

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

АМИНОКИСЛОТЫ ГЛАЗАМИ ХИМИКОВ, ФАРМАЦЕВТОВ, БИОЛОГОВ

ТОМ 2

Харьков, 2015

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 2 / – Х. «Щедра садиба плюс», 2015 – 268 с.

ISBN 978-617-7188-68-0

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

ГЛАВА 9

ФЕНИЛАЛАНИН

«Великий предок» важных веществ



ЛЕВАШОВА ОЛЬГА ЛЕОНИДОВНА

кандидат фармацевтических наук

ассистент кафедры медицинской и биоорганической химии ХНМУ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

а.е.м. – атомная единица массы

АТФ – аденозинтрифосфат

БАД – биологически активная добавка

ген ФАГ – ген фенилаланингидроксилазы

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ДОФА – дигидроксифенилаланин

ДФА – дифениламин

ЛФК – лечебная физическая культура

МАО – моноаминооксидаза

НАДФН – никотинамидадениндинуклеотидфосфат

H₂БП – дигидробиоптерин

H₄БП – тетрагидробиоптерин

США – Соединенные шататы Америки

ФА – фенилаланин

ФАЛ – фенилаланинаммониалаза

ФЕН – фенилаланин

ФКУ – фенилкетонурия

ФЭА – фенилэтиламин

ЦНС – центральная нервная система

Фенилаланин – 2-амино-3-фенилпропионовая или α -амино- β -пропионовая кислота (сокращенно: Фен), имеющая химическую формулу $C_9H_{11}NO_2$ ($C_6H_5CH_2CH(NH_2)COOH$) и молекулярную массу 165,19 а.е.м. Фенилаланин существует в виде двух оптически изомерных формах L (натуральная) и D (синтетическая) и рацемата (DL) [1-6].

DL-фенилаланин – эта форма незаменимой аминокислоты фенилаланина является смесью равных частей L- и D- фенилаланина, т.пл. 271-273⁰С, умеренно растворим в спирте [6-8].

Фенилаланин – ароматическая α -аминокислота, дает ксантопротеиновую реакцию, может быть осажден 2,5-дибромбензолсульфокислотой. При нагревании фенилаланин декарбоксилируется с образованием β -фенилэтиламина; при нитровании фенилаланина получают 4-нитрофенилаланин.

Особенности физических и химических свойств аминокислоты обусловлены его строением – присутствием одновременно двух противоположных по свойствам функциональных групп: кислотной – $COOH$ и основной – NH_2 .

Фенилаланин широко распространен в природе: встречается во всех организмах в составе молекул белков, в частности инсулина, яичного белка, гемоглобина, а также в овальбумине, зеине, фибрине; входит в состав пептидов-подсластителей (Аспартам), соматостатина и энкефалина. Остаток D-фенилаланина входит в грамицидин S и некоторые другие пептиды.

Натуральными источниками фенилаланина являются мясо (свинина, баранина и говядина), куриное мясо и яйца, икра, рыба и морепродукты, орехи, миндаль, арахис, семена подсолнечника соя и другие бобовые, твердые сыры, брынза, творог, молоко и молочные продукты, в которых он содержится в больших количествах. Усвоение фенилаланина повышают витамин С, В6, железо, медь и ниацин.

Фенилаланин – кодируемая, незаменимая аминокислота для человека и животных. Суточная потребность данной аминокислоты составляет (в мг/кг) у

взрослых мужчин 4,3, у женщин 3,1, у детей 90. Фенилаланин непрерывно образуется в организме при распаде белков пищи и тканевых белков. Потребность в фенилаланине возрастает при отсутствии в пище аминокислоты тирозина, который образуется в печени гидроксилированием фенилаланина с участием фермента фенилаланингидроксилазы [1,17].

Биохимическая роль фенилаланина для человека очень важна. Фенилаланин – это одна из основных 20 аминокислот, которая принимает участие в биохимических процессах формирования протеинов и кодируется определенным геном ДНК. Фенилаланин является исходным сырьём синтеза другой аминокислоты – тирозина, который, в свою очередь, является предшественником адреналина, норадреналина и дофамина, а также пегмент кожи меланина [5-12].

L-фенилаланин является строительным материалом в цепочке реакций, в результате которых образуются нейромедиаторы – катехоламины (в том числе норадреналин и дофамин). Он обеспечивает достаточным количеством субстрата биохимические процессы мозга, протекающие в случае повышенной нагрузки.

В отличие от искусственных стимуляторов (кофе, алкоголя), которые истощают запас энергии и, в последствии, приводят человека в состояние опустошенности и раздражения, эта аминокислота позволяет успешно справляться с раздражением и чувством тревоги.

L-Фенилаланин помогает человеку снять напряжение без применения алкоголя, сохраняя в мозгу пептиды эндогенной опиатной (внутренней) системы, тем самым делая человека менее зависимым от приема алкоголя и препаратов опия.

Биосинтез тирозина. L-фенилаланин впервые выделили из ростков люпина Э. Шульце и И. Барбиери в 1881 [5, 11]. Фенилаланин можно получить при помощи химического, микробиологического и энзиматического синтеза [7-12]. При прямом химическом синтезе получаются смеси D- и L-изомеров аминокислоты, которые впоследствии необходимо разделить на оптические

антиподы ферментативным способом. Дополнительная стадия делает такой синтез менее предпочтительным по сравнению с прямым ферментативным синтезом. На рис.1 приведен синтез фенилаланина из бензальдегида и гиппуровой кислоты через азлактон.

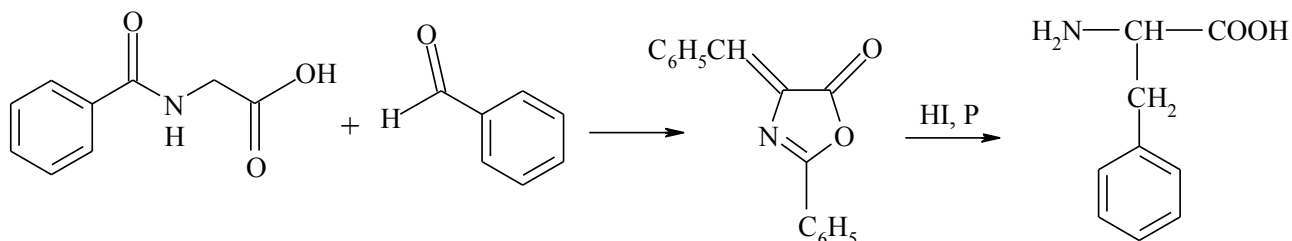


Рис. 1. Синтез фенилаланина из бензальдегида и гиппуровой кислоты

Фенилаланин можно получить из малонового эфира и хлористого бензила:

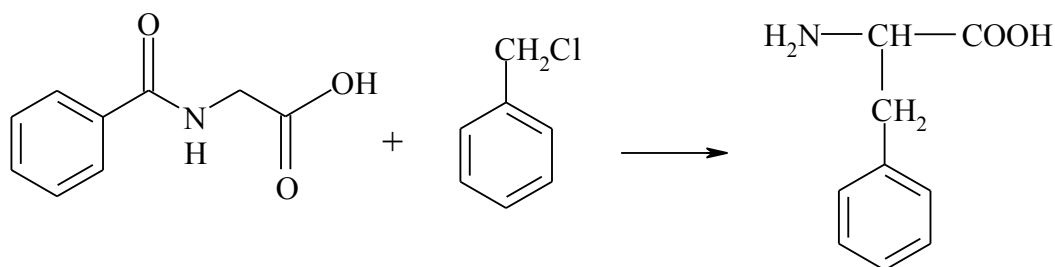


Рис. 2. Синтез фенилаланина из малонового эфира и хлористого бензила

Энзиматический синтез используется при производстве L-фенилаланина и осуществляют, используя в качестве предшественника транс-коричную кислоту с помощью фермента фенилаланинаммониазиды (ФАЛ) генетически модифицированного штамма *Rhodotorula rubra*, иммобилизованного на носителе (vermiculate), выход L-фенилаланина достигает 90 % [5, 8].

Основное отличие микробиологической ферментации от энзиматической заключается в использовании не отдельных выделенных, а всех ферментов микроорганизмов.

Продуцентами аминокислоты в биосинтезе наиболее часто служат бактерии, относящиеся к родам *Corynebacterium*, *Brevibacterium*, *Escherichia*.

Биосинтез L-фенилаланина осуществляется из эритрозо-4-фосфата и фосфоенолпирувата через шикимовую, префеновую и фенилпировиноградную кислоты.

У микробиологического синтеза есть свои преимущества и свои недостатки. С одной стороны, в нем мало стадий и требуется относительно простая и универсальная аппаратура. С другой стороны, живые организмы, с которыми приходится работать, очень чувствительны к малейшему изменению условий, а концентрация целевого продукта получается низкой, что ведет к увеличению размеров аппаратуры [5, 8, 10, 16].

Мировое производство фенилаланина микробиологическим синтезом составляет свыше 22000 т в год (без Китая) (на 2006) [15].

Кроме того, фенилаланин образуется в организме при распаде синтетического сахарозаменителя – аспартама, активно используемого в пищевой промышленности.

Обмен фенилаланина в организме [5, 10, 18-20]

Аминокислота обеспечивает достаточным количеством субстрата биохимические процессы мозга, протекающие в случае повышенной нагрузки. Происходит автоматическая стимуляция умственной деятельности. L-фенилаланин обеспечивает мозг необходимым количеством вещества для биохимических процессов, которые запускаются в случае возрастания нагрузки. Повышает обучаемость человека.

Фенилаланин связан с функцией щитовидной железы и надпочечников, участвует в образовании тироксина – основного гормона щитовидной железы. Этот гормон регулирует скорость обмена веществ, например, ускоряет "сжигание" питательных веществ, имеющих в избытке. Нормализует работу щитовидки.

Кроме того, фенилаланин играет значительную роль в синтезе таких белков, как инсулин, папаин и меланин, а также способствует выведению почками

и печению продуктов метаболизма. Он способствует улучшению секреторной функции поджелудочной железы и печени.

Вряд ли найдётся в человеческом организме белок, не содержащий в своём составе фенилаланин, который выполняет функцию строительного блока белков и является важным «кирпичиком» в «строительстве» организма. Это важно и необходимо помнить людям, желающим набрать мышечную массу. В первую очередь это касается бодибилдеров. Фенилаланин входит в состав белков организма, которые составляют мышцы, сухожилия, связки и другие органы. Кроме того, он входит в состав жиросжигателей. При недостатке фенилаланина невозможно добиться хороших результатов в бодибилдинге. Поэтому многие пищевые добавки в спортивном питании, созданные для увеличения интенсивности и максимального подъема энергии, содержат фенилаланин.

Человек, живущий в большом городе, так или иначе испытывает на себе влияние его суматошного ритма. Зачастую необходимо набраться сил и восстановить душевное равновесие. В отличие от искусственных стимуляторов (кофе, алкоголя), которые истощают запас энергии и впоследствии приводят человека в состояние опустошенности и раздражения, эта аминокислота позволяет успешно справляться с раздражением и чувством тревоги. Также он снижает тягу к алкоголю и опиатам в профилактике, лечении и реабилитации опиатной и алкогольной зависимости

Фенилаланин способствует регуляции природного цвета кожи путем образования пигмента меланина. Он является необходимым при витилиго, когда происходит частичная потеря пигментации кожи. Фенилаланин помогает восстановить цвет кожи на месте бледных пятен.

Фенилаланин полезен при болезни Паркинсона (снижает тяжесть симптомов – депрессия, расстройства речи, ригидность конечностей)

В организме фенилаланин может превращаться в другую аминокислоту – тирозин, из которого синтезируются два основных нейромедиатора: дофамин и

норадреналин, которые непосредственно участвуют в передаче нервного импульса. Поэтому эта аминокислота влияет на настроение, уменьшает боль, улучшает память и способность к обучению, усиливает половое влечение.

При синтезе адреналина фенилаланин стимулирует производство холецистокинина и таким образом действует как активатор аппетита, а также способствует восстановлению нормальной пигментации кожи.

L-Фенилаланин стимулирует выработку меланина, поэтому принимает участие в регуляции цвета кожных покровов.

Клинические проявления и влияние на структуры организма. Нарушение этого процесса вследствие генетически обусловленного приводит к накоплению фенилаланина в клетках и жидкостях организма. Нарушение нормального пути превращения фенилаланина вызывает вторичные биохимические реакции, приводящие к образованию в организме фенилпировиноградной, фенилмолочной и фенилуксусной кислот и развитию заболевания – так называемой фенилкетонурии. При отсутствии или резком снижении активности фермента возникает заболевание фенилкетонурия, которое проявляется, главным образом, выраженной олигофренией [1, 21].

Метаболизм фенилаланина в организме человека

В организме фенилаланин используется только в синтезе белков. Весь неиспользованный запас аминокислоты превращается в тирозин [22- 24]. В этом процессе непосредственно участвует фермент фенилаланин-4-монооксигеназа, которая обеспечивает окисление ароматического кольца. Реакция необратима. Активность фермента зависит от наличия Fe^{2+} . Кофермент тетрагидробиоптерин ($H_4БП$) в реакции окисляется до дигидроформы ($H_2БП$). Восстановление кофермента осуществляет дигидробиоптерин-редуктаза со своим коферементом НАДФН ($NADPH + H^+$) (рис.3) [5,10, 21, 24].

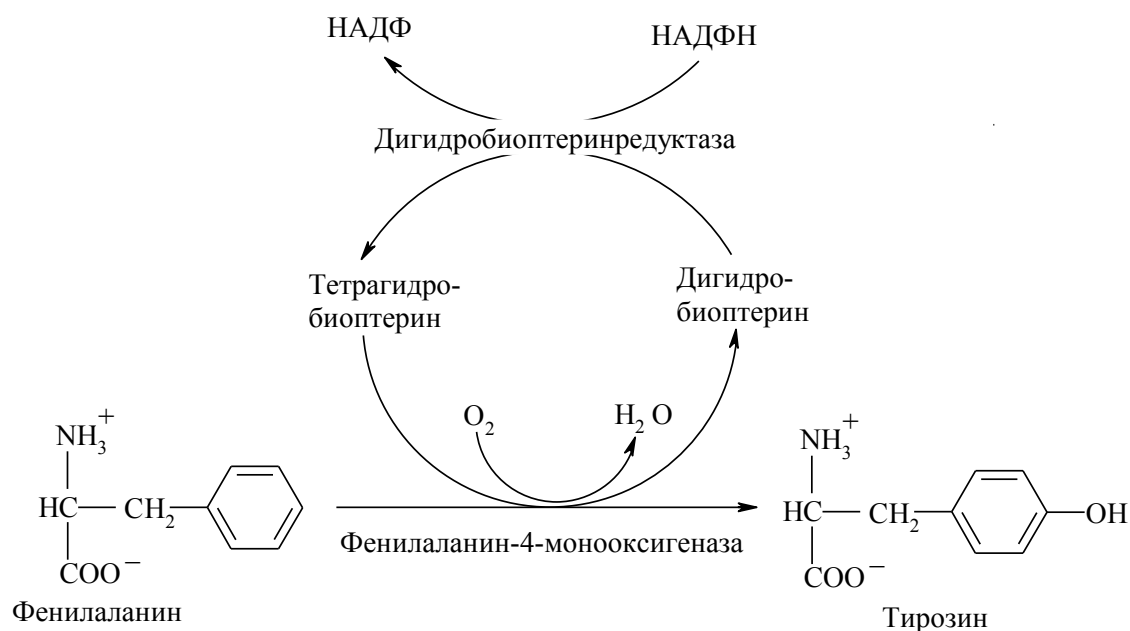


Рис. 3. Превращение фенилаланина в тирозин

Превращение фенилаланина в тирозин прежде всего необходимо для удаления избытка фенилаланина, так как высокие концентрации его токсичны для клеток. Образование тирозина не имеет большого значения, так как недостатка его в клетках практически не бывает. Основной путь метаболизма фенилаланина начинается с его гидроксилирования, представленный на рис.4.

Фенилаланин относится к незаменимым аминокислотам, поскольку ткани животных не обладают способностью синтезировать его бензольное кольцо. В то же время тирозин полностью заменим при достаточном поступлении фенилаланина с пищей. Объясняется это тем, что основной путь превращения фенилаланина начинается с его окисления (точнее, гидроксилирования) в тирозин (рис.4). Реакция гидроксилирования катализируется специфической фенилаланин-4-монооксигеназой, которая в качестве кофермента содержит, как все другие гидроксилазы, тетрагидробиоптерин. Блокирование этой реакции, наблюдаемое при нарушении синтеза фенилаланин-4-монооксигеназы в печени, приводит к развитию тяжелой наследственной болезни – фенилкетонурии (фенилпировиноградная олигофрения).

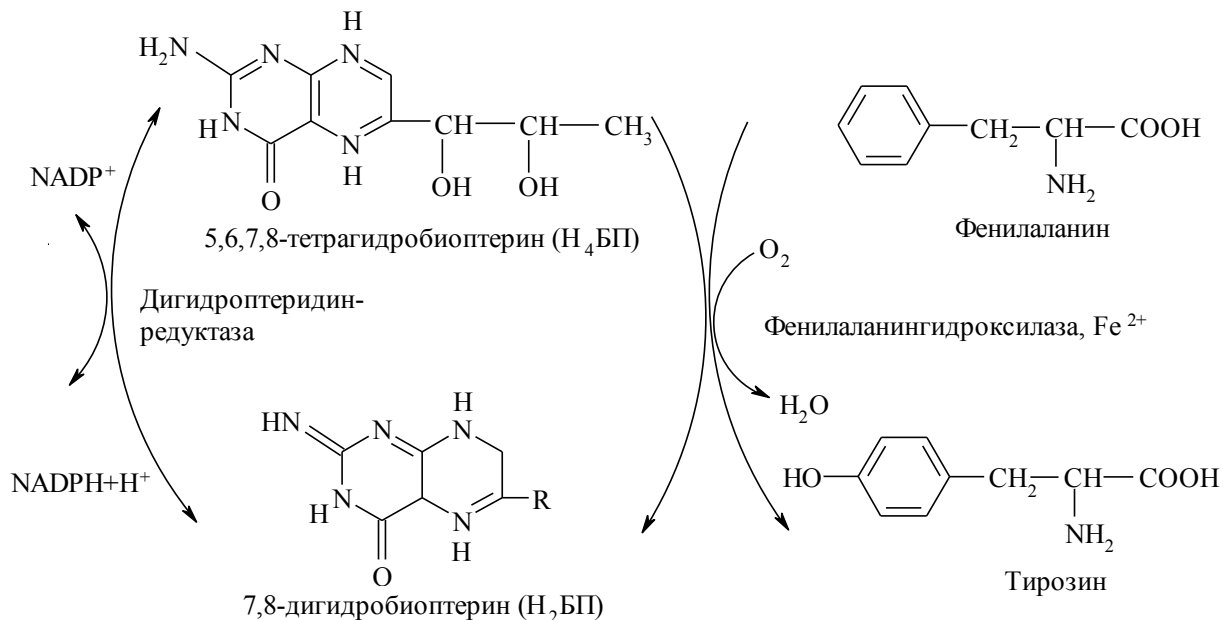


Рис. 4. Реакции гидроксилирования фенилаланина (1) и регенерации H_4BP (2)

В процессе трансаминирования тирозин превращается в *p*-оксифенилпировиноградную кислоту, которая под действием специфической оксидазы подвергается окислению, декарбоксилированию, гидроксилированию и внутримолекулярному перемещению боковой цепи с образованием гомогентизиновой кислоты; эта реакция требует присутствия аскорбиновой кислоты, роль которой пока не выяснена. Основные метаболические превращения фенилаланина и тирозина в организме человека приведены на рис.5.

Дальнейшее превращение гомогентизиновой кислоты в малеилацетоуксусную кислоту катализируется оксидазой гомогентизиновой кислоты. Малеилацетоуксусная кислота под действием специфической изомеразы в присутствии глутатиона превращается в фумарилацетоуксусную кислоту, подвергающуюся гидролизу с образованием фумаровой и ацетоуксусной кислот, дальнейшие превращения которых уже известны.

Заболевания, связанные с нарушением метаболизма фенилаланина

Депрессия. Аминокислота фенилаланин – важнейший «стройматериал» для нейромедиаторов, способствующих бодрости, хорошему настроению, позитивному мировосприятию и даже избавлению от боли, депрессии.

Как показал ряд сравнительных исследований, имипрамин (один из основных препаратов, используемых для лечения депрессии) по своей эффективности уступает фенилаланину.

Ежедневный прием 500-3000 мг фенилаланина в сочетании с витамином В₆ приводил к почти немедленному улучшению состояния у 31- из 40 пациентов, страдающих депрессией. Авторы исследований применяли D- и DL-формы фенилаланина, хотя в природе встречается только L-форма (это относится и ко всем остальным аминокислотам). Наиболее эффективно фенилаланин действует при разновидностях депрессии, сопровождающихся апатией и вялостью [20, 22 - 27].

Существует несколько механизмов антидепрессивного действия фенилаланина.

Во-первых, эта аминокислота участвует в синтезе адреномиметиков (веществ, действие которых аналогично адреналину).

Во-вторых, фенилаланин является основой синтеза эндорфинов, которых называют «гормонами счастья». Эти гормоны и нейромедиаторы вызывают положительную активацию психики, ясность и остроту мышления, приподнятое настроение, оптимистический взгляд на мир и собственную личность; человек испытывает ощущение радости, благополучия и умиротворённости. Более того, эндорфины облегчают хронические и острые боли, способствуют более скорому выздоровлению при различных заболеваниях.

Фенилаланин – единственное вещество, из которого может быть синтезирован фенилэтиламин (ФЭА), содержащийся в шоколаде и обладающий легким стимулирующим действием и одновременно оказывающим успокаивающее воздействие на психику. Низкие уровни ФЭА у людей, страдающих депрессией, свидетельствуют об изменениях в метаболизме фенилаланина. Как фармакологические антидепрессанты, так и фенилаланин

повышают уровни ФЭА, что говорит о том, что у них сходные механизмы действия.

Хронические боли. Материалы целого ряда исследований свидетельствуют об обезболивающем действии фенилаланина, в особенности его DL-формы, при артритах, болях в спине и болезненных менструациях. Производя и активируя морфиноподобные гормоны, называемые эндорфинами, он усиливает и продлевает естественные противоболевые механизмы организма при повреждениях, несчастных случаях и болезнях.

Так, фенилаланин замедляет расщепление в организме эндорфинов и других природных обезболивающих веществ, в результате чего их действие длится дольше. Кроме того, фенилаланин уменьшает воспаление и способен усиливать действие обезболивающих препаратов. Определенные ферментные системы в организме постоянно разрушают эндорфины, но DL-фенилаланин эффективно подавляет эти ферменты, давая возможность болеутоляющим эндорфинам делать свое дело. Многие люди, которые не реагируют на обычные болеутоляющие, реагируют на DL-фенилаланин. Люди, страдающие хроническими болями, имеют сниженную активность эндорфина в крови и спинномозговой жидкости. Поскольку DL-фенилаланин может восстанавливать нормальные уровни эндорфинов, он может помочь организму уменьшить боль естественным образом – без приема лекарств. Более того, поскольку DL-фенилаланин может избирательно блокировать боль, он может устранять хронический застарелый дискомфорт, оставляя незатронутыми естественные защитные механизмы организма против острой кратковременной боли (при ожогах, порезах и т.д.). Действует как естественное болеутоляющее средство при некоторых повреждениях шейного отдела позвоночника (как от сотрясения при аварии), остеоартрите, ревматоидном артрите, болях в пояснице, мигрени, судорогах мышц рук и ног, болях после операции, невралгии.

Обнаружено, что эффективнее всего действуют суточные дозы в 1-3 г фенилаланина при условии одновременного исключения из рациона продуктов, способствующих развитию воспалительных процессов (в том числе сахара, сафлорового, кукурузного и подсолнечного масел, а также пережаренной пищи). Предупреждение насчет масел не относится к маслам, содержащим эссенциальные жирные кислоты омега-3, которые обладают противовоспалительным действием. Установлено, что обезболивающее действие DL-фенилаланина ощущается уже с первого дня приема, тогда как эффект от диетических ограничений появляется лишь через определенное время [25].

Эффект от DL-фенилаланина зачастую равен или превосходит эффект морфина и других производных опиума, но DL-фенилаланин отличается от обезболивающих и наркотических лекарств тем, что: не вызывает привыкания; затихание боли со временем становится более эффективным (без появления привыкания); имеет выраженное антидепрессантное действие; может обеспечить продолжительное (до месяца) облегчение боли без дополнительного лечения; не токсичен; может комбинироваться с другими лекарственными препаратами или терапией для большего эффекта и без неблагоприятного взаимодействия.

Многие люди, которые не реагируют на обычные болеутоляющие средства, реагируют на DL-фенилаланин!

Витилиго. В ряде исследований был сделан вывод о способности L-фенилаланина содействовать восстановлению пигментации кожи и уменьшать обесцвеченные пятна при витилиго. При этом заболевании фенилаланин почти так же эффективен, как и L-тирозин. Неплохо зарекомендовали себя кремы с фенилаланином, но для достижения лучшего результата необходимо использовать фенилаланин в сочетании с медью, необходимой организму для выработки меланина – естественного пигмента кожи.

Неврологические заболевания. Более двадцати лет назад ученые обнаружили, что эта аминокислота существенно уменьшает проявление ряда

симптомов болезни Паркинсона (в частности, депрессии, расстройства речи, трудностей при ходьбе и ригидности конечностей). Однако действие фенилаланина не распространялось на один из основных симптомов паркинсонизма – дрожание рук. Участники экспериментов принимали по 1250 мг фенилаланина дважды в день на протяжении четырех недель. Данных о повторении этих исследований нет.

Подавление аппетита. Применение фенилаланина для контроля над повышенным аппетитом не дает предсказуемых однозначных результатов. В одних случаях прием этой аминокислоты помогает существенно уменьшить аппетит, в других же не дает никакого эффекта. Но даже в случаях, когда фенилаланин помогал, был отмечен все тот же недопустимый недостаток, которым страдают диетические таблетки: стоило прекратить прием аминокислоты, как аппетит разгорался еще сильнее, чем прежде [25].

Отвыкание от кофеина. Фенилаланин является хорошей заменой кофеину и помогает окончательно проснуться и стать бодрее. Научные исследования многократно демонстрировали эффективность фенилаланина в различных условиях. Следует принимать 500-1000 мг фенилаланина на пустой желудок. Часть этой, дозы можно заменить L-тирозином, аминокислотой, обладающей очень похожим биохимическим действием. Во всех случаях следует принимать фенилаланин только под наблюдением врача, так как эта аминокислота может повышать кровяное давление и частоту пульса [23, 25].

У подавляющего большинства людей метаболизм фенилаланина в порядке, что дает им возможность получить максимум пользы от приема этой аминокислоты. Для преодоления вялости, депрессии, постоянной усталости или боли следует принимать 250-1000 мг фенилаланина перед едой. Аналогичная дозировка может помочь взять под контроль повышенный аппетит. Если никакого эффекта не наблюдается, следует принимать ее вместе с равным количеством тирозина.

Как видно, фенилаланин необходим при многих состояниях и заболеваниях, поэтому он играет колоссальную роль в человеческом организме.

Препараты, содержащие фенилаланин

Фенилаланин – монопрепараты

L-Фенилаланин / L-Phenylalanine (бывш. Реворд – Reward))

DL-фенилаланин / DL- Phenylalanine

Эндорфаин / Endorfine (содержит 400 мг DL- фенилаланина).

L-Фенилаланин

Показания к применению фенилаланина: заболевания щитовидной железы, синдром хронической усталости, депрессия, расстройства внимания и/или гиперактивность, алкоголизм, ожирение, артрит, предменструальный синдром, мигрень, хронические и острые боли (в том числе при онкологических заболеваниях), зависимости (от кофеина, алкоголя, наркотические), витилиго, болезнь Паркинсона

L-Фенилаланин рекомендуется в качестве лекарственных препаратов и пищевых добавок как антидепрессантное, обезболивающее, противомигренозное средство. Кроме того, он улучшает интеллектуальные функции, снимает зависимость (алкоголь, кофеин), подавляет аппетит, восстанавливает пигментацию кожи и др. [30 -38].

Признано безопасным и не имеющим побочных эффектов потребление L-фенилаланина в количестве от 100 до 500 мг. Принимать за один час до еды по 1-2 капсуле три раза в день или как рекомендовано врачом. Однако дозы, превышающие 4 г, могут вызвать у некоторых людей головную боль. Необходимыми для метаболизма фенилаланина кофакторами (стимулирующими действие веществами) являются витамин В₆, витамин С, медь, железо и ниацин

Побочные действия и противопоказания

Индивидуальная непереносимость компонентов, фенилкетонурия, беременность и лактация, а также те, кто страдает поздней дискинезией,

меланомой (одной из форм рака кожи), мультиформной глиобластомой (одной из форм рака мозга), гипертонией и тахикардией.

Не принимать совместно с ингибиторами МАО (антидепрессантами). Перед применением рекомендуется проконсультироваться с врачом.

DL-фенилаланин. Эта форма незаменимой аминокислоты фенилаланина является смесью равных частей D- (синтетический) и L-(натуральный) фенилаланина. Действует как естественное болеутоляющее средство при некоторых повреждениях шейного отдела позвоночника (как от сотрясения при аварии), остеоартрите, ревматоидном артрите, болях в пояснице, мигрени, судорогах мышц рук и ног, болях после операции, невралгии.

Обычно DL-фенилаланин выпускается в таблетках, капсулах.

Микстура, содержащая D- и L-фенилаланин, помогает справиться с болью. Это может оказать благотворное влияние на организм спортсменов, страдающих в результате травм от острых или хронических болей. В контроле за болью наиболее эффективными считаются дозы D- и L-фенилаланина от 500 мг до 1,5 г в день [25, 27, 28, 32].

Фенилкетонурия (ФКУ) (Болезнь Феллинга, или фенилпировиноградная олигофрения) – это распространенное наследственное заболевание, связанное с нарушением белкового обмена в организме человека [18, 19, 23, 26, 28, 32].

Одно из наиболее тяжелых последствий фенилкетонурии это поражение головного мозга и сопутствующие ему нарушения психического и физического развития детей. Общими нарушениями при наследственных дефектах обмена аминокислот являются аминоацидурия (выделение аминокислот с мочей) и ацидоз тканей. Наиболее распространенные аминоацидопатии обусловлены дефектами метаболизма двух аминокислот - фенилаланина и тирозина.

Впервые классическая фенилкетонурия была обнаружена и описана норвежским врачом Иваром Асбьорн Феллингом (Ivar Asbjørn Følling) в 1934 году, известная под названием болезнь Феллинга. Заболевание обусловлено

наследственной недостаточностью фермента фенилаланингидроксилазы. Д-р. Феллинг был одним из первых врачей, которые начал применять детальный химический анализ при изучении заболевания. Вначале он исследовал мочу больных детей на наличие хронической инфекции, что не было подтверждено анализами. Затем он решил провести тест на диуксусную кислоту: при добавлении 10%-го раствора хлорида железа к моче, раствор окрасился в зеленый цвет, вместо ожидаемого красно-коричневого. Зная, что адреналин дает похожее зеленое окрашивание с хлоридом железа, он провел тест на адреналин и не обнаружил ничего. Заинтригованный доктор Феллинг начал проводить более детальные исследования по выделению веществ, вызвавших такую странную реакцию. Через семь недель ему удалось посучить чистый продукт, который дает реакций, характерные для бензальдегида и бензойной кислоты, что позволило ему предположить, что исследуемое вещество содержит бензольное кольцо. Дальнейшая проверка показала, что температура плавления исследуемого вещества идентична фенилпировиноградной кислоты, что указывало именно на ее наличие в моче. Он провел исследования мочи нескольких сотен пациентов учреждений для умственно отсталых и обнаружил в моче восьми пациентов одно и то же вещество. Примечательно, что четверо пациентов были родственниками, что дало возможность предположить генетический характер данной болезни. В 50-х годах впервые было проведено успешное лечение фенилкетонурии в Англии, а в конце 60-х годов был разработан метод выявления фенилкетонурии у новорожденных – метод Гатри (определение содержания фенилаланина в крови новорожденных детей) [18 -20].

У девочек и мальчиков фенилкетонурия встречается почти с одинаковой частотой. Фенилкетонурия наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Это означает, что дети, больные фенилкетонурией, нередко рождаются от здоровых родителей, которые являются носителями измененного (мутантного) гена.

На сегодняшний день возможно только диетологическое лечение фенилкетонурии. При раннем выявлении болезни и правильном соблюдении диеты ребенок с фенилкетонурией может вырасти совершенно здоровым.

В нашей стране исследования по фенилкетонурии детально впервые были проведены московским генетиком и психиатром М. Г. Блюминой в 1970-е годы. Частота фенилкетонурии составляет 1 на 8-10 тысяч новорожденных, частота гетерозиготного носительства – 1: 50-100 человек. В настоящее время описано еще семь более редких наследственных гиперфенилаланинемии, обусловленных мутациями в генах, кодирующих другие ферменты метаболизма фенилаланина [10].

Виды ФКУ. Выделяют фенилкетонурию I, II и III типов, которые отличаются с точки зрения проявлений и методов лечения.

ФКУ 1 типа – наиболее распространенная классическая форма болезни (98% случаев). Классическая ФКУ описана A.Folling. в 1934 г. Заболевание наследуется аутосомно-рецессивно и вызвано мутацией гена, локализующегося в длинном плече 12 хромосомы.

В основе болезни лежит дефицит фермента фенилаланин-4-гидроксилазы, обеспечивающего превращение фенилаланина в тирозин. В результате метаболического блока происходит значительное накопление в тканях и жидкостях больного организма фенилаланина и таких его производных, как фенилпировиноградная, фенилмолочная, фенилуксусная кислоты, фенилэтиламин, фенилацетилглутамин и др. В патогенезе ФКУ имеют значение следующие механизмы: прямое токсическое действие на ЦНС фенилаланина и его производных; нарушение в обмене белков, липо- и гликопротеидов; расстройства транспорта аминокислот; нарушение метаболизма гормонов; нарушение обмена моноаминовых нейромедиаторов (катехоламинов и серотонина); нарушение функции печени – диспротеинемия, генерализованная гипераминоацидемия,

повышение дифениламина (ДФА), метаболический ацидоз, нарушение окислительной и белковосинтезирующей функции клеточных органелл.

ФКУ 2 типа – встречается гораздо реже (1-2%) и характеризуется дефицитом фермента – дигидроптеридинредуктазы. При данной форме болезни преобладает тяжелая умственная отсталость, судороги. Фенилкетонурия II типа очень быстро прогрессирует и приводит к смерти ребенка в 2-3 летнем возрасте. Впервые атипичная ФКУ описана I.Smith в 1974 г. Заболевание наследуется аутосомно-рецессивно. Генный дефект локализуется в коротком плече 4 хромосомы. В результате недостаточности дигидроптеридинредуктазы нарушается восстановление активной формы тетрагидробиоптерина, участвующего в качестве кофактора в гидроксилировании фенилаланина, тирозина и триптофана. Частота заболевания составляет 1:100000 новорожденных. Рано начатое лечение способствует нормализации фенилаланина в крови, однако не предупреждает появление клинической симптоматики, которая развивается в начале второго полугодия жизни. Фенилкетонурию 2 называют диеторезистентной ФКУ.

ФКУ 3 типа – провоцируется дефицитом тетрагидробиоптерина. Течение данного типа фенилкетонурии напоминают течение болезни II типа, а также включает уменьшение объема мозга (микроцефалию). Впервые эту форму болезни описал S. Kaufman в 1978 г. Заболевание наследуется аутосомно-рецессивно и связано с недостаточностью 6-пирувоилтетрагидроптерин синтетазы, участвующей в процессе синтеза тетрагидробиоптерина. Развивающиеся при этом расстройства сходны с нарушениями, наблюдаемыми при ФКУ 2. Частота болезни составляет 1:30000 новорожденных. Фенилкетонурия 3 также диеторезистентна.

Другие формы ФКУ связаны с нарушением альтернативных путей обмена фенилаланина. Формируется метилминдальная ацидурия и парагидроскифенил-уксусная ацидурия.

Материнская фенилкетонурия

Особую проблему представляют беременные женщины, ранее находившиеся на безфенилаланиновой диете, так называемая «материнская фенилкетонурия». Их плоду угрожает фенилаланиновая эмбриопатия, которая проявляется микроцефалией, пороками сердца, пренатальной гипоплазией и умственной отсталостью. У таких женщин беременность должна планироваться, и с первых дней ей необходимо соблюдать без-фенилаланиновую диету.

Заболевание развивается у потомков женщин, страдающих ФКУ и не получающих диету в зрелом возрасте. Патогенез мало изучен, предполагается, что он сходен с патогенезом остальных форм ФКУ. Тяжесть поражения плода коррелирует с уровнем фенилаланина в плазме матери. Так как эмбрион особенно чувствителен к тератогенным воздействиям, рекомендуется начинать диету еще до наступления беременности. В суточном рационе использовать менее 15-20 мг/кг фенилаланина. При этом важно избегать дефицита незаменимых аминокислот.

Основные причины возникновения фенилкетонурии: близкородственные браки, повышают вероятность рождения ребенка больного фенилкетонурией; изменение (мутация) гена, локализованного на 12 хромосоме.

Фенилкетонурия – это заболевание, относящееся к группе ферментопатий. Наступает заболевание вследствие врожденного дефицита фермента (фенилаланин-4-гидроксилаза), который необходим для превращения аминокислоты фенилаланин в тирозин. Накапливающиеся в крови производные фенилаланина (фенилпировиноградная, фенилмолочная, фенилуксусная кислоты) оказывают прямое отравляющее воздействие на нервную систему (рис.6). При заболевании нарушаются обменные процессы, особенно важные для развивающегося мозга ребенка.

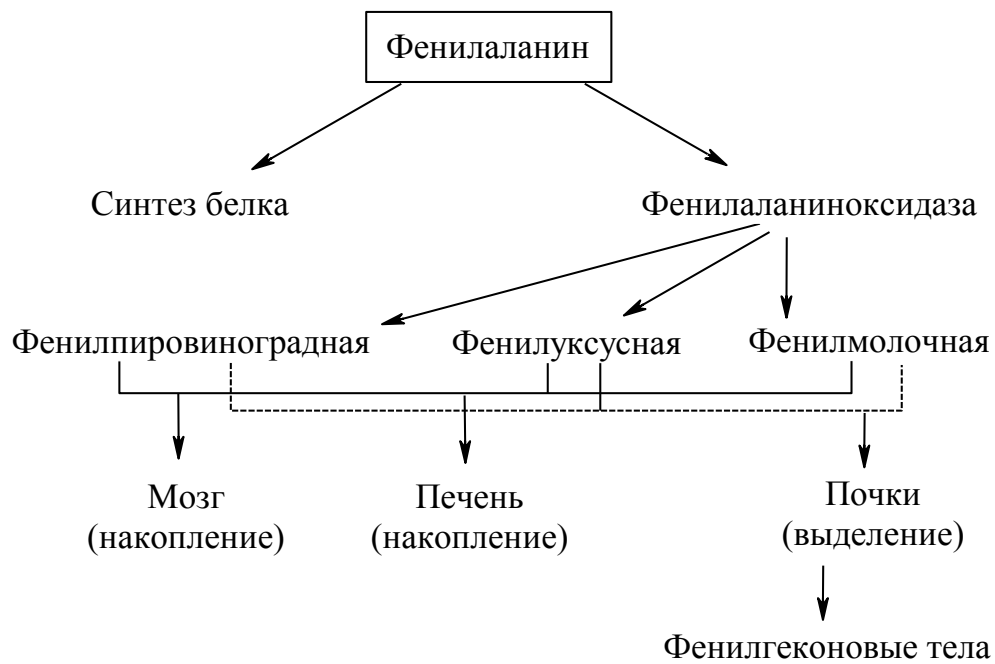


Рис.6. Катаболизм фенилаланина в организме

В результате нарушается миелинизация нервных волокон, что ведет к нарушению развития нервной системы и слабоумию – олигофрении вплоть до идиотии. Наиболее драматичным является то, что фенилаланин младенец получает с молоком матери. Если диагностика была проведена своевременно, вред фенилаланина можно нейтрализовать, значительно ограничив (у педиатров есть нормативные таблицы) его поступление в организм на этапе от рождения до полового созревания. В этом случае необратимых патологических изменений тканей мозга можно полностью избежать: ребенок вырастет полноценным.

Следствием нарушенного обмена в мозге является тяжелое психическое недоразвитие.

Поступающий в организм фенилаланин идет на построение белковой цепи или превращается в тирозин. Отсутствие в печени фермента фенилаланингидроксидазы препятствует нормальному превращению фенилаланина пищи в тирозин.

Поэтому фенилаланин используется лишь при синтезе белка, а избыток накапливается в клетках печени и попадает в кровоток, где количество фенилаланина является токсичным для клеток мозга. Почки не справляются с его

реабсорбцией, в результате чего он выводится с мочой. Именно наличие этого фенилкетона в моче дало основание назвать соответствующее патологическое состояние фенилкетонурией [22]. Как ни прискорбно, фенилаланин вреден при фенилкетонурии. В печени здоровых людей небольшая часть фенилаланина (~10%) превращается в фениллактат и фенилацетилглутамин (см. рис.7). Этот путь катаболизма фенилаланина становится главным при нарушении основного пути – превращения в тирозин, который катализируется фенилаланин-4-гидроксилазой. При дефиците этого фермента накопившийся фенилаланин подвергается трансаминированию с α -кетоглутаратом. Нарушение проявляется в раннем младенческом возрасте и приводит к накоплению фенилаланина, т.к. тирозин не синтезируется организмом младенца, и это еще больше замедляет удаление избытка фенилаланина, который превращается в фенилацетат, фенилацетилглутамин, фенилпироват, фениллактат, орто-гидроксифенилацетат (рис.7). Эти соединения токсичны для клеток мозга.

Такое нарушение сопровождается гиперфенилаланинемией и повышением в крови и моче содержания метаболитов альтернативного пути.

Этиология и патогенез. Гиперфенилаланинемии – это группа генетически гетерогенных аутосомно-рецессивных заболеваний, обусловленных нарушением метаболизма фенилаланина. В основе патогенеза гиперфенилаланинемии лежит накопление в крови фенилаланина и продуктов его утилизации: фенилпировиноградной, фенилмолочной и фенилуксусной кислот, оказывающих токсический эффект на различные органы и ткани, в первую очередь на головной мозг (рис. 7).

Фенилкетонурия, наиболее частая и злокачественная форма гиперфенилаланинемии.

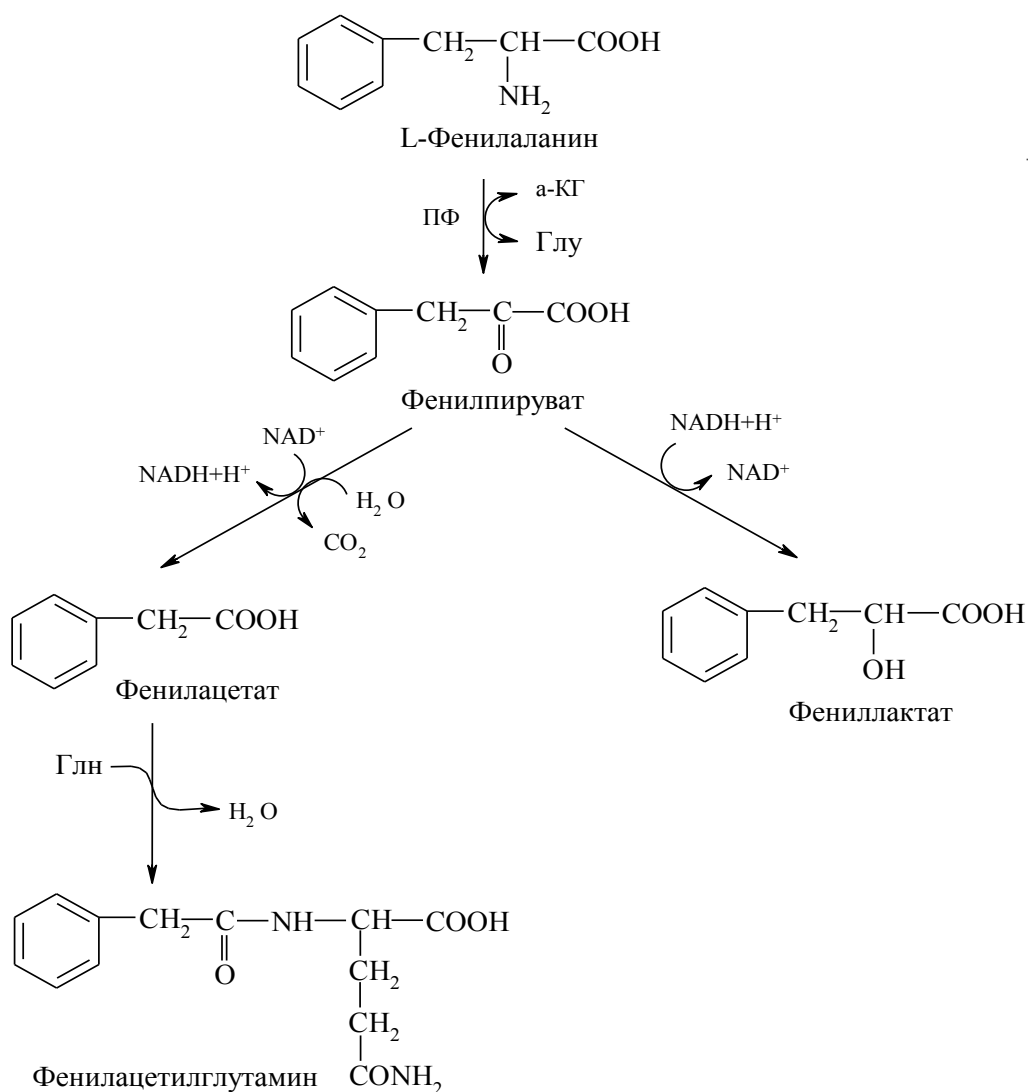


Рис.7. Альтернативные пути катаболизма фенилаланина.

Нарушения обмена фенилаланина. Фенилаланин в норме необратимо окисляется в тирозин. Если же в печени нарушается синтез необходимого для этого фермента фенилаланингидроксилазы (см. рис. 8, блок а), то окисление фенилаланина идет по пути образования фенилпировиноградной и фенилмолочной кислот — развивается фенилкетонурия. Однако этот путь обладает малой пропускной способностью и поэтому фенилаланин накапливается в большом количестве в крови, тканях и цереброспинальной жидкости, что в первые же месяцы жизни ведет к тяжелому поражению центральной нервной системы и неизлечимому слабоумию.

Из-за недостаточного синтеза тирозина снижается образование меланина, что обуславливает посветление кожи и волос. Кроме того, при увеличенной выработке фенилпировиноградной кислоты тормозится активность фермента (дофамингидроксилазы), необходимого для образования катехоламинов (адреналина, норадреналина). Поэтому тяжесть наследственного заболевания определяется комплексом всех этих нарушений.

Установить болезнь можно с помощью следующей пробы: при добавлении к свежей моче нескольких капель 5% раствора трихлоруксусного железа появляется оливково-зеленая окраска. Больные погибают в детстве, если не проводится специальное лечение, которое заключается в постоянном, но осторожном (контроль за аминокислотным составом крови) ограничении поступления фенилаланина с пищей (см. рис.8).

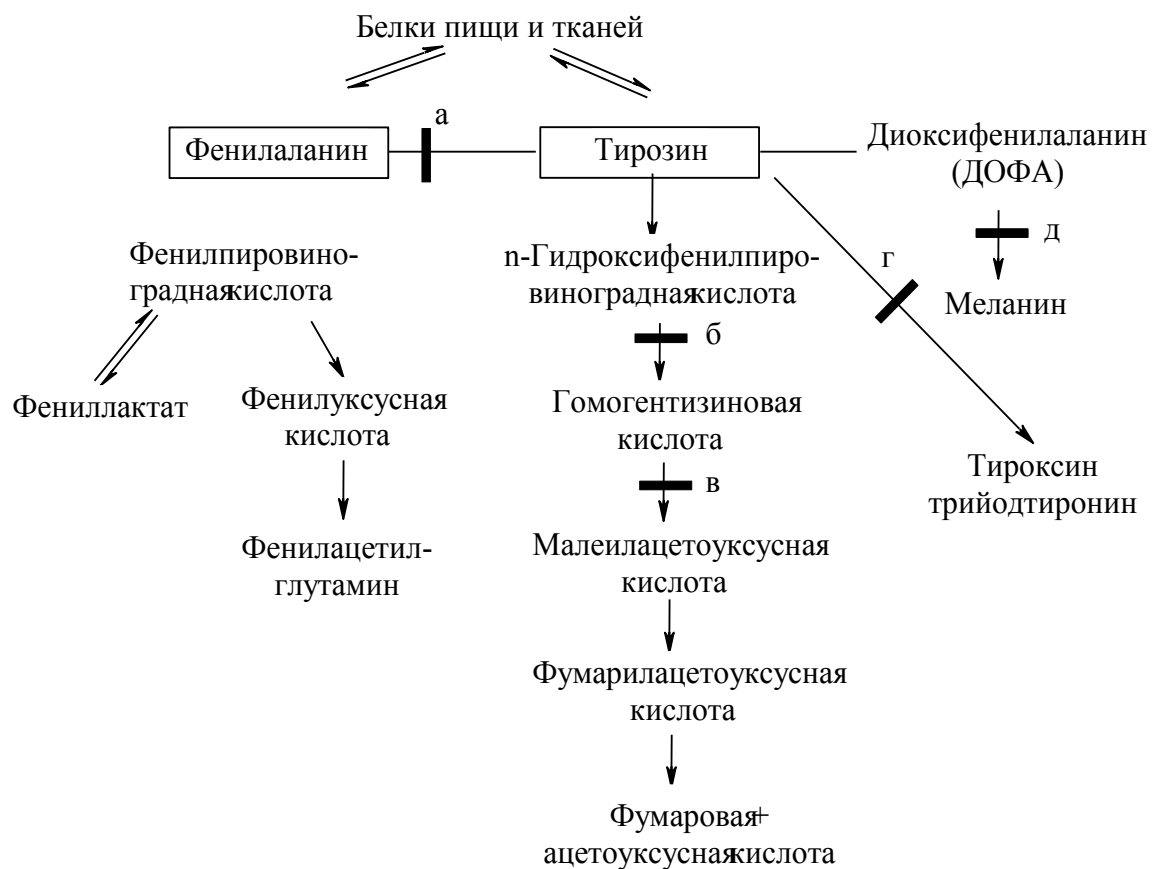


Рис. 8. Блокада путей метаболизма фенилаланина и тирозина

На рис.8 изображены биохимические превращения фенилаланина и тирозина и основные метаболические блоки на их пути.

Ведущим симптомом болезни является отставание умственного развития, достигающее у большей части больных степени имбецильности или идиотии. Уже с первых недель жизни ребенка наблюдаются повышенная возбудимость, повышение рефлексов, мышечная ригидность и судорожный синдром. Одним из первых неспецифических проявлений заболевания может быть повторяющаяся рвота. В 80-90% наблюдений у детей выражен дефект пигментации, обусловленный дефицитом меланина. Большинство из них блондины с голубыми глазами и светлой кожей. Нередки мокнущие экземы и дерматиты. Всем новорожденным проводится обязательное централизованное специальное скринирующее исследование для выявления среди них больных фенилкетонурией. Иллюстрацией результативности налаженного скрининга совсем не исключает проведение диагностических мероприятий по выявлению фенилкетонурии среди групп детей повышенного риска. Таковыми являются умственно неполноценные дети, находящиеся в специализированных учреждениях; дети, отстающие в умственном развитии, с поражениями кожных покровов; а также братья и сестры больных фенилкетонурией.

В результате мутации гена, контролирующего синтез фенилаланингидроксилазы, развивается метаболический блок на этапе превращения фенилаланина в тирозин, вследствие чего основным путем преобразования фенилаланина становится дезаминирование и синтез токсических производных – фенилпировиноградной, фенилмолочной и фенилуксусной кислот (рис. 8). В крови и тканях значительно увеличивается содержание фенилаланина (до 0,2 г/л и более при норме 0,01-0,02 г/л). Существенную роль в патогенезе болезни играет недостаточный синтез тирозина, который является предшественником катехоламинов и меланина. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

Симптомы и признаки проявления ФКУ

В первые недели жизни большинство новорожденных детей с фенилкетонурией выглядят совершенно нормальными. Дети с фенилкетонурией рождаются в срок, с нормальной массой тела и нормальным ростом, нередко у них светлые волосы, голубые глаза и светлая кожа [26-28].

В некоторых случаях первые симптомы болезни могут появиться уже в первые несколько недель жизни ребенка. Основное проявление фенилкетонурии у новорожденных это неукротимая рвота, которая иногда принимается за признак пилоростеноза (сужение выхода из желудка).

Основные симптомы фенилкетонурии начинают проявляться в возрасте от 2 до 6 месяцев: родители и врач замечают отставание ребенка в физическом и психическом развитии. Дети с фенилкетонурией с запозданием начинают сидеть и ходить.

Другими симптомами фенилкетонурии являются повышенная потливость со специфическим (мышиным) запахом мочи и пота, а также: вялость ребенка, отсутствие интереса к окружающему; срыгивание, рвота; уменьшение размеров головы; повышенная раздражительность, беспокойство; судорожные эквиваленты: спонтанный рефлекс Моро, спонтанный рефлекс Бабинского, сосательные автоматизмы, приапизм у мальчиков, атетозные движения; заплесневелый, мышиный, волчий запах мочи и пота; кожные изменения (экземы, дерматиты); позднее прорезывание зубов (после 18 месяцев).

Проявления ФКУ связаны с токсическим действием на клетки мозга высоких концентраций фенилаланина, фенилпирувата, фениллактата. Большие концентрации фенилаланина ограничивают транспорт тирозина и триптофана через гематоэнцефалический барьер и тормозят синтез нейромедиаторов (дофамина, норадреналина, серотонина).

Клинические проявления. Дети с ФКУ рождаются без каких-либо признаков болезни. Однако уже на втором месяце можно заметить некоторые физические

признаки: посветление волос, радужек глаз, что особенно заметно у детей, родившихся с темными волосами. Многие дети очень быстро и чрезмерно прибавляют в весе, однако остаются рыхлыми, вялыми. У большинства из них рано зарастает большой родничок.

По мере развития фенилкетонурии у ребенка наблюдается повышение мышечного тонуса отдельных групп мышц, что может проявляться специфической позой ребенка – поза «портного» (согнутые руки в локтях и поджатые ноги в коленях). Так же наблюдается дрожание (тремор) рук, а также эпилептиформные приступы (развернутые судорожные и бессудорожные типа кивков, поклонов, вздрагиваний, кратковременных отключений сознания).

Чаще всего явные признаки болезни обнаруживаются на 4-6 месяце жизни, когда дети перестают реагировать радостью на обращение к ним, перестают узнавать мать, не фиксируют взгляд и не реагируют на яркие игрушки, не переворачиваются на живот, не сидят. Формируется задержка психоречевого развития (дети не произносят слогов), и задержка моторного развития (позже начинают держать головку, садится, вставать на ножки). У белокурых детей со светлой кожей и голубыми глазами часто отмечаются экзема, дерматиты; обнаруживается склонность к артериальной гипотензии. При несвоевременно начатом лечении, у детей с фенилкетонурией наступает глубокая психическая инвалидность. Так, у 60% детей с фенилкетонурией старше 3-4 лет отмечают почти полное отсутствие речи и мышления (идиотию). При отсутствии лечения формируется задержка статико-моторного и психоречевого развития, умственная отсталость достигает, как правило, глубокой степени (идиотия или имбецильность, глубокая психическая инвалидность).

Лечение фенилкетонурии

Если ничего не предпринимать, фенилкетонурия приводит к весьма тяжелым последствиям – развивается олигофрения. К счастью, этот трагический исход можно предотвратить, если поставить правильный диагноз при рождении.

В наши дни это осуществляется при массовом обследовании (скрининга) новорожденных с целью выявления ФКУ [28-38].

Главным способом лечения является диетотерапия, ограничивающая поступление в организм фенилаланина; приступить к ней нужно немедленно после установления диагноза. При ранней диагностике это гарантирует нормальное нервно-психическое развитие ребенка. Диетотерапия, как единственный эффективный метод лечения ФКУ, должна применяться с первых месяцев жизни ребенка, тогда поражение мозга не разовьется. Важно ограничить количество потребляемого фенилаланина таким образом, чтобы обеспечить его поступление в организм в количествах, необходимых и достаточных для роста и развития, но предотвратив его накопление в жидкостях тела. Кроме диетотерапии необходим постоянный медицинский контроль за умственным и физическим развитием ребенка.

Диетотерапия. Единственным лечением, способным предотвратить развитие слабоумия или уменьшить его степень, является диета, исключающая поступление в организм фенилаланина сверх того минимального количества, которое необходимо для образования собственных белков организма и его роста. Основная задача диетического лечения при фенилкетонурии – удерживать концентрацию фенилаланина в крови на допустимом безопасном для центральной нервной системы уровне.

У здорового человека уровень фенилаланина (ФА) находится в пределах 2 мг%. До сих пор нет единой точки зрения, каковы допустимые безопасные уровни фенилаланина во время лечения (4мг%; 6мг%; 12мг%; 15мг%). Однако все согласны, что лечение спасает жизнь и здоровье людей с фенилкетонурией, и лечить нужно всех, вне зависимости от возраста.

Профилактика фенилкетонурии

1. Выявление гетерозиготных носителей. Большое значение имеет специальное наблюдение за семьями риска, т. е. за такими семьями, где уже

имелись дети с фенилкетонурией. Новорожденные из этих семей должны быть подвергнуты обязательному биохимическому исследованию и при показаниях к раннему лечению.

2. Внедрение программ массового скрининга новорожденных для раннего выявления ФКУ и своевременного назначения диетотерапии. Выявление и лечение детей по программам массового скрининга также позволяет предупредить развитие тяжелой психической инвалидности.

3. Пренатальная диагностика: Предложен ДНК-зонд для пренатальной диагностики фенилкетонурии в семьях высокого риска.

В настоящее время удается лечить фенилкетонурию, для этого из рациона ребенка исключают фенилаланин и увеличивают в пище количество тирозина. Если ребенка держать на этой диете до 6-7 лет, тогда не возникает умственная отсталость, т. к. к 6-7 годам успевают развиваться отделы головного мозга, развитие которых задерживается при избытке в ткани мозга фенилпирувата. Считается, что ограничения в питании могут быть ослаблены после 10-летнего возраста (окончание процессов миелинизации мозга), однако в настоящее время многие педиатры склоняются в сторону "пожизненной диеты".

Фенилкетонурия в Украине

В нашей стране частота этого заболевания, вызванное нарушение метаболизма фенилаланина, невелика: один больной ребенок приходится на пять-шесть тысяч здоровых новорожденных [29, 31, 38]. Причиной заболевания является мутация в гене гидроксилазы фенилаланина (ген ФАГ).

В организме больного ребенка происходит накопление избыточного количества фенилаланина в периферической крови, а следовательно, и в центральной нервной системе (ЦНС). Избыток фенилаланина оказывает тяжелое токсическое действие на организм ребенка. При отсутствии своевременной ранней диагностики это неотвратно ведет к тяжелому умственному и физическому недоразвитию, являясь причиной ранней детской инвалидности.

Согласно данным Министерства здравоохранения Украины за 2012 год, содержание одного больного с фенилкетонурией, начиная от периода новорожденности до 15 года жизни при полном диетическом лечении, достигает суммы 150 000 долларов США. Расходы государства на содержание ребенка-инвалида без учёта расходов на скрининговые программы и диетическое лечение составляют около 11 000 гривен. Благодаря эффективному скринингу, а также своевременному внедрению лечения в большинстве случаев становится возможным предупреждение появления неврологических и психиатрических нарушений, что в результате способствует нормальному физическому и психическому развитию больных с ФКУ, а в будущем рождению у них здорового потомства.

Больной ребенок с фенилкетонурией может родиться только в той семье, где оба родителя являются носителями гена ФКУ. Определить носительство гена ФКУ у родительской пары возможно при генетическом обследовании на гетерозиготное носительство, проводимое в медико-генетических центрах. Если в семье уже есть больной ребенок с ФКУ, носительство гена ФКУ у родителей очевидно. Однако даже если оба родителя являются носителями гена ФКУ, их дети не обязательно будут больны. Если принять за 100% всех детей, которые гипотетически могут родиться в данной семье, можно говорить о следующем риске возникновения заболевания ФКУ:

- риск рождения больных детей с ФКУ составляет 25%;
- риск рождения детей, являющихся, подобно их родителям, носителями гена ФКУ составляет 50%;
- в остальных 25% случаев родятся здоровые дети.

Частота носительства мутантного гена ФКУ среди населения Украины составляет 2 -3%. Частота заболевания примерно 1:7000 [38].

Ребенок с ФКУ рождается без каких-либо проявлений заболевания. Однако с началом кормления, при поступлении в организм белка грудного молока или его

заменителей возникают первые симптомы, трудно распознаваемые не только родителями, но и педиатрами.

Так, в периоде новорожденности до начала лечения у ребенка с ФКУ возможны такие признаки заболевания: необоснованная вялость или беспокойство; обращают на себя внимание рассеянный, блуждающий взгляд, отсутствие улыбки, слабое двигательное оживление. К 6 месяцам у него выявляется задержка психомоторного развития: он перестает активно реагировать на происходящее; утрачивает способность узнавать мать; не переворачивается на живот; не пытается сесть. Типы фенилкетонурии и содержание фенилаланина приведены в табл. 1. Источник NIH PKU Conference report: State of the science and future research needs. Feb.22-23.2012 .

Во втором полугодии жизни родители уже не могут не заметить непонимание речи взрослого, неумение выражать голосом и мимикой ребенка свои переживания. У детей старше трех лет нарастают умственная отсталость, возбудимость, повышенная утомляемость; нарушается поведение, что проявляется в расторможенности, психотических расстройствах.

Таблица 1

Типы фенилкетонурии и уровни фенилаланина

Типы фенилкетонурии	Уровни фенилаланина, Phe	Лечение
Классическая	> 1200 $\mu\text{мол/л}$ (20 мг%)	диетотерапия
Умеренная	900-1200 $\mu\text{мол/л}$ (15-20 мг%)	диетотерапия
Мягкая фенилкетонурия	600-900 $\mu\text{мол/л}$ (10-15мг%)	диетотерапия
Мягкая гиперфенилалани-немия (gray zone)	360-600 $\mu\text{мол/л}$ (6-10мг%)	низкофенилаланиновая диета
Мягкая гиперфенилаланинемия	120-360 $\mu\text{мол/л}$ (2-6мг%)	не нуждается в лечении, наблюдение
Злокачественная гиперфенилаланинемия	дефицит тетрагидро-биоптерина (H4БП)	фармакологическое лечение

Часто у нелеченых больных фенилкетонурией моча имеет своеобразный «мышиный» запах. Иногда возникают судорожные приступы различной степени выраженности; экзематозные изменения на коже.

Клинические проявления злокачественной фенилкетонурии: тяжелые и быстро прогрессирующие неврологические нарушения (несмотря на нормальный уровень ФА в крови вследствие диетотерапии); гипотония; спастический синдром; атаксия; нарушение глотания; беспокойство; прогрессирующая умственная отсталость; характерные тяжело купирующиеся приступы судорог (до 3 мес. жизни признаки заболевания могут отсутствовать); уровни фенилаланина нехарактерные (высокие при классической ФКУ или низкие при мягкой гиперфенилаланинемии).

Прогрессирующее повреждение нервной системы при злокачественной фенилкетонурии может вести к смерти ребенка, если заболевание не будет обнаружено и не будет применено соответствующее лечение.

Психиатрические проблемы, которые наблюдаются у взрослых с ФКУ, трудно поддающихся лечению, являются важным аргументом в дискуссии о необходимости применения диеты с низким содержанием фенилаланина пожизненно: состояние внутреннего беспокойства, колебания (лабильность) настроения, депрессия, страх, социальные проблемы.

Лечение фенилкетонурии

Основным и единственным на сегодняшний день эффективным методом лечения больных ФКУ является диетотерапия с момента установления диагноза. Специфическую диету при фенилкетонурии следует соблюдать в течение длительного времени (более 10 лет с момента подтверждения диагноза). Лечение диетой начинают при уровне фенилаланина в крови 15мг% и выше.

Лечение фенилкетонурии состоит в ограничении поступления фенилаланина с естественными продуктами в питании ребенка. Это позволяет предупредить наступление тяжелых нарушений ЦНС и обеспечить нормальное

интеллектуальное развитие. Показанием к началу диеты с низким содержанием фенилаланина является определение концентрации ФА в сыворотке крови $>7-8$ мг% (согласно рекомендациям польских и немецких центров). Некоторые центры (английские и Европейской Федерации) рекомендуют начать лечение при концентрации фенилаланина $>6,6$ мг% [30-38].

Диета при фенилкетонурии – это:

Уменьшение дозы фенилаланина согласно индивидуальной толерантности к фенилаланину, что означает уменьшение дозы натурального белка в суточном рационе.

Обеспечение соответствующей для нормального развития дозы белка (дополнительный белок без фенилаланина) из продуктов лечебного питания ФКУ. Обеспечение соответствующей дозы энергии с использованием специальных низкобелковых продуктов.

Обеспечение соответствующей дозы витаминов, макро- и микроэлементов – главным образом из препаратов ФКУ и других источников.

Грудное вскармливание при фенилкетонурии возможно и даже приветствуется, однако только в том случае если мать больного ребенка будет придерживаться строгих правил кормления. В частности, необходимо строго контролировать количество грудного молока, которое получает ребенок. Для этого кормление проводится только сцеженным молоком, которое дается ребенку в строго определенном количестве (см. таблицу выше).

Для покрытия энергетических потребностей ребенка к разрешенному количеству грудного молока или обычной молочной смеси добавляют необходимое количество специализированной смеси – гидролизата белка, (см. ниже), которая не содержит фенилаланина. По мере роста ребенка грудное молоко постепенно полностью заменяют на специализированную смесь.

У пациентов с ФКУ количество потребляемого белка из натуральных продуктов не может превысить установленной нормы. В связи с этим у маленьких

детей и у старших преобладающая часть потребности в белке, т.е. около 80%, должно быть погашено смесями, не содержащими фенилаланин, обогащёнными минеральными ингредиентами.

Суточное потребление фенилаланина из пищевых продуктов должно быть ограничено до такого количества, чтобы контролируемый уровень концентрации фенилаланина в сыворотке крови не превышал „безопасного для ЦНС” уровня, т.е. 2-4мг/дл, это и есть индивидуальная суточная толерантность фенилаланина. С целью полного удовлетворения потребностей ребёнка с фенилкетонурией, и поддержания на допустимом уровне употребляемого из продуктов натурального белка и фенилаланина следует все пищевые продукты отмерять и взвешивать, а также выбирать продукты с самым низким содержанием фенилаланина.

Диета. Специальная диета с низким содержанием фенилаланина обычно предотвращает неблагоприятные эффекты, сопровождающие это заболевание. Чем дольше ребенок находится на диете, тем лучше его интеллектуальное развитие. При неадекватном расширении или отмене диеты в подростковом возрасте негативное действие фенилаланина на организм не прекращается. Интоксикация может привести к снижению обучаемости, поведенческим проблемам, вплоть до возникновения психических расстройств. Поэтому в некоторых городах Украины, России и за рубежом принято соблюдение диеты до 18-летнего возраста. Последние европейские и американские наблюдения говорят о том, что в случае классической и некоторых других формы ФКУ желательно пожизненное соблюдение диеты [19, 27, 29].

На сегодняшний день в Украине зарегистрированы такие специализированные препараты для диетического лечения фенилкетонурии (смесь аминокислот, витаминов, минералов и микроэлементов) [32-37]: MD мил ФКУ (NERO, Испания), PKU MILUPA (Nutricia, Германия), Афенилак (Нутритэк, Россия), Тетрафен (Нутритэк, Россия).

Контроль лечения фенилкетонурии

Диетическое лечение детей с проводят под строгим контролем содержания фенилаланина в крови. Оптимальный показатель фенилаланина должен быть в пределах 3-6 мг%, при его значительных колебаниях проводят коррекцию белка в рационе ребенка больного фенилкетонурией. Уровень фенилаланина определяют каждый месяц в течение первого года жизни ребенка. У детей старше 1 года исследование уровня фенилаланина проводят один раз в 2-3 месяца.

Все дети, больные фенилкетонурией должны находиться под наблюдением психоневролога и педиатра.

ЛИТЕРАТУРА

1. Химическая энциклопедия: в 5 т. – М.: Сов. энцикл.; Большая Рос. энцикл., 1988- 1999. – ISBN 5-85270-008-8.
2. Pure and Applied Chemistry. – 2002. – Vol.74, №7. – С. 1221
3. Yalkowsky S.H. Handbook of aqueous solubility data. / S.H.Yalkowsky, H. Yan. – CRC Press, 2003. – 1512 с.
4. Якубке Х.Д. Аминокислоты. Пептиды. Белки. / Х.Д.Якубке, Х. М. Ешкайт; перевод с нем. Н.П.Запечаловой и Е.Е.Максимова; под ред. Ю.В.Митина – Мир, 1985. – 456 с. //HTML и PDF-оформление Петросян И.В., 2005 – Режим доступа <http://www.chem.msu.su/rus/elibrary/jakubke/welcome.html>
5. Овчинников Ю.А. Биоорганическая химия. – М.: Просвещение, 1987. – 816 с.
6. Аминокислоты // Энциклопедический словарь Брокгауза и Ефрона: В 86т. (82 т. и 4 доп.). – СПб., 1890-1907.
7. Дэвени Т. Аминокислоты, пептиды и белки: метод.рук-во /Т.Дэвени, Я. Гергей; перевод с англ. А.Н. Маца; под ред. д-ра.биол.н. Р.С.Незлина – М.:Мир, 1976. – 365с.

8. Кочетков Н.К. Химия природных соединений: углеводы, нуклеотиды, стероиды, белки. / Н.К. Кочетков, И.В.Торгов, М.М. Ботвиник. – М.: Наука, 1961. – 558 с.
9. Семёнов А. А. Основы химии природных соединений: в 2 т. / А. А. Семёнов, В. Г.Карцев. – М.: ICSPF, 2009. – т. 1. – ISBN 978-5-903078-12-7; т. 2. – ISBN 978-5-903078-13-4
- 10.Биохимия: учебник / Под ред. чл.-корр. РАН Е.С. Северина. – 5-е изд., испр. и доп. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011.– 768 с. –ISBN 978-5-9704-2029-4.
11. Материалы Dr. Tom Zamis. Режим доступа <http://chemdept.uwsp.edu/pdbs/>
12. Официальный сайт Химик. Режим доступа – <http://www.xumuk.ru/encyklopedia/2/4475.html>
13. Волков В.А. Выдающиеся химики мира./ В.А.Волков, Е.В. Вонский, Г.И. Кузнецова; под ред. Г.И. Кузнецовой. – М.: Высшая школа, 1991. – 656 с.
14. Садовникова М. С. Пути применения аминокислот в промышленности./ М. С. Садовникова, В. М. Беликов //Успехи химии. – 1978. – Т. 47, вып. 2. – С. 357-383.
15. Промышленный синтез аминокислот. Режим доступа – <http://vansiton.ua/articles/page-27.html>
16. Селеменев В.Ф., Хохлов В.Ю., Бобрешова О.В., Аристов И.В., Котова Д.Л. Физико-химические основы сорбционных и мембранных методов выделения и разделения аминокислот. Воронеж: Изд-во Воронеж. гос. ун-та. 2001. 300с.
17. Скурихин И. М. Все о пище с точки зрения химика: Справ. издание./ И. М. Скурихин, А. П. Нечаев . –М.: Высш. шк. 1991.–288 с.– ISBN 5-06-000673-5
- 18.Ослопов В.Н.История болезни терапевтического больного / В.Н.Ослопов, О.В. Богоявленская, Ю.В. Ослопова. – 2-е изд., испр. и доп. – М. : МЕДпресс-информ, 2013. – 152 с. – ISBN 978-5-98322-967-9.
- 19.Guthrie R. The PKU Story: crusade against mental retardation/ by J.H.Koch – Pasadena, 1997. – 193 p. – ISBN 0-932727-91-3.

20. Клиническая генетика: учебник /Н.П.Бочков, В.П.Пузырев, С.А. Смирнихина; под ред. Н.П. Бочкова. – 4-е изд., доп. и перераб. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 592 с. – ISBN 978-5-9704-1683-9.
21. Nutrient Data Laboratory, ARS, USDA National Food and Nutrient Analysis Program Wave 4b, 2001 Beltsville MD. – USDA National Nutrient Database for Standard Reference. Режим доступа: <http://ndb.nal.usda.gov/>
22. Зайко Н. Н. Патологическая физиология: учебник /Н. Н. Зайко, Ю. В. Быць, А.В. Атаман и др.; под ред. Н. Н. Зайко, Ю. В. Быць. –5-е изд. –М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 640 с. – ISBN 5-98322-467-0.
23. Алексеев В.В. Медицинские лабораторные технологии: руководство по клинической лабораторной диагностике: в 2 т. /В.В.Алексеев и др.; под ред. А.И. Карпищенко. – 3-е изд. перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – Т.2. – 792 с. – ISBN 978-5-9704-2275-5 (т.2).
24. Эндокринология и метаболизм. В 2 т. /Под ред. Ф. Фелига, ДЖ. Д. Бакстера, А. Е. Бродуса, Л. А. Фромена; перевод с англ. д-ра мед.н. В. И. Кандрора и проф. Т. Старковой – М.: Медицина, 1985. – Т.1– 520 с. , Т. 2 – 416 с.
25. Аткинс Р. Биодобавки: Природная альтернатива лекарствам. /Р.С.Аткинс; перевод Г.Левитан – Минск: Попурри, 2012. – 800 с. –ISBN 978-985-15-1748-6.
26. Диагностика, диетотерапия и медико-генетическая консультация при фенилкетонурии у детей: метод. рекомендации.– Киев, 2000
27. Шабалов Н.П. Детские болезни:учебник /Н.П.Шабалов. –5-е изд. – Т.2 – СПб:Питер, 2010. – 765 с.
28. Кормление и питание грудных детей и детей раннего возраста. Методические рекомендации для Европейского региона ВОЗ с особым акцентом на республики бывшего Советского Союза, UNISEF (Фонд ООН помощи детям). – ВОЗ, 2003. – № 87
29. Motzfeldt K. Tips for Breastfeeding a Baby with PKU. // National PKU News. – режим доступа <http://www.pkunews.org/diet/tipsBaby.htm>

30. Инструкция по организации питания детей в дошкольных учебных заведениях / пр. МОН Украины, МЗУ 17.04.2006 г № 298/227 – режим доступа <http://www.moz.gov.ua/ua/>
31. Методическое пособие по организации питания детей с фенилкетонурией в детском дошкольном учреждении /Погребная Е.Ю. – Режим доступа <http://www.vmeste-so-vsemi.ru/wiki>
32. Лечение БАДами источник <http://www.lechenie-badami.ru/amino.fenilalanin.php>
33. Приказ МЗУ от 19.06.2003 № 272 О внесении изменений в приказ МЗУ от 23.12.2002 № 488 «О распределении и рациональном использовании специального продукта "Афенилак" для лечебного питания детей, больных фенилкетонурией»
34. Приказ МЗУ от 27.03.2003 № 139 "О распределении и рациональном использовании специальных продуктов лечебного питания для детей, больных фенилкетонурией, централизованно закупленных МЗ в 2003 году"
35. КОМПЕНДИУМ 2012 — лекарственные препараты. – МОРИОН, 2012. Режим доступа – <http://compendium.com.ua/>
36. Официальный сайт РЛС России. Режим доступа <http://www.rlsnet.ru>
37. Официальный сайт компании Нутритек (Россия): <http://www.nutritek.ru>
38. Официальный сайт МЗ Украины. Режим доступа – <http://www.moz.gov.ua/ua/>
39. Наказ від 31.12.2003 № 641/84 "Про удосконалення медико-генетичної допомоги в Україні"

ГЛАВА 10

ТИРОЗИН



ЛЕВАШОВА ОЛЬГА ЛЕОНИДОВНА
кандидат фармацевтических наук
ассистент кафедры медицинской и биоорганической химии
ХНМУ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

а.е.м. – атомная единица массы

АД – артериальное давление

БАПД – биологически активные пищевые добавки

ДОФА – дигидроксифенилаланин

МАО – моноаминооксидаза

H₂БП – дигидробиоптерин

H₄БП - тетрагидробиоптерин

ПМС – постменструальный синдром

ПФ – пиридоксальфосфат

ССС – сердечно-сосудистая система

США – Соединенные шататы Америки

ЦНС – центральная нервная система

α -КГ - α -кетоглутарат

SAM – S-аденозилметионин

Тирозин – 2-амино-3-(4-гидроксифенил) пропионовая кислота или α -амино- β -(*p*-гидроксифенил) пропионовая кислота (сокращенно: Тир), имеющая химическую формулу $C_9H_{11}NO_3$ и молекулярную массу 181,189 а.е.м. По строению тирозин отличается от фенилаланина наличием фенольной гидроксильной группы в пара-положении бензольного кольца [1-3].

Название тирозин происходит от греческого *tyros*, что означает сыр, поскольку именно в сыре было впервые обнаружено эту аминокислоту [4].

Тирозин входит в состав почти всех белков, много его в пепсине (8,5%), инсулине крупного рогатого скота (12,5%) [1,15].

Натуральными источниками тирозина являются яйца, горох, рис, орехи, семечки; в особенности полезны миндаль, арахис, кунжут и семечки тыквы. Богаты тирозином и молочные продукты, ведь тирозин входит в состав белка казеина, который в них присутствует. Также эта аминокислота содержится в некоторых фруктах – бананах, авокадо [16, 17].

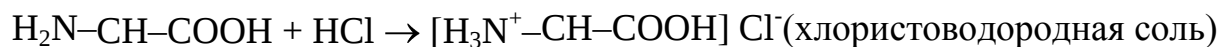
Тирозин – кодируемая заменимая аминокислота. Суточная потребность его составляет 16мг на 1кг массы тела. Ориентировочная суточная потребность взрослого человека тирозина 3-4 г/сутки [1,15].

Тирозин существует в двух оптически изомерных формах – L и D и в виде рацемата (DL). Известны менее важные с биологической точки зрения мета- и орто- изомеры тирозина. В состав белков входит L-тирозин, а также его фосфорные эфиры. Чистые L- или D-стереоизомеры могут за длительный срок самопроизвольно и неферментативно превращаться в эквимольную смесь L- и D-изомеров. [1-5].

D,L-тирозин, т. пл. 340 °C (с разл. при быстром нагревании); мало растворим в воде, нерастворим в спирте, эфире [1,6] .

Тирозин – ароматическая аминокислота. Химические свойства обусловлены наличием реакционноспособного фенольного гидроксила [1, 4, 5, 7-10].

Вследствие наличия функциональных групп кислотного и основного характера триозин образуют соли как с кислотами, так и со щелочами.



Тирозин при декарбоксилировании (при нагревании до 270 °С) образует тирамин ($\text{HOC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$); при щелочном плавлении образует 4-гидроксibenзойную кислоту; при окислении – 3,4 диоксифенилаланин, а из него – адреналин и меланин. Тирозин легко подвергается нитрованию и йодированию (в щелочной среде) в ароматический цикл, образуя 3- и 3,5-производные; образует также устойчивые диазосоединения. Тирозин дает многочисленные цветные реакции, в частности в реакциях Миллона и ксантопротеиновой. Впервые тирозин выделен в 1849 г. Ф. Боппом из казеина [1, 3]. Мировое производство L-тирозина около 250 т/год (1989) [11-14]. В процессе биосинтеза тирозина промежуточными соединениями являются шикимат, хоризмат, префенат. Из центральных метаболитов тирозин в природе синтезируют микроорганизмы, грибы и растения. Тирозин относят к заменимым для большинства животных и человека аминокислотам, так как в организме эта аминокислота образуется из другой (незаменимой) аминокислоты – фенилаланина. Синтез тирозина осуществляют из 4-гидроксibenзальдегида и гиппуровой кислоты (азлактонный синтез Эрленмейера-Плехля) (рис. 1).

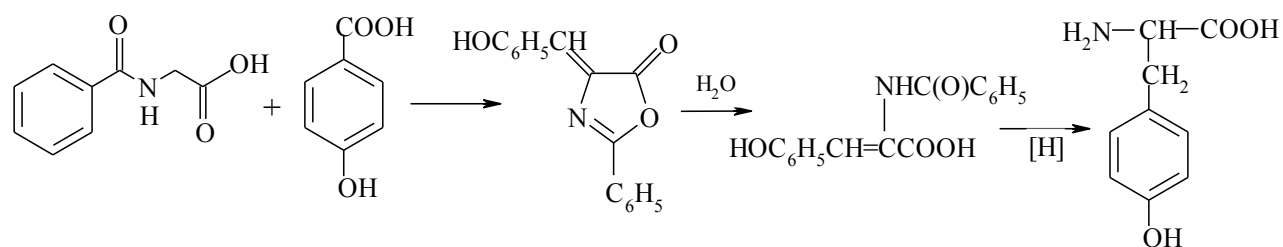


Рис. 1. Синтез тирозина из гидроксibenзальдегида и гиппуровой кислоты.

С использованием тирозинфеноллизазы L-тирозин получают из фенола, серина. При ферментативном промышленном синтезе получают 4000 т/год (на 2006 год) [12-14].

Обмен тирозина в организме. Биохимическая роль тирозина для человека

Тирозин необходим для нормальной работы надпочечников, щитовидной железы и гипофиза, создания красных и белых кровяных телец, синтеза меланина, пигмента кожи и волос [1,4,5, 7-10,15].

Тирозин обладает мощными стимулирующими свойствами. При хронической депрессии, для которой не существует общепринятых методов лечения, потребление 100 мг этой аминокислоты в день приводит к существенному улучшению. В организме тирозин превращается в ДОФА, а затем в дофамин, регулирующий давление крови и мочеиспускание, а также участвует в первом этапе синтеза норэпинефрина и эпинефрина (адреналина). Тирозин мешает превращению фенилаланина в эпинефрин, и потому является незаменимой аминокислотой для взрослых мужчин. Он необходим мужчинам, страдающим фенилкетонурией (генетическое заболевание, при котором превращение фенилаланина в тирозин затруднено). Тирозин также вызывает усиленное выделение гипофизом гормона роста. При определении пищевой ценности белков следует учитывать сумму содержаний тирозина и фенилаланина, поскольку первый получается из второго. При заболеваниях почек синтез тирозина в организме может резко ослабиться, поэтому в этом случае его необходимо принимать в виде добавки [25, 30-34].

Фармакологическое действие тирозина [4, 9, 10,15,18,]. Тирозин необходим для: снятия стресса, возникающего как в жизненных ситуациях, так и в результате тренировок; снятия депрессии, синдрома профессионального выгорания, волнения и умственного утомления. Для получения максимального антистрессового эффекта тирозин рекомендуется принимать в сочетании со зверобоем, травяным сбором, которое, как считается, снимает депрессию легкой степени; повышения внимательности и улучшение когнитивной деятельности; увеличения интенсивности тренировок, сокращение периода восстановления сил, а также профилактика перетренировок – благодаря способности тирозина влиять на уровни нейротрансмиттеров в периферической или центральной нервной системе; повышения термогенеза и липолиза, оптимизация композиции тела; он эффективен в лечении кокаиновой зависимости, синдрома отмены кофеина и других лекарственных зависимостей; полезен для облегчения предменструального синдрома (ПМС).

В особенности тирозин необходим людям, которые подвергают себя длительным физическим тренировкам. Таким образом, фармакологическое действие тирозина: стресс-протекторное, психостимулирующее, регулирующее функции щитовидной железы, надпочечников и гипофиза, нормализующее пониженное артериальное давление (АД), противоаллергическое, антидепрессантное, подавляющее аппетит, снимающее зависимости, способствующее минимизации жировых отложений, улучшающее интеллектуальные функции.

Влияние тирозина на структуры организма

При нехватке этой аминокислоты у человека может наблюдаться пониженное артериальное давление и температура тела, неконтролируемый набор массы тела, синдром беспокойных ног [18-24].

Недостаток тирозина приводит к дефициту норадреналина, что, в свою очередь, приводит к депрессии. Низкое содержание тирозина в плазме связано с гипотиреозом. Больной может испытывать вялость и сонливость, быстро уставать. На фоне лечения ингибиторами моноаминоксидазы (обычно их назначают при депрессии) следует практически полностью отказаться от продуктов, содержащих тирозин, и не принимать биологически-активные пищевые добавки (БАПД) с тирозином, так как это может привести к неожиданному и резкому подъему АД. У людей, страдающих хронической нехваткой тирозина, могут появиться тяжелые умственные и физические нарушения.

При бесконтрольном потреблении тирозина у человека могут возникнуть проблемы с желудком, раздражительность, повышенная агрессивность. Людям, страдающим некоторыми заболеваниями, лучше ограничить прием тирозина. К таким болезням относятся меланома – злокачественная опухоль, развивающаяся на коже, сетчатке глаз или слизистых оболочках, мультиформная глиобластома – агрессивная опухоль мозга, а также мигрень. Тирозин не рекомендуется принимать онкологическим больным, а также людям, страдающим шизофренией, гипертоникам, беременным женщинам.

Метаболизм тирозина в организме человека

Тирозин относят к заменимым для большинства животных и человека аминокислотам и поступает в организм с пищей. Кроме того, в организме эта аминокислота образуется из другой незаменимой аминокислоты – фенилаланина. Реакция протекает в печени под действием фермента фенилаланин-4-гидроксилазы. Превращение фенилаланина в тирозин в организме в большей степени необходимо для удаления избытка фенилаланина, а не для восстановления запасов тирозина, так как тирозин обычно в достаточном количестве поступает с белками пищи, и его дефицита, как правило, не возникает. Избыток тирозина утилизируется [4,5,9,15, 18-20].

Так, из тирозина в организме синтезируются ряд важных веществ: тирамин и 3,4-дигидроксифенилаланин (предшественники катехоламинов), а также диiodтирозин, из которого образуется гормон тироксин. Нарушение обмена тирозина [дезаминирование с образованием 3-(4-гидроксифенил) пировиноградной кислоты] вызывает наследств. заболевание олигофрению.

Тирозин является предшественником гормона надпочечников адреналина, медиаторов норадреналина и дофамина, гормонов щитовидной железы тироксина и трийодтиронина и пигментов (рис.3).

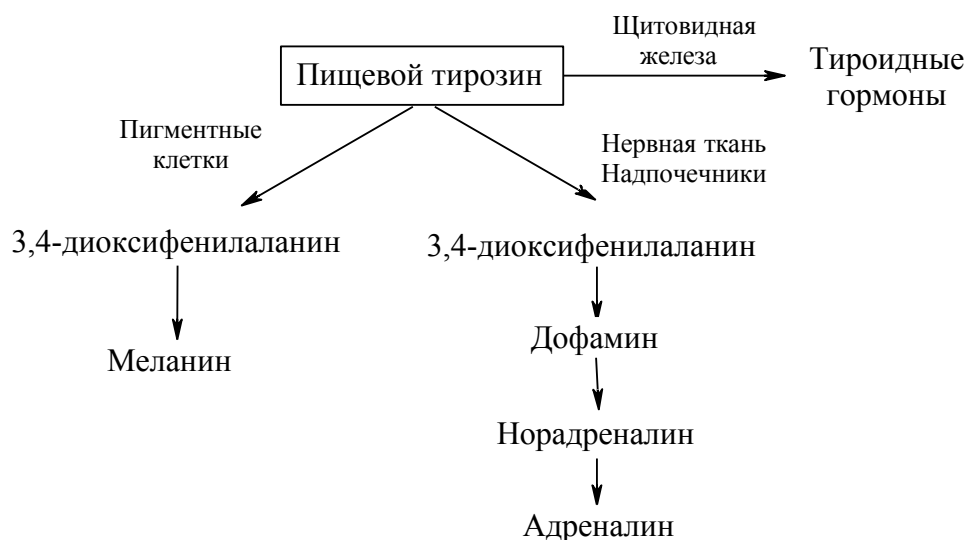


Рис 3. Превращение тирозина в организме человека

Эти вещества способствуют правильной работе мозга и репродуктивным функциям. Поэтому добавка тирозина имеет положительное влияние на фертильность.

Из тирозина синтезируются такие биологически активные вещества, как ДОФА тиреоидных гормонов (тироксин, трийодтиронин). ДОФА является предшественником катехоламинов (дофамин, адреналин, норадреналин) и пигмента меланина. Гомогентизат является предшественником токоферолов, пластохинона (у организмов, способных синтезировать эти соединения).

Гидроксилирование тирозина приводит к образованию ДОФА (3,4-дигидроксифенилаланина). При последующем декарбоксировании образуется

дофамин. При дальнейшем гидроксилировании дофамин превращается в норадреналин (норэпинефрин). Донором водорода в этой реакции служит аскорбат (рис. 3). Наконец, метилирование норадреналина приводит к образованию адреналина (эпинефрина). Дофамин, норадреналин и адреналин являются медиаторами. Адреналин выполняет функции как медиатора, так и гормона. Цепочка химических преобразований, ведущая к образованию катехоламинов, представлена на рис.3 [20].

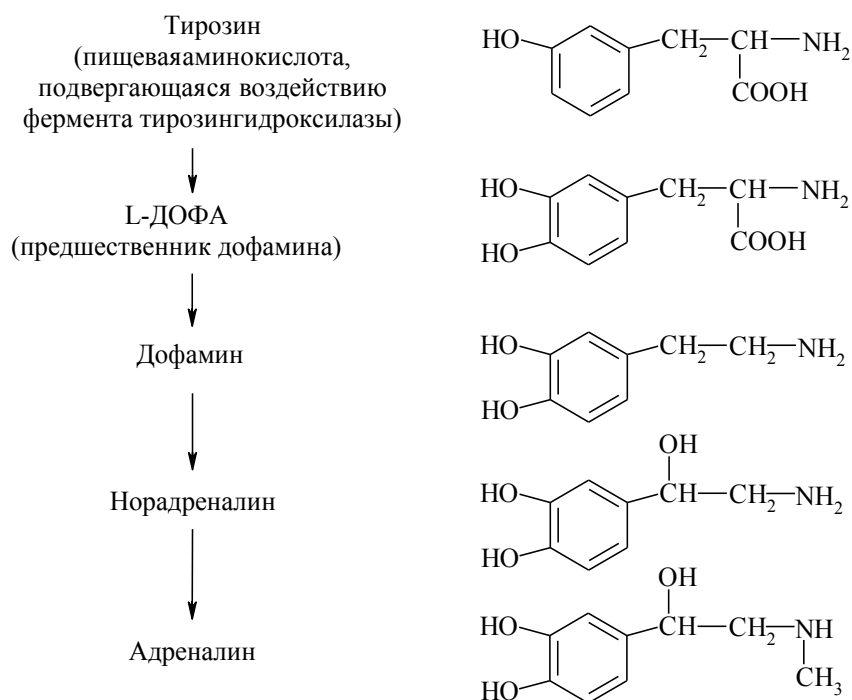


Рис. 3. Химические преобразования тирозина в катехоламины

Ключевая и наиболее медленная стадия – превращение тирозина в L-ДОФА (диоксифенилаланин), где особое значение имеет регулирующий фермент тирозингидроксилазы. Адреналин является гормоном надпочечников, а ДОФА-медиатором ЦНС. Как видно из рис. 4 все указанные гормоны имеют сходное строение.

В процессе обмена тирозина, он подвергается реакциям гидроксилирования, декарбоксилирования и метилирования с участием соответствующих ферментов что приводит к образованию катехоламинов.

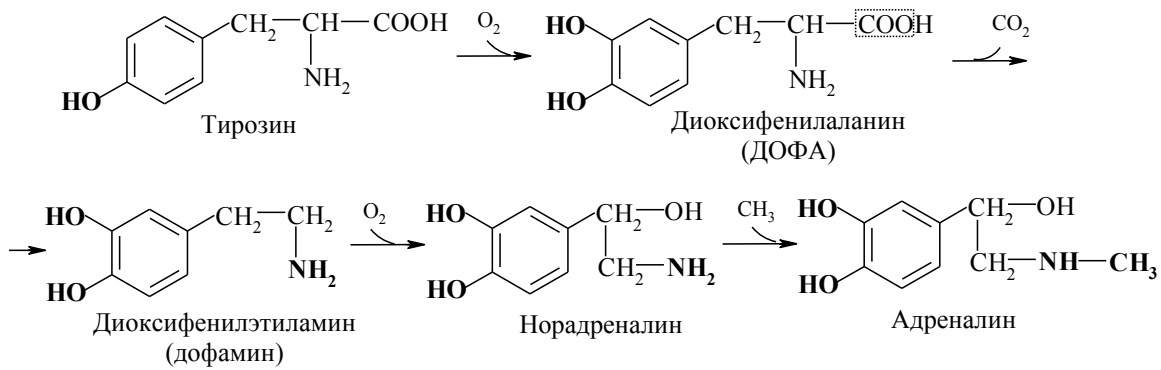


Рис 4. Процесс обмена тирозина в организме

Ниже на рис. 5 приведены пути превращения фенилаланина и тирозина, которые приводят к синтезу биологически активных продуктов и во многом определяют физиологические состояния в организме человека.

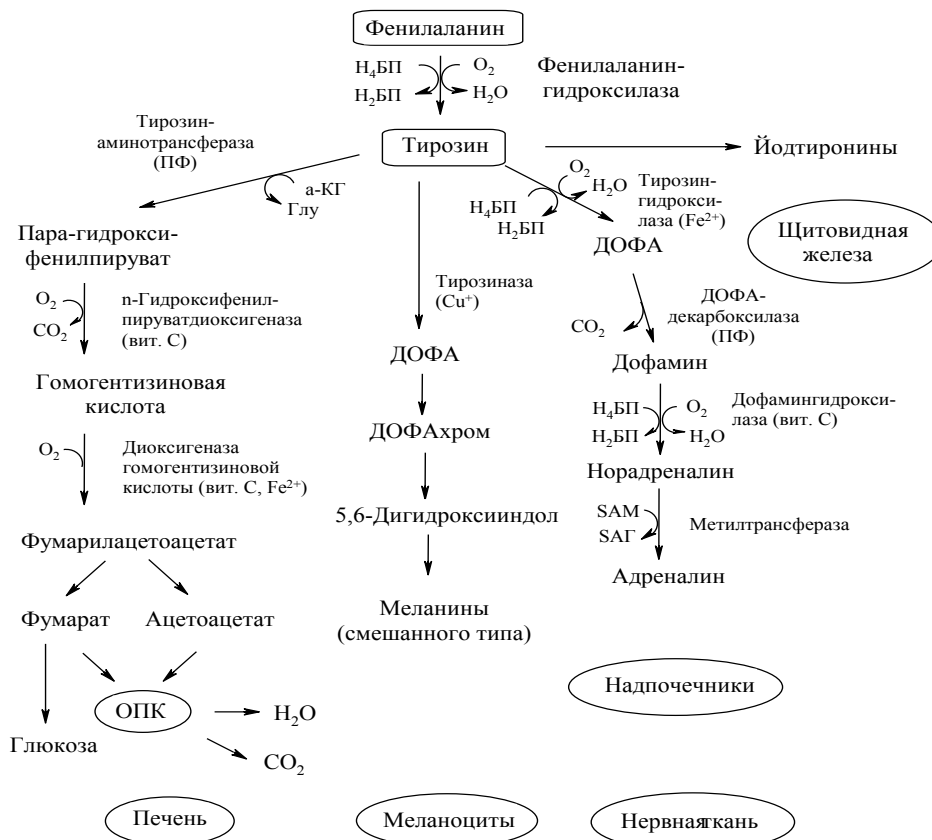


Рис. 5. Пути превращения фенилаланина и тирозина в разных тканях.

H_4BP - тетрагидробиоптерин; H_2BP - дигидробиоптерин;

ПФ - пиридоксальфосфат; SAM - S-аденозилметионин.

Особенности обмена тирозина в разных тканях

Обмен тирозина значительно сложнее, чем обмен фенилаланина. Кроме использования в синтезе белков, тирозин в разных тканях выступает предшественником таких соединений, как катехоламины, тироксин, меланины, и катаболизируется до CO_2 и H_2O [15, 18-22].

Катаболизм тирозина в печени происходит в печени по гомогентизиновому пути показанному на рис. 6.

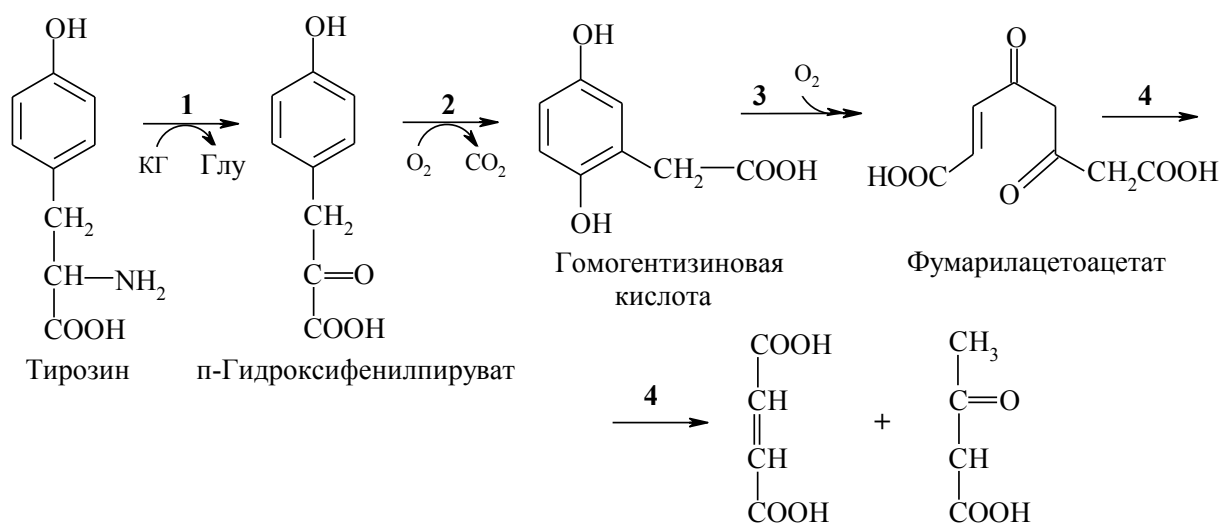


Рис. 6. Превращение тирозина в печени.

Специфический путь катаболизма включает несколько ферментативных реакций, завершающихся образованием фумарата и ацетоацетата: трансаминирование тирозина с α -Кетоглутаратом (α -КГ) катализирует тирозинаминотрансфераза (кофермент ПФ) – индуцируемый фермент печени млекопитающих [21]. В результате образуется п-гидроксифенилпироват. В реакции окисления п-гидроксифенилпировата в гомогентизиновую кислоту происходит декарбоксилирование, гидроксирование ароматического кольца и миграция боковой цепи. Реакцию катализирует фермент п-гидроксифенилпироватдиоксигеназа, кофакторами которого выступают витамин С и Fe^{2+} . Превращение гомогентизиновой кислоты в фумарилацетоацетат сопровождается расщеплением ароматического кольца. Эта реакция

катализируется диоксигеназой гомогентизиновой кислоты, в качестве кофермента содержащей Fe^{2+} .

Обмен фенилаланина и тирозина связан со значительным количеством реакций гидроксилирования, которые катализируют оксигеназы. Ферменты оксигеназы (гидроксилазы) используют молекулу O_2 и кофермент-донор водорода (чаще - NADPH). Для катализа оксигеназам необходимы кофакторы – Fe^{2+} или гем (для некоторых - Cu^+), а для многих ещё и витамин С.

Оксигеназы делят на 2 группы:

- монооксигеназы – один атом O_2 присоединяют к продукту реакции, другой используют для образования H_2O ;

- диоксигеназы – оба атома O_2 используют для образования продукта реакции.

Почти все процессы расщепления ароматических колец в биологических системах катализируются диоксигеназами, подклассом ферментов, открытым японским биохимиком Осами Хайяши [9,10].

В результате разрыва бензольного кольца образуется малеилацетоацетат, который в процессе цис- и транс-изомеризации превращается в фумарилацетоацетат. Гидролиз фумарилацетоацетата при действии фумарилацето-ацетатгидролазы приводит к образованию фумарата и ацетоацетата. Фумарат может окисляться до CO_2 и H_2O или использоваться для глюконеогенеза. Ацетоацетат окисляется до конечных продуктов с выделением энергии (рис.6, 7).

Превращение тирозина в меланоцитах

В пигментных клетках (меланоцитах) обмен тирозин идет по меланиновому пути. Из тирозина синтезируются пигменты – меланины 2 типов: эумеланины и феомеланины.

Эумеланины (чёрного и коричневого цвета) – нерастворимые высокомолекулярные гетерополимеры 5,6-дигидроксииндола и некоторых его предшественников.

Феомеланины – жёлтые или красновато-коричневые полимеры, растворимые в разбавленных щелочах.

Синтез меланинов – сложный, многоступенчатый, разветвлённый процесс. Краткая схема синтеза представлена на рис. 8.

Первая реакция – превращение тирозина в ДОФА. Катализатор – тирозиназа, кофактор – ионы Cu^+ (рис. 7).

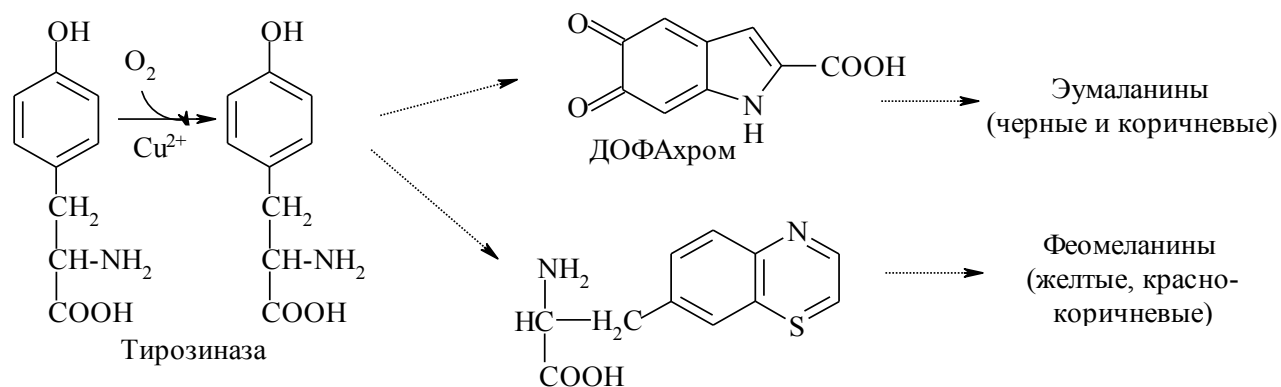


Рис. 7. Превращение тирозина в ДОФА в меланоцитах.

Меланины присутствуют в сетчатке глаз, в составе волос, в коже. Цвет кожи зависит от распределения меланоцитов и количества в них разных типов меланинов.

Превращение тирозина в щитовидной железе. В щитовидной железе синтезируются и выделяются гормоны йодтиронины: тироксин (тетрайодтиронин) и трийодтиронин. Эти гормоны представляют собой йодированные остатки тирозина, которые попадают в клетки щитовидной железы через базальную мембрану (рис. 8).

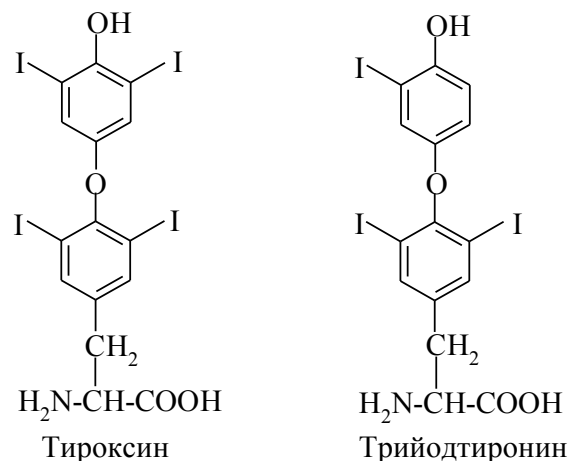


Рис. 8. Превращение тирозина в щитовидной железе.

Превращения тирозина в надпочечниках и нервной ткани

В мозговом веществе надпочечников и нервной ткани тирозин метаболизирует по катехоламинovому пути с образованием дофамина, норадреналина и адреналина (только в надпочечниках) (рис. 9).

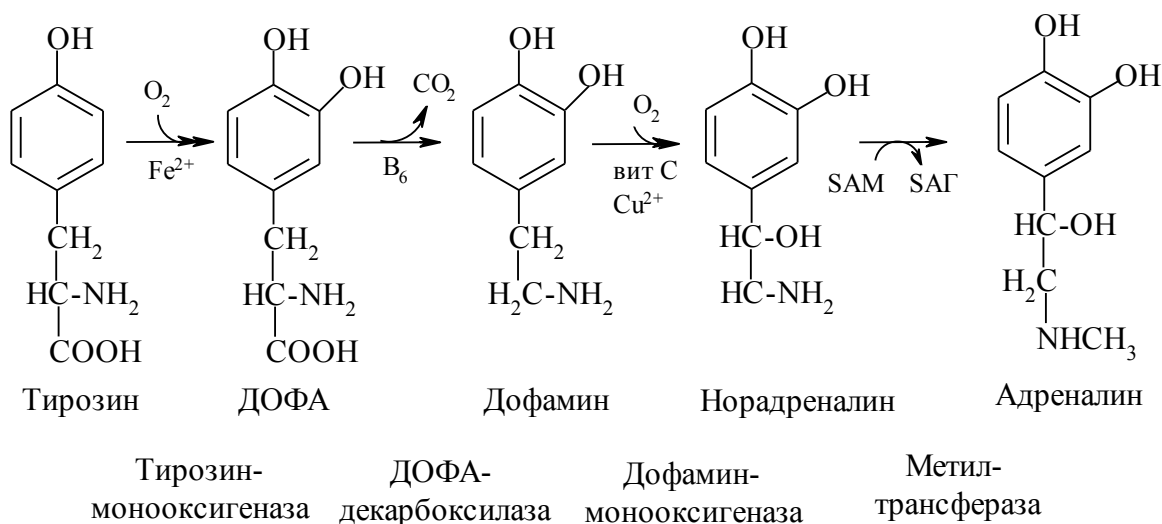


Рис. 9. Схема синтеза норадреналина и адреналина в надпочечниках.

При образовании катехоламинов, которое происходит в нервной ткани и надпочечниках, и меланина в меланоцитах промежуточным продуктом служит диоксифенилаланин (ДОФА). Однако гидроксилирование тирозина в клетках различных типов катализируется различными ферментами: тирозингидроксилаза (тирозинмонооксигеназа) – это Fe^{2+} -зависимый фермент, в качестве кофермента

использующий Н₄БП. Ее ингибирует норадреналин. Физиологическая роль тирозингидроксилазы заключается в регуляции и определении скорости синтеза катехоламинов. Активность тирозингидроксилазы изменяется в результате: аллостерической регуляции (ингибитор – норадреналин); фосфорилирования / дефосфорилирования (в результате фосфорилирования с участием протеинкиназы А снижаются K_m для кофермента Н₄БП и сродство фермента к норадреналину, в результате чего происходит активация тирозингидроксилазы). Количество фермента регулируется на уровне транскрипции. ДОФА-декарбоксилаза (кофермент – ПФ) катализирует образование дофамина, который при участии дофамингидроксилазы (монооксигеназы) превращается в норадреналин. Для функционирования фермента необходимы ионы Cu^{+} , витамин С и тетрагидробиоптерин [20].

В мозговом веществе надпочечников фенилэтаноламин-N-метилтрансфераза катализирует метилирование норадреналина, в результате чего образуется адреналин. Источником метильной группы служит SAM (S-аденозилметионин).

Дофамин и норадреналин служат медиаторами в синаптической передаче нервных импульсов, а адреналин – гормон широкого спектра действия, регулирующий энергетический обмен. Одна из функций катехоламинов – регуляция деятельности сердечно-сосудистой системы (ССС).

Нарушение синтеза катехоламинов может вызывать различные нервно-психические заболевания, причём патологические отклонения наблюдаются как при снижении, так и при увеличении их количества. Снижение в нервных клетках содержания дофамина и норадреналина часто приводит к депрессивным состояниям. При шизофрении в височной доле мозга наблюдается гиперсекреция дофамина [10-20].

Заболевания, связанные с нарушением метаболизма тирозина

Наследственные нарушения обмена тирозина. Прохождение аминокислоты через определенные метаболические пути детерминируется наличием и активностью соответствующих ферментов. Наследственное нарушение синтеза ферментов приводит к тому, что аминокислота не включается в метаболизм, а накапливается в организме и появляется в биологических средах: моче, кале, поте, цереброспинальной жидкости. Результатом нарушения синтеза ферментов является возникновение наследственных генетических заболеваний [1,15, 23-27]: Альбинизм – нарушен синтез ферментов, превращающих ДОФА в ДОФА-хром, поэтому нарушается синтез меланинов.

Алкаптонурия – нарушен синтез диоксигеназы гомогентизиновой кислоты, она выделяется с мочой, моча приобретает черный цвет.

Кретинизм – нарушен синтез йодиназы, что приводит к нарушению синтеза йодсодержащих гормонов щитовидной железы.

Может быть нарушен синтез фермента тирозиназы, который катализирует превращение тирозина в ДОФА, поэтому будет нарушаться синтез гормонов мозгового слоя надпочечников и меланина.

Клиническая картина такого заболевания определяется: во-первых, появлением слишком большого количества вещества, которое должно было метаболизироваться при участии заблокированного фермента, во-вторых, дефицитом вещества, которое должно было образоваться.

Наследственные нарушения тирозина, связанные с отсутствием или низкой активностью ферментов представлены в табл.1 [10].

На рис. 10 изображены биохимические превращения тирозина и основные метаболические блоки на пути.

Ферментативный блок (рис. 10, блок а) превращения фенилаланина сопровождается уменьшением синтеза медиаторов центральной нервной системы

– дофамина и диоксифенилаланина, а также дефицитом конечного продукта реакции – меланина (см. Фенилаланин).

Таблица 1

Наследственные нарушения тирозина, связанные с отсутствием или низкой активностью ферментов

Аминокислота	Фермент	Клиническое проявление
Тирозин	Оксидаза n-гидроксифенилпировиноградной кислоты	Алкаптонурия
	Оксидаза гомогентизиновой кислоты	Тирозиноз
	Тирозиназа	Альбинизм

При недостаточном превращении образовавшейся из тирозина парагидроксифенилпировиноградной кислоты в гомогентизиновую (рис.11, блок б) первая, а также тирозин выделяется с мочой. При нарушении синтеза фермента тирозиназы, катализирующей превращение тирозина в ДОФА, нарушается синтез гормонов мозгового слоя надпочечников и меланина.

Если же задержка окисления тирозина происходит в момент превращения гомогентизиновой кислоты в малеилацетоуксусную (рис.10, блок в), развивается алкаптонурия. Фермент, окисляющий гомогентизиновую кислоту (оксидаза гомогентизиновой кислоты), образуется в печени. В норме он настолько быстро разрывает ее гидрохиноновое кольцо, что кислота "не успевает" появиться в крови, а если и появляется, то быстро выводится почками.

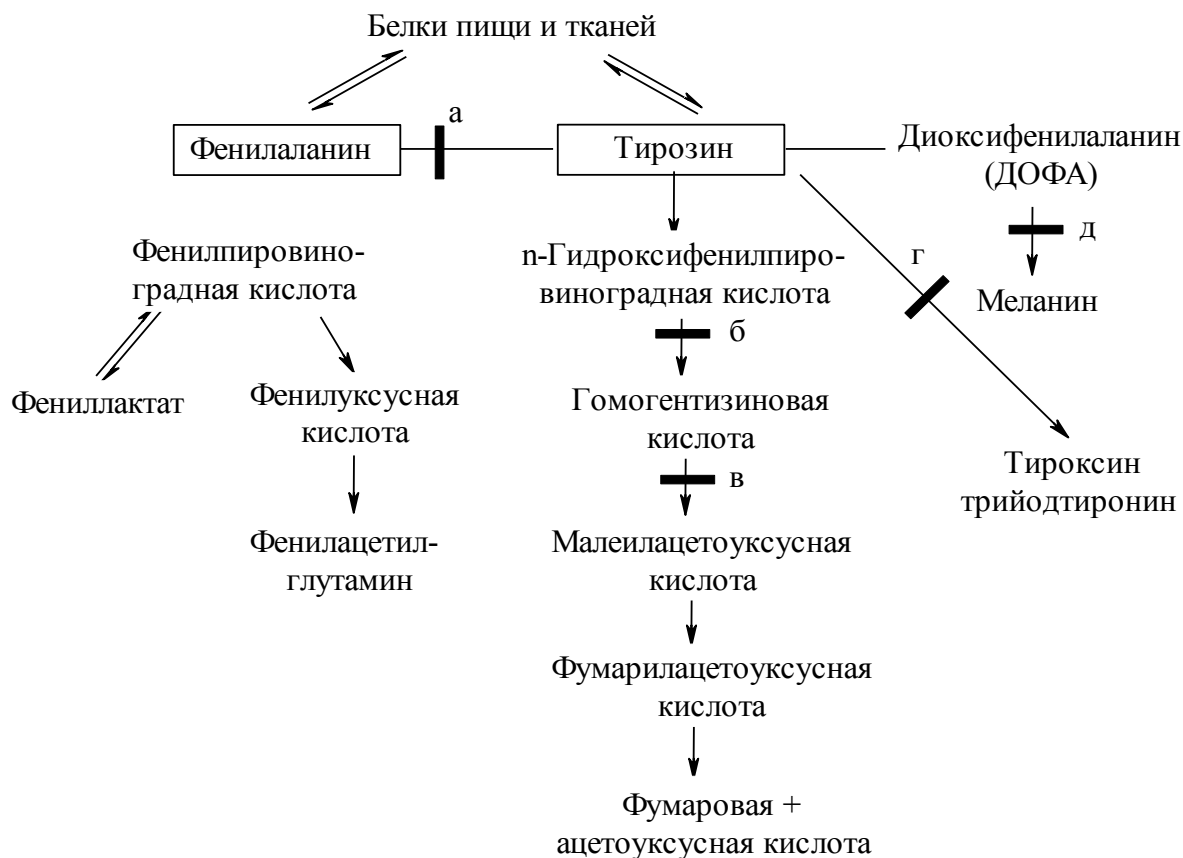


Рис. 10. Блокада путей метаболизма фенилаланина и тирозина.

При наследственном дефекте этого фермента гомогентизиновая кислота в большом количестве обнаруживается в крови и моче. Моча при стоянии на воздухе, а также при добавлении к ней щелочи становится черной. Это объясняется окислением гомогентизиновой кислоты кислородом воздуха и образованием в ней алкаптона ("захватывающий щелочь"). Гомогентизиновая кислота из крови проникает в ткани – хрящевую, сухожилия, связки, внутренний слой стенки аорты, вследствие чего появляются темные пятна в области ушей, носа, щек, на склерах. Иногда развиваются тяжелые изменения в суставах.

Тирозин, кроме того, является исходным продуктом для образования красящего вещества кожи и волос – меланина. Если превращение тирозина в меланин уменьшено из-за наследственной недостаточности тирозиназы (рис.10, блок д), возникает альбинизм.

Алкаптонурия ("чёрная моча")

Причина заболевания – дефект диоксигеназы гомогентизиновой кислоты (см. рис. 8). Для этой болезни характерно выделение с мочой большого количества гомогентизиновой кислоты, которая, окисляясь кислородом воздуха, образует тёмные пигменты алкаптоны.

Это метаболическое нарушение было описано ещё в XVI веке, а само заболевание охарактеризовано в 1859 г. Клиническими проявлениями болезни, кроме потемнения мочи на воздухе, являются пигментация соединительной ткани (охроноз) и артрит. Частота – 2-5 случаев на 1 млн новорождённых. Заболевание наследуется по аутосомнорецессивному типу. Диагностических методов выявления гетерозиготных носителей дефектного гена к настоящему времени не найдено [10].

Альбинизм

При наследственном дефиците тирозиназы в меланоцитах нарушается синтез меланинов и развивается заболевание – альбинизм.

Причина метаболического нарушения - врождённый дефект тирозиназы. Этот фермент катализирует превращение тирозина в ДОФА в меланоцитах. В результате дефекта тирозиназы нарушается синтез пигментов меланинов.

Клиническое проявление альбинизма (от лат. *albus* - белый) – отсутствие пигментации кожи, сетчатки глаз и волос. У больных часто снижена острота зрения, возникает светобоязнь. Длительное пребывание таких больных под открытым солнцем приводит к раку кожи. Частота заболевания 1:20 000. Нарушение синтеза катехоламинов (см. рис. 8) может вызывать различные нервно-психические заболевания, причём патологические отклонения наблюдаются как при снижении, так и при увеличении их количества [18, 19].

Болезнь Паркинсона

Заболевание развивается при снижении активности тирозинмонооксигеназы и ДОФА-декарбоксилазы, что приводит к недостаточности дофамина в чёрной

субстанции мозга. Это одно из самых распространённых неврологических заболеваний (частота 1:200 среди людей старше 60 лет). При этой патологии снижена активность тирозингидроксилазы, ДОФА-декарбоксилазы.

Заболевание сопровождается тремя основными симптомами: акинезия (скованность движений), фригидность (напряжение мышц), тремор (непроизвольное дрожание).

Дофамин не проникает через гематоэнцефалический барьер и как лекарственный препарат не используется.

Для лечения паркинсонизма используют: заместительную терапию препаратами-предшественниками дофамина (производными ДОФА) – леводопа, мадопар, наком и др. подавление инактивации дофамина ингибиторами МАО – депренил, ниламид, пиразидол и др. Депрессивные состояния часто связаны со снижением в нервных клетках содержания дофамина и норадреналина. Гиперсекреция дофамина в височной доле мозга наблюдается при шизофрении [18, 19].

Тирозинемия

Некоторые нарушения катаболизма тирозина в печени приводят к тирозинемии и тирозинурии [23-27].

Тирозинемия – заболевание, связанное с дефицитом активности фумарилацетоацетатгидроксилазы. «Виновный» ген локализован на 15-й хромосоме 15q23-q25. Мутации приводят к нарушению метаболизма тирозина с повреждением печени, почек, периферических нервов. Первым пораженным органом является печень, в течение первых месяцев жизни отмечаются начальные проявления печеночной дисфункции с отдаленным исходом в цирроз и печеночную карциному. Как правило, присутствует повреждение тубулярного транспорта с развитием тяжелого рахита ввиду потери фосфатов. У некоторых пациентов развивается нефрокальциноз и почечная недостаточность. Возрастание уровня тирозина и метионина в сыворотке вызывают появление «капустного»

запаха от больных. Различают 3 типа тирозинемии: тирозинемия типа I (тирозиноз), тирозинемия типа II (синдром Рихнера—Ханхорта), тирозинемия типа III, тирозинемия новорождённых (кратковременная), тирозинемия типа I (тирозиноз).

Причина заболевания – дефект фермента фумарилацетоацетатгидролазы, которая катализирует расщепление фумарилацетоацетата на фумарат и ацетоацетат (рис. 8). Накапливающиеся метаболиты снижают активность некоторых ферментов и транспортных систем аминокислот. Патопфизиология этого нарушения достаточно сложна.

Заболевание приводит к тяжелой патологии печени и почек иногда до летального исхода. Острая форма тирозиноза характерна для новорождённых. Клинические проявления – диарея, рвота, задержка в развитии. Без лечения дети погибают в возрасте 6-8 мес. из-за развивающейся недостаточности печени. Хроническая форма характеризуется сходными, но менее выраженными симптомами. Гибель наступает в возрасте 10 лет. Содержание тирозина в крови у больных в несколько раз превышает норму. Для лечения используют диету с пониженным содержанием тирозина и фенилаланина.

Тирозинемия типа II (синдром Рихнера-Ханхорта).

Причина – дефект фермента тирозина-минотрансферазы. Концентрация тирозина в крови больных повышена. Для заболевания характерны поражения глаз и кожи, умеренная умственная отсталость, нарушение координации движений. Тирозинемия типа III – очень редкая форма тирозинемии, проявляющаяся судорогами, атаксией и умственной отсталостью.

Тирозинемия новорождённых (кратковременная).

Заболевание возникает в результате снижения активности фермента п-гидроксифенилпируватдиоксигеназы, которая приводит к патологии глаз, кожным нарушениям и неврологическим осложнениям. Фермент превращает п-гидроксифенилпируват в гомогентизиновую кислоту (рис. 7). В результате в

крови больных повышается концентрация п-гидроксифенилацетата, тирозина и фенилаланина. При лечении назначают бедную белком диету и витамин С.

Лечение этих заболеваний, как и фенилкетонурии — диетическое ограничение белка — диетотерапия [27-35].

Основным в терапии является назначение низкотирозиновой, низкофенилаланиновой диеты, приводящей к уменьшению поражения почек, однако воздействие диеты на поражение печени менее определено. Однако в большинстве случаев, прогрессирование заболевания у детей с тирозинемией 1 типа контролировать одной только диетой не удастся. Поэтому, на сегодняшний день, применение нитизинона (Орфадина) (NutriCare International, США) — средства, подавляющего фермент 4-гидроксифенилпируватдиоксигеназу считается эффективным лечением. Острые печеночные кризы и неврологические кризы не возникают у пациентов, находящихся на лечении нитизиноном [36].

Аминокислоты как лекарственные препараты и БАДы

Тирозин — монопрепараты, L-Тирозин / L-Tirosine (Арго, Украина), L-Тирозин. Биологическое действие тирозина: стресс-протекторное, психостимулирующее, регулирующее функции щитовидной железы и надпочечников, нормализующее пониженное АД, противоаллергическое, антидепрессантное, подавляющее аппетит, снимающее зависимость, улучшающее интеллектуальные функции. Препараты с фенилаланином лучше принимать перед сном или вместе с продуктами питания, содержащими большое количество углеводов. Рекомендуется для нормализации работы щитовидной железы, для снятия стресса, головных болей, нервных расстройств. Тирозин подавляет аппетит, способствует уменьшению отложения жиров, способствует выработке меланина и улучшает функции надпочечников, щитовидной железы и гипофиза.

В медицинской практике широко применяются L-тирозин и его производные. Растворы тирозина в водных растворах глюкозы используются при паркинсонизме, для быстрого выведения больных из шокового состояния, снятия

усталости. При гипертиреозе хороший терапевтический эффект наблюдается при назначении дийодтирозина и дибромтирозина.

Тирозин также необходим в следующих ситуациях: психоэмоциональный стресс, потребность в психостимулирующем эффекте, состояния вялости и усталости, мигрень, болезнь Паркинсона, состояния гиперактивности с дефицитом внимания, гипотония, аллергические состояния, реабилитация при кокаиновой зависимости и алкоголизме и др.

Побочные действия и противопоказания: нельзя лицам, принимающим ингибиторы МАО, при беременности, при шизофрении; с осторожностью при повышенном АД. Тирозин требуется при следующих состояниях и заболеваниях: синдром хронической усталости, депрессия, гипотиреоз, ожирение, психоэмоциональный стресс, потребность в психостимулирующем эффекте, состояния вялости и усталости, мигрень, болезнь Паркинсона, состояния гиперактивности с дефицитом внимания, гипотония, аллергические состояния, реабилитация при кокаиновой зависимости и алкоголизме и др. [15, 23-27]

Дозирование тирозина

Дозировки определяются исходя из характера заболеваний и вида терапии. На фоне лечения ингибиторами моноаминоксидазы (обычно их назначают при депрессии) следует практически полностью отказаться от продуктов, содержащих тирозин, и не принимать БАПД с тирозином, так как это может привести к неожиданному и резкому подъему артериального давления.

Противопоказания для приема тирозина: нельзя лицам, принимающим ингибиторы МАО, при беременности, при шизофрении; с осторожностью при повышенном АД.

Кроме того, L-Тирозин входит в состав препаратов Тирео Саппорт (Великобритания) и Ваг (Vaginastat B6 plus) (NutriCare International, США), которые разрешены к распространению в Украине.

Симптомами недостаточности тирозина являются угнетение функции щитовидной железы, понижение артериального давления и температуры тела (холодные руки, ноги), ощущение тяжести в икроножных мышцах. Прием L-Тирозина в виде диетической добавки рекомендуется для нормализации работы щитовидной железы, для снятия стресса, головных болей, нервных расстройств [30-34].

Биологически активные добавки с тирозином:

Аминокислотный Комплекс (Альтера Холдинг, Россия)

Вита-Тирозин / Vita-Tyrosine

Максимол Солюшнз / Maximol Solutions

Свободные аминокислоты с L-карнитином и магнием/Free Amino Acids with L-Carnitine & Magnesium

5-гидрокситриптофан плюс L-Тирозин / 5-HTP with L-Tyrosines

Аминокислотный Комплекс

Балансин / Balansin

Вита-Тирозин / Vita-Tyrosine

Интеламин (Церебрамин)

Кито-Трим (ФЭТ - Аут) / Chito-Trim

МайндСет / MindSet

Максимол Солюшнз / Maximol Solutions

Мемори райс

Пептовит с L-карнитином и магнием / Peptovit with L-Carnitine & Magnesium

Тирео Саппорт / Thyreo Support

ТироВит (Тироплекс)

ТироХелп / TyroHelp

Спортивное питание с L-тирозином.

L-тирозин помогает атлетам избежать перетренированности, благодаря его способности устранять утомление и увеличивать выносливость. Являясь

прекурсором дофамина, тирозин может улучшать ментальную концентрацию и улучшать технику выполнения упражнений, улучшает самочувствие и настроение [22,27].

Во время аэробных тренировок L-тирозин помогает сохранить мышечную ткань от разрушающего воздействия катаболических процессов. Таким образом, аминокислота L-тирозин может использоваться как компонент спортивного питания, для сжигания жира и сохранения мышц: NO-Xplode от BSN, Animal Cuts от Universal Nutrition, SuperPump250 от Gaspari Nutrition, NO Shotgun от VPX, Green MAGnitude от Controlled Labs, Universal Animal Rage. L-тирозин практически не имеет побочных эффектов

Обычному человеку со средней физической активностью не требуется дополнительного приема аминокислот, достаточное количество обычно получается с пищей. Добавочное количество аминокислот необходимо спортсменам при интенсивных тренировках и соревнованиях [22,27,30,31,34].

ЛИТЕРАТУРА

1. Химическая энциклопедия: в 5 т. – М.: Сов. энцикл.; Большая Рос. энцикл., 1988- 1999. – ISBN 5-85270-008-8.
2. Официальный сайт Химик. Режим доступа – <http://www.xumuk.ru/encyklopedia/>
3. Pure and Applied Chemistry. – 2002. – Vol.74, №7. – С. 1221.
4. Якубке Х.Д. Аминокислоты. Пептиды. Белки. / Х.Д.Якубке, Х. М. Ешкайт; перевод с нем. Н.П.Запеваловой и Е.Е.Максимова; под ред. Ю.В.Митина – Мир, 1985. – 456 с. //HTML и PDF-оформление Петросян И.В., 2005 – Режим доступа <http://www.chem.msu.su/rus/elibrary/jakubke/welcome.html>
5. Дэвени Т. Аминокислоты, пептиды и белки: метод.рук-во /Т.Дэвени, Я. Гергей; перевод с англ. А.Н. Маца; под ред. д-ра.биол.н. Р.С.Незлина – М.:Мир, 1976. – 365с.

6. Yalkowsky S.H. Handbook of aqueous solubility data. / S.H.Yalkowsky, H. Yan. – CRC Press, 2003. – С. 581-582 с.
7. Березов Т.Т. Биологическая химия: учебник./ Т.Т. Березов, Б.Ф. Коровкин. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 2004. – 704 с.
8. Семёнов А. А. Основы химии природных соединений: в 2 т. / А. А. Семёнов, В. Г.Карцев. – М.: ICSPF, 2009. – т. 1. – ISBN 978-5-903078-12-7; т. 2. – ISBN 978-5-903078-13-4
9. Овчинников Ю.А. Биоорганическая химия. – М.: Просвещение, 1987. – 816 с.
10. Биохимия: учебник / Под ред. чл.-корр. РАН Е.С. Северина. – 5-е изд., испр. и доп. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011.– 768 с. –ISBN 978-5-9704-2029-4.
11. Волков В.А. Выдающиеся химики мира./ В.А.Волков, Е.В. Вонский, Г.И. Кузнецова; под ред. Г.И. Кузнецовой. – М.: Высшая школа, 1991. – 656 с.
12. Садовникова М. С. Пути применения аминокислот в промышленности. / М. С. Садовникова, В. М. Беликов //Успехи химии. – 1978. – Т. 47, вып. 2. – С. 357-383.
13. Промышленный синтез аминокислот. Режим доступа – <http://vansiton.ua/articles/page-27.html>
14. Селеменев В.Ф., Хохлов В.Ю., Бобрешова О.В., Аристов И.В., Котова Д.Л. Физико-химические основы сорбционных и мембранных методов выделения и разделения аминокислот. – Воронеж: Изд-во Воронеж. гос. ун-та, 2001. – 300 с.
15. Большая медицинская энциклопедия: в 29 т. /под ред. Б.В.Петровского. – М.: Советская энциклопедия, 1974-1988
16. Скурихин И. М. Все о пище с точки зрения химика: Справ. издание./ И. М. Скурихин, А. П. Нечаев . –М.: Высш. шк. 1991.–288 с.– ISBN 5-06-000673-5
17. Nutrient Data Laboratory, ARS, USDA National Food and Nutrient Analysis Program Wave 4b, 2001 Beltsville MD. – USDA National Nutrient Database for Standard Reference. Режим доступа: <http://ndb.nal.usda.gov/>

18. Клиническая генетика: учебник /Н.П.Бочков, В.П.Пузырев, С.А. Смирнихина; под ред. Н.П. Бочкова. – 4-е изд., доп. и перераб. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 592 с. – ISBN 978-5-9704-1683-9.
- 19.Зайко Н. Н. Патологическая физиология: учебник /Н. Н. Зайко, Ю. В. Быць, А.В. Атаман и др.; под ред. Н. Н. Зайко, Ю. В. Быць. –5-е изд. –М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 640 с. – ISBN 5-98322-467-0.
20. Эндокринология и метаболизм. В 2 т. /Под ред. Ф. Фелига, ДЖ. Д. Бакстера, А. Е. Бродуса, Л. А. Фромена; перевод с англ. д-ра мед.н. В. И. Кандрора и проф. Т. Старковой – М.: Медицина, 1985. – Т.1– 520 с. , Т. 2 – 416 с.
21. Алексеев В.В. Медицинские лабораторные технологии: руководство по клинической лабораторной диагностики: в 2 т. /В.В. Алексеев и др.; под ред. А.И. Карпищенко. – 3-е изд. перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – Т.2. –792 с. – ISBN 978-5-9704-2275-5 (т.2).
22. Wurtman R.J. Exercise, plasma composition and neurotransmission. / R.J. Wurtman, M.C. Lewis //In: Advances in Nutrition and Top Sport, edited by Brouns F.. Basel: Karger, 1991, vol. 32. – P. 94-109. (Упражнение, состав плазмы и нейротрансмиссия. В: Достижения в области питания и Top Sport, под редакцией Brouns F.. Базель: Каргер)
- 23.Ослопов В.Н. История болезни терапевтического больного / В.Н.Ослопов, О.В. Богоявленская, Ю.В. Ослопова. – 2-е изд., испр. и доп. – М. : МЕДпресс-информ, 2013. – 152 с. – ISBN 978-5-98322-967-9.
- 24.Шабалов Н.П. Детские болезни: учебник /Н.П.Шабалов. –5-е изд. – Т.2 – СПб: Питер, 2010. – 765 с.
25. Holme E. Tyrosinemia Type I adn NTBC (2-(2-nitro-4-triflourom othylbenoyl)-1,3-cyclohexanedione)/ Holme E, Linstedt S. // J. Inherit. Metab. Dis. – 1998. – vol. 21. –P.507-517. (Тирозинемия Тип I ВОПОГ NTBC (2 - (2-нитро-4-трифторметил-бензил) -1,3-циклогександион). Дж. Наследовать. Metab. расстройство)

26. Ellaway CJ. Outcome of Tyrosinemia Type III. / Ellaway CJ., Holme E, Standing S. et al. // J. Inherit. Metab. Dis. – 2001.– vol. 24. – P. 824-32. (Итоги тирозинемия типа III. Дж. Наследовать. Metab.)
27. Banderet L.E. Treatment with tyrosine, a neurotransmitter precursor, reduces environmental stress in humans./ Banderet L.E., Lieberman H.R. // Brain Res Bull. – 1989. – vol. 22. – P. 759-762/ (Лечение тирозина, нейромедиатор предшественником, снижает нагрузку на окружающую среду в организме человека. Brain Res Bull)
28. Кормление и питание грудных детей и детей раннего возраста. Методические рекомендации для Европейского региона ВОЗ с особым акцентом на республики бывшего Советского Союза, UNISEF (Фонд ООН помощи детям). – ВОЗ, 2003. – № 87
29. Инструкция по организации питания детей в дошкольных учебных заведениях / пр. МОН Украины, МЗУ 17.04.2006 г № 298/227 – режим доступа <http://www.moz.gov.ua/ua/>
30. Аткинс Р. Биодобавки: Природная альтернатива лекарствам. /Р.С.Аткинс; перевод Г.Левитан. – Минск: Попурри, 2012. – 800 с. –ISBN 978-985-15-1748-6.
31. Лечение БАДами. Режим доступа – <http://www.lechenie-badami.ru/amino>
32. Компендиум 2012 – лекарственные препараты. – МОРИОН, 2012. Режим доступа – <http://compendium.com.ua/>
- 33.Официальный сайт РЛС Росиии. Режим доступа <http://www.rlsnet.ru>
- 34.Официальный сайт компании Нутритек (Россия): <http://www.nutritek.ru>
35. Официальный сайт МЗ Украины. Режим доступа – <http://www.moz.gov.ua/ua/>
36. Богатырев В.Г., Маринчук А.Т. К дифференциальной диагностике эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки ишемического (атеросклеротического) генеза./ В.Г. Богатырев; А.Т. Маринчук // г. Ростов-на-Дону : РостГМУ. – 2013. – №2 (33) – С. 55-60.

ГЛАВА 11
ПРОЛИН И ОКСИПРОЛИН



ЛЕВАШОВА ОЛЬГА ЛЕОНИДОВНА
кандидат фармацевтических наук
ассистент кафедры медицинской и биоорганической химии ХНМУ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ADP – аденозин дифосфорная кислота

АТР – аденозин трифосфорная кислота

Gly – Глицин

NADPH – никотинамид адениндинуклеотидфосфат

а.е.м. – атомная единица массы

АК – амнокислота

Ала – аланин

АФК – активные формы кислорода

ГАМК – γ-аминомасляная кислота

Гис – гистидин

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

МАО – металлопротеины антиоксидантной активности

МПА – металлопротеины проантиоксидантной активности

ПБП-1 – пролин богатый полипептид -1

ПМР – протонный магнитный резонанс

ПОЛ – перекисное окисление липидов

Про – пролин

Сер – серин

США – Соединенные Штаты Америки

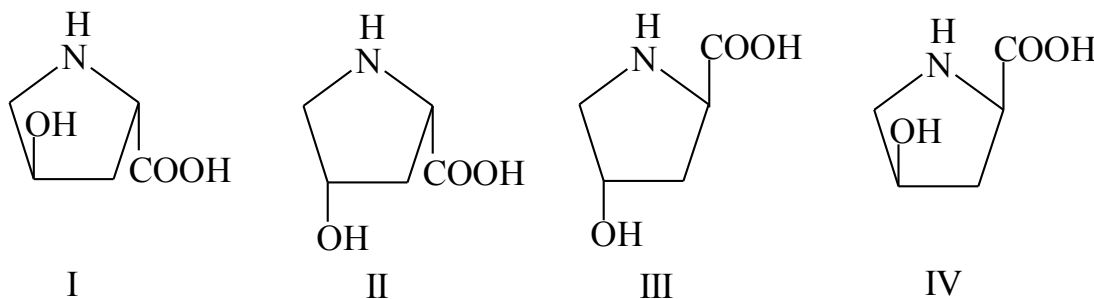
ЦНС – Центральная нервная система

Пролин – это L-пирролидин-б-карбоновая кислота – гетеро-циклическая аминокислота (точнее, иминокислота); химическая формула $C_5H_9NO_2$. молекулярная масса (в а.е.м.): 115,13 [1].

Оксипролин – гидроксипролин, 4-гидроксипирролидин-α-карбоновая кислота, Нур, отличающаяся от пролина наличием гидроксильной группы у одного из атомов, химическая формула $C_5H_9NO_3$, молекулярная масса. (в а.е.м.): 131,13 [1].

Пролин существует в виде 3 стереоизомеров: L-(натуральная) форма пролина, D-(синтетическая) форма и рацемат D, L–пролин.

Для оксипролина возможно существование 4 оптически активных стереоизомеров оксипролина (О): L-форма оксипролина (формула I), алло-L-О. (II), D-О. (III) и алло-D-О. (IV).



Оксипролин – бесцветные кристаллы; для L-О. (I) т. пл. 274°C (с разл.), -76,5° (2,5 г в 100 мл воды), для алло-L-О. (II) т.пл. 245°C (разл.), -59,5° (2%-ный р-р в воде); растворим в воде, ограниченно – в этаноле, не растворим в диэтиловом эфире. При 25 °С для L- О. рКа 1,92 (COOH) и 9,74 (NH₂); pI 5,83.

Физико-химические свойства.

Пролин – бесцветные кристаллы; хорошо растворимы в воде (162,3 г в 100мл при 25 °С), ограниченно – в этаноле (1,55 г в 100мл), ацетоне, хлороформе, не растворим в диэтиловом эфире; селективный осадитель для пролина – роданилат аммония; рКа при 25 °С 1,99 (COOH) и 10,6 (NH); pI 6,3.

L-пролин т.пл. 220-222°C (с разл.); $[\alpha]_D^{20} = -85^\circ$ (вода); D-(синтетическая) форма пролин, т. пл. 215-220°C (с разл.), $[\alpha]_D^{20} = +81,9^\circ$ (вода); рацемат D, L – пролин т. пл. 205°C (с разл.) [1]. Пролин образует ряд производных; D- и L-формы образуют растворимые в спирте медные соли; соли D, L-пролина нерастворимы [2]. Эфиры пролина легко образуют производные дикетопиперазина, при метилировании пролина получают стахидрин – бетаин N,N-диметилпролина (алкалоид).

Пролин и оксипролин относятся к аминокислотам пиррольного ряда и единственные природные аминокислоты, у которых аминогруппа является частью пирролидинового кольца. Оксипролин окисляется и декарбоксилируется до пиррола при помощи NaOCl. Пиррол конденсируют с изатином или л-диметиламинобензальдегидом в окрашенное соединение.

Пролин и оксипролин, в отличие от других аминокислот, дают желтую, а не фиолетовую нингидриновую реакцию. С изатином дает синее окрашивание (характерная реакция на пролин). Реакцию с нингидрином используют для колориметрического количественного определения аминокислот, в том числе в автоматических аминокислотных анализаторах. В реакции с азотистой кислотой пролин и оксипролин не дают азота.

Пролин единственная из кодируемых аминокислот, у которой б-аминогруппа – фрагмент гетероцикла. При биохимическом окислении пролина в организме животных образуются 3- и 4-гидроксипролины, остатки которых в больших количествах, особенно 4-гидроксипролина, содержатся в коллагене. Гидролиз пептидных связей, образованных пролином, осуществляется двумя ферментами – пролиназой (пептидная связь с участием СО-группы) и пролидазой (пептидная с участием NH-группы). Реакции по атому N пространственно затруднены. Включение остатков пролина в пептидную цепь обуславливает ее изгибы и потому его присутствие в белках препятствует образованию

б-спиральной структуры [3]. В пептидном синтезе для защиты гидроксигруппы остатка оксипролина применяют бензильную и трет-бутильную группы; химические реакции по атому N пространственно затруднены.

Биологические свойства аминокислот пролина и оксипролина.

L-Пролин заменимая аминокислота и содержится во всех природных белках. Особенно богаты им растительные белки – проламины (семенах злаков), белки соединительной ткани (10-15% в коллагене), β -казеин и эластин (до 13%). L-Пролин входит в состав инсулина, адreno-кортикотропного гормона, грамицидина С и других биологически важных пептидов. D-Пролин входит в состав некоторых алкалоидов. Гидролиз пептидных связей, входящего в пептиды L-пролина, катализируют ферменты пролиназа (связь по СО-группе) и пролидаза (связь по NH-группе) [4- 7].

Оксипролин входит преимущественно в состав белков соединительной ткани – коллагена (до 13%), а также эластина; его остатки входят в состав токсичных пептидов бледной поганки – фаллоидина, α - и β -аманитинов. Оксипролин, представленный в коллагене весьма большим числом остатков, стабилизирует тройную спираль коллагена по отношению к действию протеаз. Гидроксильные группы оксипролина в коллагене остаются незамещенными.

Оксипролин входит в состав некоторых белков (склеропротеины, кератины) и также, как пролин, играет важную роль в организации вторичной структуры их молекул. Он накапливается в белке, который образуется при быстром росте тканей моркови в присутствии молока из кокосового ореха. Оксипролин встречается в белках значительно реже, чем пролин.

Оксипролин – аминокислота, присутствует, главным образом, в белках соединительных тканей, которые являются дешевым сырьем, употребление которого снижает качество колбас. Большинство законодательных требований в Европе ограничивает содержание этого вещества в колбасе.

Оксипролин в свободном состоянии был найден в сандаловом дереве и в кислотных гидролизаторах фаллоидина. В растениях найдены также бетаины оксипролина.

Пищевые источники. Пролин содержится в твороге, в хрящах животных, в зернах злаков, яйцах. Наибольшее количество этой аминокислоты обнаруживается в мясных продуктах [1, 4-7].

Суточная потребность пролина - 5 г. [8].

Методы получения пролина

L-пролин впервые выделен из казеина в 1901 г. Э. Фишером. Мировое производство 100 т/год (1982) В.В.Баев.

Впервые L-оксипролин выделен в 1902 из желатина Э. Фишером; L-алло-О. – из яда бледной поганки Т. Виландом в 1940; D-алло-О. – из антибиотика этамицина Дж. Шиханом в 1958 (D-О. из природных объектов не выделен). Мировое производство L-оксипролина 50 т/год (1982) (В. В. Баев) [9-11].

L-оксипролин выделяют из кислых гидролизатов желатина путем восстановления гидроксильной группы и превращения аминокислоты в пролин. Лейксу и его сотрудникам удалось синтезировать оксипролин и получить четыре его стереоизомера (формулы I-IV).

Пролин активно синтезируется на заключительной стадии созревания винограда. Повышенное содержание пролина обнаружено в винограде, выращенном при недостатке в почве бора и марганца, пониженное — при дефиците цинка и молибдена. Пролин – одна из основных аминокислот сусла и вина. В соке винограда может содержаться 50-800, в вине 50-750 мг/дм³; в красных винах иногда встречается до 2000 мг/дм³. В составе белков вина найдено до 5% пролина. Под влиянием ферментативных систем образуется из аспарагиновой кислоты гребней и кожицы винограда при дроблении. Пролин плохой источник азота для питания дрожжей; усваивается дрожжами в конце брожения (до 5%). В небольшом количестве накапливается при выдержке вина на дрожжах. При

хересовании виноматериалов потребляется до 50% пролина. При биохимических окислении пролина с участием аскорбиновой кислоты образуется оксипролин, который найден в вине в небольших количествах (до 7 мг/дм³) в свободном состоянии. Содержание пролина в вине служит основным показателем при распознавании фальсифицированных вин. Пролин и оксипролин дают желтую окраску винам [12].

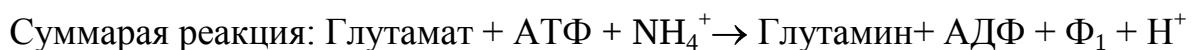
Рацемический пролин может быть получен синтетически различными методами и затем разделен на оптически активные формы.

Например, синтетический пролин может быть получен различными способами, например, циклизацией б,д-дихлорвалерьяновой кислоты с NH₃.

В организме человека синтезируется из глутаминовой кислоты через ее полуальдегид (OCHCH₂CH₂CHNH₂COOH), который циклизуется в D1-пиролин-5-карбоновую кислоту (отличается от пролина двойной связью в положении 1); последняя восстанавливается в пролин.

Синтез пролина включает четырехэтапный процесс, начинающийся с глутамата и представляет реакции обратные его распаду. Одна молекула АТФ и две НФДФН + Н⁺ используются для образования 1 моль пролина. Это одна из важных реакций в обмене аминокислот, потому что это главный путь превращения свободного токсичного аммиака в нетоксичный глутамин для переноса кровью.

Глутамин синтезируется из глутамата с помощью фермента глутаминсинтетазы, которая на первой стадии образует глутамилфосфат, используя в качестве донора фосфата АТФ; глутамин образуется в результате нуклеофильного замещения фосфата катионом аммония в глутамилфосфате, продуктами реакции являются глутамин и неорганический фосфат (рис.1).



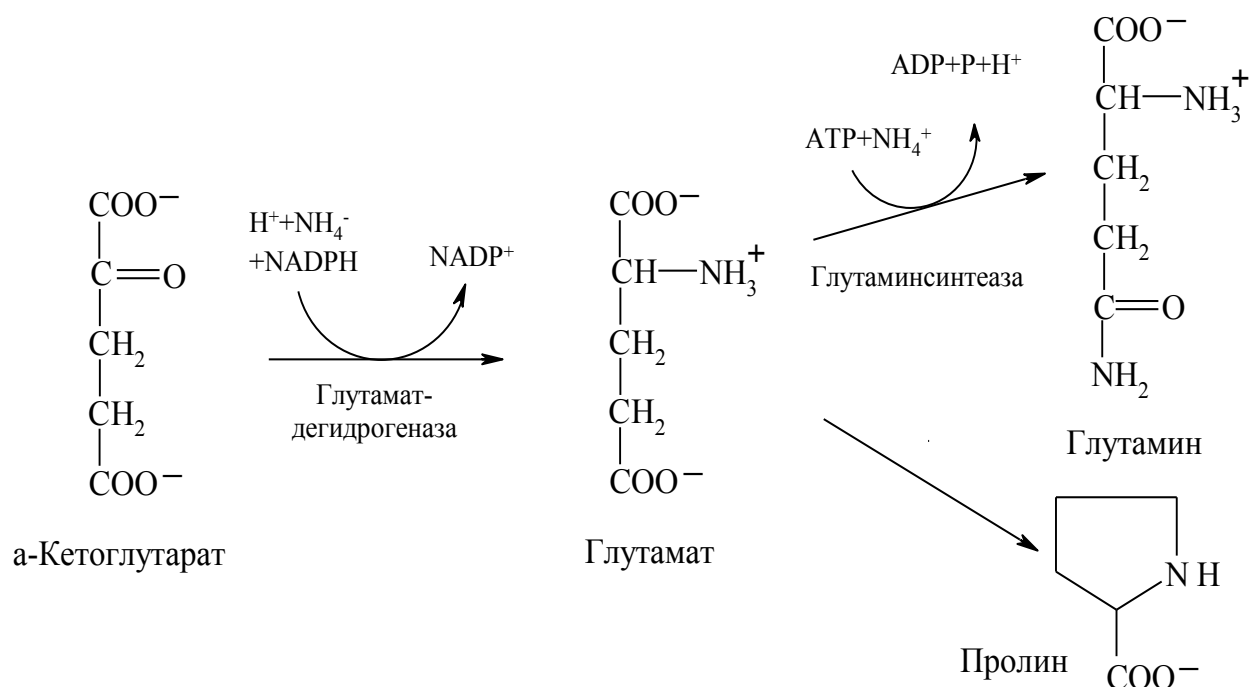


Рис.1. Реакция образования глутамина из глутамата

- 3) на этом этапе глутамат восстанавливается до соответствующего γ-полуальдегида;
- 4) потом происходит замыкание кольца, которое сопровождается дальнейшим восстановлением, в результате чего и образуется пролин.

Все пять углеродных атомов пролина происходят из глутаминовой кислоты. Пролин представляет собой циклическое производное глутамата и образуется, как показано на рис. 2 [4, 5].

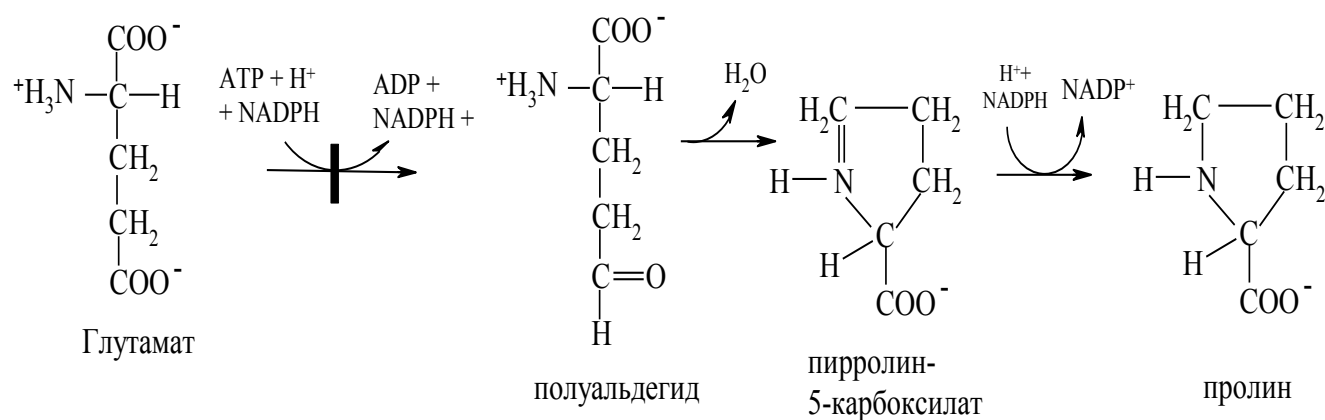


Рис.2 Биосинтез L-пролина

Глутаминовая кислота занимает важное место в промежуточном обмене таких аминокислот, как глутамин, пролин, аргинин и гистидин (рис.3).

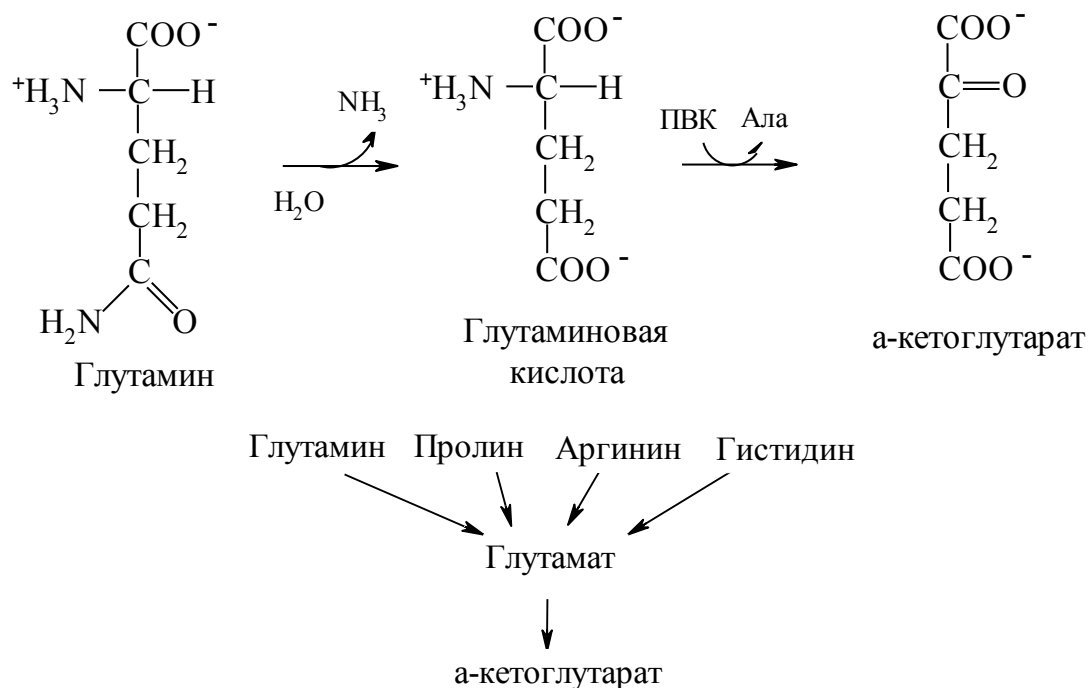


Рис.3. Значение пролина в метаболизме глутаминовой кислоты.

Биосинтез пролина и оксипролина

У млекопитающих и некоторых других организмов пролин образуется из глутамата путем обращения реакций катаболизма пролина (Биосинтез аминокислот: метаболическая карта).

Оксипролин тоже получают из ацетиламиномалонового эфира.

Поскольку пролин служит предшественником оксипролина, то обе аминокислоты рассматривают как принадлежащие к глутаматному семейству аминокислот. Хотя в тканях млекопитающих встречаются как 3-, так и 4-гидроксипролин, в последующем изложении речь будет идти исключительно о транс-4-гидроксипролине.

Биохимическая роль пролина. Пролин выполняет вспомогательные ГАМК (γ-аминомасляная кислота) функции торможения ЦНС. Пролин стал основой для создания нейрорептиков нового поколения запатентованных в России и США, которые показаны при инсультах, болезни Дауна, умственной отсталости и

нарушении памяти. При помощи пролина, можно значительно повысить эффективность обучения.

Пролин – это одна из главных аминокислот, которую организм использует для выработки коллагена. Из коллагена же производятся прочные, эластичные ткани на поверхности шрамов; он является главным строительным материалом организма – кости, сухожилия, связки и кожа содержат коллаген. Поэтому многокомпонентные смеси аминокислот, предназначенные для восстановления поврежденных тканей, обычно содержат пролин.

Метаболизм пролина. Пролин содержит атом азота («в связанном виде»), соединенный с предыдущим аминокислотным остатком, аминокислотным радикалом, и группой СН. Он очень резко изгибает пептидную цепь. Чередующиеся остатки пролина и оксипролина способствуют созданию стабильной трёх-спиральной структуры коллагена, придающей молекуле прочность.

Пептидная связь, образуемая иминой группой пролина, отличается от других пептидных связей, так как атом азота пептидной группы связан не с водородом, а с радикалом. Пептиды различаются по аминокислотному составу, количеству и порядку соединения аминокислот (рис. 4)

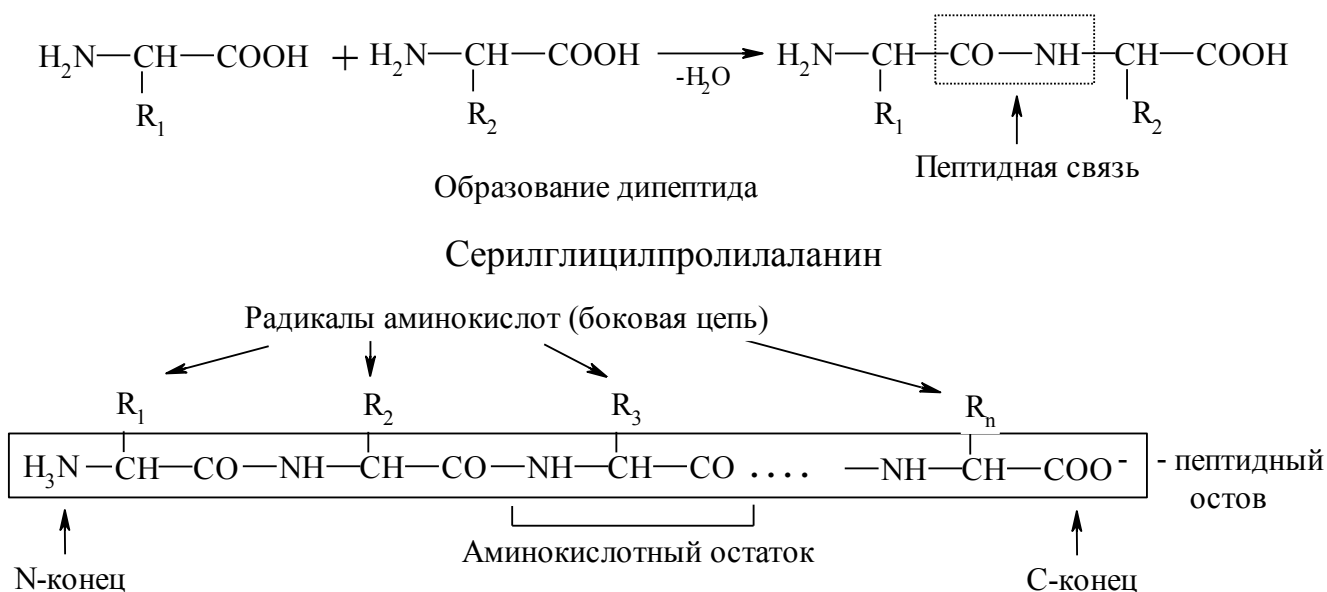


Рис. 4. Образование дипептида

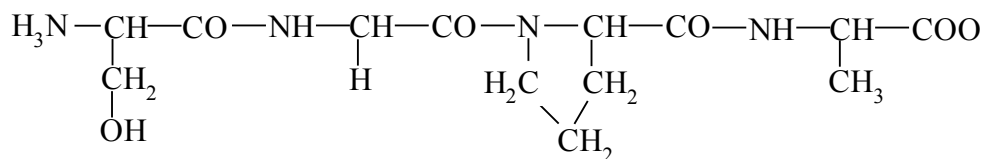


Рис. 5. Строение пептидов

Сер-Гис-Про-Ала и Ала-Про-Гис-Сер – два разных пептида, несмотря на то, что они имеют одинаковые количественный и качественный составы аминокислот [8].

Вследствие мезомерии получаются две устойчивые плоские конформации, транс (I) и цис (II), при затрудненном свободном вращении около связи C–N:

В 2,5-дикетопиперазинах, простейших циклических пептидах, построенных из двух аминокислот, имеются дос-пептидные связи. Циклические трипептиды могут существовать без напряжения также только с тремя цис-пептидными связями. Поскольку пролил и саркозин не обладают возможностью стабилизации транс-пептидной связи, то можно легко синтезировать циклический трипептид – циклотрипролил. В нативных пептидах и белках преобладает транс-пептидная связь. В некоторых белках были найдены также и цис-пептидные связи, при этом в образовании пептидной связи всегда участвовал пролин.

По стерическим и энергетическим соображениям не каждую произвольно взятую пептидную последовательность можно перевести в соответствующий циклопептид. Для циклотрипептида требуется, чтобы все три пептидные связи были в энергетически богатой цис-форме. Исходя из энергетических соображений, можно понять низкую тенденцию к образованию 9-членных циклотрипептидов, ибо в их модели имеется сильное напряжение кольца, которое может быть объяснено стерическим взаимодействием направленных внутрь трех α-Н-атомов (напряжение Прелога). Циклодимеризации, без сомнения, способствует антипараллельное взаимное расположение двух молекул трипептида с образованием водородных мостиков. Димеризация с образованием водородных связей невозможна, если в трипептид встроен пролин; кроме того, в этом случае

цис- и транс-конфигурации пептидных связей практически равноценны энергетически. Роте и сотр. [10] описали в 1965 г. синтез циклотрипролила, единственного возможного циклотрипептида.

Небольшие циклические пептиды особенно годятся для изучения конформаций, поскольку ограниченная молекулярная подвижность позволяет существовать только некоторым конформациям. Циклотрипептиды в кристаллах обладают только конформацией короны. В растворе же дополнительно появляется асимметричная конформация ванны в том случае, если в трипептиде присутствует хотя бы одна нехиральная аминокислота (саркозин, N-бензилглицин) [5, 11]

Метаболизм оксипролина

Уникальной особенностью метаболизма оксипролина является то обстоятельство, что эта аминокислота, входящая в состав белков пищи, не включаются в коллаген. Не существует тРНК, которая могла бы акцептировать оксипролин и далее включать его в растущую полипептидную цепь. В то же время пищевой пролин является предшественником оксипролина в составе коллагена. Гидроксилирование пролина катализируется пролилгидроксилазой – ферментами, находящимися в микросомальной фракции многих тканей (кожи, печени, легких, сердца, скелетной мышцы, гранулирующих раневых поверхностей). Эти ферменты являются пептидгидроксилазами, поскольку гидроксилирование происходит только после включения пролина в полипептидную цепь.

Обе гидроксилазы являются оксигеназами со смешанной функцией и функционируют при участии молекулярного кислорода, аскорбат а, ионов Fe^{+2} и альфа-кетоглутарата. Пролгидроксилаза изучена более подробно; есть основания полагать, что лизилгидроксилаза действует аналогичным образом. На каждый моль гидроксилированного пролина декарбоксилируется 1 моль альфа-кетоглутарата с образованием сукцинат а. В ходе этого процесса один атом

кислорода молекулы O_2 включается в состав пролина, а другой – в сукцинат (Биосинтез аминокислот: метаболическая карта).

В молекуле оксипролина конфигурация при C2 такая же, как и у пролина и других природных аминокислот, а гидроксильная группа находится в транс-положении по отношению к карбоксильной группе. Окисление пролина в оксипролин происходит, по-видимому, после включения пролина в пептид.

В кристалле отдельные молекулы оксипролина связаны друг с другом трехмерной сеткой водородных связей. В кристалле встречается также несколько довольно коротких C...O расстояний, которые, возможно, являются слабыми водородными связями и играют определенную роль при упаковке молекул.

Во всех случаях, когда оксипролин применяли для синтеза пептидов, его гидроксильная группа была свободной. Исходными веществами в этих синтезах чаще всего служили карбо-бензоксипролин [88, 850, 1694], а также метиловый [996, 2148] и бензиловый [1116, 1756, 2148] эфиры оксипролина. Производные пиррола: пролин и оксипролин.

У некоторых псевдомонад осуществляется окисление оксипролина по другую сторону от азота кольца с последующим образованием α -кето-глутарата. Аспарагиновая кислота, глутаминовая кислота, оксипролин.

Следовательно, оксипролин и пролин кодируются одинаково.

Во-первых, кислородный атом гидроксильной группы оксипролина происходит из атмосферного кислорода, как это показано в опытах с изотопной меткой. Во-вторых, предшественником оксипролина, входящего в состав коллагена, служит пролин.

Корреляция между температурой перехода и содержанием оксипролина объясняет связь между T_t и изменением ΔH_t (обусловленным водородными связями или взаимодействием какого-либо другого характера). В то же время чем больше иминокислотных остатков (пролина или оксипролина) содержится в цепочке, тем больше ограничений накладывается на свободные вращения в

цепочке и тем меньше число конформаций, в которых может находиться молекула. Это уменьшение числа возможных состояний, приводящее к уменьшению энтропии перехода, должно увеличить температуру перехода, если энтальпия перехода остается постоянной.

Одна АК также несколько усиливала превращение оксипролина, но не достоверно. При терапевтическом применении чистая АК и в сочетании с витамином Р (кверцетином) достоверно усиливала превращение оксипролина в печени морских свинок. Подобная интенсивность превращения оксипролина была отмечена нами и в печени животных, оставленных на рационе вивария.

Известны методы разделения пролинов и оксипролинов методом газовой хроматографии.

Содержание оксипролина можно определить или классическим спектральным методом (после получения производного соединения с нингидрином), или с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии. При использовании жидкостных хроматографов фирмы Хьюлетт-Паккард серии Aminoquant, многие, входящие в состав белка, аминокислоты могут быть идентифицированы и количественно определены за одну хроматографическую разгонку. Возможно обнаружение как спектрофотометрическим детектором, так и флуориметрическим.

По возрастанию содержания оксипролина в легких судили об активности кремнезема, который накапливается одновременно с развитием фиброза. Другое объяснение заключается в том, что в процессе влажного помола кварцевая поверхность покрывается адсорбированным слоем аморфного кремнезема и таким образом становится менее активной.

Эти данные указывают на прямое превращение пролина в оксипролин, но не исключают возможности существования других путей биосинтеза оксипролина. Эти результаты согласуются с малой скоростью обновления коллагена (стр. Меченый азот оксипролина, введенный с пищей, переходил во

многие аминокислоты тела, в особенности в глутаминовую и аспарагиновую кислоты. Эти данные указывают на быстрый распад оксипролина в организме крысы. На основании этих результатов Стеттен [375] предполагает, что большая часть оксипролина в тканях животного образуется, вероятно, из пролина, входящего в состав пептидных цепей, а не из свободного оксипролина.

Это определение не охватывает аминокислоты – пролин и оксипролин, которые содержат не амино-, а иминогруппу, к тому же еще замкнутую в цикл. Вместе с тем оба упомянутых соединения относят неизменно к аминокислотам и поступают таким образом потому, что в организме животных и человека пролин и оксипролин, с одной стороны, легко превращаются в истинные аминокислоты, обладающие свободной аминогруппой, а с другой, образуются в организме из аминокислот, полностью соответствующих приведенному выше определению.

Фибриллярный белок коллаген – самый распространенный белок в мире животных. Его содержание в тканях животных превышает 60%. В организме человека массой 70 кг содержится 12-15 кг белков и половина этого количества приходится на коллаген.

Молекула коллагена построена из трех пептидных цепей, каждая из которых содержат около 1000 аминокислотных остатков. Необычен аминокислотный состав коллагена: каждая третья аминокислота – это глицин, 20% составляют остатки пролина и гидроксипролина, 10% - аланина, остальные 40% представлены всеми другими аминокислотами.

Коллаген единственный белок, в котором содержится оксипролин. Эта аминокислота получается путем гидроксирования части остатков пролина уже после образования пептидных цепей. Пептидные цепи коллагена представляют собой последовательность триплетов Gly-X-Y, где X и Y могут быть любой аминокислотой; часто положение X занимает пролин, а положение Y – гидроксипролин [12, 13].

В составе коллагена пролин при участии аскорбиновой кислоты окисляется в оксипролин. Чередующиеся остатки пролина и оксипролина способствуют созданию стабильной трёхспиральной структуры коллагена, придающей молекуле прочность.

Долгое время полагали, что фибриллярный коллаген ответственен лишь за опорные и предохранительные функции. Однако установление коллагеновых участков в Сд1-компоненте комплемента, в ацетилхолинэстеразе и, наконец, открытие различных типов коллагена показало, что для коллагенового семейства характерно большое функциональное разнообразие. Но что делает коллагены уникальными белковыми объектами, так это разнообразие тех уровней организации, на которых происходит реальное функционирование коллагеновых полипептидов.

Вместе с тем в наших знаниях практически о любом из уровней организации имеются существенные пробелы. Например, количественному изучению до сих пор поддаются лишь две из трех регулярных вторичных структур – се-спираль и $\frac{1}{3}$ -структура. Важнейший, как ясно сегодня, третий тип структуры – левая спираль типа поли-1-пролин II, а это основа структурообразования коллагенов, до сих пор недостаточно охарактеризован количественно, прежде всего, в смысле физических характеристик, где наибольшую неясность вносит боковой радикал пролина, ответственный за само название типа структуры. Действительно, гидрофобный боковой радикал пролина – пятичленное пирролидиновое кольцо – не снижает высокую растворимость как пролина, так и пептидов с пролином и поли-1-пролина, которые значительно выше, чем это требовал бы индекс гидрофобности бокового радикала. Эти свойства пролиновых пептидов, несомненно, определили необычные явления, наблюдаемые при денатурации (плавлении) фибриллярных макромолекул коллагенов. С ростом содержания иминокислот растет энтропия денатурационного перехода, что не вяжется с ограничениями на

конформационное состояние пролина – пятичленного кольца, замыкающегося C^α-связью, в основной цепи полипептида. Вместе с тем именно структуры коллагенового типа являются основой многих новых материалов для промышленности и медицины. Исследования левой спирали типа поли-1-пролин II и пролина как регулятора процессов структурообразования коллагенов и других белков, а также структуры и физических свойств материалов, сконструированных на основе фибриллярных коллагеновых систем имеет большую актуальность.

В последнее время круг организации, на которых фибриллярные структуры коллагенового типа оказываются функционально значимыми, резко расширился. Стало очевидным, что функциональная роль поверхностей тройных спиралей коллагенового типа разнообразна и простирается от уровня макромолекул, через уровень клеток на уровень тканей. Так же ясно, что не только надмолекулярный уровень организации тройной спирали коллагенового типа (см. рис.1) важен для функционирования, но поверхность одиночной тройной спирали оказалась активной в аспекте ряда функций.

Как распределение пролина в последовательности аминокислот полипептидной цепи сказывается на способности макромолекул коллагенов к взаимодействию с водой и другими макромолекулами – вопрос по-прежнему важный, однако он до сих пор не решен.

Существуют различные способы гидратации макромолекул коллагенов и одиночных левых спиралей типа поли-1-пролин II, анализ которых показал, что вариации структуры вдоль оси волокна у коллагеновой макромолекулы, связанные с пирролидиновыми кольцами, требуют, прежде всего, термодинамических характеристик отдельной макромолекулы. Отмечается дефицит данных по стереохимии одиночных левых спиралей типа поли-1-пролин II и возможным механизмам адсорбции на белках и нуклеиновых кислотах с образованием тройных белково-нуклеиновых спиралей [14].

Воздействие синтетического аналога пролин-богатого полипептида -1 (ПБП-1) на различного характера биосистемы интенсивно исследуется уже больше 15 лет. Эти исследования показали, что ПБП-1 обладает антимикробным, иммунномодуляторным, нейропротективным и кардиопротективным эффектами [16, 17]. При повышенных концентрациях (больше 80 мкг) ПБП-1 обладает способностью стимулировать процесс продуцирования гидроксильных радикалов ($\text{OH}\cdot$) [18], однако по предварительным результатам при относительно низких концентрациях (0.1-5 мкг), наоборот, обладает способностью улавливать гидроксильные радикалы, оказывая антиоксидантный эффект. Таким образом ПБП-1 защищает многие металлопротеины, которые денатурируются гидроксильными радикалами, например, некоторые металлопротеины антиоксидантной (МАО) и прооксидантной (МПО) активности, оказывая антистрессорный эффект при различного характера проявлениях оксидативного стресса, особенно в тех случаях, когда наблюдается повышение уровня перекиси водорода в различных формированиях тканей. Эти явления наблюдаются при канцерогенезе, алюминиевой интоксикации, интоксикации тяжелыми металлами, гипогликемии, гемосекции спинного мозга [19]. ПБП-1 стабилизирует и эритроцитарные мембраны (ЭМ), подавляя процесс рилизинга изоформ цитохрома (цит)b 558 из их мембран. Однако механизмы воздействия ПБП-1 на уровень МАО и МПО в тканях здоровых крыс в отсутствии оксидативного стресса комплексно еще не определены.

Действие аминокислоты пролина на организм

Полезные свойства пролина: способствует заживлению ран, ожогов, язв; является главным компонентом коллагена; способствует хорошему функционированию суставов; защищает стенки сосудов; укрепляет сухожилия, связки и сердечную мышцу; участвует в образовании важных пептидов (адреналина и др.); может применяться при лечении травм; важнейший белковый

строительный материал человеческой клетки; уменьшает воспаления кожи и слизистых оболочек; улучшает структуру кожи за счет увеличения выработки коллагена; поддерживает в нормальном состоянии соединительные ткани (печень, почки, склера глаза, сосуды); улучшает способность к обучению.

Пролин улучшает состояние кожи, за счет увеличения продукта коллагена и уменьшения его потери с возрастом. Помогает в восстановлении хрящевых поверхностей суставов, укрепляет связки и сердечную мышцу. Для восстановления тканей после повреждений (особенно после ожогов) и хирургических операций. Эта аминокислота способствует формированию здоровых суставов, сухожилий, связок и сердечной мышц.

Для укрепления соединительной ткани рекомендуется использовать пролин в сочетании с витамином С. Существует мнение, что добавки лизина, пролина и витамина С оказывают положительный эффект при восстановлении склеротизированных (затвердевших) сосудов. Для заживления повреждений и укрепления сосудов пролин необходимо принимать вместе с витамином С, который необходим для выработки коллагена. Пролин поступает в организм преимущественно из мясных продуктов.

Пролин обладает антиоксидантными, антиденатурационными, осморегуляторными и мембранопротекторными свойствами.

Мембранопротекторное действие

Ферментативное перекисное окисление компартментализировано физиологически, а неферментное свободнорадикальное окисление структурно не упорядочено и может индуцироваться в любом компартменте клетки, приводя к разрушению не только липидов, но и белков, нуклеиновых кислот, углеводов. Перекисное окисление липидов в основном затрагивает фосфолипиды мембран клеток и поэтому вызывает выраженные нарушения мембранного транспорта. Касаясь патологических эффектов воздействия продуктов ПОЛ, следует отметить, что накопление в гидрофобном слое мембран клеток гидрофильных группировок

ROOH вызывает появление своеобразных пор, резко нарушает мембранный транспорт, в том числе и селективный. цитотоксические эффекты различны у различных соединений, относимых к активным формам кислорода (АФК). Известно, что супероксидный анион-радикал дает ограниченный токсический эффект и скорее является восстанавливающим, чем окисляющим агентом [20].

Перекись водорода оказывает ограниченное повреждающее действие, вызывая, в частности, нарушение гомеостаза Ca^{2+} в клетке. Гидроксильный радикал считается наиболее активной формой кислорода, поскольку он чрезвычайно реактогенен по отношению ко всем макромолекулярным соединениям клетки, включая ДНК, белки, липиды, углеводы.

Характер вызываемых свободными радикалами повреждений определяется не только агрессивностью продуцируемых радикалов, но и структурными и биохимическими особенностями объектов воздействия. Так, во внеклеточном пространстве свободные радикалы разрушают гликозаминогликаны основного вещества соединительной ткани, что приводит к развитию деструктивного процесса.

Как известно, цитопатогенное действие активных форм кислорода на молекулы клетки может быть обусловлено прямым ковалентным связыванием с белками мембран или опосредованным через активацию процессов ПОЛ [21, 22].

Взаимодействуя с белками, АФК снижают уровень мономеров, образуют продукты белковой интеграции и липопротеиновые комплексы. Образование межмолекулярных белковых сшивок скорее всего не связано с окислением сульфгидрильных групп, а обусловлено соединениями типа альдегидов, выступающих в качестве сшивающих агентов. Степень устойчивости белков к цитопатогенному воздействию АФК зависит от аминокислотного состава белка, причем наиболее чувствительны циклические и серусодержащие аминокислоты, наиболее устойчивы - пролин и окипролин. Однако под действием $\text{HO}^\bullet$ - радикалов гидролизуются и устойчивые белки.

Характер окислительной модификации белка зависит от типа АФК. Так, радикал $\text{OH}^\bullet$ чаще вызывает агрегацию белков, а в комбинации с супероксид анион-радикалом или O_2 -фрагментацию. В процессе агрегации белков под влиянием АФК образуются димеры, тримеры, тетрамеры. Установлено, что образование 90% агрегатов белков под действием $\text{OH}^\bullet$ обусловлено не образованием С - С связей, а битирозинообразованием [23, 24].

Одним из проявлений токсического действия АФК является окислительная модификация около 240 ферментов различной значимости, в том числе и с антиоксидантной активностью.

Ранозаживляющее действие

При исследовании фармакологической активности пептидов (глипролинов), содержащих пролин и глицин установлено, что эти вещества позволяют животным легче переживать стресс, препятствуют свертыванию крови и даже вызывают рассасывание тромбов. Эксперименты подтверждают, что многократное введение пептидов действительно снижает свертываемость крови и вероятность образования тромбов. Стресс вызывал у крыс повышенную коагуляцию, но, если им предварительно четырежды капали пептидные капли, система свертываемости оставалась в норме. Свертываемость не повышалась и при многократном стрессе на фоне ежедневного введения семакса (синтетический пептид, аналог фрагмента адренотропного гормона). Результаты исследований позволяют расширить сферу исследований семакса и глипролиновых пептидов, представляющих собой его фрагменты [25, 26].

Анализ соотношения оксипролина и оксилизина показал, что коллаген в ферментативном гидролизате и хрящевой ткани катрана относится ко второму типу, содержащемуся также в хрящевой ткани человека. В связи с тем, что количество незаменимых аминокислот в гидролизате достаточно высоко, он может быть использован в качестве продукта, содержащего свободные

аминокислоты, которые находясь в составе белков хрящевой ткани и кожи, будут способствовать их регенерации [27].

Пролинемия

Пролин и оксипролин в больших концентрациях определяются в коллагене. Ни одна из этих аминокислот в норме не обнаруживается в моче в свободной форме, за исключением детей 1-го года жизни. Экскреция связанного гидроксипролина (дипептиды и трипептиды, содержащие оксипролин) отражает обмен коллагена и увеличивается при заболеваниях, сопровождающихся его ускорением, например при рахите или гиперпаратиреозе.

Известны два типа пролинемии, при которых чрезмерные количества пролина выявляются в крови и моче. Оксипролин и глицин также в неадекватных количествах экскретируются с мочой, так как угнетается общий канальцевый реабсорбционный механизм.

При I типе пролинемии ферментный дефект затрагивает пролиноксидазу. Этот тип ассоциируется с легкой задержкой умственного развития, почечными нарушениями, поражением слухового нерва и фотогенной эпилепсией.

При II типе предполагают дефект фермента, располагающегося на следующем этапе (дегидрогениза), так как отмечается накопление пирролидин-карбоксилатной кислоты и пролина.

Первоначально этот тип пролинемии наблюдали у ребенка, у которого отмечалась лишь незначительно выраженная задержка умственного развития.

В настоящее время описаны бессимптомные формы I и II типов заболевания. Поскольку пролинемия относится к случайной находке у этих больных, диетотерапия им не показана [24].

Препараты, в состав которых входит Пролин

а) L-пролин в капсулах № 90 (Россия). Рекомендации к применению Пролина (Proline): механические повреждения кожи и слизистых;

воспалительные заболевания кожи и слизистых; труднозаживающие раны, язвы, ожоги; сосудистые дефекты.

б) Аминохолд L-Пролин в капсулах, таблетки (Россия)

Биологически активные вещества: L-пролин - 400 мг/капс.; 200 мг/табл.

в) Аминосол (Aminosol)/ Hemofarm koncern A.D.

г) Аминосол Нео комбинированный препарат для парентерального питания (частичного или полного) (Россия) [29].

Препараты Аминосол содержат аминокислоты валин, изолейцин, лизин, фенилаланин, треонин, лейцин, триптофан, метионин, гистидин, аргинин, глицин, аланин, серин, пролин, тирозин, орнитин. Сорбитол входит в состав Аминосола 600, Аминосола 800 и Аминосола КЕ. В состав Аминосола-НЕО входит таурин. Аминосол 600 и 800 содержат ионы натрия, калия, хлора. Аминосол – НЕО Е содержит натрия глицерофосфат, кальция хлорид, калия гидроксид, магния хлорид, натрия гидроксид, ионы: ацетат, малат.

Препараты Аминосол показаны для парентерального питания при: обструкции ЖКТ, остром панкреатите, синдроме мальабсорбции, кишечных свищах, тяжелых энтеритах; ожогах; тяжелых травмах; сепсисе; злокачественных новообразованиях; в послеоперационном периоде.

д) Инфезол® 100 (Infezol 100) (Германия) [28].

Состав: Раствор для инфузий, состоящий из электролитов и аминокислот, по 250; 100 или 500 мл, в упаковке – 10 флаконов

Назначается в качестве раствора для парентерального питания в следующих случаях:

- потеря жидкости различного генеза (непроходимость кишечника, интоксикация, заболевания органов пищеварительного тракта с нарушением всасывания протеинов, ожоговая болезнь и др.);
- гипопроteinемия;

- временная невозможности питания через рот (состояния после оперативных вмешательств на пищеводе, желудке и др.);

- устранение или восполнение недостатка белка, который развивается из-за повышенных потребностей в протеинах, высоких потерях белков или нарушениях белкового обмена веществ на этапах пищеварительных процессов, абсорбции или выведения;

- улучшение репаративных и метаболических процессов после тяжелых оперативных вмешательств.

е) Протеин модуль берламин® модуляр (protein module (Германия) [28].

В настоящее время в питании больных с заболеваниями внутренних органов используются новые сбалансированные питательные смеси для перорального и энтерального питания - Берламин модуляр (Берлин-Хеми, Германия). Преимуществами такого специализированного питания перед традиционной диетотерапией является следующее:

- точное знание химического состава и питательной ценности;

- содержание всех необходимых для организма веществ в сбалансированных соотношениях;

- наличие в составе этих смесей белков с высокой биологической ценностью (полным набором аминокислот в оптимальных количествах);

- отсутствие холестерина, сахарозы, глютена расширяет возможности использования такого питания у различных категорий пациентов.

Берламин Модуляр – сухая полноценная смесь для энтерального, зондового или перорального питания, содержащая смесь аминокислот. Рекомендуются Берламин Модуляр для полноценного, сбалансированного энтерального лечебного питания, обеспечивающего организм человека незаменимыми аминокислотами, углеводами, жирами, витаминами, минеральными веществами и микроэлементами

ж) Фреамин III (Freamine III) (Турция) [28].

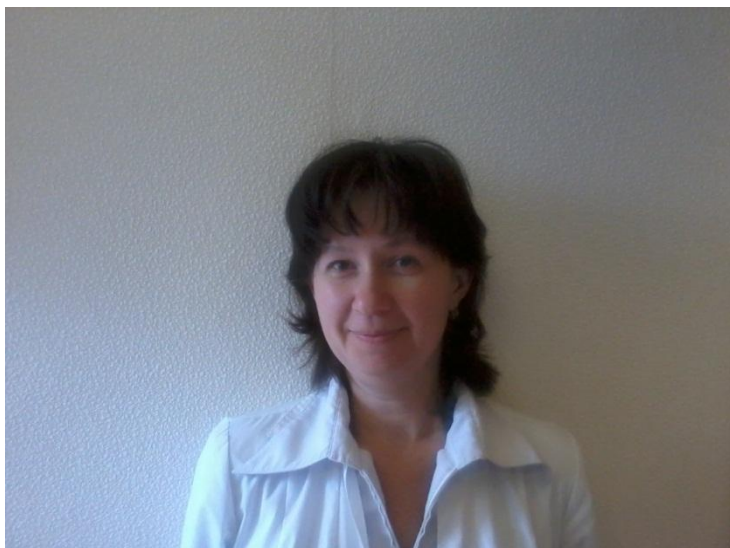
ЛИТЕРАТУРА

1. Химическая энциклопедия: в 5 т. – М.: Сов. энцикл.; Большая Рос. энцикл., 1988- 1999. – ISBN 5-85270-008-8.
2. Борисова Т.Н. Основы органической химии./ Т.Н. Борисова, А.В. Варламов, Е.А. Сорокина, Л.Г. Воскресенский, Е.В. Никитина – М., 2007. – 355с.
3. Каста виноделов Режим доступа: <http://www.casta-vinodelov.com/>
4. Ленинджер А. Основы биохимии: в 3-х т. Т. 2. /Пер. с англ. – М.: Мир, 1985.– 368 с.
5. Якубке Х.Д. Аминокислоты. Пептиды. Белки. / Х.Д. Якубке, Х. М. Ешкайт; перевод с нем. Н.П.Запеваловой и Е.Е.Максимова; под ред. Ю.В.Митина – М.: Мир, 1985. – 456 с. //HTML и PDF-оформление Петросян И.В., 2005 – Режим доступа <http://www.chem.msu.su/rus/elibrary/jakubke/welcome.html>
6. Кочетков Н.К. Химия природных соединений: углеводы, нуклеотиды, стероиды, белки. / Н.К. Кочетков, И.В.Торгов, М.М. Ботвиник. – М.: Наука, 1961. – 558 с.
7. Фердман Д.Л. Биохимия. Изд 3, перераб и доп. – М., 1966. – 644 с.
8. Семёнов А. А. Основы химии природных соединений: в 2 т. / А. А. Семёнов, В. Г.Карцев. – М.: ICSPF, 2009. – т. 1. – ISBN 978-5-903078-12-7; т. 2. – ISBN 978-5-903078-13-4
9. Скурихин И. М. Все о пище с точки зрения химика: Справочник / И. М. Скурихин, А. П. Нечаев. – М.:Выш. шк., 1991.– 288 с.– ISBN 5-06-000673-5
10. Rothe M. et al. // Angew. Chem., 1965, 77, 347.
11. Bats J. W., Friedrich A., Fuess H., Kessler H., Mastle W., Rothe M. //Angew. Chem., 1979, 91, 573.
12. Северин Е.С. Биологическая химия. /Е.С. Северин, Т.Л. Алейникова, Е.В. Осипов, С.А. Силаева – М.:Мед.информ.агенство, 2008. – 364 с. ISBN 5-89481-458-8.

13. Николаев А.Я. Биологическая химия. – 3-е изд., перераб. и доп. – М: Мед. Информ. Агенство, 2004. – 566 с. – ISBN 5-89481-291-4.
14. Рубин М.А. Влияние пролина на конформационную стабильность полипептидных цепей коллагенов //Автореферат к.физ.-мат.н. – М.:Институт молекулярной биологии им. В. А. Энгельгардта РАН, 2008.
15. Николаев А.Я. Биологическая химия. – 3-е изд., перераб. и доп. – М: Мед. Информ. агенство.– 2004. – 566 с. ISBN 5-89481-291-4.
16. Galoyan A. A. Biochemistry of Novel Cardioactive Hormones and immunomodulators of the Functional System Neurosecretory Hypothalamus-Endocrine Heart. – Moscow: Nauka, 1977. – 240 p.
17. Galoyan A.A. Brain Neurochemistry cytokins: Immune Response and Neuronal Survival. Kluwer Academic Plenum Publisherrs. – N.-Y., 2004. –188p.
18. Knaryan V. A synthetic human proline-rich-polypeptide enhances hydroxyl radical generation and fails to protect dopaminergic neurons against 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-induced toxicity in mice. / V. Knaryan, S. Samannatary, A. Galoyan, K. Mohanakumar // Neuroscience Lett. – 2005. – V. 375(3). – P. 187-191.
19. Симонян Г. М. Влияние обогащенного пролином полипептида на восстановление метгемоглобина и образование супероксида под действием металлопротеинов – цитохрома b558III и супрола *in vitro*./ Симонян Г. М., Нерсисян А. К., Симонян Р. М., Бабаян М. А., Симонян М. А. // Нейрохимия. – 2005. –Т. 22. – С. 125-130.
20. Ленинджер А. Л. Биохимия: Молекулярные основы структуры и функций клетки. – М.:Мир, 1974. – 959 с.
21. Бояринов Г.А., Гордецов А.С. Корректирующее влияние гутимина при гипоксии // Фармакол. и токсикол. – 1986. – Т.49, №2. – С.14-17.
22. Зарубина И.В. Принципы фармакотерапии гипоксических состояний антигипоксантами - быстродействующими корректорами метаболизма //Обзоры по клин. фармакол. и лек. терапия. – 2002. – Т.1, № 1. – С. 19-28.

23. Петрович Ю. А. Свободнорадикальное окисление и его роль в патогенезе воспаления, ишемии и стресса /Ю. А. Петрович, Д. В. Гуткин // Патол. Физиол. и эксперим. терапия. –1986. –№ 5. – С. 85-92.
24. Руководство по педиатрии: болезни плода и новорожденного, врожденные нарушения обмена веществ /Р.Е. Бермана, И.М. Воронцова, В.К. Вожана, М.Ф. Ложацева. – М.: Медицина, 1987. – 503с.
25. Ляпина Л.А. Защитные противотромботические эффекты пролин-содержащих пептидов при стрессогенных воздействиях на организм животных/ Л.А.Ляпина, М.Е.Григорьева, Л.А.Андреева, Н.Ф.Мясоедов //Известия РАН. Серия биологическая. – 2010. – № 4
26. Андреева Л.Е. Сравнительные исследования антикоагулянтных и фибринолитических эффектов глипролинов Gly-Pro и Gly-Pro-Arg в условиях иммобилизационного стресса /Андреева Л.Е., Григорьева М.Е., Ляпина Л.А. //Известия Рос.АН. Сер. Биолог. – 2009. – № 5.
27. Blumenkrants N. Abnormal skin collagen in scleroderma / Blumenkrants N., Asboe-Hansen G. // Acta Dermatovener. – 1978. – № 58. – 111 p.
28. Компендиум 2013 — лекарственные препараты. – МОРИОН, 2013. Режим доступа – <http://compendium.com.ua/>.
29. Государственный реестр лекарственных средств (ГРЛС). Режим доступа: <http://www.drlz.kiev.ua/>.

ГЛАВА 12
ВАЛИН, ЛЕЙЦИН, ИЗОЛЕЙЦИН



КОЗУБ СВЕТЛАНА НИКОЛАЕВНА
кандидат технических наук
ассистент кафедры медицинской и биоорганической химии ХНМУ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АК – Аминокислоты

БАД – Биологически активные добавки

КоА – Кофермент А (коэнзим А)

ВСАА – branch chain amino acids (аминокислоты с разветвленными углеродными цепями)

Ile, I – Изолейцин

Leu – Лейцин

Val, V – Валин

Валин (2-амино-3-метилбутановая кислота) – алифатическая α- аминокислота (сокращенно Вал, Val, V) (рис.1). C₅H₁₁NO₂, молярная масса 117,16 г/моль. Названа аминокислота в честь растения валерианы [1].

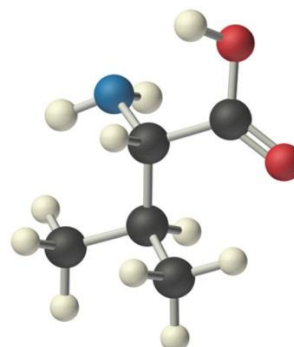
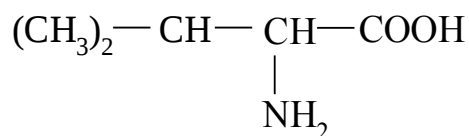


Рис.1. Строение валина

Валин – это гидрофобная аминокислота и относится к неполярным аминокислотам [2,3]. По строению соединений, получающихся при расщеплении углеродной цепи протеиногенных аминокислот, различают глюकोпластичные (глюкогенные) и кетопластичные (кетогенные) аминокислоты [4]. Глюкопластичной аминокислотой является валин. При недостатке углеводов в организме он через щевелевоуксусную кислоту и фосфоэнолпировиноградную кислоту превращается в глюкозу (глюконеогенез) или гликоген [5, 6].

Валин существует в двух оптически изомерных формах – L и D; температура плавления L-валина 295-298°C и D-валина 293°C. В ЯМР-спектре L-валина в D₂O химические сдвиги для протонов у α-, β- и γ -атомов углерода составляют соответственно 3.611, 2.281 и 1.046 м. д. [7].

Суточная потребность 14мг на 1кг массы тела (табл.1) [8].

Таблица 1

Примерная минимальная суточная потребность организма человека в незаменимой аминокислоте валин [9]

АК	Дети, мг на кг массы тела	Мужчины, г	Женщины, г
Валин	110	0,8	0,65

Пищевые источники

Валин – одна из 20 протеиногенных аминокислот, входит в состав практически всех известных белков в виде L-изомера, который является необходимым компонентом пищи для животных и человека [1].

Основной источник L-Валина – животные продукты. Встречается во всех организмах в свободном виде и в составе белков (особенно много в альбуминах, казеине, белках соединительной ткани) [4].

Из рыбы наиболее богаты этим веществом тунец, корюшка, сельдь, красная и черная икра. Содержится валин и в мясе – свинине, говядине и телятине, а также в мясе лося и кабана. Есть эта аминокислота в яйцах (желтке) и самой птице – курице, утке, страусе, фазане. Молочные продукты – еще один доступный источник валина: молоко (как обычное, так и обезжиренное), различные сорта мягких и твердых сыров. Из продуктов растительного происхождения: семечки, орехи и бобовые культуры – грецкий орех, арахис, фисташки, семена арбуза, семена подсолнечника, соя. Богаты валином какао-порошок, чечевица, кукурузная мука, рис, горох и сушеная петрушка [8-12].

Содержание Валина в белке обычно колеблется от 4,1% (миоглобин лошади) до 7-8% (сывороточный альбумин человека, казеин молока), в некоторых случаях – 13-14% (эластин соединительных тканей). Отсутствие Валина в пище делает её неполноценной по белку и приводит к отрицательному азотистому балансу [8, 9].

Получение

Впервые выделен Э. Фишером в 1901 году из казеина. Биосинтез микроорганизмами. Продуцентами валина являются мутантные штаммы многих микроорганизмов: *Paracolonobacterium coliforme* E. coli, *Aerobacter aerogenes*, *A. cloacae*, *Brevibacterium ammoniagenes*, *Bacterium fimbriatum* [7].

На заключительном этапе биосинтеза валина α -кетонизовалерьяновая кислота вступает в реакцию переаминирования с аминокислотами. Такими

аминокислотами по преимуществу являются L-глутаминовая кислота, L-лейцин или L-изолейцин. Синтез посредством восстановительного аминирования α -кетоизовалериановой кислоты не является достаточно объективно доказанным (рис. 2). При ферментации валина используют среды, содержащие глюкозу, в концентрациях 5-10%, соли аммония, мочевины, а также кукурузный экстракт – в качестве источников азота [1, 4].

Существенное влияние на биосинтез валина оказывает pH культуральной жидкости, поддерживаемой по ходу ферментации на определенном уровне. В опытах В. Н. Шапошникова, Т. Б. Казанской и И. Г. Орловой (1964) с культурой *Aerobacter cloacae* № 28 было показано, что исключение из среды мела значительно снижало уровень накопления валина в культуральной жидкости, даже в том случае, когда образовавшиеся органические кислоты ежедневно нейтрализовали едким натром или содой. При этом значительно уменьшался урожай и снижалось потребление азота. Содержание мела должно быть достаточно высоким, до 3,0–3,5% [6].

Дальнейшие операции по выделению валина проводят путем добавления к нативному раствору двукратного количества этанола при pH 6,0. Валин может быть синтезирован действием NH_3 на α -бромизовалериановую кислоту. L-Валин применяют для синтеза пептидов, в смеси с другими аминокислотами – для парэнтерального питания. Мировое производство L-валина около 150 т/год (1982). Служит одним из исходных веществ при биосинтезе пантотеновой кислоты (витамин B_5) и пенициллина [4, 5].

Распределение

Встречается во всех организмах в свободном виде и присутствует в составе белков, содержится в мышечной ткани и в нервной системе. D-Валин входит в состав некоторых антибиотиков (например, валиномицина). В организме происходит обратимое превращение L-валина в α -кетоизовалериановую кислоту [7].

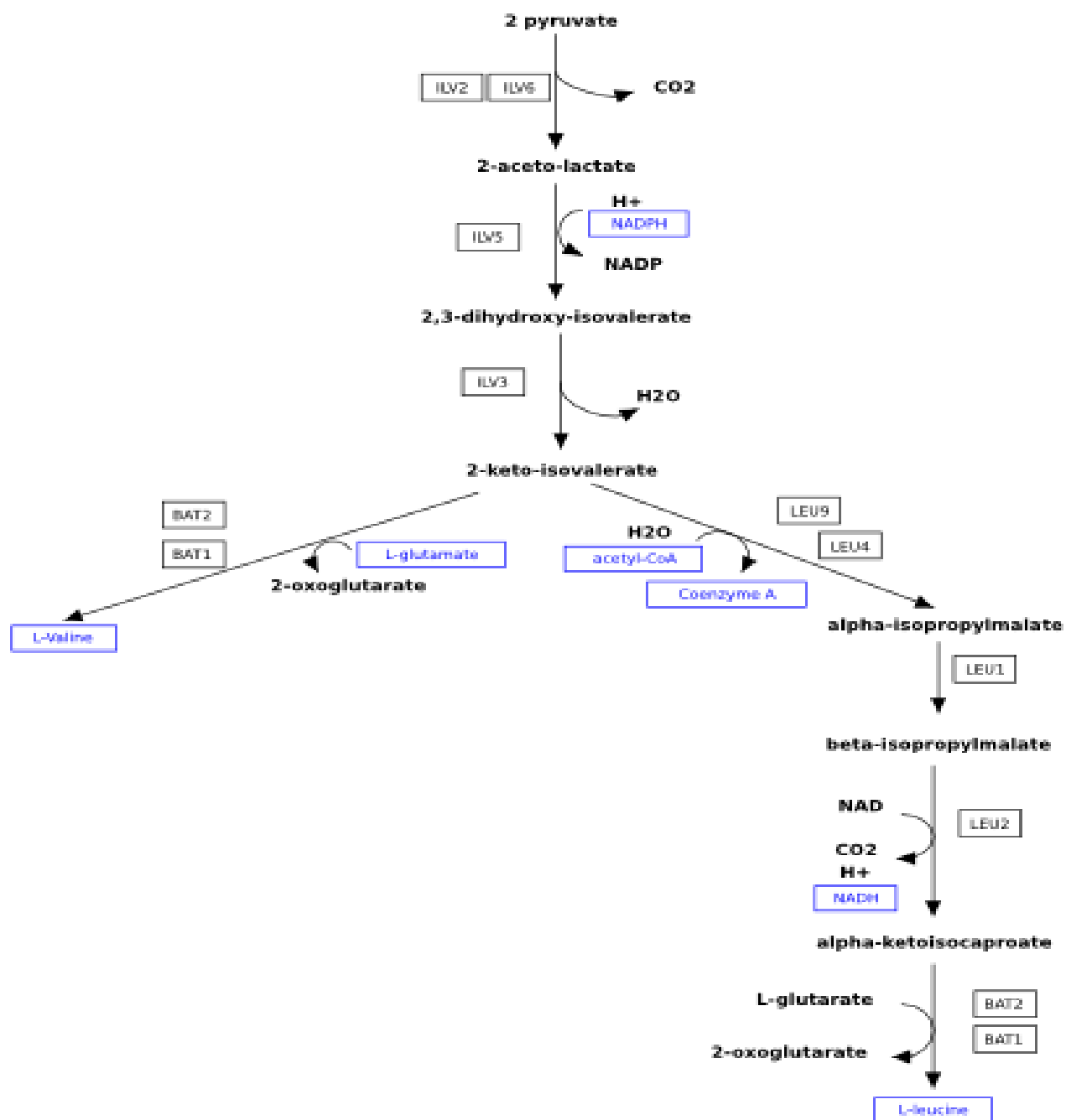


Рис. 2. Биосинтез валина

Основные функции [13]:

- рост и синтез тканей тела;
- энергия мышечных клеток;
- мышечная координация;
- азотный обмен;

- защита миелиновой оболочки нервов;
- регулирование нервных процессов;
- стабилизация гормонального фона;
- образование и запасание гликогена;
- синтез протеина.

Метаболизм

Валин необходим для метаболизма в мышцах, восстановления поврежденных тканей и для поддержания нормального обмена азота в организме. В случае отрицательного азотистого баланса, чтобы произвести энергию организм вынужден разрушать функционирующие ткани и скелетные мышцы. Чаще всего это не представляет большой угрозы, так как во взрослом организме содержание белка относительно постоянно и окисляется столько аминокислот, сколько получает человек из питания [14].

Относится к разветвленным аминокислотам, и это означает, что он может быть использован мышцами в качестве источника энергии [15].

Валин часто используют для коррекции выраженных дефицитов аминокислот, возникших в результате привыкания к лекарствам [14, 16].

Биологическая роль

Один из главных компонентов в росте и синтезе тканей тела. Валин часто используют для коррекции выраженных дефицитов аминокислот, возникших в результате привыкания к лекарствам и компонентом для парентерального белкового питания [15].

Чрезмерно высокий уровень валина может привести к таким симптомам, как парестезии (ощущение мурашек на коже), вплоть до галлюцинаций. Используется валин и для лечения депрессии, так как действует в качестве несильного стимулирующего соединения. Помогает предотвратить неврологические заболевания и лечить множественный склероз, так как защищает миелиновую оболочку, окружающую нервные волокна в головном и спинном

мозге. Вместе с лейцином и изолейцином служит источником энергии в мышечных клетках, а также препятствует снижению уровня серотонина. Валин повышает мышечную координацию и понижает чувствительность организма к боли, холоду и жаре [17, 18].

Недостаток валина действует угнетающе на нервную систему человека. У людей, страдающих от нехватки этой аминокислоты, может возникнуть раздражение, быстрая утомляемость, депрессия, множественный склероз. У людей, борющихся с вредными привычками – курением, наркоманией, алкоголизмом, вследствие нехватки валина может произойти срыв [19].

Медики применяют данную аминокислоту для лечения болезненных пристрастий. Чрезмерно высокий уровень валина может привести к таким симптомам, как парестезии (ощущение мурашек на коже), вплоть до галлюцинаций [19].

Используется для лечения болезненных пристрастий и вызванной ими аминокислотной недостаточности, наркоманий, депрессий (несильное стимулирующее соединение); множественного склероза, так как защищает миелиновую оболочку, окружающую нервные волокна в головном и спинном мозге [9].

Также необходим для поддержания нормального обмена азота в организме.

Пути катаболизма валина

Продукт реакции дегидрирования метилакрилил-КоА быстро гидратируется спонтанно или под влиянием кротоназы, которая катализирует реакции с участием β -гидроксиацил-КоА, которые содержат 4-9 атомов углерода. Образующийся β -гидроксиизобутирил-КоА сначала деацилируется при помощи деацилазы в β -гидроксиизобутират, который затем окисляется при помощи НАД зависимой дегидрогеназы с образованием метилмалонового альдегида. Реакция легко обратима. Дальнейший метаболизм метилмалонового полуальдегида в тканях млекопитающих может идти по двум путям: или путем переаминирования он превращается в β -амино-изобутират или окисляется в метилмалонат с

последующим образованием метилмалонил-СоА и изомеризацией последнего в сукцинил-СоА. Переаминирование с образованием β -аминоизомасляной кислоты, которая в норме присутствует в моче, – осуществляется в различных тканях млекопитающих, в том числе в почках. Изомеризация протекает при участии аденозилко-баламинового кофермента и она катализируется метилмалонил-КоА-мутазой. Эта реакция важна для катаболизма не только валина, но и пропионил-КоА-катаболита изолейцина (рис. 3) [14].

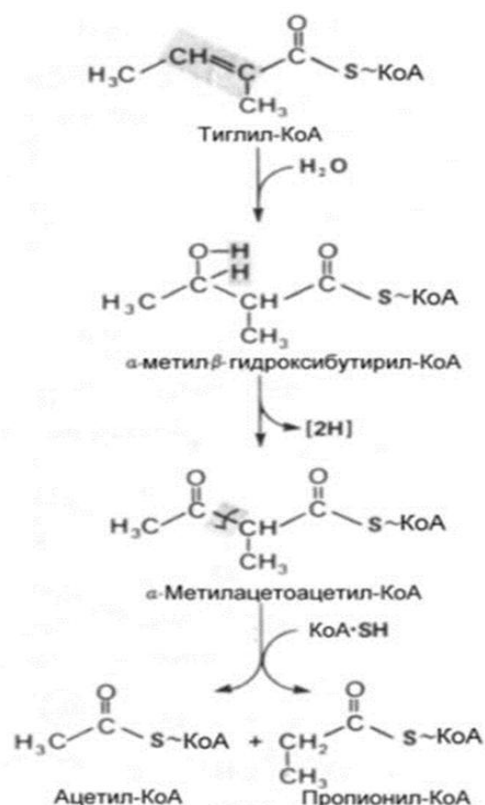


Рис. 3. Образование пропионил-КоА

Пропионил-СоА, который образовался из изолейцина как и из других источников превращается в сукцинил-КоА. Это превращение включает биотинзависимое карбо-ксилирование с образованием метилмалонил-КоА. Это соединение образуется также непосредственно из валина (без предварительного образования пропионил-КоА). В результате изомеризации под действием кофермента (производное витамина В₁₂) метилмалонил-КоА превращается в сукцинил-КоА как промежуточный метаболит цикла лимонной кислоты (рис. 4).

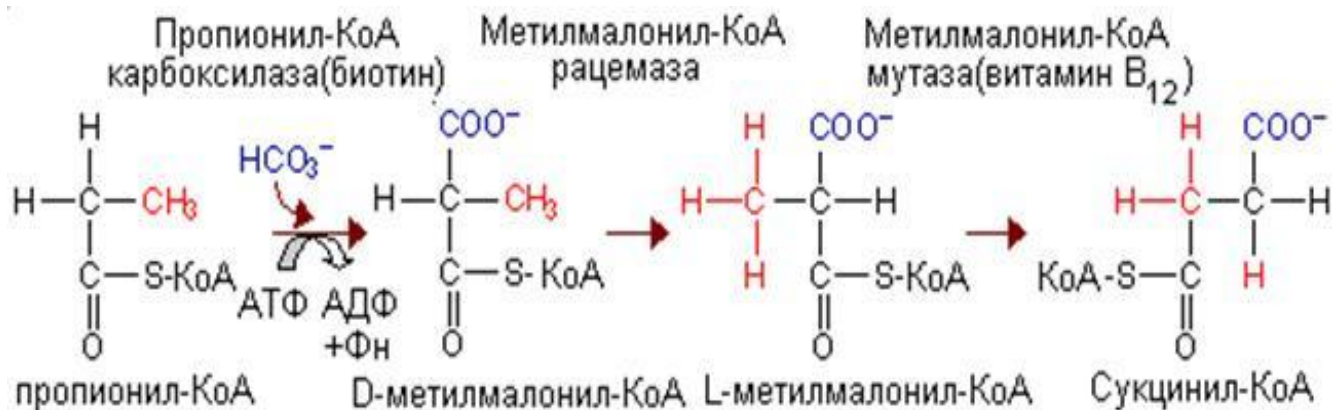


Рис. 4 Пути метаболизма валина [14]

Нарушение декарбоксилирования аминокислот с разветвленной цепью приводит к болезни Гипервалинемия и «кленового сиропа» [9, 15].

Гипервалинемия

Гипервалинемия (греческий hyper- + валин + греческий haima кровь) – наследственная болезнь, обусловленная нарушением обмена аминокислоты валина. Проявляется отставанием в физическом развитии и нервно-психическими нарушениями. Гипервалинемия наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Впервые описана Вадой, Тадой и Минагавой (Y. Wada, K. Tada, A. Minagawa) в 1963 год [9].

В основе заболевания лежит дефицит фермента валинтрансферазы, катализирующего превращение валина в α -кетоизовалериановую кислоту. Переаминирование других аминокислот с разветвлённой цепью (лейцина, изолейцина) не нарушено. Вследствие энзиматического блока повышается концентрация валина в крови (более 3 миллиграмм%) и его выделение с мочой. При этом уровень α -кетоислот в крови и моче не изменяется [15].

Симптомы. Наибольшее токсическое (отравляющее) действие оказывается на центральную нервную систему, что проявляется в виде рвоты, вялости, мышечных подергиваний, нистагма (движений глазных яблок). Ребенок отстает в

росте и весе, поздно начинает держать голову, сидеть. Без лечения наступает неуклонное снижение интеллекта [9, 15].

Клиническая картина Гипервалинемия проявляется в первые месяцы жизни рвотой, обезвоживанием организма и развитием комы. В дальнейшем развивается гипотрофия, появляется неврологический симптоматика – нистагм, общая мышечная гипотония, сухожильная гиперрефлексия, гиперкинезы, судорожные припадки. С возрастом выявляются признаки отставания в психическом развитии [9].

Диагноз основывается на данных хроматографического выявления повышенного содержания валина в крови и экскреции его с мочой. Дифференцируют Гипервалинемия с аргининянтарной аминокислотурией (смотри Аминокислотурия аргинин янтарная), гипераммониемией (смотри), гиперглицинемией (смотри Глицинемия), декарбоксилазной недостаточностью (смотри), лизинемией, цитруллинемией [16].

Лечение. Принцип лечения состоит в том, чтобы доза валина в продуктах питания не превышала 75—100 мг на 1 кг массы тела ребенка. На фоне такого лечения быстро исчезает рвота, ребенок начинает прибавлять в весе и нормально развиваться. Исследования электрической активности мозга в динамике могут служить критерием эффективности такой диеты. Прогноз неблагоприятный. Большинство больных погибает в раннем детском возрасте [9].

Болезнь «кленового сиропа». Наиболее ярким отличительным признаком этой наследственной болезни является характерный запах мочи больного, напоминающий запах кленового сиропа или жженого сахара. В плазме и в моче сильно повышается содержание аминокислот с разветвленной цепью – лейцина, изолейцина и валина, а также соответствующих им α -кетокислот. Поэтому болезнь «кленового, сиропа» иногда называют кетонурией разветвленных кетокислот. Отмечено также присутствие в моче разветвленных α -гидроксикислот, образующихся при восстановлении α -кетокислот [9, 16].

Характерные признаки болезни проявляются в конце первой недели после рождения. Наряду с описанными выше биохимическими нарушениями возникают трудности при кормлении ребенка, может наблюдаться рвота. Иногда наблюдается летаргия.

Диагноз ранее конца первой недели возможен только с помощью ферментного анализа. У выживших детей отмечены выраженные нарушения мозговой деятельности. При отсутствии лечения летальный исход наступает к концу первого года жизни.

Биохимической причиной болезни является отсутствие или сильное снижение активности декар-боксилазы α -кетокислот, катализирующей превращение всех трех разветвленных α -кетокислот в ацил-СоА-тиоэфиры с выделением CO_2 . Это было установлено путем ферментного анализа лейкоцитов и клеток культуры фибробластов кожи больных детей. Механизм токсического действия накапливающихся соединений неизвестен [15].

Больным назначают диету с заменой белков на смесь очищенных аминокислот, не содержащую лейцина, изолейцина и валина. После того как содержание этих трех аминокислот в плазме снизится до нормального уровня, можно вводить их в пищу, например, в составе молока и других продуктов, но лишь в таком количестве, чтобы обеспечить (но не превысить) потребности в аминокислотах с разветвленной цепью. Нет сведений о том, можно ли впоследствии ослабить ограничения в диете и когда именно. Если лечение было начато в первую неделю жизни ребенка, удастся значительно смягчить тяжелые проявления болезни [9].

Лекарственные средства

D-валин входит в состав некоторых антибиотиков, например, валиномицина [7]. Валиномицин представляет собой полимер, повышающий проницаемость мембраны для ионов калия. Он имеет кольцеобразную структуру. Наружная гидрофобная часть его молекулы состоит из боковых цепей валина и

контактирует с углеводородной сердцевиной липидного бислоя. Во внутренней полярной области как раз может поместиться один ион калия (рис. 5).

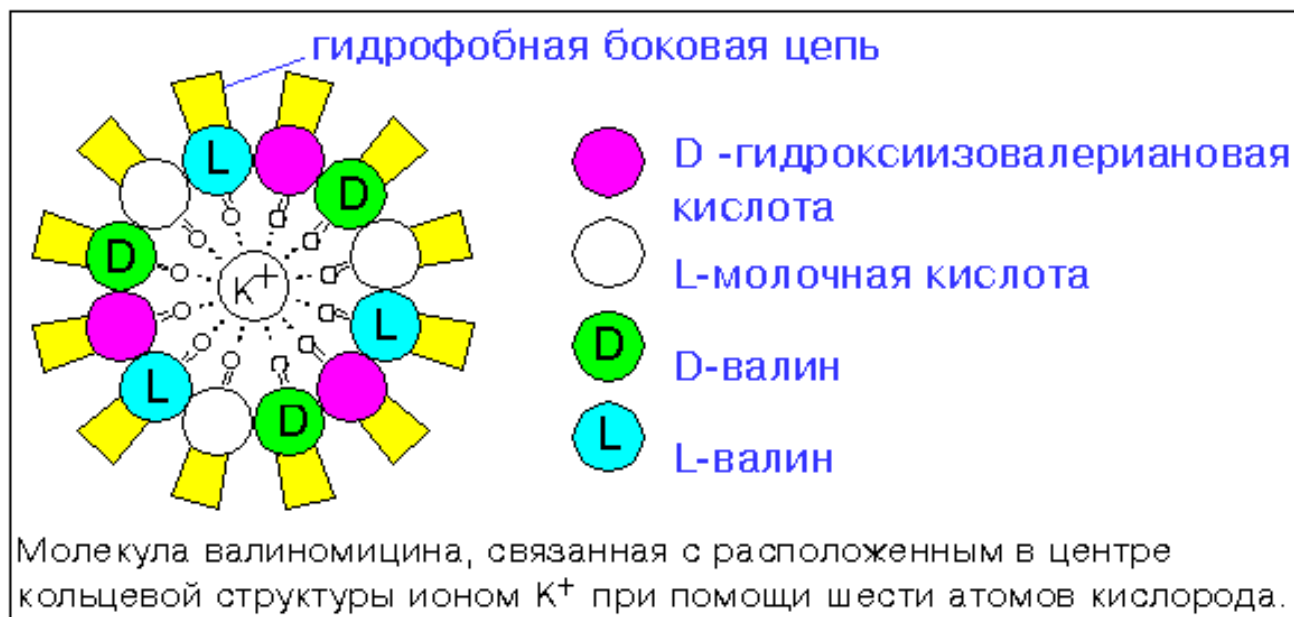


Рис. 5. Строение валиномицина [20]

Валиномицин переносит ионы калия по его электрохимическому градиенту; он захватывает этот ион с одной стороны мембраны, диффундирует с ним через бислой и высвобождает на его на другой стороне. Такой перенос совершается в обоих направлениях, поэтому суммарный эффект будет иметь место только в том случае, если при движении переносчика в каком-то одном направлении с ним будет связываться больше ионов калия, чем при движении в другом [7].

БАД-ы. Валин применяется в виде пищевых добавок вместе с другими разветвленными аминокислотами (L-лейцин, L –изолейцин).

BCAA (от английского branched chain amino acid) – это комплекс из трёх аминокислот с разветвлённой цепью – валин, лейцин и изолейцин. Они являются важными компонентами белков. В отличие от других аминокислот они не синтезируются организмом, а потому их надо обязательно получать с пищей. Эти три аминокислоты объединены в один комплекс, потому что они действуют совместно и «помогают» друг другу в работе. BCAA выделяют энергию

непосредственно в мышечных волокнах, выполняя, главным образом, функцию мышечного «топлива», действующего в течение всего времени применения [7].

Валин, лейцин и изолейцин требуется при следующих состояниях и заболеваниях: интенсивные физические тренировки, стрессы, реабилитация после операций, СПИД, онкологические заболевания, дефицит белковой пищи и др. Кроме того, эти аминокислоты входят в состав комплексных препаратов, которые рекомендуют принимать вместе с L-глутамином [4].

Валин рекомендуют применять в программах по наращиванию мышц и в обычных многокомпонентных комплексах как вспомогательное средство для метаболизма протеинов [17].

Прием БАД-ов, содержащие ВСАА (валин, изолейцин, лейцин) оказывает укрепляющее действие на мускулатуру и показан при восстановлении тканей в случае заболеваний печени и желчного пузыря [18].

Прием полных аминокислотных комплексов после интенсивных тренировок имеет решающее значение для эффективного восстановления истощенной мышечной ткани; только в этом случае наиболее полно используется потенциал повышенного гормонального фона, возникающего в организме по окончании тренировки, ускоряется рост мышечной массы и силы.

Напряженная мышечная деятельность, типа бодибилдинга, пауэрлифтинга и других силовых и скоростно-силовых видов спорта, влечет за собой износ и разрушение части сократительных белков. В процессе восстановления эти структуры восполняют пластический материал, из которого они состоят. В этих условиях крайне важно, чтобы организму были доступны те аминокислоты, потребность в которых резко возрастает во время разворачивания восстановительных процессов [18].

Аминокислоты с разветвленными цепями представляют собой особую ценность в периоды восстановления. Поэтому для эффективного тренинга следует

регулярно употреблять ВСАА в спортивном рационе – они играют серьезную роль в наборе чистой массы и защите мускулов [19].

Усвоение свободных аминокислот не требует дополнительной энергии и не тормозит восстановление энергозапасов в мышечных клетках [20].

Валин, лейцин и изолейцин - ортомолекулярные комплексы:

- Аминокислотный Комплекс;
- Максимол Солюшнз / Maximol Solutions;
- Пептовит с L-карнитином и магнием / Peptovit with L-Carnitine & Magnesium;
- Противити / Protivity™;
- Ревиплант[21].

Лейцин

Лейцин (Leu, L) 2-амино-4-метилпентановая кислота (от «leukos» (греч.) «белый») – алифатическая аминокислота с молекулярной формулой $C_6H_{13}NO_2$ (рис. 6). Молярна маса 131,17 г/моль. Её кодоны: UUA, UUG, CUU, CUC, CUA, и CUG [1].

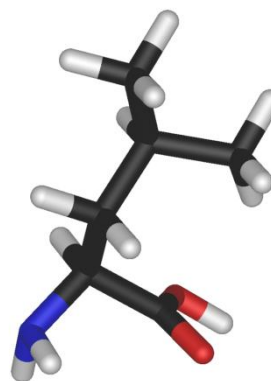
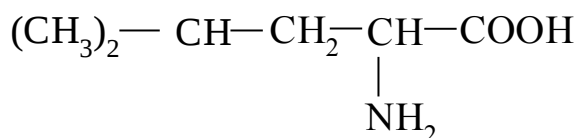


Рис. 6. Строение лейцина

Объем: лейцин является одним из самых крупных среди аминокислот. Объем равен 124 кубическим ангстремам. Фактически он стоит на 7-ом месте. Гидрофобность: гидрофобность равна 1,06 по шкале Айзенберга. Это четвертый показатель среди аминокислот, так как большинство аминокислот имеют

отрицательный показатель гидрофобности. Наличие заряда: лейцин заряда не имеет. Разветвленность алифатической цепи: лейцин не имеет ароматического ядра. Алифатическая цепь разветвлена, в ней 3 звена [7]. Физическая форма: белые кристаллы или кристаллический порошок с перламутровым блеском, трудно растворимые в воде и спирте без запаха и со слегка ощущаемым вкусом. Аминокислоты, и в частности лейцин, являются основными составными частями и строительными элементами белковой молекулы, построенных из остатков аминокислот, связанных в полимерные цепи. В человеческом организме 5 миллионов белков, причем ни один из белков человека не идентичен с белком любого другого живого организма [14].

Лейцин – незаменимая аминокислота, относящаяся к трем разветвленным аминокислотам. Действуя вместе, они защищают мышечные ткани и являются источниками энергии, а также способствуют восстановлению костей, кожи, мышц, поэтому их прием часто рекомендуют в восстановительный период после травм и операций [18].

По полярности боковой цепи R различают полярные и неполярные аминокислоты. К неполярным гидрофобным аминокислотам относится и лейцин. По строению соединений, получающихся при расщеплении углеродной цепи протеиногенных аминокислот, различают глюकोпластичные (глюкогенные) и кетопластичные (кетогенные) аминокислоты. Единственной кетопластичной аминокислотой является лейцин [2].

Распространение

Лейцин выделен в 1820 году из мышечной ткани. Природный L-Лейцин входит в состав всех белков животных и растений, а также является одним из промежуточных продуктов синтеза и распада белковых веществ. Широко распространен в животных организмах и в растениях; у человека, встречается в

поджелудочной железе, селезенке, печени, почках, в составе белков сыворотки крови, в мышечной ткани [1, 7].

Биологически активные пищевые добавки, содержащие лейцин, применяются в комплексе с валином и изолейцином. Их следует принимать с осторожностью, чтобы не вызвать гипогликемии. Избыток лейцина может увеличить количество аммиака в организме. Недостаток лейцина может быть обусловлен либо неудовлетворительным питанием, либо нехваткой витамина В6, также отсутствие или недостаток лейцина приводит к остановке роста, падению массы, нарушениям обмена веществ, при острой недостаточности к гибели организма [18].

Суточная потребность человека в лейцине составляет 4-6 г (табл. 2) [8].

Таблица 2

Примерная минимальная суточная потребность организма человека в лейцине [9]

АК	Дети, мг на кг массы тела	Мужчины, г	Женщины, г
Лейцин	150	1,1	0,62

Пищевые источники

Лейцин (Leucine) – одна из незаменимых аминокислот, которые не синтезируются клетками животных и человека и поступают в организм в составе белков пищи. Лейцин входит в состав всех природных белков [7].

Лейцин содержится в коричневом рисе, бобах, лесных орехах, соевой муке, яичных белках, цельной пшенице, мясе (особенно в филе говядины, кете, лососе, куриных грудках) [22-25].

Основные функции [13]:

Участвует в обеспечении азотистого равновесия, в обмене белков и углеводов. Предохраняет мышцы и все другие ткани, за исключением костной, от постоянного распада. Служит специфическим источником энергии для мышц на

клеточном уровне. Необходим для построения и развития мышечной ткани, синтеза протеина организмом, для укрепления иммунной системы.

Понижает содержание сахара в крови и способствует быстрейшему заживлению ран и срастанию костей.

Предотвращает перепроизводство серотонина и наступление усталости, связанное с этим процессом.

Метаболизм

Метаболизм L-лейцина играет важнейшую роль в цепи превращений свободных аминокислот в организме человека. В отличие от других аминокислот, метаболизируемых главным образом в печени, L-лейцин утилизируется в мышцах и почках. Образующиеся в процессе его катаболизма глутаминовая кислота, глутамин и аланин являются основными предшественниками в реакциях глюконеогенеза. Катаболизм L-лейцина происходит по пути трансаминирования и окислительного декарбоксилирования [14].

Биосинтез L-лейцина в растениях и бактериях осуществляется из 2-оксо-3-метилбутановой кислоты через 2-оксо-4-метилпентановую кислоту, из которой в результате переаминирования образуется лейцин. В организме животных лейцин метаболизирует до 2-оксо-4-метилпентановой кислоты, из которой в результате дальнейших превращений образуется 3-гидрокси-3-метилглутарилкофермент А (промежуточное соединение в синтезе стероидов), а затем ацетоуксусная кислота и ацетилкофермент А (Участвует в цикле трикарбоновых кислот и биосинтезе жирных кислот) [14, 26].

Биологические свойства

Отсутствие Лейцина в пище приводит к отрицательному балансу азота и прекращению роста у детей [8]. Суточная потребность в Лейцине у взрослых – 31 мг/кг веса, у младенцев – 425 мг/кг. Один из продуктов распада Лейцина в организме – б-окси-б-метилглутаровая кислота (в виде ацилкофермента А), является важным промежуточным соединением при биосинтезе холестерина и др.

стероидов. Лейцин вместе с глутаминовой кислотой, метионином и др. аминокислотами применяется для лечения болезней печени, анемий, а также при некоторых психических заболеваниях [7].

Катаболизм углерода: лейцин, валин и изолейцин (рис. 7) [26]. Учитывая структурное сходство L-лейцина, L-валина и L –изолейцина их начальные реакции катаболизма одинаковы. Затем пути их расходятся и скелет каждой аминокислоты трансформируется по собственному пути с образованием амфиболических интермедиатов. В зависимости от природы этих амфиболических конечных продуктов аминокислоты относят к типу гликогенных (валин), кетогенных (лейцин) или к обоим типам (изолейцин). Учитывая сходство начальных реакций катаболизма все три аминокислоты рассматриваются вместе.

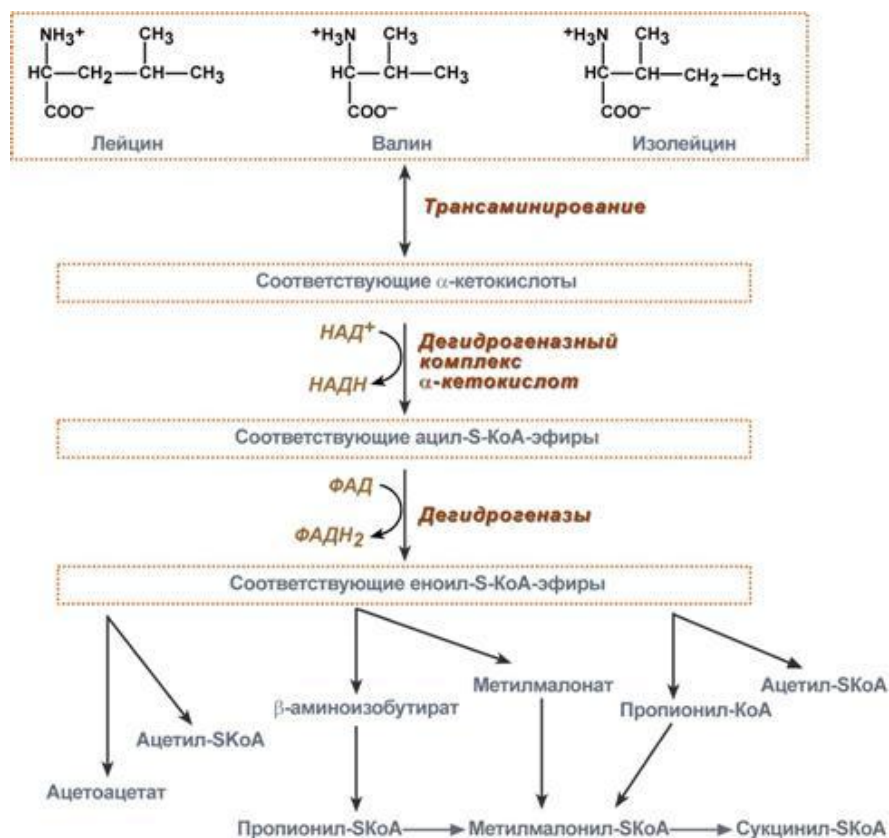


Рис. 7. Пути катаболизма лейцина, валина и изолейцина

Первый этап катаболизма – трансаминирование. Эта реакция обратима и катализируется одной и той же трансаминазой. Продуктами переаминирования являются α-кетокислоты: из лейцина – α-кетоизокапронат, из валина – α-кето-

изовалерат, из изолейцина – α -кето- β -метилвалерат. Обратимость этой реакции объясняется, возможность замены в диете L- α -аминокислот соответствующими α -кетокислотами, если организму доступны адекватные источники азота [22].

Окислительное декарбоксилирование с образованием ацил-СоА-тиоэфиров. Эта реакция аналогична окислению пирувата до ацетил-СоА и CO_2 пируватдегидрогеназой и окислению α -кетоглутарата до CO_2 и сукцинил-СоА α -кетоглутаратдегидрогеназой. Эти продукты подобного пируватдегидрогеназе и состоящего из таких же продуктов и коферментов. Активность этого комплекса ингибируется при помощи протеинкиназы и активируется путем дефосфорилирования фосфопротеинфосфатазой. Кетокислоты являются регуляторами протеинкиназы. Дегидрогеназа разветвленных α -кетокислот проводится митохондриальным мультиферментным комплексом, катализирующим окислительное декарбоксилирование α -кетоизокапроата (из лейцина), α -кето- β -метилвалерата (из изолейцина) и α -кетоизовалерата (из валина). Перевод фермента в фосфорилированное состояние может регулировать катаболизм аминокислот с разветвленной цепью. Протеинкиназа ингибируется ADP, α -кетокислотами с разветвленной цепью, гиполипидемическим агентом клофибратом и дихлорацетатом а также тиоэфирами кофермента А (например, ацетоацетил-СоА). Из разветвленных α -кетокислот самым сильным ингибитором является α -кетоизокапроат (α -кетолейцин) [30].

В. Дегидрогенирование с образованием α , β - ненасыщенных тиоэфиров ацил-СоА. Эта реакция аналогична дегидрогенированию линейных ацил-СоА тиоэфиров в процессе катаболизма жирных кислот.

Пока неизвестно, катализирует ли одна и та же дегидрогеназа дегидрогенирование всех трех разветвленных ацил-СоА тиоэфиров [15]. Косвенные данные указывают на участие по крайней мере двух ферментов; они основаны на обследовании пациентов с изовалериановой ацидезией, у которых после приема обогащенной белком пищи в крови накапливается изовалерат; при

этом содержание других разветвленных α -кетокислот не повышается. Изовалерат образуется путем деацилирования изовалерил-СоА, который является субстратом упомянутой выше дегидрогеназы. Нарушение распада лейцина, валина, изолейцина представлено на рис. 8.

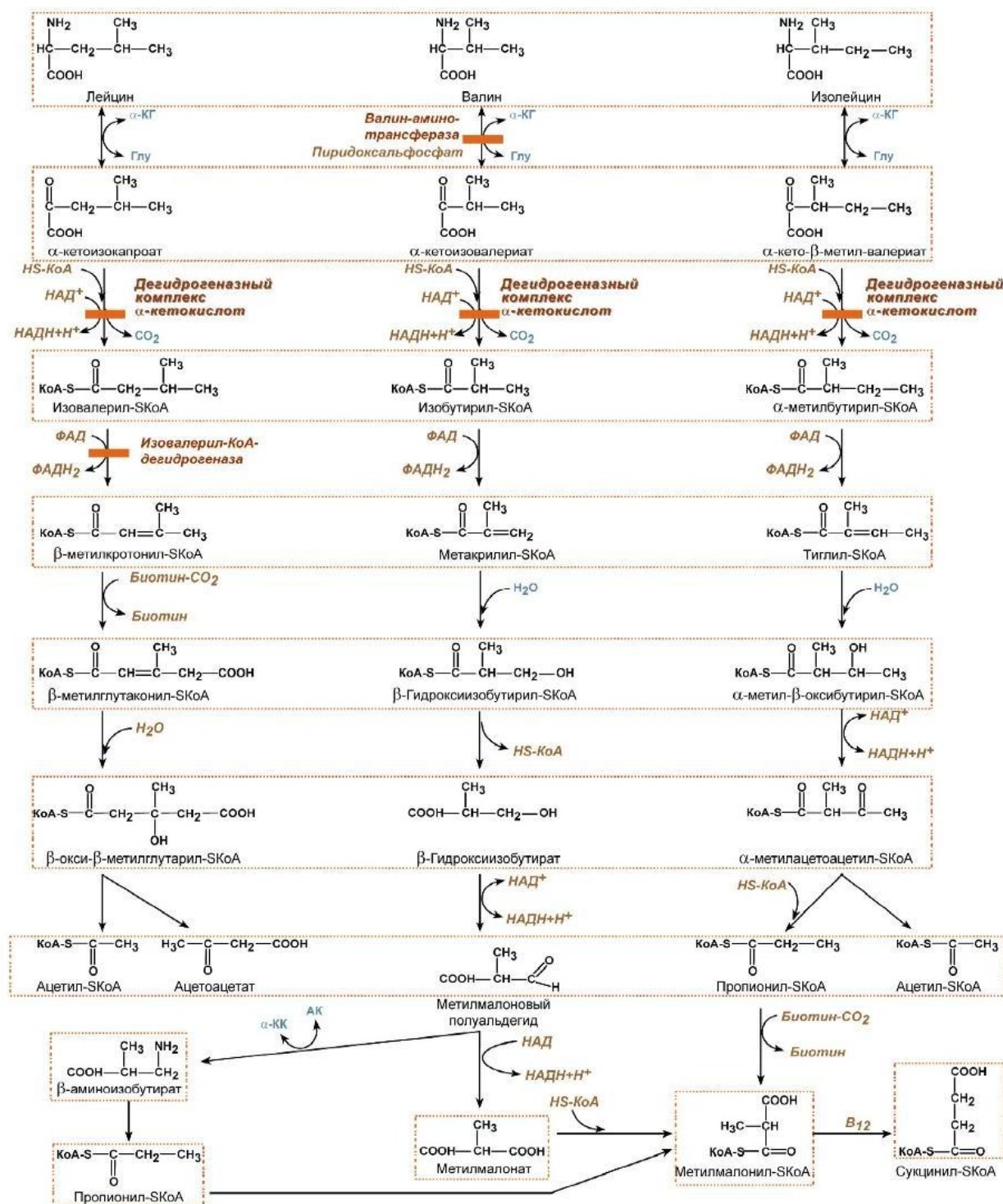


Рис. 8. Нарушение распада лейцина, валина, изолейцина [27]

Лейцин в спорте

Лейцин для спортсменов играет особую роль. Существуют исследования [13], которые предполагают, что использование лейцина может быть очень эффективным. Лейцин выполняет важную роль в создании новых мышечных тканей в организме, способствует увеличению синтеза белка. В то же время лейцин подавляет разрушение белковых молекул, что очень важно для мышечного роста. Таким образом, можно уменьшить распад белков после интенсивных тренировок при увеличении потребления лейцина, что в конечном итоге приводит к гораздо более позитивному азотистому балансу, чем при использовании плацебо. Лейцин также обеспечивает и другие различные репаративные процессы в организме [26].

Лейцин немаловажен и в процессах получения энергии [28]. Он косвенно экономит запасы глюкозы и подавляет их разрушение. Лейцин предотвращает мышечный катаболизм. Другие аминокислоты с разветвленными боковыми цепями, изолейцин и валин, служат в первую очередь как субстрат для глюконеогенеза и также проявляют, таким образом, свой антикатаболический эффект. По этой причине комбинированный прием всех трех этих аминокислот особенно эффективен [28].

Тем не менее, процессы окисления не обязательно следует рассматривать как нечто негативное. Окисление аминокислот во время физических упражнений может быть нужно для обеспечения высокой скорости анаболических процессов в мышце. Таким образом, метаболизм лейцина стимулирует рост мышц и одновременно подавляет дальнейшую потерю мышечной массы [29].

Еще одним анаболическим свойством лейцина является его способность стимулировать секрецию инсулина. Лейцин обладает наибольшим инсулиногенным эффектом по сравнению с двумя другими аминокислотами ВСАА (изолейцином и валином). Инсулин –гормон, напрямую участвующий в транспорте глюкозы и аминокислот в клетки. Таким образом, поступление

достаточного количества аминокислот напрямую усиливает синтез белка и стимулирует рост клеток. Повышение уровня инсулина в плазме крови уменьшает к тому же секрецию катехоламинов и кортизола, обладающих выраженным катаболическим действием [29].

Применение лейцина

Применяется лейцин при лечении заболеваний печени, анемии, токсикозах, невритах, мышечной дистрофии, полиомиелите, некоторых токсикозах, синдроме Менкеса [9].

Способствует лечению костей, кожи и мышечной ткани и рекомендуется в период восстановления после хирургических операций и травм.

Используется лейцин:

- для понижения уровня сахара в крови и стимуляции выделения гормона роста;
- как противошоковое средство, т.к. лейцин одна из трех аминокислот которые, не изменяясь, проходят через печень и поступают в мозг;

Кроме того, лейцин необходим:

- для роста как стимулятор синтеза белка в мышцах;
- людям страдающим алкогольной и наркотической зависимостью, т.к. обнаружено, что лейцина у них не хватает.

Его дефицит может спровоцировать гипогликемию у младенцев. В сельском хозяйстве кормовой лейцин используется в качестве добавки к основному корму с целью его влияния на увеличение привеса животных [19].

Биологически активные пищевые добавки, содержащие лейцин, применяются в комплексе с валином и изолейцином. Их следует принимать с осторожностью, чтобы не вызвать гипогликемии. Прием лейцина лишь в изолированном виде, разделенный на несколько порций в течение дня, скорее всего, не имеет смысла или даже может быть контрпродуктивным. Так, несколько исследований выявили [29], что избыток лейцина способен нарушать метаболизм белков, чем негативно влияет на увеличение мышечной массы. Поэтому на

практике рекомендуется принимать лейцин в сочетании с другими аминокислотами или белками пищи, сывороточным протеином, или просто овсяной кашей. Чтобы лейцин, изолейцин и валин усваивались полностью, в организм должно быть обеспечено достаточное поступление витаминов из группы В. Прежде всего, это витамины В5 и В6. Без этих двух витаминов оптимальный белковый обмен в печени не может быть осуществлен в полной мере.

Тем не менее, лейцин – это не просто источник для синтеза белков и запасной энергетический субстрат [28]. Эта незаменимая аминокислота также участвует в секреции гормона роста (соматотропного гормона, соматотропина). Секреция гормона роста особенно высока в период полового созревания. Соматотропин влияет на рост костей, хрящей, сухожилий, связок и мышц, в меньшей степени - висцеральных органов. Соматотропин тормозит рост жировой клетчатки. Выделяется гормон роста особенно интенсивно ночью, во время глубокой фазы сна, и в первые несколько часов после засыпания. Кроме того, синтез гормона роста могут также стимулировать интенсивные анаэробные тренировки, а сочетание тяжелых тренировок и приема ВСАА в несколько раз повышает его образование [30].

Как правило, добавление лейцина в рацион или комбинированный прием лейцина с двумя другими аминокислотами ВСАА (изолейцином и валином) [18], дает прирост производительности на тренировках, несравнимый, однако, с приемом того же креатина. Так что, несмотря на все свои многочисленные положительные эффекты, лейцин и другие ВСАА не оказывают заметного влияния на силу вообще и максимальную силу в одном повторении. Использовать эту аминокислоту или комбинации аминокислот для этих целей не рекомендуется. Поэтому весьма естественно, что обычный человек не всегда может объективно оценить ценность такой пищевой добавки. Измеримый и видимый эффект обычно отмечается только после длительного непрерывного приема.

Заметные практически сразу результаты могут быть достигнуты с ВСАА или лейцином только в случае использования их как лекарство для лечения некоторых болезней. Положительное действие ВСАА оказывают при заболеваниях печени (цирроз, дистрофия), при фенилкетонурии, при психических болезнях (шизофрения) [9].

Другое очень интересное исследование [29] показывает, что можно увеличить основной обмен за счет потребления ВСАА в больших количествах. Ученые из Аризоны доказали, что основной обмен при этом возрастает до 90 килокалорий за день. За месяц это составит, по крайней мере, 2700 килокалорий, что соответствует примерно 300 г жира. Теперь понятно, почему ВСАА так хорошо подходят во время диеты.

Уровень белка плазмы крови альбумина зависит от концентрации ВСАА в крови. Уменьшение концентрации лейцина, изолейцина и валина приводит к падению в плазме уровня альбумина. Это, в свою очередь, означает, что осмотическое давление крови падает. Такая ситуация может привести к задержке жидкости и отекам. Таким образом, ВСАА поддерживают и водный обмен в организме [30].

Лекарственные препараты

Лейцин. Фармакотерапевтическая группа – иммуностимулирующий препарат [31]. Состав: каждая таблетка содержит активное вещество: L –лейцина – 100 мг, сахара молочного – 391,5 мг, вспомогательные вещества (метилцеллюлоза, кальция стеарат или стеариновая кислота, кремния диоксид коллоидный) [7].

Фармакологическое действие: лейцин оказывает иммуностимулирующее и анаболическое действие. Активирует клеточный и гуморальный иммунитет; повышает функцию фагоцитов; активирует процессы биосинтеза аминокислот, их предшественников и метаболитов; ослабляет нарушения обмена веществ,

возникающие при стрессе; является исходным веществом для синтеза белка и эндогенных биорегуляторов [32].

Показания к применению: иммуностимулятор и корректор аминокислотного дисбаланса у онкологических больных при различных методах специфического лечения, в предоперационной медикаментозной подготовке, при проведении полихимиотерапии, для устранения цитостатического действия химиопрепаратов; иммунодефицит при радио- и химиотерапии (профилактика и коррекция).

Предоперационная и послеоперационная профилактика инфекционных осложнений, базисная терапия больных с иммунодефицитами; предупреждение иммунодефицита при длительном лечении антибиотиками, частых простудных заболеваниях [32]. Лейцин может входить в пищевые добавки только вместе с изолейцином и валином, иначе синтез белка не будет протекать оптимально.

Изолейцин

Изолейцин (2-амино-3-метилпентановая кислота, 2-амино-3-метилвалериановая кислота) – незаменимая аминокислота с молекулярной формулой $C_6H_{13}O_2N$ (рис. 9), молекулярной массой 131,17 г/моль. Кодоны изолейцина AUU, AUC и AUA [7].

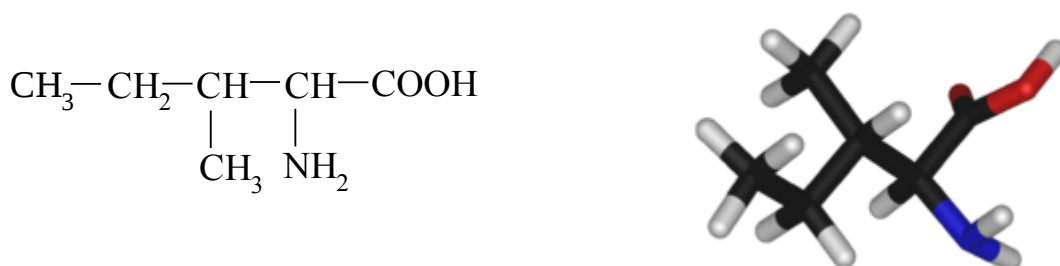


Рис. 9. Строение изолейцина

Изолейцин – одна из трех разветвленных аминокислот, названных так за специфическое строение молекулы (англ. Branched Chain Amino Acids, BCAA's).

Изолейцин относится к числу гидрофобных аминокислот, т.к. обладает углеводородной боковой цепью, характерной особенностью которой является её хиральность (другой такой аминокислотой является треонин). Для изолейцина возможно четыре стереоизомера, включая два возможных диастереоизомера L-изолейцина. В природе, однако, изолейцин присутствует лишь в одной энантиомерной форме – (2S,3S)-2-амино-3-метилпентановая кислота [1].

Молекула изолейцина содержит два ассиметричных атома углерода в положениях 2 и 3, что обуславливает существование четырех оптических активных изомеров.

По полярности боковой цепи R различают полярные и неполярные аминокислоты. К неполярным гидрофобным аминокислотам относится и изолейцин. По строению соединений, получающихся при расщеплении углеродной цепи протеиногенных аминокислот, различают глюкопластичные (глюкогенные) и кетопластичные (кетогенные) аминокислоты. Изолейцин является глюкопластичным и кетопластичным [2].

Получение

Изолейцин обнаружен Ф. Эрлихом в 1904 году в продуктах распада белка фибрина. Впервые был получен синтетическим путем в 1905 году [7] [Nelson, D. L.; Cox, M. M. «Lehninger, Principles of Biochemistry» 3rd Ed. Worth Publishing: New York, 2000. ISBN 1-57259-153-6].

Биосинтез. Изолейцин, как и другие незаменимые аминокислоты, не синтезируется в организмах животных, и должен поступать извне, обычно в составе белков. В растениях и микроорганизмах изолейцин синтезируется посредством нескольких стадий, начиная от пировиноградной кислоты и α -кетобутирата; процесс катализируется рядом ферментов [2].

Изолейцин может быть синтезирован по многостадийной схеме, начиная с 2-бромбутана и диэтилмалоната.

В производственных масштабах гидролитическим методом преимущественно получают лейцин и изолейцин [19].

Распространение

Содержится в белках в незначительном количестве. Для человека, животных и многих микроорганизмов изолейцин – незаменимая аминокислота, которую необходимо вводить с пищей [22].

Остатки D-аминокислот входят в состав многих природных пептидов, прежде всего антибиотиков. В частности, D изолейцин входит в состав актиномицина, бацитрацина [30].

Пищевые источники

Поскольку изолейцин может поступать в организм только вместе с пищей, необходимо следить за тем, чтобы рацион был разнообразным и содержал продукты, богатые этой аминокислотой [33].

Хорошие природные источники изолейцина: лактальбумин (белок молочной сыворотки), казеин, мясные белки, белок яиц, белок лесного креха [23-25].

Большое количество изолейцина содержится в молоке и молочных продуктах (особенно в твердых сырах, твороге, брынзе), в морепродуктах (рыба, красная и черная икра). Изолейцин содержится в мясе и птице [31].

Из пищи растительного происхождения более богаты изолейцином соевые бобы, семена тыквы, подсолнечника, чечевицы, фасоли, а также орехи (кешью, миндаль), злаки. В небольших количествах изолейцин присутствует также в крупах и в макаронах.

Примеры пищевых источников: миндаль, кешью, куриное мясо, турецкий горох, яйца, рыба, чечевица, печень, мясо, рожь, большинство семян, соевые белки [8, 33, 34].

Потребность организма человека в изолейцине представлена в табл.3.

Примерная минимальная суточная потребность организма человека в
незаменимой аминокислоте изолейцин [9]

АК	Дети, мг на кг массы тела	Мужчины, г	Женщины, г
Изолейцин	130	0,7	0,45

Основные функции изолейцина[13]

Изолейцин, как и все другие соединения, относящиеся к аминокислотам, участвует в создании белковых молекул. Помимо этого, есть у изолейцина и функции, присущие лишь этому соединению. Это вещество благодаря своей разветвленной структуре участвует в энергетическом обмене, протекающем в организме. Изолейцин способствует быстрейшему заживлению тканей, регулирует уровень глюкозы и холестерина в крови, позволяет мышцам восстанавливаться после физических нагрузок. Кроме того, изолейцин может быть источником энергии для мышечных клеток, а также предотвращать перепроизводство серотонина в мозгу за счет ограничения доступности триптофана

Основными функциями изолейцина являются:

- снижение веса за счёт уменьшения аппетита и ускорения метаболизма;
- увеличение физической и психической выносливости человека;
- обеспечение мышечных тканей энергией;
- содействие протеканию биохимических процессов, при которых вырабатывается энергия;
- предотвращение чувства беспокойства, тревоги, страха;
- снижение излишней потливости;
- предотвращение повышения уровня инсулина в крови;
- стабилизирует уровень сахара в крови и процессы энергообеспечения;

- способствует восстановлению мышечной ткани;
- эффективен при лечении болезни Паркинсона;
- играет ключевую роль в выработке гемоглобина.

ВСАА (валин, лейцин и изолейцин) очень нужны спортсменам, так как они увеличивают выносливость и способствуют восстановлению мышечной ткани. Изолейцин необходим при многих психических заболеваниях; дефицит этой аминокислоты приводит к возникновению симптомов, сходных с гипогликемией.

Метаболизм изолейцина происходит в мышечной ткани. Биосинтез изолейцина: из 2-оксомасляной кислоты (образуется из треонина) и пировиноградной кислоты в результате сложной цепи реакций; распадается в организме до 2-метилацетоуксусной кислоты [7].

Необходим для синтеза гемоглобина. Также стабилизирует и регулирует уровень сахара в крови и процессы энергообеспечения. Метаболизм изолейцина происходит в мышечной ткани.

Изолейцин очень нужен спортсменам, так как увеличивает выносливость и способствует восстановлению мышечной ткани [29].

Биологические свойства [7, 9, 16, 19, 29]

Изолейцин является обязательным участником энергетического обмена. Эта аминокислота — источник энергии для клеток мышц. Кроме того, изолейцин ограничивает доступность триптофана к клеткам мозга, предотвращая чрезмерную выработку ими серотонина.

Для оптимального функционирования изолейцина (после его попадания в организм с пищей) необходимо достаточное количество ферментов, которые выступают катализаторами реакции декарбоксилирования изолейцина. При их недостатке возникает кетоацидоз.

Изолейцин в комплексе с валином и лейцином повышает выносливость и помогает восстановлению мышечных волокон, что делает эти три аминокислоты чрезвычайно важными для спортсменов.

Изолейцин выполняет и другие важные функции в организме. Так, эта аминокислота необходима для производства гемоглобина. Изолейцин обеспечивает регуляцию и стабилизацию содержания сахара в крови и участвует в процессах энергообеспечения. Метаболизм изолейцина осуществляется в мышцах.

Достаточное количество этой аминокислоты в организме обеспечивает нормальный набор мышечной массы и эффективную работу иммунной системы, предотвращает ткани организма от разрушения, обогащает мышцы и головной мозг необходимыми энергетическими ресурсами.

Катаболизма изолейцин (см. Лейцин)

Дефицит изолейцина выражается в потере мышечной массы. Поскольку он играет значительную роль в получении энергии за счет расщепления гликогена мышц, недостаток изолейцина также приводит к проявлению гипогликемии (понижения уровня сахара в крови), выражающейся вялостью и сонливостью.

Применение ВСАА (лейцина, валина, изолейцина)

Напряженные тренировки влекут за собой износ и разрушение части сократительных белков. Таким образом, дополнительно потребляя ВСАА (лейцина, валина, изолейцина), спортсмены быстрее восстанавливаются после тяжелого тренинга.

Доказано, что мышечное утомление наступает из-за истощения запасов мышечного гликогена. По мере того, как эти запасы тают, печень начинает извлекать ВСАА из кровотока и направляет их к тренируемым мышцам, чтобы поддержать их энергетические потребности. Чем выше интенсивность ваших тренировок, тем быстрее расходуется гликоген, тем более значительна роль, которую играют ВСАА как альтернативный источник «топлива».

Процесс утомления ускоряется в случае резкого истощения запасов гликогена и недостаточного поступления углеводов из пищи. Следовательно, использование дополнительных приемов ВСАА особенно важно для спортсменов,

придерживающихся низкоуглеводной диеты (например, для культуристов при подготовке к соревнованиям).

ВСАА могут не только обеспечивать мышцы строительным материалом и энергией, но также замедлять катаболизм мышечного белка. Согласитесь, а это гораздо важнее, чем их роль в энергообеспечении мышц. Больше всего это утверждение относится к лейцину, который служит субстратом мышечного метаболизма во время периодов истощения клеточной энергии, таким образом щадя важные сократительные мышечные белки и ферменты от деградации для восполнения потребностей в лейцине.

Загрузка аминокислотами значительно замедляет расщепление белка во всем теле – при этом ВСАА обеспечивали большую защиту, чем смеси «незаменимых» аминокислот.

Как известно, тренировки наносят своеобразный «ущерб» мышцам, и, чтобы продолжить свой рост, им нужно некоторое время на восстановление. У разных людей этот процесс занимает примерно от 40 до 96 часов. И если вы не находите достаточного времени на отдых, негативные эффекты будут только накапливаться. В довершение ко всему вы еще ходите на работу или учебу, поэтому через некоторое время вынуждены констатировать – масса не растет и тренировки не приносят удовлетворения. В этом-то случае вам и помогут ВСАА, так они создают основу для построения мышечной массы и ускоряют обменные процессы, что в итоге приводит к сокращению восстановительного периода.

Еще одним плюсом ВСАА является тот факт, что они не только могут предотвращать утомление и распад мышечных структур, но и сглаживают гормональные колебания, вызванные интенсивной нагрузкой.

Как показали проведенные научные исследования, прием ВСАА оказывают антикатаболическое влияние за счет резкого повышения соотношения тестостерона к кортизолу. Что такое кортизол, мы знаем. Это катаболический

гормон, который вырабатывается организмом в ответ на стрессовую ситуацию и буквально «пожирает» ваши с таким трудом возвращенные мышцы.

Прежде всего, не следует принимать каждую аминокислоту из ВСАА отдельно от другой. По данным исследований, их оптимальное соотношение 2:1:1. В противном случае произойдет нарушение аминокислотного баланса, со всеми вытекающими из вас последствиями в форме ослабления анаболических процессов и т.п.

Некоторые принимают капсулы ВСАА до и после тренировки. Прием ВСАА до тренировки сможет подстраховать мышцы, если в печени будет недостаточное количество гликогена. А их непосредственное употребление после сможет достаточно быстро восстановить энергопотенциал клеток, то есть можно рассчитывать на то, что она начнет разворачивать пластические процессы, то есть регенерацию и супер-компенсацию сократительных элементов. В этом случае самым оптимальным временем приема аминокислот будут первые 30 минут. Проглотив указанное количество капсул, вы убережете себя от того, чтобы продолжающийся по инерции повышенный темп обменных процессов просто-напросто не «съел» ваши мышцы.

Профессиональные спортсмены принимают ВСАА в очень большом количестве, до 30 грамм в день. Для среднестатистического качка это количество может быть уменьшено до 5-10 грамм.

Существует еще одна теория приема ВСАА. Для более полного и лучшего усвоения ВСАА рекомендуют принимать в течение всего дня, так как в этом случае вы сохраняете высокий уровень инсулина весь день. В таком случае, однако, следует принимать их вместе со сложными углеводами, но не с простыми сахарами, которые неэффективны для восстановления мышечного гликогена. Поэтому было бы желательно запивать капсулы не просто водой, а углеводным напитком. И, конечно же, стоит контролировать гликемический индекс пищи, держа его в пределах от низкого до среднего.

В последнее время на прилавках спортивных магазинов в большом количестве появились жидкие аминокислоты. У них некоторые преимущества перед обычной таблетированной формой. Из-за своих качеств, а именно более высокой усвояемости и эффективности воздействия на процессы анаболизма, они опережают таблетки. Но жидкие смеси довольно нестабильны при хранении, особенно на свету и в присутствии кислорода, они имеют малый срок хранения даже в складских условиях.

Рекомендуется прием жидких форм ВСАА 1-2 доз (обычно ампул) за 30-60 минут до тренировки. После тренировки также можно принять пару ампул для скорейшего восполнения затрат белка. В данном случае жидкие препараты из-за высокой усвояемости не имеют себе равных. Поэтому чем концентрированнее раствор, тем лучше. Многие рекомендуют принимать жидкие ВСАА на ночь для предотвращения ночного катаболизма. В этом случае лучше всего использовать препарат, богатый аргинином для оптимизации выброса гормона роста.

Есть предположение, что прием ВСАА вместе с достаточно большой дозой углеводов может вызвать преждевременное утомление в ходе тренировки, особенно при нагрузке, длящейся более двух часов. Это происходит в результате двух явлений: удаления инсулином глюкозы из крови и снижения темпа расщепления и высвобождения накопленного печеночного гликогена, который нужен для поддержания правильного уровня глюкозы крови. К счастью, это только предположения, и они нуждаются в проверке, а пока все культуристы высокого уровня, принимающие аминокислоты с разветвленными цепями и до, и после тренировок, отмечают как повышение уровня энергии, так и улучшенное сохранение мышечной массы.

Таким образом, если необходимо нарастить больше мышечной массы и оградить свой организм от разрушения мышечного протеина и снабдить его новой энергией, необходимо принимать ВСАА регулярно. В сочетании с тренировками

разветвленные аминокислоты являются важнейшей предпосылкой для роста мышц.

БАД-ы. Имеются биологически активные пищевые добавки, содержащие изолейцин [35]. При этом необходимо соблюдать правильный баланс между изолейцином и двумя другими разветвленными аминокислотами – лейцином и валином. Наиболее эффективная комбинация разветвленных аминокислот – приблизительно 1 мг изолейцина на каждые 2 мг лейцина и 2 мг валина [36].

Anticatabolan Mega Caps – уникальный состав специально отобранных компонентов с наиболее выраженной антикатаболической и анаболической активностью, подобранных таким образом, чтобы получать максимальный эффект от их совместного действия. Этот продукт был разработан совместно лучшими специалистами, технологами Olimp Laboratories и М. Пудзяновски. Ингредиенты: L-валин, L-лейцин, L-изолейцин, ацетил-L-глутамин, L-аргинин пиридоксина гидрохлорид (витамин В₆); вспомогательные вещества: магния стеарат, желатин.

Лейцин, изолейцин и валин играют важнейшую роль для мышечных тканей, но они наиболее быстро распадаются при катаболизме белка. При постоянном приеме в виде пищевых добавок – быстро проникают в мышцы и угнетают активность катаболических ферментов [30].

Валин необходим для метаболизма в мышцах, восстановления поврежденных тканей и для поддержания нормального обмена азота в организме. Изолейцин необходим для синтеза гемоглобина, стабилизирует и регулирует уровень сахара в крови и процессы энергообеспечения. Метаболизм изолейцина происходит в мышечной ткани. Увеличивает выносливость и способствует восстановлению мышечной ткани [29].

Наиболее важной является аминокислота лейцин – именно она стимулирует активность киназ – анаболических ферментов – так же, как это делают гормоны ГР, ИГФ и инсулин; обеспечивает подавляющую часть тех преимуществ, которые сулит нам прием ВСАА. Но лейцин сам по себе, без «поддержки» валина и

изолейцина работает гораздо слабее. Поэтому необходимы все три аминокислоты с разветвленной боковой цепочкой [13].

Для усиления эффекта аминокислот в состав Olimp Anticatabolan Mega Caps входят эфиры аминокислот, которые всасываются в несколько раз быстрее, чем обычные формы (улучшенная всасываемость в ЖКТ – ограниченный метаболизм в печени – высокая степень проникновения в мышечные клетки).

Отличие ВСАА от других аминокислот. Это единственные аминокислоты, которые метаболизируются, прежде всего, в скелетных мышцах и в гораздо меньшей степени в печени. Аминокислоты ВСАА можно считать «топливом» для скелетной мускулатуры.

Рекомендации по применению: принимать по 2 капсулы 2-3 раза в день, желательно утром, после тренировки и перед сном БАД NSP – Free Amino Acids – Комплекс свободных аминокислот, содержащий в составе валин, лейцин, изолейцин и другие аминокислоты.

Аминокислоты обеспечивают:

- основные метаболические процессы: синтез и утилизация витаминов, липотропное (жиромобилизующее) действие, гликолиз и гликонеогенез;
- процессы детоксикации организма, в том числе при токсикозе беременных;
- формирование иммунной системы организма;
- энергетические потребности клеток и, прежде всего, мозга, участвуют в образовании нейромедиаторов, обладают антидепрессантной активностью, улучшают память;
- метаболизм углеводов, участвуют в образовании и накоплении гликогена в мышцах и печени, обеспечивают наращивание мышечной массы, снижают утомляемость, улучшают работоспособность;
- стимулируют работу гипофиза, увеличивают выработку гормона роста, гормонов щитовидной железы, надпочечников;

- участвуют в образовании коллагена и эластина, способствуют восстановлению кожи и костной ткани, а также заживлению ран;
- принимают участие в кроветворении, и, прежде всего, в выработке гемоглобина.

Изолейцин входит в состав антибиотика бацитрацина, актиномицина [7].

Бацитрацин (Bacitracin) – антибиотик, производимый штаммами бактерии *Bacillus subtilis*; эффективен против ряда микроорганизмов. Обычно используется для наружного применения в процессе лечения заболеваний кожи, глаз или носа, но может назначаться и внутрь, в виде инъекций, в качестве кишечного антисептика. Основное токсическое воздействие оказывает на почки. Из-за токсичности используют лишь при неэффективности других антибиотиков. В пищевой промышленности обозначен как E700 [36].

Актиномицин (Actinomycin) цитотоксический лекарственный препарат, продуцируемый микроорганизмами рода *Streptomyces*; подавляет рост раковых клеток. Существует в двух формах, причем обе эти формы назначаются больным в виде инъекций. Актиномицин С может вызвать повреждение костного мозга у человека. Актиномицин D (космеген (Cosmegen), лиовак (Lyovac)) может вызвать тошноту, рвоту, понос, заболевания крови, а также повреждение костного мозга [36].

ЛИТЕРАТУРА

1. Овчинников Ю.А. Биоорганическая химия. – М.: Просвещение, 1987. – 816 с.
2. Х.Д. Якубке, К. Ешкайт «Аминокислоты. Пептиды. Белки» (пер. с нем. к.хим.н. Н.П.Запечаловой и к.хим.н. Е.Е. Максимова): М.: Мир, - 1985. – 118 с.
3. Аминокислоты // Энциклопедический словарь Брокгауза и Ефрона: В 86т. (82 т. и 4 доп.). – СПб., 1890-1907.
4. Дэвени Т. Аминокислоты, пептиды и белки: метод.рук-во /Т.Дэвени, Я. Гергей; перевод с англ. А.Н. Маца; под ред. д-ра.биол.н. Р.С.Незлина – М.:Мир, 1976. – 365с.

5. Кочетков Н.К. Химия природных соединений: углеводы, нуклеотиды, стероиды, белки. / Н.К. Кочетков, И.В.Торгов, М.М. Ботвиник. – М.: Наука, 1961. – 558 с.
6. Семёнов А. А. Основы химии природных соединений: в 2 т. / А. А. Семёнов, В. Г.Карцев. – М.: ICSPF, 2009. – т. 1. – ISBN 978-5-903078-12-7; т. 2. – ISBN 978-5-903078-13-4
7. Химическая энциклопедия: В 5 т.: т. 1: А – Дарзана/Ред-кол.: Кнунянц И.Л. (гл. ред.) и др. – М.: Сов. энцикл., 1988. – 623 с.: ил.
8. Скурихин И. М. Все о пище с точки зрения химика: Справ. издание./ И. М. Скурихин, А. П. Нечаев . –М.: Высш. шк. 1991.–288 с.– ISBN 5-06-000673-5
9. Ослопов В.Н.История болезни терапевтического больного / В.Н.Ослопов, О.В. Богоявленская, Ю.В. Ослопова. – 2-е изд., испр. и доп. – М. : МЕДпресс-информ, 2013. – 152 с. – ISBN 978-5-98322-967-9.
10. <http://www.ru.all.biz/orehi-greckie-bgg1056115>
11. <http://www.foodclub.ru/upload/blog/c84/meat>
12. <http://s52.radikal.ru/i136/0812/57/700271902dc1.png>
13. Anthony JC, Lang CH, Crozier SJ, et al. Contribution of insulin to the translational control of protein synthesis in skeletal muscle by leucine. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2002
14. Эндокринология и метаболизм. В 2 т. /Под ред. Ф. Фелига, ДЖ. Д. Бакстера, А. Е. Бродуса, Л. А. Фромена; перевод с англ. д-ра мед.н. В. И. Кандрора и проф. Т. Старковой – М.: Медицина, 1985. – Т.1– 520 с. , Т. 2 – 416 с.
15. Клиническая генетика: учебник /Н.П.Бочков, В.П.Пузырев, С.А. Смирнихина; под ред. Н.П. Бочкова. – 4-е изд., доп. и перераб. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 592 с. – ISBN 978-5-9704-1683-9.
16. Зайко Н. Н. Патологическая физиология: учебник /Н. Н. Зайко, Ю. В. Быць, А.В. Атаман и др.; под ред. Н. Н. Зайко, Ю. В. Быць. –5-е изд. –М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 640 с. – ISBN 5-98322-467-0.

17. Лечение БАДами источник <http://www.lechenie-badami.ru/amino.fenilalanin.php>
18. Аткинс Р. Биодобавки: Природная альтернатива лекарствам. /Р.С.Аткинс; перевод Г.Левитан – Минск: Попурри, 2012. – 800 с. –ISBN 978-985-15-1748-6.
19. Аминокислоты как лекарственные средства: от научных достижений к клинической практике / Мараховский Ю.Х.: труды 3-ей Международнойнаучно-практической конференции «Экспериментальная и клиническая фармакология», Минск, 23-24 июня 2009., С. 27-34.
20. <http://medbiol.ru/medbiol/cytology/0013537a.htm>.
21. Валин, лейцин и изолейцин в ортомолекулярной терапии // www.ortho.ru.
22. USDA National Nutrient Database for Standard Reference, Release 19 (2006). Leucine: food sources high in amino acid leucine.
23. <http://www.ru.all.biz/ris-korichnevyj-bgg1053343>.
24. <http://www.ru.all.biz/losos-bgg1056189>.
25. <http://www.ru.all.biz/yajca-bgg1090231>.
26. Зайко Н. Н. Патологическая физиология: учебник /Н. Н. Зайко, Ю. В. Быць, А.В. Атаман и др.; под ред. Н. Н. Зайко, Ю. В. Быць. –5-е изд. –М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 640 с. – ISBN 5-98322-467-0.
27. Дюга Г., Пенни К. Биорганическая химия. Химические подходы к механизму действия ферментов: Пер. с англ. – М.:Мир, 1983. – 431 с.
28. West H.D., Garter H.E. //J. biol. Chem. – 122, 611, 1938.
29. Фармакология спорта /Горчакова Н.А., Гудивок Я.С., Гунина Л.М. и др.; под общей ред. С.А. Олейника, Л.М. Гуниной, Р.Д.Сейдуллы. – К.: Олимпийская лит-ра, 2010. – 640 с.
30. Браунштейн А.Е. Биохимия аминокислотного обмена. – М.: Изд-во АН СССР, 1949. – 426 с.
31. <http://fighting.su/vse-ob-aminokislota-lejcin/>
32. <http://www.gzmp.narod.ru/leicin.htm>.

33. <http://medicina.kharkov.ua/medicinal-plant/1075-lentil.html>.
34. <http://www.abc8.ru/mindal.html>.
35. Лечение БАДами. Источник <http://www.lechenie-badami.ru/amino.fenilalanin.php>.
36. Электронный справочник «Энциклопедия лекарств 2014»: режим доступа: <http://roadvictory.ru/lekarstva.html>.

ГЛАВА 13
АРГИНИН



БАЧИНСКИЙ РУСЛАН ОРЕСТОВИЧ
кандидат биологических наук
ассистент кафедры медицинской и биоорганической химии ХНМУ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

а. е. м. – атомные единицы массы;

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота;

$pH_{ИЭТ}$ – показатель изоэлектрической точки;

NO-синтаза – группа ферментов, катализирующих образование оксида азота и цитруллина из аргинина, кислорода и NADPH;

Cu – медь;

Mn – марганец;

Se – селен.

Аргинин (2-амино-5-гуанидинпентановая кислота; α -амино- δ -гуанидил-*n*-валериановая кислота) – алифатическая основная α -аминокислота (рис. 1).

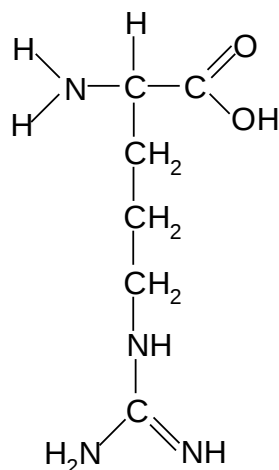


Рис. 1. Аргинин (2-амино-5-гуанидинпентановая кислота).

Аргинин впервые выделен в 1886 г. из проростков люпина Е. Schulze и Е. Steiger, а структура его установлена Е. Schulze и Е. Winterstein в 1897 г. Название этой аминокислоты произошло от латинского *argentums-серебро*, так как аргинин впервые был получен в виде серебряной соли. Аргинин является оптически активной аминокислотой, существует в виде L- и D- изомеров. L-Аргинин входит в состав пептидов и белков, особенно высоко содержание аргинина в основных белках – гистонах (обширный класс ядерных белков, выполняющих две основные функции: они участвуют в упаковке нитей ДНК в ядре и в эпигенетической регуляции таких ядерных процессов, как транскрипция, репликация и репарация) и протаминах (низкомолекулярные белки в ядрах сперматозоидов большинства групп животных) (до 85 %). Встречается аргинин также и в других белках. Аргинином богаты белки ядер клеток, а также белки растущих тканей (эмбриональная ткань, опухоли) [1, 2].

В мышцах беспозвоночных животных содержится в свободном состоянии продукт фосфорилирования аргинина – аргининфосфорная кислота (рис. 2).

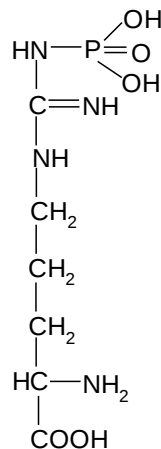


Рис. 2. Аргининфосфорная кислота.

Аргинин – диаминкарбоновая аминокислота, в молекуле которой, помимо аминогруппы, есть амидиновая группа ($\text{NH}_2-\text{C}=\text{NH}$). Аргинин имеет основные свойства ($\text{pH}_{\text{ИЭТ}}=10,76$), образует бесцветные кристаллы, растворимые в воде. Молекулярная масса 174,3 а. е. м. Температура плавления аргинина 207°C . Удельное вращение его в ледяной уксусной кислоте $[\alpha]+29,4^0$. В 100 г. воды при 25°C растворяется 15 г. аргинина.

Амидиновая группа в молекуле аргинина легко отщепляется при гидролизе в избытке $\text{Ba}(\text{OH})_2$ при 100°C , а также под воздействием фермента аргиназы, с образованием мочевины и орнитина (α, δ -диаминовалериановая кислота), (рис. 3).

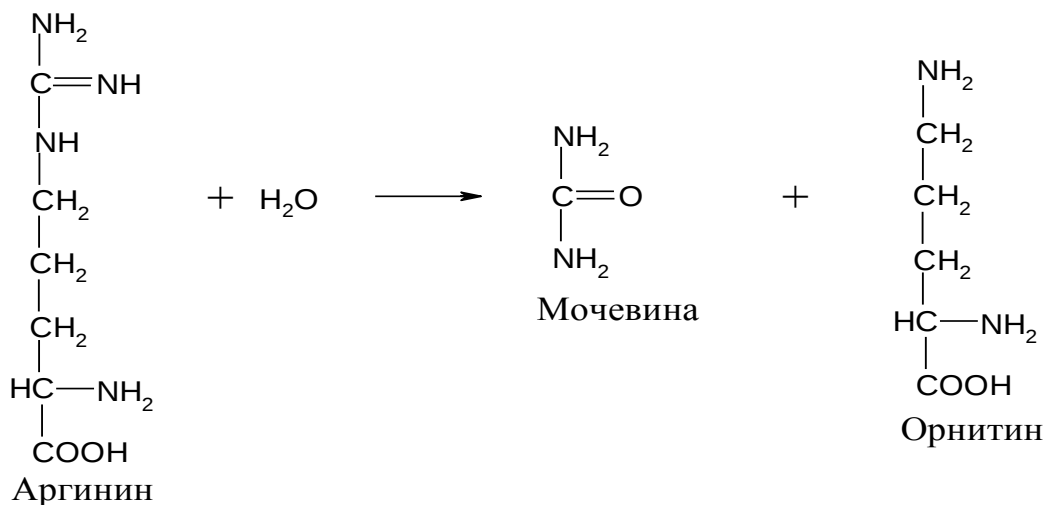


Рис. 3. Образование мочевины и орнитина.

При обработке аргинина эквимолекулярным количеством водного раствора $\text{Ba}(\text{OH})_2$ от амидиновой группы аргинина отщепляется аммиак с образованием цитруллина (α -амино- δ -уреидвалерьяновая кислота), (рис. 4).

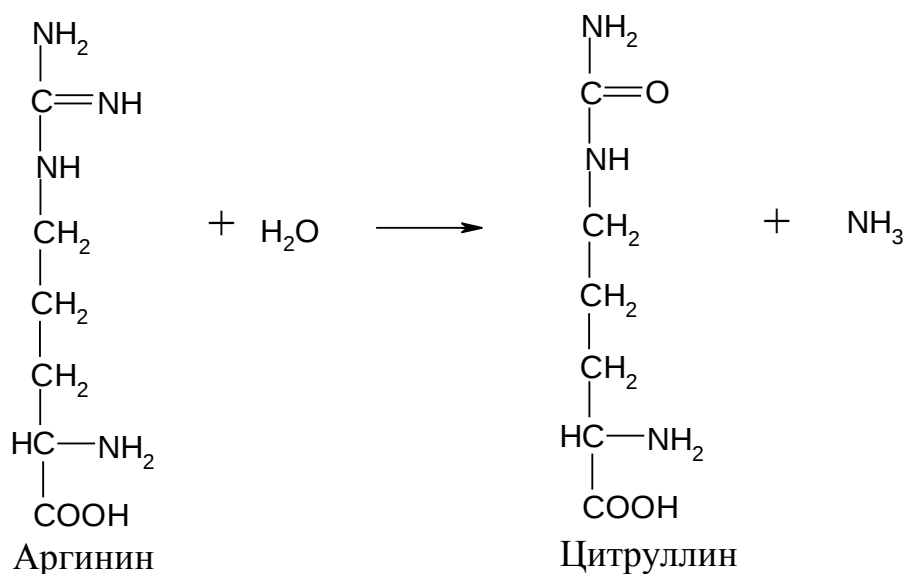


Рис. 4. Образование цитруллина.

Аргинин играет важную роль в процессе образования мочевины. Орнитин в организме птиц обезвреживает бензойную кислоту, соединяясь с ней и переводя её таким образом в орнитуровую кислоту. Высокая основность аргинина и, соответственно, способность образовывать ионные связи с фосфатными группами ДНК, обуславливает образование нуклеопротеидов – комплексов гистон-ДНК хроматина и протамин-ДНК гетерохроматина сперматозоидов.

Аргинин – условно-незаменимая аминокислота. Приведенная классификация нуждается в некоторых пояснениях. Физиологическая ценность той или иной аминокислоты, заменимость или незаменимость её, обычно устанавливается в опытах на молодых крысах. Животных кормят искусственно составленным пищевым рационом, в котором отсутствует испытуемая аминокислота. Если у крыс прекращается рост, испытуемую аминокислоту относят к числу незаменимых. Аргинин в незначительных количествах может синтезироваться в организме крыс. При отсутствии аргинина в пище молодых

крыс рост их прекращается, но они не погибают, как это имеет место при отсутствии в пище какой-либо другой незаменимой аминокислоты. Отсюда можно заключить, что количество аргинина, синтезируемого в организме молодых крыс, недостаточно для обеспечения их роста [2]. Средний суточный уровень потребления L-аргинина составляет 5,4 г. Физиологическая потребность тканей и органов большинства млекопитающих в аргинине удовлетворяется его эндогенным синтезом и/или поступлением с пищей, однако для молодых особей и взрослых в условиях стресса или болезни эта аминокислота становится эссенциальной. Аргинин служит необходимым предшественником для синтеза белков и многих биологически важных молекул, таких как орнитин, пролин, полиамины, креатин и агматин. Однако главная роль аргинина в организме человека – быть субстратом для синтеза оксида азота. Поступивший с пищей L-аргинин всасывается в тонком кишечнике и транспортируется в печень, где основное его количество утилизируется в орнитиновом цикле. Часть L-аргинина, не метаболизовавшаяся в печени, используется как субстрат для продукции NO. Основным поставщиком эндогенного аргинина является обмен белка в организме [1].

Аргинин обладает широким спектром биологических свойств, многофункционален. Аргинин входит в состав многих белков и является одним из предшественников в синтезе креатина; промежуточный продукт синтеза мочевины в печени; усиливает детоксикацию ксенобиотиков и способствует детоксикации и выведению аммиака; принимает активное участие в регуляции обмена веществ в организме; активизирует процессы регенерации в посттравматическом периоде при заживлении переломов, при ожогах (восстанавливает белковый баланс при тяжёлых ожогах), при заживлении трофических язв; участвует в процессах образования коллагена; является донатором многофункциональной сигнальной молекулы оксида азота (NO), открытие биологических эффектов которого было удостоено Нобелевской

премии по медицине [3] (рис. 5); входит в состав пептидного гормона гипофиза вазопрессина; способствует функционированию вилочковой железы (тимуса),



Рис. 5. Нобелевская премия за открытие «оксида азота как сигнальной молекулы в кардиоваскулярной системе»

увеличивает её размер и активность; выполняет важные иммунные функции, участвуя в образовании антител, стимулирует выработку Т-лимфоцитов; повышает антибактериальную активность нейтрофилов; повышает содержание гормона роста в крови; снижает уровень жира в организме; способствует синтезу гликогена в печени и мышцах; способствует синтезу гликогена в печени и мышцах; увеличивает сперматогенез – участвует в образовании и формировании семенной жидкости (составляет почти 80% от её объёма); улучшает качество и продолжительность эрекции, усиливает половое влечение у обоих полов, увеличивает частоту и интенсивность оргазмов у женщин; регулирует кровяное давление; обладает противоопухолевой активностью (при переходе аргинина в окись азота (NO) – свободнорадикальное соединение, разрушающее опухолевые клетки); NO

тормозит развитие остеопороза и способствует повышению плотности костей; превентивное средство от физического и умственного переутомления; предотвращает преждевременное старение. Клинически доказано, что аргинин в сочетании с карнитином, способен стимулировать образование гормона роста в человеческом организме: наблюдается уменьшение подкожного жира и увеличение мышечной массы.

Аргинин и его применение в медицине и фармации. Большинство эффектов аргинина связывают с тем, что он является предшественником оксида азота (NO). Молекула NO найдена во всех тканях тела и играет важную роль в функционировании сердечно-сосудистой, иммунной и нервной систем. NO ингибирует адгезию мононуклеаров, агрегацию тромбоцитов, пролиферацию гладкой мускулатуры сосудов, выработку реактивных форм кислорода. В физиологических условиях NO вовлечен в адаптацию сосудистой системы к повышенным метаболическим потребностям, физическим нагрузкам. При заболеваниях избыток NO отвечает за увеличение периферической вазодилатации, а недостаток NO может приводить к тяжелым заболеваниям, включая артериальную гипертензию, ишемическую болезнь сердца и атеросклероз [4, 5, 6]. Основные эффекты оксида азота в функционировании различных систем организма, систематизированные Ю. М. Степановым и соавторами, приведены в таблице [5], (табл. 1).

Аргинин в кардиологии. Имеющиеся на сегодняшний день данные доказательной медицины позволяют считать, что введение L-аргинина улучшает эндотелиальную функцию при стенокардии, сердечно-сосудистой недостаточности, гиперхолестеринемии [7, 8]. Указанные эффекты определяются не только возможностью увеличения продукции оксида азота эндотелиальной NO-синтазой, но и непрямыми антиоксидантными эффектами, вызванными дополнительными количествами введенного аргинина, в сочетании с понижением концентрации супероксид-анион-радикала, высвобождаемого из эндотелия [7].

Таблица 1

Роль оксидов азота в функционировании различных систем организма

Функциональные системы организма	Физиологические реакции
Сердечно-сосудистая система	Релаксация кровеносных сосудов мозга, сетчатки глаза, сердца, легких, почек, кишечника, кавернозной ткани, мышцы сердца
Дыхательная система, пищеварительный и урогенитальный тракты	Релаксация гладкомышечной ткани трахеи, желудка, кишечника, мочевого пузыря, матки
Центральная и периферическая нервные системы	Нейромодулирующая активность, определяющая долговременное потенцирование, формирование памяти, восприятие боли, зрительный анализ
Эндокринная система	Регуляция синтеза и секреции гормонов: инсулина, пролактина, тиреоидного гормона, паратиреоидного гормона, гормонов надпочечников, гормонов репродуктивного цикла
Система гемостаза	Регуляция взаимодействия лейкоцитов со стенками сосудов. Регуляция активности тромбоцитов
Иммунная система	Антипатогенные реакции, неспецифическая цитотоксичность, противоопухолевая защита, патогенез токсемий, отторжение трансплантата

Предполагаемые не прямые механизмы, по которым L-аргинин повышает количество биоактивного оксида азота в сосудах, весьма разнообразны. L-аргинин увеличивает секрецию инсулина, который сам промотирует вазодилатацию. К тому же L-аргинин стимулирует высвобождение гистамина, который вызывает сосудорасширяющий ответ. Кроме того, введение L-аргинина снижает эффекты эндогенных вазодилататоров, включая оксид азота, путем активирования норадренергической системы [7].

Другими авторами показано, что 14-дневное внутрибрюшинное введение L-аргинина (500 мг/кг) нормализует активность трансаминаз, гексокиназы,

фосфофруктокиназы и пируваткиназы при экспериментальном миокардите у крыс [4]. В серии клинических исследований выявлено, что L-аргинин улучшал эндотелийзависимую вазодилатацию как у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний, так и у здоровых без факторов риска. Так, внутривенная инфузия 30 г L-аргинина значительно увеличивала кровоток в бедренной артерии у здоровых добровольцев. Концентрация L-аргинина в плазме возрастала до $6,0 \pm 0,4$ ммоль/л. Меньшая доза L-аргинина (6 г) также увеличивала концентрацию L-аргинина, но не приводила к выраженной вазодилатации. У пациентов, страдающих острой периферической артериальной патологией, внутривенная инфузия 30 г L-аргинина увеличивала бедренный артериальный кровоток в пораженных ногах. Исследовали также кровоток мышечных капилляров. Инфузия 30 г L-аргинина приводила к значительному увеличению мышечного кровотока. Также определяли фармакокинетические параметры внутривенного (30 и 6 г) и перорального введения (6 г) L-аргинина. После внутривенной инфузии пиковая концентрация аргинина в плазме была достигнута в пределах 20-30 минут, после перорального введения – 60 минут. Период полураспада L-аргинина составил 1,5-2 ч после внутрижелудочной дозы 6 г. Сосудистые эффекты L-аргинина коррелировали с его плазменной концентрацией [8].

В клинических исследованиях внутривенное введение L-аргинина (три раза в день по 8 г) в течение трех недель больным периферической артериальной патологией увеличивало расстояния, которые пациенты способны преодолевать без боли. Другие исследователи также показали, что пероральное введение L-аргинина улучшает состояние больных стенокардией [8, 9].

В рандомизированном двойном плацебо-контролируемом исследовании, включавшем пациентов с сердечной недостаточностью, продемонстрирована эффективность перорального приема L-аргинина (5,6-12 г/день) в течение 6 недель. Пациенты, принимающие L-аргинин, отмечали при опросе общее

улучшение самочувствия. Они стали более выносливы к физическим нагрузкам (объем физической работы, выполняемый за единицу времени, возрос почти на 20%), увеличилась растяжимость и наполняемость кровью артерий, снизилось артериальное давление [10].

L-аргинин, в общем, хорошо переносится здоровыми добровольцами и пациентами при внутривенном и пероральном введении в дозах < 30 г [8].

Также известно гипотензивное действие аргинина. При этом клинические испытания продемонстрировали эффективность аргинина для разных категорий пациентов. Сообщается, что пероральное введение аргинина значительно уменьшает систолическое давление у пациентов с гипертензией, пациентов на гемодиализе, реципиентов почечных трансплантатов, беременных [11–13].

Одним из факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний является курение, вызывающее повреждение эндотелиальной функции сосудов. В тоже время установлено восстановление эндотелиальной функции коронарных артерий у курильщиков при назначении L-аргинина. Эндотелиальная дисфункция, вызванная пассивным курением, также уменьшалась при применении L-аргинина [14, 15].

Выявлено положительное влияние L-аргинина на агрегацию тромбоцитов, функцию эндотелия и толерантность к физической нагрузке у пациентов со стабильной стенокардией напряжения [16, 17]. Аргинин обладает антиатерогенными свойствами, ингибирует окисление липопротеидов низкой плотности. Показано, что пероральное введение L-аргинина приводило к NO-зависимой вазодилатации у кроликов, содержащихся на холестериновой диете, а также замедляло образование атеросклеротических бляшек в сосудах. Drexler и коллеги продемонстрировали, что местная интракоронарная инфузия L-аргинина нормализовала коронарный вазомоторный ответ к ацетилхолину у пациентов с атеросклерозом. Аналогичные результаты получены при внутривенном введении

L-аргинина пациентам с атеросклерозом, у которых улучшилась эндотелиально-зависимая вазодилатация предплечья [18].

В кардиологии применяется не только L-аргинин, но и различные его комбинации с другими лекарственными средствами. Препараты разработаны в различных лекарственных формах. Примером, комбинированные препараты, содержащие L-аргинин и инозин, обладают антигипоксическими, антиоксидантными, вазодилатирующими свойствами, улучшают коронарный кровоток, способствуют снижению артериального давления, в том числе в пожилом возрасте.

Из данных патентной документации известен сироп кардиологического действия, содержащий компонент на основе L-аргинина (L-аргинина гидрохлорид или чистый L-аргинин), соединение магния (магния хлорид или магния цитрат) и вспомогательные вещества (пропиленгликоль, глицерин, подсластитель, нипагин, нипазол и воду) [19].

Способность аргинина корректировать эндотелиальную дисфункцию сосудов обуславливает его включение в препарат для профилактики атеросклероза, облегчения недомоганий во время менопаузы. Препарат содержит аргинин, лизин, пролин, витамин С, магний, экстракт зеленого чая, N-ацетилцистеин, Se, Cu, Mn. Средство используют для перорального, внутривенного и парентерального введения [20].

Для профилактики и в комплексной терапии сердечнососудистых заболеваний показана биологически активная добавка в форме капсул на основе аргинина. Средство рекомендуется также при холециститах, желчнокаменной болезни, гепатитах, циррозах; после лечения алкоголизма, длительного приема лекарств, больших физических нагрузок. Активизирует иммунитет, оказывает стимулирующее влияние на половую систему мужчин и женщин всех возрастных групп [21].

Наряду с данными, свидетельствующими об эффективности аргинина в кардиологической практике, в последние годы представлены данные, имеющие противоположные результаты. Так, применение L-аргинина (9 г) в течение 1 месяца у 30 пациентов с коронарной артериальной болезнью продемонстрировало отсутствие увеличения накопления NO, улучшения гомеостатических функций сосудистого эндотелия. Исследователи делают заключение о нецелесообразности применения аргинина у таких пациентов [22].

В других клинических исследованиях выявлено, что у 133 пациентов с периферической артериальной болезнью длительное применение L-аргинина в дозе 3 г/день в течение 6 месяцев не увеличивает синтез оксида азота и не улучшает сосудистую реактивность. Авторы делают вывод, что в отличие от краткосрочного введения, длительное применение L-аргинина не полезно больным с хромотой и периферической артериальной болезнью [23]. Проведено рандомизированное двойное плацебо-контролируемое исследование, включавшее 153 пациента (77 пациентов в возрасте 60 лет или более, 68% мужчин), которые принимали L-аргинин в дозе 3 г 3 раза в день в течение 6 месяцев. Результаты исследования продемонстрировали отсутствие уменьшения сосудистой жесткости и улучшения желудочковой функции сердца. Отмечается смерть 6 пациентов (8,6%), получавших L-аргинин, и отсутствие фатального исхода в группе плацебо. Авторы не рекомендуют прием L-аргинина пациентам с острым инфарктом миокарда [24]. Следует подчеркнуть, что в клинических исследованиях применялись достаточно высокие дозы L-аргинина.

С другой стороны, Vode-Boger S. M. обобщил результаты 20 исследований фармакологических эффектов внутривенного введения L-аргинина. Четыре из 20 исследований не выявили эффекта L-аргинина при внутривенном введении. Все исследования были позитивны при гиперхолестеринемии и коронарной артериальной болезни [8].

Особого внимания заслуживают масштабные испытания препарата, оценивающие влияние не только на симптомы заболевания, но и изменения в жизни пациента, восприятие болезни/качество жизни, течение сопутствующих заболеваний, экономическую эффективность лечения и другие параметры. Имеются данные мультицентрового смешанного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, в котором участвовали 792 пациента с острым инфарктом миокарда. Результаты терапии L-аргинином в течение 30 дней при остром инфаркте миокарда свидетельствуют об его эффективности и безопасности. Никаких серьезных побочных эффектов не проявлялось. Наблюдалась лечебная незначительная тенденция, выраженная в уменьшении основных клинических проявлений (кардиоваскулярная смерть, повторный инфаркт, реанимация, отек легких, рецидивная ишемия миокарда наблюдалась у 24% пациентов, леченных L-аргинином, и у 27% пациентов - плацебо) [25].

Представляет интерес следующее наблюдение. Выявлено, что эндогенный уровень асимметрического диметиларгинина, возможно, определяет ответ организма пациента к применению L-аргинина. Возможно, L-аргинин не оказывает никакого эффекта у пациентов с низкими уровнями асимметрического диметиларгинина, тогда как у пациентов с высокими уровнями асимметрического диметиларгинина L-аргинин нормализует эндотелиальную функцию. Таким образом, эффекты L-аргинина на организм человека многофакторны и дозозависимы. Дозы аргинина 3-8 г/день безопасны и не вызывают острых фармакологических эффектов у человека [26].

Таким образом, перспективны дальнейшие фармакогеномические исследования эффектов L-аргинина, ориентация на индивидуальный подбор лекарственного препарата и его дозы. Фармакогеномические исследования будут способствовать разработке клинических рекомендаций по рациональному применению L-аргинина в кардиологии у больных с различными генотипами метаболизма.

Аргинин при заболеваниях печени, гипоксии, гипотермии. Аргинин применяется в гепатологической практике с 1950-60 г.г. Данная аминокислота усиливает обезвреживание аммиака в печени, способствуя превращению аммиака в мочевины, связывает токсичные ионы аммония, образующиеся при катаболизме белков в печени. L-аргинин рекомендуют использовать для лечения острой гипераммонемии.

Одной из точек приложения механизма действия L-аргинина считают его антиоксидантную активность, в результате которой снижается усиление перекисного окисления липидов и повреждающее влияние свободных радикалов на органы [5].

L-аргинин обладает гепатопротекторными свойствами, снижая вязкость зон белково-липидного контакта и повышая активность мембраносвязанного фермента цитохром Р-450, обеспечивающего детоксикационную функцию печени, в том числе и окисление ксенобиотиков [27]. Установлено положительное влияние L-аргинина на прооксидантно-антиоксидантный баланс при ишемии/реперфузии печени у взрослых кроликов-самцов [4].

Клиническая эффективность L-аргинина в гепатологической практике не вызывает сомнения и позволяет сделать вывод, что данная аминокислота является перспективным источником для получения новых гепатопротекторов. В настоящее время создан целый ряд комбинированных гепатопротекторов, содержащих L-аргинин и другие биологически активные вещества. Такой подход осуществлен в приведенных далее препаратах.

В качестве инфузионного препарата для лечения заболеваний печени следует отметить препарат, содержащий L-аргинин и L-яблочную кислоту, аспарагинат, сорбит, витамины группы В [21, 28]. Успехом пользуется на фармацевтическом рынке раствор для перорального применения на основе аргинина цитрата и бетаина. Бетаин – аминокислота, участвующая в биосинтезе фосфолипидов, способствует предупреждению жировой дистрофии печени при

несбалансированном рационе с высоким содержанием жиров и при злоупотреблении алкоголем. Ионы цитрата благоприятствуют процессам пищеварения, сопровождающимся гиперацидными состояниями [21, 29].

Среди отечественных препаратов для лечения и профилактики заболеваний печени положительно зарекомендовал себя препарат, разработанный в ГП «ГНЦЛС», на основе соли L-аргинина L-глутамата в различных лекарственных формах: таблетки по 0,25 г, 4% раствор для инъекций и 40% концентрат для инфузий. Результаты доклинического и клинического исследования препарата показали его высокую фармакологическую активность [29, 30].

В патенте США предлагается лечение заболеваний печени и почек солями аргинина или орнитина с кетокислотами, имеющими разветвленные цепи. Указанные соли используются для перорального и парентерального введения [31]. Особое внимание следует также обратить на эффективность L-аргинина в таких клинически экстремально тяжелых состояниях, как травмы, ожоги, голод, стрессы, астения и т. п., когда нарушается белково-синтетическая функция печени.

Результаты доклинических испытаний позволяют обосновать эффективность L-аргинина при гипотермии, гипоксии. L-аргинин нормализовал показатели перекисного окисления и антиоксидантной системы в тканях крыс в условиях глубокой гипотермии [4]. Показан антирадикальный и антиоксидантный эффект L-аргинина у крыс при гипоксии. Выявлено снижение интенсивности перекисного окисления липидов в микросомальных мембранах печени и семенников на фоне гипоксии при пероральном введении L-аргинина [32].

Таким образом, убедительно доказано благоприятное влияние L-аргинина при заболеваниях печени, аминокислота не вызывает серьезных побочных эффектов на фоне указанной патологии.

Антиастеническое действие аргинина. Одним из важных свойств L-аргинина является способность обеспечивать восстановление организма при астении, которая значительно ухудшает качество жизни больных, приводит к снижению трудоспособности. В практике клиницистов известен антиастенический препарат на основе соли аргинина аспартата. Средство субстратно активирует клеточный метаболизм, регулирует содержание глюкозы крови во время мышечной нагрузки и уменьшает молочнокислый ацидоз, улучшает работу мышц, обладает ноотропным действием, препятствует изменениям обмена медиаторных аминокислот под воздействием стресса, повышает фосфорилирование ряда белков [20].

Существуют также комбинированные препараты тонизирующего действия на основе аргинина аспартата и аскорбиновой кислоты.

Таким образом, L-аргинин является одним из средств, назначаемых для восстановления организма. Сообщений о побочном действии L-аргинина на фоне астении не имеется, что свидетельствует о хорошей переносимости, благоприятном профиле побочных эффектов.

Аргинин как вспомогательное вещество. Следует также отметить, что соли аргинина используются с целью улучшения растворимости ряда препаратов, например, входят в качестве вспомогательных в состав болеутоляющих и антибактериальных средств. Известно использование аргинина с целью получения парентеральной формы ибупрофена, который является плохо растворимым. В фармацевтической композиции молярное соотношение аргинина: ибупрофен составляет 1:1 [33].

В японском патенте предлагается использование 0,1-5% раствора аргинина для получения стабильного водного раствора глицирризиновой кислоты [34].

Препараты ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента содержат действующее вещество периндоприл в форме соли аргинина [20]. В патентной документации (патент Украины) периндоприл упоминается в виде

третбутиламиновой соли. Однако при усовершенствовании этого продукта было показано, что аргининовая соль периндоприла наряду с высокой биодоступностью имеет более высокую стабильность сравнительно с третбутиламиновой солью периндоприла.

Можно также отметить, что антитромботический препарат на основе тенектеплазы (рекомбинантный фибринспецифический активатор плазминогена в форме порошка для приготовления раствора для инъекций) в качестве вспомогательного вещества также содержит аргинин [20]. В патентной документации утверждается, что предпочтительно использование в технологии получения данного препарата аргинин.

Таким образом, можно констатировать о значимой области применения аргинина в качестве вспомогательного вещества готовых лекарственных форм и возможности использования указанной; аминокислоты с целью повышения стабильности препаратов.

Клиническое значение L-аргинина, несмотря на его длительное применение в медицинской практике, не уменьшается, а, напротив, возрастает, а круг показаний к его использованию расширяется. L-аргинин также используется в качестве безопасного вспомогательного вещества в составе готовых лекарственных форм.

Обмен аргинина. Характерной химической особенностью аргинина является наличие в его молекуле наряду с α -аминогруппой, еще и амидиновой группы ($\text{NH}_2\text{--C=NH}$), расположенной у δ -аминогруппы. Амидиновой группе принадлежит важная роль в обмене азотистых веществ в организме человека и животных. Амидная группа аргинина подвижна и с помощью амидинфераз переносится на другие вещества. Она отщепляется также путем гидролиза с образованием молекулы мочевины. Участвующий в этой реакции фермент известен под названием аргиназы. При перенесении амидиновой группы на глицин появляется гуанидинуксусная кислота – предшественник креатина. При

перенесении амидиновой группы, а также при гидролитическом её отщеплении аргинин превращается в орнитин (рис. 6).

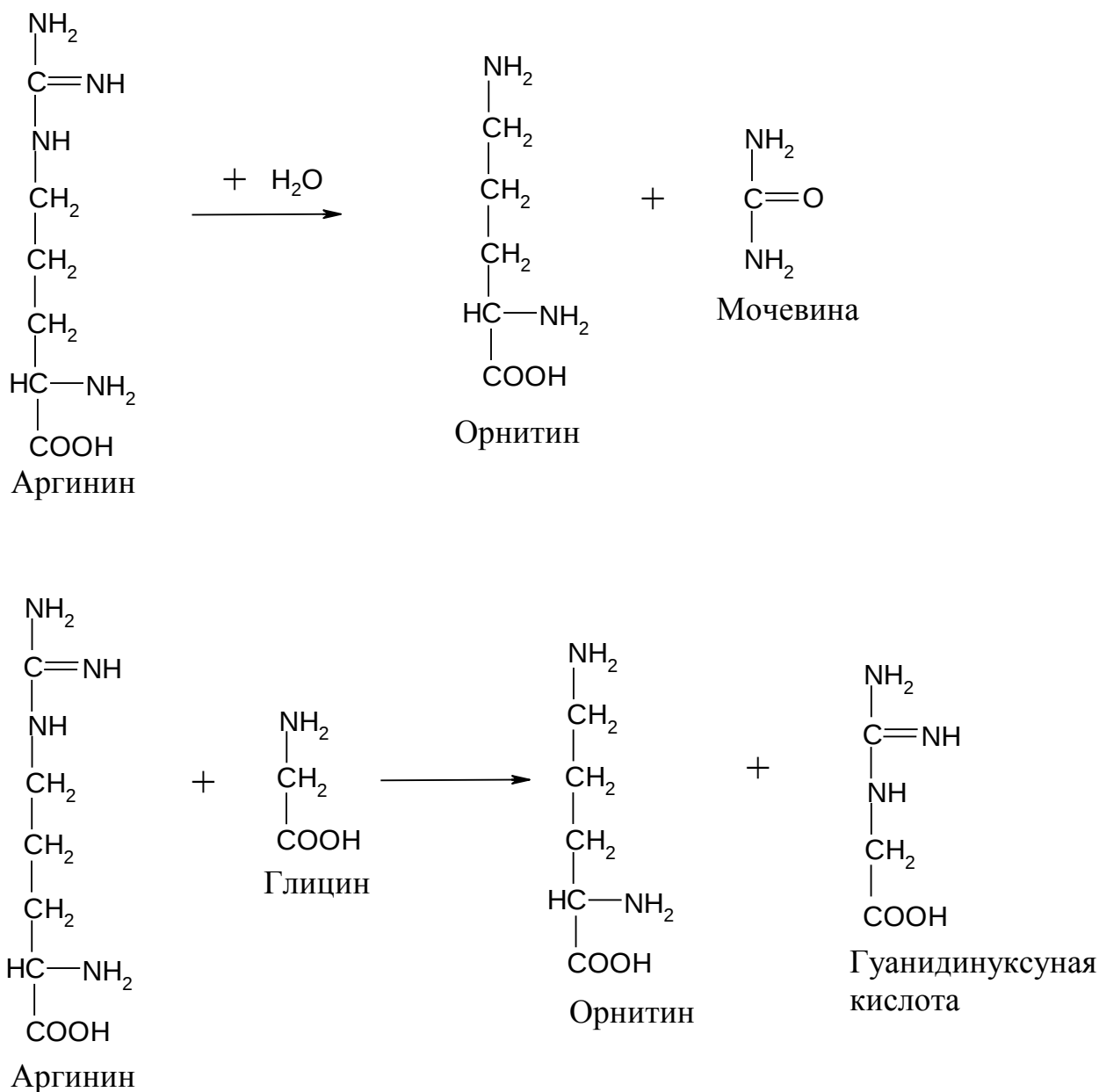


Рис. 6. Образование мочевины, орнитина и гуанидинуксусной кислоты из аргинина.

Орнитин, в результате переаминирования δ -аминогруппы, дает полуальдегид глутаминовой кислоты, который окисляется с образованием глутаминовой кислоты (рис. 7).

Орнитин, наряду с этим, может явиться источником образования пролина. Перенесение амидиновой группы от аргинина – процесс необратимый, тем не менее из орнитина в организме образуется аргинин. Происходит это в результате превращения его в цитруллин, а затем цитруллина в аргинин. Превращение аргинина может начаться с процесса его окислительного дезаминирования. В этом случае из аргинина получается α -кето- δ -гуанидинвалерьяновая кислота.

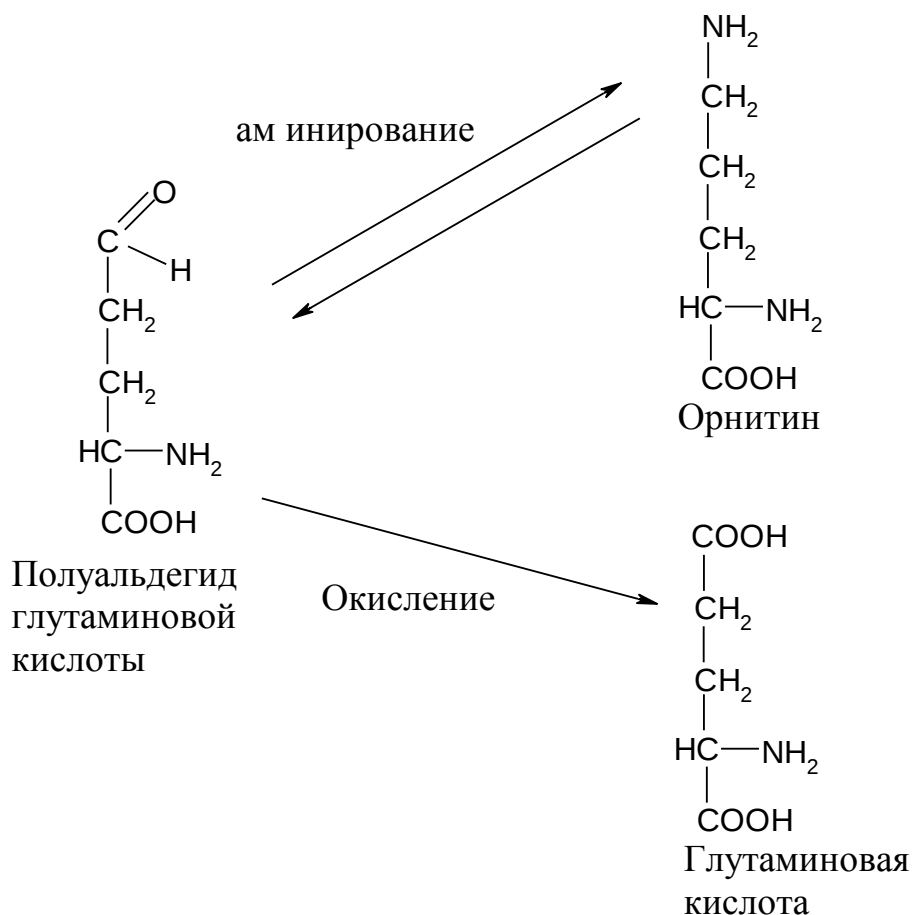


Рис. 7. Образование глутаминовой кислоты.

У млекопитающих животных аргинин предварительно гидролизуется с образованием орнитина, который затем уже подвергается дальнейшим превращениям.

Продуктами превращения орнитина могут быть пролин и глутаминовая кислота.

Синтез аргинина у животных, хотя и возможен, но он ограничен. Это подтверждается следующим примером. При кормлении молодых животных пищей, в белках которых отсутствует какая-либо незаменимая аминокислота, они теряют в весе и погибают. Если же кормить молодых животных пищей, не содержащей аргинина, наблюдается замедление роста, но животные не погибают. Эти данные показывают, что у животных аргинин синтезируется, но размеры этого синтеза недостаточны для того, чтобы обеспечить интенсивный синтез белков (при наличии других аминокислот), имеющий место во время роста молодого организма.

Благодаря синтезу орнитина из пролина аргинин, в известной мере заменим. Чем интенсивнее синтез орнитина, тем меньше организм зависит от поступления аргинина с белками пищи [2].

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабушкина А. В. L-аргинин с точки зрения доказательной медицины / А. В. Бабушкина // Український медичний часопис. – 2009. – № 6(74). – С. 43–48.
2. Фердман Д. Л. Биохимия / Д. Л. Фердман. – М. : Высшая школа. – 1962. – 615 с.
3. Bryan N. S. Discovery of the nitric oxide signaling pathway and targets for drug development / N. S. Bryan, K. Bian, F. Murad // Frontiers in Bioscience. – 2009. – № 14. P. 1–18.
4. Алмакаева Л. Г. Аргинин и его применение в медицине и фармации / Л. Г. Алмакаева, Е. В. Литвинова // Ліки України. – 2011. – № 1(5). – С. 23–26.
5. Аминокислоты и их производные в биологии и медицине: Материалы II междунар. науч. конф., 10-12 окт. 2001 г., Гродно. / Под общ. ред. Л. И. Нефёдова. – Гродно : ГрГУ, 2001. – 124 с.

6. Аргинин в медицинской практике (Обзор литературы) / Степанов Ю. М., Кононов И. Н., Журбина А. И., Филиппова А. Ю. // Сучас. гастроентерологія. – 2005. – №4. – С. 121–127.
7. Boger R. H. and Bode-Boger S. M. The cclinical pharmacology of L-Arginine // Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. – 2001. – V. 41 – P. 79–99.
8. Граник В. Г. Метаболизм L-аргинина. // Хим-фарм. журн. – 2003. –№ 3. – С. 3–20.
9. Bode-Boger S. M. Effect of L-arginine supplementation on NO production in man // European Journal of Clinical Pharmacology. – 2006. – V. 62, Supplement 13. – P. 91–99.
10. Wu G., Meininger C. J. Arginine nutrition and cardiovascular function. //J. Nutr. – 2000. – V. 130. – P. 2626–2629.
11. Rector T. S., Bank A. J., Mullen K. A., Tschumperlin L. K. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of supplemental oral L-arginine in patients with heart failure. // Circulation. – 1997. – V. 18. – P. 1674–1679.
12. Kelly B. S., et al. Oral arginine improves blood pressure in renal transplant and hemodialysis patients. //J. Parenter. Enteral. Nutr. – 2001. – V. 25. – P. 194–202.
13. Neri I., et al. Effects of acute L-arginine infusion on non-stress test in hypertensive pregnant women. // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. – 2004. – V. 16. – P. 23–28.
14. Palloshi A., et al. Effect of oral L-arginine on blood pressure and symptoms and endothelial function in orations with systemic hypertension, positive exercise tests, and normal coronary arteries. // Am. J. Cardiol. – 2004. – V. 93. – P. 933–938.
15. Campisi R., Czernin J., Schoder H., et al. L-Arginine normalizes coronary vasomotion in long-term smokers // Circulation. – 1999. – V. 99. – P. 491–497.
16. Hutchison J., Sudhir K., Sievers R. E., et al. Effects of L-arginine on atherogenesis and endothelial dysfunction due to secondhand smoke // Hypertension. – 1999. – V. 34. – P. 44–50.

17. Созыкин А. В. Ноева Е. А., Балахонова Т. В. и др. Влияние L-аргинина на агрегацию тромбоцитов, функцию эндотелия и толерантность к физической нагрузке у пациентов со стабильной стенокардией напряжения // Тер. архив. – 2000. – № 8. – С. 24–27.
18. Drexler H., Zeiher A. M., Meinzer K., Just H. Correction of endothelial dysfunction in coronary microcirculation of hypercholesterolemia patients by L-arginine. // Lancet. – 1991. – V. 338. – P. 1546–1550.
19. Патент №10855 UA, МПК A61 K3 1/00. Лікарський засіб кардіологічної дії «Аргімаг» сироп / Лутай М. І. (UA). – З. № u200508339; Заявл. 26.08.2005; Опубл. 15.11.2005.
20. Заяв. на пат. № 20050053674 115, МПК A61K 035/78; A61K 033/04; A61K 033/06; A61K 033/34. Pharmaceutical composition and method for retardation of the progression of atherosclerosis / Niedzwieki, Aleksandro; Rath, Matthias. – Заявл. 10.11.2003; Опубл. 10.03.2005.
21. Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств / Гл. ред. Г. Л. Вышковский. – М.: Медицина – 2006. – 1392 с.
22. Arnon Blum, Londa Hathaway et al. Oral L-Arginine in patients with coronary artery disease on medical management// Circulation. – 2000. – V. 101. – P. 2160–2164.
23. Wilson A. M., Horada R... Nair N., Balasubramanian N. L-arginine supplementation in peripheral arterial disease: no benefit and possible harm // Circulation. – 2007. – V. 116. – P. 188–195.
24. Schulman S.P., et al. L-Arginine therapy in acute myocardial infarction: the vascular interaction with age in myocardial infarction (VINTAGE MI) randomized clinical trial. // JAMA. – 2006. – V. 295. – P. 58–64.
25. Bednarski B., Jaska-Chamiec T., Maciejewski P. Efficacy and safety of oral L-arginine in acute myocardial infarction. Results of the multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled ARAMI pilot trial. // Kardiologia Polska. – 2005. – V. 62. – P. 421–428.

26. Boger R. H. The Pharmacodynamics of L-Arginine // J. Nutr. 2007 – V. 137 – P. 1650–1655.
27. Шугалей В. С, Анасян А. А. Рефляция аргинином активности цитохрома Р-450 и перекисного окисления липидов в печени и семенниках крыс при гипоксии // Вопр. мед. хим. – 1991 – №4. – С. 51–54.
28. Справочник Видаль. Лекарственные препараты з России. 11 -е изд., перераб. и доп. – М. : АстраФармСервис, 2005. – 1536 с.
29. Бабак О. Я. Глутаргин – фармакологическое действие и клиническое применение. – Х. : Луганск: Эттон-2, 2005. – 455 с.
30. Меркулова Ю. В., Чайка Л. А. Влияние глутамата аргинина на функциональное состояние печени при хроническом токсическом гепатите // Форматом. – 1998. – № 5. – С.34–39
31. Патент №4320146 US, МПК C07C 59/00, C07C 59/185, A61K 031/22, A61K 031/195 Treatment of hepatic and renal disorders with ornithine and arginine salts of branched chain keto acids / The Jons Hopcins University (US) – 3. № 193516; Заявл. 02.10.1980; Оpubл. 16.03.1982.
32. Милютин Н. П., Анаян А. А., Шугалей В. С. Антирадикальный и антиоксидантный эффект аргинина и его влияние на активность перекисного окисления липидов при гипоксии // Бюл. эксп. биол. и мед. – 1990. – Т. 60, № 3. – С. 263–265.
33. Патент № 6727286 115, МПК A61 K3 1/198; A61 K3 1/192; A61 K3 1/185 Pharmaceutical composition of 2-(4-isobutylphenyl) propionic acid / Cumberland Pharmaceuticals Inc (US). – 3. № 985246; Заявл. 02.11.2001; Оpubл. 27.04.2004.
34. Патент №2007045788 JP, МПК A61 K3 1 /704; A61K9/08. Method for preparing aqueous solution of glycyrrhizinic acid having high concentration / Koga Kenjiro (JP). – 3. №20050234191; Заявл. 12.08.2005; Оpubл. 22.02.2007.

ГЛАВА 14

ЛИЗИН



БАЧИНСКИЙ РУСЛАН ОРЕСТОВИЧ

кандидат биологических наук

ассистент кафедры медицинской и биоорганической химии ХНМУ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

а. е. м. – атомные единицы массы

Глу – глутаминовая кислота

НАД⁺ – никотинамидадениндинуклеотид, окисленная форма

НАДН – никотинамидадениндинуклеотид, восстановленная форма

РАМН – Российская академия медицинских наук

СанПиН – санитарные правила и нормы

α -КГ – альфа-Кетоглутарат

КоА-SH – кофермент А (кофермент ацетилирования)

Lys – Лизин

pK – показатель константы диссоциации

Лизин (α , ϵ - диаминокапроновая кислота) – незаменимая основная алифатическая аминокислота (рис. 1).

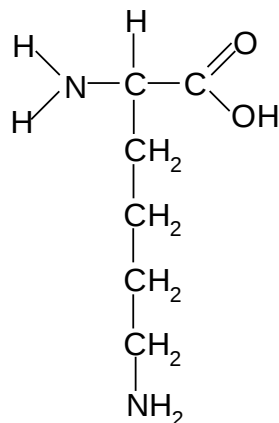


Рис. 1. Лизин (α , ϵ - диаминокапроновая кислота)

L-лизин выделен в 1889 г. Drechsel из гидролизата казеина. Синтез лизина осуществлен в 1902 г. Fischer и Weigert [1].

Это специфичная протеиназа, которая в основном катализирует расщепление пептидных связей, образованных α -аминогруппой лизина. Эта незаменимая аминокислота жизненно важна для построения критических белков организма. Лизин входит в триаду аминокислот, особо учитываемых при определении общей полноценности питания (лизин, триптофан, метионин). Недостаток лизина в зерновых продуктах и сравнительно высокая потребность организма в нем ставят проблему лизина на одно из первых мест [1, 2].

Данная аминокислота необходима для роста, восстановления тканей, производства антител, гормонов и ферментов. Экспериментально доказано, что при недостатке в рационе лизина рост молодых крыс прекращается с одновременным развитием гипопроотеинемии. Отмечается нарушение гемопоэза и как результат этого уменьшение числа эритроцитов и количества гемоглобина. Введение лизина способствует резкому увеличению количества ретикулоцитов с увеличением очагов кроветворения в костном мозге. При наблюдении за людьми не получавшими в рационах достаточного количества лизина у них отмечалось

нарушение азотистого равновесия, истощение мышц и нарушение кальцификации костей, а также ряд изменений в печени и легких. Лизин участвует в утилизации жирных кислот, необходимых для производства энергии. Помогает устранять некоторые проблемы связанные с бесплодием. Лизин катализирует процессы ферментативных превращений. В процессах ферментации ε-аминогруппа радикала лизина осуществляет прикрепление субстрата, подвергающегося ферментативному превращению, к ферменту. Так, например, соединение биотина с белком осуществляется через ε-аминогруппу радикала лизина белковой молекулы и карбоксильную группу боковой цепи молекулы биотина. Лизин входит в состав нуклеотидпептидов, являющихся промежуточным продуктом в синтезе белка. Реже лизин встречается в липопептидах – метаболитах в биосинтезе белков. В качестве диаминокислоты входит в состав белков рибосом и глюкагона-пептида – гормона, синтезирующегося в α-клетках островковой части поджелудочной железы. Принимает участие в обмене белков и углеводов. L-форма лизина снижает содержание триглицеридов в сыворотке крови. Участвует в синтезе аналогичного никотину алкалоида – анабазина. Способствует абсорбции кальция и поддерживает баланс азота во взрослом организме, участвует в производстве антител, гормонов и ферментов, способствует образованию коллагена и восстановлению тканей. Дефицит лизина вызывает у людей головную боль, головокружение, повышенную чувствительность к шуму, понижение аппетита, тошноту, рвоту, ферментные нарушения, анемию, лейкомию, истощение, нарушение репродуктивной функции. Он способствует улучшению сосредоточения. Недостаточность лизина может проявляться в покраснении глаз, выпадении волос, неспособности к концентрации, раздражительности, недостатке энергии, замедлении роста. Вводят в пищу детей для повышения аппетита, при лечении тяжелых отравлений. Он снижает повышенный уровень триглицеридов в сыворотке крови, усиливает иммунитет к вирусным инфекциям. Следует отметить

способность лизина уменьшать вероятность и/или предупреждать герпесную инфекцию.

Высоким содержанием лизина отличаются все молочные продукты, однако наибольшую ценность по содержанию лизина представляют творог и обрат, получаемый в результате сепарирования молока. Важным источником лизина являются сычужные сыры. При свертывании молока сычужным ферментом образующийся сгусток в большей степени обогащен лизином, чем сгусток, образующийся в результате молочнокислого брожения. Особенностью содержания лизина в мясе является то, что он содержится и в соединительнотканых белках (4% от веса белка). Наиболее богат лизином белок мышечной ткани – миозин и белок крови – гемоглобин. В них лизина в 2,5 раза больше, чем в соединительнотканном белке коллагене. Яйца в качестве источника лизина представляют меньшую ценность по сравнению с мясом и творогом. Они содержат наполовину меньше лизина (0,8 г на 100 г, тогда как в мясе 1,5 г лизина на 100 г). В частях яйца лизин распределен неравномерно. В наибольшем количестве лизин представлен в яичном белке, в котором лизина в 2 раза больше, чем в белке желтка. Таким образом, с точки зрения содержания лизина белок является более ценным, чем желток. Недостаточность лизина в хлебных злаках является основным фактором, снижающим ценность белков этих продуктов. Недостаток лизина в белках зерновых культур сказывается на общем аминокислотном балансе всего пищевого рациона. С удалением зародыша и наружных оболочек продукт (мука сортовая, манная крупа и др.) еще в большей степени обедняется лизином. Резко выделяются высоким содержанием лизина бобовые культуры – соя, горох, фасоль. Это продукты, как бы самой природой предназначенные для компенсации недостающего лизина в хлебных злаках. В соевой муке количество лизина более чем в 10 раз превышает его содержание в пшеничной муке, в гороховой муке – в 5

раз [1, 3]. Лучшие натуральные источники: рыба, молоко, бобы, мясо, сыр, дрожжи, яйца, соевые продукты, все богатые белком продукты. Содержится в авокадо, арахисе, рыбе, креветках, пивных дрожжах, сыре, яйцах, помидорах, картофеле, красном вине.

L-лизин входит в состав многих биологически активных добавок. В случае повышенной усталости, несконцентрированности, если глаза склонны наливать кровью, присутствует тошнота, головокружения, выпадения волос, и анемии, в этом случае у человека может быть дефицит лизина. С возрастом людям, особенно мужчинам, требуется больше лизина, чем в молодости. Лизина не хватает в некоторых зерновых белках, таких как глиадин (в пшенице) и зеин (в кукурузе). Добавки лизина в хлебные продукты улучшают качество их белков. При герпесе определенно показаны лизиновые добавки по 3-6 грамм ежедневно плюс пища, богатая лизином [1].

Катаболизм лизина. Лизин составляет исключение из общего правила, согласно которому первой стадией катаболизма аминокислоты является удаление альфа-аминогруппы путем переаминирования. В тканях млекопитающих ни альфа-, ни эпселон-аминогруппы L-лизина не участвуют в переаминировании. В организме млекопитающих углеродный скелет L-лизина переходит в состав альфа-аминоадипат а и альфа-кетoadипат а (катаболизм аминокислот, образующих ацетил-КоА: метаболическая карта). Первоначально полагали, что деградация L-лизина идет через стадию образования пипеколиновой кислоты – циклической иминокислоты. В печени L-лизин действительно превращается в пипеколат, однако распад L-лизина происходит через стадию образования сахаропина – интермедиата биосинтеза лизина у грибов. L-лизин сначала конденсируется с альфа-кетоглутаратом, при этом отщепляется молекула воды и образуется шиффово основание. Далее происходит восстановление этого

соединения в сахаропин при участии соответствующей дегидрогеназы, а затем окисление сахаропина другой дегидрогеназой. Расщепление продукта водой приводит к образованию L-глутамата и L-альфа-аминоадипат-дельта-полуальдегида (рис. 2).

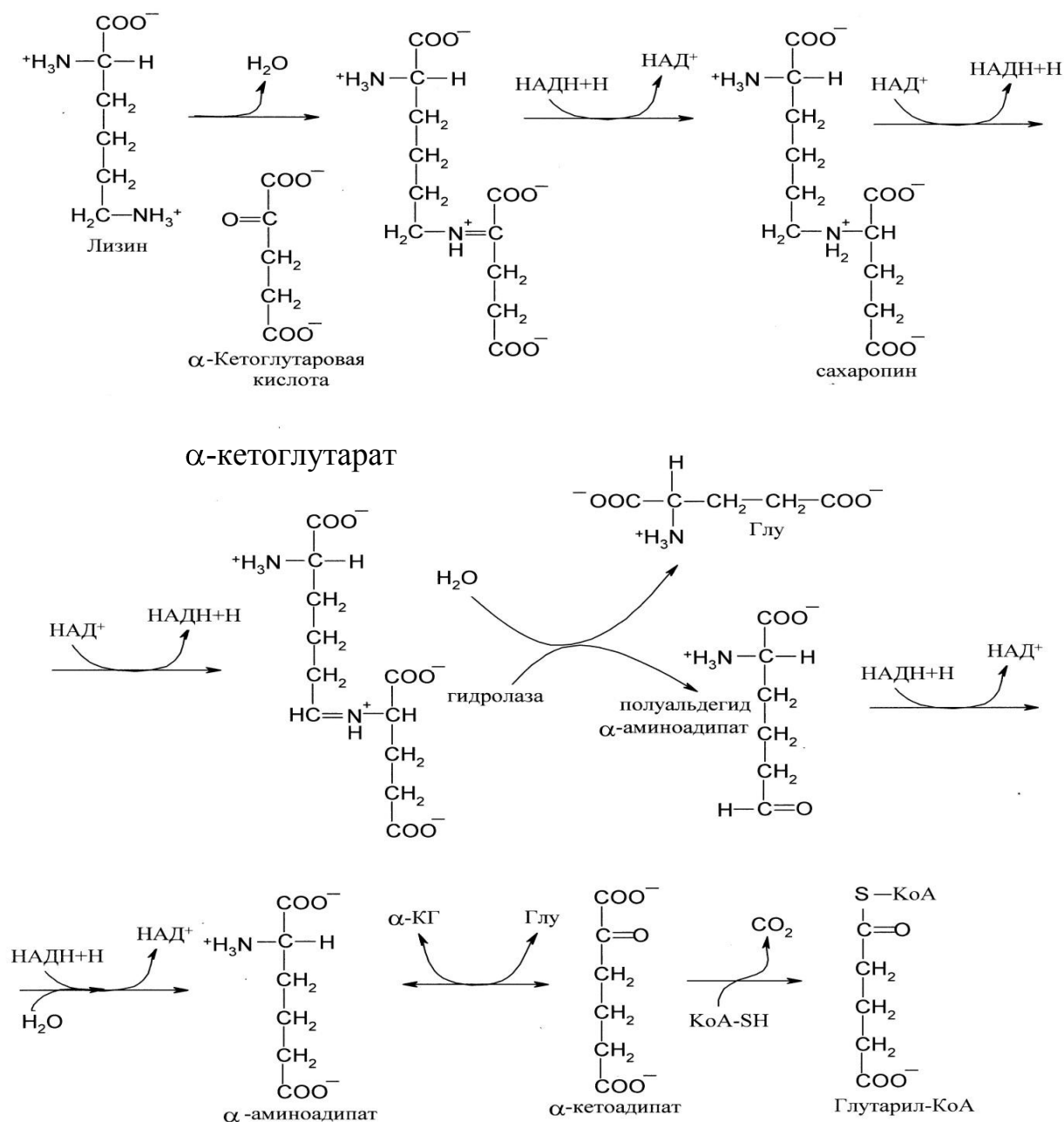


Рис. 2. Катаболизм лизина

Суммарный эффект этой серии реакций эквивалентен удалению ϵ -аминогруппы лизина путем переаминирования; L-лизин и альфа-кетоглутарат превращаются в альфа-аминоадипат-дельта-полуальдегид и глутамат. В качестве кофакторов в процессе участвуют НАД и НАДН, при этом в итоге не происходит ни окисления, ни восстановления.

В ходе дальнейшего катаболизма альфа-аминоадипат путем переаминирования превращается в альфа-кетoadипат, после чего, вероятно, происходит окислительное декарбоксилирование альфа-кетoadипата с образованием глутарил-КоА. Лизин является одновременно и гликогенной, и кетогенной аминокислотой; природа же катаболитов глутарил-КоА, образующихся в организме млекопитающих, не установлена.

Описаны два редких метаболических нарушения катаболизма лизина. Оба они являются следствием дефектности ферментов, осуществляющих катаболизм лизина до ацетоацетил-КоА, и в обоих случаях первичное нарушение, вероятно, блокирует превращение L-лизина и альфа-кетоглутарата в сахаропин [4].

Физические и химические свойства лизина. L-лизин (Lys) является представителем диаминомонокарбоновых кислот. Его молекулярная масса равняется 146,19 а. е. м.

L-лизин кристаллизуется в виде бесцветных игл или гексагональных пластинок и плавится с разложением при температуре 224 – 225° С. Хорошо растворим в воде, в кислотах и основаниях, трудно растворим в спирте и нерастворим в эфире.

В молекуле лизина α -атом углерода асимметричен, то есть все четыре группы, с которыми он связан, различны. Поэтому молекула лизина может существовать в форме двух конфигураций, зеркально противоположно ориентированных в пространстве, вследствие чего она обладает оптической активностью, выражающейся в способности вращать плоскость поляризованного света. Изомер, вращающий плоскость поляризованного света вправо, называется

правовращающим (D-лизин), а вращающий влево – левовращающим (L-лизин) (рис. 3). Если оба изомера присутствуют в смеси в равных количествах, правое и левое вращения взаимно нейтрализуют друг друга.

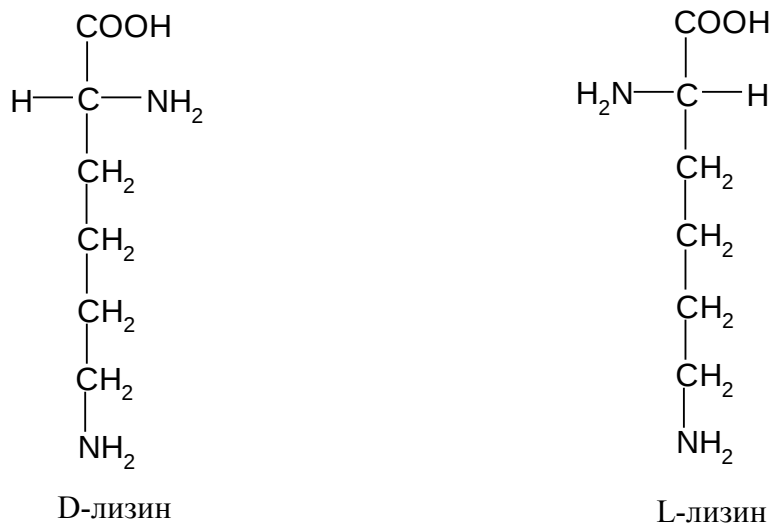


Рис. 3. Энантиомеры лизина.

Такие смеси называются рацемическими. Величина угла оптического вращения, к примеру, в растворе с $\text{pH} = 7$ составляет для D и L изомеров лизина +13,5 и -13,5 градусов соответственно. Все природные аминокислоты, в том числе и лизин, являются L-аминокислотами.

Аминокислоты проявляют свойства оснований за счет аминогрупп и свойства кислот за счет карбоксильных групп, то есть являются амфотерными соединениями. Молекулы аминокислот в растворах существуют в виде внутренних солей, которые образуются за счет переноса протона от карбоксила к аминогруппе. Электрохимические свойства лизина в растворах определяются величиной pH . Лизин можно рассматривать как трехосновную кислоту, диссоциирующую в три ступени и имеющую соответствующие константы диссоциаций: $\text{pK}_1 = 2,18$ (COOH), $\text{pK}_2 = 8,95$ ($\alpha\text{-NH}_2$), $\text{pK}_3 = 10,53$ ($\epsilon\text{-NH}_2$). Из-за высокого значения pK_3 , лизин называют основной аминокислотой [5]. При $\text{pH} = 7$ боковой радикал лизина вносит дополнительный положительный заряд в общий

заряд молекулы. Схема диссоциации лизина в водном растворе представлена на рис. 4.

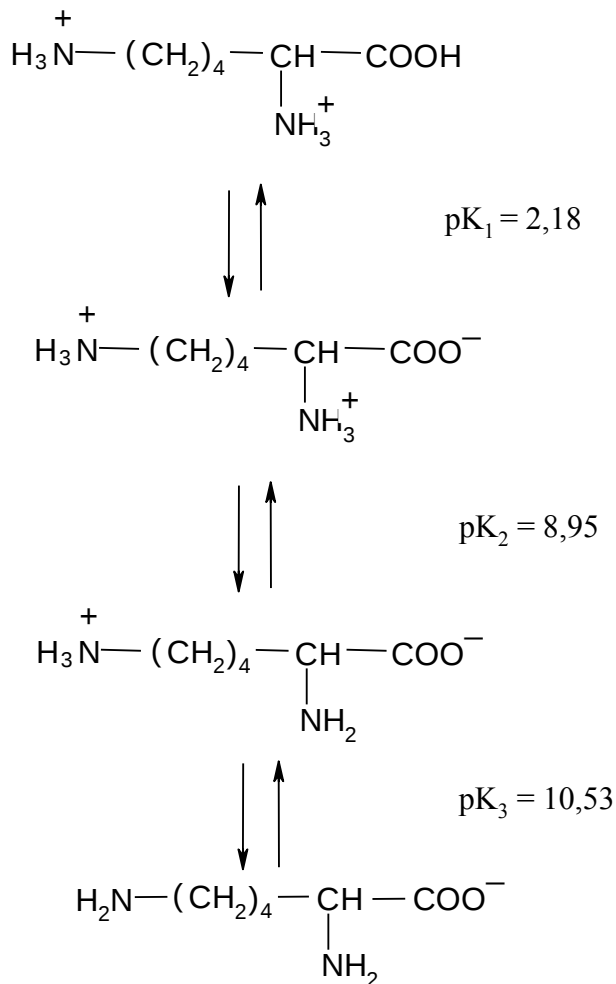


Рис. 4. Схема диссоциации лизина в водном растворе.

Благодаря наличию карбоксильной и аминных групп, лизин может участвовать в специфических химических реакциях. Он образует соли, сложные эфиры, гидразиды, азиды, тиоэфиры, галогенатгидриды. Например, с соляной кислотой лизин образует гидрохлориды с температурой плавления 263-264° С.

Жизненно важными для человека являются реакции образования пептидов и белков с участием лизина [5, 6, 7].

При нагревании раствора лизина и редуцирующих сахаров эти вещества вступают во взаимодействие, известное под названием реакции Майяра или

реакции меланоидинообразования [6]. Реакция Майяра окончательно не изучена. Эта сложная реакция протекает через ряд промежуточных стадий.

Меланоидины являются важнейшими компонентами пищевых продуктов. Они играют двойную роль в пищевой технологии. С одной стороны, они обуславливают потери ценных компонентов пищи (аминокислот и сахаров), поскольку меланоидины практически не усваиваются организмом человека. С другой стороны, при кулинарной обработке пищевых продуктов, при любом ином тепловом воздействии на сырье, полуфабрикаты растительного и животного происхождения, содержащие аминокислоты, продукты неполного гидролиза белков, редуцирующие сахара, образующие меланоидины, участвуют в формировании вкуса, запаха и цвета пищевых продуктов. Цвет и аромат корки свежее испеченного хлеба, цвет кваса, пива, кипяченого молока, варенца, цвет и аромат мясных изделий, подвергнутых кулинарной обработке, особенно жарению, цвет и специфический запах сушеных плодов и овощей во многом определяются реакцией меланоидинообразования.

Производство лизина. Современные методы органического синтеза позволяют получать рацемические смеси D- и L-аминокислот в требуемых количествах. Однако, учитывая бесполезность, а в некоторых случаях и токсичность D-изомеров, аминокислоты пищевого, фармацевтического и кормового назначения содержат в основном физиологически активные L-формы.

Лишь относительно недавно в мире освоено производство чистого кристаллического L-лизина с концентрацией 98,5% и выше, что резко повысило его привлекательность для животноводов и птицеводов, а также, после соответствующей очистки, для пищевиков и фармацевтов.

В настоящее время производство L-лизина (формы, пригодной для потребления) в мире составляет примерно 600 тыс. т в год и представляет собой рынок с ежегодным оборотом до 1,4 миллиарда долларов. Среди ведущих компаний на мировом рынке L-лизина бесспорное первенство принадлежит

японской Ajinomoto Co. и американской Archer Daniels&Midlands (ADM), контролирующим по 40% мирового производства каждая. Другими заметными фигурами на рынке являются Degussa-Huels (Германия), BASF (Германия), Kyowa Hokko (Япония) и Cheil Jedang Corporation (Южная Корея) [8].

Географическое расположение мощностей по производству лизина в мире чаще всего привязано к регионам его потребления. Так, на Северную Америку и Азию приходится до 3/4 оборота этого продукта.

Более 95% лизина используется для добавления к кормам в свиноводстве и птицеводстве. Это связано с тем, что для свиней лизин является аминокислотой №1, а для птиц следует по важности сразу после метионина. До 10 тыс. тонн лизина более высокой концентрации (99,5% и выше) используется ежегодно в производстве биоактивных добавок для человека и в медицинских целях.

О привлекательности производства L-лизина свидетельствуют темпы прироста производственных мощностей на уровне 7-10% в год и планы компаний-лидеров на рынке L-лизина. В ближайшем будущем (до 2005 г.) основные мировые производители лизина намереваются в полтора раза увеличить свои мощности. В частности, ADM и Ajinomoto уже ведут строительство дополнительных производственных блоков на своих заводах по всему миру, что позволит каждому из них увеличить выпуск продукции с 200 до 300 тыс. тонн в год.

В СССР впервые кристаллический лизин был получен в 1964 г. на опытно-производственной установке Института атомной энергии им. Курчатова с целью апробации этого продукта как обогатителя кукурузных кормов. В конце 80-х гг. в Советском Союзе работали 5 предприятий-производителей лизина, в совокупности обеспечивавших потребительский рынок объемом в 32 тыс. тонн продукта в год.

Получение аминокислот можно производить посредством гидролиза естественных продуктов, содержащих белки (например, отходов

птицеперерабатывающих производств), а также путем химического, энзиматического и микробиологического синтеза. Наиболее распространенным в настоящее время является микробиологический синтез аминокислот. Питательная среда для микробиологического синтеза аминокислот обычно содержит источники углеводов, органического и неорганического азота, а также фосфаты калия.

Современный микробиологический синтез аминокислот основан на питательных средах, содержащих мелассу (отход сахарного производства), кукурузный экстракт и минеральные соли. Кроме мелассы прибегают к таким источникам углерода, как гидролизаты древесины и целлолигнина.

Все методы получения аминокислот, и в частности лизина, приводят к многокомпонентным смесям, включающим помимо аминокислот большое количество неорганических ионов, не переработанных белков, красящих веществ и др. Поэтому процесс выделения индивидуальных аминокислот и их очистки является многостадийным и дорогим, причем цена аминокислоты резко возрастает с увеличением степени ее чистоты. Традиционно для разделения, выделения аминокислот и их очистки используется ионный обмен. Развитие теории и практики ионообменных технологий для получения аминокислот связано с работами ученых Воронежского госуниверситета, проводимыми под руководством профессора В. Ф. Селемеева [9, 10].

Однако при получении аминокислот высокой степени очистки, необходимой для их использования в пищевой и фармацевтической промышленности, использование ионного обмена требует большого расхода дорогостоящих реагентов и ведет к образованию трудно утилизируемых стоков. Альтернативой ионному обмену на стадии глубокой очистки аминокислот является электродиализ с ионообменными мембранами, преимуществами которого являются практическое отсутствие вредных стоков, низкая металлоемкость, возможность автоматического управления процессом.

Электродиализ – это процесс селективного переноса ионов под действием градиента электрического потенциала через ионообменные мембраны, разделяющие растворы обрабатываемых электролитов, одновременно решающий вопросы деионизации и концентрирования растворов электролитов. Впервые использование электродиализа для деминерализации аминокислот было опробовано в работе Пирса [11]. В дальнейшем преимущества этого метода были исследованы и описаны в работах отечественных и зарубежных ученых [12–16]. Кроме того, развитие этого метода сопровождается научными разработками, целью которых является понимание механизмов процессов, происходящих в электромембранных системах (т.е. системах, включающих растворы электролитов и ионообменные мембраны) с растворами аминокислот для создания новых, эффективных технологий их очистки и концентрирования [14, 17–23].

Использование лизина в пищевых, биологически активных добавках и лекарственных препаратах. На современном этапе развития человечества пищевые добавки всё чаще являются необходимым источником пополнения белков, витаминов, микронутриентов.

Кратко охарактеризуем известные пищевые, лечебно-профилактические и лечебные продукты, в которых лизин является необходимым компонентом. Лизин широко используется при изготовлении качественных, хорошо сбалансированных комбикормов. В то же время эта незаменимая аминокислота и ее соли используются в известных медпрепаратах: L-лизин гидрохлорид является компонентом аминокислотных смесей для парентерального питания (ВФС 42-542-92), а DL-лизин гидрохлорид (ВФС 42-1970-90) применялся для получения Ацелизина. Следует отметить, что последний препарат, содержит вместо плохо растворимой в воде и обладающей ulcerогенным действием ацетилсалициловой кислоты ее соль (ацетилсалицилат лизина), хорошо растворимую в воде и существенно снижающую повреждающее действие аспирина на слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта. Ацетилсалицилат лизина (фармгруппа

2.1.9) выпускается на Украине (Ацелизин), в Германии (Аспизол), Франции (Аспежик), Испании (Инесприн).

Известны также биологически активные добавки, содержащие лизин. К ним относятся таблетки и капсулы L-лизина, которые выпускают фирмы «Nature - Vigor» (США), компания ЕАМ Спорт Сервис и журнал IRONMAN (Рссия), препараты с лизином: «Пивные дрожжи Лизин с витамином С» компании ЭККО-ПЛЮС (Россия), комплекс аминокислот «Авитон[®] Лизин Актив» компании «Аполлукс» (Россия) и другие препараты. Часто лизин употребляется в форме гидрохлорида в сочетании с витаминными препаратами.

Отдельно хотелось бы обратить внимание на широко разрекламированное «средство для борьбы с атеросклерозом, препятствующее отложению холестерина и рассасывающее бляшки, залечивающее повреждения сосудов и восполняющее дефицит витамина С, способное прервать наступление атеросклеротической болезни и снизить вероятность инфаркта» фирмы "Irwin Naturals" (США) «Лизивит С», основными действующими веществами которого являются L-лизин и витамин С. Фирма-производитель в своих рекламных материалах ссылается на патенты США и совместные разработки дважды лауреата Нобелевской премии Лайнуса Полинга и немецкого врача и ученого Матиаса Рата. Кстати. Доктор медицины Матиас Рат недавно обратился с открытым письмом «людям всего мира», опубликованным в газете «The New York Times» (9.03.2003) Приводим фрагмент этого письма: «Несмотря на то, что мы живем в третьем тысячелетии, все еще остается малоизвестным факт о том, что организм человека не вырабатывает витамин С и лизин, которые являются ключевыми компонентами в предопределении здоровья человека».

Введение лизина в пищу человека повышает ее питательную ценность. Так, в Японии и ряде других стран, детские завтраки в системе общественного питания готовятся с добавлением лизина. Лизин используется как добавка, увеличивающая питательную ценность хлеба. Его добавляют в муку в количестве

0,2 – 0,3 %. Хлеб с добавками L-лизина производится в Индии, США, Японии. Лизин является важнейшей незаменимой аминокислотой, потери которой в процессе метаболизма не восполняются. Кроме того, лизин, поступающий с пищевыми продуктами, частично инактивируется в процессе технологической или кулинарной обработки. Например, сухое молоко содержит на 20% меньше лизина, чем свежее. Лизин связан с метаболизмом кальция – присутствие лизина способствует всасыванию кальция из кишечника и отложению его в костях.

Отметим также, что лизин гидрохлорид по нормативам является «усилителем вкуса и аромата» пищевых продуктов (Е642: СанПиН 2.3.2.1078-01). Так для улучшения аромата к кофе прибавляют гидрохлорид L-лизина в количестве 10 – 79 мг/100 мл. Специфический запах длительно хранящегося риса можно удалить, добавляя лизин.

При достаточно высокой общей калорийности питания дополнительная добавка лизина приводит к существенному увеличению мышечной массы, особенно физически нагружаемых мышц. В присутствии достаточного количества лизина, организм вырабатывает карнитин, способствующий лучшей утилизации жировых тканей. Лизин лучше реутилизируется тканями, чем другие аминокислоты.

Форма обогащения лизином не влияет на скорость всасывания его из кишечника. Биологическая ценность пшеничной муки повышается в одинаковой степени как от добавления свободного лизина, так и от добавления богатого лизином белка.

Хлеб и хлебопродукты являются основными источниками энергии и пищевых веществ. Они обеспечивают до 25 – 30 % потребности человека в белках.

В настоящее время без достаточных к тому оснований действуют резко заниженные нормативы качества продовольственной пшеницы, поступающей на мельницы для переработки в хлебопекарную муку, что предопределяет снижение

ценности, прежде всего биологической, муки и хлеба. Одно из известных решений этой проблемы состоит во введении в хлебобулочную продукцию веществ, по которым отмечен дефицит. К таким веществам относятся незаменимые аминокислоты, и, в первую очередь, наиболее лимитирующая для пшеницы аминокислота L-лизин. Введение в продукт небольшого количества L-лизина повышает питательную ценность неполноценных растительных белков до уровня животного молочного белка казеина.

Добавлением лизина к белку пшеницы можно в значительной степени приблизить соотношение аминокислот в хлебобулочных изделиях к их оптимальному соотношению. При потреблении 300 г. булочных изделий из пшеничной муки первого сорта, обогащенной лизином в количестве 0,2% к массе муки, обеспечивается потребность человека в лизине на уровне 41 % против 12,5% при потреблении такого же хлеба, необогащенного лизином. При производстве хлебобулочных изделий с лизином достигается более сбалансированный состав аминокислот (биологическая ценность изделий из пшеничной муки высшего и первого сорта увеличивается на 25,0 – 25,7% соответственно) [24–26]. Батоны с лизином имеют высокие органолептические показатели, повышенную пищевую ценность, лучше сохраняют свежесть. Длительное потребление таких батонов улучшает обмен веществ. Применение L-лизина для обогащения хлебобулочных изделий и других хлебопродуктов является перспективным направлением для улучшения структуры питания населения. Добавление лизина не усложняет технологический процесс и эффективно при любом способе приготовления хлебобулочных изделий, как простых, так и содержащих сахар и жир. Такой хлеб рекомендуется, в первую очередь, детям, учащимся и пенсионерам, а также населению крупных промышленных городов с экологически неблагоприятными условиями жизни.

Одной из основных проблем хлебопекарной промышленности является распространенное заболевание хлеба – картофельная болезнь. Наиболее

подвержен заболеванию хлебный мякиш. Возбудителями болезни являются спорообразующие бактерии "*Bacillus mesentericus*" и "*Bacillus subtilis*", которые широко распространены в почве, воздухе, растениях. Они активно гидролизуют крахмал с образованием декстринов, что делает мякиш хлеба темным, липким и тянущимся. Протеолитические ферменты этих бактерий разрушают белки до образования продуктов, которые придают хлебу специфический запах испорченных овощей и фруктов.

Известные факторы, ингибирующие развитие картофельной болезни в хлебе, это – повышенная кислотность, пониженная влажность, увеличенное содержание сахара и жира в рецептуре изделий (до 15 – 20% к массе муки), антибиотическая активность среды.

Увеличение сахара и жира в рецептуре изделий не оправдано с точки зрения технологии приготовления хлеба и не выгодно для производителей. В соответствии с этим в настоящее время на хлебопекарных предприятиях применяют способы подавления картофельной болезни хлеба путем повышения кислотности полуфабрикатов и готовой продукции. Используют различные подкисляющие компоненты, которые подразделяют на две группы: химические и биологические.

К химическим средствам относятся молочная, уксусная, пропионовая кислоты и их соли. Их в виде растворов добавляют при замесе теста, либо используют комплексные хлебопекарные улучшители, в состав которых эти соли входят. Внесение химических препаратов не всегда положительно влияет на интенсивность брожения, структурно-механические свойства теста и качество хлеба. К биологическим способам подавления картофельной болезни относится применение различных заквасок направленного культивирования: мезофильных, молочных, пропионовокислой и комплексной закваски на чистых культурах молочнокислых бактерий и дрожжей.

Добавление химических средств и заквасок вызывает увеличение показателя кислотности хлебобулочной продукции, что не всегда положительно сказывается на здоровье потребителя.

Последнее время намечается интенсивный переход мирового хлебопечения от химических препаратов окислительного действия на применение биологически-активных добавок как для предотвращения картофельной болезни хлеба, так и для улучшения качества и питательной ценности хлебобулочных изделий в целом.

Российскими учеными сделано предположение о том, что обогащенный лизином хлеб менее подвержен картофельной болезни. Основаниями для такого предположения послужили наблюдения за процессами сохранности хлеба с лизином и без лизина, а также публикация немецких ученых [27]. В ноябре 2002 г. в журнале *Agricultural and Food Chemistry*, были опубликованы результаты исследования, проведенного под руководством профессора из университета г. Мюнстера Томаса Хофманна, свидетельствующие о том, что хлебная корка является богатым источником антиоксидантов и дает гораздо больше пользы здоровью (даже предотвращает рак кишечника), чем остальная часть хлеба. Кроме того, самыми полезными являются хлебобулочные изделия с интенсивно окрашенной коркой. Антиоксидантом в хлебе является пронил-лизин, сформированный реакцией белка, аминокислоты L-лизина и крахмала при высокой температуре. Пронил-лизин формируется в сдобах, батонах, ржаном хлебе, в хлебобулочных изделиях без дрожжей и на основе дрожжей. Анализ хлеба показал, что пронил-лизина в восемь раз больше в корке, чем в хлебной мякоти.

Повышенное содержание пронил-лизина в хлебобулочных изделиях с добавкой L-лизина может обусловить не только улучшенные свойства хлеба, но и замедление развития картофельной болезни.

Для доказательства возможности использования добавки «Лизин

гидрохлорид» в качестве компонента, ингибирующего развитие картофельной болезни хлеба, в настоящее время проводятся исследования, как в лабораторных, так и в производственных условиях, результаты которых являются весьма обнадеживающими.

Современная профилактическая медицина для повышения сопротивления организма сезонным заболеваниям гриппом предусматривает применение витаминов и аминокислот.

В качестве биологически активной добавки к пище для профилактики гриппа предложен препарат «Асколизин», содержащий L-лизин, кислоту аскорбиновую и фруктозу и прошедший испытания в органах ФГСЭН и Институте питания РАМН.

L-лизин повышает иммунитет, а также является средством профилактики и лечения вирусного заболевания – герпеса.

Дополнительный прием витамина С в настоящее время необходим практически каждому жителю крупных городов, особенно тем, кто связан с высокими физическими нагрузками, с вредными условиями труда. Он рекомендуется для профилактики и ускорения выздоровления при многих заболеваниях. Кислота аскорбиновая, ускоряя образование оксилизина из L-лизина, активирует синтез коллагена, поддерживает нормальную функцию нервной ткани, она необходима для всасывания железа и синтеза гемоглобина, для сохранения восстановительной формы фолиевой кислоты, участвующей в синтезе нуклеиновых кислот и белка. Помимо этого аскорбиновая кислота участвует в осуществлении углеводного обмена, активирует синтез антител, интерферона, способствует синтезу гормонов, инактивирует гистамин, уменьшает воспалительные и аллергические процессы, ускоряет превращение холестерина. Организм человека не способен синтезировать аскорбиновую кислоту, поэтому витамин С должен поступать вместе с пищей. Для восполнения дефицита витамина С требуется регулярное употребление достаточно большого количества

свежих овощей и фруктов, свежеприготовленных соков, что по различным причинам не всегда представляется возможным. Прием биологически активной добавки «Асколизин» восполняет дефицит в организме витамина С.

Фруктоза улучшает вкус Асколизина.

Применение Асколизина обеспечит организм эссенциальными веществами (L-лизин и аскорбиновая кислота) в количествах, соответствующих физиологической потребности, что в наибольшей степени удовлетворяет требованиям основных принципов организации питания.

Асколизин-1 рекомендуется для общего укрепления организма, повышения его защитных сил, а также устойчивости к длительным физическим и умственным нагрузкам, при повышенной утомляемости, а также для восполнения эссенциальных аминокислот у людей, придерживающихся вегетарианского питания. Необходим людям, подвергающемуся усиленному образованию свободных радикалов: жителям крупных городов, работникам предприятий с повышенным техногенным риском, людям, работающим с компьютером, а также имеющим в анамнезе хронические заболевания, особенно сердечно-сосудистой, пищеварительной систем, печени. Особенно рекомендуется лицам с пониженным иммунным статусом организма, а также проживающим в экологически неблагоприятных регионах. Асколизин-1 рекомендуется применять в зимний и весенний периоды времени, когда организм ослаблен и нуждается в нормализации физиологических функций всех систем.

Асколизин-2 рекомендуется для общего укрепления организма, повышения его защитных сил, а также устойчивости к длительным физическим и умственным нагрузкам, при повышенной утомляемости. Полезен в зрелом возрасте, при занятиях спортом, в программах по коррекции мышечной массы. Особенно рекомендуется лицам с пониженным иммунным статусом организма, а также проживающим в экологически неблагоприятных регионах и крупных городах. Асколизин-2 рекомендуется применять в период интенсивных физических

тренировок и спортивных состязаний. Целесообразно применение в зимний и весенний периоды времени, когда организм ослаблен и нуждается в нормализации физиологических функций всех систем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Фаустов А. С., Чубирко М. И., Бобрешова О. В. и др. Лизин – одна из важнейших незаменимых аминокислот в обеспечении полноценного питания / Под общей редакцией А. С. Фаустова // Воронеж: Воронежский государственный университет. – 2003. – 88 с.
2. Фердман Д. Л. Биохимия. М.: Высшая школа. – 1962. – 614 с.
3. Марри Р., Греннер Д., Мейес П., Родуэлл В. Биохимия человека: В 2-х томах // Т. 1. Пер. с англ. – М.: Мир. – 1993. – 384 с.
4. Биохимия : Учеб. для вузов / Под ред. Е. С. Северина, М.: ГЭОТАР. – 2003. – 779 с.
5. Ленинджер А. Биохимия. М.: Мир. – 1975. – 977 с.
6. Рогов И. А., Антипова Л. В., Дунченко Н. И., Жеребцов Н. А. Химия пищи. Книга 1: Белки: структура, функции, роль в питании. – М.: Колос, 2000. – 348 с.
7. Фердман Д. Л. Биохимия. К.: Высшая школа, 1988. – 432 с.
8. Авдеенко В. Н. Abercade Consulting / Деловой журнал пищевой отрасли «PG FOOD». – №1. – 2003. – С.46–50.
9. Чикин Г. А., Шамрицкая И. П., Селеменев В. Ф. Ионообменные технологические процессы в пищевой промышленности // Сборник «Прикладная хроматография». – М.: Наука. – 1984. – С. 141–156.
10. Шолин А. Ф., Селеменев В. Ф., Тер-Саркисян Э. М., Орос Г. Ю., Барсуков Е. Д., Позднякова Т. М., Мурадян А. Г., Демина Н. Г., Ермакова Н. Г., Манешин В. В., Оганесян М. Г. Исследования работы крупногабаритного ионообменного фильтра в процессе выделения кристаллического лизина из

культуральной жидкости // Теория и практика сорбционных процессов. – 1981. – Вып. 14. – С. 107–110.

11. Peers A. M. Demineralization of solutions containing amino acid // J. Appl. Chem. – 1958. – V.8, № 1 – P. 59–67.

12. Заболоцкий В. И., Гнусин Н. П., Ельникова Л. Ф. и др. Исследование процесса глубокой очистки аминокислот от минеральных примесей электродиализом с ионообменными мембранами // Журн. прикл. химии. – 1986. – Т. 59, № 1. – С. 140–145.

13. Пат.3 0516640 США, МКИ С 07 С. Traxler G. W. Amino acids separation by electrodialysis 19.05.62.

14. Пат. 2163905 Россия, С2 С 07 С 229/02. В. Ф. Селеменев, О. В. Бобрешова, П. И.Кулинцов, И. В. Аристов, В. Ю.Хохлов, А. А. Лодяный. Способ очистки L-лизина от сопутствующих примесей электромембранно-сорбционным методом. Заявл. 26. 08. 1998. № 98116301/04, Опубл. 10.03.2001.

15. Прохоренко В. А., Стручалина Г. Н., Котов В. В. и др. Перенос аминокислот через ионитовые мембраны при электродиализе их растворов// А. Н. Киргизской СССР. Хим.-тех. и биол. наук. – № 4.С. 20–25.

16. Шапошник В. А., Селеменев В. Ф., Полянская-Хельдт Н. Н. Разделение валина, лизина и глутаминовой кислоты электродиализом с ионообменными мембранами // Журн. прикл. химии. – 1990. – Т. 63., № 1. – С. 206–209.

17. Бобрешова О. В., Кулинцов П. И., Аристов И. В. и др. Механизмы химических превращений и особенности транспорта аминокислот в электромембранных системах // Мембраны. – 2000. – №7. – С. 3–12.

18. Бобрешова О.В. Разработка малоотходных мембранно-сорбционных технологий очистки и концентрирования L-аминокислот для пищевой промышленности и медицины / Отчет о НИР НТП Министерства Образования РФ (203.05.001). Воронеж: ВГУ. – 2002. – 104 с.

19. Доманова Е. Г., Варшавская Н. З., Вальнягина А. И. и др. Диффузия и

электромиграция нейтральных аминокислот через ионообменные мембраны // Журн. прикл. химии. – 1974. – Т. 47. – № 6. – С. 1258–1261.

20. Кулинцов П. И., Бобрешова О. В., Аристов И. В. и др. Механизмы электротранспорта в системах ионообменная мембрана-раствор аминокислоты // Электрохимия. – 2000. – Т. 36, № 3. – С. 365–368.

21. Шапошник В. А., Селеменев В. Ф., Терентьева Н. П.. Барьерный эффект при электромиграции пролина и валина через ионообменные мембраны при электродиализе // Журн. прикл. химии. – 1988. – Т. 61, № 5. – С. 1185–1187.

22. Bobreshova O., Novikova L., Kulintsov P., Balavadze E. Amino acids and water electrotransport through cation-exchange membranes // Desalination. – 2002. – V.149. – P. 363–368.

23. Martinez D., Saundeax R., Saundeax J., Gavach C. Electrotransport of alanine through ion-exchange membranes // J. Membr. Sci. – 1992. – V.69. – P. 273–281.

24. Пащенко Л. П., Любарь А. В., Булгакова Н. Н., Бобрешова О. В., Аристов Ю. В., Кулинцов П. И. Повышение биологической ценности изделий из муки тритикале // Известия вузов. Пищевая технология. – 2002. – № 2-3. С. 26–28.

25. Pashenko L. P, Zharkova I. M., Korenman Ya. L, Koshelev L. A. Application of an Ecologically Clean Preparation of Lysine in Baking Technology // Ecological Congress International Journal. – 2002. – № 2, V.5. – P. 35–37.

26. Пат. 2200410 Россия, C1 7A 21 D 8/02, 13/04. Способ приготовления хлеба / Пащенко Л. П., Любарь А. В., Родионова Н. С., Булгакова Н. Н., Бобрешова О. В., Аристов И. В. Заявл. 03. 08. 2001, № 20011216913. Опубл. 20. 03. 2003. Бюл. № 8.

27. Lindenmeier M., Fast V. And Hofmann T. Structural and Functional Characterization of Pronil-lysine, a Novel Protein Modification in Bread Crust Melanoidms Showing in Vitro Antioxidative and Phase I/II Enzyme Modulating Activity // J. Agric. Food Chem. – 2002. – V.50. – P. 6997–7006.

ГЛАВА 15
ГИСТИДИН



СЫРОВАЯ АННА ОЛЕГОВНА
Заведующая кафедры медицинской и биоорганической химии ХНМУ,
д.фарм.н., профессор

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АТФ – аденозинтрифосфат

СТГ – соматотропный гормон

Ig – иммуноглобулин

Незаменимая гетероциклическая аминокислота гистидин – (L-β-имидазолилаланин или L-α-амино-β-(4-имидазол)-пропионовая кислота) (рис. 1), которая была в 1896 году выделена одновременно двумя учёными: Kossel из сернокислых гидролизатов протамина спермы осетра и Hedin – из белковых гидролизатов [1].

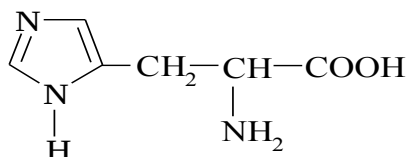


Рис 1 Строение гистидина

Гистидин представляет собой прозрачные, бесцветные или белые кристаллы, растворимые в воде, малорастворимые в спирте, нерастворимы в эфире. L-гистидин – аминокислота, которая по мнению Snyderman и соавторов (1961 г.) является незаменимой аминокислотой для детей, а по мнению Koppie, Swendseid (1974 г.) – и для взрослых. Дневная потребность в гистидине составляет 1,5 – 2,0 гр. Отсутствие гистидина замедляет синтез гемоглобина и приводит к развитию анемий в связи с тем, что белковая часть гемоглобина требует достаточно большого количества гистидина [1]. Это объясняется тем, что гем связан с глобиновым компонентом через гистидиновые остатки в полипептидных цепях молекулы гемоглобина (рис. 2).

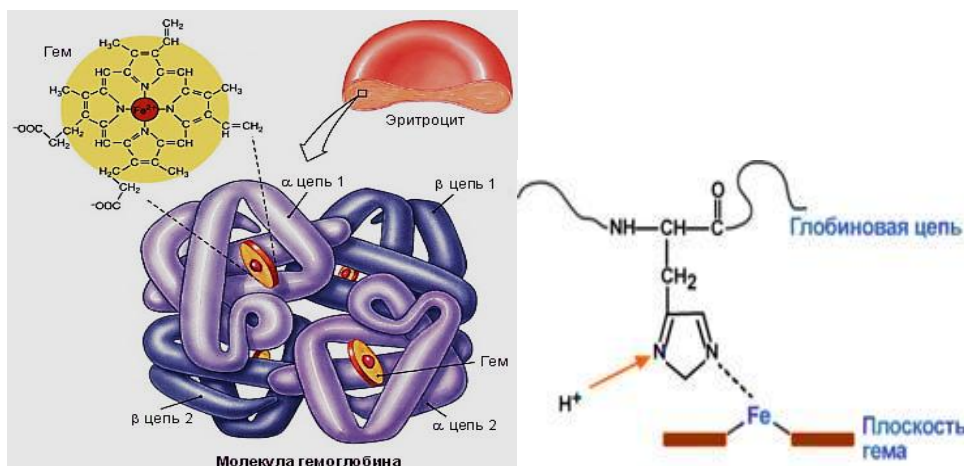


Рис. 2 Строение гемоглобина [2]

Гистидин может образовываться при распаде гемоглобина. В организме вызывает значительное увеличение секреции соматотропного гормона (СТГ). Гистидин входит в состав многих белков в виде L-конфигураций. Он принимает активное участие в синтезе карнозина (азотистого экстрактивного вещества мышц), улучшает азотистый баланс, функцию печени, повышает желудочную секрецию и моторику кишечника, иммунитет, нормализует сердечный ритм. Хлороводородная соль гистидина в медицинской практике применяется при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, гастритах, гепатитах, атеросклерозе, сниженном иммунитете [3]. Имеются данные о благоприятном влиянии гистидина на липопротеиновый обмен у больных атеросклерозом [4]. Гистидин в комбинации с аденозинтрифосфатом (АТФ), калием и магнием входит в комплексный препарат АТФ-ЛОНГ, который применяют как антиаритмическое и антиишемическое средство. Установлена в эксперименте его способность повышать работоспособность животных [3].

В процессе катоболизма гистидин дезаминируется под действием гистидазы (гистидин-амиаклиазы) образуется уроганиновая кислота, которая через ряд реакций превращается в глутамат. Также образуется одноуглеродный фрагмент, соединённый с тетрагидрофолиевой кислотой, который может быть использован в реакциях синтеза. Известно наследственное заболевание гистидинемия, которая возникает в результате отсутствия гистидазы. Для этого заболевания характерно повышенное содержание гистидина в крови и в моче, нарушение умственного развития [1].

Гистидин – протеиногенная кислота, которая при некоторых патологических состояниях путём декарбоксилирования L-гистидина превращается в значительное количество гистамина (рис. 3). Это декарбоксилирование катализируется в тканях млекопитающих ферментом гистидиндекарбоксилазой. В качестве кофактора выступает пиридоксальфосфат.

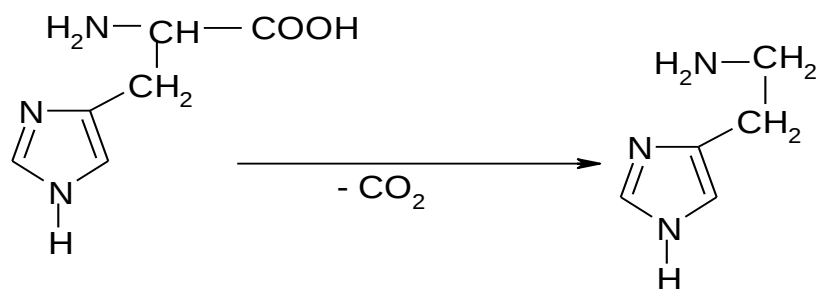


Рис. 3 Декарбоксилирование гистидина

Между обменом гистидина и гистамина существует тесная связь. Это наиболее выражено у больных с хронической коронарной недостаточностью. При среднетяжелой и тяжелой формах ее развивается гипергистаминемия и повышается экскреция свободного гистамина (Н. Ф. Шустваль, 1975 г.). Одновременно с развитием гипергистаминемии у этих же больных снижается концентрация гистидина в эритроцитах, увеличивается его содержание в сыворотке крови и суточная экскреция, что свидетельствует о нарушении метаболизма гистидина в тканях (тормозится дезаминирование и усиливается декарбоксилирование гистидина под влиянием гистидиндекарбоксилазы с образованием гистамина). Второй углеродный атом имидазольного кольца гистидина появляется в порфирине, пурине, серине (как его 3-й углеродный атом, в метильной группе тимина и т. д.). И. А. Шабунова (1977 г.) исследовала пресинаптическое действие гистидина в связи с проблемой саморегуляции синаптической функции на основе функциональных обратных связей и высказала предположение об участии его в функциональной положительной обратной связи в нервно-мышечном синапсе, которая может играть роль в мобилизации малоактивных синапсов при интенсивной мышечной работе. В. С. Якушев, Р. И. Лифшиц (1976 г.) в эксперименте на животных установили, что введение гистидина, являющегося естественным ингибитором распада перекисей жирных кислот, ограничивает образование малонового диальдегида в тканях при экспериментальном инфаркте миокарда. Результаты анализа метаболических нарушений при инфаркте миокарда (набухание и разрушение митохондрий,

угнетение окислительного фосфорилирования и др.) позволили предположить, что в пораженной сердечной мышце может происходить образование перекисей жирных кислот, в том числе продукта их распада – малонового диальдегида. В связи с этим представляет интерес применение при инфаркте такого естественного ингибитора перекисного окисления липидов, как гистидин [1].

Гистамин – биологически активный амин, который был синтезирован в 1907 г., позднее был изолирован из тканей млекопитающих. Гистамин (2-(4-имидазолил)этиламин) присутствует в растительных и животных тканях, является компонентом некоторых ядов и секретов, обладающих раздражающим действием. Образовавшийся гистамин может депонироваться, инактивироваться, выделяться в неизменном виде. Основной путь инактивации гистамина до метилимидазолуксусной кислоты представлен на рисунке 4.

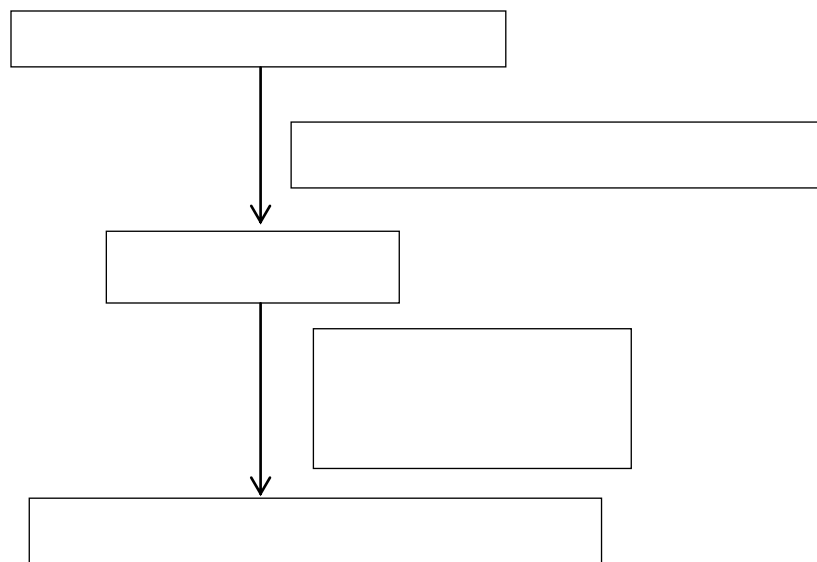


Рис. 4 Основной путь инактивации гистамина

Существует и второй путь метаболизма гистамина (рис. 5). Лишь небольшое количество его выделяется в неизменном виде. Развитие опухолей, которые характеризуются увеличением тучных клеток или базофилов, ведёт к повышению секреции гистамина и его метаболитов.

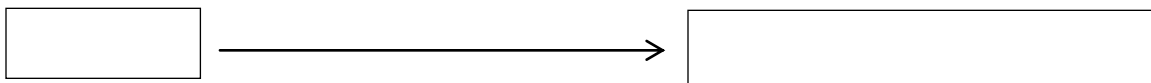


Рис. 5 Второй путь метаболизма гистамина

Гистамин в организме обычно находится в неактивном состоянии в виде неактивных лабильных комплексов с белками. При некоторых патологических состояниях: аллергии, ожоги, обморожения, попадание в организм химических веществ (в том числе и лекарственных препаратов) гистамин накапливается в организме в значительных количествах и выделяется в свободном виде. Гистамин присутствует в большом числе тканей, но распределяется достаточно неравномерно: основная часть тканевого гистамина существует в связанном виде в гранулах тучных клеток или базофилов. Связанная форма гистамина биологически не активна, но многие процессы могут стимулировать высвобождение гистамина, следствием которого является воздействие его на окружающие ткани [5]. Вне тучных клеток гистамин присутствует в различных тканях (в том числе и в мозгу, где он функционирует как нейромедиатор). В тучных клетках и базофилах человека гранулы содержат гистамин в комплексе с сульфатированными полисахаридами, сульфатом гепарина или хондроитина, и кислый белок. Высвобождение гистамина из связанного состояния может осуществляться: 1. с иммунологическими реакциями: гистамин является медиатором аллергических реакций немедленного типа (тип I). Вещества, выделяющиеся при иммунных реакциях, опосредованных иммуноглобулином (Ig)G или IgM с последующей активацией каскада комплемента, также способствуют высвобождению гистамина из тучных клеток и базофилов. По механизму отрицательной обратной связи через возбуждения H_2 -рецепторов гистамин модулирует своё высвобождение и влияет на выброс других медиаторов из сенсibilизированных тучных клеток некоторых тканей. Эндогенный гистамин модулирует разные иммунные и воспалительные реакции[6].

Химическое и механическое высвобождение гистамина: некоторые амины могут вытеснять гистамин из комплекса с белками и гепарином в клетках. Этот процесс не нуждается в энергии и не связан ни с повреждением, ни с дегрануляцией тучных клеток. При потере гранул из тучных клеток также происходит высвобождение гистамина в связи с тем, что ионы натрия во внеклеточной жидкости быстро вытесняют амин из комплекса. Химическое и механическое повреждения клетки приводят к дегрануляции и выделению гистамина. Свободный гистамин высокоактивен: вызывает спазм гладкой мускулатуры, расширяет капилляры и увеличивает секрецию желудочного сока [7].

Гистамин расширяет сосуды, снижает кровяное давление, принимает участие в развитии воспалительного процесса, стимулирует секрецию соляной кислоты и пепсина в желудке. Инактивация гистамина происходит путём окислительного дезаминирования под действием диаминооксидазы. Часть гистидина метилируется с образованием неактивного 1-метилгистамина, который выводится с мочой [8].

Наибольшее количество гистамина находится в ЦНС и тканевых базофилах соединительной ткани. Физиологические эффекты гистамина связаны с его действием на гладкие периферические сосуды (дилатация), регуляцией функции жёлчного и мочевого пузырей, стимулирующим влиянием на секрецию соляной кислоты в желудке, сужением бронхов, нейротрансмитерной функцией, участием в иммунологических реакциях. Изменение накопленного гистамина в зонах воспаления и областях взаимодействия антиген – антитело является одним из патологических механизмов развития аллергических и анафилактических реакций. Молекулярные механизмы действия гистамина на чувствительные клетки реализуются через мембранные H_1 , H_2 и H_3 -рецепторы: H_1 -рецепторы сопряжены с функционированием фосфоинозитидного цикла, освобождением цитозольных ионов кальция, активизацией гуанилатциклазы и накоплением циклического гуанидинмонофосфата;

H₂-рецепторы сопряжены с активацией аденилатциказы и накоплением циклического аденозинмонофосфата [9].

В таблице 1 приведена локализация гистаминовых рецепторов и эффекты, связанные с возбуждением гистаминовых рецепторов (табл. 1) [10].

Таблица 1

Локализация гистаминовых рецепторов и эффекты гистамина

Гистаминовый рецептор	Локализация гистаминовых рецепторов	Эффекты, связанные с возбуждением гистаминовых рецепторов
1	2	3
H ₁	Гладкие мышцы стенок бронхов	Повышение тонуса
	Гладкие мышцы стенок кишечника, желудка	Повышение тонуса
	Сердце	Угнетение предсердно-желудочковой проводимости
	Мочевой пузырь	Сокращение
	Желчный пузырь	Сокращение
	Гладкие мышцы стенки артерий	Снижение тонуса
	Гладкие мышцы стенки вен	Повышение тонуса
	Капиляры	Повышение проницаемости
	Гипофиз	Стимуляция секреции вазопрессина, кортикотропина, пролактина
	Нейроны ЦНС	Седативный эффект, гликогенолиз, тахикардия, артериальная гипертензия, рвотный эффект

продолжение табл. 1

1	2	3
Н ₂	Париетальные клетки слизистой оболочки желудка	Повышение секреторной активности
	Секреторные клетки слюнной железы	Повышение секреторной активности
	Поджелудочная железа	Стимуляция секреции панкреатического полипептида
	Сердце	Снижение тонуса миокарда
	Гладкие мышцы стенки артерий	Снижение тонуса
	Миометрий	Угнетение сократительной активности
	Тканевые базофильные гранулоциты	Угнетение дегрануляции (регуляция высвобождения гистамина по обратной связи)
	Базофильные гранулоциты крови	Снижение хемотаксиса. Угнетение высвобождения лизосомных ферментов
	Нейтрофильные гранулоциты Т-лимфоциты	Снижение цитотоксической активности, уменьшение продукции фактора, который угнетает миграцию макрофагов
	Жировая ткань	Повышение высвобождения жирных кислот
	Рецепторы симпатических нервов	Угнетение высвобождения катехоламинов
	Нейроны ЦНС	Медиация возбуждения ЦНС
Н ₃	Нейроны ЦНС	Угнетение высвобождения медиаторов в синапсах

В медицинской практике применяются лекарственные препараты, которые являются антагонистами гистаминовых рецепторов.

1. Антагонисты гистаминовых H_1 -рецепторов: применяются при аллергических состояниях различного происхождения, при бронхиальной астме. По химическому строению современные блокаторы H_1 -рецепторов подразделяют на производные [8]:

1. этаноламина – димедрол (дифенгидрамина гидрохлорид), тавегил (клемастин);
2. этилендиамина – супрастин (хлоропирамин);
3. фенотиазина – дипразин (прометазина гидрохлорид);
4. хинуклидина – фенкарол (квифенадин);
5. тетрагидрокардолина – диазолин (мебгидролина нападисилат);
6. пиперидина – терфенадин (селдан), лоратидин (klarитин).

Химическое строение некоторых блокаторов гистаминовых H_1 -рецепторов приведено на рисунке 6:

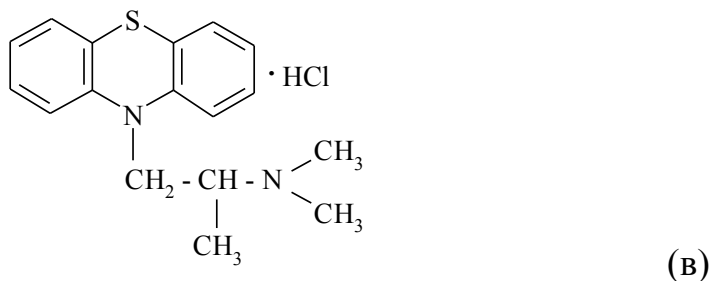
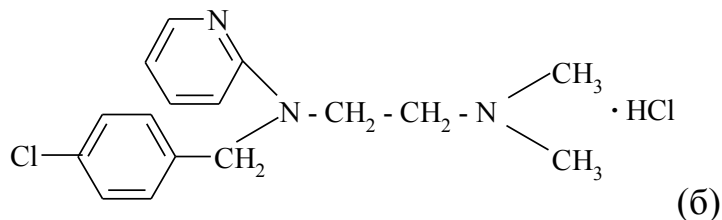
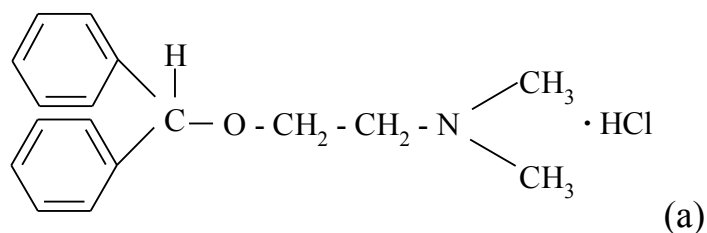
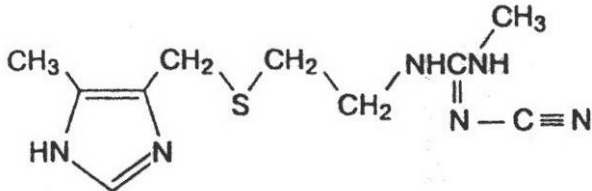
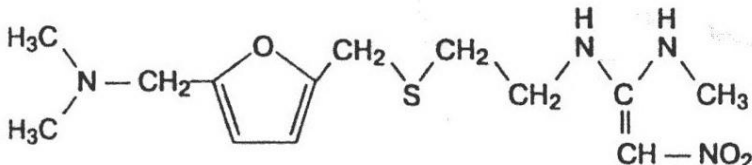
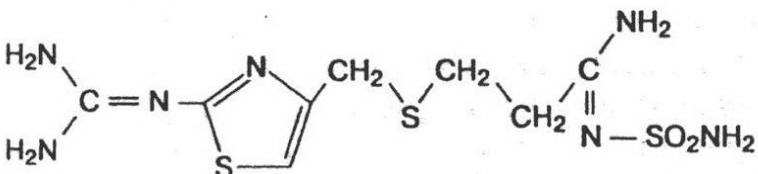
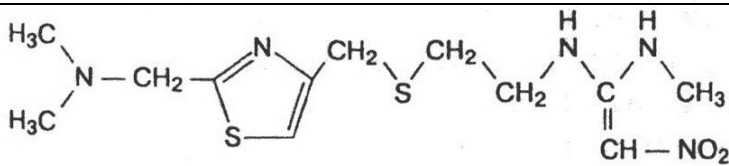


Рис. 6 Строение димедрола (а), супрастина (б), дипразина (в)

2. Антагонисты гистаминовых H_2 -рецепторов: применяются для уменьшения секреции соляной кислоты при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (циметидин, ранитидин, фамотидин, низатидин), химическое строение которых представлено в таблице 2 [6].

Таблица 2

Блокаторы гистаминовых H₂-рецепторов

Название лекарственных средств	Химическое строение
Циметидин	
Ранитидин	
Фамотидин	
Низатидин	

Примечание

Исторический пример: открытие и внедрение антагонистов

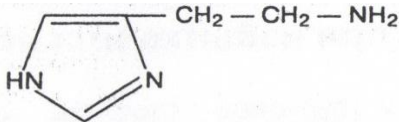
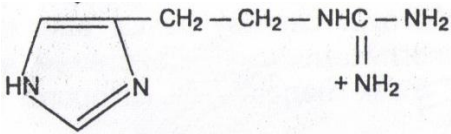
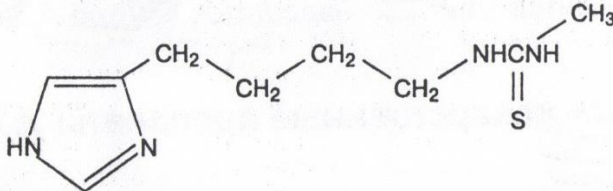
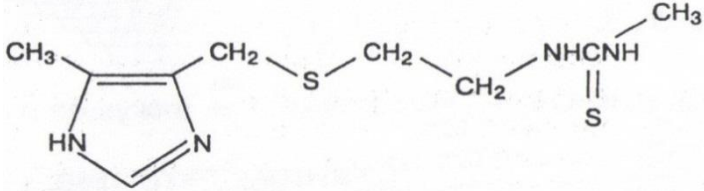
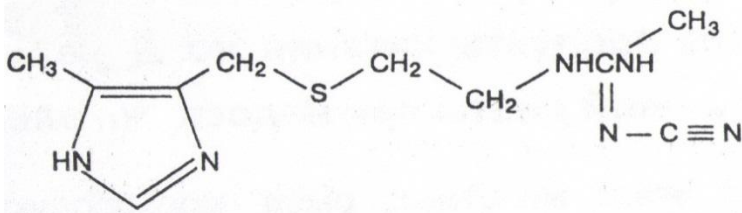
H₂-рецепторов [6]

Идея. Блокаторы H_2 -рецепторов сегодня являются лекарствами с наибольшим объемом продаж в мире. Их открытие началось с наблюдения, что гистамин является мощным стимулятором секреции желудка и что классические антигистаминные препараты (известные теперь как блокаторы H_1 -рецепторов) не подавляют это действие. Для Джеймса Блэка, создавшего к этому времени первый

клинически значимый блокатор β -адренорецепторов, это означало, что могут существовать разные подтипы гистаминовых рецепторов, выполняющие различные функции, и что их можно избирательно возбуждать или блокировать с помощью фармакологических средств.

Таблица 3

История создания блокаторов H_2 -рецепторов [6]

Соединение и характеристики	Структура
Гистамин Исходное вещество	
N-гуанилгистамин Первое активное производное. Слабый парциальный агонист	
Буримамид Производное тиомочевины с удлинённой цепочкой. Малоактивен у человека	
Метиамид Активен у человека, но токсичен	
Циметидин Тиомочевина заменена на N – CN-заместитель. Обладает высокой активностью и низкой токсичностью. Родоначальник серии лекарств для лечения кисотно-пептических синдромов	

Клиническая значимость. Пептические язвы очень распространены и могут лечиться путём подавления желудочной секреции. Клиническая потребность в эффективном угнетении выработки кислоты не удовлетворялась существующими

лекарственными средствами или возможностями хирургического лечения язвенной болезни.

Биологическая гипотеза. Блэк предположил, что эффект гистамина можно избирательно блокировать на уровне рецептора, опосредующего его влияние на кислую секрецию. Существовали экспериментальные системы, которые можно было использовать как модели для оценки конечного эффекта гистамина. Предполагали, что некоторые из этих моделей могут быть адекватны язвенной болезни человека.

Химическая гипотеза. Химическая гипотеза была основана на том факте, что существовавшие тогда антигистаминные вещества были не эффективны при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, связанных с повышенной кислотностью и не имели структурного сходства с гистамином. Команда исследователей пришла к выводу, что химическая модификация молекулы гистамина может привести к созданию селективного антагониста для гипотетических гистаминовых рецепторов желудка.

Создание. «Охота» началась в 1964 г., когда Блэк приступил к изучению этой проблемы в лаборатории компании «Smith Kline French» в Англии. После преодоления первоначальных трудностей было синтезировано и исследовано большое число соединений, сходных по структуре с молекулой гистамина. Выявленные на доклиническом этапе эффективные и безопасные соединения были переданы на клинические испытания. Первый селективный H_2 -антагонист, буримаид, оказался не достаточно эффективным. Структуру буримамида несколько изменили и получили более активный метиаид. Клинические испытания этого препарата показали хорошую эффективность, но неожиданно высокую токсичность, проявляющуюся в форме гранулоцитопении. Дальнейшие усилия привели к созданию циметидина. Это вещество успешно прошло клинические испытания и было одобрено в 1974 г. Как первый

селективный препарат-антагонист H₂-рецепторов. На поиск ушло 12 лет. В 1992 г. объем продаж антагонистов H₂-рецепторов составил 4 миллиарда долларов.

Проект «Smith Kline» выполнялся то при возрастающей, то при убывающей финансовой поддержке. Поскольку статистика открытия и внедрения лекарств показывает, что большинство кандидатов в препараты не доходят до медицинского применения, пессимистический прогноз более оправдан. При создании лекарств совершаются два типа ошибок. Лекарства с недостаточной безопасностью и эффективностью могут неадекватно поддерживаться и получить одобрение. С другой стороны, эффективные и безопасные лекарства могут быть преждевременно отвергнуты. В случае с блокаторами H₂-рецепторов проект держался на энтузиазме нескольких подвижников идеи и в конце концов оказался успешным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Западнюк В.И., Купраш Л.П., Заика М.У., Безверхая И.С. Аминокислоты в медицине. – Киев.: Здоров'я, 1982. – 200 с.
2. <http://ekf-diagnostic.ru/library/hemo.html>.
3. Фармакология спорта / Горчакова Н. А., Гудивок Я. С., Гунина Л. М., [и др.]; под общ. ред. С. А. Олейника, Л. М. Гуниной, Р. Д. Сейфуллы. – К.: Олимп. л-ра, 2010. – 640 с.: ил., табл. – Библиогр.: С. 631 – 639.
4. Машковский М. Д. Лекарственные средства: В 2 т. Т 2. – 14-е изд., перераб., испр. и доп. – М.: ООО «Издательство Новая Волна», 2000. – 608 с.
5. Патологическая физиология / Под ред. А. Д. Адо, В. В. Новицкого. – Томск: Изд-во Том.ун-та, 1994. 468 с.
6. Бертрам Г. Катцунг Базисная и клиническая фармакология: в 2-х т. Том 1 / Пер. с англ. – М. – СПб.: БиномНевский Диалект, 1998. 612 с., ил.
7. Гонский Я. І., Максимчук Т. П. Біохімія людини: Підручник. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2001. – 736 с.

8. Фармакологія: Підручник / І. С. Чекман, Н. О. Горчакова, В. А. Туманов та ін.; За ред. І. С. Чекмана. – К.:Вища шк., 2001. – 598 с.: іл.

9. Черних В.П.,Зіменковський Б. С., Гриценко І. С. Органічна хімія: Підруч. Для студ. вищ. навч. закл. / За заг. Ред.. В.П. Черних. – 2-ге вид., випр. і доп. – Х: Вид-во НФаУ; Оригінал, 2008. – 752 с.: іл.

10. Губський Ю. І. Біологічна хімія: підручник. – Київ-Тернопіль: Укрмедкнига, 2000. – 508 с.

ГЛАВА 16
ТРИПТОФАН



СЫРОВАЯ АННА ОЛЕГОВНА
Заведующая кафедры медицинской и биоорганической химии ХНМУ,
д.фарм.н., профессор

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ЦНС – центральная нервная система

5-НТ – 5-гидрокситриптамиин

Важнейшее производное индола триптофан является незаменимой гетероциклической аминокислотой, которая входит в состав многих белков (наиболее богаты им фибриноген, α -глобулин крови, миозин). Впервые триптофан был выделен Hopkins, Cole из продуктов переваривания казеина панкреатическим соком [1]. Триптофан плохо растворим в воде, растворим в этиловом спирте при подогревании, плавится при 289°C. Суточная потребность в триптофане для взрослого человека – 0,25 гр., для детей до 7 лет – около 1,0 гр. При недостатке его в пищевом рационе быстро наступает нарушение азотистого баланса. Существуют данные о том, что при дефиците триптофана у крыс возникает помутнение роговицы, катаракта, анемия, поражение зубов, пеллагра, выпадение шерсти, нарушаются функции половых желёз, органов зрения [1]. 80% аминокислоты циркулирует в крови в связанной с белками форме и представляет собой резерв триптофана, остальные 20% остаются свободными. Обмен триптофана в организме человека и животных протекает в нескольких направлениях [2,3]. Основная часть аминокислоты метаболизируется по кинурениновому пути (рис. 1). Кинурениновый путь – это путь катоболизма триптофана, который ведёт к полному окислению аминокислоты. Синтез кинуренинов происходит преимущественно в печени, почках и головном мозге [3]. Большинство кинуренинов обладает выраженным нейротропным действием [4]; на периферии кинуренины оказывают влияние на сосудистый тонус [5]. Часть триптофана путём декарбоксилирования превращается в токсичный биогенный амин триптамин (рис. 2). Он образуется в печени и почках, а также в головном мозге, где этот метаболит триптофана функционирует совместно с серотонинэргической системой [6]. Часть (1-3 % из принятого с пищей) триптофана вследствие ферментативной реакции превращается в серотонин (рис.3) [3]. Серотонин – 5-гидрокситриптамин (5-НТ) – биогенный амин с выраженными сосудосуживающими свойствами. Он был идентифицирован M. Rapport i J. Page в 1949 году [7]. 90% 5-НТ у человека содержится в энтерохромафинных клетках слизистой оболочки желудочно-

кишечного тракта (ЖКТ), остальной 5-НТ – в центральной нервной системе (ЦНС) и тромбоцитах [8 – 10]. Серотонинергическая нейрональная система представлена многочисленными нейронами ядер центрального серого вещества, шва ствола и среднего мозга и широкой сетью аксонов, которые проектируются в различные структуры головного и спинного мозга. 5-НТ определяет «болевое» поведение, влияет на ощущение боли. Он удерживает напряжение мускулатуры стенки артериальных сосудов, снижение его уровня в крови вызывает эффект расслабления и чрезмерной пульсации сосудов [11 – 15].

Серотонин в ЦНС является нейромедиатором и нейромодулятором, а на периферии, где он сосредоточен преимущественно в энтерохромофинных клетках ЖКТ, тромбоцитах, тучных клетках кожи, селезёнке, почках, печени, серотонин играет роль нейрогормона [16 – 19]. Часть аминокислоты триптофан в неизменном виде выделяются почками, ещё некоторая часть расщепляется бактериями кишечника до-гидрокси-индолилуксусной кислоты [3].

Многочисленные экспериментальные и клинические исследования посвящены изучению роли триптофана в деятельности ЦНС. Результаты этих исследований свидетельствуют о том, что нейротропные эффекты триптофана главным образом обусловлены интегративной активностью его метаболитов. Нормальное функционирование головного мозга в физиологических условиях и при развитии патологических процессов зависит в определённой степени от соотношения кинуренинового, триптаминового и серотонинового путей метаболизма триптофана и, как следствие, накопления или выведения тех или иных нейроактивных метаболитов [20 – 21].

Эндогенный синтез никотиновой кислоты из триптофана происходит преимущественно в печени и кишечнике и играет большую роль в обеспечении организма этим витамином. Известно, что исключение из рациона никотиновой кислоты и особенно композиции её с триптофаном, приводит к угнетению функциональной активности щитовидной железы, а недостаток никотиновой

кислоты способствует возникновению пеллагры. Имеются также данные о лечебном действии триптофана при этой патологии [1].

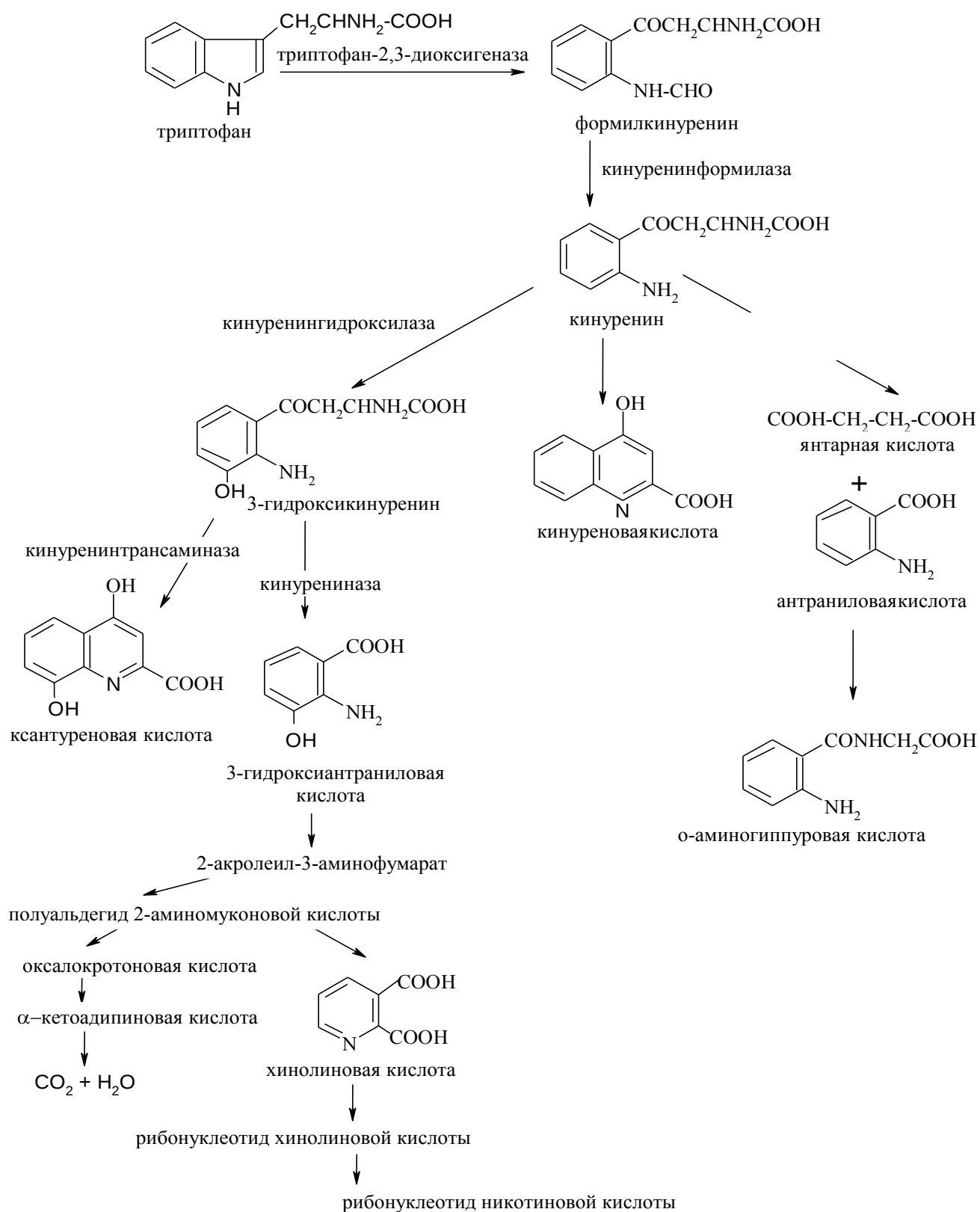


Рис. 1 Кинуриновый путь метаболизма триптофана

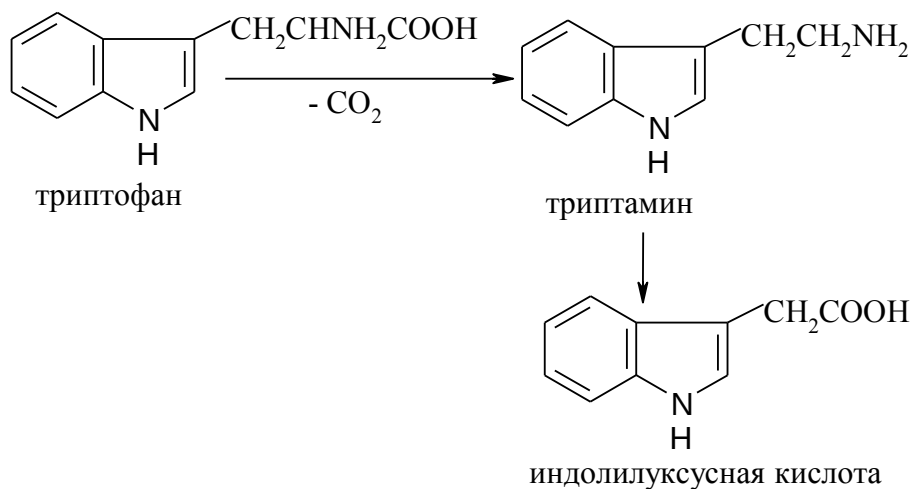


Рис. 2 Триптаминовый путь метаболизма триптофана

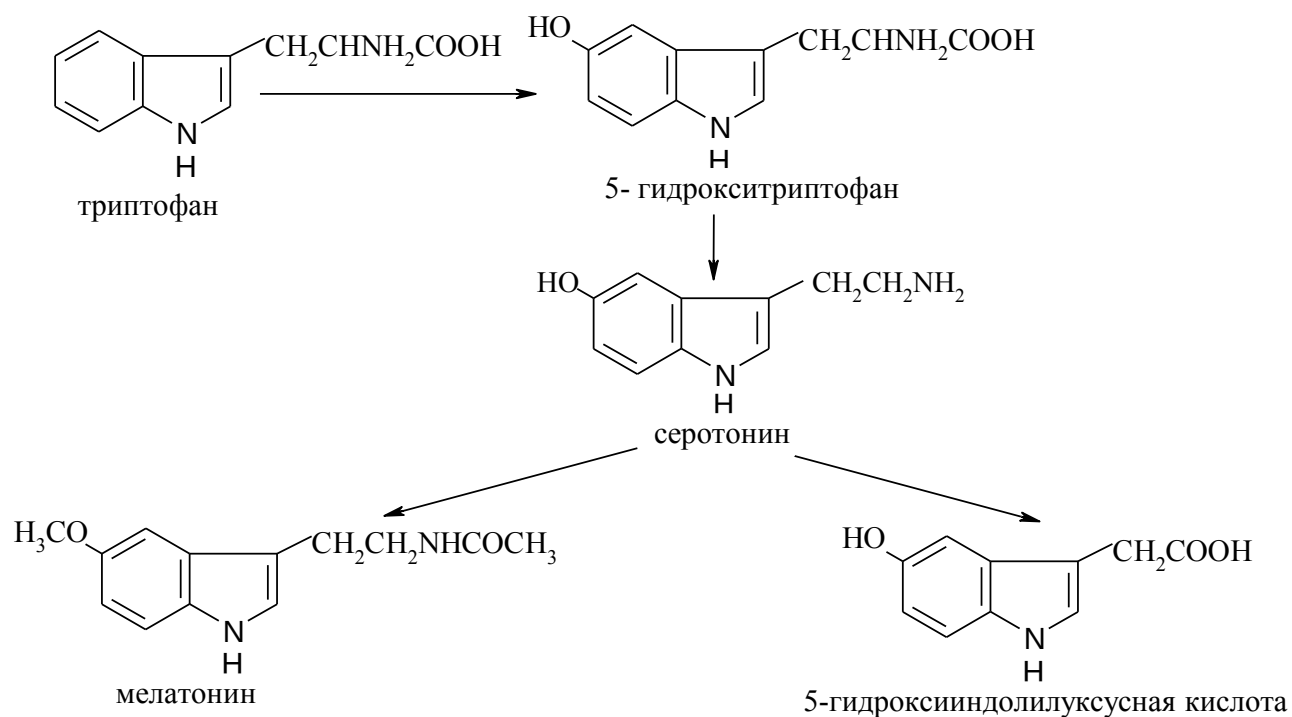


Рис. 3 Серотониновый путь метаболизма триптофана

При повышенной активности триптофанпирролазы усиливается образование из триптофана кинуренина, что способствует уменьшению субстрата

для синтеза серотонина. Известно, что недостаток серотонина в мозге приводит к психическим заболеваниям: по данным И.П. Лапина [4, 5], особенно при депрессиях, отмечается преобладание кинуренинового пути обмена триптофана. М.Л. Самсонова и Г.Ф. Оксенбург установили, что внутрибрюшное введение триптофана (100-200 мг/кг) способствует повышению уровня серотонина в мозге животных более чем в 3 раза [1]. При эпилепсии, шизофрении, маниакально-депрессивном синдроме имеют место нарушения триптофанового обмена (табл. 1).

Таблица 1

Изменение триптофанового обмена

Эпилепсия [20]	Содержание серотонина у больных: ↑ во время приступа ↓ в межприступный период ↓ до нуля после приступа ↑ экскреции 3-оксинуренина, ↓ экскреции 5-оксинуренина	В метаболизме триптофана преобладает кинурениновый путь, что является причиной повышенной возбудимости головного мозга и возникновения судорог
Шизофрения [3]	↓ содержания серотонина в крови и спинномозговой жидкости	Изменение серотонинового и кинуренинового путей метаболизма триптофана – один из патогенных факторов развития шизофрении
Маниакально-депрессивный синдром [22]	Дефицит серотонина, ↑ концентрации кинуренина в плазме крови	Активация кинуренинового пути метаболизма триптофана

При различных психических заболеваниях с преобладанием признаков возбуждения, травмах головного мозга, болезни Паркинсона так же наблюдается изменение метаболизма триптофана [3, 23].

Эмоциональный стресс способствует уменьшению содержания серотонина и триптофана в сердце, увеличению уровня триптофана и уменьшению уровня серотонина в головном мозге. При эмоциональном стрессе в метаболизме триптофана преобладает кинурениновый путь [24]. Ряд исследований свидетельствуют об изменении при стрессе активности ключевых ферментов метаболизма триптофана: усиливается активность триптофангидроксилазы в коре, среднем мозге и гиппокампе крыс [25].

Триптофан угнетает эмоциональные реакции экспериментальных животных. У крыс он усиливает барбитуровый наркоз, у здоровых людей он повышает общую продолжительность сна. Эффект от лечения остаётся и после отмены препарата [3].

Триптофан является источником нейротрансмиттеров серотонина, триптамина, мелатонина и индоламина. Триптофан, содержащийся в мозге, а также его побочные продукты в виде нейротрансмиттерных систем, отвечают за поддержание гомеостатического баланса организма. С уменьшением запаса триптофана происходит пропорциональное снижение эффективности функций организма. У животных, болеющих диабетом, наблюдается низкий уровень триптофана. Обезвоживание вызывает резкое снижение количества триптофана в мозге. При нормальном содержании триптофана он выполняет ещё одну очень важную функцию – повышает порог болевых ощущений, т.е. способствует более легкому перенесению боли. Триптофан вместе с лизином образует трипептид лизин-триптофан-лизин, который исправляет ошибки, возникающие при удвоении ДНК. Эта характеристика триптофана имеет первостепенное значение для предотвращения образования раковых клеток [26].

Триптофан в дозировке 250 мг вместе с биотином, витаминами В₁ и В₆ способствует релаксации и хорошему сну, утилизации витаминов группы В, является антидепрессантом, повышает сопротивляемость стрессам. Триптофан, аргинин, тирозин и орнитин могут конкурировать за их утилизацию организмом.

Их не рекомендуется принимать вместе со сладостями: сахар вызывает инсулиновую реакцию, блокирующую высвобождение гормона роста. Наиболее эффективен триптофан при приёме перед сном на пустой желудок в дозах 1-2 г. Наиболее мощное высвобождение гормона роста наблюдается при приёме триптофана с витамином В₆ и сочетаниях триптофана, аргинина и орнитина. Триптофан не сочетается с фенилаланином, лейцином, изолейцином и валином [27].

За рубежом накоплен большой опыт создания комплексов незаменимых аминокислот в кристаллической форме. Для максимального их усвоения и предупреждения образования балластного жира из неусвоенных частиц неполноценных белков созданы строительные блоки – смесь кристаллических незаменимых кислот в пропорциях: 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). Продолжается также создание комплексных спортивных «формул», включающих аминокислоты, витамины, адаптогены и другие вещества [28]. Интересным примером являются капсулы «Мориамин форте», содержащие L-лейцина 18,3 мг, L-изолейцина 5,9 мг, L-лизина гидрохлорида 25 мг, L-фенилаланина и L-триптофана по 5 мг, L-треонина 4,2 мг, L-валина 6,7 мг, DL-метионина 18,4 мг, 5-оксиантраниловой кислоты 0,2 мг, витамина А 2000 МЕ, витамина D₂ 200 МЕ, витамина В₁ (нитрата) и пантотената кальция по 5 мг, витамина В₂ 3 мг, никотинамида и витамина С по 20 мг, витамина В₆ 2,5 мг, фолиевой кислоты 0,2 мг, витамина В₁₂ 1 мкг и витамина Е 1 мг. Рекомендуют их при слабости и для поддержания нормального самочувствия и физического состояния.

Серотонин широко распространён в природе: находится в растительных и животных тканях, ядах и секретах. Серотонин оказывает множество специфических эффектов. Действие серотонина опосредовано различными рецепторами клеточных мембран. Существует несколько подтипов

5-НТ-рецепторов (табл. 2). С мигренью связаны рецепторы 5-НТ 1, 5-НТ 2, 5-НТ 3. Большинство препаратов, которые применяют при острой мигрени, является 5-НТ_{1В}/5-НТ_{1Д} агонистами.

Известно несколько теорий мигрени, одна из них – биохимическая. Эта теория основывается на доказанном факте снижения количества содержания серотонина в крови во время приступа мигренозной головной боли. Впервые гипотезу о возможной взаимосвязи между мигренью и нарушением обмена эндогенного серотонина выразили А.М. Ostfeld и Н.Г. Wolff в 1955 г. [29]. Позже исследователи наблюдали корреляцию между изменениями содержания серотонина в плазме и приступами мигрени (J.W. Lance et al. 1967, 1982; М. Anthonj et al. 1967. 1969) [8, 30 – 33]. На основании этих данных была сформулирована «серотониновая гипотеза» мигрени (М. Anthonj, 1967, 1969) [31, 32].

В патогенезе мигрени ключевая роль принадлежит серотонину. Считают, что стимуляция 5-НТ_{1В}/д-рецепторов способствует купированию приступа мигрени, а блокада 5-НТ 2-рецепторов предотвращает его развитие.

Таблица 2

Серотониновые рецепторы и сосуды мозга (Martin G. 1994) [28]

Тип рецептора	Локализация	Функция
1	2	3
5НТ _{1А}	Ядра шва	Ауторецептор Гипотензия
5НТ _{1В}	Сосуды мозга	Вазоконстрикция
5НТ _{1Д}	Пресинаптические нейроны, на окончаниях тройничного нерва	Ауторецептор
5НТ _{1F}	ЦНС, периферия	Тригеминальное торможение экстравазации плазмы
5НТ ₃	Нижние отделы ствола головного мозга	Влияние на тошноту, рвоту

продолжение табл. 2

1	2	3
5HT _{2A}	ЦНС, сосудистая и бронхиальная гладкая мускулатура, сосудистый эндотелий, тромбоциты	Констрикция гладкой мускулатуры, активация тромбоцитов, нейроторможения
5HT _{2B}	Гладкая мускулатура сосудов, печень, эндотелий	Констрикция сосудов, высвобождение NO
5HT _{2C}	Хориоидное сплетение, гиппокамп, стриатум, продолговатый мозг	Продукция цереброспинальной жидкости
5HT ₇	ЦНС, симпатические ганглии, сосудистая гладкая мускулатура	Релаксация, инотропный и хронотропный эффекты

Увеличение свободного серотонина в плазме на фазе ауры связывают с распадом тромбоцитов, а очаговая неврологическая симптоматика, характерная для этого этапа приступа мигрени, возникает вследствие сужения церебральных сосудов и снижения мозгового кровотока в определённых отделах мозга. При головной боли наблюдается увеличение экскреции серотонина и его метаболитов, а также снижение его содержания в плазме и ликворе [34]. Это приводит к снижению тонуса церебральных сосудов, их растяжению, периваскулярному отёку, раздражению болевых рецепторов. Показано, что в период между приступами у больных мигренью без ауры наблюдается усиление синтеза серотонина в различных участках мозга по сравнению со здоровыми людьми. «Серотониновая гипотеза» подтверждена в клинике [35, 36].

Существует также так называемая тромбоцитарная теория мигрени, согласно которой мигрень трактуют как болезнь тромбоцитов периферической крови, поскольку практически весь серотонин содержится именно в тромбоцитах.

Серотонин, который высвобождается во время приступа из тромбоцитов, вызывает сужение крупных артерий, вен, одновременно он расширяет мелкие сосуды мозга [37].

Тромбоциты крови по многим характеристикам сходны с серотонинергическими нейронами [38]. Существует идентичность морфоцитологических, биохимических и фармакологических свойств серотонинергических нейронов и тромбоцитов [37]. Поэтому тромбоциты могут быть использованы как периферическая модель для изучения морфофункциональной организации 5-НТ-серотонинергических нейронов, синапса и состояния серотонинергической системы при мигрени [38].

Процессы, которые происходят в тромбоцитах при приступах мигрени, характеризуются ферментативными реакциями, осуществляющими трансформацию гранулярного серотонина в растворенный и его экскрецию в плазму крови. Кроме того, морфометрическими исследованиями установлено, что во время приступа мигрени в тромбоцитах уменьшается (или исчезает) содержание гранулярного серотонина. Поэтому ученые предполагают, что в серотонинергических нейронах и их рецепторах при приступах мигрени происходят аналогичные процессы [37, 38]. Подтверждение роли серотонина, как одного из основных факторов патогенеза приступа мигрени, способствовало лучшему пониманию развития заболевания, позволило применять некоторые новые группы лекарственных средств.

Несмотря на доказательства участия серотонинергической системы в патогенезе мигрени, в литературе имеются данные о роли и других нейромедиаторных систем в реализации мигренозного приступа. По данным литературы [39, 40] для купирования приступов мигрени применяют три основные группы препаратов. К одной из них относятся препараты дигидроэрготамина (неселективные агонисты серотонина). Они обладают мощным сосудосуживающим действием благодаря влиянию на серотониновые

рецепторы, локализованные в стенках сосудов. Эти средства предотвращают нейрогенное воспаление и поэтому обрывают мигренозную атаку. В медицинской практике применяют антимигренозные препараты спорыньи, механизм действия которых связан α -адреноблокирующим влиянием: эрготамин, дигидроэрготамин, дигидроэрготамина мезилат [41, 42]. Для устранения приступов мигрени широко применяют комбинированные препараты, которые являются комбинацией анальгетика, алкалоида спорыньи с кофеином, кодеином и др. [43, 44].

Относительно новой является группа антимигренозных препаратов – селективные агонисты серотонина (золмитриптан, суматриптан, наратриптан, элетриптан). Они избирательно действуют на серотониновые рецепторы мозговых сосудов, предотвращают выделение субстанции Р из окончаний тройничного нерва и нейрогенному воспалению. Из группы агонистов серотонина наиболее известный суматриптан (имигран) – агонист 5-НТ серотониновых рецепторов. Золмитриптан (Зомиг) – селективный агонист 5-НТ серотониновых рецепторов отличается от суматриптана способностью проникать через неповрежденный гематоэнцефалический барьер. Препараты этих групп используются для купирования среднетяжелых и тяжелых мигренозных атак [45].

В эпифизе (шишковидной железе мозга) серотонин служит субстратом для синтеза эндогенного вещества мелатонина (потенциального лекарственного средства). Мелатонин (рис. 4) – нейрогормон эпифиза, обладающий антирадикальными, антиоксидантными, антигипоксическими, антиапоптотическими, мембранопротекторными свойствами [46]. Он является главным координатором биологических ритмов, но подобно другим биогенным аминам, он имеет нейротрансмитерные функции, принимает участие в проведении нервного импульса [47]. Интересен тот факт, что фармакологические эффекты мелатонина днём снижаются в несколько раз по сравнению с тёмным периодом суток [48, 49]. Ограничением при назначении мелатонина является его быстрая инактивация при освещении [50].

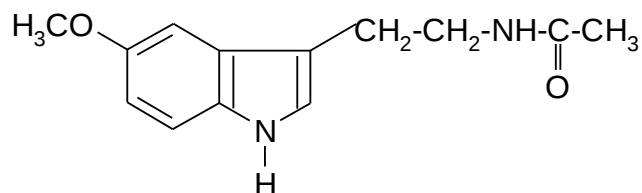


Рис. 4 Мелатонин

В настоящее время большое внимание отводится синтезу структурных аналогов мелатонина. Так, например, разработаны новые лекарственные средства: мелатонинэргический антидепрессант бензиндольной структуры агомелатин (мелитор), представляющий собой аналог мелатонина, и новые фармакологические классы: агонисты и антагонисты мелатониновых рецепторов (лузиндол, производные 4-фенил-2-амидотетралина и 3-аминопирана [46]). Высокая эффективность мелатонина и большая широта терапевтического действия обуславливают его широкое применение в фармакотерапии многих заболеваний [50]. Доказана даже эффективность мелатонина при лечении онкологических больных [51-53].

Для профилактики и терапии расстройств циркадного ритма в результате быстрого перемещения между часовыми поясами Земли, проявляющегося повышенной утомляемостью; для лечения при нарушениях сна, включая хроническую бессонницу функционального происхождения, бессонницу у лиц пожилого возраста; для повышения умственной и физической работоспособности, а также устранения стрессовых реакций и депрессивных состояний, имеющих сезонный характер, применяют синтетический аналог мелатонина – витамин мелатонин. Он тормозит секрецию гонадотропина, кортикотропина, тиреотропина, соматотропина в среднем мозге и гипоталамусе, повышает содержание гамма-аминомасляной кислоты и серотонина, тем самым обуславливает нормализацию циркадных ритмов, биологическую смену сна и бодрствования, ритмичность гонадотропных эффектов и половой функции, повышает умственную и физическую работоспособность, уменьшает проявление стрессовых реакций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Западнюк В.И., Купраш Л.П., Заика М.У., Безверхая И.С. Аминокислоты в медицине. – Киев.: Здоров'я, 1982. – 200 с.
2. Mahata Suchi K. Effect of insulin on serotonin, 5-hydroxyindoleacetic acid, norepinephrine, epinephrine and corticosterone content in chick // *Nairoscei Leff.* – 1991/ – Vol. 124, №1 – 2; p. 115 – 118.
3. Рудзит В.К. Триптофан (в норме и патологии). – Л.: Медицина. – 1973. – 166 с.
4. Лапин И.П. Кинурениновый путь обмена триптофана и его роль в функции нервной системы и действие психотропных препаратов // *Журнал всесоюзного химического общества им. Менделеева.* – 1976. – №2. – т. 21 – с. 151-157.
5. Лапин И.П., Уманская Л.Г. Влияние кинуренина и его метаболитов на сосудистые эффекты серотонина, норадреналина и ацетилхолина // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* – 1980. – т. 89, №6. – с. 704-706.
6. Tison Francois, Getfard Michel, Henry Patrik. Tryptamine is found closely to the serotoninergic pathways when using an immunohistochemical method of defection in the rat central nervous system // *Biogenic Amines/* – 1990 – Vol. 7, №3. – p. 235 – 248.
7. Rapport M. Serum vasoconstrictor (Serotonin) / M. Rapport, A. Green, J. Page // *J. Biol. Chem.* – 1949. – № 176. – P. 1243–1251.
8. Lance J. W. Serotonin, the carotid body and cranial vessels in migraine / J. W. Lance, M. Anthony, A. Gonski // *Arch. Neurol.* – 1967. – №16. – P. 553.
9. Fozard J. R. Serotonin, migraine and platelets / J. R. Fozard // *Progeressive Pharmacol.* – 1982. – Vol. 414. – P. 135–146.
10. Kimbal R. W. Effect of serotonin in migraine patients / R. W. Kimbal, A. P. Friedman, E. Vallegio // *Neurology.* – 1960. – № 10. – P. 107.

11. Лиманский Ю. П. Физиология боли / Ю. П. Лиманский. – К. : Здоровья, 1986. – 96 с.
12. Вальдман А. В. Центральные механизмы боли / А. В. Вальдман, Ю. Д. Игнатов. – Л. : Наука, 1976. – С. 189–191.
13. Lance J. W. Fifty years of migraine research / J. W. Lance // Aust. NZJ.Med. – 1988. – Vol. 18, № 311. – P. 317.
14. Иззати–заде К. Ф. Морфометрический анализ гранул серотонина тромбоцитов при мигрени / К. Ф. Иззати–заде // Материалы IX съезда неврологов Пермского края. – Пермь, 2006. – С. 39–40.
15. Иззати–заде К. Ф. Мигрень – болезнь тромбоцитов периферической крови / К. Ф. Иззати–заде, А. А. Шутов // Международный неврологический журнал. – 2007. – № 2. – С. 63–67.
16. Громова Е.А. О гормональной активности серотонина / Е.А. Громова // Материалы I-й Всесоюзной конференции по нейроэндокринологии. – Л., 1974. – с. 46.
17. Попова Л.Д. Особенности обмена триптофана у животных с высокой и низкой аудиогенной судорожной готовностью: автореф. дис... канд.биол.наук / Л.Д. Попова. – Х., 1986. – 29 с.
18. Langer S. Z. Studies on the serotonin transporters in platelets / S.Z. Langer, A.M. Glarin // Experientia. – 1988/ – vol. 44. – p. 127-131.
19. Lesch K.P. Primary structure of the human platelet serotonin uptake site identify with the brain serotonin transporter / K.P. Lesch, B.L. Wolorin, D.L. Murphy // J. Neurochem. – 1993. – Vol. 60. – p. 2319 – 2320.
20. Активность триптофанпирролазы и особенности её регуляции у крыс с высокой аудиогенной возбудимостью // Физиологический журнал. – 1985. т. 31. №6, с. 730-733.
21. Сеогиеенко Н.Г., Грищенко В.И., Логинова Г.А. Биогенные моноамины и возбудимость головного мозга. – Киев: Наукова думка. – 1992. – 148 с.

22. Орликов А.Б., Прахье И.Б., Рыжов Н.В. Кинуренин плазмы крови и дексаметазоновый тест у больных с эндогенной тревогой и депрессией / Журнал неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова – 1990. – т. 10. – с.83-88.
23. Fuchs D., Forsman A., Hagberg L. et al. Immune activation and decreased tryptophan in patients with HIV – 1 infection // J. Interferon Res/ – 1990/ – Vol. 10, №6. – p. 599-603.
24. Кошляк Т.В., Лесных Л.Д. О состоянии нейромедиаторных и адренокортикальной систем организма при стрессе типа «конфликт аффективных возбуждений» / Сб. научных тр.: Биологически активные вещества и регуляция функций мозга. – Харьков, 1990. – с.30-37.
25. Boadle-biber Margaret C., Corley Karl C, Graves Larry et al. Increase in the activity of tryptophanhydroxylase from cortex and middlebrain // Brain res/ – 1989. – Vol. 482. №2. – p.306 – 316.
26. Батмангхелидж. Ваше тело просит воды / Батмангхелидж; пер. с англ. Е.А. Бакушева. – 3-е изд. – Мн.: «Попури», 2006. – 208 с.: ил. – (Серия «Здоровье в любом возрасте»).
27. Фармакология спорта / Горчакова Н.А., Гудивок Я.С., Гунина Л.М. [и др.] под общ. ред. С.А. Олейника, Л.М. Гуниной, Р.Д. Сейфуллы. – К.: Олимп. л-ра, 2010. – 640 с.:ил., табл. – библиогр.: с. 631-639.
28. Martin G. R. Vascular receptors for 5-Hydroxytryptamine: Distribution, function, and classification / G. R. Martin // Pharmacol. Ther. – 1994. – № 62. – P. 283.
29. Ostfeld A. M. Studies on headache: arterenol (norepinephrine) and vascular headache of the migraine type / A. M. Ostfeld, H. G. Wolff // Arch. Neurol. Psychiatry. – 1955. – № 74. – P. 131.
30. Lance J. W. Mechanism and management of headache / J. W. Lance. – London, 1982. – 345 p.
31. Anthony M. Plasma serotonin in migraine and stress / M. Anthony, H. Hinterberger, J. W. Lance // Arch. Neurol. – 1967. – №16. – P. 554.

32. Anthony M. The possible relationship of serotonin to the migraine syndrome / M. Anthony, H. Hinterberger, J. W. Lance // *Res. Clin. Stand. Headache* – 1969. – Vol. 2. – P. 29.
33. Anthony M. Monoamine oxidase inhibition in the treatment of migraine / M. Anthony, J. W. Lance. // *Arch. Neurol.* – 1969. – Vol. 21. – P. 263–268.
34. Sicuteri F. Biochemical investigations in headache / F. Sicuteri, A. Testi, B. Anselmi // *Headache*. – 1977. – Vol. 17. – P. 129–131.
35. Increased brain serotonin synthesis in migraine / D. C. Chugani, K. Niimura, S. Chaturvedi et al. // *Neurology*. – 1999 – Vol. 53 – P. 1473–1479.
36. De Vries P. Pharmacological aspects of experimental headache models in relation to acute antimigraine therapy / P. De Vries, C. M. Villalon, P. R. Saxena // *Eur. J. of Pharmacol.* – 1999 – Vol. 375 – P. 61–74.
37. Иззати–заде К. Ф. Морфометрический анализ гранул серотонина тромбоцитов при мигрени / К. Ф. Иззати–заде // *Материалы IX съезда неврологов Пермского края*. – Пермь, 2006. – С. 39–40.
38. Иззати–заде К. Ф. Мигрень – болезнь тромбоцитов периферической крови / К. Ф. Иззати–заде, А. А. Шутов // *Международный неврологический журнал*. – 2007. – № 2. – С. 63–67.
39. Турчаны П. Фармакотерапия мигрени / П. Турчаны, М. Турчаны // *Словакофарма ревю*. – 1995. – № 4. – С. 105–111.
40. Фармакологическое лечение мигрени // *Український медичний часопис*. – 2004. – №1(39). – С. 13.
41. Moskowitz M. A. Neurogenic versus vascular mechanisms of sumatriptan and ergot alkaloids in migraine / M. A. Moskowitz // *Trends Pharmacol. Sci.* – 1992. – Vol. 13. – P. 307–311.
42. Ergotamine in acute treatment of migraine / P. Tfelt–Hansen, P. R. Saxena, C. Dahlof et al. // *Brain*. – 2000. – Vol. 123, № 1. – P. 9–18.

43. Coronary side-effect potential of current and prospective antimigraine drugs / A. Maassen VanDenBrink, M. Reekers, W. A. Bax et al. // *Circulation*. – 1998. – Vol. 98. – P. 25–30.
44. Silberstein S. D. Migraine: preventive treatment / S. D. Silberstein, P. J. Goadsby // *Cephalalgia*. – 2002. – Vol. 22. – P. 491–512.
45. Couch J. R. Migraine and depression: effect of amitriptyline prophylaxis / J. R. Couch, R. S. Hassanein // *Am. Neurol. Assoc.* – 1976. – Vol. 101. – P. 234–237.
46. Ciosek J. Function of the hypothalamoneurohypophysial system in rats with myocardial infarction is modified by melatonin / J. Ciosek, J. Drobnik // *Pharmacol. Rep.* – 2012. – Vol. 64(6) – p. – 1442-1454.
47. Melatonin as a modulator of apoptosis in B-lymphoma cell // L. Paternoster, F. Radonga, A. Accorsi [et al.] // *Ann N Y Acad Sci.* – 2009. – Vol. 1171. – p. 345-349.
48. Ocular disorders and the utility of animal models in the discovery of melatonergic drugs with therapeutic potential / A. Crooke, F. Huete-Toral., A. Martin-Aguila [et al.] // *Expert Opin Drug Discov.* – 2012. – Vol. 7(10). – p. 989-1001.
49. Арушанян Э.Б. Влияние антидепрессантов на содержание катехоламинов в гипоталамусе и надпочечниках крыс / Э.Б. Арушанян, К.С. Эбельян / *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – 1995. - №6. – Том 58. – с. 14-16.
50. Пат. № 2409191 Российская федерация, МПК A23C9/00, A 01K29/U9, A 23L1/30, A61K35/20, Способ производства молока и молочных продуктов с высоким содержанием мелатонина, Гпат Тони., заявл. 30.11.2006, опубл. 27.07.2009. патентообладатель Гнат Тони. 26 с., Бюл.№16.
51. Melatonin inhibits the expression of vascular endothelial growth factor in pancreatic cancer cells / D. Lu, P.L. Cui, S.W. Jao [et al.] // *Chin J Cancer Res.* – 2012 – Vol. 24 (4) – p. 310-316.

52. Reiter R.J. Mechanisms of Cancer inhibition by melatonin / R.J. Reiter // J. Pineal Res. 2004. – Vol. 37. – p. 213-214.

53. Shernhammer E.S. Urinary melatonin levels and breast cancer risk / Shernhammer E.S., Hankinson S.E. // J. Natl. Cancer Inst. 2005. – Vol. 97. – p. 1084 – 1087.

ГЛАВА 17

НЕКОТОРЫЕ МИНОРНЫЕ АМИНОКИСЛОТЫ



ГРАБОВЕЦКАЯ ЕВГЕНИЯ
РОМАНОВНА

кандидат биологических наук
доцент кафедры медицинской и
биоорганической химии ХНМУ



ШАПОВАЛ ЛЮДМИЛА
ГРИГОРЬЕВНА

кандидат технических наук
доцент кафедры медицинской и
биоорганической химии ХНМУ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АТФ – аденозинтрифосфат

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

РНК – рибонуклеиновая кислота

рРНК – рибосомная РНК

тРНК – транспортная РНК

ЦНС – центральная нервная система

СоА – кофермент А

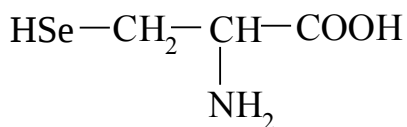
IL-1 β – интерлейкин 1, бета

TNF- α – фактор некроза опухоли-альфа

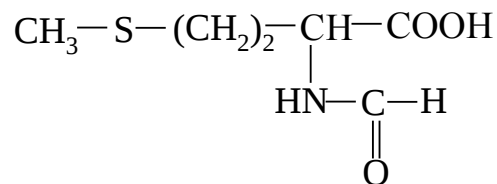
В настоящее время описано большое количество разнообразных аминокислот. Одни служат универсальными строительными блоками белков, другие могут включаться в состав белков посттрансляционно, многие участвуют в различных биосинтетических процессах в качестве интермедиатов, отдельные аминокислоты обладают самостоятельной физиологической активностью (нейротрансмиттеры, гормоны, токсины [1, 2]. Насчитывается около 900 аминокислот участвующих в природных биосинтетических путях [3, 4], однако только 20 аминокислот входят в состав белков под контролем генетического кода (стандартные аминокислоты). Живые организмы, особенно растения и микроорганизмы, отличаются чрезвычайным разнообразием аминокислот, не встречающихся, либо очень редко встречающихся в составе белков отдельных организмов, но содержащихся в клетках и тканях в свободном виде [5].

Протеиногенные нестандартные аминокислоты

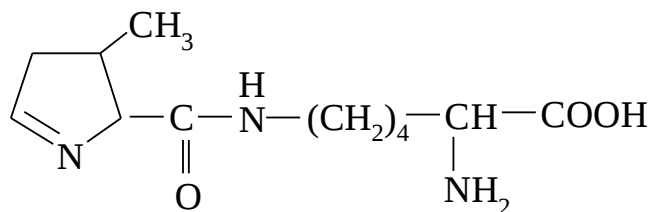
Универсальный генетический код контролирует синтез пептидов и белков из 20 стандартных аминокислот, однако, существуют еще 3 аминокислоты – селеноцистеин, пирролизин и N-формилметионин, которые также встраиваются в структуру белка с помощью особых биохимических механизмов в процессе трансляции и не соответствуют стандартным кодирующим кодоном [6–8]



Селеноцистеин



Формилметионин



Пирролизин

Селеноцистеин представляет собой аналог цистеина, в котором тиоловая группа замещена на селеноловую. Селеноцистеин включается в состав селенобелков практически всех живых организмов. Он обнаружен в составе многих ферментов, например, глутатионпероксидаз, тиоредоксинредуктаз [9]. В организме человека встречается 25 белков, содержащих селеноцистеин [10].

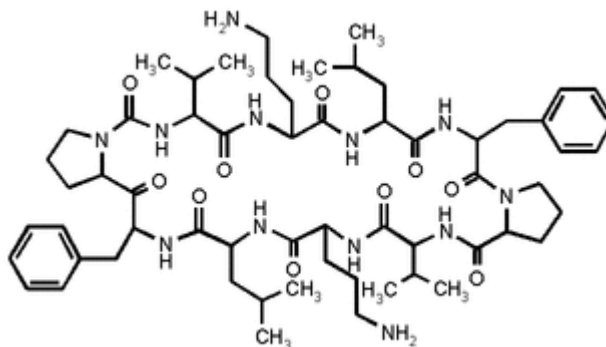
Формилметионин – это производное метионина, в котором водород аминогруппы замещен на формильную группу. Формилметионин играет важную роль в синтезе белков бактерий, а также митохондрий и хлоропластов и не встречается в составе цитозольных белков эукариот. В организме человека формилметионин распознается иммунной системой, как чужеродный материал и инициирует реакцию борьбы организма с потенциальной инфекцией [8].

Пирролизин сходен по структуре с лизином, однако имеет карбоксилированное пирролиновое кольцо, присоединенное к ε-аминогруппе боковой цепи лизина. Пирролизин – природная, генетически кодируемая специфическим кодоном (UAG, обычно стоп-кодон) аминокислота, которая непосредственно в процессе трансляции, как стандартная аминокислота, включается в состав белков некоторых метан-продуцирующих одноклеточных организмов (археи) [11].

D-аминокислоты

В природе встречаются главным образом α-аминокислоты [12]. Основная структурная особенность этих соединений (α-аминокислот) – это наличие

асимметрического центра – атома углерода, при котором находятся аминная и карбоксильная функциональные группы. Это означает, что все α -аминокислоты, за исключением глицина, могут существовать в виде пары конфигурационных (оптических) изомеров – L- и D-. Экспериментально найдено, что из пар антиподов молекул α -аминокислот в жизнедеятельности организмов практически всегда и везде фигурируют только L-изомеры. Это значит, что организмы синтезируют только L- α -аминокислоты и потребляют тоже только L- α -аминокислоты, т.е. реакции биосинтеза α -аминокислот и последующего их метаболизма *in vivo* строго стереоспецифические процессы [13]. Соответственно, аминокислоты, входящие в состав белка, относятся к L-ряду; D-аминокислоты встречаются в природе сравнительно редко, в частности, в составе пептидных антибиотиков бактериального происхождения. Так, например, D-фенилаланин входит в состав грамицидина С – антибиотика, выделяемого бактерией *Bacillus brevis*, живущей в почве. Молекула грамицидина С представляет собой циклический декапептид, содержащий два остатка D-фенилаланина [14]. Грамицидин С имеет следующую структуру:



Грамицидин С

Грамицидин А содержит D-валин, D-лейцин, D-триптофан; актиномицин D содержит D-изолейцин; полимиксин – D-серин; D-пролин встречается в эргоалкалоидах [15]. Например, D-пролин является составной частью алкалоидов спорыньи (из рожков спорыньи выделено 12 алкалоидов, представляющих собой

различные сочетания лизергиновой или изолизергиновой кислот с аминокислотами, пировиноградной кислотой или аминспиртами). Алкалоиды спорыньи обладают высокой фармакологической активностью.

D-глутаминовая и D-аспарагиновая кислоты, D-аланин и D-фенилаланин обнаружены в бациллах сибирской язвы, картофельной палочке (*Bacillus mesentericus*) и в других микроорганизмах [5]. D-аланин входит в состав тейхоевых кислот – биополимеров, содержащихся в грамположительных бактериях (*Lactobacillus*), D-глутаминовая кислота входит в состав пептидогликанов клеточной стенки грамположительных и грамотрицательных бактерий [16].

D-серин в большом количестве содержится в головном мозге млекопитающих и может действовать в качестве нейротрансммиттера, а также служить в качестве медиатора важных физиологических и патологических процессов [17].

D-аминокислоты в достаточно большом количестве встречаются в пептидогликанах клеточных стенок бактерий [18].

L-аминокислоты включаются в состав белков обычным путем, согласно генетической информации, во время трансляции на рибосомах, тогда как, D-аминокислоты, найденные в белках, образуются в процессе ферментативной посттрансляционной модификации после трансляции и транслокации в эндоплазматический ретикулум. Например, D-валин и D-γ-гидроксивалин обнаружены в составе пептидов яда некоторых видов морского организма – конусной улитки (род *Conus*) [19].

В 1980 г. из кожи южноамериканской лягушки рода *Phyllomedusa* был выделен и затем охарактеризован пептид с сильной и продолжительной морфиноподобной активностью – дерморфин. Он представляет собой гептапептид. Отличительной особенностью молекулы дерморфина является наличие в положении 2 остатка D-аланина, с которым связывают высокую

биологическую активность пептида. Экспериментальная замена остатка D-аланина на остаток другой аминокислоты приводит практически к полной потере опиоидной активности [20].

D-аминокислоты используются в рацемической кристаллографии для создания centrosymmetric кристаллов, которые (в зависимости от белка), могут обеспечить более простое и надежное определение структуры белка [21].

α -Аминокислоты, не входящие в состав белков

Как уже было упомянуто, в природе встречаются главным образом α -аминокислоты, в то же время, β - и γ -аминокислоты представлены в природе единичными случаями [12,13]. Здесь можно отметить нейромедиатор ЦНС млекопитающих γ -аминомасляную кислоту (ГАМК) и β -аланин, являющийся фрагментом пантотеновой кислоты – составной части кофермента А. Интересным представителем природных γ -аминокислот является карнитин (бетаин 3-гидрокси-4-триметиламинамасляной кислоты), определяемый еще иногда как витамин В_{Вt}. Карнитин в значительных количествах присутствует в мышцах животных, в бактериях и растениях, является фактором роста некоторых насекомых [13].

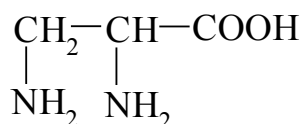
В растениях и микроорганизмах часто встречаются α -аминокислоты, не принимающие участия в образовании белков. Они образуются во время повышенной потребности в азоте, например при образовании почек или прорастании семян, или же запасаются в виде растворимых веществ. Многие аминокислоты, образовавшиеся при обмене веществ низших организмов, имеют свойства антибиотиков. Они действуют как аминокислоты антагонисты, т. е., являются конкурентными ингибиторами при обмене веществ, задерживая определенные ступени биосинтеза аминокислот или способствуя образованию ложных последовательностей при биосинтезе белков [12].

Непротеиногенные аминокислоты чрезвычайно разнообразны по строению и, следовательно, имеют различные химические и биологические свойства. Среди

непротеиногенных аминокислот встречаются соединения, имеющие в радикале малые циклы, причем, весьма напряженные, гетероциклы, необычные гетероатомы (например, йод) [13].

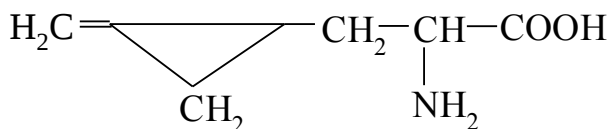
Производные аланина

Между непотеиногенными и протеиногенными аминокислотами иногда существует близкое структурное родство. Так, аланину соответствуют свыше 30 производных, различающихся заместителями водородного атома метильной группы. Заместителем может быть аминогруппа, как, например, у α,β -диаминопропионовой кислоты.

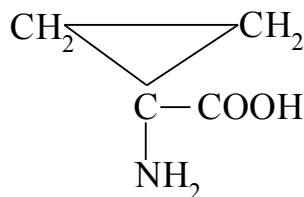


α,β -Диаминопропионовая кислота

Эта аминокислота встречается в растениях семейства мимозовых [12]. В качестве заместителя может присутствовать циклопропановое кольцо, как у найденной в различных фруктах аминокислоты гипоглицина А (β -(метиленциклопропил)аланин) и 1-аминоциклопропанкарбоновой кислоты:



Гипоглицин А

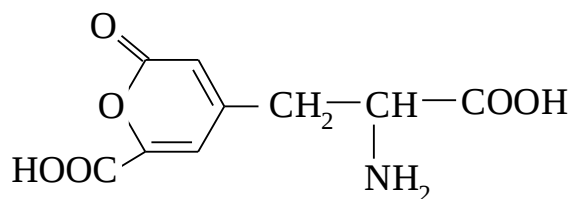


1-Аминоциклопропанкарбоновая кислота

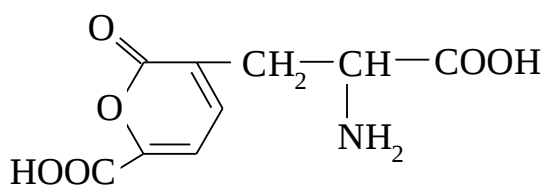
Гипоглицин А, в частности, обнаружен в незрелых плодах дерева *Blighia sapida*, произрастающего в тропиках. Употребление в пищу этих плодов вызывает ямайскую рвотную болезнь, характеризующуюся рвотой и гипогликемической комой. Гипоглицин А ферментативным путем превращается в мощный ингибитор окисления CoA-эфиров жирных кислот с короткой цепью. В присутствии гипоглицина А бутироил-CoA гидролизуется с образованием свободного бутирата, который накапливается в крови и косвенным путем вызывает гипогликемию [22].

1-Аминоциклопропанкарбоновая кислота является биогенным источником этилена в растениях [23].

Стизолобовая и стизолобиновая кислоты, содержащиеся в проростках бобового растения *Stizolobium hassjoo*, имеют в своем составе кислородсодержащий гетероцикл и образуются ферментативным путем из 3,4-дигидроксифенилаланина (ДОФА) [24].

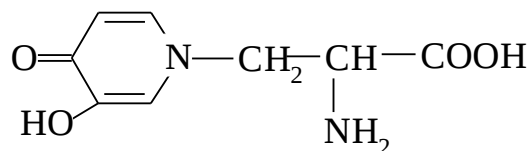


Стизолобовая кислота



Стизолобиновая кислота

Мимозин (β -[N-(3-гидрокси-4-оксопиридил)]- α -аминопропионовая кислота), структурно является аналогом дигидроксифенилаланина, в котором вместо дигидроксифенильного кольца присутствует 3-гидрокси-4-пиридоновое кольцо.



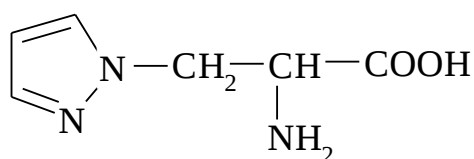
Мимозин

Мимозин в значительных количествах присутствует в тканях растений подсемейства Мимозовые семейства Бобовые (например, род *Leucaena*

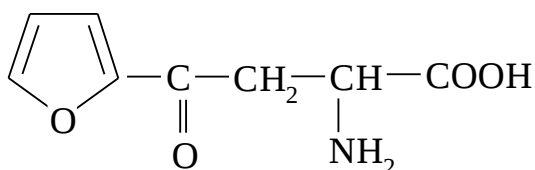
leucoserphala, *Leucaena glauca*). И, хотя Леуцена является ценной кормовой культурой за счет высокого содержания белка, вследствие присутствия мимозина ее использование в рационе растительноядных животных ограничено. Это вещество токсично, оно вызывает алопецию, задержку роста, катаракту, а также бесплодие у животных [25].

Мимозин также хелатирует железо и ингибирует репликацию ДНК у млекопитающих [26]. Мимозин и его производные проявляют аллелопатическую активность и могут использоваться в качестве гербицидного и фунгицидного агента для биологического контроля сорняков и вредителей [27].

Производными аланина являются β -пиразолилаланин и L-3-(2-фуроил) аланин, обнаруженные в гречихе и раkitнике [12]. β -Пиразолилаланин также используется для синтеза искусственных пептидов аналогичных природным с целью изучения роли отдельных аминокислот в составе биологически-активных пептидов [28].

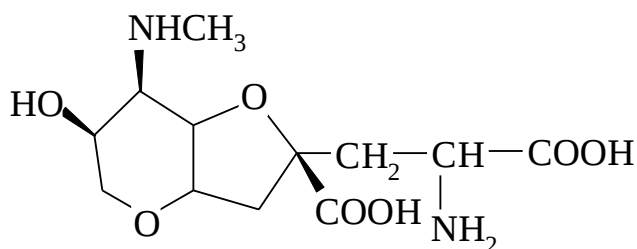


β -Пиразолилаланин



L-3-(2-Фуроил) аланин

Дисигербарин – аминокислота, выделенная из морского организма – губки *Dysidea herbacea*.

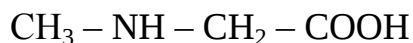


Дисигербарин

Это вещество является нейротоксином и индуцирует конвульсии и судороги при введении экспериментальным животным (мышам). Дисигербарин обладает наиболее мощной эпилептогенной активностью среди аминокислот и используется в экспериментальных моделях для изучения соответствующих патологических состояний центральной нервной системы [29, 30]. Для применения в экспериментальных исследованиях в области нейрофизиологии в настоящее время разрабатываются эффективные пути синтеза дисигербарина [31, 32].

Производные глицина

Саркозин (N-метилглицин) является производным глицина. Он служит интремедиатом в биосинтезе и деградации глицина (например, биосинтез глицина из холина).

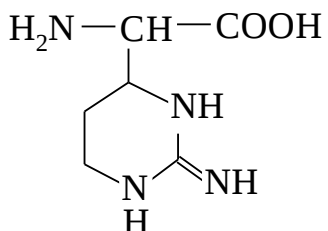


Саркозин

Саркозин обнаружен в мышцах и других тканях организма, он достаточно распространен в природе и присутствует в пищевых продуктах – желтке яиц, ветчине, овощах, мясе индейки, бобовых и т.д. В организме саркозин ферментативным путем быстро превращается в глицин, который является не только протеиногенной аминокислотой, но и предшественником других важнейших биологически активных веществ – глутатиона, креатина, пуринов и серина [33]. Саркозин применяется в клинической практике в качестве вспомогательного средства для лечения шизофрении. Он влияет на обмен глицина в мозге и таким образом улучшает психотические и депрессивные симптомы у пациентов с шизофренией [34].

Два остатка саркозина входят в состав актиномицина D – антибиотика, продуцируемого актиномицетами. Актиномицин D нарушает обмен нуклеиновых кислот и применяется в медицине для лечения некоторых видов злокачественных

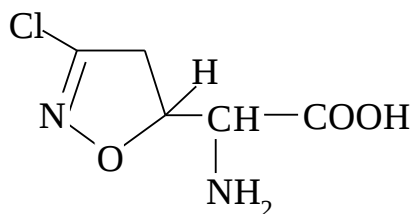
опухолей, однако применение ограничено его высокой токсичностью. В то же время этот антибиотик используется в биохимических исследованиях как избирательный ингибитор синтеза РНК в микробной, растительной и животной клетке [5]. α -(2-иминогексагидро-4-пиримидил)глицин входит в состав химостатина – тетрапептида микробного происхождения, являющегося ингибитором протеаз – химотрипсина, катепсина, папаина, т.е ферментов, обладающих химотрипсиноподобной субстратной специфичностью [35–37].



α -(2-Иминогексагидро-4-пиримидил)глицин

Такой ингибитор может использоваться в качестве противовоспалительных и противораковых средств [38].

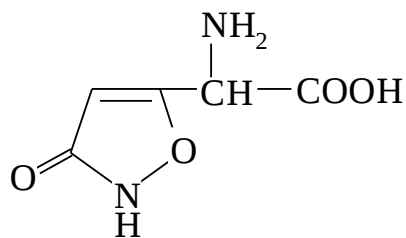
Streptomyces sviveus продуцируют α -амино-3-хлоро-4,5-дигидро-5-изоксазолуксусную кислоту.



α -Амино-3-хлоро-4,5-дигидро-5-изоксазолуксусная кислота

Это соединение является антибиотиком с противоопухолевым действием [39].

Иботеновая кислота – одно из главных ядовитых веществ некоторых видов мухоморов (*Amanita*) [40].

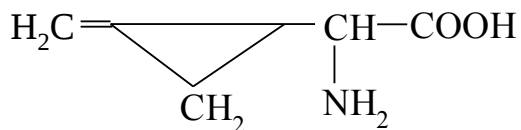


Иботеновая кислота

Иботеновая кислота обладает психоактивным, нейротоксическим, а также инсектицидным действием [41,42].

Иботеновая кислота применяется в экспериментальной нейрофизиологии для селективного разрушения определенных структур нервной системы [43].

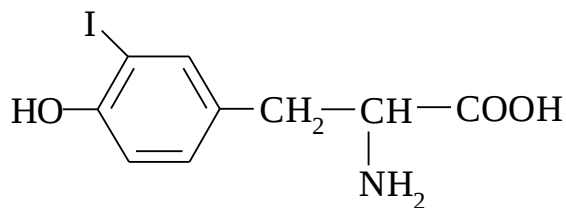
α -(Метиленциклопропил)глицин выделен из семян растения личи (*Litchi chinensis*). Это соединение является гомологом гипоглицина А и также как гипоглицин А проявляет гипогликемическую активность при введении животным [44].



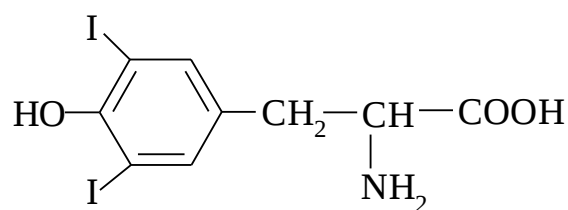
α -(Метиленциклопропил)глицин

Производные тирозина

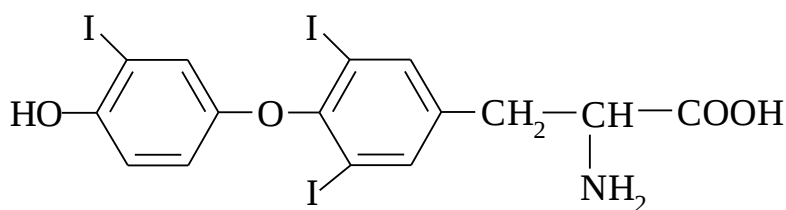
Предшественники тиреоидных гормонов – 3-моноидтирозин, 3,5-дииодтирозин, а также гормоны щитовидной железы – 3,5,3'-трийодтиронин (T_3) и тироксин (3,5,3',5'-тетрайодтиронин, T_4) содержат иодзамещенную боковую цепь.



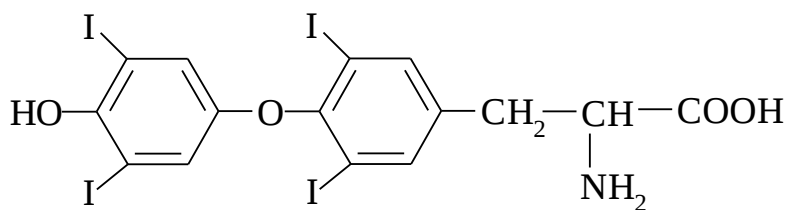
3-Моноидтирозин



3,5-Дииодтирозин



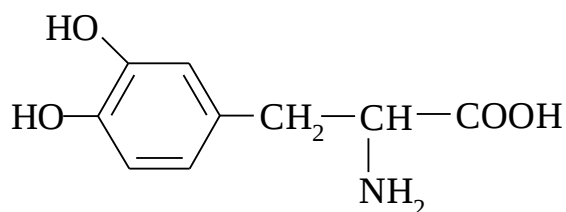
3,5,3'-Трииодтиронин (Т₃)



Тироксин (3,5,3',5'-тетраиодтиронин, Т₄)

Гормоны щитовидной железы играют важную роль в регуляции общего метаболизма, развития и дифференцировки тканей. Эти гормоны регулируют экспрессию генов по механизму, сходному с таковым для стероидных гормонов, т.е. связываются с внутриклеточным рецептором и образуют гормон-рецепторный комплекс [45].

К производным тирозина принадлежит также 3,4-дигидроксифенилаланин (ДОФА), являющийся интермедиатом в биосинтезе катехоламинов и меланина.

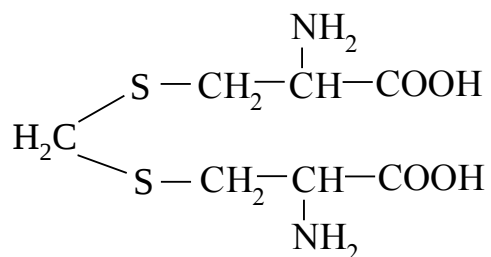


3,4-Дигидроксифенилаланин (ДОФА)

Для лечения болезни Паркинсона, связанной с нарушением обмена ДОФА в центральной нервной системе, широко используется синтетический левовращающий изомер дигидроксифенилаланина (леводопа) [46]. ДОФА существует в свободном состоянии в бобовых (например, *Musuna pruriens*, бархатные бобы). Этой аминокислоте приписывают побочное действие усиливать половое возбуждение, которое бывает после употребления фасоли [47].

Производные цистеина

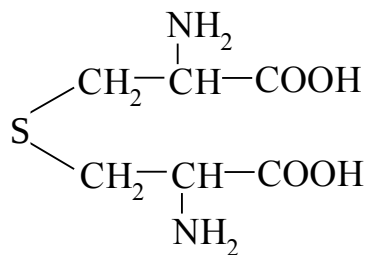
Дьенколовая кислота, серусодержащая аминокислота, выделенная из бобовых растений рода *Archidendron*, состоит из двух остатков цистеина, соединенных между собой метиленовым мостиком.



Дьенколовая кислота

Дьенколовая кислота токсична для человека, особенно проявляются её нефротоксические свойства [48]. При употреблении в пищу бобов, содержащих дьенколовую кислоту, последняя, будучи плохо растворимой в кислой среде, образует кристаллы, которые раздражают почечные каналы и мочевыводящие пути. При этом развиваются боли, колики, тошнота, рвота, гематурия. Отравление можно предотвратить предварительной варкой бобов, т.к. дьенколовая кислота при варке удаляется [49].

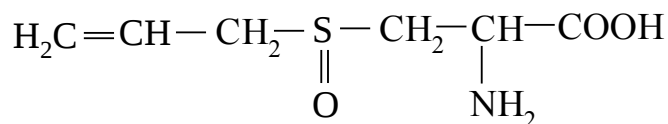
Лантионин широко распространен в природе, содержится в шерсти, человеческих волосах, перьях, лактальбумине [50].



Лантионин

Эта аминокислота также найдена в клеточных стенках бактерий, и кроме этого, она и ее производные входят в состав пептидных антибиотиков – лантибиотиков, включающих низин (пищевой консервант), субтилин, эпидермин (анти-стафилококковые и антистрептококковые агенты), анковенин (ингибитор ферментов) [51, 52].

Аллиин содержится в чесноке и под действием фермента аллииназы превращается в аллицин, которому свойственен характерный запах чеснока [51].



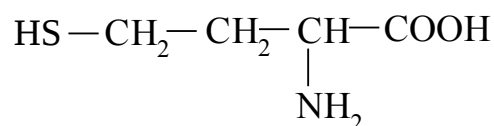
Аллиин

Аллицин, являясь основным биологически активным компонентом чеснока, проявляет антибиотическую активность, ингибируя рост брюшнотифозных, холерных и дизентерийных бактерий. При конденсации трех молекул аллиина образуются соединения, обладающие сильной антитромботической активностью [15]. Аллиин также является составной частью эфирных масел лука [53]. Аллин обладает сильными антиоксидантными свойствами, активно принимает участие в утилизации гидроксил-радикалов, что объясняет влияние активных ингредиентов чеснока на протекание свободно-радикальных процессов и использование его с терапевтической целью с древнейших времен [54].

Аллиин *in vitro* оказывает иммуномодулирующее влияние на некоторые функции клеток периферической крови, в частности, повышает продукцию цитокинов (IL-1 β и TNF- α) и параметры фагоцитоза [55].

Производные метионина

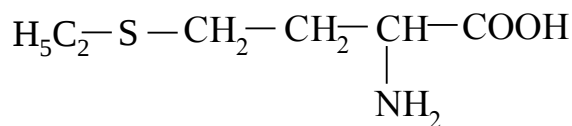
Гомоцистеин – промежуточный продукт обмена незаменимой аминокислоты метионина. Структурно он является гомологом аминокислоты цистеина и отличается от последнего на одну метиленовую группу (-CH₂-).



Гомоцистеин

Гомоцистеин не поступает в организм с пищей, он образуется из метионина за счет ферментативного элиминирования метильной группы, связанной с атомом серы. В дальнейшем гомоцистеин в организме человека метаболизируется по двум основным путям – реметилирование до метионина и образование цистеина. Указанные процессы осуществляются при участии витаминов группы В (В6, В12, фолиевая кислота) [56, 57]. Уровень гомоцистеина в крови возрастает с возрастом, содержание гомоцистеина у мужчин выше, чем у женщин [58]. Повышенное вследствие различных наследственных и приобретенных заболеваний содержание гомоцистеина в организме связано с развитием многих патологических состояний – нервно-психических расстройств, сердечно-сосудистых заболеваний (инфаркта миокарда, инсульта и венозной тромбоэмболии, атеросклероза), патологий беременности. Поступление в организм достаточного количества витаминов группы В, необходимых для метаболизма гомоцистеина, снижает его уровень в крови [59–62].

Этионин структурно сходен с протеиногенной аминокислотой метионином, но содержит этильную группу вместо метильной.

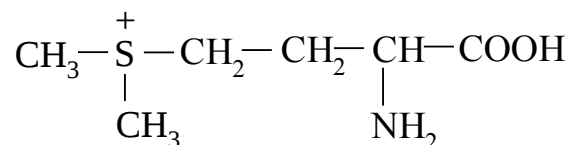


Этионин

Этионин является антиметаболитом и антагонистом метионина. Этионин высоко токсичный мощный карциноген, влияющий на печень, почки, поджелудочную железу и другие органы, а также подавляющий рост некоторых микроорганизмов [63, 64]. Встраиваясь в белковую молекулу, этионин понижает специфическую активность белка либо инактивирует его [65]. Он также препятствует встраиванию некоторых аминокислот в белковую молекулу и влияет на энергетический обмен клеток [66]. Чрезвычайная токсичность этионина объясняется его способностью участвовать во многих биосинтетических и регуляторных процессах. В частности, в эукариотических клетках *in vivo* этионин ингибирует синтез АТФ, S-аденозилметионина и полиаминов, индуцирует постсинтетическое этилирование макромолекул и ингибирует метилирование, подавляет синтез и созревание рРНК, влияет на ферментативную активность, вызывает изменения в субъединицах рибосом и диссоциацию полисом, ингибирует процесс репликации ДНК и т.д. На органном уровне (опыты *in vivo*) поступление этионина в организм вызывает жировое перерождение печени, острый панкреатит, развитие карциномы печени. Вопрос о существовании этионина в природе дискутируется, однако эта аминокислота широко используется в исследованиях разнообразных аспектов метаболизма (изучение темпов старения клеток, особенностей обмена метионина, ферментативной активности в эукариотических клетках и т.д.) [67].

S-Метилметионин (витамин U) – производное метионина, являющиеся участником многих биосинтетических процессов за счет наличия сульфониевой

группы (сульфониевая группа содержит положительно заряженный ион серы, связанный с тремя органическими радикалами).



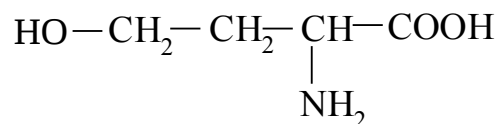
S-метилметионин

S-Метилметионин содержится в тканях всех цветковых растений, образуется из L-метионина с предварительным превращением в S-аденозилметионин [68]. S-Метилметионин известен как анти-язвенный фактор (U от ulcer – язва), впервые был обнаружен при исследовании противоязвенных свойств капустного сока. Организм человека не способен синтезировать витамин U и получает его в основном с растительной пищей [69].

Витамин U благотворно влияет на печень, препятствуя жировому перерождению, слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта, стимулируя заживление эрозий и язв, таким образом, оказывая противоязвенное действие, снижает уровень перекисного окисления липидов [70].

Производные аминокислот

Гомосерин сходен по структуре с протеиногенной аминокислотой серином, но отличается от последней на одну метиленовую группу.

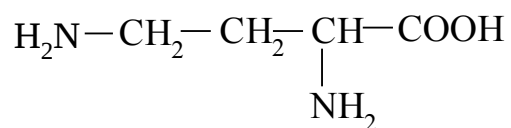


Гомосерин

Гомосерин является промежуточным соединением в метаболизме треонина, аспарагиновой кислоты и метионина. В клетках бактерий *Escherichia*

coli из аспарагиновой кислоты образуется гомосерин, который в дальнейшем превращается в незаменимые для человека аминокислоты – метионин и треонин. Треонин далее конвертируется в еще одну незаменимую для человека и высших животных аминокислоту – изолейцин [45]. В некоторых растениях, например, в горохе (*Pisum sativum*), гомосерин содержится в свободном виде [5].

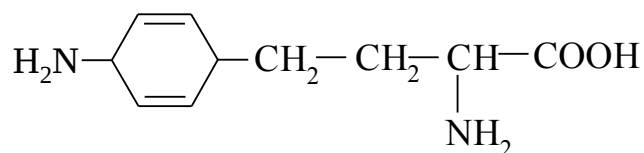
α,γ -Диаминомасляная кислота входит в состав пептидных антибиотиков – полимиксинов.



α,γ -Диаминомасляная кислота

Полимиксины вырабатываются некоторыми штаммами аэробной спорообразующей палочки *Bacillus polymyxa*, обнаруженной в почве, проявляют активность в отношении грамотрицательных бактерий. Структурно полимиксины представляют собой циклические пептиды, содержащие шесть остатков α,γ -диаминомасляной кислоты [71]. Взаимодействуя с фосфолипидами, полимиксины нарушают структуру бактериальных мембран и повышают их проницаемость. Изменение проницаемости мембраны происходит сразу после контакта бактериальной клетки с антибиотиком. Считается, что чувствительность к полимиксину определяется содержанием фосфолипидов в клеточной стенке бактерий [72]. Полимиксины являются группой достаточно давно известных антибиотиков, однако, наблюдаемое в последнее время повышение резистентности микробных организмов к действию современных препаратов заставляет ученых обратиться к применению антибиотиков предыдущих поколений, как к ценной альтернативе для использования в случаях трудно поддающихся лечению инфекций [73].

Еще одним производным масляной кислоты является L-2-амино-4-(4'-амино-2',5'-циклогексадиенил)масляная кислота (amiclenomycin).

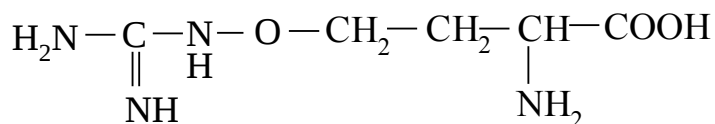


L-2-Амино-4-(4'-амино-2',5'-циклогексадиенил)масляная кислота

Amiclenomycin – природная аминокислота, продуцируемая некоторыми видами стрептомицетов (*Streptomyces lavendulae*, *Streptomyces venezulae*). Это соединение проявляет антибиотическую активность за счет необратимой инактивации фермента, участвующего в биосинтезе биотина в бактериальных клетках, в частности, подавляет рост микобактерий (*Mycobacterium tuberculosis*) [74, 75].

Производные основных аминокислот

Канаванин является оксигуанидиновым производным аргинина. Эта аминокислота найдена в семенах многих бобовых растений [5].

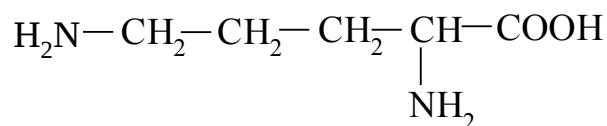


Канаванин

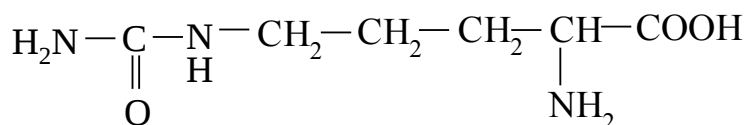
Канаванин, как антиметаболит аргинина, проявляет мощную инсектицидную активность за счет способности встраиваться в белки вместо аргинина и изменять их физико-химические свойства и биологическую активность [76]. Семена бобового растения люцерны содержат канаванин и при употреблении в пищу человеком и животными способны вызывать

аутоиммунные заболевания (симптомы, сходные с системной красной волчанкой) [77, 78].

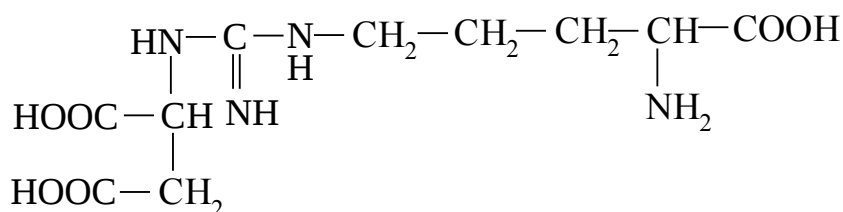
К основным аминокислотам относятся также орнитин, цитруллин и аргининоянтарная кислота.



Орнитин



Цитруллин



Аргининоянтарная кислота

Токсичный аммиак, образующийся в организме в процессе метаболизма α -аминокислот, превращается в нетоксичную мочевины в орнитиновом цикле (цикл мочевины). Главной метаболической ролью орнитина, цитруллина и аргининоянтарной кислоты у млекопитающих является участие в биосинтезе мочевины. Эти аминокислоты служат переносчиками атомов, которые в итоге образуют молекулу мочевины. Образование мочевины представляет собой циклический процесс и ни потерь, ни накопления этих соединений в ходе синтеза мочевины не происходит [79, 80]. Образование мочевины путем реакций орнитинового цикла также доказано для бактерий, грибов и высших растений. У

некоторых растений – ольхи, березы, орешника, некоторых растений из семейства бурачниковых, накапливаются значительные количества цитруллина, который, по-видимому, играет у них роль важнейшего соединения, в виде которого связывается и обезвреживается избыток поступающего в ткани аммиака. Цитруллин также содержится в соке плодов арбуза (*Citrullus*), откуда он и получил свое название [5]. В других растениях, например в хохлатках (*Corydalis*), папоротнике (*Asplenium*), некоторых луговых травах из семейства злаковых содержатся значительные количества ацетильного производного орнитина – N-ацетилорнитина. Таким образом, разные растения могут значительно различаться по характеру продуктов азотистого обмена, накапливающихся в их тканях [81].

Орнитин служит предшественником широко распространенных у млекопитающих полиаминов – путресцина, спермина и спермидина. Фармакологические дозы полиаминов вызывают понижение температуры и снижение кровяного давления. Спермидин и спермин являются факторами роста для культур клеток млекопитающих и бактерий и играют определенную роль в стабилизации интактных клеток, субклеточных органелл и мембран. Благодаря тому, что молекулы полиаминов несут большое число положительных зарядов, они легко ассоциируются с полианионами, например, ДНК и РНК, участвуют в таких фундаментальных процессах, как стимуляция биосинтеза ДНК и РНК. Полиамины оказывают влияние на синтез белка и являются ингибиторами ряда ферментов, включая протеинкиназы. Основная часть путресцина и спермидина выделяется с мочой в виде конъюгатов, главным образом в форме ацетильных производных [82].

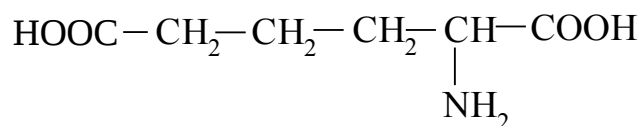
Орнитин в составе устойчивой соли L-орнитин-L-аспартата применяется в медицине для лечения цирроза печени. В высоких дозах (более 5 г) это соединение снижает концентрацию аммиака в крови и элиминирует симптомы печеночной энцефалопатии, ассоциированной с циррозом печени [83, 84].

Орнитин также является предшественником в биосинтезе некоторых алкалоидов, в частности, пирролидинов, пирролизидинов, а также алкалоидов тропанового ряда, например, кокаина [13].

Орнитин входит в состав антибиотиков – бацитрацина, продуцируемого бактерией *Bacillus licheniformis* [85] и грамицидина – циклического пептида, выделяемого живущей в почве бактерией *Bacillus brevis* [86].

Производные дикарбоновых аминокислот

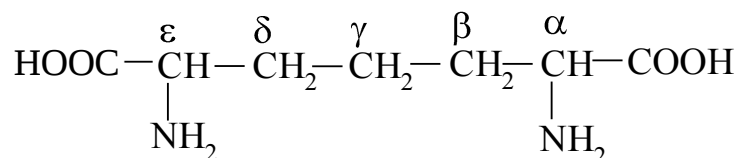
L-α-Аминоадипиновая кислота является промежуточным продуктом в биосинтезе лизина, осуществляемом в клетках высших грибов и некоторых бактерий [87].



L-α-Аминоадипиновая кислота

Метаболический путь образования лизина в клетках грибов с участием L-α-аминоадипиновой кислоты является уникальным для грибов и, таким образом, может служить потенциальной мишенью для разработки новых фунгицидных препаратов [88]. Эта аминокислота также найдена в составе водорастворимого белка зерна кукурузы [89].

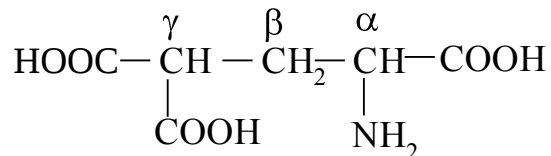
L,L-α,ε-Диаминопимелиновая кислота представляет собой ε-карбоксипроизводное лизина.



L,L-α,ε-Диаминопимелиновая кислота

Эта аминокислота найдена в составе белкового компонента пептидогликанов, участвующих в построении клеточных стенок практически всех бактерий [90], например, кишечной палочки (*Escherichia coli*) [91], дифтерийной бактерии и ряда других микроорганизмов [5].

γ-Карбоксиглутаминовая кислота (Gla) является производным глутаминовой кислоты.

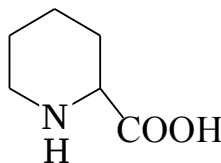


γ-Карбоксиглутаминовая кислота

Она обнаружена в протромбине и минерализованных белках тканей позвоночных. Эта аминокислота образуется из остатка глутаминовой кислоты в посттрансляционной ферментативной реакции, для которой необходим витамин К и бикарбонат. За счет остатков Gla белки, содержащие их, способны связывать ионы кальция [92–95].

Иминокислоты

Пипеколиновая кислота – природная непротеиногенная α-аминокислота, встречающаяся, главным образом, в растениях.

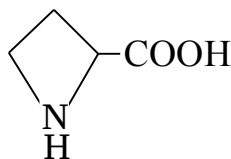


Пипеколиновая кислота

Эта аминокислота является гомологом пролина и биосинтезируется из лизина [96]. Пипеколиновая кислота входит в состав рапамицина – макроциклического антибиотика, выделенного из продуктов жизнедеятельности почвенной бактерии *Streptomyces hygroscopicus*. Рамapiцин проявляет

фунгицидную активность, а также является мощным иммуносупрессором и используется в клинической практике при пересадке органов для предотвращения отторжения [97]. Современные исследования также показывают, что рамапицин влияет на пролиферацию клеток и, таким образом, может быть использован для лечения некоторых видов рака [98]. Многочисленные природные и синтетические аналоги пипеколиновой кислоты проявляют разнообразные интересные биологические свойства – являются анестетиками, антикоагулянтами, ингибиторами гликозидазы, а также интермедиатами в синтезе алкалоидов [99].

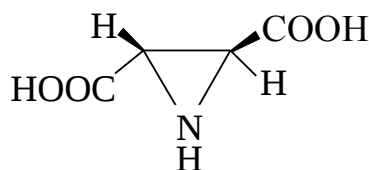
Азетидин-2-карбоновая кислота встречается в тканях лилейных (ландыш) и агавах и составляет значительную часть растворимых азотсодержащих веществ в данных группах растений [100].



Азетидин-2-карбоновая кислота

Эта аминокислота обнаружена также в сахарной свекле и столовой свекле. Азетидин-2-карбоновая кислота токсична для растений и животных. Будучи гомологом и антагонистом пролина, она легко встраивается в белки вместо пролина у многих видов, включая человека, и вызывает многочисленные токсические эффекты, а также врожденные пороки развития [101]. Действие её как токсина основано на том, что аппарат биосинтеза белка не может отличить пролин от азетидинкарбоновой кислоты. Многие лилейные защищены от неконтролируемого встраивания этой кислоты в собственные белки благодаря наличию высокоспецифичной пролил-тРНК-синтетазы [102].

L-транс-2,3-дикарбоксиазиридин является метаболитом, выделенным из культуры *Streptomyces* [103].

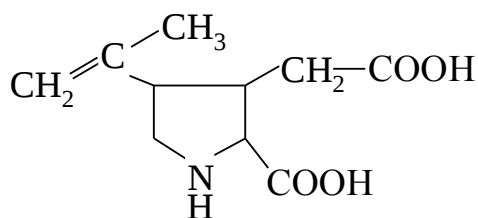


L-транс-2,3-дикарбоксиазиридин

Это соединение обладает антибактериальным действием. Мощная биологическая активность соединений, содержащих азиридиновое кольцо, тесно связана с высокой реакционной способностью напряженного трехчленного гетероцикла [104].

Большое внимание уделяется синтезу пептидов, содержащих 2,3-дикарбоксиазиридин в качестве электрофильного фрагмента, поскольку они являются ингибиторами цистеиновых протеиназ – соединений необходимых для жизненного цикла паразитического микроорганизма рода *Leishmania*, вызывающего лейшманиоз – заболевание, входящее в число 13 наиболее важных тропических болезней списка Всемирной Организации Здравоохранения. В мире от лейшманиоза страдает около 12 миллионов человек и 350 миллионов находится в группе риска, в то же время количество препаратов для лечения этого заболевания весьма ограничено. Таким образом, разработка новых пептидных селективных ингибиторов цистеиновых протеиназ на основе 2,3-дикарбоксиазиридина является перспективным направлением в разработке новых лекарственных средств для лечения лейшманиоза [105–107].

Каинова кислота была выделена из морских водорослей под названием "Kainin-sou" или "Makuri" (*Digenea simplex*).



Каинова кислота

Первоначально эта кислота применялась в качестве антигельминтного средства для удаления червей из кишечника. Последующие исследования показали, что она является неразрушающимся аналогом глутамата и мощным нейротоксином. Каинова кислота проявляет нейротоксические и эпилептогенные свойства, воздействуя на каинатные рецепторы центральной нервной системы. При связывании с соответствующими рецепторами, каинова кислота вызывает ряд клеточных ответов, в том числе приток ионов Ca^{2+} , производство активных форм кислорода, а также митохондриальную дисфункцию, что в конечном итоге приводит к нейронному апоптозу и некрозу. Таким образом, каинова кислота используется в нейронаучных экспериментах на животных для индуцирования судорог, эксайтотоксической гибели нейронов, моделирования эпилепсии с целью исследования разнообразных нейродегенеративных процессов [108, 109].

Количество описанных в литературе непротеиногенных аминокислот все увеличивается, вероятно, в ближайшем будущем будет обнаружено множество новых аминокислот, продуцируемых микроорганизмами и морскими организмами, химический состав и метаболизм которых интенсивно изучается в последнее время и интерес к которым неуклонно возрастает.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ambrogelly A. Natural expansion of the genetic code / A. Ambrogelly, S. Palioura, D. Söll // *Nature Chemical Biology*. – 2007. Vol. 3. – N 1. – P. 29–35.
2. Lu Y. On the evolution of the standard amino-acid alphabet / Y. Lu, S. Freeland // *Genome Biology*. – 2006. – Vol. 7. – P. 102.
3. Uy R. Posttranslational covalent modification of proteins / R. Uy, F. Wold // *Science*. – 1977. – Vol. 198. – P. 890–896.
4. Fowden L. Plant amino acid research in retrospect: from Chinball to Singh / L. Fowden // *Amino Acids*. – 2001. – Vol. 20. P. 217–224.

5. Кретович В.Л. Биохимия растений / В.Л. Кретович – М.: Высш. шк. – 1986. – с.503.
6. Selenoprotein synthesis: an expansion of the genetic code / A. Böck, K. Forchhammer, J. Heider et al. // Trends in biochemical sciences. – 1991. – Vol. 16. – N 12. – P. 463–467.
7. Théobald-Dietrich A. Evidence for the existence in mRNAs of a hairpin element responsible for ribosome dependent pyrrolysine insertion into proteins / A. Théobald-Dietrich, R. Giegé, J. L. Rudinger-Thirion // Biochimie. – 2005. – Vol. 87. – N 9–10. – P. 813–817.
8. Sherman F. Methionine or not methionine at the beginning of a protein / F. Sherman, J. W. Stewart, S. Tsunasawa // BioEssays. – 1985. – Vol. 3. – N 1. – P. 27–31.
9. Hatfield D. L. How selenium has altered our understanding of the genetic code / D. L. Hatfield, V. N. Gladyshev // Molecular and Cellular Biology. – 2002. – Vol. 22. – N 11. – P. 3565–3576.
10. Characterization of Mammalian Selenoproteomes / G. V. Kryukov, S. Castellano, S. V. Novoselov et al. // Science. – 2003. – Vol. 300. – N 5624. – P. 1439–1443.
11. Rother M. Selenocysteine, pyrrolysine, and the unique energy metabolism of methanogenic archaea / M. Rother, J.A. Krzycki // Archaea. – 2010. – Vol. 2010. – P. 453642.
12. Якубке Х. Д. Аминокислоты, пептиды, белки / Х. Д. Якубке, Х. Ешкайт – М.: Мир. – 1985. – 456 с.
13. Племенков В. В. Введение в химию природных соединений / В. В. Племенков – Казань, – 2001. – 376 с.
14. Егоров Н. С. Основы учения об антибиотиках [Текст]: учебник для вузов / Н. С. Егоров ; Моск. гос. ун-т им. М. В. Ломоносова. – 6-е изд., перераб. и доп. – М. : Изд-во МГУ : Наука, 2004. – 528с.
15. Овчинников Ю. А. Биоорганическая химия / М.: Просвещение. – 1987. – 816 с.
16. Теоретические основы биотехнологии / И. М. Грачева, Бутова С. Н., Типисева И. А. и др. – М.: Элевар. – 2003. – 553с.

17. D-amino acids in the brain: D-serine in neurotransmission and neurodegeneration / H. Wolosker, E. Dumin, L. Balan et al. // The FEBS Journal. – 2008. – Vol. 275. –N 14. – P. 3514–3526.
18. van Heijenoort J. Formation of the glycan chains in the synthesis of bacterial peptidoglycan / J. van Heijenoort // Glycobiology. – 2001. – Vol. 11. –N 3. – P. 25R–36R.
19. Polypeptide chains containing D-gamma-hydroxyvaline / K. Pisarewicz, D. Mora, F. C. Pflueger et al. // Journal of the American Chemical Society. – 2005. – Vol. 127. –N 17. – P. 6207–6215.
20. Коршунова Г. А. Дерморфин: синтез аналогов и структурно-функциональные отношения / Г. А. Коршунова, Н. В. Сумбатян // Биоорганическая химия. – 1989. – Т. 15. – №7. – С. 869 – 903.
21. Matthews B. W. Racemic crystallography – easy crystals and easy structures: What's not to like? / B. W. Matthews // Protein Science. –2009. –Vol. 18. – P. 1135–1138.
22. Blake O. A. Ackee (*Blighia sapida*) hypoglycin A toxicity: dose response assessment in laboratory rats / O. A. Blake, M. R. Bennink, J. C. Jackson // Food and chemical toxicology. – 2006. – Vol. 44. – N 2. – P. 207–213.
23. Смирнов В. А. Аминокислоты и полипептиды: учеб. пособ. Ч. I. / В. А. Смирнов, Ю. Н. Климочкин – Самара. Самар. гос. техн. ун-т.,–2007. –110 с.
24. Saito K. Biosynthesis of stizolobinic acid and stizolobic acid in higher plants: stizolobinic acid synthase and stizolobic acid synthase, new enzymes which catalyze the reaction sequences leading to the formation of stizolobinic acid and stizolobic acid from 3,4-dihydroxyphenylalanine in *Stizolobium hassjoo* / K. Saito, A. Komamine // European Journal of Biochemistry. – 1978. –Vol. 82. – N 2. – P. 385–392.
25. Crounse R. G. Inhibition of growth of hair by mimosine / R. G. Crounse, R. D. Maxwell, H. Blank // Nature. – 1962. – Vol. 194. – P. 694–695.

26. Mimosine Is a Cell-specific Antagonist of Folate Metabolism / E. W. Oppenheim, I. M. Nasrallah, M. G. Mastri // The Journal of Biological Chemistry. – 2000. – Vol. 275. – N 25. – P. 19268–19274.
27. Price A. J. Herbicides – Advances in Research // A. J. Price, J. A. Kelton. – Rijeka: InTech. – 2013. – 312p.
28. Synthesis and biological properties of the 2-L-beta-(pyrazolyl-1)alanine analogs of luteinizing hormone-releasing hormone and thyrotropin-releasing hormone / D. H. Coy, Y. Hirotsu, T. W. Redding et al. // Journal of Medicinal Chemistry. – 1975. – Vol. 18. – N 9. – P. 948-949.
29. Pharmacological properties of the potent epileptogenic amino acid dysiherbaine, a novel glutamate receptor agonist isolated from the marine sponge Dysidea herbacea / R. Sakai, G. T. Swanson, K. Shimamoto et al. // Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. – 2001. Vol. 296. – N 2. – P. 650 – 658.
30. Minei R. Effects of a new excitotoxic amino acid, dysiherbaine, on cultured Müller cells / R. Minei // Japanese Journal of Ophthalmology. – 2002. –Vol. 46. – N 2. – P. 153 – 159.
31. Total synthesis of dysiherbaine / M. Sasaki, N. Akiyama, K. Tsubone et al. // Tetrahedron Letters. – 2007. Vol. 48. – N 32. – P. 5697–5700.
32. Formal synthesis of dysiherbaine / M. V. Rao, A. Naresh, G. Saketh et al. // Tetrahedron Letters. – 2013. Vol. 54. – N 50. – P. 6931–6933.
33. Allen R. H. Serum betaine, N,N-dimethylglycine and N-methylglycine levels in patients with cobalamin and folate deficiency and related inborn errors of metabolism / R. H. Allen, S. P. Stabler, J. Lindenbaum // Metabolism: clinical and experimental. – 1993. – Vol. 42. – N 11. – P. 1448-1460.
34. Glycine transporter I inhibitor, N-Methylglycine (sarcosine), added to antipsychotics for the treatment of schizophrenia / G. Tsai, H.-Y. Lane, P. Yang et al. // Biological Psychiatry. – 2004. – Vol. 55. – N 5. – P. 452–456.
35. Антонов В. К. Химия протеолиза / В. К. Антонов – М: Наука. – 1991. – 505 с.

36. Stein R.L. Slow-binding inhibition of chymotrypsin and cathepsin G by the peptide aldehyde chymostatin / R. L. Stein, A. M. Strimpler // Biochemistry. – 1987. – Vol. 26. – N 9. – P. 2611–2615.
37. Johnson L. A. Inactivation of chymotrypsin and human skin chymase: Kinetics of time-dependent inhibition in the presence of substrate / L. A. Johnson, K. E. Moon, M. Eisenberg // Biochimica et Biophysica Acta (BBA) / Protein Structure and Molecular Enzymology. – 1988. – Vol. 953. – P. 269–279.
38. Umezawa H. Structures and activities of protease inhibitors of microbial origin / H. Umezawa // Methods in Enzymology. – 1976. – N 45. – P. 678 – 695.
39. Acivicin. An antitumor antibiotic / D. S. Poster, S. Bruno, J. Penta et al. // Cancer Clinical Trials. – 1981. – Vol. 4. – N 3. – P. 327–330.
40. Шиврина А. Н. Биологически активные вещества высших грибов. / А. Н. Шиврина – Л.: Наука. – 1965. – 199 с.
41. Social behaviour in rats lesioned with ibotenic acid in the hippocampus: quantitative and qualitative analysis / A. Becker, G. Grecksch, H. G. Bernstein et al. // Psychopharmacology. – 1999. – Vol. 144. – N 4. – P. 333 – 338.
42. Вассер С. П. Флора грибов Украины. Базидиомицеты. Аманитальные грибы / С. П. Вассер – К.: Наукова думка. – 1992. – 168 с.
43. Jarrard L. E. On the use of ibotenic acid to lesion selectively different components of the hippocampal formation / L.E. Jarrard // Journal of Neuroscience Methods. – 1989. – Vol. 29. – N 3. – P. 251–259.
44. Gray D. O. α -(Methylenecyclopropyl)glycine from *Litchi* seeds / D. O. Gray, L. Fowden // Biochemical Journal. – 1962. – Vol. 82. – N 3. – P. 385–389.
45. Биохимия человека: в 2-х т. Пер. с англ. / Р. Мари, Д. Греннер, П. Мейес и др. – Т. 1. М.: Мир. – 1993. – 381 с.; Т. 2. М.: Мир. – 1993. – 414 с.
46. Factor S. A. Parkinson's Disease: Diagnosis and Clinical Management / S. A. Factor, W.J. Weiner – Demos Medical Publishing. – 2008. – 819 p.

47. Sexual function improving effect of *Mucuna pruriens* in sexually normal male rats / K. M. Y. Amin, M. N. Khan, S. Zillur-Rehman et al. // *Fitoterapia*. – 1996. – Vol. 67. – N 1. – P. 53–58.
48. Felix D'Mello J. P. Toxic Substances in Crop Plants / J. P. Felix D'Mello, C. M. Duffus, John H. Duffus – Cambridge: The Royal Society of Chemistry. – 1991. – 339 p.
49. Schrier R. W. Diseases of the Kidney and Urinary Tract. – 8th ed / R. W. Schrier – Philadelphia: Lippinkott Williams and Wilkins. – 2007. – 3776 p.
50. Horn M. J. The isolation of lanthionine from human hair, chicken feathers, and lactalbumin / M. J. Horn, D. B. Jones // *The Journal of Biological Chemistry*. – 1941. – Vol. 139. – P. 473.
51. Майстер А. Биохимия аминокислот / А. Майстер – М., Изд. иностранной литературы. – 1961. – 530 с.
52. Biosynthesis and mode of action of lantibiotics / C. Chatterjee, M. Paul, L. Xie et al. // *Chemical Reviews*. – 2005. – Vol. 105. – N 2. – P. 633–684.
53. Метлицкий Л. В. Биохимические основы защиты растений биохимия иммунитета растений и хранения урожая / Л. В. Метлицкий – М.: Наука. – 1966. – 232с.
54. Kourounakis P. N. Effect on active oxygen species of alliin and *Allium sativum* (garlic) powder / P. N. Kourounakis, E. A. Rekka // *Research communications in chemical pathology and pharmacology*. – 1991. – Vol. 74. – N 2. – P. 249–252.
55. Effect of a garlic derivative (alliin) on peripheral blood cell immune responses / H. Salman, M. Bergman, H. Bessler et al. // *International Journal of Immunopharmacology*. – 1999. – Vol. 21. – N 9. – P. 589–597.
56. Selhub J. Homocysteine metabolism / J. Selhub // *Annual Review of Nutrition*. – 1999. – Vol. 19. – P. 217–246.
57. Nelson D. L. Lehninger Principles of Biochemistry 3rd Ed. / D. L. Nelson, M. M. Cox – NY: Worth Publishing. – 2000. – 1200 p.

58. The Hordaland Homocysteine Study: a community-based study of homocysteine, its determinants, and associations with disease / H. Refsum, E. Nurk, A. D. Smith et al. // The Journal of Nutrition. –2006. – Vol. 136 (6 Suppl): –P. 1731S–1740S.
59. The kidney and homocysteine metabolism / A. N. Friedman, A. G. Bostom, J. Selhub et al. // Journal of the American Society of Nephrology. – 2001. – Vol. 12. – P. 2181–2189.
60. Lentz S. R. Homocysteine: Is it a clinically important cardiovascular risk factor? / S. R. Lentz, W. G. Haynes // Cleveland Clinic Journal of Medicine. – 2004. – Vol. 71. – P. 729–734.
61. Homocysteine and folic acid: implications for pregnancy / S. Daly, A. Cotter, A. E. Molloy et al. // Vascular Medicine. – 2005. – Vol. 5. – P. 190–200.
62. Ciaccio M. Therapeutical approach to plasma homocysteine and cardiovascular risk reduction / M. Ciaccio, G. Bivona, C. Bellia // Therapeutics and Clinical Risk Management. – 2008. – Vol. 4. – P. 219–224.
63. Farber E. Ethionine Carcinogenesis / E. Farber // Advances in Cancer Research. – 1963. – Vol. 7. – P. 383–474.
64. Mendonca L. C. S. Metabolism of ethionine in ethionine-sensitive and ethionine-resistant cells of the enteric yeast *Candida slooffii* / L. C. S. Mendonca, L. R. Travassos // Journal of Bacteriology. –1972. – Vol. 110. – N 2. – P. 643–651.
65. Spizek J. Effect of ethionine on the synthesis of β -galactosidase in *E. coli*. / J. Spizek, K. J. Janecek // Folia Microbiologica. – 1967. –Vol. 12. –P. 140–145.
66. Shivapurkar N. Hypomethylation of DNA in ethionine-fed rats / N. Shivapurkar, M. J. Wilson, L. A. Poirier // Carcinogenesis. – 1984. – Vol. 5. – N 8. – P. 989–992.
67. Alix J. V. Molecular aspects of the in vivo and in vitro effects of ethionine, an analog of methionine / J. V. Alix // Microbiological Reviews. – 1982. – Vol. 46. – N 3. – P. 281–295.

68. S-Methylmethionine plays a major role in phloem sulfur transport and is synthesized by a novel type of methyltransferase / F. Bourgisa, S. Rojea, M. L. Nuccioa et al. // *The Plant Cell*. – 1999. – Vol. 11. – N 8. – P. 1485–1497.
69. S-methylmethionine sulfonium in fruits of citrus hybrids / K. Sakamoto, A. Inoue, M. Nakatani et al. // *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*. – 1996. – Vol. 60. – N 9. – P. 1486–1487.
70. Patel A. D. Review on Biochemical Importance of Vitamin-U / A. D. Patel, N. K. Prajapati // *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. – 2012. – Vol. 4. – N 1. – P. 209–215.
71. Щетинин Е. В. Полимиксины – новый взгляд на известные антибиотики / Е. В. Щетинин // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2000. – №3. – том 2. – С. 68 – 73.
72. Brown M. R. Relation between cation and lipid content of cell walls of *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris* and *Klebsiella aerogenes* and their sensitivity to Polymixin B and other antibacterial agents / M. R. Brown, S. M. Wood // *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. – 1972. – Vol. 24. – P.215–218.
73. Falagas M. E. Potential of old-generation antibiotics to address current need for new antibiotics / M. E. Falagas, A. P. Grammatikos, A. Michalopoulos // *Expert Review of Anti-Infective Therapy*. – 2008. – Vol. 6. – N 5. – P. 593–600.
74. Mann S. Inhibition of 7,8-diaminopelargonic acid aminotransferase by amiclennomycin and analogues / S. Mann, A. Marquet, O. Ploux // *Biochemical Society Transactions*. – 2005. – Vol. 33. – P.802–805.
75. Total synthesis of amiclennomycin, an inhibitor of biotin biosynthesis / S. Mann, S. Carillon, O. Breyne et al. // *Chemistry – A European Journal*. – 2002. – Vol. 8. – N 2. – P. 439–450.
76. Rosenthal G. A. Biochemical insight into insecticidal properties of L-Canavanine, a higher plant protective allelochemical / G.A. Rosenthal // *Journal of Chemical Ecology*. – 1986. – Vol. 12. – N5. – P. 1145-1156.

77. Montanaro A. Dietary amino acid-induced systemic lupus erythematosus / A. Montanaro, E. J. Bardana // *Rheumatic Disease Clinics of North America*. – 1991. – Vol. 17. – N 2. – P. 323–332
78. Rottman J. B. Mouse models of systemic lupus erythematosus reveal a complex pathogenesis / J. B. Rottman, C. R. Willis // *Veterinary Pathology*. – 2010. – Vol. 47. – N 4. – P. 664–676.
79. Ratner S. Enzymes of arginine and urea synthesis / S. Ratner // *Advances in Enzymology and Related Areas of Molecular Biology*. – 1973. – Vol. 39. – P. 1–90.
80. Ratner S. A Long View of Nitrogen Metabolism / S. Ratner // *Annual Review of Biochemistry*. – 1977. – Vol. 46. – P. 1–24.
81. Bray C. M. Nitrogen metabolism in plants / C. M. Bray. – London, New York: Longman. – 1983. – 214 p.
82. Tabor C. W. Polyamines / C. W. Tabor, H. Tabor // *Annual Review of Biochemistry*. – 1984. – Vol. 53. – P. 749–790.
83. Sikorska H. Physiological functions of L-ornithine and L-aspartate in the body and the efficacy of administration of L-ornithine-L-aspartate in conditions of relative deficiency / H. Sikorska, J. Cianciara, A. Wiercińska-Drapało // *Polski Merkuriusz Lekarski*. – 2010. – Vol. 28. N.168. – P. 490 – 495.
84. Надинская М. Ю. Лечение печеночной энцефалопатии препаратом «Гепамерц» / М. Ю. Надинская, С. Д. Подымова // *Медицинские новости*. – 2004. – N 12. – С.87–88.
85. Bernlohr R. W. Bacitracin biosynthesis and spore formation: The physiological role of an antibiotic / R. W. Bernlohr, G. D. Novelli // *Archives of Biochemistry and Biophysics*. – 1963. – Vol. 103. – N 1. – P. 94 – 104.
86. Winnick R. E. Biosynthesis of gramicidin S I. General characteristics of the process in growing cultures of *Bacillus brevis* / R. E. Winnick, H. Lis, T. Winnick // *Biochimica et Biophysica Acta*. – 1961. – Vol. 49. – N 3. – P. 451 – 462.

87. Zabriskie T. M. Lysine biosynthesis and metabolism in fungi / T. M. Zabriskie, M. D. Jackson // Natural products reports. – 2000. –Vol. 17. –N 1. – P. 85-97.
88. The α -aminoadipate pathway for lysine biosynthesis in fungi / H. Xu, B. Andi, J. Qian et al. // Cell Biochemistry and Biophysics. – 2006. – Vol. 46. –N. 1. – P. 43 – 64.
89. Windsor E. α -Aminoadipic acid as a constituent of a corn protein / E. Windsor // Journal of Biological Chemistry. –1951. –Vol.192. –N. 2. –P. 595–606.
90. Peptides of 2-aminopimelic acid: antibacterial agents that inhibit diaminopimelic acid biosynthesis / D. A. Berges, W. E. DeWolf Jr., G.L. Dunn et al. // Journal of Medicinal Chemistry. – 1986. – Vol. 29. –N 1. –P. 89 – 95.
91. Incorporation of L,L-diaminopimelic acid into peptidoglycan of Escherichia coli mutants lacking diaminopimelate epimerase encoded by dapF / D. Mengin-Lecreulx, C. Michaud, C. Richaud et al. // Journal of Bacteriology. – 1988. – Vol. 170. – N. 5. – P. 2031–2039.
92. Vitamin K dependent modifications of glutamic acid residues in prothrombin / J. Stenflo, P. Fernlund, W. Egan et al. // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 1974. – Vol. 71. – N 7. – P. 2730–2733.
93. Characterization of a γ -carboxyglutamic acid-containing protein from bone / P. A. Price, A. S. Otsuka, J. W. Poser et al. // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 1976. –Vol. 73. –N 5. –P. 1447–1451.
94. Hauschka P. V. Direct identification of the calcium-binding amino acid, gamma-carboxyglutamate, in mineralized tissue / P. V. Hauschka, J. B. Lian, P. M. Gallop // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 1975. – Vol. 72. – N 10. – P. 3925–3929.
95. Gla-rich protein (GRP), a new vitamin K-dependent protein identified from sturgeon cartilage and highly conserved in vertebrates / C. S. Viegas, D. C. Simes, V. Laizé et al. // The Journal of Biological Chemistry. – 2008. – Vol. 283. – N 52. –P. 36655–36664.

96. Leistner E. Biosynthesis of the piperidine nucleus. Incorporation of chirally labeled cadaverine-1-3H / E. Leistner, I. D. Spenser // Journal of the American Chemical Society. – 1973. Vol. 95. – N 14. – P.4715–4725.
97. Total synthesis of rapamycin / M. L. Maddess, M. N. Tackett, H. Watanabe et al. // Angewandte Chemie International Edition. –2007. –Vol. 46. – P. 591–597.
98. Messier V. A nutrient-responsive pathway that determines M phase timing through control of B-cyclin mRNA Stability / V. Messier, D. Zenklusen, S. W. Michnick // Cell. – 2013. –Vol. 153. – N 5. – P. 1080–1093.
99. Couty F. Asymmetric synthesis of pipecolic acid and derivatives / F. Couty // Amino Acids. – 1999. – Vol. 16. – P. 297–320.
100. Fowden L. Azetidine-2-carboxylic acid: a new cyclic imino acid occurring in plants / L. Fowden // Biochemical Journal. – 1956. – Vol. 64. – N 2. – P. 323–332.
101. Azetidine-2-carboxylic acid in the food chain / E. Rubenstein, T. McLaughlin, R. C. Winant et al. // Phytochemistry. –2009. –Vol. 70. –N 1. – P. 100–104.
102. Rosenthal G. A. Herbivores, their interactions with secondary plant metabolites: the chemical participants / G. A. Rosenthal, M. Berenbaum. – San Diego. – Academic Press. – 1991. – 468 p.
103. Naganawa H. S-2,3-dicarboxy-aziridine, a new metabolite from a Streptomyces/ H. Naganawa, N. Usui, T. Takita // Journal of antibiotics. – 1975. – Vol.28. – N 10. – P. 828 – 829.
104. Heterocycles in Natural Product Synthesis / K. C. Majumdar, S. K. Chattopadhyay. – Weinheim: Wiley-VCH. – 2011. – 658 p.
105. Aziridine-2,3-dicarboxylate-based cysteine cathepsin inhibitors induce cell death in *Leishmania major* associated with accumulation of debris in autophagy-related lysosome-like vacuoles<http://aac.asm.org/content/54/12/5028.full> - fn-2 / U. Schurigt, C. Schad, C. Glowak<http://aac.asm.org/content/54/12/5028.full> - aff-1 et al. // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. – 2010. – Vol. 54. – N 12. – P. 5028–5041.

106. Schirmeister T. New peptidic cysteine protease inhibitors derived from the electrophilic alpha-amino acid aziridine-2,3-dicarboxylic acid / T. Schirmeister // 1999. – Journal of Medicinal Chemistry. – Vol. 42. – N 4. – P. 560–572.
107. Aziridine-2,3-dicarboxylates, peptidomimetic cysteine protease inhibitors with antileishmanial activity / A. Ponte-Sucre, R. Vicik, M. Schultheis et al. // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. – 2006. – Vol. 50. – N 7. – P. 2439–2447.
108. Vincent P. Kainate receptors in epilepsy and excitotoxicity / P. Vincent, C. Mulle // Neuroscience. – 2009. – Vol. 158. – N. 1. – P. 309–323.
109. Kainic acid-mediated excitotoxicity as a model for neurodegeneration / Q. Wang, S. Yu, A. Simonyi et al / Molecular Neurobiology. – 2005.–Vol. 31. – N. 1–3.– P. 3–16.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Аминокислоты являются основными структурными элементами белковой молекулы. Изучение структуры белков и их превращений имеет очень большое биологическое значение, т.к процесс превращения белковых веществ составляет сущность всех жизненных процессов. Поэтому проблема изучения свойств аминокислот должна иметь важное значения для медицинской науке и лечебной практики.

Следовательно, проблема белка включает не только познание жизни во всех ее проявлениях, но и перспектив ряда проблем: долголетия, лечения вирусных, обменных заболеваний и эндокринной патологии и др.

По мере изучения физиологической роли аминокислот было установлено, что в организме они используются для синтеза гормонов, витаминов и других необходимых веществ.

Аминокислоты подвергаются ряду химических превращений: дезаминируются, выделяют необходимую для организма энергию, переходят в более простые соединения, а также переаминируются и служат источником для образования других аминокислот. Известно, что одновременно с аминокислотами пищевых белков в процессе обмена участвуют аминокислоты клеточных белков органов и тканей самого организма. Поступающих с пищей белки подвергаются расщеплению под влиянием ферментативных протеолитических систем органов пищеварения и уже в виде аминокислот всасываются в кровь и принимают участие в обмене.

Следовательно, равновесие между аминокислотами, поступающими извне и образующимися под влиянием ферментативного разложения белков организма, может быть изменено путем искусственного введения их в кровь. Это вышеуказанное важное обстоятельство может в нужных случаях использовано в интересах больного. Необходимость же такого рода вмешательства встречаются не редко в любой клинике, так как известно, с какими тяжелыми последствиями

бывают связаны изменения в количественном содержании аминокислот в организме. Клиницисты хорошо знают, что изменение обмена и обеднение организма отдельными аминокислотами приводят к своеобразной патологии, которую легко обнаружить и по внешним признакам, недостаток метионина приводит к получению роговицы глаза, недостаток валина вызывает мышечную слабость и др.

Белки по своему элементарному составу, как известно, мало чем отличаются между собой по аминокислотному составу различных групп их неодинаков, что и определяет специфичность белков, которая оказывается не безразличной для организма. Ферментативная система человека, образовавшаяся в биологическом развитии организма, оказалось приспособленной к ассимилированию только природных аминокислот, принадлежащих к группе левовращающих. Синтетические же аминокислоты, даже имеющие элементарный состав, одинаковый с природными, но являющиеся рацематами или принадлежащим к D-конфигурации, в худшем случае могут оказаться ядами, а в лучшем случае – безразличными. Целым рядом специальных исследований было установлено, что большинство аминокислот организмом человека вовсе не усваивается, а нередко они оказывают даже токсическое действие.

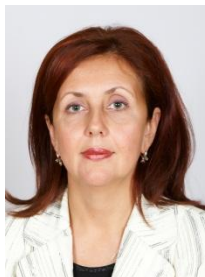
Все природные аминокислоты, за исключением глицина, содержат в своей молекуле асимметрический атом углерода, обуславливающий их оптическую активность. Оптически деятельные аминокислоты при нагревании в кислой или щелочной среде уменьшают угол вращения за счет образования аминокислот с противоположным знаком угла вращения, и, когда последний становится равным нулю, оптически активные аминокислоты теряют свою активность, превращаясь в рацемические аминокислоты. Таким образом, в химическом отношении между оптически активными и рацемическими аминокислотами разницы видимой нет.

Структурная перегруппировка атомов внутри молекулы оказывает существенное влияние на скорость и направление химических превращений,

определяющих их биологические свойства. Эти исследования показывают, что биохимические свойства органических веществ в значительной степени определяются стереохимическими особенностями их строения.

Аминокислоты имеют большое биологическое значение, в медицинской практике нашли применение лекарственные препараты содержащие аминокислоты.

АВТОРСКИЙ КОЛЛЕКТИВ:



Сыровая Анна Олеговна – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующая кафедрой медицинской и биоорганической химии ХНМУ



Шаповал Людмила Григорьевна – кандидат технических наук, доцент кафедры медицинской и биоорганической химии ХНМУ



Макаров Владимир Александрович – кандидат химических наук, доцент кафедры медицинской и биоорганической химии ХНМУ



Петюнина Валентина Николаевна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры медицинской и биоорганической химии ХНМУ



Грабовецкая Евгения Романовна – кандидат биологических наук, доцент кафедры медицинской и биоорганической химии ХНМУ



Андреева Светлана Викторовна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры медицинской и биоорганической химии ХНМУ



Наконечная Светлана Анатольевна – кандидат биологических наук, ассистент кафедры медицинской и биоорганической химии ХНМУ



Бачинский Руслан Орестович – кандидат биологических наук, ассистент кафедры медицинской и биоорганической химии ХНМУ



Лукьянова Лариса Владимировна – кандидат фармацевтических наук, ассистент кафедры медицинской и биоорганической химии ХНМУ.



Козуб Светлана Николаевна — кандидат технических наук,
ассистент кафедры медицинской и биоорганической химии ХНМУ



Левашова Ольга Леонидовна — кандидат фармацевтических наук,
ассистент кафедры медицинской и биоорганической химии ХНМУ.

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 2

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