

Фонд вільних амінокислот

Фонд вільних амінокислот організму складає приблизно 35 г. Вміст вільних амінокислот у крові в середньому дорівнює 35 - 65 мг/дл.

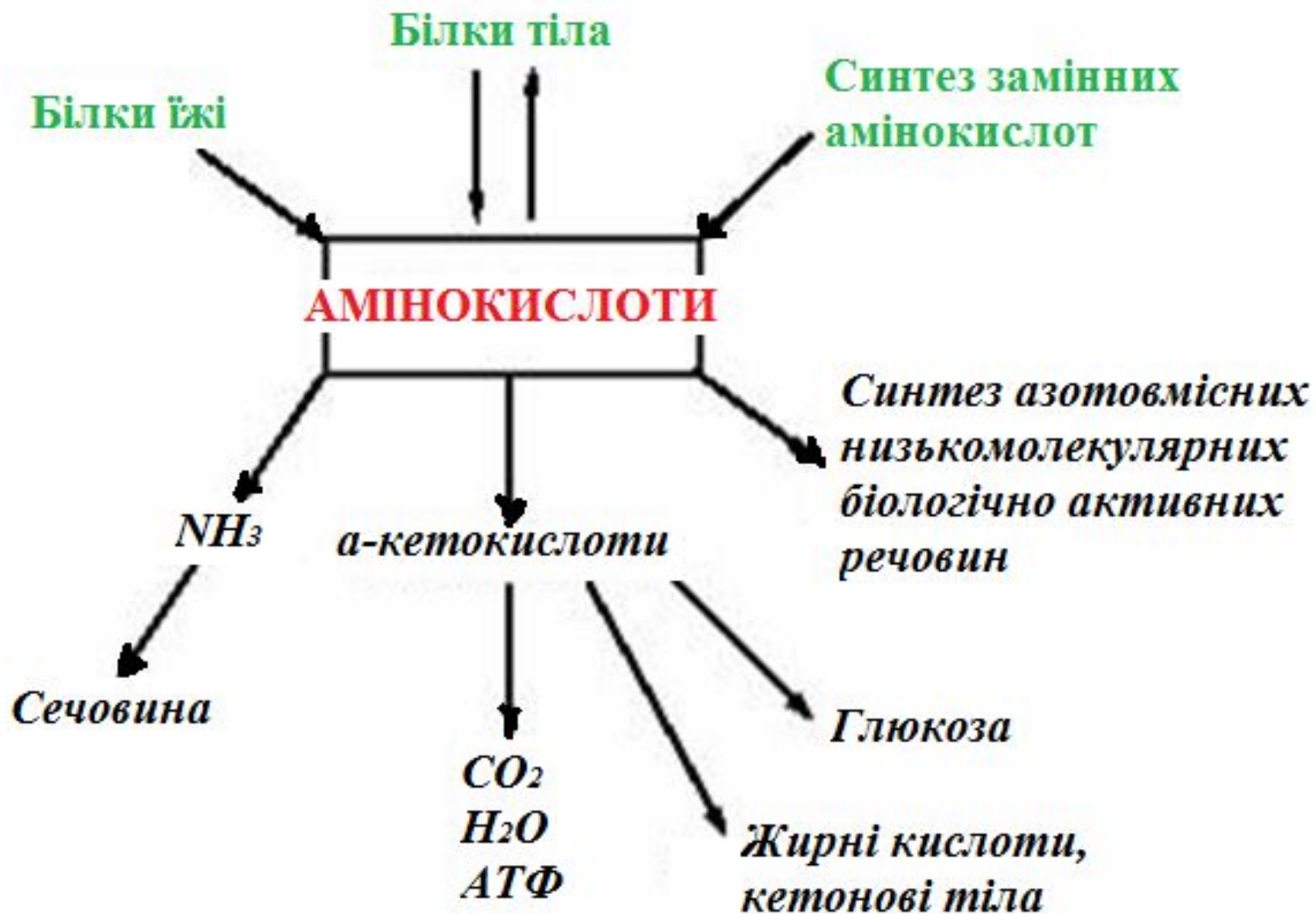
Більша частина амінокислот входить до складу білків, кількість яких в організмі дорослої людини нормальної статури складає приблизно 15 кг.

Джерела амінокислот

1. Білки корму (екзогенні амінокислоти).
2. Білки тканин при розпаді в процесі їх оновлення (за участі ферментів катепсинів) – ендogenous амінокислоти.
3. Синтез замінних амінокислот з інших сполук (ендогенні амінокислоти).

Шляхи використання амінокислот в організмі

- Біосинтез білків, специфічних для даного організму.
- Синтез біологічно активних речовин (ферментів, гормонів, деяких вітамінів та ін.).
- Синтез вуглеводів, ліпідів.
- Окиснення для отримання енергії (при окисненні 1 г білку виділяється 17,1 кДж енергії).



КАТАБОЛІЗМ АМІНОКИСЛОТ

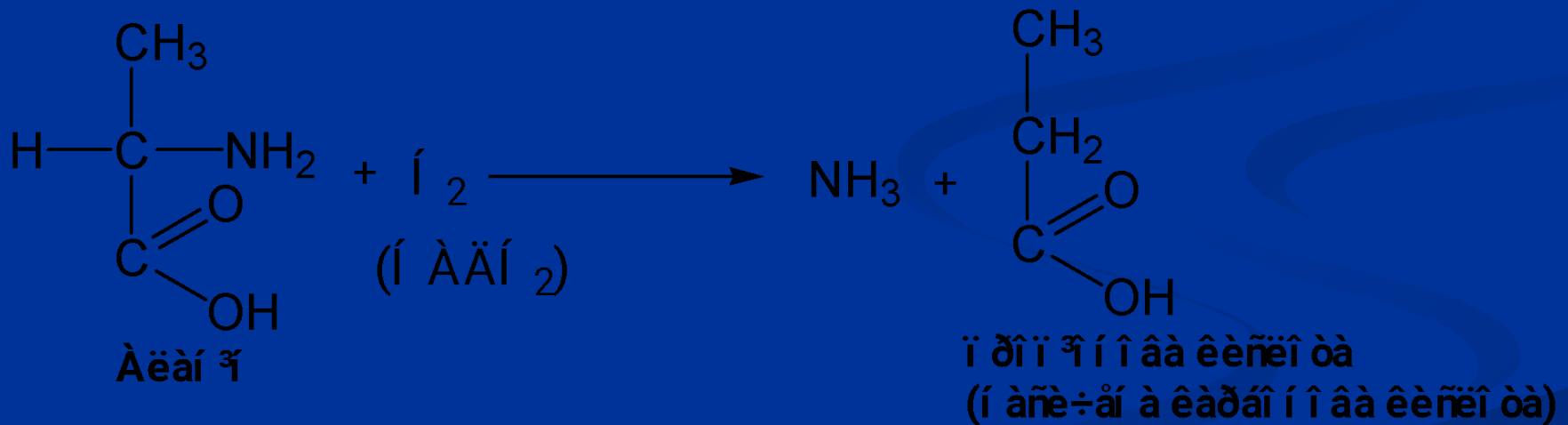
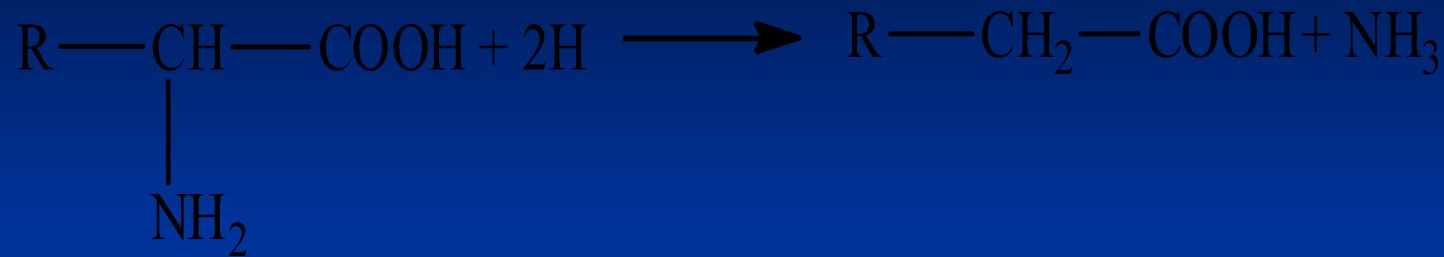
Амінокислоти, які утворилися в результаті перетравлення білків і потрапили в клітини тканин, підлягають катаболізму та анаболізму, а також специфічним реакціям, в результаті яких синтезуються біологічно активні сполуки.

Катаболізм більшості амінокислот починається з відщеплення α -аміногрупи. Амінокислота втрачає аміногрупу в результаті двох типів реакцій: трансамінування, дезамінування.

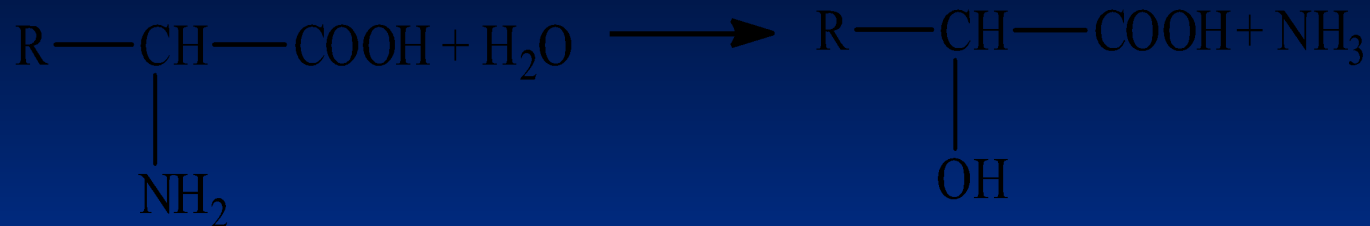
Дезамінування

- Найбільш розповсюдженим видом перетворення амінокислот є їх дезамінування з утворенням кетокислот і амоніаку.
- Амоніак є токсичним для ЦНС, тому в організмі людини і ссавців він перетворюється в нетоксичну добре розчинну сполуку — сечовину.
- Існує декілька шляхів дезамінування:

1. Відновлювальне дезамінування

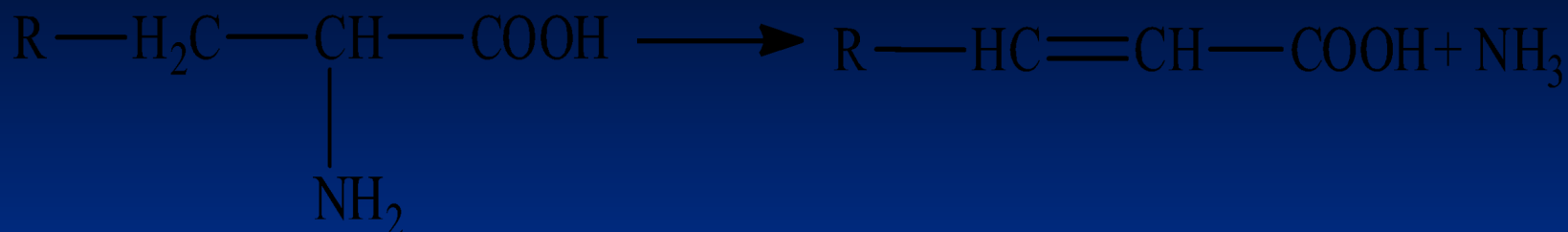


2. Гідролітичне дезамінування

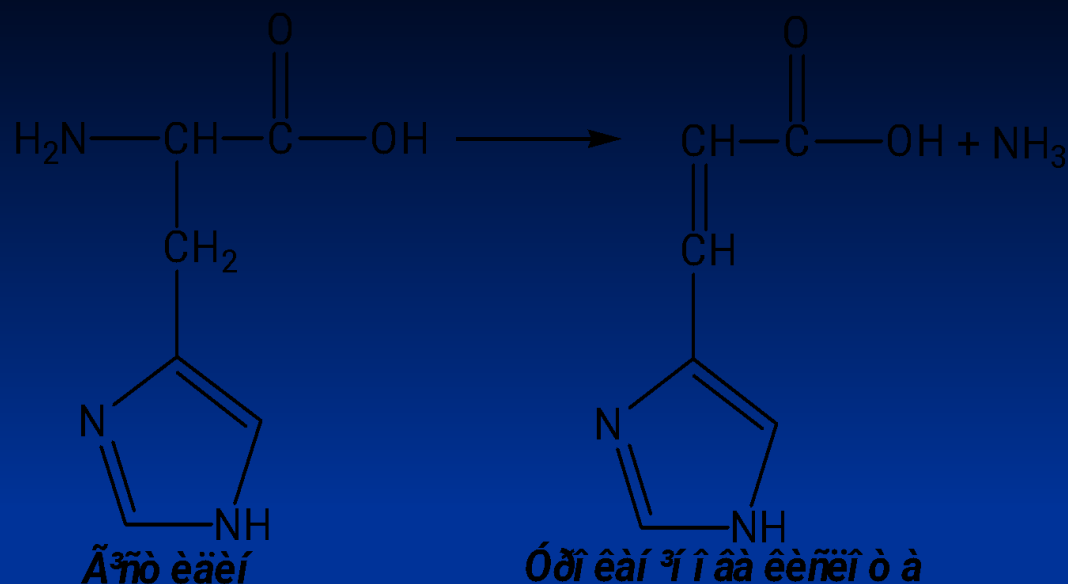


Ці два шляхи дезамінування характерні для більшості бактерій, особливо тих, які містяться в передшлунках жуйних і товстому відділі кишечника інших видів тварин, а також для деяких рослин.

3. Внутрішньомолекулярне дезамінування

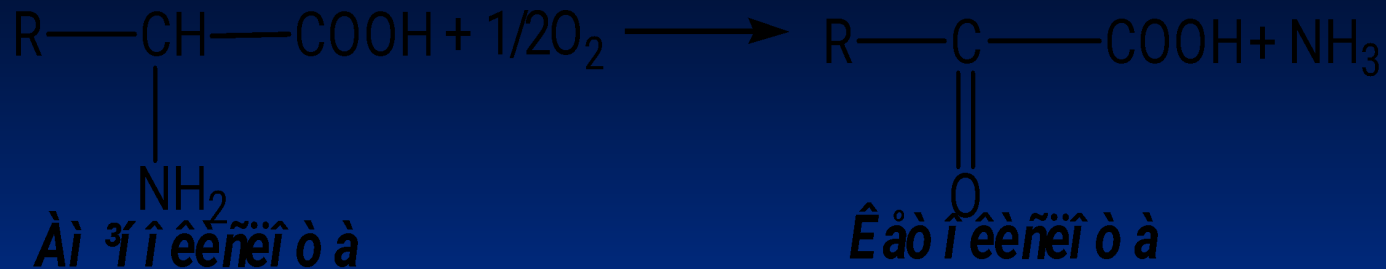


Цей вид дезамінування є характерним для деяких рослин і бактерій, а в тваринному організмі таким шляхом дезамінується тільки амінокислота гістидин. Для цього існує і виділений у чистому вигляді фермент гістидиндезаміназа, яка дезамінує цю амінокислоту з утворенням амоніаку та уроканінової кислоти. Є припущення, що реакція відбувається в нирках за наступною схемою:



В печінці уроканінова кислота перетворюється в *імідазолонпропіонову кислоту* при дії уроканінази. Подальші перетворення в ході серії реакцій закінчуються утворенням амоніаку, глутамату та одновуглецевого фрагменту, сполученого з тетрагідрофолієвою кислотою.

4. Окисне дезамінування

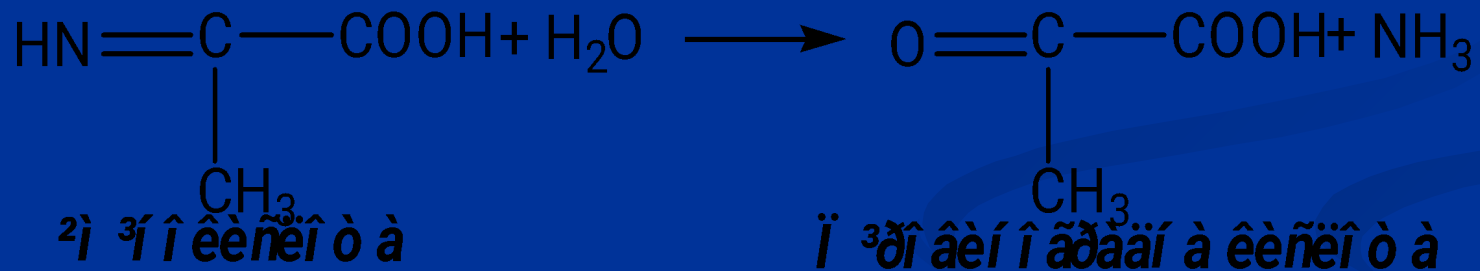
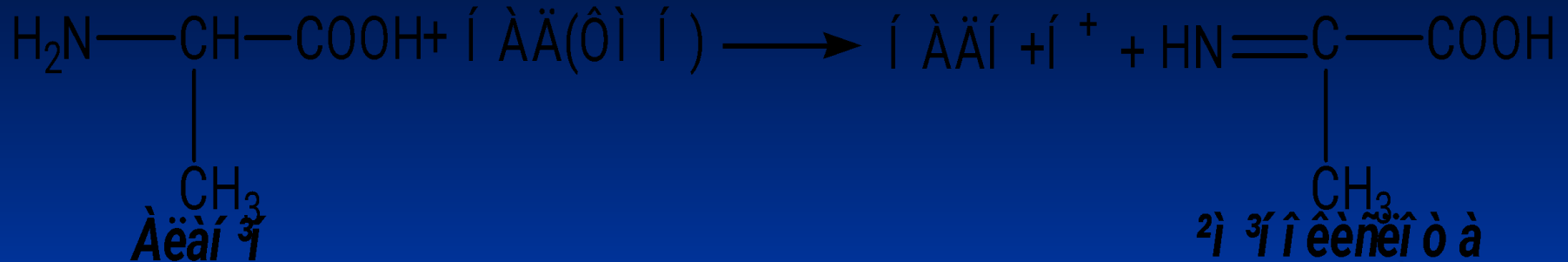


Окисне дезамінування — переважний тип дезамінування амінокислот в організмі ссавців та більшості аеробних мікроорганізмів.

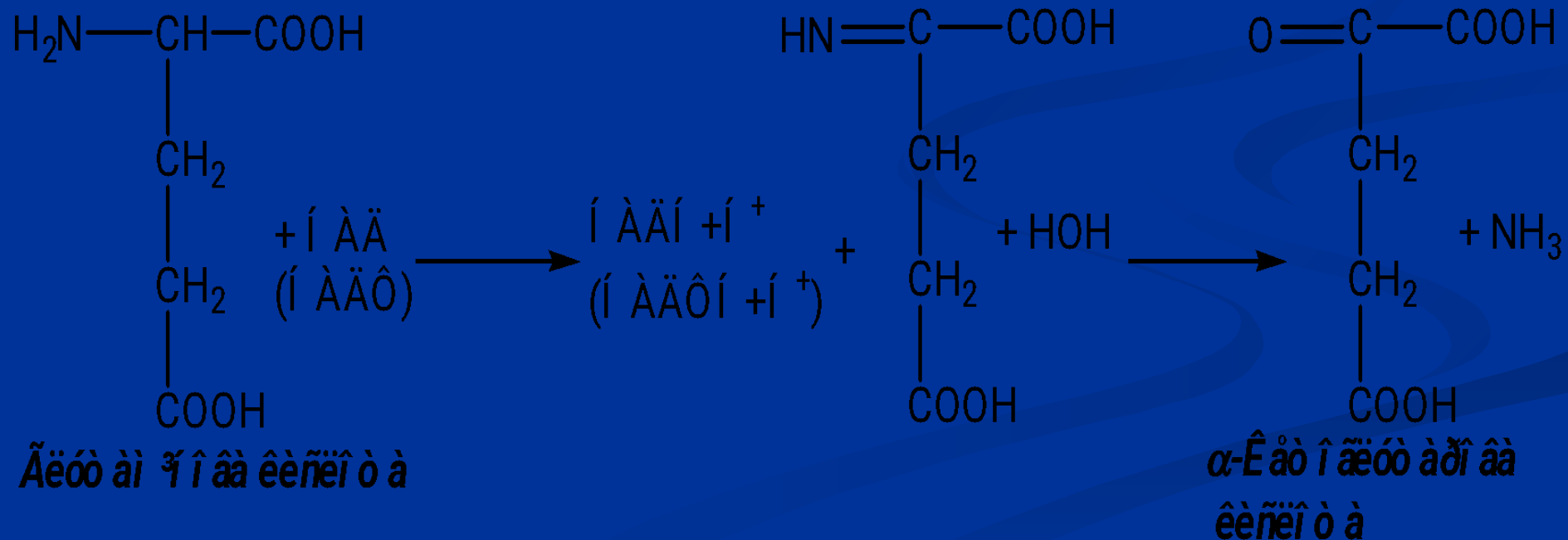
В реакціях дезамінування приймають участь спеціальні ферменти — оксидази або дегідрогенази амінокислот.

Проміжним акцептором Гідрогену для більшості амінокислот є НАД і ФАД.

- Процес окисного дезамінування відбувається в два етапи.



- В тканинах достатньо активною є дегідрогеназа, яка специфічно дезамінує α -глутамінову кислоту, перетворюючи її в α -кетоглутарову кислоту і амоніак. Глутаматдегідрогеназа міститься в багатьох органах і тканинах (печінка, м'язи, нирки, мозок та ін.)
- В глутаматдегідрогеназі коферментом є НАД або НАДФ:



Трансамінування – непрямий шлях дезамінування

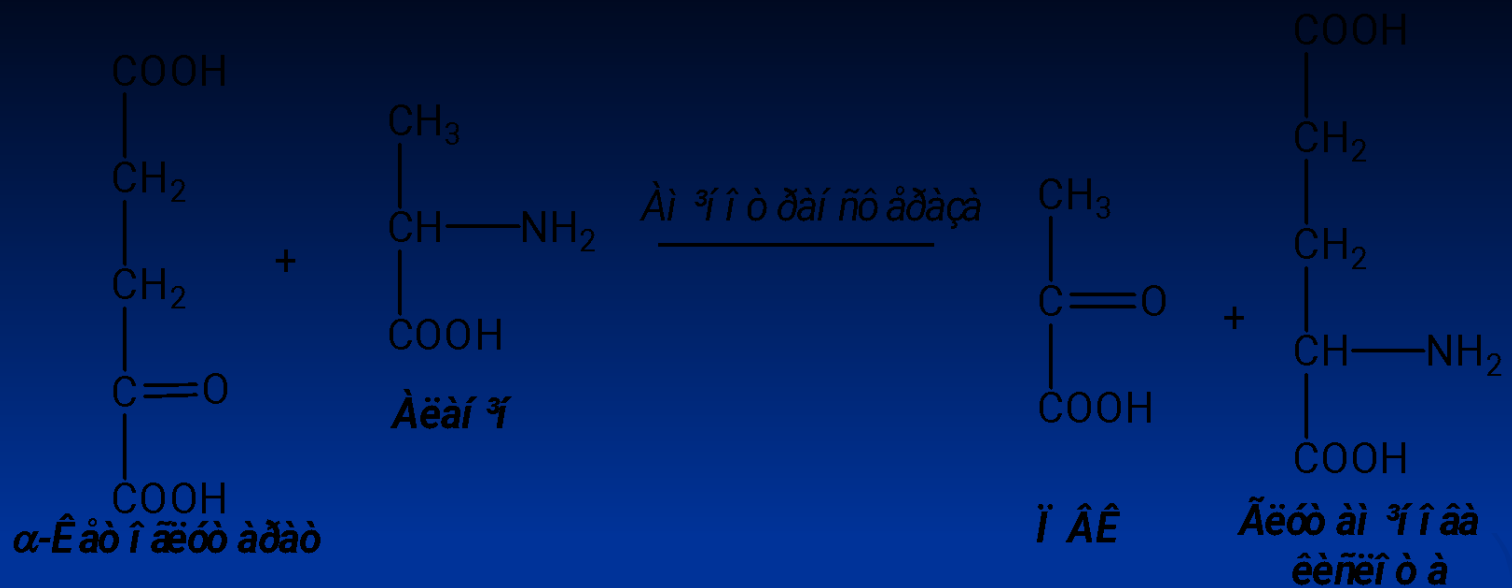
Трансамінування – реакція перенесення α -аміногрупи з амінокислоти на α -кетокислоту, в результаті чого утворюються нова кетокислота і нова амінокислота. Процес трансамінування є легко зворотним.

Реакції каталізують ферменти амінотрансферази, коферментом яких є піридоксальфосфат (ПФ) — похідне вітаміну B₆ (піридоксину).

Найчастіше за все в реакціях трансамінування приймають участь амінокислоти, вміст яких у тканинах значно вище за інших – **глутамат, аланін, аспартат** та відповідні їм кетокислоти – **α -кетоглутарат, піруват і оксалоацетат**. Основним донором аміногрупи є глутамат.

Акцептором аміногрупи будь-якої амінокислоти, яка підлягає трансамінуванню, є α -кетоглутарат.

Приймаючи аміногрупу, він перетворюється в глутамат, який здатний передавати цю групу будь-якій α -кетокислоті з утворенням іншої амінокислоти.



- Вступати в реакції трансамінування можуть майже всі амінокислоти, за винятком лізину, треоніну та проліну.

Специфічність амінотрансфераз

Для амінотрансфераз характерною є субстратна специфічність до різних амінокислот. В тканинах людини виявлено більше 10 різних амінотрансфераз. Найбільш розповсюдженими ферментами в більшості тканин ссавців є аланінамінотрансфераза (АЛТ) і аспартатамінотрансфераза (АСТ).

Аланінамінотрансфераза

АЛТ (АлАТ) каталізує реакцію трансамінування між аланіном і α -кетоглутаратом.

Локалізований цей фермент у цитозолі клітин багатьох органів, але найбільша його кількість виявлена в клітинах печінки та серцевого м'язу.

Аспартатамінотрансфераза

АСТ (АсАТ) каталізує реакцію трансамінування між аспартатом та α -кетоглутаратом аналогічно попередній.

В результаті утворюються оксалоацетат і глутамат. АСТ має як цитоплазматичну, так і мітохондріальну форми. Найбільша кількість цього ферменту виявлено в клітинах серцевого м'язу та печінки.

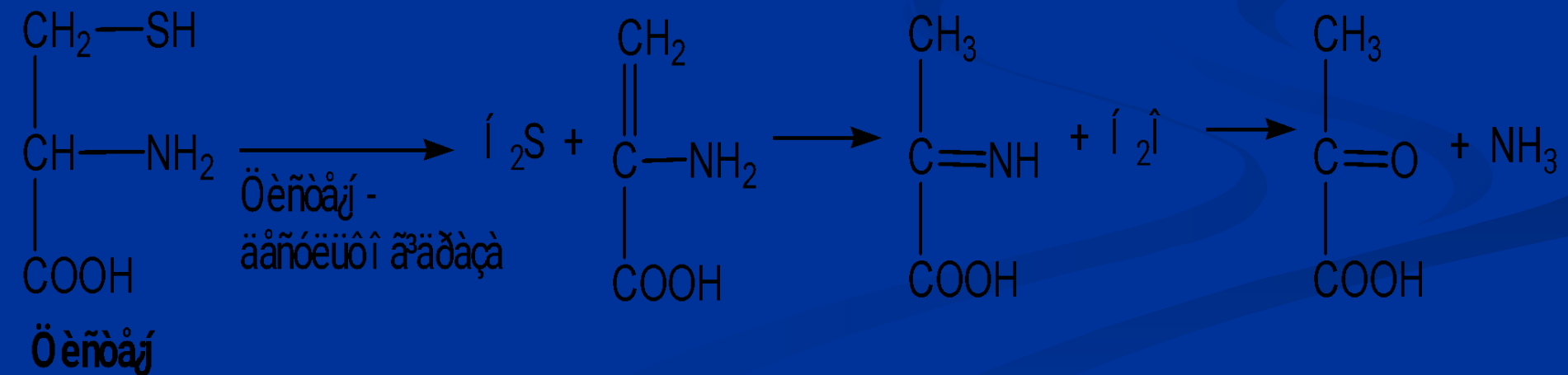
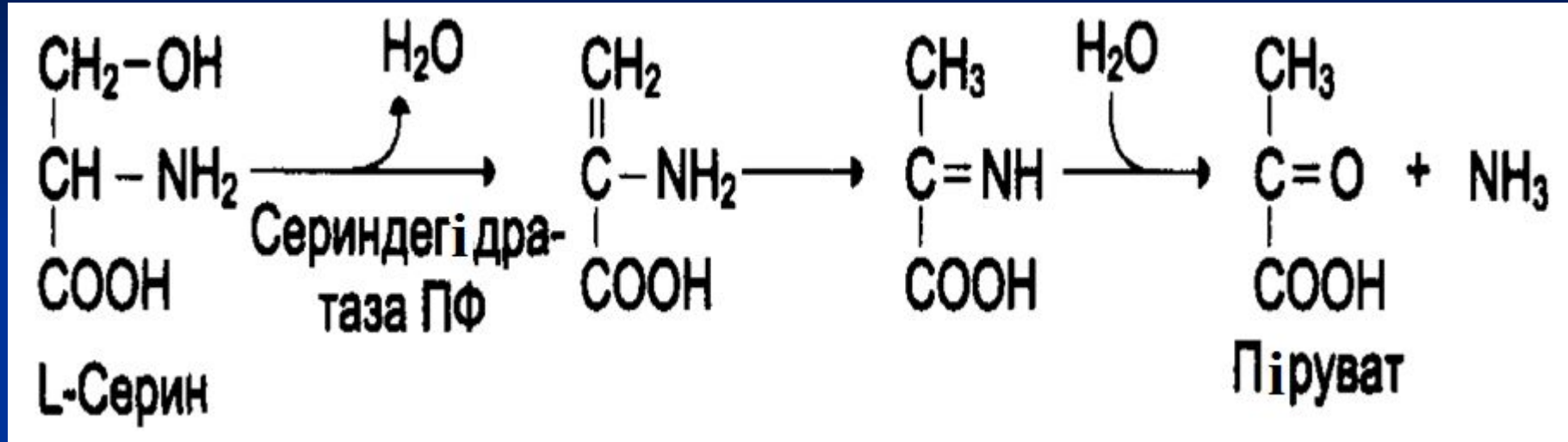
При інфаркті міокарду відзначають значне підвищення активності АСТ, а при захворюваннях печінки збільшується активність АЛТ.

Біологічне значення трансамінування

Реакції трансамінування відіграють велику роль в обміні амінокислот. Оскільки цей процес є зворотним, ферменти аміотрансферази функціонують як в процесах катаболізму, так і біосинтезу амінокислот. Трансамінування — **заключний етап синтезу замінних амінокислот** із відповідних кетокислот, якщо вони в даний момент необхідні клітинам. В результаті відбувається перерозподіл амінного Нітрогену в тканинах організму.

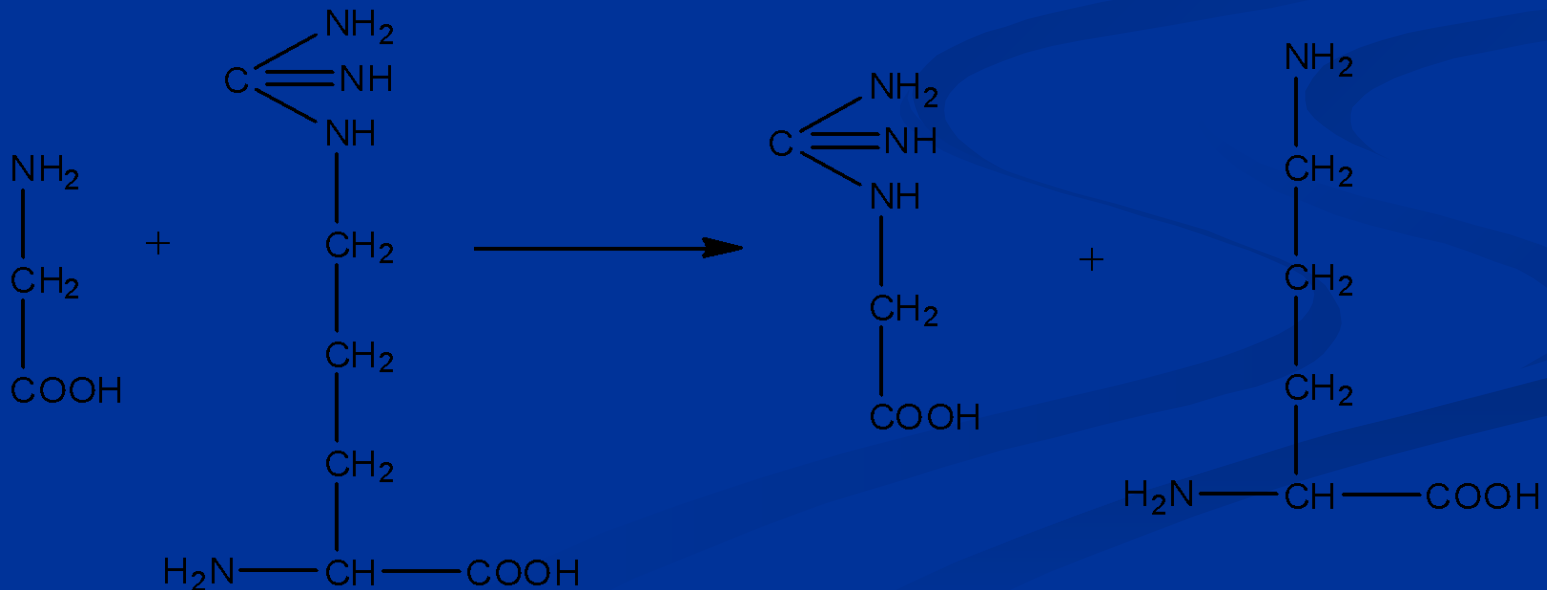
Трансамінування — перша стадія дезамінування більшості амінокислот, тобто **початковий етап їх катаболізму**.

Специфічні шляхи катаболізму амінокислот

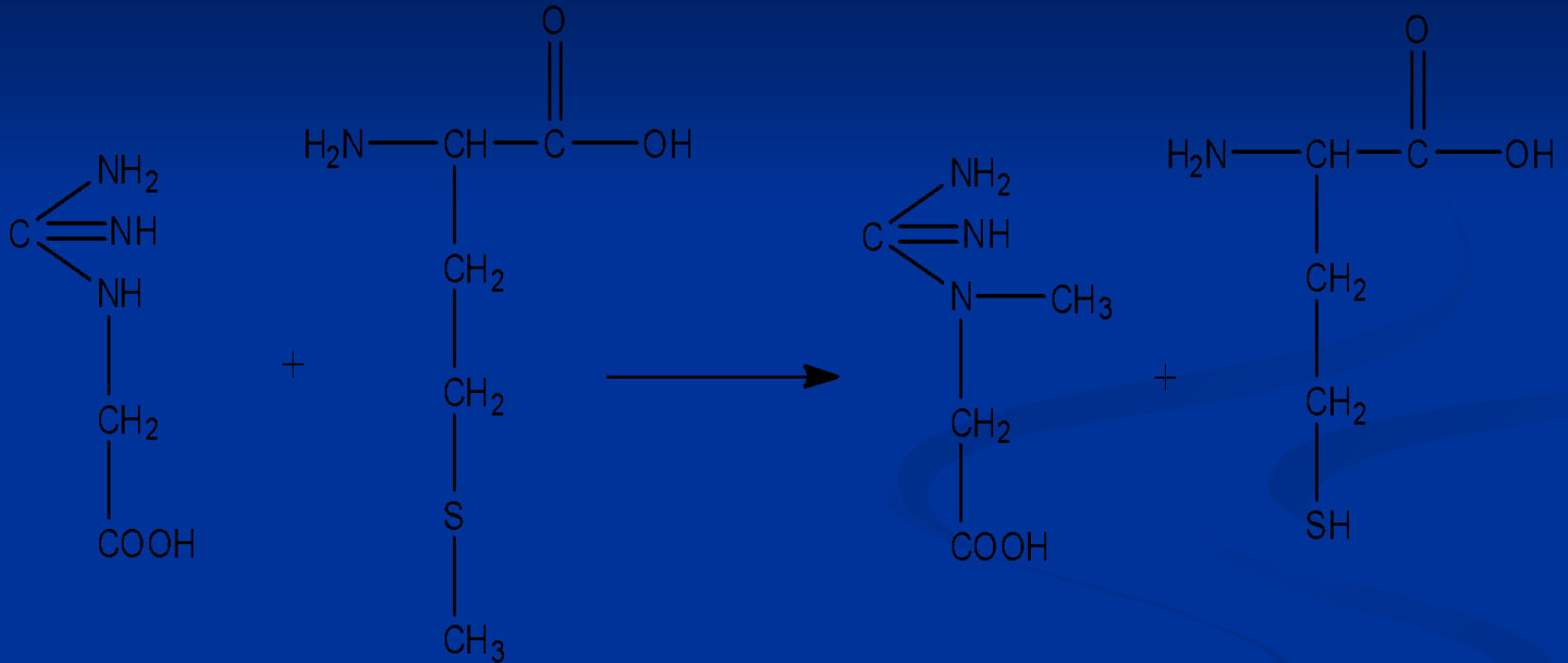


Синтез креатиніну

- Креатин є необхідним для утворення в м'язах високоенергетичної сполуки – креатинфосфату. Синтез креатину проходить у 2 стадії за участі 3 амінокислот: аргініну, гліцину та метионіну.
- В нирках утворюється гуанідинацетат при дії гліцинамідинотрансфери.



- Потім гуанідинацетат транспортується в печінку, де відбувається реакція його метилювання.



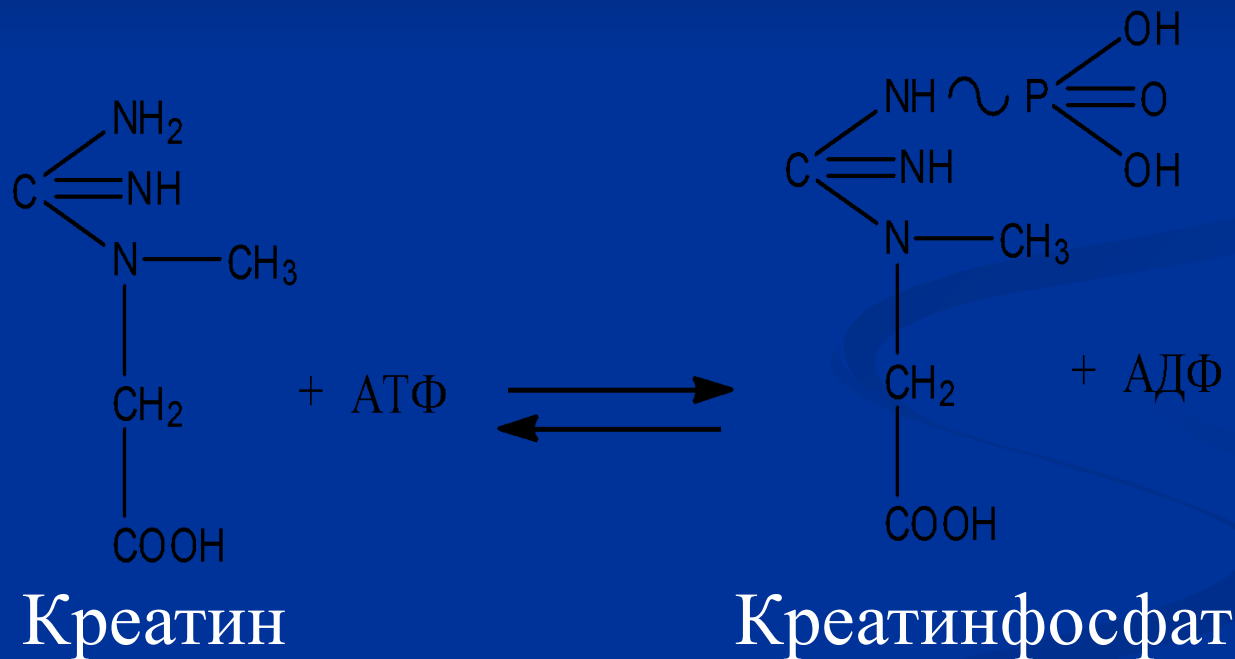
Гуанідинацетат

Метіонін

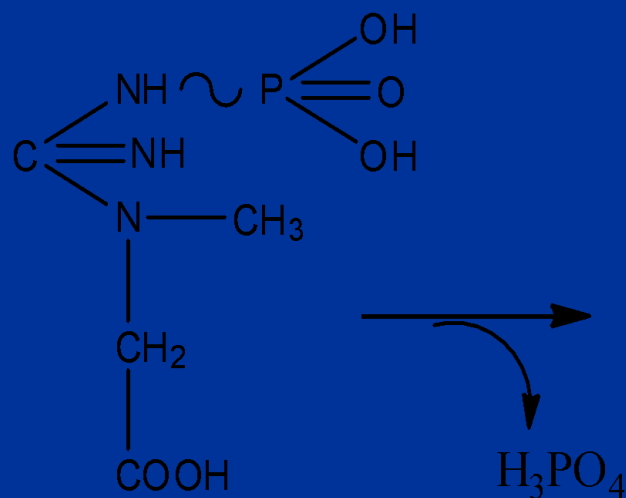
Креатин

Гомоцистеїн

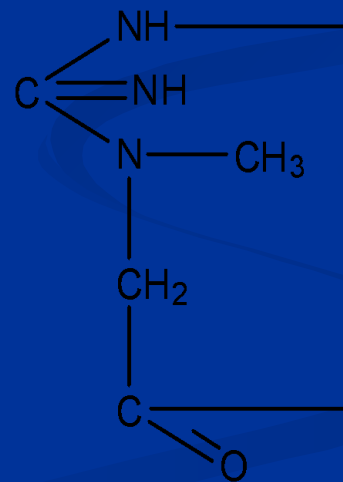
- Креатин з кровотоком переноситься у м'язи і клітини мозку, де з нього утворюється високоенергетична сполука – креатинфосфат.



- Якщо потреба в енергії стає великою (при м'язовому скороченні) креатинфосфат передає свій фосфат на АДФ для одержання АТФ, забезпечуючи зв'язок між мітохондріями і актоміозиновими комплексами.



Креатинфосфат



Креатинін

- Креатинфосфат відіграє важливу роль у забезпеченні енергією м'язу, що працює, в початковий період. В результаті неферментативного дефосфорилювання, головним чином у м'язах, креатинфосфат перетворюється в креатинін, що виводиться з сечею. Добове виділення креатиніну в кожного індивідууму є постійним і пропорційне загальній м'язовій масі.

- Визначення вмісту креатину і креатиніну в крові та сечі використовується для характеристики інтенсивності роботи м'язів у спортивній медицині і при деяких патологічних станах.
- Визначення активності ферменту креатинкінази застосовують в медицині для діагностики інфаркту міокарду, міопатії, м'язових дистрофій та ін.

Глікогенні і кетогенні амінокислоти

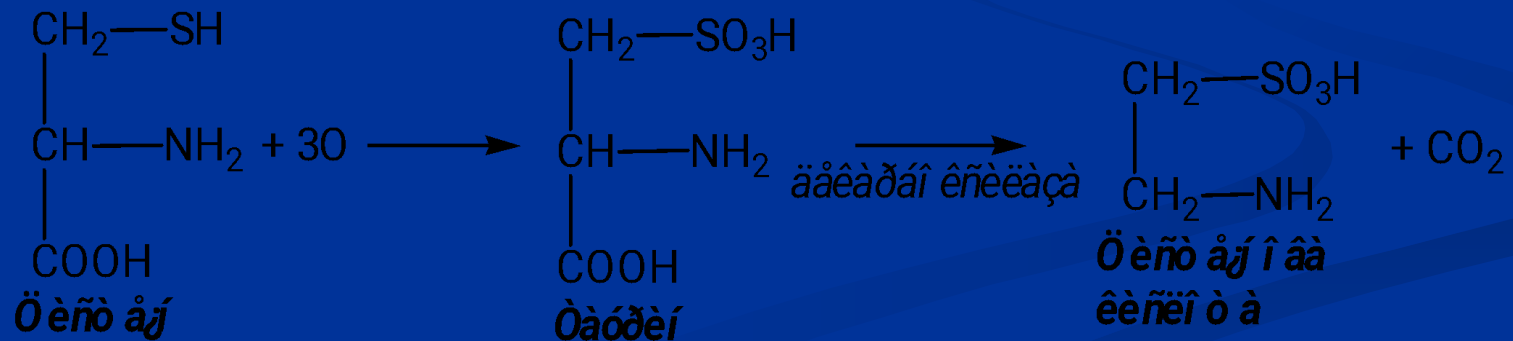
- Амінокислоти, які в процесі катаболізму перетворюються в піруват, оксалоацетат (ЩОК) і фосфоенолпіруват, можуть бути використані для синтезу глюкози (глюконеогенез) і називаються глікогенними.
- Ті амінокислоти, з яких синтез вуглеводів неможливий, бо в ході катаболізму вони перетворюються в ацетоацетат і ацетил-КоА, називають кетогенними.

Глікогенні		Кетогенні	Глікогенні і кетогенні
Аланін Аргінін Аспарагінова кислота Цистеїн Глутамінова кислота Гліцин Аспарагін	Гістидин Метіонін Пролін Серин Треонін Глутамін Валін	Лейцин	Ізолейцин Лізін Фенілаланін Тирозин Триптофан

ДЕКАРБОКСИЛУВАННЯ АМІНОКИСЛОТ

- Процес відщеплення карбоксильної групи амінокислот у вигляді CO_2 одержав назву декарбоксилювання. Продукти реакції, що утворилися – **біогенні аміни** – мають сильну фармакологічну дію на безліч фізіологічних функцій людини і тварин.
- У тваринних тканинах встановлено декарбоксилювання наступних амінокислот і їх похідних: тирозину, гістидину, глутамінової кислоти, 5-окситриптофану, 3,4-диоксифенілаланіну та цистеїнової кислоти.

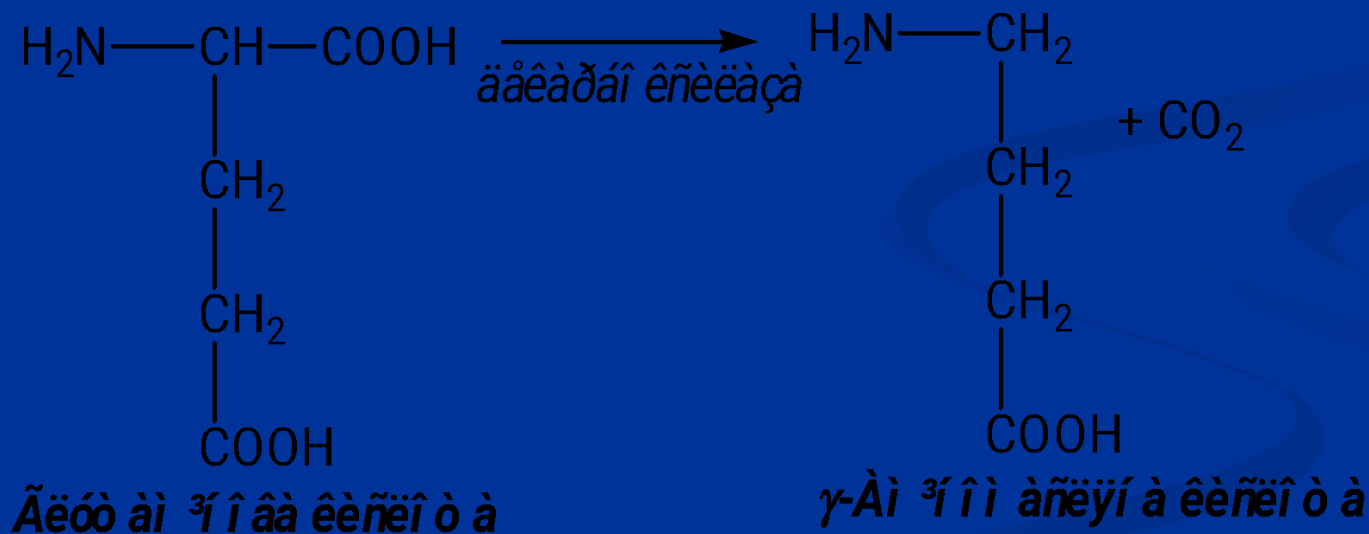
- Декарбоксилювання амінокислот відбувається під впливом декарбоксилаз, коферментом яких є переважно фосфопіридоксаль (вітамін В₆). Декарбоксилюванню підлягають лише α-амінокислоти.
- При окисненні цистеїну може утворюватися цистеїнова кислота, яка в результаті декарбоксилювання перетворюється в таурин, необхідний для синтезу жовчних кислот:



Біологічна роль гістаміну

- Багато синтезується в місці запалення: має судинорозширюючу дію, прискорює приплив лейкоцитів і активує захисні сили в боротьбі з інфекцією.
- Утворюється в слизовій шлунку, де активує секрецію пепсиногену і HCl.
- Депонується в тучних клітинах сполучної тканини у вигляді білково-гепаринового комплексу.
- Більшість протизапальних засобів за механізмом дії є антигістамінними.

- В результаті декарбоксилювання глутамінової кислоти утворюється γ -аміномасляна кислота, метаболіт, який синтезується в нервовій тканині, необхідний для регулювання швидкості проведення нервових імпульсів (природний транквілізатор):



- В організмі аміни окиснюються моноамінооксигеназами до альдегідів і виводяться нирками.
- В результаті декарбоксилювання амінокислот виділяється третій кінцевий продукт їх обміну CO_2 , тобто в результаті дезамінування і декарбоксилювання амінокислот в тканинах утворюється вода, вуглекислий газ і амоніак. Останній є отруйною речовиною для організму і знешкоджується ним.

Токсичність амоніаку

- Амоніак легко проникає через мембрани в клітини і в мітохондріях змінює напрям реакції, яка каталізується глутаматдегідрогеназою, в бік утворення глутамату:



- Зменшення концентрації α -кетоглутарату викликає:
 - **пригнічення** обміну амінокислот (реакції трансамінування) і, як наслідок, синтезу з них нейромедіаторів (ацетилхоліну, дофаміну та ін.);
 - **гіпоенергетичний стан** в результаті зниження швидкості ЦТК.

- Підвищення концентрації амоніаку в крові змінює рН у лужну сторону (виникає **алкалоз**). Це, в свою чергу, підвищує спорідненість гемоглобіну до кисню, що призводить до гіпоксії тканин, накопиченню CO_2 і гіпоенергетичного стану, від якого головним чином страждає головний мозок.
- Високі концентрації амоніаку **стимулюють синтез глутаміну** з глутамату в нервовій тканині (за участі глутамінсинтетази):
$$\text{Глутамат} + \text{NH}_3 + \text{АТФ} \rightarrow \text{Глутамін} + \text{АДФ} + \text{H}_3\text{PO}_4.$$
- Накопичення глутаміну в клітинах нейроглії призводить до підвищення осмотичного тиску в них, набухання астроцитів і у великих концентраціях може викликати набряк мозку.

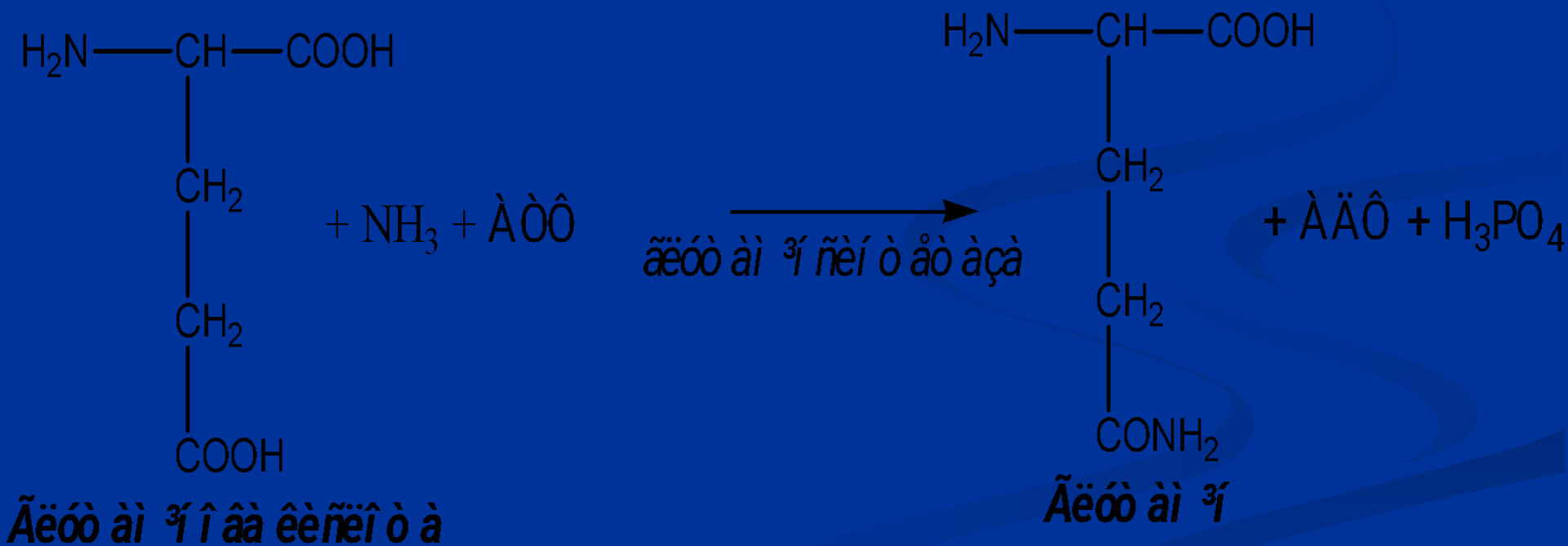
Шляхи знезараження амоніаку

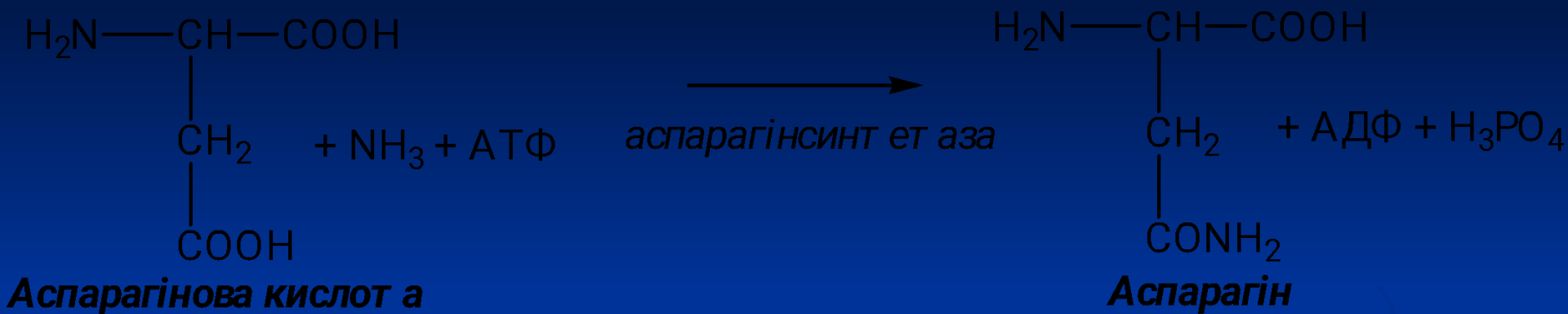
- Тимчасове знезараження (у всіх тканинах):
 - утворення амонійних солей;
 - утворення амідів дикарбонових амінокислот (глутаміну та аспарагіну).
- Кінцеве (остаточне) знезараження (в печінці):
 - синтез сечовини (орнітиновий цикл).

- Синтез амонійних солей органічних кислот відбувається тільки в нирках і займає незначне місце у всьому процесі детоксикації амоніаку. При ацидотичних станах організму кількість амонійних солей, які виводяться із сечею, збільшується. Це явище розглядають як додаткове захисне пристосування при ацидозах різного походження (кетонемія, цукровий діабет, надлишок в раціоні силосу та ін.) Механізм цього процесу можна представити так:



- Знезараження амоніаку в місці його утворення (печінка, нирки, мозок, м'язи та ін.) відбувається, головним чином, за рахунок реакцій між амоніаком, глутаміною і аспарагіною кислотами, які при цьому переходять в аміді глутамін і аспарагін:





Амоніак у складі аспарагіну і глутаміну надходить до печінки, де використовується для синтезу сечовини.

Глутамін — основний донор Нітрогену в організмі.

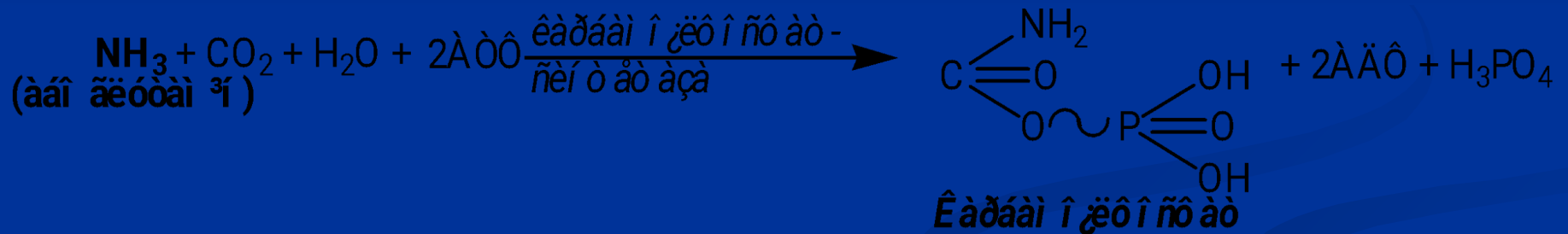
Високий рівень глутаміну в крові та легкість його надходження в клітини обумовлює використання глутаміну в багатьох анаболічних процесах.

Амідний Нітроген глутаміну необхідний для синтезу пуринових і піримідинових нуклеотидів, аспарагіну, амінопохідних вуглеводів та інших сполук.

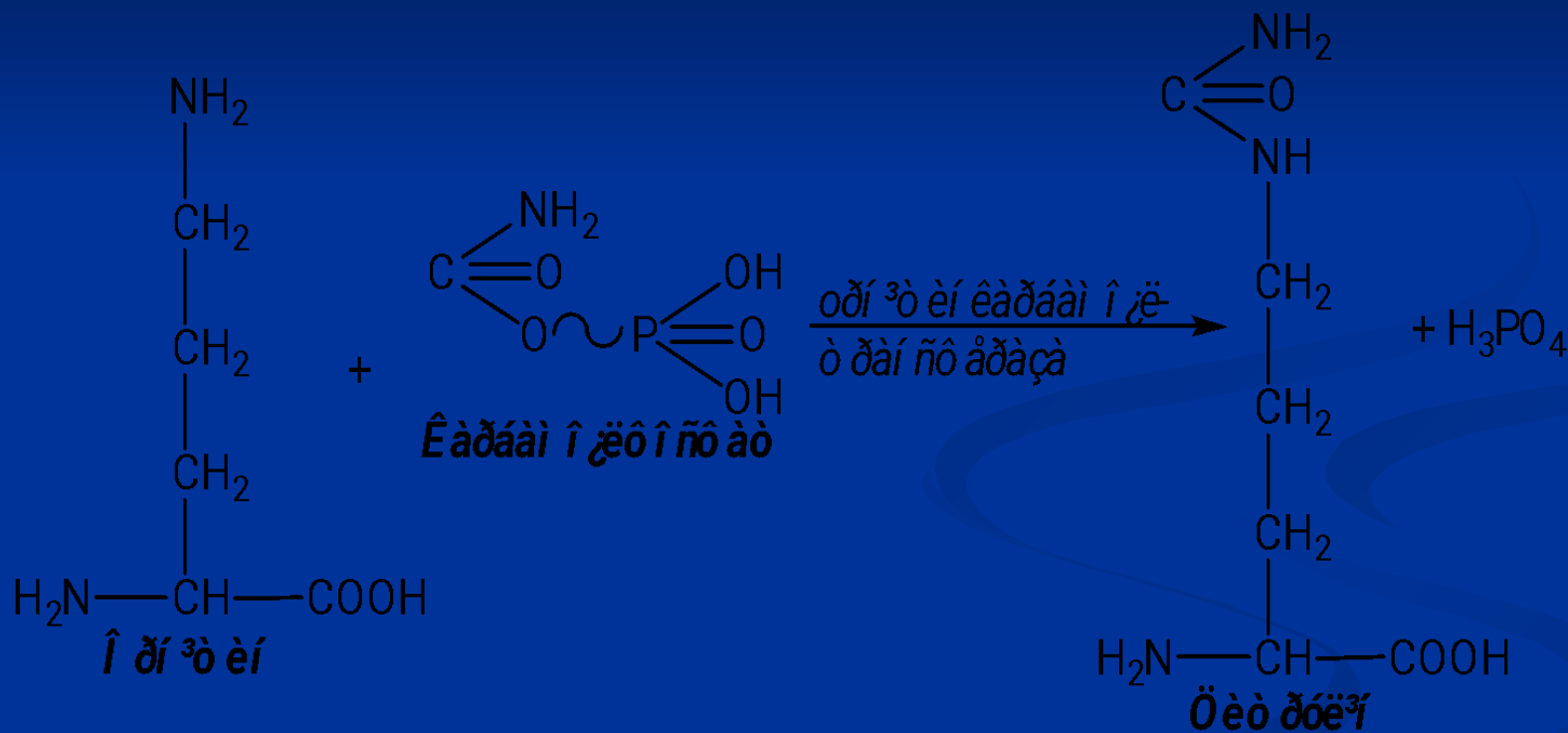
Орнітиновий цикл

- Сечовина — основний кінцевий продукт азотистого обміну, в складі якого з організму виділяється до 90% всього Нітрогену, що виводиться. Екскреція сечовини в нормі складає — 25 г/добу. При підвищенні кількості білків, які надходять з їжею, екскреція сечовини збільшується. Сечовина синтезується тільки в печінці.

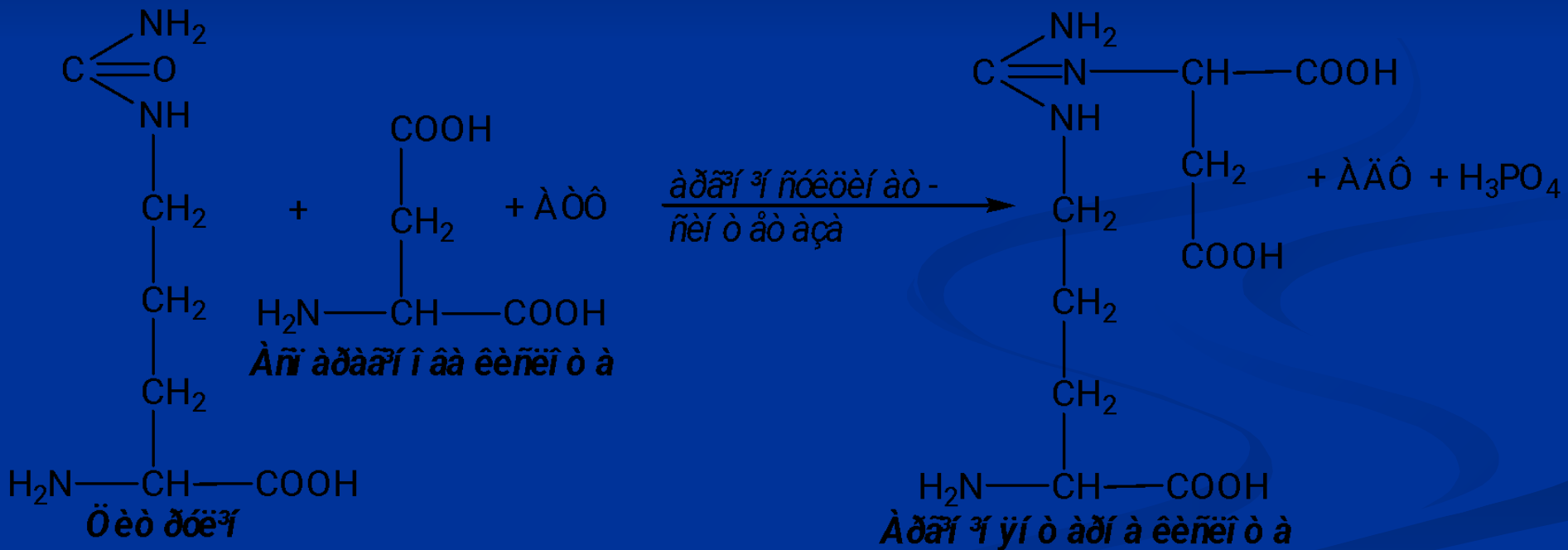
- Перша стадія синтезу сечовини заключається в утворенні карбамоїлфосфату за участі АТФ і N-ацетилглутамінової кислоти, яка є кофактором карбамоїлфосфатсинтетази і відноситься до підкласу фосфотрансфераз:



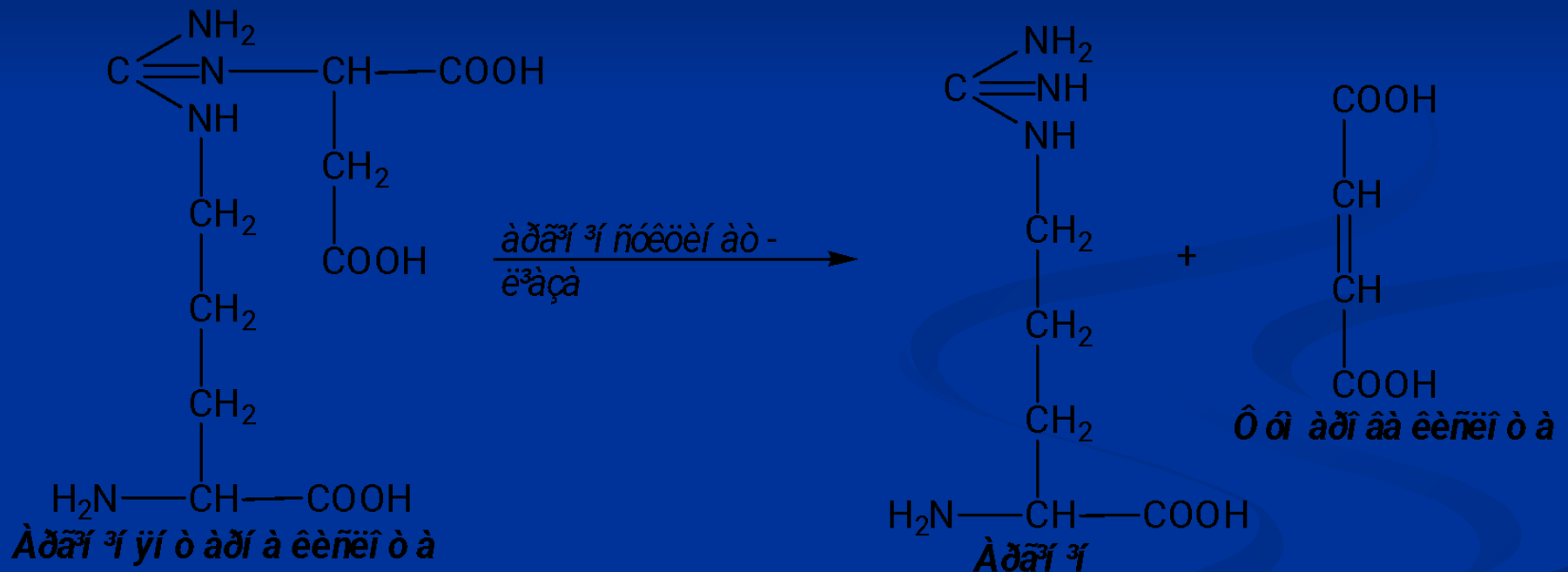
- Карбамоїлфосфат за участі ферменту орнітинкарбамоїл-трансферази перетворюється в амінокислоту цитрулін:



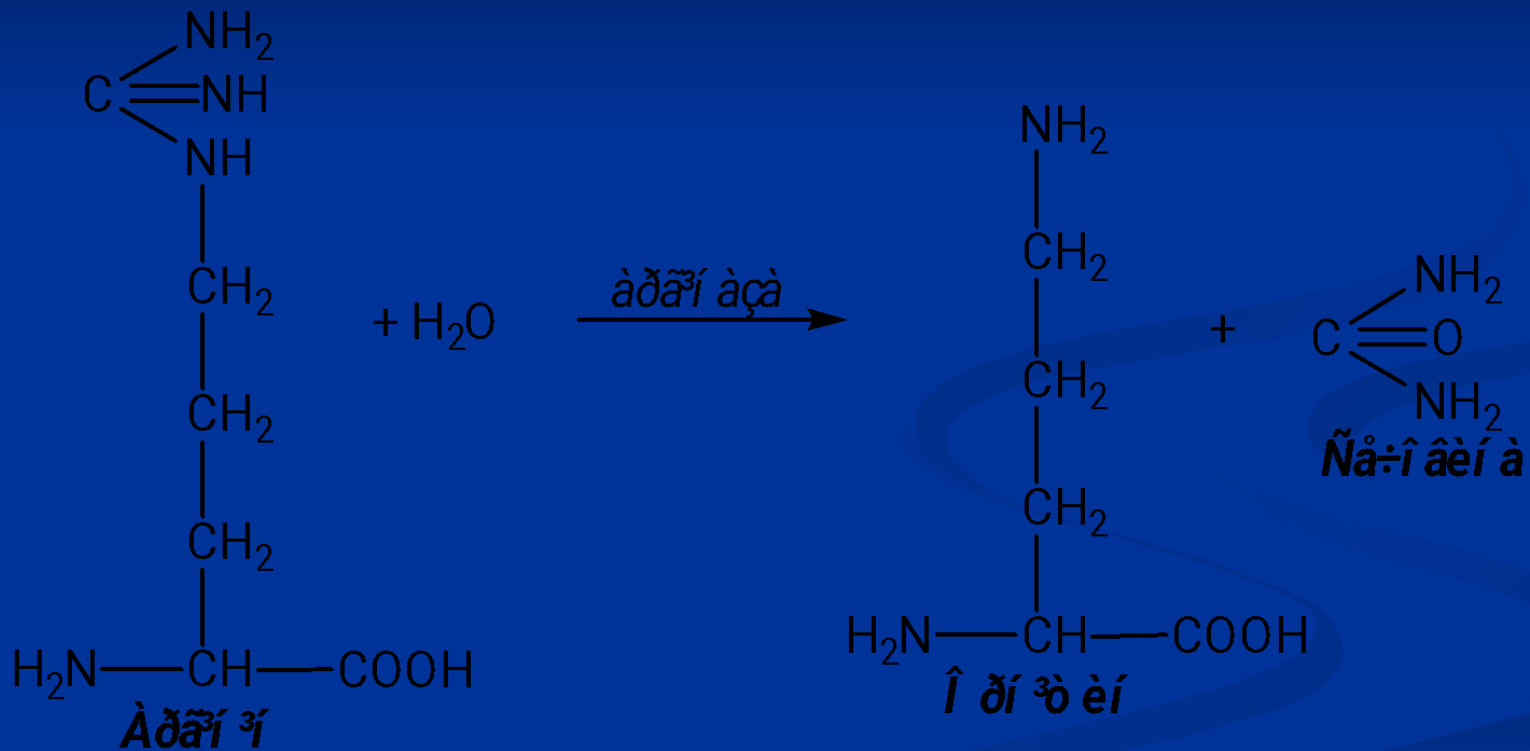
- В присутності ферменту аргінінсукцинатсинтетази і АТФ цитрулін вступає в реакцію конденсації з аспарагіноювою кислотою, в результаті чого утворюється аргінініянтарна кислота:



- Аргінінянтарна кислота при дії ферменту аргінінсукцинат-ліази розщеплюється на аргінін і фумарову кислоту:



- Аргінін при дії аргінази перетворюється в орнітин і сечовину. Орнітин може включатися в новий цикл знезараження амоніаку, а сечовина виділяється із сечею:



- Фумарова кислота при цьому перетворюється в яблучну і щавлевооцтову, а остання в результаті трансамінування або відновлювального амінування може перетворюватися в аспарагінову кислоту.
- З усього Нітрогену сечі вміст Нітрогену сечовини у тварин складає від 80 до 90%, Нітрогену амонійних солей – до 6%. При надлишковій білковій годівлі частка Нітрогену сечовини збільшується, а при недостатній або неповноцінній білковій годівлі ця величина зменшується до 56-60%. Синтезована сечовина виділяється з організму переважно в складі сечі.

- У жуйних частина її виділяється із сечею, а інша частина через слинні залози в складі слини потрапляє в ротову порожнину, а потім в передшлунки, де і використовується бактеріями для синтезу амінокислот, які потім входять до складу бактеріальних білків. Після перетравлення бактеріями Нітроген сечовини (нових амінокислот) знову потрапляє в кров і використовується тканинами організму тварин.

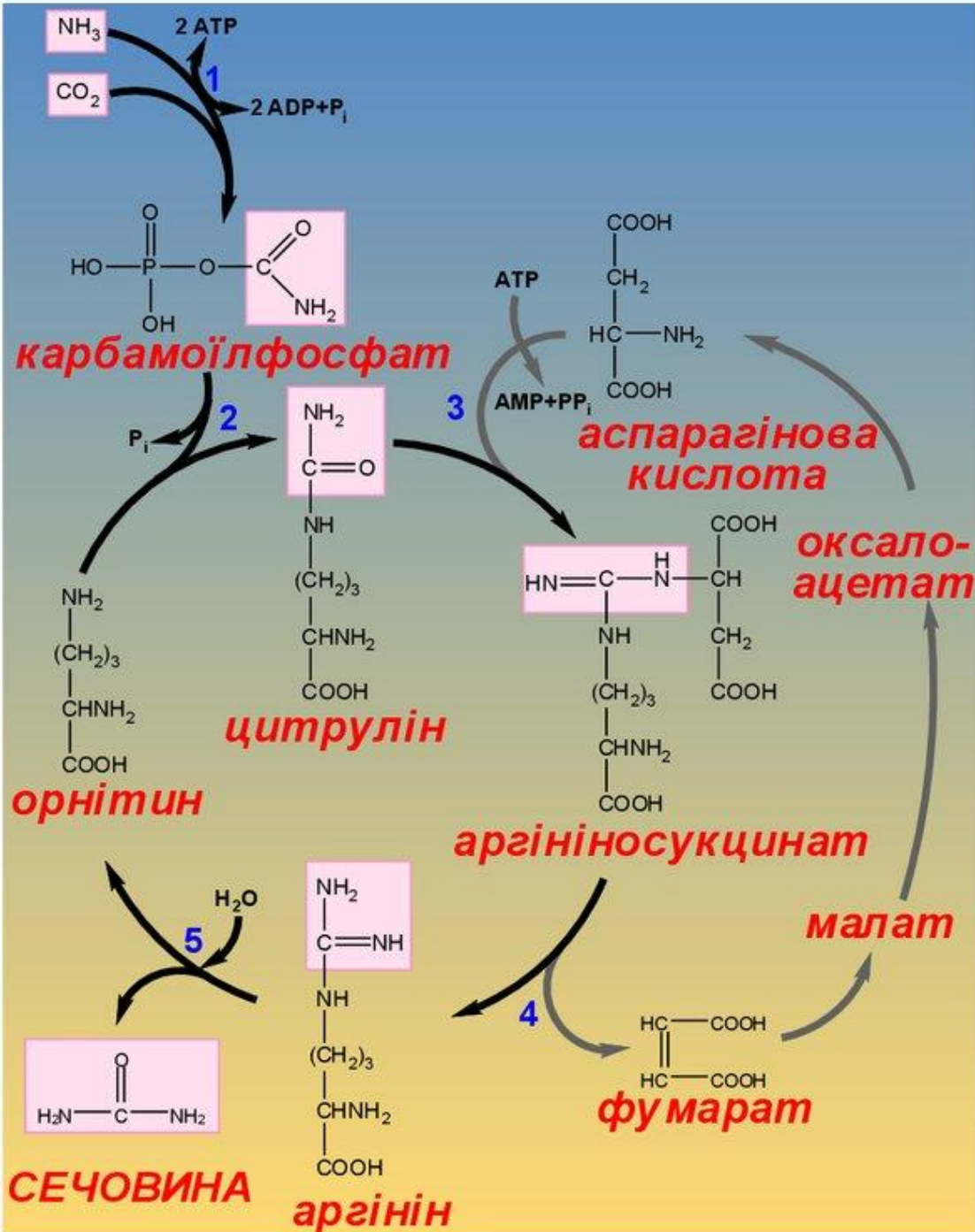
При утворенні сечовини використовується

А) амоніак — одна молекула

Б) CO_2 — одна молекула

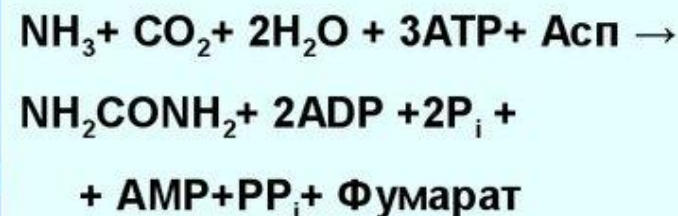
В) аміногрупа аспарагінової кислоти — одна молекула

При утворенні однієї молекули сечовини витрачається три молекули АТФ.



СИНТЕЗ СЕЧОВИНИ

орнітиновий цикл; цикл Кребса-Гензелейта



Три етапи:

- I - синтез α -амінокислоти **цитруліну** - дві реакції- проходить в мх
- II - синтез α -амінокислоти **аргініну**- дві реакції - проходить в цитоплазмі
- III-синтез **сечовини** – одна реакція - проходить в цитоплазмі.

Ферменти:

- 1 – карбамоїлфосфатсинтетаза
- 2 – орнітинкарбамоїлтрансфераза
- 3 – аргініносукцинатсинтетаза
- 4 – аргініносукцинатліаза
- 5 - аргіназа

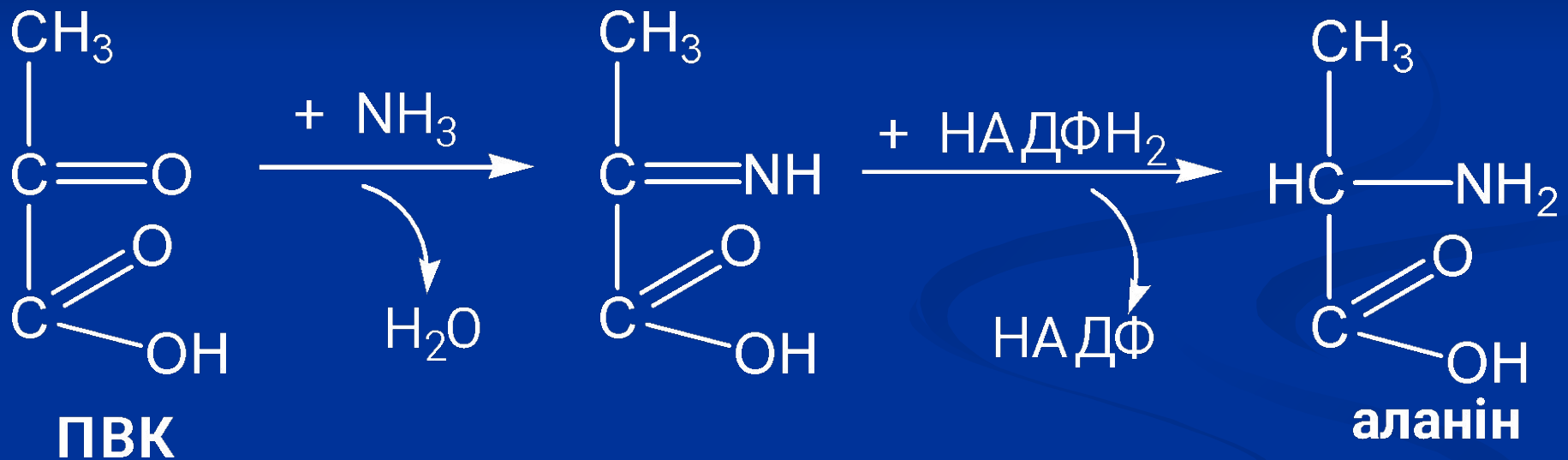
Анаболічна фаза обміну білків

- Синтез замінних амінокислот.
- Синтез специфічних білків.
- Синтез азотвмісних речовин:
 - біогенні аміни;
 - гормони білкової і поліпептидної природи;
 - гем та ін.

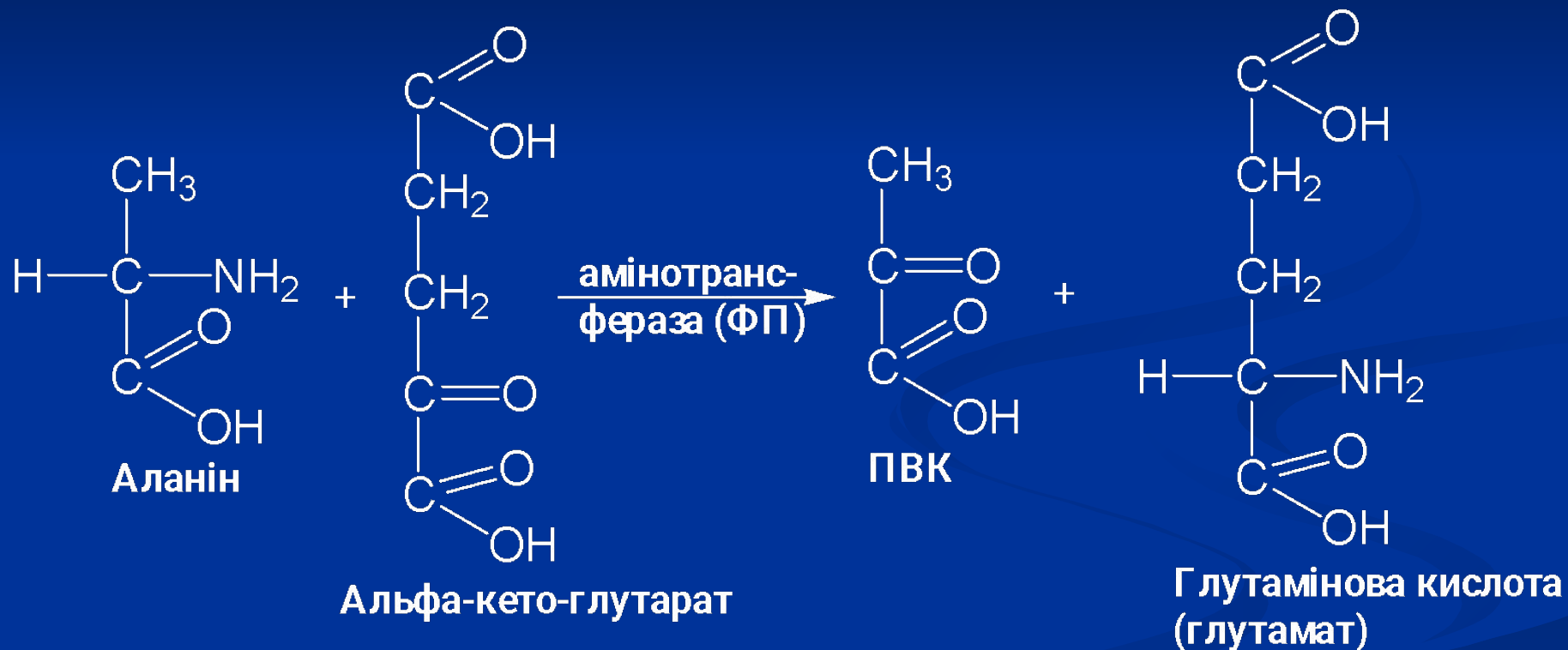
Синтез заміснних амінокислот

- Вуглецевий скелет заміснних амінокислот утворюється з проміжних метаболітів гліколізу, пентозофосфатного шляху, циклу трикарбонових кислот.
- Шляхи біосинтезу амінокислот:
 - пряме (відновлювальне) амінування α -кетокислот;
 - реакції трансамінування.

Відновлювальне амінування α -кетокислот



Трансамінування



Попередники замінних амінокислот

Поперед-
ник

альфа-Кетоглутарат

Глутамат

Глутамін

Пролін

Оксалоацетат

Аспартат

Аспарагін

Піруват

Аланін

3-Фосфогліцерат

Серин

Гліцин

Цистеїн

Фенілаланін

Тирозин

Утворення амінокислот з вуглеводів

