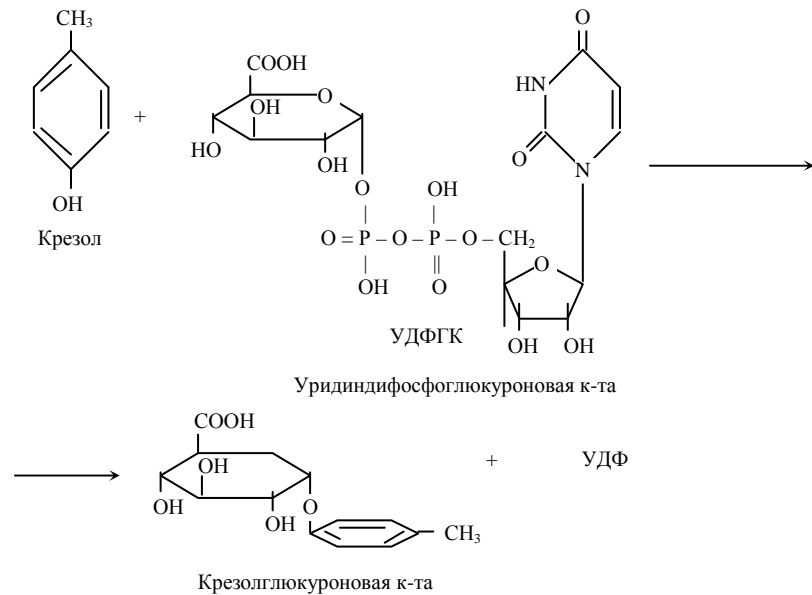
Считается, что цитохром Р₄₅₀ выполняет двойную функцию - связывает субстрат гидроксилирования и активирует молекулярный кислород. В основе активации кислорода на цитохроме Р₄₅₀ лежит, как полагают, радикальный механизм, причем роль цитохрома сводится к связыванию и стабилизации образующихся радикалов (ОН[•] и О₂Н[•]) и участию в реакциях восстановления кислорода.

Важнейшее место в детоксикации всосавшихся продуктов гниения аминокислот принадлежит конъюгационным механизмам. Конъюгация с глюкуроновой кислотой, сульфатом, глицином, глутамином приводит к повышению полярности продуктов и, следовательно, к снижению липидорастворимости и повышению водорастворимости, что облегчает выведение конъюгатов с мочой.

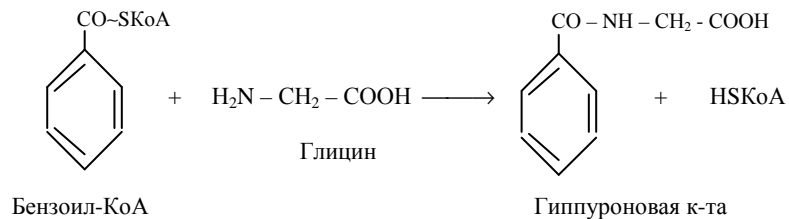
Конъюгация с серной кислотой в форме ФАФС (3,-фосфо-аденозин-5,-фосфосульфат) происходит в основном в печени. Реакция обезвреживания фенола, крезола, индоксила катализируется ферментом арилсульфотрансферазой, локализованной в комплексе Гольджи. В процессе реакции образуются сложные эфиры серной кислоты – эфиросульфаты - фенолсульфат, крезолсульфат, индоксилсульфат.



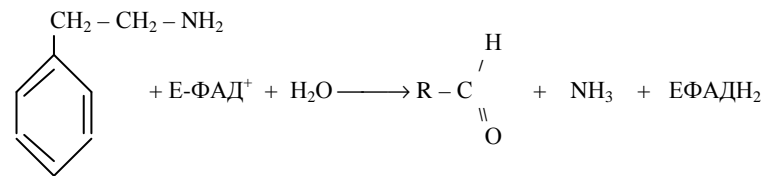
Реакция обезвреживания с глюкуроновой кислотой в форме УДФ-глюкуроната осуществляется в основном в печени и, в меньшей степени - в почках, желудочно-кишечном тракте и коже. Реакция катализируется УДФ-глюкуронилтрансферазой, локализованной в гладкой эндоплазматической сети. В процессе реакций образуются β-глюкурониды - фенолглюкуронат, скатолглюкуронат, крезолглюкуронат. Образование глюкуронидов является одним из важнейших механизмов конъюгации у человека.



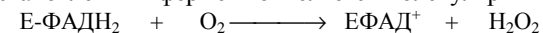
Ароматические и гетероциклические карбоновые кислоты в форме КоА-эфиров обезвреживаются в процессе реакций конъюгации с глицином. В ходе этих реакций образуются гиппуровые кислоты. Синтез гиппуровых кислот у человека и большинства животных происходит преимущественно в печени. Применяемая в клинике проба Квика, характеризующая функциональное состояние печени, основана на определении скорости образования и выведения гиппуриновой кислоты после введения в организм бензойной кислоты (бензойнокислого натрия).



Всосавшиеся в кишечнике моноамины - триптамин, фенилэтиламин - инактивируются митохондриальными ФАД-содержащими монооксидазами (МАО). Этот ферментативный процесс является необратимым и протекает в две стадии. Первая анаэробная характеризуется образованием альдегида, аммиака и восстановленного фермента.



Восстановленный фермент окисляется молекулярным кислородом:



Образовавшиеся в ходе реакции альдегиды окисляются альдегид-дегидрогеназами, а перекись водорода расщепляется каталазой на воду и кислород.

Таким образом, организм человека и животных обладает рядом универсальных защитных биохимических механизмов, с помощью которых поступившие извне или образовавшиеся в кишечнике токсические вещества нейтрализуются и выводятся из организма.

Т е м а : О С Н О В Н Ы Е П У Т И М Е Т А Б О Л И З М А А М И Н О К И С Л О Т В О Р Г А Н И З М Е

1. Фонд свободных аминокислот в клетке. Пути поступления и использования аминокислот.

2. Пути распада аминокислот в организме, связанные с реакциями трансдезаминирования:

а) трансаминирование. Аминотрансферазы, их коферменты. Клиническое значение определения активности трансфераз крови;

б) реакции дезаминирования. Ферменты и коферменты. Окислительное дезаминирование глутаминовой кислоты;

в) непрямо дезаминирование аминокислот;

г) особенности обезвреживания аммиака в клетках различных тканей организма, транспорт в почки и печень;

д) орнитиновый цикл мочевинообразования в печени. Образование аммонийных солей в почках;

е) судьба безазотистых остатков аминокислот - пять пунктов включения их в цикл трикарбоновых кислот.

3. Биосинтез заменимых аминокислот:

а) восстановительное аминирование α-кетоглутаровой кислоты;

б) реакции восстановительного трансаминирования (трансреаминирования).

4. Регуляция и нарушения обмена аминокислот.

Литература

1. Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф. Биохимия, 1982. - С. 461-483.
2. Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф. Биохимия, 1982. - С. 337-344, 350-354.
3. Николаев А.Я. Биохимия, 1989. - С. 303-323.
4. Строев А.Я. Биохимия, 1986. - С. 277-285.
5. Ленинджер А. Основы биохимии, 1985. - Ч. II. - С. 571-599.
6. Мохир Ю.М. Метаболические пути, 1982.
7. Страйер Л. Биохимия, 1985. - Ч. II. - С. 160-178, 230-247.

АМИНОКИСЛОТНЫЙ ФОНД В КЛЕТКЕ. ПУТИ ПОСТУПЛЕНИЯ И ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АМИНОКИСЛОТ

Аминокислоты являются важнейшими субстратами метаболизма азота в гетеротрофных организмах. Содержание свободных аминокислот в клетке невелико и в обычных условиях жизнедеятельности относительно постоянно. Поддержание относительного стационарного уровня аминокислот в клетке отражает интенсивность процессов их поступления и использования.

Источником аминокислот являются экзогенные (пищевые) и эндогенные источники (тканевые белки организма и синтез заменимых аминокислот в клетках печени).

А. Основные пути поступления свободных аминокислот в клетки, образующих аминокислотный фонд

1. Вторичный активный транспорт аминокислот из внеклеточной жидкости (в основном за счет всасывания пищевых аминокислот).
2. Синтез заменимых аминокислот.
3. Метаболизм тканевых белков организма с освобождением входящих в них аминокислот.

Аминокислоты эндогенного происхождения используются для синтеза новых белков лишь в малой степени, однако эндогенные источники очень важны, поскольку они обеспечивают около двух третей всего пула аминокислот и только одна треть аминокислот поступает из пищи.

Б. Пути использования аминокислот

1. Синтез белков (структурные, ферменты, гормоны, антитела, транспортные и др.).
2. Синтез пептидов (гормоны-олигопептиды, пептиды-кофакторы, косубстраты и др.).

3. Синтез небелковых азотсодержащих соединений (пурины, пиримидины, порфирины, холин, этаноламин, креатин, меланин, некоторые витамины, полиамины, гормоны - производные тирозина).

4. Синтез углеводов из промежуточных продуктов аминокислотного обмена.

5. Синтез липидов с использованием ацетильных остатков углеводных скелетов аминокислот.

6. Окисление до конечных продуктов обмена и извлечение энергии в процессе распада аминокислот.

Пути поступления:

1. Транспорт
внеклеточных
аминокислот

2. Синтез заме-
нимых амино-
кислот

3. Распад тканевых
белков

Пути использования:

Синтез белков:
1. Структурные
2. Ферменты
3. Гормоны
4. Антитела
5. Транспортные и др.

Синтез пептидов:
1. Гормоны-олигопептиды
2. Гормоны-производные
тирозина
3. Косубстраты и регуля-
торы обмена глутатион
ансерин, карнозин

Синтез небелковых
азотсодержащих
соединений:
1. Пурины, пиримидины
2. Порфины (гем, цито-
хромы)
3. Аминоспирты – холин,
этанол-амин
4. Креатин
5. Меланин
6. Биогенные амины
7. Коферменты – НАД,
ФАД, глутатион и др.
8. Витамины (PP₁)

Окисление
и извлечение
энергии

Синтез липидов

Синтез углеводов

Аммиак
мочевина

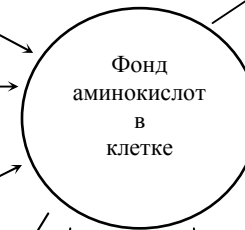


Рис. 34. Схема процессов, влияющих на фонд аминокислот в клетке.

ПУТИ ПРЕВРАЩЕНИЯ АМИНОКИСЛОТ В ОРГАНИЗМЕ. ТИПЫ РЕАКЦИЙ

Аминокислоты в клетках организма, во-первых, служат строительными блоками при биосинтезе белков, пептидов и ряда биологически активных веществ. Однако при ряде условий они могут подвергаться окислительному расщеплению и служить источником образования энергии. Окислительному расщеплению подвергаются аминокислоты, которые при обычном динамическом обновлении белков не используются для синтеза новых белков; во-вторых, при избыточном поступлении аминокислот с пищей, часть аминокислот подвергается различным превращениям; и наконец, во время голодания или при сахарном диабете, когда в клетках организма наблюдается дефицит углеводов, или нарушаются реакции их утилизации, аминокислоты используются в качестве топлива.

Известны три типа превращения аминокислот в организме: по α -аминогруппе, по карбоксильной группе и по радикалу аминокислот.

Превращения аминокислот включают реакции трансаминирования, дезаминирования, восстановительного аминирования, декарбоксилирования, гидроксирования, метилирования и т.д.

Реакции трансаминирования

Это важнейший этап двух противоположных процессов обмена аминокислот - распада (реакции трансдезаминирования) и синтеза аминокислот (реакции восстановительного трансаминирования). Реакции трансаминирования катализируются ферментами, которые называются трансаминазами или аминотрансферазами.

Трансаминирование (переаминирование) представляет собой перенос аминогруппы с аминокислоты на α -кетокислоту без промежуточного выделения аммиака, в результате чего образуется новая аминокислота и новая α -кетокислота. Большинство аминотрансфераз проявляет групповую специфичность, используя в качестве субстратов несколько аминокислот. Акцептором аминогрупп в реакциях трансаминирования являются три α -кетокислоты: пируват, оксалоацетат и α -кетоглутарат.

В процессе трансаминирования аланина, аспартата, валина, глицина, изолейцина, лейцина, тирозина, фенилаланина и цистеина, а также продуктов катаболизма лизина, триптофана, цистеина и аспарагина в качестве акцептора аминогруппы выступает α -кетоглутарат. В результате реакции образуется α -кетоаналог исходной кислоты и α -глутамат. Ниже приведено несколько реакций с участием наиболее важных тран-

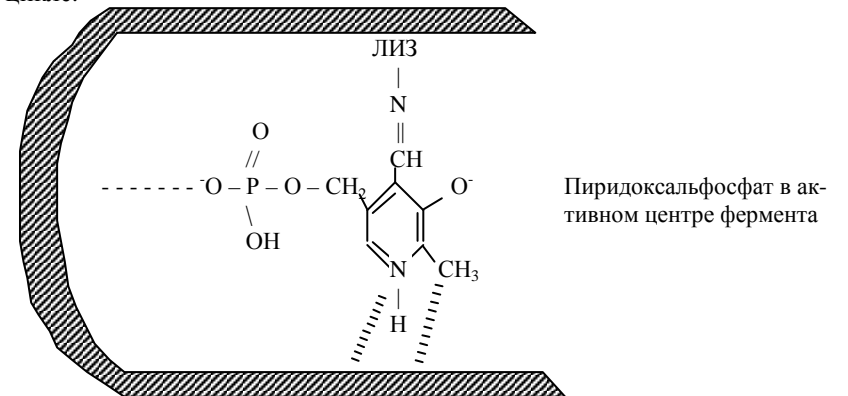
саминаз, проявляющих специфичность в отношении аминокислот - доноров аминокрупп:



Итак, общим акцептором, принимающим аминокруппу от большинства аминокислот, является α -кетоглутарат. Образовавшийся L-глутамат служит для того, чтобы направлять аминокруппы на определенные биосинтетические пути или на образование продуктов азотистого обмена, выводимые затем из организма.

Ферменты трансминирования локализованы как в митохондриях, так и в цитозоле клеток разных органов и тканей. Наиболее интенсивно этот процесс протекает в печени.

Важнейшей составной частью активного центра трансминаз является простетическая группа - пиридоксаль-5-фосфат (производное витамина B₆). Пиридоксальфосфат присоединяется к центру связывания молекулы белка-фермента за счет образования альдиминовой связи с ϵ -аминогруппой одного из остатков лизина (лиз-258) пептидной цепи. Между белком и пиридоксальфосфатом образуются также связи с участием фосфатного остатка и заряженного атома азота в пиридиновом цикле.

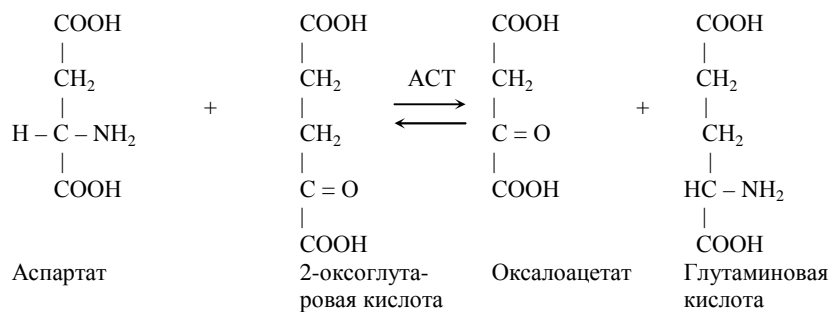


На первой стадии трансаминирования происходит передача аминогруппы с аминокислоты на пиридоксальфосфат. При этом аминокислота превращается в соответствующую кето-кислоту, а пиридоксальфосфат – в пиридоксаминфосфат. Так, при трансаминировании аланина ее аминогруппа присоединяется к углероду альдиминовой группы фермента: альдиминовая связь между коферментом и белком заменяется на альдиминовую связь между коферментом и аланином. Образуются промежуточные шиффозы основания - альдимин и его таутомерная форма - кетимин. Далее кетимин гидролизуется с образованием пирувата и пиридоксаминфосфата.

Механизм реакции трансаминирования аланина представлен на рис.35 (стр.27).

Во второй стадии пиридоксамин-5-фосфат взаимодействует с α-кетоглутаровой (акцептором аминогрупп). В результате образуются глутаминовая кислота, а пиридоксаминфосфат вновь превращается в пиридоксальфосфат.

Трансаминирование аспартата



Реакции трансаминирования обратимы. Направление превращения зависит от скорости поступления субстратов в клетку или скорости удаления продуктов реакции. Реакция трансаминирования в разных компартментах (отсеках) одной клетки может протекать в противоположных направлениях. Так, реакция трансаминирования, катализируемая глутаматоксалоацетат-аминотрансферазой и составляющая часть малат-аспартатного челночного механизма, в матриксе митохондрий и цитозоле протекает в противоположных направлениях.

Клинико-диагностическое значение определения активности трансфераз сыворотки крови

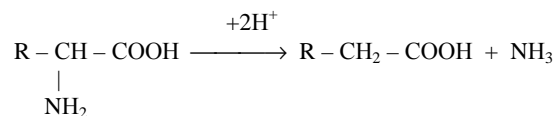
В клинической практике наибольшее значение имеет определение активности аспартат- и аланинаминотрансфераз (АсАТ и АлАТ) в сыворотке крови. В сыворотке крови здоровых людей активность этих трансаминаз в тысячи раз ниже, чем в клетках, особенно парипхематозных органов. При острых и хронических заболеваниях органические поражения сопровождаются деструкцией клеток, что приводит к выходу трансаминаз в кровь. При гепатитах в крови повышена активность аминотрансфераз (особенно аланинаминотрансфераз). При инфаркте миокарда уровень АсАТ сыворотки крови повышен в 20-30 раз уже через 3-5-час. после наступления инфаркта миокарда. Максимальная активность обеих трансаминаз с преобладанием аспартатаминотрансферазы крови приходится на конец первых суток. Снижение трансаминазной активности крови на 2-3-й день после инфаркта является благоприятным прогностическим признаком течения болезни и показателем эффективности лечения.

Определение трансаминазной активности сыворотки крови при заболеваниях сердца, печени в клинической практике используется не только как дифференциально-диагностические тесты, но и для прогноза и контроля эффективности метода лечения.

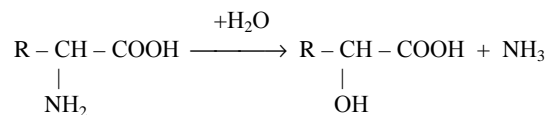
Дезаминирование аминокислот

Важнейшим этапом катаболизма аминокислот является реакция дезаминирования - отщепление аминогруппы в виде аммиака. Известны четыре типа дезаминирования аминокислот:

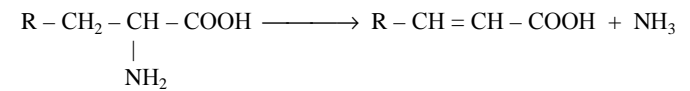
1. Восстановительное



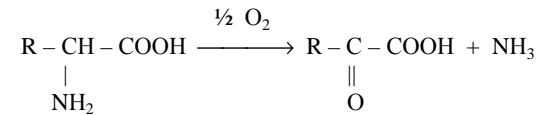
2. Гидролитическое



3. Внутримолекулярное

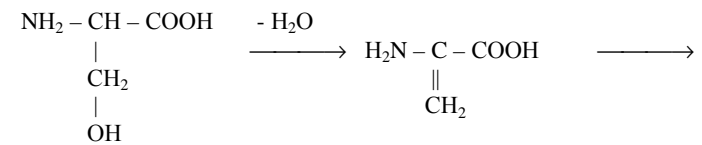


4. Окислительное

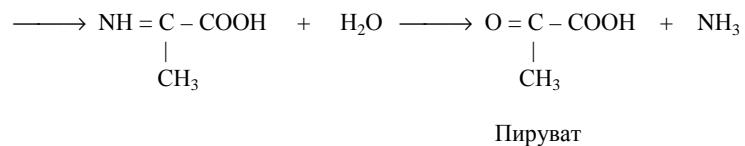


Во всех случаях аминогруппа аминокислот освобождается в виде аммиака. Помимо аммиака, продуктами дезаминирования являются жирные кислоты, гидроксикислоты, ненасыщенные кислоты и кетокислоты.

Для большинства организмов, в том числе человека и животных, характерны следующие виды дезаминирования аминокислот: окислительное, не прямое, дегидратазное и внутримолекулярное. Окислительное дезаминирование является преобладающим типом, хотя для некоторых аминокислот, например гистидина, характерно внутримолекулярное, при котором отщепляется аминогруппа в виде аммиака, сопровождаясь образованием ненасыщенной кислоты. Путем гидротазного дезаминирования происходит отщепление аминогрупп от гидроксиаминокислот - серина и треонина. Дегидратазное дезаминирование протекает в три этапа. На первом этапе под влиянием специфической дегидратазы, локализованной в митохондриях, гидроксиаминокислота превращается в ненасыщенную аминокислоту, которая на следующем этапе изомеризуется в иминокислоту. На третьем этапе иминокислота в присутствии воды спонтанно распадается на аммиак и соответствующую кетокислоту.

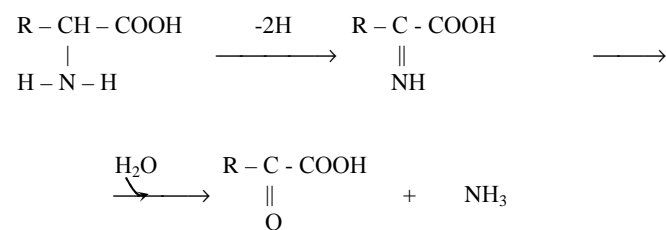


Серин



Окислительное дезаминирование

Окислительное дезаминирование аминокислот протекает в два этапа. На первом этапе в результате ферментативного дегидрирования аминокислота превращается в неустойчивый промежуточный продукт (иминокислоту), который затем в присутствии воды распадается на аммиак и кетокислоту.

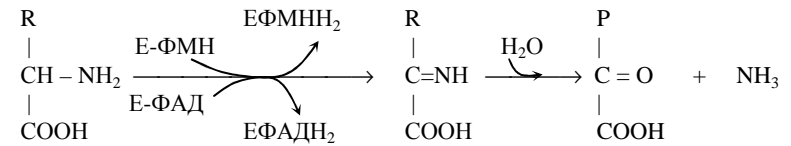


Окислительное дезаминирование может быть двух видов - прямое и не прямое (транздезаминирование).

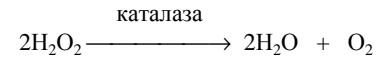
Прямое окислительное дезаминирование осуществляется пероксисомальными оксидазами L- и D-аминокислот, которые являются флавопротеидами. Оксидаза L-аминокислот в качестве простетической группы содержит ФМН, а оксидаза D-аминокислот - кофермент ФАД, которые выполняют роль акцепторов двух электронов и протонов.

В пероксисомах клеток печени и почек локализована неспецифическая ФМН-зависимая оксидаза L-аминокислот, способная осуществить дезаминирование всех аминокислот, за исключением серина, треонина и дикарбоновых аминокислот. Однако вследствие низкой активности этого фермента при физиологических значениях pH, он, по-видимому, играет незначительную роль в окислительном дезаминировании аминокислот. Лишь оксидаза лизина, без сомнения, осуществляет отщепление его α-аминогруппы в составе ε-N-ацетиллизина.

Схема реакции прямого окислительного дезаминирования аминокислот



Восстановленные флавиннуклеотиды оксидаз L- и D-аминокислот могут непосредственно окисляться молекулярным кислородом, образуя перекись водорода, которая под действием каталазы подвергается расщеплению на воду и кислород:



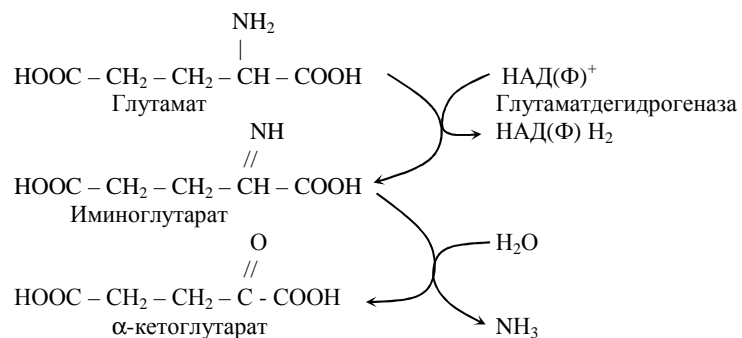
В пероксисомах печени, почек и мозга содержится активная ФАД-зависимая оксидаза D-аминокислот, функциональное значение которой остается неизвестным; оксидазе D-аминокислот приписывают защитную функцию, которая заключается в окислении D-аминокислот, в то же время оксидаза D-аминокислот способна расщеплять глицин до аммиака и глиоксиловой кислоты (C – COOH).



Окислительное дезаминирование глутаминовой кислоты

В митохондриях и цитозоле клеток различных тканей имеется специфичная и высокоактивная НАД (НАДФ)-зависимая глутаматдегидрогеназа, осуществляющая окислительное дезаминирование глутаминовой кислоты до 2-кетоглутарата. Этот фермент имеет непосредственное отношение к катаболизму аргинина, гистидина, глутамина и пролина, поскольку расход указанных аминокислот осуществляется через стадию глутаминовой кислоты. Глутаматдегидрогеназа занимает также ключевые позиции в катаболизме других аминокислот, дезаминирование которых осуществляется непрямым путем.

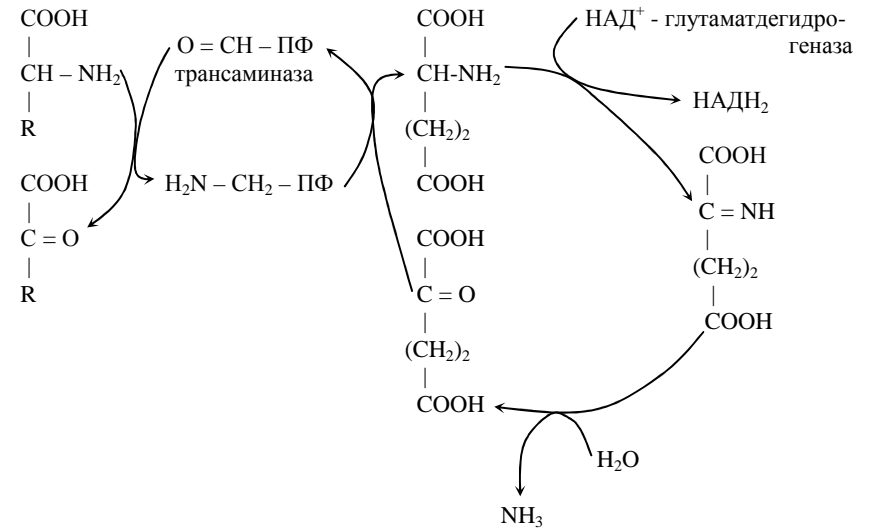
Реакция окислительного дезаминирования глутаминовой кислоты включает анаэробную фазу дегидрирования глутаминовой кислоты с образованием промежуточного продукта - иминоглутаровой кислоты и фазу спонтанного гидролиза иминоглутаровой кислоты на аммиак и α -кетоглутаровую кислоту.



Восстановленный НАДН₂ далее при участии флавопротеидов и цитохромной системы окисляется с образованием воды и АТФ. Образовавшийся аммиак - очень токсическое вещество - в клетках различных тканей обезвреживается путем образования амидов аминокислот - аспаргина и глутамина, образования аланина (миоциты), синтеза мочевины (печень) и аммонийных солей (почки).

Непрямое дезаминирование (трансдезаминирование) аминокислот

Это основной путь дезаминирования аминокислот - осуществляется в две стадии. На первом этапе в результате трансаминирования аминокислоты с α -кетоглутаратом образуется соответствующая кетокислота и L-глутамат. Биологический смысл первого этапа - реакций трансаминирования - состоит в том, чтобы собрать аминогруппы всех распадающихся аминокислот в составе образующихся молекул глутаминовой кислоты. На второй стадии глутаминовая кислота в митохондриях клеток подвергается окислительному дезаминированию с образованием α -кетоглутарата.

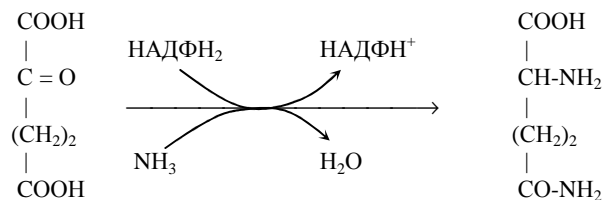


Непрямое дезаминирование является наиболее распространенным видом дезаминирования аминокислот. Таким путем происходит дезаминирование аланина, аспартата, валина, глицина, изолейцина, лейцина, тирозина, фенилаланина и цистеина, а также продуктов катаболизма аспаргина, лизина, триптофана и цистеина.

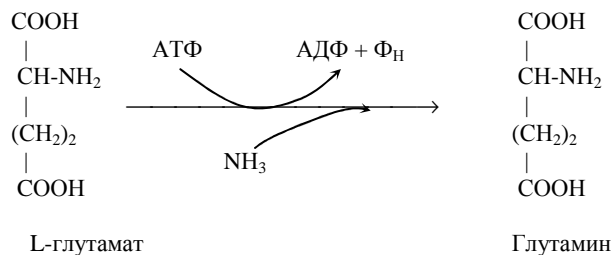
Обезвреживание аммиака в организме

В процессе трансдезаминирования аминокислот, биогенных аминов, пуриновых оснований, аминов аминокислот, протекающих практически во всех тканях, образуется высокотоксичное вещество - аммиак, особенно опасное для клеток мозга. В норме содержание аммиака составляет 25-40 ммоль/л. Наибольшую токсичность проявляют нейтральные молекулы свободного аммиака (NH_3). При pH крови 7,4 аммиак на 99% находится в виде иона аммония (NH_4^+). И хотя уровень свободного аммиака составляет около 1% от общего содержания аммиака в крови, нейтральные молекулы свободного аммиака легко проникают через плазматическую и митохондриальную мембраны в клетки мозга и их митохондрии. В митохондриях клеток мозга α -кетоглутарат, взаимодействуя с аммиаком в процессе восстановительного аминирования обращенной глутаматдегидрогеназой реакции, образует глутамат. Это приводит к оттоку α -кетоглутарата из числа промежуточных продуктов цикла трикарбоновых кислот в митохондриях клеток мозга и, как

следствие этого, снижению коэффициента использования глюкозы в энергетике нервной клетки.



В клетках многих тканей имеется ряд механизмов обезвреживания аммиака. В клетках мозга, сетчатке глаз, печени, почек, мышечной ткани - одним из путей связывания и обезвреживания аммиака, образующегося в процессе распада и дезаминирования аминокислот, биогенных аминов, пуриновых оснований и других азотсодержащих веществ, является биосинтез глутамина, одновременно который служит транспортной формой аммиака в организме. Глутамин образуется при взаимодействии глутаминовой кислоты с аммиаком в ферментативной реакции, катализируемой глутаматсинтетазой.



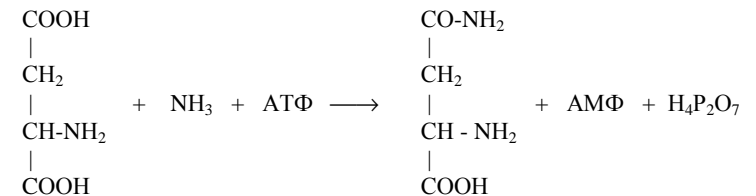
Глутамин представляет собой нейтральное соединение, способное легко проходить через клеточные мембраны. Он доставляется кровью в печень и другие ткани, где используется в реакциях синтеза белков и азотсодержащих соединений - аспарагина, глюкозамина и других аминокислот, пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов, в результате чего аминокислоты глутамина включаются в разнообразные структурно-функциональные компоненты клеток.

В почках глутамин служит в качестве резервного источника аммиака, необходимого для нейтрализации кислых продуктов обмена, в процессе чего образуются аммонийные соли. При ацидозе в выводимой моче значительно повышается содержание аммонийных солей, образующихся в процессе нейтрализации органических, а также неорганических

ских (серной и фосфорной) кислот, что сопровождается усиленным расщеплением азотистых веществ, и в частности глутамина. Таким путем организм при выведении кислот с мочой защищается от потери значительного количества ионов натрия, а также калия, кальция и магния, которые в отсутствие ионов аммония, используются для нейтрализации кислых продуктов обмена при ацидозе.

С другой стороны, появление избытка ионов аммиака приводит к их нейтрализации, в первую очередь, кислореагирующими солями фосфорной и угольной кислот. Образование и выведение солей аммония - один из механизмов регуляции кислотно-щелочного и водно-солевого гомеостаза.

Образование аспарагина является важным вспомогательным путем связывания и использования аммиака в клетках различных тканей. Оно протекает с участием аспартатсинтетазы:



У млекопитающих донором амидной группы при синтезе аспарагина является глутамин. В клетках мышечной ткани аммиак обезвреживается путем образования аланина (при участии пирувата - продукта гликолиза) и транспортируется кровью в клетки печени, где аланин используется для глюконеогенеза, при этом аминогруппа аланина через цепь ферментативных реакций включается в мочевины.

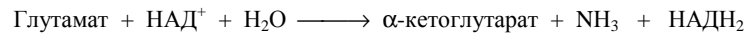
Биосинтез мочевины

Образование глутамина в клетках тканей является лишь временным связыванием и обезвреживанием аммиака. Основным механизмом обезвреживания аммиака в организме является биосинтез мочевины в печени.

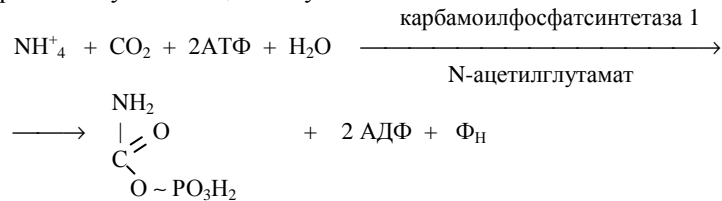
Мочевина - главный конечный продукт азотистого обмена, синтезируемый в процессе ряда ферментативных реакций орнитинового цикла мочевинообразования, протекающих в матриксе митохондрий и цитозоле гепатоцитов.

Начальные реакции синтеза мочевины протекают в митохондриальном матриксе. Первая аминогруппа, поступающая в этот цикл в виде свободного аммиака, является продуктом реакции окислительного

дезаминирования глутаминовой кислоты, катализируемая НАД-зависимой глутаматдегидрогеназой.

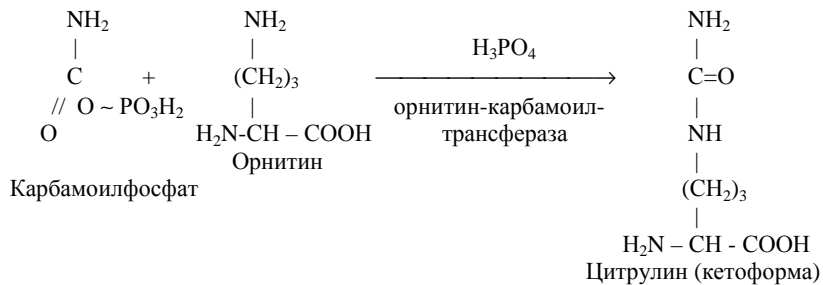


Образовавшийся свободный аммиак вступает в АТФ-зависимую реакцию с двуокисью углерода - продуктом цикла трикарбоновых кислот, в результате чего синтезируется макроэнергетическое соединение карбамаилфосфат. Реакцию катализирует митохондриальный фермент карбамоилфосфатсинтетаза I (КФ 6,3,4,16). Активирующим модулятором фермента служит N-ацетилглутамат.



(Реакция синтеза карбамоилфосфата может осуществляться также в цитоплазме различных клеток, где карбамоилфосфат используется для синтеза пиримидиновых нуклеотидов. Реакции катализируются цитозольной карбамоилфосфатсинтетазой II (КФ 6.3,5,5).

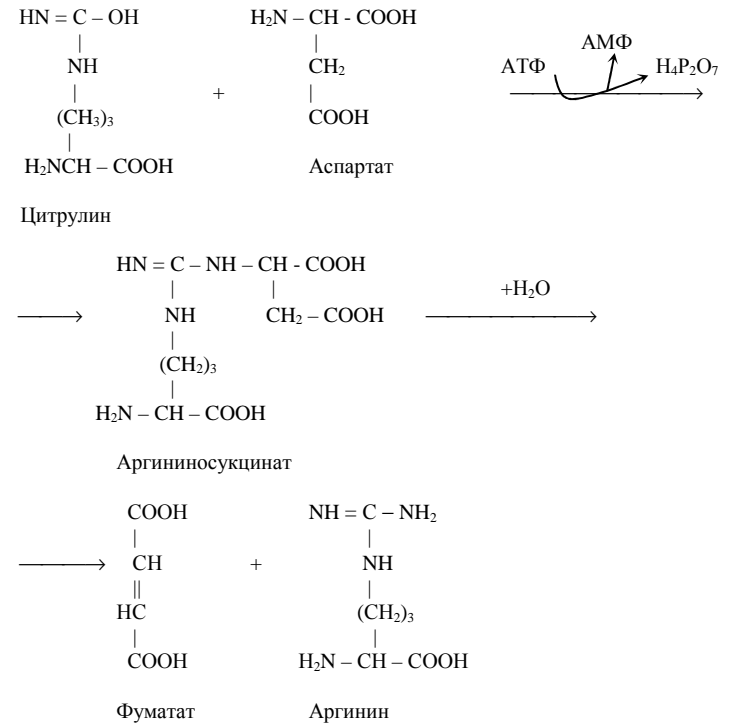
На втором этапе цикла мочевинообразования конденсация карбамоилфосфата и орнитина приводит к образованию цитрулина. Реакцию катализирует Mg^{++} -зависимый митохондриальный фермент орнитин-карбамоилтрансфераза.



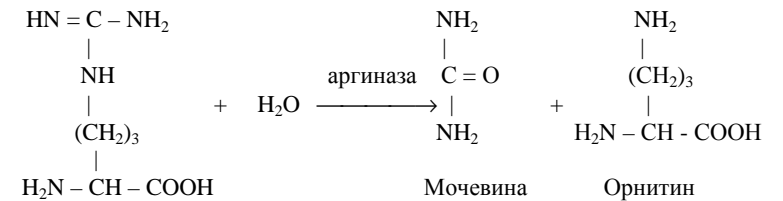
Затем кетоформа цитрулина транспортируется в цитоплазму, где преобразуется в оксоформу, и все последующие реакции орнитинового цикла локализованы в цитозоле.

При взаимодействии цитрулина с аспаргатом под влиянием Mg^{++} -зависимой аргининосукцинат-синтетазы образуется аргининосук-

цинат, который затем расщепляется аргининсукциатлиазой на аргинин и фумарат.



Образовавшийся фуматат возвращается в митохондрии и вступает в пул промежуточных продуктов цикла лимонной кислоты. Аргинин под действием аргиназы распадается на мочевины и орнитин, который возвратившись в митохондрии, вновь включается в цикл мочевинообразования.



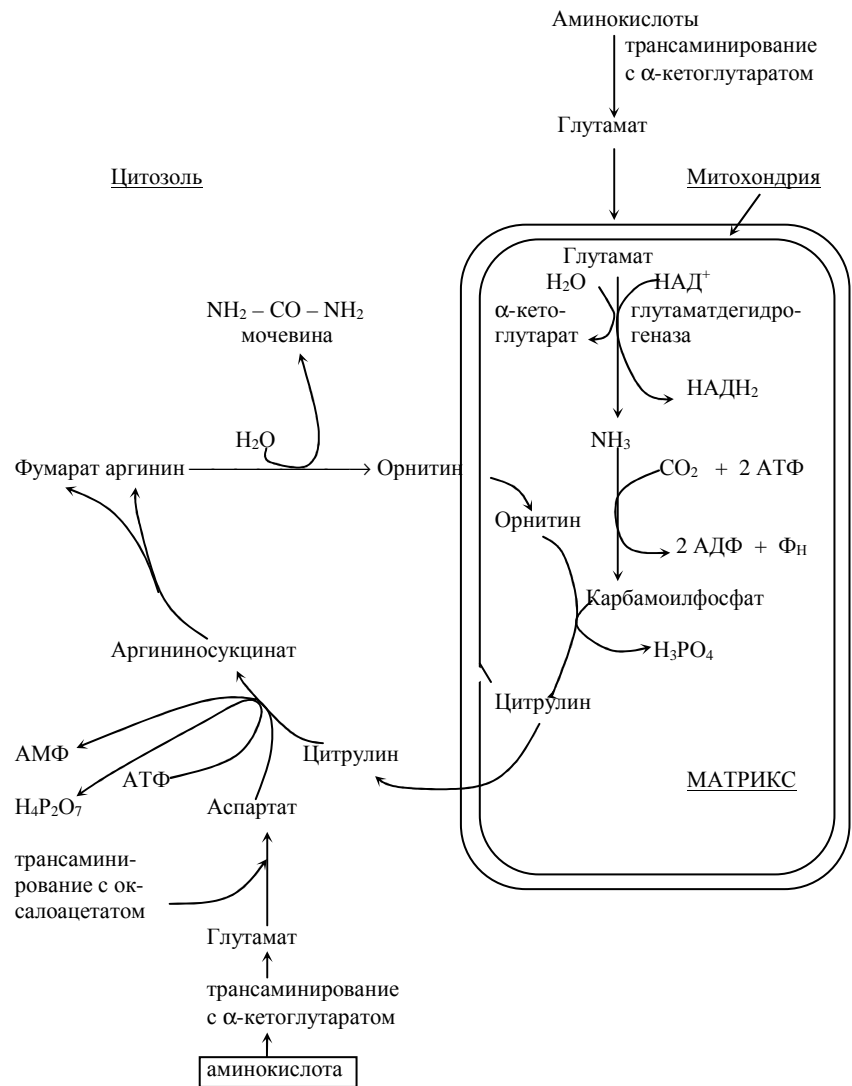


Рис. 36. Орнитиновый цикл мочевинообразования.

Энергетические затраты одного оборота орнитинового цикла мочевинообразования составляют три молекулы АТФ. В обеспечении бесперебойного функционирования орнитинового цикла ведущая роль

принадлежит глутаминовой кислоте - глутамат является источником аминогрупп мочевины. Первая аминогруппа доставляется в орнитиновый цикл в виде аммиака, освобождающегося в процессе окислительно-го дезаминирования глутамата, вторая аминогруппа - в виде аспартата, образовавшегося в реакции трансаминирования глутамата с оксалоацетатом. Таким образом, в организме уреотелических животных аммиак в ходе реакций орнитинового цикла превращается в безвредную мочеви-ну. Орнитиновый цикл мочевинообразования в форме мочевины позво-ляет организму освобождаться от аммиака и бикарбоната.

Необходимо подчеркнуть тесную функциональную взаимосвязь цикла лимонной кислоты и орнитинового цикла: цикл Кребса и первые реакции орнитинового цикла локализованы в митохондриях; двуокись углерода и АТФ, используемые в синтезе мочевины, обеспечиваются в основном работой цикла трикарбоновых кислот; превращение фумарата в оксалоацетат является одним из этапов цикла лимонной кислоты, а дальнейшая регенерация оксалоацетата в аспартат с участием глутамата способствует его включению в орнитиновый цикл. Таким образом, со-вокупность цикла лимонной кислоты и орнитинового цикла представля-ет собой своеобразный биоцикл Кребса.

В орнитиновом цикле мочевинообразования участвуют пять ферментов, наследственные нарушения активности которых сопровож-даются нарушением синтеза мочевины. Биохимическим следствием на-рушения активности любого фермента является накопление предшественников субстрата поврежденного фермента. Врожденные нарушения активности карбоамилофосфатсинтетазы I сопровождаются накоплением аммиака и его предшественников - глутамина и аланина (гипераммониемия I типа), наследственные нарушения активности ор-нитинкарбамоилтрансферазы являются причиной развития гиперамми-ниемии II типа, при дефекте аргининосукцинатлиазы развивается цитрулинурия и накопление его предшественников, при дефекте арги-ниносукциназы накапливаются аргининоянтарная кислота и предшест-вующие ей метаболиты, нарушение активности аргиназы ведет к накоплению аргинина и предшествующих ему метаболитов. Гиперам-мониемия и вызываемые ею явления являются общим признаком для всех пяти типов наследственных нарушений орнитинового цикла. Ука-занные энзимопатии приводят к тяжелым расстройствам умственного развития.

ПУТИ ПРЕВРАЩЕНИЯ И ИСПОЛЬЗОВАНИЯ УГЛЕРОДНЫХ СКЕЛЕТОВ АМИНОКИСЛОТ В КЛЕТКЕ

Углеродные скелеты аминокислот (α -кетокислоты), образовав-шиеся в процессе дезаминирования и трансаминирования, подвергаются

в тканях животных различным превращениям: сгорая до CO_2 и H_2O , они дают значительное количество энергии (такое же, как при аэробном окислении глюкозы - 4,1 ккал/г); углеродные скелеты гликогенных аминокислот (аланин, серин, треонин, цистеин, аспартат, глутамат, аспарагин, глутамин, пролин, аргинин, валин, метионин, изолейцин, гистидин, глицин) в печени и почках используются в глюконеогенезе; углеродные скелеты лейцина, фенилаланина, триптофана, лизина, тирозина при интенсивном распаде тканевых белков являются предшественниками кетонных тел, в частности ацетоуксусной и гидроксимасляной кислот. Образующиеся в процессе распада аминокислот интермедианты цикла трикарбонных кислот включаются в реакции на различных этапах цикла. Ряд аминокислот вовлекается в цикл Кребса в виде ацетил-КоА, причем аланин, глицин, серин, цистеин и треонин превращаются в ацетил-КоА через стадию пирувата. При распаде лейцина и триптофана может образоваться по три ацетил-КоА. Изолейцин включается в цикл Кребса в форме сукцинил-КоА и ацетил-КоА, углеродные скелеты фенилаланина и тирозина являются источником фумарата и ацетил-КоА. Аргинин, гистидин, глутамат и пролин вводятся в цикл в форме α -кетоглутарата, валин и метионин - в форме сукцинил-КоА, аспартат и аспарагин в виде оксалоацетата или фумарата.

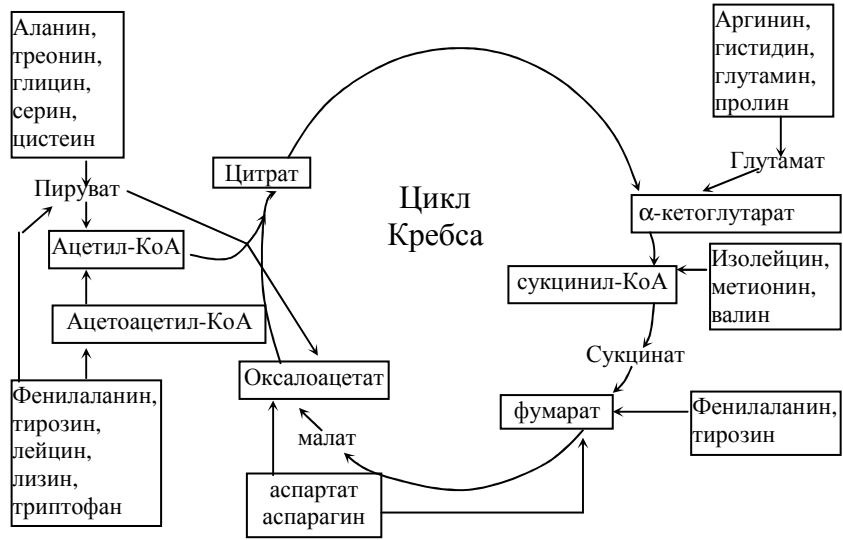


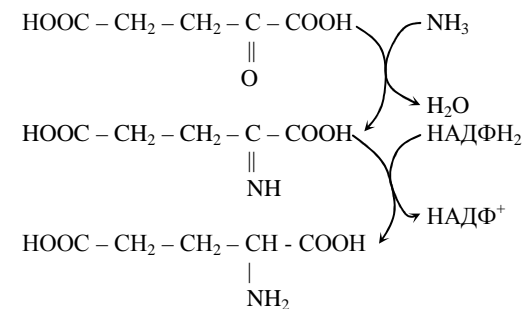
Рис. 37. Включение углеродных скелетов аминокислот в цикл трикарбонных кислот.

**БИОСИНТЕЗ ЗАМЕНИМЫХ АМИНОКИСЛОТ
РЕАКЦИИ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО ТРАНСАМИНИРОВАНИЯ**

Организм человека способен синтезировать только 10 из 20 аминокислот, необходимых для биосинтеза белков. Несмотря на разнообразие путей биосинтеза аминокислот, они обладают одним важным общим свойством: исходными веществами являются углеродные скелеты промежуточных продуктов цикла трикарбоновых кислот, продуктов гликолиза, пентозофосфатного пути и незаменимые аминокислоты. В механизме введения азота в молекулы синтезируемых аминокислот, нуклеотидов и других азотсодержащих соединений ведущая роль принадлежит глутамату и глутамину. В процессе реакции трансаминирования α-аминогруппа от глутамата переносится на определенную кетокислоту с образованием соответствующей аминокислоты. Глутамин, как донор азота, отдает амидную группу своей боковой цепи при биосинтезе ряда важных соединений.

Реакция восстановительного аминирования 2-оксоглутарата является ключевой в мобилизации аммиака в процессе включения его в молекулы синтезируемых аминокислот, нуклеотидов и других азотсодержащих соединений.

I. Глутамат образуется из аммиака и α-кетоглутарата - промежуточного продукта цикла лимонной кислоты в процессе его восстановительного аминирования. Реакция катализируется глутаматдегидрогеназой, локализованной в матриксе митохондрий.

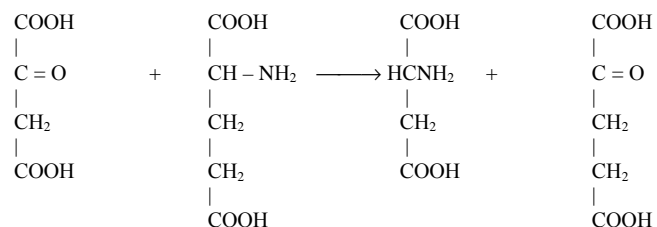


Реакция синтеза глутамина имеет фундаментальное значение для биосинтеза аминокислот, нуклеотидов и ряда азотсодержащих веществ, потому что глутамат для этих соединений - донор аминогрупп в реакциях трансаминирования. Глутаминавая кислота служит также предшественником пролина.

Глутамин синтезируется из глутамата в процессе реакции амидирования, сопряженной с гидролизом АТФ. Реакция катализируется глутаминсинтетазой



Другим промежуточным продуктом цикла лимонной кислоты, используемый в синтезе аминокислот, является оксалоацетат. Из оксалоацетата под действием аспаратаминотрансферазы в реакции трансаминирования с L-глутаминовой кислотой образуется аспарат



Аспарагин образуется путем амидирования с участием аспарагинсинтетазы. Донором амидной группы при синтезе аспарагина в организме человека и животных является глутамин



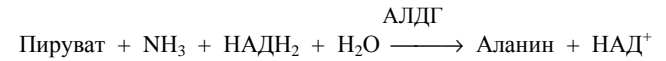
II. Образование заменимых аминокислот из пирувата, 3-фосфоглицерата и рибозо-5-фосфата (промежуточных продуктов углеводного обмена)

1) Пируват - продукт гликолиза - является предшественником аланина. Пути образования аланина:

а) трансаминирование с участием аланинаминотрансферазы

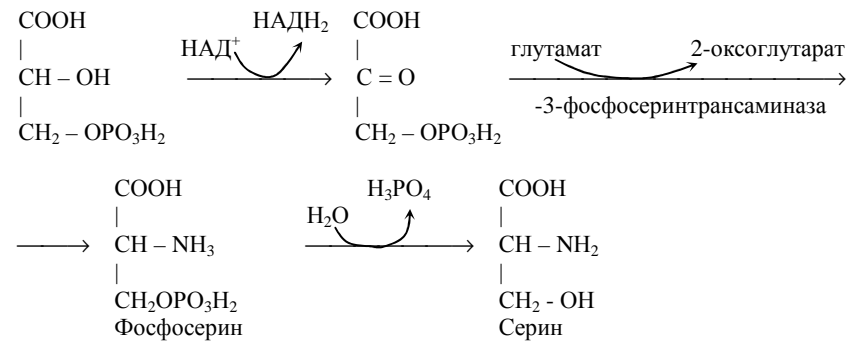


б) восстановительное аминирование с участием аланиндегидрогеназы

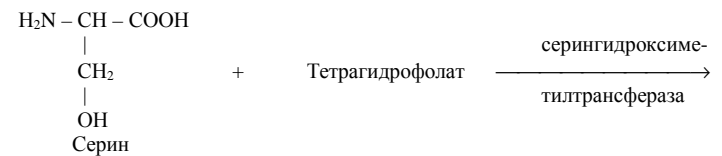


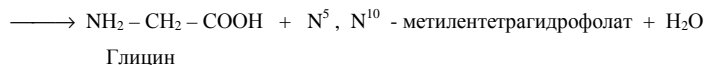
2) 3-фосфоглицерат - промежуточный продукт гликолиза - служит основой синтеза серина.

Первая стадия - окисление 3-фосфоглицерата и образование 3-фосфогидроксипирувата. Реакция катализируется НАД-зависимой фосфоглицератдегидрогеназой. Затем 3-фосфогидроксипируват подвергается трансаминированию с образованием 3-фосфосерина, который гидролизуется с образованием серина:

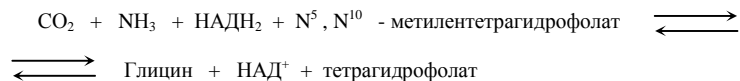


3) Серин является предшественником глицина и цистеина

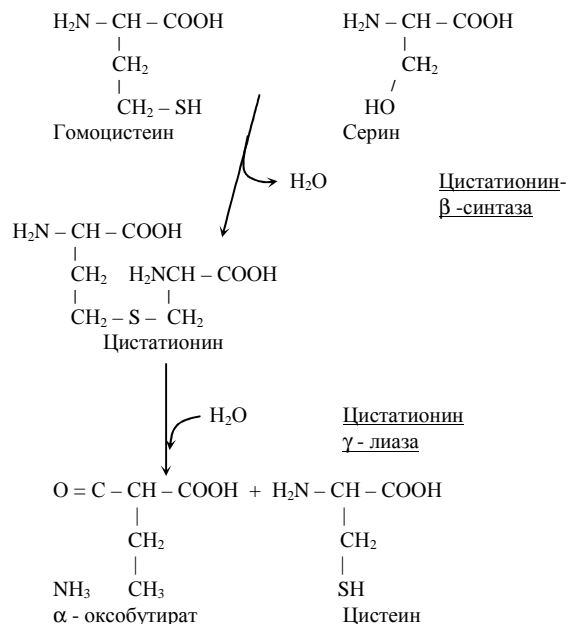




В печени позвоночных глицин может образоваться при участии фермента глицин-синтазы



4) Цистеин синтезируется из серина и гомоцистеина - промежуточного продукта превращения S-аденозилметионина. Серин и гомоцистеин конденсируются с образованием цистатионина. Реакция катализируется пиридоксальвым ферментом цистатионин-β-синтазой. Цистатион под действием другого пиридоксалевого фермента (цистатиониназа) дезаминируется и расщепляется на цистеин и α-оксобутират.



5) Гистидин образуется из рибозо-5-фосфата - продукта пентозофосфатного пути окисления глюкозо-6-фосфата.



Но этот путь биосинтеза гистидина, сопряженный с синтезом пуринов, весьма ограничен, особенно в детском возрасте, поэтому гистидин является незаменимой аминокислотой для младшего детского возраста.

Т е м а : О С О Б Е Н Н О С Т И О Б М Е Н А О Т Д Е Л Ь Н Ы Х А М И Н О К И С Л О Т

Ц е л е в ы е з а д а ч и :

1. Пути превращения аминокислот в организме, связанные с их декарбоксилированием:

- а) образование биогенных аминов. Их роль;
- б) образование полиаминов - путресцина, спермина, спемидина.

Роль в клетках организма;

- в) распад биогенных аминов. Роль монооксидаз.

2. Реакции по радикалу. Особенности обмена отдельных аминокислот:

- а) обмен фенилаланина и тирозина;
- б) обмен триптофана;
- в) обмен серина и глицина. Образование одноуглеродных групп.

Роль ТГФК;

- г) обмен метионина и цистеина;
 - д) дикарбоновые аминокислоты и их амиды.
3. наследственные нарушения обмена аминокислот.
4. Взаимосвязь обмена веществ.

Л и т е р а т у р а

1. *Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф.* Биохимия, 1990.
2. *Николаев А.Я.* Биохимия, 1989.
3. *Строев Е.А.* Биохимия, 1989.
4. *Ленинджер А.* Биохимия, 1985.
5. *Страйер Л.* Биохимия, 1985.
6. *Мохир Ю.М.* Метаболические пути, 1982.

ДЕКАРБОКСИЛИРОВАНИЕ АМИНОКИСЛОТ

Превращения аминокислот в организме по их карбоксильным группам связаны с реакцией декарбоксилирования. В животных тканях ряд аминокислот и их производные - тирозин, триптофан, 5-окситриптофан, серин, гистидин, аспагиновая, глутаминовая и γ -оксиглутаминовая

кислоты, цистеин, аргинин, орнитин, S-аденозилметионин, 3,4-диокси-фенилаланин - подвергаются реакции декарбоксилирования.

Продуктами декарбоксилирования аминокислот и их производных являются биогенные амины, к которым относятся: катехоламины - дофамин, норадреналин и адреналин, а также гистамин, серотонин, триптамин, тирамин, γ -аминомасляная кислота и ряд других соединений, таких как полиамины.

Обладая высокой биологической активностью, биогенные амины принимают участие в процессах регуляции метаболизма в качестве нейромедиаторов (дофамин, норадреналин, гистамин, серотонин, триптамин, γ -аминобутират), гормонов (адреналин, норадреналин), тканевых гормонов (гистамин, серотонин), полиаминов - регуляторов синтеза нуклеиновых кислот и белка (путресцин, спермин, спермидин).

Синтез биогенных аминов осуществляется в специализированных клетках специфической для каждой аминокислоты декарбоксилазой. Простетической группой декарбоксилаз служит пиридоксальфосфат, комплекс которого с различными специфическими апоферментами обеспечивает все многообразие и высокую специфичность декарбоксилазам L-аминокислот. Простетической группой гистидиндекарбоксилазы *Micrococcus* и *Lactobacillus* и аденозилметиониндекарбоксилазы *E. coli* вместо пиридоксальфосфата служит пировиноградная кислота. Предполагается, что простетической группой декарбоксилаз животных тканей, декарбоксилирующих S-аденозилметионин, фосфатидилсерин и аспартат, также является пируват.

Образовавшиеся в процессе декарбоксилирования - L-аминокислот и их производных биогенные амины накапливаются в секреторных гранулах в виде водонерастворимых комплексов со специфическими белками и сильно заряженными компонентами, например, смесью нуклеотидтрифосфатов (АТФ) или сульфотированными мукополисахаридами. Это позволяет клеткам накапливать большие количества низкомолекулярных продуктов, без каких-либо сдвигов осмотического давления. Образование, депонирование и выделение клетками секретруемых продуктов представляет собой энергозависимый процесс. В нервных клетках синтез биогенных аминов, выполняющих функцию нейромедиаторов осуществляется в теле нейрона, транспортируются и накапливаются медиаторы в специальных везикулах в пресинаптических нервных окончаниях. Помимо этого, возможен синтез нейромедиаторов в нервных окончаниях, где имеются свои ферментные системы. В ответ на потенциал действия, возникший на мембране аксона, содержимое отдельных пузырьков выделяется в синаптическую щель, где свободные медиаторы связываются со специфическими рецепторами на постсинаптической мембране. Энергообеспечение синтеза, депонирования и секретиции нейромедиаторов, помимо АТФ, принадлежит креатинфосфату.

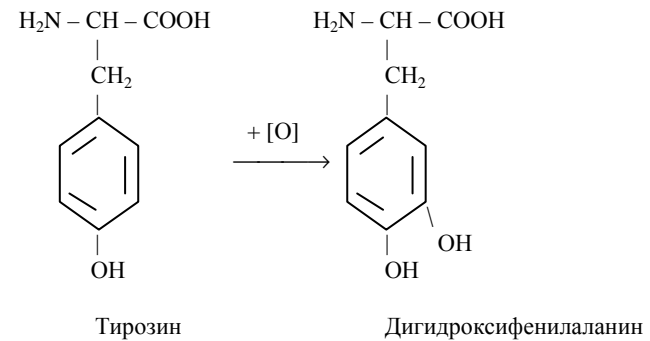
Образование катехоламинов как медиаторов

Дофамин и норадреналин являются медиаторами синаптической и центральной нервной системы.

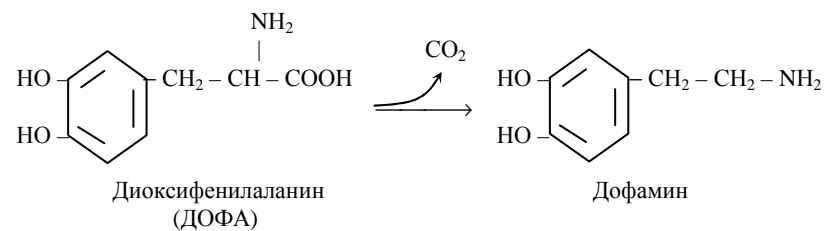
Тела нейронов, составляющих дофаминергическую систему локализованы преимущественно в хвостовом ядре, скорлупе и филогенетически молодых частях полосатого тела экстрапирамидальной системы.

Тела нейронов, образующих норадреналинергическую систему, расположены в виде отдельных ядер в стволе мозга, в основном в дорзолатеральной его части. Нервные окончания норадреналинергической системы находятся практически на всех участках головного и спинного мозга.

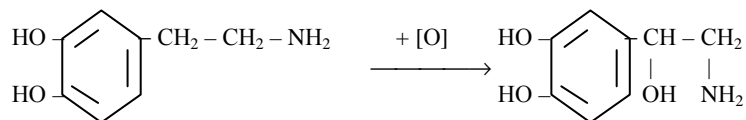
Тирозин (предшественник дофамина и норадреналина), поступивший в терминал при участии специфического переносчика, подвергается гидроксированию с образованием дигидрофенилаланина (ДОФА) (стр. 49).



При декарбоксилировании ДОФА образуется дофамин, который поглощается везикулами.

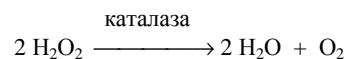
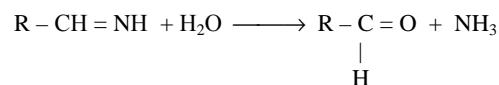
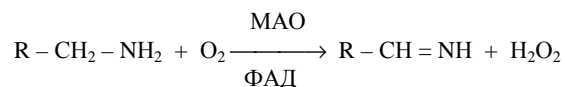


Дофамин, образовавшийся в синапсах ЦНС, сетчатке, симпатических ганглиях, депонируется в везикулах дофаминергической системы в виде комплекса с АТФ и белками. В небольших количествах дофамин находится в мозговом веществе надпочечников. По сравнению с другими катехоламинами много его в печени, легких и кишечнике. В везикулах норадреналинергической системы дофамин подвергается гидроксигированию с образованием норадреналина (стр. 57), который также депонируется в виде комплексов с АТФ и белками.



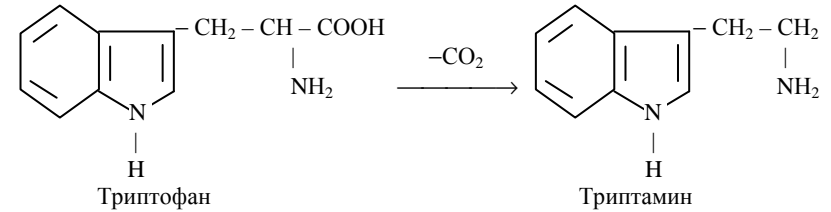
Дофамин и норадреналин выполняют функцию медиаторов и симпатической передаче нервного импульса. Под влиянием нервного импульса (потенциал действия) происходит освобождение дофамина или норадреналина из связанных форм, их выделение через пресинаптическую мембрану в симпатическую щель, где медиатор взаимодействует с соответствующим рецептором, локализованным на постсинаптической мембране.

Инактивация катехоламинов в основном осуществляется двумя путями. Первый путь - метилирование по гидроксильной группе в третьем положении. Донором метильной группы является S-аденозилметионин. Реакция катализируется ферментом катехол-0-метилтрансферазой. Второй механизм инактивации осуществляется с помощью моноаминоксидазы: в результате дезаминирования образуется альдегид и аммиак, акцептором водорода служит кислород, образовавшийся пероксид водорода разрушается каталазой.



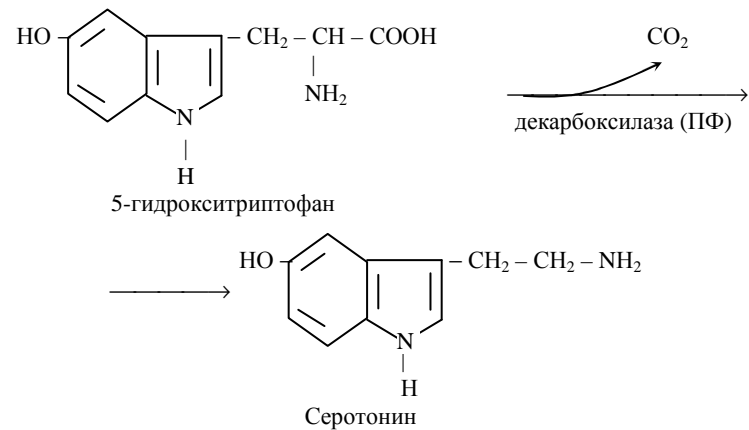
Образование триптамина и серотонина

Триптамин и серотонин образуются из триптофана. Триптамин является медиатором центральной нервной системы. Синтез триптамина из триптофана осуществляется в теле нейрона дикарбоксилазой ароматических аминокислот.



Основным путем инактивации триптамина является его окислительное дезаминирование. Часть триптамина подвергается гидроксильрованию с образованием 6-гидрокситриптамина с последующим окислением до индолацетата - ауксина, который выводится из организма. Незначительное количество триптамина инактивируется путем метилирования с образованием N-метилтриптамина и N₁N-диметилтриптамина, который является эндогенным галлюциногеном.

Синтез серотонина осуществляется в различных органах и тканях. В эндоплазматическом ретикулуме под действием фермента триптофан-5-монооксигеназы из триптофана образуется 5-окситриптофан (стр.60), который в цитозоле в процессе декарбоксилирования превращается в серотонин.



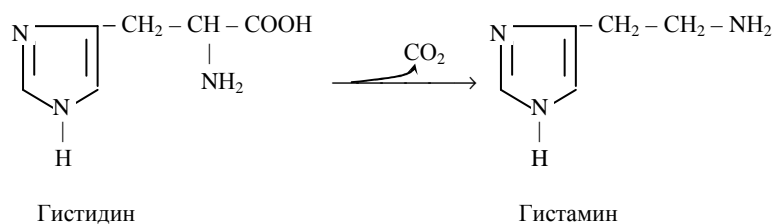
В центральной нервной системе серотонин синтезируется в теле нейрона, накапливается в синаптических везикулах. В ЦНС он выполняет функцию медиаторов серотонинергической системы. Много серотонина образуется в сером веществе головного мозга, в гипоталамусе. В других тканях серотонин выполняет функцию тканевого гормона, местного регулятора функций периферических органов и тканей. Серотонин наделен сосудосуживающим действием, участвует в регуляции артериального давления, температуры тела, дыхания, в почечной фильтрации. Особенно много серотонина содержится в энтерохромофинных клетках желудочно-кишечного тракта, тучных клетках кожи, селезенке, печени, почках, легких, тромбоцитах.

Основным путем инактивирования серотонина является его окислительное дезаминирование, часть его подвергается ацетилированию и реакции конъюгирования с серной и глюкуроновой кислотами.

В эпифизе серотонин подвергается ацетилированию с образованием ацетилсеротонина, который, метилируясь, превращается в 5-метоксиацетилсеротонин - мелатонин.

Образование гистамина

В животных тканях с высокой скоростью осуществляется синтез гистамина из гистидина под действием специфической пиридоксальза-висимой декарбоксилазы.



В центральной нервной системе гистамин выполняет функцию нейромедиатора. Гистаминергические волокна локализованы в среднем мозгу и связаны с процессами сна и возбуждения. Почти все органы и ткани содержат гистамин, особенно много его в тканях легких и коже. Большое количество гистамина образуется и депонируется в тучных клетках различных органов и базофилах крови, хранится в секреторных гранулах в комплексе с белками, гепарином, ионами цинка. Выделение свободного гистамина из секреторных гранул путем экзоцитоза обу-

словлено взаимодействием комплекса IgE - антитела-антиген (аллерген) со специфическими рецепторами, локализующимися на плазматической мембране тучных клеток и базофилов крови. Процесс выделения гистамина тесно связан с изменением активности аденилатциклазы и снижением внутриклеточного уровня цАМФ. Гистамин обладает широким спектром биологического действия. Он играет существенную роль в развитии воспаления, анафилаксии и иммунологических реакций. Гистамин оказывает сосудорасширяющее действие, понижает артериальное давление, повышает проницаемость капилляров. Вызывая расширение сосудов в очаге воспаления, он тем самым ускоряет приток лейкоцитов. Гистамин также стимулирует секрецию желудочного сока с высоким содержанием соляной кислоты. В клинике при изучении секреторной деятельности желудка применяется гистаминовая проба, которая основана на исследовании секреции желудочного сока до и после введения гистамина.

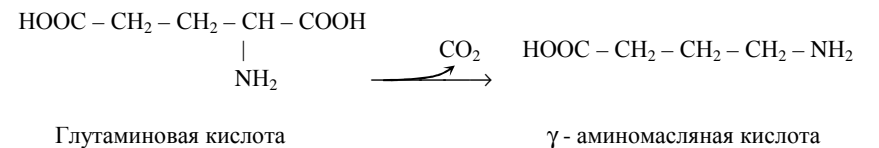
Введение гистамина в кровь вызывает:

- 1) расширение артерий и капилляров, в результате чего снижается кровяное давление;
- 2) повышение проницаемости капилляров, вследствие чего жидкость из кровеносного русла выходит в межклеточную среду, что приводит к снижению кровяного давления;
- 3) повышение внутричерепного давления и усиление головной боли вследствие расширения сосудов и выхода жидкости из крови;
- 4) приступ удушья вследствие активации сокращения гладких мышц легких;
- 5) стимуляцию секреции желудочного сока.

Инактивация гистамина осуществляется путем окислительного дезаминирования и последующего окисления или путем метилирования.

Образование гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и β-аланина

ГАМК образуется из глутаминовой кислоты под действием пиридоксальзависимой глутаматдекарбоксилазы.



ГАМК представляет собой нейрогуморальный ингибитор, который служит нейромедиатором тормозных процессов, принимает участие в регуляции освобождения моноаминов из пресинаптических структур

(усиливает выход норадреналина и задерживает освобождение серотонина).

Синтез ГАМК осуществляется в нервной ткани в структурах, ответственных за тормозные процессы, а именно: в черной субстанции, бледном шаре, гипоталамусе, зубчатом и хвостом ядер, гиппокамие, ретикулярной формации.

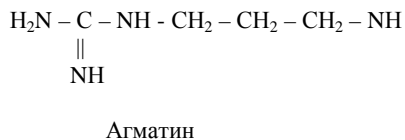
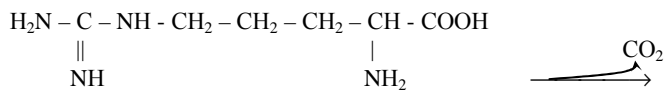
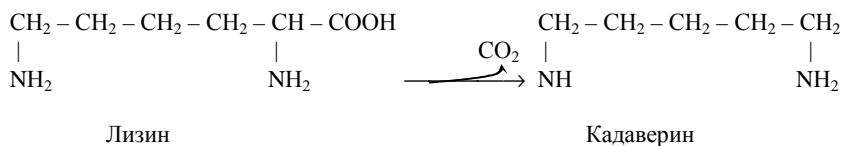
При выделении свободных молекул γ -аминомасляной кислоты из синаптических везикул в синаптическую щель γ -аминобутират, взаимодействуя со специфическими рецепторами на постсинаптической мембране, увеличивает ее проницаемость для ионов хлора, что имеет важное значение в механизме постсинаптического торможения.

Инактивация ГАМК осуществляется путем трансаминирования с α -кетоглутаратом как внутри нейрона (митохондриальная аминотрансфераза), так и межнейрального пространстве (аминотрансфераза постсинаптической мембраны).

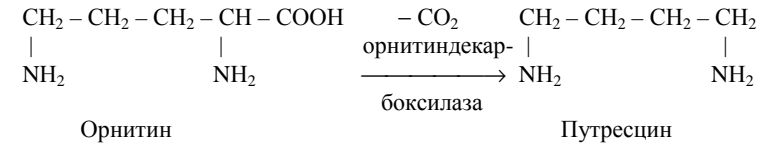
При декарбоксилировании аспаргиновой кислоты образуется β -аланин, который используется в синтезе пантотеиновой кислоты, что играет большую роль в обмене веществ.

Образование полиаминов

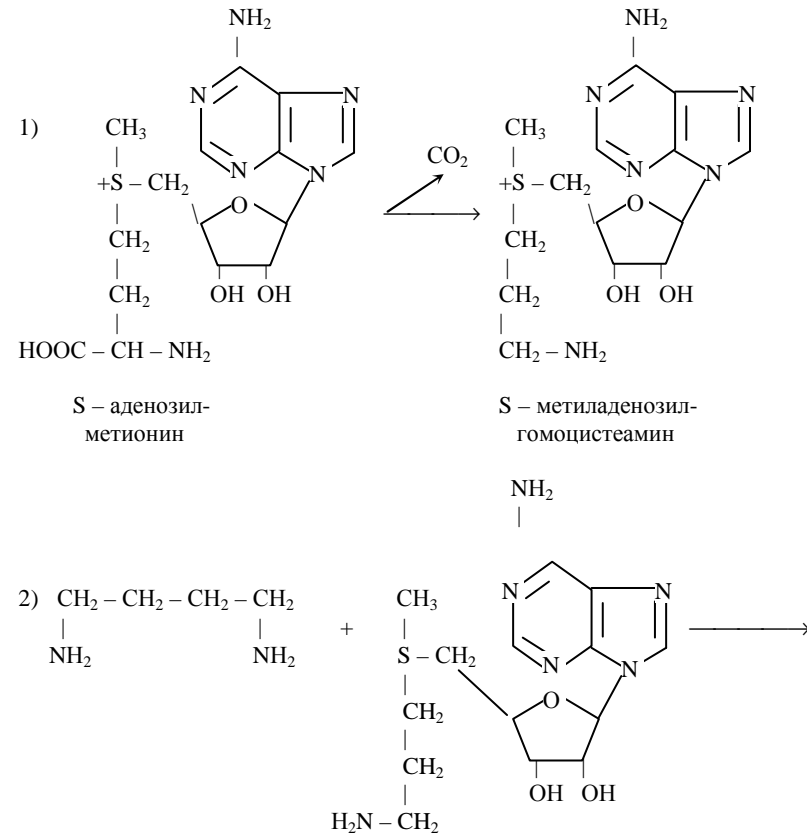
Обнаруженные в рибосомах ядрышка и цитоплазмы алифатические диамины - путресцин, кадаверин и агматин - являются продуктами декарбоксилирования орнитина, лизина и аргинина.

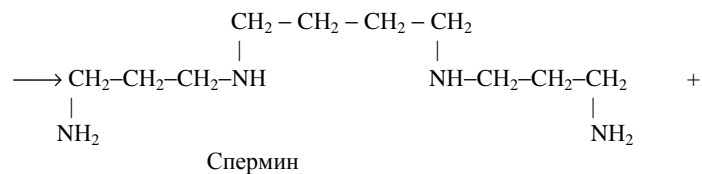
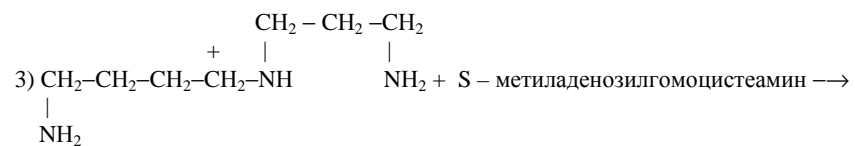
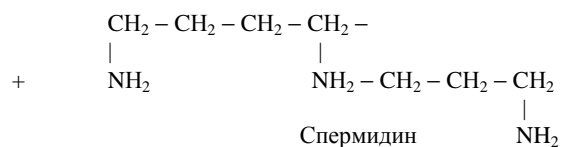
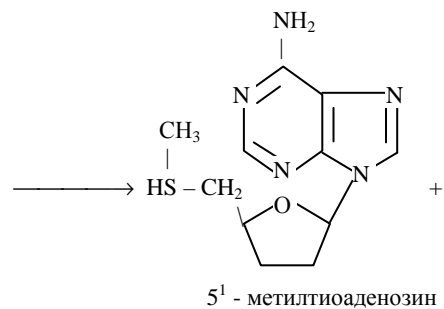


Большое значение в животных тканях имеет тетраметиленамин (путресцин) - продукт декарбоксилирования орнитина.



Путресцин служит исходным соединением для синтеза полиаминов - спермидина и спермина. Вторым компонентом, используемым для синтеза полиаминов, является аминопропильный радикал (NH₂-CH₂-CH₂-CH₂-) S-метиладенозилгомоцистеина, который образуется в процессе декарбоксилирования S-аденозилметионина.





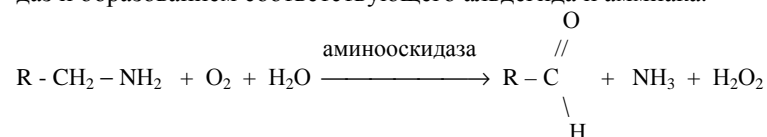
Полиамины - спермин, спермидин, путресцин - локализованы главным образом в ядрах, входят в состав хроматина, играют важную роль в процессах регуляции синтеза нуклеиновых кислот (репликация ДНК, транскрипция), синтеза белков и в процессах пролиферации клеток. Концентрация полиаминов значительно увеличивается в период активного деления клеток и роста тканей.

Распад биогенных аминов

Биогенные амины, даже при весьма малых концентрациях, проявляют высокую фармакологическую активность. Накопление их в организме вследствие образования аминов в больших концентрациях или при нарушении механизмов их инактивации представляло бы серьезную угрозу для нормальной деятельности организма. В организме функционирует ряд механизмов инактивации биогенных аминов:

- 1) окислительное дезаминирование с участием аминоксидаз;
- 2) метилирование по оксигруппе или аминогруппе;
- 3) гидроксילирование и реакции конъюгации (ацетилирование, сульфирование, образование глюкуронидов).

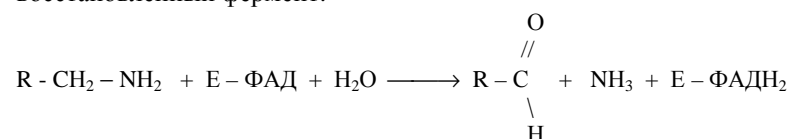
Одним из эффективных путей обезвреживания биогенных аминов является их окислительное дезаминирование с участием аминоксидаз и образованием соответствующего альдегида и аммиака.



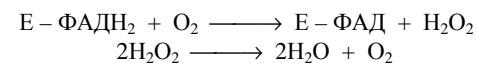
Известны аминоксидазы двух типов: моноаминоксидаза (МАО) - ФАД-содержащий фермент (преимущественно локализуется в митохондриях) и диаминоксидаза (ДАО), коферментом служит пиридоксальфосфат (локализован в цитозоле). МАО инактивирует первичные, вторичные и третичные амины, а ДАО - преимущественно гистамин, путресцин, кадаверин, спермидин и спермин.

Реакции окислительного дезаминирования с участием моноаминоксидаз являются необратимыми.

В первой, анаэробной стадии образуется альдегид, аммиак и восстановленный фермент:



Во второй, аэробной стадии восстановленный фермент окисляется молекулярным кислородом с образованием перекиси водорода, которая расщепляется на воду и кислород в реакции, катализируемой каталазой.



РЕАКЦИИ ПО РАДИКАЛУ ОСОБЕННОСТИ ОБМЕНА ОТДЕЛЬНЫХ АМИНОКИСЛОТ

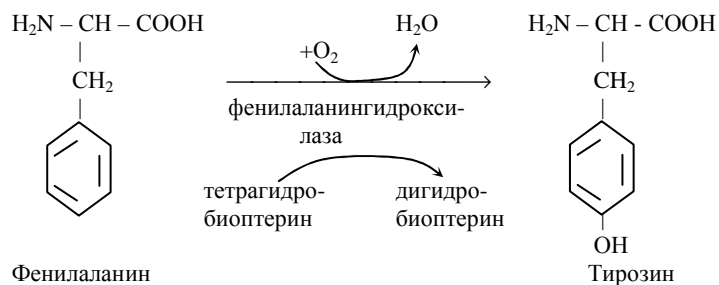
В процессе обмена аминокислот, наряду с реакциями дезаминирования и декарбоксилирования, наблюдается ряд реакций по их радикалу - части молекулы аминокислоты, которая не принимает участия в формировании остова полипептидной цепи. По своей химической природе радикалы аминокислот исключительно разнообразны, что служит основой многообразия присущих им химических реакций.

Важнейшими реакциями превращения аминокислот, протекающих с видоизменением радикалов, являются окислительно-восстановительные, диметилирования и трансметилирования, β -декарбоксилирования – реакции, которые ведут к преобразованию одних аминокислот в другие, а также к образованию веществ сильного физиологического действия.

Реакции по радикалу, сочетающиеся с реакциями декарбоксилирования, трансаминирования и дезаминирования, лежат в основе специфических путей обмена аминокислот, образования строительных блоков клеточных структур и биомолекул: гормонов, медиаторов, витаминов, нуклеотидов, коферментов, пигментов, порфиринов, т.е. веществ, каждое из которых играет какую-нибудь важную биологическую роль.

Фенилаланин и тирозин

Фенилаланин является предшественником тирозина. Реакция превращения фенилаланина в тирозин катализируется фенилаланин-4-монооксигеназой, локализованной в основном в эндоплазматическом ретикулуме гепатоцитов.

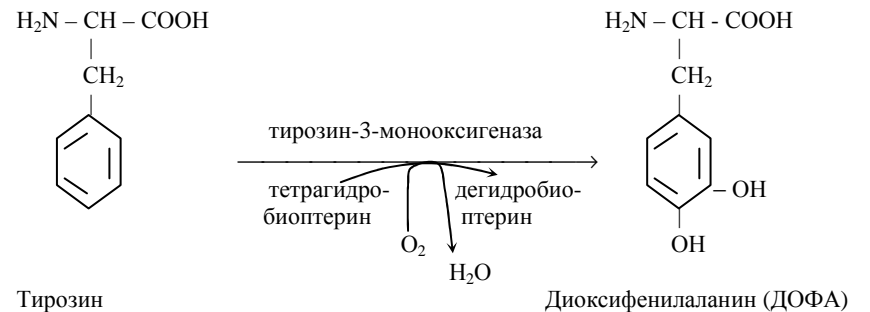


При наследуемом нарушении синтеза фенилгидроксилазы печени имеет место блокада превращения фенилаланина в тирозин, что ведет к увеличению концентрации фенилаланина в организме и превращению его в фенилпировиноградную кислоту, которая вследствие высокой токсичности, особенно для мозга, ведет к нарушению развития и слабоумию (фенилпировиноградная олигофрения).

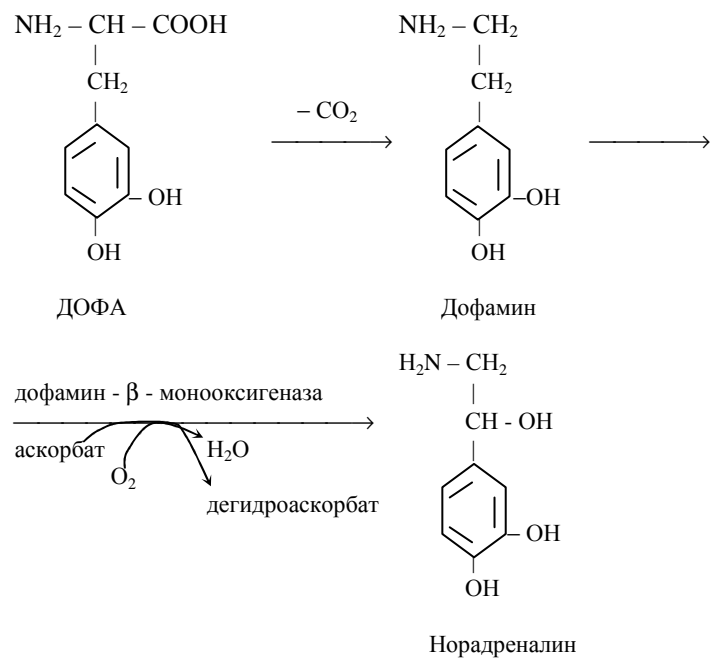
Тирозин является N-концевой аминокислотой пентапептидов-метионин-энкефалина и лейцин-энкефалина, обладающих выраженной опиатоподобной активностью. Тирозин служит предшественником катехоламинов, гормонов щитовидной железы (тироксин и трийодтиронин) и пигмента меланина.

В клетках головного мозга при декарбоксилировании тирозина образуется тирамин, биологическая роль которого остается неясной. Полагают, что тирамин и его производные, освобождаясь из синаптических везикул, блокируют рецепторные участки истинных медиаторов - катехоламинов и серотонина.

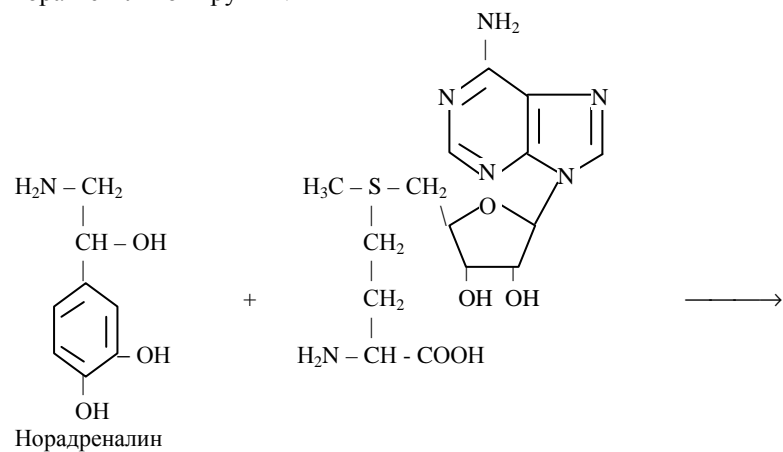
В нервной ткани и мозговом веществе надпочечников тирозин гидроксилируется. Реакция гидроксилирования катализируется специфической тирозин-3-монооксигеназой, коферментом которой служит тетрагидробиоптерин.

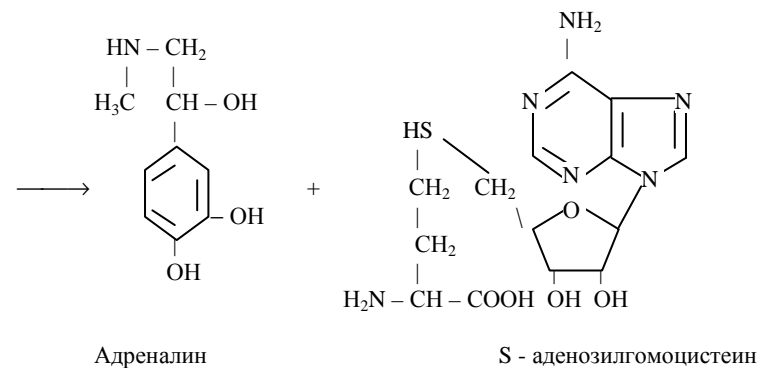


Из диоксифенилаланина в процессе реакции декарбоксилирования образуется дофамин, который при участии фермента дофамин-β-монооксигеназа, кофактором которого является аскорбиновая кислота (витамин "С"), превращается в норадреналин.



Превращение норадреналина в адреналин в процессе метилирования по аминогруппе осуществляется при участии фенилэтанол-амин-N-метилтрансферазы с использованием S-аденозилметионина как донора метильной группы.





Триптофан

В составе большинства белковых молекул содержится относительно небольшое число остатков триптофана. Он входит в состав активного центра некоторых пиридинзависимых (НАД) дегидрогеназ, он является предшественником ряда важных биологически активных веществ - серотонина, триптамина, мелатонина (5-метоксиацетилсеротонина). В организме более 95% триптофана окисляется по кинорениновому пути и 1% по серотониновому.

Распад триптофана осуществляется в основном в печени. Из промежуточных продуктов катаболизма триптофана гидрокси-антранилата синтезируется никотиновая кислота (вит. РР). Однако синтез витамина в организме ограничен.

Серотонин в организме подвергается окислительному дезаминированию с образованием индолилуксусной кислоты, которая выводится с мочой. При поражениях кишечника злокачественными карциноидами значительная доля триптофана (50-60%) окисляется по серотониновому пути.

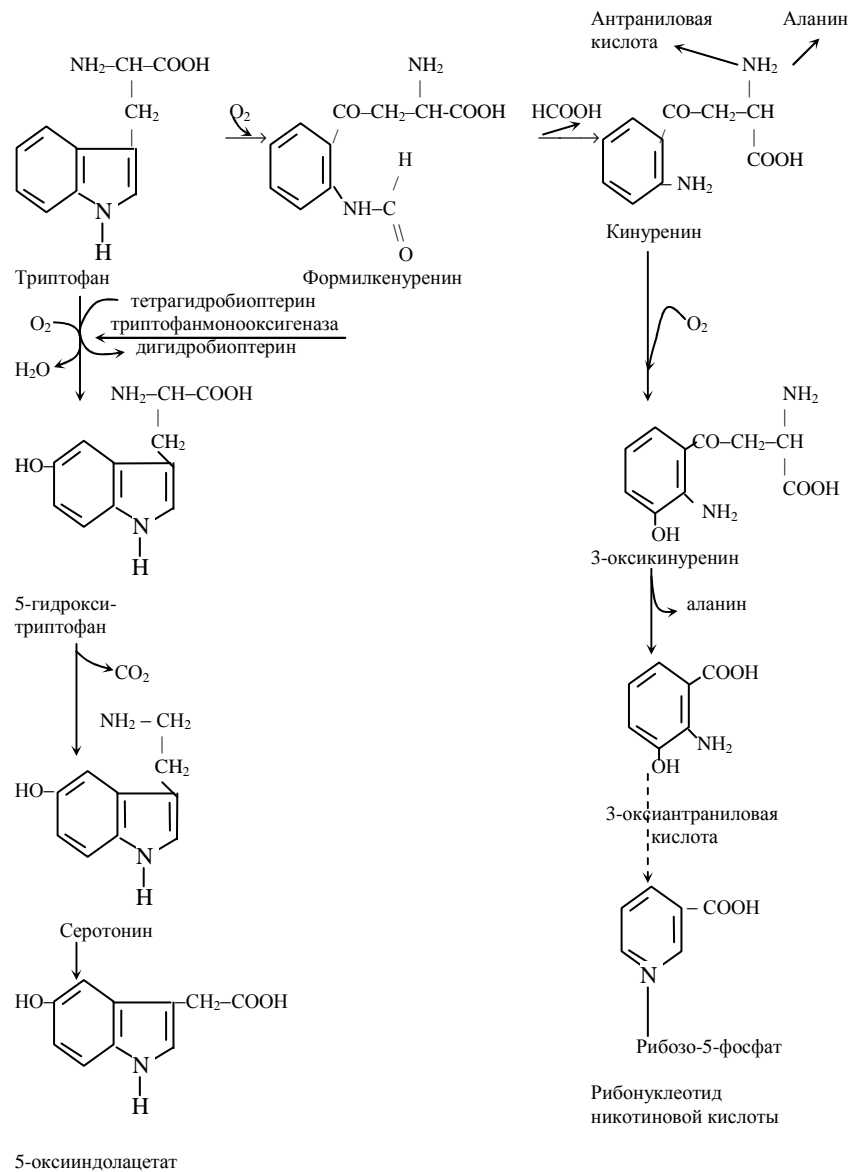


Рис. 38. Метаболические превращения триптофана.

Глицин, серин и треонин

Эти аминокислоты весьма схожи в своем распаде. Кроме того, серин и глицин взаимосвязаны в реакциях взаимопревращения с участием тетрагидрофолат- и пиридоксальзависимых ферментов.

Серин относится к числу аминокислот с незаряженными полярными радикальными группами - полярность обусловлена гидроксильной группой.

Ряд гидролитических ферментов - "сериновых ферментов" в активном центре содержит реакционноспособный остаток серина, нуклеофильная группа которого атакует субстрат по его алкоксикислороду, к ним относятся химотрипсин, фибринолизин, ацетилхолинэстераза, панкреатические триацилглицерол - лиаза и фосфолипаза A₂.

В ацетилхолинэстеразе, фосфоглюкомутазе, гликоген-фосфорилазе, триацилглицерол-липазе активный остаток серина в ферментах находится в фосфорилированной форме. Фосфосерин содержится в фосфопротеинах - казеиногене и пепсине. Гидроксильная группа серина используется для образования O-гликозидной связи с гликозидным гидроксильным N-ацетилгалактозамина или ксилозы. За счет гидроксильных групп остатка серина полипептидная цепь в ацилпереносящем белке (АПБ) ковалентно связана с простетической группой - 4-фосфопантатеином.

Углеродный скелет серина и его аминокислотная группа используется для синтеза цистеина. В ходе серин-гидроксиметилтрансферазной реакции серин превращается в глицин. Образующийся при этом N⁵, N¹⁰-метилен-ТГФК поступает в пул одноуглеродных фрагментов и может использоваться в различных синтезах.

Серин является структурным элементом фосфатидилсеринов. Синтез их возможен лишь путем замещения этаноламина серином в фосфатидилэтианоламинах. Серин подвергается декарбоксилированию с образованием этаноламина лишь в составе соответствующих фосфолипидов. Взаимодействуя с пальмитальдегидом, образует сфингонин, который подвергаясь дегидрированию, превращается в сфингозин, в свою очередь, являющегося родоначальником сфинголипидов.

Глицин - простейшая из аминокислот, у которой радикал представлен атомом водорода. Тем не менее, он в обмене веществ выполняет одну из главных ролей. Представляя третью часть аминокислотного состава коллагена, глицин определяет его структуру и свойства. Глицин в форме глицинамида содержится в молекулах окситоцина, вазопрессина и люлиберина.

Глицин входит в состав глутатиона, а также пентапептидов метионин-энкефалинов и лейцин-энкефалинов, обладающих опиоидоподобной активностью. Он является исходным продуктом синтеза креатина,

пуриновых оснований, гема, желчных кислот и многих других соединений.

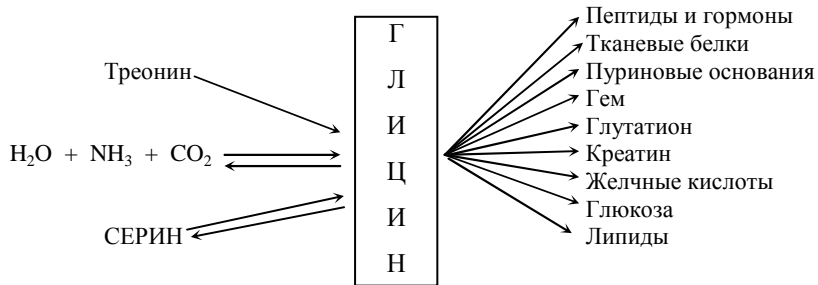
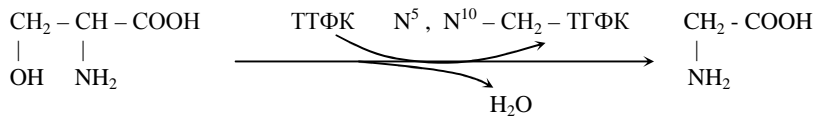
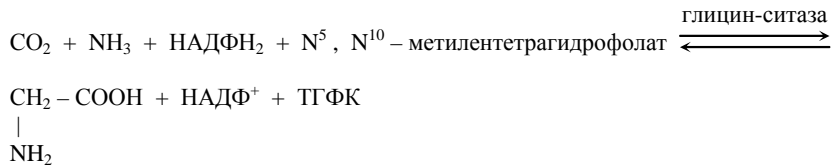


Рис. 39. Метаболические превращения глицина.

Синтез глицина осуществляется различными путями. Предшественниками глицина являются серин и треонин. Образование глицина из серина происходит в ходе серин-гидроксиметилтрансферазной реакции с участием пиридоксальфосфата в качестве кофермента и ТГФК (тетрагидроfolата) акцептора метиленовой группы.



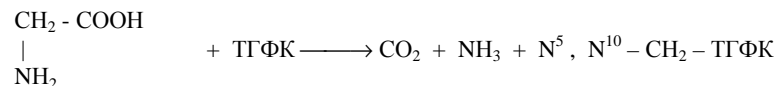
Синтез глицина осуществляется также в результате конденсации аммиака и углекислого газа с использованием $\text{N}^5, \text{N}^{10}$ -метилентетрагидроfolата.



Часть глицина образуется в процессе распада холина.

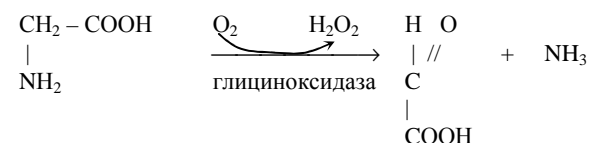
Распад глицина. Образование одноуглеродных групп

Основным путем катаболизма глицина в животных тканях является его деградация на два углеродных фрагмента (CO_2 и $\text{N}^5, \text{N}^{10}$ -метилентГТФК), аммиак и восстановленный эквивалент - НАДН_2 .

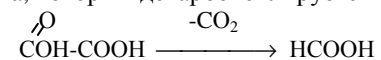


Реакция катализируется митохондриальной глицеринрасщепляющей ферментной системой, состоящей из 4-белков-ферментов: пиридоксальзависимой декарбоксилазы (Р-белок), Н-белка, содержащего липоевую кислоту, Т-белка (ТГФК-зависимый) и липоамиддегидрогеназы (L-белок). Образование активного одноуглеродного фрагмента в форме $\text{N}^5, \text{N}^{10}\text{-CH}_2\text{-ТГФК}$ в процессе расщепления глицина играет ключевую роль в реакциях синтеза метионина, пуриновых нуклеотидов, дезокситимидинмонофосфата и других соединений.

В пероксисомах печени и почек в результате окислительного дезаминирования под действием специфического флавопротеида - глициноксидазы - глицин превращается в глиоксилат.

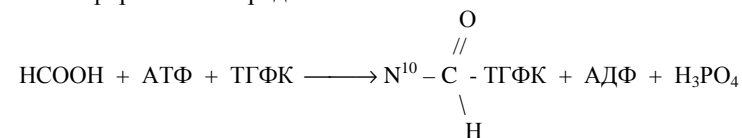


Гипоксилат может образоваться также путем трансаминирования с 2-оксоглутаратом или пируватом. Далее глиоксилат окисляется до оксалата, который декарбоксилируется и превращается в формиат:



Образовавшаяся муравьиная кислота при участии НАДФН₂ и ТГФК подвергается восстановлению в $\text{N}^5, \text{N}^{10}\text{-CH}_2\text{-ТГФК}$, который служит донором оксиметильной группы в реакции взаимопревращения глицина и серина, в реакциях метилирования гомоцистеина, образования α-тимидиновой кислоты, пуриновых нуклеотидов и других соединений.

Муравьиная кислота в реакции с ТГФК и АТФ расщепляется с образованием формильного радикала.



Одноуглеродный фрагмент, переносимый тетрагидрофолиевой кислотой, связывается с реакционноспособной частью молекулы ТГФК - атомом азота N^5 или N^{10} , или с обеими. Одноуглеродные группы, переносимые ТГФК, могут иметь три степени окисления. Наиболее восстановленная метильная группа (-CH₃), промежуточная - метиленовая (-CH₂-) и наиболее окисленные - формильная (-C=O), формимильная (-CH=NH) и метенильная (-CH=).

Одноуглеродные производные N^5 , N^{10} -метилен-ТГФК и N^{10} -формил-ТГФК, образовавшиеся в процессе расщепления глицина и формиата, подвергаются взаимопревращениям.

N^5 , N^{10} -метилен-ТГФК может быть восстановлен до N^5 -метил-ТГФК или окислен до N^5 , N^{10} -метенил-ТГФК. N^5 , N^{10} -метенил-ТГФК может превратиться в N^{10} -формил-ТГФК и N^5 -формиминотГФК.

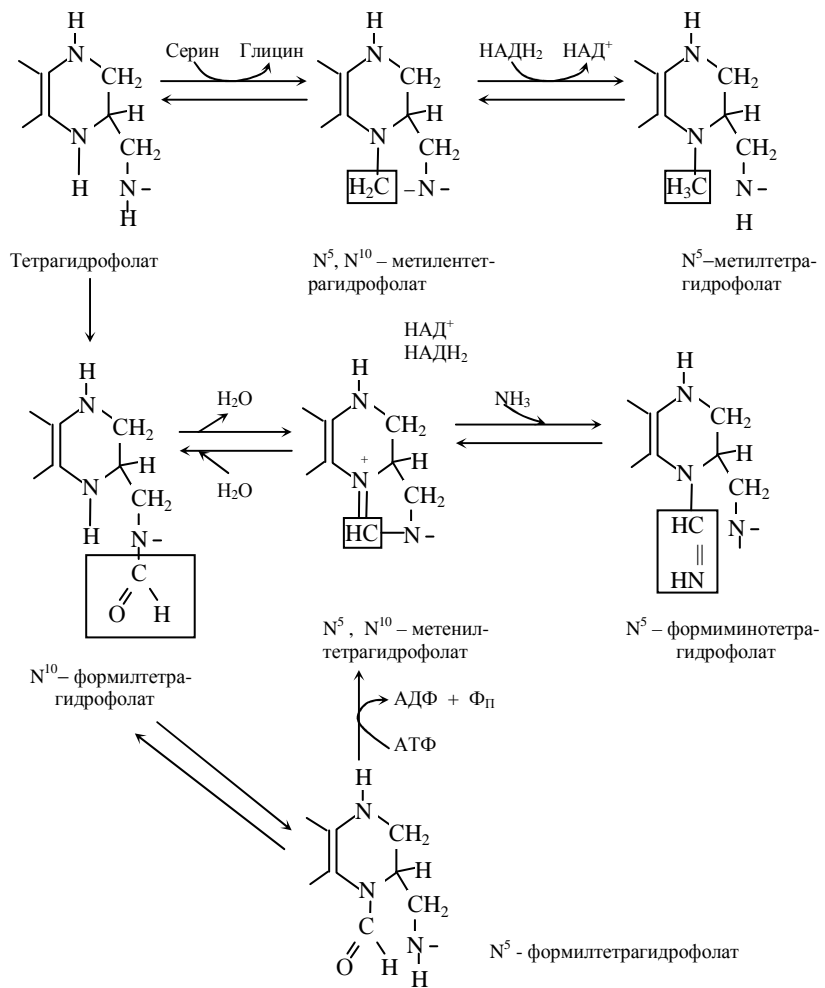
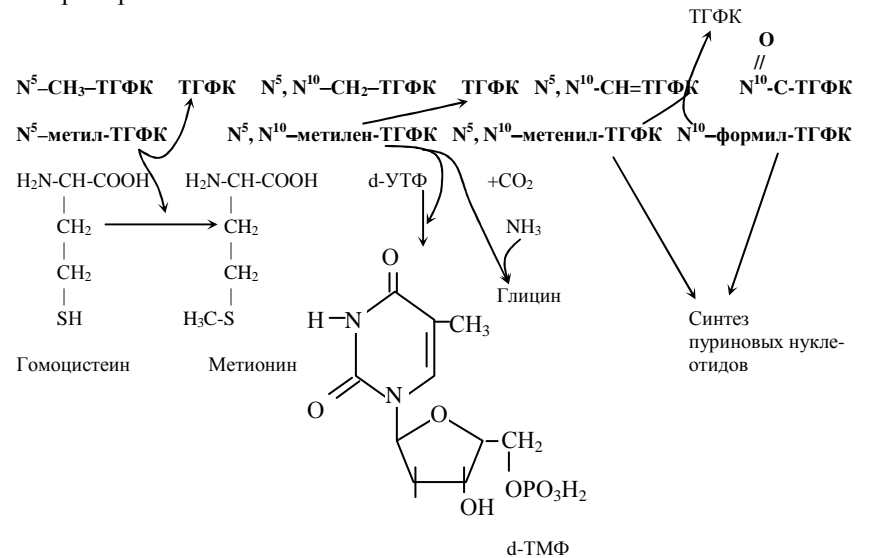


Рис. 40. Взаимопревращения одноуглеродных фрагментов, присоединенных к тетрагидрофолату.

Одноуглеродные производные ТГФК служат донором одноуглеродных фрагментов в самых различных биосинтетических реакциях. Например:



Цистеин и метионин

Цистеин и метионин относятся к группе серосодержащих аминокислот, образующих активные центры ферментов, гормонов, рецепторов и участвующих в многочисленных метаболически взаимосвязанных процессах.

Цистеин благодаря наличию нуклеофильной сульфгидрильной группы отличается исключительно высокой реакционной способностью. Наличие его молекул в структуре полипептидов играет существенную роль в формировании третичной структуры белка. Сульфгидрильная группа может окисляться с образованием дисульфидной связи, которые, стабилизируя третичную структуру ферментов, определяют конфигурацию активного центра и, следовательно, их каталитическую активность. Дисульфидные мостики обуславливают функциональную активность инсулина, кортикотропина, вазопрессина, окситоцина и ряда других соединений.

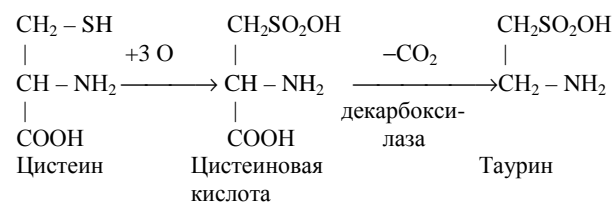
Сульфгидрильные группы остатков цистеина входят в состав активного центра ряда оксидоредуктаз (НАД-зависимые дегидрогеназы - глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа, алкогольдегидрогеназа) и энзи-

мов других классов (фруктозодифосфатлиаза). Цистеин - это составная часть трипептида глутатиона, одного из кофакторов антиоксидантной системы, восстановления дегидроаскорбиновой кислоты в аскорбиновую.

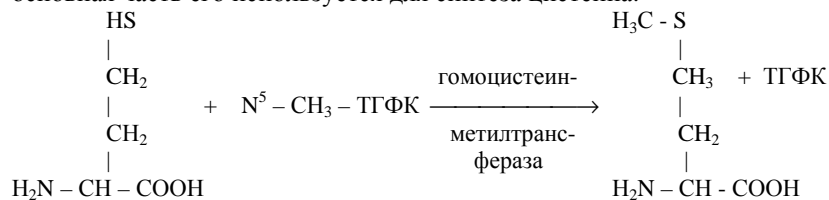
Под действием глутатионинсулинтрансдегидрогеназы, где -SH группа глутатиона - донор водородных атомов, происходит разрыв дисульфидных связей между двумя полипептидными цепями молекулы инсулина и инактивация гормона.

Производные цистеина - тиоэтанолламины - представляют функционально активные группировки коэнзима А и ацилпереносящего белка (АПБ).

Таурин (производное цистеина) входит в состав парных желчных кислот (таурохолевая и тауродезоксихолевая), которые играют большую роль в процессе ферментативного расщепления жиров и всасывания продуктов их гидролиза в кишечнике. Таурин образуется в результате декарбоксилирования цистеиновой кислоты - продукта окисления цистеина в тканях.



Наиважнейшее значение метионина в метаболизме обусловлено тем, что, являясь источником метильной группы в форме S-аденозилметионина, он участвует в реакции трансметилирования. В этих реакциях метильная группа с помощью специфических метилтрансфераз передается на молекулу акцептора. При этом S-аденозилметионин превращается в S-аденозилгомоцистеин. Гомоцистеин, образующийся только из метионина, в дальнейшем служит источником серы для цистеина либо в ходе реакции трансметилирования с N⁵-метил-ТГФК превращается в метионин. Следует отметить, что этот путь регенерации метионина из гомоцистеина в организме млекопитающих не столь значителен вследствие низкого содержания свободных молекул гомоцистеина, так как основная часть его используется для синтеза цистеина.



Промежуточным переносчиком метильной группы в этой реакции служит метилкобаламин - производное витамина В₁₂.

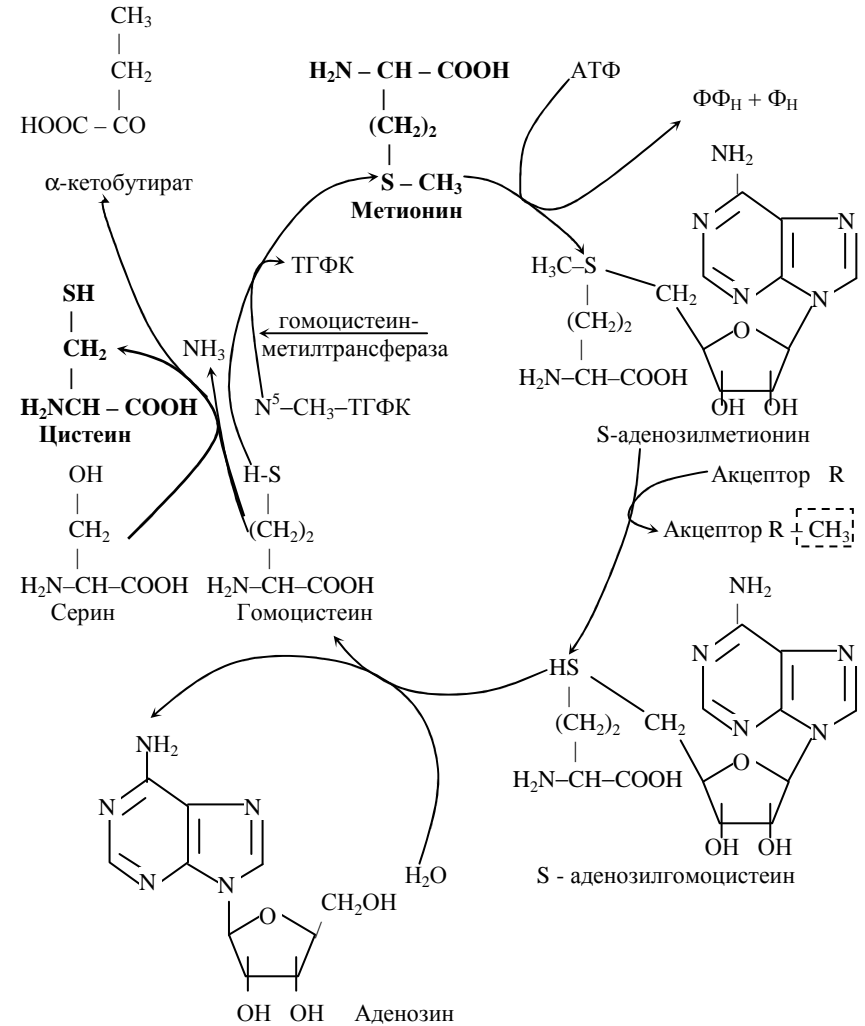
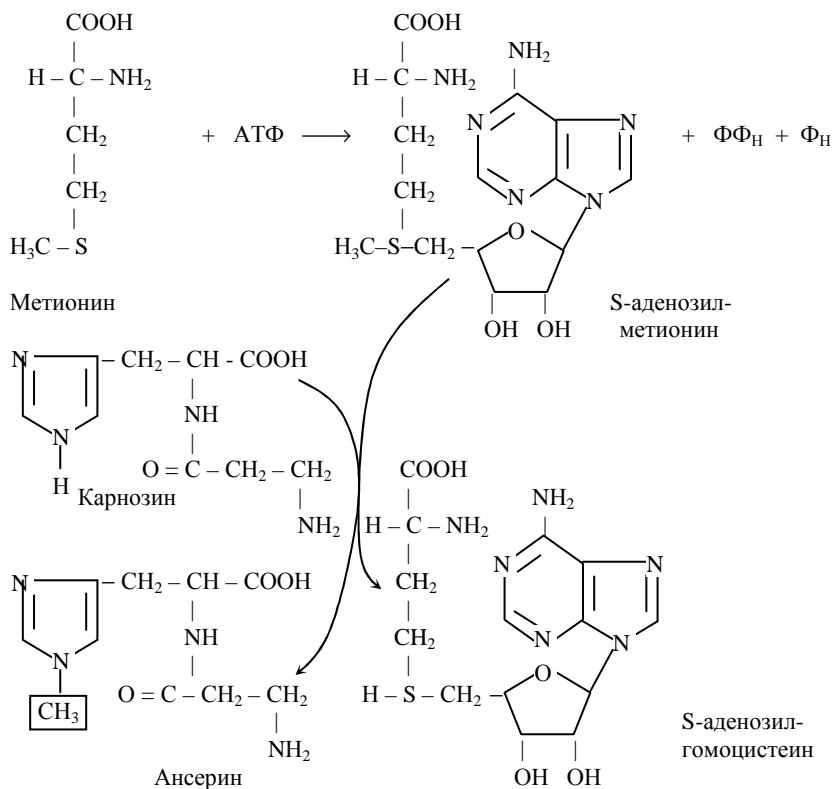


Рис. 41. Метаболический цикл метионина и образование цистеина.

Трансметилирование является одним из этапов синтеза адреналина, креатина, фосфатидилхолина, ансерина. Реакции трансметилирования катализируются специфическими метилтрансферазами, донором метильной группы служит S-аденозилметионин. Он синтезируется под действием метионин-аденозилтрансферазы из метонина и АТФ: метильная группа метионина активируется под действием положительного заряда соседнего атома серы, вследствие чего ее реакционная способность значительно выше, чем у N⁵-метилтетрагидрофолата, и поэтому S-аденозилметионин является основным донором метильных групп в большинстве процессов синтеза.

Ниже приведена схема трансметилирования в реакции образования ансерина.

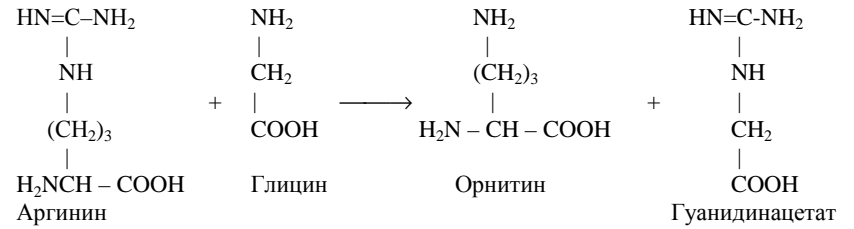


Карнозин и ансерин - специфические азотистые вещества скелетной мускулатуры позвоночных, стимулируя эффективность работы

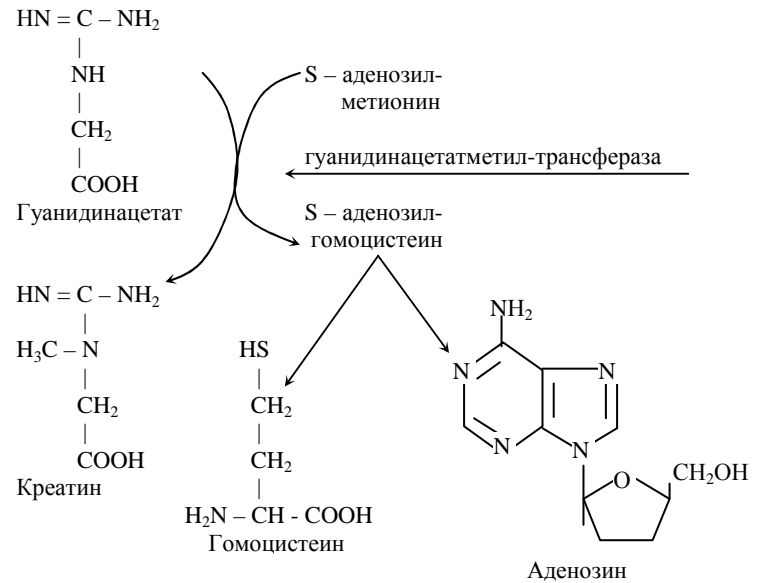
ионных насосов мышечной клетки, увеличивают сниженную утомлением амплитуду мышечного сокращения.

Биосинтез креатина - еще один пример, где реакция трансметилирования является одним из этапов в образовании вещества, играющего важную роль в обеспечении работающей мышцы энергией АТФ.

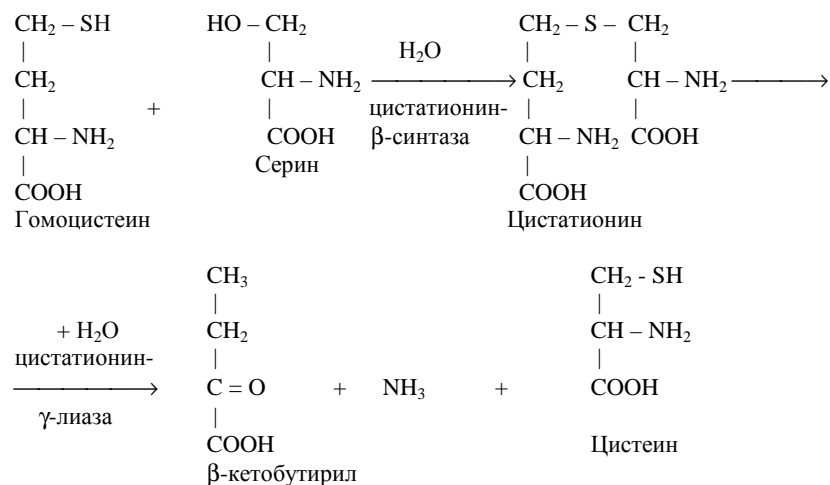
В синтезе креатина участвуют почки и печень. В почках образуется гуанидинуксусная кислота при участии глицинамидоинтрансферазы.



В печени гуанидинацетат в процессе метилирования превращается в креатин



Основная часть гомоцистеина используется для синтеза цистеина, где гомоцистеин является поставщиком серы, а углеродная часть цистеина образуется из серина:



Цистатионин-β-синтаза и цистатионин-γ-лиаза в качестве кофермента содержат пиридоксальфосфат.

Метилирование является важнейшим механизмом конъюгации аминов, фенолов и тиоловых соединений. Образуются N-, O- и S-метилпроизводные. Примером O-метилирования может служить метилирование адреналина и норадреналина с образованием 3-метоксиадреналина и 3-метоксинорадреналина.

Метилированию с помощью S-аденозилметионина могут подвергнуться гуанидиновая группировка аргинина, имидазольное кольцо гистидина, остатки аминокислот в N-колнцевом положении полипептидной цепи в ходе ее постсинтетической модификации. В процессе созревания тРНК с помощью специфических метилтрансфераз, использующих S-аденозилметионин, происходит метилирование некоторых нуклеотидов, причем не только их основания, но и свободный гидроксил рибозы. В результате образуются следующие нуклеозиды: N-метиладенозин, 2-метиладенозин, N⁶-метиладенозин, N-метилгуанозин, N³-метилцитидин и многие другие (источником метильной группы тимина служит N⁵, N¹⁰-метилен-ТГФК).

Дикарбоновые аминокислоты и их амиды

Глутаминовая и аспаргиновая кислоты и их амиды - глутамин и аспаргин - занимают ключевую роль не только в интеграции азотистого обмена в организме, но и в обмене углеводов и липидов.

Аспаргат, наряду с глутаминовой кислотой, входит в состав кислых белков, к которым, в частности, относится пепсин. Аспарагино-

вая кислота принимает непосредственное участие в синтезе пиримидинового кольца в составе пиримидиннуклеотидов, аминогруппа аспартата служит источником N-пуринового гетероцикла, а также б-аминогруппы аденозина.

В процессе протетической модификации полипептидной цепи в ткани мозга может происходить N-ацелирование аспарагиновой кислоты. Свободная карбоксильная группа аспарагиновой кислоты входит в состав активного центра некоторых ферментов, например, ацетилхолинэстеразы. Аспартат принимает непосредственное участие в орнитинном цикле мочевинообразования, биосинтезе карнозина и ансерина. Образующийся в процессе трансаминирования аспартата оксалоацетат является ключевым интермедиатом цикла трикарбоновых кислот, и ключевым субстратом в биосинтезе глюкозы. При взаимодействии с аммиаком в результате аспарагинсинтетазной реакции аспартат превращается в аспарагин.

В гликопротеидах амидная группа аспарагина может быть использована для образования гликозиламидной связи с C¹ N-ацетилглюкозамина.

Глутаминовая кислота

В значительно высоких концентрациях содержится в составе белков нервной и мышечной тканей, выполняющих специфические функции, входит в состав высоко активного трипептида глутатиона. В белках свертывающей системы крови глутамат подвергается дополнительному карбоксилированию по γ -карбоксильной группе, что повышает способность белков к связыванию ионов кальция. Свободная карбоксильная группа глутамата – один из участков некоторых ферментов, например, ацетилхолинэстеразы. Глутаминовая кислота играет важную роль в азотистом обмене: является источником обеих аминогрупп мочевины, служит источником аминогруппы при синтезе заменимых аминокислот.

При декарбоксилировании глутамата в клетках головного мозга образуется γ -аминомасляная кислота (ГАМК) - медиатор нервной системы. В клетках мозга глутаминовая кислота в дополнение к глюкозе служит энергетическим материалом. Выступая в роли акцептора аммиака, в глутаминсинтетазной реакции глутаминовая кислота превращается в глутамин. Эта реакция, особенно в головном мозгу, играет ключевую роль в связывании и транспорте аммиака, в регуляции кислотно-щелочного равновесия. Глутамин является незаменимым источником азота в ряде синтезов, в частности, в биосинтезе пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов, аминсахаров и других соединений. В почечных канальцах свободный аммиак, образующийся в результате глутаминовой реакции, используется для образования аммонийных солей (рис. 42).

Глутаминовая кислота и продукты ее окислительного дезаминирования - α -кетоглутарат - имеют большое значение во взаимосвязи аминокислотного и углеводного обмена.

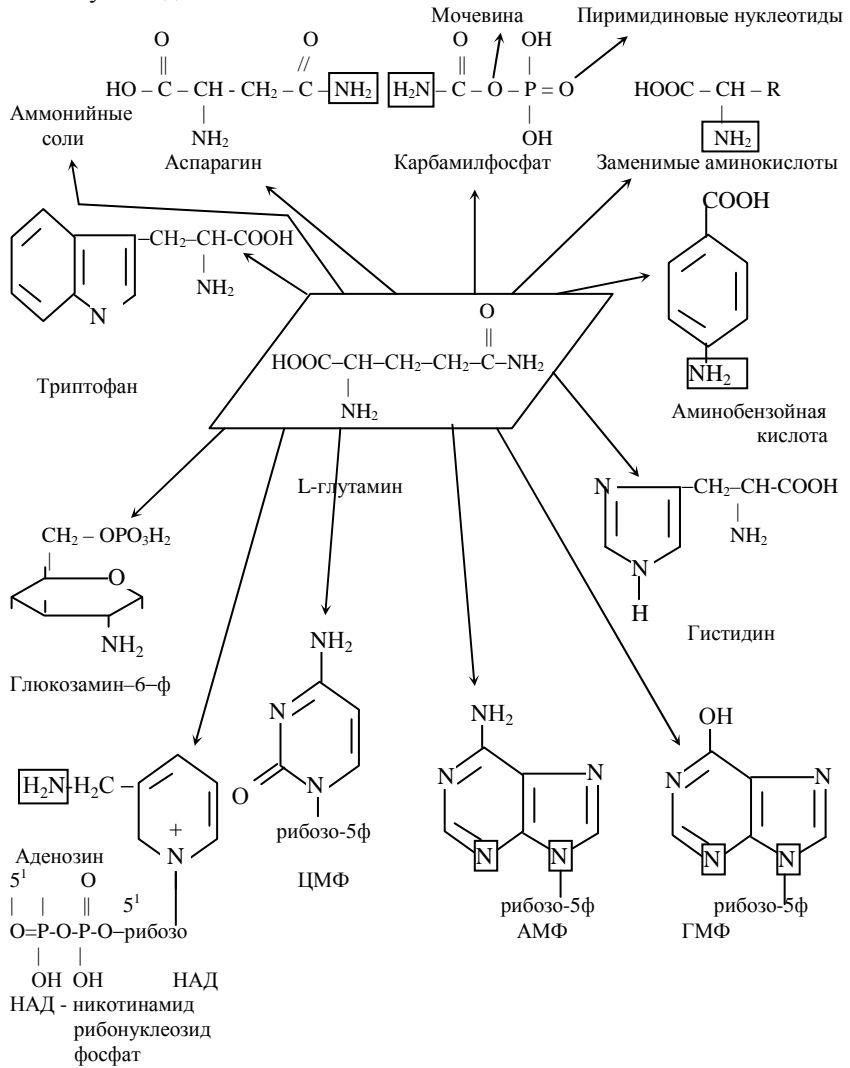


Рис. 42. Использование амидного азота глутамин для синтеза различных соединений в организме.

Глутаминовая кислота как медиатор

Глутаминовая кислота является основным медиатором в составе ЦНС и представлена высокой концентрацией в нервной ткани (10 мМ), при этом нейротрансмитерный пул глутамата немного меньше метаболического, что обусловлено системой компартментации нейронов и разделения метаболического и нейротрансмитерного пула глутамата. Глутаматергические пути передачи информации, при участии глутаминовой кислоты представлены в более чем 40 % клеток мозга. Глутамат является основным медиатором в большом количестве нервных путей – кортикостриатных, кортикоталамических, кортикофугальных волокон, а также волокон, проецирующихся в другие области, включая обонятельные бугорки, верхние холмики пластинки четверохолмия, вентральное поле покрышки, красные ядра, черную субстанцию, ядра моста и спинной мозг. Глутамат является основным медиатором в кортикокортикальных путях и путях, проходящих через мозолистое тело (образованы нейронами II и III слоев коры), а также всех входящих и выходящих нервных путей гиппокампа.

Обмен информацией между нейронами обеспечивается множеством механизмов, в которых участвует глутамат.

В глутаматергических нейронах обнаружено пять основных классов рецепторов глутамата.

Все известные глутаматные рецепторы по своему функциональному значению делятся на два типа – ионотропные и метаботропные.

Рецепторы глутамата получили свое название от агонистов, вызывающих их селективную активность:

1. NMDA (N – метил-D-аспартат);
2. AMPA (альфа-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксозол-пропионат);
3. каинат;
4. L-AP4 (L-2-амино-4-фосфобутират);
5. ASPA (транс-1-аминоциклопептон-1,3-дикарбоксилат).

NMDA, AMPA и каинатные рецепторы – ионотропные и связаны с ионными каналами.

L-AP4 и ASPA – метаботропные рецепторы, сопряженные с G-белками.

Ионотропные рецепторы активируют каналы, которые формируют достаточно быстрые возбуждающие потенциалы. Располагаются они на синаптической мембране принимающего возбуждение нейрона.

Деполаризация мембраны, связанная с активацией ионотропных рецепторов (НМДА и АМРА), приводит к открытию потенциал-зависимых Ca^{2+} каналов и увеличению концентрации внутриклеточного Ca^{2+} . Ионы Ca^{2+} при активации рецептора глутамата выступают в роли вторичного посредника.

Метаботропные рецепторы подразделяются на несколько подтипов, отличающихся между собой набором входящих в них белков, а также мембранных белков – мишеней, активность которых они регулируют.

Активация L-AP4 приводит к усилению гидролиза ц-ГМФ и блокаде входящих ионных токов, а активация АСДР – рецепторов вызывает накопление инозитол-фосфатов диацил-глицерина и выход Ca^{2+} из внутриклеточных депо.

Активация метаботропных рецепторов, которые через G-белок активируют фосфолипазу С, сопровождается образованием инозитол-1,4,5-трифосфата, который освобождает Ca^{2+} из внутриклеточных депо.

Метаботропные рецепторы расположены как на мембранах передающих, так и принимающих нейронов. Активация метаботропных рецепторов стимулирует функцию ионных каналов, зависимых от ионотропных рецепторов, ускоряя или замедляя их работу в десятки раз.

Все рецепторы обладают различным сродством к глутамату, поэтому их активация в нейроне зависит от скорости его высвобождения из глутамат-рецепторного комплекса. Таким образом, какой тип глутаматных рецепторов активируется и на какое время – зависит от характера возбуждения и изменения концентрации свободного глутамата в межсинаптическом пространстве.

Снижение возбуждения глутаматных рецепторов обеспечивается обратным захватом медиатора в нервные клетки. Этот механизм автоматически включается как только в межнейральном пространстве повышается концентрация глутаминовой кислоты.

Управляет этим процессом градиент ионов натрия на клеточной мембране, направленный внутрь нейрона и обусловленный работой Na^+ , K^+ - АТФаз и специальных белков-переносчиков комплекса Na^+ с глутаматом.

Эффективность обратного захвата нервными клетками зависит от величины ионного градиента и целостности мембраны.

Возбуждение ионотропных рецепторов под воздействием глутамата в нормальных условиях длится 10 мс. За этот короткий промежуток времени концентрация свободного глутамата в межклеточном пространстве снижается до исходного уровня за счет его обратного

транспорта в клетки. Мембрана принимающего информацию нейрона успевает трансформировать локальное возбуждение в ряд биохимических реакций – увеличению внутриклеточной концентрации Ca^{2+} , что в свою очередь вызывает активацию протеинкиназ, фосфолипаз, протеиназ, нитроксидсинтетазы (НОС), активации митохондриальных функций и образованию свободных радикалов. Эти реакции и продукты реакций, в частности свободные радикалы, в минимальных концентрациях необходимы для нормальной работы клеток. Активация рецепторов глутамата вследствие нарушения ионного градиента, целостности мембран, избыточного накопления количества медиатора в межнейральном пространстве вызывает активацию процессов образования высокотоксических форм кислорода, увеличение продукта оксида азота II (нитроксид, NO). Избыточное накопление медиатора в области поврежденных клеток вызывает также возбуждение соседних клеток, деятельность которого уже не контролируется. Избыточная активация рецепторов аминокислот усиливающих образование высокотоксичных форм кислорода и нитроксида (NO) включает механизм апоптоза. В ходе эксайто-токсического повреждения нейронов активируются процессы, вовлекающие высокотоксичные формы кислорода, таких как гидроксил (-OH) и супероксид O_2^- – радикалы, а также нитроксид (NO). Гидроксил-радикал и нитроксид реагирует с большой скоростью и сродством почти со всеми молекулами, находящимися в живой клетке, в частности, вызывая химическое повреждение дезоксирибозы, пуриновых и пиримидиновых оснований, мембранных липидов, что приводит к каскаду реакций, вызывающих повреждение митохондриальной электронтранспортной системы, нарушению внутриклеточного гомеостаза Ca^{2+} , генетическим повреждениям, индукции протеаз, увеличению перекисидации липидов мембран и в финале – смерть клетки.

Гистидин

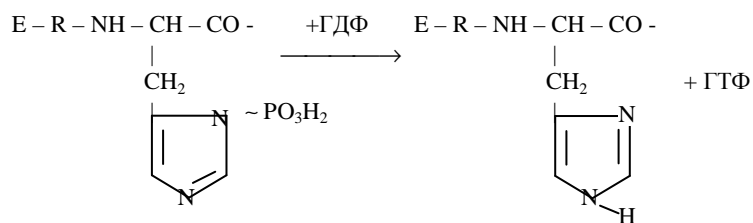
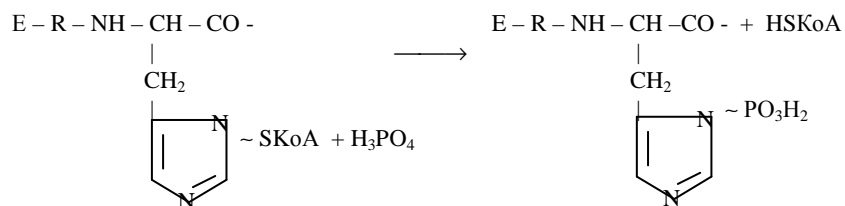
Относится к аминокислотам с положительно заряженными радикалами за счет имидазольной группы.

В процессе постсинтетической посттрансляционной модификации полипептидной цепи может происходить N-ацетилирование остатков гистидина, а также его фосфорилирование или метилирование с образованием 3-фосфогистидина и 3-метилгистидина.

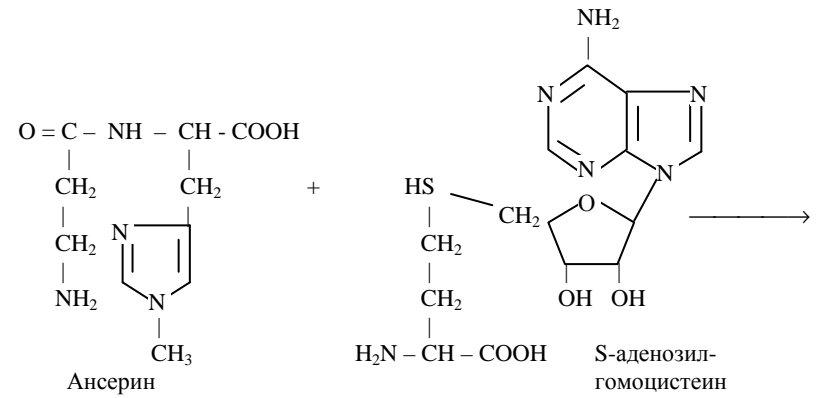
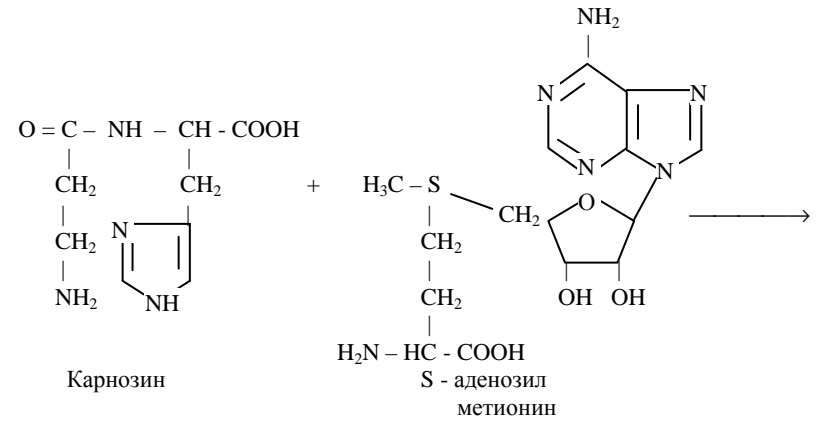
В значительном количестве гистидин содержится в гемопротеидах. Координационные связи, возникающие между железом гема и атомами азота гистидиновых остатков (Гис 87 α -субъединицы и Гис 92 β -

субъединицы), играют существенную роль в присоединении гема к белковому компоненту. В структуре оксигемоглобина остатки гистидина (Гис 58 α -субъединицы и Гис 63- β -субъединицы) принимают участие в связывании кислорода.

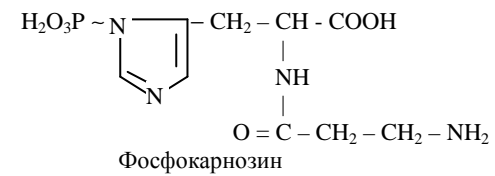
Гистидин входит в состав активного центра многих ферментов. Особенности строения имидазольного кольца объясняют важную роль гистидина в некоторых ферментативных реакциях, в частности его способность осуществлять за счет "пиррольной" NH-группы кислотный и за счет "пиримидинового" атома азота основной катализ. В состав активных центров химотрипсина и панкреатической фосфолипазы A₂, наряду с гидроксилом серина, входит имидазольная группа гистидина; рибонуклеаза содержит два активных остатка гистидина. Ряд ферментов осуществляет перенос фосфатных групп за счет фосфорилирования и дефосфорилирования остатков гистидина. Так, в ходе субстратного фосфорилирования, осуществляемого сукцинил-тиокиназой, 3-фосфогистидин, входящий в состав активного центра этого фермента, передает свою фосфатную группу на ГДФ.



Гистидин входит в состав ряда физиологически активных дипептидов: карнозина в скелетных мышцах и головном мозгу. Подвергаясь метилированию, карнозин превращается в ансерин.



Фосфорилирование карнозина в скелетных мышцах приводит к образованию фосфокарнозина - соединения с макроэргической фосфоамидной связью.



Гистидинсодержащие дипептиды принимают участие в регуляции процессов, протекающих в нервно-мышечном синапсе, повышают чувствительность рецепторной зоны к ацетилхолину, стабилизируют структуру миозина.

НАРУШЕНИЕ ОБМЕНА АМИНОКИСЛОТ

Азотистый обмен в организме преимущественно связан с обменом аминокислот, которые являются структурными единицами белков и пептидов, служат строительным материалом азотистых оснований нуклеотидов и ряда биологически активных азотсодержащих соединений.

В основе нарушений азотистого обмена, развития патологических состояний в организме лежит белковая недостаточность, являющаяся следствием дефицита белков пищи, низкого содержания в них незаменимых аминокислот и нарушения нормального пути обмена отдельных аминокислот. Причинами нарушения обмена отдельных аминокислот могут быть врожденные и приобретенные нарушения.

Врожденные, генетически обусловленные нарушения отдельных аминокислот, являются результатом наследственного недостатка ферментов из-за чего возникает блок обмена веществ, что приводит к нарушению развития и повышает вероятность необратимого поражения мозга.

Фенилкетонурия (фенилпировиноградная олигофрения). Необходимым этапом катаболизма фенилаланина является его превращение в тирозин при участии фермента фенилаланин-4-монооксигеназы (фенилаланин-гидроксилазы).

Наследственнообусловленный дефект гена, кодирующего фенилаланингидроксилазу, вызывает блокаду превращения фенилаланина в тирозин. Данная энзимопатия характеризуется накоплением в крови и тканях фенилаланина и продуктов его превращения - фенилпировиноградной кислоты и фенилацетилглутамина, которые затем выводятся с мочой.

Повышение уровня фенилаланина и фенилпировата в крови у новорожденных являются основной причиной церебральных нарушений, сопровождающихся тяжелой умственной отсталостью.

При раннем выявлении фенилкетонурии можно с помощью соответствующей диеты с низким содержанием фенилаланина предотвратить умственное отставание.

Алкаптонурия. В результате генетической мутации дефектным оказывается четвертый фермент фенилаланин-тирозинового пути - гомогентизат-1,2-диоксигеназа. Из-за нарушения активности гомогентизат-оксидазы не подвергается дальнейшему расщеплению промежуточный продукт распада тирозина - гомогентизат, который на-

капливается в крови, жидкостях тканей и выводится из организма с мочой. На воздухе такая моча темнеет, поскольку при стоянии моча в результате жизнедеятельности микроорганизмов приобретает щелочную реакцию и гомогентизиновая кислота окисляется до хинона, который полимеризуется в алкаптохром - соединение темно-коричневого цвета. В далеко зашедшем случае алкаптонурии развивается охроноз - в промежуточном веществе хрящей носа, ушей, в склере отложения пигмента.

Алкаптонурия не ведет за собой нарушения здоровья.

Гистидинемия. В матриксе митохондрий в процессе распада гистидина под влиянием гистидин-аммиак-лиазы в результате внутримолекулярного дезаминирования образуется уроканат. Врожденный дефицит гистидин-аммиак-лиазы является причиной блокады распада гистидина при гистидинемии. При этой энзимопатии в крови и тканях наблюдается высокая концентрация гистидина, а также интермедиатов побочных путей его метаболизма - имидазолпроизводных пировиноградной, молочной и уксусной кислот, которые выводятся из организма с мочой. Наблюдаются разной степени нарушения умственного развития и речи. Иногда болезнь протекает бессимптомно.

Гомоцистинурия и цистатининурия. Первым этапом катаболизма метионина является его превращение в S-аденозил-метионин. В процессе трансметилирования образуется S-аденозилгомоцистеин, который гидролизуется до гомоцистеина и аденозина. При конденсации гомоцистеина с серином образуется цистатионин, подвергающийся расщеплению на цистеин, аммиак и 2-кетобутират.

Метаболический блок превращения метионина может быть обусловлен врожденным дефицитом цистатионин-β-синтазы (приводит к гомоцистинурии) и цистатионин-γ-лиазы (следствием чего является цистатининурия).

Эти энзимопатии характеризуются накоплением в тканях, а также появлением в моче соответствующих предшественников метаболической реакции (гомоцистеина, метионина, цистатиона), что приводит к нарушению умственного развития и нарушения развития скелета.

Нарушения синтеза мочевины, обусловленные врожденным дефицитом ферментов цикла мочевинообразования. Общим признаком недостаточности карбоамилофосфатсинтазы I и орнитин карбоамилолтрансферазы является значительная гипераммониемия без накопления промежуточных продуктов цикла мочевины. Основные проявления энзимопатий - непереносимость белковой пищи, рвота, головные боли, судороги, кома; при недостаточности орнитинкарбоамилолтрансферазы, кроме того, наблюдается выделение оротовой кислоты с мочой.

При цитрулинемии (дефицит аргининсукцинатсинтазы) и аргининносукцинатурии (дефицит аргининосукцинатлиазы) в крови и моче повышено содержание промежуточных продуктов цикла мочевины -

цитрулина и аргининоянтарной кислоты. Наблюдается гипераммониемия разной степени, судороги и нарушения умственного развития.

Гипераргининемия (дефицит аргиназы) характеризуется повышенным содержанием в крови и моче аргинина и других промежуточных продуктов орнитинового цикла, нарушением умственного развития.

ВЗАИМОСВЯЗЬ ОСНОВНЫХ ПУТЕЙ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ В ОРГАНИЗМЕ

Обмен веществ и обмен энергии представляют собой согласованную систему двух процессов - анаболизма и катаболизма. Обе эти стороны метаболизма взаимосвязаны реакциями взаимопревращения важнейших структурных мономеров - аминокислот, моносахаров, жирных кислот, порфиринов, нуклеотидов.

Эта взаимосвязь осуществляется через ключевые унифицированные метаболиты, которые служат общим звеном на путях распада и синтеза мономеров. К ключевым метаболитам, являющимся точкой пересечения распада и синтеза структурных мономеров, относятся пируват, α -кетоглутарат, оксалоацетат, ацетил-КоА, α -глицеролфосфат, продукты лимонно-кислого цикла (цитрат, изоцитрат, сукцинил-КоА, сукцинат, фумарат, малат).

Цикл трикарбоновых кислот является своеобразным метаболическим коллектором, через который сообщаются основные пути распада и синтеза веществ - структурных мономеров углеводов, липидов, белков, других соединений.

Унифицированный метаболит углеводного и аминокислотного обменов ацетил-КоА используется для синтеза жирных кислот, холестерина, кетонных тел, медиатора ацетилхолина, ацетилирования ряда соединений в процессе их синтеза или обезвреживания. α -глицеролфосфат служит связующим звеном между углеводами и липидами. Через α -глицеролфосфат происходит превращение углеводов в триацилглицерины, фосфоглицериды, а также глицерина в углеводы. Пируват - продукт распада моносахаридов, глицерина, ряда аминокислот - является предшественником оксалоацетата и ацетил-КоА. Многие заменимые аминокислоты могут синтезироваться из промежуточных продуктов расщепления углеводов и жиров (кетокислот и непредельных кислот) путем их аминирования. Так, из пировиноградной кислоты может образоваться аланин, из оксалоацетата - аспартат, из α -кетоглутарата - глутаминовая кислота. Глюкоза и другие моносахара могут синтезироваться из продуктов окисления аминокислот и жиров - продуктов лимонного цикла - через оксалоацетат. Сукцинил-КоА используется в синтезе порфиринов.

Необходимо отметить, что в основе взаимопревращения веществ лежит относительная взаимозаменяемость белков, углеводов и

липидов - главных компонентов пищи. Границы взаимозаменяемости ограничивают эссенциальные вещества - незаменимые аминокислоты, непредельные жирные кислоты, витамины, которые в организме человека не синтезируются.

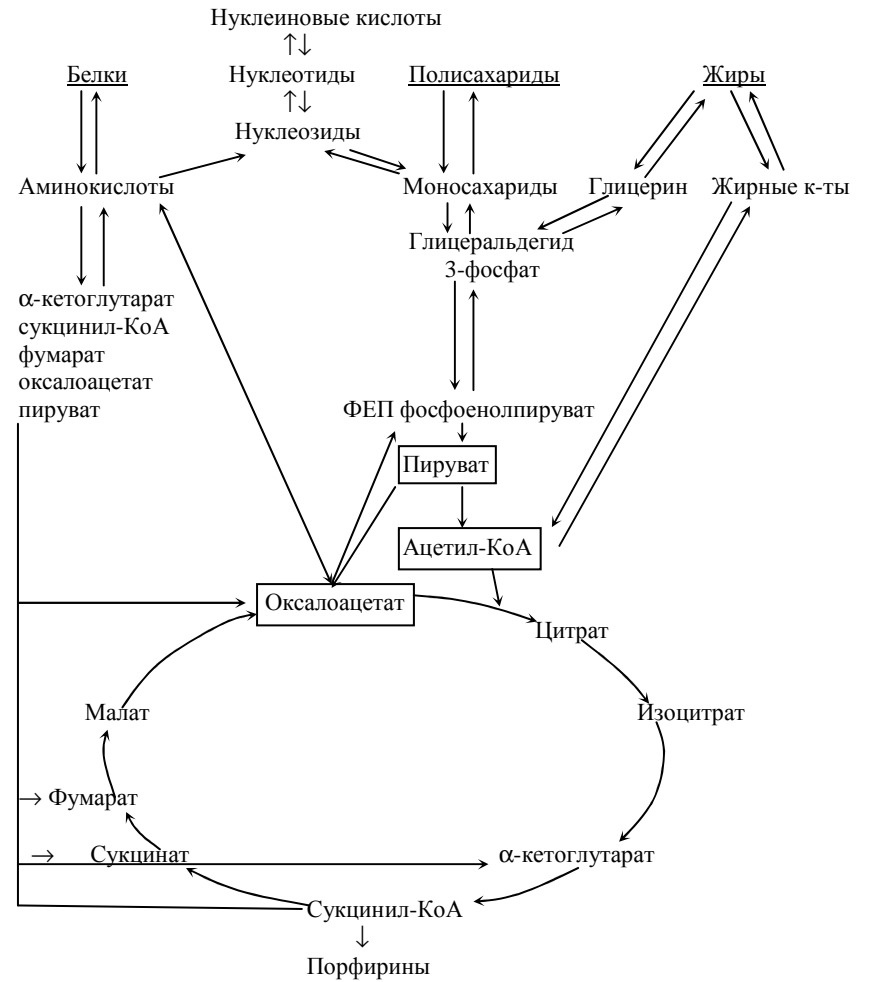


Рис. 43. Схема взаимосвязи основных путей обмена веществ.

Содержание

Тема: Белковое питание. Переваривание белков, всасывание продуктов распада белков	3
Значение белков в жизнедеятельности организма.	
Динамическое состояние белков в организме	4
Азотистый баланс	6
Нормы белка в питании	8
Белковые резервы организма	8
Переваривание белков	9
Переваривание белков в желудке	10
Переваривание белков в кишечнике	11
Пристеночное пищеварение	12
Всасывание аминокислот	13
Протеолиз в клетках организма	15
Нарушения переваривания белков и всасывания продуктов распада белков	15
Превращения аминокислот под действием микрофлоры кишечника	16
Обезвреживание всосавшихся продуктов гниения аминокислот в печени	17
Тема: Основные пути метаболизма аминокислот в организме	21
Аминокислотный фонд в клетке.	
Пути поступления и использования аминокислот	22
Пути превращения аминокислот в организме.	
Типы реакций	24
Реакции трансаминирования	24
Клинико-диагностическое значение определения активности трансаминаз крови	28
Дезаминирование аминокислот	28
Окислительное дезаминирование	30
Окислительное дезаминирование глутаминовой кислоты	31
Непрямое дезаминирование (трансдезаминирование) аминокислот	32
Обезвреживание аммиака в организме	33
Биосинтез мочевины.	35
Пути превращения и использования углеродных скелетов аминокислот	39

Биосинтез заменимых аминокислот. Реакции восстановительного трансаминирования	41
Тема: Особенности обмена отдельных аминокислот	45
Декарбоксилирование аминокислот	45
Образование катехоламинов как медиаторов	47
Образование триптамина и серотонина	49
Образование гистамина	50
Образование гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и β -аланина	51
Образование полиаминов	52
Распад биогенных аминов	55
Реакции по радикалу. Особенности обмена отдельных аминокислот	56
Фенилаланин и тирозин	56
Триптофан	59
Глицин, серин и треонин	61
Распад глицина. Образование углеродных групп	62
Цистеин и метионин	65
Дикарбоновые аминокислоты и их амиды	70
Глутаминовая кислота	71
Глутаминовая кислота как медиатор	73
Гистидин	75
Нарушение обмена аминокислот	78
Взаимосвязь путей обмена веществ в организме	80

Э.М.Кучук

ОБМЕН ВЕЩЕСТВ В ОРГАНИЗМЕ
(Обмен белков и аминокислот)

Часть IV

Учебное пособие

Редактор Л.М.Стрельникова
Технический редактор Э.К.Гаврина.
Корректор О.А.Матвеева
Компьютерная верстка Е.Г.Шевёлкина

Подписано к печати 11.02.2000. Формат 60×84 ¹/₁₆.
Печать офсетная. Объем 5,25 п.л.
Тираж 150 экз. Заказ 396\4.

Издательство Славянского университета

Отпечатано в типографии КРСУ, г.Бишкек, ул.Шопокова, 68.

