

泸州医学院

生物化学与分子生物学精品课程

第七章 氨基酸代谢

制作：周致远 审校：李洪

(2009年4月)

一、内容提示：

本章主要讲述蛋白质的生理功用，蛋白质的营养价值，蛋白质的消化吸收与腐败以及蛋白质与氨基酸的分解代谢。

(一) 蛋白质的生理功用与营养价值：

1. 蛋白质的生理功用：

蛋白质具有多种重要的生理功用：① 维持细胞组织的生长、更新和修补；② 以酶、抗体或信息分子的形式参与体内许多重要的生理活动；③ 氧化供能。氧化供能虽然是蛋白质的次要生理功能，但机体对多余氨基酸的处理则仍是用于供能，实际上一个平衡的膳食中蛋白质提供约 18% 的能量需求。

2. 氮平衡：

每日膳食中蛋白质的需要量可依据氮平衡 (nitrogen balance) 实验来确定，即用氮元素的多少来大致代表蛋白质的量 (1gN \approx 6.25g 蛋白质)。通过定量测定食物中的含氮量与尿、粪中氮的含量并将之加以比较，可以得到：① 摄入氮=排出氮，即氮总平衡。可认为机体合成与分解蛋白质的量相当，见于正常成人。② 摄入氮>排出氮，称为氮正平衡。可认为体内蛋白质合成量大于分解量，见于生长期儿童、孕妇及病后恢复期等。③ 摄入氮<排出氮，称为氮负平衡。可认为体内蛋白质合成量小于分解量，见于营养不良及消耗性疾病患者，如结核、癌症等。

依据氮平衡实验，在不进食蛋白质的情况下，测定正常人每日蛋白质分解量约为 20g。考虑到消化吸收方面的耗损及食物蛋白质与人体蛋白质的差异，故我国营养学会推荐成人每日蛋白质供给量约为 80g。

3. 必需氨基酸：www.med126.com

每日膳食中应提供足够的蛋白质是因为机体需要氨基酸，对于构成蛋白质的二十种氨基酸，有八种是人体内不能合成的。这些体内需要，而机体又不能自身合成，必须由食物供应的氨基酸称为营养必需氨基酸 (essential amino acid)，包括 Met、Trp、Lys、Phe、Thr、Val、Leu 和 Ile。酪氨酸和半胱氨酸虽可在体内合成，但需要苯丙氨酸和蛋氨酸作原料，所以称为半必需氨基酸。

4. 食物蛋白质的互补作用：

一个平衡的膳食除要保证供给足够的蛋白质外，还应保证蛋白质的质量。食物蛋白质的营养价值决定于其所含必需氨基酸的数量、种类和比例。将营养价值较低的蛋白质混合食用，若必需氨基酸可以互相补充则会大大提高其营养价值，称为食物蛋白质的互补作用。

泸州医学院

生物化学与分子生物学精品课程

(二) 食物蛋白质的消化、吸收与腐败:

1. 食物蛋白质的消化:

食物蛋白质的消化主要在小肠中进行。在胃中,由胃粘膜主细胞合成的胃蛋白酶原在胃酸中激活生成胃蛋白酶(pepsin),可对食物蛋白进行部份消化。对于正常成人,食物蛋白质主要由胰腺分泌的各种蛋白酶分解,包括内肽酶(endopeptidase)和外肽酶(exopeptidase)两类。这两类酶均以酶原的形式从胰腺分泌进入小肠,在小肠分泌的肠激酶(enterokinase)催化下首先激活胰蛋白酶,再由胰蛋白酶激活其余的蛋白酶类。经过上述消化作用,蛋白质可分解为一些小肽和氨基酸,其中部分二肽可直接吸收,也可由小肠粘膜细胞的刷状缘分泌的二肽酶彻底水解为氨基酸后再吸收。

2. 氨基酸的吸收:

氨基酸可经由小肠粘膜细胞上的氨基酸转运载体与 Na^+ 协同转运, Na^+ 则经由钠泵消耗ATP排出细胞。载体有4种类型:中性氨基酸载体、碱性氨基酸载体、酸性氨基酸载体、亚氨基酸与甘氨酸载体。除此之外,大多数氨基酸还可经由 γ -谷氨酰基转移酶催化与谷胱甘肽生成 γ -谷氨酰氨基酸和半胱氨酰甘氨酸(Cys-Gly),然后 γ -谷氨酰氨基酸转运入胞液内分解,谷胱甘肽再生,此过程称为 γ -谷氨酰基循环(γ -glutamyl cycle)。

3. 蛋白质的腐败作用:

未被消化的蛋白质及未完全吸收的氨基酸和寡肽,作为肠道共生细菌的养料被进一步分解,称为蛋白质的腐败作用。此过程可产生大量对人体有害的物质,主要有:①胺类。这些胺类若进入脑组织,则作为假性神经递质,使大脑功能发生异常抑制,与肝性昏迷有关。②氨。③苯酚、吲哚、硫化氢等。正常情况下,大部分有害物质随粪便排出体外,少量被吸收进入体内,经肝脏的生物转化作用而解毒。

(二) 体内蛋白质的降解:

体内蛋白质处于不断降解和合成的动态平衡中,体内蛋白质的降解是经由一系列蛋白酶和肽酶的催化分解来完成。真核细胞中蛋白质的降解包括两条途径:①不依赖ATP的降解途径,在溶酶体内进行,主要降解外源性蛋白、膜蛋白和长寿命蛋白。②依赖ATP和泛素(ubiquitin)的途径,在胞液内进行,主要降解异常蛋白和短寿命蛋白。泛素是一种小分子量蛋白质,广泛存在于自然界中。蛋白质经泛素化过程及蛋白酶体降解过程而被分解。

(三) 氨基酸的分解代谢:

参加体内代谢的氨基酸,除经食物消化吸收之外,还包括组织蛋白质降解及体内合成的氨基酸。组织细胞内和细胞外液中存在的游离氨基酸统称为氨基酸代谢库,其浓度维持相对恒定。血浆氨基酸是体内各组织之间氨基酸转运的主要形式。血浆氨基酸更新迅速,被摄取的氨基酸主要用于合成蛋白质和多肽,但也有部分氨基酸进入分解代谢供能,生成具有生理活性的物质或转变为其它含氮化合物。

1. 氨基酸的脱氨基作用:

氨基酸可经由多种方式脱去氨基,如氧化脱氨基、转氨基和联合脱氨基作用等,其中以联合脱氨

泸州医学院

生物化学与分子生物学精品课程

基作用最为重要。氨基酸经联合脱氨基作用后生成的直接产物是氨和 α -酮酸。

联合脱氨基的过程是：氨基酸首先与 α -酮戊二酸在转氨酶（aminotransferase）作用下生成 α -酮酸和谷氨酸，然后谷氨酸再经 L-谷氨酸脱氢酶（L-glutamate dehydrogenase）作用，脱去氨基生成 α -酮戊二酸。联合脱氨基作用的全过程是可逆的，故也是体内合成非必需氨基酸的主要途径。

体内各组织中都有氨基转移酶或称转氨酶，此酶可催化某一氨基酸的氨基转移到另一种 α -酮酸的酮基上，生成相应的氨基酸，原来的氨基酸则转变为相应的 α -酮酸。较为重要的转氨酶是丙氨酸氨基转移酶（ALT，又称谷丙转氨酶，GPT）和天冬氨酸氨基转移酶（AST，又称谷草转氨酶，GOT）。血清 ALT 活性上升与急性肝炎相关，血清 AST 活性上升与心肌梗塞相关。转氨基作用的机制在于各种转氨酶的辅酶均为磷酸吡哆醛，此辅酶上的醛基可与氨基酸的氨基结合生成 Schiff 碱，经过分子内重排，水解转变为磷酸吡哆胺而成为氨基的传递体。

L-谷氨酸脱氢酶在肝、肾、脑等组织中广泛存在，可催化 L-谷氨酸脱氢转变为亚谷氨酸，亚谷氨酸在溶液中不稳定，可自发水解脱去亚氨基生成氨和 α -酮戊二酸。L-谷氨酸脱氢酶是一种不需氧脱氢酶，其辅酶为 $\text{NAD}^+/\text{NADP}^+$ 。该酶的别构抑制剂为 GTP、ATP，而别构激活剂则是 GDP、ADP，当体内 ATP 不足时，可使体内氨基酸加速脱氨氧化供能。

由于骨骼肌和心肌中 L-谷氨酸脱氢酶活性低，无法进行上述的联合脱氨基作用，故主要通过嘌呤核苷酸循环（purine nucleotide cycle）脱氨基。氨基酸首先经两步转氨基反应将氨基转移给草酰乙酸使其转变为天冬氨酸，天冬氨酸与次黄苷酸（IMP）结合生成腺苷酸代琥珀酸，然后裂解为腺苷酸和延胡索酸，延胡索酸经三羧酸循环重新生成草酰乙酸，而腺苷酸则彻底脱去氨基，再生成 IMP。

氨基酸通过脱氨基作用生成的 α -酮酸可转变为糖或脂。有些氨基酸的降解产物可转变为葡萄糖，称为生糖氨基酸；但有些氨基酸的降解产物只能直接转变为酮体或脂类物质，称为生酮氨基酸（Leu 和 Lys）；二者兼有者则称为生糖兼生酮氨基酸，包括 Ile、Phe、Tyr、Thr、Trp。

2. 氨的代谢：

氨（ammonia）是一种剧毒物质，正常人血氨浓度应低于 $65 \mu\text{mol/L}$ 。血氨浓度如此之低，原因在于体内各组织产生的氨在血浆中主要不是以游离氨的形式运输，以及肝脏最终将氨与二氧化碳合成尿素，由肾脏排出体外。

氨基酸联合脱氨基作用是体内氨的主要来源。除此之外，肠道腐败作用产生的氨也可部分进入体内。由于氨比铵离子的脂溶性高，更易透过细胞膜，故临床上对高血氨病人做结肠透析时均采用弱酸性透析液，而禁用碱性肥皂水灌肠。在肾脏中机体将谷氨酰胺分解为谷氨酸和氨，氨分泌入原尿中与氢离子结合调节机体的酸碱平衡。临床上对肝硬化腹水病人不宜使用碱性利尿药，以避免原尿中的氨被重吸收入血。

各器官组织产生的氨，主要通过生成丙氨酸和谷氨酰胺而在血液循环中转运。① 丙氨酸-葡萄糖循环（alanine-glucose cycle）：肌肉中的氨基酸通过一系列转氨基作用将氨基转移给丙酮酸（来自糖无氧氧

泸州医学院

生物化学与分子生物学精品课程

化)生成丙氨酸,丙氨酸随血液转运至肝脏,脱去氨基生成丙酮酸,再经糖异生作用生成葡萄糖入血,葡萄糖被肌肉摄取而构成循环。② 谷氨酰胺 (glutamine) 的合成与分解:脑、肌肉组织等将氨与谷氨酸合成谷氨酰胺,经血循环转运入肝脏或肾脏再分解为谷氨酸和氨。

体内尿素合成的主要器官是肝脏,合成尿素的代谢途径称为鸟氨酸循环 (ornithine cycle) 或尿素循环 (urea cycle),涉及五种酶及两个亚细胞区域——胞液和线粒体,其限速酶是精氨酸代琥珀酸合成酶,每合成一分子尿素需消耗 4 分子 ATP,尿素分子中的两个氮原子,一个来自于游离氨,另一个由天冬氨酸提供。尿素的合成步骤为:① 在线粒体中,由氨基甲酰磷酸合成酶 I (carbamoyl phosphate synthetase I, CPS-I) 催化,氨、二氧化碳及 ATP 缩合生成氨基甲酰磷酸,需 AGA 参与;② 氨基甲酰磷酸与鸟氨酸在鸟氨酸氨甲酰转移酶 (ornithine carbamoyl transferase, OCT) 催化下合成瓜氨酸,然后穿出线粒体进入胞液;③ 在胞液中,瓜氨酸与天冬氨酸在精氨酸代琥珀酸合成酶 (argininosuccinate synthetase) 催化下,合成精氨酸代琥珀酸;④ 精氨酸代琥珀酸在精氨酸代琥珀酸裂解酶 (argininosuccinate lyase) 催化下,裂解为延胡索酸和精氨酸;⑤ 最后,精氨酸在精氨酸酶作用下,水解为鸟氨酸和尿素,鸟氨酸重新转运入线粒体,完成此循环。

正常生理情况下,血氨的来源与去路保持动态平衡。当肝功能严重受损,引起血氨浓度升高,称为高血氨。严重时可致病人昏迷,进而死亡,其机制一般认为与氨进入大脑与 α -酮戊二酸生成谷氨酸,而致三羧酸循环减弱,ATP 生成不足有关。

3. 氨基酸的脱羧基作用:

某些氨基酸可进入其它分解代谢途径产生多种具有生物活性的物质。在氨基酸脱羧酶的催化下,氨基酸可进行脱羧基反应生成相应的胺类化合物,这些化合物中相当一部分属于生物活性胺。在发挥其相应的生理功能后,胺被胺氧化酶氧化为有机酸排泄而避免其堆积。

重要的胺类化合物包括以下几种:① γ -氨基丁酸 (γ -aminobutyric acid, GABA):由谷氨酸脱羧生成。② 牛磺酸 (taurine):来自半胱氨酸氧化脱羧。③ 组胺 (histamine):由组氨酸脱羧生成。④ 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT):来自于色氨酸的羟化脱羧。⑤ 多胺 (polyamines):是一类具有多个氨基或亚氨基的物质,如鸟氨酸脱羧生成的腐胺,经进一步氨基化后生成的精脒 (spermidine) 和精胺 (spermine) 即是此类物质。

4. 一碳单位的代谢:

某些氨基酸在分解代谢过程中产生的只含有一个碳原子的有机基团称为一碳单位 (one carbon unit)。常见的一碳单位包括甲基 (-CH₃)、亚甲基 (-CH₂-)、甲炔基 (-CH=)、甲酰基 (-CHO)、亚氨甲基 (-CH=NH) 等。一碳单位不能游离存在,常与 FH₄ 结合后参加代谢。

一碳单位可来源于丝氨酸、甘氨酸、组氨酸和色氨酸的分解代谢,其中丝氨酸是其主要来源。丝氨酸代谢产生 N⁵,N¹⁰-CH₂-FH₄ 和甘氨酸;甘氨酸分解产生 N⁵,N¹⁰-CH₂-FH₄ 和二氧化碳;组氨酸分解产生 N⁵-CH=NH FH₄ 和谷氨酸;色氨酸分解产生 N¹⁰-CHO FH₄ 和犬尿氨酸。

泸州医学院

生物化学与分子生物学精品课程

一碳单位中碳原子的氧化状态不同，在一定的条件下可以相互转变。 $N^{10}\text{-CHO FH}_4$ 脱水转变为 $N^5, N^{10}=\text{CH-FH}_4$ ，后者氨基化后转变为 $N^5\text{-CH=NH FH}_4$ ，或由 NADPH 提供还原氢的条件下转变为 $N^5, N^{10}\text{-CH}_2\text{-FH}_4$ ，再由 NADH 供氢转变为 $N^5\text{-CH}_3\text{ FH}_4$ 。应注意 $N^5\text{-CH}_3\text{ FH}_4$ 的生成基本上是不可逆的。

一碳单位的生理功能主要包括：① 作为合成嘌呤和嘧啶的原料。② 作为体内甲基化的原料并参与 S-腺苷蛋氨酸循环。

5. 含硫氨基酸的代谢：

体内含硫氨基酸有三种，即甲硫氨酸（蛋氨酸）、半胱氨酸和胱氨酸，但胱氨酸不属于 20 种天然存在于蛋白质分子中的氨基酸。

甲硫氨酸含有 S-甲基，经活化后生成 S-腺苷甲硫氨酸（S-adenosyl methionine, SAM），后者可将其活性甲基转移给其它物质，生成甲基化合物如肾上腺素、肌酸、肉碱等；而 SAM 则转变为 S-腺苷同型半胱氨酸，经水解脱去腺苷后转变为同型半胱氨酸（homocysteine）；再接受 $N^5\text{-CH}_3\text{ FH}_4$ 的甲基重新生成甲硫氨酸而完成一个循环，称为甲硫氨酸循环（methionine cycle, 或 SAM 循环）。催化 $N^5\text{-CH}_3\text{ FH}_4$ 甲基转移的酶为转甲基酶或甲硫氨酸合成酶，其辅酶是 VitB₁₂。

同型半胱氨酸还可与丝氨酸缩合生成胱硫醚，进一步分解转变为半胱氨酸和 α -酮丁酸， α -酮丁酸转变为琥珀酸单酰辅酶A，通过三羧酸循环和糖异生转变为葡萄糖。所以，甲硫氨酸属于生糖氨基酸。

磷酸肌酸（creatine phosphate）是体内能量的储存形式，它是在肌酸激酶的催化下，由肌酸（creatine）转变而来。肌酸分子的合成需甘氨酸、精氨酸和 SAM。

含硫氨基酸氧化分解均可产生 SO_4^{2-} ，后者可经 ATP 活化成 3'-磷酸腺苷-5'-磷酸硫酸(PAPS)，在生物转化反应中参与结合反应，形成硫酸酯而增加非营养物质的水溶性。此外，硫酸软骨素的合成也需 PAPS 提供活性 SO_4^{2-} 。

6. 芳香族氨基酸的代谢：

芳香族氨基酸包括 Phe、Tyr 和 Trp。苯丙氨酸通常先羟化为酪氨酸后再进行代谢。若先天性缺乏苯丙氨酸羟化酶（phenylalanine hydroxylase），则大量苯丙氨酸经转氨基生成苯丙酮酸从尿中排出，称苯丙酮酸尿症（phenyl ketonuria）。苯丙酮酸对中枢神经有毒性，可造成患儿的智力发育障碍，其治疗原则是尽早发现并适当控制膳食中的苯丙氨酸含量。

酪氨酸可代谢生成儿茶酚胺类（catecholamine）化合物及黑色素（melanin）。酪氨酸在神经组织及肾上腺髓质中经羟化生成多巴，再转变为多巴胺（dopamine）、去甲肾上腺素（norepinephrine）和肾上腺素（epinephrine）。此外，酪氨酸在黑色素细胞中由酪氨酸酶（tyrosinase）催化生成吲哚醌，后者再经一系列反应生成黑色素。若先天性缺乏酪氨酸酶，则会引起皮肤、毛发等发白，称白化病（albinism）。酪氨酸也可转氨基生成对羟苯丙酮酸，后者经尿黑酸等中间产物转变为延胡索酸和乙酰乙酸。因此苯丙氨酸和酪氨酸均为生糖兼生酮氨基酸。若体内代谢尿黑酸的酶先天性缺乏，则可出现尿黑酸尿症。

色氨酸分解代谢的大多数中间产物功能不明，但可最终产生丙酮酸和乙酰乙酰辅酶 A。此外，色

泸州医学院

生物化学与分子生物学精品课程

氨酸还可产生尼克酸，但其量甚少不能满足机体需要。

二、重点解析：

(一) 必需氨基酸与蛋白质的营养价值：

虽然 20 种标准氨基酸的降解产物均可由糖、脂代谢得到，但机体并不能由此可以合成全部标准氨基酸，这也是代谢途径的特点：合成代谢与分解代谢通常不可逆。

事实上，动物不像植物那样从无到有合成氨基酸，即使是人体内存在几条“短”生物合成途径中的几种酶，如联合脱氨基作用的逆转、谷氨酰胺的合成以及鸟氨酸的合成；还有几条“补救”合成途径，可以从其它氨基酸形成某些非必需氨基酸，如精氨酸等。

20 种标准氨基酸中仅赖氨酸、苏氨酸、脯氨酸和甘氨酸不参与转氨基作用，所以对于比较轻微的尿素合成障碍的遗传性疾病患者，可以供给必需氨基酸的相应酮酸（赖氨酸、苏氨酸需适当供给）替代膳食中的蛋白质而使病情大为缓解。

区分“必需”和“非必需”氨基酸的方法是由 H. Rose 及其同事们建立的，人类的必需氨基酸与非必需氨基酸的鉴定方法是从数目有限的人的研究中获得的。以维持短时间正氮平衡为基础，实验中由于缺乏某种氨基酸而造成负氮平衡，则表明组织的蛋白质在负氮平衡期间会被降解并用于供应那些“高度优先”蛋白质所缺乏的氨基酸，这些蛋白质必需由食物提供氨基酸来源或通过消耗其它机体蛋白质不断地重新合成。

对外源蛋白质的需要，实际上是对必需氨基酸的需要。由于氨基酸不能储存，“多余”（取决于必需氨基酸的比例和数量）的氨基酸很快被机体降解。若一种蛋白质完全缺乏必需氨基酸，则这种蛋白质的营养价值为零，因为其进入体内的氨基酸都是人体能自身合成的非必需氨基酸。而且，由于缺乏必要的必需氨基酸，这些非必需氨基酸也无法被用于蛋白质的生物合成。

(二) 氨基酸的脱氨基作用：

1. 联合脱氨基作用：www.med126.com

膳食中超过蛋白质和其他生物分子合成所需要的多余的氨基酸不能储存也不能直接排泄，只能通过脱氨基作用最终转变为乙酰辅酶 A、乙酰乙酰辅酶 A、丙酮酸或三羧酸循环的一个中间产物。因此，由氨基酸可以生成脂肪酸、酮体和葡萄糖。

就人体而言，氨基酸的脱氨基作用只有两种基本方式：氧化脱氨基作用和转氨基作用（非氧化脱氨基作用主要见于微生物）。但这两种基本方式单独运转并不能满足机体脱氨基的需要，因为转氨基作用并不能真正脱去氨基，氧化脱氨基作用中只有 L-谷氨酸脱氢酶活性高。根据实验，大多数转氨酶均可用 L-谷氨酸或 α -酮戊二酸作为它们的底物。由此人们提出，大部分的氨基酸（不包括赖氨酸、苏氨酸、脯氨酸、羟脯氨酸）是通过将上述两种基本方式联合运转来使氨基真正脱去的。联合脱氨基作用的要点在于机体以 L-谷氨酸脱氢酶为中心围绕着 L-谷氨酸和 α -酮戊二酸这一对底物来进行。

泸州医学院

生物化学与分子生物学精品课程

2. 嘌呤核苷酸循环:

联合脱氨基作用虽然在机体内广泛存在,但并非是所有组织细胞的主要脱氨基方式。实际上,在骨骼肌、心肌以及大脑中的脱氨基方式都是以嘌呤核苷酸循环为主。这是因为在上述组织器官中的 L-谷氨酸脱氢酶的活性很低或者根本没有。

嘌呤核苷酸循环脱氨基的要点与联合脱氨基相似,在嘌呤核苷酸循环中氨基的最终出口由腺苷酸脱氢酶催化,不同点在于氨基的转移要经历一个中间代谢产物腺苷酸代琥珀酸,并且天冬氨酸失去氨基后转变为延胡索酸而不是草酰乙酸,而天冬氨酸的再生则依赖于三羧酸循环和转氨基作用。

实际上,这两种不同的脱氨基方式是氨基酸转氨基作用后的代谢分叉。举例而言:丙氨酸先经转氨基作用将 α -酮戊二酸转变为 L-谷氨酸,若直接氧化脱氨基则是进入联合脱氨基作用,否则再经转氨基作用将草酰乙酸转变为天冬氨酸,则进入嘌呤核苷酸循环脱氨基。

(三) 鸟氨酸循环与尿素的合成:

由于氨基酸脱下的氨对于机体是剧毒物质,除少部分用于含氮化合物的合成外,其余均由鸟氨酸循环(尿素循环)合成尿素排出体外。若完全缺乏尿素循环中的任意一种酶,其结果是出生后不久就昏迷和死亡。部分缺乏这些酶则引起智力发育迟滞、嗜眠症和不时地呕吐。低蛋白的膳食(将膳食中的蛋白质改为必需氨基酸的相应酮酸效果更佳)会使血液中氨的水平降低,在临床上也能使这些遗传性疾病的较轻微形式有所缓解。肝功能不良或门脉阻塞引起尿素合成障碍,则铵离子进入体循环,造成氨中毒(肝昏迷)。

为什么高水平的 NH_4^+ 有毒? 一个可能的解释是高浓度的铵离子使谷氨酸脱氢酶所催化的反应平衡偏向于谷氨酸的合成,随后 NH_4^+ 又可与谷氨酸结合形成谷氨酰胺,这又使反应进一步推向谷氨酸一侧,其结果是导致细胞中 α -酮戊二酸缺乏,柠檬酸循环中间产物的缺少导致 ATP 形成速率的降低,ATP 水平的降低使脑损伤。对 NADPH 的大量消耗,严重地影响需要还原反应的正常进行。也有人认为高水平的谷氨酰胺能够进行转氨基作用生成 α -酮戊二酸单酰胺,后者可自发性环化生成其环状内酯 2-羟基-5-酮基脯氨酸,二者均可与谷氨酸在脑传导束中竞争,因而干扰脑的正常功能。

肝脏几乎是机体唯一的合成尿素的器官,而氨基酸的脱氨基作用遍布全身各组织器官,机体通过丙氨酸-葡萄糖循环和谷氨酰胺的合成安全地运输内源性氨。

尿素合成中所需要的两个氮原子,一个来自于游离的氨,另一个则由天冬氨酸(天冬氨酸在嘌呤核苷酸循环和尿素循环中均充当氨基载体的角色)提供,有利于机体的自我保护。并且,在肝脏中氧化脱氨基作用是发生在线粒体中并与氨甲酰合成酶-I 耦联,也可防止过量的游离氨渗透到血循环中而引起神经中毒。

尿素循环中延胡索酸的生成是重要的,因为它把尿素循环与三羧酸循环联系起来(注意二者存在于不同的亚细胞部位)。有趣的是这两个代谢循环都是由 Hans Krebs 发现的,因此这种尿素循环与三羧酸循环密切联系的尿素合成机制,也称之为 Krebs 双循环或 Krebs 自行车。

泸州医学院

生物化学与分子生物学精品课程

(四) 氨基酸生糖与生酮的性质:

氨基酸降解的目的是形成一些能转变为葡萄糖或被三羧酸循环所氧化的代谢中间产物。事实上, 20 种标准氨基酸的碳架主要都是降解生成七种化合物: 丙酮酸、乙酰辅酶 A、乙酰乙酰辅酶 A、 α -酮戊二酸、琥珀酰辅酶 A、延胡索酸和草酰乙酸。

由于脂肪酸在人体中事实上不可能转变为葡萄糖, 因此从代谢上把降解产物为乙酰乙酰辅酶 A 或/和乙酰辅酶 A 的氨基酸称为生酮氨基酸, 反之则称为生糖氨基酸, 二者皆有的则称为生酮兼生糖氨基酸。

纯粹生酮的氨基酸只有亮氨酸, 赖氨酸的分解代谢途径并不明确, 虽然在已知的代谢中仅生成乙酰乙酰辅酶 A, 但动物饲养实验表明, 它只产生少许酮体或糖原。

一种氨基酸被称为生酮或生糖, 只不过是说它有生成酮体或糖原的可能性。重要的是, 这些物质能够被迅速地动员供给能量。因此, 各种氨基酸不但在合成其它含氮化合物和合成蛋白质方面很重要, 而且也是能量的重要来源。

三、知识扩展:

(一) 代谢途径的整合:

1. 代谢的目的:

代谢的主要目的是形成 ATP、还原能力及用于生物合成的结构单元。

ATP 作为普遍通用的能量货币, 源于其高转移势的磷酸基, 这使它可以在肌肉收缩、主动运输、信号放大和生物合成中充当能源。一个 ATP 分子水解可以使耦联反应产物与反应物的平衡比值改变约 10^8 倍。因此, 一个热力学上不利的反应方向如果与足够数量的 ATP 分子的水解作用相耦联, 就可以变成高度有利。ATP 则由燃料分子如葡萄糖、脂肪酸和氨基酸经氧化作用产生, 在多数这些氧化作用中, 共同的中间代谢产物是乙酰辅酶 A。糖无氧氧化是另一个产生 ATP 的过程, 但它比氧化磷酸化所形成的 ATP 少得多。不过, 糖无氧氧化可以在无氧条件下迅速进行一段时间, 与此相反氧化磷酸化则需要连续不断地供给 O_2 。

www.med126.com

在还原性生物合成中, NADPH 是主要的电子供体。磷酸戊糖途径提供大部分必要的 NADPH。在脂肪酸合成过程中, 苹果酸酶也可以催化生成 NADPH。

生物大分子是由一些较小结构单元构成的。形形色色的生物分子是从数量少得多的前体合成的。产生 ATP 和 NADPH 的代谢途径也为更复杂分子的生物合成提供结构单元。例如, 乙酰辅酶 A 在多种生物合成中提供一个二碳单位。总之, 中心的代谢途径既有合成代谢的作用, 也有分解代谢的作用。

生物合成的途径和降解的途径几乎总是不同, 这种区分使生物合成途径和降解途径在热力学上随时都是有利的。一条生物合成途径与足够数量的 ATP 分子的水解相耦联, 就会变成放能反应。例如, 在葡萄糖异生作用中, 把丙酮酸转变为葡萄糖时, 消耗的~P 数量比在糖无氧氧化中将葡萄糖转变为丙酮酸时所获得的多四个。这四个额外的~P 将保证糖异生和糖酵解一样, 都是高度的放能反应。

泸州医学院

生物化学与分子生物学精品课程

代谢最根本的要点在于，代谢途径的速度受关键酶的活性控制，而不是由质量作用定律控制。

2. 主要的代谢途径和控制部位：

(1) 糖无氧氧化：经胞液内的一系列反应把葡萄糖转变为两个丙酮酸分子，同时净生成两个 ATP 和 NADH。要使糖无氧氧化能继续进行，在 3-磷酸甘油醛脱氢酶所催化的反应中消耗的 NAD^+ 必须再生。无氧或缺氧条件下，丙酮酸作为受氢体接受电子转变为乳酸；或者在有氧条件下，通过电子传递链将氢传递给氧，从而使 NAD^+ 获得再生。酵解服务于两个主要目的：① 降解葡萄糖，以产生 ATP；② 为生物合成提供碳架。调节葡萄糖转变为丙酮酸的速度，就可以满足这种双重的需要。磷酸果糖激酶-1 是催化糖酵解的关键酶，也是最重要的控制部位。高水平的 ATP 抑制磷酸果糖激酶-1，柠檬酸加强抑制而 AMP 使其逆转。因此，糖酵解的速度依赖于对 ATP 的需要，以 ATP/AMP 比值为其信号；同时也依赖于对结构单元的需要，即以柠檬酸的水平为信号。

(2) 三羧酸循环：这是燃料分子，糖类、氨基酸和脂肪酸的最终共同氧化途径，在线粒体内进行。多数燃料以乙酰辅酶 A 的形式进入该循环。一个乙酰基单位的完全氧化产生一个 GTP，三个 NADH 和一个 FADH_2 。然后四对电子通过电子传递链转移给 O_2 ，其结果是形成质子梯度，以驱动十一个 ATP 分子的合成。只有在 ADP 同时被磷酸化成 ATP 时，NADH 和 FADH_2 才能被氧化。这种紧密的耦联称为呼吸控制，它可保证三羧酸循环的速度与对 ATP 的需要相匹配。充裕的 ATP 也使循环中的三个酶活力降低——柠檬酸合成酶、异柠檬酸脱氢酶和 α -酮戊二酸脱氢酶系。同时，三羧酸循环也起合成代谢的作用，它为生物合成提供某些中间产物。

(3) 磷酸戊糖途径：这一系列的反应在胞液中发生，它有两个主要目的：① 为还原性生物合成提供 NADPH；② 为核苷酸合成提供 5-磷酸核糖。在这个途径中，6-磷酸葡萄糖脱氢是关键步骤，这个反应由 NADP^+ 的水平控制。 NADPH 中额外的磷酰基是一个标签，使它区别于 NADH。这种区分使高 $\text{NADPH}/\text{NADP}^+$ 比和高 NAD^+/NADH 比同时存在于统一细胞区域内成为可能。这就意味着，还原性生物合成和糖酵解作用就可以同时以高速度进行。

(4) 糖异生作用：肝和肾可以从非糖类的前体，如乳酸、甘油和氨基酸合成葡萄糖。进入这个途径的主要起点是丙酮酸。www.med126.com 糖异生和糖酵解的调节常常是互相对立的，因而当一个途径静止时，另一个途径则高度活跃。如 AMP 抑制果糖-1,6-二磷酸酶，柠檬酸则活化果糖-1,6-二磷酸酶。

(5) 糖原的合成与分解：糖原是一种很容易被动员的贮存燃料，是有分支的葡萄糖残基的多聚物。糖原合成与分解由激素触发的级联放大反应所协调控制，从而使在糖原磷酸化酶活跃时，糖原合酶受抑制，反之亦然。这些酶的活性由磷酸化作用和非共价的变构作用来协同调节。

(6) 脂肪酸的合成与分解：脂肪酸在胞液中合成，通过将二碳单位逐步加入到酰基载体蛋白的脂酰基链上而延长。丙二酸单酰辅酶 A 是活化的中间产物，由乙酰辅酶 A 羧化形成。柠檬酸把乙酰基从线粒体带到胞液。为了把加入的乙酰基单位还原，需要 NADPH，柠檬酸这个运输工具可以提供部分需要的 NADPH，其余部分来自磷酸戊糖途径。柠檬酸刺激乙酰辅酶 A 羧化酶，这个酶催化关键步骤。当 ATP

和乙酰辅酶 A 很充裕时, 柠檬酸的水平升高, 这使脂肪酸合成的速度加快。肉碱脂酰转移酶- I 受丙二酸单酰辅酶 A 的抑制。因此, 当长链脂肪酸正在合成时, 它们不能进入线粒体基质氧化。脂肪酸的分解在另一个不同区域, 即线粒体中通过另一条不同的途径进行, 它们通过 β -氧化作用降解为乙酰辅酶 A。如果草酰乙酸供应充分的话, 乙酰辅酶 A 就进入三羧酸循环, 或者在肝脏内生成酮体。只有当 NAD^+ 和 FAD 可以再生时, β -氧化才能继续。因此, 脂肪酸降解的速度也是与对 ATP 的需要相耦联的。

3. 重要的代谢途径交汇点:

(1) 6-磷酸葡萄糖: 进入细胞的葡萄糖很快被磷酸化成 6-磷酸葡萄糖, 后者可以糖原的形式储存, 或通过丙酮酸而降解, 或转变为 5-磷酸核糖。当 6-磷酸葡萄糖和 ATP 充裕时, 就形成糖原。反之, 当生物合成需要 ATP 或碳架时, 6-磷酸葡萄糖就流入糖酵解途径。6-磷酸葡萄糖可以通过动员糖原而形成; 或者通过糖异生的途径, 由丙酮酸及其它非糖类前体生成。

(2) 丙酮酸: 这个三碳的酮酸是另一个重要的代谢途径交汇点。丙酮酸主要从 6-磷酸葡萄糖、乳酸或丙氨酸演变而来。乳酸主要在剧烈运动的肌肉组织中形成, 随后在肝脏中又被氧化成丙酮酸。这种相互转变的实质是为机体争取了时间, 并且把运动着的肌肉的代谢负担部分地转移给肝脏。丙酮酸是一个 α -酮酸, 经转氨基作用生成丙氨酸。有几种氨基酸都可以按照这种方式进入中心代谢途径。与此相反, 也可以通过这条路径从糖类前体合成好几种氨基酸。因此, 转氨基作用是氨基酸和糖类代谢之间的主要联系环节。丙酮酸的第三种命运是在线粒体内羧化成草酰乙酸。这个反应以及草酰乙酸随后转变成磷酸烯醇式丙酮酸的反应是越过糖酵解的一个不可逆步骤, 从而使葡萄糖可以从丙酮酸合成。对于补充三羧酸循环的中间产物来说, 丙酮酸的羧化作用也很重要。丙酮酸还可经氧化脱羧作用生成乙酰辅酶 A, 这个线粒体内的不可逆反应是代谢途径中的决定性反应, 它决定糖类和氨基酸的碳原子是经三羧酸循环被氧化, 还是被用于脂类的合成。

(3) 乙酰辅酶 A: 这个活化的二碳单位主要来源于丙酮酸的氧化脱羧和脂肪酸的氧化, 以及生酮氨基酸的转变。乙酰辅酶 A 的去路相当局限, 乙酰基单位可以被三羧酸循环完全氧化为 CO_2 ; 或者, 三个乙酰辅酶 A 分子形成 β -羟- β -甲基戊二酰辅酶 A, 这个六碳单位是胆固醇和酮体合成的前体。乙酰辅酶 A 的第三条主要去路是以柠檬酸的形式向外运输到胞液中, 用于脂肪酸的合成。需特别注意的是, 在哺乳动物体内乙酰辅酶 A 不能转变为丙酮酸, 这就意味着哺乳类不能把脂类转变为糖类。

4. 代谢途径的激素调节:

把代谢途径整合为一体方面, 激素起关键性的调节作用, 特别是胰岛素、胰高血糖素、肾上腺素和去甲肾上腺素。

(1) 胰岛素: 该激素由胰脏的 β -细胞分泌, 分子量为 5.8kD, 是燃料代谢的最重要的调节剂。从本质上说, 胰岛素是饱食状态的信号, 它以多种方式促进燃料的储存和蛋白质的合成。

(2) 胰高血糖素: 低血糖水平促使胰脏的 α -细胞分泌胰高血糖素, 该激素是分子量为 3.5kD 的多肽类激素, 其主要靶器官是肝脏和脂肪组织。它通过触发由第二信使 cAMP 介导的级联反应来促进糖原降

泸州医学院

生物化学与分子生物学精品课程

解、促进脂肪分解和抑制糖原合成。

(3) 肾上腺素和去甲肾上腺素：低血糖水平引起肾上腺髓质和交感神经末梢分泌这些儿茶酚胺激素。它们和胰高血糖素一样，通过触发由 cAMP 介导的级联反应来促进糖原和三脂酰甘油的动员。但是，它们的糖原分解作用在肌肉中比在肝脏中强，这是它们与胰高血糖素的不同之处。儿茶酚胺的另一个作用是抑制肌肉对葡萄糖的摄取，替代的办法是把脂肪组织释放的脂肪酸用作燃料。肾上腺素也刺激胰高血糖素的分泌，而抑制胰岛素的分泌。因此，儿茶酚胺增加肝向血液中释放葡萄糖的量，而降低肌肉对葡萄糖的利用。

(二) 长期饥饿下的代谢性适应：

一个体重为 70 公斤的男人，其贮备的燃料足以应付饥饿一至三个月的热量需要。但是，贮备的糖原仅在一天之内即可耗竭。即便如此，血糖的水平至少应在 50mg/100 ml 以上，因为脑不能忍受更低的葡萄糖水平，即使是短时间也不行。因此，当饥饿时，在代谢方面首先要考虑的问题，是为脑和其它组织（如红细胞）提供足够的葡萄糖，因为这些组织完全依赖葡萄糖作燃料。但是葡萄糖的前体并非十分丰富，机体大部分能量都贮存在三脂酰甘油的脂酰基部分，甘油部分虽可转变为葡萄糖，但可供利用的数量有限；唯一可能的其它来源是由蛋白质分解产生的氨基酸。饥饿时，肌肉是最大的氨基酸的可能来源。但是，大多数人的存活要依靠有行动的能力，而这就需要保存大量的肌肉。因此，当饥饿时，在代谢方面第二个要考虑的问题是保存蛋白质。这可以通过把消耗的燃料从利用葡萄糖改变为利用脂肪酸或酮体来实现。

饥饿第一天的代谢改变是低血糖引起胰岛素分泌量减少，而胰高血糖素的分泌量增加。占主导地位的代谢过程是脂肪组织中三脂酰甘油的动员和肝的糖异生作用。肝将脂肪组织所释放的脂肪酸氧化，从而获得它本身所需要的能量。结果乙酰辅酶 A 和柠檬酸的浓度升高，这使糖酵解作用停止。由于胰岛素水平低，肌肉吸收葡萄糖的数量显著降低，而脂肪酸可以自由进入，因此肌肉也把燃料从葡萄糖改变为脂肪酸。肌肉对脂肪酸的 β -氧化使丙酮酸转变为乙酰辅酶 A 的作用中断。因此，丙酮酸、乳酸和丙氨酸被输出并转运到肝再转变为葡萄糖。
www.med126.com

经过约三天饥饿之后，最重要的变化是形成大量的酮体。它们来自乙酰辅酶 A 的合成显著增加，因为三羧酸循环不能把由脂肪酸降解所产生乙酰基单位全部氧化。糖异生使草酰乙酸供应耗尽，而它是乙酰辅酶 A 进入三羧酸循环所必需的。结果，肝制造大量酮体，并将它释放入血。这时，脑开始消耗相当多的乙酰乙酸，以代替葡萄糖。在饥饿三天之后，脑的能量代谢约有三分之一由酮体提供。

饥饿几个星期后，酮体变为脑的主要燃料。这时，脑每天只需要 40g 葡萄糖，而在饥饿的第一天时，约需要 120g。肌肉蛋白的分解量也从每日 75g 下降到 20g，这对于存活来说是至关重要的。