

Обмяна на аминокиселини

Цели

Цели на преподавателя:

1. Да се опишат общите реакции за освобождаване на аминокиселините от азот, обезвреждането на получаващия се при това токсичен амоняк и ролята на биогенните амини;
2. Да се покаже как въглеродните скелети на аминокиселините се използват за получаване на енергия или за глюконеогенеза и синтеза на мастни киселини;
3. Да се дадат примери за заболявания вследствие генетични дефекти в аминокиселинния метаболизъм.

След работа с този раздел студентите ще могат да постигнат следните учебни цели:

А. Знания

1. Да дадат определение и примери за значението на следните пътища в аминокиселинната обмяна: окислително дезаминиране, трансаминиране, трансдезаминиране, декарбоксилиране;
2. За всеки от споменатите пътища да пишат с формули химичните реакции и да посочат ензимите, които ги катализират;
3. Да представят с формули обезвреждането на амоняк чрез синтеза на глутамин, редуktivно аминиране на α -кетоглутарат и уреен цикъл;
4. Да дадат определение и примери за гликогенни, кетогенни и смесени аминокиселини;
5. Да дефинират що е азотен баланс;
6. Да изброят ензимните дефекти в обмяната на ароматните аминокиселини, водещи до заболявания;
7. Да изброят C1-отломките, да посочат произхода им и значението им за обмяната;
8. Да представят формулите на S-аденозил метионин, фолиева киселина и производни;
9. Да представят с формули синтезата на катехоламини, ацетилхолин, креатинфосфат;

Б. Разбирания

1. Да обяснят ролята на уреиния цикъл;
2. Да сравнят в енергетично отношение обезвреждането на амоняк чрез синтеза на глутамин и чрез уреиния цикъл;
3. Да илюстрират ролята на глутамат като възлов метаболит в аминокиселинната обмяна;
4. Да демонстрират връзките и взаимоотношенията между цитратния и уреиния цикли;
5. Да обяснят разликата между незаменими и заменими аминокиселини;

6. Да илюстрират с примери ролята на S-аденозил-метионин за метаболизма;
7. Да илюстрират с примери ролята на тетрафидрофолиева киселина и нейните производни за метаболизма;
8. Да обяснят значението на катехоламини, ацетилхолин, креатинфосфат за метаболизма;

В. Умения

1. Да приложат познанията си върху трансминази и да могат да обсъждат тяхната употреба за диагностика и проследяване състоянието на болни с миокарден инфаркт и хепатит;
2. Да приложат познанията си върху аминокиселинна обмяна и да обяснят механизма на заболявания като фенилкетонурия, тирозинемия, амонячна кома, пелагра, метилмалонилемия, квашиоркор, маразмус и др.;
3. Да решават клинични случаи, свързани с нарушения в аминокиселинната обмяна, например фенилкетонурия, болест на Паркинсон и др.

8.1 Общи реакции на разграждане на аминокиселините

8.1.1 Резюме

Аминокиселините започват своето разграждане с отделяне на amino групата. Това може да стане чрез окислително дезаминиране, трансаминиране и трансдезаминиране.

Окислителното дезаминиране на глутамат се катализира от високо активната глутамат дехидрогеназа, която действа съвместно с НАД⁺ като кофактор. При дехидрогенирането на аминокиселината, съчетано с отделяне на амоняк, се получава α -кетоглутарат. Водородът, отделен от аминокиселината под форма на НАДН, се използва в дихателната верига с енергетични печалба (3 молекули АТФ за всеки мол НАДН). Тази реакция е важна и за обмяната на останалите аминокиселини, тъй е като е част от процеса на трансдезаминиране.

L-аминоацидо оксидазите, които катализират окислителното дезаминиране на останалите аминокиселини до α -кетокиселини и амоняк, са слабо активни. Те са флавопротеини - действат съвместно с ФМН. Полученият при дехидрогенирането ФМН.H₂ предава водорода не в дихателната верига, а директно на кислорода. При това се получава H₂O₂, който е токсичен и се обезврежда под действие на ензима каталаза.

Трансаминирането е обратим процес, при който взаимодействат аминокиселина (като донор на amino-група) и α -кето-киселина (като акцептор на тази група). Изходната аминокиселина се превръща в α -кето-киселина, а изходната α -кето-киселина се превръща в аминокиселина. Този процес се катализира от трансминази или аминотрансфери си с кофактора пиридоксалфосфат. Този кофактор и получаващият се при трансаминирането пиридоксамин фосфат са производни на пиридоксол или витамин В₆.

Трансдезаминирането е комбинация от трансаминиране на която да е аминокиселина с α -кето-глутарат като акцептор на amino-групата и последващо окислително дезаминиране на получаващия се глутамат под действие на високо активната глутамат дехидрогеназа. По този път, не само глутамат, но и останалите аминокиселини се разграждат с енергетична печалба, тъй като отделеният водород се отправя към дихателните вериги. В еукариоти това е главният път за отделяне на азота от аминокиселините.

Декарбоксилирането при човека е слабо застъпен път, но получаващите се при него биогенни амини са важни и високо активни вещества. Някои от тях са хормони и невротрансмитери, други са част от по-сложни коензими, витамини, фосфолипиди,

полиамини. Обезвреждат се от моноаминооксидази (МАО) и диаминооксидази (ДАО). Амините се окисляват през алдехиди до карбоксилни киселини без енергетична печалба, тъй като водородът се предава директно на кислорода.

8.1.2 Окислително дезаминиране

8.1.2.1 Окислително дезаминиране на глутамат

Окислителното дезаминиране на глутамат е процес, при който едновременно с дехидрогениране на α -въглеродния атом, се отделя и амино-групата като амониев йон. Катализира се от глутамат дехидрогеназа в матрикса на митохондриите. Този ензим има висока активност. Активира се алостерично от АДФ и това води до повишаване концентрацията на α -кетоглутарат и увеличаване интензитета на цитратния цикъл. Ензимът се инхибира алостерично от ГТФ и АТФ.



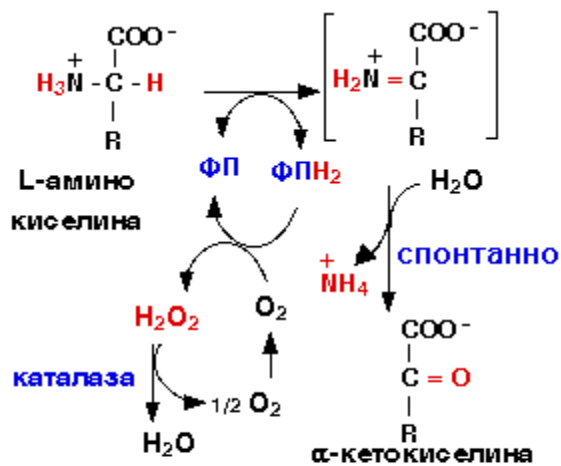
Фиг. 8-1. Действие на глутамат дехидрогеназа, действаща с коензим НАД^+ или НАДФ^+ . Глутаматът се превръща в α -кетоглутарат. Водородът, отделен от глутамат, се предава в дихателната верига, където могат да се синтезират 3 мола АТФ за мол глутамат. Азотът се отделя като амониев йон.

Окислителното дезаминиране на глутамат е част от по-сложния процес на трансдезаминиране (т. 8.1.4.) и така улеснява разграждането на останалите аминокиселини.

Окислителното дезаминиране е обратим процес (виж т. 8.2.3.)

8.1.2.2 Окислително дезаминиране на аминокиселини (без глутамат)

Ензимите, катализиращи окислителното дезаминиране на останалите аминокиселини (фиг. 8-2), се наричат аминокиселино оксидази. Те са флавопротеини (ФП), спадящи към аеробните дехидрогенази. L-аминокиселино оксидазите действат съвместно с ФМН, а D-аминокиселино оксидазите - с ФАД. Междинно се получава нестабилна иминокиселина.



Фиг. 8-2. Окислително дезаминиране на L-аминокиселини (без глутамат) под действие на аминокиселинооксидази, действащи съвместно с ФМН.

ФП: L-аминоацидооксидази с кофактор ФМН;

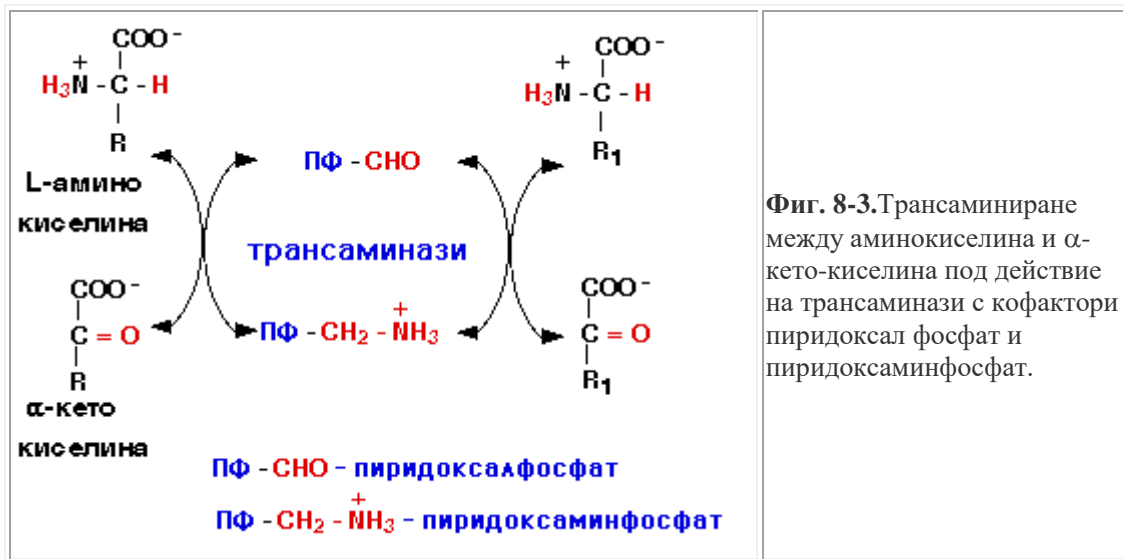
Върху D-аминокиселини действат D-аминоацидооксидази с кофактор ФАД

Водородът, отделен от аминокиселината, не попада в дихателната верига, а се предава директно на кислород без енергетична печалба. При това вместо вода се получава водороден пероксид, който като силен окислител е токсичен и уврежда белтъци, нуклеинови киселини и мембранни липиди. Съществува специален ензим каталаза за обезвреждането на H₂O₂.

L-аминоацидо оксидазите са слабо активни, което показва че окислителното дезаминиране на L-аминокиселините (без глутамат) не е главният път за тяхното разграждане. Интересно е, че D-аминоацидо оксидазите са високо активни. Вероятно това е със защитна цел - за бързо разграждане на евентуално попаднали или ендогенно синтезирани в организма D-аминокиселини, които не участват в синтезата на белтъците.

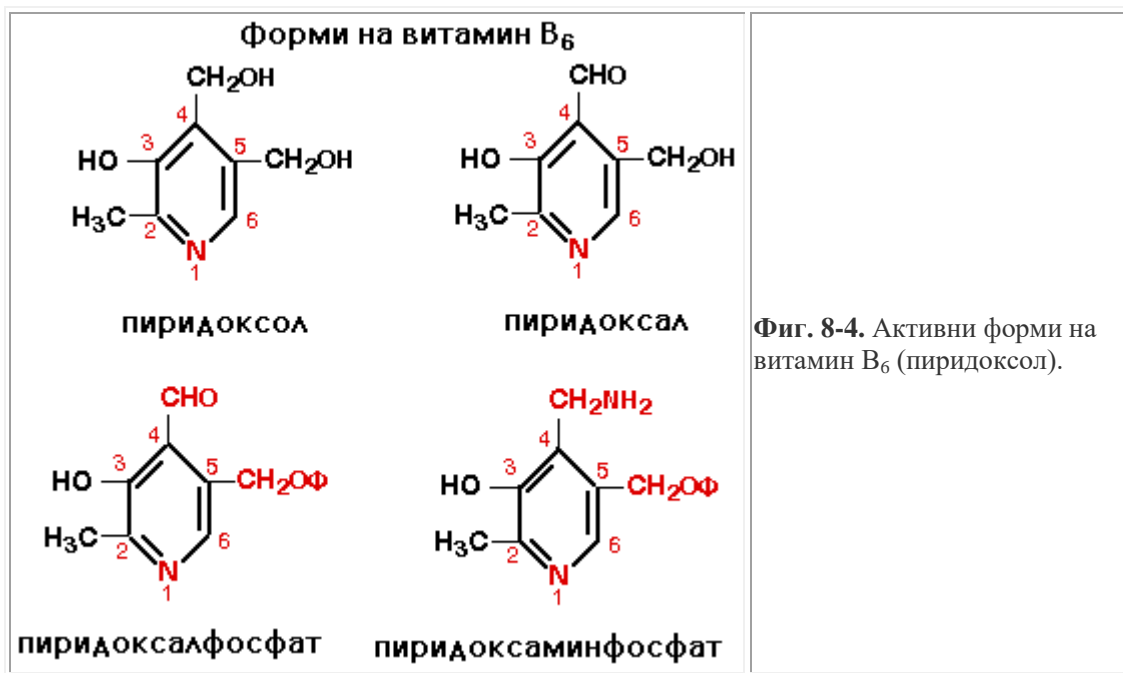
8.1.3 Трансаминиране. Роля на производните на витамин В₆

Трансаминирането е обратим процес, при който взаимодействат аминокиселина (като донор на амино-група) и α-кето-киселина (като акцептор на тази група) (фиг. 8-3). Изходната аминокиселина се превръща в α-кето-киселина, а изходната α-кето-киселина се превръща в аминокиселина. Този процес се катализира от трансминази или аминотрансфери с кофактора пиридоксалфосфат. Този кофактор и получаващият се при трансаминирането пиридоксамин фосфат са производни на пиридоксол или витамин В₆ (фиг. 8-4). Алдехидната група на пиридоксал фосфат поема амино-групата и се превръща в пиридоксамин фосфат. От него ензимът прехвърля амино-групата върху α-кето-киселината като краен акцептор.



Фиг. 8-3. Трансаминиране между аминокиселина и α-кето-киселина под действие на трансаминази с кофактори пиридоксал фосфат и пиридоксаминфосфат.

При трансаминирането се образува Шифова база между аминокиселината и пиридоксалфосфат. Пиридоксалфосфатът участва и в други реакции с аминокиселини като декарбосилиране (т. 8.1.5) и др.

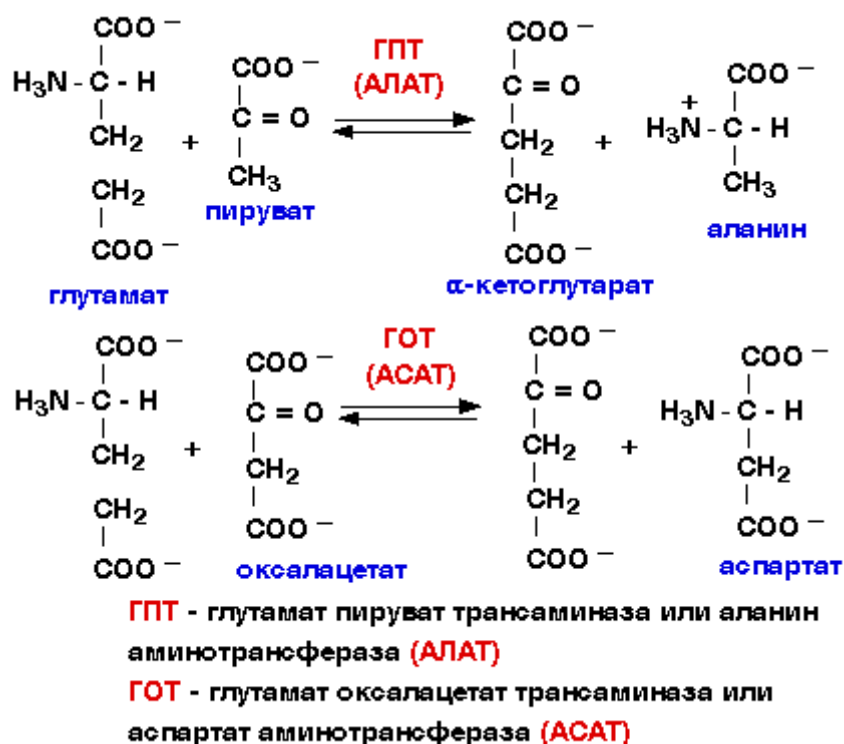


Фиг. 8-4. Активни форми на витамин В₆ (пиридоксол).

Акцептори на амино-групите са три α-кето киселини: α-кето-глутарат, оксалацетат и пируват. Първите две са метаболити от цитратния цикъл, а пируват - от гликолиза. Това показва директните връзки между аминокиселинната и въглехидратната обмени и значението на трансаминирането за преразпределението на амино-групите в клетката. Чрез трансаминиране на α-кето-киселини в организма се получават т.н. заменими аминокиселини (виж т. 8.4.2.).

Разгледан като изолиран процес, не проличава значението на трансаминирането за разграждане на аминокиселините и отделяне на азота като амоняк. Броят на аминокрупите при трансаминиране остава един и същ, тъй като една аминокиселина се превръща в кето-киселина, но едновременно друга кето-киселина се превръща в аминокиселина. Значението на трансаминирането проличава по-ясно, ако то се разглежда като част от трансдезаминирането (т.8.1.4.)

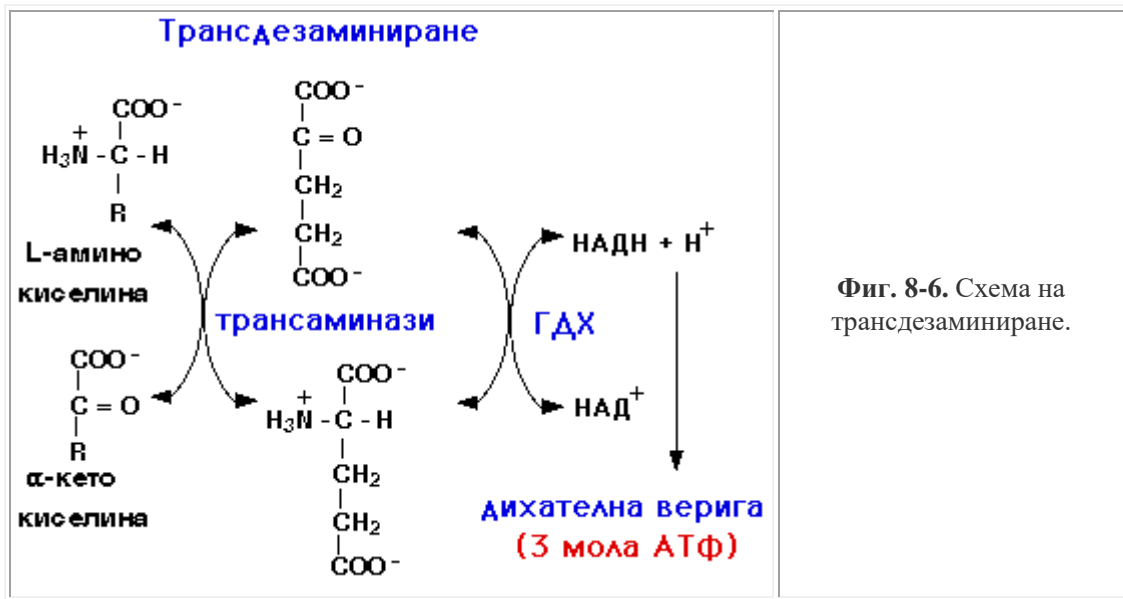
На фиг. 8-5 са дадени две конкретни реакции на трансаминиране между глутамат и пируват под действие на глутамат-пируват трансaminaза и между глутамат и оксалацетат под действие на глутамат-оксалацетат трансaminaза. Тези названия на ензимите са дадени като се изхожда от правата реакция. Другите названия на ензимите: аланин аминотрансфераза и аспартат аминотрансфераза, съответно, са дадени като се има предвид обратната реакция. Клиничното приложение на тези ензими е обсъдено в т. 8.5.1.



Фиг. 8-5. Действие на глутамат-пируват трансaminaза (аланин аминотрансфераза) и на глутамат-оксалацетат трансaminaза (аспартат аминотрансфераза). Дадени са често използваните съкращения на тези ензими. За клиничното им приложение виж т. 8.5.1.

8.1.4 Трансдезаминиране - главен път за отделяне на аминок-групи от аминокиселините

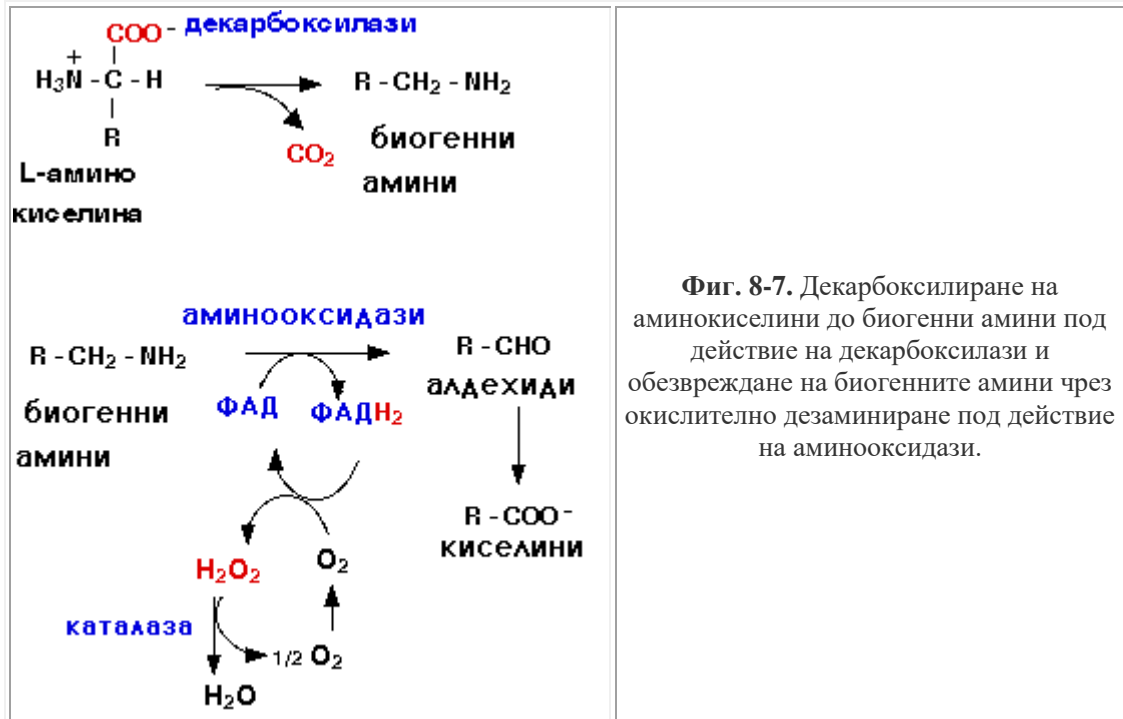
Трансдезаминирането е комбинация от трансаминиране на която да е аминокиселина с α -кетоглутарат като акцептор на аминок-групата и последващо окислително дезаминиране на получаващия се глутамат под действие на високо активната глутамат дехидрогеназа. По този път, не само глутамат, но и останалите аминокиселини се разграждат с енергетична печалба, тъй като отделеният водород се отправя към дихателните вериги. В еукариоти това е главният път за отделяне на азота от аминокиселините.



Фиг. 8-6. Схема на трансдезаминиране.

8.1.5 Декарбосилиране на аминокиселини. Обезвреждане на биогенни амини

Декарбосилирането (фиг. 8-7) е силно застъпено в микроорганизми, а при човека е слабо застъпен път. Въпреки това получаващите се при него амини са важни и високо активни вещества (табл. 8-1). Затова са наричат биогенни амини и за тяхното обезвреждане има специални ензими аминоксидази: моноаминоксидази (МАО) и диаминоксидази (ДАО). Аминоксидазите са флавопротеини, които действат аналогично на аминоксидо оксидазите. Амините се окисляват през алдехиди до карбоксилни киселини без енергетична печалба, тъй като водородът не попада в дихателната верига, а се предава директно на кислорода.



Фиг. 8-7. Декарбосилиране на аминокиселини до биогенни амини под действие на декарбосилази и обезвреждане на биогенните амини чрез окислително дезаминиране под действие на аминоксидази.

Табл. 8-1. Произход и роля на биогенните амини

Аминокиселина	Биогенен амин	Роля
цистеин	цистеамин	в състава на КоА и фосфопантотенат
цистеин	таурин	в състава на чифтни жлъчни киселини
аспартат	β -аланин	в състава на КоА и фосфопантотенат
серин	етаноламин	в състава на фосфолипиди за синтеза на холин
треонин	пропаноламин	в състава на витамин В ₁₂
глутамат	γ -аминобутират	невротрансмитер (ганглиен блокатор)
5-хидрокситриптофан	серотонин	невротрансмитер, мощен вазоконстриктор
тирозин	допамин	невротрансмитер
тирозин	адреналин	невротрансмитер
тирозин	норадреналин	невротрансмитер
хистидин	хистамин	вазодилататор, участие в алергични реакции
лизин	кадаверин	за синтеза на полиамини
орнитин	путресцин	за синтеза на полиамини

8.2 Обезвреждане на амоняка

8.2.1 Резюме

Амонякът, получен при трансдезаминирането на аминокиселините, е силно токсичен за животните и човека. В извънчернодробни тъкани обезвреждането му става чрез редуктивно аминирание на α -кетоглутарат с НАДФН до глутамат, синтеза на глутамин (напр. в мозък) и трансаминиране на пируват до аланин (в мускули). Глутамин и аланин по кръвен път се отнасят в черния дроб, където в уреинния цикъл се извършва крайното обезвреждане на амоняк до урея. Уреята е краен продукт на азотния катаболизъм в човека. По кръвен път уреята се отнася в бъбреците и изхвърля с урината. Хората не притежават ензима уреаза.

В бъбреците амонякът, отделен от глутамат или глутамин, под форма на амониев йон напуска организма с урината (амониогенеза).

В урейнния цикъл уреята се синтезира от амоняк, CO_2 и amidния азот на аспартат.

Необходими са следните пет ензими:

- 1) карбамилфосфат синтетаза
- 2) орнитин транскарбамилаза
- 3) аргининосукцинат синтетаза
- 4) аргининосукциназа
- 5) аргиназа.

Първите два ензима са митохондрични, а останалите са в цитозола. Орнитин и цитрулин се пренасят през мембраната чрез специфични транспортьори. Карбамилфосфат синтетазата е скорост-определящият ензим за урейнния цикъл.

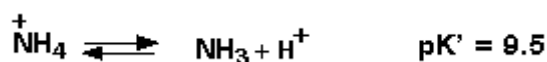
Значението на урейнния цикъл за превръщането на токсичния амоняк в урея проличава от факта, че при сериозни увреждания на черния дроб (остър хепатит, цироза и др.) амонякът се натрупва и може да доведе до отравяне, кома и смърт. От тази гледна точка оправдани са по-високите енергетични разходи (3 мола АТФ за мол синтезирана урея) в сравнение със 1 мол АТФ за синтеза на глутамин.

Урейнният и цитратният цикли са свързвани чрез обмен на метаболити и енергия.

Глутамат и глутамат дехидрогеназата имат централна роля за обмяната на останалите аминокиселини.

8.2.2 Токсичност на амоняк

Получаването на амоняк при разграждането на аминокиселините представлява сериозен биохимичен проблем, тъй като амонякът е силно токсичен, без да са изяснени съвсем ясно причините за това. Протонираната форма на амоняка (амониев йон) е слаба киселина, а непротонираната - силна основа.



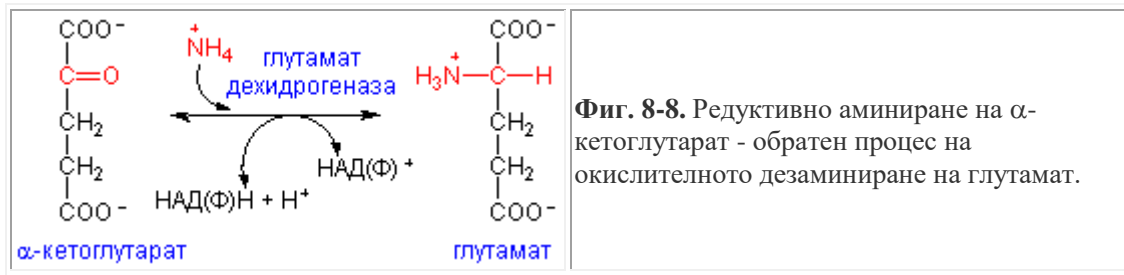
Увеличаването на концентрацията на амоняк повишава вътреклетъчното рН със сложни последици върху метаболизма. Освен това се предполага, че амонякът оказва силно и директно въздействие върху мозъка. Отдавна е известен фактът, че само едно помиришване на шишенце с амоняк (ниска доза) свестява припаднали. Надвесване над съд с концентриран амоняк (висока доза) е като удар от електрически ток. При дефицит на кой да е от петте ензими на урейнния цикъл се наблюдават различни степени на увреждане - от умствено изоставане и летаргия до летален изход. При остри и хронични чернодробни увреждания в черния дроб не се синтезират ензимите на урейнния цикъл и това води до хиперамонемия, кома и дори смърт.

Обезвреждането на амоняк става чрез свързването му в използвана и нетоксична форма (редуктивно аминиране на α -кетоглутарат, синтеза на глутамин) или чрез превръщане в урея, която се изхвърля от организма (крайно обезвреждане).

8.2.3 Редуктивно аминиране на α -кетоглутарат

Една от възможностите за бързо, макар и временно обезвреждане на амоняк е редуктивното му аминиране под действие на глутамат дехидрогеназата (фиг. 8-8). Това е реакция, обратна на окислителното дезаминиране на глутамат. Ензимът катализира и правата и обратната

реакция. При редуktivното аминиране обикновено редуكتورът е НАДФН, а при окислителното дезаминиране - окислен НАД.



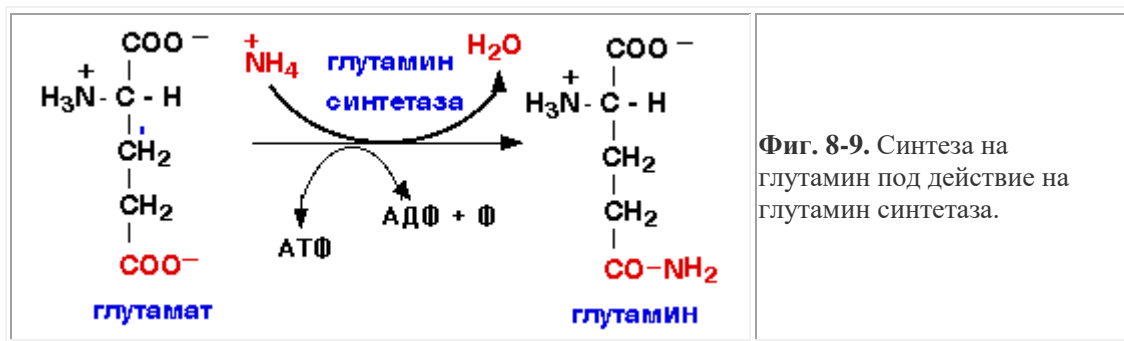
Фиг. 8-8. Редуktivно аминиране на α -кетоглутарат - обратен процес на окислителното дезаминиране на глутамат.

В мозъка има високи нива на глутамат дехидрогеназа. Тази реакция обаче снижава концентрацията на клетъчния α -кетоглутарат, необходим за цитратния цикъл. Това може да снижи продукцията на АТФ, а мозъкът се нуждае от високи концентрации на АТФ за своите метаболитни нужди.

8.2.4 Синтеза на глутамин. Роля на глутамин като депо на нетоксичен и използваем азот в организма

Амонякът може да се обезврежда и чрез превръщане на глутамат в глутамин (фиг. 8-9). Това е ендергонична реакция, изискваща АТФ. Катализира се от ензима глутамин синтетаза, който също както глутамат дехидрогеназата има високо ниво в мозъка. Смята се, че синтезата на глутамин е по-важен път за отстраняване на амоняка отколкото редуktivното аминиране на α -глутарат.

Докато при редуktivното аминиране се намалява концентрацията на α -кетоглутарат и възможността за синтеза на АТФ, при синтезата на глутамин направо се намалява вътреклетъчният АТФ.



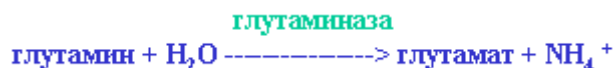
Фиг. 8-9. Синтеза на глутамин под действие на глутамин синтетаза.

Роля на глутамин

Освен в мозък, глутамин се синтезира и в други тъкани. Глутаминът е нетоксичен. Като незаредено съединение лесно преминава през мембрани, за разлика от заредения глутамат. Той е транспортна форма на включения в него амоняк. Глутаминът се пренася по кръвен път до черния дроб, бъбреци и други тъкани. Той е депо на безвреден използваем амоняк, който може да се използва за различни синтези, напр. синтеза на карбамилфосфат в цитозола (предшественик на пиримидинови нуклеотиди), синтеза на ЦТФ от УТФ и синтеза на пуринови нуклеотиди (доставя N^3 и N^9). Глутаминът също доставя азотния атом при

синтеза на ГМФ от КсМФ, при синтеза на аминокиселини и при синтеза на триптофан и хистидин (в растения и други автотрофни организми).

В бъбреците и черния дроб глутаминът се разгражда хидролитно под действие на глутаминаза до глутамат и амониев йон.



В бъбреците амониевите йони се изхвърлят с урината, а в черния дроб се използват за синтеза на урея.

8.2.5 Роля на аланин за транспорт на аминокиселини към черния дроб чрез глюкозо-аланинов цикъл

Аланин също има важна роля за пренасяне на аминокиселини към черния дроб в нетоксична форма чрез глюкозо-аланиновия цикъл. Етапите на този цикъл са представени на фиг. 8-10.

Роля на аланин за транспорт на аминокиселини

Глюкозо-аланинов цикъл:

- 1) трансаминиране на пируват до аланин в мускулите
- 2) транспорт на аланин до черен дроб по кръвен път
(едновременно пируват и амоняк до черен дроб)
- 3) трансаминиране на аланин до пируват в черен дроб
- 4) глюконеогенеза от пируват в черен дроб

Фиг. 8-10. Глюкозо-аланинов цикъл.

Аланинът служи като преносител на амоняк и пируват от мускулите към черния дроб. Амонякът се изхвърля, а пируватът се използва за глюконеогенеза. Получената глюкоза се връща по кръвен път към мускула.

В мускулите в резултат на гликолизата се получава пируват. Аминокиселините отдават аминокиселините си чрез трансаминиране на α -кетоглутарат. Полученият глутамат, може да се превърне в глутамин, но може да прехвърли своята аминокиселинна група върху пируват под действие на аланин аминотрансфераза. Полученият аланин не е зареден при физиологично рН, минава в кръвта и се пренася до черния дроб. Там се извършва обратната трансферазна реакция между аланин и α -кетоглутарат. Получава се пируват и глутамат. Аминокиселинната група на глутамат може да даде амоняк в митохондриите за урейния цикъл. Пируват се използва за глюконеогенеза. Синтезираната глюкоза по кръвен път се транспортира до мускулите.

Въглеродните атоми на 2 молекули аланин са необходими за синтеза на една молекула глюкоза, а азотните атоми от тези две молекули аланин осигуряват синтеза на 1 молекула урея.

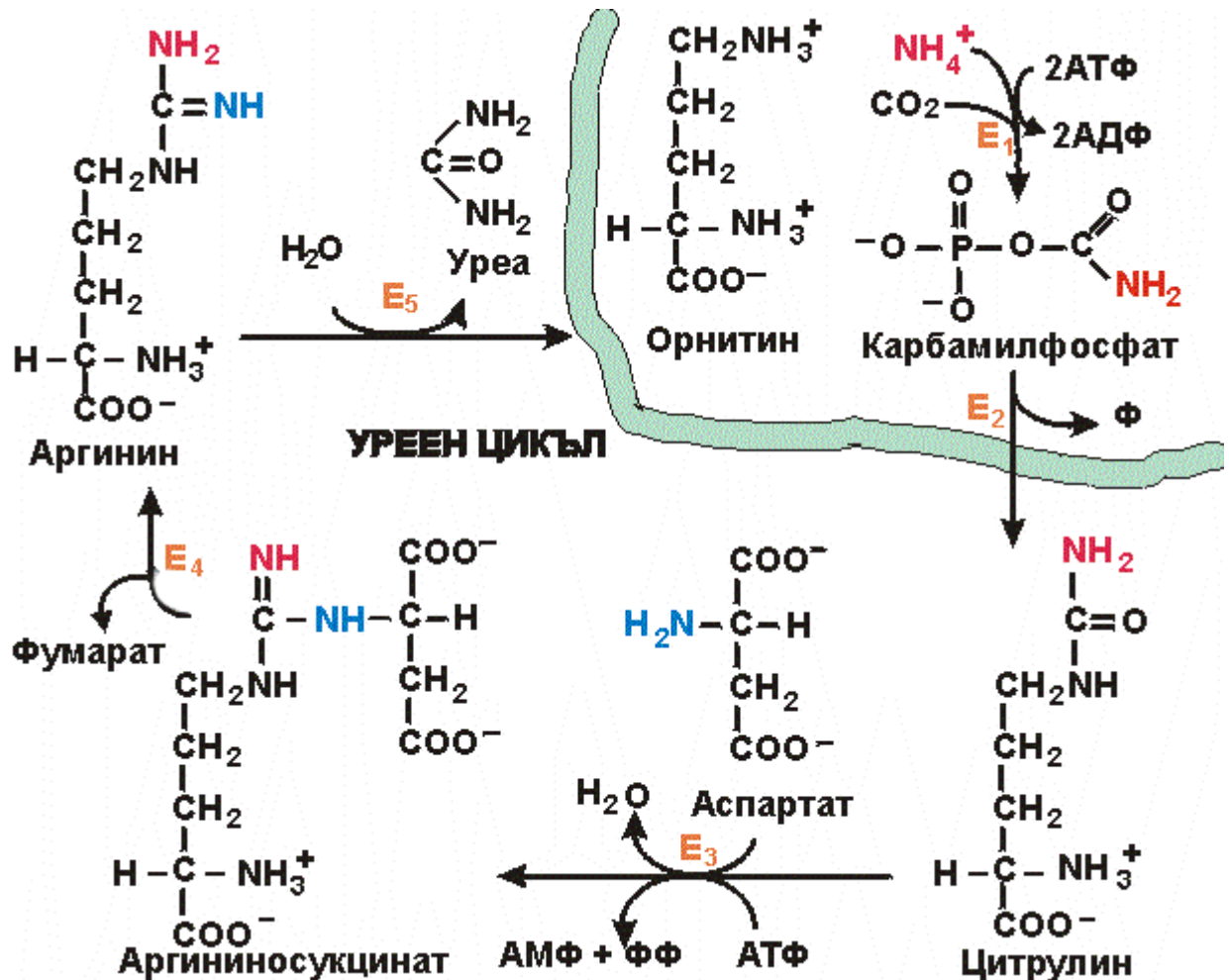
8.2.6 Уреен цикъл - крайно обезвреждане на амоняк

8.2.6.1 Химични реакции, ензими и енергетична равностойност за обезвреждане на амоняк

В уреиния цикъл (фиг. 8-11) се извършва крайно обезвреждане и превръщане на амоняка в урея. Уреята се образува от амоняк, CO_2 и amidния азот на аспартат. Цикълът се състои от пет реакции, катализирани от следните ензими:

- 1) карбамилфосфат синтетаза
- 2) орнитин транскарбамилаза
- 3) аргининосукцинат синтетаза
- 4) аргининосукциназа
- 5) аргиназа.

Първите два ензима са митохондрични, а останалите са в цитозола. Освен това за два от метаболитите (орнитин и цитрулин) в митохондричната мембрана има транспортъори.



Фиг. 8-11. Обезвреждане на амоняк в уреиния цикъл.

E₁ - карбамилфосфат синтетаза; E₂ - орнитин транскарбамилаза;

E₃ - аргининосукцинат синтетаза; E₄ - аргининосукциназа; E₅ - аргиназа.

Митохондричната мембрана е представена със зелена ивица.

Карбамилфосфат синтетазата (КФС) е скорост-определящият ензим за уреиния цикъл, въпреки че катализира реакция извън цикъла. Тя катализира необратимата кондензация на амониев йон и CO_2 (бикарбонатен йон) до карбамилфосфат при разграждане на 2 молекули АТФ. В еукариоти има два изоензима: митохондриална КФС I и цитозолна КФС II. Първата използва амониеви йони за синтеза на урея, а втората използва глутамин за синтеза на пиримидинови нуклеотиди.

Орнитин транскарбамилазата пренася карбамиловата група на карбамилфосфат върху орнитин. Получава се цитрулин. Транскарбамилазата е локализирана в митохондриите. Затова орнитинът, получен в цитозола, трябва да постъпи в митохондриите посредством специален транспортър. Продуктът на реакцията цитрулин трябва да бъде изнесен от митохондриите в цитозола, където се извършват следващите три реакции.

Аргининосукцинат синтазата катализира кондензацията на цитрулиновата уреидогрупа с аминогрупа на аспартат. Реакцията изисква АТФ, който се разгражда до АМФ и пирофосфат. Последният се хидролизира до 2 молекули неорганичен фосфат. Така че в реакцията се изразходват 2 макроергични връзки.

Аргининосукцинатазата разгражда аргининосукцинат до аргинин и фумарат. Последният може да се превърне отново в аспартат, за да се използва в аргининосукцинат синтазната реакция. За фумарат има две възможности: 1) да влезе в митохондриите, където под действие на фумараза и малатдехидрогеназа от цитратния цикъл се получава оксалацетат. Това може да стане и в цитозола, където също са открити изоензими на фумаразата и малатдехидрогеназата. Полученият оксалацетат се трансаминира до аспартат.

Аргиназата катализира хидролизата на аргинин до урея и орнитин. Орнитинът отново влиза в митохондриите за нов цикъл.

Енергетична равностметка

Урейният цикъл превръща две аминогрупи (едната от амоняк, другата от аспартат) и въглероден атом от бикарбонатния йон в урея с цената на четири макроергични връзки. За сравнение при обезвреждане на една молекула амоняк чрез синтеза на глутамин, се изразходва една макроергична връзка.

8.2.6.2 Значение на урейнния цикъл

Значението на урейнния цикъл за превръщането на токсичния амоняк в урея проличава от факта, че при сериозни увреждания на черния дроб (остър хепатит, цироза и др.), които затрудняват или дори спират синтезата на ензимите на урейнния цикъл, амонякът се натрупва и може да доведе до отравяне, кома и смърт.

От тази гледна точка оправдани са по-високите енергетични разходи (4 макроергични връзки за мол синтезирана урея) в сравнение със 1 мол АТФ за синтеза на глутамин.

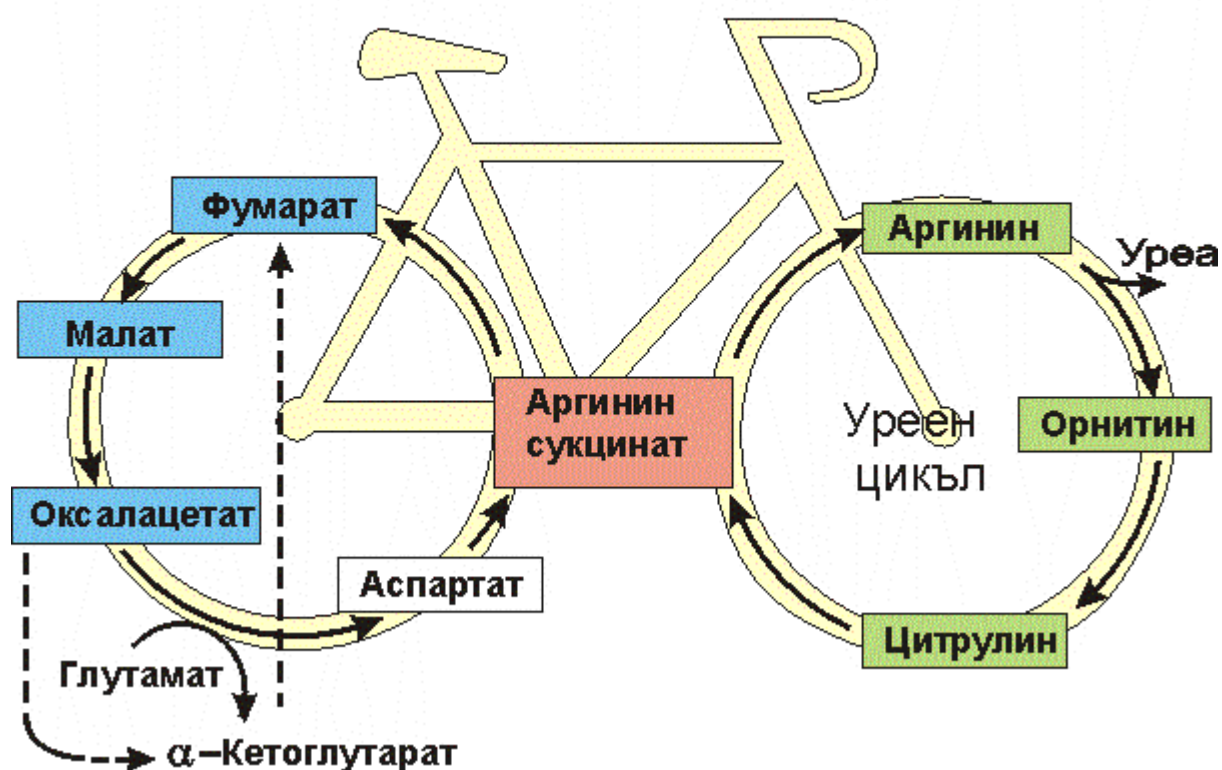
По време на гладуване аминокиселините от мускулните белтъци са главният източник на въглерод за глюконеогенеза в черния дроб. Едновременно с това азотните атоми на аминокиселините се превръщат в урея. Затова съдържанието на урея в урината по време на гладуване е високо. При продължително гладуване обаче, мозъкът започва да използва кетонни тела, което намалява изискванията за глюкоза и води до намалено разграждане на белтъци в мускулите. Намалената глюконеогенеза от аминокиселини се съпровожда от намалена продукция на урея в урейнния цикъл.

8.2.6.3 Връзки между урейнния и цитратния цикли. "Велосипед на Кребс"

Урейният цикъл е първият описан метаболитен цикъл (през 1932 г.). Заслуга за това имат Hans Krebs и Kurt Henseleit. През 1937 Krebs открива и цитратния цикъл. Освен че имат общ откривател, урейнният и цитратният цикли са свързвани чрез обмен на метаболити и енергия. В урейнния цикъл се изразходват четири макроергични връзки. Цитратният цикъл чрез свързаните с него дихателни вериги осигурява АТФ. Декарбоксилираната на метаболити от цитратния цикъл осигуряват CO_2 , необходим за синтезата на карбамилфосфат.

В т. 8.2.6.1 бе показано, че фумарат се получава в урейнния цикъл, но той е и метаболит от цитратния цикъл. Фумарат може да влезе в митохондриите, където под действие на фумараза и малатдехидрогеназа от цитратния цикъл се получава оксалацетат. Това може да стане и в цитозола, където също са открити изоензими на фумаразата и малатдехидрогеназата. Полученият оксалацетат може да се трансаминира до аспартат, необходим за урейнния цикъл. Комбинацията от урейнния цикъл и аспартат-аргининосукцинатния шънт на цитратния цикъл (фиг. 8-12) е известна като "велосипед на Кребс".

Връзки между уреен и цитратен цикъл посредством аспартатен цикъл (Велосипед на Кребс)

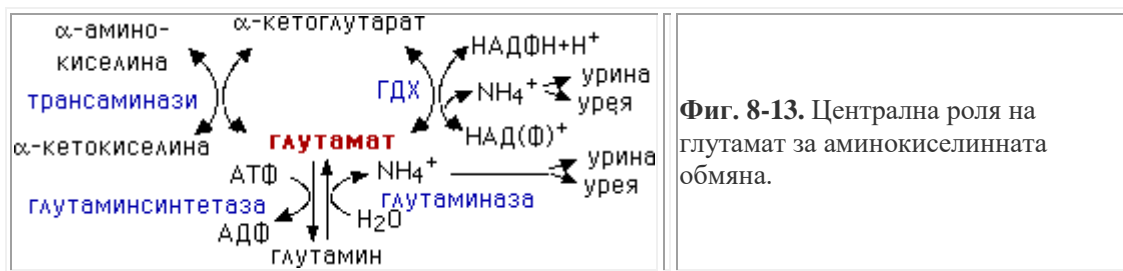


Фиг. 8-12. "Велосипед на Кребс". Той се състои от урейнния цикъл (вдясно) и аспартат-аргининосукцинатния шънт на цитратния цикъл (вляво).

Фумарат, получен в цитозола под действие на аргининосукциназа, влиза в митохондриите, превръща се в оксалацетат, който приема аминогрупа от глутамат. Полученият аспартат излиза от митохондриите и отдава аминогрупата си за синтеза на аргининосукцинат. По-късно е установено, че превръщането на фумарат в аспартата може да стане и в цитозола под действие на цитозолни фумараза, малатдехидрогеназа и трансминаза.

8.2.7 Централна роля на глутамат за аминокиселинната обмяна

Глутамат заема ключова позиция в аминокиселинната обмяна (фиг. 8-13).



Фиг. 8-13. Централна роля на глутамат за аминокиселинната обмяна.

- 1) Глутамат отделя азотния атом под форма на амониев йон, който е краен продукт в бърбреците или се използва за синтеза на урея в урейнния цикъл в черния дроб.
- 2) Глутамат е изходен метаболит за синтеза на глутамин, като по този начин в глутамин се съхранява азотния атом на амоняк в използвана, лесно преносима и нетоксична форма.
- 3) Глутамат участва в преразпределянето на аминокрупите в процеса на трансаминиране, като осъществява връзка между аминокиселинна и въглехидратна обмяна. Особено важна е реакцията, катализирана от аланин аминотрансферазата: в мускулите трансаминирането между глутамат и пируват води до получаване на α -глутарат и аланин. В черния дроб протича обратната реакция: от α -глутарат и аланин се получава глутамат и пируват, използван за глюконеогенеза.
- 4) Глутамат е в основата на трансдезаминирането, главния път за разграждане на аминокиселините, благодарение на високоактивната глутамат дехидрогеназа.
- 5) Глутамат доставя водород за дихателните вериги.
- 6) Глутамат участва в синтеза на метаболити, необходими за урейнния цикъл: аспартат, орнитин, N-ацетилглутамат (алостеричен активатор на карбамилфосфат синтетаза I).
- 7) Глутамат, както и получавания от него биогенен амин γ -аминомаслена киселина, действат като невротрансмитери в централната нервна система.
- 8) Глутамат участва в образуването на глутатион (γ -глутамил-цистеил-глицин), важна редокс-система, необходима за обезвреждане на токсични свободни радикали и за поддържане -SH групите на много ензими в редуцирано състояние.
- 9) Глутамат и глутатион участват и в т.н. γ -глутамилов цикъл, чрез който аминокиселините преминават клетъчната мембрана и постъпват в клетките.

8.3 Разграждане въглеродния скелет на аминокиселините

8.4 Синтези на аминокиселини и техни производни биологически активни вещества

8.5 Приложение на познанията върху обмяна на аминокиселини в медицината: Метилмалонилемия

В рамките на този курс не влиза подробното разглеждане на катаболизма на всяка от двадесетте аминокиселини. Обмяната на аминокиселините обаче изобилства с примери за ползата от тези познания за разбиране и справяне с различни генетично обусловени заболявания. В т. 2.5.3. е разгледана фенилкетонурия (фиг. 2-24). В т. 8.6 една от препоръчаните симулации е посветена на фенилкетонурия.

Метилмалонилемия

По-долу е представено резюме от статията на М. Hoffman "Научни детективи решават случай с две мистериозни убийства" в научното списание Science, 253, 1991, 931. В нея е описан случай, в който майка е обвинена в убийство на двете си деца. Благодарение на намесата на учени биохимици случаят е разгадан и майката оправдана. В същност децата умират от рядък генетичен дефект метилмалонилемия. Този дефект се дължи на недостатъчност на ензима метилмалонил-КоА мутаза. Действието на този ензим е разгледано при разграждане на мастни киселини с нечетен брой въглеродни атоми (т. 7.1.2.5 и фиг. 7-4). Но метилмалонилКоА се получава и при разграждане на аминокиселините валин, изолевцин и метионин. Превръщането на метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА се катализира от малонил-КоА мутазата.

Метилмалонилемия

Научни детективи решават случай с две мистериозни убийства - М. Hoffman, Science, 1991, 253, 931

Patricia Stallings - осъдена за убийство на двете си бебета и оправдана благодарение на трима биохимици

Истината може да бъде по-странна от фантастика!

Лято 1989 - Patricia Stallings води 3 мес. си син Ryan в спешно отделение: затруднено дишане, повръщане, стомашни болки.

Според токсиколога:

отравяне с етилен гликол (компонент на антифриз)

Потвърдено от анализ в платена лаборатория

След известно подобрене Ryan остава в детски дом.

След визита на родителите насаме с него и хранене от майката с шише, той отново се влошава и умира.

Patricia е обвинена в убийство и арестувана без право на гаранция.

Доказателствата са унищожителни - според две лаборатории (платена и болничната) в кръвта на бебето има големи количества етилен гликол, а в шишето с мляко - следи от него.

Сем. Stallings неволно осъществяват блестящ експеримент. В затвора Patricia разбира, че е пак бременна и ражда втори син през февр. 1990 - David.

David веднага е даден в детски дом, където умира след две седмици, с подобни симптоми като при Ryan, с диагноза МММ метилмалонил ацидемия (рядко наследствено рецесивно заболяване) 1:48 000 новородени със симптоми почти идентични като отравяне с етилен гликол

Patricia не е имала достъп до детето, но съдът не взема под внимание тази диагноза и я осъжда за убийство на доживотен затвор.

William Sly - ръководител на катедра по химия и молекулярна биология, Университет в St. Louis
James Shoemaker - ръководител на лаборатория по метаболитни заболявания, Университет в St. Louis

Piero Rinaldo - експерт по метаболитни болести, Университет в Yale
изследват проби от David наново и установяват:
1) Висока концентрация от метилмалонил-КоА
2) Високи концентрации на кетони в кръв и урина
3) Няма етилен гликол

20 септ. 1991 Patricia - оправдана. Ryan е починал от ММА

8.6 Насоки за самостоятелна работа

8.6.1. Изберете [главната страница на "Интерактивни тестове"](#). От нея изберете реалния тест: "Обмяна на аминокиселини" в желан от Вас режим.

8.6.2. Симулация на клиничен случай

Изберете [Симулации на клинични случаи](#). От там изберете реалния случай Марина.

8.6.3. Симулация на клиничен случай

Изберете [Симулации на клинични случаи](#). От там изберете реалния случай Димитър.