

Тема 8: МЕТАБОЛИЗМ БЕЛКОВ В ЖКТ. ГНИЕНИЕ БЕЛКОВ В КИШЕЧНИКЕ

Фундаментальное значение белков для жизни заключается в их пластической и биокаталитической функциях, без которых невозможно само существование организмов.

При этом особенностью белкового обмена в организме высших животных и человека является отсутствие значительных резервов готовых белков, которые могут быть мобилизованы в случае необходимости.

Участие в синтезе белков является главным предназначением аминокислот. Способность клеток осуществлять эти синтетические процессы зависит от наличия фонда свободных аминокислот (аминокислотный пул), сбалансированного в отношении потребностей клеток по каждой из 20 аминокислот. Клетки же не имеют запасных форм аминокислот, подобно гликогену для сахаров и триглицеридов для жирных кислот.

Все это обуславливает необходимость систематического поступления белков в организм с пищей. Пищевые вещества являются незаменимыми факторами внешней среды, которые, в отличие от других внешних факторов, становятся собственными элементами организма, участвуя в обмене веществ и энергии.

Общая суточная потребность в белках взрослого человека составляет 80–100 г, из них половина должна быть животного происхождения.

Белки животных содержат полный набор аминокислот, в том числе и те, которые не синтезируются в организме или синтезируются в недостаточных количествах, не обеспечивающих потребностей организма – это незаменимые и полузаменимые аминокислоты.

Белки различных пищевых продуктов неравноценны по своему биологическому значению, что зависит, главным образом, от содержания в них незаменимых аминокислот.

Дефицит поступления с пищей хотя бы одной незаменимой аминокислоты в течение продолжительного времени сопровождается **отрицательным азотистым балансом** организма.

Для нормального развития организма и построения тела незаменимые аминокислоты в пище должны быть сбалансированы, т.е. находиться в определенных соотношениях, в которых они используются для биосинтеза белков тканей. Чем ближе белки пищи по своему аминокислотному набору к составу белков тканей человека, тем выше их пищевая ценность. Белки, содержащие все незаменимые для человека аминокислоты, характеризуются как **полноценные**, а белки, в которых представлены не все незаменимые аминокислоты, – как **неполноценные**.

Процесс обмена белков включает превращение в ЖКТ – энтеральный обмен, внутриклеточный (межуточный, интермедиарный) обмен, и образование конечных продуктов белкового обмена.

Под влиянием комплекса гидролитических ферментов молекулы белков пищи расщепляются до аминокислот, утрачивая таким образом свою видовую и тканевую специфичность и становясь доступными для клеток. Большая часть аминокислот всасывается через мембраны клеток тонкой кишки и попадают в кровь.

Простые белки расщепляются до аминокислот, а простетические группы, в свою очередь, под действием соответствующих ферментов распадаются на более простые соединения.

В ротовой полости белки пищи подвергаются только механическому измельчению, так как в слюне не содержится никаких протеолитических ферментов. Процесс химического превращения белков начинается в желудке.

Переваривание белков в желудке

Все пищеварительные ферменты относятся к классу гидролаз. Они синтезируются и секретируются в форме неактивных проферментов или зимогенов, поэтому не повреждают секреторные клетки, в которых осуществляется их синтез. Активация ферментов происходит в полости желудка и просвете кишечника.

При активации происходит специфический протеолиз в области N-концевой части зимогена, что и приводит к образованию активного фермента.

В желудке простые и сложные белки подвергаются физико-химическим и ферментативным превращениям. Обкладочные клетки слизистой оболочки желудка вырабатывают соляную кислоту, а главные клетки вырабатывают и секретируют пепсиноген – предшественник активного фермента **пепсина**. Таким образом, желудочный сок содержит соляную кислоту и протеолитические ферменты, расщепляющие белки. Благодаря наличию соляной кислоты желудочный сок имеет кислую реакцию. Общее количество желудочного сока, выделяемое за сутки, составляет в среднем 2,5 л.

Точная природа механизма образования соляной кислоты пока остается неизвестной, но установлено, что источником иона Cl^- является плазма. Секреция обкладочных клеток стимулируется гистамином и группой гормонов гастринов, вырабатываемых слизистой пилорической и привратниковой частей желудка. Соляная кислота выполняет в процессе пищеварения ряд важных функций. Она денатурирует белки тех пищевых продуктов, которые не подверглись термической обработке в процессе приготовления пищи, а денатурированные белки быстрее расщепляются ферментами, чем нативные; соляная кислота способствует их набуханию, увеличивая поверхность, а следовательно площадь контакта с ферментами. Это особенно относится к белкам кожи, сухожилий, соединительной ткани (коллагену, эластину, кератину) и другим трудно перевариваемым белкам. Под влиянием соляной кислоты пепсиноген (М.м. 40000) превращается в активный пепсин (М.м. 32700) вследствие отщепления N-концевого пептида. Кислая реакция желудочного сока является

оптимальной для проявления каталитического действия пепсина, поскольку в ферменте сильно доминирующими оказываются анионные группы. Наконец, соляная кислота обладает бактерицидными свойствами, а также способствует эвакуации пищи из желудка.

Субстратами пепсина в желудке являются либо нативные белки пищи, либо белки, денатурированные при варке пищевых продуктов. Пепсин является эндопептидазой и быстро гидролизует в белках пептидные связи, образованные карбоксильными группами ароматических аминокислот (фенилаланина, тирозина), а также триптофана. Несколько медленнее пепсин гидролизует пептидные связи, образованные некоторыми другими аминокислотами, например лейцином и дикарбоновыми аминокислотами.

Учитывая, что пища находится в желудке ограниченное время, считают, что *in vivo* пепсин гидролизует белки пищи в основном до смеси полипептидов различной степени сложности, получивших название пептонов.

Из слизистой желудка человека, наряду с пепсином, был выделен еще один протеолитический фермент **гастрин** или пепсин С.

Пепсин и гастрин проявляют максимальную каталитическую активность при различных значениях pH: пепсин – при pH = 1,5–2,0, а гастрин – при pH = 3,0–5,0.

Соотношение между гастрином и пепсином в желудочном соке здорового человека составляет приблизительно 1:5,5, но может меняться при патологических состояниях. Так, например, при гиперацидном гастрите оно составляет 1:3, а при язвенной болезни желудка – 1:4.

Если же секреция HCL не обеспечивает поддержания кислотности желудочного содержимого на уровне значений pH – 2–3, переваривание белков в желудке может оказаться очень незначительным, например при пернициозной анемии. При желудочной ахилии переваривание белков вообще не происходит вследствие отсутствия в содержимом желудка как пепсина, так и кислоты.

При продолжительном употреблении растительной пищи, небогатой белками, выделяется относительно меньше соляной кислоты и создается несколько более высокое значение pH в желудочном соке, что приводит к более благоприятным условиям для действия гастринина, чем пепсина. И наоборот, при более богатой белками пище (мясные, рыбные продукты, а также бобовые) образуется желудочный сок с большим содержанием HCL и, следовательно, с более низким значением pH, что способствует проявлению действия пепсина.

Пепсин, подобно многим растительным и животным протеазам, вызывает свертывание молока, т.е. осуществляет первую стадию его переваривания. У жвачных животных свертывание молока происходит в результате действия специфического фермента **химозина**, который находится в сычуге (четвертом желудочке) молодых телят. Химозин, или сычужный фермент, довольно активен у детей. Он катализирует отщепление пептида от белка молока казеиногена, превращая его в казеин. Последний,

взаимодействуя с солями кальция, всегда присутствующими в молоке, образует плохо растворимый казеинат кальция (творог). Творог более длительное время задерживается в желудке, что способствует его более полному расщеплению пепсином.

У взрослых людей, употребляющих обычно смешанную пищу, химозин, как правило, малоактивен или вовсе отсутствует, и превращение казеиногена в казеин происходит под влиянием пепсина.

При исследовании структуры гастриксина, химозина и пепсина получены данные, указывающие на происхождение всех трех ферментов от общего предшественника.

Переваривание белков в тонком кишечнике

Содержимое желудка поступает в двенадцатиперстную кишку и другие отделы тонкого кишечника, где на него действует комплекс протеолитических ферментов, синтезируемых в поджелудочной железе и слизистой оболочке тонкого кишечника. Поджелудочная железа синтезирует и секретирует щелочную жидкость, содержащую неактивные предшественники ряда протеаз, а именно **трипсиноген**, три **химотрипсиногена**, **прокарбоксипептидазы А и В**, и **проластазу**. Под влиянием фермента кишечника **энтеропептидазы** трипсиноген специфично и быстро превращается в активный **трипсин**; скорость активации трипсиногена под действием энтеропептидазы в 2000 раз выше, чем скорость аутокаталитического превращения под действием трипсина. Функция энтеропептидазы является решающей, поскольку образующийся из трипсиногена трипсин осуществляет активацию всех остальных неактивных проферментов (зимогенов) в соответствующие активные формы.

Трипсиноген образован одной полипептидной цепью; в процессе активации происходит гидролиз одной пептидной связи, в результате чего отщепляется N-концевой гексапептид зимогена. Отщепление этого пептида сопровождается появлением ферментативной активности.

Химотрипсиногены в результате активации превращаются в химотрипсины.

Щелочной панкреатический сок нейтрализует поступающее кислое содержимое желудка и обеспечивает слабощелочную среду, оптимальную для гидролитического действия панкреатических ферментов, каждый из которых имеет свою специфичность. **Трипсин** гидролизует пептидные связи, образованные карбоксильными группами аргинина и лизина. **Химотрипсины** наиболее активны по отношению к пептидным связям, образованным карбоксильными группами фенилаланина, тирозина и триптофана. Таким образом, эти ферменты приводят к более глубокому гидролизу, по сравнению с гидролизом в желудке, белков до небольших пептидов. **Карбоксипептидаза А**, цинксодержащий фермент, быстро отщепляет C-концевые аминокислотные остатки с ароматическими или алифатическими боковыми цепями.

Карбоксипептидаза В действует только на пептиды, имеющие на С-конце остатки аргинина или лизина.

Слизистая оболочка кишечника также содержит ферменты, гидролизующие пептидные связи. Хотя эти ферменты могут секретироваться в кишечный сок, они функционируют преимущественно внутриклеточно. Экстракты слизистой кишечника содержат группу ферментов – **аминопептидаз**. Эти ферменты при действии на полипептидные цепи поочередно освобождают N-концевые аминокислоты. **Лейцинаминопептидаза**, Zn^{2+} -содержащий фермент, обладает широкой специфичностью по отношению к N-концевым остаткам полипептида. Путем последовательного гидролиза N-концевых пептидных связей фермент расщепляет пептиды до свободных аминокислот.

Экстракты слизистой кишечника содержат также **дипептидазы**, например, активируемую Co^{2+} или Mn^{2+} – **глицилглицин-дипептидазу**, которая не действует на трипептид глицилглицилглицин, следовательно для действия этого фермента необходимо наличие около гидролизуемой связи свободных аминной и карбоксильной групп.

На заключительном этапе расщепления белков важную роль играют микроэлементы Zn, Mn, Mg, Co, повышающие активность пептидаз.

Переваривание белков, как и углеводов, происходит не только в полости кишечника, но и на поверхности клеток слизистой оболочки – так называемое контактное, или пристеночное пищеварение. В полости желудка и кишечника расщепляются преимущественно белковые молекулы и крупные пептиды, а объектом пристеночного пищеварения (на микроворсинках) являются олигопептиды и дипептиды.

Таким образом, последовательное действие протеолитических ферментов в желудке и тонком кишечнике приводит к гидролизу большинства пищевых белков до аминокислот. Хотя трипсин и химотрипсин действуют более быстро и эффективно в случае предварительного действия на белок пепсина, однако при совместном действии этих панкреатических ферментов эффективный гидролиз белка может осуществляться и без предшествующего действия пепсина.

Поэтому больные с резецированным желудком сохраняют достаточную способность использовать пищевые белки. В то же время при повреждении ткани поджелудочной железы или при затруднении тока жидкости по панкреатическому протоку условия переваривания белков значительно ухудшаются; при этом в толстый кишечник поступают непереваренные пищевые белки и усиливается процесс их гниения под влиянием ферментов бактерий. В этих условиях в фекалиях возможно появление значительных количеств неусвоенного пищевого белка.

В норме весь процесс переваривания белков в пищевом канале длится в среднем 8–12 ч после принятия пищи. Это время зависит от кулинарной обработки пищи, природы белка, динамики секреции пищеварительных соков и особенно от активности

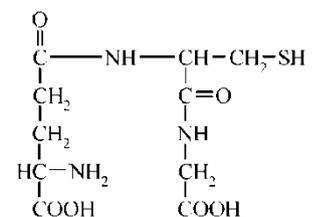
ферментов. Лучше перевариваются белки таких продуктов, как молоко, мясо, сыр. Плохо перевариваются и усваиваются такие белки мяса, как кератин, коллаген и некоторые другие белки соединительной ткани.

Всасывание аминокислот в кишечнике

Всасывание аминокислот происходит главным образом в тонком кишечнике. Механизм всасывания аминокислот является сложным биологическим процессом, в котором сочетаются фильтрация, осмос, диффузия и активное всасывающее действие ворсинок. Однако главным является трансмембранный перенос с помощью специальных белков-переносчиков, требующий затраты энергии. Это **активный транспорт**, протекающий против градиента концентрации аминокислот. Для осуществления такого транспорта используется энергия метаболических процессов, преимущественно резервированная в АТФ.

Установлено наличие пяти или более специфических транспортных систем, каждая из которых функционирует при переносе определенной группы близких по строению аминокислот: 1) нейтральных алифатических аминокислот; 2) циклических аминокислот; 3) основных аминокислот; 4) кислых аминокислот и 5) пролина. Полагают, что белки-переносчики подобны ферментам не только своей специфичностью, но и наличием центров (контактных участков), которыми связываются с соответствующими аминокислотами, образуя с ними комплексы. Аминокислоты конкурируют друг с другом за соответствующие участки связывания. Так, всасывание лейцина (если он присутствует в относительно высоких концентрациях) уменьшает всасывание изолейцина и валина. Эта система транспорта аминокислот функционирует в кишечнике, мозге и почках.

Следующий механизм получил название **γ-глутамильного цикла**; в нем участвует шесть ферментов, один из которых является мембранно-связанным, а остальные находятся в цитозоле. В цикле участвует трипептид **глутатион** – γ-глутаминилцистеилглицин.



Глутатион

При функционировании γ-глутамильного цикла ключевую роль играет мембранно-связанный фермент

γ-глутамилтрансфераза, которая катализирует реакцию переноса глутамильного остатка глутатиона на транспортируемую аминокислоту.

Таким образом происходит перенос одной молекулы аминокислоты в клетку, при этом используется энергия гидролиза пептидных связей глутатиона. Для продолжения процесса глутатион регенерируется в результате трех последовательных реакций, каждая из которых протекает с затратой энергии АТФ.

Образовавшийся глутатион может участвовать в следующем цикле с другой аминокислотой.

Из кишечника в незначительном количестве могут всасываться небольшие пептиды.

Проницаемость слизистой кишечника у новорожденных выше, чем у взрослых, поэтому в кровь могут проходить антитела молозива. Этому благоприятствует наличие в молозиве ингибитора трипсина. Благодаря этому, а также низкой концентрации протеолитических ферментов в их кишечнике, может происходить всасывание некоторого количества нативных белков, обуславливающих сенсбилизацию организма. Это, возможно, является причиной идиосинкразии к белкам пищи у детей.

Гниение белков в кишечнике

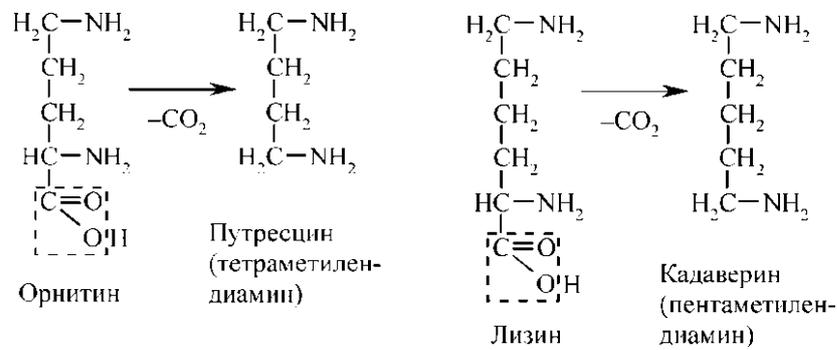
В процессе переваривания в желудке и тонком кишечнике основная масса белков расщепляется и преимущественно в виде аминокислот всасывается. Однако часть трудноперевариваемых белков сухожилий, апоневрозов, кожи и некоторое количество свободных аминокислот попадает в толстую кишку.

При многих заболеваниях, особенно при кишечных инфекциях, переваривание и всасывание белков ухудшается, поэтому их больше попадает в толстый кишечник. В зависимости от количества пищевых продуктов и состояния аппарата пищеварения количество нерасщепившихся белков может составлять от 2–3 до 5–10%, а иногда и больше.

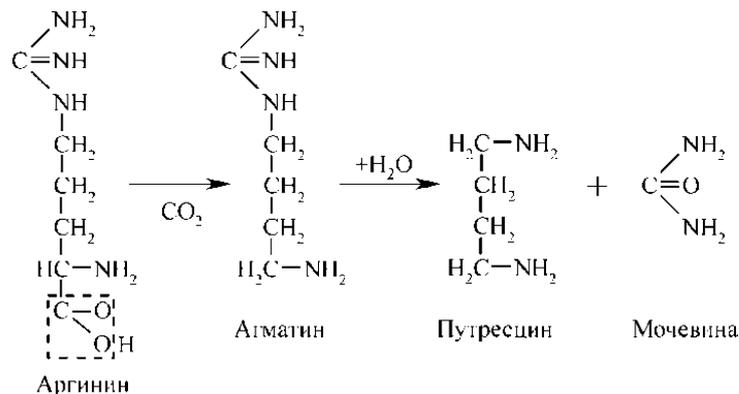
Толстый кишечник населен микроорганизмами, использующими пищевые аминокислоты для своего роста. Они располагают набором ферментных систем, катализирующих разнообразные превращения пищевых белков и свободных аминокислот (гидролиз, окисление, восстановление, дезаминирование, декарбоксилирование, деметилирование). Благодаря этому в толстом кишечнике создаются оптимальные условия для образования ядовитых продуктов распада аминокислот, в частности, фенола, индола, крезола, скатола, сероводорода, метилмеркаптана, а также ряда других нетоксических для организма соединений – спиртов, жирных кислот, кетокислот, гидроксикислот и др. Все эти превращения аминокислот, обусловленные деятельностью микроорганизмов кишечника, получили общее название ***гниения белков в кишечнике***.

В процессе постепенного и глубокого распада серусодержащих аминокислот (цистина, цистеина и метионина) в кишечнике образуются сероводород (H_2S) и метилмеркаптан (CH_3SH).

Диаминокислоты подвергаются процессу декарбоксилирования с образованием аминов. Два из них – путресцин и кадаверин – давно известны из-за их неприятного запаха. Путресцин (putrificatio – гниение, лат.) образуется при декарбоксилировании орнитина, а кадаверин (cadaver – труп, лат.) – при декарбоксилировании лизина.



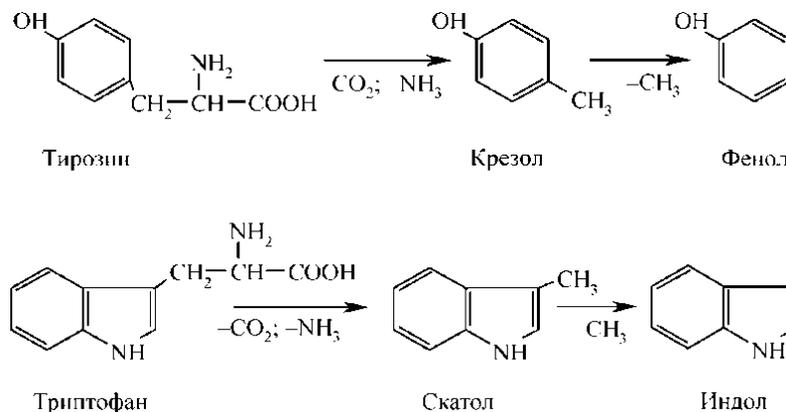
Путресцин может образоваться и другим путем, а именно путем декарбоксилирования аргинина, с образованием агматина. Последний превращается в путресцин в ходе реакции, катализируемой агматинуреогидролазой, которую также содержит кишечная палочка.



Агматин – биологически активный диамин, способный вызывать понижение содержания сахара в крови.

Путресцин и кадаверин, вероятнее всего, обезвреживаются в клетках слизистой оболочки под влиянием специфических диаминооксидаз, после чего легко всасываются в кровь и выделяются с мочой.

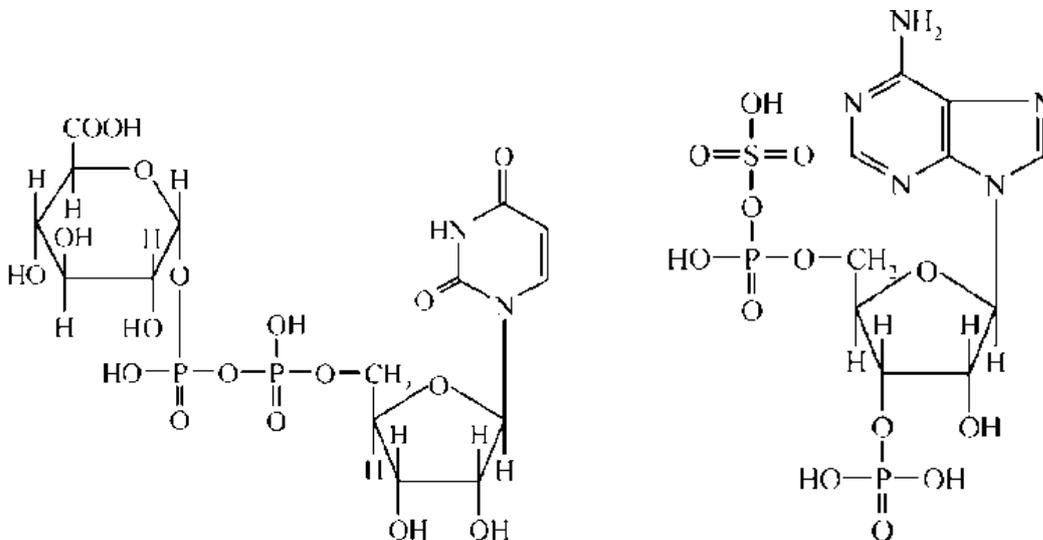
Из циклических аминокислот тирозина и триптофана при последовательном разрушении их боковой цепи в результате реакций декарбоксилирования, дезаминирования, а затем и деметилирования образуются токсические продукты: крезол и фенол – из тирозина, скатол и индол – из триптофана.



После всасывания эти продукты через воротную вену попадают в печень, где подвергаются обезвреживанию путем образования нетоксических парных соединений с серной кислотой или с глюкуроновой кислотой. Последние способны к взаимодействию с

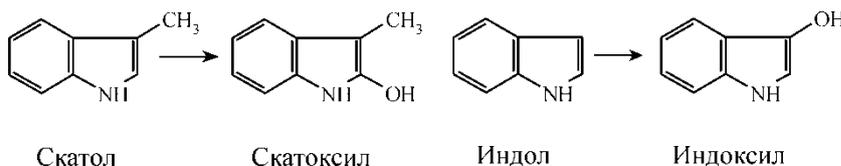
вышеназванными токсическими продуктами, находясь в активной форме. Активная форма серной кислоты представляет собой 3'-фосфоаденозин-5'-фосфосульфат (ФАФС), активная форма глюкуроновой кислоты находится в виде уридиндифосфоглюкуроновой кислоты (УДФГК).

Ниже представлены химическое строение ФАФС и УДФГК:



Уридиндифосфоглюкуроновая кислота (УДФГК) 3'-фосфоаденозин-5'-фосфосульфат (ФАФС)

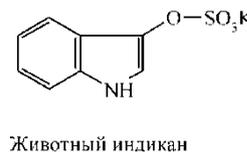
Источниками ФАФС являются промежуточные продукты обмена пуриновых нуклеотидов и углеводов. Предшественниками УДФГК в организме являются метаболиты глюкозы и УТФ. В печени содержатся специфические ферменты – **арилсульфотрансфераза** и **УДФ – глюкуронилтрансфераза**, катализирующие соответственно, перенос остатка серной кислоты из ФАФС и остатка глюкуроновой кислоты из УДФГК на любой из указанных выше продуктов. Правда, в отличие от крезола и фенола, имеющих гидроксильную группу, скатол и индол предварительно окисляются в скатоксил и индоксил.

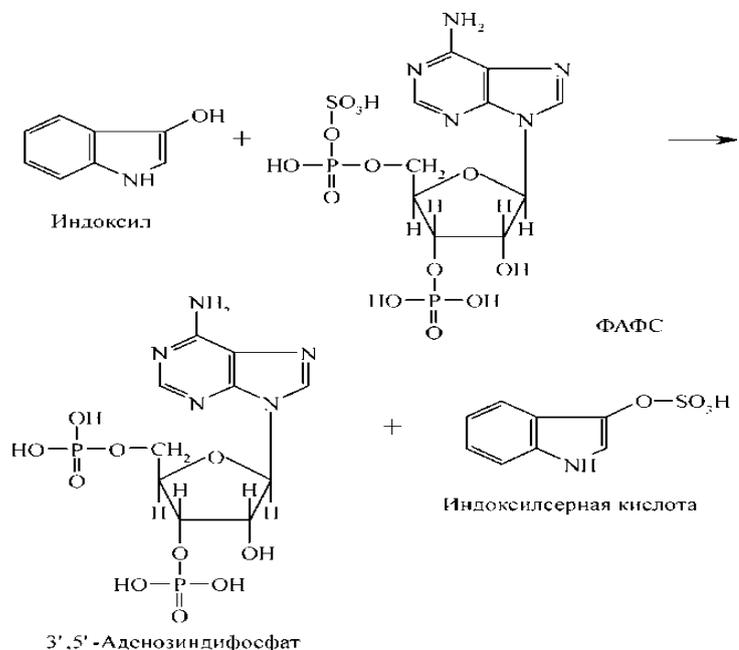


В качестве примера ниже приведен механизм обезвреживания индола.

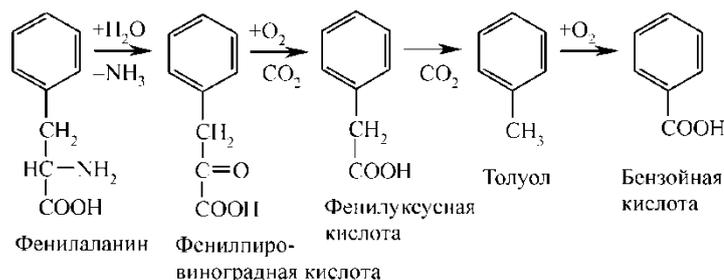
Таким образом, индол связывается в виде эфирсерной кислоты, калиевая или натриевая соль которой получила название **животного индикана**:

По количеству индикана в моче у человека судят об интенсивности процессов гниения белков в кишечнике, а также о функциональном состоянии печени. Существенный интерес с точки зрения оценки этой функции представляет механизм обезвреживания бензойной кислоты, которая может быть как эндогенного, так и экзогенного происхождения.



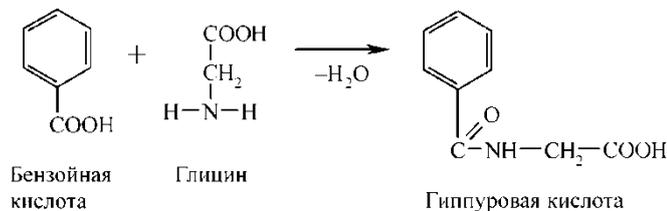


Источником эндогенной бензойной кислоты может явиться аминокислота фенилаланин. При ее дезаминировании образуется фенилпировиноградная кислота, которая, декарбоксилируясь, превращается в фенилуксусную. Фенилуксусная кислота далее декарбоксилируется и превращается в толуол, а последний окисляется в бензойную кислоту



Источником экзогенной бензойной кислоты могут быть пищевые продукты, в частности, богаты ею зеленые части растений (салат, шпинат и др.), а также некоторые лекарственные вещества.

Бензойная кислота является менее ядовитым веществом, чем указанные выше соединения, но обладает определенной токсичностью и обезвреживается (главным образом в печени) путем соединения с глицином и образования нетоксического парного соединения – гиппуровой кислоты.

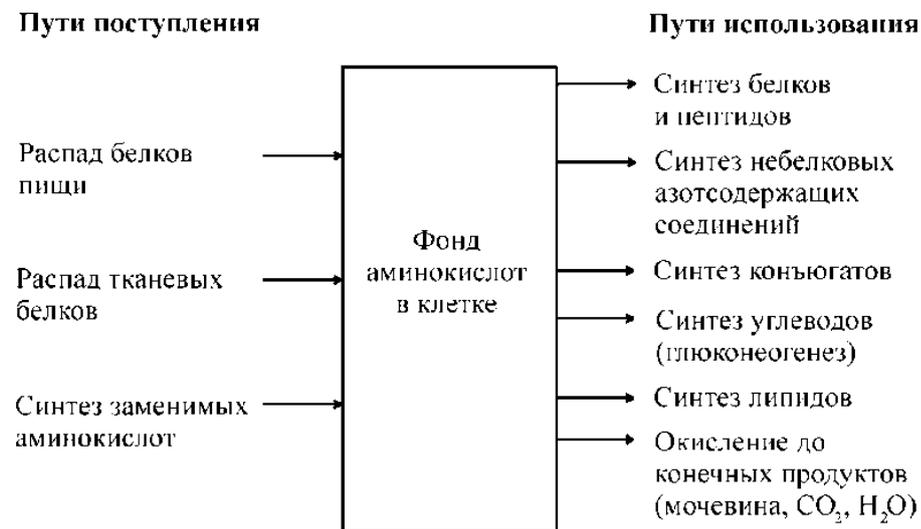


Реакция требует доставки энергии и присутствия КоА. По скорости образования и выведения гиппуровой кислоты с мочой после приема бензойнокислого натрия (проба Квика) обычно судят о функциональном состоянии печени, в частности ее антитоксической функции или «функции химической защиты».

Тема 9: ПРЕВРАЩЕНИЕ АМИНОКИСЛОТ ПОСЛЕ ВСАСЫВАНИЯ. ОБРАЗОВАНИЕ КОНЕЧНЫХ ПРОДУКТОВ БЕЛКОВОГО ОБМЕНА

Аминокислоты, поступающие в систему циркуляции крови в результате всасывания из кишечника, быстро удаляются из нее и оказываются во всех тканях и органах тела.

Наибольшей способностью поглощать циркулирующие аминокислоты обладает печень, в которую они попадают по системе воротной вены. Печень является главным органом метаболизма аминокислот.



Процессы, влияющие на фонд аминокислот в клетках

Ее функционирование обеспечивает следующие процессы: 1) синтез собственных белков, а также белков плазмы крови; 2) синтез различных азотсодержащих небелковых соединений – пуринов, пиримидинов, мочевой кислоты, никотиновой кислоты, креатина и др.; 3) синтез заменимых аминокислот; 4) обеспечение через кровь других органов сбалансированной смесью аминокислот, необходимой для биосинтеза в них белков; 5) перераспределение избыточных количеств потребленных с пищей аминокислот с использованием их углеродных цепей и азота.

Внутриклеточное превращение аминокислот

Фонд свободных аминокислот, называемый **аминокислотным пулом**, формируется как за счет пищевых аминокислот, так и в результате распада тканевых белков, что является условием обновления последних.

Гидролиз тканевых белков осуществляется с помощью **тканевых протеиназ**, или **катепсинов**. Катепсины локализованы преимущественно в лизосомах, но присутствуют также и в других частях клетки: гиалоплазме, митохондриях, эндоплазматическом ретикулуме. Лизосомальные катепсины наиболее активны в кислой среде, поэтому их называют кислыми катепсинами. Катепсины цитоплазмы и других частей клетки проявляют свое оптимальное действие в нейтральной и слабощелочной среде. Различные катепсины отличаются не только оптимумом pH, но и

специфичностью по отношению к белковым субстратам и пептидным связям. Все катепсины делятся на **экзопептидазы**, гидролизующие крайние пептидные связи с N- или C-конца полипептидной цепи, и **эндопептидазы**, гидролизующие внутренние полипептидные связи. В зависимости от каталитических особенностей активного центра различают тиоловые катепсины (в каталитическом центре содержится цистеин), **аспарагиновые** или **карбоксикатепсины** (в каталитическом центре – аспарагиновая кислота) и **сериновые** (каталитический центр содержит серин).

По оптимальности действия при определенном значении pH и характеру пептидных связей, атакуемых соответствующими катепсинами, последние сходны с протеиназами, действующими на пищевые белки в процессе их переваривания в желудочно-кишечном тракте.

В результате тканевого гидролиза белков, являющегося необходимым условием их обновления, образуются свободные аминокислоты, участвующие в формировании аминокислотного пула.

Главными закономерностями использования аминокислот из аминокислотного пула являются: использование аминокислот для биосинтеза специфических для данного организма белков, превращение аминокислот до конечных продуктов с освобождением до 15% энергии метаболизма, специфические пути обмена отдельных аминокислот и их групп с образованием различных биологически активных веществ (биоактивные амины, гормоны); использование продуктов обмена аминокислот (азотистых и безазотистых) для биосинтеза других соединений – жирных кислот, кетонных тел, глюкозы. Таким образом, фонд свободных аминокислот в клетке отражает интенсивность процессов поступления и использования аминокислот.

Из сказанного следует, что пути метаболизма аминокислот в клетках характеризуются большой сложностью и разветвленностью.

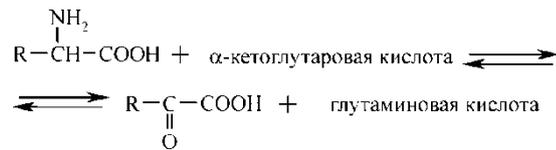
Важнейшими реакциями, лежащими в основе вышеназванных путей использования свободных аминокислот, являются реакции **трансаминирования, дезаминирования и декарбоксилирования.**

Трансаминирование аминокислот

Для синтеза специфических белков организма необходимо присутствие полного «набора» всех его мономеров-аминокислот. Незаменимые аминокислоты должны поступать с пищей, биосинтез заменимых аминокислот осуществляется в тканях. Исходными веществами при биосинтезе заменимых аминокислот служат промежуточные продукты распада углеводов, метаболиты цикла Кребса и незаменимые аминокислоты.

При взаимодействии пировиноградной и глутаминовой кислот образуется аланин и α -кетоглутаровая кислота; при этом свободный аммиак не выделяется. Этот процесс не

сопровождается увеличением концентрации аммиака, а сопряжен с повышением количества глутаминовой кислоты.



Таким образом, между аминокислотами и кетокислотами происходит обратимый перенос аминогруппы.

Важную роль в этом процессе играют моноаминодикарбоновые кислоты – глутаминовая и аспарагиновая, особенно первая.

Аминотрансферазы имеются во всех животных и растительных клетках, а также микроорганизмах. Уже обнаружено свыше 50 аминотрансфераз. Большинство известных аминотрансфераз проявляют групповую специфичность, используя в качестве субстратов несколько аминокислот. Акцепторами аминогрупп в реакциях трансаминирования являются три α -кетокислоты: пировиноградная, щавелевоуксусная и α -кетоглутаровая. При переносе аминогрупп на пируват или оксалоацетат образуются аланин или аспарагиновая кислота. Далее NH_2 -группы с аланина и аспарагиновой кислоты переносятся на α -кетоглутаровую с образованием глутаминовой кислоты. Эту реакцию катализируют высокоактивные **аланин-аминотрансфераза (АлТ)** и **аспартат-аминотрансфераза (АсТ)**, обладающие субстратной специфичностью. Смысл трансаминирования состоит в его **коллекторной** функции, иными словами, в том, что аминогруппы от разных аминокислот собираются в одной форме – в виде L-глутаминовой кислоты.

Таким образом, катаболизм различных аминокислот приводит в конечном итоге к одному единственному продукту. Последний является донором аминогрупп при образовании заменимых аминокислот из соответствующих кетокислот, образующихся также при метаболизме углеводов и липидов.

У всех трансаминаз имеется прочно связанная простетическая группа, и механизм их действия одинаков. Простетической группой трансаминаз служит пиридоксальфосфат – производное пиридоксина, или витамина В₆, в форме пиридоксальфосфата (ПАЛФ).

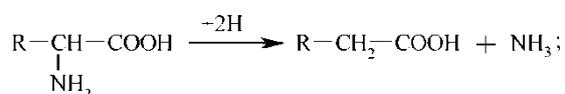
Подобную функцию, только в меньшем объеме, способны выполнять аспарагиновая и щавелевоуксусная кислоты. Процессы трансаминирования активно протекают в цитоплазме и митохондриях.

Таким образом, трансаминирование является основным процессом в организме, посредством которого происходит не только превращение аминокислот в кетокислоты, но и превращение кетокислот, в том числе образующихся на путях метаболизма углеводов и липидов, в аминокислоты, что является важным звеном взаимосвязи между реакциями распада и биосинтеза.

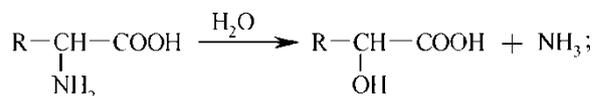
Дезаминирование аминокислот

Дезаминирование – это отщепление аминогрупп от аминокислот с образованием аммиака. Возможны четыре типа дезаминирования:

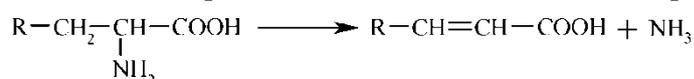
1) **восстановительное**, при котором образуется насыщенная жирная кислота и аммиак:



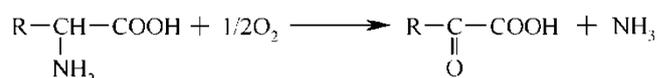
2) **гидролитическое** – с образованием оксикислоты и аммиака:



3) **внутримолекулярное**, при котором внутримолекулярная перестройка сопровождается образованием ненасыщенной жирной кислоты и аммиака:

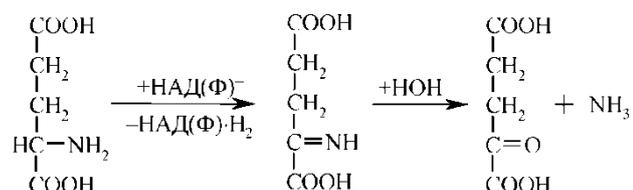


4) **окислительное**, имеющее наибольшее значение и являющееся основным для высших животных и человека:



Эта реакция в различных тканях протекает с различной интенсивностью и катализируется различными ферментами – специфическими **оксидазами L-аминокислот** или **дезаминирующими дегидрогеназами**. Под влиянием этих ферментов происходит дегидрирование аминокислот и превращение их в иминокислоты, которые далее гидролизуются до кетокислот и аммиака.

Среди дезаминирующих дегидрогеназ наиболее активной является глутаматдегидрогеназа, катализирующая окислительное дезаминирование глутаминовой кислоты. Это митохондриальный сложный фермент, каталитическое действие которого происходит при участии кофермента НАД и НАДФ по схеме:



Наиболее активно окислительное дезаминирование осуществляется в печени и в меньшей степени в почках и других органах.

Известны иные формы окислительного дезаминирования аминокислот под влиянием оксидаз, содержащих в качестве кофермента ФМН. Они катализируют дезаминирование L-аминокислот и гидратацию с образованием α-кетокислот, аммиака и пероксида водорода. Последний распадается на кислород и воду под действием каталазы. Эти ферменты локализованы в пероксисомах.



Однако роль этого пути у человека и животных недостаточно выяснена.

Представляет интерес наличие оксидаз L-аминокислот в змеином яде, плесневых грибах и у бактерий.

В организме человека обнаружены также оксидазы D-аминокислот. Коферментом последних является ФАД. Биологическое значение оксидаз D-аминокислот, вероятно, состоит в том, что они выполняют защитную функцию, дезаминируя D-аминокислоты бактериального происхождения.

Декарбоксилирование аминокислот

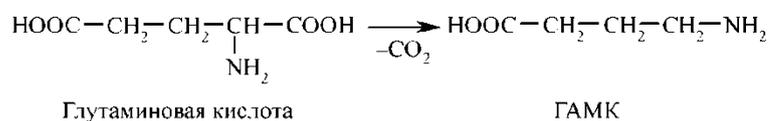
Декарбоксилирование – реакция, лежащая в основе превращения ряда аминокислот в биологически активные соединения. Декарбоксилазы аминокислот катализируют отщепление карбоксильной группы в виде CO_2 . В качестве кофермента декарбоксилаз функционирует пиридоксальфосфат.



Продуктами декарбоксилирования являются амины, обладающие высокой биологической активностью, поэтому их называют **биогенными аминами**.

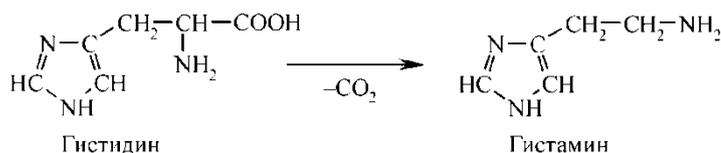
Так из фенилаланина, тирозина и триптофана под влиянием **декарбоксилаз ароматических аминокислот** образуются нейромедиаторы и гормоны норадреналин и адреналин, тканевые гормоны, в растениях – тканевой гормон роста ауксин, в тканях животных и человека – серотонин.

Из глутаминовой кислоты в результате действия **глутаматдекарбоксилазы** образуется γ -аминомасляная кислота (ГАМК)



Эта реакция наиболее активно протекает в тормозных синапсах нервной системы. ГАМК в наибольшем количестве содержится в подкорковых образованиях головного мозга, особенно в гипоталамусе.

Из аминокислоты гистидина под влиянием специфического фермента **гистидиндекарбоксилазы** образуется гистамин. Особенно много его образуется в тканях легких, коже, спинном мозге и подкорковых образованиях головного мозга.



Большое количество гистамина образуется и депонируется в тучных клетках соединительной ткани, в которых он представлен в виде белково-гепаринового комплекса.

Гистамин является мощным сосудорасширяющим агентом и при высоких концентрациях даже может вызвать сосудистый коллапс. Образование его происходит

при травматическом шоке, а также в зоне воспалительного процесса. Гистамин стимулирует секрецию в желудке как пепсина, так и соляной кислоты.

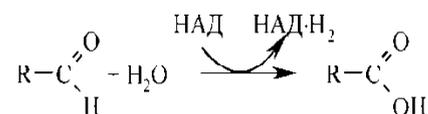
Обезвреживание биогенных аминов осуществляется путем окислительного дезаминирования с участием ферментов **аминоксидаз**, которые бывают двух типов: моноаминоксидазы (МАО) и диаминоксидазы (ДАО).



Коферментом МАО служит ФАД, а ДАО – пиридоксальфосфат (для реакции необходимы ионы Cu^{2+}). МАО связан с митохондриями клеток, а ДАО находится в цитоплазме. Небольшие количества этих ферментов присутствуют в крови. МАО инактивирует первичные, вторичные и третичные амины, а ДАО – преимущественно гистамин и некоторые другие амины – производные дикарбоновых аминокислот – орнитина (путресцин) и лизина (кадаверин).

Продукты дезаминирования биогенных аминов – альдегиды – окисляются с помощью **альдегиддегидрогеназ** до органических кислот.

Инактивация катехоламинов адреналина и норадреналина осуществляется двумя путями: с помощью **моноаминоксидазы** и **катехол-О-метилтрансферазы**, т.е. путем дезаминирования и метилирования.



Итак, безазотистые остатки большинства аминокислот при катаболизме проходят стадию образования пировиноградной кислоты. При этом некоторые аминокислоты превращаются в пируват непосредственно (аланин, цистеин, серин). Другие аминокислоты проходят более длинный метаболический путь к пирувату: вначале они превращаются в промежуточные продукты цитратного цикла, а затем углерод аминокислот покидает цитратный цикл в составе оксалоацетата, который превращается в фосфоенолпируват, а затем в пируват. После окислительного декарбоксилирования пирувата оставшиеся углеродные атомы аминокислот, т.е. ацетил-КоА, вновь попадают в цитратный цикл, где и окисляются до CO_2 .

Предшественниками глюкозы при глюконеогенезе являются именно пируват, оксалоацетат и фосфоенолпируват. Поэтому аминокислоты, которые превращаются в эти соединения, могут быть использованы для синтеза глюкозы (глюконеогенез из аминокислот); такие аминокислоты называют **гликогенными**. Глюконеогенез с участием аминокислот происходит особенно активно при преимущественно белковом питании, а также при голодании. В последнем случае используются аминокислоты собственных белков тканей. Катаболизм лейцина и лизина не включает стадии образования пировиноградной кислоты; углеродная часть превращается непосредственно в ацетоуксусную кислоту и ацетил-КоА, из которых синтез углеводов невозможен – это **кетогенные аминокислоты**. Тирозин, фенилаланин, изолейцин и

триптофан являются одновременно и гликогенными и кетогенными. Часть углеродных атомов их молекул при катаболизме образует ацетил-КоА, минуя стадию пирувата.

Образование конечных продуктов белкового обмена

В результате трансаминирования и дезаминирования из большинства аминокислот образуются α -кетокислоты и аммиак. Дальнейшие пути метаболизма образовавшихся безазотистых компонентов аминокислот и аммиака расходятся.

Возникшая при дезаминировании аланина, серина и некоторых их производных пировиноградная кислота подвергается сложному окислительному декарбоксилированию и превращается в ацетил-КоА, который далее метаболизируется до CO_2 и H_2O в цикле Кребса.

Щавелевоуксусная кислота, образовавшаяся при дезаминировании аспарагиновой кислоты, после декарбоксилирования также преобразуется в пировиноградную.

Подвергаясь также сложному окислительному декарбоксилированию, α -кетоглутаровая кислота превращается в активную форму янтарной кислоты – сукцинил-КоА, которая через ряд промежуточных продуктов окисляется до щавелевоуксусной, а последняя, декарбоксилируясь, преобразуется до пировиноградной и далее до ацетил-КоА, метаболическая судьба которой описана выше.

Образовавшийся как продукт интеграции обмена α -кетокислот, ацетил-КоА, наряду с окислением в цикле трикарбоновых кислот до CO_2 и H_2O , может использоваться для биосинтеза высших жирных кислот, холестерина, стероидных гормонов, желчных кислот и других органических соединений.

Аммиак частично используется для биосинтеза необходимых организму азотистых соединений, таких как пуриновые и пиримидиновые основания нуклеотидов-мономеров нуклеиновых кислот и ряда других структур.

Однако большая часть аммиака как токсического вещества подвергается дальнейшему превращению до мочевины, являющейся нетоксическим конечным продуктом белкового обмена, которая выводится из организма с мочой.

Тема 10: БИОСИНТЕЗ МОЧЕВИНЫ. ПАТОЛОГИЯ БЕЛКОВОГО ОБМЕНА. НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Биосинтез мочевины

Аммиак является токсическим веществом, и его увеличение в крови и других тканях особенно опасно для мозга. Одно из объяснений высокой чувствительности мозга к свободному аммиаку состоит в следующем.

Свободный аммиак легко проходит сквозь мембраны и проникает в клетки мозга и их митохондрии. Здесь он взаимодействует с α -кетоглутаровой кислотой, образуя глутамат. Это приводит к уменьшению количества α -кетоглутарата как промежуточного продукта цикла лимонной кислоты, что сопровождается снижением скорости окисления глюкозы, играющей главную роль в энергетическом обеспечении клеток мозга. Однако в норме этого не происходит. В процессе эволюции в организме высших животных и человека сформировались механизмы связывания аммиака в месте его образования, его обезвреживания и выведения из организма.

Аммиак, образующийся в различных тканях и органах, в месте его освобождения связывается с аминодикарбоновыми кислотами, преимущественно глутаминовой и в меньшей мере аспарагиновой, образуя амиды – глутамин и аспарагин.

Аммиак может также связываться с белками, содержащими эти аминокислоты. Фиксируясь в форме амидов, аммиак временно обезвреживается и переносится кровью к месту их окончательного обезвреживания – в печень. Особую роль в переносе аммиака в печень в нетоксической форме играет аминокислота аланин. Большое значение этот механизм имеет для работающей мышцы. Последовательность реакций при этом следующая: образующийся аммиак превращается в аминокгруппу глутамата в реакции, катализируемой глутаматдегидрогеназой. Глутамат переносит затем свою α -аминогруппу на пировиноградную кислоту (пируват), всегда имеющуюся в достаточном количестве, поскольку это продукт протекающего в мышцах гликолиза. Реакция переноса катализируется аланинтрансаминазой (АлТ). Аланин (нейтральная аминокислота, не несущая суммарного заряда при значениях рН, близких к 7) выходит из клеток в кровь и доставляется кровью к печени. Здесь он под действием аланин-трансаминазы передает свою аминокгруппу α -кетоглутарату, в результате чего образуется глутаминовая кислота. Последняя в реакции, катализируемой глутаматдегидрогеназой, дезаминируется с образованием α -кетоглутарата и аммиака, который в печени превращается в мочевины – конечный продукт азотистого обмена.

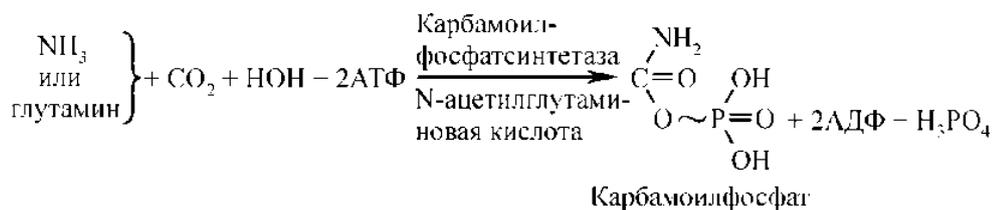
Интересно, что использование именно аланина для переноса аммиака из интенсивно работающих скелетных мышц в печень может служить наглядным примером принципа экономии, действующего в живых организмах. При тяжелой работе в сокращающихся скелетных мышцах образуется не только аммиак, но и большие количества пировиноградной кислоты – пирувата, являющегося продуктом

гликолиза. Оба этих продукта должны быть доставлены в печень, где аммиак превращается в мочевины и в такой форме выводится из организма, а из пирувата ресинтезируется глюкоза, которая через кровь возвращается в мышцы.

Итак, образовавшийся при дезаминировании аминокислот аммиак доставляется в печень, где превращается в нетоксический продукт – мочевины. Это превращение совершается в форме цикла, который был назван **циклом мочевины**. Его открыли Ганс Кребс вместе со студентом-медиком Куртом Хенселейтом в 1932 г. Ими было установлено, что синтез мочевины усиливается при добавлении к срезам печени диаминомонокарбоновых кислот – аргинина и орнитина, причем при введении орнитина, меченного дейтерием, синтезируется аргинин, содержащий этот дейтерий, что является прямым доказательством образования аргинина из орнитина. При добавлении к срезам печени солей угольной кислоты, меченых по углероду, последний был обнаружен в молекуле мочевины. Это доказывало, что для синтеза мочевины используется углекислый газ. Последний является нормальным продуктом обмена и освобождается в органах и тканях при декарбоксилировании α -кетокислот и аминокислот. Кроме того в печени был обнаружен фермент аргиназа, расщепляющий аргинин на мочевины и орнитин. Наконец, было установлено, что мочевины синтезируется в аэробных условиях, когда в наибольших количествах образуется АТФ. Все эти данные позволили описать следующий циклический процесс, состоящий из двух основных этапов: синтеза аргинина и гидролиза аргинина на мочевины и орнитин.

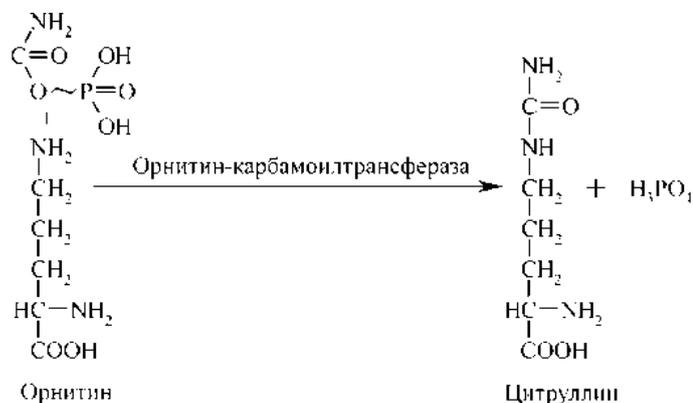
На первом этапе из аммиака, углекислого газа и фосфорной кислоты под влиянием фермента **карбамоилфосфатсинтетазы** синтезируется карбамоилфосфорная кислота (карбамоилфосфат). Для синтеза этого соединения используется энергия двух молекул АТФ. Для реакции также необходима N-ацетилглутаминовая кислота, которая вероятно играет роль активатора.

Аммиак принимает участие в реакции в виде транспортных форм, главным образом в составе глутамина.

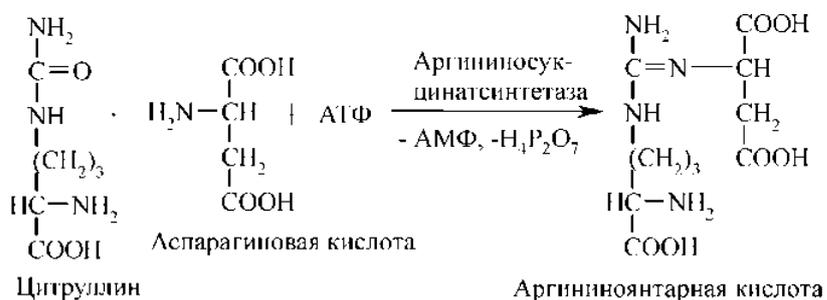


Затем происходит конденсация карбамоилфосфорной кислоты с орнитином, в результате которой синтезируется цитруллин и освобождается неорганическая фосфорная кислота. Этот процесс катализируется ферментом **орнитин-карбамоилтрансферазой**

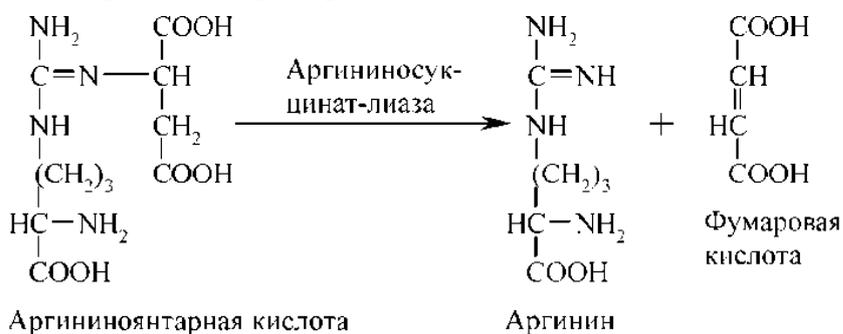
Синтез цитруллина обеспечивается за счет энергии, аккумулированной в карбамоилфосфатной связи.



Далее цитруллин реагирует с аспарагиновой кислотой. При этом образуется промежуточное соединение – аргининоянтранная кислота (аргининосукцинат). Реакция катализируется ферментом **аргининосукцинатсинтетазой**. В этом процессе используется энергия еще одной молекулы АТФ.

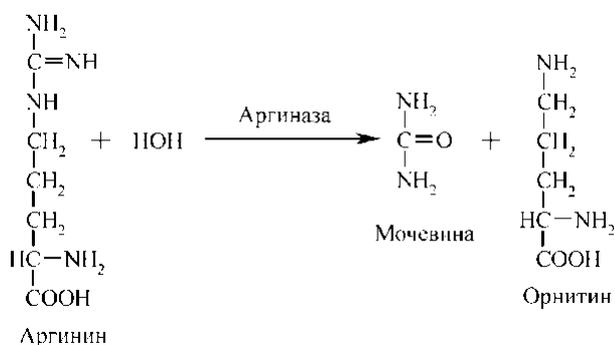


Далее аргининоянтранная кислота под влиянием фермента **аргининосукцинат-лиазы** расщепляется на аргинин и фумаровую кислоту

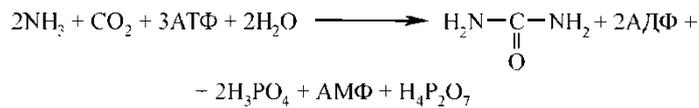


Образованием аргинина заканчивается первый этап синтеза мочевины.

Второй этап заключается в расщеплении аргинина под влиянием **аргиназы** на мочевины и орнитин.



Суммарное уравнение реакций:



Орнитин может снова вступать в реакцию с карбамоилфосфатом, и весь процесс многократно повторяется. Фумаровая кислота гидратируется, превращаясь в яблочную, а последняя путем дегидрирования – в щавелевоуксусную. ЦУК может присоединять к себе аммиак и превращаться в аспарагиновую или может подвергнуться декарбоксилированию и превратиться в пировиноградную, а затем в ацетилкоэнзим А, который используется в различных реакциях биосинтеза или окисляется до CO_2 и H_2O в цикле трикарбоновых кислот (Кребса).

В результате белкового обмена у человека за сутки выделяется в среднем 30 г мочевины, что составляет около 90% всего азота мочи.

Около 6% всего азота мочи выделяется из организма в виде солей аммония, образующихся в почках, их образование и экскреция обеспечивают удаление избыточных протонов, т.е. являются функцией кислотно-основного баланса.

Количество мочевины может уменьшаться при повышении кислотности в организме, что наблюдается при некоторых заболеваниях, например при диабете. При этом аммиак будет использоваться для нейтрализации кислот и в большем количестве выделяться в виде солей аммония.

При положительном азотистом балансе экскреция мочевины уменьшается. Если происходит увеличение экскреции азота вследствие повышения распада белков организма, повышение азота мочи происходит за счет мочевины.

Таким образом, образование и экскреция мочевины является тем регулирующим механизмом, с помощью которого поддерживается азотистое равновесие.