

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 $-\text{NH}_2$.

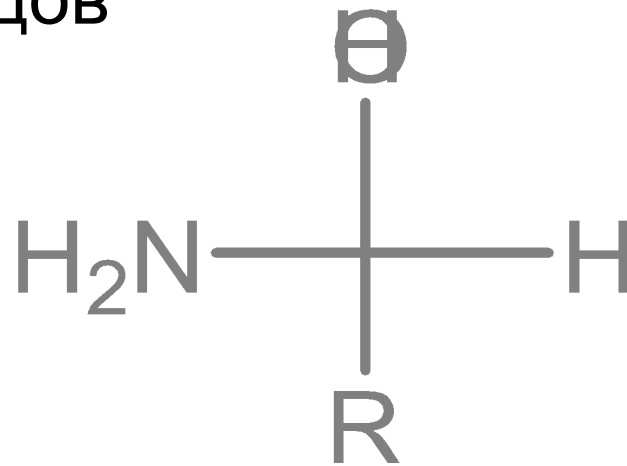
Почти все АК имеют хиральный атом и обладают оптической изомерией. У человека присутствуют L-аминокислоты.

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 –CONH₂ (гln, 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.

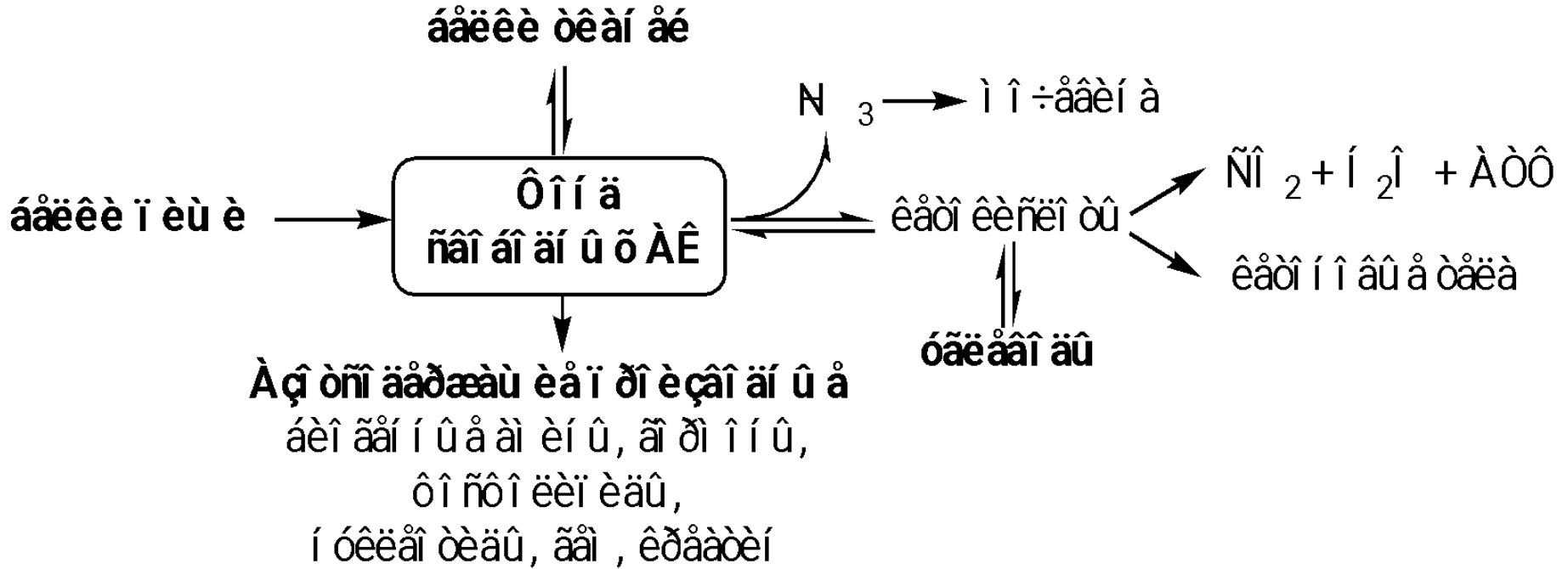
ФУНКЦИИ АК

- 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.

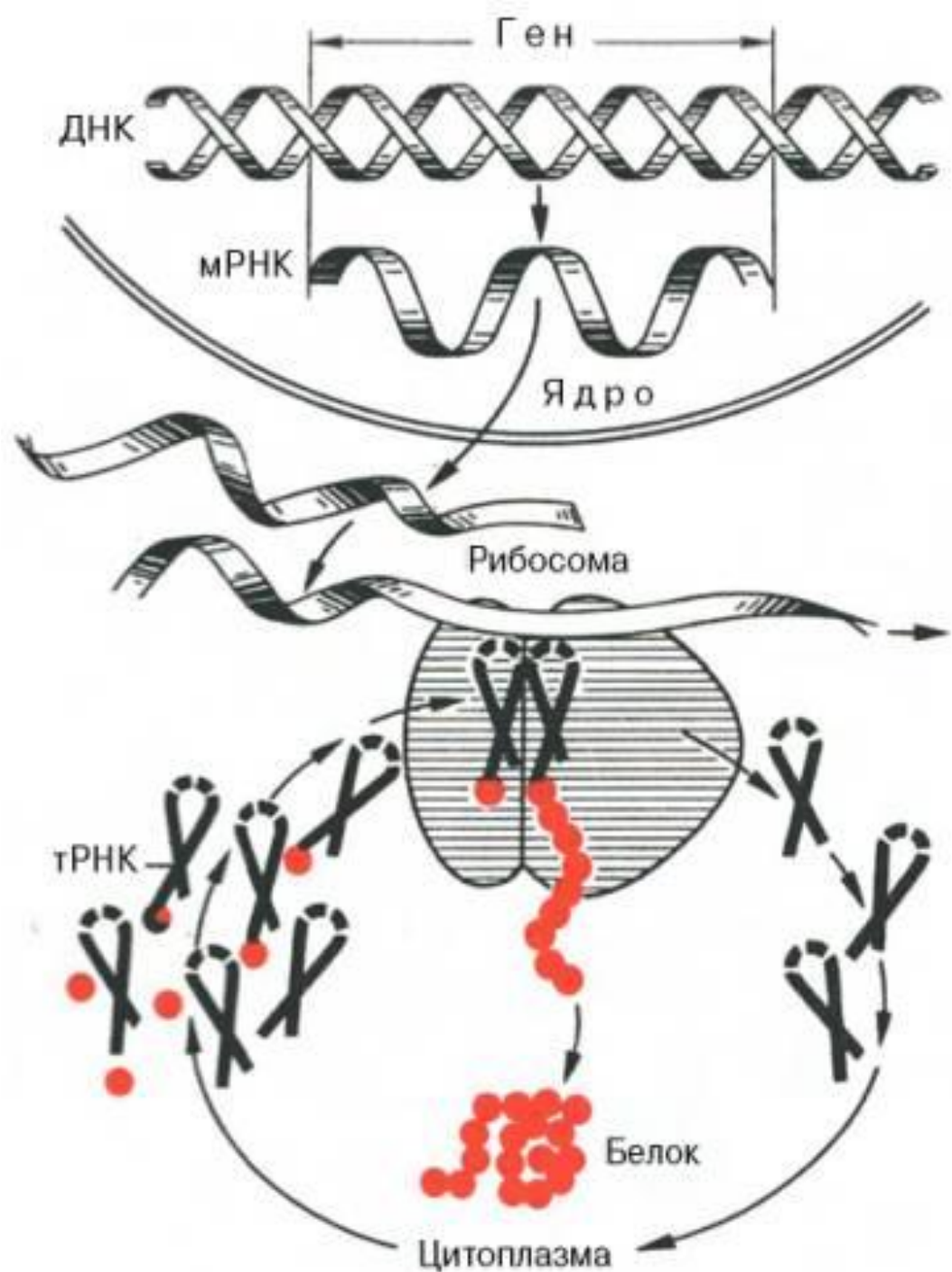
Образование фонда свободных аминокислот



Общие реакции обмена аминокислот

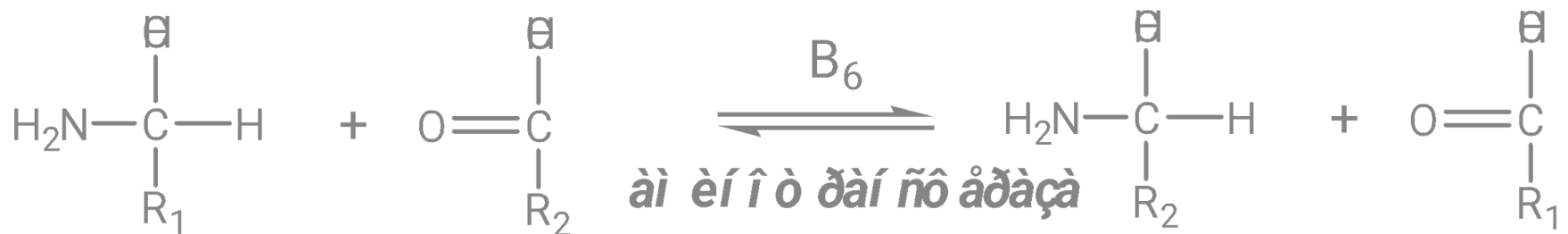
1. Биосинтез белка
2. Трансаминирование
3. Дезаминирование
4. Декарбоксилирование
5. Изомеризация
6. Образование оснований Шиффа
(при гликозилировании белков).

1. Биосинтез белка



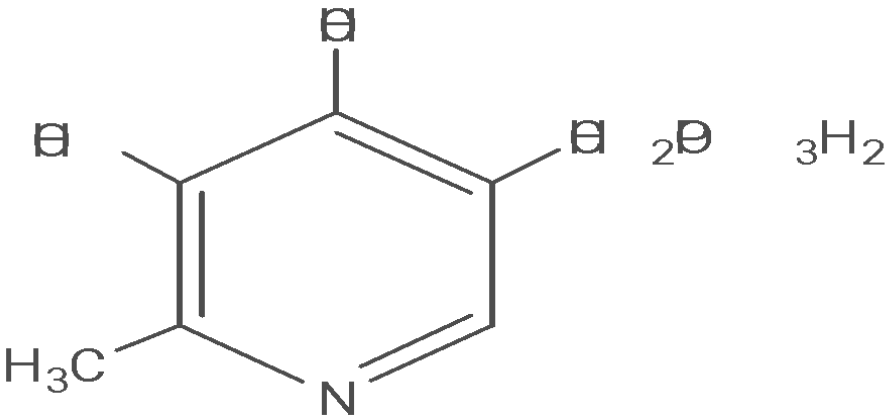
2. Трансаминирование

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

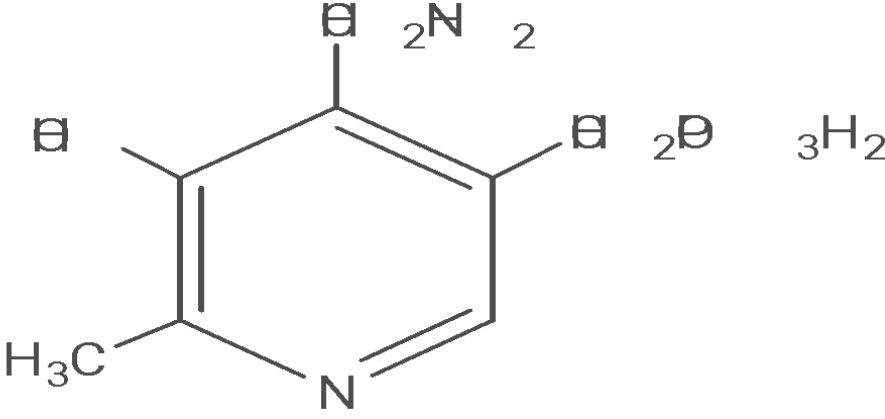


Процесс трансаминирования легко обратим, при нем общее количество АК в клетке не меняется.

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

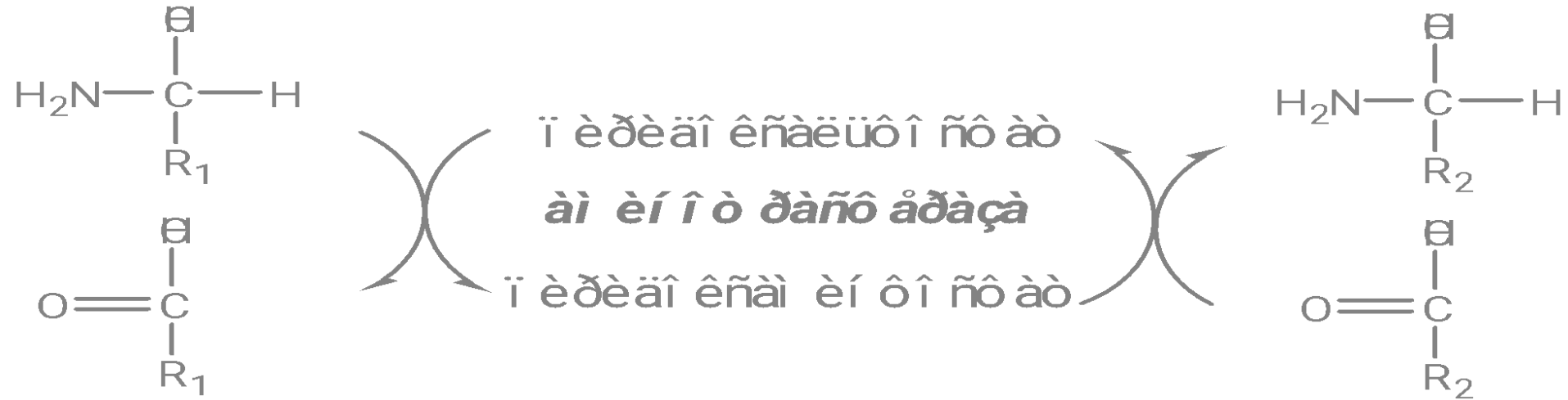


ï è ð è ä ï ê ñ à è ü ô î ñ ô à ò



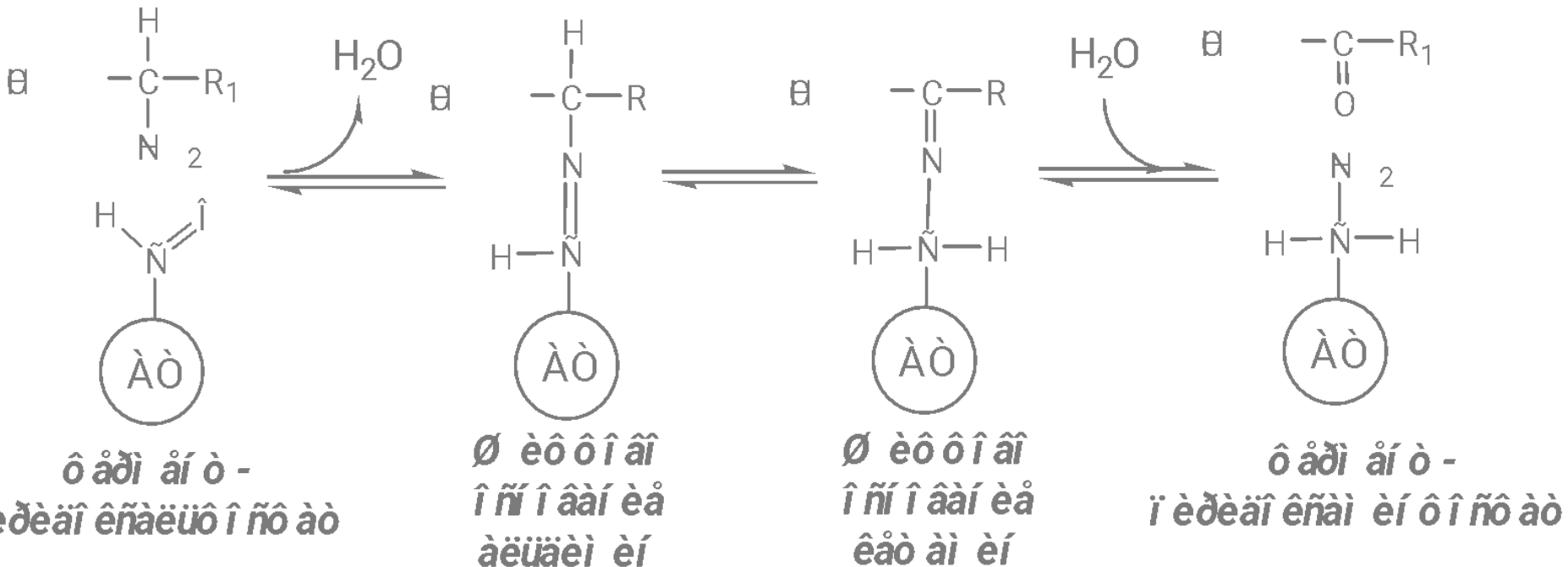
ï è ð è ä ï ê ñ à ì è í ô î ñ ô à ò

Механизм переаминирования



àì èí î èèñëĩ òà

êãđĩ èèñëĩ òà



3. ДЕЗАМИНИРОВАНИЕ АМИНОКИСЛОТ

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

Дезаминирование бывает:

А. прямым

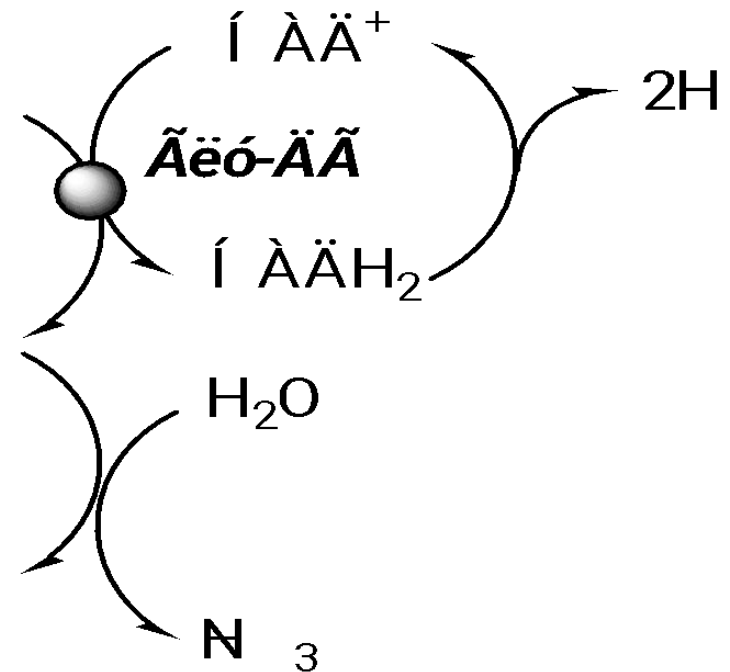
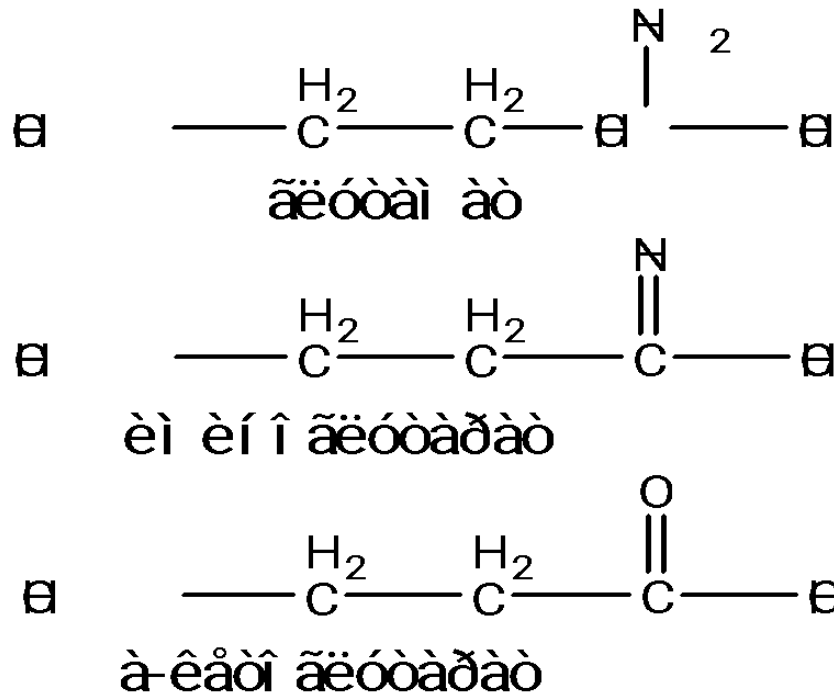
Б. непрямым

А. виды прямого дезаминирования АК

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

Окислительное дезаминирование

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



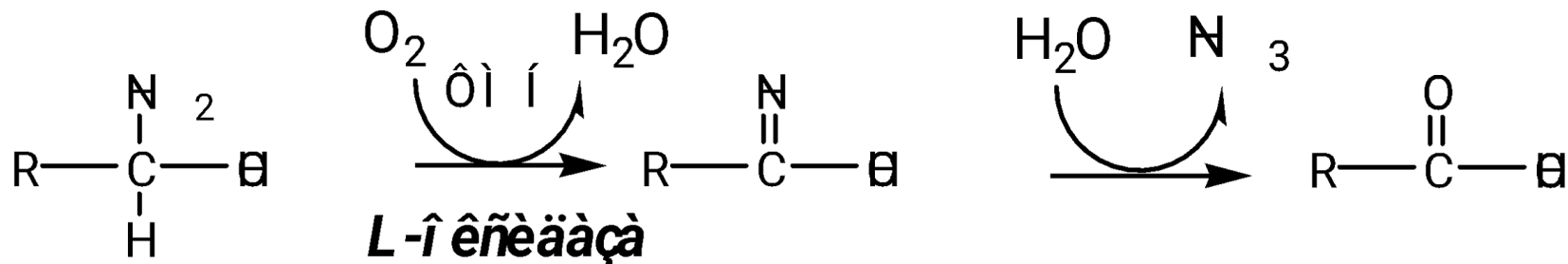
Глу ДГ содержит 6 субъединиц

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

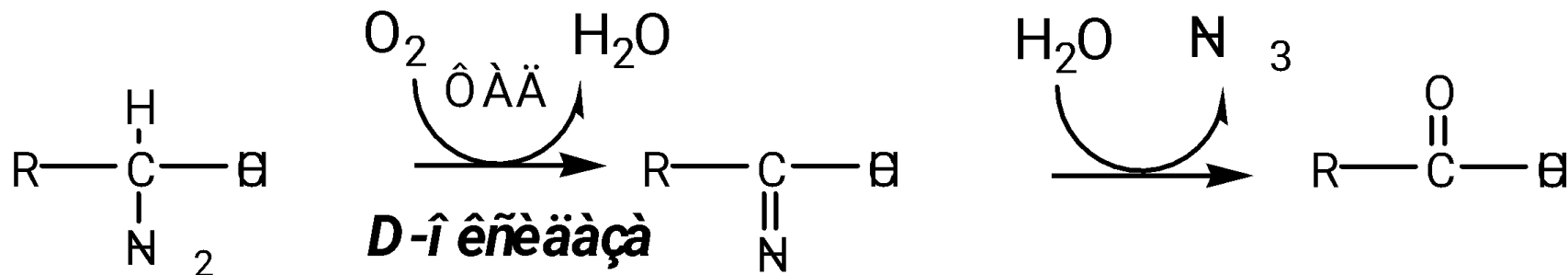
В печени и почках есть оксидаза L-АК, способная дезаминировать некоторые L-АК:



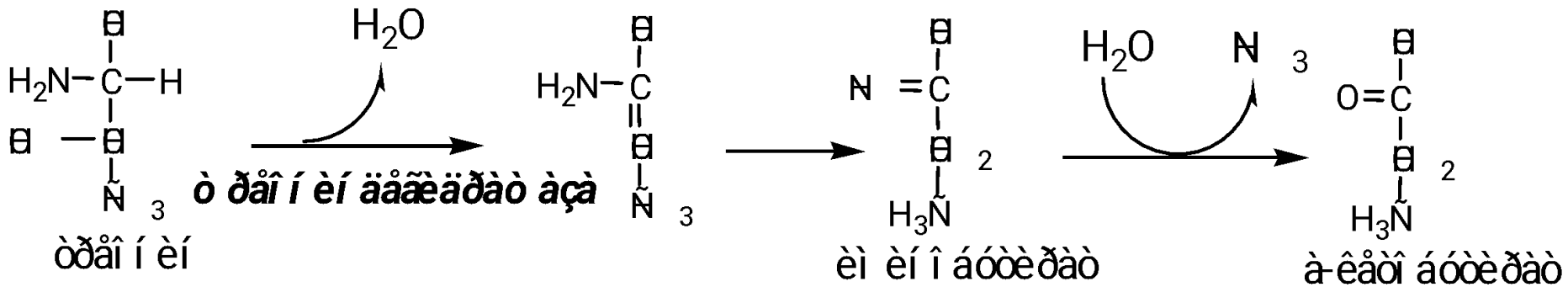
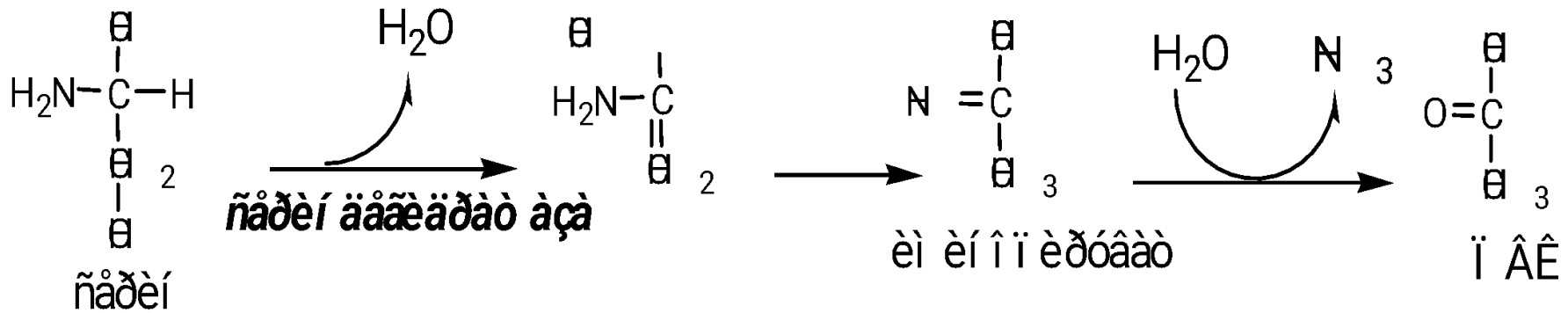
Оптимум pH оксидазы L-АК равен 10,0, активность фермента очень низка и вклад ее в дезаминирование незначителен.

Оксидаза D-аминокислот

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

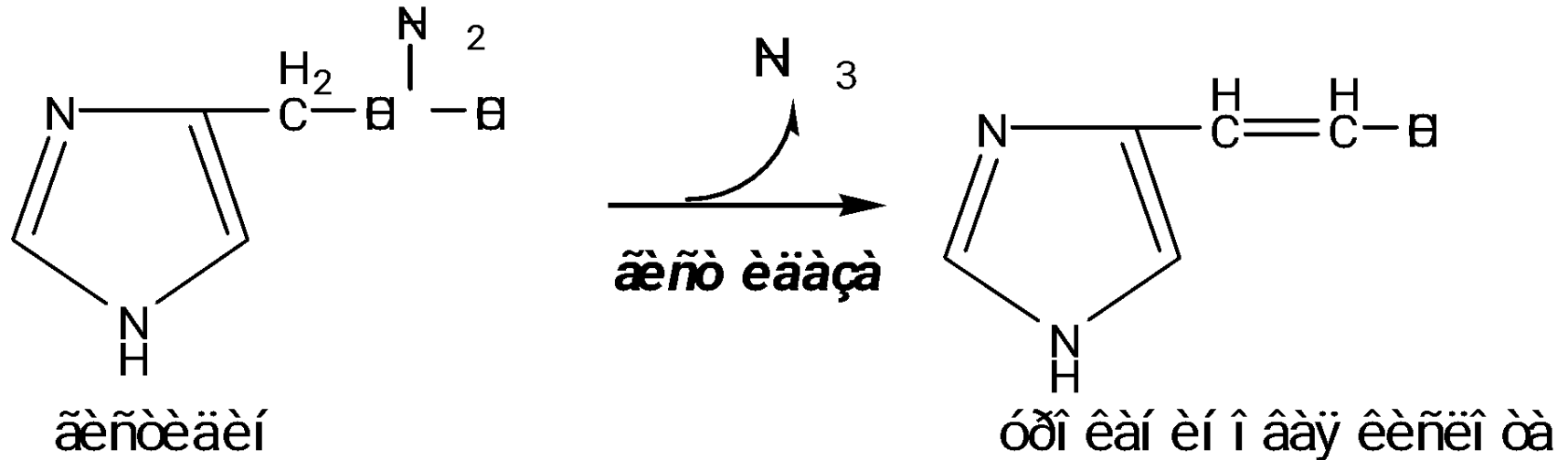


Неокислительное дезаминирование



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

Внутримолекулярное дезаминирование



Внутримолекулярное дезаминирование характерно для гистидина.

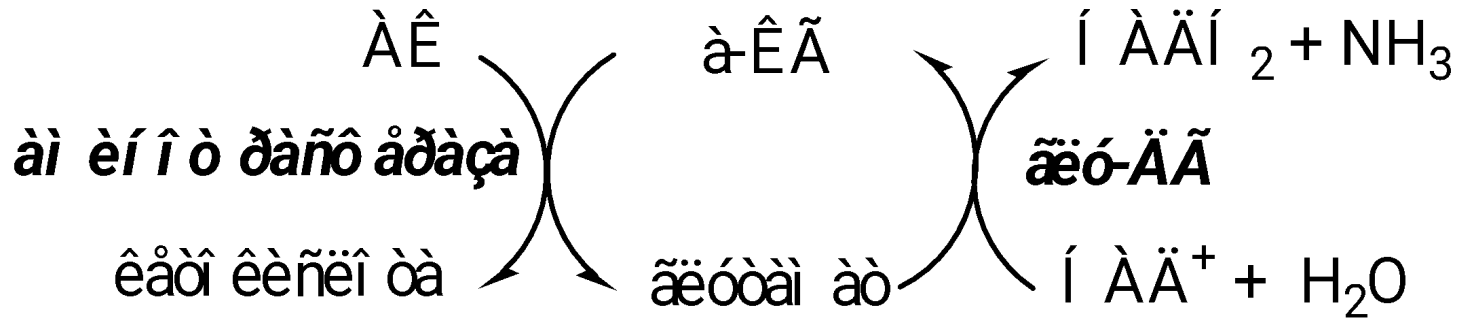
Реакцию катализирует **гистидиназа** (гистидин-аммиаклиаза). Эта реакция происходит только в печени и коже.

Б. Непрямое дезаминирование АК

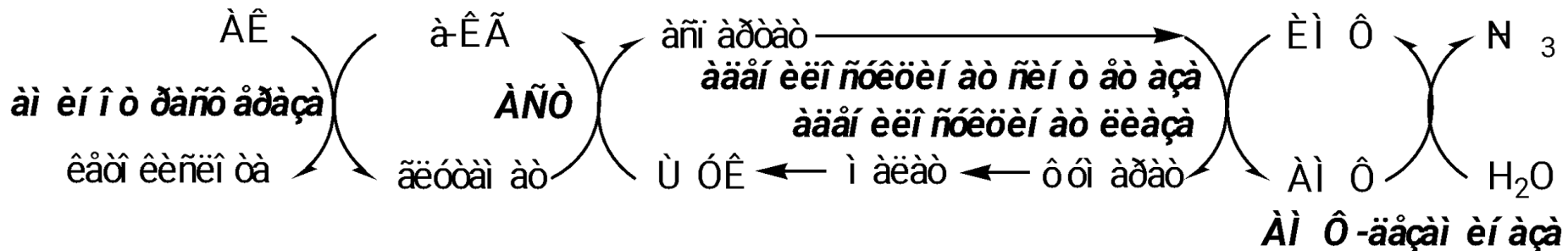
- происходит в 2 стадии с участием нескольких ферментов.
- характерно для большинства АК, так как они не способны к прямому дезаминированию (нет ферментов).
- **На первой стадии** происходит одна или несколько реакций переаминирования с участием аминотрансфераз, в результате аминокетогруппа АК переходит на кетосоединение (α -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 + α -КГ \leftrightarrow ПВК + глу
- локализуется в цитозоле в клетках печени и миокарда.
- АСТ: асп + α -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 α -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 B6.

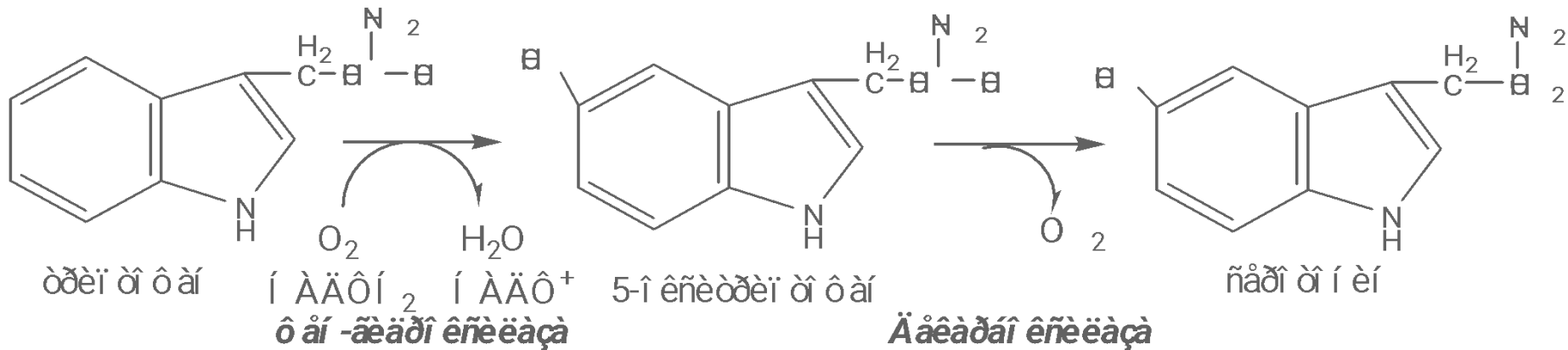
Наибольшее значение имеют реакции образования биогенных аминов.

типы декарбоксилирования аминокислот

- α -Декарбоксилирование,
- ω -Декарбоксилирование
- Декарбоксилирование, связанное с реакцией трансаминирования,
- Декарбоксилирование связанное с реакцией конденсации двух молекул.

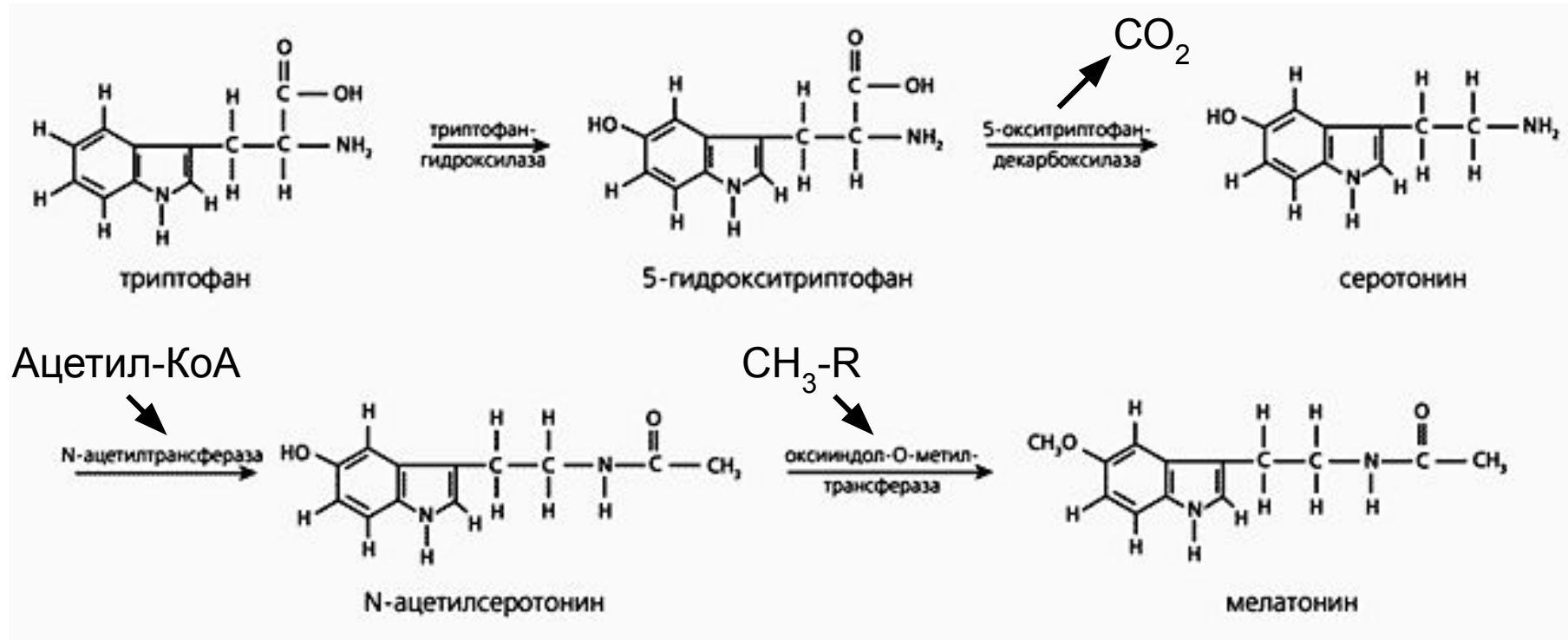
Реакции образования биогенных аминов

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



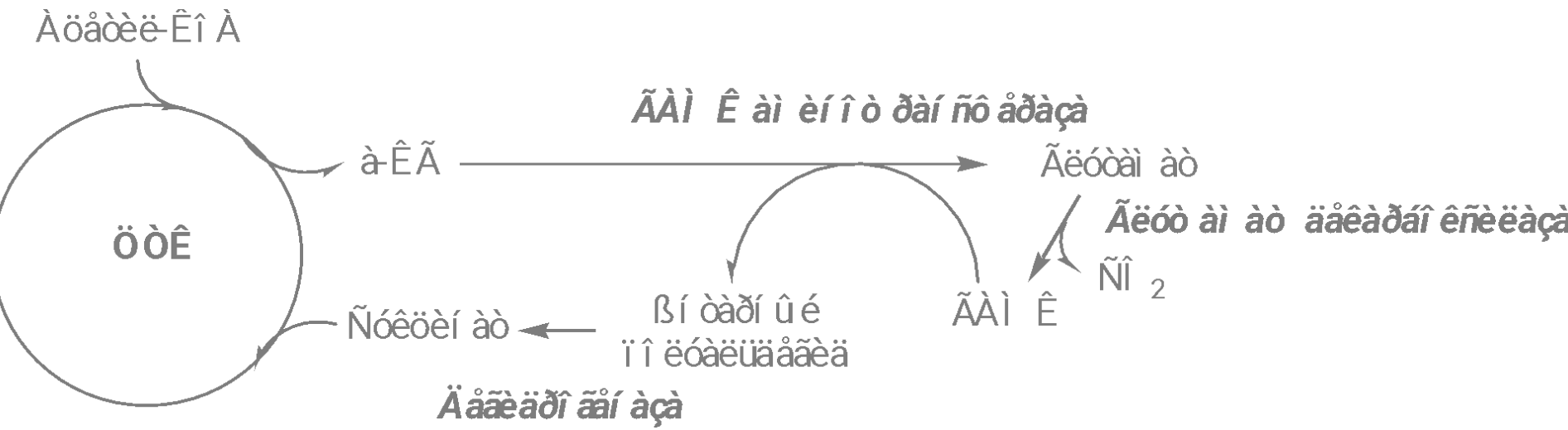
Серотонин – возбуждающий нейромедиатор средних отделов мозга (проводящих путей) и гормон. Стимулирует сокращение гладкой мускулатуры, вазоконстриктор, регулирует АД, температуру тела, дыхание, антидепрессант.

Синтез мелатонина



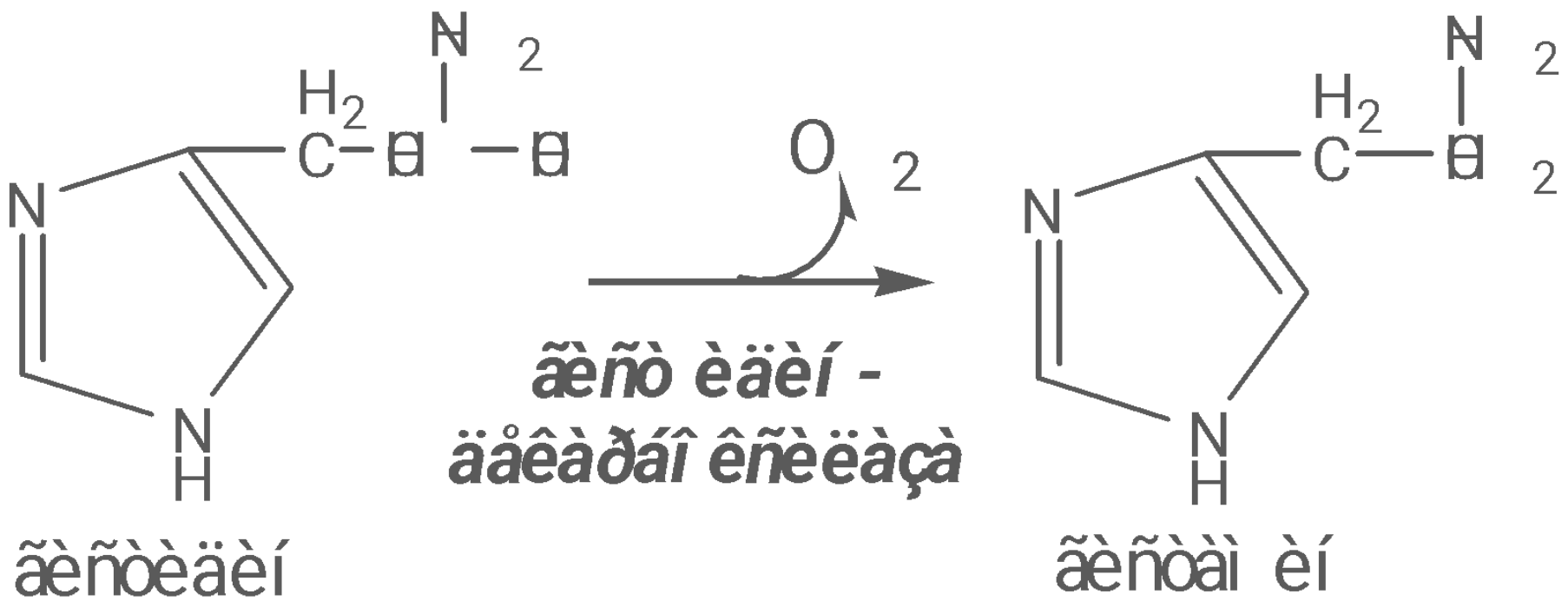
Гормон, вырабатывается шишковидной железой (эпифизом).
Секреция мелатонина подчинена циркадному (околосуточному) ритму

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

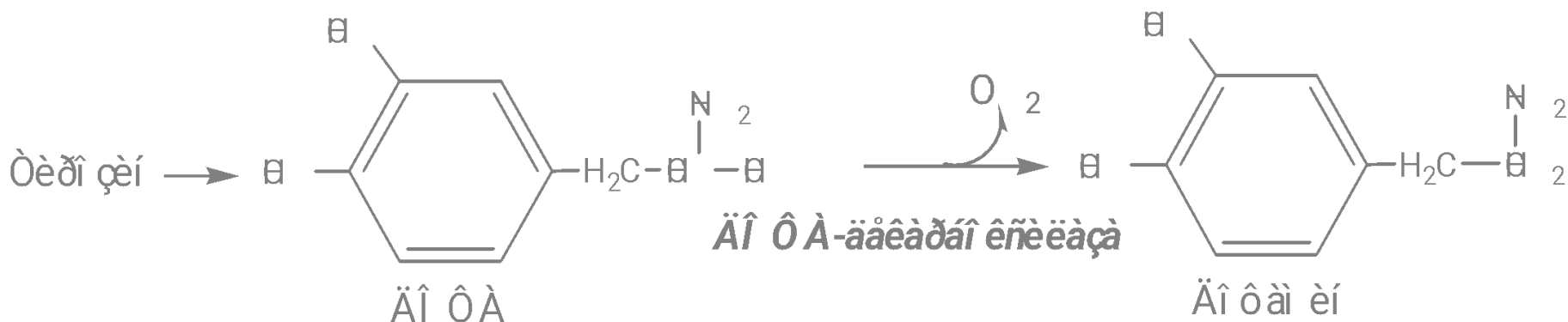


ГАМК – тормозной нейромедиатор (повышает проницаемость постсинаптических мембран для K⁺), повышает дыхательную активность нервной ткани, улучшает кровоснабжение головного мозга.

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

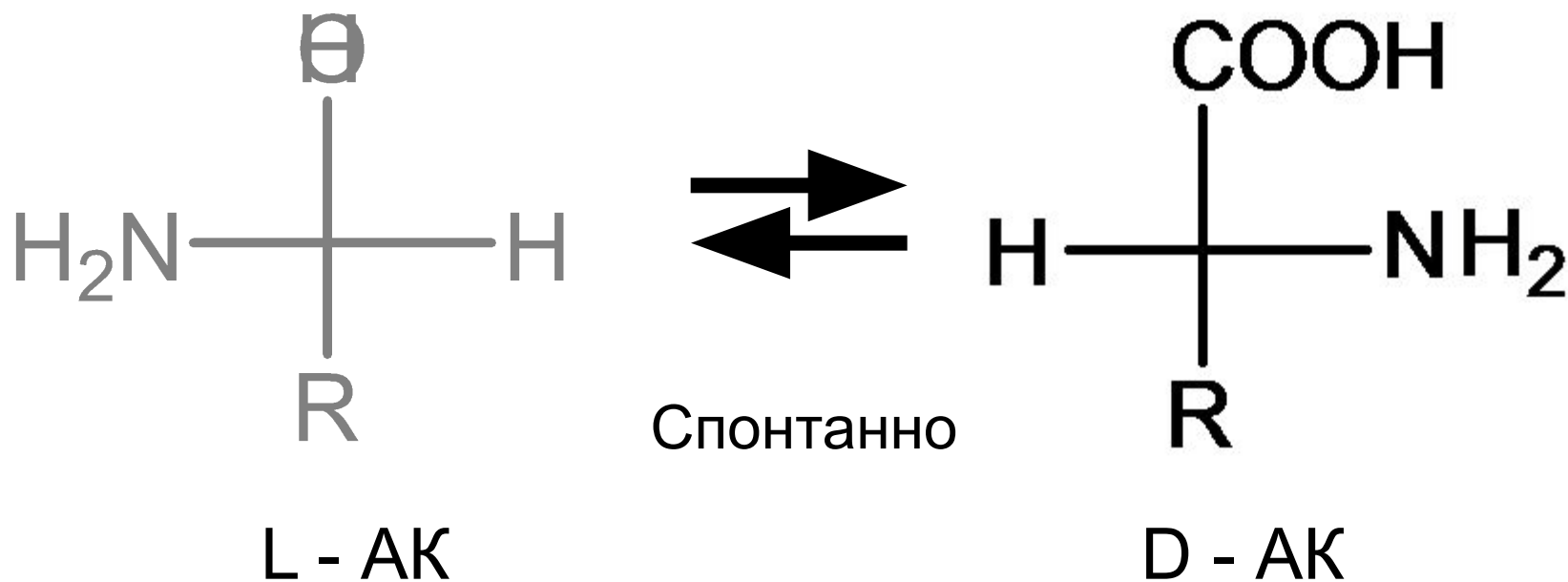


Дофамин – нейромедиатор среднего отдела мозга

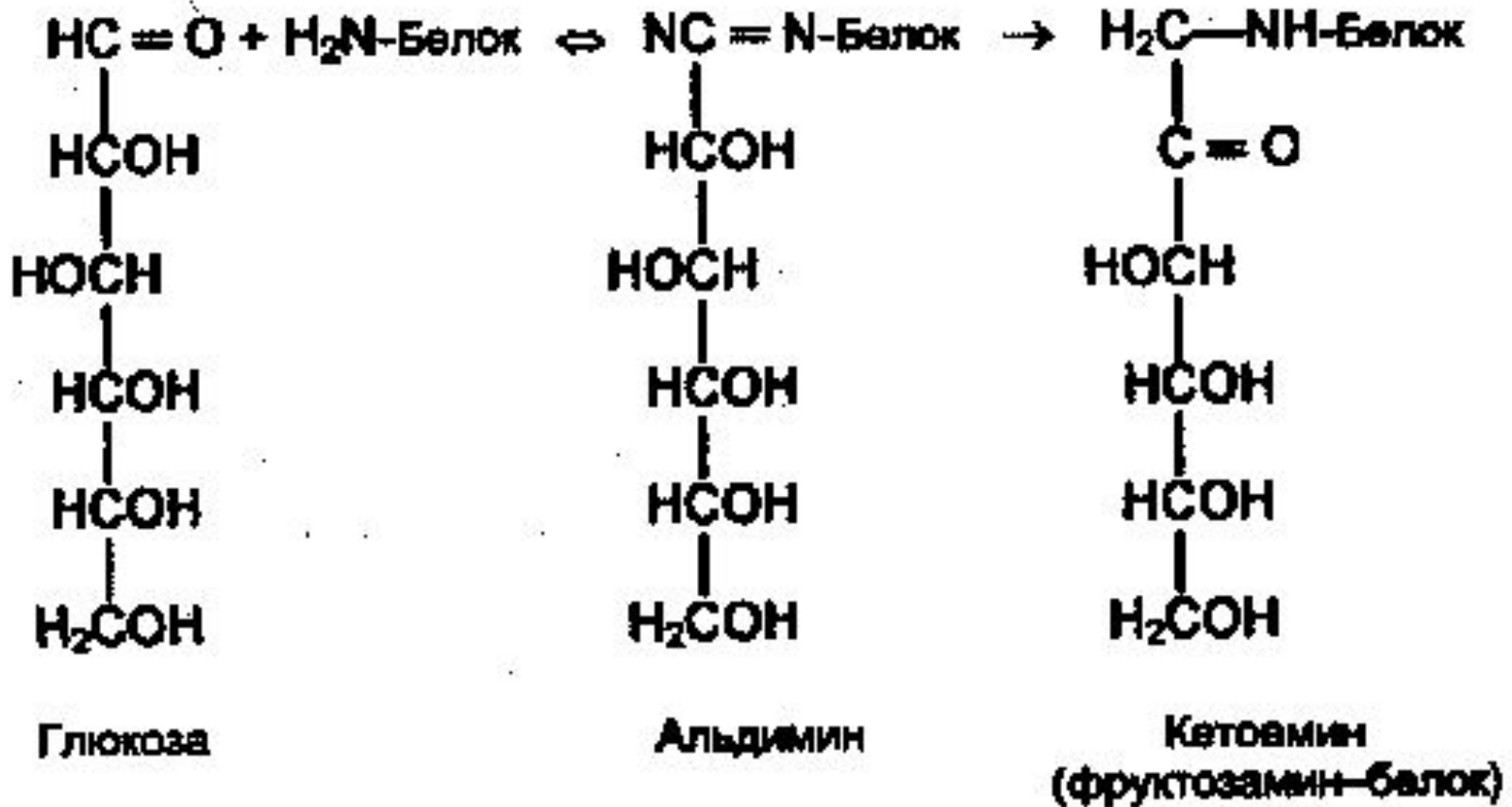


Дофамин образуется в мозге и мозговом веществе надпочечников (фен → тир → ДОФА → дофамин).

5. Изомеризация аминокислот



6. Гликозилирование АК в составе белков



ОБМЕН АММИАКА 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.

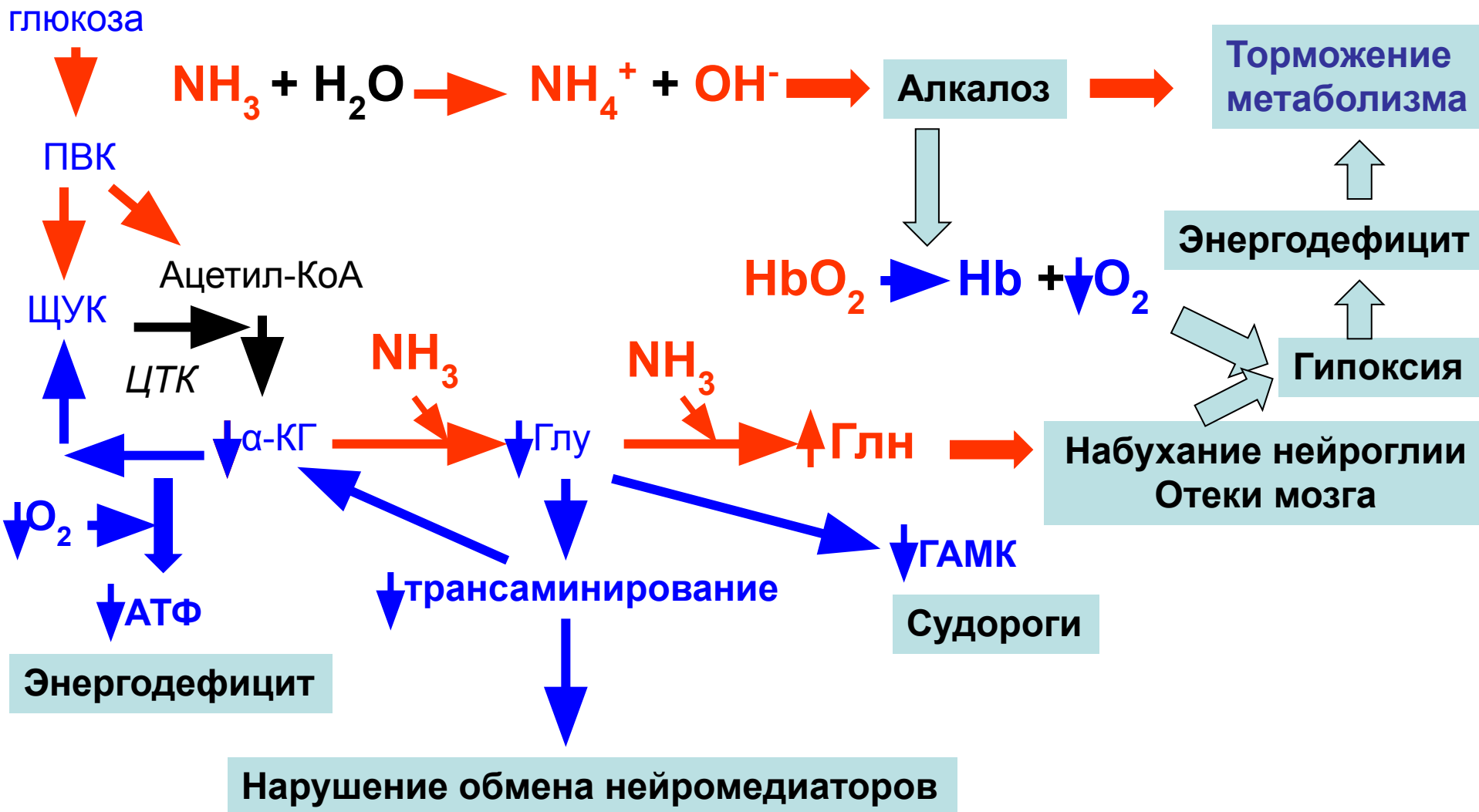
Концентрация аммиака в норме

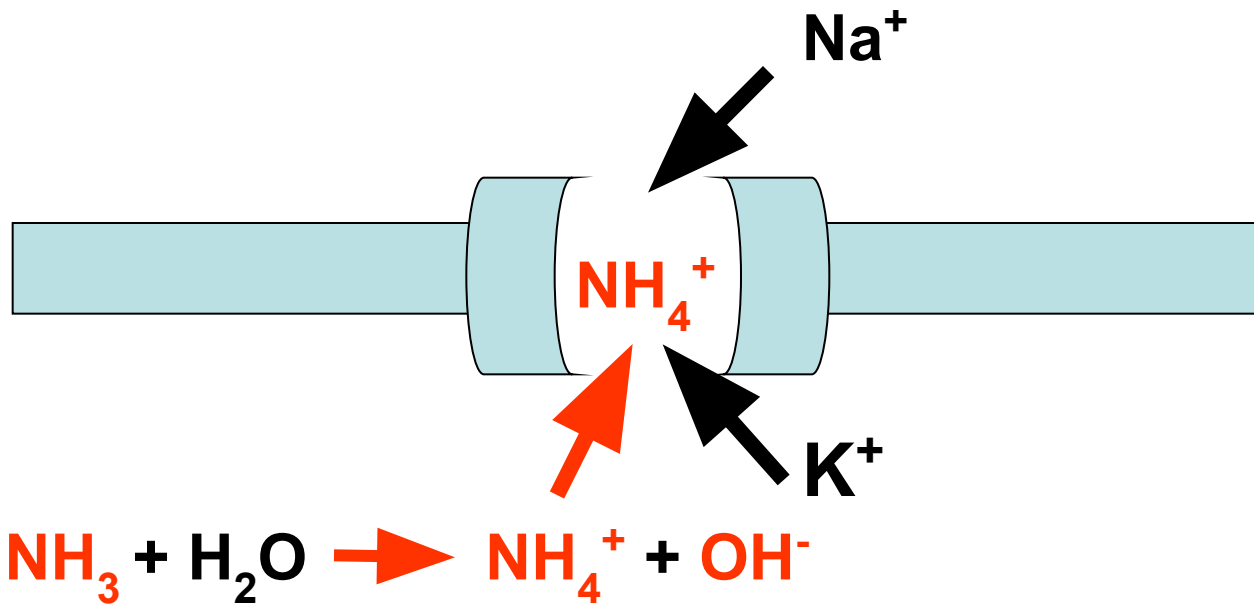
Возраст	Содержание аммиака в сыворотке крови	
	мкг/дл	мкМоль/л
Новорожденные	90-150	64-107
0-2 недель	79-129	56-92
Старше 1 месяца	29-70	21-50
Взрослые	15-45	11-35

- 99% - в виде иона аммония NH_4^+
- 1% - неионизированного 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 Na^+ и 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, слюноотечение, 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

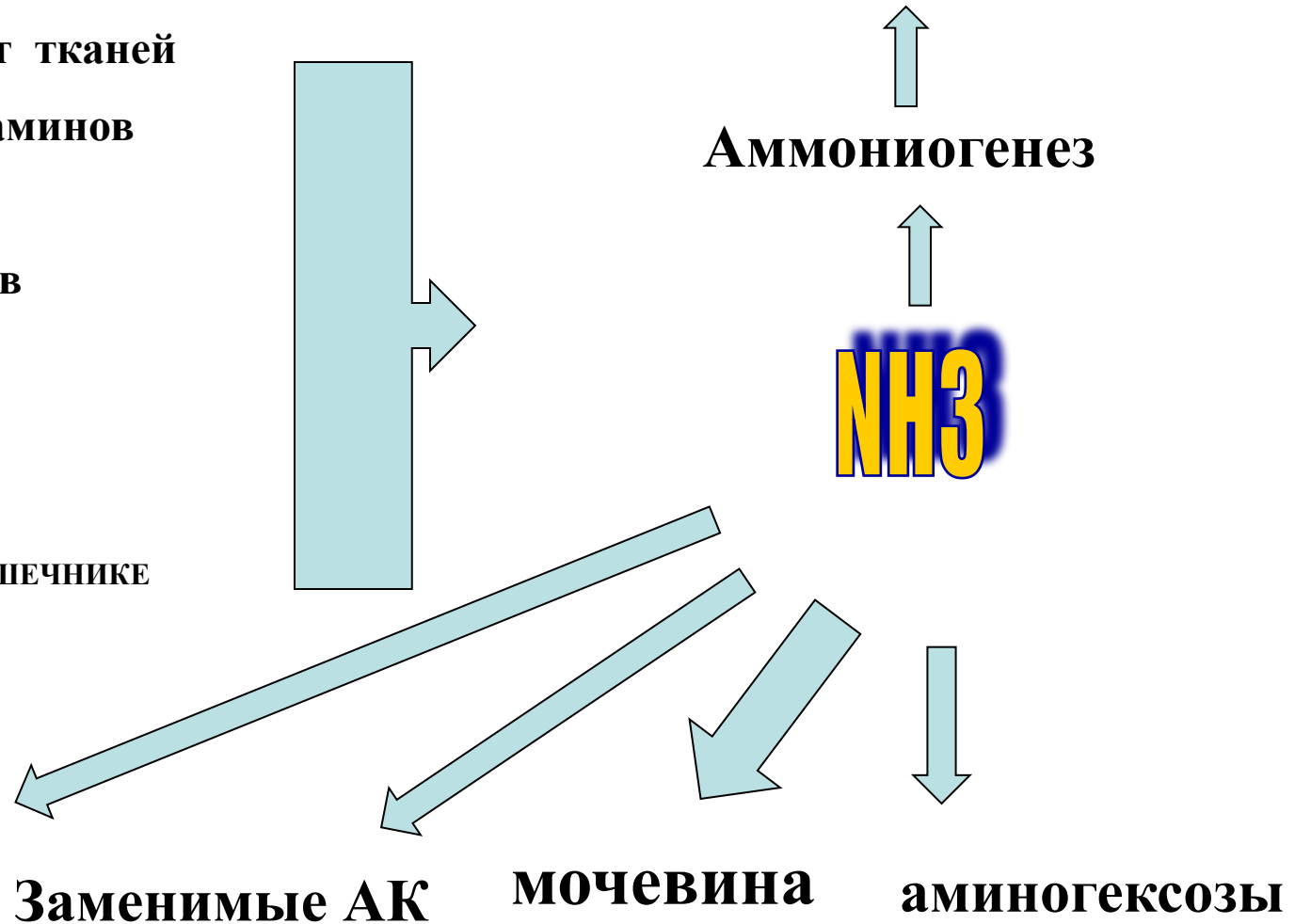
NH₃

Нуклеотиды

Заменяемые АК

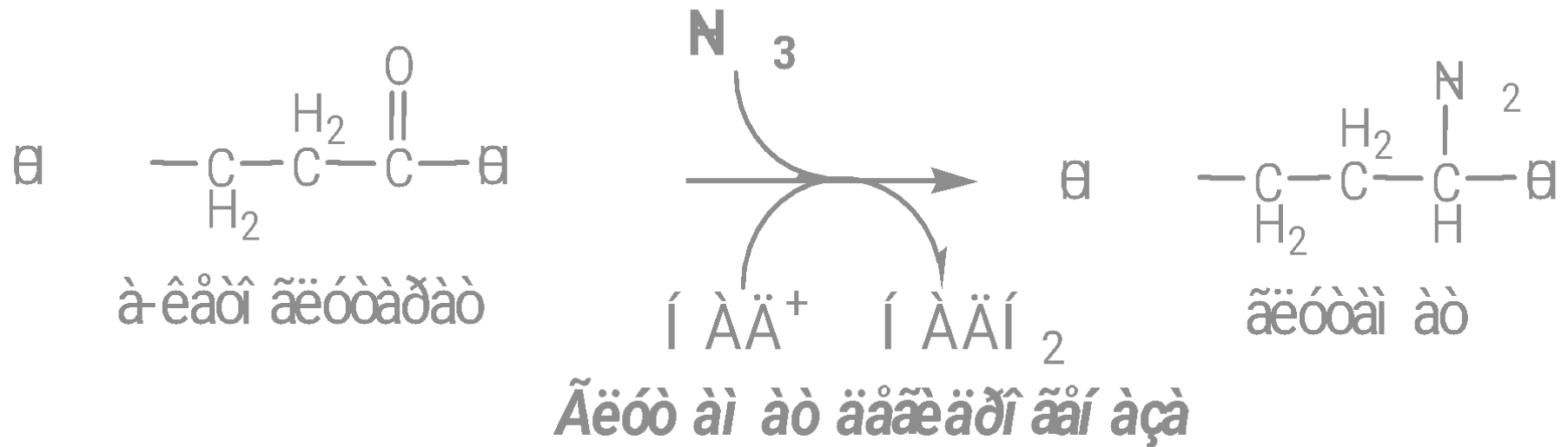
мочевина

аминогексозы



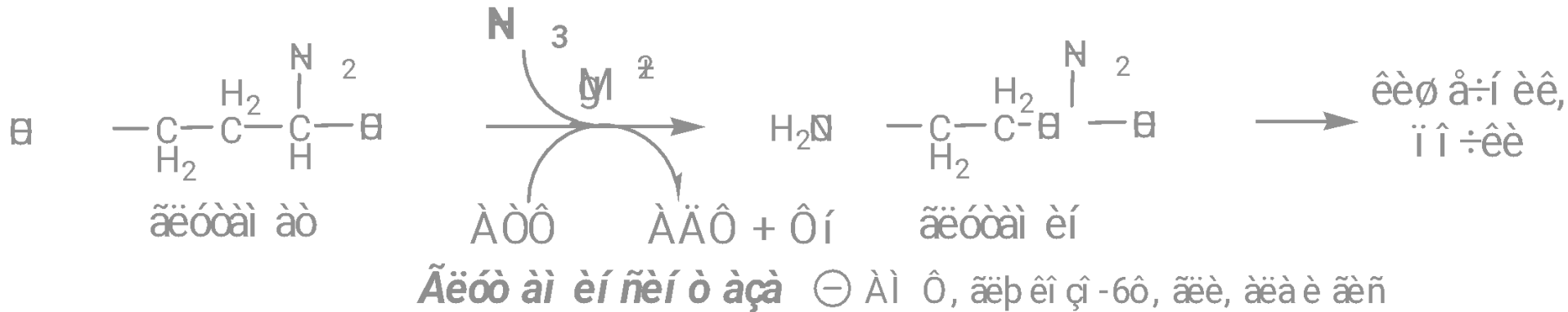
Обмен глутамата

В мозге может протекать восстановительное аминирование α -кетоглутарата под действием глутаматдегидрогеназы.



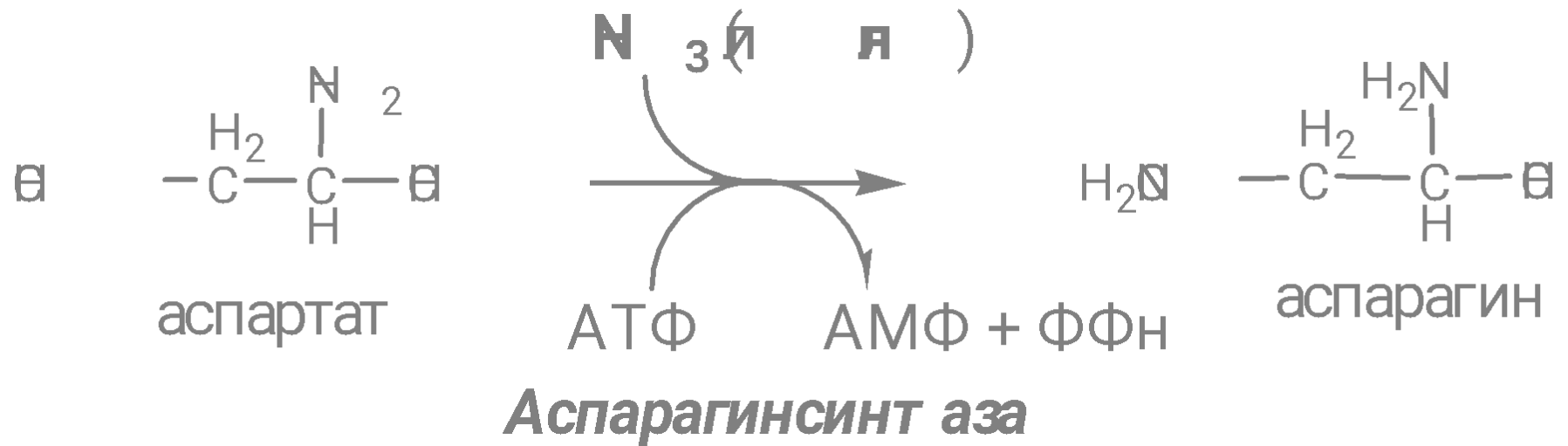
Обмен глутамина

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

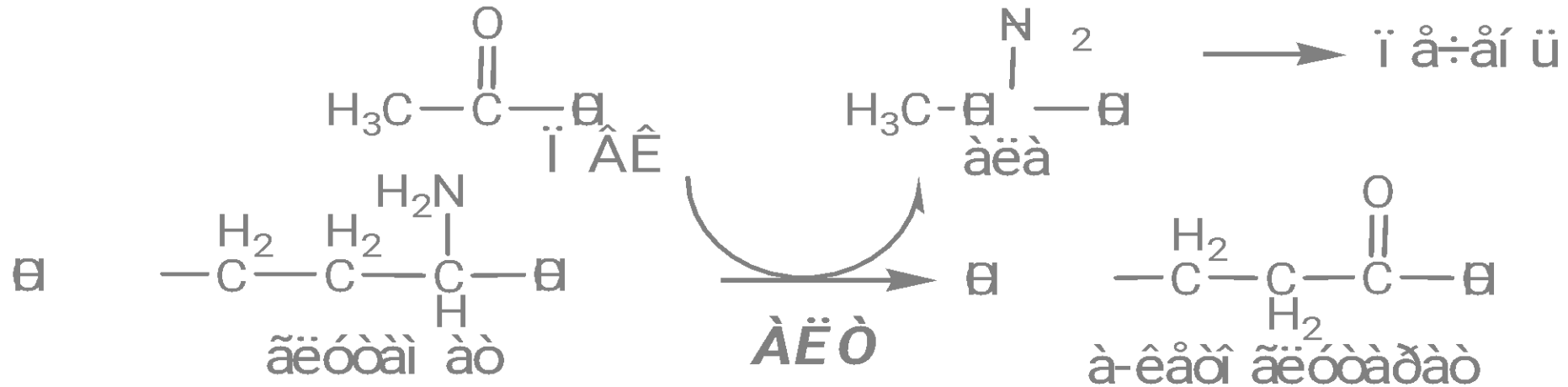


Обмен аспарагина

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



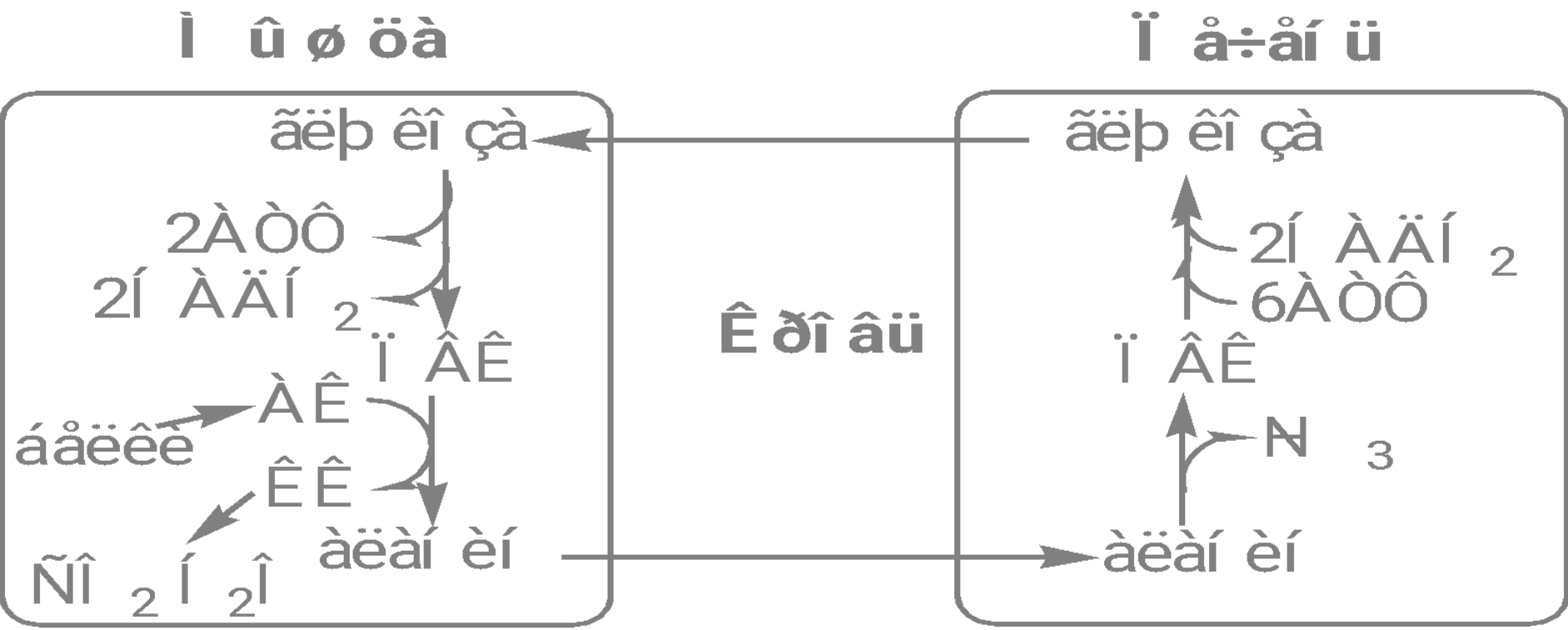
Первая функционирует в животных клетках, вторая преобладает в бактериальных клетках, но присутствует и у животных.



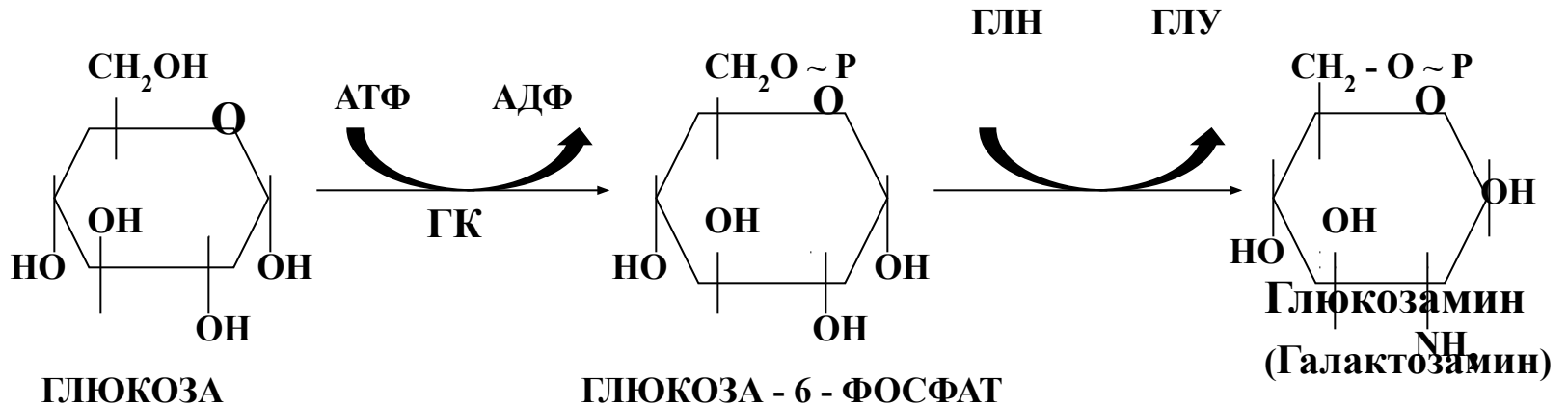
В КИШЕЧНИКЕ

Обмен аланина

В МЫШЦАХ

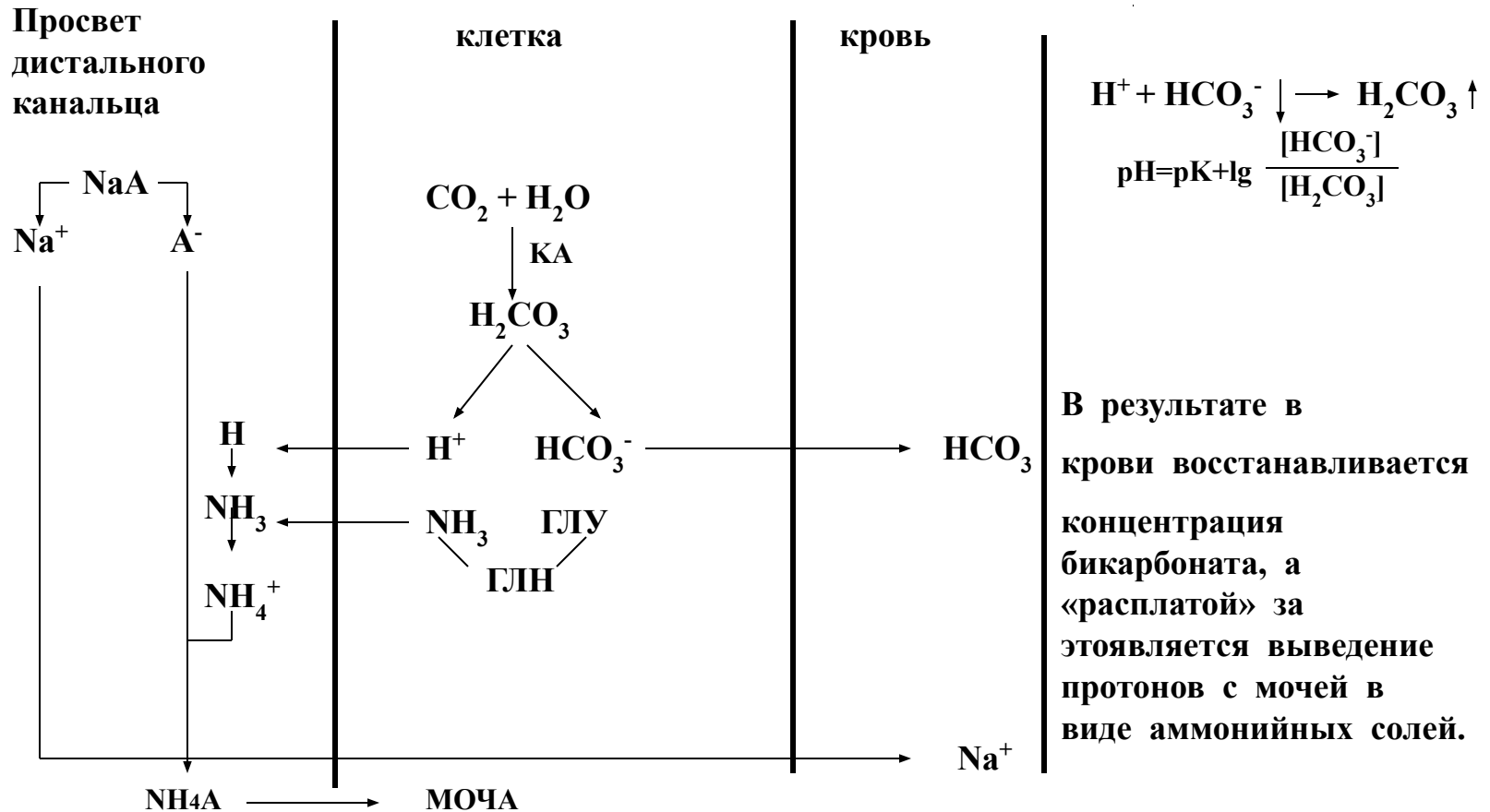


Синтез аминогексоз



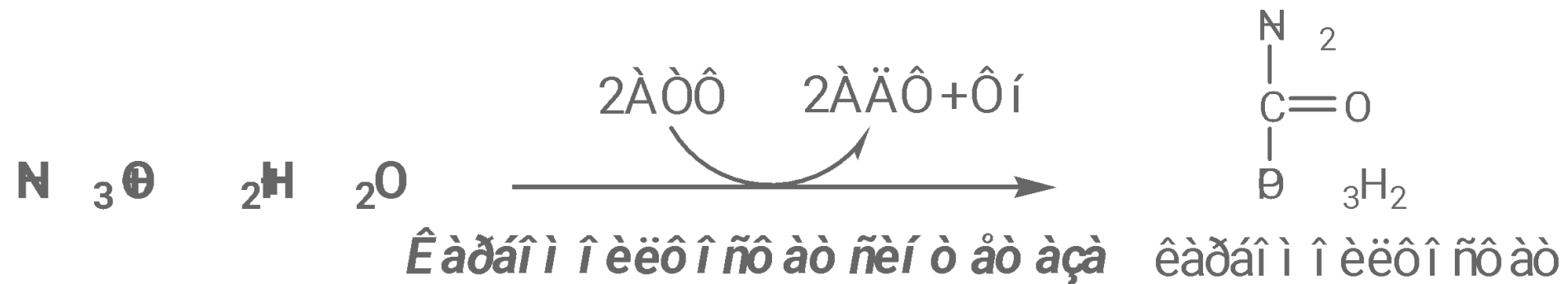
Аммиогенез

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



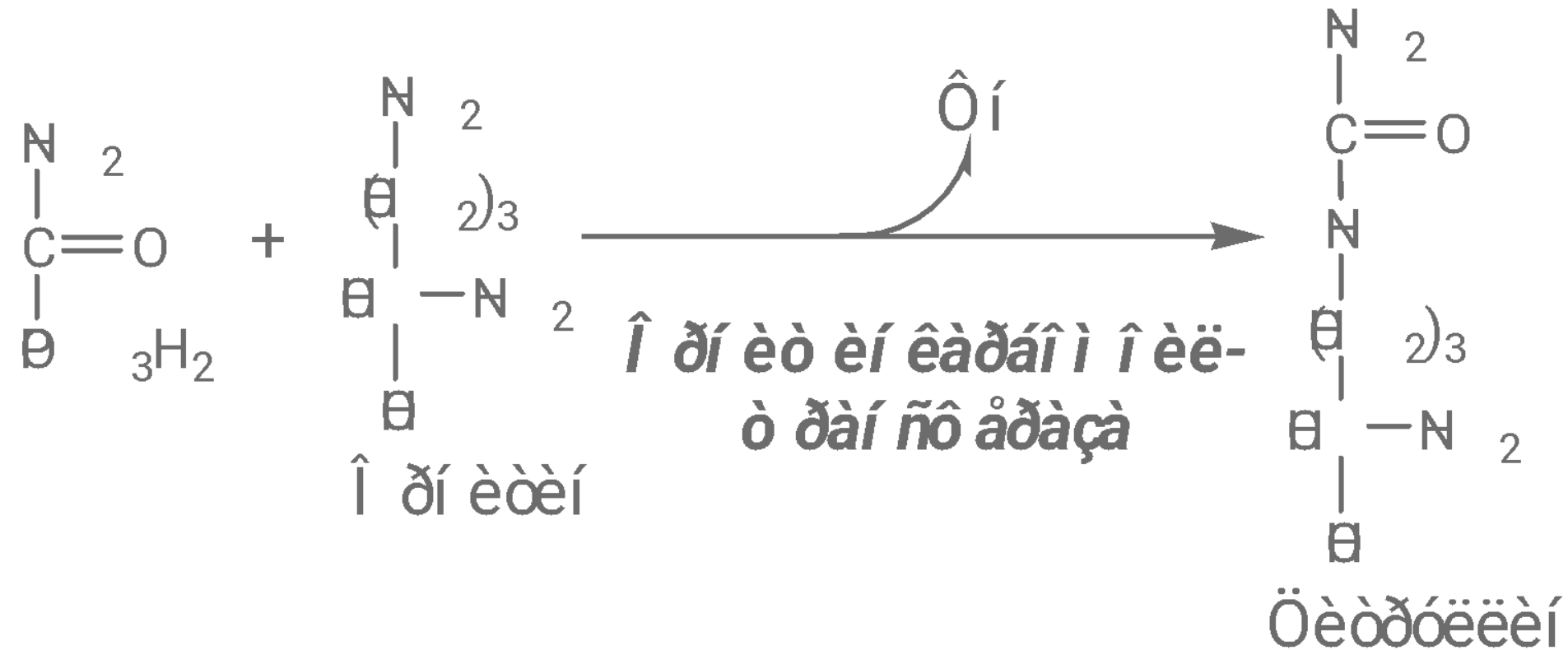
Реакции орнитинового цикла

В митохондриях под действием карбамоилфосфатсинтетазы I с затратой 2 АТФ аммиак связывается с CO_2 с образованием карбамоилфосфата:



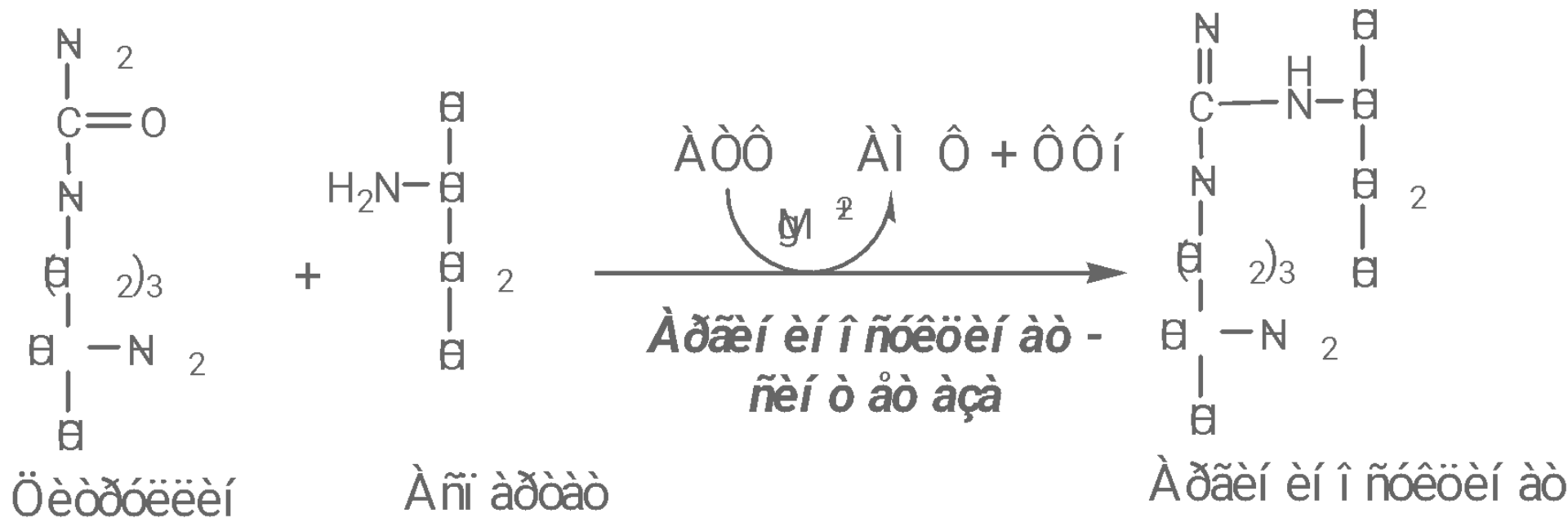
Карбамоилфосфатсинтетаза II локализована в цитозоле клеток всех тканей и участвует в синтезе пиримидиновых нуклеотидов.

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

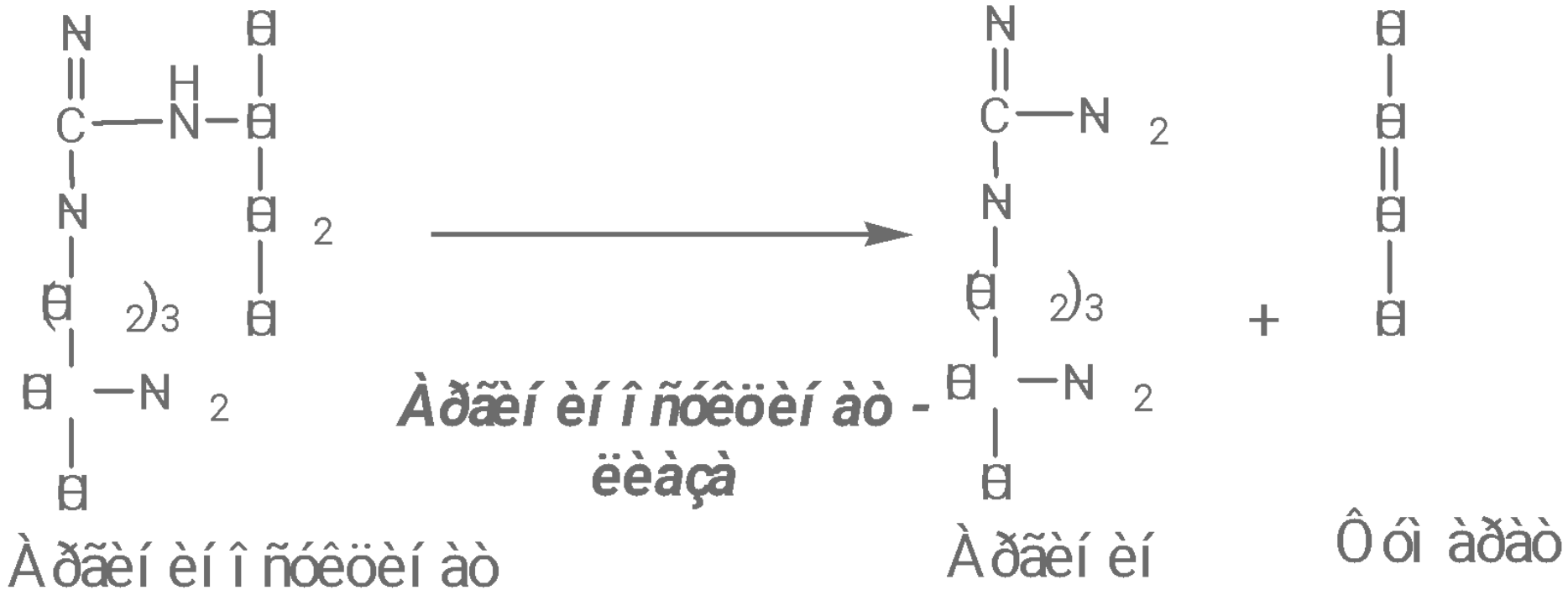


В цитозоле **аргининосукцинатсинтетаза** с затратой 1 АТФ (двух макроэнергических связей) связывает цитруллин с аспартатом и образует аргининосукцинат (аргининоянтарная кислота). Фермент нуждается в Mg^{2+} .

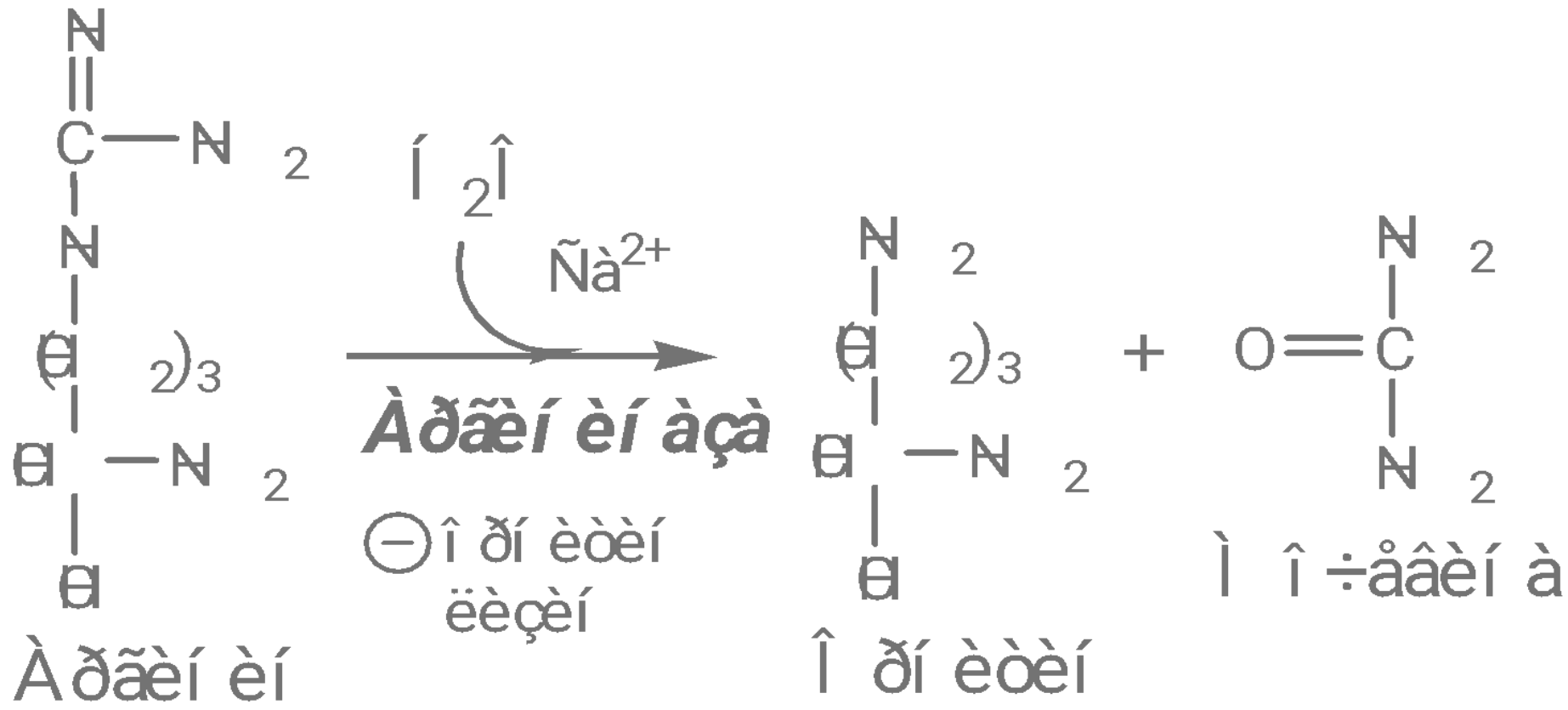
Аспартат — источник второго атома азота мочевины.



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



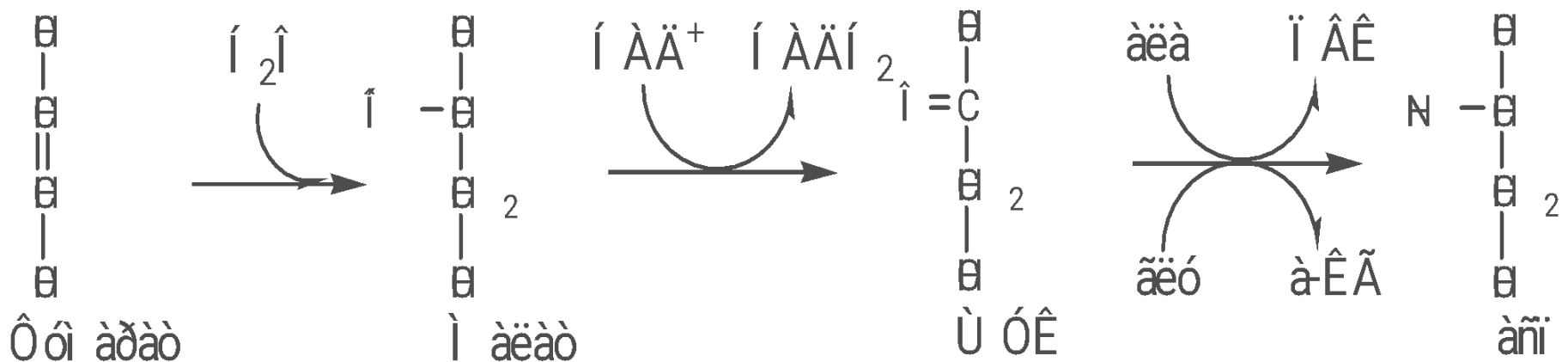
В цитозоле **аргиназа** гидролизует аргинин на орнитин и мочевину. У аргиназы кофакторы ионы Ca^{2+} или Mn^{2+} , ингибиторы - высокие концентрации орнитина и лизина.



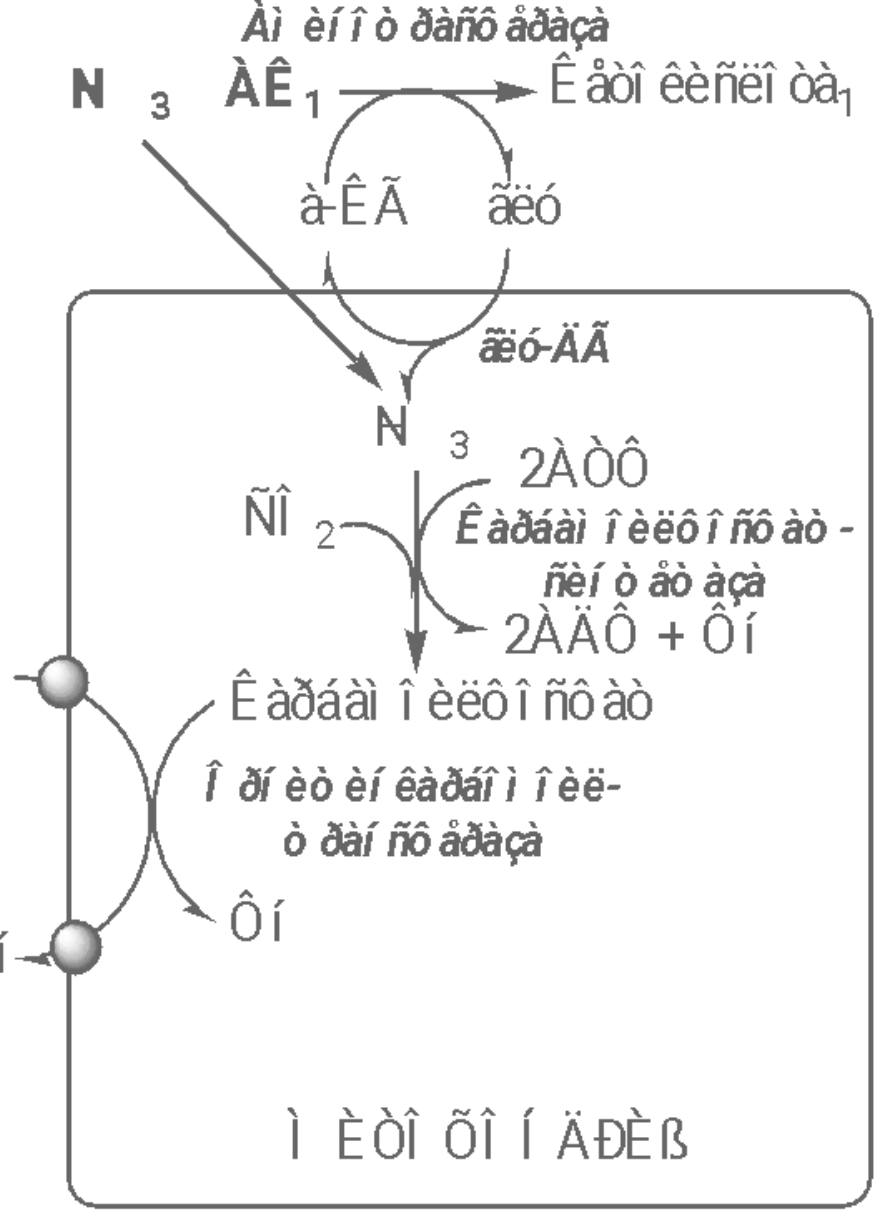
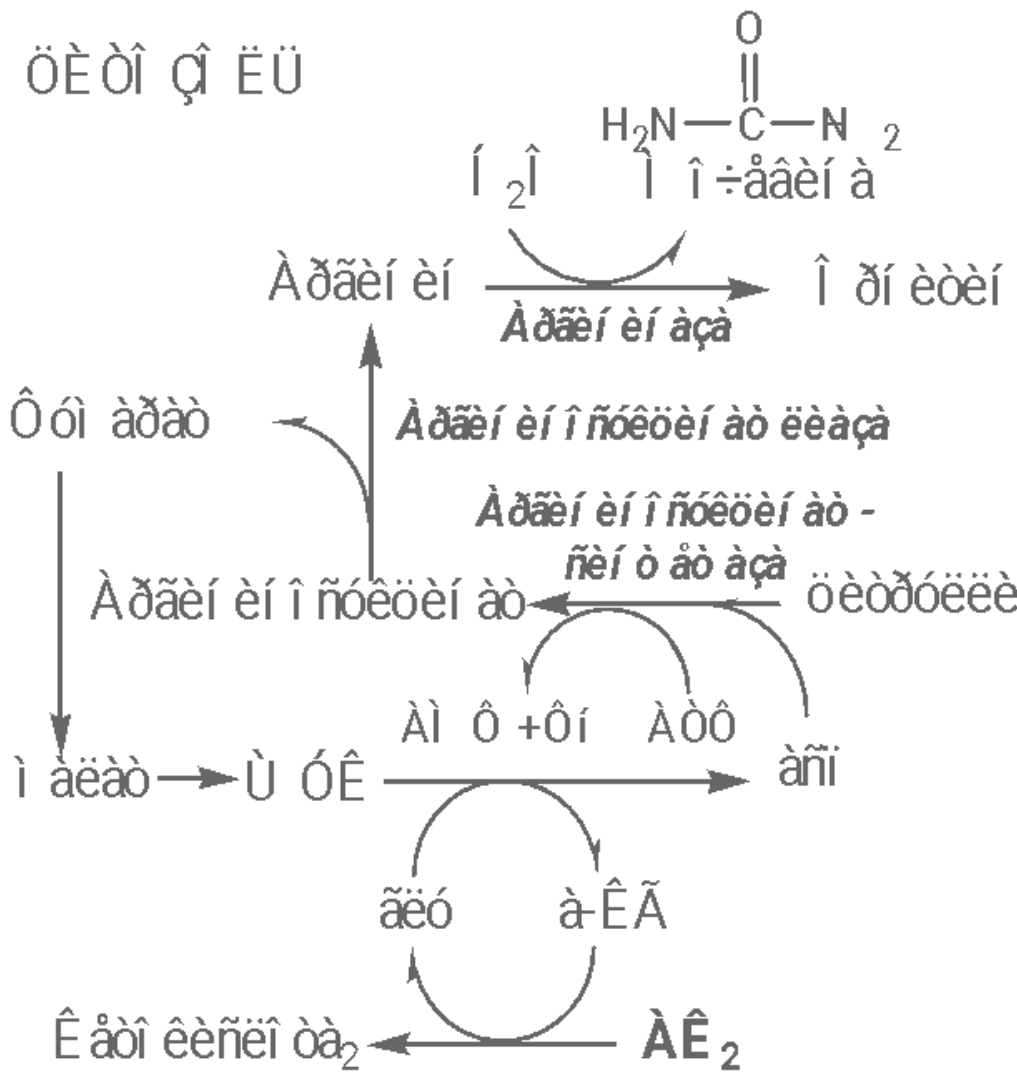
Образующийся орнитин взаимодействует с новой молекулой карбамоилфосфата, и цикл замыкается.

Регенерация аспартата из фумарата

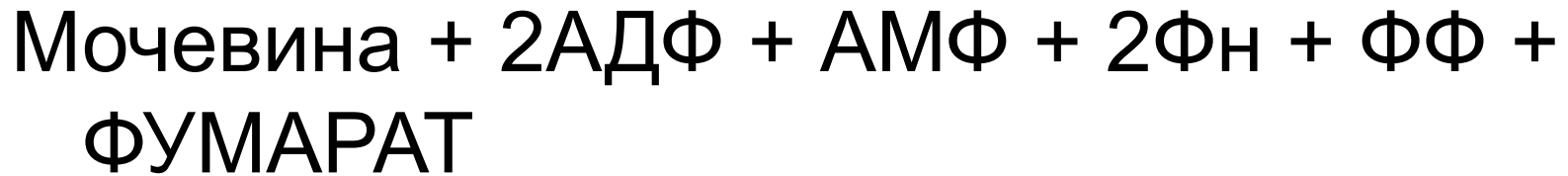
Фумарат, образующийся в орнитинном цикле, в цитозоле превращается в ЦУК, который переаминируется с аланином или глутаматом с образованием аспартата. Аланин поступает главным образом из мышц и клеток кишечника:



Î đí èòèí î âû é öèêë



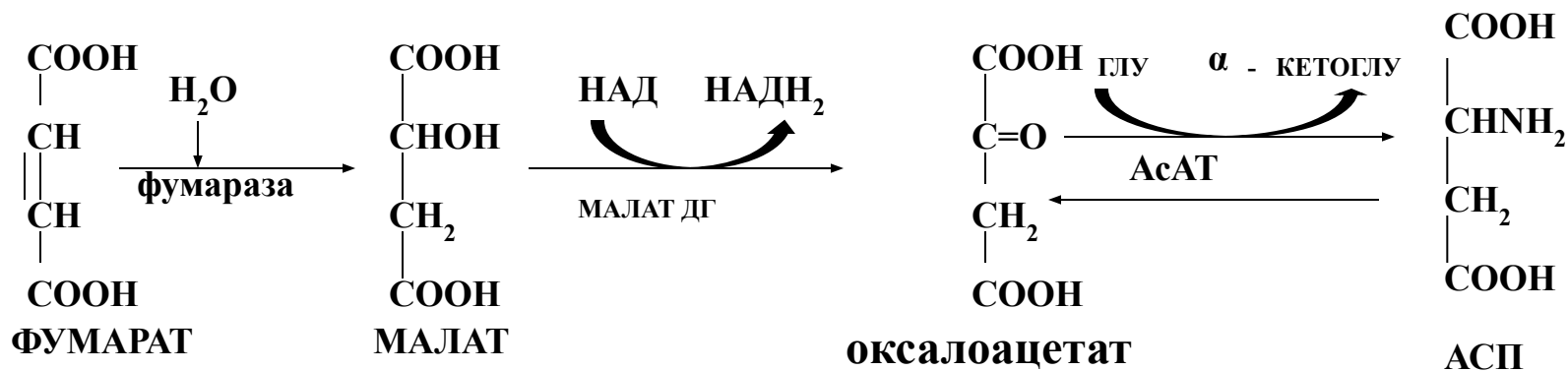
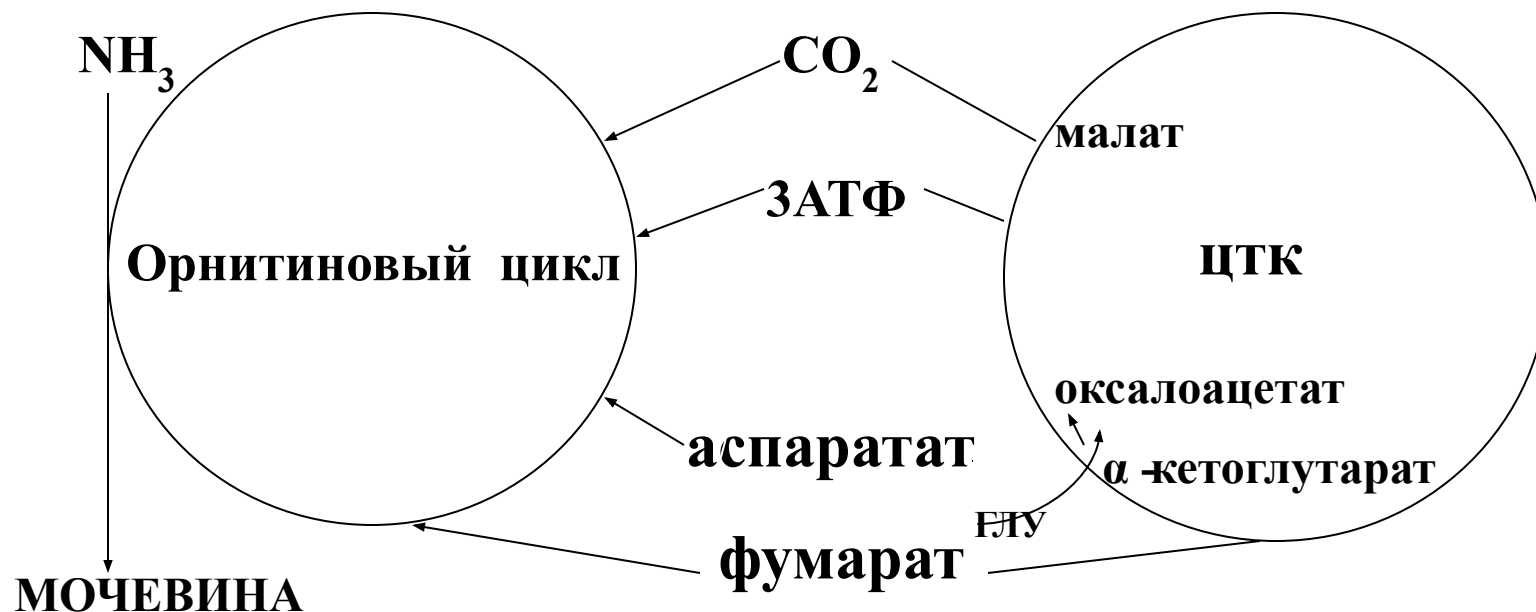
суммарно



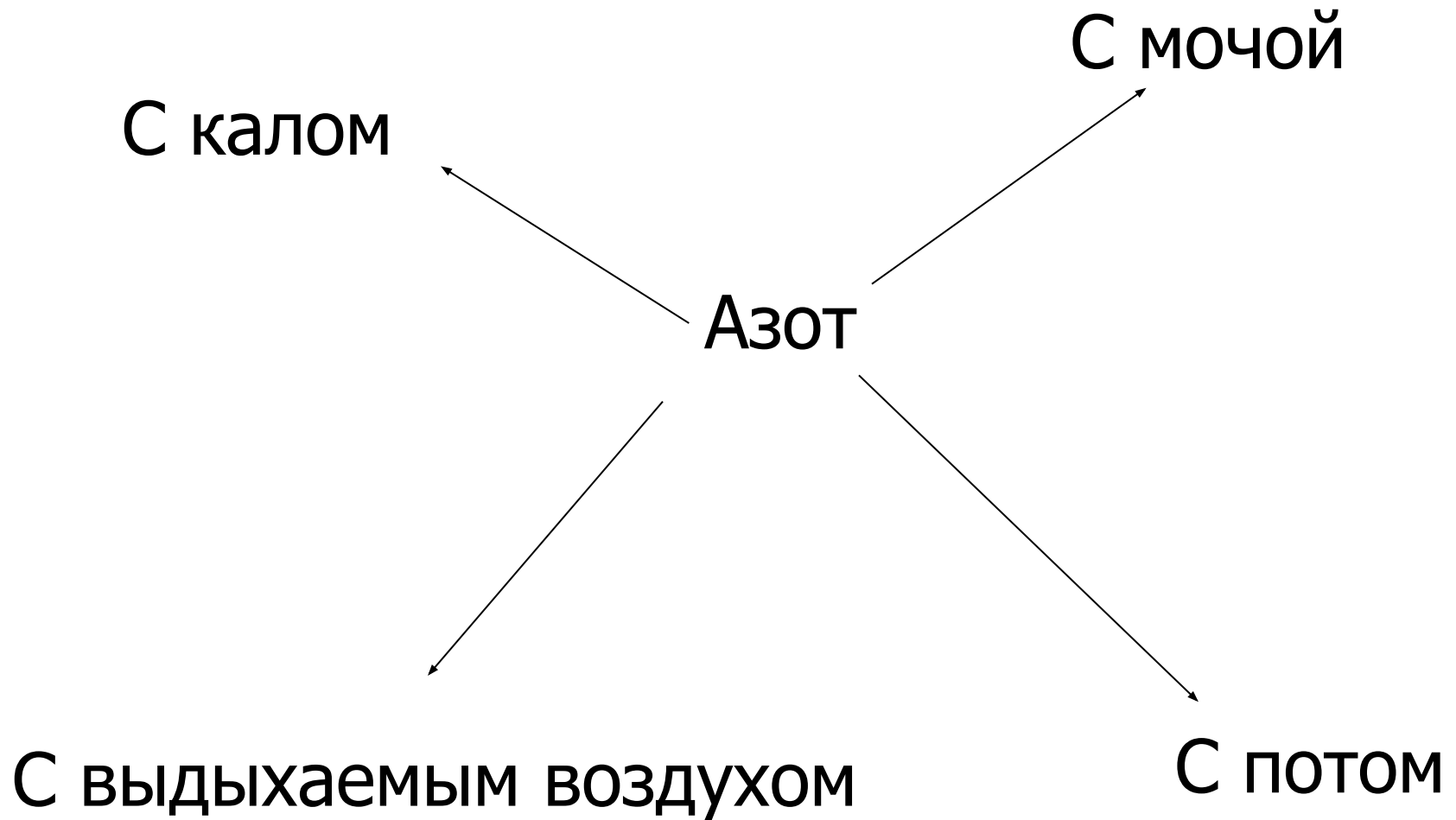
Взаимосвязь орнитинового цикла с ЦТК

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!**