

Посвящается 210-летию ХНМУ
и 60-летию кафедры медицинской
и биоорганической химии ХНМУ

АМИНОКИСЛОТЫ ГЛАЗАМИ ХИМИКОВ, ФАРМАЦЕВТОВ, БИОЛОГОВ

ТОМ 1

Харьков, 2014

Рецензенты:

Загайко А.Л. – доктор биологических наук, профессор, зав. кафедры биологической химии Национального фармацевтического университета, г. Харьков.

Давыдов В.В. – доктор медицинских наук, профессор, зав. лаборатории возрастной эндокринологии и обмена веществ ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков АМН Украины», г. Харьков.

Сыровая А.О., Шаповал Л.Г., Макаров В.А., Петюнина В.Н., Грабовецкая Е.Р., Андреева С.В., Наконечная С.А., Бачинский Р.О., Лукьянова Л.В., Козуб С.Н., Левашова О.Л. Аминокислоты глазами химиков, фармацевтов, биологов: в 2-х т. Том 1 / – Х. «Щедра садиба плюс», 2014 – 228 с.

ISBN 978-617-7188-78-9

СОДЕРЖАНИЕ

ТОМ 1

ПРЕДИСЛОВИЕ	5
ГЛАВА 1 АЛАНИН	
к.фарм.н., Лукьянова Л.В.	10
ГЛАВА 2 ГЛУТАМИНОВАЯ КИСЛОТА И ГЛУТАМИН	
к.фарм.н., Андреева С.В.	27
ГЛАВА 3 ТРЕОНИН	
к.х.н., Макаров В.А.	83
ГЛАВА 4 АСПАРАГИНОВАЯ КИСЛОТА И АСПАРАГИН	
к.х.н., Макаров В.А.	102
ГЛАВА 5 СЕРИН	
к.б.н., Наконечная С.А.	151
ГЛАВА 6 ГЛИЦИН	
к.фарм.н., Петюнина В.Н.	170
ГЛАВА 7 МЕТИОНИН	
к.фарм.н., Петюнина В.Н.	191
ГЛАВА 8 ЦИСТЕИН, ЦИСТИН	
к.б.н., Бачинский Р.О.	210

ТОМ 2

ГЛАВА 9 ФЕНИЛАЛАНИН

к.фарм.н., Левашова О.Л. 5

ГЛАВА 10 ТИРОЗИН

к.фарм.н., Левашова О.Л. 44

ГЛАВА 11 ПРОЛИН И ОКСИПРОЛИН

к.фарм.н., Левашова О.Л. 72

ГЛАВА 12 ВАЛИН, ЛЕЙЦИН, ИЗОЛЕЙЦИН

к.т.н., Козуб С.Н. 99

ГЛАВА 13 АРГИНИН

к.б.н., Бачинский Р.О. 139

ГЛАВА 14 ЛИЗИН

к.б.н., Бачинский Р.О. 163

ГЛАВА 15 ГИСТИДИН

д.фарм.н., Сыровая А.О. 187

ГЛАВА 16 ТРИПТОФАН

д.фарм.н., Сыровая А.О. 203

ГЛАВА 17 НЕКОТОРЫЕ МИНОРНЫЕ АМИНОКИСЛОТЫ

к.б.н., Грабовецкая Е.Р., к.т.н., Шаповал Л.Г. 223

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

262

ПРЕДИСЛОВИЕ

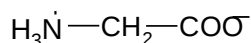
Более 70 различных аминокислот выявлены в природе, но только около 20 из них играют важнейшую роль в жизни человека. Первые аминокислоты были открыты в начале XIX века. В белках, встречаются в основном 22 разновидности – главные (основные) аминокислоты.

Все главные аминокислоты были открыты до 1936г. (последняя из них – треонин – выделена в 1935г), в то время как существование большинства других, природных аминокислот обнаружено только за последние десятилетия. Поэтому главные аминокислоты изучены более обстоятельно. Список главных, аминокислот и их структурные формулы приведены в рис. 1.

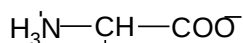
В зависимости от роли аминокислот в жизни человека и животных организмов их можно подразделять на заменимые и незаменимые.

Алифатические аминокислоты

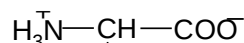
1. С только углеводородным радикалом (моноаминомонокарбоновые кислоты)



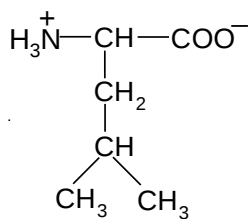
Глицин (гли)



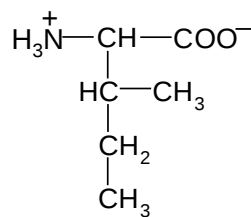
Аланин (ала)



Валин (вал)

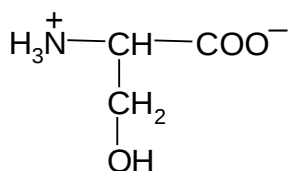


Лейцин (лей)

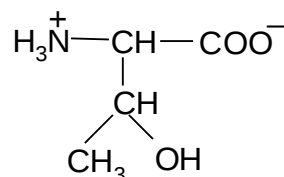


Изолейцин (илей)

2. Содержащие оксигруппу (оксимонаминомонокарбоновые кислоты)



Серин (сер)



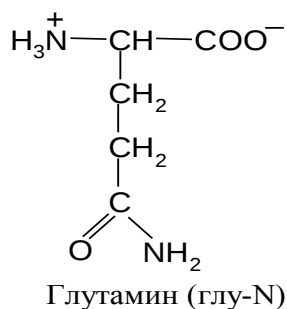
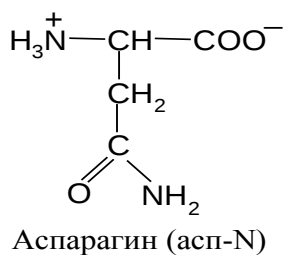
Треонин (тре)

Рис. 1. Главные аминокислоты и их классификация по типам радикалов

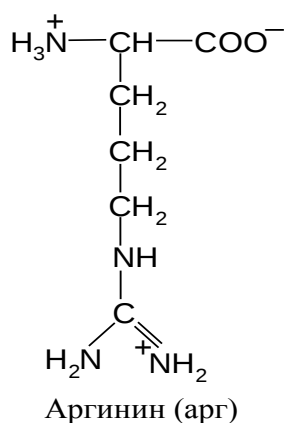
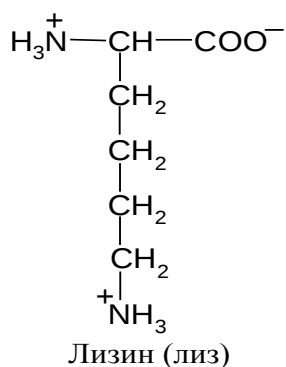
3. Кислые (моноаминодикарбоновые кислоты)



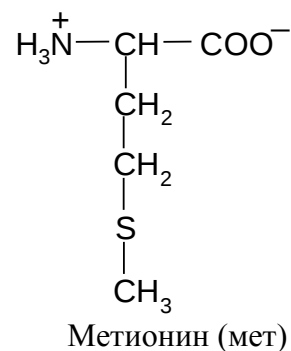
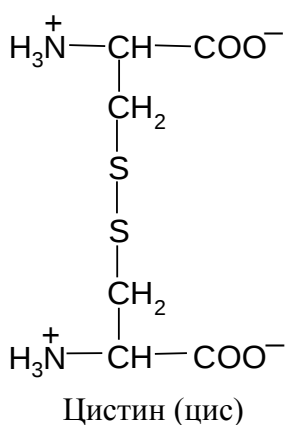
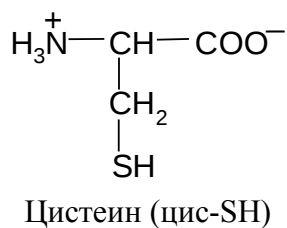
4. Амиды моноаминодикарбоновых кислот



5. Основные (диаминомонокарбоновые кислоты)

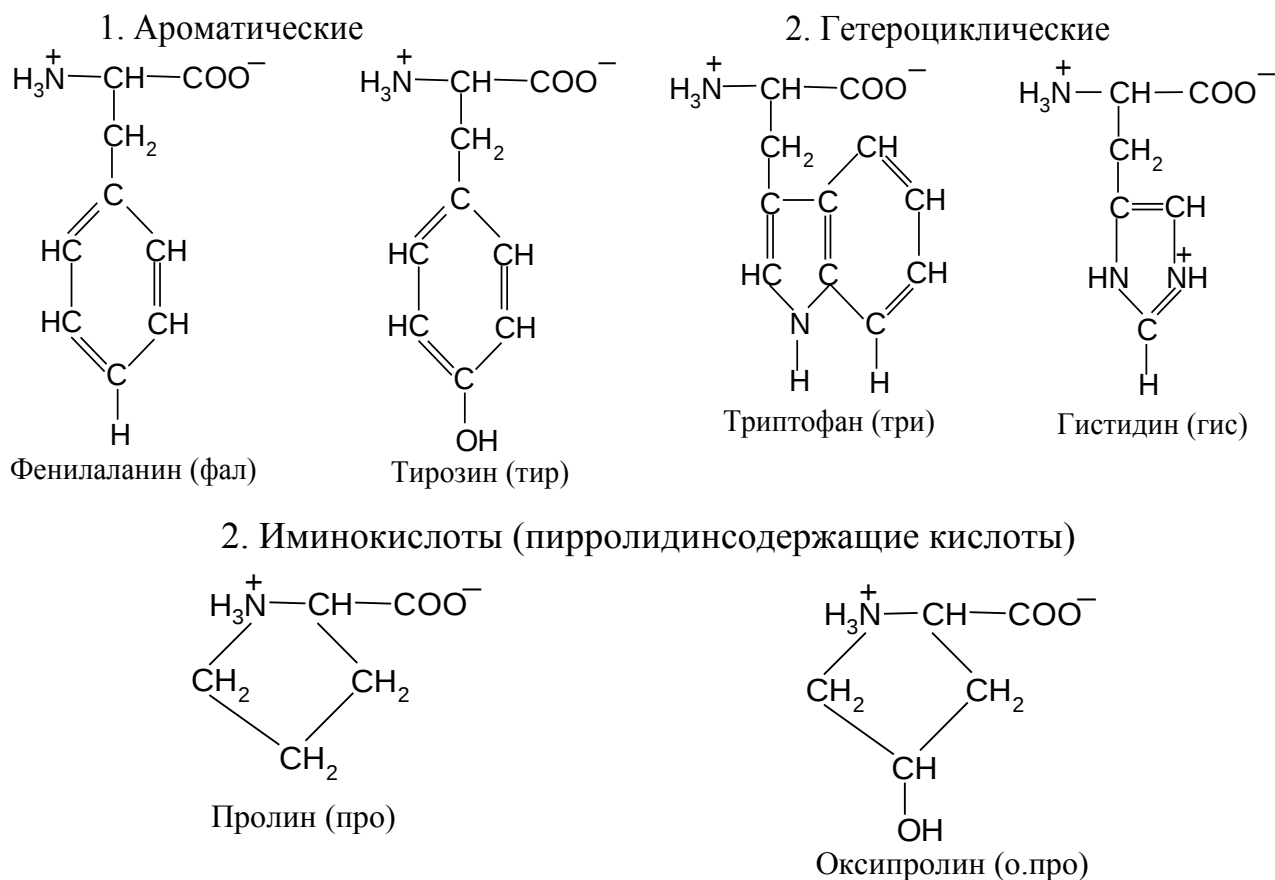


6. Серосодержащие кислоты



Продолжение рис. 1. Главные аминокислоты и их классификация по типам радикалов

II. Ароматические и гетероциклические аминокислоты

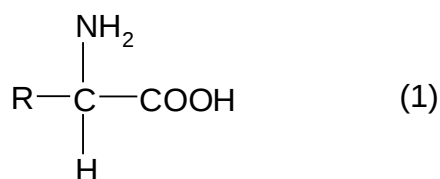


Продолжение рис. 1. Главные аминокислоты и их классификация по типам радикалов

К заменимым относятся аминокислоты, присутствие которых в пище не обязательно для нормального развития организма. В случае их недостаточности они могут синтезироваться из других аминокислот или из небелковых компонентов. Резкой границы между заменимыми и незаменимыми нет, так как потребность организма в той и иной аминокислоте зависит от вида животных, от наличия особых физиологических и патологических состояний. Однако некоторые аминокислоты такие как валин, изолейцин, лейцин, лизин, метионин, треонин, триптофан и фенилаланин являются незаменимыми почти для всех видов животных. Эти аминокислоты находят широкое применение в медицине.

По химическому строению биологически важные аминокислоты представляют собой амфотерные соединения содержащие одновременно амино

– (NH₂) и карбоксильную (COOH) группы у α-атома углерода. Поэтому любая аминокислота может представлена общей структурной формулой



Специфичность каждой из них определяется строением радикала R. Классификация аминокислот по типам радикалов R приведена в табл.1. Иной, тип структурной формулы имеют только так называемые аминокислоты иминокислоты-пролин и оксипролин, у которых атом азота аминогруппы включен в пирромидиновое кольцо. Но и они должны рассматриваться как α-аминокислоты. В табл. 1 показана потребность аминокислот для животных различных видов.

В соответствии со своей амфотерной природой молекулы аминокислот в зависимости от кислотности среды могут иметь разную ионную форму: в кислых растворах они представляют собой положительно заряженные ионы NH₃⁺CH(R)COOH, в щелочных растворах отрицательно заряженные ионы NH₃CH(R)COO⁻, в нейтральных растворах – цвиттер-ионы NH₃⁺CH(R)COO⁻. В кристаллическом состоянии молекулы аминокислот обычно имеют цвиттер-ионную форму. Кристаллические аминокислоты будучи полярными соединениями, легко растворимы в воде и почти нерастворимы в спирте и других органических растворителях.

Как видно из структурной формулы (1) во всех аминокислотах, кроме глицина, где R=H, а – атом углерода имеет четыре разных заместителя, т.е является асимметрическим. Благодаря этому все аминокислоты могут существовать в виде оптически активных (L и D) формах.

В живой природе осуществляется полное разделение стереоизомеров аминокислот. Все белки состоят из аминокислот L-конформации. D-аминокислоты встречаются в основном в составе оболочек некоторых бактерий и в составе антибиотиков, т.е ядов синтезируемых клетками для

борьбы с другими микроорганизмами. Причины и способы такого резкого разделения оптических антиподов в природе до сих пор остаются загадкой.

Для объяснения свойств аминокислот, а также для выявления общих структурных закономерностей, характерных для аминокислот и их полимеров-белков, важно знание строения отдельных молекул аминокислот, а также их возможных межмолекулярных взаимодействий, которые могут быть выведены на основе анализа упаковки молекул в кристаллах. Наиболее полные сведения по этим вопросам дает метод рентгеноструктурного анализа.

Аминокислоты широко используются в медицинской практике в качестве лекарственных средств.

В предлагаемой монографии систематизирован большой материал по свойствам аминокислот, их биологической роли и применению в медицинской практике. Книга издана в двух томах. Представленная книга будет интересна студентам-химикам, фармацевтам, медикам, биологам, а также специалистам соответствующих специальностей и просто любознательным людям. Важная особенность, которая делает эту книгу особенно полезной, состоит в наличии отдельных глав, посвящённых каждой аминокислоте.

Выбор и порядок представления материала базируется на накопленном опыте преподавания. Все, кто принимал участие в настоящем издании, посвящают свою работу 360-летию города Харькова (1654 – 2014 гг), 180-летию со дня рождения известного химика, создателя периодической системы Д.И. Менделееву.

ГЛАВА 1

АЛАНИН



ЛУКЪЯНОВА ЛАРИСА ВЛАДИМИРОВНА

кандидат фармацевтических наук

ассистент кафедры медицинской и биоорганической химии ХНМУ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

А (A) – аденин

Ала, Ala, A – аланин

АЛТ – аланин-аминотрансфераза

БАД – биологически активные добавки

Г (G) – гуанин

ДОФА – дигидроксифенилаланин

м. д. – миллионные доли

МЕ/л – МЕ означают международные единицы. Перевод единиц:

$\text{МЕ/л} = 10 \cdot 3 \text{ Ед./мл}$

У (U) – урацил

Ц (C) – цитозин

ЯМР – ядерный магнитный резонанс

FDA – управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (англ. Food and Drug Administration, FDA, USFDA)

Аланин – одна из 20 основных аминокислот, соединенных в определенной последовательности пептидными связями в полипептидные цепи (белки). Относится к числу заменимых аминокислот, т. к. легко синтезируется в организме животных и человека из безазотистых предшественников и усвояемого азота.

Аланин входит в состав всех белков и встречается в организмах в свободном состоянии. Наиболее многочислен аланин в фиброине шелка (до 40 %); кодоны ГЦУ, ГЦЦ, ГЦА, ГЦГ (GCU, GCC, GCA, GCG).

L-аланин – заменимая аминокислота, левовращающий изомер аланина. L-аланин и D-аланин входят в состав полипептида муреина, представляющего собой опорный скелет бактериальной стенки. Органическое соединение в продуктах разложения белковых веществ, иначе называемое амидопропионовая кислота [1].

Аланин ((S)-2-аминопропановая (α-аминопропионовая) кислота) – аминокислота с неполярным (гидрофобным) боковым алифатическим радикалом (рис. 1) [2].

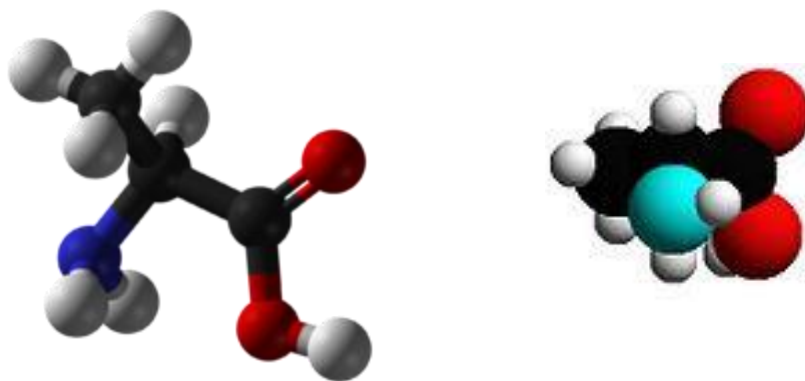
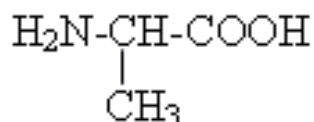


Рис. 1. Модели строения аминокислоты аланин [2]

Органическое соединение в продуктах разложения белковых веществ, иначе называемое амидопропионовая кислота:



Аланин принимает участие в детоксикации аммиака при больших физических нагрузках [3].

В живой природе широко распространены два изомера: L-аланин – заменимая; D-аланин – незаменимая). Молекулярная масса 89,09. Молярная масса 89,09 г/моль. Аланин (Ала, Ala, A), ациклическая аминокислота, $[\text{CH}_3\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}]$. Аланин в живых организмах находится как в свободном состоянии, так и входит в состав белков, а также других биологически активных веществ, например, пантеновой кислоты (витамин B₃).

α -аланин (2-аминопропановая (α -аминопропионовая) кислота) входит в состав многих белков (в фиброине шёлка до 40 %), содержится в свободном состоянии в плазме крови.

β -аланин – в состав ряда биологически активных соединений. β -аланин (3-аминопропановая кислота) $[\text{CH}_2(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{COOH}]$ в составе белков не встречается, но является продуктом промежуточного обмена аминокислот и входит в состав некоторых биологически активных соединений, например азотистых экстрактивных веществ скелетной мускулатуры – дипептидов карнозина и анзерина, ацетилкофермента А, коэнзима А, а также одного из витаминов В – пантотеновой кислоты – компонента кофермента А (кофермент ацилирования) [4]. Образуется при распаде урацила и декарбоксилировании аспарагиновой кислоты [5]. В составе муреина (углевод-белковый комплекс) – строительного материала бактериальных клеточных стенок – присутствуют L- и D-формы аланина. Муреин относится к пептидогликанам. L-аланин-кодируемая аминокислота, встречается во всех организмах в свободном виде и в составе белков. D-аланин обнаружен только в бактериях и в опиоидных пептидах, выделенных из кожи южноамериканских лягушек [6].

Физические свойства. α -Аланин, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$ – бесцветные кристаллы; температура плавления 295-316 °С: D, L-аланина 295-296 °С, L-аланина – 315-316 °С, D-аланина – 291-293 °С (плавятся с разложением); для L-аланина $[\alpha]_D^{20}$ 14,2 (концентрация 10 г в 100 мл 6 н. HCl); хорошо растворим в

воде, плохо – в этаноле, не растворим в эфире. Для L-аланина pK_a -COOH и -NH₂ соответственно 2,34 и 9,6, pI – 6,0.

β-Аланин (β-аминопропионовая к-та) H₂NCH₂CH₂COOH – кристаллы; температура плавления 200°C; растворима в воде, плохо – в спирте; pK_a COOH и NH₂ соответственно 3,6 и 10,19, pI – 6,9 [6].

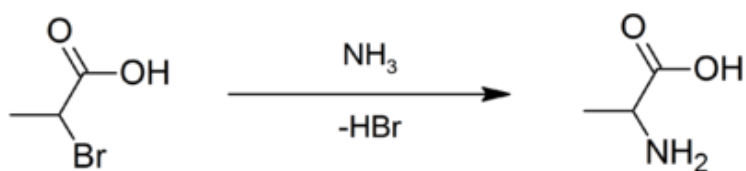
Биосинтез аланина из пирувата путём переаминирования тесно связан с обменом других аминокислот в организме. Аланин – один из источников глюкозы в организме (путём глюконеогенеза). Синтезируется из разветвленных аминокислот (лейцин, изолейцин, валин) [3].

Биосинтез L-аланина происходит в результате аминирования и переаминирования пировиноградной кислоты или β-декарбоксилирования аспарагиновой кислоты. Биосинтез β-аланина: α-декарбоксилирование аспарагиновой кислоты или расщепление пиримидиновых оснований через дигидроурацил. Получают β-аланин действием избытка NH₃ на акрилонитрил, акролеин или акриловую кислоту; взаимодействием гипобромита щелочного металла с сукцинимидом.

Аланин впервые выделен из фиброина шелка в 1888 Т. Вейлем [7], синтезирован А. Штреккером в 1850 омылением нитрила аланина, полученного взаимодействием аммиака с ацетальдегидом с HCN и HCl (действием на ацетальдегид аммиаком и синильной кислотой с последующим гидролизом образовавшегося α-аминонитрила) [7].

Мировое производство L-аланина около 130 т/год (1982). Существует несколько методов синтеза аланина, например, – действие избытка аммиака на акролеин (пропен-2-аль-1) CH₂=CH-CHO. При обычных условиях акролеин представляет собой бесцветную жидкость ($t_{кип.} = 52,4^{\circ}C$) с чрезвычайно резким удушливым запахом подгоревшего жира. Умеренно растворим в воде, хорошо растворяется в спирте.

В лабораторных условиях аланин синтезируют аммонолизом α-хлор- или α-бромпропионовой кислоты [8]:



В спектре ядерного магнитного резонанса (ЯМР) α -аланина величины химических сдвигов (в м. д.) в D_2O для протонов группы CH – 3,778, CH_3 – 1,481.

По химическим свойствам аланин – типичная алифатическая α -аминокислота. Аланину свойственны все химические реакции, характерные для альфа-амино- и альфа-карбоксильных групп аминокислот (ацилирование, алкилирование, нитрование, этерификация и др.). Важнейшее свойство аминокислот – взаимодействие их между собой с образованием пептидов [9].

Биологическая роль. В процессе, известном как аланиновый цикл, L-аланин – заменимая аминокислота, которая вовлекается в углеводный обмен при снижении поступления глюкозы в организм. Аланин также переносит азот из периферийных тканей в печень для его выведения из организма [10]. Аланин, хотя и являясь заменимой аминокислотой, оказывает крайне благоприятное воздействие на наш организм. К полезным свойствам аланина можно отнести то, что аланин:

- имеет способность снижать риск развития камней в почках;
- является основой нормального обмена веществ в организме;
- способствует борьбе с гипогликемией; содействует смягчению колебаний уровня глюкозы в крови между приемами пищи [11].

Аланин – аминокислота, входящая в состав белков мышечной и нервной ткани. В свободном состоянии обнаруживается в тканях мозга. Является одним из основных источников энергии мышц. Повышает уровень энергетического обмена, стимулирует иммунитет, регулирует уровень сахара в крови. Необходим для поддержания тонуса мышц и адекватной половой функции.

Значительная часть азота аминокислот переносится в печень из других органов в составе аланина. Многие органы выделяют в кровь аланин.

Аминогруппы разных аминокислот посредством реакций трансаминирования переносятся на пируват, источником которого служат глюкоза, а также безазотистые остатки аминокислот.

Особенно много аланина содержится в крови, оттекающей от мышц и от кишечника. Из крови аланин извлекается в основном печенью и в гепатоцитах используется для синтеза аспарагиновой кислоты путем трансаминирования с оксалоацетатом [12].

Аланин является важным источником энергии для мышечных тканей, головного мозга и центральной нервной системы, укрепляет иммунную систему путем выработки антител. Активно участвует в метаболизме сахаров и органических кислот. Аланин нормализует метаболизм углеводов. Является составной частью таких незаменимых нутриентов как пантотеновая кислота и коэнзим А. В составе фермента аланинаминотрансфераза в печени и других тканях.

α -аланин – заменимая аминокислота, легко включается в процессы обмена углеводов и органических кислот, в организме может синтезироваться из пировиноградной кислоты. Принимает участие в детоксикации аммиака при больших физических нагрузках.

β -аланин входит в структуру коэнзима А и ряда биологически активных пептидов, в том числе карнозина. В свободном состоянии обнаруживается в тканях мозга [6, 13].

Аланин используется как источник энергии клетками мозга; имеет способность снижать риск развития камней в почках; является основой нормального обмена веществ в организме; способствует борьбе с гипогликемией и накоплению гликогена печенью и мышцами; содействует смягчению колебаний уровня глюкозы в крови между приемами пищи; участвует в процессе создания иммуноглобулинов и антител; его можно принимать в повышенной дозировке перед тренировкой для создания запаса энергии; предшественник образования оксида азота, который расслабляет

гладкие мышцы, в том числе коронарных сосудов, улучшает память, сперматогенез и другие функции.

Суточная потребность организма в аланине – 3 г; 6,6 г [14].

Аланин может быть сырьем для синтеза глюкозы в организме. Это делает его важным источником энергии и регулятором уровня сахара в крови. Он синтезируется из разветвленных аминокислот. Падение уровня сахара и недостаток углеводов в пище приводит к тому, что мышечный протеин разрушается, и печень превращает полученный аланин в глюкозу (процесс глюконеогенеза), чтобы выровнять уровень глюкозы в крови [3]. При интенсивной работе в течение более одного часа потребность в аланине возрастает, поскольку истощение запасов гликогена в организме приводит к расходу этой аминокислоты для их пополнения. При катаболизме аланин служит переносчиком азота из мышц в печень (для синтеза мочевины). Прием аланина имеет смысл при тренировках, длящихся более часа [9].

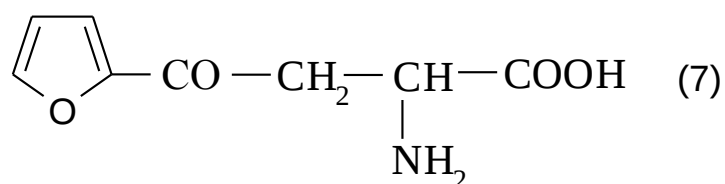
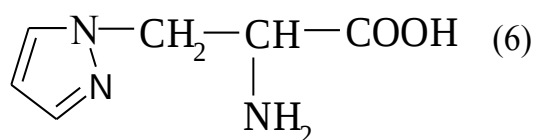
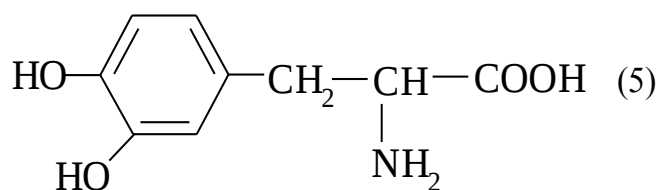
L-аланин – это аминокислота неживотного происхождения. Она используется телом как строительные кирпичики для ваших мышц, а ее неживотное происхождение обозначает, что тело может ее синтезировать из других аминокислот [10].

Основной пищевой источник аланина – мясной бульон, белки животного и растительного происхождения, биологически активные добавки к пище. Природные источники аланина: желатин, кукуруза, говядина, яйца, свинина, рис, молочные продукты, соя, овес, рыба, птица [8].

L-аланин содержится в различных продуктах с высоким содержанием аминокислот, в частности: животные источники – мясо, морепродукты, яичные белки; растительные источники – бобы, орехи, соя, пивные дрожжи, коричневый рис, кукуруза [9].

С избыточным уровнем аланина и пониженным уровнем тирозина и фенилаланина связывают действие вируса Эпштейна-Барра и развитие синдрома хронической усталости. Недостаток его приводит к повышению потребности в разветвленных аминокислотах [8].

К производным аланина принадлежит изомерный β -аланин (основная составляющая кофермента А) $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$ и необходимый для образования меланина 3,4-дигидроксифенилаланин, или ДОФА (5). ДОФА существует в свободном состоянии в фасоли. Этой аминокислоте приписывают побочное действие усиливать половое возбуждение, которое бывает после употребления фасоли. Большое значение имеет ДОФА при лечении болезни Паркинсона. Из других производных аланина отметим β -пиразолил-аланин (6) и L-3-(2-фууроил)аланин (7) из гречихи и ракитника [3]:



L-аланин применяют для синтеза пептидов, в смеси с другими аминокислотами для парентерального питания.

β -аланин применяют для приготовления буферных растворов, синтеза пантотеновой кислоты и аналогов биологически активных пептидов [12].

В медицине аланин используется как аминокислота для парентерального питания [3].

Лекарственные препараты аланина

β -аланин (Beta-Alaninum) препятствует резкому выбросу гистамина, не обладая при этом антигистаминной активностью (не блокирует H_1 -гистаминовые рецепторы). Оказывает прямое действие на кожную периферическую вазодилатацию, которая обуславливает такие вегетативные реакции, как ощущение жара, головную боль. Применяется при вегетативных

нарушениях в период менопаузы. Противопоказания – гиперчувствительность (аллергические реакции) [15].

Аланин-аминотрансфераза (АЛТ) – фермент, катализирующий трансаминирование [13]. Данный фермент присутствует во многих тканях организма, в частности, в печени. В гепатоцитах он локализуется главным образом в цитозольной фракции. Высвобождение АЛТ в кровь происходит при нарушениях внутренней структуры гепатоцитов и повышении проницаемости клеточных мембран, что свойственно как острому вирусному гепатиту, так и рецидивам хронического гепатита. В этой связи АЛТ считается индикаторным ферментом, и к его определению прибегают постоянно при постановке диагноза гепатитов любой природы. Количественное содержание АЛТ в сыворотке обычно измеряется по активности фермента, а не по его абсолютной концентрации взрослого человека в норме составляет 6-37 МЕ/л [16].

Он также находится в добавках с различными аминокислотами. Существуют предварительные данные о том, что высокие дозы аланина (от 20 до 40 г) в растворе с 10 г глюкозы могут предотвращать или лечить ночную гипогликемию у пациентов с сахарным диабетом I типа. Для дальнейшего изучения влияния аланина на гипогликемию необходимы более обширные, контролируемые научные исследования. До получения более подробной информации не рекомендуется самостоятельное применение аланиновых добавок этой группе пациентов без консультации с врачом. Имеются предварительные результаты исследований, проведенных на животных, свидетельствующие о гепатопротекторном действии на функции и регенерацию гепатоцитов. Однако никто не проводил исследований по проверке действия аланина на людей, страдающих печеночными заболеваниями. Поэтому этой группе пациентов вообще не рекомендуется принимать аланиновые добавки. Хотя аланин является глюкогонной аминокислотой и уровни глюкозы плазмы повышаются во время выполнения физических упражнений, однако никаких данных о том, что добавочный аланин оказывает щадящее действие на мышцы, не имеется [10].

Пищевые добавки, содержащие аланин

L-аланин не часто можно встретить как основу для пищевых добавок, так как достаточное его количество мы получаем с едой. Но если вы чувствуете, что он вам нужен, рекомендуем пищевые добавки, которые содержат полный спектр аминокислот.

L-аланин безопасен для мужчин и женщин любого возраста, но помните, что всегда следует внимательно читать инструкцию по применению на упаковке продукта, и четко следовать ей [9].

Пищевая добавка «Бета-аланин». Это новая добавка, набирающая популярность. Бета-аланин является естественной β -аминокислотой (большинство других аминокислот обладают формой альфа); и это объясняет, почему она не принимает участия в синтезе главных белков или ферментов. Однако бета-аланин влияет на синтез карнозина; уровень карнозина непосредственно зависит от количества доступного β -аланина. Поэтому добавка с бета-аланином вызывает значительное увеличение внутримышечной концентрации карнозина [17-19]. В соответствии с этим зависимость увеличения запасов внутримышечного карнозина от употребления бета-аланина можно сравнить с тем, как прием креатина увеличивает уровень креатинфосфата. Карнозин является дипептидом (связью двух аминокислот), состоящим из бета-аланина и аминокислоты гистидина. Свободный β -аланин в организме обычно появляется из-за расщепления карнозина. Большое его количество находится в скелетных мышцах, поэтому мясо, такое как курятина, говядина, свинина и рыба являются богатыми пищевыми источниками бета-аланина и карнозина [18]. Важно отметить, что добавка одного только бета-аланина (без карнозина) не вызывает повышения работоспособности [19, 20].

Безопасность бета-аланина – относительно добавки бета-аланина имеется два важных для рассмотрения момента. Чтобы сформировать карнозин, β -аланину требуется высвобождения гистидина. В связи с этим возможно возникновение мурашек по коже (парестезия). Так как гистамины

высвобождаются при аллергических реакциях, то ощущения похожи, но они исчезают через 5-15 минут. Это нормально, в отличие от второй проблемы.

β -аланин и второстепенная аминокислота таурин соперничают с рецепторами за право транспортировки. Это является клинически важным, так как данные рецепторы находятся в мозге, сердце и скелетных мышцах. У животных непропорциональный относительно таурина прием бета-аланина вызвал ослабление усвоения таурина. Такая же картина была установлена и у людей, где в ответ на прием бета-аланина увеличился уровень таурина в плазме. Однако выведение таурина с уриной не увеличилось. Возможно для спортсменов, получающих большое количество протеина с пищей, это не будет являться проблемой, но для всех остальных добавочный прием таурина вместе с бета-аланином крайне необходим [21-23].

В одиночку гистидин является относительно слабым буфером (рН буферы сопротивляются изменениям рН), однако, в составе с бета-аланином он становится намного эффективнее [18]. Это является предпосылкой для включения бета-аланина в рацион бодибилдера; если вы можете уменьшить аккумуляцию ионов водорода (кислотность) в работающих мышцах, то сможете дольше тренироваться, то есть, отодвинете момент утомления. И это именно то, что было продемонстрировано экспериментами [23].

Аланин, известный также как L-Аланин, – это аминокислота органического происхождения, которая содержится главным образом в говядине, свинине, мясе птицы и рыбе. Это вещество благотворно влияет на состояние гепатобилиарной системы и участвует в поддержании постоянной концентрации сахара в крови. Более того, поскольку аминокислоты используются нашими клетками в качестве строительного материала для синтеза белковых молекул, аланин способствует формированию сильной и здоровой мускулатуры. Наш организм может синтезировать необходимое количество аланина из других аминокислот, а уровень аланина возрастает пропорционально мышечным нагрузкам [12].

Пищевые добавки, содержащие аланин, выпускаются в форме таблеток, порошка и растворов, которые вы без труда обнаружите в аптеках и в магазинах спортивного питания. Twinlab и Optimum являются наиболее известными производителями препаратов, в состав которых входит аланин [24].

Аланин не относится к незаменимым аминокислотам, поскольку в большинстве случаев потребность в нем покрывается за счет эндогенного синтеза. Для людей, которые нуждаются в повышенном количестве этой аминокислоты, например, для тяжелоатлетов, прекрасным дополнительным источником аланина станет регулярный прием пищевых добавок. Ежедневный прием препаратов, содержащих аланин, также можно порекомендовать людям, страдающим хроническими заболеваниями, при которых затруднен эндогенный синтез этой аминокислоты.

Области применения: доброкачественная гиперплазия предстательной железы; поддержание концентрации сахара в крови; диабет; источник энергии; артериальная гипертензия; улучшение функции гепатобилиарной системы. Главные биологические функции аланина – это поддержание азотистого баланса и постоянного уровня глюкозы при помощи биохимического процесса, получившего название цикл аланина (или глюкозо-аланиновый цикл) [25].

Слаженная работа этого биохимического цикла позволяет нашему организму поддерживать постоянный уровень глюкозы и аминокислот, а стабильная концентрация глюкозы в кровотоке снабжает тело необходимым количеством энергии. Бодибилдеры используют аланин в виде пищевой добавки именно по этой причине. Спортсмены получают гигантское преимущество благодаря корректной работе систем, регулирующих азотистый обмен и уровень сахара в крови. В мужском организме аланин содержится в железистой ткани и в секрете предстательной железы [24]. По этой причине распространена точка зрения, что ежедневный прием аланина в виде пищевой добавки помогает предотвратить развитие доброкачественной гиперплазии предстательной железы, или аденомы простаты. При гипертензии (артериальной

гипертензии), аланин в сочетании с глицином и аргинином позволяет уменьшить выраженность атеросклеротических изменений в сосудах.

В бодибилдинге принято принимать аланин в дозировке 250-500 миллиграмм непосредственно перед тренировочной сессией. Прием аланина в виде раствора позволяет организму усваивать его практически мгновенно, что дает дополнительные преимущества во время тренировок и при наборе мышечной массы. Поскольку аланин это пищевая добавка, а не лекарственный препарат, FDA предъявляет к нему требования, как к продуктам питания. Это значит, что заявленные производителем свойства продукта не подлежат оценке со стороны FDA, также Агентство не дает никаких рекомендаций касательно безопасности и эффективности препарата [26].

Простакс. Натуральный комплекс растительного происхождения, компоненты которого благотворно влияют на состояние предстательной железы и мужскую репродуктивную систему в целом, подобраны с учетом биологической совместимости и физиологических процессов мужского организма, служат для профилактики развития аденомы простаты, способствуют нормализации работы мочевыделительной системы.

Простакс поддерживает полноценную репродуктивную функцию мужчин, в том числе сперматогенез, а также нормальную работу мочевыделительной системы. Действующие вещества формулы благотворно влияют на состояние предстательной железы, нормализуют ее функцию и служат профилактике развития аденомы простаты [27]. Компоненты продукта разработаны с учетом биологической совместимости и физиологических процессов мужского организма, поддерживают функцию мочеиспускания, баланс мужских половых гормонов, способствуют восстановлению клеточных структур железистой ткани. Повышают защитные силы организма, иммунитет, работоспособность и качество жизни мужчин.

Потенциальные потребители: все мужчины старше 40 лет; мужчины, чувствующие дискомфорт при мочеиспускании; кто чувствует нарушения мочеиспускания; кому необходимо улучшить работу предстательной железы;

кто ведет малоподвижный образ жизни, употребляет алкоголь, ест острую и соленую пищу; кто часто переохлаждается; кто ведет нерегулярную половую жизнь. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (или аденома простаты) встречается приблизительно у 20 % мужчин около 40 лет, а к 80 годам этот показатель достигает 90 % [28]. Это наиболее часто встречающееся заболевание мочеполовой системы резко снижает качество жизни мужчины. Чтобы избежать такой ситуации, необходимы своевременные профилактические меры, такие как использование натуральных добавок к пище, которые способны поддержать полноценную репродуктивную функцию и нормальную работу мочевыделительной системы. Противопоказания: индивидуальная непереносимость компонентов БАД [3].

ЛИТЕРАТУРА

1. Чудинов А. Н. Словарь иностранных слов, вошедших в состав русского языка / Чудинов А. Н. – 1910.
2. Биологический энциклопедический словарь / Гл. ред. М. С. Гиляров; Редкол.: А. А. Бабаев, Г. Г. Винберг, Г. А. Заварзин и др. – 2-е изд., исправл. – М.: Сов. Энциклопедия, 1986.
3. smed.ru
4. Тюкавкина Н. А. Биоорганическая химия: учебник / Н. А. Тюкавкина, Ю. И. Баюков. – 2-е изд. перераб. и доп. – М.: Медицина, 1991. – 528 с.
5. Арефьев В. А. Англо-русский толковый словарь генетических терминов / Арефьев В. А., Лисовенко Л. А. – Москва: Изд-во ВНИРО, 1995.
6. Овчинников Ю. А. Биоорганическая химия / Ю. А. Овчинников. – М: Просвещение, 1987. – 815 с. стр. 25.
7. A. Strecker, Justus Liebigs Ann. Chem. 1850,75, 27–45.
8. Kendall E. C. / Organic Syntheses / E. C. Kendall, B. F. McKenzie. – Vol. 1. – P.21 (1941); Vol. 9, p.4 (1929).
9. Збарский И. Б. Большая советская энциклопедия / И. Б. Збарский. – М.: Советская энциклопедия. – 1969-1978.

10. <http://www.vetlib.ru/biochemie/page,2,100-aminokisloty.html>.
11. Сарубин Эллисон Популярные пищевые добавки: Справочник по распространенным пищевым добавкам / Э. Сарубин. – К.: Олимпийская литература, 2005. – 480 с.
12. Николаев А. Я. Биологическая химия. – М.: МИА, 2004. – 566 с.
13. Baddiley J. Structure of Coenzyme A / Baddiley J., Thain, E. M., Novelli G. D.; Lipmann F. // Nature. – V. 171 (4341). – P. 76. – 01/1953.
14. Большая медицинская энциклопедия. Том 1 / Главный редактор академик Б. В. Петровский. – М.: Советская энциклопедия, 1974. – 576 с.
15. Государственный реестр лекарственных средств. – М.: Медицинский совет, 2009. – Т.2, ч.1 – 568 с.; ч. 2 – 560 с.
16. Kaplan M. What do abnormal liver function test results really mean? / M. Kaplan, Emmet B. Keefe // Patient Care For The Nurse Practitioner, May 2003.
17. Derave W. beta-Alanine supplementation augments muscle carnosine content and attenuates fatigue during repeated isokinetic contraction bouts in trained sprinters / Derave W., Ozdemir M. S., Harris R. C., Pottier A., Reyngoudt H., Koppo K., Wise J. A., Achten E. // Appl Physiol, 2007. – Nov. – V. 103(5). – P. 1736-1743.
18. Hill C. A. Influence of beta-alanine supplementation on skeletal muscle carnosine concentrations and high intensity cycling capacity / Hill C. A., Harris R. C., Kim H. J., Harris B.D., Sale C., Boobis L.H., Kim C.K., Wise J.A. // Amino Acids, 2007 Feb. – Vol. 32 (2). – P. 225-233.
19. Harris R. C. The absorption of orally supplied beta-alanine and its effects on muscle carnosine synthesis in human vastus lateralis / Harris R.C. et al. // Amino Acids, 2006. – Vol. 30(3). – P. 279-289.
20. Mori M. β -alanine and taurine as endogenous agonists at glycine receptors in rat hippocampus in vitro / Mori M. et al. // Physiol, 2002. – Vol. 539. – P. 191-200.
21. Abebe W. Taurine depletion alters vascular reactivity in rats. / Abebe W., Mozaffari M. S. // Physiol Pharmacol, 2003. – Vol. 81 (9). – P. 903-909.

22. Lockwood Chris. An Overview of Sports Supplements / C. Lockwood // Essentials of Sports Nutrition and Supplements. – P.: 466, 467, 470, 474, 494, 495.
23. Bate-Smith E.C. The buffering of muscle in rigor: protein, phosphate and carnosine. / Bate-Smith E.C. // Physiology, 1938. Vol. 92. – P. 336-343.
24. <http://dailyfit.ru/pitanie-i-dieta/alanin-opisanie-mikronutrienta/>.
25. Биохимия: Учебник для вузов, под ред. Северина Е. С. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2004. – 779 с.
26. <http://dailyfit.ru/pitanie-i-dieta/alanin-opisanie-mikronutrienta/>.
27. <http://www.vitamax.ru/production/sistemnajaprofilaktika/mochepolovaiasystema/prostax.aspx?f=1>.
28. <http://prosto-prostata.com.ua/menubph/menubphsymptoms/8-bph.html>.

ГЛАВА 2
ГЛУТАМИНОВАЯ КИСЛОТА И ГЛУТАМИН



АНДРЕЕВА СВЕТЛАНА ВИКТОРОВНА

кандидат фармацевтических наук

доцент кафедры медицинской и биоорганической химии ХНМУ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АДФ – аденозиндифосфат

АМФ – аденозинмонофосфат

АТФ – аденозинтрифосфат

ГАМК – γ -аминомасляная кислота

ГОМК – γ -оксимасляная кислота

ГДГ – глутаматдегидрогеназа

ГДК – глутаматдекарбоксилаза

ГДФ – гуанозиндифосфат

ГТФ – гуанозинтрифосфат

ГФД – глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа

ДНФ – динитрофенол

КГ – α -кетоглутаровая кислота

КоА – кофермент А

МДГ – малатдегидрогеназа

МДГ-д – малатдегидрогеназа декарбоксилирующая

НАД – никотинамидадениндинуклеотид

НАДН – никотинамидадениндинуклеотид восстановленный

НАДФ – никотинамидадениндинуклеотидфосфат

НАДФН – никотинамидадениндинуклеотидфосфат восстановленный

ПБК – пировиноградная кислота

СДГ – сукцинатдегидрогеназа

ЩУК – щавелевоуксусная кислота

ЯК – янтарная кислота

Glu – глутаминовая кислота

Ser – серин

Asp – аспарагиновая кислота

Tyr – тирозин

Глутаминовая кислота (α -аминоглутаровая) является одной из важнейших аминокислот растительных и животных белков.

В фокусе проблемы возникновения жизни на Земле интересен вопрос первого синтеза аминокислот. В результате исследований установлено [1], что рацематы почти всех природных аминокислот могли быть получены в особых энергетических условиях из простых углеродных и азотных соединений. Абиогенное образование аминокислот происходило не только на Земле, что было подтверждено хроматографическим анализом мерчисонского метеорита, упавшего в 1969 г. в Австралии. В экстрактах образцов этого метеорита найдены 23 рацемические аминокислоты, среди которых, глутаминовая кислота. С помощью газовой хроматографии в кислотном гидролизате экстракта образцов лунного грунта, исследованных в рамках американской программы «Аполлон», обнаружены Glu, Ser, Asp, Tug. Это позволяет выдвинуть гипотезу [1] о том, что на поверхности пепла при повышенных температурах может происходить синтез аминокислот из вулканических газов: CO , NH_3 , CH_4 .

Глутамин представляет собой нейтральный и безвредный промежуточный продукт белкового и углеводного обмена растений. Поступающий в растение нитратный азот (соли азотной кислоты) быстро, уже в корнях, восстанавливается в аммиак. Этот аммиак или аммиак, непосредственно поступающий в растение при питании аммиачными солями, в растении не накапливается, а, соединяясь с углеводами и продуктами их окисления (кетоникислотами, оксикислотами), превращается в аминокислоты и амиды, среди которых особенно много аспарагина и глутамина. Аминная группа аспарагина и глутамина, идет на образование новых разнообразных аминокислот, которые в свою очередь связываются в белки.

Химизм процесса азотфиксации растений полностью не раскрыт. Из существующих гипотез [2] наиболее вероятной является гипотеза восстановительного связывания азота атмосферы с образованием в качестве первичного продукта гидросиламина, который быстро превращается в аммиак.

Известно [2], что для фиксации атмосферного азота необходимо кооперированное взаимодействие растения и бактерий, присутствующих в его корневых клубеньках. Микроорганизмам, фиксирующим молекулярный азот, приходится расходовать значительное количество “биологического топлива”. Для клубеньковых бактерий, превращающихся в клубеньках бобовых растений в так называемые бактериоды, таким биологическим топливом являются продукты фотосинтеза, транспортируемые из листьев в корневую систему.

Глутаминовая кислота не относится к числу незаменимых, однако, тем не менее, служит основой для синтеза многих физиологически активных соединений, необходимых для нормальной жизнедеятельности живого организма.

Глутаминовая кислота играет важную роль в обмене веществ. В значительном количестве эта кислота и ее амид содержатся в белках. В основе физиологической активности глутаминовой кислоты – биохимическая реакция, в результате которой происходит связывание избытка аммиака в тканях животных и растений. Реакция протекает под действием фермента глутаминсинтетазы, относящейся к группе лиаз:



Таким образом, глутамин транспортирует аммиак к месту его детоксикации, обычно к печени и почкам. Кроме того, глутамин является резервом аминокрупп и входит в состав белков.

Глутаминовая кислота участвует и в других важных процессах обмена веществ: в переаминировании (наряду с аспарагиновой кислотой); в окислительном дезаминировании с образованием α -кетоглутаровой кислоты, вовлекаемой в цикл трикарбоновых кислот; в декарбоксилировании, приводящем к образованию важного нейротропного агента γ -аминомасляной кислоты; в синтезе глутатиона, глюкозы, орнитина.

Глутаминовая кислота входит в состав белков и ряда важных низкомолекулярных соединений, в частности глутатиона – кофермента. К функциям глутатиона относят защиту SH-групп белков цитоплазмы от

окисления. Кроме того, глутаминовая кислота является составной частью фолиевой кислоты.

Продукт дезаминирования глутаминовой кислоты α -кетоглутаровая кислота, являясь метаболитом цикла трикарбоновых кислот, играет существенную роль в окислительно-восстановительных процессах. Углеродный скелет глутаминовой кислоты может быть использован при синтезе углеводов, липидов и других соединений. Таким образом, глутаминовая кислота имеет большое значение в обмене веществ и оказывает существенное влияние на физиологическое состояние организма.

Аминокислота играет важную роль не только в образовании вкусовых и ароматических свойств хлеба, но и оказывает влияние на деятельность основных представителей бродильной микрофлоры ржанных заквасок и теста – дрожжей и молочнокислых бактерий. В связи с этим, проведены исследования содержания аминокислот в сахаросодержащих пастах, необходимых для приготовления полуфабрикатов и хлебобулочных изделий. Установлено [3,4], что количество незаменимых и заменимых аминокислот больше в пасте из сахарной свеклы. Особенно отмечается высокое содержание глутаминовой и аспарагиновой кислот, которые играют определяющую роль в процессах брожения. Обогащение питательной смеси белковыми веществами способствует увеличению макроэнергических связей. Кроме того, внесение дополнительного количества зольных элементов, способствует повышению ассимиляции микроорганизмами азотсодержащих веществ, а увеличение количества клетчатки в дальнейшем будет способствовать улучшению качества хлеба, обогащению его пищевыми волокнами.

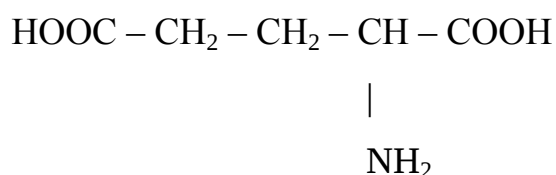
Глутаминовая кислота и глутамин с каждым годом находят все большее применение в качестве кормовых и пищевых добавок, приправ, сырья фармацевтической и парфюмерной промышленности. Поэтому в больших количествах аминокислоты используют для балансировки кормов. В частности, введение в состав комбикормов аминокислот сокращает расход дефицитных белков животного происхождения.

В настоящее время глутаминовая кислота широко применяется в медицине и в пищевой промышленности. В клинической практике применение этой кислоты вызывает улучшение состояния больных при инсулиновой гипогликемии, при судорогах, при болезни Дауна, при полиомиелите, астенических состояниях и др.

В пищевой промышленности глутаминовая кислота и ее соли находят широкое применение в качестве вкусовой приправы, придающей продуктам и концентратам «мясной» запах и вкус, а также как источник легко усвояемого азота. Производство и потребление глутаминовой кислоты быстро возрастают, и в настоящее время в мире ее вырабатывается около сотни тысяч тонн в год.

Таким образом, глутаминовая кислота, играя важную роль в обмене веществ, оказывает существенное влияние на обменные процессы и физиологическое состояние организма.

Глутаминовая кислота имеет формулу



Глутаминовая кислота впервые была выделена в 1866 г. Ритгаузенем, а в 1890 г. синтезирована Вольфом. Название аминокислоты произошло от сырья, из которого она была впервые выделена (от нем. «das Gluten» — клейковина) — из клейковины пшеницы [1].

Для некоторых аминокислот наблюдается связь между их конфигурацией и вкусом, например L-Trp, L-Phe, L-Tyr и L-Leu имеют горький вкус, а их D-энантиомеры сладкие [1]. Мононатриевая соль глутаминовой кислоты — глутамат натрия — один из важнейших носителей вкусовых качеств, применяемых в пищевой промышленности. D – изомеры глутаминовой кислоты токсичны.

По физическим свойствам глутаминовая кислота представляет собой растворимые в воде кристаллы с температурой плавления 202 °С. Это кристаллическая масса коричневого цвета со специфическим кислым вкусом и

специфическим запахом. Причиной такого поведения является легкий переход незаряженной молекулы в цвиттер-ион, который связан с выигрышем свободной энергии 44,8 – 51,5 кДж/моль. В равновесии практически существует только цвиттер-ион [1].

Глутаминовая кислота легко растворима в разбавленных кислотах, щелочах и горячей воде, трудно растворима в холодной воде и концентрированной соляной кислоте, почти нерастворима в этиловом спирте, эфире и ацетоне.

По химическим показателям техническая L-глутаминовая кислота должна соответствовать требованиям: массовая доля влаги, %, не более 22,0; массовая доля L-глутаминовой кислоты (в пересчете на сухое вещество), %, не менее 75,0; массовая доля хлоридов (СГ) (в пересчете на сухое вещество), %, не более 10,0.

Получение глутаминовой кислоты

Известно [1] несколько способов получения глутаминовой кислоты: гидролиз различных белков, синтез химический, ферментативный из α -кетоглутаровой кислоты и микробиологический.

Получение глутаминовой кислоты гидролизом белков

Гидролиз протеинов является классическим методом получения аминокислот из природных источников. Для выработки глутаминовой кислоты и ее натриевой соли используются животные и растительные белки: казеин молока, клейковина пшеницы, кукурузный глютен, отходы мясокомбинатов, свеклосахарных (сепарационный щелок) и спиртовых заводов (барда). Получение оптически активных L-изомеров аминокислот из гидролизатов природных материалов растительного и животного происхождения связано с многоступенчатой и дорогостоящей очисткой.

Кроме того, метод гидролиза малопроизводителен и неэкономичен из-за значительного образования побочных продуктов и необходимости тщательной очистки глутаминовой кислоты.

Гидролизный способ получения глутаминовой кислоты в настоящее время используется редко. Промышленным сырьем служит пшеничная клейковина или соевый шрот, а также отходы пищевой промышленности. Выделенная этим способом кислота обходится значительно дороже, чем получение ее другими методами. Она используется в основном в фармацевтической промышленности.

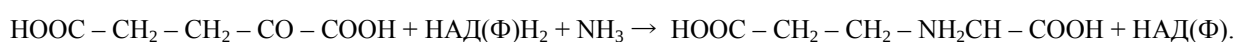
Химический синтез глутаминовой кислоты

Среди методов химического синтеза наиболее перспективным является использование в качестве исходного сырья акрилнитрила. Согласно этому методу акрилнитрил в результате реакции гидроформилирования превращается в β -формилпропионнитрил и последний через стадию образования α -аминоглутардинитрила переводится в D,L-глутаминовую кислоту.

Основным недостатком химического синтеза является получение рацематов аминокислот. Разделение D- и L-изомеров является довольно сложной операцией и требует больших затрат.

Ферментативный синтез глутаминовой кислоты

Ферментативный синтез глутаминовой кислоты осуществляют из α -кетоглутаровой кислоты с помощью ферментов трансамилазы или глутаматдегидрогеназы в результате следующих превращений:



В каждом из этих процессов α -кетоглутаровая кислота играет роль предшественника. Для осуществления любого из этих превращений необходимы источники α -кетоглутаровой кислоты и соответствующие ферментные системы. Первую из этих задач решают с помощью подбора микроорганизмов, способных продуцировать значительное количество α -кетоглутаровой кислоты из доступных источников сырья. Продуцентами α -кетоглутаровой кислоты могут быть *Pseudomonas* и *Escherichia*, а при культивировании продуцента *Kluyverd citrophila* α -кетоглутаровая кислота была получена с 57%-ным выходом. Дрожжи рода *Candida* при выращивании на н-парафинах продуцируют α -кетоглутаровую кислоту совместно с

пировиноградной в соотношении 6:1. Экономический коэффициент процесса биосинтеза достигает 90 % от количества потребленных углеводов.

В роли продуцента фермента трансамидазы могут выступать различные микроорганизмы, например *E. coli*. Донором аминогрупп может быть аспарагиновая кислота или аланин.

Восстановительное аминирование можно осуществить с помощью *Pseudomonas* (при использовании *Ps. ovalis* выход L-глутаминовой кислоты составляет 60 %) или *Aeromonas*, причем некоторые штаммы этих микроорганизмов в качестве субстрата могут использовать D,L,- α -оксиглутаровую кислоту, производимую химическим синтезом.

Сверхсинтез кислоты у диких штаммов возможен в специальных физиологических условиях при торможении скорости роста и увеличении проницаемости клеточной мембраны для глутаминовой кислоты. Такие условия обеспечивает определенная концентрация биотина в среде (1–5 мкг/л), а также присутствие некоторых антибиотиков. Внутриклеточная концентрация глутаминовой кислоты снижается в результате экскреции продукта в околоклеточную среду, поэтому регуляция синтеза конечным продуктом ослабевает. Сверхпродукция глутаминовой кислоты связана также с высокой концентрацией аммония в среде, высокой активностью НАД(Ф)Н-зависимой глутаматдегидрогеназы и отсутствием или дефектом α -кетоглутаратдегидрогеназы, катализирующей превращение 2-кетоглутарата в янтарную кислоту.

В связи с тем, что глутаминовая кислота используется в фармацевтической и пищевой промышленности, задачей постферментационной стадии является получение высокоочищенных препаратов. Для этого на первом этапе обработки культуральной жидкости в нее добавляют негашеную известь или известковое молоко. После этого избыток ионов осаждают кислотой, осадок удаляют центрифугированием. Фильтрат после осветления активированным углем и сорбции на ионообменных смолах концентрируют вакуум-выпариванием при 40–60°C. Осаждение кристаллов глутаминовой

кислоты проводят в изоэлектрической точке (рН 3,2 при 4–15°C). В результате перекристаллизации чистота продукта достигает 99,6 %. Кристаллы кислоты отделяют от маточника центрифугированием, промывают и высушивают. Если нужно получить глутамат натрия, кристаллы глутаминовой кислоты обрабатывают гидроксидом натрия. Для этого влажные кристаллы растворяют в воде, нейтрализуют 50 % раствором едкого натрия.

Полученный раствор фильтруют, упаривают под вакуумом до содержания сухих веществ 60 % и направляют на перекристаллизацию. Полученные кристаллы глутамата натрия выделяют из маточного раствора центрифугированием и высушивают током горячего воздуха.

Микробиологический синтез глутаминовой кислоты

Наиболее перспективным и широко используемым способом производства глутаминовой кислоты является микробиологический синтез. Впервые о возможности получения L-глутаминовой кислоты непосредственно из углеводов с помощью микроорганизмов методом глубинного культивирования сообщили в 1957 г. японские ученые Киносита, Асаи и др. [1].

К настоящему времени установлено [1], что способностью продуцировать глутаминовую кислоту обладают некоторые виды дрожжей и бактерий. Однако практически только бактерии могут синтезировать глутаминовую кислоту с выходом не менее 40% относительно исходного сахара или другого сырья. Поэтому промышленное значение имеют пока только бактерии, относящиеся к родам *Micrococcus*, *Brevibacterium*, *Microbacterium*, *Corynebacterium*. Это, главным образом, палочковидные, грамположительные бактерии, не образующие спор. Специфической для них является обязательная потребность в биотине либо в биотине и тиамине. Сырьем для получения глутаминовой кислоты кроме углеводов могут быть также углеводороды, начиная от природного газа (метан, этан) и кончая n-парафинами или ароматическими соединениями (бензиловый спирт пирокатехин и пр.). Могут быть также использованы газойль, уксусная, аминомасляная, фумаровая кислоты и ряд других продуктов.

В последние годы для получения новых эффективных штаммов-продуцентов аминокислот стали применять новейшие методы биотехнологии. Методы генетической инженерии позволяют повышать количество генов биосинтеза путем их клонирования на плаزمиды. Это приводит к увеличению количества ферментов, ответственных за синтез аминокислот, следовательно, повышает выход целевого продукта. Клонирование генов системы синтеза аминокислот в клетки микроорганизмов с иным, по сравнению с донорским организмом, типом питания позволяет расширять сырьевую базу и заменять дорогостоящие сахаросодержащие субстраты более дешевыми.

Обмен глутаминовой кислоты в организме

Глутаминовая кислота – заменимая аминокислота, в плазме крови вместе со своим γ -моноамидом (глутамином) составляет около 1/3 всех свободных аминокислот.

Обмен глутаминовой кислоты занимает ключевые позиции в метаболизме белков, углеводов, жиров и ряда др. веществ организма.

Свободная глутаминовая кислота содержится в различных органах и тканях в большем количестве по сравнению с другими аминокислотами. Так, в сером веществе головного мозга животных определяется до 150 мг% глутаминовой кислоты, в белом – 80, в селезенке – 88, в почках – от 79 до 137, в печени 66 мг% [5,6]. Например, при ферментативном гидролизе 1 моля пищевого белка – бычьего казеина освобождается 39 молей глутаминовой кислоты, а из 251 моля азота казеина 182 моля обнаруживаются в аминокгруппе глутамата [7]. Такая большая величина глутаматного азота объясняется тем, что при ферментативном распаде казеина и других пищевых белков помимо освобождения собственно белкового глутамата он появляется за счет переаминирования между α -кетоглутаровой кислотой и большинством аминокислот (аланин, аспарагиновая кислота, орнитин, лизин, лейцин, изолейцин, валин, тирозин, фенилаланин), которые освобождаются при распаде белков. При трансаминазном генезе глутаминовой кислоты указанные аминокислоты выполняют роль донора аминокгруппы, а углеродный скелет

поставляется углеводами и жирами, которые окисляясь в цикле Кребса, превращаются в α -кетоглутарат. Последняя является акцептором аминокислота в реакциях переаминирования, принимает на себя аммиак, освобождающийся из амидных групп аспарагина и глутамина, аминокислот аденина, гуанина и их дериватов, а также при распаде пиримидиновых оснований и в меньшей степени серина, треонина, гистидина, глутамина, аргинина и т.д.

Глутаминовая кислота широко участвует в пластическом обмене. Более 20 % белкового азота представлено глутаминовой кислотой и ее амидом [8]. Она входит в состав фолиевой кислоты и глутатиона, участвует в обмене более 50 % азота белковой молекулы. При синтезе аспарагиновой кислоты, аланина, пролина, треонина, лизина, орнитина и др. аминокислот используется не только азот глутамата, но и его углеродный скелет [8, 9]. До 60 % углерода глутаминовой кислоты может включаться в гликоген, 20 – 30 % – в жирные кислоты. При декарбоксилировании глутамата образуется γ -аминомасляная кислота (ГАМК), которая обладает выраженным нейротропным действием. Имеются сведения [5] об участии глутаминовой кислоты в синтезе ацетилхолина. Таким образом, глутаминовая кислота и ее амид, будучи основными коллекторами небелкового азота, играют ключевую роль в обеспечении азотом метаболических превращений, в частности, синтеза заменимых аминокислот и через них других БАВ.

Участие глутаминовой кислоты в пластическом обмене тесно связано с ее детоксикационной функцией, в частности, она принимает на себя токсичный аммиак в глутаминсинтетазной реакции. Глутамин, в свою очередь, участвуя в переносе аммиака, используется в синтезе пуриновых оснований и нуклеиновых кислот, в процессе переаминирования и ряде других обменных превращений.

Велика роль глутамата и глутамина в синтезе мочевины, поскольку оба ее азота могут быть поставлены этими соединениями: глутаминовая кислота выполняет роль донора свободного аммония в реакции окислительного дезаминирования, а глутамин отдает аммоний в глутаминазной реакции.

Освобождающийся аммоний используется в синтезе карбамилфосфата. При этом глутаминовая кислота в форме ацетилглутамата является активатором фермента карбамилфосфатсинтетазы. Второй атом азота, включающийся в мочевины, также поступает от глутаминовой кислоты, которая передает в трансаминазной реакции свою аминогруппу оксалоацетату, а сформированная таким образом аспарагиновая кислота служит непосредственным субстратом для аргининосукцинатсинтетазы. Таким образом, участие глутаминовой кислоты в азотистом обмене может быть охарактеризовано как высокоактивная утилизация и обезвреживание аммиака, а также перенос аминного азота.

Глутамату принадлежит особая роль во взаимосвязи пластического и энергетического обмена, о чем свидетельствует как локализация значительных количеств глутаминовой кислоты в митохондриях, так и высокая способность митохондрий практически всех органов активно окислять и воспроизводить глутамат. Так как в тканях содержание аспарагиновой кислоты намного меньше, чем глутаминовой, то реакция переаминирования глутамата с оксалоацетатом протекает предпочтительнее в сторону образования аспартата; в изолированных митохондриях также конечным продуктом окисления глутамата является аспарагиновая кислота.

Второй путь вступления глутамата в цикл Кребса – окислительное дезаминирование, катализируется глутаматдегидрогеназой (ГДГ), которая локализована в основном в митохондриях. Окислительное дезаминирование глутаминовой кислоты осуществляется в два этапа. Сначала под влиянием ГДГ отщепляются два атома водорода и образуется аминокислота, которая спонтанно гидролизуеться на α -кетоглутаровую кислоту и аммиак. ГДГ наиболее активна в митохондриях печени и почек, меньше ее активность наблюдается в сердечной и скелетных мышцах, в гранулах мозга. Превращение глутаминовой кислоты в реакциях окислительного дезаминирования протекает в меньших объемах, чем при трансаминировании: в свежевыделенных митохондриях до 90 % глутамата переходит в аспарагиновую кислоту и только

10 % подвергается окислительному дезаминированию с выделением свободного аммиака [10, 11].

В третьем пути превращения глутамата участвуют несколько энзимных систем и коферментов: кобамидные протеиды, β -метиласпартаза, мезаконназа и цитрамалаза. Удельный вес этого пути невелик и его роль окончательно не выяснена [12].

Четвертый путь включения глутамата в энергетический обмен катализируется глутаматдекарбоксилазой. В результате реакции декарбоксилирования глутаминовая кислота превращается в ГАМК и освобождается CO_2 . Большинство исследователей считают [13, 14] декарбоксилирование глутамата специфической особенностью ткани мозга, т.к. в других тканях ГДК-активность довольно мала. Наибольшая активность этого фермента определяется в сером веществе больших полушарий мозга, мозжечке, и особенно, в гипоталамусе. ГАМК обуславливает общее состояние торможения, благодаря которому нервные клетки находятся в состоянии относительного физиологического покоя.

Соотношение представленных путей превращения глутаминовой кислоты не является постоянным и варьирует не только в зависимости от специфики обмена веществ в разных тканях, но и в связи с различным состоянием их энергетического обмена. Естественно, в условиях энергетического дефицита, когда в цикле трикарбоновых кислот увеличивается воспроизводство ЩУК, возрастает поступление из гликолитической системы пировиноградной кислоты и резко окисляются митохондриальные пиридиннуклеотиды, поток глутамата может устремляться в цикл Кребса по трансаминазному и глутаматдегидрогеназному путям. При этом образуется α -кетоглутарат, окисление которого сопровождается запуском субстратного и окислительного фосфорилирования с одновременным воспроизводством янтарной кислоты – энергетически наиболее эффективного субстрата цикла Кребса [15].

При увеличении содержания богатых энергией соединений активируются эндоэргонические реакции, в частности, уборка аммиака путем

восстановительного аминирования α -кетоглутарата до глутамата с использованием последнего в глутаминсинтетазной и других биосинтетических реакциях [16].

В случае кислородного голодания, очевидно, предпочтительнее метиласпартазные и декарбоксилазные превращения глутамата. Последний путь особенно выгоден, т.к. производит янтарный полуальдегид и ГОМК, обладающие противогипоксическим действием [17].

Таким образом, превращения глутаминовой кислоты регулируют состояния энергетического обмена митохондрий, поскольку глутамат может служить источником энергетически наиболее эффективного субстрата – янтарной кислоты, запускать окислительное и субстратное фосфорилирование, особенно необходимое для реакции глюконеогенеза, замещать эндэргоническую трансдегидрогеназу, а с другой стороны, использовать энергетические и восстановительные эквиваленты в эндэргонических биосинтезах. В условиях стрессового и гипоксического энергетического дефицита показано дополнительное введение в организм глутаминовой кислоты, т.к. это обеспечивает нормализацию детоксикационных и биосинтетических реакций азотистого обмена и более адекватную перестройку энергетического аппарата, универсально обеспечивающего мобилизационные реакции всех тканей, органов и организма в целом (рис. 1) [5].

Влияние глутаминовой кислоты на обмен веществ

Установлено [18], что после перорального или подкожного введения нейтрализованной глутаминовой кислоты крысам, она достаточно быстро исчезает из места введения и поступает в кровь. Большая часть глутаминовой кислоты всасывается в течение первого часа после введения (78% при пероральном и 93% при подкожном введении). Уже через 4 - 6 мин после внутривенного введения глутаминовой кислоты ее концентрация в крови снижается в 2 раза, а через 30 мин в плазме остается только 10 % введенного количества [19]. Таким образом, основное количество введенной глутаминовой кислоты быстро проникает в ткани.

Особенностью обмена введенной глутаминовой кислоты является исключительно быстрая инкорпорация в клетки.

Являясь центральным метаболитом азотистого обмена, глутаминовая кислота при введении оказывает выраженное воздействие на эти процессы. После инъекций глутамата натрия возрастает содержание аланина, глутамина, аспарагиновой кислоты в почках, мозгу, сердечной, скелетных мышцах, т.е. изменяется концентрация в тканях именно тех аминокислот, промежуточный обмен которых связан с обменом глутаминовой кислоты и реакциями цикла Кребса [18].

Известно [20] о способности глутаминовой кислоты обезвреживать аммиак, образующийся в организме в результате распада аминокислот, аминопуринов, адениловых кислот и белков. Установлено [5], что в организме аммиак связывается глутаминовой кислотой с образованием глутамина. Синтезированный в тканях глутамин поступает в кровь и переносится ею в печень, где используется для образования мочевины. Значительные количества глутамина разрушаются глутаминазой почек до глутаминовой кислоты и аммиака, который связывается с ионами водорода, тем самым, давая начало ионам аммония. Последние выводятся с мочой в обмен на ионы натрия, необходимые для поддержания щелочного резерва крови [21, 22].

Обезвреживающее действие глутаминовой кислоты особенно выражено при повышенном содержании аммиака в крови тканей, например, при воздействии холода, перегреве, гипоксии, гипероксии, экспериментальном диабете, аммиачном отравлении [5].

Экспериментально доказана [23] способность глутаминовой кислоты связывать аммиак и стимулировать обмен веществ в печени, что послужило основанием для широкого применения ее у больных с различными формами печеночной недостаточности. Получены положительные результаты при использовании глутаминовой кислоты для лечения болезни Боткина, печеночной комы, цирроза печени. Для связывания избыточного количества аммиака глутаминовая кислота применяется для снижения азотермии у

больных с различными урологическими заболеваниями [24], а также при бруцеллезе [25]. Антитоксическое действие глутаминовой кислоты обнаружено [14] при отравлении метиловым спиртом, сероуглеродом, окисью углерода, семикарбозидом, гидразином, четыреххлористым углеродом, нефтегазами, хлористым марганцем, фторидом натрия и др.

Повышая концентрацию ряда аминокислот в крови и тканях, глутаминовая кислота обладает способностью стимулировать синтез белков и пептидов, в частности, глутатиона, казеина и др.

Обнаружено свойство глутаминовой кислоты увеличивать синтез белка и РНК в печеночной ткани. Глутаминовая кислота и ее амид играют существенную роль в синтезе белка, что связано, во-первых, со значительным содержанием глутаминовой кислоты в белке; во-вторых, со «сберегающим эффектом» – предотвращением использования незаменимого азота для синтеза заменимых аминокислот. В-третьих, глутаминовая кислота, легко превращаясь в заменимые аминокислоты, обеспечивает достаточный набор всех аминокислот, необходимых для биосинтеза белка.

Кроме анаболического действия глутаминовая кислота тесно связана с процессами метаболизма углеводов (глюконеопластическая аминокислота): до 60 % углерода введенной глутаминовой кислоты обнаруживается в составе гликогена. Установлено, что при введении глутаминовой кислоты животным увеличивается содержание сахара в крови и гликогена в тканях. В связи с этим, глутаминовую кислоту используют для ослабления судорог, осложняющих инсулиновую гипокликемию при лечении шизофрении. Кроме того, глутаминовая кислота понижает уровень сахара в крови при гипергликемии, вызванной депанкреатизацией животных, что позволяет рекомендовать ее при диабете и диабетической коме.

В экспериментальных опытах после введения глутаминовой кислоты отмечено возрастание содержания гликогена в мозге животных, а при длительном введении этой аминокислоты с кормом увеличивается содержание гликогена и в печени крыс.

Многогранное действие глутаминовой кислоты на показатели углеводного обмена обнаруживается при гипоксии. При этом предварительное введение глутаминовой кислоты препятствует накоплению в крови молочной и пировиноградной кислот, сохраняет на более высоком уровне содержание гликогена в печени и мышцах. Под влиянием глутаминовой кислоты при гипоксии наблюдается также нормализация содержания АТФ в тканях.

Механизм воздействия глутаминовой кислоты на углеводный обмен полностью не выяснен. Установлено, что углеродный скелет глутаминовой кислоты через метаболиты энергетического обмена α -кетоглутаровую, ЩУК, пировиноградную кислоты легко образует углеводы.

Глутаминовая кислота не только сама включается в углеводные ресурсы тканей, но значительно стимулирует окисление углеводов и их метаболитов. Имеются данные об ускорении глутаминовой кислотой всасывания глюкозы из двенадцатиперстной кишки и поэтому увеличивается гипергликемия, вызванная введением глюкозы в кишечник.

Связь обмена глутаминовой кислоты с процессами цикла трикарбоновых кислот обеспечивает ей активное участие в реакциях липидного обмена: углеродный скелет включается в состав жирных кислот, хотя в меньшей степени, чем в лактозу и казеин. Считается, обратные реакции цикла Кребса приводят к образованию жирных кислот через α -кетоглутарат, изоцитрат, цисаконитат и цитрат. Известно [6], что при отсутствии глюкозы только 6% окисляющейся в цикле Кребса глутаминовой кислоты используется для образования ацетилкоэнзима А и жирных кислот. В присутствии глюкозы количество глутаминовой кислоты, утилизированной в процессе липогенеза, повышается и составляет уже 17%. При наличии в тканях глюкозы и инсулина эта величина достигает 35%. Наиболее активное образование жирных кислот из глутаминовой кислоты происходит у предварительно голодавших животных и возобновивших затем прием пищи. В таком случае в жирные кислоты превращается 60% глутаминовой кислоты, поступающей в цикл Кребса.

Наряду с метионином глутаминовая кислота способна предупреждать жировое перерождение печени, вызванное введением четыреххлористого углерода. Это позволяет признать за глутаминовой кислотой лиотропное действие. Участие глутаминовой кислоты в окислении липидов доказывается ее способностью снижать содержание ацетоновых тел в крови у панкреатизированных животных.

Существуют данные о влиянии глутаминовой кислоты на холестериновый обмен. Для глутаминовой кислоты гипохолестеринемическое действие обнаружено в хроническом эксперименте и подтверждено в наблюдениях на людях. Получены экспериментальные данные об эффективности глутаминовой кислоты при экспериментальном атеросклерозе. Участие глутаминовой кислоты в липидном обмене связано с циклом Кребса, а также с транспортом ею липидов. В частности, у больных атеросклерозом примерно вдвое снижается содержание связанной с липидами глутаминовой кислоты по сравнению со здоровыми лицами.

Глутаминовая кислота участвует в минеральном обмене, являясь регулятором обмена калия и связанного с ним метаболизма натрия. Для некоторых тканей, особенно, для нервной, способность поддерживать ионную асимметрию требует присутствия в среде не только кислорода и глюкозы, но и глутаминовой кислоты. Кроме глутаминовой кислоты способностью поддерживать содержание калия в тканях обладает аспарагиновая кислота, но считают [5], что ее действие на калиевый обмен проявляется через глутаминовую кислоту.

Глутамин, в отличие от глутамата, не активирует накопление ионов калия, что заставляет предположить, что γ -карбоксильная группа глутаминовой кислоты используется для перемещения калия в клетку. Так как перемещение глутаминовой кислоты и калия происходит параллельно и приблизительно эквивалентно, сделан вывод, что катион калия является катионным эквивалентом к аниону глутаминовой кислоты [14].

Оносительно связи глутаминовой кислоты с обменом натрия данные немногочисленны. Установлено, что при локальном введении небольших количеств глутаминовой кислоты в срезы коры мозга морских свинок в несколько раз повышается проницаемость клеточной мембраны для натрия, что сопровождается возрастанием активности Na^+ , K^+ -зависимой АТФ-азы.

Из солей глутаминовой кислоты на распределение калия и натрия в крови и в тканях наибольшее влияние оказывает глутамат натрия. Пероральное введение этой соли (1 мг на 1 г веса) приводит к увеличению содержания натрия в скелетных мышцах, сердце, почках, а также калия в сердце, печени и почках при одновременном снижении его уровня в плазме. В условиях гипоксии при нарушении электролитного обмена, нормализующее влияние на обмен катионов оказывает глутамат магния и натрия. Таким образом, влияние на обмен калия и натрия в организме оказывает не только анион глутаминовой кислоты, но и вводимые с ней катионы.

Таким образом, изучение влияния глутаминовой кислоты на различные стороны обмена веществ позволяет заключить, что она относится к числу реакционно способных соединений. Легко и быстро проникая через тканевые барьеры, она с большой скоростью подвергается окислению и превращению в различные метаболиты. Будучи непосредственным участником многих обменных процессов, глутаминовая кислота оказывает воздействие на аминокислотный, белковый, углеводный, липидный обмены, на распределение калия и натрия в организме.

Примечательно, что эффект воздействия глутаминовой кислоты более выражен при измененном состоянии организма, когда, по-видимому, наблюдается дефицит самой кислоты или связанных с ней метаболитов. Многостороннее воздействие глутаминовой кислоты обусловлено не только ее непосредственным участием в разветвленных обменных процессах, но и через изменение интенсивности энергетического обмена, а также через центральные регуляторные механизмы.

Влияние глутаминовой кислоты на энергетический обмен митохондрий

В исследованиях, выполненных на крысах, было установлено [6], что введение глутамата стимулирует дыхание животных, улучшает дыхательную функцию крови, увеличивает напряжение кислорода в тканях крыс. Наряду с этим введенный глутамат в условиях кислородного голодания предотвращает уменьшение содержания гликогена и богатых энергией соединений в печени, мышцах, головном мозге и сердце крыс и вызывает снижение уровня недоокисленных продуктов и молочной кислоты в крови и скелетных мышцах. Действие глутамата на обменные процессы в значительной мере обусловлено стимуляцией нейроэндокринного аппарата в условиях стресса и имеет неспецифический характер. Влияние глутамата проявлялось главным образом на фоне измененного функционального состояния организма. Это действие характеризуют как адаптагенное, что связывают с влиянием на энергетический обмен митохондрий. Глутамат способствует формированию естественных компенсаторных изменений энергетического обмена, за счет чего ткань подготавливается к гипоксии и повышается ее устойчивость к повреждающему действию кислородного голодания.

Экспериментальные и литературные данные позволяют заключить, что глутамат даже при одних и тех же путях вступления в энергетический обмен может вызывать диаметрально противоположные эффекты: активацию, торможение или нормализацию реакций цикла Кребса в зависимости от органной специфичности и от исходного энергетического состояния ткани. В отношении механизма действия введенного в организм глутамата можно выделить три ведущих положения.

I. Глутаминовая кислота, включаясь в реакции энергетического обмена, прежде всего, активирует окисление энергетически наиболее эффективного субстрата цикла Кребса – ВК (винной кислоты). Одновременно глутамат служит дополнительным источником для образования внутримитохондриального сукцината. Таким образом, глутаминовая кислота в любой стрессовой ситуации и в условиях физиологического напряжения

обеспечивает поддержку сукцинатоксидазной системы, играющей ключевую роль в формировании метаболического состояния митохондрий и в обеспечении ими энергопродукции как в период активности, так и в период восстановления нагрузки, а также в условиях кислородного голодания.

II. Глутаминовая кислота, имея широкий спектр метаболических путей, является источником субстратов для большого ряда внутриклеточных ферментов. А так как при самых разнообразных патогенных и физиологических нагрузках в тканях наблюдается активация протеолитических ферментов лизосом, то весьма существенную роль в сохранении находящихся в клетке энзимных систем играет наличие у соответствующих ферментов субстратов, необходимых для протекания ферментативных реакций. Наличие субстрата и возможность функционирования предотвращают гибель митохондрий и их отдельных ферментов при денатурирующих воздействиях. Таким образом, введенная в организм глутаминовая кислота поддерживает и повышает уровень активности ряда ферментов, защищая их от протеолитической деградации и иных денатурирующих воздействий при стрессе.

III. Введенная в организм глутаминовая кислота существенно активирует глутаматдегидрогеназу (ГДГ). В связи с этим, ГДГ считается своеобразным переключателем, определяющим направление потока субстратов либо из энергетического в пластический обмен, либо в обратном направлении, в зависимости от уровня окисленности пиридиннуклеотидов. В случае восстановительного аминирования ГДГ обеспечивает трансаминазы глутаматом и тем самым индуцирует синтез заменимых аминокислот. Наоборот, при течении окислительного дезаминирования глутамата ГДГ воспроизводит α -кетоглутаровую кислоту, используемую в реакциях трансаминирования в качестве акцептора аминокислота. Это приводит к ускорению превращения в реакциях переаминирования аминокислот в соответствующие кетокислоты и тем самым к подключению аминокислотных фондов к путям энергетического обмена. Дополнительное введение

глутаминовой кислоты в стрессовых ситуациях обуславливает более экономное расходование углеводных, жировых и белковых субстратов, очевидно благодаря повышению уровня восстановленности НАДФ [14].

Таким образом, влияние глутамата на энергетический обмен митохондрий осуществляется через ускорение окисления и воспроизводства янтарной кислоты. Активирующее действие глутаминовой кислоты в отношении митохондриальных ферментов, возможно, обусловлено защитой от денатурирующих воздействий тканевых протеаз.

Влияние глутаминовой кислоты на функциональное состояние нейроэндокринной системы

Глутаминовая кислота может влиять на обмен веществ, функции органов и систем, не только непосредственно включаясь в тканевые обменные процессы, но и опосредованно через изменение функционального состояния нервной и эндокринной систем.

Участие нервной системы в механизме действия глутаминовой кислоты определяется особой ролью аминокислоты в обмене веществ головного мозга, поскольку именно в нервной ткани она наиболее широко вовлекается в разнообразные процессы.

В энергетическом обмене нервной системы глутаминовая кислота занимает центральное место, т.к. не только способна окисляться в мозге наравне с глюкозой, но также и введенная глюкоза в значительной мере превращается в глутаминовую кислоту и ее метаболиты. Появились данные о том, что глутаминовая кислота в мозге может возникать из ацетата.

Интенсивный синтез глутаминовой кислоты в нервной ткани, а также высокая степень ассимиляции ее из крови поддерживают весьма значительный градиент концентрации глутаминовой кислоты. Так, концентрация глутаминовой кислоты в мозге в 80 раз превышает ее концентрацию в крови. В функционально активных участках мозга по сравнению с другими концентрация глутаминовой кислоты в 3 раза больше. Из всех отделов мозга наибольшее количество глутаминовой кислоты приходится на область

двигательного анализатора. Так, уже через несколько минут после перорального или внутривенного введения глутаминовая кислота обнаруживается во всех исследованных отделах мозга и гипофизе, частично превращаясь в ГАМК. Глутаминовая кислота метаболизируется в мозге со скоростью до 4 мкг на 1 г ткани в минуту. Основным направлением обмена глутамата в нервной ткани считают переаминирование [5].

Декарбоксилирование глутамата и образование ГАМК специфично для нервной ткани. Имеются данные, что 40 % глутаминовой кислоты вступает в цикл Кребса на стадии янтарной кислоты через декарбоксилазный путь, последовательно превращаясь в ГАМК, янтарный полуальдегид и, наконец, в сукцинат. Превращение глутаминовой кислоты в ГАМК в значительной мере определяется величиной рН ткани мозга. Полагают, что не только образование, но и функциональная роль ГАМК в нервных клетках тесно связаны с глутаминовой кислотой. Также установлено, что ГАМК не является субстратом дыхания для митохондрий мозга в отличие от глутаминовой кислоты, но стимулирует дыхательную активность митохондрий при добавлении ее к системе в присутствии α -кетоглутарата. Кроме того, доказано, стимулирующее влияние ГАМК (γ -аминомасляной кислоты) на обмен глюкозы и глутаминовой кислоты.

Таким образом, роль глутаминовой кислоты и ее метаболитов в деятельности мозга сводится к следующему: «известно два вещества, сохраняющих репутацию возбуждающих медиаторов ЦНС позвоночных – ацетилхолин и глутаминовая кислота. Единственно вероятным кандидатом на роль тормозящего медиатора является ГАМК» [6]. Функцию центрального метаболита глутаминовая кислота выполняет не только в мозге, но и в периферических нервах.

Важное значение глутаминовой кислоты в деятельности нервной системы связано с ее способностью обезвреживать аммиак и образовывать глутамин. По некоторым данным, глутаминовая кислота может превращаться в глутамин, даже находясь в составе белков мозга.

Важная роль глутаминовой кислоты в обмене веществ головного мозга подтверждается ее участием в синтезе ацетилхолина, препятствует его распаду, угнетая холинэстеразу в мозговой ткани. Кроме того, глутаминовая кислота участвует в окислительных процессах в нервной ткани и синтезе макроэргических соединений.

Глутаминовая кислота и ее метаболиты играют важную роль в гипоталамо-гипофизарных процессах трансформации нервного импульса в гуморальные факторы. Некоторые эффекты введенной глутаминовой кислоты напоминают результат действия гормональных препаратов. Способность глутаминовой кислоты увеличивать артериальное давление, повышать уровень сахара в крови, обеспечивать мобилизацию гликогена в печени и выводить больных из состояния гипогликемической комы свидетельствует об ее адреналоподобном действии.

Полученные экспериментальные данные клинических наблюдений доказывают стимулирующее действие глутаминовой кислоты на функцию гипофизарно-надпочечниковой системы, что способствует адаптации организма к измененным условиям среды. Некоторые исследователи [6, 14] указывают на аналогию действия глутаминовой кислоты и кортизона, считая, что влияния глюкокортикоидов проявляется через глутаминовую кислоту. Согласно этому представлению гормоны индуцируют тирозинаминотрансферазу в печени и появившийся в результате переаминирования глутамат частично принимает участие в биосинтезе нуклеотидов. Кроме того, глутамат через аспартат- и аланин-аминотрансферазы образует аспарагиновую кислоту и аланин, которые включаются в процессы анаболизма. Таким образом, глутаминовая кислота выступает как межтканевой медиатор глюкокортикоидного действия.

Рассматривая сходство действия глутаминовой кислоты и тиреоидных гормонов на показатели углеводного обмена, окислительные и энергетические процессы, потребление кислорода и т.д., полагают, что в механизме действия глутаминовой кислоты существует опосредованное влияние через изменение

функционального состоянии щитовидной железы. Длительное включение глутаминовой кислоты в рацион животных приводит к стимуляции функции щитовидной железы, что проявляется на фоне дефицита йода и белка в питании. Применение глутаминовой кислоты у больных тиреотоксикозом улучшало состояние больных, снимало раздражительность, плаксивость, тремор и т.д. Одной из сторон механизма действия глутаминовой кислоты на функциональное состояние щитовидной железы является активация, обеспечивающая в свою очередь более полное включение предшественников в биосинтез тиреоглобулина.

Таким образом, введение глутаминовой кислоты оказывает нормализующее влияние на обмен веществ, функции органов и тканей, что особенно проявляется в измененных условиях среды. В механизме этого эффекта четко выделяются две стороны. Прежде всего, это непосредственное активное участие глутаминовой кислоты в многочисленных и разветвленных процессах обмена в качестве резерва лабильного азота и источника легко окисляющих субстратов. Другой стороной действия глутаминовой кислоты является ее влияние на метаболизм опосредованно, через изменение функционального состояния нервной и эндокринной системы. Оказывая воздействие на процессы обмена, специфичные для надпочечников и щитовидной железы, глутаминовая кислота оказывает регулирующее действие на функциональное состояние этих нейроэндокринных механизмов. В результате увеличения выработки гормонов, являющихся регуляторами многих ферментных систем, и осуществляется центральная регуляция активности ряда процессов обмена веществ, что облегчает адаптацию организма к измененным условиям среды.

Таким образом, глутаминовая кислота оказывает регулирующее влияние на состояние нервных процессов, особенно в измененных условиях среды, в связи с чем, широко применяется при лечении эпилепсии, олигофрении, болезни Дауна, черепно-мозговых травм новорожденных, нарушениях

мозгового кровообращения, арахноэнцефалите, туберкулезном менингите, параличах, а также при заболеваниях мышц.

Подобно нервной системе мышцы относятся к возбудимой ткани с большими нагрузками и резкими переходами от покоя к активности и ярко выраженной стадией суперкомпенсации. Глутаминовая кислота увеличивает сократительную способность миокарда, матки. В связи с этим, глутаминовая кислота применяется как биостимулятор при слабости родовой деятельности, а также для профилактики интранатальной асфиксии плода [5].

Применение глутаминовой кислоты как пищевой добавки

Еще с начала XX века на Востоке используется глутаминовая кислота как добавка к пище в качестве корригента вкуса и источника легко усвояемого азота. В Японии глутамат натрия – обязательная принадлежность стола, поэтому его потребление достигает 10% от суточного количества соли [26 - 35].

С учетом оптимального содержания белка в рационе (18%) количество глутаминовой кислоты должно составлять 4,23%. Согласно расчетам Покровского, потребность в глутаминовой кислоте выше, чем во всех других аминокислотах и составляет 16 г в сутки. Другие исследователи считают, что диета с 22 % белка равноценна 18% белка с глутаматом натрия. Это соответствует расчетам о потребности в аминокислотах для человека. Из всей суммы необходимых аминокислот (579,6 мг/кг) на долю глутаминовой кислоты приходится 136,3 мг/кг (или 23,5%). Для человека весом 70 кг потребность в глутаминовой кислоте составляет 9,541 г в день [5].

При изучении замены белков в диете людей неспецифичными пищевыми источниками азота установлено, что 67% яичного белка может быть заменено глутаминовой кислотой или цитратом аммония без изменения биологической ценности рациона. При замене 2/3 яичного белка глутаминовой кислотой или цитратом аммония биологическая ценность рациона быстро падала. Для белка молока адекватная замена глутаминовой кислотой возможна лишь в пределах 10-15 %. В то же время добавление даже небольших

количеств глутаминовой кислоты к белку рыбы снижало его биологическую ценность. Эта неоднозначность результатов при добавлении глутаминовой кислоты к качественно различным белкам требует осторожности при ее использовании как источника азота. Таким образом, невозможно рассматривать глутаминовую кислоту только как источник азота, не учитывая ее специфического влияния на обмен веществ.

В настоящее время нет достаточных оснований для запрета применения глутаминовой кислоты в качестве пищевой добавки. Наоборот, многолетний опыт использования глутаминовой кислоты в медицинской практике и питании свидетельствует о ее благоприятном воздействии на нервную систему, обмен веществ и т.д. Так, биохимические исследования мужчин, которым ежедневно с пищей давали 137 г глутаминовой кислоты в течение 14-42 дней, установили [14] гипохолестериемический эффект глутаминовой кислоты. Изменений в весе, аппетите, возбудимости или мышлении не было замечено.

Таким образом, возможность и целесообразность использования глутаминовой кислоты в питании взрослого населения не вызывает сомнений. Рекомендованная норма введения глутаминовой кислоты в рацион человека: однократный прием – 0,5 г, суточная доза – 1,5 г [6]. Роль глутаминовой кислоты в питании детей недостаточна выяснена.

Широкая популярность глутаминовой кислоты как пищевой добавки связана, прежде всего, с ее способностью улучшать вкус продукта. Добавление в пищу людей даже больших доз глутамата натрия не вызывает симптомов, характерных для так называемой «болезни китайских ресторанов». Вкусовой эффект глутамата натрия сохраняется даже при очень малых разведениях. Вкусовая пороговая концентрация водного раствора глутамата натрия составляет 1:3000, в то время как для поваренной соли этот порог – 7,5:3000, а для сахара – 15:3000. Ценным свойством глутамата натрия является его способность усиливать вкусовой эффект других веществ или готовых блюд. Экспериментально установлено, что глутамат натрия улучшает вкус

мясной, рыбной или овощной пищи и восстанавливает ее натуральные вкусовые качества. Это свойство глутамата натрия получило специальное название «глутаминовый эффект».

Обычная дозировка глутамата натрия составляет 0,1-0,4% от веса продукта, причем вкусовой эффект от его добавки наиболее полно проявляется при pH 5,0-6,5.

Это соединение усиливает вкус многих пищевых продуктов, а также способствует длительному сохранению вкусовых качеств консервированных продуктов. Это обстоятельство позволяет широко использовать моноглутамат натрия в консервной промышленности, особенно при консервировании овощей, рыбы, мясных продуктов. Во многих зарубежных странах глутамат натрия добавляют практически во все продукты при консервировании, замораживании или просто при хранении. В Японии, США и других странах глутамат натрия является такой же обязательной принадлежностью стола, как соль, перец, горчица и другие приправы. Он повышает не только вкусовую ценность пищевых продуктов, но и стимулирует деятельность пищеварительных желез.

Предусмотрены следующие дозировки глутамата натрия при изготовлении консервированных продуктов: овощных – 0,2%, обеденных – 0,4%, мясорастительных – 0,2%, пищевых концентратов – 0,3-0,4%. Глутамат натрия рекомендуется добавлять в продукты со слабовыраженным вкусом и ароматом, в частности, в макаронные изделия, соусы, мясные и рыбные блюда. Так, слабый мясной бульон после добавления в него 1,5-2,0 г глутамата натрия на порцию приобретает вкус крепкого бульона. Глутамат натрия значительно улучшает также вкус отварной рыбы и рыбных бульонов. Картофельное пюре становится ароматнее и вкуснее при добавлении в него глутамата натрия в количестве 3-4 г на 1 кг продукта. При добавлении в овощные изделия глутамат натрия не придает им какого-либо нового вкуса, запаха или цвета, но зато резко усиливает собственный вкус и аромат продуктов, из которых приготавливают блюда, что отличает его от обычных

приправ. С фруктами, некоторыми молочными и зерновыми, а также очень жирными продуктами глутамат натрия не гармонирует.

Известно, что в кислой среде действие глутамата натрия на вкус продуктов снижается, т.е. в кислые продукты или кулинарные изделия его необходимо прибавлять больше.

В пищевой промышленности глутаминовая кислота и ее соли находят широкое применение в качестве вкусовой приправы, придающей продуктам и концентратам «мясной» запах и вкус, а также как источник легко усвояемого азота. Потребление глутаминовой кислоты быстро возрастает, и в настоящее время эта кислота в мире вырабатывается в количестве более сотни тысяч тонн в год.

Применение глутаминовой кислоты как кормовой добавки сельскохозяйственных животных

Аминокислоты во всевозрастающих масштабах используются также как добавка к пище сельскохозяйственных животных.

Говоря о роли глутаминовой кислоты как кормовой добавки, следует учитывать, что некоторые заменимые аминокислоты становятся незаменимыми, если они не поступают с пищей, а клетки не справляются с их быстрым синтезом. Заменимые аминокислоты могут оказаться лимитирующим фактором анаболических процессов в организме, поскольку введение только одних незаменимых аминокислот не поддерживает рост с нормальной скоростью, обычно наблюдающейся при полноценном питании.

Заменимые аминокислоты, таким образом, не только участвуют в обмене веществ, но и являются источником недифференцированного азота. В отношении последнего глутаминовой кислоте принадлежит особое место. В качестве источника легко усвояемого азота глутаминовая кислота превосходит аспарагиновую кислоту, аланин и др. В ряде исследований установлено [5, 14], что использование глутаминовой кислоты как пищевой добавки позволяло исключить из смеси все другие заменимые аминокислоты, кроме небольшого количества глицина.

«Сберегающий» эффект глутаминовой кислоты связан с ее исключительной метаболической активностью. Высокая скорость обмена позволяет понять, почему значительные количества глутаминовой кислоты не вызывают дисбаланса аминокислот. По токсичности избытка аминокислот их располагают в таком порядке: «фенилаланин, метионин, триптофан, аспарагиновая кислота ... серин, пролин, глутаминовая кислота и аланин». Имеются данные, что глутаминовая кислота устраняет ростоугнетающее действие глицина за счет ускорения его окисления в 15 раз, а также благодаря способности связывать аммиак.

Использование глутаминовой кислоты как кормовой добавки особенно эффективно на фоне малобелковой диеты и у растущих организмов, когда потребность в источниках азота возрастает. По видимому, под влиянием глутаминовой кислоты происходит более полное использование белковой пищи, чему способствует возрастание переваривающей силы желудочного сока. Под действием глутаминовой кислоты компенсируется дефицит азота и происходит нормализация питания.

По эффекту обогащения пищи белковым азотом к глутаминовой кислоте близок ее амид – глутамин.

Замена глутаминовой кислоты в рационе α -кетоглутаровой кислотой, вызывает угнетение роста животных. Очевидно, что мобильный азотистый компонент глутаминовой кислоты играет более важную роль, чем ее углеродный скелет. По этой причине роль источника азота могут выполнять соли аммония, обмен которых в значительной мере связан с глутаминовой кислотой.

Эффективность глутаминовой кислоты зависит от ее дозировки. Применение больших количеств глутаминовой кислоты оказывает токсическое действие на организм. Доза глутаминовой кислоты, вызывающая гибель половины подопытных животных (DL_{50}) для мышей – 7-8 г/кг, для крыс – 14-18 г/кг. Напротив, в дозе 0,77 г/кг глутамат натрия оказывает положительное влияние на организм.

По некоторым данным, длительное введение глутамата натрия в больших дозах (1-2 г на 1 кг веса) в рацион новорожденных животных приводит к торможению их роста и появлению некротических изменений в нервных клетках гипоталамуса, отеку глиальных и эпиндимальных клеток.

Для достижения максимального прироста веса содержание глутаминовой кислоты в рационе должно быть 5,66%, и не менее 4% [5].

Эффективность глутаминовой кислоты в значительной мере зависит от протекания сцепленных с ней обменных процессов, от регулирующего влияния нейроэндокринной системы. Кроме того, влияние глутаминовой кислоты на обмен веществ обусловлено белковым содержанием рациона и функциональным состоянием тиреоидной ткани, которая имеет важнейшее значение для роста организма, для регуляции пластического обмена и дифференцировки тканей. В частности, добавление глутаминовой кислоты к рациону животных с малым содержанием йода, стимулирует рост животных, хотя и в меньшей степени, чем это наблюдается на фоне полноценного питания. Очевидно, что нормальная интенсивность обмена веществ, зависящая от наличия тиреоидных гормонов в тканях, необходима для осуществления основного окислительного пути обмена глутаминовой кислоты. Торможение обменных процессов при гипертиреозе не только замедляет окисление глутаминовой кислоты, но и направляет ее избыток по пути превращения в липиды и холестерин.

Таким образом, глутаминовая кислота, являясь легко усвояемым источником азота, высокоэффективным энергетическим материалом, обладая выраженным вкусовым эффектом и оказывая положительное влияние на обмен веществ, по праву занимает достойное место как лекарственное средство и пищевая добавка.

Применение глутаминовой кислоты в медицине

Наиболее распространено применение глутаминовой кислоты для лечения нервно-психических заболеваний и заболеваний печени, а также для

снижения токсичности лекарственных препаратов, увеличивающих содержание в тканях свободного аммиака.

В последние годы глутаминовая кислота успешно применяется для борьбы с кислородной недостаточностью при сердечно-сосудистых заболеваниях, пневмосклерозе и пневмониях, недостаточности мозгового кровообращения и как профилактическое средство асфиксии плода при патологических родах. Кроме того, показано [36], что введенный глутамат повышает работоспособность и улучшает биохимические показатели при интенсивной мышечной работе и утомлении.

Глутаминовую кислоту широко используют в медицине. В клинической практике применение этой кислоты вызывает улучшение состояния больных при инсулиновой гипокликемии, судорогах, болезни Дауна, полиомиелите, астенических состояниях.

Глутаминовая кислота способствует снижению содержания аммиака в крови и тканях при различных заболеваниях. Она стимулирует окислительные процессы при гипоксических состояниях, поэтому успешно применяется при сердечно-сосудистой и легочной недостаточностях.

Важной особенностью глутаминовой кислоты является ее защитное действие при различных отравлениях печени и почек, усиление фармакологического действия одних и ослабление токсичности других лекарственных средств, поддержание наряду с другими аминокислотами постоянной реакции среды.

В больших количествах аминокислота вводится парентерально в виде различных белковых гидролизатов (аминокровин, гидролизат казеина, аминокептид), применяются и чистые препараты аминокислоты.

В медицине глутаминовая кислота применяется в виде таблеток, порошка, паст, а также в растворах для внутривенного введения при лечении некоторых психических и нервных заболеваний. Назначаются также кальциевая и магниевая соли глутаминовой кислоты.

В частности, глутаминовая кислота в виде гранул для приготовления суспензии для приема внутрь (для детей), таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, таблеток, покрытых оболочкой, имеет следующее фармакологическое действие: регулирует метаболические процессы в ЦНС; оказывает ноотропное, дезинтоксикационное действие. Глутаминовая кислота, играющая роль нейромедиатора с высокой метаболической активностью в головном мозге, стимулирует окислительно-восстановительные процессы в головном мозге, обмен белков; нормализует обмен веществ, изменяя функциональное состояние нервной и эндокринной систем; стимулирует передачу возбуждения в синапсах ЦНС; связывает и выводит аммиак; является одним из компонентов миофибрилл глутаминовая кислота, участвует в синтезе других аминокислот, ацетилхолина, АТФ, мочевины, способствует переносу и поддержанию необходимой концентрации K^+ в мозге, препятствует снижению окислительно-восстановительного потенциала, повышает устойчивость организма к гипоксии, служит связующим звеном между обменом углеводов и нуклеиновых кислот, нормализует содержание показателей гликолиза в крови и тканях; оказывает гепатопротекторное действие, угнетает секреторную функцию желудка.

Показания к применению данного лекарственного препарата: в составе комплексной терапии – эпилепсия (преимущественно малые припадки с эквивалентами), шизофрения, психозы (соматогенные, интоксикационные, инволюционные), реактивное депрессивное состояние, психическое истощение, бессонница, последствия менингита и энцефалита, депрессии, прогрессирующая миопатия; задержка психического развития различной этиологии, детский церебральный паралич, последствия внутричерепной родовой травмы, полиомиелит (острый и восстановительный период), болезнь Дауна; токсическая невропатия на фоне применения гидразидов изоникотиновой кислоты (изониазид и др.).

Противопоказания: гиперчувствительность, лихорадочный синдром, печеночная и/или почечная недостаточность, язвенная болезнь желудка и

12-перстной кишки, анемия, лейкопения; повышенная возбудимость, бурно протекающие психотические реакции; нефротический синдром; угнетение костномозгового кроветворения; ожирение. С осторожностью глутаминовую кислоту применяют при заболеваниях печени.

Побочные действия: Аллергические реакции, рвота, диарея, боль в животе, тошнота, повышенная возбудимость. При длительном применении - анемия, лейкопения, раздражение слизистой оболочки полости рта, трещины на губах.

Способ применения и дозы: Внутрь, за 15-30 мин до еды (при развитии диспепсии - во время или после еды). Взрослым – по 1 г 2-3 раза в день. Детям – 2-3 раза в день: до 1 года – по 0.1 г, 1-3 лет – по 0.15 г, 3-4 лет – по 0.25 г, 5-6 лет – по 0.4 г, 7-9 лет – по 0.5-1 г, 10 лет и старше – по 1 г на прием. Курс лечения – от 1-2 до 6-12 мес [38].

Особые указания: В комбинации с тиамином и пиридоксином используют для предупреждения и лечения нейротоксических явлений, обусловленных препаратами группы ГИНК (изониазид, фтивазид). В период лечения необходимо регулярно проводить общеклинические анализы крови и мочи.

Существуют данные [37] о роли растительных средств, в частности, побегов *P. Fruticosa* (пятилистник кустарниковый), содержащий набор аминокислот, в том числе глутамин и глутаминовую кислоту, как регуляторов адаптивных реакций организма. Данное сырье входит в состав экстракционных средств «Тантон», «Арура Тан №7», «Иммунофит», обладающих адаптогенной активностью.

Глутамин

Глутамин в организме может синтезироваться *de novo*, поэтому долгое время считался заменимой аминокислотой. Организм имеет большой резерв глутамина и в норме может синтезировать его в достаточных количествах. При состояниях гиперкатаболизма, связанных с сепсисом, травмой, хирургическим вмешательством и другими критическими состояниями,

развивается глубокий дефицит глутамина, т.к. потребление глутамина резко возрастает и синтез становится недостаточным. Поэтому в настоящее время глутамин классифицируется как условно-незаменимая аминокислота.

За последние годы проведено большое количество клинических исследований [38 – 44], обладающих высокой доказательной силой, показывающих эффективность включения глутамина в программу нутриционной поддержки как направления интенсивной терапии. В последние годы было доказано, что программа нутриционной терапии должна включать не только аминокислоты, донаторы энергии, витамины и микроэлементы, но и, в ряде случаев, нутриенты, обладающие различными фармакологическими эффектами и снижающие катаболическую реакцию, в частности, глутамин, аргинин, омега-3-жирные кислоты и др.

Физиологические функции глутамина.

Глутамин – это заменимая аминокислота, содержащая не один, а два атома азота, поэтому является источником для построения аминокислот в организме. Глутамин служит не только для синтеза белка как одна из аминокислот, но и является важным компонентом различных метаболических процессов. Он является также «топливом» для мозга, так как легко преодолевает гематоэнцефалический барьер. В мозге глутамин превращается в глутаминовую кислоту, и наоборот. Он также повышает уровень γ -аминомасляной кислоты, которая необходима для нормальной мозговой деятельности и умственной активности.

Глутамин – наиболее распространенная свободная аминокислота в организме человека, которая метаболизируется практически во всех тканях. Во внеклеточной жидкости, глутамин составляет около 25%, а в скелетных мышцах более 60 % от всего пула свободных аминокислот. Трансmemбранный градиент в мышцах около 34:1 (внутри/внеклеточная жидкость). Концентрация свободного глутамина сильно варьирует в различных органах и тканях. Важно, что плазма содержит только очень небольшую часть свободного глутамина в организме и концентрация этой аминокислоты в

плазме не зависит от внутриклеточной концентрации, поэтому концентрация глутамина в плазме и не может служить маркером содержания глутамина в организме в целом. Общее содержание глутамина в организме главным образом определяется долей этой аминокислоты в составе белка: $4,3 \pm 0,6$ г на 100 г белка мышечной ткани. Мышцы представляют собой основной эндогенный источник глутамина. С учетом того, что мышцы составляют 40% от веса тела, считается, что общее содержание глутамина примерно 240 г.

При критических состояниях свободный глутамин истощается очень быстро, организм компенсирует уровень свободного глутамина за счет распада белков мышечной ткани и повышенного синтеза глутамина. Причина развития дефицита глутамина – большое количество метаболических реакций и функций, прямо или косвенно зависящие от глутамина, и резко возрастающая потребность в нем быстропролиферирующих клеток.

Глутамин служит межорганным транспортером азота в организме. Примерно 1/3 всего азота транспортируется в крови в виде глутамина. Большая часть азота, потребляемого мышцами, используется в мышечных клетках для синтеза глутамина, который является нетоксичным переносчиком аммония из периферических тканей к внутренним органам. Глутамин – главный субстрат для синтеза мочевины в печени и аммиониогенеза в почках. В митохондриях с участием глутаминазы глутамин может превращаться в глутамат с образованием аммония. Гидролиз глутамата с участием фермента глутамат-дегидрогеназы до альфа-кетоглутарата также сопровождается образованием аммония, который используется в печени для синтеза мочевины. Глутамин, как межорганный переносчик азота, имеет большое значение в экскреции азотистых шлаков и поддержании кислотно-основного гомеостаза. В почках с участием почечного изофермента глутаминазы глутамин используется для аммиониогенеза с потреблением H^+ . Глутамин играет важную роль в различных реакциях трансаминирования, поэтому может быть классифицирован как истинный регулятор аминокислотного баланса.

Доказано, что глутамин играет ключевую роль в регуляции синтеза глутатиона – трипептида, состоящего из глутамата, цистеина и глицина. Глутатион защищает клетки от окислительного повреждения. Глутамин является внутриклеточным источником глутамата, а также регулирует трансмембранный обмен глутамата, образованного внутриклеточно из глутамина, и внеклеточного цистеина. При стрессе, когда в некоторых тканях повышено содержание свободных радикалов, повреждающих клетки, потребность в глутамине увеличивается [1].

Глутатион – биохимически важный активатор некоторых ферментов; он защищает липиды от аутоокисления и является составной частью системы транспорта аминокислот в отдельных тканях животных (цикл γ -глутаминовой кислоты). Другие γ -глутамилпептиды находят в растительных тканях, например в луке, чесноке и в семенах бобовых. Некоторые производные птеройлглутаминовой кислоты (фолиевая кислота) также содержат дополнительные остатки глутаминовой кислоты, соединенные один с другим 7-пептидной связью.

Глутамин необходим для поддержания целостности кишечника, т.к. восстанавливает слизистые оболочки толстого кишечника, уменьшает воспаление желудка. Его называют «фактором кишечной проницаемости» (до 10 г в сутки).

Глутамин участвует в синтезе белков скелетной и гладкой мускулатуры, поэтому его добавки будут полезны лицам, соблюдающим гипокальциевую диету и культуристам, а также тем, кто вынужден соблюдать длительный постельный режим.

Глутамин полезен после хирургического вмешательства (когда израсходованы многие белки, а глутамин идет на их построение), при лечении артрита, аутоиммунных заболеваний, фиброза, таких заболеваний соединительных тканей как полимиозит, склеродермия, а также тканевых повреждений, являющихся последствием лучевой терапии рака (до 15 г в сутки). Добавки глутамина успешно используют при лечении шизофрении и

старческих отклонений, а также при импотенции и алкоголизме (до 12 г в сутки) [36].

Глутамин участвует в регуляции метаболических процессов. Являясь важным источником углерода и азота для различных субстратов, глутамин используется непосредственно для синтеза белка, а также служит предшественником для синтеза других аминокислот. Аминогруппа, получаемая при гидролизе глутамина до глутамата, используется в различных реакциях трансаминирования, включая синтез аланина из пирувата, синтез аспарагиновой кислоты из оксалоацетата, синтез фосфосерина, гидролизуемого с образованием серина. Глутамат в дальнейшем может подвергаться реакции дезаминирования с образованием пролина. α -кетоглутарат, образуемый с участием фермента глутамат-дегидрогеназы в цикле Кребса, через оксалоацетат принимает участие в синтезе аспартата и других аминокислот. Глутамин – донатор азота для синтеза аминосахаров, пуринов и пиримидинов, используемых для синтеза азотистых оснований, входящих в состав дезоксирибонуклеиновой (ДНК) и рибонуклеиновой (РНК) кислот, необходимых для пролиферации клеток и синтеза белков. Синтез жирных кислот и мембранных фосфолипидов также происходит с участием метаболитов глутамина, в том числе субстрата цикла Кребса ацетил-кофермента А, предоставляющим ацетильные группы. Считается [38], что поступление глутамина в клетки мышц и печени повышает их гидратацию, и служит как анаболический пролиферативный сигнал. Парентеральное введение глутамина может изменить метаболический ответ организма на стресс.

Доказано, что глутамин является источником энергии. Быстроделющиеся клетки, в том числе клетки слизистой оболочки кишечника, поджелудочной железы, легочных альвеол и клетки иммунной системы, используют глутамин для энергетических и пластических нужд. Глутамин – главный источник энергии для клеток (энтероциты, колоноциты) желудочно-кишечного тракта.

При внутриклеточном окислении глутамина образуется АТФ, общее количество энергии зависит от доступности глутамина и степени его окисления. При стрессе это определяется главным образом уровнем дефицита глутамина, доступностью глюкозы как альтернативного источника энергии в некоторых тканях и жизненного цикла клетки. Например, лимфоциты используют глутамин для энергии в большей степени после митогенной стимуляции. В физиологических условиях, окисление глутамина дает около 1/3 энергии в этих клетках, при патологических реакциях окисление глутамина может увеличиваться.

При стрессе, в частности, при состояниях гиперкатаболизма и гиперметаболизма нарушается баланс между продуцированием и потреблением глутамина. После длительного голодания, хирургических вмешательств, ожогов, инфекций, панкреатита и при других критических состояниях внутримышечная концентрация глутамина снижается (в 2 раза и более), независимо от проведения стандартной нутриционной терапии. Снижение уровня свободного глутамина мышц (20-50% от нормального) – может считаться типичной чертой повреждения. Степень и длительность дефицита глутамина зависит от тяжести заболевания. Например, после больших хирургических вмешательств, дефицит глутамина сохраняется до 20-30 дней.

Так как глутамин является важным регулятором синтеза белка, существует отчетливая корреляция между уровнем глутамина и синтезом белка при стрессе. При критическом состоянии высокие количества глутамина поступают из мышц и легких для обеспечения повышенной потребности кишечника, иммунных клеток и почек, этим объясняется выраженное снижение концентрации свободного глутамина в мышцах [34].

После стресса организм должен очиститься от продуктов распада, и восстановить расстроченные запасы. Длительность периода восстановления зависит от многих факторов: характера и интенсивности нагрузок, общей тренированности, режима питания и сна, состояния различных систем

организма. Однако в спорте часто практикуются нагрузки, не оставляющие времени на адекватное восстановление. Поэтому 80-90 % профессиональных спортсменов используют глютамин. Для поддержания иммунитета и более быстрого восстановления среди обычного населения США глютамин - наиболее продаваемая биодобавка. Многочисленны данные [39 - 44] о назначении глутаргина (глютамин совместно с аргинином) для снятия алкогольного синдрома.

Тонкий кишечник – главный орган, потребляющий глютамин. При стрессе, использование глютамина кишкой возрастает, что усиливает его дефицит. Доказано [38], что глютамин – абсолютно необходимый субстрат для поддержания структуры и функции кишки, особенно при состояниях, когда происходит повреждение слизистой оболочки кишечника, ухудшение барьерной функции и, следовательно, увеличение степени транслокации бактерий и токсинов в кровоток. Если гиперкатаболизм не корректируется, то повышается риск развития полиорганной недостаточности. Высказываются предположения, что повышенное потребление глютамина при стрессе позволяет сэкономить глюкозу для органов, которые облигатно используют ее для энергии: мозг, эритроциты, костный мозг и грануляционная ткань. Глютамин может также использоваться для глюконеогенеза в печени.

Глютамин – важный энергетический и пластический субстрат для экзо- и эндокринных клеток поджелудочной железы, ткань железы извлекает около половины глютамина из «панкреатической» крови.

Глютамин является незаменимым субстратом для нормального функционирования гуморального и клеточного иммунитета. Исследования *in vitro* показали, что недостаток глютамина в среде тканевой культуры резко ограничивает способность лимфоцитов отвечать на митогенную стимуляцию. Снижение пролиферации лимфоцитов при недостатке глютамина может быть связано с его использованием как предшественника для биосинтеза нуклеотидов, ДНК и РНК, и как важного источника энергии. В клетках системы фагоцитирующих мононуклеаров глютамин необходим для

транскрипции генов секреторных протеинов и цитокинов при антигенной стимуляции, а также для синтеза фосфолипидов с целью поддержания активности мембран во время пиноцитоза или фагоцитоза. У больных с тяжелыми ожогами при введении глутамин наблюдалось восстановление пролиферации лимфоцитов в ответ на антигенную стимуляцию [38].

Транспорт глутамин через печень зависит от различных факторов. Физиологические концентрации аммония в «портальной» крови стимулируют печеночную глутаминазу, потребление глутамин возрастает. При метаболическом ацидозе глутамин «проходит» через печень, и в большем количестве используется почками, при этом печеночный уреогенез снижен, но увеличивается аммонийогенез в почках для выведения избыточного количества H^+ . Глюкокортикоиды и стресс увеличивают потребление глутамин почками.

Функционирование иммунной системы также зависит от доступности глутамин. Катаболический стресс, вызывая дефицит глутамин, нарушает функцию иммунной системы. Показано, что потребление глутамин пролиферирующими клетками иммунной системы увеличивается в 10 раз по сравнению с другими клетками. Кроме того, некоторые медиаторы воспаления (IL-1 и др.) и глюкокортикоиды повышают активность глутаминазы лимфоцитов, в том числе в мезентериальных лимфатических узлах.

В последнее время была оценена роль легких в поддержании гомеостаза глутамин в организме. Легкие, как и мышцы, являются источником глутамин, выделение которого может увеличиваться при стрессе или назначении глюкокортикоидов. Легкие не содержат такого количества белка как мышцы, но имеют высокое содержание фермента глутамин-синтетазы, активность которой может увеличиваться в несколько раз. Легкие способны использовать глутамат и аммоний для синтеза глутамин также из малого круга кровообращения. Продукция глутамин легкими может резко снизиться у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом.

Выброс глутамин из мышц и легких за счет распада собственных белков и повышения синтеза глутамин *de novo*, служит для поддержания

нормальной структуры и функции слизистой оболочки кишечника, печеночного аммионогенеза, пролиферации лимфоцитов.

Сниженная внутримышечная концентрация глутамина вызывает значительно усиление распада мышечных белков. Общий мышечный запас глутамина относительно мал (около 240 г), стресс-индуцированный распад 1 кг мышечной ткани обеспечивает только 9 г глутамина, поэтому катаболический выброс глутамина ограничен и недостаточен при возросших потребностях. Потребности в глутамине во время катаболического стресса у пациента с массой тела 70 кг представлены в табл. 1. Очевидно, что потребление глутамина слизистой оболочкой кишки, почками, и иммунной системой выше, чем организм может компенсировать путем распада собственных мышц и повышенного синтеза глутамина (примерно на 12 г/сут). Реальная потребность организма человека при стрессе в глутамине не менее 18-22 г/сут [34].

Таблица 1 [38]

Баланс глутамина в посттравматическом периоде

№	Органы и системы организма	Потребление глутамина, г/сут
1.	ЖКТ	10 – 14
2.	Иммунные клетки	2 – 4
3.	Почки	4
4.	Общее потребление	18 - 22
5.	Выделение глутамина из мышц и легких	8 – 10
6.	Баланс глутамина	10 - 12

При критических состояниях концентрация глутамина плазмы значительно снижается, и он становится условно незаменимой аминокислотой. Полагают, что потребность больного в глутамине составляет 0,3 мг/кг/день, а некоторые больные требуют удвоения этого количества.

Парентеральный глутамин достоверно снижает летальность у больных в отделении реанимации и длительность госпитального лечения. Энтеральное введение глутамина сопровождается менее выраженным эффектом, однако у больных с политравмой отмечалось снижение частоты развития сепсиса и

вообще инфекционных осложнений, обеспечение метаболизма нейронов мозга, участие в синтезе медиаторов нервной проводимости; участие в синтезе белков скелетной и гладкой мускулатуры; обеспечение кислотно-щелочного равновесия; регуляция азотистого баланса, предупреждение токсического воздействия аммиачных соединений.

Глутамин обладает сильным антиоксидантным действием за счет витаминов (С, Е, β -каротин) и селена, который входит в состав глутатионпероксидазы, блокирующей образование эндогенных свободных радикалов.

Исследования, выполненные к настоящему времени показали [39 - 44], что энтеральное введение глутамина при помощи глутамин-обогащенных диет не обеспечивает организм достаточным количеством глутамина. Неэффективность энтерального введения глутамина объясняется его малым количеством, поступающим из спланхнотического бассейна для поддержания концентрации глутамина в плазме и мышцах. Необходимы дальнейшие исследования для доказательств положительного эффекта от применения глутамин-обогащенных энтеральных диет в программе нутриционной терапии.

Рекомендации к энтеральному применению глутамина является: снижение умственной активности и истощение нервной системы; дистрофические изменения в мышцах, истощение (кахексия), как следствие тяжелых заболеваний или перенесенных травм; бодибилдинг; заболевания соединительной ткани и аутоиммунные заболевания, в том числе полимиозиты, рассеянный склероз и склеродермия; общая и сенильная слабость, импотенция; желудочно-кишечные заболевания, в том числе пептические язвы; лечение алкоголизма; профилактика лучевой болезни; профилактика онкологических заболеваний.

Способ применения глутамина: взрослым по 1 г порошка (1/2 чайной ложки) 2 раза в день во время еды, растворив в стакане воды или сока. Продолжительность приёма - 1 месяц. При необходимости приём продукта

повторяют через месяц. В зависимости от заболевания дозу глутамина можно увеличить в 2-3 раза [38].

Противопоказания: индивидуальная непереносимость компонентов. Беременным и кормящим женщинам рекомендуется проконсультироваться с врачом.

Применение глутамина для парентерального питания

Введение глутамина при парентеральном питании оказывает положительные эффекты на многие органы и системы, снижает степень гиперкатаболизма, восстанавливает показатели белкового обмена. При гиперкатаболизме доказано позитивное влияние нутриционной поддержки с глутамином на азотистый баланс, иммунный статус, восстановление целостности кишечного барьера, течение заболевания, летальность.

Роль циркулирующего глутамина в поддержании функции и структуры ЖКТ была показана в огромном количестве исследований. В экспериментах [39] вводился фермент глутаминаза в кровоток, для искусственного снижения уровня глутамина в кишке, что приводило к развитию диареи, атрофии и изъязвлению слизистой оболочки. Парентеральное введение глутамина, предотвращало эти явления. Кроме этого введение глутамина защищает от стресс-язв желудка и язв, вызванных введением нестероидных противовоспалительных средств, от тяжелого энтероколита, вызванного химио- или лучевой терапией.

Введение глутамина при парентеральном питании значительно снижает уровень бактериальной транслокации, за счет предотвращения атрофии слизистой оболочки и стимулирующего влияния на иммунную функцию желудочно-кишечного тракта.

Парентеральное питание, обогащенное глутамином, вызывает также нормализацию продукции секреторного иммуноглобулина А (S-IgA). Применение глутамина в программе парентерального питания улучшает эндокринную, иммунную, метаболическую и барьерную функции, которые играют центральную роль в предотвращении полиорганной недостаточности

при критических состояниях, вызванной транслокацией бактерий и токсинов в кровь, и являются важным условием терапии критического состояния.

Иммунодефицит часто наблюдается у пациентов в ОРИТ, и может служить причиной ряда осложнений. Поэтому фармаконутриенты (глутамин, аргинин и др.) вводятся в программу полного или частичного парентерального питания для восстановления клеточного и гуморального иммунитета.

В стандартных растворах аминокислот для парентерального питания глутамин не содержится, или содержится в незначительном количестве. Физико-химические свойства свободного глутамина (нестабильность при длительном хранении и, особенно, при тепловой стерилизации, а также очень низкая растворимость – 36 г/л) долгое время ограничивали его применение в практике нутриционной терапии. Стабильность свободного глутамина зависит от температуры, pH раствора и концентрации анионов. Отсутствие возможности использования свободного глутамина в лечении тяжелых больных, вызвало рост научных исследований и разработок технологии производства альтернативных субстратов. Аланин-глутамин и глицин-глутамин – два синтетических дипептида, обладающих высокой стабильностью и растворимостью, позволили решить проблему доставки достаточного количества глутамина пациенту и сделало возможным включение этой аминокислоты в парентеральное питание.

На сегодняшний день экспериментальное и клиническое изучение эффективности дипептидов глутамина показало, что инфузия аланин-глутамина пациентам, получающим парентеральное питание, улучшает азотистый баланс и белковый обмен, поддерживает внутриклеточный пул глутамина, корригирует катаболическую реакцию, улучшает иммунную функцию, снижает частоту инфекционных осложнений, восстанавливает функцию кишки, защищает печень.

Установлено снижение летальности и продолжительности госпитализации, а также снижение затрат на лечение при парентеральном введении дипептидов глутамина. Результатом таких исследований послужило

включение препаратов глутамина в рекомендации и стандарты Европейской Ассоциации парентерального и энтерального питания [38].

Основными группами состояний, при которых доказана эффективность введения дипептидов глутамина для парентерального и/или энтерального питания, являются: тяжелый гиперкатаболизм, ожоги, травмы, операции, инфекции, сепсис, трансплантация костного мозга; кишечная дисфункция, воспалительные заболевания кишечника, некротизирующий энтероколит, синдром короткой кишки, повреждение слизистых оболочек при критических состояниях, а также при лучевой и химиотерапии; дисфункция иммунной системы, связанная с критическим состоянием, трансплантацией костного мозга, СПИД; злокачественные новообразования.

Назначение препаратов глутамина парентеральным путем – наиболее удобный и надежный способ восстановления уровня глутамина в организме. Внутривенное введение глутамина следует начинать сразу же при наступлении тяжелого катаболического статуса, или состояния при котором необходимо защитить кишечник и иммунную систему.

Дипептивен (20% раствор, содержащий дипептид N(2)-L-аланил–L-глютамин и выпускаемый во флаконах по 50 и 100 мл) (Фрезениус Каби) – это препарат, предназначенный для восполнения дефицита глутамина при полном или частичном парентеральном питании. В 100 мл дипептивена содержится 20 г дипептида, что соответствует 13,5 г L-глутамина и 8,2 г L-аланина. Дипептивен вводится внутривенно вместе с растворами аминокислот для парентерального питания (Аминостерил КЕ, Аминовен и др).

Средняя суточная доза составляет 1,5-2,0 мл дипептивена на 1 кг массы тела, что примерно равно 0,3-0,4 г дипептида или 0,2 – 0,3 г глутамина на 1 кг массы тела. Эта доза соответствует 100 –150 мл дипептивена в день для больного с массой тела 70 кг. Пациенты с обширными ожогами, сепсисом, тяжелым иммунодефицитом могут нуждаться в более высоких дозах дипептида глутамина. Дипептивен рекомендуется вводить в течение не менее 5 дней [38].

Приведенные литературные данные и результаты экспериментальных исследований позволяют заключить, что возрастающее использование глутаминовой кислоты целесообразно и обосновано. Находясь в центре азотистого обмена, глутаминовая кислота тесно связана с углеводным, энергетическим, жировым, минеральным и другими видами обмена веществ живого организма. Именно благодаря многообразному участию в обменных процессах глутаминовая кислота при изменении функционального состояния тканей может вступать в те или иные метаболические превращения.

В случае наличия фазы «суперкомпенсации», с высоким стационарным уровнем гликогена, креатинфосфата, АТФ, НАДН и НАДФН, глутаминовая кислота, прежде всего, устремляется в биосинтетические реакции детоксикации и пластического обмена. Обменные пути глутамата при суперкомпенсации представлены эндогеническими реакциями синтеза мочевины, глутамина, глутатиона и белка с образованием заменимых аминокислот за счет переноса аминогруппы глутамата на кетокислоты. Результатом таких превращений глутаминовой кислоты является снижение содержания аммиака, АТФ и торможение тканевого дыхания. Последнее, очевидно, обусловлено выведением приривиноградной и щавелевоуксусной кислот из энергетического обмена путем трансаминирования.

Иная ситуация складывается при стрессовом напряжении метаболизма, когда снижен уровень гликогена, креатинфосфата, АТФ, НАДН и НАДФН, нарушено окисление НАД-зависимых субстратов, выражено щавелевоуксусное торможение СДГ, имеет место разобщение окислительного фотфорилирования и компенсаторно в цикл энергетических превращений устремляются субстраты всех видов: углеводы, жирные кислоты и аминокислоты. В таких условиях глутаминовая кислота преимущественно вступает в окислительные реакции энергетического обмена через окислительное дезаминирование, декарбоксилирование с последующим превращением γ -аминомасляной кислоты в янтарный полуальдегид и далее в сукцинат, а также подвергается трансаминированию. Таким образом, глутамат

служит естественным поставщиком α -кетоглутарата и янтарной кислоты – энергетически наиболее эффективного субстрата.

В случае третьего варианта - гипоксических условий, когда имеются все атрибуты энергетического дефицита за исключением щавелевоуксусного ингибирования СДГ, так как высок уровень НАДН и происходит восстановительное обращение цикла Кребса вплоть до сукцината, который при гипоксии является основным субстратом окисления. Следовательно, при гипоксии глутамат вступает в обменные процессы через ГДГ, возможно, через метиласпартазный путь, в малой степени путем трансаминирования и наиболее вероятно через декарбоксилирование, последовательно превращаясь в ГАМК – тормозной медиатор и янтарный альдегид. На уровне янтарного полуальдегида в зависимости от степени восстановленности пиридиннуклеотидов имеются две альтернативные возможности его дальнейшего превращения: либо по пути восстановления до γ -оксимасляной кислоты. В последнем случае янтарный полуальдегид и γ -оксимасляная кислота служат акцепторами восстановительных эквивалентов и превращаются в бутирил-КOA, который инициирует липогенез и препятствует течению кетогенеза и холестериногенеза. Таким образом, несмотря на дефицит кислорода может быть обеспечено некоторое окисление пиридиннуклеотидов, снижение кислородной задолженности, что проявляется в меньшем сдвиге окислительно-восстановительного потенциала и в росте PO_2 в тканях в случае предгипоксического введения глутамата. Таким образом, при гипоксии глутамат действительно является источником дополнительного количества янтарной кислоты, способствует активации СДГ и тем самым поддерживает естественную перестройку энергетического обмена.

Поливалентное, как правило, нормализующее и в ряде случаев, стимулирующее влияние введенного глутамата объясняется неоднозначностью путей обмена глутаминовой кислоты в разных физиологических состояниях в универсальных, присущим всем тканям реакциях энергетического и пластического обменов. Прежде всего, это

касается ЦНС, где пути метаболизма глутамата представлены наиболее полно и где аккумулируется значительная часть введенного глутамата, в частности, в таком важном отделе, как гипоталамус. Таким образом, глутаминовая кислота, поддерживая энергетический, медиаторный и пластический обмены в ЦНС, модулирует уровень ее физиологической активности и через соответствующие нервные и нейроэндокринные пути обеспечивает адекватную регуляцию метаболического статуса организма в целом.

В условиях стрессового и гипоксического энергетического дефицита целесообразно и оправдано создание дополнительного искусственного притока глутамата, что может поддержать энергетический обмен, универсально обеспечивающий функциональную мобилизацию тканей.

Переключение обмена глутамата тесно связано с энергетическим статусом ткани и зависит от течения в ней преимущественно пластических или энергетических реакций. В условиях энергетического благополучия глутаминовая кислота может приводить к торможению аэробных окислительных процессов, к дополнительной интенсификации пластических и детоксикационных процессов, уменьшающих «энергетический заряд» клеток. Напротив, в условиях энергетического дефицита, и особенно при гипоксических состояниях, глутаминовая кислота поддерживает естественные компенсаторные реакции энергетического обмена путем усиления воспроизводства и окисления сукцината, активации субстратного фосфорилирования и глюконеогенеза, а также сохранения аминокислотных фондов.

Следовательно, участие глутаминовой кислоты в энергетическом и пластическом обменах позволяет ей включаться в необходимые метаболические превращения. Это обеспечивает либо торможение, либо стимуляцию специфических функций ткани, что свидетельствует об адаптогенном действии введенного в организм глутамата.

В связи с тем, что дополнительная активация дыхания на фоне субстратного голодания может оказаться вредной, следует подчеркнуть

противопоказания к использованию глутаминовой кислоты при лихорадочных состояниях, повышенной возбудимости и бурно протекающих психотических реакциях. Возможно, в подобных случаях наиболее целесообразно совместное использование глутаминовой кислоты с глюкозой, легкоусвояемыми липидами, янтарной кислотой, с одновременным торможением окисления НАДН с помощью барбитуратов.

Обобщенные данные [1-37] позволяют расширить показания к применению глутаминовой кислоты в условиях физиологического и стрессового напряжения, особенно при заболеваниях, сопровождающихся гипоксией: заболевания сердечно-сосудистой системы и дыхательного аппарата, сложные хирургические вмешательства с временным нарушением местного или общего кровотока.

Учитывая положительное влияние глутаминовой кислоты на дыхательную функцию крови, транспорт кислорода и его использование в тканях, ее рекомендуют [5] для клинических испытаний при заболеваниях кроветворного аппарата, при отравлениях метгемоглобинообразователями и окисью углерода.

Глутаминовая кислота успешно испытана при экспериментальном холестериновом атеросклерозе у кроликов. Доказанное участие глутаминовой кислоты в регуляции липидного и холестеринового обмена позволяет говорить о целесообразности ее использования при гиперхолестеринемии и атеросклерозе.

Перспективно применение глутаминовой кислоты при гипофункции коркового слоя надпочечников, особенно для устранения «синдрома отмены» при лечении больных кортикостероидными препаратами.

Глутаминовая кислота может быть использована при патологии щитовидной железы, в частности, при эндемическом зобе.

Приведенные литературные данные [5, 26 - 35] свидетельствуют об обоснованности использования глутаминовой кислоты в качестве пищевой

добавки для улучшения вкуса и питательной ценности продуктов и готовых кулинарных изделий.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Якубке Х.-Д., Ешкайт Х. Аминокислоты, пептиды, белки: Пер. с нем.— М.: Мир, 1985.— 456 с.
2. Шелюто Б.В., Станкевич С.И., Кукреш А.С., Холдеев С.И. Эффективность применения препаратов diaзотрофных, фосфатмобилизирующих микроорганизмов и регуляторов роста при создании культурных лугов: Монография — Горки: Белорусская государственная сельскохозяйственная академия, 2005.
3. Инновационные технологии в области пищевых продуктов и продукции общественного питания функционального и специализированного назначения: Коллективная монография / ФГБОУ ВПО «СПбГТЭУ»; под общ. ред. Н.В. Панковой. — СПб.: Изд-во «ЛЕМА», 2012. — 314 с.
4. Березина, Н.А. Расширение ассортимента и повышение качества ржано-пшеничных хлебобулочных изделий с сахаросодержащими добавками: монография / Н.А. Березина. — Орел: ФГБОУ ВПО «Государственный университет - УНПК», 2012. — 232 с.
5. Волков М.С., Генкин А.М., Маевский Е.И., Глотов Н.А. Глутаминовая кислота. Биохимическое обоснование практического использования. Свердловск, Средне-Уральское книжное изд-во, 1975. — 120 с.
6. Майстер А. Биохимия аминокислот. М., 1961.
7. Кребс Г., Корнберг Г. Превращения энергии в живых системах. М., ИЛ, 1959.
8. Тристам Г.В. Белки. М., ИЛ, 1956. - 209 с.
9. Harris H., Jahns M. Brit. J. Exptl. Pathol., 1957, 38, 5, 525.
10. Покровский А.А., Арчаков А.И. Современные методы в биохимии. М., «Медицина», 1968. 6. Диксон Н., Уэбб Э. Ферменты. (Пер. с англ.) М., «Мир», 1966.
11. Диксон Н., Уэбб Э. Ферменты. (Пер. с англ.) М., «Мир», 1966.

12. Iodice A.A., Barker H.A. J. Biol. Chem., 1963, 238, 6, 2094.
13. Сытинский И.А. Гамма-аминомасляная кислота в деятельности нервной системы. Л., 1972.
14. Майстер А. Биохимия аминокислот. М., 1961. Шатунова Н.Ф. Биохимия, 1964, 29, 4, 647.
15. Кондрашова М.Н., Маевский Е.И., Бабаян Г.и др. Митохондрии. М., 1973, 129.
16. Лисовская Н.П., Ливанова Н.Б. Фосфорилирование и функции. Л., 1960. 87.
17. Schafer G., Balde P., Lamprecht W/ Nature, 1967. 214, 5083, 20.
18. Никифоров А.П. Дисс. канд. Свердловск, 1967.
19. Грозденский Д.Е., Замычкина К.С. Мед. радиология, 1963, 8, 1, 71.
20. Лестровая Н.Н. Биохимия, 1961, 26, 3, 505.
21. Pitts R.F., De Haas J., Klein J. Amer. J. Physiol., 1963. 204, 2, 187.
22. Ярошесвский А.Я. Клиническая нефрология. Л., 1971.
23. Аминов М. Дисс. канд. Ростов-на-Дону, 1967.
24. Cilento A., Guiranna G. Minerva med., 1958, 49, 45, 2258.
25. Губарев Е.М., Грабенко И.К., Галпев Ю.В. и др. Каз. мед. журнал, 1959, 3, 29.Е.М., Грабенко И.К., Галпев Ю.В. и др. Каз. мед. журнал, 1959, 3, 29.
26. Yokogoshi H, Kobayashi M. Hypotensive effect of gamma-glutamylmethanamide in spontaneously hypertensive rats. *Life Sci* 1998;62:1065-1068.
27. Akiba, Y., Watanabe, Ch. , Mizumori, M., & Kaunitz, J. D. (2009). Luminal L-glutamate enhances duodenal mucosal defense mechanisms via multiple glutamate receptors in rats. *American Journal of Physiology: Gastrointestinal and Liver Physiology*, 297, G781–G791.
28. Bellisle, F. (1999). Glutamate and the umami taste. Sensory, metabolic, nutritional and behavioural considerations. A review of the literature published in the last 10 years. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 23, 423–438.

29. Beyreuther, K., Biesalski, H. K., Fernstrom, J. D., Grimm, P., Hammes, W. P., Heinemann, U., et al. (2007). Consensus meeting. Monosodium glutamate. an update. *European Journal of Clinical Nutrition*, 61(3), 304–313.
30. Burrin, D. G., & Stoll, B. (2009). Metabolic fate and function of dietary glutamate in the gut. *American Journal of Clinical Nutrition*, 90, 850S–856S.
31. Germano, P., Cohen, S. G., Hahn, B., & Metcalfe, D. D. (1991). An evaluation of clinical reactions to monosodium glutamate (GLUTAMATE) in asthmatics, using a blinded placebo-controlled challenge. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 87, 177.
32. Heyer, B. R., Taylor-Burds, C. C., Mitzelfelt, J. D., & Delay, E. R. (2004). Monosodium glutamate and sweet taste. Discrimination between the tastes of sweet stimuli and glutamate in rats. *Chemical Senses*, 29, 721–729.
33. Curtis, D. R. (1979). Problems in the evaluation of glutamate as a central nervous system transmitter. Filer, L. J. Garattini, S. Kare, M. R. Reynolds, W. A. Wurtman, R. J. eds. *Glutamic Acid: Advances in Biochemistry* : 163-175 Raven Press New York, NY.
34. Greene, J. G. & Greenamyre, J. T. (1996) Bioenergetics and glutamate excitotoxicity. *Prog. Neurobiol.* 48:613-634. CrossRef. Medline
35. McDonald, J. W. & Johnston, M. V. (1990). Physiological and pathophysiological roles of excitatory aminoacids during central nervous system development. *Brain Res. (Brain Res. Rev.)* 15:41-70. CrossRef. Medline
36. Ахмеджанова Х.М. Клинические характеристики и подходы к лечению артериальной гипертензии у детей. Актуальные вопросы кардиологии и вегетологии детского возраста. Сборник научных трудов. Москва, 1986.
37. Николаева И. Г. Разработка и стандартизация средств растительного происхождения, обладающих адаптогенной активностью. Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук.

38. Ложкин С.Н., Тиканадзе А.Д. Тюрюмина М.И. Клиническое питание. Глутамин и его роль в интенсивной терапии. Вестник интенсивной терапии.- 2003.- №4.

39. Novak F., MD; Daren K. et al. Glutamine supplementation in serious illness: A systematic review of the evidence (meta-analysis). Crit Care Med 2002; 30, No. 9

40. Goeters, C. et al. Parenteral L-alanyl-L-glutamine improves 6-month outcome in critically ill patients. Critical Care Medicine 2002; 30: 2032-2037

41. Jian ZM et al. The impact of alanyl-glutamine on clinical safety, nitrogen balance, intestinal permeability, and clinical outcome in postoperative patients: a randomized, double-blind, controlled study of 120 patients. J.P.E.N J 1999 ;23(5 Suppl):S62

42. Hong, R.W., Rounds, J.D., et al. Glutamine preserves liver glutathione after lethal hepatic injury. Ann. Surg. 215:114, 1992

43. Yoshida, S., et al. Effect of glutamine supplement and hepatectomy on DNA and protein synthesis in the remnant liver. J. Surg. Res. 59:475, 1995

44. Darcy-Yrillon, et al. Glucose, galactose, and glutamine metabolism in pig isolated enterocytes during development. Pediatr. Res. 36:175, 1994.

ГЛАВА 3

ТРЕОНИН



МАКАРОВ ВЛАДИМИР АЛЕКСАНДРОВИЧ

кандидат химических наук

доцент кафедры медицинской и биоорганической химии ХНМУ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АТФ – аденозинтрифосфат

Å – ангстрем = 10^{-10} м

БАДы – биологически активные добавки, как правило приготовленные из растительного сырья

НАДФ·Н – восстановительная форма никотинамидадениндинуклеотид-фосфата

НАДФ⁺ – окисленная форма никотинамидадениндинуклеотидфосфата

ЦНС – центральная нервная система

Треонин – 2-амино-3-гидроксипропановая кислота или α-амино-β-оксимасляная кислота. (рис.1) [1]

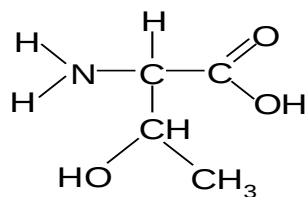
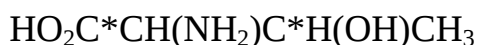


Рис. 1. Строение аминокислоты треонина [1]

Впервые была выделена из гусиных перьев [1]. Изучение питания привели Розе (1935 г.) к открытию треонина. Кормление крыс треонином и девятнадцатью другими чистыми аминокислотами способствовало нормальному росту крыс. Отсутствие вызывало уменьшение живого веса животных L-треонин вместе с 19 другими протеиногенными аминокислотами участвует в образовании природных белков. Для человека треонин является незаменимой аминокислотой. Суточная потребность в треонине для взрослого человека составляет 0,5 г., для детей – около 3 г. Источником треонина служат мясные и молочные продукты, рыба, грибы, яйца, различные крупы, меньше его в орехах, бобах и семенах. Человек, как правило, с пищей получает достаточно аминокислоты, поэтому дефицитные состояния развиваются редко. Недостаток этой аминокислоты обычно наблюдается у вегетарианцев [2].

Треонин – гидроксиаминокислота; его молекула содержит два ассиметричных атома углерода, что обуславливает существование четырёх оптических изомеров: L- и D-треонина, а также L- и D-аллотреонина [3].



* – ассиметричный атом углерода

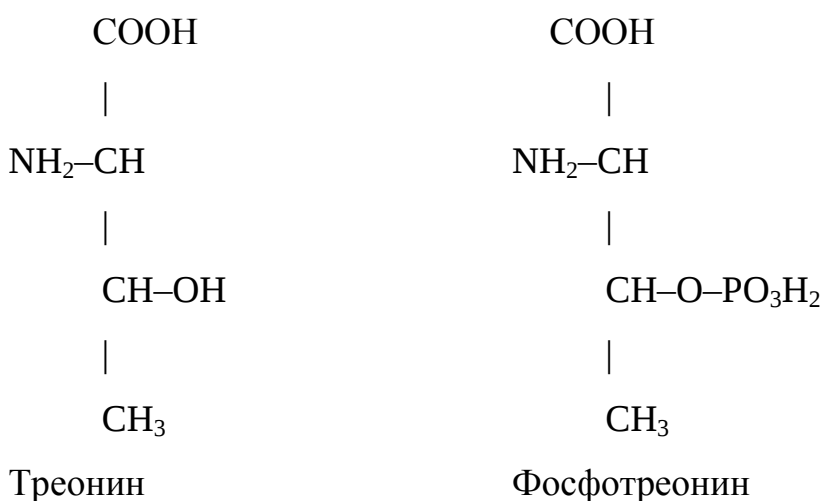


Из представленных стереоизомеров только один входит в состав белков организма человека – L-треонин. Его зеркальное отображение обозначают D-треонином. Два других изомера получили наименование дегастереоизомеров или аллоформ и могут быть в L- и D-формах. Кроме того, L- и D-аминокислоты отличаются по вкусу: первые – горькие, вторые – сладкие [3].

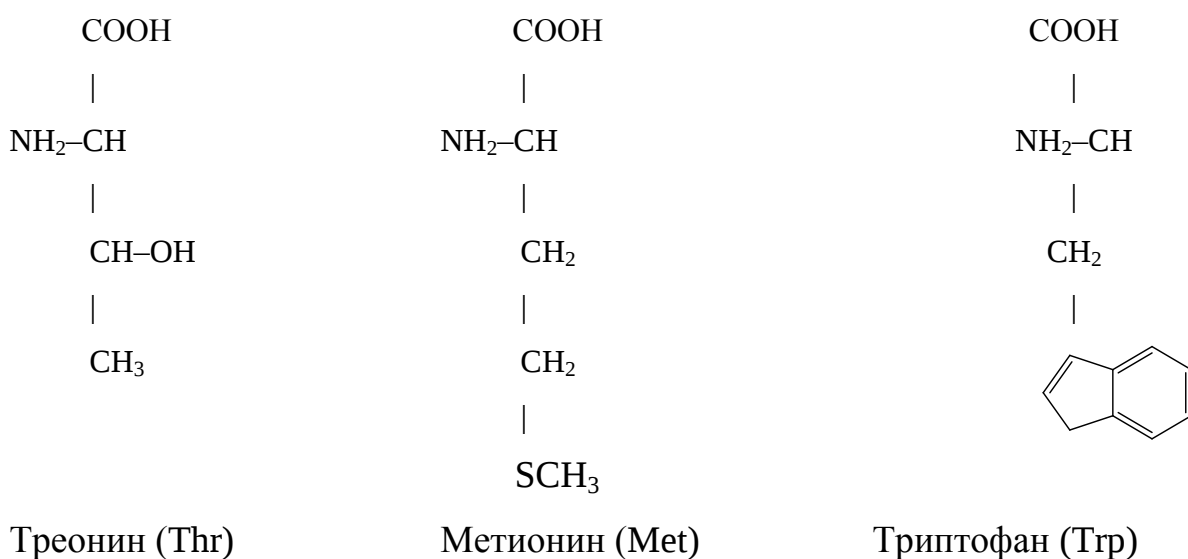
При биосинтезе могут быть получены четыре стереоизомерные формы. При химическом синтезе обычно образуется оптически неактивная смесь L- и D-изомеров, обозначаемых как DL-аминокислоты или рацематы. D-аминокислоты, очевидно, не играют важной физиологической роли в организме животных и человека, хотя в органах и тканях содержатся активные ферменты, катализирующие их распад.

Бактериями и растениями треонин синтезируется из аспарагиновой кислоты через стадию образования гомосерин-*o*-фосфата в соответствии с реакцией: *o*-фосфо-L-гомосерин + H₂O ↔ L- треонин + ортофосфат.

Необходимо отметить, что оксигруппа треонина может фосфорилироваться [4]:



Группа аминокислот имеют полярные, но нейтральные боковые цепи. Три из них – треонин, метионин и триптофан – незаменимые аминокислоты.



Присутствие большого количества полярных аминокислот повышает растворимость белков в воде, в то же время функциональные группы этих молекул часто играют важную роль в действии ферментов и определяют другие физиологические свойства белков. Цистеин, в частности, ответственен за сохранение трехмерной структуры белков [5].

Образование ковалентных связей [6].

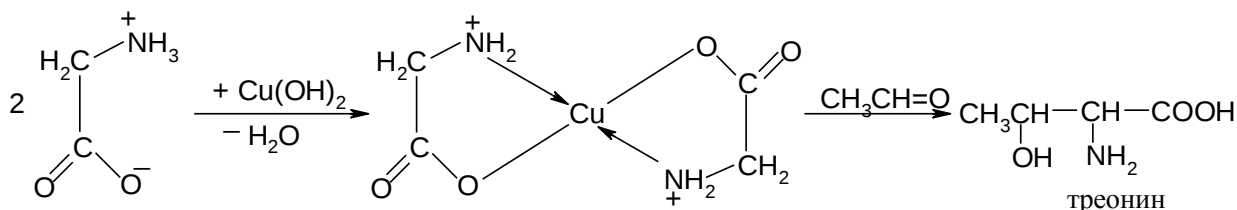
В белках с точки зрения органической химии много возможностей для возникновения ковалентных связей (помимо пептидных и дисульфидных). В фосфопротеинах, содержащих фосфорилированные остатки треонина и серина, имеется возможность образования фосфодиэфиров между двумя молекулами треонина или серина и, следовательно, возникновения ковалентной связи.

Экспериментально подтверждено существование ковалентной связи между белками и сахарами в гликопротеидах [7].

Образование комплексов [8]

С двухвалентной связью аминокислоты образуют кристаллические, окрашенные в синий цвет комплексы, в которых метиленовая группа

проявляет повышенную активность. Причина ее активности заключается в то, что аминогруппа за счет неподелённой пары электронов образует координативную связь с ионом двухвалентной меди, становится в известной мере электроно-акцепторным заместителем и тем самым увеличивают подвижность водородных атомов метиленовой группы. Благодаря этому медные комплексы глицина приобретают способность конденсироваться с альдегидами, что используется для синтеза аминокислот:



Кристаллическая структура треонина

В молекуле треонина содержатся два ассиметричных атома углерода. В соответствии с этим треонин существует в виде четырех стереоизомеров. Однако в белках обнаружен только один стереоизомер, изображенный на рис.2 [9]. Кристаллическая структура была изучена Шомейкером, Доною, Шомакером и Кори [10]. Использованные ими для рентгеновской съемки образцы выращивали из насыщенного водного раствора L-треонина медленным испарением растворителя при постоянной температуре. Уточнение структуры проведено по трехмерному распределению электронной плотности и расчетам по методу наименьших квадратов. Координаты атомов водорода определены из кристаллохимических соображений и на основании небольших максимумов трехмерного ряда электронной плотности.

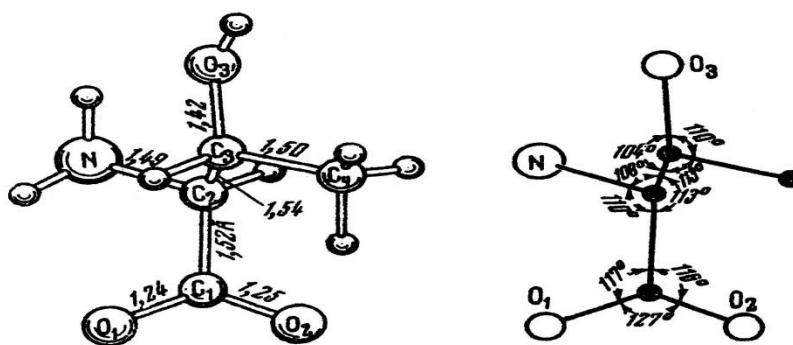


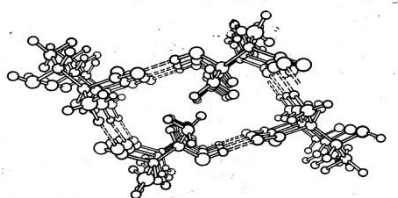
Рис. 2. Строение молекулы треонина в структуре L-треонина [9].

Размеры и конфигурации молекулы треонина показаны на рис 2 [9]. Величины межмолекулярных расстояний и валентных углов в основном близки к средним значениям длин связей и размеров углов. Характерной чертой строения молекулы является ее транс-конфигурация относительно связи C_2-C_3 .

Атом водорода, связанный с атомом C_3 , находится между группами $-NH_3$ и COO^- , что наиболее выгодно с точки зрения уменьшения пространственных затруднений. Атомы карбоксильной группы компланарны. Атом азота выведен из их плотности на $0,59 \text{ \AA}$.

При укладке молекул треонина в кристалле образуется трехмерная сетка водородных связей. Связи $O_3-H \cdots O_1'$ ($2,66 \text{ \AA}$) и $N-H \cdots O_2$ ($2,80 \text{ \AA}$) объединяют молекулы в бесконечные спирали, параллельные оси C . Соединяют отдельные спиральные образования в трехмерный каркас водородные связи $N-H \cdots O_2''$ ($2,90 \text{ \AA}$) и $N-H \cdots O_3'$ ($3,10 \text{ \AA}$) (рис. 3 а, б) [9].

а)



б)

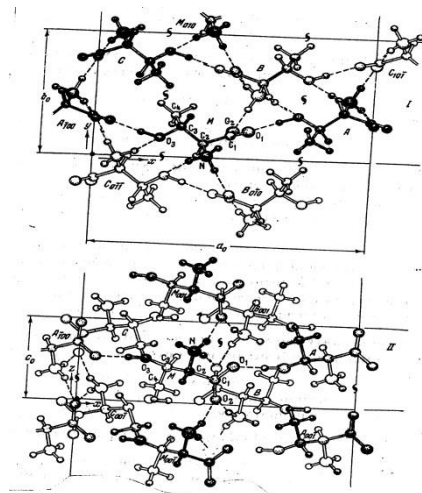


Рис. 3 а, б. Структура L-треонина

а – бесконечная спираль молекул треонина, связанных водородными связями;

б – связь спирали в кристалле:

I – вид структуры вдоль оси C ;

II – вид структуры вдоль оси b [8]

Кроме того, в структуре имеются довольно короткие N·O₁ расстояния (3,08 Å), которые не соответствуют обычным водородным связям, так как на них не хватает атомов водорода и углы между указанными векторами и валентными связями сильно отличаются от тетраэдрического. Возможно, здесь имеет место вилочная водородная связь [11].

Биосинтез незаменимой аминокислоты – треонина [12]

Путь биосинтеза незаменимых аминокислот был согласован в основном вследствие биохимических и генетических исследований с бактериями. В большинстве бактерий и высших растений биохимические пути образования аминокислот этой группы очень подобные.

Углеродным скелетом этой аминокислоты является образование с гомосерина, четырехуглеродного аналога серина. Гомосерин образуется с аспаргиновой кислоты вследствие ряда реакций, которые в организме млекопитающих не образуются. Это видно из схемы биосинтеза треонина (рис.4) [12]. Треонин также необходим в организме для биосинтеза аминокислот глицина и серина.

Гомосерин фосфорилируется дальше за счет АТФ до гомосеринфосфата, который потом превращается в треонин вследствие реакции, которая катализируется пиридоксальфосфатозависимую треонинсинтетазой.

Обмен аминокислоты треонина в организме [13]

Треонин участвует в образовании коллагена и эластина, обладает гликогенными воздействием; активизирует иммунную систему, участвуя в образовании иммуноглобулинов и антител; стимулирует процессы роста тканей; способствует энергообмену в мышечных клетках [13].

Гликопротеиды [3]

Простетические группы гликопротеидов представлены углеводами и их производными, весьма прочно связанными с белковой частью молекулы. В состав простетических групп некоторые гликопротеидов входят гликозаминогликаны.

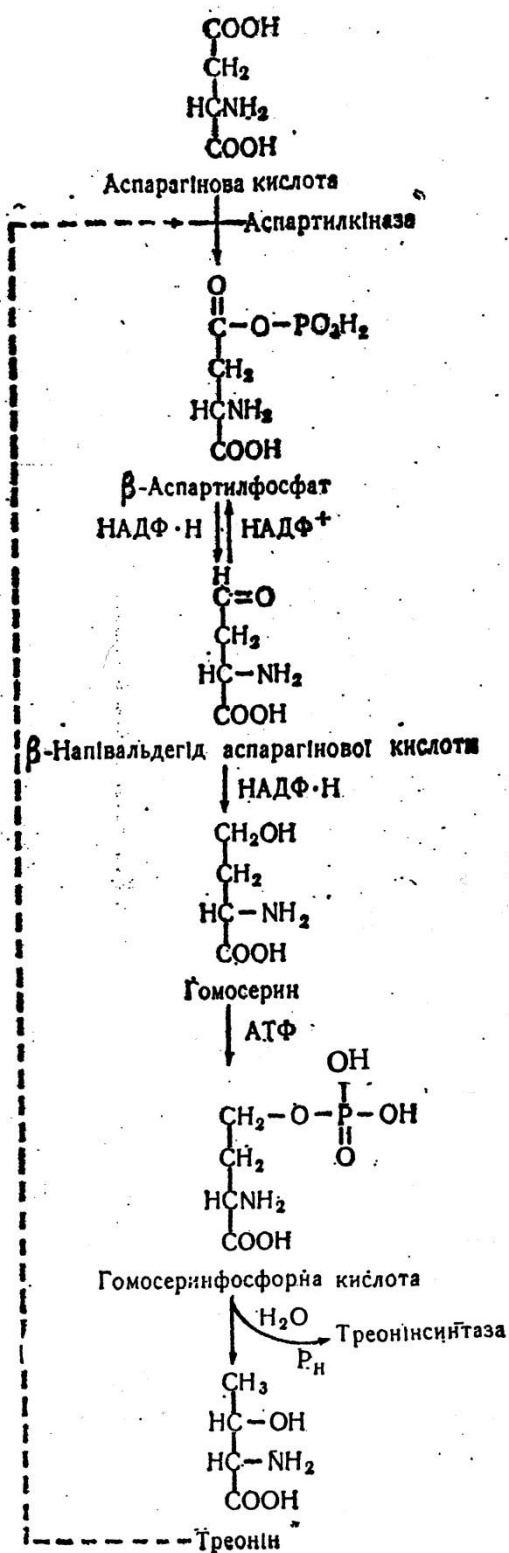
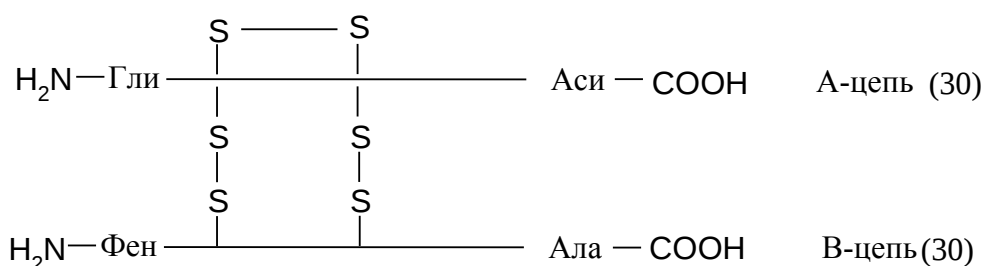


Рис. 4. Биосинтез треонина [12]

К гликозаминогликанам относится гиалуроновая и хондроитинсерная кислоты. Связь между углеводными компонентами и белковой частью в

разных гликопротеидах осуществляется посредством связи через одну из трех аминокислот: аспарагин, серин или треонин. Гиалуроновая кислота входит в состав внеклеточного основного вещества соединительной ткани, содержится в клеточных оболочках, а также в значительных количествах в синовиальной жидкости и стекловидном теле. Треонин помогает соединительным тканям (сухожилиям, костям, хрящам) и мышцам стать сильными и упругими.

Треонин содержится в молекуле инсулина человека. Строение молекулы инсулина схематически можно представить следующим образом:



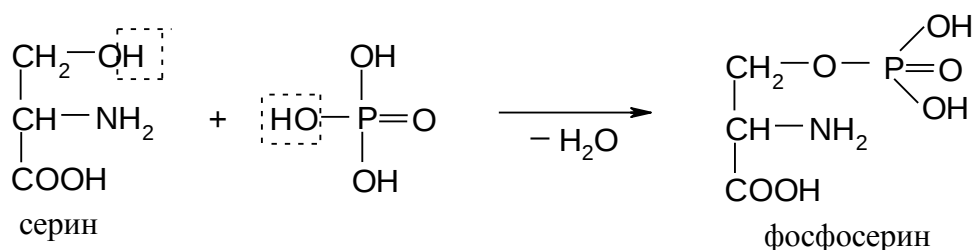
Между цепями А и В и внутри А-цепи инсулина возникают дисульфидные (--S--S--)связи. Близкими по первичной структуре оказались инсулины из поджелудочной железы человека, свиньи и кашалота. Единственное отличие инсулина человека в том, что в положении 30 В-цепи инсулина вместо аланина содержится треонин [3].

Фосфопротеиды [3]

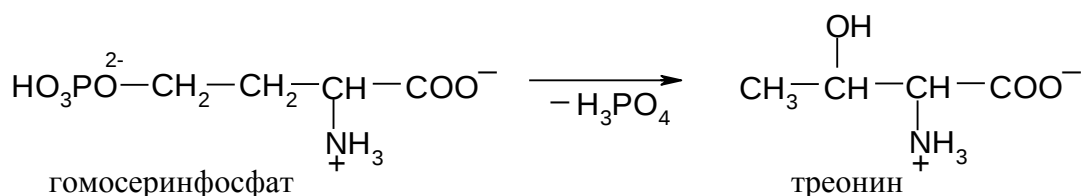
К белкам этого класса относятся казеиноген молока, в котором содержание фосфорной кислоты доходит до 1%, вителлин, фосвитин, выделенные из желтка куриного яйца и содержится в икре рыб и некоторые другие. Много фосфопротеидов содержится в ЦНС.

Фосфопротеиды занимают особое положение в биохимии фосфосодержащих соединений не только своеобразием структурной организации, но и широким диапазоном функций в метаболизме. Характерной особенностью структуры фосфопротеидов является то, что фосфорная кислота оказывается связанной сложноэфирной связью с белковой молекулой через

гидроксильные группы β-гидроксиаминокислот, главным образом серина и в меньшей степени треонина.



Важно отметить, что с помощью реакции элиминирования – гидратации из гомосеринфосфата можно получить треонин [14].



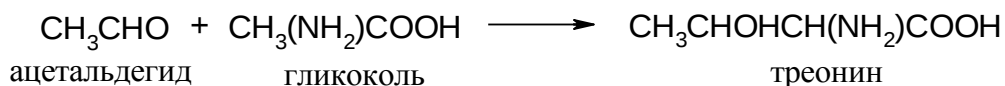
Важно отметить, что в состав белков входят две α-амино-β-оксимаслянные кислоты – серин и треонин [15].

Серин свободно синтезируется в живом организме, в растениях и у большинства микроорганизмов. В противоположность этому D-треонин для растущих и взрослых животных строго эссенциален: само открытие его было связано с поисками в белковых гидролизатах эссенциального компонента недостающего в синтетических аминокислотных смесях. D-треонин не может быть заменен в питании ни чуждым белку антиподом, L-треонин, ни диастериомерами [16], что согласуется с отмеченными ниже необратимым характером дезоминирования треонина.

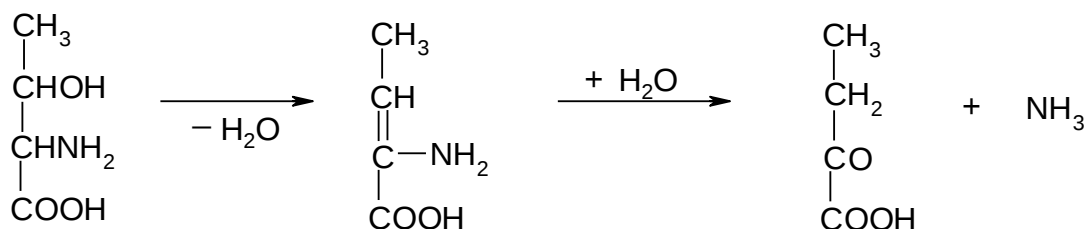
Серин обладает выраженным гликогенетическим действием при флоридзиновом диабете [17] и у голодающих крыс [18].

D- и L-треонины и аллотреонины также относятся к числу гликогенообразователей [19].

Заслуживает внимание гипотеза Кегля и Борга [20] о биосинтезе треонина, которая отмечала, что при синтезе дрожжевыми клетками треонина из гликоколя и ацетальдегида (или пировиноградной кислоты) путем реакции типа альдольного уплотнения, например:



Необходимо отметить, что треонин может расщепляться дегидразой бактерий (В-Coli) с образованием α -кетомасляной кислоты [21].



Рацематические серин и треонин дезаминируются практически до конца и с такой же скоростью, как «природные» энантиомеры.

Транспорт аминокислот и этанол [22]

Внутри каждой из групп аминокислот существуют подгруппы с особыми механизмами транспорта. Так, для мозга в этой связи выделяют аминокислоты больше нейтральные (триптофан, фенилаланин, тиразин, метионин, гистидин, лейцин, изолейцин, треонин) [3].

Аминокислотные дисбалансы легко возникают при алкоголизме в результате алиментарной недостаточности незаменимых аминокислот, сопутствующих нарушений витаминного и минерального обеспечения организма [23-25]. Два последних фактора могут существенно тормозить активность многих ферментов обмена отдельных аминокислот [26], в результате чего в крови изменяется уровень аминокислот с разветвленной

углеродной цепью и появляется в избытке α -аминомасляная кислота и восстановленные катоболиты треонина, метионина, серина [27]. Предшественники и продукты обмена аминокислот влияют на транспорт последних [28].

Аминокислоты как лекарственные препараты

1) Серин и треонин является необходимым компонентом инфузорных растворов для парентерального питания, особенно треонин – незаменимая аминокислота для человека, способствующая поддержанию нормального обмена в организме. Рекомендуемая норма серина и треонина составляет 4-6 г в день [29].

Недостаток треонина в рационах питания приводит к существенным изменениям как анаболической, так и катаболической фазы обмена нуклеиновых кислот и белков.

Дефицит треонина приводит к:

- эмоциональному возбуждению,
- спутанности сознания,
- трудности с пищеварением,
- ожирение печени.

Наблюдаются сдвиги в метаболизме высокомолекулярной РНК и нарушения в синтезе белка, а также значительные нейрогуморальные изменения структур и функциональной активности мембран клеток и/их органелл. Имеются также данные об успешном использовании серина в опытах на лабораторных животных при их отравлении трикрезолфосфатом, что объясняется важной ролью этой аминокислоты в представлении блокирования эстеразного участка холинэстеразы, наблюдающегося под действием фосфорорганических соединений [30].

2) Биотреин [31] применяется при снижении умственной работоспособности и хроническом алкоголизме.

3) Церебролизат [32] применяется при нарушении корковых функций ЦНС (табл. 1).

Таблица 1 [32]

Состав: 1 мл раствора церебролизата содержит активные вещества:

активные вещества	мг	активные вещества	мг
L-Лизин	0,95-2,85	Глицин	0,70-2,10
L-Гистидин	0,30-0,90	L-Валин	1,35-4,05
L-Аргенин	0,80-2,60	L-Метионин	0,65-1,95
Аспарагиновая к-та	1,00-2,60	L-Лейцин	2,00-6,00
L-Треонин	0,70-2,10	L-Фенилаланин	0,50-1,50
Серин	1,35-3,25	Изолейцин	0,80-3,60
L-Глутаминовая к-та	3,75-6,25	Тирозин	0,15-0,65
L-Аланин	1,75-5,25	Вспомогат.в-во –	
L-Пролин	0,70-1,70	фенол	3

4) Гепансол Нео [33] применяется при печеночной коме с нарушениями функции мозга (таб. 2).

Таблица 2 [33]

Состав: 1000 мл раствора гепансола Нео содержит активные вещества:

активные вещества	мг	активные вещества	мг
L-Лизин	0,95-2,85	Глицин	0,70-2,10
L-Изолейцин	10,40	Глицин	5,82
L-Лейцин	13,09	L-Гистидин	2,80
L-Лизин	6,88	L-Пролин	5,73
(моноацетат L-лизин)	9,71	L-Серин	2,24
L-Метионин	1,10	L-Цистеин	0,52
L-Треонин	4,40	(в форме –ацетила	
L-Фенилаланин	0,88	L-Цистеин)	0,70
L-Триптофан	0,70	Вспомогат. в-ва:	
L-Аланин	4,64	К-та уксусная ледяная	4,42
Аспарагиновая к-та		Вода для инъекций	до 1000 мл

5) Кетостерил [34] обеспечивает полное снабжение незаменимыми аминокислотами при минимальном введении азота. Улучшает азотистый обмен. Снижает ионов K^+ и концентрации в крови ионов Mg^{2+} и фосфатов.

Состав (мг): валина альфа-кето-аналог – 86, гистидина – 38, изолейцина альфа-кето-аналог – 67, лейцина альфа-кето-аналог – 101, лизина ацетат – 105, метионина альфа-гидрокси-аналог – 59, тирозин – 30, треонин – 53, триптофан – 23, фенилаланин альфа-кето-аналог – 68, вспомогательные вещества (диметиламинометакрилат, краситель желтый хинолиновый, крахмал кукурузный, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат, поливидон, полиэтиленгликоль, тальк, титана диоксид, триацетин).

6) Инфезол [35].

Основные компоненты (г/л): глицин – 7.55, L-аланин – 15.5, L-аспарагиновая кислота – 1.91, L-аргинин – 9.66, L-глутаминовая кислота – 5, L-изолейцин – 5.83, L-гистидин – 3.3, L-лизина моноацетат – 10.02, L-треонин – 5, L-лейцин – 6.24, L-метионин – 4.68, L-фенилаланин – 5.4, L-ацетилцистеин – 0.67, L-триптофан – 2, L-ацетилтирозин – 2, L-валин – 5, L-пролин – 7.5, L-орнитина гидрохлорид – 2.42, L-серин – 4.3, хлорид кальция – 0.735, ацетат натрия – 3.456, яблочная кислота – 3, хлорид натрия – 0.625, хлорид калия – 3.355, гидроксид натрия – 1.324, хлорид магния – 1.017.

Фармакологическое действие

Инфезол – раствор для инъекций состоит из электролитов и аминокислот. Назначается в качестве парентерального питания, способен улучшить общее состояние организма, поддержать обмен веществ и уменьшить вероятность снижения массы тела при критическом состоянии.

Биологическая роль треонина в организме [36]

Аминокислота треонин выполняет ряд важных биологических функций. Треонин относится к числу незаменимых и участвует в построении мышечного белка и поддерживает нужный протеиновый баланс в организме; улучшает состояние сердечно-сосудистой системы, печени и иммунной системы, а также служит дополнительным источником энергии. Из треонина в

организме синтезируются другие аминокислоты – глицин и серин, необходимые для построения мышечной ткани, коллагена и эластина. Синтез иммунных белков и многих ферментов пищеварительной системы без треонина невозможен.

При недостатке треонина отмечается потеря аппетита и повышенная возбудимость нервной системы с последующим ее истощением.

Треонин повышает прочность костей и эмали зубов. Наряду с L-карнитином и другими веществами он улучшает липотропную функцию печени, способствуя таким образом нормализации жирового обмена.

Пищевые добавки, содержащие треонин, могут быть полезны вегетарианцам, употребляющим мало животных белков или не употребляющим вовсе.

Треонин-содержащие препараты, призванные устранить возможный недостаток аминокислоты, выпускают обычно в форме микрогранулированного порошка. Каких-либо побочных действий или противопоказаний к применению не установлено. Количество дополнительно необходимого L-треонина зависит от возраста и особенностей основного рациона питания.

Фармакологическое действие

Специалисты делают предположение, что треонин снижает непереносимость глютена пшеницы. Достоверно известно, что треонин оказывает антидепрессантное действие на организм и регулирует передачу нервных импульсов в мозг.

Помимо этого треонин поддерживает нормальную работу пищеварительного тракта и принимает активное участие в процессах пищеварения и усвоения питательных веществ. Важно отметить, что при недостатке другой аминокислоты – холина – функции треонина приобретают большее значение.

Также треонин в организме человека участвует в процессе обезвреживания токсинов и вместе с другими аминокислотами – цистеином,

аланином, лизином и аспарагиновой кислотой укрепляет иммунитет. Дополнительный прием треонина оказывает влияние на ослабление мышечного тонуса.

БАД, содержащие треонин, должны включать витамины В₃, В₆ и магний. Избыток треонина приводит к усиленному накоплению мочевой кислоты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гранберг И. И. Органическая химия: Учебн. – М.: Высшая школа, 1987. – 396 с.
2. Физер Л., Физер М. Органическая химия: в 2 т. – М.: Химия, 1970. – 638 с.
3. Березов Т. Т., Коровкин Б. Ф. Биологическая химия: Учебн. / Под ред. С. С. Дейве. – М.: Медицина, 1983. – С. 37–38.
4. Кучеренко Н. Е. Биохимия: Учебник /Н. Е. Кучеренко, Ю. Д. Бабенюк, А. Н. Васильев и др. – К.: Вища школа, 1988 – С.84.
5. Эппликуист Д., Де Пюи Ч., Райнхарт К. Введение в органическую химию. / Пер. с англ. – М.: Мир, 1985. – 384 с.
6. Калоус В., Павличек З. Биофизическая химия. / Пер. с чешск. – М.: Мир, 1985. – 446 с.
7. Webb L. J. Enzyme and Metabolic Inhibitors. Academic Press, New York, 1963. – Vol. 3.
8. Перекалин В. В., Зонис С. А. Органическая химия: Учебн. пособ. – М.: Просвещение, 1977. – 692 с.
9. Гурская Г. В. Структуры аминокислот. – М.: Наука, 1966. – 158 с.
10. Shoemaker D. P., Donohue J., Schomaker V., Corey R. B. The crystal structure of LS-threonine / J. Amer. Chem. Soc. – 1950. – Vol. 72. – P. 2328– 2349.
11. Китайгородский А. И. Органическая кристаллохимия. – М.: Изд-во АН СССР, 1955. – 559 с.
12. Стеценко О. В., Виноградова Р. П. Биоорганическая химия: Учеб. пособ. – К.:Вища школа, 1992. – 327 с.

13. Фармакология спорта / Горчакова Н. А., Гудивок Я. С., Гунина Л. М. и др.; под общ. ред. С. А. Олейника, Л. М. Гуниной, Р. Д. Сейдуллы. – К.: Олимпийская лит-ра, 2010. – 640 с.
14. Дюга Г., Пенни К. Биорганическая химия. Химические подходы к механизму действия ферментов: пер. с англ. – М.: Мир, 1983. – 431 с.
15. Браунштейн А. Е. Биохимия аминокислотного обмена. – М.: Изд-во АН СССР, 1949. – 426 с.
16. West H. D., Garter H. E. // J. Biol. Chem. – 122, 611, 1938.
17. Dakin H. D. // J. Biol. Chem., 140, 847, 1941.
18. Blunden H., Dunn M. S. // J. biol. Chem., 124, 709, 1938.
19. Hall W. K., Doty J. R., Eaton A. G. // An. J. Physiol., 131, 252, 1941.
20. Kögl F., Borg W. A. // J. Physiol. Chem., 269, 97, 1941.
21. Chargaff E., Sprinson D. B. // J. Biol. Chem., 151, 273, 1943.
22. Островский Ю. М., Островский С. Ю. Аминокислоты в патогенезе диагностики и лечении алкоголизма: монография /Ю. М. Островский, С. Ю. Островский. – Минск: Наука и техника, 1995. – 280 с.
23. Островский Ю. М. Алкоголь и пищевые факторы / С. Ю. Островский, Ю. М. Островский // Вопросы питания. 1987. – № 4. – С. 9–17.
24. Altura B. M., Altura B. T. // Alcoholism: Clin. Exp. Ros. – 1987. – Vol. 11, №2. – P. 99–111.
25. Eiser A. R. //Alcoholism: Clin. Exp. Ros. – 1987. – Vol. 11, №2. – P. 127–138.
26. Vemuri M. C., Indra K. // Bioch. Med. Metab. Bid. – 1986. – Vol.36, №1. – P. 8–13.
27. Funahashi M., Funahashi K., Shikata J. // Alcohol and Alcoholism. – 1988. – Vol. 23, № 3. – Abs.101.
28. Аминокислоты в медицине: научное издание / В. И. Западнюк, Л. П. Купраш, М. У. Заика, И. С. Безверхая. – Киев: Здоров'я, 1982. – 200 с.

29. Неклюдов А. Д. Биологические свойства ароматических, гетероциклических и алифатических омега-аминокислот: [Обзор] / Неклюдов А. Д. // Антибиотики. –1987. – №4. – С. 302–312.
30. Петрович В. П., Верещинский В.А. // Тез.докл. 8 науч.конф. – Куйбышев, 1974. – С. 177–178.
31. Режим доступа: BAD / Nernaya Sistema/Preparaty dlya lechenija vrednyh privyчек // 880699 biotredin tabletки sublingvaln.
32. Режим доступа: <http://www.pharprice.kz/annotation.php?d=6761>.
33. Режим доступа: <http://Chelfarm.ru/shop/group/3102/group/3198/item//4930>.
34. Режимдоступа: <http://www.recipe.ru/dos/les/index.descrrugid-5879>.
35. Режим доступа: <http://www.piluli.kharkov.ua/drugs/infesol>.
36. Компендиум 2013 – лекарственные препараты / Под ред. В. Н. Коваленко – К.: Морион. ISBN: 978-966-2066-51-7.

ГЛАВА 4
АСПАРАГИН И АСПАРАГИНОВАЯ КИСЛОТА



МАКАРОВ ВЛАДИМИР АЛЕКСАНДРОВИЧ
кандидат химических наук
доцент кафедры медицинской и биоорганической химии ХНМУ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АДФ+Ф – аденозиндифосфат + фосфорная кислота

ГАМК – Гамма-аминомасляная кислота

НАД⁺ – окисленная форма никотинамидадениндинуклеотида

НАДФ⁺ – окисленная форма никотинамидадениндинуклеотидфосфата

НАДФН₂ – восстановленная форма никотинамидадениндинуклеотидфосфата

ЦНС – центральная нервная система

ЩУК – щавелевоуксусная кислота

Аспарагиновая кислота

Аспарагиновая кислота, выделенная в 1868 Г.Г. Риттхуазеном из белкового гидролизата конглутина [1, 2, 3].

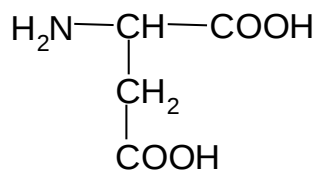


Рис. 1. Аспарагиновая кислота[1]

Аспарагиновая кислота (α -аминоянтарная) $\text{HOOC}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{COOH}$, участвует в синтезе ряда незаменимых аминокислот (метионина, треонина). Встречается во всех организмах в свободном виде и в составе белков.

Аспарагиновая кислота обеспечивает превращение углеводов в мышечную энергию, широко используется в качестве добавок для спортсменов, в период повышенных нагрузок, повышает активность иммунной системы, увеличивает сопротивляемость к утомлению, сохраняет способность к работе, на выносливость, действует как гепатопротектор, участвует в реакциях цикла мочевины и переаминирования, образует метионин, треонин и лезин [4].

Аспарагиновая кислота и аспарагин могут встречаться во фруктовых соках и овощах: так в яблочном соке ее около 1г/л в соках тропических фруктов-до 1,6 г/л. Суточная потребность нашего организма в аспарагиновой кислоте - 6 грамм: хорошие источники аспарагина и аспарагиновой кислоты:

- картофель;
- кокос;
- люцерна;
- арахис;
- яйца;
- мясо.

Они находятся в значительных количествах в животных источниках: молоко, мясо, домашняя птица, яйца, рыба, морепродукты [4, 5, 6].

Предварительные данные по кристаллической структуре аспарагиновой кислоты получены в 1931г. [7], затем в 1951 г были установлены пространственные группы и размеры элементарных ячеек рацемата и полугидрата гидрохлорида аспарагиновой кислоты [8].

Проекция структуры представлены на рис. 2 а, б [2].

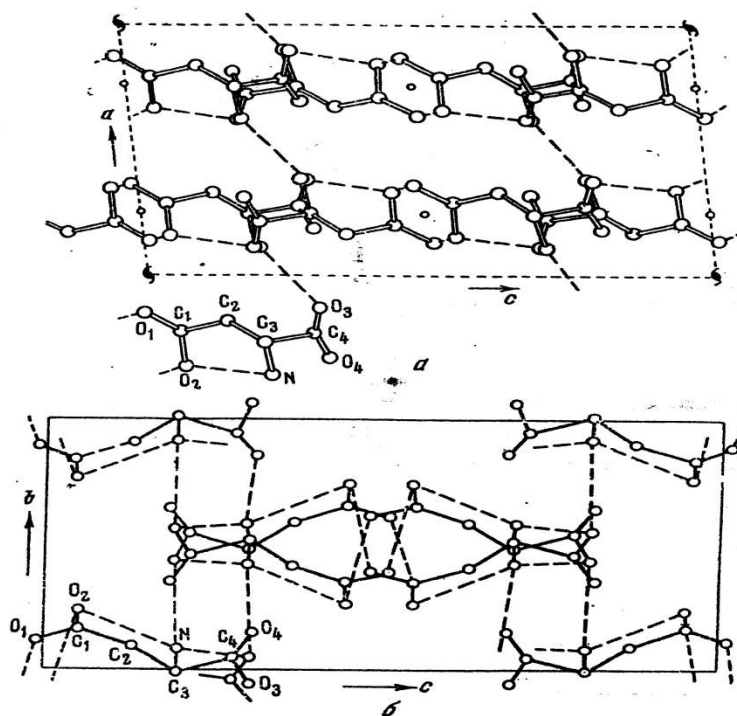


Рис. 2. Схематическое изображение структуры DL-аспарагиновой кислоты:
а) – вид вдоль оси b , б) – вид вдоль оси a [2]

Как видно из рисунка, кристаллы аспарагиновой кислоты составлены из молекул вытянутых вдоль оси C и связаны друг с другом насыщенной системой $N-H \cdots O$ и $O-H \cdots O$ водородных связей. Связи $N-H \cdots O$ образуются между атомами азота аминогрупп и атомами кислорода карбоксильных групп. На каждый атом азота приходится по три связи, две из которых – межмолекулярные, а одна – внутримолекулярная. Связи $O-H \cdots O$ действуют между атомами кислорода карбоксильных групп двух соседних молекул.

Более точные данные о строении молекулы аспарагиновой кислоты получены из структур изомерных солей L-аспаргеновой кислоты с двухвалентными ионами Zn^{2+} , Ni^{2+} , Co^{2+} [3].

По своей химической формуле аспаргин очень близок к глутамину, differing from the latter only by one group $-\text{CH}_2$, by chemical properties it exhibits a number of peculiarities (brown color of the reaction product with ninhydrin, existence in crystals only in the form of hydrates and etc. [4-6]. For explanation of anomalous behavior of asparagine several theories about cyclic structure of its molecules. So Steward and Thompson admitted possibility of existence of asparagine in the form of hydrate of cyclic amide [9], and Huggens attributed peculiarities of asparagine to possible intramolecular interaction between carboxylic and amide groups [10].

Аспаргин

In 1806 L. Voklen and P. J. Robine first isolated from asparagus – asparagine, however its presence in proteins was proved later (1932 g.). Asparagine – $(\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_3\text{N}_2)$ – is monoamide of asparagic acid. In it hydroxyl group is replaced by amino group. (fig 3) [1]

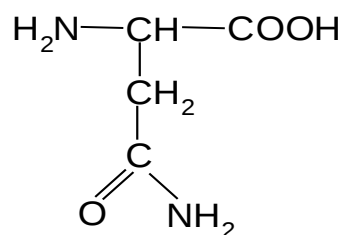


Рис. 3 Аспарагин[1]

Depending on position of NH_2 -group with respect to amide group they distinguish α -asparagine $\text{HOOCCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CONH}_2$ and β -asparagine $\text{HOOCCH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{CONH}_2$.

Asparagine is not a zwitterion amino acid and is not synthesized by main metabolic pathways in human organism. Asparagine plays an important role in organism, it serves as raw material for production of asparagic acid

Кристаллическая структура аспарагина

Однако полностью подтвердить или опровергнуть ту или иную теорию химическими методами не удалось, поэтому было проведено рентгеноструктурное исследование аспаргина.

Первые кристаллографические данные по аспарагину (пространственная группа, ячейка) появилась в 1931г. [7], в 1954г. было проведено предварительные исследования структуры аспарагина [11] и наконец, в 1961г. структура была определена с достаточно высокой точностью [12]. Характер упаковки молекул в кристалле определяется образованием насыщенной трехмерной сетки N-H.....O и O-H.....O водородных связей (рис. 4 (а, б) [2].

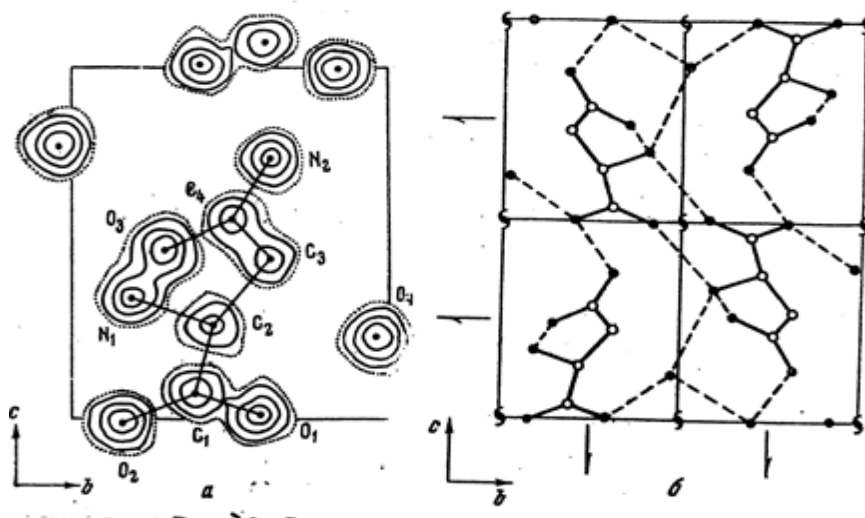


Рис. 4 Структура моногидрата L-аспарагина:

а – проекция электронной плотности на плоскость bc ; б – вид структуры вдоль оси a [2]

Связи O-H.....O возникают между атомами кислорода (O_4) молекул воды и атомами кислорода O_1 карбоксильных групп. В образовании связей N-H.....O участвуют атомы азота амино- и амидных групп, с одной стороны, и атомы кислорода карбоксильных, амидных групп и молекул воды с другой стороны. Локализация атомов водорода на разностных проекциях электронной плотности позволила установить отсутствие у молекулы аспаргина внутримолекулярных водородных связей, несмотря на наличие короткого N_1-O_3 расстояния ($3,09 \text{ \AA}$). Тем самым было опровергнуто и предположение

Хьюгенса о циклическом строении молекулы. Однако все это еще не дает основания отвергать возможность разного рода циклизаций молекул аспарагина в растворе.

Применение аспарагина и аспарагиновой кислоты в медицинской практике [12]. В медицинской практике используются аминокислоты различного происхождения.

Аспарагиновая аминокислота относится к моно-аминокарбоновым кислотам (рис.1 [1], рис. 5) в составе белков, в свободном состоянии, в виде аспарагина и других производных содержится в органах и тканях различных организмов. Аспарагиновая кислота является важнейшей составной частью большинства белков. Аспарагиновая кислота важна в работе иммунной системы и синтезе ДНК и РНК. [13].

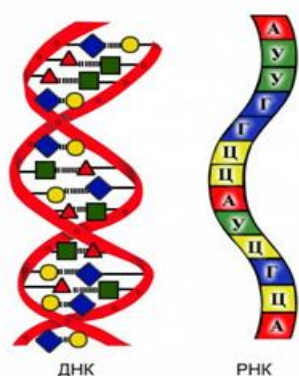


Рис. 5. Аспарагиновая кислота важна для деятельности ДНК и РНК [13]

Она плохо растворима в воде, практически не растворима в спирте и эфире. Аспарагиновая кислота относится к незаменимым аминокислотам и синтезируется в организме в процессе трансаминирования из других веществ. Она подвергается окислительному дезаминированию в тканях печени, почек, слизистой оболочке клеток.

Как промежуточный продукт обмена азотистых веществ аспарагиновая кислота играет важную роль в обмене веществ в организме (рис. 6), особенно в реакциях переаминирования. Переноса аминокетогруппы на кетокислоты, образуя ряд других аминокислот, превращаясь в щавелевоуксусную кислоту,

аспарагиновая кислота связывает азотистые соединения. Образуя аспарагин, аспарагиновая кислота обезвреживает аммиак в тканях.



Рис. 6. Схема превращений аспарагиновой кислоты и аспарагина
(Майстер, 1965), [14]

Как донор азота в реакциях аспарагиновая кислота играет важную роль в белковом обмене, участвует в одном из этапов синтеза мочевины, являясь предшественником биосинтеза в организме ряда аминокислот, пиридиновых оснований и других биологически активных соединений.

Источником синтеза заменимых аминокислот из метаболитов цикла Кребса служит оксалоацетат. Из оксалоацетата образуется аспарагиновая кислота и аспарагин. Первая путем трансаминирования с участием аспартатаминотрансферазы, а вторая – аминированием с участием аспарагинсинтетазы:

Оксалоацетат + Глутамат $\rightleftharpoons$ Аспарагиновая кислота + 2-оксоглутарат.

Аспарагиновая кислота + NH_3 + АТФ $\rightarrow$ Аспарагин + АДФ + Ф [15]

Специфическое свойство аспарагиновой кислоты – ее способность переносить ионы K^+ и Mg^{2+} во внутриклеточное пространство [16].

Аспарагиновая кислота оказывает выраженное антигипотоксическое действие. Так, у кроликов введение аминокислоты при кровопотере, осложненной гипотензией, способствовало активации окислительных процессов и снижению уровня аммиака в крови.

Аспарагиновая кислота повышает потребление кислорода пораженным миокардом, улучшает коллатеральное кровообращение сердца. [17] У кроликов с экспериментальным инфарктом миокарда введение этой аминокислоты способствовало нормализации спектра и активности изоферментов переаминирования, увеличивало соотношение содержания ионов K^+ и Na^+ в сердечной мышце. [17] Аспарагиновая кислота оказывает выраженное детоксицирующее действие при отравлении животных эндотоксинами сальмонелл и кишечных палочек. Введение ее в течение 3 дней до отравления снижало гибель мышей в 3 раза.

При поражениях печени различной этиологии синтез белка в гепатоцитах нарушается. В связи с этим проблема изыскания препаратов, стимулирующих синтез белка, является важной и актуальной. Этим свойством обладают глутаминовые и аспарагиновые кислоты. Сочетанное введение этих аминокислот активирует биосинтез белка нуклеиновых кислот в печени интактных животных и пораженных четыреххлористым углеродом.

Механизм гепатопротективного действия аспарагиновой кислоты заключается в усилении образования мочевины и стимуляции цикла Кребса, который является основным источником энергии для гепатоцитов.

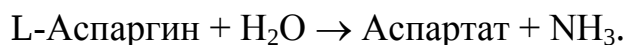
Аспарагиновая кислота и ее производные снижают уровень аммиака в крови при заболевании печени, способствуя улучшению функционального состояния печени являясь метаболитом, транспорт которого осуществляется в организме путем активного переноса, аспарагиновая кислота выполняет роль переносчика ионов K^+ , Na^+ , Mg^+ и др. Благодаря этим свойствам аспарагиновая кислота может служить в качестве основы для синтеза лекарственных препаратов, применяемых в случаях необходимости ввода данных ионов внутрь клетки.

Одним из способов обезвреживания аммиака является дезаминирование амидов аминокислоты (аспарагина). Образование аспарагина является важным вспомогательным путем связывания аммиака. Оно протекает с участием аспарагинсинтетазы:



Этот процесс активен в нервной, мышечной ткани и в почках [15]

Аспарагин считают своеобразной трансформенной формой аммиака, т.к, образуясь в тканях, они с кровью попадают в почки, где подвергается гидролизу под действием специфических ферментов –аспарагиназы:



Освободившийся в канальцах аммиак нейтрализуется с образованием солей аммония: $\text{NH}_3 + \text{H}^+ + \text{Cl}^- \rightarrow \text{NH}_4\text{Cl}$, который выделяется с мочой. [17].

В кардиологии успешно используется панангин-препарат, содержащий калия аспарагинат и магния аспарагинат. Он оказывает выраженное антиритмическое действие и применяется при нарушениях ритма, обусловленных интоксикацией сердечными гликозидами при пароксизмах мерцания предсердий, желудочковой экстрасистомии. Панангин показан при коронарной и сердечной недостаточности, явлениях переутомления, дефиците калия и магния в организме во время операций на сердце [17].

В лаборатории экспериментальной фармакологии Института геронтологии АМН СССР С. А. Оринской в опытах на мышах доказано, что введение магния аспарагината в комплексе с органическими солями железа, меди, кобальта, марганца и цинка уменьшает токсичность этих микроэлементов. При воспроизведении у белых крыс постгеморрагической анемии (кровопотери во всех случаях составляла 20% общего количества крови животного) отмечен одинаковый стимулирующий эффект различных сочетаний органических солей указанных металлов, используемых в биологических дозах. Под влиянием сочетания казеинатов меди, кобальта, марганца и лактата железа в постгеморрагическом периоде содержания гемоглобина и число эритроцитов нормализовались на 7-е сутки после острой кровопотери, а при добавлении к указанному комплексу магния аспарагината на 4-е сутки.

Полученные данные свидетельствуют о том, что магниевая соль аспарагиновой кислоты потенцирует способность незаменимых микроэлементов (железа, меди, кобальта, марганца и цинка) активизировать регенерацию гомеопоза.

Результаты исследований позволили обосновать целесообразность сочетаний магния аспарагината с микродозами органических солей указанных металлов и создать полимикроэлементный препарат оркомин (комплекс органических соединений микроэлементов), который нормализует изменение при старении обменные процессы, активизирует функцию печени и является эффективным антианемическим средством [18].

Аспарагиновая и глутаминовые аминокислоты, как биологически активные соединения [19]

За последние годы аминокислоты и их производные заняли одно из ведущих мест в медицине, пищевой промышленности, микробиологии и других областях народного хозяйства. Этот факт объясняется тем, что аминокислоты не только играют роль строительных материалов для синтеза

белков организма, но и являются предшественниками многих физиологически активных соединений, в том числе антибиотиков, однако обобщенных публикаций по этому вопросу весьма ограничено.

Глутамин и аспарагиновые кислоты, а также их амиды являются основными компонентами большинства белков. Высокая потребность организма этих аминокислотах обусловлена широким участием их во многих метаболических процессах [19, 20].

Таковыми жизненно важными процессами являются процесс дезинтоксикации аммиака и образование из него мочевины. Доказано, α -аминокислоты как биологически активные соединения в цикле мочевины глутаминовая и аспарагиновая кислоты играют роль доноров аминогрупп, а также являются непосредственными участниками работы цикла Кребса [21]. Имеются также сведения об эффективности использования для стимуляции функции печени и почек γ -этилового эфира L-глутаминовой кислоты [22].

Для активации работы цикла мочевины может быть также использован и N-карбомоилглутамин, который, подобно N-ацетилглутамату, действует как кофактор карбомоилфосфатсинтетазной реакции в печени. Однако в отличие от N-ацетилглутамата, который быстро гидрализуется в организме, N-карбомоилглутамин более устойчив и может быть эффективным в этапе цикла, вовлекающего аммиак в процесс образования мочевины. [20,21].

Высокое антигипоксическое действие дикарбоновых аминокислот отмечено в работе [23]. В опытах на 30 кроликах показано, что глутаминовая кислота способствует интенсивному вовлечению недоокисленных продуктов обмена в аэробную фазу окисления, и, следовательно, обеспечивает более экономное расходование резервов гликогена и макроэргических фосфатов. Аспарагиновая кислота, кроме того улучшает условия кровообращения и увеличивает потребления кислорода в миокарде. Специфическое свойство аспарагиновой кислоты переносить ионы калия и магния во внутриклеточное пространство было с успехом использовано для создания панангина (аспаркама)-препарата, предназначенного для лечения сердечной аритмий,

обусловленных электролитными нарушениями и в первую очередь гипокалиемией [24].

При этом аспарагиновая кислота не только выступает как переносчик ионов, но и сама является эффективным средством нормализации углеводнофосфатного обмена в сердечной мышце. Отмечено антагонистическое действие аспарагиновой кислоты к опытам. [25]. Так, 2 людям, пристрастившимся к кодеину, 2 к героину и 4 к опиуму давали параллельно по 2г аспарагиновой кислоты 4 раза в день в течении 5 дней. Количества наркотиков для больных понижали до минимума. К концу лечения ни один из больных не выражал желания к склонности к потреблению наркотиков. Это вероятно связано с восстановлением под действием аспарагиновой кислоты активности двух ферментативных систем аспарагиназы и аспарагинсинтетазы, деятельность которых подавляется опиатами. В последнее время обсуждается роль дикарбоновых аминокислот как нейромедиаторов возбуждения, причем для проявления их активности обычно необходимы ионы натрия. Возбуждающее действие дикарбоновых кислот на нейроны центральной нервной системы (ЦНС) обусловлено, по-видимому, взаимодействием этих аминокислот со специфическими рецепторами мембран форменных элементов крови. Связывание аминокислот с поверхностью этих рецепторов вызывает деполяризацию мембран и увеличение проницаемости для ионов натрия и кальция за счет прямой активации ионных каналов, примыкающих к рецепторам мембран.[26].

Помимо системы кроветворения, подобные рецепторы имеются также и в отдельных участках ЦНС. Одним из мест накопления глутамина в ЦНС являются астроциты, в которых большая часть этой аминокислоты подвергается окисленному метаболизму, а меньшая-превращается в глутамин, который в дальнейшем поступает в эфферентные нейроны, где выполняется роль предшественника аминокислотных нейротрансмиттеров [27].

Нейротрансмиттерная роль глутаминовой кислоты послужила основанием для ее использования как лекарственного средства для лечения

различных заболеваний ЦНС: эпилепсии, психозов, реактивных состояний протекающих с явлениями истощения, депрессий и т.д. В детской практике глутаминовую кислоту применяют при задержке психического развития, церебральных параличах, болезни Дауна, полиолимите [23].

Отмечены положительные результаты при использовании глутаминовой кислоты при использовании глутаминовой кислоты в сочетании с глицином для больных с прогрессирующей мышечной дистрофией, миопатией. При этом в ряде случаев вместо перорального введения глутаминовой кислоты более эффективным является эндоназальный электрофоретический способ введения, проверенный на 273 больных с различными видами черепно-мозговой травмы.[28].

Кроме того, обнаружено положительное влияние внутривенного введения 1% раствора глутаминовой кислоты на реабилитацию 79 больных бруцеллезом, связанное, вероятно с обезвреживанием аммиака, накапливающегося в организме больного, а также с ускорением процессов обмена и стимуляции тканевого дыхания. [29].

Последнее свойство глутаминовой кислоты послужило основанием для рекомендации ее использования при лечении пневмоний у детей раннего возраста. Являясь центральным звеном во взаимодействии пластических и энергетических компонентов обмена, глутаминовая кислота благоприятно действовала на больных с декомпенсацией сердечной деятельности при пероральном приеме по 1 г 4 раза в день, [30] а также оказывала защитное действие на функции и метаболизм сердца при кардиоплегии и реперфузии, что дает основание рекомендовать ее использование в виде 1% водных растворов при операциях на открытом сердце [31]. В работе [32] отмечено, что введение кроликам глутамата натрия существенно тормозило развитие силикотического и асбестового пневмосклероза, вызываемого введением животным соответствующей пыли; это, вероятно, связано с повышением резистентности макрофагов к цитотоксическому действию кварца. Благодаря своей способности ускорять процессы обмена в различных органах и тканях, а

также антиаммонийному действию глутаминовой кислоты оказывает выраженное защитное действие при остром отравлении этанолом, четыреххлористым водородом, сулемой [33, 34].

Из-за низкой скорости прохождения глутаминовой кислоты через эпителиальные клетки кишечника в ряде случаев отдают предпочтение глутамину. Парентеральное введение глутамина приводит к заметному улучшению состояния больных алкоголизмом, связанному, по-видимому, со способностью глутамина ингибировать алкогольдегидрогеназу. Происходило не только отвыкание больного от приема алкоголя, но и устранение бредовых состояний и их последствий. Отмечен также выраженный антидепрессивный эффект глутамата у детей и взрослых при приеме в дозе 250-1000 мг в день, связанный вероятно, с его последующим превращением в γ -аминомаслянную кислоту. Кроме того, установлено терапевтическое действие глутамина как донора аминогрупп для глюкозамина при заболевании пищеварительных органов.

Анализируя литературные данные можно прийти к заключению, что α -аминокислоты являются не нейтральными соединениями, а веществами, оказывающими высокое физиологическое воздействие на организм. Это необходимо учитывать при получении аминокислотных растворов для гемокорригирующей терапии, питательных сред для антибиотиков и других микроорганизмов, а также питательных добавок.

Аминокислоты применяемые в патогенезе, диагностике и лечении алкоголизма [35]

Неумеренное потребление алкоголя и алкоголизм за последние десятилетия стали серьезной общегосударственной проблемой. Убытки причиняемые обществу, намного превышают коммерческую прибыль от алкогольных напитков, а медицинские последствия алкоголизма вполне сопоставили с потерями от злокачественных и сердечно-сосудистых заболеваний.[36] Если учесть, что алкоголь значительно увеличивает риск

возникновения новообразований в желудочно-кишечном тракте [37] и усугубляет сердечно-сосудистую патологию [38], алкоголизм как причина преждевременной смерти выделяется даже на первое место. В патогенезе алкоголизма наряду с социальными предпосылками несомненную роль играют и биологические факторы, а они, могут исследоваться в опытах на животных [38].

Как и люди, отдельные животные одного и того же вида по-разному чувствительны к одинаковой дозе алкоголя. Эти так, называемые разнотолерантные к этанолу животные [39] стали объектом экспериментов, которые в конечном итоге показали, что чем выше переносимость алкоголя, тем больше вероятность к нему привыкнуть, попасть от него в зависимость, т.е. позволили в общих чертах воспроизвести картину алкогольной патологии, типичной для человека [40]. Неожиданным оказалось и обнаружение генетических линий животных [41], которые без всякого «социального навыка», при первом же предложении выбрать между водой или раствором алкоголя как источником жидкости всегда отдавали предпочтение второму. Характер предпочтения сохранялся во многих поколениях и менялся при скрещивании с другой генетической линией животных. Предпочтительное потребления животными алкоголя нельзя полностью приравнять к алкогольной мотивации у человека, но, как и у последнего, у них имеется наркотический компонент действия добровольно потребляемого этанола, поскольку у них в крови обнаруживается фармакологически активная концентрация действующего агента [42].

Наконец, на потребление алкоголя у людей и в эксперименте у животных отчетливо влияют социальные (стресс, переутомление) и даже природные (охлаждение) факторы.

Весьма серьезным поводом в пользу планомерности изучения биологических возможностей алкоголизма в опытах на животных, несомненно, являются тождественность обнаруживаемых у них

биохимических нарушений тем, которыми регистрируются у человека при острой или хронической интоксикации алкоголем.[40].

Как у человека, у них после длительной алкоголизации развивается картина абстиненции (биохимические сдвиги, поведенческие реакции и т.п), отражающая глубину физической зависимости.[43,44].

Биохимическое изучение патогенеза алкоголизма, естественно, базируется на исследовании наиболее важных для данной патологии критериев. В первую очередь это изучение особенностей метаболизма самого алкоголя, его влияние на основополагающие процессы формирования психогенного компонента заболевания (обмен нейромедиаторов) и более жидкое тестирования особенностей обмена белков, углеводов и липидов как факторов риска или как последствий алкогольной интоксикации. В общей схеме патогенеза алкоголизма решающую роль приписывается при этом механизмам формирования алкогольной мотивации (предпочтения), толерантности (переносимость) и физической зависимости. Все три феномена, несомненно, имеют молекулярную основу, и именно она наиболее интенсивно изучается. В профилактике и лечении алкоголизма основу научного подхода уже относительно давно составляет активное вмешательство в катаболизм этанола путем торможения альдегиддегидрогеназы, что сопровождается так называемым аверсионным действием ограничивающим его переносимость [45].

Перспективными представляются в настоящее время и подходы к активной коррекции психосоматической патологии на уровне центральных нейромедиаторных систем [47,48].

В связи с тем, что алкоголь одновременно является источником энергии и мощным фармакологическим агентом, его избыточное поступление в организм блокируется или извращает функционирование отдельных реакций обмена веществ, нарушает механизмы всасывания и транспорта многих незаменимых пищевых факторов (аминокислоты, полиненасыщенные жирные

кислоты, витамины, микроэлементы и др). При эйфорическом состоянии ложного функционального комфорта [49,50].

Возникающая ситуация порочного круга может быть успешно устранена лишь сочетанным ограничением приема самого алкоголя и одновременной обязательной коррекцией патогенетических важных метаболических нарушений. Знание последних-один из основных способов добиваться успеха в профилактике и лечении заболевания. Отсутствие патогенетических обоснованных приемов борьбы с алкоголизмом-одна из главных причин все еще безуспешных усилий в этой области.[51-54].

Чем обусловлен особый интерес к изучению фонда свободных аминокислот при алкогольной патологии? У всех гетеротрофных организмов аминокислоты являются наиболее важными соединениями, участвующих в метаболизме азота. Непосредственно из аминокислот синтезируются структурные белки, ферменты, часть гормонов, пуринов и пиримидинов, порфиринов и множество других низкомолекулярных соединений, входящих в состав липидов (этаноламин, холин) – предшественников нейромедиаторов (катехоламины, серотонин) и др. Избыточно поступающие с пищей аминокислоты полностью окисляются, участвуя в энергообеспечении организма. Энергетическая роль [55,50], аминокислот, образующихся из мышечных белков, особенно возрастает при голодании[56].

Некоторые клетки, например ретикулоциты, используют аминокислоты как предпочтительные субстраты для окисления [57].

Обеспечивая организм столь различными по фракциям и строению соединениями, аминокислоты, естественно, подвергаются многочисленным превращениям, главные реакции которых уже хорошо известны и описаны в ряде литературных источниках [58, 59].

Обмен аминокислот достаточно жестко контролируется с помощью биохимических и физиологических механизмов, гарантирующих относительно стабильный уровень (фонд) свободных аминокислот в крови и тканях. Избыток аминокислот, поступающих с пищей, очень быстро удаляется

из организма, наработки ацетил-КоА или части интермедиаторов цикла трикарбоновых кислот [58, 60].

Наблюдаемые при алкогольной патологии сдвиги уровня отдельных аминокислот в крови и тканях могут быть вызваны как алиментарными (голоданием), физиологическими (всасывание, транспорт), так и биохимическими (синтез, распад, взаимопревращения) причинами. Стабильность фонда свободных аминокислот имеет весьма важное значение в реализации пластических функций, особенно биосинтеза белка и регуляторных пептидов. Решающую роль при этом играют аминокислоты, поскольку заменимые легко синтезируются из относительно простых (кетокислоты) предшественников. Стабильность фонда аминокислот имеет еще и регуляторное значение в связи с тем, что отдельные аминокислоты выступают как аллостерические регуляторы[61, 62, 47].

а) Влияние алкоголя на обмен глутамата и аспартата.

Давно известно, что глутамат и аспартат содержится в мозге в высоких концентрациях [63]. Именно с применением этих двух соединений начались опыты, приведшие к формированию представлений о нейротрансмитерных функциях этих аминокислот.

Однако твердой уверенности в том, что глутамат и аспартат непосредственно принимают участие в передаче нервных импульсов, не было почти до середины 70-х годов [64]. Сложность ситуации заключалась в том, что обе аминокислоты активно участвуют в многочисленных реакциях обмена самих аминокислот и в синтезе азотистых оснований и во многих других процессах [63].

Гамма-аминомасляная кислота является медиатором торможения[64,65]. Потребовалось овладеть тонким методическими приемами работы на отдельных синапсах, техникой микродиализа, изотопными, и многими другими приемами, чтобы с полной уверенностью прийти к окончательным заключениям.

Все новые исследования нейротрансмиттерных функций дикарбоновых аминокислот сконцентрировались на применении трех приемов: подведения проточных или микродиализных канюль к различным участкам мозга, изучение рецепторных взаимодействий и изучение внутриклеточной локализации аминокислот иммуоцитохимическими методами. Когда в микродиализную канюлю, подведённую к полосатому ядру в мозге крысы, вводится на 4 минуты в перфузат вместо хлористого натрия, хлористый калий в результате деполяризации нейронов в омывающей их жидкости немедленно увеличилось в 3 раза содержание глутамата и в 2 раза аспартата.

При исключении из перфузата ионов кальция и увеличения количества ионов магния выход аминокислот резко снижался. Если на той же половине мозга за неделю до подведения канюли удалялась значительная часть коры больших полушарий, выход аминокислот в перфузат в ответ на воздействие ионов калия резко падал. По мнению авторов, их опыты доказывают нейротрансмиттерный характер глутамата и аспартата и подтверждают известные нейрофизиологические представления о связях коры мозга и полосатого тела друг с другом посредством возбуждающих нейронов. Ингибитор функционирования быстрых натриевых каналов тетрадоксин, внесенный в канюлю, незначительно (25 %) уменьшал только выход глутамата. Когда канюля вводилась в двигательную чувствительную зону коры больших полушарий, а в клетки мозга перед деполяризацией равномерно меченный C^{14} -глутамат, но в ответ на раздражения метка в 8 раз более активно (чем в период покоя) переходила в глутамат очень незначительно в ГАМК [66].

Меченный глутамин в период стимуляции усиленно поглощался корой и разрушался глутаминазой до глутамата. Выход аспартата в период раздражения также возрастал, но его удельная радиоактивность не менялась. Участие глутамина в формировании нейротрансмиттерного пула в мозге изучалось в основном с применением радиоизотопных методов. Меченые глутамин или глюкоза вводилась в боковой желудочек мозга, после чего

(через 130-150 мин.) забирались более эффективно поглощающие метку соседнего образования (полосатое тело, гипоталамус) и кора больших полушарий. Из отобранных отделов готовились срезы, которые инкубировались с вератрином, при этом в контроле присутствовал тетрадоксин. Подсчет радиоактивности в выходящих в среду в ответ на деполяризацию глутамата и ГАМК показал, что глутамин является значительно лучшим предшественником обеих аминокислот, чем глюкоза (рис. 7) [69].

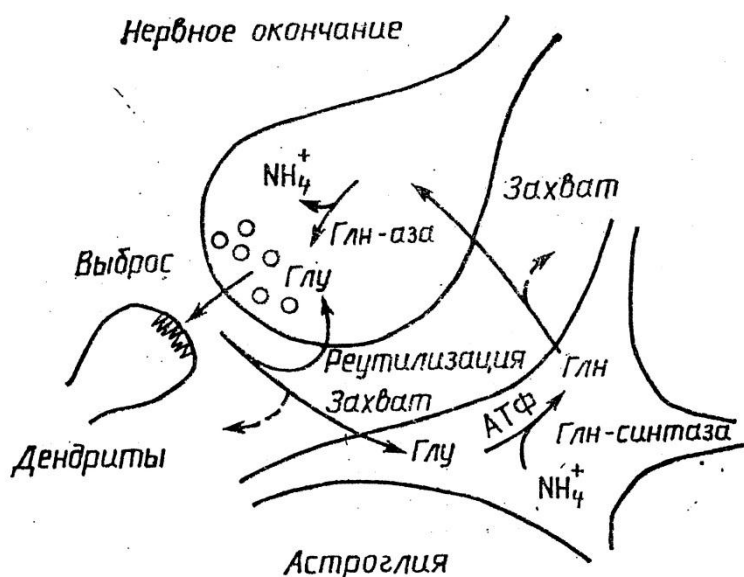


Рис. 7. Схематическое представление циклических превращений и превращений глутамата между нервными окончаниями и глиальными клетками [69]

Заслуживает внимание возникшие представления о том, что метаболизм глутамата в мозге сложным образом сегрегирован между нейрональными и глианальными компартментами [67].

Предложена даже концепция особого межклеточного глутаминового цикла в качестве механизма, регулирующего восстановление уровня нейронального глутамата из-за его постоянной потери как нейротрансмиттера [69]. В соответствии с упомянутой идеей глутамат, выброшенный нейроном, в

последующем захватывается глияльными клетками, превращается в глутамин, который снова передается нейрону для синтеза нейротрансмиттеров. (Рис 5) [69]. Было установлено, что в нейронах очень активна глутаминаза, среда мозга и синапсосомы имеют механизмы высокоаффинного захвата и транспорта глутамина: среды мозга и синапсосомы имеют механизмы высокоаффинного захвата и транспорта глутамина; сходная система захвата и транспорта для глутамата обнаружена в астроцитах, и именно эти клетки характеризуются наличием особо активной глутаминсинтетазы [69-71].

Из исследований выпадал общий для них компонент-межклеточная жидкость как среда передачи субстратов и продуктов из одного компартмента в другой. Соответствующие эксперименты выполнены недавно на культуре астроцитов [71]. Клетки полученные из коры мозга крысы, инкубировались в среде с меченым C^{14} -глутаматом. После 120 мин инкубации определены основные меченные продукты. Глутамин был основным меченым продуктом (38%) в среде инкубации 13,5% метки оказалось в дезаминированных продуктах метаболита глутамата, 1,2%-в аспартате, 23% осталось в глутамате и 10,2% вошли в состав осажденной хлорной кислотой фракции. Из представленных данных следует, что не более 16% метки могло потеряться как $^{14}CO_2$. Общее количество синтезированного глутамина существенно превышало потребления глутамата, что свидетельствует об образовании первого и из других эндогенных источников, однако практически весь синтезированный глутамин оказывался в инкубационной среде. В целом полученные данные согласуются с возможностью участия астроцитов в глутаматном цикле в ЦНС.

Система захвата и транспорта глутамата и аспартата исследовались на нескольких объектах. На синапсосомах мозга установлено, что у обеих аминокислот существует несколько специфических транспортных систем. В мозжечке различающихся для глутамата и аспартата высокоаффинные места связывания обнаружены с применением меченных по тритию аминокислот [72].

Показано, что захват аспартата синапсосомами мозга тормозится после обработки нейроминидазой, и это расценивается [73], как свидетельство участия гликозилированных белков в механизмах связывания. По характеру конкурентных взаимодействий допускается наличие не менее 3-х рецепторов [74,75].

Высокоаффинный захват может быть не только связанным с реализацией акта передачи нервного импульса, но и касаться лишь транспорта аминокислот на мембранах. В пользу последнего допущения свидетельствуют данные [80] по изучению вытеснения Д-³Н-аспартата из препарата синапсом мозга с помощью других немеченых аминокислот. Метаболизм и мембранный транспорт аминокислот могут изучаться биохимическими методами на уровне органов, тканей, клеток или их фракций, что на самом деле происходит в интактной клетке *in vivo*, приходится лишь предполагать. Появление новой иммуоцитохимической техники позволяет в значительной мере решить этот вопрос. Используя антитела против отдельных аминокислот, искусственно лигандируемых с альбумином, уже удалось показать преимущественное распределение ГАМК в тормозных, а глутамата в возбужденных нейронах. Более тщательные исследования выполнены [77], на срезах гиппокампа ингибируемых в искусственной среде Кребса, имитирующей спинномозговую жидкость. Установлено распределение иммунореактивного глутамата, аспартата и глутамина в покоящихся клетках, а также при их деполяризации избытком ионов калия и вератрином. В состоянии покоя скопление глутамата и аспартата выявляется только в нервных окончаниях возбуждающих нейронов. После возбуждения ионами калия или вератрином депо аминокислот в нервных окончаниях обедняется и одновременно идет их накопление в астроцитах. Это не происходило, если из среды удалялось до 0,1 моль кальция, а содержание ионов магния увеличивалось до 10 ммоль, что свидетельствует о причастности к отмеченным перемещением глутамата синапсосомальных механизмов выброса аминокислоты. Активный ее захват

астроцитами был также специфичен, поскольку он тормозился Д-аспартатом. Аналогично гутамату на всех этапах опыта вел себя аспартат.

С помощью антител глутамину удалось показать его наличие в нейронах и в ряде случаев накопление в отдельных астроцитах в состоянии покоя. При возбуждении количество глутамина в нервных окончаниях убывало, но могло быть восстановлено дополнительным его внесением в среду. Последний факт указывает на способность нервных окончаний легко захватывать глутамин из окружающей среды. Полученные иммуоцитохимические данные полностью подтверждают наличие глутаминного цикла в нервной ткани [69]. Наряду с прямыми возбуждающими эффектами дикарбоновых аминокислот [78] зарегистрировано и их ингибирующее действие на гидролиз фосфоинозитидов. Таким образом, часть эффектов аминокислот по отношению к нервной передаче, по-видимому, может осуществляться и на уровне вторичных посредников.

б). Поведение других аминокислот при действии алкоголя.

Нейротрансмиттерные функции аланина считаются вполне вероятными в мозжечке стволовой и спинной части мозга [79].

Более определены, хотя не многочисленны данные о медиаторном действии серосодержащих аминокислот. Первые сведения такого рода были получены в опытах с ионофорезом, когда гомоцистенная и цистеиновая кислота проявляли возбуждающую нейронную активность, аналогичную активности дикарбоновых кислот [65].

В последние годы [80] показано, что цистеиносульфинат связывается глутаминовыми рецепторами и конкурирует с глутаматом за его специфический захват и выброс. Все серосодержащие аминокислоты активно высвобождаются срезами мозга под влиянием ионов калия или вератрина, имеют, по-видимому, специфические натрийзависимые и натрийнезависимые рецепторы.

Необходимо отметить, что глицин усиливает наркотическое действие этанола, и это не связано с какими – либо ГАМК-энергитическими

механизмами. Поскольку обмен глицина весьма зависит от уровня НАДН [85], а алкоголь повышает восстановительный потенциал тканей (43, 82, 51), связи между обоими соединениями могут реализоваться по сугубо метаболическим каналом.

Влияние аспарагиновой и глутаминовой кислоты на аминокислотный обмен в организме человека и у микроорганизмах [83]

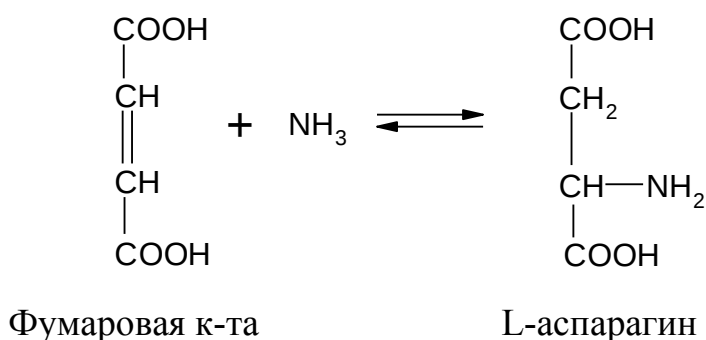
Аспарагиновая и глутаминовая кислота, наравне с аланином, связаны с промежуточными продуктами обмена углеводов и тканевого дыхания более непосредственными взаимопревращениями, чем остальные аминокислоты. Синтез их за счет свободного аммиака или NH_2 – групп других аминокислот почти во всех живых организмах обеспечен высокоактивными специфическими ферментами системы.

Аспарагиновая кислота

Прямое окислительное дезаминирование L-аспарагиновой кислоты не является единственным путем ее распада. В ткани почек ее дезаминированию предшествует перенос аминогруппы на кетоглутаровую кислоту [82], путем переаминирования с пировиноградной кислотой и последующего окисления аланина специфический аланин – дегидрогенат.

Оксидазы L-аминокислот на L-аспарагиновую кислоту не действуют. Образование аспарагиновой кислоты обеспечивается во всех организмах процессом переаминирования и, кроме того, у микробов и растений действием энзима – «аспартазы» [84, 85], или фумарико-аминазы [86, 97].

Катализирующее обратимое превращение:



Галь [88] наблюдал у *B. Coli* анаэробное расщепление аспарагиновой кислоты на аммиак и яблочную кислоту, протекающее, по его данным, без участия аспартазы и фумаразы; он принимает существования особого энзима-аспартазы II), активируемого аденозином, адениловой кислоты.

Аспартаза II инактивируется толуолом и чувствительна к окисляющим агентам.

Необходимо отметить также, что в основе ассимиляции атмосферного азота клубеньковыми бактериями бобовых растений, (*B. radicola*) как полагают Виртанен и Лайне [89], лежит синтез аспарагиновой кислоты путем восстановления азота в гидросиламин и конденсации последнего с щавелевоуксусной кислотой в оксиминоянтарную кислоту, которая далее подвергается восстановлению в аспарагиновую кислоту.

Согласно Виртанену, [89] корневые клубеньки бобовых растений экстрагируют в окружающую почву значительные количества аспарагиновой кислоты и β -аланина.

Вопрос о механизмах синтеза и превращений аспарагиновой кислоты в микроорганизмах требует дальнейших исследований.

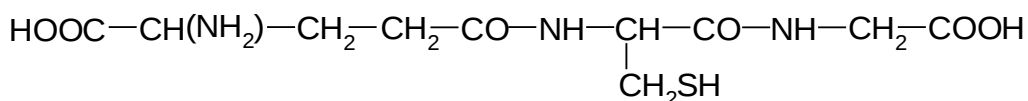
Глутаминовая кислота

Помимо восстановительного аминирования α -кетоглутаровая кислота глутаминодегидразой и переаминирования, известен ряд других путей биохимического образования глутаминовой кислоты.

Глутаминовая кислота или точнее – глутамин, образуется при распаде L-гистидина под влиянием гистидазы печени [90-92] по-видимому – с промежуточным образованием имидазолакриловой кислоты. На основании структурно-химических соображений и одинакового гликогенетического действия глутаминной кислоты, пролина и орнитина при флоридзиновом диабете, высказывалось предложение о наличии генетической связи между этими аминокислотами.

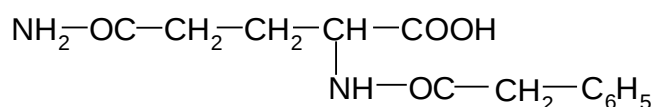
Возможность обратного перехода глутаминовой кислоты в пролин или орнитин в животном организме экспериментально не доказана.

В числе специфических продуктов клеточного обмена, для образования которых используется глутаминовая кислота, нужно в первую очередь отметить глутатион (γ-глутамил-цистеинил-глицин) – биологически активный трипептид, имеющий широкое распространение во всех видах живых клеток.



Глутатион (восстановленная или HS- форма)

В организме человека глутаминовая кислота используется для своеобразной реакции «обезвреживания». Фенилуксусная кислота, которая выделяется другими животными в виде парных соединений с глутаминовой кислотой с гликолом (фенацетуровая кислота, у кроликов и собак) или с орнитином (фенацеторнитуровая кислота, у птиц), в теле человека вступает в соединение с глутамином и выделяется с мочой в форме фенилацетил-L-глутамином и выделяется с мочой в форме фенилацетил L-глутамин. Тирфельдер и Шервин [97]



Фенилацетилглутамин

Фенилуксусная кислота – единственное вещество, обезвреживаемое этим путем. Ни ее замещенные производные, ни другие ароматические кислоты не дают в человеческом организме аналогов фенилацетилглутамин [94].

Помимо человеческого организма, синтез фенилацетилглутамин обнаружен только у человекообразных обезьян (шимпанзе) [95].

При безбелковой диете и повторных нагрузках фенилуксусной кислотой человек выводит в виде фенилацетилглутамин весьма значительное количество азота, в норме превращаемого в мочевины. Подобно синтезу гиппуровой кислоты, образование больших количеств фенилацетилглутамин

в таких опытах не сопровождается усиленным распадом тканевых белков (повышением общего азота мочи) [96].

В этих опытах было дано первое прямое доказательство способности животного организма, в частности человек, к быстрому синтезу глутаминовой кислоты и ее амида из эндогенных предшественников фенилацетилглутаминовой кислоты, как показали Тирфельдер и Шервин, [93] не переходит в теле человека в фенилацетилглутамин и выводится неизменной.

Обмен и биологические функции аспарагена и глутамина

В молекуле растительных и животных белков глутаминовой и аспарагиновой кислот присутствуют преимущественно в виде соответствующих амидов.

Свободные аспарагин и глутамин – обычные составные части растительных тканей. Они активно синтезируются в прорастающих семенах и побегах и откладываются в больших количествах в листьях и корнях некоторых видов.

Накопление амидов в растительных органах наблюдается в первую очередь в условиях, для которых характерно гидролитическое расщепление и окисление больших количеств белков при одновременном недостатке углеводов, а именно, при прорастании бедных углеводами семян, в раскрывающихся листовых почках, этиолированных ростках затемненных срезанных листьев [97,98].

В измененных условиях, при доставке путем фотосинтеза или каким-либо другим образом углеводов, необходимых в качестве пластического или энергетического материала или же после транспорта образовавшихся амидов в другие части растения, где происходят активные синтетические процессы, амиды используются для регенерации белков. При полном углеводном голодании накопившиеся амиды в свою очередь распадаются с образованием аммиака и окислением углеродистого скелета; в этих условиях наступает необратимое отмирание (увядание) растительного объекта. Количества

аспарагина и глутамина, синтезируемые в растительных органах, значительно превышает содержание преобразованных аминокислот и амидного азота в одновременно распадающихся белках. Многочисленными экспериментальными исследованиями установлена способность растительных тканей к быстрому синтезу аспарагина и глутамина из органических кислот из азота, доставляемого извне в виде аммиака или отщепляемого от других аминокислот путем окислительного дезаминирования или переаминирования. Многие авторы пытались выяснить происхождение углеродистых составов аспарагина и глутамина путем искусственного введения в растительные объекты предполагаемых предшественников. В животных тканях свободный аспаргин, как правило отсутствует [98] обнаружение аспаргина Уссингом [103], в гемолимфе личинок майского жука, представляет уникальное исключение.

Первым указанием на возможное участие глутамина в тканевом обмене животных были упомянутые данные Тирфельдера и Шервина о синтезе фенилацетилглутамина в организме человека. [93].

Глутамин легко синтезируется в некоторых органах млекопитающих из глутаминовой (или кетоглутаровой) кислоты и аммиака, и что в животных тканях в различных количествах присутствуют гидролитические энзимы, расщепляющие амиды аминокислот-глутаминаза и аспаргиназа. Впервые Кребсом [99], было показано, что в срезах почек морской свинки аммиак, отщепляемый при окислении, L-глутаминовой кислоты или добавленной к среде в виде аммонийных солей, быстро связывается присутствующей в избытке глутаминовой кислотой с образованием глутамината. Синтез глутамина помимо коркового слоя почек (кролика, морской свинки, барана, крысы) был найден также в тканях мозга, в сетчатке [99, 100, 101], в срезах печени, Крицман [101], а также в скелетной и сердечной мышечной ткани. У свиньи, кошки, собаки и голубя, согласно Кребсу, ткань почек не амидирует глутаминовую кислоту. Синтез глутамина требует доставки энергии и связан с сохранностью клеточной структуры [99].

В ткани почек и мозга он сопряжен с анаэробными окислительными процессами и тормозится цианидом параллельно угнетению дыхания, а также (в мышцах и других тканях) мышьяковой кислоты [101]. В сетчатке (свиньи и голубя), отличающийся интенсивным гликолизом, образование глутамин может происходить анаэробно, с использованием энергии гликолитической оксидоредукции, и не тормозится KCN. Установлено также, что в экстрактах печени, почек и других тканей гидролизуют аспарагин и глутамин с отщеплением аммиака; кровяная сыворотка морской свинки расщепляет только аспарагин. Различное соотношение скоростей гидролиза обоих амидов в разных тканях свидетельствует о наличии двух специфических аминов-глутаминазы и аспаргиназы. Мало того, глутаминазы различных тканей резко различаются по свойствам: глутаминазы печени имеет рН оптимум при 7,3 и не тормозится L-глутаминовой кислотой, тогда как глутаминаза почек, мозга, сетчатки и некоторых других органов действует оптимально при 9,0 и обнаруживает характерное торможение конкретного типа в присутствии свободной L-глутаровой кислоты. Вследствие этого торможения скорость энзиматического гидролиза снижается наполовину уже при расщеплении 15-20 % взятого в опытах глутамин [99].

В срезах печени голубя А.и Б. Эрштремы, Кребс и Эггльстон [102] обнаружили активный синтез глутамин из аммонийных солей и щавелевоуксусной или пировиноградной кислоты (с последней –только в бикарбонатном буфере); синтезированный глутамин был изолирован препаративно. Эти наблюдения привели в дальнейшем к открытию способности печени голубя (и других жизненных тканей) к синтезу дикарбоновых кислот из пировиноградной кислоты путем фиксации углекислоты и реакции цикла трикарбоновых кислот Ивенс и Злотин [103] Рядом авторов было найдено, что свободный глутамин имеется в заметных количествах в большинстве органов и в крови, представляя, по-видимому, один из источников травматического и посмертного образования аммиака. Наличие в крови амида, совпадающего с глутамином по легкости гидролиза и

другим свойствам, было отмечено Гаррисом [104] и Гальтоном [105] (табл. 1) [106- 108].

Содержание глутамина в крови и в тканях определяли Фердман, Френкель и Силакова [109]. и более специфическими методами – Арчибальд.[106] и Гамильтон [107].

Таблица 1

Содержание свободного глутамина животных тканей [106-108]

Ткань	Амидный азот глутамина ^{35,4} мг-%	α-Амино-N глутамина ⁴²	
		мг-%	в % от общего α-амино-N
1	2	3	4
Сердце кошки	19,0	-	-
Сердце кролика	10,2	-	-
Сердце лошади	21,2	-	-
Сердце голубя	6,9	-	-
Сердце собаки	20,3	22	55
Мышцы кошки	8,3	-	-
Мышцы кролика	4,9	-	-
Мышцы голубя	9,4	-	-
Мышцы собаки	10,8	12	47
Мышцы рака	9,4	-	-
Головной мозг кошки	11,0	-	-
Головной мозг кролика	8,5	-	-
Головной мозг голубя	10,0	-	-
Головной мозг собаки	11,0	6	29
Желудок собаки	-	3,5	18
Тонкая кишка собаки	-	5,3	12
Толстая кишка собаки	-	4,8	20

продолжение табл.1

1	2	3	4
Матка собаки	-	2,3	14
Печень кошки	8,0	-	-
Печень кролика	7,0	-	-
Печень собаки	8,5	4,3	20
Почки кошки	4,3	-	-
Почки кролика	2,5	-	-
Почки голубя	5,0	-	-
Почки собаки	4,5	1,1	4,8
Кровь собаки	1,5	-	-
Кровяная плазма собаки	-	0,6 – 1,2	18 – 25
Кровяная плазма человека	0,6 – 1,0 ⁴	0,6 – 1,2	18 – 25
Кровяная плазма свиньи	-	0,6	12
Спинномозговая жидкость человека	1,0	-	-
Синокиальная жидкость человека	1,3 ⁴	-	-
Белок куриного яйца	0,2 ⁴	-	-
Желток куриного яйца	3,5 ⁴	-	-

Френкель [109] выделил глутамин из ткани мозга препаративно. Больше всего глутамина (до 225 мг в 100 г ткани) содержится в сердечной мышце, где на его долю приходится свыше 50% всего небелкового α -аминоазота [107]; в других тканях и в крови аминокислот глутамина составляет от 12 до 25% общего α -аминоазота [107, 109].

В отличие от свободных аминокислот в крови, в транспорте которых существенную роль играет адсорбция на эритроцитах [108] глутамин крови, повидимому, распределен равномерно между плазмой и кровяными тельцами. Широкое распределение аспарагина и глутамина, их активный обмен и значение их как факторов роста для микроорганизмов придает значительный интерес вопросу об их биологической роли.

Обезвреживание, транспорт и экскреция аммиака

Концепция роли аспарагина в растениях получила развитие в классических работах Д. Н. Прянишникова [109, 110], образование аспарагина и глутамина представляет аналогию образованию мочевины у животных, отличаясь от этого процесса тем, что амиды в растительном организме могут быть вновь утилизированы для построения белка. По мнению Д. Н. Прянишникова [109], синтез амидов служит механизмом для обезвреживания токсического для растений аммиака. В свете новых фотохимических исследований Вайнеры [111, 97], Чибнолл [98] в настоящее время уже нельзя считать, что в этом состоит единственная или главная задача синтеза амидов в растениях. В животном организме быстрое устранение аммиака в тканях, где он образуется в результате различных энзиматических процессов, составляет одну из важных функций синтеза глутамина. В качестве метаболического отброса аммиак подлежит доставке из различных тканей в печень для превращений в мочевины и в почки для экскреции. Между тем, циркулирующая кровь содержит лишь самые минимальные количества свободного аммиака [112]. В роли транспортной формы аммиака выступает глутамин, присутствующий в кровяной плазме в концентрациях от 6 до 12 мг% и (0,6-1,2 мг % амидного азота). Функции глутамина как транспортной формы и резерва аммиака [113], попутно доказавших значение его в регуляции кислотно-желчного обмена. Исследования в вышеуказанных работах показали, что непосредственным и основным источником аммиака мочи служит глутамин крови. При экспериментальном ацидозе кровь при прохождении через сосуды почек отдает больше глутамина, поставляя добавочный аммиак для нейтрализации выводимых с мочой кислот тогда как при алкалозе отщепление аммиака в почке от глутамина протекающей крови резко снижается (см. табл. 2)[112, 113].

Образование аммиака за счет глутамина протекающей в крови в
эксилантированной почке собаки [112, 113]

Состояние животного	Объем плазмы крови, протекающей через почку, см ³ /мин	N аммиака мочи, мг/мин	Убыль амидного N глутамина в протекающей крови, мг/мин	Преформированный NH ₃ -N в крови	
				артериальной мг-%	почечной вены мг-%
Ацидоз (бедная белком диета нагрузка HCl)	245	0,562	0,33	0,02	0,10
	268	0,605	0,39	0,02	0,10
	262	0,615	0,41	0,04	0,10
Алкалоз (нагрузка NaHCO ₃)	178	0,005	0,02	0,034	0,075
	200	0,004	0,02	0,039	0,075
	191	0,004	0,04	0,042	0,063

Улавливание и оберегание белкового азота

Когда в растительных органах при дыхании в условиях недостатка углеводов происходит окисление белков, путем одновременного синтеза аспарагина и глутамина, а в каждой молекуле этих амидов временно откладываются в запас два атома азота (в амидной и в аминогруппе) в подвижной и метаболически активной форме. Этот азот легко доступен использованию для последующей регенерации белков. Синтез глутамина в животных тканях мы можем рассматривать как аналогичное «улавливание» и временное сбережение аминокислот, подвергающихся распаду при диссимиляции белков, и азота аммиака из различных источников. При этом, образовалась ли аминогруппа глутамина путем переаминирования или восстановительного аминирования кетоглутаровой кислоты или иным образом. С точки зрения регуляции обмена существенным является стабилизирующее влияние амидирования по отношению к аминогруппе,

которая защищена от переаминирования и вероятно также от дезаминирования и других превращений, впредь до отщепления амидной группы.

Амидный азот глутамина в противоположность азоту конечных продуктов – мочевины, мочевой кислоты, креатинина – доступен в теле животных использованию в различных метаболических синтезах, и удаление его разблокирует аминокруппу глутаминовой кислоты, точно так же отличающуюся высокой активностью [114–115].

Амиды дикарбоновых кислот выполняют специальную функцию в синтезе мочевины. По его данным, образование мочевины за счет глутамина и аспарагина в срезах печени идет с большей интенсивностью, чем из аммиака, причем в присутствии глутамина синтез мочевины не стимулируется орнитином. Лейтгард пришел к выводу, что амидная группа глутамина непосредственно, без отщепления в виде аммиака, используется для образования мочевины, путем реакции интермолекулярного («переамидирования»). Каталитической фракции глутамина в качестве передатчика амидной группы, при образовании мочевины Лейтгард [116] не мог обнаружить.

А. Эрштремом, М. Эрштремом и Кребсом [117] было показано, что в срезах печени голубя синтез гипоксантина – метаболического предшественника мочевой кислоты – значительно усиливается в присутствии глутамина, особенно при одновременном добавлении пировиноградной кислоты или щавелевоуксусной кислоты. Описанный в той же работе синтез гипоксантина за счет аммиака и щавелевоуксусной кислоты (или аммиака и пировиноградной кислоты в бикарбонатном буфере) находит объяснение в способности срезов печени голубя синтезировать из названных предшественников глутамин [102]. Непосредственным источником азота мочевой кислоты у птиц, судя по этой работе, служит глутамин, а не свободный аммиак.

Лекарственные препараты, содержащие аминокислоты
(аспарагиновую кислоту и аспарагин) [118]

В практической медицине применяются препараты отдельных аминокислот. Широко используются в клинике аспарагиновая кислота в виде калиевых и магниевых солей – препараты «панангин» и «аспаркам».

Комбинированный препарат «Панангин» содержит 0,158 г калия аспаргината и 0,14 г магния аспаргината.

Аналогичный препарат под названием «Аспаркам» содержит по 0,175 г калия и магния аспарагина (считают, что аспарагинат является переносчиком ионов калия и магния и способствует их проникновению во внутриклеточное пространство).

Аспарагиновая кислота принимает активное участие в аминокислотном обмене, являясь исходным материалом для синтеза заменимых аминокислот в организме.

Аспарагинат усиливает проницаемость клеточных мембран для ионов калия и магния, что повышает активность синтетических процессов в клетках и облегчает процесс мышечного сокращения. В опытах на животных смесь калиевой и магниевой солей аспарагиновой кислоты повышает общую выносливость и активизируют анаболические процессы в мышцах.

Клинические исследования подтвердили эргогенный эффект панангина. При использовании панангина в очень высоких дозах (по 1,75 г каждые 6 часов) длительность работы большой мощности на велоэргометре существенно увеличивается (на 23–50%) уже после четвертого приема препарата. В меньших, суточных дозах (до 2-3 г) действие панангина развивается медленнее (после 2-4 недель приема на фоне нагрузок), и достигнутый прирост работоспособности не превышает 10–16 %. Механизм эргогенного действия аспарагинатов (панангина) объясняют усилением функционирования цикла Кребса вследствие образования (в реакции трансамминирования) щавелевоуксусной кислоты (ЩУК), дефицит которой может возникнуть при тяжелой физической деятельности и лимитировать

активность цикла в целом. Важным моментом в механизме действия аспаргинатов представляется также связывание токсического аммиака, усиленно продуцируемого при нагрузках, в первую очередь, в мышцах. Какую-то роль в механизме действия панангина (вероятно, не основную) может играть при нормализации электролитного баланса за счет облегчения аспарагинатом транспорта в клетке ионов калия и магния.

Фармакологическое действие аспаркама

Источник калия (K^+) и магния (Mg^{2+}) регулирует метаболические процессы, способствует восстановлению электролитного баланса, оказывает антиаритмическое действие. Ионы K^+ участвует как в проведении импульсов по нервным волокнам, так и в синаптической передаче, осуществлении мышечных сокращений, поддержания нормальной сердечной деятельности. Нарушение обмена иона K^+ приводит к изменению возбудимости нервов и мышц. Активный ионный транспорт поддерживает высокий градиент иона K^+ через плазматическую мембрану. В малых дозах иона K^+ расширяет коронарные артерии в больших дозах – суживает. Ион Mg^{2+} является кофактором 300 ферментных реакций. Незаменимый элемент в процессах, обеспечивающих поступление и расходование энергии. Участвует в балансе электролитов, транспорте ионов, проницаемости мембран, нервно-мышечной возбудимости. Входит в структуру (пентозофосфатную) ДНК, участвует в синтезе РНК, аппарате наследственности, клеточном росте, в процессе деления клеток. Ограничивает и предупреждает чрезмерное высвобождение катехоламина при стрессе, возможны липолизы и высвобождение свободных жирных кислот. Способствует проникновению ионов K^+ в клетки. Аспарагинат способствует проникновению ионов K^+ и ионов Mg^{2+} во внутриклеточное пространство, стимулирует межклеточный синтез фосфатов.

Аспаркам (панангин) назначают при ишемической болезни сердца, аритмиях, обусловленных гипокалиемией и гипокалигистией, а также при интоксикации сердечными гликозидами. Препараты нельзя применять при нарушениях ритма, сочетающихся с атриовентрикулярной блокадой, а также

при III-ей степени тяжести интоксикации сердечными гликозидами. При приеме внутрь назначают по 2-4 таблетки 3 раза в день. При острых нарушениях раствор панангина вводят внутривенно, растворив предварительно ампулу препарата в 30 мл растворителя. Препарат противопоказан при повышении уровня калия в крови и почечной недостаточности (как острой, так и хронической), поскольку применение его на фоне почечной недостаточности приводит к развитию гиперкалиемии.

Сыворотка, выравнивающая тон кожи [118]

Основным действующим компонентом сыворотки является осветляющая L-аспарагиновая кислота, которая присутствует в человеческом организме – это одна из аминокислот, которая присутствует в человеческом организме и отвечает за синтез белков. Функция этой кислоты в косметологии – уменьшение проявлений пигментных пятен, а также выравнивание тона кожи и борьбы с ее тусклым видом, а специальный компонент – экстракт зерен пшеницы – уменьшает проявление морщин (рис. 7(а, б)) [119].



Рис. 7(а). Сыворотка, выравнивающая тон кожи Luminosity PRO [119]

Инсулин – аспарагин [120] короткого действия снижает содержание глюкозы в крови, повышает ее утилизацию тканям; связываясь с рецепторами к инсулину на мышечных и жировых клетках, повышает интенсивность липогенеза и гликогеногенеза, синтеза белка, снижает скорость продукции глюкозы печенью.



Рис. 7(б). Сыворотка, выравнивающая тон кожи Luminosity PRO [120]

После инъекции действие развивается в течении 10-20 мин., достигает максимума через 1-3 ч. и продолжается 3-5 ч. Быстро всасывается из подкожной жировой клетчатки (замещение аминокислоты пролина на аспарагиновую кислоту уменьшает тенденцию молекул к образованию гексамеров, которая наблюдается в растворе обычного инсулина, поэтому инсулин аспаргин всасывается гораздо быстрее, чем раствор человеческого инсулина). Время достижения максимальной концентрации в сыворотке крови – 40 мин.

Когитум (ацетиламиноянтарная кислота) [121]

Является общетонизирующим средством и адаптогенам. Обладает доказанной нотропной и нейрорегуляторным направленным действием, антистрессорным эффектом и нейрометаболической активностью. Когитум-препарат на основе аспарагиновой кислоты.

Аспарагиновая кислота – одна из «заменимых» аминокислот, продукт промежуточного обмена азотистых веществ в организме.

Аспарагиновая кислота обладает:

- иммуномодулирующим действием,
- участвует в синтезе ДНК,

- повышает физическую выносливость,
- нормализует баланс возбуждения и торможения в центральной нервной системе,
- гепатопротекторным эффектом,
- защитным действием в отношении воздействия радиации,
- эффектом способствующим элиминации нейротоксического аммиака из организма, т.е. является нейропротекторным фактором.

Активное вещество препарата Когитум (двукалиявая соль N-ацетиламиносукцината – ацетиламиноянтраной кислоты, брутто формула $C_6H_9NO_4$) является синтетическим аналогом аспарагиновой кислоты.

Выбор химической формулы Когитума определяется двумя основаниями:

- ацетилирование ацетиламиносукциновой кислоты позволяет препарату преодолевать гематоэнцефалический барьер.
- наличие иона калия обеспечивает реполяризацию нервной клетки, поскольку аминоянтраная кислота, участвуя в цикле Кребса, проявляет дезинтоксикационную активность по отношению к аммиаку, выделяющемуся в результате жизнедеятельности мозговых структур.

Фундаментальные аспекты создания на основе минерала бишофит магнийсодержащих лекарственных средств [122]

1. В зависимости от величины полной компенсации системного алиментарного дефицита магния в эритроцитах исследуемые соли и препараты можно ранжировать в следующем порядке: MgL-аспарагинат=Mg хлорид >MgDL-аспарагинат >Mg тауринат>MgL-аспарагинат (в таблетках) > аспаркам (K,Mg DL-аспарагинат > MgD-аспарагинат > Mg цитрат > > Mg тиосульфат > Mg сукцинат > Mg гидрофосфат > Mg оксид > Mg сульфат = Mg карбанат > Mg силикат.

2. Витамин B₆ в комбинациях с MgL- аспарагинатом Mg хлоридом способствует более быстрому устранению дефицита магния при введении данных солей. По скорости компенсации дефицита магния в плазме и

эритроцитов MgL- аспарагинат и Mg хлорид в комбинациях с витамином B₆ превосходит MgL-аспарагинат и Mg хлорид без пиридоксина, а также препараты сравнения Mg сульфат, магнерот (Mg оротат), аспаркам (K, Mg, L-аспарагинат) и комбинированный препарат магне B₆.

3. Mg хлорид, MgL-аспарагинат и их комбинации с витамином B₆ устраняют депрессивно-подобное поведение и тревожность у магнийдефицитных животных. При этом указанные комбинации по эффективности сопоставимы с магне B₆ и превосходит препарат сравнения Mg сульфат. Mg хлорид и MgL-аспарагинат в сочетании с пиридоксином уменьшают длительность фенаминовой стереотипии и ареколинового тремора, усиливают 5-гидрокситриптофановой гиперкинез, по сравнению с магнийдефицитными животными. При этом по большинству показателей прослеживается тенденция к большей эффективностью Mg хлорида и MgL-аспарагината в комбинациях с пиридоксином.

4. Изучаемые соли магния при пероральном введении восстанавливали судорожный порог коразола, по сравнению с магнийдефицитными животными. При этом наиболее эффективным оказались комбинации Mg хлорида и MgL-аспарагината с витамином B₆.

5. Mg хлорид и MgL-аспарагинат, а так же их комбинации с пиридоксином устраняли такие проявления системной иммунно-воспалительной реакции, развившийся вследствие дефицита магния, как лейкоцитоз, увеличение количества нейтрофилов и эозинофилов, гиперемию открытых участков тела, спленомегалию.

6. Наибольшей антиноцицептивной активностью при дефиците магния обладает Mg хлорид и MgL-аспарагинат в комбинациях с витамином B₆, которые максимально повышали порог болевой чувствительности при механическом раздражении, увеличивали напряжение, необходимое для вызывания реакции отдергивания хвоста, вокализации и вокализации после разряда в тесте электрического раздражения корня хвоста.

7. Mg хлорид и MgL-аспарагинат в комбинациях с витамином B₆ в условиях алиментарной гипомagneзиемии максимального, по сравнению с другими солями, пролонгировали латентный период и время жизни после возникновения аритмии, а также повышали аритмогенный порог, по сравнению с магнийдефицитными животными. В условиях нормомagneзиемии на моделях аконитовой и хлоридкальциевой аритмий L-стериозомер Mg аспарагината при внутривенном введении оказался наиболее эффективным, по сравнению с DL- и D-стереоизомерами.

8. В условиях компенсации дефицита магния под действием Mg хлорида и MgL- аспарагината, а так же их комбинаций с витамином B₆ восстанавливался до контрольных значений уровень триглицеридов, общего холестерина.

9. Mg хлорид и MgL-аспарагинат, а также их комбинации с витамином B₆ устраняют синдром повышенной вязкости и снижают тромбогенный потенциал крови, что проявляется в нормализации вязкости крови, цельной и стандартизированной по гематокриту, а также эритроцитарной взвеси, по сравнению с аналогичными показателями у магний- дефицитными животными.

Данные соли и их комбинация с пиридоксином в условиях компенсации дефицита магния уменьшали АДФ и коллаген индуцированную агрегацию тромбоцитов, удлиняли время образования нитей фибрина и превосходили по данным показателям препарат сравнения магне B₆.

10. K, Mg L-аспарагинат быстрее устраняет осложнения дефицита магния и магниязависимого дефицита калия в условиях алиментарного дефицита магния и лекарственной интоксикации фуросемидом и дигоксином. На моделях экспериментальных аритмий (хлорид кальциевой, строфантиновой и аконитиновой) раствор K, Mg L-аспарагината при внутривенном введении оказался наиболее эффективным, по сравнению с его DL-и D-стереоизомерами, по времени начала развития нарушений ритма, проценту возникновения фибрилляций, продолжительности жизни животных.

11. По уровню острой токсичности при однократном пероральном введении Mg хлорид и Mg L-аспарагинат, а также их комбинации с витамином В₆, относятся к классу малотоксичных препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гурская Г.В. Структура аминокислот М. Из-во «Наука», 1966 г.
2. Вельштейн Р.М. Свободные аминокислоты сыворотки крови при инфекционном гепатите.- Советская медицина 1968 г. №9 с 141-142.
3. Манго И.Е, Менго О.И. Спектр свободных и белковых аминокислот сыворотки крови больных хроническим гепатитом и циррозом печени . – Врачебное дело, 1977 г №9, с 93-95.
4. Фармакология спорта, Горчанова Н.А., Гудивок Я.С, Гунина Л.М и др, под общей редакцией С.А. Олейника, Л.М.Гуниной, Р.Д.Сейдуллы.-К: Олимпийская литература 2010, 640 с.
5. Торо Е., Soricelli A., D'Aniello A., Ronsini S., D'Aniello G. //The role and molecular mechanism of D-aspartic acid in the release and synthesis of LH. and testosterone in humans and rats.// Reprod. Biol. Endocrinol. 2009 Oct 27; 7:120.
6. Abbud R.S., Smith M.S. Differences in the luteinizing hormone and prolaction responce to multiple injections of kaniate, as compared with N-methyl-D,L-aspartate in cycling rats. Endocrinology. 1991, 129, 3254-3258.
7. B. Dawson, A. Mc L. Mathieson. Acta Gryst, 4, 475, 1951.
8. B.Dawson, A.Mc L.Mathieson.-Acta Gryst,4,475,1951.
9. F.C Steward, I.F.Thompson.-Nature,1952,169,739.
10. Y.Saito, O.Cano-Corona, R.Pepinsky.-Science, 1955, 121,435.
11. .A. Pasternak. L.Katz, R.B.Gorey.- - Acta Gryst 1954,7,225.
12. В.Н. Западнюк и др. Аминокислоты в медицине. К: «Здоровье», 1982 г.
13. [http: nauka 21 vek. ru /archi Ves /22397].
14. Meister A.Biochemisty of the amine acids. N.Y, 1965.
15. Е.А. Строев. Биологическая химия Москва Издательство «Высшая школа», 1986г., с. 284.

16. Г.А. Баскович, Бондина В.А, Кочетков Н.И, Чаплыгина З.А. Глутаминовая и аспарагиновые кислоты в комплексном лечении циркуляторной гипотоксии. «Пат. физиология, 1978, №1, с 20-25.
17. Якушев В.С, Лифшиц Р.И, Свободин В.Г. Исследование некоторых изоэнзимов и окислительного фосфорилирования в печени при экспериментальной терапии миокарда L-аспарагиновой кислоты //Пат. физиология, 1973 г, №1, с. 10-13.
18. Западнюк В.И, Оранская С.А. Влияние полимикроэлементного комплекса «Оркомин» на гематологические показатели животных разного возраста. –Вн: Фотохимическое изучение флоры БССР и бифармацевтические исследования лекарственных препаратов. Ленинград 1975, с 113-120.
19. Неклюдов А.Д.//Антибиотики -1987 г, № 4-с 302-312.
20. . Мак-Мюррей У. Обмен веществ у человека: Пер с англ. –Москва, 1980 г.
21. Неклюдов А.Д.//Антибиотики -1987 г, № 4-с 302-312.
22. Santagati G.Zibetti .Grigianti A. //Minerva med-1978-Vol 69,№20.-P. 1367-1374).
23. Г.А. Баскович, Бондина В.А, Кочетков Н.И, Чаплыгина З.А. Глутаминовая и аспарагиновые кислоты в комплексном лечении циркуляторной гипотоксии. //Пат. физиология , 1978, №1, с 20-25.
24. Машковский М.Д. Лекарственные средства -10 е. Изд.-Москва 1980 г.
25. Koyuncuoglu H. //Bull.Narcd-1983, Vol. 35. №1, P11-15.
26. The Biological Effect of Glutamic Acid an its Deriva Ves | Ed. V.A. Najjar. The Hagne, 1981.
27. Schousboe A.// Biochem. Soc. Trans.-1987.Vol. №2 –p.205-305.
28. Найдин В.А, Карасева Т.А, Салазкин С.И. // Вопросы нейрохирургии - 1982-Вып 1-с.54-58.
29. Огарев И.Т, Отараева Б.И. //Клиническая медицина -1975 г., т 53, №2 – с 52-56.

30. Кац Л.И, Буриан Э.Ф, Иванченко К.Н. и др //Новое в диагностике и лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы –М. 1976 г, с. 106-107.
31. Писаренко О.Н, Соломатина Е.С, Суднева И.М, Грудная хирургия -1982 г-№5 с.10-16.
32. Морозова К.И. Противоцитотоксические и противофибригенное действие глутаминовой кислоты при силикозах: Автореферат дис.канд.биол наук.-Москва, 1984 г.
33. Глотов Н.Л, Новоселова Н.Г., Шишков В.К. //Физиология вегетативной нервной системы. Куйбышев.1979 г. Т 1 стр.138-139.
34. Сербиновская Н.А., Ротенберг Н.С. //Терапевтическое действие янтарной кислоты-Пушино, 1976 г. С 179-181.
35. Островский Ю.М., Островский С.Ю. Аминокислоты в патогенезе, диагностике и лечении алкоголизма. Мн.: Навука і техника, 1995. 280 с.
36. Niven R.// In: Proc. 30th Int. Congr. Alcoh. Drug. Depend. Calgary, 1985, p. 43-47.
37. Mayer W.//Substance and alcohol Actions/Misuse. 1983.Vol. 4 № 2/3. P. 199-204.
38. Alcohol and Health // Sixth Special Raportto the US Congress. Ni.A.A.A., 19i87. 147 p.
39. Островский Ю.М., Садовник М.Н., Сатановская В.И. Биолог. компоненты в генезисе алкоголизма. М., 1986 г.
40. Ward L.C. // Drug Alc. Depend. 1987. Vol. 19, №4 p. 333-344.
41. Eriksson K. // In: Animal Modeles in Allcohol Research / Eds. K. Eriksson, J.D. Sinclair, K. Kiianmaa. L.; № Y., 1980. p.3-30.
42. Li T.K., Lumeng L., McBrige W.J. // Drug Alcohol Depend 1979. Vol. 4. P. 45-60.
43. Островский Ю.М., Сатановская В.И., Островский С.Ю. и др. Метаболич. предпосылки и последствия потребления алкоголя. М., 1988 г.
44. Animal Models in Alcohol Research / Eds. K. Eriksson, J.D. Sinclair, K. Kiianmaa L.; N.Y. 1980. 496 p.

45. Буров Ю.В., Ведерникова Н.Н. Нейрохимия и фармакология алкоголизма. М., 1985 г.
46. Agarwal D.P., Goedde H.W. // Alcohol. 1989. Vol. 6 № 6. p. 517-523.
47. Анохина И.П., Коган Б.М. //Итоги науки и техники. 1984 г. С. 151-178.
48. Anokhina J. // Alcohol and Alcoholism, 1988, Vol. 23 № 3. Abs. 38.
49. Островский Ю.М. //Вопросы питания, 1987 г. № 4. С. 9-16.
50. Покровский А.А. Научные основы разработки продуктов детского диетического питания. М. 1976 г.
51. Mezey E. // Fed. Proc. 1985 Vol. 44 № 2. p. 134-138.
52. Пятницкая И.Н. Злоупотребление алкоголем и начальная стадия алкоголизма. М. 1988 г.
53. Nace E.P. // Am. J. Drug and Alcohol Abuse. 1989. Vol. 22, № 4. p. 899-911.
54. Sinclair J.D. // Brit J. Addiction. 1987. Vol. 82 № 7. P. 1213-122.
55. Мошейко Л.А. // Пробл. эндокринол. 1985. т. 31. № 40. С. 68-72.
56. Косенко Э.А. // Журн. высш. нервн. деят. 1987. Т. 37 № 4. С. 624-633.
57. Linder M.C. // In.: Nutritional biochemistry and Metabolism. 1979. Vol. 3. № 1. p. 78-82.
58. 114. Мусил Я., Новикова О., Кунц К. Современная биохимия в схемах. М. 1984.
59. Amino Acids: Metabolism and Medical Applications / Eds. G.L. Blackburn et al. Boston, 1983.
60. Derr R.F. // J. Theor. Biol. 1984. Vol. 106 № 3. P. 375-381.
61. Harper A.E. // Proc. Nutr. Soc. 1983. Vol. 42. P. 437-449.
62. Раевский К.С., Георгиев В.П. Медиаторные аминокислоты. М. 1986 г.
63. Кометиани П.А. // Обмен аминокислот. Тбилиси 1967 г.с 99.
64. Niven R. // In.: Proc 30th Int. Congr. Alcoh. Drug. Depend. Calgary, 1985, p. 43-47.
65. Cooper J.R. Bloom F.E., Rohn R.K., N.Y. 1978. p. 223-258.
66. Glutamate as a Neurotransmitter / Eds. G.Di Chiara, G.L. Gessa // In.: Advance in Biochemical Pharmacology N.Y. Raven Press. 1981. Vol. 27. 445 p.

67. Ward H.K., Thanki C.M., Bradford H.F. // J. Neurochem. 1983. Vol. 40 № 3. P. 855-860.
68. Berg C.J., Gorfinkel D. // Bioch. J. 1971. Vol. 123. p. 211-218.
69. Fonnum F. // J. Neurochem. 1984. Vol. 42 № 1. p. 1-11.
70. Hansson E., Rönnback L. // Life Sci. 1989. Vol. 44 № 1. p. 27-34.
71. Waniewski K.A., Martin D.L. // J. Neurochem. 1986. Vol. 47. № 1. p. 304-313.
72. Cross A., Skan W., Slater P. // J. Neurochem. 1986. Vol. 47 № 5. p. 1463-1468.
73. Zaleska M.M., Erecinska M. // Fed. Proc. 1987. Vol. 46 № 6. p. 1235-1237.
74. Foster A.C., Fagg G.E. // Brain Res. Reviews. 1984. Vol. 7 № 2. p. 103-164.
75. Fykse E.M., Christensen H., Fonnum F. // J. Neurochem. 1989. Vol. 52 № 3. p. 946-951.
76. Erecinska M., Troeger M.B. // FEBS Lett. 1986. Vol. 199 № 1. p. 95-99.
77. Storm-Mathis J., Ottersen O.P., Fu-Long T. // Med. Biology. 1986. Vol. 64 № 1. p. 127-132.
78. Noble E.P., Sinceni E., Bergmann D. // Life Sci. 1989. Vol. 44 № 1. p. 19-26.
79. Hösli E., Hösli L. // Experientia. 1978. Vol. 34 № 11. p. 1510-1523.
80. Jwata H., Yamagami S., Mizuo H. // J. Neurochem. 1982. Vol. 38 № 4. P. 1268-1274.
81. Hampson R.K., Barron L.L., Olson M.S. // J.B. Ch. 1983. Vol. 258. № 5. p. 2993-2999.
82. Cohen S. // Tempo med. 1980. № 50. p. 45-47.
83. Браунштейн А.Е., Биохимия аминокислотного обмена. М.:Изд-во Академии мед.наук СССР., 1949 г.
84. Quastel J.H., Wool F.B. Biochem. J. 20, 545, 1926.
85. Gook R.P., Woolf B. Biochem. J. 22, 474, 1928.
86. Jacobsohn K.P., Soars M., Enzymol. 1.183, 1936/37, C.R. Soc. voil. 129, 697, 1938.

87. Jacobson K.P., Tapadinhas C.R. Soc. Biol. 120, 537, 1935; Biochem. J. 282, 374, 1935.
88. Gale E.F., Biochem. J. 32, 1583, 1938.
89. Virtanen A., Laine T., Biochem J. 33, 412, 1939.
90. Edlbacher S., Z. physiol. Chem. 157, 106, 126.
91. Edlbacher S., Kraus J., Z. Physiol. Chem. 191, 1930, 195, 267, 1931.
92. Edlbacher S., Neber M.Z. Physiol. Chem. 224, 261, 1934.
93. Thierfelder H., Sherwin C.P., Ber. Chem. Ges. 47, 2630, 1914, Z. physiol. Chem. 94.1.1915.
94. Ambrose A.M., Sherwin C.P., Ann. Rev. Biochem. 2, 377, 1933; Harrow-Sherwin, "Textbook of biochemistry", Saunders, Philadelphia, 1935, p. 376.
95. Power F.W., Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 33, 598, 1936.
96. Shiple G.J., Sherwin C.P., J. Am. Chem. Soc. 44, 618, 1922.
97. Vickery H.B., Gold. Spring Harber Symposia on quantitative Biology, 6, 67, 1938.
98. Chibnall A.C., "Protein metabolism in the plant. Yale Univ. Press., New Haven, 1939.
99. Ussing H.H., Nature 155, 461, 1945, Act. physiol. Skand. 11, 61, 1946.
100. Krebs H.A., Biochem. J., 29, 1951, 1935.
101. Крицман М.Г., Биохимия, 3, 28, 1938.
102. Фрстр. М.А., Фрстрон М., Krebs H.A. Egyleston, L.V. Biochem. 33, 945, 1939
103. Evans E.A., Slotin L., J. Biol. Chem. 136.30, 1940.
104. Harris M.M., Rohn R.T., Harris P.S., J. clin. Invest. 22, 569, 577, 1943; Cp. Harris M.M. Science 97, 382, 1943.
105. Hamilton P.B., J. Biol. Chem. 145, 711, 1942.
106. Archibald R.M., J. viol. Chem., 154, 643, 657, 1943.
107. Hamilton P.B., J. viol. Chem. 158, 397, 1945.
108. Фердман Д.Л., Френкель С.Р., Силанова Л.И. Биохимия, 7, 43, 1942.
109. Збарский Б.И. // Успехи современ. Биол. 6, 599, 1943 г., Enzymologia 9, 302, 194.1

110. Прянишников Д.Н. «Азот в жизни растений и в земледелии СССР», Изд-во АН СССР. М.-Л., 1945 г.
111. Vickery H.B., Pucher G.W., Wakeman A.J., LeaVenworth C.S., Connect. Agric. Exp. Stot. Bult. N0 399, 1937, N0 407, 1938, N0 424, 1939.
112. Conway E.J., Biochem. J. 39, 2755, 1935.
113. Van Slyke D.D., Phillips P.A., Hamilton P.B., Archibald R.M., Fitcher P.H., Hiller A.J., biol. Chem 150, 481, 1943.
114. Leuthardt F., Z. physiol. Chem. 252, 238, 1938.
115. Leuthardt F., Biochem. Z. 299, 281, 1939.
116. Leuthardt F., Z. physiol. Chem. 265, 1, 1940.
117. Ørstrøm A., Ørstrøm M., Krebs H.A. Biochem. J. 33, 990, 1939.
118. <http://www.piluli.kharkov.ua/drugs> |1586|.
119. http://zdravol.com//167//p_4970/index.html.
120. <http://www.minclirik.ru/drugs> |J| insulin.
121. <http://www.sanofi.ru/ru/layout.jsp?cnt=83328CE-4CA5-4DD6-A6C5-613121132134FF&strselect.view=CONTENT-NORMAL&-strPageView=2>.
122. Нежица Игорь Николаевич. Фундаментальные аспекты создания на основе минерала бишофит магниев-содержащих лекарственных средств 14.00.25.-фармакология, клиническая фармакология. Автореферат диссертации на соискание ученой степени биологических наук Волгоград – 2008.

ГЛАВА 5

СЕРИН



НАКОНЕЧНАЯ СВЕТЛАНА АНАТОЛЬЕВНА

кандидат биологических наук

ассистент кафедры медицинской и биоорганической химии ХНМУ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

а.е.м. – атомная единица массы

АТФ – аденозинтрифосфорная кислота

АХЭ – ацетилхолинэстераза

БАД – биологически-активные добавки

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

г – грамм

г/кг – грамм в килограмме

г/сут – грамм в сутки

КК – кругооборот крови

КоА – коэнзим А

мг – миллиграмм

мг/л – миллиграмм в литре

мг/сут – миллиграмм в сутки

мкг/мл – микрограмм в миллилитре

мл/мин – миллилитров в минуту

мм. рт. ст. – миллиметров ртутного столба

ЦНС – центральная нервная система

ИЕТ – изоэлектрическая точка

Серин – (2-амино-3-гидроксипропионовая кислота), молекулярная масса 105 а.е.м, $\text{HOCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$, кодируемая заменимая аминокислота, образуется в организме в результате трансаминирования и после дефосфорилирования 3-фосфопировиноградной кислоты, участвует в биосинтезе триптофана и серосодержащих аминокислот, обратимо расщепляется на глицин и формальдегид, претерпевает дезаминирование, превращаясь в пировиноградную кислоту. Из серина в организме синтезируются этаноламин и холин [1].

Физические свойства:

Представляет собой бесцветные кристаллы. Для L-изомера температура плавления 228°C . Для D-изомера температура плавления 246°C ; температура возгорания для 150°C при давлении 10^{-4} мм рт. ст.; растворим в воде, не растворим в этаноле и диэтиловом эфире. $\text{pH}_{\text{ИЕТ}} = 5,68$.

Имеет оптические изомеры (рис 1). L-серин сладковатый на вкус.

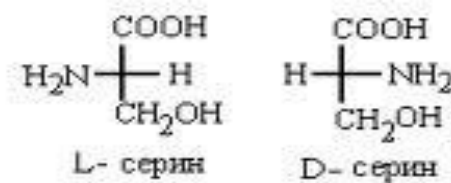


Рис. 1. Оптические изомеры серина [2]

Химические свойства

Серин обладает свойствами аминокислот и спиртов. О-ацилирование серина осуществляют в нейтральной или кислой среде, N-ацилирование – в сильно щелочной. О-ацилсерин может претерпевать О-ацильную перегруппировку. При энергичном восстановлении (например, при действии HI и P) серин переходит в аланин. При нагревании со щелочами серин распадается с образованием пировиноградной кислоты; при периодатном окислении образует формальдегид, NH_3 и глиоксиловую кислоту; с формальдегидом образует 1,3-оксазолидин-4-карбоновую кислоту. В синтезе пептидов гидроксигруппу серина защищают бензильной или третбутильной группами [3].

Биологическое значение

Остаток L-серина встречается во всех организмах в составе молекул белков, особенно много их в фиброине шелка; остаток серина входит также в молекулу фосфатидилсерина (рис.2).



Рис.2. Схема молекулы фосфатидилсерина [2]

Активность ряда ферментов (трипсин, химотрипсин, холинэстераза) связана со специфической реакционной способностью гидроксигруппы остатка серина [4, 5, 6], входящего в структуру их активных центров (табл. 1).

Превращения аминокислот в организме

Все превращения аминокислот в организме объединены в целостный процесс метаболизма, подчиняющийся диалектическим закономерностям взаимозависимости и взаимообусловленности, допускающий также взаимопревращения между отдельными классами органических веществ [7]. Подобные взаимопревращения диктуются физиологическими потребностями организма, а также целесообразностью замены одних классов органических веществ другими в условиях блокирования какого-либо процесса при патологии.

Еще Кребс и Корнберг отмечали, что, несмотря на огромное разнообразие пищевых веществ (белки, жиры, углеводы), число химических реакций, обеспечивающих их превращения (распад) и образование энергии, «удивительно мало».

Активность ферментов, включающих серин.

трипсин	химотрипсин	холинэстераза
фермент класса гидролаз, расщепляющий пептиды и белки; обладает эстеразной (гидролиз сложных эфиров) активностью, синтезируется в поджелудочной железе в виде неактивного предшественника (профермента) трипсиногена. Молекула бычьего трипсина состоит из 223 аминокислотных остатков, образующих одну полипептидную цепь, и содержит 6 дисульфидных связей. Изоэлектрическая точка трипсина лежит при pH 10,8, а оптимум каталитической активности — при pH 7,8—8,0. Трипсины легко подвергаются самоперевариванию (аутолизу), что приводит к загрязнению препаратов трипсинов неактивными продуктами.	химотрипсин – протеолитическим ферментом, образующимся в поджелудочной железе млекопитающих. В соке поджелудочной железы содержится в неактивном состоянии в виде химотрипсиногена (химотрипсиноген А и В), который активируется под влиянием трипсина, причем из химотрипсиногена А образуется ряд форм: а, b, g, s и р - химотрипсины, а из химотрипсиногена В – химотрипсин В. В качестве лекарственного средства имеет значение а - химотрипсин, выпускается под названием «химотрипсин кристаллический». Подобно трипсину гидролизует белки и пептоны с образованием низкомолекулярных пептидов. От трипсина отличается тем, что расщепляет преимущественно связи, образованные остатками ароматических аминокислот (тирозин, триптофан, фенилаланин, метионин). Более стоек, чем трипсин, и медленнее инактивируется.	фермент из класса гидролаз карбоновых кислот, субстратами которых являются сложные эфиры холина с уксусной, пропионовой или масляной кислот. Ацетилхолинэстераза играет ключевую роль в процессах нейрогуморальной и синаптической передачи: в холинэргических синапсах катализирует гидролиз ацетилхолина, и, как следствие, прекращает влияние данного медиатора на холинорецептор, отвечающий за возбуждение нервного волокна. При ингибировании АХЭ освобождение рецепторов от ацетилхолина происходит очень медленно (только посредством диффузии), и передача нервных импульсов заблокирована на уровне (нейротрансмиттер - постсинаптическая мембрана). Это вызывает дезорганизацию процессов организма.

Эти закономерности свойственны как организму животных и человека, так и микроорганизмам, растениям. Кребс и Корнберг совместно работали над трудом «Превращение энергии в живой материи (обзор)» [8], в котором рассматривался цикл лимонной кислоты и ее функция в живых организмах.

В настоящее время экспериментально обосновано существование четырех главных этапов распада молекул углеводов, белков и жиров, которые интегрируют образование энергии из основных пищевых источников (рис. 3).

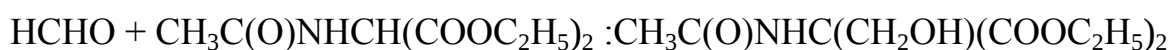


Рис. 3. Взаимопревращения органических веществ в организме [9]

На I-м этапе полисахариды расщепляются до моносахаридов (обычно гексоз); жиры распадаются на глицерин и высшие жирные кислоты, а белки – на составляющие их свободные аминокислоты. Следует подчеркнуть, что указанные процессы в основном являются гидролитическими, поэтому освобождающаяся в небольшом количестве энергия почти целиком используется организмами в качестве тепла [9]. На II-м этапе мономерные молекулы (гексозы, глицерин, жирные кислоты и аминокислоты) подвергаются дальнейшему распаду, в процессе которого образуются богатые энергией фосфатные соединения и ацетил-КоА. В частности, при гликолизе гексозы расщепляются до пировиноградной кислоты и далее до ацетил-КоА. Этот процесс сопровождается образованием ограниченного числа богатых энергией фосфатных связей путем субстратного фосфорилирования. На этом этапе высшие жирные кислоты аналогично распадаются до ацетил-КоА, в то время как глицерин окисляется по гликолитическому пути до

пировиноградной кислоты и далее до ацетил-КоА. Для аминокислот ситуация на II-м этапе несколько отлична. При преимущественном использовании аминокислот в качестве источника энергии (при дефиците углеводов или при сахарном диабете) некоторые из них непосредственно превращаются в метаболиты лимоннокислого цикла (глутамат, аспартат), другие – опосредованно через глутамат (пролин, гистидин, аргинин), третьи – в пируват и далее в ацетил-КоА (аланин, серин, глицин, цистеин). Наконец, ряд аминокислот, в частности лейцин, изолейцин, расщепляется до ацетил-КоА, а из фенилаланина и тирозина, помимо ацетил-КоА, образуется оксалоацетат через фумаровую кислоту. Как видно, II-й этап можно назвать этапом образования ацетил-КоА, являющегося по существу единым (общим) промежуточным продуктом катаболизма основных пищевых веществ в клетках. На III-м этапе ацетил-КоА (и некоторые другие метаболиты, например α -кетоглутарат, оксалоацетат) подвергаются окислению («сгоранию») в цикле ди- и трикарбоновых кислот Кребса. Между циклом лимонной кислоты и орнитинovým циклом мочевинообразования имеются сложные связи (рис. 4), определяющие в известной степени скорость реакций, зависимую от энергетических потребностей клетки и концентраций конечных продуктов метаболизма [10].

Синтез серина: синтез серина осуществляют гидроксигалогенированием и переаминированием акриловой кислоты или гидроксиметилированием ацетамидомалонового эфира и после гидролизом продукта реакции, например:



Характерная цветная реакция на серин – действие HI и реактива Несслера:

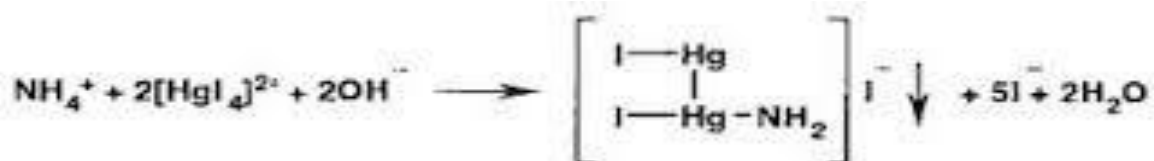




Рис. 4. Взаимосвязь орнитинового цикла и общего пути катаболизма [11]

При взаимодействии с аммиаком NH_3 и гуанидинами реактив Несслера образует красно-коричневый осадок йодида оксодимеркураммония $[\text{OHg}_2\text{NH}_2]\text{I}$ или йодида дийоддимеркураммония $[\text{I}_2\text{Hg}_2\text{NH}_2]\text{I}$, с органическими восстановителями (например с первичными и вторичными спиртами, альдегидами) – чёрный осадок металлической ртути (ртуть получается в мелкодисперсном состоянии).

Происхождение серина: серин впервые выделен Э. Крамером в 1865 из шелка [12]. Фиброин шелка состоит в основном из четырех аминокислот: глицина (43,8 %), аланина (26,4 %), серина (12,6 %) и тирозина (10,6 %), составляющих в сумме 93,4 г на 100 г волокна: одиннадцать других аминокислот составляют всего около 19 г (рис. 5). Среди продуктов гидролиза шерсти было идентифицировано восемнадцать аминокислот. В противоположность шелку шерсть содержит лишь около 20 % низкомолекулярных аминокислот, а около 50 вес. Аминокислотами шерсти, главным образом определяющими ее химическую активность и красильные свойства, являются: цистин (12,7 %); три кислоты с основными боковыми цепями в молекуле – аргинин (10,4 %), гистидин (0,7 %) и лизин (3,3 %); оксилизин, присутствующий в небольшом количестве (0,21 %); две аминокислоты – глутаминовая (15,3 %) и аспарагиновая (7,3 %) кислоты. Тирозин (5,8 %), серин (9,4 %) и треонин (6,76 %) с оксигруппами в

молекуле могут играть меньшую роль в крашении, образуя водородную связь с азо- и другими соответствующими группами. [13]

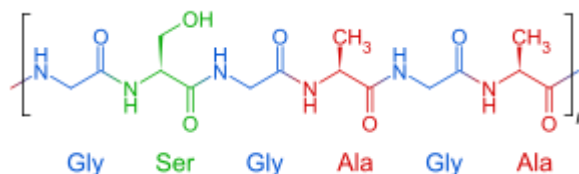


Рис. 5. Фиброин шелка [2]

Переходя к рассмотрению химических свойств фиброина, следует отметить, что это вещество не растворяется в спирте, эфире, бензоле, ацетоне, сероуглероде и других органических растворителях. В воде фиброин также не растворяется, но набухает, причем поперечное сечение его увеличивается на 19, а длина на 1,2%. Растворение с образованием вязких коллоидных растворов наблюдается в концентрированных растворах нейтральных солей кальция, стронция, бария и галлоидоводородных кислот, в щелочных растворах, медно-аммиачном растворе (реактив Швейцера), никелево-аммиачном (реактив Ричардсона) и др.

При низких температурах (ниже 10°C) фиброин растворяется в концентрированных фосфорной, серной и соляной кислотах, а также в жидком аммиаке. Из вязких коллоидных растворов фиброин может быть регенерирован, т. е. превращен в фиброиновое волокно при продавливании раствора через фильеры. В настоящее время имеются патенты на производство фиброинового волокна [14].

Как и всякое белковое вещество, фиброин благодаря наличию свободных amino- и карбоксильных групп обладает кислотными и основными свойствами, т.е. является амфолитом. Преобладают у фиброина кислотные свойства. Изoeлектрическая точка фиброина, при которой количество положительно и отрицательно ионизированных групп одинаково, находится в зоне $pH = 3,5 \div 5,2$.

Фиброины способны к биodeградации в физиологических условиях, не обладают цитотоксичными свойствами и устойчивы к воздействию условий

внешней среды. Кроме того, фиброин очень прочный и при этом эластичный, поэтому изделиям из него можно задавать твердую фиксированную форму и использовать для производства прочных и одновременно гибких структур [15]. На основе фиброина можно создавать композитные матрицы, поверхность которых функционализируется различными биологически активными веществами, влияющими на клеточную адгезию, пролиферацию и дифференцировку.

Серин, содержащийся в протеинах головного мозга (включая оболочку нервов), – это аминокислота, которая может вырабатываться в организме из глицина и треонина и поэтому не считается незаменимой. Следовательно, нет необходимости получать серин с пищей, однако организму требуется достаточное количество витаминов В₃ и В₆, а также фолиевой кислоты для выработки серина из глицина. Таким образом, препараты, содержащие серин, назначаются редко.

L-серин участвует в построении почти всех природных белков. Впервые серин был выделен из шёлка, в белках которого он обнаружен в наибольших количествах. Серин относится к группе заменимых аминокислот, в организме человека он может синтезироваться из промежуточного продукта гликолиза — 3-фосфоглицерата [16]. Участвует в запасании печенью и мышцами гликогена; активно участвует в усилении иммунной системы, обеспечивая ее антителами; формирует жировые «чехлы» вокруг нервных волокон (рис. 6).

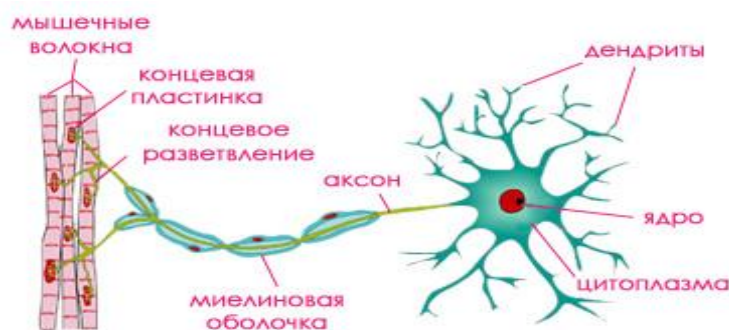


Рис. 6. Нервное волокно [2]

Серин участвует в образовании активных центров ряда ферментов (эстераз, пептидгидролаз), обеспечивая их функцию. Протеолитические

ферменты, активные центры которых содержат серин, играющий важную роль при выполнении каталитической функции, относят к отдельному классу сериновых пептидаз.

Действие некоторых фосфорорганических соединений основано на необратимом присоединении молекулы яда к ОН- группам остатков серина, приводящему к полному ингибированию каталитической активности ферментов. Токсический эффект прежде всего связан с ингибированием ацетилхолинэстеразы. Фосфорилирование остатков серина в составе белков имеет важное значение в механизмах межклеточной передачи сигналов [17].

Кроме того, серин участвует в биосинтезе ряда других заменимых аминокислот: глицина, цистеина, метионина, триптофана. Глицин образуется из серина при действии серин-оксиметилтрансферазы в присутствии тетрагидрофолиевой кислоты. Кроме того, серин является исходным продуктом синтеза пуриновых и пиримидиновых оснований, сфинголипидов, этаноламина, и других важных продуктов обмена веществ.

Свойства серина для живого организма:

- Важная кислота для производства клеточной энергии.
- Стимулирует функции памяти и нервной системы.
- Укрепляет иммунную систему.
- Принимает участие в образовании клеточных мембран и выработке креатина (который является частью мышечной ткани).
- Используется как увлажняющий компонент в производстве косметических кремов.
- Специальная форма серина – фосфатидилсерин – оказывает лечебный эффект при метаболических нарушениях сна и настроения.

Серин оказывает лечебный эффект при многих сердечно–сосудистых заболеваниях, включая инфаркт, аритмию, застой крови и заболевание коронарных артерий.

Содержание в продуктах питания:

Большое количество серина содержится в мясных и молочных продуктах, пшеничной клейковине, арахисе и соевых продуктах. Основное содержание серина в продуктах питания отражает табл 2.

Таблица 2

Содержание серина в некоторых продуктах питания [18]

№ п-п	Продукт	Кол-во на 100 г	Тип
1	Соевые бобы	2.357	Бобовые
2	Соевая мука	2.002	Бобовые
3	Фасоль	1.378	Бобовые
4	Грецкие орехи	1.225	Орехи и семечки
5	Фисташки, сырые	1.216	Орехи и семечки
6	Кунжутные семечки	1.2	Орехи и семечки
7	Петрушка, сушеная	1.159	Травы и приправы
8	Горох колотый	1.08	Бобовые
9	Семечки подсолнечника	1.075	Орехи и семечки
10	Кунжутное масло	0.971	Орехи и семечки
11	Мак, семена	0.952	Травы и приправы
12	Тмин, семена	0.946	Травы и приправы
13	Фенхель, семена	0.9	Травы и приправы
14	Кедровые орехи, сушеные	0.835	Орехи и семечки
15	Мята колосистая, сушеная	0.778	Травы и приправы
16	Горчица, семена, молотые	0.759	Травы и приправы
17	Паприка	0.61	Травы и приправы
18	Базилик, сушеный	0.53	Травы и приправы
19	Кедровые орехи, сушеные	0.491	Орехи и семечки
20	Перец черный	0.409	Травы и приправы
21	Порошок карри	0.39	Травы и приправы
22	Кокосовая мякоть	0.356	Орехи и семечки
23	Желуди, сушеные	0.344	Орехи и семечки
24	Орегано	0.314	Травы и приправы
25	Морские водоросли спирулина	0.309	Овощи
26	Горох, зрелые семена	0.299	Овощи
27	Куркума, молотая	0.28	Травы и приправы
28	Имбирь, молотый	0.25	Травы и приправы

Фармакологический препарат «СЕРИН» [19]

Форма выпуска, состав и упаковка: капсулы твердые желатиновые, с белым или почти белым корпусом и красной крышечкой, размер №1;

содержимое капсул – порошок от белого до светло-желтого цвета. 1 капсула содержит циклосерин 250 мг. Вспомогательные вещества: магния стеарат, кремния диоксид коллоидный, кальция фосфат, тальк. Состав оболочки капсулы: титана диоксид, краситель пунцовый «Понсо 4R», краситель хинолин желтый, желатин, вода. Клинико-фармакологическая группа: Противотуберкулезный препарат.

Фармакологическое действие: антибиотик широкого спектра действия. Действует бактериостатически или бактерицидно в зависимости от концентрации в очаге воспаления и чувствительности микроорганизмов. Нарушает синтез клеточной стенки, действуя как конкурентный антагонист D-аланина. Подавляет активность ферментов, ответственных за синтез клеточной стенки. Активен в отношении грамотрицательных микроорганизмов, в концентрации 10-100 мг/л - *Rickettsia* spp., *Treponema* spp. МПК по отношению к *Mycobacterium tuberculosis* составляет 3-25 мг/л на жидкой и 10-20 мг/л и более – на плотной питательной среде. Лекарственная устойчивость возникает медленно (после 6 месяцев лечения развивается в 20-80% случаев).

Фармакокинетика: абсорбция после перорального приема - 70-90%. Практически не связывается с белками плазмы. C_{max} составляет 3 – 4 ч; пропорционально принятой дозе 0,25, 0,5 и 1 г C_{max} составляет 6, 24 и 30 мкг/л соответственно. После приема 250 мг каждые 12 ч C_{max} составляет 25 – 30 мкг/мл. Хорошо проникает в жидкости и ткани организма, включая спинномозговую жидкость, грудное молоко, желчь, мокроту, лимфатическую ткань, легкие, асцитическую и синовиальную жидкости, плевральный выпот, проходит через плаценту. В брюшной и плевральной полостях содержится 50-100% от концентрации препарата в сыворотке крови. Метаболизируется до 35% введенной дозы. $T_{1/2}$ при нормальной функции почек – 10 ч. Выводится путем клубочковой фильтрации в неизмененном виде: 50% через 12 ч, 65 – 70% в пределах 24 – 72 ч, небольшие количества – с каловыми массами. При

хронической почечной недостаточности через 2 – 3 дня могут возникнуть явления кумуляции [19].

Показания к применению: туберкулез (хронические формы, препарат резерва, в составе комбинированной терапии); атипичные микобактериальные инфекции (в т.ч. вызванные *Mycobacterium avium*); инфекции мочевыводящих путей. Режим дозирования: внутрь, непосредственно перед приемом пищи (при раздражении слизистой оболочки ЖКТ – после еды), взрослым – по 0,25 г каждые 12 ч в течение первых 12 ч, затем при необходимости с учетом переносимости дозу осторожно увеличивают до 250 мг каждые 6 – 8 ч под контролем концентрации препарата в сыворотке крови. Максимальная суточная доза – 1 г. Пациентам старше 60 лет, а также с массой тела менее 50 кг – по 0,25 г 2 раза в сутки. Суточная доза для детей – 0,01 – 0,02 г/кг (не выше 0,75 г/сут.).

Побочное действие: со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, бессонница или сонливость, кошмарные сновидения, тревожность, раздражительность, снижение памяти, парестезии, периферический неврит, тремор, эйфория, депрессия, суицидальная настроенность, психоз, эпилептиформные судороги. Со стороны сердечно-сосудистой системы: обострение хронической сердечной недостаточности у больных, принимавших от 1 до 1,5 г циклосерина в сутки. Со стороны пищеварительной системы: тошнота, изжога, диарея. Аллергические реакции: (кожная сыпь, зуд), мегалобластная анемия и увеличение уровня аминотрансфераз печени, тошнота, изжога, диарея в особенности у пожилых больных с ранее существовавшими заболеваниями печени. Прочие: лихорадка, усиление кашля.

Противопоказания: гиперчувствительность; органические заболевания ЦНС; эпилепсия; эпилептические припадки (в т.ч. в анамнезе); нарушения психики (тревожность, психоз, депрессия, в т.ч. в анамнезе); хроническая сердечная недостаточность; хроническая почечная недостаточность (КК менее 50 мл/мин); алкоголизм. С осторожностью применять в детском возрасте.

Противопоказание: хроническая почечная недостаточность (КК менее 50 мл/мин).

При лечении пациентов со сниженной функцией почек, принимающих суточную дозу более 500 мг, и у которых предположительно обнаруживаются признаки и симптомы передозировки, уровень препарата в крови необходимо контролировать, по крайней мере, один раз в неделю. Дозу необходимо корректировать таким образом, чтобы поддерживать уровень препарата в крови ниже 30 мг/л.

Особые указания: перед началом терапии циклосерином необходимо выделить культуры микроорганизмов и определить чувствительность штаммов к данному препарату. В случае туберкулезной инфекции необходимо определить чувствительность штамма к другим противотуберкулёзным препаратам.

Лечение циклосерином необходимо отменить или следует уменьшить дозу, если у пациента развиваются аллергический дерматит или симптомы поражения центральной нервной системы, а именно: головная боль, головокружение, сонливость, спутанность сознания, тремор, периферические парезы, дизартрия, судороги и психоз. Ввиду низкого терапевтического индекса циклосерина опасность развития судорог увеличивается у больных хроническим алкоголизмом.

Отравление обычно наблюдается при концентрациях препарата в крови более 30 мг/л, что может быть результатом передозировки или нарушенного клиренса почек. При приеме препарата следует контролировать гематологические показатели, функцию почек (концентрацию креатинина и азота мочевины в крови), концентрацию препарата в крови и функцию печени.

При лечении пациентов со сниженной функцией почек, принимающих суточную дозу более 500 мг и у которых предположительно обнаруживаются признаки и симптомы передозировки, уровень препарата в крови необходимо контролировать, по крайней мере, один раз в неделю. Дозу необходимо

корректировать таким образом, чтобы поддерживать уровень препарата в крови ниже 30 мг/л [7].

Для профилактики симптомов поражения центральной нервной системы, в частности, судорог, состояния возбуждения или тремора, возможно использование противосудорожных или седативных препаратов. Пациенты, получающие более 500 мг циклосерина в сутки, должны находиться под непосредственным наблюдением врача из-за возможного развития подобных симптомов. Предупредить или уменьшить токсическое действие циклосерина можно, назначая в период лечения глутаминовую кислоту по 500 мг 3 – 4 раза в сутки (до еды), и ежедневным в/м введением натриевой соли АТФ (1 мл 1% раствора), а также пиридоксина в дозе 200-300 мг/сут.

Для профилактики побочных нейротоксических эффектов назначают психотропные препараты бензодиазепинового ряда диазепам (5 мг) или феназепам (1 мг) на ночь, а также пирацетам в дозе 800 мг 2 раза/сут. В некоторых случаях применение циклосерина может вызвать развитие недостаточности витамина В₁₂ и/или фолиевой кислоты, мегалобластной и сидеробластной анемий. В случае возникновения анемии во время лечения необходимо провести соответствующее обследование и лечение пациента.

Следует ограничить психическое напряжение пациентов и исключить возможные факторы перегрева (пребывание на солнце с непокрытой головой, горячий душ) [17].

В связи с быстрым развитием устойчивости при монотерапии циклосерином рекомендуется его сочетание с другими противотуберкулезными лекарственными средствами. Влияние приема циклосерина на способность вождения автомобиля и использования механизмов не установлено [20].

Передозировка: передозировка наблюдается при концентрации циклосерина в плазме 25-30 мг/мл в результате приема циклосерина в высоких дозах и/или нарушения почечного клиренса. Острое отравление может возникнуть при приеме внутрь более 1 г/

интоксикации при длительном приеме в дозе более 500 мг/: головная боль, головокружение, спутанность сознания, повышенная раздражительность, парестезии, психоз, дизартрия, парез, судороги, кома. Лечение: симптоматическое, активированный уголь, противоэпилептические лекарственные средства. Для профилактики нейротоксических эффектов вводят пиридоксин в дозе 200-300 мг/, противосудорожные и седативные лекарственные средства.

Лекарственное взаимодействие: увеличивает скорость выведения пиридоксина почками (может вызывать развитие анемии и периферического неврита, требуется увеличение дозы пиридоксина). Этанол увеличивает риск развития эпилептических припадков, особенно у лиц, страдающих хроническим алкоголизмом. Этионамид повышает риск возникновения побочных эффектов со стороны ЦНС, особенно судорожного синдрома. Изониазид увеличивает частоту возникновения головокружения, сонливости.

Лечение БАДами: для чего нужна аминокислота серин: способствует выработке антител; выполняет роль строительного материала для всех протеинов; способствует метаболизму жиров; играет важную роль в росте и поддержании мышечной ткани; как естественный увлажнитель используется в средствах по уходу за кожей [21].

Форма выпуска: входит в состав ряда аминокислотных препаратов.

Условия хранения: хранить в сухом прохладном затемненном месте, не замораживать, не хранить в аптечке ванной комнаты. Повышенная температура и влажность способны изменить действие аминокислоты.

Взаимодействие: ни с какими веществами не выявлено. Последствия дефицита: симптомы дефицита единственной аминокислоты не выявлены, за исключением людей, пользующихся катастрофической диетой, состоящей лишь из нескольких видов продуктов питания. Недостаток в организме аминокислот наиболее часто проявляется как следствие общей протеиновой недостаточности, что в США и Канаде является редкостью.

Дополнительный прием требуется: людям, потребляющим малокалорийную или недостаточно богатую питательными веществами пищу, а также тем, кто испытывает повышенную потребность в питательных веществах.

Противопоказания и меры предосторожности: надо проконсультироваться с врачом, если планировать приступить к приему серина.

Не принимать, если: человек страдает аллергией к любым пищевым протеинам, таким как яйца, молоко, пшеница, если есть намерения заняться самолечением без контроля со стороны врача, во время беременности и в период кормления, а также возраст старше 55 лет. Передозировка/токсичность: не известны.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Биохимия: Учебник / под ред. Е.С.Северина – 2-е изд, испр. М: ГЭОТАР-МЕД, 2004, 784 с.
2. https://www.google.com.ua/search_q=аминокислоты_серин_source.
3. Справочник биохимика, пер. с англ., М., 1991, с. 323. В. В. Баев.
4. Кнорре Д.Г. Биологическая химия: Учеб. для хим., биол. и мед. спец. вузов. – М.: Высшая школа, 2000. – С. 457. – ISBN 5-06-003720-7.
5. Бресткин А.П., Кузнецова А.П.. Холинэстеразы наземных животных и гидробионтов. — Владивосток.: Высшая школа, 1997. – С. 15.
6. Старостина В.К., Дёгтева С.Д. Холинэстераза: методы анализа и диагностическое значение. – Новосибирск: Вектор-Бест, 2008. – С. 14.
7. Миловзорова М.С. Анатомия и физиология человека. – Медицина, 1972. – С. 215.
8. H.A. Krebs and H.L.Kornberg. Energy Transformation in Living Matter: A Survey, 1957. – 285 с.
9. Потапова Т.И. Энергетика живой клетки. // В мире науки. - № 3. – 2006.

10. Электрические явления в клеточной энергетике. Тайны нейроспоры // В мире науки, - № 9, - 2004.
11. <https://www.google.com.ua/search?q=энергетика+клетки&tbm>.
12. Denmark S E, Cramer C J, Sternberg J A, Helv Chim Acta [HCACAV], 69, p. 1
13. Фиброин – шелк / Большая Энциклопедия Нефти и Газа / Портал научно-технической информации ЭБ НЕФТЬ И ГАЗ. – 2007.
14. <http://www.otkani.ru/silk/silkcloth/8.html>.
15. Ашмарин И.П. Химия белка. Часть 1. – 1968. – 202 с.
16. Ластухин Ю.О. Химия природных органических соединений / учебная литература: Львов. Изд. Центр «ИНТЕЛЕКТ». – 2005. – 558 с.
17. Данилова Н.Н., Крылова А.Л. Физиология высшей нервной деятельности. – 2005, – 478 с.
18. <http://nraw.me/nutrients/serine>.
19. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – М.:Новая волна, Ч. 2. – 2002. – С. 201.
20. <http://www.antibiotic.ru/ab/065-75.shtml>.
21. Лечение БАДами или влияние витаминов и минералов на здоровье. Web\NewaysShopAppRenew\Views\Site\Welcome.cshtml.

ГЛАВА 6
ГЛИЦИН



ПЕТЮНИНА ВАЛЕНТИНА НИКОЛАЕВНА

кандидат фармацевтических наук

доцент кафедры медицинской и биоорганической химии ХНМУ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

а.е.м. – атомная единица массы

Ацетил-КоА – ацетил кофермент А

АТФ – аденозинтрифосфорная кислота

ГАМК – γ - аминомасляная кислота

КоА – кофермент А (коэнзим А)

НАДН – восстановленная форма никотинамидадениндинуклеотида

НАДФ – никотинамидадениндинуклеотид фосфат

ТГФК – тетрагидрофолиевая кислота

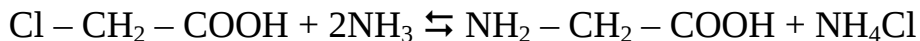
ЦТК – цикл трикарбоновых кислот

ЭЭГ – электроэнцефаллограмма

Глицин (гликокол, аминорексусная кислота, аминоретановая кислота) имеет строение $\text{NH}_2 - \text{CH}_2 - \text{COOH}$, является одной из заменимых аминокислот, входящих в состав белков и других биологически активных веществ в организме человека. Молекулярная масса (в а.е.м.) равна 75,1.

Глицин – белые моноклинные кристаллы сладкого вкуса с температурой плавления 292°C (разл.), растворимость в воде составляет 25 г в 100 мл при температуре 25°C , 54,4 г – при температуре 75°C , нерастворим в спирте и эфире, ацетоне, плохо растворим в пиридине [1]. Так как в структуре отсутствует асимметрический атом углерода оптически неактивен. рН изоэлектрической точки находится в области 5,97 при 25°C . Впервые выделен Врасоннот в 1820 г. из белковых гидролизатов [2].

Существует много различных способов получения глицина. Однако наиболее рациональный, простой, с высоким выходом продукта, широко применяемый и в лаборатории, и в промышленности – это аммонолиз монохлоруксусной кислоты.

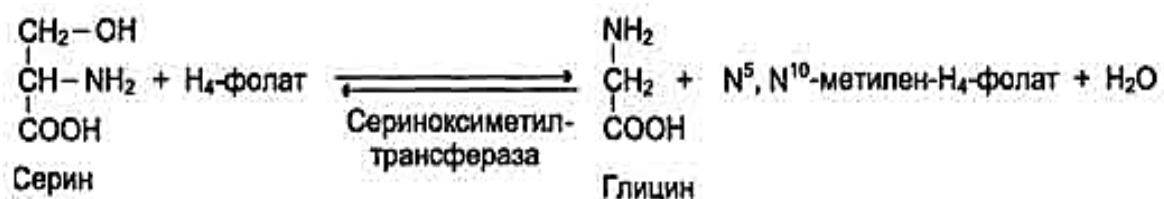


Выход продукта составляет 95% [3].

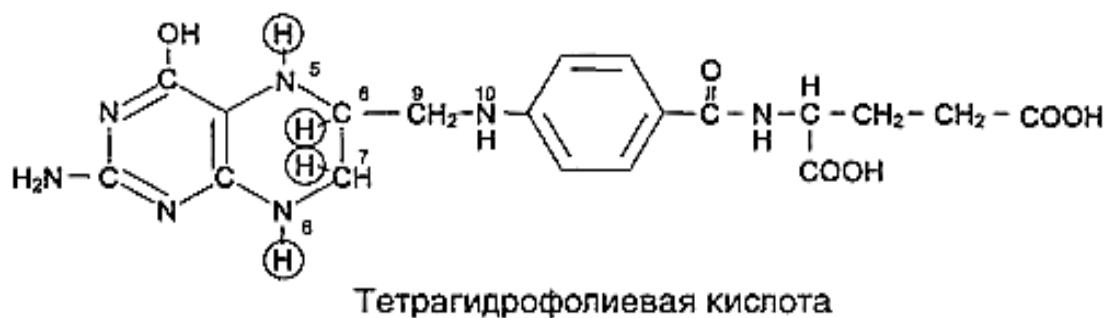
Глицин обладает общими и специфическими свойствами, присущими аминокислотам, обусловленными наличием в их структуре аминор- и карбоксильной функциональных групп: образование внутренних солей в водных растворах, образование солей с активными металлами, оксидами, гидроксидами металлов, хлороводородной кислотой, ацилирование, алкилирование, дезаминирование по аминогруппе, образование галагенангидридов, сложных эфиров, декарбоксилирование по карбоксильной группе, образование дикетопиперазина.

По данным Северина Е. С. [4] основным источником глицина в организме служит заменимая аминокислота серин, которая синтезируется из промежуточного продукта гликолиза 3-фосфоглицерата, а аминогруппу получает от глутаминовой кислоты. Синтез глицина из серина в организме

происходит при участии катализатора – фермента сериноксиметилтрансферазы, коферментом которой выступает H_4 -фолат.



H_4 -фолат (5,6,7,8-тетрагидрофолиевая кислота – ТГФК) – восстановленная форма фолиевой кислоты (витамина B_9).

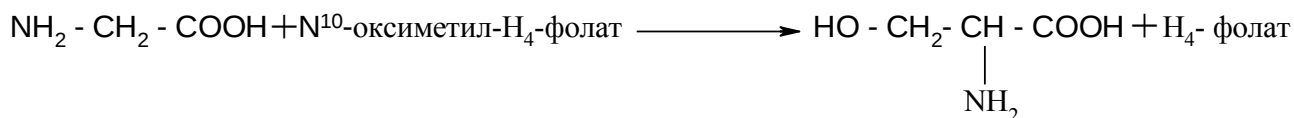


Образование H_4 -фолата из фолиевой кислоты осуществляется в печени в несколько стадий с участием ферментов фолатредуктазы и дигидрофолатредуктазы, коферментом которых является НАДФ.

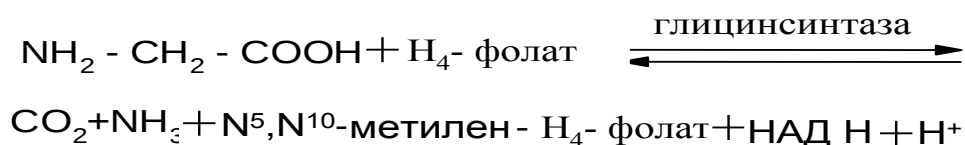
В биосинтезе глицина H_4 -фолат является акцептором β -углеродного атома серина, образуя метипен- H_4 -фолат за счёт метиленового мостика между 5-м и 10-м атомами азота.



Реакция превращения серина в глицин легко обратима.



Основной путь катаболизма глицина у человека и других позвоночных также связан с использованием H_4 -фолата.



Глицинсинтаза – ферментный комплекс, локализующийся в митохондриях клеток печени. Катаболизм глицина в организме происходит также через цикл трикарбоновых кислот (ЦТК). В этом цикле биомолекула окисляется до оксида углерода (IV) и воды. Губский Ю.Н. показал, что при этом аминокислота превращается в ацетил-КоА через пируват рис. 1 [5].

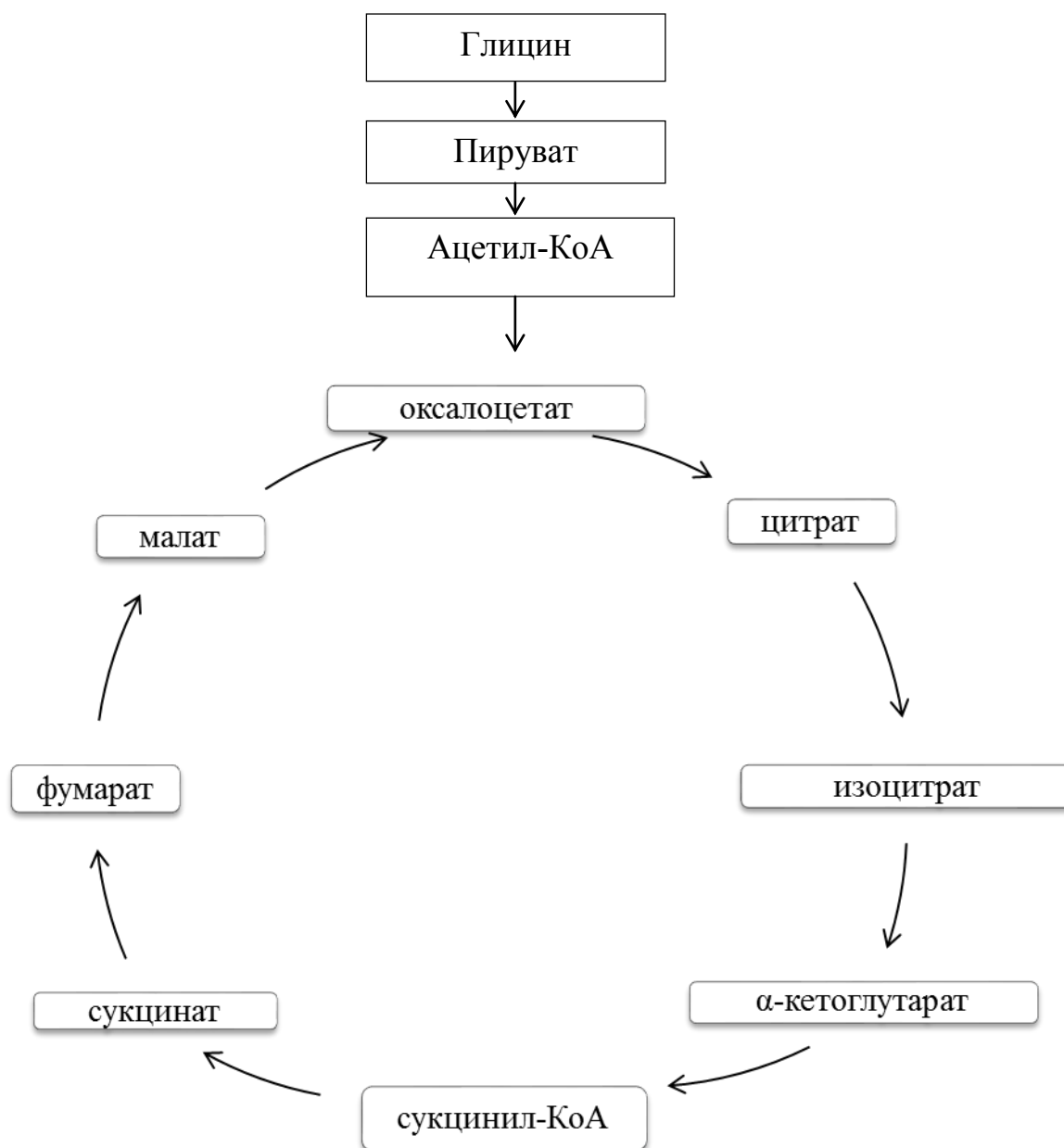


Рис. 1. Катаболизм глицина в организме [5]

Так как глицин после вхождения в ЦТК через ацетил-КоА может также использоваться для синтеза глюкозы, а катаболизм вещества аналогичен путям катаболизма углеводов, его относят к глюкогенным нежироподобным аминокислотам [5].

Роль глицина в организме многогранна и представлена на рис.2 [4].

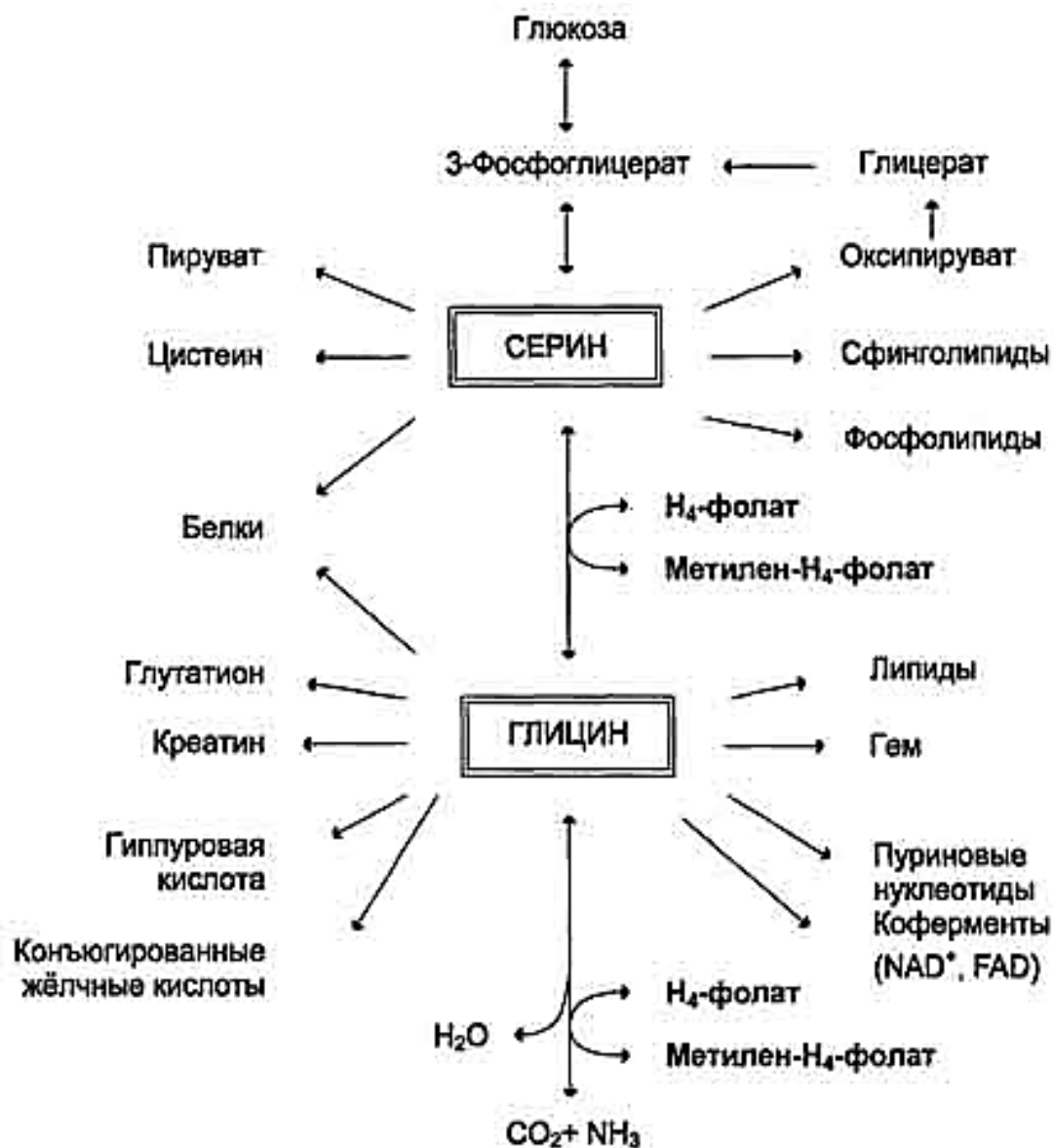
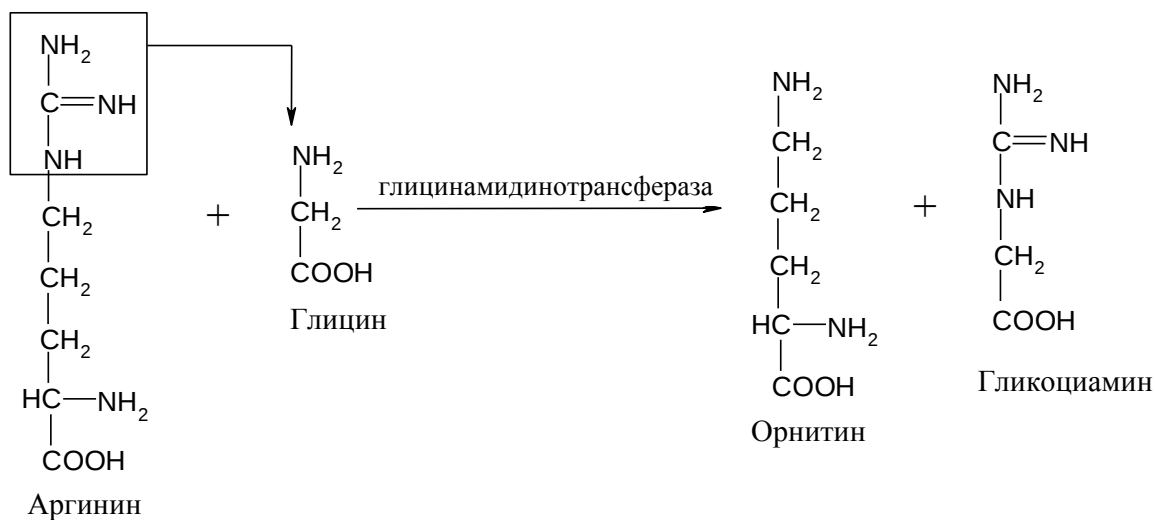


Рис.2. Биологическая роль глицина [4]

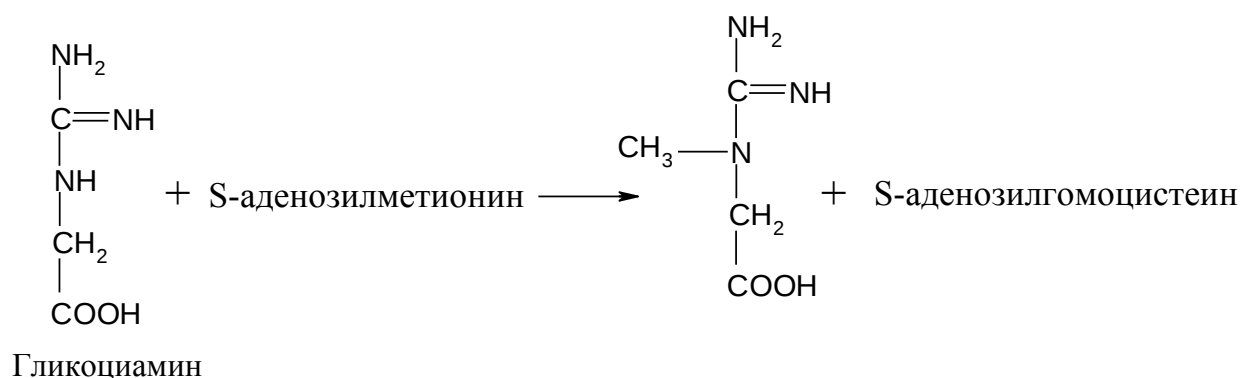
Как следует из рисунка, глицин необходим не только для биосинтеза белка и глюкозы (при ее недостатке в клетках), но и гема, нуклеотидов, креатина, глутатиона, сложных липидов и других важных соединений.

Николаев А. Я. [6] описывает биосинтез креатина как двухстадийный процесс:

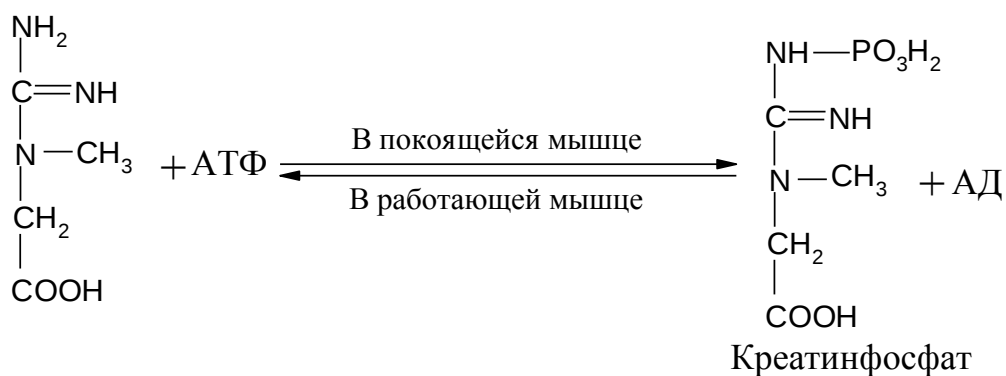
1-ая стадия протекает в почках и представляет собой процесс образования гликоциамина (гуанидинацетата) из аргинина и глицина.



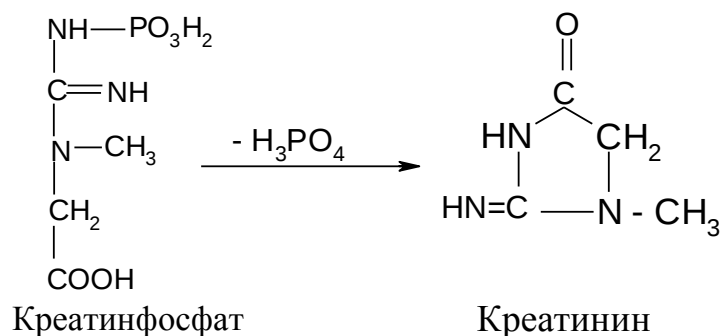
2-ая стадия – метилирование гликоциамина до креатина при участии S-аденозилметионина происходит в печени, куда гликоциамин поступает с током крови.



При действии на креатин креатинфосфокиназы образуется креатинфосфат – основной источник энергообеспечения сократительной функции мышц.



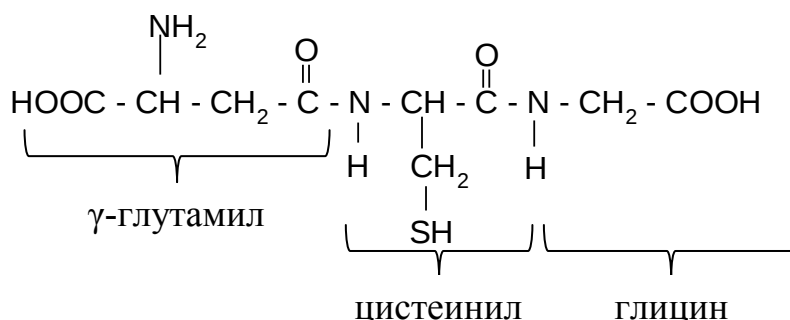
В результате неферментативного дефосфорилирования, главным образом в мышцах, креатинфосфат превращается в креатинин, выводимый с мочой.



Суточное выделение с мочой креатинина у каждого человека постоянно и пропорционально мышечной массе.

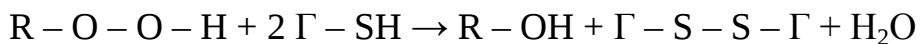
Определение содержания креатина и креатинина в крови и моче используется для характеристики работы мышц в спортивной медицине и при некоторых патологических состояниях. Определение активности фермента креатинкиназы в крови применяют для диагностики таких заболеваний как инфаркт миокарда, миопатии, мышечные дистрофии и др.

В литературных источниках [5, 6, 7] и других отмечается важная роль производного глицина – трипептида глутатиона (γ-глутамилцистеинилглицин).



Он относится к группе физиологически активных веществ организма, именуемых антиоксидантами, т.к. это вещество препятствует пероксидному окислению липидов клеточных мембран и предотвращает повреждение этих биоструктур. С гидропероксидами, алкилпероксидами, которые образуются в

клетках вследствие диоксигеназных реакций, глутатион образует безвредные органические спирты, подлежащие дальнейшему окислению.



гиппуровая кислота

$\Gamma-SH$ – восстановленная форма глутатиона;

$\Gamma-S-S-\Gamma$ – окисленная форма глутатиона.

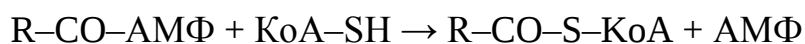
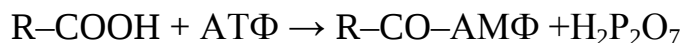
Катализируется реакция ферментом глутатионпероксидазой, активатором которой является селен.

Обратный процесс восстановления окисленной формы глутатиона происходит под действием НАДФН – зависимой глутатионредуктазы.

Н. Я. Головенко [8] отмечает такое важное свойство глицина как способность вступать в пептидную конъюгацию с ксенобиотиками: ароматическими, гетероароматическими, алилукусными, алилоксиуксусными кислотами и производными коричной кислоты, оказывающими токсическое действие не только на отдельные клетки, но и на организм человека и животных в целом.

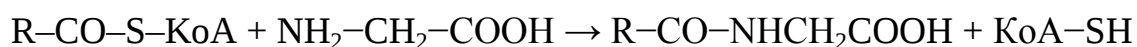
Одной из реакций биотрансформации и обезвреживания этих токсических веществ является образование гиппуровых кислот – продуктов конъюгации с глицином, которые выводятся из организма с мочой или желчью.

Образование гиппуровых кислот процесс двустадийный. На первой стадии происходит активация субстрата под действием аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) и кофермента А (КоА).



арилкоэнзим-А

Затем активированный комплекс субстрата в присутствии фермента ацил-КоА-глицин N-ацилтрансферазы взаимодействует с глицином.



гиппуровая кислота

Конъюгация ксенобиотиков с глицином осуществляется в митохондриях и цитозоле клеток печени и особенно интенсивно в почках.

Определение интенсивности реакции с бензойной кислотой (количества экскретированной с мочой гиппуровой кислоты после перорального введения стандартной дозы бензоата) лежит в основе исследования антитоксической функции печени (проба Квика) [9].

Глицин участвует также в синтезе компонентов клеточных мембран, поскольку сдвиг метаболического равновесия в сторону серина приводит к усилению синтеза фосфолипидов, в частности, фосфатидилсерина [10].

На ряду с описанными выше общеметаболическими путями превращения глицина И. А. Комиссаровой и Я. Р. Нарциссовым [11] выделяются рецепторные процессы, активируемые глицином в клетках.

В основе рецепторного действия глицина лежит эффект усиления метаболических и нейротрансмиттерных процессов, возникающих за счёт увеличения эндогенного синтеза этой аминокислоты.

Увеличение этого синтеза возможно только путём использования передачи сигнала, обусловленного взаимодействием с рецепторными системами. Известно, что глицин, наряду с γ -аминомасляной кислотой (ГАМК), относится к тормозным нейромедиаторам [12]. Этот эффект глицина сильнее выражен на уровне спинного мозга, где происходит постсинаптическое торможение активности мотонейронов. Глицин играет также важную нейротрансмиттерную роль в функционировании тормозных интернейронов промежуточного мозга и ретикулярной формации в продолговатом мозге. Его взаимодействие с глициновыми рецепторами приводит к открытию хлорных каналов [10], гиперполяризации и распространению торможения (рис. 3, а). Тормозной эффект глицина обусловлен взаимодействием не только с собственными глициновыми рецепторами, но и с рецепторами ГАМК [13, 14]. Он усиливает способность глутамата и N-метил-D-аспартата (НМДА) открывать катионный канал (рис. 3, б).

Изучение глицина на стадии клинических испытаний в ведущих клиниках России (Москва, Санкт-Петербург, Смоленск) показало, что его седативный эффект основан на усилении процессов активного внутреннего торможения, а не на подавлении физиологической активности. В отличие от транквилизаторов, глицин не потенцирует действие алкоголя, не вызывает миорелаксации и оказывает существенный ноотропный эффект [16] и по своим фармакологическим свойствам принципиально отличается от широко известных «тяжёлых» транквилизаторов (табл. 1).

Таблица 1

Ноотропное действие препарата глицин [16]

Эффект	Транквилизаторы	Глицин
Седация	+	+
Миорелаксация	+	–
Эффект алкоголя	Усиливает	Ослабляет
Зависимость	Вызывает	Не вызывает
Скорость психо-физиологической реакции	Снижают	Увеличивает
Умственная работоспособность	Ослабляют	Увеличивает
Изменение седативного эффекта с увеличением дозы	Нарастает	Не изменяется
Возможность приёма водителями транспорта	Не рекомендуется	Показано

Проявляя свойства α 1-адренолитика глицин защищает клетку от избыточного влияния катехоламинов, увеличение содержания которых сопутствует стрессу. Успокаивающий эффект при этом проявляется и в ослаблении психоэмоциональных реакций: уменьшаются раздражительность, агрессивность, конфликтность.

Климентова С. М., Нарциссов Е. А. и др. [17] на основе данных электроэнцефалограмм (ЭЭГ) больных эпилепсией показали, что глицин увеличивает электрическую активность одновременно в лобных и затылочных отделах головного мозга, нормализует α -ритм, что, наряду с успокаивающим

эффектом, проявляется в повышении внимания, увеличении скорости счётно-вычислительных и психофизиологических реакций (рис. 4).

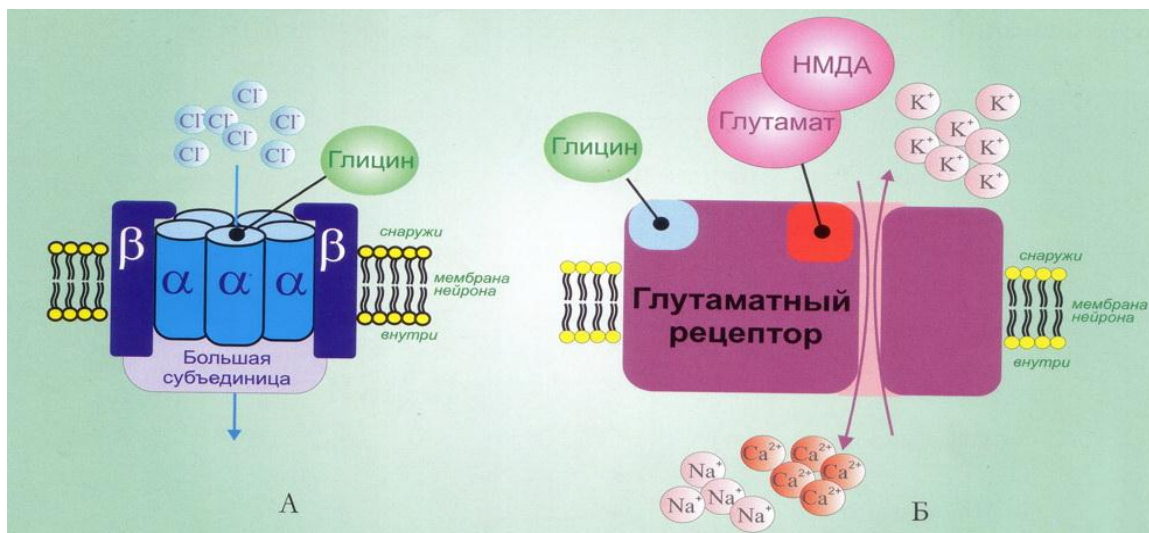


Рис. 3 – Рецепторное действие глицина [15]

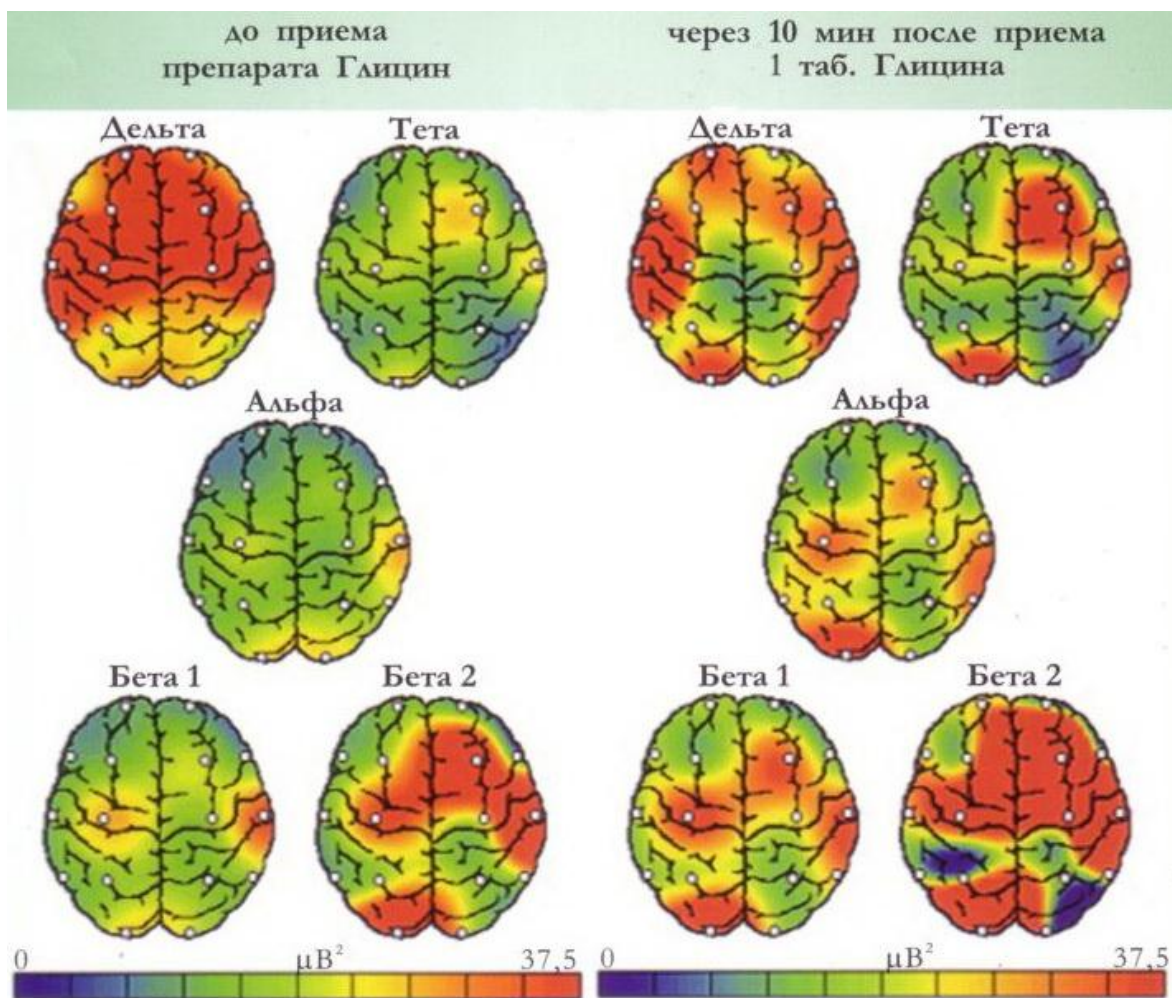


Рис. 4 Топографическое картирование спектральной мощности ЭЭГ (пациент Л., 46 лет, диагноз – эпилепсия) [17]

Положительное действие глицина на показатели ЭЭГ (усиление корковой активности и синхронизация биоэлектрических процессов) описано Машковой В. М. с соавт. [18] при изучении влияния препарата на функциональное состояние больных опийной наркоманией.

По данным литературы [19–23] аминокислота глицин оказывает многокомпонентное противоишемическое действие: активизирует естественную тормозную нейротрансмиссию, взаимодействуя с глицинэргическими и ГАМК-эргическими рецепторами спинного и головного мозга, связывает различные эндогенные токсические соединения (альдегиды, кетоны и др.), образующиеся в больших количествах в каскадных реакциях, запускаемых острой церебральной ишемией. Глицин выявляет достоверное ускорение регресса расстройств сознания и других общемозговых симптомов, очаговых неврологических нарушений у больных с различной локализацией ишемического поражения. Среди препаратов метаболитной терапии, которые широко применяются при лечении мозгового инсульта (церебролизин, пирацетам, пикамилон), глицин обладает наибольшей эффективностью как в остром периоде ишемического инсульта, так и по данным катамнестического обследования. Успешное применение глицина в остром периоде церебрального ишемического инсульта послужило основанием для изучения использования данного препарата с целью профилактики инсульта. Как показали исследования [24] применение глицина по схеме в течение 1,5 – 2 месяцев приводило к снижению и стабилизации артериального давления, исчезновению головной боли, улучшению памяти, нормализации сна.

Всестороннее изучение влияния глицина при ишемическом инсульте позволило отнести препарат к разряду нейропротекторов – препаратов, действие которых даже при тяжелом инсульте независимо от его локализации и вариантов развития, направлено на прерывание ранних процессов ишемического каскада [25].

В настоящее время важной проблемой медицины является поиск веществ – метаболитов, способных индуцировать внутриклеточную антиоксидантную защиту с целью снижения действия оксидативных повреждающих факторов [26]. Одно из таких веществ – аминокислота глицин [27 - 29]. Так как широко применяемые в медицине для лечения тяжелых форм инфекционно-воспалительных процессов аминогликозидные антибиотики (гентамицин и др.) считаются одной из основных причин развития лекарственного поражения почек вследствие образования активных форм кислорода и ослаблением антиоксидантной защиты [30, 31], О. С. Селиванова и С. М. Напалкова изучили свойства глицина как цитопротекторного вещества при экспериментальной гентамициновой нефропатии [32]. Ими установлено, что глицин обладает свойствами цитопротектора. Его применение позволяет предупредить вызванную гентамицином почечную недостаточность, оказывает положительное влияние на структурные изменения в почках, предупреждает развитие окислительного стресса и снижает активность антиоксидантных ферментов.

Глицин уменьшает токсическое действие алкоголя. Это связано и с тем, что образующийся в печени ацетальдегид (токсичный продукт окисления этанола) соединяется с глицином, превращаясь в ацетилглицин – полезное соединение, используемое организмом для синтеза белков, гормонов, ферментов. Нормализуя работу нервной системы, глицин снижает патологическое влечение в выпивке. Им профессионально лечат хронических алкоголиков, назначают для прерывания запоя и профилактики «белой горячки» [33].

Значительный интерес вызывает глицин как метаболит широкого спектра действия для лечения патологий беременности в акушерстве и гинекологии, а также в педиатрии. Наблюдения за беременными, получающими глицин, показали, что препарат уменьшает случаи возникновения токсикозов беременности, нефропатии, преэклампсии,

угрожающих и самопроизвольных выкидышей, дискоординации родовой деятельности, несвоевременное отхождение вод, асфиксии плода. У женщин на фоне приёма глицина реже рождались дети с врождённой гипотрофией, не было новорождённых с родовыми травмами и перинотальной энцефалопатией, множественными врождёнными пороками развития, отсутствовала смертность новорождённых [34, 35].

Очень часто глицин применяют для лечения детских заболеваний. Применение глицина даёт положительный эффект при лечении вегетососудистой дистонии, у детей с психосоматическими и невротическими нарушениями, в терапии мышечной спастичности, при острой ишемии головного мозга, при эпилепсии [36–40].

Применение глицина у детей ускоряет регрессирование основных клинических симптомов, улучшает когнитивные функции, повышает концентрацию внимания, снижает уровень личностной тревожности.

Применение глицина в качестве вспомогательного препарата в ряде случаев позволяет снизить дозы токсичных препаратов (антиэпилептических, снижающих мышечный тонус) или добиться потенцирования терапевтического эффекта.

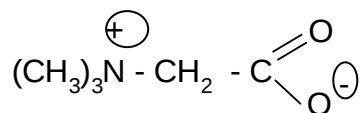
Применяется глицин также для профилактики ранней алкоголизации и наркотизации подростков [41, 42].

Глицин – субстрат двух важнейших его препаратов: «Глицин» (производитель медицинский научно-производственный комплекс «Биотика», г. Москва), «Глицисед» (производитель ВАТ «Киевмедпрепарат»). Оба препарата имеют идентичные показания к применению: астенические состояния, нейроциркуляторные дистонии, для повышения умственной работоспособности (улучшает умственные процессы, способность воспринимать и запоминать информацию), в составе комплексной терапии при психоэмоциональном напряжении, повышенной раздражительности, при депрессивных состояниях, для нормализации сна; как средство, уменьшающее тягу к алкоголю, уменьшает явления абстиненции; при разных

функциональных и органических заболеваниях нервной системы (нарушения мозгового кровообращения, инфекционные заболевания нервной системы, последствия перенесённых черепно-мозговых травм, перинатальные и другие формы эцефалопатий, в том числе и алкогольного генеза [43].

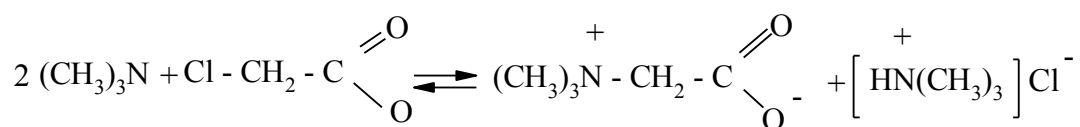
Применяются препараты сублингвально (под язык), т.к. в области ядра подъязычного нерва плотность глициновых рецепторов наибольшая, а следовательно, чувствительность в этой области к воздействию глицина максимальна.

Физиологической активностью обладает также производное глицина – бетаин.



триметилглицин

Бетаины распространены в животном и растительном мире. Например, они содержатся в свекле, представителях семейства губоцветных и др., которые и являются источником их получения. Бетаин глицина может быть получен синтетически при взаимодействии триметиламина и хлоруксусной кислоты:



Бетаин гликокола и его соли широко применяется в медицине и сельском хозяйстве. Как метилирующий агент триметилглицин участвует в процессах обмена живых организмов и наряду с холином используется для профилактики заболеваний печени, почек.

Бетаина гидрохлорид (ацидин) входит в состав препарата «Ацидинпепсин» (1 часть пепсина и 4 части ацидина), который назначают при гипо- и анацидных гастритах, ахилии, диспепсии. Действие препарата основано на его способности гидролизоваться с выделением свободной

соляной кислоты. Благодаря липотропным свойствам бетаина его в виде различных солей (тартрата, глутамата, аскорбата и др.) применяют как гепатотропное и антисклеротическое средство [2].

ЛИТЕРАТУРА

1. Справочник биохимика: Пер. с англ. / Досон Р., Эллиот Д., Эллиот У., Джонс К. – М.: Мир, 1991. – 544 с.
2. Западнюк В. И., Купраш Л. П., Заика М. У., Безверхая И. С. Аминокислоты в медицине. – Киев: Здоров'я, 1982. – 200 с.
3. С. В. Водолажский, М. И. Якушкин; Заявитель Ленинградское научно-производственное объединение по разработке и внедрению нефтехимических процессов. – № 200922; заявл. 20.05.1991, опубл. 15.03.1994 Бюл. №3.
4. Биохимия: Учеб. Для вузов. Под ред. Е. С. Северина, 2003. – 779 с.
5. Губский Ю. И., Хмелевський Ю. В., Сударинова Л. Г., Усатенко О. К. Біоорганічна хімія. – К.: Вища шк., 1997. – 285 с.
6. Николаев А. Я. Биологическая химия. – М.: Медицинское информационное агентство, 1998. – 496 с.
7. Мецищен І. Ф., Пішак В. П., Григор'єва Н. П. Біомолекули: структура та функції. – Чернівці: Медик, 1999. – 149 с.
8. Н. Я. Головенко Физико-химическая фармакология: Монография. – Одесса: Астропринт, 2004. – 720 с.
9. Камышников В. С. Клинические лабораторные тесты от А до Я и их диагностические профили: Справ. Пособие / В. С. Камышников. – М.: МЕД-пресс-информ., 2009. – 4-е изд. – 320 с.
10. Smith CUM. Elements of molecular Neurobiology. (2nd ed.) 1996. Wiley. 522 p.
11. Комиссарова И.А., Нарциссов Я.Р. Молекулярные механизмы действия лекарственного препарата Глицин. // Terra medica, 2001, № 1, с. 23-25.

12. Взаимодействие эффектов нейромедиаторов глицина в центральной нервной системе Амахин Д. В., Весёлкин Н. П. Учреждение Российской академии наук Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург, и Санкт-Петербургский государственный университет, Медицинский факультет.

13. Болдырев А. А. Функциональное взаимодействие между глутаматными рецепторами различных классов // Бюл. exper. биол. и мед. – 2000. Т. 130, № 9. – С. 244-251.

14. Brody T. M., Lamer J., Mlnneman K. P. Human Pharmacology Molecular to Clinical (3rd ed.) 1998 Mosby Year Book Inc. 1001 p.

15. Мусил Я., Новикова О., Куш К. Современная биохимия в схемах.

16. Дьячкова Н.Г., Гудкова Ю.В. Солдатенкова Т.Д., Кондрашова Т.Т. Бурбенская Н.М., Комиссарова И.А. Использование сублигвального препарата Глицин для профилактики и лечения психо-эмоциональных расстройств при стрессовых ситуациях. III Российский национальный конгресс «Человек и лекарство», М. 1996, с. 263.

17. Калиметова С.М., Нарциссова Е.А., Лихтерова Е.Я. Аспекты использования лекарственного препарата Глицин у больных эпилепсией. IV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство», М. 1997, с. 55.

18. Машкова В.М., Волков В.Г., Куликов М.А., Комиссарова И.А. Глицин как средство коррекции функционального состояния больных опийной наркоманией. //Физиология человека, 1996, т. 22, № 4, с. 50-58.

19. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Раевский К.С., Кудрин В., Коваленко А.В., Соколов М.А. Влияние глицина на содержание нейротрансмиттерных аминокислот в спинномозговой жидкости у больных в остром периоде ишемического инсульта. В кн. «Достижения клинической фармакологии». М. 1999, с. 41-42.

20. Гусев Е.И., Комиссарова И.А., Алферова В.В., Нарциссов Я.Р. Опыт применения метаболитного комплекса препаратов Глицин, Биотредин,

Лимонтар в терапии ишемического инсульта.//Terra medica, 2001, № 4, с. 37-38.

21. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Комиссарова И.А. Нейропротективное действие глицина в остром периоде ишемического инсульта.//Неврология и психиатрия, 1999, № 2, с. 12-20.

22. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Метаболическая защита мозга в остром периоде церебрального ишемического инсульта. II Российский национальный конгресс «Человек и лекарство», М. 1995, с. 220.

23. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М. Медицина, 2001.

24. Дьячкова Н.Г., Гудкова Ю.В. Солдатенкова Т.Д., Кондрашова Т.Т. Бурбенская Н.М. Применение препарата Глицин для профилактики ишемического инсульта. III Российский национальный конгресс «Человек и лекарство», М. 1996, с. 112.

25. Дамбинова С. А., Комиссарова И. А., Раевский К. С. и др. Нейропротективное действие глицина в остром периоде ишемического инсульта / С. А. Дамбинова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 1999. – №2. – С. 12-20.

26. Парфенов В.А. Метаболическая терапия ишемического инсульта / В. А. Парфенов // Русский медицинский журнал. – 2002. – Т. 10. – №25. С. 27 – 34.

27. Малышев В. В. Ограничение гипероксидации липидов и предупреждение стрессорных повреждений сердца производными глицина / В. В. Малышев [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 1996. – Т. 56. – №5. – С. 23 – 25.

28. Baines A. D. Mechanisms of perfused kidney cytoprotection by alanine and glycine / A. D. Baines, N. Shaikh, P. Ho // Am. J. Physiol. Renal. Physiol. – 1990. - №259 (1). – P. 80-87.

29. Senthilkumar R. Protective effect of glycine supplementation on the levels of lipid peroxidation and antioxidant enzymes in the erythrocyte of rats with

alcoholinduced liver injury / R. Senthilkumar, M. Sengottuvelan, N. Nalini // Cell Biochem. Funct. – 2004. - №22 (2). – P. 123 – 128.

30. Baliga R. Oxidant mechanisms in toxic renal failure / R. baliga [et al.] // Drug Metab. Rev. – 1999. - №31 (4). – P. 971 – 977.

31. Yang C. L. Renal cortical mitochondria are the source of oxygen free radicals enhanced by gentamicin / C. L. Yang, X. H. Du, Y. X. Han // Ren. Fail. – 1995/ - №17. – P. 21 – 26.

32. О. С. Селиванова, С. М. Напалкова. Глицин как цитопротекторное средство при экспериментальной гентамициновой нефропатии / О. С. Селиванова [и др.] // Известия высших учебных заведений. – 2007. - №1. – с. 76 – 82.

33. Комиссарова И.А. Применение Глицина и Лимонтара для профилактики и лечения состояний алкогольной интоксикации. //Вопросы наркологии. 1995, № 1, с. 65-69.

34. Верницкайте Р., Комиссарова И.А., Нарциссов Р.П., Качергене Н. Клиническое значение применения Глицина при патологии беременных женщин. V Российский национальный конгресс «Человек и лекарство», М. 1998, с. 39.

35. Гасанов С.Ш., Махмудова Т.Н., Агаева Н.Г. Влияние комбинаций глицина и глютаминовой кислоты на состояние плода и новорожденного при угрозе прерывания беременности. Первая международная конференция «Клинические исследования лекарственных средств», тезисы научных работ, М. 2001, с. 80.

36. Вегетативные расстройства / Под ред. А. М. Вейна. – М.: МИА, 2000. – 749 с.

37. Дьячкова Н. Г. Опыт применения препарата Глицин для профилактики и коррекции отклонений в нервно-психическом здоровье детей и подростков в условиях детских учреждений // Мат-лы Российского национального конгресса «Человек и лекарство». – М., 1997. – Т.1. – С.160.

38. Дьячкова Н. Г., Гудкова Ю. В., Солдатенкова Т. Д., Кондрашова Т. Т., Бурбенская Н. М., Комиссарова И. А. Использование сублингвального препарата Глицин для профилактики и лечения психоэмоциональных расстройств при стрессовых ситуациях // Мат-лы Российского национального конгресса «Человек и лекарство». – М., 1996. – Т. 3. – С. 263.

39. Козлова Л. А., Яйленко А. А. Применение Глицина в лечении вегето-сосудистой дистонии у детей // Мат-лы Российского национального конгресса «Человек и лекарство». – М., 1996. – Т. 3. – С. 138.

40. Е. В. Лисовский, О. С. Евтушенко, И. С. Евтушенко, Н. Э. Казарян, С. К. Евтушенко. Применение препарата глицисед в практике детского невролога / Е. В. Лисовский и [др.] // Международный неврологический журнал. – 2009. – №4. – с. 128 – 135.

41. Целесообразность использования фармацевтических препаратов Биотредина и Глицина для профилактики ранней алкоголизации и наркотизации подростков / И. А. Комиссарова, С. В. Яздовская, Е. У. Пивоварова и др. // Тез. IV Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство». М., 1997. С. 63.

42. Куинджи Н. Н. Валеология: пути формирования здоровых школьников. Раздел «Назначение школьникам группы риска аминокислоты глицин», М. 2000, с. 92-93.

43. Машковский М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский. – Изд. 15-е. – М.: Новая волна, 2006. – 1206 с.

ГЛАВА 7
МЕТИОНИН



ПЕТЮНИНА ВАЛЕНТИНА НИКОЛАЕВНА

кандидат фармацевтических наук

доцент кафедры медицинской и биоорганической химии ХНМУ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АТФ – аденозинтрифосфорная кислота

ГАМК – γ -аминомасляная кислота

ЛПВП – липопротеины высокой плотности

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

ММР – метилмеркаптопропиональдегид

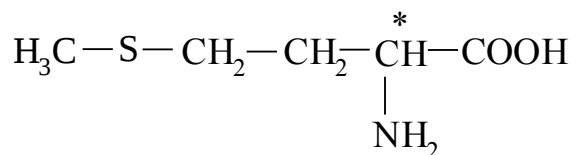
САГ – s-аденозилгомоцистеин

SAM – s-аденозилметионин

ТГ – триглицериды

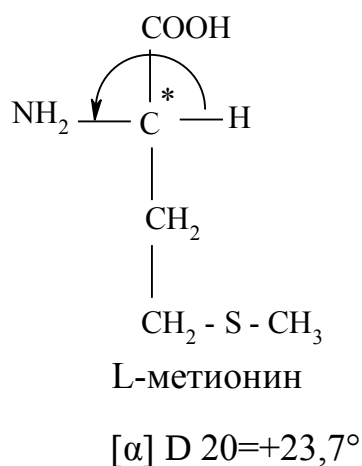
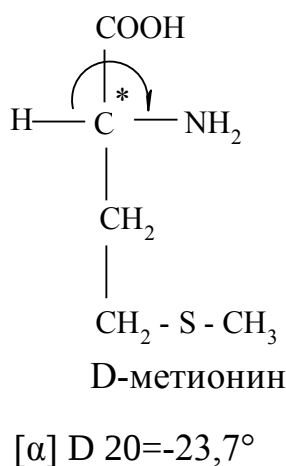
ХС – холестерин

Метионин (2-амино-3-метилтиобутановая кислота; α-амино-γ-метилтиомаслянная кислота) имеет строение



Молярная масса 149,2 а.е.м. Представляет собой белые листообразные кристаллы с неприятным запахом, легко растворимы в холодной воде, растворимы в горячем разбавленном этиловом спирте, не растворимы в абсолютном спирте, диэтиловом эфире, петролейном эфире, бензоле, ацетоне. Плавится с разложением при $t^\circ=238^\circ\text{C}$ [1].

В молекуле метионина присутствует один ассиметрический (хиральный) атом углерода (обозначен звёздочкой), поэтому вещество обладает оптической изомерией и имеет два оптических изомера D-метионин и L-метионин:

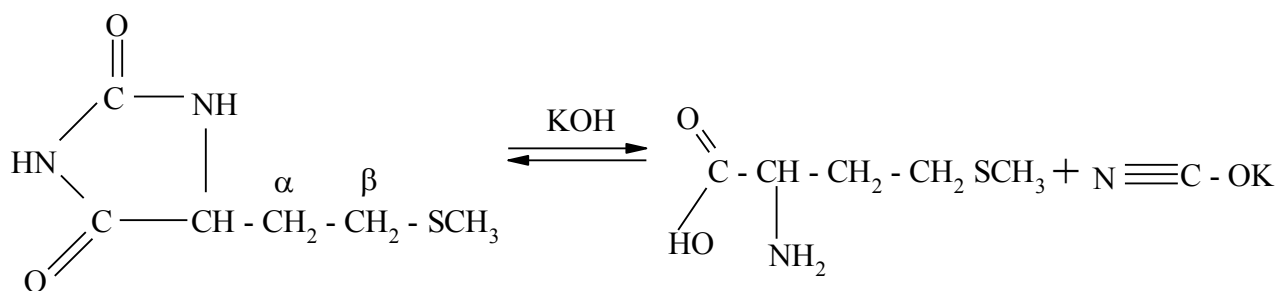


концентрация 5 г в 100 мл 5М HCl

В организме соединение принимает участие в биохимических превращениях в виде L-изомера [2], при синтезе получается рацемат – смесь L- и D-форм [3].

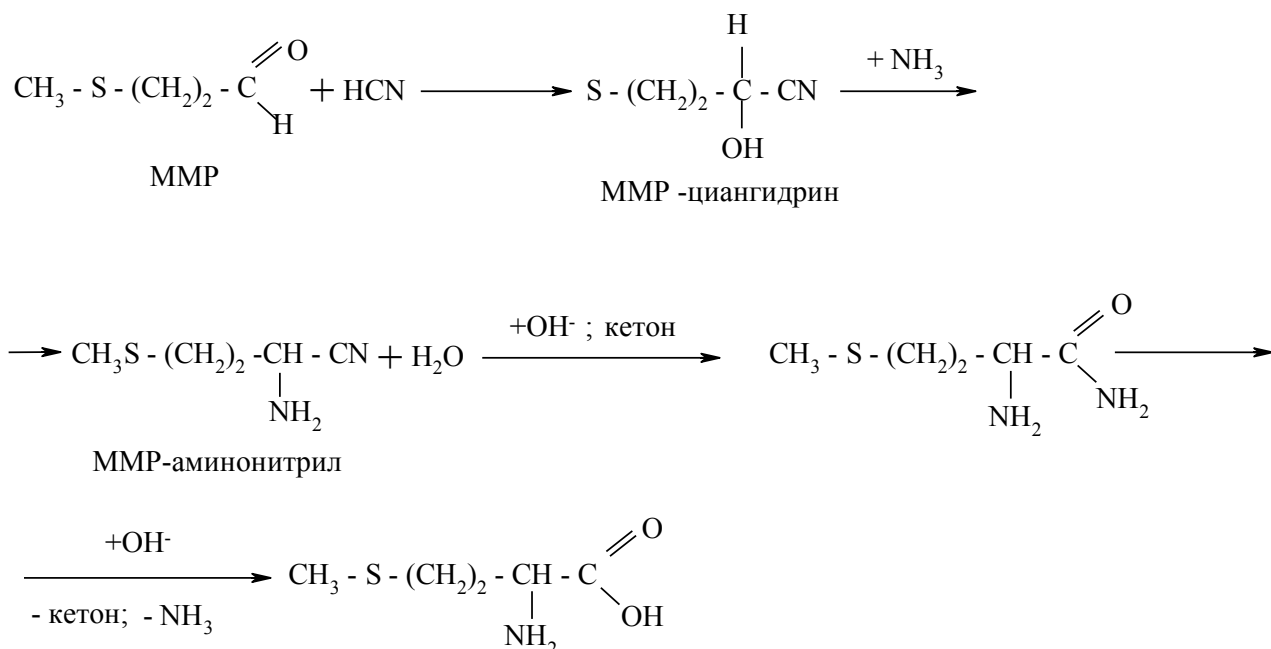
Впервые метионин выделен Мюллером из продуктов гидролиза казеина в 1921 году, вскоре было установлено его строение, а в 1928 году осуществлён синтез учёными Берджером и Койн [4].

Штоккфлет Рон с соавторами [5] предложил способ его получения щелочным гидролизом 5(β-метилмеркаптоэтил)гидантоина:



Практическое значение имеет также метод синтеза метионина из метилмеркаптопропиональдегида (ММР), разработанный группой учёных, возглавляемой Х.-А. Хассебергом [6].

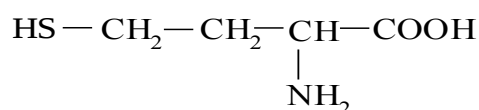
Химизм процесса может быть представлен следующим образом:



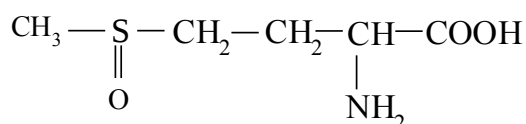
Данный процесс осуществляют без выделения промежуточных продуктов, непрерывно, при минимальных потерях. Поэтому выход метионина в данном способе получения достаточно высок: около 90%. Его мировое производство составляет около 150 тонн в год.

Метионин обладает всеми свойствами, присущими алифатическим α-аминокислотам. Наличие в молекуле вещества метилтиогруппы обуславливает участие метионина как в реакциях восстановления, так и в реакциях окисления.

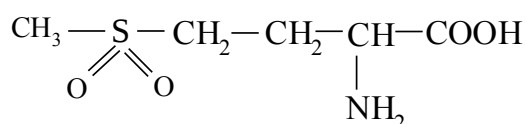
При восстановлении метионина с помощью йодистого водорода в присутствии красного фосфора образуется 2-амино-4-меркаптобутановая кислота (гомоцистеин):



В мягких условиях метионин окисляется до метионинсульфоксида



Реакция используется для защиты метилтиогруппы остатка метионина при синтезе пептидов. По окончании синтеза сульфоксид восстанавливается меркаптоэтанолом. Пероксид водорода, хлорная кислота и другие сильные окислители окисляют метионин до метионинсульфона [7].



Метионин – незаменимая аминокислота. Она необходима для синтеза белков, поддержания роста и азотистого равновесия организма. Метаболизм метионина в организме многогранен и представлен на рис.1.

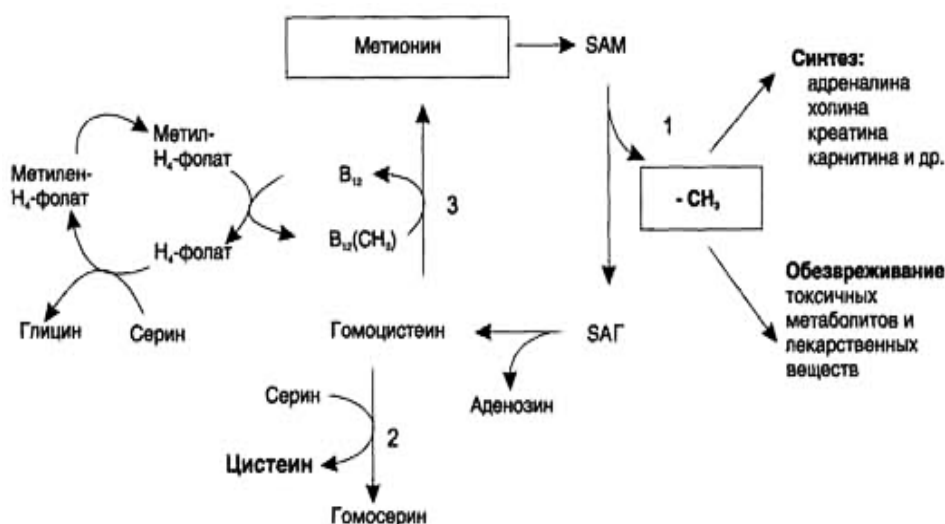
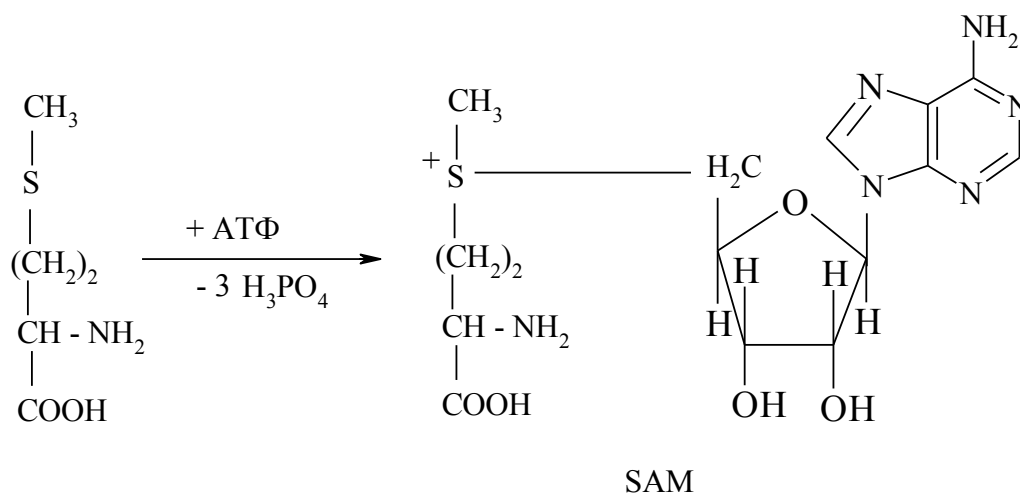


Рис. 1. Метаболизм метионина. 1- реакции трансметилирования; 2- синтез цистеина; 3- регенерация метионина [8]

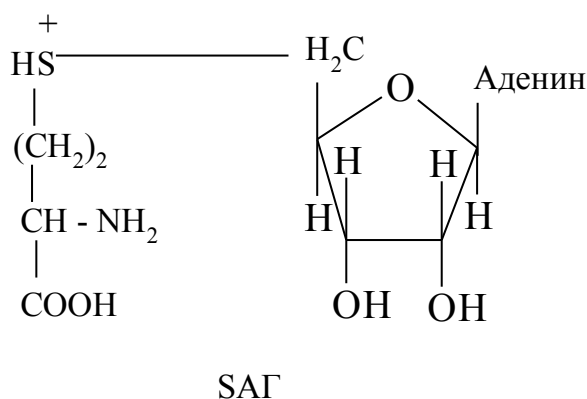
Как следует из рисунка особая биологическая роль аминокислоты метионина в обмене веществ связана с тем, что она содержит подвижную метильную ($-\text{CH}_3$) группу, которая передаётся на другие соединения. Этот очень важный для жизнедеятельности процесс называется переметилирование (трансметилирование). Примерами биохимических превращений в организме, связанных с реакцией переметилирования являются синтезы холина из этаноламина, фосфатидилхолина из фосфатилэтанолоамина, адреналина из норадреналина, карнитина, креатина, метилирование азотистых оснований в нуклеотидах и др. По данным Северина С.А. с соавт. [8] метильная группа в молекуле метионина прочно связана с атомом серы, поэтому непосредственным донором этого одноуглеродного фрагмента служит активная форма аминокислоты – S-аденозилметионин (SAM). SAM образуется в результате присоединения метионина к молекуле аденозина, образующегося при гидролизе аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ). Реакция катализируется ферментом метионинаденозилтрансферазой.



Эта реакция уникальна для биологических систем, так как, по видимому, является единственной известной реакцией, в результате которой освобождаются все три остатка фосфорной кислоты АТФ.

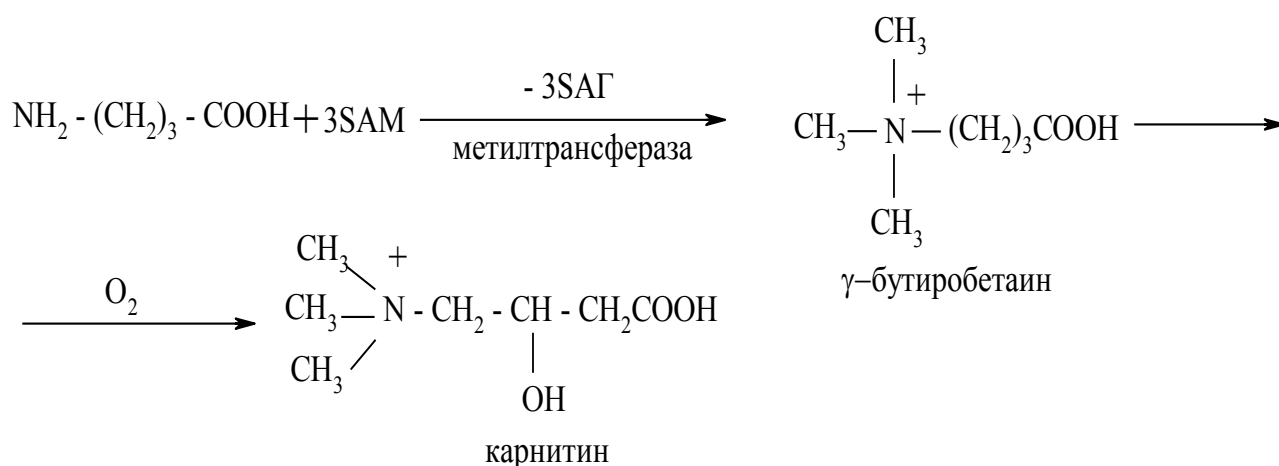
Структура $\overset{\oplus}{\text{S}}-\text{CH}_3$ в SAM нестабильна, определяет высокую активность метильной группы в реакциях переметилирования. Отщепление

метильной группы от SAM и перенос её на соединение акцептор катализируют ферменты метилтрансферазы. SAM в ходе реакции превращается в S-аденозилгомоцистеин (SAG).

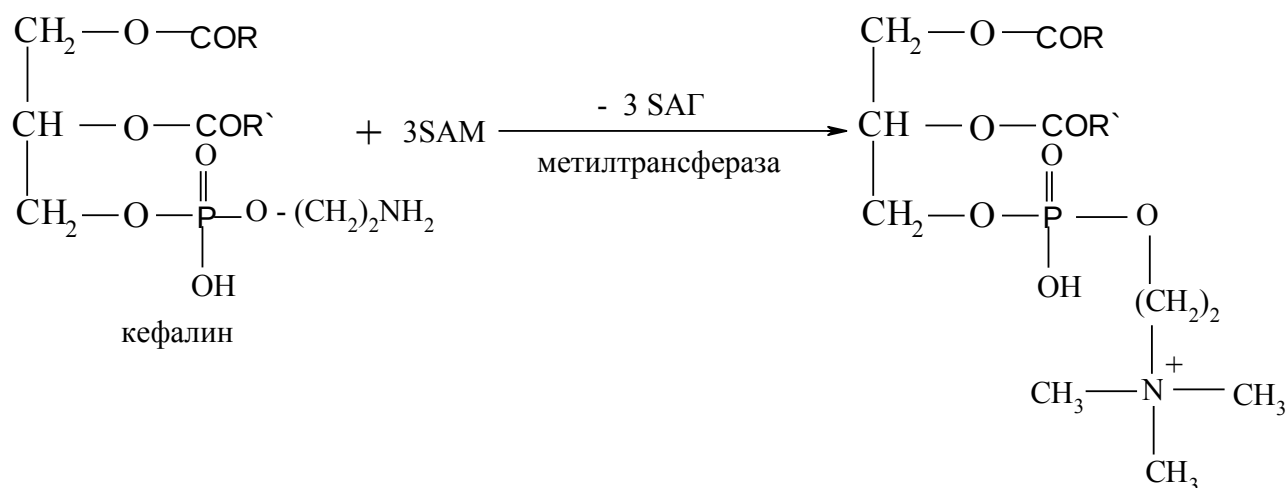


Участие SAM в синтезе креатина и креатинина описано в главе 6 «Глицин» данной монографии.

При взаимодействии SAM в присутствии фермента метилтрансферазы из γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) в организме происходит образование карнитина – переносчика жирных кислот через мембрану митохондрий [9].

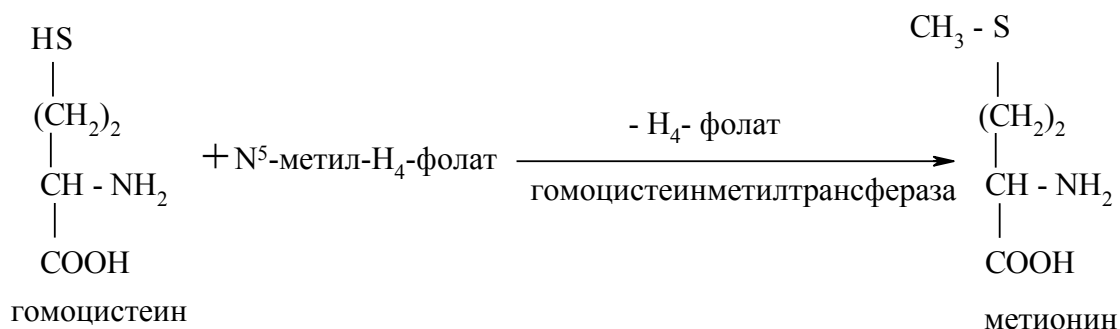


Необходимыми компонентами клеточных мембран являются фосфолипиды, и в частности, фосфатидилхолины (лейцины) [10]. Их биосинтез осуществляется SAM в присутствии метилтрансферазы из фосфатидилэтаноламинов (кефалинов) [11].



В результате процессов метилирования происходит инактивация метаболитов (гормонов, медиаторов и др.) и обезвреживание чужеродных соединений, включая и лекарственные препараты [12]. Метилированию подвергаются фенолы, алифатические амины, азот-содержащие гетероциклы по атому азота. При этом образуются малотоксичные парные соединения, которые выделяют из организма разными путями.

Таким образом, очевидно, что реакции метилирования протекают в организме очень интенсивно. Это вызывает большой расход метионина, т.к. он является незаменимой аминокислотой (в клетках метионин синтезироваться не может). В связи с этим большое значение приобретает возможность регенерации метионина. В частности, SAГ под действием гидролазы расщепляется на аденозин и гомоцистеин, который в присутствии гомоцистеинметилтрансферазы превращается в метионин. Донором метильной группы в этом случае выступает N⁵-метил-H₄-фолат:



Промежуточным переносчиком метильной группы в этой реакции служит производное витамина В₁₂-метилкобаламин, выполняющий роль кофермента.

Метионин – незаменимая аминокислота. Однако может регенерироваться из гомоцистеина. Следовательно, незаменим именно гомоцистеин, но единственным источником в его организме служит метионин пищи, т.к. самого гомоцистеина в пище очень мало [13]. Пищевые продукты, богатые метионином: красное мясо, например, баранина, судак, треска, соя, горох, фасоль, гречневая крупа, капуста брокколи [14].

Николаев Ю.С. с соавт. [15] считают очень важным для нормального функционирования систем организма достаточно употребления в пищу продуктов богатых витамином В₁₂, витамином В₆, фолиевой кислотой, т.к. они необходимы для превращения гомоцистеина в метионин (В₁₂, фолиевая кислота) и цистеин (В₆). При недостатке этих веществ в организме наблюдается переизбыток токсичного для нас гомоцистеина (гомоцистеинемия). В этом случае клетки выталкивают его в кровь. Попадая в плазму крови гомоцистеин повреждает стенки артерий, образуя дырочки. Вследствие этого через них в окружающие ткани начинает выходить плазма. Кровь сгущается. Объём циркулирующей крови уменьшается и организм, защищая себя, выбрасывает в кровь гормоны, повышающие давление. Для того, чтобы заделать дырочки организм использует холестерин в качестве пластыря. Результат – атеросклеротическая бляшка на месте повреждения сосуда. Это происходит не только в случае повышенного содержания холестерина, но и при его норме или даже пониженном содержании, т.к. повреждение надо закрыть любой ценой [16].

Таким образом, переизбыток продуктов с высоким содержанием метионина (красное мясо в первую очередь), недостаток витаминов в рационе (зелёные овощи, шпинат, салат и др.) и злоупотребление некоторыми продуктами, которые инактивируют витамины группы В (кофе, даже тот,

который без кофеина), а также курение – одна из основных причин гипертонии и атеросклероза. Поэтому, для сохранения здоровья необходимо обогатить рацион питания витаминами группы В и ограничить [17] употребление продуктов, богатых метионином. В работах [18,19] отмечается, что гиперцистеинемия может возникнуть при генетически обусловленном дефекте гомоцистеинметилтрансферазы, и это приводит к порокам развития нервной трубки, т.к. нарушается синтез лецитина и сфингомиеина – компонентов нервной ткани. Компенсация пониженной активности гомоцистеинметилтрансферазы может быть частично осуществлена путем назначения фолиевой кислоты [20,21].

Однако, не только избыточное, но и недостаточное введение в организм метионина вызывают нарушение обменных процессов. Естественная потребность человека в метионине зависит от возраста. Суточная потребность в метионине у детей грудного возраста составляет 85 мг/кг, у взрослых здоровых людей – 31 мг/кг [22]. Способностью метионина участвовать в процессах переметилирования, в частности, в синтезе холина и лецитина обусловлен его лиотропный эффект (удаление из печени избытка жира). Увеличение содержания холина способствует синтезу эндрогенных фосфолипидов и уменьшению отложения жира в печени. При атеросклерозе метионин снижает концентрацию холестерина и повышает концентрацию фосфолипидов крови [23]. Поэтому метионин обладает антиатерогенным эффектом.

Одним из возможных механизмов гипохолестерического действия, на котором основан антиатерогенный эффект метионина, является его влияние на желчеотделение. Ведущую роль в выделении холестерина в организме играет его трансформация в желчные кислоты. Желчные кислоты – стимуляторы желчеотделения и выведения свободного холестерина из печени. Метионин усиливает желчеотделение, увеличивает концентрацию желчных кислот в желчи [24].

Существенное влияние метионина на работу печени связано с наличием так называемого метионинового цикла в гепатоцитах [25,26]. В связи с этим изучались свойства метионина как гепатопротектора (цитопротектора). Учитывая этиологическое значение нарушений липидного обмена в патогенезе поражений печени, ряд авторов [27 - 29] считают целесообразным применение гепатопротекторов со свойствами метаболической коррекции. Весьма важен этот аспект в лечении заболеваний печени при сочетании с сердечно-сосудистой патологией, когда комбинирование нескольких действующих веществ с разными механизмами действия оказывает более быстрый и выраженный эффект по сравнению с монотерапией. Одним из таких примеров может служить комбинация эссенциальных фосфолипидов 300 мг с метионином 100 мг (Эслидин). При одновременном приёме метионин и эссенциальные фосфолипиды усиливают действие друг друга, являясь источником эндогенных и экзогенных фосфолипидов, соответственно. Исследования [23,30,31] показали высокий гепатопротекторный эффект комбинированной терапии метионином и эссенциальными фосфолипидами (Эслидин), более быструю нормализацию клинических показателей, раннюю положительную динамику показателей цитолиза и липидного спектра крови (рис. 2), восстановление структуры печени.

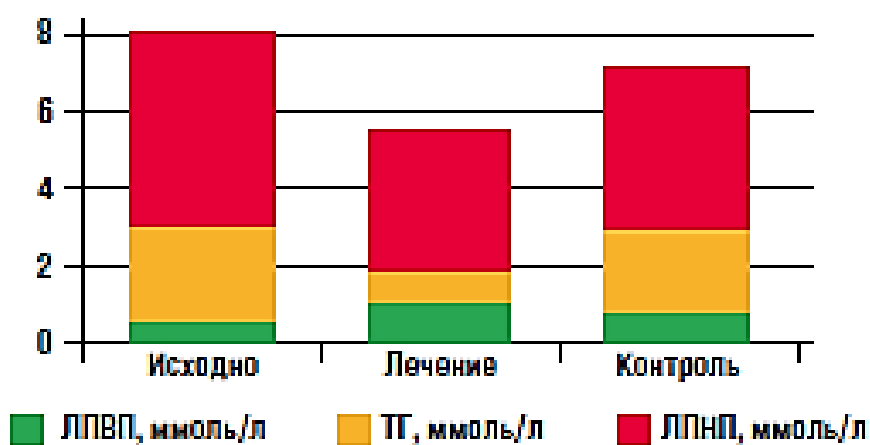


Рис. 2. Динамика снижения уровней липидов на фоне терапии эссенциальными фосфолипидами и метионином [32]

Как следует из рисунка, исходно повышенный уровень общего холестерина (ХС) снизился в результате лечения без применения гиполипидемической терапии. Снижение происходило за счёт липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), уровень которых упал на 25,4%. Данные свидетельствуют о взаимном потенцировании действия при совместном назначении эссенциальных фосфолипидов и метионина [32]. Важный положительный аспект влияния метионина на работу печени – его участие в поддержании на достаточном уровне глутатиона – серусодержащего пептида, защищающего гепатоциты от токсического повреждения свободными радикалами: участвуя в реакциях сульфатирования, метионин играет важную роль в детоксикации ряда метаболитов. Указанные эффекты имеют прямое отношение к защите печени от токсического действия этанола [33,34].

Метионин показан при анемиях. По данным литературы [35] применение соединений меди и кобальта в сочетании с метионином оказывает более выраженный терапевтический эффект у детей, страдающих железодифицитными анемиями, чем назначение одних микроэлементов, т.к. препараты лучше усваиваются, уменьшается их токсическое действие, наблюдается пролонгация действия.

Находит применение метионина и при лечении психических заболеваний, т.к. снижает концентрацию гистамина в крови. Исследование этой аминокислоты в комплексном лечении эпилепсии способствовало усилению терапевтического эффекта применяемых средств. Под влиянием метионина прекращались большие припадки или сокращалось время их продолжительности, уменьшилась частота малых и психомоторных эпилептических припадков [36].

Метионин используется диетически ориентированными психиатрами Северной Америки уже несколько десятилетий для лечения депрессии. Он помогает повысить настроение, улучшить расположение духа у людей с умеренной формой клинической депрессии. Даже в случаях тяжелой

эндогенной депрессии, когда-то считавшейся исключительно сферой лекарственной терапии, были получены положительные результаты [37].

Как эффективное лечебное средство показал себя метионин в педиатрии. Препарат оказывает выраженное терапевтическое действие у детей с гипотрофией различной степени: улучшается общее состояние и эмоциональный тонус, наступают благоприятные сдвиги в развитии моторных функций, повышается аппетит и увеличивается масса тела. У детей нормализуются показатели азотистого обмена: увеличивается выведение мочевины, уменьшается экскреция аммиака и аминокислот, повышается содержание белка в сыворотке крови. Метионин является ценным средством при лечении гипотрофии I – III степени, вызванной дизентерией. В этом случае благоприятное действие аминокислоты связано с улучшением функции печени в различных процессах азотистого обмена [35].

Журавлева Н.Г. [38] сообщает, что применение метионина, детям при умственном утомлении, оказывает значительный терапевтический эффект. Она полагает, что метионин является добавочным фактором «питания» головного мозга и рекомендует его применение в сочетании с глютаминовой кислотой и витаминами группы В.

Применяется метионин в спортивной медицине. В целях стимуляции белкового синтеза на фоне нагрузок силового характера необходимо максимальное обеспечение организма достаточным количеством пластического материала. Пластические нужды организма могут быть обеспечены полиаминокислотными комплексами, состоящими из незаменимых аминокислот: триптофан – 1,0; изолейцин – 2,5; лейцин – 4,0; лизин – 5,0; метионин – 3,0; фенилаланин – 3,5; треонин – 2,5; валин – 3,5 (количество триптофана принято за единицу) [39].

Актуальной проблемой современной медицины является изыскание защитных средств против ионизирующего облучения. Результаты исследований метионина в качестве радиопротектора в опытах на животных

показали, что выживаемость в группе животных, получавших метионин, была на 20% выше, чем у контрольных животных [35].

Широко применяется метионин в диагностических целях в экспериментальных исследованиях и клинической практике. В качестве нагрузочного теста его используют при оценке функционального состояния печени. Изучение скорости включения меченного по сере метионина (^{35}S -метионин) в белки позволяет судить об изменениях, наблюдающихся в синтезе белка [40].

Препарат – «Метионин» (ПАТ Киевский витаминный завод, производитель Украина) применяется в дозе 250 мг действующего вещества (D, L-метионин) 3-4 раза в день (взрослым) за 30 мин. до еды для лечения и профилактики заболеваний и токсических поражений печени: токсический гепатит, алкогольная гепатопатия, цирроз печени, отравления препаратами мышьяка, хлороформом, бензолом и гепатотоксическими веществами. Для комбинированной терапии при хроническом алкоголизме, сахарном диабете, для лечения дистрофий, которые развиваются при белковой недостаточности после дизентерии и инфекционных заболеваний, атеросклероза, при тяжёлых хирургических операциях, ожогах [41].

В связи с высокой фармакологической активностью, в том числе и гипохолестеринемическим действием, метионин включен в состав комбинированных гериатрических препаратов – квадевита и декамевита. Оба препарата представляют собой поливитаминные комплексы, содержащие аминокислоты: квадевит – глютаминовую кислоту и метионин в дозе 0,05 г; декамевит – метионин в дозе 0,2 г.

Квадевит применяют в качестве средства профилактики и лечения преждевременного старения. Его назначают лицам пожилого и старческого возраста при состояниях связанных с гипо- и авитаминозом, в комплексном лечении атеросклероза, при нарушениях мозгового кровообращения, сердечно-сосудистой недостаточности, атеросклеротической хориоретинальной дистрофии макулярной области, для усиления

функциональной активности сердечной мышцы, печени и почек. В хирургии квадевит используют с целью стимуляции заживления ран. Препарат назначают также для уменьшения токсичности и ослабления побочных эффектов нейротропных, химиотерапевтических и других лекарственных средств. Принимают квадевит по 1 таблетке 3-4 раза в день внутрь после еды. Курс лечения 3-4 недели [42].

Декамевит нормализует обмен веществ и общее состояние в пожилом и старческом возрасте, при умственном и физическом истощении, в том числе и в спортивной медицине, расстройствах сна и аппетита, при применении антибиотиков, в период выздоровления после тяжелых заболеваний. Принимают внутрь после еды по 1 таблетке 1-2 раза в день. Курс лечения 20 дней [42].

ЛИТЕРАТУРА

1. Справочник биохимика: Пер. с англ./Доссон Р., Эллиот Д., Эллиот У., Джонс К. – М.: Мир, 1991. – 544 с.
2. Siryer L. Biochemistry. – W.H. Freeman and Company. New York.–1995.–1064р.
3. Органическая химия: Учебн. Для вузов: 2 кн. / В.Л. Белобородов, С.Э. Зарубян, А.П. Лузин, Н.А. Тюкавкина; под ред. Н.А. Тюкавкиной. – 2-е изд., стереотип. – М.: Дрофа, 2003.
4. Браунштейн А.Е. Биохимия аминокислотного обмена. – М.: Изд. АМН СССР, 1949. – 426 с.
5. Штоккфлет Р., Хассельбах Х.- Й, Штокк Ю., Бусс Д., Хорнунг Г., Кёрфер М., Гедекке Р.; Заявитель: Дегусса А.Г. (ДЕ). – №2382768; Заявл. 15.09.1994, опубл. 26.06.1999, бюл.№5.
6. Хассеберг Х. – А., Хутмахер К., Раутенберг Ш., Печ Х., Вайгель Х., Заявитель: Дегусса А.Г. (ДЕ). – №2116294; Заявл. 14.10.1993, опубл. 27.07.1998, бюл. № 6.

7. Терней А. Современная органическая химия. – М.: Мир. – 1981. – т. 2. – 387 с.
8. Северин Е.С., Алейникова Т.Л., Осипов Е.В., Силаева С.А., Биологическая химия. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. – 384 с.
9. Ленинджер А. Основы биохимии: в 3-х т. – М: Мир. – 1985. – 1056 с.
10. Пирс Э. Гистохимия. – Москва, 1962. – 962 с.
11. Губський Ю. І. Біологічна хімія: підручник. – Київ-Тернопіль: Укрмедкнига, 2000. – 508 с.
12. Уайт А., Хендаер Ф., Смит Э., Хиал Р., Леман И. Основы биохимии. М.: Мир. – 1981. – т. 2. – 617 с.
13. Х.-Д. Якубке, Х.Ешкайт Аминокислоты. Пептиды. Белки. – М.: «Мир», – 1985. – 868 с.
14. Галина Казима Большая книга умного дачника. Издательство: АСТ, Сова. – 2010. – 576 с.
15. Николаев Ю. С., Нилов Е. И., Черкасов В. Г. – Голодание ради здоровья.–2-е изд. доп.–М.: Сов. Россия, 1988. – 240 с.
16. Скворцов Ю. И., Королькова А. С. Гомоцистеин как фактор риска развития ИБС / Саратовский научно-медицинский журнал. Вып.№3 / т. 7 / 2011.
17. Питание человека. А. Н. Мартинчик, И. В. Маев, А. Б. Петухов. Москва, ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ. 2002 г., 572 с.
18. Kirke PN, Mills JL, Whitehead AS, Molloy A, Scott JM. Methylenetetrahydrofolate reductase mutation and neural tube defects. Lancet 1996; 248: 1037–1038.
19. Бородулин В.Б., Шевченко О.В., Бычков Е.Н., Решетько О.В., Киселев А.Р., Посненкова О.М., Железинская Н.В., Саратцев А.В., Лосев О.Э. Значение генетических мутаций в развитии метаболических нарушений у пациентов с артериальной гипертензией / Саратовский научно-медицинский журнал Выпуск №3 / том 8 / 2012.

20. Fowler B. Disorders of homocysteine metabolism. J. Inherit Metab Dis 1997; 20: 270–285.
21. Hages M, Thorand B, Prinz–Langenohl R. Praevention von Neuralrohrdefekten (NRD) durch perikonzeptionelle Folsaeuregaben. Eine Darstellung des aktuellen Forschungsstandes. Geburtsh u Frauenheilk 1996; 56: M59–M65
22. А. Г. Одинец, В. Г. Сбужнева, В.И. Михайлов. Идеальное питание. – М.: «Квадрига». – 2009. – 656 с.
23. Вялов С.С. Изменение спектра иммунных маркеров и липидного спектра при хронической патологии печени // Кардиосоматика. 2011. Т. 2. № 3. С. 67–73.
24. Чернова А.И. Свободные аминокислоты сыворотки крови при атеросклерозе. – Врач. дело, 1968, №6, с. 29-32.
25. Wang H., Liu J. Descriptive study of possible link between cardioankle vascular index and homocysteine in vascular-related diseases // BMJ Open. 2013 Mar 25. Vol. 3 (3).
26. Unal E., Mungan S., Bilen S. The effects of lipoprotein(a) and homocysteine on prognosis and risk factors in acute ischemic stroke // Int J Neurosci. 2013 Mar 11.
27. Ratziu V. et al. A proposal for current and future therapeutic strategies for NAFLD // EASL Special Conference «NAFLD/NASH and Related Metabolic Disease», Bologna, Italy, 2009. P. 29.
28. Буеверов А.О., Богомолов П.О. Неалкогольная жировая болезнь печени: обоснование патогенетической терапии // Клини. перспективы гастроэнтерол. 2009. № 1. С. 3–9.
29. Ratzui V., Zelber-Sagi S. Pharmacologic therapy of non-alcoholic steatohepatitis // Clin. Liver Dis. 2009. Vol. 13. N 4. P. 667–688.
30. Вялов С. С. Клинико-патофизиологические аспекты гепато-протективной терапии у лиц молодого возраста // Доктор.ру. 2011. № 5 (64). С. 42–48.

31. Вялов С.С. Влияние комплексной терапии фосфолипидами и метионином на липидный спектр при стеатогепатозе // РЖГГК. 2011. № 5. С. 82.
32. Вялов С.С. Комбинированная терапия НАЖБП: суммация гепатопротективного эффекта // РЖГГК. 2011. № 5. С. 83.
33. Вялов С.С. Синдром цитолиза в гастроэнтерологии: тактика ведения пациентов в общей практике // Consilium Medicum. Гастроэнтерология. 2013. № 1. С. 42–48.
34. Mouralidarane A., Lin C., Suleyman N. et al. Practical management of the increasing burden of non-alcoholic fatty liver disease // Frontline Gastroenterol. 2010. Vol. 1. P. 149–155.
35. Западнюк В.И., Купраш Л.П., Заика М.У., Безверхая И.С. Аминокислоты в медицине. – Киев.: Здоров'я, 1982. – 200 с.
36. Андреев А.Л. Лечебное применение аминокислот при нервно-психических заболеваниях / А.Л. Андреев: Всесоюз. О-во невропатологов и психиатров. Научно-исслед. ин-т психиатрии. М-ва. Здравоохранения СССР, 1957. – 46 с.
37. Роберт Аткинс. Биодобавки доктора Аткинса. Природная альтернатива лекарствам при лечении и профилактике болезней. – Пер. с англ. А.П. Киселёва – М.: «Рипол Классик», Трансперсональный институт, 1999. – 480 с.
38. Журавлёва Н. Г. Функциональная активность головного мозга и процессы обучения и памяти при хронической гипокинезии. Диссертация на канд.биол.н. – 1984. – 297 с.
39. Олейник С.А. Препараты аминокислот и их производных в спортивной медицине аргинин, лизин, метионин, N-ацетилцистеин, триптофан, аминокислоты с разветвлённой углеводородной цепью, гистидин, таурин и другие непротеиногенные аминокислоты (Сообщение 2) / С.А. Олейник, Н.А. Горчакова, И.В. Коваль [и др.] // Спортивная медицина. – 2005. – №1. – с. 114 – 143.

40. Современные методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен): Под ред. М.И. Прохоровой. – Л.: Изд-во Ленинградского ун-та, 1982. – 272 с.

41. Бурбелло А.Т., Шабров А.В. Современные лекарственные средства: Клинико-фармакологический справочник практического врача (4-е издание, перераб. и доп.) – М.: ОЛМА Медиа групп, 2007 – 800 с.

42. Машковский М.Д. лекарственные средства / М.Д. Машковский. – Изд. 15-е. – М.: новая волна, 2006. – 1206 с.

ГЛАВА 8
ЦИСТИН И ЦИСТЕИН



БАЧИНСКИЙ РУСЛАН ОРЕСТОВИЧ

кандидат биологических наук

ассистент кафедры медицинской и биоорганической химии ХНМУ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

а. е. м. – атомные единицы массы;

АТФ – аденозинтрифосфорная кислота;

ПОЛ – перекисное окисление липидов;

ФАФС – фосфоаденозинфосфосерная кислота;

ЭПР – электронно-парамагнитный резонанс;

ЯМР – ядерный магнитный резонанс;

GSH – глутатион;

pK_a – показатель константы диссоциации кислоты;

pI – показатель изоэлектрической точки;

NAD^+ – никотинамидадениндинуклеотид, окисленная форма;

$NADH$ – никотинамидадениндинуклеотид, восстановленная форма;

SAG – S-аденозилгомоцистеин;

SAM – S-аденозилметионин.

Цистин (3,3'-дитио-бис-2-аминопропионовая кислота, дицистеин) – алифатическая, заменимая, серосодержащая аминокислота. Цистин содержит две аминогруппы и две карбоксильных группы и относится к двухосновным диаминокислотам (рис. 1). В организме находится в основном в составе белков [1].

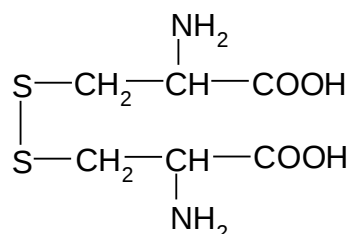


Рис. 1. Цистин (3,3'-дитио-бис-2-аминопропионовая кислота)

Цистин – неcodируемая аминокислота, представляющая собой продукт окислительной димеризации цистеина, в ходе которой две тиольные группы цистеина образуют дисульфидную связь цистина (рис. 2).

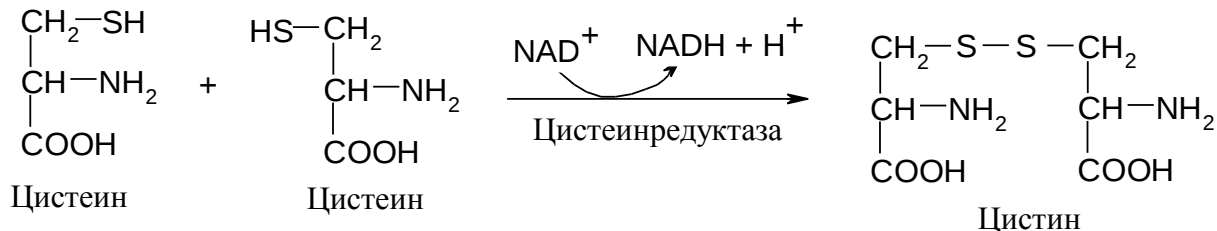


Рис. 2. Образование цистина

Цистин выделен впервые в 1810 году из нерастворимого в моче осадка – мочевого песка (отмытый мочевой песок состоит из цистина), и только лишь в 1899 году он был получен К. Мёрнером из рога [2, 3].

Биологическая роль цистина. Дисульфидные цистиновые мостики, образуемые цистеиновыми остатками в ходе посттрансляционной модификации белков, играют крайне важную роль в формировании и поддержании третичной структуры белков и пептидов и, соответственно, их биологической активности. Так, например, такие гормоны, как вазопрессин, окситоцин (рис. 3) и соматостатин приобретают биологическую активность

после образования внутримолекулярных дисульфидных мостиков, инсулин представляет собой две пептидные цепи, соединенные дисульфидными мостиками (рис. 4).

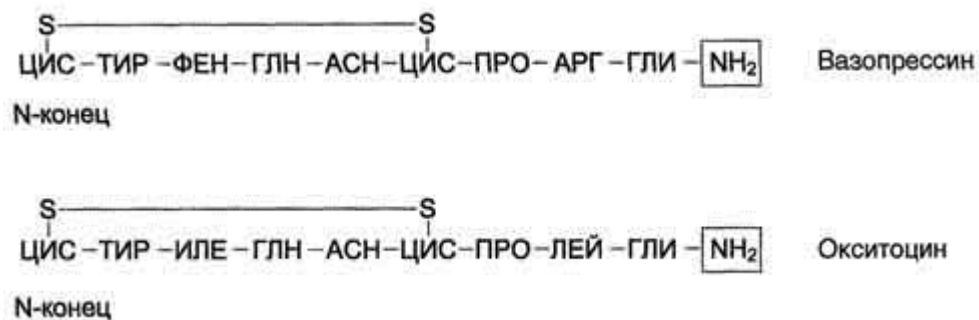


Рис. 3. Структура вазопрессина и окситоцина. Каждый нонапептид содержит остатки цистеина в положениях 1 и 6, связанные дисульфидными связями

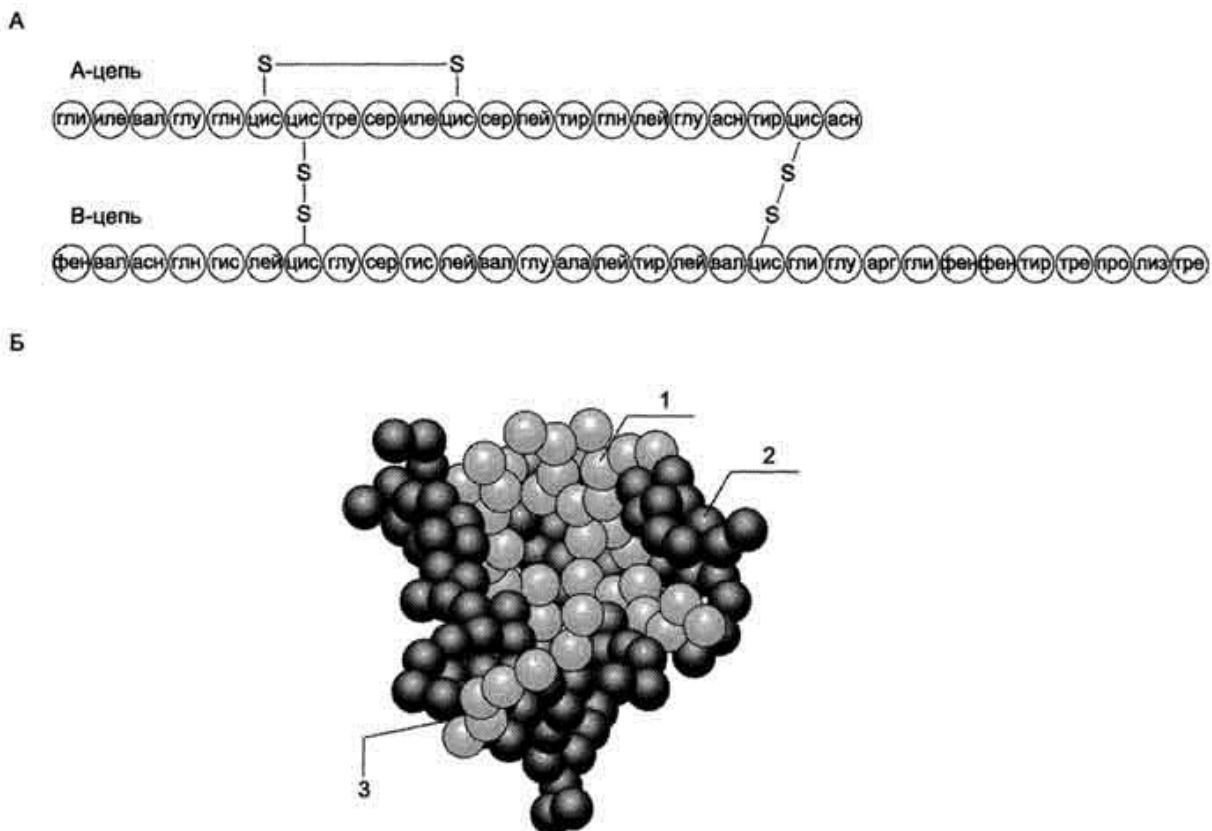


Рис. 4. Структура инсулина человека

А. Первичная структура инсулина. Б. Модель третичной структуры инсулина (мономер): 1 – А-цепь; 2 – В-цепь; 3 – участок связывания с рецептором.

Образование многочисленных остатков цистина, соединяющих дисульфидными связями пептидные цепи в кератинах, обуславливает их высокую жесткость, так, в кератине волос содержание цистина (с цистеином) составляет ~18%.

Цистин встречается в большинстве белков, но в особенно больших количествах – в белках покровных тканей (рог, шерсть, волос, перья). Из рога можно выделить 6 – 7% цистина, из человеческого волоса 13 – 14%. Цистин очень трудно растворим в воде [3].

Химические свойства цистина. Молекулярная масса цистина составляет 240,24 а. е. м. L-Цистин – бесцветные кристаллы; $[\alpha]_D^{20}$ -223,4° (1 г в 100 мл 1 н. HCl); раств. в воде; при 35°C pK_a 1,0 и 2,1 (COOH), 8,02 и 8,71 (NH₂). Для D-Цистина – $[\alpha]_D^{20}$ +223° (1 г в 100 мл 1 н. HCl) [4].

Подобно винной кислоте существует мезоформа α-аминокислоты цистина (рис. 5). При двух центрах хиральности число стереоизомеров цистина равно трём, вследствие того, что молекула внутренне симметрична [5].

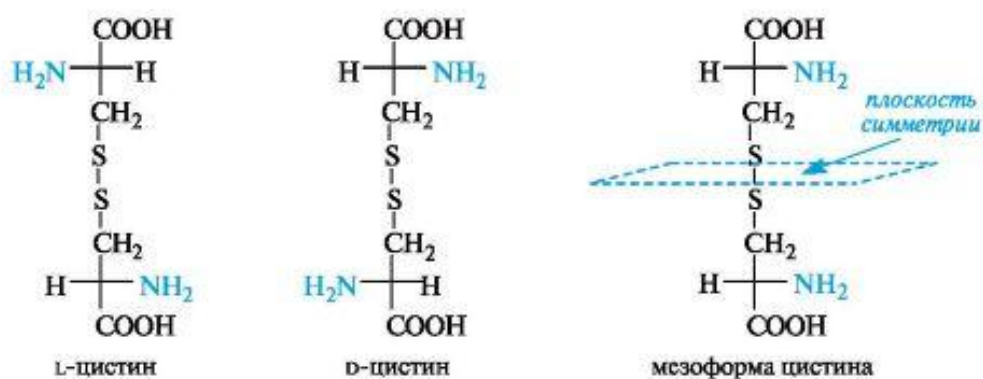


Рис. 5. Стереоизомеры цистина

Дисульфидная группа цистина легко восстанавливается до сульфгидрильной группы (например, действием цинковой пыли в кислой среде или гидрированием водородом на палладии) (рис. 6).

При этом цистин превращается в цистеин (β-меркапто-α-аминопропионовая кислота), который окислением может быть вновь превращен в цистин: Окисление цистеина в цистин идет очень легко, даже под действием кислорода воздуха (лучше всего в слабощелочной среде в присутствии следов солей железа или меди), [6, 7].

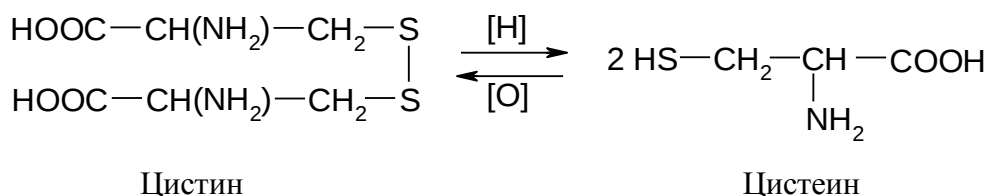


Рис. 6. Обратимая окислительно восстановительная реакция

Применение цистина. Основной ролью аминокислоты цистина является ее использование в медицинских целях. Соединение включают в состав большого количества лекарственных средств, необходимых для комплексной терапии всевозможных болезней. Лекарственные средства на основе цистина обладают гепатотропным, антиоксидантным, детоксикационным, репаративным, иммуномодулирующим, ранозаживляющим, муколитическим и отхаркивающим эффектом. При регулярном применении цистин улучшает состояние кожных покровов, активизирует процессы регенерации в ногтевых пластинках, волосах, а также снижает риск развития катаракты и рака. Медицинские препараты с цистином участвуют в обменных клеточных и тканевых процессах, активизируют биохимические реакции, укрепляют организм в целом, повышая устойчивость к стрессовым ситуациям и инфекциям. Цистин способствует уменьшению болевых ощущений при различных воспалениях, ускоряет процессы заживления и стимулирует деятельность лейкоцитов [8].

Препараты на основе цистина назначаются при заболевании Альцгеймера, анемиях различного происхождения, болезнях дыхательной системы (бронхитах и пневмониях), а также при алкоголизме, цистите, при

белковом голодании и тяжелых инфекционных болезнях. При эмфиземе, атеросклерозе, ревматоидном артрите, болезнях кожи, ломкости волос, алопециях.

В пищевой промышленности добавка E921 применяется для улучшения качества муки и хлебобулочных изделий. Цистин стабилизирует цвет пищевого продукта, а также улучшает его внешний вид [8].

Совместное применение цистина и витаминов В₁ и С снижает эффективность инсулина. Поэтому при сахарном диабете данное соединение следует принимать только по назначению врача. Применение аминокислоты противопоказано при цистинурии. Во время беременности и в период грудного вскармливания вещество следует употреблять с осторожностью.

Цистин и цистеин – ортомолекулярные комплексы [9]

- ☐ Гепатон-2
- ☐ Глазорол
- ☐ Глютатион Формула / Glutathione Formula
- ☐ Детокс Плюс / Detox Plus
- ☐ Ливер Райт (Гепатопротектор) / Liver Right
- ☐ Максимол Солюшнз / Maximol Solutions
- ☐ НейроБрайт / NeuroBright
- ☐ Пептовит с L-карнитином и магнием / Peptovit with L-Carnitine & Magnesium
- ☐ Перфект Айз / Perfect Eyes
- ☐ Спириоклинз / Spiriocleanse
- ☐ Формула для Мужчин (Мужская формула)
- ☐ Формула женщины
- ☐ Энсил

Цистин присутствует в птице, кисломолочных продуктах, овсе, зародышах пшеницы и в содержащих серу продуктах, таких, как яичный желток, чеснок, лук и брокколи [10].

Цистин может синтезироваться организмом из метионина, а так же замещать метионин в пищевых белках; совместный прием обеих аминокислот усиливает липотропные свойства последнего.

Цистеин (2-амино-3-меркаптопропановая кислота; α -амино- β -тиопропионовая кислота) – алифатическая серосодержащая аминокислота (рис. 7).

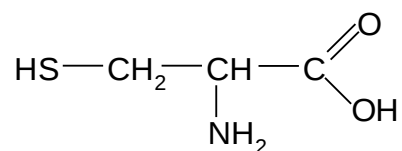
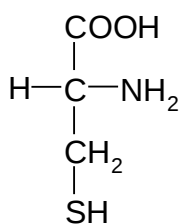
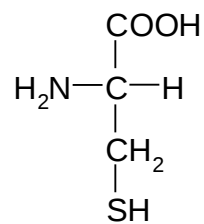


Рис. 7. Цистеин (2-амино-3-меркаптопропановая кислота)

Оптически активна, существует в виде L- и D- изомеров (рис. 8).



D-Цистеин



L-Цистеин

Рис. 8. Оптические изомеры цистеина

L-Цистеин входит в состав белков и пептидов, играет важную роль в процессах формирования тканей кожи [11].

Имеет значение для дезинтоксикационных процессов. Цистеин впервые выделен в виде цистина К. Мёрнером в 1899 из рога [2, 12].

Цистеин – условно заменимая α -аминокислота, так как для её синтеза необходим атом серы, источником которого служит незаменимая аминокислота метионин (рис. 9). Так же для синтеза цистеина в организме млекопитающих необходима ещё одна аминокислота – серин (источник углеродного скелета), а также АТФ и витамин B₆ [13].

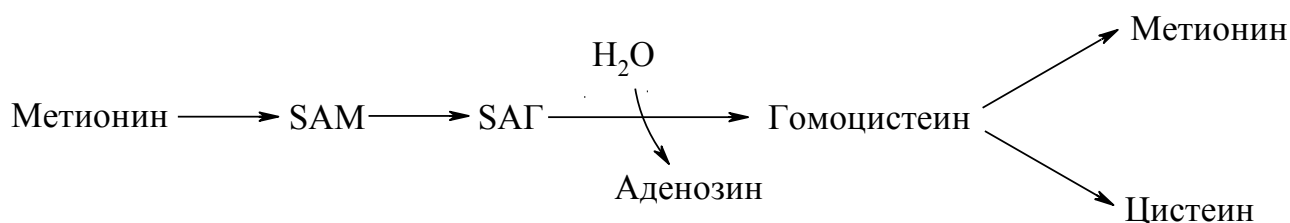


Рис. 9. Схема синтеза гомоцистеина из метионина

Синтез цистеина из гомоцистеина происходит в 2 стадии под действием пиридоксальзависимых ферментов цистатионинсинтазы и цистатионинлиазы. Биосинтез цистеина начинается с аминокислоты серина. Сера является производным метионина, который превращается в гомоцистеин через промежуточное вещество S-аденозилметионин (SAM) и S-аденозилгомоцистеин (SAG), (см. рис. 9). Затем под действием фермента цистатионин β -синтазы гомоцистеин и серин объединяются, образуя асимметричный тиоэфирный цистатионин. Фермент цистатионин γ -лиаза преобразует цистатионин в цистеин и α -кетобутират [14], (рис. 10).

При нарушении использования гомоцистеина в организме из него образуется гомоцистин (рис. 11).

Гомоцистин может накапливаться в крови и тканях, а так же выделяться с мочой, вызывая гомоцистинурию [15].

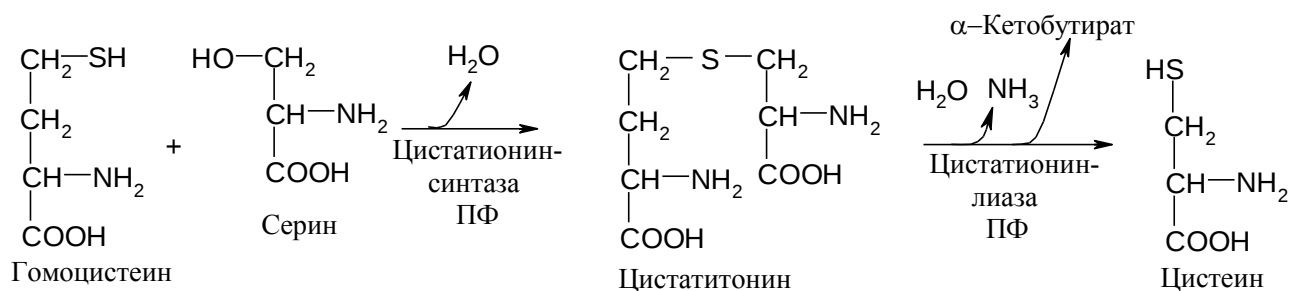


Рис. 10. Схема биосинтеза цистеина из гомоцистеина и серина

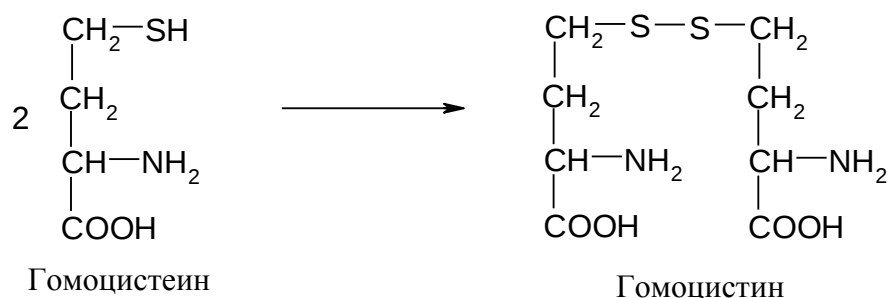


Рис. 11. Образование гомоцистина

Возможной причиной гомоцистеинурии является наследственное нарушение обмена гомоцистеина либо гиповитаминоз фолиевой кислоты, а также витаминов В₁₂ и В₆. Из других биохимических нарушений можно отметить цистатионинурию, также часто возникающую при недостаточности витаминов группы В [15]. Тиоловая группа цистеина является нуклеофильной и легко окисляется. Её реактивность усиливается при ионизации тиола, и остатки цистеина в белках имеют значения рКа, близкие к нейтральным. Из-за своей высокой реакционной способности тиоловая группа цистеина осуществляет многочисленные биологические функции [16]. Благодаря способности тиолов вступать в окислительно-восстановительные реакции, цистеин обладает антиоксидантными свойствами. Антиоксидантные свойства цистеина, как правило, выражаются в трипептиде глутатионе, который встречается у человека. Системная доступность перорального глутатиона (GSH) незначительна, поэтому он должен быть синтезирован из составляющих его аминокислот — цистеина, глицина и γ-глутаминовой кислоты. Глутаминовая кислота и глицин содержатся в большинстве продуктов, составляющих рацион человека, но несмотря на это, человек все же может ощущать некоторый дефицит цистеина.

Цистеин является важным источником сульфида в метаболизме человека. Кластеры сульфида железа и серы в нитрогеназе извлекаются из цистеина, который в ходе этого процесса преобразуется в аланин. Кроме железо-серных белков, в ферментах существует множество других кофакторов металла, связанных с тиолатным заместителем остатков цистеинила.

Примерами являются цинк в «цинковых пальцах» и алкогольдегидрогеназе, медь в синих белках меди, железо в цитохроме Р-450 и никель в [NiFe] гидрогеназе. Тиольная группа также имеет высокое сродство к тяжелым металлам, поэтому белки, содержащие цистеин, такие как металлотионеин, способны связывать такие металлы, как ртуть, свинец и кадмий [16].

Способность цистеина образовывать дисульфидные связи играет важную роль в фолдинге и стабильности некоторых белков, особенно белков, секретируемых во внеклеточной среде. Дисульфидные мостики между остатками цистеина в полипептиде поддерживают третичную структуру белка [17]. Цистеин входит в состав альфа-кератина, основного белка ногтей, кожи и волос. Он способствует формированию коллагена и улучшает эластичность и текстуру кожи. Цистеин растворяется лучше, чем цистин, и быстрее утилизируется в организме, поэтому его чаще используют в комплексном лечении различных заболеваний [18].

Ещё одним важным путём использования цистеина можно считать синтез таурина в животных тканях, который происходит путём декарбоксилирования производных цистеина – цистеиновой и цистеинсульфиновой кислот (рис. 12).

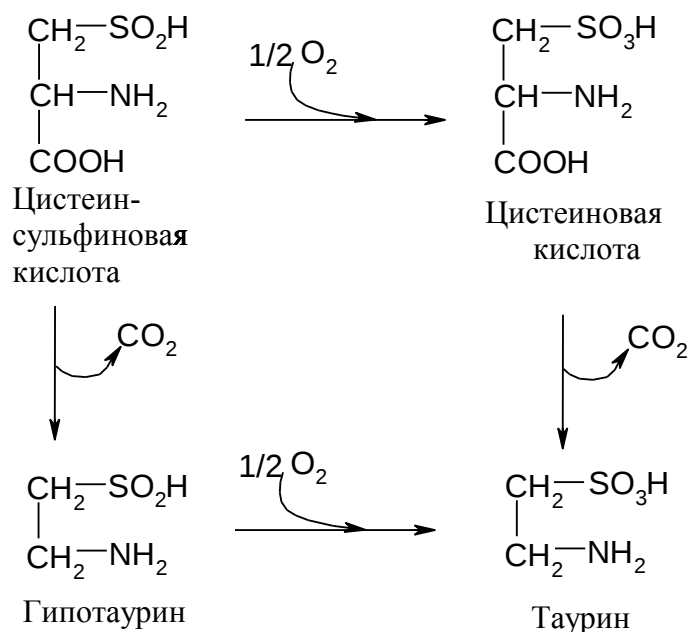


Рис. 12. Синтез таурина

Таурин необходим для синтеза парных жёлчных кислот в печени. Кроме того, он очень важен в клетках как антиоксидант и используется для снижения ПОЛ и связывания гипохлоританиона (в форме хлораминового комплекса) [14].

Пути метаболизма цистеина

Цистеин является чрезвычайно важной аминокислотой в связи с тем, что это единственный источник органической серы для клеток организма. В результате реакций метаболизма эта сера переходит в состав других серусодержащих веществ – фосфаденозинфосфосерная кислота (ФАФС), коэнзим А, глутатион, сульфированные производные углеводов (хондроитинсульфат, кератансульфат, дерматансульфат) [19], (рис. 13).

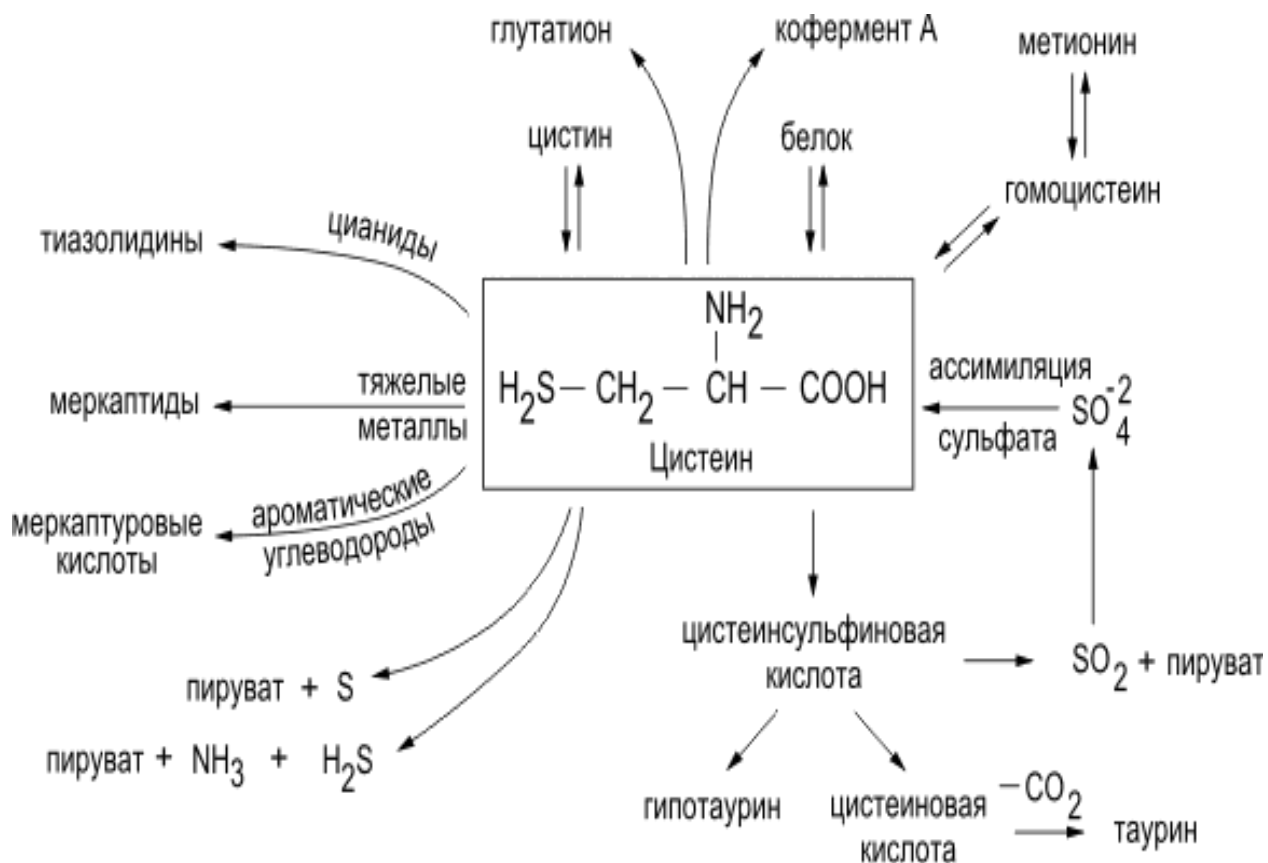


Рис. 13. Место цистеина в обмене серусодержащих соединений

Катаболизм цистеина происходит окислительным путём (рис. 14).

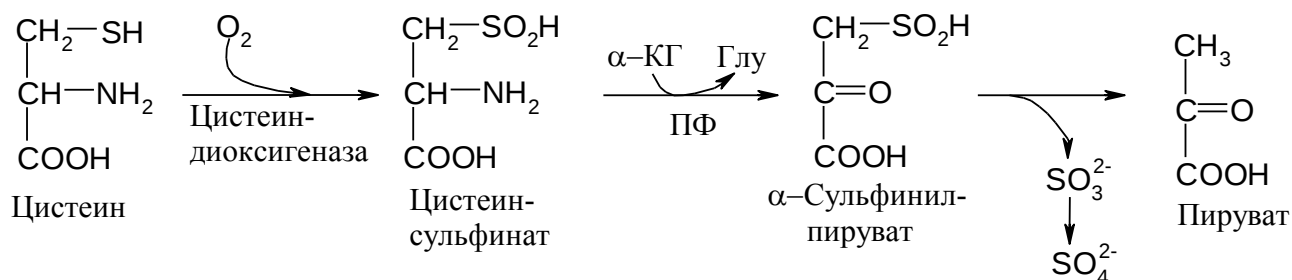


Рис. 14. Катаболизм цистеина

Сульфит, который получается в реакции, превращается в сульфат и выводится с мочой, либо превращается в эфир-серные кислоты, которые также экскретируются почками. Цистеин – практически единственный источник сульфатов мочи [14].

Цистеин в продуктах питания. Хотя цистеин классифицируется как заменимая аминокислота, в редких случаях он может быть жизненно важен для младенцев, пожилых людей и лиц с определенными метаболическими заболеваниями или людей, страдающими от синдрома мальабсорбции – клинический симптомокомплекс, который возникает вследствие нарушения пищеварительно-транспортной функции тонкой кишки, что приводит к метаболическим расстройствам [20]. Основными проявлениями синдрома являются: диарея, стеаторея, снижение веса, признаки поливитаминовой недостаточности [21]. В нормальных физиологических условиях, при наличии достаточного количества доступного метионина, цистеин может быть синтезирован в организме человека. Цистеин катаболизируется в желудочно-кишечном тракте и плазме крови. Цистеин содержится в большинстве продуктов с высоким содержанием белка.

Животные источники: свинина, колбаса, курица, индейка, утка, мясо, яйца, молоко, сывороточный протеин, рикотта, творог, йогурт. Растительные источники: красный перец, чеснок, лук, брокколи, брюссельская капуста, овес, мюсли, зародыши пшеницы, проросшая чечевица [16].

Химическая характеристика цистеина. Эмпирическая формула: $\text{HSCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$, молекулярная масса составляет 121,16 а.е.м. L-Цистеин – бесцветные кристаллы, температура плавления гидрохлорида 178 °С; удельное вращение в ледяной уксусной кислоте $[\alpha] +13^0$; легко растворим в воде; при 25°С $\text{pK}_a = 1,71$ (COOH), 8,33 (NH_2), 10,78 (SH); $\text{pI} = 5,07$. В щелочной среде цистеин неустойчив и разлагается на H_2S , NH_3 и пировиноградную кислоту. Цистеин легко окисляется на воздухе, образуя цистин, дает комплексы с ионами металлов. При окислении цистеина может также образовываться цистеиновая кислота $\text{HO}_3\text{SCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$, декарбоксилирование цистеина приводит к цистамину $\text{HSCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$. Цистеин легко ацилируется и алкилируется по группе SH , но S-ацильные производные неустойчивы, особенно в щелочной среде, и претерпевают S,N-ацильную перегруппировку. В синтезе пептидов, содержащих цистеин, для защиты его меркаптогруппы применяют ацетамидометильную, трет-бутильную, трет-бутилтионильную группы, а также различные замещенные бензильной группы. Цистеин дает характерные реакции на меркаптогруппу (с нитропруссидом Na и др.), с водным FeCl_3 образует соединение, окрашивающее раствор в голубой цвет; с реактивом Элмана образует соединение, обладающее при $\text{pH} = 8$ сильным УФ поглощением ($\lambda = 412$ нм). Количественно цистеин определяют колориметрическим методом или потенциометрическим титрованием с помощью AgNO_3 или HgCl_2 . Характерная особенность цистеина – его способность подвергаться в составе молекулы белка самопроизвольному окислению с образованием остатков цистина. Цистеин может быть получен восстановлением цистина, взаимодействием фталимидомалонового эфира с хлорметил (бензил) сульфидом (с последующим гидролизом и восстановлением) и др. [22].

В промышленности L-цистеин получают в основном с помощью гидролиза птичьих перьев или человеческого волоса. Кроме того, производится более дорогой синтетический L-цистеин. В ходе синтетического производства L-цистеина осуществляется ферментация с использованием

мутантов *E.coli*. Дегусса предложил способ производства, в котором используются замещенные тиазолины. L-цистеин получают путем гидролиза рацемического 2-амино-дельта-2-тиазолин-4-карбоновой кислоты с использованием *Pseudomonas thiazolinophilum* [22].

Применение цистеина. Цистеин, в основном L-энантиомер, является исходным сырьем в пищевой, фармацевтической и медицинской промышленности. Очень часто цистеин используется для создания запахов. Например, в результате взаимодействия цистеина с сахаром в ходе реакции Майяра можно ощутить ярко выраженный запах мяса. L-цистеин также используется в качестве технологической добавки в кулинарии для выпечки. В качестве пищевой добавки цистеин обозначается как E920. Цистеин используется как средство для перманентной завивки волос, так как он способен разрушать дисульфидные связи кератина волос. Цистеин очень широко используется в исследованиях структуры и динамики биомолекул. Цистеин также широко используется в спиновых метках ЭПР (электронно-парамагнитного резонанса) или парамагнитной релаксации расширенного ЯМР (ядерного магнитного резонанса). В докладе, опубликованном в 1994 пятью ведущими сигаретными компаниями, цистеин был описан как «одна из 599 сигаретных добавок». Как и в случае большинства сигаретных добавок, конкретная цель его включения неизвестна. Его можно объяснить, например, тем, что он действует в качестве отхаркивающего средства, так как курение увеличивает выработку слизи в легких, а также может увеличивать уровень полезного антиоксиданта глутатиона (который у курильщиков уменьшается) [16].

Цистеин растворяется лучше, чем цистин, и быстрее утилизируется в организме, поэтому его чаще используют в комплексном лечении различных заболеваний. Дополнительный прием цистеина необходим при ревматоидном артрите, заболеваниях артерий, раке. Он ускоряет выздоровление после операций, ожогов, связывает тяжелые металлы и растворимое железо. Эта аминокислота также ускоряет сжигание жиров и образование мышечной

ткани. L-цистеин обладает способностью разрушать слизь в дыхательных путях, благодаря этому его часто применяют при бронхитах и эмфиземе легких. Он ускоряет процессы выздоровления при заболеваниях органов дыхания и играет важную роль в активизации лейкоцитов и лимфоцитов. При цистинурии, редком генетическом состоянии, приводящем к образованию цистиновых камней, принимать цистеин нельзя. Сахарный диабет также является противопоказанием для назначения цистеина [18].

Цистеин помогает обезвреживать некоторые токсические вещества и защищает организм от повреждающего действия радиации. Он представляет собой один из самых мощных антиоксидантов, при этом его антиоксидантное действие усиливается при одновременном приеме витамина С и селена.

Цистеин был предложен в качестве профилактического средства негативным эффектам алкоголя, в том числе повреждений печени и похмелья. Он противодействует ядовитому воздействию ацетальдегида, основного побочного продукта метаболизма алкоголя и отвечает за большинство отрицательных последствий и долгосрочных повреждений, связанных с употреблением алкоголя (но не отменяет непосредственного эффекта опьянения). Цистеин поддерживает следующий шаг в метаболизме, в ходе которого ацетальдегид превращается в относительно безвредную уксусную кислоту. В исследовании на крысах, тестовым животным давали полулетальную дозу ацетальдегида. 80% крыс, получивших цистеин, выжили. Животные, получившие цистеин вместе с тиамином, выжили все до одного [16].

Имеются данные, что цистеин участвует в обмене веществ хрусталика глаза. Изменения, происходящие при катаракте, связаны с нарушением содержания в хрусталике этой аминокислоты. По этой причине предложено применять цистеин для задержки развития катаракты и просветления хрусталика, при начальных формах возрастной, миопатической, лучевой и контузионной катаракты. При задней чашеобразной катаракте эффекта не наблюдается. Отмечено сильное противовирусное, противоопухолевое

(цитотоксическое) и противовоспалительное действие цистеина. Молекулу аминокислоты включают во многие противовирусные препараты для усиления выработки эндогенного интерферона. Также цистеин помогает уменьшить отрицательные последствия химио- и лучевой терапии [23].

ЛИТЕРАТУРА

1. <http://ru.wikipedia.org/wiki/Цистин>.
2. Фердман Д. Л. Биохимия / Д.Л. Фердман. – М.: Высшая школа.– 1962. – 615с.
3. Северин Е. С. Биохимия : учеб. для вузов / Под ред. Е. С. Северина. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2004. – 784 с.
4. <http://www.xumuk.ru/encyklopedia/2/5221.html>.
5. Тюкавкина Н. А., Бауков Ю. И., Зурабян С. Э. Биоорганическая химия: учебник / Н. А. Тюкавкина, Ю. И. Бауков, С. Э. Зарубян. – М. : ГЭОТАР-МЕД, 2012. – 416 с.
6. <http://www.xumuk.ru/organika/416.html>.
7. <http://www.xumuk.ru/encyklopedia/2/5221.html>.
8. http://www.ortho.ru/1_Aminokislot/zistein.htm.
9. http://www.ortho.ru/1_Aminokislot/zistein.htm.
10. <http://antioxbio.ru/2013/10/cistin/>.
11. [http://mostitsky_universal.academic.ru/52/\(L-\)Цистеин](http://mostitsky_universal.academic.ru/52/(L-)Цистеин).
12. <http://ru.wikipedia.org/wiki/Цистеин>.
13. Страйлер Л. Биохимия. Том 2 / Л. Страйлер. – М.: Мир. – 1985.– 312 с.
14. Северин Е. С. Биохимия : учеб. для вузов / Под ред. Е. С. Северина. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2003. – 779 с.
15. <http://www.clingenetic.com.ua/papers/Номочystinuria>.
16. <http://lifebio.ru/Цистеин>.
17. Торчинский Ю. М. Сульфгидрильные и дисульфидные группы белков / Ю. М. Торчинский. – М. : Мир. – 1971. – 230 с.
18. http://us-in.net/amino_cistein.php.

19. Биологический энциклопедический словарь / Гл. ред. М. С. Гиляров; Редкол.: А. А. Баев, Г. Г. Винберг, Г. А. Заварзин и др. – М. : Сов. энциклопедия, 1986. – 831 с.
20. Василенко В. Х. Болезни желудка и двенадцатиперстной кишки / В. Х. Василенко. – М. : Медицина. – 1987. – 228 с.
21. Минушкин О. Н. Синдром раздраженного кишечника / О. Н. Минушкин // Терапевтический архив. – 2006. – № 1. – С.71–72.
22. <http://www.xumuk.ru/farmacevt/1115.html>.
23. <http://dic.academic.ru/dic.nsf/meditem/2654>.

Сыровая А.О., Шаповал Л.Г., Макаров В.А., Петюнина В.Н., Грабовецкая Е.Р.,
Андреева С.В., Наконечная С.А., Бачинский Р.О., Лукьянова Л.В., Козуб С.Н.,
Левашова О.Л.

АМИНОКИСЛОТЫ ГЛАЗАМИ ХИМИКОВ, ФАРМАЦЕВТОВ, БИОЛОГОВ:
В 2-Х ТОМАХ
Монография
Том 1

Видавництво ТОВ «Щедра садиба плюс»

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи:

серія ДК № 4666 від 18.12.2013р.



Підписано до друку 19.06.2014. Формат 60×84/16.
Папір офсетний. Ум. друк. арк. 9,5. Обл.-вид. арк. 13,68.
Наклад 100 пр. Зам. № 03/102014

Друк ФОП Томенко Ю.І.
Харків, м. Руднєва, 4
(057) 757-93-82