

GREMOŠANAS BIOĶĪMIJA BIOCHEMISTRY OF DIGESTION

Maija Dzintare

Latvijas Sporta pedagoģijas akadēmija,
Brīvības iela 333, Rīga, Latvija, LV-1006
maija.dzintare@lspa.lv

Abstract

The text discusses the peculiarities of digestion of each nutrient class – protein, carbohydrate and lipid, as well as the absorption of products of their digestion, its transport in the blood, and entry into cells. Proteins are digested by proteases, and free amino acids are produced. Carbohydrates are digested by glycosidases into monosaccharides, mostly glucose. Types of amino acid and glucose transport proteins in cell membranes are discussed. Fats are digested by lipases into glycerol and fatty acids. Cholesterol transport in the blood in lipoproteins and peculiarities of each lipoprotein class have also been reviewed.

Tekstā ir aplūkota katras uzturvielu klases – olbaltumvielu, ogļhidrātu un lipīdu gremošanas īpatnības, to gremošanas produktu uzsūkšanās, transports asinīs un nonākšana šūnās. Olbaltumvielas šķeļas ar proteāžu palīdzību, veidojas brīvas aminoskābes. Ogļhidrātus šķeļ glikozidāzes līdz monosaharīdiem, visvairāk gremošanā veidojas glikoze. Aplūkoti aminoskābju un glikozes transportproteīnu veidi šūnu membrānās. Tauki šķeļas lipāžu ietekmē par glicerīnu un taukskābēm. Apskatīts arī holesterīna transports asinīs lipoproteīdu sastāvā un katras lipoproteīdu klases īpatnības.

Atslēgas vārdi: proteāzes, glikozidāzes, glikozes transportproteīni, lipāze, lipoproteīdi, holesterīns.

Key words: protease, glycosidase, glucose transporters, lipase, lipoproteins, cholesterol.

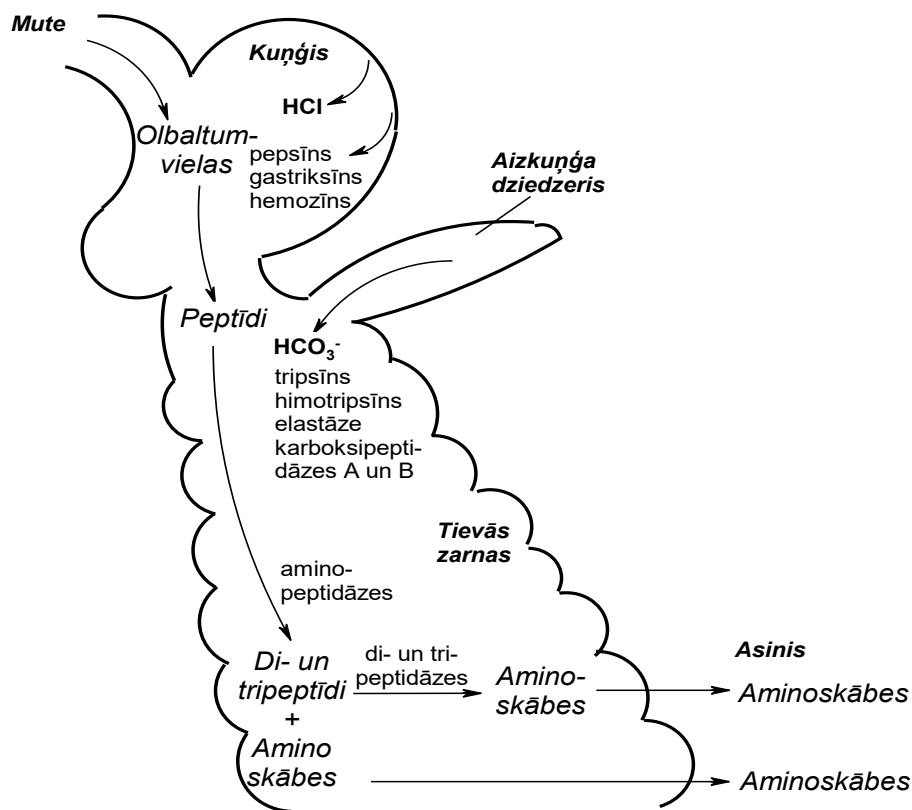
Ievads

Olbaltumvielas, ogļhidrāti un lipīdi zarnu traktā noārdās attiecīgi par aminoskābēm, monosaharīdiem un glicerīnu & taukskābēm. Gremošanu veic enzīmi – hidrolāzes, katrai uzturvielu klasei tās ir savas – attiecīgi proteāzes, glikozidāzes un lipāzes. Aplūkosim katras uzturvielu klases gremošanas īpatnības, un tās gremošanas produktu uzsūkšanos, transportu asinīs un nonākšanu šūnās.

1. Olbaltumvielu gremošana

Olbaltumvielas ir nepieciešamas galvenokārt kā izejvielas biosintēzēm – aminoskābju avots. Dienā jāuzņem ap 100g olbaltumvielu. Īpaši svarīgi ir uzņemt ar pārtiku neaizstājamās aminoskābes, jo tās organisms nespēj sintezēt (valīns, leicīns, izoleicīns, metionīns, fenilalanīns, triptofāns, lizīns, treonīns un bērniem arī histidīns). Organismā ir tikai L-aminoskābes.

Olbaltumvielu gremošana sākas kuņģī un turpinās divpadsmitpirkstu zarnā un tievajās zarnās. Kuņģī olbaltumvielas denaturē skābā vidē (HCL, pH 1-3). Proteolītiskie fermenti (proteāzes) hidrolizē peptīdsaites olbaltumvielās, veidojot dažāda garuma peptīdus un tos šķeļot tālāk – atsevišķas aminoskābes. Aminoskābes uzsūcas asinīs caur zarnu bārkstiņu epitēlijšūnām (enterocītiem).



1. att. Olbaltumvielu gremošanas shēma.

Profermenti (zimogēni). Proteolītiskie fermenti sintezējas gremošanas trakta sienīņu šūnās neaktīvā formā kā profermenti (zimogēni). Tie aktivējas pēc sekrēcijas gremošanas trakta dobumā (lūmenā). To priekšlaicīga aktivēšanās šūnā izraisītu tās pašsagremošanos. 2. Attēlā parādītas vairāku fermentu neaktīvās un aktīvās formas, virs bultiņas norādītas vielas, kas profermentu aktivē.

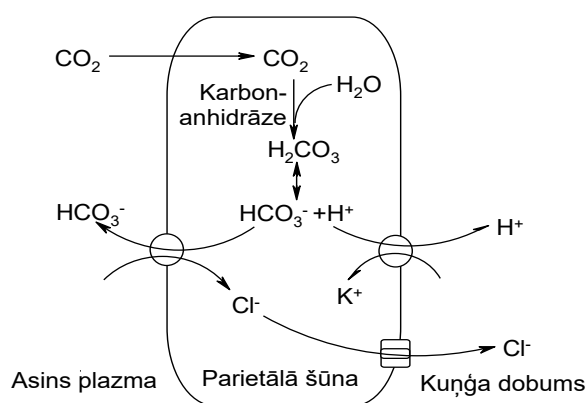
Proferments (zimogēns) neaktīvā forma	aktivators	ferments aktīvā forma
Pepsinogēns	H ⁺ , pepsīns	pepsīns
Tripsinogēns	enteropeptidāze	tripsīns
Himotripsinogēns	tripsīns	himotripsīns
Proelastāze	tripsīns	elastāze
Prokarboksipeptidāzes	tripsīns	karboksipeptidāzes

2. att. Proteolītisko fermentu aktivēšanās.

Sālsskābes (HCl) veidošanās kuņģī. Kuņģa sulas pH ir 1-3, jo kuņģa sienīņas izdala sālsskābi. Sālsskābe sintezējas kuņģa epitēlija **parietālajās** šūnās. CO₂ šūnā difundē no kapilāru asinīm. CO₂ reaģē ar ūdeni, veidojot ogļskābi (H₂CO₃) karbonanhidrāzes katalizētā reakcijā. Ogļskābe disociē par ūdeņraža jonu jeb protonu (H⁺) un hidrogēnkarbonāta jonu (HCO₃⁻).



Protonus ienes kuņģa lūmenā protonu sūknis – šūnas membrānā lokalizēts transportproteīns (H⁺, K⁺ ATPāze), kas maina protonus pret kālija joniem (antiports). Hlorīdjonu kuņģa lūmenā nāk no asins plazmas – tie ieiet parietālajā šūnā apmaiņā pret HCO₃⁻ (antiports), tad caur hlorīdjonu kanālu tiek transportēti kuņģa lūmenā.



3. att. Sālsskābes veidošanās kuņģa epitēlija parietālajās šūnās.

Kuņģa proteāzes (endopeptidāzes)

Pepsīns (pepsīns A) (E.C. 3.4.23.1) ir galvenais kuņģa proteolītiskais ferments, kas šķel 20% visu peptīdsaišu (no kuņģa proteāzēm visvairāk). Tas sintezējas kuņģa epitēlija galvenajās šūnās neaktīvā formā – kā pepsinogēns. Pepsinogēna polipeptīdu ķēde ir par 44 aminoskābju atlikumiem garāka nekā aktīvajam pepsīnam un nosedz aktīvo centru. Kuņģa dobumā pepsinogēns aktivējas – sālsskābe un jau aktīvais pepsīns atšķel tam daļu peptīdķēdes (~20%), atbrīvojot aktīvo centru. Tā ir aktivēšanās ar *daļēju proteolīzi*, kā arī ar *autokatalīzi* – pašaktivēšanās. Pepsīna darbības optimālais pH ir 1-2,5. Pepsīns ir endopeptidāze, tas hidrolizē peptīdsaites polipeptīdu ķēdes iekšienē, veidojot līdz 600-3000 Da lielus peptīdus. Pepsīns labāk šķel aiz hidrofobu un aromātisku aminoskābju atlikumiem (Phe, Leu, Tyr, Trp).

Gastriksīns (pepsīns C) (E.C. 3.4.23.3) ir pepsīna izoenzīms ar optimālo pH pie 2-3. Gastriksīna un pepsīna attiecība kuņģa sulā parasti ir 1:5,5. Gastriksīna daudzums ir palielināts gastrīta (1:3) un kuņģa čūlas (1:4) slimniekiem. Arī veģetāriešiem ir palielināta gastriksīna koncentrācija, jo kuņģa sulas pH ir atkarīgs no diētas. Ja uzturā nelieto gaļu, bet tikai augu izcelsmes produktus, pH palielinās – ir mazāk skābes, bet ja ir ar gaļu un zivīm bagāts uzturs, skābes ir vairāk un pH samazinās.

Hemozīns (rennīns) (E.C. 3.4.23.4) galvenokārt ir nozīmīgs zīdaiņiem. Tas koagulē (sarecina) pienu, daļēji šķeļot piena kazeīnu. Tad piens ilgāk paliek gremošanas traktā, labāk sagremojas un uzsūcas. Rennīna darbības optimālais pH 5-6. Rennīnu izmanto arī siera ražošanā (piena koagulēšanai).

Divpadsmitpirkstu zarnas proteāzes (endopeptidāzes)

Divpadsmitpirkstu zarnas proteolītiskie fermenti tiek sintezēti aizkuņģa dziedzerā eksokrīnajā daļā un to darbībai optimālais pH ir 7-8.

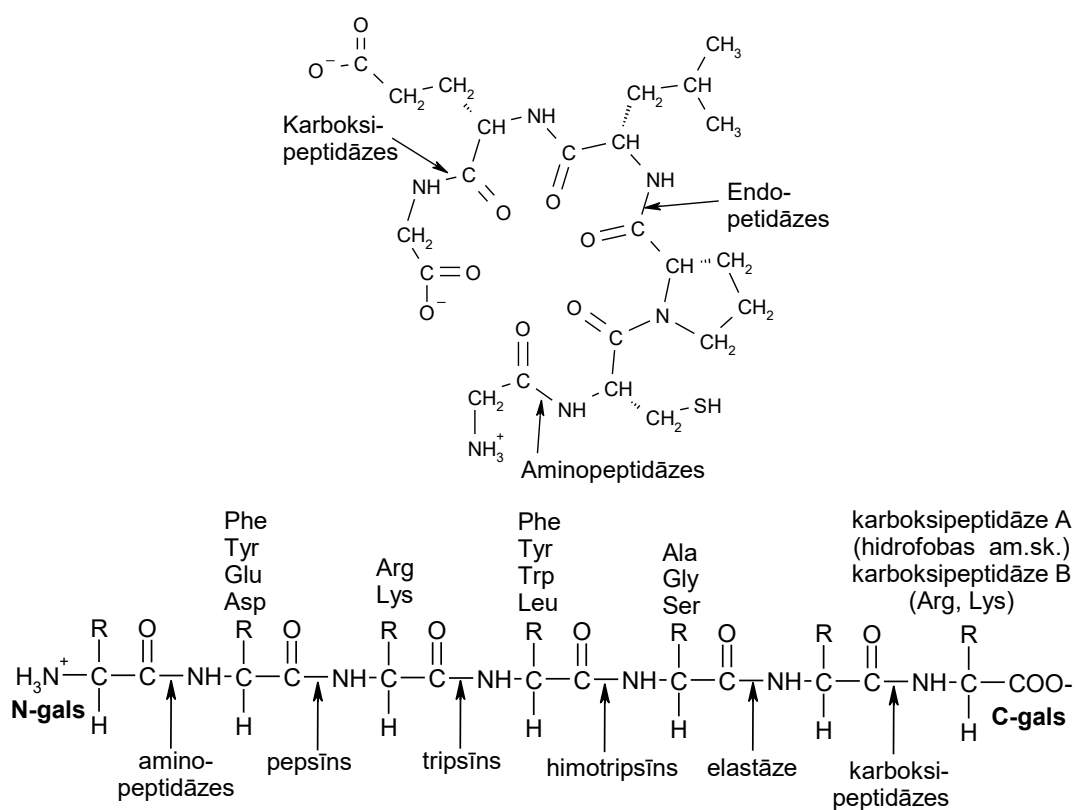
Tripsīns (E.C. 3.4.21.4) sintezējas neaktīvā formā kā tripsinogēns, un aktivējas divpadsmitpirkstu zarnas lūmenā ar daļējo proteolīzi. To aktivē īpašs enzīms – **enteropeptidāze** (enterokināze) (E.C. 3.4.21.9), kas sintezējas divpadsmitpirkstu zarnas sienā. Pēc heksapeptīda atšķelšanas tripsīns aktivējas. Tripsīns ir endopeptidāze, tas šķel ap 33% visu peptīdsaišu, pārsvarā Arg un Lys tuvumā. Turklāt tripsīns aktivē citas pankreasa proteāzes: himotripsinogēnu, proelastāzi un prokarboksipeptidāzes A un B, kā arī autokatalīzes ceļā aktivē tripsinogēnu.

Himotripsīns (E.C. 3.4.21.1) sintezējas himotripsinogēna formā. To aktivē divpadsmitpirkstu zarnas lūmenā tripsīns ar daļējo proteolīzi. Atšķirībā no citu proteāžu aktivēšanas himotripsīna aktivēšana ir pakāpeniska. Tās laikā veidojas vairākas pārejas formas ar atšķirīgu aktivitāti. Visas himotripsīna formas šķel pie Phe, Tyr, Trp atlikumiem. Kopā tripsīns un himotripsīns sašķel ap 50% peptīdsaišu.

Elastāze (E.C. 3.4.21.36) un **kolagenāze** (EC 3.4.24.7) šķeļ nešķīstošos saistaudu proteīnus – elastīnu un kolagēnu. Šie enzīmi arī tiek sintezēti neaktīvā formā, tos aktivizē tripsīns.

Peptīdu gremošanu nobeidz **eksopeptidāzes**, kas atšķeļ pa vienai aminoskābei no polipeptīdu ķēdes galiem. Aizkuņģa dziedzerī sintezējas arī divas eksopeptidāzes. Tās ir **karboksipeptidāze A** (EC 3.4.17.1) un **karboksipeptidāze B** (EC 3.4.17.2). Tās sintezējas neaktīvā formā, un aktivējas ar tripsīna palīdzību. Tās ir metaloenzīmi – aktīvajā centrā ir cinka atoms. Tās atšķeļ pa vienai aminoskābei no peptīda C gala. Karboksipeptidāze A dod priekšroku hidrofobām aminoskābēm, bet karboksipeptidāze B atšķeļ tikai bāziskas aminoskābes – lizīnu un arginīnu.

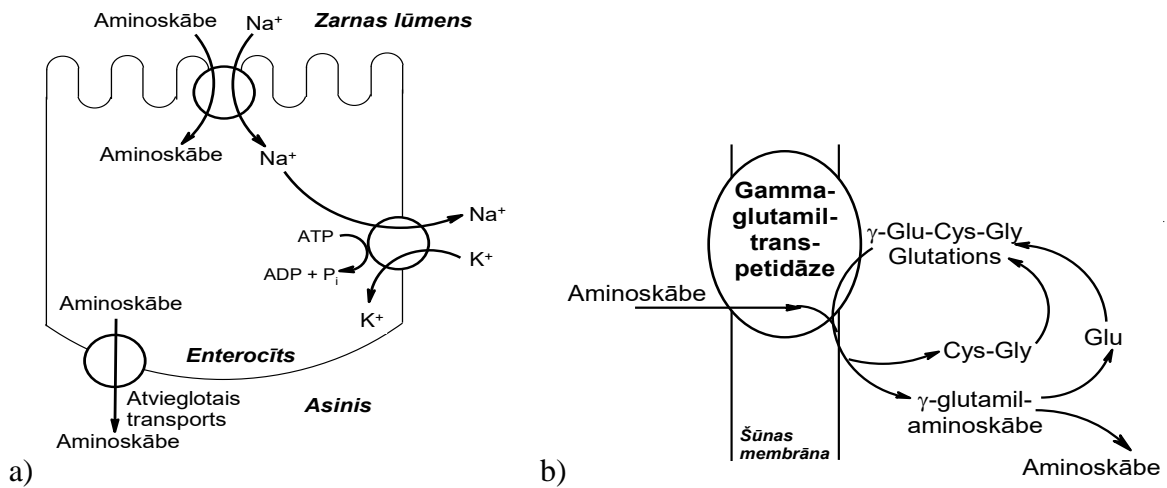
Proteīnu gremošana tievajā zarnā. Divpadsmit pirkstu zarnā polipeptīdi sašķeļas līdz 2-8 aminoskābju gariem oligopeptīdiem. Tos tālāk šķeļ zarnu sulas eksopeptidāzes. Tās atrodas tuvu pie zarnu bārktstiņām. Tām pH optimums ir 8. **Amino-peptidāzes** atšķeļ pa vienai aminoskābei no peptīda -NH₂ gala. Tās sintezējas tievās zarnas gļotādā. Tās arī ir metālus saturoši enzīmi. Amino-peptidāzes var iedalīt pēc šķelšanas vietas: alanīnaminopeptidāze, leicīnaminopeptidāze u.t.t. Tās aktivē metālu joni: Zn, Mg, Mn, u.c. Dipeptīdus hidrolizē **dipeptidāzes**.



4. att. Proteolītisko fermentu šķelšanas vietas polipeptīda molekulā.

Endopeptidāzes (pepsīns, tripsīns, himotripsīns, elastāze) šķeļ peptīdsaites polipeptīda iekšienē, iekavās norādītas aminoskābes, aiz kurām katrs ferments šķeļ peptīdsaiti. Eksopeptidāzes atšķeļ aminoskābes no molekulas galiem: (amino-peptidāzes – no N gala, karboksipeptidāzes – no C gala).

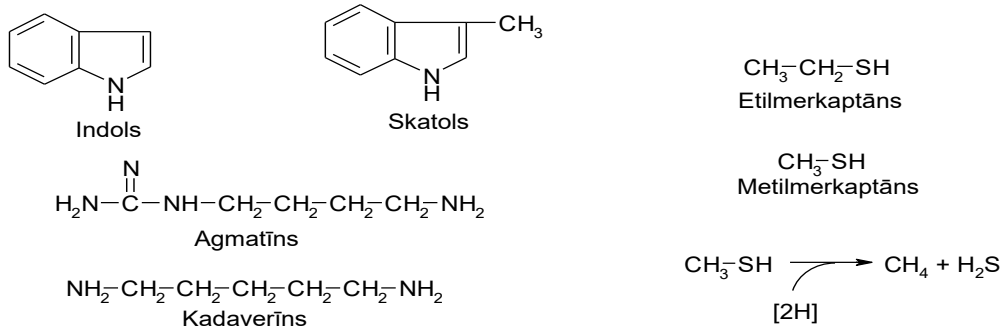
Aminoskābju uzsūkšanās. L-aminoskābes no zarnas lūmena tiek transportētas cauri zarnu bārktstiņu epitēlijšūnām (enterocītiem) uz asinīm. Šajā procesā ir iesaistīts vitamīns B₆ un tam ir nepieciešama ATP enerģija. Aminoskābes transportē vairāki transportproteīni: neitrālu aminoskābju pārnēsētājs, fenilalanīna un metionīna pārnēsētājs, specifiski prolīna un oksiprolīna pārnēsētāji. Lielākā daļa pārnēsētāju ir Na⁺ atkarīgi, tas ir – aminoskābes ieplūst šūnā kopā ar Na⁺ joniem. Ir zināmi arī no Na⁺ neatkarīgie fenilalanīna un leicīna transportieri. Na⁺/K⁺ -ATPāze „izpumpē” liekos nātrija jonus no šūnas. Asins plūsmā aminoskābes nokļūst pēc atvieglotā transporta mehānisma, izmantojot koncentrāciju gradienta enerģiju (5. att. a).



5. att. Aminokābju transports cauri zarnu epitēlija šūnai.

Gamma-glutamyltransferāze (GGT, agrāk – gamma-glutamyltranspeptidāze, tā ir transferāze EC 2.3.2.2) transportējamo aminokābi saista no šūnas ārpusē un pārnes pie glutationa citoplazmas pusē. Glutations ir tripeptīds: γ -glutamyl-cisteinil-glicīns. Glutaciona-aminokābes komplekss sairst, veidojot γ -glutamyl-aminokābi un cisteinilglicīnu. Vēlāk aminokābe atbrīvojas no γ -glutamāta. Bet glutations resintezējas – cisteinilglicīns atkal saistās ar γ -glutamātu (5. att. b). GGT ir ne tikai zarnās, bet arī daudzos citos audos (aknās, aizkuņģa dziedzerī, u.c.), paaugstināta GGT koncentrācija asins plazmā liecina par aknu bojājumu.

Proteīnu pūšana resnajā zarnā. Nesagremotos proteīnus resnajā zarnā šķeļ baktēriju fermenti. Pēc dezaminēšanas un dekarboksilēšanas tirozīns pārvēršas par fenolu, triptofāns – par skatolu un indolu. Pēc dekarboksilēšanas arginīns pārvēršas par agmantīnu, bet lizīns – par kadaverīnu. Cisteīnu pārstrādā merkaptānos, bet tie, savukārt veido metānu un H_2S .



6. att. Aminokābju bakteriālās noārdīšanās produkti.

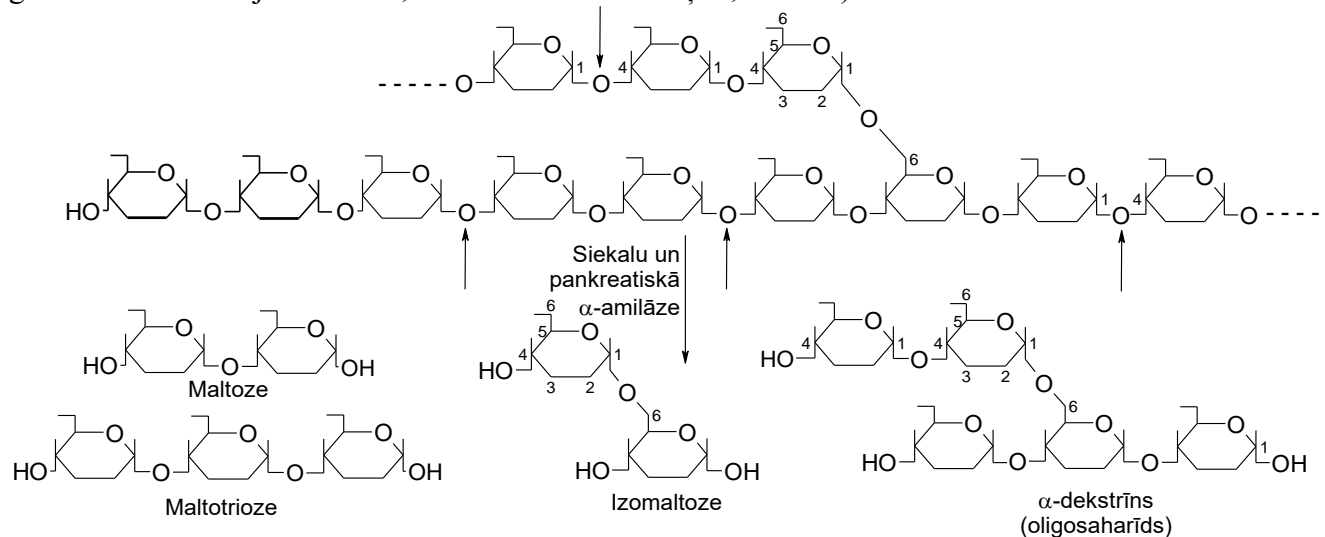
2. Ogļhidrātu gremošana

Galvenais gremošanas traktā šķeļamais ogļhidrāts ir **ciete**, polisaharīds, kas sastāv no 10^3 - 10^4 α -D-glikozes atlikumiem. Tie var būt novietoti nezarotā virknē (amiloze), kur glikozes atlikumi ir saistīti ar α -1,4-glikozīdsaiti, vai sazarotā virknē (amilopektīns), kur zarojumu vietās ir α -1,6-glikozīdsaites (7. att.). Glikogēns ir polisaharīds ar amilopektīnam līdzīgu uzbūvi, kas nelielā daudzumā (2-3%) ir muskuļos (tā ir nedaudz lielāka molekula – ar 10^5 α -D-glikozes atlikumiem). Enzīmus, kas hidrolizē glikozīdsaites, sauc par **glikozidāzēm** (EC 3, hidrolāzes). Cietē visvairāk ir α -1,4-glikozīdsaites, kuras šķeļ amilo-1,4-glikozidāzes, pie tām pieder α -amilāze (siekalu amilāze un aizkuņģa dziedzera jeb pankreatiskā amilāze) un maltāze. Zarojumu vietas – α -1,6-glikozīdsaites šķeļ amilo-1,6-glikozidāze, piemēram, izomaltāze.

Dabā vēl ir β - un γ -amilāze. β -amilāze no cietes molekulas galiem atšķeļ maltozi (cilvēkā nav, ir augos, mikroorganismos). γ -Amilāze – atšķeļ glikozi (optimālais pH ir 3, atrodas lizosomās cilvēkam u.c.). Tas abas ir eksoglikozidāzes.

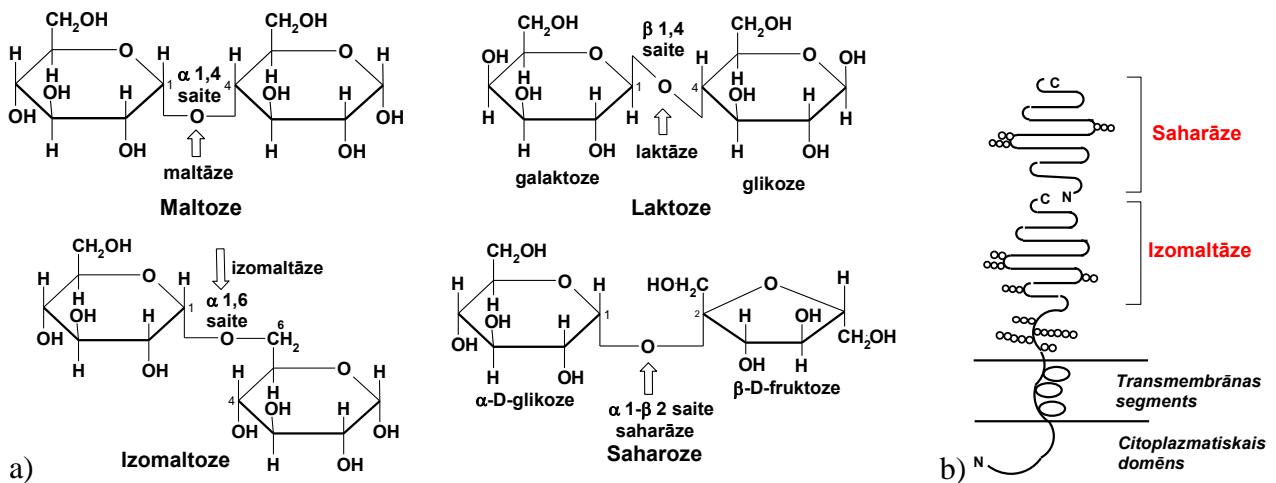
Cietes šķelšanās mutes dobumā. Cietes un glikogēna šķelšanās sākas mutes dobumā (7.att.), kur darbojas **siekalu amilāze** (α -amilāze, EC 3.2.1.1). Tās optimālais pH ir 6-7. Tā šķeļ α -1,4-glikozīdsaites molekulas vidū (endoglikozidāze), veidojot dažāda garuma fragmentus – dekstrīnus. Ja cieti ilgi pakļauj siekalu ietekmei, sāk just saldu garšu, veidojas oligosaharīdi, maltotriozes (glikozes trimērs) un maltoze (glikozes dimērs). Kuņģī siekalu amilāzi inaktivē kuņģa sālsskābe.

Cietes šķelšanās divpadsmitpirkstu zarnā. Divpadsmit pirkstu zarnā izdalās aizkuņģa dziedzera sula, kuras sastāvā esošie hidrogēnkarbonāti jeb bikarbonāti (HCO_3^-) neitralizē skābo vidi, un te pH ir 7-8. Aizkuņģa dziedzera sula satur arī gremošanas fermentus – **aizkuņģa dziedzera jeb pankreatisko amilāzi** (tā pati α -amilāze, EC 3.2.1.1). Pankreatiskās amilāzes darbības rezultātā veidojas **maltoze** un **izomaltāze** (disaharīds, kur glikozes atlikumi saistīti ar 1,6-glikozīdsaiti – zarojuma vietas, ko amilāze nevar sašķelt, 8. att. a).



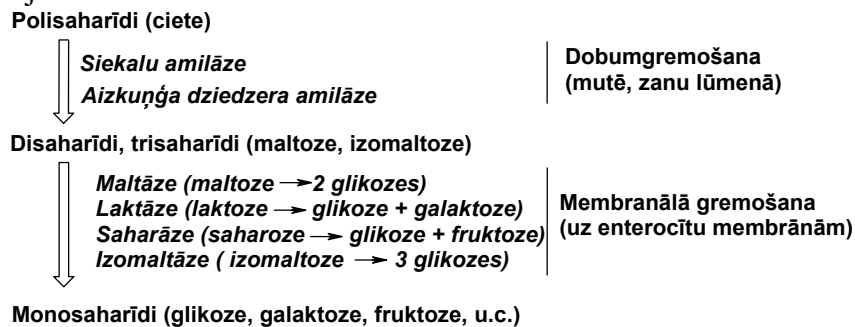
7. att. Siekalu un pankreatiskās α -amilāzes šķelšanas vietas cietes molekulā.

Disaharīdu šķelšanās. Disaharīdus šķeļ **disaharidāzes** (eksoglikozidāzes) (8. att.), veidojas monosaharīdi. Disaharidāzes atrodas uz zarnu bārktīņu epitēlijšūnu **virsmas (membranālā gremošana)**. Disaharidāzes ir noenkurotas membrānā ar N-galā esošu transmembrānas segmentu. Disaharidāzes ir specifiskas katram disaharīdam. Maltāze šķeļ maltozi, saharāze šķeļ saharozi (cukurbiešu cukuru), bet izomaltāze – izomaltozi (saharāze un izomaltāze novietotas kopā un veido enzīmu-dimēru). Laktāze šķeļ laktozi – piena cukuru. Trehalāze šķeļ trehalozi – sēņu cukuru.



8. att. a) Disaharīdi un glikozīdsaišu veidi tajos, b) disaharidāze izomaltāze-saharāze.

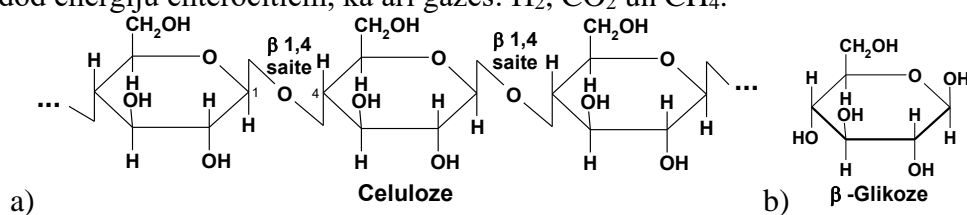
Laktozes nepanesība ir nespēja sašķelt laktozi, ko izraisa laktāzes trūkums vai samazināta aktivitāte zarnu bārkstiņu epitēlijšūnās. Piena produktu uzņemšana izraisa vēdera uzpūšanos un caureju. Nesašķelto laktozi resnajā zarnā šķeļ baktērijas, veidojot pienskābi un īso ķēžu taukskābes: etiķskābi (2C), propionskābi (3C) un sviestskābi (4C), kā arī gāzes: H₂, CO₂ un metānu (CH₄). Ja pienskābe un īsās taukskābes veidojas lielā daudzumā, pēc osmozes mehānisma veidojas šķidra vēdera izeja. Vairumam zīdītāju pēc zīdaiņa vecuma beigām laktāzes aktivitāte samazinās, un tie nespēj sašķelt laktozi. Daļai cilvēku laktāzes aktivitāte tomēr saglabājas, sevišķi populācijās, kas ikdienā lieto pienu. Pētījumā noskaidrots, ka laktāzes aktivitāte samazinās tikai 5% pieaugušo Latvijā u.c. Ziemeļeiropas valstīs, taču vidēji pasaulē tā samazinās 75% pieaugušo, Sicīlijā – 71%, bet Āfrikas un Āzijas valstīs – vairāk nekā 90%.



9. att. Ogļhidrātu gremošanas shēma.

Disaharidāžu darbības rezultātā veidojas monosaharīdi: glikoze, galaktoze, fruktoze, u.c. (9. att.), kas uzsūcas zarnu bārkstiņu epitēlijšūnās.

Ogļhidrātu šķelšanās resnajā zarnā. Nesagremotie ogļhidrāti nonāk resnajā zarnā, kur tos šķeļ zarnu baktērijas. Cilvēka fermentiem nesagremojamas vielas sauc par šķiedrvielām jeb balastvielām, kuras var iedalīt šķīstošajās un nešķīstošajās. Nešķīstošās šķiedrvielas ir celuloze, hemiceluloze un lignīns (tās ir augu šķiedras), kuras nesagremotā veidā tiek izvadītas. Celuloze, piemēram, sastāv no β-glikozes atlikumiem, kas saistīti ar β-1,4-glikozīdsaiti (10. att.), tā ir cilvēkam nesagremojama. Šķīstošās šķiedrvielas ir pektīni, oligosaharīdi (piemēram, rafinoze, trisaharīds – fruktoze+galaktoze+glikoze) un rezistentā ciete (cietes granulas, kristāliska ciete, kas ir ļoti grūti gremojama). Tās šķeļ baktēriju fermenti, veidojot pienskābi un īso ķēžu taukskābes, kuras uzsūcoties, dod enerģiju enterocītiem, kā arī gāzes: H₂, CO₂ un CH₄.

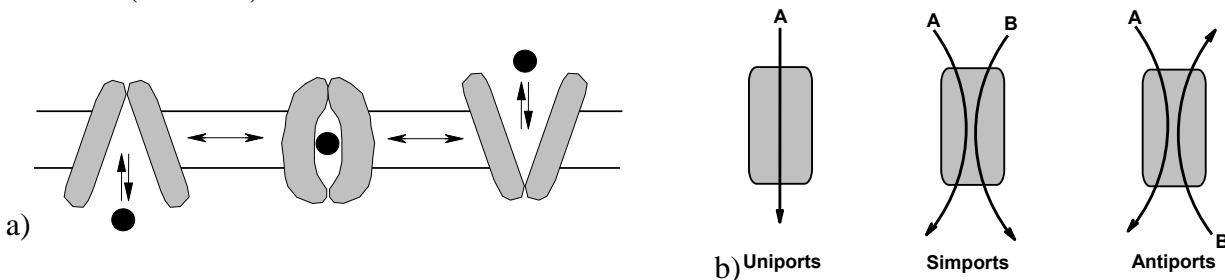


10. att. a) Celuloze un b) β-glikoze.

Vielu transports cauri šūnu membrānām

Vielas var šķērsot šūnu membrānas pasīvās difūzijas ceļā vai ar transportproteīnu un kanālu palīdzību. Difūzijas ceļā šūnā iekļūst mazas molekulas bez lādiņa (CO_2 , O_2 , u.c.), kā arī taukos šķīstošas vielas, piemēram, steroīdi. Glikoze un aminoskābes nešķīst lipīdos un ir pārāk lielas molekulas, lai tiktu cauri membrānu kanāliem. Tādēļ tās var šķērsot šūnu membrānu ar dažādu **transportproteīnu** palīdzību. Transportproteīni (transportieri) ir membrānā fiksēti transmembrānu proteīni, kas maina konformāciju (formu), kad piesaistās transportējamā molekula. Vienā gadījumā transportējamās molekulas piesaistes vieta ir vērsta uz šūnas ārpusi, otrā – uz iekšpusi, var būt arī starpkonformācija, kad molekula nav pieejama ne no vienas puses (11. att. a). Transportproteīni nepieļauj atvērta kanāla izveidi membrānā. Transporta ātrums ar transportiera palīdzību ir lielāks nekā pasīvā difūzija, bet lēnāks nekā plūsma caur kanālu. Viena cikla rezultātā transportieris pārnēs vienu vai nedaudzas molekulas, bet kanāla atvēršana dod iespēju ieplūst tūkstošiem molekulu. Transportieri darbojas saskaņā ar Mihaelisa-Mentena kinētiku – to darbības ātrums ir atkarīgs no substrāta koncentrācijas (kā fermentatīvai reakcijai). Viens no transportierus raksturojošiem lielumiem ir K_m (substrāta koncentrācija, pie kuras transportiera darbības ātrums ir $\frac{1}{2}$ no V_{max}).

Vielu transporta veidi ir: a) **uniports**, ja transportproteīns pārnēs tikai vienu vielu, b) **simports**, ja pārnēs divas vielas vienā virzienā un c) **antiports**, ja pārnēs divas vielas pretējos virzienos (11. att. b).



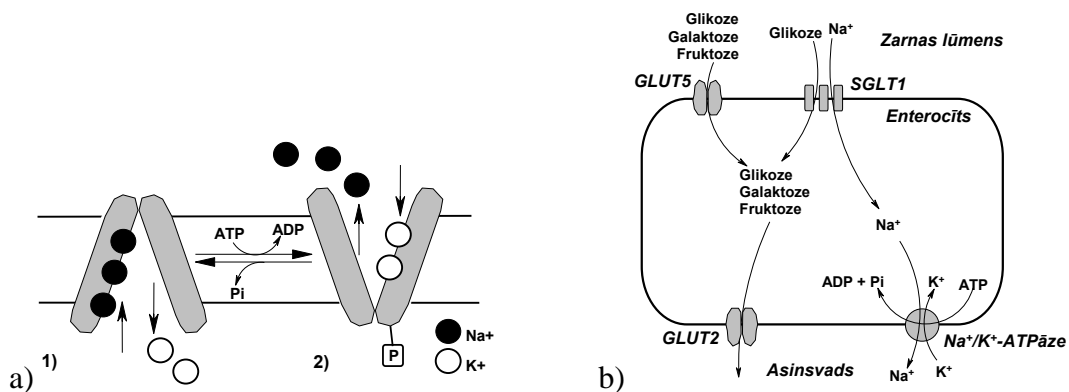
11. att. a) Transportproteīna konformācijas maiņas, b) uniports, simports, antiports.

Ar transportproteīniem saistītā transporta veidi

Pasīvais transports (atvieglotā difūzija). Nepatērē ATF enerģiju, vielu var pārnēs tikai saskaņā ar tās koncentrācijas gradientu (no lielākas koncentrācijas uz mazāku). Transportproteīns pārnēs tikai vienas vielas molekulas (uniports). Piemērs ir transportproteīni **GLUT** ar vairākiem apakštipiem: GLUT1, 2, 3, 4, 5, u.t.t., kas transportē glikozi un citas heksozes. GLUT saista glikozes molekulu šūnas membrānas vienā pusē, tad maina konformāciju un atbrīvo molekulu membrānas otrā pusē. GLUT transportieri glikozes transportu cauri membrānai paātrina 50 000 reizes, salīdzinot ar nekatalizēto difūziju.

Aktīvais transports. Patērē ATP enerģiju, var transportēt vielu arī pret koncentrācijas gradientu (no mazākas koncentrācijas uz lielāku). Dod iespēju vielai uzkrāties lielākā koncentrācijā membrānas vienā pusē. Iedalās: a) primārais aktīvais transports, b) sekundārais aktīvais transports.

Primārais aktīvais transports. Izmanto ATP enerģiju, var pārnēs vielu pret koncentrācijas gradientu. Piemērs ir jonu sūkņi, kuri, patērējot ATP, transportē caur membrānu noteiktus jonus: Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl^- , u.c. (uniports). Otrs piemērs ir jonu apmaiņas sūkņi (antiports): **Na^+ - K^+ sūknis (Na^+/K^+ -ATP-āze)**, kas patērējot ATP, no šūnas izvada ārā Na^+ jonus apmaiņā pret K^+ joniem (K^+ ievada šūnā). Transports notiek divos soļos (12. att. a). 1) Citoplazmā esošais Na^+ saistās pie sūkņa proteīna un stimulē tā fosforilēšanu ar ATP. Fosforilēšana izraisa proteīna formas maiņu – tas aizveras šūnas iekšpusē un atveras ārpusē, Na^+ joni atbrīvojas ārpusē. 2) Ekstracelulārais K^+ saistās pie proteīna, izraisa fosfātgrupas atbrīvošanu, kas atjauno sākotnējo sūkņa proteīna formu. K^+ atbrīvojas šūnas iekšpusē, un proteīns ir gatavs saistīt jaunu Na^+ , cikls atkārtojas. Na^+ - K^+ sūknis piedalās dažādos procesos šūnā, tostarp arī glikozes sekundārajā aktīvajā transportā, kur uztur Na^+ un K^+ gradientu šūnas membrānas abās pusēs (mazu Na^+ koncentrāciju šūnā, lielu – ārpusē, K^+ – pretēji).



12. att. a) Na^+/K^+ sūknis (Na^+/K^+ -ATP-āze),
 b) glikozes transports enterocītā (GLUT5 un SGLT1 apikālajā virsmā,
 Na^+/K^+ -ATP-āze un GLUT2 – bazolaterālajā virsmā).

Sekundārais aktīvais transports. Transportproteīns vienlaicīgi saista divu vielu jonus vai molekulas un pārnes tās cauri membrānai. Vienas vielas, parasti jona, ieplūšana saskaņā ar koncentrācijas gradientu dod iespēju transportēt otru vielu pret koncentrācijas gradientu. Piemērs: **glikozes un Na^+ simports** (12. att. b), ko veic **SGLT** transportproteīni. Glikozes transportu pret koncentrācijas gradientu nodrošina transportēšana kopā ar Na^+ joniem. Šūnā zemu Na^+ koncentrāciju uztur **Na^+/K^+ sūknis** (Na^+/K^+ -ATPāze), kas izmanto ATP enerģiju, lai izvadītu Na^+ jonus no šūnas. Na^+ joni iet saskaņā ar koncentrācijas gradientu un „ievelk” šūnā arī glikozi.

Glikozes transportproteīni

Nātrija atkarīgie glikozes transportproteīni (SGLT, *sodium-glucose linked transporter*) (sekundārais aktīvais transports, simports). Pavisam zināmas sešas SGLT izoformas, no kurām vislabāk raksturoti **SGLT1** (zarnās un nierēs) un **SGLT2** (tikai nierēs). SGLT1 aktivējas pie mazas glikozes koncentrācijas (augsta afinitāte) un darbojas lēni (zema kapacitāte). SGLT2 turpretī aktivējas tikai pie augstas glikozes koncentrācijas un darbojas ātri (zema afinitāte, augsta kapacitāte).

Zarnās SGLT1 atrodas enterocītu lumenālajā (zarnu lūmena) jeb apikālajā virsmā. SGLT1 nodrošina glikozes, galaktozes un fruktozes uzsūkšanu no zarnu lūmena un koncentrēšanu enterocītā. SGLT1 transportē glikozi pret koncentrācijas gradientu, jo glikozes koncentrācija zarnas lūmenā ir mazāka nekā enterocītā. Na^+/K^+ sūkņi (Na^+/K^+ -ATPāzes), kas uztur zemu Na^+ jonu koncentrāciju enterocītā, atrodas enterocīta serozajā (asinsvada, bazolaterālajā) pusē (12. att. b).

Nierēs SGLT1 un SGLT2 atrodas nefronu proksimālo tubulīšu epitēlijšūnu apikālajā virsmā un piedalās glikozes reabsorbijā no pirmurīna, turklāt 98% no glikozes reabsorbē SGLT2, bet 2% – SGLT1. Kad glikozes koncentrācija asinīs ir pārāk augsta (diabēts), SGLT2 piesātinās ar glikozi un nespēj visu glikozi reabsorbēt, tad glikoze tiek izvadīta ar urīnu (glikozūrija). SGLT2 inhibitorus izmanto diabēta ārstēšanā. Lai samazinātu glikozes koncentrāciju asinīs, palielina tās izvadi caur nierēm. SGLT2 inhibitori pazemina glikozūrijas sliekšni – pie mazākas glikozes koncentrācijas asinīs sākas glikozūrija.

Atvieglotā transporta glikozes transportproteīni (GLUT, *glucose transporters*) (pasīvais transports, uniports). Ir zināmas pavisam 14 GLUT transportieru izoformas, kuras iedala trīs klasēs (1. tabula). Tās atšķiras pēc novietojuma audos, substrāta specifiskuma, transportēšanas kinētikas un lomas dažādos fizioloģiskajos apstākļos. To aminoskābju sekvenču par 50-76% ir līdzīgas. Piecas GLUT izoformas ir labi raksturotas.

1. tab.

GLUT izoformas

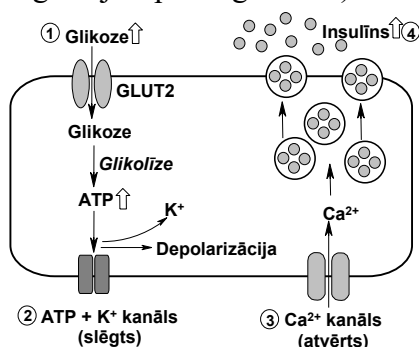
I klase		
Trans-portieris	Audi	Specifiskas īpašības

GLUT1	Plaši izplatīts dažādos audos: eritrocītos, audos ar barjeras funkciju (hematoencefaliskā barjera, placentārā barjera, u.c.).	Glikozes uzņemšana bazālā līmenī. Augsta afinitāte, maza $K_m=1\text{mM}^*$
GLUT2	Aknas (glikozes uzņemšana pēc ēšanas), aizkuņģa dziedzerā β -šūnās (glikozes sensors insulīna izdalīšanai), tievo zarnu un nieru epitēlija bazolaterālā virsma (glikozi no epitēlijšūnas ienes asinīs).	Glikozes lielu daudzumu ātra uzņemšana un izdalīšana (transportē divos virzienos). Liela kapacitāte (liels V_{\max}). Zema afinitāte, liela $K_m=15\text{-}20\text{mM}$ (aktivējas pie lielas glikozes koncentrācijas asinīs).
GLUT3	Plaši izplatīts. Audos ar lielu glikozes patēriņu (galvenais transportieris CNS – neironos), arī nierēs, placentā, sēkliniekos.	Glikozes uzņemšana bazālā līmenī. Augsta afinitāte, maza $K_m=1\text{mM}$
GLUT4	Taukaudos, sirds un skeleta muskuļos.	Insulīna stimulētā glikozes uzņemšana. Vidēja afinitāte, $K_m=5\text{mM}$
GLUT1 4	Sēkliniekos	Līdzīgs GLUT3.
II klase		
GLUT5	Tievās zarnas	Uzsūkšana. Transportē fruktozi, galaktozi un glikozi.
GLUT7, GLUT9, GLUT11		
III klase		
GLUT6, GLUT8, GLUT10, GLUT12, GLUT13		

*- K_m ir substrāta koncentrācija, pie kuras transportiera darbības ātrums ir $\frac{1}{2}$ no V_{\max} . K_m ir apgriezti proporcionāls afinitātei.

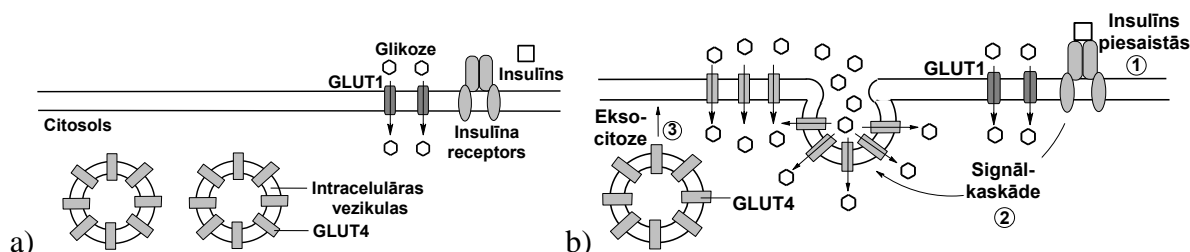
GLUT1 un **GLUT3** nodrošina glikozes uzņemšanu bazālā līmenī. Tiem ir augsta afinitāte ($K_m \sim 1\text{mM}$), tātad pie vidējas, normālas glikozes koncentrācijas asinīs (4-6mM/L) tie strādā ar maksimālo ātrumu. Tie ir plaši izplatīti audos. GLUT1 transportē arī vitamīnu C, kas ir ogļhidrāts.

GLUT2 nodrošina glikozes uzņemšanu un izdalīšanu ātri un lielā daudzumā. Tam ir maza afinitāte ($K_m=15\text{mM}$), tas aktivējas pie augstas glikozes koncentrācijas (pēc ēšanas). A) Tas nodrošina glikozes uzņemšanu aknās pēc ēšanas. B) Tas atrodas tievajās zarnās – enterocītu bazolaterālajā virsmā – pārnes glikozi no enterocīta asinīs. Pēc ēšanas, kad glikozes koncentrācija zarnas lūmenā palielinās, GLUT2 parādās arī enterocītu apikālajā virsmā un kopā ar SGLT1 uzsūc glikozi no zarnas lūmena. C) GLUT2 ir arī nieru tubulišu šūnās (bazolaterālajā virsmā), pārnes reabsorbēto glikozi asinīs. D) GLUT2 darbojas kā glikozes „sensors” aizkuņģa dziedzerā β -šūnās, kas nodrošina insulīna izdalīšanos. (13. att.). Tas notiek vairākos soļos: 1) pie augstas glikozes koncentrācijas asinīs GLUT2 transportē glikozi beta-šūnā, glikoze oksidējas glikolīzē, un šūnā palielinās ATP koncentrācija. 2) Aizveras ATP jutīgie K^+ kanāli, un rodas membrānas depolarizācija. 3) Depolarizācija atver voltāžas jutīgos Ca^{2+} kanālus. 4) Ca^{2+} ieplūst šūnā un izraisa insulīna izdalīšanos asinīs (tas šūnā glabājas īpašās granulās).



13. att. GLUT2 kā „glikozes sensors” aizkuņģa dziedzerā β -šūnās.

GLUT4 nodrošina insulīnatkarīgu glikozes uzņemšanu taukaudos un šķērssvītrotajos (skeleta un sirds) muskuļos. Šis transports arī aktivizējas pēc ēšanas, bet pie mazākas glikozes koncentrācijas nekā GLUT2 ($K_m=5\text{mM}$). Glikozes uzņemšana šūnā ar GLUT4 palīdzību sākas pēc insulīna piesaistīšanās pie receptora. Tad izmainās GLUT4 novietojums šūnā (14. att.): miera stāvoklī GLUT4 uzglabājas citoplazmā esošās vezikulās. Pēc insulīna saistīšanās pie receptora, vezikulas saplūst ar plazmatisko membrānu, GLUT4 iekļaujas membrānā un iesaistās glikozes transportā. Glikozi transportē saskaņā ar koncentrācijas gradientu. Šo gradientu uztur, glikozi šūnā tūlīt fosforilējot, tā panāk nepārtrauktu transportu.

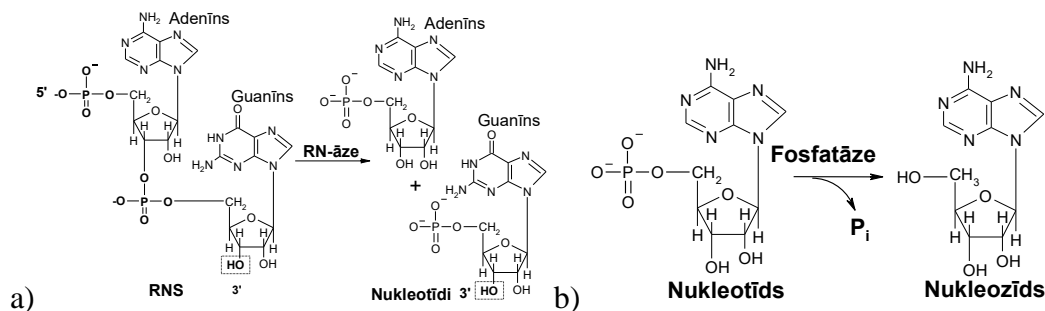


14. att. Insulīna stimulētā glikozes uzņemšana šūnā, a) miera stāvoklis, b) intensīvs glikozes transports pēc insulīna piesaistīšanās.

GLUT5 transportē galvenokārt fruktozi, nedaudz arī galaktozi un glikozi. GLUT5 atrodas dažādos audos, bet visvairāk – enterocītos lumenālajā (apikālajā) pusē, kur nodrošina fruktozes, galaktozes un glikozes uzsūkšanos no zarnas lūmena enterocītos. GLUT5 pilnīgs vai daļējs trūkums enterocītos izraisa fruktozes malabsorbciju. Normāli ēdienreizē zarnās uzsūcas 25-50g fruktozes, bet cilvēki ar fruktozes malabsorbciju ēdienreizē uzsūc mazāk par 25g fruktozes. Neuzsūkto fruktozi metabolizē zarnu baktērijas, veidojot H_2 , CO_2 , metānu un īso ķēžu taukskābes. Tas izraisa vēdera uzpūšanos, vēdersāpes un caureju. Ārstē ar diētu – mazāk ēd fruktozi saturošus produktus (augļus, medu u.c.).

Nukleīnskābju gremošana

Nukleīnskābes nevar izmantot ATP sintēzei (nav enerģijas avots), tās izmanto jaunu nukleīnskābju sintēzei vai metabolizē. Nukleīnskābju gremošana kļūst aktuāla vienīgi dažu slimību gadījumos, piemēram, **podagra** – purīna bāzu metabolisma traucējums, kad locītavās uzkrājas purīnu metabolīts – urīnskābe (nejaukt ar urīnvielu). Urīnskābe slikti šķīst ūdenī un distālajās locītavās (pirkstos, u.c.), kur ir zemāka temperatūra, veido adatveidīgus kristālus, kas mehāniski kairina un izraisa sāpes. Podagru agrāk sauca par kungu slimību, jo austeres un sarkanvīns satur daudz purīnu. Novērota ģenētiska predispozīcija šai slimībai. Aizkuņģa dziedzerā sula satur enzīmus nukleīnskābju šķelšanai: **nukleāzes (RNāzi, DNāzi)** un **nukleotīdu fosfatāzi**, tās ir hidrolāzes – EC 3. RNāze (EC 3.1.27.5) un DNāze (EC 3.1.21.1) hidrolītiski šķēļ fosfodiesterasites nukleīnskābēs, veidojot atsevišķus nukleotīdus: slāpekļa bāze + pentoze (riboze vai dezoksiriboze) + fosforskābe (15. att. a). Nukleotīdi nevar uzsūkties, jo fosfātgrupas ir lādētas un tās nevar transportēt cauri membrānām. Nukleotīdu fosfatāze (EC 3.1.3.5) defosforilē nukleotīdus – hidrolītiski atšķēļ fosfātu, veidojot nukleoīdus – slāpekļa bāze + pentoze (15. att. b). Nukleoīdi nesatur lādētu grupu un var uzsūkties.



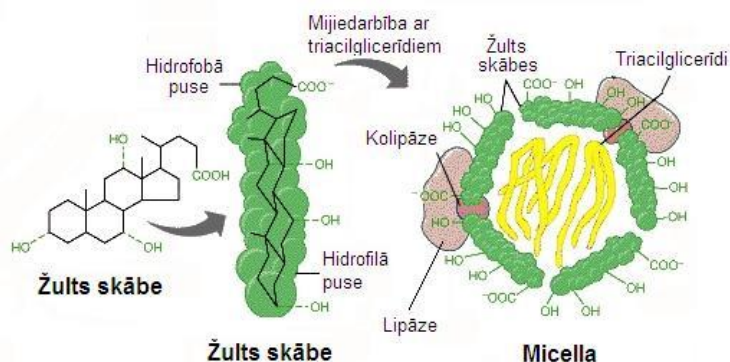
15. att. Nukleīnskābju šķelšana: a) RN-āze, b) fosfatāze.

3. Lipīdu gremošana

Lipīdiem, salīdzinot ar citām uzturvielu klasēm (ogļhidrāti, proteīni, nukleīnskābes), ir vislielākā enerģētiskā vērtība. Turklāt ar taukiem tiek uzņemti taukos šķīstošie vitamīni, kā arī polinepiesātinātās ($\omega 3$ un $\omega 6$) taukskābes, kas ir vajadzīgas prostaglandīnu veidošanai. Pie lipīdiem pieder neitrālie tauki (trīsvērtīgā spirta glicerīna taukskābju esteri – triglicerīdi), vaski, un saliktie lipīdi (fosfolipīdi, glikolipīdi, steroīdi, u.c.). Lipīdi ir hidrofobi, nešķīst ūdenī un veido tauku pilienus. Tos ir nepieciešams emulģēt (sadalīt vēl sīkākos pilienos), lai padarītu pieejamus gremošanas fermentiem – **lipāzēm**. Lipāzes ir ūdenī šķīstoši proteīni, tās piekļūst tauku pilienam no virsmas. Emulģēšana izmaina tauku pilienu virsmas attiecību pret tilpumu. Lieliem pilieniem ir liels tilpums un maza virsma, bet maziem pilieniem – mazs tilpums un liela virsma, kas ir viegli pieejama lipāzei. Lipāze (hidrolāze, EC 3) hidrolītiski šķēļ estersaites tauku molekulās, veidojot monoacilglicerīnu un brīvas taukskābes.

Lingvālā lipāze (*lingua* – mēle, EC 3.1.1.3) mutes dobumā un **kuņģa lipāze** (EC 3.1.1.3) kuņģī šķēļ piena taukus bez emulģēšanas. Piena taukos pārsvarā ir vidēja garuma taukskābes (4C-10C). Enzīms ir nozīmīgs jaundzimušajiem (sašķeļ 50% visu tauku), pieaugušajiem (ap 30%). Abas sauc par skābajām lipāzēm, jo var darboties kuņģī skābā vidē. To darbības optimālais pH ir 3-6.

Divpadsmitpirkstu zarnā notiek tauku **emulģēšana**. To veic **žultsskābju sāļi** (16. att.). Žultsskābes sintezējas aknās no holesterīna, uzkrājas žultspūslī un hormonu vai nervu sistēmas impulsu ietekmē izdalās divpadsmitpirkstu zarnā. Tām ir deterģentu (virsmas aktīvu vielu) īpašības, jo viena to molekulas daļa ir hidrofoba, otra – hidrofila. Hidrofobā daļa ir modificēts holesterīna atlikums – gredzeni un sāņķedīte, hidrofilā daļa – hidroksilgrupas (-OH) un karboksilgrupa (COO^-). Žultsskābes pie sāņķedītes var pievienot aminoskābes taurīnu un glicīnu (COO^- grupa ar tām veido peptīdsaiti), veidojot žultsskābju sāļus. Emulģēšanas laikā tauku pilieni zarnu peristaltikas ietekmē sadalās arvien sīkākos pilienos, ko apņem žultsskābes un neļauj salipt atpakaļ (micellas). To hidrofilās daļas vērstas uz ārpusi – pret ūdens vidi, hidrofobās – uz iekšpusi – pret taukiem.

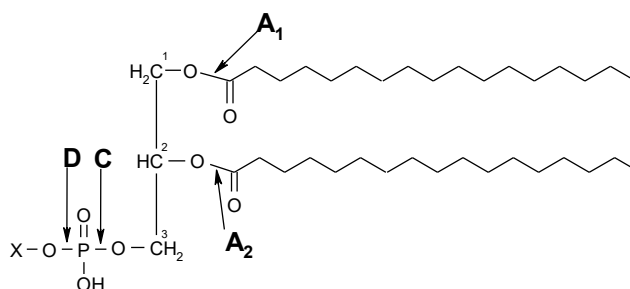


16. att. Žultsskābe, tauku pilienš pēc emulģēšanas – micella.

Galvenā tauku gremošana notiek divpadsmitpirkstu zarnā pēc emulģēšanas. To veic **pankreatiskā lipāze** (EC 3.1.1.3, vienāds ar lingvālo un kuņģa lipāzi), kas sintezējas aizkuņģa dziedzerī. Tās optimālais pH ir 6-8. Ir divas lipāžu klases: viena, kas hidrolizē estersaiti tauku molekulā pie 1.C, otra – pie 3.C. Ja 1. un 3. pozīcijā estersaites hidrolīze notiek ātri, tad vidū – pie 2.C – daudz lēnāk. Tādēļ galvenie tauku šķelšanas produkti ir monoacilglicerīns un taukskābes. **Izomerāze** pārvieto taukskābes atlikumu no 2. pozīcijas (vidus) uz kādu no malējām pozīcijām, kur šo estersaiti viegli hidrolizē lipāze. Tomēr glicerīns kā tauku gremošanas produkts veidojasniecīgā daudzumā. Pankreatiskā lipāze ir aktīva tikai **kolipāzes** klātbūtnē. Tas ir mazs proteīns, kas tai piesaistās un pasargā to no žultsskābju inhibējošās iedarbības.

Fosfolipīdu gremošana. Fosfolipāzes **A₁**, **A₂**, **C** un **D** hidrolītiski šķēļ estersaites fosfolipīdos dažādās pozīcijās (17. att.). Fosfolipāzes **A₁** (EC 3.1.1.32) un **A₂** (EC 3.1.1.4) atšķēļ taukskābes, tām jādabojas vienlaicīgi. Ja darbojas tikai fosfolipāze **A₂**, rodas lizofosfatidilholīns, lizofosfatidiletanolamīns – virsmas aktīvas vielas, deterģenti, kas bojā membrānas – palielina to

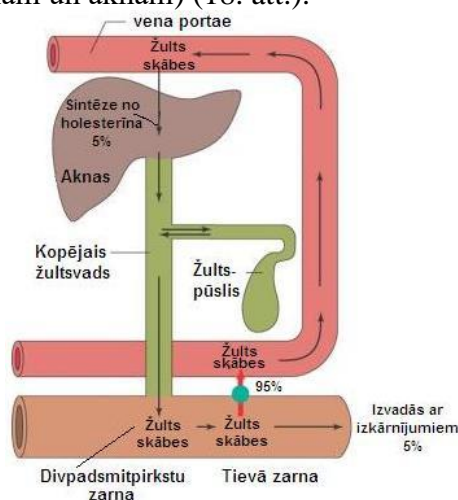
caurlaidību. Fosfolipāze A₂ ir čūskas indes komponents. Fosfolipāze C (EC 3.1.4.11) šķeļ saiti starp glicerīnu un fosforskābi. Fosfolipāze D (EC 3.1.4.4) atšķeļ aminospirtu (X – holīns, etanolamīns u.t.t.).



17. att. Fosfolipāžu A₁, A₂, C un D šķelšanas vietas fosfolipīda molekulā.

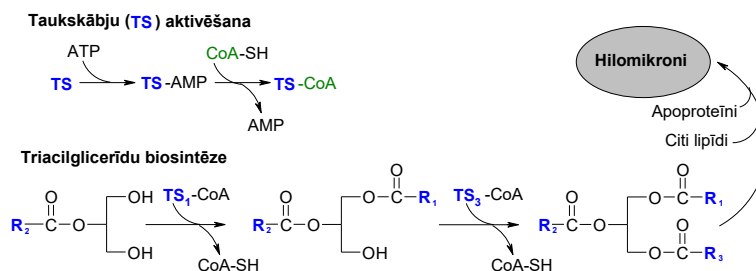
Holesterīna esteru gremošana. Holesterīna esteri ir holesterīns, kam pie hidroksilgrupas ir pievienota taukskābe. Tā ir holesterīna uzglabāšanas forma šūnās. **Holesterīna esterāze** (hidrolāze, EC 3.1.1.13), kas ir aizkuņģa dziedzera sulā, atšķeļ taukskābi no holesterīna estera. Brīvais holesterīns tiek absorbēts.

Lipīdu šķelšanās produktu uzsūkšanās zarnu bārkstiņu epitēlijšūnās. Mazie tauku pilieni, diametrā līdz 0,5 μm, uzsūcas bez hidrolīzes. Pārējiem taukiem jābūt pārveidotiem monoacilglicerīnā, glicerīnā un taukskābēs. Īsās un vidēji garās taukskābes (līdz 10C) transportam asinīs piesaistās pie albumīna un nonāk portālajā vēnā (*v. Portae*). Garākas taukskābes veido kompleksus ar žultsskābēm – micellas, kuras zarnu bārkstiņu epitēlijšūnās iekļūst pinocitozes ceļā. Žultsskābes atgriežas aknās caur *v. portae*, uzkrājas žultspūslī un tiek izmantotas atkārtoti (notiek žultsskābju recirkulācija starp zarnām un aknām) (18. att.).



18. Žultsskābju recirkulācija.

Lipīdu resintēze zarnu bārkstiņu epitēlijšūnās. Tauki resintēzējas – t.i., no uzsūktajiem tauku hidrolīzes produktiem veidojas atpakaļ tauki (gludajā endoplazmatiskajā tīklā). Taukskābes vispirms tiek aktivētas, pievienojot tās kofermentam A, veidojas acil-CoA (tiek patērēts 1ATP). Tad acilglicerīnam pievieno aktivētās taukskābes (19. att.). Arī fosfolipīdi zarnu sienīņā resintēzējas.

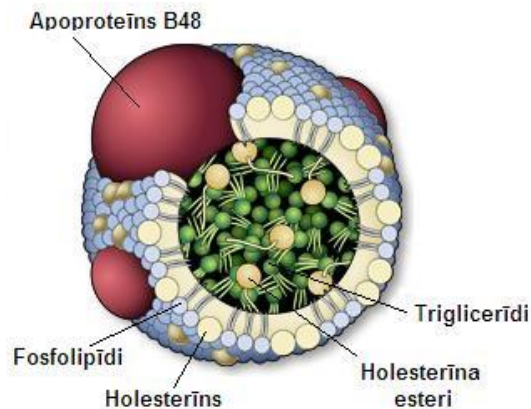


19. att. Lipīdu resintēze zarnu bārkstiņu epitēlijšūnās.

Lipīdu transports un holesterīna metabolisms

Asins plazmas lipoproteīdu sastāvs un iedalījums

Tā kā lipīdi nešķīst ūdenī, to transportam ūdens vidē – asinīs ir nepieciešama transportforma – lipīdu kompleksi ar proteīniem – **asins plazmas lipoproteīdi**. Tie nodrošina triglicerīdu un holesterīna transportu asinīs un to apmaiņu starp audiem. Zarnās veidojas viena no lipoproteīdu klasēm – **hilomikroni**. Lipoproteīdi sastāv no hidrofoba kodola, ko veido tauki (triglicerīdi) un holesterīna esteri, un perifērā slāņā, ko veido fosfolipīdi un holesterīns. Fosfolipīdu un holesterīna hidrofilās (polārās) daļas ir vērstas uz ārpusi – ūdens vidi, hidrofobās (nepolārās) – uz iekšpusi – hidrofobo kodolu. Katrs lipoproteīds satur arī proteīnu daļu – vienu vai vairākus apolipoproteīnus. Daži apolipoproteīni ir novietoti uz daļiņas virsmas, citi – integrāli: molekula iet cauri daļiņai, no virsmas līdz centram (20. att.). Ir vairākas lipoproteīdu klases, kuras atšķiras pēc blīvuma, diametra un elektroforētiskā kustīguma, apolipoproteīnu veida.



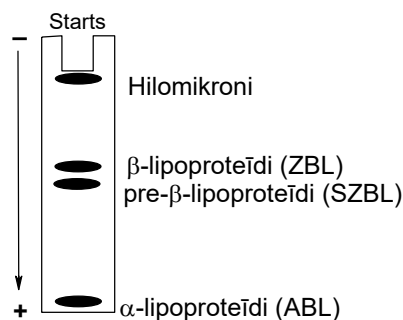
20. att. Asins lipoproteīda uzbūves piemērs (hilomikrons).

Lipoproteīdu iedalījums pēc blīvuma (sadala ultracentrifugēšanā). Blīvumu nosaka tauku un proteīnu attiecība lipoproteīdā: jo vairāk proteīnu un mazāk tauku, jo lielāks blīvums (proteīnu blīvums ir lielāks nekā taukiem) un otrādi. Lipoproteīdu blīvums ir apgriezti proporcionāls to diametram. Lipoproteīdu klases sarindotas pēc blīvuma augošā secībā:

1. **hilomikroni** – ar vismazāko blīvumu, vislielāko diametru.
2. **ļoti zema blīvuma lipoproteīdi** (LZBL) jeb sevišķi zema blīvuma lipoproteīdi (SZBL) jeb *very low density lipoproteins* – (VLDL),
3. **vidēja blīvuma lipoproteīdi** (VBL) jeb *intermediate density lipoproteins* – (IDL),
4. **zema blīvuma lipoproteīdi** (ZBL) jeb *low density lipoproteins* – (LDL),
5. **augsta blīvuma lipoproteīdi** (ABL) jeb *high density lipoproteins* – (HDL) – ar vislielāko blīvumu, vismazāko diametru.

Lipoproteīdu iedalījums pēc elektroforētiskās mobilitātes (21. att.). Elektriskajā laukā ātrāk kustas tie lipoproteīdi, kas satur vairāk proteīnu. Lipoproteīdu klases pēc elektroforētiskā kustīguma nosauc analogiski asins plazmas proteīnu klasēm. Vismobilākie ir ABL (α -lipoproteīdi), kas novietojas starp albumīniem un α_1 -globulīniem. ZBL (β -lipoproteīdi) atrodas β -globulīnu zonā. Izņēmums ir SZBL, kuri apsteidz ZBL, kaut gan satur mazāk proteīnu. Tie novietojas starp α_2 un β -globulīniem un saucas pre- β -lipoproteīdi. Hilomikroni tikai ienāk gēlā – paliek uz „starta”.

1. **Hilomikroni** – paliek uz „starta”.
1. **β -lipoproteīdi** (ZBL) – β -globulīnu zonā,
2. **pre- β -lipoproteīdi** (SZBL) – starp alfa un β -globulīniem,
3. **α -lipoproteīdi** (ABL) – starp albumīniem un α_1 -globulīniem.



21. att. Asins lipoproteīdu elektroforēze gēlā.

Lipoproteīdu frakcijas atšķiras pēc triglicerīdu, fosfolipīdu, holesterīna un tā esteru, kā arī apolipoproteīnu daudzuma (2. tabula).

2.tabula

Asins lipoproteīdu sastāvs

	Bļivums (g/ml)	Diametrs (nm)	Tri-glice-rīdi (%)	Apo-prote-īni (%)	Apo-lipo-prote-īna veids	Holes-terīns (%)	Holes-terīna esteri (%)	Fosfo-lipīdi (%)
Hilo-mikroni	0,93	75-1200	85	2	B,C,E	1	2	8
SZBL	0,93-1,006	30-80	55	9	B,C,E	7	10	20
VBL	1,006-1,019	25-35	26	11	B,E	8	30	23
ZBL	1,019-1,063	18-25	10	20	B	10	35	20
ABL	1,063-1,210	5-12	8	45	A,C,E	5	15	25

Apolipoproteīni atšķiras pēc struktūras un funkcijas (3. tabula).

3. tabula

Apolipoproteīnu raksturojums

Apolipo-proteīns	Lipoproteīds	Molekul-masa (Da)	Īpatnības
A-I	ABL, hilomikroni	28 300	Lecitīn-holesterīn-aciltransferāzes aktivātors, ABL receptoru ligands
A-II	ABL, hilomikroni	17 400	Veidots no diviem identiskiem monomēriem, kurus savieno disulfīda tiltiņš
B-100	ZBL, SZBL, VBL	350 000	Sintezējas aknās, ZBL receptoru ligands
B-48	hilomikroni, hilomikronu atlikumi	200 000	Sintezējas zarnās, 48% no apoB ₁₀₀ garuma
C-I	SZBL, ABL	7 000	
C-II	SZBL, ABL, hilomikroni	8 800	Lipoproteīdu lipāzes (LPL) aktivators
C-III	SZBL, ABL, hilomikroni	8 750	Dažādas formas, atkarībā no sialskābes satura.
D	ABL apakšfrakcija	32 500	Iespējams, identisks holesterīna esteru transportproteīnam

E	SZBL, VBL, ABL, hilomikroni, hilomikronu atlikumi	34 000	Ligands hilomikronu atlieku receptoram aknās un ZBL receptoram.
----------	---	--------	--

Apolipoproteīns B ir galvenais proteīnu komponents ZBL, SZBL un hilomikronos. Tas vislielākais no visiem apolipoproteīniem vienīgais integrālais apolipoproteīns (pārējie atrodas uz lipoproteīdu virsmas). Tas ir glikoproteīds, satur 5% ogļhidrātu. Tam ir divas formas: **aknu forma apoB₁₀₀** (ZBL un SZBL) un **zarnu forma apoB₄₈**. (hilomikronos). Abas formas kodē apoB gēns 2. hromosomā. Aknās notiek apoB translācija pilnā garumā (100%), bet zarnās pēc transkripcijas apoB iRNS molekulā tiek nomainīts viens nukleotīds, un veidojas **STOP kodons**, pie kura apoB₄₈ proteīna biosintēze apstājas. Tātad apoB₄₈ ir apoB₁₀₀ N-gala fragments 48% garumā no pilnā garuma.

Apolipoproteīns A_I vajadzīgs, lai ABL varētu esterificēt holesterīnu (lecitīn-holesterīn-aciltransferāzes, LCAT aktivators), kā arī ABL receptoru ligands.

Apolipoproteīns C ir mazs proteīns, ko apmaina starp dažādiem lipoproteīdiem. C_{II} ir LPL aktivators, nepieciešams hilomikronu, SZBL un ZBL mijiedarbībai ar lipoproteīnu lipāzi (LPL) asinsvadu sienīnās.

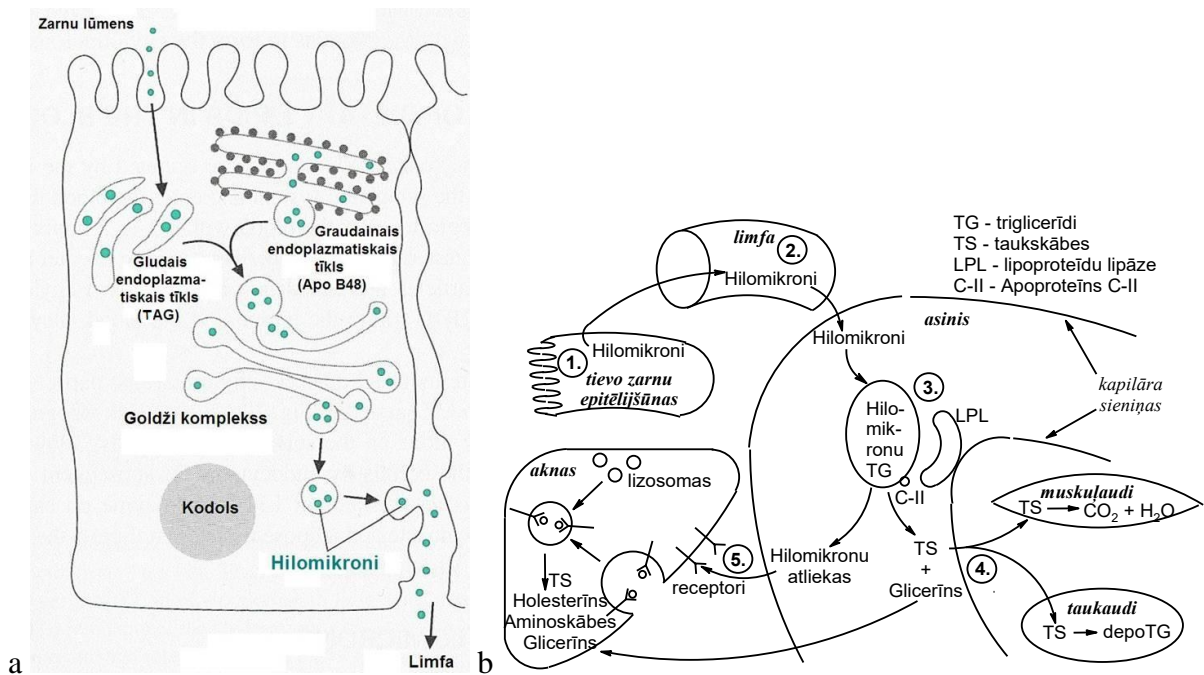
Apolipoproteīns D kalpo, lai ABL varētu atdot holesterīna esterus SZBL, VBL un ZBL, pretī saņemot triglicerīdus un fosfolipīdus.

Apolipoproteīns E ir bagāts ar arginīnu, šis apolipoproteīns nodrošina lipoproteīda iekļūšanu hepatocītos, u. c. šūnās, kur ir apoE receptori.

Lipoproteīdu metabolisms asins plazmā

Brīvās taukskābes veidojas triglicerīdu hidrolīzē, ko veic lipāze taukaudos vai lipoproteīdu lipāze asinsvadu endotēlijā. Asins plazmā brīvās taukskābes transportē saistītas ar albumīna. Brīvās taukskābes tiek ātri izvadītas no asins plazmas. Tās galvenokārt nonāk muskuļos, kur oksidējas, vai taukaudos, kur nonāk tauku sastāvā.

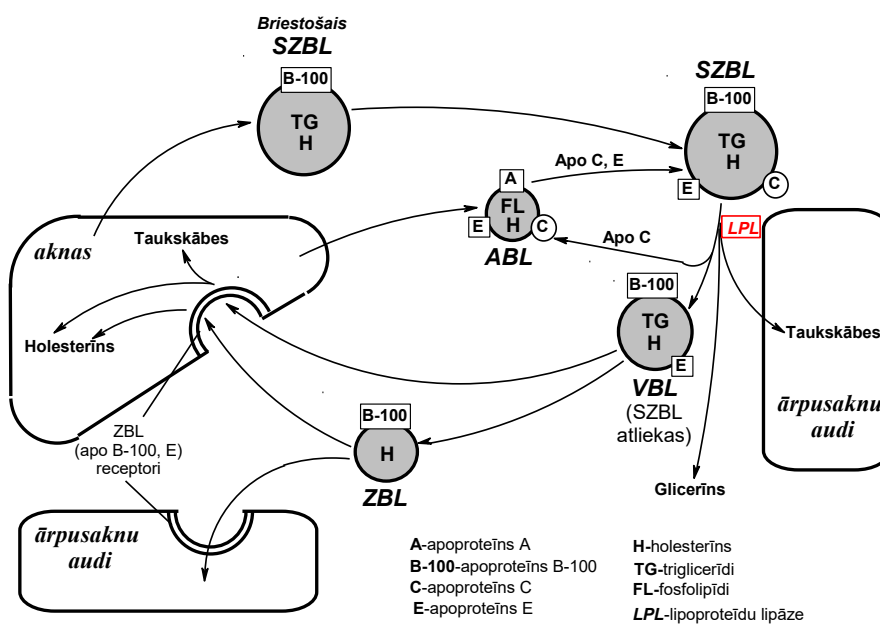
Hilomikronu veidošanās un metabolisms. Hilomikroni veidojas zarnu bārkstiņu epitēlijšūnās pēc ēšanas (22. att. a). Hilomikronu apolipoproteīns **apoB₄₈** sintezējas graudainajā endoplazmatiskajā tīklā. Triglicerīdu resintēze notiek gludajā endoplazmatiskajā tīklā, kur tiem piesaistās apoB₄₈. Tad topošie hilomikroni nonāk Goldži aparātā, kur pie apoB₄₈ pievienojas ogļhidrāta atlikums. Atgriezeniskās pinocitozes rezultātā jaunsintezētie hilomikroni nonāk limfā (*d. lymphaticus*) un tālāk – asinīs (*v. cava*). Asinsritē tie **saņem apoC un apoE no ABL** un kļūst par nobriedušiem hilomikroniem. Hilomikroni cirkulē asinsritē (22. att. b), un to sastāvā esošos triglicerīdus hidrolīzē **lipoproteīdu lipāze (LPL, EC 3.1.1.34)**, kas atrodas uz asinsvadu endotēlija šūnu virsmas. ApoC_{II} darbojas kā lipoproteīdu lipāzes kofaktors. Pēc lipoproteīdu lipāzes iedarbības hilomikroni zaudē apmēram 90% triglicerīdu un apoC, kas atgriežas uz ABL. Daļa no atbrīvotajām taukskābēm nonāk asinīs, kur tās transportē albumīns. Hilomikronu atliekas ir divreiz mazākas, salīdzinot ar sākotnējo hilomikronu lielumu, tajās ir palielinājies holesterīna un tā esteru īpatsvars. Hilomikronu atliekas nonāk aknās, kur uz hepatocītu virsmas esošie apoE receptori tos piesaista un ievieļ šūnā. Apmēram stundas laikā hilomikroni pazūd no asinīm.



22. att. a) Hilomikronu biosintēze enterocītā, b) hilomikronu metabolisms.

SZBL veidošanās un metabolisms (23. att.). SZBL veidojas aknās pēc ēšanas (pēc līdzīga mehānisma kā hilomikroni – enterocītos). Tikai SZBL saņem **apoB₁₀₀**. Jaunsintezētie SZBL nonāk asinsritē, kur tie nobriest – saņem apoE un apoC no ABL. **SZBL galvenā loma ir transportēt triglicerīdus no aknām uz audiem.** Asinsvados SZBL sastāvā esošos triglicerīdus hidrolizē lipoproteīdu lipāze. SZBL daļēji zaudē triglicerīdus un samazinās izmērā, SZBL atliekas sauc par vidēja blīvuma lipoproteīdiem (VBL). Puse no VBL atgriežas aknās, pārējie pārveidojas par ZBL.

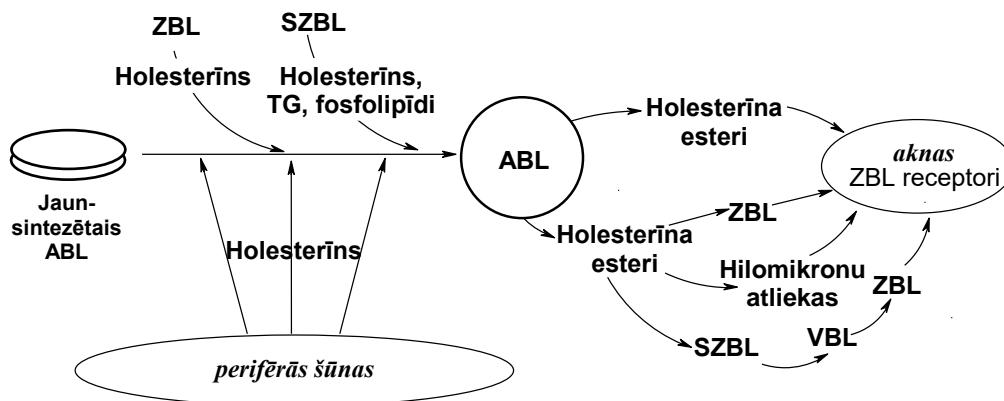
ZBL metabolisms (23. att.). Lielākā ZBL daļa veidojas no SZBL, tiem pilnīgi zaudējot triglicerīdus (tad tajos palielinās holesterīna īpatsvars). Daļa no ZBL sintezējas aknās. **ZBL galvenais uzdevums ir transportēt holesterīnu no aknām uz perifērajiem audiem.** Katrā VBL kompleksā ietilpst viena vai divas apoB₁₀₀ molekulas, kas saglabājas arī tad, kad tas pārveidojas par ZBL. Fibroblastiem, limfocītiem un gludo muskuļu šūnām ir apoB₁₀₀ receptori, kas saista ZBL un nodrošina to pārstrādi. Puse no ZBL metabolizējas aknās, pārējie – citās šūnās.



23. SZBL, VBL un ZBL metabolisms.

ABL metabolisms (24. att.). ABL sintezējas gan aknās, gan zarnu epitēlijā. Jaunsintezētie ABL ir plakani, diska formas (kā monētas), tie sastāv no fosfolipīdu slāņa ārpusē un hidrofoba kodola, ko veido holesterīna esteri. Zarnās sintezētajā ABL ir tikai apoA_I. ApoC un apoE sintezējas aknās. Asinīs zarnu izcelsmes ABL piesaista tos no aknās sintezētā ABL. ABL asinīs saista arī **lecitīn-holesterīn-aciltransferāzi (LCAT)**, kas ir vajadzīgs holesterīna esterificēšanai. ApoA_I ir tās kofaktors. LCAT ir transferāze – pārnēs taukskābi no lecīnā (fosfolipīds) uz holesterīnu, piesaistot to pie -OH grupas A gredzenā, veidojot holesterīna esterus. Tā ir holesterīna uzglabāšanas forma, tie ir hidrofobāki nekā holesterīns un pārvietojas uz ABL kodolu. Asinīs ABL arī saista **ApoD** (holesterīna esteru pārnese proteīnu), kas ir vajadzīgs, lai ABL varētu holesterīna esterus nodot mazāka blīvuma lipoproteīdiem. Pakāpeniski ABL kļūst apaļi – tie uzkrāj holesterīna esterus, kā arī no citiem lipoproteīdiem iegūst fosfolipīdus un triglicerīdus.

ABL loma: 1) nodrošināt holesterīna reverso transportu – salasīt holesterīnu no asinsvadu sienīnām perifērajos audos, esterificēt un nogādāt to atpakaļ aknās (un citos audos ar lielu holesterīna patēriņu steroīdu sintēzei): aknās (žultsskābju sintēze – lielākais holesterīna patēriņš), virsnieru garoza, olnīcas un sēklinieki (steroīdo hormonu sintēze). ABL darbojas antiaterogēni – novērš holesterīna uzkrāšanos asinsvados (ABL dēvē par „labo holesterīnu”). 2) ABL nodod holesterīna esterus mazāka blīvuma lipoproteīdiem, pretī saņemot triglicerīdus un fosfolipīdus (hilomikroni, SZBL). 3) ABL uztur apoC un apoE un nodrošina ar tiem hilomikronus un SZBL.

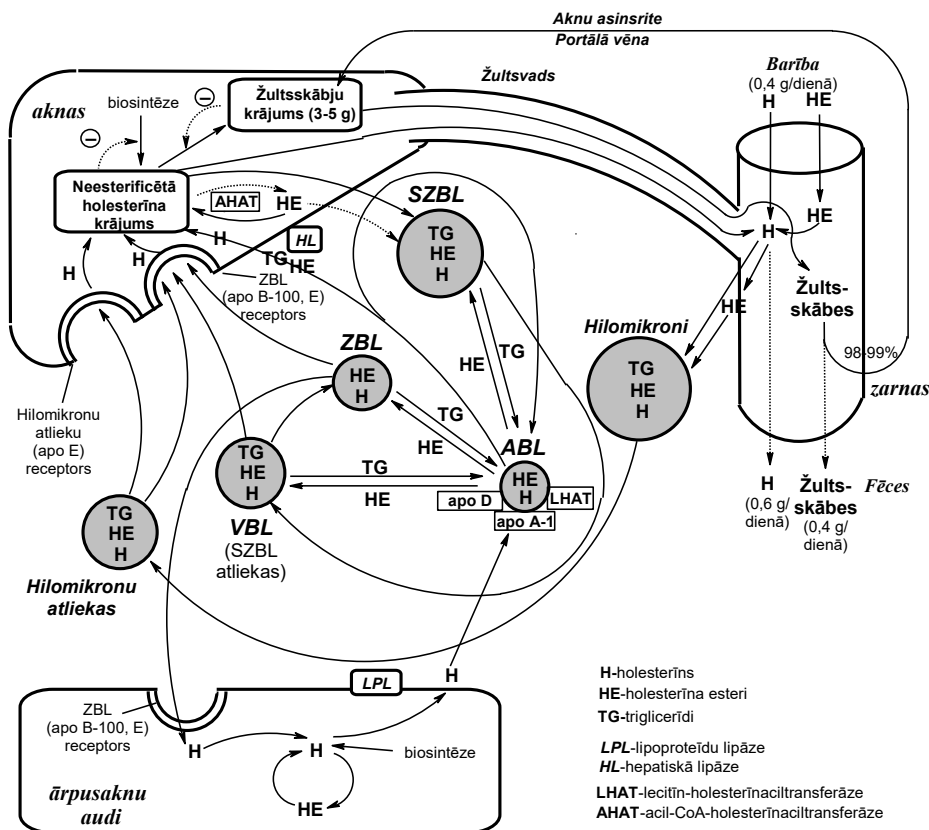


24. att. ABL metabolisms.

Holesterīna metabolisms

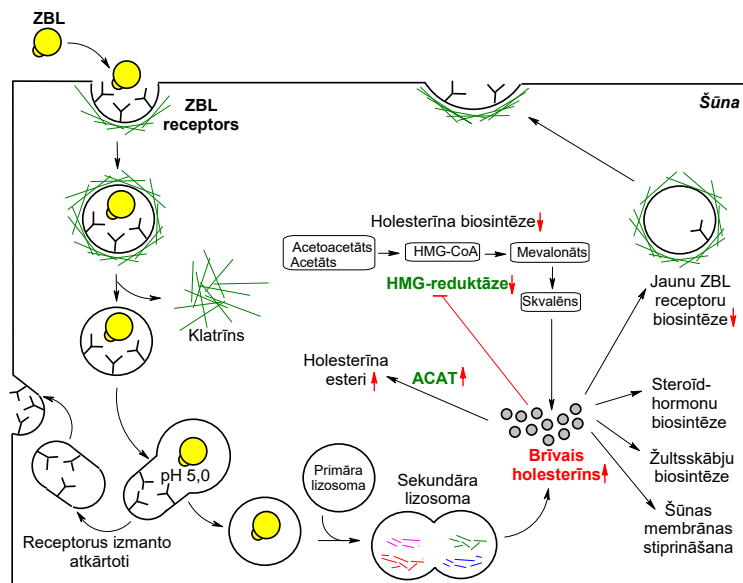
Holesterīna transports. Holesterīns organismā var būt eksogēnas izcelsmes (uzņemts ar uzturu – dzīvnieku valsts produktiem, augu valsts produktos holesterīna nav, augos ir holesterīnam līdzīgas vielas – fitosterīni) un endogēnas izcelsmes – organismā sintezēts. Holesterīns sintezējas visās šūnās, bet visvairāk aknās un zarnās. Dienā organismā sintezējas ap 1-2g holesterīna, bet ar uzturu tiek uzņemts 0,2-0,6g holesterīna.

Ar uzturu uzņemtais holesterīns zarnu sienīnā nonāk hilomikronu sastāvā un tiek nogādāts aknās. Aknās holesterīns tiek izmantots žultsskābju sintēzei, kas ir lielākais holesterīna patēriņa ceļš. Atlikušo holesterīnu no aknām iznes dažādi lipoproteīdi, kas tur sintezējas (ABL, ZBL un SZBL). Holesterīnu uz audiem transportē galvenokārt ZBL, kas perifērajos audos saistās pie ZBL receptoriem. ABL veic holesterīna reverso transportu – no audiem uz aknām (25. att.).



25. att. Holesterīna transports.

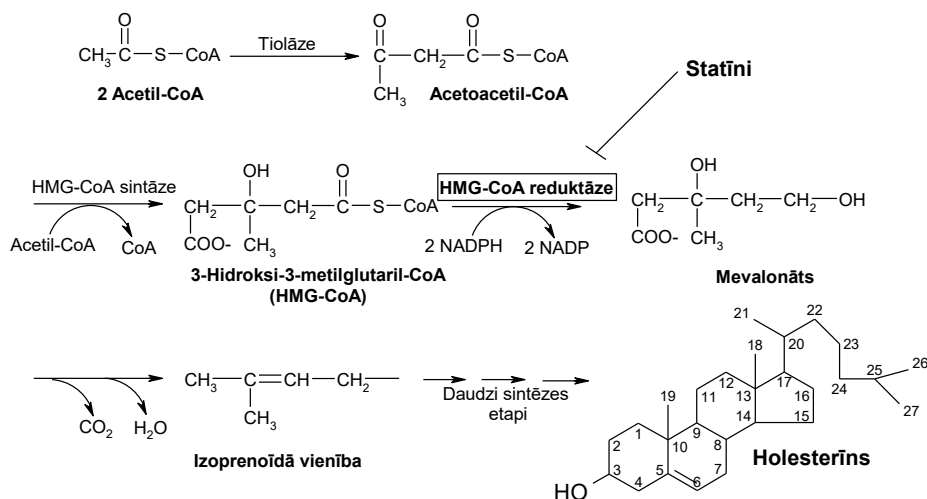
ZBL receptori ir visām šūnām, bet visvairāk to ir aknās (aknas aizvāc ~70% ZBL no asinsrites). ZBL receptoru ligandi ir apoB₁₀₀ un apoE. ZBL tiek ievilkti šūnā endocitozes ceļā (26. att.). Receptors un membrānas proteīns klatrīns veido pārklātu ieklaku membrānā. Pēc ZBL piesaistīšanas ieklaka invaginē, klatrīna pārklājums izirst, veidojas endosoma. Endosomās samazinās pH, pateicoties ATP-atkarīgai protonu sūkņa darbībai. Skābā vidē lipoproteīdi atdalās no receptoriem, endosomas savienojas ar lizosomām. Lizosomās lipoproteīdi tiek sašķelti, atbrīvojas holesterīns. Ja holesterīna līmenis šūnā ir pārāk augsts, tad holesterīna sintēze šūnā tiek bremsēta (inhibējot atslēgas fermentu HMG-reduktāzi), bremsējas arī un jaunu ZBL receptoru sintēze, bet tiek stimulēta holesterīna esteri veidošanās (acil-CoA-holesterolīnācilttransferāze, ACAT).



26. att. ZBL saistīšanās pie ZBL receptora un ievilkšana šūnā. Holesterīna izmantošana šūnā.

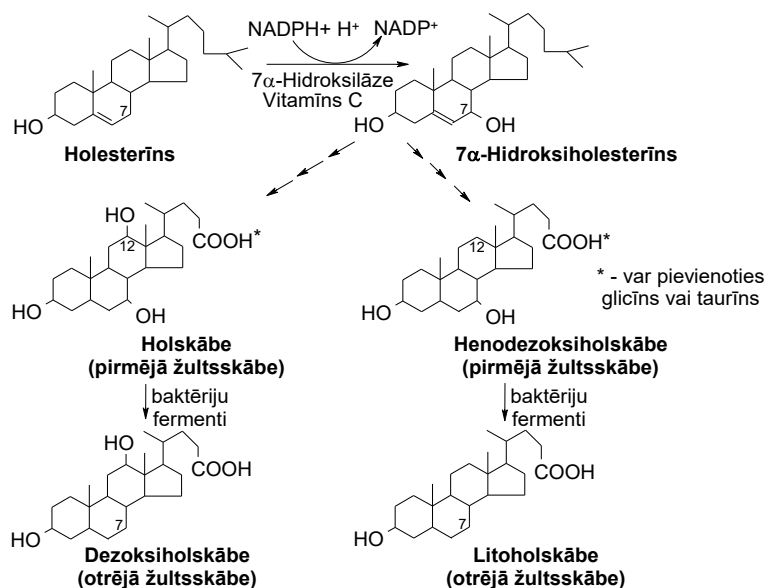
Šūnās holesterīnu izmanto: dažādu steroīdu savienojumu sintēzei: žultsskābju (aknās), steroīdo hormonu (virsnieru garozā, olnīcās un sēkliniekos) un D vitamīna (ādā), kā arī bioloģisko membrānu stabilizācijai.

Holesterīna biosintēze (27. att.). Holesterīnu *de novo* spēj sintetēt gandrīz visas šūnas. Izejviela ir acetil-CoA. Divu acetil-CoA molekulu kondensācija veido acetoacil-CoA, vēl viena piesaistīta acetilgrupa veido 3-hidroksi-3-metilglutaril-CoA (HMG-CoA). **HMG-reduktāze** (3-hidroksi-3-metilglutaril-CoA reduktāze), kas reducē HMG-CoA un veido mevalonātu. Tas ir holesterīna biosintēzes ātrumu regulējošais ferments, kuru allostēriski inhibē holesterīns (un zāles – statīni). Dekarboksilētais un dehidrētais mevalonāts veido izoprenoīda vienību, pēc vairākām kondensācijas un ciklizācijas reakcijām veidojas holesterīns.



27. att. Holesterīna biosintēze.

Žultsskābju biosintēze (28. att.). Cilvēka fermenti nespēj katabolizēt holesterīna policiklisko skeletu. Žultsskābju biosintēze un izvadīšana ir galvenais holesterīna pārstrādes ceļš. Biosintēze notiek aknās, hepatocītu endoplazmatiskajā tīklā. Holesterīnu pie 7.C hidroksilē 7 α -hidroksilāze, reakcijai vajadzīgi NADPH₂ un askorbīnskābe. Vēlāk tiek piesātinātas visas dubultsaites, oksidēta sānķēdīte (izveidojot tajā karboksilgrupu -COOH). Veidojas holskābe un henodezoksiholskābe, kurai pie 12.C nav -OH grupa. Vārds „heno” grieķu valodā nozīmē zoss, šī žultsskābe pirmo reizi tika izdalīta no mājas zosu žults. Tās ir pirmējās žultsskābes. Tās pie sānķēdītes karboksilgrupas var piesaistīt aminoskābi – glicīnu vai taurīnu, veidojot žultsskābju sāļus: tauroholskābi, glikoholskābi, taurohenodezoksiholskābi un glikohenodezoksiholskābi.



28. att. Žultsskābju biosintēze un noārdīšanās.

Pēc tauku emulgēšanas 95% no žultsskābēm uzsūcas tievajā zarnā, bet 5% nonāk resnajā zarnā un izdalās ar izkārnījumiem. Resnajā zarnā baktērijas atšķel -OH grupu pie 7.C, veidojot otrējās žultsskābes: dezoksiholskābi un litholskābi.

Iedzimtie holesterīna metabolisma traucējumi

Ja kopējā holesterīna koncentrācija asinīs pārsniedz 5 mMol/L, palielinās **aterosklerozes** attīstības risks. Holesterīna koncentrācijas samazināšanai izmanto vairākus paņēmienus: 1) samazina holesterīnu uzturā, 2) samazina holesterīna biosintēzi organismā, lietojot HMG-reduktāzes inhibitorus (zāļu grupa *statīni*). 3) Samazina žultsskābju uzsūkšanos zarnās ar sveķiem, kas saista žultsskābes un novērš to reabsorbciju. Lielāks žultsskābju zudums ar izkārnījumiem stimulē to biosintēzi aknās un palielina holesterīna patēriņu.

Zināmi arī vairāki iedzimti triglicerīdu un holesterīna metabolisma traucējumi, kad mutāciju dēļ nepietiekami sintezējas kāds to metabolismā iesaistīts proteīns.

A. Hipolipoproteinēmijas

Iedzimta abetalipoproteinēmija. Nesintezējas apoB. Triglicerīdu koncentrācija asinīs ir ļoti zema. Lipīdi uzkrājas aknās un zarnās.

Iedzimta hipobetalipoproteinēmija. Samazināta tikai apoB₁₀₀ biosintēze, ZBL koncentrācija sasniedz 10-50% no normas. Hilomikroni veidojas normāli.

Iedzimta α -lipoproteīdu nepietiekamība (Tangjē slimība). Homozigotā stavoklī plazmā ABL nav nemaz. Audos uzkrājas daudz holesterīna. Nesintezējas apoC_{II}. Netiek aktivēta lipoproteīdu lipāze, plazmā ir paaugstināta triglicerīdu koncentrācija.

B. Hiperlipoproteinēmijas

Iedzimta lipoproteīnu lipāzes nepietiekamība (I tips). Nesintezējas LPL. SZBL koncentrācija ir paaugstināta, ZBL un ABL saturs ir pazemināts.

Iedzimta hiperholesterinēmija (II tips). Nesintezējas ZBL receptori. Palielināta ZBL koncentrācija. ZBL receptora gēns ir 45 Kb garš, to veido 18 eksoni. Atrastas vairāk kā 500 mutāciju. Atkarībā no mutāciju novietojuma cieš dažādas receptora funkcijas, dažas mutācijas ir raksturīgas noteiktām populācijām (Kanādas franči, libānieši, Lietuvas ebreji utt.). Viens no 500 cilvēkiem ir heterozigots attiecībā uz ZBL receptoru mutācijām. Homozigotām miokarda infarkts var attīstīties pirms 20 gadu vecuma. 5% no visiem miokarda infarktiem ir šīs iedzimtās patoloģijas sekas.

Iedzimta hiperholesterinēmija (III tips). “Platās β -lipoproteīdu svītras sindroms” jeb lipoproteīdu atlieku izvadīšanas defekts, tās nevar iekļūt hepatocītos, jo nesintezējas apoE. SZBL atliekas uzkrājas plazmā.

Iedzimta hiperholesterinēmija (IV tips). SZBL sintezējas palielinātā daudzumā.

Iedzimta hiperholesterinēmija (V tips). Jaukta forma.

C. Iedzimta lecitīn-holesterīn-aciltransferāzes nepietiekamība. Nesintezējas LCAT. ABL frakcija izskatās kā monētu kaudzīte. Briestošie ABL salīp, jo neveidojas holesterīna esteri.

Izmantotā literatūra

1. Lehninger, A.L., Nelson, D.L., Cox, M.M. (2004). *Lehninger Principles of Biochemistry* (4th edition) W. H. Freeman & Co.
2. Lieberman, M. A., Marks, A. (2008). *Marks' Basic Medical Biochemistry: A Clinical Approach* (3rd revised North American ed.) Lippincott Williams and Wilkins, p. 1024.
3. MacLaren, D., Morton, J. (2011). *Biochemistry for Sport and Exercise Metabolism*. Wiley-Blackwell, 264 pages. ISBN: 978-0-470-09184-5.
4. Maughan, R.J., Gleeson, M. (2010). *The Biochemical Basis of Sports Performance*. Second Edition. Oxford University Press, p. 336. ISBN: 9780199208289
5. Murray, R.K., Granner, D.K., Mayes, P.A., Rodwell, V.W. (1999). *Harper's Biochemistry* (25th edition). McGraw-Hill Publishing Co, p. 927.

Essentials of Strength Training and Conditioning

Fourth Edition

Human Kinetics

Haff, G. G.

Triplett, N. T.