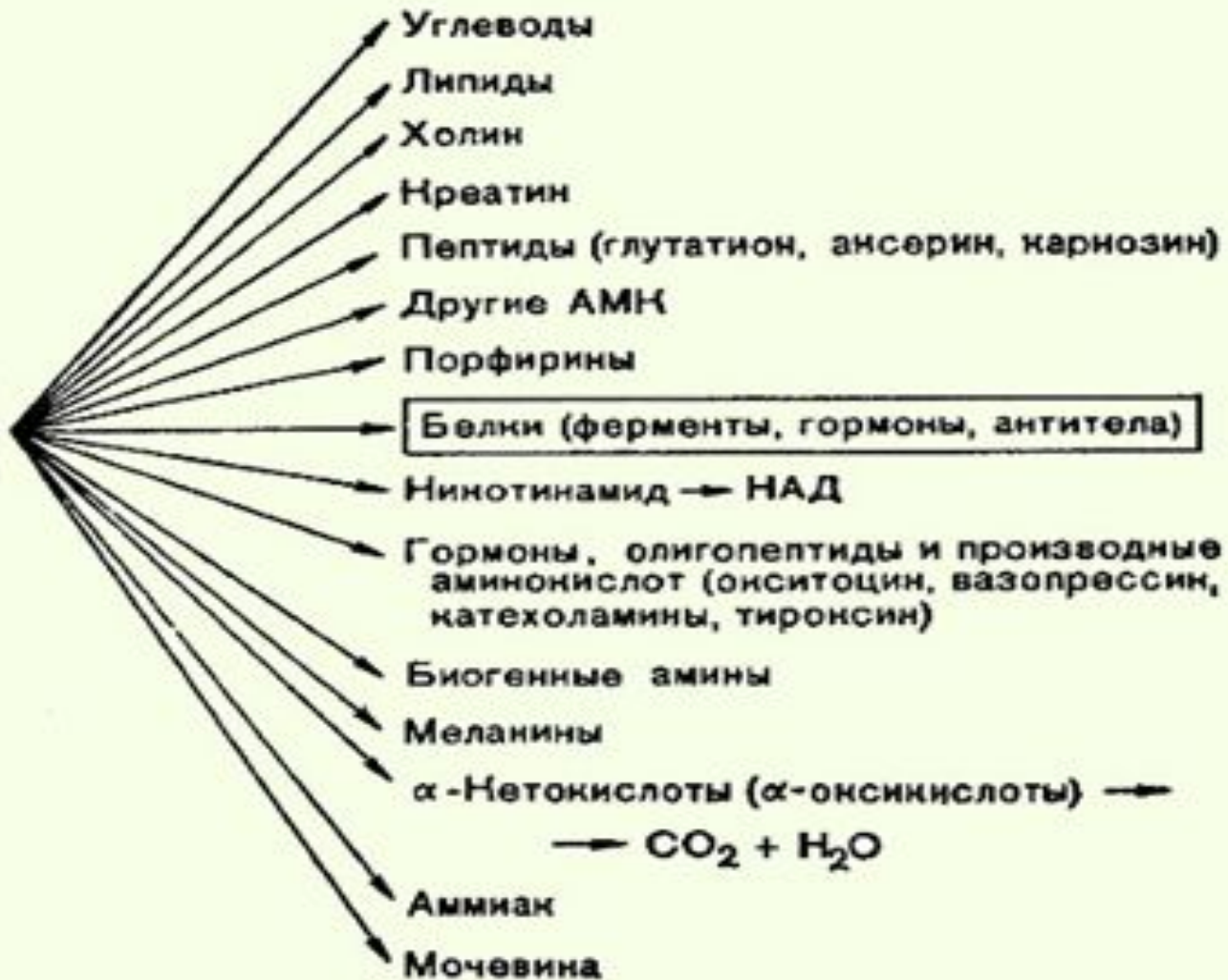


Лекция

Обмен белков.

Использование аминокислот
в организме человека

Амино-
кислоты



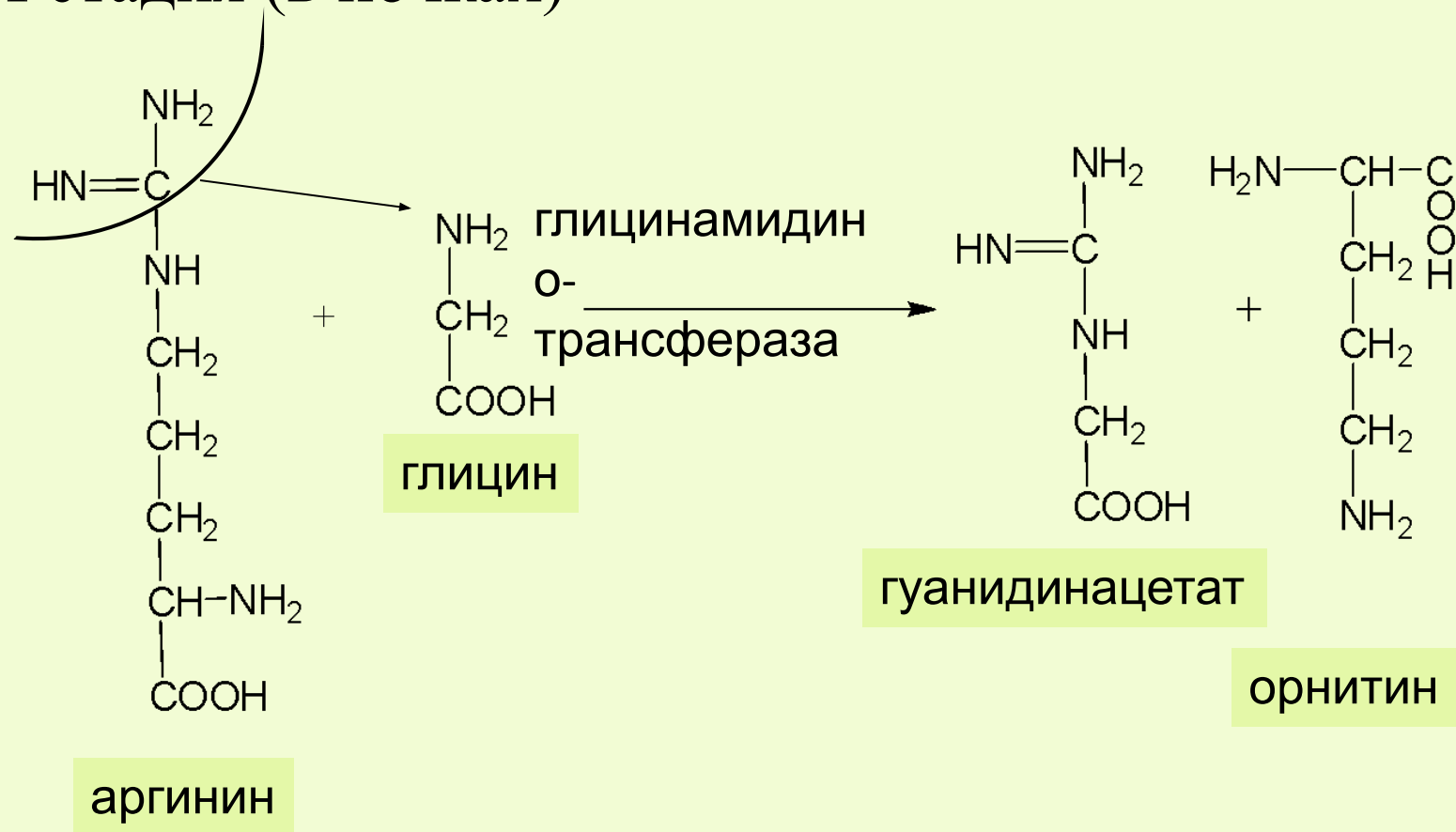
Судьба всосавшихся аминокислот

- 1) используются на биосинтез белков
- 2) превращаются в липиды, углеводы
- 3) окисляются до конечных продуктов
- 4) используются на синтез N-содержащих небелковых соединений:
 - азотистых оснований (пуриновых, пиримидиновых)
 - гормонов (катехоламины, йодтиронины)
 - пептидов -глутатион (γ -глутамилцистенилглицин, незамеченный в организме герой)
 - креатина

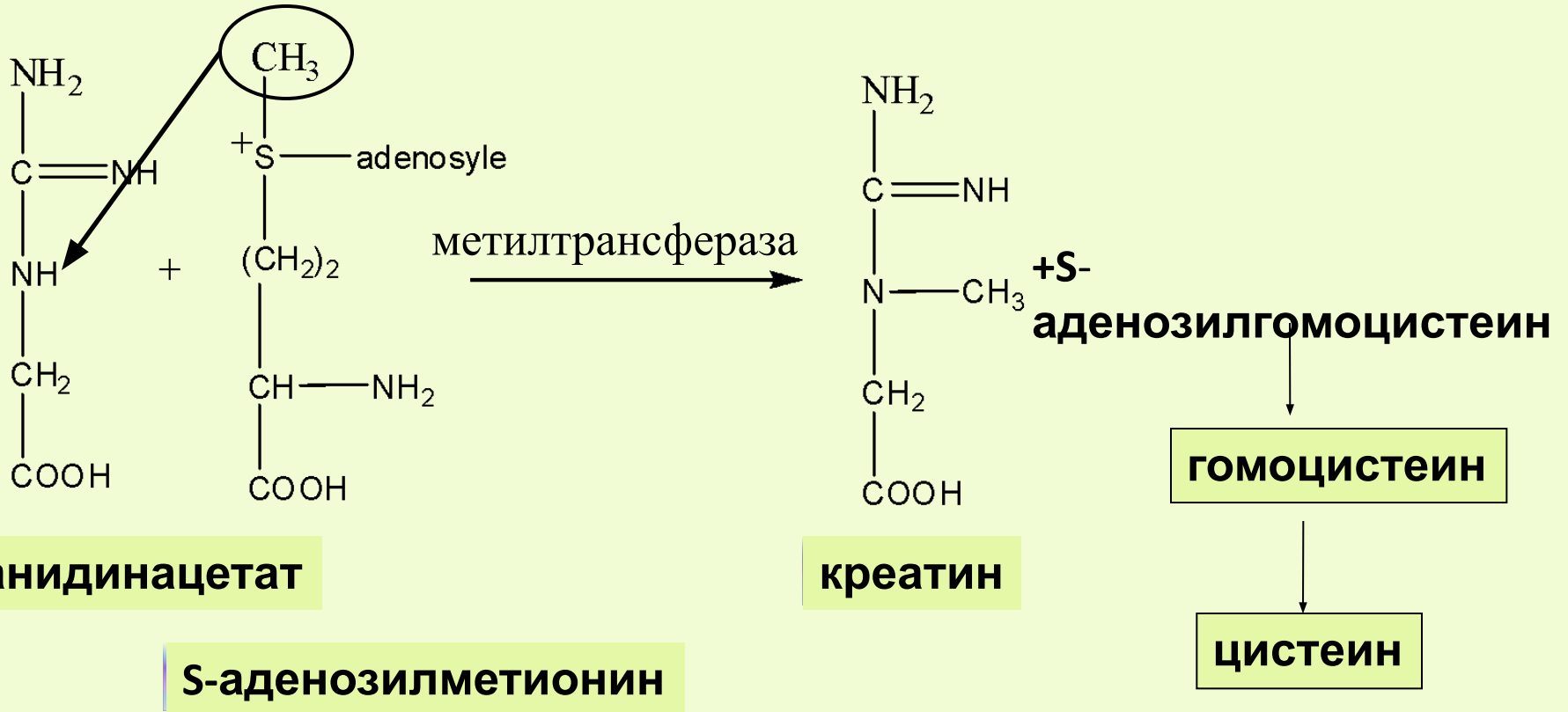
Синтез креатина

Состоит из 2 стадий, используются 3 аминокислоты
(аргинин, глицин, метионин)

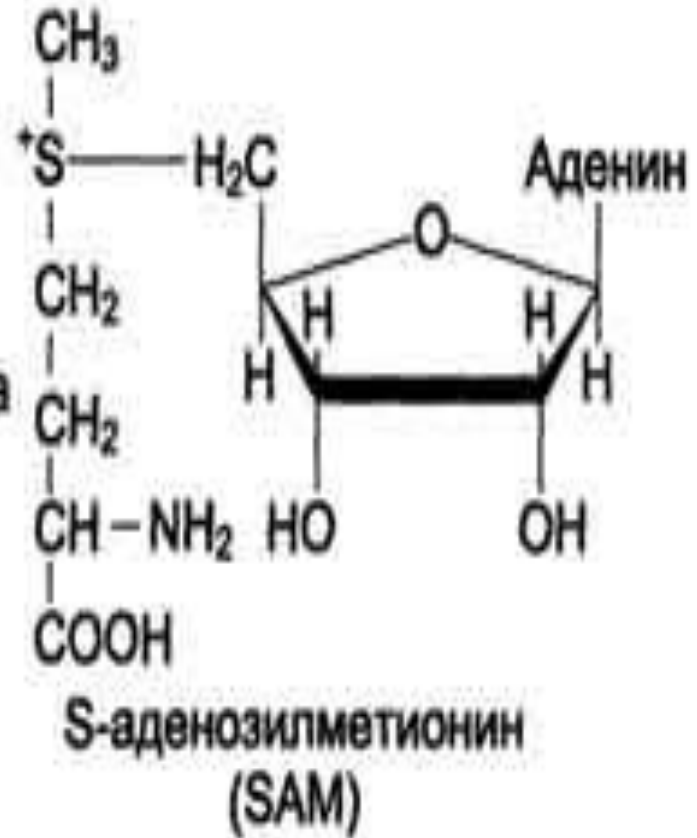
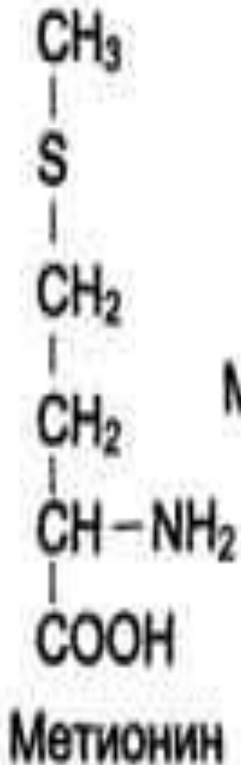
I стадия (в почках)



II стадия (в печени)



SAM- S-аденозилметионин



SAM - S-аденозилметионин

Это **активный метионин**, который является донором метильных групп в синтезе различных соединений- креатина, холина и др. Он образуется в процессе АТФ-зависимой реакции , катализируемой метионинаденозил-трансферазой. Метильная группа SAM активируется, т.к. находится под действием положительно заряженной серы и легко транспортируется на гуанидинацетат, образуя в данном случае креатин.

Синтез креатина

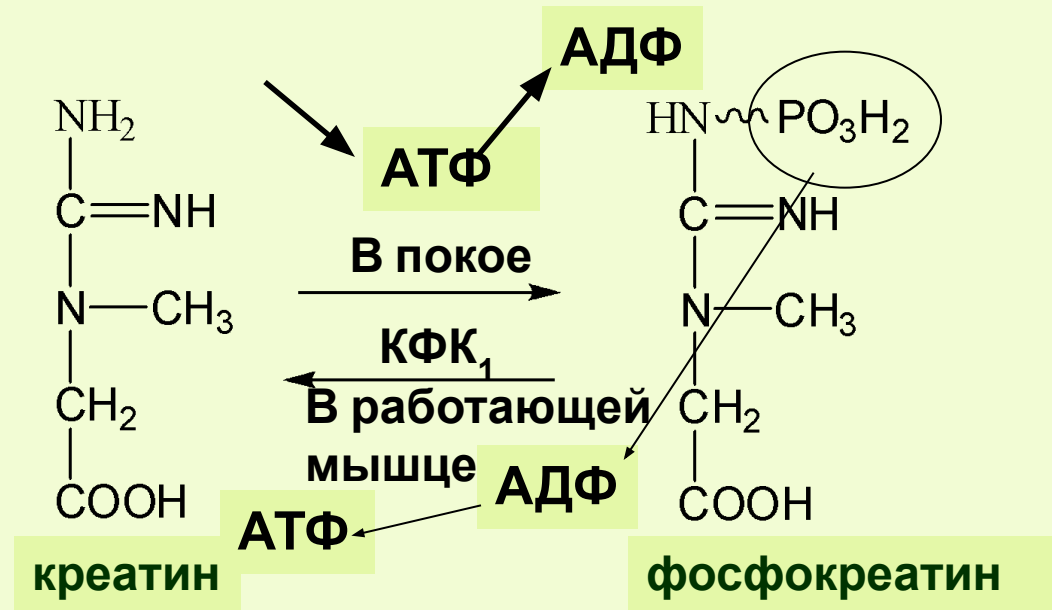
Миоциты скелетных мышц получают АТФ для мышечного сокращения аэробным путем в дыхательной цепи митохондрий.

При большой нагрузке используется мышечный гликоген с образованием лактата, **фосфокреатин**. При малой нагрузке или **отдыхе** – жирные кислоты и кетоновые тела.

Сердечная мышца, находящаяся в цикле **сокращения-расслабления** использует свободные жирные кислоты, глюкозу, кетоновые тела и **фосфокреатин**.

Биологическая роль креатина

В мышечной ткани, серд. мышце и клетках мозга образуется фосфокреатин



КФК – креатинфосфокиназа

3 изофермента:

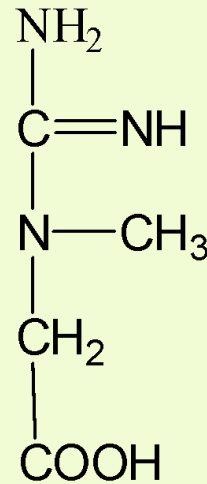
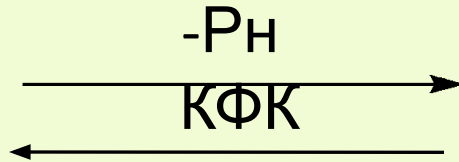
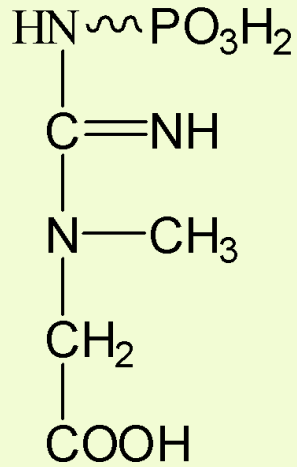
КФК_1 -ММ – в мышечной ткани

КФК_2 -МВ – в сердечной мышце

КФК_3 -ВВ – в головном мозге

фосфокреатин

- Относится к группе фосфагенов – соединений, резервирующих высокоэнергетические фосфаты. Они поддерживают в мышцах, сердечной мышце, мозговой ткани необходимую для функционирования концентрацию АТФ. При накоплении АТФ (в покое) реакция идет – в сторону образования фосфокреатина. В период работы- в обратном направлении. В результате фосфокреатин выступает как форма хранения высокоэнергетического фосфата.



креатин

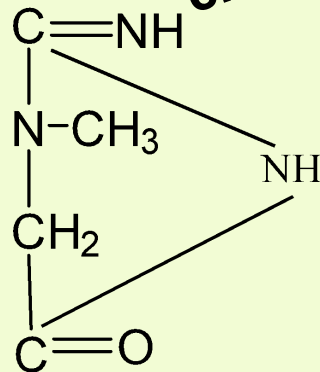
фосфокреатин

$-\text{P}_\text{H}$

1

2

$-\text{HON}$
(2%, спонтанно)



креатинин

**Выводит
ся
с мочой**

Содержание креатина

В плазме крови

15,25 – 76,25 мкмоль/л (0,15 – 0,76 мМ)

При повышении более 122 мкмоль/л креатин выделяется с мочой

Креатинин в плазме крови

60 – 132 мкмоль/л (0,06 – 0,13 мМ)

Креатинин в моче

4,4 – 17,7 ммоль/сут (0,5 – 2,0 г/сут)

Повышение креатина наблюдается при параличах, мышечных дистрофиях, миопатиях.

При этом наблюдается нарушение образования **фосфокреатина**, что ведет к повышению креатина, избыток которого выводится с мочой - **кретинурия**.

При этом происходит уменьшение образования креатинина.

В норме **креатин** выделяется с мочой у беременных женщин, а также у детей.

Выделение **креатинина** с мочой для каждого человека поддерживается на **постоянном уровне**

и зависит от мышечной массы.

Диагностическое значение имеет измерение **почечного клиренса креатинина**, т.к. оно соответствует скорости клубочковой фильтрации

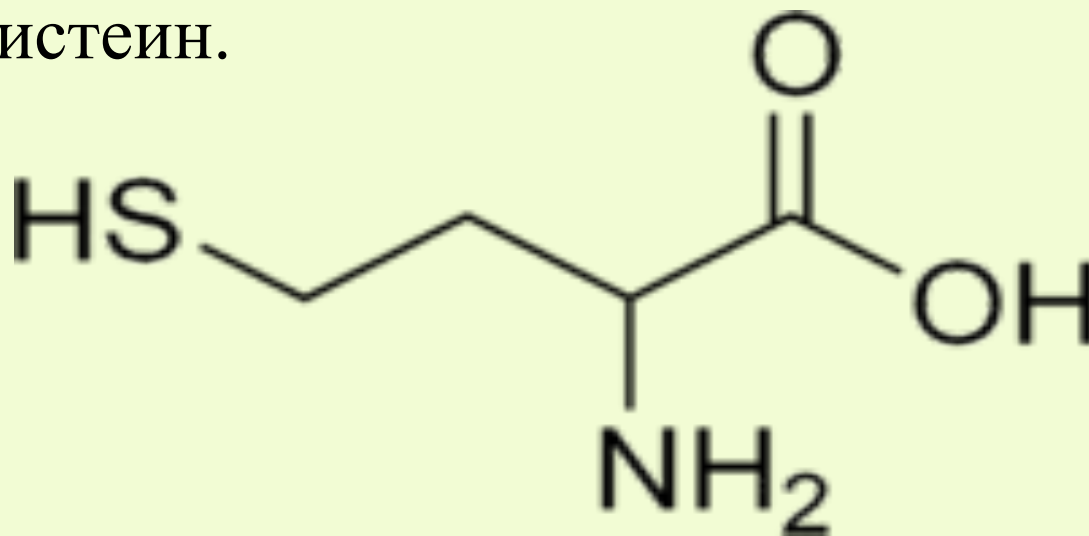
Креатинин является беспороговым веществом, т.е. он не подвергается реабсорбции.

При заболеваниях почек , сопровождающихся нарушением выделительной функции почек, выделение **креатинина** уменьшается, а его содержание в крови - повышается.

ГОМОЦИСТЕИН

В процессе синтеза креатина образуется **гомоцистеин -21-я аминокислота**, не участвующая в синтезе белков. В сутки образуется около 15 мг гомоцистеина.

Гомоцистеин является гомологом цистеина – имеет на одну группу CH_2 в радикале больше, чем цистеин.



ГОМОЦИСТЕИН

Повышение ГЦ вызывает повреждение стенки сосудов – «царапание» (**не ХС!**). Организм устраняет их путем образования тромбов , а затем « заклеивает» их бляшками ХС.

Снижение ГЦ возможно тремя путями:

- 1). Путем применения бетаина (триметилглцина), который отдает одну метильную группу на ГЦ с превращением его в полезный метионин.

ГОМОЦИСТЕИН

- Бетаин –триметилглицин (в переводе свекла) может функционировать как альтернативный донор метильных групп в превращении гомоцистеина в метионин. Благодаря этому, бетаин может замещать дефекты в реакциях метилирования, вызванные нарушением функционирования фолатного цикла и недостатком вит B_{12} .

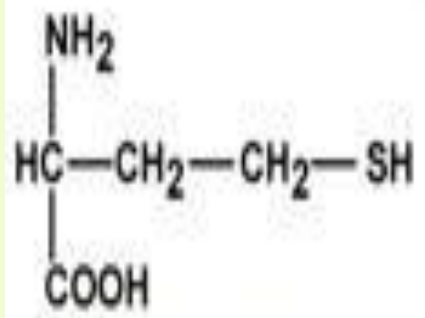
ГОМОЦИСТЕИН

B_{12}

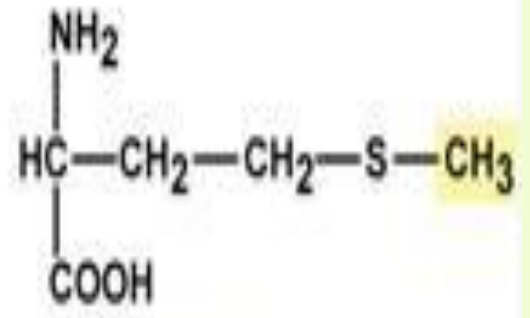
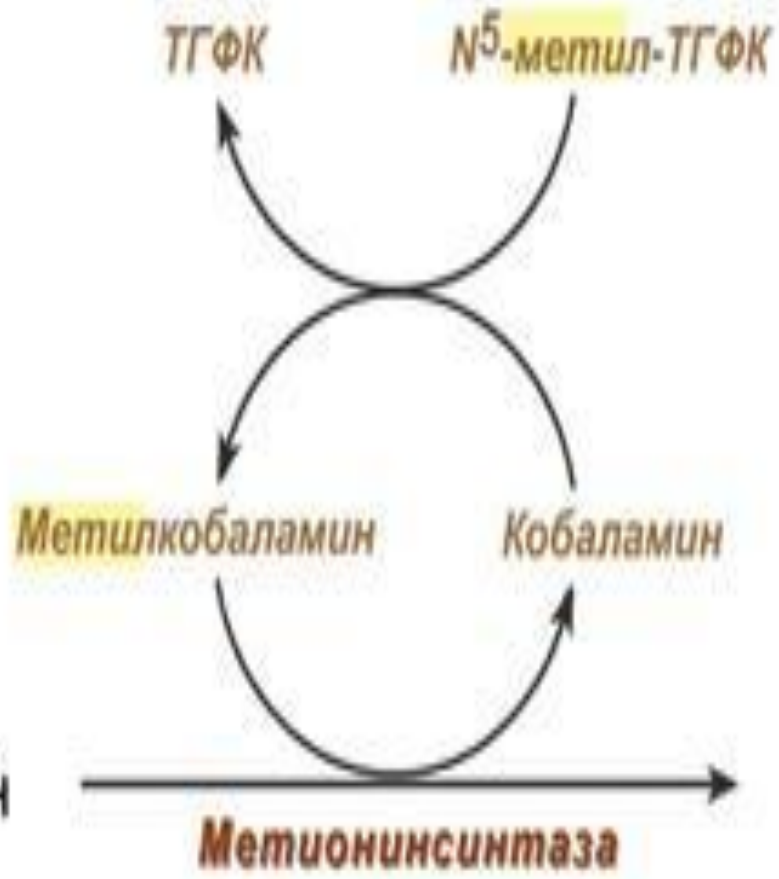
ВИТ B_6

метионин **2)**

3) цистеин → таурин (парн. желчные к-ты)



Гомоцистеин



Метионин

Повышение гомоцистеина отмечается:

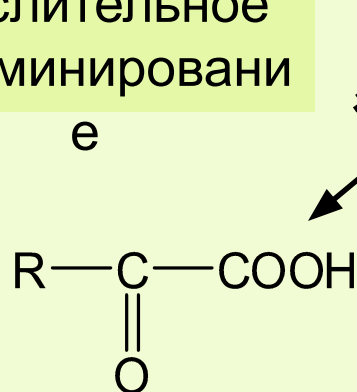
1. При **гиповитаминозах витаминов группы В, вит. В₁₂, заболеваниях почек**
При повышении гомоцистеина наблюдаются :
тромбозы, слабоумие (б-нь Альцгеймера),
атеросклероз, ИБС, повышение уровня
холестерина
Содержание гомоцистеина в крови в норме — **9,7 мг%**,
при атеросклерозе - **11,7 мг%**

Превращения аминокислот в тканях

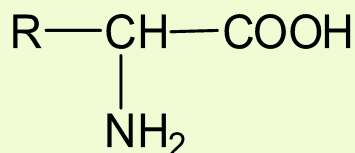
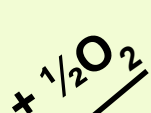
1) Дезаминирование

2) Декарбоксилирование

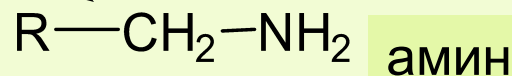
окислительное
дезаминировани
е



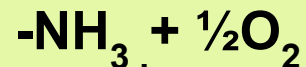
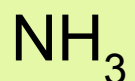
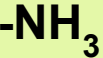
α-кетокислота



декарбоксилировани

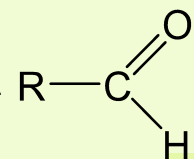


амин



окислительное

дезаминировани



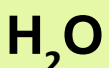
альдегид

жирная кислота

β-окисление

АцКоА

ЦТК

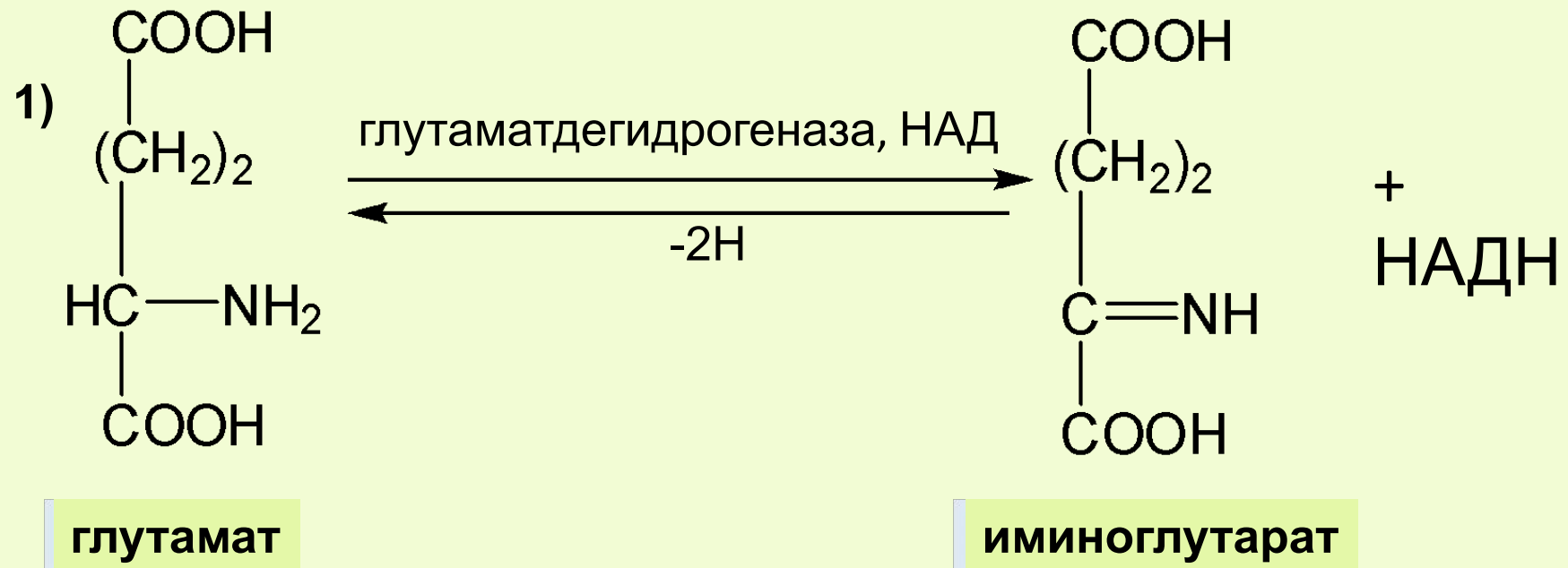


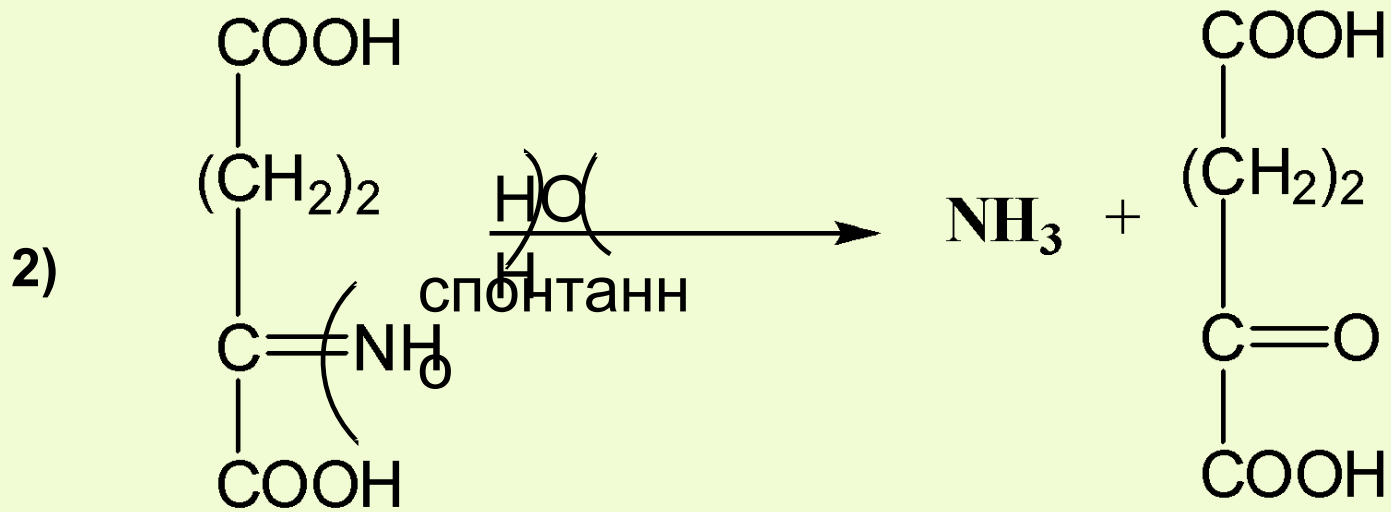
АТФ

Окислительное дезаминирование

В тканях при физиологическом рН наиболее активен фермент глутаматдегидрогеназа (L-оксидаза глутамата), коферментом которого является НАД (НАДФ)

Реакция идет в 2 стадии:





иминоглутарат

α-кетоглутарат

Это прямое окислительное дезаминирование глутамата

При pH 7,3 активна только глутаматдегидрогеназа

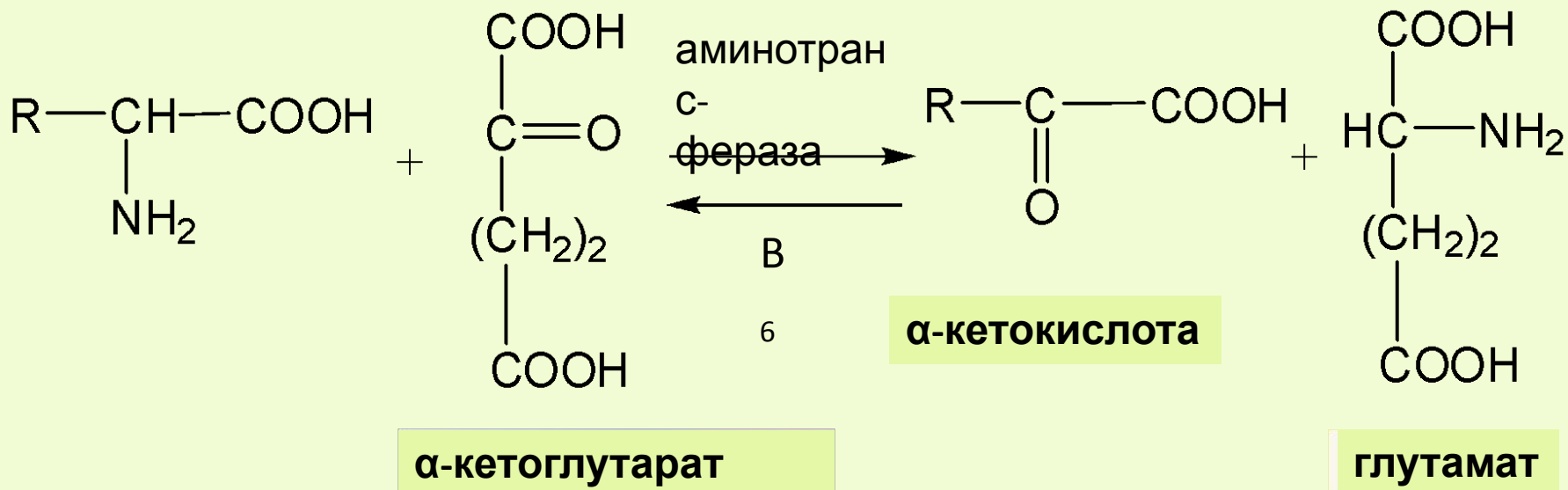
L-оксидазы других аминокислот активны при pH=10

Непрямое дезаминирование

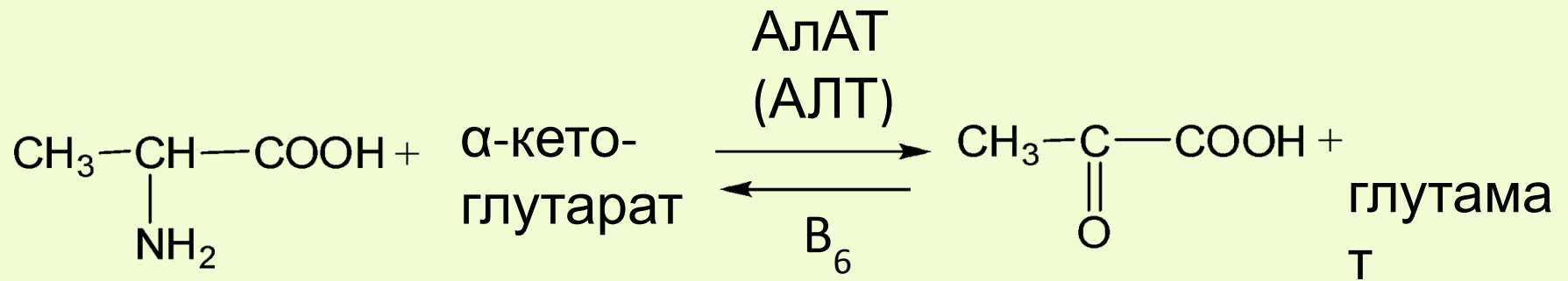
1) Трансаминирование

2) Окислительное дезаминирование глутамата

Трансаминирование

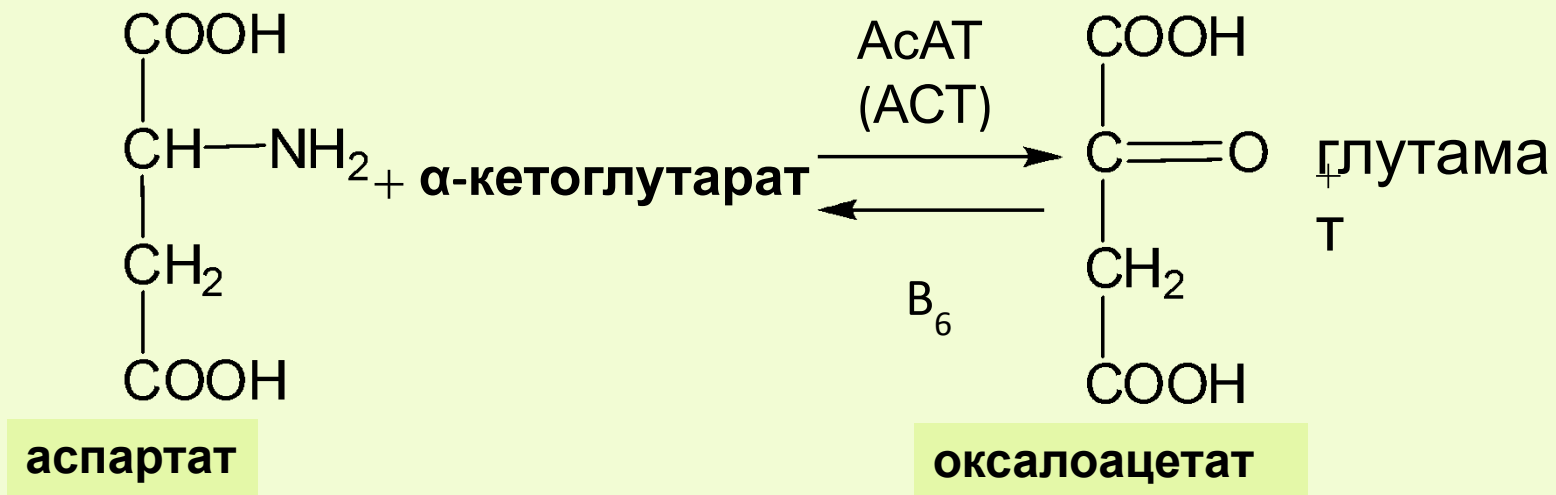


АМИНОТРАНСФЕРАЗЫ ОБЛАДАЮТ СУБСТРАТНОЙ СПЕЦИФИЧНОСТЬЮ



алани
н

**По обратной реакции ГПТ –
глутамат-пируват-
трансферазы**

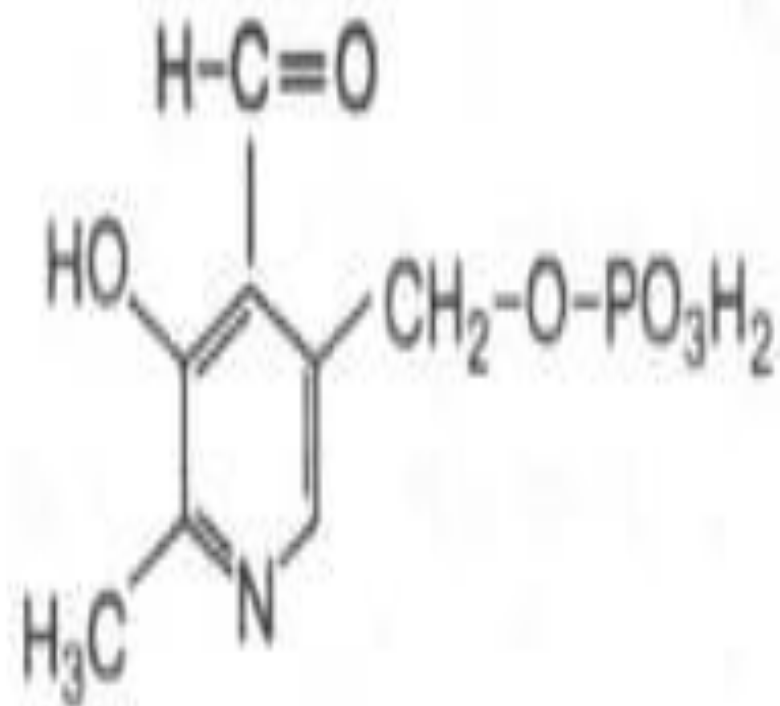


По обратной реакции ГОТ –
 глутамат-оксалоацетат-
 трансфераза

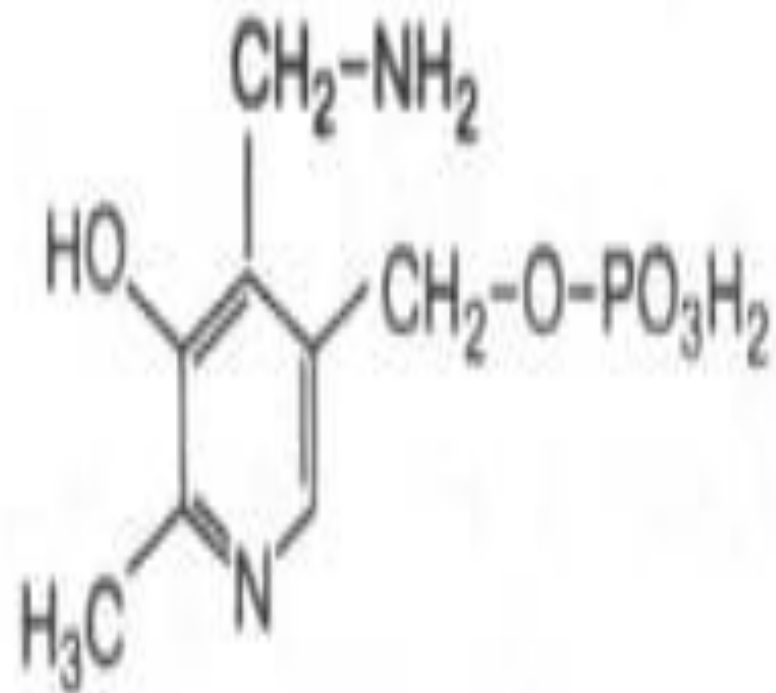
Активность АЛТ – 0,1 – 0,68

мкмоль/мл·ч

АСТ – 0,1 – 0,45 мкмоль/мл·ч

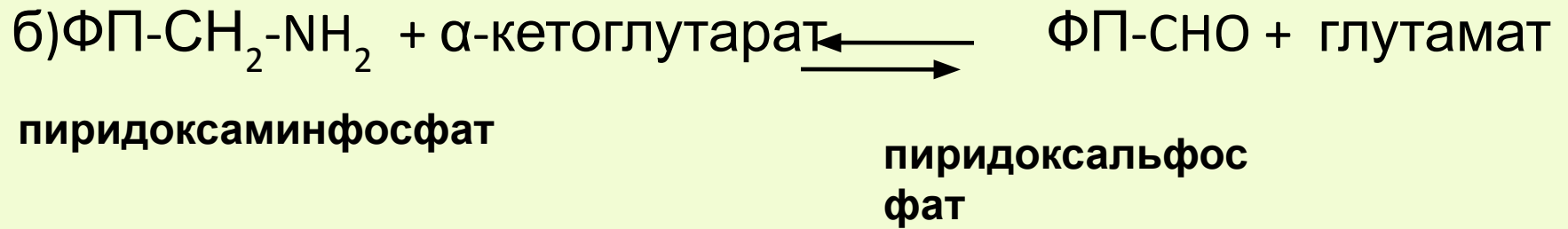
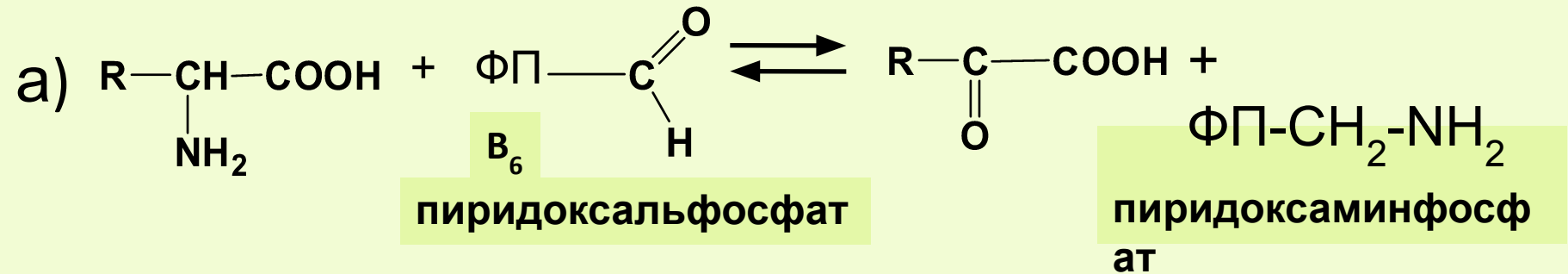


Пиридоксальфосфат



Пиридоксаминфосфат

Механизм реакции



Диагностическое значение аминотрансфераз

Повышение активности АЛТ наблюдается при гепатите (не изменяется при желчно-каменной болезни).

Повышение активности АСТ характерно для инфаркта миокарда (через 4 -6 ч) и снижается на 3-7 день.

Коэффициент де Ритиса (соотношение АСТ/АЛТ), при гепатите меньше 1, т.е. АСТ при этом повышается меньше.

Биологическая роль трансаминирования

- 1) Синтез заменимых аминокислот
- 2) Трансаминирование - I стадия непрямого дезаминирования с образованием кетокислот, которые используются на глюконеогенез или окисляются в ЦТК
- 3) Реакции трансаминирования обратимы, их можно рассматривать как реакции катаболизма, так и анаболизма

Источники аммиака

- 1) Дезаминирование аминокислот (в тканях и толстом кишечнике)
- 2) Дезаминирование аминов
- 3) Дезаминирование азотистых оснований

АММИАК: в крови - 12 – 65 мкмоль/л (10 – 110 мкг%)

в моче - 35,7 – 71,4 ммоль/сут (0,5 – 1,0 г)

ПРИЧИНЫ ТОКСИЧНОСТИ АММИАКА

1. Аммиак увеличивает образование глутамата (восстановительное аминирование), что снижает уровень α -кетоглутарата и угнетает процессы трансаминирования

2. Аммиак усиливает синтез глутамина, что ведет к повышению осмотического давления в нервной ткани и может явиться причиной отека мозга

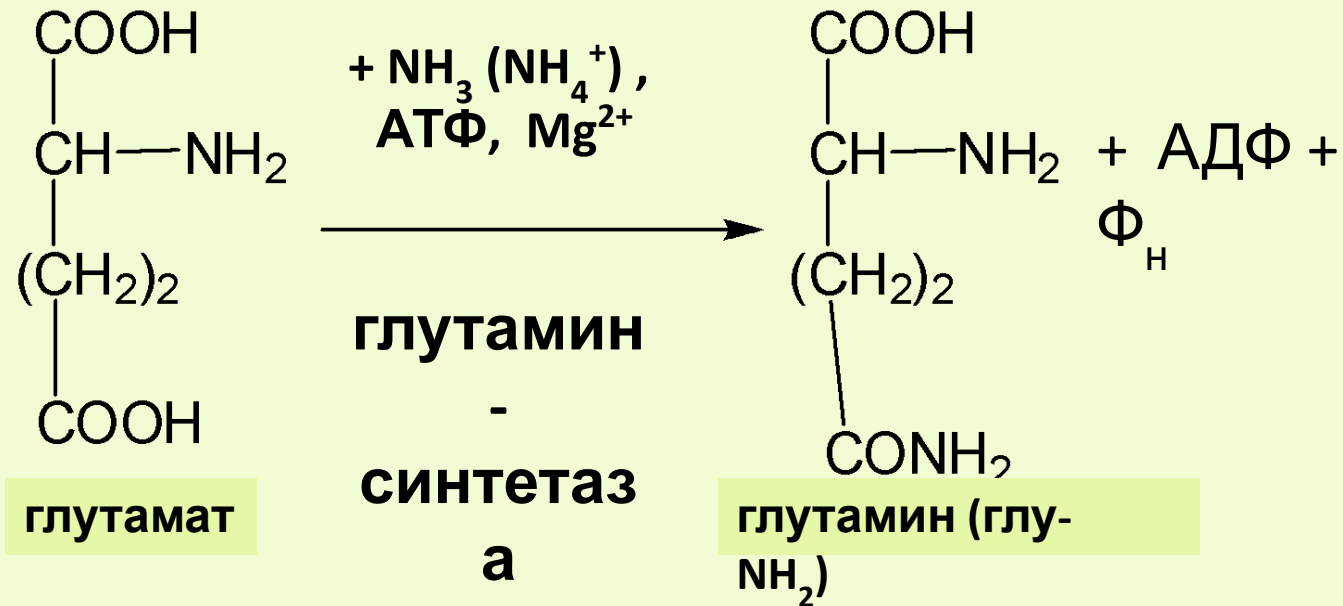
ПРИЧИНЫ ТОКСИЧНОСТИ АММИАКА

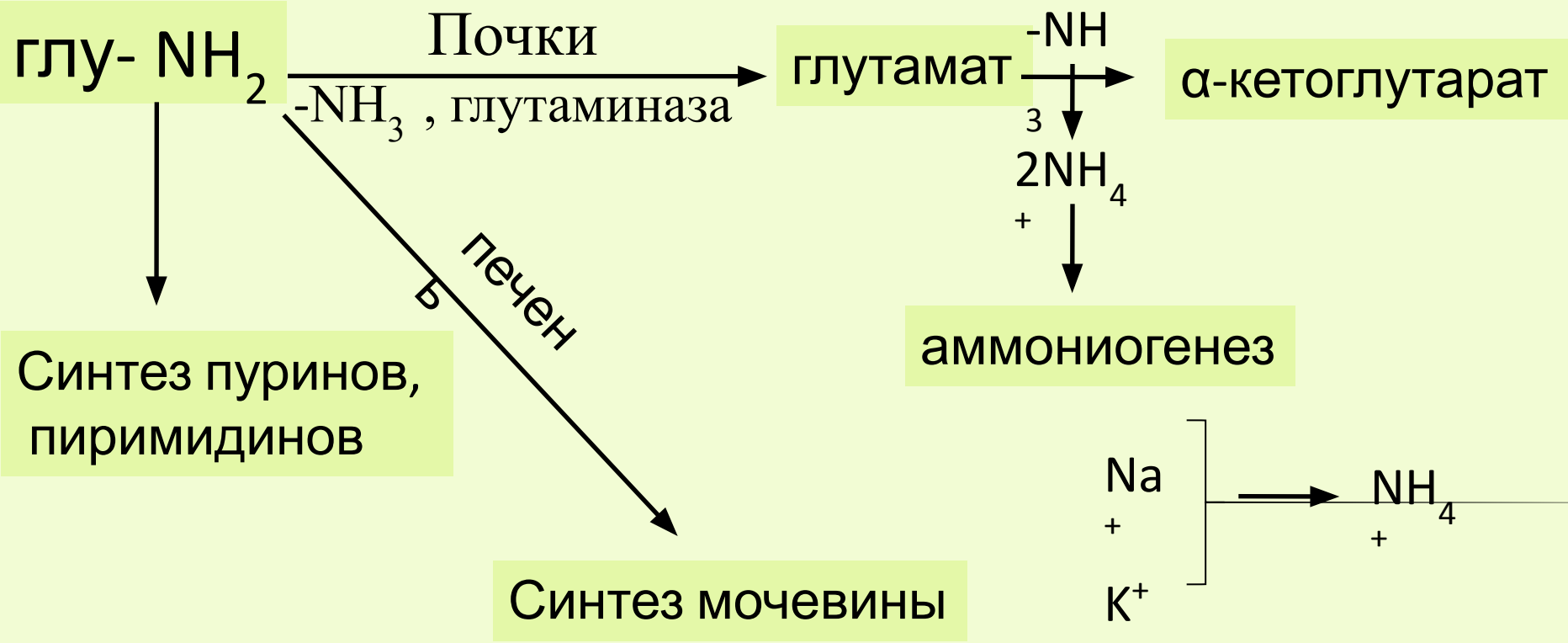
3. Накопление иона аммония нарушает трансмембранный транспорт ионов и влияет отрицательно на проведение нервного импульса

4. Повышение аммиака изменяет рН крови в щелочную сторону (алкалоз)

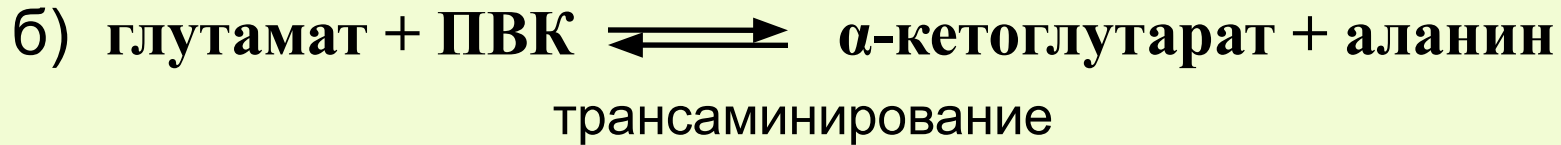
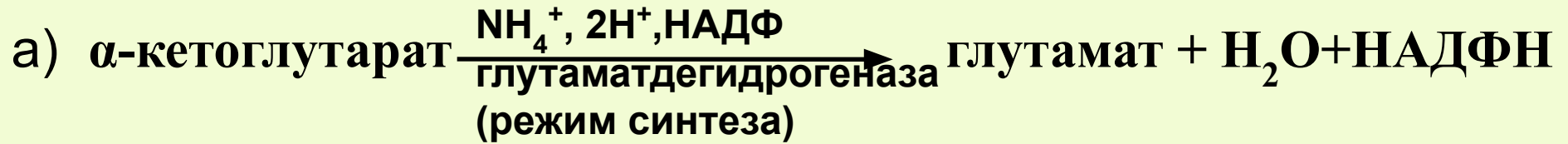
Обезвреживание аммиака

1) Образование амидов (локально)





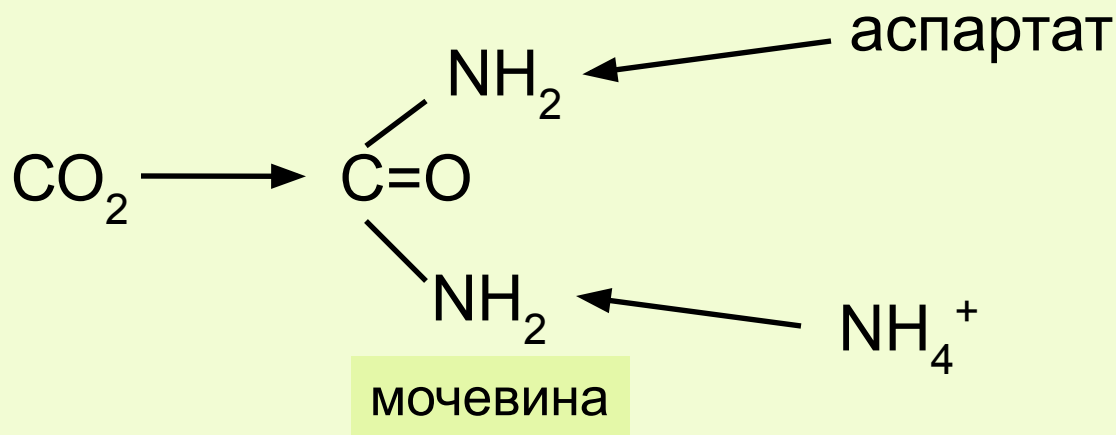
2) восстановительное аминирование



3) образование аммонийных солей

4) синтез мочевины

Синтез мочевины

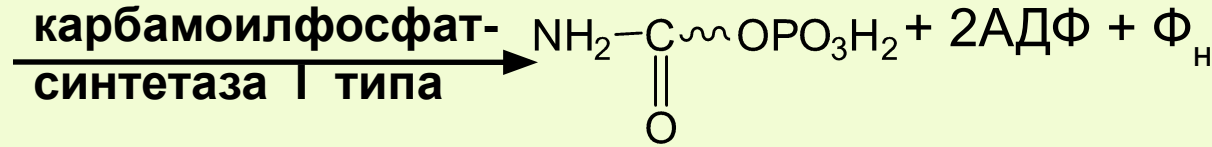
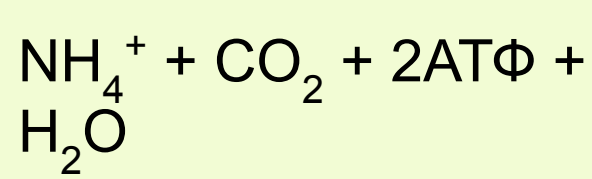


Орнитиновый цикл включает 5 реакций, катализируют их 5 ферментов – это **цикл Кребса-Гензеляйта**

Реакции 1 и 2 протекают в матриксе митохондрий печени, остальные – в цитозоле

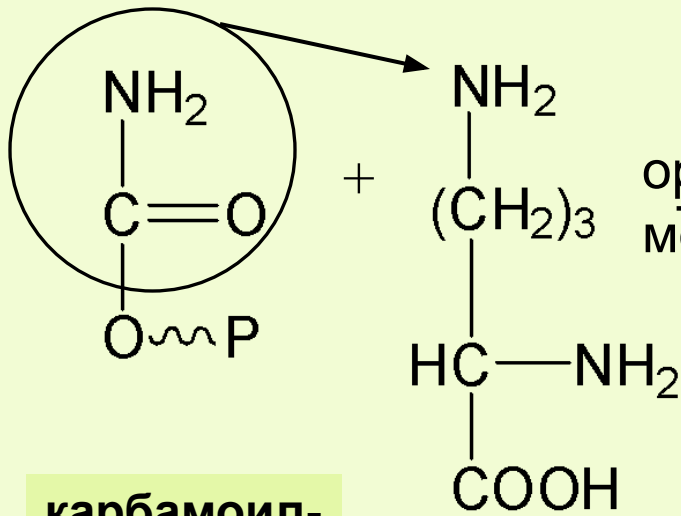
В почках синтез мочевины идет из **цитруллина**, поступающего из печени

1



карбамоилфосфат

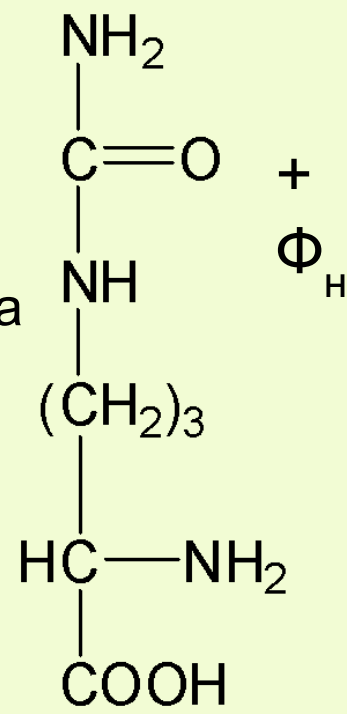
2



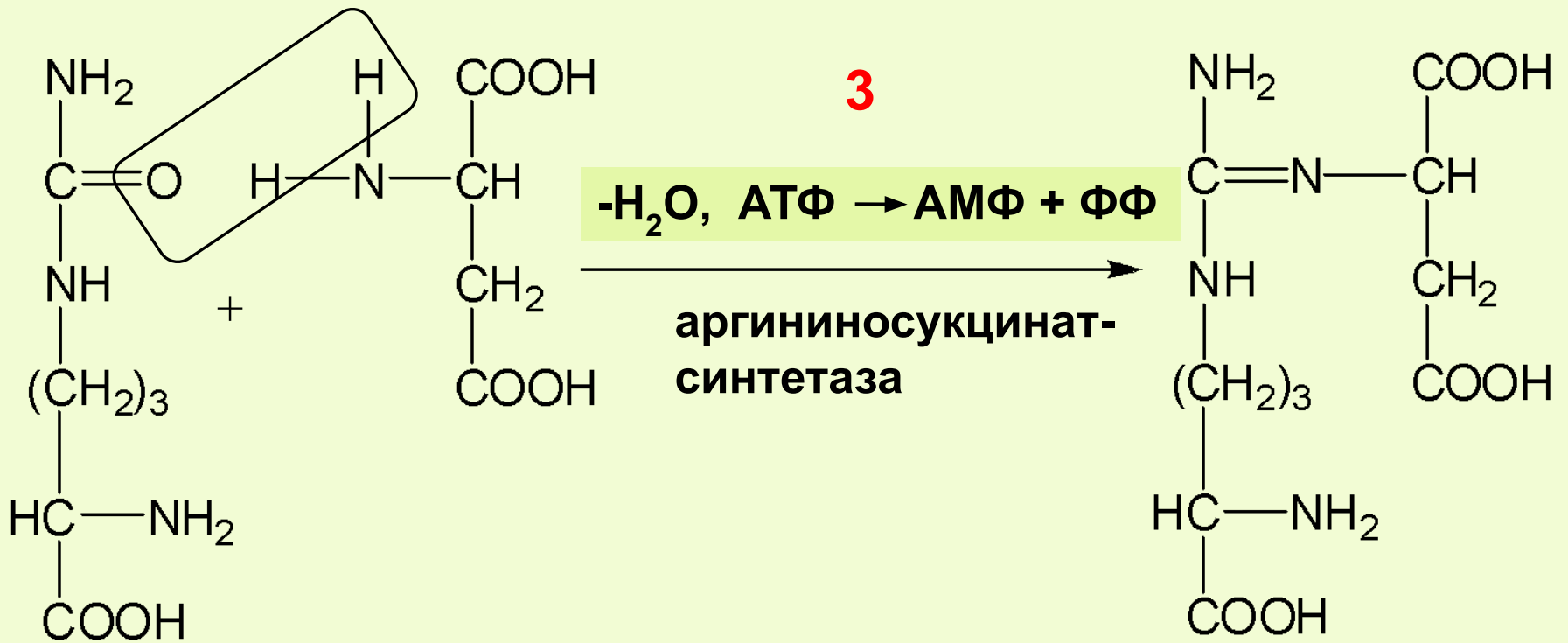
карбамоил-фосфат

орнитин

орнитин-карбамоил-трансфераза



цитруллин



3

-H₂O, АТФ → АМФ + ФФ

аргининосукцинат-синтетаза

цитруллин

аспарат

**аргининосукцинат
(аргинин-янтарная кислота)**

4

аргининосукцинат-лиаза

аргининсукцинат

аргинин

фумарат

ЦТК

5

+ H₂O
аргиназа

аргинин

орнитин

мочевина

Связь синтеза мочевины с ЦТК

1. Источником CO_2 являются реакции декарбоксилирования в ЦТК
2. Общим продуктом является фумарат
3. Источником АТФ также является ЦТК
4. Образование аспартата, используемого в цикле синтеза мочевины, происходит путем аминирования оксалоацетата, являющегося субстратом ЦТК

Суммарное уравнение синтеза мочевины



мочевина + 2АДФ + 2Ф_н + АМФ + ФФ + фумарат

На синтез 1 молекулы мочевины

затрачивается 3 АТФ (4 макроэргические
связи (3 АТФ+ФФ))

**Мочевина в сыворотке – 2,5 – 8,3 ммоль/л
(при употреблении 100-120 г белка)**

Мочевина в моче - 20 – 35 г/сут

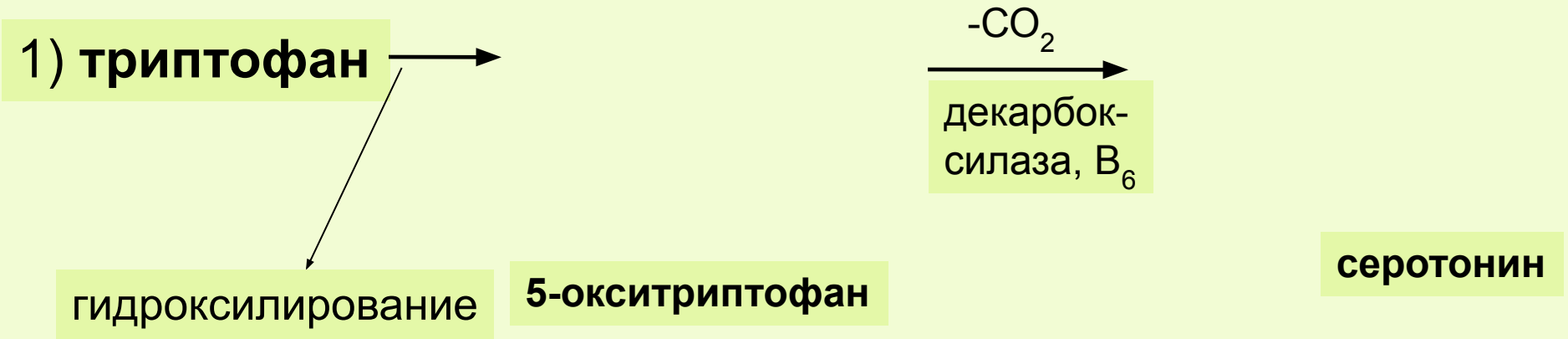
Нарушения цикла мочевины

Известно 5 наследственных заболеваний, обусловленных дефектом 5 ферментов

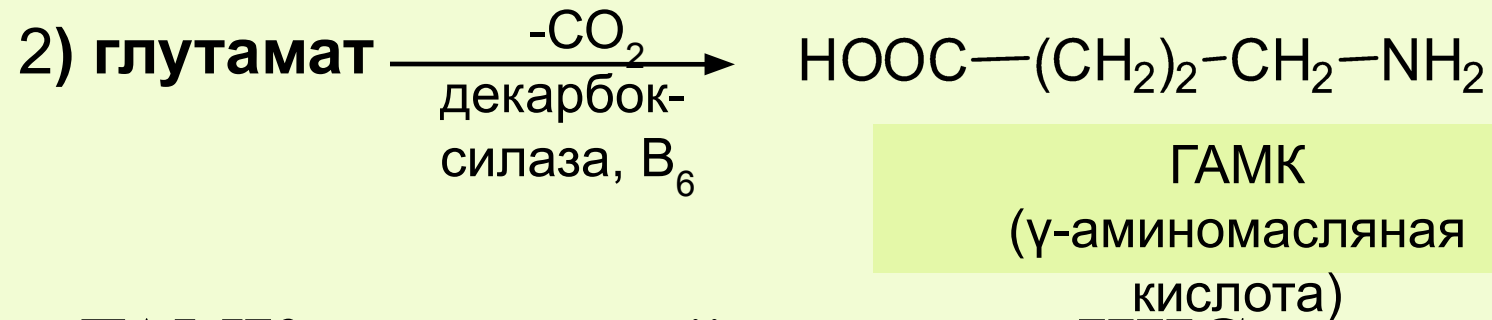
- 1) **Гипераммониемия I типа** – дефект карбамоилфосфат синтетазы
- 2) **Гипераммониемия II типа** – дефект орнитинкарбамоилтрансферазы
- 3) **Цитруллинемия** – дефект аргинино-сукцинат синтетазы
- 4) **Аргининсукцинатемия** – дефект аргинино-сукцинат лиазы
- 5) **Гипераргининемия** – дефект аргиназы

Декарбоксилирование аминокислот

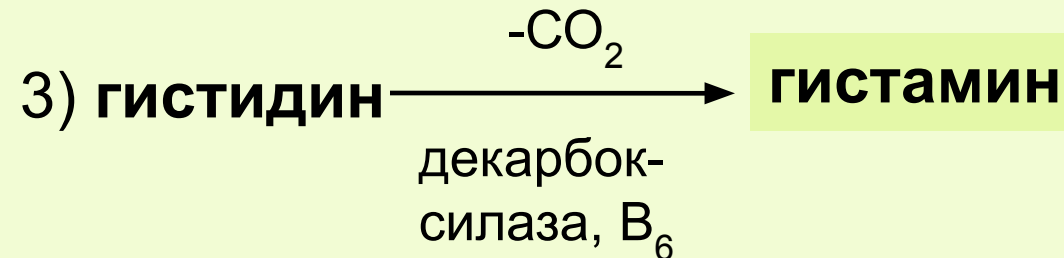
В тканях преобладает **α -декарбоксилирование**, катализируют эти реакции декарбоксилазы, в активном центре – витамин В₆

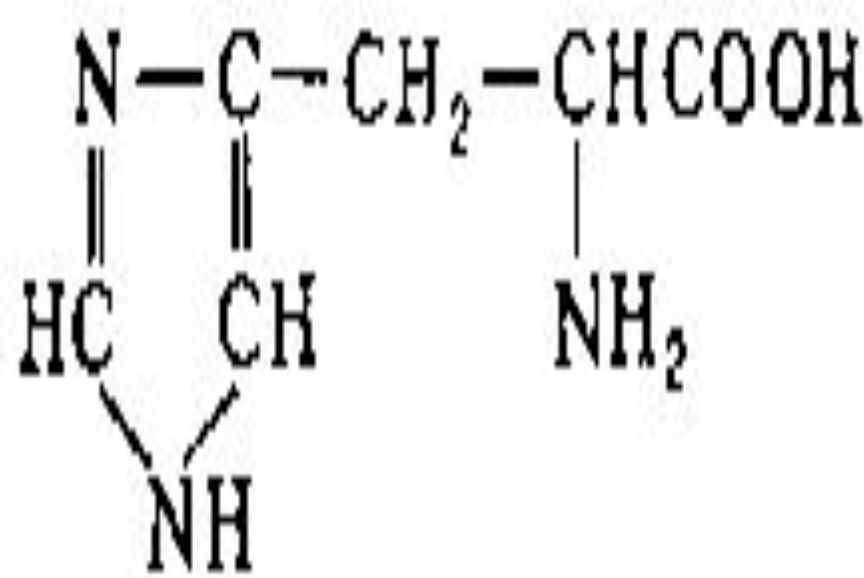


Серотонин : стимулирует сокращение гладких мышц, имеет сосудосуживающий эффект, регулирует АД, t° тела, является антидепрессантом

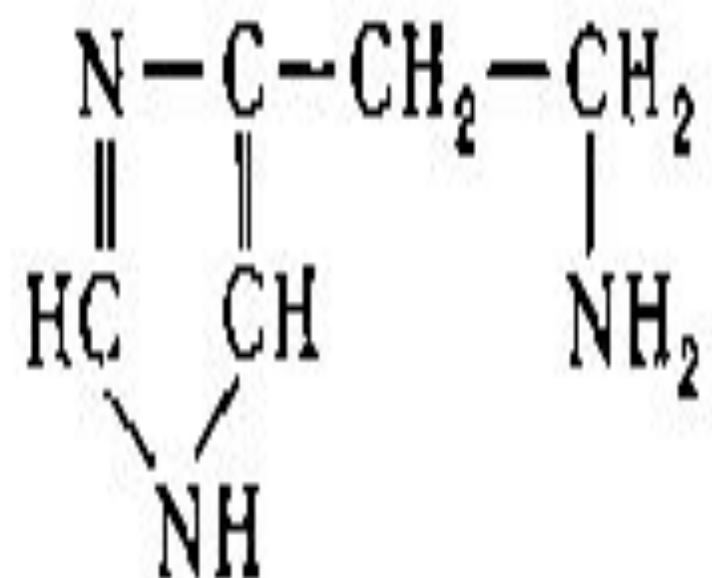
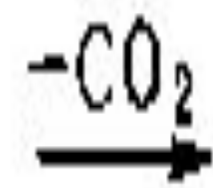


ГАМК – тормозной медиатор ЦНС





Гистидин



Гистамин

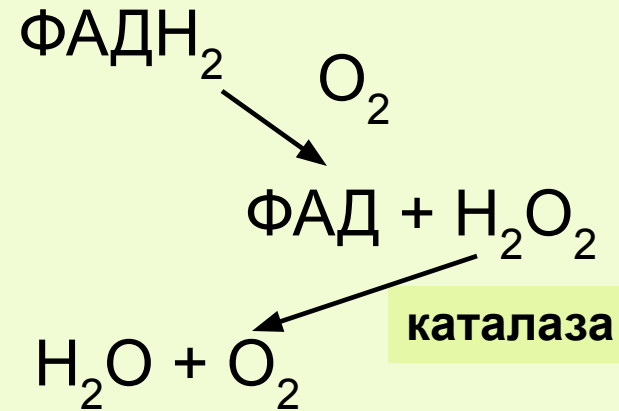
Обезвреживание биогенных аминов

I ст. Окислительное дезаминирование (процесс необратимый, катализируют MAO, DAO, PAO (ФАД-зависимые))

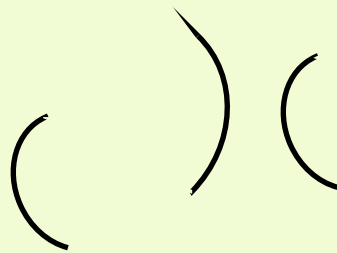
ФАД

оксидаза

ИМИН



II ст. Спонтанно



ИМИН

Обезвреживание биогенных аминов

Реакции декарбоксилирования протекают в цитоплазме, а окисление аминов на мембране митохондрий. Первая стадия окисления – анаэробная, вторая – аэробная.

Оксидазы аминов менее активны, чем оксидазы аминокислот, поэтому в клетках сохраняется большое количество аминокислот.

Значение реакций декарбоксилирования:

- 1. Источник CO_2
- 2. Источник биогенных аминов

Особенности обмена белков у детей

1. У детей снижена активность ферментов синтеза мочевины – карбамоилфосфатсинтазы, поэтому доля азота мочевины у детей составляет 70%, в то время как у взрослых – 90%.
2. Больше образуется амидов, аммонийных солей.
3. Высокая активность ксантиноксидазы приводит к повышенному образованию мочевой кислоты (мочекислый инфаркт новорожденных)
4. Снижена активность аминотрансфераз, декарбоксилаз, дезаминаз, глюкуронилтрансферазы.

ВЫБОРЫ

напоминание

**18 марта – день выборов
президента России**