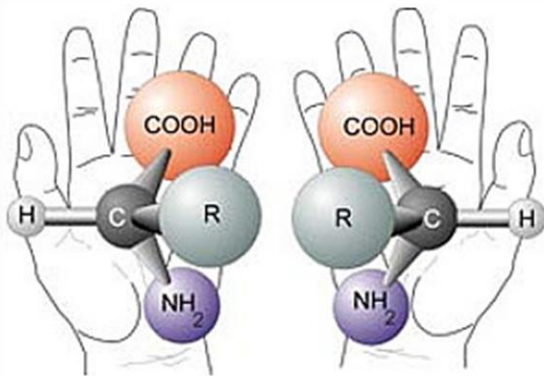
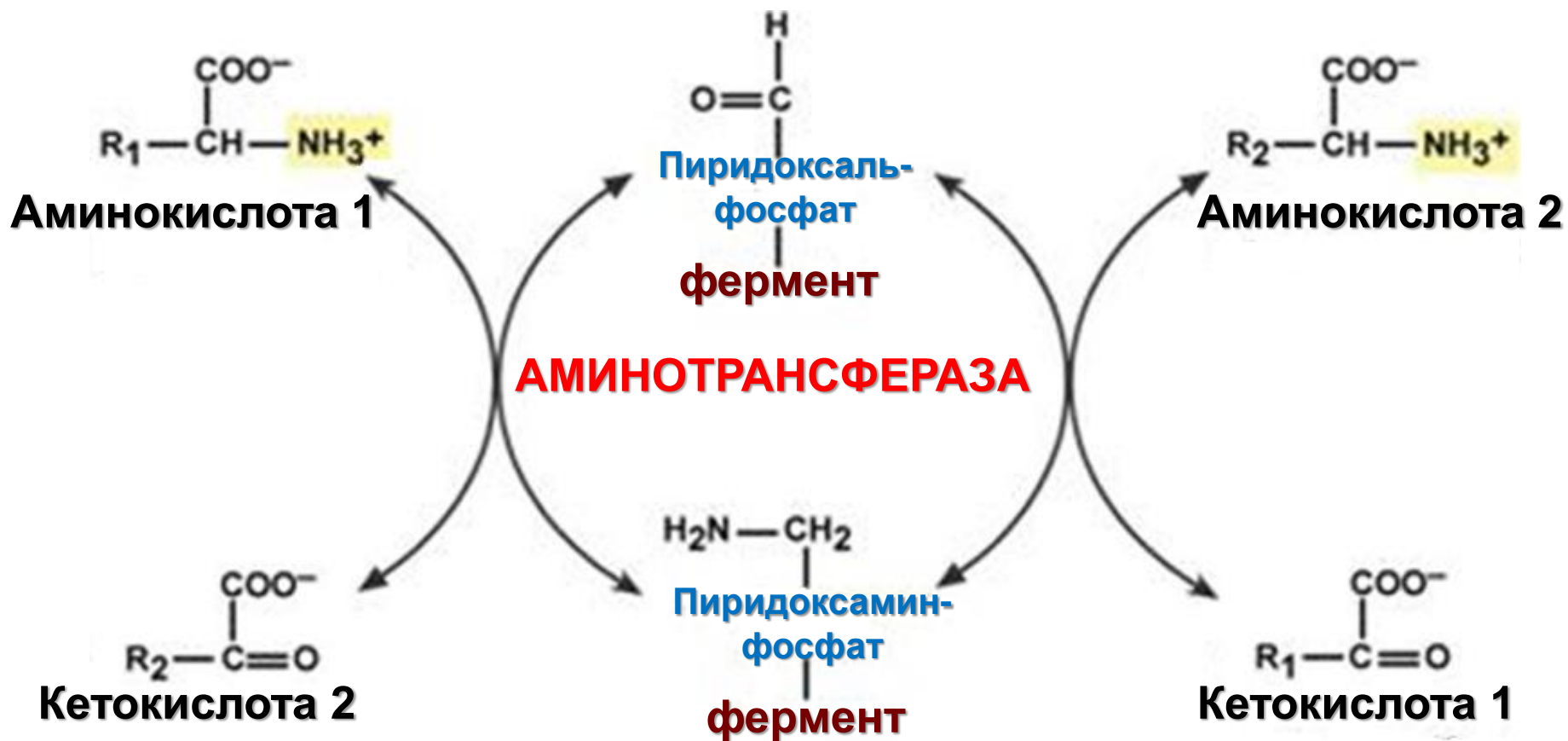


Обмен аминокислот - II



**Зав. кафедрой биохимии
профессор В.В. Лелевич**

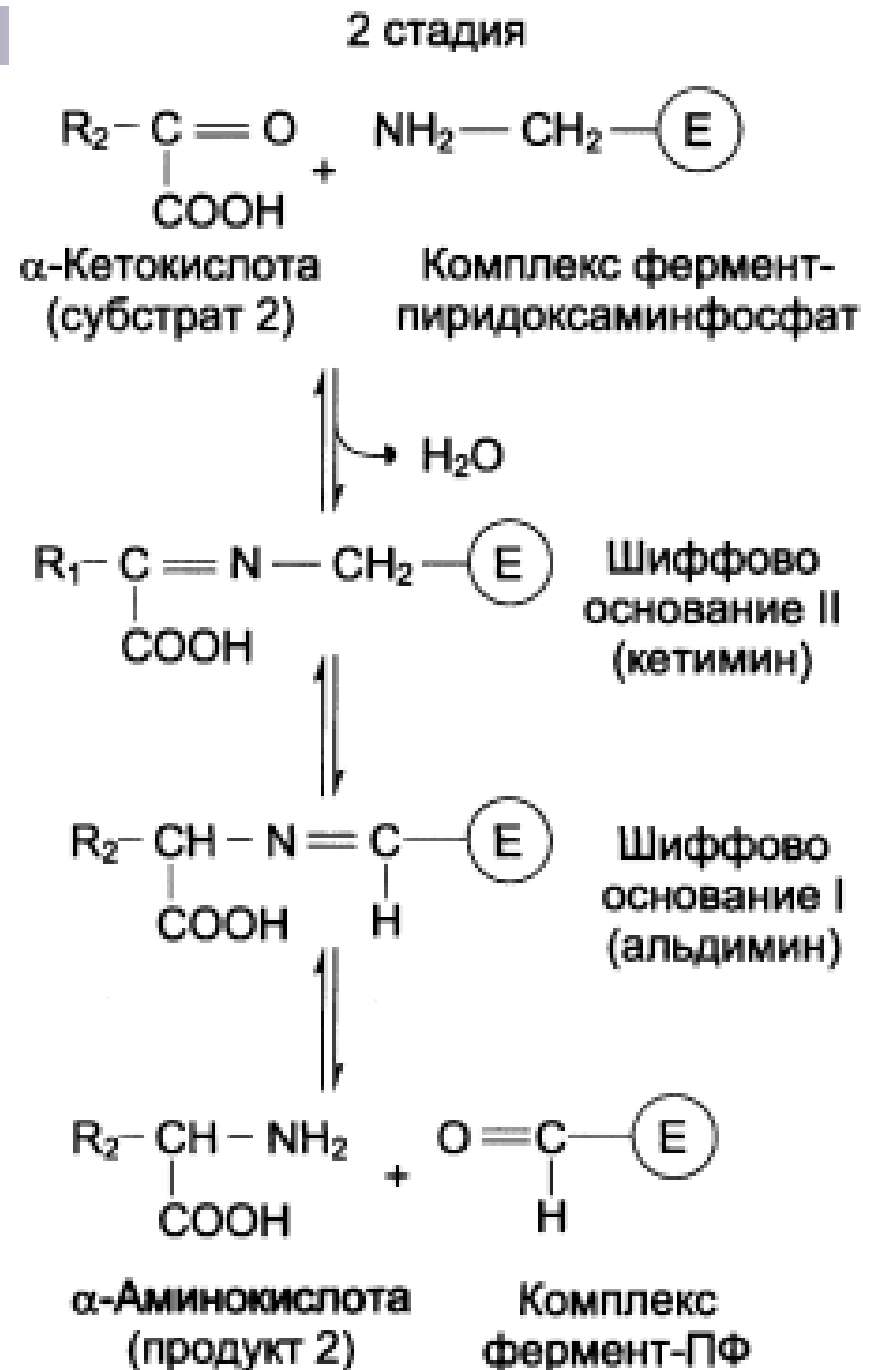
Трансаминирование – реакции переноса α -аминогруппы аминокислоты на α -кетокислоту без промежуточного образования аммиака.



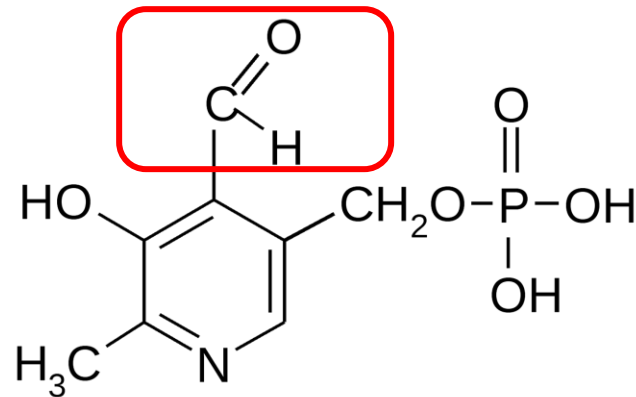
Механизм трансамини- рования



Механизм трансамини- рования



□ **ПАЛФ** – пиридоксальфосфат (производное витамина В₆).



- Реакции трансаминирования **обратимы**, протекают в цитоплазме и митохондриях.
- В клетках человека функционирует более **10 аминотрансфераз**, отличающихся по субстратной специфичности.
- В реакции трансаминирования могут вступать большинство аминокислот **за исключением лизина, треонина и пролина**.

Биологическая роль трансаминирования



- Так как этот процесс обратим, то он участвует как в процессе катаболизма, так и биосинтеза аминокислот.
- **Трансаминирование** – заключительный этап синтеза заменимых АК из соответствующих кетокислот.
- **Трансаминирование** – первая стадия **дезаминирования** большинства АК, т.е. начальный этап их катаболизма. Образующиеся при этом кетокислоты окисляются в ЦТК или используются для синтеза глюкозы или кетоновых тел.
- При **трансаминировании** общее количество АК в клетке не меняется.



- В клинике широко используют определение активности **АСТ** и **АЛТ** в сыворотке крови для диагностики некоторых заболеваний.
- **АЛТ** – наибольшая ее активность обнаружена в **печени**, а затем по убывающей в поджелудочной железе, сердце, скелетных мышцах.





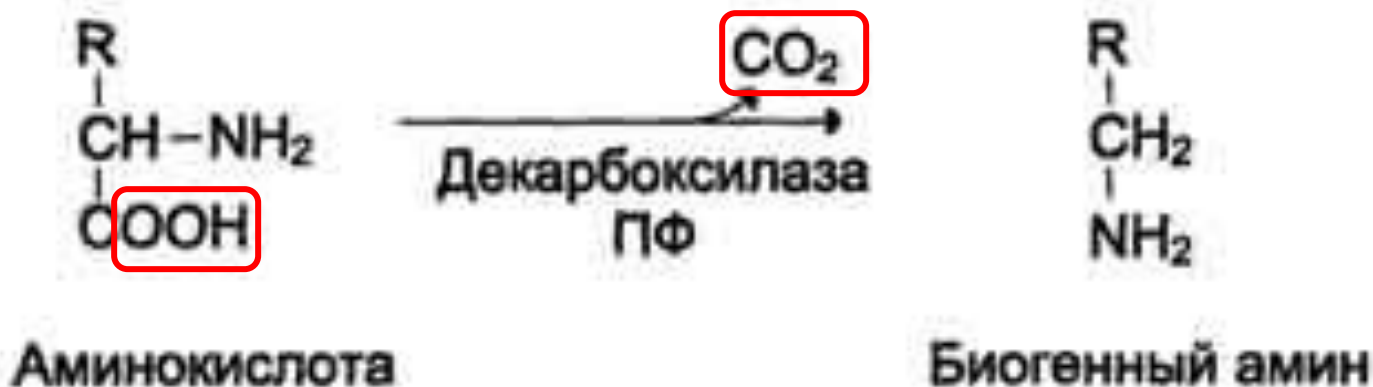
- **АСТ** – наибольшая активность обнаружена в **миокарде**, затем в порядке убывания в печени, скелетных мышцах, головном мозге, почках. Активность АСТ в миокарде в 10 000 раз выше, чем в сыворотке крови.
- **Коэффициент де Ритиса** – соотношение активностей АСТ/АЛТ. В норме этот коэффициент равен **$1,33 \pm 0,40$** . При инфаркте миокарда этот коэффициент резко возрастает, а при гепатитах снижается до **0,6**.

Декарбоксилирование аминокислот – отщепление карбоксильной группы в виде CO_2 .

- Реакции декарбоксилирования являются необратимыми.
- Они катализируются **декарбоксилазами аминокислот**.
- Коферментом декарбоксилаз является пиридоксальфосфат, производное витамина **B_6** .

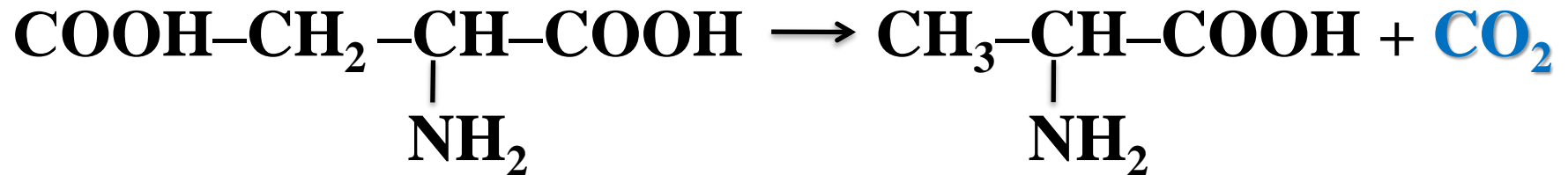
Различают 4 типа декарбоксилирования.

1. **α – декарбоксилирование** (характерно для животных тканей).



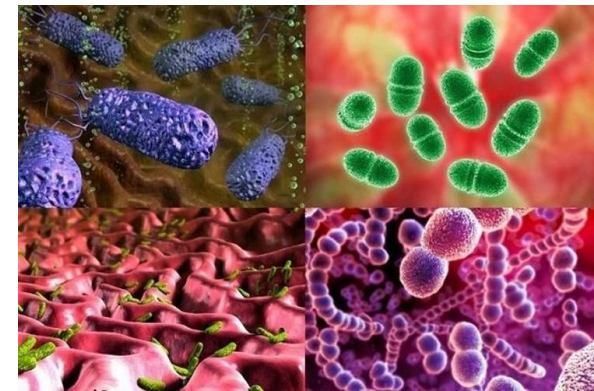
Биогенные амины могут выполнять функцию нейромедиаторов (**серотонин, дофамин, ГАМК**), гормонов (**адреналин, норадреналин**), регуляторов местного действия (**гистамин, карнозин, спермин** и др.)

2. ω -декарбоксилирование (свойственно микроорганизмам).

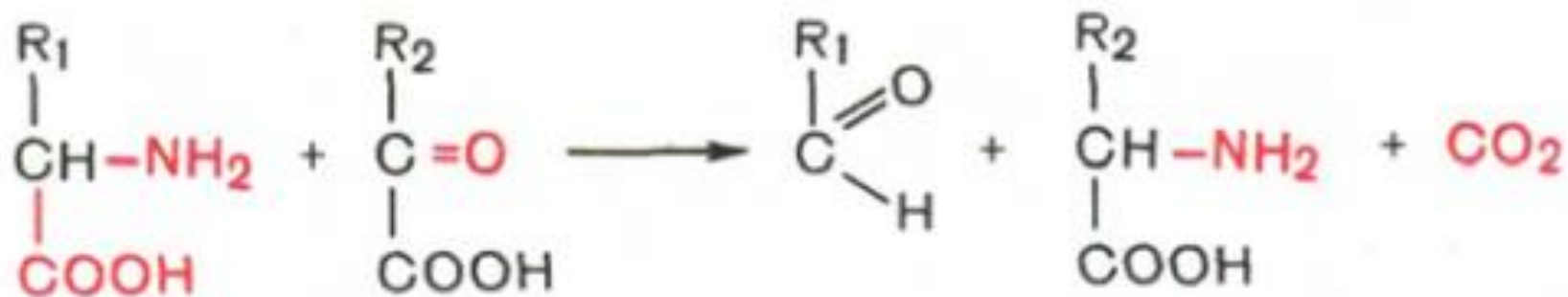


Аспартат

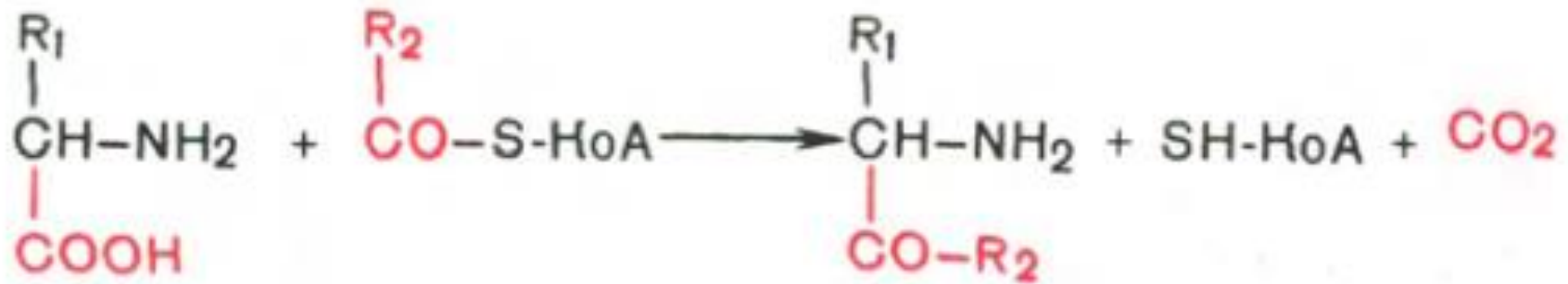
Аланин



3. Декарбоксилирование, связанное с реакцией трансаминирования.



4. Декарбоксилирование, связанное с реакцией конденсации двух молекул



Эта реакция происходит при синтезе аминолевулиновой кислоты из глицина и сукцинил-КоА, при синтезе сфинголипидов.

Реакции образования биогенных аминов

Триптофан → 5-окситриптофан → **Серотонин**

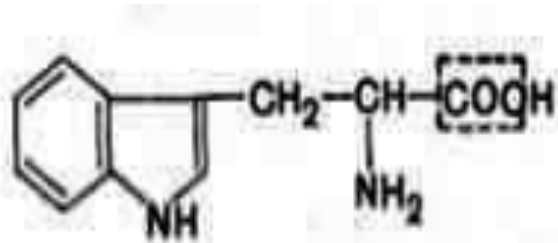
Триптофан → **Триптамин**

Тирозин → ДОФА → дофамин → норадреналин →
→ **Адреналин**

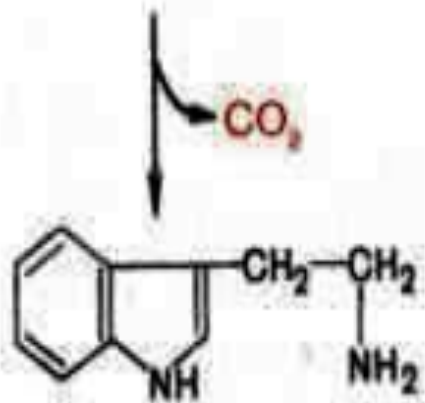
Глутамат → **ГАМК**

Гистидин → **Гистамин**

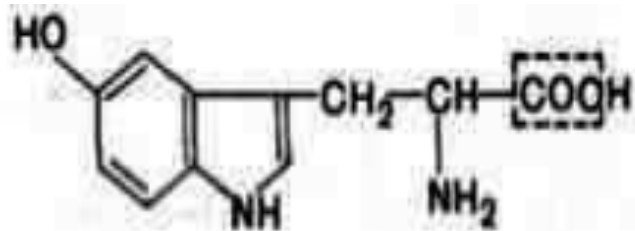
Образование биогенных аминов



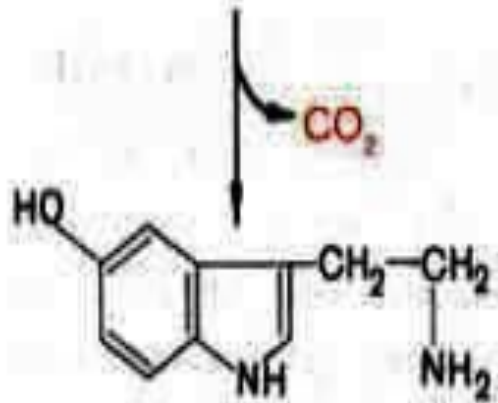
Триптофан



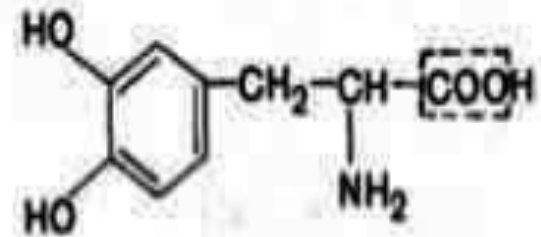
Триптамин



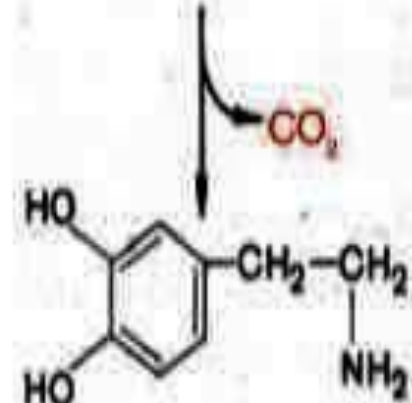
5-Окситриптофан



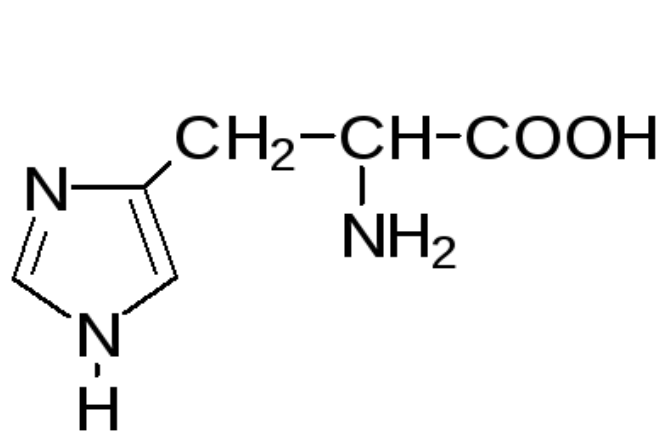
Серотонин



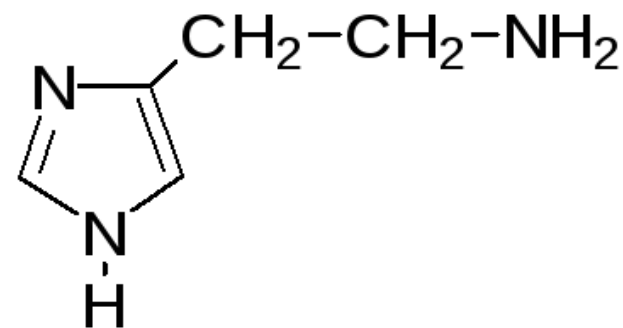
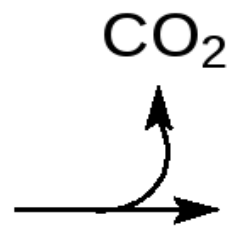
3,4-Дигидроксифенилаланин (ДОФА)



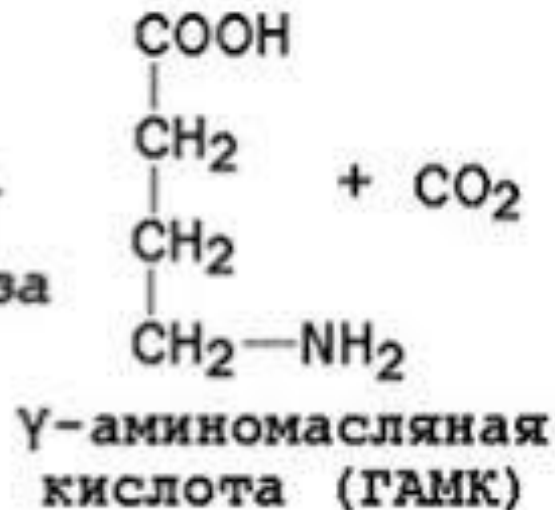
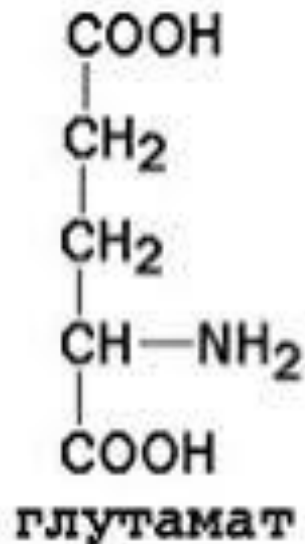
Дофамин



ГИСТИДИН



ГИСТАМИН



γ -аминомасляная кислота (ГАМК)

Катаболизм биогенных аминов



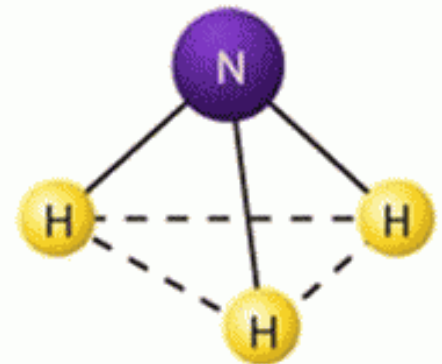
- ❑ **Моноаминооксидаза (MAO)** – **ФАД**-содержащий фермент, локализуется преимущественно в митохондриях.
- ❑ Играет очень важную роль в организме, регулируя скорость распада биогенных аминов.
- ❑ Ингибиторы MAO являются лекарственными препаратами:

Антидепрессанты: **Ниаламид**

Пиразидол и др.

Источники аммиака в клетках

1. Дезаминирование аминокислот.
2. Дезаминирование биогенных аминов.
3. Дезаминирование нуклеотидов.



Аммиак



Основные источники аммиака

<i>Источник</i>	<i>Процесс</i>	<i>Ферменты</i>	<i>Локализация процесса</i>
Аминокислоты	Непрямое дезаминирование (основной путь дезаминирования аминокислот)	Аминотрансферазы, ПФ Глутаматдегидрогеназа, НАД+	Все ткани
	Окислительное дезаминирование глутамата	Глутаматдегидрогеназа, НАД+	Все ткани
	Неокислительное дезаминирование Гис, Сер, Тре	Гистидаза, серин-, треониндегидратазы, ПФ	Преимущественно печень
	Окислительное дезаминирование аминокислот (малозначительный путь дезаминирования аминокислот)	Оксидаза L-аминокислот, FMN	Печень и почки
Биогенные амины	Окислительное дезаминирование (путь инактивации биогенных аминов)	Аминооксидазы, FAD	Все ткани
АМФ	Гидролитическое дезаминирование	АМФ-дезаминаза	Интенсивно работающие мышцы

- Концентрация аммиака в крови в норме не превышает **50 мкМоль/л.**
- Аммиак – токсическое соединение. Накопление аммиака вызывает:
 - гипоэнергетическое состояние
 - угнетение реакций трансаминирования АК
 - алкалоз
 - судороги

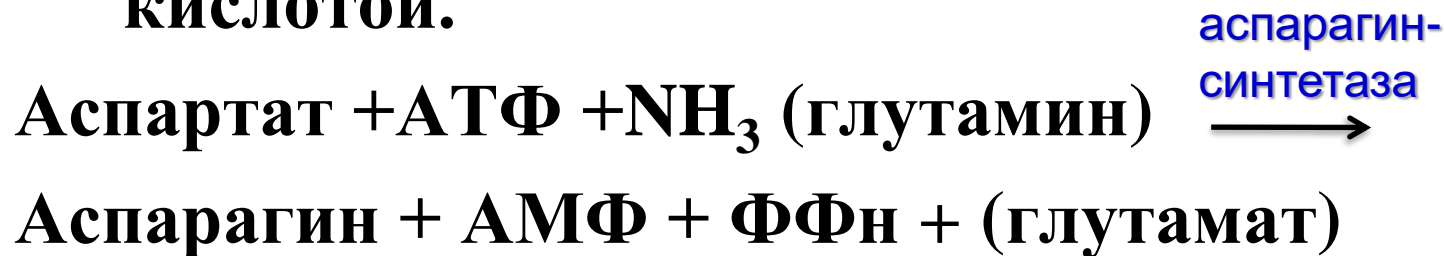


Обезвреживание аммиака

- 1. Основной реакцией** связывания аммиака, протекающей во всех тканях, является образование **глутамина**



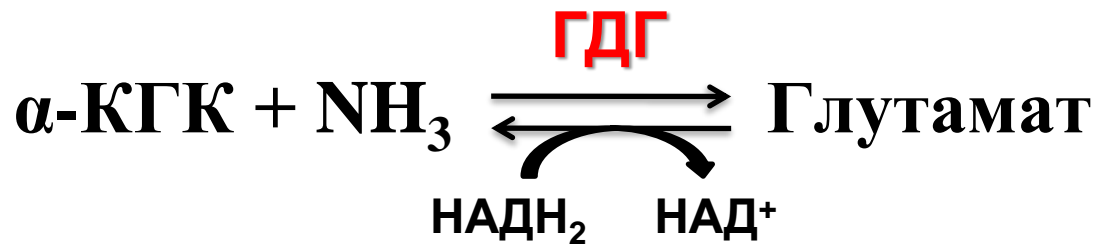
- 2. Похожая реакция** возможна и с аспарагиновой кислотой.



Обезвреживание аммиака

3. Восстановительное аминирование

α -кетоглутарата (головной мозг и др. ткани).



Этот путь протекает слабо.

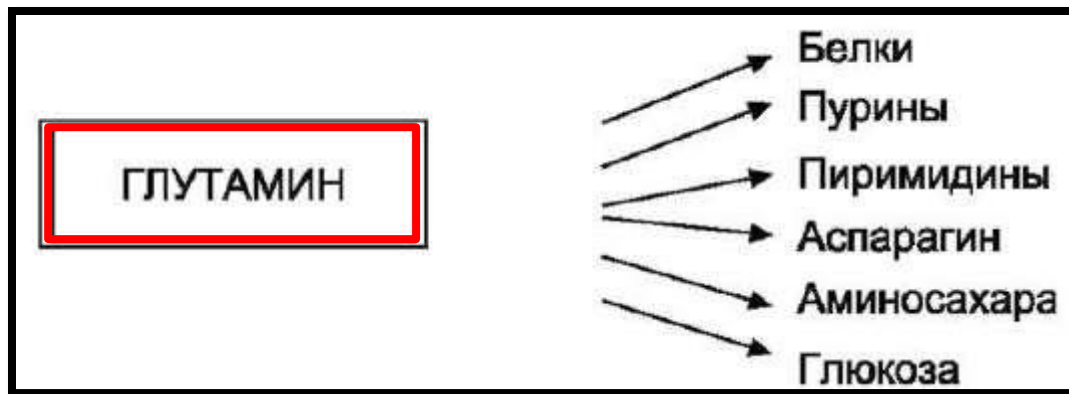
Обезвреживание аммиака

- ❑ Из мышц и кишечника избыток аммиака выводится в виде **аланина**.
- ❑ Мышцы выделяют особенно много аланина в силу их большей массы и интенсивного метаболизма при физической работе.
- ❑ Образовавшийся **аланин** поступает в печень, где дезаминируется. Выделенный **аммиак** обезвреживается, а **пируват** включается в глюконеогенез с образованием **глюкозы** (**глюкозо-аланиновый цикл**).

□ Основными тканями, поставщиками глутамина, являются мышцы, головной мозг, печень.

□ Глутамин используется во многих анаболических процессах.

Глутамин – основной донор азота в организме.



Пути использования глутамина в организме

Синтез мочевины (Орнитиновый цикл)



- ❑ Мочевина – основной конечный продукт азотистого обмена у человека (**85%** всего азота выводится из организма с мочевиной).
- ❑ Экскреция мочевины в норме составляет **25 гр.** в сутки.
- ❑ Мочевина в организме синтезируется **ТОЛЬКО В печени.**
- ❑ Поражение печени и нарушение синтеза мочевины приводят к повышению в крови и тканях аммиака и аминокислот (в первую очередь глутамина и аланина).

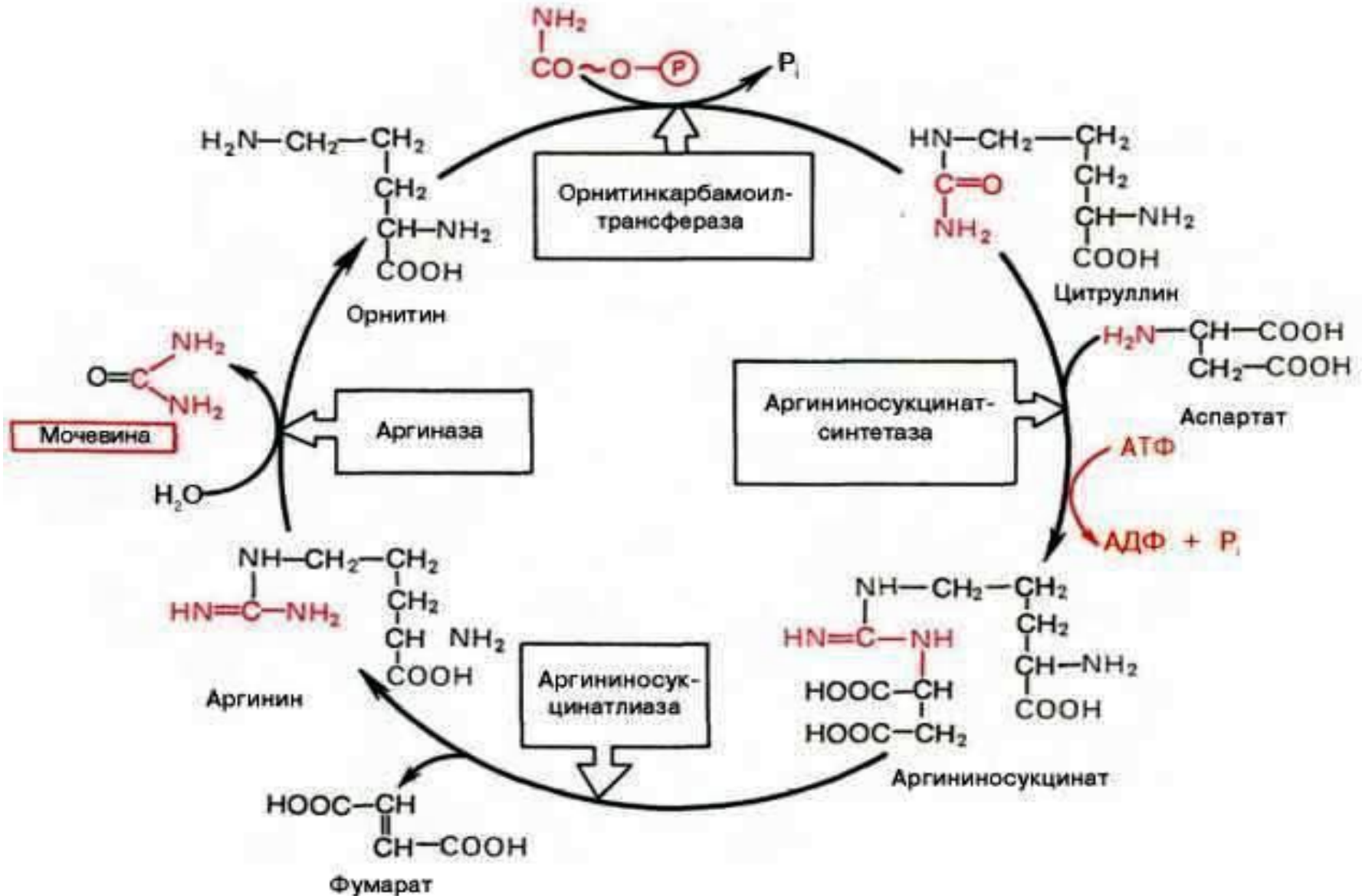
Синтез мочевины

- В 40-х годах 20 века немецкие биохимики **Ганс Кребс** и **Курт Гензелейт** установили, что синтез мочевины представляет собой циклический процесс.
- Он получил название **«орнитиновый цикл»** или **«цикл Кребса – Гензелейта»**.

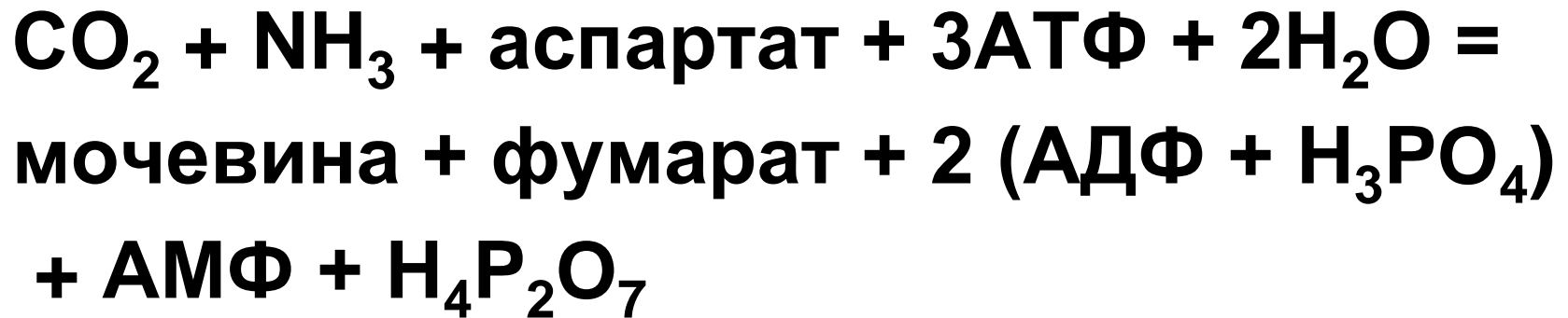


Ганс Кребс
1900 - 1981

Синтез мочевины



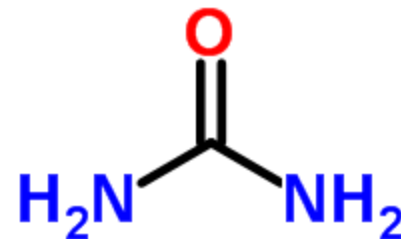
Суммарное уравнение синтеза мочевины



Энергетический баланс синтеза МОЧЕВИНЫ

- За каждый оборот орнитинового цикла расходуются **4 макроэргические связи 3 молекул АТФ.**
- Однако превращение аминокислот имеет пути компенсации энергозатрат:
 - При включении фумарата в ЦТК на стадии дегидрирования малата образуется **1 НАДН(Н⁺) (3АТФ)**
 - При окислительном дезаминировании глутамата образуется **1 НАДН(Н⁺) (3 АТФ).**

Синтез мочевины



Полный набор ферментов орнитинового цикла есть **только в печени**.

Отдельные ферменты орнитинового цикла обнаружены и в других органах:

почки – аргининосукцинатсинтетаза

аргининосукцинатлиаза

энтероциты – карбамоилфосфатсинтетаза

Происхождение атомов азота в мочеvine

- один атом азота имеет своим источником свободный аммиак (через карбамоил фосфат)
- второй атом азота поступает из аспартата

Биологическая роль орнитинового цикла



1. Предотвращение накопления токсических продуктов, главным образом аммиака.
 2. Синтез аргинина и пополнение его фонда в организме.
- Эффективность работы орнитинового цикла в нормальных условиях составляет **60%** его мощности.

Запас мощности необходим для избежания **гипераммониемии** при изменениях количества белка в пище.

Увеличение скорости синтеза мочевины происходит при:

- длительной физической работе
- длительном голодании (распад тканевых белков)
- сахарном диабете
- паталогических состояниях, сопровождающихся интенсивным распадом тканевых белков



Гипераммониемия



- ❑ Нарушение реакций обезвреживания аммиака приводит к повышению его содержания в крови – **гипераммониемии**.
- ❑ Причинами гипераммониемии могут выступать как генетические дефекты ферментов орнитинового цикла в печени, так и вторичные поражения печени в результате цирроза, гепатита и других заболеваний.
- ❑ Известны **5** наследственных заболеваний, обусловленных дефектом **5** ферментов орнитинового цикла.

Заболевания	Фермент	Метаболиты	
		кровь	моча
Гипераммониемия I типа	Карбамоилфосфат- синтетаза	Глутамин Аланин NH ₃	Оротат
Гипераммониемия II типа	Орнитинкарбамоил- трансфераза	Глутамин Аланин NH ₃	Оротат
Цитруллинемия	Аргининосукцинат- синтетаза	Цитруллин NH ₃	Цитруллин
Аргининосукцинат- урия	Аргининосукцинат- лиаза	Аргинино- сукцинат NH ₃	Аргинино- сукцинат Глутамин Ала, Лиз
Гипераргиниемия	Аргиназа	Аргинин NH ₃	Аргинин Лизин Орнитин

- ❑ Все нарушения орнитинового цикла приводят к значительному повышению в крови концентрации **аммиака, глутамина и аланина**.
- ❑ Все симптомы **гипераммониемии** – результат действия аммиака на ЦНС.
- ❑ Клинические симптомы **гипераммониемии**:
 - тошнота, повторяющаяся рвота
 - головокружение, судороги
 - потеря сознания
 - умственная отсталость
- ❑ Лечение **гипераммониемии**
 - малобелковая диета
 - введение в рацион кетоаналогов АК

Спасибо за внимание!

