Лекція. Метаболізм білків та амінокислот.
Утворення та знешкодження аміаку

1. Загальні шляхи метаболізму амінокислот:

1.1. Трансамінування

1.2. Декарбоксилування

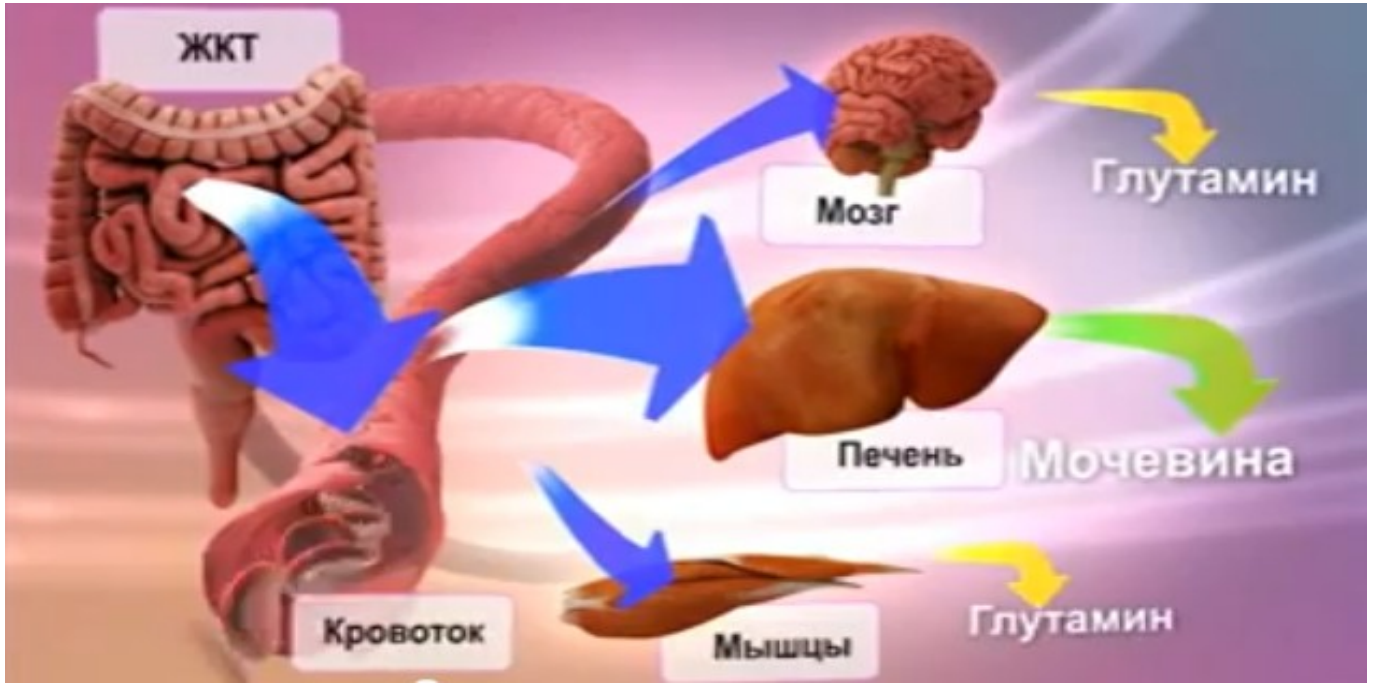
1.3. Дезамінування

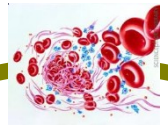
2. Утворення та знешкодження аміаку:

2.1. Джерела аміаку в організмі

2.2. Способи попереднього знешкодження аміаку

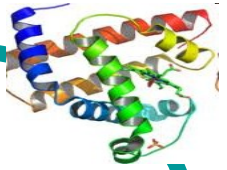
2.3. Біосинтез сечовини, патологія





Зсідання крові фібриноліз

Структурні та скоротливі білки

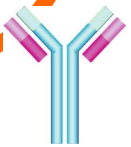


Ферменти

Рецептори

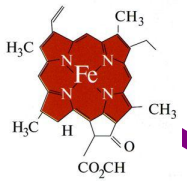
Білки

Антитіла



Спадковість

Гормони



Дихання

Енергетична функція

Азотистий баланс (+; -; =)

Азотиста рівновага: *у здорових дорослих*

надходження азоту = виділення азоту

Позитивний (+)

надходження азоту > виділення азоту

синтез білків > розпад білків

- ***діти***
- ***вагітні***
- ***одужання від хвороб***

Негативний (-)

виділення азоту > надходження азоту

розпад білків > синтез білків

- ***старечий вік***
- ***важкі хвороби***
- ***білкове голодування***

Харчове значення білків

- **Енергетичне:**

  1 г білка = 4,1 ккал (17,6 кДж)

- **Добова потреба:**

Білковий оптимум: 80 -100 г/добу

Для дорослих - 1 г/кг маси

Для дітей – 3 г/кг маси

Білковий мінімум: 35 г /добу (*0,5 г/кг маси*)

Коефіцієнт зношування білків Рубнера:

25-28 г *(кількість білка, яка розпадається за добу при безбілковій дієті)*

Закон мінімуму – синтез білка обмежується тією незамінною АК, яка наявна в min кількості

Повноцінні білки

містять всі незамінні АК:
Вал, Лей, Іле, Мет, Тре
Три, Фен, Ліз

Неповноцінні білки

не містять 1 чи більше незамінних АК

Тваринні білки

Соя

Рослинні білки

Квашиоркор – аліментарна дистрофія у дітей при недостатності білка в раціоні

Затримка росту
Недокрів'я
Випадіння волосся
Ураження печінки, нирок

Протеолітичні ферменти ШКТ

(КФ 3. Гідролази)

Ендопептидази

- **Пепсин**
- **Реннін (Хімозин)**
- **Гастриксин**
- **Трипсин**
- **Хімотрипсин**
- **Еластаза**
- **Колагеназа**

Екзопептидази

- **Карбоксипептидази**

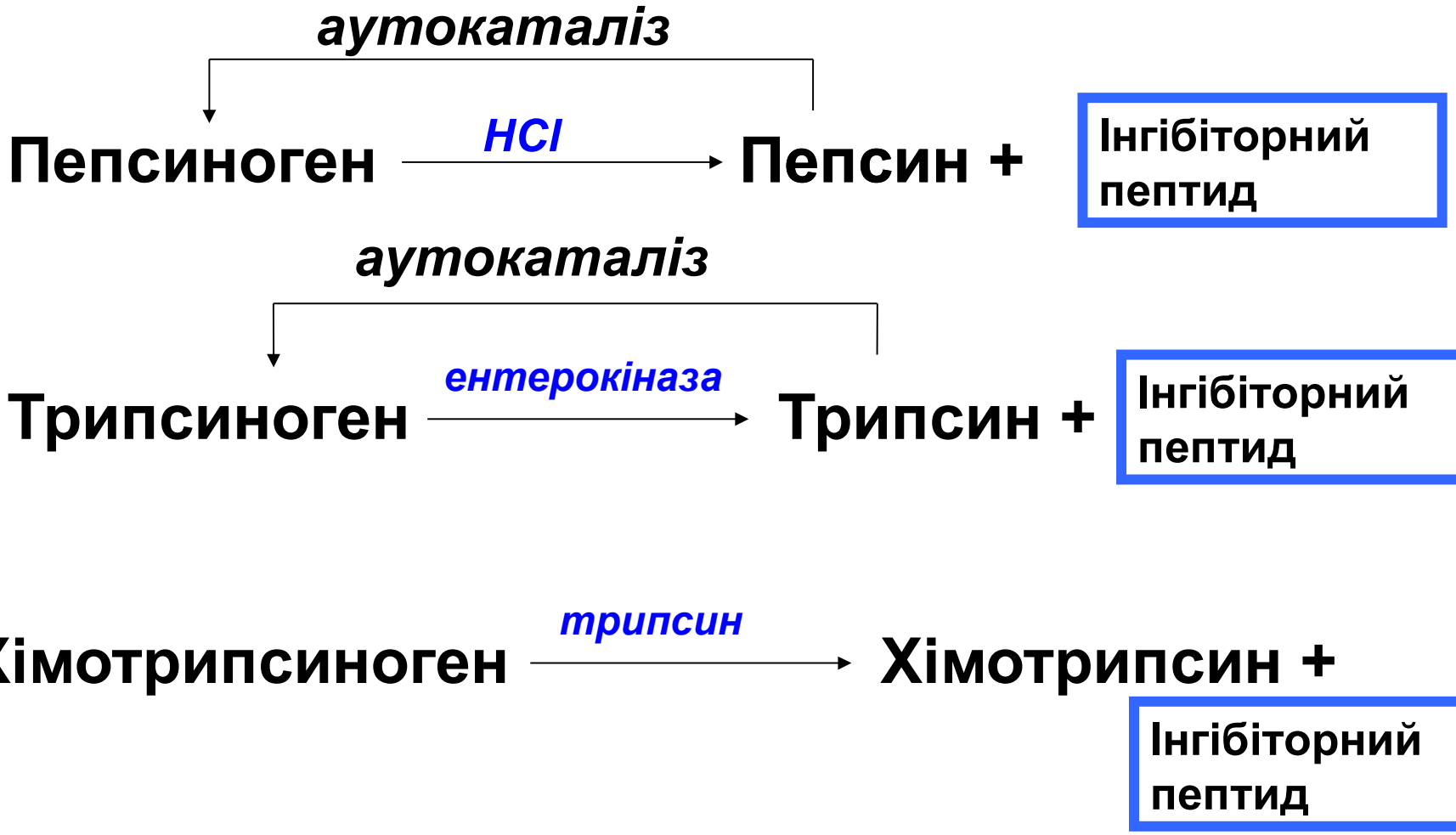
(відщеплюють С-кінцеві АК)

- **Амінопептидаза**

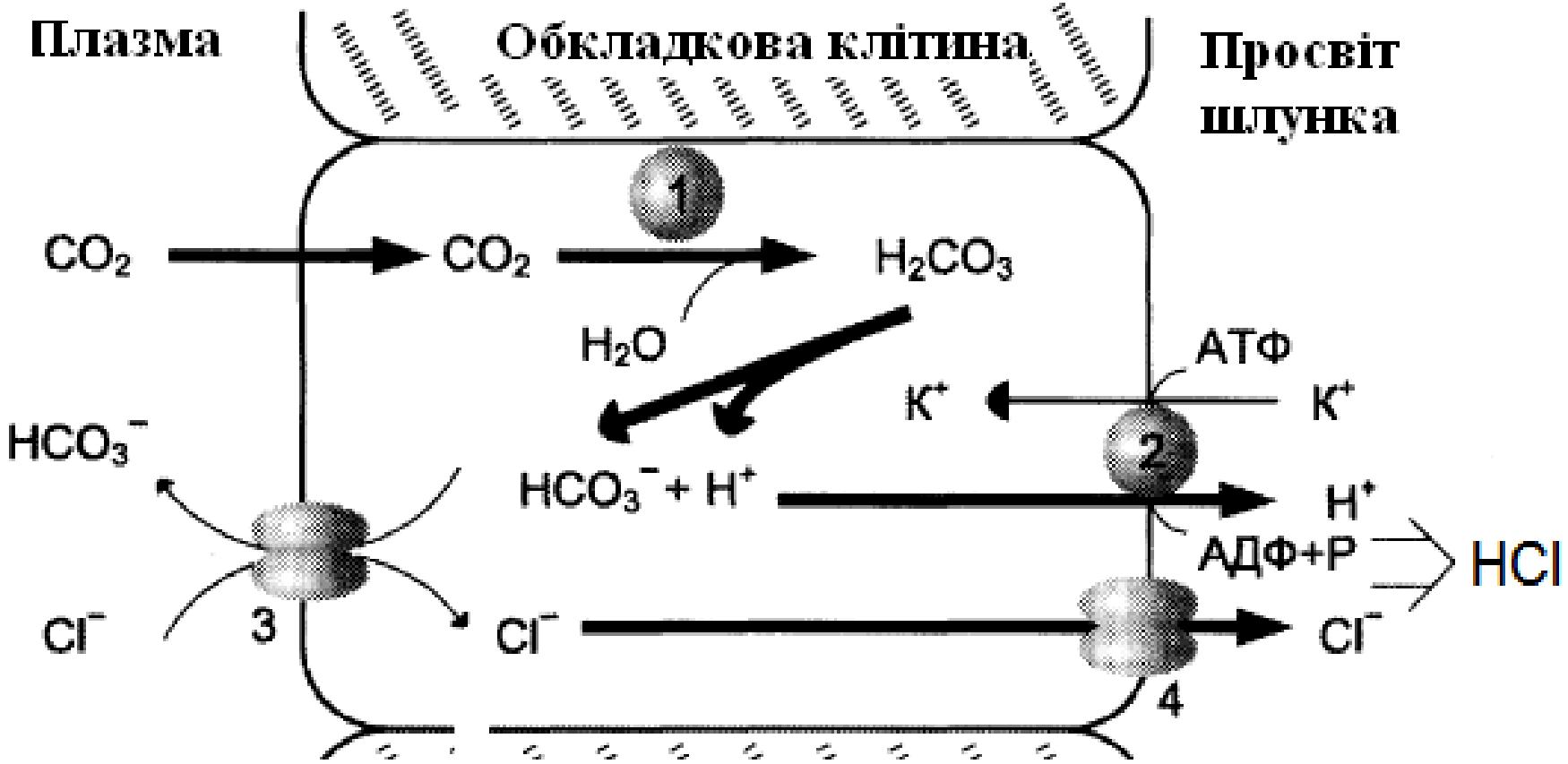
(відщеплює N-кінцеві АК)

- **Дипептидази**

Протеолітичні ферменти ШКТ активуються шляхом обмеженого протеолізу !



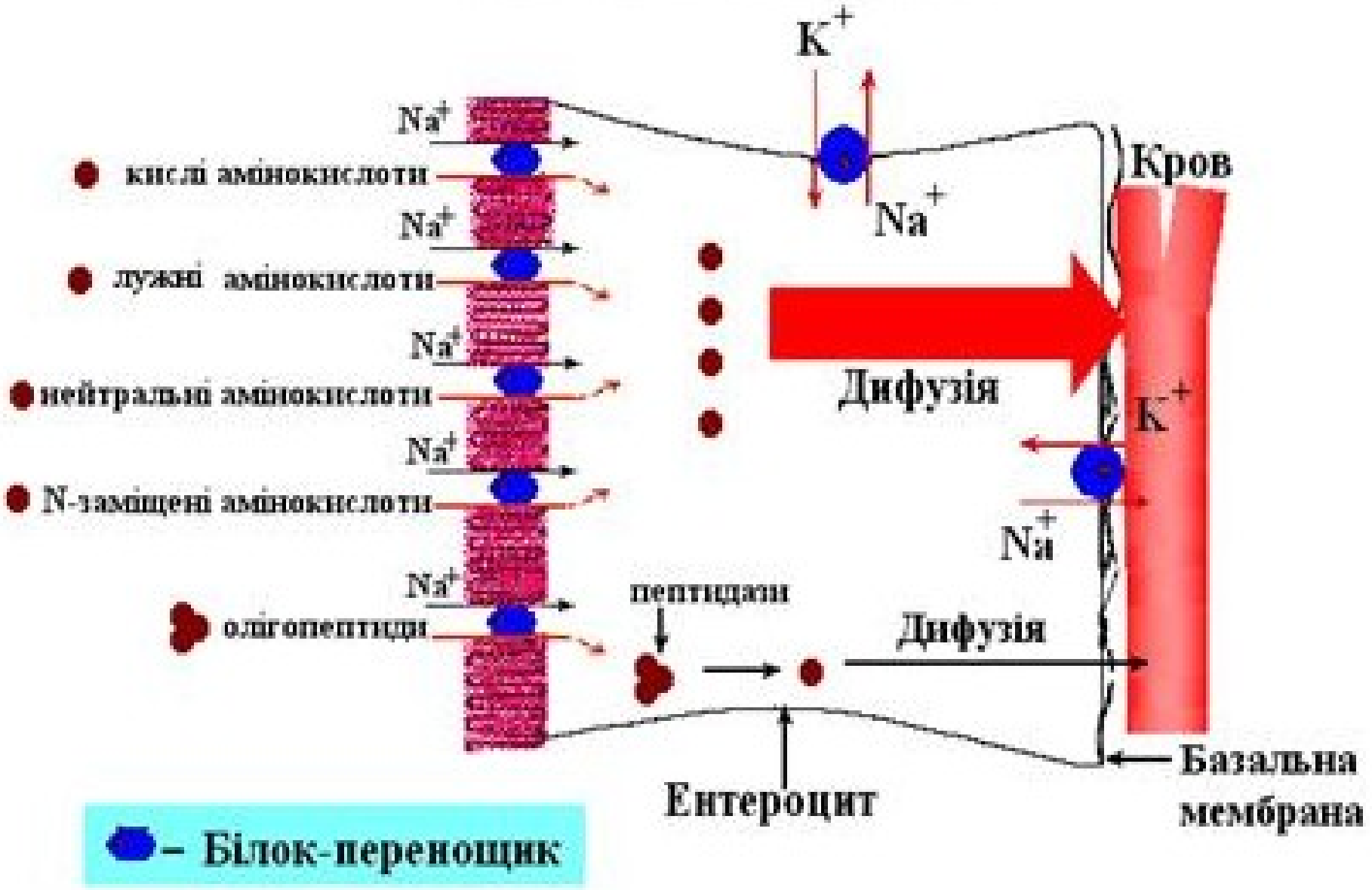
Утворення HCl відбувається за допомогою H^+/K^+-АТФази (протонової помпи)



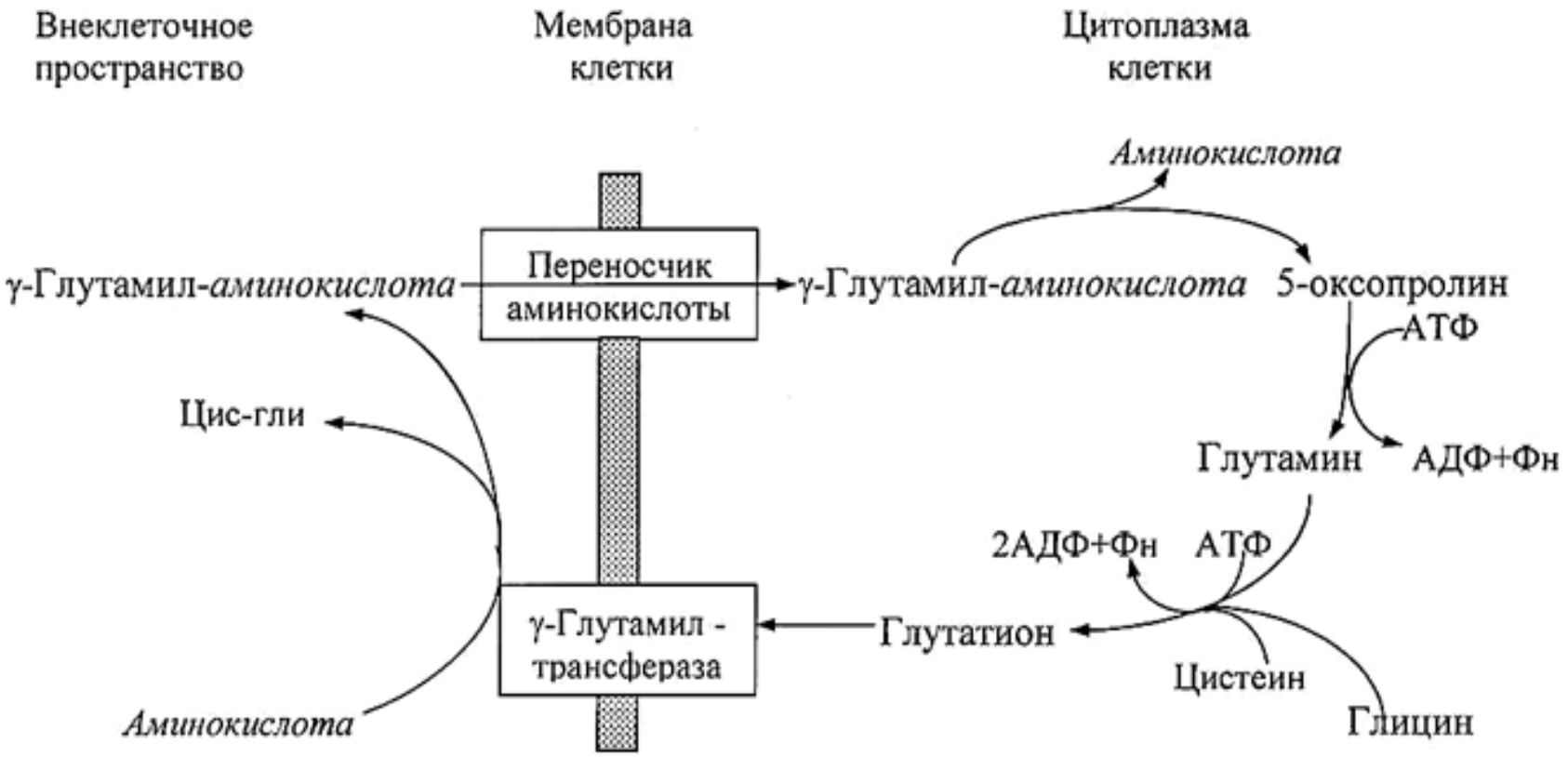
Травлення білків

Відділ ШКТ	Ферменти	Продукти гідролізу
Шлунок (pH 1,5-2,5)	Пепсин, Гастриксин Реннін (сичужний фермент) HCl – активатор пепсиногену	Альбумози та пептони
ДПК (pH 7,2-7,8)	Трипсин, Хімотрипсин Еластаза, Колагеназа Карбоксипептидази Ентерокіназа – активатор трипсиногену	Олігопептиди, Дипептиди Амінокислоти
Тонка кишка	Амінопептидаза Дипептидази	Амінокислоти
	Всмоктування АК – симпорт з Na^+	
Товста кишка	Гниття білків: Цис, Мет → H_2S, меркаптан Тирозин → крезол, фенол Триптофан → скатол, індол Лізин, орнітин → трупні отрути	

Всмоктування амінокислот



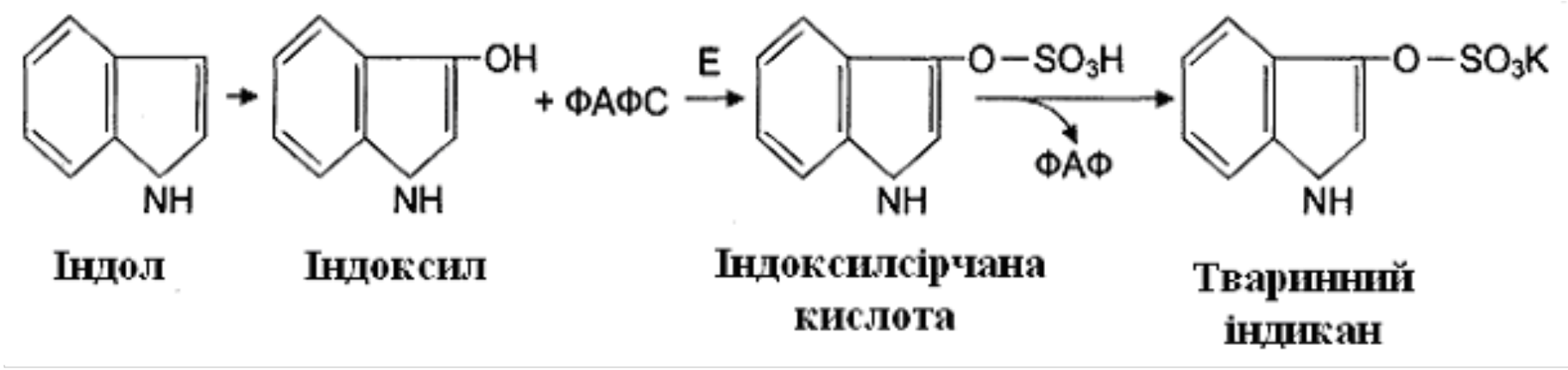
Гамма-глутамілтрансфераза та GSH забезпечують транспорт амінокислот в клітини



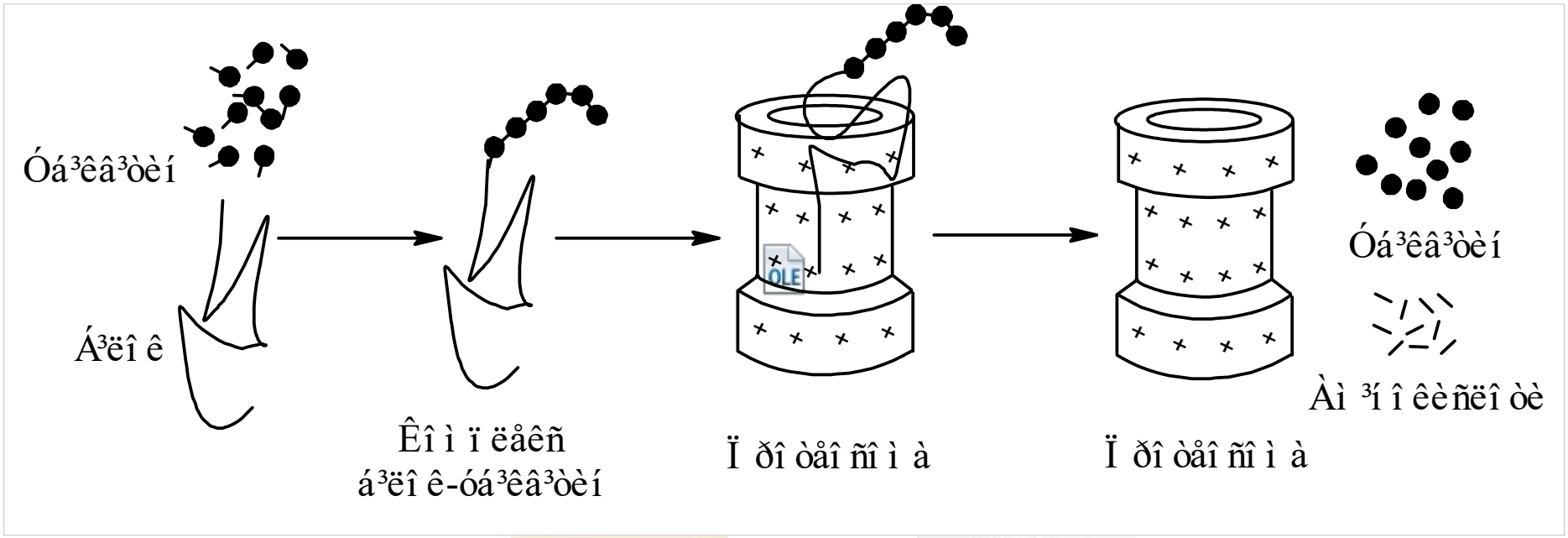
Гама-глутамільний цикл

Тваринний індикан

- **маркер гниття білків в кишечнику!!!**
- **утворюється з індолу (продукт гниття триптофану)**
- **екскреція з сечею**



Убіквітин-протеосомна система деградації білків - “поцілунок смерті”



2004 р.

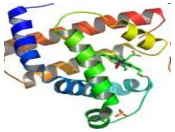
А. Цехановер

Хайфський університет

А. Гершко

І. Роуз

Каліфорнійський університет



Пул амінокислот – сума всіх вільних АК (30 г)

Поповнення:

- **Екзогенні АК** (харчові білки) - 1/3
- **Ендогенні АК** – 2/3

(синтез АК в організмі; розпад білків до АК)

Витрати:

на синтез

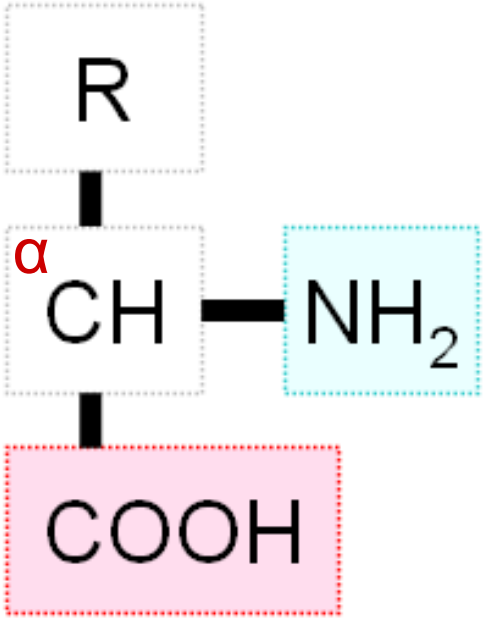
- білків, ферментів, гормонів, амінів
- глюкози, кетонових тіл

розпад до CO_2, NH_3

утворення енергії

2% - екскреція з сечею

Загальні шляхи метаболізму АК:

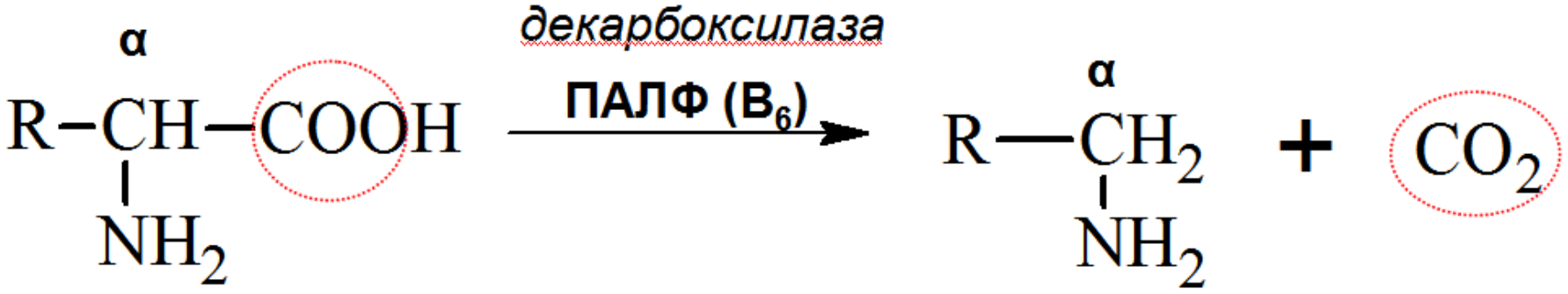


- **Декарбоксилування**
- **Трансамінування**
- **Дезамінування**

- Спеціалізовані шляхи

Декарбоксилування АК – відщеплення **CO_2** за участі **ПАЛФ (віт.B_6)** та декарбоксилаз.

Шлях утворення **біогенних амінів**!!!

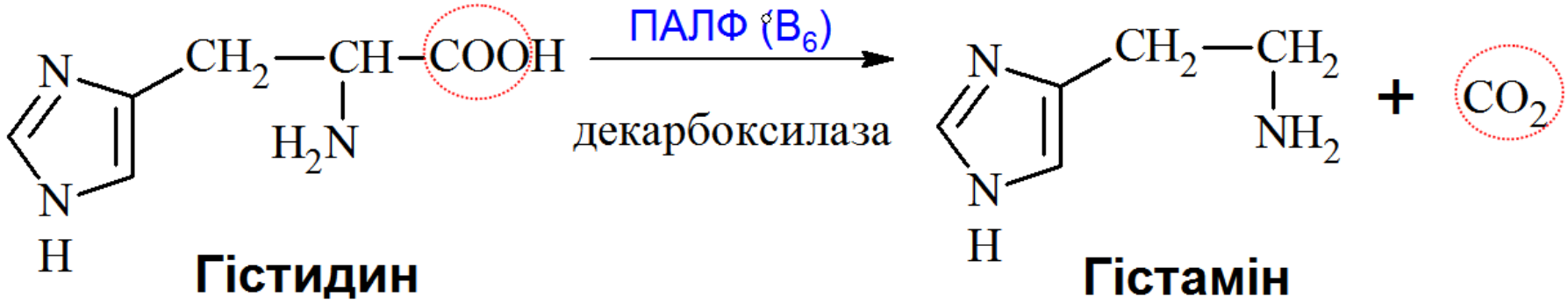


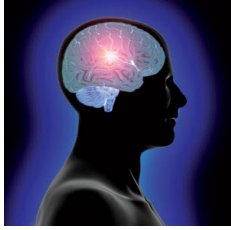
α-декарбоксилування **амін**

Гістидин $\xrightarrow[-\ CO_2]{B_6}$ **Гістамін**

☹ медіатор алергії, запалення

☹ стимулятор шлункової секреції



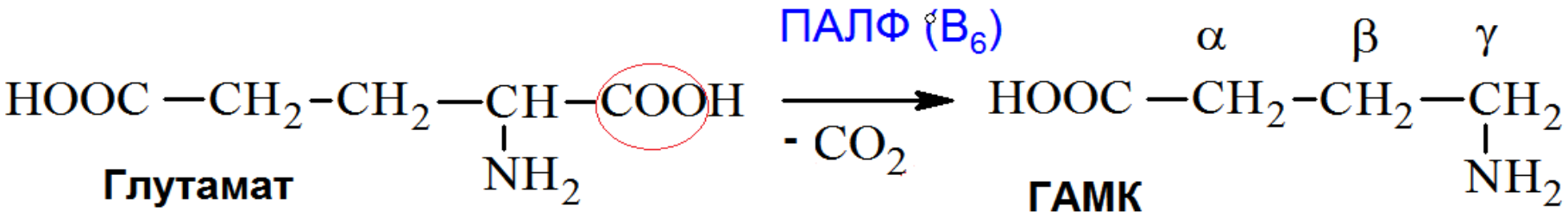


Глутамат $\xrightarrow[-\ CO_2]{\text{ПАЛФ } (B_6)}$ **ГАМК**

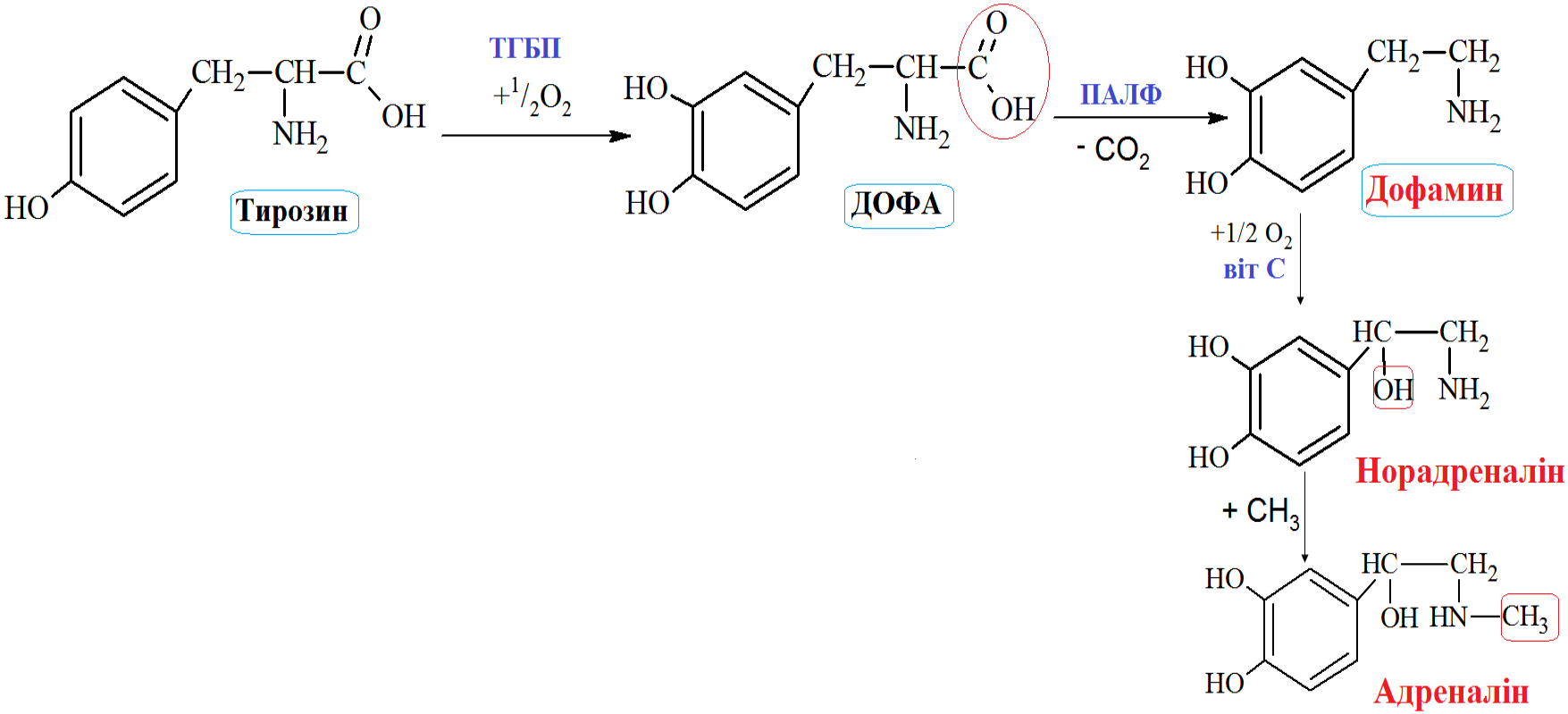
γ-аміномасляна кислота

☹**гальмівний медіатор ЦНС**

☹**дефіцит ГАМК та B_6 - судоми**



Тирозин → катехоламіни: «*дофамін → норадреналін → адреналін*»



Дофамін, норадреналін, адреналін

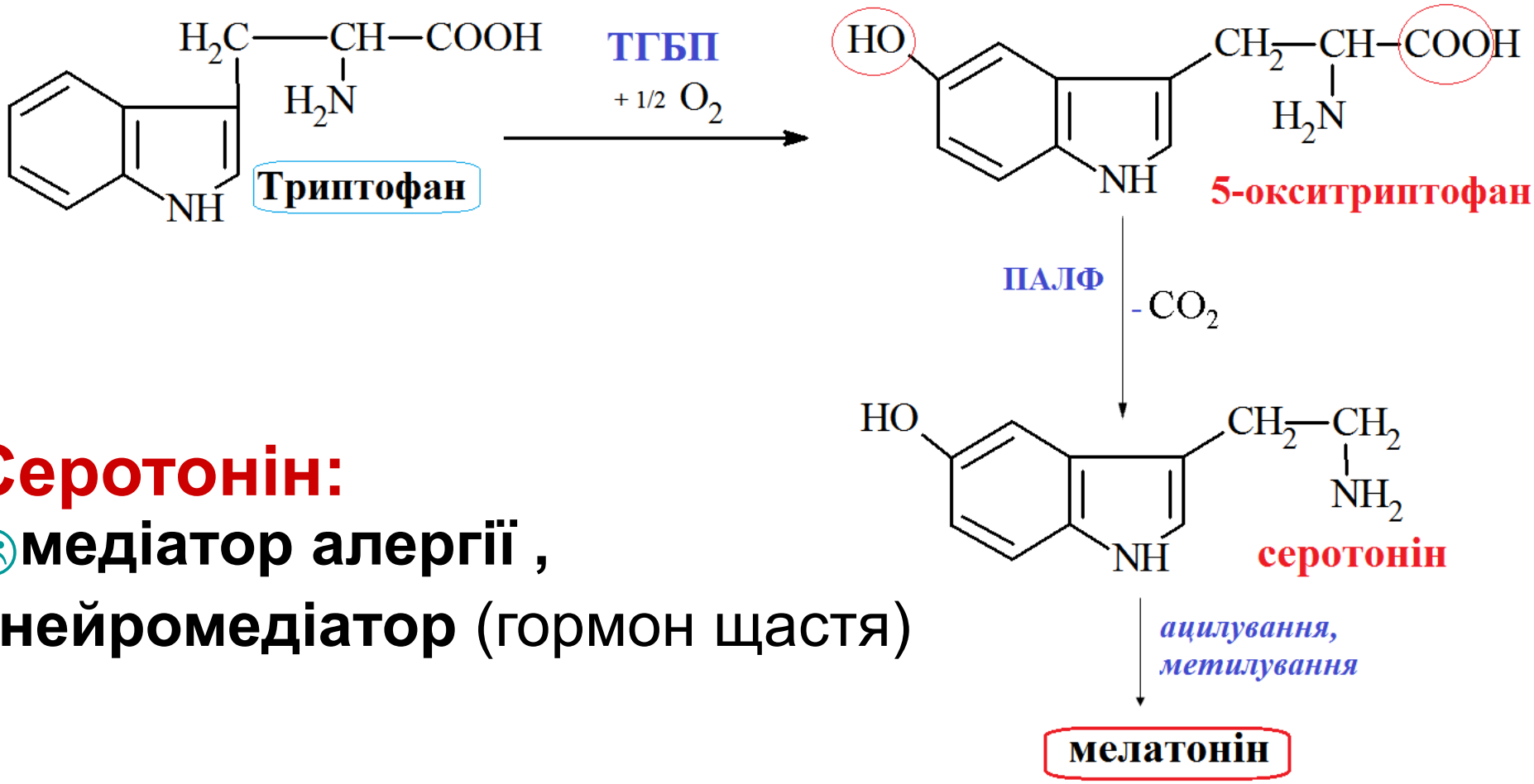
☎нейромедіатори

☎<u>гормони стресу</u>: ↑ АТ; ↑ ЧСС;

☎↑ рівень глюкози та жирних кислот в крові

☎активують глікогенфосфорилазу, ТАГ-ліпазу

Триптофан → серотонін → мелатонін



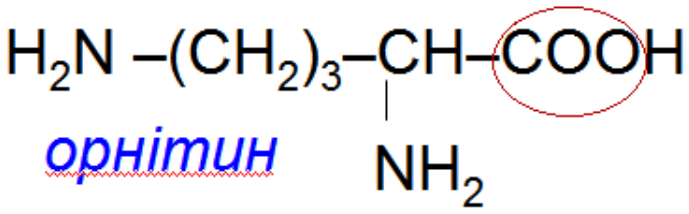
Серотонін:

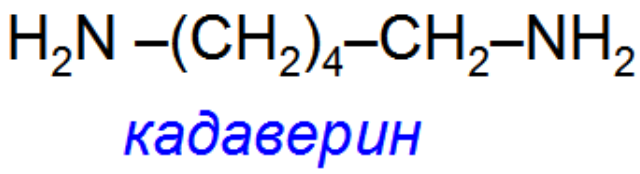
☹ **медіатор алергії ,**

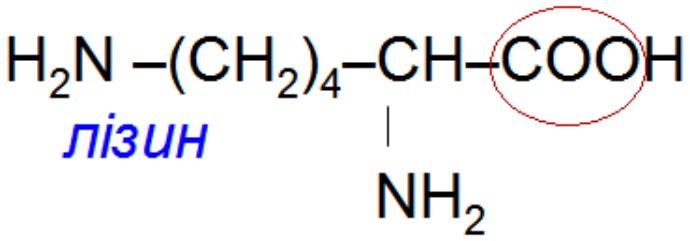
нейромедіатор (гормон щастя)

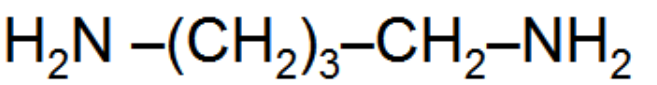
Мелатонін: гормон-регулятор циркардних ритмів

Диаміни – трупні отрути!!!



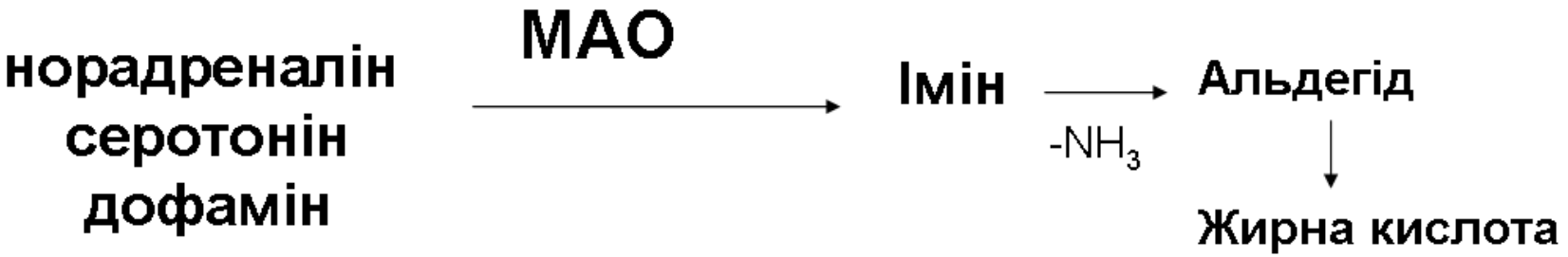


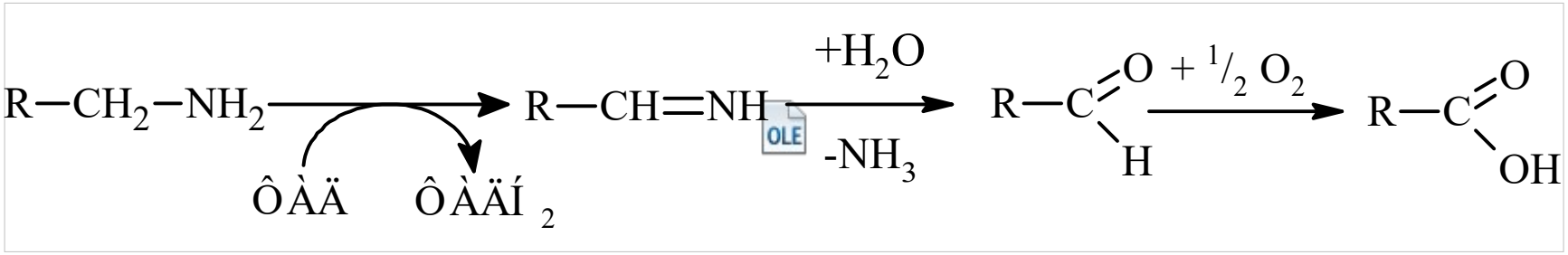




МоноАміноОксидаза (МАО) – окисне дезамінування біогенних амінів в мітохондріях

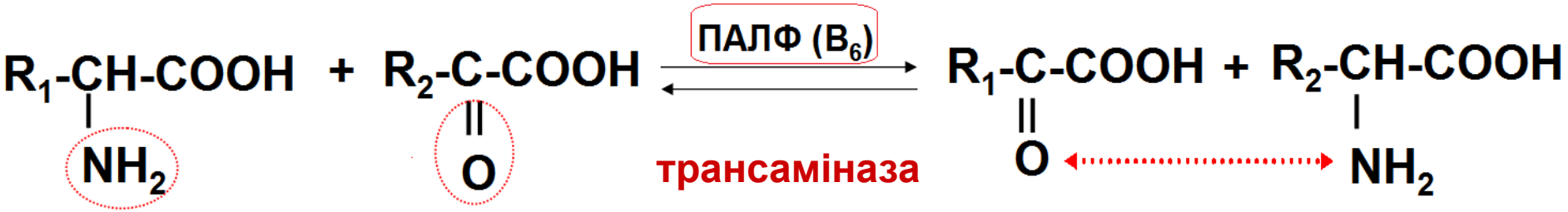
норадреналін
серотонін
дофамін





Інгібітори МАО (іпроніазид, піразидил) є антидепресантами

Трансамінування – переніс **NH_2-групи** з АК на α-кетокислоту за участі **ПАЛФ (віт. B_6)** та **трансаміназ з** утворенням нової АК та нової α-кетокислоти.



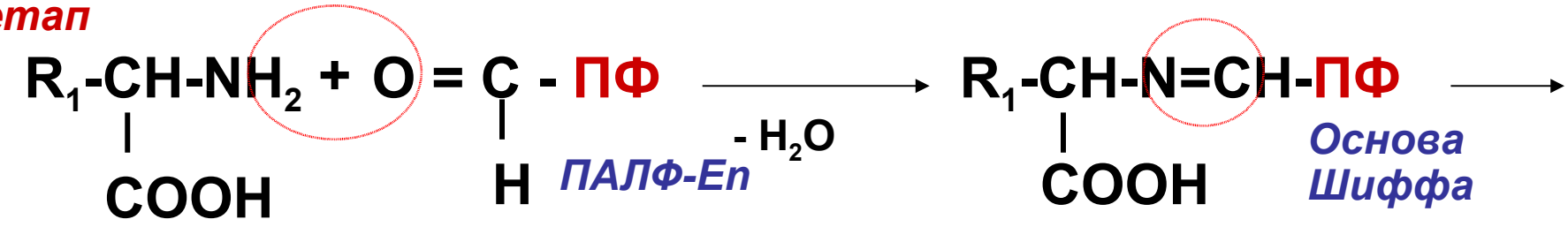
Акцептори NH_2-груп:

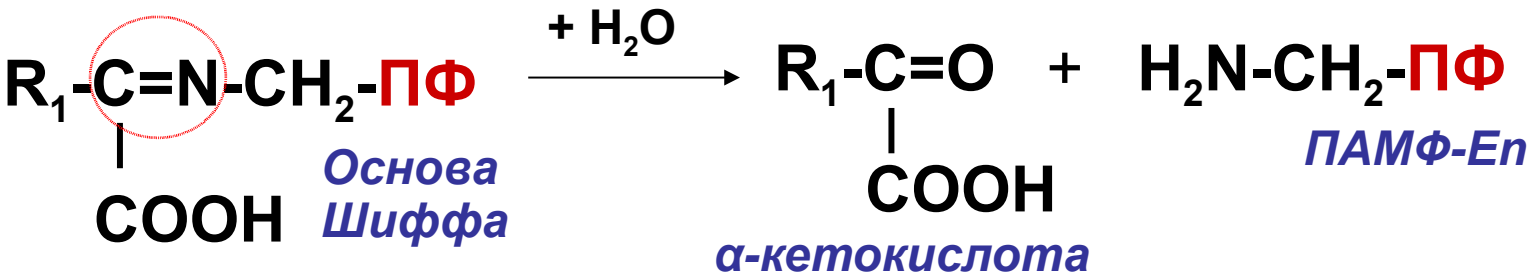
- **альфа-кетоглутарат**
- **оксалоацетат**
- **піруват**

Механізм трансамінування

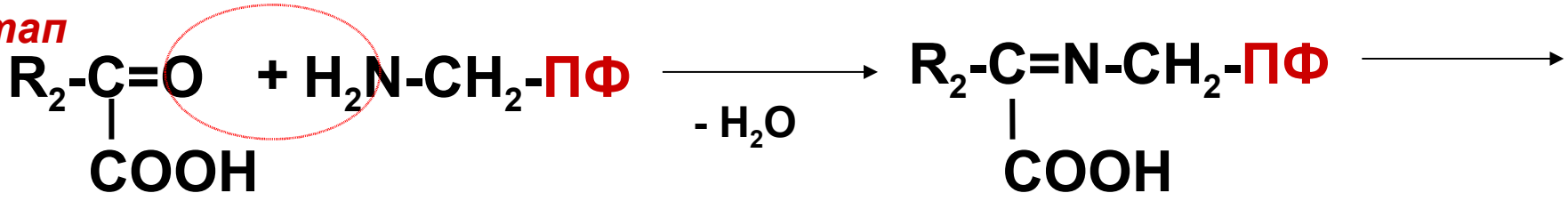
(1937 р. Браунштейн, Кріцман)

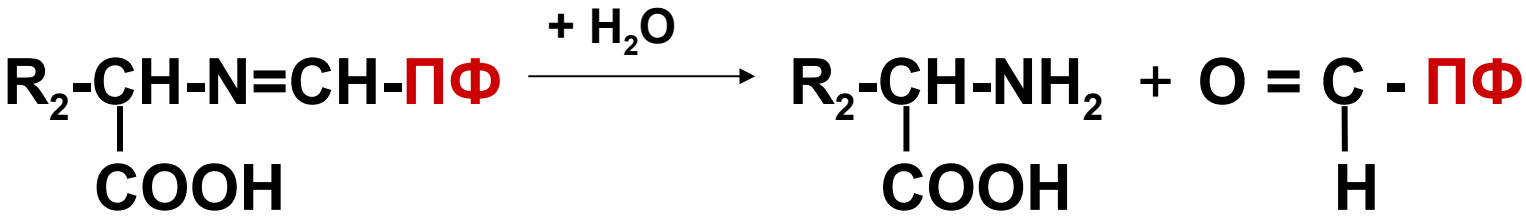
1 етап





2 етап





Клініко-діагностичне значення трансаміназ

Аланінамінотрансфераза (АЛТ)

аланін + α-кетоглутарат $\xrightleftharpoons{B_6}$ піруват + глутамат

Аспартатамінотрансфераза (АСТ)

аспартат + α-кетоглутарат $\xrightleftharpoons{B_6}$ оксалоацетат + глутамат

Норма

АЛТ - 0,1- 0,68 ммоль/(год*л)

АСТ - 0,1-0,45 ммоль/(год*л)

Коефіцієнт де Рітіса:

АСТ / АЛТ = 0,9 -1,3

!

Інфаркт міокарду

↑↑↑АСТ

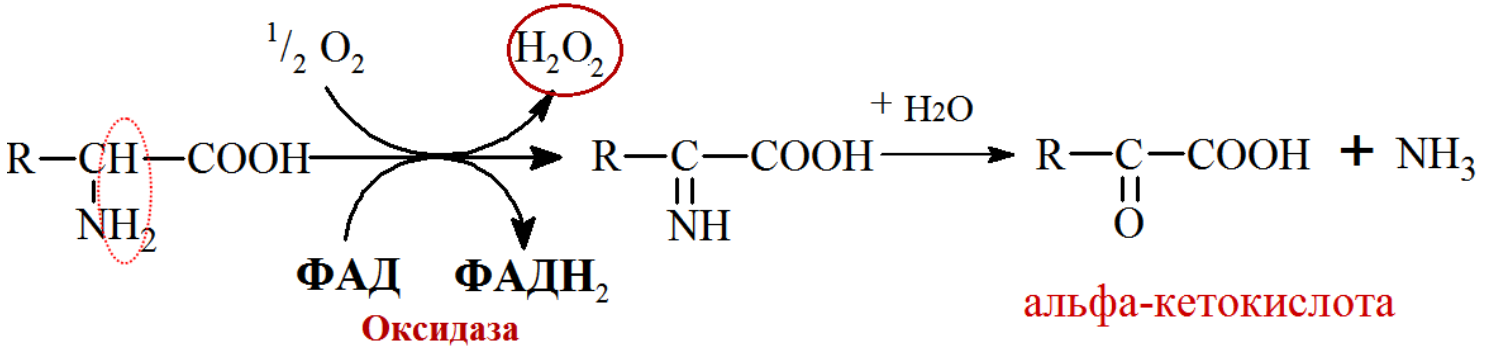
Гепатит, цироз

↑↑↑АЛТ

Дезамінування АК – відщеплення NH_2 **- групи** у вигляді **аміаку (NH_3).**

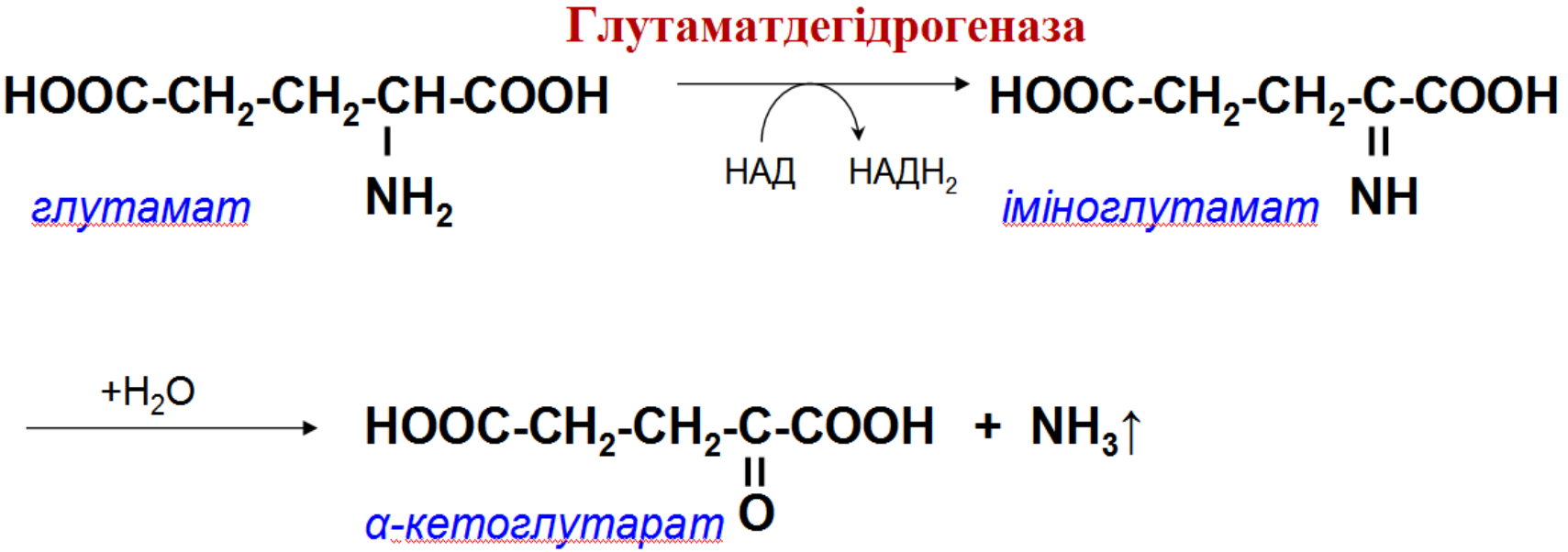
При цьому утворюються **α-кетокислоти**.

Окисне дезамінування



У людини прямому дезамінуванню підлягає тільки глутамат !!!

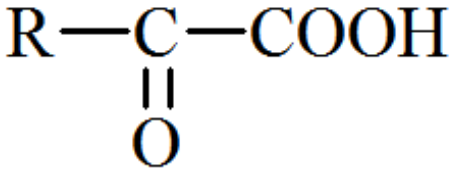
Фермент - глутаматдегідрогеназа



Непряме дезамінування

α-КГ – колектор NH_2-груп

Доля α-кетокислот



- **окисне декарбоксилування**
- **ЦТК (CO_2, H_2O, АТФ)**
- **синтез глюкози, кетонових тіл**
- **синтез замінних АК**

  піруват ↔ аланін

  оксалоацетат ↔ аспартат

  α-кетоглутарат ↔ глутамат

Джерела NH_3 – реакції дезамінування

- **Амінокислоти: 100 г/добу = 20 г NH_3**
- Нуклеотиди
- Біогенні аміни
- Азотвмісні вітаміни
- Аміноцукри
- Гниття білків
- Уреазна реакція H.pylori

Способи знешкодження NH_3

1. Попереднє:

синтез транспортних форм NH_3

Мозок – **глутамат, глутамін** (2 мол. NH_3)

аспартат, аспарагін (2 мол. NH_3)

М'язи - **аланін** (1 мол. NH_3)

2. Остаточне:

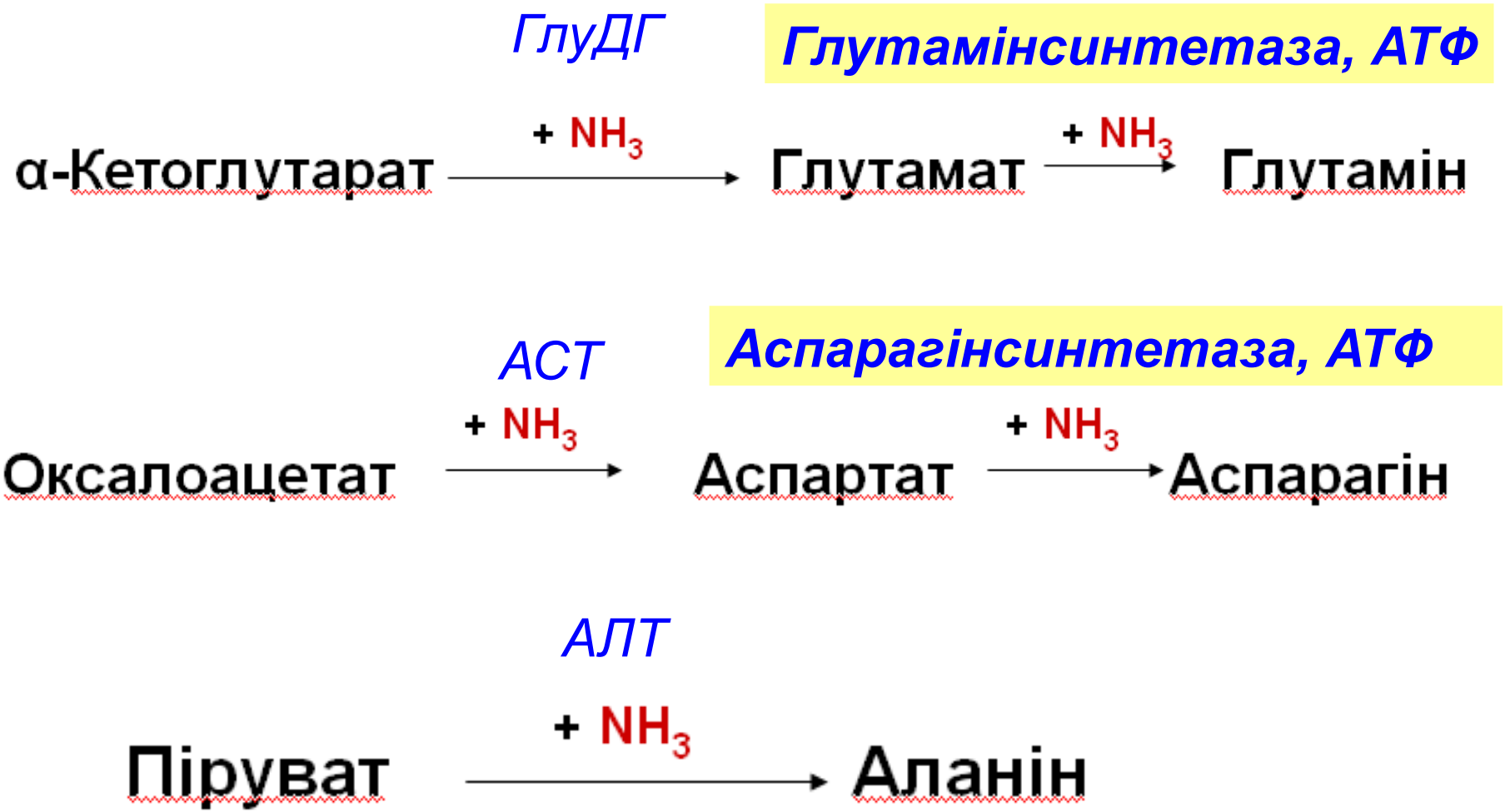
Печінка (90%) – **синтез сечовини (уреогенез)**

Нирки (8%) **- синтез солей амонію**

$$NH_3 + H^+ \rightarrow NH_4^+$$

амоніогенез

Синтез транспортних форм NH_3



Вивільнення NH_3

Глутаміназа

Глутамін $\xrightarrow[-\ NH_3]{+\ H_2O}$ Глутамат $\xrightarrow[-\ NH_3]{ГлуДГ}$ α-Кетоглутарат

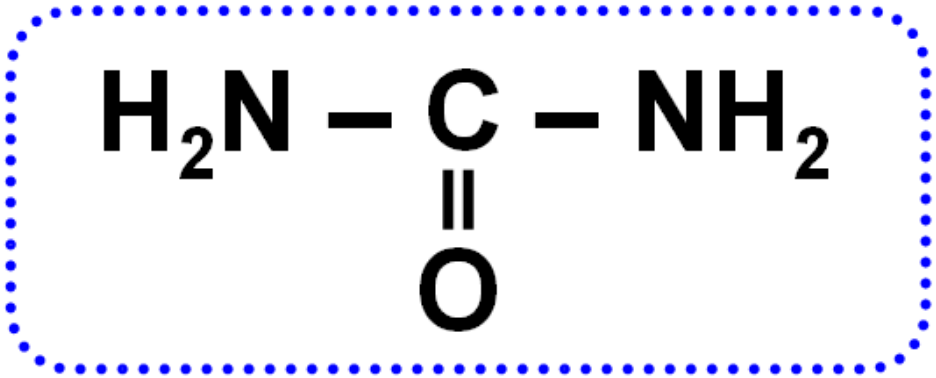
Аспарагіназа

Аспарагін $\xrightarrow[-\ NH_3]{+\ H_2O}$ Аспартат $\xrightarrow[-\ NH_3]{АСТ}$ Оксалоацетат

Аланін $\xrightarrow[-\ NH_3]{АЛТ}$ Піруват

Сечовина *(карбамід)* –

кінцевий продукт розпаду білків, нетоксична, гідрофільна, екскретується з сечею



Сечовина синтезується тільки в гепатоцитах !!!

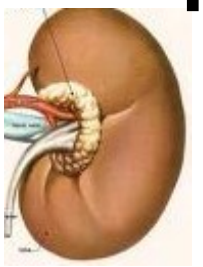
Рівень сечовини в крові –
3,3-8,3 ммоль/л
Екскреція сечовини – 25-35 г/доб
Рівень NH_3 в крові – 25-40 мкмоль/л
Екскреція NH_4^+ - до 1 г /доб

ВМІСТ СЕЧОВИНИ В КРОВІ

зменшується при патології печінки !!!

УВАГА !!!

зростає при патології нирок !!!

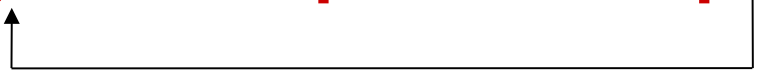


Орнітиновий цикл – **циклічний процес синтезу сечовини з NH_3 та CO_2 при участі орнітину в гепатоцитах.**

Токсичний NH_3 перетворюється в нетоксичну сечовину !!!

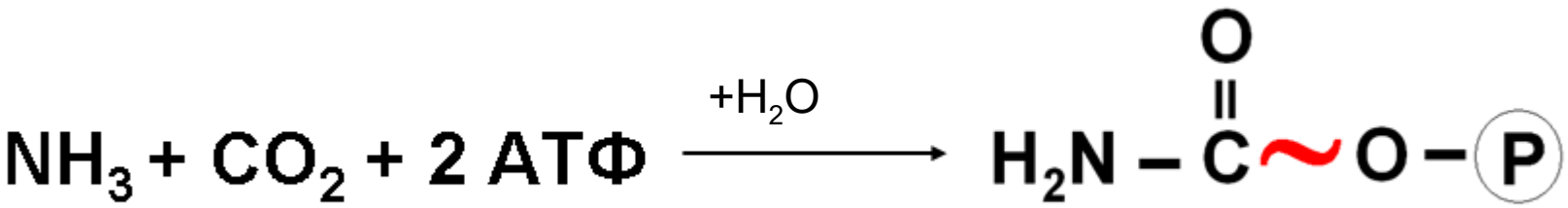
- 5 реакцій, потребує АТФ
- починається з синтезу **карбомоїлфосфату**
- в циклі утворюються АК:

цитрулін → **аргінін** → **орнітин**



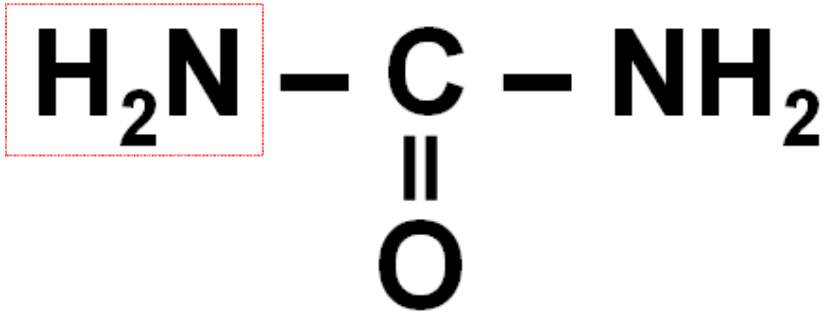
Донори атомів сечовини

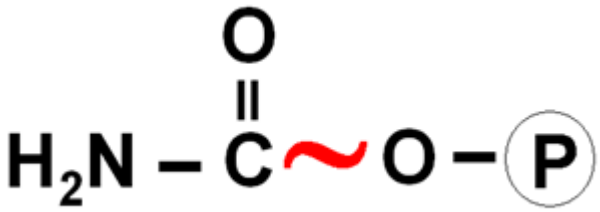
карбомоїлфосфатсинтетаза 1

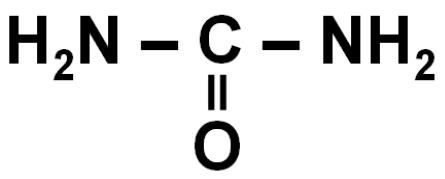


карбомоїлфосфат

Аспартат → ***Орнітиновий цикл***

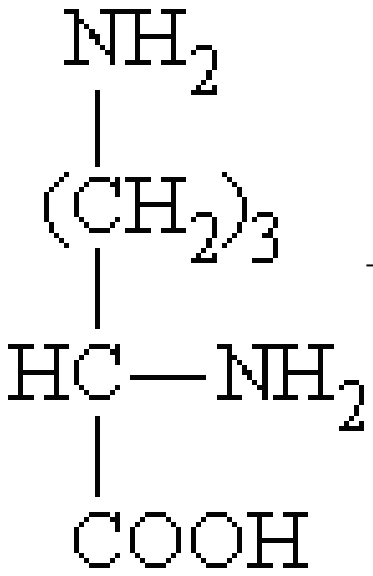


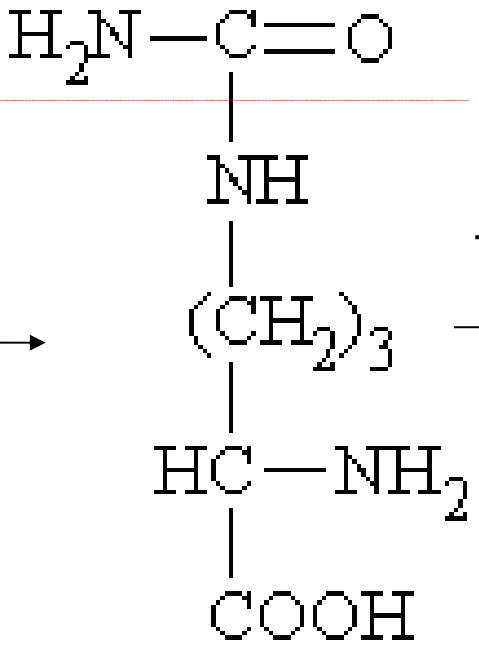




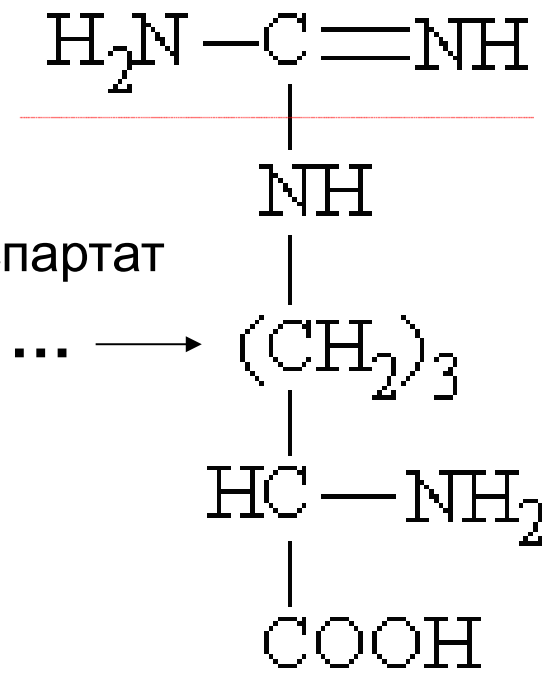
Орнітинкарбомоїлтрансфераза

аргіназа



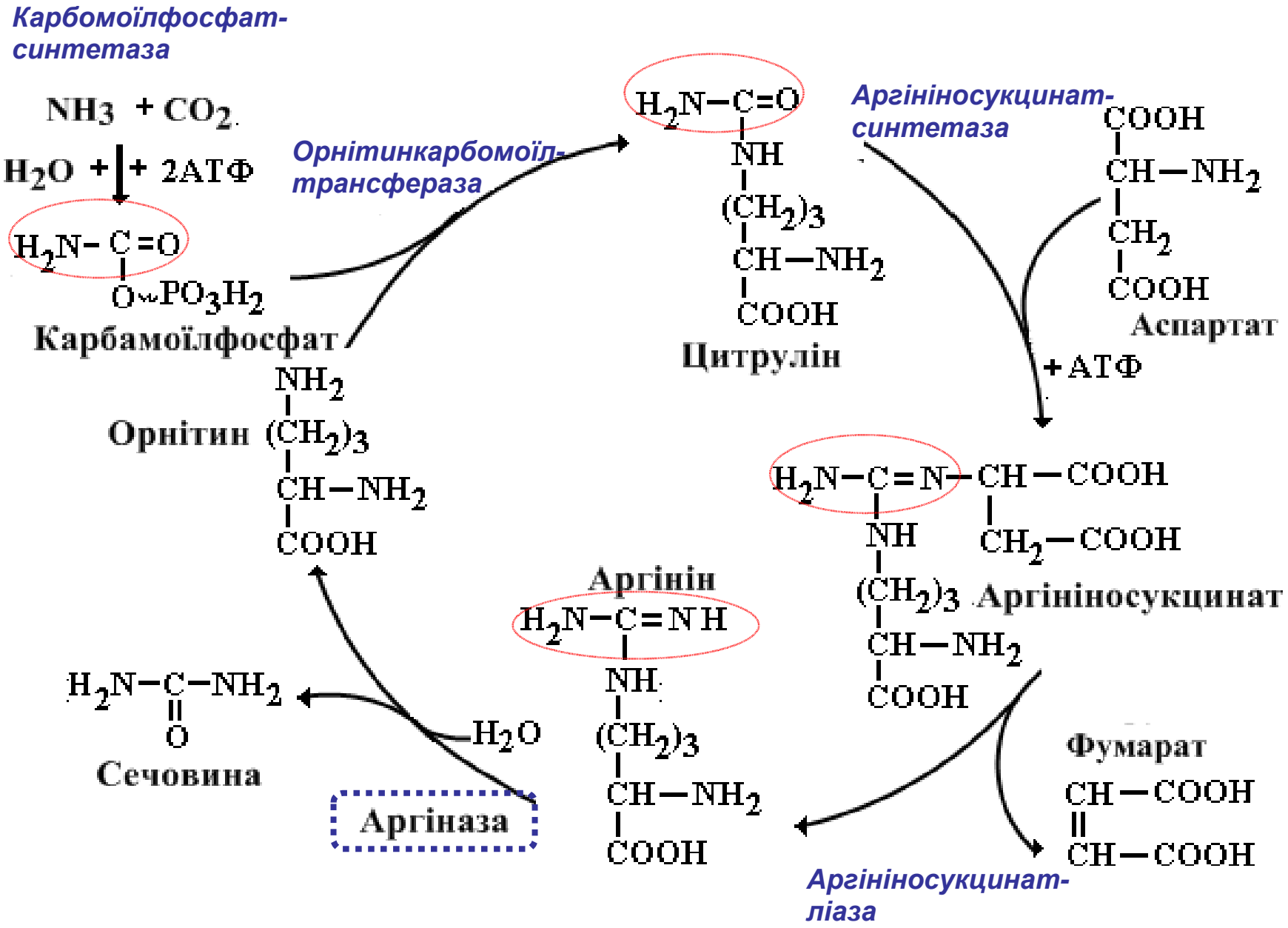


+ аспартат

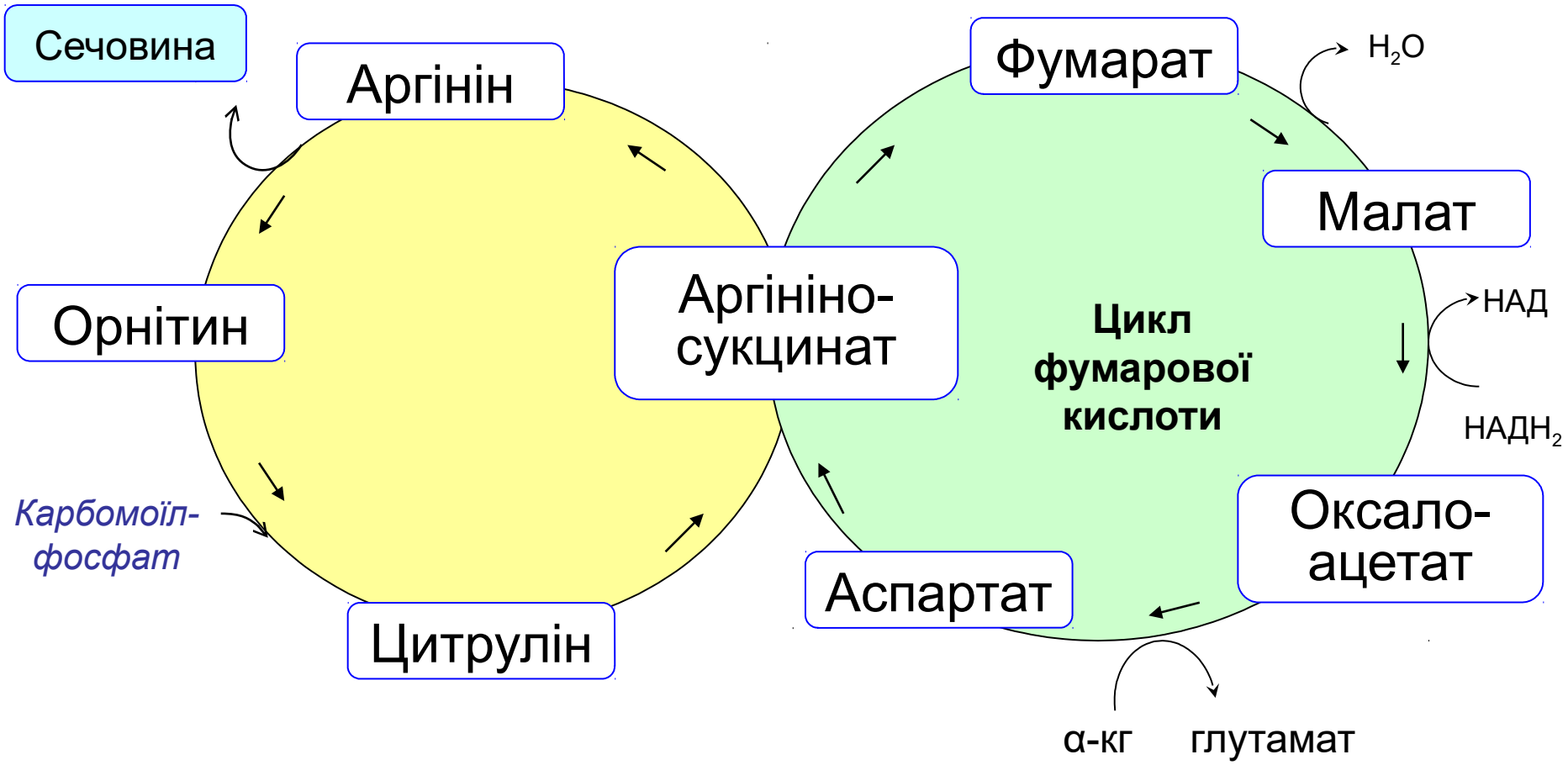


орнітин **цитрулін** **аргінін**

Цикл сечовиноутворення



Двохколісний велосипед Кребса



Гіперамоніемія – зростання вмісту NH_3 в крові (> 60 мкмоль/л)

I. **Вроджена** – ензимопатії

- карбомоїлфосфатсинтетази
- орнітинкарбомоїлтрансферази
- аргініносукцинатсинтетази (**+ цитрулінемія**)

II. **Набута** – гепатит, цироз печінки

Загальмованість, нудота, непереносимість білків, кома, смерть

Нейротоксична дія NH_3

- ☹↑ споживання оксалоацетату та α-КГ для зв'язування NH_3 →
- ☹**порушення роботи ЦТК, ↓ АТФ**
- ☹↑ глутаміну → набряк мозку
- ☹↓ ГАМК → судоми
- ☹алкалоз (↑ pH крові) → гіпоксія

Дякую за увагу!