

Раздел 7

ОБМЕН ПРОСТЫХ БЕЛКОВ И АМИНОКИСЛОТ

Основные вопросы, рассматриваемые в настоящей главе

1. Потребность в белках
2. Белковая недостаточность
3. переваривание и всасывание белков
 - 3.1. Основные этапы переваривания
 - 3.2. Соляная кислота желудочного сока
 - 3.3. Ферменты желудочно-кишечного тракта
 - 3.3.1. Общая характеристика ферментов желудочно-кишечного тракта
 - 3.3.2. Протеазы желудочного сока
 - 3.3.3. Протеазы панкреатического сока
 - 3.3.4. Протеазы кишечного сока
 - 3.4. Распределение образовавшихся аминокислот и олигопептидов по зонам всасывания за счет моторной функции желудка
 - 3.5. Всасывание аминокислот
 - 3.6. Гниение белков в кишечнике
4. Тканевой распад белков
5. Аминокислотный пул
6. Тканевой распад аминокислот
 - 6.1. Витамин В₆ и его роль в аминокислотном обмене
 - 6.2. Переаминирование аминокислот
 - 6.3. Дезаминирование аминокислот
 - 6.3.1. Прямое дезаминирование
 - 6.3.2. Непрямое дезаминирование
 - 6.4. Декарбоксилирование аминокислот
 - 6.4.1. Гистидиндекарбоксилаза
 - 6.4.2. Глутаматдекарбоксилаза
 - 6.4.3. Декарбоксилаза ароматических аминокислот
 - 6.4.4. Декарбоксилаза цистеиновой кислоты
 - 6.5. Обезвреживание биогенных аминов
7. Конечные продукты распада аминокислот
 - 7.1. Пути утилизации углекислого газа
 - 7.2. Превращения кетокислот
 - 7.3. Судьба аммиака в организме
 - 7.4. Пути образования и обезвреживания аммиака
 - 7.5. Утилизация глутамина в организме
 - 7.6. Биосинтез мочевины
8. Остаточный азот крови и общий азот мочи

- 8.1. Азот мочевины и аммиака
- 8.2. Азот аминокислот
- 8.3. Азот креатина и креатинина
- 8.4. Другие компоненты остаточного азота
- 9. Индивидуальные пути превращений аминокислот
 - 9.1. Особенности обмена фенилаланина
 - 9.2. Особенности обмена тирозина
- 10. Анаболическая фаза белкового обмена
 - 10.1. Общий белок сыворотки крови
 - 10.2. Белковые фракции сыворотки крови

7.1. ПОТРЕБНОСТЬ В БЕЛКАХ

Удовлетворение потребностей человека в белке – наиболее важная проблема питания. Это объясняется многочисленностью и важностью функций, реализуемых белковыми молекулами.

Основными функциями белков являются:

- | | |
|---------------------------------------|-----------------------------------|
| 1. Ферментативная | 5. Сократительная |
| 2. Гормональная (регуляторная) | 6. Резервная (питательная) |
| 3. Защитная | 7. Транспортная |
| 4. Структурная | 8. Рецепторная |
| | 9. Энергетическая |

В настоящее время потребность взрослого человека в белках определяется в пределах 100 –120 г в сутки (1,5-2,0 г/кг массы)

Такое количество белка является оптимальным для поддержания азотистого равновесия при средней физической нагрузке.

Потребность в белках зависит от ряда факторов: климатических условий, характера трудовой деятельности, состояния организма; она повышается при беременности, лактации, выздоровлении, стрессах, физических нагрузках.

У детей потребность выше (3-4 г/кг), но с возрастом она приближается к потребностям взрослого.

Для нормального обеспечения физиологических и биохимических процессов в организме большую роль играет не только количество, но и качество потребляемого белка

С пищей должны поступать такие белки, которые могут легко гидролизироваться в желудочно-кишечном тракте и содержат в своем составе все незаменимые аминокислоты (валин, лейцин, изолейцин, треонин, метионин, аргинин, лизин, фенилаланин, триптофан, гистидин). Такие белки называются **полноценными**. К ним относятся белки молока, яиц, мяса, рыбы, гороха и фасоли. В то же время растительные белки характеризуются относительным дефицитом некоторых незаменимых аминокислот: например, в пшенице отсутствует лизин, в кукурузе – лизин и триптофан, в бобах – метионин.

7.2. БЕЛКОВАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Под белковой недостаточностью понимают патологический процесс, возникающий в организме вследствие нарушенного равновесия между синтезом и распадом белка у взрослого и недостаточного накопления белка у растущего организма независимо от причин, вызвавших эти нарушения

Причинами, приводящими к развитию белковой недостаточности, являются:

- недостаток или полное отсутствие одной или нескольких незаменимых аминокислот;
- повреждение желудочно-кишечного тракта, нарушающее полноценное пищеварение и утилизацию аминокислот;
- нарушение белково-синтетического аппарата;
- снижение продукции анаболических гормонов (инсулина, СТГ, андрогенов, глюкокортикоидов);
- состояния, сопровождающиеся усилением распада белка (лихорадка, тиреотоксикоз и т.д.);
- потеря белка из организма (при кровотечениях, через раневые и ожоговые поверхности, при патологии почек).

Белковая недостаточность приводит к **тяжелым последствиям**, связанным с нарушением практически всех вышеперечисленных функций белков, за исключением ферментативной, которая снижается только при тяжелых формах белковой недостаточности.

Примером выраженной белковой недостаточности у детей является кв а ш и о р к о р («золотой или красный мальчик») – заболевание, распространенное среди детей в африканских странах. Оно характеризуется тяжелыми поражениями печени, остановкой роста, отечностью, атрофией мышц, снижением сопротивляемости инфекциям и часто заканчивается смертельным исходом

7.3. ПЕРЕВАРИВАНИЕ И ВСАСЫВАНИЕ БЕЛКОВ

В желудочно-кишечном тракте все белки, поступившие с пищей, расщепляются до аминокислот, которые всасываются в кровь.

При этом, во-первых, исключается возможность иммунного ответа на введение чужеродных белков. Поэтому, если нарушается переваривание белков в детском возрасте, возникают диатезы.

Во-вторых, в процессе пищеварения образуются структурные компоненты, используемые в дальнейшем для биосинтеза белков, специфичных для данного организма.

7.3.1. Основные этапы переваривания белков

В процессе пищеварения белков можно выделить следующие этапы:

- денатурацию белков в желудке с участием соляной кислоты желудочного сока. При этом разрушаются вторичная и третичная структуры белков, раскручивается глобула, что повышает доступность пептидных связей для последующего гидролиза;
- ферментативный гидролиз денатурированных белков протеазами желудочно-кишечного тракта;
- распределение образовавшихся олигопептидов и аминокислот по зонам всасывания за счет моторной функции желудочно-кишечного тракта;
- всасывание отдельных олигопептидов и аминокислот с помощью транспортных белков, находящихся в мембранах энтероцитов;
- утилизацию негидролизированных белков, невсосавшихся аминокислот и олигопептидов кишечной микрофлорой с образованием токсических продуктов и их последующим обезвреживанием в печени.

Основную роль в процессах переваривания белков играет соляная кислота желудочного сока и протеазы желудочно-кишечного тракта

7.3.2. Соляная кислота желудочного сока

Соляная кислота желудочного сока выполняет следующие функции:

- вызывает денатурацию белков,
- активирует пепсиноген,
- создает оптимум рН для действия пепсина,
- обладает бактерицидным действием,
- регулирует работу пилорического сфинктера.

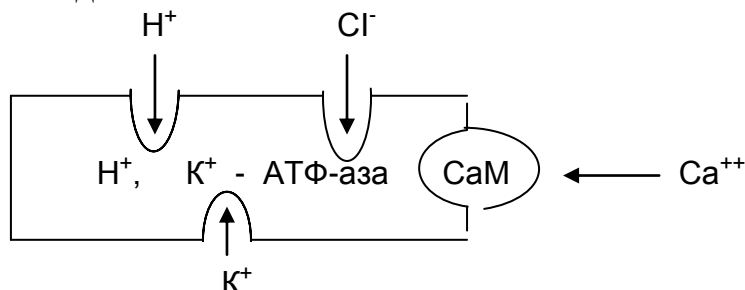
Соляная кислота синтезируется из ионов H^+ и Cl^- в обкладочных клетках желудочных желез, локализованных главным образом в области дна желудка. Процесс образования соляной кислоты является аэробным; в обкладочных клетках содержится достаточное количество митохондрий и поэтому интенсивно протекают окислительные процессы.

Протоны водорода образуются постоянно за счет карбоангидразной реакции, которая протекает в матриксе митохондрий:



Анионы бикарбоната выделяются в плазму в обмен на ионы Cl^- .

Однако помимо этого в образовании протонов водорода активное участие принимают ионы кальция, поступающие в митохондрии обкладочных клеток, где они разобщают окислительное фосфорилирование. Большая роль ионов кальция в образовании соляной кислоты заключается также и в том, что они активируют особый фермент H^+, K^+ -АТФ-азу, состоящий из 16 субъединиц, одной из которых является кальцийсвязывающий белок – кальмодулин (CaM). При соединении с ионами кальция он изменяет свою конформацию, в результате чего на его поверхности открываются 3 сайта – для ионов H^+ , Cl^- и K^+ , благодаря чему обеспечивается раздельный перенос ионов H^+ и Cl^- из обкладочных клеток в просвет желудка, где и происходит неферментативный синтез HCl . Этим предотвращается образование HCl непосредственно внутри обкладочных клеток; одновременно ионы калия вносятся из внеклеточной жидкости внутрь обкладочной клетки



Регуляция синтеза HCl осуществляется рядом стимуляторов и ингибиторов, для каждого из которых на мембране обкладочных клеток имеются специфические рецепторы.

<u>Стимулирующие регуляторы</u>	<u>Ингибирующие регуляторы</u>
Ацетилхолин	Секретин
Гистамин	Глюкагон
Гастрин	Вазопрессин
цАМФ	Окситоцин
Простагландины	Соматостатин
	Тиролиберин

Основными стимуляторами желудочной секреции являются ацетилхолин, гистамин и гастрин

Ацетилхолин (АЦХ) синтезируется в телах нейронов блуждающего нерва из ацетил-СоА и холина при участии холинацетилазы и является нейромедиатором парасимпатической нервной системы.

Холинацетилаза активируется при воздействии нервного импульса, идущего по афферентным волокнам блуждающего нерва, а также витамином В₁ и при гипогликемии. При этом стимулируется синтез ацетилхолина и желудочная секреция. Образовавшийся АЦХ взаимодействует с М₂-рецепторами на мембране обкладочных клеток, при этом открываются кальциевые каналы и индуцируется Ca²⁺-зависимый механизм образования HCl.

Одновременно АЦХ является активатором гистидиндекарбоксилазы в клетках АПУД-системы, приводящей к образованию гистамина, стимулирующего поступление из крови анионов Cl⁻. Помимо этого АЦХ способствует образованию гастрина. Таким образом,

Механизм действия АЦХ сводится к:

- образованию H⁺;
- образованию гистамина;
- синтезу гастрина

Гистамин синтезируется при декарбоксилировании гистидина в клетках АПУД-системы желудочных желез, в тучных клетках и в цитоплазме кишечной микрофлоры. Активаторами гистидиндекарбоксилазы в клетках АПУД-системы являются АЦХ и гастрин. Это необходимо для соблюдения эквивалентности в количествах H⁺ и Cl⁻ для синтеза HCl.

Механизм действия гистамина включает:

- образование H⁺ через Ca²⁺-зависимый механизм;
- создание эквивалентного водороду пула Cl⁻ путем открытия пор на базальной мембране;
- определение количества желудочного сока за счет открытия пор для воды на базальной мембране;
- активацию синтеза гастрина

Гастрин представляет собой пептид, состоящий из 18 аминокислот. Он синтезируется в G-клетках АПУД-системы, находящихся в антральном отделе желудка, в поджелудочной железе и гипоталамусе.

Гастрин является основным регулятором желудочной секреции, т.к.:

- ему комплементарно наибольшее количество рецепторов по сравнению с другими стимуляторами;
- обладает пролиферирующим действием по отношению к железам дна желудка, т.е. выполняет **функцию трофического гормона**. Поэтому при

резекции желудка при язвенной болезни удаляют антральный отдел с гастриновой зоной;

- является активатором гистидиндекарбоксилазы

Стимулируют выделение гастрина глутамат натрия, катехоламины, ацетилхолин, гистамин, однако самым мощным активатором его выделения являются глюкокортикоиды.

7.3.3. Ферменты желудочно-кишечного тракта

7.3.3.1. Общая характеристика ферментов желудочно-кишечного тракта

- относятся к классу гидролаз, подклассу – протеаз;
- синтезируются в неактивном состоянии: их активные центры замаскированы пептидами – ингибиторами;
- активируются путем ограниченного протеолиза в два этапа: под действием пускового механизма с образованием хотя бы одной молекулы активного фермента, а затем путем аутокатализа;
- по механизму действия делятся на эндо- и экзопролеазы, а по локализации - на полостные и пристеночные;
- обладают групповой специфичностью, связанной с комплементарностью их активного центра к пептидным связям, образованным строго определенными аминокислотами.

7.3.3.2. Протеазы желудочного сока

К протеазам желудочного сока относятся пепсин и гастрин

Пепсин вырабатывается в главных клетках желез желудка в неактивной форме – в виде пепсиногена; превращение его в активное состояние осуществляется в полости желудка. Активируется пепсиноген соляной кислотой путем ограниченного протеолиза, - отщеплением N-концевой части молекулы, включающей 42 аминокислотных остатков; при этом происходит формирование активного центра фермента. Первые порции образовавшегося пепсина стимулируют дальнейший процесс его активации аутокаталитически также путем ограниченного протеолиза.

Пепсин является эндопептидазой и расщепляет в белках пептидные связи, образованные карбоксильной группой любой аминокислоты и аминокислотными группами ароматических аминокислот – фенилаланина и тирозина

Медленнее могут гидролизироваться связи: ала-ала, ала-сер, а также образованные с участием глутаминовой кислоты. Не расщепляются пепсином протамины, гистоны, протеогликианы.

Оптimum действия пепсина лежит при рН 1,0 – 2,5

Помимо протеазной активности пепсин обладает "сычужным" действием, т.е. способностью створаживать молоко

Это действие заключается в том, что казеиноген, содержащийся в молоке в виде растворимой кальциевой соли, под действием пепсина подвергается ограниченному протеолизу и превращается в казеин, кальциевая соль которого не растворима в воде и выпадает в осадок – молоко створаживается. При этом оно задерживается в желудке на время, необходимое для расщепления белков. У грудных детей, а также в четвертом желудочке жвачных животных (сычуге) створаживание молока осуществляется под действием особого фермента – **реннина (химозина)**.

Гастриксин близок к пепсину как по молекулярной массе (31500), так и по механизму действия. Optimum рН 3,0 – 3,5. Гастриксин гидролизует пептидные связи, образованные дикарбоновыми аминокислотами. Как и пепсин, он образуется из пепсиногена, однако в значительно меньшем количестве.

Пепсин и гастриксин гидролизуют белки до смеси полипептидов.

Основная масса белков расщепляется в кишечнике под влиянием протеаз панкреатического и кишечного соков.

7.3.3.3. Протеазы панкреатического сока

К протеазам панкреатического сока относятся эндопептидазы (трипсин, химотрипсин, эластаза) и экзопептидазы (карбоксипептидазы А и В)

Трипсин вырабатывается в неактивном состоянии в виде трипсиногена, который активируется под влиянием энтерокиназы (энтеропептидазы), выделяемой энтероцитами двенадцатиперстной кишки.

При этом путем ограниченного протеолиза от его молекулы отщепляется N-концевой гексапептид, в результате чего происходит изменение конформации оставшейся части молекулы и формируется активный центр

Трипсин является эндопептидазой и расщепляет те пептидные связи, в образовании которых принимают участие карбоксильные группы аргинина и лизина и аминокислотные группы любых аминокислот

Optimum действия трипсина лежит при рН 7,2 – 7,8.

Эластаза синтезируется в поджелудочной железе в виде проэластазы и переходит в активное состояние также при участии трипсина. Гидролизует пептидные связи между аланином и глицином.

Химотрипсин также вырабатывается в поджелудочной железе в виде профермента – химотрипсиногена и активируется трипсином в полости

двенадцатиперстной кишки. Химотрипсин обладает более широкой субстратной специфичностью, чем трипсин, и расщепляет те пептидные связи, которые образованы с участием аминокрупп фенилаланина, тирозина и триптофана и карбоксиль-ными группами любых аминокислот.

Карбоксипептидазы А и В в отличие от предыдущих ферментов являются экзопептидазами и отщепляют аминокислоты с С-конца молекулы белка, причем карбоксипептидаза А отщепляет ароматические аминокислоты - фенилаланин, тирозин и триптофан, а карбоксипептидаза В – лизин и аргинин. Вырабатываются также в неактивном состоянии и активируются трипсином. В состав карбоксипептидаз входят ионы цинка.

Таким образом, центральное положение в комплексе протеиназ панкреатического сока занимает трипсин, который активирует неактивные формы всех остальных ферментов.

7.3.3.4. Протеазы кишечного сока

Протеазы кишечного сока - аминопептидазы и дипептидазы - синтезируются энтероцитами и встроены в их мембраны

Аминопептидазы последовательно отщепляют от пептидов N-концевые аминокислоты. Наиболее важна из них **лейцинаминопептидаза**, которая не обладает строгой субстратной специфичностью и поэтому гидролизует пептидные связи, образованные любой N-концевой аминокислотой. В связи с этим **аминопептидазы являются «универсальными дублерами» всех протеолитических ферментов.**

Дипептидазы расщепляют любые дипептиды, образовавшиеся при гидролизе белков и олигопептидов, на свободные аминокислоты.

Таким образом, последовательное действие протеаз желудочно-кишечного тракта обеспечивает, с одной стороны, полное расщепление всех белков, поступивших с пищей, до свободных аминокислот, а с другой, компенсирует возможную ферментную недостаточность, развивающуюся при повреждении желудочно-кишечного тракта.

7.3.4. Распределение образовавшихся аминокислот и олигопептидов по зонам всасывания за счет моторной функции желудочно-кишечного тракта

Процессы пищеварения в желудочно-кишечном тракте тесно сопряжены с его моторной функцией. Тонус и перистальтика кишечника в значительной мере зависят от содержания соляной кислоты в желудочном соке

Так, гипо- и ахлоргидрия (понижение или полное отсутствие HCl), сопровождающиеся «зиянием» пилорического сфинктера, приводят к

усилению перистальтики кишечника вследствие поступления в его нижележащие отделы негидролизированных белков и пептидов. Они становятся субстратами для ферментов микрофлоры кишечника и подвергаются гниению.

Аналогичная ситуация наблюдается и при гиперхлоргидрии (повышении содержания HCl). В этом случае пилорический сфинктер сокращен, пища задерживается в желудке на более продолжительное время, развивается гипотония и атония кишечника. При этом гидролиз пристеночными протеазами замедляется, интенсивность всасывания аминокислот понижается, что также приводит к усилению процессов гниения.

7.3.5. Всасывание аминокислот

Аминокислоты всасываются через мембраны энтероцитов путем активного транспорта. Для их всасывания необходим градиент ионов Na^+ , создаваемый Na^+, K^+ -АТФазой мембран энтероцитов. При всасывании аминокислот ион Na^+ входит вместе с ними внутрь клетки, т.е. имеет место симпорт аминокислот и ионов Na^+ (аналогично механизму всасывания глюкозы). Аминокислоты остаются внутри клетки, а натрий с участием Na^+, K^+ - АТФазы выводится обратно из энтероцитов в просвет кишечника.

Могут всасываться также и олигопептиды, не расщепляясь до аминокислот. Они проникают внутрь через поверхность межворсинчатых крист путем эндоцитоза через специальные рецепторы. Таким же путем всасываются и экзорфины.

Наряду с этим описан и другой механизм всасывания аминокислот в кишечнике – γ -глутамильный цикл, осуществляемый в мембранах кишечного эпителия, а также в почках и головном мозге с участием γ -глутамилтрансферазы, содержащей в качестве кофактора трипептид – глутатион.

У новорожденных в результате низкой активности протеолитических ферментов, с одной стороны, и высокой проницаемости слизистой кишечника, с другой, могут всасываться нерасщепленные белки. Это приводит к повышенной чувствительности организма и является причиной пищевой аллергии, а также непереносимости определенных продуктов

Негидролизированные белки и невсосавшиеся аминокислоты поступают в толстый кишечник, где подвергаются процессам гниения.

7.3.6. Гниение белков в кишечнике

Микрофлора кишечника содержит целый ряд ферментных систем, осуществляющих их дальнейшие превращения, при этом образуются токсические соединения. К ним относятся:

- реакции декарбоксилирования, в результате которых образуются амины (путресцин – из орнитина и кадаверин – из лизина), обладающие токсическими свойствами

- постепенное разрушение боковых цепей ароматических аминокислот (тирозина и триптофана) с образованием таких токсических соединений, как фенол, крезол, индол, скатол;
из серусодержащих аминокислот образуются сероводород (H₂S) и метилмеркаптан (CH₃SH).

После всасывания в воротную вену эти продукты попадают в печень, где обезвреживаются:

- амины вступают в реакцию ацетилирования с ацетил-СоА и в виде нетоксичных ацетилированных производных выделяются с мочой;
- индол, скатол, фенол и крезол вначале гидроксилируются с образованием соответствующих оксипроизводных, а затем вступают в реакцию конъюгации с активированной серной кислотой (3'-фосфоаденозин- 5'- фосфосульфатом – ФАФС) или активированной глюкуроновой кислотой (уридиндифосфатглюкуронатом – УДФГ). При этом образуются конъюгированные кислоты, например, индоксилсерная (индоксилглюкуроновая) кислота

Калиевая соль индоксилсерной кислоты получила название индикана. Из печени индикан поступает в кровь, в почках полностью фильтруется, незначительно пассивно реабсорбируется и выделяется с мочой

Аналогичным путем происходит обезвреживание в печени фенола, крезола и скатола.

Содержание индикана изменяется в крови и моче при заболеваниях печени, кишечника и почек, поэтому его определение имеет большое диагностическое значение (табл.5).

Таблица 5

Причины изменения содержания индикана

<u>Гипоиндиканемия</u>	<u>Гипериндиканемия</u>
полное или частичное белковое голодание, дисбактериозы, нарушение обезвреживающей способности печени	гипохлоргидрия, гиперхлоргидрия, недостаточность поджелудочной железы, снижение почечной фильтрации, гнойные процессы в любых органах

7.4. ТКАНЕВОЙ РАСПАД БЕЛКОВ

Тканевой распад белков протекает в организме весьма интенсивно: у человека с массой 70 кг в сутки распадается 300-500 г белка

Эти расходы покрываются за счет белков пищи, а также за счет реутилизации эндогенных аминокислот на биосинтез белка.

Распад белка в тканях протекает при участии лизосомальных ферментов – тканевых протеиназ или катепсинов

По механизму действия катепсины подобны протеолитическим ферментам желудочно-кишечного тракта. Различные катепсины обозначаются латинскими буквами – А, В, С, Д, Е и отличаются друг от друга типом гидролизуемой ими связи. Наибольшую активность они проявляют в слабокислой среде (при рН – 4,5-5,5).

Тканевой протеолиз приводит к освобождению свободных аминокислот. Эти процессы постоянно осуществляются за счет фагоцитирующей способности лизосом по отношению к поврежденным органеллам и белковым молекулам.

7.5. АМИНОКИСЛОТНЫЙ ПУЛ

Аминокислоты, всосавшиеся в кишечнике, поступают в кровь и адсорбируясь на эритроцитах, разносятся к различным органам и тканям. В кровь также поступают и эндогенные аминокислоты, которые образовались в результате распада тканевых белков (рис.1).

Наиболее интенсивно аминокислоты поглощаются печенью, почками и головным мозгом. Однако в клетках они не накапливаются и не откладываются про запас; в крови в норме их содержание всегда строго постоянно и составляет 35-65мг%.

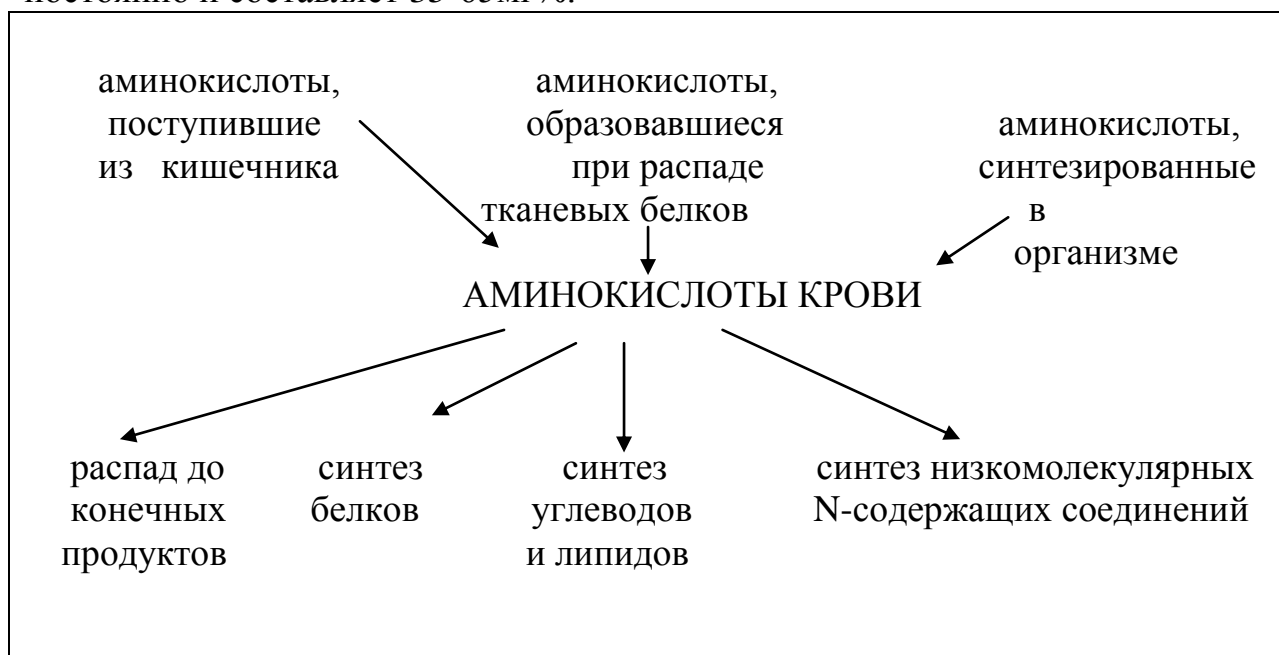


Рис.1. Аминокислотный пул.

Аминокислотный пул поддерживается за счет сбалансированности процессов его пополнения (за счет поступления из кишечника, распада тканевых белков и синтеза заменимых аминокислот) и утилизации аминокислот в тканях как на процессы биосинтеза различных соединений, (анаболическая фаза белкового обмена), так и по путям дальнейшего распада до конечных продуктов (катаболическая фаза).

7.6. ТКАНЕВОЙ РАСПАД АМИНОКИСЛОТ

За счет распада аминокислот организм получает около 10% общего количества энергии, освобождающейся в ходе метаболизма различных веществ. За сутки распадается до 70 г аминокислот, что сопровождается выделением около 1200 кДж.

Различают общие и индивидуальные пути распада аминокислот.

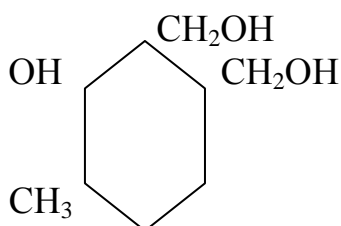
К общим путям распада аминокислот относятся:

- переаминирование,
- дезаминирование,
- декарбоксилирование

Основную роль во всех этих процессах играют пиридоксальные ферменты, которые в составе коферментной группы содержат пиридоксальфосфат – производное витамина В₆.

7.6.1. Витамин В₆ (пиридоксин) и его роль в обмене аминокислот

Витамин В₆ является производным ядра пиридина.



N

2-метил-3-окси-4,5-
диоксиметилпиридин

Представляет собой белое кристаллическое вещество, хорошо растворимое в воде. Легко разрушается под действием ультрафиолетовых лучей.

Источниками витамина являются зерновые, бобовые, хлеб, картофель, а также мясо, рыба, печень, почки, яичные желтки, орехи, однако овощи и молоко бедны этим витамином. Синтезируется микрофлорой кишечника.

Суточная потребность составляет 1 – 2 мг.

Метаболизм. В большинстве продуктов пиридоксин находится в связанном с белком состоянии. В желудочно-кишечном тракте белок расщепляется, и витамин всасывается в кровь. В печени он окисляется в **пиридоксаль** с участием НАД-зависимого фермента пиридоксиндегидрогеназы; пиридоксаль фосфорилируется в **пиридоксальфосфат** с участием пиридоксалькиназы и АТФ. Возможно также превращение пиридоксаля в **пиридоксамин**.

При соединении пиридоксальфосфата со специфическими белками образуются пиридоксальные ферменты

В настоящее время из тканей выделено 20 пиридоксальных ферментов, которые принимают участие в следующих превращениях аминокислот:

- **переаминировании;**
- **декарбоксилировании;**
- **неокислительном дезаминировании серина и треонина;**
- **синтезе и распаде триптофана;**
- **превращениях серусодержащих аминокислот**

Помимо этого витамин В₆ оказывает влияние и на другие стороны метаболизма:

- обладает липотропным действием, стимулируя превращения непредельных жирных кислот;
- снижает содержание холестерина в тканях;
- участвует в синтезе гема;
- активизирует синтез пуриновых и пиримидиновых оснований;
- стимулирует превращения глутаминовой и аспарагиновой кислот в сукцинат, включающийся в цикл трикарбоновых кислот;
- регулирует возбудимость ЦНС, участвуя в образовании γ -аминомасляной кислоты, серотонина и дофамина.

Недостаточность витамина В₆ встречается редко. Она описана у грудных детей, находящихся на искусственном вскармливании, а также у больных туберкулезом, получавших лечение противотуберкулезными препаратами (изониазидом, фтивазидом), являющихся авитаминами В₆. В условиях эксперимента ее можно вызвать введением другого авитамина – дезоксипиридоксина, который ингибирует активность пиридоксиндегидрогеназы.

Основными проявлениями недостаточности пиридоксина являются:

- **пеллагроподобные дерматиты**. - появляется чувство сдавления в конечностях, пеллагроподобный "синдром чулок и перчаток",
- **повышение возбудимости ЦНС, периодические судороги, эпилептиформные припадки**. Считают, что это связано с недостаточным образованием ГАМК – основного тормозного медиатора ЦНС.
- **гипохромная анемия**.

7.6.2. Переаминирование аминокислот

Переаминирование аминокислот – процесс обратимого переноса аминогруппы с любой аминокислоты на α - кетокислоту без промежуточного выделения аммиака

При этом образуются новые аминокислоты и кетокислоты. Следовательно, процессы переаминирования являются одним из важнейших путей образования заменимых аминокислот.

Переаминирование было впервые открыто нашими отечественными биохимиками А.Е. Браунштейном и М.Г. Крицман в 1937 году. Оно обратимо и протекает при участии трансаминаз (аминотрансфераз) - пиридоксальных ферментов, которые обнаружены во всех животных тканях, растениях и микроорганизмах.

В переносе аминокислоты принимает непосредственное участие пиридоксальфосфат, который с аминокислотой образует промежуточное соединение – шиффово основание, в дальнейшем распадающееся на пиридоксамин и кетокислоту. Пиридоксамин реагирует с другой кетокислотой и через те же стадии (в обратном направлении) приводит к образованию новой аминокислоты и освобождению пиридоксальфосфата (рис.2).

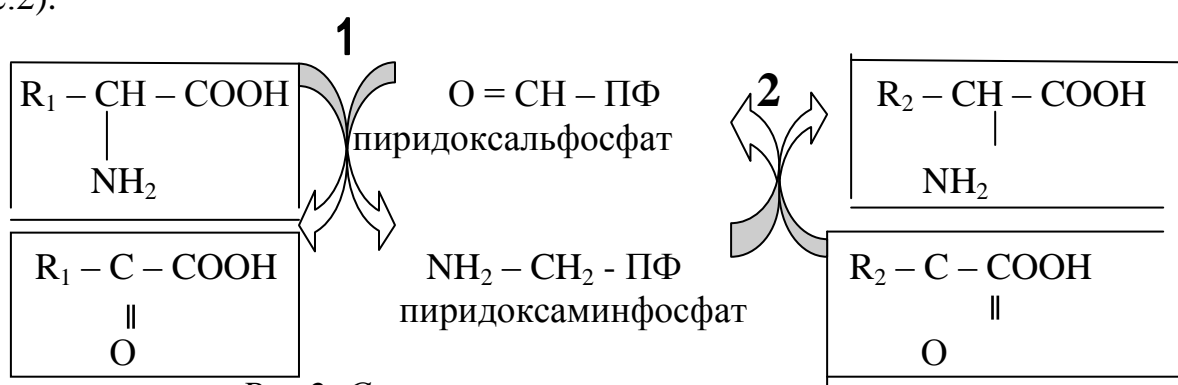


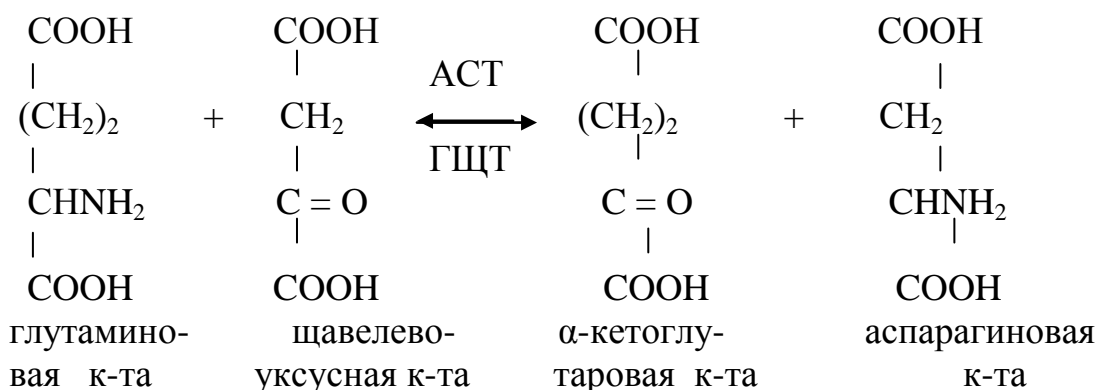
Рис.2. Схема переаминирования аминокислот.

В настоящее время описаны свыше 10 различных трансаминаз, отличающихся друг от друга по субстратной специфичности.

Наиболее широко распространенными из них являются две трансаминазы – аспарагиновая (АСТ) и аланиновая (АЛТ)

Учитывая обратимость реакции переаминирования эти трансаминазы называются также глутамино-щавелевоуксусной (ГЩТ) и глутамино-пировиноградной (ГПТ)

Аспарагиновая трансаминаза катализирует обратимый перенос аминокислоты между глутаминовой и щавелевоуксусной кислотами с образованием аспарагиновой и α-кетоглутаровой кислотой.



АСТ обнаружена во всех органах, причем она локализуется как в цитоплазме, так и в митохондриях. Наибольшая ее активность выявляется в кардиомиоцитах и поэтому при их повреждении отмечается выраженная гиперферментемия АСТ, что служит важным диагностическим показателем инфаркта миокарда (так же, как и повышение активности ЛДГ_{1,2} или креатинфосфокиназы).

Как было отмечено ранее, АСТ принимает участие в функционировании малат-аспартатного челночного механизма.

Аланиновая трансаминаза (АЛТ) катализирует обратимый перенос аминогруппы между глутаминовой и пировиноградной кислотами с образованием аланина и α -кетоглутарата.

АЛТ локализована в цитоплазме всех клеток. Однако в отличие от АСТ ее наибольшая активность обнаруживается в печени, поэтому при повреждении гепатоцитов в сыворотке крови выявляется значительное повышение активности этого фермента.

Процессы переаминирования аминокислот тесно связаны с их дезаминированием.

7.6.3. Дезаминирование аминокислот

Дезаминирование аминокислот – процесс отщепления α -аминогруппы с выделением свободного аммиака

В результате реакции дезаминирования образуется свободный аммиак и безазотистый остаток - кетокислота.

С химической точки зрения, возможны 4 типа дезаминирования аминокислот: **окислительное (с образованием кетокислоты), восстановительное (с образованием предельной жирной кислоты), внутримолекулярное (с образованием непредельной кислоты) и гидролитическое (с образованием оксикислоты).**

В организме дезаминирование аминокислот осуществляется в основном окислительным путем.

Различают прямое и непрямое окислительное дезаминирование аминокислот

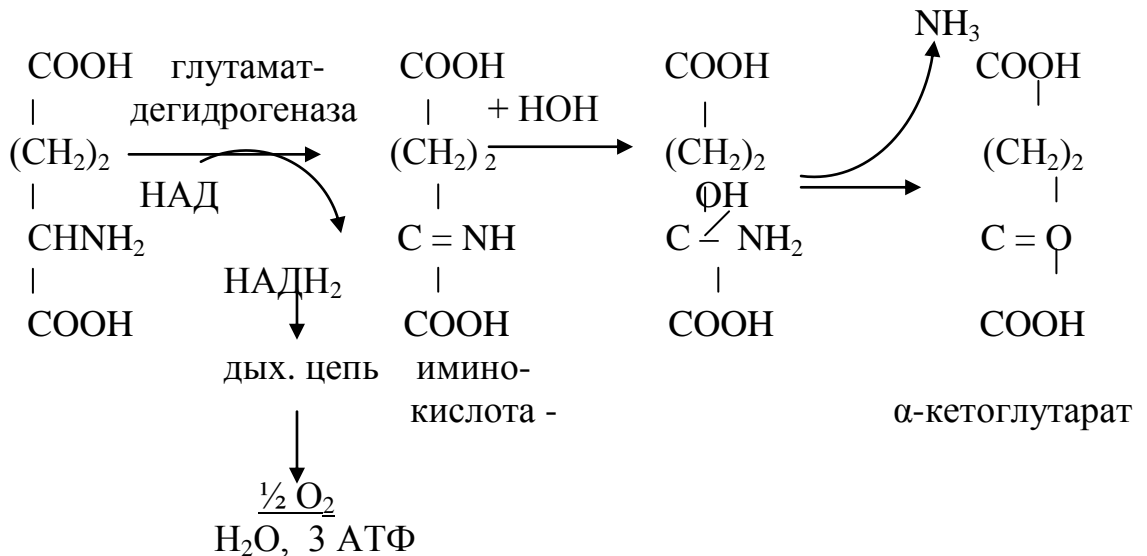
7.6.3.1. Прямое дезаминирование аминокислот

Прямому дезаминированию подвергается только глутаминовая кислота

Основным ферментом, участвующим в дезаминировании глутаминовой кислоты является глутаматдегидрогеназа (ГДГ).

Глутаматдегидрогеназа имеет два изофермента – НАД- и НАДФ – зависимый. Является аллостерическим ферментом и обладает обратимостью действия – катализирует как распад, так и синтез глутамата

(восстановительное аминирование α -кетоглутарата). НАД-зависимая ГДГ локализована в митохондриях и осуществляет окислительной дезаминирование глутаминовой кислоты; НАДФ – зависимая находится в цитоплазме и катализирует обратный процесс – восстановительное аминирование α -кетоглутарата. Аллостерическими активаторами ГДГ являются АДФ, ГДФ и НАД, аллостерическими ингибиторами – АТФ, ГТФ и НАДН₂. Поэтому при низком энергетическом уровне клетки происходит окислительное дезаминирование глутамата с образованием α -кетоглутаровой кислоты, которая вступает в цикл трикарбоновых кислот. , а при достаточном содержании АТФ – обратный процесс.



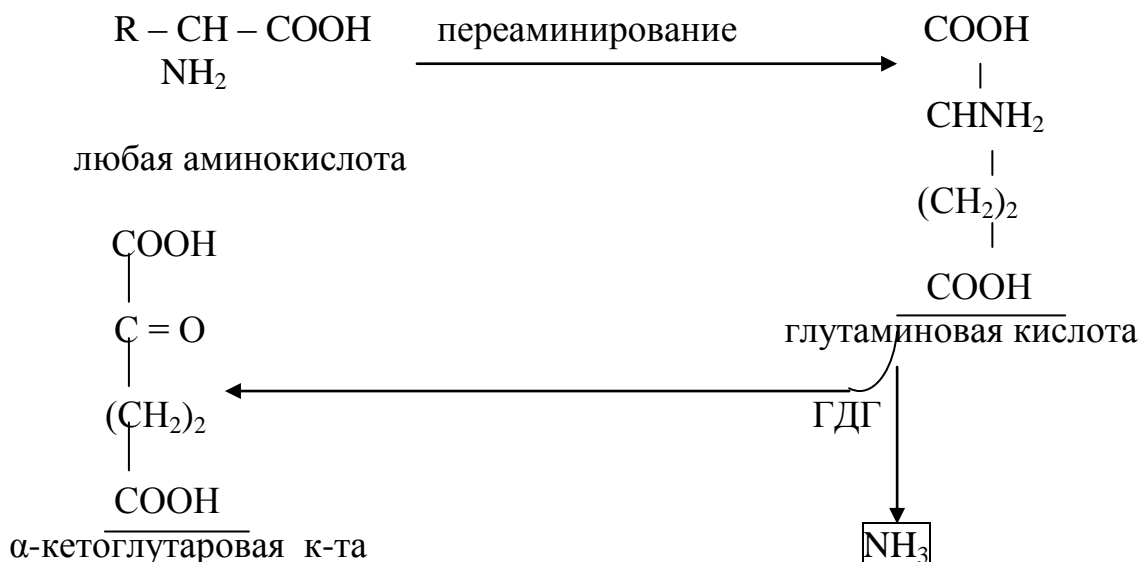
7.6.3.2. Непрямое дезаминирование

Хотя из печени и почек был выделен ферментный препарат, катализирующий дезаминирование десяти L-аминокислот, роль его в метаболизме оказалась несущественной, т.к. оптимум действия этого препарата лежит при рН – 9,0 – 10,0. Поэтому он мог дезаминировать аминокислоты лишь в условиях *in vitro*, не оказывая на них влияния в тканях.

В связи с этим дезаминирование аминокислот в организме осуществляется непрямым путем, включающим два взаимосвязанных процесса (рис.61):

1 - переаминирование аминокислоты с α -кетоглутаратом с образованием глутаминовой кислоты;

2 - прямое дезаминирование глутаминовой кислоты с участием ГДГ

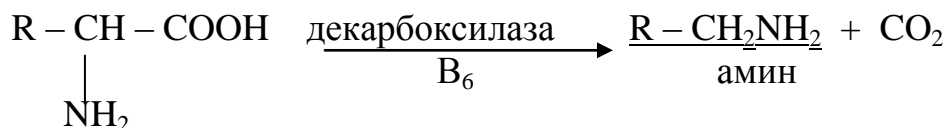


7.6.4. Декарбоксилирование аминокислот

Декарбоксилирование аминокислот – процесс необратимого отщепления карбоксильной группы аминокислот в виде CO₂

Этот процесс был впервые описан в 1876г. М.В.Ненцким, который выделил из гниющего желатина фенолэтиламин, образующийся при декарбоксилировании фенилаланина.

Декарбоксилирование аминокислот протекает при участии пиридоксалевого ферментов – декарбоксилаз микроорганизмов в толстом кишечнике и тканевых декарбоксилаз, присутствующих в различных тканях. Продуктами реакции декарбоксилирования являются амины.



Под действием тканевых декарбоксилаз образуются **биогенные амины**, обладающие высокой биологической активностью.

Отдельные тканевые декарбоксилазы характеризуются индивидуальной или групповой специфичностью. Наибольшей активностью обладают четыре фермента:

- гистидиндекарбоксилаза;
- глутаматдекарбоксилаза;
- декарбоксилаза ароматических аминокислот;
- декарбоксилаза цистеиновой кислоты.

7.6.4.1. Гистидиндекарбоксилаза

При участии гистидиндекарбоксилазы из гистидина образуется биогенный амин – гистамин.

Гистамин образуется, как уже указывалось ранее в тучных клетках соединительной ткани, в клетках АПУД-системы и в цитоплазме кишечной

микрофлоры. В тучных клетках он освобождается и попадает в кровь при различных воздействиях, реализуя ответную реакцию организма на травму, иммунный конфликт, воспаление. В клетках АПУД-системы его синтез инициируется АЦХ и гастрином. Микроорганизмы активно продуцируют гистамин при попадании в кишечник больших количеств гистидина.

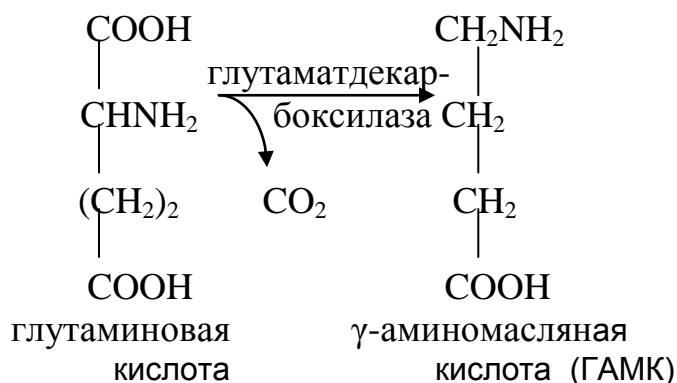
Гистамин обладает высокой биологической активностью:

- расширяет артериолы и капилляры, вызывает покраснение кожи и падение артериального давления;
- повышает проницаемость капилляров, в результате чего жидкость из крови переходит в межклеточное пространство, уменьшается объем крови;
- повышается внутричерепное давление, появляется головная боль;
- вызывает сокращение гладких мышц, в том числе дыхательных, может привести к удушью;
- стимулирует выделение слюны и желудочного сока.

Гистамин накапливается в очагах воспаления, усиленно образуется при лучевых поражениях, токсикозах беременности. Является медиатором аллергических реакций.

7.6.4.2. Глутаматдекарбоксилаза

Глутаматдекарбоксилаза участвует в образовании γ -аминомасляной кислоты (ГАМК).

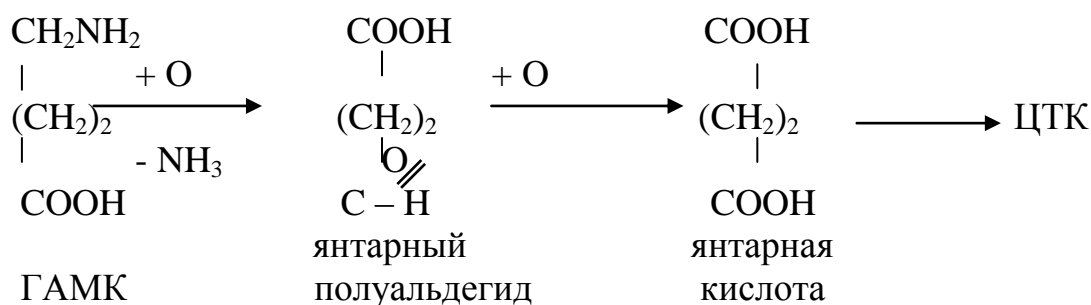


В центральной нервной системе ГАМК является медиатором торможения и подавляет проведение нервных импульсов, воздействуя на **нейроны головного мозга**, в частности, прерывает передачу импульсов от аксонов мозжечка на вестибулярные ядра. ГАМК вызывает гиперполяризацию постсинаптической мембраны за счет пассивного поступления ионов хлора в клетку. В результате сигнал от возбуждающего агента не достигает порогового уровня.

ГАМК способна улучшать мозговое кровообращение, в результате чего улучшается мышление, память.

В настоящее время в медицинской практике широко используются синтетические препараты ГАМК, относящиеся к группе ноотропных веществ (ноос – мышление, тропос – стремление): пирацетам, аминалон и др..

Обезвреживание ГАМК осуществляется путем окислительного дезаминирования с образованием янтарного полуальдегида, который затем окисляется в сукцинат, вступающий в цикл трикарбоновых кислот.



7.6.4.3. Декарбоксилаза ароматических аминокислот

В отличие от первых двух ферментов обладает групповой специфичностью и участвует в декарбоксилировании:

- триптофана с образованием триптамина, обладающего сосудосуживающим действием;
- 5-окситриптофана с образованием серотонина;
- ДОФА (дигидроксифенилаланина), декарбоксилирующегося в дофамин.

Наиболее важную роль играют два последних амина – серотонин и ДОФАмин.

Серотонин (5-окситриптамин) принимает участие в химической передаче нервных импульсов в сенсорных проводящих путях, которые регулируют артериальное давление, температуру тела, дыхание, почечную фильтрацию и ряд других функций.

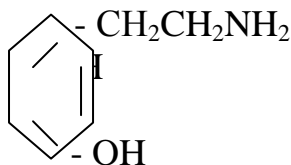
Серотонин является одним из важнейших низкомолекулярных гуморальных регуляторов физиологических процессов в организме

Серотонин способствует выделению вазопрессина и, следовательно, обладает антидиуретическим эффектом, а также выраженным сосудосуживающим действием.

Серотонин выделяется в пузырьках пресинаптической мембраны и, как и другие медиаторы возбуждения, вызывает деполяризацию постсинаптической мембраны. При накоплении в синаптической щели серотонин вызывает галлюцинации; при его дефиците, наоборот, возникает депрессивное состояние.

Дофамин, с одной стороны, является предшественником норадреналина и адреналина, а с другой, – нейромедиатором, выделяющимся в окончаниях аксонов и дендритов некоторых нейронов головного мозга, а также симпатических нервов. В отличие от серотонина относится к медиаторам торможения; оказывает влияние на нейроны подкорковых ядер, лимбической системы. Он вызывает гиперполяризацию мембраны за счет облегчения пассивного выхода ионов калия из клетки и увеличения, таким

образом, ее отрицательного заряда. Помимо этого дофамин возбуждает специфические рецепторы в стенках сосудов, а также в миокарде, усиливает работу сердца без увеличения частоты сокращений, осуществляет контроль за двигательной активностью.



Дофамин
(дигидрооксифениламин)

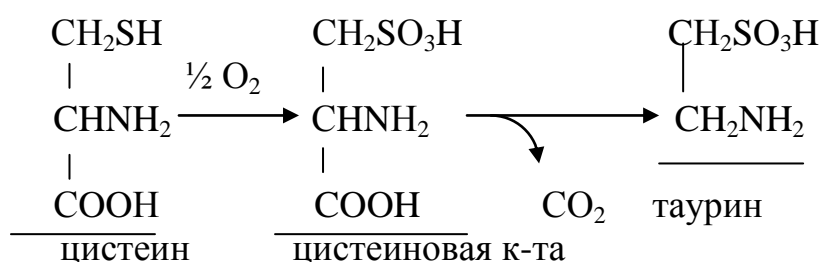
Недостаточность его в черной субстанции ствола мозга и полосатом теле, контролирующем произвольные движения, приводит к **болезни (синдрому) Паркинсона**. Это одно из самых распространенных неврологических заболеваний (частота встречаемости 1:200 среди людей старше 60 лет), при котором снижена активность тирозингидроксилазы и ДОФА-декарбоксилазы. Заболевание сопровождается тремя основными симптомами:

- акинезией (скованностью движений);
- ригидностью (напряжением мышц);
- тремором (непроизвольным дрожанием).

Так как дофамин не проникает через гематоэнцефалический барьер, для лечения паркинсонизма используется заместительная терапия производными ДОФА.

Гиперсекреция дофамина в височной доле мозга наблюдается при шизофрении.

7.6.4.4. Декарбоксилаза цистеиновой кислоты

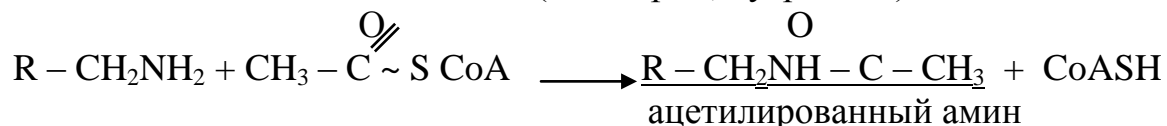


Таурин участвует в образовании парных (конъюгированных) желчных кислот.

7.6.5. Обезвреживание биогенных аминов

Обезвреживание биогенных аминов осуществляется путем ацетилирования, окислительного дезаминирования и метилирования

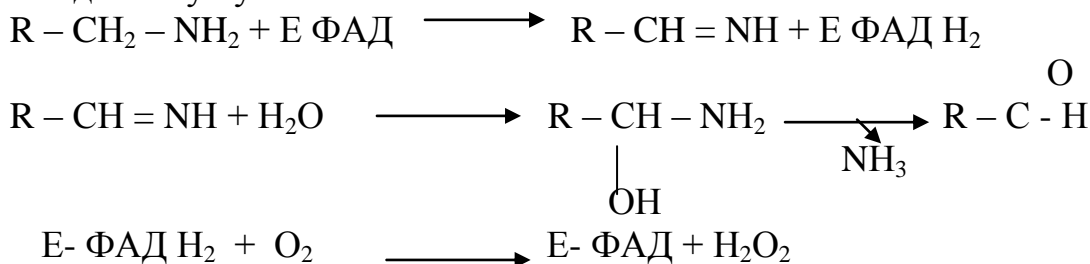
Путем ацетилирования обезвреживаются в печени амины, образовавшиеся в толстом кишечнике (кадаверин, путресцин).



Ацетилированные амины токсичностью не обладают, поступают в кровь и выделяются с мочой.

Окислительное дезаминирование аминов протекает в тканях при участии специфических аминоксидаз. Различают моно- и диаминооксидазы (MAO и ДАО).

Моноаминооксидазы являются ФАД-зависимыми ферментами, локализованы в наружной мембране митохондрий и функционируют по пероксидазному пути окисления.



Ингибиторы MAO – ипраниазид гармин и др. применяются для лечения шизофрении, депрессивных состояний и др.

Диаминооксидазы участвуют в обезвреживании диаминов, например, путресцина и др.

Путем **метилования** происходит инактивация гистамина и адреналина, участвуют метилтрансферазы, переносящие метильную группу с S-аденозилметионина на биогенный амин, переводя его в метилированную форму, не обладающую биологической активностью.

7.7. КОНЕЧНЫЕ ПРОДУКТЫ РАСПАДА АМИНОКИСЛОТ

В результате процессов дезаминирования, переаминирования и декарбоксилирования аминокислот образуются аммиак, углекислый газ, кето- и органические кислоты, которые утилизируются в организме (рис.3).

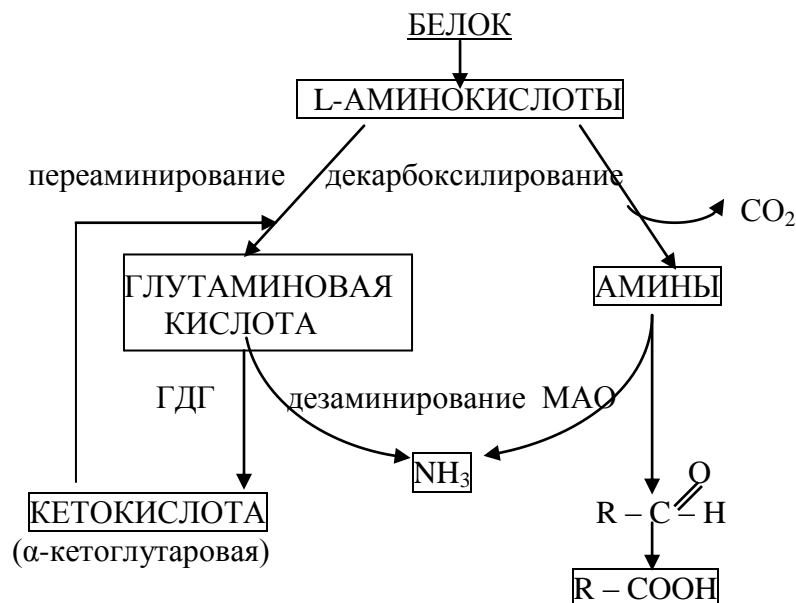
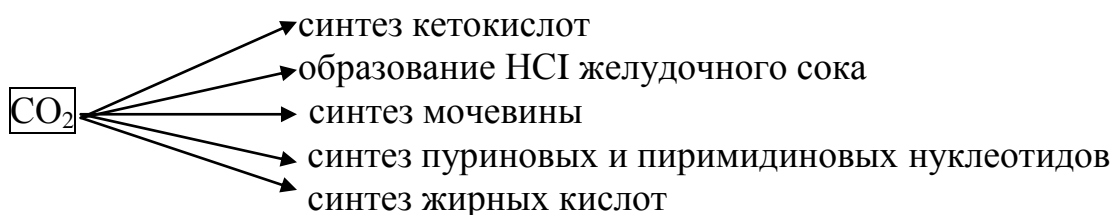


Рис.3. Образование конечных продуктов распада аминокислот.

7.7.1. Пути утилизации углекислого газа

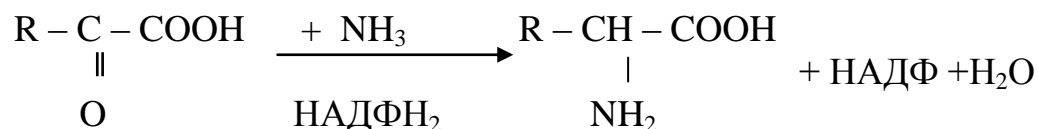
Углекислый газ может быть утилизирован в организме на пластические цели.



7.7.2. Превращения кетокислот

Кетокислоты, образовавшиеся в ходе дезаминирования и переаминирования аминокислот, в клетках могут использоваться на различные цели:

- утилизироваться на синтез новых заменимых аминокислот путем восстановительного аминирования:



- являться источником образования глюкозы в ходе глюконеогенеза, активируемого при сахарном диабете, гиперплазии коры надпочечников.

Те аминокислоты, безазотистые остатки которых (в виде кетокилот) могут превратиться в углеводы (глюкозу, гликоген) получили название гликогенных

К гликогенным аминокислотам относятся практически все аминокислоты, т.к. только из лейцина углеродные атомы не могут включиться в молекулы предшественников глюкозы;

- использоваться на синтез кетоновых тел.

Те аминокислоты, безазотистые остатки которых могут утилизироваться на образование кетоновых тел, называются кетогенными

К кетогенным аминокислотам относятся фенилаланин тирозин, триптофан, лизин и лейцин, однако истинной кетогенной аминокислотой является лейцин, т.к. углеродные атомы остальных четырех могут быть включены и в состав углеводов;

- **окисляться в цикле трикарбоновых кислот;**
- **восстанавливаться в жирные кислоты;** последние могут встать на путь β -окисления или утилизироваться в процессе липогенеза.

7.7.3. Судьба аммиака в организме

7.7.3.1. Пути образования и обезвреживания аммиака

Аммиак образуется в клетках в результате дезаминирования аминокислот, аминов и нуклеотидов

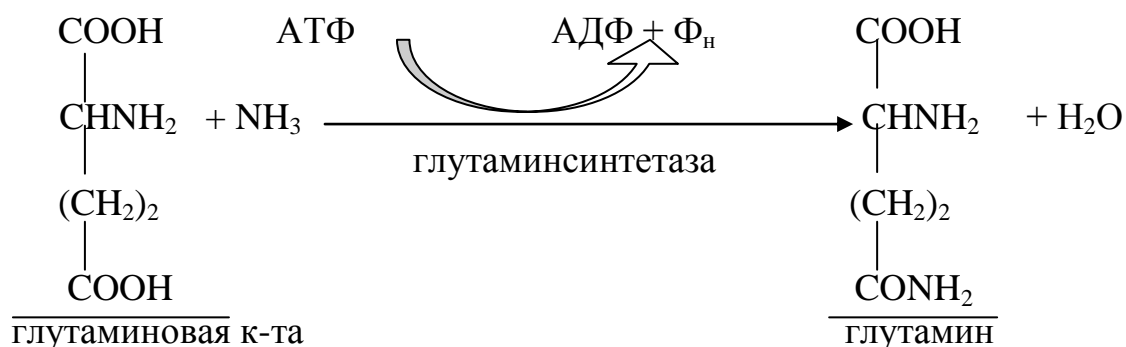
В свободном виде аммиак обладает высокой токсичностью, что обусловлено его основными свойствами: накопление аммиака в тканях приводит к развитию выраженного алкалоза.



Помимо этого аммиак легко проникает внутрь клетки и в митохондриях связываются с α -кетоглутаратом с образованием глутамата. Уменьшение концентрации α -кетоглутарата приводит к нарушению цикла трикарбоновых кислот, а следовательно, энергетического обмена, а также к угнетению реакции переаминирования, что особенно неблагоприятно отражается на головном мозге.

Поэтому образовавшийся при дезаминировании аммиак вступает в клетках во взаимодействие с глутаминовой кислотой с образованием глутамина. Это главный путь обезвреживания NH_3 . Особое место этот механизм занимает в обмене головного мозга, т.к. возбуждение центральной

нервной системы всегда сопровождается усиленным образованием NH_3 за счет дезаминирования адениловой кислоты. В связи с этим содержание глутаминовой кислоты в головном мозге в 100 раз выше, чем в крови.



Таким же путем происходит связывание и обезвреживание аммиака в сетчатке глаза, почках, печени и мышцах. Поэтому концентрация свободного аммиака в крови незначительна и составляет 25 – 40 мкмоль/л.

7.7.3.2. Утилизация глутамина в организме

Обезвреживание аммиака путем синтеза глутамина имеет и анаболическое значение, так как амидная группа последнего утилизируется для синтеза аспарагина, глюкозамина и других аminosахаров, пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов, а вся его молекула может включаться в состав вновь синтезируемых белков.

Оставшийся в различных тканях неутилизированный глутамин током крови доставляется в кишечник, печень и почки

В энтероцитах глутамин превращается в аланин, который затем с кровью воротной вены поступает в печень и через глюкозо-аланиновый цикл используется на цели глюконеогенеза.

Глюкозо-аланиновый цикл протекает аналогично глюкозо-лактатному циклу. Часть пирувата, образовавшегося в мышцах путем переаминирования, превращается в аланин, который транспортируется в печень, где вновь превращается в пируват, утилизируемый по пути глюконеогенеза с образованием глюкозы. Этим путем осуществляется перенос из мышц в печень не только пирувата, но и азота (рис. 4).

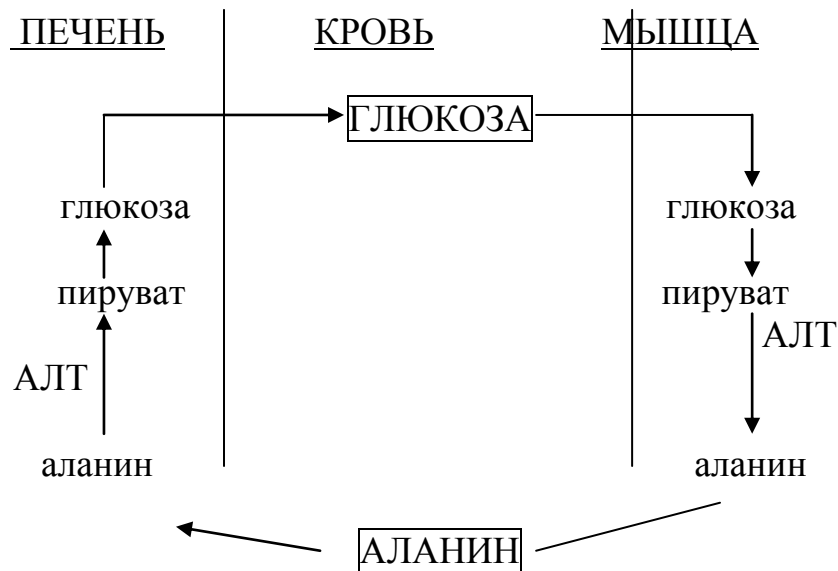


Рис.4. Глюкозо-аланиновый цикл.

В канальцевом эндотелии почек под влиянием глутаминазы глутамин расщепляется с выделением аммиака, который легко диффундирует из клеток канальцев в их просвет. Соединяясь с протонами водорода, аммиак превращается в ион аммония, не способный благодаря заряду диффундировать обратно в клетки. Образующийся NH_4^+ вытесняет натрий из соединений с анионами сильных кислот (в частности, NaCl) и в виде NH_4^+Cl выделяется с мочой. Описанный процесс получил название **аммониогенеза**, в ходе которого выделяется 65 – 75% секретируемых ионов водорода (рис. 5)

Кровь	Эндотелиоциты канальцев	Просвет канальцев
ГЛН	ГЛН → NH ₃	NH ₄ ⁺
	ГЛУ	H ⁺
NaCl	NaCl	Cl ⁻
Na ⁺	Na ⁺	Na ⁺
		NH ₄ ⁺ Cl
	АММОНИОГЕНЕЗ	

Обозначения: ГЛН – глутамин
ГЛУ – глутаминовая кислота

Рис.5. Схема аммониогенеза.

Таким образом, аммионогенез:

- является важным механизмом регуляции кислотно-основного состояния. Он существенно повышается при ацидозах и, наоборот, снижается при алкалозах;
- обеспечивает реабсорбцию ионов натрия и их задержку в организме

В печени глутамин переаминируется с образованием в конечном итоге глутаминовой кислоты, которая дезаминируется при участии глутаматдегидрогеназы. Выделяющийся при этом аммиак сразу же утилизируется по трем возможным направлениям:

- для восстановительного аминирования кетокислот с образованием заменимых аминокислот;
- для образования амидов;
- для образования карбамоилфосфата и синтеза мочевины.

Основным путем утилизации аммиака в печени является синтез мочевины.

7.7.3.3. Биосинтез мочевины

Биосинтез мочевины протекает в орнитиновом цикле, впервые описанном Г.Кребсом и К. Гензелайном в 1932 году, т.е. на 5 лет раньше, чем был открыт цикл трикарбоновых кислот.

Орнитиновый цикл протекает в митохондриях гепатоцитов и включает 5 отдельных ферментативных реакций, причем нормальное течение орнитинового цикла тесно связано с реакциями цикла трикарбоновых кислот. Орнитиновый цикл можно представить в виде следующей схемы (рис.6).

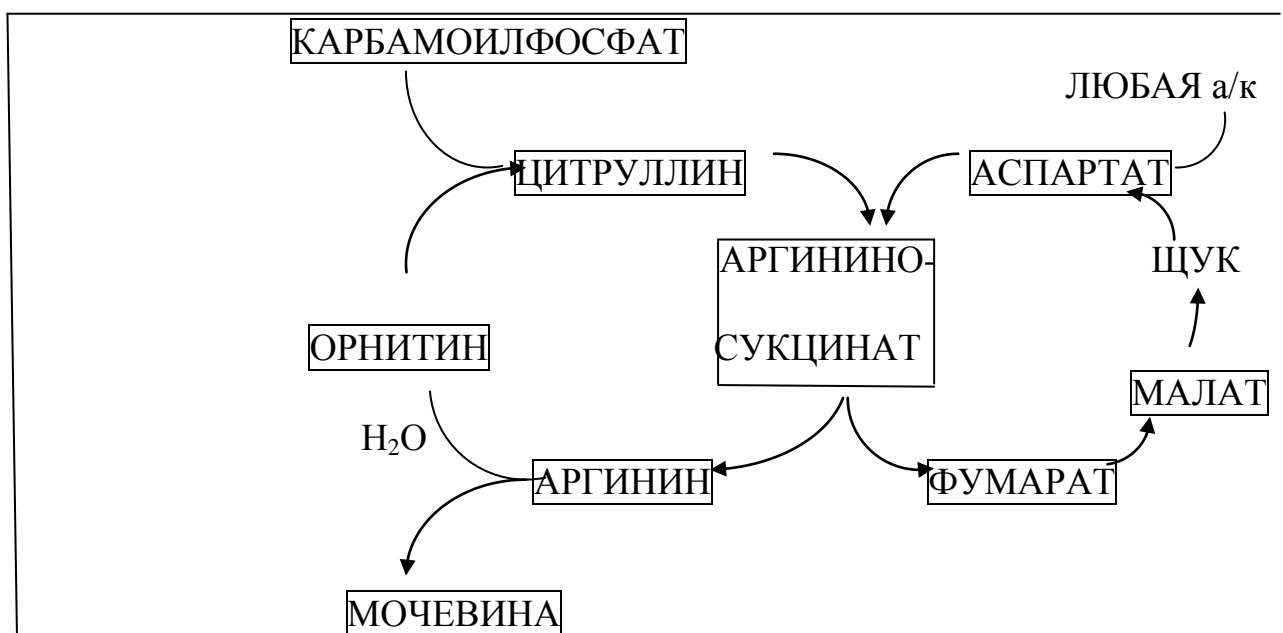
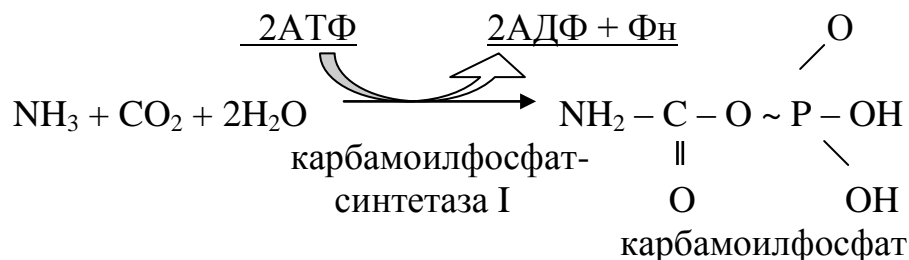
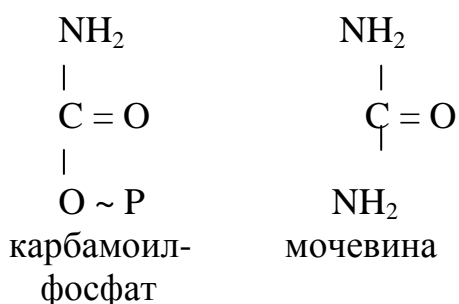


Рис.6. Орнитиновый цикл Кребса.

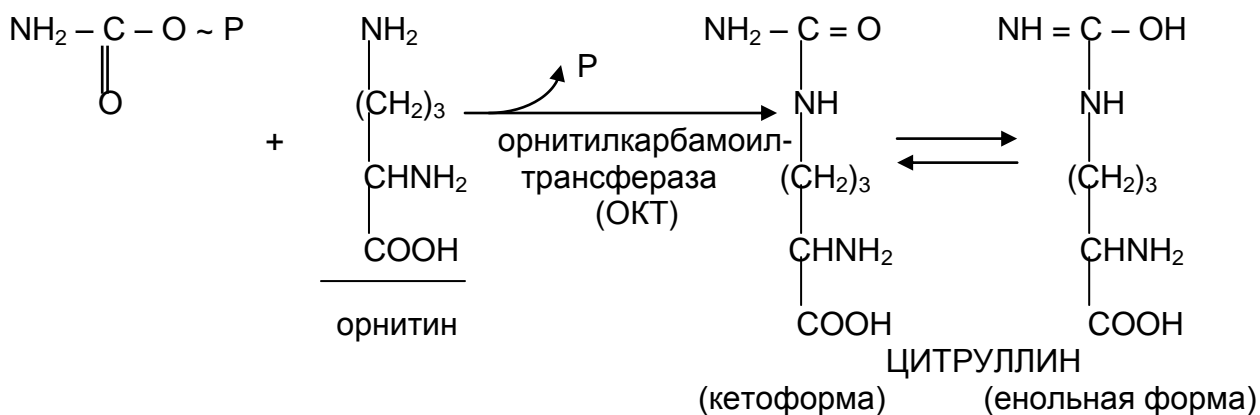
На первом этапе орнитинового цикла синтезируется карбамоилфосфат – метаболически активная форма аммиака, обогащенная энергией.



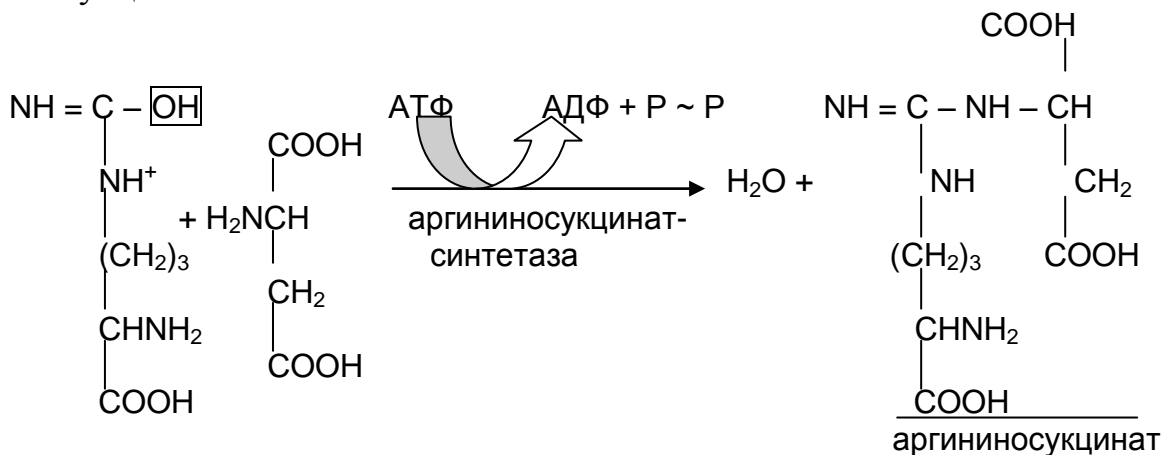
Эта реакция является первой и лимитирующей орнитиновый цикл в целом. При сопоставлении формул карбамоилфосфата и мочевины видно, что для образования последней необходима еще одна молекула аммиака.



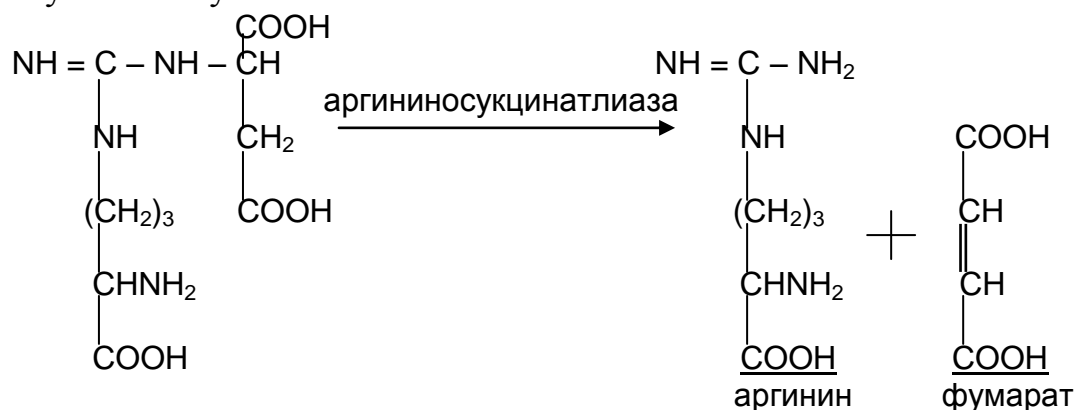
Однако прежде чем прореагировать друг с другом, карбамоилфосфат и аммиак связываются с особыми носителями: карбамоилфосфат – с орнитином с образованием цитруллина, а аммиак – путем аминирования оксалоацетата с образованием аспартата, который становится источником второй NH₂-группы для мочевины



При соединении цитруллина с аспартатом образуется аргининосукцинат

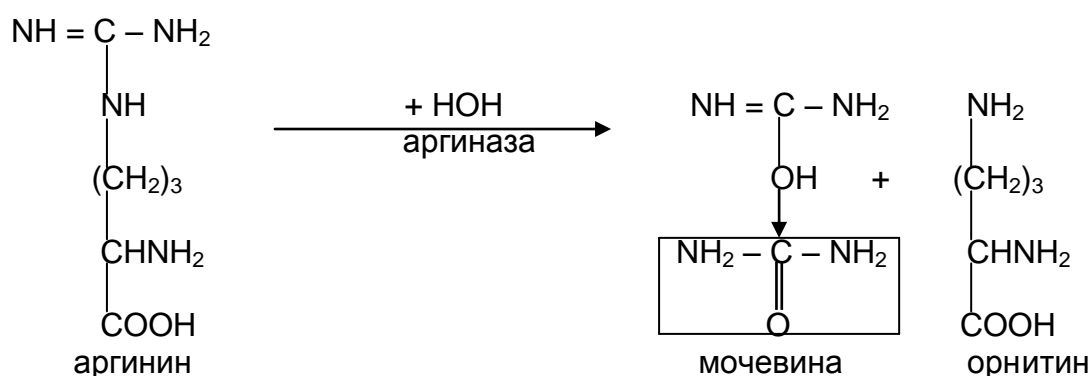


Аргининосукцинат при участии лиазы распадается на аргинин и фумаровую кислоту.



Фумарат включается в цикл трикарбоновых кислот и в результате превращается в оксалоацетат, который переаминируется с любой аминокислотой с образованием аспартата, вновь вступающего в орнитиновый цикл.

Аргинин гидролитически расщепляется аргиназой до мочевины и орнитина. Цикл замыкается, и все реакции повторяются вновь.



Таким образом, общий баланс орнитинового цикла можно представить следующим образом:



При поступлении в организм достаточного количества белка (80 – 100 г) в сутки синтезируется 25 – 30г мочевины, которая полностью выводится с мочой (у детей 12 – 20г). На долю азота мочевины приходится 50% остаточного азота крови и до 90% общего азота мочи.

Мочевина крови полностью фильтруется в почках, активной реабсорбции не подвергается, однако пассивно незначительная часть ее из почечных канальцев возвращается в кровоток.

Резервные возможности печени относительно мочевинообразования достаточно высоки – поражение даже половины клеток печеночной паренхимы опухолевым, цирротическим или воспалительным процессом может не отразиться на утилизации печенью аммиака. Только повреждение 90% гепатоцитов сопровождается снижением синтеза мочевины.

7.8.ОСТАТОЧНЫЙ АЗОТ КРОВИ И ОБЩИЙ АЗОТ МОЧИ

Сумма всех азотсодержащих соединений сыворотки крови, оставшихся после осаждения из нее белков, называется остаточным азотом

В его состав входит азот:

- мочевины;
- аминокислот;
- креатина;
- креатинина;
- аммиака;
- мочевой кислоты;
- индикана;
- билирубина;
- пептидов.
-

В норме остаточный азот составляет 14-28 ммоль/л.

Увеличение содержания остаточного азота - **азотемия** - бывает двух типов:

- **ретенционная** (ретенция-задержка), обусловленная нарушением фильтрационной способности почек и задержкой всех азотсодержащих компонентов в крови, особенно мочевины;
- **продукционная**, развивающаяся вследствие избыточного поступления азотсодержащих продуктов в кровь из-за усиленного распада белка при ожогах, кахексии, воспалении, опухолях и др. или при избыточном употреблении белка с пищей.

Сумма всех азотсодержащих веществ в моче составляет общий азот мочи

В него входят азот мочевины, аминокислот, креатинина, индикана, аммонийных солей.

За сутки с мочой выводится от 10 до 18 (в среднем 14) граммов азота.

Увеличение общего азота мочи происходит при продукционной азотемии и нарушении реабсорбции, снижение – при ретенционной азотемии.

7.8.1.Азот мочевины и аммиака подробно разобран в предыдущих разделах.

7.8.2. Азот аминокислот

Азот аминокислот составляет 25% состава остаточного азота крови

Гипераминоацидемия наблюдается при белковом голодании, нарушении пищеварения белков, при повышении уровня катаболических

гормонов, деструкции лизосом и аутолизе тканевых белков, а также при снижении белковосинтетических процессов, особенно в печени.

В почках 100% аминокислот фильтруется, 99% - реабсорбируется и лишь 1% выводится с мочой

Повышение содержания аминокислот в крови при нормальной функции почек приводит к увеличению выведения их с мочой – **продукционной гипераминоацидемии**. И, наоборот, при снижении катаболизма белка и усилении его синтеза возможна **продукционная гипоаминоацидемия**.

Количество аминокислот в крови повышается и при нарушении фильтрации в почках - **ретенционная гипераминоацидемия**, которая характерна для заболеваний клубочкового аппарата почек, гипертонической болезни, недостаточности кровообращения и сопровождается **гипоаминоацидурией**. Если же нарушена структура эндотелиоцитов почечных канальцев или вследствие врожденной патологии в них отсутствуют транспортеры аминокислот, уменьшается их реабсорбция. Это приводит к потере аминокислот с мочой (**гипераминоацидурия**), вследствие чего содержание их в крови уменьшается (**гипоаминоацидемия**).

В норме в крови азот аминокислот у взрослых равен 4,3 – 5,7 ммоль/л, у детей – 3,5 – 5,7 ммоль/л. С мочой у детей и взрослых выделяется 0,008 – 0,15г/с.

7.8.3. Азот креатина и креатинина

На долю креатина в составе остаточного азота приходится 5%, на долю креатинина - 2,5%

Метаболизм этих соединений можно представить в виде следующих стадий.

1. Синтез креатина начинается в почках, в которых из аргинина и глицина образуется промежуточный продукт - **гликоциамин**, который выходит в кровь, поглощается печенью, где взаимодействует с метионином, метилируется и превращается в **креатин**. Нарушается синтез креатина при поражениях печени, недостатке витаминов В₁₂ и фолиевой кислоты.

2. Креатин доставляется кровью во все клетки, в митохондриях которых подвергается фосфорилированию при участии АТФ и креатинфосфокиназы с образованием креатинфосфата.

Наибольшее количество креатинфосфата синтезируется в мышечной и нервной ткани

У мужчин мышечная масса больше, поэтому креатин поглощается более интенсивно и его содержание в крови меньше, чем у женщин (15-45 мкмоль/л, 45-75 мкмоль/л соответственно). Нарушается образование

креатинфосфата при усилении катаболизма мышечных белков любого генеза, т.к. катаболизму подвергается и креатинфосфокиназа.

3. Проходя через почки, креатин полностью фильтруется почечными клубочками, а затем полностью реабсорбируется. Креатинурия наблюдается лишь при превышении его почечного порога – более 120 мкмоль/л. Поэтому

У здоровых взрослых людей в моче креатина нет

Однако есть два периода в жизни, когда мышечная масса отстает от интенсивности синтеза креатина – раннее детство и пубертатный период. Тогда возникает гиперкреатинемия и возможна креатинурия. Физиологическая креатинурия появляется также в третьем триместре беременности и у рожениц.

4. В мышцах митохондриальная креатинфосфокиназа переносит остаток фосфорной кислоты с АТФ на креатин с образованием **креатинфосфата**. Креатинфосфат транспортирует фосфат к миофибриллам, где во время мышечного сокращения цитоплазматическая креатинфосфокиназа осуществляет субстратное фосфорилирование, перенося фосфорильный остаток на АДФ. Вновь образованная в миофибриллах АТФ обеспечивает мышечное сокращение.

Креатинфосфокиназа активируется витамином E, поэтому при его недостаточности могут возникнуть поражения мышц.

5. Наряду с отщеплением фосфата от креатина отщепляется и вода, в результате чего он превращается в циклический ангидрид – **креатинин**. Количество креатинина эквивалентно креатинфосфату, вступившему во взаимодействие с цитоплазматической креатинфосфокиназой, и отражает меру мышечной работы.

Креатинин является конечным продуктом азотистого обмена в мышцах

Он целиком выводится в кровь, где его содержание колеблется от 50 до 150 мкмоль/л в зависимости от мышечной нагрузки. В почках он полностью фильтруется и абсолютно не реабсорбируется (рис.7).

Креатинин является единственным в организме беспороговым метаболитом, поэтому по его содержанию в моче определяется величина клубочковой фильтрации

За сутки с мочой у мужчин выводится 1,0 – 2,0 г, у женщин 0,6 – 1,5 г креатинина.



Рис.7. Обмен креатина и креатинина.

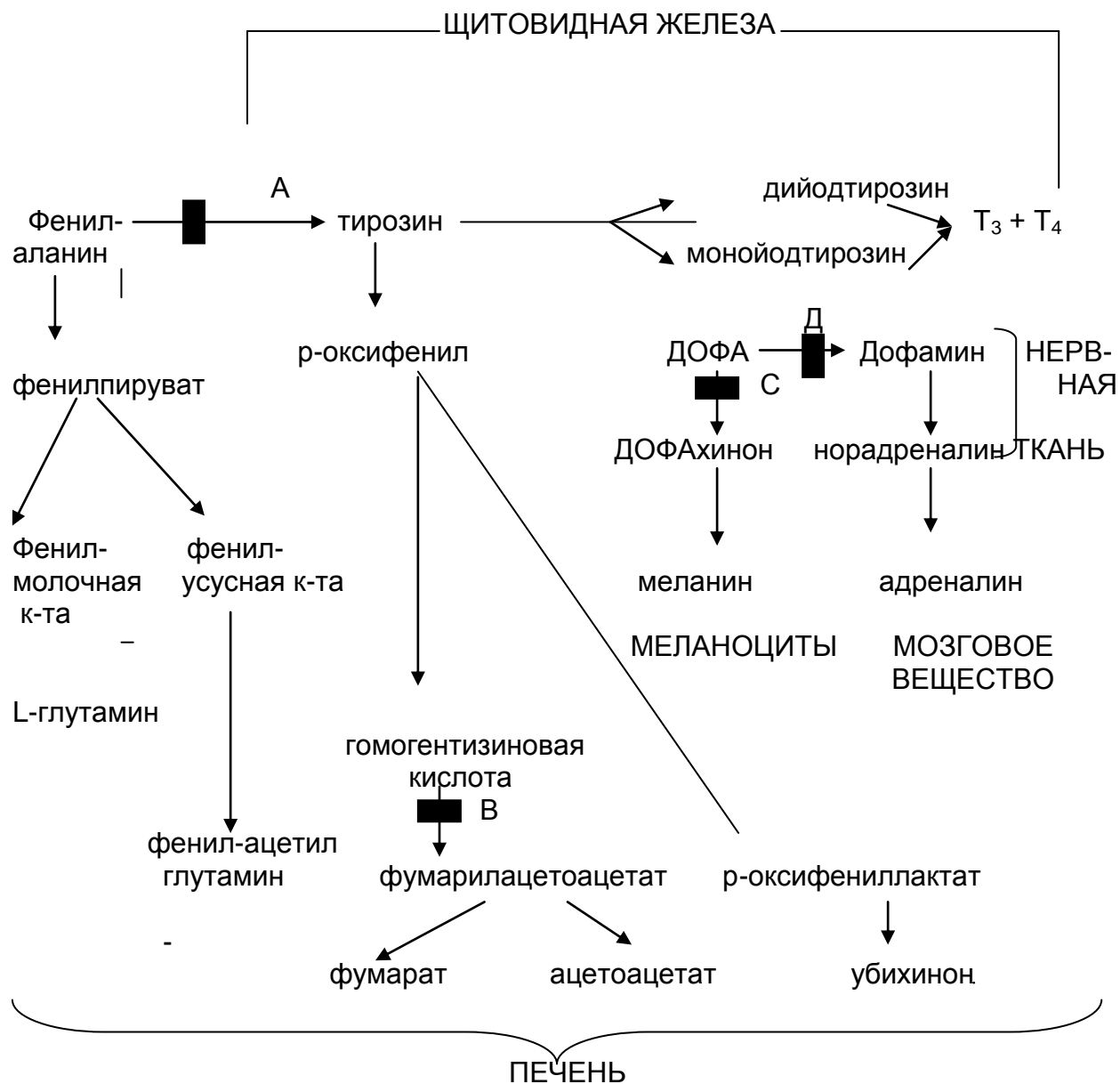
7.8.4. Другие компоненты остаточного азота крови

В состав остаточного азота крови входят также азот индикана (показатель разработан в разделе «Гниение белков»), азот мочевой кислоты (см.раздел «Обмен нуклеопротеинов»), азот билирубина (см. «Обмен хромопротеинов»), а также азот пептидов – нейропептидов и др. Доля их в составе остаточного азота незначительна.

7.9.ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ ПУТИ ПРЕВРАЩЕНИЙ АМИНОКИСЛОТ

Помимо общих путей обмена, в тканях почти все аминокислоты, входящие в состав белков, встают на путь индивидуальных превращений. В качестве примера приводим индивидуальные пути обмена двух ароматических аминокислот – фенилаланина и тирозина.

Фенилаланин - незаменимая аминокислота, т.к. в клетках животных не синтезируется бензольное кольцо. Тирозин – условно заменимая кислота, синтезируется только из фенилаланина



Блокирование: А - при фенилкетонурии, В – при алкаптонии и цинге, С – при альбинизме, Д – при болезни Паркинсона

Рис. 8. Особенности обмена фенилаланина и тирозина в разных тканях.

7.9.1. Особенности обмена фенилаланина

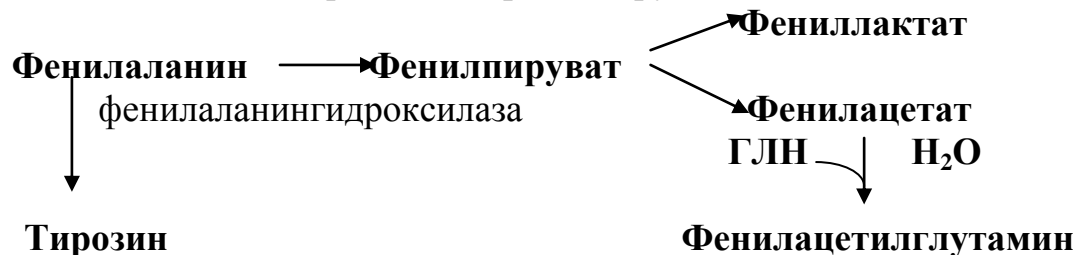
Фенилаланин используется во всех тканях на синтез белка; в гепатоцитах гидроксилируется с образованием тирозина, либо встает на альтернативный путь обмена с образованием фенилпирувата, фениллактата и фенилцетата.

Основной путь обмена фенилаланина осуществляется в печени, где происходит его гидроксилирование с образованием тирозина.

Эта реакция катализируется **фенилаланингидроксилазой**,

Одной из наиболее распространенных наследственных энзимопатий (1 на 10000 новорожденных) является фенилкетонурия, связанная с дефектом фенилаланингидроксилазы

Нарушение превращения фенилаланина в тирозин приводит к использованию его на образование фенилпирувата.



В крови вместе с фенилпируватом и фениллактатом накапливается фенилаланин; при этом тормозится транспорт тирозина и триптофана через гематоэнцефалический барьер в головной мозг, в результате чего в нем снижается синтез нейромедиаторов. Именно это является причиной тяжелых нарушений умственного и физического развития детей с классической формой болезни, связанной с мутациями в гене фенилаланингидроксилазы.

Токсическое поражение мозга и нарушение синтеза в нем нейромедиаторов приводит к тяжелой олигофрении (слабоумию). Отсюда название болезни «фенилаланиновая олигофрения»

Обнаружение фенилпирувата с помощью FeCl_3 в моче новорожденных даёт возможность своевременно диагностировать фенилкетонурию. В пеленку новорожденного младенца закладывается индикаторная бумага, смоченная раствором FeCl_3 . Окрашивание бумаги после мочеиспускания в сине-зеленый цвет свидетельствует о наличии в моче фенилпирувата.

Лечение фенилкетонурии состоит в ограничении потребления фенилаланина с использованием диеты, включающей специальные белки и чистые аминокислоты. Хотя существует мнение, что ограничения питания могут быть ослаблены в возрасте после десяти лет, многие педиатры сейчас склоняются в сторону назначения пожизненной диеты.

7.9.2. Особенности обмена тирозина

Тирозин утилизируется во всех клетках на биосинтез белка.

Помимо этого в печени он через стадию образования гомогентизиновой кислоты метаболизируется до фумарата и ацетоацетата, превращающихся в

соответствующих циклах до CO_2 и H_2O , а также является источником образования коэнзима Q - убихинона

- в меланоцитах кожи, волос, радужной оболочки глаз – на синтез меланина

- **в мозговом веществе надпочечников и катехолинергических нейронах** на синтез катехоламинов
- **в клетках щитовидной железы** на синтез трийодтиронина (Т₃) и тетрайодтиронина (Т₄, тироксина);

7.9.2.1. Обмен тирозина в печени

В процессе метаболизма тирозина в печени происходит образование пара-оксифенилпирувата, который затем вступает в два процесса – первый завершается образованием коэнзима Q; второй осуществляется через ряд химических реакций, одним из промежуточных продуктов которых является **гомогентизиновая кислота**, превращающаяся при участии диоксигеназы в конечные продукты - фумарат и ацетоацетат.

Нарушения обмена тирозина в печени связаны с двумя причинами:

- с врожденной недостаточностью диоксигеназы **гомогентизиновой кислоты**;
- с авитаминозом С.

В первом случае накопление **гомогентизиновой кислоты** и выделение ее с мочой носит постоянный характер и заболевание называется **алкаптонурией**.

Во втором – алкаптонурия является временным симптомом цинги и при достаточном поступлении в организм витамина С она исчезает, так как восстанавливается активность **гомогентизиатдиоксигеназы**.

Алкаптонурия («черная моча») характеризуется выделением с мочой **гомогентизиновой кислоты**, которая на воздухе окисляется и придает моче черный цвет. Алкаптонурия – сравнительно доброкачественное состояние, впервые описанное в 1649 году Закутусом Лузитанусом.

“...Больной был мальчик, моча которого имела черный цвет и который в возрасте 14 лет был в связи с этим подвергнут сильнодействующему лечению – кровопусканиям, очищению желудка, холодным ваннам, ему было предписано множество лекарств. Ни одна из этих мер не давала видимого эффекта, и, в конце концов, больной, уставший от бесполезного и чрезмерного лечения, решил дать вещам идти естественным ходом. Ни одно из зловещих предсказаний не сбылось. Он женился, стал родоначальником большой семьи, прожил долгую и благополучную жизнь, все время выделяя мочу, черную, как чернила.”

7.9.2.2. Особенности обмена тирозина в меланоцитах

Меланоциты – пигментные клетки кожи, радужной оболочки, сетчатки глаз и волосяных луковиц. Они содержат специфические органеллы-меланосомы, в которых находится медьсодержащий фермент тирозиназа.

Врожденное отсутствие тирозиназы в меланоцитах или отсутствие самих меланоцитов приводит к возникновению **альбинизма**. Для этой

болезни характерна депигментация кожи, волос и глаз (из-за отсутствия меланина сквозь бесцветную радужную оболочку просвечивают сосуды и глаза кажутся красными), светобоязнь, сниженная острота зрения.

Тирозиназа активируется ультрафиолетовыми лучами, поэтому увеличенный синтез меланина при загаре изменяет цвет кожи.

Меланоциты являются источником злокачественной опухоли – меланомы, которая часто оказывается пигментированной. В экстрактах меланом обнаруживаются множественные формы активной тирозиназы.

7.10 АНАБОЛИЧЕСКАЯ ФАЗА БЕЛКОВОГО ОБМЕНА

Интенсивность и адекватность белковосинтетических процессов диагностируется по количеству белков, продуцируемых клетками "на экспорт" – по общему белку и белковым фракциям сыворотки крови.

7.10.1. Общий белок сыворотки крови

Общий белок представлен суммой почти 100 белковых структур крови и повышение одних может нивелироваться одновременным снижением других

Поэтому нормальное содержание общего белка – **65–85 г/л** - не является основанием для утверждения об отсутствии патологии.

Отклонения от нормы – гипо -, гипер – и парапротеинемии отражают ряд патологических процессов.

Гипопротеинемия возникает в связи с:

- аминокислотной недостаточностью при белковом голодании и при патологии желудочно-кишечного тракта;
- недостаточностью белковосинтетического аппарата, главным образом печени и лимфоидной системы при его разрушении (гепатиты, цирроз, рак печени, катаболизм белков лимфоидной ткани);
- усиленным катаболизмом белка (лихорадка, тиреотоксикоз, рак, обширные травмы);
- недостаточностью АТФ и ГТФ (при всех гипоэнергетических состояниях);
- недостаточностью анаболических гормонов (инсулина, андрогенов, СТГ, глюкокортикоидов);
- потерями белка из кровеносного русла через почки, желудочно-кишечный тракт, раневые поверхности и при кровотечениях.

Гиперпротеинемия бывает:

- относительной – при обезвоживании организма в результате профузной рвоты, поносов, мочеизнурения, усиленного потоотделения;
- абсолютной – за счет повышенного синтеза белков, в основном, иммуноглобулинов;

– смешанной, при которой сочетается дегидратация за счет выхода жидкости из сосудистого русла в ткани и повышения синтеза белков острой фазы (см. ниже).

Парапротеинемия – синтез патологических белков, резко повышающих уровень общего белка (например, синтез миеломных белков при опухоли костной ткани -миеломе).

7.10.2. Белковые фракции сыворотки крови

В связи с низкой информативной ценностью показателя общего белка необходимо исследовать белковые фракции сыворотки крови методом электрофореза (ЭФЗ). Электрофорез – передвижение заряженных частиц в электрическом поле в зависимости от величины и знака заряда. На бумаге белки разделяются на пять фракций, на полиакриламидном геле – на двадцать и более.

Методом ЭФЗ на бумаге белки сыворотки крови разделяются на альбумины, альфа-1-, альфа-2-, бета- и гамма-глобулины.

Нормальная протеинограмма для взрослых:

альбумины – 38 – 50 г/л

альфа-1-глобулины – 1,4 – 3,0 г/л

альфа-2-глобулины – 5,6 – 9,1 г/л

бета-глобулины – 5,4 – 9,1 г/л

гамма-глобулины – 9,1 – 14,7 г/л

Отношение альбуминов к суммарному показателю всех глобулинов называется альбумин-глобулиновым коэффициентом (в норме – 1,5 – 1,8). Его снижение связано с уменьшением уровня альбуминов и повышением содержания глобулинов и отражает **диспротеинемию**.

7.10.2.1. Альбумины

Альбумины – простые белки. Синтез их протекает в печени и стимулируется глюкокортикоидами, инсулином, СТГ и андрогенами.

Альбумины выполняют в организме 3 важнейшие функции, обусловленные особенностью структуры этих белков.

1.Особенностью первичной структуры альбуминов является наличие большого количества аспарагиновой и глутаминовой аминокислот, что определяет выраженный отрицательный заряд этих белков. Вследствие этого к ним притягивается большое количество диполей воды (**1 г альбуминов связывает 17 г воды**), а также катионов, главным образом, натрия. Помимо этого вода удерживается вокруг глобулы альбумина в связи с высоким содержанием на их поверхности гидрофильных группировок.

В результате **создается онкотическое давление крови**, определяющее все её реологические свойства: скорость кровотока, вязкость, микроциркуляцию, функции эритроцитов.

2.Особенностью третичной структуры альбуминов является наличие множества сайтов **для адсорбции гидрофобных лигандов**, присутствие

которых в сосудистом русле в свободном состоянии невозможно из-за опасности эмболии.

К таким лигандам относятся жирные кислоты, жирорастворимые витамины, стероидные гормоны, билирубин, множество катионов, тиреоидные гормоны – T_3 и T_4 , а также ксенобиотики - лекарственные препараты (аспирин, салицилаты, сульфаниламидные препараты, пенициллин и др.).

Адсорбция гидрофобных метаболитов и ксенобиотиков на соответствующих сайтах лежит в основе транспортной функции альбуминов.

3.Третьей функцией альбуминов является возможность использования их организмом в качестве резервных белков. Это обусловлено, с одной стороны, низкой молекулярной массой и их способностью проникать через расширенные межклеточные промежутки капилляров слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки в её полость, а с другой, - наличием в их составе всех незаменимых аминокислот.. Поэтому при белковом голодании они могут сбрасываться кровью в кишечник, где расщепляются протеазами с освобождением незаменимых аминокислот, встающих на путь всасывания и их дальнейшего использования.для синтеза ферментов, гормонов белковой природы и других жизненно важных белков.

7.10.2.2. Альфа-1-глобулины

Альфа-1-глобулины – гетерогенная фракция, синтезирующаяся в гепатоцитах. В ее состав входят гликопротеины – так называемые белки острой фазы, количество которых увеличивается при воспалительных и деструктивных процессах, и транспортные белки

К белкам «острой фазы» в составе альфа-1-глобулиновой фракции относятся альфа-1-антитрипсин и альфа-1-кислый гликопротеин.

Альфа-1-антитрипсин, или ингибитор протеаз является основным белком альфа- 1 –глобулиновой фракции.

В физиологических условиях постоянно деструктурируется определенная часть клеток. При этом из разрушенных лизосом освобождаются гидролазы, которые выходят в окружающие ткани и попадают в кровь, что вызывает большую опасность в связи с возможностью протеолиза и аутолиза клеток. В ответ на их появление печень в эквивалентных количествах начинает синтезировать антипротеазы, выход которых резко повышается при усилении деструкции клеток под влиянием бактериальной, токсической, физической, механической агрессии В качестве защиты печень начинает усиленно синтезировать ингибиторы этих гидролаз, что приводит к увеличению альфа-1-глобулинов.

Следовательно, альфа-1-антитрипсин выполняет защитную функцию и отражает меру деструкции клеток на уровне лизосом

Альфа-1-кислый гликопротеин, или орозомукоид, синтезируется из аминокислот и ацетилированных гексозаминов, образующихся в физиологических условиях при распаде протеогликанов. При деструкции клеток из лизосом освобождаются гликозидазы, в частности, гиалуронидаза, осуществляющая частичный гидролиз гиалуроновой кислоты в основном веществе соединительной ткани. Образующиеся метаболиты поступают с кровью в печень, где участвуют в синтезе орозомукоида.

В патологических условиях, в частности, при внедрении патогенной микрофлоры, обладающей гиалуронидазной активностью, распад протеогликанов в соединительной ткани резко усиливается; образующиеся при этом продукты поступают с током крови в печень, где из них усиленно синтезируются альфа-1-кислый гликопротеин.

Таким образом, альфа-1-кислый гликопротеин отражает меру деструкции соединительной ткани

К **транспортным белкам**, входящим в состав альфа-1-глобулиновой фракции, относится 3 гликопротеина:

- **ретинолсвязывающий**, осуществляющий транспорт витамина А от гепатоцита к другим органам;
- **тироксинсвязывающий**, связывающий и транспортирующий гормоны щитовидной железы к клеткам-мишеням;
- **транскортин** транспортирующий глюкокортикоиды от коры надпочечников к клеткам-мишеням.

7. 10.2.3. Альфа-2-глобулины

Альфа-2-глобулины синтезируются в печени и являются гетерогенной фракцией, представленной гаптоглобином, церулоплазмином и альфа-2-макроглобулином

Гаптоглобин – гликопротеин, синтезирующийся из аминокислот и ацетилированных глюкозаминов. Этот белок так же, как и орозомукоид, отражает деструкцию соединительной ткани под влиянием лизосомальных и бактериальных гиалуронидаз.

С другой стороны, гаптоглобин относится к типичным транспортным белкам. Он связывает свободный гемоглобин, освобождающийся при гемолизе эритроцитов, предупреждая потерю его через почки, и доставляет гемоглобин к клеткам РЭС.

Церулоплазмин – транспортер меди, регулирует ее содержание в печени, обладает оксигеназной активностью и также, являясь гликопротеином, повышается при деструктивных процессах.

Альфа-2-макроглобулин содержит ингибиторы экзопептидаз – катепсинов, являющихся аналогами аминопептидаз, карбоксипептидаз А и В, дипептидаз. Они появляются при деструкции клеток и разрушении лизосом. Интенсивность синтеза ингибиторов определяется количеством ферментов и отражает обширность деструктивного процесса.

Помимо этих белков в состав альфа-2-глобулинов входит **С-реактивный белок**, содержание которого значительно повышается в остром периоде заболевания. Свое название С-реактивный белок получил благодаря способности вступать в реакцию преципитации с С-полисахаридом пневмококков.

Вследствие того, что содержание альфа-2-макроглобулина, гаптоглобина и С-реактивного белка повышается при всех воспалительных и деструктивных процессах эти белки также относятся к белкам «острой фазы».

7. 10.2.4. Бета-глобулины

Бета-глобулины синтезируются в печени: 50% - в гепатоцитах, а 50% - в купферовских клетках. Являются гетерогенной фракцией, представленной преимущественно липопротеинами и, в меньшей степени, гликопротеинами. В физиологических условиях выполняют транспортную функцию

В состав бета-глобулинов входят:

- **бета-липопротеины**, являющиеся транспортерами ЛПНП; а также пре-β-липопротеины, транспортирующие ЛПОНП;
- **трансферрин**, переносящий железо от энтероцитов и макрофагов к клеткам, имеющим соответствующие рецепторы (эритробласты костного мозга, гепатоциты и др.);
- **гемпексин**, связывающий в крови гем и предотвращающий его выведение почками. Комплекс гем-гемпексин улавливается из крови печенью, где освобождающееся железо идет на синтез железосодержащих хромопротеинов.

7. 10.2.5. Гамма-глобулины

Гамма-глобулины синтезируются в лимфоидной ткани, являются антителами и выполняют защитную функцию.

Гипер-гамма-глобулинемия возникает в ответ на появление антигенов и свидетельствует об активности иммунной системы.

Гипо-гамма-глобулинемия отражает иммунодефицит. Возникает также при усилении катаболизма белков в лимфоидной ткани под влиянием глюкокортикоидов.

7.10.2.6. Белки "острой фазы" и диагностика деструктивных и воспалительных процессов

Электрофореграмма позволяет диагностировать фазность острого воспалительного процесса и его переход в хронический

Острое воспаление характеризуется:

- в фазе альтерации – повреждения – гипер-альфа-1-, гипер-альфа-2- и гипо-гамма-глобулинемией;
- в фазе экссудации – гипер-альфа-1-, гипер-альфа-2-, гипер-гамма-глобулинемией;
- в фазе пролиферации – нормо-альфа-1-, нормо-альфа-2-, гипер-гамма-глобулинемией.

Клиническое выздоровление сопровождается нормализацией альфа-фракций и незначительной, держащейся какое-то время гипер-гамма-глобулинемией.

При переходе процесса в хронический не происходит нормализации альфа- и гамма – фракций в течение долгого времени в отличие от фазы экссудации. Электрофореграмма характеризуется гипер-альфа-1, гипер-альфа-2, гипер-гамма-глобулинемией.

Контрольные вопросы

Из предложенных ответов выберите один правильный

1. **Из незаменимых аминокислот состоит следующий трипептид:**
 - а) арг-мет-ала-фен
 - б) арг-мет-иле-фен;
 - в) три-тре-тир-лей;
 - г) арг-цис-асп-тре.
2. **При длительном отсутствии в пище лизина развивается**
 - а) острое воспаление
 - б) гипоксия
 - в) ожирение
 - г) белковая недостаточность
3. **Функцию универсального дублера пищеварительных протеаз при гидролизе белков у больных при хроническом панкреатите выполняет**
 - а) трипсин

- б) химотрипсин
 - в) аминопептидаза
 - г) карбоксипептидазы
- 4. Регуляция пула H^+ в обкладочных клетках осуществляется:**
- а) разобщением окисления и фосфорилирования в дыхательной цепи и диссоциацией H_2CO_3 ;
 - б) усилением перекисного окисления во внутренних мембранах крист митохондрий;
 - в) изменением соотношения НАДФ и НАДФ H_2 ;
 - г) изменением соотношения аэробного и анаэробного гликолиза в обкладочных клетках и соотношения НАД/НАД H_2 .
- 5. В митохондриях обкладочных клеток Ca^{2+} :**
- а) активирует H^+, K^+ -АТФазу и разобщает окисление и фосфорилирование;
 - б) активирует цитратсинтазу и карбоангидразу;
 - в) ингибирует изоцитратдегидрогеназу;
 - г) активирует карбоангидразу.
- 6. Гистамин в обкладочных клетках реализует свой регуляторный эффект через:**
- а) Ca -зависимый механизм накопления H^+ , создание пула СГ и воды, определяющей количество желудочного сока;
 - б) карбоангидразный механизм, создание пула СГ ;
 - в) активацию пепсиногена;
 - г) ингибирование изоцитратдегидрогеназы
- 7. К пристеночным протеазам относятся**
- а) химотрипсин
 - б) трипсин, карбоксипептидаза
 - в) аминопептидаза, дипептидаза
 - г) карбоксипептидаза А
- 8. Кадаверин является токсичным продуктом микробного декарбоксилирования**
- а) гистидина
 - б) лизина
 - в) триптофана
 - г) фенилаланина
- 9. При гиповитаминозе B_1 возникает**
- а) гиперхлоргидрия
 - б) гипохлоргидрия
 - в) ахлоргидрия
- 10. Индол, скатол, фенол и крезол обезвреживаются в печени за счет**
- а) микросомального окисления и конъюгации с ФАФС и УДФГК
 - б) ацетилирования
 - в) карбоксилирования
 - г) окислительного дезаминирования
- 11. К стимулирующим регуляторам синтеза НСІ относятся**

- а) соматостатин
- б) гистамин
- в) вазопрессин
- г) окситоцин.

12. Подавление синтеза НСІ регуляторами с ингибирующим эффектом осуществляется за счет:

- а) закрытия Са-каналов и снижения митохондриального пула Ca^{2+} ;
- б) усиления перекисного окисления в мембранах обкладочных клеток и потери рецепторами активной конформации;
- в) ингибирования НАД-зависимых дегидрогеназ;
- г) ингибирования карбоангидразы.

13. Коферментом трансаминаз является

- а) тиаминдифосфат
- б) НАДФосфат
- в) уридиндифосфат
- г) пиридоксальфосфат

14. Гипер-АЛТ и гипер-АСТ-ферментемии, когда АСТ > АЛТ свидетельствуют о

- а) разрушении клеточных и митохондриальных мембран
- б) разрушении лизосомальных мембран
- в) разрушении ядерных мембран
- г) микросомальном окислении

15. Процесс непрямого дезаминирования аминокислот включает

- а) переаминирование с альфа-кетоглутаратом и окислительное дезаминирование глутамата
- б) переаминирование с оксалоацетатом и окислительное дезаминирование аспартата
- в) переаминирование с альфа-кетоглутаратом и восстановительное дезаминирование глутамата
- г) переаминирование с альфа-кетоглутаратом и гидролитическое дезаминирование глутамата

16. Центральная роль глутаминовой кислоты в промежуточном обмене аминокислот определяется тем, что глутаминовая кислота

- а) участвует в трансаминировании как универсальный донор NH_2 – групп
- б) участвует в обезвреживании аминов
- в) является кетогенной аминокислотой
- г) является незаменимой аминокислотой

–

17. Основными источниками аммиака являются

- а) этаноламин, азотистые основания, аминокислоты
- б) биогенные амины, азотистые основания нуклеотидов, гемоглобин
- в) холин, этаноламин, биогенные амины
- г) гистамин, глутаминовая кислота, аденозинмонофосфат

18. Для нормального протекания карбамоилфосфатсинтетазной реакции в орнитиновом цикле необходимы
- а) NH_3 , CO_2 , 2АТФ, активная карбамоилфосфатсинтетаза –1
 - б) NH_3 , CO_2 , 2 АТФ, активная карбамоилфосфатсинтетаза –2
 - в) глутамин, CO_2 , 2 АТФ, активная карбамоилфосфатсинтетаза –2
 - г) глутамин, CO_2 , 2 АТФ, активная карбамоилфосфатсинтетаза –1
19. Снижение мочевинообразовательной функции печени связано
- а) с нарушением реакций декарбоксилирования
 - б) со снижением активности ферментов мочевинообразования
 - в) с избыточным потреблением белков в пище
 - г) с большой физической нагрузкой
20. Обезвреживание биогенных аминов происходит путем
- а) микросомального окисления и ацетилирования
 - б) окислительного дезаминирования и ацетилирования
 - в) переаминирования и ацетилирования
 - г) амидирования и ацетилирования
21. Нарушение фильтрационной способности почек характеризуется ретенционной...
- а) гиперуремией и гипераминоацидурией
 - б) гипераминоацидезией и гипокреатинемией
 - в) гипокреатинемией и гиперкреатининурией
 - г) гипокреатининемией и креатинурией
22. Для синтеза креатина необходимы
- а) гликокол, аргинин, метионин
 - б) гликокол, аланин, цистеин
 - в) глутаминовая кислота, аргинин, метионин
 - г) гистидин, аланин, цистеин
23. Повышение аммонийных солей в моче связано с
- а) ацидозом
 - б) алкалозом
 - в) снижением реабсорбции
 - г) повышением фильтрации
24. Лизосомальные протеазы увеличивают в клетке пул эндогенных
- а) аминокислот
 - б) нуклеотидов
 - в) гликозаминогликанов
 - г) глицерина
25. Низкая скорость прямого окислительного дезаминирования аминокислот ФАД-зависимыми ферментами компенсируется
- а) трансаминированием с альфа-кетоглутаратом и прямым дезаминированием глутамата
 - б) трансаминированием с оксалоацетатом и прямым дезаминированием аспартата
 - в) трансаминированием с пируватом и прямым дезаминированием аланина

26. Глутамин является транспортной формой NH_3 , участвующей в распределении азота и доставляющей его от всех клеток к

- а) кишечнику, почкам
- б) головному мозгу, печени
- в) почкам, мышцам
- г) сердечной мышце, головному мозгу

27. Повышение NH_3 в крови связано с недостаточностью

- а) карбамоилфосфатсинтетазы –1
- б) карбамоилфосфатсинтетазы –2
- в) моноаминоксидазы
- г) трансаминазы

28. Накопление биогенных аминов в крови и в тканях происходит при

- а) снижение активности моноаминоксидаз и диаминоксидаз,)
- б) гиповитаминозе B_2
- в) повышение активности трансаминаз
- г) гиповитаминозе B_1 .

29. Ретенционная азотемия возникает при

- а) нарушении фильтрационной способности почек
- б) усиленном синтезе мочевины
- в) нарушении реабсорбции в почечных канальцах
- г) усилении экскреторной способности почек

ОТВЕТЫ:

1б, 2б, 3в, 4а, 5а, 6а, 7 в, 8б, 9б, 10а, 11б, 12а, 13г, 14а, 15а, 16а, 17г, 18а, 19б, 20а, 21а, 22а, 23а. 24а, 25а, 26а, 27а, 28а, 29а.