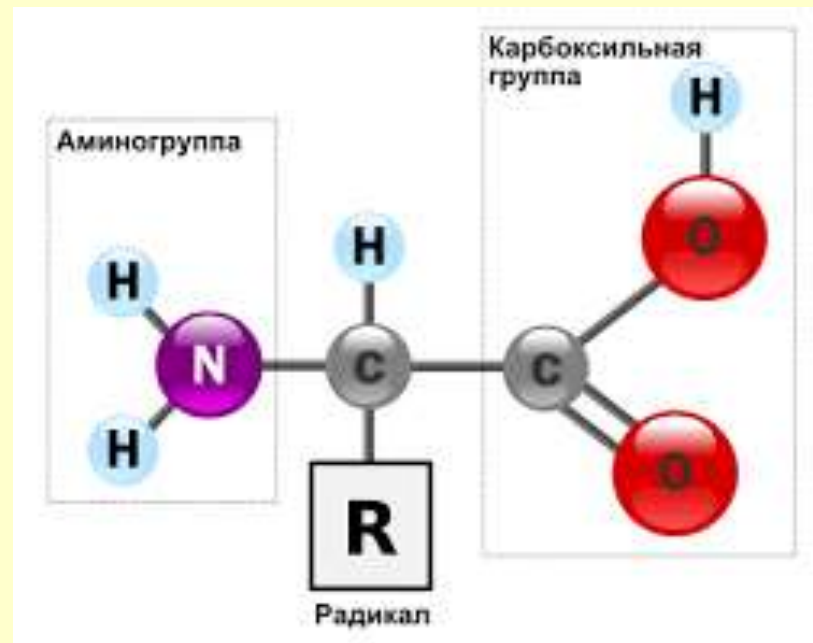
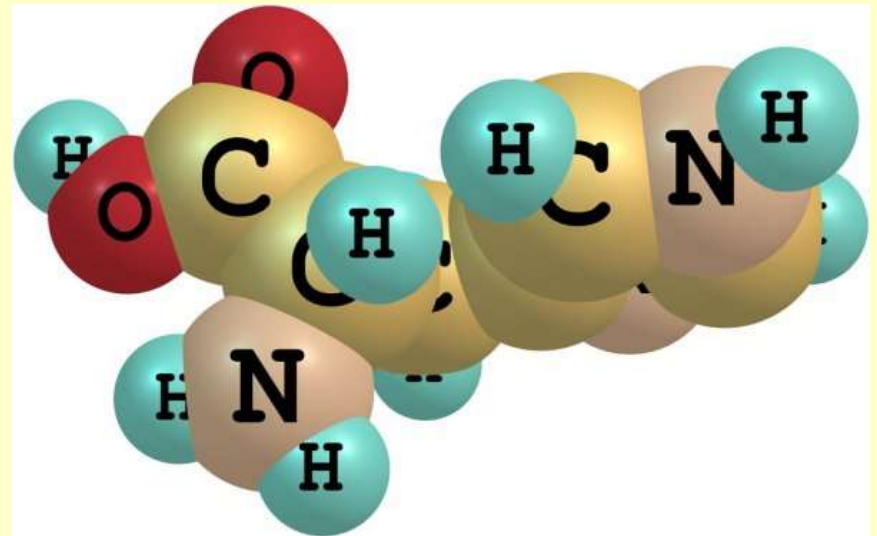
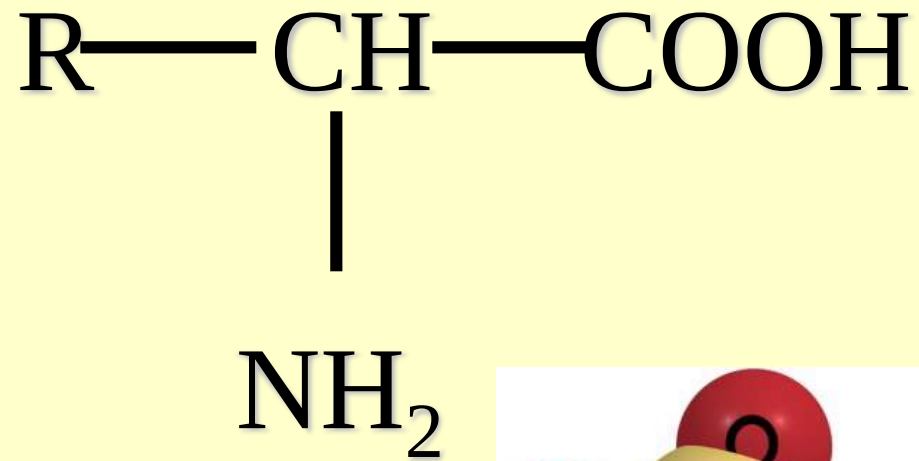


Обмен аминокислот. Дезаминирование.
Переваривание белков в ЖКТ. Схема путей
поступления и расходования аминокислот.
Источники аммиака, его токсичность и
способы обезвреживания. Гипераммониемии.



1. Аминокислоты и их биологическая роль.



Биологическая роль аминокислот.

- **Участвуют в синтезе белков, пептидов, гормонов, нейромедиаторов**
- **Являются донорами азота при синтезе всех азотосодержащих небелковых соединений-нуклеотидов, гема, креатина, холина и др.**
- **Служат источником АТФ при голодании, сахарном диабете и преимущественном белковом питании.**

катаболизм

белков и тканей

ФОНД

Белки пищи

СВОБОДНЫХ
АМИНОКИСЛОТ

белки тканей

Синтез из
углеводов

Азотсодержащие
небелковые соединения

Биогенные
амины

гормоны
нуклеотиды
гем и др.

α -Кетокислоты

$\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$
+ АТФ

Глюкоза
и кетоновые
тела

NH_3

Мочевина

Экскреция

Источники и пути использования аминокислот

3. Азотистый баланс

- Азотистый баланс-разница между количеством азота, поступающего с пищей и количеством выделяемого азота (преимущественно в виде мочевины и аммонийных солей).



- В организме человека в сутки распадается на аминокислоты около 400 г белков, примерно такое же количество синтезируется.
- С пищей должно поступать около 100 г белков (норма).

Азотистый баланс

Азотистый баланс (г) = (количество потреблённого белка / 6,25) - (АМ + 4),

где АМ — содержание азота в моче, собранной за 24 ч; поправка 4 учитывает азот, выделенный не с мочой (в граммах)



- Полноценность белкового питания зависит от содержания незаменимых аминокислот (фен, мет, три, тре, вал, лиз, лей, илей), частично заменимых (арг и гис), условно заменимых (тир, цис). Ежедневно у человека безвозвратно теряется 25 грамм белка, это называется коэффициент изнашивания.
- Недостаточность белкового питания – «квашиноркор», что означает «золотой мальчик», приводит к задержке роста, анемии, отекам, жировым перерождениям.

БЕЛКИ

Важнейшим компонентом здорового и правильного питания являются белки. Белки представляют основу структурных элементов клетки и тканей.

Ежедневная норма белков:

Потребность человека такова, чтобы поддерживать азотистый баланс в равновесии. Если работа человека не связана с физическим трудом, то организм нуждается в получении с пищей 1-1,2 г белка на 1 кг веса. Так человеку массой 70-75 кг необходимо 70-90 г белка в сутки.



4.

ПЕРЕВАРИВАНИЕ БЕЛКОВ В ЖКТ

Переваривание – процесс гидролиза веществ до их ассимилируемых форм

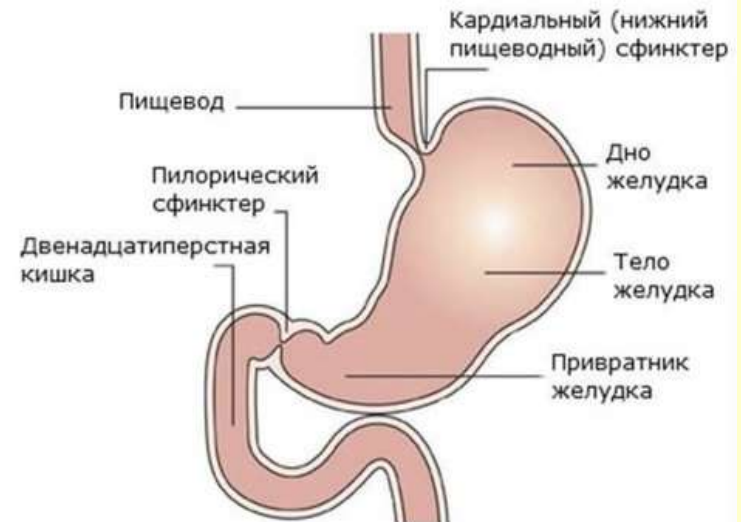
Переваривание белков происходит под действием пищеварительных соков, содержащих ферменты *протеазы* (класс гидролаз)



ПЕРЕВАРИВАНИЕ БЕЛКОВ В ЖЕЛУДКЕ

Начальные этапы переваривание белка осуществляется под действием желудочного сока.

Желудочный сок - бесцветная, слегка опалесцирующая жидкость с величиной $pH=1,0-2,0$. В сутки выделяется 1,5-2 литра сока.



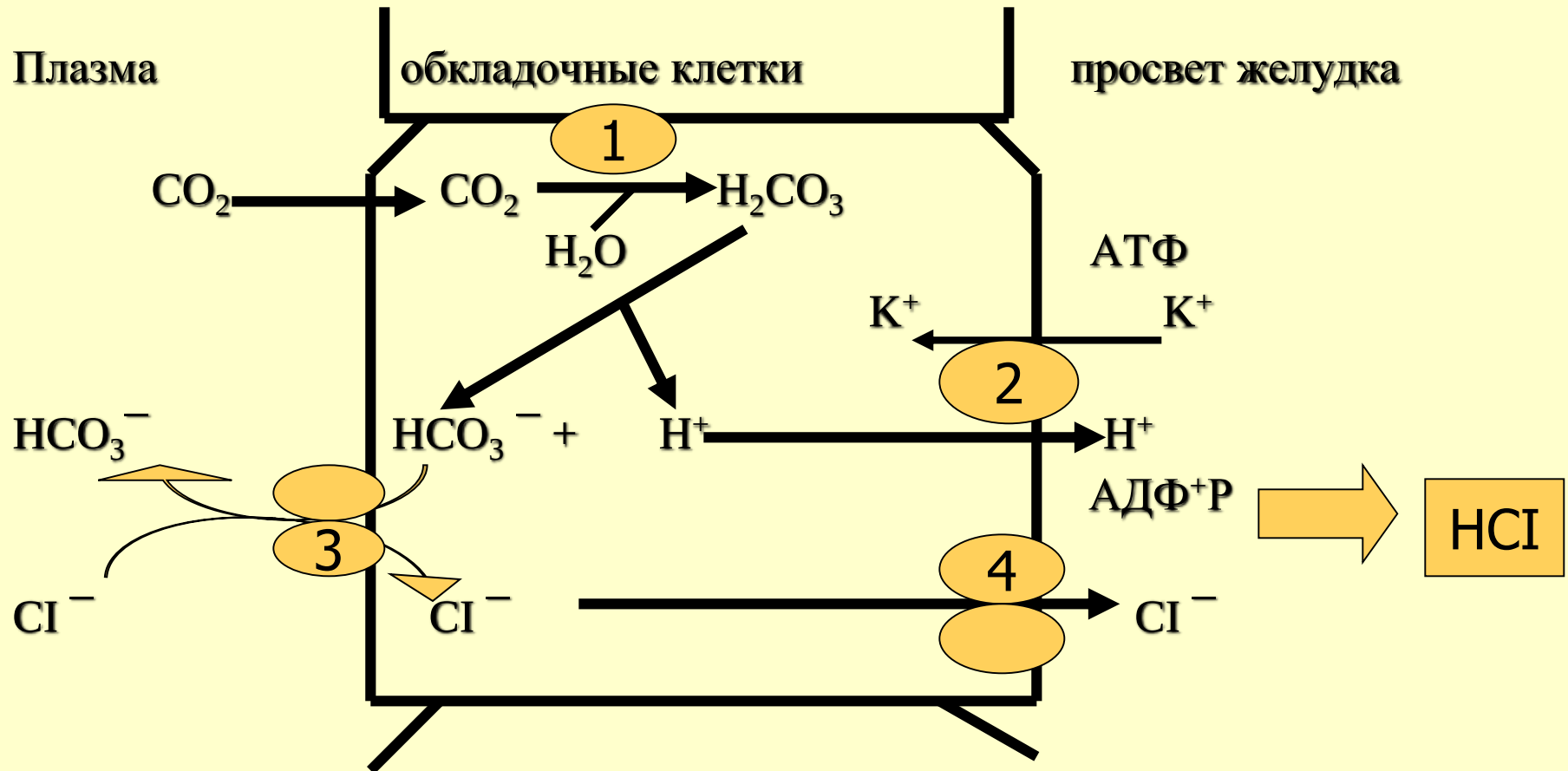
- HCL денатурирует белки, не подвергшихся термической обработке, обладает бактерицидным действием, активирует пепсиноген и создает оптимум для действия пепсина.

Активное переваривание белка начинается в желудке.

Здесь присутствуют протеазы:

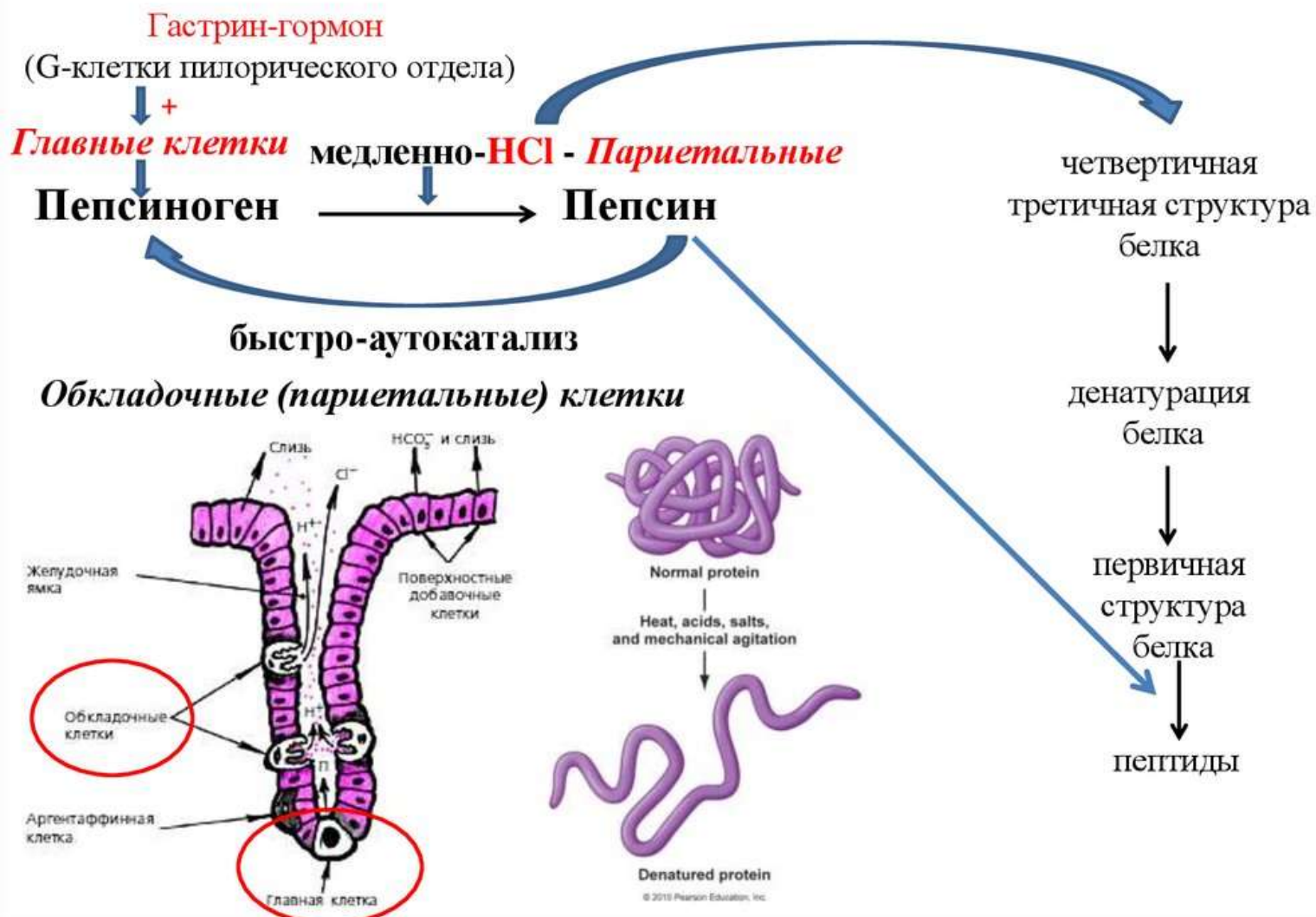
- **Пепсин** (pH 1,5-2,0). Образуется из профермента пепсиногена. Пепсин расщепляет пептидные связи.
- **Гастриксин** (pH 3,5-4,5). Гидролизует пептидные связи и начинает работать после того, как pH в желудке станет менее кислой.
- **Химозин**. Присутствует у детей. Он створаживает молоко и расщепляет казеиноген.

Образование и роль соляной кислоты.



1-карбоангидраза, **2**- H^+/K^+ -АТФ-аза, **3**-белки переносчики анионов, **4**-хлоридный канал

Переваривание белков в желудке



- Активные молекулы пепсина активируют молекулы пепсиногена.

Переваривание белков



- Нарушение переваривания белков в желудке часто связано с патологическими изменениями кислотности желудочного сока: **повышенная и пониженная кислотности, гиперацидный гастрит, желудочная ахилия** (полное отсутствие HCL и желудочного сока) часто сопровождается пернициозной анемией вследствие недостаточности выработки фактора Касла и нарушения всасывания витамина B₁₂, **анацидность** (рН желудочного сока >6,0) сопровождается значительной потерей слизистой оболочкой желудка обкладочных клеток, что вызывает рак желудка.

5. Переваривание белков в кишечнике

- Гормон белковой природы – **секретин**-выделяется в кишечнике и поступает в кровь. Под его действием выделяется панкреатический сок, содержащий HCO_3^- (это нейтрализует HCl и ингибирует пепсин)
- pH в двенадцатиперстной кишке возрастает до 7,0.
- Поступление пептидов в тонкий кишечник вызывает секрецию белкового гормона **холецистокинина**, который стимулирует выделение панкреатических ферментов с оптимумом pH действия 7,5-8,0

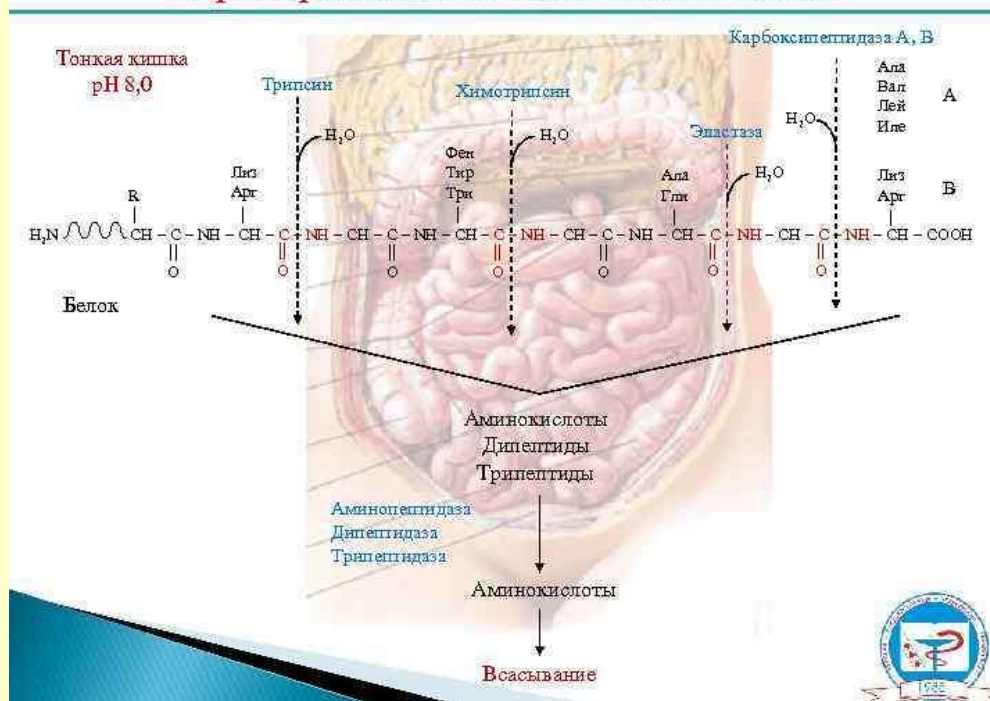
Переваривание белков в кишечнике

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

- трипсин преимущественно гидролизует пептидные связи, образованные карбоксильными группами катионогенных аминокислот Арг и Лиз;
- химотрипсин гидролизует пептидные связи ароматических аминокислот Фен, Тир и Три;
- эластаза гидролизует связи аминокислот Гли и Ала;
- карбоксипептидаза отщепляет С-концевые аминокислоты: карбоксипептидаза А — гидрофобные Аминокислоты Ала, Вал, Лей, Иле, карбоксипептидаза В-Лиз и Арг;
- аминопептидаза отщепляет N-концевые аминокислоты;
- дипептидаза гидролизует дипептиды из двух любых аминокислот;
- трипептидаза гидролизует трипептиды

- Активированные панкреатические ферменты и ферменты клеток кишечника завершают переваривание белков.
- В поджелудочной железе синтезируются ферменты ряда протеаз: трипсиноген, химотрипсиноген, проэластаза, прокарбоксипептидазы А и В. В кишечнике они активируются путем частичного протеолиза.

Переваривание белков в кишечнике



Переваривание белков

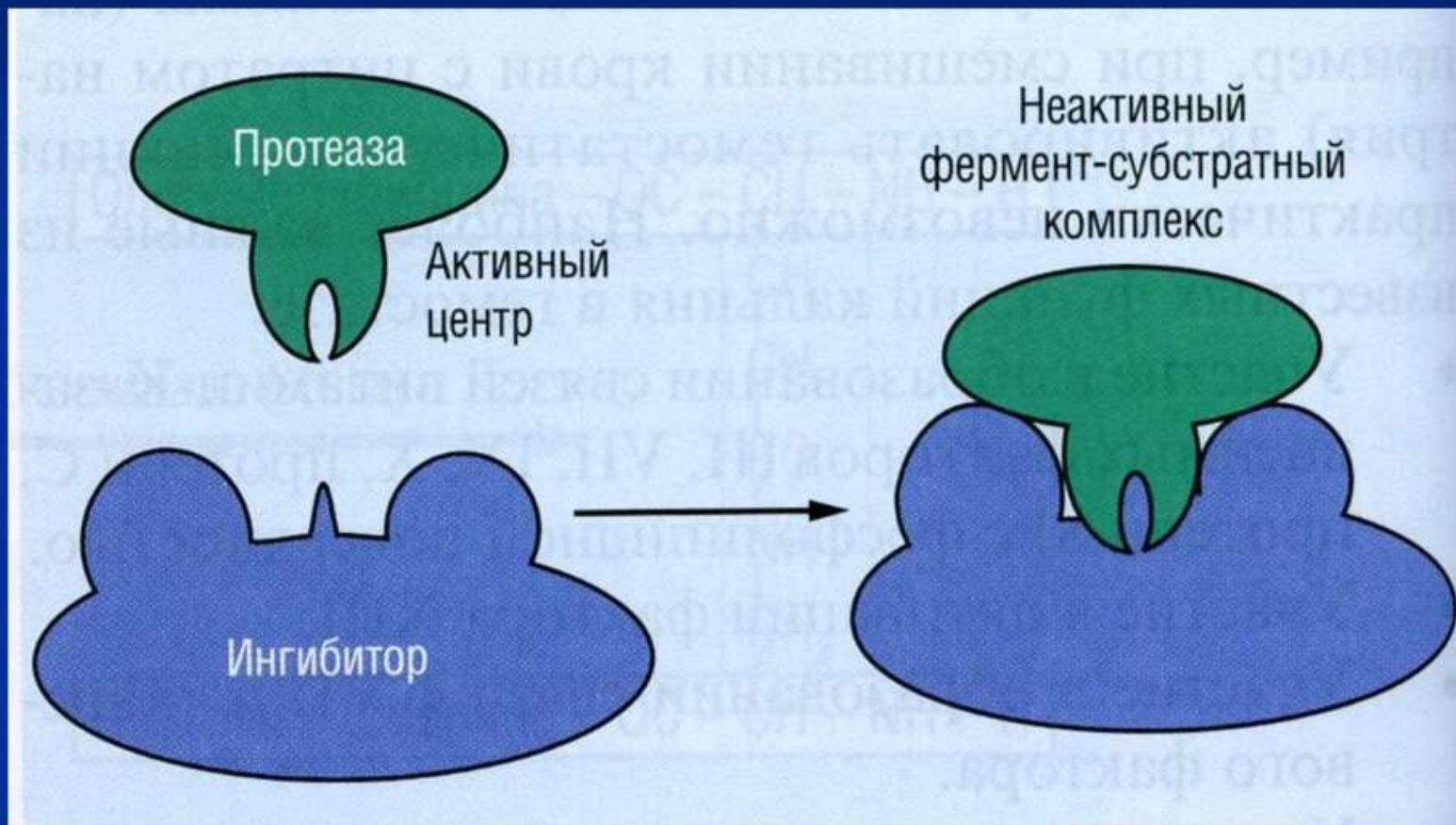


- Гидролиз небольших пептидов происходит под действием аминопептидаз и дипептидаз.
- Аминопептидазы последовательно отщепляют N –концевые аминокислоты пептидной цепи (лейцинаминопептидаза – Zn^{+2} или Mn^{+2} содержащий фермент, обладает широкой специфичностью).
- Дипептидазы расщепляют дипептиды на аминокислоты, но не действуют на трипептиды.

6. Защита клеток от действия протеаз.

- Ферменты –протеазы синтезируются в виде неактивных предшественников и активируются только в просвете кишечника.
- В клетках поджелудочной железы присутствует белок - **ингибитор трипсина**. Он образует с активной формой фермента (в случае преждевременной активации) прочный комплекс.
- Клетки желудка и кишечника покрыты слизью и полисахаридами и протеазы не контактируют с белками клеток.

Механизм действия ингибиторов протеаз

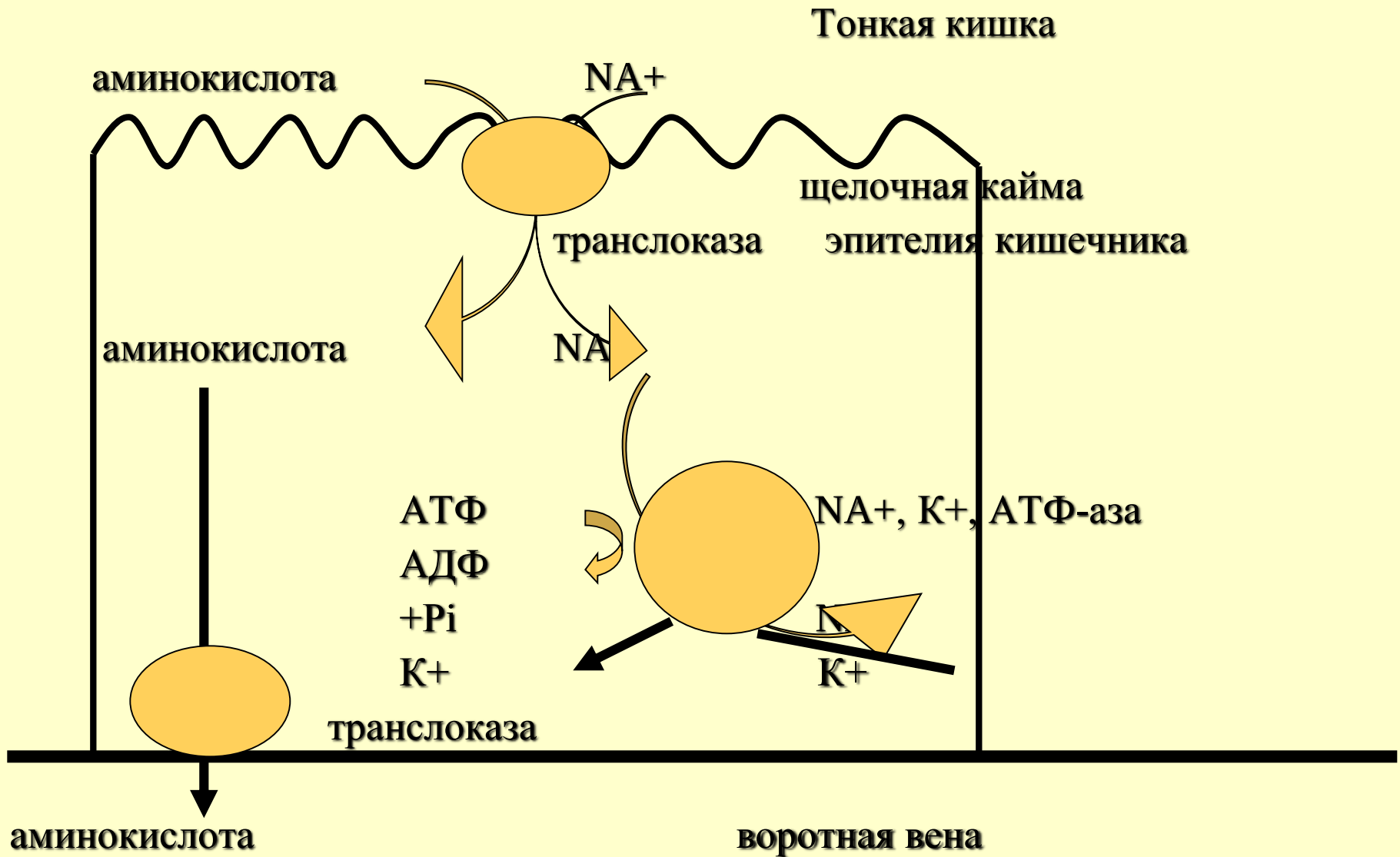


Перенос аминокислот

В настоящее время известно по крайней мере пять специфических транспортных систем, каждая из которых функционирует для переноса определённой группы близких, по строению аминокислот:

- нейтральных, с короткой боковой цепью (аланин, серин, треонин);
- нейтральных, с длинной или разветвлённой боковой цепью (валин, лейцин, изолейцин);
- с катионными радикалами (лизин, аргинин);
- с анионными радикалами (глутаминовая и аспарагиновая кислоты);
- иминокислот (пролин, оксипролин).

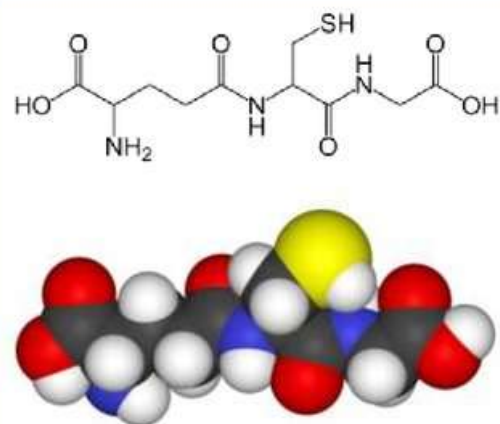
Транспорт аминокислот в клетки



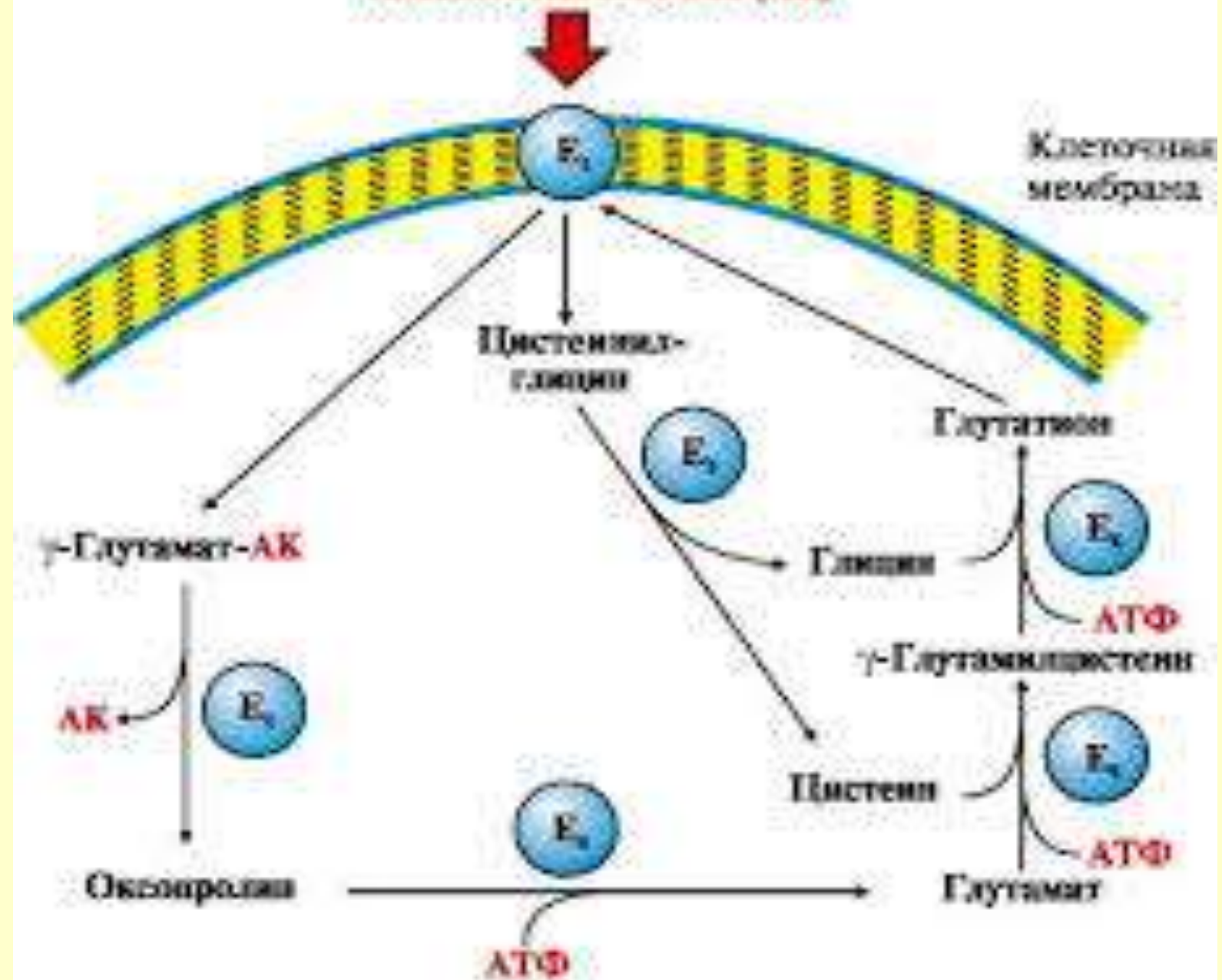
- Транспорт аминокислот осуществляется через воротную вену печени, ведущую прямо в печень и по лимфатическим сосудам.
- Аминокислоты переносятся через кишечную стенку от слизистой её поверхности в кровь. Перенос осуществляется переносчиками, многие из которых действуют при участии Na^+ - зависимых механизмов симпорта, подобно переносу глюкозы.
- α -аминокислота поступает в энтероцит путем симпорта с ионом Na^+ . Далее специфическая транслоказа переносит аминокислоту через мембрану в кровь. Обмен ионов Na^+ между клетками осуществляется путем первично-активного транспорта с помощью Na^+ , K^+ , АТФазы

Глутатионовая система транспорта

Второй способ переноса аминокислот внутрь клетки происходит в комплексе с глутатионом при помощи фермента γ -глутамилтрансферазы



АМИНОКИСЛОТЫ (АК)



- Система состоит из одного мембранного и пяти цитоплазматических ферментов. Перенос аминокислоты внутрь клетки осуществляется в комплексе с глутамильным остатком глутатиона под действием γ - глутамилтрансферазы.
- Освобожденный γ - глутамильный остаток в несколько стадий превращается в глутатион, который способен присоединять следующую молекулу аминокислоты.

- В регенерации глутатиона участвуют:

E_2 – γ - глутамилциклотрансфераза

E_3 –пептидаза

E_4 оксопролиназа

E_5 глутамилцистеинсинтетаза

E_6 глутатионсинтетаза

- Затрата АТФ на регенерацию глутатиона -
3 АТФ

7.

Нарушения трансмембранного переноса аминокислот



Нарушения транспорта аминокислот

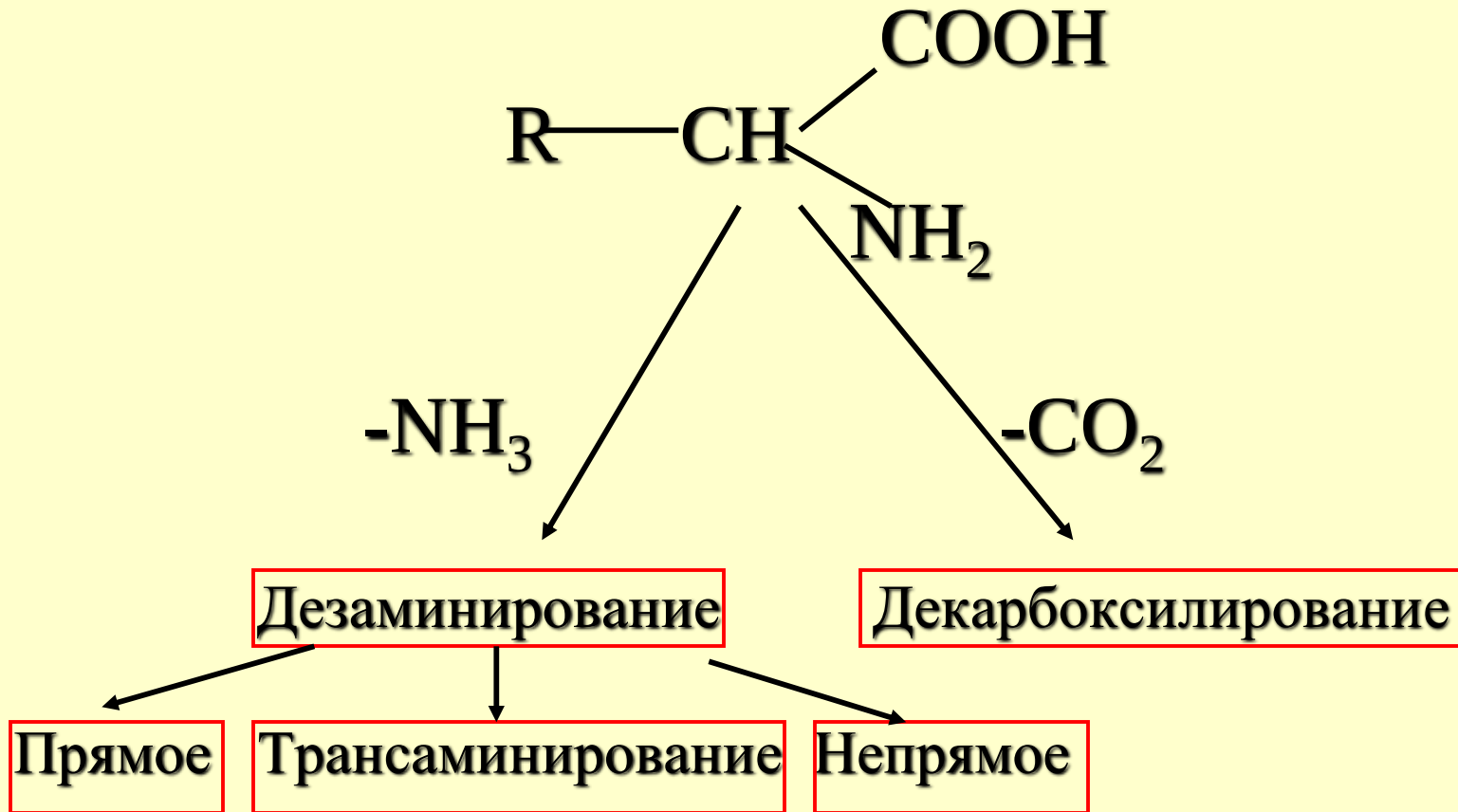
Дефект кишечного и/или почечного транспорта АК может быть:

- бессимптомным
- проявляться клинически как дефицит незаменимых аминокислот или как результат нарушения транспорта АК (например триптофана при болезни Хартнупа)
- сопровождаться увеличением мочевой концентрации нерастворимых АК, приводя к нефролитиазу (например, цистин при цистинурии)

8. Общие пути распада аминокислот

- Катаболизм большинства аминокислот начинается с отщепления α -аминогруппы-**дезаминирования**.
- Деаминирование может быть: **прямое, непрямое, трансаминирование**.

Общие пути распада аминокислот

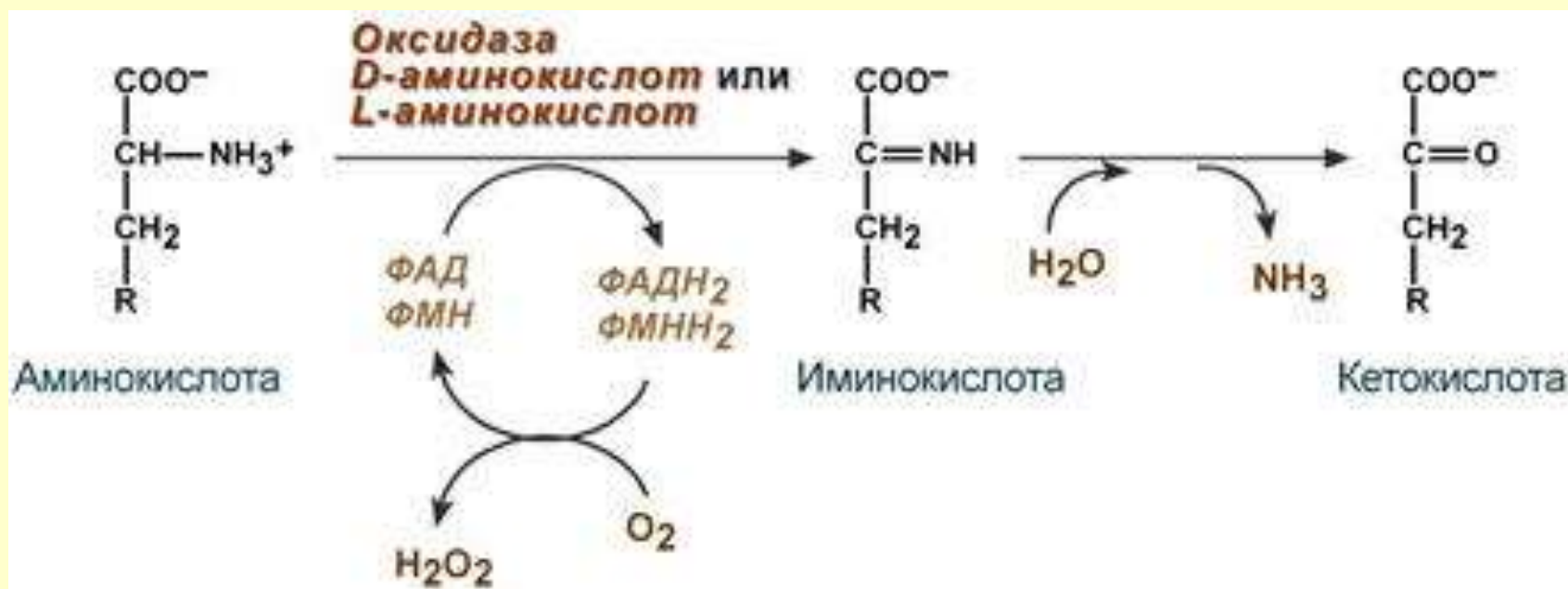


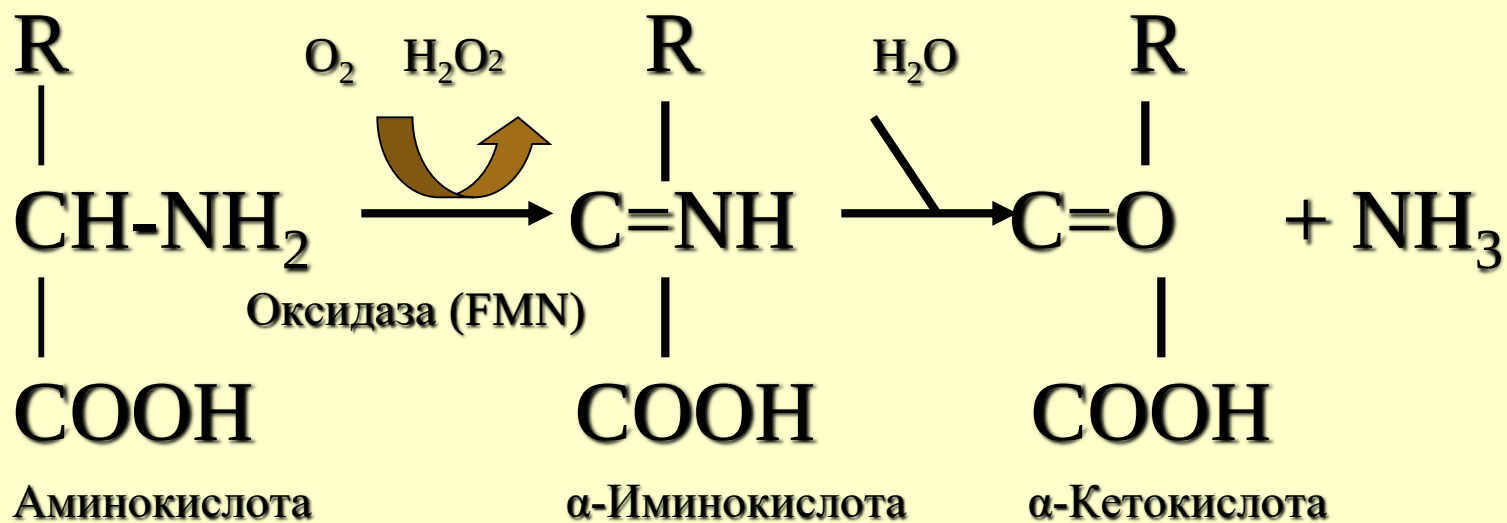
- **Прямое дезаминирование** — отщепление аминогруппы в виде аммиака. Аммиак выделяется в кровь и очень токсичен (этому виду дезаминирования подвергаются все аминокислоты, кроме лизина). Это не главный путь дезаминирования.

- **Виды прямого дезаминирования:**

- окислительное
- восстановительное
- гидролитическое
- внутримолекулярное

Самым распространенным видом прямого дезаминирования является окислительное дезаминирование





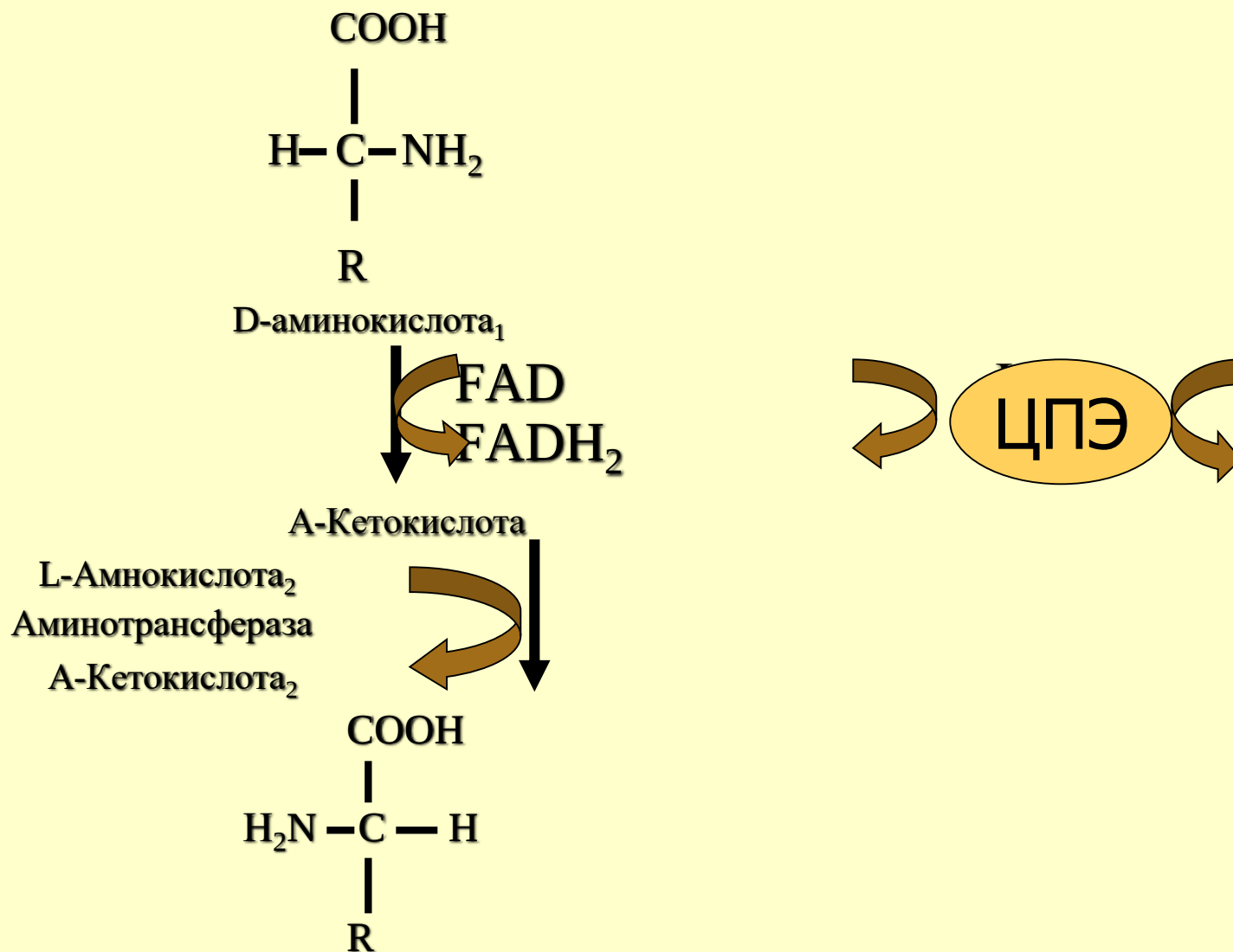
Характеристика L-оксидазы

- Обнаружена в почках и печени
- Кофактор ФМН
- Стереоспецифичность – действуют на L-аминокислоты
- Оптимум pH действия – 10,0
- Связь кофактора и белковой части - ковалентная

Характеристика D - оксидазы

- Обнаружена в почках и печени
- Кофактор –ФАД
- Стереоспецифичность – действует на D – аминокислоты
- Оптимум рН~7,0
- Биороль – вероятно D – оксидаза превращает D- аминокислоты в соответствующие L-изомеры

Биологическая роль оксидазы D-аминокислот



Характеристика глутаматдегидрогеназы (ГДГ).

- ГДГ - единственная L-оксидаза, работающая при физиологическом оптимуме pH и имеющая кофактор НАД⁺ (НАДФ⁺).

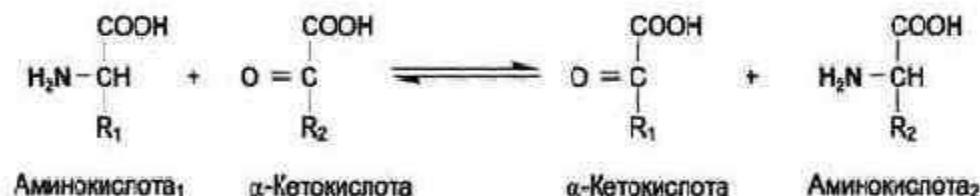


- Окислительное дезаминирование глутамата – обратимая реакция и при повышении концентрации NH_3 может протекать как восстановительное аминирование α -кетоглутарата.
- ГДГ активна практически во всех тканях, кроме мышц.
- Аллостерические ингибиторы ГДГ- АТФ, ГТФ, НАДН. Вызывают диссоциацию фермента и его инактивацию
- Аллостерические активаторы ГДГ- АДФ

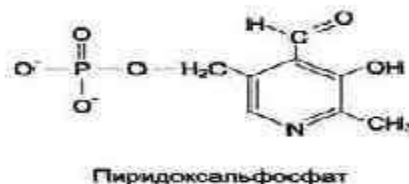
- ГДГ- индуцибельный фермент, может индуцироваться стероидными гормонами (кортизолом).
- Биологический смысл активности ГДГ – сбор аминокрупп распадающихся аминокислот в составе глутамата с последующим его дезаминированием в митохондриях для протекания процесса синтеза мочевины.

9. Трансаминирование аминокислот-второй общий путь потери NH_2 -группы

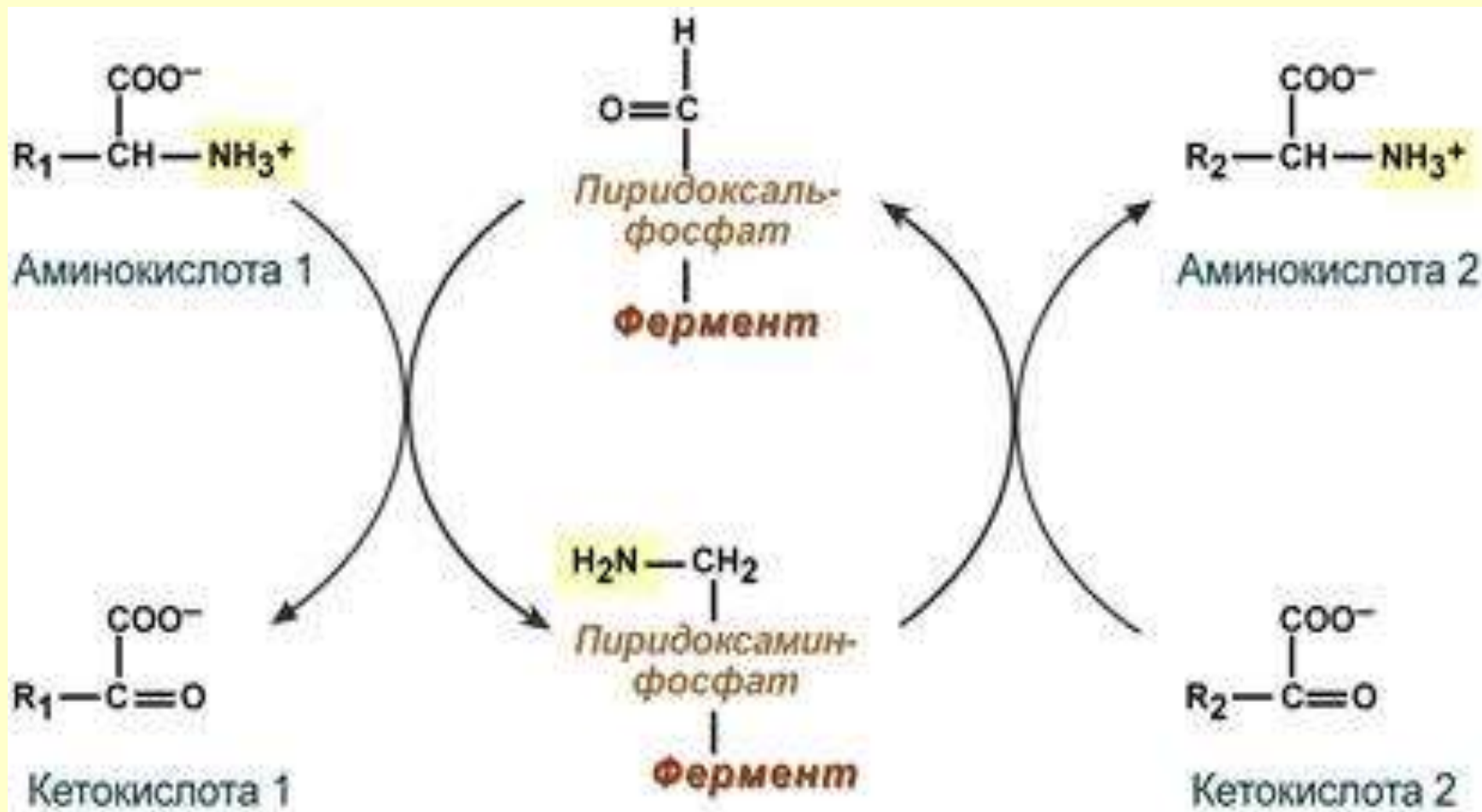
Трансаминирование - реакция переноса α -аминогруппы с аминокислоты (донор) на α -кетокислоту (акцептор) с образованием новой кетокислоты и новой аминокислоты. Эта реакция обратима.



Реакции трансаминирования протекают с участием **аминотрансфераз**, которые локализованы в цитозоле и митохондриях клеток. В реакции участвует кофермент **пиридоксальфосфат (ПФ)** - производное витамина B_6 .



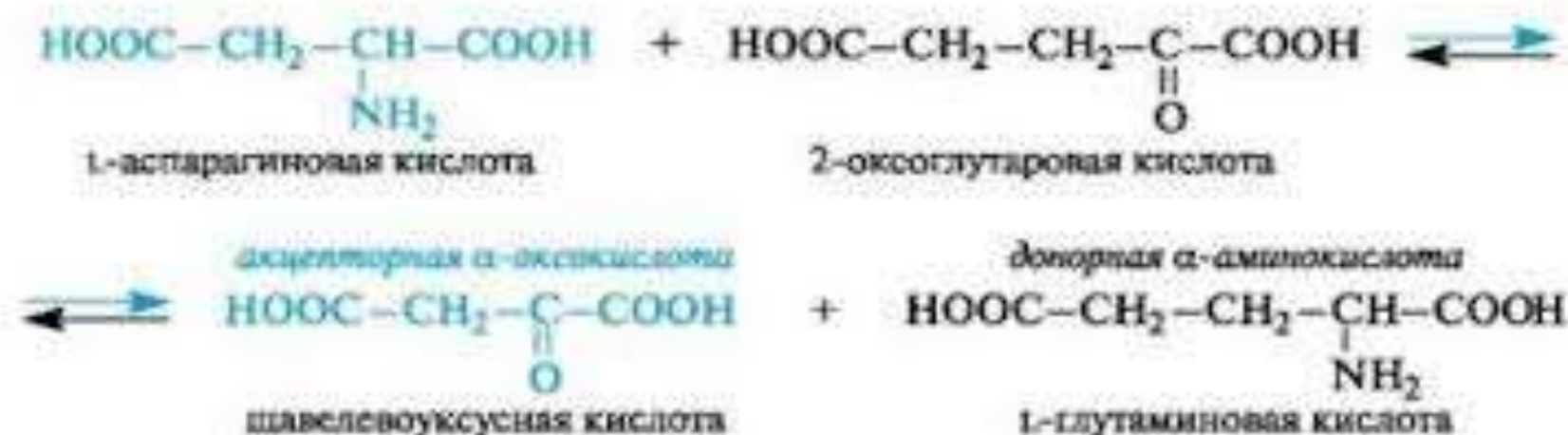
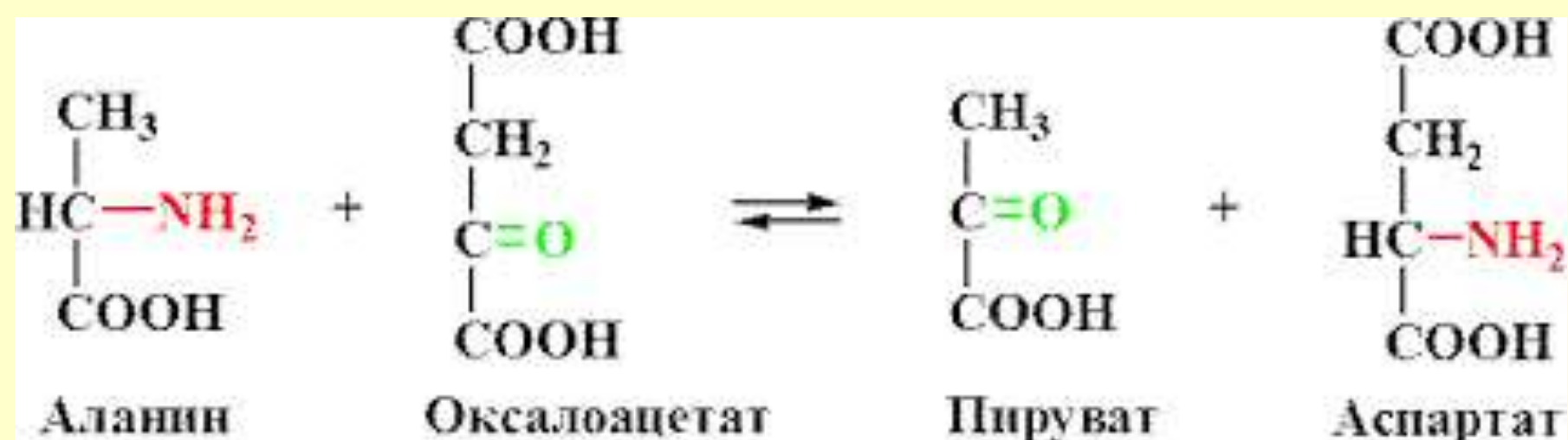
Общий вид реакций трансаминирования



- Органоспецифичность
аминотрансферазы Ал АТ и АсАТ

- Ал АТ катализирует реакцию
трансаминирования между аланином
и α -КТК

- АсАТ катализирует реакцию
трансаминирования между
аспартатом и α -КТК



Биологическое значение трансаминирования

Реакции трансаминирования играют большую роль в обмене аминокислот. Поскольку этот процесс обратим, ферменты аминотрансферазы функционируют как в процессах катаболизма, так и биосинтеза аминокислот. Трансаминирование - **заключительный этап синтеза заменимых аминокислот** из соответствующих кетокислот, если они в данный момент необходимы клеткам. В результате происходит перераспределение аминного азота в тканях организма.

Трансаминирование - первая стадия дезаминирования большинства аминокислот, т.е. **начальный этап их катаболизма.**

Клиническое значение определения трансаминаз

- В клетках сердечной мышцы количество АсАТ значительно превышает количество АлАТ, а в печени наоборот. Соотношение активности АсАТ /АлАТ называется «коэффициент де Ритиса» и в норме он равен $1,33 \pm 0,42$.
- При инфаркте миокарда активность АсАТ в крови увеличивается в 8-10 раз, а АлАТ в 1,5-2 раза, коэффициент де Ритиса резко возрастает
- При гепатитах коэффициент де Ритиса снижается до 0,6. Однако при циррозе печени этот коэффициент увеличивается, что свидетельствует о некрозе клеток при котором в кровь выходят обе формы АсАТ

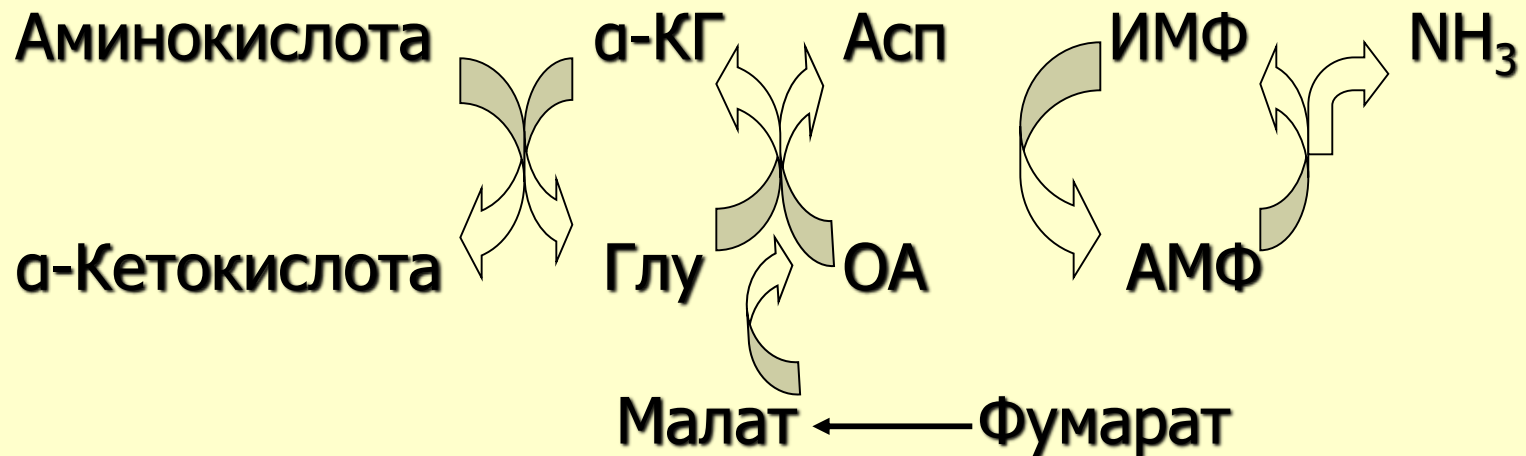
10. Непрямое дезаминирование – трансдезаминирование, т.е дезаминирование через переаминирование



- Биологическая роль непрямого дезаминирования заключается в:

- А) передаче аминогрупп аминокислотами на α -кетоглутарат который превращается в глутамат. Затем глутамат подвергается прямому окислительному дезаминированию под действием ГДГ, в результате чего образуется α -кетоглутарат и аммиак.
- Б) при синтезе аминокислот и наличии необходимых α -кетокислот обе стадии непрямого дезаминирования протекают в обратном направлении. В данном процессе глутамат играет главную роль.

- В мышечной ткани и мозге активность ГДГ не очень велика, поэтому в этих тканях при интенсивной физической нагрузке функционирует другой путь непрямого дезаминирования участием цикла ИМФ-АМФ.



11. Токсичность аммиака и способы его обезвреживания

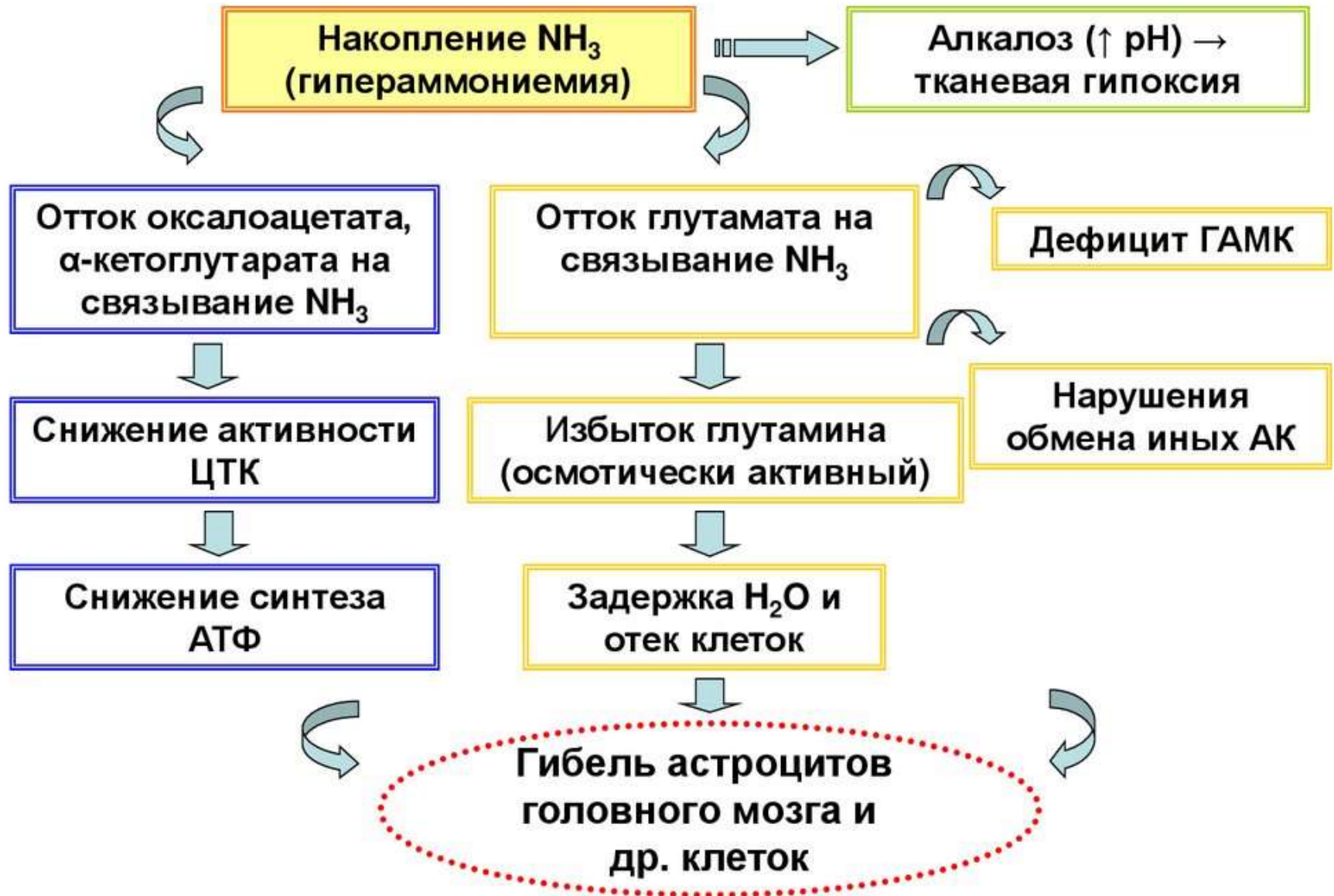
Источники аммиака в клетке

- В сутки разлагается около 100 г аминокислот. При этом образуется NH_3 . Немного его образуется при дезаминировании биогенных аминов и нуклеотидов. Часть аммиака образуется в кишечнике в результате гниения аминокислот, и поступает в кровь воротной вены. Концентрация NH_3 в крови 0,4-0,7 мг/л (или 25-40 ммоль/л)

Основные источники аммиака

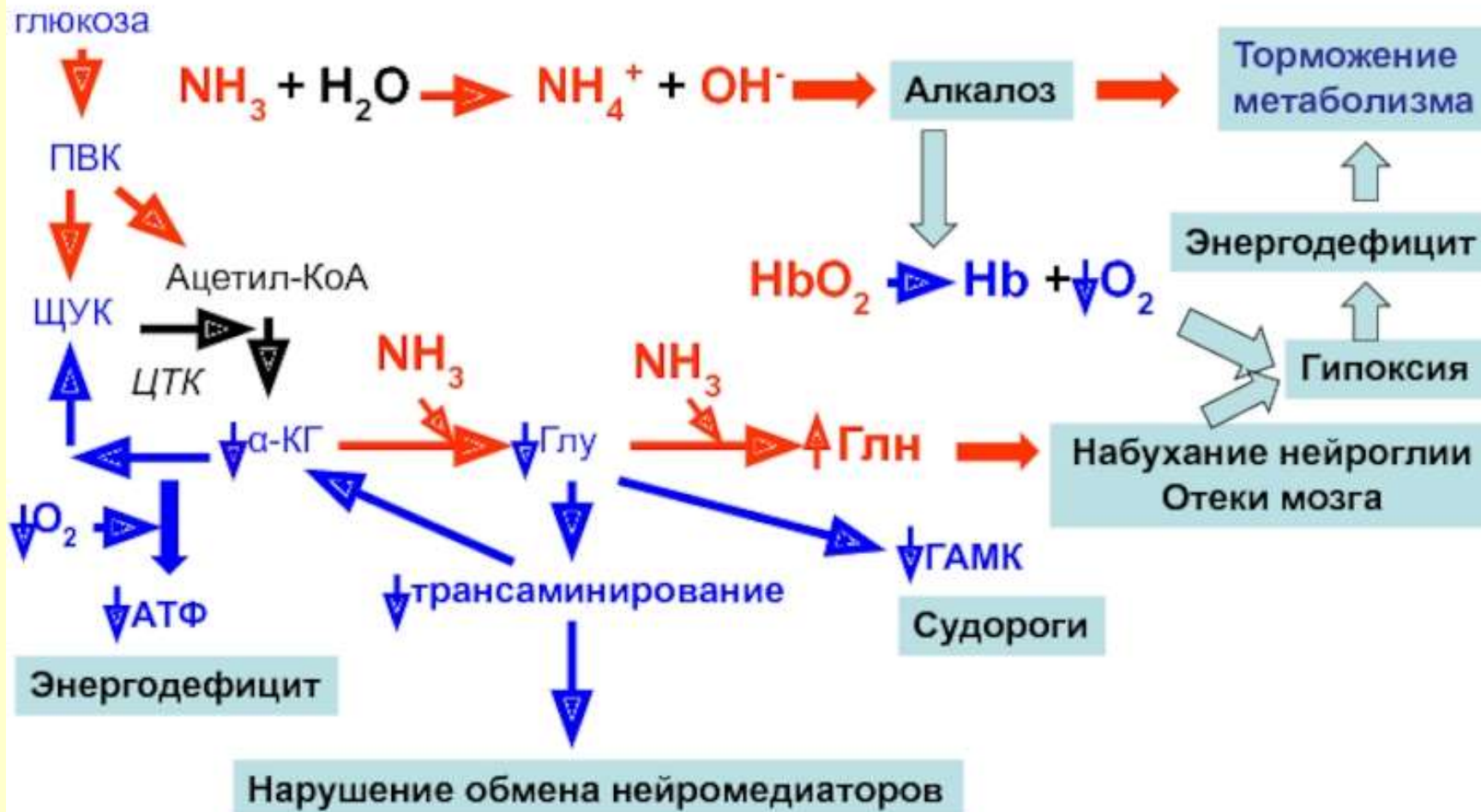


Механизмы токсического действия аммиака



Механизм токсического действия аммиака

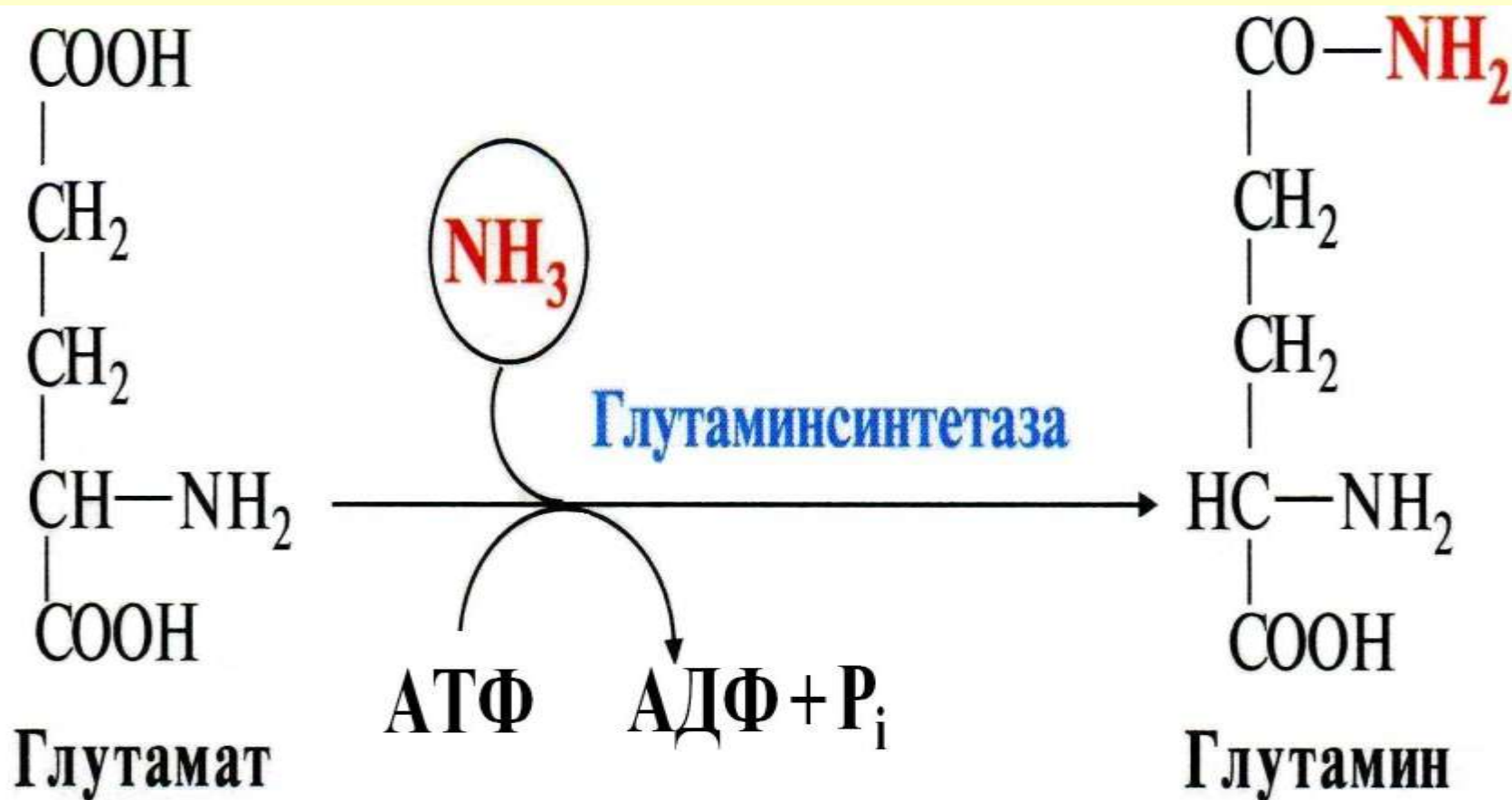
Аммиак — токсичное соединение. Даже небольшое повышение его концентрации оказывает неблагоприятное действие на организм, и, прежде всего на ЦНС.



Способы обезвреживания аммиака:

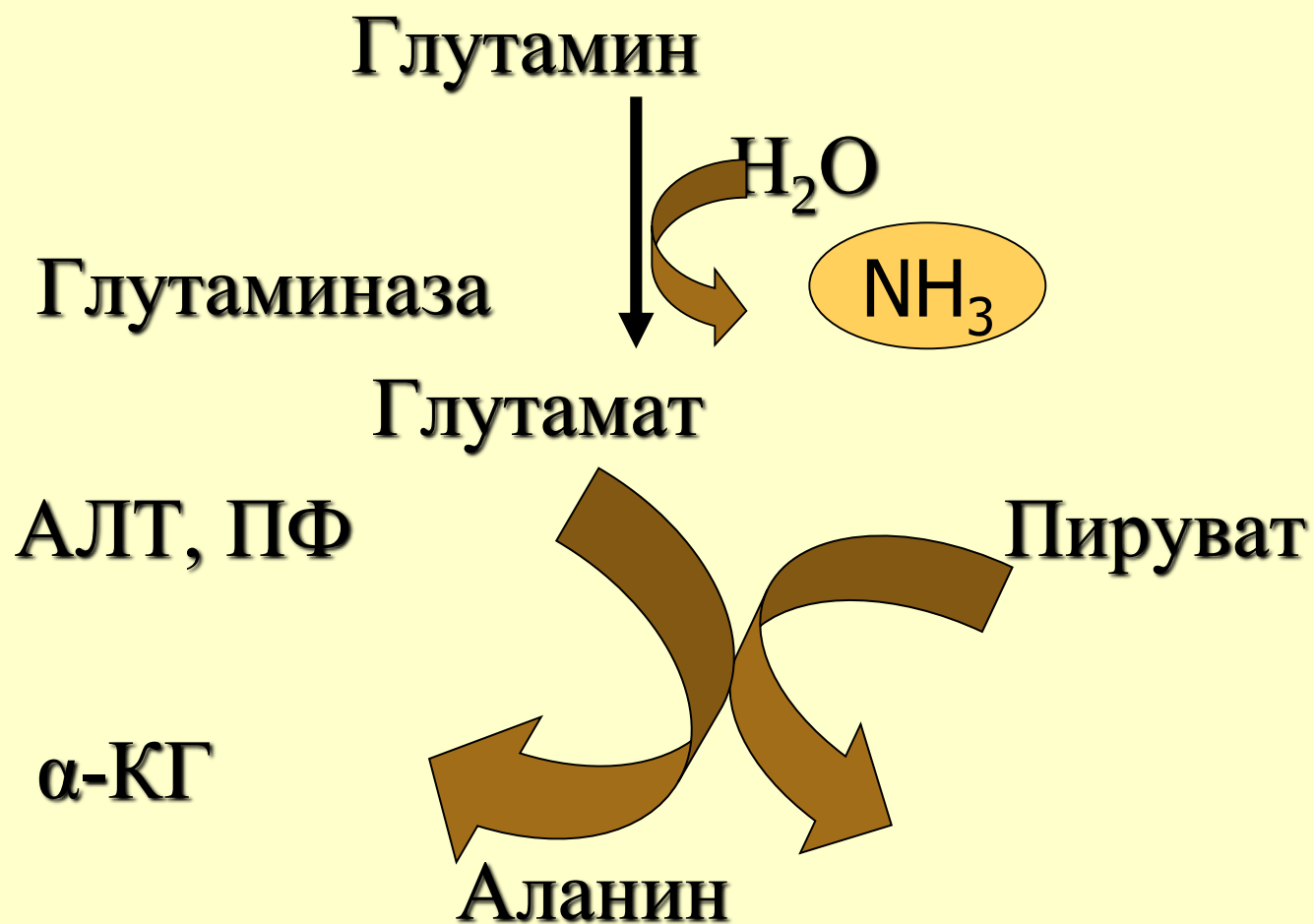
- основной реакцией связывания аммиака, протекающей во всех тканях организма, является синтез глутамина под действием глутаминсинтетазы . Она локализована в митохондриях клеток и является Mg^{+2} – зависимым ферментом. Глутаминсинтетаза-аллостерический фермент и он ингибируется АМФ, глюкозо-6-фосфат, гли, ала, гис.
- Глутамин - основная транспортная форма аммиака из мышц, мозга и печени. С током крови глутамин транспортируется в кишечник и почки.

Синтез глутамина



Превращение глутамина в клетках кишечника

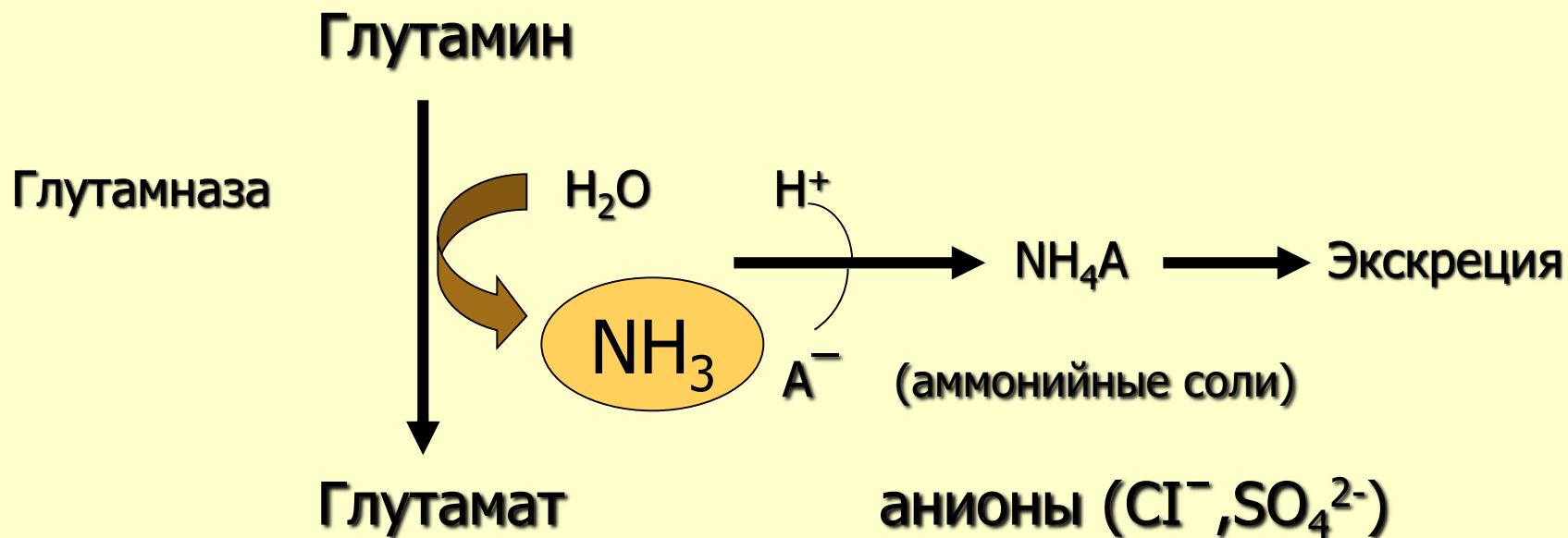
В клетках кишечника под действием глутаминазы происходит высвобождение амидного азота в виде аммиака. Образовавшийся глутамат подвергается трансаминированию с ПВК, образуется аланин. Большие количества аланина, выходят в кровь и через воротную вену поглощаются печенью. Около 5% NH_3 удаляется в составе фекалий, небольшая часть через воротную вену попадает в печень, а около 90% выделяются почками.



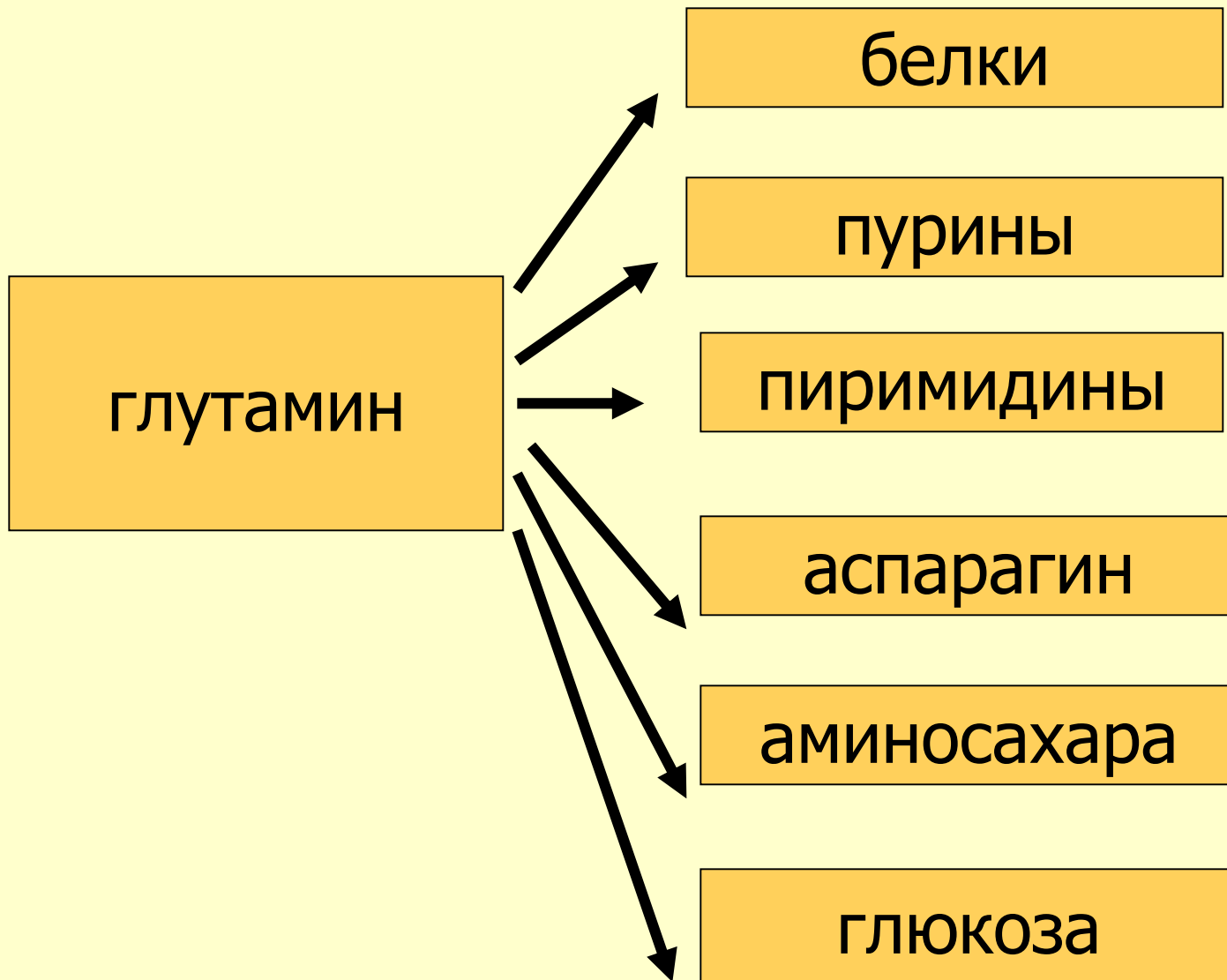
Превращение глутамина в почках

В почках также глутамин гидролизуется под действием глутаминазы. Эта реакция защищает организм от изменений потери K^+ , Na^+ . В сутки выводится около 0,5 г солей аммония.

Метаболизм амидного азота глутамина в почках



- Содержание глутаминазы при ацидозе увеличивается, при алкалозе уменьшается.
- Использование глутамина происходит во многих анаболических процессах. Он - основной донор азота в организме.



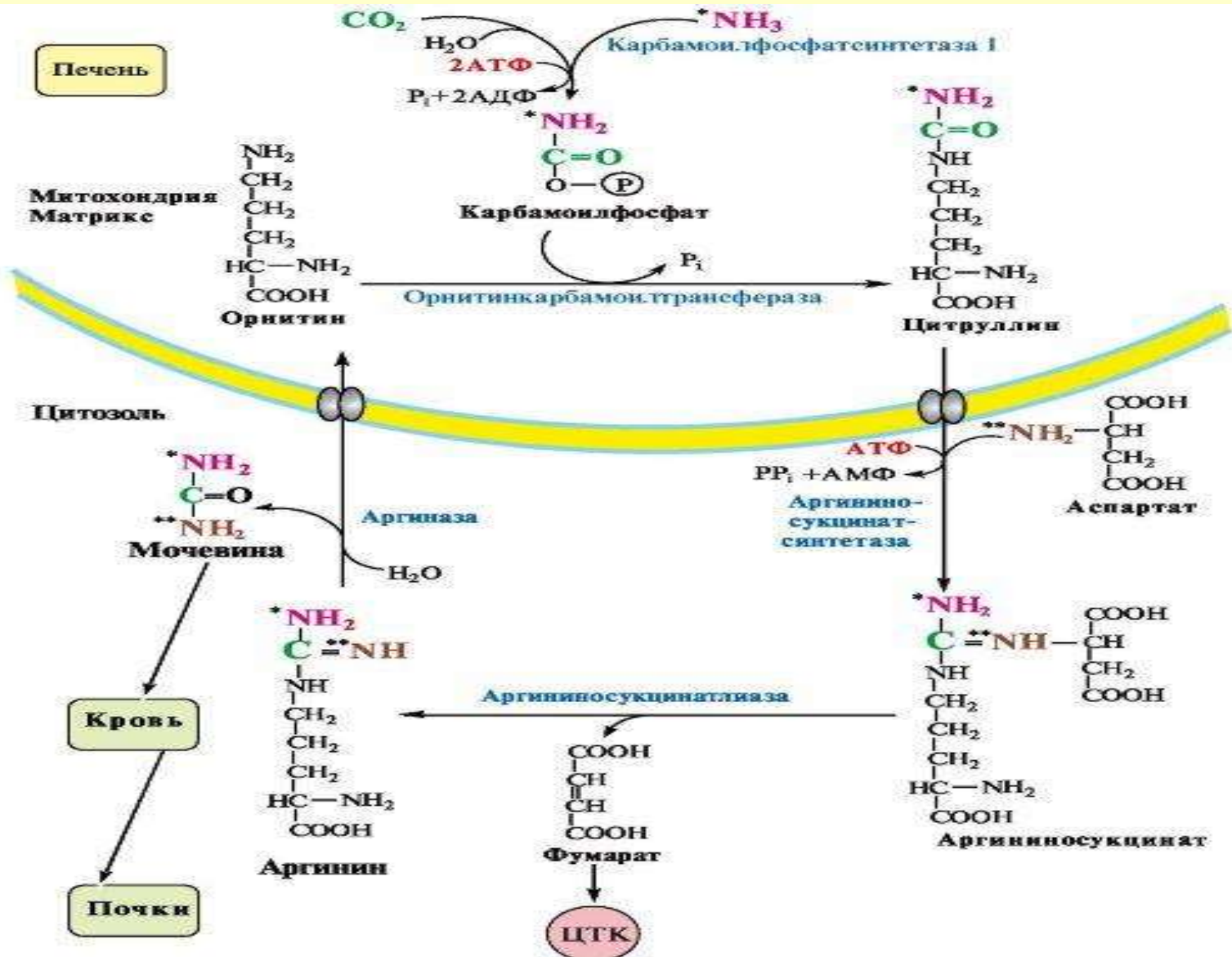
- **Второй путь обезвреживания аммиака заключается в функционировании глюкозо-аланинового цикла, который протекает в мышцах и печени и сопряжен с работой глюкозо-лактатного цикла.**





- Наиболее значительные количества аммиака обезвреживаются в печени путем синтеза мочевины – **орнитиновый цикл** мочевинообразования.
- Мочевина – основной конечный продукт азотистого обмена, в составе которого из организма выделяется до 90% всего выводимого азота.
- Экскреция мочевины в норме – 25 г/сут.
- Мочевина синтезируется только в печени.
- Первые две реакции синтеза мочевины протекают в митохондриях, остальные три – в цитоплазме

- Источники азота для синтеза мочевины - Один атом азота из глутамина, второй – из аспартата.



Энергетический баланс процесса:

- Энергетические затраты синтеза одной молекулы мочевины – за 1 оборот цикла расходуется 4 макроэргические связи, которые компенсируются при дезаминировании глутамата и регенерации аспартата с образованием НАДН₂
- Кроме того, энергетические затраты происходят и при трансмембранном переносе цитруллина и орнитина и при переносе мочевины из крови в почки за счет градиента Na^+ , создаваемого K^+ , Na^+ - АТФазы.

- [illegible]

Биологическая роль цикла

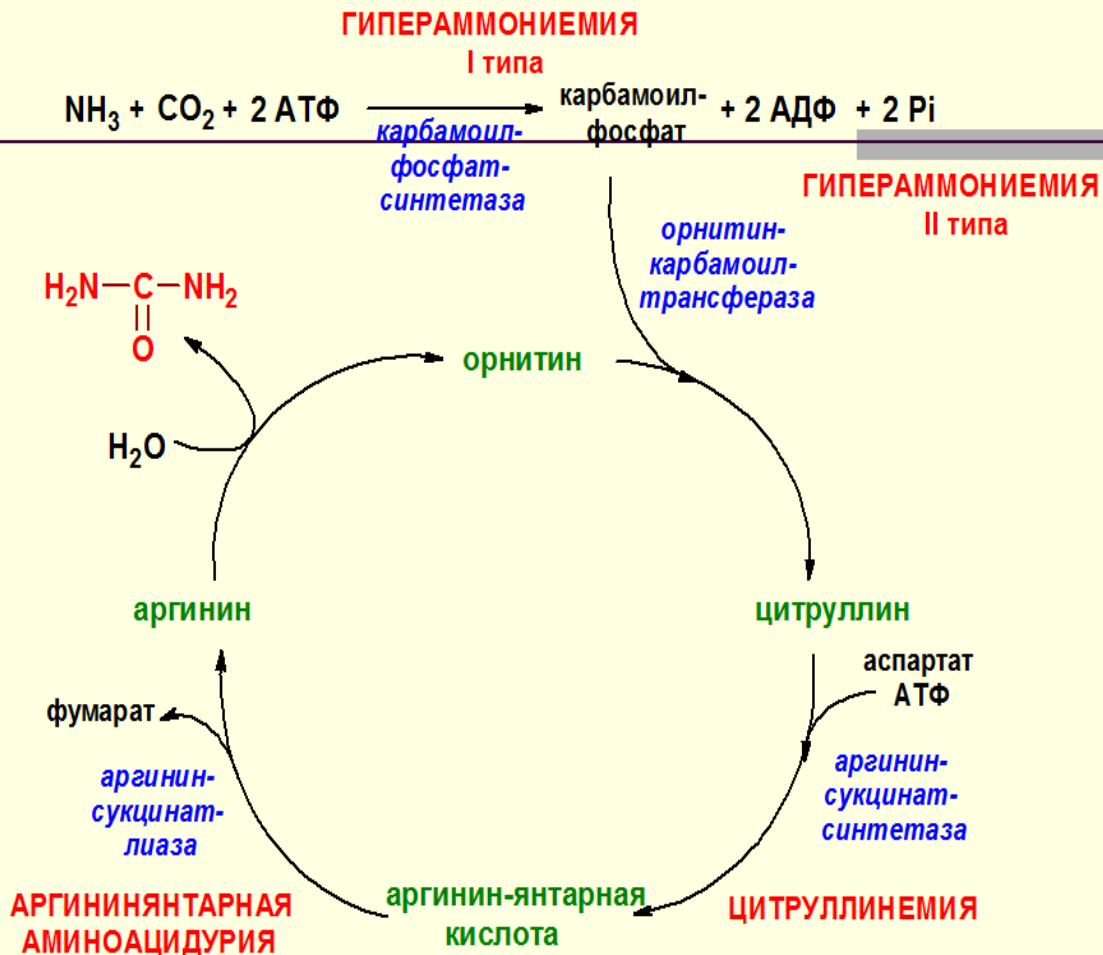
- Превращение азота аминокислот в мочевины и предотвращение накопления токсических продуктов, в том числе NH_3 .
- Синтез аргинина и пополнение его фонда в организме.

12. Гипераммониемии

- **Гипераммониемии** – повышение содержания аммиака в крови.



Нарушения синтеза мочевины



Причины гипераммониемии

- **Генетический дефект** хотя бы одного из 5 ферментов орнитинового цикла
- **Заболевания печени** (цирроз, гепатит, другие вирусы, в том числе гриппа и респираторных инфекций)
- **Симптомы:** тошнота, рвота, судороги, отек мозга (в тяжелых случаях), отставание умственного развития
- **Для диагностики** определяют в крови уровень аммиака (60 мкмоль/л в норме и в 100 раз больше при патологии). Кроме того, определяют ферменты орнитинового цикла в крови и в биопсии печени и метаболиты в моче

Лечение гипераммониемии

- Малобелковая диета
- Введение кетоаноаналогов вместо аминокислот
- Пищевые добавки, содержащие фенилацетат для его реакции с глутамином или бензоат, который связывается с глицином (а глицин синтезируется из аммиака), введение цитрул-лина