

ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России  
Кафедра биохимии

**Дисциплина: Биохимия**

# **ЛЕКЦИЯ № 11**

## **Общие пути обмена аминокислот**

Лектор: Гаврилов И.В.  
Факультет: лечебно-профилактический,  
Курс: 2

**Екатеринбург, 2016г**

# П Л А Н

- Классификация, строение, свойства аминокислот.
- Пути образования пула аминокислот в крови и его использование в организме (схема).
- Общие реакции обмена аминокислот: реакции переаминирования, прямого и непрямого дезаминирования, декарбоксилирования, тканевые особенности. Роль витамина В6.
- Использование безазотистого остатка аминокислот: глюконеогенез, кетогенез, пути вступления в ЦТК.

- Реакции использования и обезвреживания аммиака: образование глутамина, аспарагина, мочевины. Тканевые особенности.
- Связь орнитинового цикла с обменом аминокислот и энергетическим обменом.
- Недостаточность ферментов орнитинового цикла, ее причины и последствия. Механизмы о. и хр. токсичности аммиака, метаболические и клинические последствия.
- для педиатрического факультета.  
Особенности реакций образования и утилизации аммиака у детей.

# *Аминокислоты*

*Аминокислоты* (АК) – органические соединения, содержащие  $-\text{COOH}$  и  $-\text{NH}_2$ .

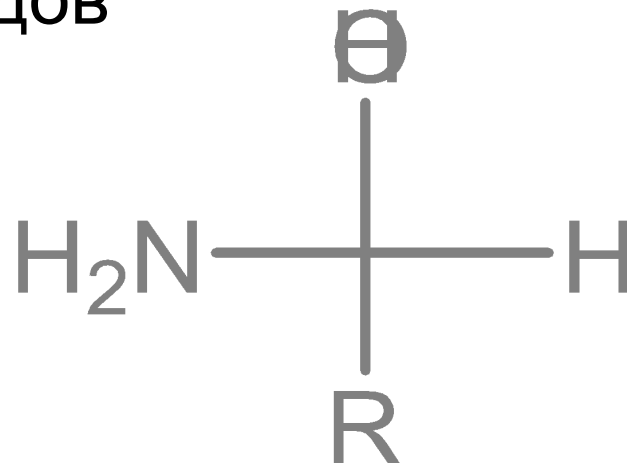
Почти все АК имеют хиральный атом и обладают оптической изомерией. У человека присутствуют L-аминокислоты.

Всего известно около 300 видов

АК,

человека в организме - 70,

а в составе белков - 20.



# Аминокислоты классифицируются

- ✓ По количеству карбоксильных и аминогрупп
- ✓ По функциональным группам в радикале
- ✓ По способности к синтезу
- ✓ По природе радикала

# Классификация АК по

- **природе радикала:**
  - 1). алифатические (гли, ала, вал, лей, иле и.т.д.);
  - 2). Ароматические карбо- (фен, тир) и гетероциклические (три, гис);
  - 3). гетероциклические (про, оксипро).
- **количеству карбоксильных и аминогрупп:**
  - 1). Нейтральные (гли, вал, лей,...);
  - 2). кислые (глу, асп);
  - 3) основные (арг, лиз).
- **функциональным группам в радикале:**
  - 1). содержащие –OH (сер, тре);
  - 2). содержащие –SH (цис, мет);
  - 3). содержащие –CONH<sub>2</sub> (глн, асн);

# Классификация АК по способности к синтезу

- **Заменяемые** - синтезируются в организме (глицин, аспарагиновая кислота, аспарагин, глутаминовая кислота, глутамин, серин, пролин, аланин).
- **Незаменяемые** - не синтезируются в организме, но для него необходимы, (фенилаланин, метионин, треонин, триптофан, валин, лизин, лейцин, изолейцин).
- **Частично заменяемые** - у взрослых они образуются в достаточных количествах, у детей – нет,- необходимо дополнительное поступление этих АК с пищей (Аргинин и гистидин).
- **Условно заменяемые** - для их синтеза необходимы незаменимые АК (фенилаланин и метионин) - Тирозин и цистеин.

# ФУНКЦИИ АК

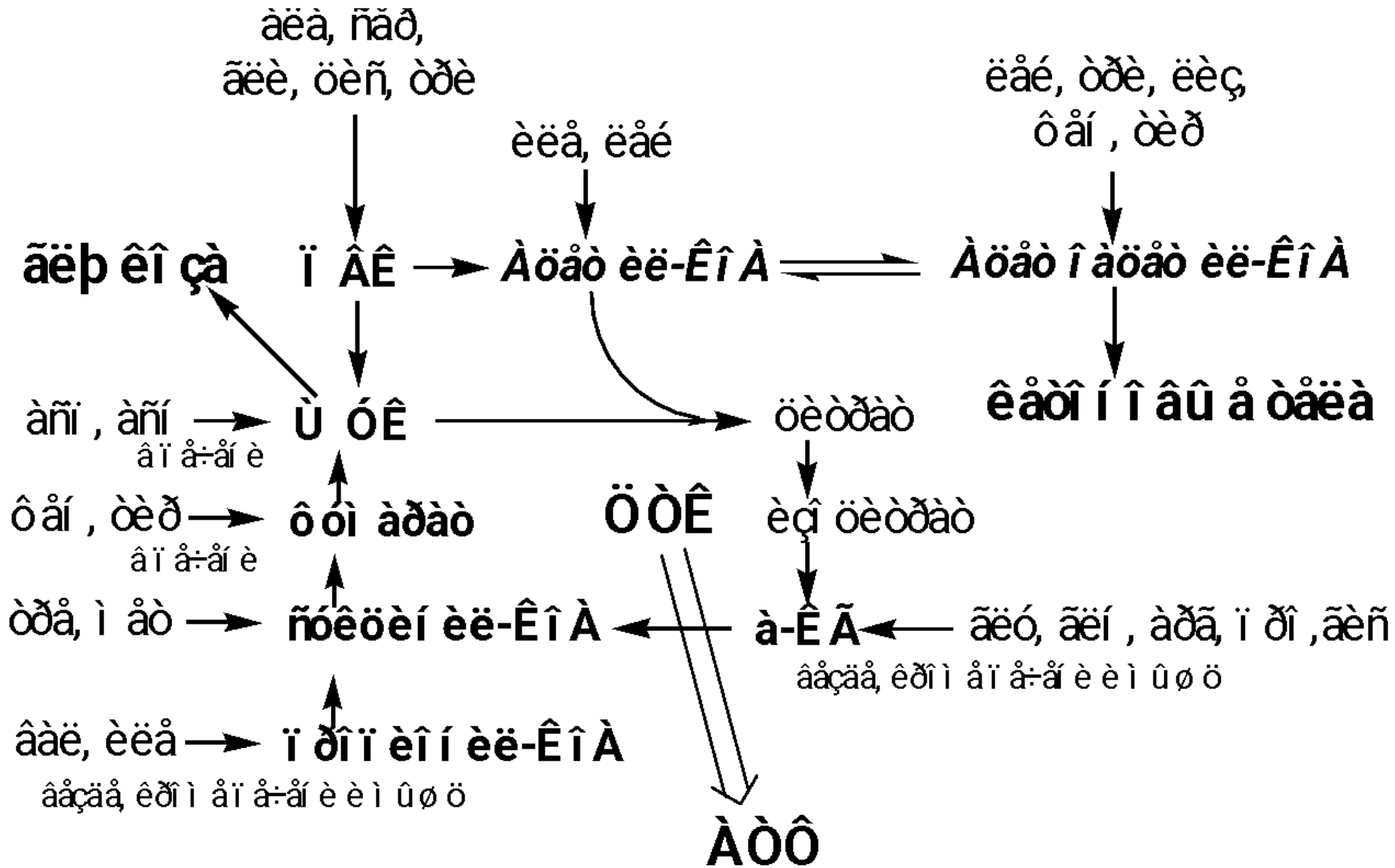
- Используются для синтеза белков, углеводов, липидов, нуклеиновых кислот, биогенных аминов (гормонов, нейромедиаторов), других АК
- Источник азота при синтезе азотсодержащих небелковых соединений (нуклеотиды, гем, креатин, холин и др);
- Регуляторная (гли, глу - нейромедиаторы);
- Источник энергии для синтеза АТФ.



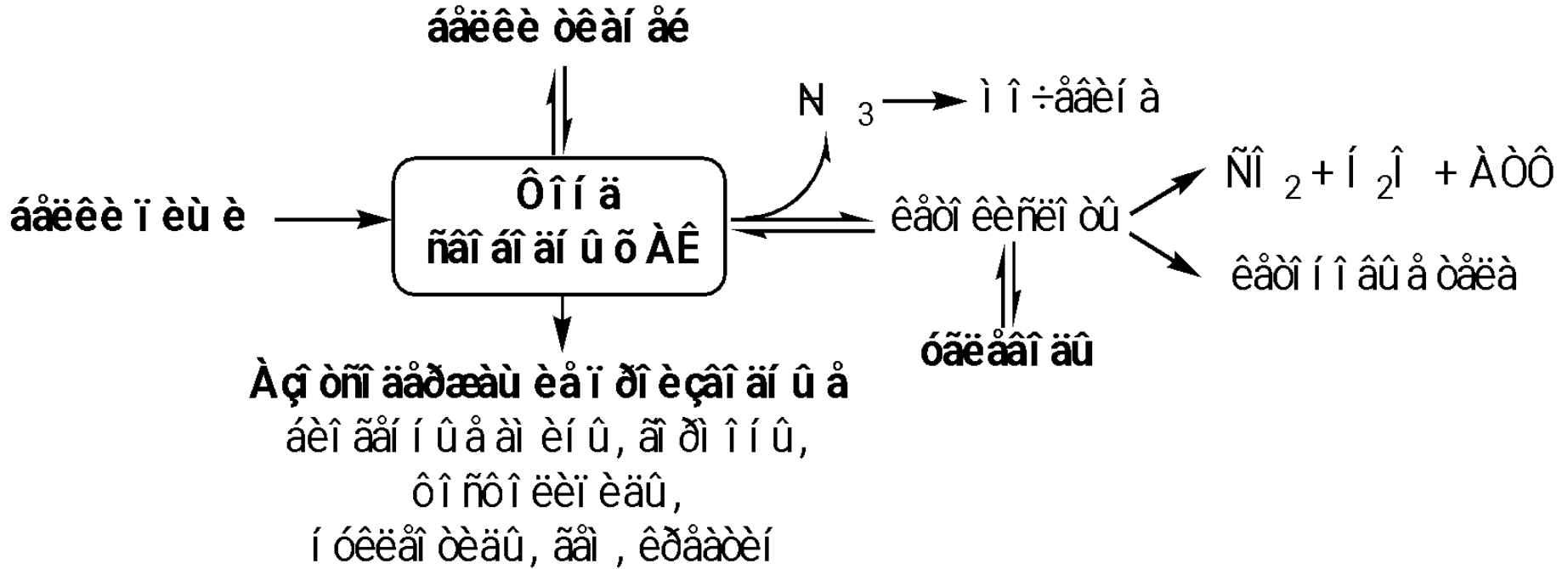
# Метаболизм аминокислот

- Гликогенные аминокислоты - превращаются в ПВК и промежуточные продукты ЦТК (α-КГ, сукцинил-КоА, фумарат, ЩУК). через ЩУК, используются в глюконеогенезе (ала, асн, асп, гли, глу, глн, про, сер, цис, арг, гис, вал, мет, тре).
- Кетогенные аминокислоты – в процессе катаболизма превращаются в ацетоацетат (Лиз, Лей) или ацетил-КоА (Лей) и могут использоваться в синтезе кетоновых тел.
- Смешанные (глико-кетогенными) аминокислоты – при их катаболизме образуются метаболит цитратного цикла и ацетоацетат (Три, Фен, Тир) или ацетил-КоА (Иле). Используются для синтеза глюкозы и кетоновых тел.

# СУДЬБА УГЛЕРОДНОГО СКЕЛЕТА АК



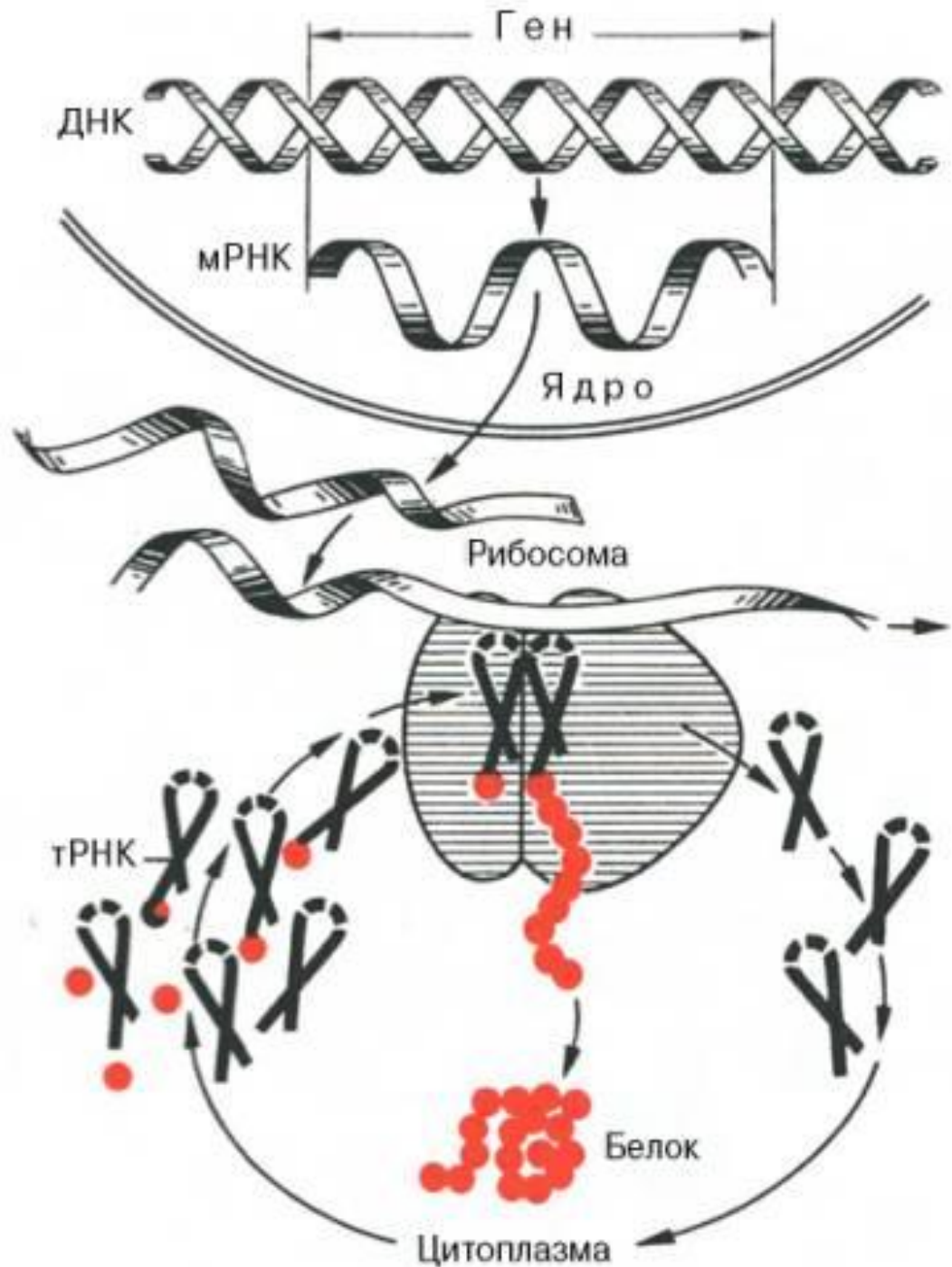
# Образование фонда свободных аминокислот



# Общие реакции обмена аминокислот

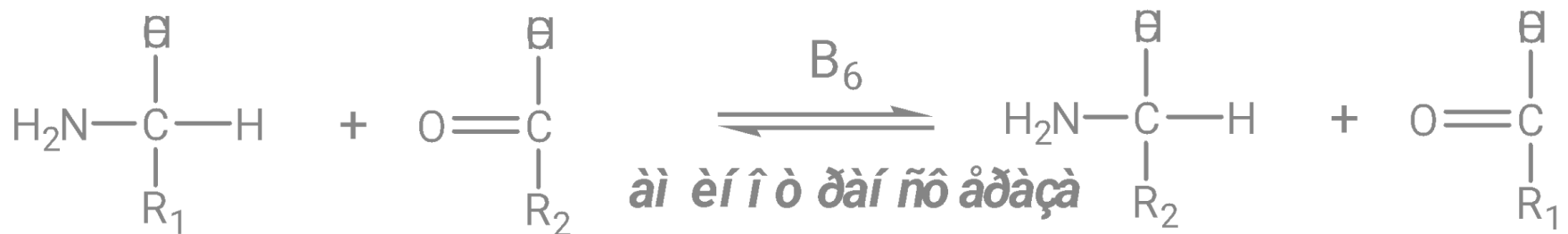
1. Биосинтез белка
2. Трансаминирование
3. Дезаминирование
4. Декарбоксилирование
5. Изомеризация
6. Образование оснований Шиффа  
(при гликозилировании белков).

# 1. Биосинтез белка



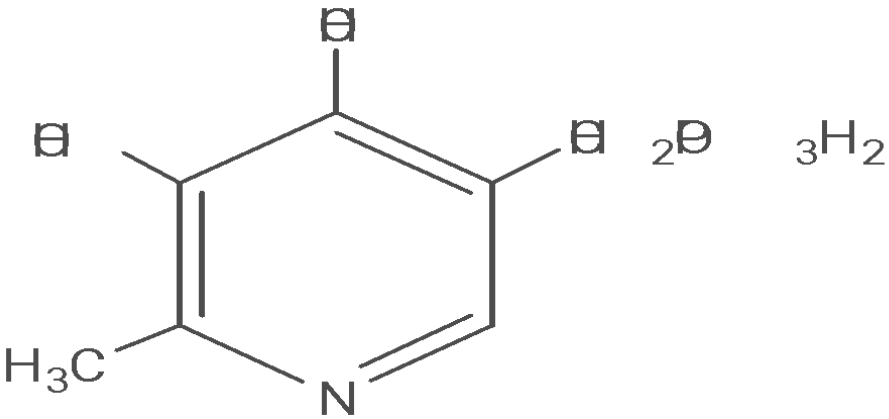
# 2. Трансаминирование

- **Трансаминирование** — реакция переноса α-аминогруппы с АК на α-кетокислоту, в результате чего образуются новая α-кетокислота и новая АК.

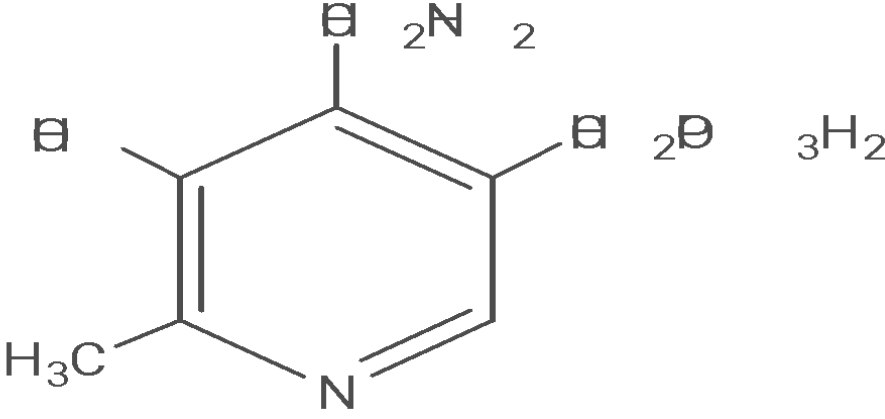


Процесс трансаминирования легко обратим, при нем общее количество АК в клетке не меняется.

Реакции катализируют **аминотрансферазы** (их около 10 у человека), коферментом которых служит пиридоксальфосфат (ПФ) — производное витамина В6 (пиридоксина).

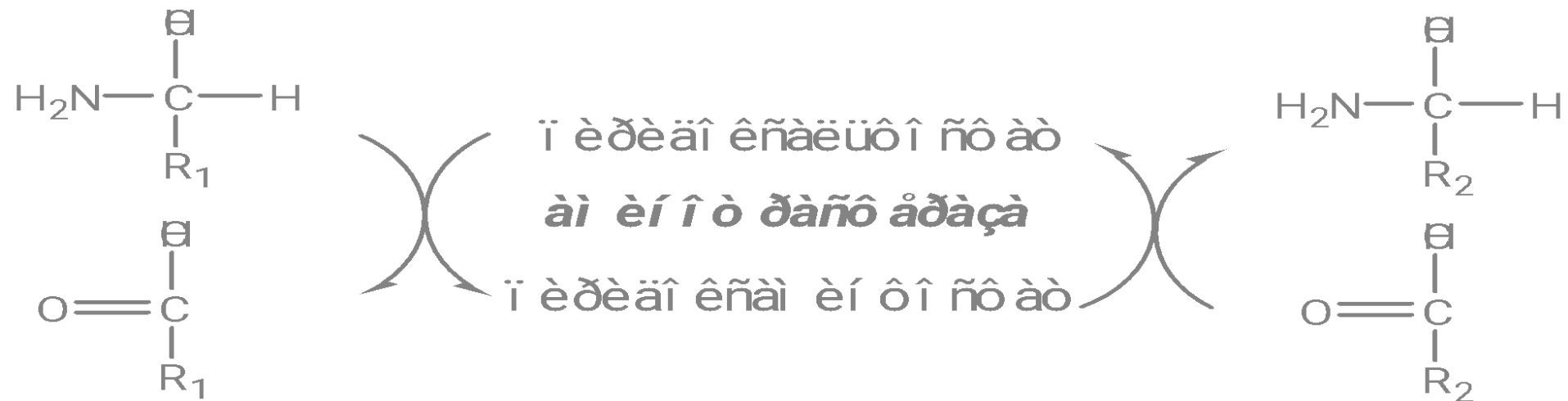


ï è ð è ä ï ê ñ à è ü ô î ñ ô à ò

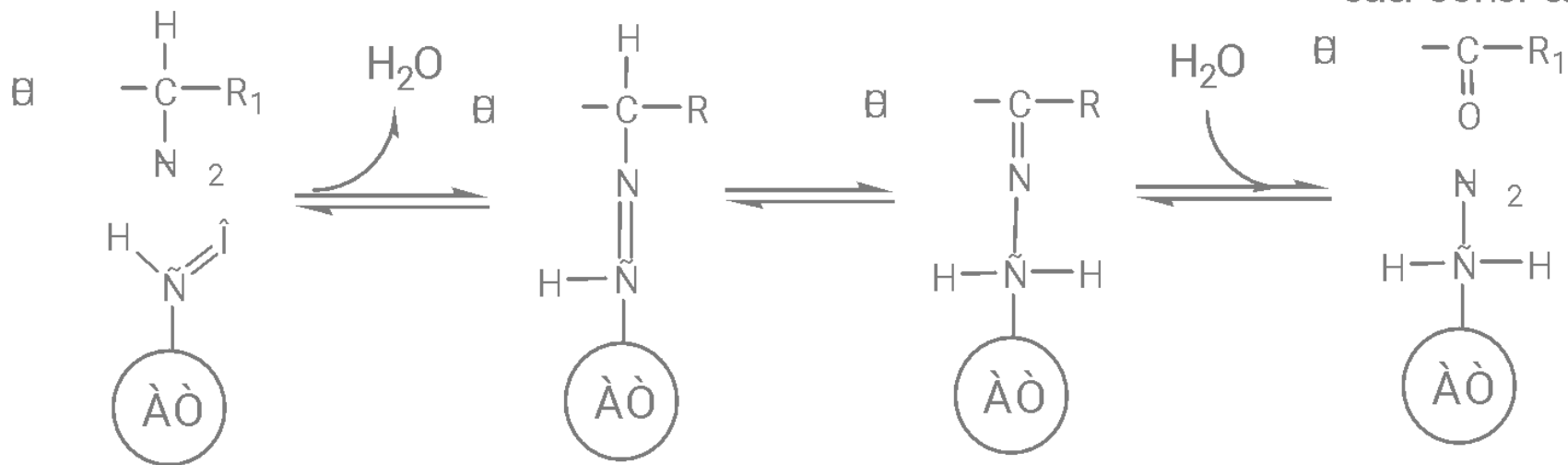


ï è ð è ä ï ê ñ à ì è í ô î ñ ô à ò

# Механизм переаминирования



à î è í î è ñ è î ò à



ô à ð ì á í ò -

í è ð è ä î ê ñ à è ü ô î ñ ô à ò

Ø è ô ô î â î  
î ñ î â á í è á  
à è ü ä è ì è í

Ø è ô ô î â î  
î ñ î â á í è á  
è à ò à ì è í

ô à ð ì á í ò -

í è ð è ä î ê ñ à î è í ô î ñ ô à ò



### ***3. ДЕЗАМИНИРОВАНИЕ АМИНОКИСЛОТ***

— реакция отщепления  $\alpha$ -аминогруппы от АК, в результате чего образуется соответствующая  $\alpha$ -кетокислота и выделяется молекула аммиака.

**Дезаминирование бывает:**

***А. прямым***

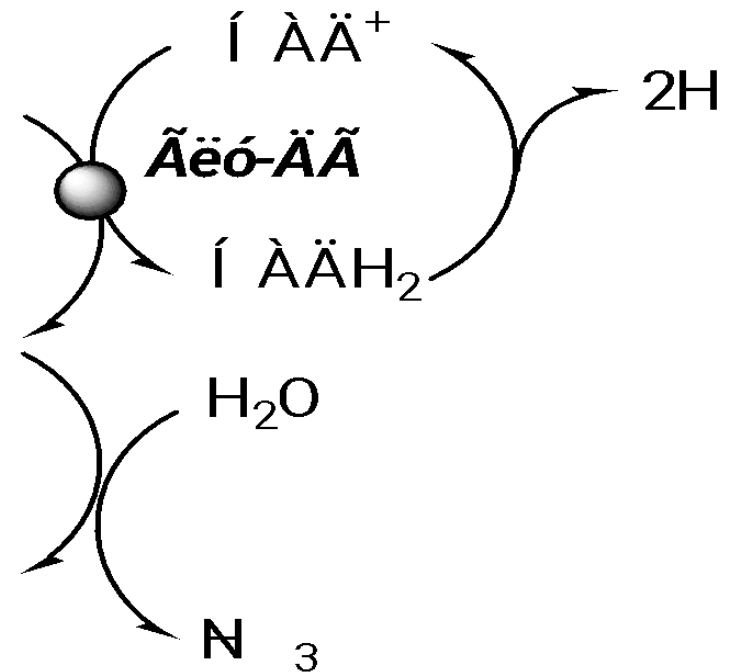
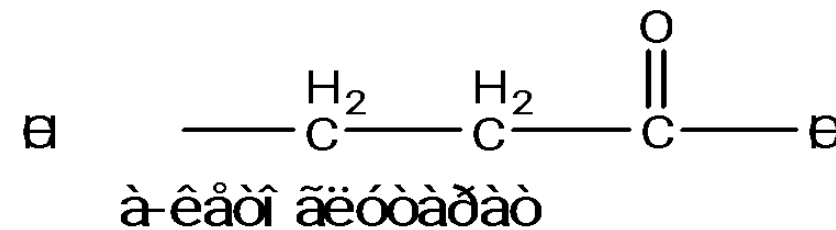
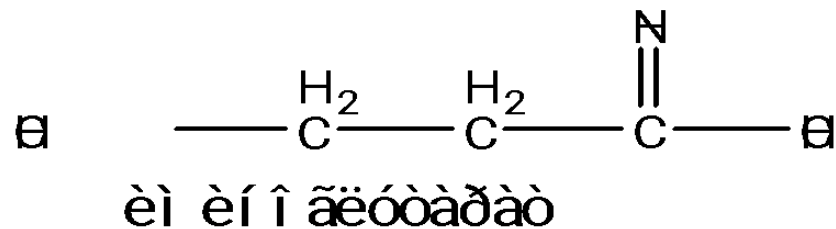
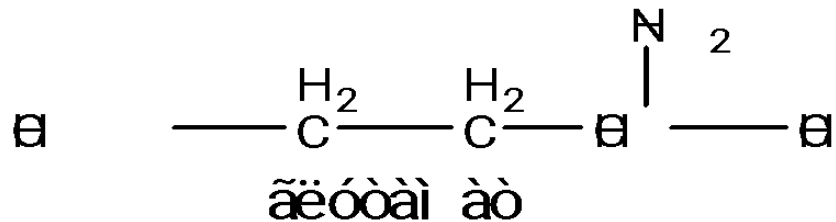
***Б. непрямым***

# **А. виды прямого дезаминирования АК**

- **окислительное;**
- **неокислительное;**
- **внутримолекулярное;**
- **восстановительное;**
- **гидролитическое.**

# Окислительное дезаминирование

В физиологических условиях прямому окислительному дезаминированию подвергается только глутаминовая к-та



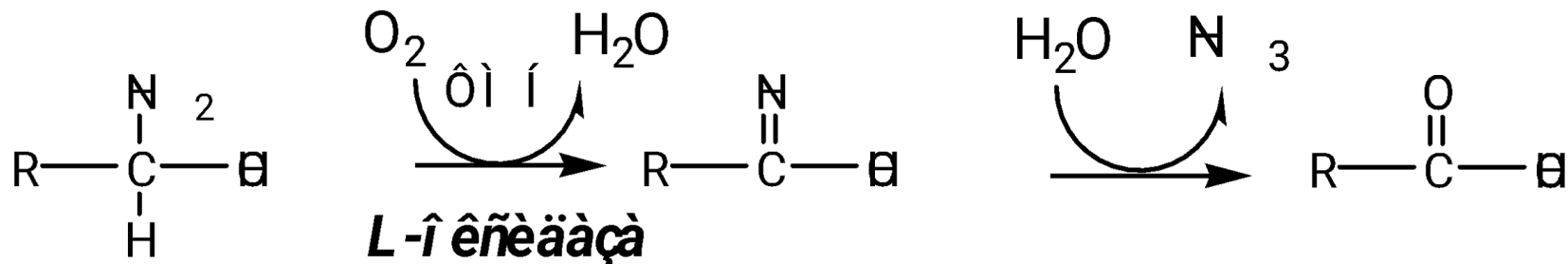
Глу ДГ содержит 6 субъединиц

Оптим. каталитич. активность при аминировании в области pH 7,5-8,5,  
при дезаминировании 8,5-9,5

активна в митохондриях клеток практически всех органов, кроме мышц

## *Оксидаза L-аминокислот*

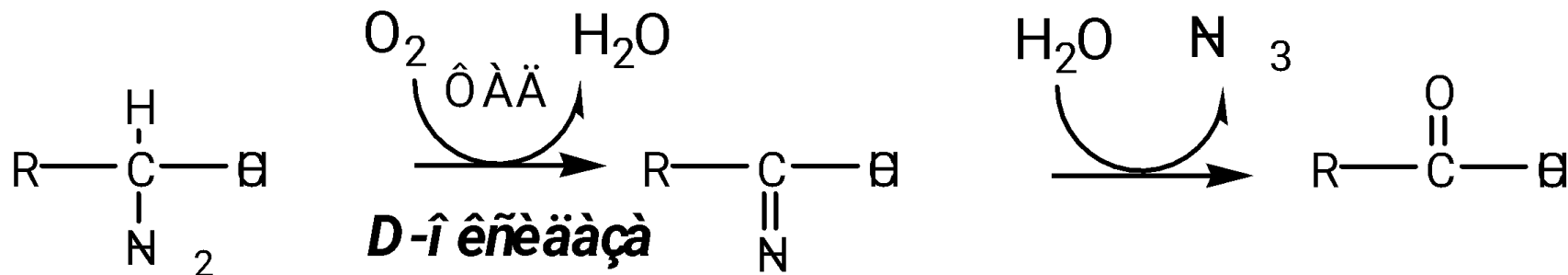
В печени и почках есть оксидаза L-АК, способная дезаминировать некоторые L-АК:



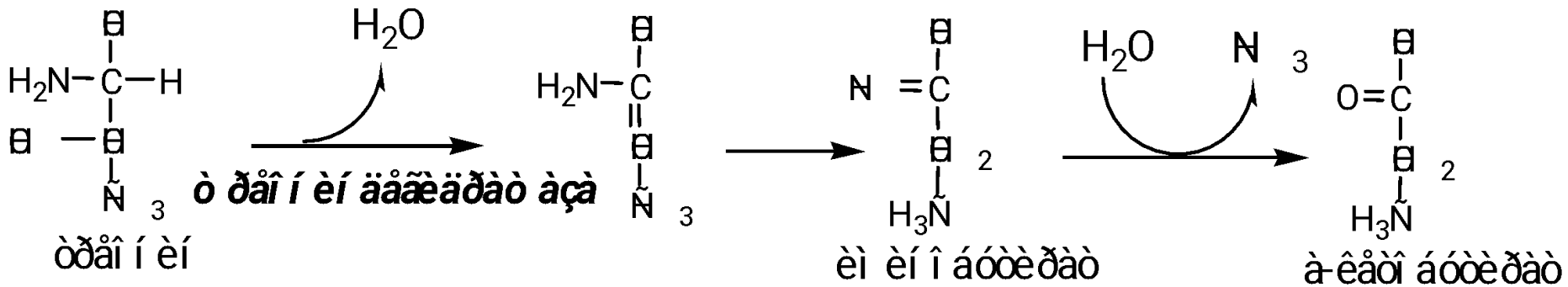
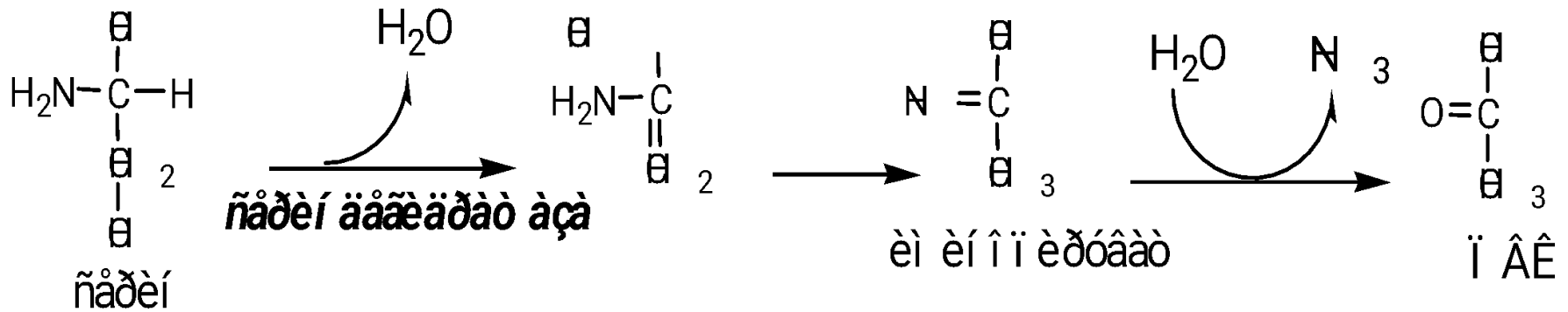
Оптимум pH оксидазы L-АК равен 10,0, активность фермента очень низка и вклад ее в дезаминирование незначителен.

## *Оксидаза D-аминокислот*

обнаружена в почках и печени, оптимумом pH в нейтральной среде. превращает, спонтанно образующиеся из L-аминокислот, D-аминокислоты в кетокислоты.

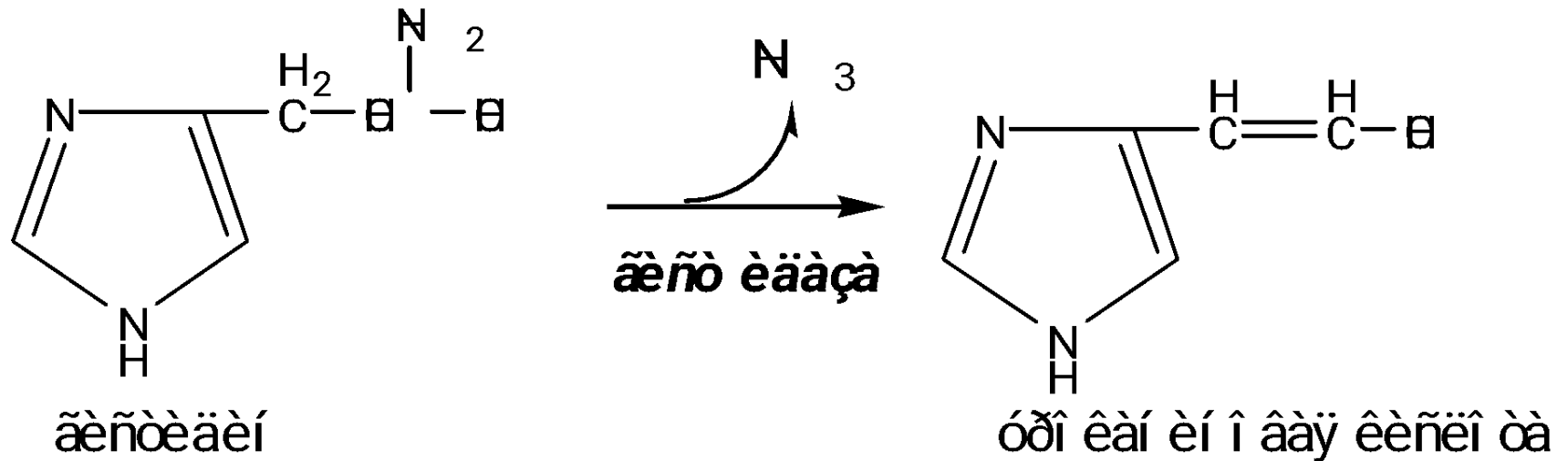


# Неокислительное дезаминирование



В печени человека присутствуют специфические пиридоксальфосфатзависимые ферменты **сериндегидратаза, треониндегидратаза**, катализирующие реакции неокислительного дезаминирования аминокислот серина и треонина.

# Внутримолекулярное дезаминирование



Внутримолекулярное дезаминирование характерно для гистидина.

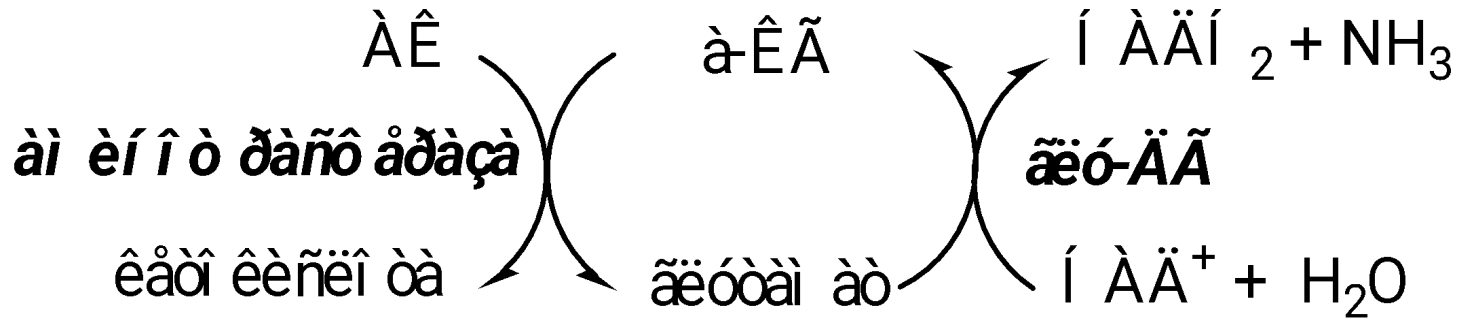
Реакцию катализирует **гистидиназа** (гистидин-аммиаклиаза). Эта реакция происходит только в печени и коже.

## Б. Непрямое дезаминирование АК

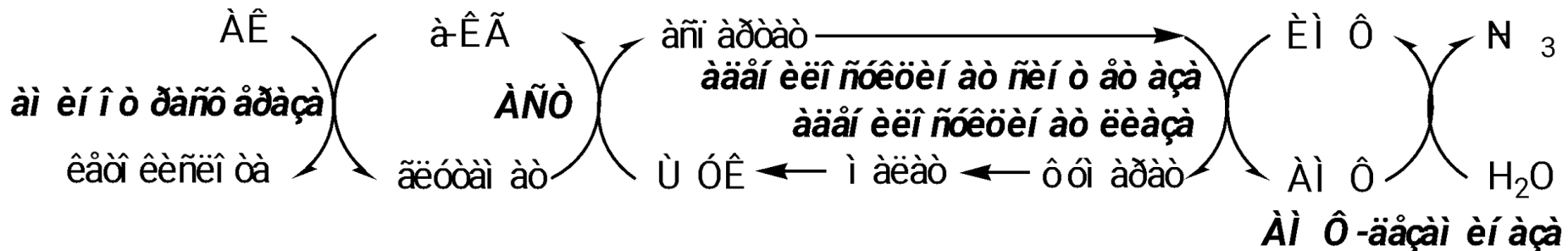
- происходит в 2 стадии с участием нескольких ферментов.
- характерно для большинства АК, так как они не способны к прямому дезаминированию (нет ферментов).
- **На первой стадии** происходит одна или несколько реакций переаминирования с участием аминотрансфераз, в результате аминокетогруппа АК переходит на кетосоединение ( $\alpha$ -КГ, ИМФ).
- **На второй стадии** происходит реакция дезаминирования аминокетосоединения (глу, АМФ), в результате чего образуется аммиак.

# Непрямое дезаминирование

Непрямое дезаминирование АК происходит при участии 2 ферментов: аминотрансферазы и глу-ДГ.



В мышечной ткани и нервной активности глу-ДГ низка, поэтому при интенсивной физической нагрузке функционирует ещё один путь непрямого дезаминирования с участием цикла ИМФ-АМФ.





# Органоспецифичные ферменты

- АЛТ: ала +  $\alpha$ -КГ  $\leftrightarrow$  ПВК + глу
- локализуется в цитозоле в клетках печени и миокарда.
- АСТ: асп +  $\alpha$ -КГ  $\leftrightarrow$  ЩУК + глу
- имеет цитоплазматическую и митохондриальную формы. Содержится в миокарде и печени.
  
- коэффициент де Ритиса =  $АСТ/АЛТ = 1,33 \pm 0,42$
- При инфаркте миокарда активность АСТ в крови увеличивается в 8—10 раз, а АЛТ — в 1,5—2,0 раза, коэффициент де Ритиса резко возрастает.
- При гепатитах активность АЛТ в сыворотке крови увеличивается в - 8—10 раз, а АСТ — в 2—4 раза. Коэффициент де Ритиса снижается до 0,6.

# БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ АМИНОТРАНСФЕРАЗ

1. Очень активные и распространенные в тканях ферменты, особенно АсАТ и АлАТ
2. В результате их действия образуются заменимые аминокислоты ала, асп, и - глутаминовая, единственная, которая подвергается прямому окислительному дезаминированию
3. Способ образования  $\alpha$ -кетокислот из АК без продукции аммиака
4. Определение активности АсАТ и АлАТ в крови имеет диагностическое значение

# 4. Декарбоксилирование

- **Декарбоксилирование** –это процесс отщепления карбоксильной группы от аминокислот.

Реакцию катализируют лиазы, которые в качестве кофермента содержат активные формы витамина В6.

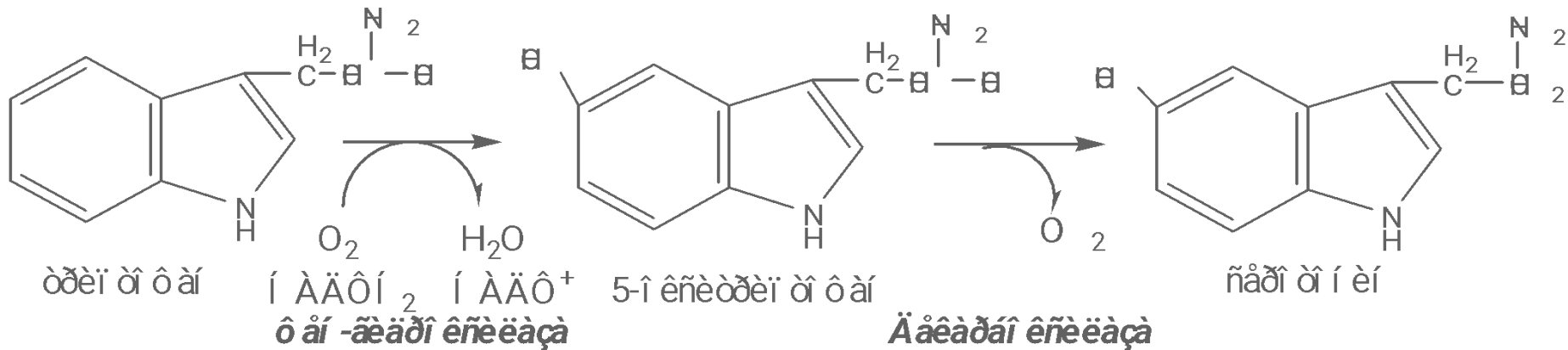
Наибольшее значение имеют реакции образования биогенных аминов.

# типы декарбоксилирования аминокислот

- $\alpha$ -Декарбоксилирование,
- $\omega$ -Декарбоксилирование
- Декарбоксилирование, связанное с реакцией трансаминирования,
- Декарбоксилирование связанное с реакцией конденсации двух молекул.

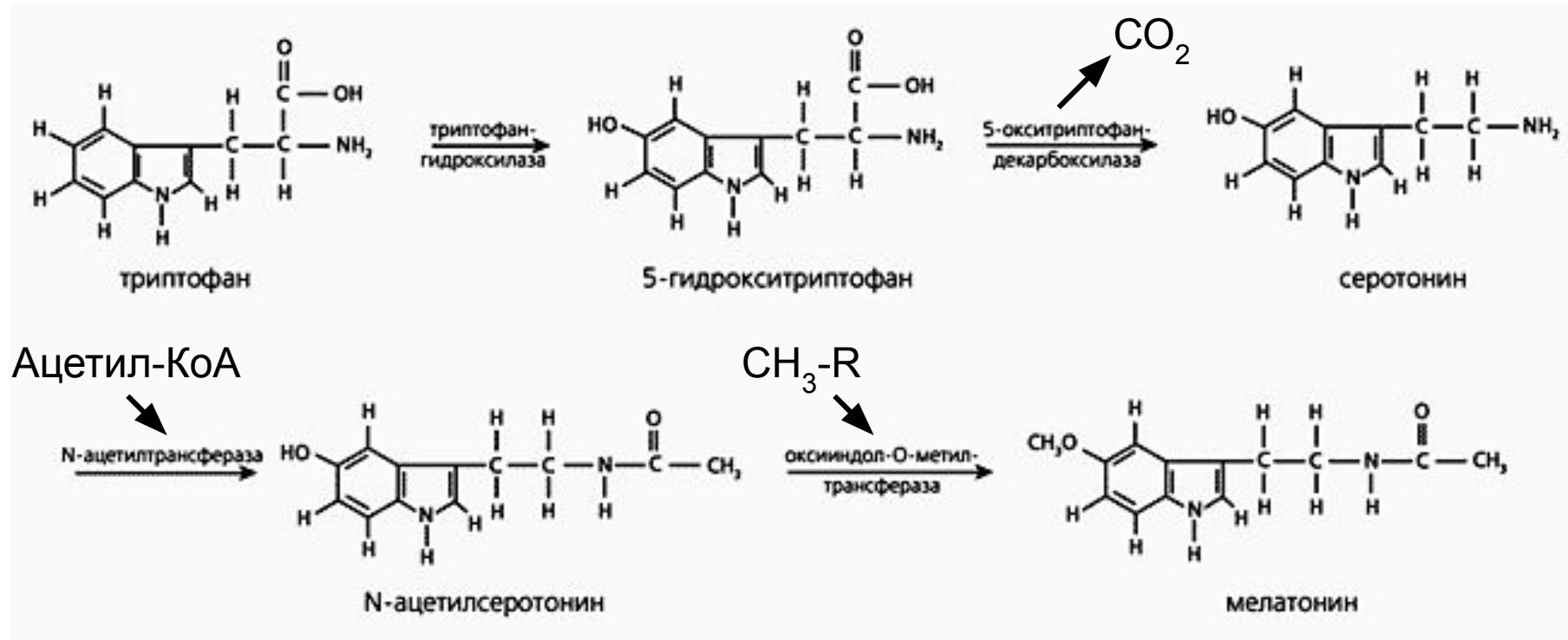
# Реакции образования биогенных аминов

Серотонин образуется из триптофана в надпочечниках, ЦНС и тучных клетках.



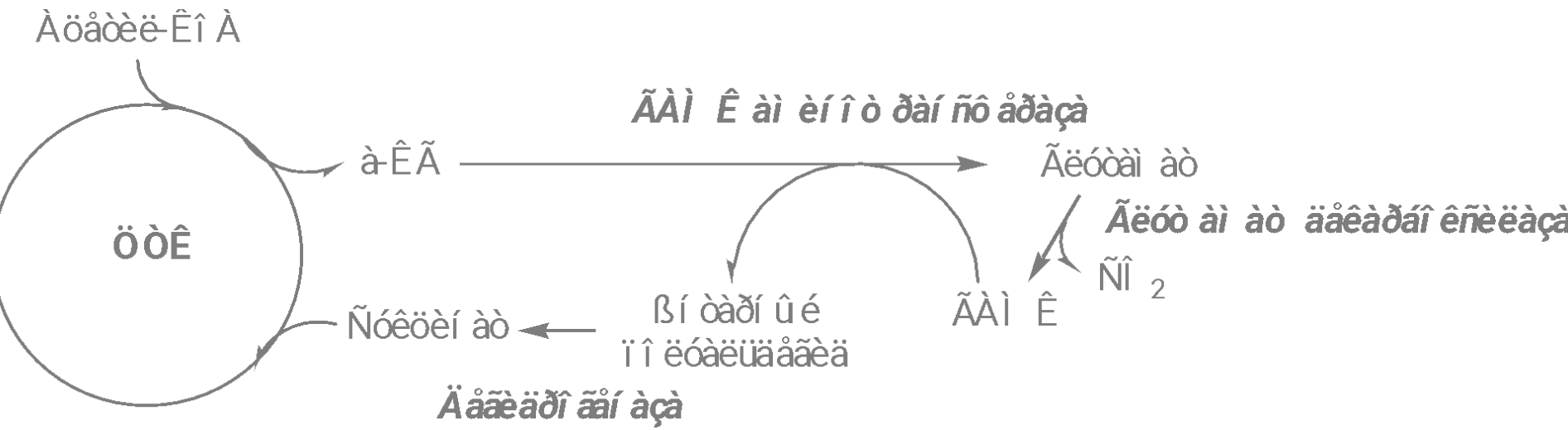
**Серотонин** – возбуждающий нейромедиатор средних отделов мозга (проводящих путей) и гормон. Стимулирует сокращение гладкой мускулатуры, вазоконстриктор, регулирует АД, температуру тела, дыхание, антидепрессант.

# Синтез мелатонина



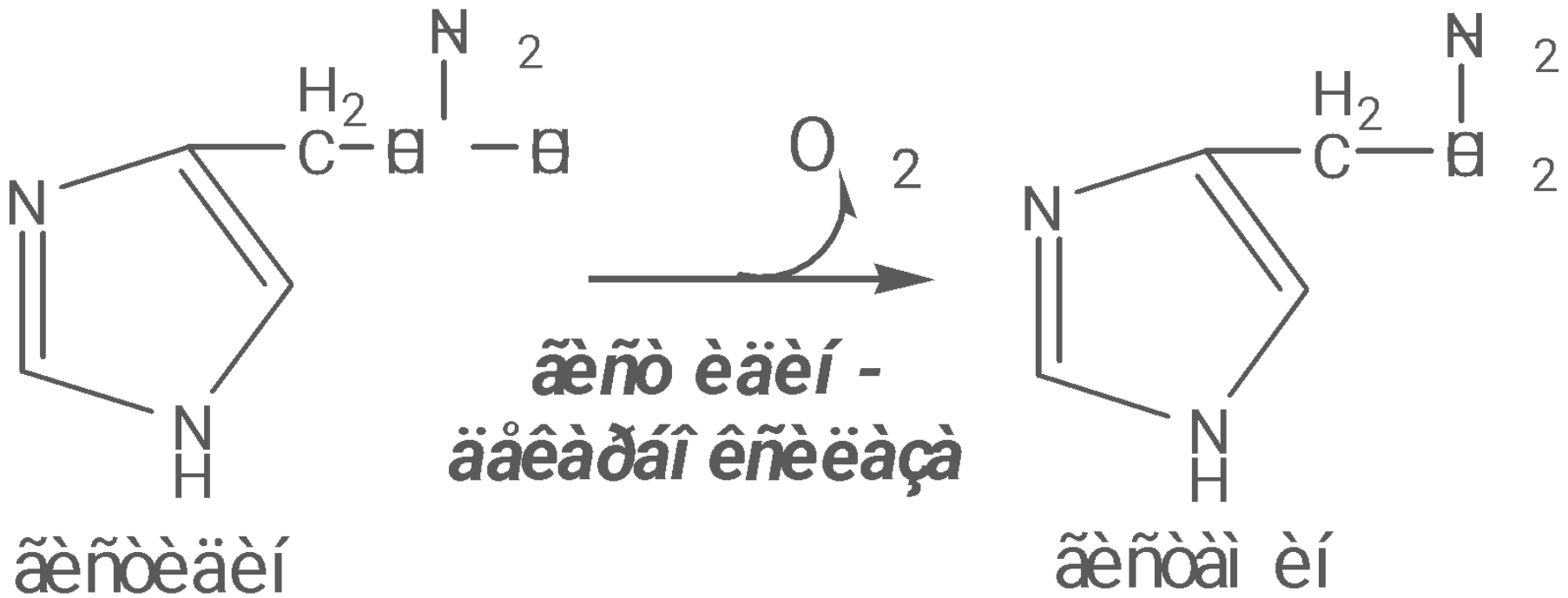
Гормон, вырабатывается шишковидной железой (эпифизом).  
Секреция мелатонина подчинена циркадному (околосуточному) ритму

**ГАМК** образуется и разрушается в ГАМК-шунте ЦТК в высших отделах мозга. Он имеет очень высокую концентрацию.



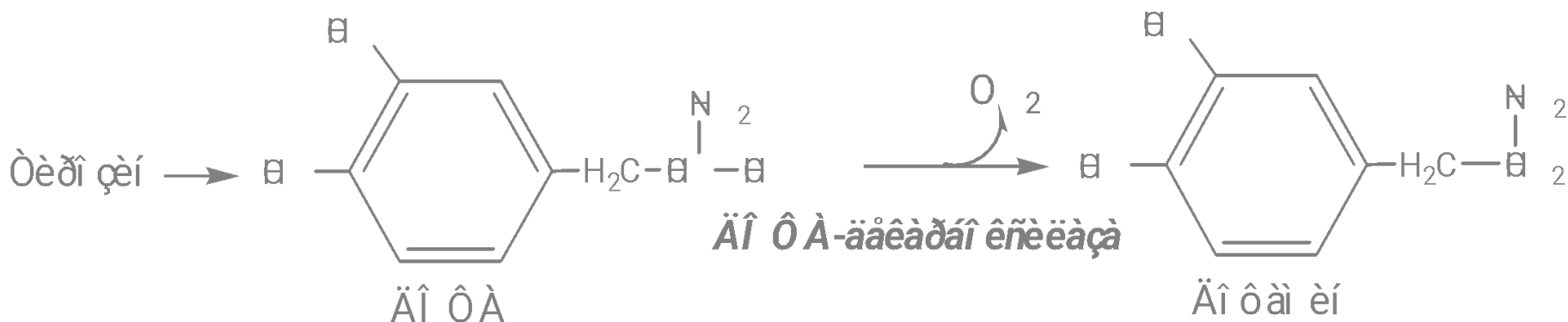
**ГАМК** – тормозной нейромедиатор (повышает проницаемость постсинаптических мембран для K<sup>+</sup>), повышает дыхательную активность нервной ткани, улучшает кровоснабжение головного мозга.

**ГИСТАМИН** образуется в тучных клетках и энтерохромаффиноподобных клетках желудка. Участвует в иммунных, аллергических реакциях, активирует секрецию соляной кислоты в желудке.



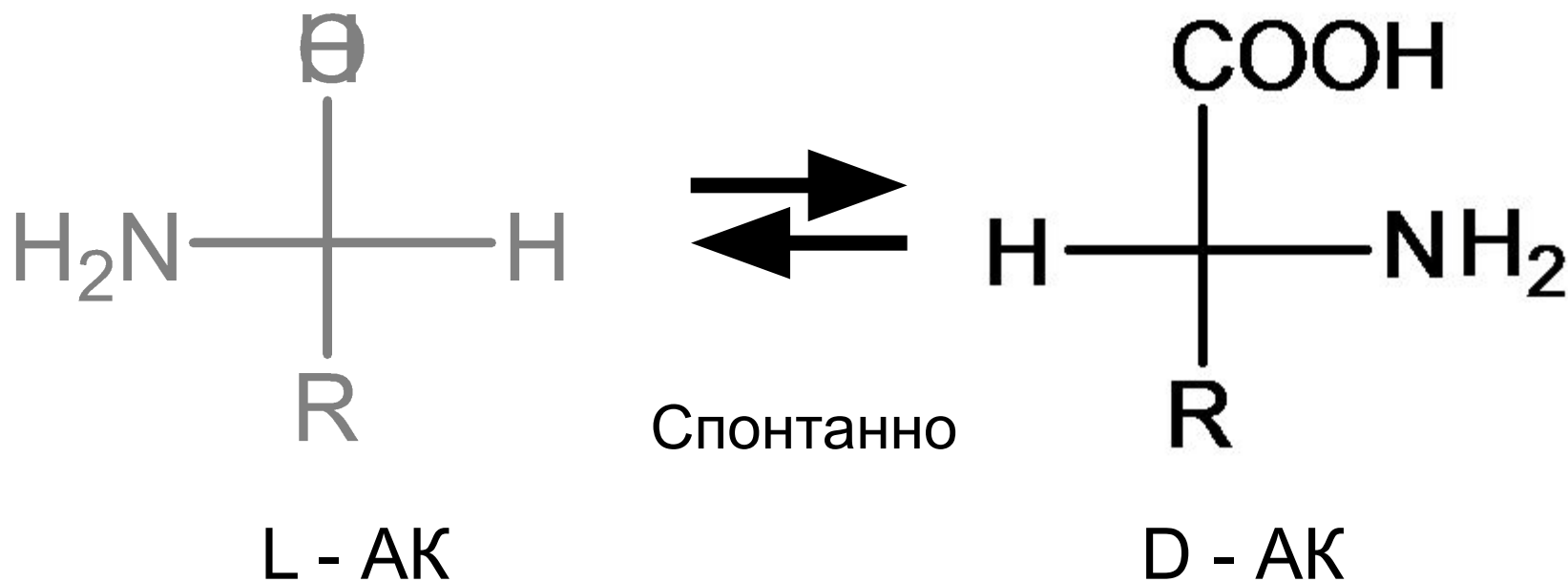


# Дофамин – нейромедиатор среднего отдела мозга

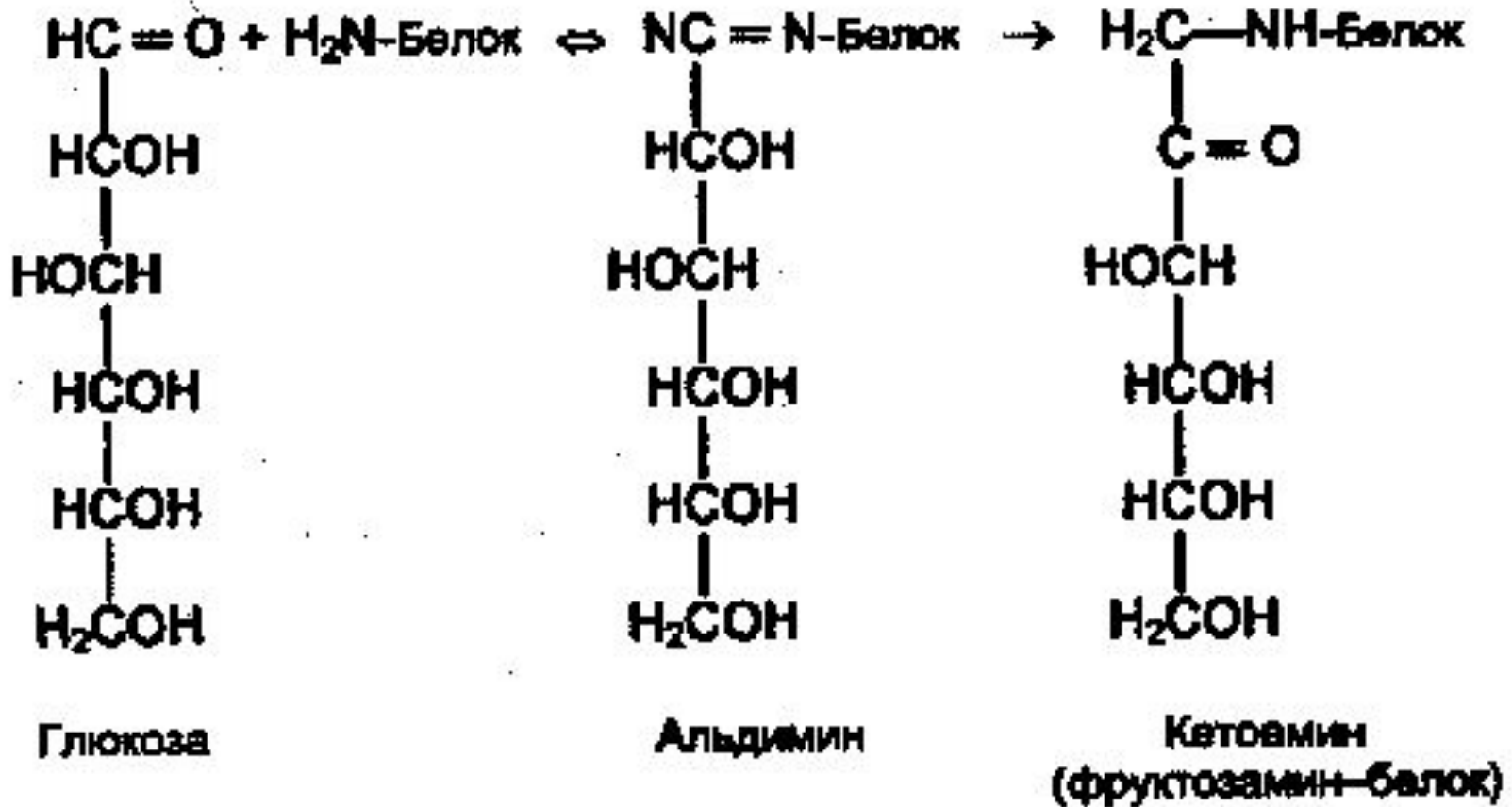


Дофамин образуется в мозге и мозговом веществе надпочечников (фен → тир → ДОФА → дофамин).

# 5. Изомеризация аминокислот



# 6. Гликозилирование АК в составе белков



# ОБМЕН АММИАКА $\text{NH}_3$

**образуется при:**

- дезаминировании АК во всех тканях (много)
- дезаминировании биогенных аминов и нуклеотидов во всех тканях (мало)
- дезаминировании АМФ в интенсивно работающей мышце;
- гниении белков в кишечнике.

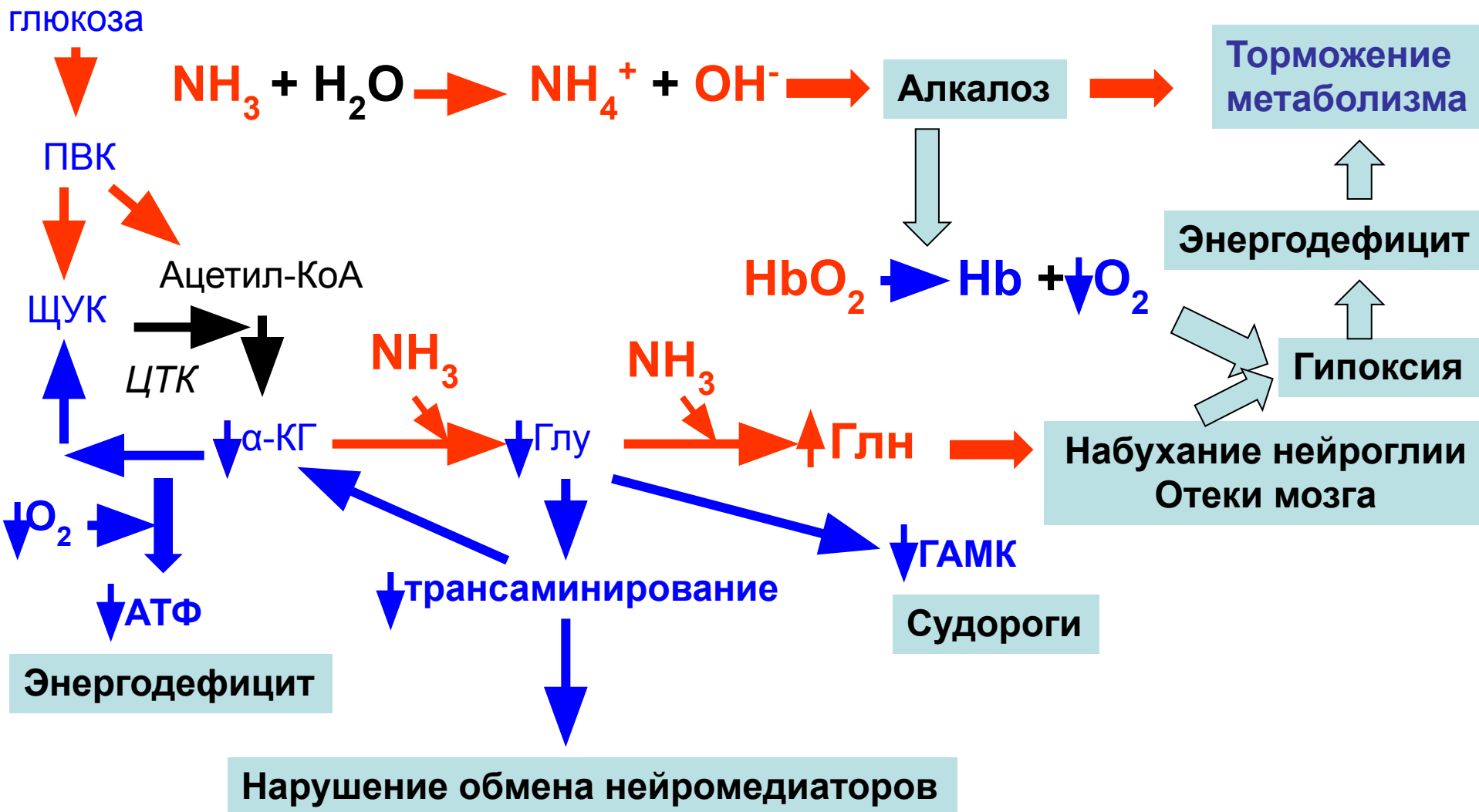
# Концентрация аммиака в норме

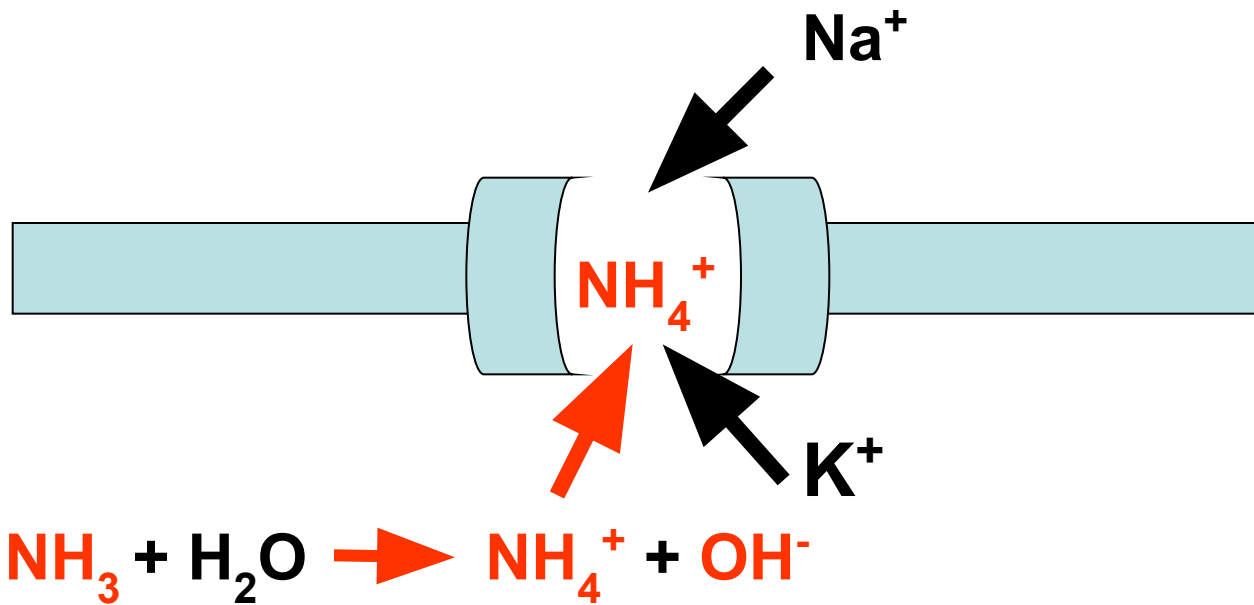
Возраст	Содержание аммиака в сыворотке крови	
	мкг/дл	мкМоль/л
Новорожденные	90-150	64-107
0-2 недель	79-129	56-92
Старше 1 месяца	29-70	21-50
Взрослые	15-45	11-35

- 99% - в виде иона аммония  $\text{NH}_4^+$
- 1% - неионизированного  $\text{NH}_3$

# Механизм токсического действия аммиака

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





- ↓ трансмембранный перенос  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$ , конкурируя с ними за ионные каналы □ ↓ проведения нервных импульсов.
- Низкие концентрации аммиака стимулируют дыхательный центр, а высокие – угнетают.

# Клинические признаки острого отравления парами аммиака

- Головокружение
- Потеря памяти
- Потеря сознания
- Бред
- Возбужденное состояние
- Судороги
- Удушье
- Учащение дыхания
- Рвота
- Боль за грудиной
- Ларингоспазм, кашель, насморк, слезотечение, слюнотечение, чихание, Повышенное потоотделение



# Пути обезвреживания аммиака

## ДЕЗАМИНИРОВАНИЕ:

1. Аминокислот тканей
2. Биогенных аминов
3. Пуринов
4. Пиримидинов
5. Аспарагина
6. Глутамина
7. ГНИЕНИЕ В КИШЕЧНИКЕ

## Образование солей

Аммиогенез

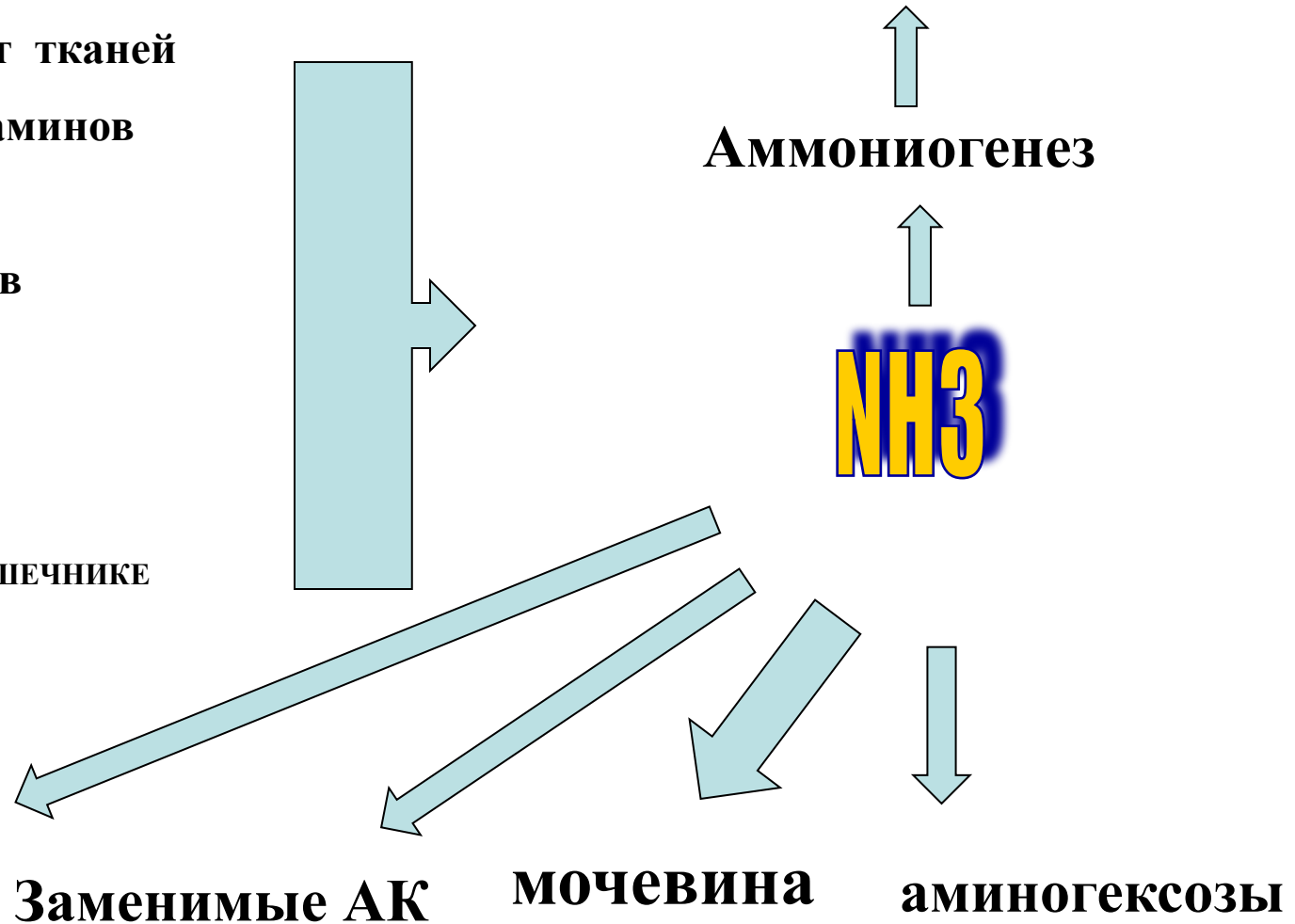
**NH<sub>3</sub>**

Нуклеотиды

Заменимые АК

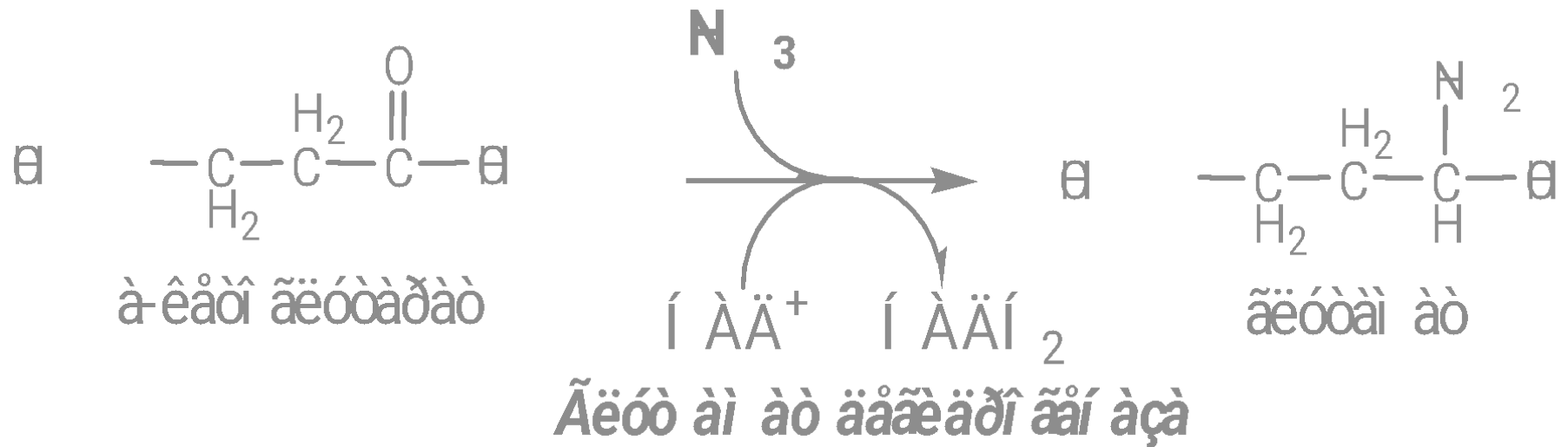
мочевина

аминогексозы



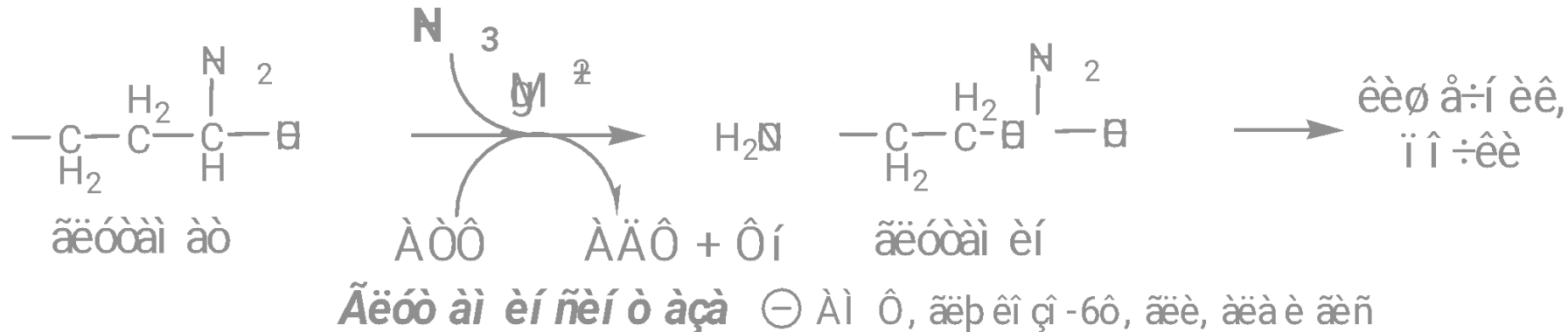
# Обмен глутамата

В мозге может протекать восстановительное аминирование  $\alpha$ -кетоглутарата под действием глутаматдегидрогеназы.



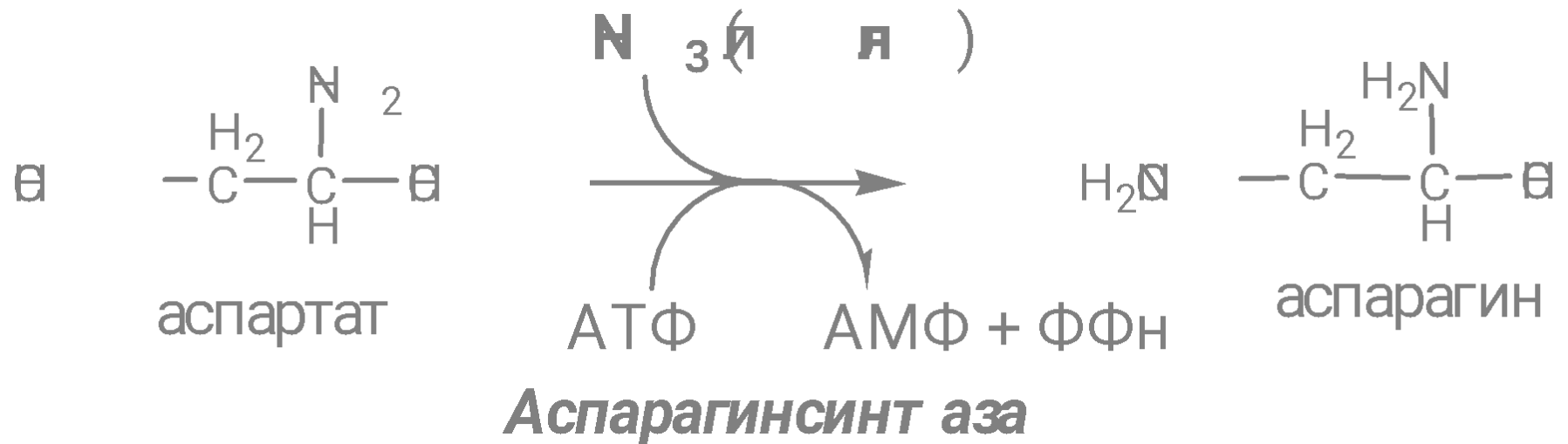
# Обмен глутамина

Основной реакцией связывания аммиака, протекающей во всех тканях организма (основные поставщики мышцы, мозг и печень), является синтез глутамина под действием глутаминсинтетазы:

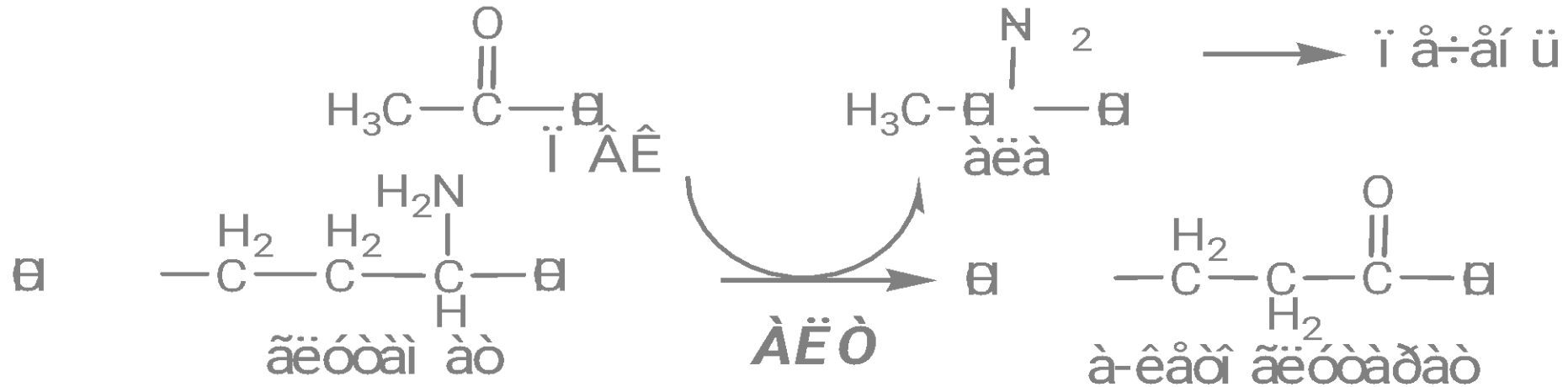


# Обмен аспарагина

Обезвреживание аммиака в тканях происходит незначительно при синтезе аспарагина под действием глутаминзависимой и аммиакзависимой **аспарагинсинтетазы**.



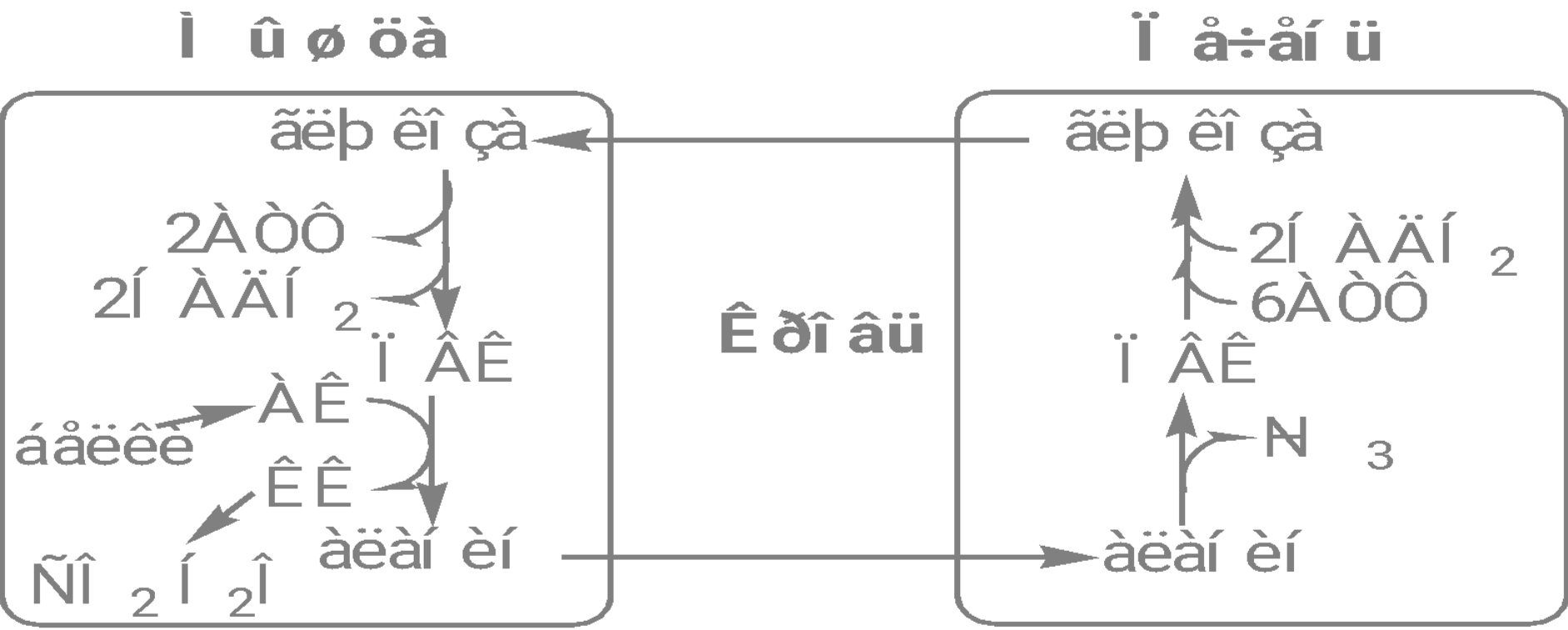
Первая функционирует в животных клетках, вторая преобладает в бактериальных клетках, но присутствует и у животных.



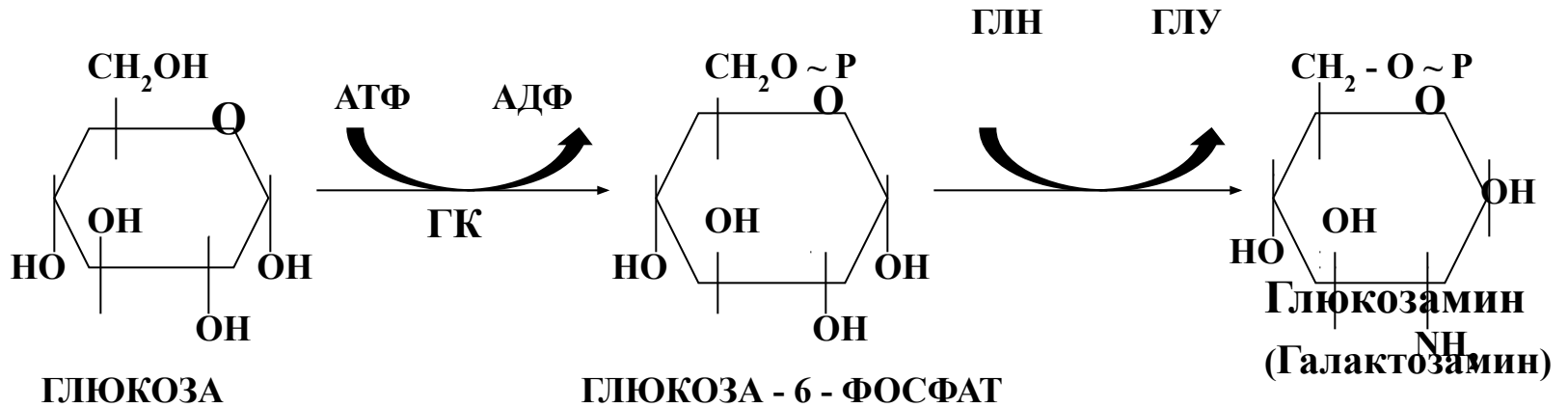
**В КИШЕЧНИКЕ**

# Обмен аланина

**В МЫШЦАХ**

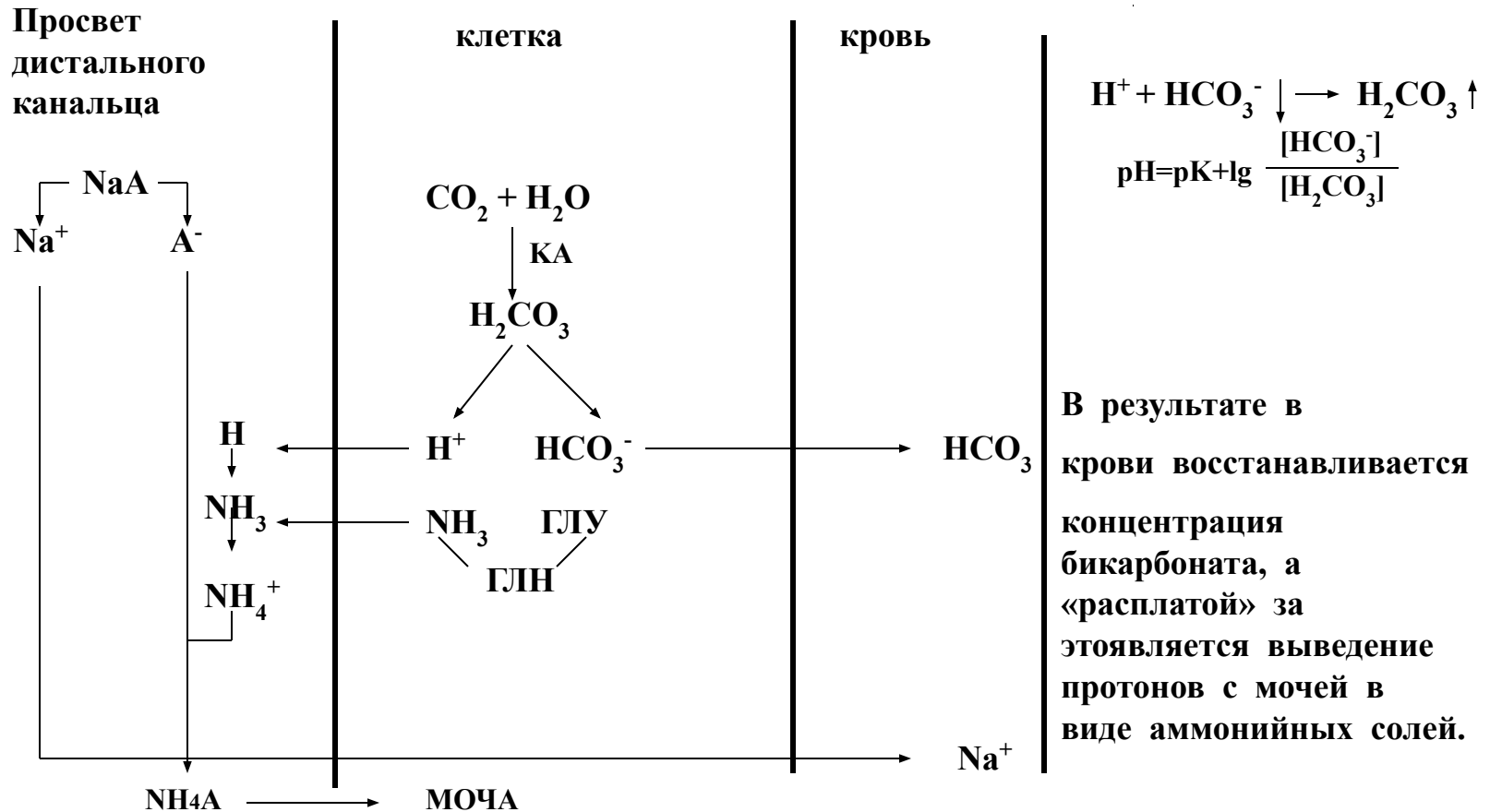


# Синтез аминогексоз



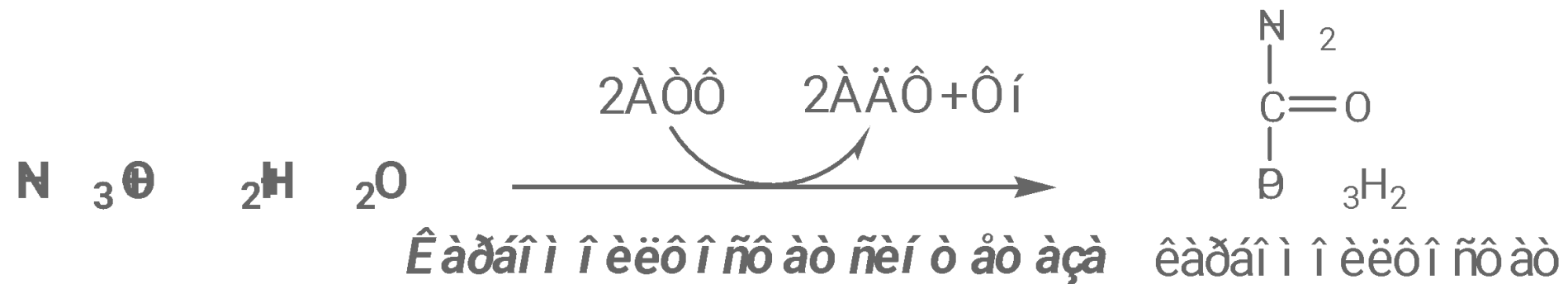
# Аммиогенез

Аммиогенез протекает в почках и дистальном канальце, механизм поддержания постоянства pH



# Реакции орнитинового цикла

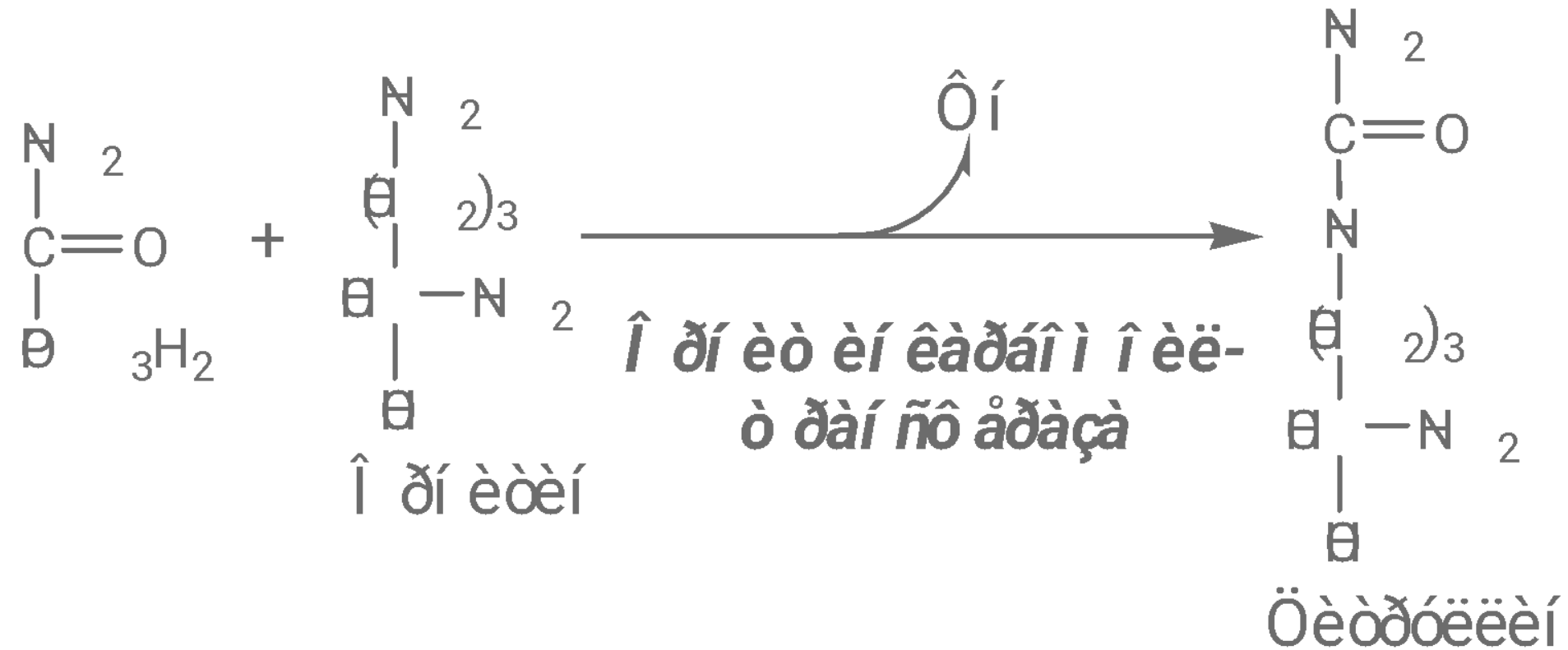
В митохондриях под действием карбамоилфосфатсинтетазы I с затратой 2 АТФ аммиак связывается с  $\text{CO}_2$  с образованием карбамоилфосфата:



**Карбамоилфосфатсинтетаза II локализована в цитозоле клеток всех тканей и участвует в синтезе пиримидиновых нуклеотидов.**

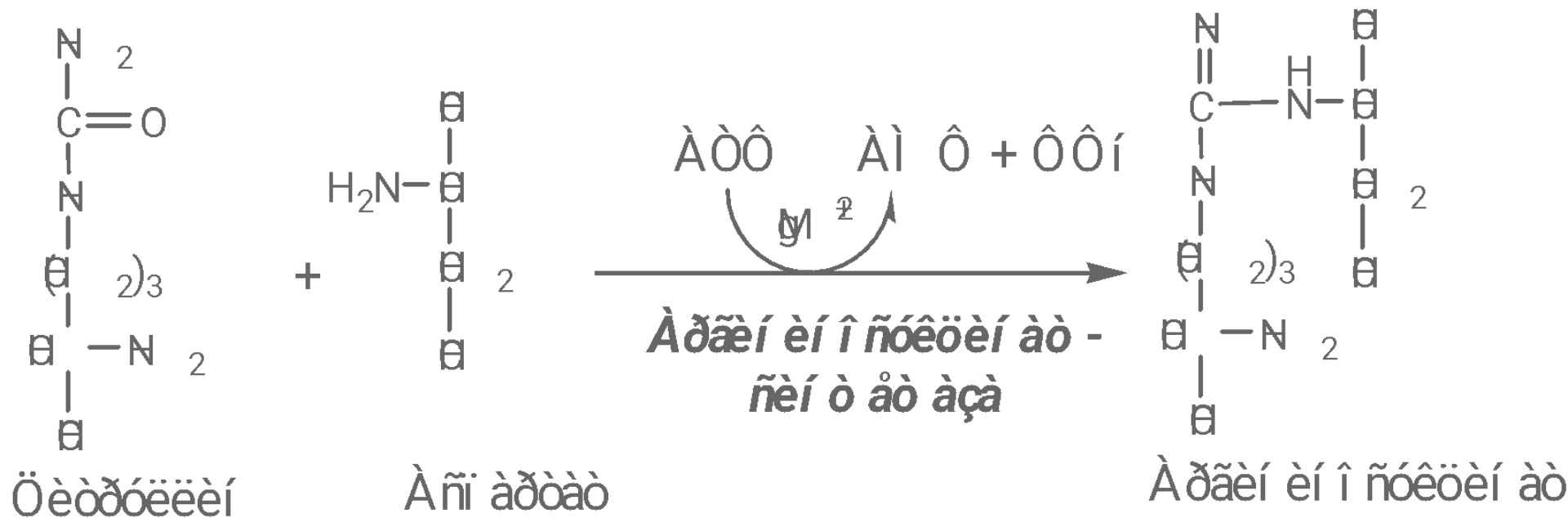


В митохондриях **орнитинкарбамоил-трансфераза** переносит карбамоильную группу карбамоилфосфата на орнитин и образуется — цитруллин:

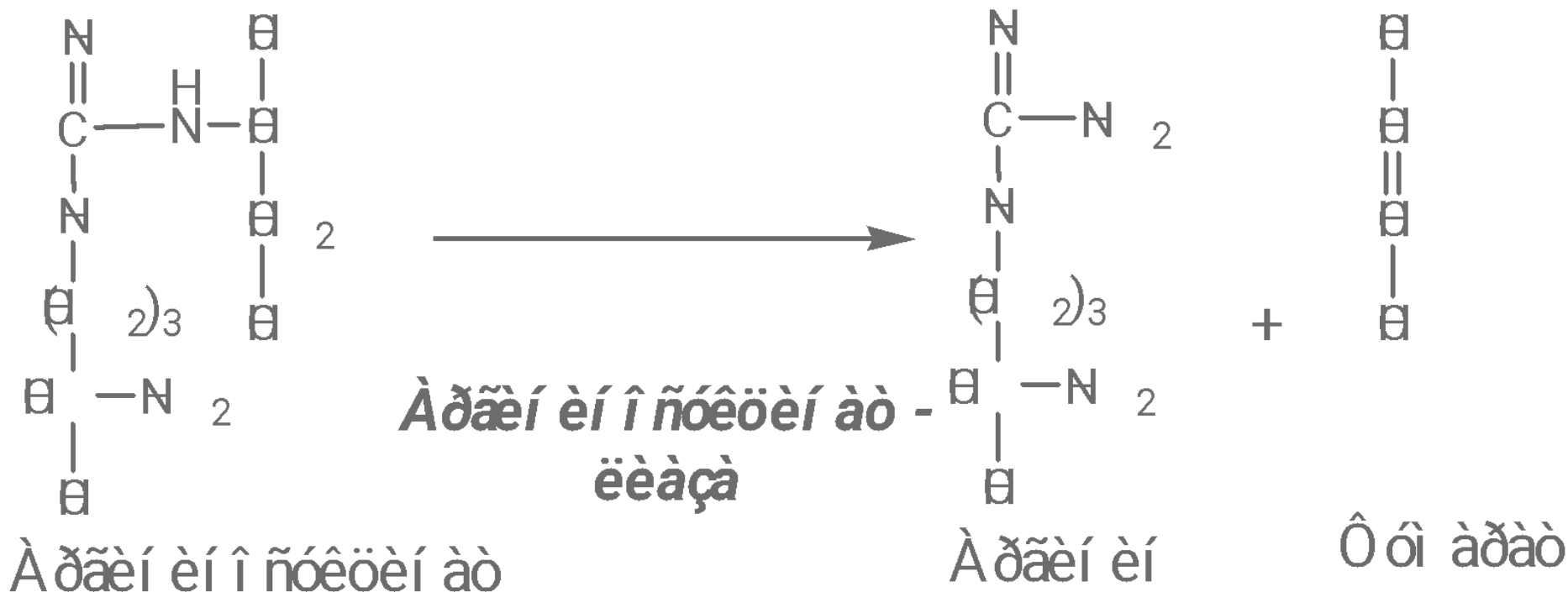


В цитозоле **аргининосукцинатсинтетаза** с затратой 1 АТФ (двух макроэнергических связей) связывает цитруллин с аспартатом и образует аргининосукцинат (аргининоянтарная кислота). Фермент нуждается в  $Mg^{2+}$ .

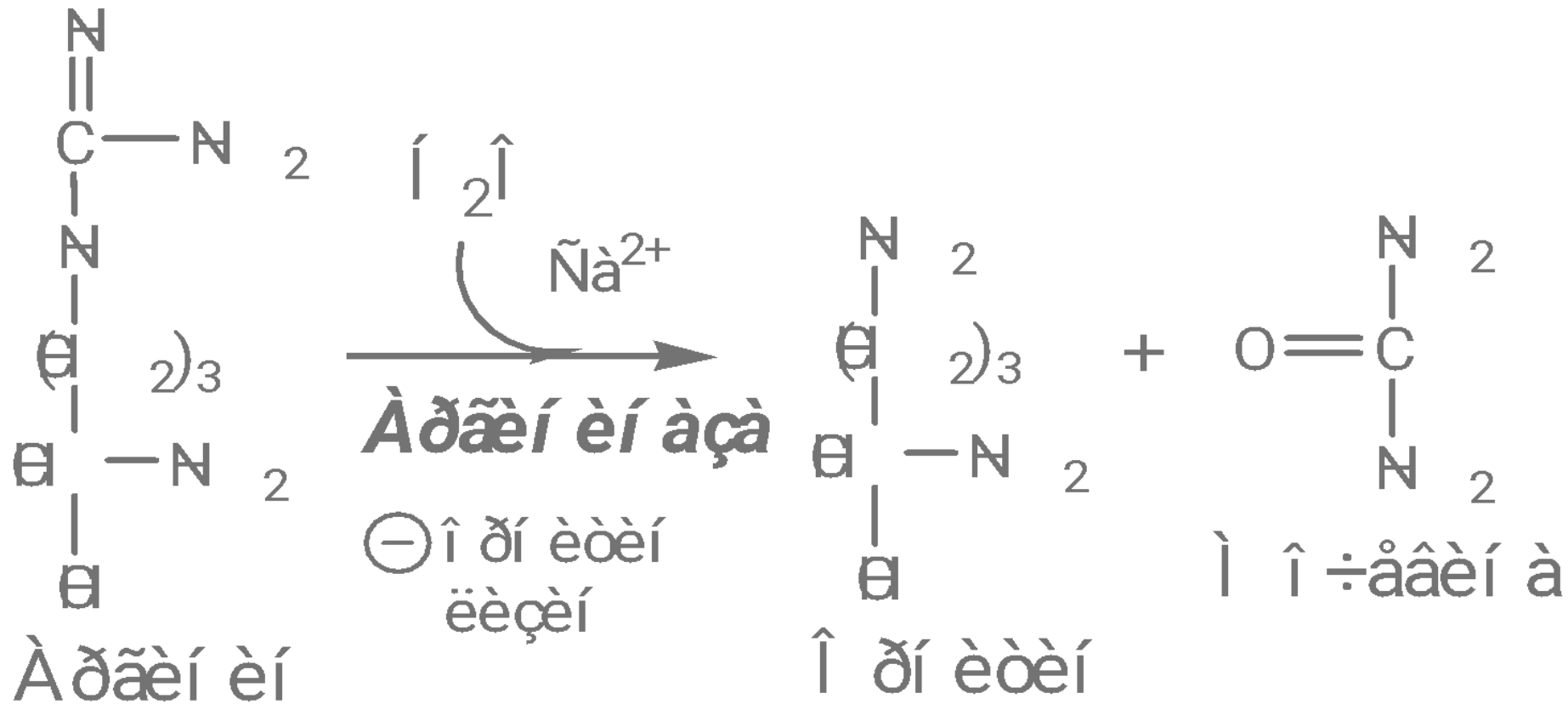
Аспартат — источник второго атома азота мочевины.



В цитозоле **аргининсукцинатлиаза** (аргининсукциназа) расщепляет аргининсукцинат на аргинин и фумарат (аминогруппа аспартата оказывается в аргинине).



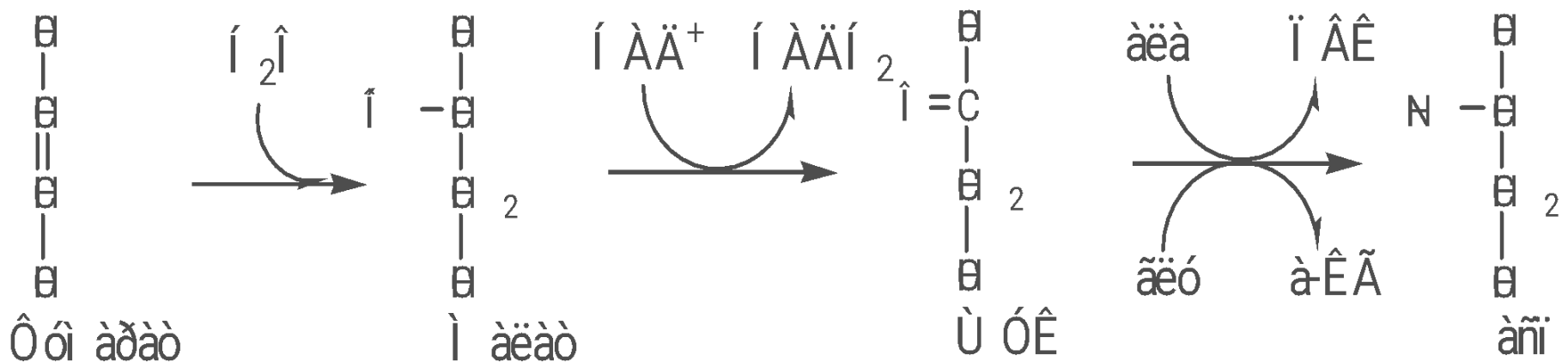
В цитозоле **аргиназа** гидролизует аргинин на орнитин и мочевину. У аргиназы кофакторы ионы  $Ca^{2+}$  или  $Mn^{2+}$ , ингибиторы - высокие концентрации орнитина и лизина.



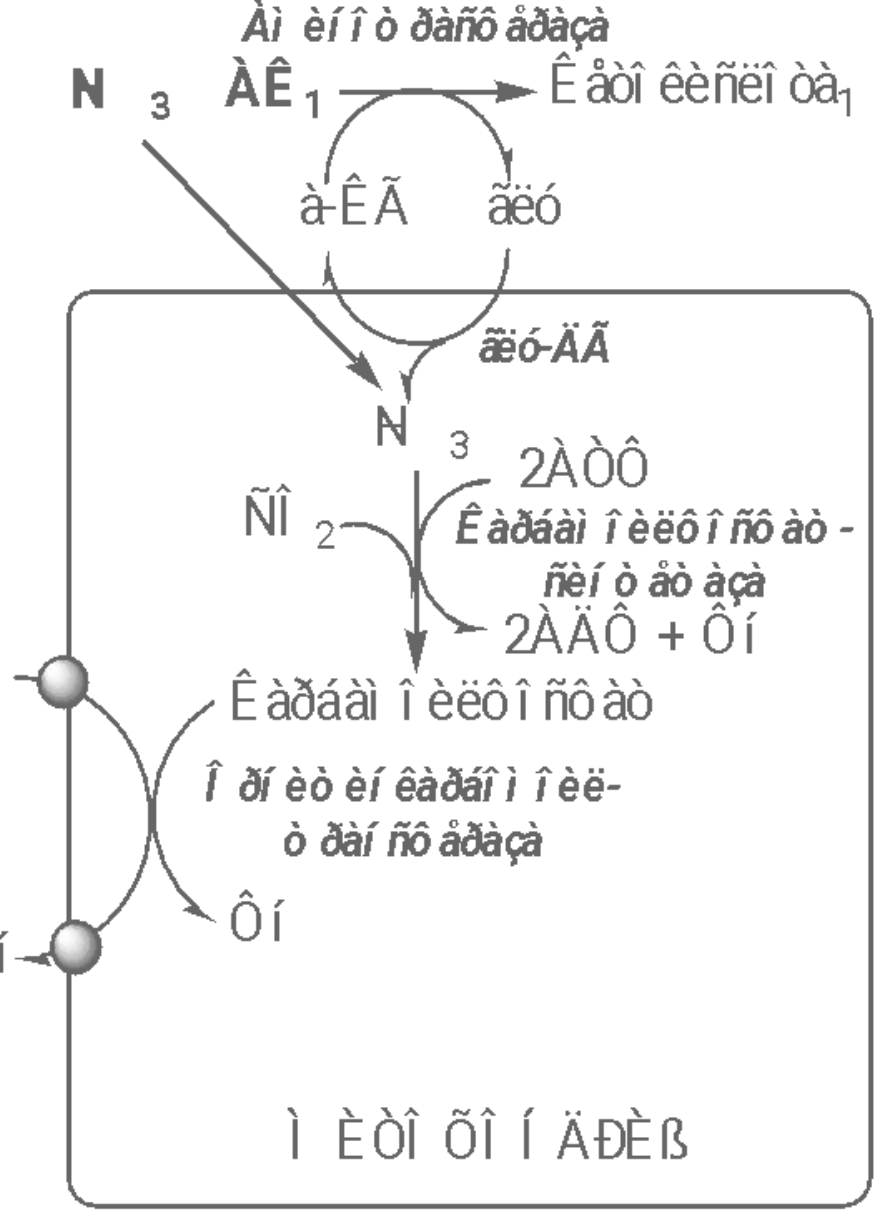
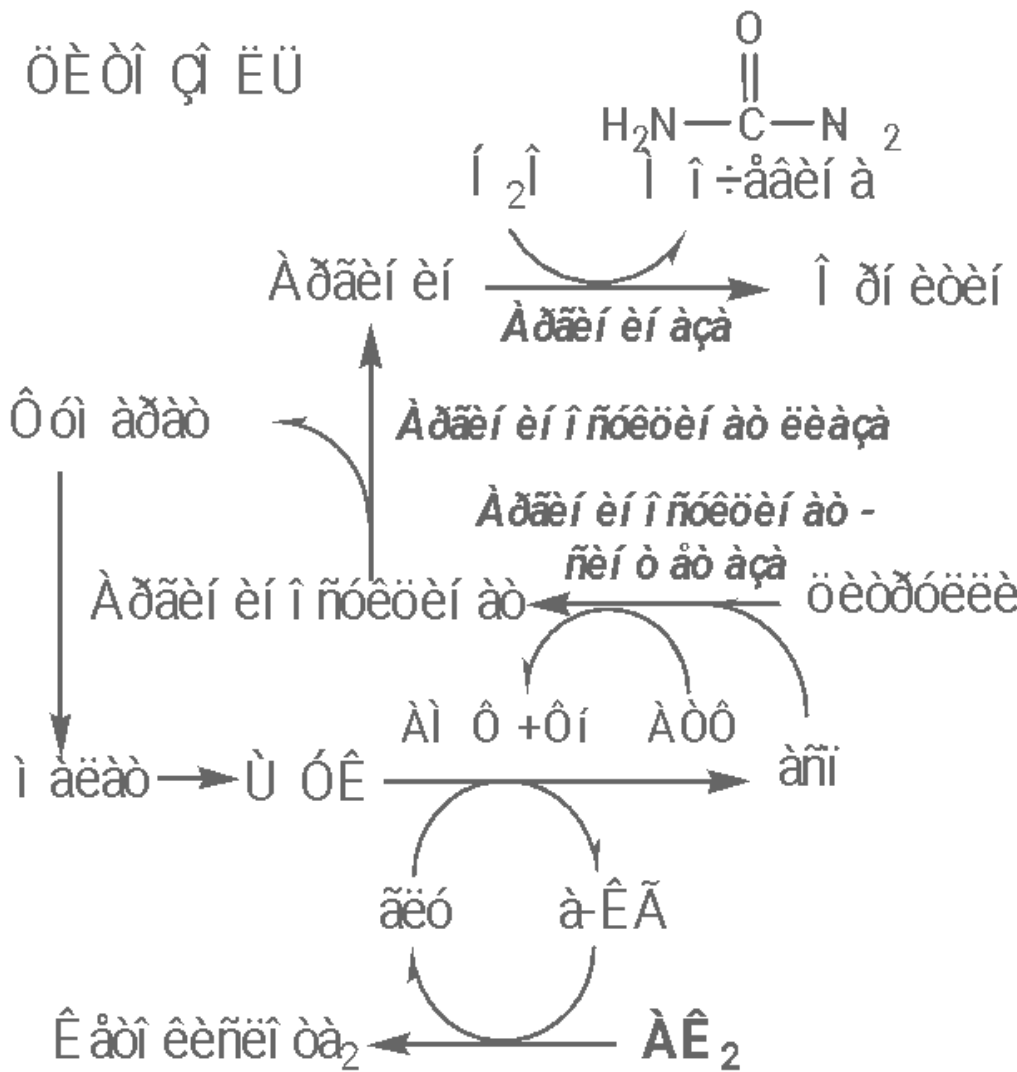
Образующийся орнитин взаимодействует с новой молекулой карбамоилфосфата, и цикл замыкается.

# Регенерация аспартата из фумарата

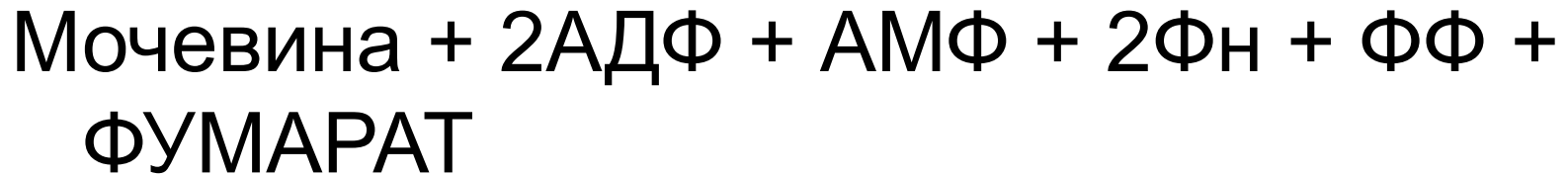
Фумарат, образующийся в орнитинном цикле, в цитозоле превращается в ЦУК, который переаминируется с аланином или глутаматом с образованием аспартата. Аланин поступает главным образом из мышц и клеток кишечника:



# Î đĩ èòèí î âũ é öèêë



# суммарно

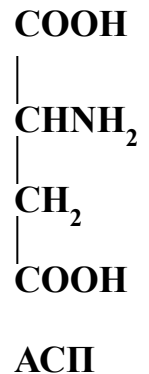
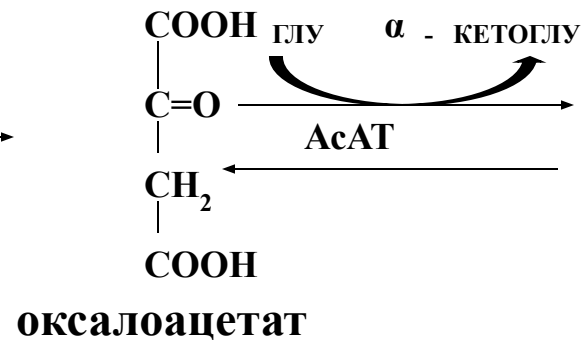
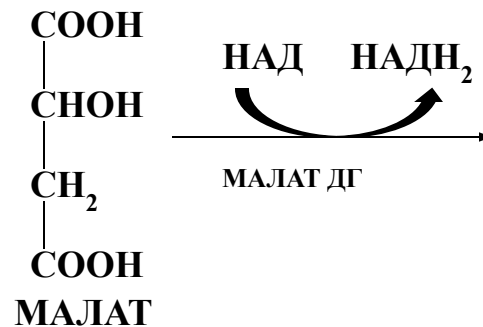
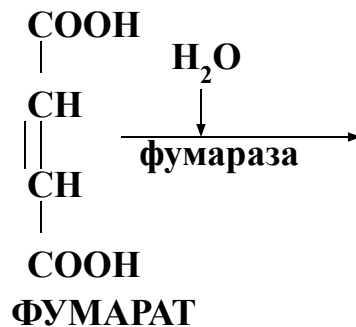
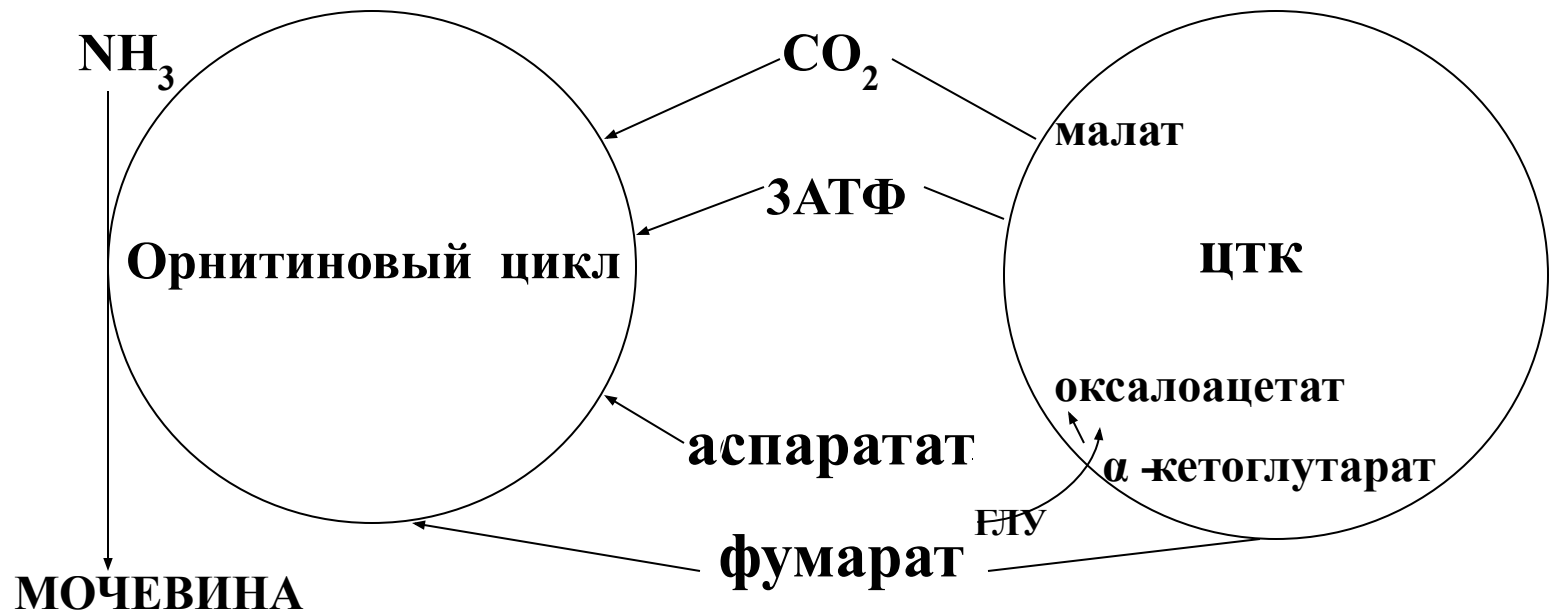


## **Взаимосвязь орнитинового цикла с ЦТК**

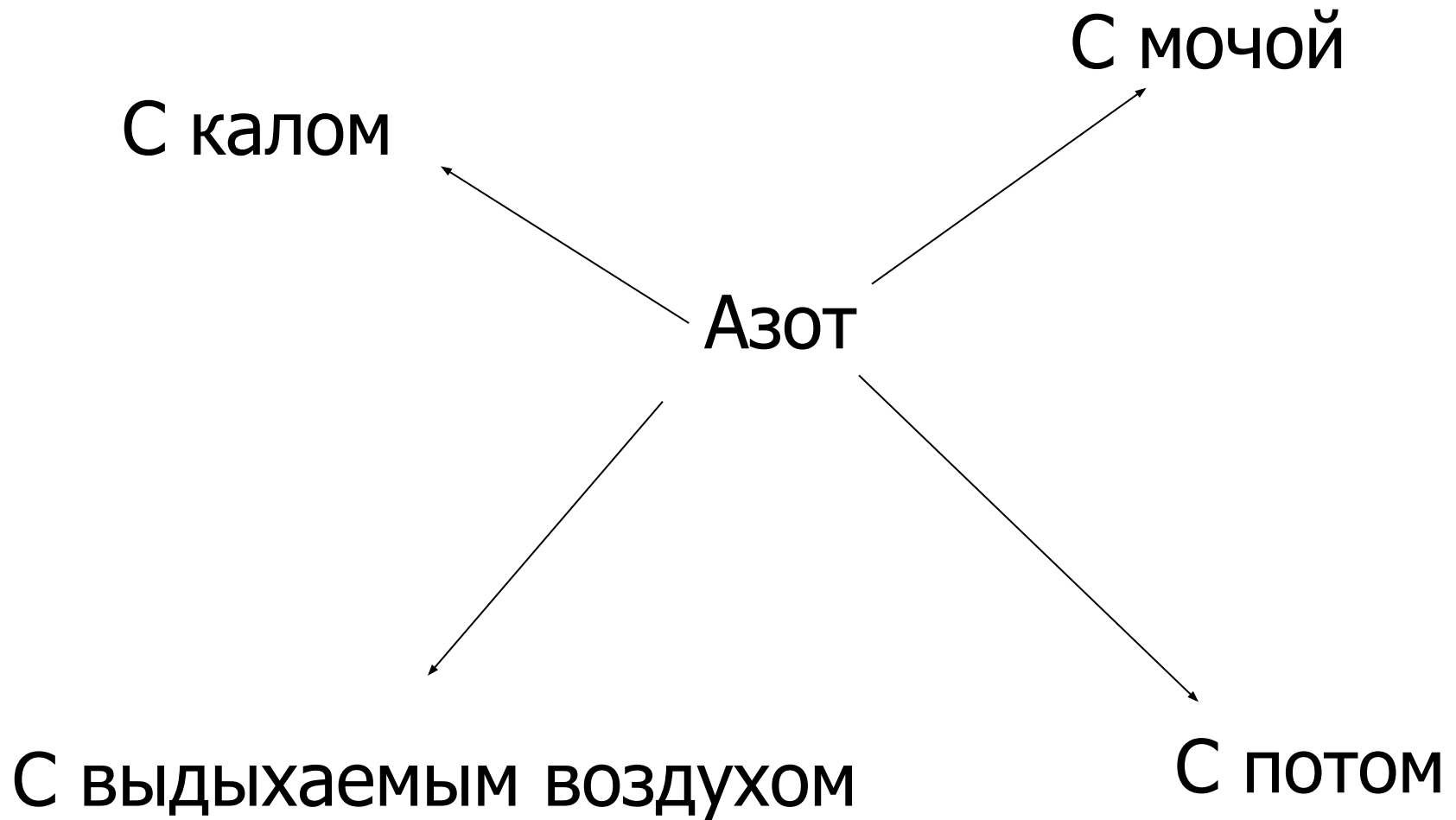
Для аминирования необходима доступность кислот цикла Кребса. Глутамат, образуемый при переаминировании, в печеночных митохондриях может либо окисляться через дезаминирование, либо переаминируется с оксалоацетатом, давая аспарагиновую кислоту – донора аминного азота для производства мочевины.



# «Двухколесный цикл Кребса»



# Выделение азота из организма



**Спасибо  
за внимание!**