

Лекція №7

ОБМІН БІЛКІВ І НУКЛЕЇНОВИХ КИСЛОТ

План

1. Травлення білків
2. Синтез білків
3. Метаболізм амінокислот
4. Метаболізм аміаку. Синтез сечовини

Організм може тривалий час обходитись без жирів або вуглеводів, але виключення із раціону білків навіть на короткий час призводить до значних порушень, а іноді — до незворотних патологічних змін. За добу в організмі людини оновлюється близько 400 г білків, тобто стільки розпадається до амінокислот і стільки ж синтезується. Частина амінокислот, утворених при розпаді білків, використовується для біосинтезу нових білків із поповненням енергії у вигляді АТФ або перетворюється в непептидні речовини (аміни, гем, тироксин, холін, таурин тощо). Це означає, що для поповнення втрачених під час метаболізму амінокислот організм повинен постійно одержувати білки з продуктами харчування. Під час травлення в шлунково-кишковому тракті білки розпадаються до амінокислот. Утворені амінокислоти використовуються для синтезу білків організму, а також небілкових азотних речовин.

Оскільки на частку білків і вільних амінокислот припадає більше 95 % всього азоту в організмі, то за азотним балансом, тобто різницею між кількістю азоту, що надходить з їжею, і кількістю азоту, що виводиться з організму (переважно у вигляді сечовини), можна оцінювати загальний білковий обмін. Розрізняють три види азотного балансу. В дорослої здорової людини при нормальному харчуванні спостерігається *азотна рівновага* (нульовий азотний баланс), тобто кількість азоту, що надходить, дорівнює кількості, що виділяється з організму.

Повне виключення білка з їжі призводить до швидкого розвитку *негативного азотного балансу*, що виражається щоденною втратою близько 4 г азоту, тобто 25 г білка. Це означає, що за умов виключення білка з їжі та при достатньому надходженні всіх інших харчових продуктів за добу організм тратить близько 25 г тканинних білків. У разі повного голодування втрата білків ще більша, оскільки в такому випадку амінокислоти, що утворюються при розпаді тканинних білків, будуть використовуватися і для забезпечення енергетичних потреб організму.

Експерименти з міченим ізотопом ^{15}N амінокислотами показали, що всі білки тіла постійно оновлюються. Швидкість оновлення білків різних структур організму істотно відрізняється. Наприклад, період напіврозпаду міозину м'язів — 27 тижнів, а деяких ферментів м'язових клітин — години чи декілька днів. Середня величина періоду напіврозпаду для білків всього організму людини складає приблизно 80 днів. Щоденно в організмі людини за умов азотної рівноваги синтезується близько 400 г білків, тобто приблизно у 4 рази більше, ніж споживається із їжею.

Висока швидкість синтезу білка точно зрівноважується швидкістю його розпаду. Регуляція обміну білків здійснюється групою гормонів. Зокрема, інсулін, соматотропін, тироксин, чоловічі й жіночі статеві гормони у фізіологічних умовах стимулюють біосинтез білків.

ТРАВЛЕННЯ БІЛКІВ

Травлення білків у шлунку

Травлення білків відбувається в шлунку і кишечнику. В шлунку розщепленню білків сприяють два чинники:

- 1) протеолітичні ферменти;
- 2) кисле середовище.

Основним ферментом шлунка є пепсин, оптимальне значення рН якого знаходиться в межах 1,5-2,5. При зростанні рН дія пепсину слабшає, а при рН 5-6 - він просто не діє. Кисле рН у шлунку створюється завдяки соляній кислоті. Вона утворюється в клітинах шлункових залоз і секретується в порожнину шлунка, де її концентрація сягає 0,16 М. За рахунок цього шлунковий вміст має значення рН у межах 1,5-2,5. Соляна кислота в шлунку стимулює перетворення неактивного пепсиногену в активний пепсин, створює оптимальне рН для його дії, викликає набухання білків.

Пепсин виділяється основними клітинами залоз шлунка в неактивній формі, у вигляді проферменту (попередника пепсину) — пепсиногену. Останній під впливом соляної кислоти перетворюється в активний протеолітичний фермент — пепсин. Перетворення пепсиногену в пепсин може відбуватися і під впливом самого пепсину, тобто авто каталітично.

Різні білки розщеплюються пепсином з неоднаковою швидкістю. Зовсім не перетравлюються пепсином кератин, колаген. Легко розщеплюються м'язові білки (міоген, міозин), а також альбуміни і глобуліни. Пепсин гідролізує пептидні зв'язки, утворені карбоксильними групами ароматичних амінокислот (фенілаланін, тирозин), а також лейцину і глутамінової кислоти. Білки їжі в шлунку розщеплюються до поліпептидів і коротких пептидів.

Травлення білків у кишечнику

Травні соки кишечника містять ферменти підшлункової залози і власне кишечника. Підшлункова залоза секретує ферменти: трипсин, хімотрипсин, проеластазу. Сік підшлункової залози являє собою слабколужну рідину (рН 7,2-7,8) завдяки вмісту гідрокарбонату натрію.

Дія трипсину спрямована на пептидні зв'язки, утворені карбоксильними групами лужних амінокислот (аргінін, лізин) та аміногрупами інших амінокислот, хімотрипсин переважно гідролізує ті пептидні зв'язки, які утворені карбоксильними групами ароматичних амінокислот (тирозин, фенілаланін, триптофан) й аміногрупами інших амінокислот. Фермент еластаза має ширшу субстратну специфічність, але найкраще гідролізує пептидні зв'язки, що утворені гліцином, серином, аланіном та проліном.

У травленні білків у тонкому кишечнику активна участь належить і карбоксипептидазам, що синтезуються в підшлунковій залозі й активуються трипсином. Вони відщеплюють від поліпептидів С-кінцеві амінокислоти.

Завершують гідролітичне розщеплення білків до амінокислот дипептидази, які розщеплюють окремі дипептиди. У мембранному травленні пептидів беруть участь ферменти екзопептидази (карбоксипептидази, амінопептидази) і дипептидази.

Неперетравлені білки та амінокислоти, які не всмокталися, надходять у товстий кишечник, де під впливом ферментів мікрофлори утворюють продукти, не характерні для обміну амінокислот в організмі людини і навіть отруйні. Цей процес називається гниттям білків.

Дуже токсичними продуктами є кадаверин, путресцин і агматин переважно утворюються при гнитті трупа (трупні отрути). При розпаді сірководневих амінокислот метіоніну і цистеїну в кишечнику утворюються гази, сірководень (H_2S) і метилмеркаптан (CH_3SH).

Ферменти мікроорганізмів каталізують також розпад бокових ланцюгів триптофану і тирозину з утворенням токсичних продуктів — крезолу і фенолу, скатола й індолу.

Невеликі кількості цих речовин всмоктуються у товсту кишку, потрапляють у печінку, де знешкоджуються, перетворюючись у нетоксичні водорозчинні сполуки, які виводяться із сечею.

Всмоктування продуктів розщеплення білків

Амінокислоти швидко всмоктуються в мікроросинках тонкого кишечника. Але при наявності фруктози і галактози всмоктування їх сповільнюється. Всмоктування амінокислот — активний процес і вимагає енергії АТФ, за механізмом подібне до всмоктування глюкози і тому залежить від транспорту в клітини натрію.

Всмоктування амінокислот здійснюється за допомогою спеціальних транспортних систем. Транспорт амінокислот, подібно до транспорту моносахаридів, є вторинним активним і для його здійснення необхідний градієнт іонів Na^+ , що створюється Na^+ , K^+ -АТФ-азою мембрани епітелію кишечника. Існує декілька переносників для амінокислот.

СИНТЕЗ БІЛКІВ

Основна роль у встановленні структури синтезованих білків належить ДНК. Послідовність амінокислот в білковій молекулі визначається послідовністю нуклеотидів в молекулі ДНК. Кожна амінокислота трьома розташованими поряд нуклеотидами (триплетами) - кодонами. Чотири нуклеотида (А – аденін, Г – гуанін, Т – тимін, Ц – цитозин), які входять до складу ДНК, можуть утворювати 64 різних триплети, і закодувати 20 амінокислот.

Сама ДНК безпосередньої участі у синтезі білків не бере.

Складний процес синтезу білків можна умовно розділити на декілька етапів.

Транскрипція – це процес синтезу молекулі інформаційної РНК (і-РНК) на ділянці ДНК (геномі), як на матриці, в якому закодована інформація про структурі білка.

Активация амінокислот – це процес взаємодії амінокислот з т-РНК. Оскільки існує 20 амінокислот, існує більше 20 т-РНК.

Молекули т-РНК мають по два специфічних триплета: кодон і антикодон.

Трансляція – процес синтезу поліпептидного ланцюга на рибосомах, в ході якого відбувається передача інформації з молекули і-РНК і відповідний синтез білка.

МЕТАБОЛІЗМ АМІНОКИСЛОТ

В органах і тканинах знаходиться невелика кількість вільних АК. Після всмоктування амінокислоти потрапляють через порталну систему в печінку, яка є головним органом обміну амінокислот в організмі. Периферичні тканини з різною ефективністю поглинають циркулюючі в крові амінокислоти. Крім амінокислот їжі, фонд вільних амінокислот в організмі поповнюється за рахунок розпаду тканинних білків і синтезу замінних амінокислот. Тканинні білки гідролізуються протеолітичними ферментами-катепсинами

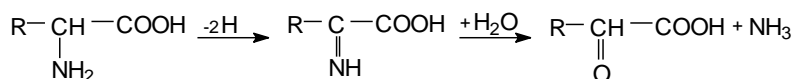
(пептидгідролазами), які локалізовані, головним чином, у лізосомах клітин. Загальна кількість вільних амінокислот в організмі людини складає близько 30 г (під час травлення вміст їх значно зростає). Амінокислоти використовуються далі в таких напрямках: 1) синтез білків; 2) синтез пептидів; 3) утворення різноманітних низькомолекулярних азотовмісних речовин-біогенних амінів, пуринів, піримідинів, креатину, холіну, таурину, тироксину, порфіринів тощо, 4) розщеплення до кінцевих продуктів; 5) перетворення у вуглеводи чи ліпіди.

Синтез і розпад білків в організмі дорослої людини відбуваються з рівною швидкістю. Так, у дорослої людини масою 70 кг за добу синтезується і розпадається близько 400 г білка. Ці дані свідчать про високу швидкість оновлення білків тіла. Очевидно, що збільшення сумарної кількості білків при рості організму чи в процесі виздоровлення відбувається за рахунок білків їжі.

За рахунок окиснення амінокислот покривається 10-15% потреби організму в енергії. Окиснювальне розщеплення амінокислот зростає при переважно білковому харчуванні, голодуванні та цукровому діабеті. На початковій стадії окиснювального розпаду амінокислоти втрачають свої аміногрупи у формі аміаку, який в організмі людини йде на синтез сечовини, що виводиться з сечею. Відщеплення аміногрупи від амінокислот призводить до утворення α -кетокислот, які потім окиснюються до CO_2 і H_2O . α -кетокислоти також можуть перетворюватись у вуглеводи чи ліпіди.

Дезамінування амінокислот

Процес відщеплення аміногрупи від амінокислоти з утворенням вільного аміаку називається дезамінуванням і може здійснюватись різними шляхами, характерними для різних видів живих організмів. У вищих тварин основним шляхом є окиснювальне дезамінування, при якому, крім аміаку, утворюється α -кетокислота.



Окиснювальне дезамінування глутамінової кислоти відбувається в мітохондріях печінки (а також інших органів) з утворенням аміаку, НАДН+ H^+ і α -кетоглутарової кислоти, яка може бути використана у циклі лимонної кислоти. Ця реакція є основним джерелом аміаку в організмі людини.

Трансамінування (переамінування)

У ході реакції трансамінування аміногрупа від α -амінокислоти переноситься на α -кетокислоту, що призводить до утворення нової α -кетокислоти (утворюється із вихідної α -амінокислоти) і нової α -амінокислоти (утворюється із вихідної α -кетокислоти). Ця реакція є зворотною, і напрямок перетворення залежить від концентрації субстратів. Майже у всіх реакціях трансамінування беруть участь глутамат і відповідний йому α -кетоглутарат:



Ферменти, що каталізують процес трансамінування, називаються амінотрансферазами, або трансаміназами.

Реального дезамінування (відщеплення аміаку) в реакціях трансамінування не відбувається, оскільки дезамінування α -амінокислоти супроводжується амінуванням α -кетоглутарової кислоти. Таким

чином, аміногрупи від різних кислот збираються у формі глутамату. Під дією високоактивної глутаматдегідрогенази відбувається реальне дезамінування глутамату із виділенням аміаку. Поєднання трансамінування з окиснювальним дезамінуванням глутамату називають непрямим дезамінуванням амінокислот (трансдезамінуванням). Таким шляхом різні амінокислоти вступають у реакцію катаболізму з утворенням α -кетокислоти, відновленого НАД і аміаку. Доля α -кетокислоти й аміаку розглядається далі.

Трансамінування і окиснювальне дезамінування глутамату, як зазначалось вище, є зворотними процесами. Це забезпечує можливість синтезу амінокислот із відповідних α -кетокислот і аміаку. Поєднання відновного амінування α -кетоглутарату з трансамінуванням називають трансреамінуванням. В організмі людини цим шляхом синтезуються замінні амінокислоти, відповідні яким α -кетокислоти утворюються із вуглеводів. Зокрема, аланін і аспартат синтезуються в результаті трансамінування відповідно із піруватом й оксалоацетатом.

Катаболізм вуглецевого скелета амінокислот

У результаті прямого й непрямого дезамінування амінокислот утворюються, як показано вище, α -кетокислоти. Окиснення останніх іде через цикл лимонної кислоти. Для кожної амінокислоти існує специфічний шлях розщеплення вуглецевого скелета. І хоч для 20 амінокислот є 20 різних катаболічних шляхів, в остаточному підсумку вони зливаються й утворюють п'ять продуктів (ацетил-КоА, α -кетоглутарат, сукциніл-КоА, оксалоацетат і фумарат), що включаються в цикл лимонної кислоти і згоряють там до CO_2 і H_2O . Таким чином амінокислоти вносять свій вклад у загальне забезпечення організму енергією.

Тільки для декількох амінокислот втрата аміногрупи відразу дає проміжні продукти циклу. Для інших амінокислот шляхи деградації вуглецевого скелета включають декілька ферментативних реакцій, а в ряді випадків катаболічний шлях досить складний.

Вуглецеві скелети амінокислот можуть також перетворюватися у вуглеводи, жирні кислоти, кетоніві тіла. Розрізняють *глікогенні* й *кетогенні* амінокислоти. До глікогенних амінокислот відносять ті, з яких утворюються піруват, оксалоацетат, α -кетоглутарат, сукциніл-КоА і фумарат, оскільки піруват і оксалоацетат є вихідними субстратами глюконеогенезу, а α -кетоглутарат, сукциніл-КоА і фумарат у ході циклу дають оксалоацетат. Із шести амінокислот, які розпадаються до ацетоацетил-КоА і ацетил-КоА можуть утворюватися кетоніві тіла, тому їх виділяють у групу кетогенних. Серед них виключно кетогенними амінокислотами є лейцин і лізин, а інші одночасно належать до обох груп, оскільки частина вуглецевих атомів їх молекули переходить у попередники глюкози, а друга частина — в ацетил-КоА. Зазначимо, що глікогенні амінокислоти можуть перетворюватися у піруват, який при окиснювальному декарбоксилуванні дасть ацетил-КоА. Таким чином, глікогенні амінокислоти можуть перетворюватися як у вуглеводи, так і в жирні кислоти й кетоніві тіла (рис. 1.)

МЕТАБОЛІЗМ АМІАКУ. СИНТЕЗ СЕЧОВИНИ

Аміак утворюється у результаті дезамінування амінокислот, амідів, амінів, а також нуклеотидів. Основним джерелом аміаку є окиснення глутамату глутаматдегідрогеназою, що відбувається практично у всіх тканинах організму (рис.2). Оскільки аміак високотоксична речовина, особливо для нервової системи, у процесі еволюції в організмі людини виробились досконалі механізми його знешкодження. Рівень аміаку

у крові в нормі не перевищує 50 мкмоль/л.

Основними кінцевими продуктами метаболізму аміаку у тварин і людини є сечовина, утворення якої відбувається в печінці.

Циклічний процес синтезу сечовини відкритий Г. Кребсом і К. Хен-селейтом у 1932 році. У циклі беруть участь дві амінокислоти, які не входять до складу білків (орнітин і цитрулін), і дві амінокислоти, що містяться у білках (аргінін і аспартат). Цикл складається із 5 реакцій, кожна з яких каталізується окремим ферментом.

У першій реакції із аміаку і діоксиду вуглецю за участю 2 молекул АТФ утворюється макроергічна сполука карбамоїлфосфат.

У другій реакції циклу відбувається утворення цитруліну.

На останній стадії циклу фермент аргіназа, який міститься тільки у печінці, каталізує гідроліз аргініну на сечовину й орнітин.

Орнітин може запускати новий оберт циклу утворення сечовини. Таким чином, роль орнітину в цьому циклі аналогічна до ролі оксалоацетату в циклі лимонної кислоти.

Сечовина є нейтральною нетоксичною водорозчинною сполукою. Вона доставляється кров'ю у нирки і виходить із сечею. За добу з організму людини виділяється в середньому 30 г сечовини, що складає 80-90% усього азоту в сечі.

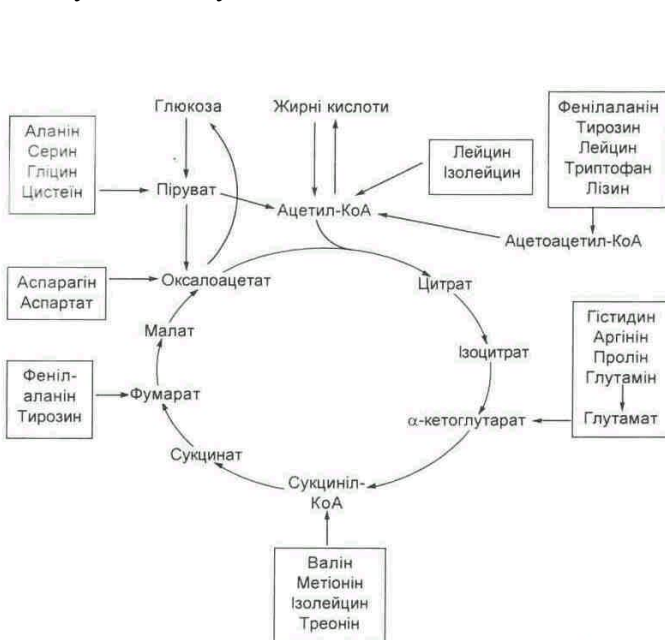


Рис. 1. Катаболізм вуглецевого скелета амінокислот

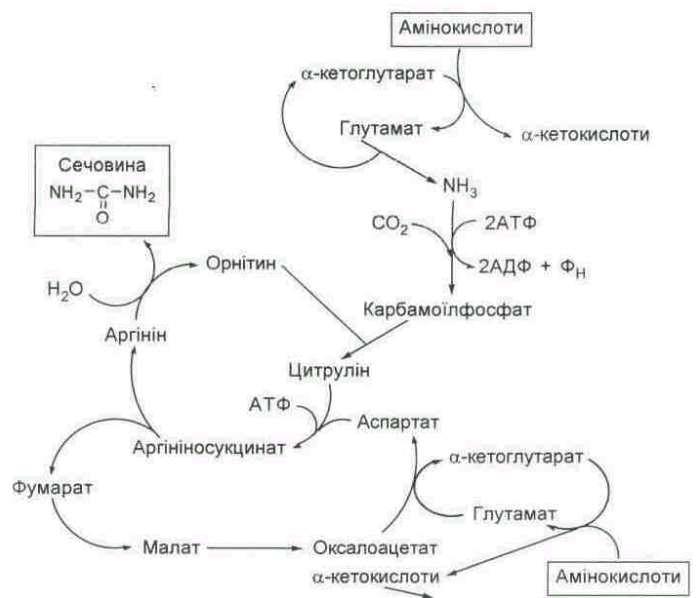


Рис. 2. Метаболізм аміаку. Синтез сечовини