

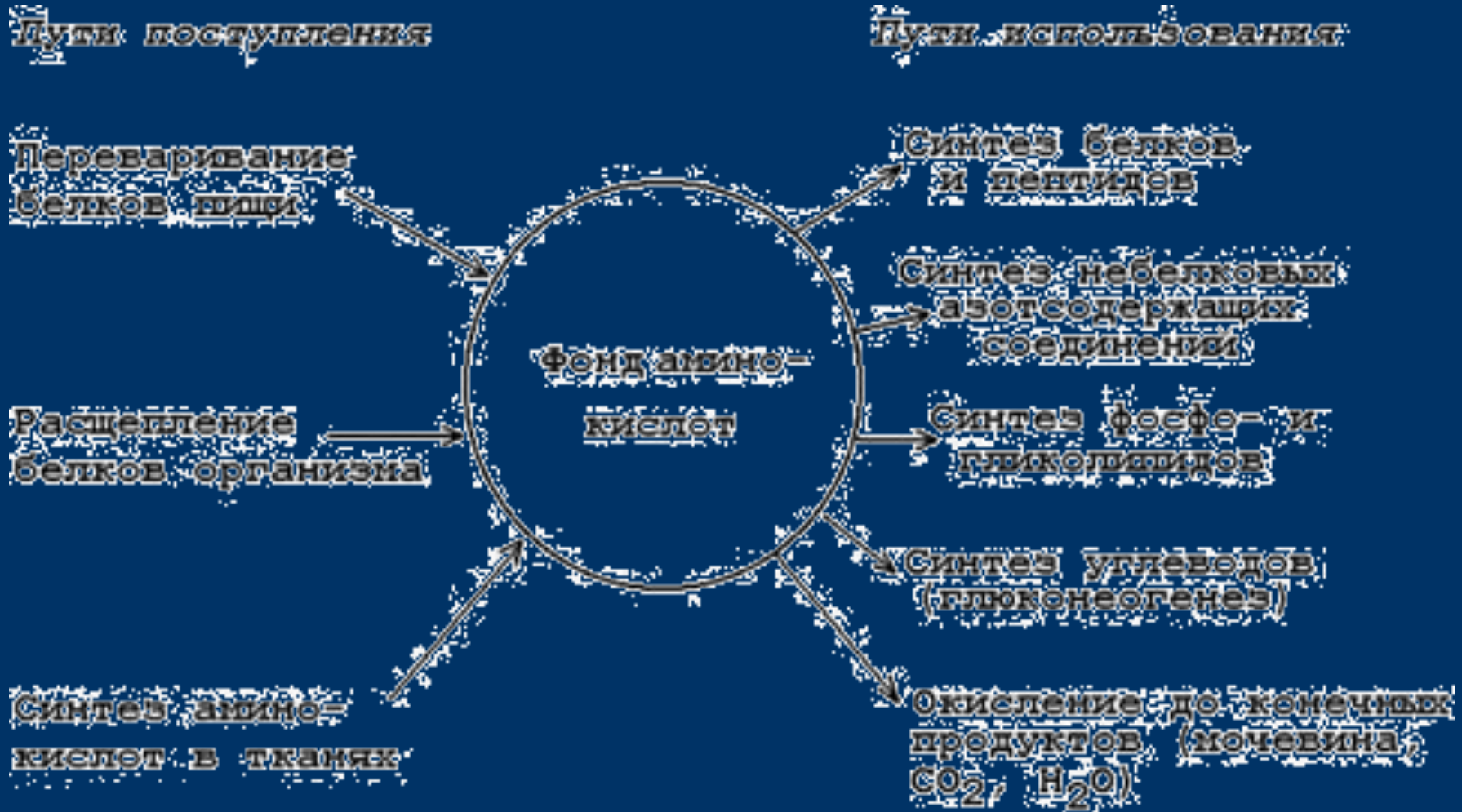
Биохимия и молекулярная биология

*Лекция 2. Универсальные пути
катаболизма аминокислот*

План лекции

- Универсальные пути катаболизма аминокислот: трансаминирование, дезаминирование, декарбоксилирование.

Общая схема катаболизма аминокислот



Общая схема катаболизма аминокислот

Аминокислоты в клетке составляют динамичный пул, который непрерывно пополняется и так же непрерывно расходуется.

Большая часть аминокислот организма человека, примерно **15** кг, входит в состав белков. Фонд свободных АК организма составляет примерно **35г**.

Существуют три источника аминокислот для пополнения этого пула – поступление из крови, распад собственных внутриклеточных белков и **синтез** заменимых аминокислот.

Путь дальнейшего превращения каждой аминокислоты зависит от вида и функции клетки, условий ее существования и гормональных влияний. Спектр веществ, получаемых клеткой из аминокислот, чрезвычайно широк.

Общая схема катаболизма аминокислот

Основным источником аминокислот в организме служат белки пищи. Аминокислоты, образующиеся при переваривании белков, поступают в клетки различных тканей, где вовлекаются как в катаболические, так и анаболические процессы.

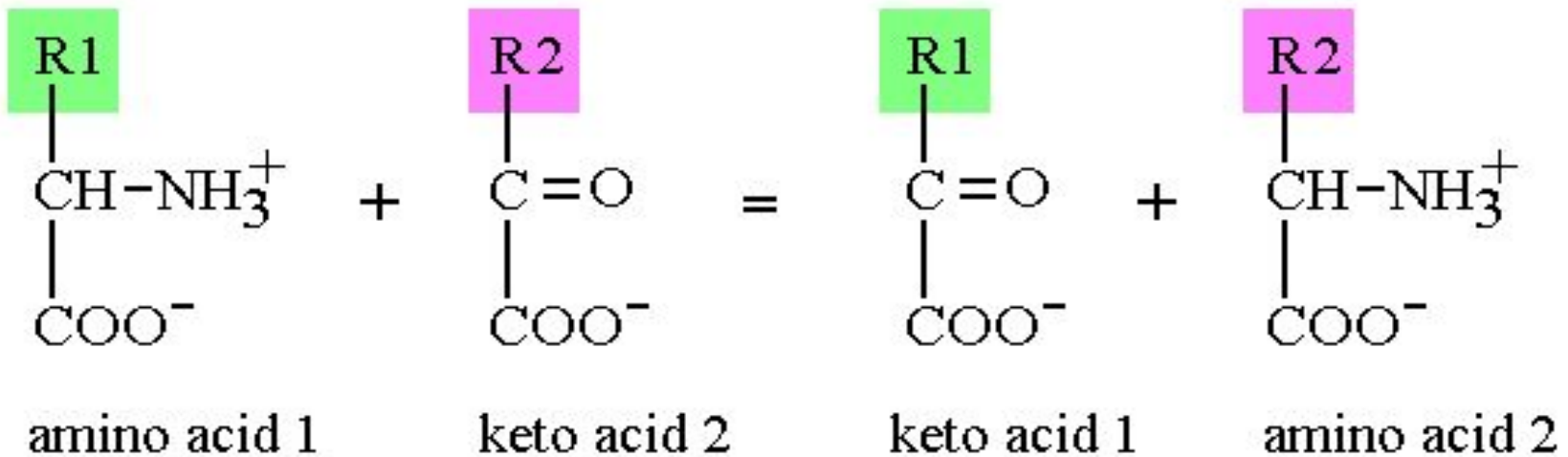
Катаболизм аминокислот включает следующие процессы: **1)** удаления α -аминогруппы; **2)** удаление COOH -группы; **3)** распад углеродного скелета аминокислот.

Универсальными являются первые два процесса, деградация C -скелета уникальна для каждой аминокислоты.

Удаление α -аминогруппы из аминокислот осуществляется в результате **2** процессов – трансаминирования и дезаминирования.

Переаминирование

Трансаминирование (переаминирование) - процесс, в котором происходит перенос α -аминогруппы с аминокислоты (донора) на α -кетокислоту (акцептор) без промежуточного образования аммиака. В результате переаминирования образуется новая кетокислота и новая аминокислота. Процесс переаминирования был открыт в **1937** году отечественными биохимиками А.Е. Браунштейном и М.Г. Крицман.



Переаминирование

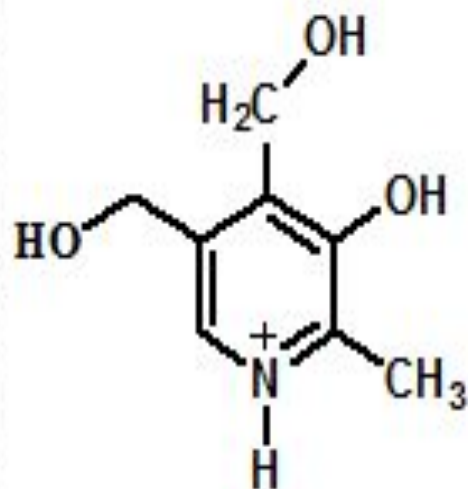
Реакция трансаминирования происходит с участием ферментов аминотрансфераз (**трансаминаз**), которые локализованы в цитозоле и митохондриях клеток практически всех органов.

Простетической группой этих ферментов является производное витамина В₆ – **пиридоксаль-5-фосфат**.

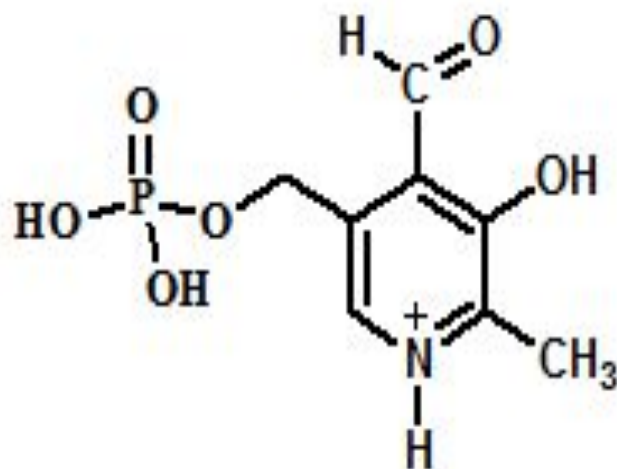
Аминотрансферазы обладают групповой специфичностью и вовлекают в реакции все аминокислоты, кроме **пролина, лизина, треонина**, которые не подвергаются трансаминированию. В тканях человека обнаружено более **10** различных аминотрансфераз. Наиболее распространенными являются: аспаратаминотрансфераза (**АСТ**) и аланинаминотрансфераза (**АЛТ**).

Переаминирование

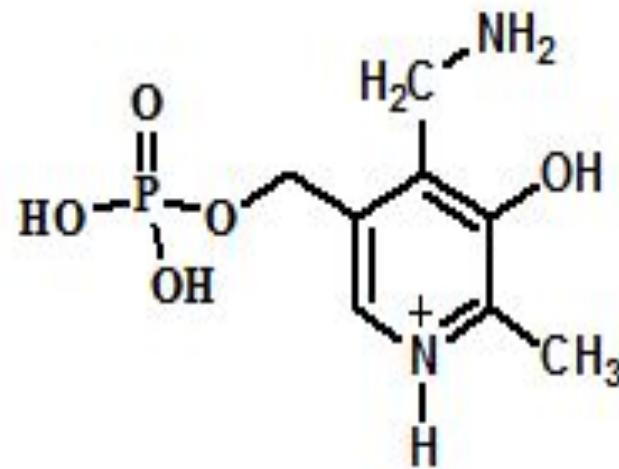
Пиридоксин, пиридоксаль-**5**-фосфат и пиридоксамин-**5**-фосфат



Pyridoxine
(Vitamin B₆)



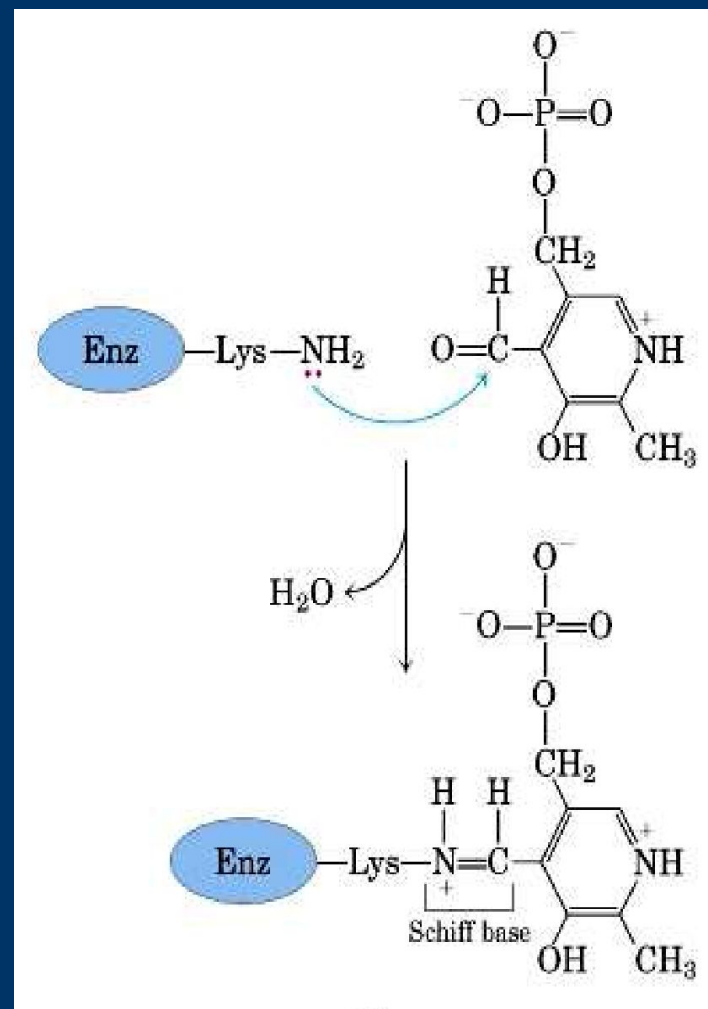
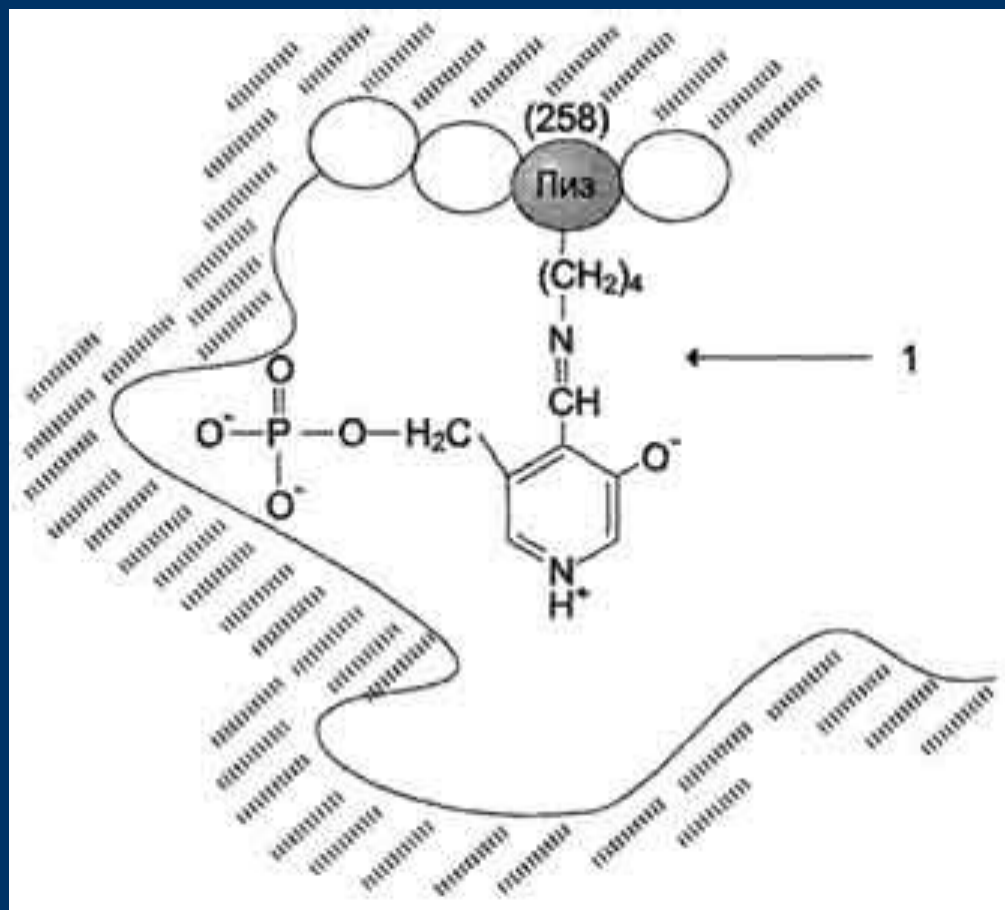
Pyridoxal-5'-P
(PLP)



Pyridoxamine-5'-P
(PMP)

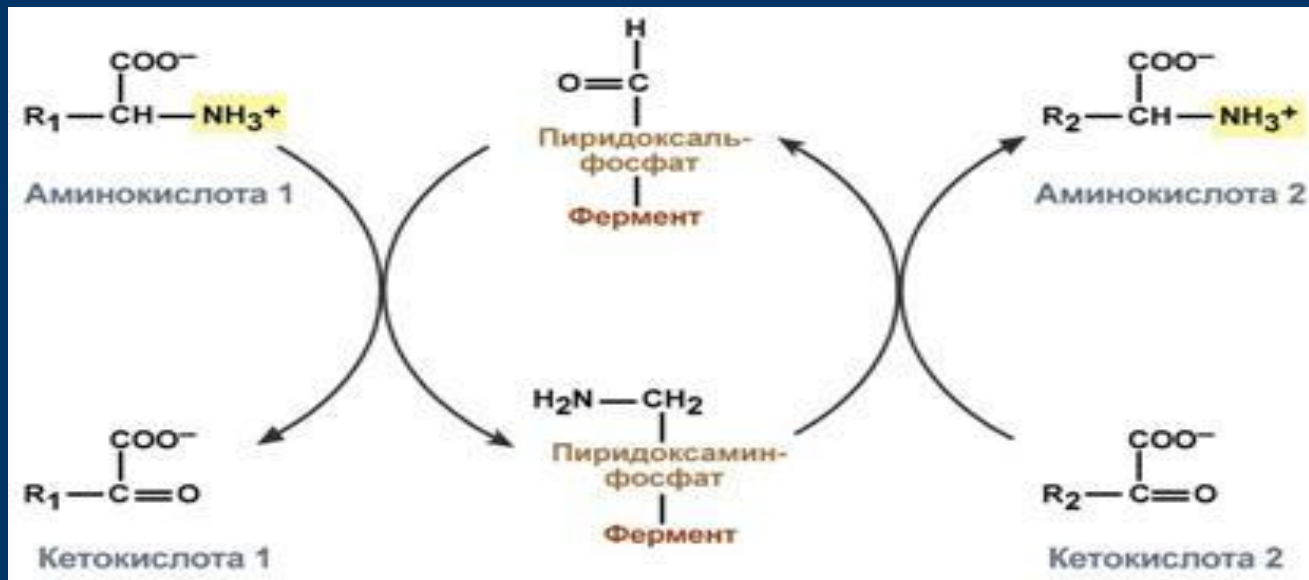
Переаминирование

Активный центр аминотрансферазы



Переаминирование

Механизм реакции переаминирования был предложен А.Е. Браунштейном, М.М. Шемякиным, Д. Мецлером и Э. Снеллом.



Пиридоксаль-5-фосфат выполняет роль промежуточного переносчика аминогруппы, отщепляемой от аминокислоты.

Переаминирование

Акцептором аминокислоты в реакциях переаминирования служат три кетокислоты: пируват, α -кетоглутарат и оксалоацетат.

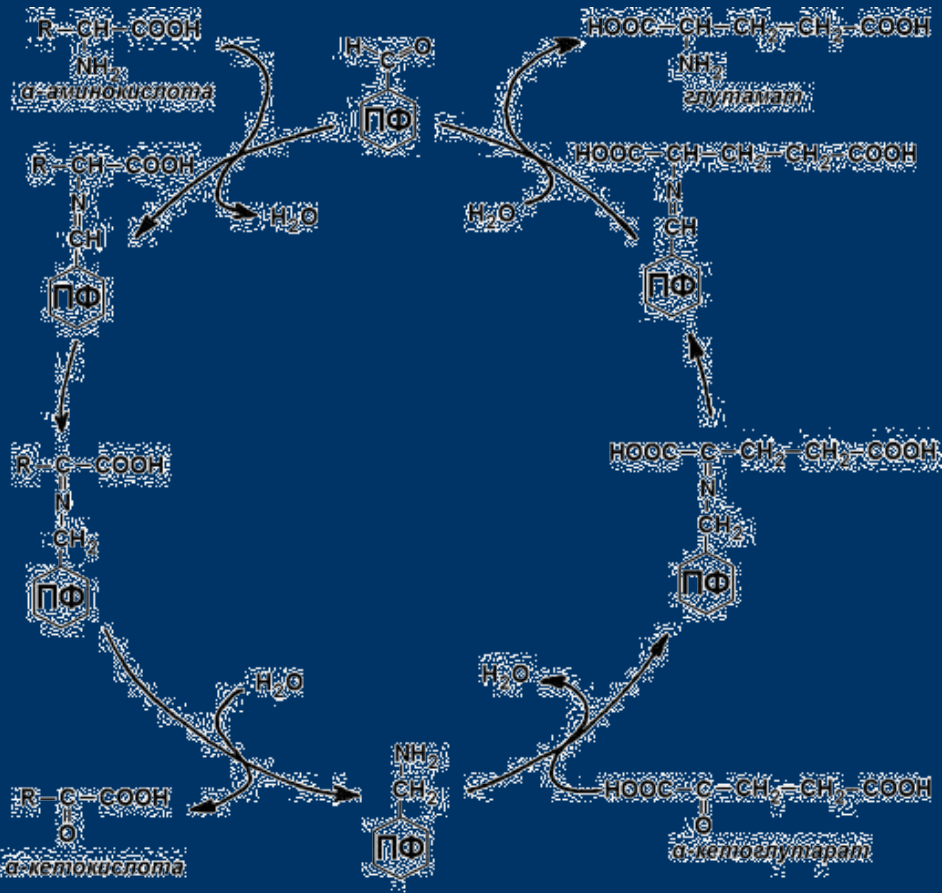
α -Кетоглутарат - универсальный акцептор α -аминогруппы.

Донором аминокислот в процессе трансаминирования чаще всего выступают аминокислоты, которых много в организме – Глу, Ала, Асп.

Процесс трансаминирования легко обратим, константа равновесия $K_p \approx 1$.

Переаминирование

Процесс переаминирования



Процесс переаминирования протекает по механизму «пинг-понг». Это означает, что первый продукт реакции должен уйти из активного центра трансаминазы до того, как второй субстрат сможет к нему присоединиться.

Роль и превращение в этом процессе П5Ф сводится к образованию промежуточных соединений – шиффовых оснований (альдимина и кетимина).

Процесс переаминирования

Процесс переаминирования протекает в две стадии. После отщепления молекулы воды образуется альдиминовая связь между остатком аминокислоты и пиридоксальфосфатом. Полученное соединение называется **альдимин**.

Перемещение двойной связи приводит к образованию **кетимина**, который гидролизуется водой по месту двойной связи. От фермента отщепляется готовый продукт – кетокислота.

После отщепления кетокислоты к комплексу пиридоксамин-фермент присоединяется новая кетокислота и процесс идет в обратном порядке: сначала образуется кетимин, затем альдимин, после чего от активного центра фермента отделяется новая аминокислота. Фермент возвращается в исходное состояние.

Переаминирование

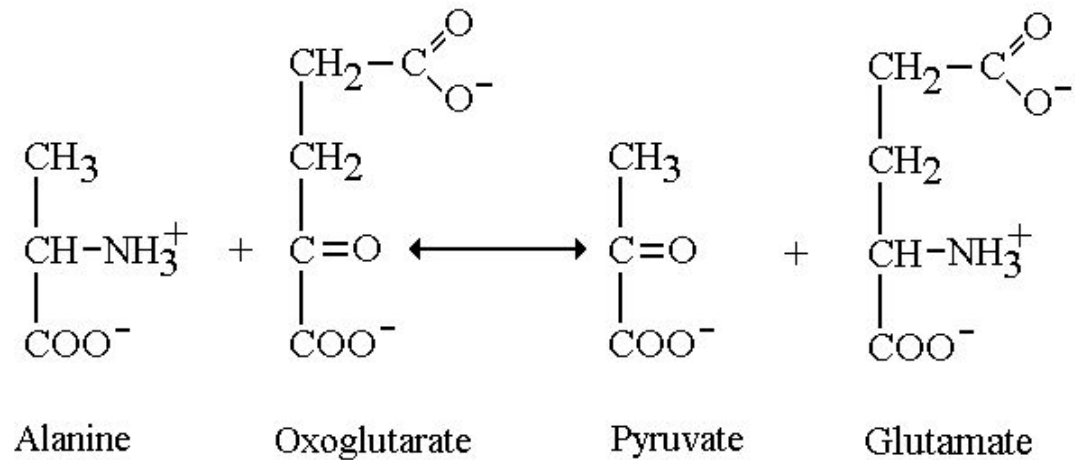
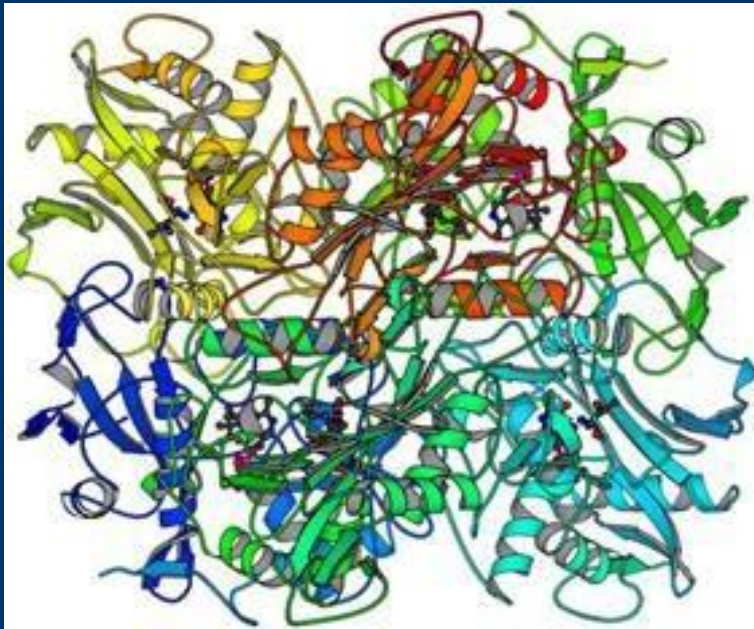
Реакции переаминирования относятся к амфиболическим процессам, то есть выполняют как катаболическую, так и анаболическую функцию.

Роль реакций трансаминирования в организме:

- 1)** путь синтеза заменимых аминокислот;
- 2)** участие в непрямом дезаминировании аминокислот;
- 3)** образующиеся в реакции α -кетокислоты могут включаться в общий путь катаболизма и глюконеогенез.

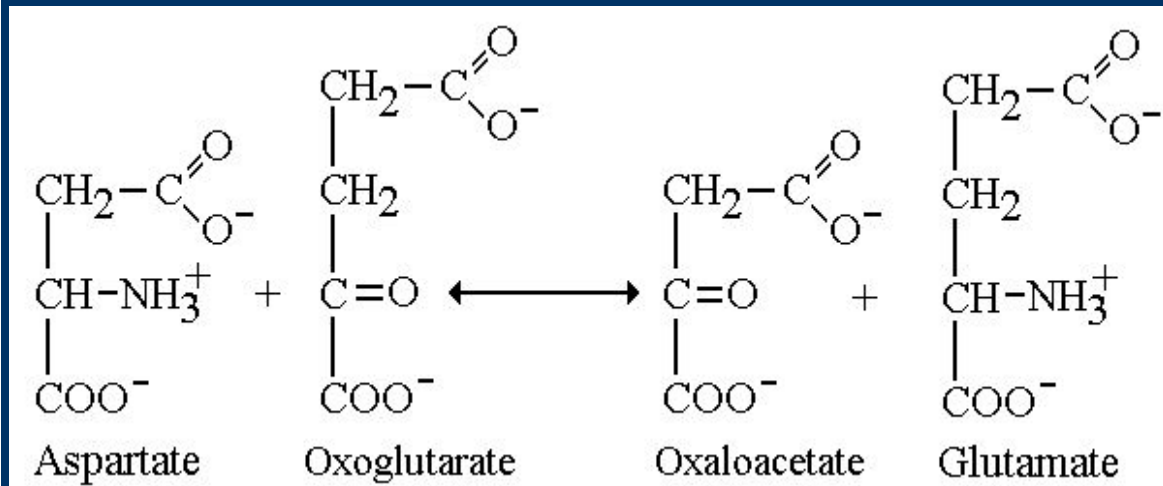
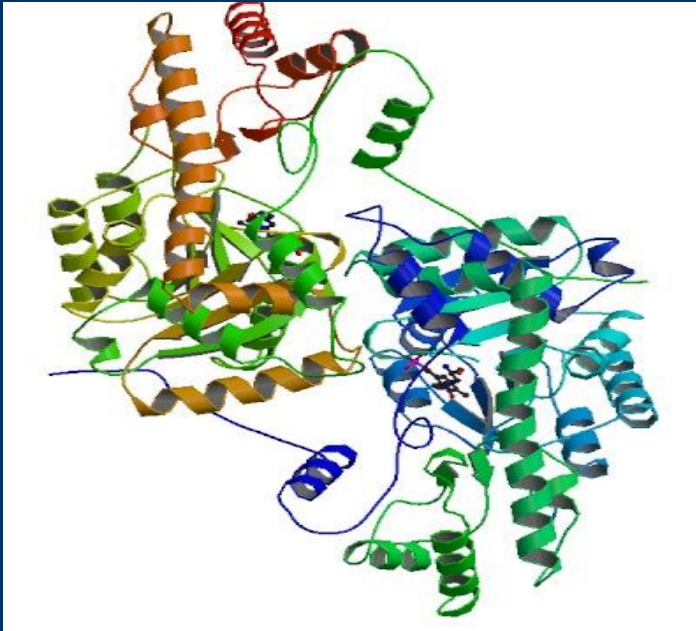
Переаминирование

Аланинаминотрансфераза (АЛТ)



АЛТ катализирует реакцию трансаминирования между аланином и α -кетоглутаратом. АЛТ локализуется в цитозоле клеток многих органов, больше всего ее в клетках печени и миокарда.

Аспартатаминотрансфераза (АСТ)



АСТ катализирует реакцию трансаминирования между аспарагиновой кислотой и α -кетоглутаратом. **АСТ** имеет как цитоплазматическую, так и митохондриальную формы. Наибольшее ее количество обнаружено в миокарде и печени.

Дезаминирование аминокислот

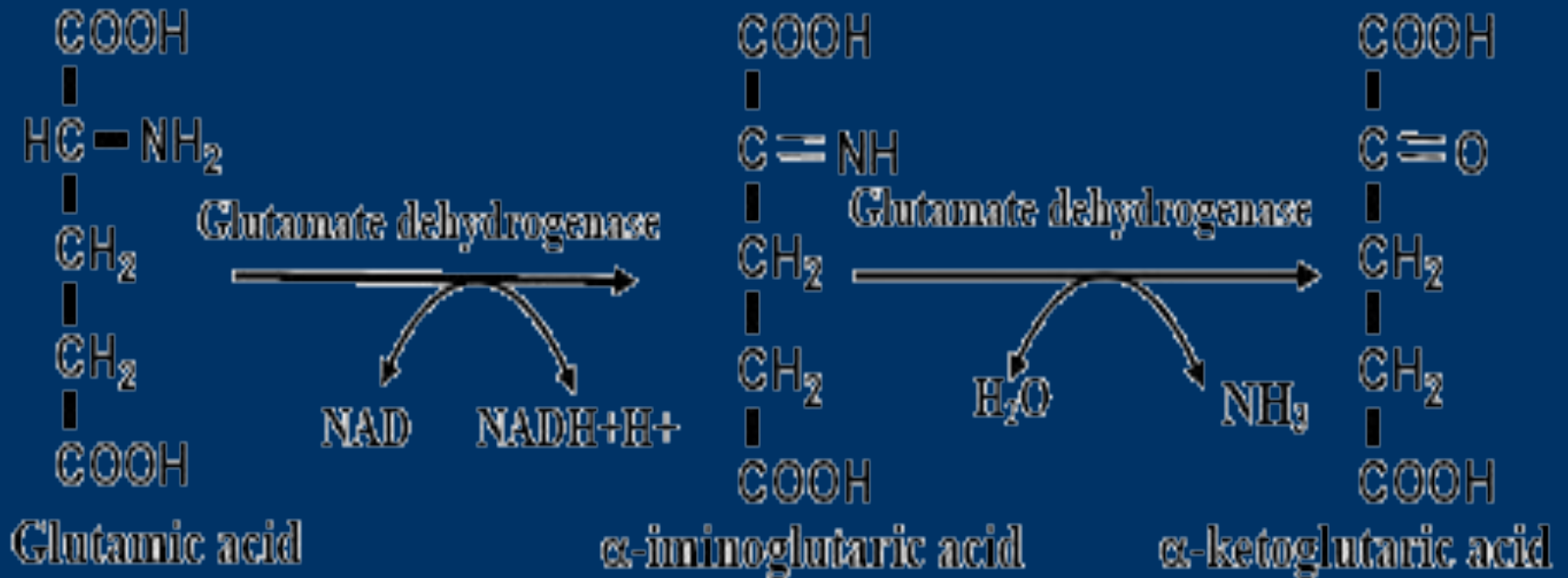
Дезаминирование аминокислот - процесс отщепления **NH₂**-группы с образованием аммиака и различных кислот.

Известны следующие типы дезаминирования: восстановительное, гидролитическое, внутримолекулярное и окислительное.

Общим продуктом всех типов дезаминирования является аммиак. Кроме аммиака образуются жирные кислоты (насыщенные и ненасыщенные), гидрокси- и кетокислоты. Для большинства организмов характерно окислительное дезаминирование.

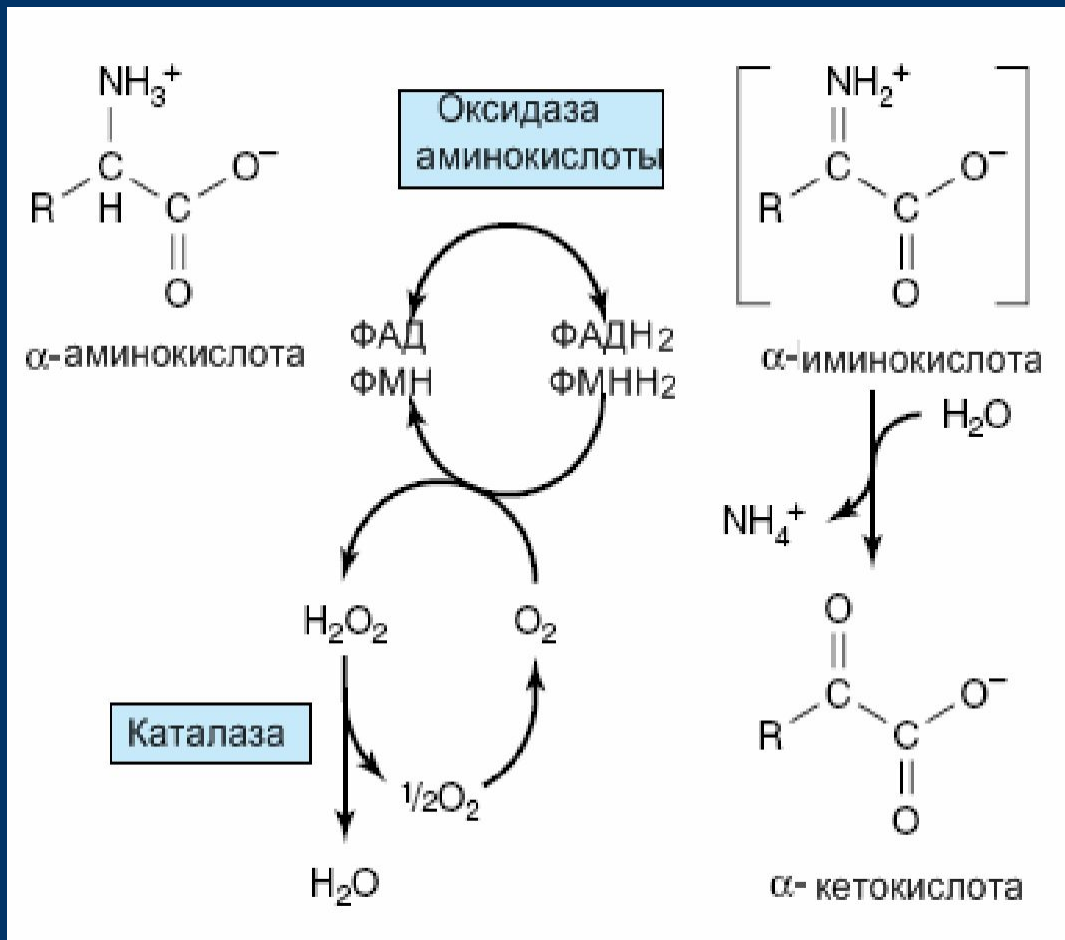
Дезаминирование аминокислот

Окислительное дезаминирование глутаминовой кислоты



Дезаминирование аминокислот

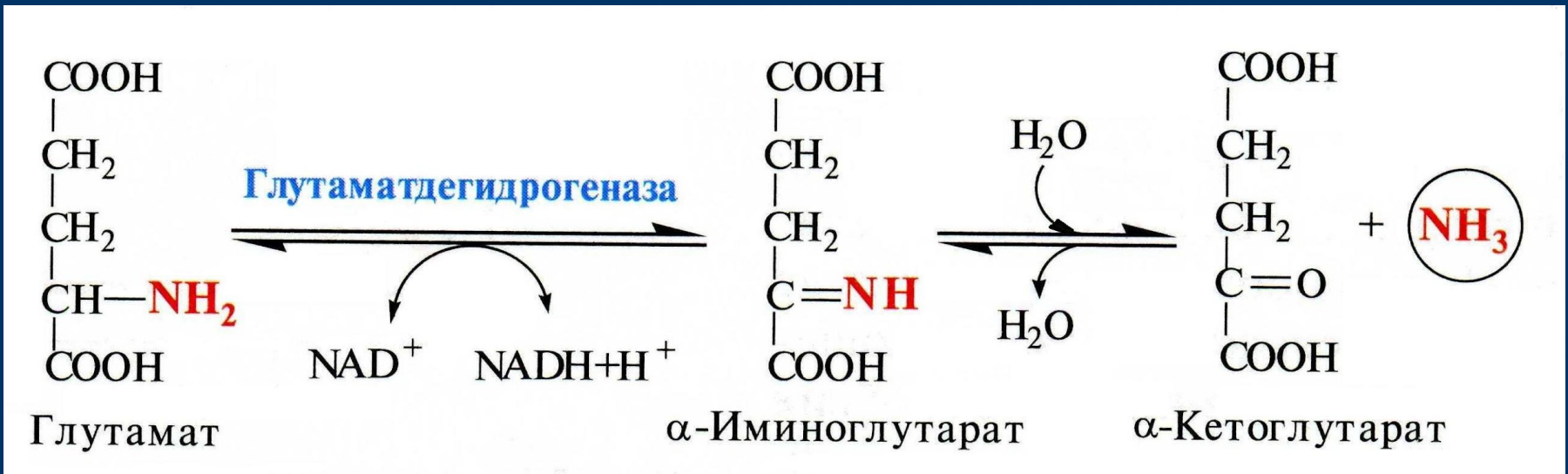
Прямое окислительное дезаминирование оксидазами **L-** и **D-**аминокислот



Оксидазы **L-**аминокислот содержат в качестве простетической группы **FMN**, оксидазы **D-**аминокислот – **FAD**.

Дезаминирование аминокислот

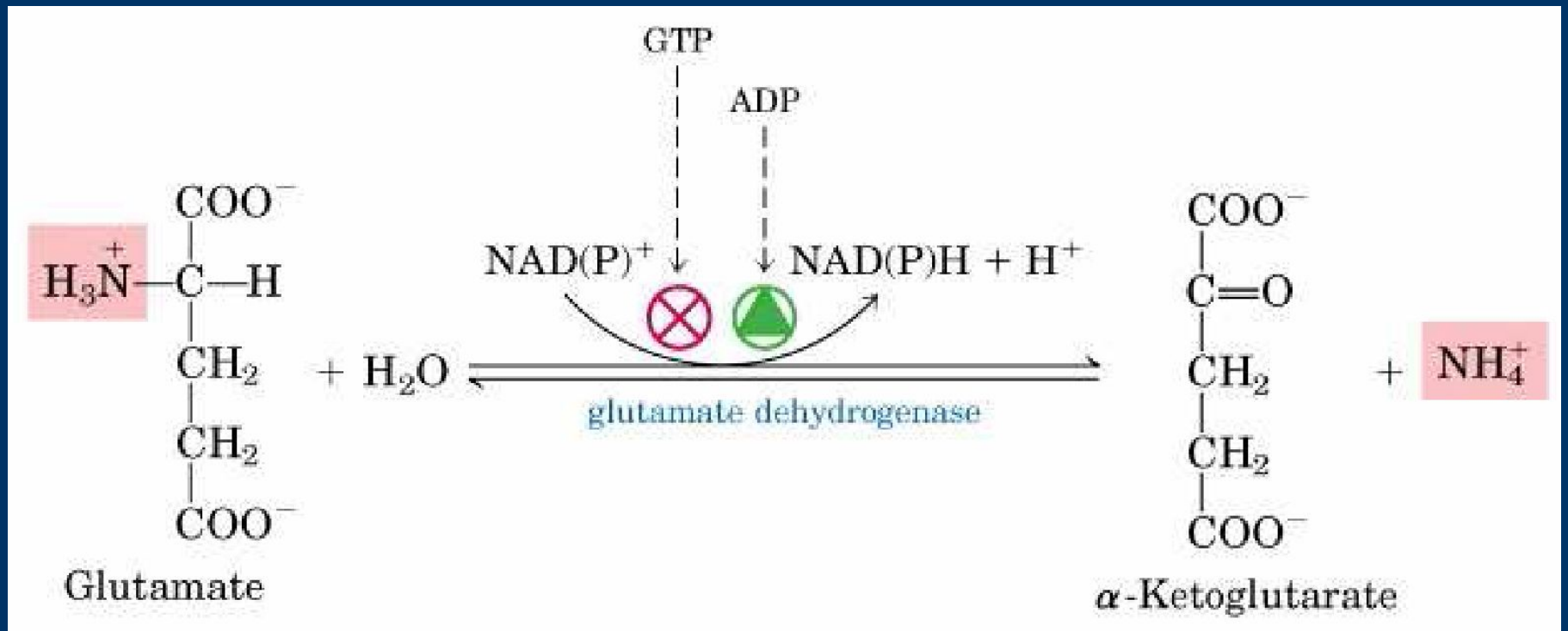
Прямое окислительное дезаминирование глутаминовой кислоты



Глутаматдегидрогеназа - олигомер, состоящий из **6** субъединиц. М.м. **312** кДа.

Дезаминирование аминокислот

Регуляция активности глутаматдегидрогеназы



Непрямое окислительное дезаминирование - трансдезаминирование

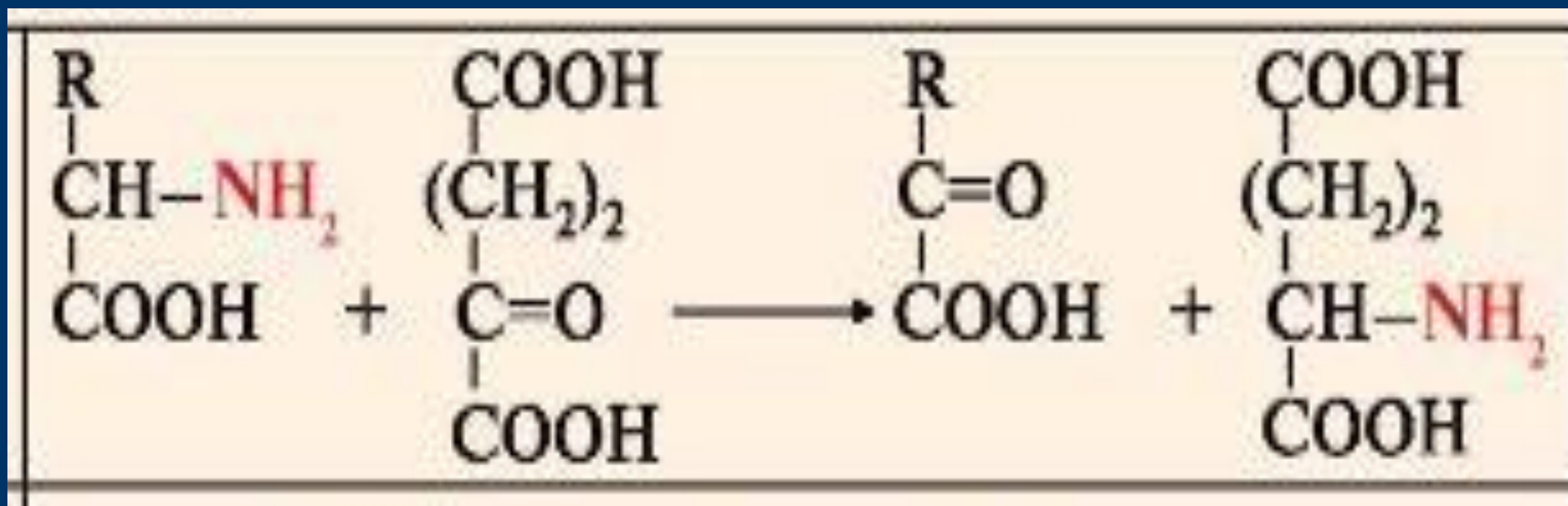
Непрямое окислительное дезаминирование - основной способ дезаминирования большинства аминокислот.

В большинстве тканей процессу окислительного дезаминирования предшествует процесс трансаминирования – передачи аминогруппы от аминокислоты на α -кетоглутаровую кислоту и уже глутаминовая кислота подвергается далее прямому окислительному дезаминированию. Непрямое окислительное дезаминирование аминокислот происходит при участии **2** ферментов: аминотрансферазы (простетическая группа **П5Ф**) и глутаматдегидрогеназы (кофермент **NAD⁺**).

Трансдезаминирование аминокислот

Непрямое окислительное дезаминирование аминокислот

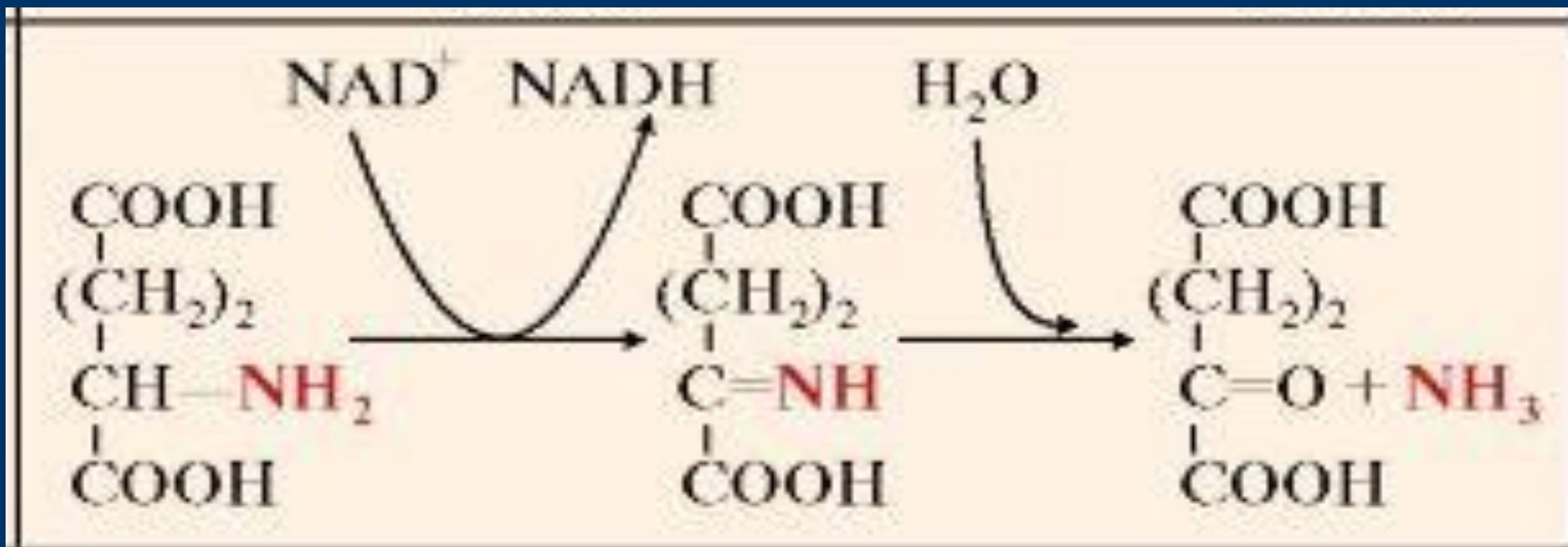
А. Трансаминирование аминокислот с α -кетоглутаратом и образование глутаминовой кислоты.



Трансдезаминирование аминокислот

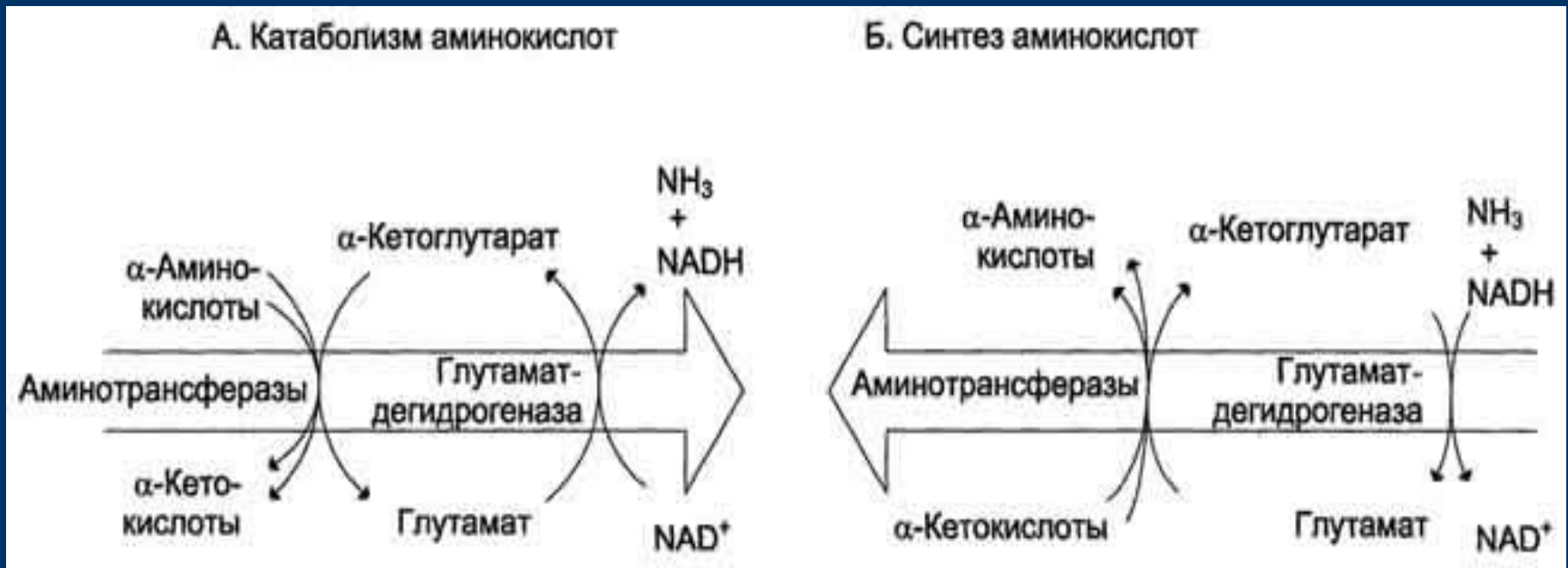
Непрямое окислительное дезаминирование аминокислот

Б. Окислительное дезаминирование глутаминовой кислоты



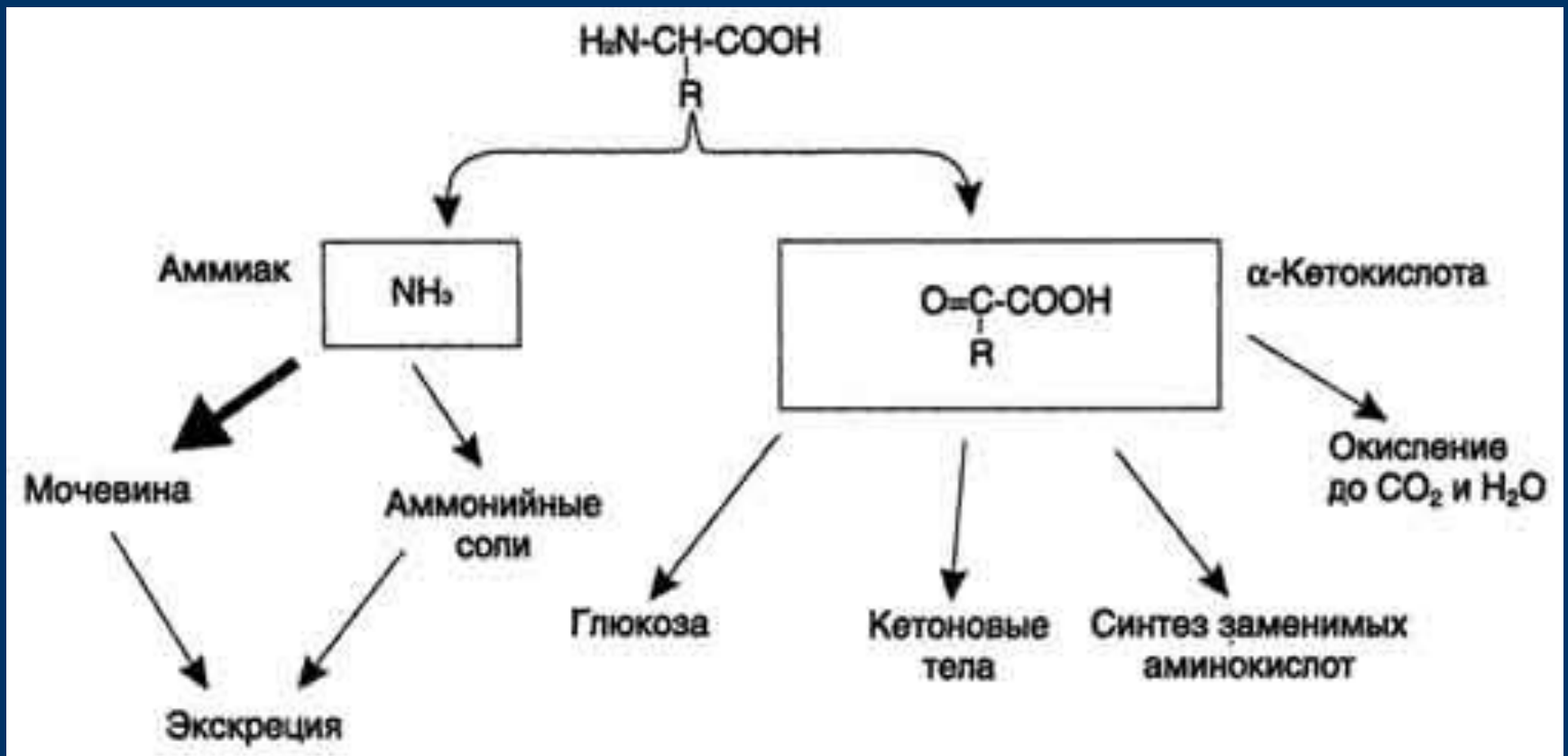
Трансдезаминирование аминокислот

Две стадии непрямого дезаминирования обратимы, что обеспечивает как катаболизм аминокислот, так и возможность образования практически любой аминокислоты из соответствующей α -кетокислоты.



Дезаминирование аминокислот

Судьба продуктов окислительного дезаминирования аминокислот



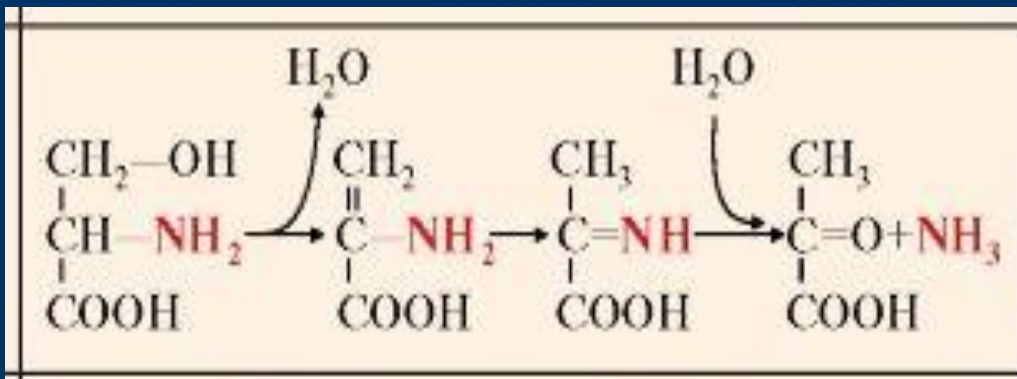
Неокислительное деаминарование аминокислот

В печени человека присутствуют специфические ферменты, катализирующие реакции деаминарования аминокислот серина, треонина и гистидина неокислительным путём.

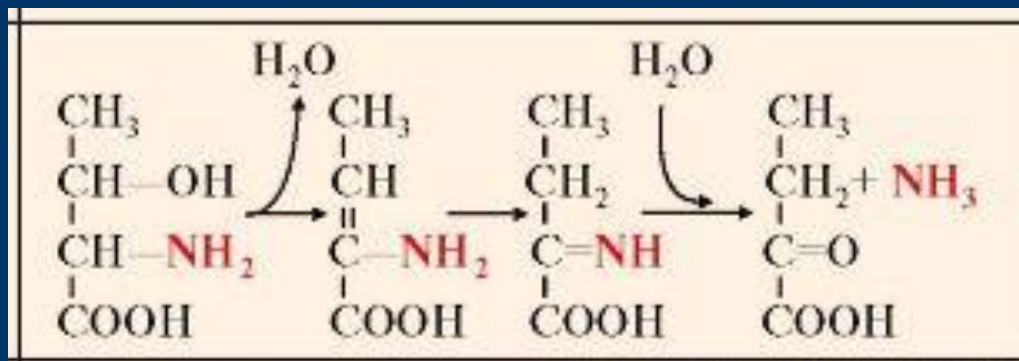
Неокислительное деаминарование серина катализирует сериндегидратаза. Реакция начинается с отщепления молекулы воды и образования метиленовой группы, затем происходит неферментативная перестройка молекулы, в результате которой образуется иминогруппа, слабо связанная с α -углеродным атомом. Далее в результате неферментативного гидролиза отщепляется молекула аммиака и образуется пируват.

Дезаминирование аминокислот

Неокислительное дезаминирование аминокислот



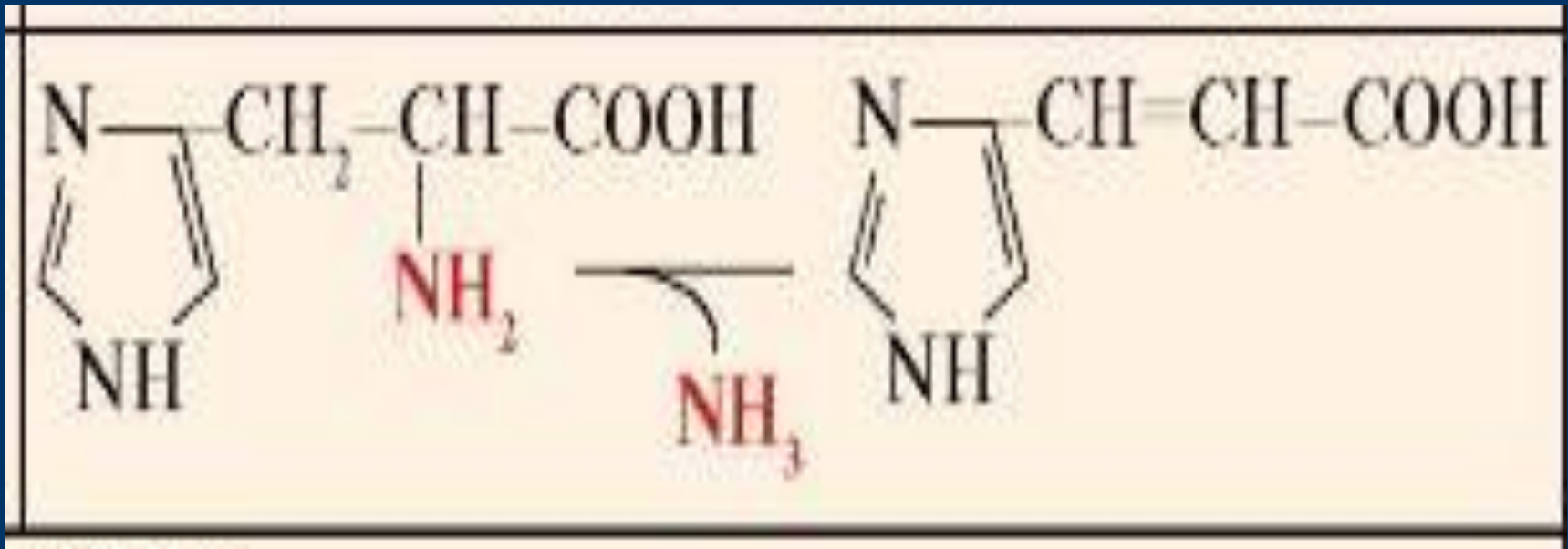
Сериндегидратаза



Треониндегидратаза

Дезаминирование аминокислот

Внутримолекулярное дезаминирование гистидина



Неокислительное дезаминирование гистидина под действием гистидин-аммиаклиазы является внутримолекулярным, так как образование молекулы аммиака происходит из атомов самой аминокислоты без участия молекулы воды.

Декарбоксилирование аминокислот

Декарбоксилирование - отщепление COOH-группы от аминокислоты осуществляется ферментами декарбоксилазами, относящимися к классу лиаз.

Простетической группой у декарбоксилаз служит пиридоксаль-5-фосфат.

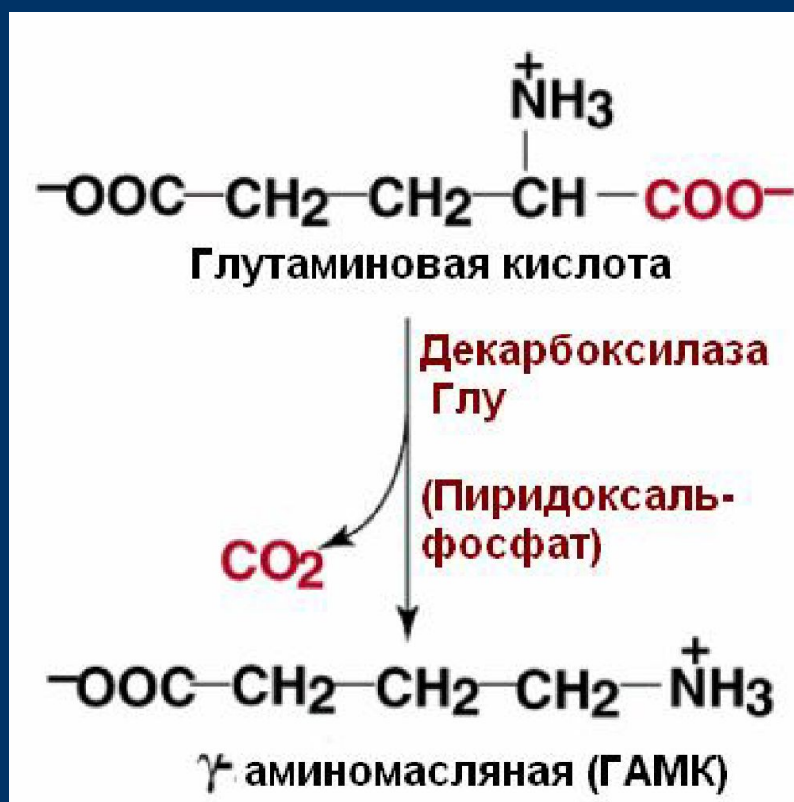
Продуктами реакции декарбоксилирования являются CO₂ и биогенные амины, участвующие в регуляции обмена веществ и физиологических процессов в организме. Реакции являются необратимыми.



Биогенные амины и их предшественники

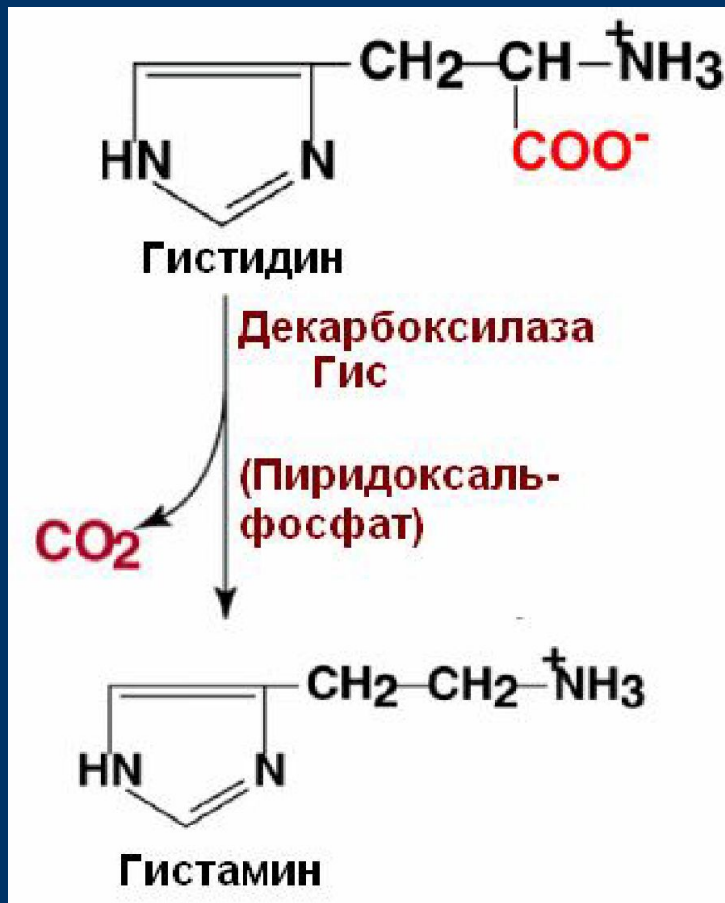
Аминокислота	Биогенный амин
Гистидин	Гистамин
Глутамат	γ -аминомасляная кислота (ГАМК)
Тирозин	Дофамин
Триптофан	Триптамин Серотонин
Цистеин	Тиоэтиламин Таурин

Глутамат-декарбоксилаза



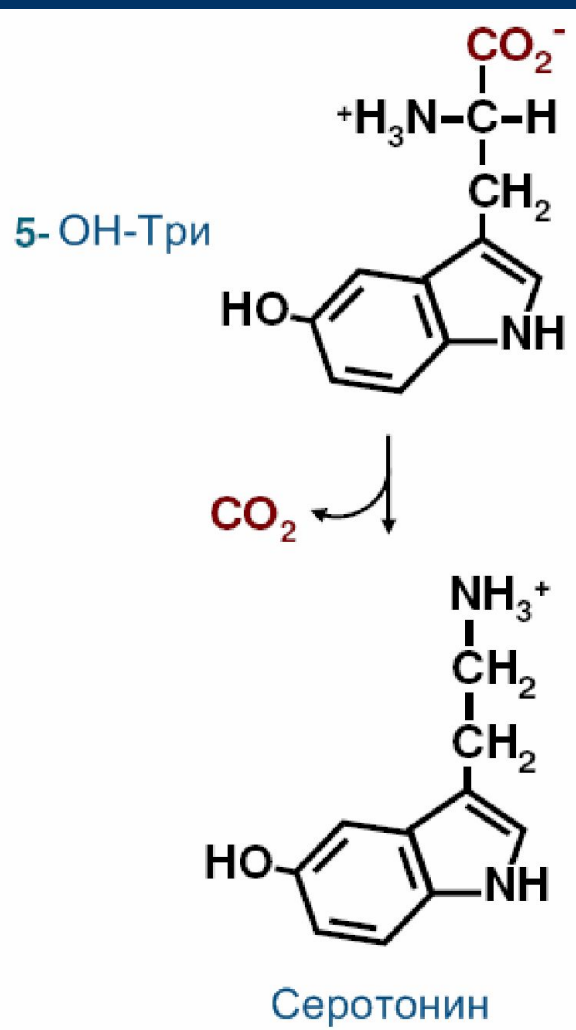
ГАМК – нейромедиатор, обеспечивающий процессы торможения. Основное место образования – ткань головного мозга. **γ-АМК** – главный медиатор в нервной системе. Образуется и удаляется постоянно, ее присутствие сопровождается переходом ионов хлора в постсинаптическую мембрану. Это ведет к гиперполяризации постсинаптической мембраны, из-за чего сигнал от возбуждающего нерва не достигает порогового уровня.

Гистидин-декарбоксилаза



Гистамин образуется в тучных клетках, повышает тонус гладкой мускулатуры, расширяет капилляры, снижает артериальное давление, стимулирует секрецию желез ЖКТ (желудочного сока, желчи), через ЦНС контролирует сон и бодрствование, участвует в механизмах воспаления. Гистамин — сильный сосудорасширяющий агент, способный вызвать сосудистый коллапс (гистаминовый шок), и медиатор аллергических реакций.

5-окситриптофан-декарбоксилаза



Ряд аминокислот подвергается декарбоксилированию после предварительного окисления. **Серотонин** вырабатывается слизистой ЖКТ, тучными клетками, тромбоцитами, нейронами гипоталамуса и ствола мозга.

Серотонин – сильный сосудосуживающий агент и фактор, повышающий свертывание крови.

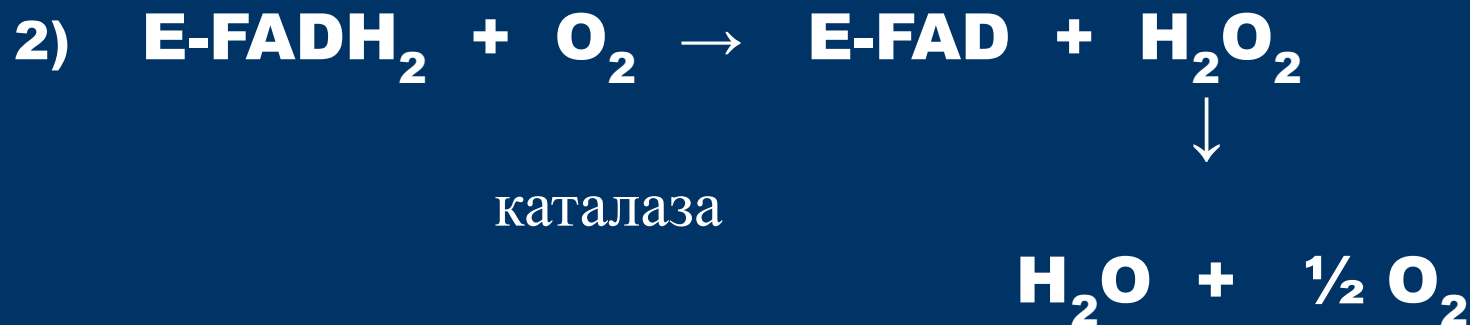
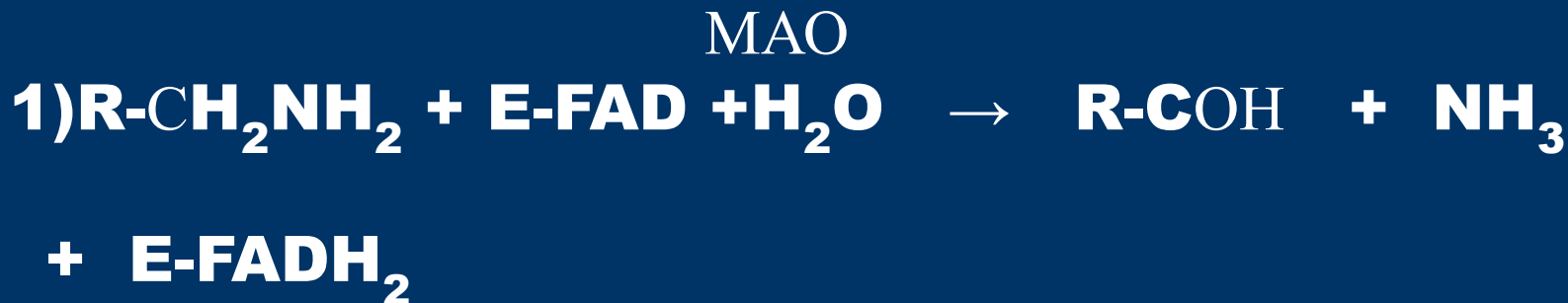
Серотонин участвует в регуляции артериального давления, температуры тела, дыхания, почечной фильтрации.

Катаболизм биогенных аминов

В органах и тканях существуют специальные механизмы, предупреждающие накопление биогенных аминов. Основной путь инактивации биогенных аминов – окислительное дезаминирование с образованием аммиака – катализируется моно- и диаминооксидазами.

Моноаминооксидаза (МАО) - FAD-содержащий фермент – осуществляет реакцию:

Катаболизм биогенных аминов



Домашнее задание

- 1. Пути катаболизма аминокислот: трансаминирование, дезаминирование и его типы, декарбоксилирование.**
- 2. Структурные формулы аминокислот.**