

The background of the cover is a photograph of the Aurora Borealis (Northern Lights) in shades of green and blue, dancing across a dark, starry sky. Below the sky, a dark, rocky landscape is visible, with some snow patches. The overall scene is serene and majestic.

В. А. Козлов

ПРОТЕИНОГЕННЫЕ
АМИНОКИСЛОТЫ

Чебоксары
2012

В. А. Козлов

*Протеиногенные
аминокислоты*

Чебоксары

2012

УДК 577.112.3
ББК 24.239
К – 592

Козлов, В. А. Протеиногенные аминокислоты : учебное пособие / В. А. Козлов. – Чебоксары : Чуваш. гос. пед. ун-т, 2012. – 139 с.

Печатается по решению ученого совета ФГБОУ ВПО «Чувашский государственный педагогический университет им. И. Я. Яковлева»

Рецензенты:

*доктор химических наук, профессор, заведующей кафедрой химии и биосинтеза ФГБОУ ВПО «Чувашский государственный педагогический университет имени И. Я. Яковлева»
Ю. Н. Митрасов;*

*доктор биологических наук, профессор кафедры биологии и методики преподавания ФГБОУ ВПО «Чувашский государственный педагогический университет имени И. Я. Яковлева»
Л. Н. Воронов;*

*доктор химических наук, профессор, заведующей кафедрой общей, неорганической и аналитической химии ФГБОУ ВПО «Чувашский государственный университет имени И. Н. Ульянова»
А. Н. Лыщиков*

В учебном пособии в структурированной форме изложены вопросы истории, химии, биохимии и клинического применения заменимых аминокислот. Пособие предназначено для студентов биологических и медицинских специальностей, практикующих врачей.

© Козлов В. А., 2012
© ФГБОУ ВПО «Чувашский государственный педагогический университет им. И. Я. Яковлева», 2012

ВВЕДЕНИЕ

Почему возникла необходимость создания этой книги? Как ни странно, в отечественной литературе нет ни одного учебного издания, посвященного исключительно свободным протеиногенным аминокислотам. Это создает значительное неудобство при изучении многих разделов биологии, биохимии, фармакологии и фармакотерапии, поскольку сведения об аминокислотах, изложенные в многочисленных специализированных монографиях и учебных пособиях, эклектичны, что не позволяет сформировать цельного представления о биологической роли протеиногенных аминокислот.

Представление, что протеиногенные аминокислоты являются всего лишь мономерами белка, приводит к формированию ложного убеждения, что все они одинаковы и не обладают никакой функциональной уникальностью, связанной с их элементарным и трехмерным строением. Такое представление явно не соответствует действительности и тому в настоящее время появляется все больше доказательств, остающихся, однако, за пределами учебной программы. Поэтому протеиногенные L, α -аминокислоты интересны сами по себе, вне всякой связи с их мономерной функцией. Напротив, изучение физико-химических и биохимических свойств отдельных протеиногенных аминокислот позволяет понять их роль, как в формировании современного белкового мира, так и в формировании функционально-активной структуры белка.

История обнаружения аминокислот тесно связана с историей изучения белков. В 1728 г. итальянский ученый Якопо Бартоломео Беккари получил из пшеничной муки первый препарат белкового вещества – клейковину. В результате сухой перегонки клейковины был установлен щелочной характер продуктов перегонки, итоги своей работы Беккари опубликовал в 1745 г. Это была первая статья о белке. Из работ Беккари следовало, что природа веществ растительного и животного царств одинакова.

В 1810 г. Ж. Гей-Люссак и Л. Тенар впервые определили элементный состав белковых веществ. А в 1833 г. Ж. Гей-Люссак доказал, что в белках обязательно присутствует азот и что его содержание в различных белках приблизительно одинаково. Первое аминокислотное производное – амид аспарагина – было открыто в 1806 г., а первая аминокислота – цистеин – в 1810 г. Впервые аминокислоты в составе белков были обнаружены в 1820 г. французским химиком А. Браконно.

Заменимые аминокислоты интересны тем, что некоторые из этих «простых» легких аминокислот обнаруживаются в метеоритах¹ (*глицин, аланин, валин, лейцин, изолейцин, пролин, аспарагиновая кислота, глутаминовая кислота* – курсивом выделены заменимые аминокислоты) и даже в открытом космосе, то есть, они образуются абиогенно, а длительность их существования, вероятно, сопоставима с возрастом Вселенной². Большинство из них синтезируется абиогенно в опытах, подобных поставленным Стенли Л. Миллером³ в 1953 г. С тех пор эти аминокислоты (*лейцин, изолейцин, валин, пролин, треонин, аланин, глицин, серин, глутаминовая кислота, аспарагиновая кислота*) носят название «Миллеровские» аминокислоты. Интересно, что эти же аминокислоты были обнаружены в метеоритах. Следовательно, постоянно образующиеся во Вселенной заменимые аминокислоты могут быть основой формирования жизни как на Земле, так и на других подходящих для этого планетах.

Недавно список из двадцати кодируемых протеиногенных аминокислот был пополнен двумя не кодируемыми аминокислотами – оксипролин и селенцистеин. Эти две аминокисло-

¹ В двух хондритах, упавших в 1950 г. в Мюррее (США) и 1969 г. в районе Мерчисона (Австралия).

² Возможно, что органические вещества, обнаруживаемые в вакууме и метеоритном веществе, образовались еще в те времена, когда протозвезды, закончив синтез всех известных элементов, прекратили свое существование, сформировав известную на часть Вселенной.

³ Stanley L.M. A Production of Amino Acids Under Possible Primitive Earth Conditions / L.M. Stanley // *Science*. 1953. V. 117. P. 528; Stanley L.M. The origins of life on the earth / L.M. Stanley, E.O. Leslie. – Englewood Cliffs, NJ, Prentice-Hall, 1974.

ты включаются в структуру белка именно как оксипролин и селеноцистеин, а не в результате того, что пролин и цистеин подвергаются посттрансляционной модификации, как это считали ранее. Обнаружение этой находки позволяет предположить, что на пребиотической стадии формирования жизни пептиды могли образовываться сами по себе – без участия РНК и ДНК. Лишь позже, когда РНК каким-то образом сформировали механизм своей защиты с помощью белка и самокопирования, понадобился способ хранения «удачной» информации о себе и защитном белке (белках) на матрице ДНК, как более консервативной к химическим изменениям структуре, чем РНК. На вопрос, был ли этот процесс случайным или направленным, следует дать ответ, что случая здесь не было. Следует признать, что процесс направлен, но направленность эта заложена трехмерным пространственным строением и физико-химическими свойствами вещества. То, что мы не понимаем, как трехмерная структура молекул направляет вектор химических событий в сторону самозарождения жизни на основе РНК, ДНК и белка, не является оправданием порождения креационистских теорий, требующих прямого участия Творца в создании жизни. Если аминокислоты рассматривать как биологически активные вещества, то список биологически значимых аминокислот, по крайней мере, для человека, становится значительно более двадцати-двадцати двух протеиногенных. Но нельзя объять необъятное, пусть даже и перечислимое. Поэтому, не имея возможности описать все на настоящее время известные человечеству аминокислоты, предлагаю изложение о двадцати основных и еще нескольких, показавшихся мне наиболее интересными.

Еще одной причиной, побудившей меня к написанию данного пособия, является широко распространенное, особенно в интернете, заблуждение, что D-изомеры протеиногенных аминокислот либо биологически инертны, либо высокотоксичны. Между тем накоплено достаточно сведений, не включаемых в традиционные учебные пособия, свидетельствующих, что, по крайней мере, часть таких изомеров и не токсична и не инертна, а напротив, активно участвует в физиологических регуляторных процессах и является нормальными метаболически необходимыми веществами, а вот нарушение их образования запускает ряд патологических процессов.

Поскольку данная книга, с одной стороны, не претендует заменить собой основные учебные пособия по биохимии, а с другой – содержит термины и понятия, которые могут быть недоступны неподготовленному читателю без изучения соответствующих разделов биохимии, изложение предварено перечнем терминов, содержание которых не раскрывается в основном содержании книги с целью сохранения целостности изложения.

ПЕРЕЧЕНЬ ТЕРМИНОВ

Апоптоз – (от греч. *απόπτωσης* – опадание листьев) – программируемая клеточная смерть, регулируемый процесс самоликвидации на клеточном уровне, в результате которого клетка фрагментируется на отдельные апоптотические тельца, ограниченные плазматической мембраной. Фрагменты погибшей клетки обычно очень быстро фагоцитируются макрофагами либо соседними клетками.

Модификация белка посттрансляционная – комплекс био- и парабиохимических реакций осуществляющихся после полного синтеза белка и заключающийся в присоединении дополнительных функциональных, либо дисфункциональных, радикалов к аминокислотным остаткам, а также к N-, либо C-концу.

Молекулярный вес – молекулярная масса (менее правильный термин: молекулярный вес) – масса молекулы, выраженная в атомных единицах массы. Численно равна молярной массе.

Молярное вращение раствора – отношение угла, на который поворачивается плоскость поляризации оптического излучения определенной длины волны при прохождении им пути единичной длины в растворе вещества, к молярности раствора.

Оптическое вращение – величина удельного вращения $[\alpha]_{\lambda}^t$, численно равная вращению (в градусах) в растворе с концентрацией 1 г/мл при длине оптического пути 1 дм (10 см), длине волны λ , и температуре t . Необходимо указывать концентрацию раствора (г/100 мл) и растворитель.

Остатки аминокислотные – после образования пептидной связи часть молекулы аминокислоты, одинаковая у всех протеиногенных аминокислот становится мономерной (повторяемой) частью белка: —NH—CHR—CO— . Радикал при α -углеродном атоме, являющийся характеристической частью аминокислоты, придающий белку характер полимера нерегулярного строения, принято называть *аминокислотным остатком*.

Протоонкоген (-ы) – нормальные клеточные гены, обладающие высокой эволюционной консервативностью, образующие позитивную систему контроля роста, деления и дифференцировки клеток. Взаимодействие некоторых вирусов с протоонкогенами изменяет их функциональную активность, что направляет развитие популяции делящихся предшественников функционально зрелых клеток по пути канцерогенеза.

Точная масса – сумма относительных атомных масс.

pI – изоэлектрическая точка характеристика состояния раствора амфотерного электролита, каковыми являются аминокислоты, способного присоединять или отщеплять протоны, превращаясь либо в положительно, либо в отрицательно заряженные ионы, при котором суммарный электрический заряд молекулы равен нулю. В изоэлектрической точке амфолит не перемещается в электрическом поле. Соответствует pH раствора, при котором аминокислота существует в виде цвиттер-иона, то есть молекулы, имеющей одновременно положительно заряженную аминную группу и отрицательно заряженную карбоксильную. Значение pH в изоэлектрической точке определяется величинами констант диссоциации кислотной и основной функций. Для одноосновных аминокислот: $pI = 0,5(pK_1 + pK_2)$. В изоэлектрической точке растворимость аминокислот минимальна.

pK_a – константа диссоциации. Для одноосновных аминокислот указывают две константы диссоциации – для аминной группы и карбоксильной группы. Для двуосновных аминокислот дополнительно указывают pK_a амидного азота, либо второй карбоксильной группы.

Рецептор ГАМК – рецептор γ -аминомасляной кислоты, регулирующей процессы торможения в головном мозге, известны три типа – ионотропные ГАМК_A- и ГАМК_C-рецепторы и метаботропные ГАМК_B-рецепторы;

NMDA – ионотропный рецептор глутамата (регулирует процессы возбуждения в головном мозге), селективно связывающий N-метил-D-аспартат.

Цистрон – участок генетического материала, отвечающий за единичную функцию. Термин предложен американским генетиком С. Бензером в 1957 г. наряду с терминами «рекон»

(единица рекомбинации) и «мутон» (единица мутации). Для эукариот понятия «ген» и «цистрон» в настоящее время являются синонимами.

Стэкинг взаимодействие, или ароматическое взаимодействие, или π - π взаимодействие – нековалентное взаимодействие между органическими соединениями, содержащими плоские ароматические радикалы, образуются в результате межмолекулярного перекрывания р-орбиталей в π -сопряженных системах, что их усиливает, поскольку число π -электронов возрастает. В супрамолекулярной химии под термином «стэкинг» понимают расположение ароматических молекул, напоминающее стопку монет и поддерживаемое ароматическими взаимодействиями. Стэкинг является частным случаем дисперсионного (лондоновского) взаимодействия. Лондоновские взаимодействия – слабые взаимодействия из группы вандерваальсовых взаимодействий, возникающие между двумя наведенными диполями. Они проявляются на очень коротких расстояниях. В неполярной молекуле в отсутствие внешнего поля электроны не могут быть неподвижными, поэтому дипольный момент равен нулю только в среднем. Диполи осциллируют, индуцируя друг друга, в результате чего между ними возникают силы притяжения. Энергия такого взаимодействия равна:

$$U = -\frac{3}{4} \hbar \omega_0 \frac{a^2}{r^6}$$

где

\hbar – постоянная Планка, ω_0 – частота первоначального колебания осцилляторов, r – расстояние между осцилляторами, a – поляризуемость осциллятора

Список сокращений аминокислот

В целях облегчения записи пептидов и белков был принят трех- и однобуквенный способы сокращенной записи названий аминокислот, который приведен ниже.

Аминокислота	Сокращение		
	русское	английское	однобуквенный код
Глицин	Гли	Gly	G
Аланин	Ала	Ala	A
Валин	Вал	Val	V
Лейцин	Лей	Leu	L
Изолейцин	Иле	Ile	I
Пролин	Про	Pro	P
Фенилаланин	Фен	Phe	F
Тирозин	Тир	Tyr	Y
Триптофан	Трп	Trp	W
Серин	Сер	Ser	S
Треонин	Тре	Thr	T
Аспарагиновая кислота	Асп	Asp	D
Глутаминовая кислота	Глу	Glu	E
Аспарагин	Асн	Asn	N
Глутамин	Глн	Gln	Q
Цистеин	Цис	Cys	C
Метионин	Мет	Met	M
Гистидин	Гис	His	H
Лизин	Лиз	Lys	K
Аргинин	Арг	Arg	R
Пирролизин	Пил	Pyl	O

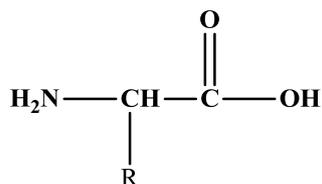
ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОТЕИНОГЕННЫХ АМИНОКИСЛОТ

*... все биохимические и биофизические исследования
ведут прямо в прошлое, к общему вопросу о происхождении.
Дж. Бернал (J.D. Bernal)*

*Эта штука (жизнь) была выдумана и нагата Господом Богом,
но затем он занялся другими делами и оставил все остальное на самотек.
Н. В. Тимосфеев-Ресовский
«Частное сообщение»*

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОТЕИНОГЕННЫХ АМИНОКИСЛОТ

Термин аминокислота происходит от греческого ἀμμωνιακόν (ammoniakon) – смолистая камедь. В английском языке используется термин – amino acid. Общая структура L,α-аминокислот выглядит так:



Жирным шрифтом выделена часть молекулы, общая для всех протеиногенных аминокислот, R – радикал, являющийся индивидуальной частью аминокислот и обеспечивающий различие их химических и функциональных свойств, поэтому назовем его характеристическим. Как следует из структуры, α-углеродный атом соединен с тремя разными радикалами: аминным, карбонильным и характеристическим, по этой причине все протеиногенные аминокислоты – кроме глицина – могут иметь от одного до четырех стереоизомеров. Расщепление рацематов аминокислот на оптические антиподы производят затравочной кристаллизацией их солей с арилсульфо кислотами или кристаллизацией диастереомерных солей ацильных производных аминокислот с оптически активными основаниями или солей эфиров аминокислот с оптически активными кислотами.

Аминокислотный фонд клетки. В клетке, плазме крови и других жидких средах организма находятся свободные аминокислоты, составляющие аминокислотный фонд, за счет которого происходит синтез новых белков. Этот фонд пополняется аминокислотами, постоянно поступающими в клетку вследствие расщепления белков пищи пищеварительными ферментами или собственных запасных белков. Фонд свободных аминокислот организма составляет около 35 г. Содержание свободных аминокислот в крови в среднем равно 35-65 мг/дл. Однако аминокислотный фонд клетки и организма в целом необходим не только для поддержания синтеза белка. Свободные аминокислоты являются биологически активными веществами, играющими самостоятельную роль, не связанную с участием в синтезе белка. Биологические функции свободных аминокислот и их производных показаны на схеме 1. Как следует из анализа схемы 1, аминокислоты – незаменимые факторы метаболизма и регуляции физиологических функций, дефицит которых неминуемо приведет к значительным нарушениям жизнедеятельности. В связи с чем, можно сделать вывод, что спектр аминокислот крови – основной критерий, определяющий метаболическое благополучие организма. Основным источником пополнения фонда аминокислот и обеспечения равновесия процессов синтеза и распада белка в организме служат пищевые белки, дополнительным – апоптозирующие клетки самого организма. Распад белков, протеолиз, осуществляется в процессе пищеварения и в печени. Высвободившиеся в результате протеолиза аминокислоты, в основном, метаболизируются в печени, но «алкильные» (разветвленные) аминокислоты (валин, лейцин и изолейцин) преимущественно усваиваются скелетными мышцами, тогда как «ацильные» (аспартат, аспарагинат, глутамат и глутамин) – слизистой оболочкой кишечника. Например, метаболизм аминокислот после од-

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОТЕИНОГЕННЫХ АМИНОКИСЛОТ

ного дня голодания, при условии, что было потреблено 1000 мМ аминокислот (эквивалентно содержанию в 530 г нежирного сырого мяса) будет выглядеть, как показано на Схеме 2.

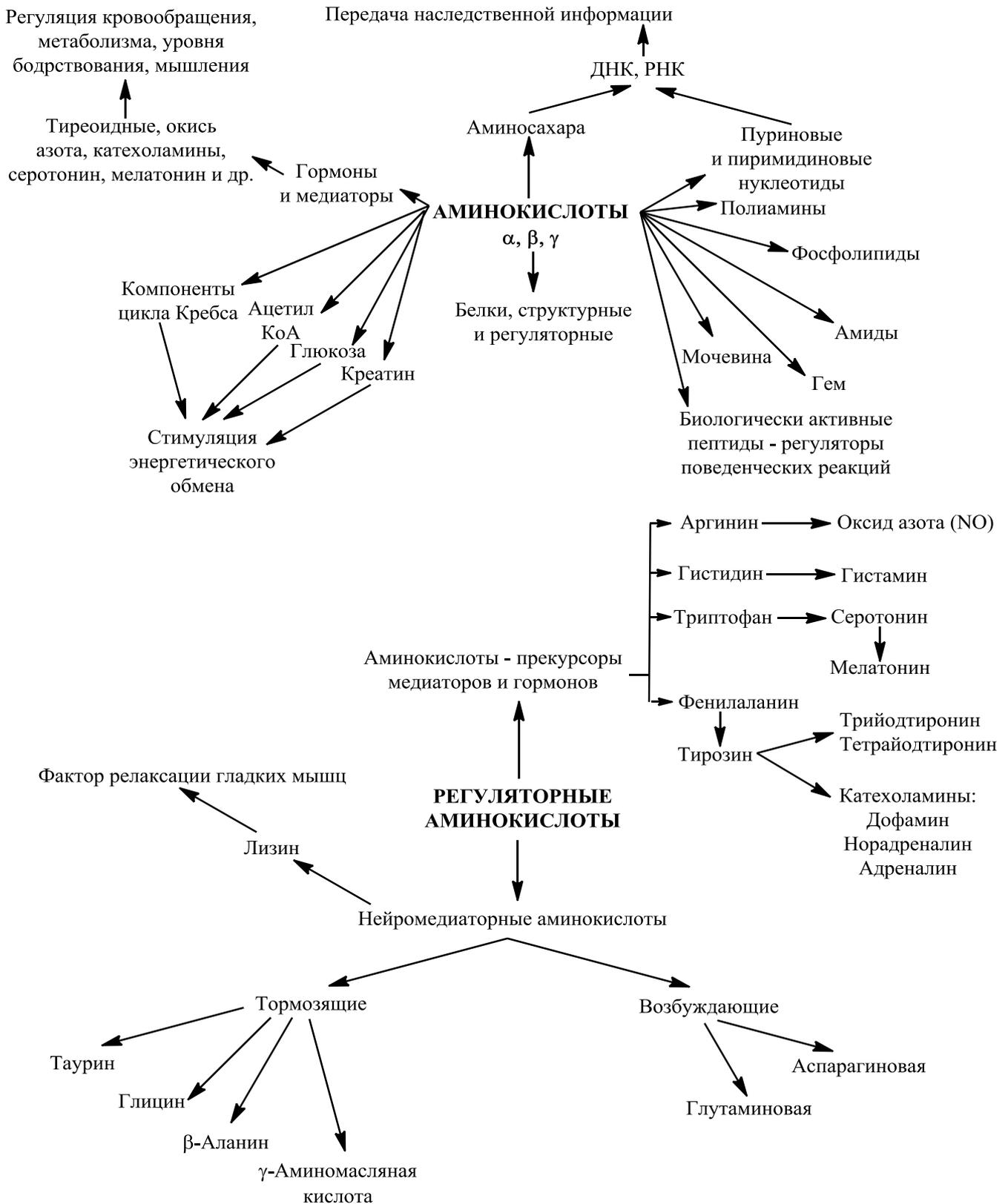
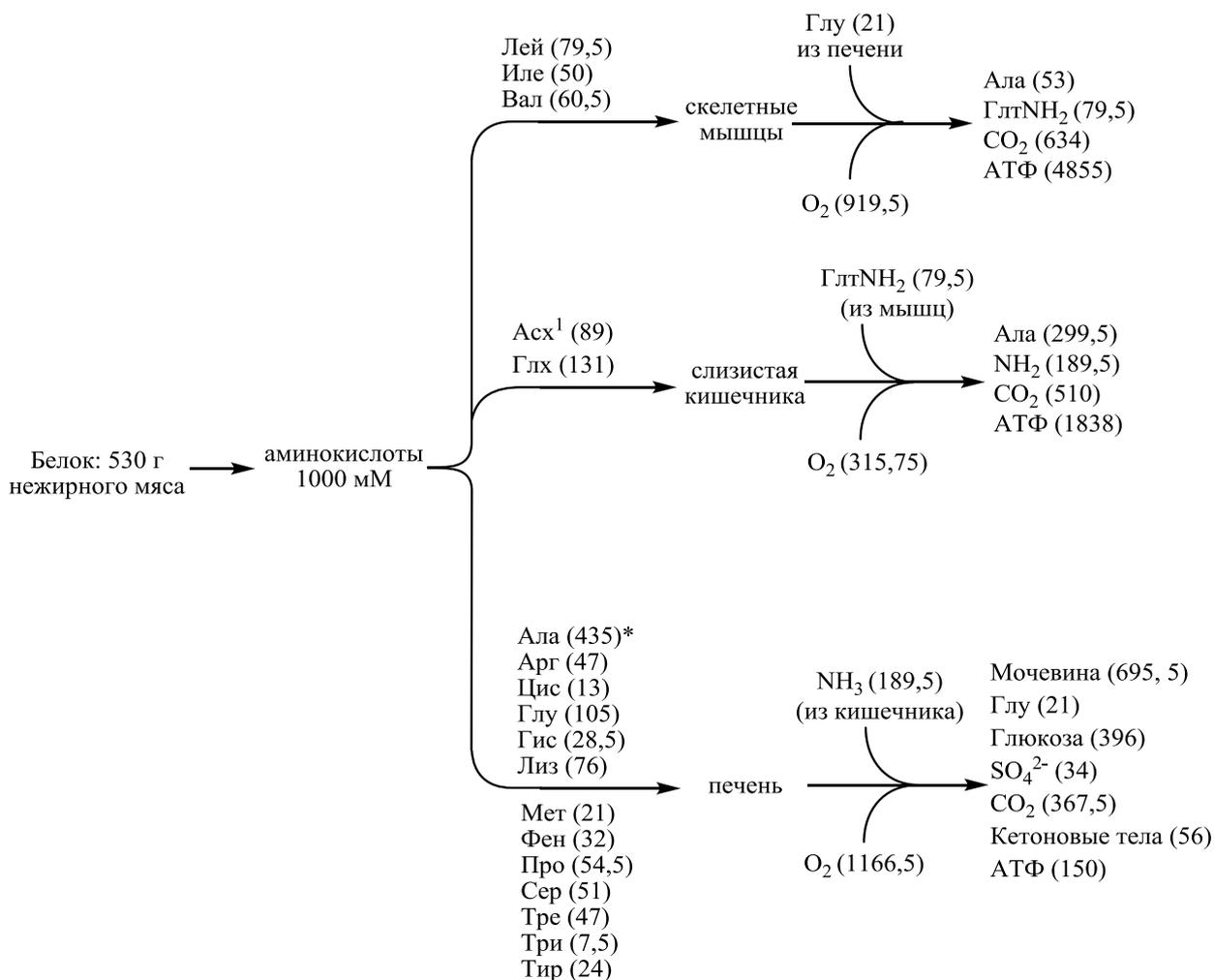


Схема 1. Биологические функции аминокислот
(по А.П. Хохлову и А.Н. Доценко, 2003, с дополнениями автора)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОТЕИНОГЕННЫХ АМИНОКИСЛОТ

В дальнейшем эти аминокислоты могут быть использованы как для построения белков, так и полностью разрушены в результате дезаминирования, либо декарбоксилирования с получением энергии в виде АТФ или ее эквивалентов (на Схеме 2 в скобках показано количество образующейся аминокислоты в мМ, суммарный энергетический выход промежуточных этапов катаболизма аминокислот и полного окисления их конечных метаболитов до CO_2 и H_2O показан в скобках рядом с АТФ), либо захватываются нейронами или гормонально-активными клетками и участвуют в медиаторной или гормональной регуляции клеточных функций (Схема 1).



* 82,5% из белка, имеющего происхождение из кишечника и мышц

¹ Асх, Глх — либо кислота, либо амид аспартата или глутамата

Схема 2. Метаболизм аминокислот через один день голодания
(расчет основан на идеализированных вычислениях распределения аминокислот)
(По R.W. McGilvery, Биохимия: Функциональный подход, 1979)

Аминокислоты, как и белки, не накапливаются в тканях, и у взрослого человека при нормальной обеспеченности пищевым белком концентрация аминокислот в крови поддерживается на стабильном уровне. Постоянство концентрации аминокислот в крови достигается многими процессами: превращением в другие биологически активные вещества, полной деградацией с образованием CO_2 и H_2O , синтезом *de novo*, желудочно-кишечной рециркуляцией. Образовавшиеся аминокислоты служат субстратом для синтеза многих других веществ (Схема 3). Образование веществ, показанных на Схеме 3, осуществляется в результате дегра-

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОТЕИНОГЕННЫХ АМИНОКИСЛОТ

дации аминокислот. Существует всего два основных пути деградации аминокислот: дезаминирование и декарбоксилирование. В биоте в целом (то есть у людей и других организмов, в том числе одноклеточных) доказано шесть способов дезаминирования аминокислот: восстановительное – с образованием карбоновых кислот, гидролитическое с образованием карбоновых оксикислот, внутримолекулярное – с образованием ненасыщенных карбоновых кислот и окислительное – с образованием кетокислот, а также трансаминирование, протекающее в две стадии и трансдезаминирование (Рис. 1). Дальнейшая деградация аминокислот через дезаминирование с последующим распадом углеродного скелета показана на Схеме 4. Как следует из Схемы 4, конечным путем метаболизма кодируемых аминокислот является цикл лимонной кислоты, в который аминокислоты входят через превращение в метаболиты цикла. При этом наблюдается группирование аминокислот в «семейства». На этой основе выделяют семейства глицина, пировиноградной кислоты, ацетил-СоА, глутамата, сукцинил-СоА, фумарата и оксалоацетата. Восемнадцать из двадцати стандартных аминокислот (кроме лейцина и лизина) метаболизируются в один из пяти метаболитов: 2-оксоглутарат, сукцинил-КоА, фумарат, оксалоацетат и пируват, служащих предшественниками в процессе глюконеогенеза. Поэтому эти аминокислоты называют глюкогенными.



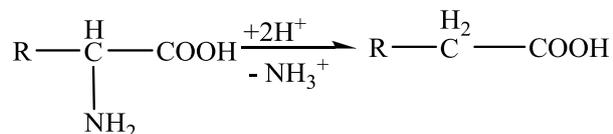
Схема 3. Пути использования аминокислот.

Ацетоацетат и ацетил-КоА не могут включаться в глюконеогенез в организме животных и используются для синтеза кетонных тел, поэтому лейцин и лизин называются кетогенными аминокислотами. Фенилаланин, тирозин, триптофан и изолейцин поставляют продукты деградации, являющиеся и глюкогенами и кетогенами. В результате декарбоксилирования образуются медиаторные аминокислоты. При декарбоксилировании глутамата образуется тормозной медиатор – γ -аминомасляная кислота, гистидина – тканевой медиатор гистамин, тирозина – серотонин. В результате последовательного гидроксирования фенилаланина в 3-м и 4-м положениях с последующим декарбоксилированием образуется медиатор дофамин,

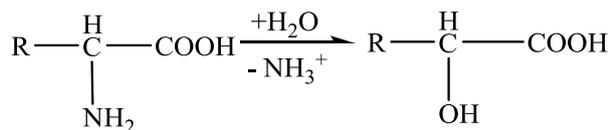
ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОТЕИНОГЕННЫХ АМИНОКИСЛОТ

который в свою очередь служит источником образования медиаторов норадреналина и адреналина.

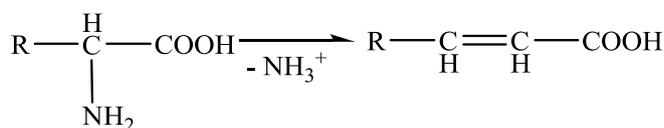
1. Восстановительное дезаминирование



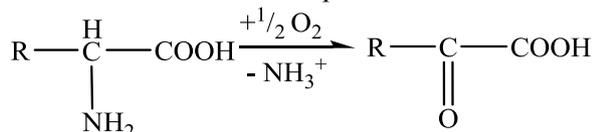
2. Гидролитическое дезаминирование



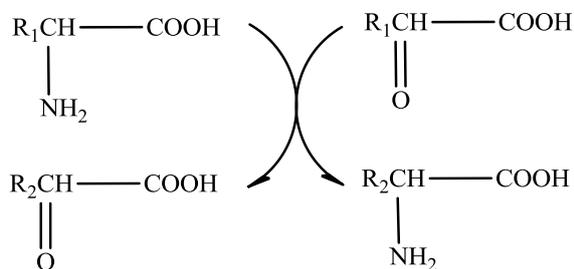
3. Внутримолекулярное дезаминирование



4. Окислительное дезаминирование



5. Трансаминирование



6. Трансдезаминирование

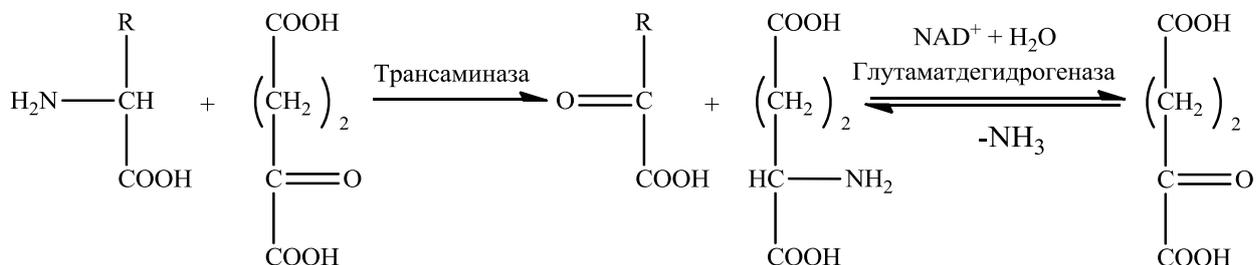


Рис. 1. Способы дезаминирования аминокислот



КРЕБС Ханс Адольф
25 VIII 1900 – 22 XI 1981

Нобелевская премия по физиологии и медицине, 1953 г., совместно с Фрицем Липманом.

В 1932 г. обнаружил, что орнитин, добавленный к срезам печени, ускоряет синтез мочевины, сам при этом не расходуется, но превращается в цитруллин, который преобразуется в аргинин. Аргинин расщепляется до мочевины и орнитина, и весь цикл повторяется сначала. Таким образом, он впервые разработал концепцию циклических процессов в биохимии, что послужило основой понимания всех биохимических процессов.

В 1937 г., изучая обмен углеводов, Кребс описал цикл лимонной кислоты, или цикл трикарбоновых кислот, названный впоследствии его именем. Цикл Кребса объясняет сопряжение двух одновременно происходящих процессов: реакции распада, высвобождающих энергию, с синтетическими процессами, расходующими энергию».

В Нобелевской лекции значение лимоннокислого цикла Кребс пояснил следующим образом: «Наличие одного и того же механизма образования энергии у всех живых существ позволяет сделать ... два вывода. Во-первых, этот механизм возник на очень ранних этапах эволюции, и, во-вторых, жизнь в ее настоящем виде зародилась лишь однажды».

Биосинтез заменимых аминокислот показан на Схеме 5, из схемы следует, что в организме человека могут быть синтезированы только те аминокислоты, для которых образуются соответствующие кетокислоты. Таким образом, фактором, лимитирующим возможность образования аминокислот, является возможность синтеза соответствующих кетокислот. По-

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОТЕИНОГЕННЫХ АМИНОКИСЛОТ

скольку далеко не все кетокислоты могут быть синтезированы, существует зависимость организма от пищевого поступления не синтезируемых аминокислот. Для биосинтеза аминокислот необходимо наличие соответствующих кетокислот, источником которых являются гликолиз, пентозофосфатный путь и лимоннокислый цикл. Очевидно, что возможность синтеза аминокислот зависит от поступления в организм углеводов и, в меньшей степени, липидов, поскольку оба класса веществ служат основой образования углеродных остовов синтезируемых кетокислот.

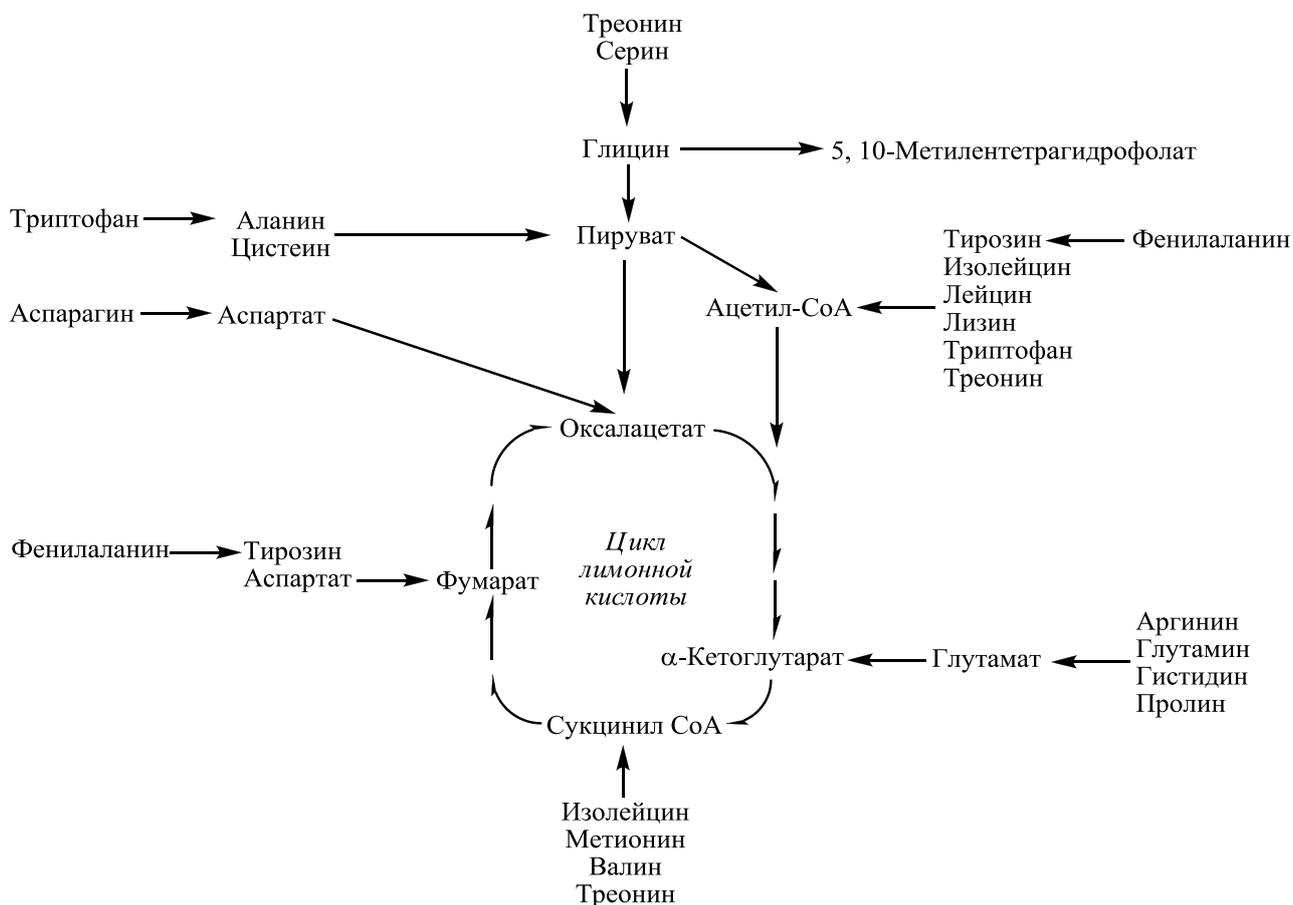


Схема 4. Пути деградации аминокислот

Велосипед Кребса. Показанные на Схеме 4 пути катаболизма аминокислот не являются единственно возможными. Например, в процессе распада аргинино-янтарной кислоты образуется фумаровая кислота, синтез которой в свою очередь требует наличия аминокислоты аспартата (Схема б). Образовавшаяся из предшественника аспартата фумаровая кислота далее вступает в цикл лимонной кислоты и под действием двух ферментов этого цикла: фумаратгидратазы и малатдегидрогеназы – превращается в оксалоацетат, который при участии специфической трансминазы вновь превращается в аспарат, т.е. получается своеобразный аспарат-аргининоянтарный шунт цикла лимонной кислоты, соединенный с циклом образования мочевины.

Таким образом, при помощи этого необычного сцепленного механизма происходит переплетение реакций обоих циклов (образования мочевины и ди- и трикарбоновых кислот). Эта связь была впервые показана Хансом Кребсом, поскольку схема, показывающая взаимосвязь этих путей метаболизма оказалась похожей на велосипед, ее и назвали – «велосипед Кребса». Велосипед Кребса это еще один механизм поддержания постоянства концентрации аминокислот в крови.

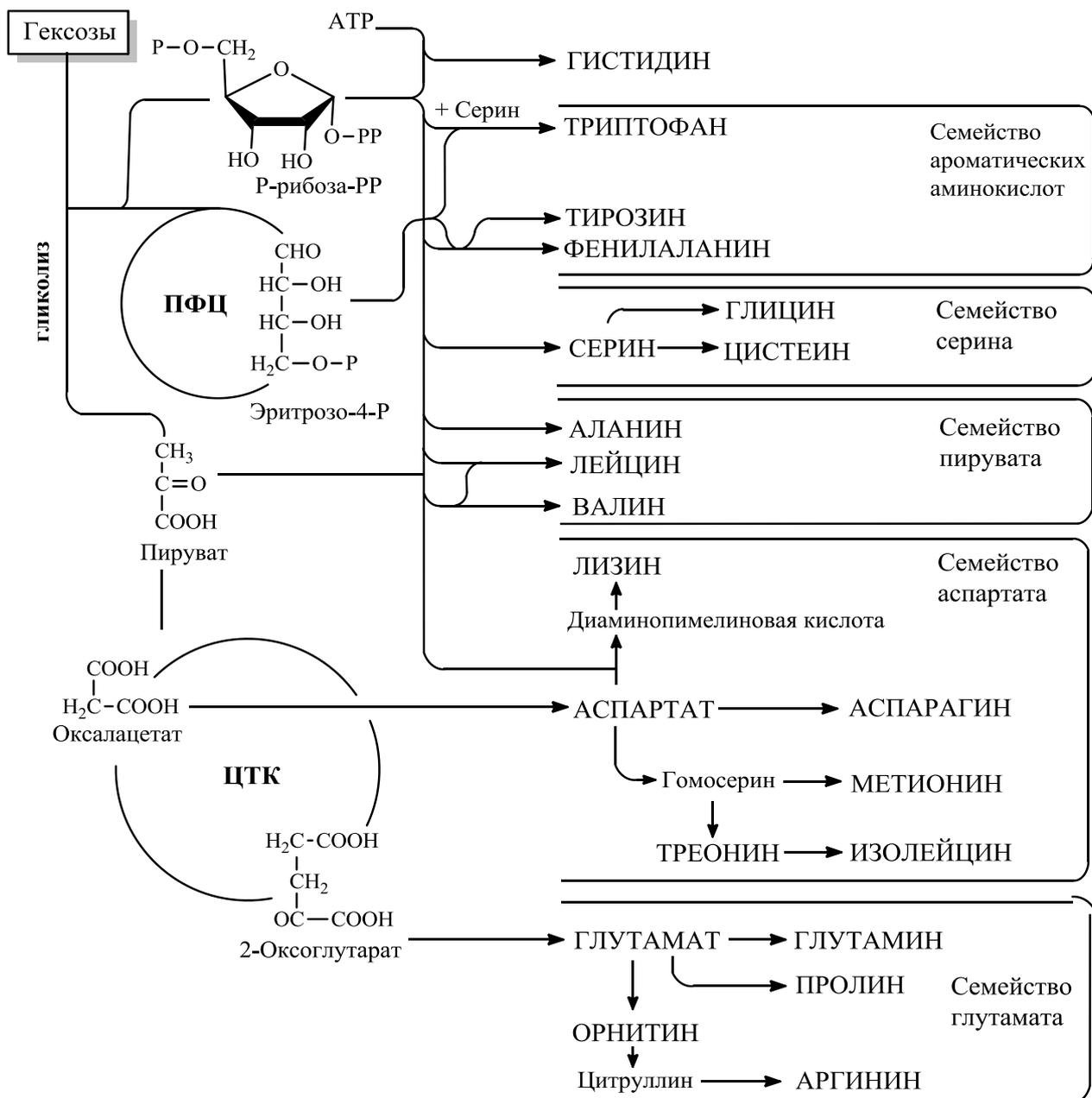


Схема 5. Биосинтез аминокислот во взаимосвязи с гликолизом, пентозофосфатным циклом (ПФЦ) и циклом лимонной кислоты (ЦТК) (По Chorton, Moran, Oche, Scrimgeour, 1996)

Вместе с другими веществами аминокислоты участвуют в механизме желудочно-кишечной циркуляции, обеспечивающем поддержание постоянства внутренней среды организма наряду с другими механизмами. Это явление заключается в том, что для обеспечения постоянства состава содержимого двенадцатиперстной кишки, вещества, поступившие с пищей в недостатке, выделяются из кровеносных сосудов желудка в его просвет, возможно, путем активного транспорта. Поступив в просвет кишечника, эти аминокислоты всасываются и вновь поступают в общий кровоток. Этот механизм поддерживает постоянство аминокислотного пула организма даже в условиях длительного голодания. Механизм метаболической регуляции постоянства аминокислотного фонда организма был раскрыт Иваном Петровичем Разенковым (1888-1954) и сформулирован как закон постоянства химического состава химуса.

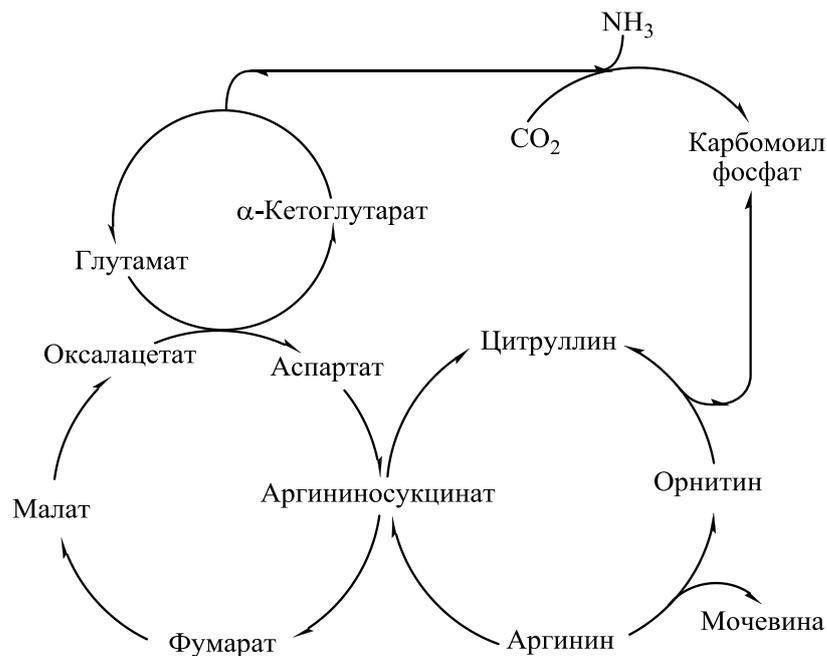


Схема 6. Связь между орнитиновым циклом, циклом трикарбоновых кислот и трансаминазным циклом – велосипед Кребса (По R. Paselk, 2009)

Разенков И.П. и сотр. обнаружили, что при голодании у подопытных животных периодически в желудке появляется сок необычного состава:

- 1) понижено содержание кислот, вплоть до полного исчезновения;
- 2) большое содержание азотистых веществ:
 - а) белки (альбумины и глобулины крови), выделяемые в результате *транссудации*,
 - б) гликопротеины и прочие неферментные белки,
 - в) ферменты и фрагменты проферментов, образующиеся при их активировании,
 - г) белки слизи,
 - в) белки эпителиальных клеток, отторгнутые слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта.

Белки, поступая в полость пищеварительного тракта в количестве около 50 г в сутки (что соответствует нижней границе нормы потребления белка в пищевых рационах), подвергаются протеолизу и далее всасываются, как обычные компоненты внешнего питания, длительное время поддерживая аминокислотный фонд на уровне, обеспечивающем физиологическую стабильность метаболизма.

Кроме метаболической, существует гормональная регуляция метаболизма аминокислот. Инсулин и соматомедин вызывают активный транспорт аминокислот через клеточные мембраны. При этом инсулин ингибирует глюконеогенез и стимулирует синтез белка. Глюкокортикоиды увеличивают глюконеогенез, что вызывает отрицательный азотистый баланс. Индуцированное приемом пищи, высвобождение инсулина стимулирует поглощение тканями аминокислот и последующий синтез белка. Не смотря на всю важность метаболических процессов поддержания постоянства внутренней среды организма, тем не менее, основными механизмами поддержания гомеостаза аминокислот являются регуляторные, а не метаболические, находящиеся под контролем регуляторных механизмов (См. Схема 11 на стр.). Лабораторный контроль содержания в крови пяти аминокислот – изолейцина, лейцина, валина, тирозина и фенилаланина – может иметь прогностическое значение. Так при наблюдении 2422 добровольцев в течение 12 лет, у 201-го впоследствии развился сахарный диабет тип 2 (СД 2). При этом у наблюдаемых с максимальной концентрацией в крови хотя бы трёх из перечисленных пяти аминокислот риск СД 2 был в пять раз выше, чем у других испытуемых. Высокие концентрации этих аминокислот наблюдались задолго до развития сахарного диабета.

КЛАССИФИКАЦИИ АМИНОКИСЛОТ

Одним из парадоксов протеиногенных аминокислот является то обстоятельство, что эти химические вещества, имея единую основу – часть молекулы, представляющую мономерную основу белка, за счет второй части молекулы – характеристического радикала – приобретают столь разные химические свойства, что единая классификация этих веществ невозможна. В связи с чем, было создано несколько классификаций протеиногенных аминокислот, каждая из которых отражает какое-то одно химическое свойство. Тем не менее, все эти классификации имеют важное практическое значение, в связи с чем, для практических нужд необходимо знать и использовать все разработанные классификации аминокислот.

Классификации, основанные на химических свойствах аминокислот. В соответствии со своими химическими и биологическими свойствами аминокислоты могут быть проклассифицированы по полярности радикалов, функциональной роли, способности организма человека синтезировать их из предшественников и даже по происхождению. Согласно химическому строению, стандартные аминокислоты могут быть разделены на следующие группы:

*Алифатические*⁴:

- ✓ моноаминомонокарбоновые: аланин, валин, глицин, изолейцин, лейцин;
- ✓ оксимоноаминокрбоновые: серин, треонин;
- ✓ моноаминодикарбоновые: аспарагиновая кислота, глутаминовая кислота (за счёт второй карбоксильной группы в растворе имеют отрицательный заряд);

Амиды

- ✓ моноаминодикарбоновые: аспарагин, глутамин;
- ✓ диаминомонокрбоновые: аргинин, гистидин, лизин;

*Серосодержащие*⁵: цистеин, метионин;

*Селеносодержащие*⁶: селеноцистеин, (*селенометионин*);

Ароматические: фенилаланин, тирозин;

Гетероциклические: триптофан, гистидин, пролин и пирролизин⁷ (также входят в группу аминокислот);

Иминокислоты: пролин и пирролизин (также входят в группу гетероциклических).

В зависимости от свойств их радикалов стандартные аминокислоты разделяют на:

- ❖ *неполярные*: аланин, валин, изолейцин, лейцин, метионин, пролин, триптофан, фенилаланин;
- ❖ *полярные*:
 - незаряженные (заряды скомпенсированы) при pH=7: аспарагин, глутамин, серин, тирозин, треонин, цистеин;
 - заряженные при pH=7 *отрицательно*: аспарагиновая кислота, глутаминовая кислота;
 - заряженные при pH=7 *положительно*: аргинин, гистидин, лизин.

⁴ Алифатические аминокислотные остатки (См. словарь терминов) в белке, как правило, погружены внутрь, вступают между собой в гидрофобное взаимодействие и образуют гидрофобное ядро белкового домена, гидрофильные аминокислотные радикалы при этом оказываются снаружи и участвуют в образовании каких-либо активных функциональных групп – участков связывания лигандов (субстратные участки и рецепторы), простетических групп, каталитических и аллостерических центров ферментов и т.п.

⁵ Серосодержащие аминокислоты образуют дисульфидные связи R₁—S—S—R₂ как между разными белками, так и между отдельными участками одного и того же белка, что необходимо как для образования третичной и четвертичной структуры белков, так и поддержания постоянства pH среды и иммунного ответа.

⁶ Не смотря на полностью доказанное включение селеноцистеина в белок на этапе трансляции как самостоятельной аминокислоты, в известные мне классификации эта аминокислота не включена. Селеноцистеин – неканоническая, не кодируемая 21-я аминокислота, включающаяся в белок с помощью стоп-кодона. Селенометионин, предположительно, образуется в результате посттрансляционной модификации белка (См. словарь терминов).

⁷ Пирролизин – аминокислота, встречающаяся только у метаногенных архей (считаются самым древними бактериями, синтезируют метан). У архей пирролизин является кодируемой аминокислотой, входит в состав некоторых ферментов метаболизма метана.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОТЕИНОГЕННЫХ АМИНОКИСЛОТ

В отдельную группу целесообразно выделять *разветвленные* аминокислоты: валин, изолейцин, лейцин, – проявляющие ряд биологических свойств, присущих только им. Целесообразность такого деления состоит, например, в том, что только разветвленные аминокислоты профилактируют печеночную энцефалопатию. А также *гидрофобные* – аланин, валин, лейцин, изолейцин, метионин, фенилаланин, тирозин, триптофан, образующие гидрофобные зоны в белках, и *гидрофильные* аминокислоты – лизин, аргинин, гистидин, аспартат, аспарагин, глутамат, глутамин, серин и треонин, создающие гидрофильные зоны.

Попытка расположить протеиногенные аминокислоты по нарастанию их молекулярной массы показана в табл. 2⁸, здесь же приведены молекулярные массы аминокислот и число углеродных атомов. При таком размещении кодируемых аминокислот на первый взгляд никаких закономерностей не прослеживается. Но, если нарастание массы выразить графически, отчетливо наблюдается, что построенная кривая – сплошная линия – симметрична относительно линии тренда – пунктирная линия – (рис. 2). Поэтому медиана молекулярной массы кодируемых аминокислот – 136,82 – приходится на промежуток между аспарагином и глутаматом.

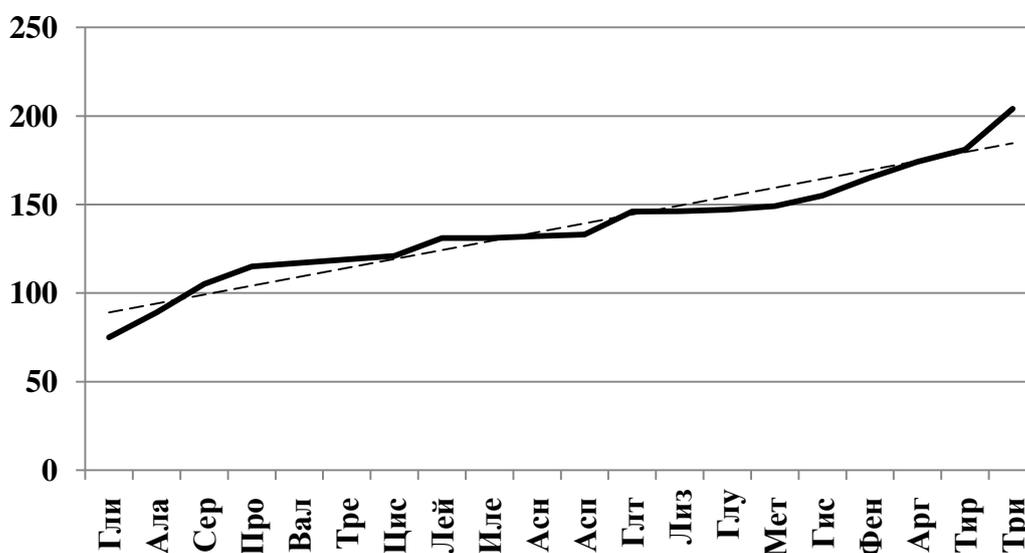


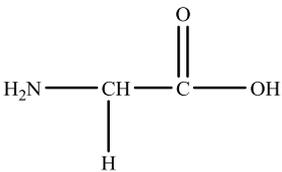
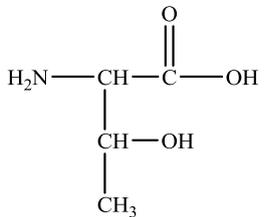
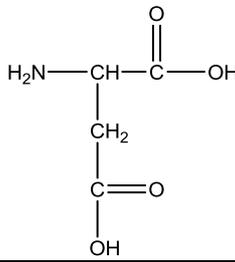
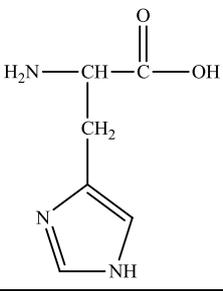
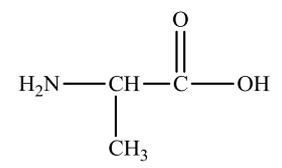
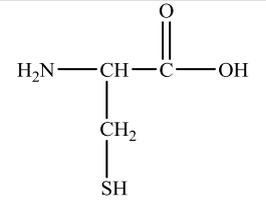
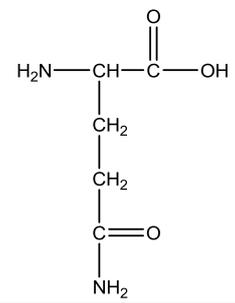
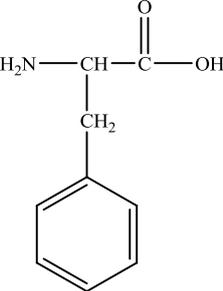
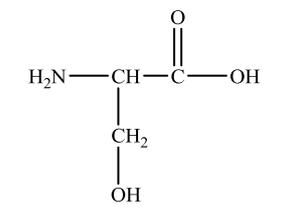
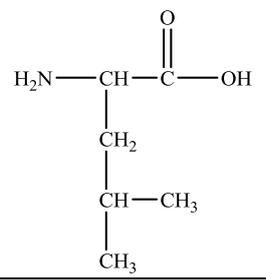
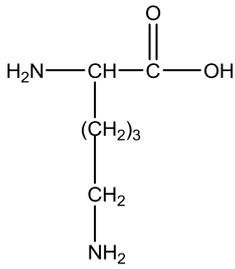
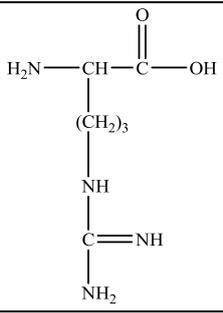
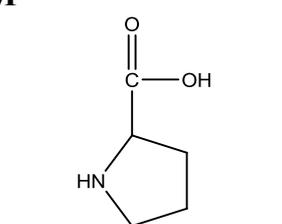
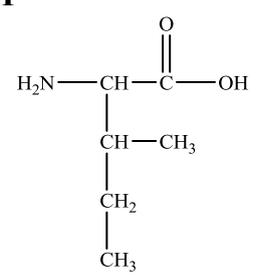
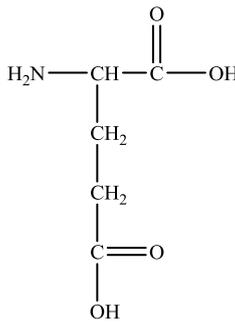
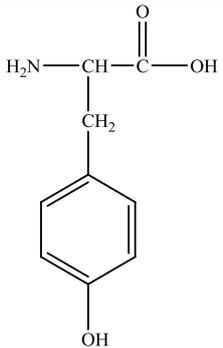
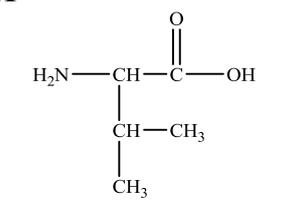
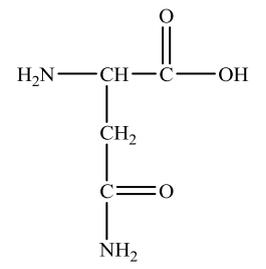
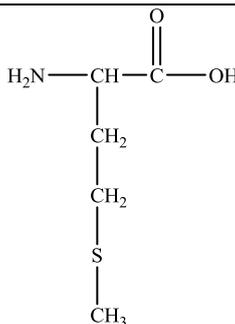
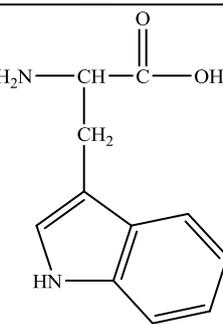
Рис. 2. Распределение протеиногенных кодируемых аминокислот по молекулярной массе

Как можно заметить, значимых закономерностей при таком расположении не выявляется. Но становится заметным, что Миллеровские аминокислоты являются гидрофильными, за исключением цистеина. Возможно, что слепое следование принятой международной номенклатуре химических веществ (IUPAC 1957) не позволило заметить, с моей точки зрения, важную, но не явную закономерность. Если отойти от строгих классификационных принципов, то допустимо выделить три «родоначальных» аминокислоты: глицин, аланин и пролин (табл. 3 – цифрой в левом верхнем углу обозначено количество дополнительных углеродных атомов по сравнению с «родоначальной» аминокислотой). При таком позиционировании глицин оказывается единственной аминокислотой в своем классе, аланин – родоначальником всех остальных аминокислот, а пролин образует свой класс, состоящий из пролина и пирролизина.

⁸ Буквой **М** в табл. 2 обозначены так называемые Миллеровские аминокислоты, экспериментально полученные Стенли Миллером из неорганических веществ и в последующем обнаруженные в метеоритном веществе и пространстве Вселенной (См. далее). В верхней строке таблицы: первый столбец – трехбуквенный код аминокислоты, второй столбец – молекулярная масса, третий столбец – число углеродных остатков. Аминокислоты в табл. обнаруживаются на перекрестье соответствующей строки и столбца.

Таблица 2

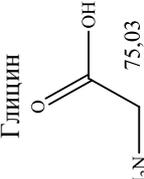
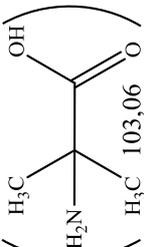
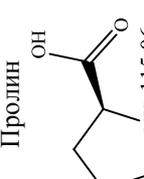
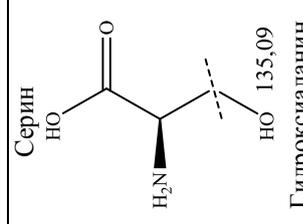
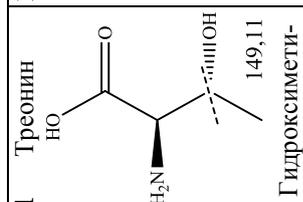
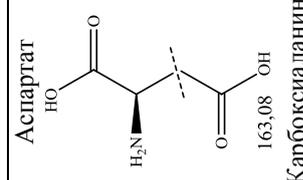
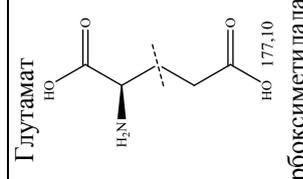
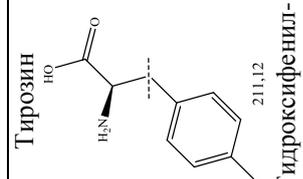
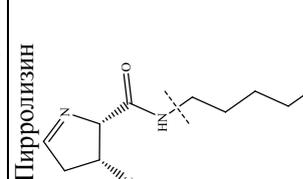
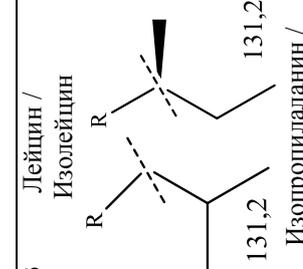
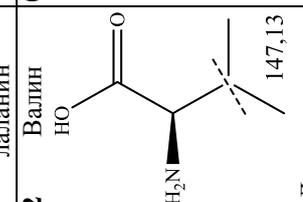
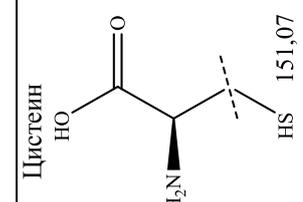
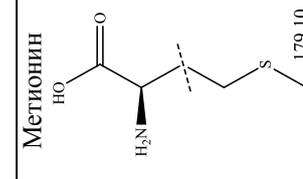
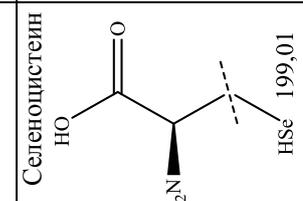
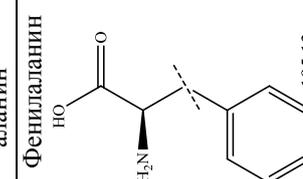
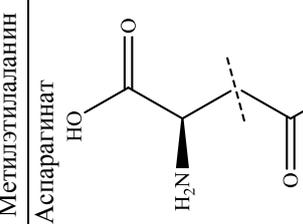
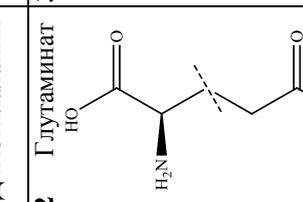
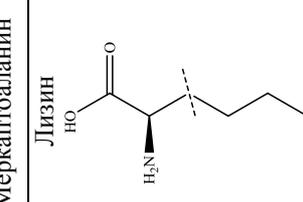
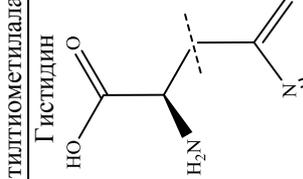
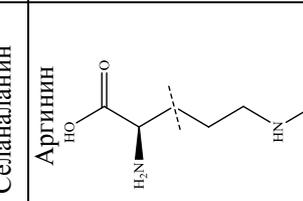
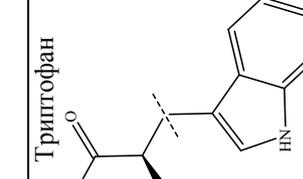
РАСПОЛОЖЕНИЕ L,α-АМИНОКИСЛОТ ПО МОЛЕКУЛЯРНОЙ МАССЕ

	Гли, 75,03; C2 Ала, 89,05; C3 Сер, 105,04; C3 Про, 115,06; C5 Вал, 117,08; C5	Тре, 119,06; C4 Цис, 121,02; C3 Лей, 131,09; C6 Иле, 131,09; C6 Асн, 132,05; C4	Асп, 133,04; C4 Глт, 146,07; C5 Лиз, 146,11; C6 Глу, 147,05; C5 Мет, 149,05; C5	Гис, 155,07; C6 Фен, 165,08; C9 Арг, 174,11; C6 Тир, 181,07; C9 Три, 204,09; C11
Гли Тре Асп Гис	M 	M 	M 	
Ала Цис Глт Фен	M 		M 	
Сер Лей Лиз Арг	M 	M 		
Про Иле Глу Тир	M 	M 		
Вал Асн Мет Три	M 	M 		

КЛАССИФИКАЦИЯ АМИНОКИСЛОТ

Таблица 3

Диатропическая сеть протеиногенных аминокислот

<p>Глицин</p>  <p>75,03</p>	<p>Аланин $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COOH}$ 89,05</p> <p>Диметилглицин</p>  <p>103,06</p>					<p>Пролин</p>  <p>115,06</p>
<p>0 Серин / Изолейцин</p>  <p>135,09</p> <p>Гидроксиаланин</p>	<p>1 Треонин</p>  <p>149,11</p> <p>Гидроксимети- лаланин</p>	<p>1 Аспаргат</p>  <p>163,08</p> <p>Карбоксилаланин</p>	<p>2 Глутамат</p>  <p>177,10</p> <p>Карбоксиметила- ланин</p>	<p>194,11 ?</p>	<p>6 Тирозин</p>  <p>211,12</p> <p>4-Гидроксифенил- аланин</p>	<p>5 Пирролизин</p>  <p>285,21</p>
<p>3 Лейцин / Изолейцин</p>  <p>131,2</p> <p>Изопропилаланин / Метилэтилаланин</p>	<p>2 Валин</p>  <p>147,13</p> <p>Диметила- ланин</p>	<p>0 Цистеин</p>  <p>151,07</p> <p>Меркаптоаланин</p>	<p>4 Метионин</p>  <p>179,10</p> <p>Метилтиометила- ланин</p>	<p>0 Селеноцистеин</p>  <p>Hse 199,01</p> <p>Селаналанин</p>	<p>6 Фенилаланин</p>  <p>195,13</p>	<p>8 Триптофан</p>  <p>234,14</p> <p>3-Индолилаланин</p>
<p>1 Аспарагинат</p>  <p>162,10</p> <p>Карбомила- ланин</p>	<p>2 Глутаминат</p>  <p>176,12</p> <p>Карбоимети- лаланин</p>	<p>3 Лизин</p>  <p>176,15</p> <p>Аминотримети- ланин</p>	<p>3 Гистидин</p>  <p>185,12</p> <p>4-Имидазолилаланин</p>	<p>3 Аргинин</p>  <p>H2N 204,16</p> <p>Гуанидинтримети- лаланин</p>	<p>8 Триптофан</p>  <p>234,14</p> <p>3-Индолилаланин</p>	<p>5 Пирролизин</p>  <p>285,21</p>

Такое взаиморасположение позволяет проследить ряд интересных закономерностей. Кроме глицина, все аминокислоты допустимо рассматривать как конъюгатами аланина и «малых молекул» (гидроксильная, карбоксильная и амидная группы, метильный, сульфидный, этановый и пропановый радикалы, диметилсульфид, гуанидин и т.д.) играющих самостоятельную роль в обмене веществ, а пирролизин – как конъюгат пролина и лизина. Так лейцин допустимо рассматривать как конъюгат аланина и пропана, метионин – диметилсульфида⁹, аспарагиновая кислота – формалина, аспарагин – формиламида, глутаминовая кислота – уксусной кислоты, глутамат – ацетамида, лизин – триметиламина¹⁰. Аналогично устроены ароматические аминокислоты. Это упрощает как номенклатуру аминокислот, так и запоминание их химического строения, поскольку любая аминокислота аланинового ряда может быть названа как «радикал»-аланин. Интересно, что если, используя тот же принцип наименования, аланин рассматривать как метилглицин, то ему тут же находится пара – диметилглицин. Последний является биологически активной непротеиногенной аминокислотой, являющейся физиологическим регуляторным метаболитом. Допустимо предположение, что L, α -аланина на пребиотической стадии было изначально много и он активно вступал в реакции конъюгации с малыми молекулами, что приводило к образованию других L, α -аминокислот – механизм, снимающий все вопросы о причинах асимметрии аминокислот (см. ниже). При таком способе группировки аминокислот в аланиновом семействе явным образом появляются рефренные ряды окси- и карбоксил производных, амидных производных, алифатических аминокислот.

Правомочность такой номенклатуры и классификации будет подтверждена или опровергнута ее практическим применением и дальнейшим развитием. По крайней мере, на первый взгляд преимуществами предлагаемой классификации является установление структурно-функциональных связей с непротеиногенными аминокислотами, появляются перспективы построения новых, либо уточнения уже имеющихся теорий абиогенеза, классификационные группы укрупняются в рефренные ряды, что позволяет предполагать наличие общих биологических свойств у химически разнородных веществ.

Отсутствие среди протеиногенных аминокислот соединений с двумя замещенными протонами при α -углеродном атоме, видимо, не является случайным. В белке пептидные связи расположены в транс-конфигурации, т.е. α -углеродные атомы располагаются по разные стороны от пептидной связи. По этой причине боковые радикалы аминокислот в пространстве находятся на наиболее удалённом расстоянии друг от друга, это правило нарушалось бы при наличии дополнительного радикала.

Кроме того, замещение только одного протона позволяет осуществлять по месту двойной связи таутомерные перегруппировки и осуществлять лактим-лактимный переход между протоном при α -углеродном атоме и кетогруппой, что увеличивает реакционную способность молекулы белка и увеличивает число степеней свободы возможностей вращения. Это было бы невозможно при наличии двух углеродсодержащих радикалов при α -углеродном атоме.

Похоже, что именно по этой причине диметилглицин не был использован природой как протеиногенная аминокислота.

⁹ Прекурсором диметилсульфида является диметилсульфониопропионат, метаболит морского фитопланктона. Оказалось, что именно запах диметилсульфида воспринимается как запах моря. Морские и океанские бактерии синтезируют диметилсульфониопропионат и превращают его либо в другие производные серы, поглощаемые в рамках океанических пищевых цепей, либо в газообразный диметилсульфид. Диметилсульфид оказывает влияние на климат, стимулируя образование облаков, отражающих солнечный свет. Идентифицирован ген морской бактерии *Marinomonas*, отвечающий за взаимодействие кофермента А с диметилсульфониопропионатом, что приводит к образованию диметилсульфида. Новый ген получил обозначение dddD [Todd J.D. Structural and regulatory genes required to make the gas dimethyl sulfide in bacteria / J.D. Todd [et al.] // Science. – 2007. – Vol. 315. – P. 666-669].

¹⁰ У некоторых людей встречается дефект гена FMO3, который вызывает состояние триметиламинурии. При этом у людей, даже очень тщательно соблюдающих гигиену, тело издает сильный неприятный запах рыбы.

«Миллеровские» аминокислоты. Обобщенное название аминокислот, получающихся в условиях, близких к эксперименту Стенли Л. Миллера (1953), к ним относятся лейцин, изолейцин, валин, аланин, глицин, пролин, треонин, серин, глутаминовая кислота, аспарагиновая кислота. Интересно, что список «Миллеровских» аминокислот практически аутентичен списку аминокислот, обнаруженных в метеоритах – глицин, аланин, валин, лейцин, изолейцин, пролин, аспарагиновая кислота, глутаминовая кислота. Присутствие абиогенных серина и треонина в метеоритах подвергается сомнению, поскольку было расценено как результат бактериального загрязнения. Последнее обстоятельство снимает возражения критиков эксперимента Миллера, считающих, что, поскольку атмосфера Земли не соответствовала модельной атмосфере Миллера, химической эволюции, приведшей к образованию аминокислот и других сложных органических молекул, явившихся основой формирования жизни и «доклеточной» эволюции генетического кода, не было. Миллеровским аминокислотам не нужно было образовываться на Земле, вероятно, их было достаточно еще в первичном космическом материале.

При изучении табл. 2 и рис. 1 становится понятно, что Миллеровские и метеоритные аминокислоты расположены слева от медианы массы кодируемых аминокислот. Имеет ли эта закономерность какой-либо смысл? Возможно, это означает, что в космическом пространстве в результате небиологических процессов постоянно образуются первичные аминокислоты, являющиеся «легкими». Тогда как «тяжелые» аминокислоты, располагающиеся слева от медианы масс, образовались на Земле значительно позже в результате биологической эволюции.

Антропная классификация аминокислот. Аминокислоты распространены далеко не однородно. Содержание дикарбоновых аминокислот и их амидов в большинстве белков составляет до 25-27% всех аминокислот. На эти же аминокислоты вместе с лейцином и лизинном приходится 50% всех аминокислот. В то же время доля цистеина, метионина, триптофана и гистидина не более 1,5-3,5%. Кроме того, для каждого вида организмов характерна способность синтезировать свой, уникальный для данного вида набор кодируемых аминокислот. Поскольку *Homo sapiens sapiens* также синтезирует только характерные для нашего вида аминокислоты и синтезирует другие, то классификацию, основанную на такой способности можно назвать антропной. Таким образом, по способности организма человека синтезировать их из предшественников выделяют:

- ❖ *незаменимые* аминокислоты – необходимы для поддержания жизни организма, но не синтезируются в нем и должны поступать с пищей – триптофан, фенилаланин, лизин, треонин, метионин, лейцин, изолейцин, валин;
- ❖ *заменимые* – синтезируются в организме в достаточном количестве – тирозин, цистеин, гистидин, аргинин, глицин, аланин, серин, глутамат, глутамин, аспартат, аспарагин, пролин.

Некоторые заменимые аминокислоты синтезируются в организме человека в недостаточных количествах и должны поступать с пищей. В связи, с чем из группы заменимых аминокислот выделяют *частично заменимые* аргинин и гистидин. Еще две аминокислоты – тирозин и цистеин – синтезируются из незаменимых аминокислот, поэтому их также выделяют в отдельную группу – *условно заменимые аминокислоты*.

Более того, согласно последним данным, биосинтез даже заменимых кислот (в том числе аспарагиновой) в количествах, полностью обеспечивающих потребности организма, невозможен [1, 2]. Деление на заменимые и незаменимые аминокислоты достаточно условно, поскольку в условиях пищевого дефицита все аминокислоты становятся незаменимыми!!! Оно имеет смысл при разработке рационов питания, которые должны быть сбалансированы по аминокислотному составу таким образом, чтобы профилактировать развитие дефицита в первую очередь незаменимых и условно заменимых аминокислот.

Причина, по которой большая часть аминокислот является незаменимыми, вероятно, обусловлена термодинамикой заменимых аминокислот легко синтезируются, в том числе

абиогенным путем, поэтому на них был основан весь первичный «абиогенный метаболизм» и сформировавшийся на его основе первичный биологический метаболизм. Из такого предположения следует, что первые белки были гидрофильными и не имели гидрофобного ядра. Дальнейшее совершенствование белков, вероятно, потребовало наличия в белковых глобулах гидрофобного ядра, что вызвало необходимость «изобретения» путей синтеза «тяжелых» аминокислот. Далее, явно произошло деление биоты на производителей тяжелых аминокислот (еще один вариант автотрофов по аналогии с производителями углеводов) и тех, кто их потребляет в готовом виде – первых «хищников».

Поскольку поставщиком фактически любых незаменимых аминокислот, для любых видов организмов являются микробные сообщества, то вся биота оказывается абсолютно зависимой от наличия и полноценности видового состава микроорганизмов.

Функциональная классификация аминокислот

По своему функциональному значению стандартные аминокислоты могут быть подразделены на следующие группы:

антикетогенные – препятствующие образованию в организме кетоновых тел (ацетона, ацетоуксусной и β -оксимасляной кислот) – аланин, аргинин, аспарагиновая кислота;

гликогенные – в процессе их обмена образуется глюкоза и не образуются химические соединения, содержащие кетогруппы – аланин, аргинин, аспарагин, серин;

кетогенные – в процессе обмена которых в организме образуются кетоновые тела – пролин, лейцин;

лимитирующие – незаменимые аминокислоты, входящие в состав определенных белков продуктов питания в наименьших количествах в сравнении с их физиологической потребностью и в силу этого ограничивающие полноту использования данного белка в пластических целях, например, лизин является лимитирующей аминокислотой для белков злаковых, а метионин – для белков бобовых;

медиаторные аминокислоты – являются медиаторами центральной нервной системы. По их функциональной роли выделяют возбуждающие (глутамат и аспартат) и тормозные (глицин) аминокислоты. Кроме того, тормозным медиатором является непротеиногенная γ -аминомасляная аминокислота.

Классификация по путям биосинтеза

Не смотря на то, что одна и та же аминокислота может образовываться разными путями, разработана классификация аминокислот по путям их биосинтеза. По особенностям биосинтеза протеиногенные аминокислоты подразделяются на пять семейств. Члены каждого семейства имеют общих предшественников, которые образуются в цитратном цикле или при катаболизме углеводов. Таким образом, выделяют семейства:

серина – через гексозомонофосфатный путь образуется глюкозо-6-фосфат, затем 3-фосфоглицерат и далее серин, а из него цистеин, либо глицин;

пирувата – пирувиноградная кислота служит источником образования аланина, валина и лейцина;

аспартата – оксалацетат является прекурсором аспартата, который превращается в аспарагин, лизин, метионин и треонин, последний превращается в изолейцин;

глутамата – глутамин превращается в глутамат, который служит метаболитом для синтеза пролина и орнитина, последний превращается в аргинин;

ароматических аминокислот – источником является рибозо-5-фосфат, получаемый из гексозомонофосфатного пути, который превращается в гистидин, либо эритрозо-4-фосфат, последний вместе с фосфоенолпируватом образует фенилаланин и тирозин, а конъюгация с серином позволяет получить триптофан.

Следует сразу же оговориться, что эти пути биосинтеза реконструированы на основе данных, полученных при изучении метаболизма многих видов, в том числе одноклеточных и даже прокариот. То есть, скорее всего, нет ни одного организма, у которого бы все пять се-

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОТЕИНОГЕННЫХ АМИНОКИСЛОТ

места образовывались не только равномерно, но и хотя бы вместе. Поэтому можно говорить об общем аминокислотном фонде биоты в целом, это становится особенно очевидным, если вспомнить, что кроме двадцати двух протеиногенных аминокислот существует еще более 300 непротеиногенных, но являющихся биологически активными и часто эссенциальными.

Фенилаланин, тирозин, триптофан иногда выделяют в отдельное семейство шикимовой кислоты.

Классификация протеиногенных аминокислот, учитывающая их функциональную роль в белке

Таковая классификация на настоящий момент никем не разработана. Между тем, физико-химические свойства аминокислотных остатков сильно различаются и поэтому обеспечивают морфофункциональную неоднородность белков, обеспечивающую их уникальную функциональность. На таком основании можно выделить, как минимум, следующие группы аминокислот:

- ✓ аминокислоты, обеспечивающие формирование β -листа, β -поворота и трехмерной структуры белка, ловушек фотонов – пролин;
- ✓ ловушек активных радикалов – селеноцистеин, селенометионин, триптофан;
- ✓ сульфгидрильное взаимодействие – цистеин, метионин;
- ✓ гидрофобное взаимодействие:
 - типа p -связи – фенилаланин,
 - кластерного типа – аланин, валин, глицин, изолейцин, лейцин;
- ✓ гидрофильное взаимодействие – аспарагиновая кислота, аспартат, глутаминовая кислота, глутамин, треонин;
- ✓ формирование «кислых» белков – аспарагиновая кислота, глутаминовая кислота,
- ✓ формирование «щелочных» белков – лизин, аргинин, гистидин.

Аминокислоты, содержащие амидный азот

Классификация протеиногенных аминокислот по классам аминоацил-тРНК-синтетаз

В ряду прочих классификаций протеиногенных аминокислот была предпринята попытка классификации по классам аминоацил-тРНК-синтетаз. В результате было выделено два класса протеиногенных аминокислот:

Класс I: валин, изолейцин, лейцин, цистеин, метионин, глутамат, глутамин, аргинин, тирозин, триптофан

Класс II: глицин, аланин, пролин, серин, треонин, аспартат, аспарагин, гистидин, фенилаланин.

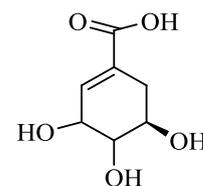
Для аминокислоты лизин существуют аминоацил-тРНК-синтетазы обоих классов.

При подсчете аминоацил-тРНК синтетаз в классах оказывается, что число их одинаково – по десять. Подразделение аминоацил-тРНК-синтетаз на классы основано на способе аминоацилирования 76-го аденозина тРНК:

- ✓ аминоацилирующий домен аминоацил-тРНК синтетаз 1-го класса образован укладкой Россмана, в основе которой лежит параллельный β -лист – 76-й аденозин тРНК они аминоацилируют по 2'-ОН группе;
- ✓ аминоацил-тРНК синтетазы 2-го класса имеют в основе структуры аминоацилирующего домена антипараллельный β -лист, за исключением фенилаланил-тРНК синтетазы все они аминоацилируют 76-й аденозин тРНК по 3'-ОН группе.

Исключение составляют две отличающиеся строением лизил-тРНК синтетазы, одна из них относится к 1-му классу, а другая – ко 2-му.

Данный способ классификации не имеет никаких дополнительных преимуществ, по сравнению с вышеизложенными, но выявляет закономерности, позволяющие составить представление о механизмах абиогенеза.



Шикимовая кислота

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОТЕИНОГЕННЫХ АМИНОКИСЛОТ

Различия классов аминоксил-тРНК синтетаз обусловлены единым происхождением от двух предковых форм как независимых белковых последовательностей, что и послужило основой для объединения по структурному и функциональному сходству в два класса. В дальнейшем было установлено, что аминоксил-тРНК синтетазы разных классов возникли.

Аминоксил-тРНК синтетазы 1-го класса взаимодействуют с акцепторным стеблем тРНК через малый желобок, синтетазы 2-го класса – через большой желобок. На основе статистического анализа нескольких сот последовательностей, выделенных из эубактерий, архей и эукариот каждый класс аминоксил-тРНК синтетаз разделен на три подкласса. Каждый подкласс когда-то имел своего единственного общего предка [6, 7] и связывает аминокислоты с родственными химическими свойствами.

Аминоксил-тРНК синтетазы подкласса:

- 1) Ia узнают гидрофобные аминокислоты с алифатическими разветвлённым радикалами (лейцин, изолейцин, валин), близкий к ним по химическому строению радикала аргинин и аминокислоты с серосодержащими радикалами (метионин, цистеин);
- 2) Ib узнают заряженные аминокислоты – лизин и глутамин;
- 3) Ic узнают ароматические аминокислоты тирозин и триптофан;
- 4) Pa узнают две группы аминокислот:
 - алифатические и неполярные (аланин, пролин и глицин),
 - и полярные (серин, треонин и гистидин);
- 5) Pb узнают аминокислоты с заряженными боковыми цепями (лизин, аспарагиновая кислота, аспарагин);
- 6) Pc узнают фенилаланин.

Как видим, аминокислоты, на первый взгляд, с одинаковыми химическими свойствами оказались в разных классах, но в одинаковых подклассах внутри своих классов. Очевидно, это означает, что при построении искусственных классификаций не учитываются какие-то принципиальные реальные свойства химических соединений, в данном случае специфичность сродства к тРНК, которое может быть обеспечено только их характерным устройством, обеспечивающим минимум ошибок связывания с родственными аминокислотами.

Не разработанные способы классификации аминокислот. Биологическая значимость аминокислот не ограничивается только образованием белка. Их биологические функции многообразны. Более того, кроме L, α -аминокислот жизнедеятельность живого организма обеспечивают D, α -аминокислоты, а также β - и γ -аминокислоты – положение аминной группы в углеводородной цепи также может быть классификационным признаком. В целом вся совокупность аминокислот живого организма составляет его аминокислотный фонд. Однако общей классификации аминокислот, объединяющей аминокислотный фонд в целом, не разработано. Кроме того, аминокислоты могли бы быть проклассифицированы по их биологической функциональной роли, однако такая классификация также еще не разработана.

Возможно, что общим недостатком всех попыток классификации протеиногенных аминокислот, приводящим к отсутствию общих закономерностей и практической невозможности построения референсных рядов, является попытка построения классификации из узкого круга протеиногенных аминокислот.

ПРОИСХОЖДЕНИЕ АМИНОКИСЛОТ

В 1924 г. Александр Иванович Опарин озвучил предположение, что химическая эволюция с последующим зарождением жизни могла протекать в первобытном океане – «бульоне», который содержал воду, аммиак, метан и водород. Работы А.И. Опарина были продолжены Стэнли Миллером, опубликовавшим результаты своих исследований в 1953 г., согласно которым в модели такого «первичного бульона» действительно образовались сложные органические молекулы – аминокислоты и азотистые основания. Единственным результатом

работ А.И. Опарина и Стенли Миллера стала критика как сторонников Божественного творения Вселенной и жизни на Земле, так и их противников. Каковы основные положения этой критики? На первый взгляд, наиболее убийственны аргументы, основанные на математическом подсчете вероятностей синтеза органических веществ. Например, вот такой расчет приводят W.L. Bradley и С.В. Thaxton (1994): «Вероятность того, что мы случайно отберём из двадцати аминокислот строго определённую равна $1/20$ (или $0,05$). Для получения белка, аналогичного природному, все аминокислоты, входящие в его состав, должны быть L-изомерами. Вероятность того, что отобранная аминокислота будет именно L-изомером – равна $1/2$ ($0,5$). Присоединение аминокислот к растущей пептидной цепочке возможно с двух её концов, следовательно, вероятность присоединения аминокислоты с «нужного» конца – $1/2$ ($0,5$). Для расчета вероятности появления одной определённой L-изомерной формы аминокислоты в нужном месте белка, необходимо просто перемножить все найденные нами три вероятности. Искомое число будет – $1/80$ ($0,0125$). Вероятность того, что две L-формы конкретных аминокислот расположатся в нужной последовательности в белке – $1/6400$ (или $0,000156$); чтобы получить эту величину необходимо умножить $0,0125$ на $0,0125$). Для ста аминокислот вероятность их случайного попадания в строго определённое место белка составляет один шанс из $4,9 \times 10^{-191}$ ». В пару к этому расчету приводится подсчет вероятностей взаимодействия двух атомов во Вселенной, имеющей современную плотность вещества, которая а priori очень низкая [8]. Вероятность того, что самопроизвольно образуется только одна пара нуклеотидов в нуклеиновой кислоте, с учётом всех возможных сочетаний атомов входящих в их состав, составляет 10^{-87} . Н.Д. Могоwitz (1968) вычислил вероятность самоорганизации биополимеров, приводящую к образованию *Escherichia coli*, которая оказалась равной одному шансу из 10^{-110} . На основе подобных расчетов делается вывод, что абиогенез невозможен. Но жизнь, по крайней мере на планете Земля, существует, а потому очевидно, что ценность таких расчетов сопоставима с подсчетом демонов или ангелов на конце иглы и является всего лишь схоластикой, а не аргументом. В чем ошибка подобных расчетов?

Такие расчеты основаны на математически равной вероятности атомов и молекул вступить в химическое взаимодействие. Между тем, основным известным свойством Хаоса является склонность к самоупорядочиванию, в частности, вызванная необратимостью термодинамических процессов. Выделяющаяся в результате химических реакций энергия не теряется, потому что: «В химических системах доступна более стабильная форма хранения свободной энергии ... образование метастабильных химических состояний» [9].

Представим себе, что у нас есть сложная, пусть гомогенная, смесь химических веществ. С точки зрения теории вероятностей в такой среде с равной вероятностью может образоваться какое-то перечислимое множество веществ, концентрации которых будут определяться расчетом вероятностей взаимодействия. Однако опытный химик-синтетик, зная состав этой смеси, сразу же резко ограничит число элементов этого множества и в целом окажется прав. Протекающие в такой среде реакции, при соблюдении постоянства внешних условий, всегда будут приводить к образованию гораздо меньшего числа всегда одних и тех же веществ, чем это возможно исходя из расчетов вероятностей. Обусловлено это тем, что первыми в такой среде пройдут термодинамически более выгодные реакции, которые извлекут из среды атомы и молекулы в результате образования новых молекул, поэтому для протекания термодинамически менее вероятных реакций субстрата в среде уже не будет. Образовавшиеся реакционноспособные продукты точно также будут участвовать в термодинамически более выгодных и вероятных реакциях, что опять же ограничит число степеней свободы и так далее, пока не образуются вещества, более не реакционноспособные в данной системе.

Таким образом, в любой химически сложной среде будет наблюдаться направленность химических реакций, обусловленная ограничением числа степеней свободы системы вследствие термодинамических запретов, что приводит к резкому увеличению вероятности направленного течения реакций в определенном пути и ускорению протекания реакций в вы-

бранном направлении. Как быть с обратимыми реакциями? Представим себе, что в нашей гипотетической среде есть вещества, связывающие (сорбирующие) продукты обратимых реакций, но тогда положение химического равновесия будет сдвинуто в сторону образования и накопления именно этих продуктов. Следовательно, если в среду ввести некие сорбенты – они в большей мере направят спонтанный синтез в какое-то определенное русло. Фактически это означает, что удаление продукта обратимой реакции из места взаимодействия любым способом будет смещать равновесие в сторону образования этого продукта. В целом, это как-то начинает напоминать ферментативный синтез в биологических системах. И уж тем более очевидно, что термодинамическая направленность химических процессов должна резко сократить как число вариантов, так и время образования необходимых для биологической эволюции органических веществ. По аналогии с утверждением Ильи Пригожина: «У биологических систем есть прошлое. Образующие их молекулы – итог предшествующей эволюции, они были отобраны для участия в автокаталитических механизмах», – можно считать, что у сложных многокомпонентных водных химических растворов также есть прошлое и это, что роднит химию с биологией. Тогда как простой подсчет вероятностей взаимодействия атомов или молекул этого прошлого не учитывает.

Все ли очевидные ошибки критиков учтены?

И адепты теории абиогенеза и их критики рассматривают абиогенез и дальнейшую биологическую эволюцию как локальный, протекший только на планете Земля процесс. Такая точка зрения действительно вызывает множество вопросов, на которые нет удовлетворительных ответов. Но что если абиогенез перенести во Вселенную?

В современном космическом пространстве найдены простые органические вещества: метан, аммиак, формалин, формамид, некоторые протеиногенные аминокислоты (Миллеровские), причем с уже значительным смещением в сторону присутствия L-форм, то есть, в вакууме и в метеоритном веществе, по крайней мере для аминокислот, почему-то нет рацемического равновесия [3-5]. В связи с этим возникает вполне закономерный вопрос – как при такой низкой плотности вещества во Вселенной, которая наблюдается в настоящее время, могли образоваться не только сложные органические, а хоть какие-нибудь молекулы?

Руководствуясь теорией расширяющейся Вселенной, стоит заметить, что на каком-то этапе инфляции Вселенной ее размеры, плотность и температура вещества были таковы, что допускали возможность быстрого направленного синтеза основных органических соединений во всем объеме Вселенной. Естественно, что это могло произойти только после образования и завершения жизни протозвезд, термоядерные реакции в которых и привели к образованию всех известных химических элементов. Образовавшиеся органические вещества, очевидно, были стабилизированы продолжающейся инфляцией и вызванном ею снижением температуры Вселенной. Способность хаоса к самоорганизации в барионной Вселенной в виде органических молекул, в частности, подтверждается работами Л.А. Сокова (2009). То есть, еще до образования планет Вселенная уже могла содержать органические вещества в количествах, достаточных для запуска основанной на углероде биологической эволюции на планетах с подходящими для этого условиями – гравитация, инсоляция, температура, химический состав планеты в целом. Согласно Л.А. Сокову, даже в нашей солнечной жизни могла многократно зародиться на разных планетах [13]. Есть ли доказательства того, что жизнь на нашей планете могла зародиться в условиях первичного изобилия органических соединений?

Возможно – да. Это так называемые «черновики Господа Бога» (хайнаньская, эдиакарская и фанерозойская биоты), представляющие собой окаменелости первых многоклеточных животных, которые еще не имели пищеварительной системы. Очевидно, что такие животные могли существовать только в одном случае – всей поверхностью тела они всасывали из внешней среды субстраты, необходимые для метаболизма. А такое могло быть только при одном условии – в те времена на Земле в воде было растворено достаточно органики, для того, чтобы обеспечить метаболизм «животных альтруистов» – не поедающих друг друга. Но

вот когда концентрация растворенной органики уменьшилась ниже критического уровня, будучи поглощенной биотой, появилась необходимость возникновения первых хищников-гетеротрофов.

Еще одним фактором селективного отбора элементов и веществ для абиотической фазы зарождения жизни является гравитация. Ее роль заключается в том, тяжелые элементы неизбежно оказываются в ядре планеты, тогда как легкие – выталкиваются на поверхность. Очевидно, что гравитация является единственной причиной, приведшей к формированию живых организмов из легких элементов. Поскольку к тому моменту, когда на поверхности планеты могли начаться реакции, приведшие к образованию органических веществ и реакции между органическими веществами, изначально попавшими на планету с межпланетным веществом, тяжелые оказались недоступными для участия в абиогенезе. Еще один гравитационный эффект – это увеличение концентраций вступающих в реакции веществ в результате уплотнения вещества в планету, и, как следствие, увеличение частоты взаимодействий.

Показано, что некоторые аминокислоты образуются в результате фотохимических реакций. Например, А.Н. Теренин (1954), W. E. Groth. и H.V. Weysenhoff (1960) зарегистрировали фотохимическое образование глицина, аланина; Н.Я. Додонова и А.И. Сидорова – валина, лейцина, норлейцина. Фотохимический синтез аминокислот может происходить не только в газообразной, но и в жидкой (водной) среде. Синтез серосодержащих аминокислот происходит в тех случаях, когда в смесь метана, этана, аммиака и воды вводится сероводород. Ультрафиолетовое облучение такой смеси приводит к образованию не только аланина, серина, глицина, аспарагиновой и глютаминовой кислот, но и цистеина.

В опытах Т.А. Телегиной из ацетальдегида и аммония при облучении ультрафиолетом синтезировались нейтральные и основные пептиды, содержащие глицин, валин, аланин, лизин, серин, аспарагиновую и глютаминовую кислоты, причем 57% связанного азота обнаруживалось в пептидах, а 42% – в свободных аминокислотах. В среднем пептиды состояли из четырех мономерных единиц [16].

Таким образом, если отказаться от представлений, что абиогенез процесс локальный, свойственный только нашей планете и принять гипотезу, что основная масса первичной органики была синтезирована в ходе эволюции и последующей гибели протозвезд, давших первичный материал химических веществ для химических процессов, ограниченных и направленных законами термодинамики, многие противоречия теории абиогенеза просто исчезают.

Оптическая асимметрия биологически активных молекул

Впервые истинно асимметрический синтез, приводящий к преимущественному получению одного из оптических изомеров, был осуществлен в 1934 г. при использовании поляризованного света [17]. Остается непонятным, на какой стадии химической эволюции вещества и как возникла оптическая асимметрия органических молекул. Одна из недавно предложенных гипотез выглядит следующим образом: в результате исследования иницированной излучениями высоких энергий полимеризации формальдегида при сверхнизких температурах академик РАН В.И. Гольданский предположил, что в условиях сверххолодного межзвездного газа, пронизываемого космическими излучениями, возможен избирательный синтез оптически активных молекул, поскольку при сверхнизких температурах избирательность химических реакций очень высока; даже незначительная разница в энергиях возможных продуктов приводит к преимущественному образованию более выгодного продукта реакции. Оптические изомеры неразличимы в обычных реакциях. Однако в твердых сверххолодных кристаллах межзвездного льда под воздействием излучений и магнитных полей проявляется «невидимая» при 300 К разница – и преимущественно образуются изомеры только одной ориентации. Возникновение неравномерного распределения оптических изомеров может привести в конце концов к «биологическому Большому Взрыву», когда полимеры из оптически изомеров одной ориентации окажутся более способными к «самосборке» – процессу, идущему в любой живой клетке [18].

Какова причина того, что белки построены из L-аминокислот? Если рассматривать одномерные структурные формулы аминокислот, становится совершенно не ясно, почему именно L-аминокислоты, а не D-аминокислоты являются основной структурной единицей белка, и почему либо L-, либо D-, а не их смесь? Ответ на последний вопрос достаточно прост – не хватит кодонов при триплетном коде, а более сложный код – четырехплетный, видимо не реализуем. До настоящего времени предполагалось, что выбор был случайным, но сейчас появились сведения, что это мнение вряд является верным.

Во-первых, D-аминокислоты химически являются несколько менее устойчивыми к β -распаду, чем L-аминокислоты, но различие столь незначительно, что оно не может объяснить происшедшего предпочтения [19].

Во-вторых, белковая цепь, построенная из D-аминокислот, может содержать как Ca-Ca связи, так и $\text{Ca-C}\beta$. В этом случае белковая цепь становится менее жесткой, в ней появляются дополнительные степени свободы, позволяющие осуществлять дополнительное вращение в цепи. Как оказалось, это препятствует самопроизвольному свертыванию белков [20], а, следовательно, белок на их основе построен быть не может.

В-третьих, дополнительной и главной причиной, осуществившей векторизацию отбора L-аминокислот мог явиться L-серин, который, как было недавно установлено, в водной среде способен образовывать октапептиды, катализирующие процесс синтеза L-, но не D-аминокислот, то есть, однажды появившийся в смеси аминокислот L-серин через некоторое время полностью сместит рацемическое равновесие в сторону L-аминокислот (подробнее, см. главу «Серин»).

В-четвертых, Роберт Хэйзен и соавт. обнаружили, что кристаллы минерального кальция (CaCO_3) могут предпочтительно адсорбировать D- или L-формы кислоты аспарагиновой кислоты и, в предварительных экспериментах, D- или L-формах аланина в зависимости от хиральности кристаллической поверхности. Это вызывало смещение рацемического равновесия на несколько процентов. В аналогичных процессах принимают участие монтмороллиниты – минерал, который, как предполагают, послужил основой формирования как РНК и ДНК, так и белков благодаря особой трехмерной структуре поверхности, позволяющей копировать сложные органические молекулы из исходных веществ по однажды оставленному слепку аналогичной молекулы на поверхности минерала [21, 22]. Монтмороллиниты и др. аналогичные пористые материалы с упорядоченным расположением максимумов и минимумов электрических зарядов не только на поверхности, но и внутри микрокапиллярных полостей отфильтровывают рацемическую смесь, задерживая D-энантиомеры аминокислот внутри пласта и извлекая их тем самым из пребиотического химизма и вызывая накопление L-формы [23].

В-пятых, еще одной причиной смещения рацемического равновесия могли являться эффекты кристаллизации. Для большинства аминокислот показано, что кристаллизация из пересыщенного раствора вызывает образование кристаллов практически чистых энантиомеров – либо L-, либо D-форм. Более того, процесс управлялся L-аргинином, который способствовал образованию смешанных кристаллов L-аминокислот [24].

В-шестых, сегодня уже понятно, что знаменитое мнение Ф. Энгельса: «Жизнь есть способ существования белковых тел ...», – не верно. Жизнь есть способ существования нуклеиновых кислот, о которых Ф. Энгельс, в силу исторической ограниченности, ничего не знал. Рибонуклеиновые кислоты были первичной основой преджизни, и именно они в силу своего химического строения, определяющего комплементарность аминокислот, отобрали L-аминокислоты для построения белков путем создания механизма кодирования, поскольку в силу вышеперечисленных причин L-аминокислоты оказались стохастически более удобным материалом (менее энергозатратным), чем D-аминокислоты. В последующем сформировались ферментативные системы кооперативно поддерживающие наблюдаемое в настоящее время смещение рацемического равновесия в сторону резкого преобладания L-аминокислот в биоте в целом и абсолютного преобладания в белке.

Из приведенного краткого анализа причин смещения хиральности в сторону существования биоты, построенной на основе L-аминокислот и D-сахаров, становится ясно, что наблюдаемая картина сформировалась в результате кооперативного взаимодействия многих не связанных физических и химических факторов.

Метеориты сделали аминокислоты живых организмов «левшами». Это открытие было сделано в результате попыток установить причину доминирования L-аминокислот. Согласно предположению, аминокислоты могли образовываться в космосе из формалина и аммиака, являющихся межзвездными газами, в результате их обработки жестким космическим излучением. Известно, что пространственная структура молекул аминокислот при одинаковом составе может отличаться. Одним из возможных вариантов отличия является зеркальная изомерия (зеркальные изомеры невозможно совместить друг с другом движением в пространстве). В результате аминокислоты могут иметь L-формы («левосторонние» формы) и D-формы («правосторонние» формы). Известно, что в живых организмах доминируют именно «левосторонние» аминокислоты. Если бы в космосе удалось обнаружить рацемическое соотношение аминокислот, то причина доминирования L-аминокислот должна находиться на Земле и это явление, скорее всего, было следствием случайности.

Биологи из Центра космических полетов Годдарда (США) установили, что причиной доминирования в белках живых организмов так называемых L-форм («левосторонних» форм) аминокислот являются метеориты (статья опубликована в журнале *Proceedings of National Academy of Sciences*, а ее краткое изложение доступно на сайте *Science NOW*). В рамках своего исследования ученые пытались найти причины подобной асимметрии. Для этого они изучали соотношение описанных форм аминокислоты изовалина в упавших на Землю метеоритах. В качестве объектов исследования были выбраны метеориты Мурчисон (Murchison) и Оргейл (Orgueil), а также LEW 90500, LON 94102, QUE 99177 и EET 92042. Возраст изучаемых метеоритов составил 4,5 миллиарда лет. По словам самих исследователей, они ожидали обнаружить примерно равное соотношение L- и D-форм. Однако им удалось установить, что в метеоритах присутствует в среднем на 15-18 % больше «левосторонних» аминокислот, чем их «правосторонних» вариантов. Полагают, что именно метеориты занесли на древнюю Землю аминокислоты с избытком «левосторонних» вариантов. В результате, когда на планете появилась жизнь, то она стала использовать именно L-формы.

Точная причина доминирования осталась неизвестна, однако, они отмечают, что дополнительные «левосторонние» молекулы могли образоваться в результате взаимодействия аминокислот с водой. В подтверждение этого говорит тот факт, что L-форм было больше в тех метеоритах, где было больше влаги. Кроме этого, свою роль могла сыграть космическая радиация, воздействию которой подвергались метеориты [4, 20, 25]. Впрочем, по мнению некоторых специалистов, обнаруженное доминирование могло быть результатом загрязнения метеоритов биологическими образцами уже на Земле. Еще одной «космической» гипотезой, объясняющей преобладание L-аминокислот в живом мире, является мнение химика Уве Майеренриха, который считает, что на Землю из космоса попадали в основном именно левосторонние аминокислоты, поскольку циркулярно поляризованное космическое излучение разрушило правосторонние аминокислоты, но пощадило левосторонние.

Нестандартные аминокислоты и «обход» генетического кода. В настоящее время установлено, что в образовании белка участвуют двадцать две аминокислоты. Двадцать из них – *кодируемые* и называются *каноническими* или *стандартными* аминокислотами (табл. 2). Кроме аминокислот, представленных в табл. 2, к стандартным аминокислотам иногда причисляют *некодируемые* селеноцистеин и пирролизин. Селеноцистеин – нестандартная «двадцать первая» аминокислота, отличающаяся от обычного цистеина тем, что вместо атома серы в ее состав входит атом селена. Селеноцистеин является обязательным компонентом нескольких важных ферментов в организме животных (включая человека), простейших, бактерий и архей. Белки, содержащие селеноцистеин, называют селенопротеинами. В геноме

человека содержится более 20 генов селенопротеинов, а селен является необходимым компонентом питания, и его недостаток в пище приводит к различным заболеваниям.

Кроме селеноцистеина, который считают 21-й аминокислотой, существует и 22-я – пирролизин. Он входит в состав некоторых важных ферментов у организмов, считающихся одними из древнейших на планете, архей-метаногенов. Пирролизин, как и селеноцистеин, кодируется каноническим стоп-кодоном (UAG), и тоже в сочетании со специальной регуляторной «шпилькой» в некодирующей области гена [8]. Кроме того, в некоторых белках присутствуют специфические *нестандартные* аминокислоты, являющиеся производными стандартных. Они образуются путем посттрансляционной модификации белка, то есть, остаток аминокислоты уже в составе белка подвергается дополнительному химическому превращению.

Стандартный генетический код предусматривает возможность кодирования только двадцати «канонических» аминокислот, и для того, чтобы закодировать двадцать первую, эволюции пришлось пойти на хитрость. Для кодирования селеноцистеина используется кодон UGA, который по умолчанию является стоп-кодоном, то есть сигнализирует об окончании синтеза белковой молекулы. Однако если за кодирующим участком гена следует особая последовательность нуклеотидов, которая называется SECIS (selenocysteine insertion sequence), аппарат синтеза белка интерпретирует кодон UGA (стоп-кодон) как кодирующий селеноцистеин. Однако если за кодирующим участком гена следует особая последовательность нуклеотидов, которая называется SECIS (selenocysteine insertion sequence), аппарат синтеза белка интерпретирует кодон UGA как кодирующий селеноцистеин.

У организмов, в геноме которых есть гены селенопротеинов, имеется специальная селенопротеиновая транспортная РНК, которая распознает кодон UGA при помощи комплементарного ему антикодона UCA. Последовательность SECIS в ходе транскрипции включается в состав матричной РНК, синтезируемой на основе селенопротеинового гена. Оказавшись в составе матричной РНК, SECIS сворачивается в особую трехмерную структуру – «шпильку» с двумя петельками, которая и служит сигналом, заставляющим аппарат синтеза белка присоединить к кодону UGA транспортную РНК, несущую селеноцистеин.

У дрожжей, водорослей и высших растений селеноцистеин, возможно, участвует в биосинтезе селенометионина [26], являющегося кандидатом в 23-ю протеиногенную аминокислоту, включение которой в белок также происходит с помощью стоп-кодонов. Установлено, что значительная часть селеноцистеина дрожжей, водорослей и высших растений участвует в образовании селенометионина, основной путь синтеза которого начинается с аспартата, непосредственно превращающегося в β -аспартилфосфат или полуальдегид аспарагиновой кислоты. Последний превращается в гомосерин, который, через образующийся о-сукцинилгомосерин, переходит в селеноцистатинин, метаболизирующийся в селеногомоцистеин, а последний – в селенометионин.

Животные, по-видимому, используют селенометионин растений, либо осуществляют его посттрансляционный синтез, заменяя сульфидную группу метионинового остатка на селенидную.

Список литературы к главе «Общая характеристика протеиногенных аминокислот»

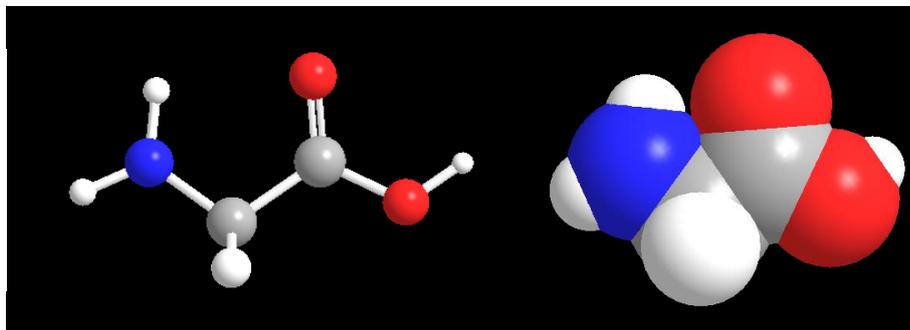
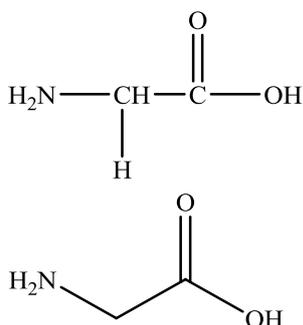
1. Общая нутрициология: Учебное пособие / А.Н. Мартинчик, И.В. Маев, О.О. Янушевич. – М. : МЕДпресс-информ, 2005. 392 с.
2. Маршалл В.Д. Клиническая биохимия / В.Д. Маршалл. – Пер. с англ. М.–СПб. : Изд-во БИНОМ; Невский Диалект, 2000. – 367 с.
3. Miller S.L. Production of amino acids under possible primitive earth conditions / S.L. Miller // Science. – 1953. – Vol. 117. – P.528–529.
4. Miller S.L. Organic compound synthesis on the primitive earth / S.L. Miller, H.C. Urey. // Science. – 1959. – Vol. 130. – P. 245-251.

5. Miller S. L. The origins of life on the earth / S.L. Miller, E.O. Leslie. – Englewood Cliffs, NJ, Prentice-Hall, 1974.
6. de Pouplana R. Aminoacyl-tRNA synthetases: potential markers of genetic code development / Ribas de Pouplana, L. P. Schimmel // *TRENDS in Biochem. Sci.* – 2001. – Vol.26. – P.591-596.
7. de Pouplana R. Two classes of tRNA synthetases suggested by sterically compatible dockings on tRNA acceptor stem / Ribas de Pouplana, L. P. Schimmel // *Cell.* – 2001. – Vol. 104. – P.191-193.
8. Turanov A.A. Genetic Code Supports Targeted Insertion of Two Amino Acids by One Codon / A.A. Turanov [et al.] // *Science.* – 2008. – Vol. 323. – P. 259-261.
9. Блюменфельд Л.А. Решаемые и нерешаемые проблемы биологической физики / Л.А. Блюменфельд. – М. : Едиториал УРСС, 2002. – 160 с.
10. Bradley W.L. Information and the origin of life / W.L. Bradley, C.B. Thaxton. – In: Moreland J.P., editor. *The creation hypothesis: science evidence for an intelligent designer.* – Downers Grove, Ill. : InterVarsity Press, 1994. – P. 173-210.
11. Crick F. *Life itself: its origin and nature.* New York: Simon and Schuster, 1981. – P. 51.
12. Morowitz H.J. *Energy flow in biology: biological organization as a problem in thermal physics* / H.J. Morowitz. – New York & London: Academic Press, 1968. – P. 67.
13. Соков Л.А. Самоорганизация и последующая эволюция живого вещества во Вселенной одно из свойств барионной материи (статья) / Л.А. Соков. – *Синергетика природных, технических и социально-экономических систем : Сб. статей VI Международной науч.-техн. конф. – Тольятти : Изд-во ПВГУС, 2009. – С. 6-20.*
14. Теренин А.Н. Происхождение жизни на Земле / А.Н. Теренин. – Тез. Междунар. Симп.: под ред. А.И. Опарина и др. – М. : Изд-во АН СССР, 1959. – с. 144.
15. Groth W.E. Photochemical formation of organic compounds from mixtures of simple gases / W.E. Groth, H.V. Weysenhoff // *Planet. Space Sci.* – 1960. – № 2. – P. 79.
16. Цитировано по: Гонтарева Н.Б. Синтез органических веществ – предшественников первых живых систем под влиянием физических факторов космической среды: автореф. ... канд. ф.-мат. наук 2003, С-Пб. – 24 с.
17. Соков Л.А. Гипотеза периодического возникновения жизни на планетах земной группы и не только... / Л.А. Соков. – *Синергетика природных, технических и социально-экономических систем : Сб. статей IX Международной науч.-техн. конф. – Тольятти : Изд-во ПВГУС, 2011.*
18. Серебровская К.Б. *Сущность жизни. История поиска.* – Кн. первая. – М.: Изд-во академии МВД, 1994. – 400 с.
19. *Химическая физика на пороге XXI века: К 100-летию академика Н.Н. Семенова.* – М.: Наука, 1996. – 224 с.
20. Bonner W.A. Asymmetric degradation of DL-leucine with longitudinally polarized electrons / W.A. Bonner, van M.A. Dort, M.R. Yearian // *Nature.* – 1975. – V. 258. P. 419.
21. Miller S.L. Production of some organic compounds under possible primitive Earth condition / S.L. Miller // *J. Amer. Chem. Soc.* – 1954. – V. 77. – P. 2351.
22. Miller S.L. *The origins of life on the earth* / S.L. Miller, E.O. Leslie. – Englewood Cliffs, NJ, Prentice-Hall, 1974.
23. Hazen R.M. Selective adsorption of L- and D-amino acids on calcite: Implications for biochemical homochirality / R.M. Hazen, T.R. Filley, G.A. Goodfriend // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 2001. – Vol. 98. – P. 5487-5490.
24. Viedma C. Enantiomeric crystallization from DL-aspartic and DL-glutamic acids: implications for biomolecular chirality in the origin of life / C. Viedma // *Orig. Life Evol. Biosph.* – 2001. – Vol. 31. – P. 501-509.
25. Kojo S. Racemic D,L-asparagine causes enantiomeric excess of other coexisting racemic D,L-amino acids during recrystallization: a hypothesis accounting for the origin of L-amino acids in the biosphere / S Kojo [et al.] // *Chem. Commun.* – 2004. – P. 2146-2147.
26. Schrauzer G.N. Selenomethionine: A Review of Its Nutritional Significance, Metabolism and Toxicity / G.N. Schrauzer // *J. of Nutrition.* – 2000. – Vol. 130. – P. 1653-1656.

ГЛИЦИН¹¹

Заменяемая, кодируемая аминокислота, C₂H₅NO₂, кодоны – GGU, GGC, GGA, GGG.

Синонимы: аминуксусная кислота, гликокол, Aciport, Aminoacetic acid, Amitone, Glicocol, Glicosil, Glycosthene, Glycolixir.



Физико-химическая характеристика.

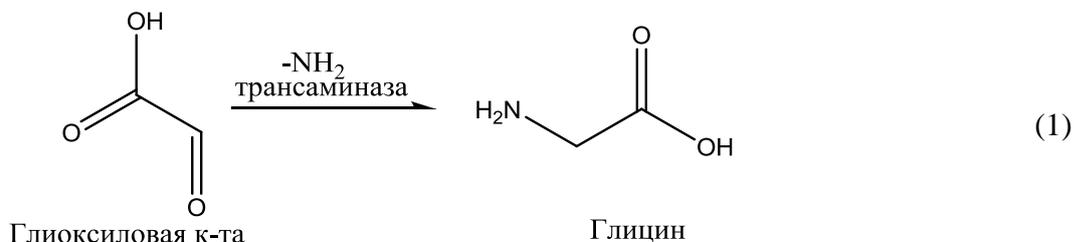
Точная масса 75,03. Молекулярный вес 75,07.

C – 32,0; H – 6,71; N – 18,66; O – 42,63.

Бесцветные кристаллы; температура плавления 232-236°C (с разложением); хорошо растворим в воде – 25,0 г/100 г H₂O при 25°C, не растворим в большинстве органических растворителей, имеет сладкий вкус. pI 5,97. При 25°C pK_a COOH и NH₂ 2,34 и 9,6 соответственно.

Особенности. Глицин является единственной протеиногенной аминокислотой, в молекуле которой отсутствует асимметричный атом углерода, поэтому глицин не является ни L-, ни D-аминокислотой. Кроме того, глицин не является ни полярной, ни неполярной аминокислотой. Относится к группе алифатических аминокислот. В связи с отсутствием асимметрии при C_α, глицин изгибает основную цепь и способствует более плотной упаковке белка в трехмерной структуре. По этой же причине включение глицина в пептидную цепь ограничено, поскольку приводит к чрезмерной лабильности основной цепи.

Биосинтез глицина осуществляется несколькими путями, например, переаминированием глиоксиловой кислоты (1), источником аминной группы служат глутамат или аланин:



1820 г. французский химик Анри Браконно подверг кислотному гидролизу полученный из шелка желатин. Он предполагал, что если целлюлоза при кислотном гидролизе распадается на более простые молекулы с образованием сахара, то тоже самое произойдет с желатином. В результате был получен ряд продуктов, один из которых имел сладкий вкус, поэтому Браконно решил, что он открыл «сахар желатина».

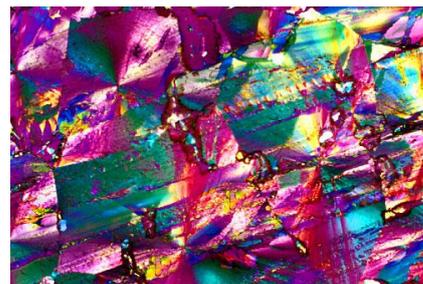
1838 г. выяснилось, что этот «сахар» содержит азот, который в сахарах отсутствует. Поэтому вещество, открытое Браконно, было переименовано в *глицин* (от греч. γλυκύς – сладкий). В память о том, что глицин был получен из желатина (животный клей) его также назвали *гликоколом*, что дословно переводится как «сладкий клей». А поскольку это вещество оказалось аминном уксусной кислоты, то его также назвали *аминоуксусной кислотой*.

Состав глицина установлен Жераром.

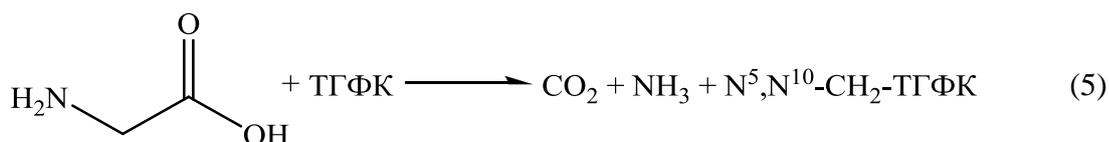
¹¹ Здесь и далее все формулы построены в прикладной программе ChemBioOffice 2008 с применением расчета минимизации энергии при 36,6°C.

Фазовоконтрастная микрофотография кристаллов α-глицина

<http://micro.magnet.fsu.edu/aminoacids/pages/glycine.html>

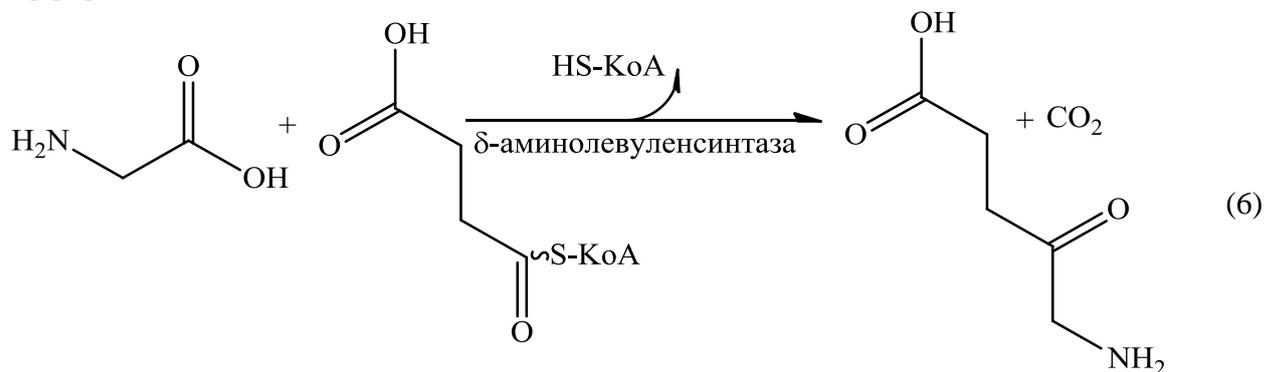


Основным путем катаболизма глицина в животных тканях, является распад на CO_2 , NH_3 и $\text{N}^5, \text{N}^{10}$ -метилентетрагидрофолиевую кислоту (5):

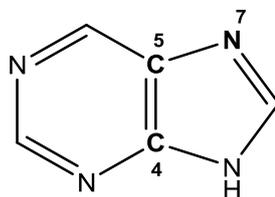


Известно наследственное нарушение деятельности этой глицинрасщепляющей ферментной системы, состоящей из четырех белков, сопровождающееся некетогенной глицинемией, основным местом локализации которой являются печень и головной мозг.

Глицин принимает участие на первом этапе синтеза гема, при образовании δ-аминолевуленовой кислоты, из двух молекул которой на втором этапе формируется порфириновое кольцо (6):



В образовании пуринового конденсированного гетероцикла глицин участвует всей молекулой и служит источником C_4 , C_5 и N_7 :



Биологические эффекты. Глицин является медиатором центральной нервной системы, как таковой, он участвует в реализации процессов торможения, как в коре головного мозга, так и в нижележащих структурах. Взаимодействие глицина с глициновыми рецепторами приводит к открытию хлорных каналов [1], гиперполяризации мембраны и распространению торможения. Как тормозная аминокислота, глицин уменьшает выделе-

ние из нейронов «возбуждающих» аминокислот, таких, как глутамат и аспартат, и стимулирует высвобождение γ -аминомасляной кислоты. Кроме того, он обладает α_1 -адреноблокирующим, антиоксидантным и антитоксическим действием. В спинном мозге глицин осуществляет торможение передачи в двигательных нейронах спинного мозга, продолговатого мозга и моста, высвобождаясь в основном из сегментарных интернейронов и проприоспинальных систем и ингибируя посредством аксодендритических и аксоаксональных контактов мотонейроны. Блокада синаптического торможения глицином на уровне спинного мозга, вызванная т.н. судорожными ядами (столбнячный токсин, стрихнин), сопровождается генерализованными судорогами, приводящими к смерти вследствие паралича дыхательной мускулатуры. Однако позднее была доказана роль глицина как тормозного нейротрансмиттера практически во всех отделах ЦНС.

Точкой приложения глицина, как медиатора, являются как собственные глициновые, так и ГАМК- и NMDA-рецепторы. Для нормального функционирования глутаматных NMDA-рецепторов глицин необходим в субмикромолекулярных концентрациях. Возбуждение NMDA-рецепторов возможно только при взаимодействии глицина с нечувствительными к стрихнину глициновыми сайтами, расположенными на NMDA-рецепторе. Эти участки связывания в нормальных условиях *in vivo* полностью заняты эндогенным глицином. В головном мозге большая плотность глициновых рецепторов обнаружена в стволе, коре больших полушарий, стриатуме, ядрах гипоталамуса, проводниках от лобной коры к гипоталамусу, мозжечке.

Введение животным высоких доз глицина или D-циклосерина, обладающего 40-60% эффективности глицина, вызывает противосудорожный эффект и усиливает эффективность противоэпилептических средств. Кроме того, глицин способен связываться с низкомолекулярными токсичными веществами – альдегиды, кетоны – образующимися при ишемии, чем объясняют его антиишемическое и антитоксическое действие при повреждениях головного мозга.

Дефицит глицина. Умеренный дефицит глицина в головном мозге сопровождается уменьшением эффективности тормозных эффектов, что сопровождается повышенной возбудимостью, вспыльчивостью, нарушением сна, обучаемости.

Избыток глицина известен как некототическая гипергликемия, развивается вследствие сниженной активности печеночной системы расщепления глицина. Начинается уже в неонатальном периоде, проявляется летаргией, гипотонией, икотой (обнаруживается до рождения), офтальмоплегией и вегетативными нарушениями. При усугублении комы развиваются апноэ и частые фокальные миоклонические судорожные подергивания. В течение последующих 5 месяцев (обычно более чем через 3) развивается тяжелая, трудно поддающаяся лечению эпилепсия с миоклоническими судорожными припадками, в большинстве случаев включающая в себя инфантильные спазмы или парциальные моторные припадки. Развивается тяжелая задержка умственного развития и тетраплегия.

Глицин может в качестве синергиста/антагониста глутамата взаимодействовать с экзотоксическим глутаматным NMDA-рецептором. В физиологических условиях глицин размещается на NMDA-рецепторе не полностью, и его связывание является обязательным условием для прохождения иона через рецептор. Предполагается, что избыток глицина насыщает коантагонист-связывающий участок NMDA-рецептора, вызывая избыточное возбуждение нейротрансмиттера и постсинаптическую токсичность. Возбуждающее токсическое действие избыточно активного NMDA-рецептора, возможно, является причиной эпилепсии и частично – тетраплегии и задержки умственного развития.

Медицинское применение. Медицинское использование глицина обусловлено:

- ✓ универсальным антистрессорным действием, не сопровождающимся седативным эффектом;

- ✓ способностью нормализации состояния нервной системы в период гипертонического криза, переутомления и интоксикации;
- ✓ нормализацией психоэмоционального и неврологического состояний;
- ✓ улучшением умственной работоспособности, памяти;
- ✓ наличием ноотропного эффекта;
- ✓ детоксицирующим действием препарата при химических (в т.ч. лекарственных) интоксикациях.

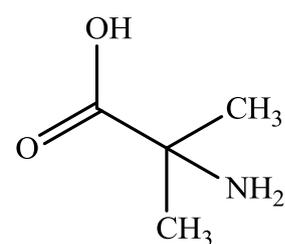
Глицин используется в медицине как седативное (успокаивающее), мягкое транквилизирующее (противотревожное) и слабое антидепрессивное средство, уменьшает чувство тревоги, страха, психоэмоционального напряжения. Поскольку глицин усиливает действие противосудорожных препаратов, антидепрессантов, антипсихотических средств, – он используется вместе с препаратами этих групп для усиления их эффекта. Кроме того, глицин уменьшает проявления алкогольной и опиатной абстиненции. Предполагается, что он обладает ноотропными свойствами: улучшает память и ассоциативные процессы.

Принимать глицин следует на ночь, за 20 мин до сна. Прием в утренние часы, в отдельных случаях, может сопровождаться повышенной раздражительностью.

Фармакологические свойства. Глицин является регулятором обмена веществ, как таковой он:

- ✓ нормализует и активизирует процессы защитного торможения в центральной нервной системе,
- ✓ уменьшает психоэмоциональное напряжение, повышает умственную работоспособность,
- ✓ уменьшает психоэмоциональное напряжение, агрессивность, конфликтность,
- ✓ повышает социальную адаптацию,
- ✓ улучшает настроение,
- ✓ облегчает засыпание и нормализует сон,
- ✓ повышает умственную работоспособность,
- ✓ уменьшает вегето-сосудистые расстройства (в том числе и в климактерическом периоде),
- ✓ уменьшает выраженность общемозговых расстройств при ишемическом инсульте и черепно-мозговой травме,
- ✓ уменьшает токсическое действие алкоголя и других лекарственных средств, угнетающих функцию ЦНС;
- ✓ оказывает положительное влияние при мышечных дистрофиях.

Диметилглицин – производное глицина, витамин В₁₆ (но в классификацию витаминных препаратов не включен). Диметилглицин может рассматриваться как составной элемент метионина и холина, некоторых гормонов, нейромедиаторов и ДНК. В небольших количествах диметилглицин встречается в мясных продуктах, семенах и зернах. Входит в состав препарата кальция пангамат [код в реестре лекарственных средств А12АА11] с массовой долей 70%¹². Используется как биологически активная добавка. Диметилглицин – тонизирующее средство от усталости. Считается безопасным энергетическим стимулятором, разовая доза 125 мг.



Диметилглицин

¹² Диметилглицин появился как БАД в 1960-х гг. под названиями витамин В₁₅, пангамовая кислота и пангамат кальция, что, возможно, являлось доброкачественным заблуждением фармацевтов, считавших, что они воспроизвели синтез чистой пангамовой кислоты. Поэтому пангамат кальция первоначально был смесью глюконата кальция и диметилглицина. После установления этого обстоятельства, технологический процесс был доработан и новый препарат содержал уже два биологически активных вещества: собственно пангамовую кислоту и диметилглицин, как безопасное балластное вещество, получаемое в ходе синтеза пангамовой кислоты. Позже была установлена биологическая активность диметилглицина как донатора метильной группы при синтезе метионина и метилировании ДНК.

Показан:

- ✓ для увеличения спортивной выносливости¹³;
- ✓ при обычной усталости;
- ✓ иммунодефицитах;
- ✓ эпилепсии, для снижения частоты припадков;
- ✓ аутизме [2];
- ✓ синдроме навязчивых состояний у детей.

Диметилглицин является донором метильной группы, используемой при образовании фосфолипидов клеточных мембран, синтезе ацетилхолина, в реакциях метилирования ДНК, ксенобиотиков, в том числе токсичных. Предполагают, что процесс старения обусловлен тем, что ДНК теряет метильные группы, а смерть от болезней старости наступает когда ДНК теряет примерно 40 % метильных радикалов. Показано, что у людей с высоким содержанием метильных групп в организме продолжительность жизни больше на 7-17 лет, чем в среднем в популяции, а заболевания миокарда встречаются на 75% реже. По этой причине диметилметионин рассматривается как геронтологическое средство и рекомендуется к применению как средство, замедляющее старение наряду с мелатонином. Однако клинических наблюдений, доказывающих его геронтологическую эффективность, на настоящий момент не существует. Предположительно диметилглицин «повышает использование кислорода тканями и разрушает комплексы свободных радикалов [4]. Экспериментально [5] и клинически доказана иммуностимулирующая активность диметилглицина. Индивидуумы с редко встречающейся недостаточностью диметилдегидрогеназы при употреблении диметилглицина могут предъявлять жалобы на постоянное ощущение запаха рыбы. Других отрицательных реакций не замечено.

Количественное определение основано на образовании окрашенных продуктов с о-фталевым альдегидом (реакция Циммермана).

Содержание в свободном виде в плазме крови, мг/100 мл (мкмоль/л): 1,5 (199,9).

Содержание в суточном количестве мочи, мг (мкмоль): 68,0-199,0 (904,4-2646,7).

Клинико-лабораторное значение:

- ✓ снижение концентраций глицина: подагра, сахарный диабет;
- ✓ повышение концентраций глицина: кровь – септицемия, гипогликемия, гипераммониемия I типа, тяжелые ожоги, голодание, пропионовая ацидемия, метилмалоновая ацидемия, хроническая почечная недостаточность. Моча – гипогликемия, цистинурия, болезнь Хартнупа, беременность, гиперпролинемия, глицинурия, ревматоидный артрит.

Список литературы к главе «Глицин»

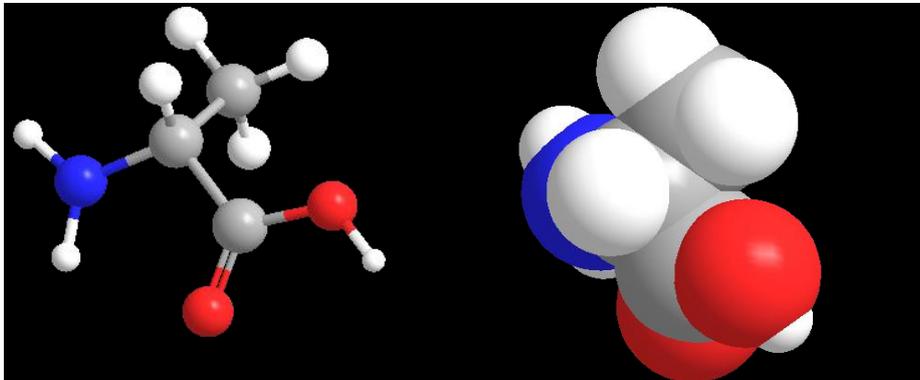
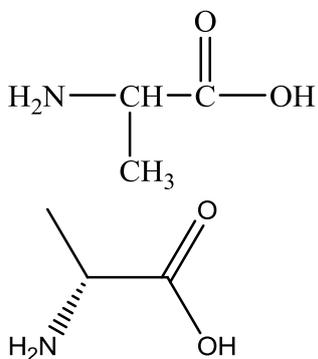
1. Smith CUM. Elements of molecular Neurobiology. (2nd ed.) 1996. Wiley. 522 p.
2. Bolman W.M. A double-blind, placebo-controlled crossover pilot trial of low dose dimethylglycine in patients with autistic disorder / W.M. Bolman, J.A. Richmond // J. Autism Dev. Disord. – 1999. – Vol. 29. – P. 191-194.
3. Graber C.D. Immunomodulating properties of dimethylglycine in humans / C.D. Graber [et al.] // J. Infect. Dis. – 1981. – Vol. 143. – P. 101-105.
4. Rose R.J. Effects of N,N-dimethylglycine on cardiorespiratory function and lactate performance in thoroughbred horses performing incremental treadmill exercise / R.J. Rose [et al.] // Vet. Rec. – 1989. – Vol. 125. – P. 268-271.
5. Reap E.A. Stimulation of the immune response by dimethylglycine, a nontoxic metabolite / E.A. Reap, J.W. Lawson // J. Lab. Clin. Med. – 1990. – Vol. 115. – P. 481-486.

¹³ Способность диметилглицина улучшать спортивные результаты не была подтверждена при исследованиях на животных и человеке [3].

АЛАНИН

Заменяемая кодируемая аминокислота, $C_3H_7NO_2$, кодоны – GCU, GCC, GCA, GCG.

Синонимы: 2-аминопропановая кислота, NSC 7602; 2-Aminopropionic acid; Alanine, DL-alpha-Alanine; (+-)-2-Aminopropionic acid; (+-)-Alanine; DL-Alanine; DL-2-Aminopropionic acid; 2-Aminopropanoic acid; D,L-Alanine; (R,S)-Alanine; AI3-08908; (RS)-2-Aminopropionsaeure; DL-alpha-Aminopropionic acid; Alanine; DL-2-Aminopropionic acid.



Физико-химическая характеристика.

Точная масса 89,05.

Молекулярный вес 89,09.

C – 40,44; H – 7,92; N – 15,72; O – 35,92.

Молярное вращение раствора в 5н HCl – 13,0.

Хорошо растворим в воде – 16,0 г/100 г H_2O при $25^\circ C$, плохо в этаноле, не растворим в эфире.

Температура плавления (с разложением) D,L-аланина – $295-296^\circ C$, L-аланина – $315-316^\circ C$, D-аланина – $291-293^\circ C$. pI 6,0. pKa для COOH и NH_2 соотв. 2,34 и 9,6.

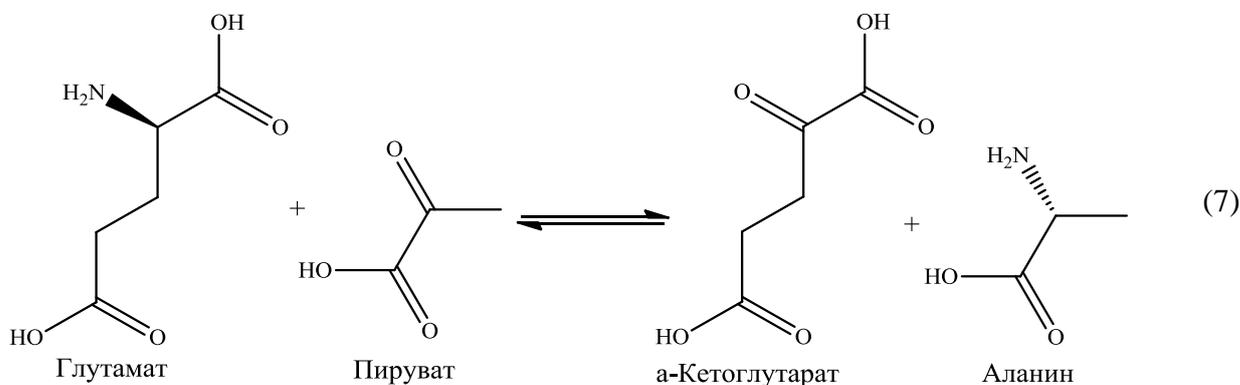
Особенности. Алифатическая глюкогенная аминокислота. Одна из ключевых аминокислот, на которые замкнуты многие виды обмена.

Биосинтез. Синтезируется из пировиноградной кислоты, пераминированием глутамата (7) и разветвленных аминокислот: лейцина, изолейцина, валина, а также β -декарбоксилирования аспарагиновой кислоты.

Впервые аланин был получен синтетически и лишь позднее признан природным продуктом. В 1850 г. А. Штреккер, пытаясь получить молочную кислоту, обработал продукт конденсации ацетальдегида и аммиака HCN и HCl, при этом образуется аминитрил, который после гидролиза дает соответствующую аминокислоту. Оказалось, что эта реакция может быть использована для получения ряда других аминокислот из соответствующих альдегидов.

В 1838 г. Вейль выделил эту аминокислоту из кислотного гидролизата шелка – белка, наиболее богатого аланином.

Позднее Фишер и Скита получили L-аланин из шелка и установили его структуру и конфигурацию путем превращения его в молочную кислоту в результате обработки азотистой кислотой.



ЗАМЕНИМЫЕ АМИНОКИСЛОТЫ

Роль в обмене веществ. Аланин – основной переносчик азота от мышц к печени. Эта функция аланина реализуется с помощью метаболического пути, получившего название цикл Кори, по имени Герти Терезы Кори, впервые описавшей этот ряд взаимопревращений. Глюкоза, образовавшаяся из пировиноградной кислоты в печени в результате глюконеогенеза, поступает в кровь, которая переносит ее в скелетные мышцы. В мышцах глюкоза подвергается гликолизу с образованием пировиноградной кислоты. Последняя в результате трансминирования с участием глутамина превращается в аланин, который вновь поступает в кровоток и заносится в печень, где протекает обратная реакция – аминная группа аланина переносится на α -кетоглутаровую кислоту с образованием глутамина и пировиноградной кислоты. Этот процесс сопряжен с передачей аминной группы глутамина на оксалацетат с образованием аспартата, который далее участвует в синтезе мочевины. Образовавшийся пируват вновь служит источником синтеза глюкозы (Схема 8).

Глюкозо-аланиновый цикл описан австро-американским биохимиком чешского происхождения, лауреатом Нобелевской премии Герти Терезой Кори, по имени которой метаболический путь назван циклом Кори. Нобелевскую премию получила в 1947 г. вместе с мужем Карлом Кори за открытие каталитического превращения гликогена.

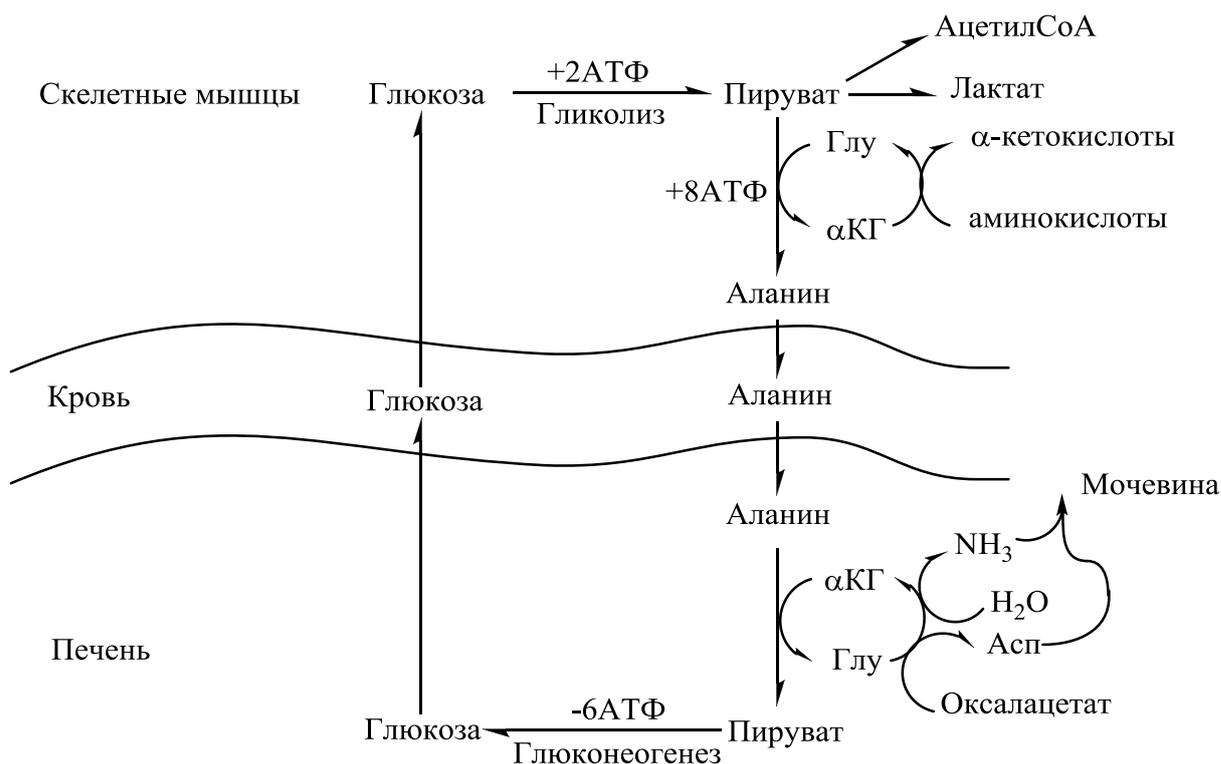


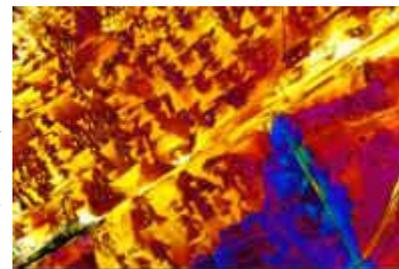
Схема 8. Цикл Кори (глюкозоаланиновый цикл) – пояснение в тексте

Как следует из схемы 8, превращение глюкозы в аланин обеспечивает образование 8 молекул АТФ, тогда как при ее превращении в пируват образуются всего две молекулы АТФ. Поскольку образование аланина облегчает окисление аминокислот с разветвленной цепью, то этот эффект обеспечивает синтез дополнительных 30-40 молей АТФ на 1 моль

окисленного аланина. По этой причине аланин является средством детоксикации аммиака при переносе в печень аминогрупп, образующихся в мышцах в процессе катаболизма аминокислот с разветвленной цепью.

Фазовоконтрастная микрофотография кристаллов α -аланина

<http://www.moondragon.org/health/nutritionbasics/aminoacids/alanine.html>



Биологические эффекты. Аланин:

- ✓ участвует в переаминировании, поэтому является источником глюкозы и регулирует уровень сахара в крови (см. схему б);
- ✓ в результате реакций переаминирования в мышцах и кишечнике избыток аммиака, образующийся в этих органах, выводится в виде аланина;
- ✓ способствует запасанию гликогена печенью и мышцами;
- ✓ используется как источник энергии клетками мозга;
- ✓ участвует в энергообразовании в цикле Кребса;
- ✓ способствует восстановлению после травм;
- ✓ участвует в процессе создания иммуноглобулинов и антител.

Аланин участвует в воспроизводстве лимфоцитов, необходим для полноценного иммунного ответа. Регулирует уровень сахара в крови. Помогает при заболеваниях предстательной железы у мужчин, если используется вместе с глицином. Регулирует работу надпочечников. Является основным компонентом соединительной ткани и главным посредником в глюкозо-аланиновом цикле. При больших физических нагрузках принимает участие в детоксикации аммиака.

Медицинское применение α -аланина. Используется для энтерального и парентерального питания. Аланин присутствует в жидкости простаты. В единственном наблюдении прием 780 мг аланина в день в течение двух недель и затем в течение следующих двух с половиной месяцев комбинации глицина и глутаминовой кислоты поровну по 390 мг уменьшал признаки доброкачественной гиперплазии простаты.

Симптомы дефицита. Недостаток аланина увеличивает потребность организма в разветвленных аминокислотах. Дефицит аланина имеет значение в патогенезе ускоренного голодания, наблюдаемого при беременности, гипогликемии с кетозом у новорожденных и гипогликемии при синдроме мочи кленового сиропа. Гипераланинемия наблюдается при различных нарушениях ферментов мочевинового цикла, когда она может смягчать выраженность гипераммониемии.

Симптомы избытка. Установлена взаимосвязь между избытком аланина и риском инфицирования вирусом Эпштейна-Барра, а также синдромом хронической усталости.

Химический синтез. L, α -аланин получают аммонолизом α -хлор(бром)пропионовой кислоты, либо биотехнологически – из L, α -аспарагиновой кислоты с помощью аспарагин- β -декарбоксилазы. L, β -аланин получают действием избытка NH_3 на акрилонитрил, акролеин или акриловую кислоту,

Содержание в свободном виде в плазме крови, мг/100 мл (мкмоль/л): 3,4 (381,5).

Содержание в суточном количестве мочи, мг (мкмоль): 21,0-71,0 (235,2-795,2).

Суточная потребность в аланине для взрослого человека составляет 3,0 г.

Клинико-лабораторное значение:

- ✓ понижение концентраций аланина – хронические болезни почек, кетотическая гипогликемия;

✓ повышение концентраций аланина – гипераланинемия, цитруллинемия (умеренное повышение), болезнь Кушинга, подагра, гипероротининемия, гистидиемия, дефицит пируват-карбоксилазы, лизинурическая белковая непереносимость.

ИЗОМЕР. L-β-АЛАНИН входит в структуру коэнзима А и ряда биологически активных дипептидов, в том числе карнозина и ансерина. β-Аланин в белках не встречается, в свободном состоянии обнаруживается в тканях мозга. Входит в состав пантотеновой кислоты (витамин В₃).

Физико-химическая характеристика.

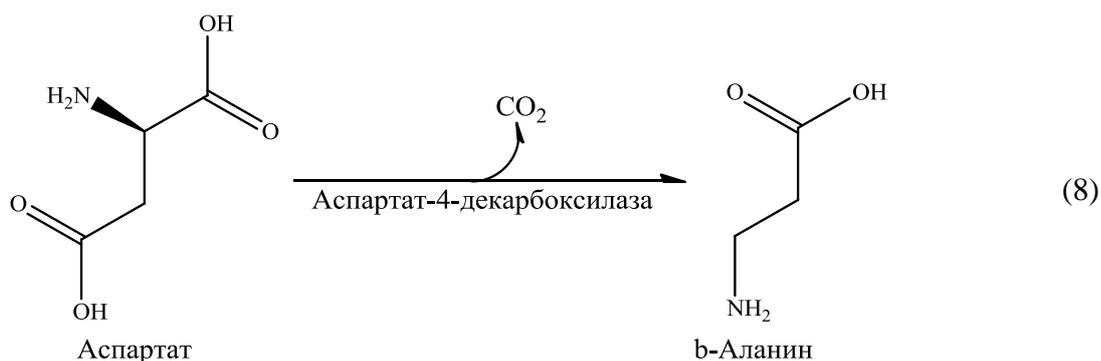
Растворим в воде, плохо в спирте. Температура плавления (с разложением) – 207°C. pI 6,95. pK_a COOH и NH₂ 3,6 и 10,19 соотв.

Фазовоконтрастная микрофотография кристаллов β-аланина

<http://www.moondragon.org/health/nutritionbasics/aminoacids/alanine.html>



Биосинтез. β-Аланин образуется из L-аспарагиновой кислоты в результате β-декарбоксилирования с участием аспартат-4-декарбоксилазы (8). Вторым источником образования β-аланина – распад урацила (9). При участии NADPH-зависимой дигидропиримидиндегидрогеназы урацил присоединяет два протона с образованием дигидроурацила. Под действием дигидропиримидинциклогидролазы дигидроурацил превращается в β-уреидопропионат, который в результате последующего взаимодействия с уреидопропионазой распадается на β-аланин, углекислоту и аммоний. Кроме дигидроурацила может образовываться, второй метаболит – дигидротимин, служащий источником образования промежуточного метаболита – β-уредомасляной кислоты, превращающейся в β-изомасляную кислоту.

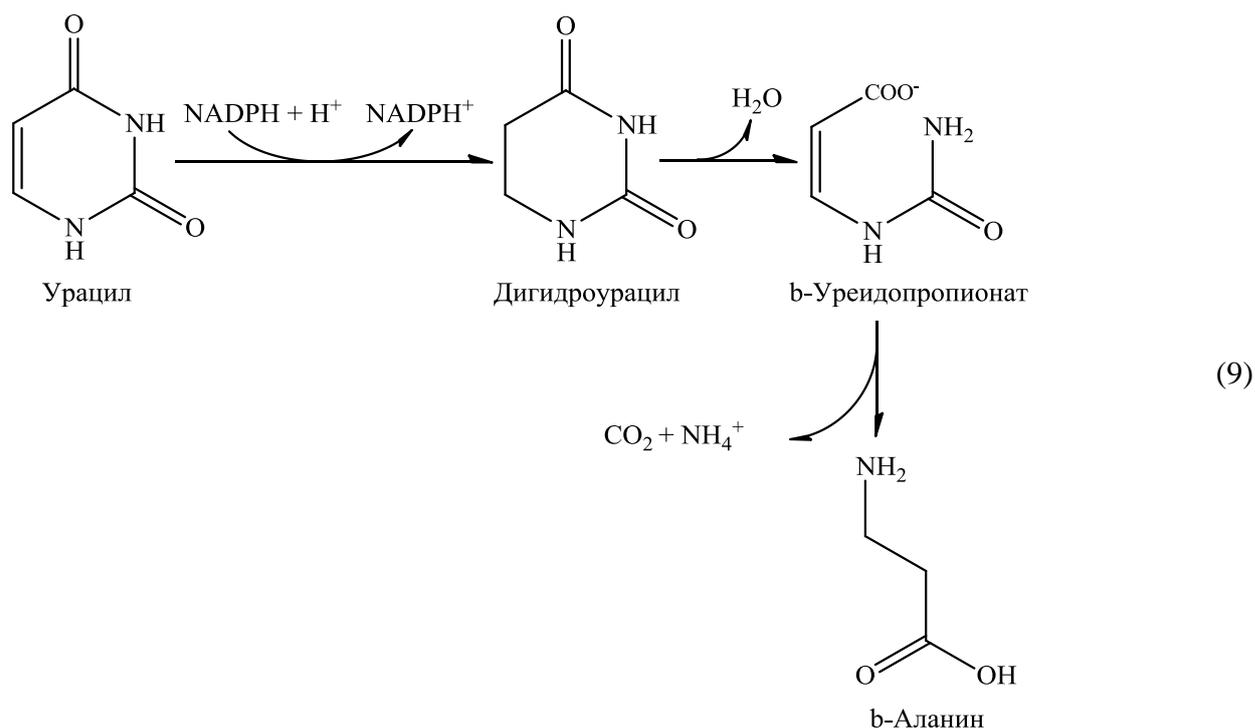


Биологические эффекты. β-Аланин является агонистом глициновых рецепторов головного мозга [1], но связывается только с рецепторами глициновых рецепторов связанных с ионными каналами. Прямо стабилизирует мембраны тучных клеток [2]. β-Аланин образует с гистидином дипептид карнозин, впервые выявленный русским ученым В.С. Гулевиным в 1900 г. Карнозин обнаруживается в мышцах, в максимальной концентрации в мышечных волокнах второго типа. Основной функцией карнозина является связывание H⁺, выделяющихся в процессе интенсивной мышечной работы, что обеспечивает возможность мышечного сокращения даже при очень высоких концентрациях лактата.

Медицинское и спортивное применение β-аланина. Используется для энтерального и парентерального питания. β-Аланин присутствует в жидкости простаты. В единственном наблюдении прием 780 мг β-аланина в день в течение двух недель и затем в течение следующих двух с половиной месяцев комбинации глицина и глутаминовой кислоты поровну по 390 мг уменьшал признаки доброкачественной гиперплазии простаты.

Д-р С.А. Hill и соавт. (2007) показали, что потребление β-аланина в дозе 4-6,5 г в день увеличивает уровень карнозина в мышцах на 58 % к четвертой неделе и еще на 15% к десятой неделе эксперимента. Было зафиксировано 16 %-е увеличение общей работы в тестах на велоэргометре на четвертой и десятой неделе у нетренированных мужчин.

В аналогичном исследовании, д-р J. Stout (2006) изучал влияние β-аланина в дозе 1,6-3,2 г в день на рабочую мощность в районе порога утомления у нетренированных мужчин. Зафиксировано 9 %-е увеличение порога утомления. В результате этих исследований выдвинуто предположение, что прием β-аланина отодвигает момент наступления нейромышечного утомления. Из этого следует, что β-аланин может быть использован для профилактики и коррекции мышечного физического утомления, как у спортсменов, так и людей физического труда. Прием 1 г β-аланина вызывает образование такого же количества L-карнозина, как 80 г индейки. Поэтому попытки увеличить содержание L-карнозина в мышцах у людей с повышенной физической активностью только за счет потребления мяса – не реальны. Кроме того, β-аланин используют для приготовления буферных растворов, синтеза пантотеновой кислоты и аналогов биологически активных пептидов.



β-Аланин является основным действующим началом препарата Клималанин, используемого в комплексном лечении климактерического синдрома для профилактики приливов. Принятый непосредственно в момент приливов β-аланин противодействует резкому высвобождению гистамина и брадикинина из тучных клеток, способствующих быстрому расширению сосудов кожи и покраснению [2].

Суточная потребность в β-аланине для взрослого человека составляет 3,2 г.

ИЗОМЕР. D- α -АЛАНИН

D- α -аланин обнаружен только у бактерий и в опиоидных пептидах, выделенных из кожи южноамериканских лягушек *Phyllomedusa sauvagei* и *Phyllomedusa rhodei*. Поскольку эти пептиды выделены из кожи и обладают сильной опиоидной активностью, то они получили название дерморфины (от лат. *derma* – кожа, и *morphine* – морфин). Анальгетическая активность одного из дерморфинов Tyr—D-Ala—Phe—Gly—Tyr—Pro—Ser—NH₂ в 11 раз выше, чем у морфина. Метаболизм D-аланина показан на Схеме 9.

D- α -Аланин необходим для синтеза пептидилгликанов, используемых на ранних этапах для образования клеточной стенки бактерий. Эта реакция осуществляется двумя ферментами: L-аланинрацемазой (превращает L-аланин в D-аланин) и D-аланил-D-аланинсинтетазы (обеспечивает включение D-аланина в пентапептид, необходимый для формирования пептидогликанов). Конкурентным антагонистом D-аланина являются некоторые антибиотики: циклосерин – (R)-4-Амино-3-изоксазолидинон, производные 6-аминопенициллановой, 7-аминоцефалоспоровановой, 3-амино-4-метилмонобактамовой, 3-гидроксиэтилкарбапенемовой и клавулановой кислот. Эти препараты ингибируют активность D-аланил-D-аланинсинтетазы, что в конечном итоге вызывает аутолиз бактериальной стенки.

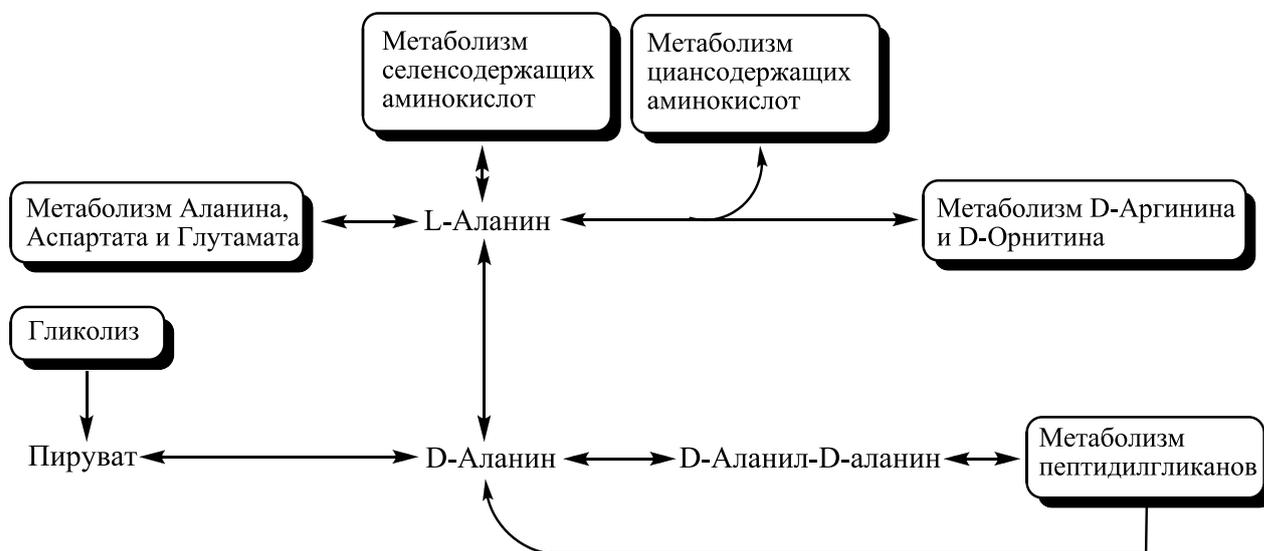


Схема 9. Метаболизм D-аланина, ©Kanehisa Laboratories, 28.08.2009

Список литературы к главе «Аланин»

1. Henley J.M. Encyclopedia of Life Sciences Amino Acid Neurotransmitters. 2001 John Wiley & Sons, Ltd.
2. Громова О.А. Патофизиология вегетативно-сосудистых пароксизмов (приливы) в период менопаузы у женщин и механизмы воздействия β -аланина. Новая клинико-фармакологическая концепция / О.А. Громова [и соавт.] // Гинекология. – 2010. – Т. 12; № 2. – С. 29-36.
3. Hill C.A. Influence of beta-alanine supplementation on skeletal muscle carnosine concentrations and high intensity cycling capacity / C.A. Hill [et al.] // Amino Acids. – 2007. – Vol. 32, № 2. – P. 225-233.
4. Stout J.R. Effects of twenty-eight days of beta-alanine and creatine monohydrate supplementation on the physical working capacity at neuromuscular fatigue threshold. Journal of Strength and Conditioning Research / J.R. Stout [et al.] // Nov. – 2006 – Vol. 20, № 4 – P. 928-931.

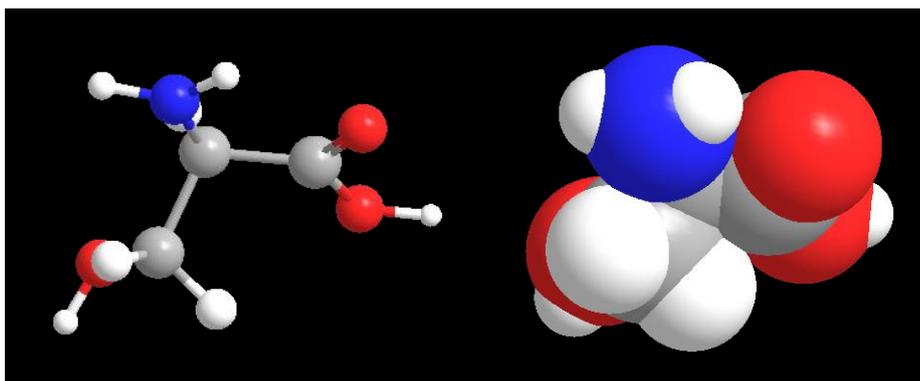
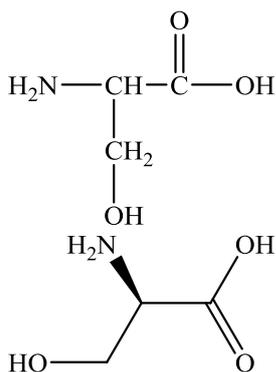
В течение сотен миллионов лет с начала первых шагов абиогенеза ключевая молекула – СЕРИН – под действием грозových разрядов сохранялась в L-форме, накапливалась в шельфовой зоне и в лагунах. Взаимодействуя с соответствующими соединениями, серин стал непременным компонентом синтеза других аминокислот и инициатором энантиоселективной LL-сополимеризации. В этом, по сути, и есть разгадка тайны L-жизни, т.е. тайны строения белков из «левых» аминокислот.

Азад Велиевич Керимбеков

СЕРИН

Заменимая кодируемая аминокислота, $C_3H_7NO_3$, кодоны – UCU, UCC, UCA, UCG.

Синонимы: 2-амино-3-гидроксипропионовая кислота.



Физико-химическая характеристика.

Точная масса 105,04. Молекулярный вес 105,09. С – 34,29; Н – 6,71; N – 13,33; O – 45,67. Температура плавления (с разложением) 228°C. Молярное вращение раствора в 5н HCl – 15,9. Растворимость в воде – 5,0 г/100 г H₂O при 25°C. pI 5,68. pK_a для COOH и NH₂ соотв. 2,13 и 9,05.

Особенности. Алифатическая аминокислота, возможно, послужившая основой формирования мира левовращающих аминокислот. В результате исследования в водных средах поведения рацемической смеси D,L-серина в присутствии глицеральдегида, фосфорной кислоты и Cu⁺⁺, и/или Fe⁺⁺, и/или Fe⁺⁺⁺ было установлено, что молекулы L-серина способны легко соединяться в октамерные кластеры. Левосторонние сериновые кластеры, в свою очередь, сами собой соединяются с другими левосторонними аминокислотами. D-серин в этих условиях не обладал способностью формировать прочные связи и поэтому не был способен к выраженным «конструкторским способностям». Впоследствии сформировавшиеся крупные биологические молекулы – белки – последовали курсом, заданным L-серином. Результаты экспериментов также позволяют предположить, что серином была определена хиральность и других биомолекул, например, D-сахаров. Дополнительным фактором, обеспечившим векторизацию синтеза в сторону образования L-изомеров, по мнению авторов, является вода. Для сравнения рядом показаны структурные формулы L- и D-серина, а также октамера L-серина. Цепь событий, возможно имевшая место в пребиотической фазе синтеза органических соединений, протекала как показано на рис. 3, заметно, что, не смотря на структурное сходство L- и D-серина в виде D2 объектов, трехмерная структура оптических изомеров различается.

1865 г. Кремер впервые выделил серин из белка шелка. Кремер отметил, что по своему строению серин близок аланину и цистеину, и пришел к выводу, что серин представляет собой оксиаминокислоту. Название шелкового клея, из которого была получена эта аминокислота, – серицин, что дало повод назвать ее серином. Другой вариант этимологии – от греч. *σερος* (seros), название шелковичного червя.

1902 г. Фишером и Лайксом осуществили синтез серина и установили его строение.

ЗАМЕНИМЫЕ АМИНОКИСЛОТЫ

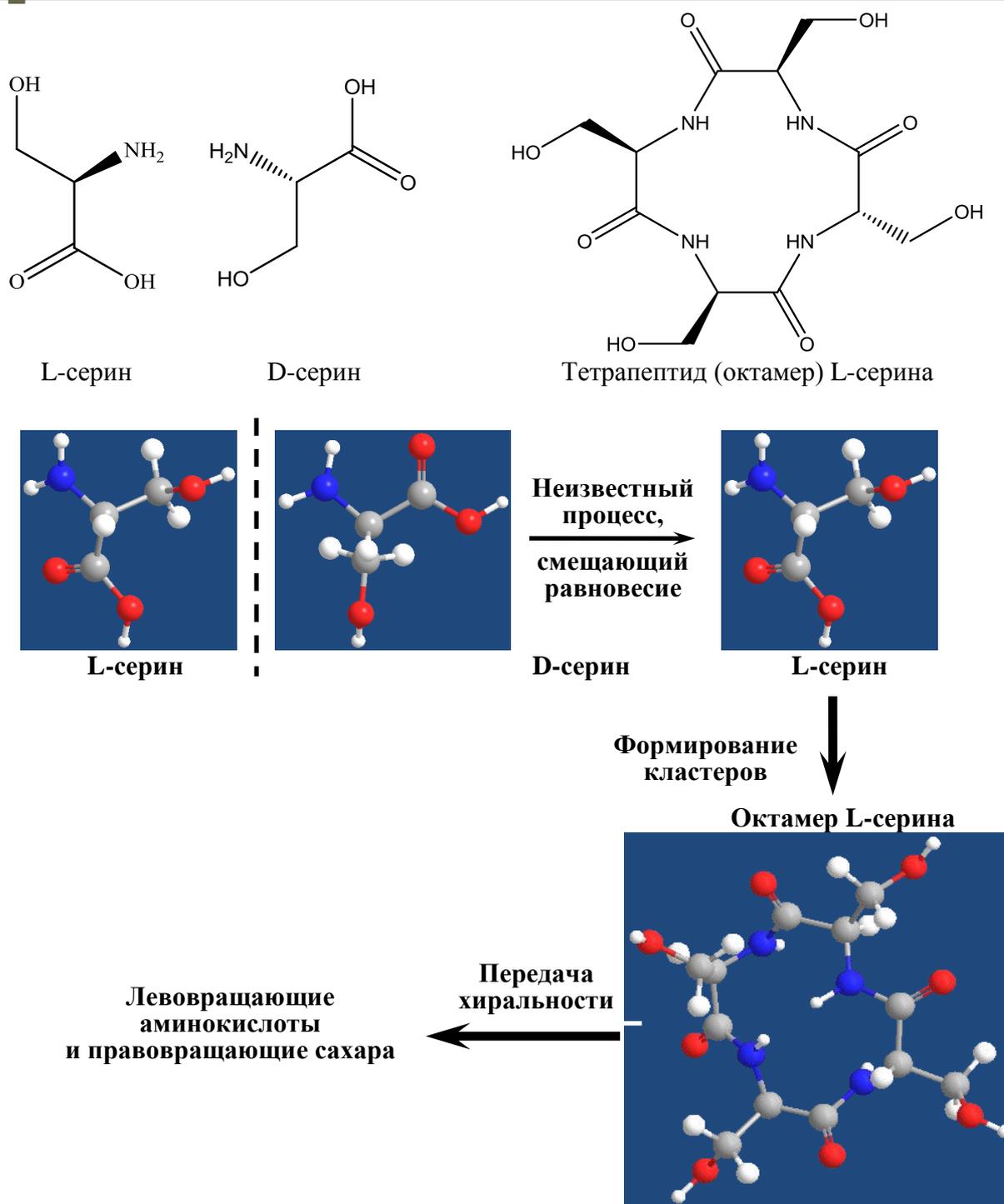


Рис. 3. Нарушение симметрии образования D- и L-изомеров аминокислот на пребиотической фазе формирования жизни (По Z. Takats и соавт., 2003)

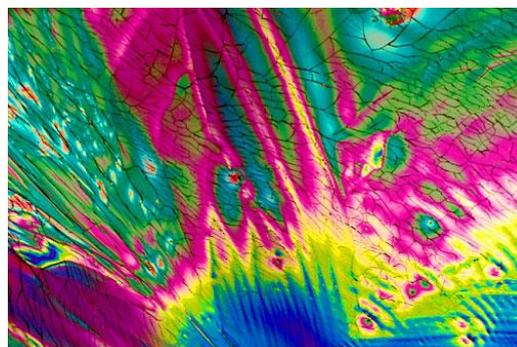
Первоначальная рацемическая смесь D- и L-изомеров серина, образовавшаяся в условиях Земли в результате взаимодействия глицина и формалина космического происхождения, в присутствии глицеральдегида, фосфорной кислоты, Cu^{++} , и/или Fe^{++} , и/или Fe^{+++} и под воздействием неизвестного фактора, возможно поляризованного света, облегчает образование октамеров L-серина (но не D-серина). Образовавшиеся кластеры способны смещать химическое равновесие в сторону образования L-изомера треонина и D-сахаров, а D-сахара вместе с октамерами серина, глицеральдегидом, фосфорной кислотой и Cu^{++} , и/или Fe^{++} , и/или Fe^{+++} смещают химическое равновесие при образовании других аминокислот в сторону L-изомеров. Трехмерные объекты построены в прикладной программе ChemBio3D Ultra 11.0 с расчетом минимизации внутренней энергии молекулы при $T=36,6^\circ\text{C}$, 10000 шагов.

Если у L-серина оба протона при атоме азота реакционно доступны, то у D-серина один из аналогичных протонов смещен «внутрь» молекулы и находится как бы в состоянии стерической защиты (на Рис. показан черной стрелкой). Кроме того, если у L-серина азот легко доступен для образования водородной связи (показано розовым шариком), то энергия водородной связи азота у D-серина низкая, что также вызвано смещением протона «внутрь» молекулы. В целом это, видимо, уменьшает реакционную способность D-серина к образованию пептидной связи, по сравнению с L-серином [1]. Из данной работы следует еще один, не менее важный вывод, при изучении возможных химических реакций недостаточно знания только о D2 строении химической молекулы, необходимо тщательное изучение D3 структуры.

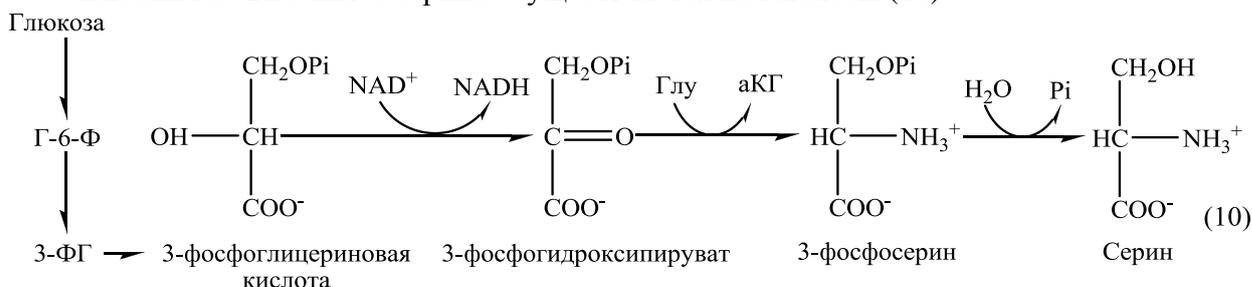
Еще одной гипотезой, подтверждающей исключительную роль серина в биологической эволюции является предположение, что L-серин в грозовых облаках под воздействием электромагнитного поля грозовых разрядов может образовывать псевдоциклы между гидроксильной группой радикала и карбоксильной группой за счет внутримолекулярного образования водородной связи с энергией 24 Ккал/моль. Тогда как для D-серина это событие менее вероятно [2, 3]. Авторы предполагают, что L-серин, находящийся в состоянии псевдоцикла в присутствии соответствующих малых молекул (CO₂, HCN, NH₃, CH₄, H₂O) способен с ними образовывать в грозовой туче при низких температурах такие аминокислоты, как аланин, глутамин, валин, лейцин [2, 3].

Вторым свойством псевдоциклического L-серина является способность к спонтанному образованию пептидных цепочек, что описано Z. Takats и соавт. (2003) – см. выше. Тем не менее, В.А. Гусев (2002) предполагает, что полипептидные цепочки, образованные L-серином, способны к включению в цепь только L-, но не D-аминокислот. Извлечение из рацемической смеси одного из энантиомеров приводит к смещению рацемического равновесия и его спонтанному выравниванию. Не сложно представить, что далее может произойти дальнейшее включение вновь образовавшихся L-энантиомеров в состав пептида *et cetera*, пока все D-энантиомеры не будут преобразованы L-формы, включенные в состав белков.

Микрофотография кристаллов серина
По Michael W. Davidson from The Florida State University
<http://micro.magnet.fsu.edu/aminoacids/pages/serine.html>



Биосинтез. Биосинтез серина осуществляется из глюкозы (10):



Кроме того, возможно взаимопревращение с глицином в присутствии тетрагидрофолиевой кислоты – См. (3) и Схема 10.

ЗАМЕНИМЫЕ АМИНОКИСЛОТЫ

Роль в обмене веществ. Серин участвует в биосинтезе глицина (в превращении в глицин с участием тетрагидрофолиевой кислоты – ТГФК служит источником одноуглеродного фрагмента), серосодержащих аминокислот (метионина, цистеина), триптофана, а также этаноламина, сфинголипидов и пр. (Схема 10). Серин участвует в образовании активных центров ряда ферментов (эстераз, пептидогидролаз), обеспечивая их функцию. Протеолитические ферменты, активные центры которых богаты серином, относят к отдельному классу сериновых эндопептидаз. Участвует в обезвреживании гомоцистеина при синтезе цистеина (подробнее См. главу Метионин).

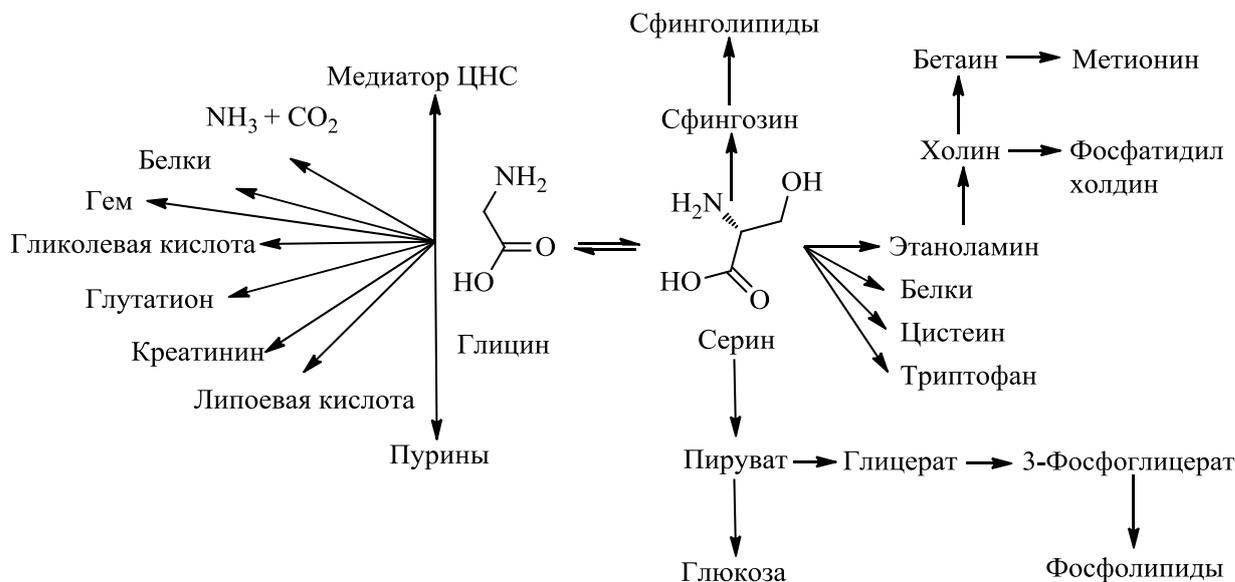
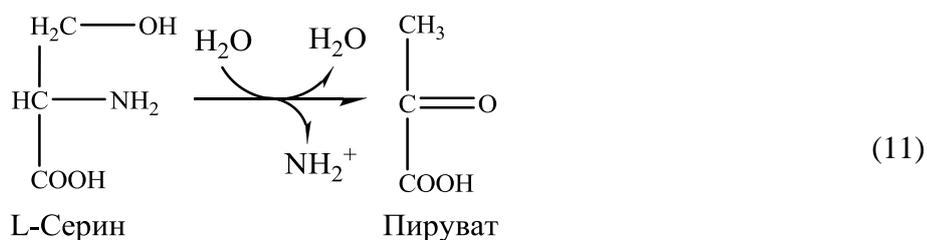


Схема 10. Основные метаболические пути превращения серина

Серин легко превращается в пируват при участии сериндегидратазы (11):

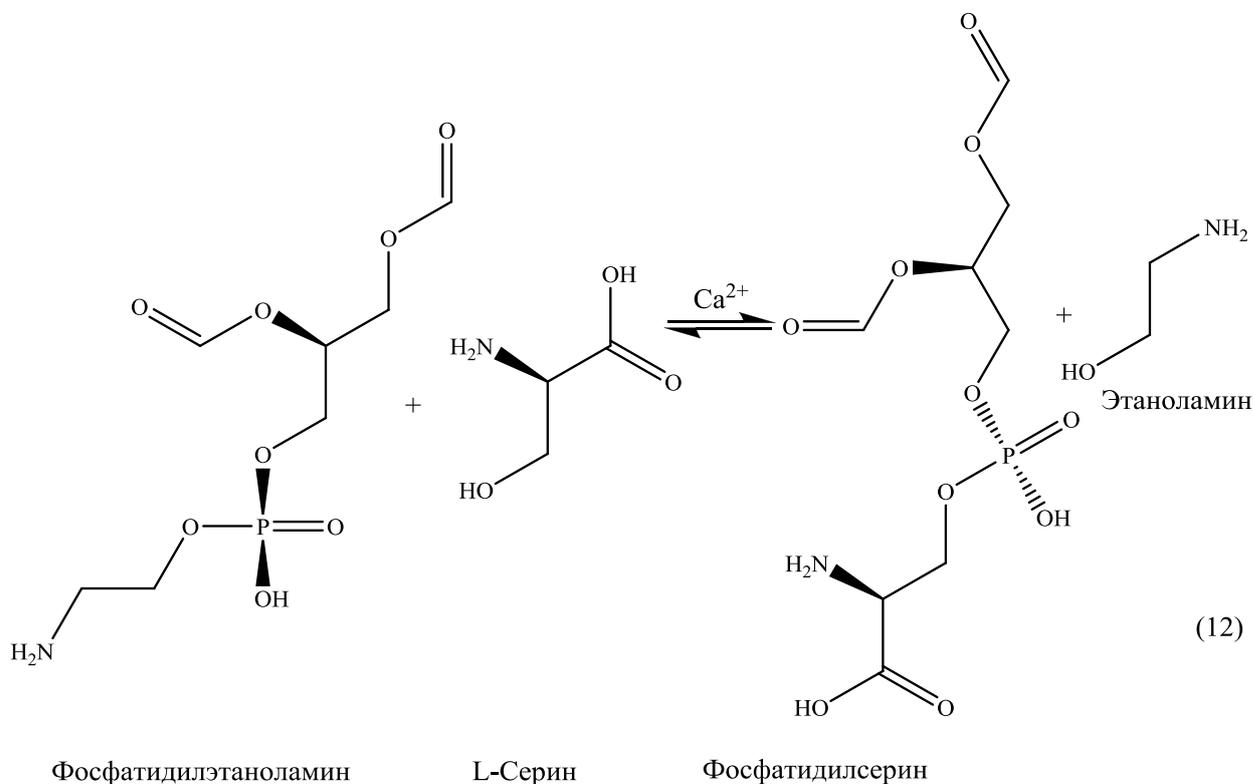


Образование этаноламина происходит из фосфатидилэтанолamina в реакции обмена с серином при участии серин фосфатидилсинтазы согласно уравнению (12).

Биологические эффекты. Серин необходим для полноценного обмена жиров и жирных кислот, мышечного роста, поддержания здоровой иммунной системы. Участвует в производстве иммуноглобулинов, биосинтезе пуринов, пиримидинов, креатина и порфиринов. Участвует в образовании цистеина из метионина, а также глицина, метионина и триптофана. Является частью активного центра большого класса сериновых протеаз: пищеварительных, системы свертывания крови, комплемента. В составе фосфатидилсерина является компонентом внутреннего слоя плазматической мембраны. Фосфатидилсерин играет ключевую физиологическую роль в дифференцировке нейронов, процессах активации, регенерации, синтеза и высвобождения нейромедиаторов (ацетилхолина и др.), движение ионов и проведении биоэлектрического тока. Участвует в процессах деления и

роста нервных клеток. Активирует метаболизм глюкозы в головном мозге и повышает устойчивость нервных клеток к ишемическому повреждению.

Фосфатидилсерин препятствует разрушению клеток головного мозга микрофагами, подавляя их фагцитарную активность. Стимулирует синтез ацетилхолина и активизирует холинергические процессы в головном мозге.



В составе белков серин часто выполняет функцию организатора активных центров, в частности, ацетилхолинэстеразы. В регуляторных белках остатки серина, либо треонина являются объектами атаки серин-треониновых протеинкиназ, фосфорилирующих их гидроксильную группу. К классу этих протеинкиназ относятся протеинкиназы А – обмен углеводов и липидов; В – регуляция апоптоза и протоонкогенов; С – часто это рецепторы гормонов (стероидных – глюкокортикоидов и холекальциферолов, кальцитриола, эпидермального фактора роста); Са-кальмодулин-зависимые протеинкиназы – фосфорилируют многофункциональный, присутствующий практически в любых тканях, белок кальмодулин; митоген-активируемые киназы (МАРК) – регулируют активность генов, контролирующего клеточный цикл, а также диссоциацию рибосом.

Симптомы дефицита. Поскольку серин является заменимой аминокислотой, дефицит этой аминокислоты не должен наблюдаться, по крайней мере, в условиях полноценного питания. К нарушению включения глицина, серина, метионина и α -аминоизомасляной кислоты в сердечную мышцу приводит дефицит хрома (<http://www.microelements.ru/Cr>). Профессор Питер Клейтон (Британия), лечащий врач 10-летнего британца Тимоти Бингхем (Timothy Bingham), у которого был обнаружен приобретенный дефицит серина, вызвавший, как полагают тетраплегию, сообщил, что дефицит серина, как правило, приводит к эпилепсии и задержкам развития. Профессор Клейтон сообщил, что знает только об еще одном случае паралича, вызванного недостатком серина.

Известен врожденный дефицит двух ферментов: 3-фосфатглицератдегидрогеназы и 3-фосфосеринфосфатазы при которых наблюдается нарушение биосинтеза серина. Это редко встречающееся заболевание. Дети с данной патологией рождаются с микроцефали-

ей, при аутопсии обнаруживается атрофия белого вещества мозга и демиелинизация. Судорожные приступы у детей с дефицитом серина развиваются на первом году жизни, чаще это синдром Веста – состоит из классической триады: 1) инфантильные спазмы, 2) специфический ЭЭГ паттерн в межприступном периоде, называемый гипсаритмия (высокоамплитудный ритм, включающий наряду с высокими пиками медленные волны) и 3) задержка умственного развития. Приступы регрессируют при назначении добавок с серином per os. Диагноз устанавливают при обнаружении низкого уровня серина в ликворе. Описан только один случай возникновения этой патологии в старшей возрастной группе.

Медицинское применение. L-Серин применяют для парентерального питания, а также при интенсивных физических тренировках, хронической усталости, фибромиалгиях, болезни Паркинсона, атеросклерозе, сахарном диабете, остеоартрите, циррозе печени, ухудшении состояния волос, алопеции, ломкости и расслоении ногтей, иммунодефицитных состояниях.

Содержание в свободном виде в плазме крови, мг/100 мл (мкмоль/л): 1,1 (104,7).

Содержание в суточном количестве мочи, мг (мкмоль): 27,0-76,0 (256,5-693,5).

Суточная потребность в серине для взрослого человека составляет 3,0 г.

ИЗОМЕР D-СЕРИН

Рацемический изомер D-серин образуется из L-серина при помощи фермента серинрацемазы и является эндогенным лигандом глицинового сайта NMDA-рецептора. Предполагается, что нарушение биосинтеза и биodeградации D-серина, вызванное врожденной патологией серинрацемазы, является одним из патогенетических механизмов формирования шизофрении [4-7].

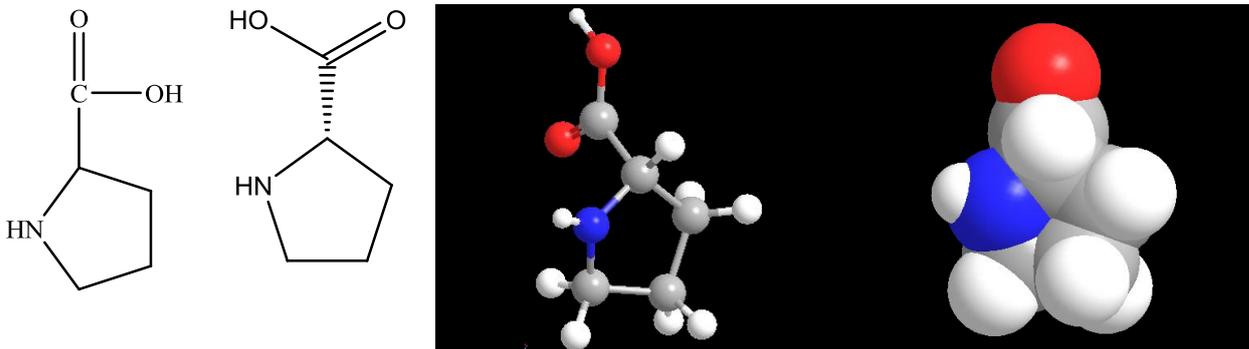
Список литературы к главе «Серин»

1. Takats Z. Serine octamer reactions: indicators of prebiotic relevance / Z. Takats, S.C. Nanita, R.G. Cooks // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2003. – Vol. 42, № 30. – P. 3443-3559.
2. Гусев В.А. Об источнике энергии для сохранения жизнеспособности и амплификации гетеротрофных микроорганизмов в условиях субстратного голода. II. Обоснование гипотезы / Гусев В.А., Neigel N.J. // *Биофизика.* – 2001. – Т. 46, вып. 5. – С. 869-874.
3. В.А. Гусев Химическая эволюция в грозовом облаке / Гусев В.А. // *Доклады РАН.* – 2002. – Т. 385, №3. – С. 352-354.
4. Fujii K. Serine racemase binds PICK1: potential relevance to schizophrenia. *Mol. Psychiatry* / K. Fujii [et al.] // 2006. – Vol. 2, № 11. – P. 150-157.
5. Kamiya A. A schizophrenia-associated mutation of DISC1 perturbs cerebral cortex development / A. Kamiya [et al.] // *Nature Cell Biol.* – 2005. – № 7. – 1167-1178.
6. Sawa A. Schizophrenia: diverse approaches to a complex disease / Sawa A., Snyder S.H. // *Science.* – 2002. – Vol. 296. – P. 692-695.
7. Sawa A. Genetics. Two genes link two distinct psychoses / Sawa A., Snyder S.H. // *Science.* – 2005. – № 310. – P. 1128-1129.

ПРОЛИН

Заменяемая, кодируемая аминокислота, $C_5H_9NO_2$, кодоны – CCU, CCC, CCA, CCG.

Синонимы: пирролидин-2-карбоновая кислота



Физико-химическая характеристика.

Точная масса – 115,06.

Молекулярный вес – 115,13.

C – 52,16; H – 7,88; N – 12,17; O – 27,79.

Молярное вращение раствора в 5н HCl – -69,5, гидроксипролина – -66,2.

Хорошо растворим в воде – 162,3 г/100 г H₂O при 25°C, ограниченно в этаноле (1,55 г в 100 мл), ацетоне, хлороформе, не растворим в диэтиловом эфире.

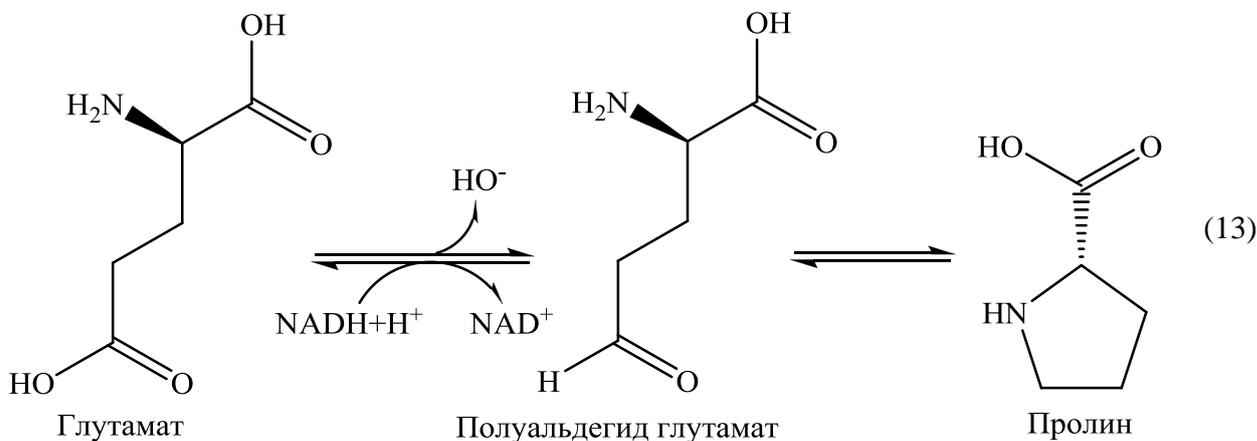
pI 6,3. При 25°C pK_a COOH и NH₂ 1,99 и 10,6 соотв.

1900 г. Вильштеттер синтезировал пролин из эфира дибромпропилмалоновой кислоты.
1901 г. Фишер получил L-пролин и DL-пролин из гидролизатов казеина.
1902 г. Фишер выделил оксипролин из кислых гидролизатов желатины, и, путем восстановления гидроксильной группы, превратил эту аминокислоту в пролин.
Название произведено от рационального обозначения этой аминокислоты – пирролидин-2-карбоновая кислота.

Особенности. Пролин – единственная кодируемая аминокислота, α-аминогруппа которой является фрагментом гетероцикла. По этой причине у пролина не остается водородного атома, способного участвовать в образовании водородных мостиков. Вследствие этого пролин может очень резко изгибать пептидную цепь. Чередующиеся остатки пролина способствуют созданию стабильной трёхспиральной структуры коллагена, придающей молекуле прочность. В связи с таким строением пролин, строго говоря, является не аμιно-, а иминокислотой.

В нингидриновой реакции, в отличие от других аминокислот, пролин дает желтое, а не фиолетовое окрашивание.

Биосинтез. В организме пролин синтезируется из глутаминовой кислоты (13).

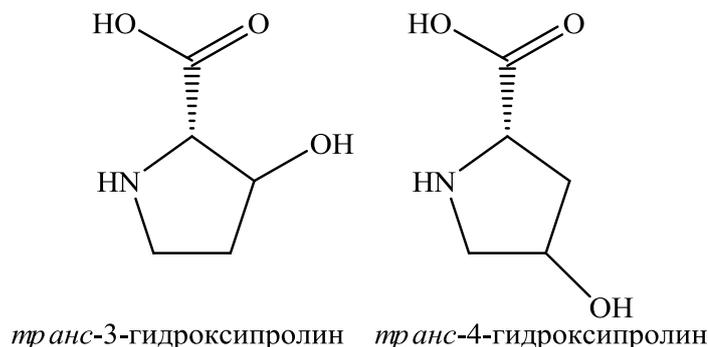


ЗАМЕНИМЫЕ АМИНОКИСЛОТЫ

Пролин, находящийся в составе коллагена, гидроксипролин, рассматривают как принадлежащие к глутаматному семейству аминокислот. Гидроксипролин содержится в тканях практически только в составе коллагена, на долю которого приходится большая часть белка в организме млекопитающих. Преобладающее количество приходится на *транс*-4-гидроксипролин. В коллагене одна треть аминокислотных остатков приходится на глицин и еще одна треть на пролин и гидроксипролин. Чередующиеся остатки пролина и гидроксипролина создают стабильную трёхспиральную структуру коллагена, придающую молекуле прочность.

Уникальной особенностью метаболизма гидроксипролина является то обстоятельство, что эта аминокислота, входящая в состав белков пищи, не включается в коллаген. Не существует тРНК, которая могла бы акцептировать гидроксипролин и далее включать его в растущую полипептидную цепь. Гидроксипролин образуется в результате посттрансляционной модификации белка и существует в виде двух изомеров *транс*-3- и *транс*-4-гидроксипролина. Предшественником гидроксипролина является пролин пищи.

Французский парадокс. Так называют эффект достоверной обратной корреляционной зависимости между смертностью от инфаркта миокарда и потреблением сухого красного вина, наблюдаемый во Франции. В результате исследований этого явления было установлено, что проантоцианидины красного винограда и *красного* вина фиксируются *пролином* коллагена и эластина в стенках артерий, увеличивая их сопротивление давлению крови, кроме того, они влияют на содержание холестерина в крови и ингибируют фермент гистидиндекарбоксилазу, благодаря чему снижается содержание в крови гистамина, ответственного за излишнюю проницаемость стенок сосудов. Очищенные антоциановые пигменты винограда в суточной дозе до 600 мг успешно применяют при лечении и профилактике у больных, страдающих атеросклерозом, сахарным диабетом, коронарными заболеваниями, кровоизлияниями, ретинопатией и старением сосудов [1-4].



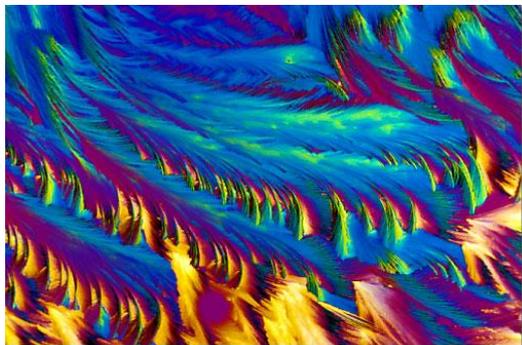
Гидрокселирование пролина катализируется пролилгидроксилазой – ферментом, находящимся в микросомах многих органов (печени, легких, сердца, скелетных мышц) и покровных тканей (кожи гранулирующих раневых поверхностей).

Катаболизм пролина, как следует из (13), является процессом, обратным его синтезу. При этом все 5 углеродов L-пролина переходят сначала в полуальдегид глутамат, затем в глутамат и далее в α -кетоглутарат.

Биологические эффекты. Пролин – универсальный клеточный осмопротектор [5, 6]. По данным Y. Morita et al. (2002) – пролин является не менее эффективным криопротектором, чем глицерин и трегалоза в клетках дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*. Внутриклеточное накопление пролина приводит к значительному повышению процента выживаемости клеток дрожжей после замораживания до -20°C , что имеет большое значение, например, для производства полуфабрикатов из теста.

Симптомы дефицита. Дефицит гидроксипролина наблюдается при дефиците аскорбиновой кислоты, что приводит к нарушению процесса посттрансляционного гидрокселирования пролина. На начальных этапах дефицит гидрокселирования пролина сопрово-

ждается утомляемостью и снижением сопротивляемости к инфекционным заболеваниям. В тяжелых случаях развивается клинически выраженная цинга (скорбут), основным патогенетическим механизмом которой является нарушение синтеза и структуры коллагена и вызванных этим увеличением проницаемости сосудов и др. тяжелых нарушений, приводящих больного, испытывающего дефицит аскорбиновой кислоты и гидроксипролина, к смерти.



Фазовоконтрастная микрофотография кристаллов пролина

По Michael W. Davidson from The Florida State University
<http://www.microscopy.fsu.edu/aminoacids/pages/proline.html>

Гиперпролинемия встречается в виде двух синдромов – гиперпролинемия типа I и гиперпролинемия типа II. Причиной гиперпролинемии типа I является дефект гена *PRODH*, приводящий к недостаточности пролиндегидрогеназы (EC 1.5.99.8) и проявляется аномалиями почек в сочетании с аминокацидурией (пролинурией, гидроксипролинурией и глицинурией) и в половине случаев умственной отсталостью. Причиной гиперпролинемии типа II является недостаточность пирролин-5-карбоксилат дегидрогеназы (EC 1.5.1.1). В половине случаев этот дефицит проявляется умственной отсталостью, судорогами в сочетании с аминокацидурией.

Оба типа гиперпролинемии наследуются, вероятно, по аутосомно-рецессивному типу и не считаются опасными для здоровья.

Фармакологические свойства. Пролин, как один из основных компонентов соединительной ткани, способствует производству коллагена, улучшает структуру кожи, укрепляет суставные соединения, связки и сердечную мышцу, поддерживает в нормальном состоянии соединительные ткани (печень, почки, склера глаза, сосуды).

Медицинское применение. В клинической практике пролин применяется для лечения:

- ✓ механических повреждений кожи и слизистых;
- ✓ воспалительных заболеваний кожи и слизистых;
- ✓ труднозаживающих ран, язв, ожогов;
- ✓ сосудистых дефектов;
- ✓ ревматоидного артрита;
- ✓ опухолей различной локализации;
- ✓ болезни Педжета.

Дозовый режим. Разовая доза – 500 мг. Взрослым по 1 капсуле в день во время еды. Продолжительность приема – 1 месяц. Возможно увеличение дозы до 3 капсул в день.

Содержание в свободном виде в плазме крови, мг/100 мл (мкмоль/л): 2,4 (208,8).

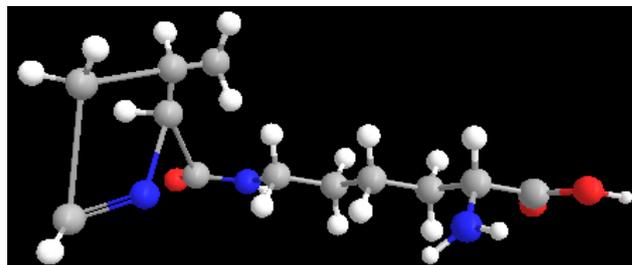
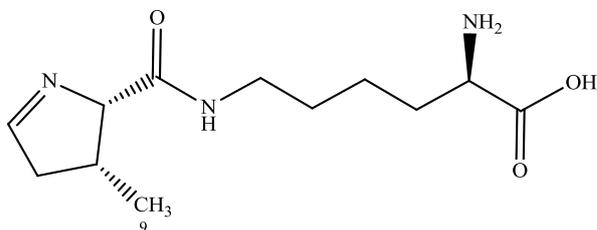
Содержание в суточном количестве мочи, мг (мкмоль): менее 10,0 (87,0).

Суточная потребность взрослого человека в пролине составляет 5,0 г.

ПИРРОЛИЗИН

Некодируемая аминокислота, $C_{14}H_{27}N_3O_3$.

Синонимы: (R)-2-амино-6-((2S,3R)-3-метил-3,4-дигидро-2H-пиррол-2-карбоксамидо) гексановая кислота конъюгированная с этаном (1:1)



Физико-химическая характеристика.

Точная масса – 285,21.

Молекулярный вес – 285,38.

C – 58,92; H – 9,54; N – 14,72; O – 16,82.

Физико-химические свойства на настоящий момент не изучены.

Особенности. Некодируемая аминокислота, встречающаяся только у пяти видов метаногенных архей и одной эубактерии, впервые обнаружена в 2002 г. John F. Atkins и Ray Gesteland [8]. Включается в состав белка при его трансляции с помощью стоп-кодона UAG, когда он находится в цистроне в окружении, отличающимся от окружения, определяющего стоп-кодон, и позволяющем осуществить прямое присоединение пирролизина к особой тРНК с антикодоном CUA. UAG в качестве стоп-кодона используется редко, а если и используется, то часто за ним следует другой стоп-кодон.

Пирролизин не встречается более ни у каких других организмов, поэтому допустимо предполагать, что археи, использующие пирролизин в структуре ферментов, необходимых для синтеза метана, являются дожившим до наших времен реликтом первожизни, которая была создана на несколько другой химической основе. Возможно, что эта первожизнь создала те органические вещества, которые послужили химической базой формирования современных организмов. Считается доказанным, что гены, ответственные за синтез пирролизина и его включение в белок уже присутствовал в последнем универсальном общем предке приблизительно 3 млрд. лет назад, но сохранилось только в организмах, использующих метиламин как источник энергии [9].

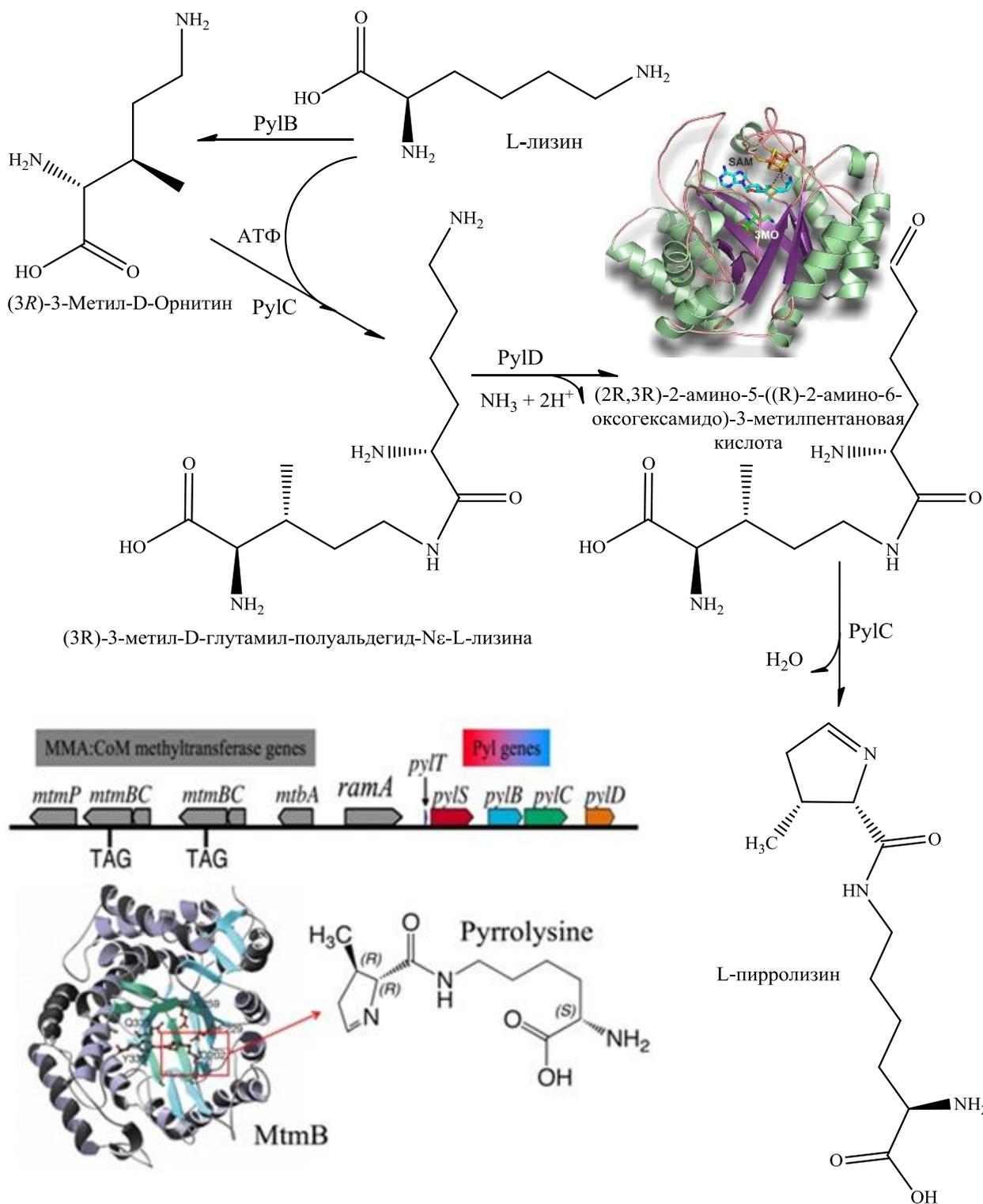
Биосинтез пирролизина расшифрован Joseph A. Krzycki (университет Огайо). Предполагается следующий механизм – фермент **PylB** конвертирует L-лизин в (3R)-3-метил-D-орнитин. Другой фермент, **PylC**, способствует взаимодействию второй молекулы L-лизина с орнитинным интермедиатом. Третий фермент, **PylD** управляет отщеплением молекулы аммиака и образованию (3R)-3-метил-D-глутамил-полуальдегид-Nε-L-лизина, который в результате циклизации и дегидратации превращается в L-пирролизин [10-11].

Как следует из публикаций авторов, основой синтеза пирролизина является лизин, тогда как циклическая часть молекулы – пролин – получается в результате циклизации исходной линейной структуры.

Таким образом, пирролизин представляет собой гибрид имино- и аминокислоты. Из анализа его структуры очевидно следует, что аминная группа, участвующая в образовании пептидной связи, расположена при α-углеродным атоме лизина. Тогда как иминный азот пролина вряд ли может быть использован, поскольку это приводило бы к терминции синтеза белка в связи с тем, что карбоксил пролина связан с амидной группой лизина.

Кольцо пирролизина включается в активную зону нескольких метилтрансфераз, где, как полагают, вращается относительно свободно. Предложена модель, согласно которой со-

ПРОЛИН И ПИРРОЛИЗИН



На схеме в правом верхнем углу показана трехмерная реконструкция фермента **PylB** с метилорнитиним (ЗМО) и кофактором S-аденозилметионином (SAM), по Michael Groll et al. (2011) [11]. В левом нижнем углу представлена структура участка генома с расположением сайтов других ферментов, участвующих в синтезе пирролизина, ниже – трехмерная структура фермента **PylC**, циклизующего (2R,3R)-2-амино-5-((R)-2-амино-6-оксогексамидо)-3-метилпентановую кислоту в пирролизин.

седняя карбоксильная группа остатка глутамата присоединяет протон, который передается на азот иминового кольца пирролизина. Положительно заряженный азот, образовавшийся в результате этой реакции, взаимодействует с депротонированным глутаматом, изменяет ориентацию кольца и увлекает метильную группу, получаемую от метиламина, в участок закрепления, где она может взаимодействовать с корриноидом¹⁴. В результате, свободный CH_3^+ передается на атом кобальта кофактора с изменением степени окисления от I до III.

Список литературы к главе «Пролин и пирролизин»

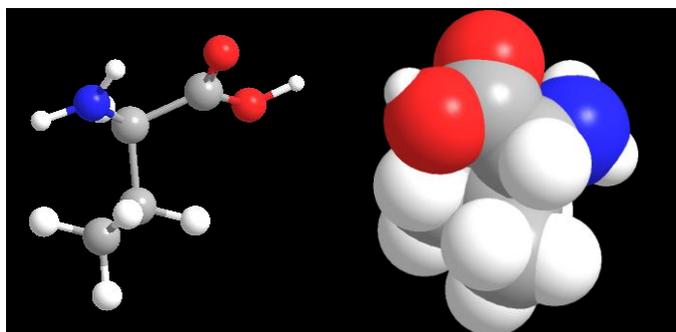
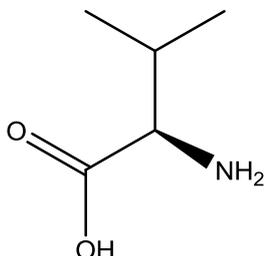
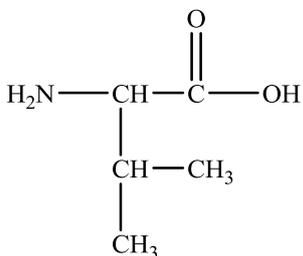
1. Огай Ю.А. Биологически активные свойства полифенолов винограда и вина / Ю.А. Огай [и соавт.] // «Магарач». Виноградарство и виноделие. – 2000. – №4. – С. 25-26;
2. Швец Н. Французский парадокс или роль красного вина в профилактике и лечении атеросклероза и ишемической болезни сердца / Н. Швец, О. Яценко // Проблемы питания и здоровья. – № 2. – 1996. – С. 4-9.
3. Di Castelnuovo A. et al. Wine consumption and vascular risk: a meta-analysis. In: XXVeme congres mondial de la vigne et du vin. Paris, 2000. – P. 9-16.
4. Stokley C.S. Advances in Australian research into the potential cardio and cancer protective properties of wine. In: XXVeme congres mondial de la vigne et du vin, Paris, 2000. – P. 33-41.
5. Csonka L.N. Prokaryotic osmoregulation: genetics and physiology / L.N. Csonka, A.D. Hanson // Annu Rev. Microbiol. – 1991. – Vol. 45. – P. 569-606.
6. Delauney A.J. Proline biosynthesis and osmoregulation in plants / A.J. Delauney, D.P.S. Verma // Plant J. – 1993. – № 4. – P. 215-223.
7. Morita Y. Effect of proline and arginine metabolism on freezing stress of *Saccharomyces cerevisiae* / Y. Morita, S. Nakamori, H. Takagi // J. Biosci. Bioeng. – 2002. – Vol. 94. – P. 390-394.
8. Atkins J.F. The 22nd Amino Acid / J.F. Atkins, R. Gesteland // Science. – 2002. – Vol. 296 (5572). – P. 1409-1410.
9. Gaston M.A. Functional context, biosynthesis, and genetic encoding of pyrrolysine / M.A. Gaston, R. Jiang, J.A. Krzycki // Curr. Opin. Microbiol. – 2011. – Vol. 14, № 3. – P. 342-349.
10. Kayo Nozawa Pyrrolysyl-tRNA synthetase:tRNAPyl structure reveals the molecular basis of orthogonality / Nozawa Kayo [et al.] // Nature. – 2009. – Vol. 457 (7233). – P. 1163-1167.
11. Gaston M.A. The complete biosynthesis of the genetically encoded amino acid pyrrolysine from lysine / M.A. Gaston, L. Zhang, K.B Green-Church., J.A. Krzycki // Nature. – 2011. – Vol. 31, № 471 (7340). – P. 647-650.
12. Qwitterer F. Crystal Structure of Methylornithine Synthase (PylB): Insights into the Pyrrolysine Biosynthesis / F. Qwitterer, A. List, W. Eisenreich, A. Bacher, M. Groll // Angewandte Chemie International Edition. – 2011. (electronic)

¹⁴ **Коррин, корриноид** – тетрапиррольное макрогетероциклическое соединение, формально – производное порфирина, лишенное углерода в C_{20} мезо-положении. Коррин является родительской структурой корриноидов и некоторых коферментов. Корриновое ядро образовано четырьмя дигидропиррольными циклами А, В, С и D, соединенными тремя метиленовыми мостиками (А-В, В-С и С-D) и замыкающихся напрямую углерод-углеродной связью (А-D). От порфирина коррин отличается отсутствием метиленового мостика между парой пиррольных ядер.

ВАЛИН

Незаменимая, кодируемая аминокислота, $C_5H_{11}NO_2$, кодоны – GUC, GUG, GUU, GUA.

Синонимы: 2-амино-3-метилбутановая кислота, α -аминоизовалериановая кислота.



Физико-химическая характеристика.

Точная масса – 117,08.

Молекулярный вес – 117,15.

C – 51,26; H – 9,46; N – 11,96; O – 27,32.

Молярное вращение раствора в 5н HCl – 33,1.

Растворимость в воде – 8,8 г/100 г H_2O при 25°C. Температура плавления D,L-валина – 295-298°C, D-валина – 293°C, L-валина – 315°C.

pI – 5,96. pK_a 2,32 (COOH), 9,69 (NH₂).

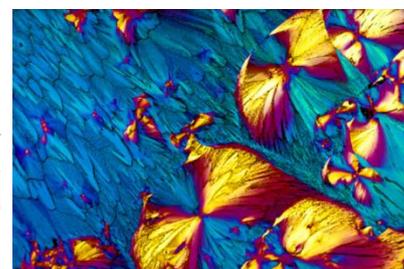
Особенности. Замена в гемоглобине гидрофильной глутаминовой кислоты, на гидрофобный валин, нарушает возможность образования правильной трехмерной структуры гемоглобина. Эта патология известна как серповидно-клеточная анемия. С одной стороны, такая точечная мутация защищает эритроцит от проникновения в него малярийного плазмодия и делает носителей этой мутации устойчивыми к заражению малярией, с другой стороны – такой эритроцит становится неустойчивым к снижению атмосферного давления и большей выраженности спонтанного гемолиза, что сопровождается хронической, либо острой (при полете на самолете) гемолитической анемией.

1856 г. Горуп-Безанец впервые обнаружил валин в экстрактах поджелудочной желез. Шютценбергер первым доказал, что валин входит в состав белков – получен в результате гидролиза альбумина. 1906 г. Фишер окончательно выяснил строение валина, идентифицировав природный валин как один из стереоизомеров, синтетической аминокислоты. Название происходит от валериановой кислоты, производным которой валин является.

Фазовоконтрастная микрофотография кристаллов

α -валина

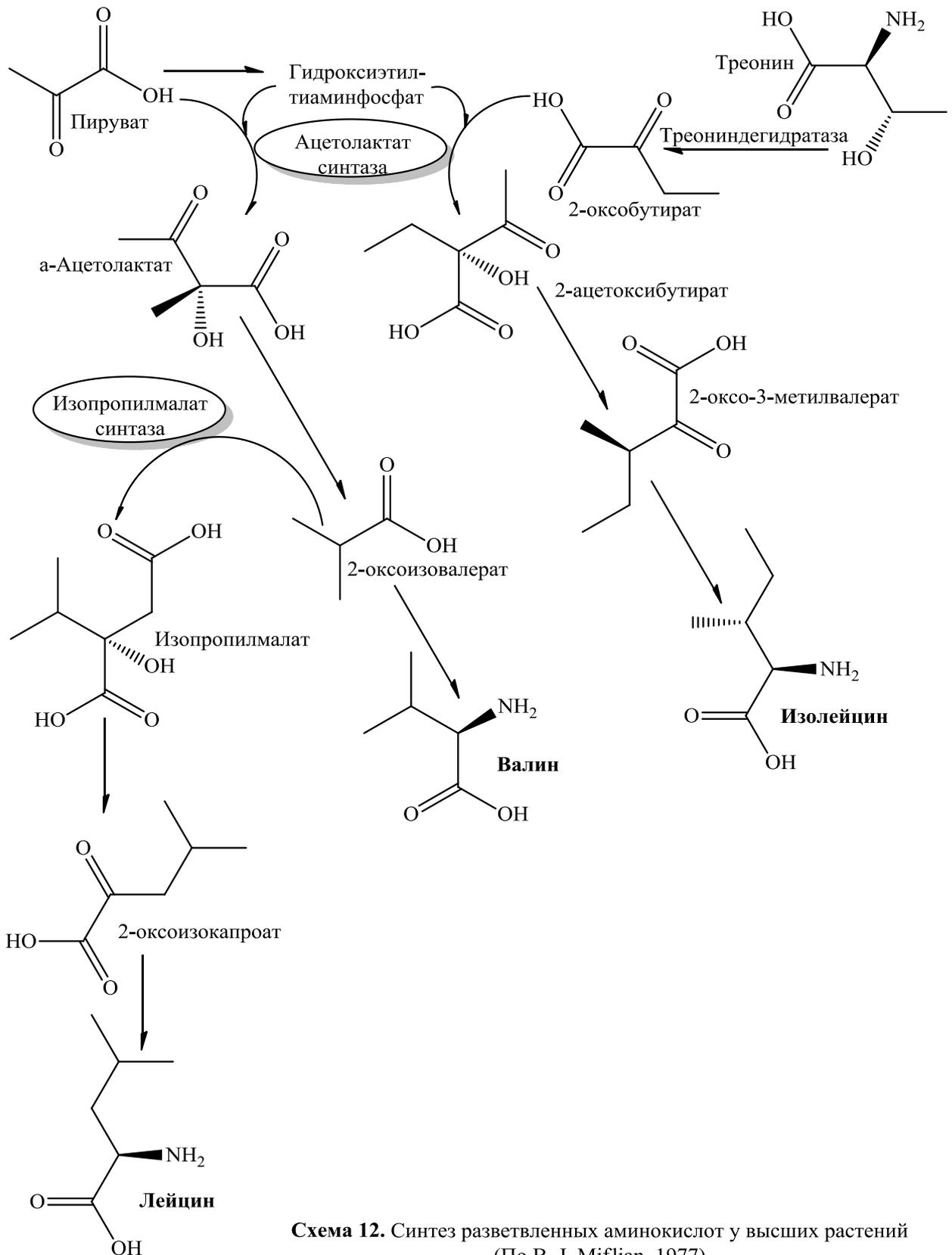
<http://www.moondragon.org/health/nutritionbasics/aminoacids/alanine.html>



Биосинтез. У людей валин не синтезируется. Синтез валина и других разветвленных аминокислот у высших растений показан на схеме 12. Согласно схеме 12, источниками образования разветвленных аминокислот служат пировиноградная кислота, из которой синтезируются валин и лейцин, и треонин.

Химический синтез. Рацемическая смесь D,L-валина может быть синтезирована взаимодействием NH_3 с α -бромизовалериановой кислотой.

НЕЗАМЕНИМЫЕ АМИНОКИСЛОТЫ



Катаболизм валина. Валин, как и другие разветвленные аминокислоты, метаболизируется в периферических тканях – в основном мышцах – прямо, его усвоение не зависит от функции печени. Катаболизм валина, лейцина и изолейцина осуществляется путем β-окисления, аналогично жирным кислотам (Схема 13).

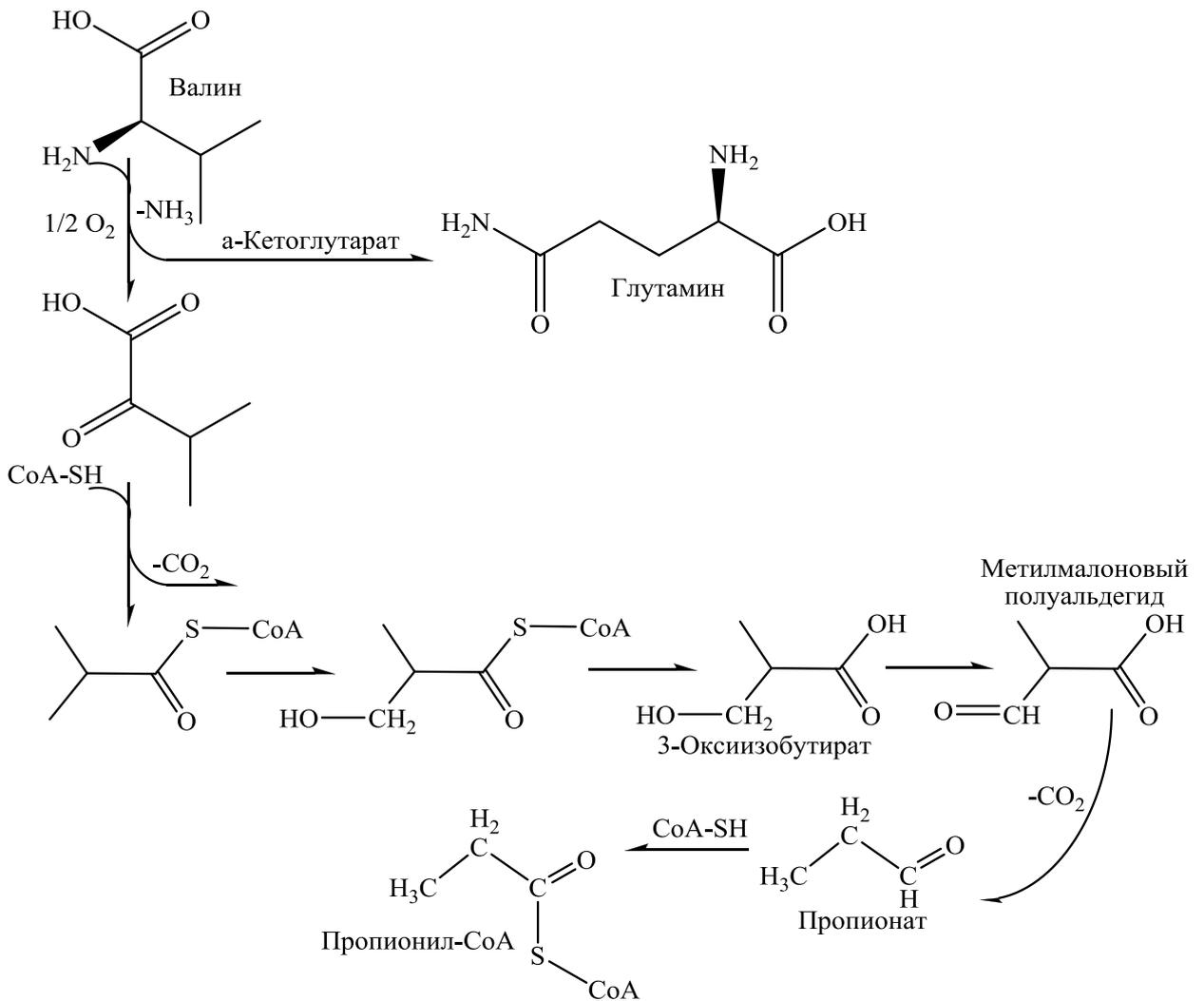


Схема 13. Катаболизм валина

Распад углеводородного скелета валина начинается с дезаминирования с последующим декарбоксилированием и образованием метилмалонил-CoA (на схеме 13 не показано) через стадию образования пропионил-CoA.

Биологические эффекты. Являясь естественным анаболиком, валин обладает стимулирующим действием, необходим для поддержания нормального обмена в мышцах, головном и спинном мозге, нормальном течении процессов регенерации и поддержании азотного баланса в организме. Мышцами используется в качестве источника энергии. Валин улучшает мышечную координацию и понижает чувствительность организма к боли, холодному и тепловому воздействию, поддерживает уровень серотонина в организме. Необходим для поддержания физиологического уровня миелина в миелиновых оболочках нервов. Валин блокирует транспорт триптофана через гематоэнцефалический барьер, что может иметь значение в лечении печеночных энцефалопатий, одним из патогенетических механизмов которых является повреждение нейронов избытком триптофана, вызванным уменьшением его катаболизма в печени на фоне гепатита.

Симптомы дефицита. Недостаток валина ведет к задержке роста, потере массы, развитию кератозов. Комбинированный дефицит лейцина, изолейцина и валина возникает вследствие отсутствия или сильного снижения активности декарбоксилазы α -кетокислот, катализирующей превращение всех трех разветвленных α -кетокислот в ацил-CoA-тиоэфиры с выделением CO_2 . При этом в крови накапливаются и в большом количестве

выводятся в мочу лейцин, изолейцин, валин, аллоизолейцин, соответствующие им α -кетокислоты и разветвленные α -гидроксикислоты, образующиеся при восстановлении α -кетокислот. Заболевание получило название болезнь «кленового сиропа», поскольку моча от этих больных пахнет и выглядит как кленовый сироп. Синонимами этого страдания являются «лейциноз» и «кетонурия разветвленных кетокислот», поскольку патология сочетана с лейцинурией и выведением кетокислот. Вызванный этим процессом дефицит включения валина в белок сопровождается нарушением миелиновых оболочек нервов. Патология выявляется с первых дней рождения, при отсутствии необходимого лечения (строгая диета, без разветвленных аминокислот) у ребенка может развиваться задержка умственного развития и наступить смерть.

У взрослых людей дефицит валина, вызванный недостатком витаминов группы В, или полноценных белков, сопровождается нарушением координации движений тела и повышением чувствительности кожи к раздражителям. В том числе, наблюдается отрицательный азотистый баланс.

Симптомы избытка. Наследственная гипервалинемия, обусловлена недостаточностью валинтрансферазы, вызывает повышение концентрации валина в крови и моче (но не лейцина или изолейцина), что обусловлено нарушением переаминирования валина с образованием α -кетоизовалерата. При этом переаминирование лейцина и изолейцина не нарушается. Наибольшее токсическое действие оказывается на центральную нервную систему, что проявляется в виде рвоты, вялости, мышечных подергиваний, нистагма. Ребенок отстаёт в росте и весе, поздно начинает держать голову, сидеть. Без лечения наступает неуклонное снижение интеллекта.

У взрослых людей с нормальной активностью декарбоксилазы α -кетокислот чрезмерно высокий уровень валина вызывает парестезии и галлюцинации.

Медицинское применение. Валин служит одним из исходных веществ в биосинтезе пантотеновой кислоты (витамин В₃) и пенициллина.

Валин используют для коррекции выраженного дефицита аминокислот, возникшего вследствие привыкания к наркотикам или лекарственным препаратам.

Показан в следующих случаях:

- ✓ интенсивные физические тренировки;
- ✓ стресс;
- ✓ депрессия;
- ✓ комплексное лечение рассеянного склероза;
- ✓ реабилитация после операций;
- ✓ СПИД;
- ✓ онкологические заболевания;
- ✓ дефицит белковой пищи.

Содержание в свободном виде в плазме крови, мг/100 мл (мкмоль/л): 2,9 (247,9).

Содержание в суточном количестве мочи, мг (мкмоль): 4,0-6,0 (34,0-51,0).

Суточная потребность в валине – 4 г. Прием Валина в виде пищевых добавок обязательно следует сбалансировать с приемом лейцина и изолейцина. Идеальным считается соотношение лейцин : валин : изолейцин – 2 : 2 : 1.

Клинико-лабораторное значение:

- ✓ снижение концентраций валина: гиперинсулинизм, печеночная энцефалопатия;
- ✓ повышение концентраций валина: кетоацидурия, гипервалинемия, недостаточное белковое питание, карциноидный синдром, острое голодание.

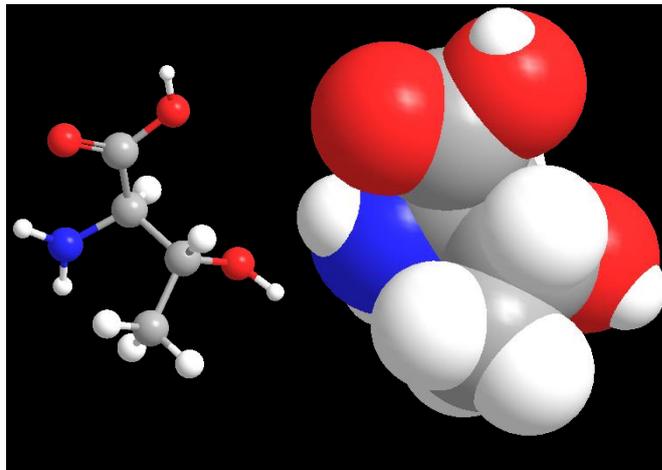
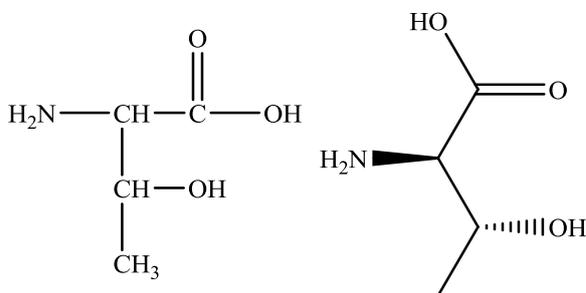
Список литературы к главе «Валин»

Miflin B. J. Modification controls in time and space / B. J. Miflin. – Ed. H. Smit «Regulation of enzyme synthesis and activity in higher plants». – New York : Academic Press, 1977. – P. 23-40.

ТРЕОНИН

Синонимы: 2-амино-3-гидроксимасляная кислота.

Незаменимая, кодируемая аминокислота, $C_4H_9NO_3$, кодоны – ACU, ACC, ACA, ACG.



Физико-химическая характеристика.

Точная масса – 119,6.

Молекулярный вес – 119,12.

C – 40,33; H – 7,62; N – 11,76; O – 40,29.

Молярное вращение раствора в 5н HCl – -17,9.

Растворимость в воде – 20,5 г/100 г H₂O при 25°C. Температура плавления для L-треонина – 253 °C с разложением, для D, L-треонина – 234-235°C. pI – 5,64. pK_a 2,71 (COOH), 9,62 (NH₂).

Особенности. Конфигурация L-треонина соответствует конфигурации D-треозы. Треонин – гомолог серина и по многим химическим свойствам аналогичен ему. Как следует из анализа структуры молекулы треонина, он содержит два хиральных центра, что обуславливает существование четырёх оптических изомеров: L- и D-треонина, а также L- и D-аллотреонина. Однако в природе встречается только L-треонин, имеющий химический вес 119,12.

Частота встречаемости треонина находится в сильной обратной зависимости от сложности организма и числа закодированных в геноме серин/треонин киназ, тогда как частота встречаемости серина не зависит от этих показателей. Причины этого пока не ясны; авторы предполагают, что это явление есть следствие функциональных различий между фосфорилированием треонина и серина у животных [1].

В 1925 г. С. Шрайвером и Х. Бустоном впервые выделен из белка овса.

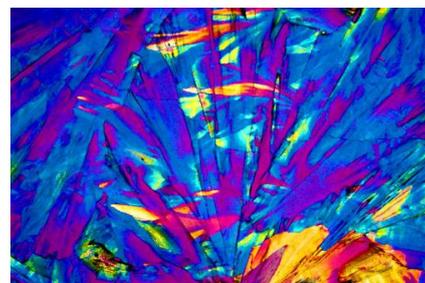
В 1935 г. Роуз и др. получили треонин из кислотных гидролизатов фибрина. Это была последняя обнаруженная кодируемая протеиногенная аминокислота. Обнаружение треонина позволило впервые показать, что крысы могут расти на диете, содержащей очищенные аминокислоты.

Название этой аминокислоты происходит от слова треоза, на которую треонин структурно похож.

Фазовоконтрастная микрофотография кристаллов

α-треонина

<http://www.moondragon.org/health/nutritionbasics/aminoacids/threonine.html>



Продукты с высоким содержанием треонина: молоко, творог, яйца, птица, рыба, мясо, дрожжи, чечевица и семена кунжута.

Биосинтез. У растений и микроорганизмов L-треонин синтезируется из аспарагиновой кислоты. Регуляция этого многостадийного ферментативного процесса осуществляется по принципу обратной связи: избыток треонина ингибирует первый фермент пути биосинтеза.

Кром того, описан биосинтез из гомосерина $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$ через стадии фосфорилирования по группе OH и изомеризации.

Катаболизм. Треонин при участии пиридоксальфосфата дезаминируется с образованием 2-оксомасляной кислоты.

Химический синтез. Треонин получают восстановлением 2-нитрозоацетоуксусного эфира или фенилазоацетоуксусного эфира, путем альдольной конденсации ацетальдегида с медной солью глицина, а также из кротоновой кислоты.

Роль в обмене веществ. Участвует в образовании формилтетрагидрофолиевой кислоты, участвующей в синтезе аминокислот. Треонин содержится в сердце, центральной нервной системе и скелетных мышцах.

При физических тренировках в анаболической фазе потребление треонина возрастает. Для того, чтобы он эффективно использовался, нужны соответствующие количества витаминов B₃, пиридоксина (B₆) и магния. Треонин участвует в синтезе пуринов, поэтому большое поступление треонина с пищей или в виде препарата приводит к увеличению образования мочевой кислоты.

Биологические эффекты. Треонин регулирует нейротрансдукцию в головном мозге и помогает бороться с депрессией. Дополнительный прием треонина увеличивает умственную работоспособность, подавляет патологическое влечение к алкоголю, купирует алкогольный абстинентный синдром.

Треонин необходим для увеличения массы скелетных мышц, входит в состав иммунных белков и ряда пищеварительных ферментов, играет основную роль в синтезе пуринов и глицина, служит источником энергии, регулирует пищевое поведение.

Треонин:

- ✓ препятствует жировой инфильтрации печени;
- ✓ основной элемент коллагена, эластина и белка эмали зубов;
- ✓ используется в цикле Кребса;
- ✓ способствует работе иммунной системы;
- ✓ гликогенная аминокислота, участвующая в запасании сахара в печени и мышцах;
- ✓ незаменимая аминокислота, необходимая для роста детей, азотного метаболизма и поддержания азотного баланса у взрослых.

Симптомы дефицита. Недостаток треонина способствует быстрому развитию усталости. У птиц дефицит треонина вызывает потерю аппетита, повышенную возбудимость с последующим оцепенением, истощение, прекращение яйцекладки.

Симптомы избытка. Избыток треонина приводит к усиленному накоплению мочевой кислоты.

Медицинское применение. Треонин используется для парентерального питания, а также при снижении интеллектуальных функций и концентрации внимания, алкоголизме.

Содержание в свободном виде в плазме крови, мг/100 мл (мкмоль/л): 1,9 (144,9).

Содержание в суточном количестве мочи, мг (мкмоль): 9,0-26,0 (68,7-198,4).

Суточная потребность в треонине для взрослого человека составляет 0,5 г, для детей – около 3 г.

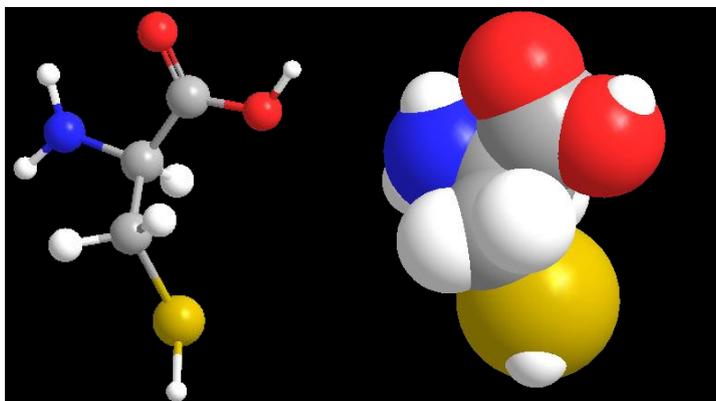
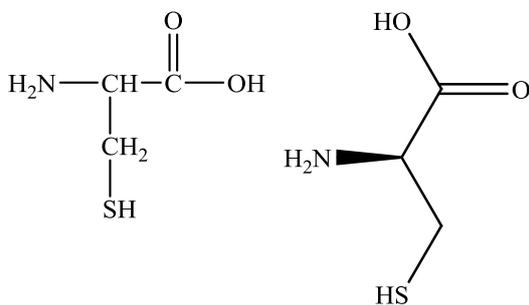
Список литературы к главе «Треонин»

1. Chris Soon Heng Tan Positive Selection of Tyrosine Loss in Metazoan Evolution / Chris Soon Heng Tan [et al.] // Science. – 2009. – V. 325. – P. 1686-1688.

ЦИСТЕИН

Синонимы: L-1-амино-2-меркаптопропионовая кислота, α-амино-β-тиопропионовая кислота; 2-амино-3-сульфанилпропановая кислота, β-меркаптоаланин.

Незаменимая, кодируемая аминокислота, C₃H₇NO₂S, кодоны – UGU, UGC.



Физико-химическая характеристика.

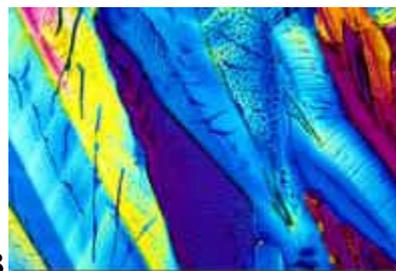
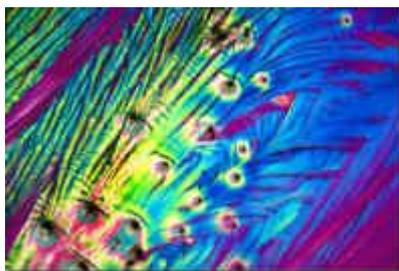
Точная масса – 121,02.

Молекулярный вес – 121,16.

C – 29,74; H – 5,82; N – 11,56; O – 26,47.

Молярное вращение раствора в 5н HCl – 7,9°. Хорошо растворим в воде.

pI – 5,02. pKa: —COOH – 1,71, —NH₂ – 8,33, —SH – 10,78.



A

B

Фазовоконтрастные микрофотографии кристаллов А) α-цистеина, В) цистина

<http://www.moondragon.org/health/nutritionbasics/aminoacids/cysteine.html>

Особенности. Характерная особенность цистеина – способность подвергаться в составе молекулы белка самопроизвольному окислению с образованием остатков цистина.

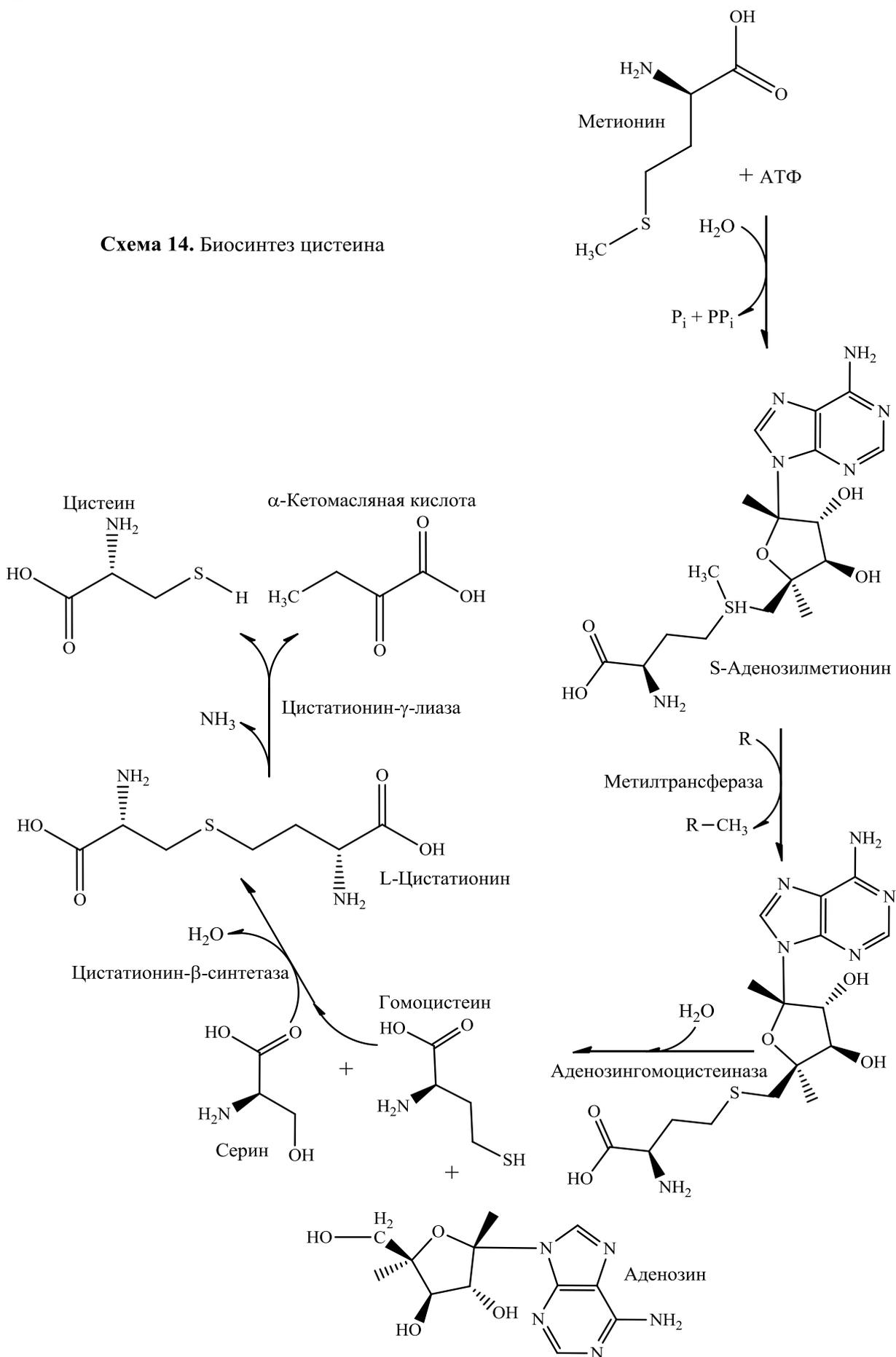
Биосинтез. Образуется из двух аминокислот – серина (заменимой) и метионина (незаменимой). Поэтому относится к условнозаменимым аминокислотам. Синтез начинается с образования S-аденозилметионина, который деметилируется при участии метилтрансферазы (Схема 14). Образовавшийся аденозилгомоцистеин распадается на аденозин и гомоцистеин аденозилгомоцистеиназы. Гомоцистеин при участии цистатион-β-синтетазы вступает в реакцию конъюгации с серином, результатом которой является образование L-цистатинина. Последний разрушается цистатион-γ-лиазой с образованием цистеина и α-кетомасляной кислоты.

1810 г. Волластон выделил цистеин из мочевых камней. Поскольку греческое название мочевого пузыря, из которых и получали мочевые камни, – χψστις (cystis), вещество было названо цистеином.

1899 г. Мернер получил цистеин из гидролизатов рога в виде цистина.

ЦИСТЕИН И СЕЛЕНОЦИСТЕИН

Схема 14. Биосинтез цистеина



НЕЗАМЕНИМЫЕ АМИНОКИСЛОТЫ

Роль в обмене веществ. Цистеин расщепляется десульфогидразой с образованием пировиноградной кислоты и сероводорода. Цистеин легко отдает водород, и тогда две молекулы цистеина образуют через дисульфидную связь ($—S—S—$) новую аминокислоту – цистин. Цистеин и цистин могут легко превращаться друг в друга, создавая окислительно-восстановительную систему.

Цистеин является источником синтеза ряда серосодержащих веществ: таурина и таурохолевой кислоты, хондроитинсерной кислоты, фосфоаденозинфосфосерной кислоты, коэнзима А, глутатиона (Схема 14).

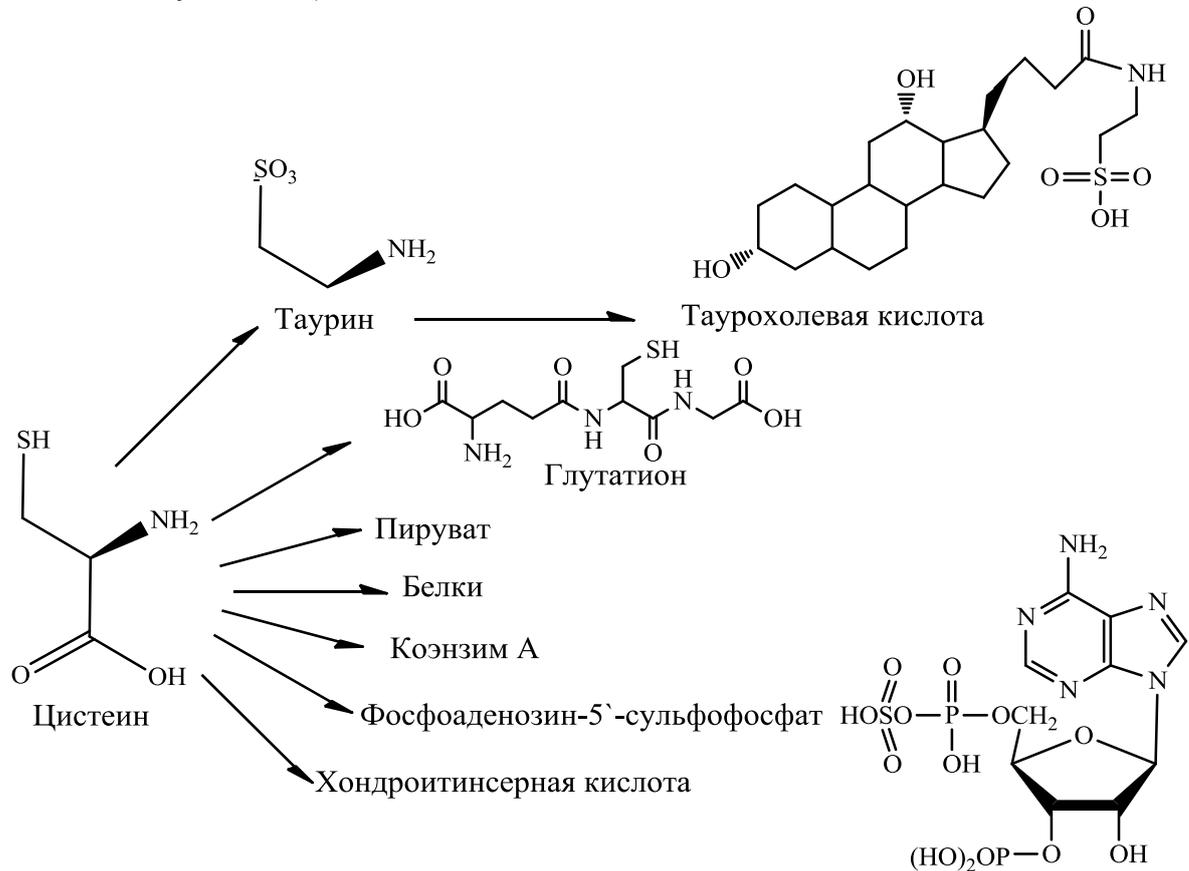


Схема 14. Использование цистеина в биосинтезе

Биологические эффекты. Большинство биологических эффектов цистеина обусловлено способностью образовывать дисульфидную связь, либо высокой реакционной способностью сульфгидрила цистина. Поэтому цистеин связывает тяжелые металлы, в том числе радионуклиды, способствуя образованию растворимых комплексов, выводимых с мочой. Практическое значение эта способность цистеина имеет при коллагенозах, особенно синдроме Сьегрена, при котором необходимо выведение из организма избыточно накапливаемых ионов меди, к которой цистеин имеет очень высокое сродство. Цистеин – антиоксидантная аминокислота, вместе с микроэлементом селеном является исходным материалом для синтеза глутатион пероксидазы – фермента, необходимого для фагоцитоза, как таковой является иммуномодулятором. Как антиоксидант, цистеин реализует детоксицирующее и гепатотропное действие. Кроме того, прием цистеина сопровождается репаративным и ранозаживляющим действием, особенно эффективным при ожогах. Последний эффект, очевидно, обусловлен вхождением цистеина в состав альфа-кератина, основного белка ногтей, кожи и волос и применяется для улучшения их структуры. L-цистеин обладает способностью разрушать слизь в дыхательных путях – используется как отхар-

квивающее и муколитическое средство. В комбинации с L-аспарагиновой кислотой и L-цитруллином участвует в обезвреживании вредных химических веществ.

Уменьшает вред от употребления табака и алкоголя. Стимулирует активность белых кровяных телец.

Симптомы дефицита. Дефицит возникает в условиях пищевого дефицита метионина, особенно в сочетании с пищевым дефицитом самого цистеина, либо цистина. Образовании цистеина из метионина пиридоксинзависимый процесс, поэтому дефицит пиридоксина, как правило, наблюдающийся при алкоголизме, неминуемо сопровождается дефицитом цистеина. В условиях злоупотребления алкоголем на фоне пищевого дефицита в цистеине и метионине активируется γ -глутамилтрансфераза, затем, менее выражено, аспартатаминотрансфераза и в еще меньшей степени – аланинаминотрансфераза. Это связано с тем, что судьба этанола в организме в наибольшей степени связана с синтезом жирных кислот, липидов и стероидов [1, 2], опосредованным через ацетил-КоА-синтетазные процессы. Поэтому алкоголь, потребляемый чрезмерно, чрезмерно же нагружает и липидный обмен организма. Это сопровождается увеличением перекисного окисления липидов, что требует увеличения активности γ -глутамилтрансферазы для поддержания в организме функциональной активности антиоксидантной (глутатионзависимой) системы защиты от свободнорадикального окисления липидов, вследствие радикализирующей агрессивности ацетальдегида. Окисление в организме этанола, как и его депонирование в виде жирных кислот, невозможно без поддержания в организме высокого уровня оборота кофермента коэнзима-А, уровень которого и активность также обеспечиваются системой цистеин—глутатион— γ -глутамилтрансфераза [3].

Дефицит цистеина способствует развитию персистенции *Chlamydia trachomatis*, это связано с тем, что цистеин контролирует дифференциацию ретикулярных телец в элементарные (формы существования *Chlamydia trachomatis*), а его дефицит приводит к уменьшению числа дисульфидных мостиков – факторов прочности клеточной стенки. Это задерживает *Chlamydia trachomatis* в состоянии ретикулярных телец, устойчивых к антибиотикам и разрушению фагоцитами [4].

Недостаток цистеина в течение длительного времени приводит к выведению из организма микроэлементов.

Симптомы избытка. У здоровых людей избыток цистеина не описан. Однако встречается врожденное генетическое заболевание, сопровождающееся нарушением всасывания цистеина и других двухосновных аминокислот: лизина, аргинина, орнитина, – в почечных канальцах вследствие дефицита синтеза фермента, осуществляющего обратную реабсорбцию. Поскольку наблюдается нарушение всасывания нескольких аминокислот, а основа патогенеза заключается в образовании камней из плохо растворимых в воде цистина и лизина, в настоящее время предпочитают термин «цистин-лизинурия». Это заболевание из группы первичных тубулопатий, наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Все типы цистинурии развиваются при мутациях гена SLC3A1. Частота встречаемости – 1:20000. Описано 3 типа цистинурии:

1 тип – отсутствие транспорта цистина и диаминомонокарбоновых аминокислот в кишечнике;

2 тип – снижение до 50 % транспорта цистина в почках и полное отсутствие транспорта диаминомонокарбоновых аминокислот в кишечнике и почках;

3 тип – снижение транспорта этих аминокислот в почках при нормальном их всасывании в кишечнике.

У таких людей наблюдается повышенное выделение цистеина с мочой в 20-30 раз превышающее норму – цистинурия, Цистинурия представляет собой наиболее частое врожденное нарушение транспорта аминокислот. Сходное нарушение транспорта имеет место в слизистой оболочке кишечника. Поскольку лизин — наименее растворимая из

НЕЗАМЕНИМЫЕ АМИНОКИСЛОТЫ

природных аминокислот, его избыточная экскреция способствует образованию камней в почках, мочеточниках и мочевом пузыре.

Медицинское применение. Цистин применяется при начальных формах катаракты. Кроме того, может быть использован при:

- ✓ астме;
- ✓ болезни Альцгеймера;
- ✓ анемии;
- ✓ бронхитах и пневмонии;
- ✓ цистите;
- ✓ алкоголизме.

Предполагается, что цистеин может быть эффективен при:

- ✓ интоксикациях тяжелыми металлами;
- ✓ атеросклерозе;
- ✓ эмфиземе;
- ✓ туберкулезе;
- ✓ ревматоидном артрите;
- ✓ состояниях после операций и ожогов;
- ✓ реабилитации после химиотерапии и радиотерапии;
- ✓ раннем старении кожи;
- ✓ ухудшении состояния волос;
- ✓ алопеции;
- ✓ ломкости и расслоении ногтей.

Содержание в свободном виде в плазме крови, мг/100 мл (мкмоль/л): 1,5 (124,9).

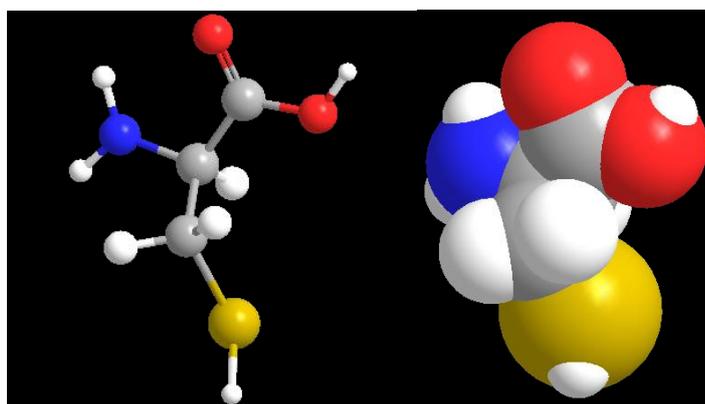
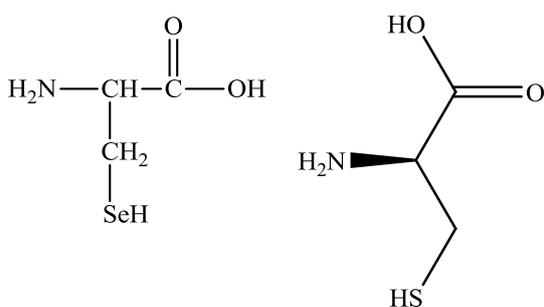
Содержание в суточном количестве мочи, мг (мкмоль): 10,0-21,0 (83,0-174,3).

Суточная потребность взрослого человека в цистеине составляет 2-3 г.

СЕЛЕНОЦИСТЕИН

Синонимы: L-2-амино-3-гдроселенопропионовая кислота.

Незаменимая, не кодируемая аминокислота, $C_3H_7NO_2Se$.



Физико-химическая характеристика.

Точная масса – 168,96.

Молекулярный вес – 168,05.

C – 21,44; H – 4,2; N – 8,33; O – 19,04, Se, 46,99.

Молярное вращение раствора в 5н HCl – 7,9°. Хорошо растворим в воде.

pI – 5,02. pKa: —COOH – 1,71, —NH₂ – 8,33, —SH – 10,78.

Особенности. В отличие от всех других протеиногенных аминокислот селеноцистеин синтезируется непосредственно на транспортной РНК. Входит в состав активного центра фермента глутатионпероксидазы, а также в состав селенопротеинов, деиодаз и неко-

ЦИСТЕИН И СЕЛЕНОЦИСТЕИН

торых других белков. Аналогично пирролизину, селеноцистеин кодируется стоп-кодоном UGA при условии, что за этим кодоном следует особая стимулирующая последовательность нуклеотидов.

Биосинтез. Биосинтез селеноцистеина осуществляется следующим образом (Схема 15). При участии пероксидазы оксид селена превращается в селенид-ион, который фосфорилируется с помощью селенофосфат-синтетазы. Селеноцистеин-синтетаза замещает окси-группу цистеина в составе комплекса цистеинил-серил-тРНК, имеющего кодон UGA, на фосфорилированный селенид-ион. Это происходит при участии особой последовательности нуклеотидов, которая называется SECIS (selenocysteine insertion sequence – вставляющий селеноцистеин участок). Если после стоп-кодона UGA присутствует эта последовательность, аппарат синтеза белка интерпретирует кодон UGA как кодирующий селеноцистеин. Последовательность SECIS в ходе транскрипции включается в состав мРНК, синтезируемой на основе селенопротеинового гена.

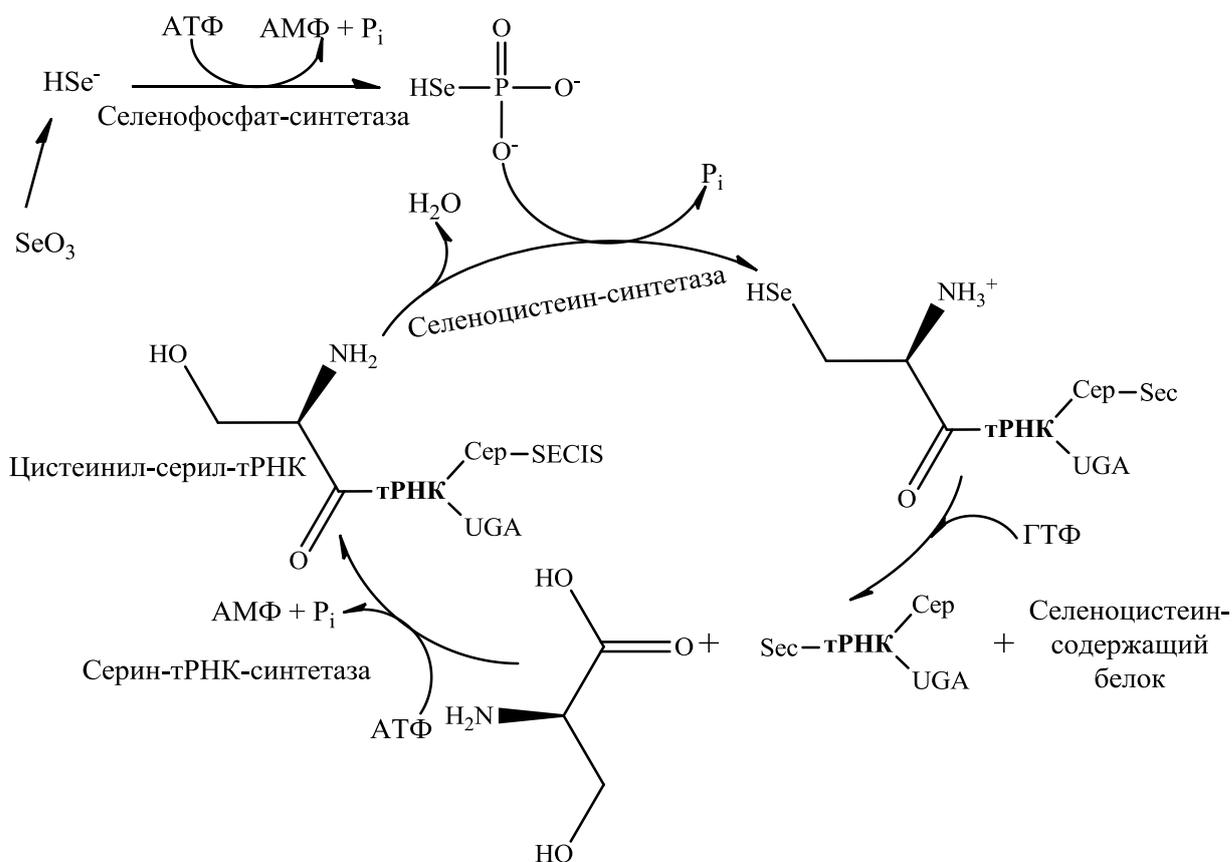


Схема 15. Биосинтез селеноцистеина (по Roger A. Sunde, 2011)

У организмов, в геноме которых есть гены селенопротеинов, имеется селенопротеиновая т-РНК (серил-т-РНК), которая распознает кодон UGA при помощи комплементарного ему антикодона UCA. Присутствующая в составе мРНК последовательность SECIS сворачивается в особую трехмерную структуру – «шпильку» с двумя петельками, которая позволяет рибосоме присоединить к кодону UGA серил-тРНК, несущую селеноцистеин. После этого селеноцистеин-серил-тРНК присоединяется к антикодоновой петле иРНК и селеноцистеин включается в состав селеносодержащего белка. Высвободившаяся серил-тРНК присоединяет следующую молекулу цистеина при участии серил-тРНК-синтетазы с образованием цистеинил-серил-тРНК.

Биологические эффекты селеноцистеина и селена неразрывны, что указывает на известный факт – исключительное включение селена в организм в цистеин, но не метионин¹⁵. Селензависимая пероксидаза – глутатионпероксидаза тип I, участвующая в органификации йода на предварительных этапах биосинтеза тиреоидных гормонов (тетрайодтиронин – T₄ и трийодтиронин – T₃), а также образовании активных центров ферментов йодтирониндейодиназ I-го, II-го и III-го типов, катализирующие дейодинацию тиреоидного гормона с четырьмя атомами йода, превращая T₄ в T₃, содержат селеноцистеин. По этой причине, количество T₃ и T₄ в значительной мере зависит от состояния депо селена в организме. Дефицит селена усугубляет дефицит йода, а также вызывает очаговый некроз щитовидной железы перекисью водорода, образующейся в процессе органификации йода и удаляемой селензависимой глутатионпероксидазой.

Глутатионпероксидаза тип II участвует в сперматогенезе, кроме того, в больших количествах обнаруживается в миокарде и печени.

Глутатионпероксидаза тип III – фермент, циркулирующий в плазме крови.

Глутатионпероксидаза тип IV по своей специфичности аутентична глутатионпероксидазе тип II, но имеет отличающуюся последовательность аминокислот.

Селенопротеин P, встречающийся в тканевых жидкостях защищает организм от воздействия перекисей, но его механизм действия отличается от реализуемого глутатионпероксидазами. Кроме того, способствует нейтрализации токсического действия Pb и Hg.

Селенопротеин W по своей функциональности аналогичен селенопротеину P, но обнаруживается в тканях.

Кроме перечисленных, всего известны 25 селеносодержащих белков, функциональная роль которых изучена недостаточно, тем не менее, все селенопротеины совершенно необходимы для полноценной детоксицирующей функции печени, нормальной работы поджелудочной железы и работы противоопухолевых систем клетки.

Симптомы дефицита. При глубоком недостатке соединений Se в диете человека возможно развитие селенодефицитных состояний, таких как болезнь Кешан (кардиомиопатия) и синдром Кашин-Бека (остеоартропатия).

Симптомы избытка. При алиментарном поступлении селена в количествах превышающих 400 мкг/сут, развивается селеновая интоксикация (эндемичный селеноз).

Список литературы к главе «Цистеин и селеноцистеин»

1. Tremolieres J. Metabolic effects of ethanol / J. Tremolieres, R. Lowy, G. Griffaton // Proc. Nutr. Soc. – 1972. – Vol. 31, № 2. – P. 107-115.
2. Мойсеенок А.Г. Система ацетилирования у животных и человека при алкогольной интоксикации / А.Г. Мойсеенок [и соавт.]. – В кн.: Этанол и обмен веществ. – Минск: Наука и техника, 1982. – С. 118-142.
3. Горюшкин И.И. Гамма-глутамилтрансфераза и патогенез алкоголизма / И.И. Горюшкин. – В сб.: Алкоголизм. Под ред. И. Н. Пятницкой. – М.: 2 МОЛГМИ, 1988. – С. 67-69.
4. Глазкова Л.К. Практические аспекты персистирующей хламидийной инфекции / Л.К. Глазкова, О.Е. Акилов // ИППП. – 1999. – № 4. – С. 29-32.
5. Sunde R.A. Molecular Selenium Nutrition: A Journey from Rats to Molecular Biology / R.A. Sunde // For A.L. Moxon Honorary Lectures, Special Circular 167-199, The Ohio State University.

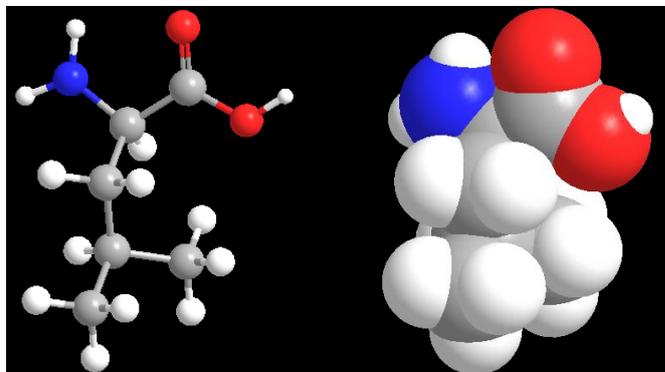
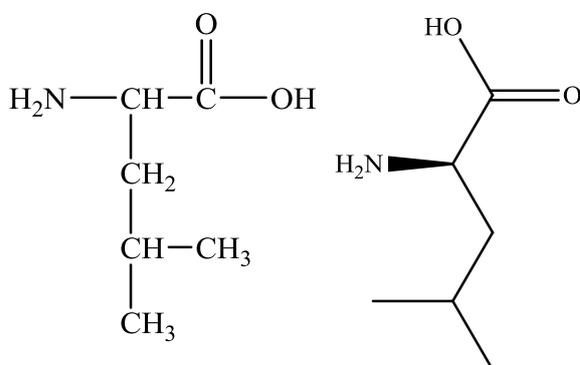
¹⁵ Селенометионин – аминокислота, образующаяся в результате посттрансляционной модификации белка. В отличие от животных, растения способны синтезировать селенометионин, поэтому эта аминокислота может поступать в организм и в готовом виде, в основном с растительной пищей.

ЛЕЙЦИН

ЛЕЙЦИН

Синонимы: 2-амино-4-метилпентановая кислота, 2-амино-4-метилвалериановая кислота, 4-метилнорвалин.

Незаменимая, кодируемая аминокислота, $C_6H_{13}NO_2$, кодоны – CUU, CUC, CUA, CUG.



Физико-химическая характеристика.

Точная масса – 131,09.

Молекулярный вес – 131,17.

C – 54,94; H – 9,99; N – 10,68; O – 24,39.

Молярное вращение раствора в 5н HCl – +15°.

Плохо растворим в воде – 2,2 г в 100 г H₂O при 25°C.

pI – 5,98. pKa: COOH – 2,36, NH₂ – 9,6.

Особенности. Лейцин является единственной аминокислотой, увеличивающей содержание инсулина в крови независимо от концентрации глюкозы [1]. Лейцин – единственная истинно кетогенная аминокислота. Боковой радикал лейцина является одним из самых крупных среди аминокислот, фактически он находится на 7-ом месте. Объем равен 124 кубическим ангстремам.

1819 г. Пруст выделил лейцин в неочищенном виде из гниющего сыра.

Впоследствии Браконно выделил эту аминокислоту из кислотных гидролизатов мышц и шерсти в кристаллической форме и назвал лейцином, поскольку выделенное вещество имело белый цвет – от греч. λευκος (leukos), белый.

Мульдер доказал тождество продуктов, полученных Прустом и Браконно.

Состав лейцина установлен Жераром и Лораном.

Фазовоконтрастная микрофотография кристаллов

α-лейцина

<http://www.moondragon.org/health/nutritionbasics/aminocids/leucine.html>



Биосинтез. Лейцин не синтезируется в организме человека. Биосинтез L-лейцина в растениях и бактериях осуществляется из 2-оксо-3-метилбутановой кислоты через 2-оксо-4-метилпентановую кислоту, из которой в результате трансаминирования образуется лейцин (См. Схема 12 на стр. 53).

Катаболизм. В организме животных лейцин метаболизирует до 2-оксо-4-метилпентановой кислоты (2-кетоизокапроновая кислота), из которой в результате дальнейших превращений образуется 3-гидрокси-3-метилглутарилкофермент А, а затем ацетоксусная кислота и ацетилкофермент А (Схема 17). То есть, катаболизм свободного лейцина организмом используется как источник энергии.

НЕЗАМЕНИМЫЕ АМИНОКИСЛОТЫ

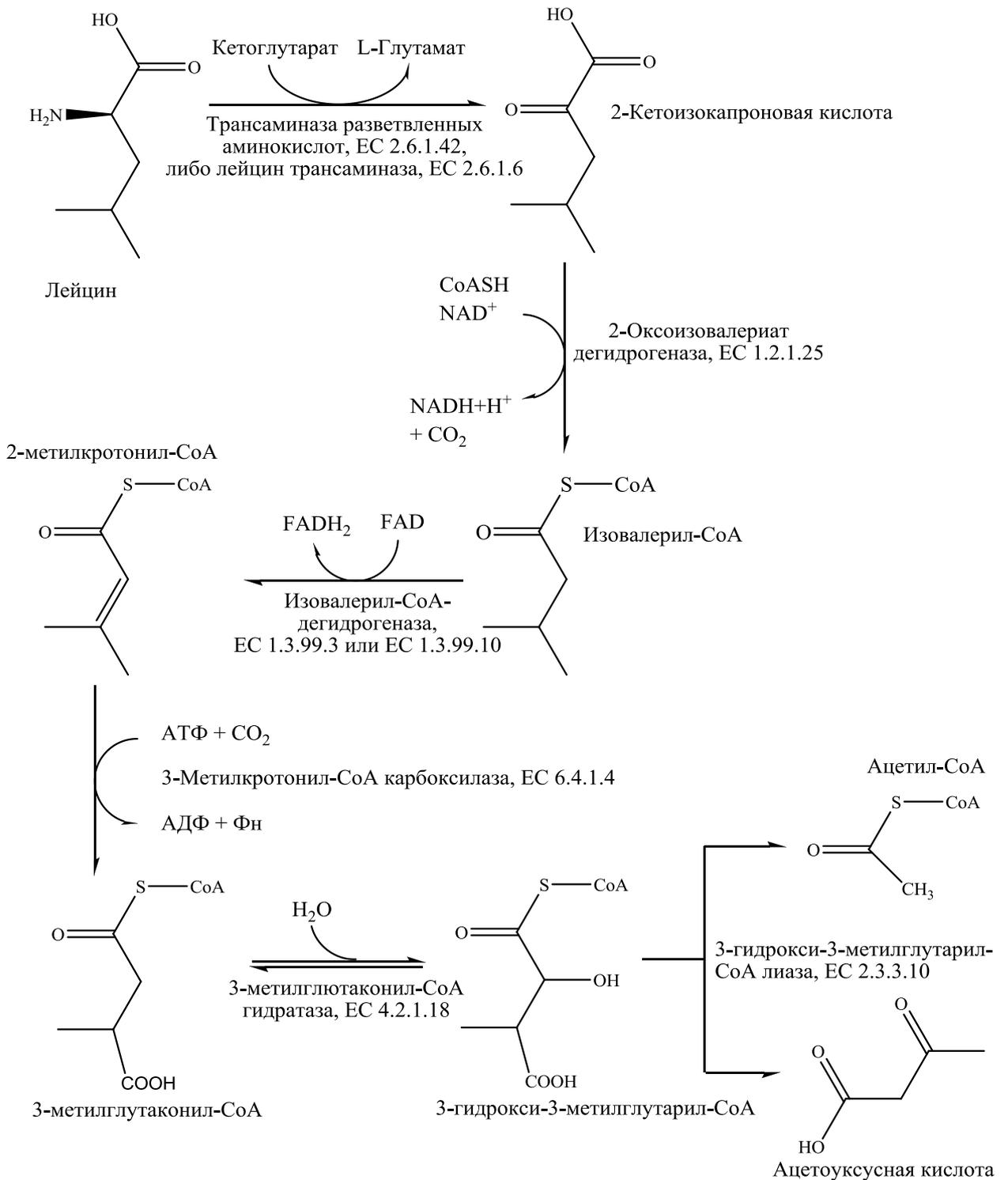


Схема 17. Катаболизм лейцина

Нарушения катаболизма лейцина. Поскольку деградация лейцина происходит при участии многих ферментов, то наследственные дефекты некоторых из них ведут к развитию следующих заболеваний:

✓ болезнь кленового сиропа (248600, КФ 1.2.4.4, 3-метил-2-оксобутаноат дегидрогеназа липоамидная). Лейциноз – разветвленноцепочечная кетонурия, болезнь мочи с запахом кленового сиропа, болезнь кленового сиропа) – врожденный дефект метаболизма аминокислот.

кислот, приводящий к появлению в моче большого количества валина, лейцина, изолейцина и аллоизолейцина, вследствие чего она приобретает запах кленового сиропа;

✓ ацидемия изовалериановая (243500, КФ 1.3.99.10 изовалерил-КоА дегидрогеназа) типа IVA (IVD). Клинически: отставание в умственном, психическом и физическом развитии, судорожные припадки, рвота, гепатомегалия, гипоплазия красного костного мозга, характерный запах мочи. Возможен острейший метаболический ацидоз, особенно у новорожденных;

✓ β-Метилкротонилглицинурия (КФ 6.4.1.4, 3-метилкротонил-КоА-карбоксилаза). Клинически: общая слабость, задержка развития;

✓ 3-метилглутаконилацидурия (250950, КФ 4.2.1.18, 3-метилглутаконил-КоА гидратаза). Клинически: хореоатетоз, спастические паразезы, деменция, атрофия зрительного нерва;

✓ 3-гидрокси-3-метилглутарилацидурия (246450, КФ 4.1.3.4, 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА лиаза). Клинически: метаболический ацидоз, гипогликемия, ранняя смерть.

Роль в обмене веществ. В организме человека встречается в поджелудочной железе, лимфатических железах, в селезенке, в печени, в почках. В организме животных лейцин метаболизирует до 2-оксо-4-метилпентановой кислоты, из которой в результате дальнейших превращений образуется 3-гидрокси-3-метилглутарилкофермент А (промежуточное соединение в синтезе стероидов), а затем ацетоуксусная кислота и ацетилкофермент А (участвует в цикле трикарбоновых кислот и в биосинтезе жирных кислот).

Лейцин играет ключевую роль в активации белка mTOR (mammalian target of rapamycin – мишень рапамицина¹⁶ млекопитающих), регулирующего клеточный рост и деление, а также синтез нового белка. Белок mTOR функционирует как энергетический датчик, активирующийся, когда уровень АТФ достаточно высок и блокирующийся при низком уровне АТФ [2, 3]. Увеличение концентрации лейцина улавливается элементом инсулино-сигнализирующего проводящего пути, что активирует фосфорилирование факторов eIF4 и p70S6K. Индуцированная фосфорилированием активация этих факторов активирует белок mTOR, который инициирует синтез сократительных белков скелетных мышц.

Биологические эффекты. Обеспечивает гидрофобное взаимодействие в белке. Благодаря длинному гидрофобному радикалу формирует белковый мотив, названный «лейциновой застежкой-молнией», вследствие внешнего и функционального сходства с застежкой молнией. На поверхности каждого из двух таких белков имеется α-спиральный участок, каждый второй виток такой α-спирали содержит гидрофобный радикал остатка лейцина. Радикалы лейциновых остатков α-спирали одного белка взаимодействуют с радикалами лейциновых остатков α-спирали другого белка с помощью гидрофобных связей, соединяя эти белки вместе. С помощью «лейциновой застежки-молнии» соединяются друг с другом ядерные белки гистоны, входящие в состав нуклеосом. Несмотря на то, что все молекулы гистонов имеют сильный одноименный заряд, они удерживаются вместе с помощью «лейциновых застежек-молний». Кроме того, две правильно расположенные друг относительно друга полипептидные цепи, составленные преимущественно из основных аминокислотных остатков, и содержащие структуру «лейциновой застежки-молнии» могут образовывать ДНК-связывающий центр фактора транскрипции. Подобная организация белка была названа сверхвторичной структурой.

Лейциновые застежки-молнии, в том числе, обеспечивают димеризацию или олигомеризацию белков. Как оказалось, эти структуры являются филогенетически древними, образуют специфические рецепторы к ряду гормонов и сформировались как три отдельные группы еще у беспозвоночных [4]. Тип А включает в себя рецепторы фолликулости-

¹⁶ **Sirolimus** (Сиролимус), также известный как **Rapamycin** (Рапамицин), – иммунодепрессант, используемый для профилактики реакции отторжения трансплантата, чаще используется при пересадках почек.

мулирующего [5], лютеинизирующего [6] и тиреотропного гормонов [7]. Тип В – орфановые рецепторы (эндогенная система поощрения / наказания) [5]. Тип С – рецептор релаксина¹⁷ RXFP1 (RelaXin Family Peptide Receptor 1) [5] и родственный ему рецептор RXFP2 (LGR8) [8], связывающийся с инсулиноподобным фактором роста 3.

Кетогенная аминокислота, необходимая для ассимиляции сывороточных глобулинов в организме. Увеличивает утилизацию липидов, не уменьшая содержания белка в мышцах. Наряду с валином и изолейцином увеличивает синтез белка, в большей степени в мышцах. Все три аминокислоты ускоряют регенерацию костей, кожи, и мышц, и поэтому рекомендуется для тех, которые оправляются от хирургии. Это эффект, по крайней мере, у лейцина, реализуется через увеличение синтеза и высвобождения соматотропина, факторов инициации трансляции – eIF4G, и eIF4E, последний фактор инициации лейцин запускает опосредовано через активацию мембранного белка Rheb, осуществляющего каскадную связь (через ряд промежуточных белковых регуляторов) между инсулиновым рецептором и исполнительными механизмами трансляции белка [9]. Повышенная концентрация лейцина также стимулирует образование рибосомного белка S6 [10]. Вместе с инсулином белок S6 преимущественно увеличивает в клетке содержание факторов инициации трансляции, и других вспомогательных рибосомных белков, ответственных за синтез белка. Таким образом, дефицит всего лишь одной аминокислоты – лейцина – может привести к нарушению синтеза всех белков, по крайней мере, в мышцах. Как индуктор высвобождения инсулина, лейцин понижает высокие уровни сахара в крови. Возможно, предотвращает перепроизводство в головном мозге серотонина из триптофана и наступление усталости, связанное с этим процессом. Кроме прямых стимулирующих эффектов на обмен белка и глюкозы, лейцин вызывает опосредованное антикатаболическое действие. Его метаболит – β -гидрокси β -метил-бурат подавляет активность гормона надпочечника кортизола, стимулирующего расщепление белков и образование глюкозы из аминокислот. Однако, избыточный прием лейцина активирует трансаминазу разветвленных аминокислот, что приводит к увеличению распада валина и изолейцина, а это уменьшает анаболический эффект лейцина. Поэтому дополнительный прием лейцина должен сопровождаться приемом валина и изолейцина.

Симптомы дефицита. Дефицит лейцина может развиваться у строгих вегетарианцев и вегетарианцев без адекватных источников белка. При такой диете может наблюдаться гипогликемия, головокружение, усталость, головные боли, раздражительность и т.п. При недостатке лейцина создаются условия для формирования анемии и/или увеличения отложения кальция в костную ткань. Кроме того, дефицит лейцина развивается у алкоголиков и наркоманов, как следствие общей белковой недостаточности, поскольку и те и другие резко уменьшают прием пищи.

Гиперлейцинемия. Концентрация свободного лейцина увеличивается при некоторых болезнях: при острой атрофии печени (обнаруживается в печени); при тифе, оспе, остром малокровии, страданиях спинного мозга, отравлении фосфором. Избыток лейцина может увеличить концентрацию аммиака в крови. Кроме того, чрезмерно высокое потребление лейцина может вызывать состояние пеллагры (заболевание из группы авитаминозов, обусловленное недостатком в организме витамина РР – никотиновая кислота).

Медицинское применение. Применяется при лечении заболеваний печени, анемии, токсикозах, невритах, мышечной дистрофии, полиомиелите, синдроме Менкеса¹⁸.

¹⁷ **Релаксин** (от лат. *relaxo* — ослабляю), гормон, образующийся главным образом в яичниках. При беременности вызывает расслабление связок лонного сочленения тазовых костей, благодаря чему происходит расширение таза, что способствует нормальному протеканию родов, кроме того, тормозит спонтанные сокращения матки.

¹⁸ Синдром Менкеса – болезнь курчавых волос. Встречается примерно в одном случае на 35 тыс. новорожденных мальчиков. Передается по сцепленному с X-хромосомой типу наследования. При синдроме Менкеса нарушено всасывание и транспорт меди, что влечет за собой тяжелую недостаточность меди. У новорож-

Используется в составе парентерального питания. Дополнительно лейцин вместе с другими разветвленными аминокислотами показан при обширных и множественных травмах. Кроме того, лейцин показан больным с фенилкетонурией. Используется как противошоковое средство. В комплексной терапии алкоголизма и наркотической зависимости лейцин показан для замещения собственного дефицита.

Содержание в свободном виде в плазме крови, мг/100 мл (мкмоль/л): 1,9 (144,9).

Содержание в суточном количестве мочи, мг (мкмоль): 9,0-26,0 (68,7-198,4).

Суточная потребность взрослого человека в лейцине составляет 4,0-6,0 г.

Количественное определение. В настоящее время основным методом количественного анализа лейцина является высокоэффективная жидкостная хроматография. Лейцин можно количественно определить с помощью 2-бромтолуол-5-сульфокислоты или 2-нафтол-7-сульфокислоты.

Клинико-лабораторное значение:

- ✓ снижение концентраций лейцина, изолейцина: острое голодание, гиперинсулинизм, печеночная энцефалопатия;
- ✓ повышение концентраций лейцина, изолейцина: кетоацидурия, ожирение, голодание, вирусный гепатит.

Список литературы к главе «Лейцин»

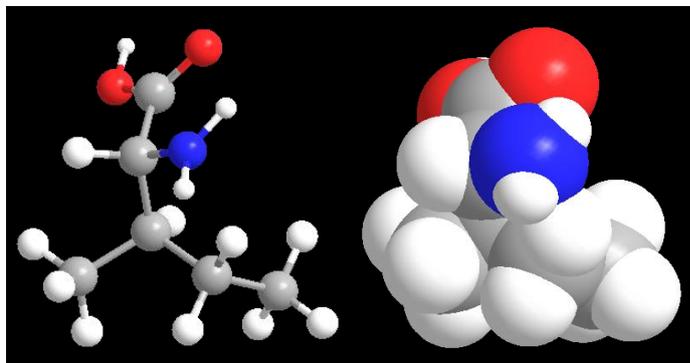
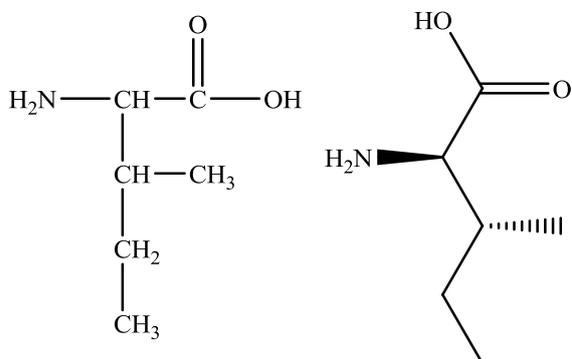
1. Manninen A.H. Hyperinsulinemia, hyperaminoacidemia and post-exercise muscle anabolism: the search for the optimal recovery drink / A.H. Manninen // Br. J. Sports Med. – 2006. – № 40. – P. 900-905.
2. Anthony J.C. Signaling pathways involved in translational control of protein synthesis in skeletal muscle by leucine / J.C. Anthony [et al.] // J. Nutr. – 2001. – Vol. 131, № 3. – P. 856S-860S.
3. Lynch C.J. Leucine is a direct-acting nutrient signal that regulates protein synthesis in adipose tissue / C.J. Lynch [et al.] // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2002. – Vol. 283, № 3. – P. E503-513.
4. Hsu S.Y. The three subfamilies of leucine-rich repeat-containing G protein-coupled receptors (LGR): identification of LGR6 and LGR7 and the signaling mechanism for LGR7 / S.Y. Hsu [et al.] // Mol. Endocrinol. – 2000. – № 14. – P. 1257-1271.
5. Dias J.A. Molecular, structural, and cellular biology of follitropin and follitropin receptor / J.A. Dias // Vitam. Horm. – 2002. – № 64. – P. 249-322.
6. Ascoli M. The lutropin/choriogonadotropin receptor, a perspective / M. Ascoli, F Fanelli., D.L. Segaloff // Endocrinol. Rev. – 2002. – № 23. – P. 141-174.
7. Szkudlinski M.W. Thyroid-stimulating hormone and thyroid-stimulating hormone receptor structure-function relationships / M.W. Szkudlinski [et al.] // Physiol. Rev. – 2002. – № 82. – P. 473-502.
8. Kumagai J. INSL3/Leydig insulin-like peptide activates the LGR8 receptor important in testis descent / J. Kumagai [et al.] // J. Biol. Chem. – 2002. – № 277. – P. 31 283-31 286.
9. Norton L.E. Leucine regulates translation initiation of protein synthesis in skeletal muscle after exercise / L.E. Norton, D.K. Layman // J. Nutr. – 2006. – Vol. 136, № 2. – P. 533S-537S.
10. Sans M.D. Leucine activates pancreatic translational machinery in rats and mice through mTOR independently of CCK and insulin / M.D. Sans [et al.] // J. Nutr. – 2006. – Vol. 136, № 7. – P. 1792-1799.

денных наблюдается микроцефалия, судороги, наличие курчавых волос, лишенных пигмента, и их очаговое выпадение. Имеются отклонения со стороны костной и сосудистой систем. Умственная отсталость прогрессирует с возрастом. Часто смерть наступает к трем годам. Лечение болезни не существует. Введение в организм меди не дало положительного результата; лечение главным образом поддерживающее.

ИЗОЛЕЙЦИН

Синонимы: 2-амино-3-метилпентановая кислота, 2-амино-3-метилвалериановая кислота, L-трео-изолейцин

Незаменимая, кодируемая аминокислота, C₆H₁₃NO₂, кодоны – AUU, AUC и AUA.



Физико-химическая характеристика.

Точная масса – 131,09.

Молекулярный вес – 131,17.

C – 54,94; H – 9,99; N – 10,68; O – 24,39.

Молярное вращение раствора в 5н HCl – 51,8.

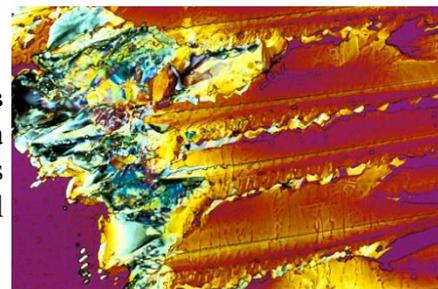
Растворим в воде – 4,1 г/100 г H₂O при 25°C.

pI – 6,02. pK_a: 2,32 (COOH) и 9,76 (NH₂).

1904 г. Эрлих выделил изолейцин из свеклосахарной мелассы. Позднее Эрлих выделил эту аминокислоту из неполного гидролизата фибрина, полученного обработкой соком поджелудочной железы, клейковины пшеницы, яичного альбумина и

Фазовоконтрастная микрофотография кристаллов α-изолейцина

<http://www.moondragon.org/health/nutritionbasics/aminoacids/isoleucine.html>



Особенности. Характерной особенностью боковой цепи изолейцина является ее хиральность. Молекула изолейцина содержит два асимметричных атома С в положениях 2 и 3, что обуславливает существование четырех оптически активных изомеров: L-трео-изолейцин (естественная протеиногенная аминокислота), D-трео-изолейцин, L-алло-изолейцин, D-алло-изолейцин. L-алло-изолейцин имеет сладкий вкус. В природе изолейцин присутствует только в одной энантиомерной форме – (2*S*,3*S*)-2-амино-3-метилпентановая кислота (L-трео-изолейцин), остальные изомеры образуются при химическом синтезе. Изолейцин является самой гидрофобной аминокислотой по шкале Эйсенберга, его относительная гидрофобность 1,38, по гидрофобности радикала (по шкале Кайт и Дулиттл) также занимает первое место: 4,50.

Биосинтез. Аналогично лейцину, изолейцин синтезируется в одном метаболическом пути с валином (См. Схема 12 на стр. 53).

Катаболизм изолейцина. Аналогичен катаболизму лейцина и валина (Схема 18).

Нарушения катаболизма изолейцина. Встречается как компонент лейцинурии – болезни кленового сиропа (См.).

Роль в обмене веществ. Кето- и гликогенная аминокислота. В условиях высокой физической нагрузки изолейцин служит источником образования глутамина в мышцах. В этот же процесс могут быть вовлечены лейцин и валин [1]. Изолейцин участвует в синтезе аланина и гемоглобина.

ИЗОЛЕЙЦИН

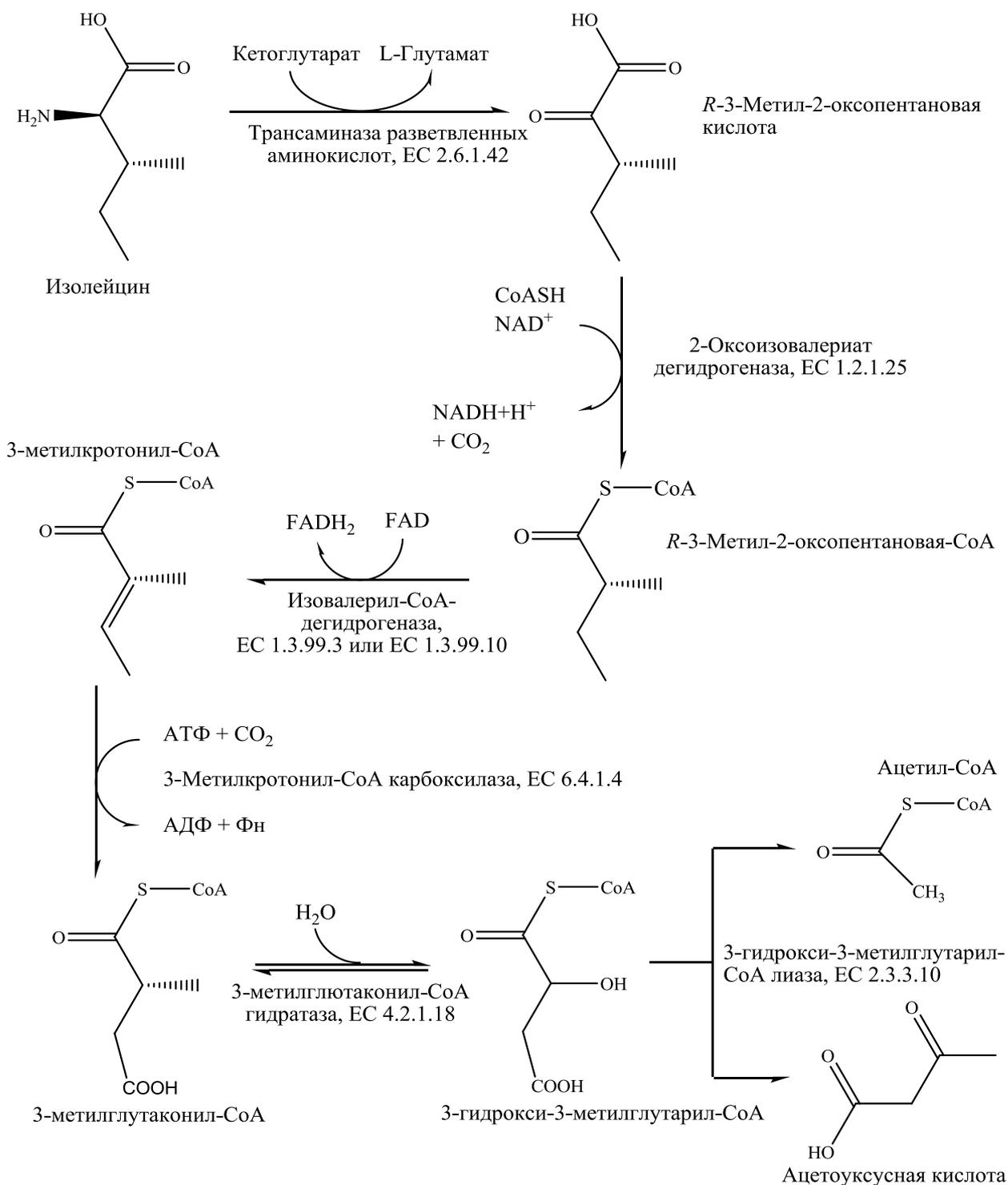


Схема 18. Катаболизм лейцина

Биологические эффекты. Наряду с двумя другими разветвленными аминокислотами, гидрофобный аминокислотный остаток изолейцина, взаимодействуя с остатком лейцина и/или валина, участвует в определении изгиба и сворачивания в третичную структуру белковой цепи. Вместе с пролином все три разветвленные аминокислоты участвуют в формировании β -поворотов и β -листов. По этой причине, видимо можно предполагать, что любой β -лист является гидрофобным образованием. Дипептид лейцин-изолейцин стимулирует образование нейротрофического фактора в

головном мозге – один из эффектов, вызываемых препаратами ряда антидепрессантов. По некоторым это может оказаться полезным при лечении большой депрессии [2]. Все три разветвленные аминокислоты переносятся через гематоэнцефалический барьер одним и тем же переносчиком, в связи с чем, избыточное поступления в организм изолейцина уменьшает поступление лейцина и валина в головной мозг, что может приводить к развитию центрального дефицита двух последних аминокислот при их достаточном пищевом поступлении [3]. Более того, кроме разветвленных аминокислот, этот же переносчик транспортирует в головной мозг триптофан, метионин, фенилаланин и тирозин. Взаимодействие всех перечисленных аминокислот с их транспортером – конкурентно. В этих конкурентных условиях увеличение транспорта триптофана в мозг, с последующим повышением концентрации серотонина в ликворе, наблюдается после приема высокоуглеводистой пищи. Резкое увеличение содержания серотонина в ликворе вызывает внезапную сонливость [4-6].

Симптомы дефицита. Дефицит изолейцина приводит к возникновению отрицательного азотистого баланса в организме, а также симптомов, сходных с гипогликемией обычно выражающихся вялостью и сонливостью и ведет к потере мышечной массы. Недостаточность ферментов, катализирующих декарбоксилирование изолейцина, вызывает кетоацидурию. Кроме того, при дефиците изолейцина наблюдается мышечный тремор.

Симптомы избытка. Избыточное потребление изолейцина, по-видимому, не вызывает каких-либо расстройств. Однако спортсмены, потреблявшие высокие дозы изолейцина отмечали повышенное мочеотделение.

Медицинское применение. Используется в составе смесей для парентерального питания.

Количественное определение. Хроматографическое.

Содержание в свободном виде в плазме крови, мг/100 мл (мкмоль/л): 1,3 (99,2).

Содержание в суточном количестве мочи, мг (мкмоль): 14,0-25,0 (106,8-213,6).

Суточная потребность в изолейцине для взрослого человека составляет 4,0-5,0 г.

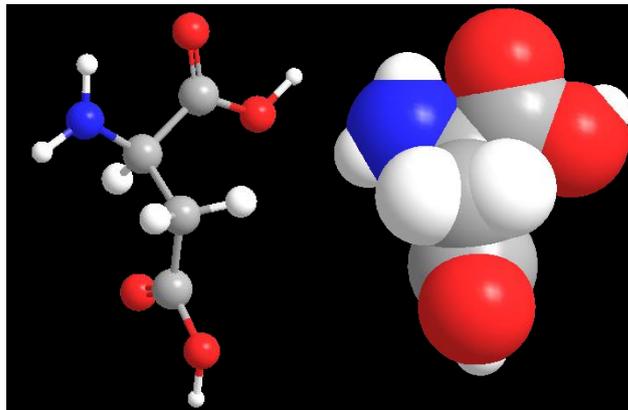
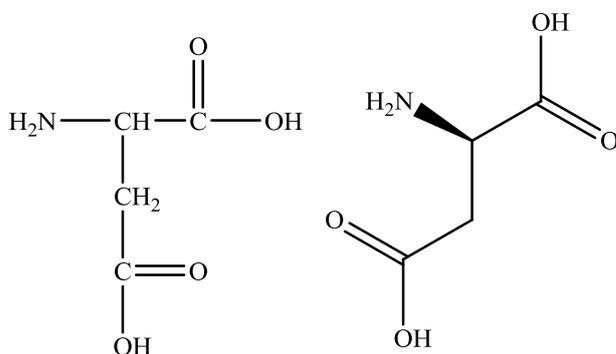
Список литературы к главе «Изолейцин»

1. Holecek M. Relation between glutamine, branched-chain amino acids, and protein metabolism / M. Holecek // *Nutrition*. – 2002. – Vol. 18, N2. – P. 130-133.
2. Furukawa-Hibi Y. The hydrophobic dipeptide Leu-Ile inhibits immobility induced by repeated forced swimming via the induction of BDNF / Y. Furukawa-Hibi // *Behav. Brain Res.* 2011. – Vol. 220, N2. – P. 271-280.
3. Daniel P.M. The exclusion of L-isoleucine or of L-leucine from the brain of the rat, caused by raised levels of L-valine in the circulation, and the manner in which this exclusion can be partially overcome / P.M. Daniel, O.E, Pratt P.A. Wilson // *J. Neurol. Sci.* – 1977. – Vol. 31, N3. – P. 421-431.
4. Clark J. Design considerations for the evaluation of tryptophan supplementation in the modification of equine behaviour / J. Clark, D.S. Mills. – In: Mills, D.S., Heath, S.E., Harrington, L.J. (Eds.), *Proceedings of the First International Conference on Veterinary Behavioural Medicine*. – 1997. – Universities Federation for Animal Welfare, Potters Bar. – P. 164-173.
5. Fernstrom, J.D. Brain serotonin content: regulation by plasma neutral amino acids / J.D. Fernstrom, R.J. Wurtman // *Science*. – 1972. – Vol. 178. – P. 414-416.
6. Fernstrom, J.D. Control of brain serotonin levels by the diet / J.D. Fernstrom, R.J. Wurtman // *Advances in Biochem. and Psychopharmacol.* – 1997. – Vol. 411. – P. 133-141.

АСПАРАГИНГОВАЯ КИСЛОТА

Заменяемая, кодируемая аминокислота, $C_4H_7NO_4$, кодоны – GAU, GAC.

Синонимы: 2-аминоянтарная кислота, аспартат



Физико-химическая характеристика.

Точная масса – 133,04.

Молекулярный вес – 133,1.

C – 36,09; H – 5,3; N – 10,52; O – 48,08.

Молярное вращение раствора в 5н HCl – 46,8.

Растворимость в воде – 0,5 г/100 г H_2O при $25^\circ C$. pI – 2,77. При $25^\circ C$ pKa COOH и NH_2 2,02 и 3,8 соотв.

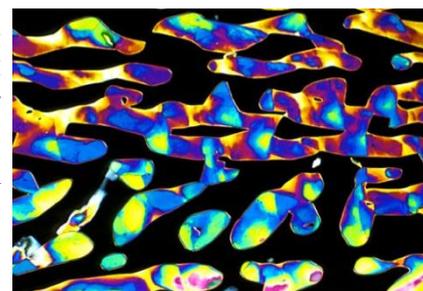
Особенности. Аспартат является возбуждающим медиатором центральной нервной системы. Аспартат и глутамат, имеющие ω -карбоксильные группы, являющиеся хорошими донорами протонов, способны к активному образованию водородных связей.

Аспарагиновая кислота была сначала описана как продукт гидролиза аспарагина. Позднее Ритгаузен выделил аспарагиновую кислоту из белкового гидролизата.

Включение ряда меченых атомов, в частности ^{15}N - и ^{14}C -глицина, ^{15}N -аспартата, ^{15}N -глутамина и др., в пуриновое кольцо мочевой кислоты впервые экспериментально доказано работами Дж. Бьюкенена, Дж. Гринберга.

Фазовоконтрастная микрофотография кристаллов аспарагиновой кислоты

По Michael W. Davidson and The Florida State University
<http://micro.magnet.fsu.edu/aminoacids/pages/asparticacid.html>



Биосинтез. Аспарагиновой кислоты осуществляется из оксалацетата при трансаминировании с глутаматом, образовавшийся аспартат амидируется при участии аспарагинсинтетазы путем трансаминирования с глутамином, превращаясь в аспарагин (14).

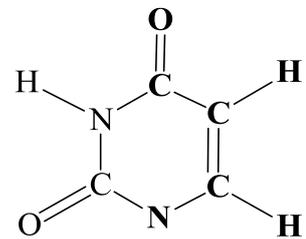
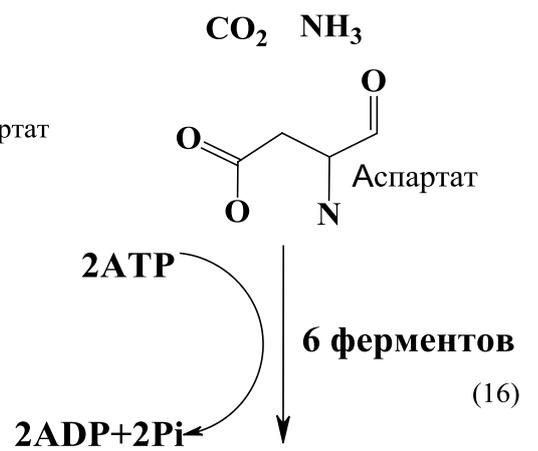
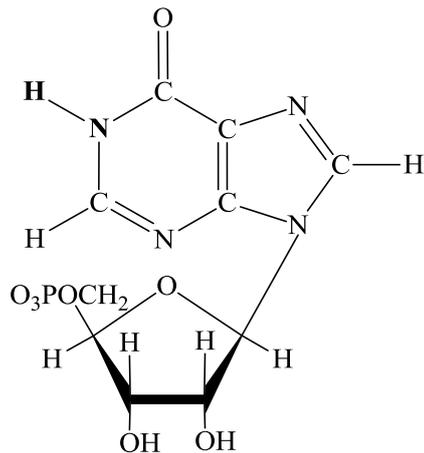
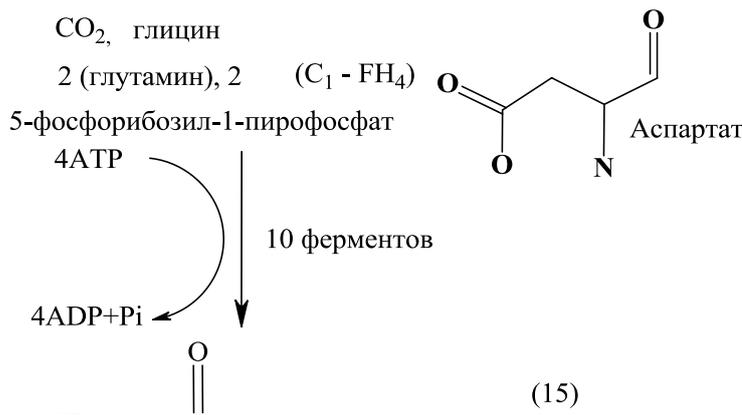
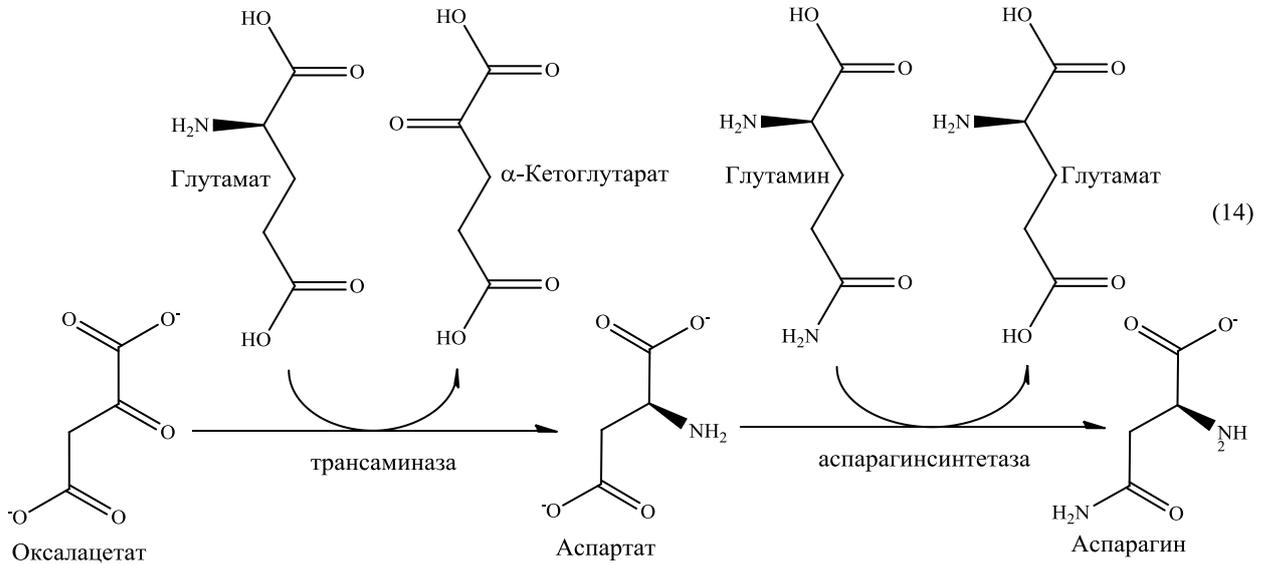
Роль в обмене веществ. Аспарагиновая кислота участвует как во временном обезвреживании аммиака, присоединяя к себе одну молекулу аммиака и превращаясь в нетоксичный аспарагин (14), так и в превращении аммиака в нетоксичную мочевину.

Аспарагиновая кислота превращается в печени в глюкозу, что имеет большое значение при объемных физических нагрузках. Участвует в биосинтезе карнозина и ансерина, синтезе пуриновых (15) и пиримидиновых нуклеотидов (16). Как и глутаминовая кислота, аспартат способен окисляться в митохондриях головного мозга с выходом энергии, запа-

АСПАРАГИНОВАЯ КИСЛОТА

саемой в виде АТФ. Служить источником энергии для центральной нервной системы способны все аминокислоты, но глутаминовая и аспарагиновая кислоты являются более эффективными поставщиками энергии для головного мозга.

Аспарагиновая кислота увеличивает проницаемость клеточных мембран для ионов калия и магния.



Свободный аспарат необходим для переноса восстановительных эквивалентов в форме НАДН + H⁺ через мембрану митохондрий, непроницаемых для НАДН + H⁺, что получило название малат-аспаратный челнок (Схема 19). Для импорта используется перенос восстановительных эквивалентов (протонов) в составе малата, который попадая в митохондриальный матрикс при посредстве переносчика, окисляется до оксалоацетата под

ЗАМЕНИМЫЕ АМИНОКИСЛОТЫ

действием малатдегидрогеназы. Оксалоацетат трансаминируется в аспартат при участии трансаминазы. Образовавшийся аспартат с помощью переносчика выводится в цитозоль, где также при участии трансаминазы он дезаминируется в оксалоацетат, превращающийся в малат при участии малатдегидрогеназы. Поскольку оксалоацетат может образовываться в избыточном количестве, в реакции трансаминирования и последующем транспорте принимает участие глутамат и α -кетоглутарат. На схеме показано, что малатный челнок функционирует в обоих направлениях, обеспечивая перенос восстановительных эквивалентов от цитоплазматического $\text{NADH} + \text{H}^+$ в митохондрии без переноса NAD^+ . Движущей силой транспортных процессов во внутренней мембране митохондрий служит концентрационный градиент метаболитов, либо электрохимический потенциал.

Данный механизм позволяет осуществить в матриксе митохондрии восстановление окисленной формы $\text{NAD}^+ + \text{H}^+$ без ее переноса из цитозоля в митохондриальный матрикс, что невозможно.

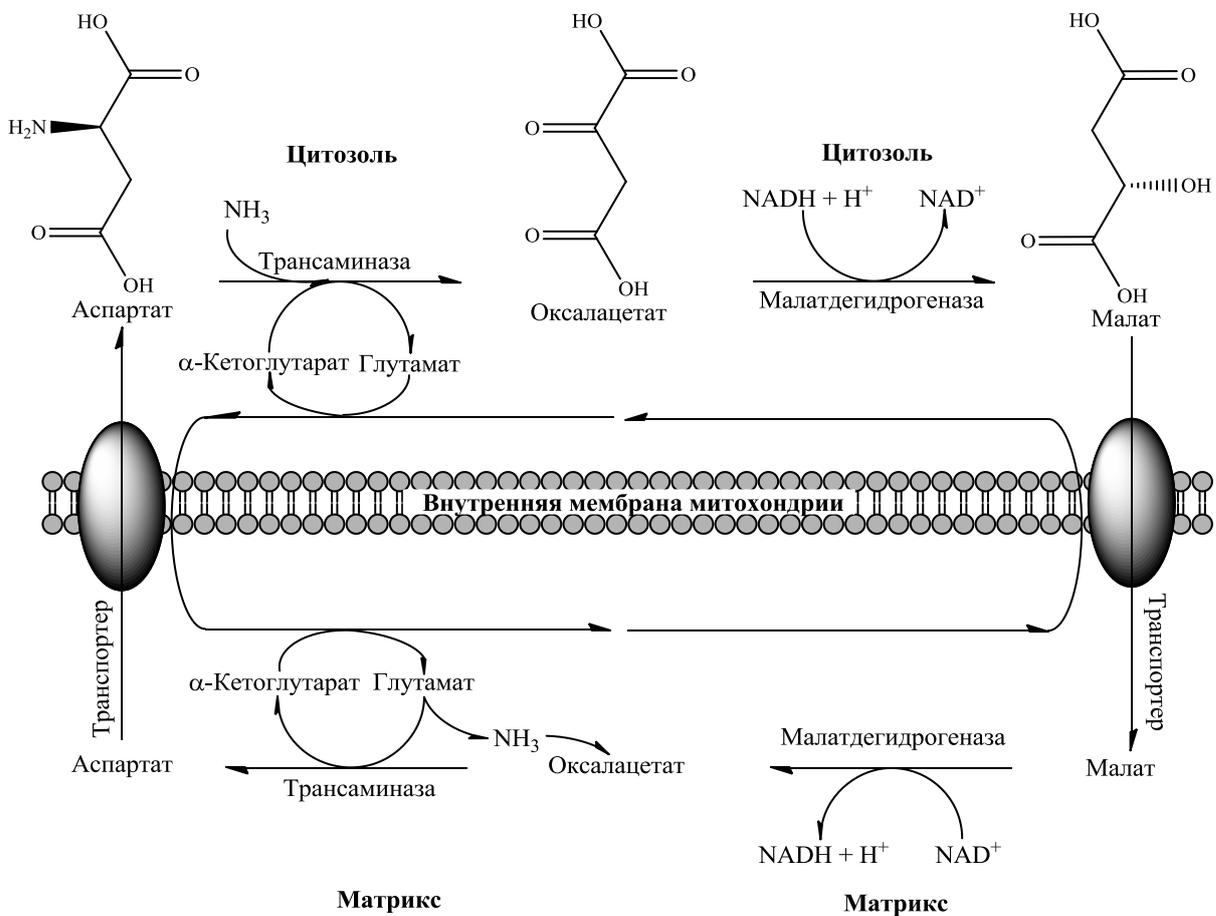


Схема 19. Малат-аспартатный шунт

Биологические эффекты. Глутамат и аспартат – основные возбуждающие аминокислоты пирамидного тракта и интернейронов. Аспартат является возбуждающим медиатором центральной нервной системы, точкой приложения которого является NMDA-рецептор (рецепторы получили название как места связывания N-метил-D-аспартата – первого лиганда, с помощью которого эти рецепторы были выявлены). Физиологическая активация этих рецепторов сопровождается синтезом NO и возбуждением нейронов центральной нервной системы. Патологическая активация (например, в результате ушиба головного мозга) – вызывает десятикратное увеличение синтеза NO, по сравнению с физио-

АСПАРАГИНОВАЯ КИСЛОТА

логическим уровнем, что запускает процессы патологического апоптоза. Не смотря на то, что аспарат связывается с этими рецепторами, основным медиатором этих рецепторов является глутаминовая кислота.

Таким образом, аспарат:

- ✓ способствует превращению углеводов в мышечную энергию;
- ✓ повышает активность иммунной системы (ускоряет процесс образования иммуноглобулинов и антител);
- ✓ увеличивает сопротивляемость утомлению;
- ✓ вовлекается в формирование РНК и ДНК;
- ✓ сохраняет способность к выносливой работе;
- ✓ нормализует баланс возбуждения и торможения в центральной нервной системе;
- ✓ действует как гепатопротектор;
- ✓ участвует в реакциях цикла мочевины и переаминирования;
- ✓ образует метионин, треонин и лизин.

Кроме того, аспарат защищает от действия проникающей радиации.

Медицинское применение. В виде орнитин-аспартата используется как средство, уменьшающее концентрацию аммиака в крови и спинномозговой жидкости при нарушении дезинтоксикационной функции печени. Гипоаммониемическое действие орнитин-аспартата реализуется с помощью следующих механизмов:

- ✓ в кишечнике орнитин-аспарат гидролизуется на аспарат и оротат;
- ✓ в перипортальных гепатоцитах орнитин стимулирует активность карбамоилфосфат-синтетазы I – основного фермента синтеза мочевины;
- ✓ аспарат стимулирует глутаматсинтетазу в перивенозных гепатоцитах, мышцах и головном мозге;
- ✓ орнитин и аспарат как субстраты включаются в цикл синтеза мочевины.

Калиево-магниевая соль аспарагиновой кислоты по названию Калия Магния аспарагинат (Аспаркам – таблетки, содержащие по 0,175 калия аспарагината и 0,175 магния аспарагината, то есть, в каждой таблетке содержится 36,2 мг иона калия и 11,8 мг иона магния) используется для коррекции водноэлектролитного баланса, профилактики и лечения нарушений сердечного ритма.

Метиловый эфир дипептида, состоящего из стандартных аминокислот: аспартата и фенилаланина используется как подсластитель, в 160-200 раз более сладкий, чем сахар.

Содержание аспарагиновой кислоты в свободном виде в плазме крови: 2,0-30,0 мкмоль/л.

Содержание аспарагиновой кислоты в суточном количестве мочи: 10,0-136,0 мкмоль/л.

Суточная потребность в аспарате для взрослого человека составляет 6,0 г.

Клинико-лабораторное значение:

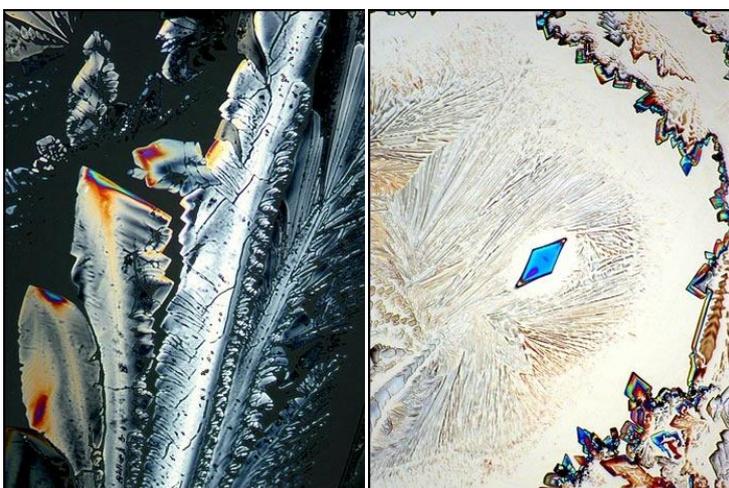
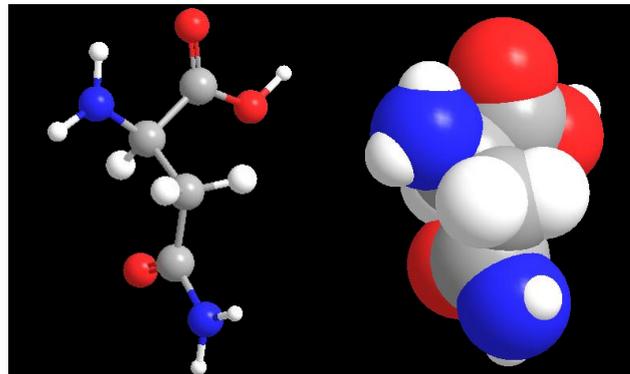
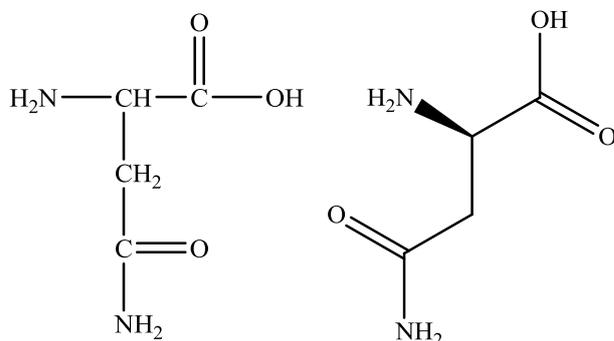
- ✓ снижение концентраций аспарагиновой кислоты: первые сутки после оперативного вмешательства;
- ✓ повышение концентраций аспарагиновой кислоты: моча – дикарбоксильная аминокислота.

ЗАМЕНИМЫЕ АМИНОКИСЛОТЫ

АСПАРАГИН, β -амид аспарагиновой кислоты

Заменяемая, кодируемая аминокислота, $C_4H_8N_2O_3$, кодоны – AAU, AAC.

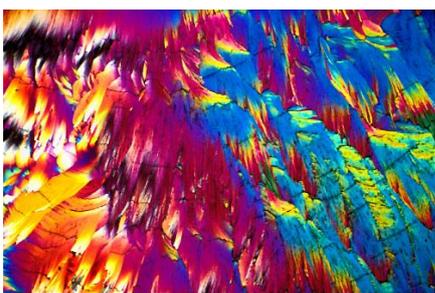
Синонимы: 2-аминоянтарная кислота



L-аспарагин, микрофотографии в поляризованном свете (По Brian Johnston (Canada))

Аспарагин был выделен из сока спаржи (англ. *Asparagus*) в 1806 г. французскими химиками Луи-Никола Вокленом и Пьером Жаком Робике, став первой полученной человеком аминокислотой.

В 1932 г. выделен М. Дамодараном из белка эдестина. Эдестин – преимущественно продукт семян конопли – белок, принадлежащий к классу растительных глобулинов. Используется как средство замены плазмы крови.



Фазовоконтрастная микрофотография кристаллов аспарагина

По Michael W. Davidson and The Florida State University
<http://molecular.magnet.fsu.edu/aminoacids/pages/asparagine.html>

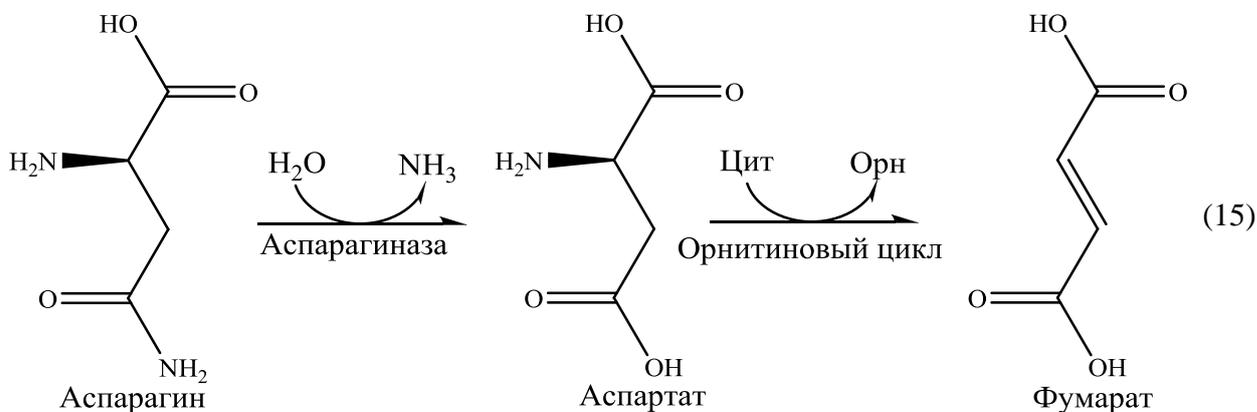
Физико-химическая характеристика. Точная масса – 132,03. Молекулярный вес – 132,12. С – 36,36; Н – 6,1; N – 21,2; О – 36,33. Молярное вращение раствора в 5н HCl – 37,8. Растворим в воде – 2,5 г/100 г H₂O при 25°C. pI – 5,41. При 25°C pK_a COOH и NH₂ 2,02 и 3,8 соотв. Кристаллизуется в виде ромбических призм (см. микрофотографии в поляризованном свете).

Особенности. Свободный аспарагин при нагревании с сахаром может образовывать акриламид – потенциальный канцероген. Аспарагин и глутамин, содержащие β -амидный азот, являющийся хорошим донором протона, способны к активному образованию водородных связей.

АСПАРАГИН

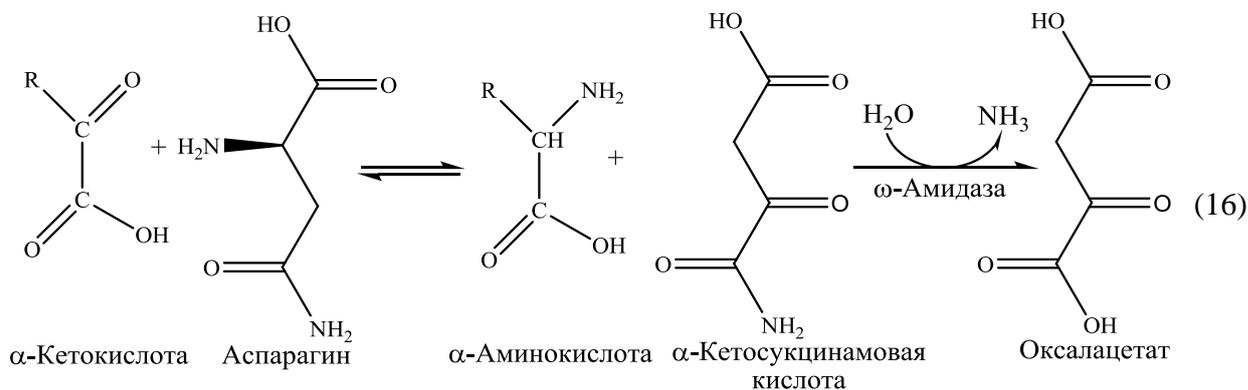
Биосинтез аспарагина осуществляется в результате амидирования аспарагиновой кислоты – см. главу «Аспарагиновая кислота», 14.

Катаболизм аспарагина осуществляется обратным путем (15). Образовавшийся аспаратат включается в орнитинный цикл с образованием мочевины и фумаровой кислоты, включающейся в цикл Кребса.



Роль в обмене веществ. Аспарагин – субстрат для синтеза аспарагиновой кислоты, участвующей в работе иммунной системы и синтезе ДНК и РНК.

Аспарагин в тканях животных подвергается сочетанному с глутамином трансаминированию и дезамидированию под влиянием специфических трансаминаз амидов (аспарагинтрансаминазы и глутаминтрансаминазы) и неспецифической ω -амидазы (16):



Как следует из уравнения (16), в реакции переноса участвует α -аминогруппа аспарагина, а не амидная группа, как предполагали раньше. В дальнейшем амидная группа α -кетосукцинамовой кислоты освобождается в виде аммиака в результате гидролиза.

Биологические эффекты. Видимо совпадают с биологическими эффектами аспарагиновой кислоты.

Симптомы дефицита. Дефицит аспарагина – состояние, искусственно вызываемое с помощью фермента аспарагиназы, используется для лечения некоторых форм лейкозов (острый лимфобластный лейкоз, лимфосаркома, ретикулосаркома). Клинический эффект связан с нарушением синтеза клеточной мембраны опухолевых клеток, вызванным избыточным разрушением аспарагина. Как было установлено, аспарагин является обязательным фактором роста некоторых нормальных и опухолевых клеток. Он не может быть заменен никакими другими амино- или кетокрбоновыми кислотами, в том числе аспарагиновой кислотой. То есть, клетки этих опухолей теряют способность синтезировать амиды синтетазным или трансаминазным путем.

Медицинское применение. Средство для парентерального питания.

Содержание в свободном виде в плазме крови, мг/100 мл (мкмоль/л): 0,4-0,91 (30-69).

Содержание в суточном количестве мочи, мг (мкмоль): 31,0-83,0 (235,0-628,0).

Суточная потребность в аспарагине для взрослого человека составляет 6,0 г.

ИЗОМЕР D- α -аспартат.

Система возбуждающих медиаторных аминокислот центральной нервной системы была обнаружена в основном благодаря производному D- α -аспартата – N-метил-D-аспарагиновой кислоте – лиганд, обнаружение мест связывания которого в головном мозге позволило выяснить роль глутамата и аспартата в нейротрансмиссии. Вновь обнаруженные ранее неизвестные рецепторы были названы по лиганду, с помощью которого их впервые обнаружили – NMDA (N-methyl-D-aspartic acids).

Наиболее высокая концентрация D- α -аспартата наблюдается в железах внутренней секреции [1]. D-аспарагиновая кислота регулирует гормональную секрецию мелатонина [2, 3], пролактина [4], тестостерона [5], лютеинизирующего гормона и гормона роста [4].

Уровни всех D-аминокислот сильно зависят от возраста. D-аспарагиновая кислота в значительных количествах присутствует в тканях головного мозга, с возрастом ее концентрация увеличивается со скоростью до 0,14% в год [5]. Концентрация D-аспартата в лобной коре мозга человека на 14 неделе гестации превышает концентрацию L-аспартата [6]. У крыс с возрастом концентрация D-аспартата снижается в крови, сетчатке, надпочечниках, шишковидной железе и семенниках [7, 8]. Концентрация D-аспартата у новорожденных крыс в полушариях мозга составляет 164 нмоль/г, что составляет 8,4% от общего содержания аспартата. Содержание D-аспартата также увеличивается с возрастом в хрястике, дентине, коленном хряще и белом веществе головного мозга [5, 9].

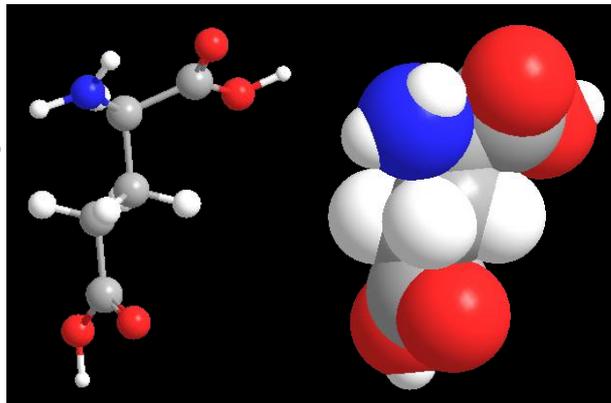
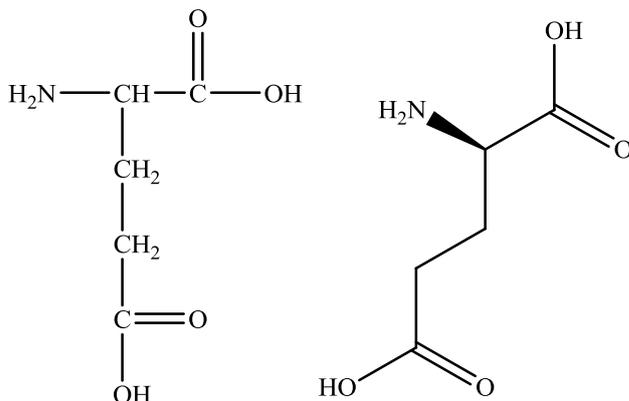
Список литературы к главе «Аспарагин»

1. D'Aniello A. Involvement of D-aspartic acid in the synthesis of testosterone in rat testes / A. D'Aniello [et al.] // *Life Sci.* – 1996. – Vol. 59. – P. 97-104.
2. Takigawa Y. D-Aspartate uptake into cultured rat pinealocytes and the concomitant effect on L-aspartate levels and melatonin secretion / Y. Takigawa [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1998. – Vol. 248. – P. 641-647.
3. Huang A.S. D-Aspartate Regulates Melanocortin Formation and Function: Behavioral Alterations in D-Aspartate Oxidase-Deficient Mice / A.S. Huang [et al.] // *The J. Neuroscience.* – 2006. – Vol. 26, № 10. – P. 2814-2819.
4. D'Aniello The role of D-aspartic acids and N-methyl-D-aspartic acids in the regulation prolactin release / A. D'Aniello [et al.] // *Endocrin.* – 2000. – Vol. 141. – P. 3862-3870.
5. Man E.H. D-Aspartate in human brain / E.H. Man [et al.] // *J. Neurochem.* – 1987. – Vol. 48. – P. 510-515.
6. Hashimoto A. Embryonic development and postnatal changes in free D-aspartate and D-serine in the human prefrontal cortex / A. Hashimoto [et al.] // *J. Neurochem.* – 1993. – № 61. – P. 348-351.
7. Dunlop D.S. The presence of free D-aspartic acid in rodents and man / D.S. Dunlop [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1986. – Vol. 141. – P. 27-32.
8. Neidle A. Developmental changes in free D-aspartic acid in the chicken embryo and in the neonatal rat / A. Neidle, D.S. Dunlop // *Life Sci.* – 1990. – № 46. – P. 1517-1522.
9. Fisher G. Is there a correlation between age and D-aspartic acid in human knee cartilage? / G. Fisher [et al.] // *Amino Acids.* – 2007. – Vol. 32. – P. 27-30.

ГЛУТАМИНОВАЯ КИСЛОТА

Заменяемая, кодируемая аминокислота, $C_5H_9NO_4$, GAA, GAG.

Синонимы: глутамат, альфа-аминоглутаровая кислота.



Физико-химическая характеристика.

Точная масса – 147,05. Молекулярный вес – 147,13. С – 40,82; Н – 6,17; N – 9,52; O – 43,5.

Молярное вращение раствора в 5н HCl – 46,8.

Растворимость в воде – 0,9 г/100 г H₂O при 25°C.

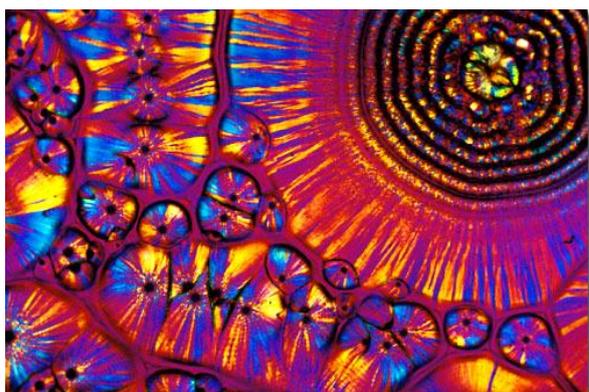
pI – 3,22.

Особенности. В центральной нервной системе глутаминовая кислота выполняет роль возбуждающего медиатора, а на периферии она способна повышать проницаемость мышечных клеток для ионов калия. Поскольку глутаминовая кислота имеет вторую карбоксильную группу на ω-конце, в водных растворах при pH 7 она заряжена отрицательно, что делает ее очень полярной молекулой. По этой причине она обычно находится на внешней стороне белков и ферментов, где свободно взаимодействует с водной внутриклеточной средой.

В 1866 г. Ритгаузен выделил из гидролизатов клейковины пшеницы аминокислоту, поскольку клейковина на английском звучит как: gluten – глютен, эта аминокислота была названа глутаминовой.

В 1890 г. Вольф осуществил первый химический синтез глутаминовой кислоты.

L-глутамат



Michael W. Davidson, <http://www.microscopy.fsu.edu/aminoacids/pages/glutamicacid.html>



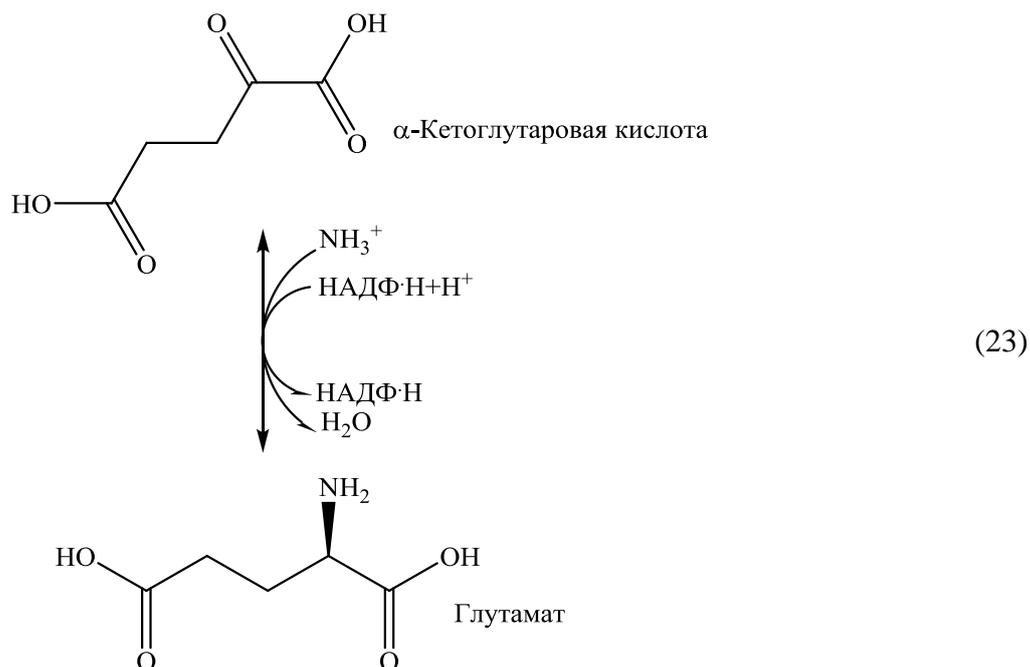
David Parker (Science photo library), <http://www.biol.canterbury.ac.nz/newsletter/news91-09.shtml>

Биосинтез. Существует несколько путей биосинтеза глутаминовой кислоты. Например, путем превращения аспартата в цикле Кребса в α-кетоглутарат, суммарная реакция выглядит следующим образом:



ГЛУТАМИНОВАЯ КИСЛОТА

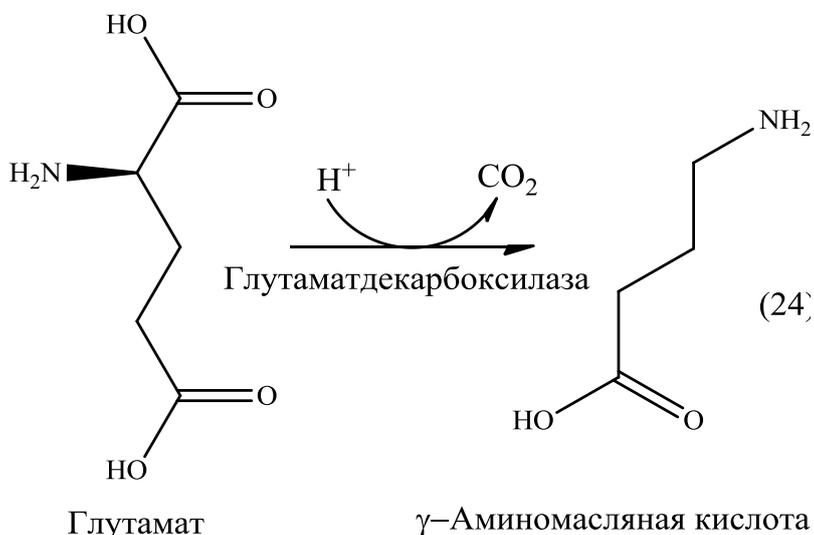
Либо может быть получена из кетоглутаровой кислоты:



Роль в обмене веществ. Является центральным звеном многих видов обмена:

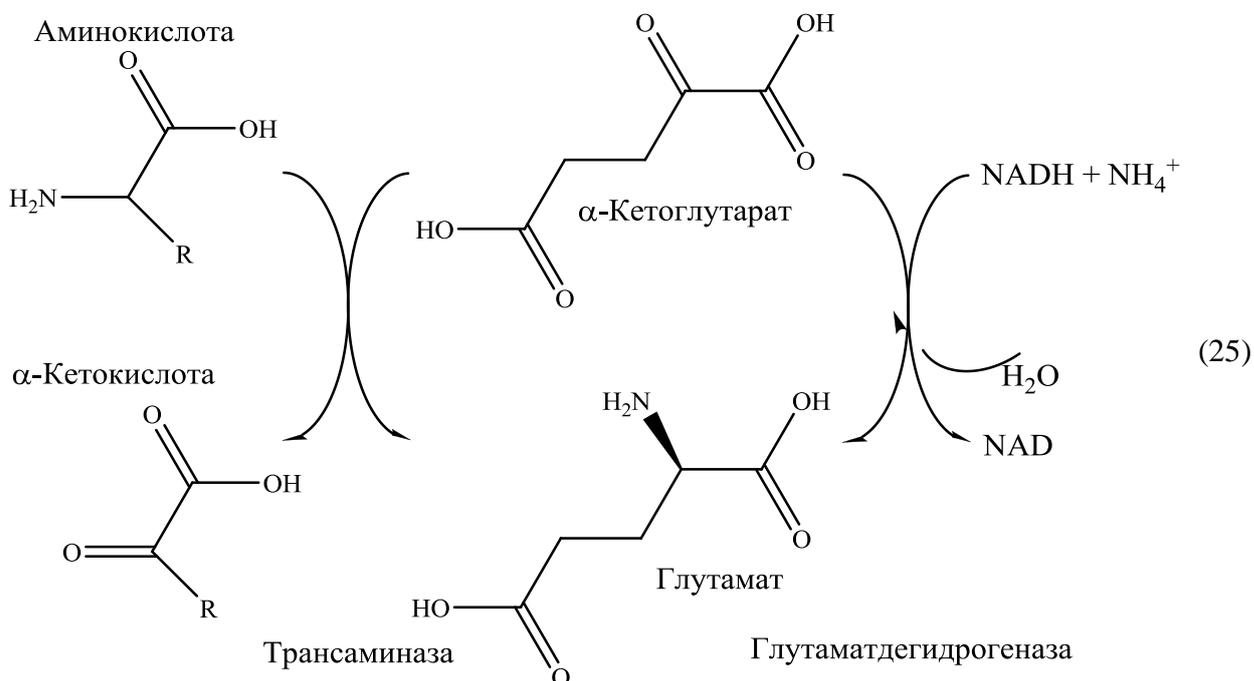
1. интеграция метаболизма азота;
2. временное обезвреживание аммиака;
3. окисление в клетках головного мозга с выходом энергии, запасаемой в виде АТФ;
4. превращение в γ -аминомасляную кислоту (24);
5. участие в синтезе:
 - углеводов,
 - заменимых аминокислот и гистидина,
 - серотонина – опосредованно через образование триптофан,
 - нуклеиновых кислот и циклических нуклеотидов (ц-АМФ и ц-ГМФ),
 - фолиевой кислоты,
 - п-аминобензойной кислоты,
 - ферментов, осуществляющих окислительно-восстановительные реакции.

Биологические эффекты. Глутамат необходим для дифференцировки, миграции и обеспечения жизнеспособности нервных клеток в развивающемся мозге. Эти эффекты реализуются через облегчение входа кальция в клетку. Глутамат является основным источником синтеза глюкозы в головном мозге, особенно в условиях интенсивной работы. В результате α -декарбоксилирования глутамата синтезируется γ -аминомасляная кислота (24). Синтез этого медиатора из глутамата увеличивается при ишемическом инсульте [1].



ЗАМЕНИМЫЕ АМИНОКИСЛОТЫ

В реакциях трансдезаминирования глутамат служит основным донатором аминной группы, при этом из соответствующих кетокислот образуются заменимые аминокислоты (25).



По-видимому, этот процесс является основой транскрипционной регуляции метаболизма аминокислот (Схема 11). В периферических тканях (легкие, мышцы) при дезаминировании аминокислот образуется глутамат, который с помощью глутаминсинтазы, превращается в глутамин. Экспрессия глутаминсинтазы регулируется глюкокортикоидами. В кишечнике, глутамин может быть энергетическим субстратом. В почках, глутамин необходим для компенсации метаболического ацидоза (выделено пунктиром): обратная реакция образования глутамата и α -кетоглутарата способствует удалению кислот и поставке субстратов для глюконеогенеза. В печени, цАМФ-регулируемая глутаминидаза поставляет NH_3 для образования мочевины. Глутамат может быть вовлечен в патогенез острых и хронических нейродегенеративных процессов. Предполагается существование трех механизмов его токсического действия:

- 1) экзогенный глутамат и его аналоги, действующие на глутаматные рецепторы, поступают в организм с пищей и оказывают повреждающее воздействие – этот эффект глутамата особенно выражен на фоне дефицита пиридоксина («синдром китайского ресторана»);
- 2) эндогенный глутамат в количествах, превышающих физиологический уровень регуляции, выделяется нейронами при ишемии или травматическом повреждении мозга и запускает процессы индуцированного (патологического) апоптоза;
- 3) активация рецепторов глутамата может быть причиной клеточной гибели в хронических нейродегенеративных заболеваниях: боковой амиотрофический склероз, болезни Гентингтона;
- 4) Паркинсона и Альцгеймера.

В первые часы течения ишемического инсульта в головном мозге наблюдается значительное увеличение тканевых концентраций глутамата и аспартата [1]. В ответ на это активируется глутаматдекарбоксилаза, что приводит к увеличению синтеза γ -аминомасляной кислоты, что расценивается как защитная реакция, защищающая поврежденные клетки от токсичного действия высоких концентраций глутамата. Глутамат принимает участие в синтезе глутатиона, белка макрофагов, с помощью которого клетки иммунной

ГЛУТАМИНОВАЯ КИСЛОТА

системы синтезируют активные формы кислорода, необходимые для разрушения бактериальных клеток в реакциях фагоцитоза.

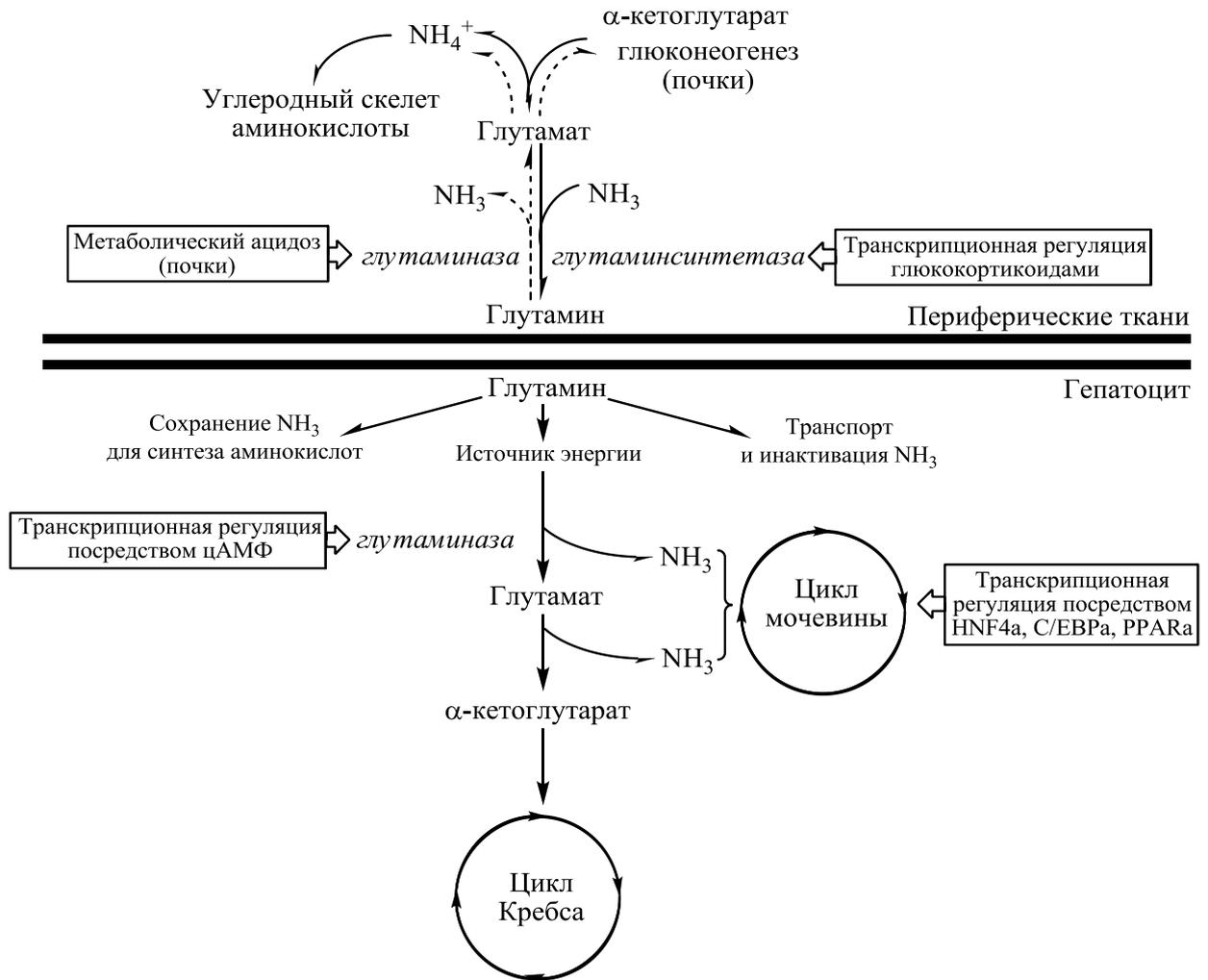


Схема 11. Транскрипционная регуляция метаболизма аминокислот с акцентом на глутамин (По Desvergne B. et al., 2006)

HNF4 (Hepatocyte nuclear factor – ядерный фактор гепатоцитов) – ядерный рецепторный белок, главным образом обнаруживаемый в печени, кишке, почке и панкреатических бета-клетках. Фактор транскрипции, являющийся критическим для развития печени белком. У людей обнаружен в двух изоформах – α - и γ -, закодированных двумя отдельными генами HNF4 α и HNF4 γ соответственно;

C/EBP – CCAAT-enhancer-binding proteins (обязательные усиливающие белки агенты). Обнаружено шесть таких белков от α до ζ , связывающихся с CCAAT последовательностью ДНК. Они локализованы в гепатоцитах, адипоцитах, гематопоэтических клетках, селезенки, почек, головного мозга и др. органов. Эти факторы транскрипции контролируют клеточный роста и дифференцировку, метаболизм, иммунный ответ;

PPARA (Peroxisome proliferator-activated receptor alpha – активирующий пролиферацию α -рецептор пероксисом) – фактор транскрипции, регулирующий β -окисление липидов в митохондриях и пероксисомах, а также синтез белков, транспортирующих свободные жирные кислоты.

Симптомы дефицита. Недостаток возбуждающих медиаторов – глутамата и аспартата – способствует преобладанию процессов торможения. Предполагается, что выраженный дефицит глутамата в различных отделах головного мозга является одной из основных причин развития шизофрении. Так, например, наблюдается уменьшение числа глутаматергических нейронов при атрофии коры головного мозга у больных шизофренией.

Недостаток глутамата наблюдается и при синдроме Альцгеймера и, вероятно, является основой нарушения мнестических функций у этих больных. Кроме того, уменьшение количества глутаматергических нейронов и глутамат в некоторых областях стриатума, на-

ряду с гибелью дофаминергических нейронов черной субстанции, по-видимому, является причиной двигательных расстройств при синдроме Паркинсона и паркинсонизме.

Дефицит глутамата может быть вызван интенсивной физической нагрузкой и недостатком пиридоксина. Поскольку, как уже упоминалось, глутамат является основным поставщиком глюкозы в головном мозге, а для ее синтеза при участии цикла Кребса необходим кислород, то любая причина, нарушающая транспорт кислорода к нейронам будет вызывать накопление глутамата. Но этот избыток глутамата, по видимому, на самом деле будет протекать как его дефицит, поскольку глутамат оказывается извлеченным из метаболических путей.

Есть предположения, что дефицит глутамата сопровождается ожирением.

Симптомы избытка. У крыс с дефицитом белков-переносчиков – аминокислотного носителя 1 (EAAC1) и глутаматно/аспартатного переносчика (GLAST) – наблюдалось блокирование нормального транспорта глутаминовой кислоты из клеток сетчатки, что приводило к увеличению концентрации этой аминокислоты в сетчатке и развитию глаукомы и слепоты без повышения внутриглазного давления и характерным для глаукомы патологическим изменениям в зрительном нерве глаза. Предполагается, что в зависимости от «расовой» принадлежности такой механизм формирования глаукомы может наблюдаться и у людей в 20-90 % случаев, то есть – без изменения внутриглазного давления [3, 4]. Если дефицит глутамата, вызванный гибелью глутаматергических нейронов есть причина двигательных расстройств, то предшествующей избыток глутамата является одним из факторов, производящих болезнь Паркинсона. Поскольку в избыточных количествах глутамат и аспартат вызывают дегенерацию nigrostriарных нейронов на фоне окислительного стресса, избыточного поступления внутрь клеток ионов кальция, возрастания активности внутриклеточных протеаз, нарушения митохондриального дыхания и энергетического дефицита нейронов, а также нарушения метаболизма железа. Очевидно, что все эти причины в целом нарушают кислород транспортные функции как эритроцитов, так и клеток потребителей, что приводит к нарушению работы цикла Кребса, уменьшению продукции глюкозы из глутамата и, как следствие, увеличение тканевых концентраций последнего до токсических количеств. В целом это приводит к избирательному повреждению дофаминовых и глутаматных нейронов стриатума, дефициту дофамина и глутамата в сочетании с недостаточностью синтеза норадреналина и серотонина.

Медицинское применение. Используется как ноотропное, психостимулирующее и возбуждающее средство в психиатрии и неврологии. В реаниматологии – как детоксицирующее средство при гипераммониемии. Показаниями к применению являются:

- ✓ задержка развития, в том числе умственного;
- ✓ снижение интеллектуальных функций;
- ✓ истощение нервной системы;
- ✓ депрессия;
- ✓ тревожность;
- ✓ эпилепсия;
- ✓ соматогенные, интоксикационные и инволюционные психозы;
- ✓ нейротоксические состояния;
- ✓ полиомиелит;
- ✓ церебральные параличи;

Экзогенный агонист глутаматных рецепторов домоевая кислота синтезируется морскими диатомовыми водорослями *Nitzschia pungens*, и накапливается в моллюсках *Mytilus edulis*, которые питаются этими водорослями. Если доза домоата в результате приема в пищу этих моллюсков составит 200-300 мг, это вызовет активацию глутаматных рецепторов, с развитием классической картины отравления глутаматом: спутанность сознания, реже фокальные судороги, у выживших иногда наблюдается антеградная амнезия. В китайской кухне глутамат используется в больших количествах как усилитель вкуса. У людей, испытывающих субклинический дефицит пиридоксина, такая пища может вызывать тяжелые головные боли, мышечную слабость, жар, учащенное сердцебиение.

- ✓ болезнь Дауна;
- ✓ мышечная дистрофия;
- ✓ сахарный диабет и гипогликемические состояния;
- ✓ ожирение;
- ✓ преодоление тяги к сладкому;
- ✓ синдром хронической усталости;
- ✓ алкоголизм;
- ✓ иммунодефициты;
- ✓ аутоиммунные заболевания;
- ✓ интенсивные спортивные тренировки, кишечные расстройства, сопровождающиеся диареей;
- ✓ пептические язвы;
- ✓ поражения печени легкой и средней тяжести;
- ✓ артриты;
- ✓ фиброзы;
- ✓ заболевания соединительной ткани (полимиоцитоз, склеродермия, повреждение тканей при радиотерапии при раке);
- ✓ потеря мышечной ткани при тяжелых заболеваниях и операциях;
- ✓ общая и сенильная слабость;
- ✓ импотенция.

Содержание в свободном виде в плазме крови, мг/100 мл (мкмоль/л): 0,7 (47,6).

Содержание в суточном количестве мочи, мг (мкмоль): 8,0-40,0 (54,4-272).

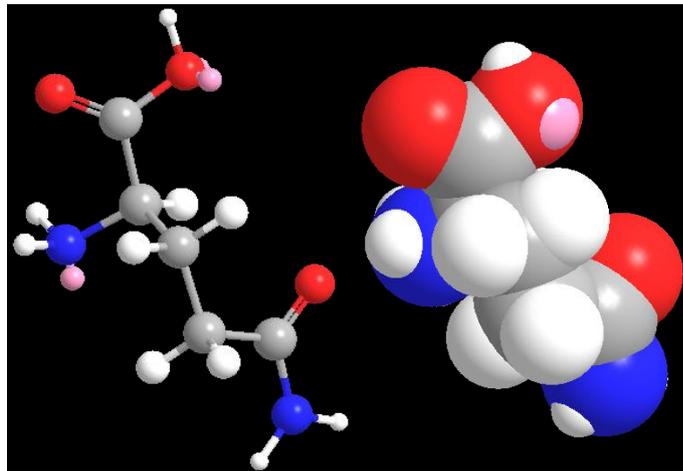
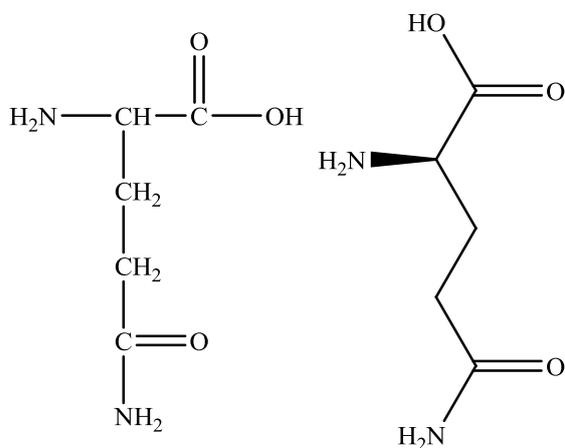
Список литературы к главе «Глутаминовая кислота»

1. Duffy F. Cerebral carbohydrate metabolism during acute hypoxia and recovery / F. Duffy, S. Nelson, O. Lowry // *J. Neurochem.* – 1972, V. 19. – P. 959-977.
2. Desvergne B. Transcriptional regulation of metabolism / B. Desvergne, L. Michalik, W. Wahli // *Physiol. Rev.* – 2006. – V. 86. – P. 465-514.
3. Yasuko Tatsumi Quantification of retinal nerve fiber layer thickness reduction associated with a relative afferent pupillary defect in asymmetric glaucoma / Tatsumi Yasuko [et al.] // *Br. J. Ophthalmol.* – 2007. – V. 91. – P. 633-637.
4. Takayuki Harada The potential role of glutamate transporters in the pathogenesis of normal tension glaucoma / Harada Takayuki [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2007. – V. 117, N 7. – P. 1763-1770.

ГЛУТАМИН

Заменяемая, кодируемая аминокислота, $C_5H_{10}N_2O_3$, кодоны – САА, САГ.

Синонимы: 2,5-диамино-оксопентановая кислота



Физико-химическая характеристика.

Точная масса – 146,07.

Молекулярный вес – 146,14.

C – 41,09; H – 6,9; N – 19,17; O – 32,84.

Молярное вращение раствора L-изомера в 100мл

H_2O – + 16,1 (23° C; 3,6 г). Молярное вращение раствора L-изомера в 100 мл H_2O – - 8,9°

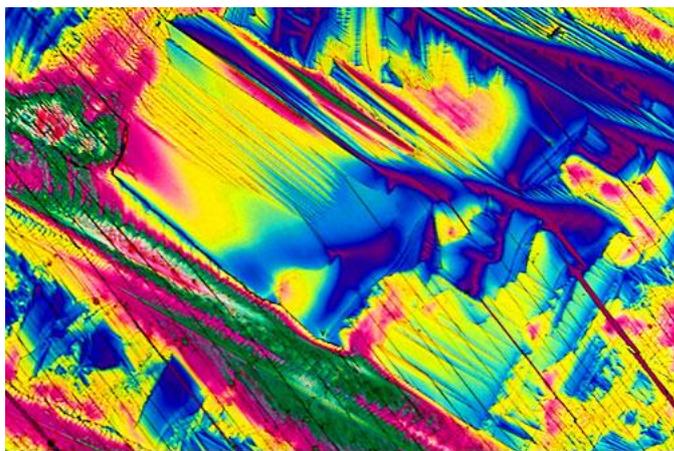
(25°С; 2 г. Температура плавления L-изомера ~ 184°С (с разл.). Глутамин плохо растворим в воде и этаноле, не растворим в эфире. При 25 °С pK_a 2,17 (COOH), 9,13 и 5,65 (NH_2).

pI – 5,65.

Особенности. Глутамин является центральным компонентом многих метаболических процессов, на нем замыкается большое число анаплеротических путей метаболизма практически во всех тканях организма.

Биосинтез. Основным местом эндогенного синтеза глутамина являются мышцы. С учетом того, что мышцы составляют 40 % от массы тела, общее содержание глутамина в организме среднего человека составляет 240 г.

В 1883 г. Шульце и Босхард получили глутамин из сока свеклы, лишь через 17 лет после обнаружения глутаминовой кислоты в белковых гидролизатах.



Микрофотография глутамина

По Michael W. Davidson and The Florida State University

<http://www.microscopy.fsu.edu/aminoacids/pages/glutamine.html>

Роль в обмене веществ. Во внеклеточной жидкости содержание глутамин около 25 %, в скелетных мышцах более 60 % от всего пула свободных аминокислот. Трансмембранный градиент глутамина – цитозоль/тканевая жидкость – в мышцах составляет 34:1. Концентрация этой аминокислоты в плазме не зависит от внутриклеточного содержания,

ГЛУТАМИН

поэтому концентрация глутамина в плазме не может служить маркером содержания глутамина в организме в целом. Общее содержание глутамина в составе белка: $4,3 \pm 0,6$ г на 100 г белка мышечной ткани [1].

При критических состояниях свободный глутамин истощается очень быстро, организм компенсирует уровень свободного глутамина за счет распада белков мышечной ткани и повышенного биосинтеза глутамина.

Биологические эффекты. Примерно 1/3 всего азота транспортируется в крови в виде глутамина [2]. Как главный межорганный транспортер азота, субстрат синтеза мочевины в печени и аммиогенеза в почках, глутамин:

- ✓ является нетоксичным переносчиком аммония из периферических тканей к внутренним органам;
- ✓ в результате взаимодействия с глутаминазой в митохондриях превращается в глутамат с образованием аммония;
- ✓ гидролиз глутамата глутамат-дегидрогеназой сопровождается образованием α -кетоглутарата и аммония, который используется в печени для синтеза мочевины;
- ✓ как межорганный переносчик азота участвует в экскреции азотистых шлаков и поддержании кислотно-основного гомеостаза в результате аммиогенеза с потреблением H^+ ;
- ✓ является истинным регулятором аминокислотного баланса.

Кроме того, глутамин:

- ✓ усиливает бактерицидную функцию нейтрофилов в нормальных и стрессовых ситуациях;
- ✓ играет ключевую роль в регуляции синтеза глутатиона – трипептида, состоящего из глутамата, цистеина и глицина. Как регулятор синтеза глутатиона, глутамин защищает клетки от окислительного повреждения.

Глутамин необходим для нормального развития плода. Рядом исследователей обнаружен глутамин-глутаматный обмен между матерью и плодом (Рис. 4). При этом суммарный перенос глутамина направлен из крови матери в плод, с промежуточным усилением синтеза глутамина в плаценте. Полученный плодом из плаценты глутамин превращается в глутамат, 50 % используется на нужды плода, а 50 % возвращается в плаценту, для превращения в глутамин. Пул глутамата плаценты дополнительно пополняется трансаминированием разветвленных аминокислот матери. Образование глутамина в плаценте сопряжено с обменом жирных кислот и стероидов. Активация этого обмена наблюдается в последнюю неделю беременности, что, по-видимому, приводит к нарушению синтеза прогестерона и запуску родовой деятельности [3-6].

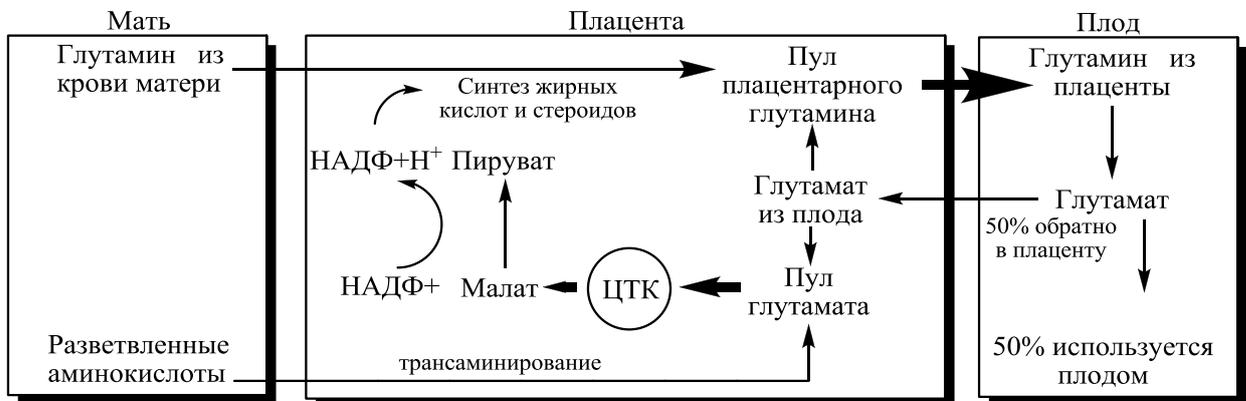


Рис. 4. Плацентарный глутамин-глутаматный обмен: показан перенос глутамина и глутамата между кровью матери, плацентой и плодом (По Battaglia, 2000).

Симптомы дефицита. Не смотря на то, что глутамин считается заменимой аминокислотой, возможно возникновение острого дефицита этой аминокислоты вследствие резкого увеличения метаболической потребности в глутамине, как энергетическом субстрате, при этом его концентрация в крови резко понижается. Общий мышечный запас глутамина составляет 240 г, а стрессиндуцированный распад 1 кг мышечной ткани обеспечивает высвобождение только 9 г глутамина, тогда как суточная потребность в глутамине не менее 18-22 г/сут, поэтому катаболический выброс глутамина ограничен и недостаточен при резко возрастающих потребностях. Состояния гиперкатаболизма, при которых возникает дефицит глутамина, возникают при сепсисе, множественных травмах, хирургических вмешательствах.

Дефицит глутамина сопровождается снижением образования иммуноглобулина А и рядом тяжелых функциональных нарушений работы кишечника:

- ✓ прогрессирующая атрофия кишечника, приводящая к снижению толщины слизистой оболочки и ее массы;
- ✓ снижение активности пристеночных ферментов;
- ✓ нарушение структуры ворсинок;
- ✓ снижение устойчивости к инвазии патогенными бактериями [8, 9].

Предполагается, что эти изменения являются причиной развития сепсиса и полиорганной недостаточности, обусловленной переносом микроорганизмов или токсинов через нарушенный барьер слизистой оболочки.

У новорожденных после рождения поступление глутамина через плаценту внезапно прекращается, а возможности синтеза эндогенного глутамина могут быть недостаточны, особенно в случае недоношенности. Поэтому в первые 3-4 месяца жизни ребенок зависит от экзогенного поступления глутамина для обеспечения реакций на действие окружающей среды и роста организма. Это может сопровождаться нарушением пищеварения и снижением устойчивости к инфекциям.

Снижение содержания глутамина в мышцах приводит к их обезвоживанию. Дефицит глутамина – одна из причин развития состояния «перетренированности» у спортсменов.

Медицинское применение. Показаниями к применению глутамина в медицине являются:

- ✓ снижение умственной активности и истощение нервной системы;
- ✓ дистрофические изменения в мышцах и/или кахексия в результате тяжелых заболеваний или перенесенной травмы;
- ✓ заболевания соединительной ткани и аутоиммунные заболевания, в том числе полимиозиты, рассеянный склероз и склеродермия;
- ✓ импотенция;
- ✓ лечение алкоголизма;
- ✓ профилактика лучевой болезни;
- ✓ профилактика онкологических заболеваний у групп риска.

Но, глутамин противопоказан при циррозе печени с печеночной недостаточностью и хронической почечной недостаточности.

Дипептид аланин-глутамин (препарат дипептивен) используется для парентерального и/или энтерального питания с целью коррекции дефицита глутамина при парентеральном питании. В 100 мл дипептивена содержится 20 г N(2)-L-аланил-L-глутамина, что соответствует 13,46 г L-глутамина и 8,20 г L-аланина.

Скорость синтеза глутамина в организме в целом оценивается в 20,8 г/сутки.

Содержание в свободном виде в плазме крови, мг/100 мл (мкмоль/л): 5,8-10,4 (396-711).

Содержание в суточном количестве мочи, мг (мкмоль): 61,0-2115,0 (417,0-1402,0).

Суточная потребность в глутамине – нет данных.

Клинико-лабораторное значение:

- ✓ снижение концентраций глутаминовой кислоты: гистидинемия, хроническая почечная недостаточность;
- ✓ повышение концентраций глутаминовой кислоты: кровь – рак поджелудочной железы, подагра, глутаминовая ацидурия, ревматоидный артрит. Моча – дикарбоксильная аминокислота.

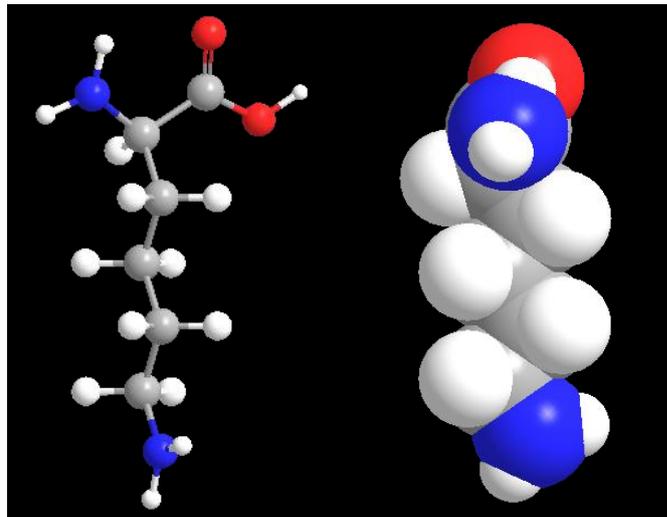
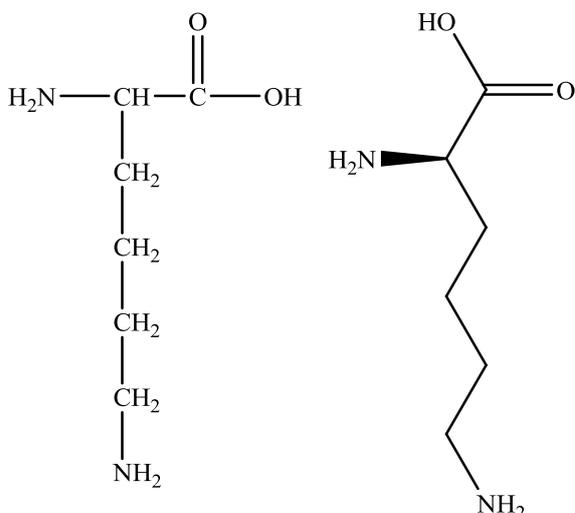
Список литературы к главе «Глутамин»

1. Furst P. Regulation of intracellular metabolism of amino acids / P. Furst. – In: Bozzetti F., Dionigi R., eds. Nutrition in Cancer and Trauma Sepsis. New York: Karger. – P. 21-53.
2. Souba W.W. Inlorgan ammonia metabolism in health and disease: a surgeon's view / W.W. Souba // J.P.E.N. – 1987. – № 11. – P. 569.
3. Klimek J. Mitochondrial glutamine and glutamate metabolism in human placenta and its possible link with progesterone biosynthesis / J. Klimek [et al.] // Troph. Res. – 1993. – V. 7. – P. 77-86.
4. DeMarco V. Characterization of glutamine synthetase transcript, protein, and enzyme activity in the human placenta / V. DeMarco [et al.] // J. Neua. – 1997. – V. 18, № 7. – P. 541-545.
5. Barbera A. Metabolic alterations in the fetal hepatic and umbilical circulations during glucocorticoid-induced parturition in sheep / A. Barbera [et al.] // Pediatr. Res. – 1997. – V. 41. – P. 242-248.
6. Timmerman M. Effect of dexamethasone on fetal hepatic glutamine-glutamate exchange / M. Timmerman [et al.] // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2000. – V. 278. – E839-E845.
7. Battaglia F. C. Glutamine and glutamate exchange between the fetal liver and the placenta // J. Nutr. – 2000, V. 130. – P. 974S-977S.
8. Darcy-Yrillon Glucose, galactose, and glutamine metabolism in pig isolated enterocytes during development / Darcy-Yrillon [et al.] // Pediatr. Res. – 1994. – № 36. – P. 175.
9. Ding L. A. Effects of glutamine on intestinal permeability and bacterial translocation in TPN-rats with endotoxemia / L. A. Ding, J. S. Li // World J. Gastroenterol. – 2003. – V. 9, N 6. – P. 1327-1332.

ЛИЗИН

Синонимы: 2,6-диаминогексановая кислота,

Незаменимая, кодируемая аминокислота, $C_6H_{14}N_2O_2$, кодоны – AAA и AAG.



Физико-химическая характеристика.

Точная масса – 146,11.

Молекулярный вес – 146,19.

C – 49,3; H – 9,65; N – 19,16; O – 21,89.

Молярное вращение раствора в 5н HCl – 37,9.

Хорошо растворим в воде – 50,0 г/100 г H₂O при 20°C.

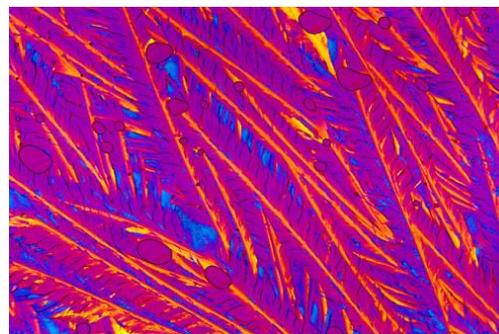
pI – 9,74. pK_a 2,18, (COOH), 8,95 (α-NH₂) и 10,5 (ε-NH₂).

1889 г. Дрексель впервые выделил *лизин* из гидролизата казеина. Дрексель предполагал, что лизин представляет собой диамин. 1902 г. установлена правильная структура лизина.

Фазовоконтрастная микрофотография кристаллов

α-ЛИЗИНА

<http://www.moondragon.org/health/nutritionbasics/aminoacids/lisine.html>



Особенности. Лизин – аминокислота с выраженной противовирусной активностью, особенно в отношении вируса герпеса.

Биосинтез. В организме человека лизин не синтезируется. Весь наличный лизин, видимо, имеет микробное происхождение. Известно два пути синтеза лизина: адипиновый – через конъюгацию аминоконъюгата с L-глутаминовой кислотой с образованием сахаропина (Схема 20) – и диаминопимединовый путь (через конъюгацию аспарат-3-полуальдегида с пировиноградной кислотой, промежуточным образованием 2,3-дигидропиколиновой кислоты, диаминопимединовой кислоты с участием сукцинилкоэнзима А, Схема 21а и 21б) [1].

ЛИЗИН

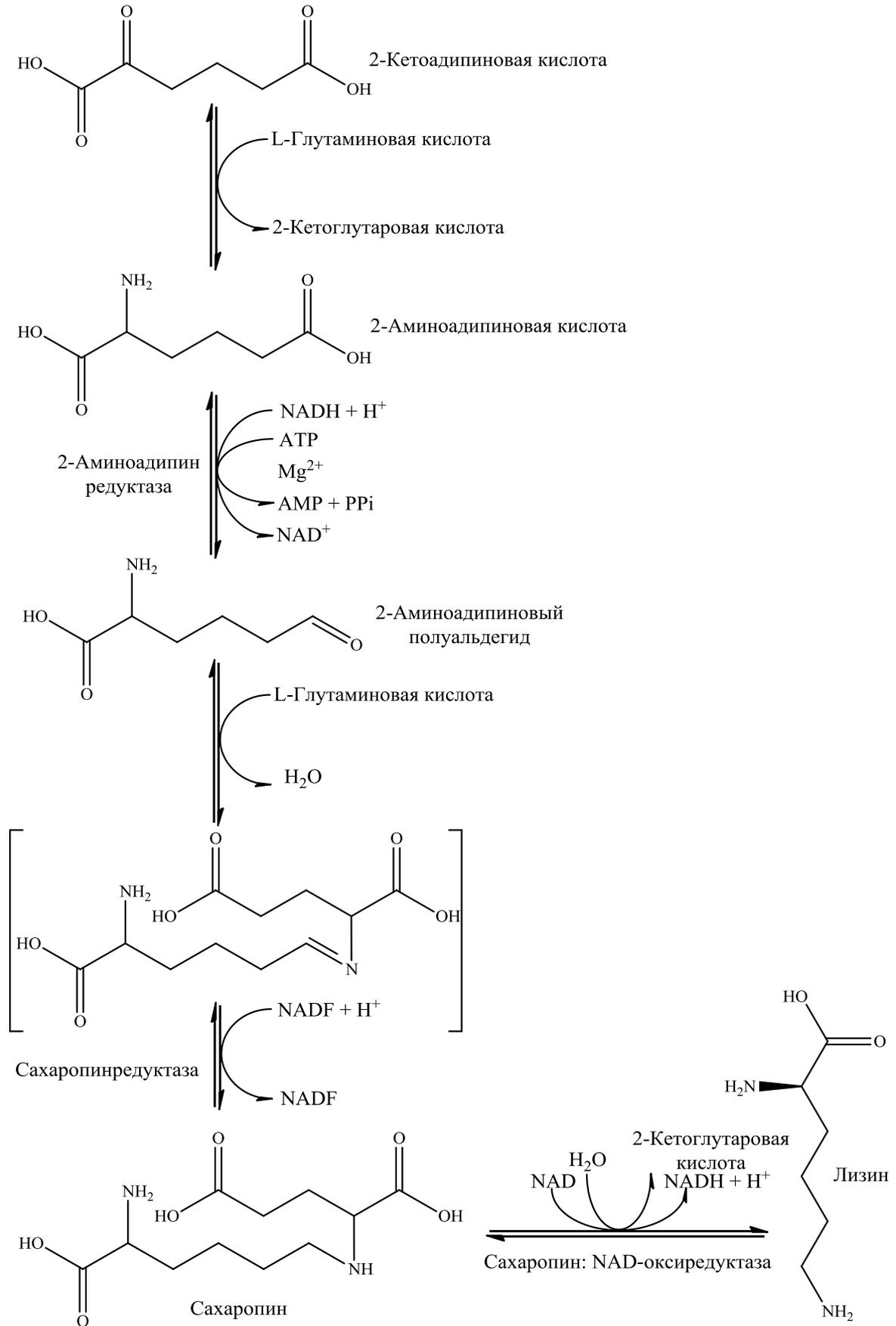


Схема 20. Биосинтез лизина, адипиновый путь

НЕЗАМЕНИМЫЕ АМИНОКИСЛОТЫ

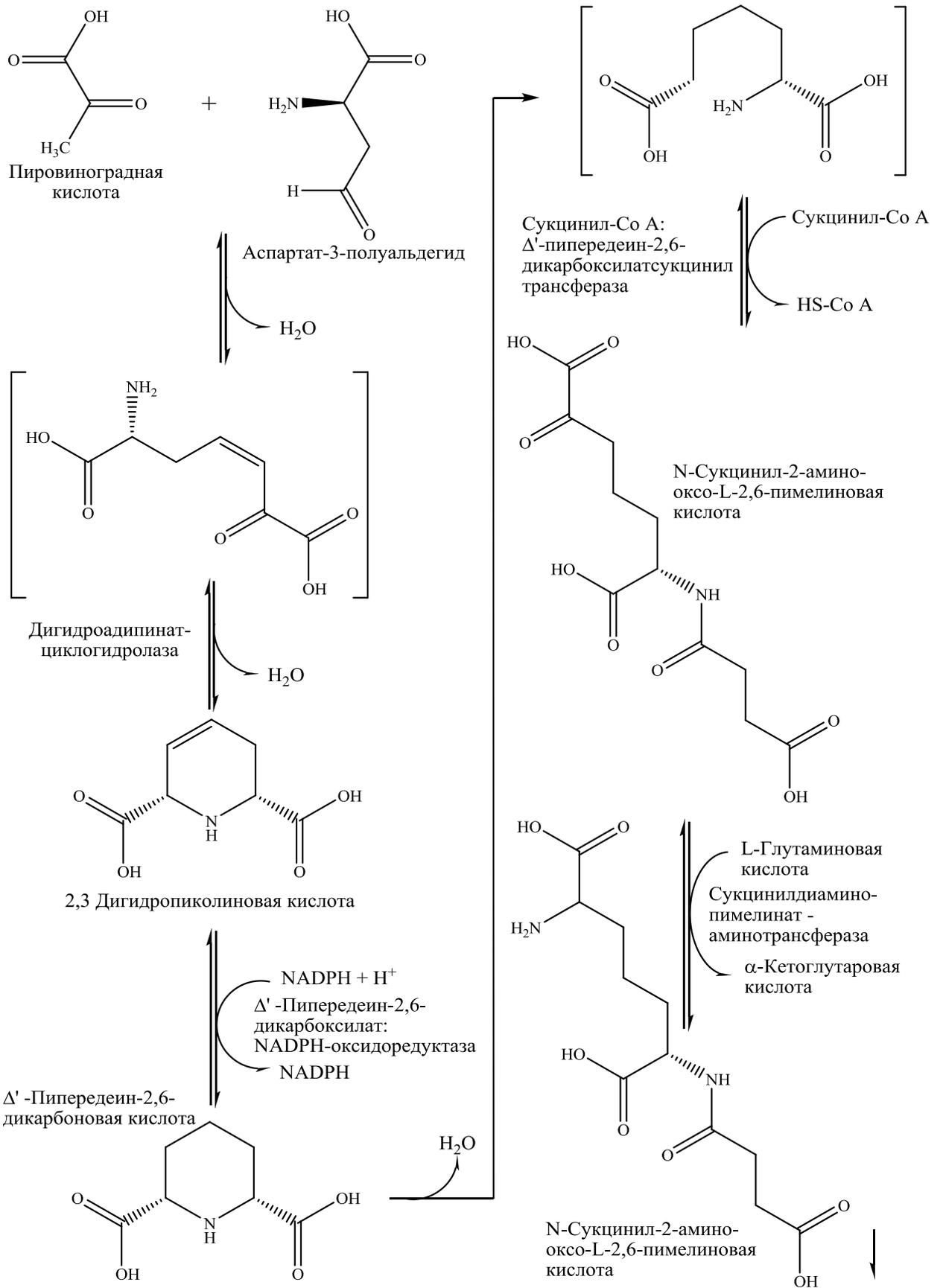


Схема 21а. Биосинтез лизина (начало)

ЛИЗИН

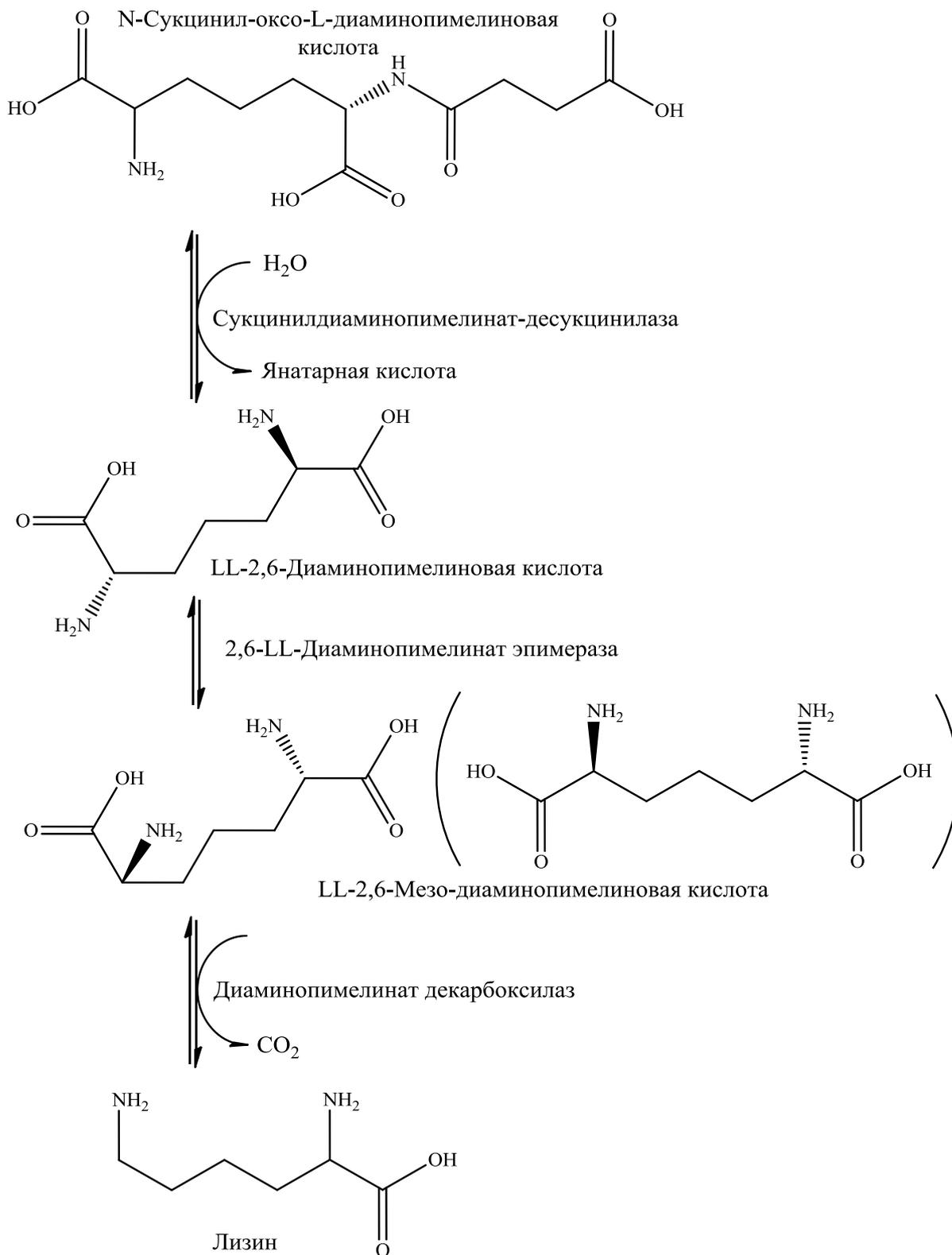


Схема 216. Биосинтез лизина (окончание)

Роль в обмене веществ. Лизин необходим для роста, восстановления тканей, участвует в синтезе гормонов, ферментов, альбуминов, коллагена. В отношении вируса герпеса лизин и аргинин являются аминокислотами антагонистами. Если аргинин является

незаменимой аминокислотой для вирус герпеса, то лизин, структурно похожий на аргинин, в случае его количественного преобладания над аргинином, вытесняет последний из метаболических путей синтеза вирусных частиц герпетической и острых респираторных вирусных инфекций, делая вирус нежизнеспособным. При вирусных инфекциях лизин эффективен в сочетании с витамином С и биофлавоноидами. Тем не менее, в сочетании с аргинином лизин повышает иммунную реакцию организма, а в сочетании с пролином и витамином С препятствует образованию атерогенных липопротеинов. Это обусловлено тем, что лизин участвует в синтезе антител, гормонов и ферментов, и восстановлении тканей.

Однократный прием 5,0 г лизина увеличивает уровень карнитина в 6 раз. Для этого должны присутствовать в достаточных количествах витамин С, тиамин (В₁) и железо. Видимо по этой причине лизин уменьшает уровень триглицеридов в сыворотке крови. Лизин перехватывает липопротеин А и не дает ему откладываться на стенках артерий, а при достаточно высокой концентрации он способен извлекать липопротеина А и другие липопротеины низкой плотности из уже сформировавшихся атером [2, 3]. Лизин транспортирует кальций в костную ткань и является важной составной частью белка соединительной ткани – коллагена, поэтому необходим для нормального формирования костей и роста детей, способствует усвоению кальция и поддержанию нормального обмена азота у взрослых. Служит источником образования карнитина, аминокислоты, участвующей в переносе жирных кислот из цитозоля в митохондриальный матрикс для дальнейшего β-окисления. Лизин вызывает независимую от уровня оксида азота релаксацию гладких мышц произвольных сфинктеров [4].

Симптомы дефицита. Отсутствие в пище сопровождается у людей появлением тошноты, головокружения, головных болей и повышенной чувствительности к шуму, человек становится раздражительным. Дефицит лизина может привести к анемии, кровоизлияниям в глазное яблоко. Повышается утомляемость, снижаются аппетит и масса тела, возможно, что недостаток лизина вызывает бесплодие. А нарушение физиологического соотношения с аргинином – способствует развитию хронической герпетической инфекции.

Медицинское применение. Используется в комплексном лечении герпетической инфекции.

Содержание в свободном виде в плазме крови, мг/100 мл (мкмоль/л): 2,1-5,3 (143,9-363,1) [Збарский Б. И. и др., 1972].

Суточная потребность в лизине для взрослого человека составляет 23,0 мг/кг массы, у детей – 170,0 мг/кг массы.

Список литературы к главе «Лизин»

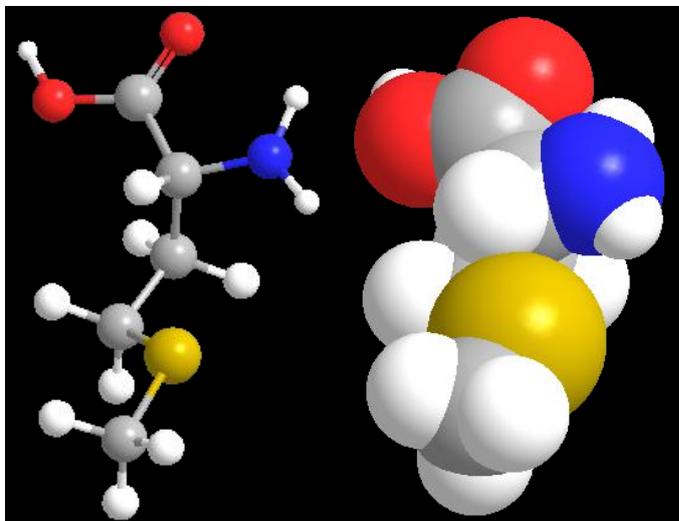
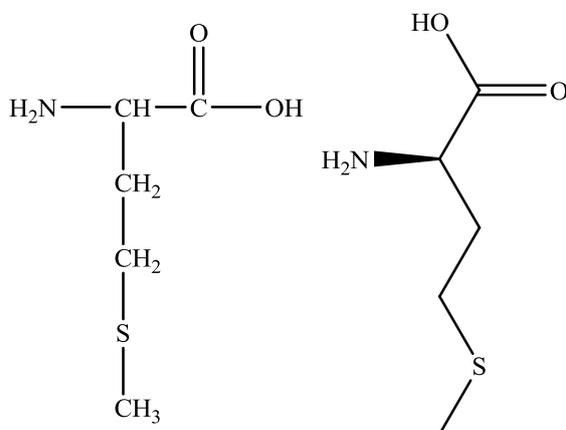
1. Дэгги С. Метаболические пути / С. Дэгги, Д. Никольсон. – М. : Мир, 1973. – 312 с.
2. Rath M. Nutritional supplement program halts progression of early coronary atherosclerosis documented by Ultrafast Computed Tomography / M. Rath, A. Niedzwiecki // J. Appl. Nutr. – 1996. – N 48. – P. 68-78.
3. Ivanov V. Anti-atherogenic effects of a mixture of ascorbic acid, lysine, proline, arginine, cysteine and green tea phenolics in human aortic smooth muscle cell / V. Ivanov [et al.]. – Published in the Conference Proceedings of the 12th International Congress on Cardiovascular Pharmacotherapy. 2003. Barcelona, Spain.
4. Acheson A.G. L-arginine-induced relaxation of the internal anal sphincter is not mediated by nitric oxide / A.G. Acheson [et al.] // Br. J. Surg. – 2003. – Vol. 90, № 9. – P. 1155-1162.

МЕТИОНИН

МЕТИОНИН

Синонимы: D,L- α -Амино- γ -метилтиомасляная кислота, 2-амино-4-(метилтио)-бутановая кислота, Acimetion, Athinon, Bantionine, Meonine, Metione, Thiomedon

Незаменимая, кодируемая аминокислота, C₅H₁₁NO₂S, кодон – AUG в геноме клетки, AUA в геноме митохондрий.



Физико-химическая характеристика

Точная масса – 149,05.

Молекулярный вес – 149,21.

C – 40,25; H – 7,43; N – 9,39; O – 21,45; S – 21,49.

Молярное вращение раствора в 5н HCl – 34,6.

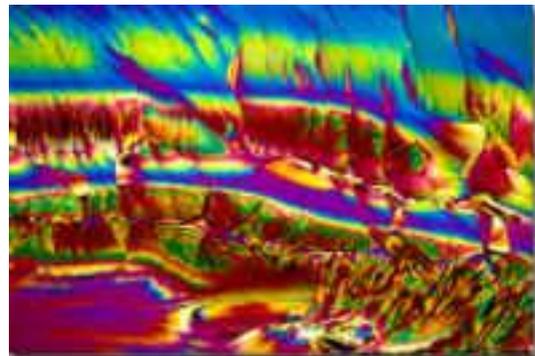
Плохо растворим в воде, растворимость – 3,4 г/100 г H₂O при 20°C.

pI – 5,74. pK – 2,13 (COOH), 9,28 (NH₂).

1922 г. Мюллер открыл эту аминокислоту, пытаясь выяснить природу факторов роста гемолитического стрептококка.
1928 г. Барджер и Койн провели синтез метионина и установили его строение.

Фазовоконтрастная микрофотография кристаллов α -метионина

<http://micro.magnet.fsu.edu/aminoacids/pages/methionine.html>



Особенности. В кодовом «словаре» имеется только один кодон для метионина – AUG, он же является стартовым кодоном – то есть, синтез любого белка начинается с включения метионина. Однако далеко не все изученные белки начинаются метионином. Это обусловлено тем, что некоторые белки образуются в результате протеолиза белков-предшественников. Например, проопиомеланокортин служит источником образования ряда регуляторных пептидов, образующихся как в результате первичного протеолиза этой белковой молекулы – образуются мелано- и адренкортикотропный гормоны, а также β -эндорфины, так и протеолиза первичных пептидов – из β -эндорфинов образуются энкефалины и динорфин-к. Метионин содержит подвижную метильную группу (—CH₃),

НЕЗАМЕНИМЫЕ АМИНОКИСЛОТЫ

которая может передаваться на другие соединения – процессы переметилирования, в которых метионин участвует в виде S-аденозилметионина.

У всех изученных видов живых существ для метионина обнаружены две тРНК: одна – исполъ-зуемая при инициации синтеза белка (у прокариот в виде формилметионина), другая – при включении метионина во внутреннюю структуру синтезируемого полипептида в процессе элонгации, соответственно эти тРНК обозначают как тРНК^{фМет} и тРНК^{Мет}. Тем не менее, эукариотическая клетка не нуждается в формилировании метионина, поэтому присутствие в эукариотической клетке тРНК^{фМет}, кажется, не обязательно.

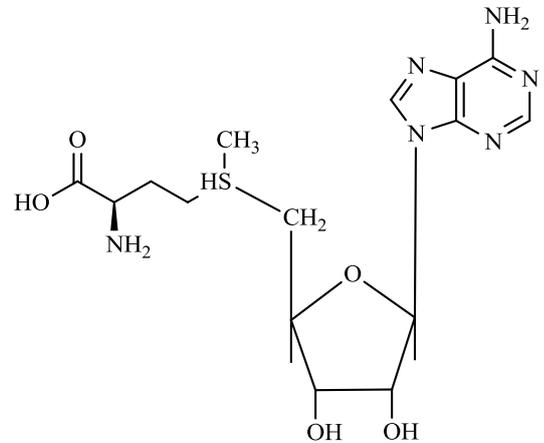
Биосинтез. Не смотря на то, что с точки зрения создателей классификации аминокислот по их биологическим свойствам, метионин организме человека не синтезируется, у людей наблюдается его ресинтез в результате реметилирования гомоцистеина (См. Схема 22). Необходимый для этого

метионин люди получают из белка. Таким образом, биосинтез метионина осуществляется из 2-амино-4-гидроксипутановой кислоты (гомосерина) через образование гомоцистеина. Необходимым условием протекания этой реакции является присутствие коферментов, участвующих в переносе одноуглеродных фрагментов – фолиевой кислоты и цианкоболамина (В₁₂), а также не показанного на схеме пиридоксина (В₆). Но это только финальная реакция полного метаболического пути биосинтеза метионина, который показан на Схеме 23.

Как показано на Схеме 23, серин исполъзуется для синтеза цистеина, служащего источником серы в метионине. Источником углеводородного скелета метионина является аспарагиновая кислота, превращающаяся до О-сукцинилгомосерина. Янтарная кислота (сукцинат) в О-сукцинилгомосерине замещается на цистеин с образованием цистатионина, который гидролизуется с образованием гомоцистеина, метилирующегося до метионина. Из приведенной схемы становится ясно, что прямой (или более короткий) синтез метионина невозможен, поскольку соответствующей ему α-кетокислоты, которая могла бы быть аминирована, не существует.

Приведенная схема биосинтеза метионина гипотетична и реконструирована на основании изучения отдельных этапов биосинтеза метионина у различных видов бактерий, растений и животных. Однако согласно данным базы KEGG¹⁹, ни у одного изученного вида микро- или макроорганизмов не найдено полного метаболического пути синтеза метионина как в результате поиска соответствующих ферментов, так и

S-Аденозилметионин



1932 г. Butts и De Vigneaud впервые обнаружили гомоцистеин как продукт деметилирования метионина. Через несколько лет был обнаружен второй путь метаболизма гомоцистеина – транссульфурация.

1962 г. описан синдром гомоцистеинурии, вызванный низкой активностью цистатионин синтазы: умственная отсталость, деформации костей, смещение хрусталика, прогрессирующие сердечно-сосудистые заболевания и очень высокая частота тромбозов.

1964 г. Mudd et al. описали генетический дефект цистатион-β-синтазы, сопровождаемый гипергомоцистеинемией и гомоцистеинурией.

1969 г. Kilmer McCully обнаружил связь гипергомоцистеинемии с развитием тяжелых сосудистых заболеваний, и в результате своих наблюдений предложил гомоцистеиновую теорию формирования атеросклероза, которая в 1976 г. была поддержана исследованиями D. Wilken и B. Wilken.

¹⁹ KEGG: Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes – Киотская энциклопедия генов и геномов.

МЕТИОНИН

соответствующих им участков генома. Остается предполагать, что эта аминокислота синтезируется в результате кооперативного взаимодействия метаболома биоценоза в целом. А из этого следует, что исчезновение, либо радикальное изменение метаболизма одного или нескольких ключевых видов организмов, участвующих в синтезе метионина, может привести к прекращению синтеза необходимых для образования метионина предшественников, что вызовет постепенную необратимую элиминацию метионина из биоты. Это в свою очередь приведет к полному прекращению белка и гибели биоты в целом, поскольку синтез любого белка начинается с метионина.

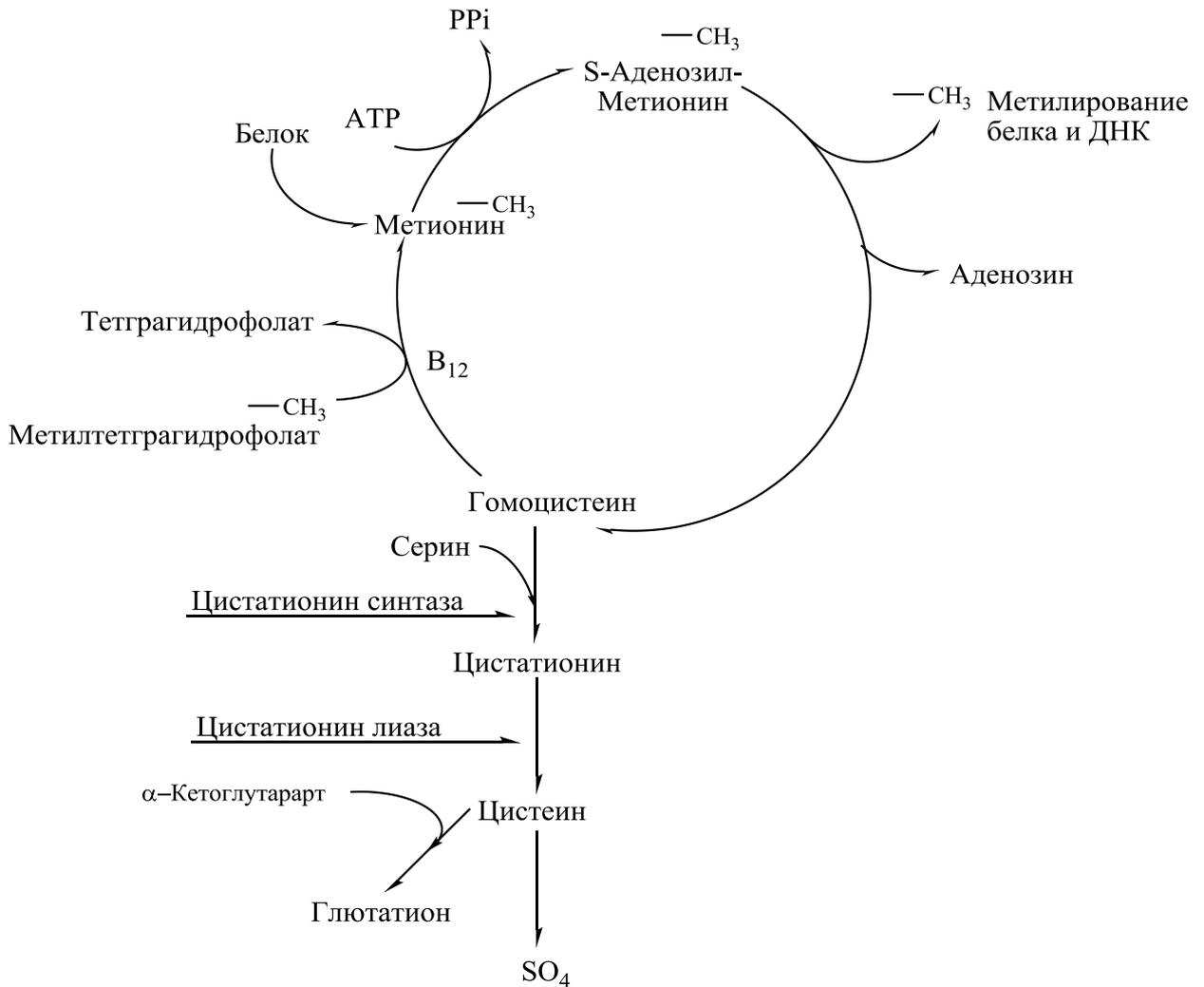


Схема 22. Биосинтез метионина в результате реметилирования гомоцистеина

Исключительное положение метионина при синтезе белка в сочетании с отсутствием полного метаболического пути его синтеза вынуждает предположить, что когда-то существовал механизм синтеза белка без участия метионина и, наверное, рибосом. В настоящее время трудно предположить, существовал этот механизм только на стадии пребиоты, или все еще функционировал у первых живых организмов. Во всяком случае, очевидно, что универсальный механизм синтеза белка с участием рибосом мог сформироваться только после того, как в биоте появилось достаточное количество метионина. Возможно, что это произошло одновременно с формированием трехбуквенного кода, взамен предшествовавшего двухбуквенного кода.

НЕЗАМЕНИМЫЕ АМИНОКИСЛОТЫ

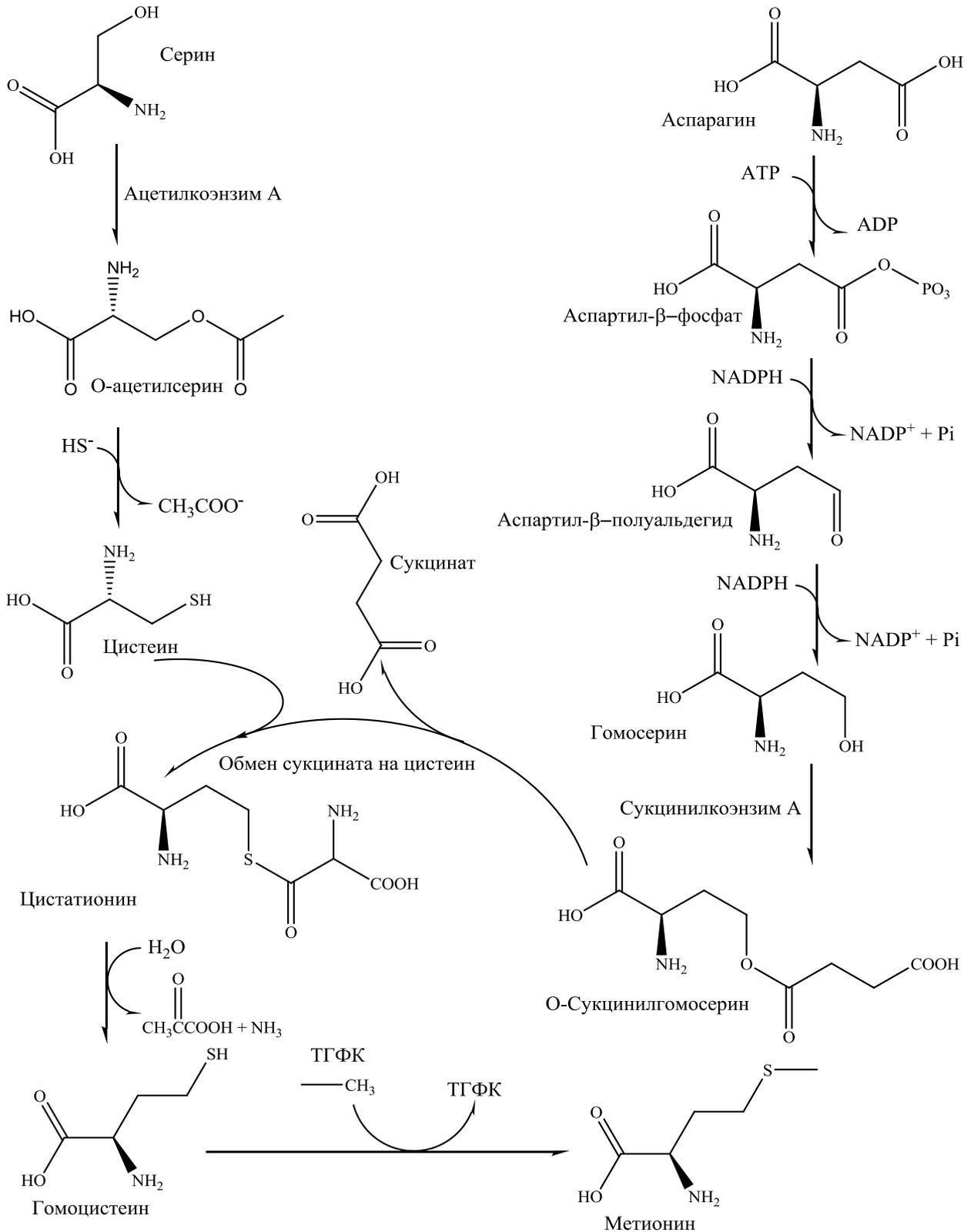


Схема 23. Полный путь биосинтеза метионина из серина и аспарагиновой кислоты

Роль в обмене веществ. Как уже упоминалось, кодон метионина, находящийся в оптимальном окружении, является иницирующим кодоном в синтезе белка и необходим

МЕТИОНИН

для правильной установки рамки считывания, а сам метионин абсолютно необходим для начала синтеза белка. Метионин в виде S-аденозил-метионина является донором метильных групп при синтезе холина и адреналина. Донор серы при синтезе цистеина. Метионин является предшественником таурина, полиаминов, глутатиона и сульфатов. Метиониновые остатки в составе белков подвержены интенсивному окислению, но получившиеся в результате метионин-R-сульфоксид и метионин-S-сульфоксид могут быть восстановлены тиоредоксин-зависимыми ферментами MsrB и MsrA соответственно.

S-Метилированный L-метионин (метионинметилсульфоний-хлорид, или активный метионин) у млекопитающих и человека участвует в переносе метильных групп. Реакции метилирования необходимы для посттрансляционной модификации белков, регуляции процессов считывания ДНК, детоксикации ксенобиотиков.

У мышей нокаут гена, ответственного за синтез метионин-аденозилтрансферазы, фермента, катализирующего биосинтез S-аденозилметионина, а также подсадка здоровым мышам в печень стволовых клеток с нокаутированным геном, индуцировала развитие гепатоцеллюлярной карциномы у трех мышей из восьми [1].

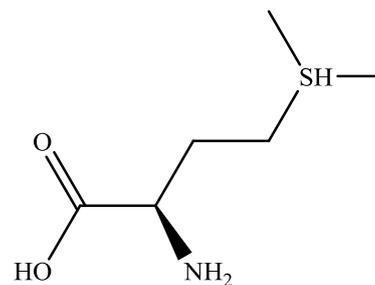
Симптомы дефицита. Исключение метионина из пищи сопровождается слабостью, отеками, повреждением кожи, а также жировой дистрофией печени, обусловленной недостатком лабильных метальных групп для синтеза лецитина. У детей может наблюдаться замедление роста. Выраженный дефицит у детей – может приводить к слабоумию.

В эксперименте на мышах ограничение пищевого потребления метионина снижало в плазме крови уровни инсулина, инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1, или соматомедин С), глюкозы и тиреоидных гормонов и увеличивало продолжительность жизни, но снижало плодовитость [2]²⁰.

Симптомы избытка и нарушения обмена метионина. Предполагается что высокое пищевое потребление метионина, на фоне сочетанного дефицита фолиевой кислоты, витаминов B₆ и B₁₂ увеличивает риск развития атеросклероза, индуцированного увеличением концентрации гомоцистеина крови холестерина и состава, считается что для людей такой эффект избытка метионина не доказан.

Гомоцистеин – серосодержащая аминокислота, являющаяся метаболитом метионина. Кофакторами ферментов, участвующих в превращениях метионина, являются фолиевая кислота, пиридоксин (витамин B₆), цианкобаламин (метилкоболамин, витамин B₁₂) и рибофлавин (витамин B₁). При нормальном состоянии организма, гомоцистеин катаболизируется в метионин или цистеин по одному из нескольких метаболических путей (См., Схема 24). После образования гомоцистеин метаболизируется в метионин путем транссульфурирования – в цистатионин и далее в цистеин, либо реметилюруется и превращается в метионин. 5,10-метилентетрагидрофолат образуется из тетрагидрофолата и серина, редуцируется до 5-метилентетрагидрофолата в необратимой реакции, катализируемой метилентетрагидрофолатредуктазой (метилен-ТГФК). На следующем этапе метильная группа 5-метилентетрагидрофолата переносится на гомоцистеин в реакции, катализируемой B₁₂-зависимой метилтрансферазой [3].

При наличии избытка метионина или необходимости образования цистеина, гомоцистеин путем транссульфурирования и при участии серина превращается в цистатионин; скорость его превращения регулируется цистатион-β-синтетазой. Цистатион затем гидро-



Метилметионсульфоний

²⁰ Предупреждаю, что попытка провести на себе эксперимент по увеличению продолжительности жизни с помощью ограничения пищевого потребления метионина, скорее всего, закончится жировым гепатитом и ранней смертью.

НЕЗАМЕНИМЫЕ АМИНОКИСЛОТЫ

лизуется цистатион-γ-лиазой с образованием α-кетобутирата и цистеина. Реакция происходит в присутствии пиридоксина. Избыток цистеина окисляется в таурин и неорганические сульфаты или экскретируется с мочой. За счет описанных реакций поддерживаются низкие внутриклеточные концентрации гомоцистеина, являющегося потенциально цитотоксичной, серосодержащей аминокислотой. Нарушения этих процессов приводят к накоплению гомоцистеина в крови и межтканевых жидкостях.

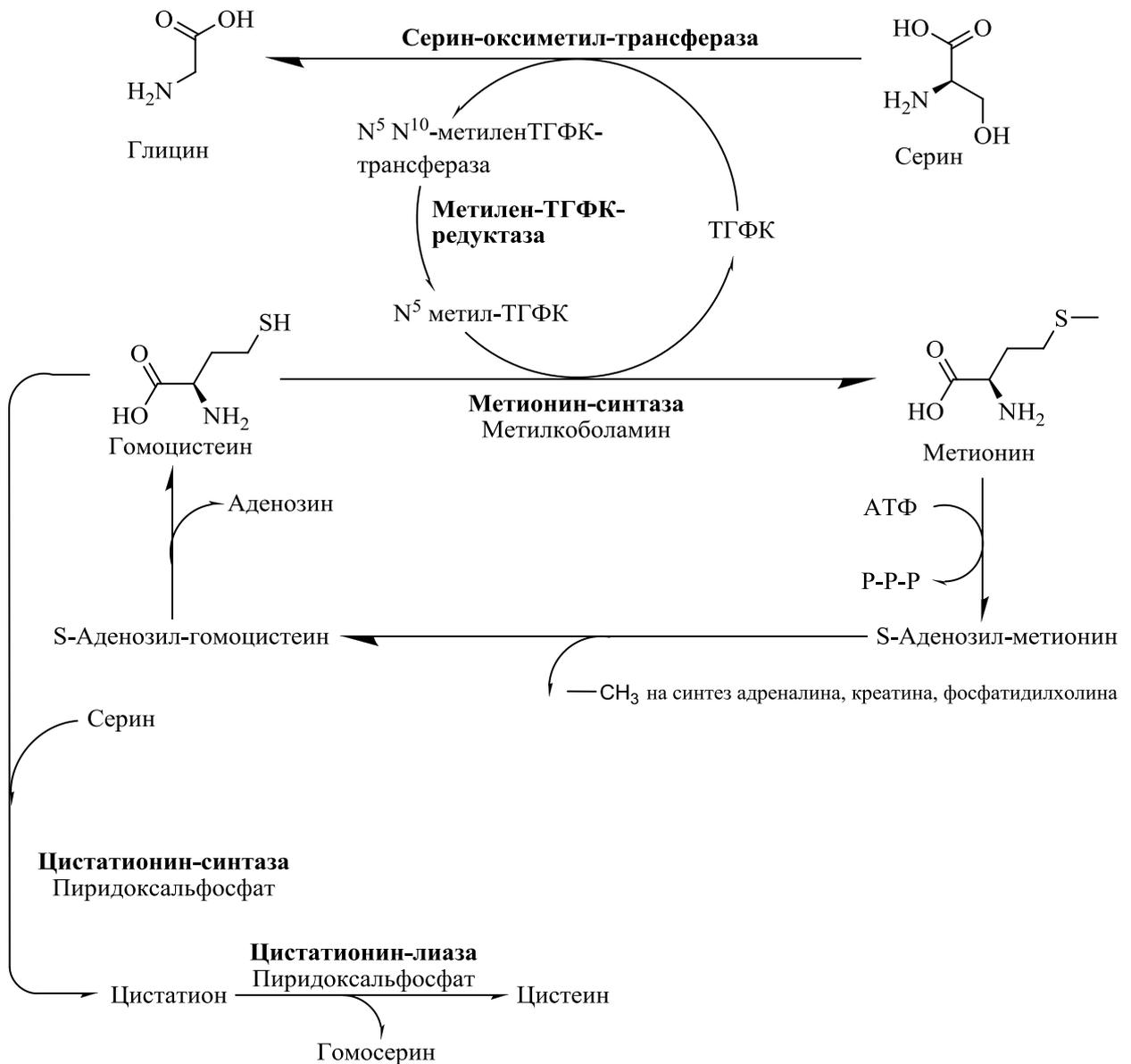


Схема 24. Взаимосвязь обмена серина, глицина, метионина и цистеина
ТГФК – тетрагидрофолиевая кислота

Нарушение ресинтеза метионина чаще всего наблюдается вследствие полиморфизма двух ферментов: 5,10 метилентетрагидрофолат-редуктазы и/или цистатионин-β-синтазы. Обе причины являются следствием мутаций генома. Образование патологических форм 5,10 метилентетрагидрофолат-редуктазы наиболее часто связано с наличием в геноме термолабильного аллеля С677Т и аллеля А1298С (иногда обозначается как С1298А). Аллель С677Т является результатом точечной мутации, при которой в позиции 677 аланин

заменен на валин. Гомоцистеин сильный цитотоксин, быстро окисляющийся в плазме крови с образованием большого количества радикалов, содержащих активный кислород. Основным местом повреждающего действия гомоцистеина является эндотелий сосудов, что может быть обусловлено индуцированной гомоцистеином гиперкоагуляцией. Это вещество прямо угнетает активность компонентов противосвертывающей системы: тромбомодуля, антитромбина III, гепарина, простациклина. Кроме того, гипергомоцистеинемия увеличивает содержание липопротеидов низкой и очень низкой плотности в эндотелиальных клетках и межклеточном пространстве сосудов, что способствует развитию атеросклероза [4].

Основными причинами патологического увеличения уровня гомоцистеина в плазме крови являются:

- ✓ генетические дефекты –
 - ❖ метилентетрагидрофолатредуктазы,
 - ❖ цистатион-бета-синтетазы,
 - ❖ метионинсинтетазы;
- ✓ лекарственные препараты/токсины –
 - ❖ антагонисты фолиевой кислоты (метотрексат, фенитионин, карбамазепин),
 - ❖ антагонисты витамина B₆ (теофиллин, азарабин),
 - ❖ пероральные контрацептивы,
 - ❖ пеницилламин, циклоспорин, карбамазепин, фенитоин, 6-азауридин, закись азота;
- ✓ пищевой дефицит витаминных кофакторов –
 - ❖ фолатов,
 - ❖ витамина B₁₂
 - ❖ витамина B₆;
- ✓ некоторые заболевания –
 - ❖ пернициозная анемия,
 - ❖ почечная недостаточность,
 - ❖ гипотиреозидизм,
 - ❖ псориаз,
 - ❖ злокачественные опухоли (острый лимфобластный лейкоз, рак поджелудочной железы, рак яичников, рак молочной железы);
- ✓ пожилой возраст;
- ✓ мужской пол;
- ✓ менопауза;
- ✓ вредные привычки –
 - ❖ курение,
 - ❖ избыточное потребление кофеина.

Повышение уровня гомоцистеина в плазме на 2,5 ммоль/л увеличивает риск инфаркта миокарда на 10 %, а инсульта – на 20 % [4].

По некоторым оценкам, если бы удалось снизить уровень гомоцистеина на 40 %, то это привело бы к сохранению 8 лет жизни на 1000 мужчин и 4 лет жизни на 1000 женщин. Это обстоятельство стимулирует внедрение мониторинга концентрации гомоцистеина в широкую клиническую практику [5].

Медицинское применение. Метионин показан при:

- ✓ синдроме хронической усталости,
- ✓ болезни Альцгеймера,
- ✓ рассеянном склерозе,
- ✓ болезни Паркинсона²¹,

²¹ В то же время, избыточное метилирование с участием S-аденозилметионина может быть фактором, провоцирующим развитие болезни Паркинсона. Это связано с тем, что гидролиз сложноэфирной связи

- ✓ ревматоидном артрите,
- ✓ желчно-каменной болезни,
- ✓ гепатитах,
- ✓ циррозе печени,
- ✓ предменструальном синдроме,
- ✓ фиброзно-кистозной мастопатии,
- ✓ фибромиалгии,
- ✓ алкоголизме,
- ✓ ожирении,
- ✓ атеросклерозе,
- ✓ диабете,
- ✓ остеоартрите,
- ✓ раннем старении кожи,
- ✓ ухудшении состояния волос,
- ✓ алопеции,
- ✓ ломкости и расслоении ногтей.

Дополнительный прием метионина, возможно, необходим больным шизофренией, поскольку эта аминокислота уменьшает уровень гистамина, который у больных шизофренией обычно повышен.

Содержание в свободном виде в плазме крови, мг/100 мл (мкмоль/л): 0,3-0,5 (33,6).

Содержание в суточном количестве мочи, мг (мкмоль): менее 5,0 (менее 33,5).

Суточная потребность в метионине для взрослого человека составляет 2,0-4,0 г.

Количественное определение. Основной метод обнаружения в настоящее время – высокоэффективная жидкостная хроматография. Колориметрическое определение метионина, известное как реакция МакКарти-Салливана, основано на образовании окрашенного красно-фиолетового продукта при взаимодействии с нитропруссидом Na в сильнощелочной среде: 1) к 5 мл 0,02 н. раствора метионина прибавляют при перемешивании 1 мл 14,3 н. раствора гидроксида натрия; 2) затем 0,3 мл свежеприготовленного 10%-го раствора нитропруссид натрия; 3) смесь 10 мин. нагревают на водяной бане при 35-40 °С; 4) затем в течение 2 мин. охлаждают в ледяной воде; 5) к смеси добавляют при помешивании 5 мл смеси соляной и фосфорной кислот, полученный раствор взбалтывают 1 мин. и 6) охлаждают водой комнатной температуры в течение 10 мин. Образуется яркая красно-фиолетовая окраска.

Клинико-лабораторное значение:

- ✓ снижение концентраций метионина: гомоцистинурия, нарушение белкового питания;
- ✓ повышение концентраций метионина: карциноидный синдром, гомоцистинурия, гиперметионинемия, тирозинемия, тяжелые заболевания печени.

ИЗОМЕР. D- α -метионин.

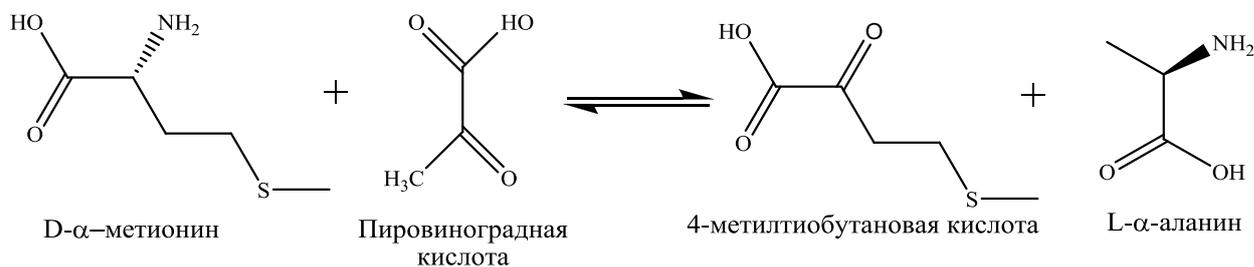
Синонимы: D- α -амино- γ -метилтиомаляновая кислота.

D- α -метионин является медиатором центральной нервной системы, по крайней мере, у грызунов. В процессе метаболизма он при участии D-метионин-пируват трансминазы (ЕС 2.6.1.41) превращается в 2-оксо-4-метилтиобутановую кислоту, которая аминирована с обращением конфигурации в L- α -метионин [6]. Как видим, α -кетокислота, из которой

между метильной группой и метилированным белком приводит к образованию метанола, который альдегиддегидрогеназой окисляется до формальдегида. Наиболее активно этот процесс протекает в дофаминергических нейронах черной субстанции, обеспечивающих процесс обратной отрицательной связи в стриопаллидарном комплексе, нарушение которой и приводит к паркинсонизму, по этой причине наблюдается селективность метанолавого повреждения именно этого отдела центральной нервной системы.

МЕТИОНИН

непосредственно может быть получен L- α -метионин является D-оксокислотой, получаемой из D- α -метионина. Очевидно, что этот метаболический путь эволюционно сформировался как механизм превращения D- α -метионина в L- α -метионин.



Кроме того, 4-метилтио-2-оксобутановая кислота *in vivo* с помощью комплекса дегидрогеназа-оксокислота с разветвленной цепью, присутствующего в митохондриях клеток печени, сердца и скелетной мышцы, может превращаться в метилтиопропионил-CoA [7-9].

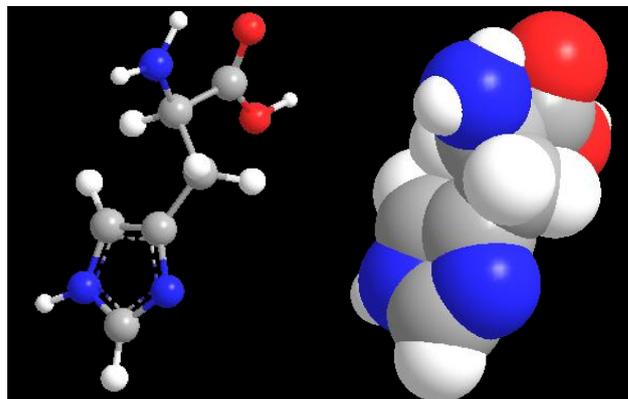
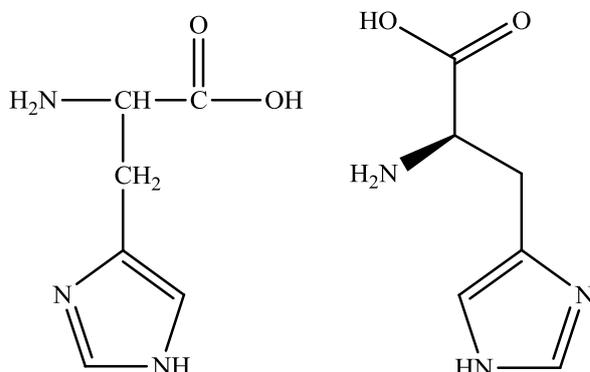
Список литературы к главе «Метионин»

1. McCarty M.F. The low-methionine content of vegan diets may make methionine restriction feasible as a life extension strategy / M.F. McCarty, J. Barroso-Aranda, F. Contreras // *Med. Hypothesis*. – 2009. – Vol. 72, № 2. – P. 125-128.
2. Rountree C.B. Expansion of liver cancer stem cells during aging in methionine adenosyltransferase 1A-deficient mice / C.B. Rountree [et al.] // *Hepatology*. – 2008. – Vol. 47, № 4. – P. 1288-1297.
3. Кашежева А.З. Лекарственное происхождение гипергомоцистеинемии / А.З. Кашежева, В.С. Ефимов // *Тромбоз, гемостаз, реология*. – 2001. – № 5. – С. 14-18.
4. Virtanen J.K. Homocysteine as a risk factor for CVD mortality in men with other CVD risk factors: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factors (KIHD) Study / J.K. Virtanen, S. Voutilainen, G. Alfthan // *J. Intl. Med.* – 2005. – Vol, 257. – P. 255-262.
5. Мирошниченко И.И. Гомоцистеин – предиктор патологических изменений в организме человека / И.И. Мирошниченко [и соавт.] // *PMЖ*. – 2009. – № 4. – С. 224-228.
6. Ogier G. Contribution of 4-methylthio-2-oxobutanoate and its transaminase to the growth of methionine-dependent cells in culture: effect of transaminase inhibitors / G. Ogier [et al.] // *Biochem. Pharmacol.* – 1993. – Vol. 45. – P. 1631-1644.
7. Wu G. Is methionine transaminated in skeletal muscle / G. Wu, S.J. Yeaman // *Biochem. J.* – 1989. – Vol. 257. – P. 281-284.
8. Haussinger D. Glutamine metabolism in isolated perfused rat liver. The transamination pathway / D. Haussinger, T Stehle, W.J. Gerok // *Biol. Chem.* – 1985. – Vol. 366. – P. 527-536.
9. Jones S.M.A. Oxidative decarboxylation of 4-methylthio-2-oxobutyric acid by branched chain 2-oxoacid dehydrogenase complex / S.M.A. Jones, S.J. Yeaman // *Biochem. J.* – 1986. – Vol. 237. – P. 621-623.

ГИСТИДИН

Синонимы: 2-амино-3-(4-имидазолил) пропионовая кислота, **имидазоаланин**, Gerulcin, Herulcin, Laristin, Larostidin, Stellidin.

Незаменимая, кодируемая аминокислота, C₆H₉N₃O₂, кодоны – CAU, CAC.



Физико-химическая характеристика.

Точная масса – 155,07.

Молекулярный вес – 155,15.

C – 46,45; H – 5,85; N – 27,08; O – 20,62.

Молярное вращение раствора в 5н HCl – 18,3.

Растворимость в воде – 4,19г/100 г H₂O при 25°C.

pI – 7,47. pK_a – 1,77 (COOH), 9,0 (NH₂).

Особенности – гистидин способствует накоплению цинка в организме и препятствует накоплению меди.

1896 г. Коссель выделил гистидин из сернокислых гидролизатов стурин (протамин спермы осетра).

1896 г. Хедин независимо от Косселя выделил гистидин из белковых гидролизатов.

Паули доказал наличие имидазольного кольца в молекуле гистидина и выяснил строение гистидина.

1911 г. Паймен синтезировал гистидин, что окончательно доказав его строение.

Фазовоконтрастная микрофотография кристаллов α-гистидина

<http://molecular.magnet.fsu.edu/aminoacids/pages/histidine.html>



Биосинтез – согласно классификации гистидин является незаменимой аминокислотой. Однако в полной мере такое утверждение справедливо только для детей, у которых гистидин действительно не синтезируется. Организм взрослого человека и зрелой крысы в течение некоторого периода может поддерживать азотистый баланс и в отсутствие гистидина, не смотря на то обстоятельство, что у человека из всех необходимых для синтеза гистидина ферментов в геноме обнаружен только ген EC 2.4.2.17 (Схема 25).

Гистидин синтезируется из АТФ и рибозы. Часть имидазольного цикла гистидина – N=CH—NH— образуется из пуринового ядра аденина, источником которого служит АТФ, остальная часть молекулы – из атомов рибозы. При этом образуется 5-фосфорилиламин, который кроме синтеза гистидина необходим для синтеза пуринов. Биосинтез гистидина и пуринов на начальных этапах одинаков и начинается с образования в пентозофосфатном

ГИСТИДИН

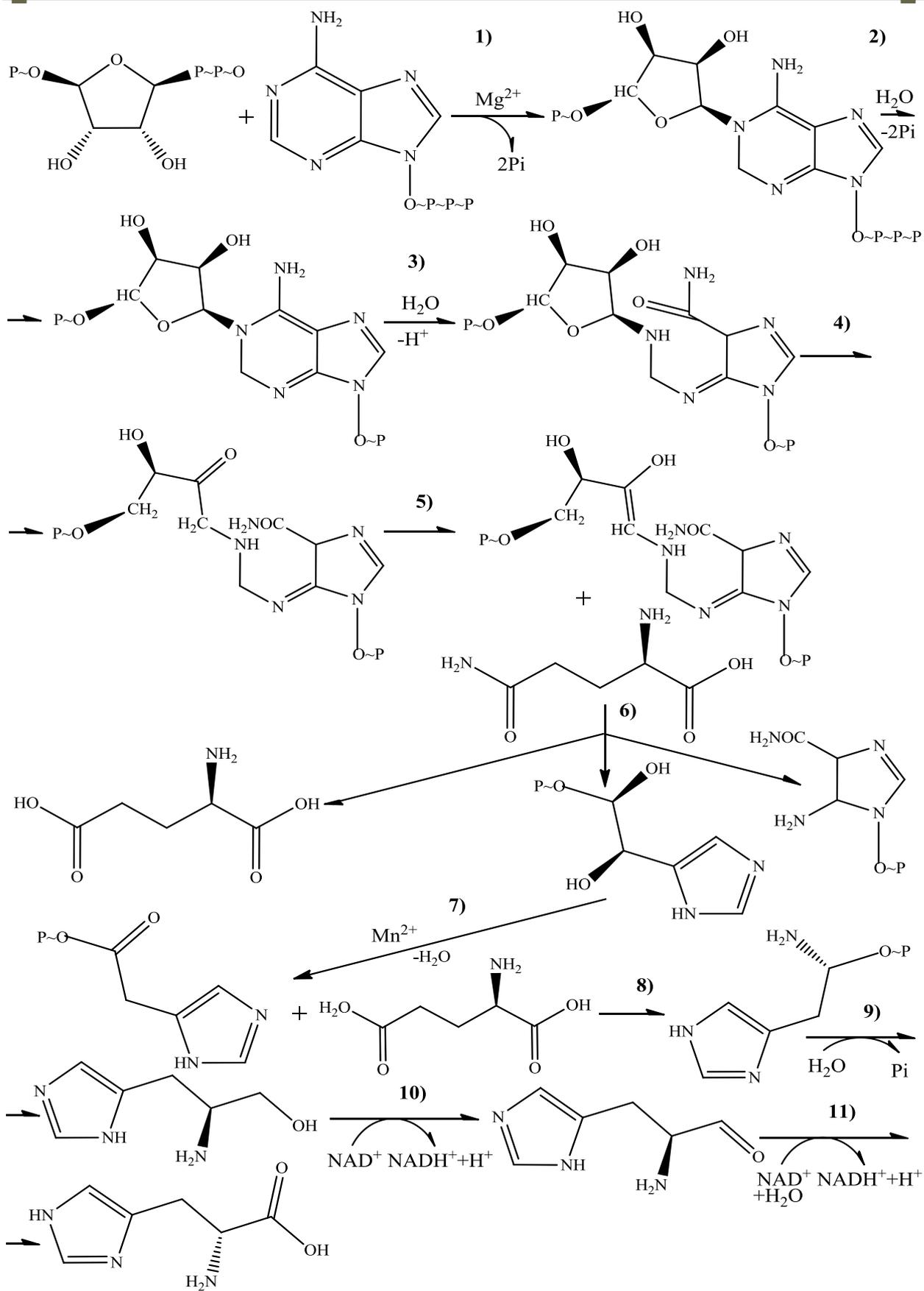


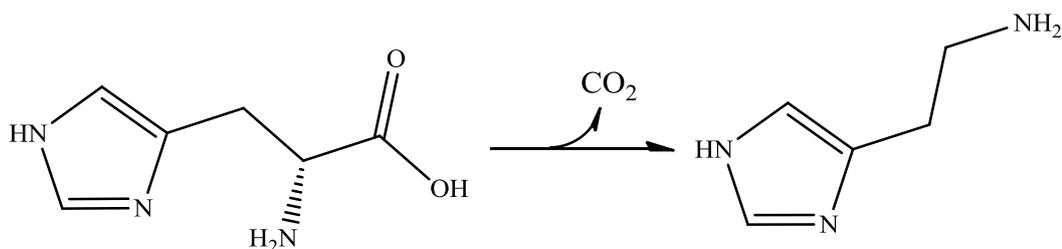
Схема 25. Биосинтез гистидина

пути 5-фосфорибозил-1-дифосфата (ЕС 2.4.2.17), С-1 которого при участии фосфорибозил-АТФ-дифосфорилазы (ЕС 2.7.6.1) в присутствии Mg^{2+} конденсируется с N-1 пуринового кольца АТФ с образованием фосфорибозил-АТФ[N⁵-] – реакция 1.

Затем в результате первого гидроксирования (ЕС 3.6.1.31) образуется фосфорибозил-АМФ[N⁵-] – реакция 2. На следующем этапе происходит гидроксирование (ЕС 3.5.4.19) фосфорибозил-АМФ[N⁵-] с разрывом гексоцикла между N-1 и С-6 – реакция 3, образуется фосфорибозилформимино-5-аминодазолкарбоксамидриботид. В результате четвертой реакции при участии фосфорибозилформимино-5-аминодазолкарбоксамид-кетолизомеразы (ЕС 5.3.1.16) происходит разрыв рибозильного кольца с образованием кетогруппы при С-4', после чего при С-4' происходит кетоенольный переход – реакция 5. Кетоенольная форма фосфорибозилформимино-5-аминодазолкарбоксамидриботида взаимодействует с глутаматом при участии глутамиламидотрансферазы. В результате этого взаимодействия образуются три продукта – глутаминовая кислота, имидазолглицеролфосфат и аминоктокарбоксамид. Имидазолглицеролфосфат взаимодействует с В-эритрозо-имидазол-глицеролфосфат-гидролизой (4.2.1.19) в присутствии Mn^{2+} с образованием имидазолацетофосфата – реакция 7. Последний взаимодействует с глутаминовой кислотой в присутствии аминотрансферазы (ЕС 2.6.1.9) с образованием кетоглутаровой кислоты и гистидинолфосфата (8). Гистидинолфосфат при участии гистидинолфосфатазы (ЕС 3.1.3.15) превращается в гистидинол (9). Гистидинол при участии гистидинолдегидрогеназы трансформируется в гистидиналь (ЕС 1.1.1.23) – реакция 10, который превращается в гистидин с помощью того же фермента ЕС 1.1.1.23.

Полный ферментативный путь биосинтеза гистидина представлен, в частности, у *E. coli*.

Роль в обмене веществ. Исходное вещество при биосинтезе гистамина и биологически активных пептидов мышц – карнозина и анзерина. В организме подвергается декарбоксилированию с образованием гистамина – медиаторного вещества, участвующего в процессах передачи информации, возбуждения нейронов ЦНС, формирования температурной и болевой чувствительности, зуда, аллергических и воспалительных реакций. Образование гистамина из гистидина осуществляется путем декарбоксилирования последнего при участии фермента гистидиндекарбоксилазы (ЕС 4.1.1.22) в одну стадию



Декарбоксилирование гистидина в основном наблюдается в тучных клетках. Гистидин входит в состав миелиновых оболочек.

Биологические эффекты. В эксперименте гистидин быстро и обратимо повышал β -адренореактивность и способность адреналина усиливать силу сердечного сокращения и учащать сердцебиения. Поэтому гистидин рассматривается как компонент эндогенного сенсibilизатора β -адренорецепторов крови человека, влияющего на кардиомиоциты [1].

Имидазольный радикал гистидина является общим для металлопротеинов координационным лигандом и является частью каталитических центров этих ферментов. В каталитических центрах основной азот гистидина используется как нуклеофильный агент, принимающий протон от серина, треонина, или цистеина.

Симптомы дефицита. Недостаток сопровождается снижением концентрации гемоглобина. По некоторым данным недостаток гистидина может приводить к снижению слуха. Исключение гистидина из диеты на 48 дней уменьшало общий обмен белка в организме на 24-28%, уровни гемоглобина и альбумина крови на 11 % и 12%, соответственно и трансферринов на 17% [2].

Симптомы избытка и нарушения обмена гистидина. Гистидинемия описана А. Ghadimi и др. в 1961 г. Заболевание встречается с частотой 1 : 17 000 новорожденных. В основе заболевания лежит врожденный дефект фермента гистидазы (ЕС 4.3.1.3), который в норме превращает гистидин в уроганиновую кислоту, в результате чего значительные количества гистидина превращаются в имидазолпировиноградную, имидазолмолочную, имидазолуксусную кислоты, которые поражают мозг ребенка.

Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Среди описанных в литературе наблюдений 2/3 больных составляют девочки. Дети с врожденной гистидинемией светловолосые, голубоглазые. При полном отсутствии фермента в первые 3-4 мес. жизни наблюдается полиморфный судорожный синдром, задержка психического развития, становления двигательных функций; характерна мышечная гипотония различной степени выраженности. Постепенно нарастает клиника отека мозга, что приводит в не диагностированных случаях к летальному исходу. В связи с отсутствием уроганиновой кислоты, защищающей кожу от поражения ультрафиолетом, при гистидинемии наблюдается фотосенсибилизация.

Поскольку гистидин активно выводится с мочой, дополнительный прием гистидина в виде биодобавки может увеличить потери цинка с мочой, поскольку ионы этого металла образуют хелатный комплекс с гистидином.

Медицинское применение. Используется в виде гидрохлорида гистидина, который применяется при лечении гепатитов, в лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Имеются данные о благоприятном влиянии препарата на липопротеиновый обмен у больных атеросклерозом. Гистидин обладает хорошим анаболическим действием, увеличивая выброс гипофизом в кровь соматотропного гормона. Гистидин повышает иммунитет и ослабляет воздействие на организм экстремальных факторов, нормализует сердечный ритм.

Предупреждение. У больных страдающих маниакально-депрессивным психозом, либо шизофренией прием гистидина может вызывать обострение заболевания.

Количественное определение.

Содержание в свободном виде в плазме крови, мг/100 мл (мкмоль/л): 1,4 (90,3).

Содержание в суточном количестве мочи, мг (мкмоль): 113,0-320,0 (728,9-2064,0).

Суточная потребность в гистидине для взрослого человека составляет 1,5-2,0 г.

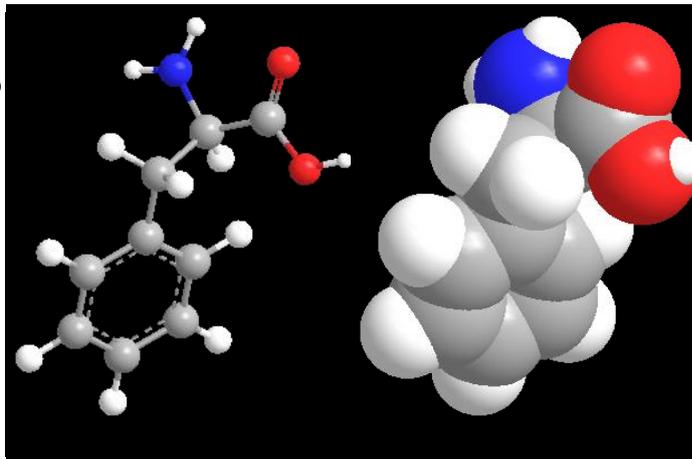
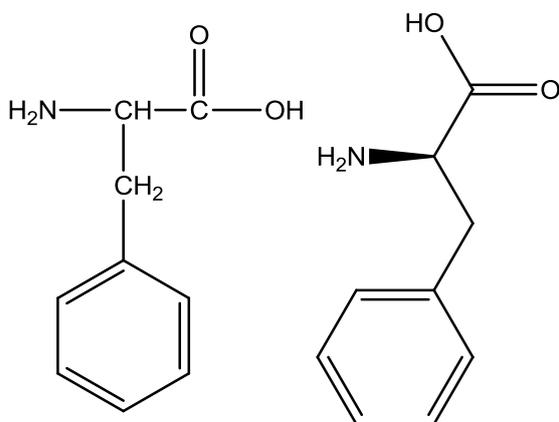
Список литературы к главе «Гистидин»

1. Трухин А.Н. Повышение бета-адренореактивности миокарда лягушки под влиянием гистидина / А.Н. Трухин, В.И. Циркин, Е.Н. Сизова // Бюлл. эксперим. биол. и мед. – 2004. – Т. 138, N 8. – С. 144-147.
2. Kriengsinyos W. et al., Long-term effects of histidine depletion on whole-body protein metabolism in healthy adults // J. Nutr. – 2002. – Vol. 132, N 11. – P. 3340-3348.

ФЕНИЛАЛАНИН

Синонимы: β-фенил -α-аминопропионовая кислота.

Незаменимая, кодируемая аминокислота, C₉H₁₁NO₂, кодоны – UUU, UUC.



Физико-химическая характеристика.

Точная масса – 165,08.

Молекулярный вес – 165,19.

C – 65,44; H – 6,71; N – 8,48; O – 19,37.

Молярное вращение раствора в 5н HCl – -7,4.

Растворимость в воде – 3,0 г/100 г H₂O при 25°C.

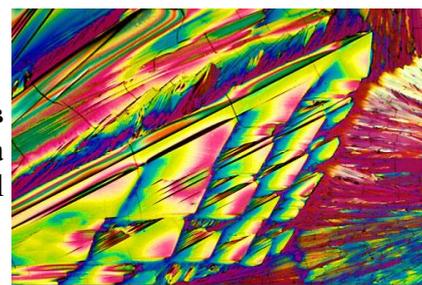
pI – 5,48, при 25 °C pK_a 2,58 (COOH) и 9,24 (NH₂).

1879 г. Шульце и Барбьери выделили фенилаланин из побегов люпина.
1961 г. J.H. Matthaei and M.W. Nirenberg расшифровали генетический кодон фенилаланина.

Особенности – аминокислота, предшественник тирозина и катехоламинов. Кроме того, из тирозина и/или фенилаланина в головном мозге, также, как и в некоторых растениях может синтезироваться эндогенный морфин в результате следующей цепи биохимических реакций: L-тирозин → L-диоксифенилаланин → ретикулин → салутаридин → тебаин → кодеин → морфин. Этот эффект обнаруживаем при лечении паркинсонизма L-диоксифенилаланином и его аналогами.

Фазовоконтрастная микрофотография кристаллов α-фенилаланина

<http://micro.magnet.fsu.edu/aminoacids/pages/phenylalanine.html>



Биосинтез. Биосинтез L-фенилаланина и триптофана – изучен на мутантных штаммах *E. Coli*, *Aerobacter aerogenes* и *Neurospora*. – осуществляется из эритрозо-4-фосфата и фосфоенолпирувата через шикимовую, префеновую и фенилпировиноградную кислоты (Схема 26). В результате конъюгации фосфоенолпирувата и эритрозо-4-фосфата образуется 3-фосфогидрохинная кислота, превращающаяся в 3-дегидрохинная кислота, изомерирующаяся в 5-дегидрохинную кислоту. Последняя превращается в 5-дегидрошикимовую и далее в шикимовую кислоту, которая, соединяясь с фосфоенолпируватом, образует хоризмовую кислоту. Хоризмовая кислота служит источником образования целого ряда биологически активных веществ – парааминобензойной кислоты и параоксибензойной кислоты, антраниловой кислоты, из которой образуется триптофан. Через префеновую кислоту осуществляется синтез фенилаланина.

ФЕНИЛАЛАНИН

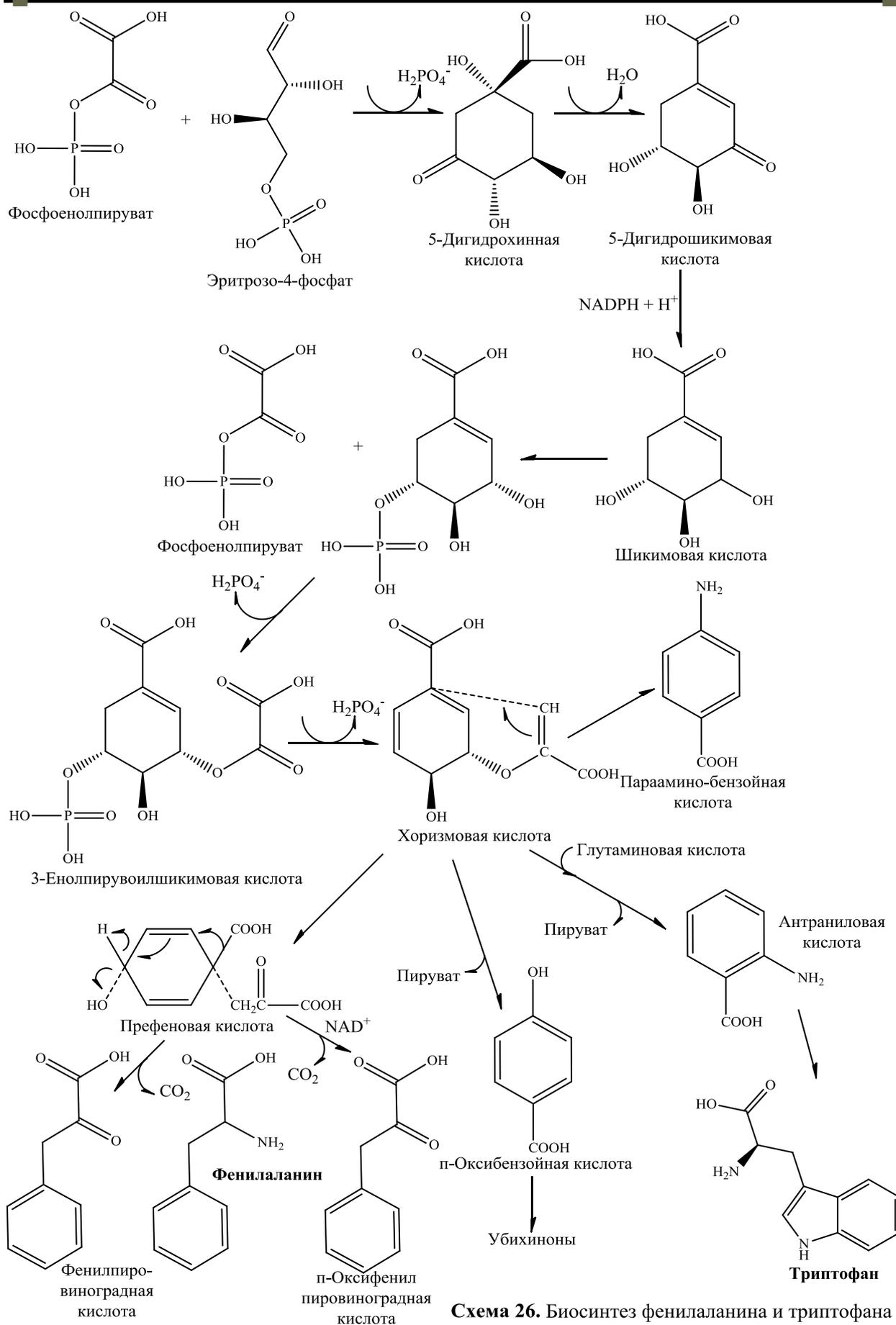


Схема 26. Биосинтез фенилаланина и триптофана

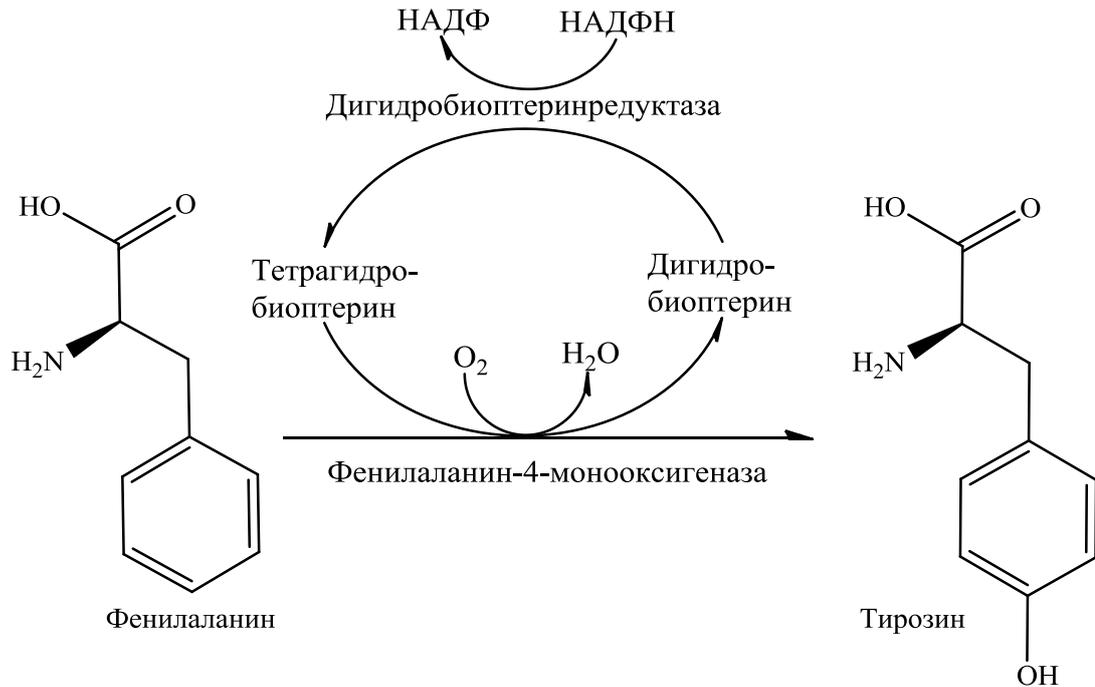


Рис. 5. Превращение фенилаланина в тирозин

Катаболизм. Установлено несколько путей биodeградации фенилаланина. Основной метаболический путь превращения фенилаланина у животных и человека – ферментативное гидрокселирование с образованием тирозина (рис. 5). Патологические пути катаболизма фенилаланина показаны на Схеме 27. У животных и человека фенилаланин и тирозин распадаются до фумаровой кислоты (превращается в оксалацетат, являющийся субстратом глюконеогенеза) и ацетоацетата (повышает уровень кетоновых тел в крови), поэтому обе аминокислоты относят к глюкостроительным (смешанным). Превращение фенилаланина в тирозин необходимо для удаления избытка фенилаланина, а не для восстановления запасов тирозина, поскольку тирозин в достаточном количестве поступает с белками пищи. Дальнейшим катаболическим превращениям подвергается тирозин.

Роль в обмене веществ. Фенилаланин является основным источником непищевого тирозина. С этого этапа метаболизм фенилаланина является метаболизмом тирозина, служащего основой для синтеза ряда медиаторов и гормонов аминной природы: катехоламинов, серотонина, мелатонина. Образующийся в результате декарбоксилирования фенилаланина фенилэтиламин (рис. 5) обнаруживается в шоколаде. Предполагается что это вещество является мягким антидепрессантом, уменьшение его содержания в плазме крови наблюдается у депрессивных больных в фазу обострения. Кроме того, предполагается, что фенилэтиламин участвует в формировании чувства влюбленности.

Биологические эффекты. Фенилаланин уменьшает аппетит в результате увеличения количества адреналина, норадреналина и холецистокинина в головном мозге.

D-фенилаланин обладает выраженным анальгезирующим действием, превышающим обезболивающую эффективность морфина. Эффект обусловлен тем, что D-фенилаланин конкурентно ингибирует распад естественных анальгетиков – эндорфинов.

Симптомы дефицита. Дефицит фенилаланина сопровождается депрессией и может приводить к дефициту тирозина (См. тирозин), наблюдается бледность кожных покровов и непереносимости солнечного света, вызванные снижением образования мелатонина, нарушается аппетит и память. Выраженный дефицит фенилаланина наблюдается у детей, больных фенилкетонурией и поэтому находящихся на диете с резко сниженным или полным отсутствием фенилаланина. У таких детей наблюдаются сонливость, рвота, повышение температуры, что может служить причиной диагностических ошибок, поскольку так-

же является симптомом простудных заболеваний. В тех случаях, когда уровень фенилаланина в сыворотке крови падает ниже 2 мг% или превышает 8 мг%, необходимо проводить соответствующую коррекцию белка в рационе больного.

Симптомы избытка и нарушения обмена фенилаланина. Врожденный избыток фенилаланина известен как фенилкетонурия – аутосомно-рецессивное генетическое заболевание, вызванное врожденным дефицитом ферментов, катализирующих превращение фенилаланина в тирозин. При дефиците фенилаланин гидроксилазы, фенилаланин не расщепляется, а накапливается и превращается в фенилпировиноградную кислоту, миндальную кислоту, фенилацетилглютамин и фенилэтитламин, выводимые с мочой (Схема 27). Фенилпировиноградная кислота – нейротоксичное вещество, прямо повреждающее нейроны головного мозга. Фенилпировиноградная олигофрения описана в 1934 г. Феллингом. Встречается несколько клинически различающихся форм заболевания, которое в Европе в гомозиготном виде встречается с частотой 1 : 15000, а частота гетерозиготных носителей – 1 : 50. По Mc Kusick выделяется несколько типов фенилкетонурии: классическая (1 типа) – вызвана снижением активности фенилаланин-4-монооксигеназы, наследуется аутосомно-рецессивно, вариантная (2 типа) – вызвана аутосомно-рецессивным дефицитом активности дигидробиптеринредуктазы, материнская (3 типа) – аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное недостаточностью б-пирувоил тетрагидроптеринсинтазы (Схема 27). С целью раннего выявления фенилкетонурии всем новорожденным проводится тест Феллинга (или «пеленочная проба») – новорожденного заворачивают в пеленку, пропитанную 10% раствором $FeCl_3$, при появлении зеленого пятна после первого же мочеиспускания диагностируется фенилкетонурия. В редких случаях у детей первого года жизни этот тест может быть отрицательным. Для выявления таких случаев на пятый-шестой день новорожденности проводят второй скрининговый тест по Гатри, основанный на способности фенилаланина ингибировать рост штаммов *Bacillus cereus*. Лечение заключается в назначении с новорожденности диеты, с низким содержанием фенилаланина. Разработаны гидролизаты белка, полностью лишённые фенилаланина: «Берлофен» – ФРГ, «Альбумоид ХР» – Австрия, «Гипофенат» – Российская Федерация. Диетотерапия продолжается до 6-8 летнего возраста. Диету расширяют постепенно. В дальнейшем рацион этих детей должен быть ограничен по содержанию мяса. Сыр, яйца, рис – продукты с высоким содержанием фенилаланина и тирозина – исключаются полностью. Беременные, страдающие фенилкетонурией, должны придерживаться диеты до зачатия и во время вскармливания плода.

Медицинское применение. D-фенилаланин, либо D,L-фенилаланин используется как самостоятельное обезболивающее средство, либо для увеличения эффективности других анальгетиков при хроническом болевом синдроме. L-фенилаланин используется при

Впервые фенилкетонурия была обнаружена норвежским врачом Иваром Асбьорн Феллингом (Ivar Asbjørn Følling) в 1934 г., обнаружившим, что гиперфенилаланинемия вызывает задержку психического развития. В Норвегии, фенилкетонурия, известная под названием болезнь Феллинга. Д-р Феллинг первым начал применять детальный химический анализ при изучении заболевания у больных брата и сестры. Его находка вызвала интерес у других врачей, работавших неподалеку от Осло, которые стали обращаться к Феллингу с просьбой проанализировать состав мочи их пациентов. При проведении этих исследований в моче восьми пациентов было обнаружено одно и то же вещество. В результате элементарного химического анализа найденного вещества были установлены реакции, характерные для *бензальдегида и бензойной кислоты*, это позволило предположить, что исследуемое вещество содержит бензольное кольцо. Температура плавления исследуемого вещества оказалась аналогичной температуре плавления фенилпировиноградной кислоты, что доказывало идентичность исследуемого вещества фенилпировиноградной кислоте.

Успешное лечение впервые было разработано и проведено в начале 50-х гг. XX в. в Бирмингемском детском госпитале (Англия) группой врачей под руководством Хорста Биккеля. Массовое успешное лечение началось только после широкого применения ранней диагностики фенилкетонурии по методу Роберта Гатри, разработанному и внедренному в 1958-1961 гг.

НЕЗАМЕНИМЫЕ АМИНОКИСЛОТЫ

лечении паркинсонизма. Имеются сведения о достаточно высокой эффективности L-фенилаланина при витилиго.

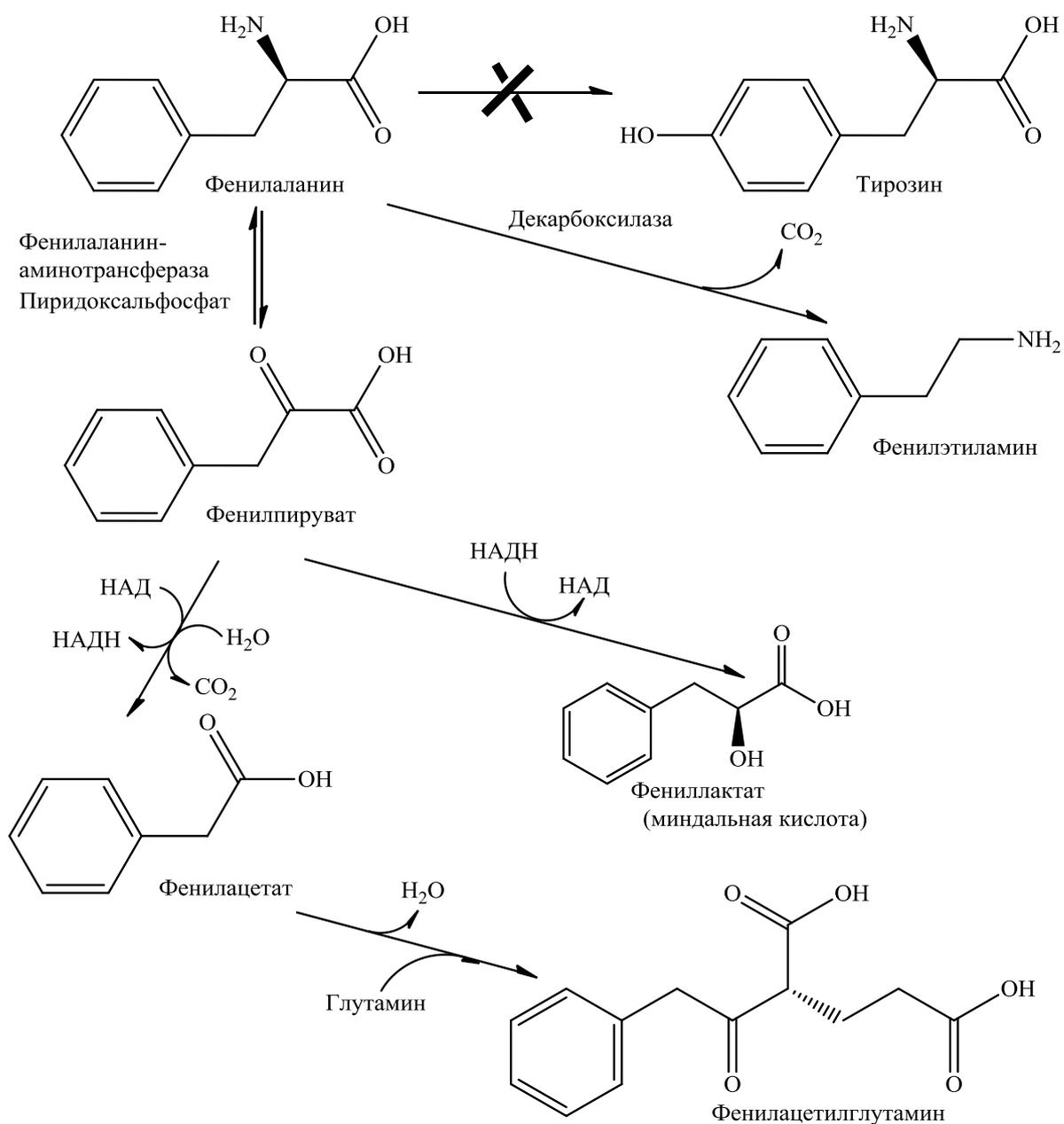


Схема 27. Превращения фенилаланина при фенилкетонурии

Содержание в свободном виде в плазме крови, мг/100 мл (мкмоль/л): 0,6-1,45 (37,0-88,0).

Содержание в суточном количестве мочи, мг (мкмоль): следы – 17,0 (следы – 103,0).

Суточная потребность для взрослого человека составляет 2,0-4,0 г, используется как подсластитель (заменитель сахара) в составе аспартата.

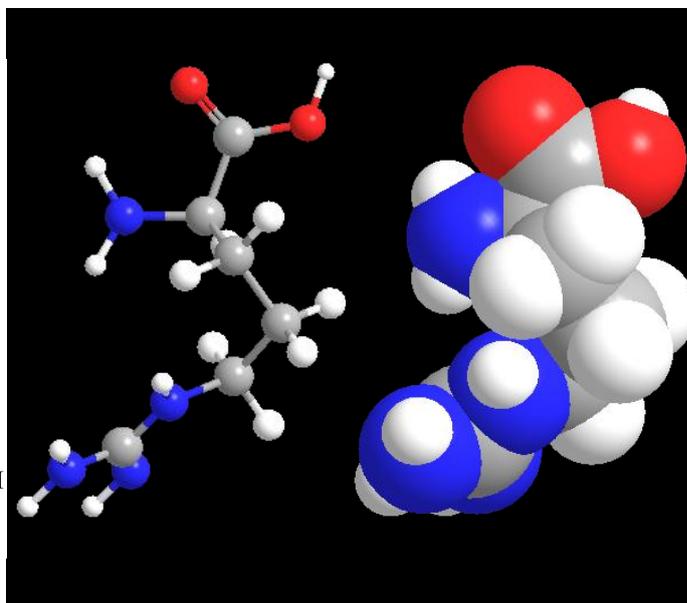
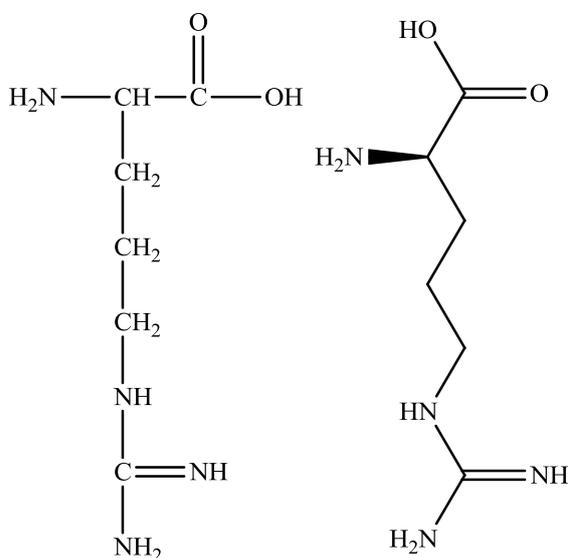
Клинико-лабораторное значение:

повышение концентраций фенилаланина: переходящая тирозинемия новорожденных, гиперфенилаланинемия, сепсис, печеночная энцефалопатия, вирусный гепатит, фенилкетонурия.

АРГИНИН

Синонимы: 1-амино-4-гуанидиновалериановая кислота.

Незаменимая кодируемая аминокислота. $C_6H_{14}N_4O_2$. Кодоны – CGU, CGC, CGA, CGG.



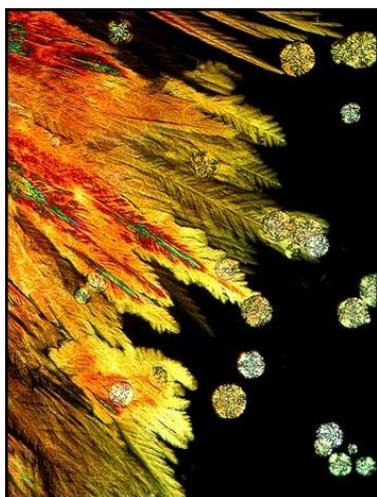
Физико-химическая характеристика.

Точная масса – 174,11.

Молекулярный вес – 174,2.

C – 41,37; H – 8,1; N – 32,16; O – 18,37.

Бесцветные кристаллы, образующие различные, красиво окрашенные в поляризованном свете формы, на плоской поверхности. Молярное вращение раствора в 5н HCl – +26,5°
 Хорошо растворим в воде – 14,87 г/100 г H₂O при 25°C. Для D, L-аргинина, D-аргинина и L-аргинина температура плавления соотв. 220-222, 235-240 и 244°C (все изомеры плавятся с разложением). pKa: COOH – 2,18, NH₂ – 9,09, гуанидиногруппа – 13,2.
 pI – 10,76.



Аргинин

Микрофотографии в поляризованном свете
 (По Brian Johnston (Canada))

Особенности. Аргинин может быть рассмотрен как валериановая аминокислота, содержащая в ω-положении гуанидин – вещество, дефицит аминной формы которого связывают с ранним старением организма, особенно у больных сахарным диабетом. Процессы старения, в частности, обусловлены посттрансляционной модификацией белка, например, в результате процессов гликирования²². У больных сахарным диабетом гликирование белков значительно превышает интенсивность этого процесса у здоровых людей и состояние преобладания апоптоза над пролиферацией клеток наступает значительно раньше, что и обуславливает раннее старение больных сахарным диабетом. Более того, тяжесть течения сахарного диабета напрямую зависит от величины гликирования гемоглобина. Клинически доказано, длительный прием аминокислоты уменьшает степень гликирования белков, что сопровождается, как внешним омоложением организма, так и увеличением умственной и физической выносливости и работоспособности. Аминокислота в настоящее время проходит клиническую апробацию как геронтологическое средство.

1866 г. Шульце и Штайгер выделили аргинин из проростков люпина.

1895 г. Хедин сообщил о получении азотно-серебряной соли аргинина из гидролизатов рога. Данное обстоятельство послужило поводом для наименования этой аминокислоты: аргинин – от argentum (серебро).

По-видимому, аргинин абсолютно необходим для реализации репродуктивной функции мужчин – содержание в семенной жидкости составляет 80% аминокислотного состава. Уменьшение содержания аргинина в организме у мужчин сопровождается снижением способности к воспроизводству.

Биосинтез. Аргинин может быть синтезирован из цитруллина в цикле Кребса-Хензеляйта (орнитинный цикл) – Схема 28. На первом этапе происходит синтез карбоамилофосфата из аммиака и углекислоты при участии магний-зависимой карбоамилофосфатсинтетазы. Образовавшийся карбоамилофосфат взаимодействует с орнитинном при участии орнитинкарбоамилофосфаттрансферазы с образованием цитруллина. Последний взаимодействует с аргинином в присутствии аргининсукцинатсинтетазы – в результате реакции конденсации этих двух веществ образуется аргининсукцинат, который аргининсукцинатлиазой расщепляется на аргинин и янтарную кислоту. Таким образом, в синтезе аргинина используется одна молекула аммиака и аминная группа аспартата.

Катаболизм аргинина. Известно несколько путей катаболизма аргинина. Все они завершаются образованием других биологически активных веществ. В результате одного из путей катаболизма аргинина образуется NO²³ (оксид азота) – вещество, в частности, регулирующее тонус сосудов, которое оказалось многие годы разыскиваемым эндотелий зависимым сосуды релаксирующим фактором (ЭЗСРФ), образование которого, как до того предполагалось, должно происходить из нитроглицерина, который воспроизводит все эффекты NO, но метаболического пути, в котором образовывался бы нитроглицерин, единственный в те времена кандидат на роль ЭЗСРФ, так и не было найдено (Схема 29).

Другим путем катаболизма аргинина является синтез креатина и креатинина (Схема 30). При этом аргинин при участии глицинамидотрансферазы передает часть гуанидиновой группы на глицин, в результате чего он превращается в гуанидиноацетат, а аргинин – в орнитин. Гуанидиноацетат взаимодействует с S-аденозилметионином в присутст-

²² Гликирование белков – парабиохимический (неферментативный) процесс связывания гексоз с N-концом белков. Кроме гликирования, у больных сахарным диабетом наблюдается фруктозилирование. Скорость спонтанного связывания белков с фруктозой в 100 раз выше, чем с глюкозой, поэтому у больных сахарным диабетом с высоким уровнем глюкозы в крови и выраженной по этой причине изомеризации глюкозы во фруктозу, гликирование белков значительно.

²³ За расшифровку роли аргинина в синтезе оксида азота и идентификацию последнего как эндотелий зависимого сосуды релаксирующего фактора, в 1998 г. Роберт Фёрчготт, Луис Ингарро, и Ферид Мюрад были удостоены Нобелевской премии по медицине.

УСЛОВНО ЗАМЕНИМЫЕ АМИНОКИСЛОТЫ

вии гуанидиноацетатметилтрансферазы с образованием метилгуанидиноацетата и S-аденозилгомоцистеина.

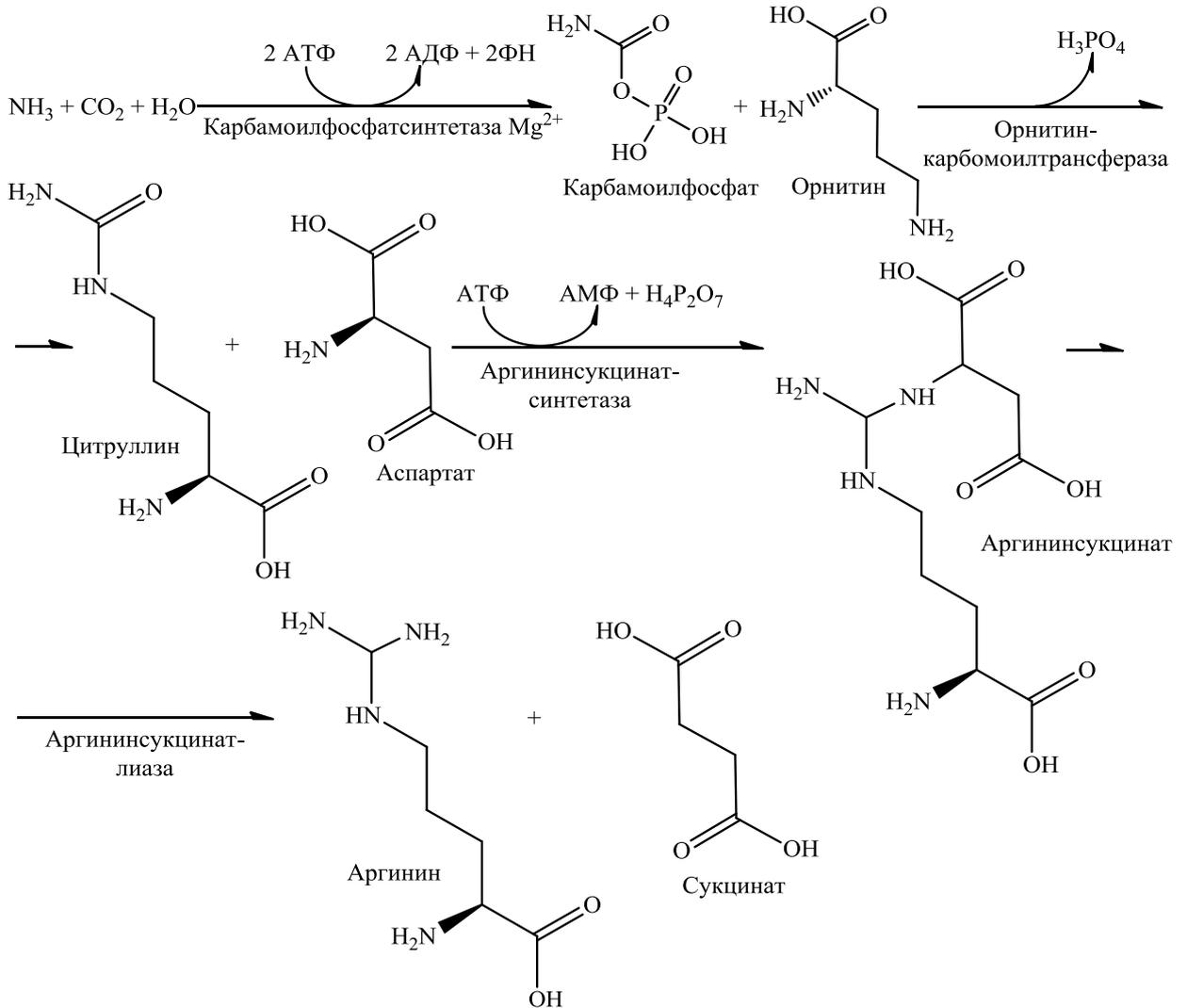


Схема 28. Биосинтез аргинина

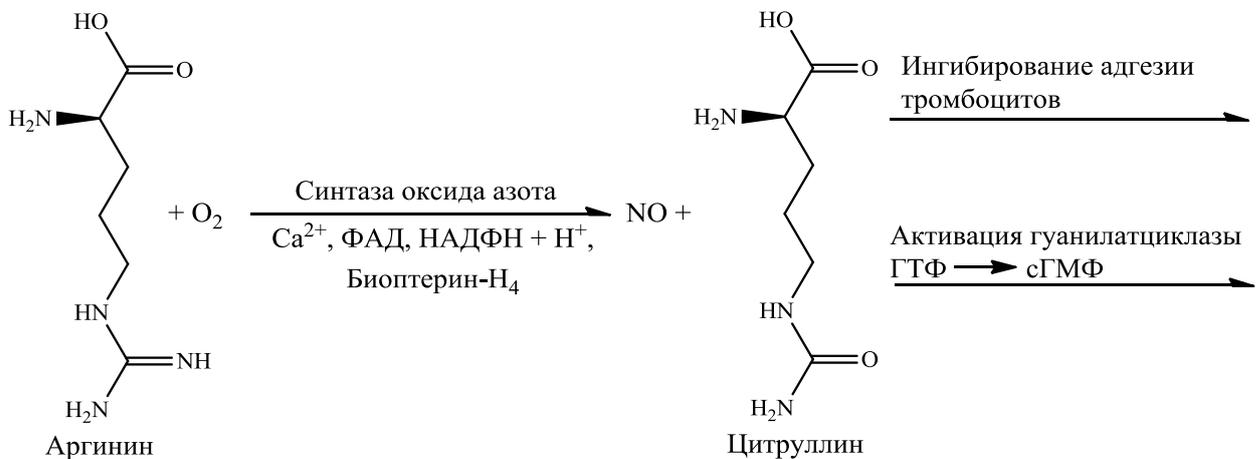


Схема 29. Синтез оксида азота

АРГИНИН

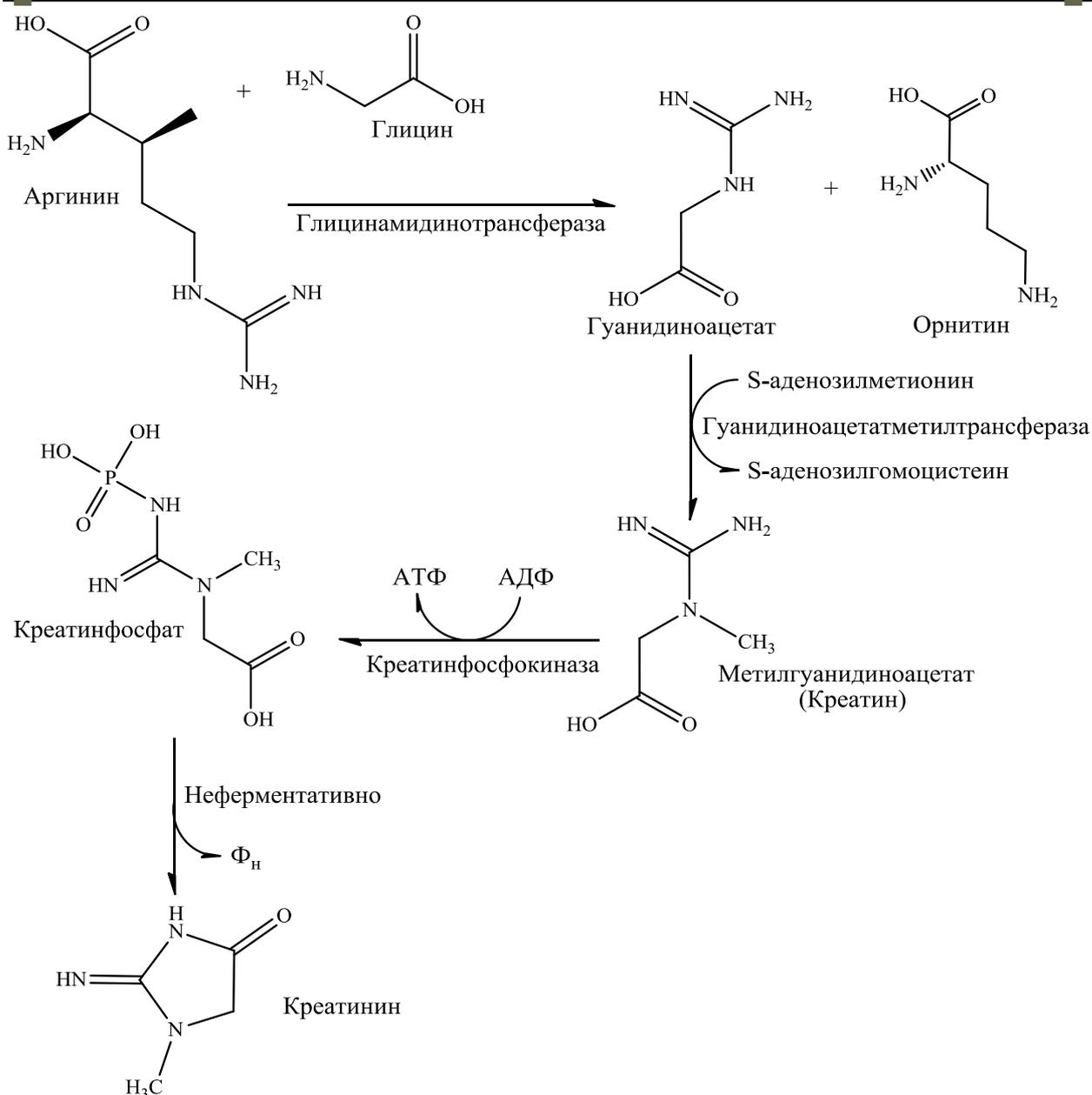


Схема 30. Катаболизм аргинина

Метилгуанидиноацетат фосфорилируется при участии креатинфосфокиназы с образованием креатинфосфатата. Последний спонтанно – без участия ферментов – дефосфорилируется с замыканием в гетероцикл. Образующееся гетероциклическое соединение, известное как креатинин, является одним из конечных продуктов обмена азота. Креатинин удаляется из организма единственным путем – фильтрацией в почках, поэтому концентрация креатинина в крови и моче является абсолютным маркером состояния почечного фильтра. Еще один путь – деамидирование аргинина при участии аргининдезаминазы с образованием цитруллина (Схема 30), последний включается в цикл Кребса-Хензеляйта (рис. 6).

Роль в обмене веществ. NO, образующийся из аргинина, является возбуждающим медиатором нервной системы, фактором релаксации сосудов, дефицит которого приводит к формированию артериальной гипертензии, пролиферации гладких мышц сосудов и миокарда. Оксид азота синтезируются и используется нейтрофилами для разрушения клеточной стенки бактерий. Избыток оксида азота запускает индуцированный (патологический) апоптоз, в том числе в нервной системе. Кроме того, по крайней мере в легких, присутст-

вуют нитридэргические нейроны, возможно, обеспечивающие релаксацию мышц здоровых бронхов. Оксид азота – медиатор, реализующий многие биологические эффекты аргинина. Аргинин участвует в цикле переаминирования и выведения из организма конечного азота, то есть продукта распада отработанных белков. От мощности работы цикла (орнитин – цитруллин – аргинин) зависит способность организма создавать мочевины и очищаться от белковых шлаков. Наряду с глицином, аргинин является одним из главных ингредиентов, из которых в печени вырабатывается креатин. Физиологическая потребность тканей и органов большинства млекопитающих в аргинине обеспечивается его эндогенным синтезом и/или поступлением с пищей. Но у молодых особей и взрослых в условиях стресса или болезни эта аминокислота становится эссенциальной.

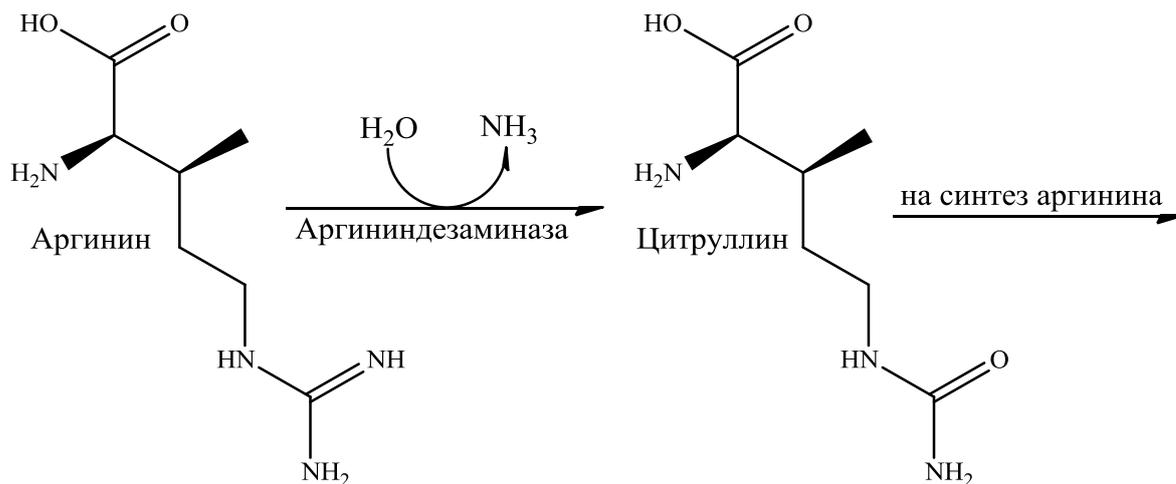


Рис. Деамидирование аргинина.

Биологические эффекты. Аргинин вызывает секрецию гормона роста. Внутривенное вливание аргинина в дозе 15-30 г используют как стандартный эндокринологический тест, провоцирующий гипофиз на выделение гормона роста. Клинические исследования, изучавшие различные дозы аргинина выявили широкий диапазон действия на высвобождение гормона роста: от полного отсутствия эффекта, до интенсивного выделения соматотропина. Наиболее эффективная суточная доза – 12 г. Такое значительное различие реакций может быть обусловлено как возрастом, исследуемых, так и состоянием обмена исследуемых, так и состоянием обмена липидов: наблюдалось снижение реакции гормона роста на аргинин у 30-34-летних людей по сравнению с 18-21-летними, кроме того, в этих возрастных группах наивысшее высвобождение соматотропина наблюдалось у людей с низким содержанием липидов в теле и высокой аэробной способностью.

Аргинин, по-видимому, стимулирует высвобождение соматотропина, блокируя секрецию соматостатина. Вторым возможным механизмом стимуляции высвобождения соматотропина может быть индуцированное аргинином высвобождение мелатонина из эпифиза.

Вызванное аргинином увеличение высвобождения соматотропина активирует обмен липидов с уменьшением жировой массы тела и увеличением мышечной. Аргинин служит источником получения оксида азота, играющего ключевую роль в инициации и поддержании эрекции, и поэтому восстанавливает сексуальную функцию у мужчин-импотентов.

Аргинин:

- ✓ является одним из самых эффективных стимуляторов продукции соматотропного гормона гипофиза (гормона роста); недостаток аргинина в питании приводит к замедлению роста детей;
- ✓ донором и естественным переносчиком азота, снабжает азотом систему ферментов, синтезирующих оксид азота (эндотелий зависимый сосуды релаксирующий фактор);

- ✓ по данным S.A. Gouvea et al. пероральном назначении L-аргинина у больных с реноваскулярной гипертензией наблюдается гипотензивный эффект, обусловленный как выделением NO, так и угнетением выработки ангиотензина-II [1];
- ✓ как источник оксида азота, способствует улучшению общего состояния больных ишемической болезнью сердца, сокращает частоту приступов стенокардии, позволяет уменьшить дозы нитропрепаратов, повышает толерантность к физической нагрузке, и эффективность гипотензивных препаратов [2];
- ✓ участвует в цикле переаминирования и выведения из организма конечного азота в виде мочевины в цикле Кребса-Хензеляйта;
- ✓ способствует улучшению настроения, делает человека более активным, инициативным и выносливым;
- ✓ увеличивает скорость восстановления поврежденных тканей;
- ✓ увеличивает мышечную и уменьшает жировую массу тела;
- ✓ активизирует иммунитет и используется при иммунодефицитных состояниях, в том числе при СПИДе;
- ✓ проявляет противоопухолевую активность (активирует макрофаги; увеличивает число и функциональную активность Т-лимфоцитов хелперов, а также натуральных киллеров и лимфокин-активированных киллеров);
- ✓ как было доказано Ma Q. et al., снижает частоту развития рака толстой кишки и молочной железы, индуцируемого прокарциногенами у лабораторных животных. Возможным механизмом действия, объясняющим данный эффект, следует считать неспецифическую стимуляцию иммунной системы организма под действием L-аргинина [3];
- ✓ позволяет предотвратить возрастное угнетение активности фагоцитоза макрофагов брюшины [4];
- ✓ при парентеральном назначении, по данным Song J.X. et al., больным с иммунодепрессией после операции по поводу рака толстой кишки существенно увеличивал уровень CD4-лимфоцитов, NK-клеток, ИЛ-2R и соотношение CD4+/CD8+ [5];
- ✓ при длительном назначении по данным Cylwik D. et al. угнетает коллаген-индуцированную агрегацию тромбоцитов [6], что препятствует образованию тромбов и их адгезии к эндотелию артерий, уменьшая риск возникновения тромбоза и формирования атеросклеротических бляшек;
- ✓ эффективен для интенсификации сперматогенеза, что используется при некоторых видах бесплодия у мужчин;
- ✓ алиментарный аргинин снижает в организме уровень С-реактивного протеина – одного из основных гормонов воспаления.
- ✓ входящий в состав Volupta, снижает уровень холестерина липопротеидов низкой плотности, не уменьшая уровень холестерина липопротеидов высокой плотности;
- ✓ нормализует работу желез внутренней секреции: щитовидной, паращитовидной, поджелудочной, а также печени;
- ✓ способствует улучшению транспортировки, накопления и выведения избыточного азота, поэтому используется для увеличения очистительного потенциала почек по выведению конечных продуктов азотистого обмена;

Сообщается, что израильские кардиологи добиваются улучшения функций сердца у пациентов с застойной сердечной недостаточностью с помощью капельной внутривенной инъекции 20 г аргинина в течении одного часа.

Побочные эффекты аргинина. Дозы, необходимые для заметной стимуляции гормона роста, могут вызывать расстройство желудка и тошноту на пустой желудок. Эти эффекты можно минимизировать или устранить полностью путем титрования дозы от одного грамма и до эффективной. Нельзя давать детям в период усиленного роста, поскольку

это может вызвать гигантизм, и при шизофрении. Аргининовые добавки и пища, богатая аргинином, противопоказана при герпетической инфекции.

Симптомы дефицита. Дефицит аргинина сопровождается стойким, плохо коррегируемым медикаментами, повышением артериального давления, увеличением плазменной концентрации глюкозы, эректильной дисфункцией, вплоть до полной импотенции, депрессией и быстрой утомляемостью, склонностью к частым простудным заболеваниям, вследствие аргинин-дефицитарного снижения иммунитета. Возможно, дефицит аргинина является одним из факторов стимуляции опухолевого роста. Дефицит аргинина увеличивает риск развития диабета 2-го типа и способствует подъему диастолического давления. При алиментарном недостатке аргинина у детей замедляется половое созревание.

Возможно, что недостаточность аргинина способна пока еще непонятным образом способствовать возникновению синдрома Рейе²⁴.

Симптомы избытка. Гипераргининемия – нарушение синтеза мочевины характеризующееся повышенным содержанием аргинина в крови и спинномозговой жидкости, низким содержанием в эритроцитах аргиназы и повышением содержания ряда аминокислот в моче, аналогичным, наблюдаемому при лизин-цистинурии. Возможно, это отражает конкуренцию между аргинином, с одной стороны, и лизином и цистином, с другой, в процессе реабсорбции в почечных канальцах. Тип наследования – аутосомнорецессивный, в крови обнаруживается повышенное содержание аргинина, аспартата и гипераммониемия, в моче – повышенное содержание аспартата, лизина и орнитина. Если больного перевести на малобелковую диету, наблюдается понижение уровня аммиака в плазме крови и содержания ряда аминокислот в моче. Кроме того, встречается наследуемый по аутосомнорецессивному типу дефект аргининсукцинатлиазы, что приводит к аргининосукцинурии, сопровождаемой гипераммониемией, атаксией, судорогами, выпадением волос. В крови обнаруживается повышенное содержание аргининосукцината и аммиака, в моче – аргининосукцината, глутамина, аланина и лизина.

Встречаются и другие врожденные расстройства орнитинового цикла. Известны гипераммониемия I и II типов и цитруллинемия. Гипераммониемия I типа, обусловленная дефицитом карбамоилтрансферазы, наследуется по аутосомнорецессивному типу. В крови наблюдается увеличение гиперглутаматемия, аланинемия и повышенное содержание аммиака, в моче – увеличено содержание оротата. Заболевание летально – в течение 24-48 ч после рождения развивается кома, после чего новорожденный умирает. Гипераммониемия II типа бывает вызвана дефицитом активности орнитинкарбамоилтрансферазы, наследование сцеплено с X хромосомой. При этом заболевании наблюдается гипотония и снижение толерантности к белкам. Изменения в крови и моче аналогичны наблюдаемым при гипераммониемии I типа. Цитруллинемия является следствием дефицита аргининосукцинатсинтетаз, наследуется по аутосомнорецессивному типу. У новорождённых наблюдается тяжёлая гипераммониемия, у взрослых – после белковой нагрузки. В крови обивается гиперцитруллинемия и аммиакемия, в моче – повышенное содержание цитруллина.

Медицинское применение. Аргинин применяется как биодобавка в виде препарата Вазотон, а также цинковой соли аргинина. Последнее сочетание усиливает (синергизм) позитивное влияние аргинина и цинка на процессы поддержания углеводного го-

²⁴ Синдром Рея (синдром Рейе, острая печёночная энцефалопатия, белая печёночная болезнь) – редкое, но очень опасное, часто угрожающее жизни острое состояние, возникающее у детей и подростков (чаще в возрасте 4-12 лет) на фоне лечения лихорадки вирусного происхождения (грипп, корь, ветряная оспа, аденовирусная кишечная инфекция) любыми противовоспалительными препаратами, кроме парацетамола, а также левомецетином и рядом др. антибиотиков. Характеризуется быстрой прогрессирующей энцефалопатией и развитием жировой инфильтрации печени. Синдром Рея сопровождается гипераммониемией, повышением уровня АСТ, АЛТ в сыворотке крови (более чем в 3 раза) при нормальном уровне билирубина. В основе синдрома Рея лежит сочетанный комплекс причин: генерализованное повреждение митохондрий вследствие ингибирования окислительного фосфорилирования и нарушения β -окисления жирных кислот, врожденного дефицита активности карбамоилтрансферазы – ключевого фермента орнитинового цикла, дефицит карнитина.

АРГИНИН

меостаза, адекватного иммунного ответа и репродуктивную функцию, особенно мужчин. Сочетание аргинина и орнитина может стимулировать снижение массы тела.

L-аргинин имеет следующие доказанные медицинские эффекты:

- ✓ уменьшает риск развития заболеваний сердечно-сосудистой системы, поддерживая нормальный уровень холестерина в крови;
- ✓ обеспечивает приток крови к конечностям;
- ✓ снижает диастолическое давление благодаря расширению периферических резистивных артерий за счет улучшения снабжения оксидом азота;
- ✓ увеличивает коллатеральный кровоток к окклюзированному коронарному сосуду у больных с коронарной болезнью сердца.

Тем не менее, в гигиеническом сертификате №77.72.07.916.П.054640298, выданном ЦТС Минздрава РФ, указаны следующие медицинские эффекты аргинина:

- ✓ психотропное действие: улучшается настроение, человек становится более активным, инициативным и выносливым, внося положительного качества психическую энергию в поведение человека;
- ✓ профилактика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний;
- ✓ стабилизация и снижение артериального давления – уменьшается напряженность гладкой мускулатуры артерий;
- ✓ профилактика атеросклероза;
- ✓ профилактика возникновения инфарктов и инсультов – уменьшает риск возникновения тромбов и атеросклеротических бляшек;
- ✓ улучшение работы печени и нормализации всех его функций, участвует в лечении и профилактике цирроза и жирового перерождения печени;
- ✓ увеличивает очистительный потенциал почек;
- ✓ интенсифицирует рост малорослых подростков до нормального роста (но не больше нормы);
- ✓ увеличивает скорость заживления ран, переломов костей, растяжений сухожилий;
- ✓ увеличивает массу и силу мышц (используют спортсмены, при занятиях бодибилдингом);
- ✓ способен уменьшать жировую массу тела и увеличивает мышечную (переводит жир в мышцы – используется для спортсменов в питательных смесях);
- ✓ способствует выведению избыточного азота;
- ✓ профилактика и лечение артритов, радикулитов, заболеваний соединительной ткани;
- ✓ нормализует работу поджелудочной железы и убирает первопричину сахарного диабета второго типа;
- ✓ нормализует работу щитовидной железы;
- ✓ улучшает усвоение кальция;
- ✓ активизирует иммунитет, используется при иммунодефицитных состояниях в схемах, в схемах лечения больных СПИДом;
- ✓ препятствует возникновению и замедляет рост опухолей (доброкачественных и злокачественных) – во всём организме;
- ✓ принимает участие в регуляции жирового обмена, детоксикации;
- ✓ профилактика и «удаление» фибромиом, мастопатий, эндометриоза, эрозий шейки матки, профилактика злокачественных новообразований;
- ✓ профилактика и «удаление» простатита, аденомы, профилактика рака предстательной железы;
- ✓ эффективно работает с женским и мужским бесплодием, устраняя вызывающие его причины;
- ✓ восстанавливает сексуальность, наибольшее оргазмическое удовольствие в паре, ликвидирует фригидность у женщин и импотенцию у мужчин, что сохраняет семьи

от разводов, т.к. больше 50% разводов происходит по причине неудовлетворенности в интимных отношениях; – у детей сохранит отца!

Показания к назначению аргинина:

- ✓ вирусный гепатит неуточненный;
- ✓ иммунодефицит неуточненный;
- ✓ физические и умственные перегрузки;
- ✓ недостаточность генитальной функции;
- ✓ мужское бесплодие;
- ✓ болезни, связанные с повышением артериального давления;
- ✓ хроническая ишемическая болезнь сердца неуточненная;
- ✓ атеросклероз
- ✓ фиброз и цирроз печени;
- ✓ желчно-каменная болезнь;
- ✓ холецистит;
- ✓ Отсутствие ожидаемого физиологического развития.

Противопоказания. Нельзя давать детям в период роста в связи с риском развития гигантизма. Абсолютно противопоказан при шизофрении, поскольку может индуцировать и утяжелять галлюцинозы. Аргининовые добавки и пища, богатая аргинином (орехи, семечки подсолнуха и кунжута, попкорн, каруб, желатиновые десерты, шоколад, овсяная крупа, коричневый рис, изюм) противопоказаны при герпетической инфекции в период обострения.

Количественное определение. Хроматографическое.

Содержание в свободном виде в плазме крови, мг/100 мл (мкмоль/л): 1,6 (91,8).

Содержание в суточном количестве мочи, мг (мкмоль): следы – 50,0 (следы – 287,0).

Суточная потребность в аргинине для взрослого человека составляет 6,1 г.

Клинико-лабораторное значение:

- ✓ снижение концентраций аргинина: 2-3 дня после оперативного вмешательства на брюшной полости, хроническая почечная недостаточность, ревматоидный артрит;
- ✓ повышение концентраций аргинина: гипераргининемия, в некоторых случаях гиперинсулинемии II типа.

Список литературы к главе «Аргинин»

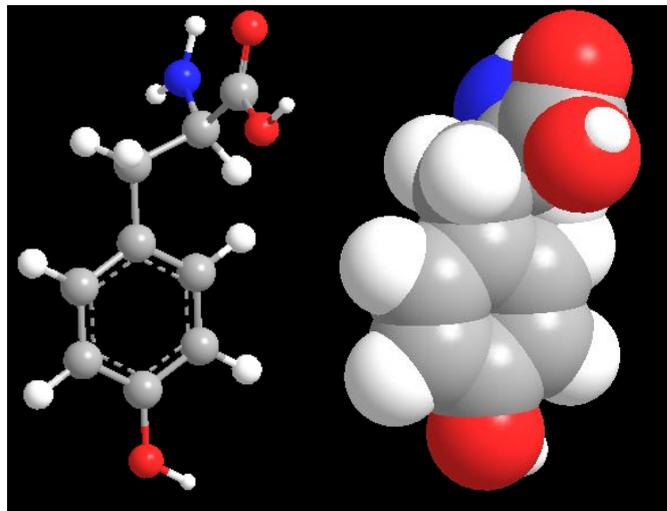
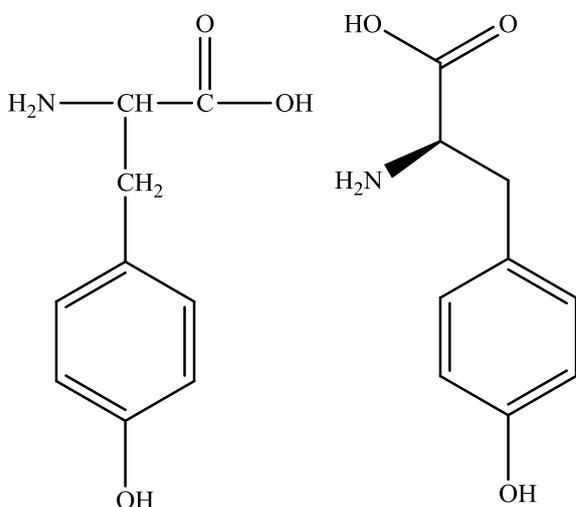
1. Gouvea S.A. et al. Activity of angiotensin-converting enzyme after treatment with L-arginine in renovascular hypertension / S.A. Gouvea [et al.] // Clin. Exp. Hypertens. – 2004. – Vol. 26. – P. 569-579.
2. Kielar M. et al. New possibilities in treatment of atherosclerosis – increase of nitric oxide synthesis by L-arginine supplementation] / M. Kielar [et al.] // Pol. Merkuriusz. Lek. – 2004. – Vol. 17. – P. 656-660.
3. Ma Q. Effect of supplemental L-arginine in a chemical-induced model of colorectal cancer / Q. Ma [et al.] // World J. Surg. – 1996. – Vol. 20. – P. 1087-1091.
4. Izgut-Uysal V.N. Effect of L-arginine on age-related changes in macrophage phagocytic activity / V.N. Izgut-Uysal [et al.] // Immunol. Invest. – 2004. – Vol. 33. – P. 287-293.
5. Song J.X. Effect of parenteral nutrition with L-arginine supplementation on postoperative immune function in patients with colorectal cancer / J.X. Song [et al.] // Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao. – 2002. – Vol. 22. – P. 545-547.
6. Antithrombotic effect of L-arginine in hypertensive rats / D. Cylwik [et al.] // J. Physiol. Pharmacol. – 2004. – Vol. 55. – P. 563-574.

ТИРОЗИН

ТИРОЗИН

Синонимы: 2-амино-3-(4-гидроксифенил)пропановая кислота, β-(p-гидроксифенил)аланин.

Незаменимая кодируемая аминокислота. C₉H₁₁NO₃. Кодоны – UAU, UAC.



Физико-химическая характеристика.

Точная масса – 181,07.

Молекулярный вес – 181,19.

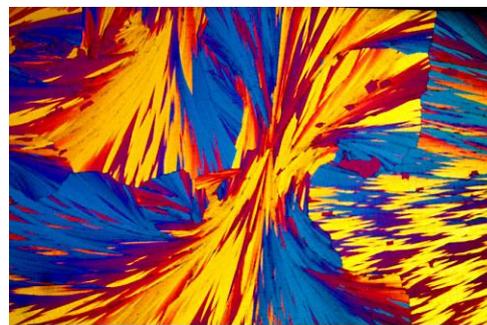
C – 59,66; H – 6,12; N – 7,73; O – 26,49.

Молярное вращение раствора в 5н HCl – -21,5. Растворимость в воде – 0,05 г/100 г H₂O при 25°C.

pI – 5,66. При 25 °C pK_a 2,2 (COOH), 9,11 (NH₂), 10,07 (фенольный OH); pI 5,63.

Фазовоконтрастная микрофотография кристаллов α-тирозина

<http://micro.magnet.fsu.edu/aminoacids/pages/tyrosine.html>



Особенности. Тирозин является мерой сложности организма, чем сложнее организм, тем ниже содержание тирозина в белках. У пекарских дрожжей на каждую тысячу закодированных в геноме аминокислот приходится 34 тирозина; у более просто устроенных животных, таких как червь *Coenorhabditis elegans* или асцидия *Ciona intestinalis* – 31-32, у млекопитающих, включая человека, – 26-27. Также обнаружилась сильная отрицательная корреляция между содержанием тирозина в белках и количеством закодированных в геноме тирозин-киназ. Содержание тирозина в белках также связано отрицательной зависимостью с числом фосфотирозин-связывающих белков (белки, распознающие фосфорилированные остатки тирозина в регуляторных белках) [1].

Биосинтез. Биосинтез тирозина осуществляется путем гидроксирования фенилаланина (См. рис. 5, С. 112).

Катаболизм тирозина и фенилаланина. Существует несколько путей катаболизма фенилаланина и тирозина. Поскольку фенилаланин гидроксится в тирозин, то даль-

нейший катаболизм заключается либо в дезаминировании тирозина (рис.), либо в декарбоксилировании (пирокатехиновый путь катаболизма, См. Схема 31). Дезаминируясь, тирозин превращается до *n*-оксифенилпировиноградной кислоты. Гидроксилирование тирозина в ортоположение приводит к образованию так называемого пирокатехинового кольца – основы всех катехоловых аминов. Образовавшийся 3,4-дигидроксифенилаланин декарбоксилируется с образованием медиатора ЦНС – дофамина. Гидроксилируясь дофамин превращается в норадреналин. Последний подвергается метилированию с образованием адреналина (Схема 31).

1846 г. Либих впервые получил тирозин щелочным гидролизом казеина. Позднее тирозин выделили де-Ларю – из кошенильной тли и Бопп – из белков: альбумина, казеина, фибрина. Наименование тирозин эта аминокислота, видимо, получила от греч. τυρος tyros – сыр, этот продукт питания отличается высоким содержанием тирозина. 1883 г. Эрленмейер и Липп установили строение тирозина путем его синтеза.

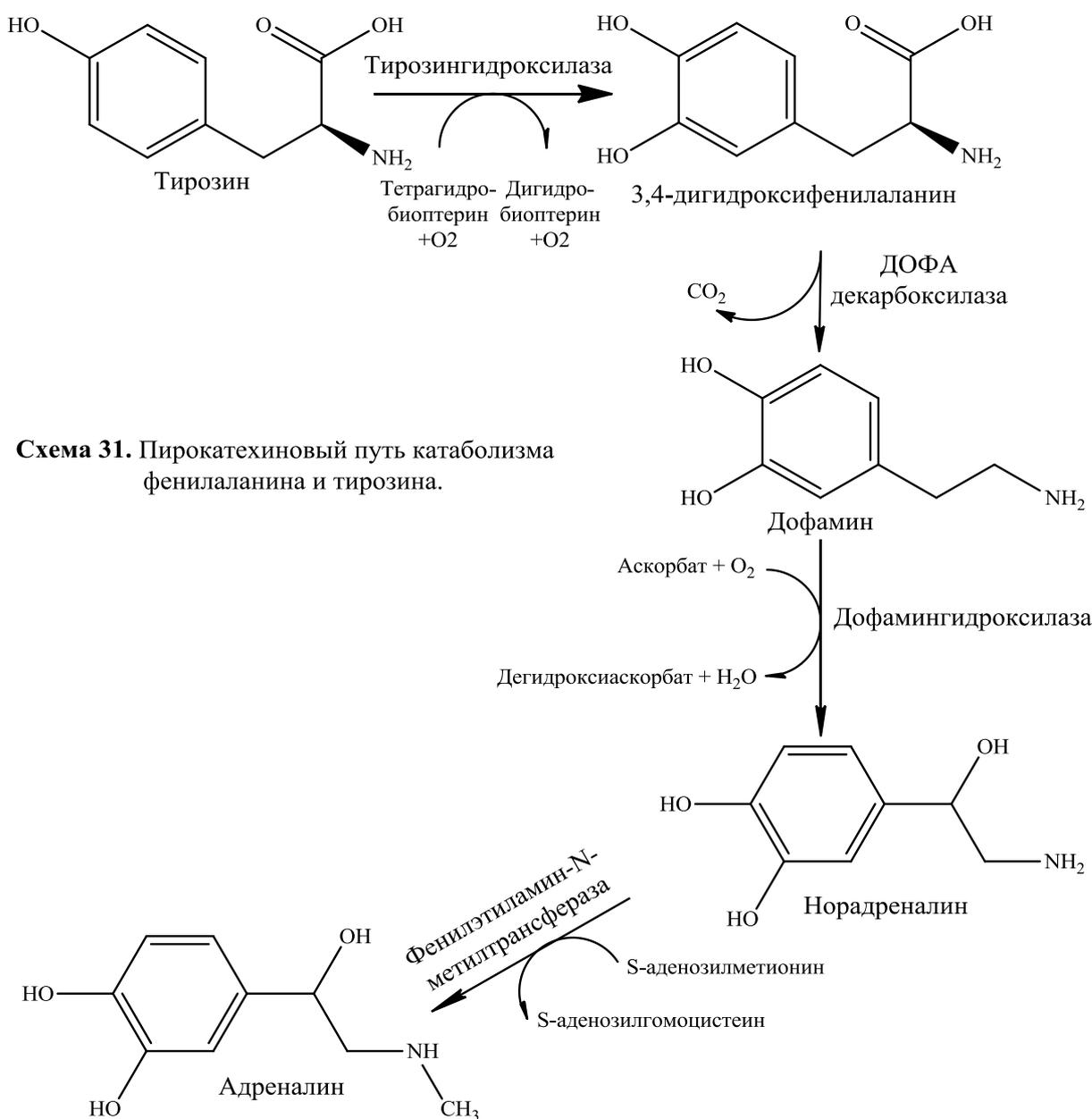


Схема 31. Пирокатехиновый путь катаболизма фенилаланина и тирозина.

ТИРОЗИН

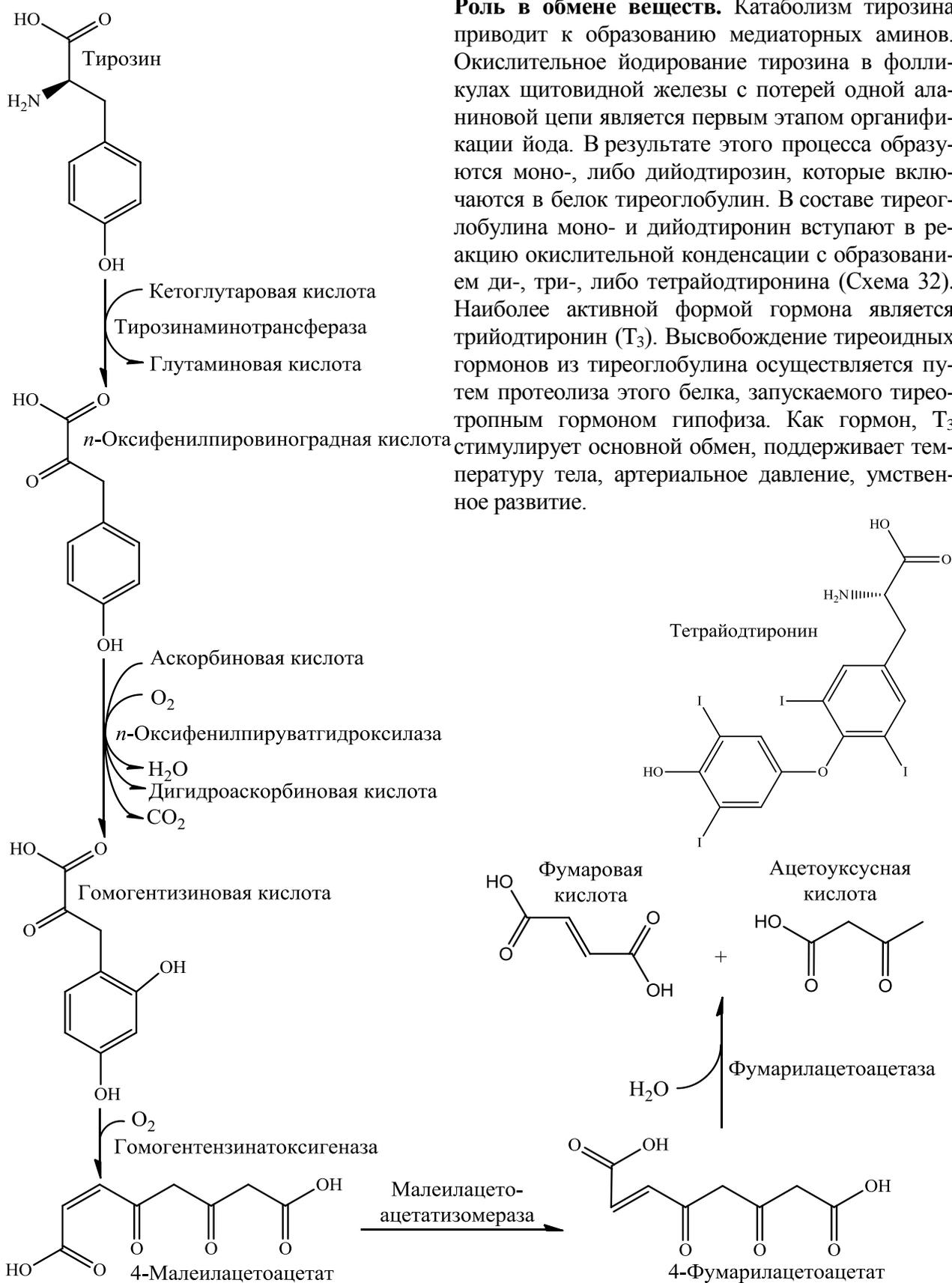


Схема 32. Дезаминазный путь катаболизма тирозина

Еще один путь катаболизма тирозина приводит к образованию меланина (Схема 33). В этом пути катализируются только две первых реакции, все остальные осуществляются спонтанно с участием активных радикалов. Конечный продукт – меланин, являющийся пигментом кожи и ловушкой фотонов представляет собой полимер точно неустановленного строения.

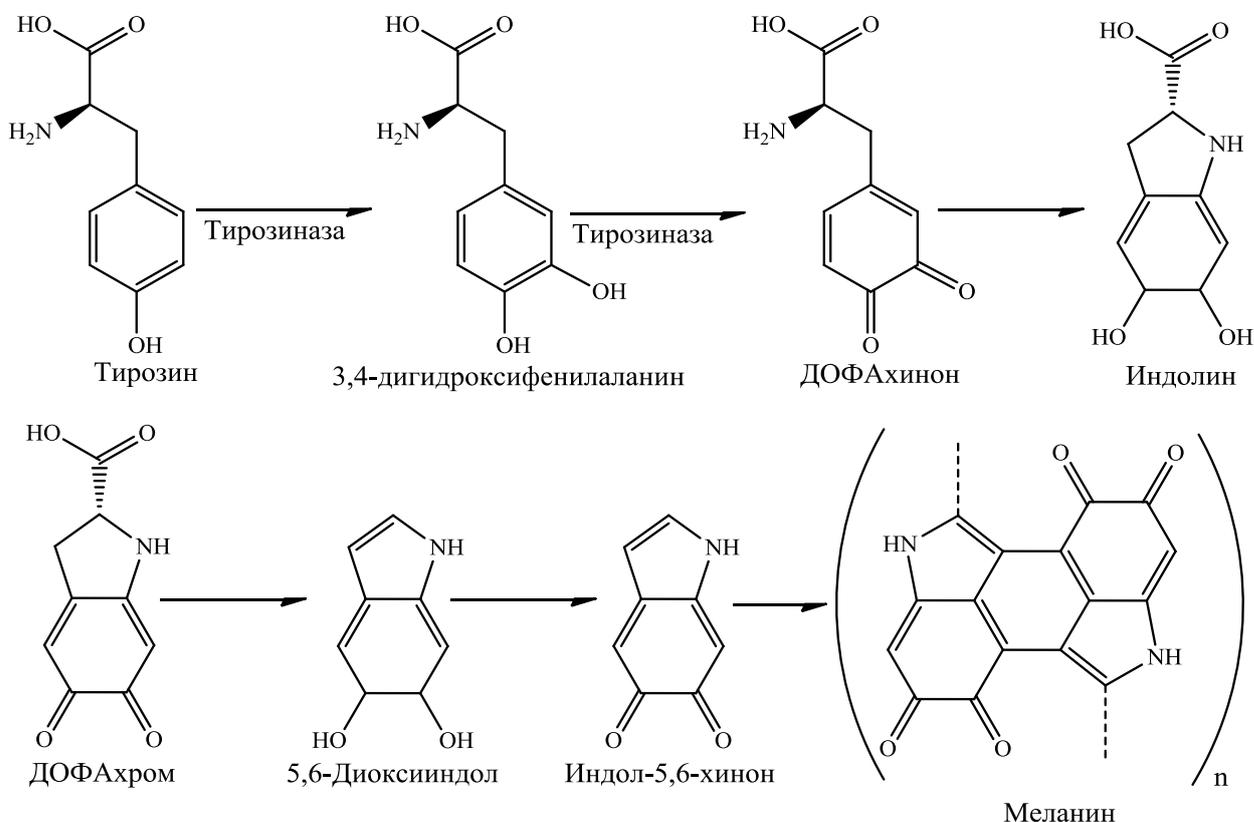


Схема 33. Катаболизм тирозина до меланина

Катаболизм тирозина – не единственный путь образования меланина, который может синтезироваться в результате окисления фенолов, главным образом, пирокатехинов, 3,4-диоксифенилаланина и 5,6-диоксииндола. По этой причине выделяют несколько форм меланина, вероятно несколько различающихся мономерной основой.

Биологические эффекты. Свободный тирозин:

- ✓ подавляет аппетит;
- ✓ способствует уменьшению отложения жиров;
- ✓ способствует выработке мелатонина;
- ✓ улучшает функции
 - надпочечников
 - щитовидной железы
 - гипофиза.

В эксперименте тирозин (в дозе 100 и 200 мг на кг массы тела за 15 мин. до тестирования) значительно улучшал процессы запоминания. Установлено, что тирозин минимизирует или обращает вызванное стрессом снижение работоспособности за счет увеличения истощенных запасов норадреналина в головном мозге. Фосфорилирование тирозина, находящегося в составе молекул некоторых белков, тирозин-киназой является ключевым фактором развития некоторых лейкозов. Эта патология связана с образованием так называемой филадельфийской хромосомы, возникающей в результате транслокации между 9 и

22 хромосомой, при которой происходит объединение гена тирозин-киназы ABL1 с геном BCR. Вновь образованный ген транскрибирует химерный Bcr-Abl белок, обладающий более сильной тирозин-киназной активностью, чем у нормальной тирозин-киназы ABL1. Тирозин-киназная активность Bcr-Abl белка находится на постоянно высоком уровне и не поддается какой-либо регуляции, что приводит к активации клеточного цикла и неконтролируемой пролиферации клеток, подавлению некоторых механизмов репарации ДНК, что увеличивает риск соматического мутагенеза. По этой причине Bcr-Abl химерный белок является одним из ключевых звеньев патогенеза хронического миелоидного лейкоза, острого лимфобластного лейкоза и острого миелоидного лейкоза. Применение блокатора тирозинкиназы Иматиниба позволяет успешно справиться с этими, ранее считавшимися неизлечимыми формами лейкоза.

Симптомы дефицита. Понижение артериального давления и температуры тела (холодные руки, ноги), ощущение тяжести в икроножных мышцах, депрессивное состояние, вялость, замедленность движений, реакции, утомляемость, ухудшение сна, сухость кожи, увеличение массы тела.

Симптомы избытка. Избыток тирозина известен как тирозинемия. Встречается три типа тирозинемии, каждый из которых имеет характерные симптомы и вызваны дефицитом различных ферментов.

Тирозинемия I типа известна как гепаторенальная тирозинемия, является наиболее тяжелой формой. Это заболевание вызвано дефицитом фумарилацетоацетат гидролазы (КФ 3.7.1.2). Тирозинемия I типа наследуется аутосомно-рецессивно. Заболеваемость составляет 1 : 100000. Этот тип тирозинемии наиболее всего распространен в Квебеке (Канада), где заболеваемость составляет 1 : 16000. Ранее заболевание было летальным, в настоящее время существуют средство медикаментозной терапии (Нитизинон).

Тирозинемия II типа известна как «глазокожная тирозинемия», или «синдром Ричнера-Хангарта», наследуется аутосомно-рецессивно. Первые симптомы появляются в возрасте от 2 до 4 лет, когда в области акупунктурных точек (ладоней и ступни) появляются болезненные мозоли. Обусловлена дефицитом тирозинаминотрансферазы (КФ 2.6.1.5). Около половины людей со II типом тирозинемии являются умственно отсталыми. Это заболевание встречается реже, менее чем 1 : 250000.

Тирозинемия III типа обусловлена дефицитом 4-гидроксифенилпируватдиоксигеназы (КФ 1.13.11.27). Наиболее редкая – известно лишь несколько случаев этого заболевания – и наименее тяжелая форма тирозинемии, при которой наблюдается незначительная умственная отсталость, судороги и периодические потери равновесия и координации (атаксия).

Содержание в свободном виде в плазме крови, мг/100 мл (мкмоль/л): 1,4-1,5 (77,3-82,8) [Збарский Б. И. и др., 1972].

Суточная потребность в тирозине для взрослого человека составляет 16 мг на 1 кг массы тела.

Клинико-лабораторное значение:

- ✓ снижение концентраций тирозина: поликистоз почек, гипотермия, фенилкетонурия, хроническая почечная недостаточность, карциноидный синдром, микседема, гипотиреозидизм, ревматоидный артрит;
- ✓ повышение концентраций тирозина: гипертирозинемия, гипертиреозидизм, сепсис.

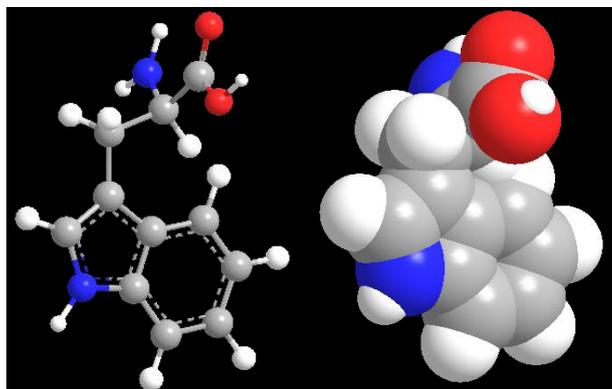
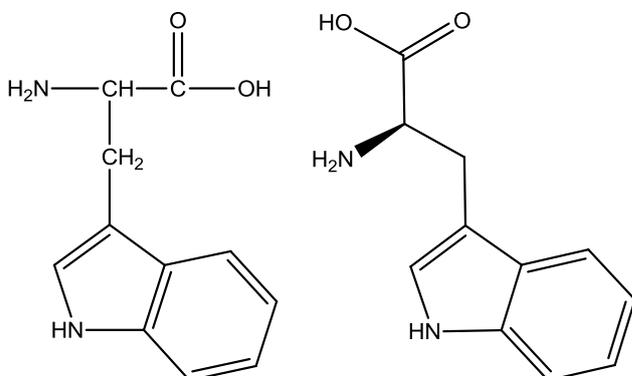
Список литературы к главе «Тирозин»

1. Chris Soon Positive Selection of Tyrosine Loss in Metazoan Evolution / Soon Chris [et al.] // Science. – 2009. – V. 325. – P. 1686-1688.

ТРИПТОФАН

Синонимы: β-индолиламинопропионовая, α-2-амино-3-(1H-индол-3-ил).

Незаменимая, кодируемая аминокислота, C₁₁H₁₂N₂O₂, кодон – UGG в геноме клетки, TGA в геноме митохондрий.



Физико-химическая характеристика.

Точная масса – 204,09.

Молекулярный вес – 240,23.

C – 64,69; H – 5,92; N – 13,72; O – 15,67.

Молярное вращение раствора в 1н HCl – 13,0.

Растворимость в воде – 1,1 г/100 г H₂O при 25°C.

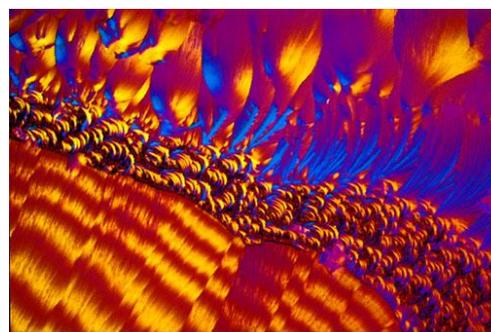
pI – 5,89. При 25 °C pK_a 2,38 (COOH), 9,11 (NH₂), 9,39.

1901 г. Гопкинс и Кол выделили триптофан из продуктов переваривания казеина соком поджелудочной железы. Поскольку основной фермент поджелудочной железы, который был тогда известен, назывался трипсин, то название триптофан было образовано от этого слова.

1907 г. Эллиндер и Фламанд установили строение триптофана.

Фазовоконтрастная микрофотография кристаллов α-триптофан

<http://micro.magnet.fsu.edu/aminoacids/pages/tryptophan.html>



Особенности. Особенностью триптофана как аминокислоты является зависимость степени его связывания белком от концентрации жирных кислот в крови, чем выше содержание жирных кислот, тем больше свободного (несвязанного триптофана), эффект обусловлен тем, что жирные кислоты вытесняют серотонин из связи с белками. При уменьшении уровня жирных кислот плазмы степень связывания триптофана с белком увеличивается. Этот механизм регулирует поступление триптофана в головной мозг и производство серотонина. Таким образом, чем больше свободных жирных кислот в крови, тем выше поступление триптофана в головной мозг и активнее нейрональный синтез серотонина [1]. Интересно, что больные с биполярной, либо униполярной депрессией (связанной, как полагают, со снижением чувствительности β-адренорецепторов к катехоламинам и нарушением чувствительности серотониновых рецепторов к серотонину), как правило, худеют в период очередного эпизода депрессии и набирают массу в межприступный период, вообще, несколько склонны к тучности. Триптофан обладает наиболее сильной флуоресценцией среди

ТРИПТОФАН

всех 20-ти протеиногенных аминокислот. Триптофан поглощает электромагнитное излучение с длиной волны 280 нм и сольватохромно излучает в диапазоне 300-350 нм. Влияние на флуоресценцию триптофана оказывает его молекулярное окружение.

Биосинтез. У людей биосинтез триптофана не обнаружен. У микроорганизмов описан путь биосинтеза триптофана из хоризмовой кислоты (Схема 34). При этом хоризмовая кислота при участии анранилатсинтазы (EC 4.1.3.27) взаимодействует с глутамином. Результатом взаимодействия является образование анраниловой, глюаминовой и пировиноградной кислот.

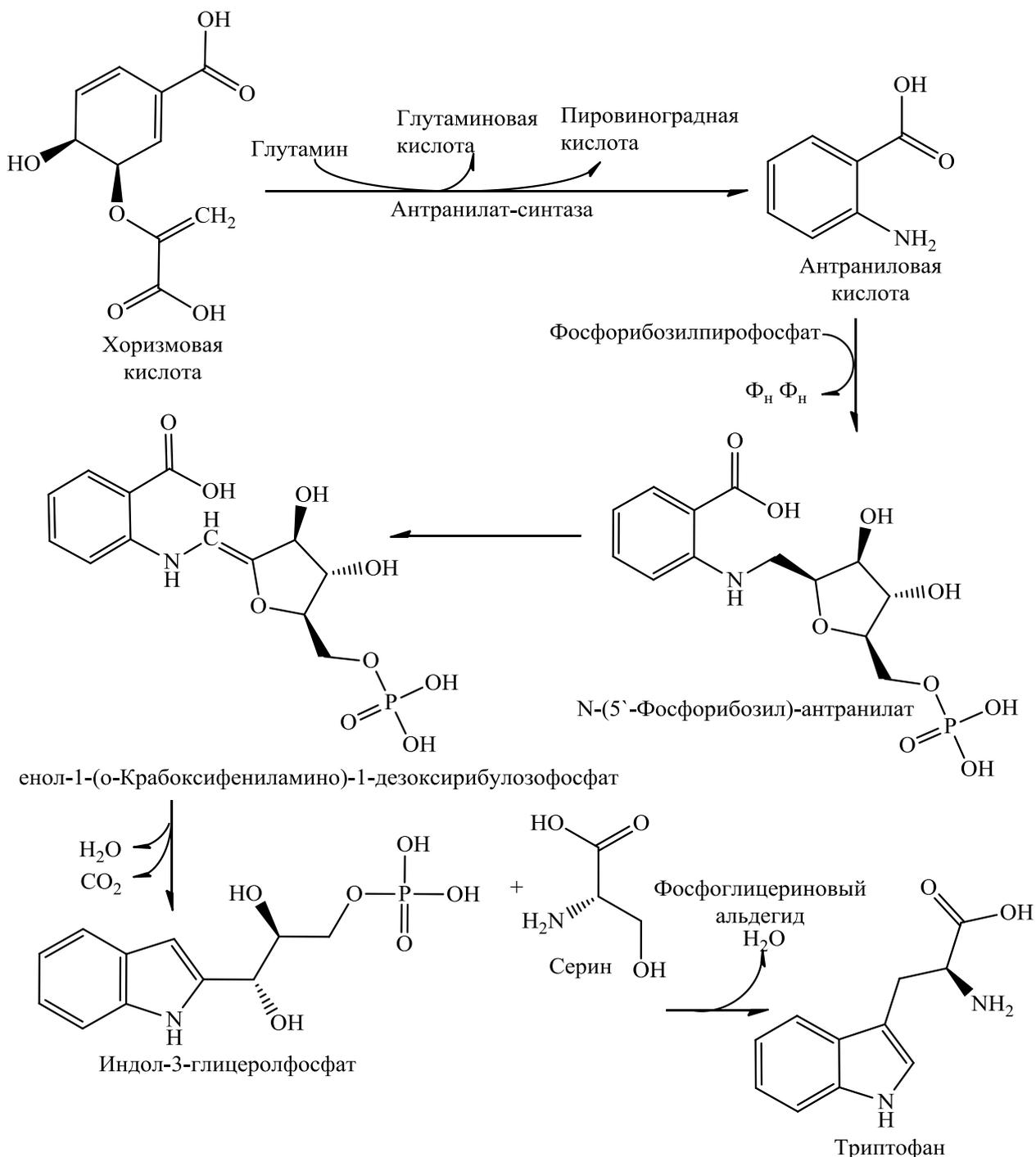


Схема 34. Биосинтез триптофана

Далее анраниловая кислота взаимодействует с фосфорибозилпирофосфатом с образованием N-(5'-фосфорибозил)-анранилата, последний осуществляет переход в енольную форму, которая дегидратируется и декарбоксилируется, превращаясь в индол-3-глицерофосфат. После чего происходит реакция замещения при участии серина в результате которой выделяется свободный фосфоглицериновый альдегид и образуется триптофан.

Катаболизм триптофана. Известно несколько путей катаболизма триптофана. В основном, кинурениновом пути (Схема 35), на первом этапе при участии индоламин-2,3-диоксигеназы (ЕС 1.13.11.11) триптофан превращается в N-формилкинуренин. Далее при участии формамидазы (ЕС 3.5.1.9) N-формилкинуренин гидратируется с образованием кинуренина. После чего происходит дезаминирование кинуренина при участии кинуренин-оксоглутарат трансминазы (ЕС 2.6.1.7) и кетоглутаровой кислоты с образованием глутамата и спонтанно циклизующегося промежуточного соединения с переходом в кинуренат.

При участии кинуренин 3-монооксигеназы (ЕС 1.14.13.9) происходит образование 3-гидроксикинуренина, который дезаминируется в присутствии кинуренин-оксоглутарат трансминазы (ЕС 2.6.1.7) с образованием ксантурината.

При взаимодействии с кинурениназой (ЕС 3.7.1.3) кинуренин распадается на аланин и анранилат. Если действию кинурениназы (ЕС 3.7.1.3) подвергается 3-гидроксикинуренин, то образуется аланин и 3-гидроксианранилат. Дальнейший метаболизм 3-гидроксианранилата через ряд промежуточных реакций приводит к образованию аминесукцината. Кроме того, кинуренин может метаболизироваться до никотиновой кислоты (Схема 36). В физиологических условиях более 95% триптофана окисляется по кинурениновому пути и не более 1% – по серотониновому. Увеличение доли серотонинового пути до 60% наблюдается при ряде злокачественных опухолей.

Второй путь катаболизма – серотониновый, заключается в окислении триптофана до 5-окситриптофана при участии триптофангидроксилазы (ЕС 1.14.16.4). Декарбоксилирование 5-окситриптофана декарбоксилазой ароматических аминокислот (ЕС 4.1.1.28) приводит к образованию серотонина. Последний может быть метилирован при участии 5-гидрокси-О-метилтрансферазы – образуется мелатонин (Схема 37).

Третий путь – образование индольных производных (индол, индикан, 3-индолилуксусная кислота и 5-метилтриптофан), которые затем конъюгируются и выводятся с мочой. Метаболиты этого пути катаболизма триптофана являются лейкозогенными [2].

Одно из нарушений обмена триптофана известно под названием синдром Хартнупа²⁵ (триптофанурия). При этом заболевании, обусловленном дефектом транспортных систем клеток, снижается всасывание триптофана клетками слизистой кишечника и уменьшается его реабсорбция в канальцах почек. У больных нарушено эндогенное образование никотиновой кислоты с развитием типичной клинической картины пеллагры, наблюдаются фотосенсибилизация кожи, умеренная мозжечковая атаксия, психоэмоциональная лабильность, энцефалопатия. Патогномичным признаком является симптом голубых пеленок, возникающий вследствие того, что избыток триптофана в кишечнике под действием микрофлоры превращается в индикан, который выводится с мочой и окисляется в индиго – краситель синего цвета.

Индиканурия, впервые описана в 1965 г. Bickel может встречаться как самостоятельный синдром нарушения обмена триптофана, чаще при кишечной непроходимости.

Кроме того встречается семейная гипертриптофанемия – редкое аутосомно-рецессивное наследственное заболевание, сопровождаемое накоплением триптофана в крови и, как следствие, увеличением выведения его с мочой.

Синдром Тада – впервые описанный К. Тада в 1963 г. – наследственное заболевание, связанное с нарушением превращения триптофана в кинуренин.

²⁵ Хартнуп – имя больного, родители которого были двоюродными братом и сестрой.

ТРИПТОФАН

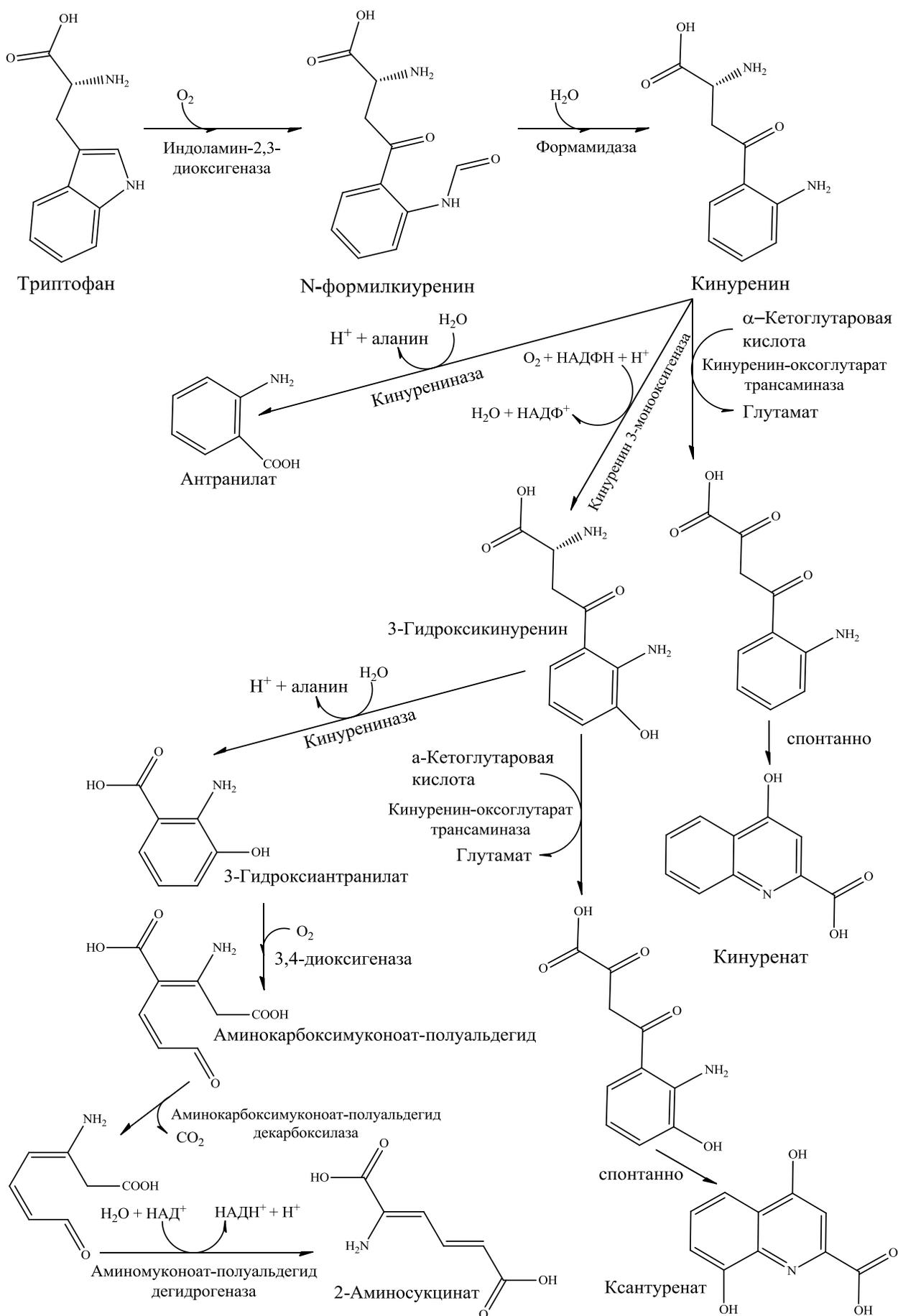


Схема 35. Катаболизм триптофана

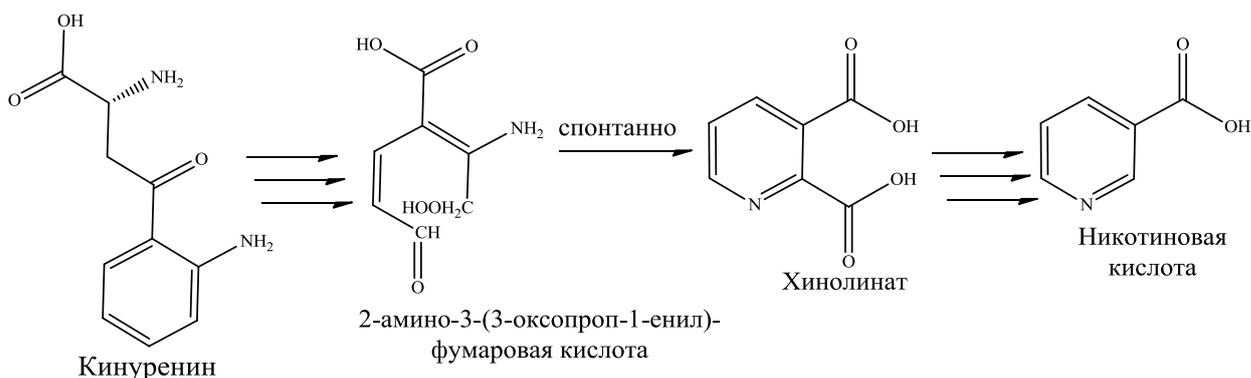


Схема 37. Катаболизм триптофана через кинурениновый путь до никотиновой кислоты

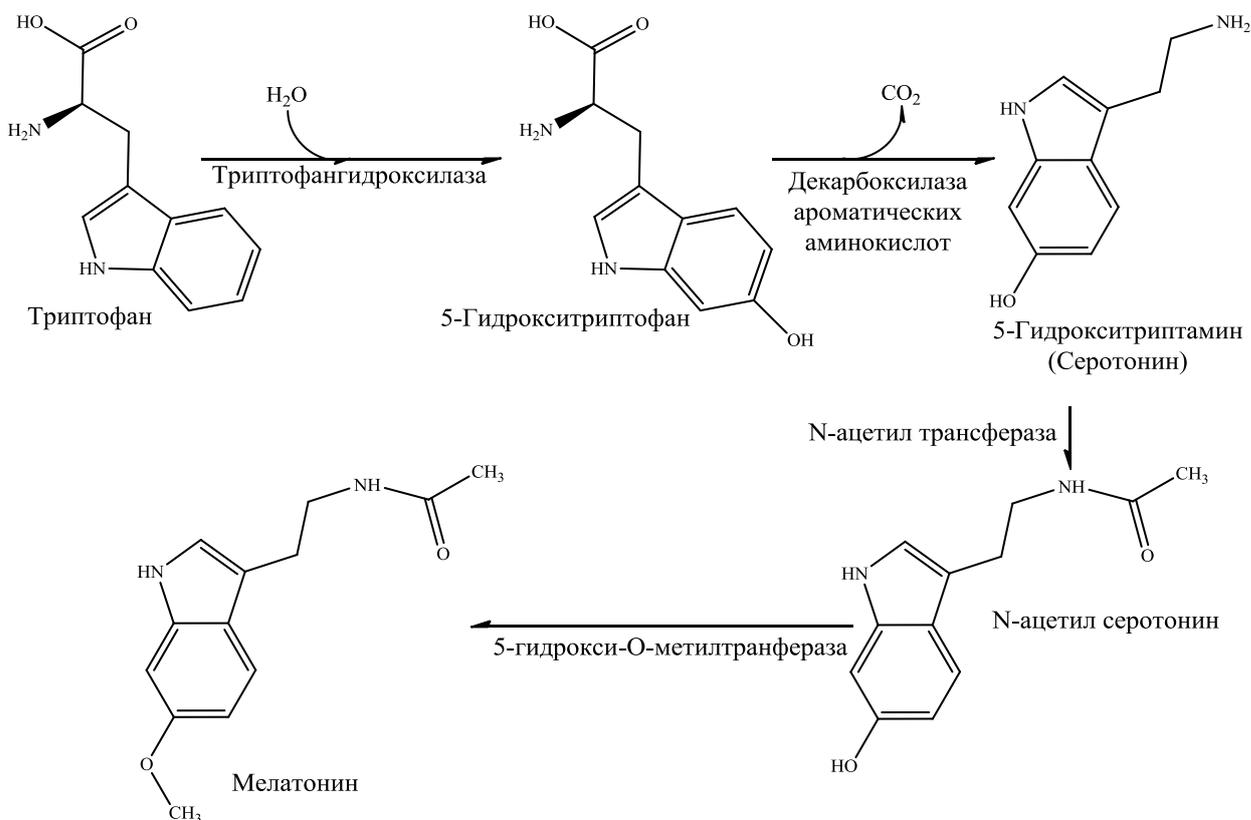


Схема 38. Катаболизм триптофана – биосинтез серотонина и мелатонина

Синдром Прайса – генетическое заболевание, причиной которого является нарушение превращения кинуренина в 3-гидрокси-L-кинуренин (за реакцию ответственна НАДФ-зависимая L-кинуренин-3-гидроксилаза (EC 1.14.13.9)). Заболевание сопровождается повышенной экскрецией кинуренина с мочой, а также склеродермией.

Роль в обмене веществ. Как следует из предшествующего изложения, триптофан является источником серотонина и мелатонина. Оба вещества участвуют в регуляции цикла сон-бодрствование. Серотонин, как тормозной медиатор ЦНС, регулирует процессы центрального нисходящего торможения, кроме того, это важный регулятор интеллектуальной деятельности, повышение уровня которого приводит к выраженному увеличению творческого потенциала. Серотонин участвует в механизме первичного формирования болевой чувствительности, непосредственно раздражая болевые рецепторы и регулируя проведение нервного возбуждения в восходящих путях болевой чувствительности. Кроме

того, серотонин является регулятором тонуса сосудов, что собственно и послужило поводом к наименованию этого вещества (от лат., *serum* – сыворотка, *tone* – тонус, сокращение, то есть – вещество сыворотки крови, увеличивающее тонус сосудов).

Мелатонин является основным синхронизатором всех биологических ритмов человека как на уровне регуляции высвобождения гормонов эндокринных желез, так и на уровне клеточных осцилляторов.

Триптофан поддерживает уровень рибонуклеотида никотиновой кислоты в результате эндогенного синтеза. Поэтому пеллагра может являться следствием сочетанного пищевого дефицита и никотинамида и его предшественника триптофана.

Триптофан участвует в поддержании массы тела, а его повышенные уровни приводят к ожирению.

Биологические эффекты. Триптофан и/или синтезируемый из него серотонин являются регуляторами процессов мышления и запоминания, чувства удовлетворенности. Серотонин является тормозным медиатором и как таковой вызывает успокоение, участвует в регуляции цикла сна и бодрствования. Относительно высокое содержание триптофана и серотонина в головном мозге, возможно, связано с формированием пикнического телосложения. В эксперименте подтверждено, что повышенное содержание триптофана в диете сопровождается уменьшением стресса, боязливости и агрессии в производственных отношениях [3-5].

Симптомы дефицита. При длительном исключении из пищевого рациона у крыс развивается васкуляризация роговицы и катаракта. Недостаток триптофана у человека вызывает уменьшение массы тела, а у новорожденных всего лишь 10-дневный дефицит триптофана – анорексию и гипопроотеинемию.

У взрослых уменьшение содержания триптофана с последующим снижением концентрации серотонина в головном мозге приводило к увеличению агрессии [6].

Избыток триптофана. Увеличение концентрации триптофана в организме может сопровождаться стимуляцией онкогенеза. Цепь сопряженных нарушений, в которой первое звено – увеличение концентрации триптофана повышает синтез 3-оксиантраниловой кислоты с одновременной частичной, либо полной блокадой превращения ее в никотиновую кислоту (рис.), что вызывает недостаток образования никотинамида и блокирует активность оксиантранилоксидазы. В целом это вызывает накопление 3-оксиантраниловой кислоты – одного из самых активных бластомогенных метаболитов триптофана.

По данным Wolf (1971), образование никотинамида блокируют эстрогены, что может вызвать существенное торможение превращений триптофана и накопление его промежуточных ароматических бластомогенных метаболитов [7].

Избыток триптофана наблюдается при дефиците пиридоксина, участвующего в его биодegradации. Известно, что гипо- / авитаминоз пиридоксина нередко сопровождается опухолевым ростом.

Медицинское применение. Триптофан является эффективным седативным средством в дозе 500 мг (7 мг/кг массы) в сочетании с углеводной нагрузкой. Доза 1 г и более при переходе ко сну уменьшает период засыпания у людей с бессонницей [8].

Количественное определение. Основной метод обнаружения в настоящее время – высокоэффективная жидкостная хроматография.

Колориметрическое определение основано на реакции Гопкинса-Коле: 1) 1 мл 0,005%-го раствора триптофана смешивают с равным объемом глиоксиловой кислоты HC(O)COOH ; 2) к смеси прибавляют 10 капель 0,04 М раствора сульфата меди (II); 3) небольшими порциями (по несколько капель) добавляют 2-3 мл концентрированной серной кислоты, охлаждая пробирку после приливания очередной порции кислоты током холодной воды (или в ванночке со льдом); 4) полученную смесь оставляют на 10 мин. при комнатной температуре, после чего ставят на 5 мин. в кипящую водяную баню. Наблюдается образование сине-фиолетового окрашивания.

Также возможна прямая фотометрия: возбуждающий светофильтр $\lambda=280$ нм, запирающий светофильтром с диапазоном пропускания $\lambda=300-350$ нм.

Содержание в свободном виде в плазме крови, мг/100 мл (мкмоль/л): 1,4-1,5 (77,3-82,8) [Збарский Б. И. и др., 1972].

Содержание в суточном количестве мочи, мг (мкмоль): следы – 30,0 (следы – 16,5).

Суточная потребность в триптофане для взрослого человека составляет 0,25 г, детей до 7 лет – около 1 г.

Список литературы к главе «Триптофан»

1. Newsholme, E.A. Amino acids, brain neurotransmitters and a functional link between muscle and brain that is important in sustained exercise / E.A. Newsholme, I.N. Acworth, E. Blomstrand. – In: Benzi, G. (Ed.), *Advances in Myochemistry*. Libby Eurotext. – London, 1987. – P. 127-138
2. Раушенбах М.О. О реальном значении эндогенных бластомогенных веществ в развитии лейкозов человека. В кн.: Роль эндогенных факторов в развитии лейкозов / под ред. М.О. Раушенбаха. – М. : Медицина, 1974. – 240 с.
3. DeNapoli, J.S. Effect of dietary protein content and tryptophan supplementation on dominance aggression, territorial aggression, and hyperactivity in dogs / J.S. DeNapoli [et al.] // *J. Amek. Veterinary Med. Ass.* – 2000. – Vol. 217. – P. 504-508.
4. Janczak, A.M. Cautionary note regarding the use of nutritional L-tryptophan to alter aversion-related behaviour in mice / A.M. Janczak, M. Bakken, B.O. Braastad // *Applied Animal Behaviour Science*. – 2001. – Vol. 72. – P. 365-373.
5. Winberg S. Suppression of aggression in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) by dietary L-tryptophan / S. Winberg, O. Overli, O. Lepage // *J. Exp. Biol.* – 2001. – 204. – P. 3867-3876.
6. Young, S.N. Some effects of dietary components (amino acids, carbohydrate, folic acid) on brain serotonin synthesis, mood and behavior / S.N. Young // *Canadian J. Physiol. and Pharmacol.* – 1991. – Vol. 69. – P. 893-903.
7. Wolf H. Hormonal alteration of efficiency of conversion of tryptophan to urinary metabolites of niacin in man / H. Wolf // *Am. J. Clin Nutr.* – 1971. – Vol. 24, № 7. – P. 792-799.
8. Leathwood P.D. Tryptophan availability and serotonin synthesis / P.D. Leathwood // *Proceedings of the Nutrition Society*. – 1987. – Vol. 46. – P. 143-156.

Приложение

Содержание незаменимых аминокислот в продуктах, (грамм на 100 грамм продукта)

Продукт	Лей	Иле	Гис	Тир	Гли	Лиз	Вал	Мет	Фен
Молоко женское	0,108	0,062	0,028	0,06	0,042	0,082	0,072	0,022	0,056
Молоко коровье	0,278	0,182	0,081	0,119	0,03	0,218	0,189	0,068	0,136
Кефир	0,263	0,173	0,075	0,112	0,056	0,209	0,183	0,063	0,138
Творог	0,924	0,548	0,306	0,456	0,184	0,725	0,695	0,263	0,491
Яйцо куриное	1,13	0,83	0,294	0,515	0,37	0,883	0,895	0,378	0,732
Мясо говяжье	1,73	1,06	0,805	0,596	1,447	2,009	1,156	0,528	0,789
Мясо куриное	1,62	1,117	0,697	0,66	1,519	1,975	1,024	0,494	0,932
Печень говяжья	1,543	0,8	0,439	0,47	0,903	1,295	0,987	0,345	0,845
Треска	1,222	0,879	0,54	0,439	0,525	1,551	0,929	0,488	0,651
Крупа рисовая	1,008	0,369	0,135	0,176	0,63	0,142	0,425	0,223	0,313
Крупа манная	0,364	0,258	0,186	0,158	0,263	0,32	0,386	0,103	0,399
Крупа гречневая	0,702	0,301	0,203	0,16	0,796	0,431	0,343	0,183	0,395
Крупа овсяная	0,672	0,302	0,137	0,234	0,453	0,384	0,384	0,198	0,363
Крупа пшеничная	1,04	0,244	0,137	0,226	0,22	0,226	0,333	0,207	0,48
Крупа перловая	0,584	0,258	0,152	0,148	0,308	0,286	0,313	0,173	0,331
Горох	1,204	0,78	0,395	0,227	0,48	0,984	0,804	0,16	0,763
Мука пшеничная	0,567	0,29	0,096	0,149	0,149	0,12	0,387	0,108	0,322
Макаронные изделия	0,69	0,38	0,133	0,253	0,215	0,139	0,412	0,12	0,488
Хлеб ржаной	0,275	0,146	0,118	0,293	0,217	0,132	0,062	0,062	0,278
Хлеб пшеничный	0,55	0,25	0,106	0,162	0,264	0,103	0,286	0,088	0,33
Печенье	0,357	0,171	0,247	0,088	0,172	0,08	0,054	0,054	0,334

Рекомендуемая литература

1. Ашмарин И.П. Нейропептиды в синаптической передаче / И.П. Ашмарин, М.А. Каменская. – Итоги науки и техники. ВИНТИ. Сер. Физиология человека и животных. – 1988. – 184 с.
2. Бахарев В.Д. Клиническая нейрофизиология регуляторных пептидов / В.Д. Бахарев. – Свердловск. – Изд-во Уральского университета. – 1989. – 136 с.
3. Биохимия / Под ред. Е.С. Северина. – 4 изд., испр. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 784 с.
4. Бохински Р. Современные воззрения в биохимии: Пер. с англ. / Р. Бохински. – М.: Мир. – 1987. 544 с.
5. Досон Р. Справочник биохимика / Р. Досон [и др.]. – М. : Мир, 1991. – 544 с.
6. Дэггли С. Метаболические пути, пер. с англ. / С. Дэггли, Д. Никольсон. – М. : 1973
7. Кнорре Д.Г. Биологическая химия / Д.Г. Кнорре, С.Д. Мызина. – М. : Высш. шк., 2003. – С. 339-357.
8. Комов В.П. Биохимия / В.П. Комов, В.Н. Шведова. – М. : Дрофа, 2004. – С. 239-284.
9. Коничев А.С. Молекулярная биология / А.С. Коничев, Г.А. Севастьянова. – М. : Академия, 2008. – 400 с.
10. Кухта В.К. Биологическая химия / В.К. Кухта. – Москва, Минск : 2008, Бином, Асар. – 688 с.
11. Ленинджер А. Биохимия, пер. с англ. / А. Ленинджер. – М. : 1985.
12. Майстер А. Биохимия аминокислот, пер. с англ. / А. Майстер. – М. : 1961.
13. Овчинников Ю.А. Биоорганическая химия / Ю.А. Овчинников. – М.: Просвещение. – 1987. – 815 с.
14. Основы биохимии / Под ред. А. А. Анисимова. – М. : Высш. шк., 1986
15. Филиппович Ю.Б. Основы биохимии / Ю.Б. Филиппович. – М. : Агар. – 1999.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	3
ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОТЕИНОГЕННЫХ АМИНОКИСЛОТ.....	4
Классификации аминокислот	15
Происхождение аминокислот	23
ГЛИЦИН	31
АЛАНИН	37
СЕРИН	43
ПРОЛИН	49
ВАЛИН	55
ТРЕОНИН	59
ЦИСТЕИН.....	61
ЛЕЙЦИН.....	68
ИЗОЛЕЙЦИН	73
АСПАРАГИНОВАЯ КИСЛОТА	76
АСПАРАГИН	80
ГЛУТАМИНОВАЯ КИСЛОТА	83
ГЛУТАМИН	89
ЛИЗИН	93
МЕТИОНИН	98
ГИСТИДИН	107
ФЕНИЛАЛАНИН	111
АРГИНИН	116
ТИРОЗИН	125
ТРИПТОФАН	130
ПРИЛОЖЕНИЕ (Содержание незаменимых аминокислот в продуктах)	137
РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА	137

Учебное издание

Козлов Вадим Авенирович

Протеиногенные аминокислоты

Учебное пособие

Подписано в печать 24.02.2012. Формат 60×84/8.

Бумага писчая. Печать оперативная.

Усл. печ. л. 17,4. Тираж 500 экз. Заказ №

ФГБОУ ВПО «Чувашский государственный педагогический
университет им. И. Я. Яковлева»
428000, Чебоксары, ул. К. Маркса, 38

Отпечатано в отделе полиграфии
ФГБОУ ВПО «Чувашский государственный педагогический
университет им. И. Я. Яковлева»
428000, Чебоксары, ул. К. Маркса, 38



**Вадим
Авенирович
Козлов**

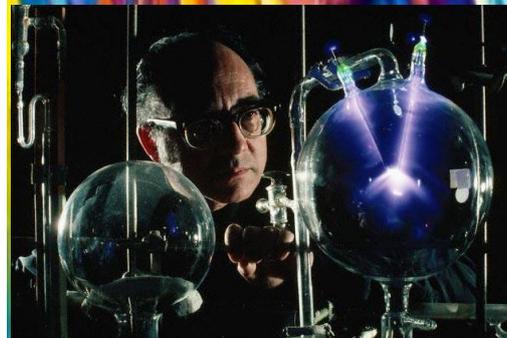
Докт. биол. наук, канд. мед. наук, чл.-корр. РАЕ, профессор кафедры химии и биосинтеза ЧГПУ им. И. Я. Яковлева

В 1986 г. закончил медицинский факультет Чувашского государственного университета имени И. Н. Ульянова по специальности лечебное дело, в 1987 закончил интернатуру по специальности врач анестезиолог-реаниматолог, в 1988 г. прошел курсы повышения квалификации при Чувашском государственном университете имени И. Н. Ульянова по программированию и применению вычислительной техники, в 1989 г. прошел курсы повышения квалификации на кафедре фармакологии Санкт-Петербургского медицинского педиатрического института, в 1999 г. курс повышения квалификации в «Обществе специалистов по лечению сердечной недостаточности» при ВКНЦ, г. Москва, в 2005 г. прошел курсы повышения квалификации по специальности «Анестезиология и реаниматология» в ГОУ «Институт усовершенствования врачей» г. Чебоксары. В 2010 г. прошел курсы повышения квалификации по программе «Современные нанотехнологии» при институте по переподготовке и повышению квалификации преподавателей гуманитарных и социальных наук ГОУ ВПО «Уральский государственный университет им. А.М. Горького». В 1990 г. защитил кандидатскую диссертацию на тему «Ренальные эффекты дофамина и дофаминотропных препаратов» по специальности 14.00.25 – фармакология, клиническая фармакология, в 2005 г. защитил докторскую диссертацию на тему «Локализация и состояние тканевых трансмиттерных систем» по специальности 03.00.13 – физиология.

Автор 186 научных работ в области фармакологии, физической химии, педагогики, в том числе двадцати за рубежом.

Впервые доказал, что почечные эффекты дофамина дозозависимы, большие дозы дофамина вызывают антидиуретическое действие, блокируемое антагонистами D_2 -рецепторов. Разработал и внедрил в практику метод флуоресцентного обнаружения ацетилхолина в тканях (патент № 2159433, 1999), доказал, что содержащиеся в тканях почки, миокарда и тимуса трансмиттеры: ацетилхолин, катехоламины, серотонин и гистамин — участвуют в экстранейрональной межклеточной регуляции. Установил, что дополнительное поступление в организм ионизированных меди и цинка изменяет тканевые концентрации ацетилхолина, катехоламинов, серотонина и гистамина.

В 2008 г. Президиумом РАЕ награжден золотой медалью имени Н. И. Вавилова.



**Стэнли Миллер
во время эксперимента**