

УДК 577.112.387

БИОСИНТЕЗ И ОБМЕН ТАУРИНА*В.М. Шейбак, д.м.н., Л.Н. Шейбак, д.м.н.*

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Таурин является относительно незаменимой аминокислотой для млекопитающих. Рассмотрены вопросы содержания таурина в продуктах питания, синтез таурина в организме животных и человека, распределение этой серосодержащей аминокислоты в тканях. Показано, что основными конечными продуктами метаболизма серосодержащих аминокислот у млекопитающих являются таурин и сульфаты, которые выделяются, в основном, с мочой.

Ключевые слова: таурин, биосинтез, экскреция, содержание в тканях.

Taurine is a relatively essential sulphur-containing amino acid for mammals. The taurine content in food products, taurine synthesis in animals and humans, and its tissue distribution are reviewed. Sulphates and taurine excreted with urine are found to be the main final products of sulphur-containing amino acid metabolism in mammals.

Key words: taurine, biosynthesis, excretion, tissue content.

Таурин – серосодержащая аминокислота, выполняющая множество биологических и физиологических функций в организме человека. Впервые была выделена из желчи крупного рогатого скота в 1827 г. Является заменимой аминокислотой для грызунов, незаменимой для кошек и, возможно, относительно незаменимой для человека [11]. Интерес к этому соединению повысился после того, как была установлена важная роль этой аминокислоты в питании больных и ослабленных людей, а также показаны ее возможности в качестве фармаконутриента [21]. Таурин выполняет достаточно много биологических и метаболических функций: эта особая β-аминокислота является антиоксидантом, участвует в конъюгации желчных кислот, связывает некоторые ксенобиотики и модулирует внутриклеточный уровень кальция. Более того, таурин играет важную роль в осморегуляции, нейромодуляции и стабилизации мембран. Таурин рассматривается как «незаменимая аминокислота» в ряде ситуаций, связанных с недостаточным потреблением ее с пищей, синтезом или большими потерями из организма. В клинике таурин используется в лечении ряда патологических состояний, включая хроническую сердечно-сосудистую недостаточность, муковисцидоз, алкоголизм, дегенеративные поражения сетчатки глаза, дисфункцию печени. Поскольку он незаменим на ранних стадиях эмбрионального развития, способствует сохранению подвижности сперматозоидов и их жизнеспособности, он активно используется при искусственном оплодотворении [3]. Недостаточность таурина в эмбриональном периоде может быть причиной многочисленных нарушений, включая кардиомиопатию, дегенерацию сетчатки и задержку роста [6, 10, 14]. Недостаточность таурина у ново-

рожденных отрицательно влияет на развитие головного мозга и сетчатки глаза [11].

Таурин является незаменимой аминокислотой для новорожденных вследствие незрелости ферментов, что ведет к ограничению возможности его синтеза из предшественников. Одновременно этому способствует незрелость почечной ткани, неспособной сохранять таурин в организме [24].

Таурин участвует в образовании конъюгатов желчных кислот, и его недостаточность вносит вклад в патогенез холестаза [9, 23]. Добавление таурина в растворы для парентерального питания предупреждает билиарную дисфункцию, провоцируемую введением стандартных смесей аминокислот. Образование тауриновых конъюгатов желчных кислот облегчает ток желчи, предупреждая, таким образом, их гепатотоксическое действие, обусловленное стазом желчи. У взрослых концентрация таурина в плазме крови уменьшается при голодании, хирургической травме, патологических состояниях [11].

Поскольку таурин играет важную роль в стабилизации клеточных мембран, модуляции внутриклеточного уровня ионов кальция, осморегуляции и детоксикации [17, 18], очевидно, что он модулирует различные физиологические функции. Хотя механизм действия таурина плохо изучен, его введение оказывает влияние на сердечно-сосудистую систему, агрегацию тромбоцитов, центральную нервную систему. Он влияет на активность фоторецепторов, эндокринные функции, антиоксидантную активность и осуществляет контроль клеточной дифференциации и роста.

Таурин является нейтральной β-аминокислотой, амино- и сульфогруппы которой могут подвергаться ионизации, что предопределяет ее биологичес-

кую и функциональную специфичность. Целью нашего краткого обзора является освещение роли таурина как условно незаменимого нутриента в метаболизме человека и рассмотрение возможных его эффектов при использовании в роли фармакологического агента.

Синтез таурина

У здорового человека продукты являются основным источником поступления таурина. Высокие концентрации таурина обнаружены в продуктах животного происхождения, тогда как в растительных продуктах его содержание чрезвычайно мало (см. табл. 1).

Таблица 1. Содержание таурина в пищевых продуктах, мг/100 г сырого веса [11]

Говядина	43
Свинина	61
Цыплята	169
Индюшки	306
Баранина	47
Ветчина	50
Тунец	42
Белая рыба	151
Мидии	655
Устрицы	70
Треска	31
Моллюски морские	240
Молоко и молочные продукты	
Молоко	6
Сыр	не определяется
Йогурт	3,3
Мороженое	1,9
Во фруктах, овощах, орехах, зерне, кукурузе, и злаковых культурах – таурин не обнаруживается	

Очевидно, что мясо и морепродукты содержат высокие концентрации таурина. Между тем, количество таурина, остающегося в продуктах, зависит от способа кулинарной обработки. Так, кипячение или вываривание ведет к большим потерям таурина. Рекомендуются использовать кулинарные методы, предполагающие минимальные потери воды, например, запекание или поджаривание, позволяющее сохранить содержащийся в продукте таурин [20]. Очевидно, что уровень серосодержащих аминокислот, в том числе и таурина, у вегетарианцев ниже, чем в общей популяции [11].

Метионин и цистеин являются предшественниками таурина, однако максимальная скорость синтеза этой аминокислоты у человека неизвестна. Считается, что ежедневно в организме человека может синтезироваться от 0,4 до 1,0 ммоль (50-125 мг) таурина, чего явно не хватает в ситуациях повышенной потребности в таурине, в результате этого он становится относительно незаменимой аминокислотой. У крыс для синтеза таурина исполь-

зуется до 30% серосодержащих аминокислот. При внутрижелудочном введении цистеина из него образуется меньше таурина (45%), чем в случае внутрибрюшинного введения [1].

Кормление крыс рационом с различным содержанием таурина выявило, что при потреблении нормального или обогащенного таурином корма его содержание в крови гораздо выше, чем в группе животных, получающих обедненный таурином корм. Уровень таурина в печени также зависел от его содержания в корме, тогда как транспорт таурина из кишечника не изменялся [16].

Эндогенный таурин синтезируется, в основном, в печени и мозге, включает стадии ферментативного окисления и превращения цистеина (рис. 1). Определение активности ферментов метаболизма цистеина в гепатоцитах перипортальной и перивенозной зон выявило, что соотношения активности ферментов перипортальной и перивенозной зон составляют 0.76, 0.60, 0.81, 1.62 и 1.01 для цистеиноксигеназы, декарбоксилазы цистеинсульфиновой кислоты, гамма-глутамилцистеинсинтетазы, цистатионазы и аспартат (цистеинсульфинат) аминотрансферазы соответственно. Инкубация гепатоцитов из этих зон с 2 ммоль/л [³⁵S]-цистеином показала, что хотя общий катаболизм цистеина в этих клетках не различается, вследствие низкой активности декарбоксилазы цистеинсульфиновой кислоты в перипортальных гепатоцитах в таурин превращается 16% цистеина, тогда как в перивенозных – до 28% [2].

Цистеиноксигеназа (НФ 1.13.11.20) локализована в цитоплазме, и для нее, как и для многих ферментов, метаболизирующих серосодержащие аминокислоты, характерна постнатальная активация. Цистеинсульфинатдекарбоксилаза (НФ 4.1.1.29) также локализована в цитоплазме, и ее активность в печени человека в 100 раз меньше, чем в печени крысы. Для этих двух ферментов наиболее высокие уровни мРНК обнаружены в печени и почках, а также в эпидидимальной и околопочечной жировой ткани [12].

Колебания в уровне потребляемого цистеина проявляются, в первую очередь, изменением активности цистеиноксигеназы, а падение уровня таурина является предиктором недостаточности серосодержащих аминокислот в организме, что подчеркивает важную роль печени в сохранении гомеостаза цистеина [22].

Ферменты, катализирующие образование таурина, требуют в качестве кофактора витамин В₆. Следовательно, недостаточность витамина В₆, которая имеет место в результате неадекватного пи-

Метioniн

Гомоцистеин

Цистатионин

Цистеин

Цистеинсульфиновая кислота

Гипотаурин

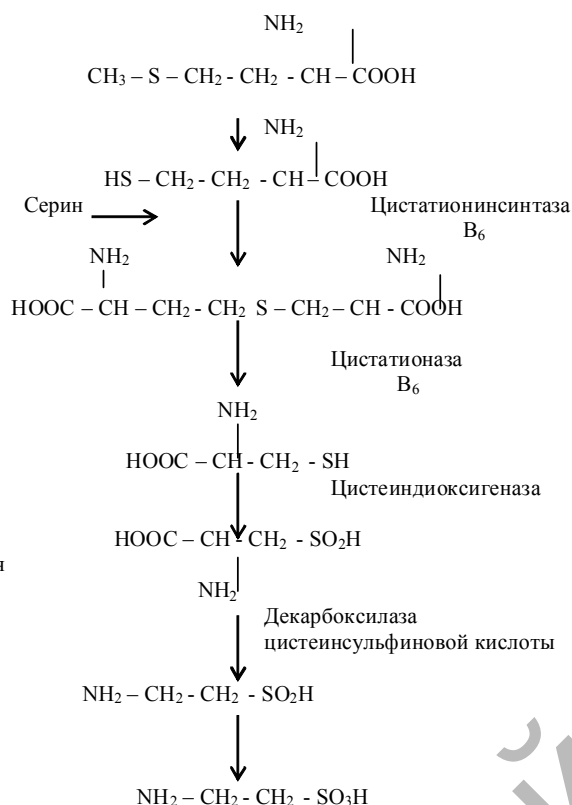
Таурин

Рис. 1. Основной путь биосинтеза таурина включает окисление цистеина в цистеинсульфиновую кислоту, декарбоксилирование в гипотаурин и последующее окисление в таурин

тания, использования некоторых лекарственных препаратов или, как следствие патологических процессов, изменяющих метаболизм витамина, уже через несколько дней может снижать активность ферментов, а значит, и возможность синтеза таурина в организме [3, 4]. На активность ключевого фермента декарбоксилазы цистеинсульфиновой кислоты влияют и другие факторы, в частности, возраст и пол [1, 11]. Известно, что у человека относительно низкая активность этих ферментов, в результате чего их незрелость является фактором, предрасполагающим к недостаточности таурина у новорожденных [24]. У мужчин активность ферментов выше, чем у женщин, что является одной из причин более высокой частоты образования камней в желчном пузыре [23].

Распределение таурина в организме

Таурин, как правило, не включается в полипептиды и белки. В тканях млекопитающих концентрация таурина наиболее высокая в миокарде, сетчатке, скелетных мышцах, ткани мозга и лейкоцитах [19]. Между тем таурин в небольших количествах обнаруживается в низкомолекуляр-

ных пептидах мозга. В организме человека массой 70 кг в среднем содержится около 560 ммоль (70 г) таурина, при внутриклеточной концентрации 5-50 мМ. В плазме крови концентрация таурина составляет в среднем 100 мкМ [1, 11]. Возбудимые ткани, а также ткани, способные генерировать большие количества свободных радикалов (например, сетчатка глаза, лейкоциты, тромбоциты, мозг, сердце, скелетные мышцы и печень) имеют более высокие концентрации таурина (табл. 2).

Концентрация таурина в плазме крови поддерживается гомеостатическими механизмами, прежде всего включающими почечную реабсорбцию. Считается, что существует два пула таурина – малый, быстрообмениваемый (2,0 ммоль или 0,25 г) и большой, медленнообмениваемый (100 ммоль или 12,5 г). Первый, скорее всего, отражает потребление таурина с пищей и его экскрецию с мочой, время его полусуществования не превышает 1 дня. Он включает таурин, содержащийся в желчи, ЦНС и других тканях, большинство из которых захватывает таурин против градиента концентрации. Большой пул

имеет время полусуществования около 3-4 дней, представлен в основном таурином печени, и его роль состоит в обеспечении синтеза желчных кис-

Таблица 2. Распределение таурина в организме человека [11, 19]

Орган/ткань/клетки	Концентрация, мкмоль/г
Мозг	0,8-5,3
Эритроциты	0,05-0,07
Сердце	6
Почки	1,4-1,8
Печень	0,3-1,8
Легкие	1-5
Мышцы	2,2-5,4
Тромбоциты	16-24
Сетчатка	30-40
Селезенка	11,4
Лейкоциты	20-50
Биологические жидкости	мкмоль/л
Желчь	200
Ликвор	5-36
Грудное молоко	337
Слюна	16-65

лот [1, 11].

Транспорт таурина в ткани, сопряженный с переносом ионов натрия и хлора, регулируется активацией двух ферментов, чувствительных к ионам кальция: протеинкиназы С (ингибитор транспортного белка) и кальмодулина (стимуляция транспорта) [8]. Таурин плохо проникает через гематоэнцефалический барьер, поэтому между плазмой крови и мозгом равновесие после введения меченого таурина устанавливается только на вторые сутки. После введения таурина внутрь стекловидного тела он быстро (в течение нескольких минут) накапливается в фоторецепторных клетках сетчатки [11].

Выведение таурина

Сульфаты и таурин являются основными конечными продуктами метаболизма серосодержащих аминокислот у млекопитающих и выводятся, в основном, с мочой. В среднем экскреция составляет (мкмоль/мг креатинина): общие сульфаты – 12.53 ± 3.85 ; свободные сульфаты – 11.57 ± 3.69 ; таурин – 0.78 ± 0.53 . Соотношение общие сульфаты/таурин составляет 10 : 0.6 [13].

Выведение таурина, в основном, идет через почки и желчь. После поступления желчи в кишечник и последующего гидролиза таурин разлагается до сульфата микрофлорой кишечника. Почки, изменяя скорость канальцевой реабсорбции, регулируют содержание таурина в организме [15]. Таурин фильтруется в клубочках почки и частично реабсорбируется в канальцах Na^+ -зависимой специфической транспортной системой для β -аминокислот, имеющей высокое сродство к таурину, но небольшую мощность. Количество выводимого из организма таурина сильно варьирует, в среднем составляет 0,22-1,85 ммоль. Оно очень непостоянно, зависит от многих факторов, включая возраст, пол, потребление с пищей, функцию почек, наличие патологических процессов. Больные с почечной недостаточностью подвержены риску возникновения недостаточности таурина. В случаях неадекватного потребления с пищей или снижения доступности аминокислот предшественников – метионина или/и цистеина, почечная реабсорбция таурина увеличивается, что позволяет сохранять тканевые запасы. Напротив, потребление больших количеств этой аминокислоты, выход таурина из клеток (например, при послеоперационной травме, радиационном облучении) ведет к повышению почечной экскреции [5, 11].

Литература

1. Нефедов Л.И. Метаболизм таурина у млекопитающих // Вестн АН БССР. Сер. биол. наук – 1990. – №5. – С.99-106.
2. Bella D., Hirschberger L., Kwon Y., Stipanuk M. Cysteine metabolism in periportal and perivenous hepatocytes: perivenous cells have greater capacity for glutathione production and taurine synthesis but not for cysteine catabolism // Amino Acids – 2002. – V.23, N4. – P.453-458.
3. Bidri M., Choay P. Taurine: a particular amino acid with multiple functions // Ann. Pharm. Fr. – 2003. – V.61, N6. – P. 385-391.
4. Cravo M., Camilo M. Hyperhomocysteinemia in chronic alcoholism: relation to folic acid and vitamin B₆ and B₁₂ status // Nutrition – 2000. – V.16. – P.296-302.
5. Desai T., Maliakial J. Taurine deficiency after intensive chemotherapy and/or radiation // Am.J.Clin.Nutr. – 1992. – V.55. – P.708-711.
6. Devreker F., van der Bergh M., Biramane J., Winston R. Effects of taurine on human embryo development in vitro // Hum. Reprod. – 1999. – V.14. – P.2350-2356.
7. Grimble R., Grimble G. Immunonutrition: role of sulfur amino acids, related amino acids and polyamines // Nutrition – 1998. – V.14. – P.605-610.
8. Honsen S. The role of taurine in diabetes and the development of diabetic complication // Diab. Metab. Rev. – 2001. – V.17. – P.330-346.
9. Howard D., Thompson D. Taurine: an essential amino acid to prevent cholestasis in neonates? // Ann. Pharmacother. – 1992. – V.26. – P.1390-1392.
10. Lima L. Taurine and its trophic effects in the retina // Neurochem. Res. – 1999. – V.24. – P.1333-1338.
11. Lourenco R., Camili M. Taurine: conditionally essential amino acid in humans? An overview in health and disease // Nutr. Hosp. – 2002. – V.17, N6. – P.262-270.
12. Ide T., Kushiro M., Takahashi Y. et al. mRNA expression of enzymes involved in taurine biosynthesis in rat adipose tissues // Metabolism. – 2002. – V.51, N9. – P.1191-1197.
13. Nakamura H., Kajikawa R., Ubuka T. A study on the estimation of sulfur-containing amino acid metabolism by the determination of urinary sulfate and taurine // Amino Acids – 2002. – V.23, N4. – P.427-431.
14. Nittynen L., Nurminen M., Korpela R., Vapaatalo H. Role of arginine, taurine and homocysteine in cardiovascular diseases // Ann. Med. – 1999. – V.31. – P.318-326.
15. Paauw J., Davis A. Taurine concentration in serum of critically injured patients and age sex matched healthy control subjects // Am.J.Clin. Nutr. – 1990. – V.52. – P.657-660.
16. Satsu H., Kobayashi Y., Yokoyama T. et al. Effect of dietary sulfur amino acids on the taurine content of rat tissues // Amino Acids. – 2002. – V.23, N4. – P.447-52.
17. Schaffer S., Takahashi K., Azuma J. Role of osmoregulation in the actions of taurine // Amino Acids – 2000. – V.19. – P.527-546.
18. Shizumi M., Satsu H. Physiological significance of taurine and the taurine transporter in intestinal epithelial cells // Amino Acids – 2000. – V.19. – P.605-614.
19. Schuller-Levis G., Park E. Taurine: new implications for an old amino acid // FEMS Microbiol. Lett. – 2003. – V.26, N2. – P.195-202.
20. Spitze A., Wong D., Rogers Q., Fascetti A. Taurine concentrations in animal feed ingredients; cooking influences taurine content // J. Anim. Physiol. Anim. Nutr. (Berl). – 2003. – V.87, N7-8. – P.251-62.
21. Stapleton P., Redmond H., Bouchier-Haes D. Taurine and human nutrition // Clin.Nutr. – 1997. – V.16. – P.103-108.
22. Stipanuk M.H., Londono M., Lee J.I. et al. Enzymes and metabolites of cysteine metabolism in nonhepatic tissues of rats show little response to changes in dietary protein or sulfur amino acid levels // J Nutr. – 2002. – V.132, N11. – P.3369-78.
23. Sunami Y., Tazuma S., Kajiyama G. Gallbladder dysfunction enhances physical density but not biochemical metastability of biliary vesicles // Dig. Dis. Sci. – 2000. – V.45. – P.2382-2391.
24. Zelocovic I., Chesney R., Friedman A., Ahifors C. Taurine depletion in very low birth weight infants receiving prolonged total parenteral nutrition: role of renal immaturity // J. Pediatr. – 1990. – V.116. – P.301-306.