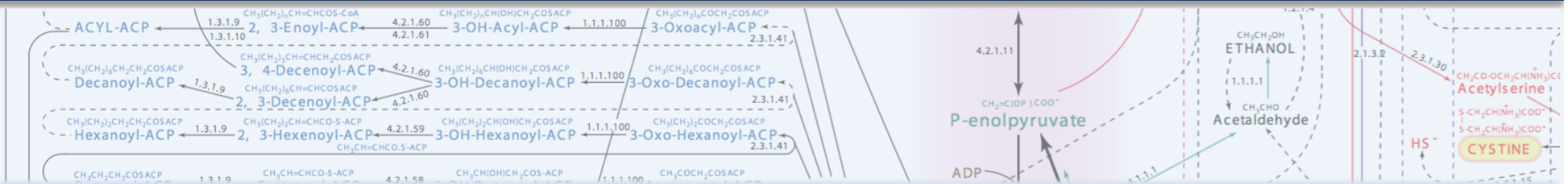


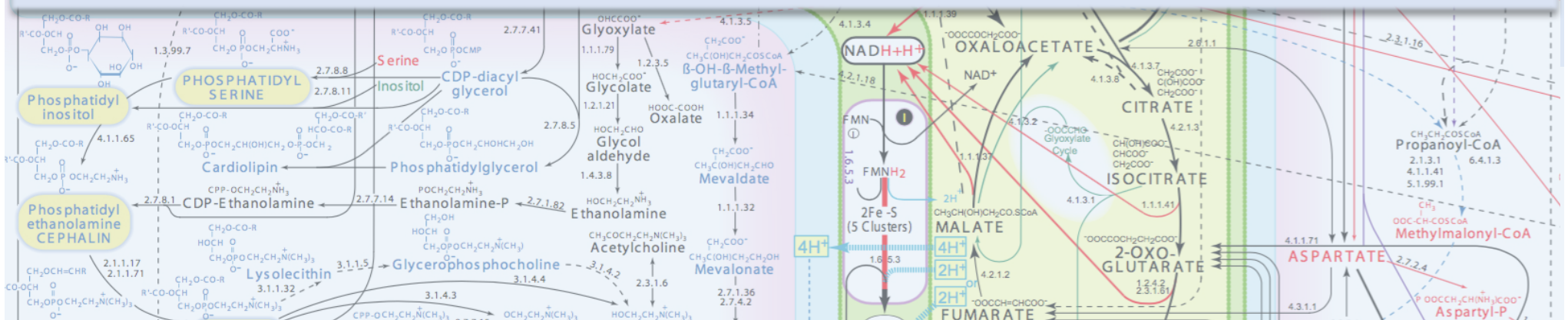
МЕДИЦИНСКАЯ БИОХИМИЯ

Курс лекций кафедры фундаментальной медицины и биологии ВолгГМУ для направления подготовки: 06.03.01 «Биология», профиль Биохимия (уровень бакалавриата)

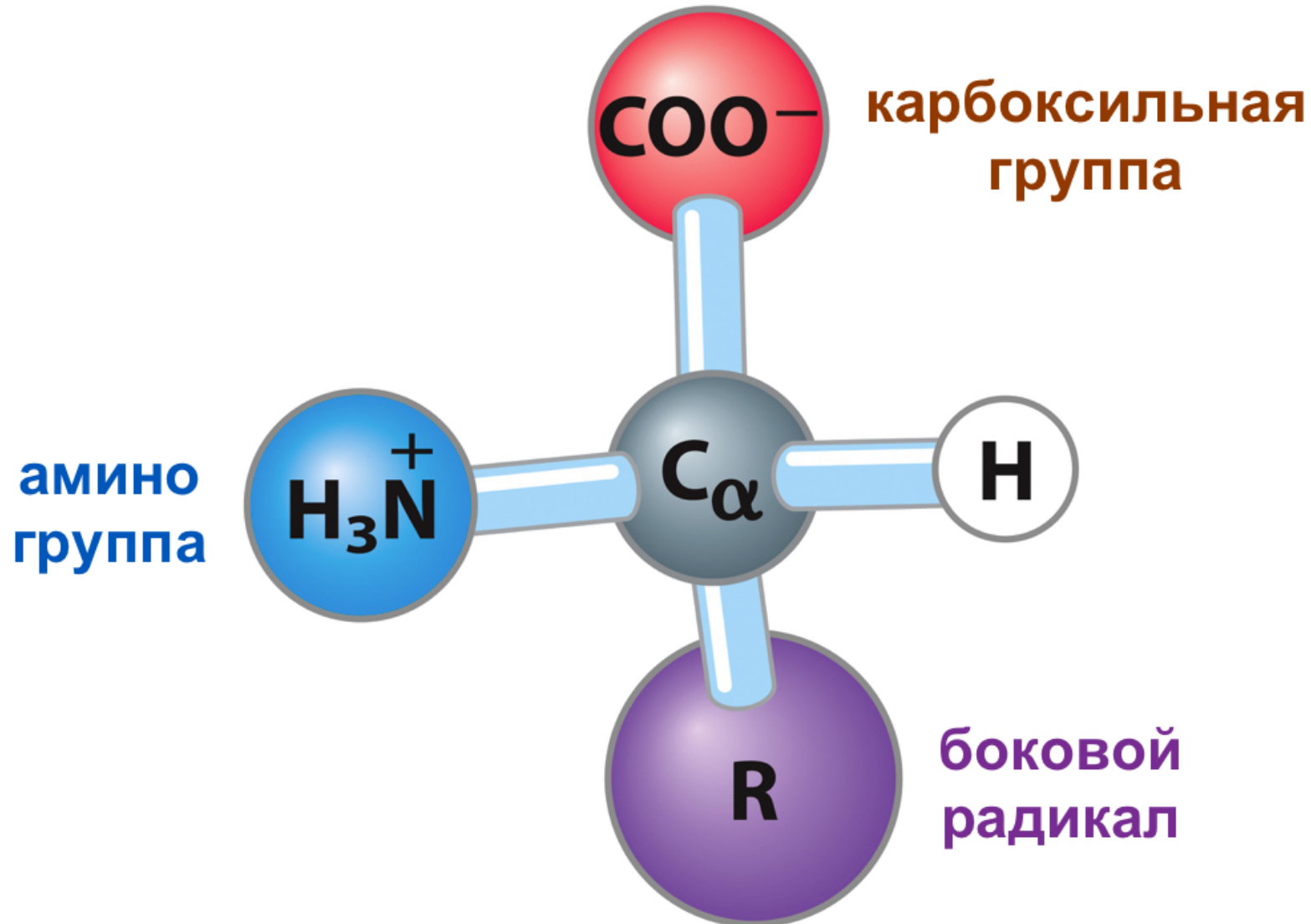


ЛЕКЦИЯ №9:

«Обмен аминокислот у человека (часть 1)»

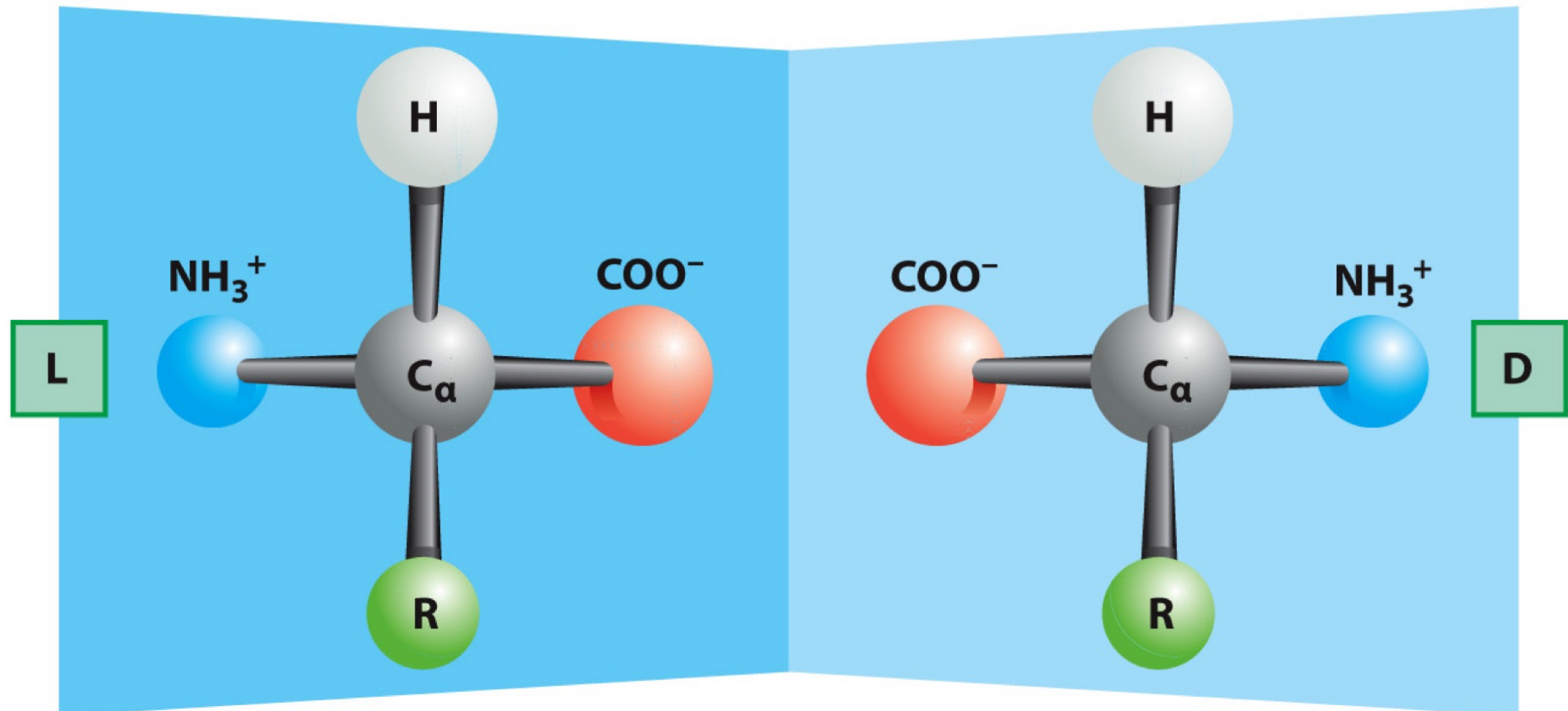


Строение аминокислот: общие сведения



Строение аминокислот: общие сведения

В состав белков человека входят L-аминокислоты



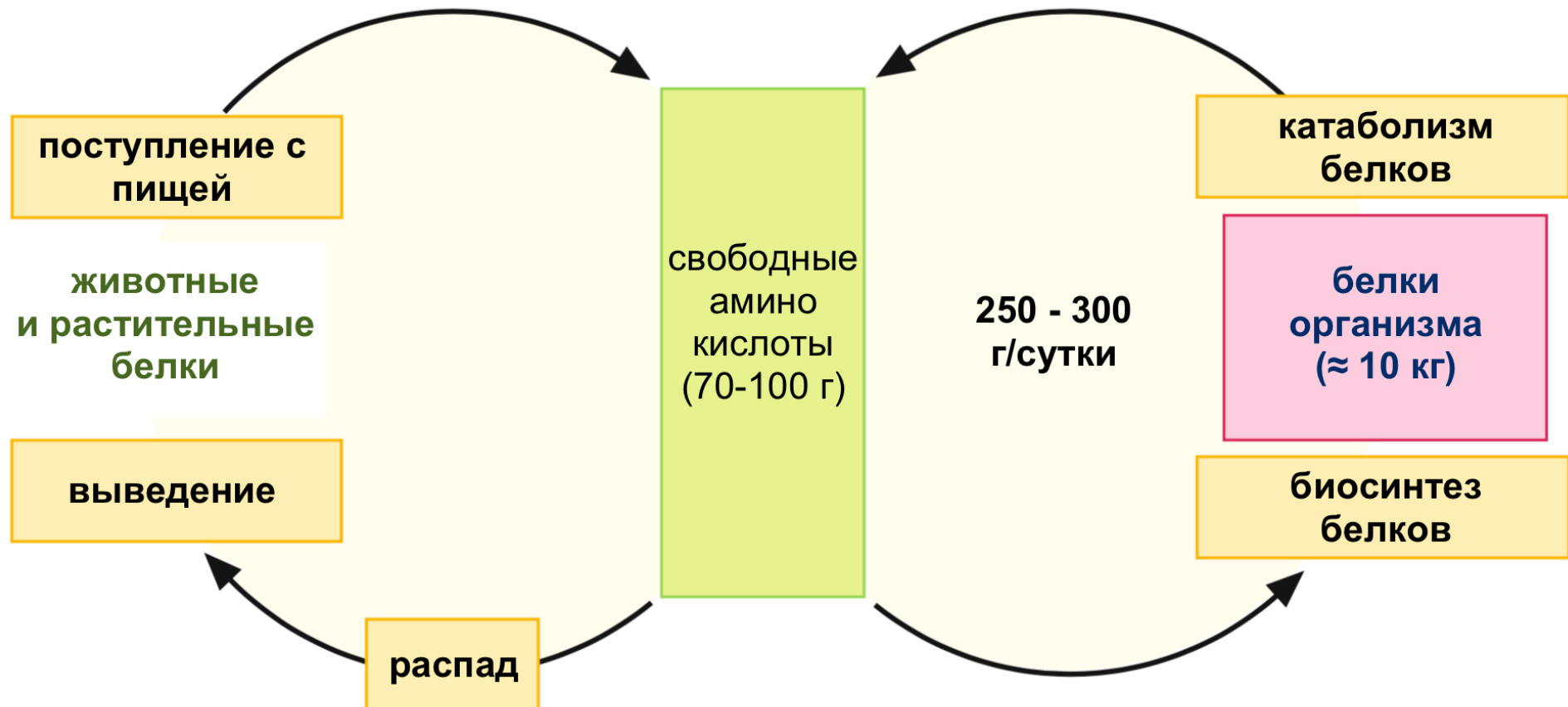
Метаболизм аминокислот: общие сведения



Энергетическая функция	<ul style="list-style-type: none">• окисление аминокислот – возможный источник энергии для синтеза АТФ;• многие аминокислоты являются предшественниками глюкозы и других «топливных» молекул;
Строительная функция	<ul style="list-style-type: none">• остатки аминокислот являются мономерными звеньями пептидов и белков;
Регуляторная функция	<ul style="list-style-type: none">• многие аминокислоты или их производные являются нейромедиаторами, гормонами и другими биологически активными молекулами.

Метаболизм аминокислот: общие сведения

Динамическое равновесие фонда аминокислот

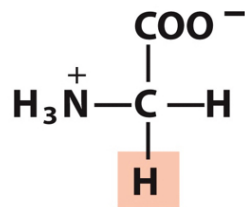


Принципы классификации аминокислот

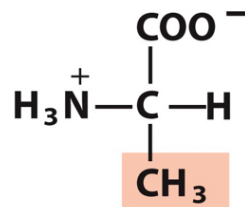
1	по физико-химическим свойствам бокового радикала	• неполярные	<ul style="list-style-type: none"> • алифатические • ароматические
		• полярные	<ul style="list-style-type: none"> • заряженные • незаряженные
2	по пространственной конфигурации	<ul style="list-style-type: none"> • L-аминокислоты; • D-аминокислоты; 	
3	по возможности вхождения в состав белков	<ul style="list-style-type: none"> • протеиногенные • непротеиногенные 	
4	по возможности синтезироваться в организме человека	<ul style="list-style-type: none"> • заменимые; • частично-заменяемые; • условно-заменяемые; • незаменимые. 	

Принципы классификации аминокислот

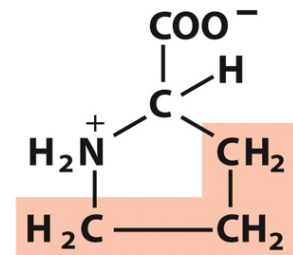
Алифатические аминокислоты



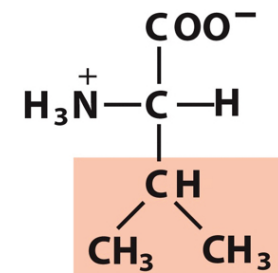
глицин



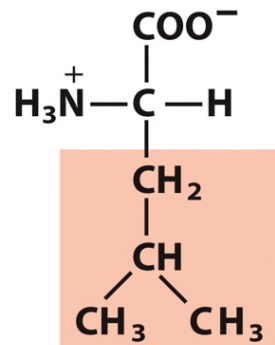
аланин



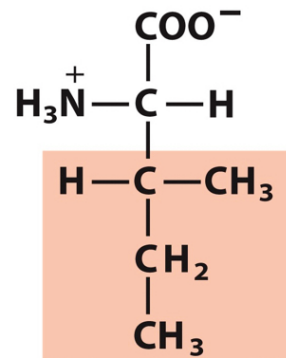
пролин



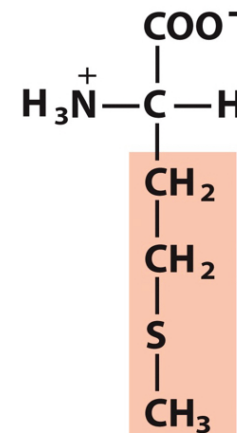
валин



лейцин



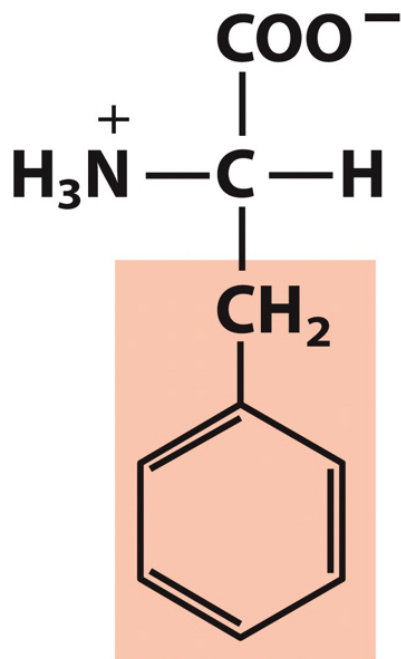
изолейцин



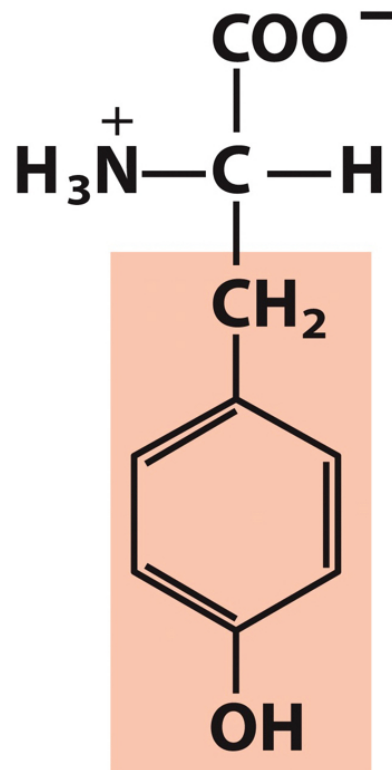
метионин

Принципы классификации аминокислот

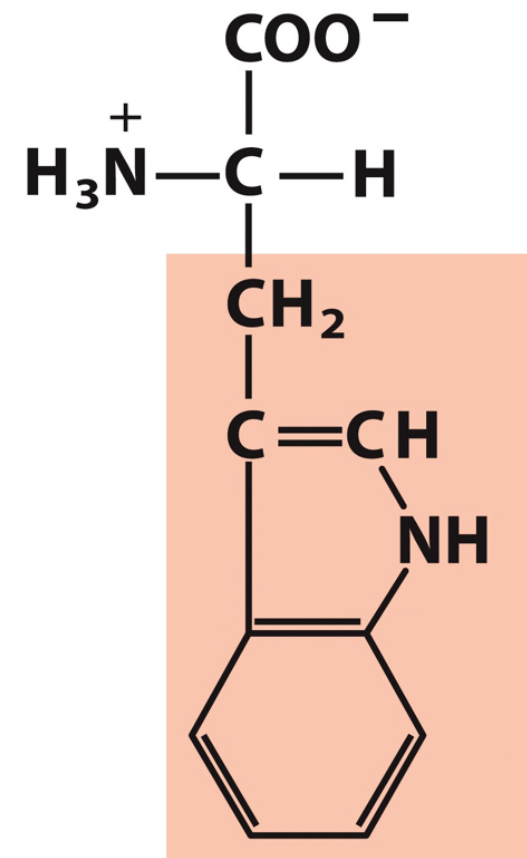
Ароматические аминокислоты



фенилаланин



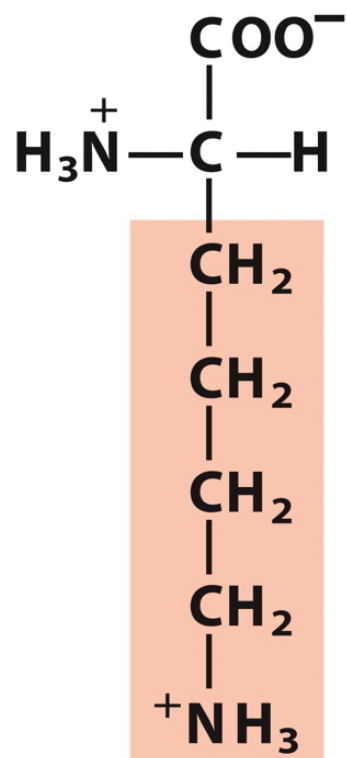
тирозин



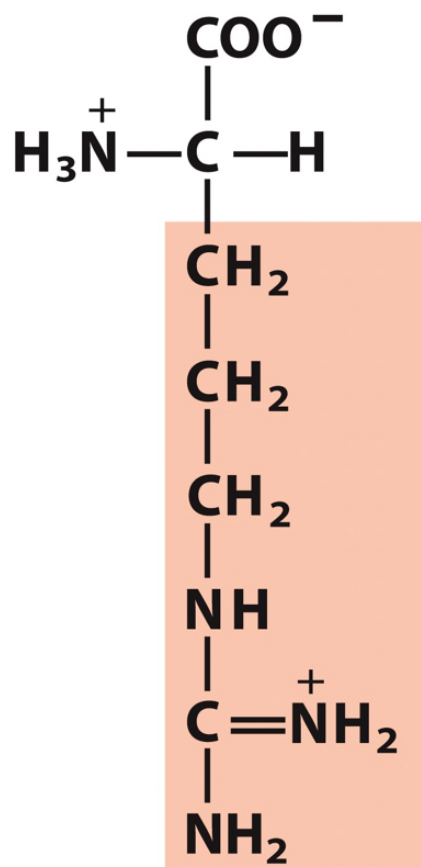
триптофан

Принципы классификации аминокислот

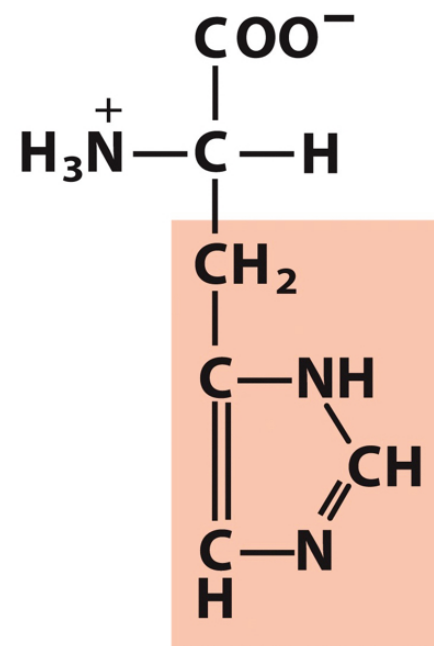
Положительно заряженные аминокислоты



ЛИЗИН



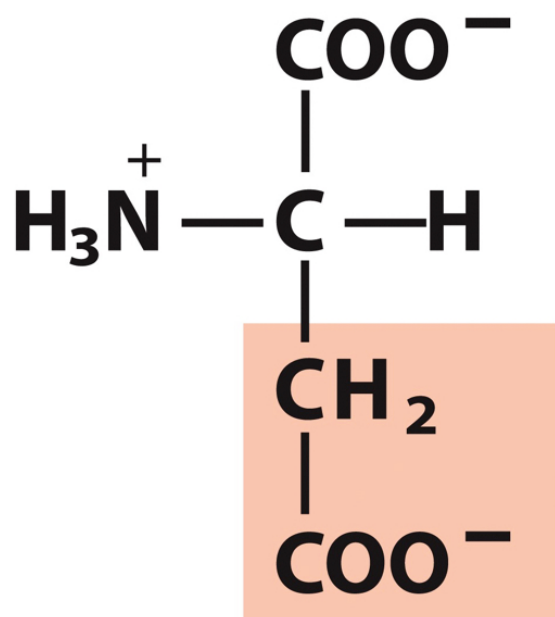
АРГИНИН



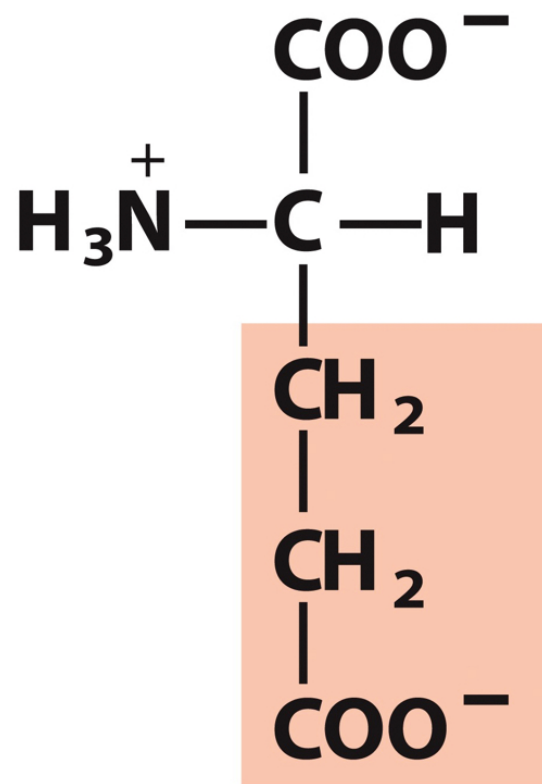
ГИСТИДИН

Принципы классификации аминокислот

Отрицательно заряженные аминокислоты



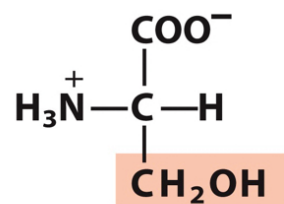
аспартат



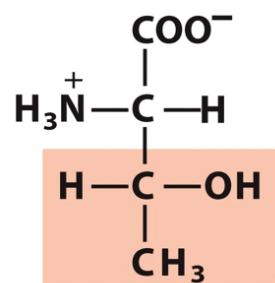
глутамат

Принципы классификации аминокислот

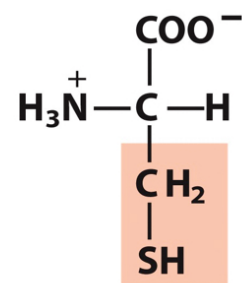
Полярные незаряженные аминокислоты



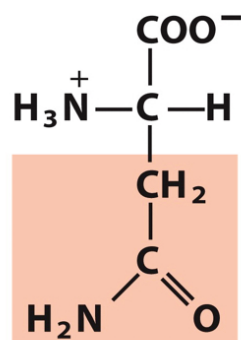
серин



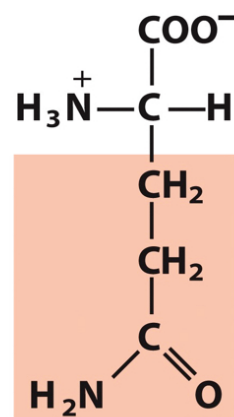
треонин



цистеин



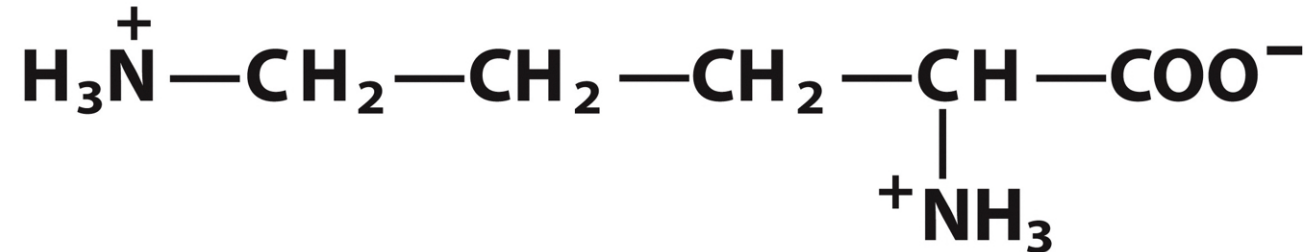
аспаргин



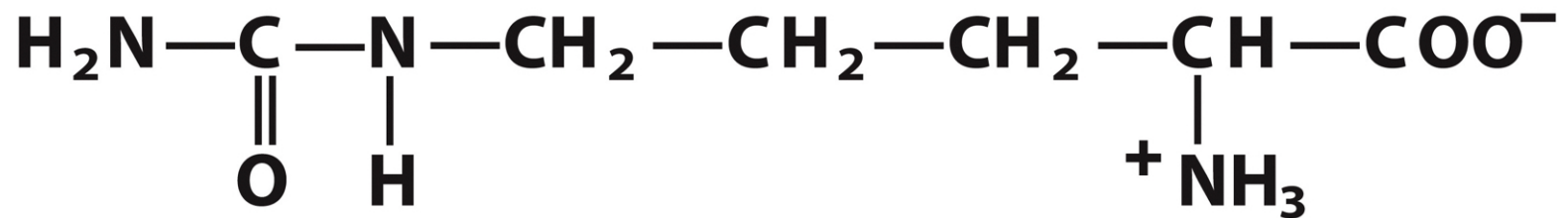
глутамин

Принципы классификации аминокислот

Непротеиногенные аминокислоты



орнитин



цитруллин

Принципы классификации аминокислот

Незаменимые аминокислоты	Условно-заменимые аминокислоты
фенилаланин	тирозин
метионин	цистеин
валин	
лейцин	
изолейцин	
треонин	
триптофан	
лизин	

Заменимые аминокислоты	Частично заменимые аминокислоты
глицин	гистидин
аланин	аргинин
серин	
глутамат	
глутамин	
аспартат	
аспарагин	
пролин	

Недостаточность белкового питания



(a)

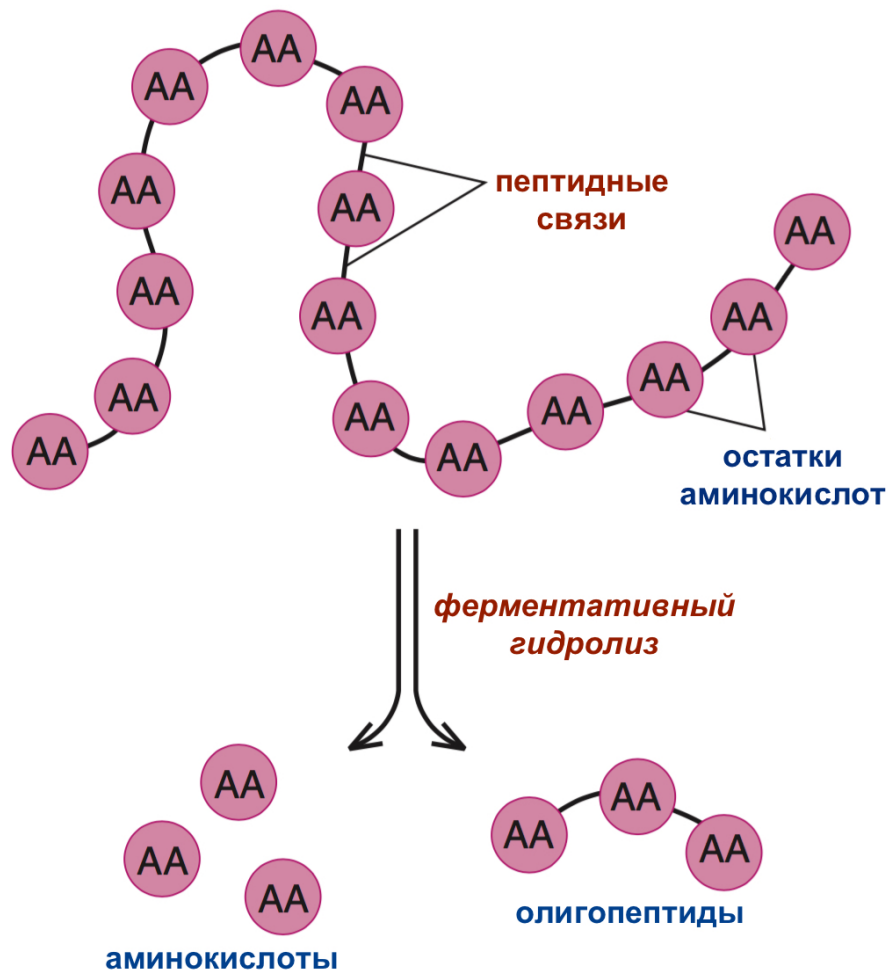


(b)



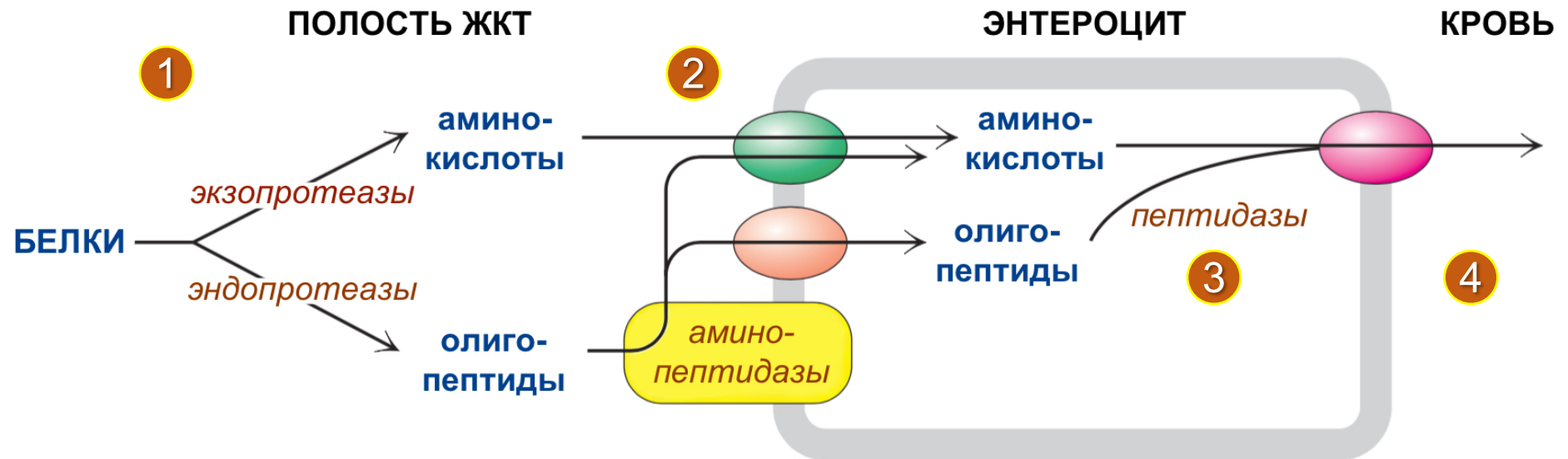
Переваривание белков: общая схема

Ферментативный гидролиз пептидных связей



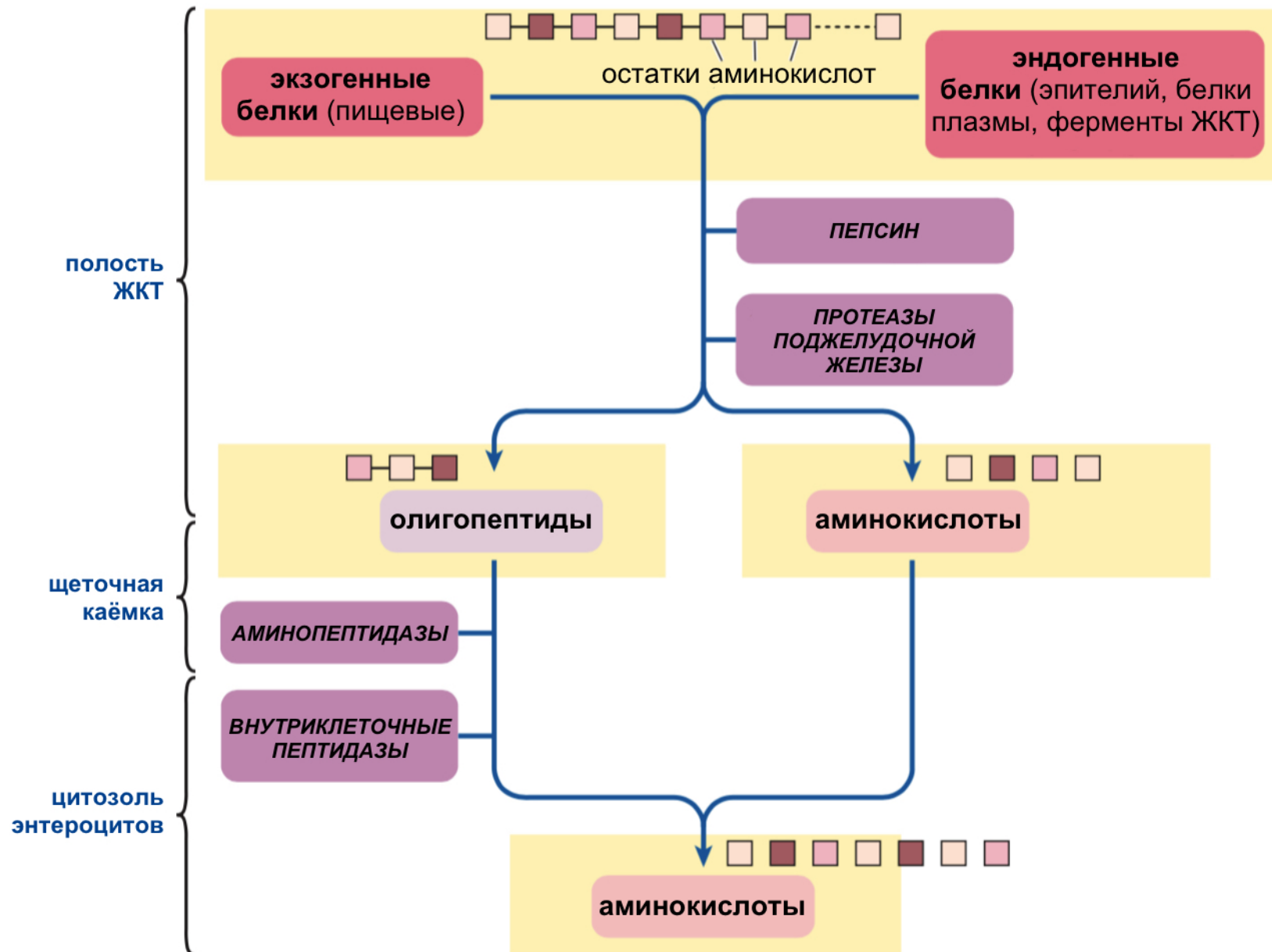
- **Протеазы** – ферменты, расщепляющие пептидные связи в молекуле белка путём гидролиза.
- **Эндопептидазы** – протеазы, гидролизующие пептидную связь внутри молекулы белка с образованием олигопептидов.
- **Экзопептидазы** - протеазы, гидролизующие пептидную связь на одном из концов молекулы белка с образованием отдельных аминокислот.

Переваривание белков и всасывание продуктов



- | | |
|---|---|
| 1 | гидролиз белков в просвете ЖКТ |
| 2 | транспорт аминокислот и олигопептидов в энтероциты; |
| 3 | внутриклеточный гидролиз олигопептидов; |
| 4 | транспорт аминокислот в кровь. |

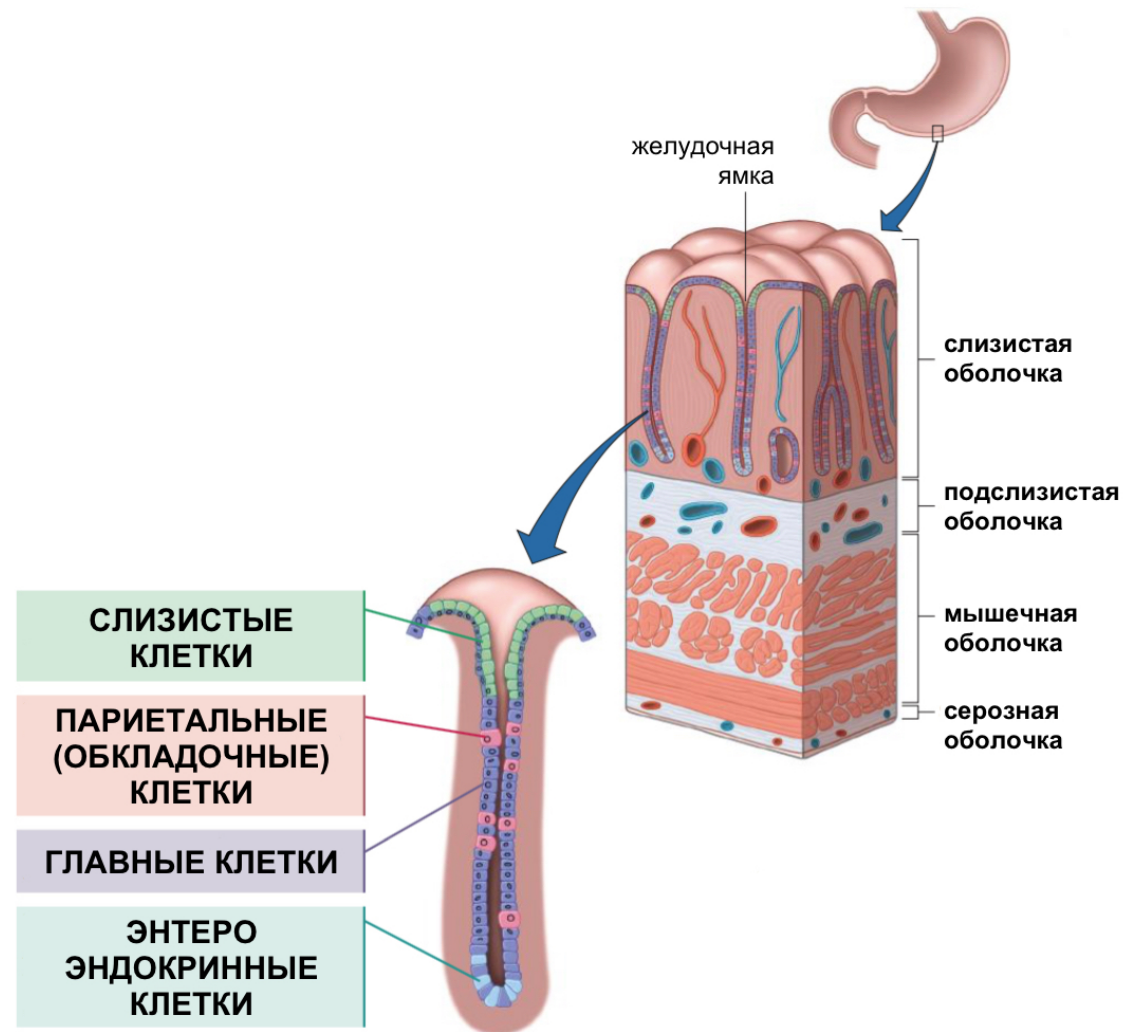
Переваривание белков и всасывание продуктов



Переваривание белков в желудке

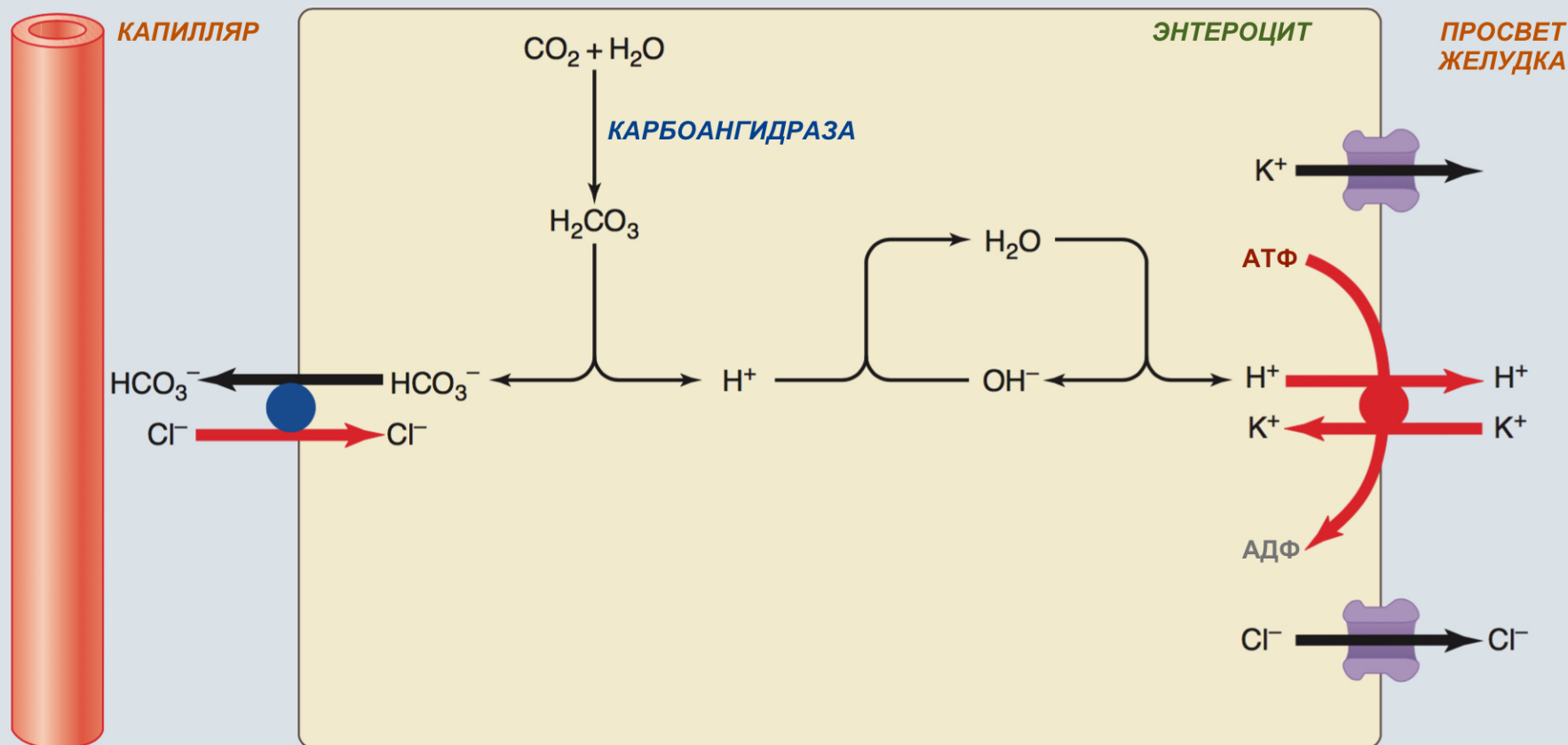
Строение желудка и типы секретирующих клеток

- Слизистые секретируют защитные **муцины** в составе слизи.
- Parietalные клетки секретируют **соляную кислоту** и фактор Касла.
- Главные клетки секретируют **пепсиноген**.
- Энтероэндокринные клетки секретируют **гистамин** и другие биологически активные вещества.



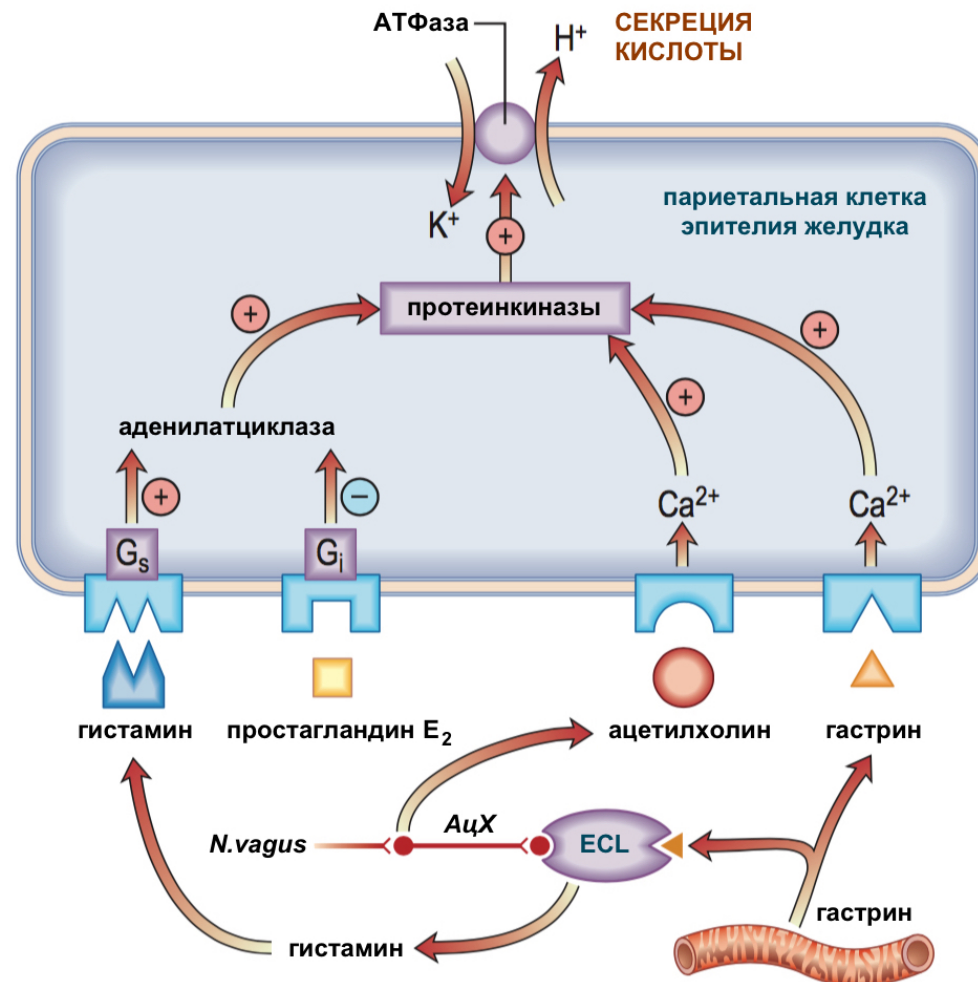
Переваривание белков в желудке

Механизм секреции соляной кислоты



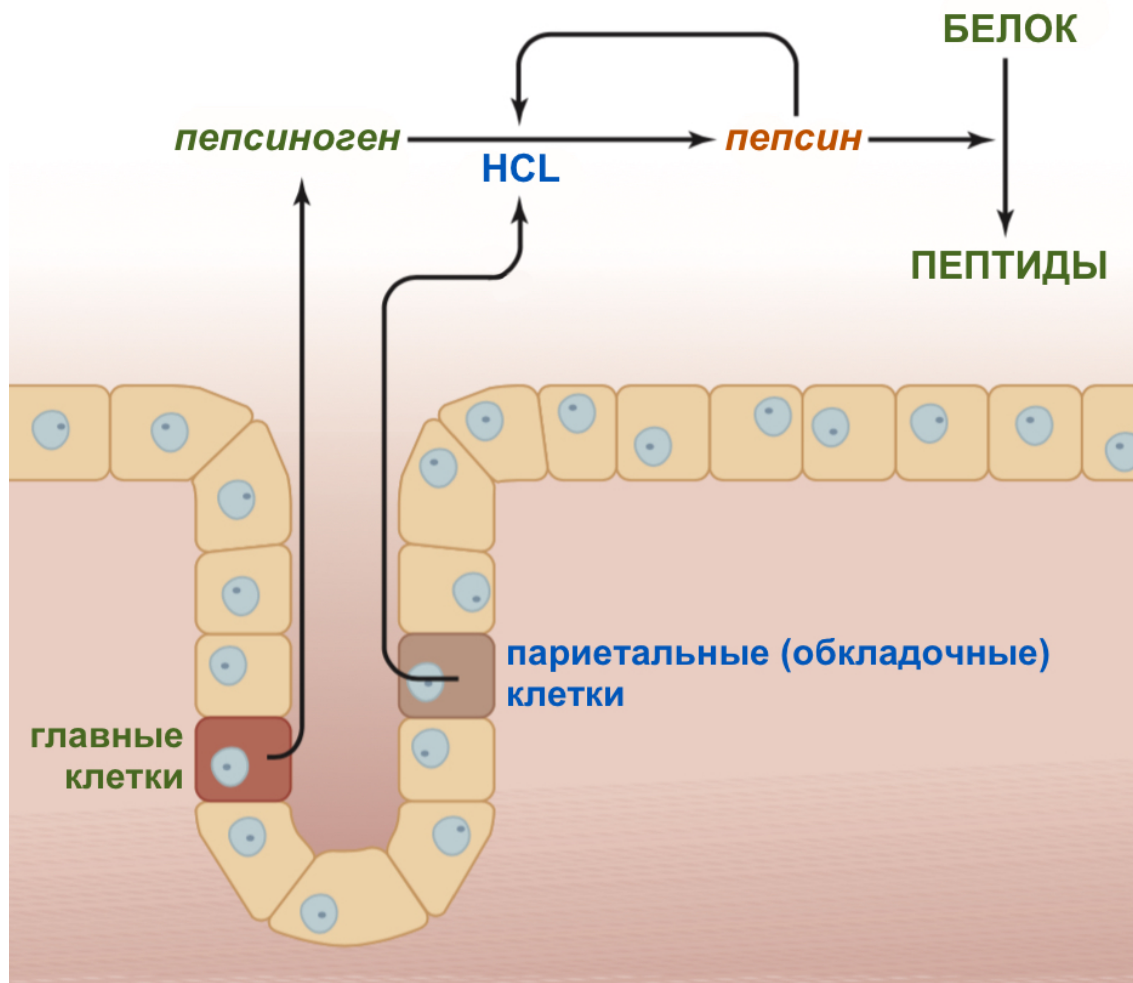
Переваривание белков в желудке

Регуляция секреции соляной кислоты



Переваривание белков в желудке

Пути активации пепсиногена



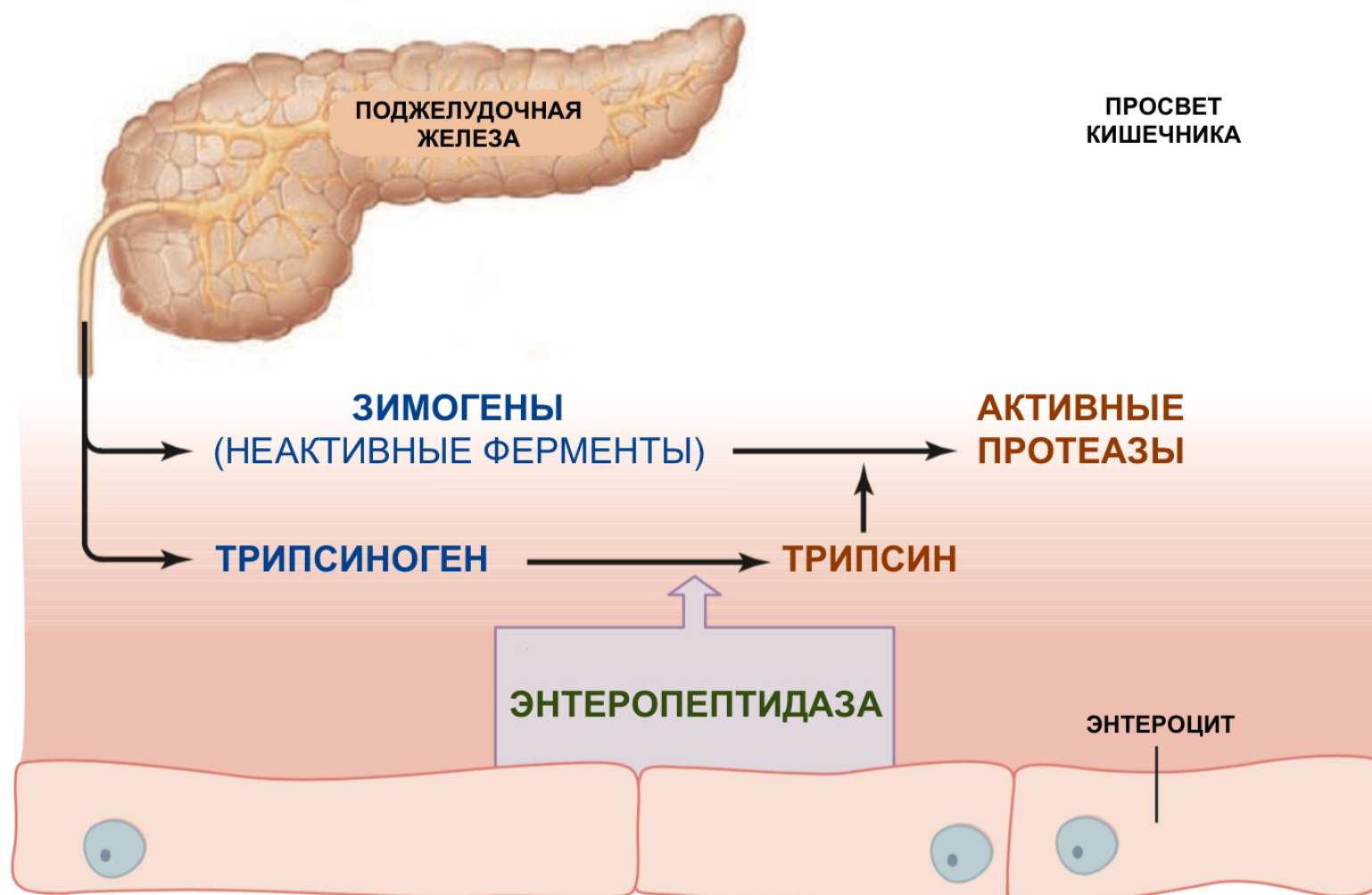
Пепсиноген секретируется в просвет ЖКТ главными клетками желудка.

Пепсиноген является проферментом, который в результате активации превращается в пепсин.

В образовании пепсина задействовано два механизма:
частичный протеолиз под действием соляной кислоты;
аутопротеолиз под действием пепсина.

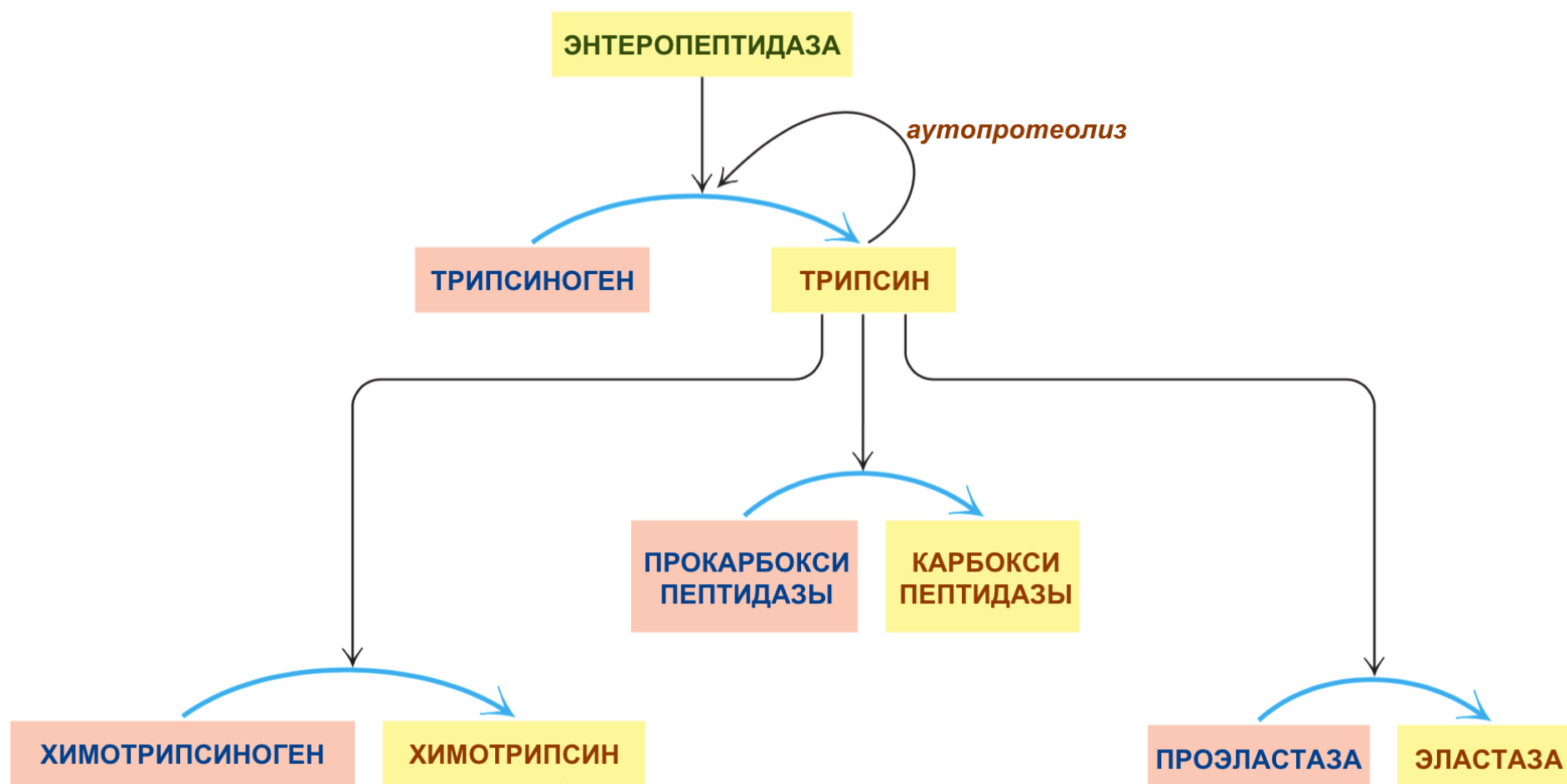
Переваривание белков в кишечнике

Активация панкреатических ферментов

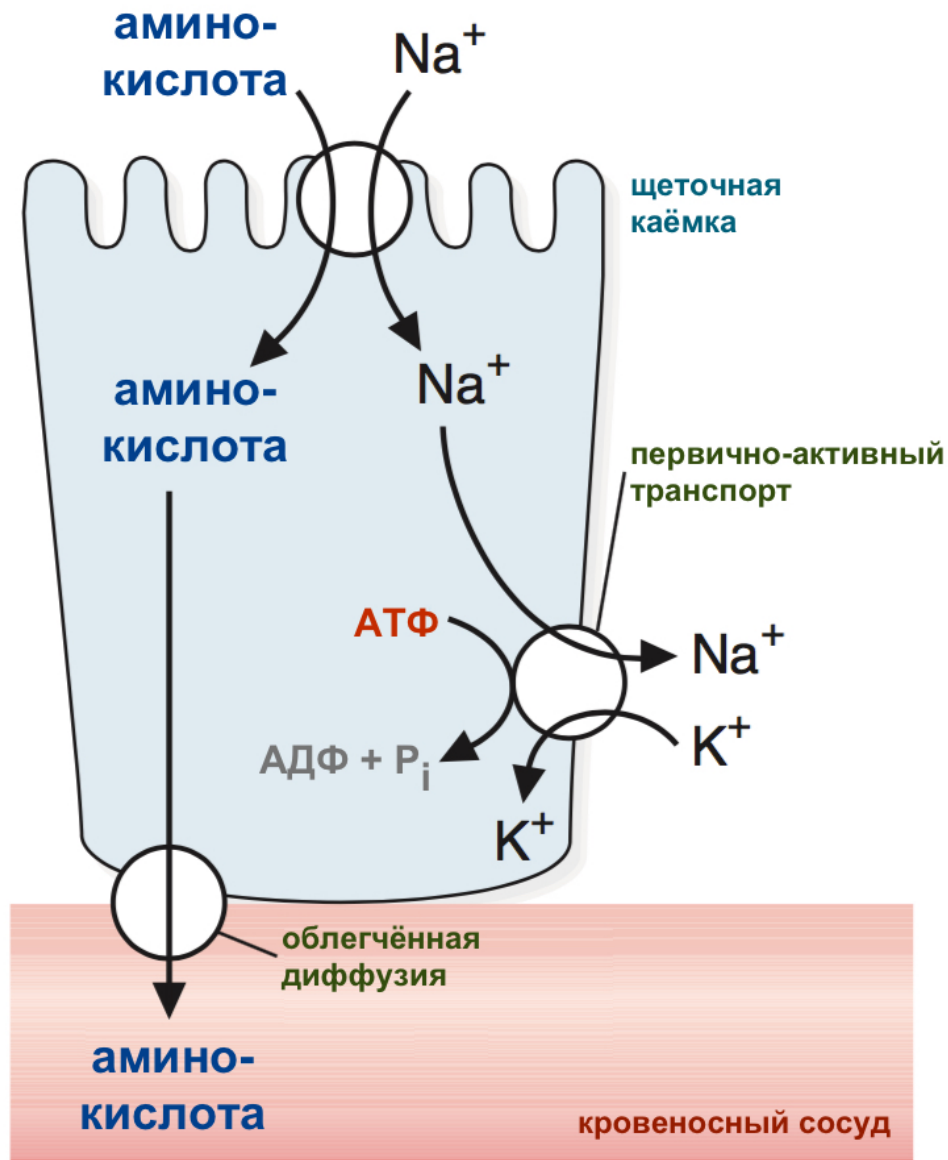


Переваривание белков в кишечнике

Активация панкреатических ферментов

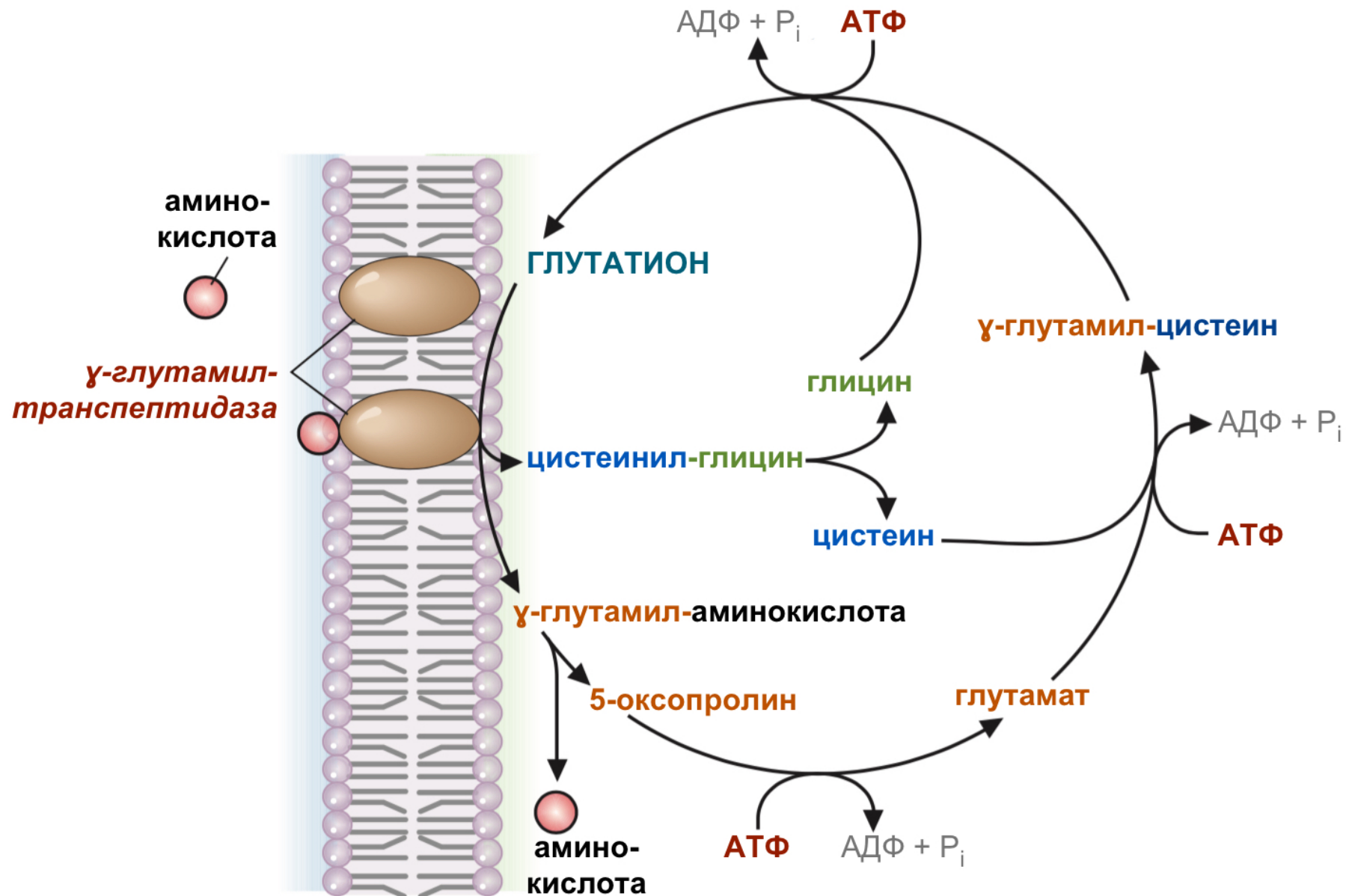


Всасывание аминокислот: Na^+ -симпорт



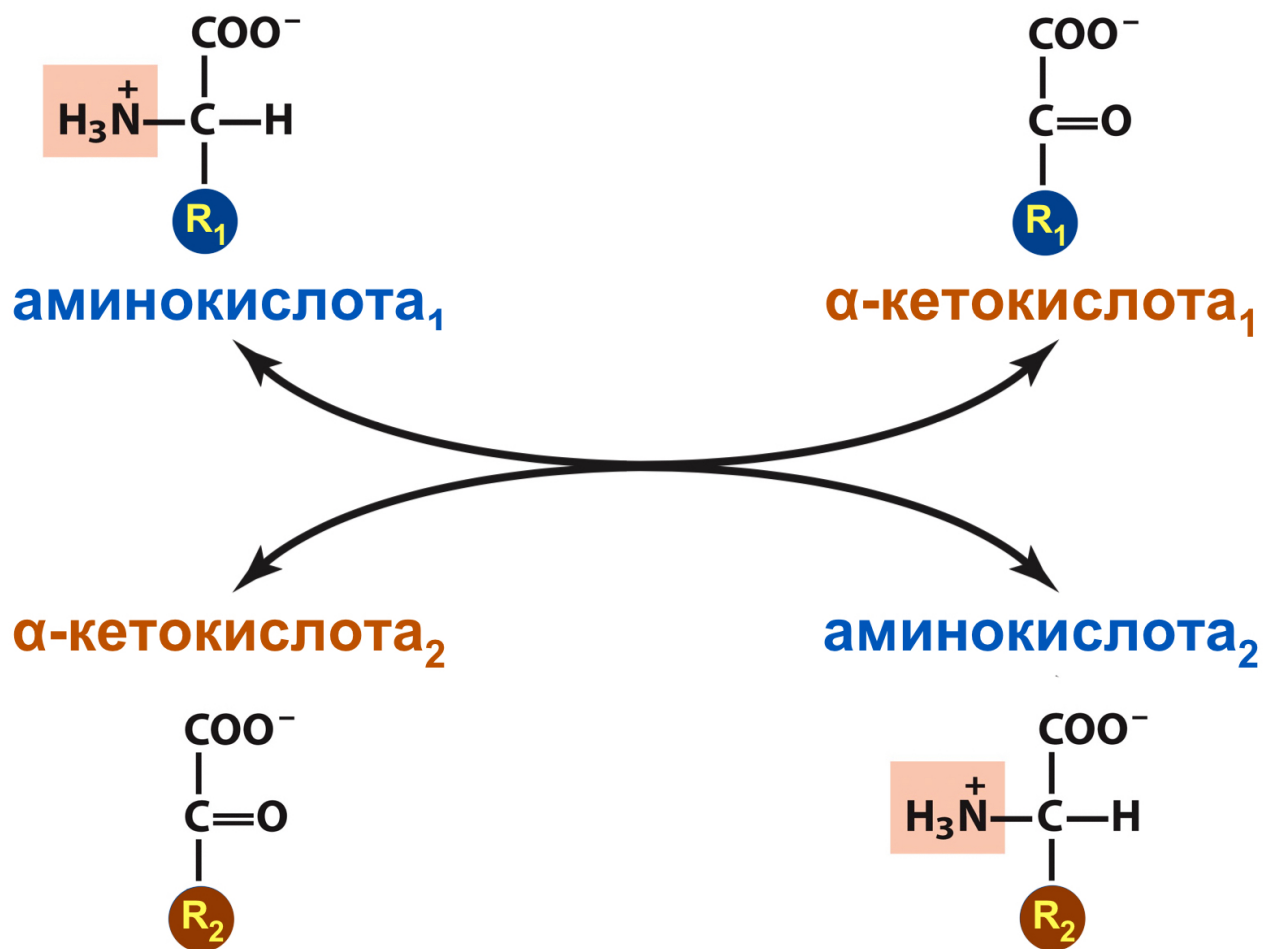
- Всасыванию подвергаются только L-изомеры аминокислот.
- Одним из механизмов переноса L-аминокислот в энтероцит из просвета ЖКТ является вторично-активный транспорт – **симпорт с ионами натрия.**
- Перенос L-аминокислот из энтероцитов в капиллярную сеть происходит путём **облегчённой диффузии.**

Всасывание аминокислот: γ -глутамильный цикл



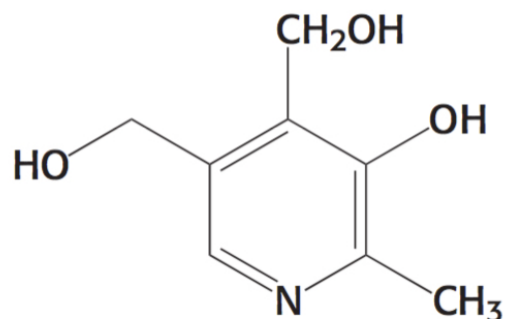
Пути метаболизма аминокислот

Трансаминирование катализируют аминотрансферазы

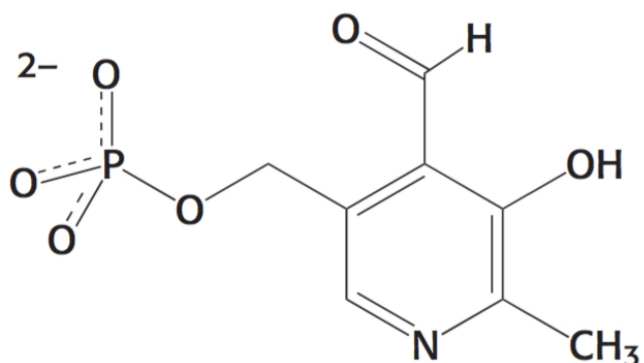


Пути метаболизма аминокислот

Пиридоксальфосфат – кофермент аминотрансфераз



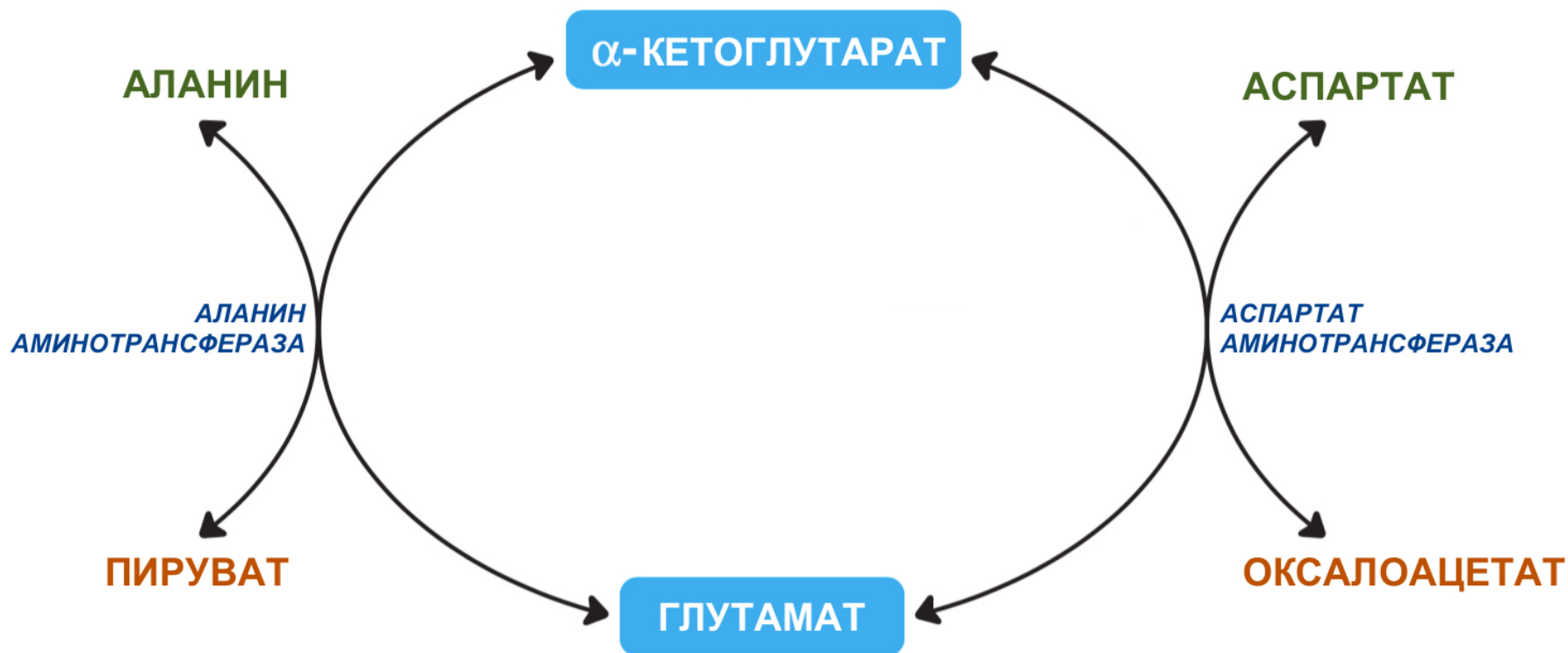
ПИРИДОКСИН
(витамин В₆)



**ПИРИДОКСАЛЬ
ФОСФАТ**

Пиридоксальфосфат является производным водорастворимого витамина В₆ (пиридоксина).

Пути метаболизма аминокислот



- α-кетоглутарат

- пируват

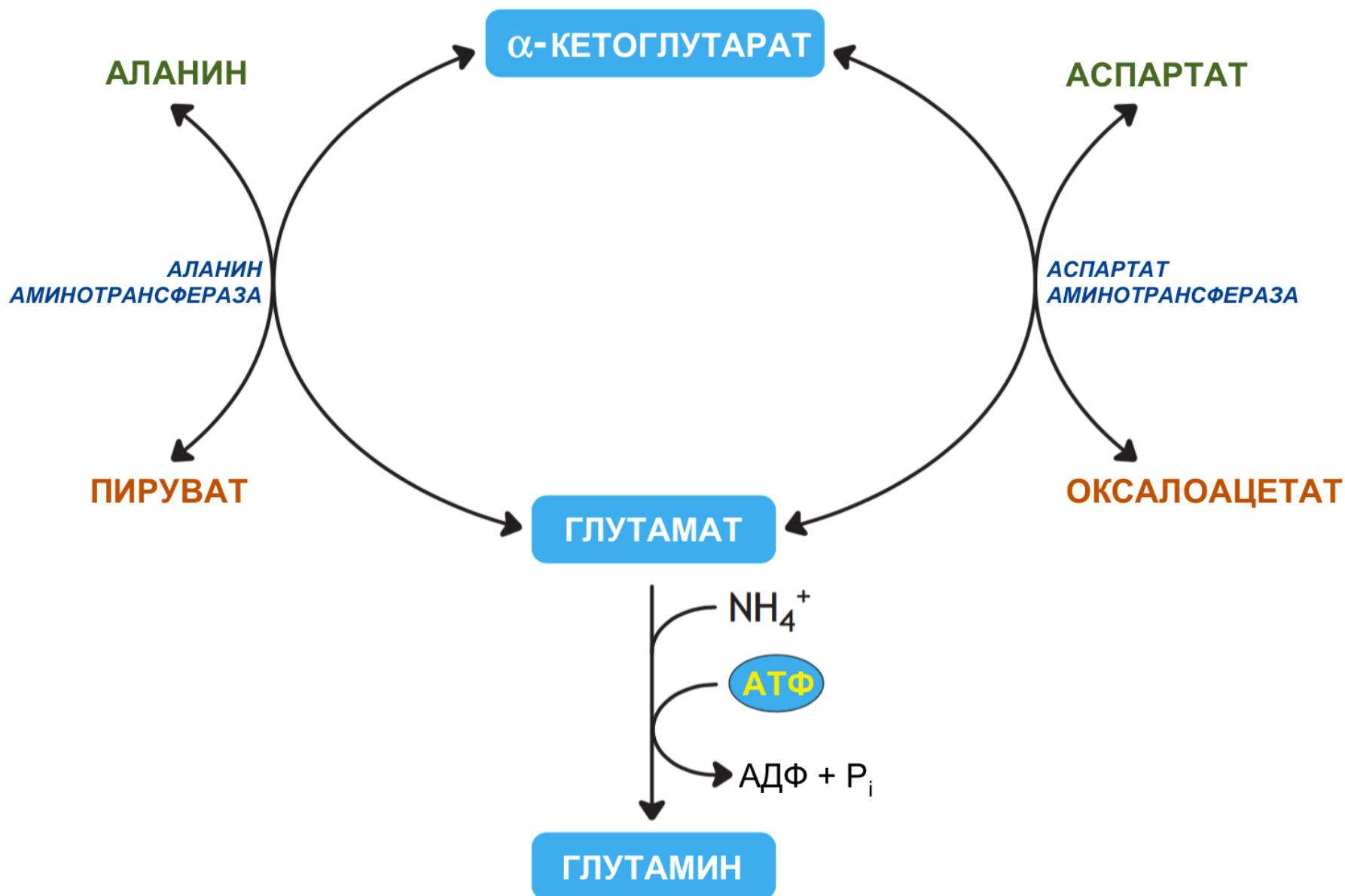
- оксалоацетат

- глутамат

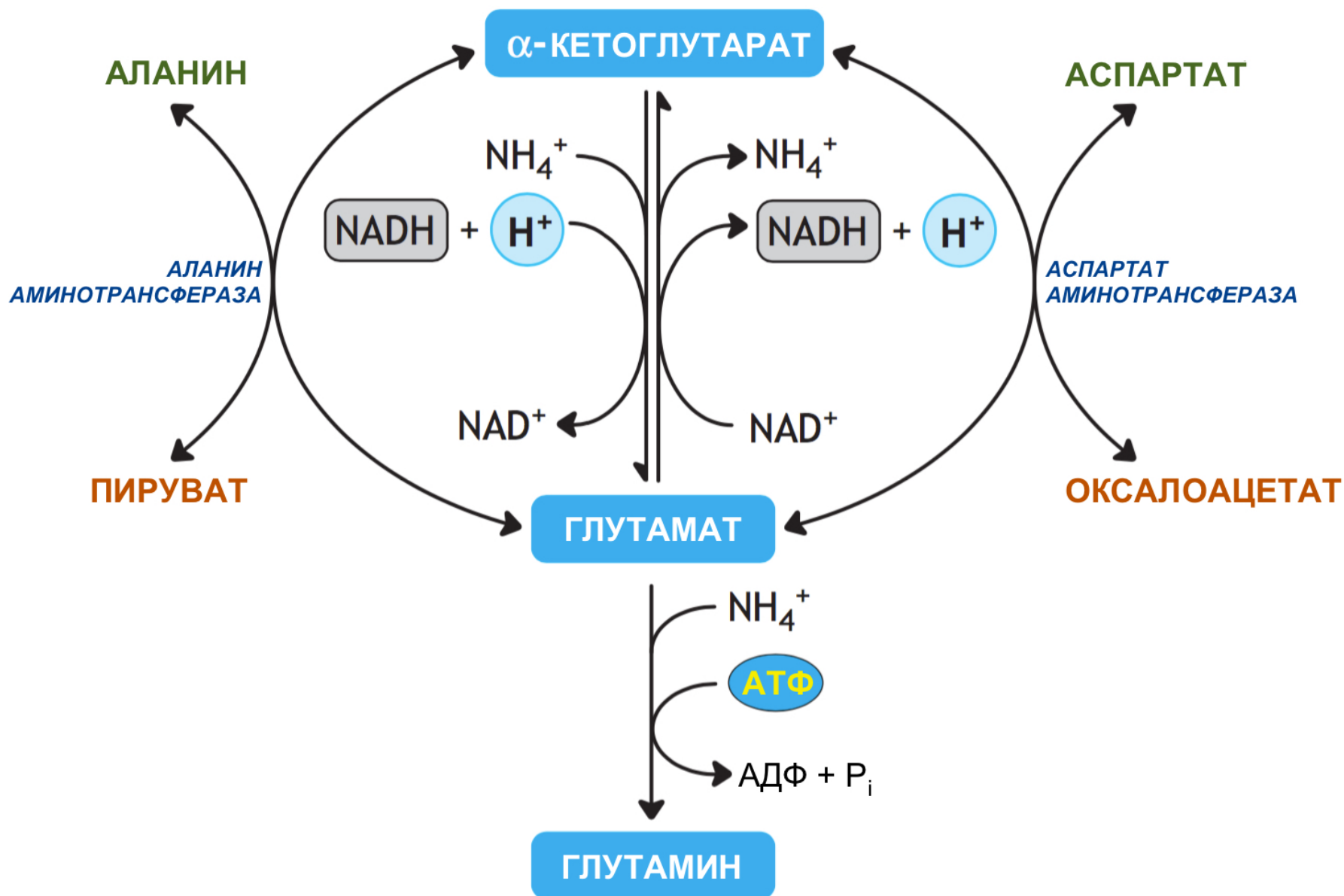
- аланин

- аспарат

Пути метаболизма аминокислот



Пути метаболизма аминокислот



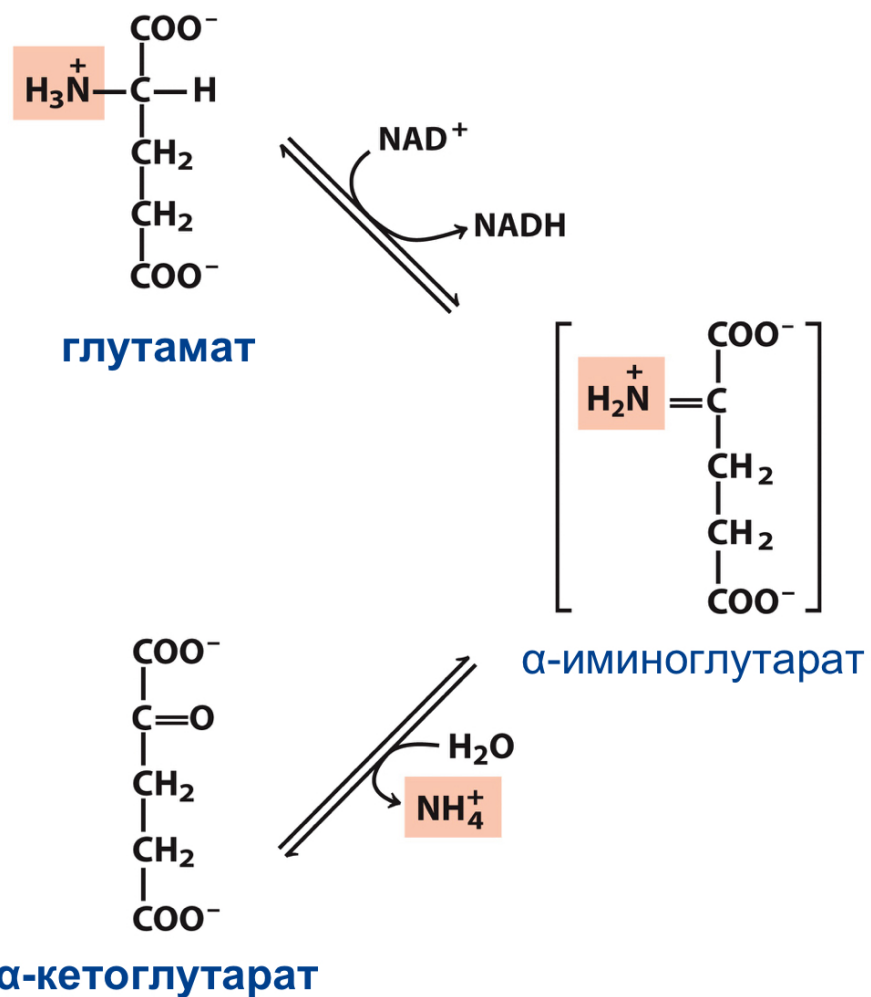
Пути метаболизма аминокислот

Прямое дезаминирование (одна стадия)

Подтип	Субстрат	Фермент (кофермент)
Прямое окислительное дезаминирование	глутамат	глутаматдегидрогеназа (NAD ⁺)
Прямое неокислительное дезаминирование	серин	сериндегидратаза (пиридоксальфосфат)
	треонин	треониндегидратаза (пиридоксальфосфат)
	гистидин	гистидиназа

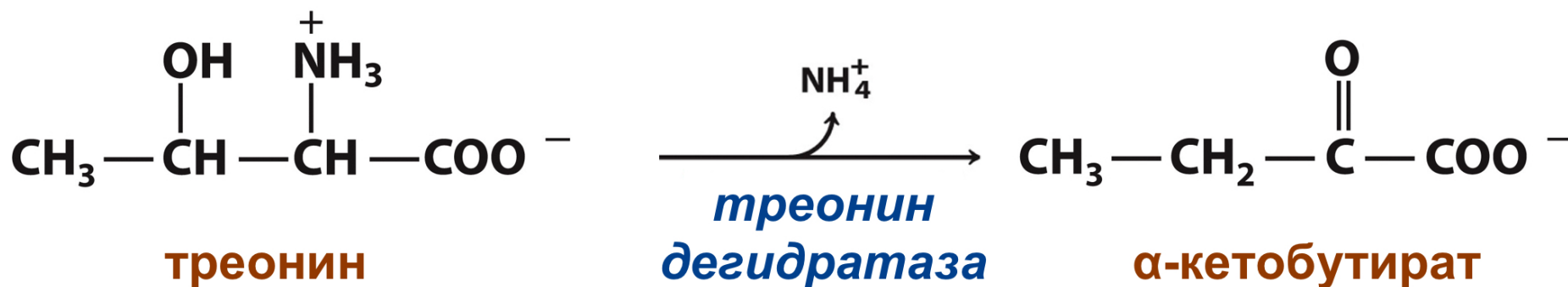
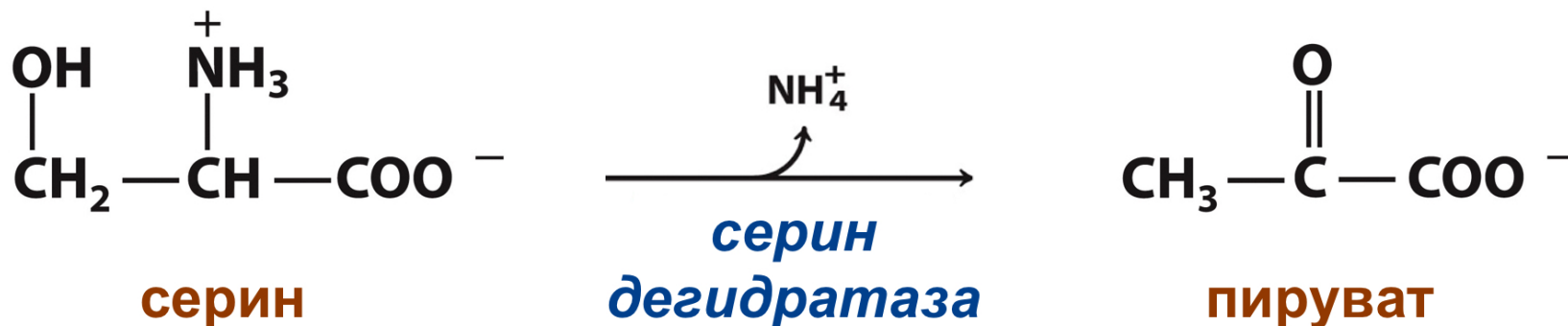
Пути метаболизма аминокислот

Прямое окислительное дезаминирование



Пути метаболизма аминокислот

Прямое неокислительное дезаминирование



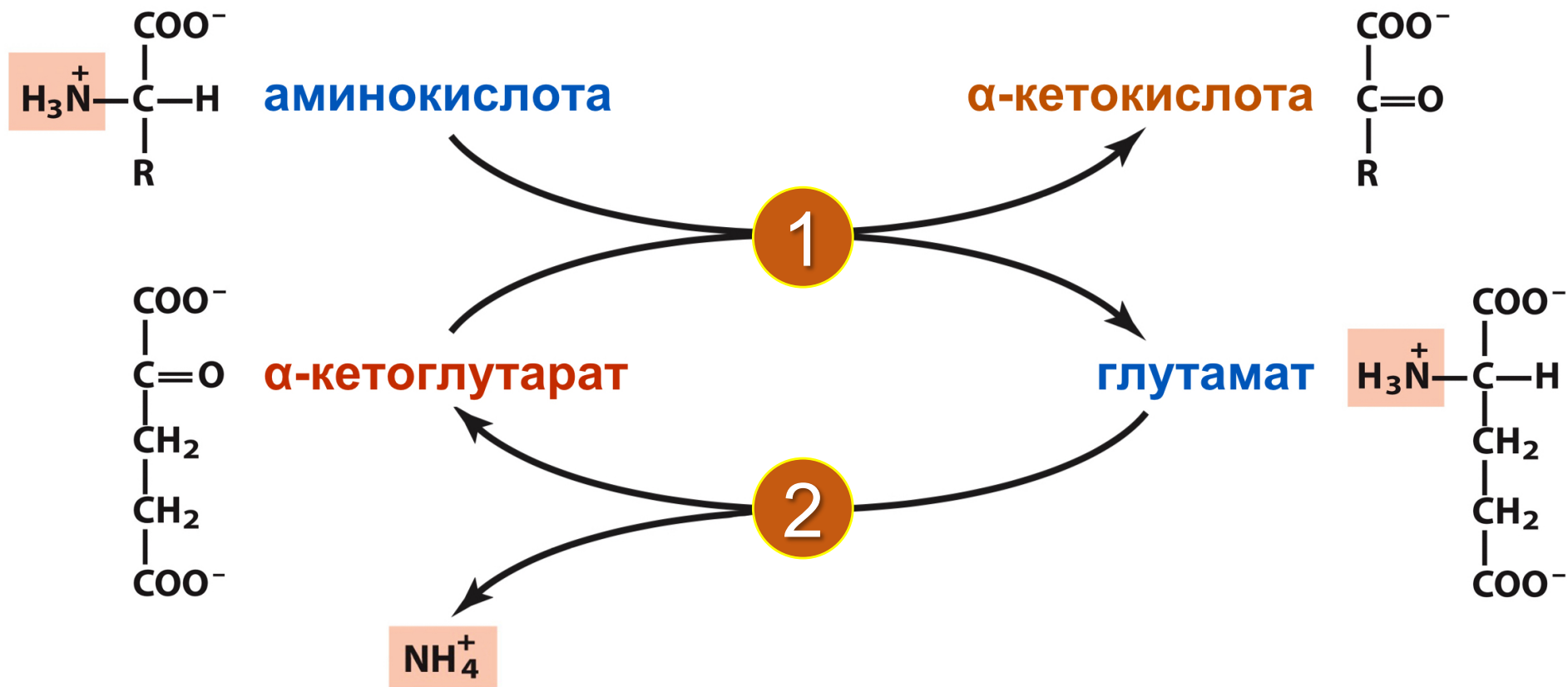
Пути метаболизма аминокислот

Непрямое дезаминирование (две стадии)

Стадия	Субстрат	Фермент (кофермент)
1) Трансаминирование с α -кетоглутаратом и образованием глутамата	большинство аминокислот	специфическая аминотрансфераза (пиридоксальфосфат)
2) Прямое окислительное дезаминирование глутамата	глутамат	глутаматдегидрогеназа (NAD^+)

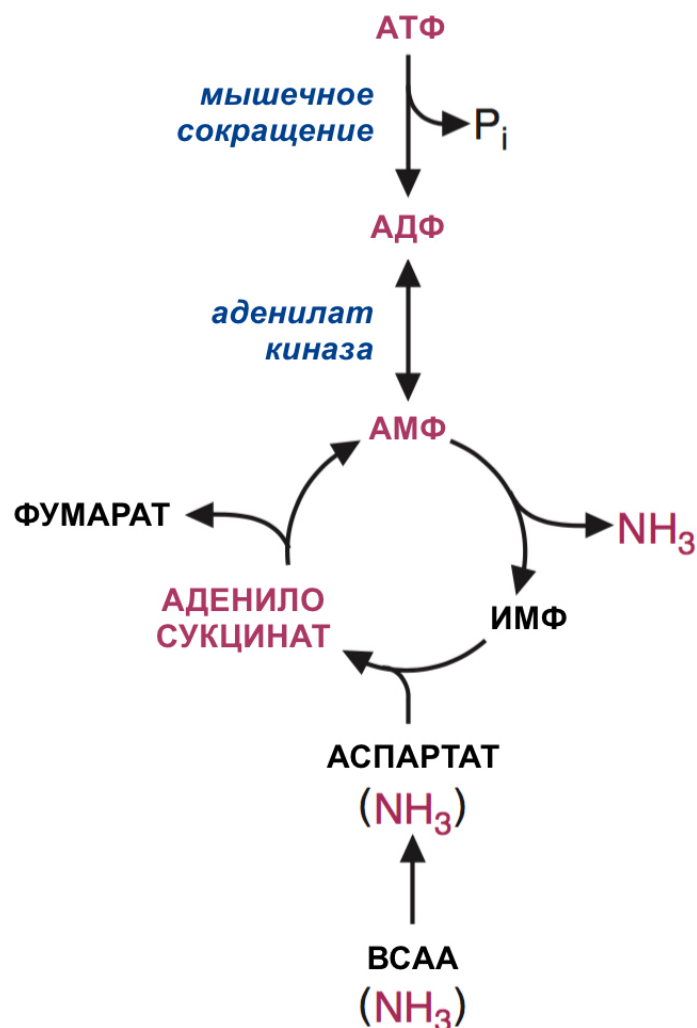
Пути метаболизма аминокислот

Непрямое дезаминирование (две стадии)



Пути метаболизма аминокислот

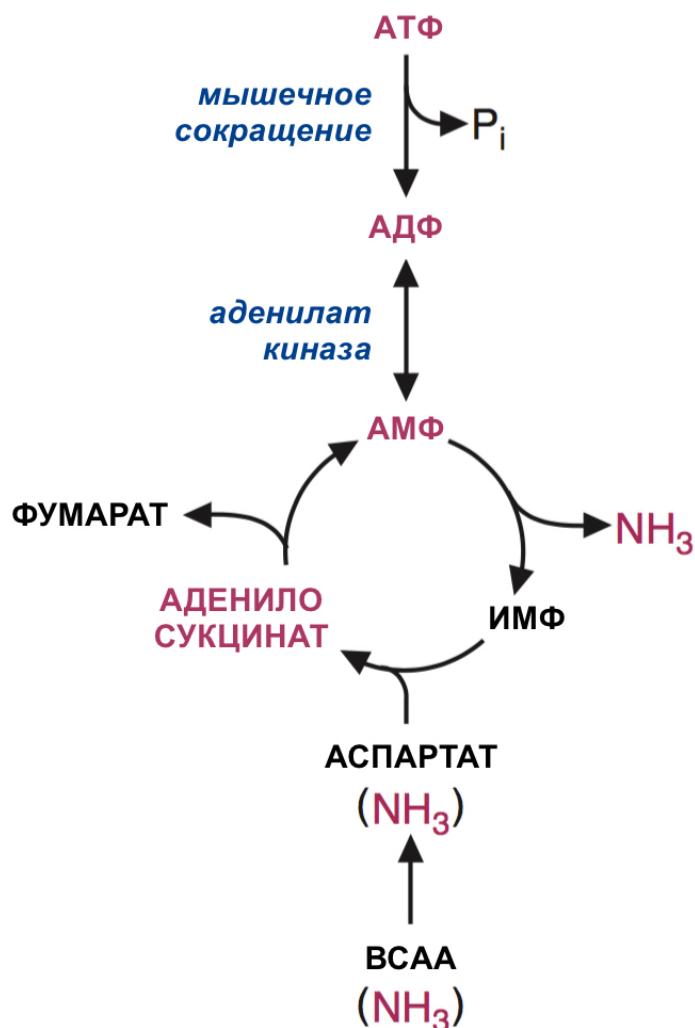
Непрямое дезаминирование в мышцах



- Цикл ИМФ-АМФ – путь непрямого дезаминирования в мышцах при интенсивной работе.
- Мышечное сокращение требует энергии АТФ, в результате расщепления которой образуется АДФ и **АМФ**.
- Трансаминирование аминокислот в мышцах приводит к образованию **аспартата**.
- В результате дезаминирования АМФ образуется **аммиак** и ИМФ – инозинмонофосфат.

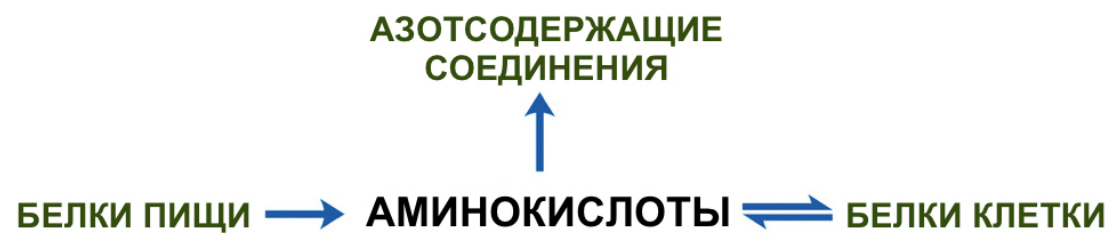
Пути метаболизма аминокислот

Непрямое дезаминирование в мышцах



- Аммиак предотвращает закисление среды, связанное с накоплением в мышцах лактата.
- ИМФ вступает в реакцию с аспаратом, образуя аденилосукцинат.
- Продуктами расщепления аденилосукцината являются фумарат и АМФ.
- В результате этих реакций циклический метаболический путь замыкается.

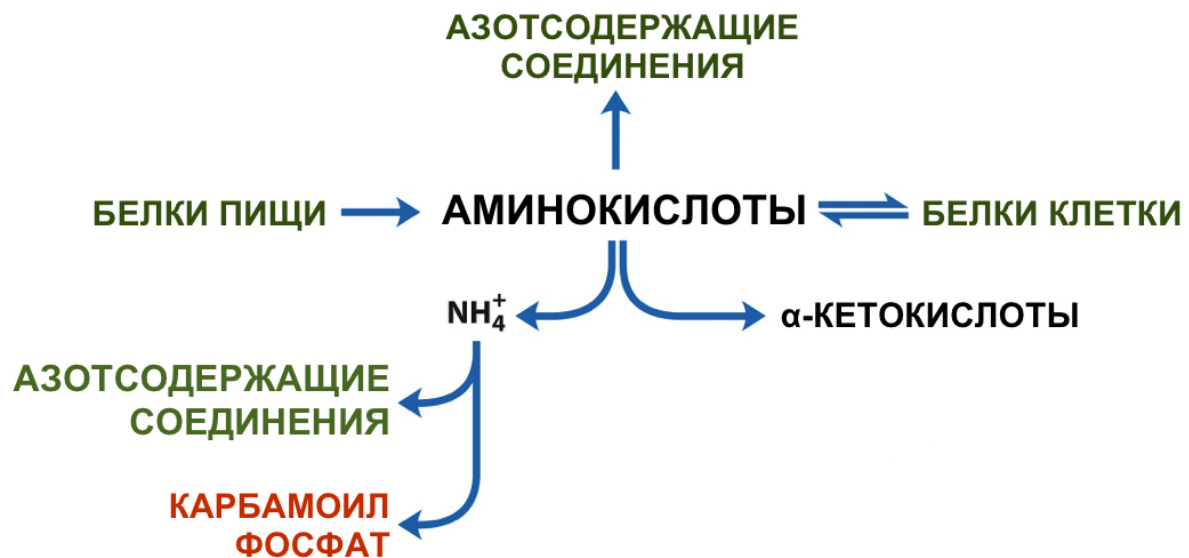
Пути метаболизма аминокислот



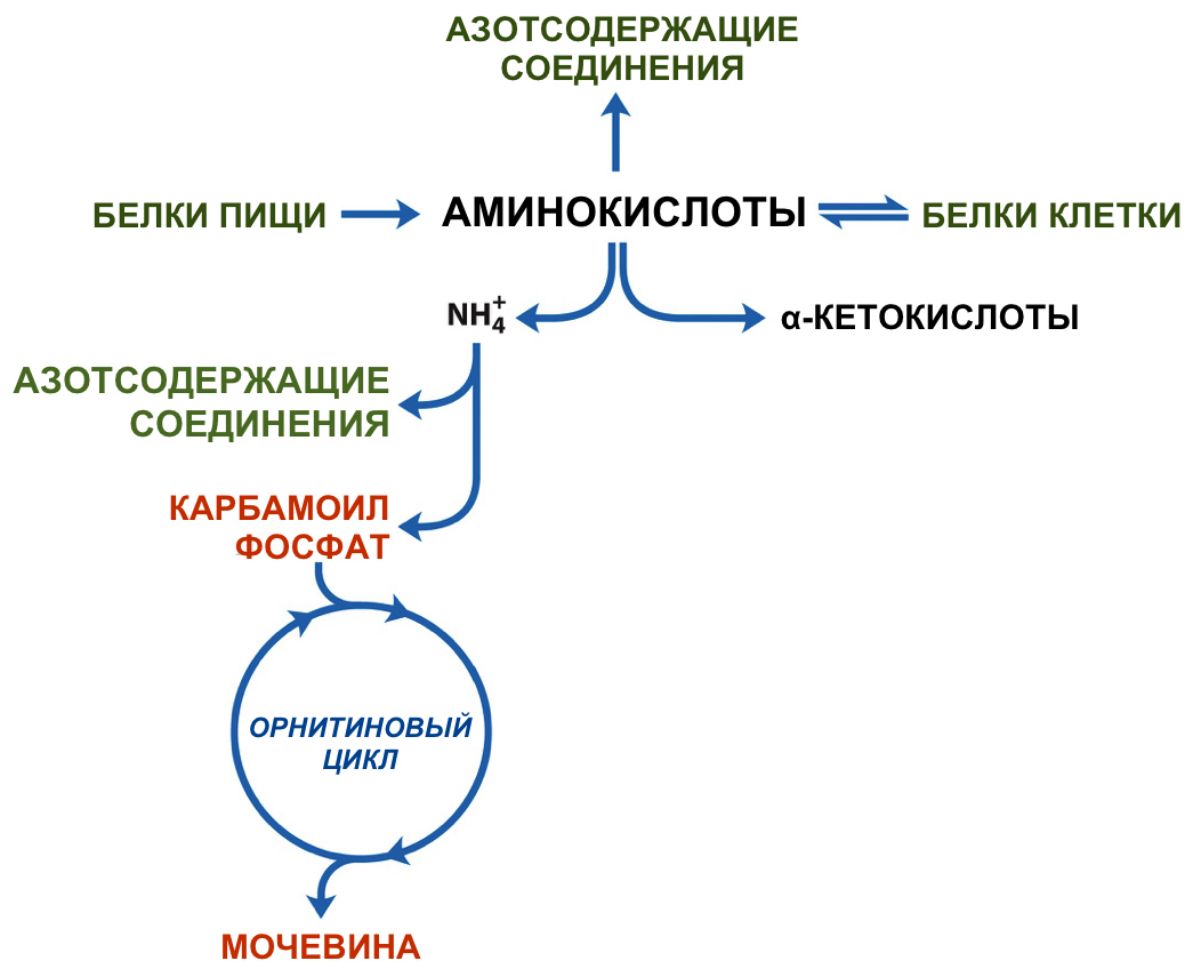
Пути метаболизма аминокислот



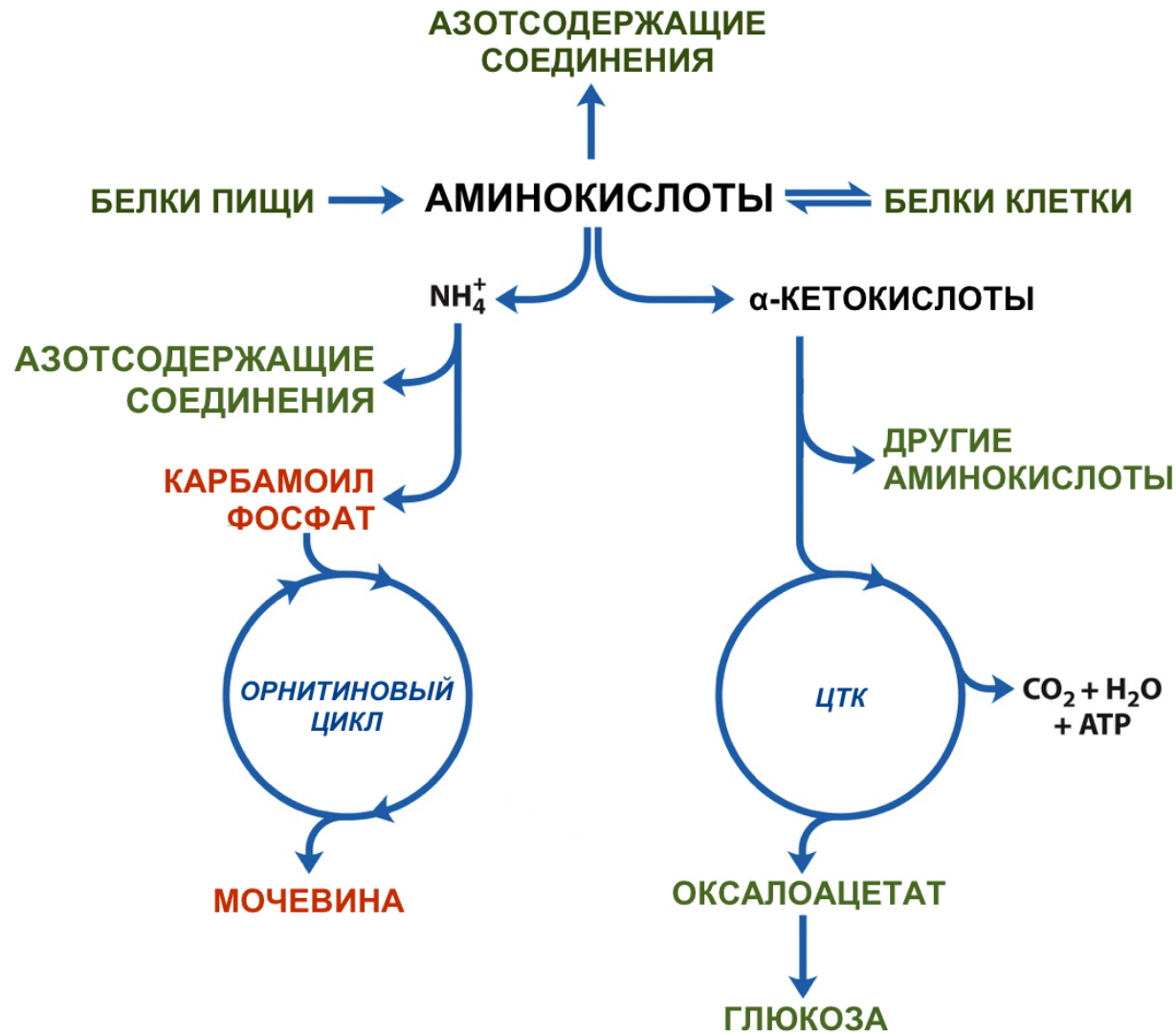
Пути метаболизма аминокислот



Пути метаболизма аминокислот



Пути метаболизма аминокислот



Пути метаболизма аминокислот

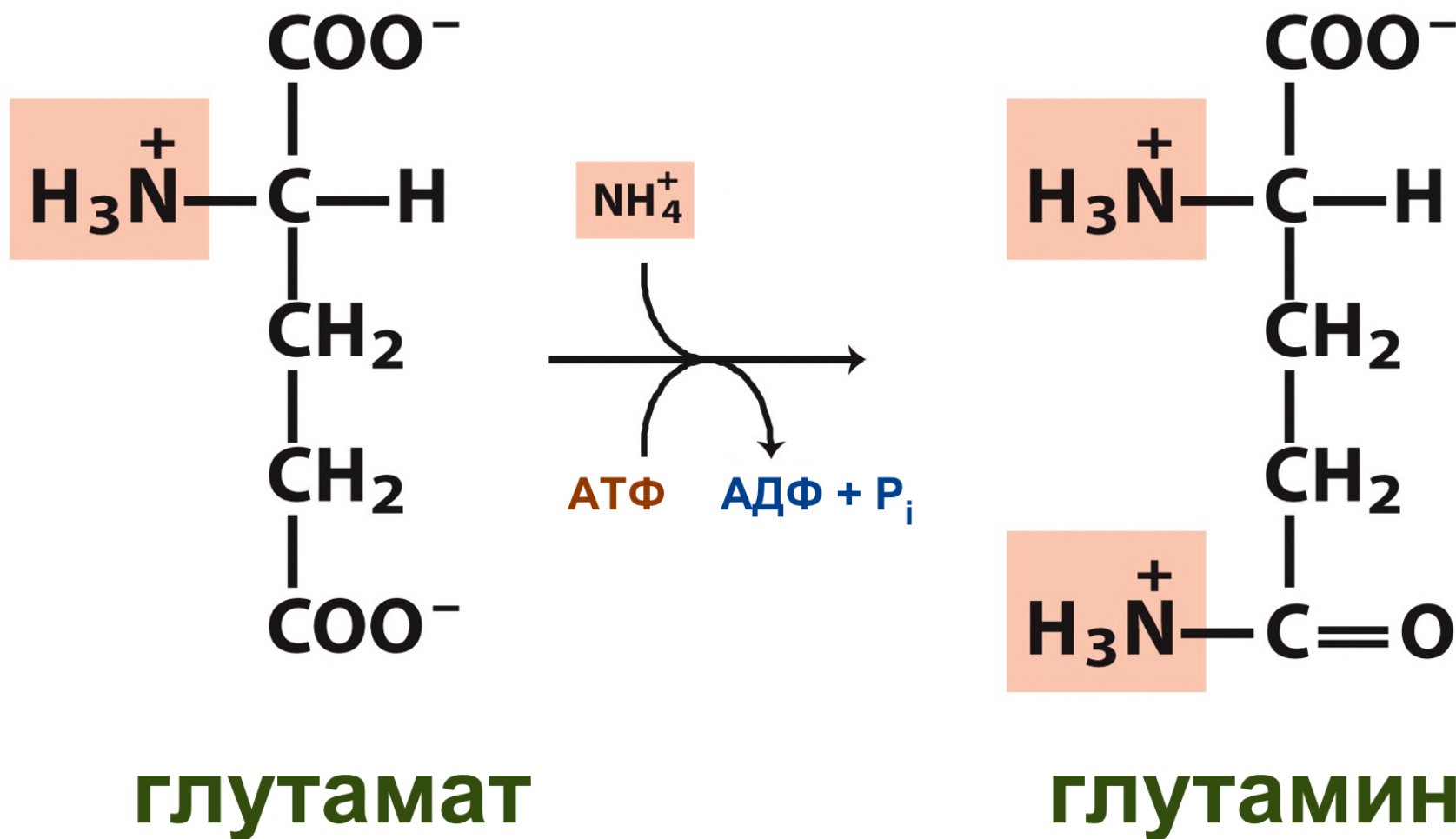


Пути обезвреживания (связывания) аммиака

№	Путь связывания	Реакция/метаболический путь
1	синтез глутамина	аминирование глутамата (глутаминсинтетаза)
2	синтез аспарагина	аминирование аспартата (аспарагинсинтетаза)
3	синтез мочевины	орнитиновый цикл

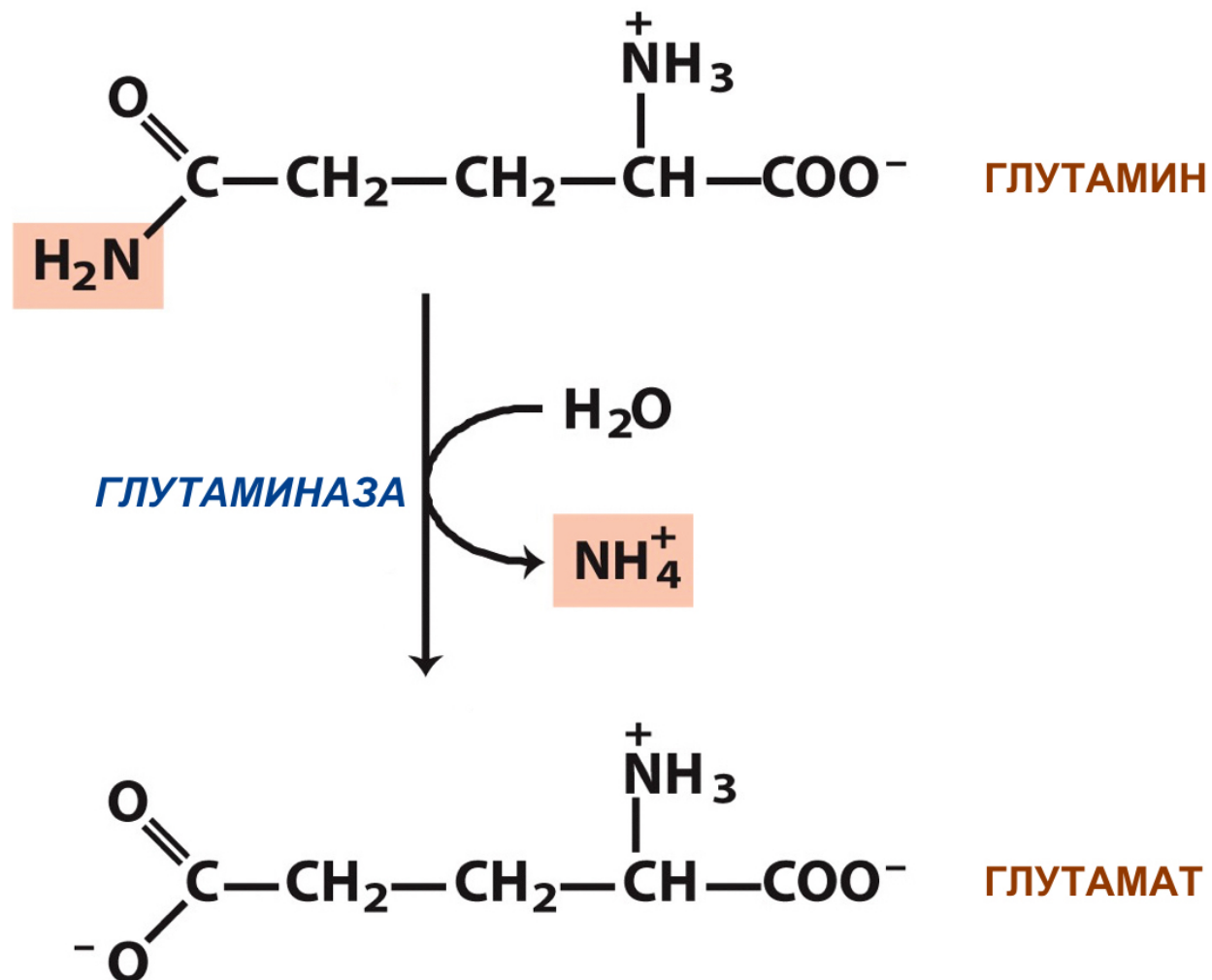
Пути обезвреживания (связывания) аммиака

Глутаминсинтетаза катализирует образование глутамина

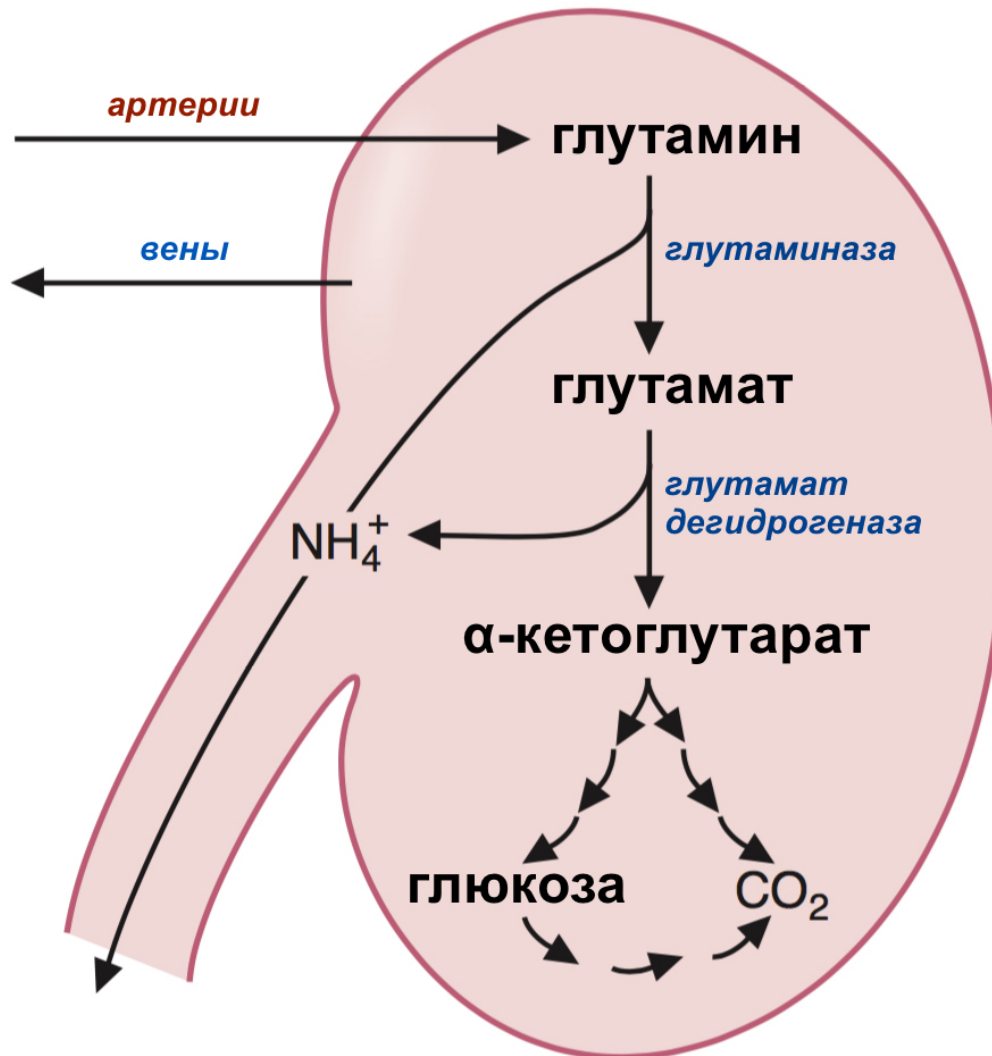


Пути метаболизма аммиака

Глутамин – основной донор азота в организме

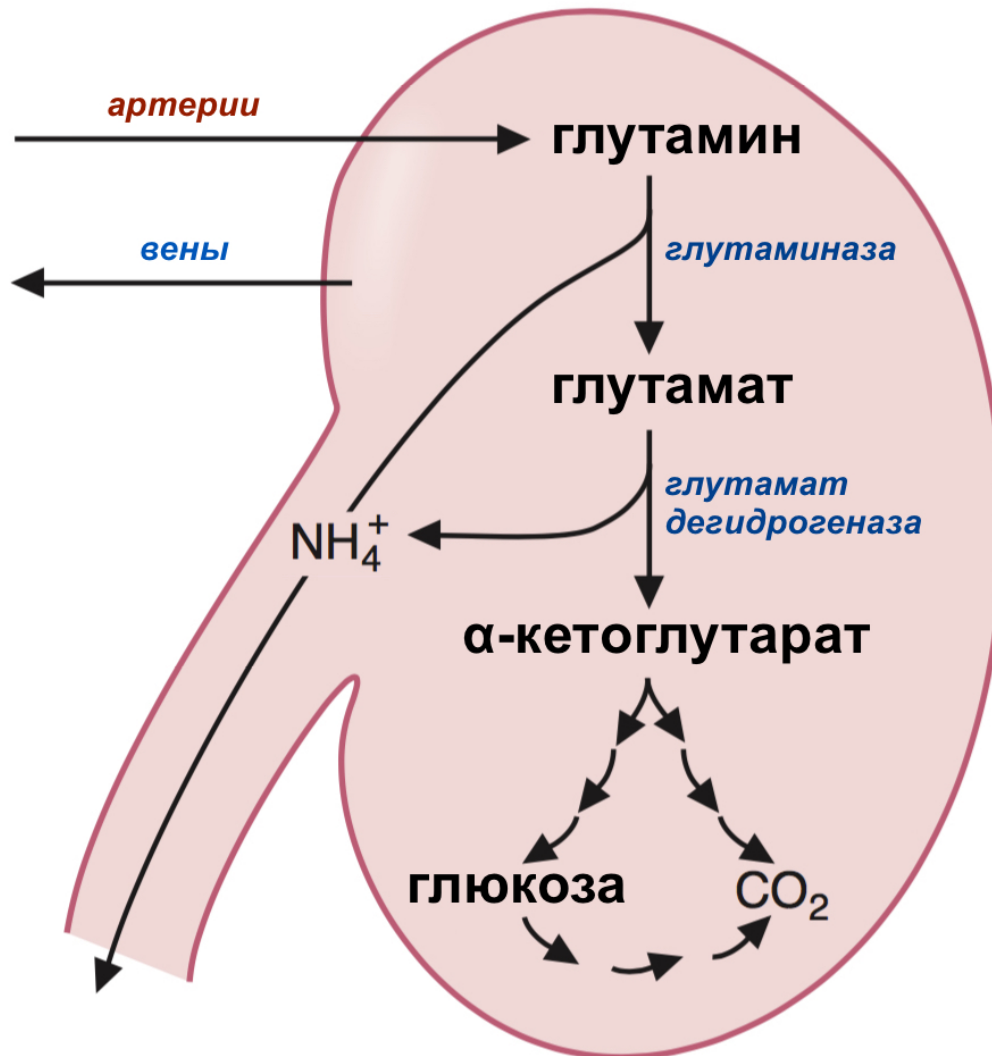


Роль глутамина в почках



- Гидролиз глутамина в почках с высвобождением аммиака является важным механизмом регуляции кислотно-щелочного равновесия.
- Аммиак нейтрализует кислые продукты обмена и в виде солей аммония экскретируется с мочой.

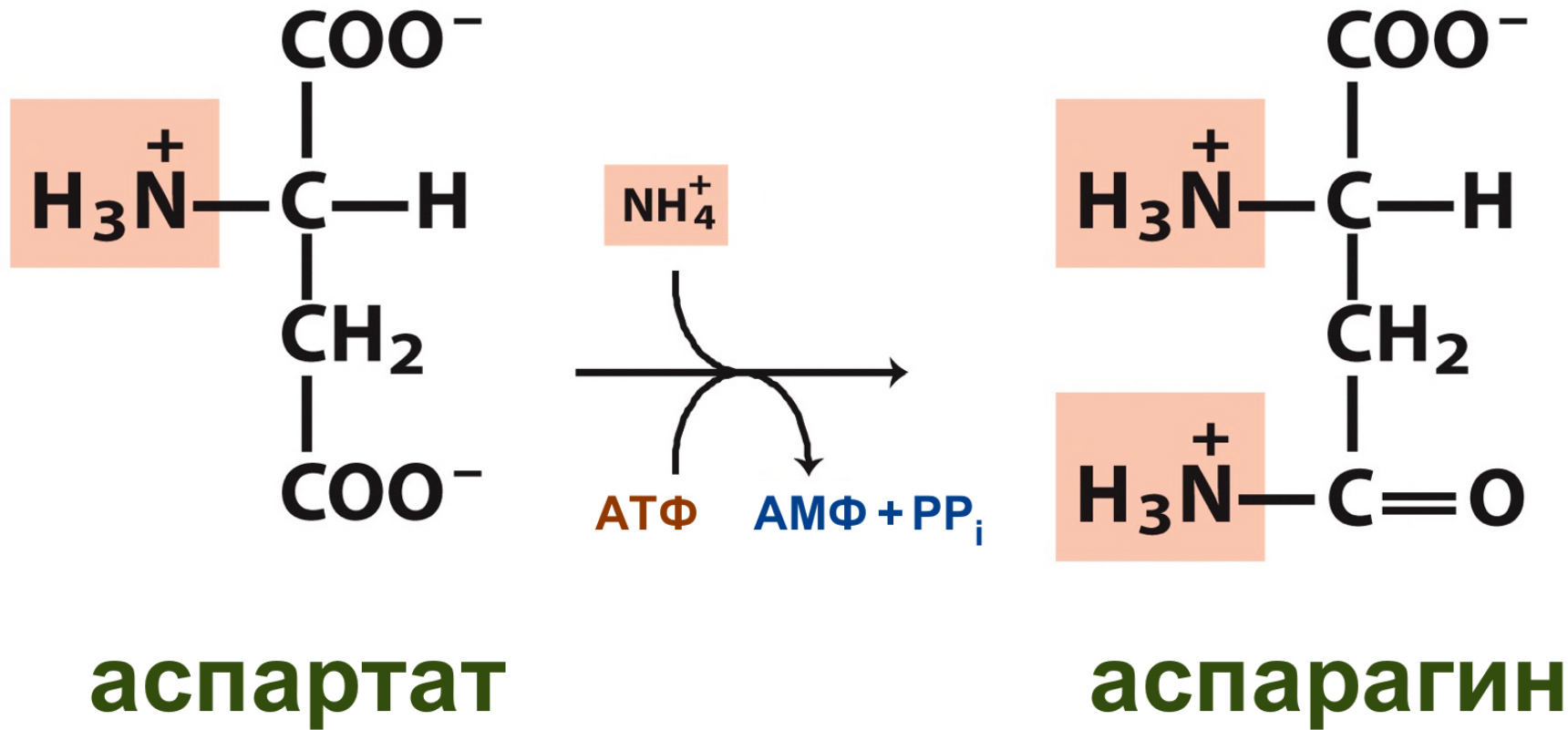
Роль глутамина в почках



- При ацидозе глутаминаза индуцируется.
- При алкалозе экспрессия глутаминазы в почках снижается.

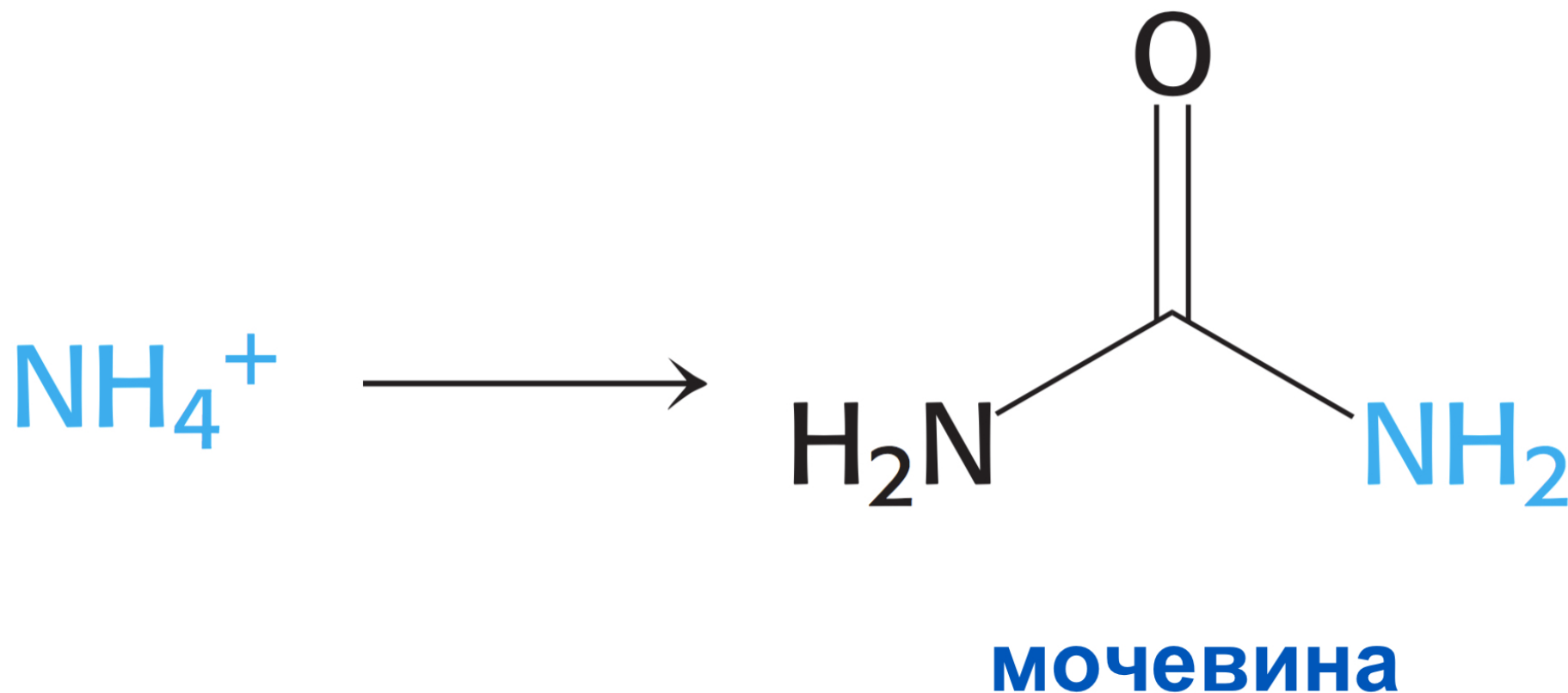
Пути обезвреживания (связывания) аммиака

Аспаргинсинтетаза катализирует образование аспарагина



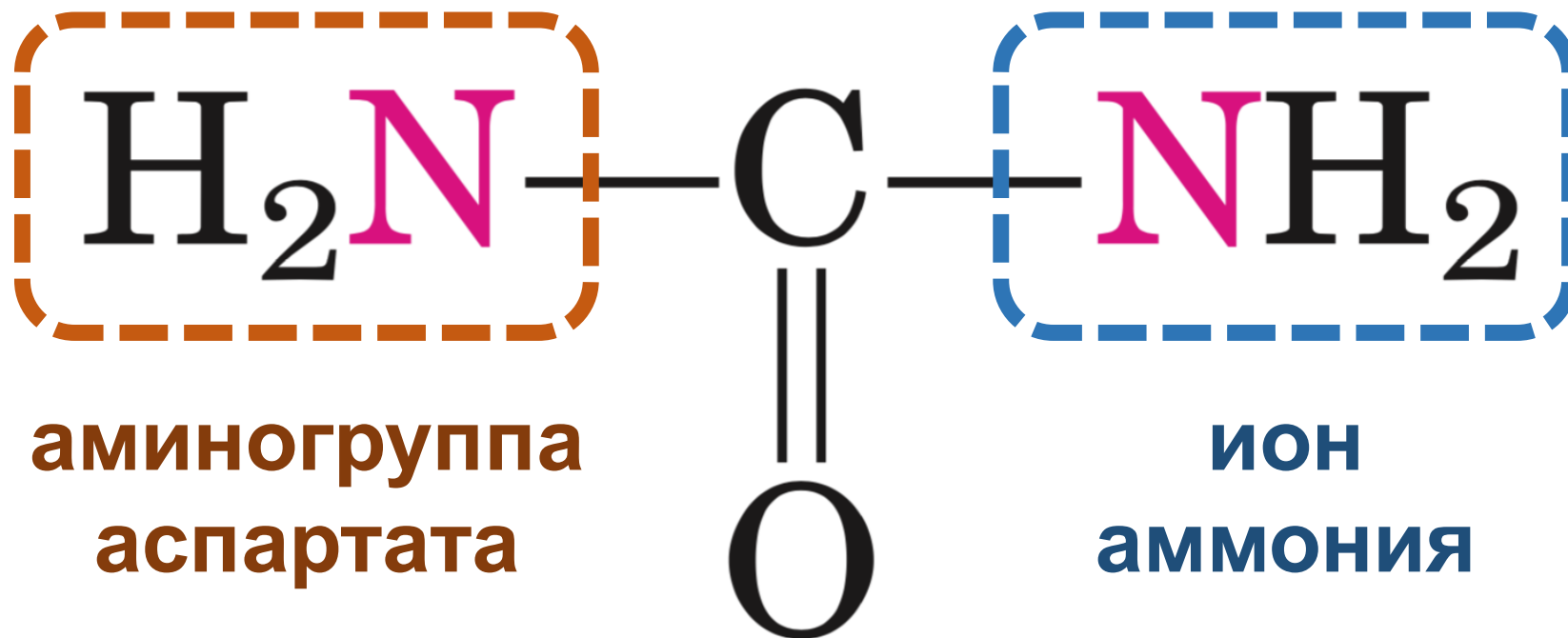
Пути обезвреживания аммиака

Мочевина – конечный продукт азотистого обмена



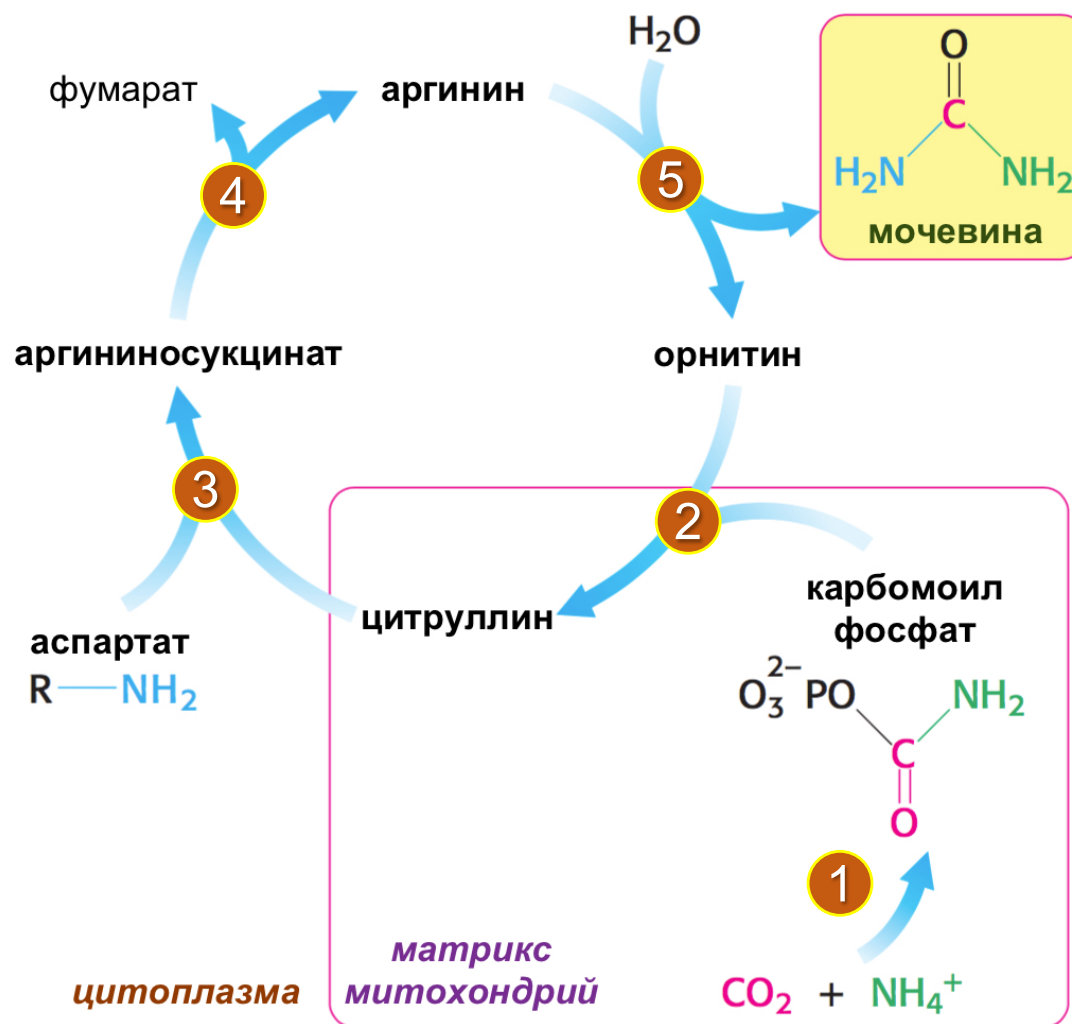
Пути обезвреживания аммиака

Орнитиновый цикл: источники азота мочевины



Пути обезвреживания аммиака

Орнитиновый цикл: схема процесса



1	карбомоилфосфат синтетаза I
2	орнитин-карбомоил трансфераза
3	аргининосукцинат синтетаза
4	аргининосукцинат лиаза
5	аргиназа

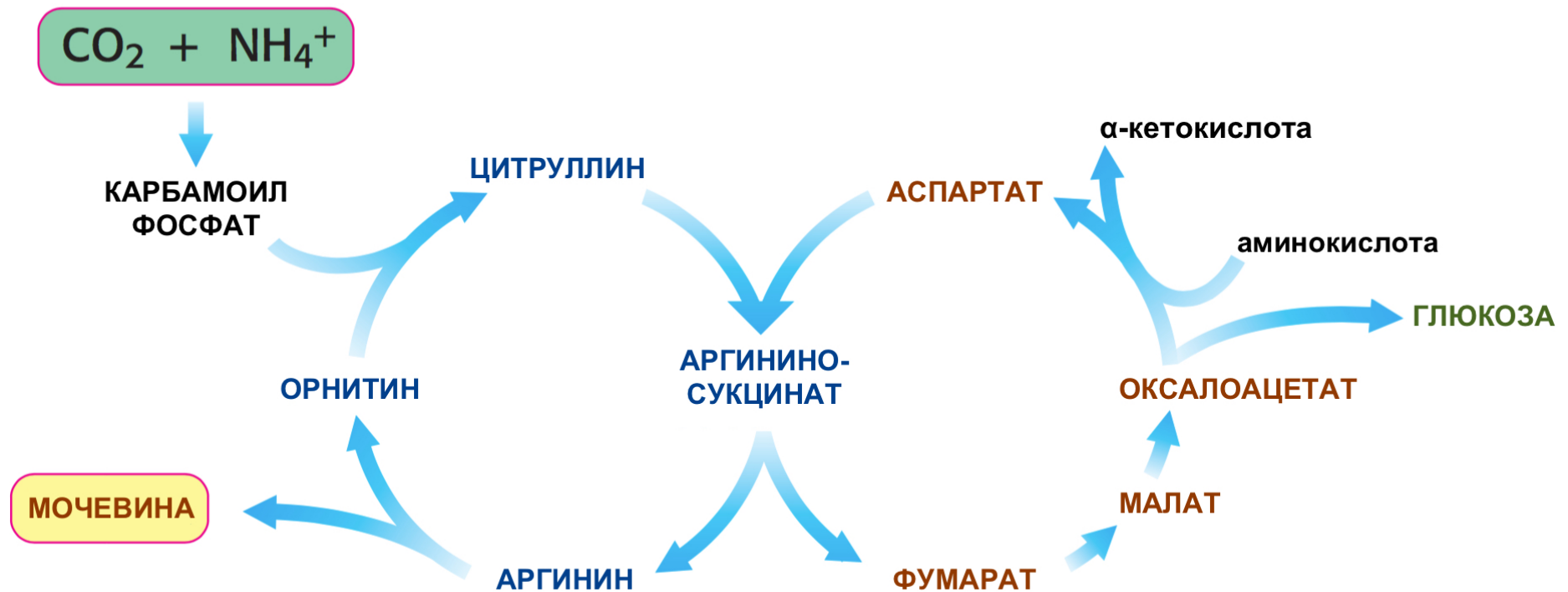
Пути обезвреживания аммиака

Орнитиновый цикл: последовательность реакций

№	Фермент	Субстрат	Продукт
1	карбамойлфосфат синтетаза I	<ul style="list-style-type: none"> • аммиак • углекислый газ 	карбамойлфосфат
2	орнитин-карбамойл трансфераза	<ul style="list-style-type: none"> • карбамойлфосфат • орнитин 	цитруллин
3	аргининосукцинат синтетаза	<ul style="list-style-type: none"> • цитруллин • аспарат 	аргининосукцинат
4	аргининосукцинат лиаза	аргининосукцинат	<ul style="list-style-type: none"> • аргинин • фумарат
5	аргиназа	<ul style="list-style-type: none"> • аргинин • вода 	<ul style="list-style-type: none"> • мочевины • орнитин

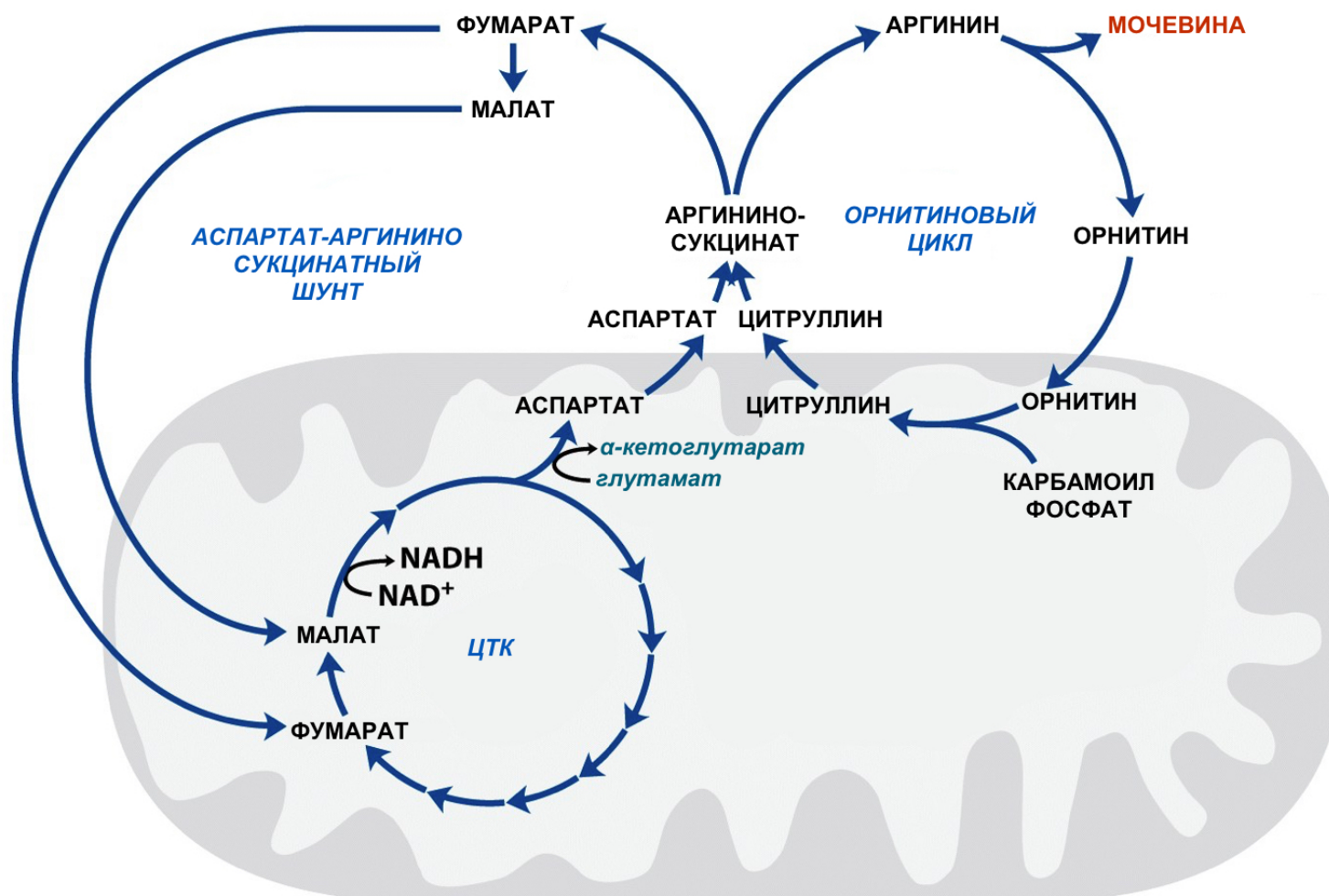
Пути обезвреживания аммиака

Орнитиновый цикл: взаимосвязь с ЦТК



Пути обезвреживания аммиака

Орнитиновый цикл: взаимосвязь с ЦТК



Пути обезвреживания аммиака

Орнитиновый цикл: общая характеристика

Основные субстраты и их источники

- **аммиак:** прямое дезаминирование глутамата в тканях;
- **аспартат:** трансаминирование аланина/глутамата с оксалоацетатом в печени;

Энергетические затраты

- 3 молекулы АТФ на каждый оборот цикла

Органная локализация

- печень;

Локализация в клетке

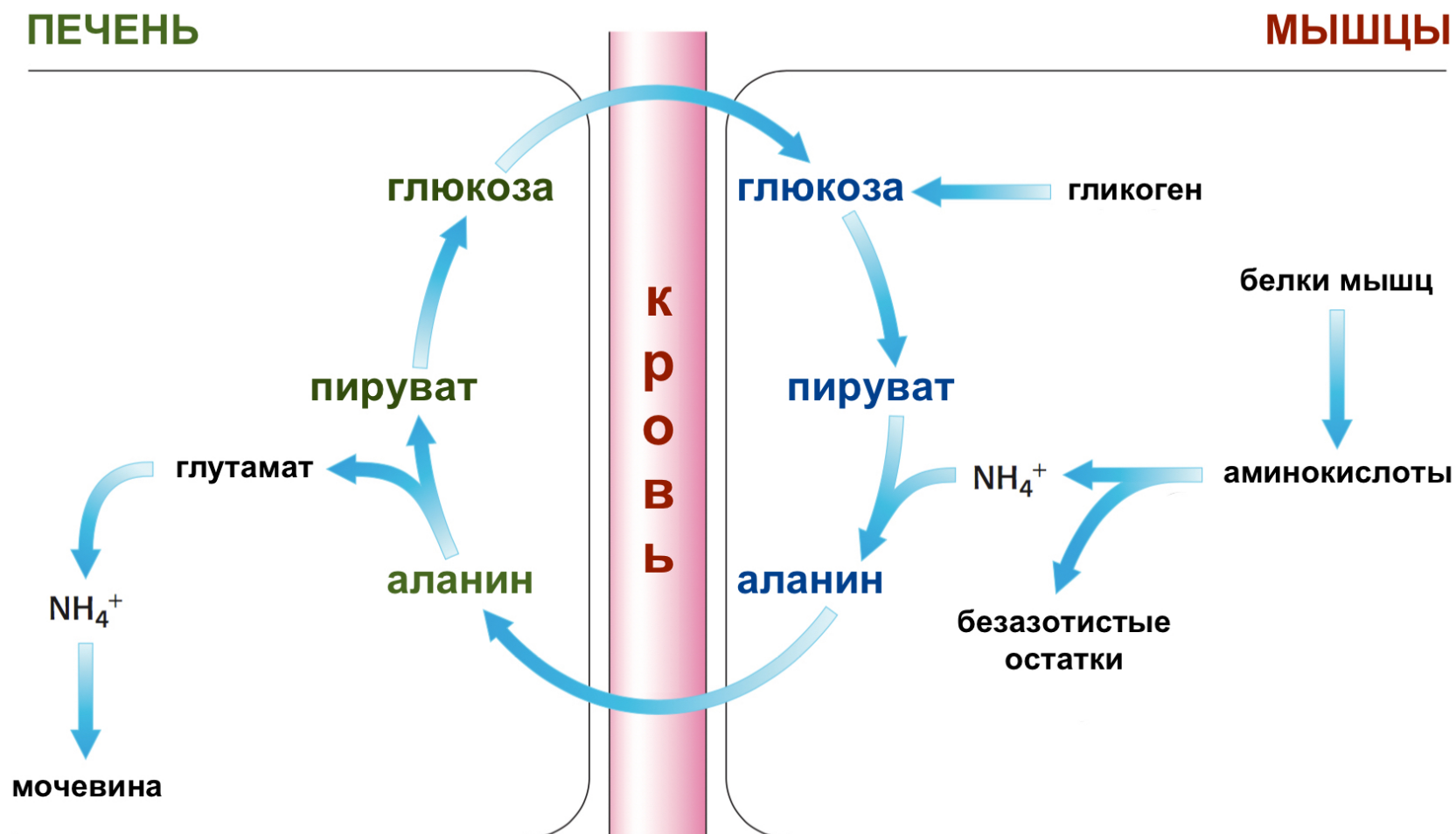
- митохондрии и цитозоль;

Биологические функции

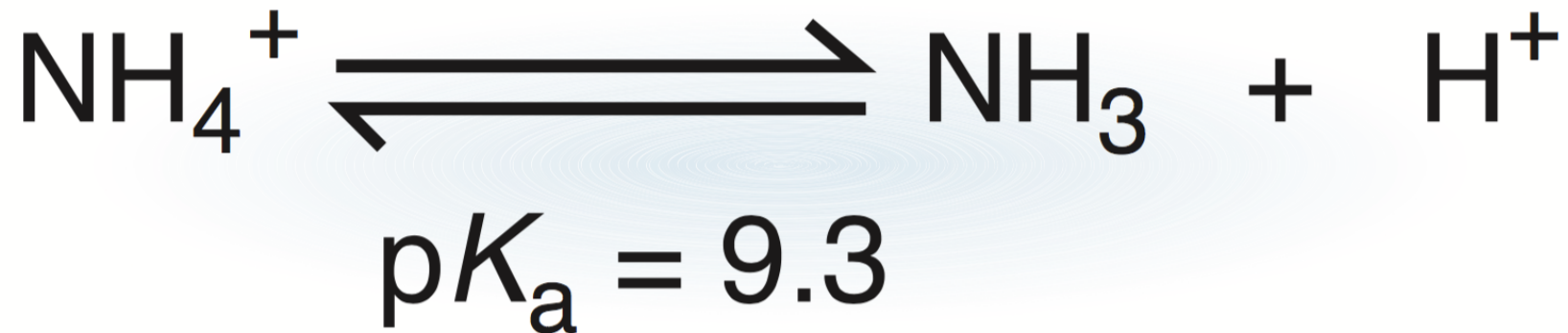
- синтез мочевины;
- синтез аргинина.

Пути обезвреживания аммиака

Глюкозо-аланиновый цикл



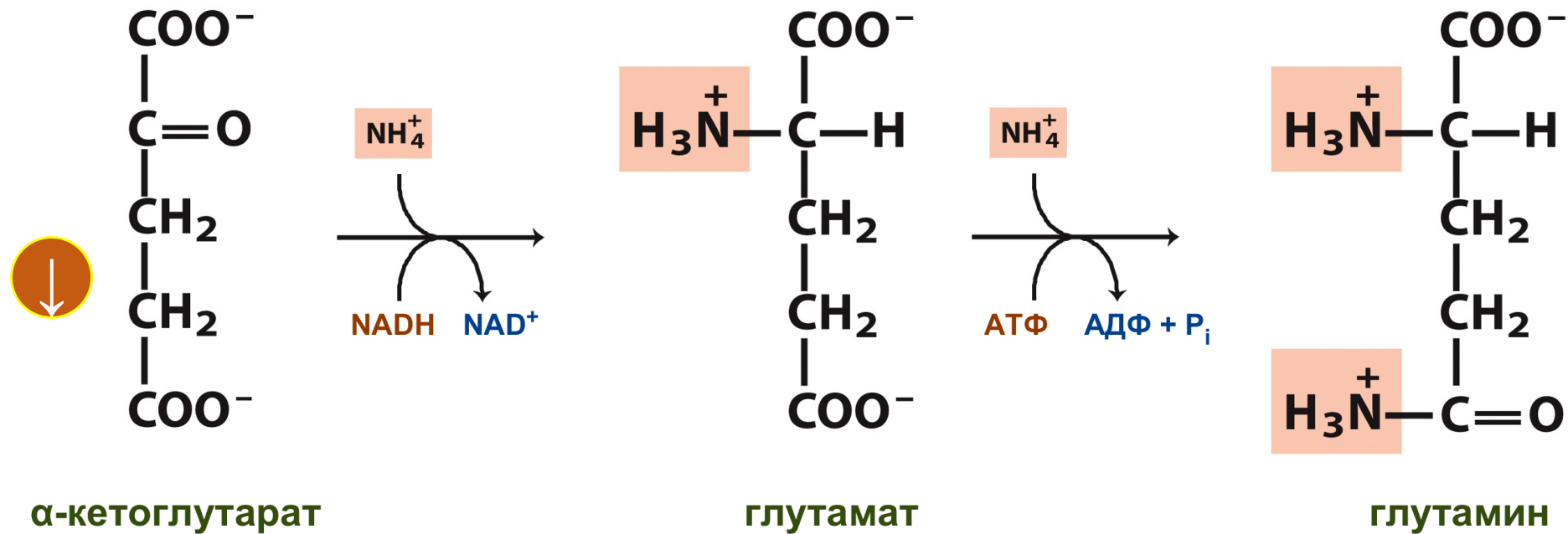
Механизмы токсичности аммиака



1. Повышение pH внутренней среды (алкалоз).

- Аммиак связывает протоны с образованием ионов аммония, что приводит к повышению pH внутренней среды организма и риску развития алкалоза.

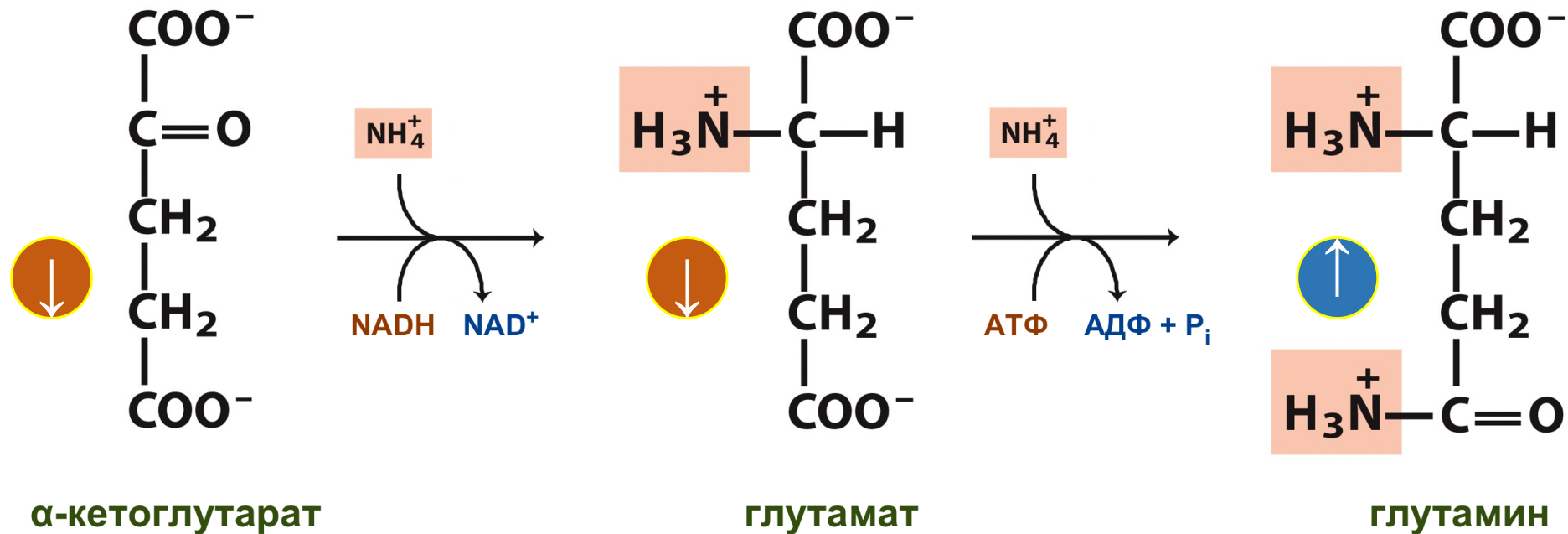
Механизмы токсичности аммиака



2. Снижение концентрации α-кетоглутарата.

- Повышение утилизации α-кетоглутарата приводит к снижению скорости ЦТК и синтеза АТФ, что вызывает гипознергетические состояния.

Механизмы токсичности аммиака



4. Повышение концентрации глутамина.

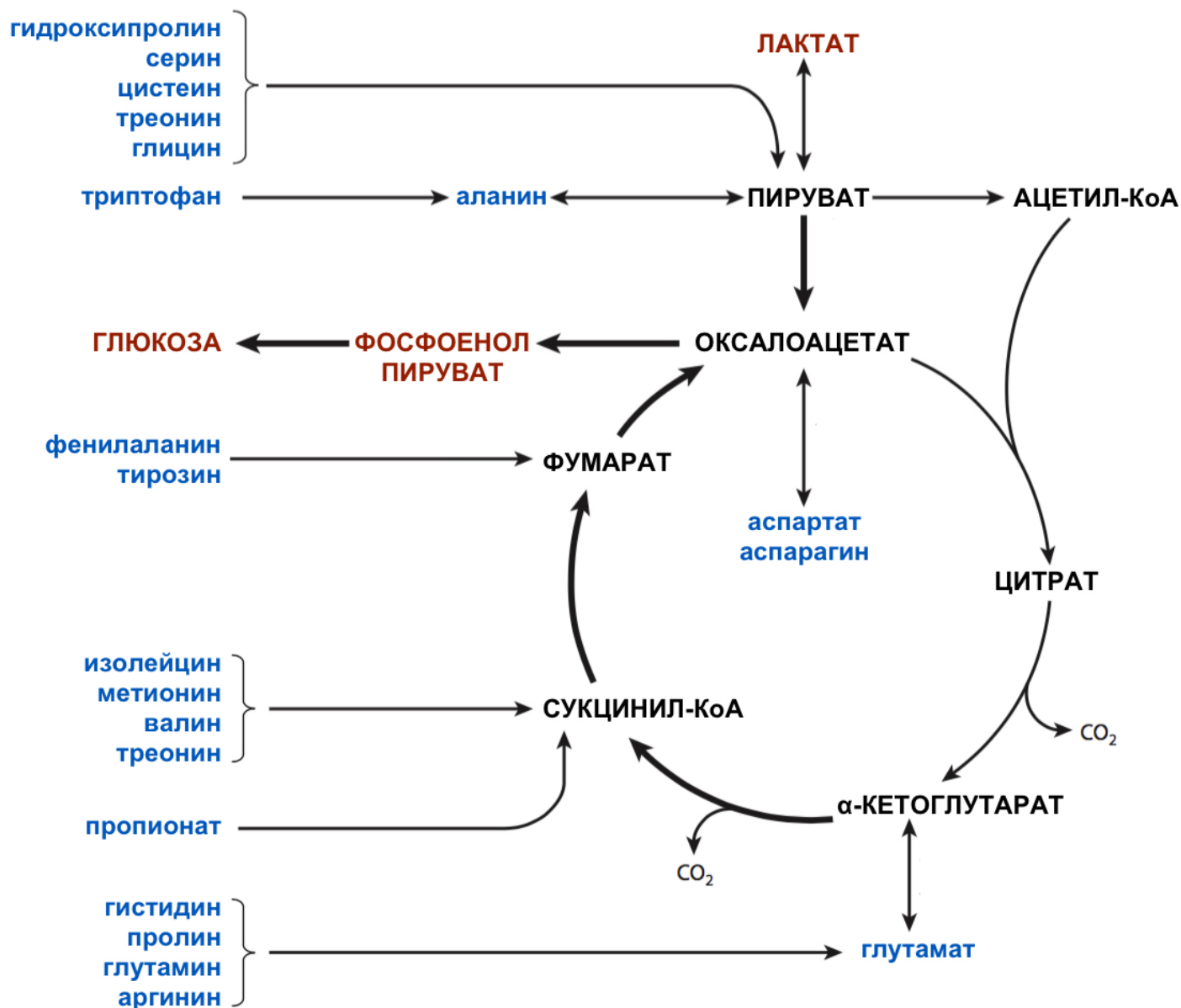
- Накопление глутамина в клетках нейроглии вызывает повышение осмотического давления и набуханию астроцитов.
- Данные изменения могут привести к отёку мозга.

Наследственные гипераммониемии

Дефекты ферментов орнитинового цикла

№	Дефектный фермент	Метаболиты в крови	Метаболиты в моче
1	карбомуилфосфат синтетаза I	<ul style="list-style-type: none"> • глутамин • аланин 	оротат
2	орнитин-карбомуил трансфераза	<ul style="list-style-type: none"> • глутамин • аланин 	оротат
3	аргининосукцинат синтетаза	цитруллин	цитруллин
4	аргининосукцинат лиаза	аргининосукцинат	аргининосукцинат
5	аргиназа	аргинин	аргинин

Пути метаболизма безазотистого остатка



Пути биосинтеза заменимых аминокислот

Роль промежуточных метаболитов гликолиза

предшественник	заменимые аминокислоты
3-фосфоглицерат	<ul style="list-style-type: none"> • серин; • глицин;

Роль промежуточных метаболитов ОПК

предшественник	заменимые аминокислоты
пируват	<ul style="list-style-type: none"> • аланин;
α-кетоглутарат	<ul style="list-style-type: none"> • глутамат; • глутамин; • аргинин; • пролин;
оксалоацетат	<ul style="list-style-type: none"> • аспартат; • аспарагин.
фумарат	<ul style="list-style-type: none"> • аспартат