

## Тема 11: ОБМЕН ГЕМПРОТЕИНОВ. НАРУШЕНИЯ ОБМЕЛА ГЕМПРОТЕИНОВ

Проблемы синтеза и распада хромопротеинов привлекают внимание как исследователей, так и практических врачей. Особенно интересны современные представления о синтезе и распаде железопорфиринов, в частности гемоглобина, наиболее изученного гемпротеина.

В организме человека содержится около 3,3–4,0 г железа. На долю гемоглобина крови из этого количества приходится 60–70%, на долю миоглобина – 3–5%, ферритина – 20%, трансферрина – около 0,18%, функционального железа тканей – до 5%. Содержание железа в организме регулируется, главным образом, интенсивностью всасывания в кишечнике поступающего с пищей железа. Кроме того, источником железа для синтетических целей является железо, освобождающееся при постоянном распаде эритроцитов в клетках печени и селезенки. Продолжительность жизни эритроцитов составляет 120 дней. При физиологических условиях в организме взрослого человека разрушается  $1-2 \cdot 10^8$  эритроцитов в час и, таким образом обновляется приблизительно 6 г гемоглобина. Главными органами, в которых осуществляется разрушение эритроцитов и распад гемоглобина, являются печень, селезенка и костный мозг.

Гемоглобин, освобождающийся из эритроцитов, в крови связывается с гаптоглобином ( $\alpha_2$ -глобулин плазмы) и в таком виде попадает в ретикулоэндотелиальные клетки, главным образом, селезенки. Гемоглобин окисляется в метгемоглобин ( $Fe^{3+}$ ), а затем подвергается распаду. Гаптоглобин отщепляется и переходит вновь в кровь.

Распад гемоглобина начинается с разрыва  $\alpha$ -метиленового мостика между I и II пиррольными кольцами порфирина. Этот процесс катализируется **гемоксигеназой**, находящейся в микросомальной фракции ретикулоэндотелиальных клеток. В результате образуется зеленый пигмент **вердоглобин** (холеглобин).

Дальнейший распад вердоглобина, вероятно всего, происходит спонтанно с освобождением железа, белка-глобина и образованием одного из желчных пигментов – **биливердина**. Железо связывается с белком-переносчиком трансферрином и доставляется с кровью в костный мозг. Глобин гидролизуется катепсинами селезенки до аминокислот.

Образовавшийся биливердин ферментативным путем (биливердинредуктаза) восстанавливается в **билирубин** – пигмент красно-желтого цвета.

По расчету из 1 г гемоглобина образуется 35 мг билирубина. Суточное образование билирубина у взрослого человека составляет приблизительно 250–350 мг.

Билирубин – плохо растворимое в воде соединение, токсичен. Поэтому, поступая в кровь, он связывается с альбуминами плазмы и транспортируется в печень.

Метаболизм билирубина в печени складывается из трех процессов: 1) поглощение билирубина паренхиматозными клетками печени; 2) конъюгация билирубина в гладком эндоплазматическом ретикулуме и 3) секреция билирубина из эндоплазматического ретикулума в желчь.

Конъюгация билирубина осуществляется с УДФ-глюкуроновой кислотой и катализируется ферментом **УДФ-глюкуронилтрансферазой**. Образуются **билирубинмоноглюкурониды** (20%) и **билирубиндиглюкурониды** (80%). Это хорошо растворимые в воде соединения, которые далее секретируются в желчь. При физиологических условиях практически весь секретируемый в желчь билирубин (свыше 97%) находится в конъюгированной форме и лишь незначительная часть его может диффундировать в кровеносные капилляры. Поэтому в плазме крови присутствуют две формы билирубина: **неконъюгированный** (он же непрямой, или свободный) и **конъюгированный** (он же прямой, или связанный). На долю первого приходится около 75% общего билирубина плазмы крови, на долю второго – около 25%. Билирубинглюкурониды выделяются с желчью в кишечник, где происходит заключительная фаза распада гемпротеинов.

Сначала глюкуроновая кислота в желчных путях отщепляется от комплекса с билирубином. Образовавшийся вновь неконъюгированный билирубин в кишечнике подвергается многократному восстановлению бактериями или редуктазами слизистой кишечника. В результате этого процесса образуется **мезобилирубин**, затем **мезобилирубиноген (уробилиноген)**. После всасывания небольшая часть мезобилирубиногена поступает через воротную вену в печень, где подвергается разрушению с образованием моно- и дипиррольных соединений. Неразрушенный уробилиноген вновь поступает с желчью в кишечник. В толстом кишечнике мезобилирубиноген восстанавливается анаэробными бактериями до **стеркобилиногена**, который выделяется с фекалиями и быстро окисляется кислородом воздуха до **стеркобилина** – оранжево-желтого пигмента, определяющего цвет фекалий. Кроме того, небольшая часть стеркобилиногена после всасывания через систему геморроидальных вен попадает в большой круг кровообращения, минуя печень, и в таком виде выводится почками с мочой. Стеркобилиноген мочи, как и в фекалиях, окисляется в стеркобилин, частично определяя нормальный соломенно-желтый цвет мочи. Однако называть его уробилиногеном не совсем точно, т.к. по строению уробилиноген и стеркобилиноген отличаются. Возможно, сходство в их окраске приводило к ошибочным заключениям.

Суточное содержание стеркобилиногена в моче составляет около 4 мг и, пожалуй, именно стеркобилиноген является нормальной органической составной частью мочи. В сутки человек с калом выделяет около 300 мг стеркобилина.

**Синтез гема.** Исходными материалами для синтеза гема являются «активный сукцинат» – сукцинил-КоА, образующийся в митохондриях в реакциях цикла лимонной кислоты, и аминокислота глицин. Необходима также «активация» глицина пиридоксальфосфатом. Продуктом реакции конденсации глицина с сукцинил-КоА является  $\alpha$ -амино- $\beta$ -кетoadипиновая кислота с образованием  $\delta$ -аминолевуленовой кислоты. Эта реакция катализируется  $\delta$ -**аминолевулилат-синтазой (АЛК-синтаза)**.

Происходит этот процесс в митохондриях. Образование тетрапиррола (т.е. порфирина) осуществляется путем конденсации четырех молекул порфобилиногена.

Завершающей стадией синтеза гема является включение в протопорфирин двухвалентного железа ( $Fe^{2+}$ ). Эта реакция катализируется митохондриальным ферментом **гем-синтазой** или **ферро-хелатазой**.

### **Нарушение обмена гема**

Как видно, синтез гема – многостадийный линейный процесс, имеющий ответвления. Нарушение отдельного звена в этом процессе может привести к накоплению в организме промежуточных продуктов синтеза гема – порфиринов и их производных. Источником порфиринов может быть также нарушение синтеза других гемпротеинов – цитохромов, пероксидаз и иных продуктов распада гемоглобина в кишечном тракте, которые всасываются и оказываются в кровотоке.

**Порфирии** – дефекты метаболизма порфиринов, сопровождающиеся накоплением и выведением в избытке с мочой или фекалиями порфиринов и их производных.

Некоторые формы порфирий являются наследственными, другие – приобретенными. Было предложено несколько различных классификаций порфирий. Наследственные формы удобно разделить на три большие группы – эритропоэтические, печеночные и такие формы, при которых нарушения метаболизма наблюдаются одновременно в эритропоэтической и печеночной тканях.

Кроме того, под влиянием различных факторов в организме может нарушаться образование, превращение и выведение билирубина.

В тех случаях, когда содержание билирубина в крови превышает  $17,1$  мкмоль/л, говорят о состоянии гипербилирубинемии. Гипербилирубинемия может быть следствием образования билирубина в большем количестве, чем то, которое нормальная печень может экскретировать, или же следствием повреждений клеток печени, нарушающих экскрецию билирубина в нормальных количествах. Помимо повреждений самой печени к развитию гипербилирубинемии приводит закупорка желчевыводящих протоков печени, препятствующая выделению билирубина. Во всех этих ситуациях билирубин накапливается в крови и по достижении определенных концентраций диффундирует в ткани, окрашивая их в желтый цвет. Это состояние называют **желтухой**.

*Различают несколько видов желтух:*

**Гемолитическая желтуха** возникает при усиленном распаде (гемолизе) эритроцитов в клетках РЭС (ретикулоэндотелиальной системы). Гипербилирубинемия возникает, в основном, в результате образования непрямого (неконъюгированного) билирубина. Печень оказывается неспособной образовать большое количество билирубинглюкуронидов, что приводит к накоплению свободного билирубина в крови, и тканях. Фекалии из-за избытка выделяемого стеркобилина интенсивно окрашиваются и становятся темного цвета, а моча окрашивается в интенсивно оранжево-желтый цвет.

**Паренхиматозная** (печеночная) желтуха возникает вследствие деструкции клеток печени. Повреждение может быть обусловлено действием вирусов, гепатотропных ядов и др. При этом снижается способность печеночных клеток синтезировать билирубинглюкурониды, вследствие чего количество непрямого билирубина в сыворотке крови увеличивается, но не так выражено, как при гемолитической желтухе. Экскреция прямого билирубина в желчные капилляры нарушается, и он попадает непосредственно в кровь; содержание его значительно увеличивается. Фекалии из-за небольшого количества выделяемого стеркобилина слабо окрашены. Однако в моче появляется небольшое количество неконъюгированного билирубина, отсутствующего в норме, и выделяется повышенное количество уробилиногена (мезобилиногена), из-за чего моча приобретает темный цвет.

**Обтурационная** (обтурация – закупорка) желтуха возникает в результате нарушения желчеотделения, что приводит к резкому увеличению содержания прямого билирубина в крови. Резко снижается содержание стеркобилиногена (стеркобилина) в кале. Он становится серовато-белого глинистого цвета (ахоличный стул). С мочой в больших количествах выделяется конъюгированный билирубин, из-за чего она приобретает цвет пива с ярко-желтой пеной.

Кроме того, различают **желтуху новорожденных**. Она считается физиологической и возникает вследствие возрастного недостатка фермента конъюгации билирубина – глюкуронилтрансферазы. Проходит физиологическая желтуха обычно через 2 недели по мере увеличения синтеза указанного фермента. У недоношенных детей она продолжается дольше.

Нарушение пигментного обмена наблюдается также при дисбактериозе кишечника, возникающего в результате подавления его нормальной микрофлоры (например, при длительном лечении антибиотиками).

## Тема 12: ОБМЕН НУКЛЕОПРОТЕИНОВ В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ

Переваривание нуклеопротеинов и всасывание продуктов их распада осуществляется в желудочно-кишечном тракте. Под влиянием ферментов желудка, частично соляной кислоты, нуклеопротеины пищи распадаются на полипептиды и нуклеиновые кислоты; первые в кишечнике подвергаются расщеплению до аминокислот. Распад нуклеиновых кислот осуществляется в тонком кишечнике гидролитическим путем под действием панкреатических **нуклеаз**. **Рибонуклеаза** гидролизует только РНК, освобождая мононуклеотиды и олигонуклеотиды. **Дезоксирибонуклеаза** работает в присутствии  $Mg^{2+}$  или  $Mn^{2+}$  и специфически гидролизует ДНК, в основном, до динуклеотидов, олигонуклеотидов и мононуклеотидов. Полный гидролиз нуклеиновых кислот до мононуклеотидов осуществляется, очевидно, под действием **диэстераз**, образующихся в слизистой оболочке кишечника.

Освобожденные мононуклеотиды расщепляются под действием неспецифических фосфатаз или нуклеотидаз до нуклеозидов и фосфорной кислоты. Дальнейший распад образовавшихся нуклеозидов осуществляется внутри клеток слизистой оболочки кишечника преимущественно фосфоролитическим путем, а не гидролитическим, так называемыми **нуклеозидазами**. Однако всасываются нуклеозиды преимущественно в нерасщепленном виде и так используются для синтеза нуклеиновых кислот организма. Если же произошел распад нуклеозидов до пуриновых и пиримидиновых оснований, то установлено, что гуанин не используется для синтетических целей.

В тканях организма нуклеиновые кислоты расщепляются преимущественно гидролитическим путем при участии специфических нуклеаз – рибонуклеаз (РНказы) и дезоксирибонуклеаз (ДНКазы).

Различают эндонуклеазы, разрывающие внутренние межнуклеотидные связи в молекуле ДНК и РНК, вызывая деполимеризацию нуклеиновых кислот с образованием олигонуклеотидов, и экзонуклеазы, катализирующие гидролитическое отщепление концевых мононуклеотидов от ДНК или РНК.

Мононуклеотиды распадаются до конечных продуктов обмена гидролитическим или фосфоролитическим путем (в первом случае для разрыва связей используется вода, во втором – фосфорная кислота).

В клетке происходит постоянный обмен нуклеотидов. Нуклеотидазы гидролитически расщепляют мононуклеотиды до нуклеозидов. Фосфоролитическое расщепление нуклеозидов до свободных азотистых оснований и рибозо-1-фосфата (или дезоксирибозо-1-фосфата) катализируется **нуклеозидфосфорилазой**. Рибозо-1-фосфат изомеризуется под действием **фосфорибомутазы**, превращаясь в рибозо-5-фосфат, являющийся субстратом синтеза фосфорибозилпирофосфатов. Некоторые азотистые основания используются повторно для синтеза мононуклеотидов в реакциях синтеза из готовых остатков.

При расщеплении аденозина под действием **аденозиндезаминазы** образуется инозин, а затем под действием **нуклеозидфосфорилазы** гипоксантин. **Ксантиноксидаза** – флавопротеин, содержащий молибден и железо, окисляет гипоксантин в ксантин и далее в мочевую кислоту. В обеих реакциях в качестве окислителя используется молекулярный кислород. Он восстанавливается до  $H_2O_2$ , а каталаза разлагает образовавшуюся перекись на  $H_2O$  и  $O_2$ .

Гуанозин под действием нуклеозидфосфорилазы превращается в гуанин, а затем под действием **гуаниндезаминазы** в ксантин. Далее ксантин окисляется в мочевую кислоту.

В организме человека мочевая кислота – конечный продукт расщепления пуринов; она выделяется с мочой.

У некоторых видов происходит дальнейшее расщепление пуринов. Млекопитающие, кроме приматов, выделяют аллантин – продукт окисления мочевой кислоты. Костистые рыбы выделяют аллантоевую кислоту, которая образуется путем гидратирования аллантина. У амфибий и большинства рыб расщепление идет еще дальше: аллантоевая кислота гидролизуется до двух молекул мочевины и одной молекулы глиоксилата. По всей вероятности, ферменты, катализирующие все эти реакции, постепенно утрачивались по мере эволюции приматов.

Образование и экскреция мочевой кислоты у человека идут примерно с равными скоростями при отсутствии пуринов в пище. Таким образом, содержание мочевой кислоты в крови и моче отражает интенсивность расщепления нуклеиновых кислот в организме.

Мочевая кислота – плохо растворимое в воде соединение, поэтому нормальные концентрации ее в жидких средах организма приближаются к пределу растворимости. Повышенное содержание ее в крови – **гиперурикемия** – вызывает отложение в виде кристаллов урата натрия в тканях, особенно в суставах, хрящах. Это приводит к заболеванию, названному **подагрой**. Протекает подагра по типу артритов. Отложения мочевой кислоты образуют также камни в почках, что приводит к повреждению почек. Большая часть всех почечных камней состоит из плохо растворимых солей (кристаллов) мочевой кислоты и ее камней. Подагра чаще всего поражает взрослых мужчин. Только в 5% случаев подагра обнаружена у женщин.

В большинстве случаев первичной причиной подагры является гиперпродукция мочевой кислоты. Однако гиперурикемия может быть обусловлена и другими факторами, такими, как нарушение почечной функции, токсемия беременности, повышенное кровяное давление, лейкокемия. Кроме того, подагрические симптомы наблюдаются и у пациентов с синдромом Леш-Нихана. При этой болезни, связанной с X-хромосомой, происходит избыточное образование мочевой кислоты. Это расстройство сопровождается умственной недостаточностью, агрессивным поведением, почечной недостаточностью, камнями в почках и др.

Пиримидиновые азотистые основания подвергаются более сложным химическим превращениям, связанным с разрушением пиримидинового кольца.

Конечными продуктами распада пиримидиновых азотистых оснований являются  $\text{CO}_2$ ,  $\text{NH}_3$ ,  $\beta$ -аланин и  $\beta$ -аминоизомасляная кислота.  $\beta$ -Аланин может служить источником для синтеза ансерина и карнозина, а также для образования коэнзима А.

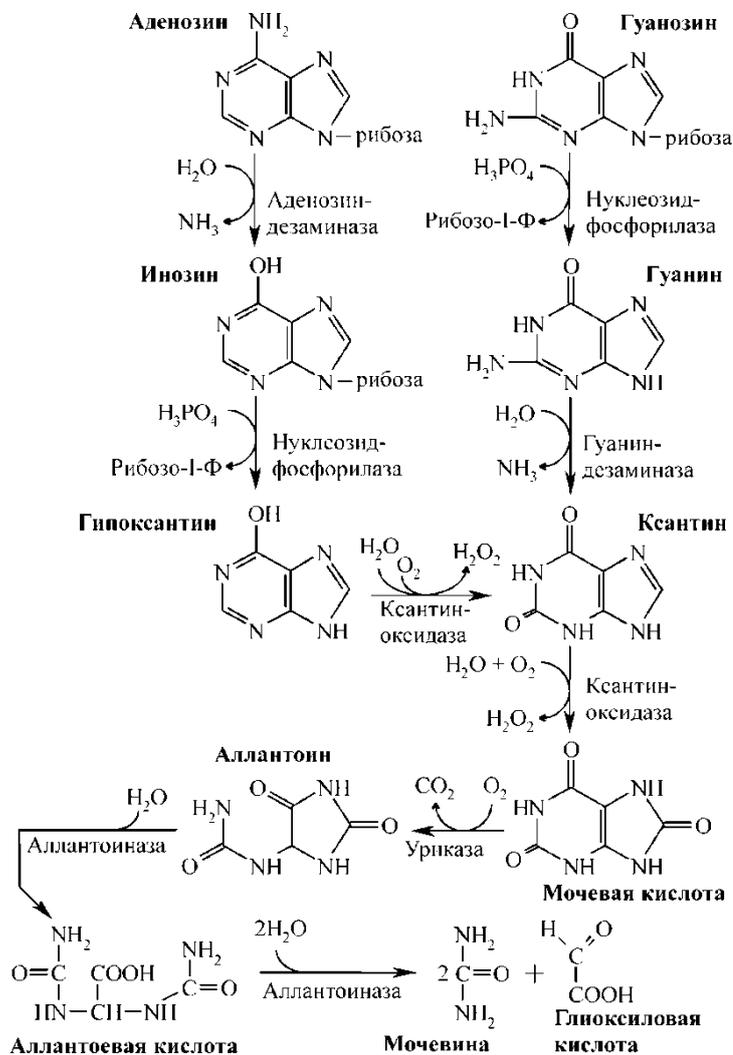
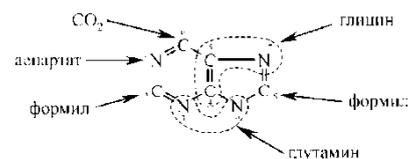


Схема превращений пуриновых нуклеозидов

$\beta$ -Аминоизомасляная кислота может превращаться в метилмалонат: судьба КоА-производного этого соединения в организме известна.  $\beta$ -Аминоизомасляная кислота выделяется в повышенных количествах после кормления пищей, богатой ДНК. Повышенный уровень ее обнаруживается также у раковых больных.

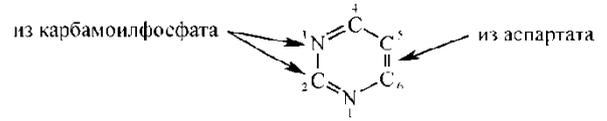
**Биосинтез пуринов.** Химическое разрушение экскретированной мочевой кислоты позволило предложить схему образования пуринового ядра:

Атомы углерода в положениях 2 и 8 образуются из формила. Атом С-6 возникает из  $\text{CO}_2$ . Глицин дает атомы С-4 и С-5 и азот N-7; атом N-1 появляется из аспарагиновой кислоты, а амидная группа глутамина поставляет атомы N-3 и N-9.



**Биосинтез пиримидинов.** Предшественниками пиримидинового кольца являются карбамоилфосфат и аспартат.

Карбамоилфосфат, который используется для синтеза пиримидинов, образуется в цитозоле, тогда как карбамоилфосфат, используемый для синтеза мочевины, в митохондриях.



Решающий этап в биосинтезе пиримидинов – образование N-карбамоиласпартата. Катализируется эта реакция **аспартаткарбамоилтрансферазой**.

Пиримидиновое кольцо образуется в следующей реакции, когда карбамоиласпартат циклизуется с отщеплением воды и образованием дигидрооротата. Затем при дегидратации дигидрооротата образуется оротат. Оротат реагирует с фосфорибозилфосфатом с образованием оротидилнуклеотида, а затем после декарбоксилирования – уридинмононуклеотида – главного пиримидиннуклеотида.