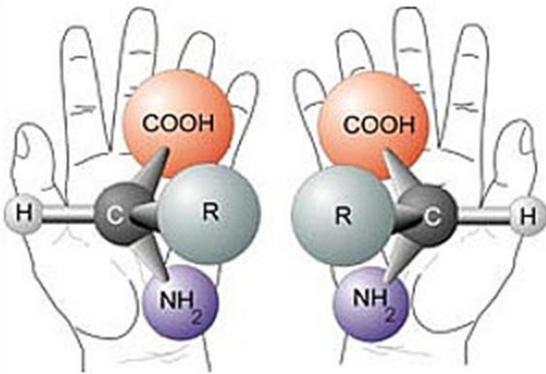


# Декарбоксилирование аминокислот. Биосинтез МОЧЕВИНЫ

## Аминокислоты-II

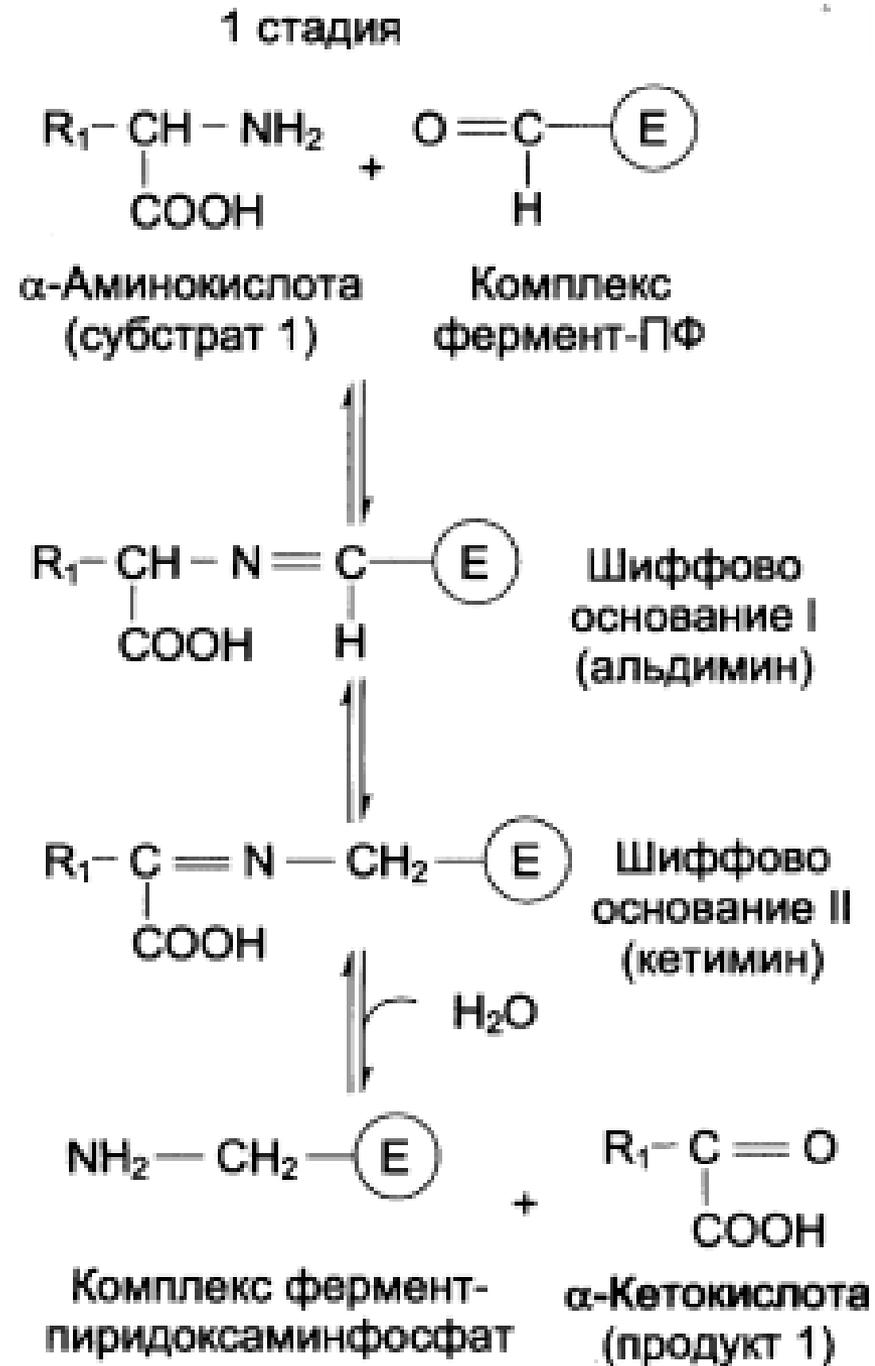


**Зав. кафедрой биохимии  
профессор В.В. Лелевич**

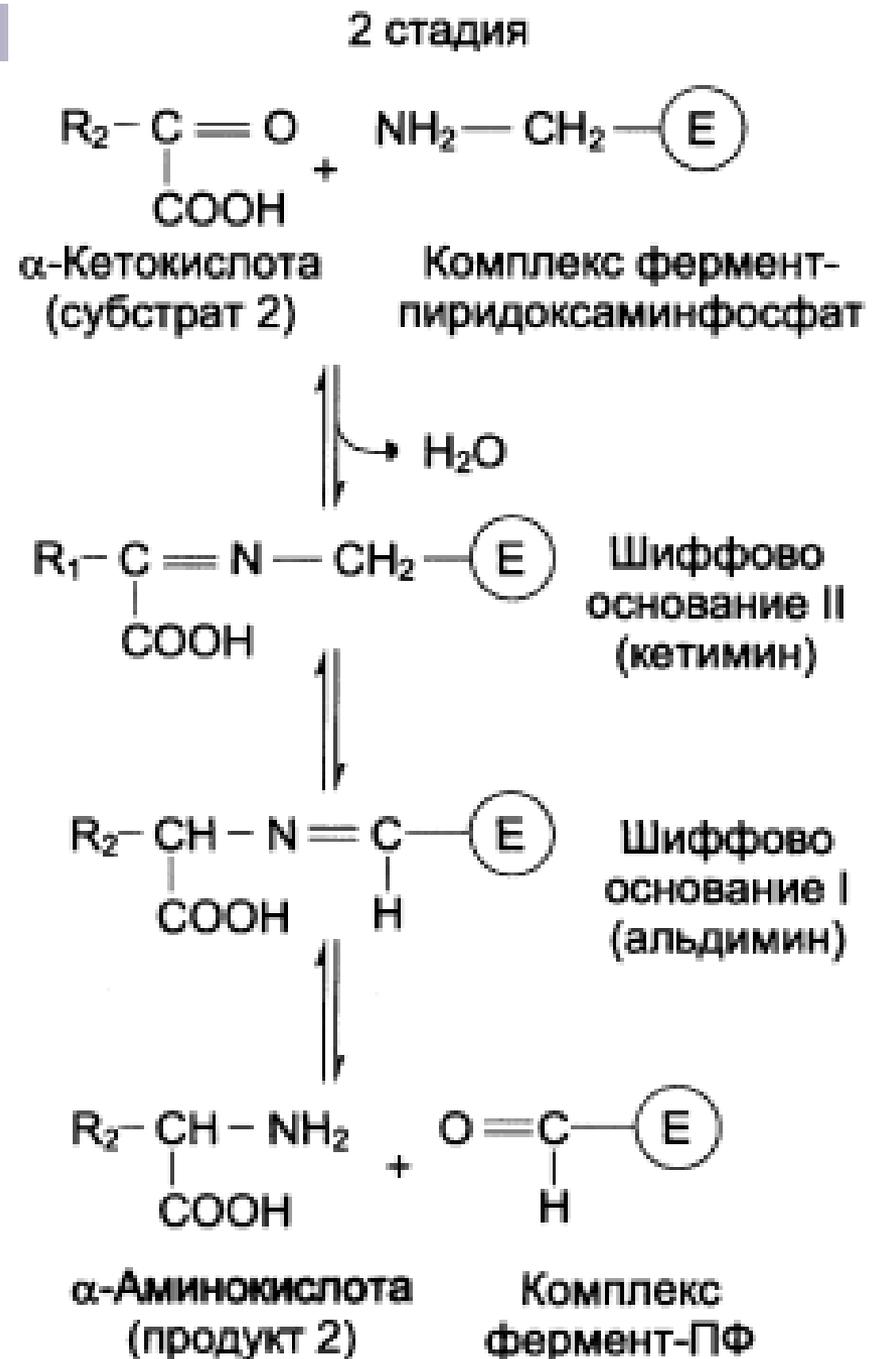
**Трансаминирование** – реакции переноса  $\alpha$ -аминогруппы аминокислоты на  $\alpha$ -кетокислоту без промежуточного образования аммиака.



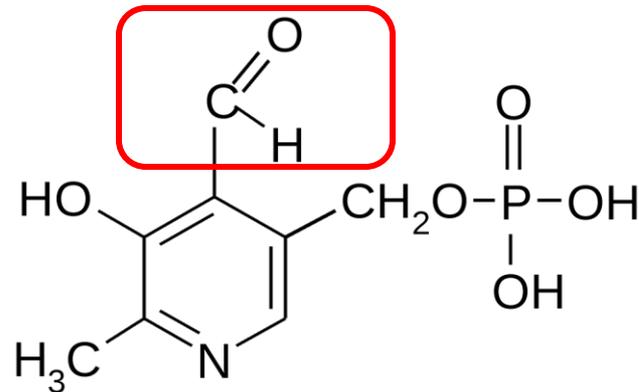
# Механизм трансамини- рования



# Механизм трансамини- рования



□ **ПАЛФ** – пиридоксальфосфат (производное витамина В<sub>6</sub>).



- 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.





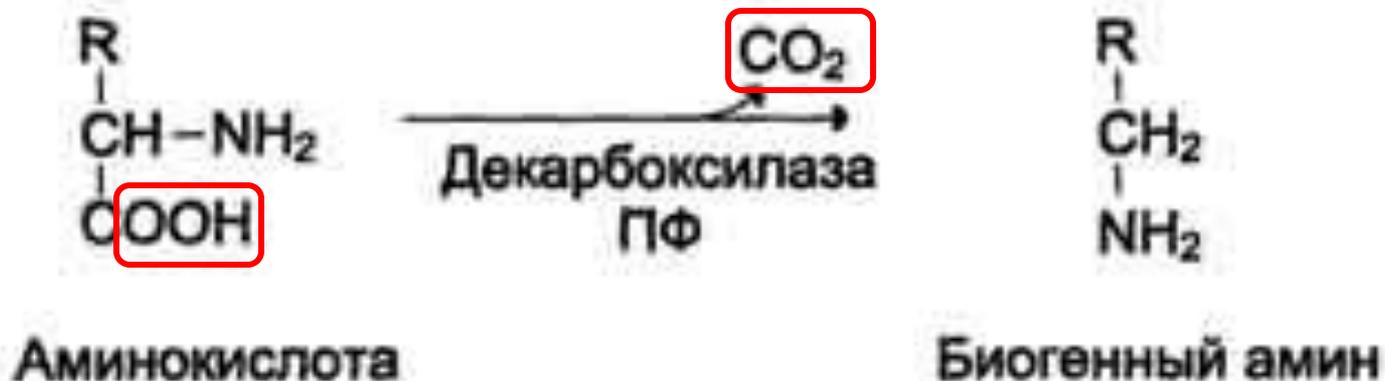
- **АСТ** – наибольшая активность обнаружена в **миокарде**, затем в порядке убывания в печени, скелетных мышцах, головном мозге, почках. Активность АСТ в миокарде в 10 000 раз выше, чем в сыворотке крови.
- **Коэффициент де Ритиса** – соотношение активностей АСТ/АЛТ. В норме этот коэффициент равен 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

**Декарбоксилирование** аминокислот – отщепление карбоксильной группы в виде  $\text{CO}_2$ .

- Реакции декарбоксилирования являются необратимыми.
- Они катализируются **декарбоксилазами аминокислот**.
- Коферментом декарбоксилаз является пиридоксальфосфат, производное витамина **B<sub>6</sub>**.

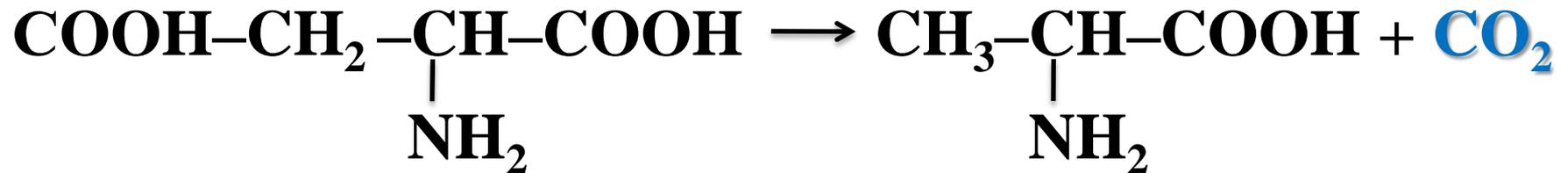
# Различают **4** типа декарбоксилирования.

1.  **$\alpha$  – декарбоксилирование** (характерно для животных тканей).



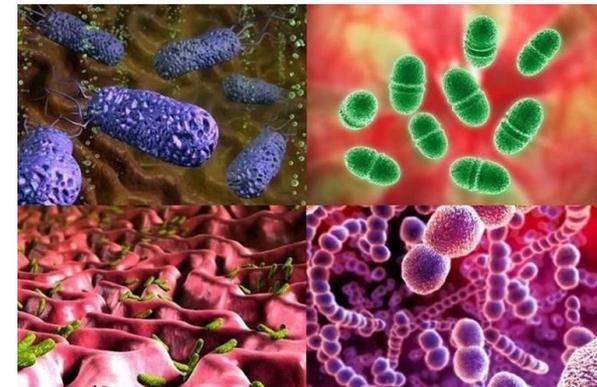
Биогенные амины могут выполнять функцию нейромедиаторов (**серотонин, дофамин, ГАМК**), гормонов (**адреналин, норадреналин**), регуляторов местного действия (**гистамин, карнозин, спермин** и др.)

## 2. $\omega$ -декарбоксилирование (свойственно микроорганизмам).

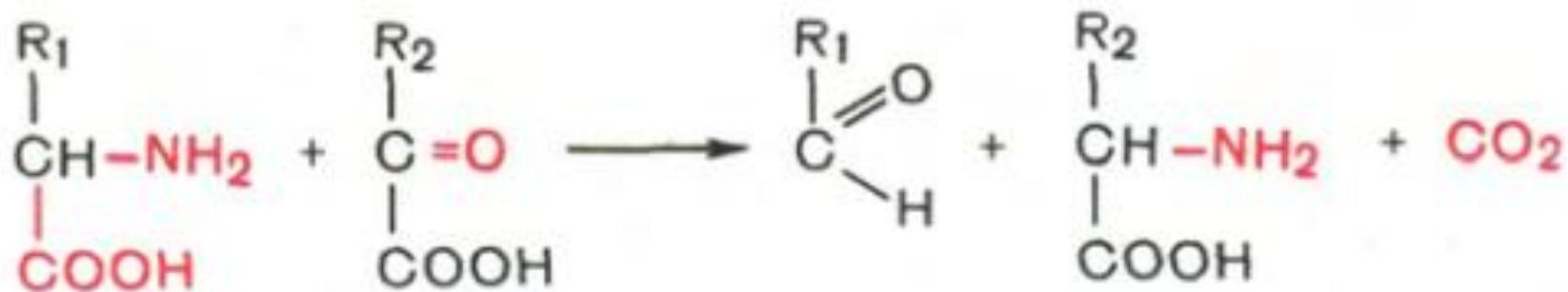


**Аспартат**

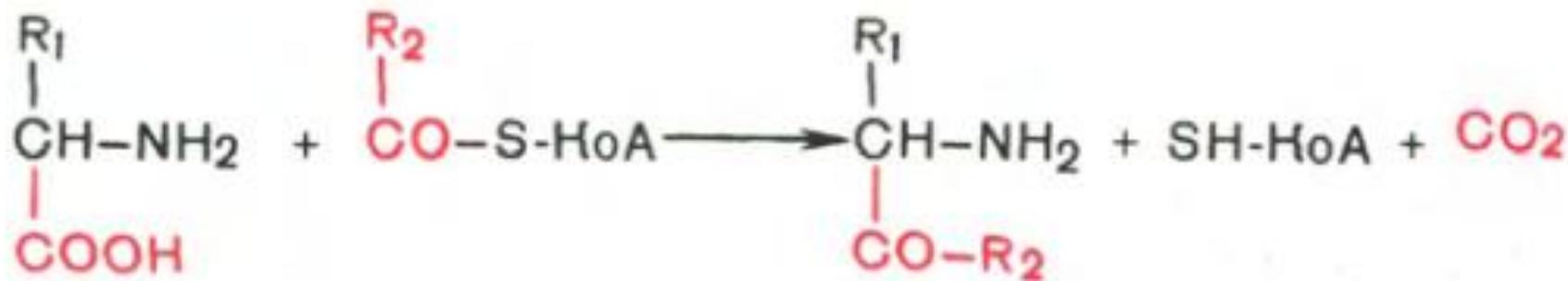
**Аланин**



### 3. Декарбокслирование, 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**

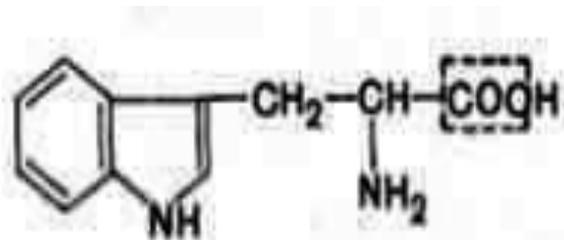
**Триптофан** → **Триптамин**

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

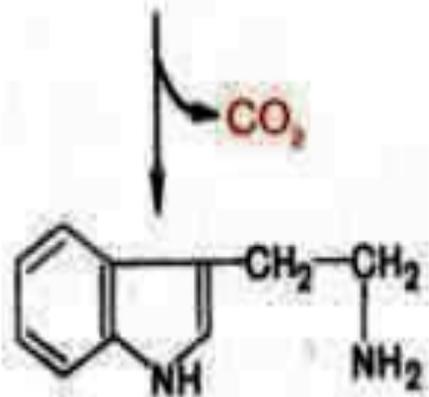
**Глутамат** → **ГАМК**

**Гистидин** → **Гистамин**

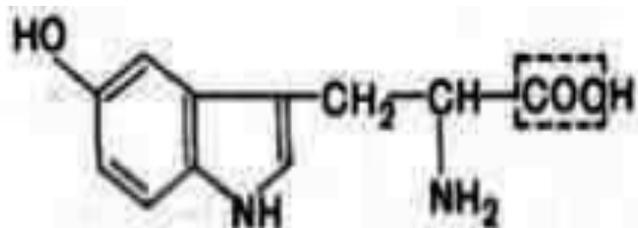
# Образование биогенных аминов



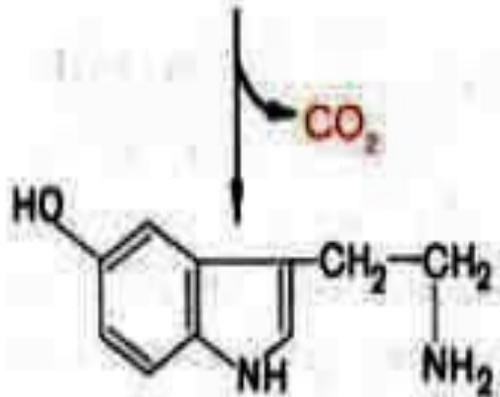
Триптофан



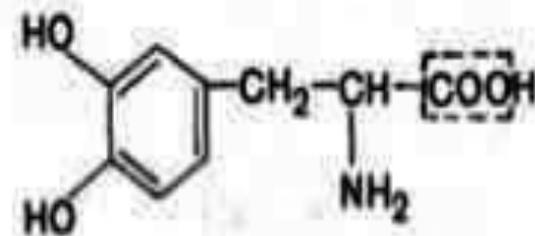
Триптамин



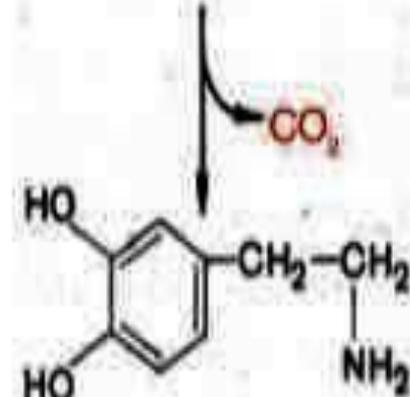
5-Окситриптофан



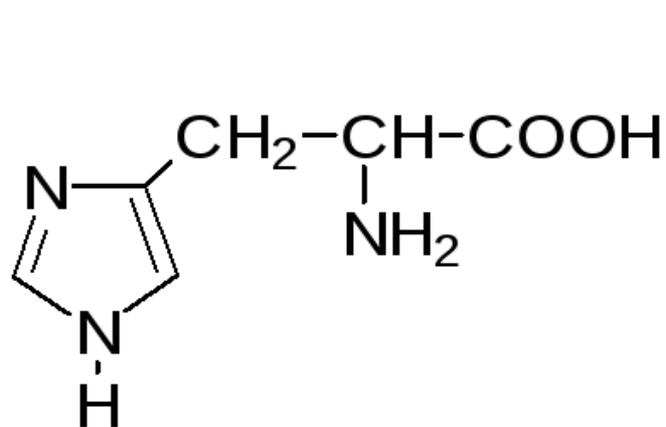
Серотонин



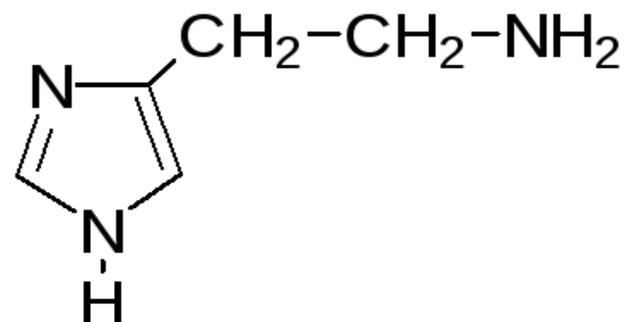
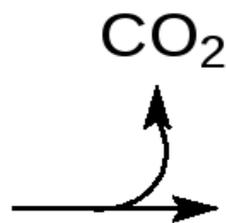
3,4-Дигидроксифенилаланин (ДОФА)



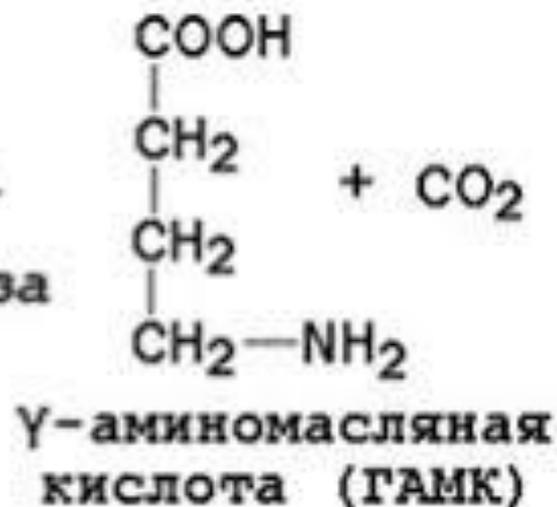
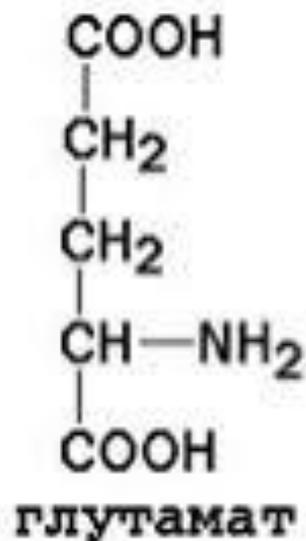
Дофамин



ГИСТИДИН



ГИСТАМИН



# Катаболизм биогенных аминов



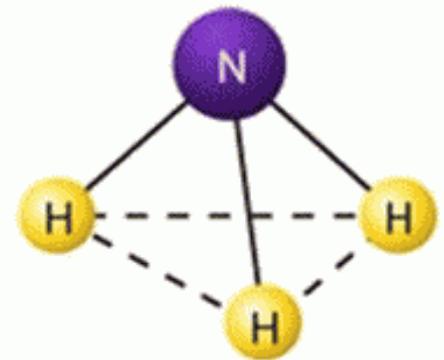
- **Моноаминооксидаза (MAO)** – **ФАД**-содержащий фермент, локализуется преимущественно в митохондриях.
- Играет очень важную роль в организме, регулируя скорость распада биогенных аминов.
- Ингибиторы MAO являются лекарственными препаратами:

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>
<b>Аминокислоты</b>	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
<b>Биогенные амины</b>	Окислительное дезаминирование (путь инактивации биогенных аминов)	Аминооксидазы, FAD	Все ткани
<b>АМФ</b>	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

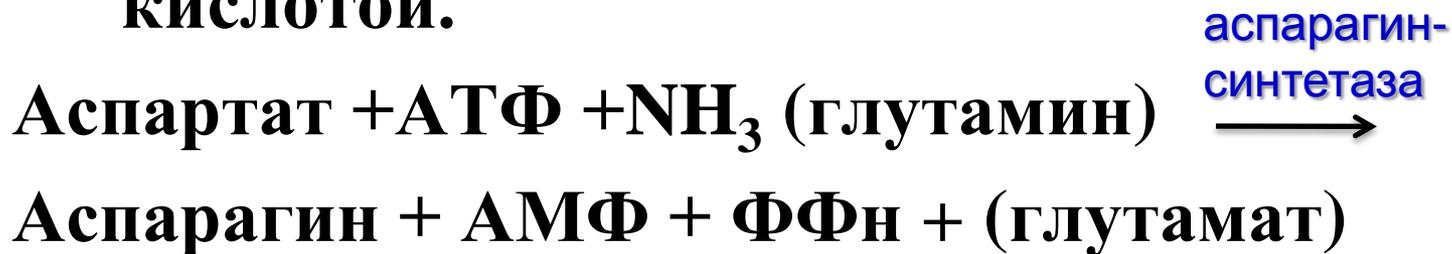


# Обезвреживание аммиака

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

$\alpha$ -кетоглутарата (головной мозг и др. ткани).



Этот путь протекает слабо.

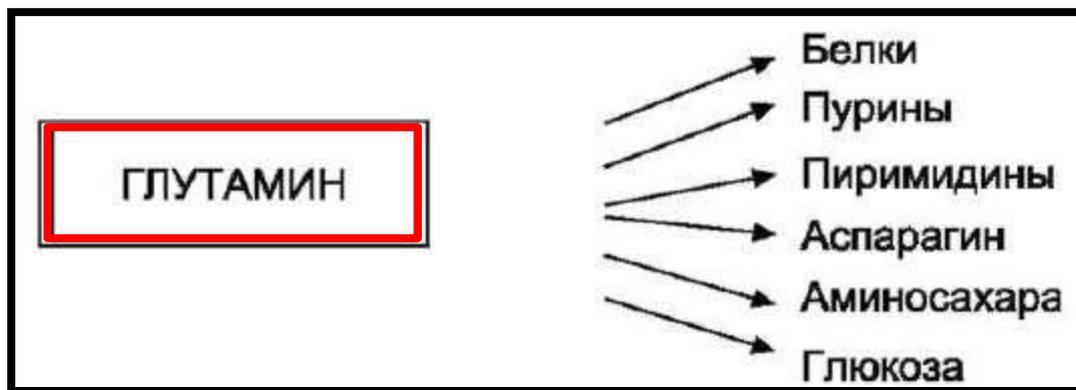
# Обезвреживание аммиака

- 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).

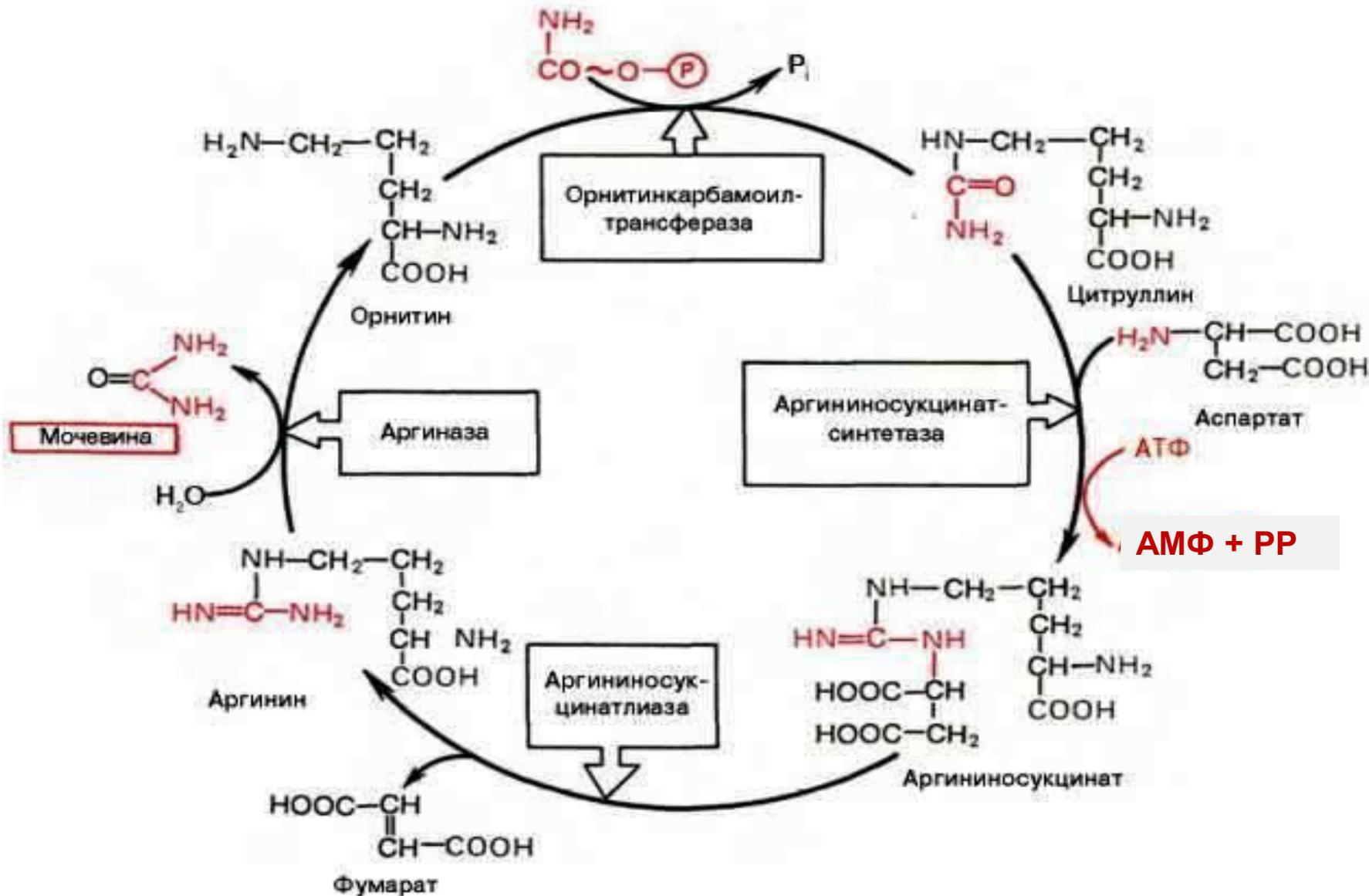
# Синтез мочевины

- 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»**.

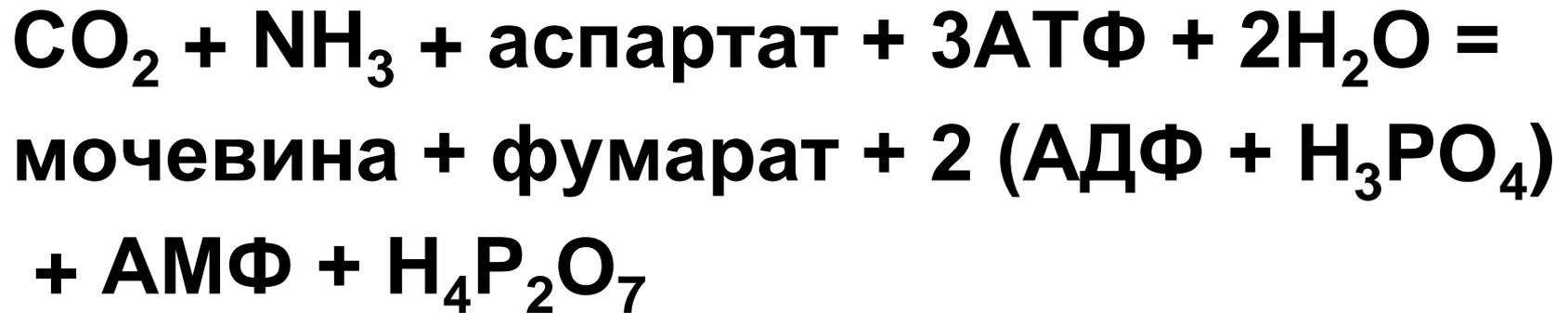


**Ганс Кребс**  
**1900 - 1981**

# 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<sup>+</sup>) (3АТФ)**
  - При окислительном дезаминировании глутамата образуется **1 НАДН(Н<sup>+</sup>) (3 АТФ).**



# 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 <sub>3</sub>	Оротат
Гипераммониемия II типа	Орнитинкарбамоил-трансфераза	Глутамин Аланин NH <sub>3</sub>	Оротат
Цитруллинемия	Аргининосукцинат-синтетаза	Цитруллин NH <sub>3</sub>	Цитруллин
Аргининосукцинат-урия	Аргининосукцинат-лиаза	Аргинино-сукцинат NH <sub>3</sub>	Аргинино-сукцинат Глутамин Ала, Лиз
Гипераргиниемия	Аргиназа	Аргинин NH <sub>3</sub>	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!**

