



**VOLGOGRAD
STATE
MEDICAL
UNIVERSITY**

ТИПОВЫЕ НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА БЕЛКОВ

Дисциплина: Патофизиология

Профиль: Лечебное дело

Лектор- профессор Л.Н.Рогова

Причины нарушения белкового обмена

- Одной из наиболее частых причин нарушений белкового обмена является *количественная* или *качественная* белковая недостаточность первичного (экзогенного) происхождения. Возникающие дефекты обусловлены 1) ограничением поступления экзогенных белков при полном или частичном голодании, 2) низкой биологической ценностью пищевых белков, дефицитом незаменимых аминокислот (валин, изолейцин, лейцин, лизин, метионин, треонин, триптофан, фенилаланин, гистидин, аргинин).

Механизмы нарушений обмена белков

- При ряде заболеваний нарушение белкового обмена могут наступать вследствие:
- 1) расстройства переваривания и всасывания белковых продуктов (гастроэнтериты, язвенный колит),
- 2) повышенного распада белка в тканях (стресс, инфекционные болезни);

Механизмы нарушений обмена белков

- Вследствие :3) усиленной потери белков (кровопотери, нефроз, травмы), 4) нарушения синтеза белка (гепатиты). **Следствием указанных нарушений часто является вторичная (или эндогенная) белковая недостаточность с характерным отрицательным азотистым балансом.**

Протеолитические ферменты в пищеварении

- В пищеварительном тракте белки расщепляются под влиянием протеолитических ферментов. При этом, с одной стороны, белки и другие азотистые соединения, входящие в состав пищи, теряют свои специфические особенности, с другой — из белков образуются аминокислоты, из нуклеиновых кислот — нуклеотиды, которые подвергаются всасыванию.

Первичные и вторичные расстройства

- Различают **первичные** (при различных формах патологии желудка и кишечника — хронических гастритах, язвенной болезни, раке) **и вторичные** или функциональные расстройства секреторной и всасывательной функции эпителия в результате отека слизистой оболочки желудка и кишечника, нарушения переваривания белков и всасывания аминокислот в желудочно-кишечном тракте.

Причины недостаточности расщепления белков

- *Основные причины недостаточного расщепления белков —*
 - 1) количественное уменьшение секреции соляной кислоты и
 - 2) ферментов, снижение активности протеолитических ферментов (пепсина, трипсина, химотрипсина) и связанное с этим недостаточное образование аминокислот, уменьшение времени их воздействия (ускорение перистальтики).

Недостаточное расщепление белков

- При ослаблении секреции соляной кислоты снижается pH желудочного сока, что ведет к уменьшению набухания пищевых белков в желудке и ослаблению превращения пепсиногена в его активную форму— пепсин. В этих условиях часть белковых структур переходит из желудка в двенадцатиперстную кишку в неизменном состоянии, что затрудняет действие трипсина, химотрипсина и других протеолитических ферментов кишечника.

Дефицит свободных аминокислот

- Недостаточное образование свободных аминокислот из пищевых белков возможно при ограничении поступления в кишечник секрета поджелудочной железы (панкреатит, сдавление, закупорка протока). Недостаточность функции поджелудочной железы вызывает дефицит трипсина, хемотрипсина, карбоангидразы А, Б и других протеаз, действующих на полипептиды с длинной цепью или расщепляющих короткие олигопептиды, что снижает интенсивность как полостного, так и пристеночного пищеварения.

Недостаточное действие ферментов

- Недостаточное действие пищеварительных ферментов на белки может возникнуть вследствие ускоренного прохождения пищевых масс по кишечнику *при усилении его перистальтики (энтероколиты) либо уменьшении площади всасывания (оперативное удаление значительных участков тонкого кишечника)*. Это ведет к резкому сокращению времени контакта содержимого химуса с апикальной поверхностью энтероцитов, незавершенности процессов энзиматического распада и процессов активного и пассивного всасывания.

Дисбаланс аминокислот

- Причинами нарушения всасывания аминокислот являются повреждение стенки *тонкого кишечника* (отек слизистой оболочки, воспаление) или *неравномерное по времени всасывание отдельных аминокислот*. Это ведет к нарушению (дисбалансу) соотношения аминокислот в крови и нарушению синтеза белка, поскольку незаменимые аминокислоты должны поступать в организм в определенных количествах и соотношениях.

Дисбаланс аминокислот

- **Чаще всего отмечается нехватка метионина, триптофана, лизина и ряда других аминокислот. Так, недостаток лизина (особенно в развивающемся организме) задерживает рост и общее развитие, понижает содержание в крови гемоглобина и эритроцитов. При недостатке триптофана развивается гипохромная анемия. Дефицит аргинина приводит к нарушению сперматогенеза, а гистидина — к развитию экземы, отставанию в росте, угнетению синтеза гемоглобина.**

Ядовитые ароматические соединения

- Недостаточное переваривание белка в верхних отделах желудочно-кишечного тракта сопровождается увеличением перехода продуктов его неполного расщепления в толстый кишечник и усилением процесса бактериального расщепления аминокислот. Это ведет к увеличению образования ядовитых ароматических соединений (индол, скатол, фенол, крезол) и развитию интоксикации организма этими продуктами гниения.

•

Нарушение поглощения аминокислот

- Всосавшиеся из кишечника аминокислоты поступают непосредственно в кровь и частично в лимфатическую систему, представляя собой тот «метаболический фонд» разнообразных азотистых веществ, которые затем участвуют во всех видах обмена. В норме аминокислоты, всосавшиеся в кровь из кишечника, циркулируют в крови, быстро поглощаются печенью и частично другими органами (почками, сердцем, мышцами). *Увеличение продолжительности этой циркуляции указывает на нарушение способности тканей и органов (в первую очередь печени) поглощать аминокислоты.*

Механизмы нарушения синтеза белка

- Среди причин, вызывающих нарушения синтеза белка, важное место занимают различные виды алиментарной недостаточности, нарушение определенного количественного соотношения между незаменимыми аминокислотами. Если, например, в тканевом белке триптофан, лизин, валин содержатся в равных соотношениях (1:1:1), а с пищевым белком эти аминокислоты поступают в соотношении 1:1:0,5, то синтез тканевого белка будет обеспечиваться при этом ровно наполовину. Отсутствие в клетках хотя бы одной (из 20) незаменимой аминокислоты прекращает синтез белка в целом.

Нарушение скорости синтеза белка

- Нарушение скорости синтеза белка может быть обусловлено расстройством функции соответствующих генетических структур. *Повреждение генетического аппарата может быть как наследственным, так и приобретенным, возникшим под влиянием различных мутагенных факторов (ионизирующее излучение, ультрафиолетовые лучи и пр.).* Нарушение синтеза белка вызывают некоторые антибиотики. Так, «ошибки» в считывании генетического кода могут возникнуть под влиянием стрептомицина, неомицина и других антибиотиков.

Нарушение регуляции синтеза белка

- Одной из важных причин, вызывающих нарушение синтеза белка, может **быть** *нарушение регуляции этого процесса*. Регуляция интенсивности и направленности белкового обмена контролируется нервной и эндокринной системами, **эффекты которых реализуются путем влияния на различные ферментные системы**. Децеребрация животных ведет к снижению синтеза белка. Соматотропный гормон, половые гормоны и инсулин при определенных условиях стимулируют синтез белка. Наконец, причиной его патологии может стать изменение активности ферментных систем клеток, участвующих в синтезе белка.

Диспротеинемия

- **Количественные изменения в синтезе белков могут приводить к изменению соотношения отдельных фракций белков в сыворотке крови — диспротеинемии.** Так, некоторые заболевания печени (цирроз, гепатит), почек (нефрит, нефроз) сопровождаются уменьшением синтеза альбумина и уменьшением его содержания в сыворотке. Ряд инфекционных заболеваний, сопровождающихся обширным воспалением, ведет к увеличению синтеза и последующему повышению содержания гамма-глобулинов в сыворотке. **Развитие диспротеинемии сопровождается, как правило, сдвигами в гомеостазе (нарушение онкотического давления, водного баланса).**

Диспротеинемии

- При поражении печени и почек, некоторых острых и хронических воспалительных процессах (ревматизм, инфекционный миокардит, пневмония) возникают качественные изменения в синтезе белков, при этом синтезируются особые белки с измененными свойствами, например *C-реактивный белок*. К необычным белкам крови относятся *криоглобулины*, способные выпадать в осадок при температуре ниже 37° С (системные болезни, цирроз печени).

Межуточный обмен белка

- Основные пути межуточного обмена белка составляют реакции *переаминирования, дезаминирования, декарбоксилирования, переметилирования, пересульфирования.*

Переаминирование

- Центральное место в межуточном обмене белков занимает реакция **переаминирования как основной источник образования новых аминокислот**. Нарушение переаминирования может возникнуть в результате недостаточности в организме витамина В6. Это объясняется тем, что фосфорилированная форма витамина В6—фосфопиродоксаль—является активной группой трансаминаз — специфических ферментов переаминирования между amino- и кетокислотами.

Переаминирование

- *Патологическое усиление* реакции переаминирования возможно в условиях повреждения печени и инсулиновой недостаточности, когда *значительно увеличивается содержание свободных аминокислот*. Одной из причин снижения активности переаминирования может быть нарушение синтеза трансаминаз (при белковом голодании) либо нарушение гормональной регуляции их активности.

Окислительное дезаминирование

- Процессы переаминирования аминокислот тесно связаны с процессами **окислительного дезаминирования, в ходе которого осуществляется ферментативное отщепление аммиака от аминокислот.** Дезаминирование определяет как образование конечных продуктов белкового обмена, так и вступление аминокислот в энергетический обмен.

Окислительное дезаминирование

- Ослабление дезаминирования может возникнуть вследствие нарушения окислительных процессов в тканях (гипоксия, гиповитаминозы С, РР, В). Однако наиболее резкое его нарушение наступает при понижении активности аминooksидаз либо вследствие ослабления их синтеза (диффузное поражение печени, белковая недостаточность), либо в результате относительной недостаточности их активности (увеличение содержания в крови свободных аминокислот). Следствием нарушения окислительного дезаминирования аминокислот будет ослабление мочевинообразования, увеличение концентрации аминокислот и увеличение выведения их с мочой (*аминоацидурия*).

Декарбоксилирование

- Межуточный обмен ряда аминокислот может проходить также путем их **декарбоксилирования (потеря CO из карбоксильной группы) с образованием соответствующих аминов, получивших название «биогенные амины»**. Причинами нарушения процесса декарбоксилирования могут быть усиление активности декарбоксилаз, торможение активности аминоксидаз и нарушение связывания аминов белками.

Изменение скорости распада белков

- **Значительное увеличение скорости распада белков тканей и крови наблюдается при повышении температуры, обширных воспалительных процессах, тяжелых травмах, гипоксии, злокачественных опухолях и т.д. Связано увеличение скорости распада белков либо с действием бактериальных токсинов (в случае инфицирования), либо со значительным увеличением активности протеолитических ферментов крови (при гипоксии), либо с токсическим действием продуктов распада тканей (при травмах). В большинстве случаев ускорение распада белков сопровождается развитием в организме отрицательного азотистого баланса в связи с преобладанием процессов распада белков над их синтезом.**



Изменение скорости распада белков

- В большинстве случаев ускорение распада белков сопровождается развитием в организме отрицательного азотистого баланса в связи с преобладанием процессов распада белков над их синтезом.
-

Нарушение конечных продуктов обмена

- Основными конечными продуктами белкового обмена являются *аммиак* и *мочевина*. Связывание и обезвреживание аммиака осуществляются при помощи двух механизмов: в печени — путем образования мочевины, а в других тканях — путем присоединения аммиака к глутаминовой кислоте (посредством амидирования) с образованием глутамина.
- Основным механизмом связывания аммиака является процесс образования мочевины в цитруллин-аргинин-орнитиновом цикле.

Нарушение образования мочевины

- Нарушения образования мочевины могут наступить в результате снижения активности ферментных систем, участвующих в этом процессе (гепатиты, цирроз печени). При нарушении образования мочевины в крови и тканях накапливается аммиак, что сопровождается развитием высокой *азотемии*. При тяжелых формах гепатитов и циррозе печени, когда резко нарушена ее мочевинообразовательная функция, развивается выраженная *интоксикация аммиаком* (нарушение функции ЦНС с развитием комы).

Нарушение обмена мочевины

- В основе нарушения образования мочевины могут лежать наследственные дефекты активности ферментов. Так, увеличение концентрации аммиака {аммониемия} в крови может быть связано с блокированием карбамилфосфатсинтетазы и орнитинкарбомоилтрансферазы, катализирующих связывание аммиака и образование орнитина. При наследственном дефекте *оргининсукцинатсинтетазы* в крови резко увеличивается концентрация цитруллина, в результате чего он экскретируется с мочой (до 15 г сут) — развивается цитруллинурия.

Нарушение обмена аммиака

- В других органах и тканях (мышцы, нервная ткань) аммиак связывается в реакции амидирования с присоединением к карбоксильной группе свободных дикарбоновых аминокислот. Главным субстратом служит глутаминовая кислота. Нарушение процесса амидирования возможно при снижении активности ферментных систем, обеспечивающих эту реакцию (глутаминаза), или в результате интенсивного образования аммиака в количествах, превосходящих возможности его связывания.

Нарушение обмена креатинина

- Другим *конечным* продуктом белкового обмена, образующимся при окислении креатина (азотистое вещество мышц), является *креатинин*. Нормальное суточное содержание креатинина в моче составляет около 1—2г. Креатининурия—увеличение креатинина в моче; наблюдается у беременных женщин и у детей в период интенсивного роста.