

ОСНОВЫ БИОХИМИИ

ОСНОВЫ БИОХИМИИ

Учебное пособие
Второе издание

под редакцией
Н.Н. Чернова,
В.С. Покровского

По нашему представлению, идеальный учебник должен быть кратким и убедительным, чтобы стимулировать стойкий интерес даже у самых требовательных студентов. Дополненный небольшими комментариями, которые студенты получают на лекциях, учебник должен быть достаточным для подготовки к экзамену. Он также должен готовить студентов к изучению клинических дисциплин и вырабатывать у них понимание того, как обследовать больного с определённой патологией и какие биохимические изменения обуславливают возникновение, течение и прогрессирование конкретного заболевания, а также какие молекулы и процессы могут стать терапевтическими мишенями и почему.

Во втором издании мы переработали ряд глав, исправили неточности, а также дополнили пособие новыми разделами, посвящёнными принципам передачи сигнала, окислительному стрессу, строению и функциям клеточных мембран.

ISBN 978-5-906023-38-4



9 785906 023384



ОСНОВЫ БИОХИМИИ

Учебное пособие
Второе издание,
переработанное
и дополненное

под редакцией
Н.Н. Чернова,
В.С. Покровского



Москва, 2024

УДК 577.1(075.8)
ББК 28.072я73-1
О 75

О 75 Основы биохимии. Второе издание, переработанное и дополненное. Учебное пособие для студентов медицинских вузов / под ред. Н.Н. Чернова, В.С. Покровского. — М.: Е-нота, 2024. — 392 с. — Авт. указаны в содерж.

ISBN 978-5-906023-38-4

Основы биохимии — учебное пособие, цель которого состоит в том, чтобы сделать изучение биохимии более лёгким и структурировать знания студентов при подготовке к коллоквиумам и экзаменам. Второе издание существенно переработано и дополнено новыми разделами: «Пути передачи сигнала в клетке», «Клеточные мембраны», «Окислительный стресс». Другие разделы стали более точными и наглядными. Учебное пособие предназначено для студентов и преподавателей химических, биологических и медицинских вузов, биохимиков, биологов, медиков, а также широкого круга читателей, интересующихся биохимией. Оно станет для студента незаменимым помощником благодаря лаконичной структуре изложения и удобной «навигации».

Рецензенты:

Замятнин Андрей Александрович — доктор биологических наук, профессор, декан факультета биоинформатики и биоинженерии МГУ им. М.В. Ломоносова.

Шестопалов Александр Вячеславович — доктор медицинских наук, профессор, директор управления последипломного образования ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России, заведующий кафедрой биохимии и молекулярной биологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

УДК 577.1(075.8)
ББК 28.072я73-1
О 75

ISBN 978-5-906023-38-4

© ООО «Е-нота»

Оглавление

Предисловие	10
Коллектив авторов	12
Сокращения и условные обозначения	13

Структуры и свойства химических соединений

В.С. Покровский, И.О. Акчурин, М.В. Сардушкин	15
--	-----------

01.01. Основные типы связей в соединениях	17
01.02. Водородная связь	18
01.03. Гидрофобные взаимодействия	19
01.04. Основные функциональные группы органических молекул	20
01.05. Изомерия органических соединений	21
01.06. Водные растворы	22
01.07. Осморегуляция	24

Строение и функции основных классов биомолекул

Н.Н. Чернов, Е.В. Лукашева, В.С. Покровский	25
--	-----------

02.01. Классификация аминокислот	27
02.02. Протеиногенные аминокислоты	28
02.03. Заряд аминокислот	29
02.04. Пептидная связь	30
02.05. Классификация белков	31
02.06. Основные физико-химические свойства белков	32
02.07. Уровни структурной организации белка	33
02.08. Методы изучения белков	34
02.09. Функции белков	37
02.10. Азотистые основания и нуклеотиды	38
02.11. Строение нуклеиновых кислот	40
02.12. Классификация липидов	42
02.13. Высшие жирные кислоты и ацилглицеролы	43
02.14. Сложные липиды	44
02.15. Стероиды	45
02.16. Функции липидов	45
02.17. Классификация углеводов	46
02.18. Моносахариды	46
02.19. Изомерия глюкозы	47

02.20. Дисахариды	48
02.21. Полисахариды	49
02.22. Функции углеводов	50

3 Ферменты

В.И. Буник, Е.В. Лукашева, В.С. Покровский **51**

03.01. Биокатализ	53
03.02. Строение ферментов	54
03.03. Активный центр ферментов	56
03.04. Селективность каталитического действия ферментов	57
03.05. Класс фермента по типу катализируемого им химического превращения	57
03.06. Множественные формы ферментов	59
03.07. Способы регуляции активности ферментов	60
03.08. Ферментативная кинетика	61
03.09. Коферменты	64
03.10. Типы ингибирования ферментов	65
03.11. Аллостерическая регуляция активности ферментов	66
03.12. Ферменты, имеющие важное диагностическое значение	68
03.13. Ферменты, используемые в качестве лекарственных средств	70

4 Витамины

**Н.Н. Чернов, В.С. Покровский, О.М. Кузнецова,
В.И. Иванова-Радкевич, О.П. Шатова** **71**

04.01. Классификация и суточная потребность в витаминах	73
04.02. Причины витаминной недостаточности	74
04.03. Связь коферментов с водорастворимыми витаминами	75
04.04. Тиамин (витамин В ₁)	76
04.05. Рибофлавин (витамин В ₂)	77
04.06. Ниацин (никотиновая кислота и никотинамид, витамин В ₃ , РР)	78
04.07. Пантотеновая кислота (витамин В ₅)	80
04.08. Пиридоксин (витамин В ₆)	81
04.09. Биотин (витамин В ₇ , Н)	82
04.10. Фолиевая кислота (витамин В ₉)	83
04.11. Кобаламин (витамин В ₁₂)	84
04.12. Аскорбиновая кислота (витамин С)	86
04.13. Холин, В ₄	87
04.14. Витамин А	88

04.15. Витамины D	89
04.16. Витамины E	91
04.17. Витамины K	92

Пути передачи сигнала в клетке

В.С. Покровский **93**

05.01. Происхождение сигнала	95
05.02. Сигнальные пути	96
05.03. Механизмы передачи гормонального сигнала внутрь клетки	98
05.04. Рецепторы	99
05.05. Белки сигнальных путей	104
05.06. Вторичные посредники	108
05.07. Транскрипционные факторы	113
05.08. Амплификация и прекращение действия сигнала	117
05.09. Взаимодействие сигнальных путей	119
05.10. Аденилатциклазная система	120
05.11. Фосфатидилинозитолфосфатная система	121
05.12. Сигнальный путь Ras/Raf/MAPK	122
05.13. Сигнальный путь PI3K/AKT/mTOR	124

Гормоны

В.С. Покровский, Н.Н. Чернов **125**

06.01. Классификация гормонов	127
06.02. Иерархия гормональной регуляции	128
06.03. Гормоны гипоталамуса	129
06.04. Гормоны гипофиза	131
06.05. Йодтиронины	133
06.06. Гормоны обмена кальция	135
06.07. Гормоны поджелудочной железы	137
06.08. Катехоламины	140
06.09. Глюкокортикоиды	142
06.10. Минералокортикоиды	144
06.11. Гормоны, регулирующие репродуктивную функцию	145
06.12. Гормоны пищеварительной системы	148
06.13. Гормоны жировой ткани	150
06.14. Гормоны эпифиза	151
06.15. Гормоны вилочковой железы	151
06.16. Цитокины	152

7	Клеточные мембраны	
	В.С. Покровский	153
	07.01. Строение мембран	155
	07.02. Липиды клеточных мембран	156
	07.03. Белки клеточных мембран	158
	07.04. Функции биологических мембран	160
	07.05. Механизмы транспорта через мембрану	161
	07.06. Облегчённая диффузия	162
	07.07. Первично-активный транспорт	163
	07.08. Вторично-активный транспорт	166
	07.09. Рецептор-опосредованный эндоцитоз	167
07.10. Заболевания, связанные с патологией мембранных транспортных белков	168	
8	Общие закономерности обмена веществ и энергии	
	Н.Н. Чернов, Е.В. Лукашева, В.С. Покровский	169
	08.01. Формирование молекулярных компонентов клетки	171
	08.02. Общая схема обмена веществ и энергии (метаболизм)	172
	08.03. Схема процессов метаболизма	173
	08.04. Основные принципы и регуляция метаболизма	174
	08.05. Внутриклеточный баланс восстановительных эквивалентов	175
	08.06. Способы образования энергии (биоэнергетика клеток)	177
	08.07. Биологическое окисление	179
	08.08. Цепь переноса электронов	180
	08.09. Окислительное фосфорилирование	183
	08.10. Челночные механизмы	184
08.11. Дыхательный контроль	186	
9	Окислительный стресс	
	Е.В. Калинина, В.С. Покровский	187
	09.01. Активные формы кислорода	189
	09.02. Редокс-баланс и окислительный стресс	191
	09.03. Респираторный взрыв	192
	09.04. Перекисное окисление липидов	193
	09.05. Повреждение белков активными формами кислорода	194
	09.06. Повреждение нуклеиновых кислот активными формами кислорода	196
	09.07. Антиоксидантная система	197
09.08. Механизмы свободнорадикального повреждения и антиоксидантной защиты	200	

09.09. Заболевания, патогенез которых связан с окислительным стрессом	201
---	-----

Общие пути катаболизма

Н.Н. Чернов, В.С. Покровский	203
-------------------------------------	------------

10.01. Источники пирувата и пути его использования	205
10.02. Окислительное декарбоксилирование пирувата	206
10.03. Центральная роль ацетил-SКоА в обменных процессах	208
10.04. Цикл трикарбоновых кислот (цикл Кребса)	209
10.05. Регуляция цикла трикарбоновых кислот	211
10.06. Анаплеротические реакции и реакции «выхода» метаболитов из цикла трикарбоновых кислот	212

Обмен углеводов

В.И. Иванова-Радкевич, В.С. Покровский, Н.Н. Чернов	213
--	------------

11.01. переваривание углеводов	215
11.02. Клеточные транспортёры глюкозы	215
11.03. Общая схема катаболизма углеводов	216
11.04. Активные формы глюкозы	217
11.05. «Метаболическая лестница»	219
11.06. Гликолиз	220
11.07. Глюконеогенез	222
11.08. Регуляция гликолиза и глюконеогенеза	225
11.09. Глюкозо-лактатный цикл (цикл Кори) и глюкозо-аланиновый цикл («второе дыхание»)	226
11.10. Регуляция уровня глюкозы плазмы крови	227
11.11. Пентозофосфатный путь прямого окисления глюкозы	228
11.12. Обмен гликогена	230
11.13. Обмен фруктозы и галактозы	242
11.14. Особенности обмена углеводов в разных тканях	245
11.15. Регуляторные ферменты обмена углеводов	246
11.16. Энергетический эффект полного окисления одной молекулы глюкозы	247

Обмен липидов

Н.Н. Чернов, В.И. Иванова-Радкевич, В.С. Покровский, О.М. Кузнецова	249
--	------------

12.01. переваривание и всасывание липидов	251
12.02. Желчные кислоты	253
12.03. Липопротеины плазмы крови	254
12.04. Дислипидемии	258
12.05. Липолиз	259
12.06. Метаболизм глицерола	263

12.07. В-Окисление высших жирных кислот	264
12.08. Биосинтез высших жирных кислот	267
12.09. Синтез триацилглицеролов	272
12.10. Фосфолипиды	273
12.11. Сфинголипиды	275
12.12. Гликолипиды	282
12.13. Кетоновые тела	283
12.14. Холестерин	285
12.15. Эйкозаноиды	287
12.16. Центральная роль ацетил-SКоА в обмене липидов	288

Обмен белков

Н.Н. Чернов, В.С. Покровский **289**

13.01. Биологическая ценность белка	291
13.02. переваривание белков	292
13.03. Общая схема обмена белков	294
13.04. Посттрансляционная модификация белков	295
13.05. Денатурация белков	296
13.06. Шапероны и фолдинг белков	297
13.07. Убиквитин и деградация белка	298
13.08. Нарушения обмена белков	299

Обмен аминокислот

**Н.Н. Чернов, В.И. Иванова-Радкевич, О.М. Кузнецова,
В.С. Покровский** **301**

14.01. Метаболические превращения аминокислот	303
14.02. Трансаминирование аминокислот	304
14.03. Дезаминирование аминокислот	305
14.04. Обмен аммиака в организме	307
14.05. Цикл мочевинообразования	309
14.06. Гидроксилирование аминокислот	312
14.07. Декарбоксилирование аминокислот	313
14.08. Биогенные амины	314
14.09. Окисление углеродных скелетов аминокислот в цикле трикарбоновых кислот	315
14.10. Биосинтез заменимых аминокислот	316
14.11. Метионин и реакции метилирования	317
14.12. Обмен цистеина и таурина	318
14.13. Обмен глицина и реакции трансметилирования	319
14.14. Обмен аспарагиновой и глутаминовой кислот	320
14.15. Использование амидного азота глутамина	321
14.16. Обмен лейцина, валина и изолейцина	322
14.17. Обмен тирозина и фенилаланина	323

14.18. Обмен триптофана	326
14.19. Обмен аргинина	327
14.20. Гем	327
14.21. Креатин	332
14.22. Глутатион	333
14.23. Аминокислоты, не входящие в состав белков, но играющие важную роль в метаболизме	334
Обмен нуклеотидов	
О.М. Кузнецова, В.С. Покровский, Н.Н. Чернов	335
15.01. Синтез пуриновых нуклеотидов	337
15.02. Синтез пиримидиновых нуклеотидов	339
15.03. Синтез дезоксирибонуклеотидов	341
15.04. Катаболизм пуриновых нуклеотидов	342
15.05. Катаболизм пиримидиновых нуклеотидов	344
Матричные биосинтезы	
Д.Д. Жданов, В.С. Покровский	345
16.01. Матричные биосинтезы и генетический код	347
16.02. Репликация ДНК	348
16.03. Репарация ДНК	351
16.04. Транскрипция	352
16.05. Процессинг первичных рибонуклеиновых кислот	355
16.06. Трансляция	359
Интеграция обменных процессов	
Н.Н. Чернов, В.С. Покровский, В.И. Иванова-Радкевич, О.М. Кузнецова	363
17.01. Связь обмена углеводов, липидов и белков	365
17.02. Взаимосвязь обменных процессов, происходящих в печени и других органах	366
17.03. Компартиментализация процессов анаболизма и катаболизма	367
17.04. Особенности метаболизма в разные сроки после приёма пищи	368
17.05. Энергетические запасы организма человека	372
Предметный указатель	373
Указатель терминов	375
Указатель формул	382
Указатель ферментов	384
Указатель лекарственных средств	388
Указатель заболеваний	389

Предисловие

Увеличивающаяся скорость, с которой публикуются результаты новых исследований в области медицины и наук о жизни (life science) требует от «базовых кафедр» медицинских вузов постоянно перестраивать программу обучения. Это сложно: всегда приходится искать баланс между фундаментальной химией, которую обычно преподают в классических университетах, и аспектами клеточной биологии, напрямую регулирующими биологические процессы в организме человека. Двадцать лет назад была завершена расшифровка генома человека, что обеспечило переход всей биологии человека, включая биохимию, на новый постгеномный этап развития с обособлением ряда разделов биохимии и смежных наук в так называемые –omics: протеомику, метаболомику и др. Результаты фундаментальных исследований в этих областях, имеющие важное прикладное значение для врачей, должны быть доступными для студентов.

Как показывает опыт, у студентов ко второму курсу постепенно стираются из памяти сведения об органической химии и основах биологии, при этом ещё нет клинического мышления и знания базовой клинической терминологии. Существует немало книг или удобных интернет-ресурсов, содержащих проверенную и достоверную информацию о структурах макромолекул, биохимических процессах и отдельных аспектах прикладного применения биохимии врачами. Однако доступные учебники, как правило, слишком объёмны, многие студенты отказываются от их чтения и ограничиваются своими записями на занятиях. Это часто приводит к «выпадению» тех или иных вопросов «статической биохимии»: незнанию базовых формул, ферментов, коферментов либо к неполному пониманию биологического смысла протекающих процессов: где, зачем и как в организме происходят те или иные реакции.

По нашему представлению, идеальный учебник должен быть кратким и убедительным, чтобы стимулировать стойкий интерес даже у самых взыскательных студентов. Дополненный небольшими комментариями, которые студенты получают на лекциях, учебник должен быть достаточным для подготовки к экзамену. Он также должен готовить студентов к изучению клинических дисциплин и вырабатывать у них понимание того, как обследовать больного с определённой патологией и какие биохимические изменения определяют возникновение, течение и прогрессирование конкретного заболевания, а также какие молекулы и процессы могут стать терапевтическими мишенями и почему.

Данное учебное пособие, хотя оно далеко от совершенства, должно дать максимально кратко и структурированно теоретический материал и подвести студента к пониманию клинического значения основ биохимии. Среди прочего этой книгой мы хотим показать читателям, как на базе процессов, происходящих на молекулярном уровне, формируются достижения клинической медицины: заместительная терапия при недостаточности ферментов или гормонов, профилактика и лечение осложнений хронических заболеваний, таких как сахарный диабет или гиперхолестерине-

мия, определение активности ферментов плазмы крови для диагностики различных патологических состояний. Во втором издании мы исправили неточности, которые допустили при первом издании книги, а также дополнили пособие новыми разделами, посвящёнными принципам передачи сигнала, окислительному стрессу, строению и функциям клеточных мембран.

Мы собрали пособие из наглядных и хорошо отрисованных схем, таблиц и рисунков, многие из которых являются оригинальными, сопроводив их минимумом текста. Справедливости ради мы хотим отметить, что основу и логику книги мы формировали не с нуля, а анализируя современные учебники и иллюстрированные учебные пособия, учитывая пятидесятилетний опыт чтения лекций на кафедре биохимии им. академика Т.Т. Берёзова Медицинского института РУДН. Мы не приводим список использованной литературы, поэтому с благодарностью отметим здесь источники, которые были использованы наиболее широко и которые можно рекомендовать студентам для дополнительного изучения: хрестоматийные учебники биохимии Страйера и Ленинджера последних изданий, ряд иллюстрированных пособий*. Из русскоязычной литературы мы хотели бы отметить базовые учебники под редакцией Е.С. Северина и Т.Т. Берёзова, а также отдельные разделы сайта О.А.Тимина biokhimija.ru, который мы часто рекомендуем студентам для комфортного изучения биохимии по интернет-ресурсам.

Эта книга — не справочник, не учебник и не руководство по биохимии, но, если хотите, своеобразный путеводитель: ваше дело — следовать его логике или нет, особенно если вы знаете другой путь. Но, может быть, предложенная дорога будет легче и безопаснее? А для не знающего этого направления или впервые вступающего на него эта книга — полезный проводник, побуждающий узнать больше из других источников литературы. Книга «Основы биохимии» рассчитана прежде всего на студентов второго курса медицинских институтов. Однако и студенты старших курсов, и даже практикующие врачи, возможно, сочтут эту книгу полезной для себя, в особенности при подготовке к квалификационным экзаменам.

Мы постарались исключить возможные ошибки или неточности, но не можем быть уверенными наверняка в их отсутствии: все схемы и формулы были для этой книги отрисованы заново, а в процессе технической работы всегда есть риск потерять что-то важное. Мы будем благодарны за комментарии и замечания, которые можно направлять по адресу vadimpokrovsky@yandex.ru.

Чернов Н.Н., д.б.н., проф.



Покровский В.С., д.м.н.



*Lehninger Principles of Biochemistry (7th Ed.) / Nelson D.L., Cox M.M., 2017
 Fundamentals of Biochemistry: Life at the Molecular Level (5th Ed.) / Voet D., Voet J.G., Pratt C.W., 2016
 Biochemistry (9th Ed.) / Berg J.M., Tymoczko J.L., Gatto G.J. Jr, Stryer L., 2019
 Integrative Medical Biochemistry: Examination and Board Review / King M., 2014
 Наглядная биохимия / Кольман Я., Рём Г.К., 2000

Коллектив авторов

Главные редакторы

Чернов Николай Николаевич — профессор, доктор биологических наук, заслуженный профессор кафедры биохимии им. Т.Т. Берёзова РУДН

Покровский Вадим Сергеевич — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой биохимии им. Т.Т. Берёзова РУДН, заведующий лабораторией биохимических основ фармакологии и опухолевых моделей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Авторы

Акчурин Игорь Олегович — кандидат химических наук, доцент кафедры органической химии РХТУ им. Д.И. Менделеева, доцент кафедры биохимии им. Т.Т. Берёзова РУДН

Буник Виктория Ивановна — доктор химических наук, ведущий научный сотрудник отдела биокинетики НИИ физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского, профессор факультета биоинженерии и биоинформатики МГУ им. М.В. Ломоносова, профессор кафедры биологической химии Сеченовского университета

Жданов Дмитрий Дмитриевич — доктор биологических наук, профессор кафедры биохимии им. Т.Т. Берёзова РУДН, заведующий лабораторией медицинской биотехнологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича»

Иванова-Радкевич Вероника Игоревна — кандидат биологических наук, доцент кафедры биохимии им. Т.Т. Берёзова РУДН

Калинина Елена Валентиновна — доктор биологических наук, профессор кафедры биохимии им. Т.Т. Берёзова РУДН

Кузнецова Ольга Матвеевна — кандидат биологических наук, доцент кафедры биохимии им. Т.Т. Берёзова РУДН

Лукашева Елена Васильевна — доктор биологических наук, профессор кафедры биохимии им. Т.Т. Берёзова РУДН

Сардушкин Макар Владимирович — кандидат технических наук, доцент кафедры технологии химико-фармацевтических и косметических средств РХТУ им. Д.И. Менделеева, доцент кафедры биохимии им. Т.Т. Берёзова РУДН

Шатова Ольга Петровна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры биохимии и молекулярной биологии ИФМХ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, доцент кафедры биохимии им. Т.Т. Берёзова РУДН

Сокращения и условные обозначения

- Ⓟ — неорганический фосфат
ⓅⓅ — пирофосфат
~ — высокоэнергетическая связь (туда)
- ATGL (adipose triglyceride lipase) — адипоцитарная ТАГ-липаза
EGF (epidermal growth factor) — эпидермальный фактор роста
FGFR (fibroblast growth factor) — фактор роста фибробластов
FGFR (fibroblast growth factor receptor) — рецептор к фактору роста фибробластов
GAP (GTPase-activating protein) — белок, активирующий ГТФазу
GDI (guanine nucleotide-dissociation inhibitors) — ингибиторы диссоциации гуанин-содержащих нуклеотидов
GEF (guanine nucleotide exchange factors) — факторы, заменяющие гуанин-содержащие нуклеотиды
GLP-1 (glucagon-like peptide-1) — глюкагоноподобный пептид 1
GLUT (glucose transporter) — переносчик глюкозы
GPCR (G-protein-coupled receptor) — рецепторы, связанные с G-белком
GSH — глутатион восстановленный
GSSG — глутатион окисленный
HSL (hormone sensitive lipase) — гормон-чувствительная липаза
HSP (heat shock protein) — белок теплового шока
HSCoA — кофермент А
MAPK (mitogen-activated protein kinase) — митоген-активируемая протеинкиназа
mTOR (mammalian target of rapamycin) — мишень рапамицина млекопитающих
PDGFR (platelet-derived growth factor) — тромбоцитарный фактор роста
pl — изоэлектрическая точка
PI3K (phosphatidylinositol 3-kinase) — фосфатидилинозитол-3-киназа
RXR (retinoid X receptor) — X-рецепторы ретиноевой кислоты (ретиноидов)
SAM (S-adenosyl methionine) — S-аденозилметионин
SSB (single-stranded DNA-binding protein) — белок, связывающийся с одноцепочечной ДНК
VDR (vitamin D receptor) — рецептор витамина D
VEGF (vascular endothelium growth factor) — фактор роста эндотелия сосудов
 V_{max} — максимальная скорость реакции
АДФ — аденозиндифосфат
АКТГ — адренокортикотропный гормон
АЛК — аминоклевулиновая кислота
АЛТ — аланинаминотрансфераза
АМФ — аденозинмонофосфат
АСТ — аспаратаминотрансфераза
АТФ — аденозинтрифосфат
АФК — активные формы кислорода
ВЖК — высшая жирная кислота
ВКМ — внеклеточный матрикс
ГАМК — γ -аминомасляная кислота
ГГТ — γ -глутамилтрансфераза
ГДФ — гуанозиндифосфат
ГМГ — β -гидрокси- β -метилглутарат
ГМФ — гуанозинмонофосфат
ГТФ — гуанозинтрифосфат
ДАГ — диацилглицерол

ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота

ДОФА — дигидроксифенилаланин

ЖКТ — желудочно-кишечный тракт

ИЛ — интерлейкин

K_m — константа Михаэлиса

КоQ — кофермент Q (убихинон)

ЛГ — лютеинизирующий гормон

ЛДГ — лактатдегидрогеназа

ЛПВП — липопротеины высокой плотности

ЛПНП — липопротеины низкой плотности

ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности

ЛХАТ — лецитинхолестеролацилтрансфераза

МАГ — моноацилглицерол

МЕ — международная единица активности ферментов

мРНК — матричная рибонуклеиновая кислота

НАД⁺ — никотинамидадениндинуклеотид [НАДН(Н⁺) — восстановленная форма]

НАДФ⁺ — никотинамидадениндинуклеотид фосфат [НАДФН(Н⁺) — восстановленная форма]

ПОЛ — перекисное окисление липидов

РНК — рибонуклеиновая кислота

СТГ — соматотропный гормон

ТАГ — триацилглицерол

ТГФК — тетрагидрофолиевая кислота

ТПФ — тиаминпирофосфат

ТТГ — тиреотропный гормон

ТТФ — тимидинтрифосфат

УДФ — уридиндифосфат

УМФ — уридинмонофосфат

УТФ — уридинтрифосфат

ФАД — флавинадениндинуклеотид [ФАДН₂ — восстановленная форма]

ФАФ — 3'-фосфоаденозин-5'-фосфат

ФАФС — фосфоаденозинфосфосерная кислота (3'-фосфоаденозин-5'-фосфосульфат)

ФДЭ — фосфодиэстераза

ФИФ₂ — фосфатидилинозитолбисфосфат

ФМН — флавинмононуклеотид

ФНО — фактор некроза опухолей

ФРПФ — фосфорибозилпирофосфат

ФСГ — фолликулостимулирующий гормон

ЦДФ — цитидиндифосфат

ЦМФ — цитидинмонофосфат

ЦНС — центральная нервная система

ЦПЭ — цепь переноса электронов

ЦТК — цикл трикарбоновых кислот

ЦТФ — цитидинтрифосфат

ЩФ — щелочная фосфатаза




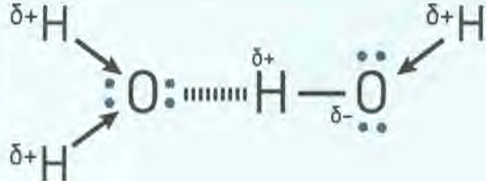
ЭПР — эндоплазматический ретикулум

1



**Структуры и свойства
химических соединений**

01.01 Основные типы связей в соединениях

Ионная	Неполярная ковалентная	Полярная ковалентная	Водородная
<p>Электростатические взаимодействия разноименно заряженных ионов, которые образуются путём полной передачи электрона(-ов) от менее электроотрицательного элемента к более электроотрицательному</p> 	<p>Образование общей электронной пары между атомами с одинаковыми или близкими значениями электроотрицательности</p> 	<p>Образование общей электронной пары между атомами с умеренно отличающейся электроотрицательностью со смещением её к более электроотрицательному элементу</p> 	<p>Связь, возникающая между атомами водорода, несущими частичный положительный заряд (δ+) и атомами с полным или частичным отрицательным зарядом (O, N, P или F)</p> 

Основные характеристики некоторых ковалентных связей

Ковалентная связь — химическая связь, образованная перекрытием пары валентных (находящихся на внешней электронной оболочке атома) электронов.

Связь	Вид гибридизации атома углерода	Энергия, кДж/моль	Длина, нм
C — C	sp^3	347	0,154
C = C	sp^2	606	0,133
C ≡ C	sp	828	0,120
C — H	sp^3	402–418	0,112
= C — H	sp^2	460	0,107
≡ C — H	sp	548	0,108
C — O	sp^3	334	0,143
C = O	sp^2	694	0,123

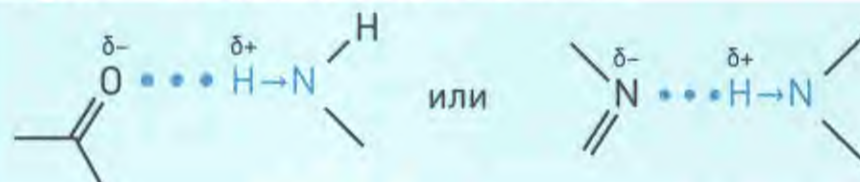
01.02 Водородная связь

Водородная связь — слабое взаимодействие между частично положительно заряженным атомом водорода (H), ковалентно связанным с атомом электроотрицательного химического элемента и атомом другого электроотрицательного элемента, например, кислорода. Атом водорода, будучи связанным с одним электроотрицательным атомом, испытывает недостаток электронной плотности и притягивается ко второму электроотрицательному атому, богатому электронами. Обычно водородную связь обозначают так: D—H...A. Связанный с водородом ковалентной химической связью атом «D» называют донором, а атом «A» — акцептором водородной связи.

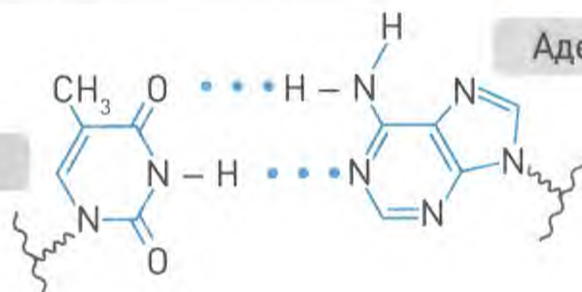
Общий вид водородной связи



Водородные связи между азотистыми основаниями в молекулах ДНК

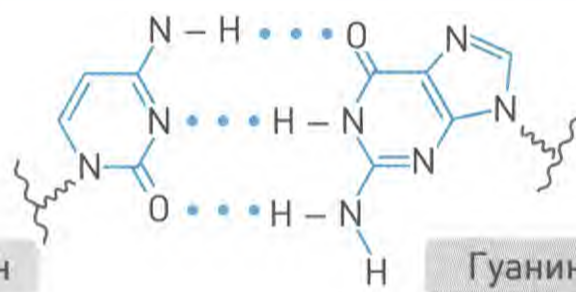


Тимин



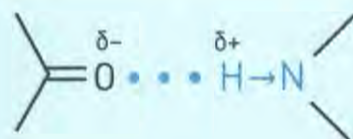
Аденин

Цитозин



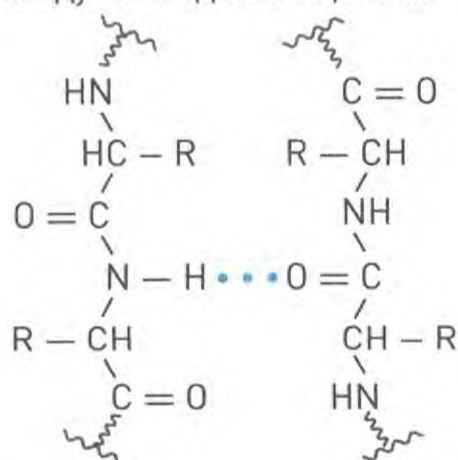
Гуанин

Водородные связи между остатками аминокислот в белках

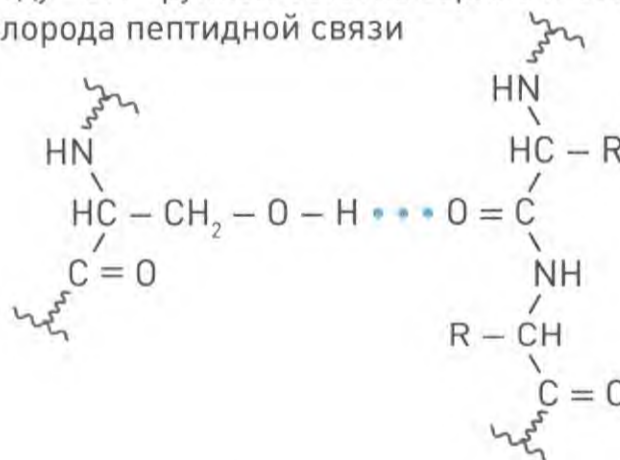


Внутримолекулярные или межмолекулярные связи

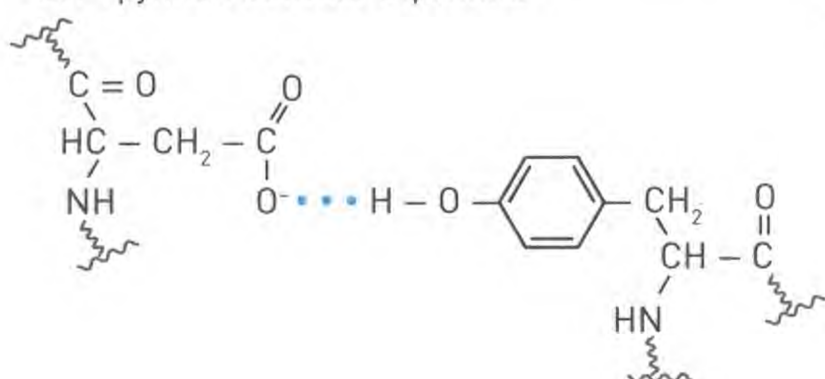
Между пептидными цепями



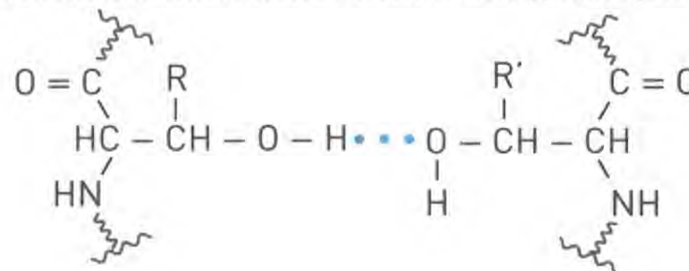
Между -OH-группой остатка серина и атомом кислорода пептидной связи



Между ионизированной -COOH-группой и -OH-группой остатка тирозина



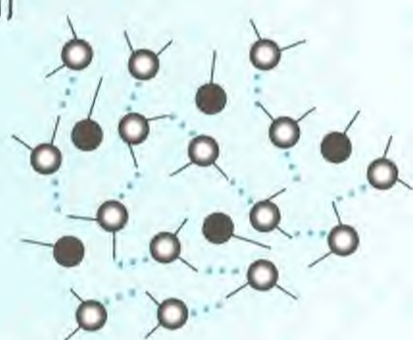
Между двумя гидроксильными группами остатков аминокислот полипептидных цепей



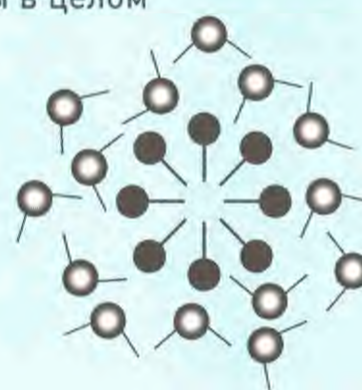
01.03 Гидрофобные взаимодействия

Гидрофобное взаимодействие — термодинамически выгодное сближение гидрофобных фрагментов молекул в водной среде. Гидрофобные молекулы «предпочитают» находиться среди других нейтральных молекул и неполярных растворителей.

Вода является структурированной системой с ближним порядком, который обусловлен наличием водородных связей между соседними молекулами. Под гидрофобными взаимодействиями подразумевают изоляцию гидрофобного радикала (неполярного участка амфифильных молекул) от молекул полярного растворителя (воды)



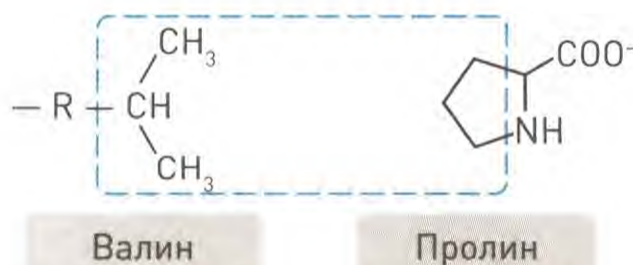
Процесс образования агрегатов амфифильных молекул (мицелл, везикул и т.д.) сопровождается уменьшением энтропии. Однако образование агрегатов приводит к нарушению ближнего порядка молекул растворителя и увеличению энтропии, что вносит основной вклад в изменение энтропии системы в целом



Амфифильность — характеристика молекул веществ, обладающих одновременно гидрофильными и гидрофобными свойствами. Амфифильные молекулы состоят из гидрофильной полярной «головки» и гидрофобного неполярного «хвоста». Таких полярных и неполярных участков в молекуле может быть несколько.

Гидрофобные взаимодействия в пептидах/белках

Пептидная цепь



Гидрофобное взаимодействие неполярных атомных групп (например, углеводородных) определяет особые свойства водных растворов органических соединений, в том числе способность к мицеллообразованию и солюбилизации (резкое повышение растворимости неполярных веществ в мицеллярных растворах). Взаимодействие неполярных групп, входящих в состав полимерных молекул, оказывает решающее влияние на их пространственную структуру в воде (в частности, устойчивость нативной конформации белковых молекул в значительной степени обусловлена расположением гидрофобных аминокислотных остатков внутри белковой глобулы). Оно обеспечивает специфичность взаимодействия белков с лигандами различной химической природы.

01.05

Изомерия органических соединений

Изомеры — вещества, одинаковые по составу и молекулярной массе, но различающиеся по расположению атомов в пространстве и вследствие этого по химическим и физическим свойствам.

Структурная изомерия		Пространственная изомерия	
Изомерия цепи		Геометрическая изомерия (цис-транс-изомерия)	
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 - \text{CH}_2 - \text{NH}_2 \\ \quad \\ \text{CH}_3 - \text{CH} - \text{CH} \\ \\ \text{COOH} \end{array}$ <p>Изолейцин</p>	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{NH}_2 \\ \quad \\ \text{CH}_3 - \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{CH} \\ \\ \text{COOH} \end{array}$ <p>Лейцин</p>	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{H} \\ \diagdown \quad / \\ \text{C} \\ \\ \text{C} \\ / \quad \backslash \\ \text{H} \quad \text{CH}_3 \end{array}$ <p>Транс-2-бутен</p>	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{H} \\ \diagdown \quad / \\ \text{C} \\ \\ \text{C} \\ / \quad \backslash \\ \text{CH}_3 \quad \text{H} \end{array}$ <p>Цис-2-бутен</p>
Изомерия положения кратных связей или функциональных групп		Оптическая изомерия	
$\text{CH}_3 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{OH}$ <p>1-Пропанол</p>	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 - \text{CH} - \text{CH}_3 \\ \\ \text{OH} \end{array}$ <p>2-Пропанол</p>	$\begin{array}{c} \text{COOH} \\ \\ \text{H} - \text{C} - \text{NH}_2 \\ \\ \text{R} \end{array}$ <p>D-Аминокислота</p>	$\begin{array}{c} \text{COOH} \\ \\ \text{NH}_2 - \text{C} - \text{H} \\ \\ \text{R} \end{array}$ <p>L-Аминокислота</p>
Межклассовая изомерия			
$\text{CH}_3 - \text{CH}_2 - \text{CH} = \text{CH}_2$ <p>1-Бутен</p>	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 - \text{CH}_2 \\ \quad \\ \text{CH}_2 - \text{CH}_2 \end{array}$ <p>Циклобутан</p>		

Оптические изомеры (энантиомеры) — пространственные изомеры, молекулы которых соотносятся между собой как предмет и несовместимое с ним зеркальное изображение (как левая и правая руки). Оптическая изомерия (хиральность) характерна для соединений, в молекулах которых отсутствует плоскость симметрии (зеркальная плоскость), разделяющая молекулу на две идентичные половины. Обычно эти соединения содержат тетраэдрический атом С, связанный с четырьмя различными атомами или атомными группами (хиральный атом).

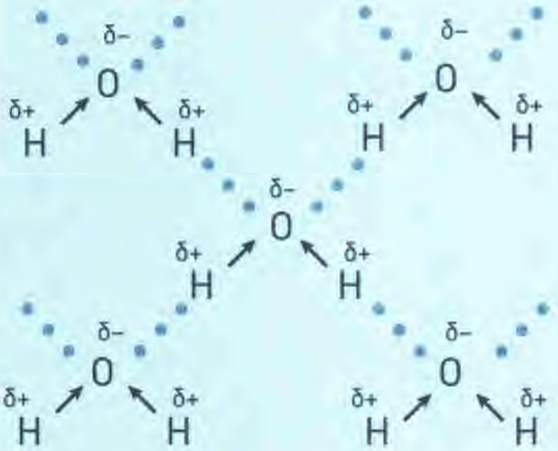

Номенклатура энантиомеров:

- по абсолютной конфигурации (R/S) — хиральному атому С присваивается обозначение R или S на основании старшинства и взаимного расположения связанных с ним заместителей*;
- по относительной конфигурации (D/L) — традиционная номенклатура в названии простых углеводов и аминокислот, определяемая относительно стандартного вещества — глицеринового альдегида.

*Смесь равных количеств обоих энантиомеров называется рацемической смесью.

01.06 Водные растворы

Свойства воды

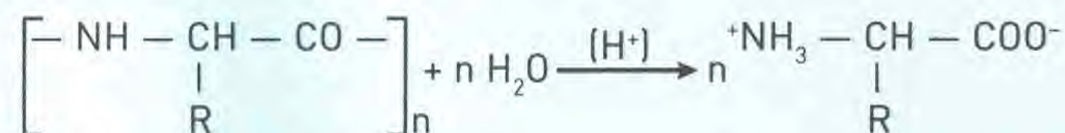
Способность к образованию водородных связей	 <p>Поскольку атом O более электроотрицательный, его ядро притягивает электроны сильнее, чем ядро атома H. В результате каждый атом H приобретает частичный положительный, а каждый атом O — частичный отрицательный заряд (электрический диполь). Это позволяет формировать водородные связи между атомами H и O соседних молекул воды</p>
Низкая константа диссоциации	$K_{\text{дисс}} = \frac{[H^+] \times [OH^-]}{[H_2O]}$ <p>Константа диссоциации воды равна $1,8 \times 10^{-16}$ (при 25 °C), что свидетельствует о крайне незначительной диссоциации молекул воды на ионы</p>
Универсальный растворитель	<p>Полярные соединения (кетоны, альдегиды, спирты и соединения, содержащие N–H связи) легко формируют водородные связи с молекулами воды. Молекулы воды способны окружать (сольватировать) ионы (например, Na^+, K^+ и Cl^-), формируя вокруг них оболочку</p>  <p>Гидратированный ион Na^+ Молекула воды Гидратированный ион Cl^-</p>
Высокая теплоёмкость	<p>Для изменения температуры воды необходима затрата большого количества энергии. Устойчивость к быстрым изменениям температуры делает воду идеальной средой для функционирования живых организмов</p>
Сильное межмолекулярное внутрифазное взаимодействие	<p>Вода — полярный растворитель, обладающий высоким поверхностным натяжением. В жидком агрегатном состоянии молекулы воды благодаря водородным связям формируют надмолекулярные структуры (кластеры)</p>
Амфотерность	<p>В различных условиях вода может проявлять как кислотные, так и основные свойства</p>

Биологическая роль воды

Участие воды в химических реакциях

Гидролиз биологических молекул

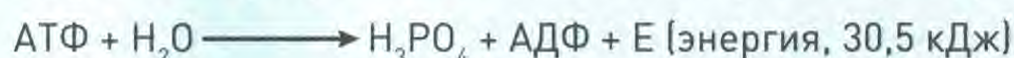
- Гидролиз белков и пептидов до аминокислот



- Гидролиз углеводов и олигосахаридов до моносахаридов.



- Гидролиз жиров до глицерола и ВЖК.
- Гидролиз нуклеиновых кислот до азотсодержащих гетероциклических соединений и пентоз.
- Гидролиз макроэргической связи в молекуле АТФ до АДФ и (P).



- Гидролитическое дезаминирование аминокислот с образованием кетокислот.
- Гидролиз аспарагина и глутамина с образованием аспарагиновой и глутаминовой кислот

Гидратация — присоединение молекулы воды при разрыве двойных связей с образованием -ОН группы



Некоторые реакции синтеза

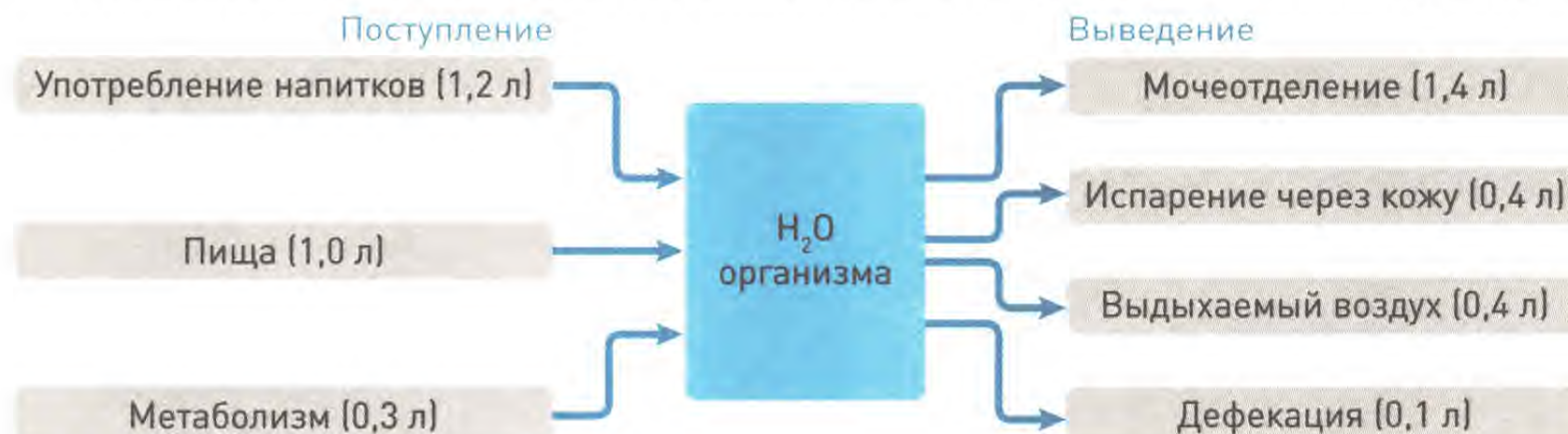
Прямое аминирование α-кетокислот

Некоторые окислительно-восстановительные реакции

В качестве окислителя вода может взаимодействовать с металлами и гидридами металлов. В качестве восстановителя — с галогенами и атомарным кислородом

Водный баланс

Общее содержание воды в организме взрослого человека составляет 60–70% массы тела и уменьшается с возрастом. 40–45% массы тела составляет внутриклеточная вода, 20–25% — вода внеклеточного пространства (12–16% — межклеточная жидкость, 4–5% — плазма крови, 2% — лимфа). Суточная потребность взрослого человека в воде составляет около 40 мл/кг или около 2500 мл. В норме имеется постоянный баланс между поступлением и потерей воды.



Метаболическая вода — образуется в процессе катаболизма и при окислительном фосфорилировании (0,3–0,4 л в сутки).

01.07 Осморегуляция

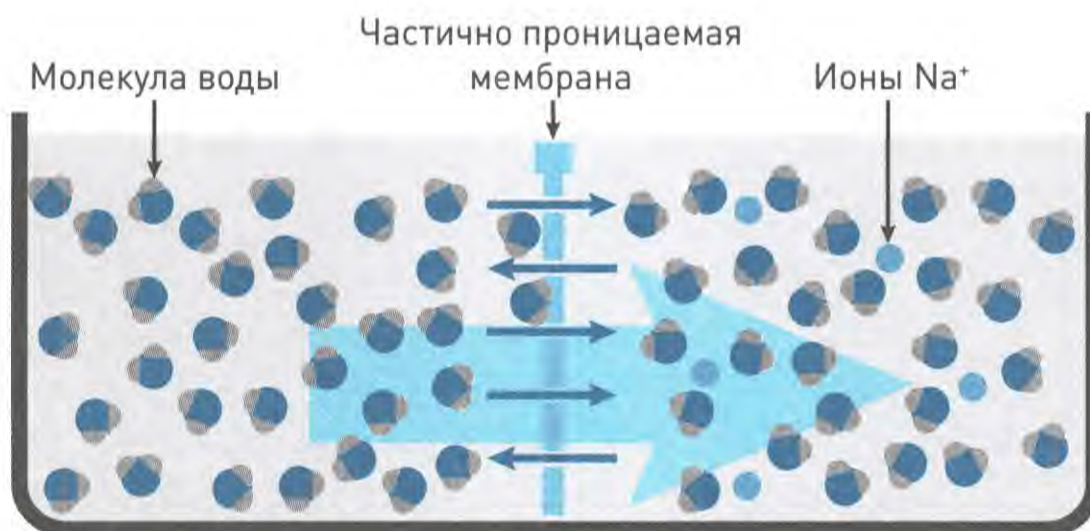
Осмоз — самопроизвольный процесс диффузии растворителя через полупроницаемую мембрану из области с низкой концентрацией растворённого вещества в область с высокой его концентрацией. Вода переносится через клеточные мембраны только пассивно.

Осмотическое давление — избыточное гидростатическое давление на раствор, отделённый от чистого растворителя полупроницаемой мембраной, при котором осмос прекращается. Это давление стремится уравнивать концентрации обоих растворов вследствие встречной диффузии молекул растворённого вещества и растворителя. Градиент концентрации непроницающих через мембрану растворённых веществ определяет величину потока воды.

Для возникновения осмотического давления должны выполняться два условия:

- наличие полупроницаемой перегородки (мембраны) — проницаемой для воды и непроницаемой для растворённых веществ;
- наличие по обе стороны мембраны растворов с разной концентрацией: вода движется из компартмента с более низкой концентрацией растворённых веществ в компартмент с более высокой концентрацией.

На движение воды не влияют вещества, свободно проникающие через мембрану (например, мочевины). Движение воды продолжается до тех пор, пока не исчезнет градиент концентрации растворённых веществ или пока гидростатическое давление не уравновесит осмотическое давление.

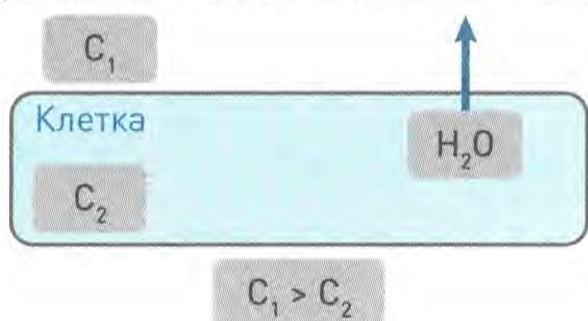


Осмотическое давление определяется законом Вант-Гоффа:

$$\pi = nCRT, \text{ где}$$

n — константа диссоциации молекул растворённых веществ (изотонический коэффициент раствора), R — универсальная газовая постоянная, T — термодинамическая температура раствора (в Кельвинах), C — молярная концентрация раствора.

Тоничность — различия водного потенциала двух растворов, разделённых полупроницаемой мембраной (способность раствора вызывать движение воды). Раствор, имеющий более высокое осмотическое давление по сравнению с раствором сравнения, называется гипертоническим, имеющий более низкое — гипотоническим.



Гипертонический раствор
(по отношению к клетке)



Гипотонический раствор
(по отношению к клетке)

2

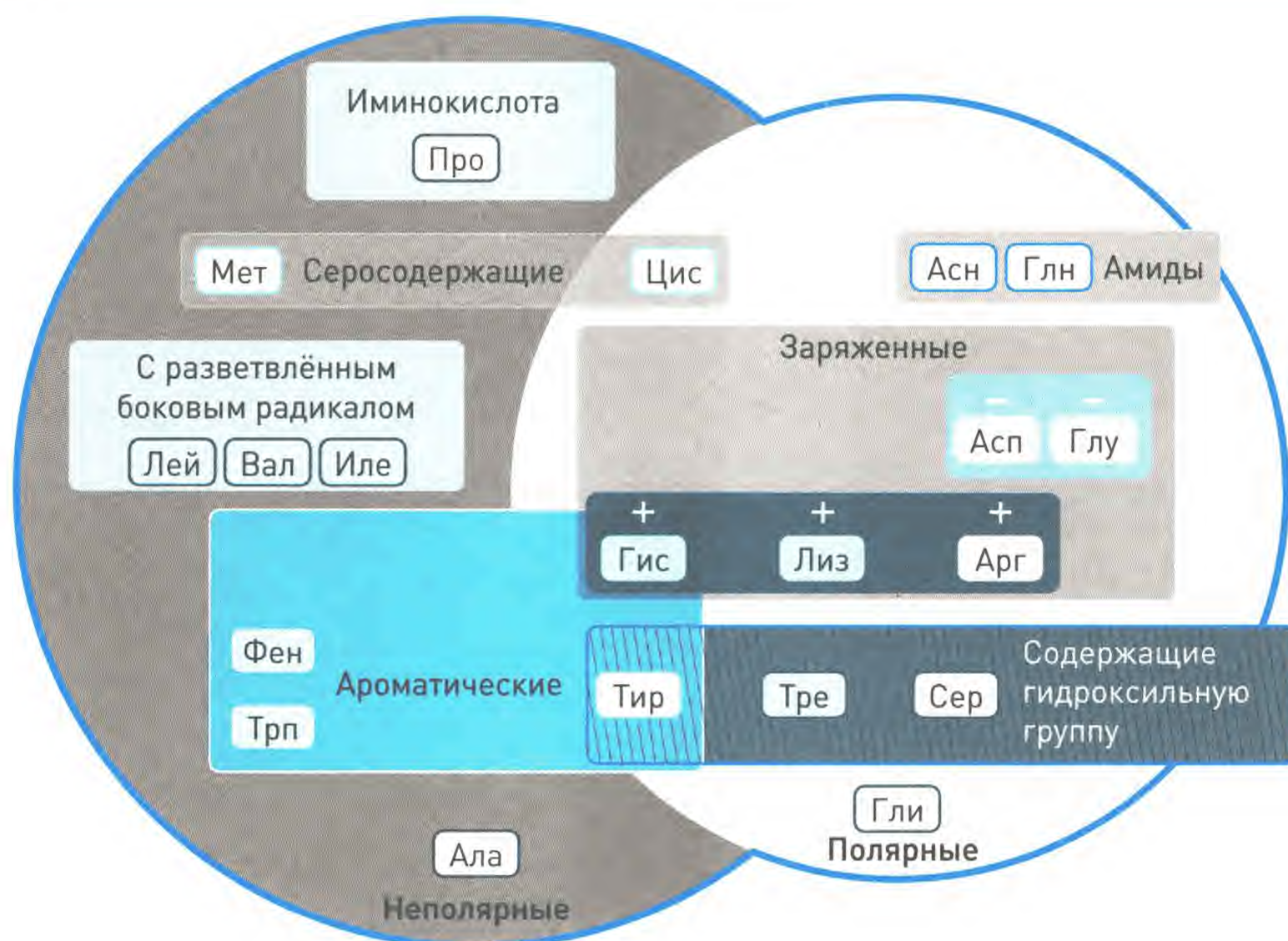


**Строение и функции
основных классов
биомолекул**

02.01 Классификация аминокислот

Аминокислота (аминокарбоновая кислота) — органическое соединение, в молекуле которого одновременно содержатся карбоксильные и аминные группы.

Определяющие признаки	Примеры
В зависимости от положения аминогруппы по отношению к карбоксильной группе (C_2 — α -углеродный атом)	α -Аминокислоты, β -аминокислоты и др.
По конфигурации молекулы	<i>L</i> - и <i>D</i> -энантиомеры
По оптической активности в отношении плоскости поляризованного света	Право- и левовращающие
По участию аминокислот в синтезе белков	Протеиногенные и непротеиногенные
По строению бокового радикала	Ароматические, алифатические, полярные, неполярные, содержащие дополнительные $-COOH$ - и $-NH_2$ -группы
По кислотно-основным свойствам	Нейтральные, кислые, основные
По возможности синтеза в организме человека	Заменимые, частично заменимые и незаменимые

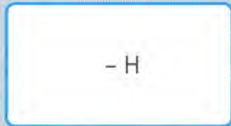


02.02 Протеиногенные аминокислоты



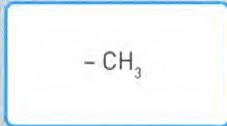
Незаменимые
аминокислоты

Алифатические



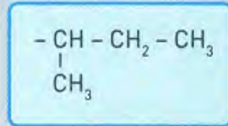
Глицин
Гли, Gly

G



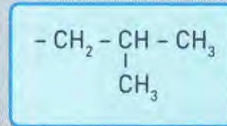
Аланин
Ала, Ala

A



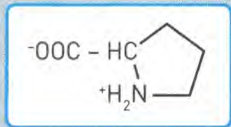
Изолейцин
Иле, Ile

I



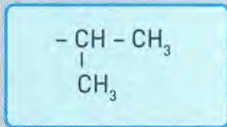
Лейцин
Лей, Leu

L



Пролин
Про, Pro

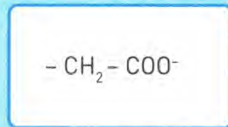
P



Валин
Вал, Val

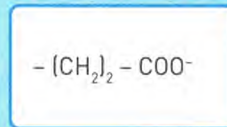
V

Отрицательно заряженные



Аспарагиновая
кислота
Асп, Asp

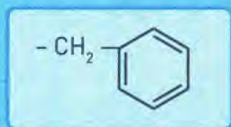
D



Глутаминовая
кислота
Глу, Glu

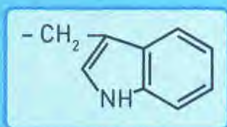
E

Ароматические



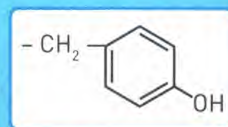
Фенилаланин
Фен, Phe

F



Триптофан
Трп, Trp

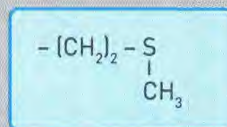
W



Тирозин
Тир, Tyr

Y

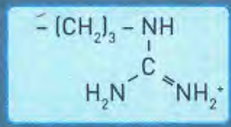
Серосодержащие



Метионин
Мет, Met

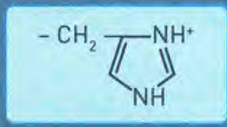
M

Положительно заряженные



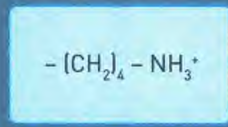
Аргинин
Арг, Arg

R



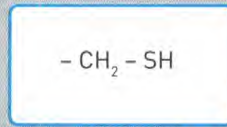
Гистидин
Гис, His

H



Лизин
Лиз, Lys

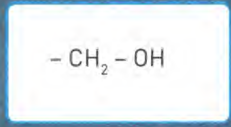
K



Цистеин
Цис, Cys

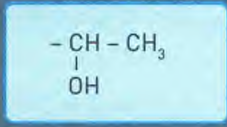
C

Содержащие гидроксильную группу



Серин
Сер, Ser

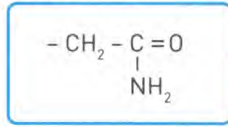
S



Тreonин
Тре, Thr

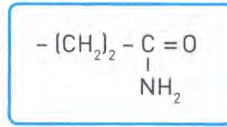
T

Содержащие амидную группу



Аспарагин
Асн, Asn

N

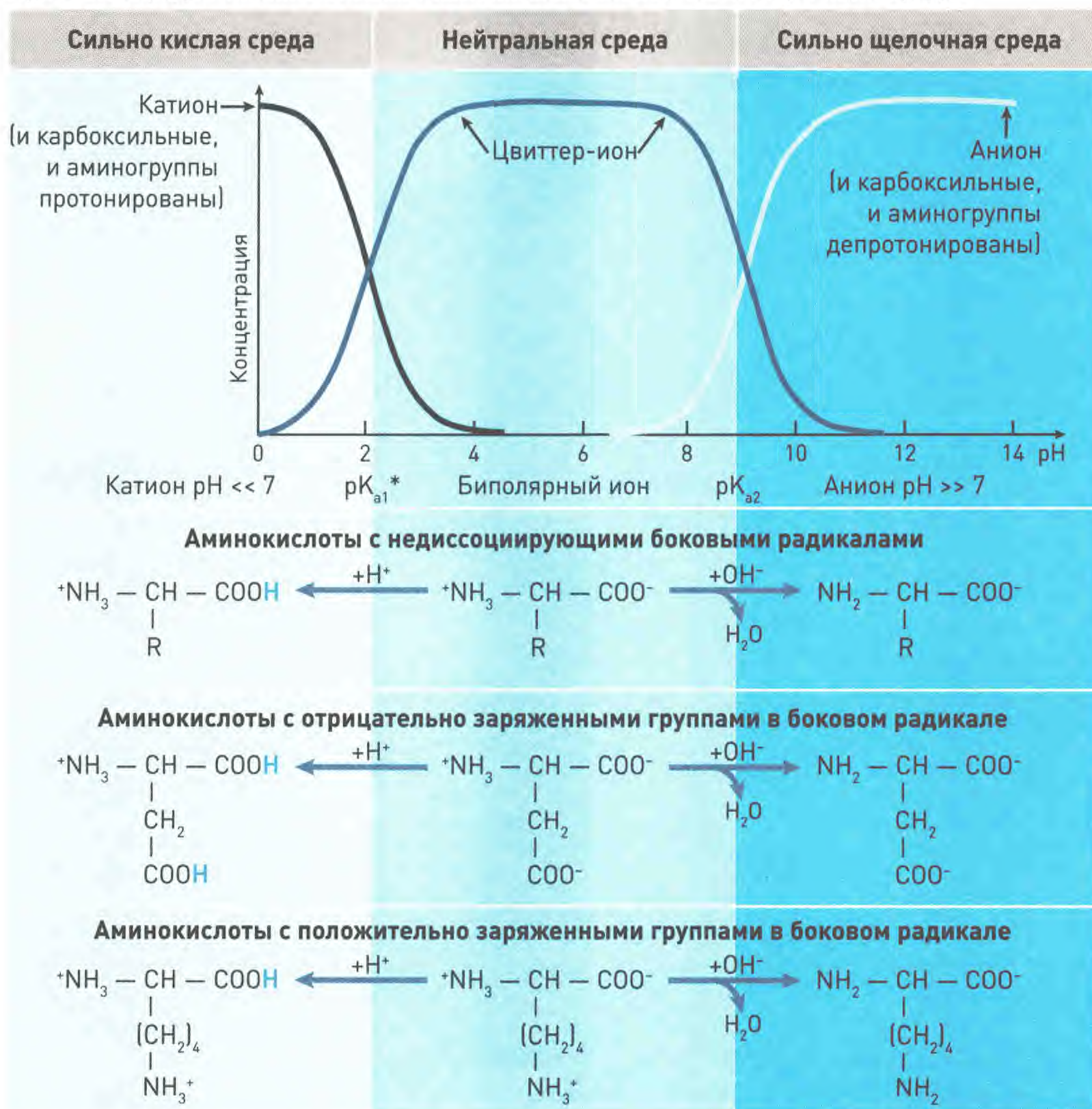


Глутамин
Глн, Gln

Q

02.03 Заряд аминокислот

Общий заряд полипептида и белка определяется функциональными группами аминокислот, которые могут как не иметь заряда, так и быть положительно или отрицательно заряженными. При этом заряд аминокислот может изменяться в зависимости от реакции среды.



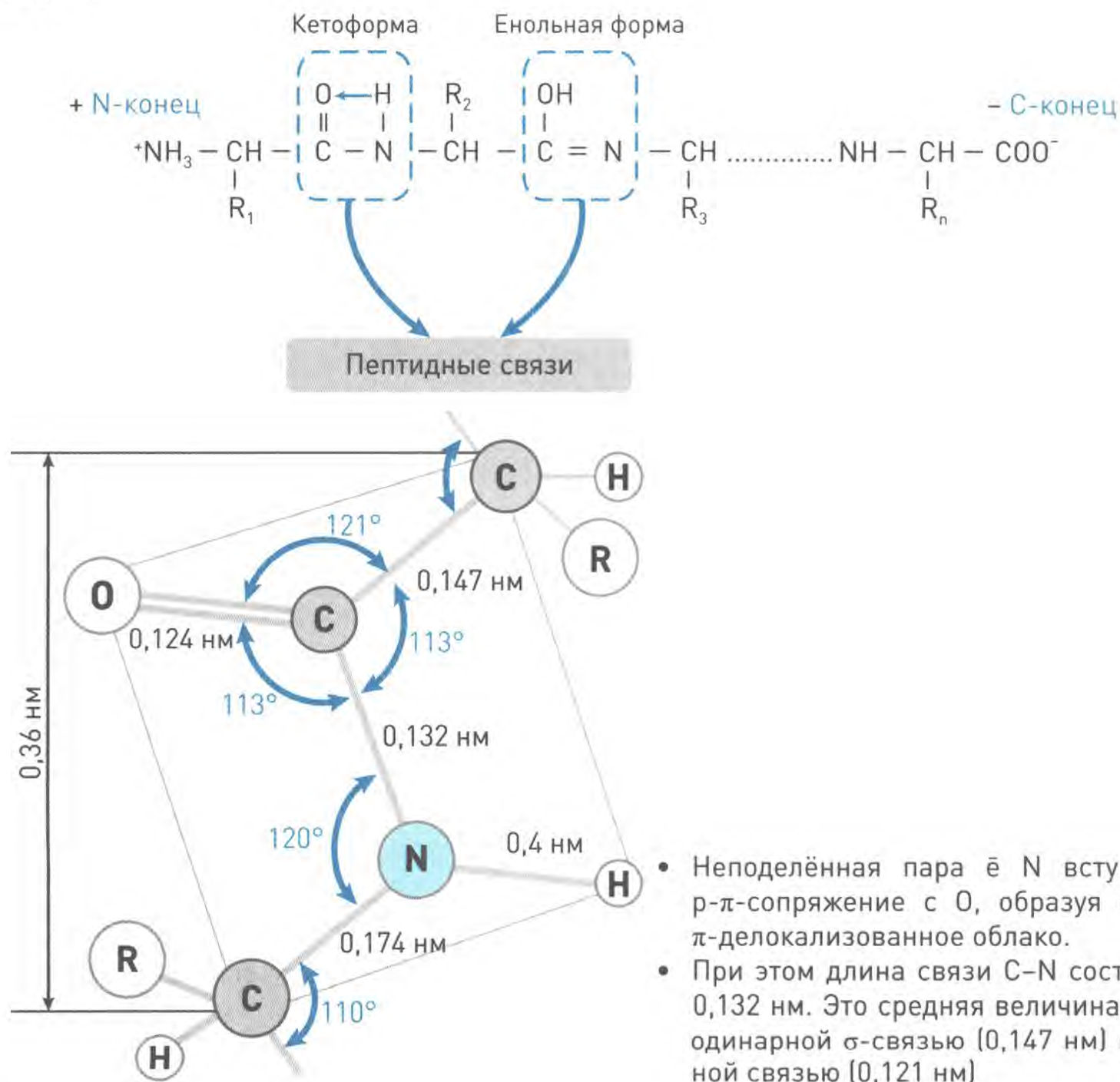
Изоэлектрическая точка (pI) белка — значение pH, при котором общий заряд белка равен 0, индивидуальная и постоянная характеристика конкретного белка. Растворимость амфотерных молекул при pH, равной или близкой к изоэлектрической точке, как правило, минимальна. Белки в изоэлектрической точке часто выпадают в осадок.

Изоэлектрическое фокусирование — технология разделения молекул (чаще всего — белков) на основании отличий их изоэлектрических точек. Белки в геле с иммобилизованным градиентом pH располагаются в соответствии со своей изоэлектрической точкой.

*pK_a (показатель константы кислотности) — отрицательный десятичный логарифм константы диссоциации K_a, выраженный в моль/л (константа кислотности). В более кислой среде диссоциация кислоты уменьшается, более щелочной среде — увеличивается.

02.04 Пептидная связь

Пептидная связь — амидная связь, возникающая при образовании белков и пептидов в результате взаимодействия α-аминогруппы ($-\text{NH}_2$) одной аминокислоты с α-карбоксильной группой ($-\text{COOH}$) другой аминокислоты. Из двух аминокислот при этом образуются дипептид (цепочка из двух аминокислот) и молекула воды, а из нескольких аминокислот — полипептидная цепь.



Свойства пептидной связи

- Две равнозначные формы. Пептидная связь имеет переходящие друг в друга кетоформу и енольную форму.
- Пептидная связь имеет частичный характер двойной связи (планарность), поэтому вращение вокруг неё невозможно.
- Копланарность. Все атомы, входящие в пептидную группу, находятся в одной плоскости, при этом атомы H и O расположены по разные стороны от пептидной связи.
- Транс-положение заместителей. Радиалы аминокислот по отношению к оси C–N связи находятся по «разные» стороны, в транс-положении.

02.05 Классификация белков

Простые белки — белки, которые построены из остатков α -аминокислот и при гидролизе распадаются только на аминокислоты.

Сложные белки — белки, в которых помимо пептидных цепей содержится компонент неаминокислотной природы, либо присутствуют две или более полипептидных цепи.



Классификация сложных белков

Простетическая группа — компонент сложного белка неаминокислотной природы, соединённый с белком при помощи ковалентной связи и абсолютно необходимый для осуществления функции соответствующего белка.*

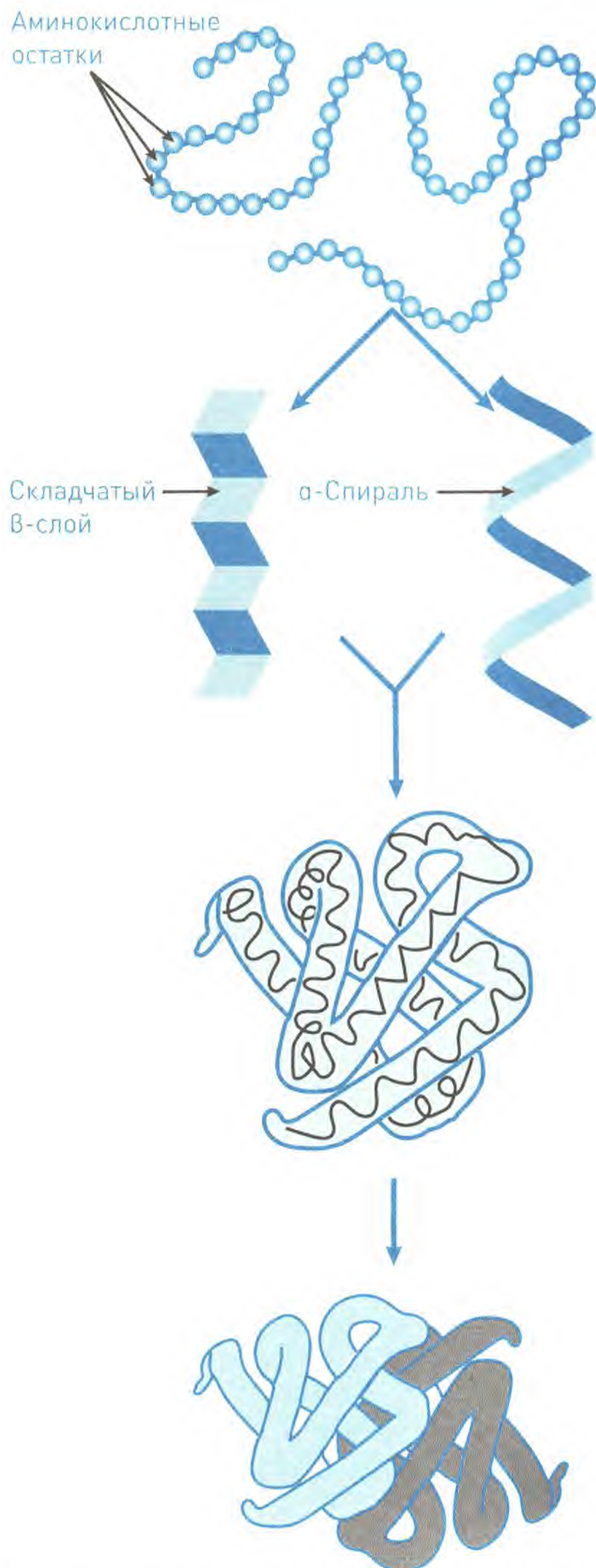
Название класса	Небелковая часть	Примеры
Гликопротеины	Углеводы и их производные	Протеогликаны, гликофорин, интерферон, иммуноглобулины, муцин
Нуклеопротеины	ДНК, РНК	Хроматин, рибосомы
Фосфопротеины	Остаток фосфорной кислоты	Казеин молока, овальбумин, вителлин, а также белки, подвергающиеся временному фосфорилированию (в фосфорилированном состоянии)
Металлопротеины	Ионы металлов	<ul style="list-style-type: none"> • Содержащие железо: трансферрин, ферритин. • Содержащие медь: цитохромоксидаза. • Содержащие марганец: аргиназа, декарбоксилазы аминокислот
Хромопротеины	Окрашенные соединения	<ul style="list-style-type: none"> • Гемопроотеины («красные», простетическая группа — гем): гемоглобин, миоглобин, цитохромы, каталаза, пероксидаза. • Флавопротеины («жёлтые», простетическая группа — ФМН или ФАД): моноаминоксидаза. • Хлорофиллопротеины («сине-зелёные», простетическая группа — хлорофиллы). • Каротинопротеины («оранжевые», простетическая группа — каротиноиды). • Гемоцианины («синие» — голубая кровь моллюсков)

*Помимо ковалентного включения простетических групп, белки часто подвергаются посттрансляционным модификациям для регуляции функции (например, фосфорилированию) или для связывания с мембраной (например, при ацилировании).

02.06 Основные физико-химические свойства белков

Молекулярная масса	Белки отличаются по молекулярной массе в зависимости от аминокислотного состава и количества аминокислот
Амфотерность	Белки содержат как положительно, так и отрицательно заряженные аминокислотные остатки
Растворимость	Большинство белков растворимы. Растворимость белка определяется наличием: <ul style="list-style-type: none"> • заряда и отталкиванием заряженных молекул белка; • гидратной оболочки (белок окружён диполями молекул воды)
Зависимость заряда белка от pH	При снижении pH менее pI ионы H^+ присоединяются к отрицательно заряженным карбоксильным группам Глу и Асп и нейтрализуют их. Заряд белка становится положительным. При увеличении pH в растворе выше изоэлектрической точки концентрация ионов H^+ снижается, и положительно заряженные группы белка теряют протоны. Суммарный заряд становится отрицательным
Высокая вязкость растворов	С увеличением концентрации белка вязкость раствора повышается из-за увеличения сил сцепления между белковыми молекулами
Незначительная диффузия	Диффузия белков в растворе ограничена их относительно большими размерами, взаимодействием с другими белками
Оптическая активность	Обусловлена наличием в молекуле белка элементов асимметрии — асимметрических атомов углерода и правозакрученной α -спирали
Подвижность в электрическом поле	Определяется зарядом белка
Онкотическое давление	Онкотическое давление определяется содержанием высокомолекулярных компонентов раствора
Способность к поглощению ультрафиолетовых лучей при длине волны 280 нм	Обусловлено наличием в составе белка остатков ароматических аминокислот
Неспособность проникать через полупроницаемые мембраны	На этом основан метод разделения высоко- и низкомолекулярных соединений путём диализа и ультрафильтрации
Высокое сродство к определённым молекулам	Уникальная способность белка взаимодействовать с различными лигандами

02.07 Уровни структурной организации белка



Первичная структура

Последовательность аминокислот, связанных между собой пептидными связями.

Вторичная структура

Определённая конфигурация полипептидной цепи, стабилизированная водородными связями между атомами пептидного остова. Типичные регулярные вторичные структуры — складчатый β-слой и α-спираль. Супервторичная структура — упорядоченное расположение α-спиральных участков и/или β-слоёв полипептидной цепи.

Третичная структура

Пространственная организация (нативная конформация) полипептидной цепи:

- водородные связи — между остатками аминокислот (см. раздел 01.02);
- дисульфидные мостики — между остатками цистеина;
- гидрофобные взаимодействия — между остатками алифатических и ароматических аминокислот;
- ионные связи — между $-COO^-$ -группами остатков глутамата и аспартата и атомом азота (N^+) остатков лизина, аргинина и гистидина;
- псевдопептидные связи — между $-COOH$ -группами остатков глутамата и аспартата и $-NH_2$ -группами остатков лизина и аргинина в боковых радикалах.

Четвертичная структура

Организация в пространстве отдельных полипептидных цепей (протомеры или субъединицы) олигомерных белков с формированием единой в структурном и функциональном отношении белковой структуры.

Фолдинг белков — процесс укладки полипептидной цепи в нативную пространственную структуру.

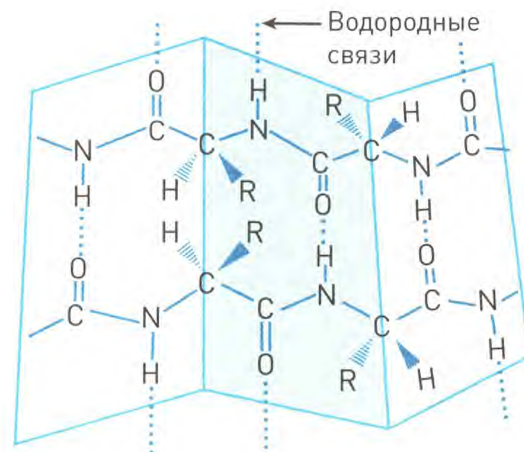
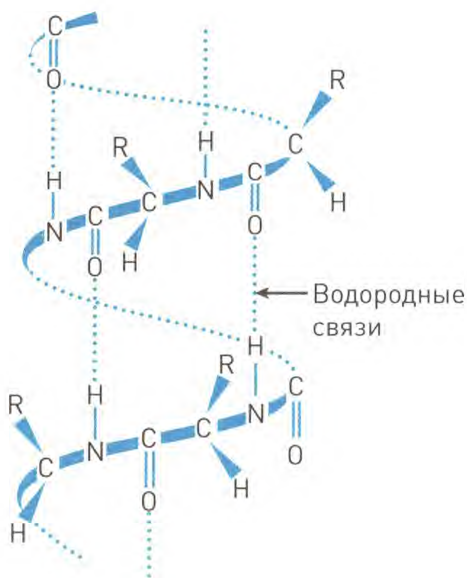
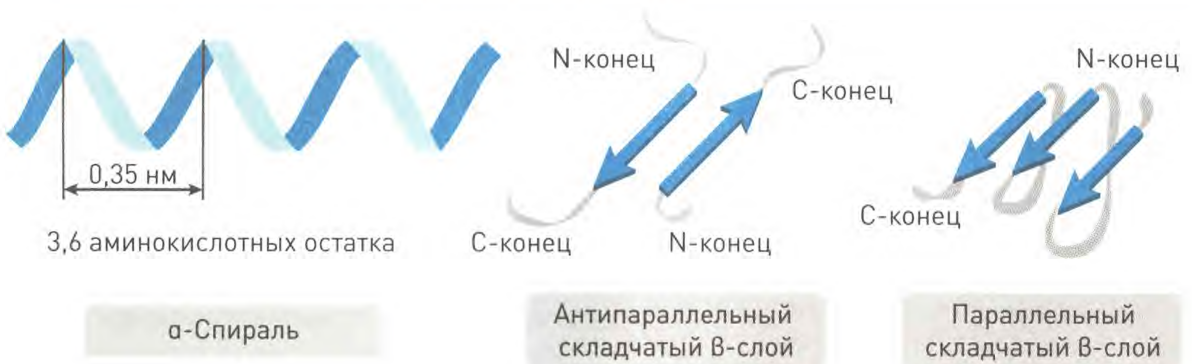
02.08 Методы изучения белков

Цель изучения	Методы
Методы качественного и количественного определения белка	<p><i>Колориметрические методы</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Биуретовая реакция (обнаружение пептидных связей). • Нингидриновая реакция (на α-аминокислоты). • Метод Лоури (образование комплекса ароматических аминокислот с реактивом Фолина + биуретовая реакция). • Метод Брэдфорда (связывание с белками красителя кумасси синего, спектр поглощения которого меняется). <p><i>Спектрофотометрический метод</i> (основан на способности ароматических аминокислот поглощать ультрафиолетовый свет при длине волны 280 нм)</p>
Определение аминокислотного состава	<ul style="list-style-type: none"> • Полный гидролиз. • Аминокислотный анализатор — ионообменная хроматография. • По последовательности нуклеотидов в мРНК
Идентификация N-концевой аминокислоты	<ul style="list-style-type: none"> • Обработка аминопептидазами. • Метод Эдмана (с использованием фенилизотиоцианата)
Идентификация C-концевой аминокислоты	<ul style="list-style-type: none"> • Обработка карбоксипептидазами. • Метод Акабори (с использованием гидразина)
«Цветные реакции» — определение отдельных аминокислот, входящих в состав белка	<ul style="list-style-type: none"> • Ксантопротеиновая реакция (обнаружение аминокислотных остатков Тир и Трп). • Реакция Фоля (обнаружение остатков цистеина). • Реакция Миллона (обнаружение остатков тирозина). • Реакция Сакагучи (обнаружение остатков аргинина). • Реакция Паули (обнаружение остатков тирозина и гистидина). • Реакция Эрлиха (обнаружение остатков триптофана)
Определение последовательности аминокислот	<ul style="list-style-type: none"> • Пептидное картирование. • Установление последовательности аминокислот в пептидах (секвенирование). • Сопоставление последовательности аминокислот в перекрывающихся пептидах (двухмерный электрофорез). • Определение последовательности по кДНК
Изучение вторичной структуры	<ul style="list-style-type: none"> • Метод кругового дихроизма. • Спектрополяриметрия. • Ультрафиолетовая спектрофотометрия. • Инфракрасная спектроскопия
Изучение третичной структуры	<ul style="list-style-type: none"> • ЯМР-спектроскопия. • Электронная микроскопия. • Кристаллизация белка и рентгеноструктурный анализ
Изучение четвертичной структуры	<ul style="list-style-type: none"> • Электрофорез. • Рентгеноструктурный анализ
Методы разделения и очистки белков	<ul style="list-style-type: none"> • Диализ. • Высаливание. • Электрофорез. • Ультрацентрифугирование. • Хроматографические методы: ионообменная, аффинная, адсорбционная хроматография, гель-фильтрация и др.
Методы определения молекулярной массы	<ul style="list-style-type: none"> • Электрофорез с додецилсульфатом натрия в полиакриламидном геле. • Гельфильтрация. • Ультрацентрифугирование. • Расчёт по аминокислотной последовательности

Типы связей, образуемые различными аминокислотными остатками

Тип связей	Аминокислотные остатки, участвующие в образовании связей
Водородные связи	Полярные боковые радикалы, неспособные к ионизации (Сер, Асн и пр.)
Ионные связи	Ионизированные полярные боковые радикалы [Лиз(+), Гис(+), Арг(+), Асп(-), Глу(-)]
Гидрофобные взаимодействия	Неполярные боковые радикалы (Ала, Вал, Лей, Иле, Фен, Трп, Про)
Псевдопептидные связи	Между карбоксильной (Асп, Глу) и аминогруппой (Лиз, Арг) в боковом радикале
Дисульфидные связи	Цис

Укладка белка во вторичную структуру



Этапы фолдинга белка



Доменная структура белка

Домен белка — элемент третичной структуры белка, фолдинг которого проходит независимо от остальных частей. Часто (но не всегда) структурные домены выполняют в белке различные функции. В состав домена обычно входит несколько элементов вторичной структуры. Однотипные домены, выполняющие определённую функцию, могут встречаться в разных белках, например медь-связывающие участки.



02.09 Функции белков

Функция	Примеры
Структурная	<ul style="list-style-type: none"> • Построение цитоскелета: актин, тубулин, спектрин, гликофорин. • Структурные компоненты соединительной ткани и межклеточного матрикса: коллаген, эластин, кератин, протеогликаны. • Структурные компоненты производных эпидермиса (волосы, ногти, перья): кератин
Сократительная	Актин, миозин, белки цитоскелета
Каталитическая	Все ферменты — белки
Сигнальная	<ul style="list-style-type: none"> • Гормоны: инсулин, гормоны гипофиза. • Биологически активные вещества: цитокины, факторы роста. • Мембранные рецепторы на поверхности клеток для связывания гормонов, цитокинов и медиаторов
Транспортная	<ul style="list-style-type: none"> • Трансмембранный транспорт: Na^+/K^+-АТФаза, H^+/K^+-АТФаза, Ca^{2+}-АТФаза. • Транспорт кислорода: гемоглобин. • Транспорт липидов: липопротеины. • Транспорт железа: трансферрин. • Транспорт различных низкомолекулярных соединений: сывороточный альбумин
Защитная	<ul style="list-style-type: none"> • Механическая защита: коллаген, кератин. • Противомикробная защита: иммуноглобулины и белки системы комплемента. • Химическая защита: белки печени, осуществляющие обезвреживание ксенобиотиков

Основные фракции белков плазмы крови

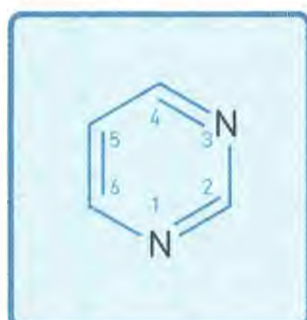
Фракции белков	Примеры белков, функции
Альбумины	Поддержание онкотического давления, транспорт Ca^{2+} , билирубина, жирных кислот и липофильных соединений. Содержание снижается при патологии печени, нефротическом синдроме, отёках, недоедании, злокачественных новообразованиях
α_1 -Глобулины	α_1 -Липопротеин (транспорт липидов), тироксин-связывающий глобулин (транспорт тироксина), транскортин (транспорт гормонов коры надпочечников), α_1 -антитрипсин (ингибитор трипсина и химотрипсина), α_1 -кислый гликопротеин (ингибитор протеаз и антиоксидант)
α_2 -Глобулины	α_2 -Макроглобулин (антиоксидант, ингибитор эндопептидаз и фибринолиза), гаптоглобин (образует комплекс с гемоглобином при внутрисосудистом гемолизе), церулоплазмин (транспорт меди, цинка, антиоксидант)
β -Глобулины	Трансферрин (транспорт железа), глобулин, связывающий половые гормоны, фибриноген (фактор свёртывания), белки системы комплемента
γ -Глобулины	Имуноглобулины, циркулирующие антитела

02.10 Азотистые основания и нуклеотиды

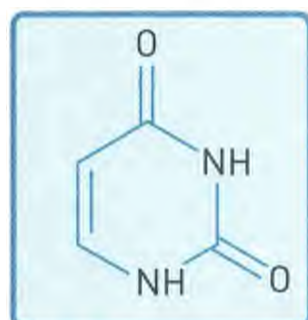
Азотистые основания — гетероциклические органические соединения, производные пурина или пиримидина, входящие в состав нуклеотидов.

Пиримидиновые основания

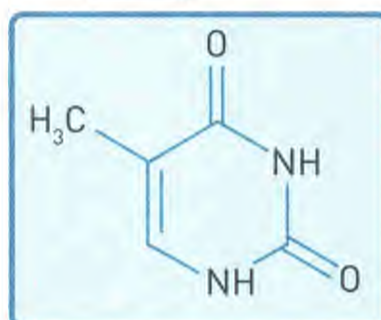
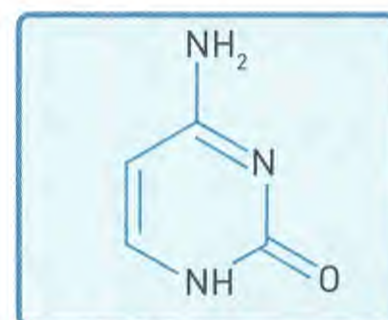
Пуриновые основания



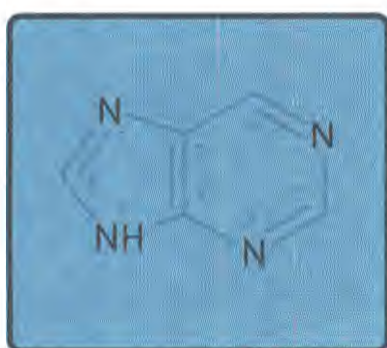
Пиримидин



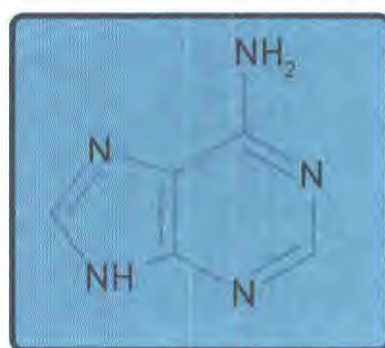
Урацил

Тимин
(5-метилурацил)

Цитозин



Пури́н



Адени́н



Гуани́н

Нуклеозиды — азотистые основания, связанные с остатком углевода — пентозой (рибозой или дезоксирибозой).

Нуклеотиды — фосфаты нуклеозидов, эфиры нуклеозидов и фосфорной кислоты (в образовании которых могут участвовать -ОН-группы у 3-го и 5-го атомов углерода рибозы или дезоксирибозы).

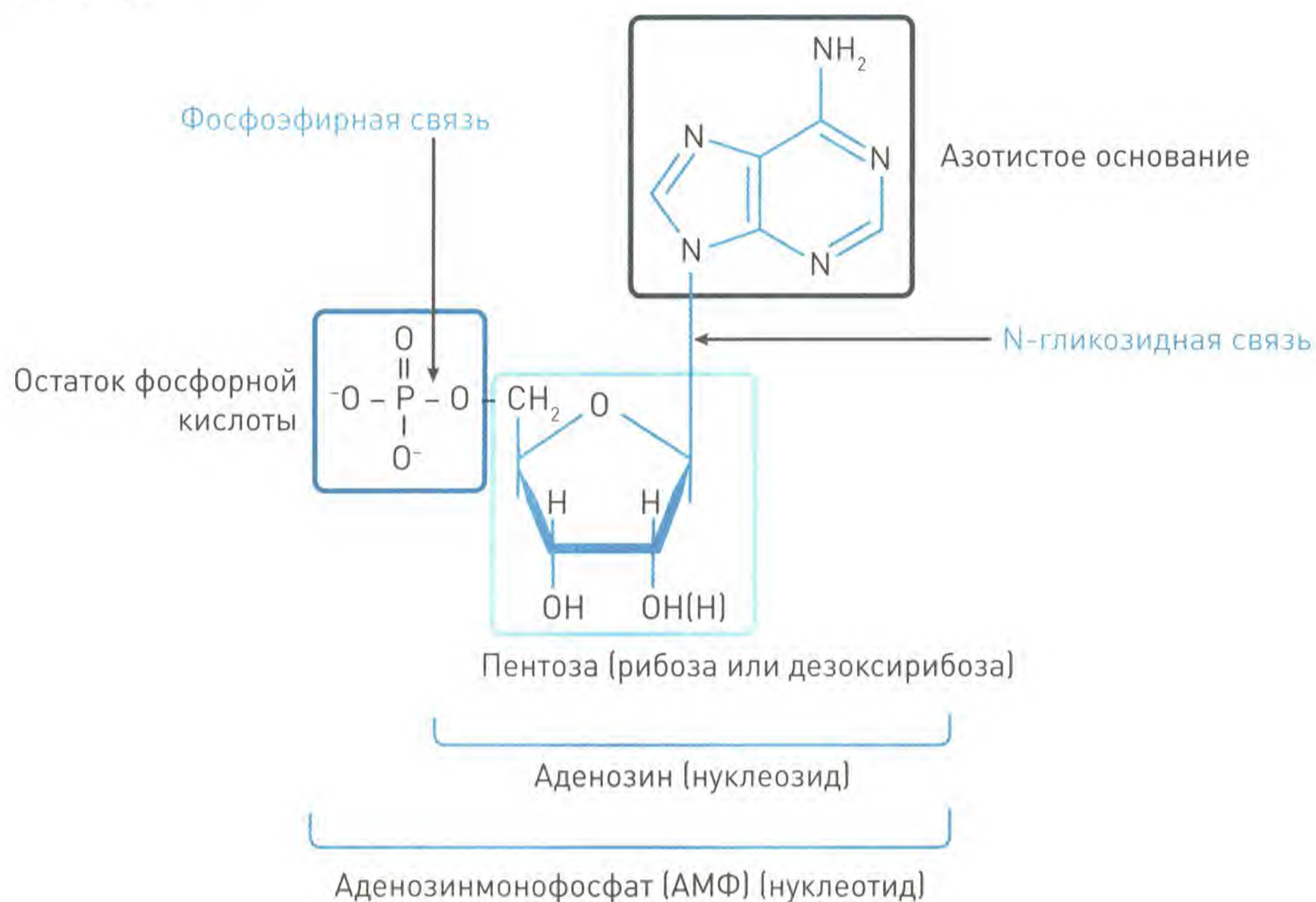
Номенклатура мононуклеотидов

Азотистое основание	Нуклеозид	Нуклеотид*	Трёхбуквенное обозначение	Однобуквенный код
Аденин	Аденозин	Аденозинмонофосфат	АМФ, дАМФ	А (А)
Гуанин	Гуанозин	Гуанозинмонофосфат	ГМФ, дГМФ	Г (Г)
Цитозин	Цитидин	Цитидинмонофосфат	ЦМФ, дЦМФ	С (Ц)
Урацил	Уридин	Уридинмонофосфат	УМФ (только РНК)	У (У)
Тимин	Тимидин	Дезокситимидинмонофосфат	дТМФ (только ДНК)	Т (Т)

*Возможно образование нуклеозиддифосфатов (например, аденозиндифосфата (АДФ)) или нуклеозидтрифосфатов (например, аденозинтрифосфата (АТФ)).

Мононуклеотиды

Мононуклеотид — мономер нуклеиновых кислот, состоит из азотистого основания, пентозы и остатка фосфорной кислоты. В нуклеозидах и нуклеотидах пентоза находится в фуранозной форме. Углеводный остаток и азотистое основание связаны N-гликозидной связью между C₁ пентозы и N₉ пуринового или N₁ пиримидинового кольца. Гликозидная связь находится в β-конфигурации.

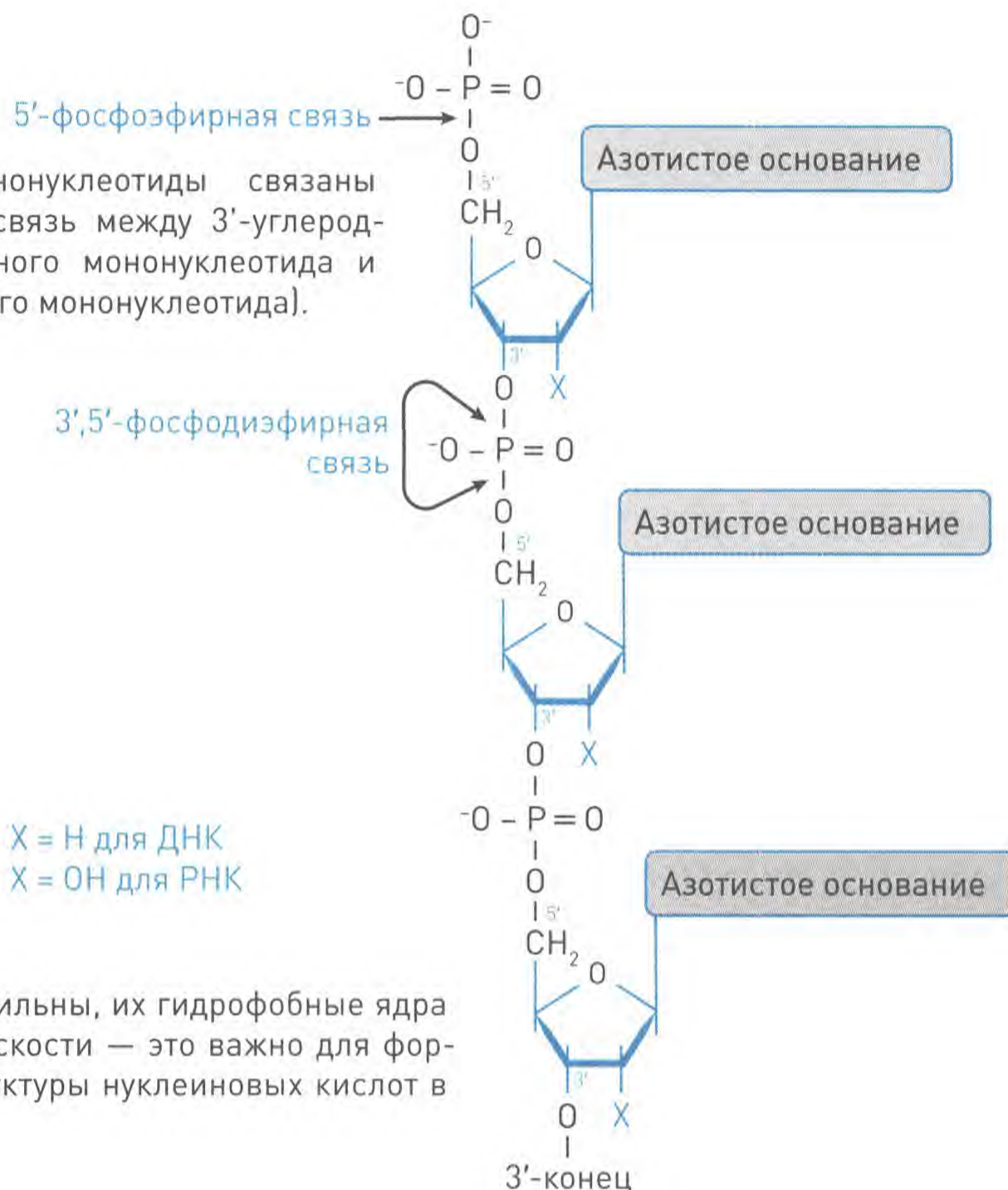


Биологическая роль нуклеотидов

Биологическая роль нуклеотидов	Примеры
Мономеры в составе нуклеиновых кислот	АМФ, дАМФ
Универсальные источники энергии в клетке	АТФ, ГТФ и др.
Активаторы и переносчики мономеров в клетке	УДФ-глюкоза, ЦДФ-холин
Аллостерические регуляторы активности ферментов	АТФ, АДФ, АМФ
Составные компоненты коферментов	НАД ⁺ , НАДФ ⁺ , ФАД, HSKoA
Вторичные посредники действия гормонов	Циклические мононуклеотиды — цАМФ, цГМФ

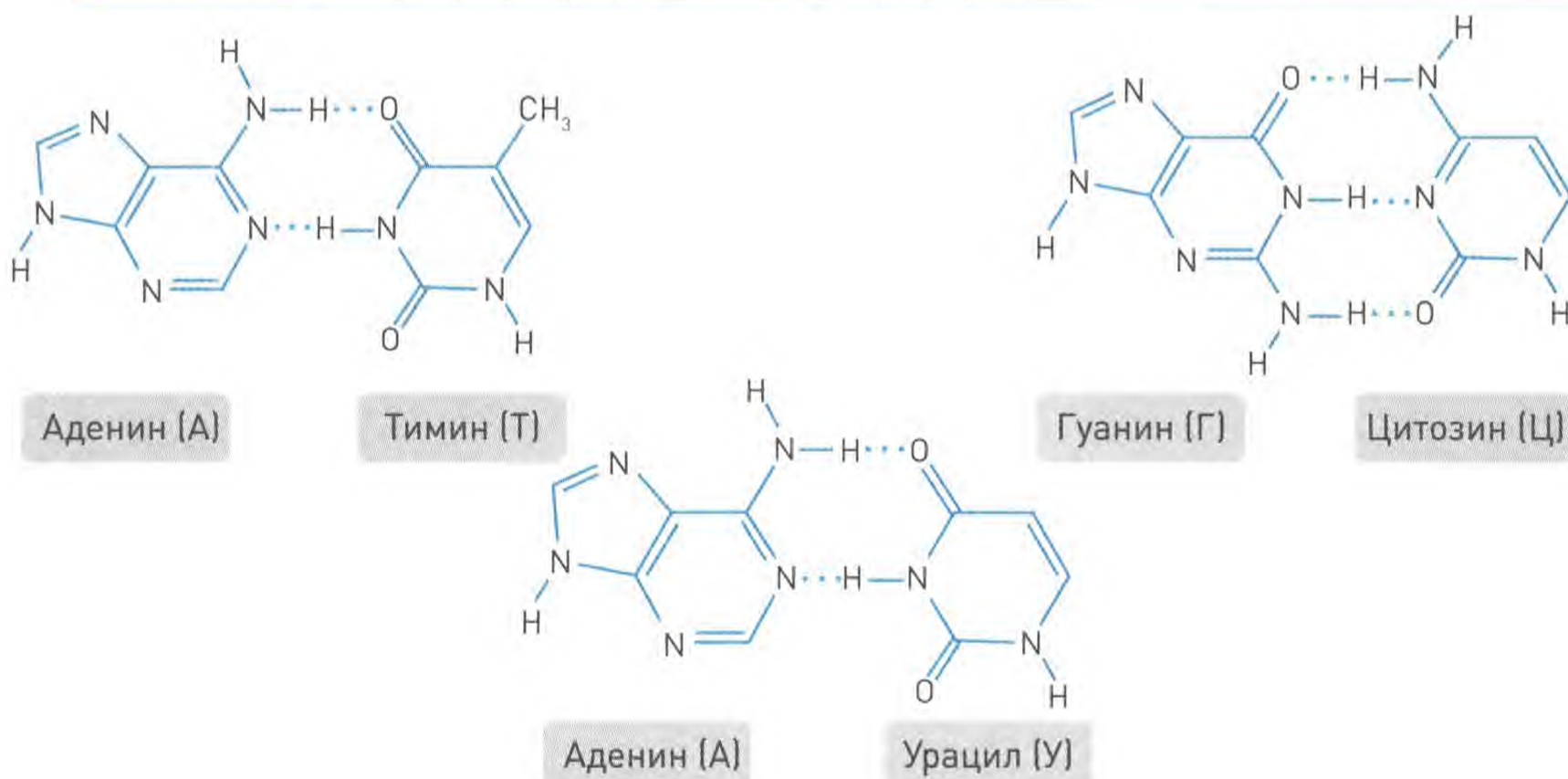
02.11 Структура нуклеиновых кислот

В полинуклеотидах мононуклеотиды связаны 3',5'-диэфирной связью (связь между 3'-углеродным атомом пентозы одного мононуклеотида и фосфатным остатком другого мононуклеотида).



Азотистые основания стабильны, их гидрофобные ядра расположены в одной плоскости — это важно для формирования вторичной структуры нуклеиновых кислот в виде спирали.

Комплементарные пары азотистых оснований

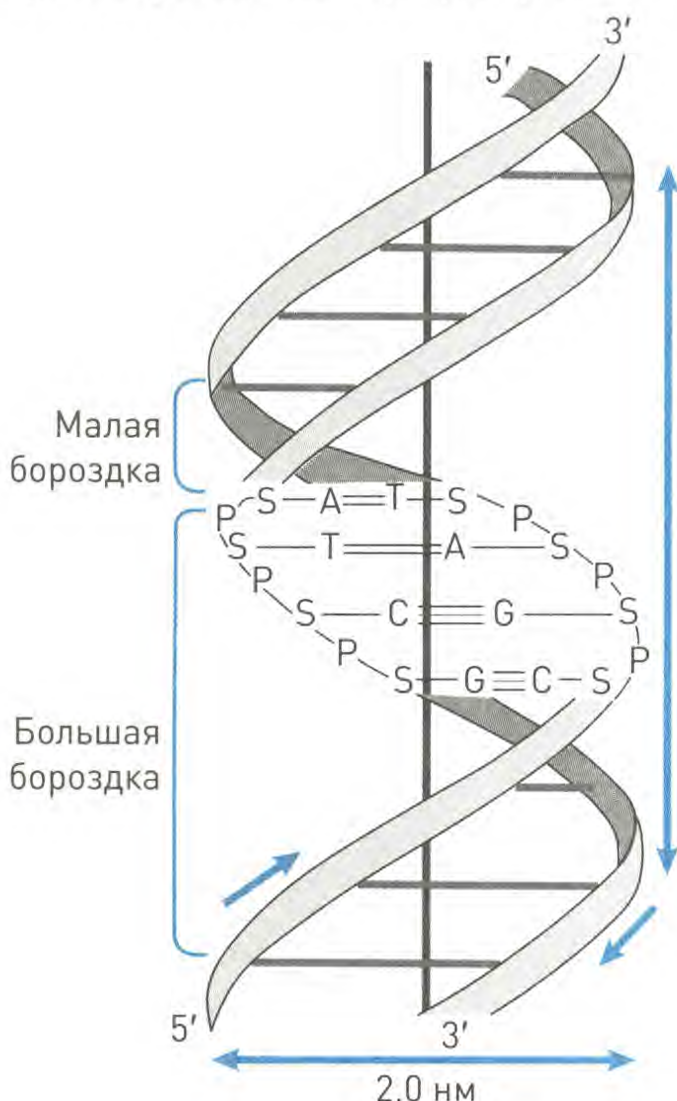


Пространственная структура ДНК

Первичная структура ДНК — порядок чередования нуклеотидов (дезоксирибонуклеозидно-фосфатов) в цепи.

Вторичная структура ДНК — правозакрученная спираль, образованная двумя полинуклеотидными цепями. Цепи в спирали антипараллельны и удерживаются за счёт водородных связей между азотистыми основаниями и гидрофобных взаимодействий.

Третичная структура ДНК — двойная спираль, может подвергаться дальнейшей спирализации с образованием суперспирали или открытой кольцевой формы.



Правила Чаргаффа

Количество пуринов равно количеству пиримидинов $A + Г = Ц + Т$ или $(A + Г) / (Ц + Т) = 1$

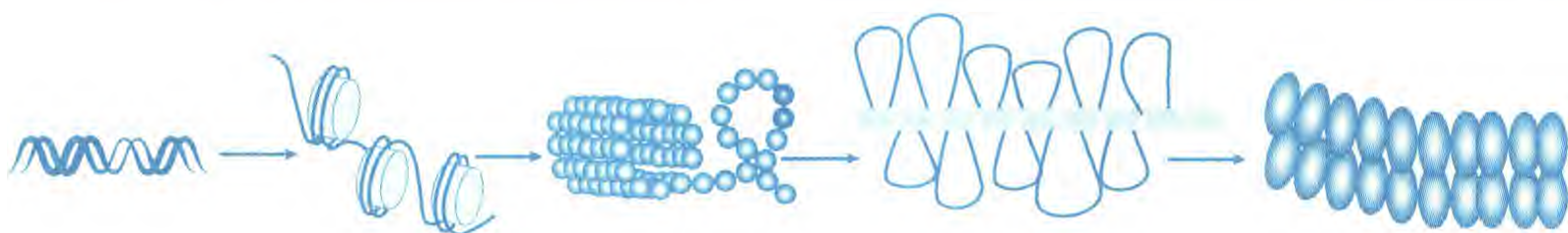
Количество аденина и цитозина равно количеству гуанина и тимина $A + Ц = Г + Т$ или $(A + Ц) / (Г + Т) = 1$

3,4 нм Количество аденина равно количеству тимина, а количество гуанина равно количеству цитозина $A = Т$
 $Г = Ц$
 $A / Т = 1$
 $Г / Ц = 1$

Количество гуанина и цитозина не равно количеству аденина и тимина.

Отношение $(A + Т) / (Г + Ц)$ — коэффициент видоспецифичности — величина индивидуальная и постоянная для каждого вида организмов $A + Т \neq Г + Ц$ или $(A + Т) / (Г + Ц) \neq 1$

Спирализация и упаковка ДНК



Двойная спираль ДНК

Нуклеосомы (10 нм хроматин), ДНК упакована при участии гистонов H2a, H2b, H3, H4

Нуклеофиламенты (30 нм хроматин), упакованы при помощи гистона H1

30 нм волокна формируют петли, прикрепленные к поддерживающему белку

Максимально плотная упаковка, экспрессия гена невозможна

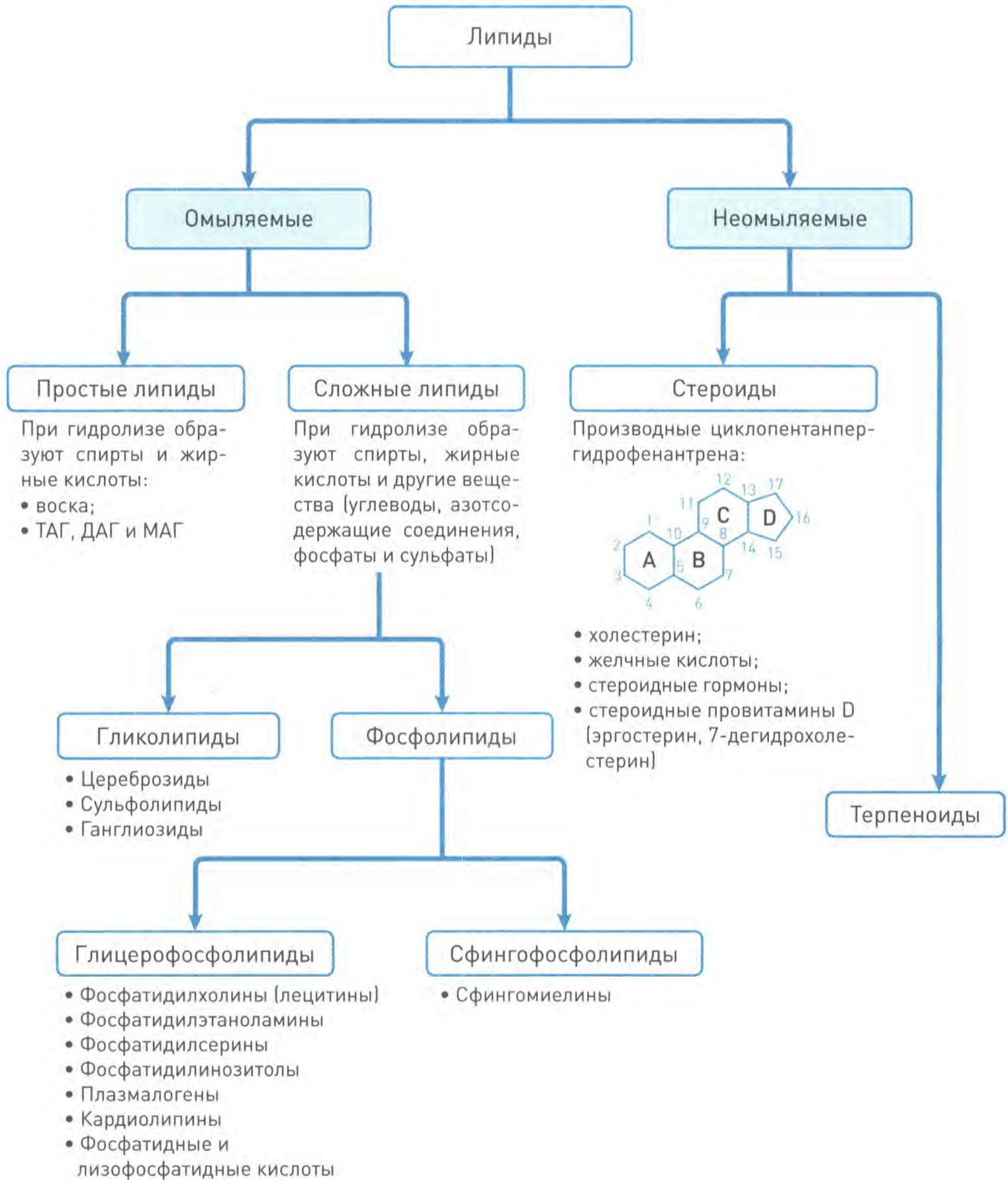
Эухроматин

Гетерохроматин

02.12 Классификация липидов

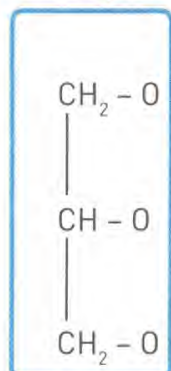
Липиды — обширная группа соединений, характеризующихся следующими признаками:

- нерастворимостью в воде;
- растворимостью в неполярных растворителях, таких как эфир, хлороформ или бензол.

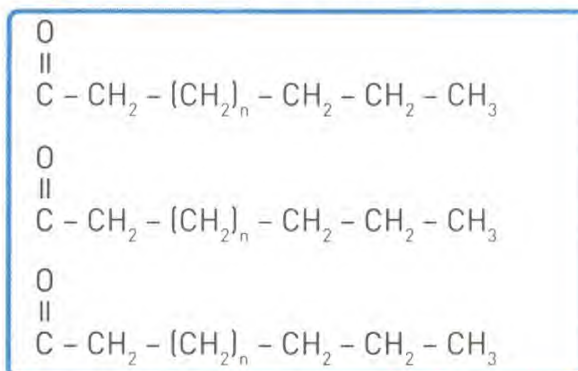


02.13 Высшие жирные кислоты и ацилглицеролы

Остаток
глицерола

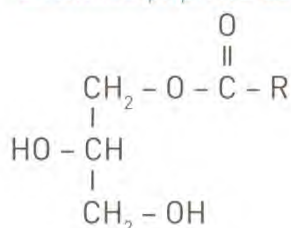


Три остатка жирной кислоты

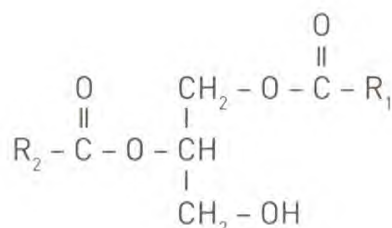


Триацилглицеролы (ТАГ)

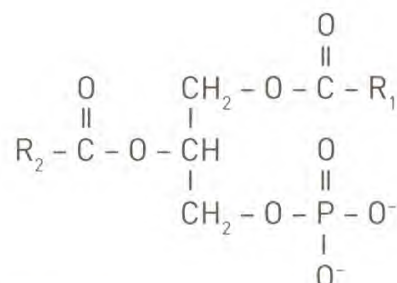
Сложноэфирные связи



Моноацилглицеролы (МАГ)

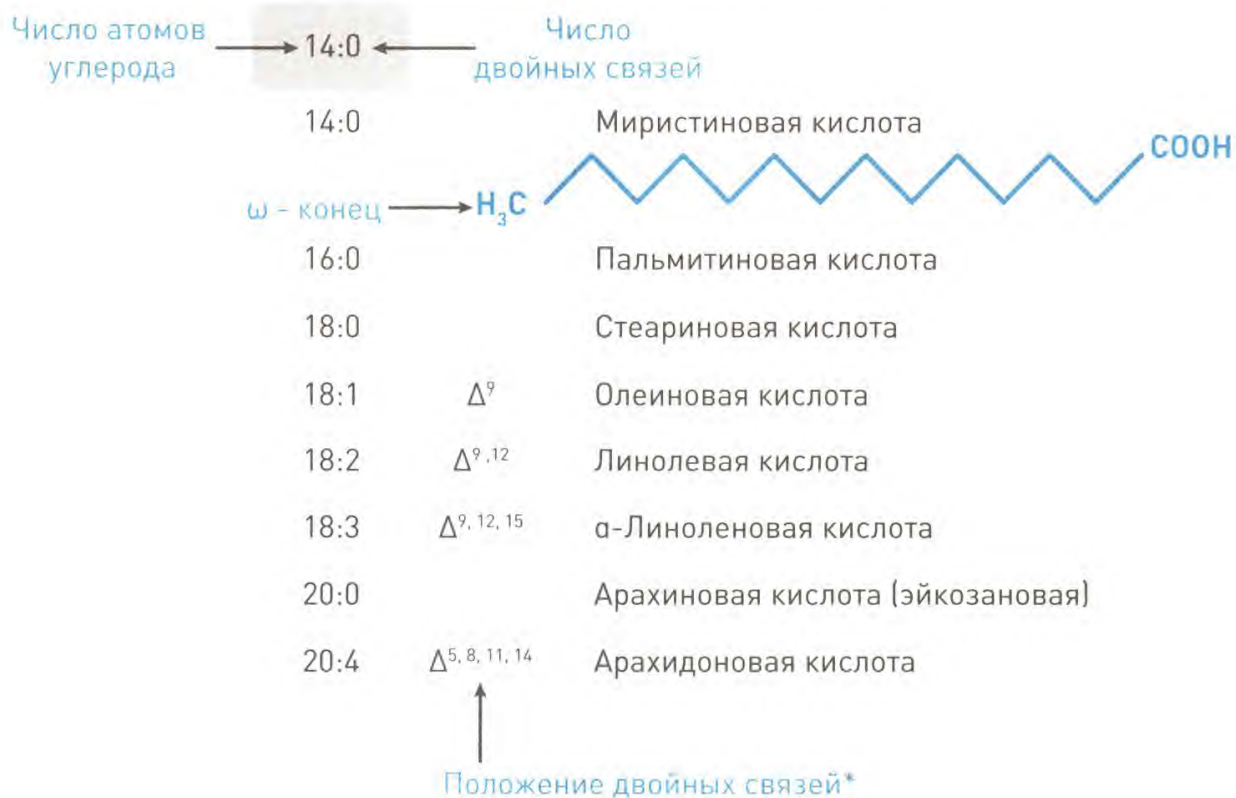


Диацилглицеролы (ДАГ)



Фосфатидные кислоты

Высшие жирные кислоты



*Расположение двойной связи может отсчитываться от C₁, карбоксильной группы либо от концевой ω-атома C.

02.14 Сложные липиды

Общий план строения

А

Б

В

А

Гидрофобный «хвост» — высшие жирные кислоты, спирты или альдегиды

Б

Соединительное звено из спиртов: глицерола или сфингина (сфингозина)

В

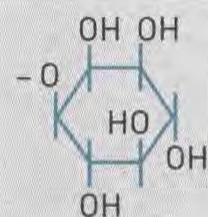
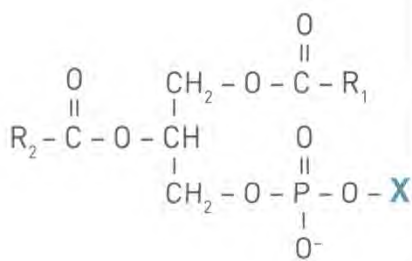
Гидрофильная «головка»: фосфат, сульфат, углевод, аминокислоты, пептиды, нуклеотиды

Глицерофосфолипиды

- X

- H

Фосфатидная кислота (ФК)

 $-O-CH_2-CH_2-N^+(CH_3)_3$ Фосфатидилхолины (лецитины)
Компоненты биологических мембран $-O-CH_2-CH_2-NH_3^+$ Фосфатидилэтаноламины
Компоненты биологических мембран $-O-CH_2-CH(NH_3^+)-COO^-$ Фосфатидилсерины
Находятся в мембране, могут служить маркерами апоптоза $-O-CH_2-CH(OH)-CH_2-O-Phosphatidyl$ Кардиолипины
Входят в состав мембран митохондрийФосфатидилинозитолы
При гидролизе образуются вторичные посредники передачи гормонального сигнала

02.15 Стероиды

Стероиды — соединения животного или, реже, растительного происхождения, образующиеся из изопреноидных предшественников. Основу структуры стероидных соединений составляет циклопентапергидрофенантрен, или гонан (стеран), в состав которого входят три циклогексановых кольца (обозначаются буквами латинского алфавита А, В и С) и одно цикlopentanовое (D). Ядро гонана в стероидах может быть полностью насыщенным или частично ненасыщенным.

Стероиды — сравнительно неполярные соединения. Благодаря отдельным полярным группам, гидроксигруппам или оксогруппам, они могут проявлять амфифильные свойства.



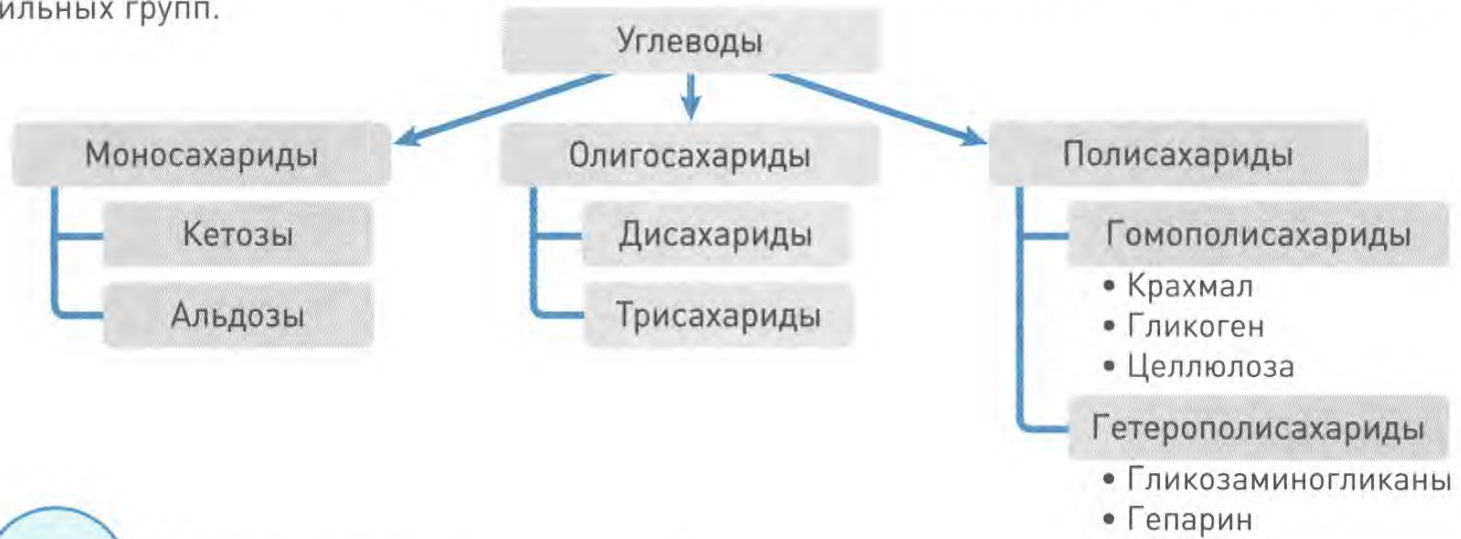
К стероидным соединениям относятся холестерин и биологически активные соединения, которые могут быть из него синтезированы: стероидные гормоны и желчные кислоты.

02.16 Функции липидов

Функция	Описание
Структурная	Фосфолипиды, гликолипиды и холестерин формируют клеточные мембраны
Резервно-энергетическая	Триацилглицеролы (ТАГ) — основная форма депонирования энергии. При расщеплении 1 г жира выделяется 38,9 кДж (9,3 ккал)
Сигнальная	<ul style="list-style-type: none"> • Стероидные гормоны, производные витамина D. • Диацилглицерол (ДАГ) участвует в передаче гормональных сигналов в клетку (вторичный посредник). • Производные арахидоновой кислоты выполняют функцию местных гормонов и медиаторов (эйкозаноиды: простагландины и лейкотриены). • Церамиды участвуют в клеточной дифференцировке и пролиферации
Защитная	Физическая защита от механических повреждений (почечная жировая капсула, брыжейка)
Транспортная	Хиломикроны и липопротеины сыворотки крови
Терморегуляторная	Подкожная жировая клетчатка способствует сохранению тепла. Бурая жировая ткань осуществляет теплопродукцию
Источник эндогенной воды	Окисление 100 г жира дает 107 мл воды (горб верблюда)
Пищеварительная	Желчные кислоты
Антиоксидантная	Жирорастворимые витамины А и Е

02.17 Классификация углеводов

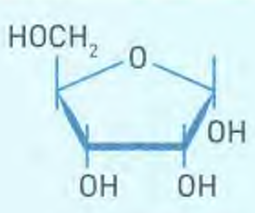
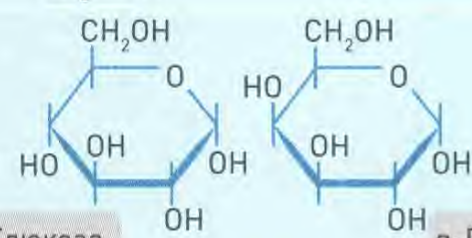
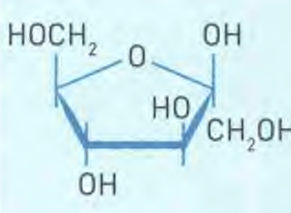
Углеводы — органические вещества, содержащие карбонильную группу и несколько гидроксильных групп.



02.18 Моносахариды

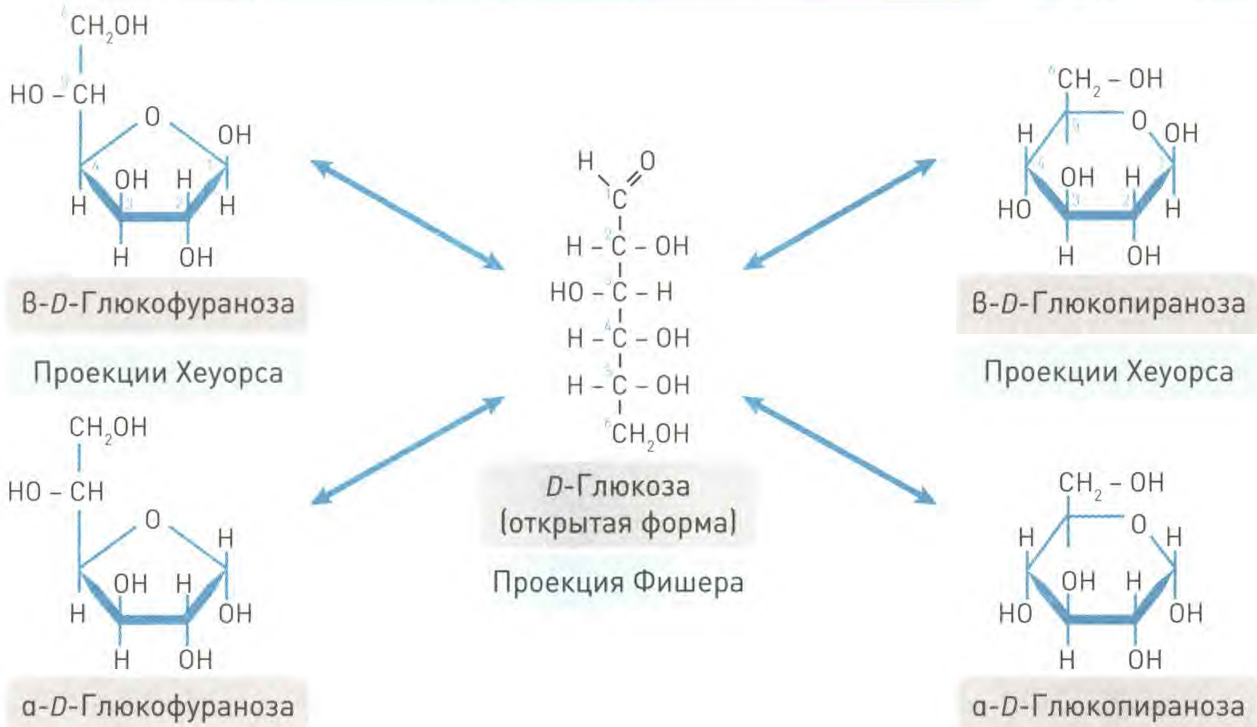
Моносахариды подразделяют в зависимости от:

- конформации асимметричных атомов углерода — *L*- и *D*-энантиомеры (природные углеводы относятся к *D*-ряду);
- положения -ОН-группы у первого атома углерода — α - и β -формы;
- числа атомов углерода — триозы, тетрозы, пентозы, гексозы, гептозы, октозы;
- присутствия альдегидной или кетонной группы — альдозы и кетозы.

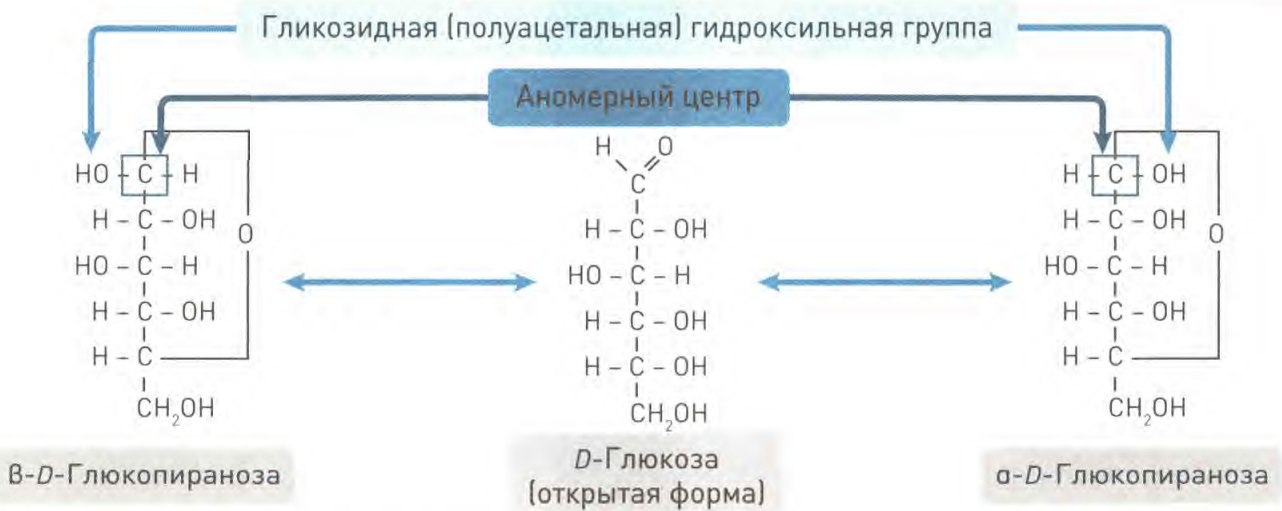
	Альдозы	Кетозы
Триозы 3 C	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{C}=\text{O} \\ \\ \text{CH}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2-\text{OH} \end{array}$ <p>Глицеральдегид</p>	$\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{OH} \\ \\ \text{C}=\text{O} \\ \\ \text{CH}_2-\text{OH} \end{array}$ <p>Дигидроксиацетон</p>
Тетрозы 4 C	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{C}=\text{O} \\ \\ \text{CH}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2-\text{OH} \end{array}$ <p>Эритроза</p>	
Пентозы 5 C	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{C}=\text{O} \\ \\ \text{CH}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2-\text{OH} \end{array}$  <p>α-Рибоза</p>	$\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{OH} \\ \\ \text{C}=\text{O} \\ \\ \text{CH}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2-\text{OH} \end{array}$ <p>Рибулоза</p>
Гексозы 6 C	 <p>α-Глюкоза α-Галактоза</p>	 <p>β-Фруктоза</p>

02.19 Изомерия глюкозы

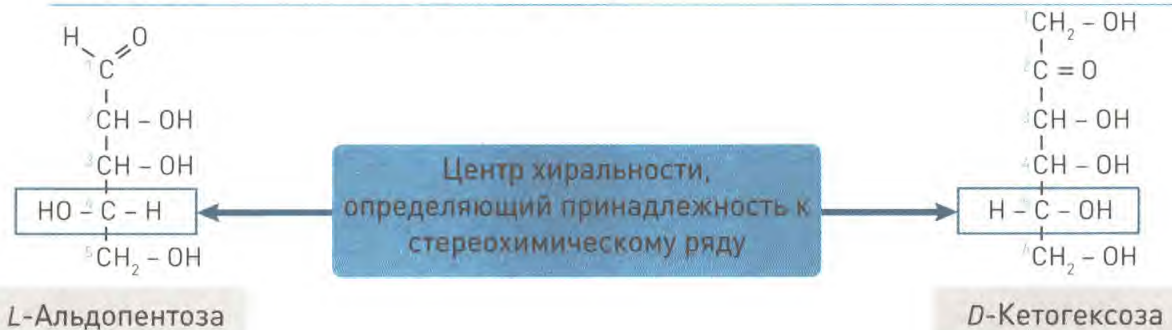
Таутомерия D-глюкозы в растворе



Образование циклических пиранозных форм D-глюкозы

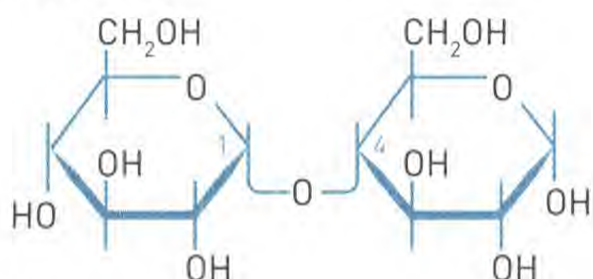


Стереохимические ряды углеводов



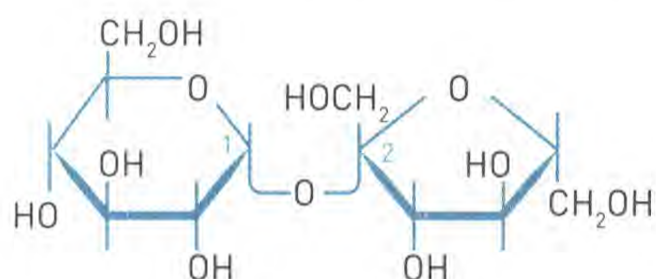
02.20 Дисахариды

Дисахариды — сложные углеводы, каждая молекула которых при гидролизе распадается на две молекулы моносахаридов. В дисахаридах два остатка моносахаридов соединены гликозидной связью.



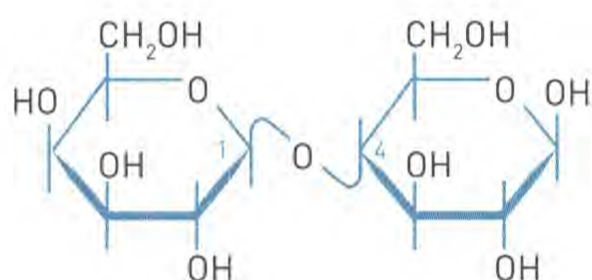
Мальтоза

α 1-4-гликозидная связь
 α -D-глюкоза + α -D-глюкоза



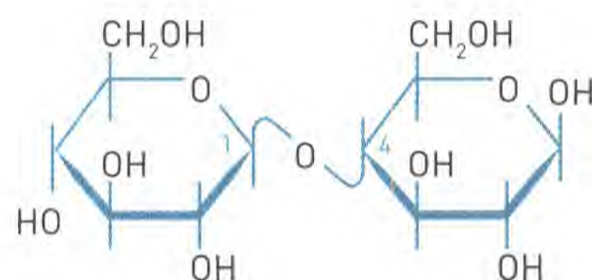
Сахароза

α 1- β 2-гликозидная связь
 α -D-глюкоза + β -D-фруктоза



Лактоза

β 1-4-гликозидная связь
 β -D-галактоза + β -D-глюкоза



Целлобиоза

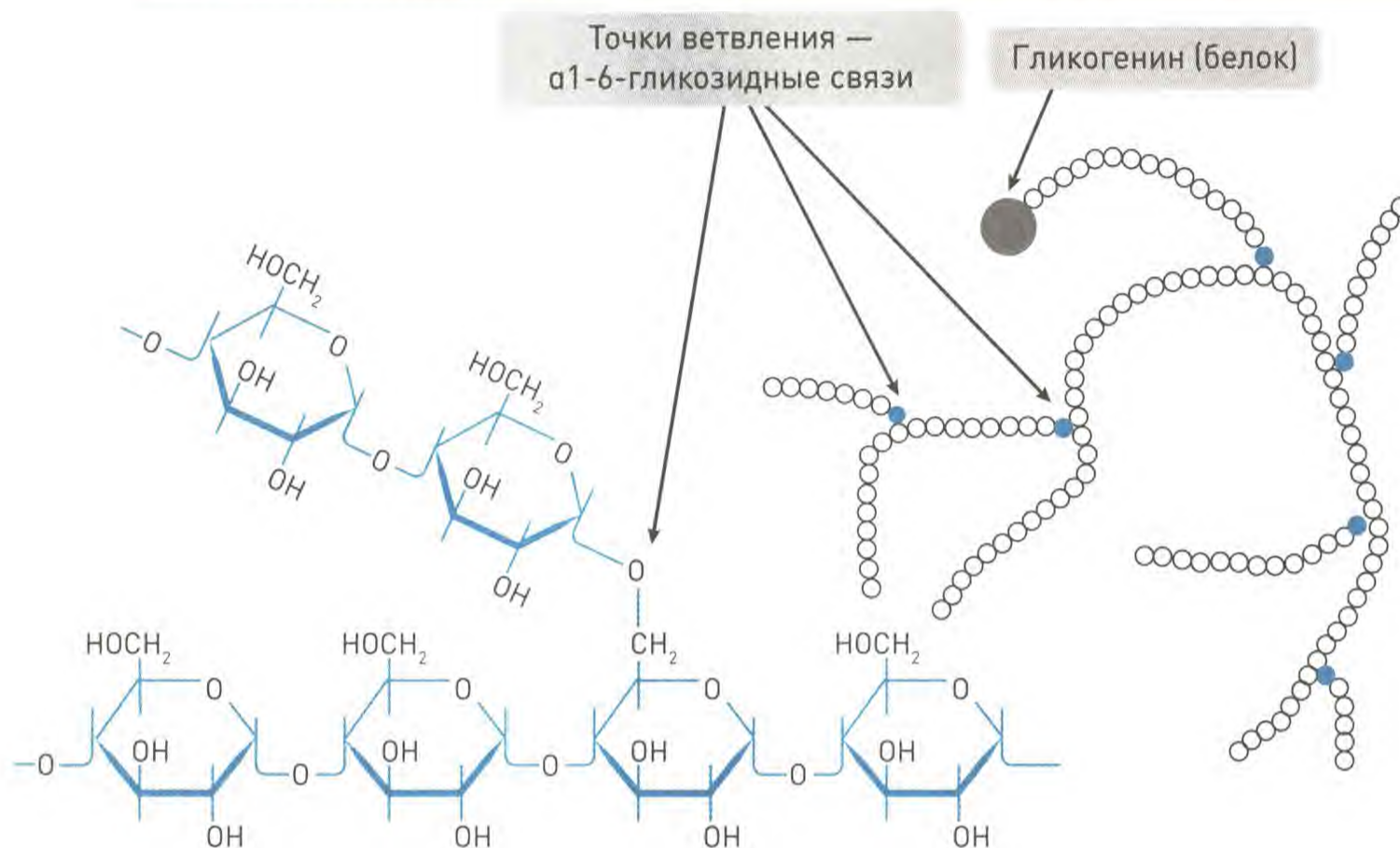
β 1-4-гликозидная связь
 β -D-глюкоза + β -D-глюкоза

Гликозидная связь — тип ковалентной связи, которая соединяет молекулу углевода с другой молекулой, часто с другим углеводом. Гликозидная связь образуется между полуацетальной группой сахара и гидроксильной группой другого органического соединения.

Дисахарид	Источник	Клиническое значение
Мальтоза	Продукт распада крахмала (при переваривании амилазой). Проростки злаков, солод	Один из основных пищевых дисахаридов, гидролизуется мальтазой
Лактоза	Молоко. В период беременности и лактации синтезируется в организме, может содержаться в моче	При понижении активности лактазы в кишечнике усвоение лактозы нарушается, что приводит к диарее и метеоризму
Сахароза	Тростниковый и свекловичный сахар. Сорго, ананас, морковь, свекла, тростник	При понижении активности сахаразы усвоение сахарозы нарушается, и в связи с этим наблюдаются диарея и метеоризм
Целлобиоза	Промежуточный продукт гидролиза целлюлозы под действием микрофлоры ЖКТ	У жвачных животных расщепляется бактериальным ферментом целлобиазой (β -глюкозидазой). У человека этот фермент отсутствует, и целлюлоза практически не усваивается

02.21 Полисахариды

Общее строение крахмала и гликогена



Различия крахмала, гликогена и целлюлозы

	Целлюлоза	Крахмал		Гликоген
		Амилоза	Амилопектин	
Источник	Растительный	Растительный	Растительный	Животный
Мономер	β -Глюкоза	α -Глюкоза	α -Глюкоза	α -Глюкоза
Гликозидные связи	1-4	1-4	1-4 и 1-6	1-4 и 1-6
Наличие ветвлений	Нет	Нет	Да (одно ветвление на 20 углеводных остатков)	Да (одно ветвление на 10–12 углеводных остатков)
Схематичное изображение				
Общий вид				

02.22 Функции углеводов

Биологическая роль	Примеры соединений	Комментарий
Энергетическая	Глюкоза, активные формы	Углеводы способны окисляться как в аэробных, так и в анаэробных условиях с образованием молекул АТФ. При окислении углеводов организм получает основную часть необходимой ему энергии. При полном расщеплении 1 г глюкозы высвобождается 17,6 кДж энергии (4,1 ккал)
Запасающая	Крахмал растений, гликоген животных	Запас энергии
Структурная	Целлюлоза, хитин	Структурные компоненты клеточных стенок растений, грибов и насекомых
Рецепторная	Мембранные гликопротеины	Входят в состав поверхностных доменов клеточных рецепторов
Осмотическая	Глюкоза	От концентрации глюкозы в плазме крови зависит осмотическое давление
Защитно-механическая	Гликозаминогликаны, гликопротеины	Основное вещество соприкасающихся поверхностей суставов

Физиологически важные гексозы

Моносахарид	Источник	Биологическая роль	Клиническое значение
<i>D</i> -глюкоза	Гидролиз крахмала, тростникового сахара, мальтозы и лактозы. Фруктовые соки	Основная транспортная форма углеводов у животных. Эффективно используется тканями	Появляется в моче (глюкозурия) у больных сахарным диабетом из-за повышенного содержания глюкозы в крови (гипергликемия)
<i>D</i> -фруктоза	Мёд. Гидролиз тростникового сахара и инулина. Фруктовые соки, свекольный сахар	Может превращаться в глюкозу в печени и кишечнике	Наследственное нарушение толерантности к фруктозо-1-фосфата приводит к накоплению фруктозы и гипогликемии
<i>D</i> -галактоза	Гидролиз лактозы	Может превращаться в глюкозу в печени и затем использоваться в процессах метаболизма. Синтезируется в молочных железах, входит в состав лактозы молока. Компонент гликолипидов и гликопротеинов	Нарушение метаболических превращений галактозы приводит к развитию галактоземии и образованию катаракты, обусловленной накоплением спирта галактитола
<i>D</i> -манноза	Гидролиз растительных маннанов и камедей	Компонент многих гликопротеинов	–

3



Ферменты

03.01 Биокатализ

Катализатор — химическое вещество, ускоряющее реакцию, но не расходуемое в процессе реакции.

Энергетический профиль химической реакции

Энергия активации — энергия, которой должны обладать молекулы реагентов, чтобы вступить в химическую реакцию. Реагент ферментативной реакции называют субстратом (S). Графически энергия активации — высота энергетического барьера, который надо преодолеть для осуществления химической реакции. Данный барьер соответствует так называемому *переходному состоянию* реакции (\ddagger). В этом состоянии структура субстрата отличается от исходной, но еще не такая, как у конечного продукта. Катализаторы, в том числе ферменты, обеспечивают ускорение химической реакции за счёт снижения энергии активации. Пониженная энергия активации означает, что фермент стабилизирует переходное состояние реакции. После распада комплекса фермента с продуктом фермент может вновь вступить в реакцию.



Ферменты не изменяют константу равновесия химической реакции, поскольку ускоряют как прямую, так и обратную реакции. Время достижения равновесия реакции может быть тем самым ускорено в 10^{14} – 10^{18} раз. Об эффективности действия фермента судят по его активности: сколько молекул субстрата может превратить 1 молекула фермента за 1 с.

Причины высокой каталитической эффективности ферментов

Стабилизация переходного состояния — основа высокой каталитической эффективности ферментов.

- Связывание ферментом субстрата приводит к необходимому для реакции удалению гидратной оболочки растворённого в водной среде субстрата и увеличению его реакционной способности.

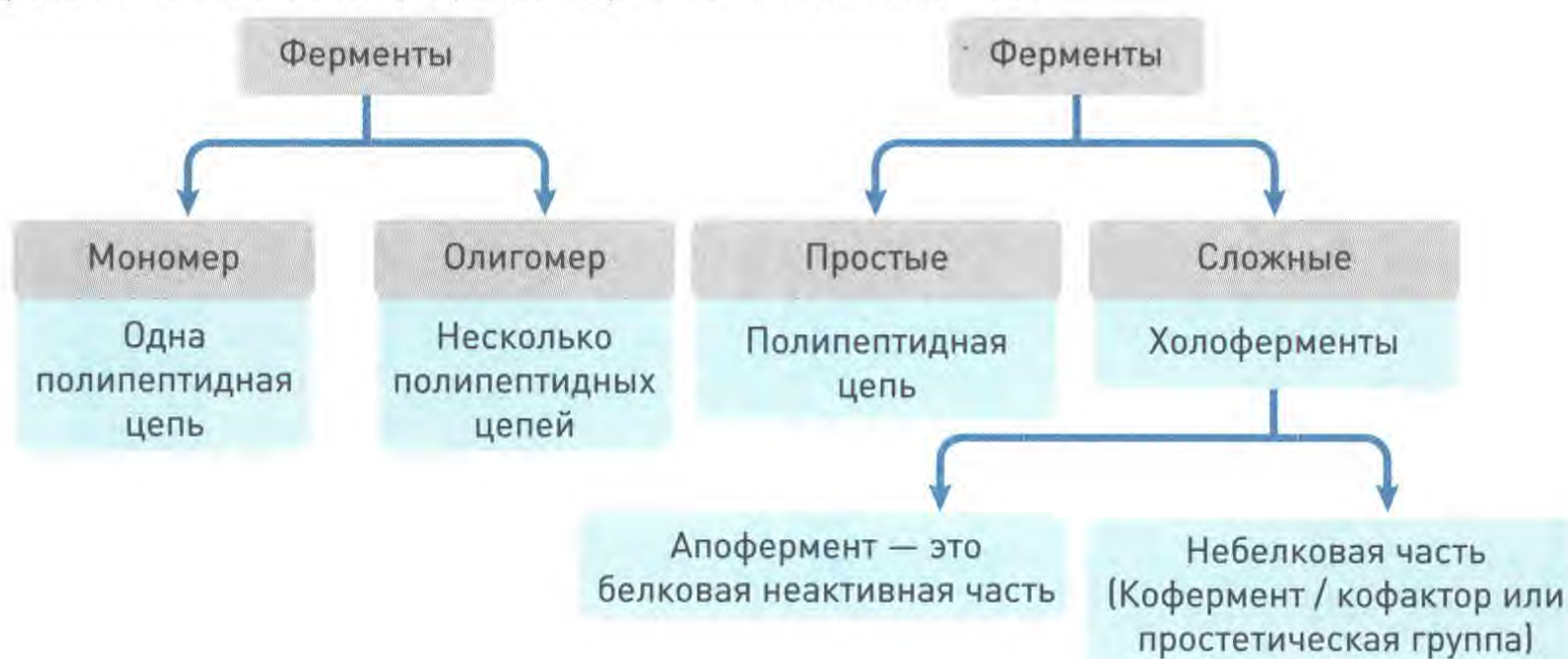
- Комплементарность структуры фермента структуре субстрата обеспечивает оптимальное для разрыва или образования химических связей расположение реакционноспособных групп в активном центре фермента (эффект ориентации).
- Эффект индуцированного соответствия субстрата и фермента: в результате образования фермент-субстратного комплекса может изменяться конфигурация как субстрата, так и активного центра фермента, что определяет максимальную комплементарность фермента структуре переходного состояния реакции.

03.02 Строение ферментов

Биокатализаторы

- **Ферменты** (энзимы) — белковые катализаторы (E).
- **Рибозимы** (сокращение от «рибонуклеиновая кислота» и «энзим») — молекулы РНК, обладающие каталитическим действием (каталитические РНК: рРНК рибосомы, РНК вируса гепатита D, РНКазы *E. coli*). Рибозимы, как правило, катализируют расщепление самих себя или других молекул РНК, при участии рРНК рибосомы происходит образование пептидной связи в белках.
- **Абзимы** (сокращение от англ. *antibody enzyme*) — антитела, которые обладают каталитической активностью.

Различают ферменты конститутивные, которые постоянно синтезируются в клетках, и индуцибельные, синтезируемые при необходимости под влиянием гормонов или других сигнальных молекул. Ферменты могут состоять из одной полипептидной цепи (мономеры) или нескольких (олигомеры). Некоторые ферменты образуют олигомеры из десятков субъединиц. Для ферментов, образующих функциональные структуры из нескольких полипептидных цепей, в качестве функциональной единицы иногда выделяют протомеры. Например, две полипептидные цепи, α и β пируватдегидрогеназы животных образуют протомер α - β , эквивалентный одной полипептидной цепи бактериальных пируватдегидрогеназ. Два таких протомера составляют функциональный димер. Структурно такой функциональный димер пируватдегидрогеназы животных является гетеротетрамером, эквивалентным гомодимеру бактериальных пируватдегидрогеназ. Иногда функционально связанные ферменты образуют мультиферментные комплексы, чем облегчается передача продукта от одного фермента к другому (например, бактериальная синтаза высших жирных кислот (ВЖК), пируватдегидрогеназный и α -кетоглутаратдегидрогеназный комплексы).



Некоторые простые ферменты обладают каталитической активностью лишь за счёт собственных остатков аминокислот. Однако многие ферменты для осуществления каталитической активности нуждаются в присутствии низкомолекулярных компонентов. В таком случае неактивную белковую часть называют *апоферментом*, а полностью активный комплекс — *холоферментом*. В зависимости от сложности структуры низкомолекулярных компонентов холофермента их называют *кофакторами* (часто ионы металлов) или *коферментами* (как правило, сложные органические структуры). Многие из коферментов являются производными водорастворимых витаминов (см. раздел 4)*.

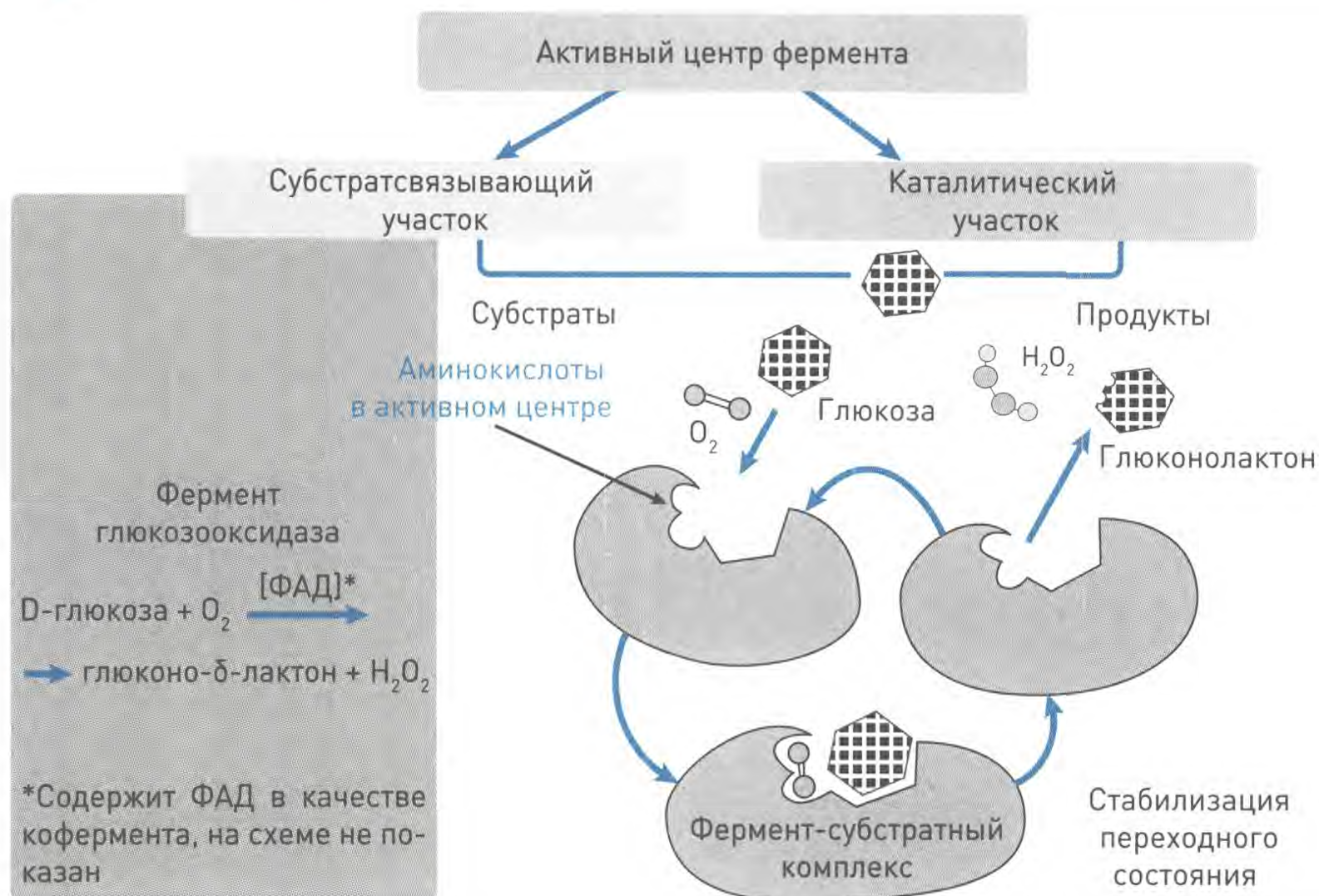


Если низкомолекулярный органический кофермент ковалентно связан с остатками аминокислот, его называют *простетической группой* (флавиномононуклеотид (ФМН), флавинадениндинуклеотид (ФАД), липоевая кислота). Большинство органических коферментов присоединяются к активным центрам фермента обратимо нековалентными связями.

*Поскольку любой катализатор по определению должен выходить из реакции в неизменном виде, коферменты, которые участвуют в акте катализа, но выходят из реакции в изменённом состоянии и регенерируются лишь в ходе иной реакции с другим ферментом, можно называть субстратами или косубстратами (тетрагидробиоптерин (ТГБП), аскорбиновая кислота в монооксигеназных реакциях). За счёт такой цикличности в результате регенерации достигается существенная экономия кофермента. Одна его молекула способна окислить и восстановить большое количество молекул субстрата в двух различных ферментативных реакциях.

**Второй, третий и последующие субстраты многосубстратных реакций являются косубстратами.

03.03 Активный центр ферментов



Активный центр фермента образуется уникальным сочетанием боковых радикалов аминокислотных остатков в пространстве. Многие аминокислотные остатки активного центра расположены на удалении друг от друга в первичной последовательности, иногда даже принадлежат разным субъединицам, но оказываются в непосредственной близости после сворачивания пространственной структуры — так называемого фолдинга белка. Часть аминокислотных остатков принимает участие в фиксации субстрата на ферменте, а другие непосредственно катализируют реакцию в активном центре.

В активном центре фермента различают:

- связывающий участок, распознающий и удерживающий субстрат;
- каталитический участок — непосредственно осуществляющий катализ.

Если в реакции участвует кофермент, он также присоединяется к активному центру фермента. Как и в случае субстрата, фермент обеспечивает оптимальную для катализа конформацию кофермента. У ферментов, состоящих из нескольких субъединиц, может быть несколько активных центров. Некоторые ферменты имеют аллостерический (регуляторный) центр. Он расположен отдельно от активного центра и связывает аллостерические эффекторы, которые изменяют пространственную конфигурацию ферментов, в том числе и активного центра, обеспечивая повышение или снижение каталитической активности. Уникальная способность белков-ферментов распознавать молекулы за счет комплементарности структур фермента и субстрата определяет специфичность действия ферментов.



03.04 Селективность каталитического действия ферментов

Для ферментов характерна высокая избирательность каталитического действия. Такая селективность может быть относительной (групповой) или абсолютной.

- Относительная (групповая) — ферменты действуют на определённый тип связей (пептидная, α 1,4-гликозидная) или определённую химическую группу (например, $-\text{OH}$ -группы), катализируя однотипные реакции.
- Абсолютная — ферменты катализируют только одну реакцию с единственным субстратом.
- Стереоспецифичность — ферменты действуют только на определённые стереоизомеры: *L*- или *D*- энантиомеры, *цис*-, *транс*-изомеры.

Абсолютная (редко)

Каталаза, уреаза

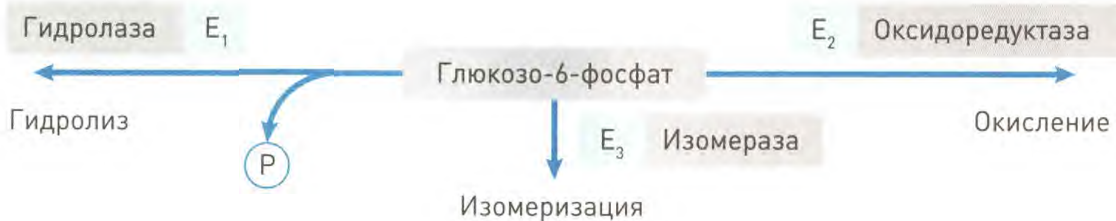
Относительная (групповая)

Пепсин, трипсин, липазы

Стереоспецифичность

Оксидазы *L*- и *D*-аминокислот,
 α - и β -гликозидазы

На один субстрат могут действовать разные ферменты, осуществляя различные химические превращения.



03.05

Класс фермента по типу катализируемого им химического превращения

Каждый фермент имеет классификационный номер, состоящий из 4 цифр, первая из которых обозначает класс фермента, а последующие показывают специфику реакции внутри данного класса, определяя реакционноспособную группировку и используемые субстраты.

Подкласс 1.1 — действуют на $-\text{OH}$ группу доноров

Подкласс Порядковый номер

КФ: 1 . 1 . 1 . 1 — алкогольдегидрогеназа

Класс

Подподкласс

Подподкласс 1.1.1 — используют НАД^+ или НАДФ^+

Международная классификация ферментов

№ класса	Класс	Тип катализируемой реакции	Примеры ферментов разных подклассов
①	Оксидоредуктазы	Окисление–восстановление (перенос электронов и протонов), присоединение кислорода $A_{\text{восст.}} + B_{\text{окисл.}} \xrightarrow{\bar{e}} A_{\text{окисл.}} + B_{\text{восст.}}$	<ul style="list-style-type: none"> • Дегидрогеназы (лактатдегидрогеназа). • Редуктазы (глутатионредуктаза). • Оксидазы (ксантиноксидаза). • Оксигеназы (фенилаланин-4-монооксигеназа). • Пероксидаза, каталаза
②	Трансферазы	Межмолекулярный перенос групп атомов $A-B + C \leftrightarrow A + B-C$ <small>Донор Акцептор</small>	<ul style="list-style-type: none"> • Киназы (пируваткиназа). • Ацилтрансферазы (ЛХАТ). • Аминотрансферазы (АЛТ, АСТ). • Метилтрансферазы
③	Гидролазы	Разрыв различных связей с участием молекулы воды $A-B + H_2O \leftrightarrow A-H + B-OH$	<ul style="list-style-type: none"> • Гликозидазы. • Эстеразы (липазы, фосфатазы). • Пептидазы. • Нуклеазы
④	Лиазы	Негидролитическое расщепление связей углерода с кислородом, азотом, серой или другим углеродом. Превращения по двойным связям $\begin{array}{c} A-B \leftrightarrow A=B + Z-Y \\ \quad \\ Z \quad Y \end{array}$	<ul style="list-style-type: none"> • Декарбоксилазы. • Синтазы. • Альдолазы
⑤	Изомеразы	Внутримолекулярный перенос групп с образованием изомерных форм $A \leftrightarrow B$	<ul style="list-style-type: none"> • Изомеразы (цис-, транс-изомеразы). • Мутазы. • Рацемазы
⑥	Лигазы (синтетазы)*	Соединение двух молекул и образование связей С–С, С–О, С–S и С–N, сопряжённое с гидролизом макроэргической связи (АТФ или его аналогов) $A + B \xrightarrow{\text{АТФ}} A-B$	<ul style="list-style-type: none"> • Глутаминсинтетаза. • Ацил-SКоА-синтетаза. • ДНК-лигаза
⑦	Транслоказы	Катализируют перенос ионов или молекул через мембраны, сопряжённый с другими реакциями	<ul style="list-style-type: none"> • АТФ-синтаза

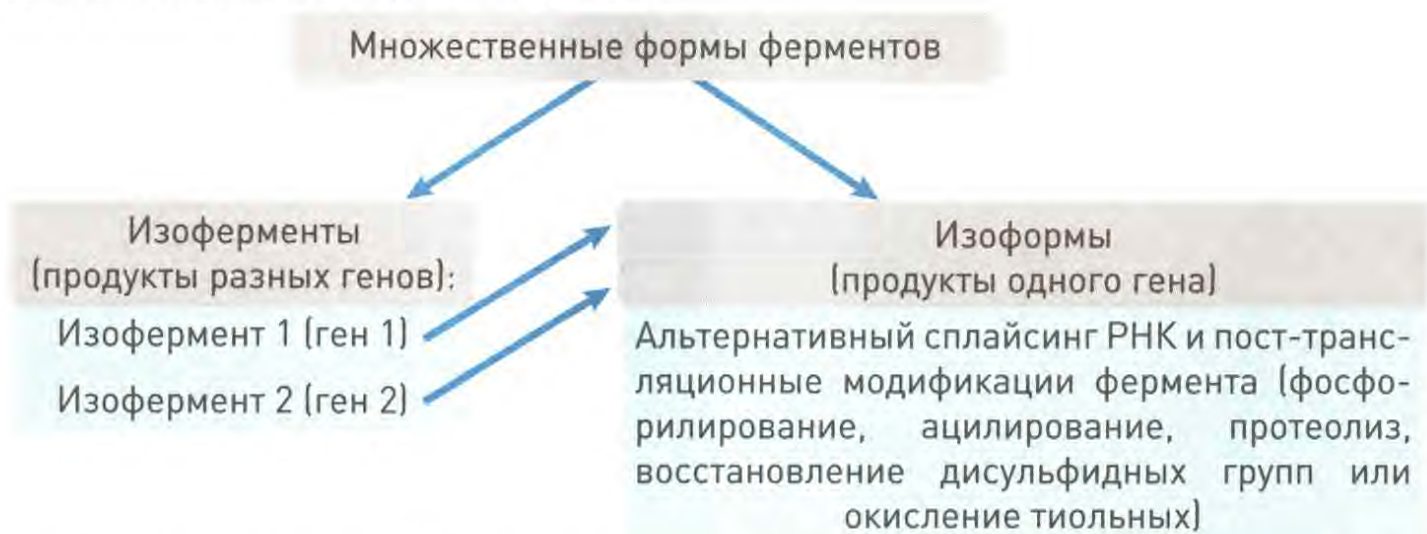
*Синтетазы — АТФ-зависимые ферменты, катализирующие биосинтетические реакции, принадлежат к классу лигаз (карбамоилфосфатсинтетаза, аргининосукцинатсинтетаза).

Синтазы — ферменты, катализирующие биосинтетические реакции, для их протекания непосредственно АТФ не требуется, относятся к классу лиаз (гликогенсинтаза).

03.06 Множественные формы ферментов

Множественные формы фермента катализируют одну и ту же реакцию, но отличаются друг от друга по физическим и химическим свойствам, таким как сродство к субстратам, максимальная скорость катализируемой реакции (активность), электрофоретическая подвижность, чувствительность к регуляторам (ингибиторам или активаторам).

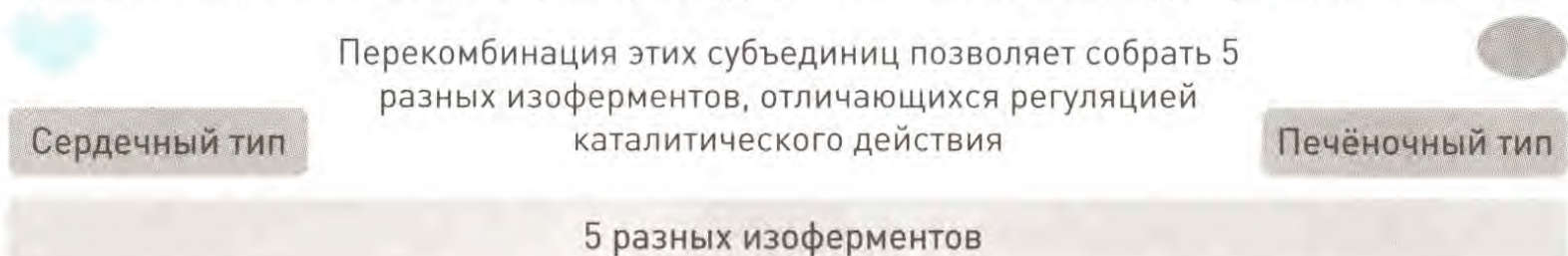
Разница физико-химических свойств множественных форм фермента может определяться разной аминокислотной последовательностью. Это наблюдается у изоферментов, кодируемых разными генами. Изоферменты, как правило, обладают высокой гомологией аминокислотных последовательностей и пространственных структур. У изоформ фермента, возникающих при альтернативном сплайсинге, определённые участки аминокислотной последовательности теряются, в результате чего в пространственной структуре могут отсутствовать небольшие домены и/или неупорядоченные участки структуры. Изоформы фермента также могут возникать вследствие химической модификации составляющих фермент аминокислотных остатков. Каждый из изоферментов может генерировать изоформы. Существование множественных форм ферментов в одном организме является способом регуляции ферментативных функций во времени и в пространстве. Так, одна и та же реакция в цитоплазме и митохондриях или в разных тканях может протекать в разных направлениях, требовать разного сродства к субстратам и/или иметь специфичность к НАД или НАДФ в качестве переносчиков электронов. Разная структура изоферментов позволяет «настроить» требуемые свойства под потребности определённой клетки или её органеллы. С другой стороны, поддержание стабильного метаболизма требует регуляции ферментов во времени. Для этой регуляции природа эффективно использует пост-трансляционные модификации. Например, фосфорилирование активного центра пируватдегидрогеназы блокирует активность фермента в зависимости от гормональных сигналов, а ацетилирование аллостерических центров глутаматдегидрогеназы изменяет её регуляцию в зависимости от дневных ритмов.



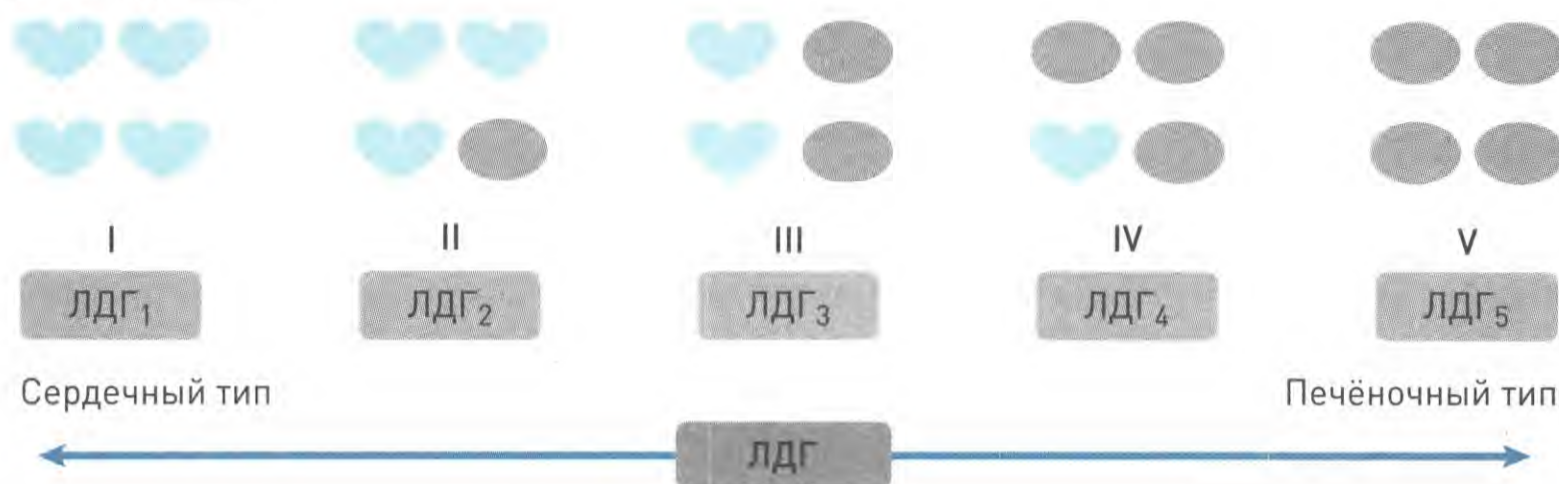
Пример: лактатдегидрогеназа (ЛДГ), катализирует обратимую реакцию превращения пирувата в лактат.



Тетрамер построен из четырёх субъединиц двух типов (генетически детерминированных).



ЛДГ₁ и ЛДГ₂ присутствуют в тканях с преимущественно аэробным обменом (миокард, мозг, корковый слой почек), обладают высоким сродством к молочной кислоте (лактату) и превращают его в пируват. ЛДГ₄ и ЛДГ₅ характерны для тканей, склонных к анаэробному обмену (печень, скелетные мышцы, мозговой слой почек), обладают низким сродством к лактату. ЛДГ₃ преобладает в тканях с примерно равной активностью аэробного и анаэробного обмена (селезёнка, поджелудочная железа, надпочечники). Изофермент ЛДГ₁ активен при низкой концентрации пирувата и ингибируется его избытком, ЛДГ₅ активен при высоких концентрациях пирувата.



Определение типа изоферментов ЛДГ в сыворотке крови позволяет дифференцировать поражённый орган: сердце или печень.

03.07 Способы регуляции активности ферментов

«Медленная» регуляция

Постепенное (во времени) изменение количества или состояния молекул фермента, медленное по сравнению с установлением равновесия и катализом.

Управление распадом фермента

Убиквитинирование — присоединение небольшого белка убиквитина к ферменту как сигнал для протеолиза.

Управление синтезом фермента

Повышение или понижение экспрессии генов, кодирующих фермент (в том числе гормональная регуляция при взаимодействии гормонов с рецепторами)

«Быстрая» регуляция

Определяется концентрациями компонентов ферментативной системы (ферменты, субстраты, продукты, регуляторы).

Ковалентная модификация ферментов

- Фосфорилирование/дефосфорилирование фермента при помощи протеинкиназ и фосфатаз.
- Частичный протеолиз (тримминг) проферментов (зимогенов).

Ингибиторы и активаторы

- Обратимое ингибирование: конкурентное, неконкурентное, бесконкурентное, смешанное.
- Аллостерические эффекторы: активаторы и ингибиторы.

Присутствие коферментов и субстратов

03.08 Ферментативная кинетика

Характеристика активности ферментов — скорость, с которой они катализируют ту или иную реакцию. Скорость реакции можно измерить по убыли субстрата (любого из косубстратов, если их несколько) либо накоплению продукта (любого из продуктов).

Единицы активности ферментов

Активность фермента определяют при условии полного насыщения всеми необходимыми для катализа лигандами (коферментами, субстратами):

- В системе СИ: 1 катал — количество фермента, превращающее 1 моль субстрата за 1 с в стандартных условиях.
- Международная единица (МЕ): количество фермента, превращающее 1 мкмоль субстрата за 1 мин в стандартных условиях. 1 МЕ = 16,67 нкатал (нанокатал).

Удельная активность — активность фермента, отнесённая на 1 мг белка (МЕ/мг). Молярная активность, или число оборотов фермента — количество молекул субстрата, превращающееся на одной молекуле фермента за единицу времени (с^{-1} или мин^{-1}). То есть молярная активность — это скорость превращения субстрата в расчёте на моль фермента.

Определение скорости действия ферментов

$$v = \frac{-dS}{d\tau} = \frac{dP}{d\tau}$$

$c_s \downarrow$
 $c_p \uparrow$

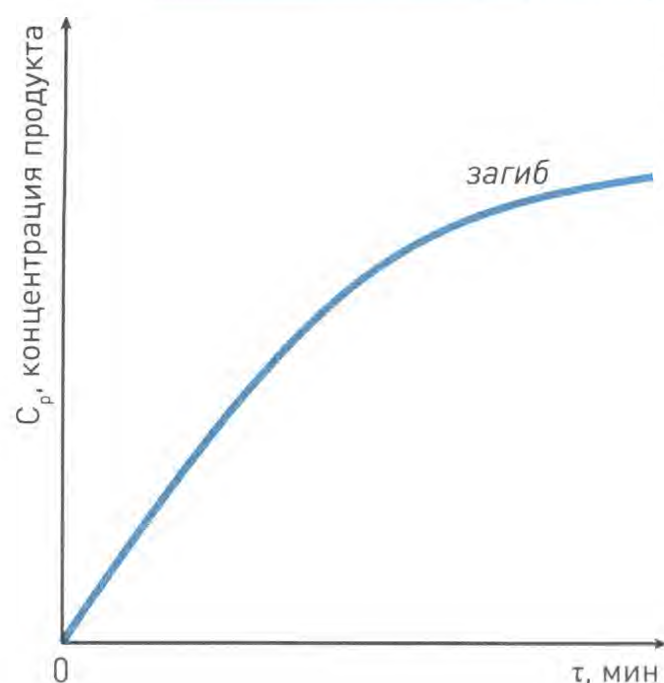
Уменьшение концентрации субстрата
Увеличение концентрации продукта

Изменение концентрации субстрата (S) и продукта (P)
Изменение времени

При определении максимальной активности фермента в среде, где протекает реакция, важно:

- наличие избытка субстрата, чтобы работали все имеющиеся в растворе молекулы фермента;
- соблюдение стандартных условий: фиксированные значения pH и температуры;
- определение начальных скоростей реакции, что исключает истощение концентрации субстрата и возможное ингибирование продуктом.

Зависимость концентрации продукта от времени в опытах *in vitro*



Возможные причины снижения активности фермента с течением времени:

- снижение концентрации S;
- увеличение скорости обратной реакции;
- ингибирование фермента продуктом;
- изменение условий в ходе реакции, например закисление;
- инактивация фермента во времени.

Зависимость скорости ферментативной реакции от концентрации субстрата

Наиболее простая зависимость скорости ферментативной реакции от концентрации субстрата $[S]$ подчиняется уравнению Михаэлиса–Ментен:

$$v = \frac{V_{max} \times [S]}{K_M + [S]}$$

V_{max} — скорость реакции при насыщении фермента субстратом (характеризует эффективность катализа);

K_M — константа Михаэлиса, характеризует сродство фермента к субстрату: чем выше K_M , тем менее эффективно превращение субстрата, и наоборот.

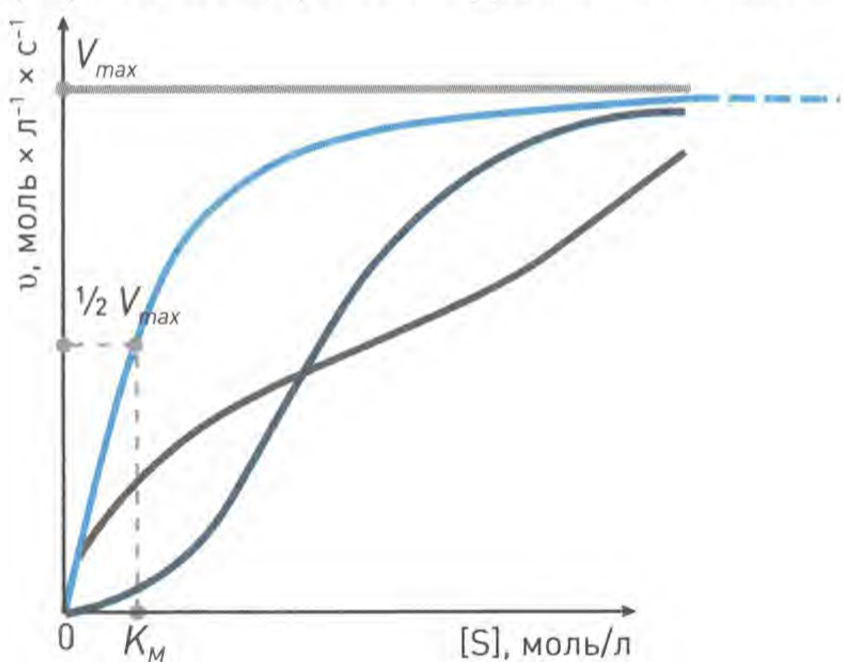
Если $[S] \gg K_M$, то $v \rightarrow V_{max}$ (насыщение фермента субстратом).

Если $[S] = K_M$, то $v = \frac{V_{max} \times [S]}{K_M + [S]} = \frac{1}{2} V_{max}$; т.е. K_M — это концентрация субстрата (моль/л), при которой скорость реакции составляет половину от максимальной ($\frac{1}{2} V_{max}$).

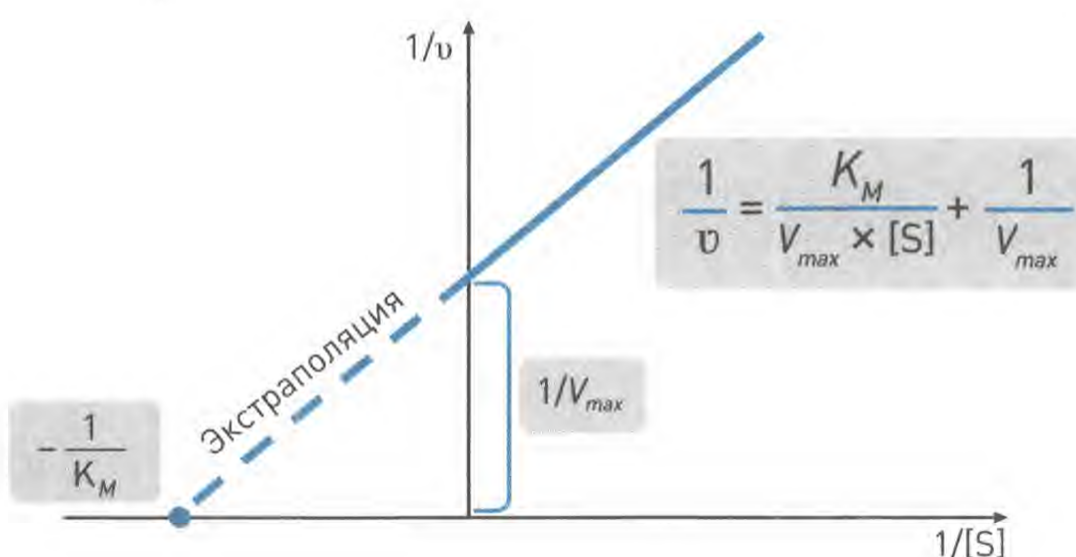
Если $[S] \ll K_M$, то $v = \frac{V_{max} \times [S]}{K_M} = k \times [S]$; прямо пропорциональная зависимость от концентрации S .

Величина K_M не зависит от концентрации фермента. Если концентрация фермента возрастает в 2 раза, V_{max} (максимальная скорость реакции) увеличивается в 2 раза, но K_M при этом не изменяется.

Графическое выражение уравнения Михаэлиса–Ментен — полуветвь гиперболы.

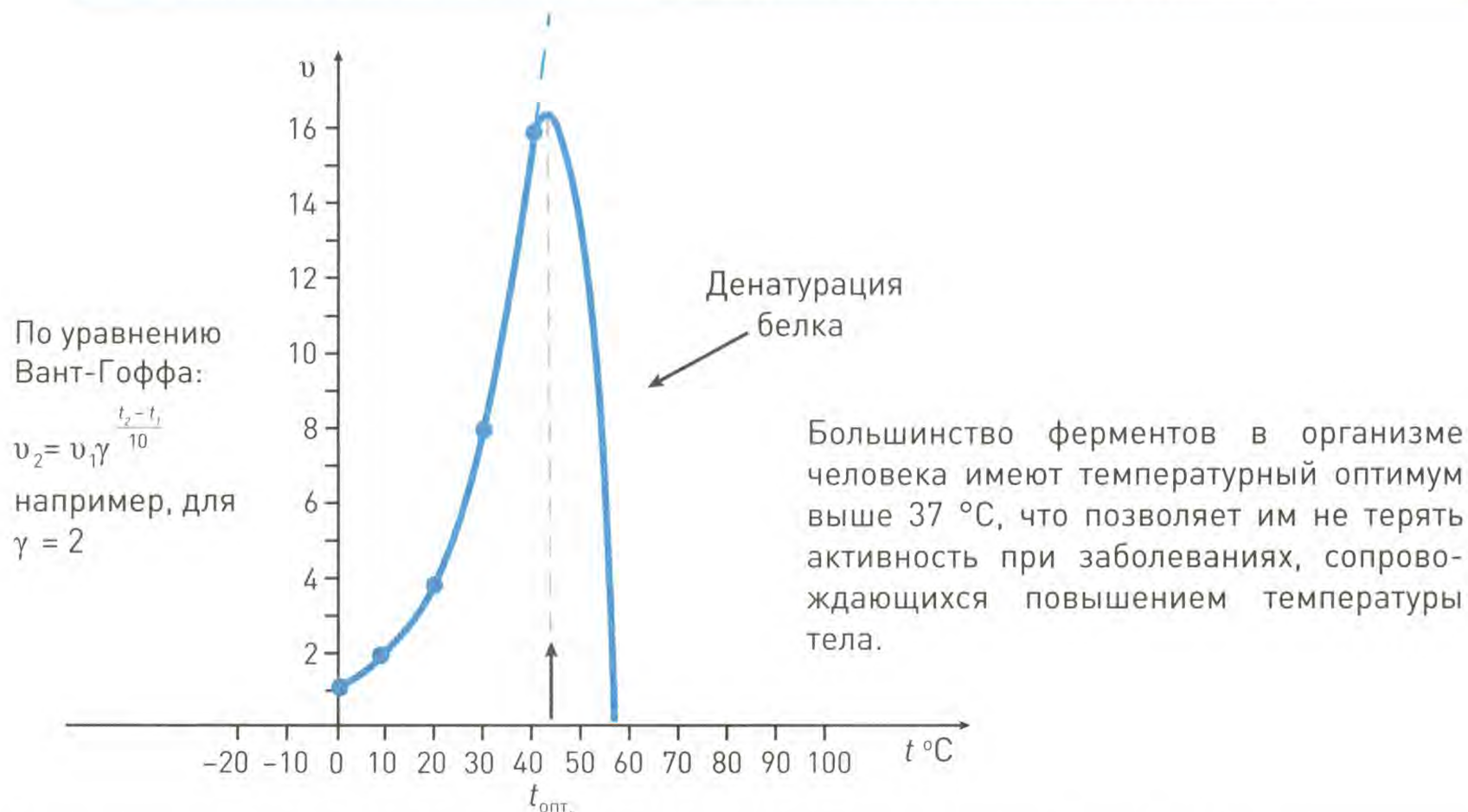


Аллостерические ферменты не подчиняются кинетике Михаэлиса–Ментен (голубая кривая), и зависимость v от $[S]$ описывается S-образной кривой при положительной (синяя кривая) кооперативности и сигмоидальной кривой при отрицательной кооперативности (серая кривая).



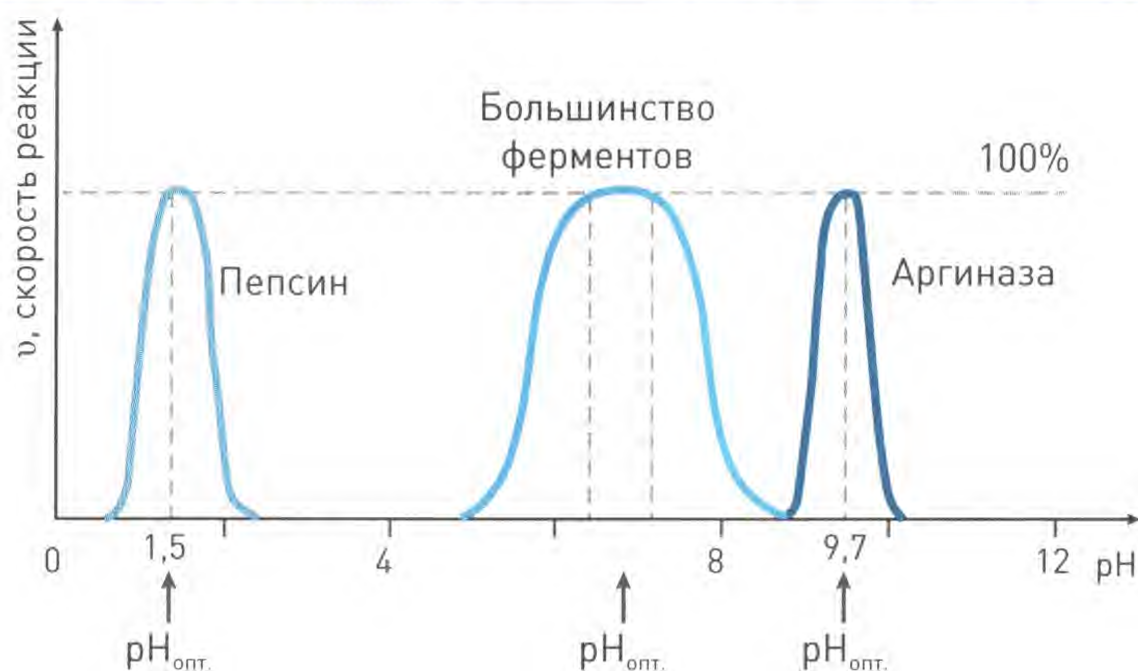
Для упрощения экспериментального определения V_{max} и K_M предложен график двойных обратных величин Лайнуивера–Берка. При аллостерии наблюдаются отклонения данного графика от линейности (выпуклость и вогнутость).

Зависимость скорости ферментативной реакции от температуры



В восходящей части графика зависимость подчиняется закону Вант-Гоффа: повышение температуры на 10 °C увеличивает скорость реакции в 2–4 раза. При повышении температуры более 42 °C начинается тепловая денатурация белка, и активность ферментов резко падает*.

Зависимость скорости ферментативной реакции от pH

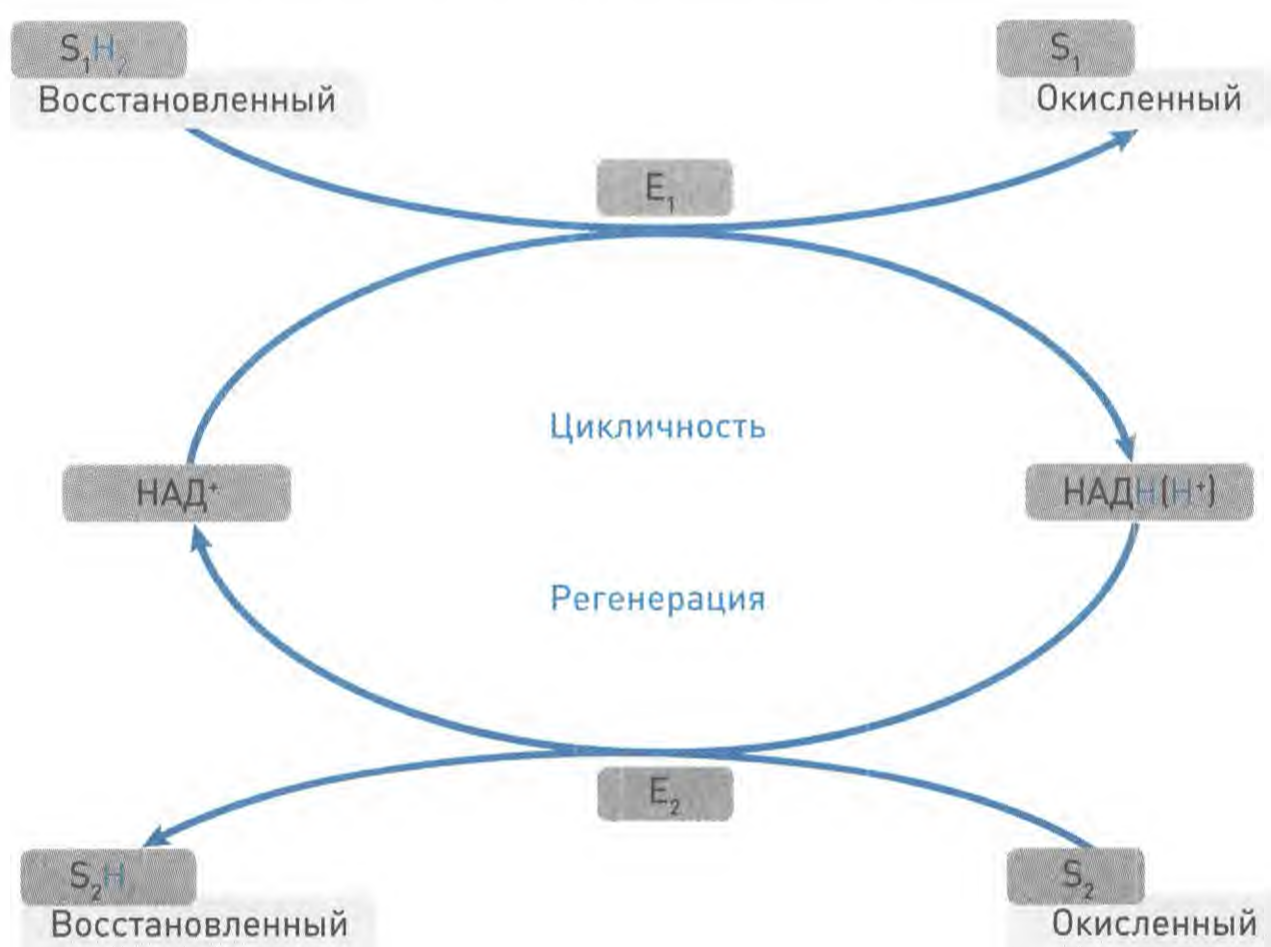


Ионогенные группы в аминокислотных остатках — карбоксильная (Глу, Асп), аминогруппа (Лиз), имидазольная (Гис) и гуанидиновая (Арг) — могут участвовать в формировании активного центра фермента. Ионы H^+ могут изменять степень ионизации субстрата, продукта и фермента. Это делает скорость ферментативной реакции зависимой от pH и сопутствующего изменения заряда аминокислотных остатков. Для каждого фермента существуют индивидуальные оптимальные значения pH. Следует учесть, что внутри клетки, особенно в отдельных компартментах и вблизи мембран, pH может существенно изменяться. Аналогично, в активных центрах ферментов константы диссоциации ионогенных групп могут отличаться от таковых в растворе.

*У каждого фермента существует температурный порог чувствительности, выше которого начинается денатурация. У бактерий, обитающих в термальных источниках, температура, которая приемлема для функционирования ферментов, может достигать 80–85 °C.

03.09 Коферменты

Некоторые ферменты могут для катализа использовать соединения небелковой природы: производные витаминов, ионы металлов, железо-серные кластеры и др. Так же, как и ферменты, эти вещества являются катализаторами. По определению, катализаторы выходят из каталитической реакции в том же виде, в котором вступают в реакцию. С учётом вспомогательной функции такие небелковые катализаторы чаще всего называют коферментами. Апофермент (белок) связывает кофермент в активном центре с образованием холофермента. В зависимости от типа связи с ферментом и природы можно выделить следующие группы небелковых катализаторов: собственно коферменты, кофакторы и простетические группы (см. раздел 03.02). Важно отметить, что даже при отсутствии ковалентного связывания небелковые катализаторы достаточно прочно связаны с ферментами и не требуют обмена с компонентами среды для проведения очередного акта катализа. В этом состоит существенное отличие определения коферментов в науке о ферментативном катализе — энзимологии — и в традиционных биохимических исследованиях метаболизма. Так, исторически в качестве коферментов рассматривают и существующие в нескольких формах субстраты ферментативных реакций например, окисленный и восстановленный НАД. Такие субстраты часто являются производными витаминов, претерпевающими циклическую регенерацию не в ходе одного каталитического цикла, а за счёт двух независимых реакций.



E₁ и E₂ — разные ферменты, взаимно регенерирующие восстановленную или окисленную формы общего для E₁ и E₂ субстрата НАД. Тот факт, что формы НАД постоянно регенерируют для участия во многих клеточных реакциях, определяет сходство НАД с коферментом.

Однако современный молекулярный уровень биохимических исследований требует чёткого разделения между истинным коферментом, не меняющимся в ходе единственной катализируемой реакции, и субстратом, претерпевающим изменения с образованием продукта.

03.10 Типы ингибирования ферментов

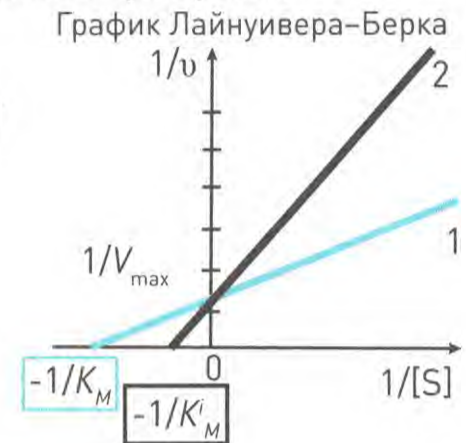
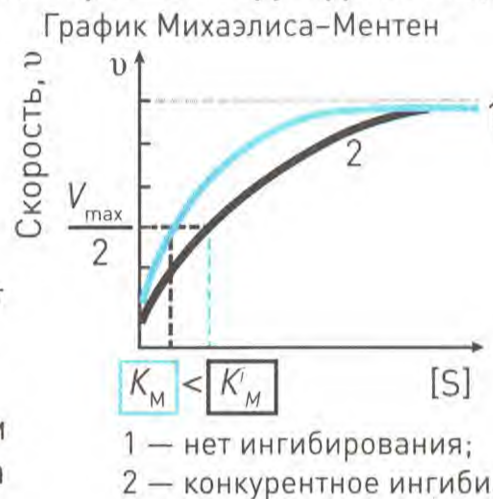
Конкурентное ингибирование: ингибитор имеет структурное сходство с субстратом



Ингибитор (I) не может связаться с комплексом ES



Субстрат не может связаться с комплексом EI, I связан с активным центром фермента



Повышение концентрации субстрата восстанавливает активность фермента: субстрат конкурирует с ингибитором и вытесняет его из комплекса с ферментом, V_{max} не изменяется, K_M возрастает.

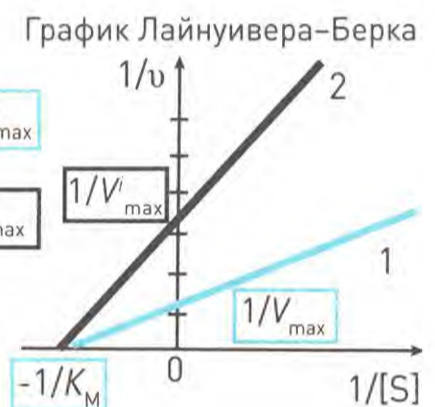
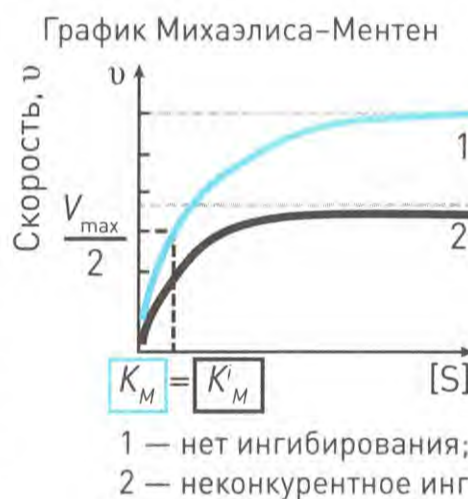
Неконкурентное ингибирование



Ингибитор (I) связывается с E вне субстрат-связывающего центра. В случае нескольких субстратов ингибитор может быть конкурентным по отношению к одному и неконкурентным по отношению к другому субстрату

V_{max} уменьшается; K_M не изменяется.

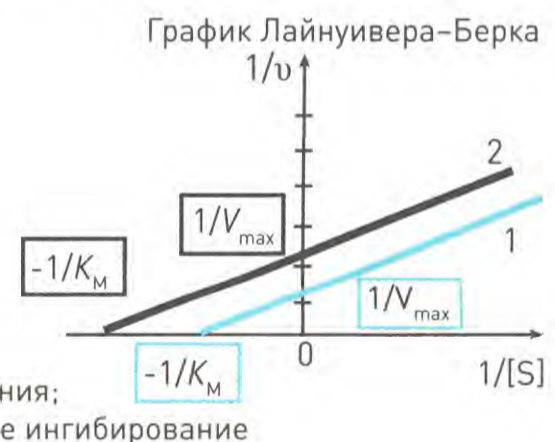
Повышение концентрации «неконкурирующего» субстрата не восстанавливает активность фермента.



Бесконкурентное ингибирование



Ингибитор связывается только с комплексом ES, а не со свободным E, например, вне активного центра. V_{max} уменьшается, K_M уменьшается

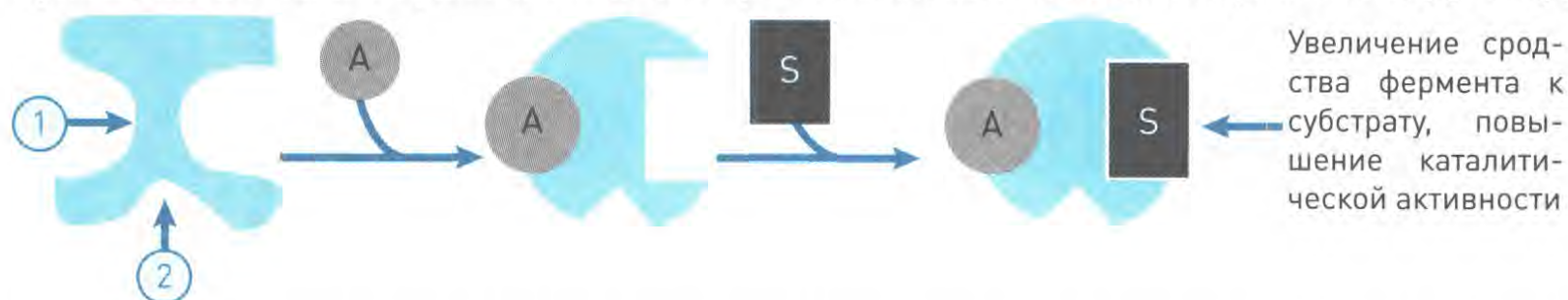


Тип ингибирования	Изменение V_{max} и K_M
Конкурентное	$V'_{max} = V_{max}; K'_M > K_M$
Неконкурентное	$V'_{max} < V_{max}; K'_M = K_M$
Бесконкурентное (редко)	V_{max} и K_M уменьшаются в одинаковое число раз
Смешанное	$V'_{max} < V_{max}; K'_M > K_M$

03.11 Аллостерическая регуляция активности ферментов

Аллостерические (регуляторные) ферменты, например, фосфофруктокиназа-1 в гликолизе, изоцитратдегидрогеназа в цикле трикарбоновых кислот (ЦТК) — помимо активного центра, содержат один или несколько аллостерических центров.

Присоединение аллостерического активатора А (положительный аллостерический эффектор)



Присоединение аллостерического ингибитора I (отрицательный аллостерический эффектор)



Олигомерные ферменты часто имеют аллостерическую регуляцию и без структурно обособленного аллостерического центра. Взаимодействия составляющих олигомер субъединиц обеспечивают кооперативную работу субъединиц, при которой активные центры олигомера могут играть роль как активных, так и аллостерических центров. Так, подобно аллостерическому центру, отличному от активного, связывание субстрата в одном из активных центров олигомера может усиливать (положительная кооперативность) или ослаблять (отрицательная кооперативность) связывание субстрата в других активных центрах олигомера. Такой регуляторный механизм не исключает существования обособленных аллостерических центров в дополнение к кооперативности за счёт взаимодействий субъединиц. Однако конечный эффект регуляции (усиление или ослабление связывания) может быть достигнут как при существовании обособленного центра в мономерном ферменте, так и при взаимодействии субъединиц в олигомерном ферменте. Сила регуляторного эффекта определяется количеством взаимодействующих центров: чем их больше, тем более выражено изменение активности фермента в ответ на изменение концентрации субстрата.

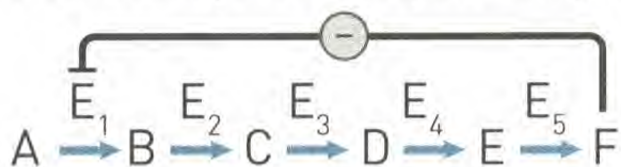


Связывание лиганда с одним из центров димера приводит к обмену информацией между субъединицами через поверхность их взаимодействия. В результате кооперативно изменяются обе субъединицы и сродство к лиганду центров связывания этих субъединиц.

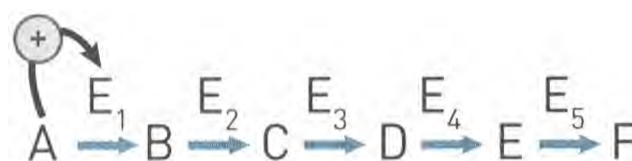
Регуляторные ферменты, активность которых лимитирует всю цепь последовательных метаболических реакций, часто являются аллостерическими и считаются ключевыми.

Примеры аллостерической регуляции:

- ингибирование по типу отрицательной обратной связи конечным продуктом цепочки превращений (F), ретроингибирование, происходит в случае, если вещество F синтезируется быстрее, чем расходуется.



- субстрат активирует ключевой фермент какого-либо метаболического пути на ранних стадиях.



Аллостерические ферменты	Аллостерические регуляторы
Гексокиназа I и II типа (первый фермент гликолиза)	Ингибитор — глюкозо-6-фосфат
Фосфофруктокиназа-1 (регулирует скорость гликолиза)	Активаторы — АМФ, АДФ, фруктозо-2,6-бисфосфат, ингибиторы — АТФ, цитрат, фосфоенолпируват
Фруктозо-1,6-бисфосфатаза (регулирует скорость глюконеогенеза)	Ингибитор — фруктозо-2,6-бисфосфат
Пируваткиназа L или R (регулирует скорость образования пирувата)	Активатор — фруктозо-1,6-бисфосфат, ингибиторы — АТФ, пируват, аланин
Гликогенфосфорилаза мышечная (регулирует скорость распада гликогена)	Активатор — АМФ, ингибиторы — АТФ, глюкозо-6-фосфат
Пируваткарбоксилаза (регулирует скорость глюконеогенеза)	Активаторы — ацетил-SКоА
Ацетил-SКоА-карбоксилаза 1 (регулирует скорость синтеза жирных кислот)	Активаторы — цитрат, глутамат и дикарбоновые кислоты, ингибитор — ацил-SКоА
Карнитин ацилтрансфераза 1 (регулирует перенос ацил-SКоА через мембрану митохондрий)	Ингибитор — малонил-SКоА
Протеинкиназа А (фосфорилирует и регулирует активность широкого круга белков метаболизма)	Активатор — цАМФ

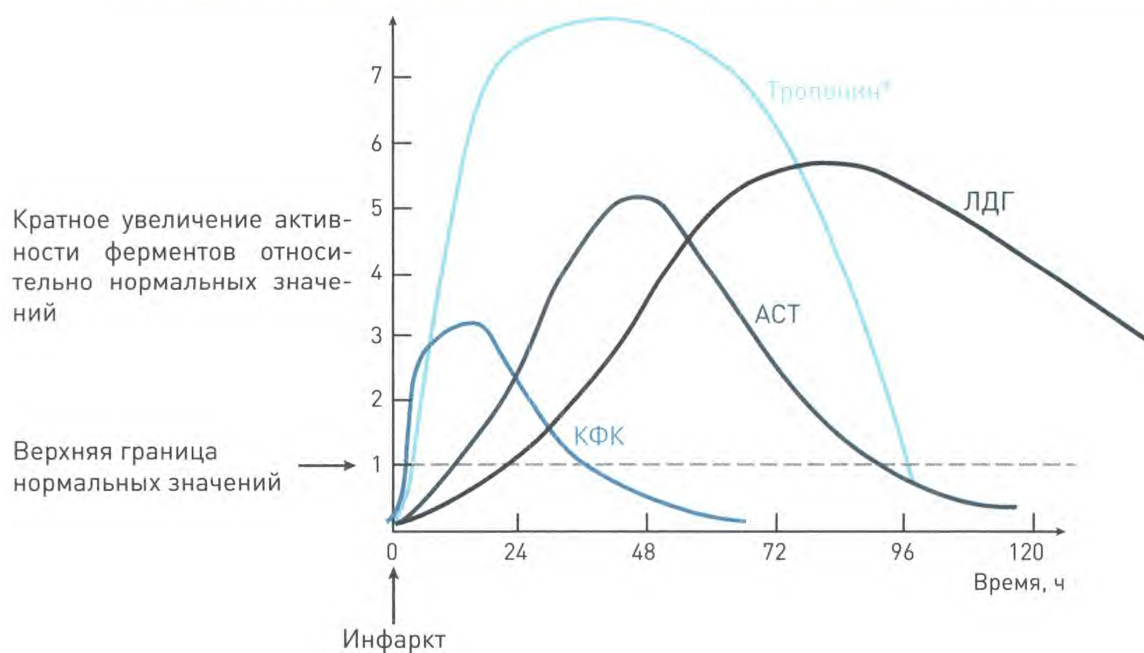
Аллостерическая регуляция предоставляет широкие возможности для создания лекарств. Препятствуя связыванию аллостерического активатора, можно специфически ингибировать активности ферментов со сходными активными центрами. Например, активные центры всех участвующих в регуляции фосфорилированием киназ связывают молекулу АТФ, необходимую для катализа. Поэтому сходные с АТФ ингибиторы будут блокировать большинство АТФ-зависимых ферментов. Однако аллостерическая регуляция киназ в значительной степени различается. Поэтому ингибиторы, сходные с аллостерическими эффекторами различных киназ, будут существенно более специфично блокировать киназу, активируемую тем или иным эффектором.

Фермент	Аллостерические регуляторы	Медицинское значение воздействия на аллостерические центры
Тромбин	Na ⁺	Регуляция гемостаза
Аспартаттранскарбамоилаза	ЦТФ, УТФ, АТФ	Регуляция биосинтеза пиримидинов
Обратная транскриптаза вируса иммунодефицита человека	Невирапин, делавирдин, эфавиренз	Ключевая мишень для борьбы с вирусом иммунодефицита человека

03.12 Ферменты, имеющие важное диагностическое значение

Фермент	Заболевания, для диагностики которых используется определение активности фермента в плазме крови
Лактатдегидрогеназа (ЛДГ-1)	Инфаркт миокарда
Аспартатаминотрансфераза (АСТ)	Инфаркт миокарда, гибель гепатоцитов при заболеваниях печени
Аланинаминотрансфераза (АЛТ)	Заболевания печени, сопровождающиеся гибелью гепатоцитов
Креатинфосфокиназа (изофермент ММ, мышечный тип)	Патология мышц
Креатинфосфокиназа (изофермент МВ, сердечный тип)	Инфаркт миокарда
Кислая фосфатаза	Рак предстательной железы
Амилаза	Патология поджелудочной железы (можно определять в моче)
Щелочная фосфатаза	Обструктивная желтуха, патология костной ткани, гипертиреозидизм
γ -Глутамилтрансфераза (ГГТ)	Алкогольная болезнь печени

Изменение активности ферментов в плазме крови при инфаркте миокарда



*Не является ферментом, но используется в диагностике инфаркта миокарда.

Ферменты гепатоцитов

Показатель	Исследуемый материал, метод определения	Заболевания, сопровождающиеся изменением показателя
Аминотрансферазы (АЛТ, АСТ)	Сыворотка крови, кинетический спектрофотометрический тест	Значительное повышение: гепатиты (аутоиммунные, токсические, ишемические, вирусные). Повышение активности АСТ (внепечёночные причины): поражение скелетных мышц, миокарда, почек, головного мозга
ЩФ	Сыворотка крови, колориметрический с п-нитрофенолом	Значительное повышение: холестаза, вызванный закупоркой желчных протоков, гранулёматозный гепатит. Повышение (внепечёночные причины): заболевания костей, патология плаценты, злокачественные опухоли
γ-Глутамил-трансфераза (ГГТ)	Сыворотка крови, колориметрический кинетический тест	Умеренное повышение: заболевания, сопровождающиеся разрушением гепатоцитов. Значительное повышение: индукция микросомального окисления в гепатоцитах (воздействие алкоголя и гепатотоксичных лекарственных препаратов), внутри- и внепечёночный холестаза
Холинэстераза	Сыворотка крови, колориметрический	Понижение активности холинэстеразы в сыворотке сопровождается, как правило, снижением концентрации альбумина и ростом активности АЛТ и АСТ

Аланинаминотрансфераза (АЛТ) — более специфичный показатель гибели гепатоцитов, чем аспартатаминотрансфераза (АСТ). При инфаркте миокарда АЛТ в сыворотке крови увеличивается в значительно меньшей степени, чем АСТ, и может сохраняться в диапазоне нормальных значений.

Коэффициент де Ритиса — соотношение сывороточной активности АСТ/АЛТ, в норме близок к 1. Расчёт коэффициента де Ритиса целесообразен при выходе показателей АСТ и/или АЛТ за пределы нормальных значений.

Заболевания	Характерные показатели
Острые вирусные или токсические гепатиты	АСТ >15×ВГН, АЛТ >15×ВГН*, коэффициент де Ритиса изменяется неспецифически, как правило, снижается <1
Ишемическая гепатопатия («шоковая печень»)	АСТ >50×ВГН, АЛТ >50×ВГН, коэффициент де Ритиса изменяется неспецифически, как правило, снижается <1
Жировая дистрофия печени	АСТ >4×ВГН, АЛТ >4×ВГН, коэффициент де Ритиса близок к 1
Хронический вирусный гепатит С	АСТ не более 10×ВГН, АЛТ не более 10×ВГН, коэффициент де Ритиса близок к 1
Инфаркт миокарда (острый период, 8–72 ч после инфаркта)	АСТ 5–10×ВГН, АЛТ 1–2×ВГН, коэффициент де Ритиса >2

Определение уровня ГГТ при повышенной активности щелочной фосфатазы (ЩФ) позволяет определить источник ЩФ. В случае холестаза отмечается повышенная активность как ЩФ, так и ГГТ. Сочетание повышенного уровня ЩФ и нормальных значений ГГТ встречается у детей, подростков, во время беременности, при заболеваниях костей и мышц.

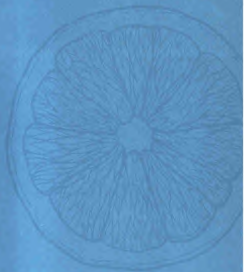
*ВГН — верхняя граница нормальных значений.

03.13 Ферменты, используемые в качестве лекарственных средств

Ферменты, обычно полученные рекомбинантным путём, вводятся в организм человека для восполнения дефицита эндогенных ферментов — например, при генетически обусловленных отсутствии или нарушении функции какого-либо фермента (ферментозаместительная терапия) или для использования каталитического действия ферментов в лечебных целях.

Лекарственные препараты	Заболевание	Механизм действия
Коллагеназа, трипсин и трипсиноподобные ферменты	Гнойные раны и ожоги	Протеолиз в очаге воспаления
Пепсин и ферменты поджелудочной железы	Нарушения пищеварения	Ускорение переваривания пищи
Стрептокиназа, урокиназа	Тромбозы	Тромболизис
Гиалуронидаза	Рубцы	Ускорение расщепления протеогликанов и рассасывание рубцов
Аспарагиназа	Острый лимфобластный лейкоз, некоторые виды лимфом	Разрушение аспарагина, к дефициту которого особо чувствительны некоторые опухолевые клетки
Агалсидаза альфа, агалсидаза бета	Болезнь Фабри	Заместительная терапия (дефицит α -галактозидазы)
Алглюкозидаза альфа	Болезнь Помпе	Заместительная терапия (дефицит α -глюкозидазы)
Алглюцераза, имиглюцераза, талиглюцераза альфа, велаглюцераза альфа	Болезнь Гоше	Заместительная терапия (дефицит глюкоцереброзидазы)
Идуронидаза	Синдром Гурлер–Шейе (мукополисахаридоз I типа)	Заместительная терапия (дефицит α -L-идуронатгидролазы)
Идурсульфаз	Синдром Хантера (мукополисахаридоз II типа)	Заместительная терапия (дефицит идуронат-2-сульфатазы)
Элосульфаз альфа	Синдром Моркио (мукополисахаридоз IV типа)	Заместительная терапия (дефицит N-ацетилгалактозамин-6-сульфатазы)
Арилсульфатаза B	Синдром Марто–Лами (мукополисахаридоз VI типа)	Заместительная терапия (дефицит N-ацетилгалактозамин 4-сульфат сульфогидролазы)

4



Витамины

04.01 Классификация и суточная потребность в витаминах

Витамины — группа низкомолекулярных соединений различной химической природы, которые необходимы для нормальной жизнедеятельности:

- не синтезируются в организме человека (за исключением витамина D₃ и активной формы витамина B₃), т.е. должны поступать в необходимом количестве с пищей;
- не служат источником энергии и не выполняют пластической функции;
- необходимы в малых количествах.

Водорастворимые витамины

Название	Уточнённая физиологическая суточная потребность для взрослых*
B ₁ (тиамин)	1,5 мг
B ₂ (рибофлавин)	1,8 мг
B ₃ (ниацин, PP)	20 мг
B ₅ (пантотеновая кислота)	5 мг
B ₆ (пиридоксин)	2 мг
B ₇ (биотин, H)	50 мкг
B ₉ (фолиевая кислота)	400 мкг
B ₁₂ (кобаламин)	3 мкг
C (аскорбиновая кислота)	90 мг

Жирорастворимые витамины

Название	Уточнённая физиологическая суточная потребность для взрослых*
A (ретинол)	900 мкг, в период лактации потребность возрастает в 2 раза. Описан гипервитаминоз
D (кальциферол, холекальциферол)	10 мкг, в период беременности и лактации, а также у детей потребность возрастает примерно в 2 раза. Описан гипервитаминоз
E (токоферол)	15 мг. Описан гипервитаминоз
K (менахинон, менадион)	120 мкг, точная суточная потребность неизвестна, поскольку у взрослых витамин K в достаточных количествах синтезируется микрофлорой ЖКТ

*Согласно МР 2.3.1. 2432 «Нормы физиологического потребления энергии и пищевых веществ для различных групп населения России».

04.02 Причины витаминной недостаточности

Авитаминоз — состояние, обусловленное критическим дефицитом в организме какого-либо витамина.

Гиповитаминоз — состояние, связанное со сниженным содержанием в организме витамина:

- экзогенный (недостаточное потребление с пищей, гельминтозы, дисбактериозы);
- эндогенный (нарушения всасывания, нарушения транспорта, повышенные потребности организма в витамине, повышенная деградация витамина, нарушение образования активной формы витамина, употребление антивитаминов).



Провитамины — соединения-предшественники витаминов, превращаются в витамины в организме человека (каротиноиды, например, β -каротин является провитамином ретинола). Существуют вещества, инактивирующие витамины путём их связывания или разрушения, они могут быть структурно схожи с витаминами. В этом случае они вытесняют активную форму витамина из комплекса с ферментом или препятствуют образованию кофермента.

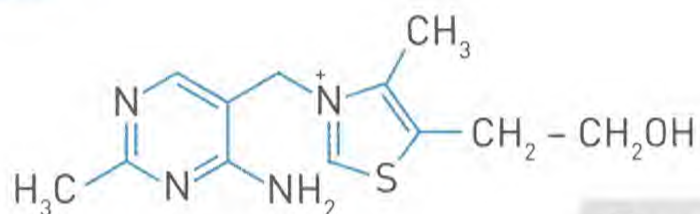
Витамин	Инактивирующий агент	Комментарий
Биотин	Авидин	Гликопротеин, способный связывать биотин. Содержится в сыром яичном белке
Тиамин	Тиаминаза	Фермент класса гидролаз, катализирующий гидролиз тиамин, содержится в тканях рыб (дефицит тиамин может возникать при употреблении в пищу большого количества сырой рыбы) и продуцируется некоторыми микроорганизмами кишечника
Фолиевая кислота	Птеридины (аминоптерин), метотрексат	Встраиваются в активный центр фолат-зависимых ферментов, ингибируя их
Никотинамид	Изониазид	Включаются в структуры НАД ⁺ и НАДФ ⁺ , образуя неактивные коферменты, которые не способны участвовать в реакциях
Витамин К	Дикумарол и другие кумарины, варфарин	Производные 4-гидроксикумарина, ингибиторы эпокси-дредуктазы, восстанавливающей витамин К из эпоксида в гидрохинон

04.03 Связь коферментов с водорастворимыми витаминами

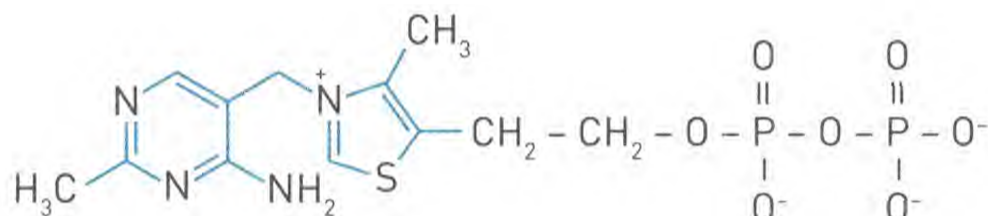
Кoferменты — органические молекулы небелковой природы, специфически связывающиеся с соответствующими апоферментами и участвующие в формировании активного центра сложного фермента (холофермента). Роль коферментов часто выполняют водорастворимые витамины или соединения, образующиеся из них в организме.

Кофермент	Необходимый витамин	Переносимая группа	Пример фермента
Коферменты окислительно-восстановительных реакций			
НАД ⁺ -никотинамидадениндинуклеотид	Никотиновая кислота и никотинамид (ниацин, РР, В ₃) — частично кофермент синтезируется из триптофана (кинурениновый путь)	Гидрид ион Н ⁻ (2ē и 1Н ⁺), перенос Н ⁺ в виде НАДН(Н ⁺) или НАДФН(Н ⁺)	Лактатдегидрогеназа (ЛДГ), алкогольдегидрогеназа
НАДФ ⁺ , НАДФосфат			Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа (НАДФ ⁺ нельзя заменить на НАД ⁺)
ФАД (флавинадениндинуклеотид)	Рибофлавин (В ₂)	2Н ⁺ и 2ē (2 атома водорода): образуется ФАДН ₂ или ФМНН ₂	Сукцинатдегидрогеназа
ФМН (флавинмононуклеотид)			Оксидазы L-аминокислот
Коферменты переноса групп			
Тиаминпирофосфат (тиаминдифосфат, ТПФ)	Тиамин (В ₁)	$\text{R} - \underset{\text{H}}{\overset{\text{OH}}{\text{C}}}$	Пируватдегидрогеназа, транскетолаза
Пиридоксальфосфат (ПФ)	Пиридоксин (В ₆), -COO ⁻	-NH ₂ , -COO ⁻	Аминотрансферазы, декарбоксилаза ароматических аминокислот
Биоцитин (биотин, связанный с ε-NH ₂ -группой лизина в составе фермента)	Биотин (В ₇)	-COO ⁻	Пируваткарбоксилаза, ацетил-SKoA-карбоксилаза
НСKoA	Пантотеновая кислота (В ₅)	Ацильные группы	Ацилтрансферазы, ацил-SKoA-синтетаза
ТГФК (тетрагидрофолиевая кислота)	Фолиевая кислота (В ₉)	Одноуглеродные остатки $- \text{CH}_3 \quad \quad \quad - \underset{\text{H}}{\overset{\text{O}}{\text{C}}}$	Метионинсинтаза
Метилкобаламин, 5'-дезоксаденозилкобаламин	Кобаламин (В ₁₂) (нет в растениях, только в животной пище)	Алкильные группы или атомы водорода - CH ₃	Метионинсинтаза, метилмалонил-SKoA-мутаза

04.04 Тиамин (витамин В₁)



Тиамин (витамин В₁)



Тиаминпирофосфат
(ТПФ, тиаминдифосфат)

Коферментная форма, образуется путём фосфорилирования тиаминкиназой за счёт АТФ

Биологическая роль

- Кофермент декарбоксилирования α -кетокислот: пируватдегидрогеназный комплекс (пируват \rightarrow ацетил-SКоА), α -кетоглутаратдегидрогеназный комплекс (α -кетоглутарат \rightarrow сукцинил-SКоА) и дегидрогеназный комплекс окисления кетокислот, образующихся из аминокислот с разветвлённой цепью.
- Кофермент переноса гликоальдегида: транскетолаза (пентозофосфатный путь окисления глюкозы).
- Тиаминтрифосфат играет важную роль в регуляции работы хлорных каналов нейронов.
- Тиамин ингибирует ацетилхолинэстеразу и препятствует избыточной инактивации ацетилхолина.

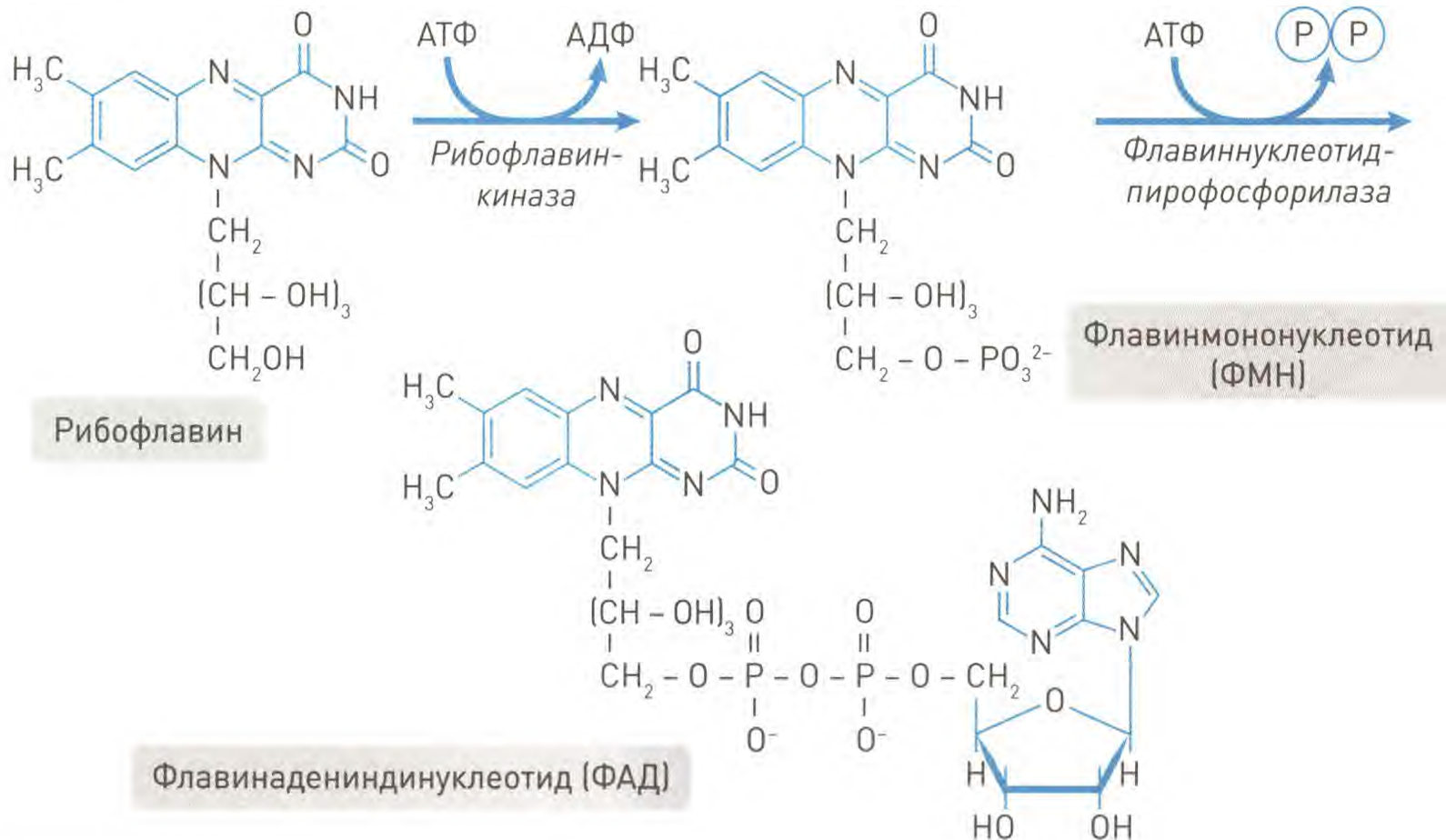
Причины гиповитаминоза

- Дефицит тиамин в рационе. Нарушение транспорта (метформин затрудняет транспорт тиамин через мембраны и может привести к дефициту витамина).
- Хронический алкоголизм. Этанол затрудняет всасывание тиамин в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ).
- Употребление в пищу большого количества сырой рыбы, которая содержит тиаминазу.

Клиническая картина гиповитаминоза

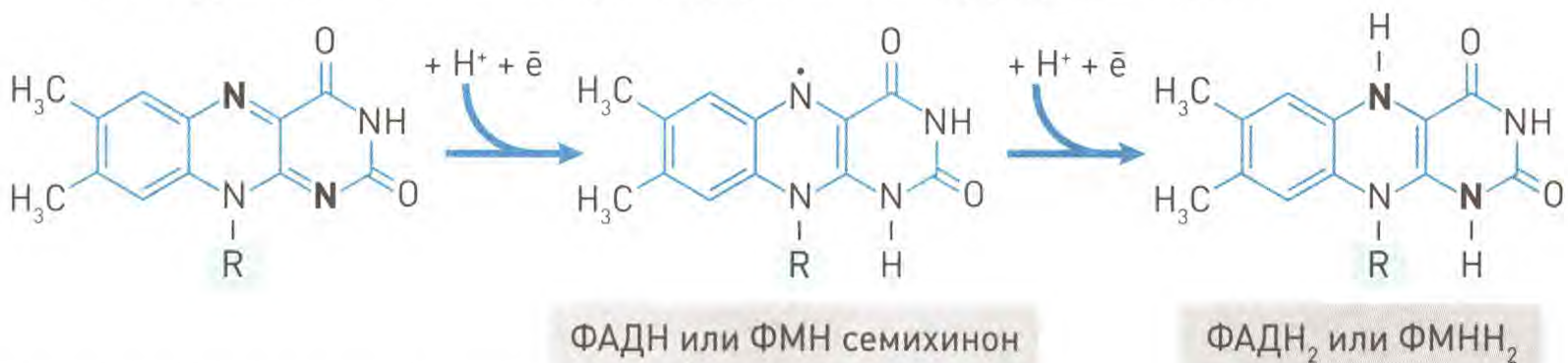
- Бери-бери — полиневрит, энцефалопатия, кардиомиопатия, атония кишечника (из-за снижения стимулирующего действия ацетилхолина на перистальтику):
 - ♦ «мокрая» форма — кардиомиопатия, сердечная недостаточность;
 - ♦ «сухая» форма — полиневрит, неврологические нарушения.
- Синдром Вернике-Корсакова (при хроническом алкоголизме): неврологические расстройства, вариант «сухой» формы бери-бери.
- Синдром Лея (подострая некротизирующая энцефалопатия): не образуется активная форма тиамин: диарея, тошнота, дисфагия; при прогрессировании — дистония, атаксия, офтальмопарез и нистагм, гипертрофическая кардиомиопатия (связанная с дефицитом тиаминпирофосфата (ТПФ)).

04.05 Рибофлавин (витамин В₂)



Биологическая роль

- Кофермент оксидоредуктаз (входят в состав активного центра фермента как простетическая группа) обеспечивает перенос двух атомов водорода (2H^+ и 2e^-).



Существует четыре типа флавиновых ферментов:

- ФАД-зависимые дегидрогеназы (сукцинатдегидрогеназа, ацил-SКоА-дегидрогеназа, глицерол-3-фосфат дегидрогеназа);
- ФАД-зависимые оксидазы (ксантинооксидаза, оксидазы аминокислот);
- ФАД-зависимые редуктазы (глутатионредуктаза);
- НАДН-дегидрогеназа (ФМН-зависимый фермент).

Причины гиповитаминоза

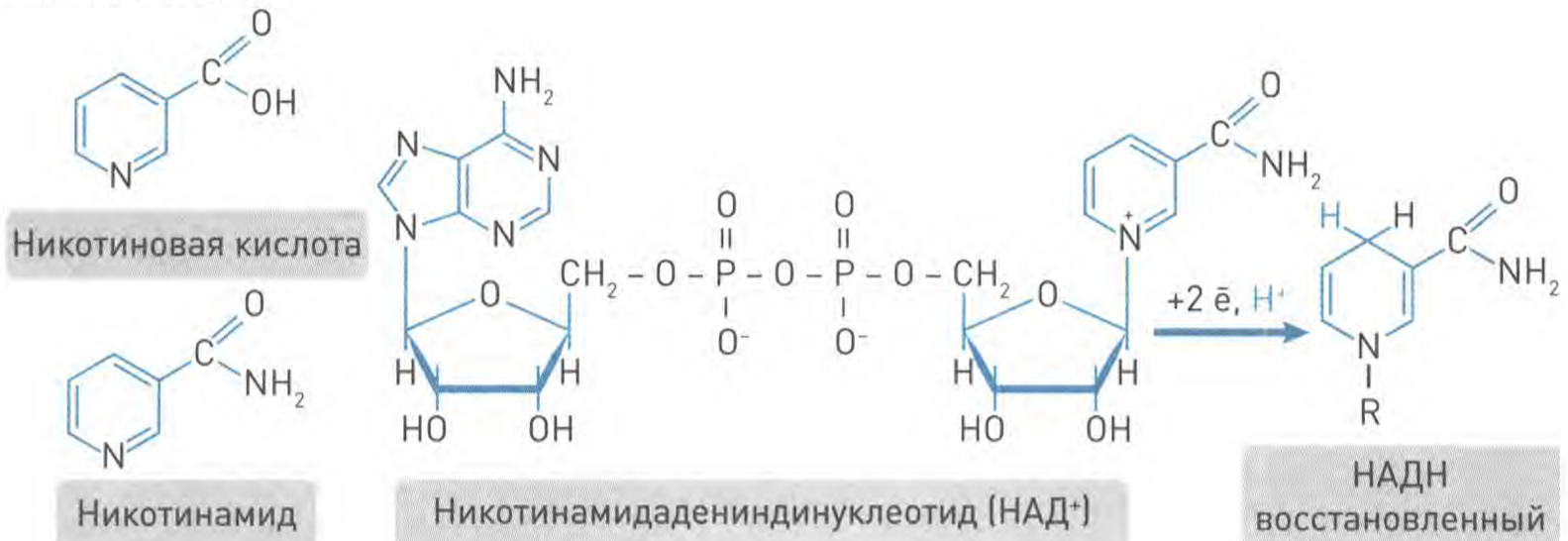
- Дефицит рибофлавина в рационе, алкоголизм, повышенная деградация рибофлавина при фототерапии гипербилирубинемий у новорождённых, гипотиреоз (так как йодтиронины повышают активность флавокиназы, фермента, который обеспечивает образование коферментных форм из витамина).

Клиническая картина гиповитаминоза

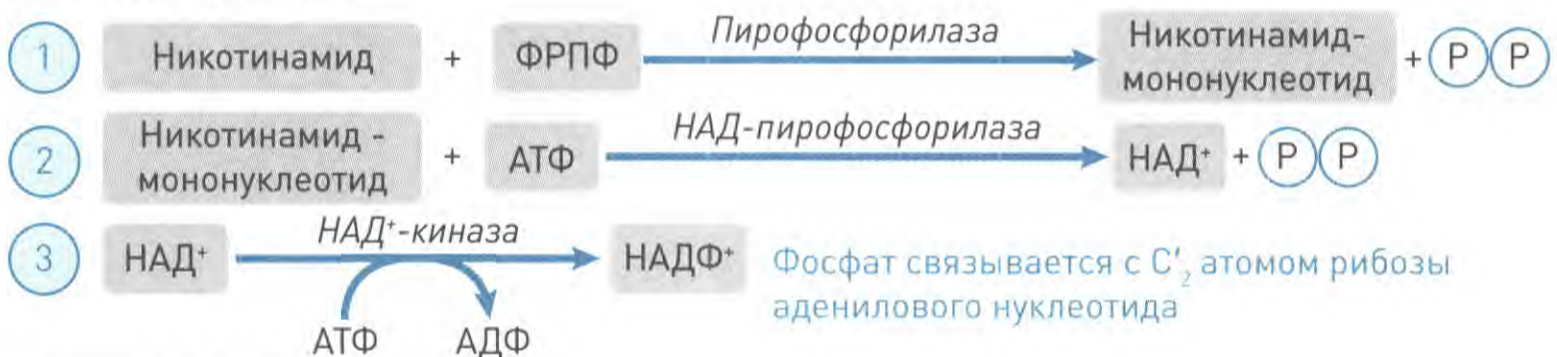
- Сухость слизистой оболочки ротовой полости, губ и роговицы; катаракта, хейлоз (трещины в углах рта), шелушение кожи (дерматит).
- Конъюнктивит и блефарит, васкуляризация роговицы, общая мышечная слабость и снижение сократительной способности миокарда.

04.06 Ниацин (никотиновая кислота и никотинамид, витамин B₃, PP)

Коферментные формы — НАД⁺ и фосфорилированная по рибозе форма — НАДФ⁺ частично могут синтезироваться из триптофана. Отношение НАД⁺/НАДН(Н⁺) в митохондриях составляет от 5:1 до 9:1, а в цитоплазме — 1200:1 [отношение НАДФ⁺/НАДФН(Н⁺) в цитоплазме близко к 1:1].



Синтез коферментов



Биологическая роль

Перенос гидрид-ионов Н⁻ (1Н⁺ и 2e⁻) в окислительно-восстановительных реакциях: от восстановленного субстрата отнимаются два атома водорода, но один протон остаётся в среде (происходит закисление), поэтому НАД⁺ восстановленный обозначается НАДН(Н⁺).

Никотиновая кислота снижает липолиз и оказывает гипохолестеринемическое действие, повышает уровень мочевой кислоты в сыворотке крови и оказывает сосудорасширяющий эффект.

- НАД⁺ и НАДФ⁺ — коферменты/косубстраты большинства дегидрогеназ.

НАД ⁺	НАДФ ⁺
<ul style="list-style-type: none"> • Алкогольдегидрогеназа (этанол ↔ ацетальдегид). • Лактатдегидрогеназа (пируват ↔ лактат). • Малатдегидрогеназа (малат ↔ оксалоацетат). • Глицеральдегидфосфатдегидрогеназа (глицеральдегид-3-фосфат ↔ 1,3-бисфосфоглицерат). • Пируватдегидрогеназный комплекс (пируват → ацетил-SКоА). • α-Кетоглутаратдегидрогеназный комплекс (α-кетоглутарат → сукцинил-SКоА) 	<ul style="list-style-type: none"> • Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа (глюкозо-6-фосфат ↔ 6-фосфоглюконат). • Глутатионредуктаза (глутатион окисленный ↔ глутатион восстановленный). • НАДФН(Н⁺) — кофермент восстановительных синтезов (ВЖК, холестерина и др.), ресинтеза ТГФК.
Или НАД⁺, или НАДФ⁺	
	<ul style="list-style-type: none"> • Глутаматдегидрогеназа (глутамат ↔ α-кетоглутарат + NH₃). • Изоцитратдегидрогеназа (изоцитрат ↔ α-кетоглутарат)

Виды реакций, катализируемые НАД⁺- и НАДФ⁺-зависимыми ферментами

Тип реакций	Ферменты	Основные продукты	Метаболическая роль
Окислительно-восстановительные реакции с использованием НАД/НАДН	НАД ⁺ -зависимые ферменты	НАД ⁺ /НАДН и окисленные метаболиты (например, метаболиты ЦТК)	Транспорт электронов в цепи переноса электронов (ЦПЭ), синтез АТФ, окислительно-восстановительные процессы в цитоплазме
Окислительно-восстановительные реакции с использованием НАДФ ⁺ /НАДФН	НАДФ ⁺ -зависимые ферменты	НАДФ ⁺ /НАДФН и восстановленные метаболиты (например, жирные кислоты)	Реакции биосинтеза (например, холестерина и жирных кислот), антиоксидантная защита, окислительно-восстановительные реакции
Реакции поли-АДФ-рибозилирования	Около 10 ферментов Поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP), ассоциированных с ДНК или ядерными структурами	Поли-АДФ-рибоза, ковалентно связанная с белками	Метаболизм ДНК
Реакции моно-АДФ-рибозилирования	Различные трансферазы	Моно-АДФ-рибоза, ковалентно связанная с белками, большинство из которых — G-белки	Различные реакции, плохо охарактеризованы
Образование циклической АДФ-рибозы и НКАДФ	АДФ-рибозилциклазы, способные синтезировать НКАДФ (никотиновая кислота-аденидинуклеотидфосфат)	Циклическая АДФ-рибоза и НКАДФ	Контроль уровня внутриклеточного кальция и обеспечение регуляции клеточного сигналинга
Реакции деацетилирования сиртуинов	Сиртуины, обладающие деацетилазной активностью	Деацетилированные белки, включая гистоны и р53 O-ацетил-АДФ-рибоза	Контроль работы р53, поддержание структуры хроматина

НАД⁺ синтезируется из незаменимой аминокислоты триптофана в основном в гепатоцитах, при иммунной стимуляции в иммунокомпетентных клетках повышается синтез НАД⁺. В отличие от флавиновых коферментов (ФАД и ФМН), пиридиновые коферменты не являются простетическими группами, то есть они могут мигрировать от одного апофермента к другому.

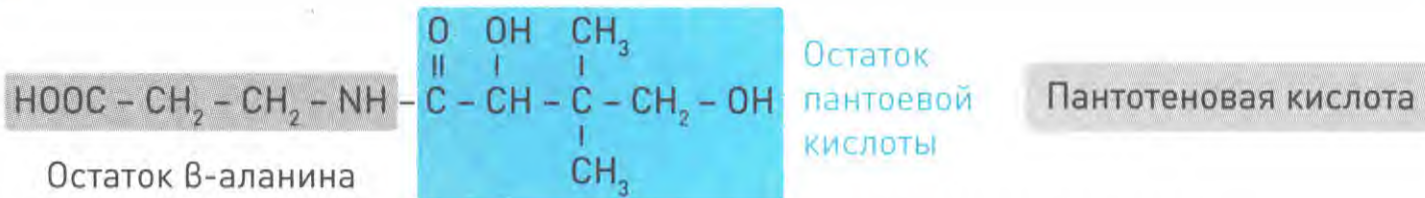
Причины гиповитаминоза

- Дефицит ниацина в рационе.
- Синдром Хартнапа (нарушение всасывания триптофана в кишечнике/реабсорбции в почках).
- Длительное употребление изониазида.

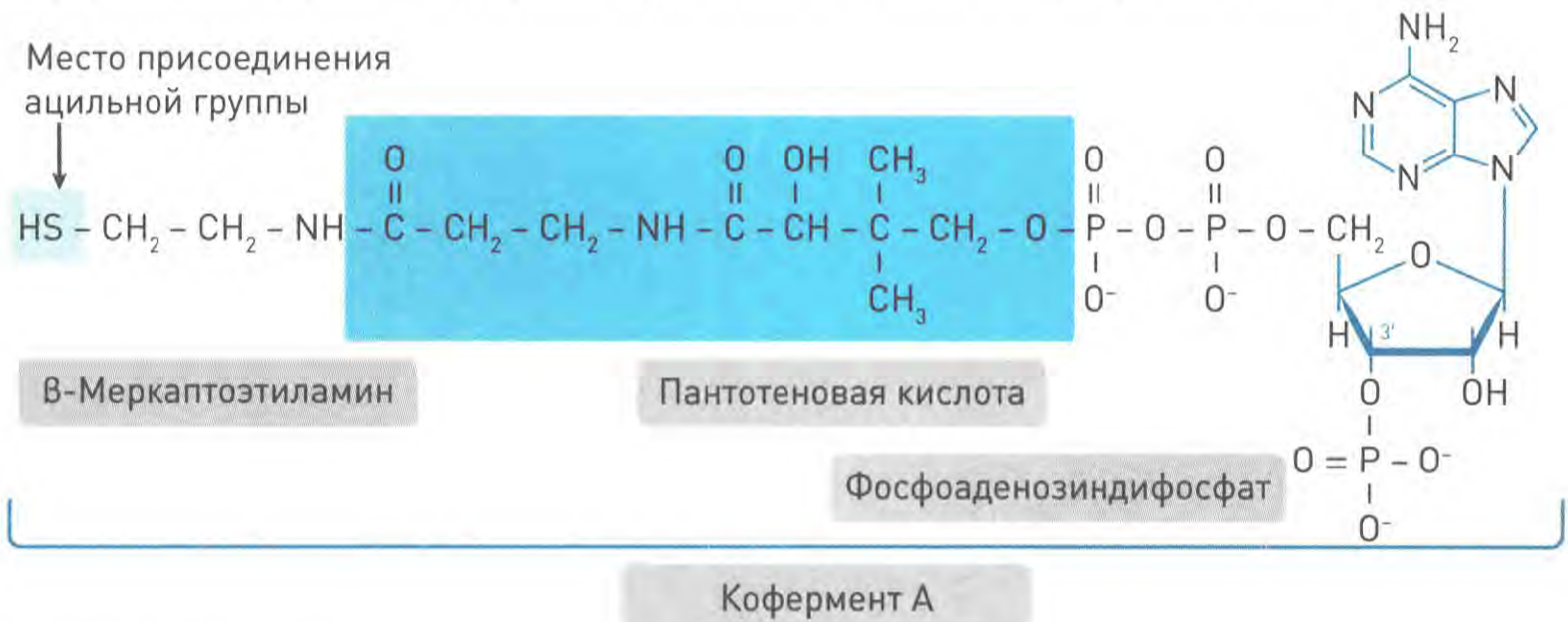
Клиническая картина гиповитаминоза

- Пеллагра: дерматиты, диарея, деменция. Раннее проявление — симметричный дерматит на открытых участках кожи тела.
- Злокачественный карциноидный синдром (большая часть триптофана уходит на образование серотонина, а не на кинурениновый путь синтеза НАД⁺).

04.07 Пантотеновая кислота (витамин В₅)



Коферментные формы — кофермент А (коэнзим А, HSKoA) и 4-фосфопантотеин.



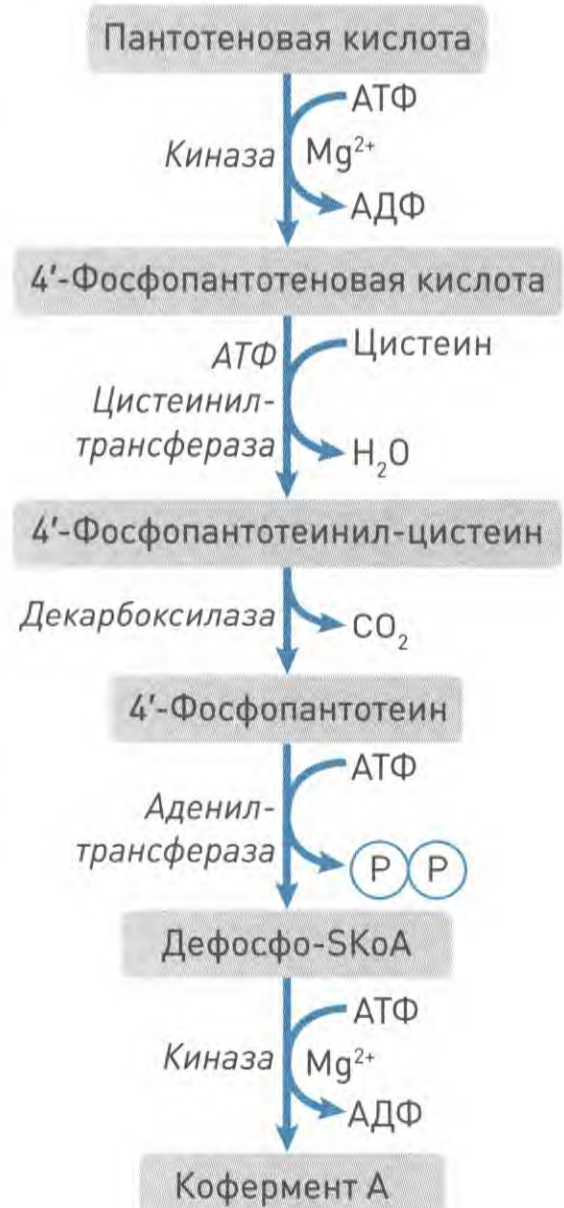
Биологическая роль

Кофермент А участвует:

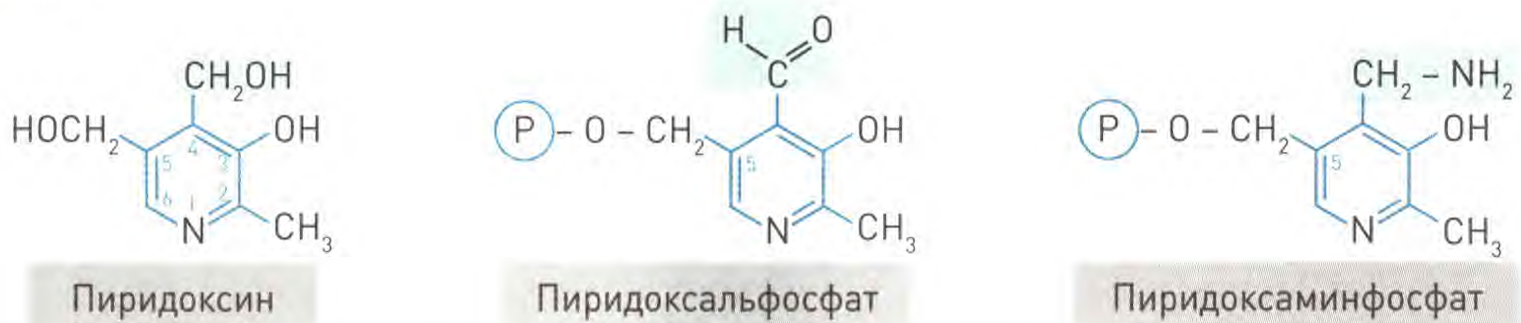
- в реакциях энергетического обмена глюкозы, например в работе ферментов пируватдегидрогеназного (пируват → ацетил-SKoA) и α-кетоглутаратдегидрогеназного комплексов (α-кетоглутарат → сукцинил-SKoA);
- как переносчик ацильных групп (в виде ацил-SKoA) при окислении ВЖК и в реакциях синтеза ВЖК, при синтезе триацилглицеролов (ТАГ) и фосфолипидов;
- в реакциях синтеза ацетилхолина, гликозаминогликанов, холестерина, желчных кислот, стероидных гормонов, гема.

Гиповитаминоз

Дефицит пантотеновой кислоты встречается крайне редко из-за её широкого распространения в цельнозерновых злаках, бобовых и мясе. Симптомы, характерные для дефицита пантотената, трудно оценить, поскольку они малозаметны и напоминают симптомы дефицита других витаминов группы В.



04.08 Пиридоксин (витамин В₆)



Коферментные формы — пиридоксальфосфат и пиридоксаминфосфат.



Биологическая роль

- Выполняет функцию кофермента в обмене аминокислот: перенос аминогрупп (аминотрансферазы) и отщепления карбоксильных групп (декарбоксилазы). Реакции декарбоксилирования аминокислот являются источником многих нейромедиаторов: серотонина, γ-аминомасляной кислоты (ГАМК), дофамина, норадреналина, адреналина и др.
- Кофермент фосфорилазы гликогена.
- Кофермент цистатионинсинтазы и цистатионазы (метаболизм метионина и цистеина).
- Участвует в синтезе гема (синтаза δ-аминолевулиновой кислоты (АЛК)), сфинголипидов (синтез сфингомиелина из серина и пальмитоил-SКоА).
- Синтез НАД⁺ / НАДФ⁺ из триптофана (кинурениназа и кинуренинаминотрансфераза).

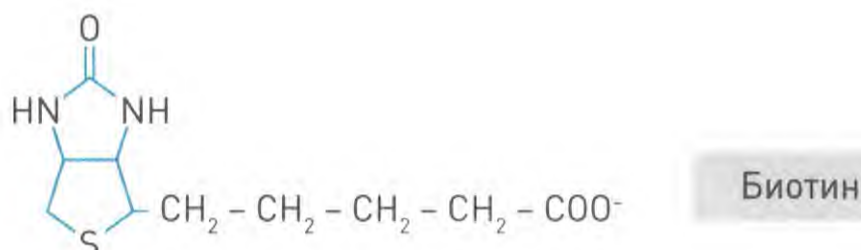
Причины гиповитаминоза

- Как правило, встречается вместе с дефицитом других витаминов группы В, факторы риска: хронический алкоголизм, пожилой возраст, ВИЧ-инфекция, хроническое системное воспаление.
- Дефицит пиридоксина в рационе.
- Длительное потребление некоторых лекарственных препаратов, в частности изониазида, пеницилламина, антиконвульсантов и гидрокортизона.

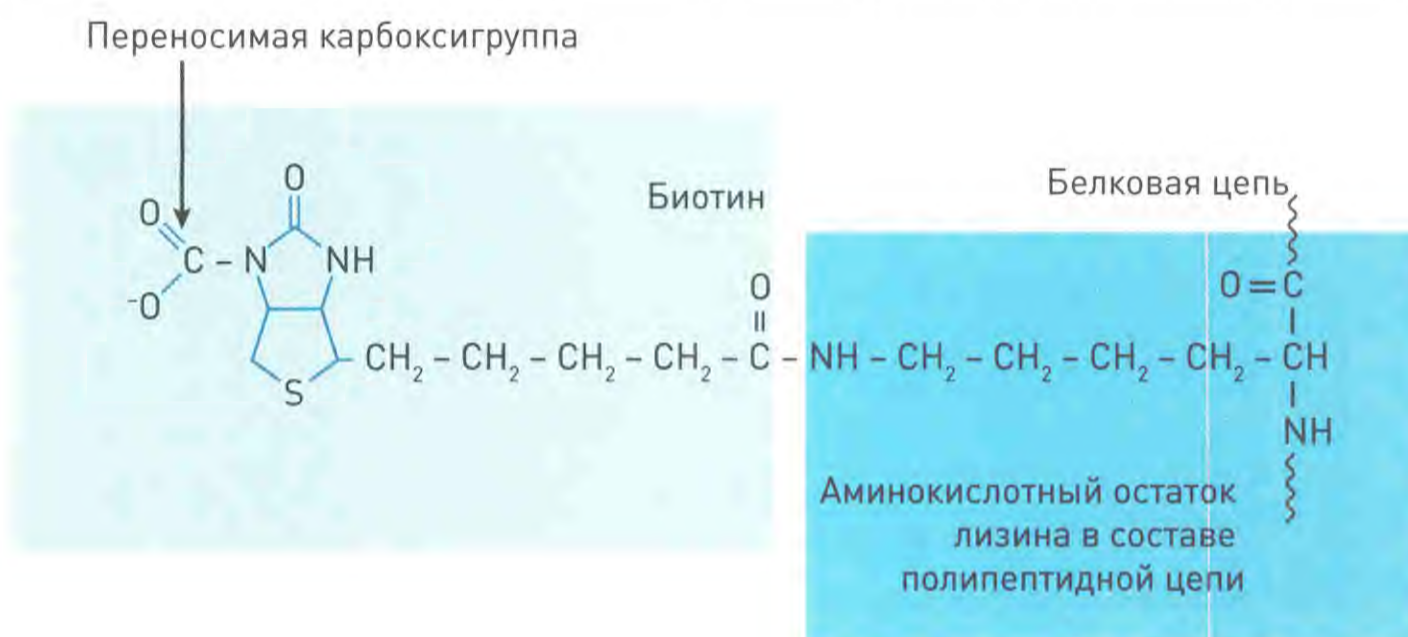
Клиническая картина гиповитаминоза

- Полиневриты, повышенная возбудимость ЦНС (нарушено превращение глутаминовой кислоты в ГАМК, нарушение образования сфингозина).
- Пеллагроподобный дерматит и пигментация кожи.
- Атрофический глоссит, хейлит.
- Конъюнктивит.
- Сидеробластная анемия (следствие нарушения синтеза гема).
- Гомоцистинурия.

04.09 Биотин (витамин В₇, Н)



Биоцитин — биотин, ковалентно связанный с ε-аминогруппой остатка лизина фермента.



Биологическая роль

Биотин как простетическая группа ряда ферментов вовлечён в метаболизм аминокислот (валина, лейцина, изолейцина, метионина, треонина), а также в глюконеогенез и метаболизм жирных кислот.

Реакции переноса HCO_3^- :

- пируваткарбоксилаза (пируват → оксалоацетат);
- ацетил-SКоА-карбоксилаза (ацетил-SКоА → малонил-SКоА);
- пропионил-SКоА-карбоксилаза (пропионил-SКоА → метилмалонил-SКоА).

Причины гиповитаминоза

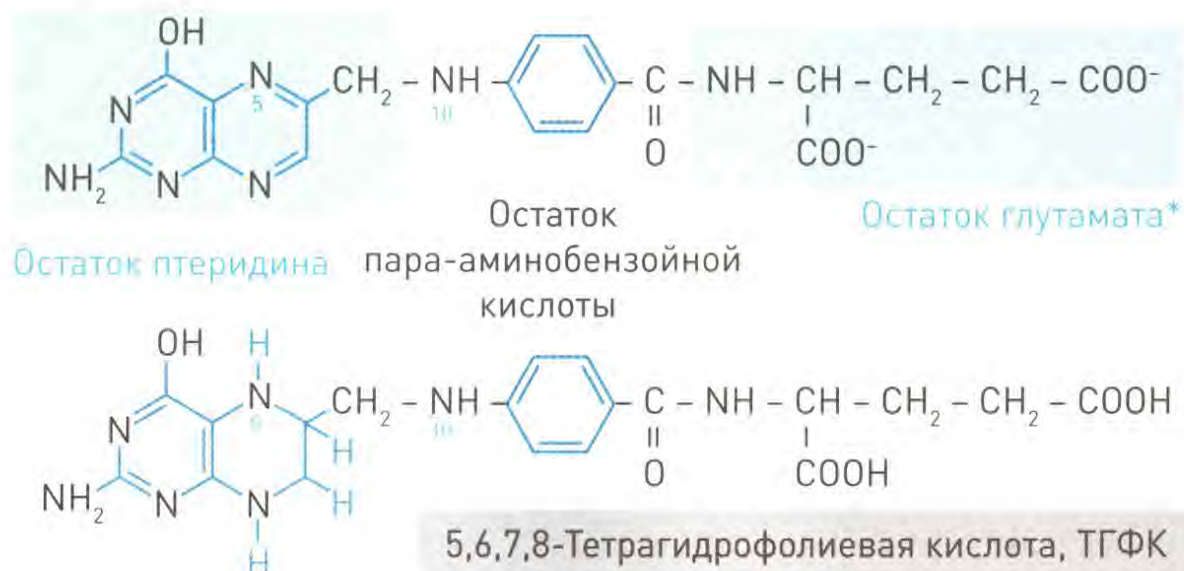
- Встречается крайне редко.
- Дефицит биотина в рационе и связывание в кишечнике с гликопротеином сырого яйца — авидином (частое употребление сырых яиц).
- Длительная антибиотикотерапия, приводящая к развитию дисбиоза кишечника.
- Длительное применение антиконвульсантов (фенитоин, карбамазепин и др.) — вследствие угнетения транспорта биотина через слизистую оболочку тонкой кишки.
- Наследственный дефицит биотинидазы — фермента, отщепляющего биотин от фермента (обеспечивает рециркуляцию биотина).

Клиническая картина гиповитаминоза

- Специфический дерматит, характеризующийся шелушением кожи, и обильная секреция сальных желез (себорея).
- Торможение роста, нервные расстройства.
- Конъюнктивит.

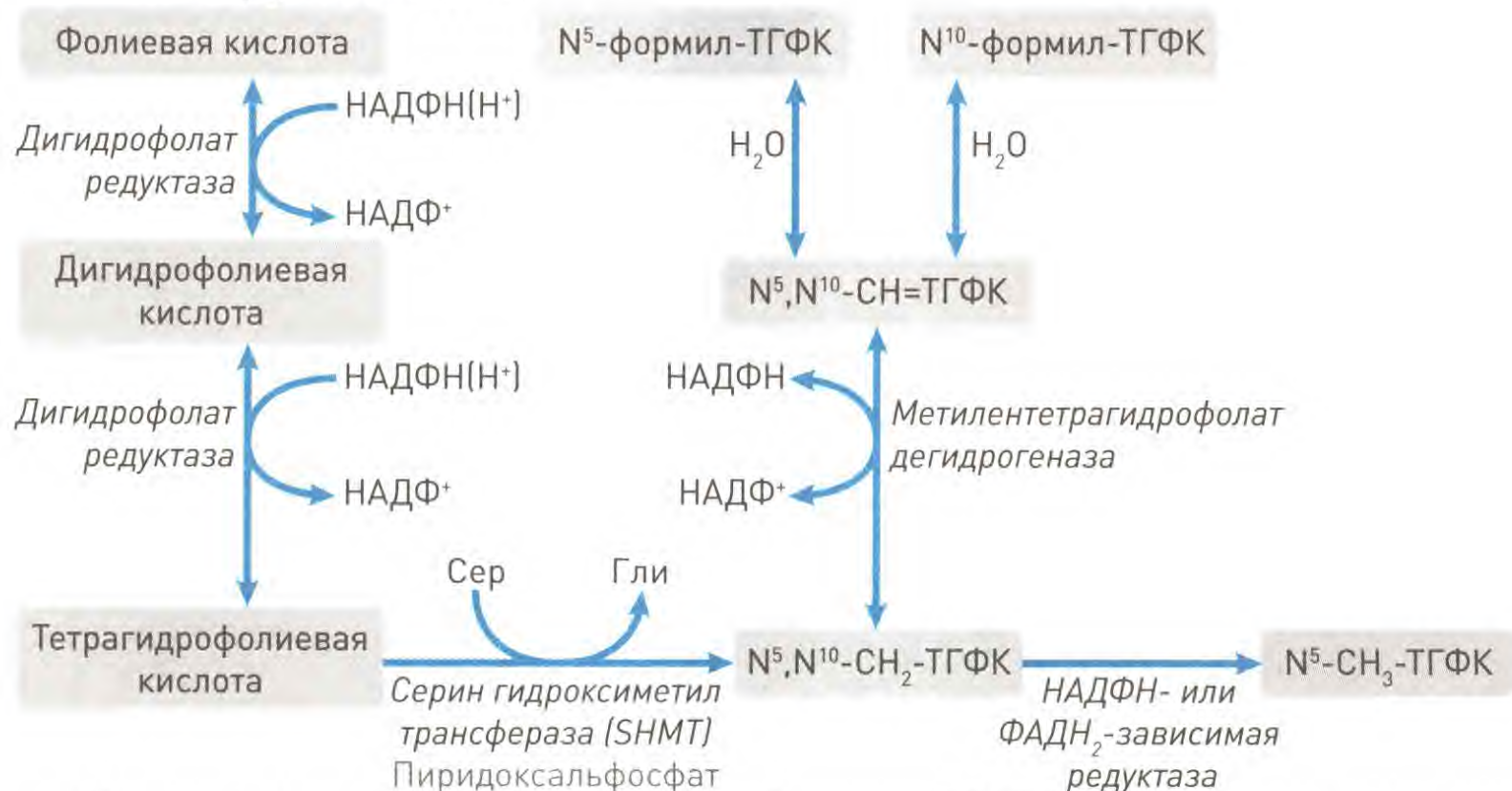
04.10 Фолиевая кислота (витамин B₉)

Фолаты — общее название для группы соединений, составляющих витамин B₉, в том числе фолиевая кислота и её производные: тетрагидрофолиевая кислота (ТГФК), метилтетрагидрофолат (форма, преимущественно определяемая в сыворотке крови), метенилтетрагидрофолат и фолацин.



Биологическая роль

- Перенос одноуглеродных фрагментов, которые присоединяются к атомам N⁵ и/или N¹⁰:
 - ♦ N⁵-формил-ТГФК и N¹⁰-формил-ТГФК;
 - ♦ N⁵,N¹⁰-метенил-ТГФК;
 - ♦ N⁵,N¹⁰-метилен-ТГФК;
 - ♦ N⁵-метил-ТГФК;
 - ♦ N⁵-формимино-ТГФК.



- Участвует в синтезе пуриновых оснований метилен-ТГФК является донором атома углерода, необходимого для синтеза дТМФ из дУМФ (под действием тимидилатсинтазы). При дефиците фолиевой кислоты замедляется синтез ДНК.
- Участвует в обмене аминокислот — обратимые превращения глицина и серина, гомоцистеина и метионина.

*Остатков глутамата, соединённых через γ-аминогруппу, может быть разное количество.

Причины гиповитаминоза

- Дефицит фолиевой кислоты в рационе.
- Нарушение всасывания фолиевой кислоты (болезнь Крона, целиакия).
- Длительное употребление лекарственных препаратов, которые нарушают образование ТГФК (аминоптерин, метотрексат) или образование фолиевой кислоты бактериями кишечника (сульфаниламиды).

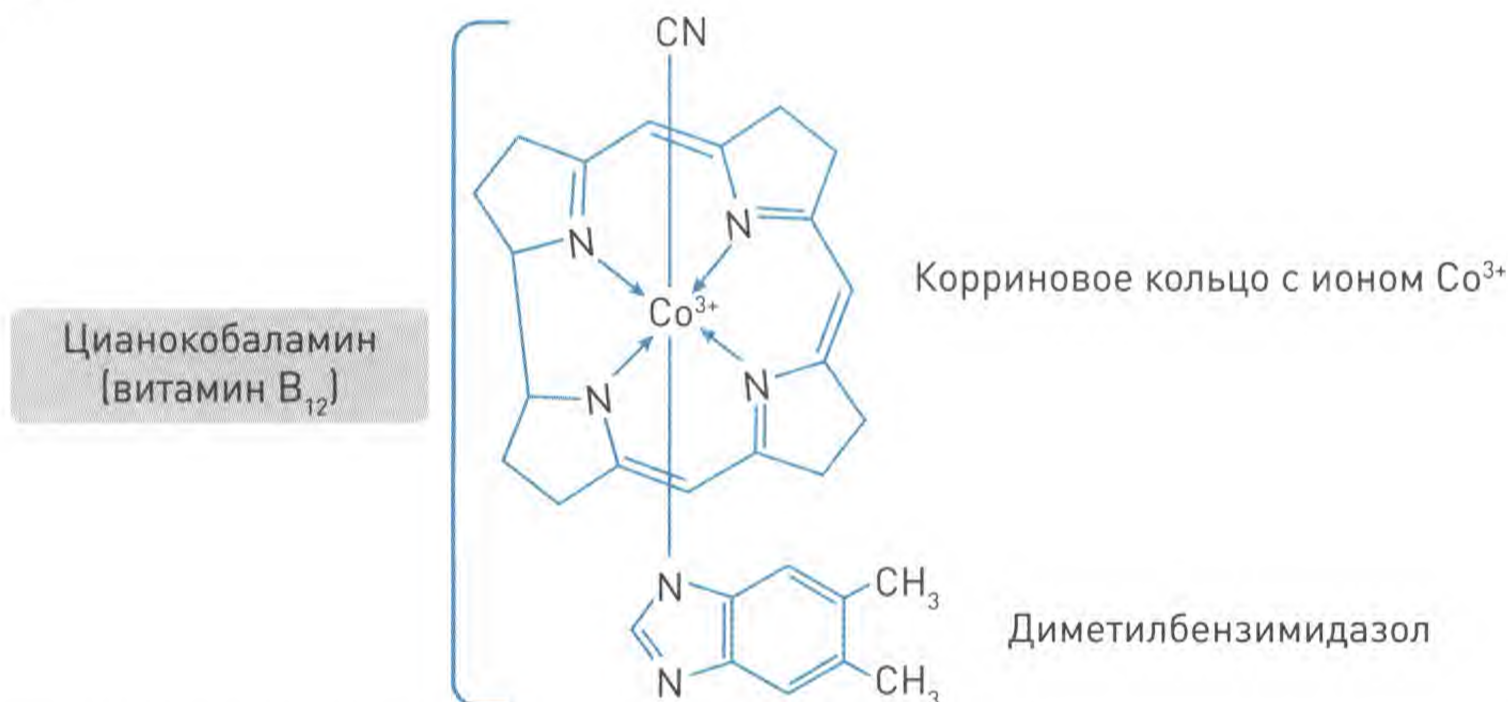
Клиническая картина гиповитаминоза

Обусловлена поражением тканей, состоящих из быстро делящихся клеток (нарушение деления клеток вследствие нарушения синтеза ДНК). Дефицит фолатов у беременных увеличивает риск развития дефекта нервной трубки у плода — *spina bifida*. Данная патология после рождения имеет неврологические (парез, паралич, гидроцефалия) и ортопедические проявления (кифоз, сколиоз и др.).

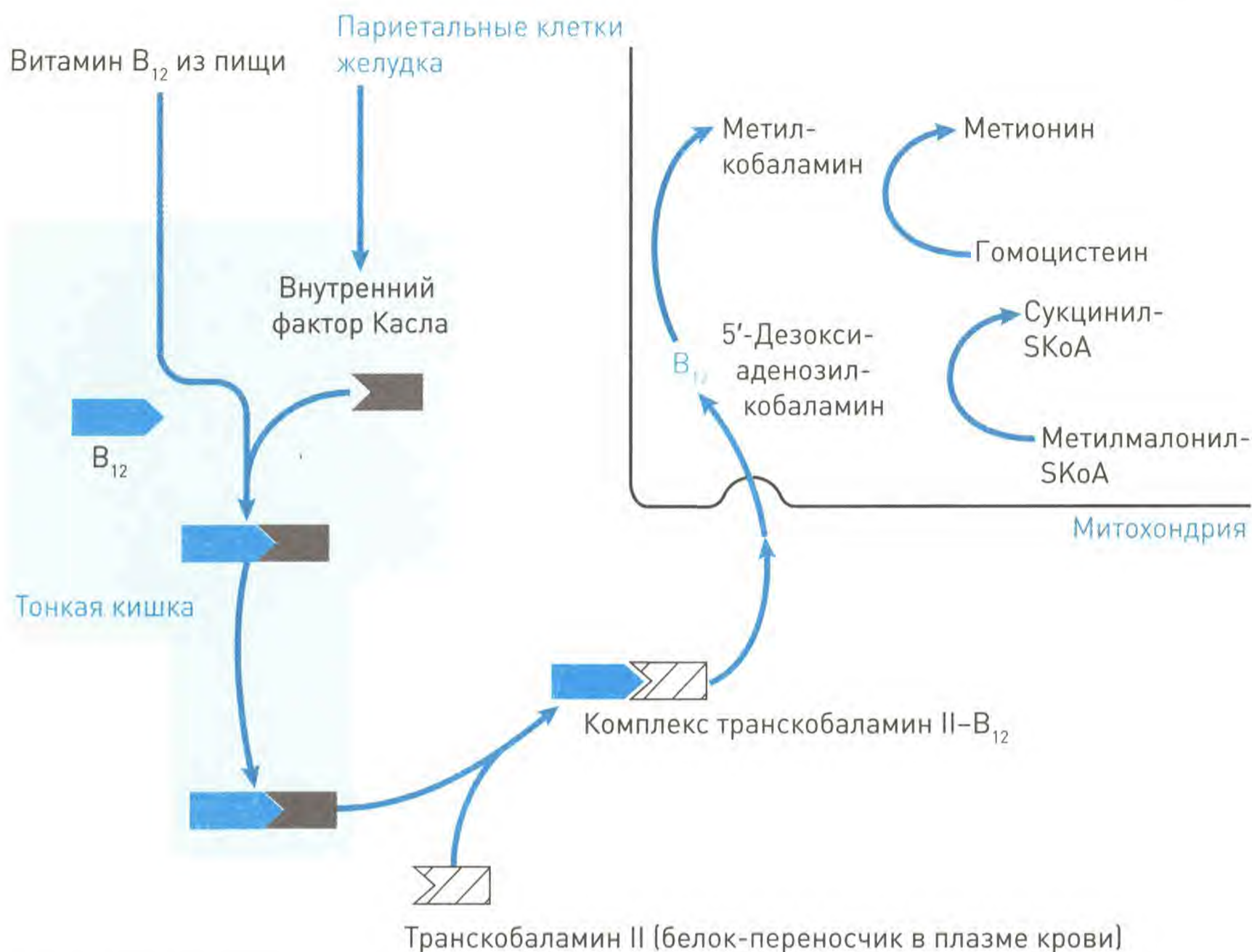
- Мегалобластная анемия, лейкопения, тромбоцитопения.
- Поражение слизистых оболочек (глосситы, гастрит, энтерит и др.).
- Нарушение заживления ран.

04.11 Кобаламин (витамин B₁₂)

Кобаламин — группа из нескольких структурно схожих соединений, содержащих ион кобальта (Co) в центре корринового кольца: цианокобаламин, гидроксикобаламин, метилкобаламин. Ион Co соединён четырьмя координационными связями с атомами азота корринового кольца, пятой связью — с диметилбензимидазольной группой, шестой — с вариабельной реакционной группой: цианогруппой (–CN), гидроксильной группой (–OH), метильной группой (–CH₃) или 5'-дезоксиаденозильной группой (C^{5'} атом дезоксирибозы формирует с атомом Co ковалентную связь).



Витамин содержится только в животных продуктах, может также синтезироваться микрофлорой кишечника. Для всасывания в кишечнике необходим внутренний фактор Касла — гликопротеин, синтезируемый париетальными (обкладочными) клетками желудка. Кобаламин, связанный с внутренним фактором, может затем связываться с рецепторным комплексом, называемым кубилином, присутствующим на апикальных мембранах энтероцитов в дистальном отделе подвздошной кишки.



Биологическая роль

Есть только две клинически значимые реакции в организме человека, которые требуют участия витамина B_{12} . При катаболизме жирных кислот с нечётным числом атомов углерода и аминокислот валина, изолейцина, метионина и треонина образующийся пропионил-SКоА превращается в сукцинил-SКоА метилмалонил-SКоА-мутазой. Вторая реакция, требующая витамина B_{12} — превращение гомоцистеина в метионин, катализируется метионинсинтазой (также известной как гомоцистеинметилтрансфераза). Эта реакция приводит к переносу метильной группы от N^5 -метилтетрагидрофолата (N^5 -метил-ТГФК) к кобаламину с образованием ТГФК и метилкобаламина.

Причины гиповитаминоза

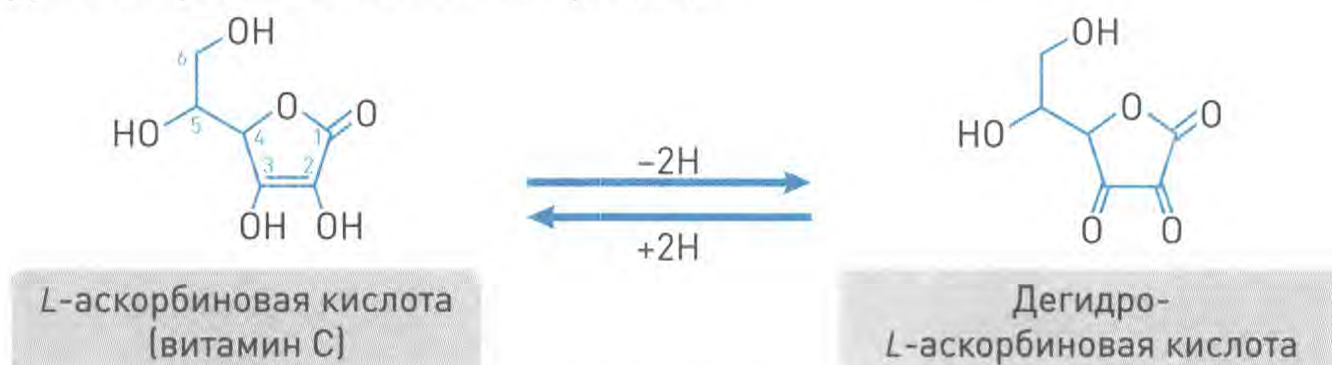
- Дефицит кобаламина в рационе (распространён при вегетарианстве).
- Атрофический гастрит (отсутствие обкладочных клеток) и другие причины дефицита внутреннего фактора Касла, болезнь Крона, резекция желудка и тонкой кишки.
- Воспалительные заболевания подвздошной кишки (илеит), нарушение синтеза кубилина и других транспортных белков в базальной мембране энтероцитов, нарушение транспорта B_{12} и его утилизация клетками организма.

Клиническая картина гиповитаминоза

- Мегалобластная пернициозная анемия Аддисона-Бирмера, нейтропения, неврологические симптомы, обусловленные демиелинизацией и проявляющиеся в виде парестезий, атаксий; могут развиваться депрессия и деменция.
- Гомоцистинемия, приводящая к увеличению риска сердечно-сосудистых заболеваний, таких как тромбоз глубоких вен и атеросклероз.

04.12 Аскорбиновая кислота (витамин С)

Витамин С — *L*-энантиомер аскорбиновой кислоты (гексуроновая кислота) и её окисленной формы (дегидроаскорбиновая кислота). Аскорбиновая кислота участвует в окислительно-восстановительных реакциях, отдаёт электроны и протоны, превращаясь в дегидроаскорбиновую кислоту. Обратный процесс восстановления дегидроаскорбиновой кислоты в аскорбиновую кислоту происходит при участии глутатиона и НАДФН-зависимых ферментов. Витамин С не синтезируется в организме человека и приматов.



D-энантиомер по C_5 углеродному атому аскорбиновой кислоты является антивитамином С.

Биологическая роль

Участие в окислительно-восстановительных реакциях в качестве кофактора гидроксилаз.

- Реакции гидроксилирования:
 - ♦ аминокислотных остатков пролина и лизина в процессе созревания коллагена;
 - ♦ синтез гиалуроновой кислоты и хондроитинсульфата, конъюгированных желчных кислот;
 - ♦ синтез гормонов надпочечников (кортикостероидов и катехоламинов), тиреоидных гормонов и серотонина;
 - ♦ синтез карнитина.
- Восстановление иона железа Fe^{3+} в ион Fe^{2+} в кишечнике для улучшения всасывания, а также в крови (высвобождение из комплекса с трансферрином).
- Антиоксидантная функция.
 - ♦ Восстановление окисленного витамина Е и биофлавоноидов.
 - ♦ Лимитирование свободнорадикальных реакций.
- Обладает антигиалуронидазной активностью (предотвращает избыточное разрушение гиалуроновой кислоты).
- Стимулирует синтез интерферонов и иммуноглобулинов.
- Является активатором некоторых ферментов: гексокиназы, фосфоглюкокиназы, фосфогексоизомеразы и др.

Причины гиповитаминоза

- Дефицит аскорбиновой кислоты в рационе.
- Синдром мальабсорбции, алкоголизм.

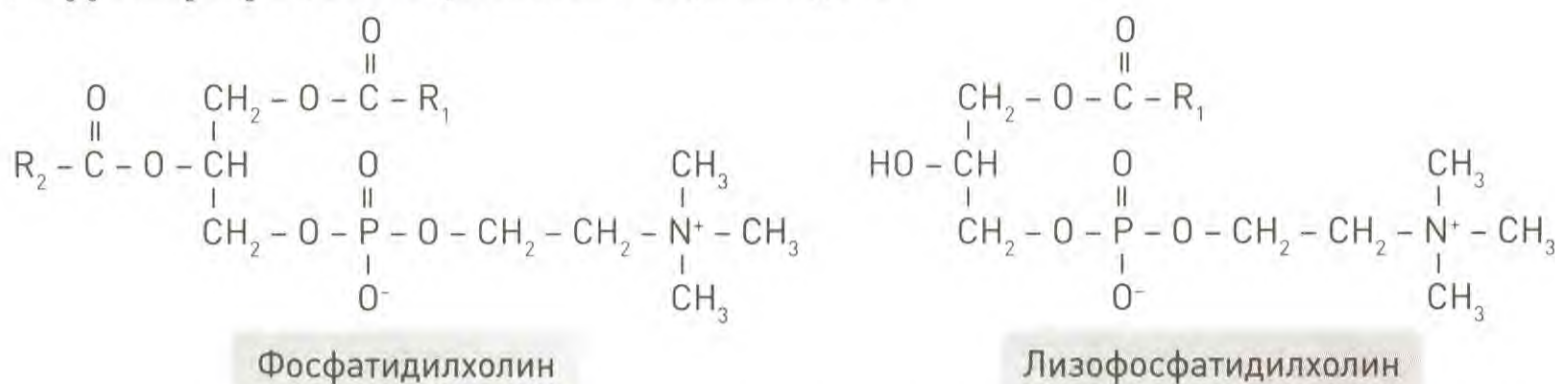
Клиническая картина гиповитаминоза

- Авитаминоз С — цинга: нарушение синтеза коллагена, образование непрочного коллагена, что приводит к повышенной проницаемости капилляров, кровоточивости дёсен, выпадению зубов, появлению точечных кровоизлияний на коже.
- Железодефицитная анемия (вследствие нарушения всасывания в кишечнике железа).

По данным Кокрейновского обзора, приём витамина С даже в высоких дозах 1000 мг в сутки не предотвращает развитие острых респираторных заболеваний, однако снижает продолжительность болезни на 8–14% и, возможно, тяжесть течения.

04.13 Холин, В₄

Холин — микронутриент, часто относимый к витаминам группы В, однако единого мнения, является ли холин витамином или витаминоподобным веществом, нет. Холин представляет собой триметилированную положительно заряженную азотсодержащую молекулу $(\text{CH}_3)_3\text{N}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, имеющую несколько производных.



Пищевой холин представляет собой сумму свободного холина, фосфохолина, глицерофосфохолина, фосфатидилхолина и сфингомиелина. Пища животного происхождения (мясо, курица, молочные продукты) является основным источником холина.

Биологическая роль

Метаболиты холина участвуют в метаболизме липидов, клеточном сигналинге и нервной передаче, а также метаболизме одноуглеродных молекул.

- Фосфатидилхолин — важнейший компонент биологических мембран. Фосфатидилхолин и сфингомиелин преимущественно локализуются во внешнем слое мембраны и обеспечивают асимметричность клеточных мембран.
- Фосфатидилхолин и сфингомиелин, содержащиеся в клеточных мембранах, являются источниками холиновых вторичных посредников — лизофосфатидилхолина, лизосфингомиелина, диацилглицерола (ДАГ), фосфатидной кислоты, церамида и сфингозина. Эти вторичные посредники участвуют в сигнальных путях, регулирующих процессы воспаления, роста, дифференцировки, синтеза эйкозаноидов, клеточного цикла и апоптоза.
- Бетаин и глицерофосфохолин — два важнейших органических осмолита в мозговом слое почек наряду с мочевиной и Na^+ . Бетаин также является осмолитом в других тканях, таких как кишечник и кожа.
- Холин является альтернативным донором метильных групп. Холин окисляется до бетаина, и метильная группа с бетаина переносится на гомоцистеин с помощью бетаингомоцистеинметилтрансферазы с образованием метионина. Доступность холина во время беременности и в раннем постнатальном периоде определяет функционирование и организацию мозга.
- Ацетилхолин является нейромедиатором центральной и периферической нервной системы. Потеря холинергических нейронов связана с потерей пространственной памяти, когнитивных функций и внимания. Ацетилхолин присутствует в нейрональных тканях и клетках — иммунных клетках, эпителии дыхательных путей, трофобластах плаценты, где он является сигнальной молекулой.

Клиническая картина гиповитаминоза

Дефицит холина в пище приводит к повреждению мышечной ткани, жировой инфильтрации печени, апоптозу лимфоцитов, повреждению ДНК и повышению уровня гомоцистеина.

04.14 Витамин А

**Биологическая роль**

Регуляция экспрессии генов	Ретиновая кислота и ретиналь (ретинальдегид) регулируют экспрессию генов, обеспечивающих чувствительность клеток к гормонам и ростовым стимулам: <ul style="list-style-type: none"> • регулирует нормальный рост и дифференцировку клеток эмбриона; • стимулирует деление и дифференцировку клеток быстро делящихся тканей
Участие в фотохимическом акте зрения	Ретиналь в комплексе с белком опсином формирует зрительный пигмент, который находится в клетках сетчатки глаза (родопсин)
Антиоксидантная функция	В-Каротин нейтрализует синглетный кислород
Другие функции	Ретиновая кислота увеличивает синтез кератина (кератинизацию), а также участвует в посттрансляционной модификации некоторых белков (ретиноилирование)

Причины гиповитаминоза

- Дефицит каротиноидов (провитамин А) и витамина А в рационе.
- Нарушение желчеотделения и всасывания витамина А (мальабсорбция, нарушение всасывания жиров).
- Недостаточность 15,15'-каротиндиоксигеназы, превращающей В-каротин в две молекулы ретиналя.
- Нехватка витаминов Е и С, защищающих ретинол от окисления.
- Гипотиреоз (В-каротиндиоксигеназа активируется тиреоидными гормонами).
- Дефицит железа.

Клиническая картина гиповитаминоза

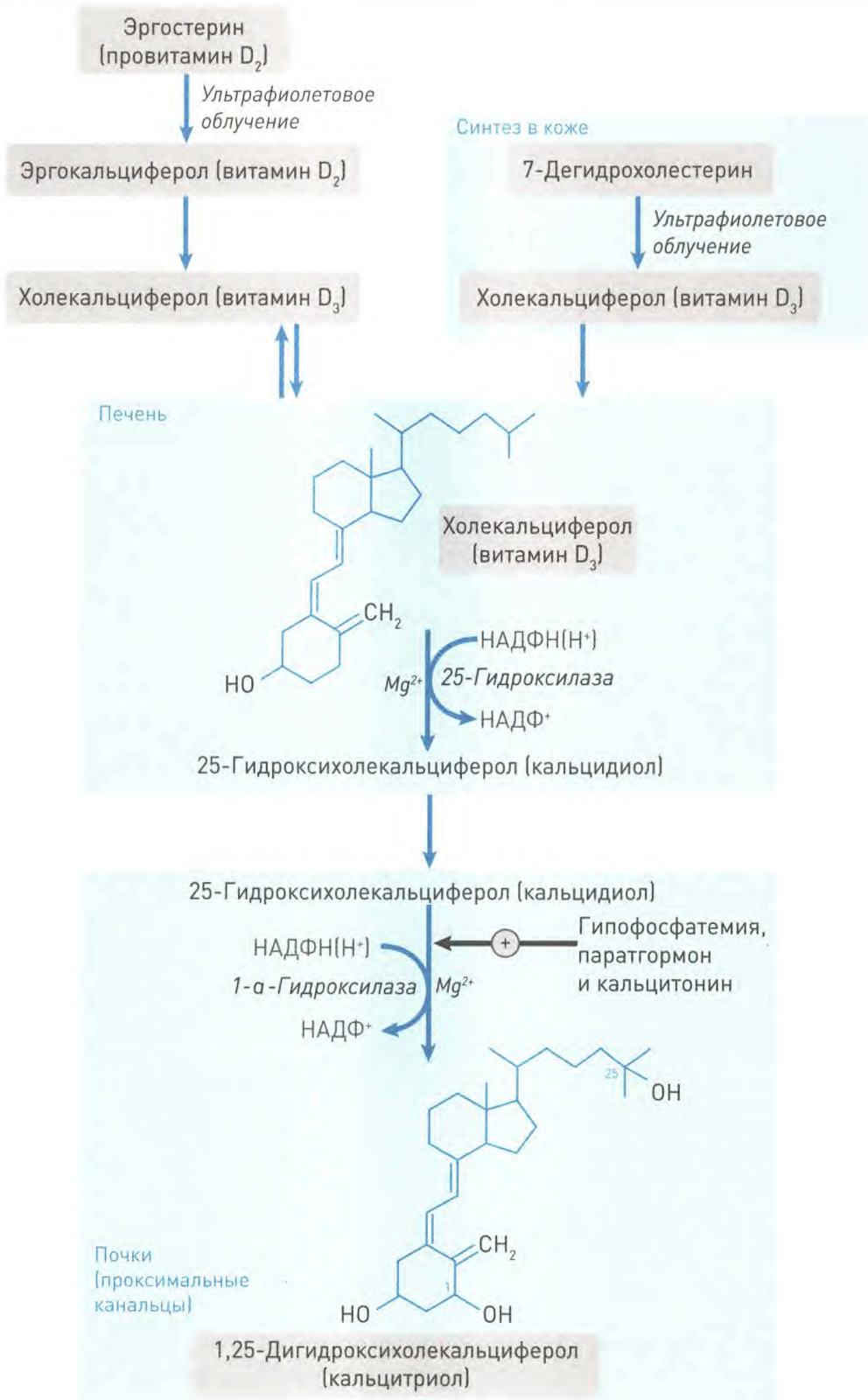
- Нарушение фертильной функции из-за гибели половых клеток (нарушение функции жёлтого тела и сперматоцитов).
- Гемералопия (никталопия, «куриная слепота») и нарушение темновой адаптации.
- Задержка роста и развития.
- Гиперкератоз кожи.
- Ксерофтальмия (сухость глаза) и кератомалация (размягчение роговицы).

Клиническая картина гипервитаминоза

- Тошнота, рвота, диарея.
- При хронической токсичности: алопеция, сухость кожи, увеличение печени, оссалгии и артралгии.

Витамин А используется при лечении угревой сыпи (изотретиноин).

04.15 Витамины D



Биологическая роль

Увеличение концентрации ионов Ca^{2+} и фосфатов в плазме крови	<p>Кальцитриол индуцирует синтез кальций-связывающих белков и компонентов Ca^{2+}-АТФазы::</p> <ul style="list-style-type: none"> • увеличивает всасывание Ca^{2+} в тонкой кишке;; • стимулирует реабсорбцию Ca^{2+} и фосфат-ионов в проксимальных почечных канальцах
Регуляция минерального обмена костной ткани	<ul style="list-style-type: none"> • В почках регулирует собственный гомеостаз: репрессирует 1α-гидроксилазу (образует активную форму D_3) и индуцирует 24α-гидроксилазу (инактивирует кальцидиол, превращая его в 24,25-дигидроксиголекальциферол). • Регулирует апоптоз клеток. • Повышает минерализацию костного матрикса. • Подавляет секрецию паратгормона
Другие функции	<ul style="list-style-type: none"> • Имеет важное значение для пролиферации и дифференцировки клеток кожи (кератиноцитов). • Оказывает супрессорное действие на адипогенез. • Участвует в дифференцировке макрофагов, синтезе и секреции интерлейкинов (ИЛ): ИЛ-2 и ИЛ-12. • Принимает участие в регуляции пролиферации и дифференцировки миоцитов. • Регулирует синтез и секрецию предсердного натрийуретического пептида, ренина, инсулина и простагландинов E1 и E2

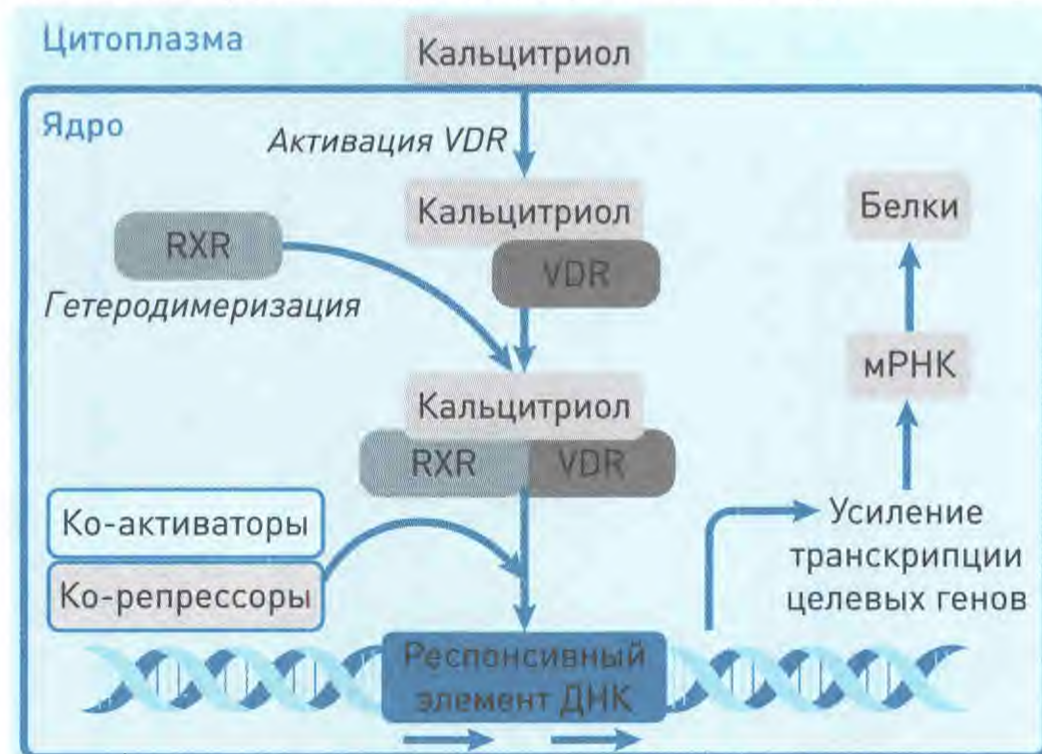
Причины гиповитаминоза

- Дефицит витамина D в рационе.
- Нарушение желчеотделения и всасывания липидов.
- Недостаточная инсоляция.
- Нарушение гидроксилирования кальциферола (заболевания печени и почек).
- Дефицит паратгормона или кальцитонина.
- Нарушение образования рецепторов VDR (рецепторы витамина D) в тканях-мишенях.

Клиническая картина гиповитаминоза

- У детей в возрасте до 2 лет — рахит.
- У взрослых — остеомаляция (нарушение минерализации костной ткани).

Опасен гипervитаминоз D (гиперкальциемия и гиперкальциурия): отложение кальция в мягких тканях и развитие хронической почечной недостаточности.

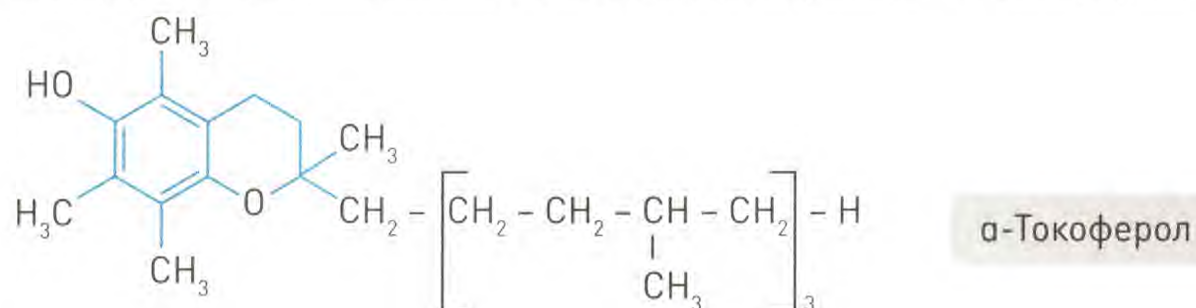


Рецепторы кальцитриола (VDR) расположены внутри клетки. Активируясь при связывании с лигандом, они проникают в ядро клетки, где димеризуются с участием X-рецепторов ретиноидов (RXR), связываются с ответственным элементом ДНК и активируют транскрипцию целевых генов.

VDR — рецепторы витамина D
RXR — X-рецепторы ретиноидов

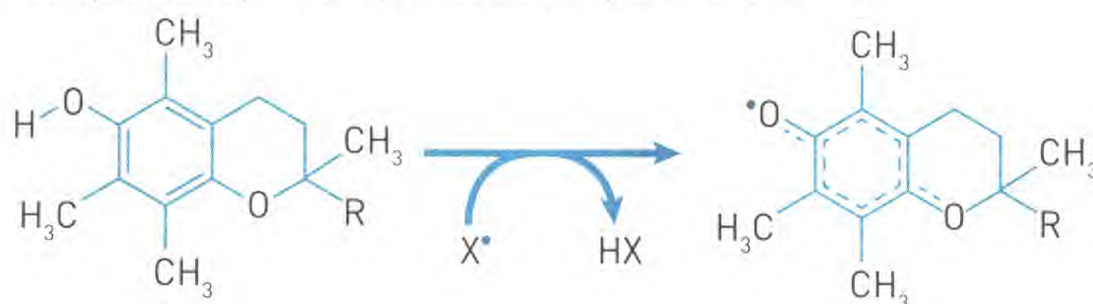
04.16 Витамины E

Витамины E — группа из 8 жирорастворимых соединений, в том числе 4 соединения из группы токоферолов и 4 — из группы токотриенолов. Все 8 вариантов витамина E содержат хроманольное кольцо с гидроксильной группой — донором атома H и гидрофобную цепь, которая позволяет витамину E проникать через мембраны. Токоферолы и токотриенолы существуют в формах α , β , γ и δ , которые отличаются числом и положением метильных групп хроманольного кольца. Среди различных форм витамина E наиболее широко распространённая в рационе форма — γ -токоферол, наиболее биологически активная форма — α -токоферол.



Биологическая роль

- Антиоксидант: лимитирует свободнорадикальные реакции, защищает клеточные мембраны, защищает от окисления витамин A. Механизм антиоксидантного действия токоферола связан со способностью принимать электроны, ингибируя свободнорадикальные реакции, препятствуя развитию цепных реакций перекисного окисления.
- Токоферол репрессирует экспрессию генов, кодирующих белки, связывающие факторы роста, митогенактивируемые протеинкиназы и белки, ингибирующие апоптоз. Является индуктором экспрессии белков миелиновых оболочек. Подавляет синтез провоспалительных цитокинов. Регулирует синтез различных транскрипционных факторов. Эффект опосредован рецепторами RXR и прегнана X (PXR).



Витамины E и C взаимосвязаны по своим антиоксидантным возможностям. Активный α -токоферол может быть регенерирован при взаимодействии с витамином C после удаления свободного пероксирадикала. Альтернативно, α -токоферол может удалять два свободных пероксирадикала, а затем конъюгировать с глюкуронатом для экскреции с желчью.

Причины гиповитаминоза

- Нарушение всасывания жиров и жирорастворимых витаминов.
- Дефицит витамина E в рационе (редко).
- Недостаток аскорбиновой кислоты.

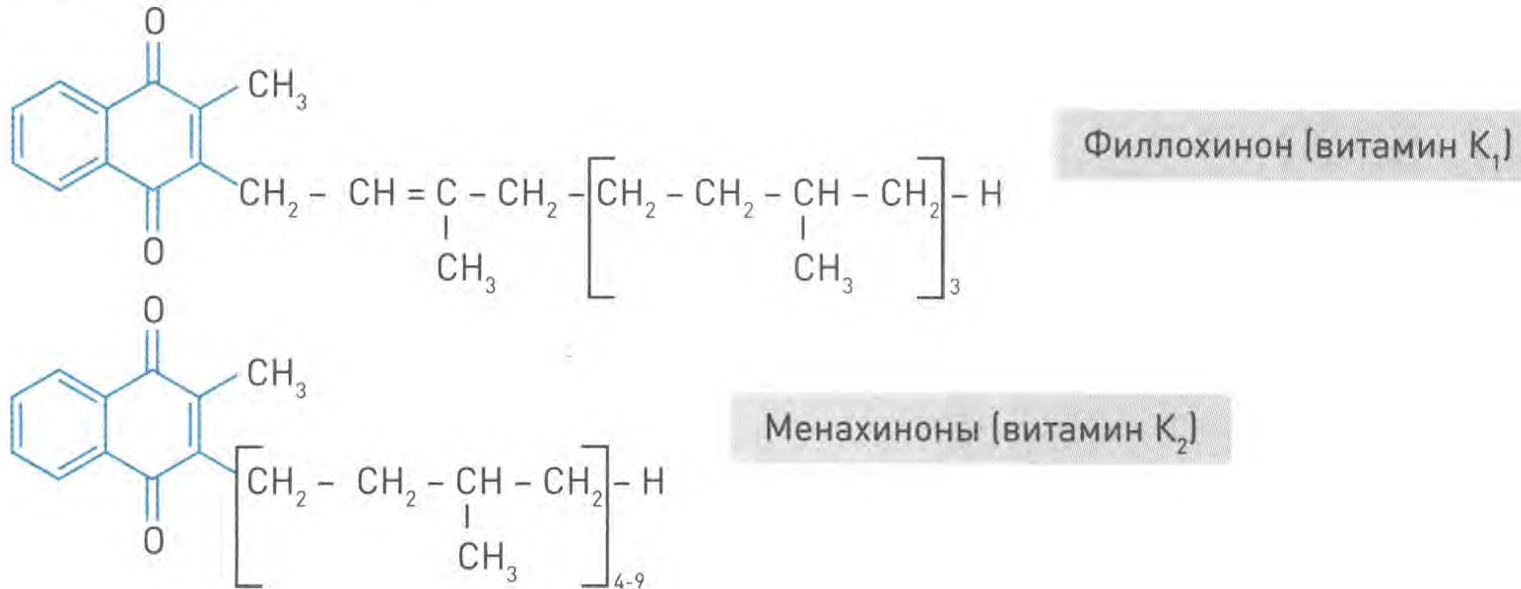
Клиническая картина гиповитаминоза

- Анемия (гемолитическая).
- Снижение чувствительности (демиелинизация).
- Мозжечковая атаксия, миопатия, дизартрия, ретинопатия.

Известен гипервитаминоз.

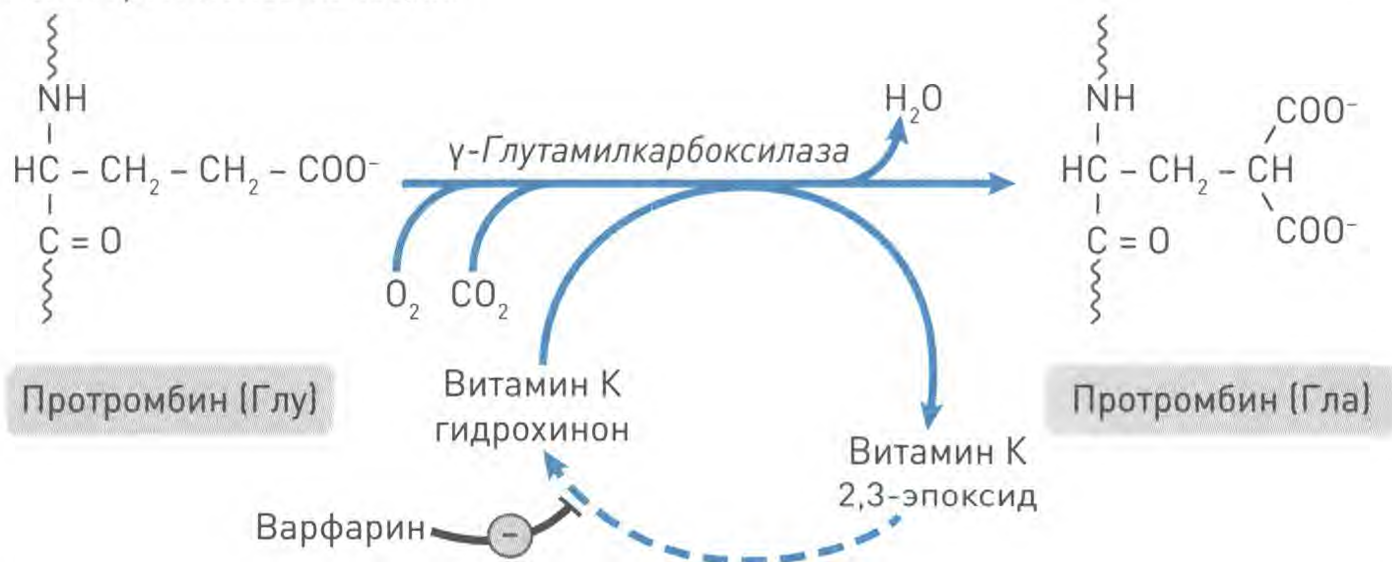
04.17 Витамины К

Три формы: витамин К₁ (филлохинон), витамин К₂ (менахинон), витамин К₃ (синтетический аналог — менадион). После всасывания менадион превращается в менахинон. Витамин К₁ синтезируется растениями, К₂ образуется кишечными бактериями. Различные формы витамина К являются производными 2-метил-1,4-нафтохинона, поэтому витамин К общепринято называть нафтохиноном.



Биологическая роль

- Участник реакций, катализируемых микросомальными ферментами печени, осуществляющих γ -карбоксилирование остатков глутаминовой кислоты в составе белковой цепи. В результате образуется γ -карбоксиглутаминовая кислота, которая является эффективным хелатором ионов кальция.



- Образование факторов свёртывания крови в печени: II (протромбина), VII, IX, X.
- Образование остеокальцина в костях.
- Образование белков противосвёртывающей системы: протеинов С и S.

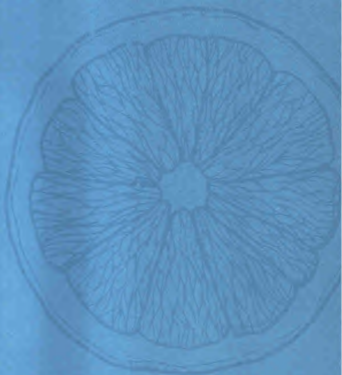
Причины гиповитаминоза

Дисбиоз кишечника, часто на фоне антибиотикотерапии (у взрослых пациентов здоровая микрофлора обычно удовлетворяет потребность в витамине К). Известен природный антагонист витамина К — дикумарол.

Клиническая картина гиповитаминоза

Нарушения свёртывания крови, повышенная кровоточивость, увеличение времени кровотечения. Для лечения используют синтетическое производное витамина К — викасол (водорастворимая форма).

5



**Пути передачи сигнала
в клетке**

05.01 Происхождение сигнала

Каждая клетка постоянно изучает своё окружение и отвечает на внешние сигналы, как правило, приходящие от других клеток. Внешние сигналы регулируют различные аспекты жизнедеятельности клетки.

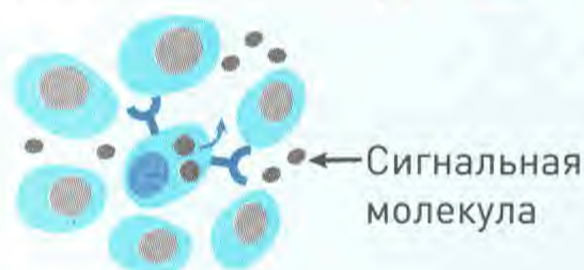
- Метаболизм (например, гормоны поджелудочной железы регулируют метаболизм глюкозы).
- Рост и деление.
- Перемещение (направленный хемотаксис).
- Дифференцировку (образование специализированных клеток из стволовых).
- Восприятие информации от внешней среды (органы чувств).
- Численность клеток (гибель клетки путём апоптоза).

Клетки «общаются» друг с другом посредством сигнальных молекул, которые синтезируются и секретируются клетками, посылающими сигнал. Эти молекулы распознаются и связываются рецепторами, расположенными в клетках-мишенях (на мембране или в цитоплазме), вызывая соответствующие эффекты. Молекула, способная специфически связываться с рецептором, называется его лигандом.

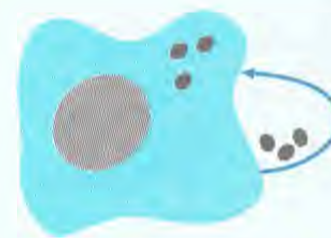
Эндокринные сигналы (гормоны). Гормоны переносятся с кровью от места синтеза к клетке-мишени. Место действия гормона определяется экспрессией рецепторов



Паракринные сигналы. Сигнальные молекулы диффундируют в межклеточной среде и действуют на различные типы клеток, расположенные вблизи источника сигнала



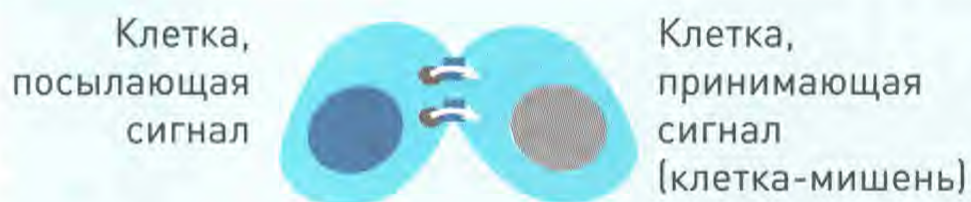
Аутокринные сигналы. Клетка сама секретирует сигнальные молекулы, на которые отвечает. Клетка таким образом сама стимулирует свою пролиферацию или дифференцировку



Юкстакринные сигналы. Сигнальные молекулы не диффундируют, а фиксированы [либо в мембране клетки, передающей сигнал, либо во внеклеточном матриксе (ВКМ)]



Сигналы щелевых контактов. Сигнальные молекулы поступают непосредственно из цитоплазмы одной клетки в цитоплазму соседней клетки

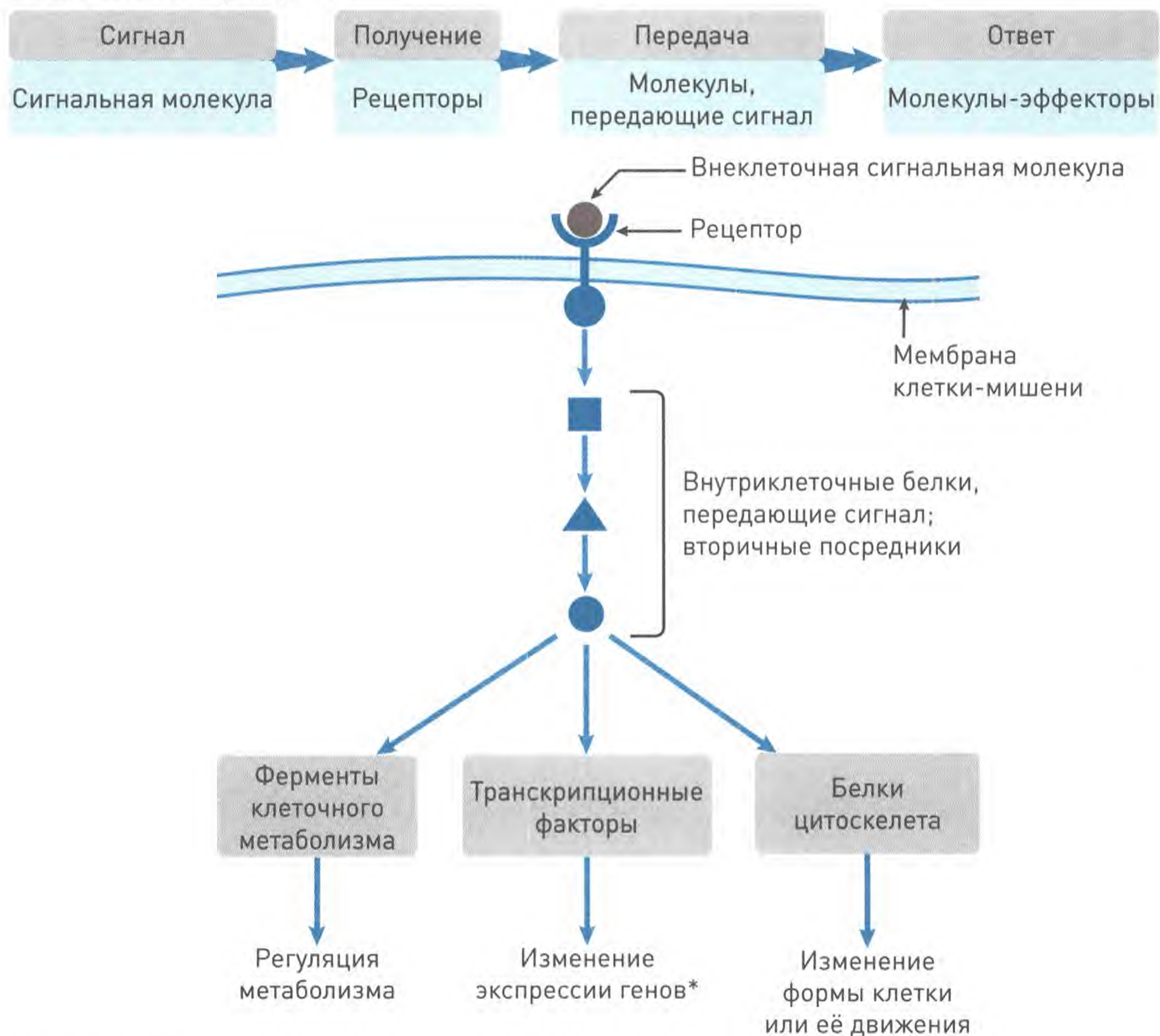


Синаптические сигналы. Сигналы поступают по синапсам, и сигнальные молекулы высвобождаются в синаптическое пространство, максимально быстро достигая клетки-мишени (расстояние диффузии <math><20\text{ нм}</math>)



05.02 Сигнальные пути

Сигнальный путь — строго определённая последовательность реакций, реализующих передачу информации от рецептора к внутриклеточным молекулам-эффекторам. В большинстве случаев передача сигнала внутри клетки представляет собой цепь последовательных ферментативных реакций, часть из которых активируется вторичными посредниками. Практически все клеточные функции регулируются сигнальными путями. Именно на элементы сигнальных путей (сигналинг) воздействует большинство лекарственных препаратов. Понимание механизмов передачи сигнала позволяет изучать патогенез заболеваний и разрабатывать лекарственные препараты.



На молекулярном уровне ответ клетки на внешний сигнал проявляется:

- посттрансляционными и конформационными изменениями белков, сопровождающимися изменением их функциональной активности;
- изменением транскрипции или трансляции генов;
- изменением местонахождения белков в клетке (например, переносом белков из цитоплазмы в ядро).

*Сигнальные пути, регулирующие экспрессию генов, как правило, более медленные.

Этапы передачи сигнала

Сигнальная молекула (лиганд)	<ol style="list-style-type: none"> 1 Синтез сигнальной молекулы. Синтез регулируется уровнем экспрессии генов и активностью ферментов синтеза 2 Накопление синтезированных молекул в клетке. Сигнальные молекулы накапливаются в мембранных везикулах внутри клетки, исключение составляют липидные молекулы и некоторые постоянно секретируемые молекулы, накапливающиеся в ВКМ 3 Экзоцитоз. Направленный и стимулируемый. Часто зависимый от Ca^{2+}-каналов. Проникновение сигнальной молекулы через внешнюю мембрану и выход её в межклеточное пространство или кровотока 4 Посттрансляционная модификация белковых сигнальных молекул: частичный протеолиз, образование дисульфидных связей и др. Может происходить ещё до выхода сигнальной молекулы из клетки, где она была синтезирована 5 Транспорт от места синтеза к клетке-мишени. Попадание сигнальной молекулы в кровотока или межклеточную жидкость. Некоторые сигнальные молекулы транспортируются в комплексе с белками-переносчиками (стероидные гормоны, тироксин и др.)
Рецепторы	<ol style="list-style-type: none"> 6 Связывание сигнальной молекулы (лиганда) с рецепторами (внеклеточными, или внутриклеточными). Липофильные молекулы (такие как стероидные гормоны) могут проникать внутрь клетки и взаимодействовать с внутриклеточными рецепторами. Водорастворимые молекулы (белки, заряженные молекулы) взаимодействуют с мембранными рецепторами, не проникая внутрь клетки 7 Активация рецептора и передача сигнала с активированного рецептора через адаптерный белок на молекулу, передающую сигнал (вторичный посредник). Рецептор в активированном состоянии передаёт химический сигнал, который клетка может распознать. Один лиганд может связываться с несколькими типами рецепторов, вызывающими разные эффекты
Молекулы, передающие сигнал (собственно «сигнальный путь», сигналинг)	<ol style="list-style-type: none"> 8 Каскад молекул передаёт сигнал по цепочке на молекулы-эффекторы. При этом сигнал многократно воспроизводится и тем самым амплифицируется. Передача сигнала сопровождается конформационными изменениями белков каскада, как правило, путём фосфорилирования/дефосфорилирования
Молекулы-эффекторы	<ol style="list-style-type: none"> 9 Молекулы-эффекторы обеспечивают интерпретацию сигнала и последующее изменение работы клетки: изменение функции уже существующих белков или экспрессии генов (транскрипционные факторы) 10 Терминация сигнала. Разрушение сигнальной молекулы, инактивация рецепторов, приобретение неактивной конформации молекулами, составляющими путь передачи сигнала

05.03 Механизмы передачи гормонального сигнала внутрь клетки

Гормоны-нейромедиаторы

- ① Мембранные рецепторы, связанные с ионными каналами.
- ② Присоединение лиганда к рецептору вызывает открытие ионного канала в мембране.
- ③ Изменение градиентов электрохимических потенциалов для каждого иона.
- ④ Быстрое поступление в клетку или выход из неё ионов.

↓
Мгновенный ответ (миллисекунды)

Пептидные гормоны (гидрофильные)

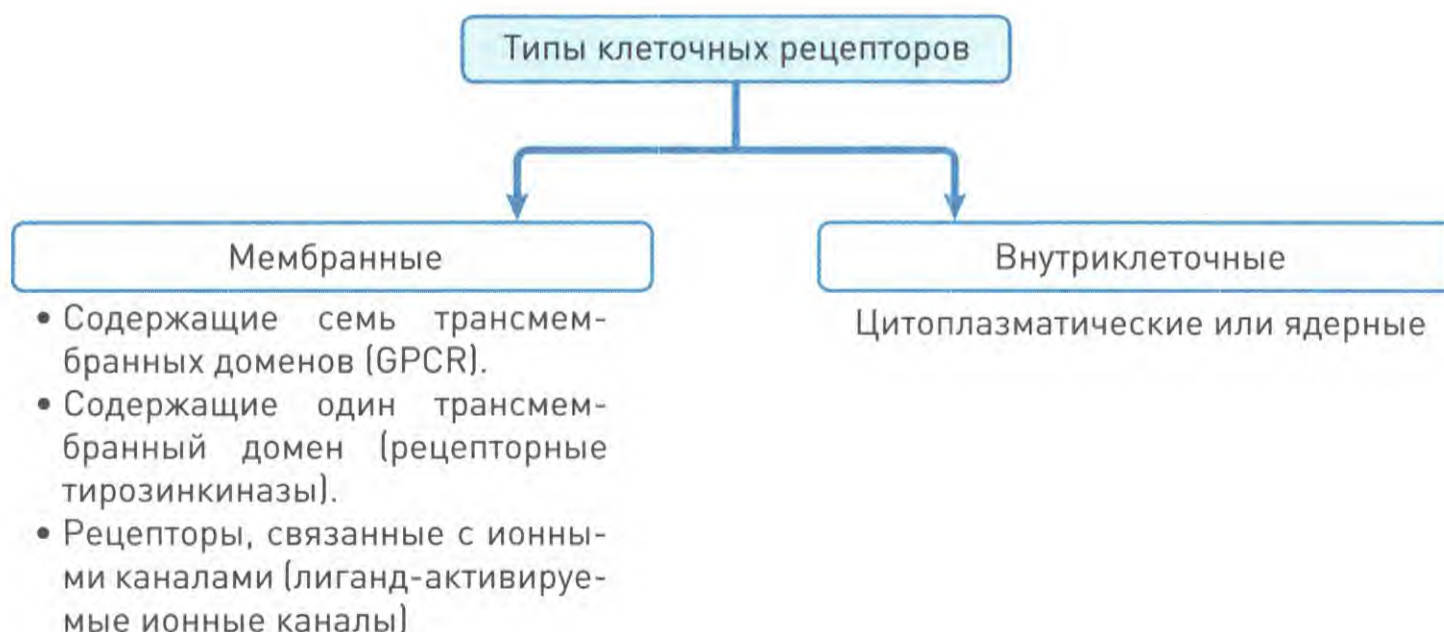
- ① Узнавание и связывание с мембранными рецепторами на поверхности клетки.
- ② Подмембранные G-белки.
- ③ Активация аденилатциклазы, гуанилатциклазы, или фосфолипазы.
- ④ Участие вторичных посредников: цАМФ, цГМФ, ДАГ, инозитол-3,4,5-трифосфата (ИФ₃), Ca²⁺, газотрансмиттеров (NO, CO, H₂S).
- ⑤ Протеинкиназы А, В, С и др.
- ⑥ Фосфорилирование белков и ферментов.

↓
Быстрый ответ (секунды, минуты), система работает по типу каскадного усилителя

Липофильные стероидные и тиреоидные гормоны, активные формы витаминов А и D

- ① Соединяются с внутриклеточными цитоплазматическими или ядерными рецепторами.
- ② Комплекс гормон-рецептор проникает в ядро и соединяется с белками, окружающими ДНК.
- ③ Активация «дремлющих генов» или депрессия «активных генов» (увеличение или снижение экспрессии генов).
- ④ Синтез или прекращение синтеза белков и/или ферментов.

↓
Медленный ответ (часы, иногда сутки), адаптация



05.04 Рецепторы

Более 1500 генов человеческого генома кодируют *рецепторы*. Большинство из них расположено на клеточной мембране, некоторые (световые рецепторы, рецепторы стероидных гормонов) находятся внутри клетки. Рецепторы высокоспецифичны: необходимая для восприятия сигнала концентрация сигнальной молекулы не превышает 10^{-8} М. Каждый тип рецептора может связывать, как правило, только определённый лиганд.

Существуют два базовых механизма активации рецепторов после взаимодействия с лигандом:

- изменение конформации;
- кластеризация [сближение и соединение нескольких (как правило, двух) протомеров, сопровождающееся их активацией].

Мембранные рецепторы

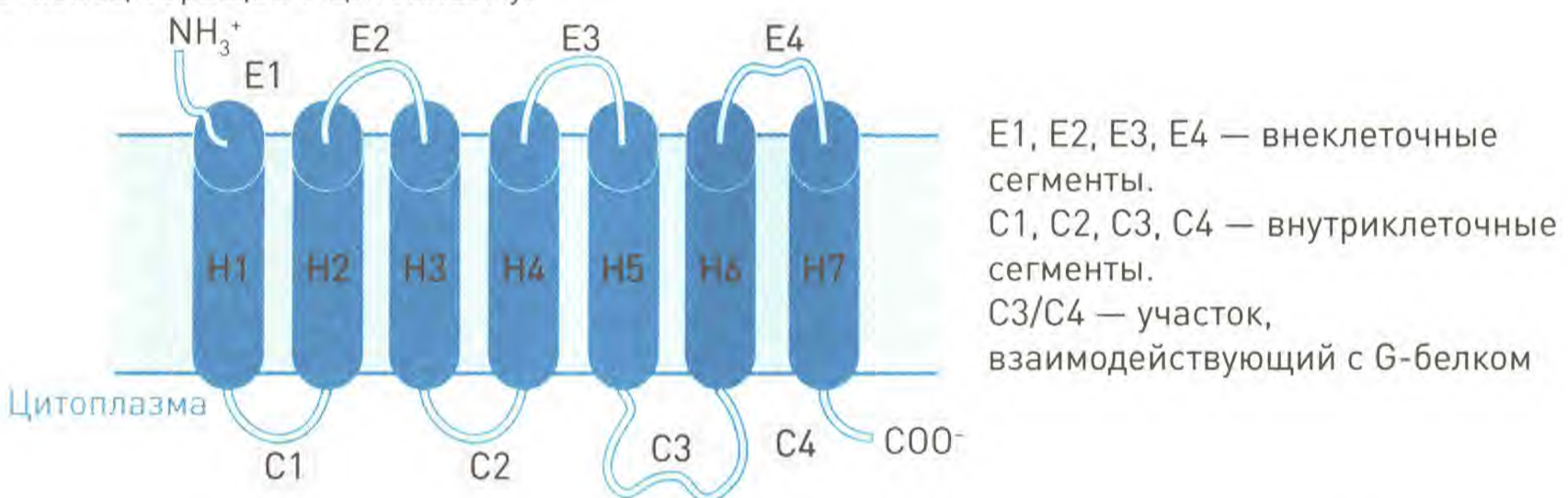
- Рецепторы, связанные с G-белком (лиганды: адреналин, глюкагон, серотонин и др.).
- Рецепторы, внутриклеточный домен которых обладает ферментативной активностью (лиганды: фактор роста нервов, тромбоцитарный фактор роста (PDGFR), инсулин).
- Рецепторы, связанные с ионными каналами.

Рецепторы, связанные с G-белком

Лиганды, активирующие рецепторы, связанные с G-белком (GPCR, *G-protein-coupled receptor*):

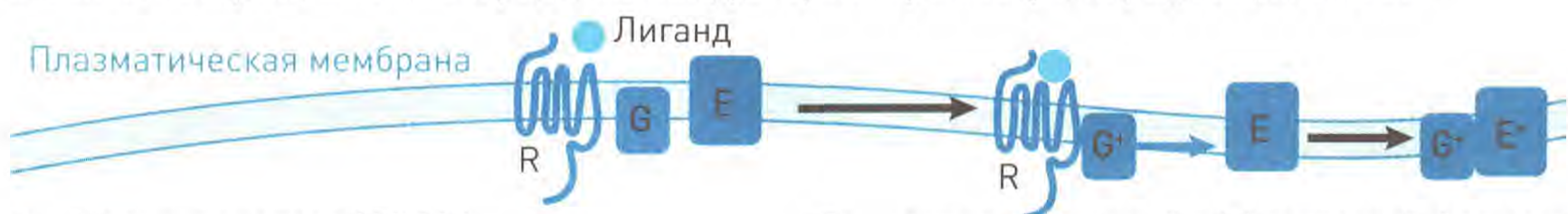
- молекулы, определяющие восприятие вкуса, запаха и света (фотоны);
- гормоны (белково-пептидные) и нейромедиаторы.

В геноме человека кодируется несколько тысяч GPCR, только обонятельные клетки экспрессируют 500–1000 вариантов GPCR, отвечающих за распознавание запаха отдельных молекул. Все GPCR содержат 7 трансмембранных доменов (H1–H7). N-конец расположен вне клетки, C-конец обращён в цитоплазму.



Общая схема передачи сигнала от рецептора, связанного с G-белком

Конформационные изменения структуры GPCR после связывания с лигандом активируют G-белок, который, в свою очередь, активирует цепочку молекул, передающих сигнал.



R — белок-рецептор (GPCR).

G — неактивный G-белок.

E — неактивный эффекторный фермент (аденилатциклаза, фосфолипаза C и др.).

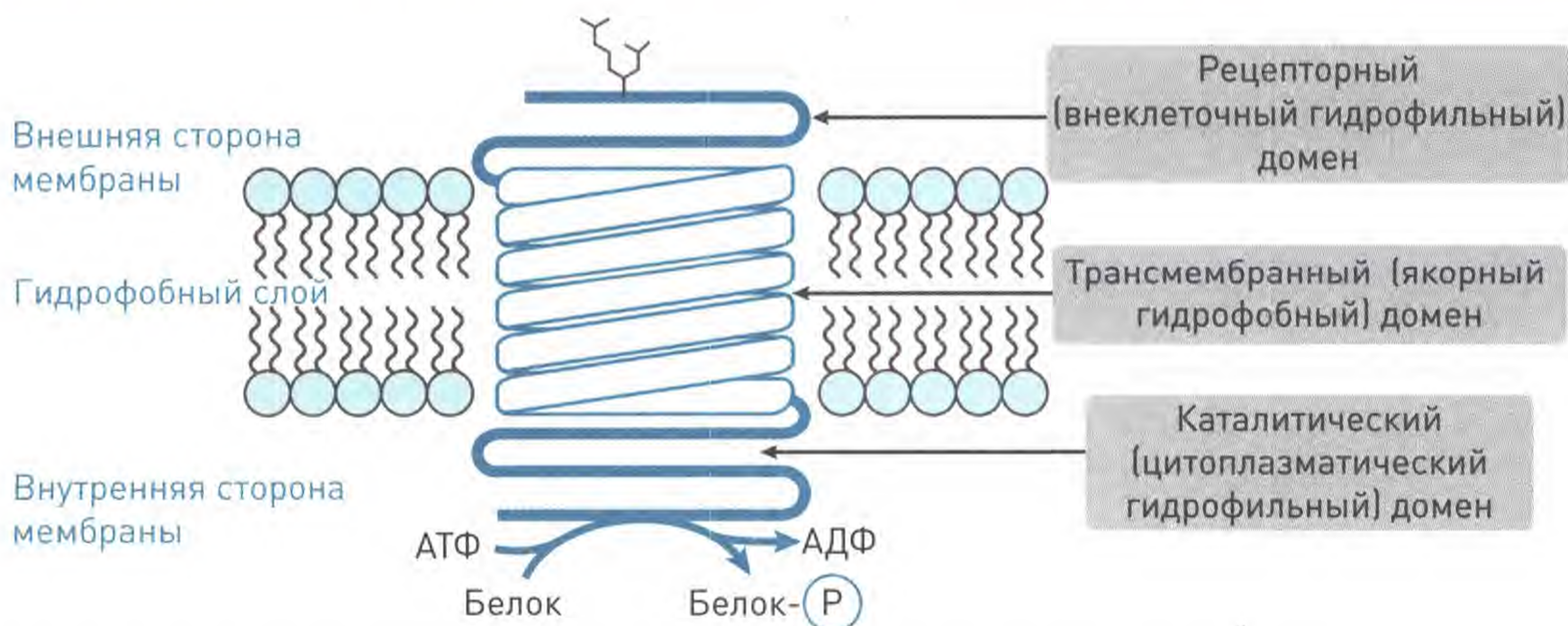
G⁺ — активированный G-белок.

E⁺ — активированный эффекторный фермент синтезирует вторичные посредники (циклический аденозинмонофосфат (цАМФ), ИФ₃, ДАГ и др.).

Рецепторы, обладающие ферментативной активностью

- Рецепторные серин/треонинкиназы. Запускают сигнальные пути эмбрионального развития, регулируют восстановление тканей и стимулируют продукцию внеклеточного матрикса (ВКМ). Лиганды: TGF β , костный морфогенетический белок и др.
- Рецепторные тирозинкиназы. Запускают сигнальные пути, регулирующие рост клетки и её дифференцировку. Лиганды: инсулин, соматотропный гормон (СТГ), факторы роста (EGFR, PDGFR, FGFR, VEGFR и др.), цитокины (интерлейкины).

Сигнальный белок	Рецепторная тирозинкиназа	Биологические эффекты
Инсулин	Рецептор к инсулину	Стимулирует встраивание в мембрану транспортера ГЛЮТ4, метаболизм глюкозы и синтез белка
Инсулиноподобные факторы роста (ИФР)	Рецептор ИФР	Стимулируют рост и выживание клетки
Эпидермальный фактор роста (EGF)	Рецептор EGF (EGFR)	Стимулирует выживание клетки, рост, пролиферацию и в отдельных случаях дифференцировку
Тромбоцитарные факторы роста (PDGF)	Рецепторы PDGF (α и β)	Стимулируют выживание клетки, рост, пролиферацию
Макрофагальный колониестимулирующий фактор (M-CSF)	Рецептор M-CSF	Стимулируют пролиферацию и дифференцировку моноцитов и макрофагов
Факторы роста фибробластов (FGF)	Рецепторы FGF	Стимулируют пролиферацию ряда клеток, дифференцировку в ходе эмбрионального развития
Сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF)	Рецепторы VEGF	Стимулируют ангиогенез
Эфрины А и В	Рецепторы эфринов	Стимулируют ангиогенез

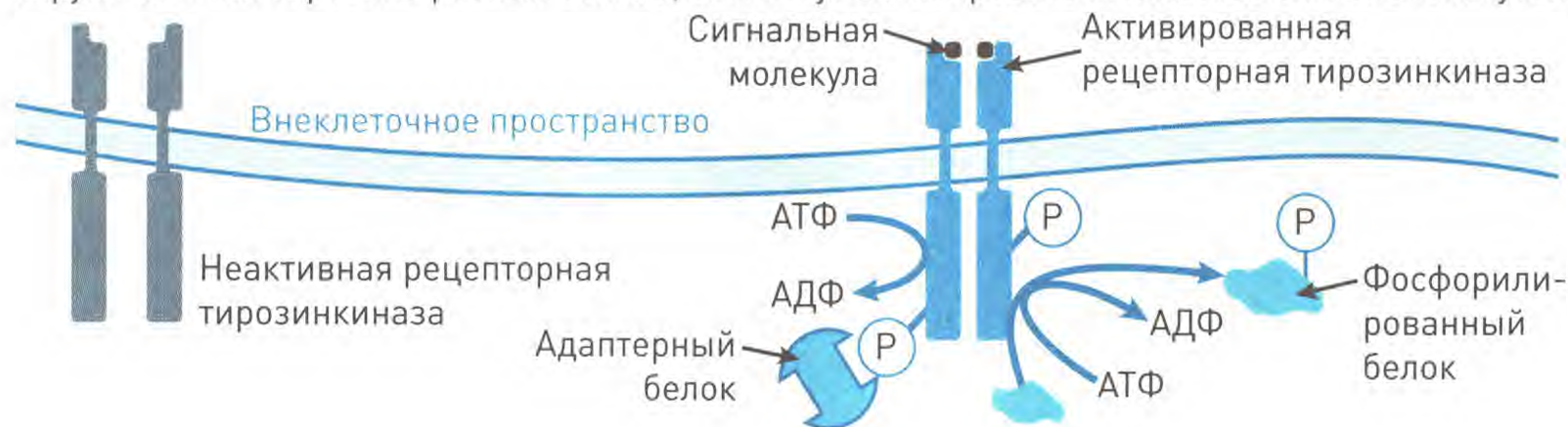


Каждый мономер рецепторной тирозинкиназы состоит из нескольких доменов:

- рецепторный домен отвечает за связывание сигнальной молекулы;
- цитоплазматический домен (как правило, С-концевой) обладает тирозинкиназной активностью, при связывании внеклеточного домена с лигандом изменяет конформацию;
- трансмембранный (якорный гидрофобный) домен.

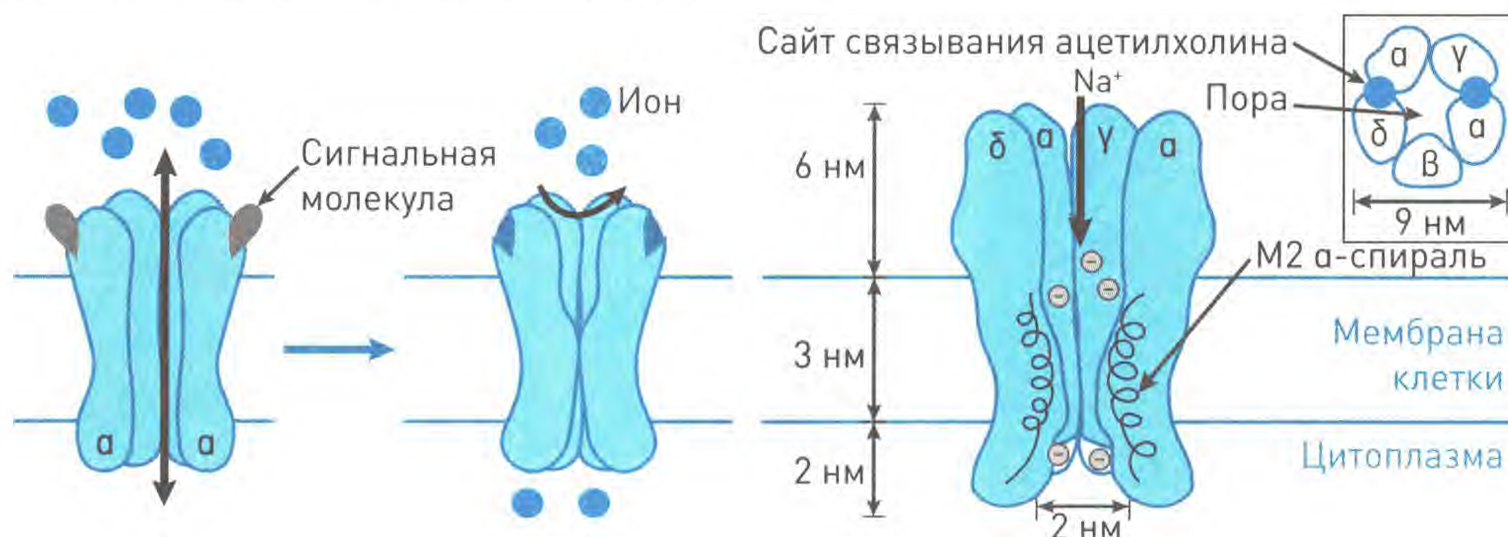
Общая схема передачи сигнала рецепторной тирозинкиназой

Важное значение имеет положение рецепторной тирозинкиназы в мембране: её полная или частичная активация зависит от присутствия в мембране других рецепторов, с которыми они «коммуницируют». Рецепторные тирозинкиназы при связывании с лигандом димеризуются и происходит аутофосфорилирование цитоплазматических доменов каждого мономера по остаткам тирозина. При этом один мономер фосфорилирует внутриклеточный домен другого (партнёрского) мономера. При фосфорилировании остатка тирозина внутриклеточный домен рецепторной тирозинкиназы приобретает высокое сродство к доменам SH2-адаптерных белков, что приводит к изменению их конформации и появлению способности связываться с другими белками или перемещаться внутри клетки. Поскольку рецепторные тирозинкиназы фосфорилируют остатки тирозина разных белков, они могут активировать множество сигнальных путей.



Рецепторы, связанные с ионными каналами

Лиганд-управляемые или лиганд-активируемые ионные каналы (ионотропные рецепторы) — группа трансмембранных белков, которые позволяют ионам, например Na^+ , K^+ , Ca^{2+} и/или Cl^- , проходить через биологическую мембрану посредством изменения конформации (открытия) в ответ на связывание лиганда. Широко представлены на клетках, генерирующих электрические импульсы (нервные клетки, мышечные клетки). Рецепторы, связанные с ионными каналами, «переводят» химический сигнал в электрический.



Ионотропные рецепторы, как правило, состоят как минимум из двух доменов: трансмембранного домена с ионной порой и внеклеточного домена, связывающегося с лигандом:

- рецепторы с цистеиновой петлёй;
- ионотропные глутаматные рецепторы;
- АТФ-зависимые ионные каналы.

Катионные рецепторы с цистеиновой петлёй

Анионные рецепторы с цистеиновой петлёй

Ионотропные глутаматные рецепторы

АТФ-зависимые ионные каналы

Серотониновые 5- HT_3 , н-ацетилхолиновые (α -, β -), Zn^{2+} -активируемые ионные каналы (ZAC)

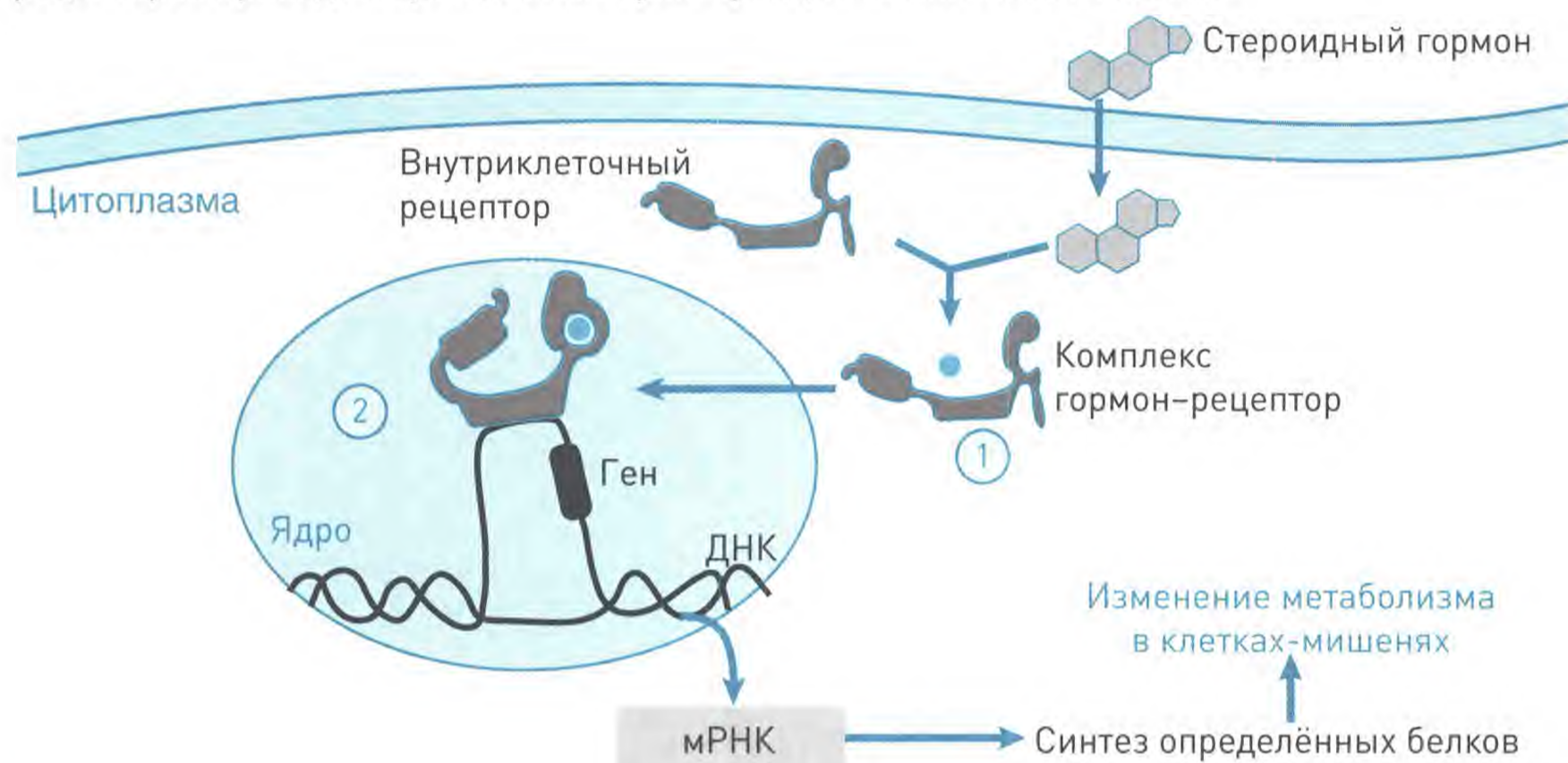
ГАМК-, глициновые (α -, β -) рецепторы

AMPA, каинатные, NMDA, орфанные

P2X пуринорецепторы

Внутриклеточные (цитоплазматические или ядерные) рецепторы

Жирорастворимые лиганды, способные проникать через плазматическую мембрану, реализуют эффект, связываясь с внутриклеточными рецепторами. Активация внутриклеточных рецепторов приводит к увеличению транскрипции генов клетки-мишени.



- ① Гормон связывается с рецептором в цитоплазме.
- ② Комплекс гормона с рецептором проникает в ядро, связывается с энхансером и активирует транскрипцию специфических генов.

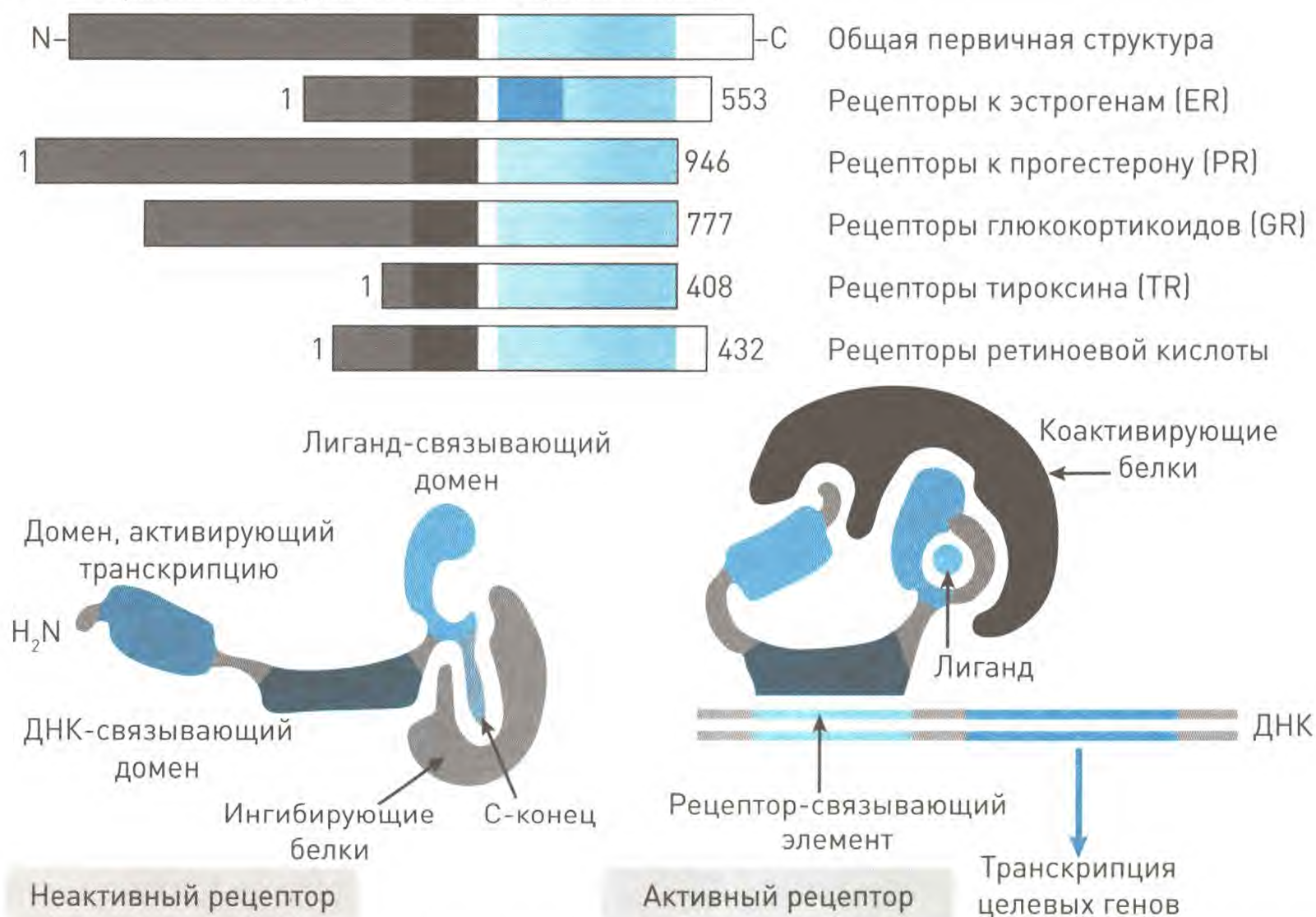
Эффекты активации некоторых внутриклеточных рецепторов

Рецептор	Лиганд	Регулируемые процессы
GR	Глюкокортикоиды (кортизол)	Инактивация липолиза, стимуляция глюконеогенеза
ER	Эстрогены (эстрон, эстрадиол, эстриол)	Развитие женских репродуктивных органов и вторичных половых признаков
PR	Прогестерон	Развитие молочных желёз, подготовка эндометрия и регуляция иммунного ответа в ходе беременности
AR	Андрогены (тестостерон, дигидротестостерон)	Развитие мужских репродуктивных органов и половых признаков, анаболический эффект
LXR	Оксистеролы	Метаболизм липидов и углеводов
FXR	Желчные кислоты	Обмен желчных кислот
PPAR α	Полиненасыщенные ВЖК	Окисление ВЖК и метаболизм липидов
PPAR β	ВЖК,эйкозаноиды, простаглицлин	Метаболизм холестерина
RXR	9-Цис-ретиноевая кислота	Клеточная пролиферация и дифференцировка, метаболизм глюкозы, ВЖК и холестерина. Взаимодействуют с другими внутриклеточными рецепторами (TR, VDR и др.)
VDR	Кальцитриол	Обмен кальция, клеточная пролиферация и дифференцировка
TR	Тироксин	Регуляция основного обмена (окислительное фосфорилирование)

Активация экспрессии генов ядерными рецепторами

Все ядерные рецепторы имеют гомологичную доменную структуру и принадлежат к суперсемейству димерных С4 транскрипционных факторов, содержащих цинковый палец. Они содержат два или три переменных и два консервативных домена:

- N-терминальный регуляторный домен (A-B): 100–500 аминокислотных остатков, высоковариабельный, участвует в формировании претранскрипционного комплекса и активирует транскрипцию определённых генов;
- ДНК-связывающий домен: 68 аминокислотных остатков, высококонсервативный (гомологичность у различных внутриклеточных рецепторов 42–94%), содержит два цинковых пальца, способных связываться со специфической последовательностью ДНК, которая называется гормон-чувствительным элементом (*hormone response element, HRE*);
- шарнирная область (*hinge region*): переменный домен, соединяющий ДНК-связывающий и лиганд-связывающий домены, определяет внутриклеточное местонахождение рецептора и его перемещение;
- лиганд-связывающий домен: 225–285 аминокислотных остатков, гомологичность 15–57%, содержит 5 α -спиралей, помимо ДНК, также связывает белки-коактиваторы и корепрессоры транскрипции;
- С-терминальный домен (высоковариабельный).



Hsp90 (белок теплового шока) связывается с рецептором в отсутствие гормона и препятствует его фолдингу в активную конформацию. Связывание с гормоном вызывает диссоциацию рецептора и Hsp90, тем самым позволяет рецептору принять активную конформацию и сформировать претранскрипционный комплекс, включающий гистоновые ацетилтрансферазы (НАТ) с коактиваторами.

Рецептор к тиреоидным гормонам в отсутствие йодтиронинов связан в комплекс с корепрессорами гистоновыми деацетилазами (HDAC) и подавляет транскрипцию целевых генов. Связывание с лигандом (йодтиронином) изменяет конформацию рецептора, который выходит из комплекса с белками, репрессирующими транскрипцию, и включается в комплекс белков, стимулирующих её.

05.05 Белки сигнальных путей

Белки, участвующие в передаче сигнала, функционируют как молекулярные «выключатели». Основные механизмы регуляции их активности:

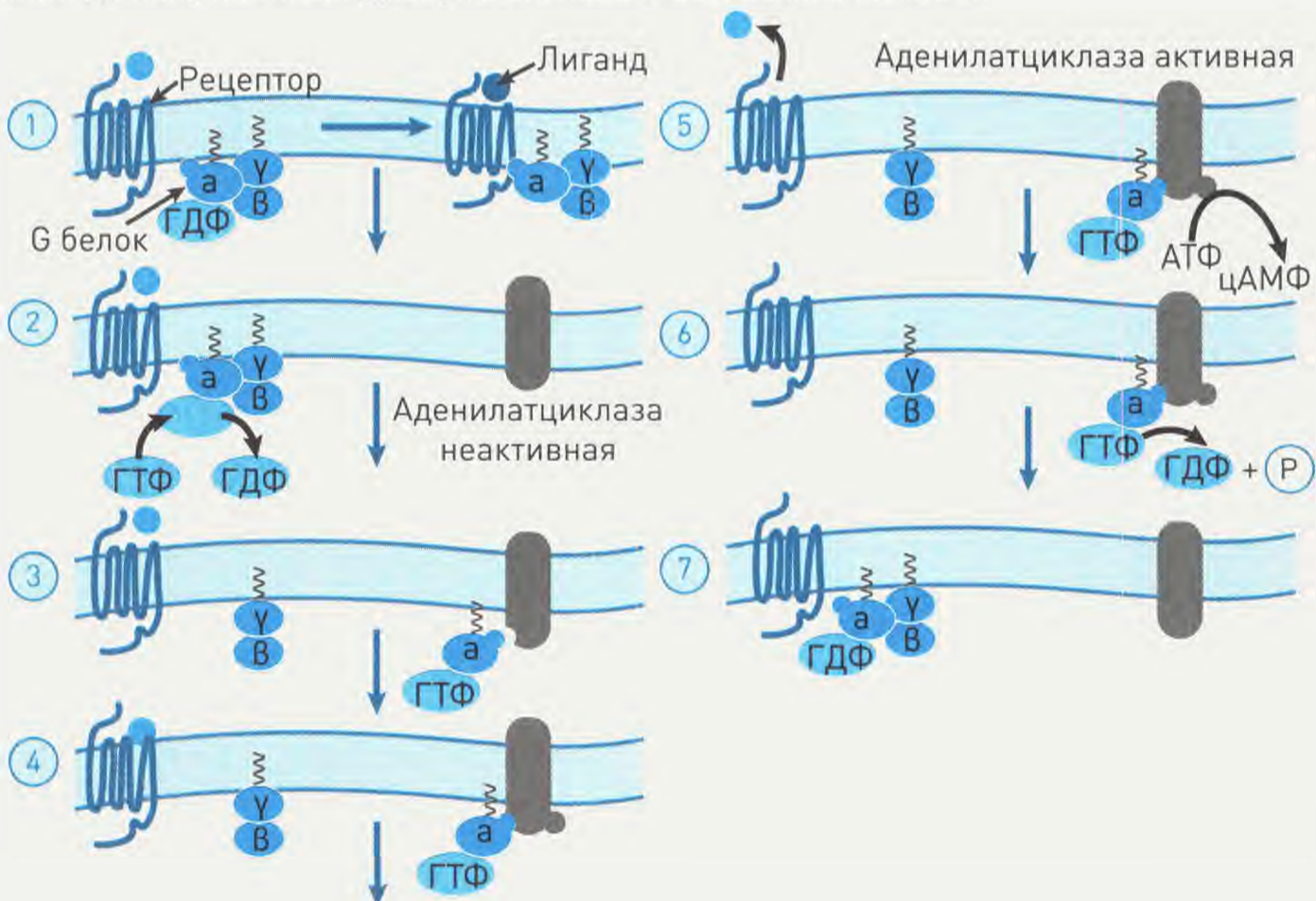
- фосфорилирование/дефосфорилирование;
- замещение гуанозиндифосфата (ГДФ) на гуанозинтрифосфат (ГТФ).



G-белки

G-белки состоят из трёх субъединиц, α , β и γ . α -Субъединица G-белка активируется при связывании с ГТФ и приобретает неактивную конформацию при замещении ГТФ на ГДФ. При получении сигнала G-белки высвобождают ГДФ и связываются с ГТФ.

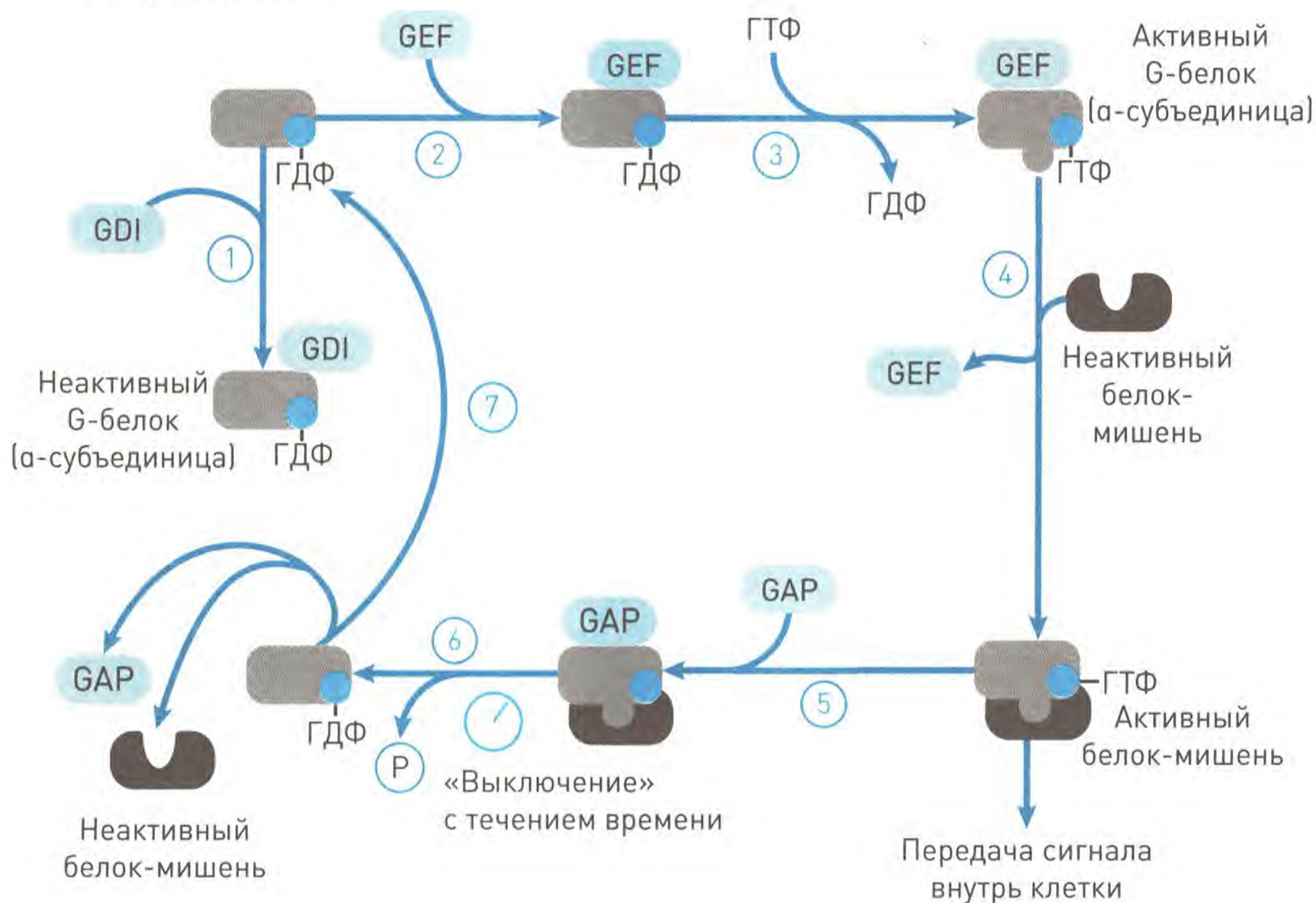
ГТФ связывается с α , после чего α диссоциирует от $\beta\gamma$ и может активировать следующую молекулу (аденилатциклазу), при этом происходит гидролиз АТФ до АДФ на α -субъединице. После гидролиза ГТФ до ГДФ и P три субъединицы G-белка соединяются и остаются в неактивном состоянии до получения следующего сигнала («автовыключатель»).



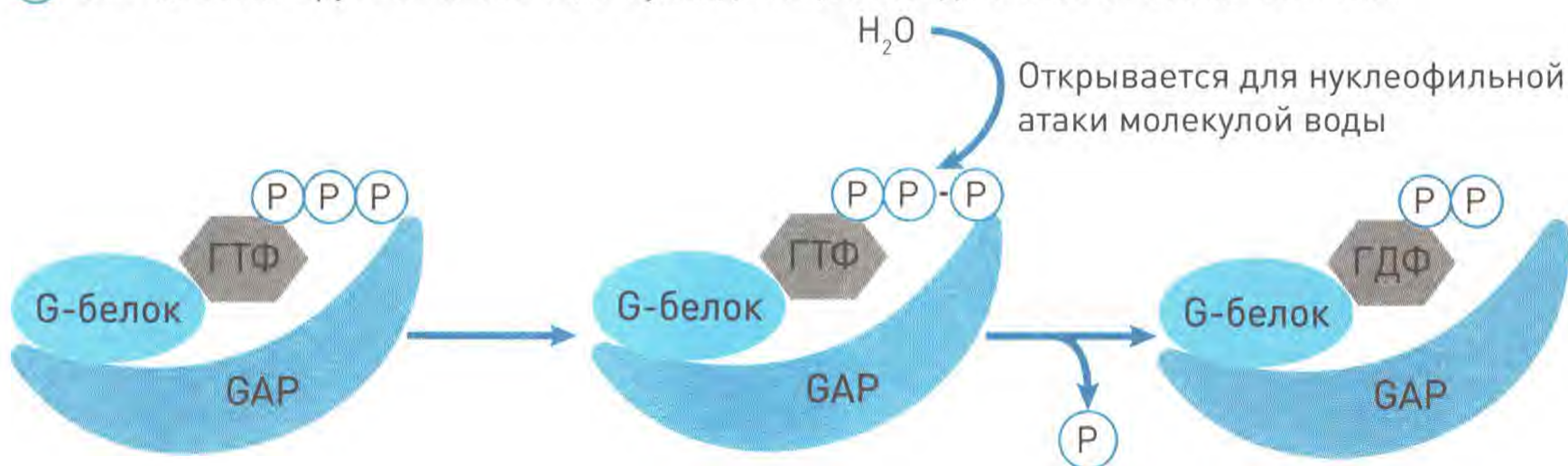
Регуляция активности G-белков

Для активации G-белков или их возвращения в неактивное состояние необходимы:

- GAP — *GTPase-activating protein* (белок, активирующий ГТФазу);
- GEF — *guanine nucleotide exchange factors* (факторы, заменяющие гуанин-содержащие нуклеотиды);
- GDI — *guanine nucleotide-dissociation inhibitors* (ингибиторы диссоциации гуанин-содержащих нуклеотидов).



- 1 Неактивный G-белок связывается с GDI, который препятствует высвобождению ГДФ; G-белок остаётся в неактивном состоянии.
- 2 Неактивный G-белок связывается с GEF, что позволяет заменить ГДФ на ГТФ.
- 3 ГДФ заменяется на ГТФ, и α -субъединица G-белка активируется.
- 4 α -Субъединица G-белка активирует белок-мишень и высвобождает GEF.
- 5 К комплексу α -субъединицы G-белка с ГТФ и активированным белком-мишенью присоединяется GAP.
- 6 ГТФ α -субъединицы G-белка гидролизуется на ГДФ и P.
- 7 GAP диссоциирует от G-белка, α -субъединица отсоединяется от белка-мишени.



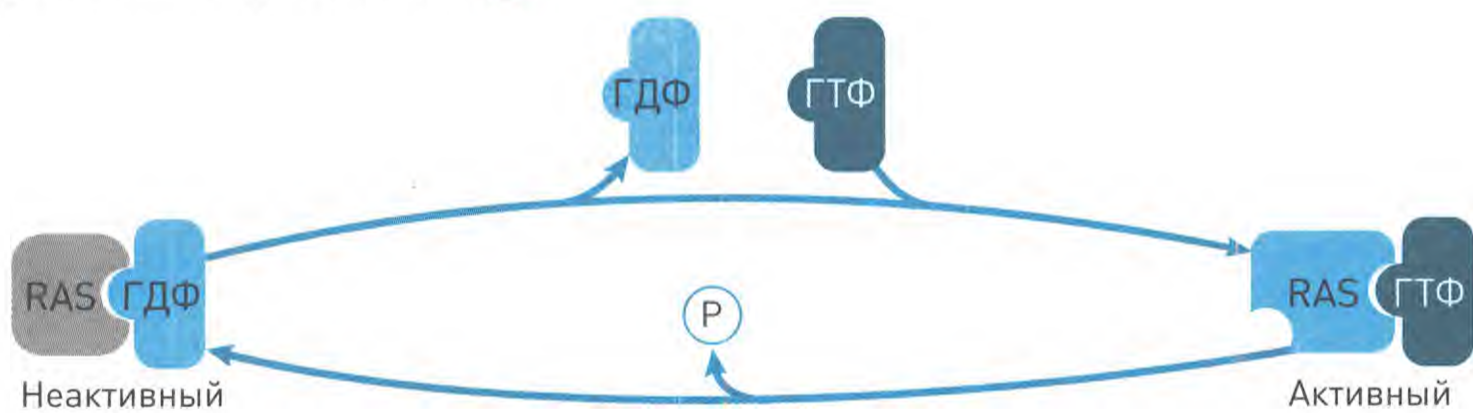
Семейства G-белков

К настоящему времени у человека известно >20 вариантов α -субъединиц, >6 вариантов β -субъединиц и 11 вариантов γ -субъединиц. Семейства G-белков определяются по гомологии аминокислотной последовательности α -субъединиц.

Семейство G-белков	Представители	Субъединицы, активирующие каскад передачи сигнала	Функции
I	G_s	α	Активирует аденилатциклазу, активирует Ca^{2+} -каналы
	G_{olf}	α	Активирует аденилатциклазу в обонятельных чувствительных нейронах
II	G_i	α	Ингибирует аденилатциклазу
		$\beta\gamma$	Активирует K^+ -каналы
	G_o	$\beta\gamma$	Активирует K^+ -каналы, ингибирует Ca^{2+} -каналы
		α и $\beta\gamma$	Активирует фосфолипазу C β
G_t (трансдуцин)	α	Активирует фосфодиэстеразу цАМФ в фоторецепторах	
III	G_q	α	Активирует фосфолипазу C β
IV	$G_{12/13}$	α	Активирует малые ГТФазы семейства Rho, регулирует полимеризацию актина

«Малые» ГТФазы

Мономерные белки, активирующиеся путём связывания с ГТФ и инактивирующиеся при гидролизе ГТФ и диссоциации (P).



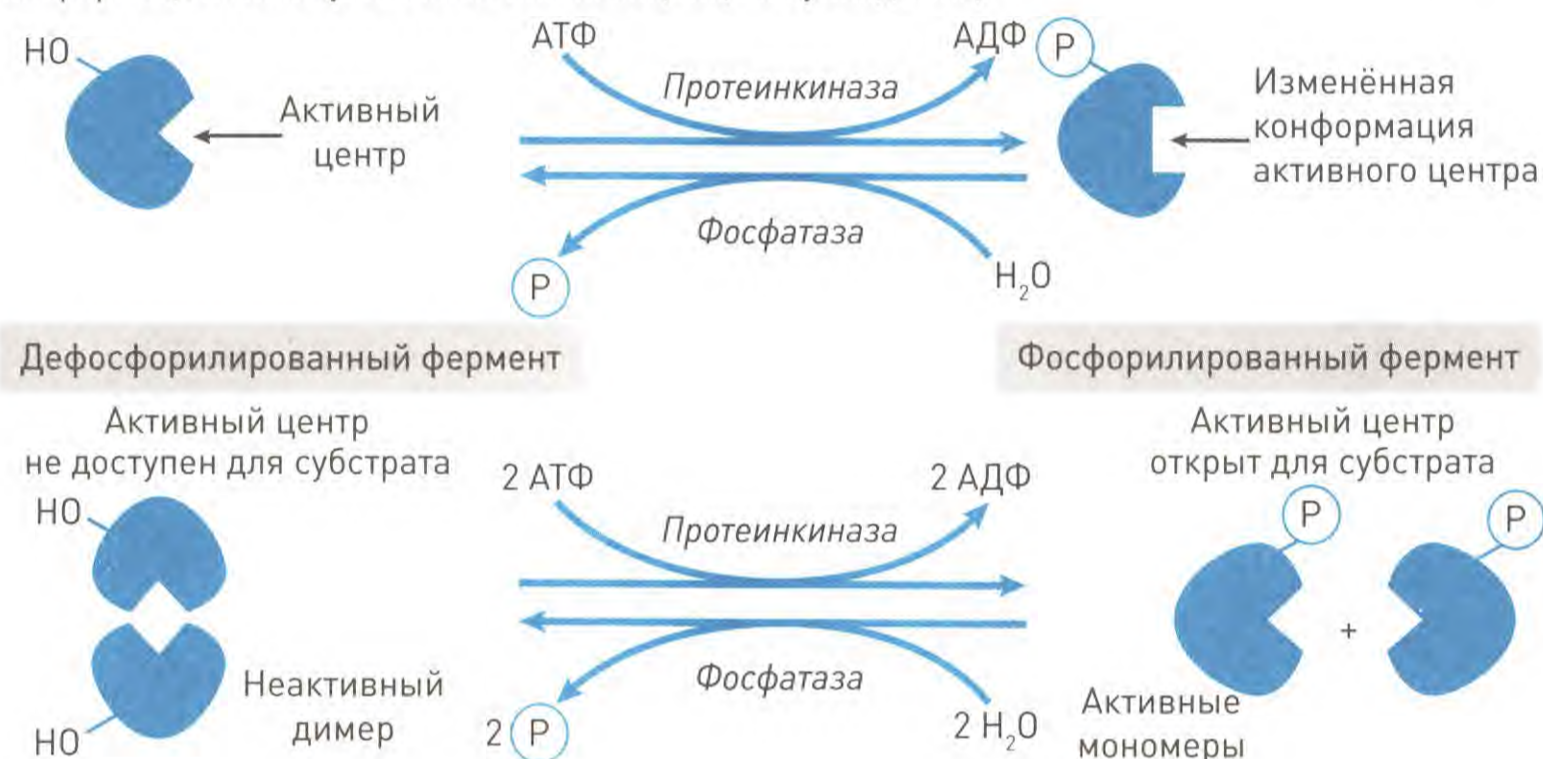
Функция	Примеры малых ГТФаз
Перенос веществ через мембрану	Arf, Rab, Sar
Ядерный транспорт	Ran
Передача сигнала	Ras
Регуляция сокращения цитоскелета	Rho
Перенос белка в ЭПР	Srp

Протеинкиназы и протеинфосфатазы

В геноме человека закодировано примерно 520 киназ и 150 фосфатаз. Киназы классифицируются по способности фосфорилировать определённые -ОН-содержащие аминокислотные остатки в составе белка:

- тирозинкиназы;
- серин/треонинкиназы.

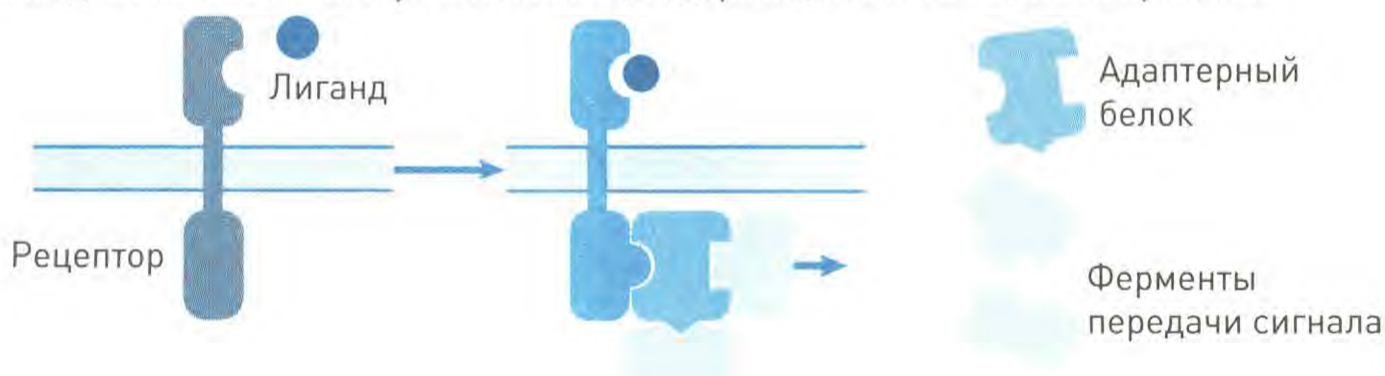
При активации протеинкиназы присоединяют (P) к самим себе (или к другим белкам). Их активность регулируется вторичными посредниками, взаимодействием с другими белками или аутофосфорилированием. Фосфорилирование вызывает локальное изменение заряда и конформации молекулы белка или ассоциацию субъединиц.



Адаптерные белки

Адаптерные белки служат точкой сборки белковых комплексов, состоящих из нескольких белков. Они обеспечивают опосредованное взаимодействие белков между собой и с мембраной. Адаптерные белки содержат несколько специализированных доменов:

- SH1-домены*: домены с тирозинкиназной активностью;
- SH2-домены связывают фосфорилированный тирозин;
- SH3-домены связывают участки белка, содержащие много остатков пролина.



Белок Grb2 Связывает рецепторную тирозинкиназу EGFR и позволяет активировать каскад Ras

Белок SHC1 Участвует в передаче сигнала от рецепторной тирозинкиназы EGFR и рецепторов инсулина

*SH – Src homology (Src – нерецепторная тирозинкиназа, src – сокращение от sarcoma, протоонкогенная тирозинкиназа, характерная для опухолей).

05.06 Вторичные посредники

Вторичные посредники (вторичные мессенджеры, *second messengers*) — молекулы, образующиеся в цитоплазме клетки вследствие взаимодействия лиганда с рецептором. Концентрация вторичного посредника изменяется в ответ на внешний сигнал и передаёт информацию дальше по сигнальным путям.

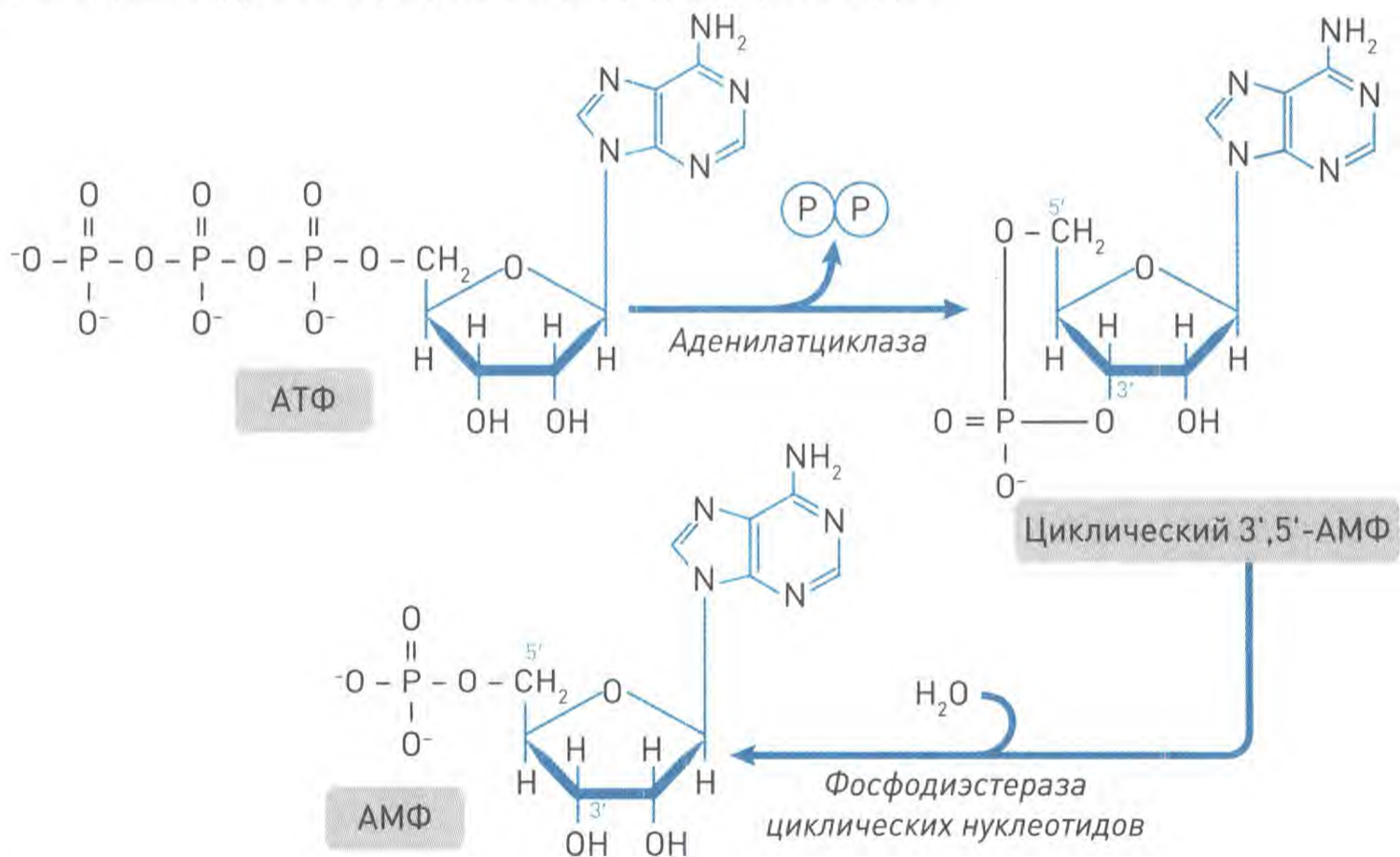
- Циклические нуклеотиды: цАМФ, циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ).
- Липиды (ДАГ и инозитол-3-фосфат).
- Ионы Ca^{2+} .
- NO (монооксид азота).

Вторичные посредники способны быстро перемещаться внутри клетки, в том числе и в ядро, изменяя экспрессию генов. Образование вторичных посредников приводит к амплификации сигнала, поскольку взаимодействие одного лиганда с рецептором вызывает образование множества молекул вторичных посредников.

Циклические нуклеотиды

Циклический аденозинмонофосфат

цАМФ синтезируется из АТФ под действием аденилатциклазы (мембранного фермента). Разрушается путём гидролиза при участии фосфодиэстеразы (ФДЭ).

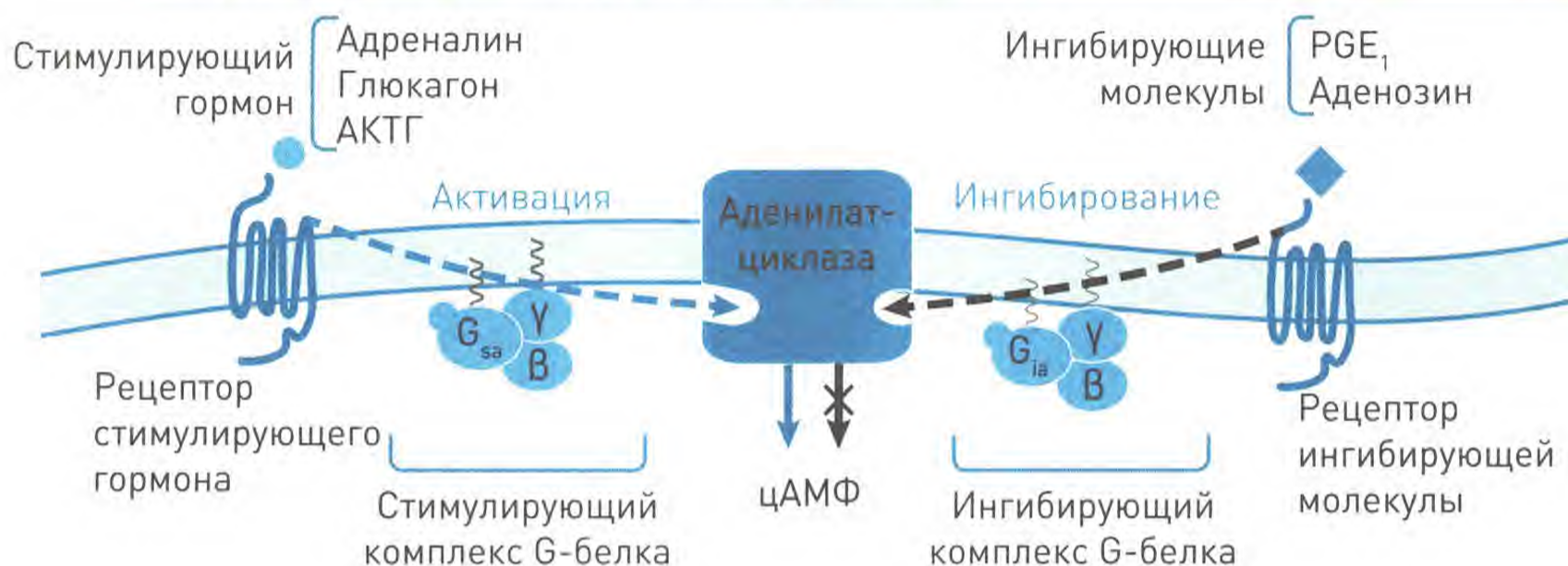


Концентрация цАМФ в покое составляет 10^{-8} М. цАМФ быстро распространяется в цитоплазме клетки, благодаря чему может амплифицировать сигнал более чем 100-кратно. Мишенями цАМФ являются киназы, ионные каналы, факторы замены малых ГТФаз (Rap1, Rap2).

Аденилатциклаза может активироваться или инактивироваться G-белками после связывания GPCR с лигандами.

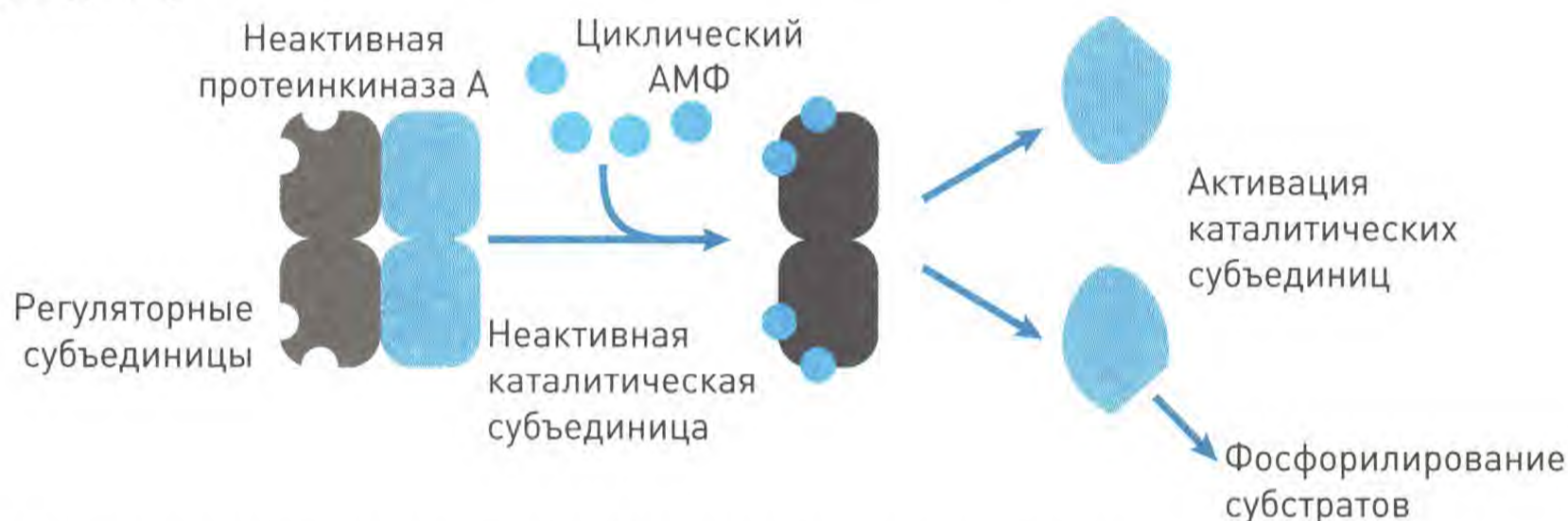
Фосфодиэстеразы (ФДЭ) — группа ферментов, гидролизующих фосфодиэфирную связь (цАМФ-, цГМФ-фосфодиэстеразы и др.). Ингибиторы ФДЭ 5-го типа (силденафил, варденафил, тадалафил) используются для лечения эректильной дисфункции и лёгочной гипертензии.

Регуляция активности аденилатциклазы



Регуляция активности протеинкиназы А

цАМФ регулирует активность протеинкиназы А. Протеинкиназа А в клетке находится в неактивной форме, состоящей из двух регуляторных и двух каталитических субъединиц. Связывание регуляторных субъединиц с цАМФ приводит к отделению активных каталитических субъединиц.

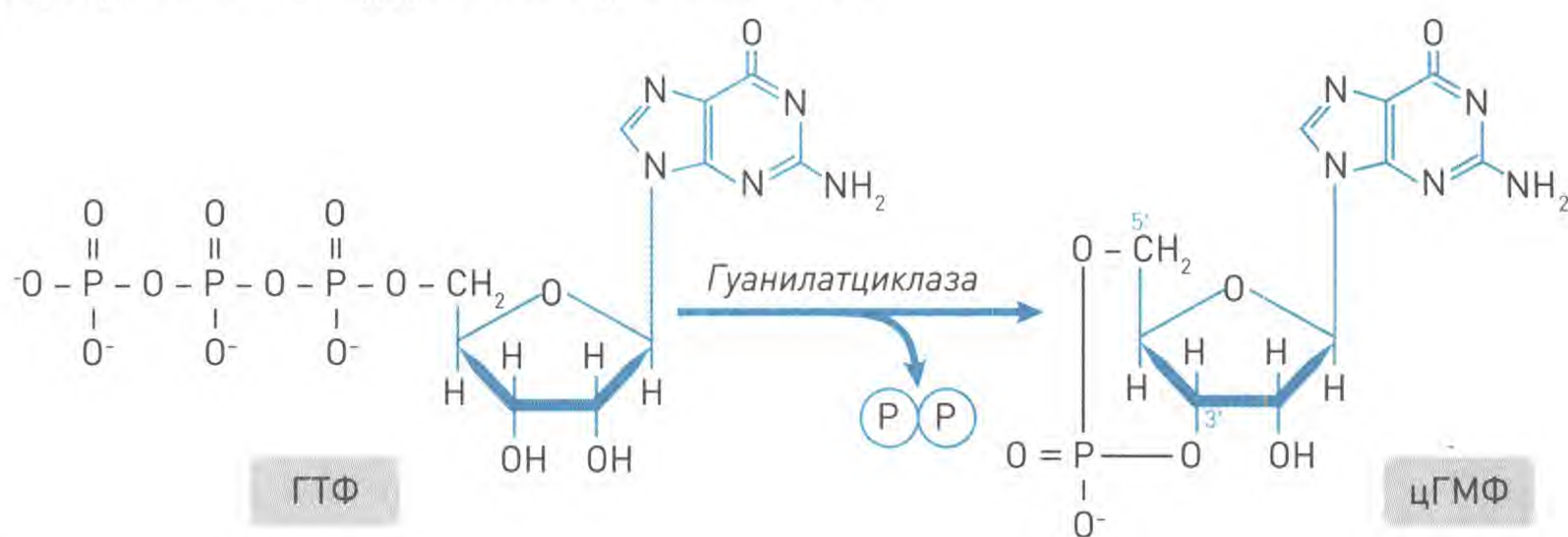


Эффекты активации протеинкиназы А определяются типом клетки.

Клетки	Стимулятор	Эффект активации
Адипоциты	Адреналин (β-адренорецептор)	Активация гормончувствительной липазы (усиление липолиза)
Миоциты и гепатоциты	Адреналин (β-адренорецептор), в печени также глюкагон	<ul style="list-style-type: none"> Активация фосфорилазы гликогена, инактивация гликогенсинтазы (усиление распада гликогена). Ингибирование ацетил-SКоА-карбоксилазы (угнетение синтеза ВЖК). Ингибирование пируватдегидрогеназы (ингибирование гликолиза). Активация фруктозо-2,6-бисфосфатазы (усиление глюконеогенеза в печени)
Клетки нефрона	Вазопрессин (рецептор V2)	<ul style="list-style-type: none"> Встраивание аквапорина-2 в мембрану. Встраивание транспортера мочевины 1 в мембрану
Юкстагломерулярные клетки	Адреналин (β-адренорецептор), дофамин, глюкагон	Стимуляция секреции ренина

Циклический гуанозинмонофосфат

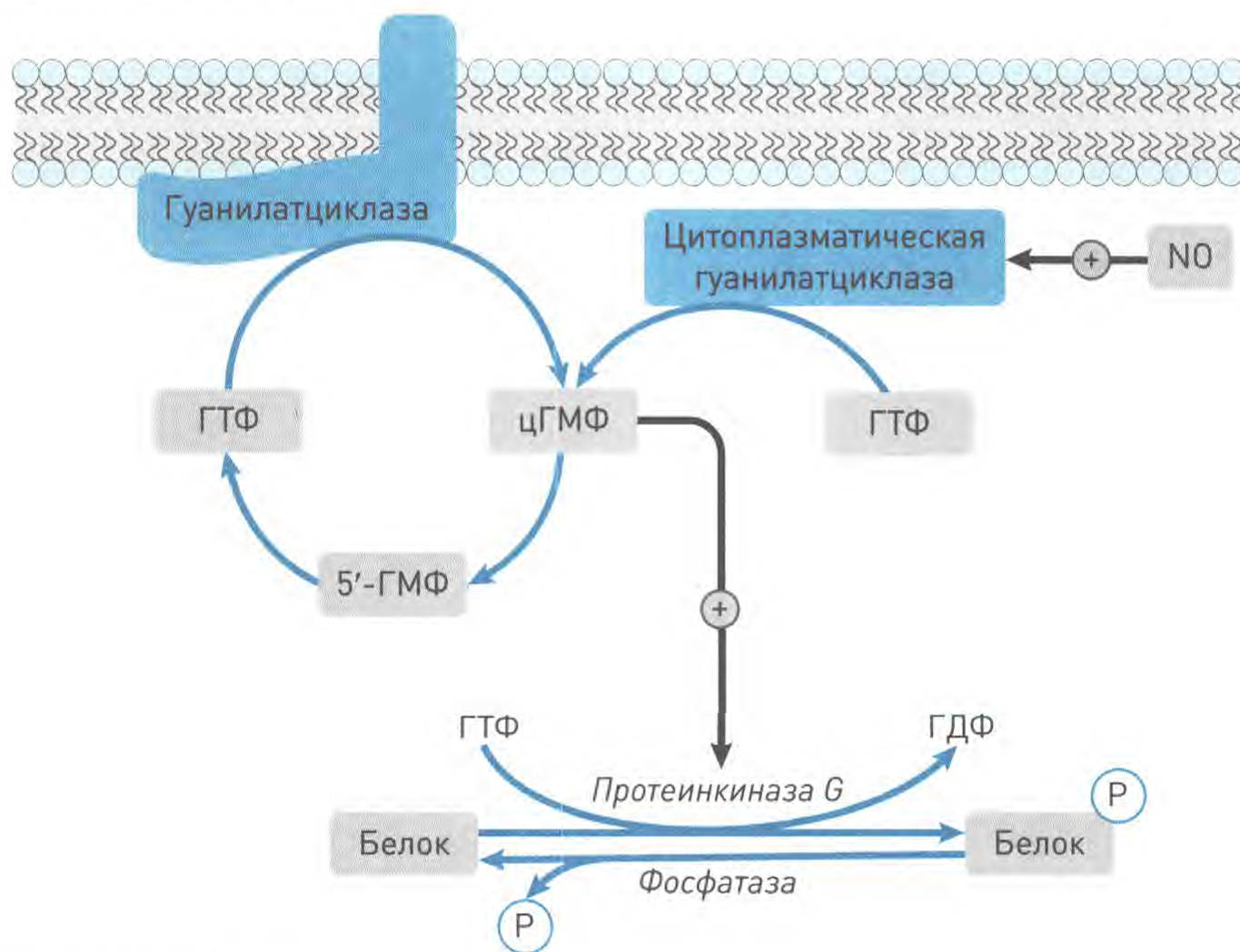
Образуется из ГТФ под действием гуанилатциклазы.



Гуанилатциклаза существует в двух формах:

- мембраносвязанная форма — трансмембранный белок, содержит внеклеточный лиганд-связывающий домен, активируется натрийуретическим пептидом;
- «растворимая» форма, находящаяся в цитоплазме, активируется NO.

По аналогии с цАМФ цГМФ активирует цГМФ-зависимые протеинкиназы, которые запускают различные сигнальные каскады.



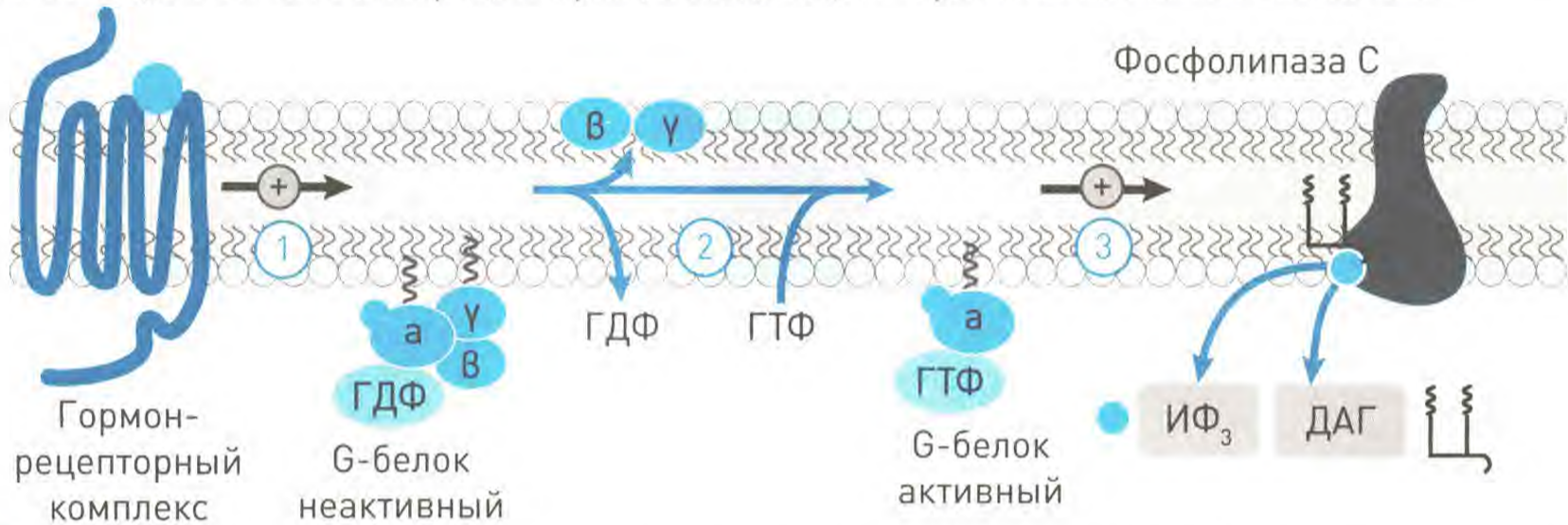
Конечные эффекты цГМФ:

- в сетчатке — конвертация видимого света в нервные импульсы (цГМФ управляет потоком ионов Ca^{2+} и Na^+ , которые генерируют трансмембранный потенциал);
- в почках — увеличение почечной экскреции Na^+ и воды (мембранная гуанилатциклаза активируется предсердным натрийуретическим пептидом, что сопровождается синтезом цГМФ, который увеличивает экскрецию);
- в гладкомышечных клетках сосудов — расслабление мышечных волокон, увеличение просвета сосуда и кровотока.

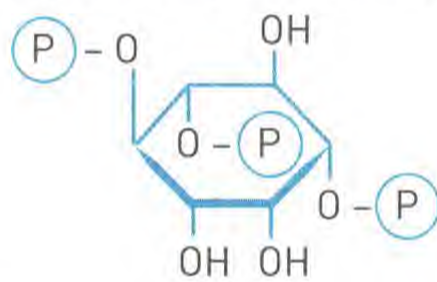
Липидные вторичные посредники

Фосфатидилинозитол

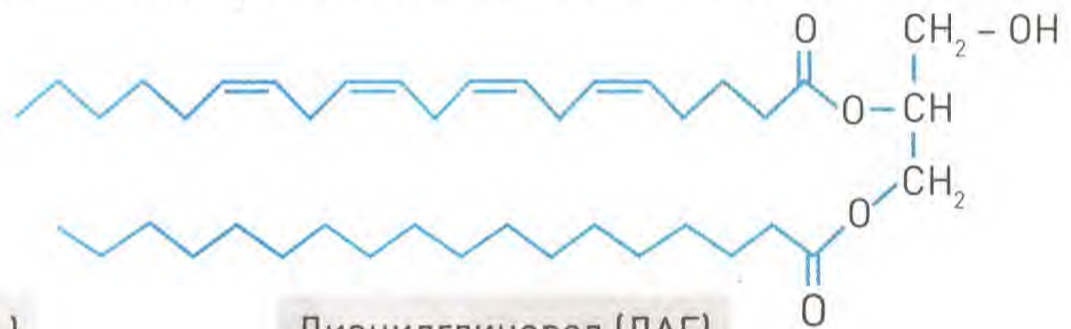
Фосфатидилинозитол может фосфорилироваться до фосфатидилинозитолфосфата (ФИФ) и ФИФ₂ под действием различных киназ, которые, в свою очередь, активируются при связывании лиганда с GPCR или с рецептором, обладающим тирозинкиназной активностью.



- ① Взаимодействие гормона с рецептором приводит к изменению конформации рецептора.
- ② Активированный рецептор изменяет конформацию G-белка. В результате взаимодействия с рецептором β- и γ-субъединицы G-белка отщепляются, одновременно на α-субъединице ГДФ заменяется на ГТФ.
- ③ Активированная таким образом α-субъединица G-белка стимулирует фосфолипазу С, которая расщепляет ФИФ₂. В результате этой реакции образуются липофильный ДАГ и водорастворимый инозитолтрифосфат (ИФ₃), играющие роль вторичных посредников.



Инозитол-1,4,5-трифосфат (ИФ₃)



Диацилглицерол (ДАГ)

ИФ₃ активирует ИФ₃-зависимые Ca²⁺-каналы в мембране эндоплазматического ретикула (ЭПР), что приводит к повышению внутриклеточной концентрации Ca²⁺. ДАГ повышает активность протеинкиназы С.

Сфинголипиды

Сфинголипиды участвуют в качестве вторичных посредников в передаче сигналов гибели и выживания клетки. Кроме того, сфингофосфолипиды могут изменять функции мембранных рецепторов путём регуляции образования липидных рафтов.

- Церамиды и церамид-1-фосфат.
- Сфингозин и сфингозин-1-фосфат.
- Глюкозилцерамид.

Монооксид азота (NO)

Монооксид азота легко проникает через клеточные мембраны, поэтому выполняет функцию как межклеточной сигнальной молекулы, так и вторичного посредника передачи сигнала внутри клетки. NO синтезируется из аргинина под действием NO-синтазы в эндотелиальных клетках. Образовавшийся в эндотелиальных клетках NO диффундирует через мембрану и попадает в прилегающие гладкомышечные клетки, где он активирует цитоплазматическую гуанилатциклазу, которая продуцирует цГМФ.

Ионы кальция (Ca^{2+})

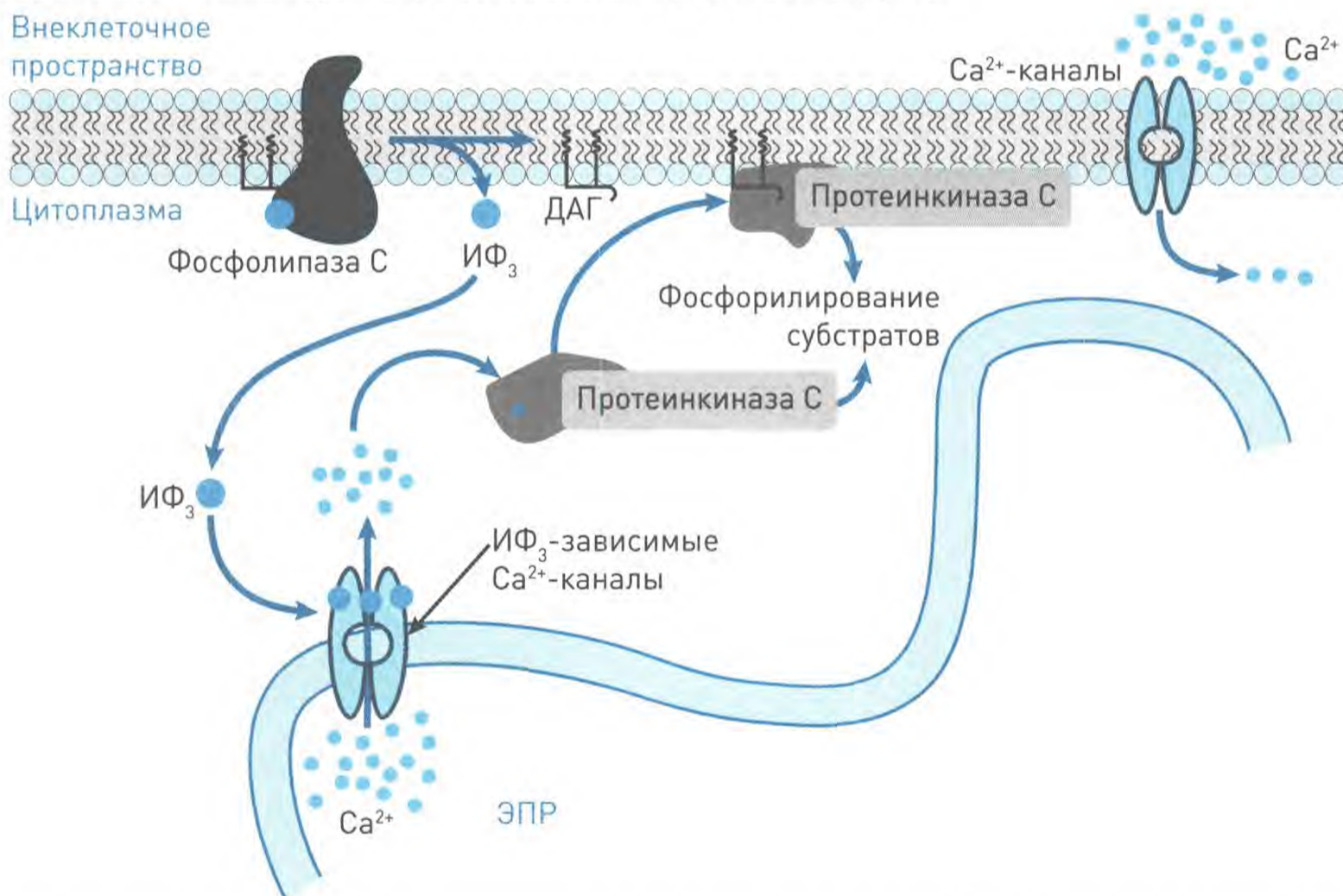
Концентрация Ca^{2+} в цитоплазме составляет 10^{-7} – 10^{-8} М, что примерно в 10 000 раз меньше, чем во внеклеточном пространстве. Низкая концентрация Ca^{2+} в цитоплазме обеспечивается работой насоса, постоянно выкачивающего Ca^{2+} из цитоплазмы в ЭПР, а также каналов, которые выкачивают Ca^{2+} во внеклеточное пространство и в митохондрии. Путём регуляции работы Ca^{2+} -каналов в ответ на различные стимулы возможно быстрое и кратковременное повышение концентрации Ca^{2+} в цитоплазме. Ионы Ca^{2+} регулируют:

- процесс мышечного сокращения;
- процесс экзоцитоза (высвобождение нейромедиаторов в синапсах, высвобождение гормонов в кровь);
- активацию Т- и В-клеток при связывании антигена с рецепторами к антигену;
- адгезию клеток к ВКМ;
- апоптоз;
- ряд биохимических изменений, опосредованных при участии протеинкиназы С.

Основные каналы, регулирующие ток Ca^{2+} в цитоплазму:

- ИФ₃-зависимые Ca^{2+} -каналы;
- потенциал-зависимые Ca^{2+} -каналы;
- рианодиновые Ca^{2+} -каналы.

Выброс Ca^{2+} в цитоплазму также приводит к связыванию Ca^{2+} с протеинкиназой С, которая перемещается к мембране, где связывается с ДАГ и активируется.



Для реализации указанных эффектов необходимо связывание Ca^{2+} с кальмодулином. При высокой концентрации Ca^{2+} в цитоплазме кальмодулин способен связывать 4 Ca^{2+} . После связывания Ca^{2+} кальмодулин приобретает высокое сродство к белкам-мишеням, присоединяется к ним и тем самым изменяет их регуляторную или каталитическую активность. Снижение концентрации Ca^{2+} в клетке приводит к элиминированию Ca^{2+} из кальмодулина, в результате чего комплекс между кальмодулином и белками-мишенями распадается. Основная функция кальмодулина — активация ферментов (аденилатциклазы, ФДЭ циклических нуклеотидов, киназы фосфорилаз и киназы лёгких цепей миозина, Ca^{2+} -зависимой протеинкиназы, фосфолипазы А2 и др.).

05.07 Транскрипционные факторы

Эпигенетическая регуляция

Эпигенетическая регуляция — процесс, приводящий к изменению активности гена без изменений в его кодирующей последовательности, стабильно наследуется после исчезновения фактора, вызвавшего это изменение. Эпигенетическая регуляция возможна на уровне ДНК, РНК или белков, основные механизмы — метилирование ДНК и модификация гистонов.

ДНК (геном)	Метилирование цитозина и аденина в составе ДНК, повторяющиеся последовательности, мутации отдалённых регуляторных элементов, транспозиции генетического материала
РНК (транскриптом)	Регуляторные мотивы пре-мРНК, антисмысловые РНК, нетранслирующиеся РНК, микроРНК, двухцепочечные РНК
Белки (протеом)	Метилирование/деметилирование лизина 4, 9 и 27 гистона H3, ацетилирование /деацетилирование

Регуляция экспрессии генов позволяет клеткам различных органов, имеющих одинаковый геном, контролировать собственную структуру и функцию и является основой дифференцировки клеток, морфогенеза и адаптации.

Сайленсинг — способность клетки подавлять экспрессию определённого гена.

Транскрипционные факторы

Активность транскрипции (частота новых «запусков» — инициаций транскрипции) определяется скоростью образования преинициационных комплексов белков и стабильностью уже образованных комплексов. В регуляции транскрипции генов участвуют:

- регуляторные элементы (цис-действующие факторы) — промоторы, энхансеры, сайленсеры, инсуляторы, LCR (*locus control region*);
- транскрипционные факторы (транс-действующие факторы) — главные и специфичные факторы транскрипции.

Факторы транскрипции (транскрипционные факторы) — белки, контролирующие процесс синтеза мРНК на матрице ДНК путём связывания со специфичными участками ДНК. Транскрипционные факторы выполняют функцию либо самостоятельно, либо в комплексе с другими белками. Они обеспечивают снижение (репрессоры) или повышение (активаторы) константы связывания РНК-полимеразы с регуляторными последовательностями регулируемого гена. Определяющая черта факторов транскрипции — наличие в их составе одного или более ДНК-связывающих доменов, которые взаимодействуют с характерными участками ДНК, расположенными в регуляторных областях генов.

Сигнальные пути регулируют активность транскрипционных факторов путём изменения концентрации транскрипционных факторов в ядре или регуляции их активности:

- изменения экспрессии генов транскрипционного фактора или трансляции;
- перемещения транскрипционного фактора из цитоплазмы в ядро (например, Foxo);
- направленного протеолиза (например, p53) и других вариантов посттрансляционной модификации (фосфорилирование, метилирование, ацетилирование и др.).

Транскрипционные факторы являются модульными по структуре и содержат следующие домены:

- ДНК-связывающий домен (DBD);
- трансактивирующий домен (TAD);
- сигнал-распознающий домен (SSD);
- димеризационный домен.



Факторы регуляции экспрессии генов

Активаторы экспрессии генов

Гистоновые ацетилтрансферазы (НАТ)	Разворачивают хроматин и делают возможной экспрессию генов
Неспецифические транскрипционные факторы	Связываются с промотором и присоединяют РНК-полимеразу II
Сиквенс-специфические транскрипционные факторы	Связываются с промотором и энхансером и стабилизируют комплекс РНК-полимеразы II с промотором (транс-активация)

Репрессоры экспрессии генов

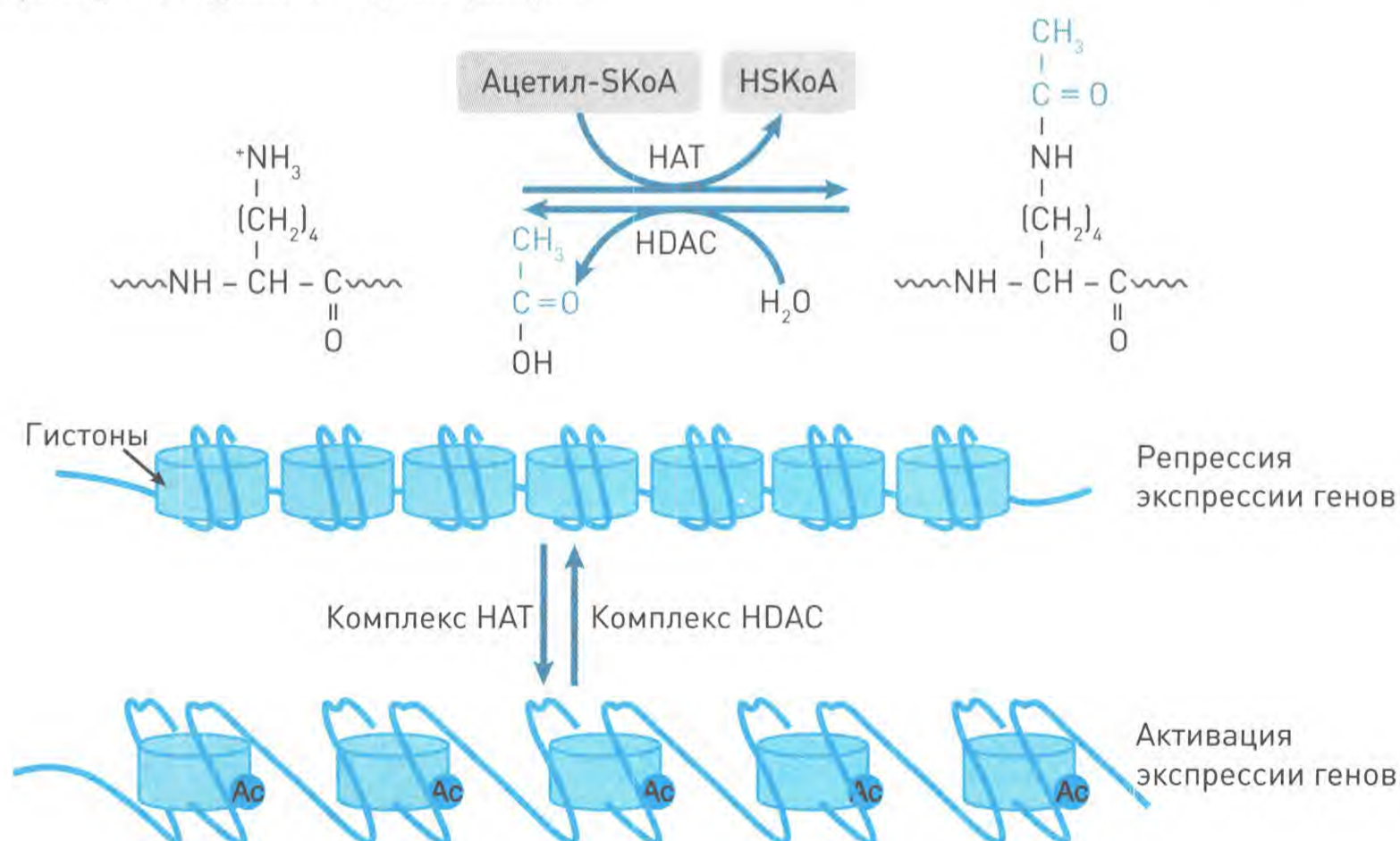
Комплекс гистоновых деацетилаз (HDAC)	Деацетилируют гистоны и стимулируют сворачивание хроматина, что делает невозможной экспрессию генов
---------------------------------------	---

Гистоновые ацетилтрансферазы и деацетилазы

Гистоны — небольшие, положительно заряженные белки, непосредственно связанные с ДНК. Они определяют структурную организацию хроматина, нейтрализуя за счёт положительных зарядов аминокислотных остатков отрицательно заряженные фосфатные группы ДНК, что делает возможной плотную упаковку ДНК в ядре.

Гистоновая ацетилтрансфераза (НАТ) — фермент, катализирующий реакцию переноса ацетильной группы на остатки лизина в гистонах. Ацетилирование гистонов снижает положительный заряд на их поверхности, что приводит к отталкиванию гистонов от ДНК и друг от друга и открывает участки ДНК для транскрипции. НАТ связывается с эухроматином, когда к последнему присоединяется транскрипционный фактор.

Гистоновые деацетилазы (HDAC) — ферменты, катализирующие удаление ацетильной группы ε-N-ацетиллизина гистонов. Модифицируя гистоны и изменяя конформацию хроматина, гистоновые деацетилазы уменьшают расстояние между нуклеосомой и намотанной на неё ДНК. Более плотная упаковка ДНК уменьшает её доступность для транскрипционных факторов, что приводит к подавлению транскрипции.

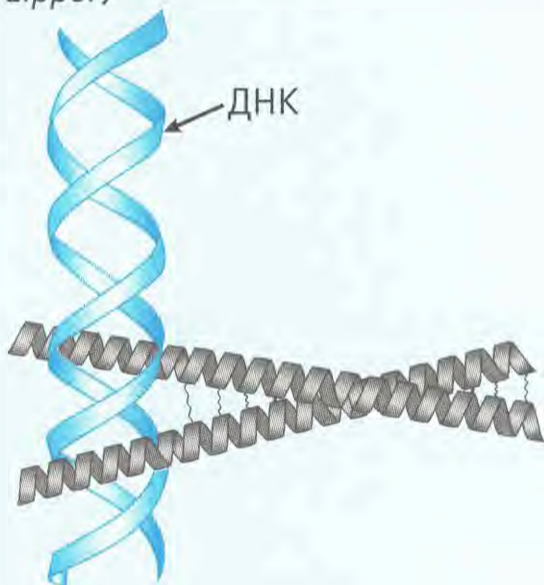


ДНК-связывающие участки белка (мотивы)

Как правило, специфические белковые транскрипционные факторы распознают последовательность из 4–10 пар оснований ДНК. α -Спираль белка при этом «вкладывается» в большую бороздку ДНК.

Типичные ДНК-связывающие мотивы

Лейциновая застёжка, «молния» (*leucine zipper*)



Домен, состоящий примерно из 30 аминокислотных остатков и образующий α -спираль, в которой остатки лейцина (обычно 4–5 остатков) расположены вдоль одной её стороны. Лейциновая застёжка обеспечивает формирование димерной структуры белков, а также взаимодействие с ДНК, в частности с её палиндромными последовательностями

Спираль-поворот-спираль (*helix-turn-helix*)



Симметричный элемент третичной структуры некоторых связывающихся с ДНК белков, например рилизинг-фактор пролактина состоит из 56 аминокислотных остатков и включает 2 спирали (в каждой по 14 остатков), соединённые петлёй из 4 остатков

Спираль-петля-спираль (*helix-loop-helix*)



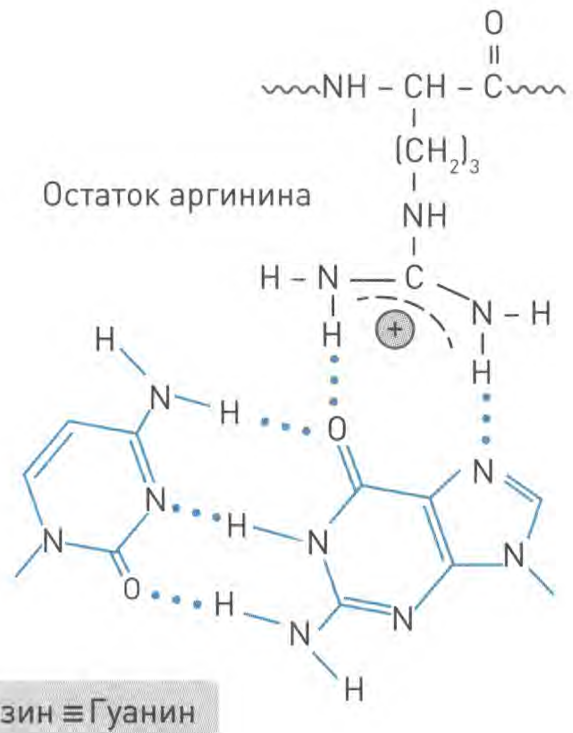
Участок белка, представленный двумя α -спиралями, соединёнными петлёй (более длинный участок, в отличие от структуры «спираль-поворот-спираль»). Как правило, включающие такой домен транскрипционные факторы представлены димерными белками. Они участвуют в регуляции циркадных ритмов, регулируют экспрессию эмбриональных генов и онкогенов

Окончание таблицы

Цинковый палец (zinc finger)

Домен включает 2 цистеиновых и 2 гистидиновых остатка: эти аминокислотные остатки взаимодействуют с ионом цинка, а расположенная между ними полипептидная цепочка выпячивается в виде «пальца»

Транскрипционные факторы связываются с азотистыми основаниями ДНК при помощи водородных связей и электростатических взаимодействий и активируют транскрипцию определённых генов.



Транскрипционные факторы, отвечающие на физиологические стимулы

Стимул	Фактор	Регулируемые гены (примеры)
Гипоксия	HIF-1α	VEGF, эритропоэтин, гликолитические ферменты
Повреждение ДНК	p53	CIP1/WAF1, GADD45, PCNA, MDM2
Недостаток холестерина	SREBP-1	ГМГ-SКоА редуктаза, синтаза ВЖК, рецептор ЛПНП
Вирусы, окислители	NF-κB	ФНОα, интерлейкины и т.д.
Тепловой шок	HSF1	Белки теплового шока
Жирные кислоты	PPAR-α	Липопротеинлипаза, транспортёр ВЖК, ацил-SКоА синтаза

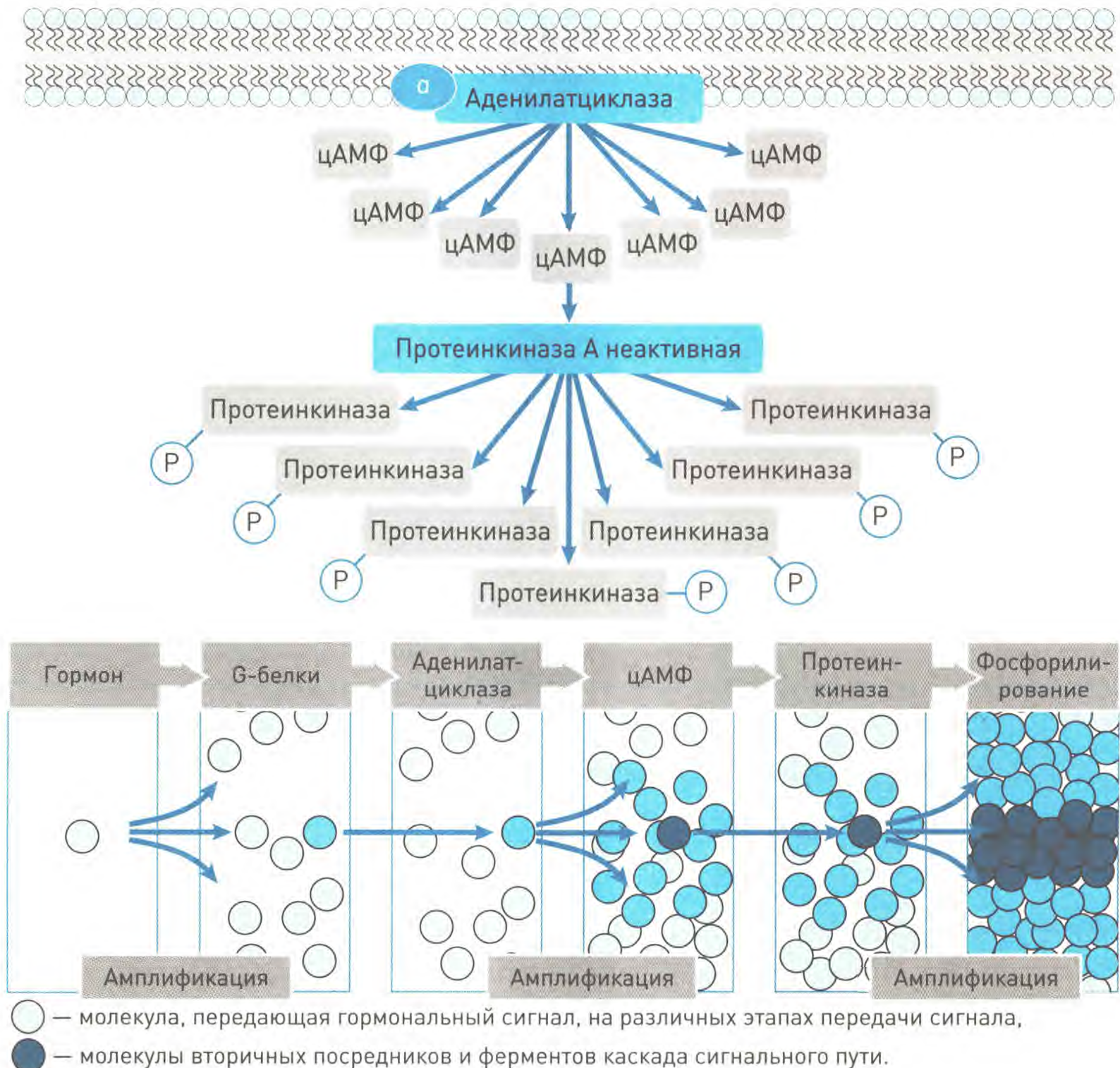
05.08 Амплификация и прекращение действия сигнала

Пути передачи сигнала, или сигнальные пути, часто организованы как сигнальные каскады: количество молекул белков и других молекул, принимающих участие в передаче сигнала, возрастает на каждом последующем этапе по мере удаления от первоначального стимула. Таким образом, даже относительно слабый стимул может вызывать значительный ответ.

Амплификация сигнала

Амплификация сигнала происходит на следующих уровнях:

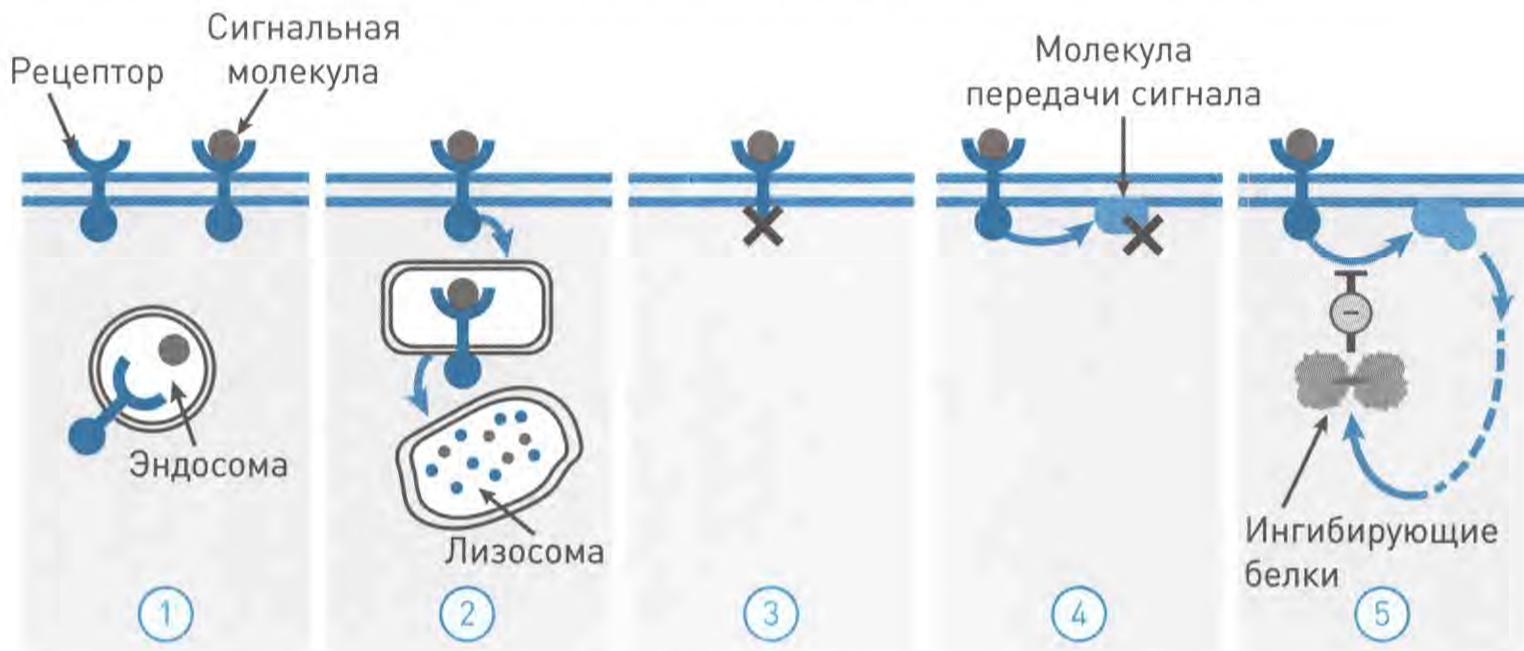
- связывание одного лиганда с GPCR может активировать несколько G-белков (x10);
- каждый G-белок может активировать несколько молекул аденилатциклазы (x100);
- каждая активированная аденилатциклаза может синтезировать много молекул цАМФ (x100 000);
- 4 молекулы цАМФ необходимы для высвобождения 2 активных каталитических субъединиц протеинкиназы А (x50 000);
- каждая активированная протеинкиназа А фосфорилирует множество белков-мишеней (x500 000).



Регуляция чувствительности клетки к внешним сигналам

Изменение характера и интенсивности сигналов, поступающих к клетке, ведёт к адаптивной перестройке её рецепторных структур благодаря наличию механизмов саморегуляции, изменяющих чувствительность клетки к этому сигналу. Так, при избыточности внешнего гуморального сигнала происходит десенситизация соответствующего рецептора, т.е. снижение его чувствительности к лиганду из-за ослабления сродства рецептора к лиганду или уменьшения числа рецепторных молекул.

При необходимости усилить ответ на действие сигнала, например в случае недостаточного количества сигнальных молекул во внеклеточной среде, клетка может стимулировать синтез рецепторных белков или их рекрутирование (экспонирование) на поверхность мембраны. Повышение чувствительности к регуляторному сигналу также может быть следствием улучшения сопряжения рецепторов с G-белком и системой вторичных посредников.



- | | |
|-----------------------|---|
| ① Изоляция рецептора | ④ Инактивация белка, передающего сигнал |
| ② Протеолиз рецептора | ⑤ Синтез ингибирующего рецептор белка |
| ③ Блокада рецептора | |

Киназы GPCR фосфорилируют остатки серина и треонина С-конца GPCR, расположенного в цитоплазме. Фосфорилированный GPCR связывается с аррестином — белком, который стимулирует эндоцитоз рецептора.

Прекращение действия сигнала

Передача сигнала должна быть остановлена после того как внутриклеточные процессы в ответ на получение сигнала изменились. Если прекращения передачи сигнала (терминации) не произойдёт, клетка потеряет чувствительность к восприятию новых сигналов. Также, если не происходит терминация побудительного сигнала к пролиферации клетки, это может привести к неконтролируемому росту и формированию злокачественной опухоли.

Прерывание передачи сигнала происходит, как правило, при участии фосфатаз, которые могут отщеплять **(P)** от различных ферментов, дефосфорилируя их.

«Выключение» митогенной сигнализации:

- ① диссоциация комплекса лиганд–рецептор;
- ② дефосфорилирование цитоплазматических доменов рецептора фосфатазами;
- ③ дефосфорилирование фосфатазами внутриклеточных белков (адаптерных белков и промежуточных протеинкиназ);
- ④ разрушение сигнальной молекулы (например, фосфодиэстеразой).

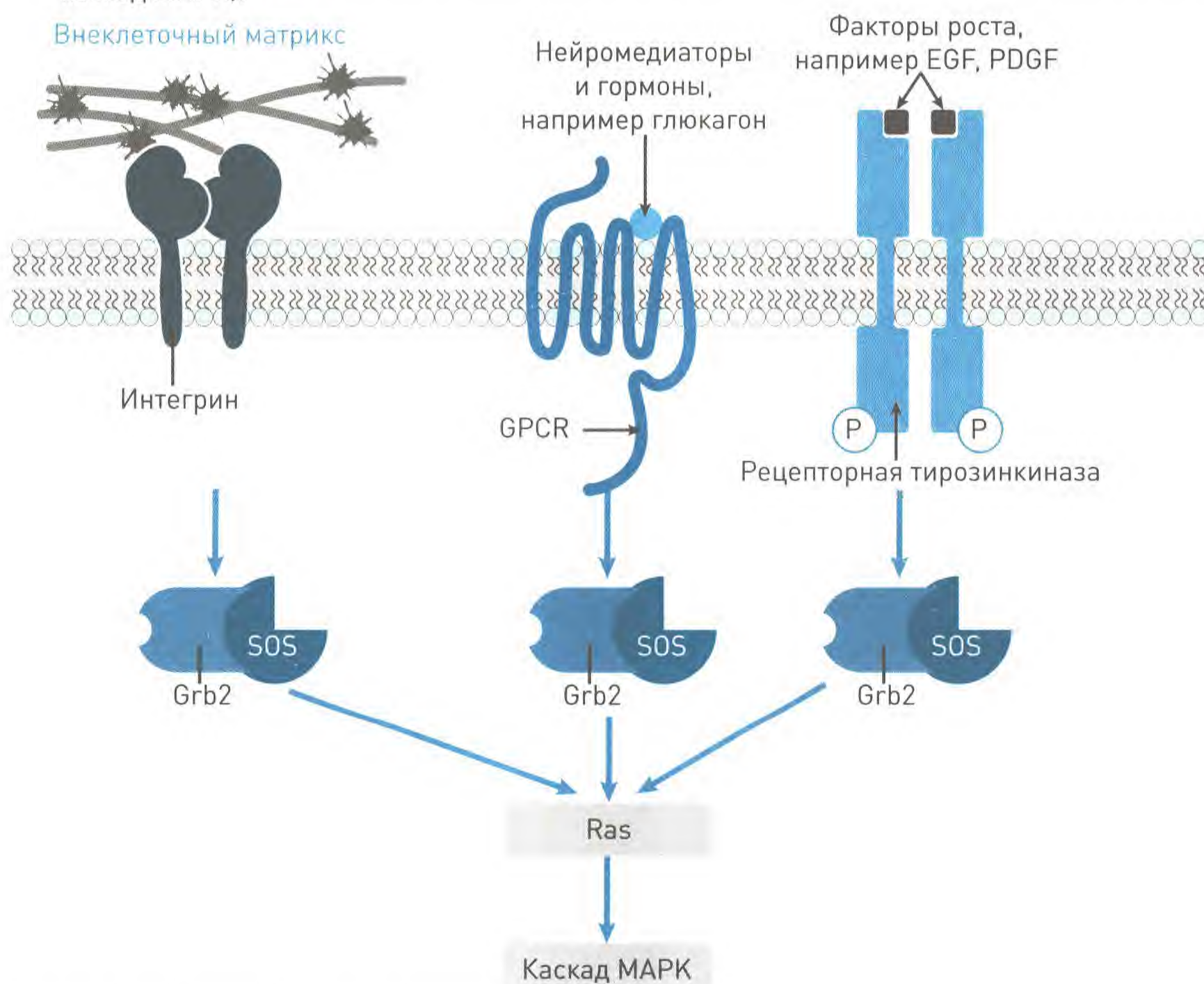
05.09 Взаимодействие сигнальных путей

В клетке расположены сотни рецепторов, одновременно принимающих сигналы от окружающей среды. Пересечения и наложения активируемых ими сигнальных путей приводят к развитию координированного клеточного ответа (*cross-talk*).

- Пересечение или слияние сигнальных путей (общие белковые молекулы или вторичные посредники).
- Петли положительной или отрицательной обратной связи.

Взаимодействие сигнальных путей позволяет клетке воспринимать входящую информацию от разных сигналов одновременно в зависимости от контекста:

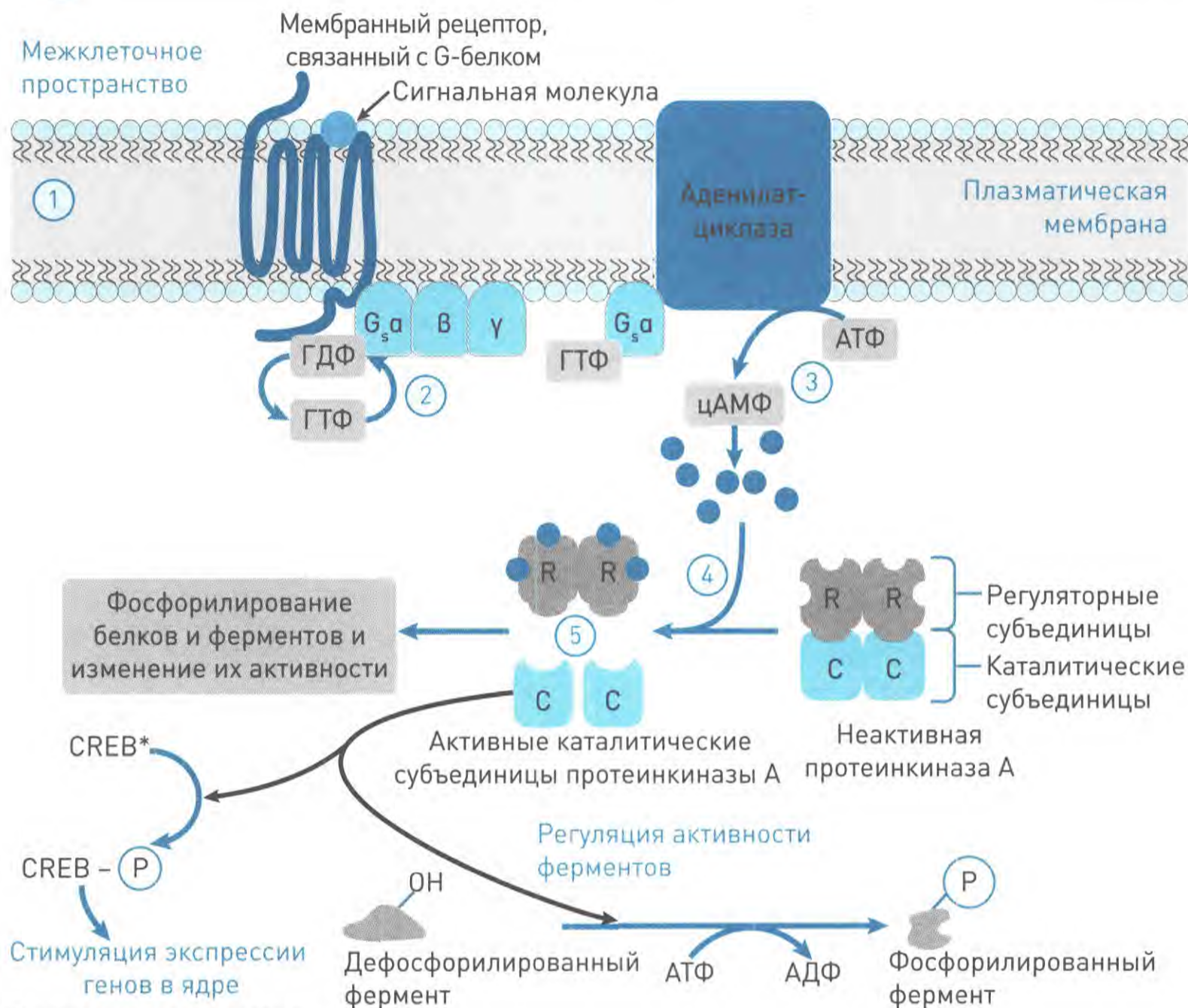
- дивергенция — взаимодействие с одним и тем же рецептором может вызывать противоположные эффекты (например, взаимодействие фактора некроза опухолей альфа (ФНО α) с рецептором ФНО может активировать как каспазный каскад, так и путь NF- κ B, отвечающий за усиление экспрессии антиапоптотических генов);
- конвергенция — взаимодействие с разными рецепторами может вызывать одинаковый эффект (например, некоторые GPCR, рецепторные тирозинкиназы и интегрины могут стимулировать привлечение к мембране адаптерного белка Grb2 и активировать Ras и каскад MAPK).



Выбор и сила ответа на сигнал определяется:

- концентрацией внутриклеточных белков в настоящий момент времени, «уводящих» ответ по определённой ветви пути (в случае дивергенции);
- наличием или отсутствием комплементарных сигналов (в случае конвергенции).

05.10 Аденилатциклазная система

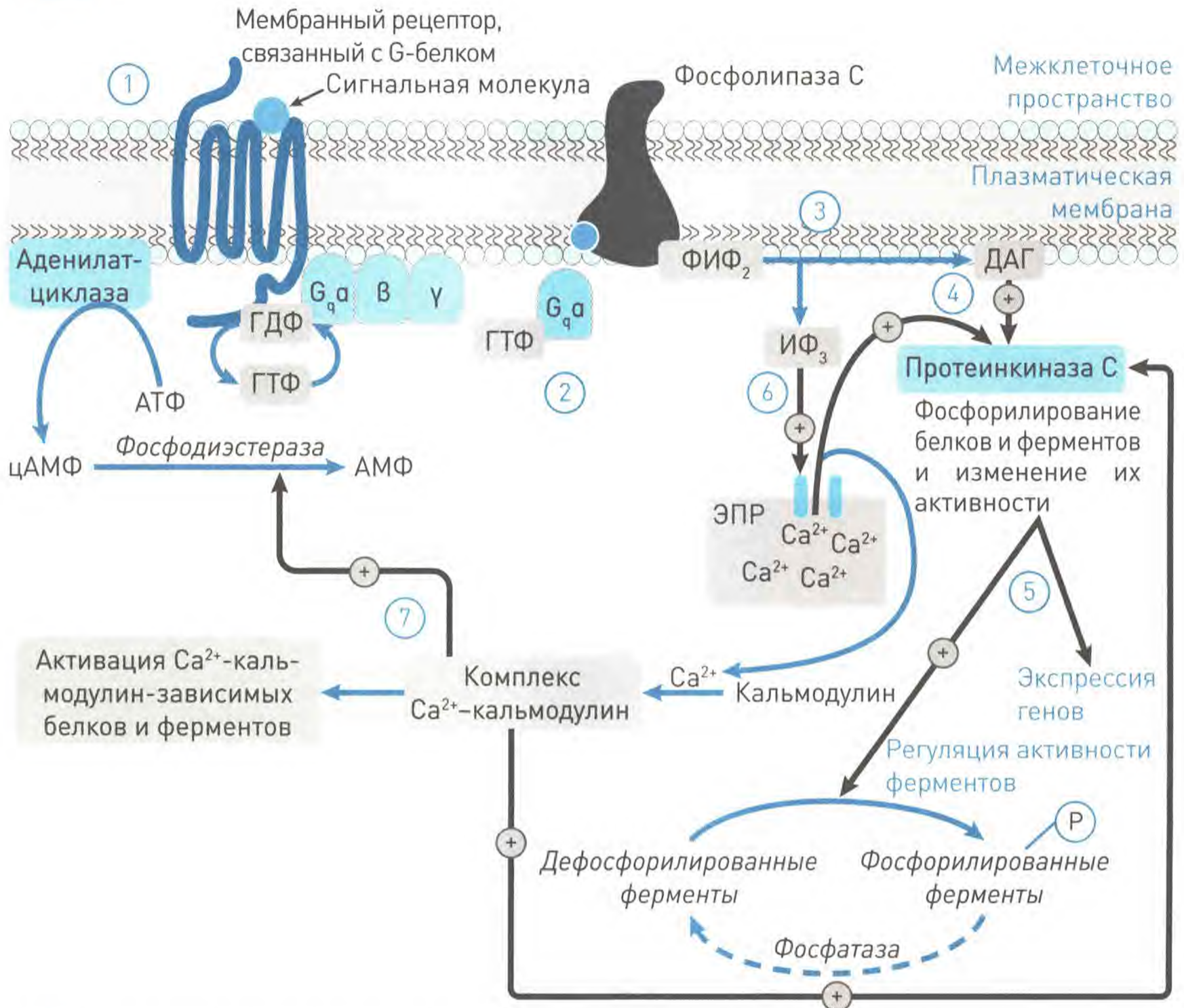


Этапы передачи сигнала

- ① Взаимодействие лиганда с рецептором приводит к изменению конформации рецептора. Это изменение передаётся на G-белок (ГТФ-зависимый), который состоит из трёх субъединиц (α, β и γ), α-субъединица связана с ГДФ.
- ② В результате взаимодействия с рецептором β- и γ-субъединицы отщепляются, одновременно на α-субъединице ГДФ заменяется на ГТФ.
- ③ Активированная α-субъединица стимулирует аденилатциклазу, которая начинает синтез цАМФ. Одновременно происходит гидролиз ГТФ, с окончанием которого α-субъединица вновь соединяется с β- и γ-субъединицами и переходит в неактивное состояние (своеобразное «реле времени»).
- ④ Циклический АМФ (цАМФ) связывается с регуляторными субъединицами протеинкиназы А (R) и вызывает их диссоциацию от каталитических. В результате каталитические субъединицы (С) становятся активными.
- ⑤ Активные каталитические субъединицы протеинкиназы А участвуют в реакциях фосфорилирования ряда ферментов, регулируя их активность: ТАГ-липазы, фосфорилазы гликогена (активация), гликогенсинтазы (ингибирование), пируватдегидрогеназы (ингибирование), фруктозобисфосфатазы (активация) и других белков (аквапорина 2, транскрипционного фактора CREB и др.).

*CREB (cAMP response element-binding protein) — транскрипционный фактор.

05.11 Фосфатидилинозитолфосфатная система

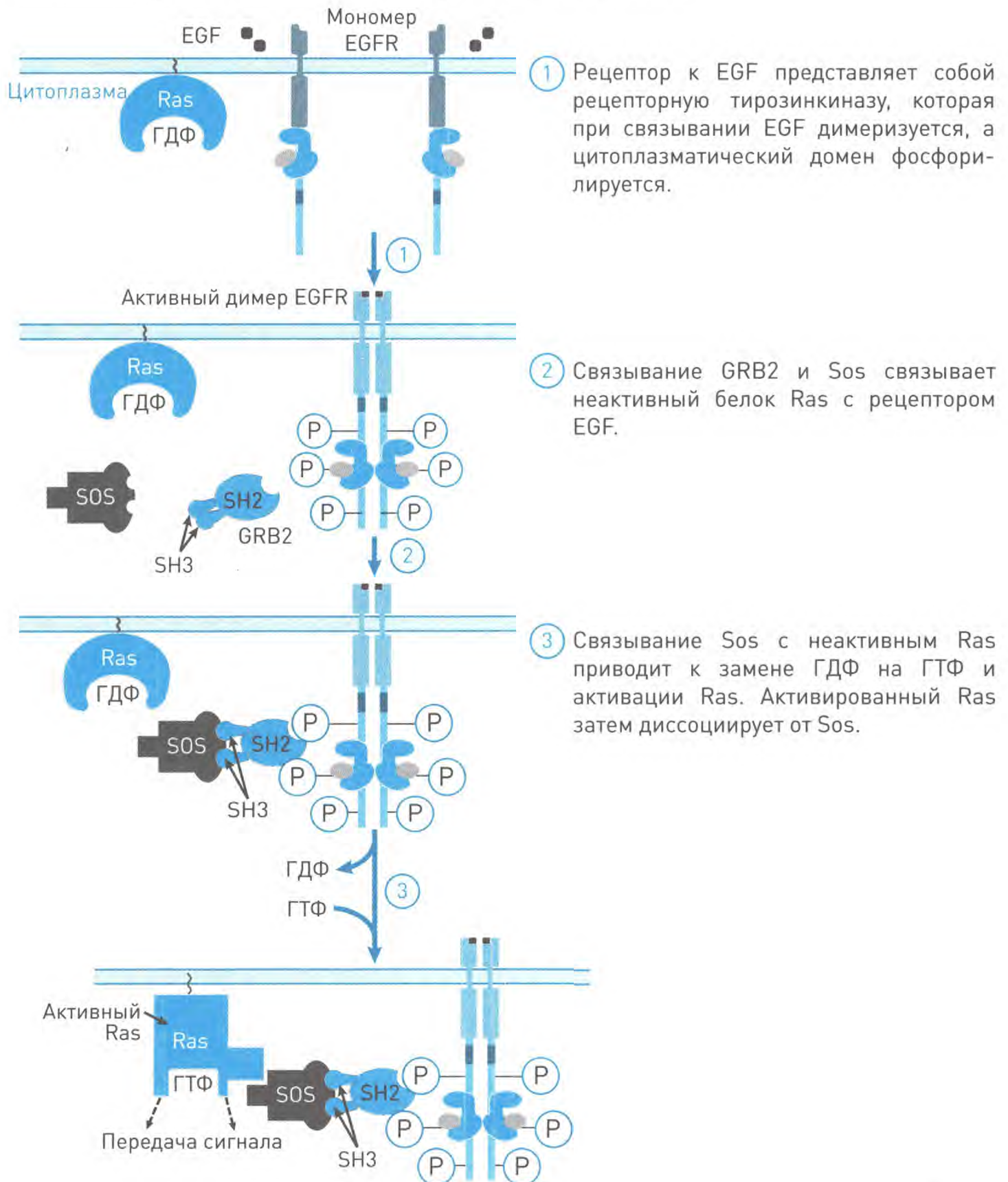


- 1 Взаимодействие гормона с рецептором изменяет конформацию рецептора.
- 2 В результате взаимодействия гормона с рецептором G-белок диссоциирует; одновременно на α-субъединице ГДФ заменяется на ГТФ.
- 3 Активированная α-субъединица (связанная с ГТФ) активирует фосфолипазу C, которая начинает расщепление ФИФ₂ на инозитолтрифосфат (ИФ₃). ИФ₃ и ДАГ — вторичные посредники передачи гормонального сигнала.
- 4 ДАГ совместно с ионами Ca²⁺ активирует протеинкиназу C.
- 5 Протеинкиназа C фосфорилирует ферменты-мишени и регулирует пролиферацию клеток.
- 6 ИФ₃ открывает кальциевые каналы в ЭПР, что вызывает увеличение внутриклеточной концентрации ионов Ca²⁺.
- 7 Накопление ионов Ca²⁺ в цитоплазме вызывает активацию кальций-связывающих белков (например, кальмодулина). Комплекс Ca²⁺ с кальмодулином активирует Ca²⁺-АТФазу, «закачивающую» Ca²⁺ обратно в ЭПР (не показано на схеме), и активирует фосфодиэстеразу цАМФ (блокада аденилатциклазного пути передачи сигнала).

05.12 Сигнальный путь Ras/Raf/MAPK

Сигнальный путь Ras/Raf/MAPK (Ras/Raf/MEK/ERK) — ключевой сигнальный путь, регулирующий выживание, пролиферацию и дифференцировку клеток. Сигнальный путь активируется при связывании сигнальной молекулы с её рецептором, затем сигнал передаётся через каскад киназ (MAPK — *mitogen-activated protein kinase*) к транскрипционным факторам в ядро.

Сигнальный путь Ras/Raf/MAPK активируют: EGF, FGFR, PDGFR.



1) Рецептор к EGF представляет собой рецепторную тирозинкиназу, которая при связывании EGF димеризуется, а цитоплазматический домен фосфорилируется.

2) Связывание GRB2 и Sos связывает неактивный белок Ras с рецептором EGF.

3) Связывание Sos с неактивным Ras приводит к замене ГДФ на ГТФ и активации Ras. Активированный Ras затем диссоциирует от Sos.

Каскад митоген-активируемых протеинкиназ

- Ras — G-белок с низкой ГТФазной активностью. В 30% злокачественных опухолей отмечаются мутации Ras, которые обеспечивают поддержание его конформации в постоянно активном состоянии.
- Grb — адаптерный белок, содержащий SH2-домен, который связывается с активированной рецепторной тирозинкиназой. Другим доменом он связывается с белком Sos.
- Sos относится к белкам GEF (факторы, заменяющие гуанин-содержащие нуклеотиды). При присоединении к Grb и клеточной мембране он активируется и заменяет ГДФ в составе Ras на ГТФ, что приводит к активации Ras.
- Raf (МАРККК) — протеинкиназа, которая активируется под действием Ras (когда он связан с ГТФ). Raf, в свою очередь, иницирует каскад МАРК.
- МАРККК фосфорилирует (активирует) МАРКК (киназу МАРК).
- МАРКК фосфорилирует (активирует) МАРК.
- МАРК — ключевая серин-треониновая киназа, способная проникать в ядро клетки и фосфорилировать (активировать) транскрипционные факторы (например, Elk-1*).



Elk-1 активирует транскрипцию генов *Fos* и *Jun*. Они образуют димер, активирующий транскрипцию генов пролиферации клеток. Одновременно активируется транскрипция гена фосфатазы МАРК. Фосфатаза МАРК дефосфорилирует МАРК и прекращает передачу сигнала. Активация МАРК приводит к её транслокации в ядро и последующему фосфорилированию транскрипционных факторов, которые отвечают за активность генов митоза (*c-fos* и др.). Запускаются серия митотических делений, рост, дифференцировка клеток и изменяется профиль экспрессии генов.

Активированная МАРК также способна фосфорилировать:

- другие внутриклеточные белки (цитоскелет и др.);
- другие протеинкиназы, влияя на их активность.

При нарушении регуляции МАРК-сигналинга возникают некоторые типы злокачественных опухолей.

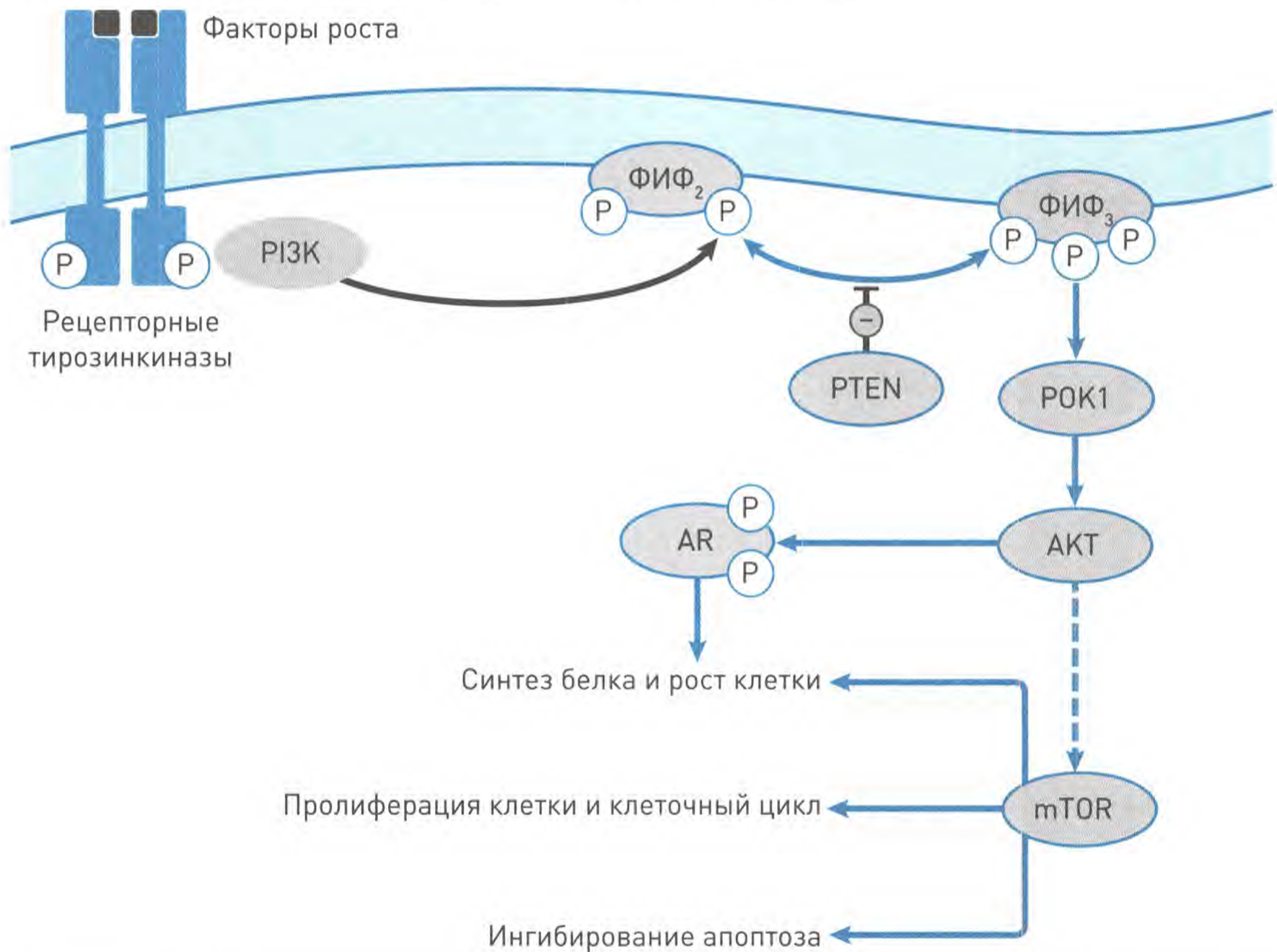
*Каскад киназ, в котором каждая из киназ, лежащих «ниже по течению», активируется вышестоящими киназами, представляет собой ещё один способ амплификации сигнала.

В настоящее время каскад реакций МАРК разделяют на две ветви, одна из них контролируется протеинкиназным каскадом, передающим митогенные сигналы (ERK), а вторая связана с протеинкиназным каскадом, активируемым стрессом (SAPK), под контролем которого находятся ингибирование клеточного роста и воспалительные реакции.

05.13 Сигнальный путь PI3K/AKT/mTOR

Сигнальный путь PI3K/AKT/mTOR регулирует клеточный цикл, стимулирует пролиферацию клеток и препятствует апоптозу, часто активирован в клетках злокачественных опухолей, стволовых клетках (особенно нейрональных).

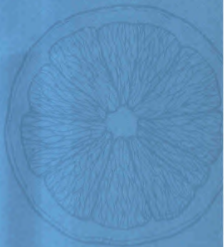
PI3K — фосфатидилинозитол-3-киназы, могут активироваться при связывании с рецепторами EGF, инсулина и др. PI3K при активации фосфорилирует киназу AKT, которая передаёт сигнал на mTOR и ряд транскрипционных факторов: CREB, FOXO и др.



- PTEN — фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфат 3-фосфатаза, катализирует отщепление (P) от фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфата, инактивирует PI3K. «Выключение» PTEN приводит к гиперактивации сигнального пути PI3K/AKT/mTOR.
- AKT (протеинкиназа B) — серин-треониновая киназа, передающая сигнал на mTOR. Регулирует активность ряда внутриклеточных молекул, в том числе NF-κB, Bcl-2 и MDM2.
- mTOR (*mammalian target of rapamycin*) — мишень рапамицина млекопитающих, серин-треониновая киназа, существует как субъединица внутриклеточных мультимолекулярных сигнальных комплексов TORC1 и TORC2. Активация mTORC1 стимулирует синтез белка за счёт фосфорилирования ключевых регуляторов трансляции мРНК. Важнейшими субстратами mTOR в комплексе mTORC1 служат p70 S6 киназа (киназа рибосомального белка S6) и 4E-BP1 (иницирующий фактор, 4E связывающий протеин 1), которые являются ключевыми регуляторами трансляции мРНК и стимуляторами биосинтеза белков.

Рапамицин ингибирует mTORC1 и блокирует размножение клеток, что используется для ингибирования пролиферации лейкоцитов и подавления иммунного ответа у реципиентов трансплантатов органов.

6



Гормоны

06.01 Классификация гормонов

Гормоны — сигнальные молекулы различной химической природы, продуцируемые эндокринными клетками, чаще железами внутренней секреции, которые секретируются в кровь и, достигая органов-мишеней, регулируют биохимические, физиологические процессы и поведение.

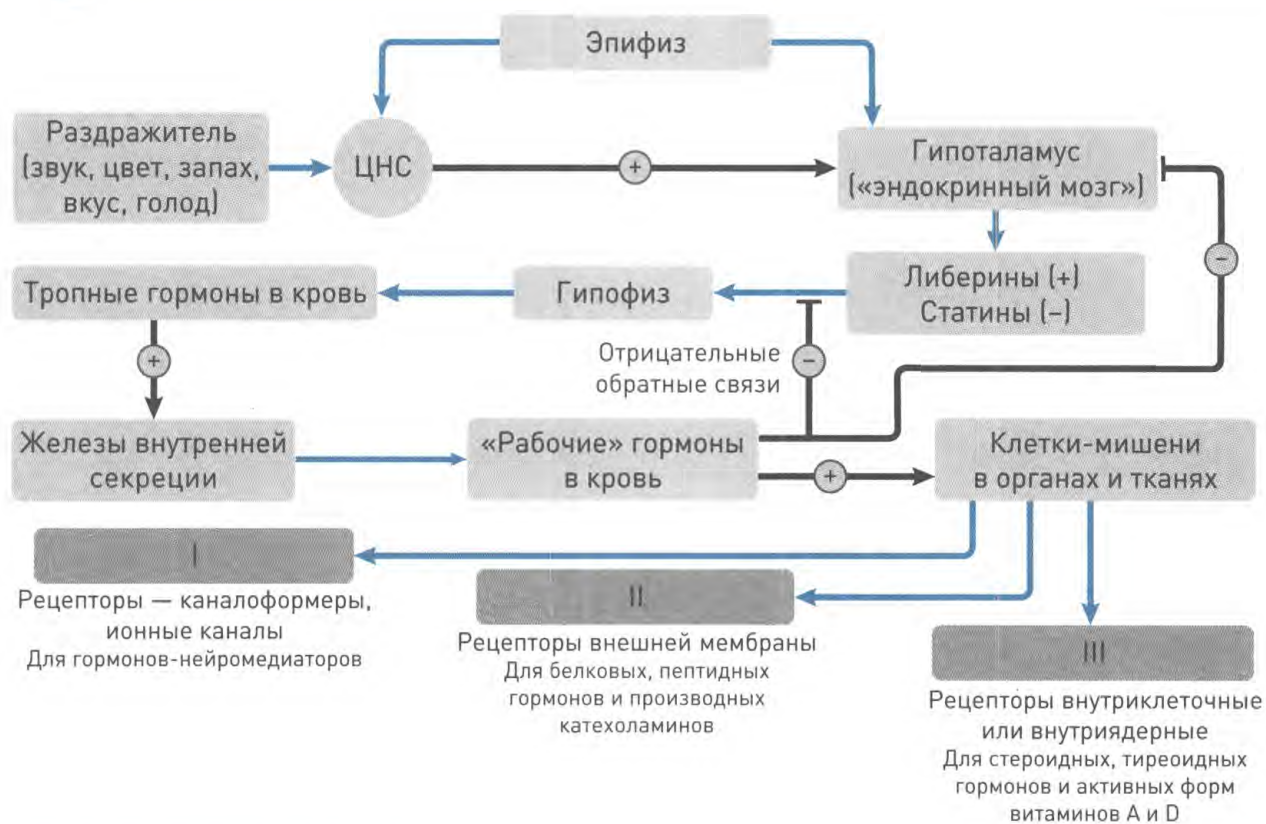
Гормоны — производные аминокислот	<ul style="list-style-type: none"> • Адреналин • Норадреналин • Тироксин • Трийодтиронин 	Катехоламины Йодтиронины
Пептидные и белковые гормоны	Все гормоны гипофиза, гипоталамуса, пищеварительной системы, поджелудочной железы, паратгормон и кальцитонин	
Стероидные гормоны	<ul style="list-style-type: none"> • Глюкокортикоиды (кортизол и др.). • Минералокортикоиды (альдостерон). • Половые гормоны (эстрогены, андрогены, гестагены). 	

Особенности действия гормонов в зависимости от механизма передачи гормонального сигнала

	Мембранные рецепторы, ассоциированные с G-белком (аденилатциклазный и кальций-фосфолипидный механизмы)*	Мембранные рецепторы с тирозинкиназной активностью внутриклеточного домена	Цитоплазматические и ядерные рецепторы
Гормоны	<ul style="list-style-type: none"> • ТТГ, ФСГ, ЛГ, глюкагон и большинство белково-пептидных гормонов. • Катехоламины 	<ul style="list-style-type: none"> • Инсулин. • Соматотропный гормон (СТГ). • Пролактин. • ИФР-1 	<ul style="list-style-type: none"> • Стероидные гормоны. • Йодтиронины. • Кальцитриол, ретиноевая кислота
Растворимость	Гидрофильные	Гидрофильные	Липофильные
Транспортные белки	Не требуются	Не требуются	Необходимы
Период полужизни в плазме крови	Короткий (минуты)	Короткий (минуты)	Продолжительный (несколько часов)
Внутриклеточные посредники (вторичные посредники)	цАМФ, ИФ ₃ , диацилглицерол (ДАГ), Ca ²⁺ , цГМФ	Нет, непосредственно фосфорилируют первый белок каскада	Гормон-рецепторный комплекс и ядерный фактор
Эффекты гормонов	Преимущественно метаболические	Преимущественно метаболические, в меньшей степени — транскрипционные	Преимущественно транскрипционные (регуляция транскрипции генов)

*Большинство гормонов действует через аденилатциклазный механизм [адренотропный гормон (АКТГ), лютеинизирующий (ЛГ) и фолликулостимулирующий (ФСГ) гормоны, антидиуретический гормон (через V₂-рецепторы), меланотропины, кальцитонин, паратгормон, грелин, хорионический гонадотропин человека, глюкагон, катехоламины через B-адренорецепторы]]. Кальций-фосфолипидный механизм активируют окситоцин, некоторые либерины, катехоламины (через α-адренорецепторы), антидиуретический гормон (через V₁-рецепторы).

06.02 Иерархия гормональной регуляции



Гипоталамус	Либерины и статины, вазопрессин*, окситоцин*
Гипофиз	СТГ, АКТГ, пролактин, ТТГ, МСГ, ФСГ, ЛГ
Периферические железы	Инсулин, глюкагон, кортизол, тироксин, адреналин, альдостерон, эстрадиол, эстриол, тестостерон, кальцитонин, паратгормон
Эпифиз	Мелатонин, серотонин**

Регуляция по типу отрицательной обратной связи



*Синтезируются в нейронах паравентрикулярного и супраоптического ядер гипоталамуса, накапливаются в задней доле гипофиза и оттуда секретируются в кровь.

**Можно отнести к гормонам условно.

06.03 Гормоны гипоталамуса

Либерины и статины по аксонам гипоталамических нейронов достигают срединного возвышения, где секретируются в кровеносные сосуды портальной системы гипофиза. По воротным венам портальной системы гипофиза они поступают в переднюю долю гипофиза и регулируют активность её эндокринных клеток.

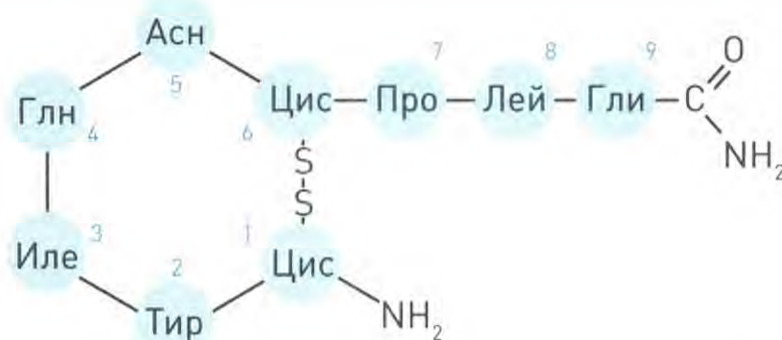
Либерины (релизинг-гормоны): стимулируют секрецию гипофизом соответствующих гормонов.

Статины: тормозят секрецию гипофизом соответствующих гормонов.

Гормоны, химическое строение	Биологическая функция
Гонадолиберин (люлиберин) 10 аминокислотных остатков	Стимулирует секрецию гипофизом ЛГ и ФСГ, регулирует сексуальное поведение
Пролактолиберин 20 аминокислотных остатков, вероятно, образуется не только в гипоталамусе	Стимулирует секрецию гипофизом пролактина
Пролактостатин (дофамин), образуется не только в гипоталамусе	Ингибирует секрецию гипофизом пролактина
Соматолиберин 44 аминокислотных остатка	Стимулирует секрецию гипофизом СТГ
Соматостатин 14 аминокислотных остатков	Ингибирует секрецию гипофизом СТГ и ТТГ
Тиролиберин 3 аминокислотных остатка (пиро-Глу-Гис-Пролинамид)	Стимулирует секрецию гипофизом ТТГ и пролактина
Кортиколиберин 41 аминокислотный остаток	Стимулирует секрецию гипофизом продуктов протеолиза проопиомеланокортина — АКТГ и В-эндорфина
Меланолиберин Предположительно короткий пептид (5–6 аминокислотных остатков)	Стимулирует секрецию меланотропинов
Меланостатин 3 аминокислотных остатка (Гли-Лей-Про), образуется при протеолизе окситоцина	Ингибирует секрецию гипофизом меланотропинов, регулирует поведенческие реакции
Вазопрессин (антидиуретический гормон)* 9 аминокислотных остатков	Усиливает реабсорбцию воды в почечных канальцах, уменьшая мочеотделение и повышая осмотическую концентрацию мочи
Окситоцин* 9 аминокислотных остатков	Стимулирует гладкомышечные волокна молочных желёз и матки (сокращение матки в родах), регулирует сексуальное возбуждение

*Вазопрессин и окситоцин синтезируются в нейронах паравентрикулярного и супраоптического ядер гипоталамуса, транспортируются по аксонам в комплексе с нейрофизизином в заднюю долю гипофиза, где накапливаются и выделяются в кровь. Вазопрессин с нейрофизизином представляют собой прогормон, который при транспортировке гидролизует на зрелый гормон и белок нейрофизин.

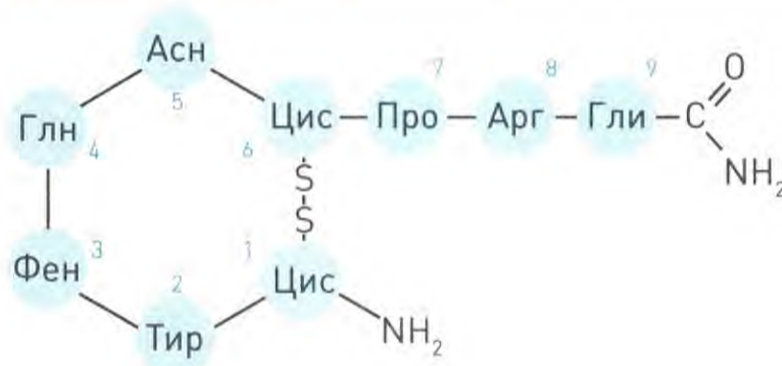
Окситоцин



Рецепторы окситоцина принадлежат к группе GPCR (связаны с G_q -белком), экспрессируются:

- миоэпителиальными клетками протоков молочной железы (стимуляция выброса молока при сосании ребёнком);
- клетками миометрия и эндометрия (стимуляция сокращения матки при родах, с увеличением срока беременности экспрессия рецепторов в матке увеличивается);
- в клетках ЦНС (регулируют уровень тревожности и стресса, социальное и сексуальное поведение, материнское поведение).

Вазопрессин (антидиуретический гормон)



Рецепторы	Сигнальные пути	Местоположение	Функции
V_1 (V_{1A})	G-белок, фосфолипаза C, фосфатидилинозитол, ионы кальция	Гладкие мышцы кровеносных сосудов, тромбоциты	Сужение сосудов (особенно выносящих артериол почек), увеличение концентрации Ca^{2+} в тромбоцитах и стимуляция агрегации и дегрануляции тромбоцитов
V_2	G_s -белок, аденилатциклаза, цАМФ	Мембрана собирательной трубочки нефрона, сосудистого эндотелия и клеток гладких мышц кровеносных сосудов	Фосфорилирование при участии цАМФ и встраивание водных каналов аквапоринов в апикальную мембрану, усиление реабсорбции воды
V_3 (V_{1B})	G-белок, фосфолипаза C, фосфатидилинозитол, ионы кальция	Передняя доля гипофиза	Стимуляция секреции АКТГ и пролактина, эндорфинов (повышает порог болевой чувствительности)

Недостаток вазопрессина

Несахарный диабет: увеличение объёма мочи, жажда, сухость кожи и слизистых оболочек

Избыток вазопрессина

Синдром неадекватной секреции АДГ: гипонатриемия, гиперволемия, сниженная осмолярность плазмы крови, снижение объёма выделяемой мочи

06.04 Гормоны гипофиза

Гормон, механизм действия	Биологическая роль
<p>Соматотропный гормон (СТГ) 191 аминокислотный остаток, одна полипептидная цепь Рецепторный механизм: рецептор с тирозинкиназной активностью</p>	<p>Анаболический эффект: стимулирует рост хрящевой ткани и увеличение мышечной массы, повышает минерализацию костной ткани, стимулирует продукцию инсулиноподобного фактора роста (ИФР-1)</p>
<p>Тиреотропный гормон (ТТГ) Гетеродимер, состоит из двух субъединиц: <i>α</i> и <i>β</i> (92 и 118 аминокислотных остатков)* Рецепторный механизм: аденилатциклазный и кальций-фосфолипидный</p>	<p>Стимулирует образование тироксина и трийодтиронина фолликулярными клетками щитовидной железы</p>
<p>Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) Гетеродимер, состоит из двух субъединиц: <i>α</i> и <i>β</i> (92 и 111 аминокислотных остатков)* Рецепторный механизм: аденилатциклазный</p>	<p>У мужчин стимулирует секрецию андроген-связывающих белков клетками Сертоли и сперматогенез. У женщин запускает овуляторный цикл, стимулирует созревание фолликулов в яичнике, усиливает превращение андрогенов в эстрогены</p>
<p>Лютеинизирующий гормон (ЛГ) Гетеродимер, состоит из двух субъединиц: <i>α</i> и <i>β</i> (92 и 120 аминокислотных остатков)* Рецепторный механизм: аденилатциклазный</p>	<p>У мужчин стимулирует выработку тестостерона клетками Лейдига путём регуляции экспрессии 17β-гидроксистероиддегидрогеназы. У женщин стимулирует выработку эстрадиола тека-клетками яичников и фолликулом, индуцирует овуляцию</p>
<p>Пролактин 198 аминокислотных остатков Рецепторный механизм: рецептор с тирозинкиназной активностью</p>	<p>Стимулирует рост молочной железы и лактацию, регулирует материнский инстинкт, поддерживает активность жёлтого тела и секрецию прогестерона, облегчает выработку сурфактанта в лёгких плода в период гестации, регулирует рост нервной ткани. У мужчин увеличивает синтез тестостерона, потенцирует действие ЛГ и ФСГ на сперматогенез, стимулирует любовь к детям</p>
<p>Проопиомеланокортин 267 аминокислотных остатков</p>	<p>Препрогормон, при частичном протеолизе из него образуются АКТГ, МСГ, β-эндорфин и [мет]энкефалины, β-липотропин, γ-липотропин</p>
<p>Адренотропный гормон (АКТГ, кортикотропин) 39 аминокислотных остатков Рецепторный механизм: аденилатциклазный</p>	<p>Стимулирует образование глюкокортикоидов и половых гормонов клетками коры надпочечников</p>
<p>Меланоцит-стимулирующий гормон (меланокортины, МСГ) <i>α</i>-МСГ: 14 аминокислотных остатков <i>β</i>-МСГ: 22 аминокислотных остатка <i>γ</i>-МСГ: 12 аминокислотных остатков</p>	<p>Стимулируют секрецию мелатонина меланоцитами, повышают устойчивость кожи к ультрафиолетовому излучению, α-МСГ также подавляет аппетит и регулирует сексуальное поведение</p>

**α*-Субъединицы тиреотропного гормона (ТТГ), ФСГ, ЛГ и хорионического гонадотропина идентичны.

Соматотропный гормон

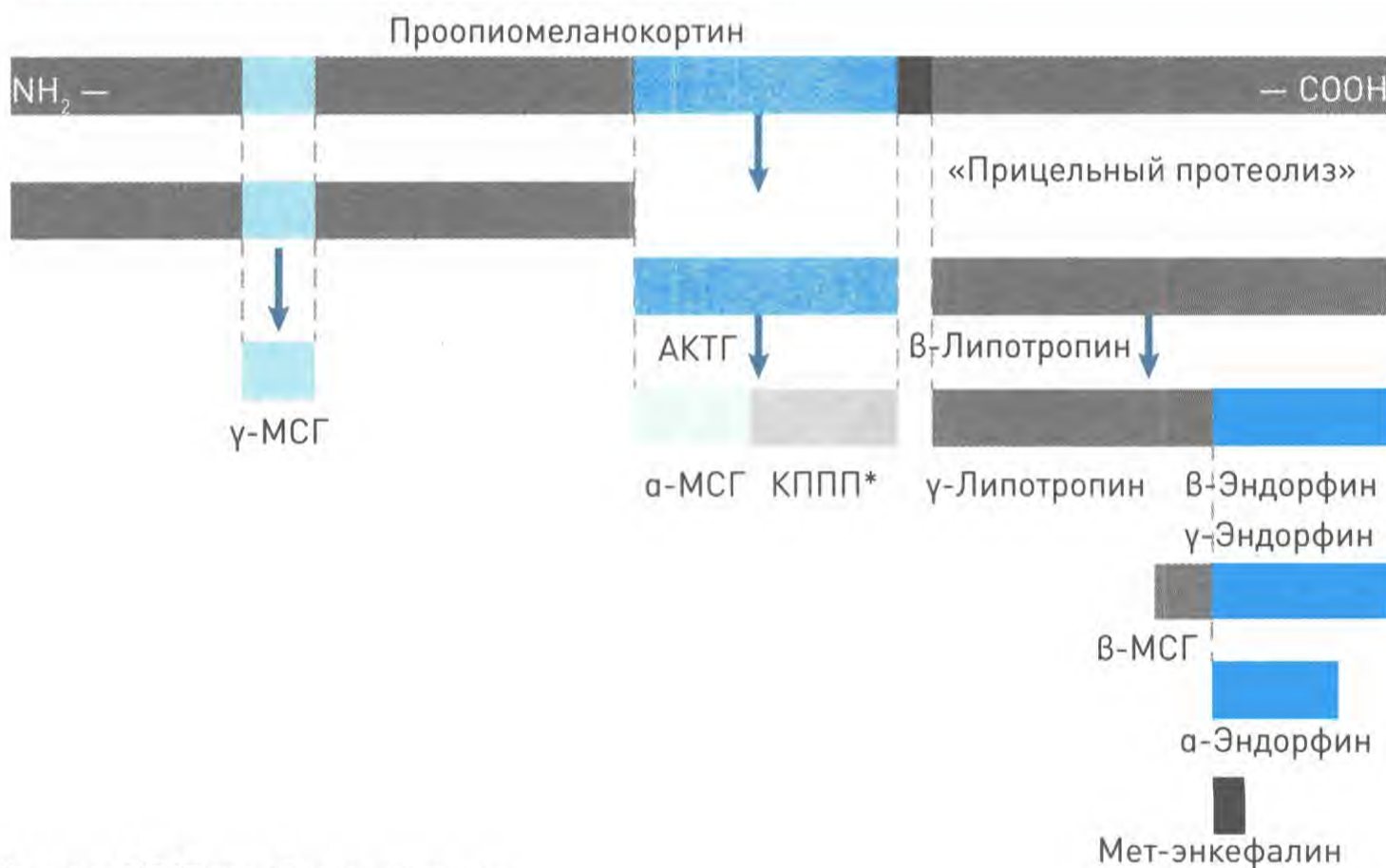
Связывается с поверхностными клеточными рецепторами, которые обладают тирозинкиназной активностью, рецепторы экспрессируются почти во всех тканях. Стимулирует выработку в клетках инсулиноподобного фактора роста.

Эффекты СТГ на обмен веществ

- Стимулирует синтез белка, обеспечивает положительный азотистый баланс.
- Стимулирует синтез ДНК и РНК.
- Подавляет гликолиз и стимулирует синтез гликогена.
- Стимулирует глюконеогенез в печени.
- Снижает чувствительность клеток к инсулину.
- Активирует липолиз и кетогенез.
- Стимулирует гидроксирование и активацию витамина D.

Недостаток СТГ	Избыток СТГ
В детском возрасте — низкорослость (гипофизарный нанизм). Во взрослом возрасте — повышение активности остеокластов, остеопороз	В детском возрасте — гигантизм. Во взрослом возрасте — акромегалия: акральный рост (вне зон эпифизарных щелей) костей, сдавливание нервов (синдром карпального канала), резистентность к инсулину

Производные проопиомеланокортина



Действие АКТГ на обмен веществ

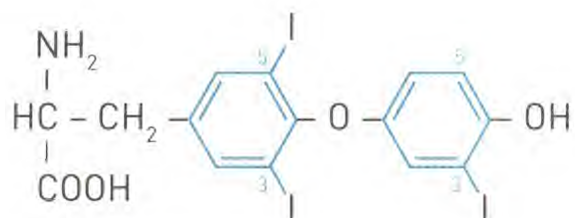
- Стимулирует липолиз.
- Активирует синтез холестерина и предшественников стероидных гормонов.

Недостаток АКТГ	Избыток АКТГ
Гипофизарная недостаточность, дефицит глюкокортикоидов	Болезнь Иценко–Кушинга

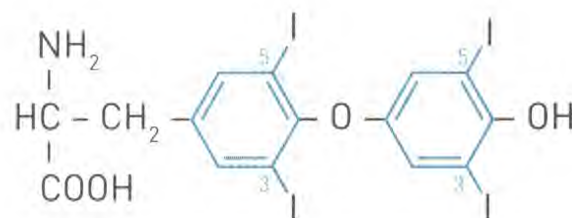
*КППП — кортикотропиноподобный промежуточный пептид.

06.05 Йодтиронины

Йодтиронины — йодированные производные аминокислоты тирозина, образующиеся в щитовидной железе и поступающие в кровь. В крови практически полностью связываются с тироксин-связывающим глобулином, транстиретином или альбумином. Проникают через клеточные мембраны при участии АТФ-зависимого переносчика, затем проникают в ядро клетки и связываются с рецепторами, расположенными в ядре клетки.



3,5,3'-Трийодтиронин (T_3)



3,5,3',5'-Тетрайодтиронин (тироксин, T_4)

В клетках-мишенях T_4 дейодируется с образованием активного 3,5,3'-трийодтиронина (T_3) при участии цинка и селена. Под действием дейодиназы T_4 инактивируется в неактивный 3,3',5'-трийодтиронин (rT_3). Связывание T_3 с ядерными рецепторами вызывает изменение конформации рецептора и активацию транскрипции определённых генов.

Действие йодтиронинов на обмен веществ

- Регулируют основной обмен.
- T_3 и T_4 повышают активность Na^+/K^+ -АТФазы, что приводит к быстрому расходованию АТФ, усилению катаболизма углеводов, белков и липидов (распад гликогена, аэробный гликолиз, липолиз, β -окисление ВЖК).
- В митохондриях увеличивают проницаемость для H^+ внутренней мембраны, количество АТФ/АДФ-транслоказы и потребление кислорода.
- Активируют начальные стадии синтеза азотистых оснований.

Физиологические эффекты трийодтиронина

- Увеличивает сердечный выброс.
- Увеличивает частоту сердечных сокращений.
- Увеличивает лёгочную вентиляцию.
- Потенцирует эффекты катехоламинов (повышает активность симпатической нервной системы).
- Стимулирует развитие головного мозга.
- Увеличивает толщину эндометрия.

Недостаток йодтиронинов

Гипотиреоз: отёчность, запор, чувство холода, увеличение массы тела, брадикардия, снижение АД, вялость, апатия, гипотермия, отставание в физическом и психическом развитии.

- Аутоиммунный тиреоидит Хашимото.
- Микседема (у взрослых).
- Кретинизм (у детей).
- Галакторея, деменция

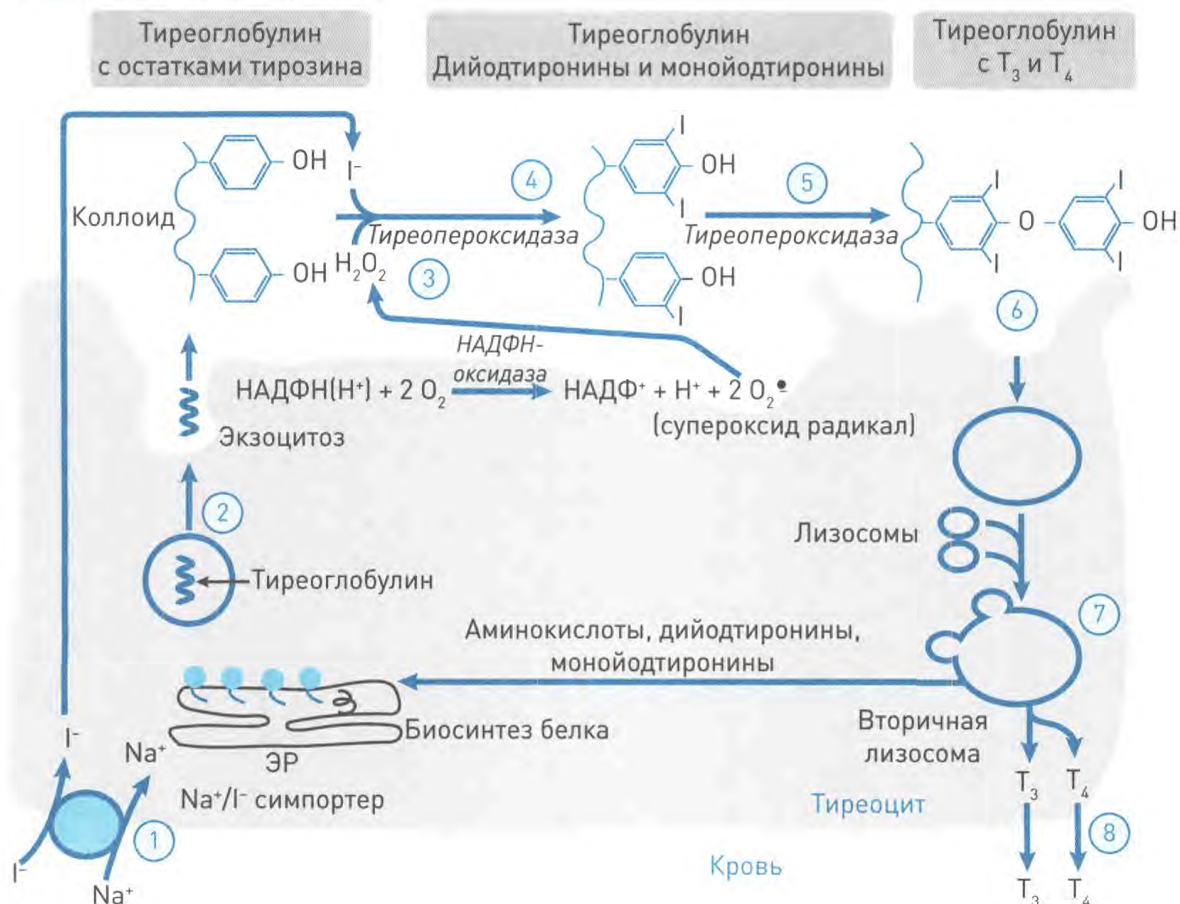
Избыток йодтиронинов

Гипертиреоз: диарея, чувство жара, эмоциональная лабильность, нервное возбуждение, тахикардия, потливость, субфебрильная температура, экзофтальм, диарея, нарушения менструального цикла.

- Болезнь Грейвса-Базедова (зоб диффузный токсический).
- Болезнь Пламмера (зоб узловой токсический).
- Тиреоидит де Кервена (подострый)

Синтез йодтиронинов

Фолликулярное пространство



- 1 Активация натрий-йодного симпортера базолатеральной мембраны фолликулярных клеток, транспорт аниона йода внутрь клетки, затем по механизму диффузии в фолликулярное пространство.
- 2 Синтез тиреоцитами тиреоглобулина.
- 3 На апикальной мембране тиреоцита НАДФН-оксидаза образует пероксид водорода (H_2O_2); полученный H_2O_2 под действием тиреопероксидазы реагирует с I^- , образуя активную форму йода.
- 4 Йодирование тиреоглобулина при участии селен-зависимой гемсодержащей тиреопероксидазы с образованием моно- и дийодпроизводных тирозина.
- 5 Конъюгация йодированных остатков тирозина до йодтиронинов.
- 6 Эндоцитоз йодированного тиреоглобулина через апикальную мембрану обратно в фолликулярную клетку.
- 7 Протеолиз йодированного тиреоглобулина с высвобождением свободных T_3 и T_4 .
- 8 Секреция T_3 и T_4 в кровеносное русло.

06.06 Гормоны обмена кальция

Гормон	Место синтеза	Физиологическая роль
<p>Кальцитонин 32 аминокислотных остатка, образуется путём протеолиза из прокальцитонина Механизм действия: аденилатциклазный, рецепторы расположены в остеокластах, клетках почечных канальцев и ЦНС</p>	<p>Парафолликулярные клетки щитовидной железы. Секреция стимулируется глюкагоном, пентагастрином и гастрином, при гиперкальциемии</p>	<p>Снижает уровень Ca^{2+} плазмы крови:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ингибирует активность остеокластов в костях; • ингибирует реабсорбцию Ca^{2+} и фосфатов, облегчая их выведение с мочой. <p>Антагонист паратгормона и кальцитриола. Альтернативный сплайсинг гена кальцитонина приводит к образованию пептида из 37 аминокислотных остатков, CGRPB, обладающего вазодилатирующей активностью</p>
<p>Паратиреоидный гормон (паратгормон) 84 аминокислотных остатка, образуется путём протеолиза, активен в виде димера Механизм действия: аденилатциклазный, рецепторы PН1 расположены в костной ткани и почках, PН2 — в ЦНС, поджелудочной железе, яичках и плаценте</p>	<p>Паращитовидные железы. Секреция стимулируется гипокальциемией, гиперфосфатемией, гипомagneмией, адреналином, гистамином</p>	<p>Повышает уровень Ca^{2+} плазмы крови:</p> <ul style="list-style-type: none"> • стимулирует активность остеокластов и выведение Ca^{2+} из костной ткани; • стимулирует реабсорбцию Ca^{2+} в почечных канальцах; • ингибирует реабсорбцию фосфатов, снижая концентрацию фосфатов плазмы крови, усиливая выведение фосфатов; • стимулирует гидроксилирование витамина D в почках по C_1 с образованием кальцитриола
<p>Кальцитриол Гормонально активная форма витамина D_3, $1\alpha,25-(OH)_2D_3$ Механизм действия: через внутриклеточные рецепторы (VDR). При связывании с рецептором комплекс гормон-рецептор проникает в ядро, где активирует транскрипцию ряда генов: кальций-связывающего белка и др.</p>	<p>Синтезируется клетками проксимальных почечных канальцев под действием 25-гидроксивитамина D_3-1α-гидроксилазы. Также образуется в плаценте и активированных макрофагах. Последний этап синтеза (гидроксилирование) стимулируется паратгормоном</p>	<p>Повышает уровень Ca^{2+} плазмы крови:</p> <ul style="list-style-type: none"> • стимулирует всасывание Ca^{2+} из кишечника; • стимулирует реабсорбцию Ca^{2+} в почках; • стимулирует высвобождение Ca^{2+} из костной ткани в кровь (стимулирует высвобождение остеобластами RANKL, который активирует остеокласты). <p>Действует синергично паратгормону</p>

Дефицит паратгормона

Гипопаратиреоз: гипокальциемия, гиперфосфатемия, повышенная нервно-мышечная возбудимость (непроизвольные мышечные сокращения, тетания, парестезии).

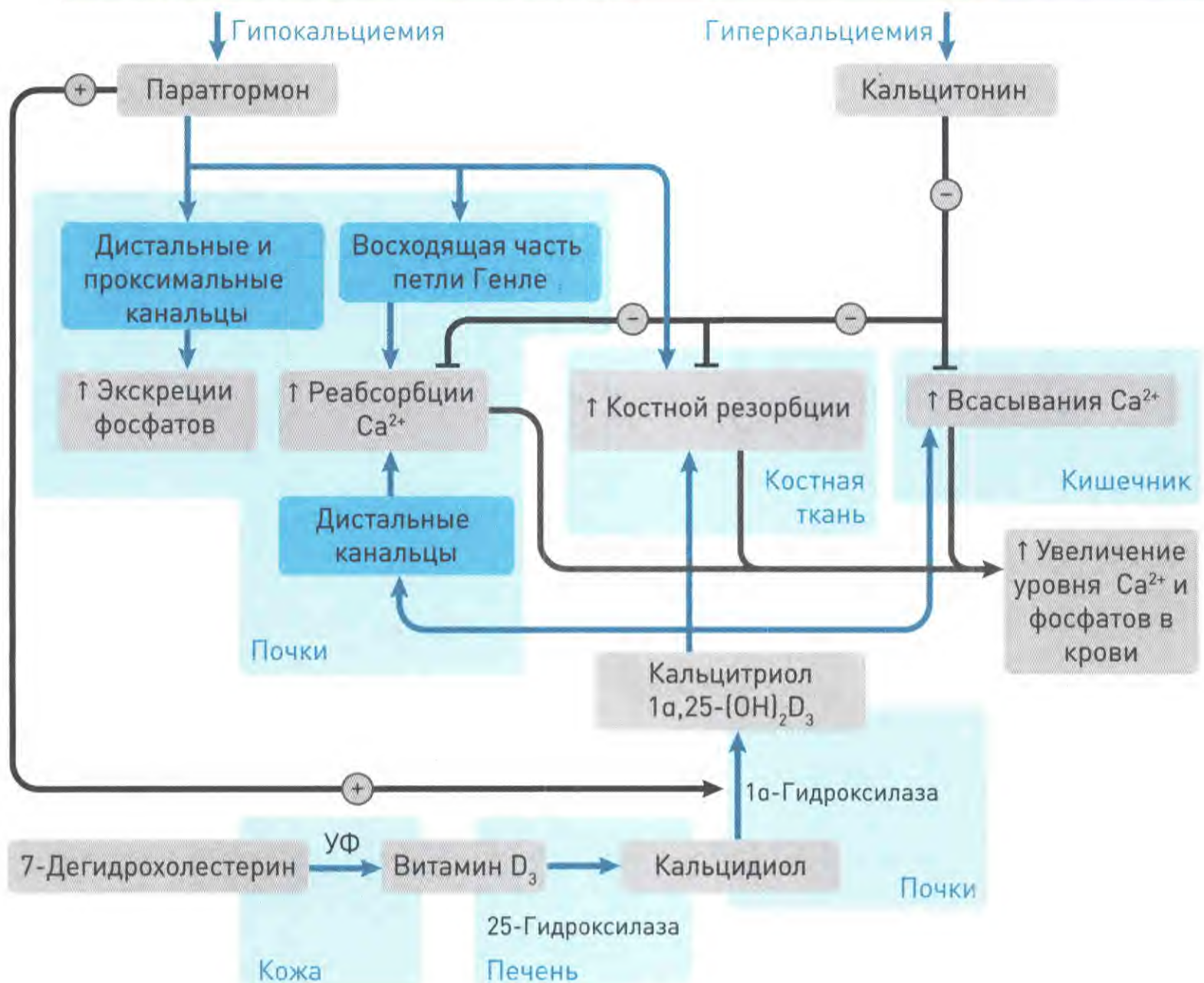
- Наследственный.
- Ятрогенный (после удаления щитовидной железы и паращитовидных желёз).
- Аутоиммунный

Избыток паратгормона

Гиперпаратиреоз: часто бессимптомный, возможны мышечные боли, мочекаменная болезнь, запоры, снижение минеральной плотности костной ткани, кальцификация аорты и митрального клапана.

- Аденома паращитовидной железы.
- Хроническая болезнь почек (вторичный гиперпаратиреоз вследствие нарушения образования кальцитриола)

Гормональная регуляция обмена кальция



Белки костной ткани, регулирующие обмен кальция

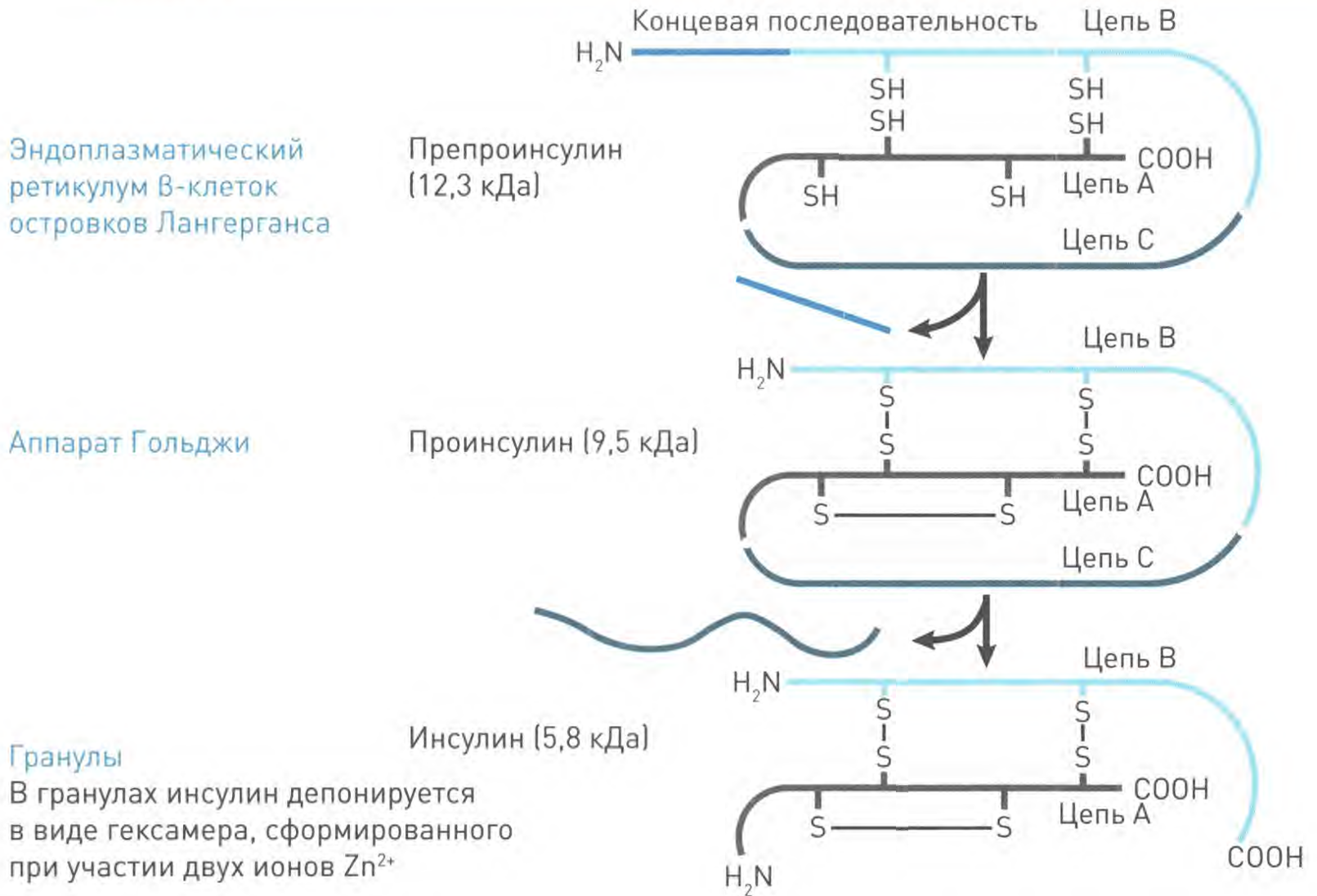
Остеокальцин 49 аминокислотных остатков	Остеобласты, синтез при участии витамин К-зависимой карбоксилазы	<ul style="list-style-type: none"> • Ингибирует рост кристаллов гидроксиапатита в костной ткани, регулирует минерализацию костной ткани. • Стимулирует синтез инсулина β-клетками поджелудочной железы. • Стимулирует высвобождение клетками жировой ткани адипонектина (повышает чувствительность к инсулину). • Стимулирует биосинтез тестостерона
Остеопонтин (костный сиалопроtein 1) 314 аминокислотных остатков, отрицательно заряжен	Фибробласты, остеобласты, остециты, макрофаги и др. Синтез стимулируется кальцитриолом	<ul style="list-style-type: none"> • Связывает ионы Ca²⁺ на поверхности многих биоминералов, ингибируя минерализацию и рост кристаллов. • Облегчает прикрепление остеокластов к минеральному матриксу кости
Остеонектин Гликопротеин	Остеобласты	<ul style="list-style-type: none"> • Связывает Ca²⁺ в костной ткани. • Активирует синтез и активность матричных металлопротеиназ

06.07 Гормоны поджелудочной железы

Гормон	Регуляция синтеза	Биологическая роль
<p>Глюкагон 29 аминокислотных остатков Рецепторный механизм: аденилатциклазный</p>	<p>Активируется адреналином и гипогликемией. Угнетается гипергликемией и жирными кислотами</p>	<p>Повышение концентрации глюкозы и жирных кислот в крови:</p> <ul style="list-style-type: none"> • активация гормон-чувствительной липазы и стимуляция липолиза; • активация глюконеогенеза и распада гликогена; • активация синтеза кетоновых тел
<p>Инсулин 51 аминокислотный остаток, состоит из двух цепей, связанных дисульфидными –S–S– связями: А цепь (21 аминокислотный остаток) и В цепь (30 аминокислотных остатков) Рецепторный механизм: мембранный рецептор с тирозинкиназной активностью</p>	<p>Синтезируется в виде препроинсулина. Активируется:</p> <ul style="list-style-type: none"> • при гипергликемии (уровень глюкозы плазмы крови >5,5 ммоль/л); • жирными кислотами и аминокислотами; • пищеварительными гормонами (холецистокинин, секретин, гастрин и др.); • парасимпатической нервной системой. <p>Угнетается симпатической нервной системой</p>	<p>Снижение концентрации глюкозы плазмы крови:</p> <ul style="list-style-type: none"> • встраивание ГЛЮТ4* в плазматическую мембрану и усиление захвата глюкозы клетками мышечной и жировой тканей; • активация гликолиза (гексокиназа/глюкокиназа, фосфофруктокиназа 1, пируваткиназа); • активация синтеза гликогена (гликогенсинтаза) в печени и мышцах; • активация синтеза жирных кислот (ацетил-SКоА-карбоксилаза); • активация синтеза холестерина (ГМГ-SКоА-редуктаза); • активация пентозофосфатного пути окисления глюкозы (активация глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы); • активация синтеза липопротеинлипазы и транспорта жирных кислот из хиломикронов и ЛПОНП в клетки; • «медленные эффекты»: индукция синтеза ферментов обмена углеводов и липидов. <p>Антагонист глюкагона: активирует фосфодиэстеразу, разрушающую цАМФ</p>
<p>Амилин 37 аминокислотных остатков</p>	<p>Секретируется вместе с инсулином в отношении 1:100 (амилин:инсулин), регуляция синтеза аналогична инсулину</p>	<p>Действует синергично инсулину: замедляет повышение уровня глюкозы плазмы крови после приёма пищи путём угнетения синтеза пищеварительных ферментов и желчных кислот, замедления продвижения пищевого комка</p>

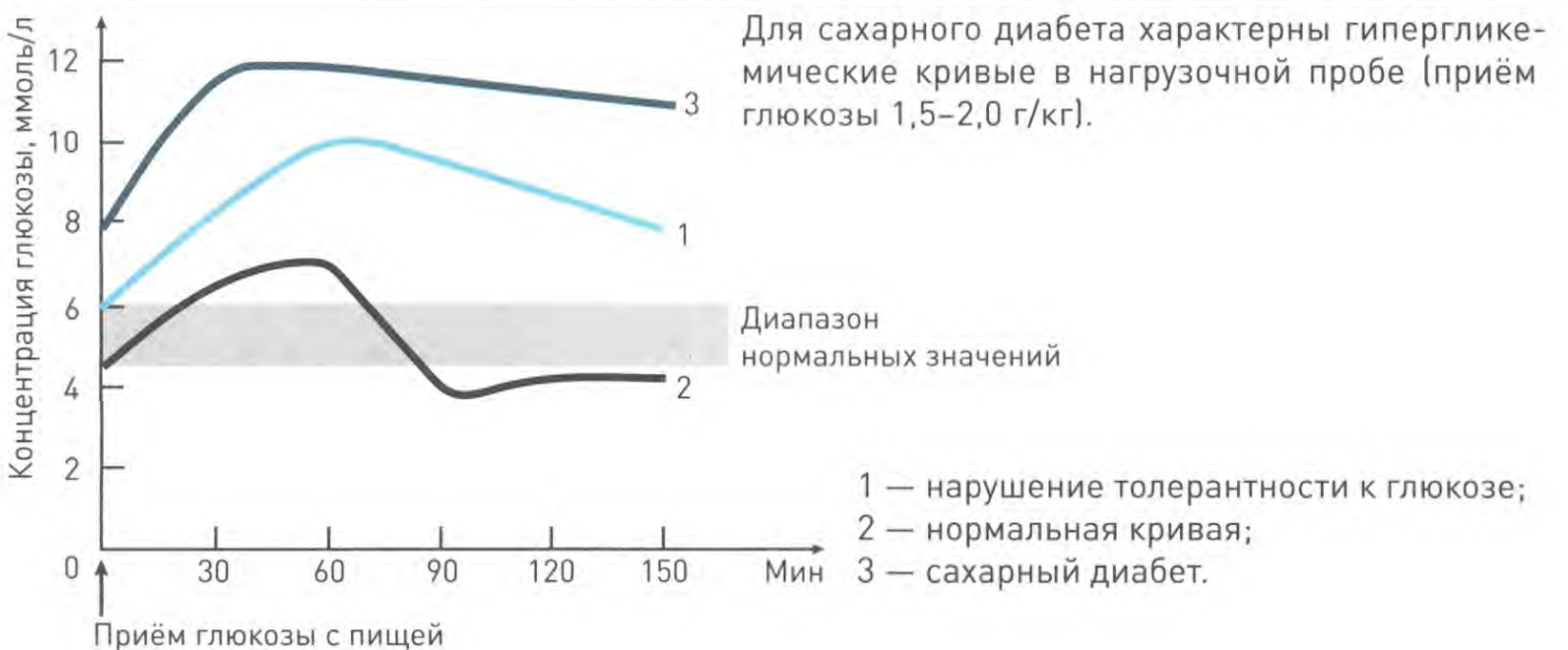
*ГЛЮТ4 — трансмембранный переносчик глюкозы типа 4.

Инсулин



Дефицит инсулина	Избыток инсулина
Инсулинзависимый сахарный диабет: гипергликемия и связанные с ней метаболические и физиологические нарушения: глюкозурия, преобладание катаболизма белков, полиурия, кетоацидоз, лактат-ацидоз	Инсулинома: гипогликемия, иногда сопровождается потерей сознания и комой

Гликемические кривые: тест толерантности к глюкозе



Сахарный диабет

	Инсулинзависимый сахарный диабет (типа 1)	Инсулиннезависимый сахарный диабет (типа 2)
Причина	Недостаточный синтез инсулина β -клетками	Инсулинорезистентность (снижение чувствительности клеток-мишеней к инсулину): снижение экспрессии или дефекты рецепторов к инсулину, дефекты GLUT4
Дебют заболевания	Обычно в детском или молодом возрасте	Обычно в пожилом возрасте
Концентрация инсулина в плазме крови	Существенно снижена	Нормальная или повышена
Уровень гликированного гемоглобина (HbA1c)*		$\geq 6,5\%$
Концентрация глюкозы плазмы крови натощак	$>6,1$ ммоль/л в нескольких повторах	
Склонность к кетоацидозу	Есть, концентрация кетоновых тел в крови возрастает в 100–400 раз, до 0,6 ммоль/л	Нет
Классические симптомы	Полиурия, полидипсия, снижение массы тела	Избыточная масса тела, артериальная гипертензия, дислипидемия

Патогенез биохимических изменений при сахарном диабете



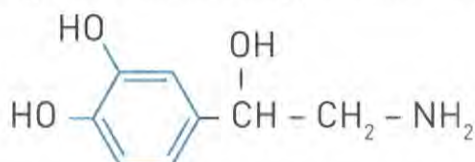
Осложнения сахарного диабета связаны с гликозилированием белков:

- базальной мембраны почечных клубочков → диабетическая нефропатия;
- сетчатки глаза → диабетическая ретинопатия;
- хрусталика → катаракта;
- гемоглобина → гликированный гемоглобин HbA1c, со сниженным сродством к кислороду*;
- липопротеины низкой плотности (ЛПНП) → повышение концентрации холестерина в крови и потенцирование развития атеросклероза.

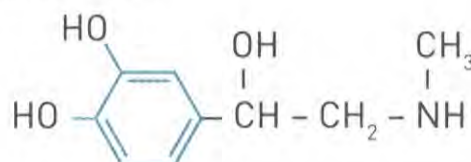
*Служит диагностическим показателем длительности гипергликемии.

06.08 Катехоламины

Катехоламины — моноамины, содержащие катехол (бензольное кольцо с двумя расположенными рядом гидроксильными группами) и остаток этиламина*.



Норадреналин (норэпинефрин)

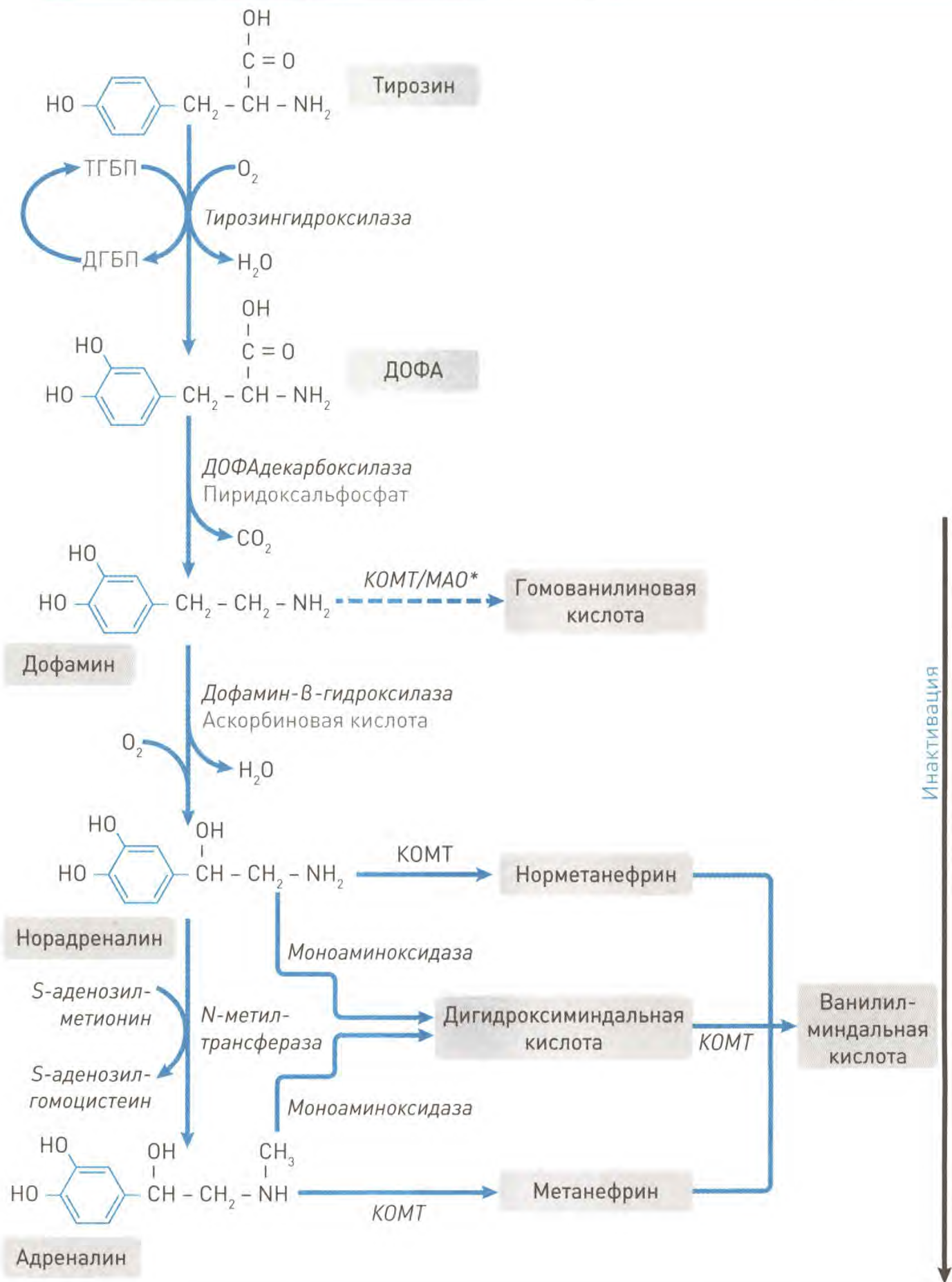


Адреналин (эпинефрин)

Тип рецепторов, механизм передачи сигнала	Биологическая роль
<p>α_1-Адренорецепторы (связанные с G_q-белком, кальций-фосфолипидный механизм). Локализуются в основном на постсинаптических мембранах симпатической нервной системы, наибольшее содержание в артериолах</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Сокращение гладких мышц сосудов (повышение АД) и мочевыводящей системы. • Сокращение мочевых сфинктеров и сфинктеров ЖКТ
<p>α_2-Адренорецепторы (связанные с G_i-белком, аденилатциклазный механизм), аденилатциклаза ингибируется. Пресинаптические рецепторы, являются «петлёй обратной отрицательной связи»</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Угнетение липолиза. • Подавление секреции инсулина. • Сокращение гладких мышц сосудов. • Расслабление гладких мышц ЖКТ. • Активация агрегации тромбоцитов
<p>β_1-Адренорецепторы (связанные с G_s-белком, аденилатциклазный механизм), аденилатциклаза активируется. Локализуются в основном на постсинаптических мембранах симпатической нервной системы, в сердце, почках</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Активация липолиза. • Расслабление гладких мышц бронхов. • Расслабление гладких мышц ЖКТ. • Увеличение силы и частоты сердечных сокращений
<p>β_2-Адренорецепторы (связанные с G_s- или G_i-белком, аденилатциклазный механизм), аденилатциклаза активируется. Локализуются в бронхиолах, гепатоцитах</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Стимуляция распада гликогена в печени и мышцах, глюконеогенеза в печени. • Усиление секреции инсулина и йодтиронинов. • Расслабление гладких мышц бронхов, ЖКТ, кровеносных сосудов, мочевыводящей системы
<p>β_3-Адренорецепторы (связанные с G_s- или G_i-белком). Локализуются в жировой ткани, сфинктере мочевого пузыря</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Активация липолиза. • Повышение теплопродукции. • Стимулируют расслабление сфинктера мочевого пузыря
Дефицит катехоламинов	Избыток катехоламинов
Состояние после адреналэктомии: хроническая усталость, болезненные ощущения в мышцах	Феохромоцитома (опухоль мозгового вещества надпочечников): повышение частоты сердечных сокращений и АД, панические атаки, головные боли, потеря массы тела, повышенный уровень глюкозы плазмы крови

*К катехоламинам также относится дофамин.

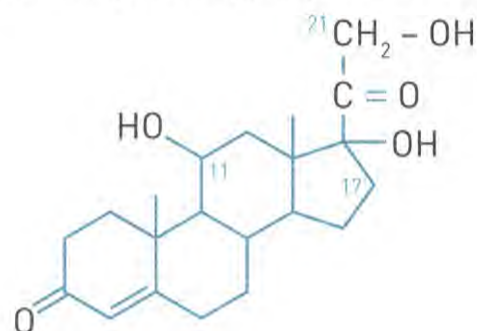
Биосинтез и деградация катехоламинов



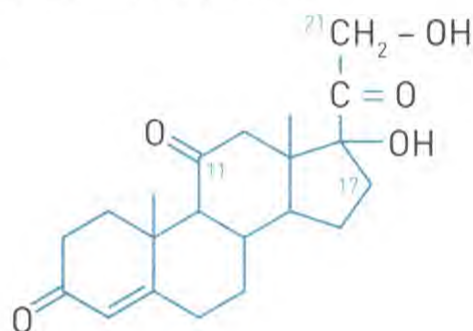
*КОМТ — катехол-О-метилтрансфераза.
 MAO — моноаминоксидаза.

06.09 Глюкокортикоиды

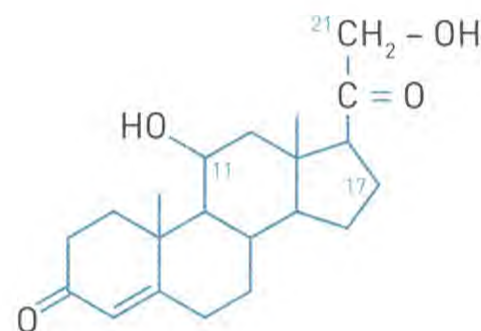
Глюкокортикоиды — стероидные гормоны, продуцируемые корой надпочечников, способные связываться с рецепторами к глюкокортикоидам. Основным и наиболее активным глюкокортикоидом у человека является кортизол.



Кортизол



Кортизон



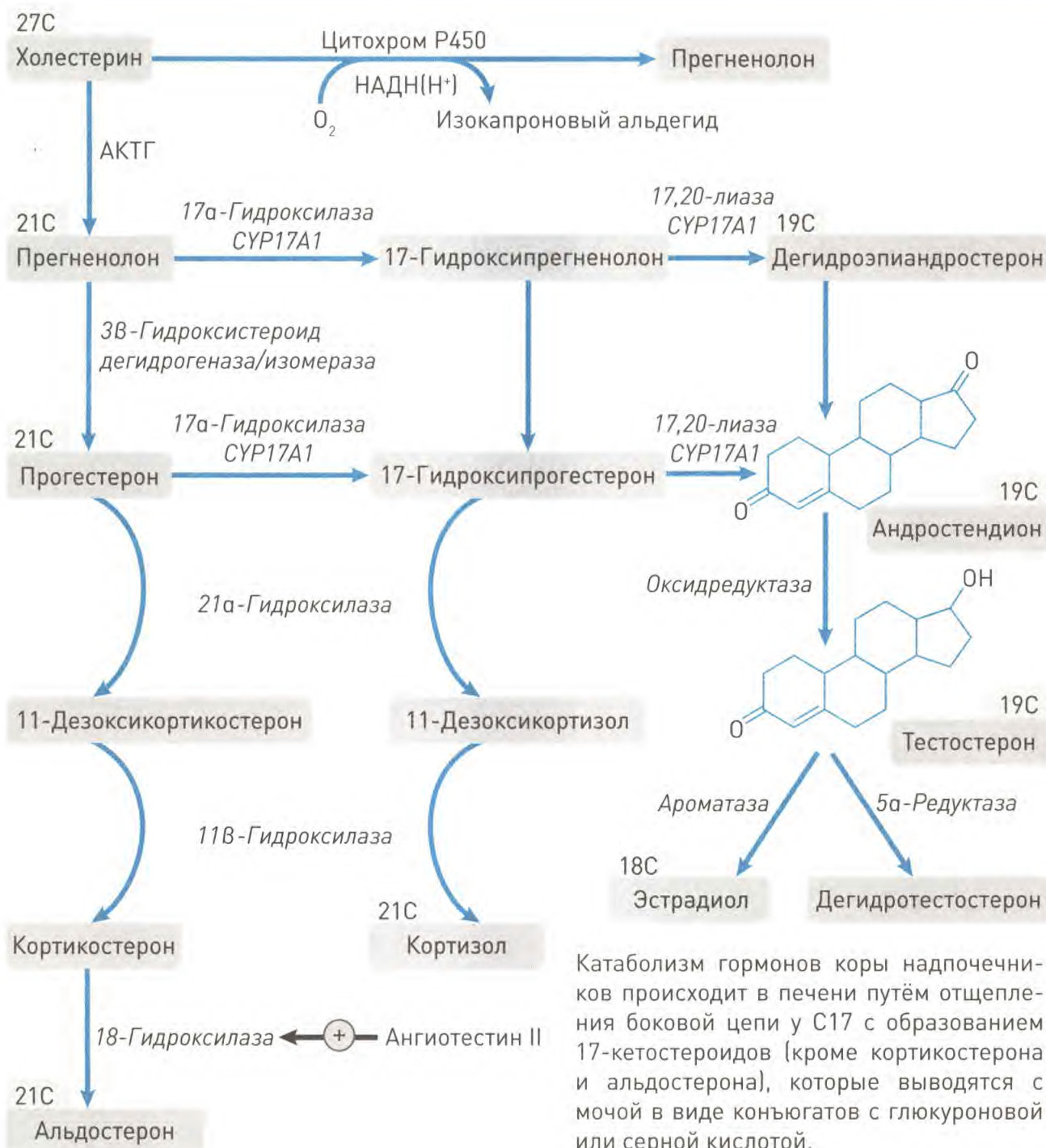
Кортикостерон

Глюкокортикоиды синтезируются из холестерина в коре надпочечников, преимущественно в пучковой зоне, в большей степени в утренние часы. Синтез активируется АКТГ, уменьшается кортизолом по механизму обратной связи. Рецепторы расположены внутриклеточно (в цитоплазме), практически во всех тканях, индуцируют экспрессию определённых генов. Транспорт кортизола в плазме крови осуществляется синтезируемым в печени белком транскортином.

Влияние на белковый обмен	<ul style="list-style-type: none"> • Усиление катаболизма белков, полученные аминокислоты используются для глюконеогенеза. • Активация реакций трансаминирования (индукция синтеза аминотрансфераз)
Влияние на углеводный обмен	<ul style="list-style-type: none"> • Стимуляция глюконеогенеза (индукция синтеза глюкозо-6-фосфатазы). • Стимуляция синтеза гликогена. • Снижение проницаемости клеточной мембраны для глюкозы в мышечной и жировой тканях
Влияние на липидный обмен	<ul style="list-style-type: none"> • Стимуляция липолиза (индукция синтеза ТАГ-липазы), полученный глицерол используется для глюконеогенеза. • Угнетение фосфолипазы A_2 и образования арахидоновой кислоты из фосфолипидов клеточных мембран (противовоспалительный эффект). • Увеличение содержания липидов в плазме крови
Влияние на обмен электролитов	<ul style="list-style-type: none"> • Стимуляция реабсорбции натрия в почечных канальцах (слабый минералокортикоидный эффект). • Увеличение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. • Алкалоз
Другие эффекты	<ul style="list-style-type: none"> • Противовоспалительный и иммуносупрессивный эффекты (индукция апоптоза клеток лимфоцитарного ряда, стимуляция экспрессии ряда противовоспалительных белков: липокортина 1, p11/калпактин-связывающего белка, секреторного ингибитора лейкоцитарной протеазы 1, MAPK* фосфатазы). • Угнетение продукции АКТГ по механизму обратной отрицательной связи. • Стимуляция продукции СТГ. • Регулируют созревание сурфактанта у плода

*MAPK — ключевая киназа сигнального пути, регулирующего деление и пролиферацию клеток.

Синтез стероидных гормонов



Катаболизм гормонов коры надпочечников происходит в печени путём отщепления боковой цепи у С17 с образованием 17-кетостероидов (кроме кортикостерона и альдостерона), которые выводятся с мочой в виде конъюгатов с глюкуроновой или серной кислотой.

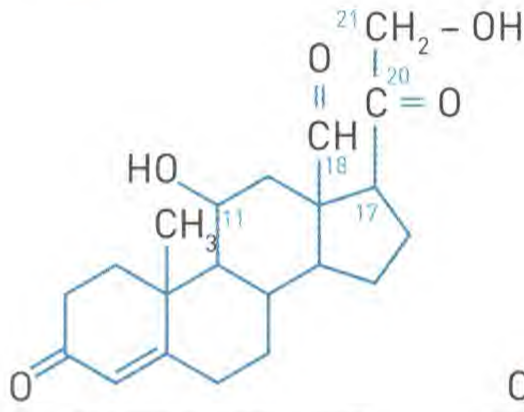
Дефицит глюкокортикоидов

Надпочечниковая недостаточность (болезнь Аддисона, синдром Нельсона): гипогликемия, потеря массы тела, повышенная чувствительность к инсулину, слабость, избыточная пигментация кожи («бронзовая болезнь»), головные боли, боли в мышцах и суставах, тошнота

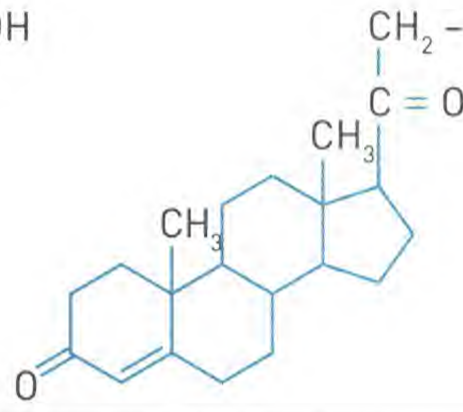
Избыток глюкокортикоидов

Синдром Иценко-Кушинга: гипергликемия, снижение толерантности к глюкозе, специфическое ожирение (верхней половины тела), дислиппротеинемия, глюкозурия, стероидный остеопороз, гипертонзия

06.10 Минералокортикоиды



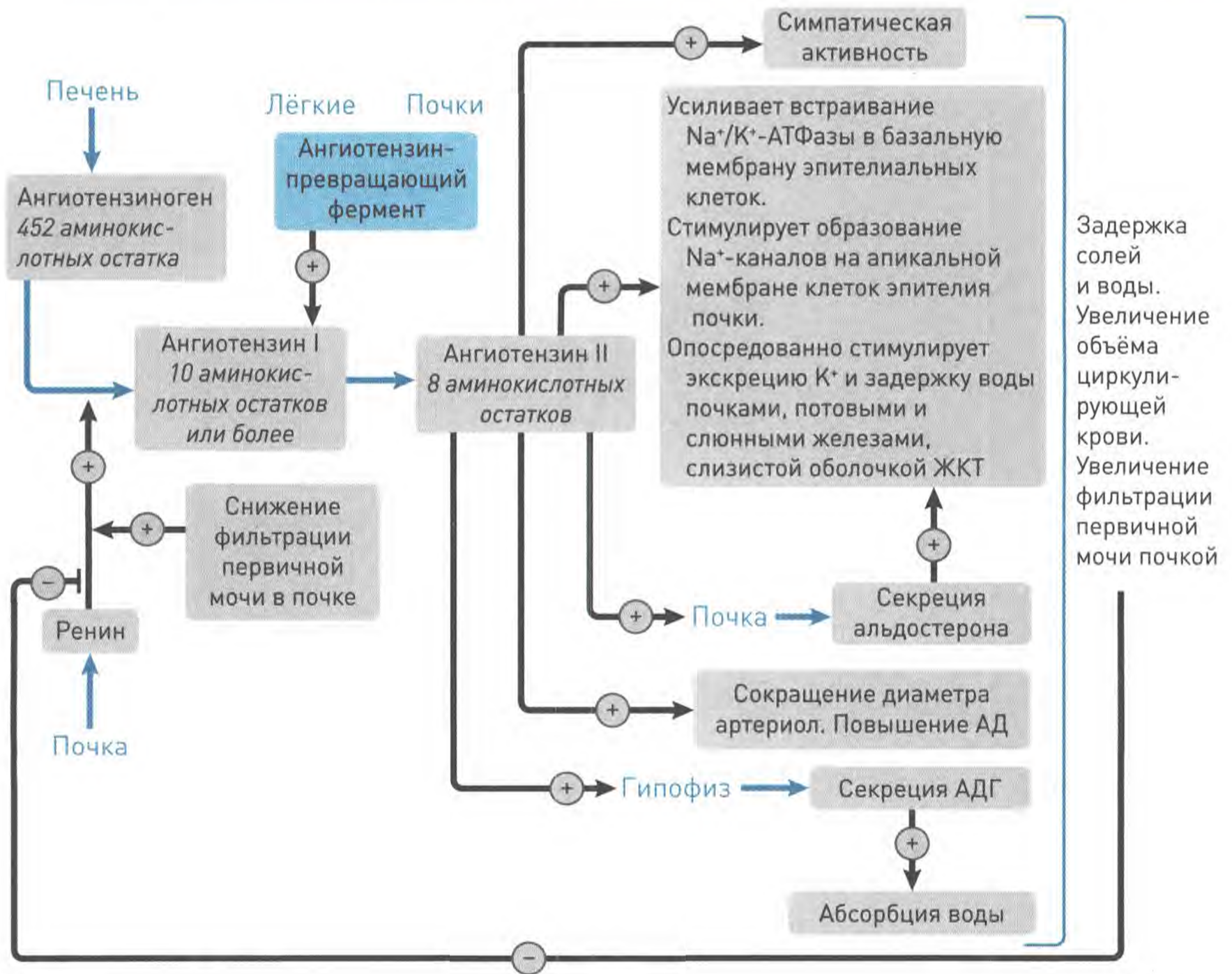
Альдостерон



11-Дезоксикортикостерон

Синтезируются в клубочковой зоне коры надпочечников. Синтез активируется АКТГ, ангиотензином II, повышением концентрации ионов K^+ .

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система



Дефицит минералокортикоидов

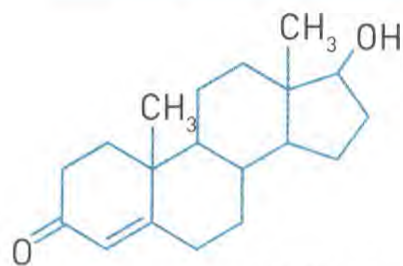
Надпочечниковая недостаточность: диарея, гипонатриемия, падение АД, внутриклеточный отёк, накопление K^+ в организме, что приводит к снижению сократительной способности мышечной ткани и нарушению сердечного ритма

Избыток минералокортикоидов

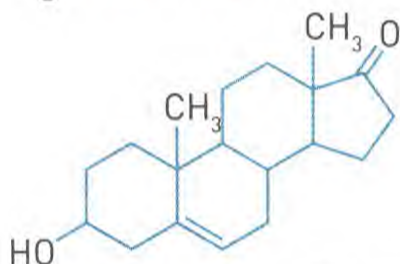
Синдром Конна (аденомы): гипертензия, гипернатриемия, алкалоз

06.11 Гормоны, регулирующие репродуктивную функцию

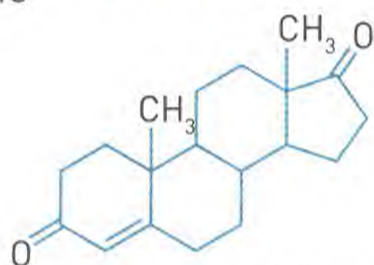
Андрогены



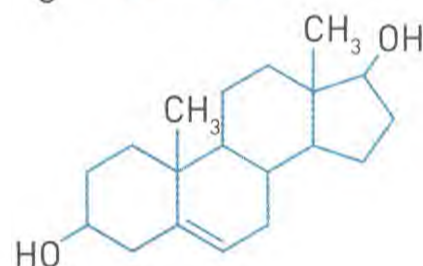
Тестостерон, основной андроген, синтезируется в семенниках и коре надпочечников.



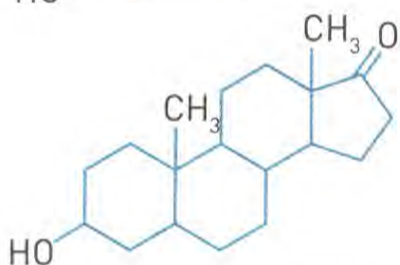
Дегидроэпиандростерон, синтезируется надпочечниками.



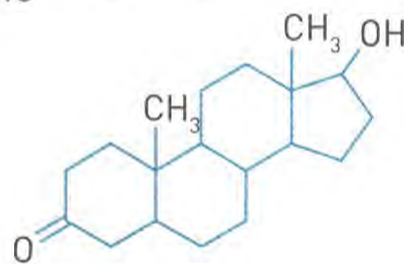
Андростендион (A_4), синтезируется в семенниках, коре надпочечников, яичниках. Может превращаться в эстрон под действием ароматазы.



Андростендиол (A_5), основной регулятор синтеза гонадотропинов, промежуточный продукт превращения дегидроэпиандростерона в тестостерон, обладает слабой эстрогенной активностью.



Андростерон — продукт метаболизма тестостерона, дигидротестостерона, прогестерона. Может проникать через гематоэнцефалический барьер и модулировать активность ГАМК_A рецепторов, обладая противосудорожным эффектом.



Дигидротестостерон — образуется из тестостерона под действием 5 α -редуктазы; обладает большей, чем тестостерон, способностью стимулировать пролиферацию простаты, синтезируется в коже и половых железах.

Андроген	Способность связываться с андрогенными рецепторами, %
Тестостерон	100
Дигидротестостерон	90
Андростендиол	60
Андростендион	20
Дегидроэпиандростерон	10
Андростерон	10

Биологическая роль андрогенов

Анаболические эффекты: рост мышечной массы и силы, повышение плотности костной ткани, стимуляция роста и созревания кости.

Андрогенные эффекты: развитие первичных и вторичных половых признаков.

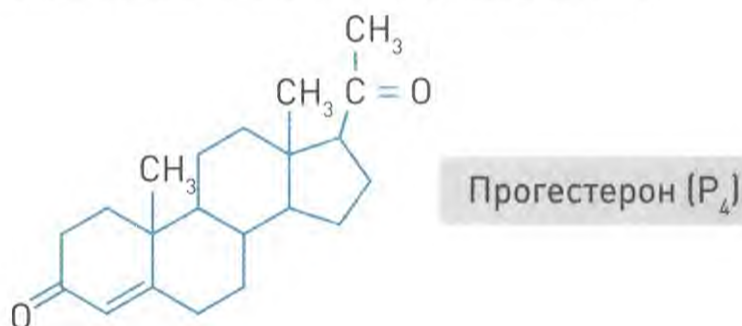
В периоде гестации	<ul style="list-style-type: none"> • Развитие первичных половых признаков. • Опускание яичек в мошонку
В пубертатном периоде и во взрослом возрасте	<ul style="list-style-type: none"> • Активация сперматогенеза. • Развитие вторичных половых признаков. • Пролиферация клеток предстательной железы. • Активация синтеза белка, липидов, нуклеиновых кислот: рост мышечной массы, перераспределение жировой ткани. • Стимуляция эритропоэза. • Регуляция сексуального влечения (как у мужчин, так и у женщин)

Дефицит андрогенов у мужчин	Избыток андрогенов у мужчин
Гипогонадизм: гинекомастия, остеопороз, бесплодие	Угревая сыпь, гирсутизм, андрогенная алопеция, доброкачественная гиперплазия или рак предстательной железы

Прогестагены

Прогестагены (гестагены) — класс стероидных гормонов, связывающихся с цитоплазматическими рецепторами к прогестерону (PR).

Прогестерон синтезируется в жёлтом теле под действием ЛГ.



Биологические эффекты

Биологическая роль — обеспечивает наступление и сохранение беременности.

- Расслабляет мышцы матки при наступлении беременности.
- Стимулирует рост молочной железы при беременности.
- Увеличивает секрецию инсулина.
- Подавляет реабсорбцию натрия в почках.

Хорионический гонадотропин

Гормон, синтезируемый синцитиотрофобластами плаценты после имплантации. Гормон белковой структуры, состоит из двух субъединиц:

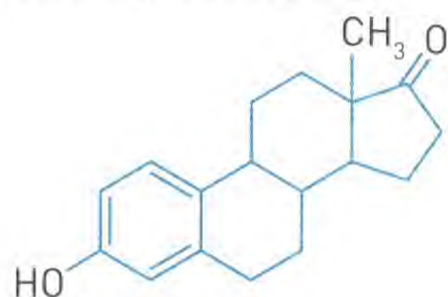
- α-субъединица, состоит из 92 аминокислотных остатков, аналогична α-субъединице ЛГ, ФСГ и ТТГ;
- β-субъединица, состоит из 145 аминокислотных остатков.

Физиологическая роль — поддержание беременности.

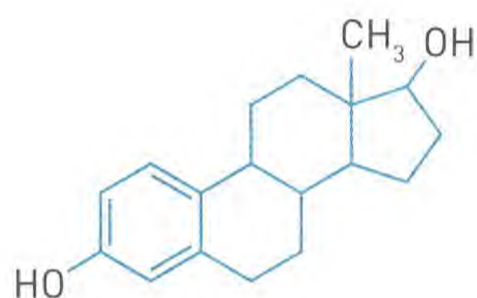
- Стимуляция секреции жёлтым телом прогестерона в течение I триместра беременности.
- Защита плода от атаки иммунокомпетентными клетками матери (формирование иммуноtolерантности).
- Регуляция пролиферации и дифференцировки клеток.

Эстрогены

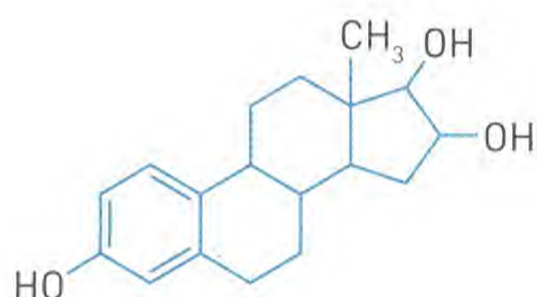
Эстрогены — класс стероидных гормонов, связывающихся с эстрогенными цитоплазматическими рецепторами.



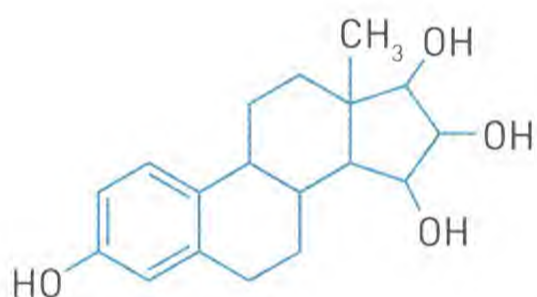
Эстрон (E₁)



Эстрадиол (E₂), преобладающий эстроген как по содержанию в плазме крови, так и по сродству к эстрогенным рецепторам



Эстриол (E₃)



Эстетрол (E₄), синтезируется только в период беременности

Эстрогены синтезируются в фолликулах яичников, в небольшом количестве могут образовываться в адипоцитах в результате ароматизации андрогенов. Синтез эстрогенов стимулируется ЛГ и ФСГ. Инактивируются в печени путём образования 17-окси- и 17-кетостероидов, которые после глюкуронирования и сульфатирования выводятся с мочой.

Биологические эффекты

- Стимулируют рост железистого эпителия эндометрия.
- Снижают резорбцию Ca²⁺ из костной ткани.
- Увеличивают образование липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), повышают концентрацию ТАГ в крови и снижают образование холестерина.
- Стимулируют синтез факторов свёртывания крови.
- Подавляют адгезию тромбоцитов.
- Активируют синтез транспортных белков в печени.

Дефицит эстрогенов

Менопаузальный остеопороз, изменение полового поведения

Избыток эстрогенов

Маточные кровотечения

06.12 Гормоны пищеварительной системы

Процесс переваривания пищи регулируется десятками пептидов и коротких белков, которые можно условно разделить на гормоны (секретируются в кровь и действуют на отдалённые клетки) и нейропептиды (действуют непосредственно на соседние клетки, секретируются преимущественно нейронами и глиальными клетками).

Гормон или нейропептид	Место и регуляция синтеза	Биологическая роль
Соматостатин* 14 аминокислотных остатков Рецепторный механизм: аденилатциклазный	Секретируется δ-клетками поджелудочной железы, пилоруса, двенадцатиперстной кишки. Секреция ингибируется парасимпатической нервной системой	<ul style="list-style-type: none"> • Ингибирует секрецию глюкагона и инсулина. • Ингибирует секрецию гастрина, холецистокинина, секретина, мотилина, вазоинтестинального пептида, гастроинтестинального пептида
Панкреатический полипептид 36 аминокислотных остатков	Секретируется РР клетками головки поджелудочной железы. Секреция усиливается после приёма белковой пищи, при голодании, острой гипогликемии. Ингибируется соматостатином	<ul style="list-style-type: none"> • Снижает эндокринную и экзокринную активность поджелудочной железы (антагонист холецистокинина). • Стимулирует секрецию желудочного сока. • Снижает перистальтику ЖКТ
Гастрин Существует 3 варианта, образующихся из общего прогормона (препрогастрин): 34 аминокислотных остатка (big gastrin) 17 аминокислотных остатков (little gastrin) 14 аминокислотных остатков (minigastrin) Рецепторный механизм: действует через рецепторы к холецистокинику (CCK2R)	Секретируется G-клетками пилорического отдела желудка, двенадцатиперстной кишки, поджелудочной железы. Секреция усиливается при механическом растяжении антрального отдела желудка, парасимпатической стимуляции, наличии аминокислот и пептидов в пищевом комке, гиперкальциемии, а также бомбезином, GRP (пептид, стимулирующий высвобождение гастрин). Ингибируется избытком соляной кислоты (pH <3,0), соматостатином	<ul style="list-style-type: none"> • Стимулирует секрецию соляной кислоты париетальными клетками желудка, высвобождая гистамин и затем H⁺. • Стимулирует секрецию пепсиногена главными клетками желудка. • Стимулирует сокращение гладкой мускулатуры желудка, расслабляет пилорический сфинктер и тем самым облегчает выход пищевого комка из желудка. • Расслабляет илеоцекальный клапан. • Стимулирует образование секрета поджелудочной железы и выход желчи из желчного пузыря
Бомбезин (нейропептид) 14 аминокислотных остатков Рецепторный механизм: GPCR	Синтезируется нейроэндокринными клетками лёгких, гипоталамусом	Стимулирует секрецию гастрин
Гастрин-высвобождающий пептид (нейропептид) 27 аминокислотных остатков	Высвобождается постганглионарными волокнами <i>n. vagus</i> (парасимпатическая нервная система)	Стимулирует секрецию гастрин

*Идентичен гормону гипоталамуса соматостатину.

Продолжение таблицы

Гормон или нейропептид	Место и регуляция синтеза	Биологическая роль
Грелин («гормон голода») 28 аминокислотных остатков	Синтезируется G-клетками ЖКТ и поджелудочной железы, почек, надпочечников и лёгких. Секреция стимулируется при пустом желудке	Имеет ацилированную и деацилированную форму (антагонисты друг друга). Ацилированная форма: <ul style="list-style-type: none"> • усиливает чувство голода; • регулирует перистальтику желудка в соответствии с пищевым режимом; • регулирует эндокринную функцию поджелудочной железы в соответствии с пищевым режимом
Холецистокинин (ССК) Существует несколько вариантов, образованных в результате посттрансляционной модификации общего прогормона. Наиболее распространённая форма в ЦНС — сульфатированный октапептид ССК-8S	Синтезируется I-клетками двенадцатиперстной и тонкой кишки. Секреция усиливается после приёма пищи (особенно богатой жирными кислотами и аминокислотами), парасимпатической нервной системой. Ингибируется соматостатином и панкреатическим пептидом	Облегчает переваривание пищевых белков и жиров. <ul style="list-style-type: none"> • Стимулирует сокращение желчного пузыря. • Стимулирует выделение секрета поджелудочной железы. • Расслабляет сфинктер Одди. • Определяет чувство насыщения в ЦНС. Действует синергично гастрину
Секретин 27 аминокислотных остатков Рецепторный механизм: аденилатциклазный	Синтезируется S-клетками поджелудочной железы и двенадцатиперстной кишки. Секреция активируется в ответ на раздражение поджелудочной железы химусом с низким pH (2,0–4,5)	Регулирует водно-солевой обмен, регулирует pH в ЖКТ. <ul style="list-style-type: none"> • Стимулирует секрецию HCO_3^- поджелудочной железой. • Ингибирует секрецию гастрина и соляной кислоты. • Ингибирует перистальтику тонкой кишки. • Активирует высвобождение вазопрессина
Мотилин 22 аминокислотных остатка Рецепторный механизм: GPCR	Синтезируется Mo и ECL-клетками различных отделов ЖКТ, особенно в тонкой и двенадцатиперстной кишке. Высвобождается в периоды вне приёма пищи	<ul style="list-style-type: none"> • Стимулирует перистальтику тонкой кишки. • Стимулирует выделение секрета поджелудочной железы, сокращение желчного пузыря и продукцию пепсина
Инсулиноподобный фактор роста (ИФР1, соматомедин С) Гомологичен инсулину, 70 аминокислотных остатков Рецепторный механизм: IGF1-рецепторы с тирозинкиназной активностью, активируют сигнальный путь АКТ	Синтезируется в печени как гормон, а также рядом клеток для внутриклеточного использования. Секреция стимулируется СТГ	Агонист СТГ: различные анаболические эффекты

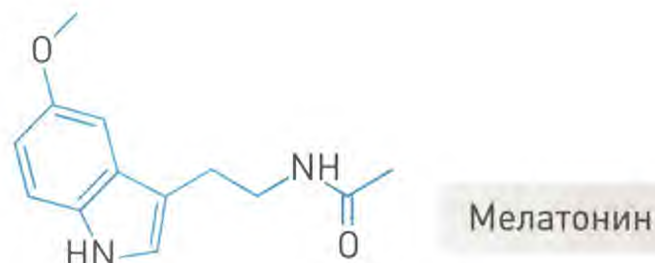
Окончание таблицы

Гормон или нейропептид	Место и регуляция синтеза	Биологическая роль
Глюкагоноподобный пептид-1 (GLP-1) 30 аминокислотных остатков Механизм действия: аденилатциклазный	Синтезируется L-клетками ЖКТ (поджелудочной железы и толстой кишки), гипоталамусом. Высвобождается после приёма пищи	<ul style="list-style-type: none"> • Повышает высвобождение инсулина в ответ на гипергликемию. • Снижает перистальтику ЖКТ, секрецию желудочного сока. • Оказывает нейропротективный эффект на ЦНС
Гастроинтестинальный пептид (GIP) 42 аминокислотных остатка	Синтезируется K-клетками поджелудочной железы и двенадцатиперстной кишки	<ul style="list-style-type: none"> • Снижает секрецию желудочного сока и перистальтику ЖКТ. • Стимулирует секрецию инсулина. Агонист GLP-1
Пептид YY 36 аминокислотных остатков	Синтезируется клетками ЖКТ, особенно толстой и прямой кишки, в ответ на приём пищи	<ul style="list-style-type: none"> • Снижает секрецию желудочного сока и перистальтику ЖКТ. • Снижает аппетит
Вазоинтестинальный пептид (VIP) 28 аминокислотных остатков Механизм действия: аденилатциклазный	Нейроэндокринные клетки в тонкой кишке, поджелудочной железе, супрахиазмальные ядра гипоталамуса	<ul style="list-style-type: none"> • Повышает секрецию воды и электролитов в кишечнике и поджелудочной железе. • Расслабляет гладкую мускулатуру (NO-опосредованный механизм) ЖКТ. • Повышает силу сердечных сокращений. • Стимулирует распад гликогена. • Расширяет сосуды и снижает АД. • Расслабляет гладкую мускулатуру трахеи, желудка и мочевого пузыря

06.13 Гормоны жировой ткани

Гормон	Биологическая роль
Лептин, «гормон сытости» Взаимодействует с рецепторами в аркуатных ядрах гипоталамуса и периферическими рецепторами	Регулирует пищевое поведение: уменьшает аппетит и замедляет набор массы. Ингибирует эффекты нейропептида Y и анандамида, стимулирует синтез α -МСГ. Антагонист грелина
Адипонектин Рецепторный механизм: GPCR	Концентрация адипонектина в плазме крови имеет чёткую отрицательную корреляцию с индексом атерогенности, уровнем ТАГ и Апо-В, а также положительную корреляцию с ЛПВП и Апо-А
Резистин	Повышенный уровень резистина сопровождается повышенными уровнем ЛПНП и инсулинорезистентностью

06.14 Гормоны эпифиза

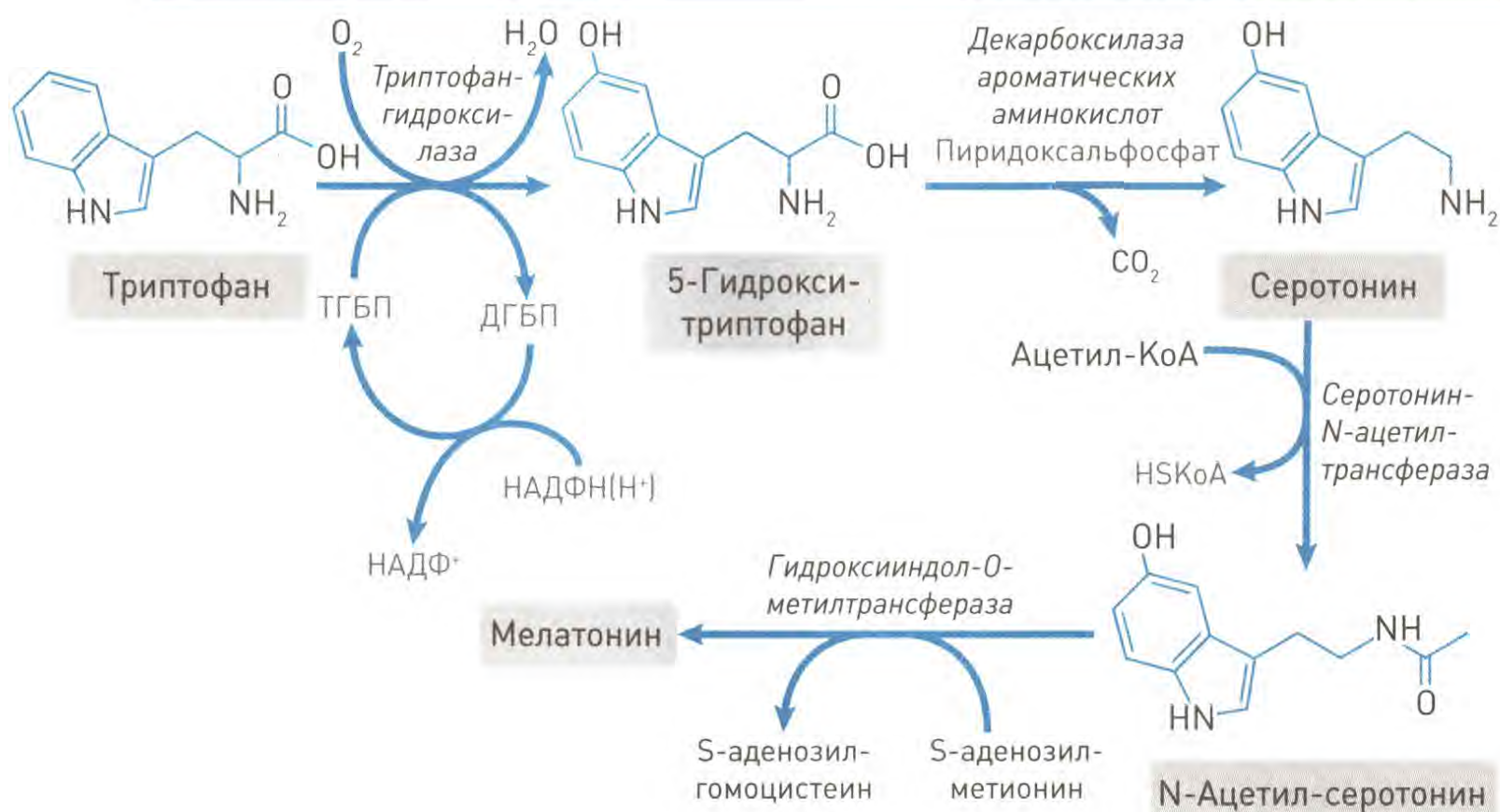


Функции

- Регуляция цикла «сон-бодрствование»*.
- Антиоксидантная функция.

Секреция мелатонина регулируется взаимодействием адреналина с β_1 -адренорецепторами с последующей активацией протеинкиназы А и повышением уровня внутриклеточного цАМФ.

Синтез мелатонина



06.15 Гормоны вилочковой железы

Гормон	Биологическая роль
Тимозин α_1 28 аминокислотных остатков	Стимулирует дифференцировку Т-клеток
Тимулин 9 аминокислотных остатков	Регулирует дифференцировку Т-клеток и улучшает взаимодействие Т- и НК-клеток

*На свету синтезируется серотонин, а в темноте — мелатонин.

06.16 Цитокины

Цитокины — биорегуляторные белковые молекулы, контролирующие разные этапы жизненного цикла клеток (дифференциацию, пролиферацию, активацию и гибель).

- **Хемокины** — специфический класс цитокинов. Опосредуют хемотаксис (хемотаксис) между клетками, стимулируют движение лейкоцитов и регулируют миграцию лейкоцитов из крови в ткани.
- **Интерлейкины (ИЛ)** — цитокины, ответственные за межклеточные взаимодействия лейкоцитов.
- **Лимфокины** — цитокины, продуцируемые активированными Т-лимфоцитами, направляют реакцию иммунной системы путём передачи сигналов между её клетками.
- **Монокины** — продуцируются главным образом в мононуклеарных клетках, таких как макрофаги.

Семейство цитокинов	Цитокины	Основные биологические функции
Интерфероны 1-го типа	ИФНа, в, δ, κ, ω, τ, ИЛ-28, ИЛ-29 (ИФНλ)	Противовирусная активность, антипролиферативное, иммуномодулирующее действие
Факторы роста гемопоэтических клеток	Фактор роста стволовых клеток (kit-лиганд), Flt-3 лиганд, ИЛ-3, ГМ-КСФ, М-КСФ, ИЛ-7, ИЛ-11, эритропоэтин, тромбопоэтин	Стимуляция пролиферации и дифференцировки предшественников различных типов лейкоцитов
Семейство ИЛ-1 (F1-F10)	ИЛ-1а, ИЛ-1в, рецепторный антагонист ИЛ-1, ИЛ-18, фактор роста фибробластов	Противовоспалительное действие, активация специфического иммунитета
Семейство ФНО	ФНО, IT и др.	Противовоспалительное действие, регуляция апоптоза и межклеточного взаимодействия иммунокомпетентных клеток
Семейство ИЛ-6 (лиганды gp130)	ИЛ-6, ИЛ-11, ИЛ-31, онкостатин-М, кардиотропин-1	Иммунорегуляторное действие
Семейство ИЛ-10	ИЛ-10, -19, -20, -22, -24, -26	Регуляция хемотаксиса различных типов лейкоцитов
Семейство ИЛ-12	ИЛ-12, -23, -27	Регуляция дифференцировки Т-лимфоцитов
Цитокины Т-хелперных клонов	Т-хелперы 1-го типа: ИЛ-2, ИЛ-15, ИЛ-21, ФНО, ИФНγ	Активация клеточного иммунитета
	Т-хелперы 2-го типа: ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, ИЛ-13, ИЛ-25	Активация гуморального иммунитета
Семейство ИЛ-17	ИЛ-17А, В, С, D, E, F	Активация синтеза провоспалительных цитокинов
Семейство трансформирующих факторов роста	TGFβ, костные морфогенетические факторы, антимюллеров гормон	Регуляция воспаления и регенерации тканей

7

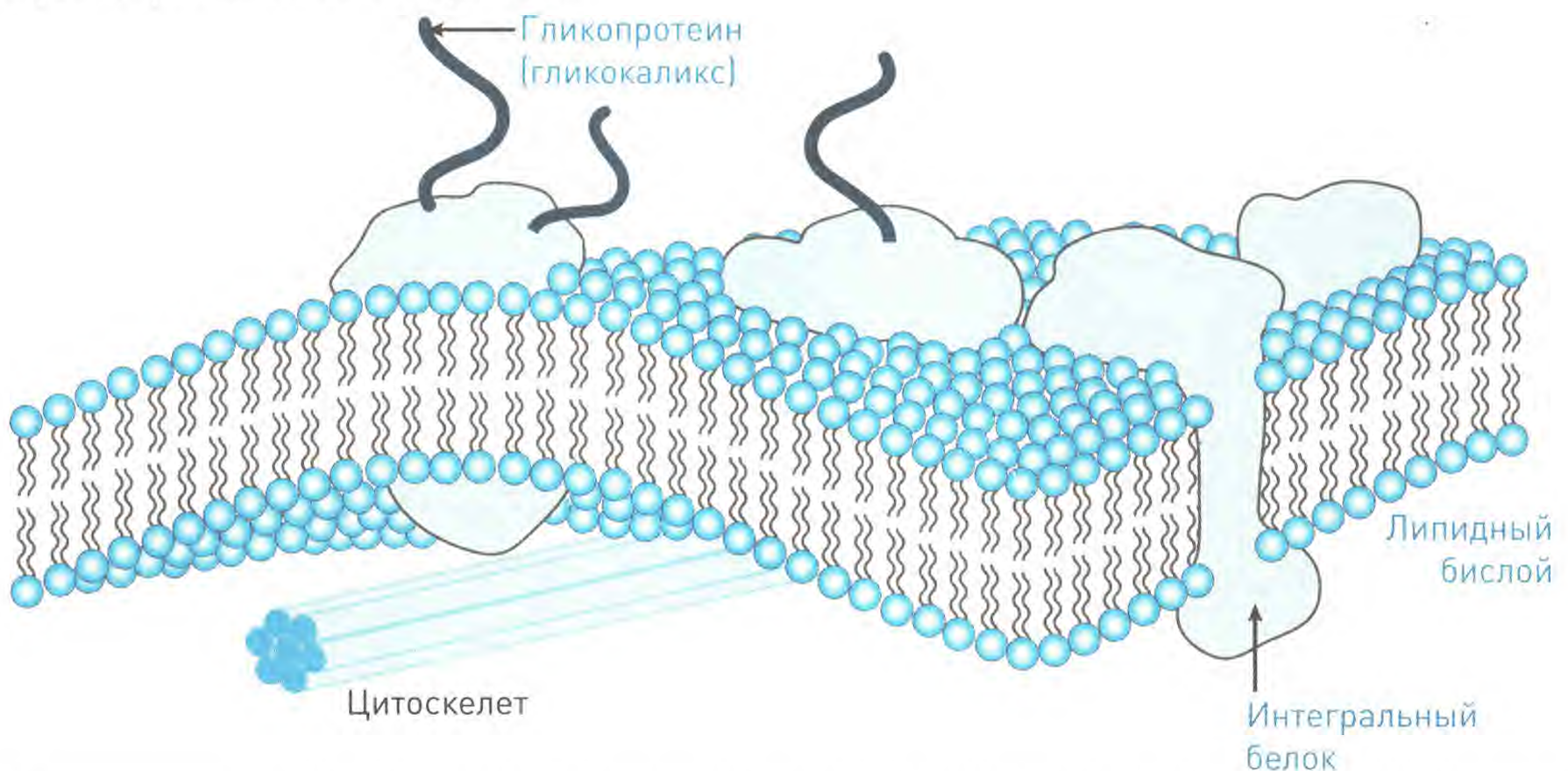


Клеточные мембраны

07.01 Строение мембран

Основу структуры клеточных мембран составляет двойной слой, образованный амфифильными молекулами липидов. Гидрофобный «хвост» липидов обращён во внутреннее пространство мембраны, гидрофильная полярная «головка» — вовне, к внеклеточной среде (внешняя сторона клеточной мембраны) или цитоплазме (внутренняя сторона). В клетках различных органов и органеллах липидный состав мембран отличается, в процессе жизни клетки он также может изменяться. Основные липидные компоненты большинства мембран — глицерофосфолипиды, холестерин и сфинголипиды.

Рецепторные и структурные белки составляют от 20 до 70% сухой массы клеточной мембраны. Углеводы присутствуют в виде внеклеточных полисахаридных компонентов, ковалентно связанных с липидами (гликолипиды) или белками (гликопротеины) мембраны. Большинство мембранных белков подвергаются посттрансляционному гликозилированию (по остаткам серина, треонина или аспарагина).



Гликокаликс — «заякоренные» в цитоплазматической мембране молекулы олигосахаридов, полисахаридов, гликопротеинов и гликолипидов. Гликокаликс выполняет рецепторную и маркерную функции, а также участвует в обеспечении избирательности транспорта веществ и пристеночном (примембранном) пищеварении.

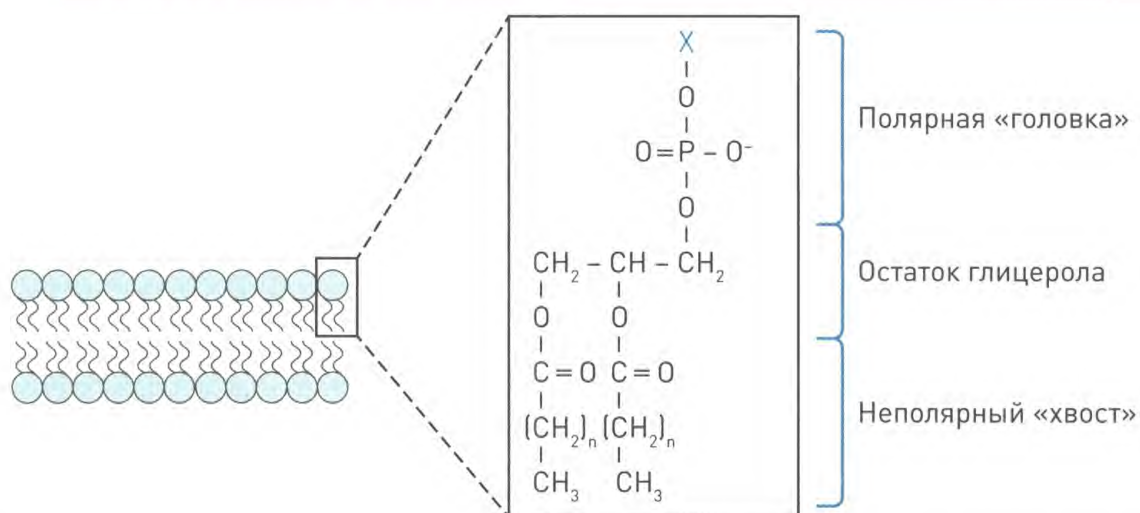
Состав различных мембран в сухой массе

Типы мембран	Липиды, %	Белки, %	Углеводы, %
Плазматическая мембрана	43	49	8
Ядерная мембрана	35	59	3
Внешняя митохондриальная мембрана	48	52	Следы
Внутренняя митохондриальная мембрана	24	76	Следы
Эндоплазматический ретикулум (ЭПР)	44	54	2
Миелин	75	22	3

07.02 Липиды клеточных мембран

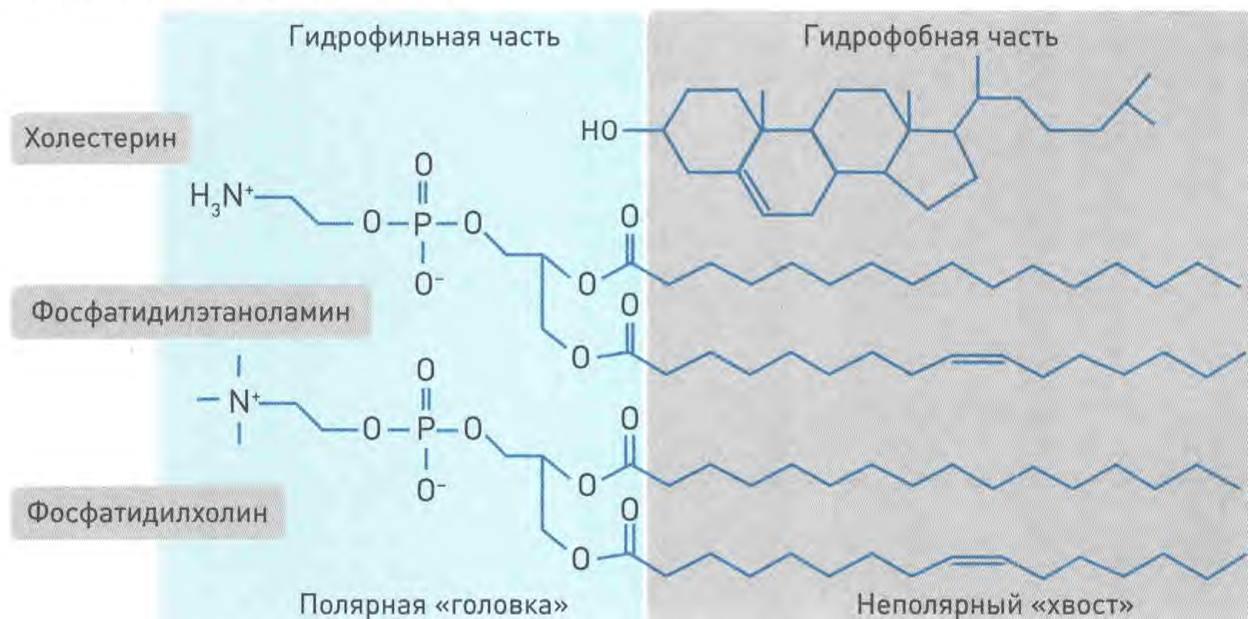


Строение глицерофосфолипида



X — функциональный остаток, связанный фосфоэфирной связью с остатком глицерола в молекуле фосфатидной кислоты.

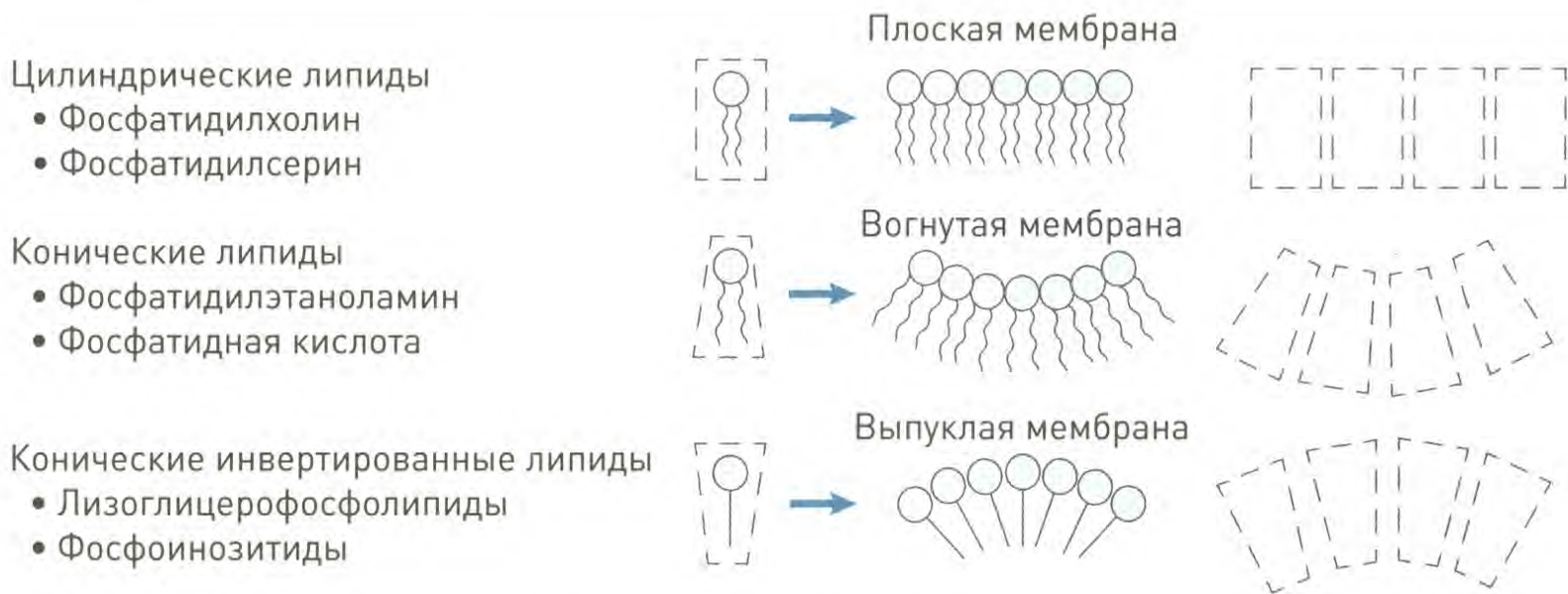
Длина ацильных остатков [остатки ВЖК], входящих в состав неполярного «хвоста», составляет, как правило, 14–20 атомов С.



Процентное соотношение липидов в сухой массе

Типы мембран	Холе- стерин	Леци- тин	Кефа- лин	Фосфа- тидил- серин	Сфинго- миелин	Глико- липиды
Плазматическая мембрана	20	19	12	7	12	10
Ядерная мембрана	3	45	20	3	2	0
Внешняя митохондриальная мембрана	8	45	20	2	4	0
Внутренняя митохондриальная мембрана	0	35	25	0	3	0
Эндоплазматический ретикулум (ЭПР)	5	48	19	4	5	0
Миелин	28	11	17	6	7	29

Зависимость кривизны мембраны от липидного состава



Перемещения липидов в бислое мембраны

При температуре тела мембрана обладает текучестью, и липиды свободно перемещаются в ней.

- Латеральная подвижность — свободная миграция в пределах монослоя, рядом расположенные молекулы липидов меняются местами, и вследствие таких последовательных перескоков из одного места в другое молекула перемещается вдоль поверхности мембраны.
- Ротационная подвижность характерна для гидрофобных радикалов ВЖК, вращение вокруг σ -связи С-С.
- Вертикальная мобильность — смена слоя мембраны (флип-флоп).

Вертикальное перемещение (флип-флоп)



Латеральное перемещение



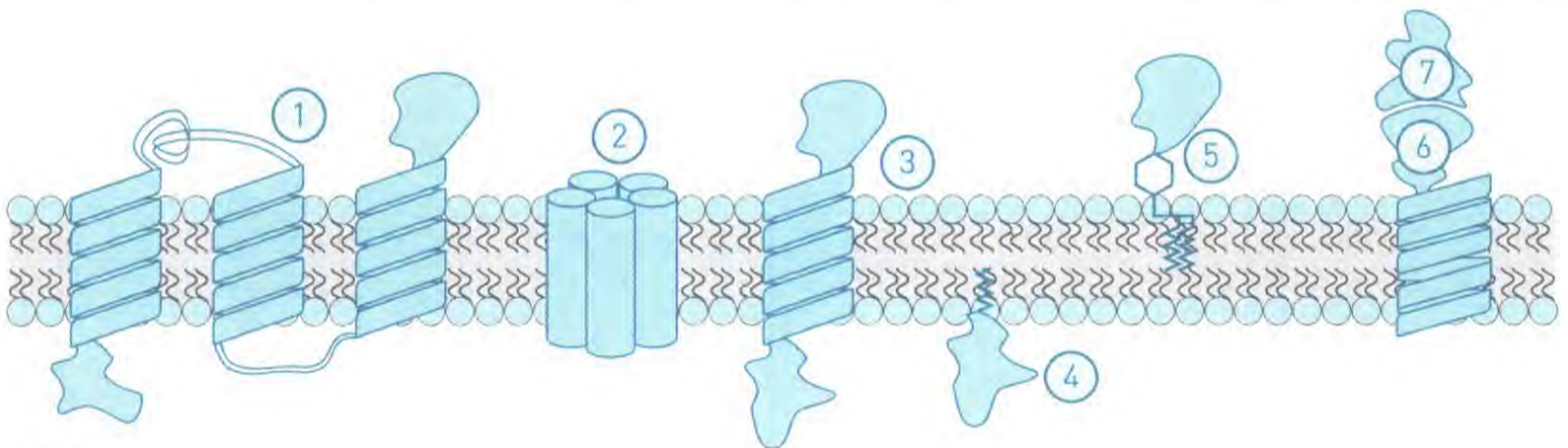
Перескоки молекул с одной поверхности бислоя на другую (флип-флоп) происходят гораздо медленнее и реже, чем перемещения путём латеральной диффузии.

Флиппазы — мембранные ферменты, АТФазы Р-типа, переносящие молекулы фосфолипидов между двумя сторонами липидного бислоя клеточных мембран. Такой перенос фосфолипида требует энергии и проходит с потреблением АТФ. Флиппазы переносят фосфатидилэтаноламин и фосфатидилсерин с внешнего (для внешней плазматической мембраны) или люминального (в случае внутриклеточных органелл) слоя на цитоплазматический слой мембраны.

Флоппазы переносят фосфолипиды, наоборот, с цитоплазматического слоя на внешний. Флоппазная реакция более медленная и осуществляется с помощью АТФ-зависимых-переносчиков.

07.03 Белки клеточных мембран

Трансмембранные белки	<ul style="list-style-type: none"> • Мембранные каналы. Не образуют связи с транспортируемой молекулой. <ul style="list-style-type: none"> ◆ Каналы α-типа — гомо- или гетероолигомерные белки, которые содержат от 2 до 22 трансмембранных α-спиральных доменов. ◆ Каналы β-типа (порины) состоят из больших трансмембранных доменов, содержащих β-складчатые листы. Расположены в основном во внешней мембране митохондрии. • Транспортные белки (например, транспортёры глюкозы). Образуют связь с транспортируемой молекулой. • Рецепторы водорастворимых сигнальных молекул (например, рецепторы пептидных гормонов). • Белки энергетического обмена (например, АТФ-синтаза)
Периферические белки	<p>Связаны слабыми связями с поверхностью мембраны, могут быть отделены от мембраны при изменении pH или ионного состава раствора.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Цитоплазматические белки, например протеинкиназа C. • Внеклеточные белки, например белки внеклеточного матрикса (ВКМ)
Липид-заякоренные белки	<p>Связаны ковалентной связью с функциональными группами структурных липидов мембраны.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Цитоплазматические белки: G-белки (RAS и др.). • Внеклеточные белки, например щелочная фосфатаза. <p>Существует три основных типа белков, заякоренных липидами:</p> <ul style="list-style-type: none"> • пренилированные белки; • белки, ацилированные жирными кислотами; • белки, связанные с гликозилфосфатидилинозитолом

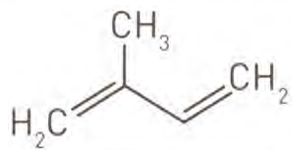


- 1 Белок, содержащий несколько трансмембранных доменов, представленных α -спиралью, состоящими из неполярных аминокислотных остатков.
- 2 Каналообразующий белок, содержащий несколько трансмембранных доменов, остатки полярных аминокислот обращены в просвет канала, а неполярных аминокислот — в сторону липидного бислоя мембраны.
- 3 Трансмембранный белок с одним доменом, представленным α -спиралью.
- 4 Белок, заякоренный в мембране с помощью ковалентной связи с ВЖК.
- 5 Белок, заякоренный в мембране при помощи гликозилфосфатидилинозитола.
- 6 Белок, состоящий из внеклеточного домена и трансмембранного неполярного домена.
- 7 Периферический белок, нековалентно связанный с трансмембранным белком.

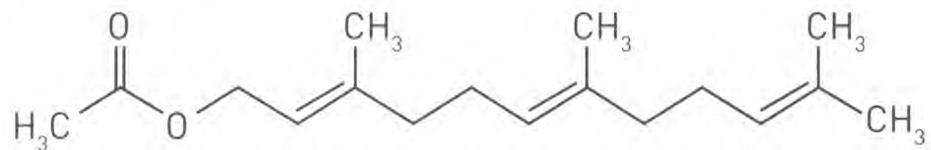
Заякоренные белки

Пренилирование (или изопренилирование, или липидирование) — биохимический процесс присоединения гидрофобных молекул к белку или другому химическому веществу. Пренильные группы (3-метилбут-2-ен-1-ил) облегчают присоединение молекул к клеточным мембранам. Существуют три фермента, которые осуществляют пренилирование в клетке: фарнезил-трансфераза, Саах-протеаза и геранил-геранил трансфераза I.

Пренилированные белки ковалентно связаны с гидрофобными полимерами изопрена (т.е. разветвлённого пятиуглеродного углеводородного фрагмента) через аминокислотные остатки цистеина. Изопреноидные группы, обычно фарнезил (15 атомов углерода) и геранилгеранил (20 атомов углерода), прикрепляются к белку при помощи тиоэфирных связей с остатками цистеина, расположенными рядом с С-концом белка.



Изопрен



Фарнезилацетат

Динамическое взаимодействие пренилированных белков с клеточной мембраной необходимо для их участия в передаче сигнала.

Белки, ацилированные жирными кислотами, — это белки, которые ковалентно связаны с ВЖК по некоторым аминокислотным остаткам. К числу ВЖК, наиболее часто связанных с белками, относят насыщенные миристиновую и пальмитиновую кислоты.

N-миристоилирование (присоединение миристиновой кислоты) — как правило, необратимая белковая модификация, присоединение миристиновой кислоты к α-аминогруппе конечного остатка глицина посредством пептидной связи. Эта реакция протекает при участии N-миристоилтрансферазы.

S-пальмитоилирование (присоединение пальмитиновой кислоты) — обратимая белковая модификация, при которой пальмитиновая кислота присоединяется к специфическому остатку цистеина посредством тиоэфирной связи. Пальмитоилированные белки в основном встречаются на цитоплазматической стороне клеточной мембраны, где они участвуют в передаче сигнала. Пальмитоильная группа может быть удалена пальмитоилтиоэстеразами.



Модифицированный пальмитоилом остаток цистеина

Белки, связанные с гликозилфосфатидинозитолом. Гликозилфосфатидинозитол — гликолипид, состоит из фосфатидинозитольной группы, соединённой углеводным промежуточным звеном (глюкозамин и манноза, связанные с остатком инозитола) с С-концевой аминокислотой зрелого белка. Две ВЖК, составляющие фосфатидинозитольную группу, заякоривают белок в клеточной мембране.

07.04 Функции биологических мембран

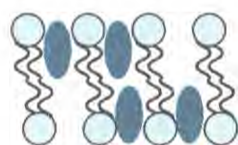
Барьерная	Отграничивают содержимое клетки или клеточной органеллы
Структурная	<ul style="list-style-type: none"> • Клеточные мембраны связаны с цитоскелетом и определяют форму клетки. • Митохондриальные мембраны формируют структуру, в которой закреплены ферменты цикла трикарбоновых кислот (сукцинатдегидрогеназа), дыхательной цепи и β-окисления ВЖК
Транспортная	Осуществляют избирательный транспорт веществ и ионов
Энергетическая	Ферменты ЦПЭ и АТФ-синтаза митохондриальной мембраны обеспечивают образование АТФ путём окислительного фосфорилирования
Сигнальная	<ul style="list-style-type: none"> • Гликопротеины клеточных мембран выполняют функцию рецепторов гормонов и цитокинов, а также контактируют с соседними клетками и ВКМ. • Мембраны обеспечивают проведение нервного импульса

Текучесть мембран

Текучесть (подвижность липидного бислоя) мембраны зависит от длины цепи ВЖК, присутствия ненасыщенных ВЖК, содержания холестерина и температуры. Подвижность мембраны ограничивается межклеточными контактами, а также фиксацией мембранных белков на белках ВКМ. Текучесть мембраны определяет возможность перемещения мембранных белков по периметру клетки или клеточной органеллы.

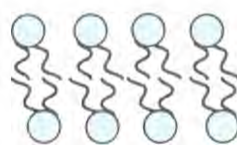
Длинноцепочечные (18 C+) насыщенные ВЖК	Снижают текучесть мембраны за счёт сильного гидрофобного взаимодействия ацильных остатков фосфолипидов
Цис-ненасыщенные ВЖК	Повышают текучесть мембраны. Каждая двойная связь ограничивает подвижность прилегающих атомов C, соседние связи у которых фиксируются под углом 30° , «разрыхляя» мембрану
Холестерин	Снижает текучесть мембраны, уменьшая подвижность ацильных остатков фосфолипидов

Упорядоченная структура

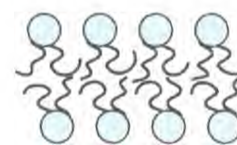


- Липиды, содержащие насыщенные ВЖК
- Холестерин

Неупорядоченная структура



- Липиды, содержащие мононенасыщенные ВЖК



- Липиды, содержащие полиненасыщенные ВЖК

Липидные рафты — особые участки (микродомены) плазматической мембраны, обогащённые гликофинголипидами и холестерином. Липидные рафты более структурированы и упакованы плотнее, чем окружающий их липидный бислой; при этом они способны свободно в нём перемещаться. Эти участки клеточных мембран служат якорными центрами для размещения рецепторов и других сигнальных молекул, регулируют перемещение мембранных белков, а также передачу сигналов между нейронами.

Текучесть мембран может увеличиваться под действием этанола и анестетиков, затрудняя проведение сигнала болевой чувствительности.

07.05 Механизмы транспорта через мембрану

Мембранный транспорт — совокупность механизмов, регулирующих перенос растворённых веществ (ионов и малых молекул) через биологические мембраны. Процесс переноса веществ через мембрану возможен, если он отвечает базовым термодинамическим законам.

Разница свободной энергии, ΔG , необходимой для транспорта 1 моль вещества из компартмента с концентрацией C_1 в компартмент с концентрацией C_2 :

$$\Delta G = RT \times \log \frac{C_2}{C_1}, \text{ где } R \text{ — газовая постоянная, } T \text{ — абсолютная температура.}$$

Если C_2 меньше чем C_1 , ΔG будет отрицательной, и процесс термодинамически выгоден. По мере переноса энергии из одного компартмента в другой устанавливается равновесие концентраций $C_2=C_1$, при котором $\Delta G=0$. В случае незаряженных молекул (неэлектролитов) процесс переноса частиц обусловлен их диффузией, потоком вещества из области большей в область меньшей концентрации. При отсутствии различия концентраций неэлектролиты через мембрану не переносятся, но ионы могут переноситься под влиянием электрического поля.

Направление и величина потока ионов зависят от разности электрохимических потенциалов по сторонам мембраны. Именно поэтому равновесное состояние энергии $\Delta G=0$ в условиях живой клетки не соответствует эквимолярной концентрации ионов по разные стороны мембраны.

$$\Delta G = RT \times \log \frac{C_2}{C_1} + ZF\Delta\phi, \text{ где } Z \text{ — безразмерный заряд иона, } F \text{ — число Фарадея, } \Delta\phi \text{ — мембранный потенциал в вольтах.}$$

Если $\Delta\phi$ отрицателен, а Z — положителен, влияние $ZF\Delta\phi$ на свободную энергию ΔG будет отрицательным, что, например, необходимо для транспорта катионов из клетки.

Для переноса при $\Delta G > 0$ необходима затрата энергии (активный транспорт).

$$\Delta G = RT \times \log \frac{C_2}{C_1} + \Delta G^b, \text{ где } \Delta G^b \text{ — изменение свободной энергии для одновременно протекающей реакции, такой как гидролиз АТФ, или одновременный транспорт другого вещества по градиенту концентрации.}$$

Механизм транспорта	Описание	Переносимые молекулы
Простая диффузия	По градиенту концентрации (от большей к меньшей концентрации), без участия транспортных белков	<ul style="list-style-type: none"> • Небольшие незаряженные полярные молекулы (этанол, короткоцепочечные ВЖК). • Липофильные молекулы: стероидные гормоны. • Газы (CO, NO, CO_2)
Облегчённая диффузия	По градиенту концентрации, с помощью транспортных белков	<ul style="list-style-type: none"> • Ионы (Cl^-, HCO_3^-). • Глюкоза, аминокислоты, дикарбоновые кислоты
Первично-активный транспорт	Против градиента концентрации, с участием белков-насосов и использованием энергии АТФ	Ионы Na^+ , K^+ , Ca^{2+}
Вторично-активный транспорт	Против градиента концентрации, сопряжён с переносом ещё одной молекулы с затратой энергии	Глюкоза и аминокислоты (энтероциты и клетки почечных канальцев), Ca^{2+} (клетки миокарда)

Скорость транспорта веществ через мембрану определяется:

- градиентом концентрации (для простой диффузии);
- количеством белков-транспортёров, которое может регулироваться путём экспрессии генов (увеличивается количество белка), активации различных сигнальных путей (непосредственно активируют белки-транспортёры или регулируют их экспозицию на мембране).

07.06 Облегчённая диффузия

Ионные каналы: в норме закрыты, открываются в ответ на определённые стимулы

N-холинорецепторы в мембране клеток скелетной мускулатуры — Na^+/K^+ -каналы, открываются при взаимодействии с ацетилхолином

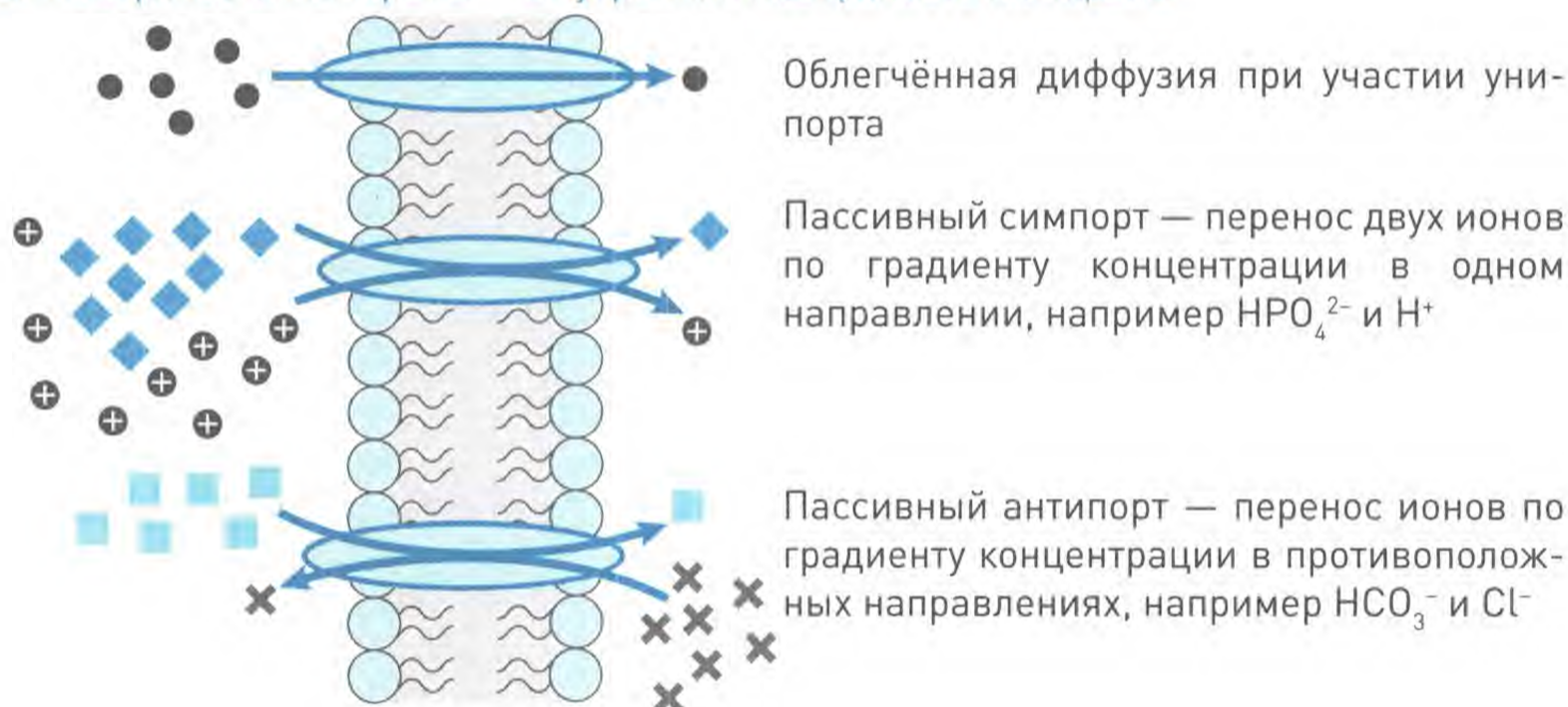
Унипорт-переносящие белки: циклическое изменение конформации белка позволяет поочерёдно захватывать или высвобождать переносимую молекулу

Транспортёры глюкозы (семейство ГЛЮТ), переносят глюкозу, галактозу и фруктозу

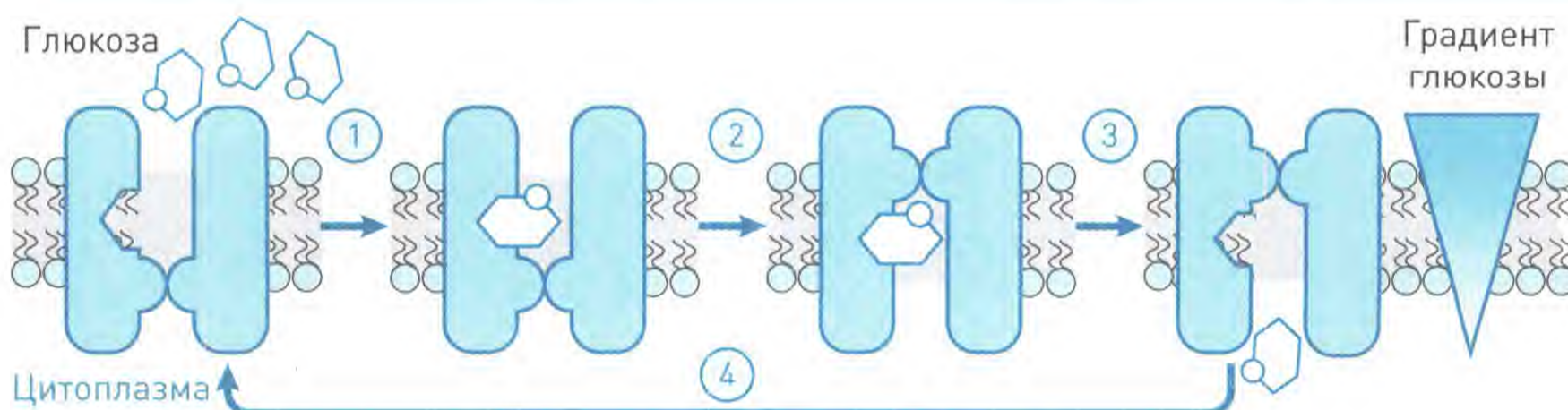
Белки-котранспортёры: переносят одновременно две молекулы по градиенту концентрации

- Симпортеры: переносят две молекулы в одном направлении.
- Антипортеры: переносят две молекулы в противоположных направлениях. Антипортер $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ — белок полосы 3 эритроцитов, облегчает диффузию Cl^- и HCO_3^- в процессе транспорта CO_2 от тканей в лёгкие

Наружная поверхность мембраны Внутренняя поверхность мембраны



Облегчённая диффузия глюкозы



- 1 Глюкоза связывается с сайтом, расположенным с внешней стороны мембраны.
- 2 Изменяется конформация белка и сайта связывания глюкозы с внутренней стороны мембраны.
- 3 Глюкоза диссоциирует от внутреннего сайта связывания.
- 4 Конформация белка восстанавливается, и сайт, расположенный с внешней стороны мембраны, снова открывается для связывания глюкозы.

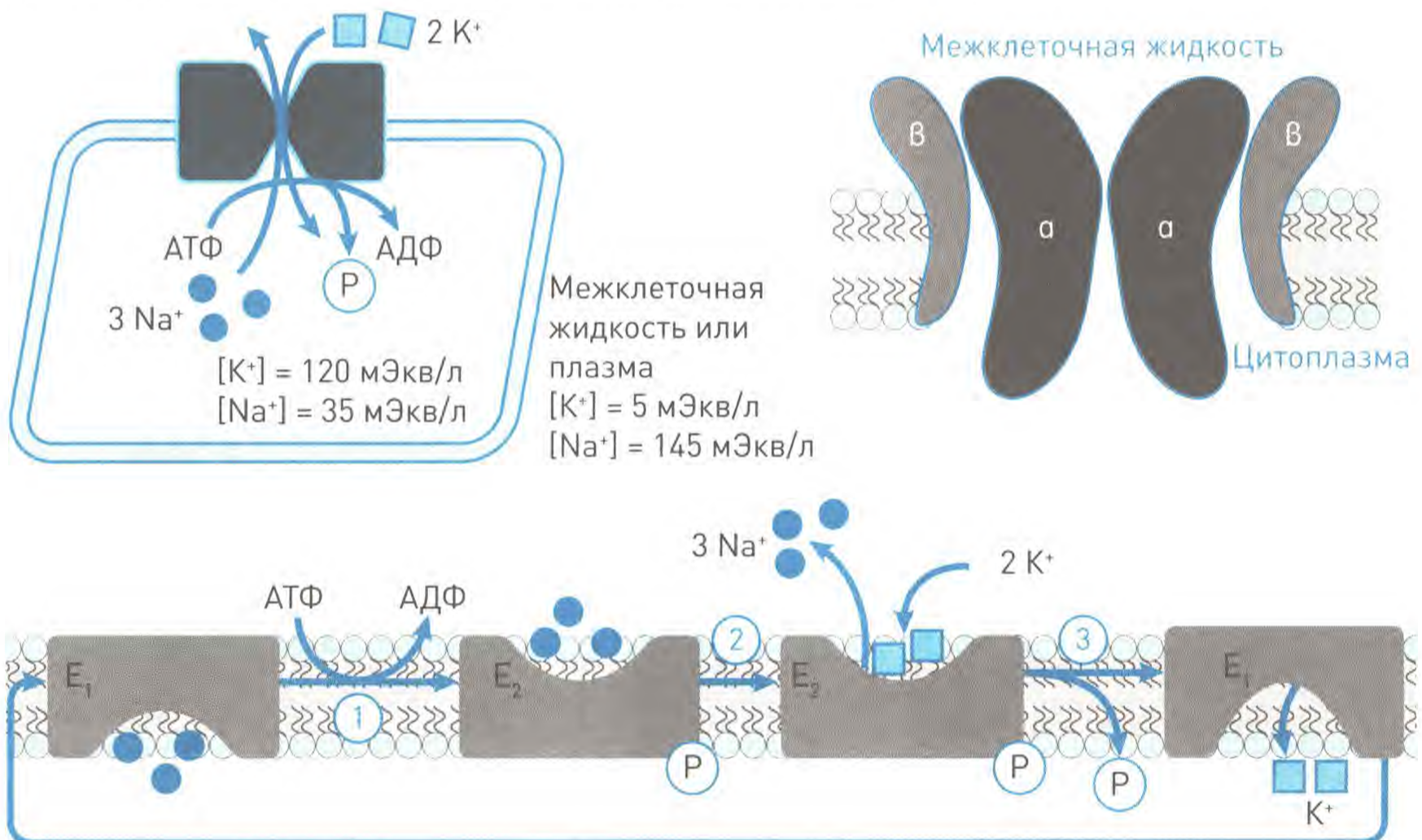
07.07 Первично-активный транспорт

Белковые насосы (помпы, АТФазы) обеспечивают однонаправленный транспорт молекул против градиента концентрации с использованием энергии, образующейся при гидролизе молекулы АТФ.

Na ⁺ /K ⁺ -АТФаза	Поддерживает низкую концентрацию Na ⁺ и высокую концентрацию K ⁺ внутри клетки
H ⁺ /K ⁺ -АТФаза	Поддерживает высокую кислотность желудочного сока, обеспечивая секрецию протонов в просвет желудка
Ca ²⁺ -АТФаза	Поддерживает низкую концентрацию Ca ²⁺ в цитоплазме

Na⁺/K⁺-АТФаза

Гидролиз одной молекулы АТФ сопровождается переносом 3 Na⁺ во внеклеточное пространство и 2 K⁺ внутрь клетки против градиента концентрации.

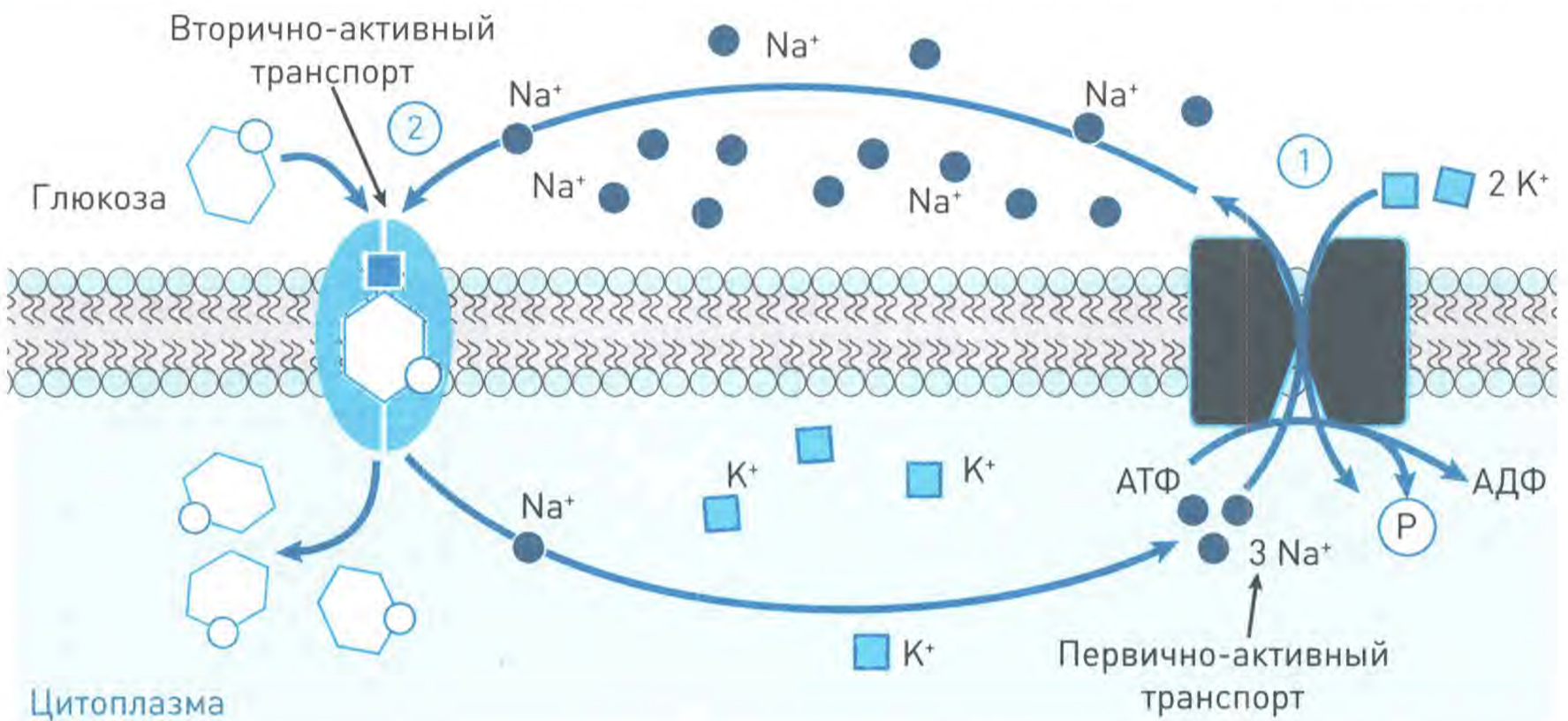


- 1 Присоединение 3 Na⁺ в цитоплазме вызывает гидролиз АТФ и фосфорилирование Na⁺/K⁺-АТФазы, вследствие чего изменяется её конформация (E₂).
 - 2 3 Na⁺ высвобождается во внеклеточное пространство, а к Na⁺/K⁺-АТФазе присоединяется 2 K⁺.
 - 3 Присоединение 2 K⁺ вызывает дефосфорилирование Na⁺/K⁺-АТФазы, вследствие чего вновь изменяется её конформация (E₁), и K⁺ высвобождается вовнутрь клетки.
- Na⁺/K⁺-АТФазу ингибируют убаин и препараты наперстянки (сердечные гликозиды, дигитоксин).
 - β-Адреноблокаторы и сукцинилхолин ингибируют Na⁺/K⁺-АТФазу и стимулируют выход K⁺ из клетки, вызывая гиперкалиемию.
 - Инсулин повышает активность Na⁺/K⁺-АТФазы и повышает захват клетками K⁺, вызывая гипокалиемию.

07.08 Вторично-активный транспорт

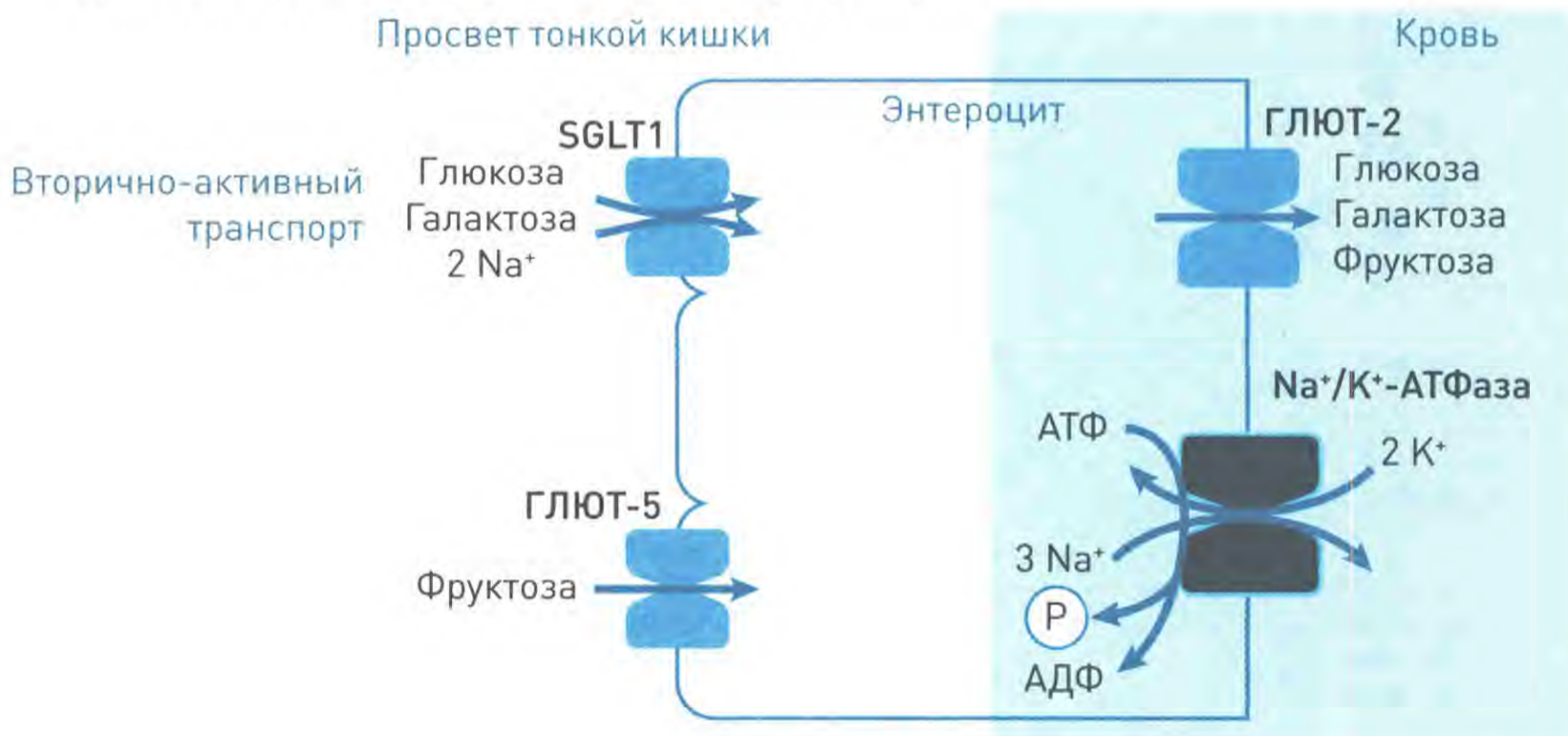
Белки-котранспортёры переносят одну молекулу против градиента концентрации при одновременном переносе другой молекулы (как правило, ионы Na^+ или H^+) по градиенту концентрации, который ранее был создан за счёт энергии гидролиза АТФ (при первично-активном транспорте).

Na^+-симпортёр	Транспортирует глюкозу и аминокислоты против градиента концентрации из просвета кишки или почечного канальца в эпителиальную клетку. 1 или 2 Na^+ входит в клетку вместе с молекулой глюкозы
$\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$-антипортёр	Поддерживает низкий уровень цитоплазматического Ca^{2+} в миоцитах. Вход 3 Na^+ в клетку обеспечивает выкачивание из клетки 1 Ca^{2+}



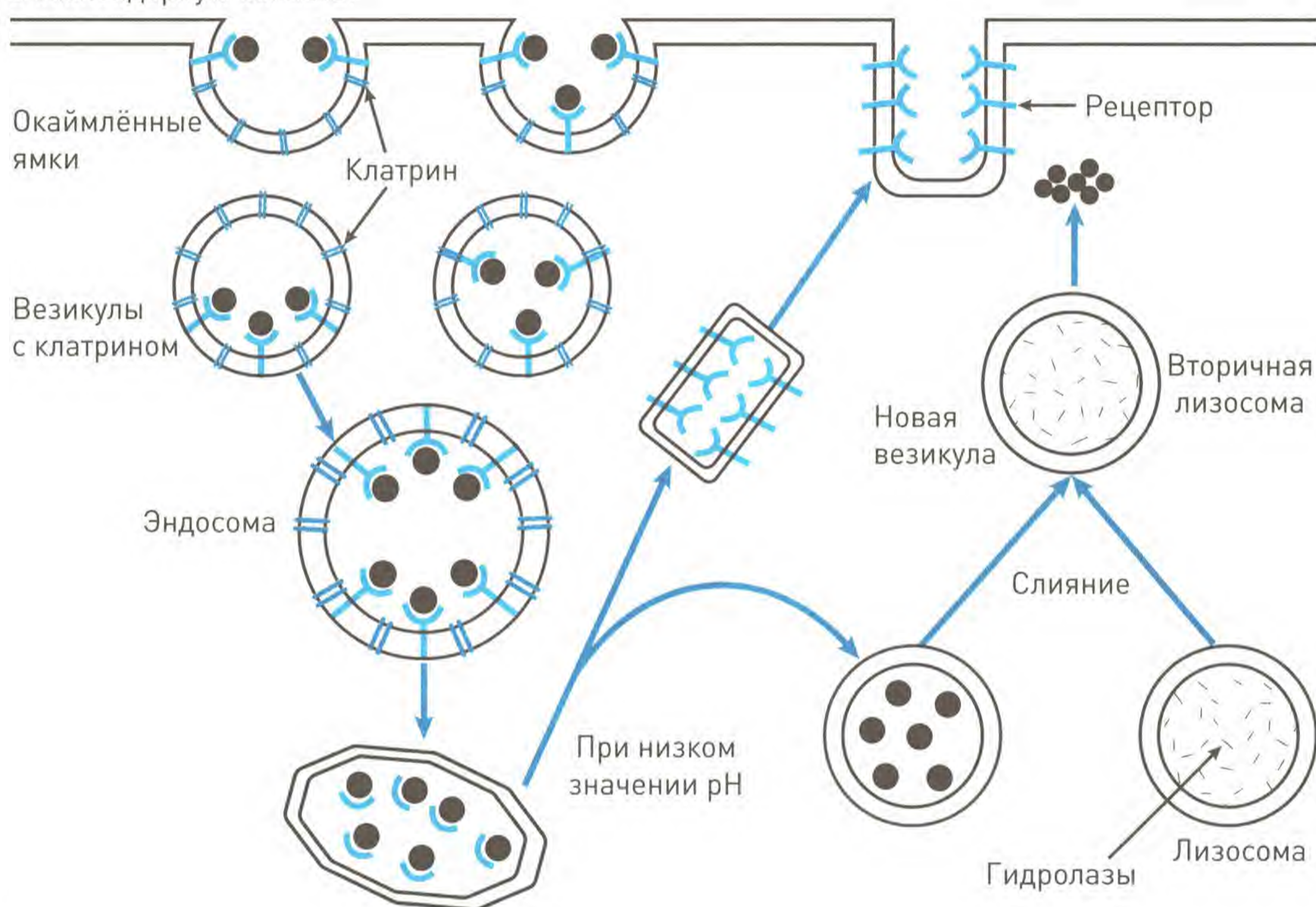
Цитоплазма

- 1 Na^+/K^+ -АТФаза увеличивает градиент концентрации Na^+ с затратой энергии АТФ, выкачивая Na^+ из клетки в межклеточное пространство или кровь.
- 2 Na^+ заходит обратно в клетку по градиенту концентрации и одновременно с глюкозой, которая транспортируется против градиента концентрации. Для реабсорбции Na^+ необходима глюкоза, в её отсутствие транспортёр не работает.



07.09 Рецептор-опосредованный эндоцитоз

Рецептор-опосредованный клатрин-зависимый эндоцитоз стимулируется в результате взаимодействия лиганда со специфическим рецептором, это наиболее специфичный путь попадания в клетку макромолекул. Самые известные рецепторы, принимающие участие в клатрин-зависимом эндоцитозе, — рецептор трансферрина, рецептор ЛПНП, рецептор EGF, β_2 -адренорецептор. Связываясь с трансмембранными рецепторами, лиганды попадают в эндоцитозные пузырьки, после слияния которых формируются ранние эндосомы. Интернализированные в них лиганд-рецепторные комплексы подвергаются сортировке в зависимости от своей природы: метаболические рецепторы экспонируются обратно на плазматическую мембрану, тогда как сигнальные рецепторы и их лиганды (например, рецепторные тирозинкиназы) направляются во внутренние пузырьки поздних эндосом и затем деградируют после взаимодействия последних с лизосомами. В ходе этих процессов происходит перемещение эндосом с периферии клетки в околядерную область.



Эндосома — мембранная внутриклеточная органелла; везикула, возникающая в результате эндоцитоза. Функция эндосомы — первичная внутриклеточная переработка захваченных веществ при pH ниже 7,0 с последующим транспортом их в лизосомы или в места хранения (гранулы).

Клатрин — внутриклеточный белок, основной компонент оболочки окаймлённых пузырьков, образующихся при рецептор-опосредованном эндоцитозе. С помощью адаптерных белков клатрин рекрутируется к определённому участку клеточной мембраны и полимеризуется. Полимеризация клатрина деформирует клеточную мембрану так, что образуется полусферическая почкообразная структура, обращённая внутрь клетки. После образования везикулы и отрыва её от мембраны клатриновая оболочка быстро диссоциирует. Транспортная везикула сливается с внутриклеточными эндосомами и доставляет материал в клетку.

Заболевания, связанные с патологией мембранных транспортных белков

Муковисцидоз	Обусловлен наследственным дефектом Cl ⁻ -АТФазы эпителиальных клеток лёгких, поджелудочной железы, ЖКТ, кожи. Вследствие дисфункции АТФазы в бронхиальных, потовых и других железах образуется слишком густая слизь, которая застаивается и вызывает обструкцию дыхательных путей, желчевыводящих протоков и протоков поджелудочной железы. Заболевание манифестирует в детстве атрофией экзокринных клеток поджелудочной железы, рецидивирующими инфекциями дыхательных путей
Цистинурия	Обусловлена наследственным дефектом транспортера двухосновных аминокислот (цистина, аргинина, лизина, орнитина), сопровождающимся нарушением их обратного всасывания в почечных канальцах. Приводит к образованию цистиновых камней и избыточной экскреции с мочой двухосновных аминокислот
Болезнь Хартнапа	Обусловлена дефектом SLC6A19, белка-переносчика нейтральных аминокислот (триптофан, аланин, треонин, глутамин, гистидин), сопровождающегося увеличением почечной экскреции и нарушением всасывания аминокислот. Дефицит триптофана проявляется пеллагра-подобными симптомами вследствие уменьшения образования НАД
Семейная гиперхолестеринемия	Обусловлена дефектом рецепторов ЛПНП. Сопровождается повышенным уровнем холестерина плазмы крови, повышенным риском развития атеросклероза, острого инфаркта миокарда и инсульта
Танжерская болезнь	Обусловлена дефектом белка ABCA1, транспортера холестерина из клеток, который в норме активируется при связывании с рецепторами ЛПВП. Накопление холестерина в макрофагах приводит к угнетению воспалительного ответа. Клинически проявляется увеличением миндалин с накоплением в них холестерина и низким уровнем ЛПВП сыворотки крови
Фитостеролемия	Обусловлена дефектом белков ABCG5 или ABCG8, отвечающих за всасывание растительных стеролов в ЖКТ. У пациентов отмечается высокий уровень растительных стеролов плазмы крови, которые могут откладываться в сухожилиях и коже, формируя ксантомы и повышая риск развития атеросклероза
Прогрессирующий семейный внутрипечёночный холестаза II типа	Обусловлен дефектом белка ABCB11, транспортера желчных кислот. Сопровождается накоплением желчных кислот в гепатоцитах, желтухой, кожным зудом и приводит к печёночной недостаточности, требующей трансплантации печени
Гемохроматоз IV типа	Обусловлен дефектом белка SLC40A1, транспортера железа через базолатеральную мембрану энтероцитов
Болезнь де Виво	Связана с мутациями в гене SCL2A, кодирующем белок-переносчик глюкозы через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) GLUT-1. Проявляется энцефалопатией с когнитивными нарушениями, спастичностью, атаксией, дистонией и эпилепсией
Адренолейкодистрофия	Обусловлена мутацией гена ABCD1, кодирующего транспортный белок мембраны пероксисом. Дефект белка приводит к нарушению β-окисления ВЖК в пероксисомах и накоплению очень длинных насыщенных ВЖК, в частности церотиновой кислоты CH ₃ (CH ₂) ₂₄ COOH. Её аккумуляция в ЦНС приводит к повреждению миелина и патологии ЦНС: появлению припадков, нарушению речи, когнитивных функций

8



**Общие закономерности
обмена веществ и энергии**

08.01 Формирование молекулярных компонентов клетки



*Несмотря на то, что липиды не формируют полимеры в общепринятом химическом смысле, в силу гидрофобности они обособляются в водном растворе с образованием липидных капель или липопротеинов.

08.02 Общая схема обмена веществ и энергии (метаболизм)

Живой организм постоянно обновляется, расщепляя (катаболизм) пищевые вещества и получая энергию (АТФ), необходимую для синтеза собственных соединений (анаболизм).

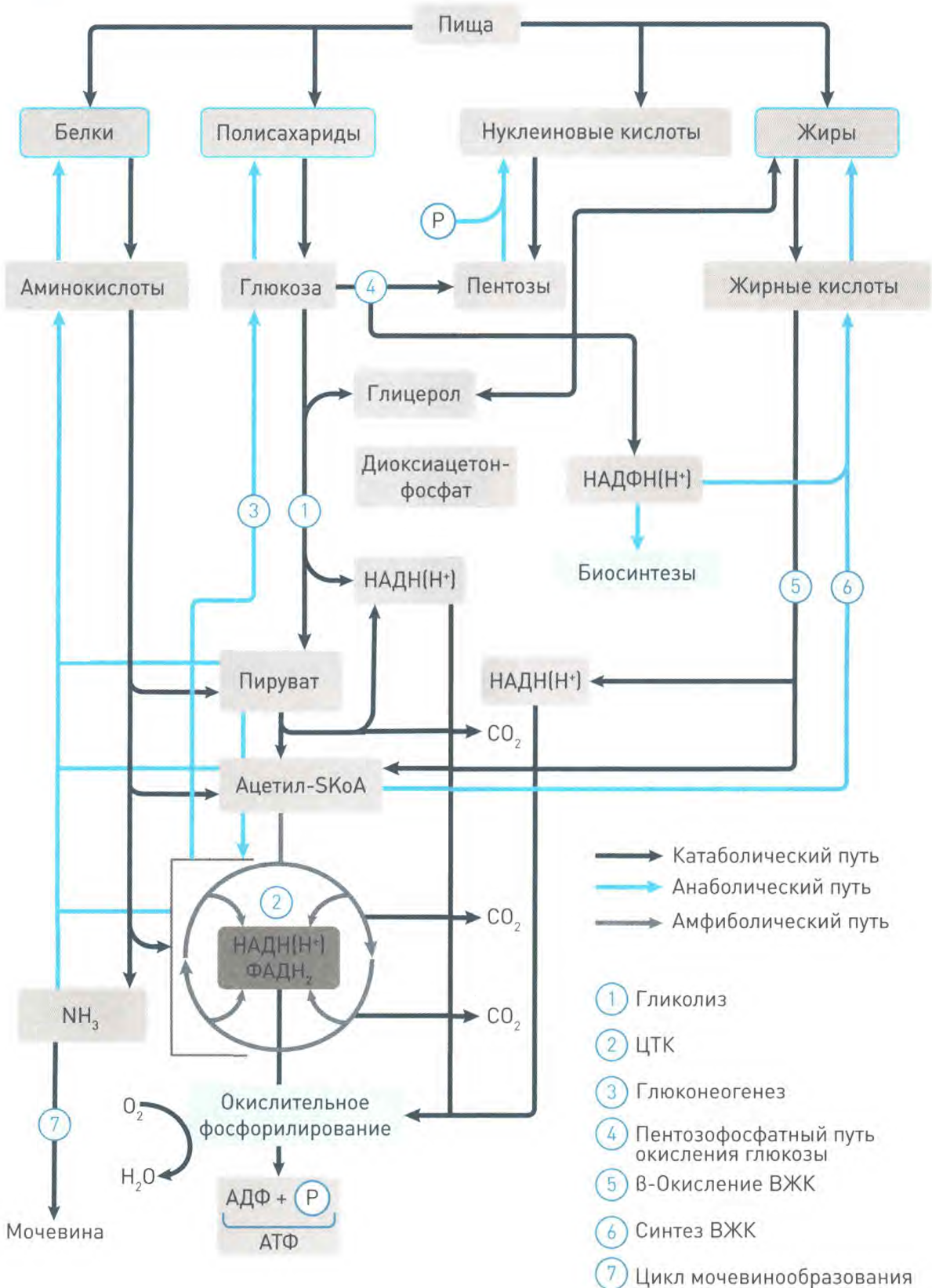


«Метаболическая воронка»

Основные питательные вещества, поступающие ежедневно с пищей, в процессах катаболизма превращаются в активную форму уксусной кислоты — ацетил-SКоА, которая в основном «сгорает» в ЦТК, а также служит источником для синтеза многих липидов и кетоновых тел. Метаболиты ЦТК также могут использоваться для синтеза аминокислот и глюкозы (глюконеогенез). Поэтому ЦТК следует рассматривать и как катаболический, и как анаболический путь (т.е. амфиболический).

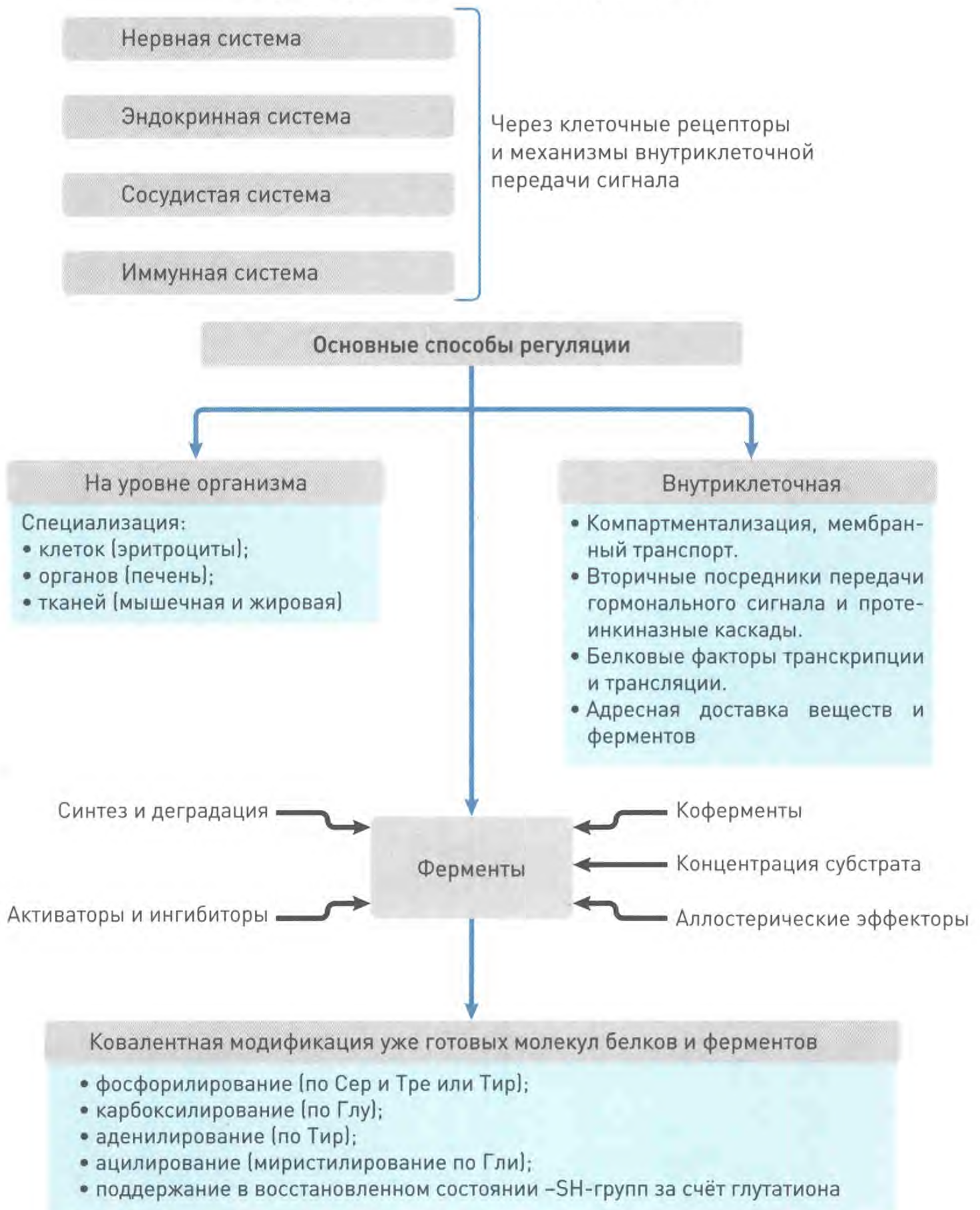


08.03 Схема процессов метаболизма



08.04 Основные принципы и регуляция метаболизма

Как регулируются взаимосвязи в организме?



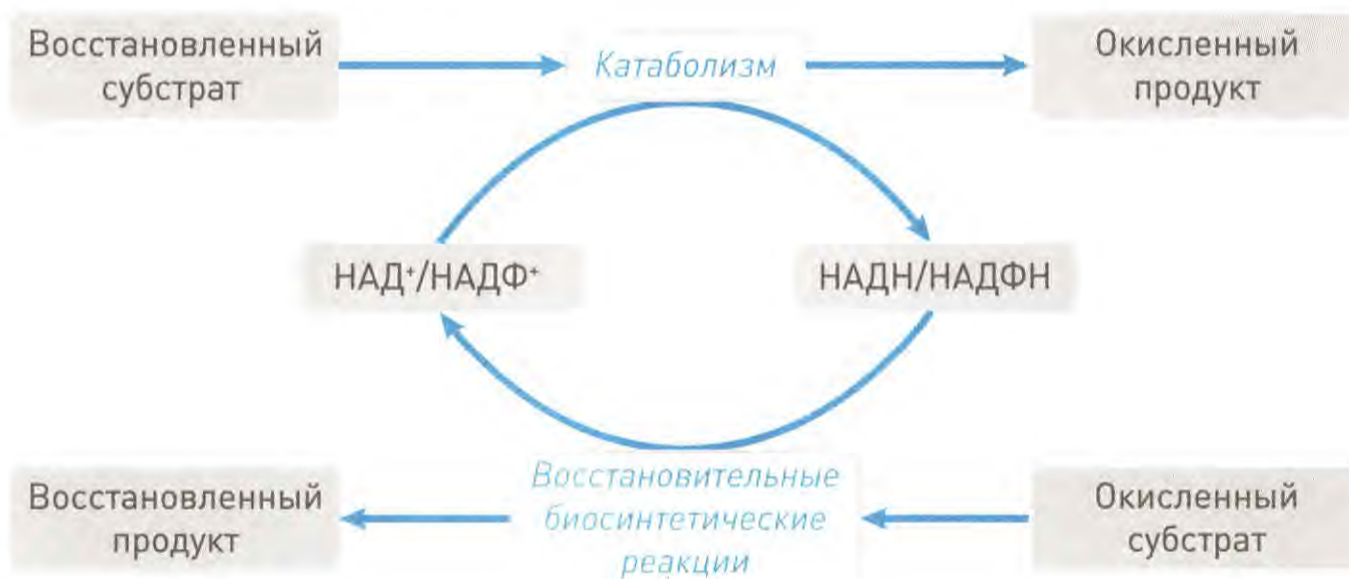
08.05 Внутриклеточный баланс восстановительных эквивалентов

В клетке постоянно протекают окислительно-восстановительные реакции, которые обеспечивают практически все анаболические (как правило, связанные с восстановлением) и катаболические (как правило, связанные с окислением) биохимические процессы. В условиях живых систем эти процессы протекают при участии ферментов, работа которых зависит от присутствия в клетке коферментов*, которые могут существовать как в окисленной, так и в восстановленной форме. В восстановленной форме они могут окисляться, передавая протон (H^+) на субстрат, а в окисленной, соответственно, восстанавливаться, принимая от субстрата протон (H^+). В протонированной форме такие коферменты иногда называют восстановительными эквивалентами (поскольку они способны восстанавливать другие молекулы).

К важнейшим восстановительным эквивалентам в клетке относят:

- НАДН (окисленная форма — $НАД^+$);
- НАДФН (окисленная форма — $НАДФ^+$).

Баланс между окисленной и восстановленной формами никотинамидадениндинуклеотида (отношение $НАД^+/НАДН$) служит важным индикатором окислительно-восстановительного баланса клетки, который может характеризовать как окислительно-восстановительный потенциал, так и состояние здоровья клетки. Достаточное количество восстановительных эквивалентов в клетке свидетельствует о её способности поддерживать анаболические (синтетические) процессы. Окислительно-восстановительная пара $НАД^+/НАДН$ — регулятор клеточного энергетического метаболизма, то есть гликолиза и митохондриального окислительного фосфорилирования. Так, соотношение $НАД^+/НАДН$ контролирует активность нескольких ключевых ферментов, включая глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназу и пируватдегидрогеназу. Взаимное превращение между $НАД(Ф)^+$ и их восстановленными формами $НАД(Ф)Н$ может происходить в клеточных энергетических метаболических путях, таких как гликолиз, пентозофосфатный путь, ЦТК и митохондриальное окислительное фосфорилирование. Пара $НАДФ^+/НАДФН$ участвует в поддержании окислительно-восстановительного баланса, биосинтеза жирных кислот и нуклеиновых кислот. Дефицит или дисбаланс этих двух окислительно-восстановительных пар связывают со многими патологическими расстройствами: сердечно-сосудистыми заболеваниями, нейродегенеративными заболеваниями, злокачественными новообразованиями и старением.

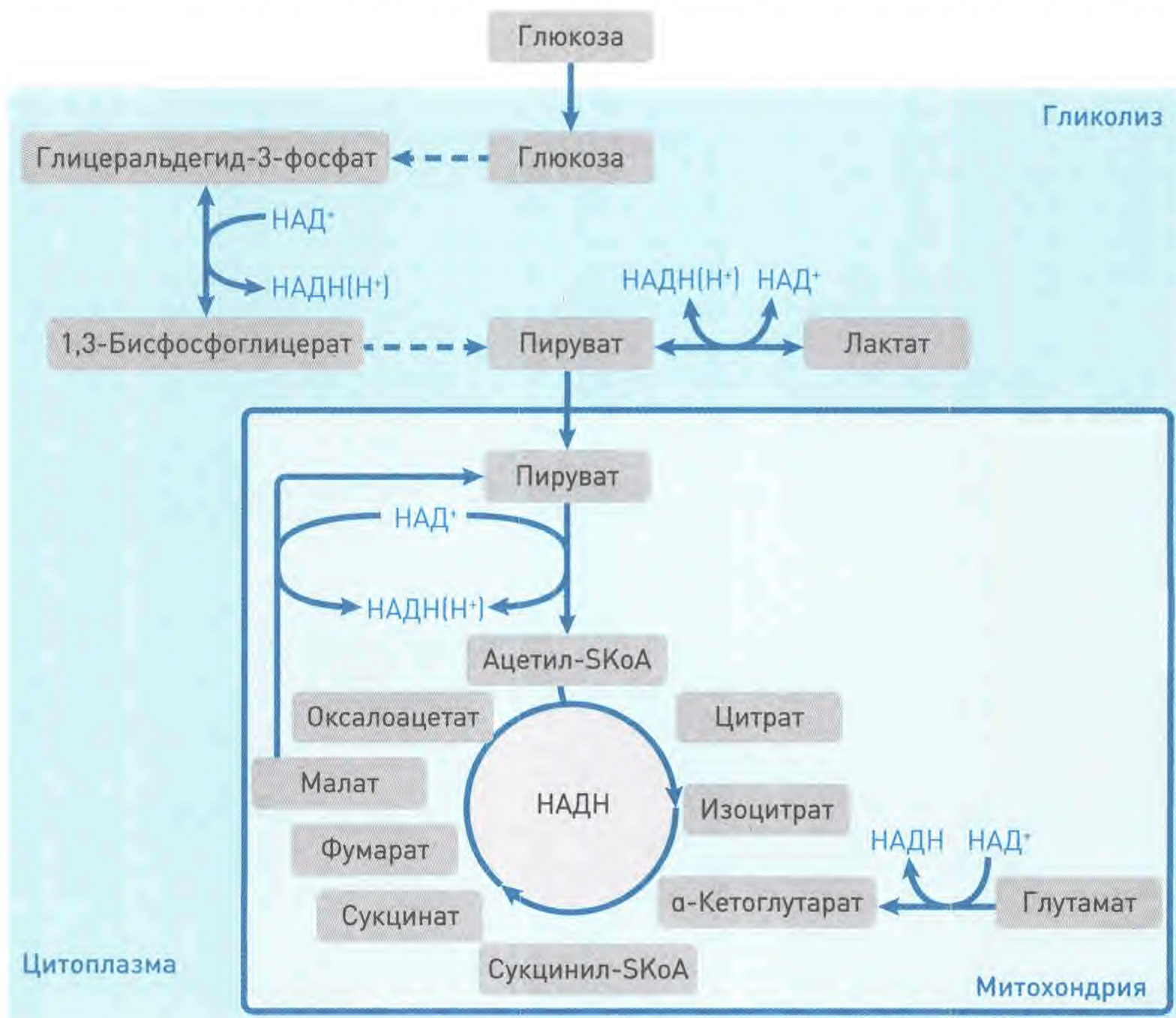


*С точки зрения классической энзимологии $НАДН$ и $НАДФН$ корректнее называть не коферментами, а косубстратами, поскольку высвобождаются они из реакции не в исходном (восстановленном), а в окисленном виде (отдав протон).

В клетках млекопитающих НАД^+ синтезируется из четырёх различных предшественников, триптофана (Трп), никотиновой кислоты, никотинамида и никотинамидрибозида по трём путям: путь *de novo*, путь Прейсса–Хэндлера и путь спасения.

Внутриклеточное расположение пар $\text{НАД}^+/\text{НАДН}$ и $\text{НАДФ}^+/\text{НАДФН}$ сильно компартментализовано из-за специфической локализации ферментов биосинтеза НАД^+ и НАДФ^+ и различной биодоступности предшественников НАД^+ . Поскольку внутренняя мембрана митохондрий непроницаема для НАДН и НАДФН , митохондриальные и цитоплазматические пулы НАДН и НАДФН регулируются несколькими челночными системами, такими как малат-аспартатный челнок для пулов НАДН и изоцитрат- α -кетоглутаратный челнок для пулов НАДФН . Эти челночные механизмы позволяют клеткам поддерживать окислительно-восстановительный и энергетический гомеостаз в нормальном и стрессовом состояниях.

В клетках печени млекопитающих суммарное количество НАД^+ и НАДН составляет примерно 1 мкМ/г сырой массы, что примерно в 10 раз превышает концентрацию НАДФ^+ и НАДФН в тех же клетках. Концентрация НАД^+ наиболее высока в митохондриях, составляя от 40% до 70% от общего количества НАД^+ в клетке. В эритроцитах здорового человека концентрация НАД^+ , НАДН , НАДФ^+ и НАДФН составляет 48; 1,4; 26 и 16 мкМ соответственно. В тканях здоровых млекопитающих соотношение общего $\text{НАД}^+/\text{НАДН}^*$ составляет в среднем от 3:1 до 10:1 и, таким образом, благоприятно для окислительных реакций. Напротив, отношение $\text{НАДФ}^+/\text{НАДФН}$ обычно составляет около 1:200, а НАДФН является доминирующей формой этого кофермента.

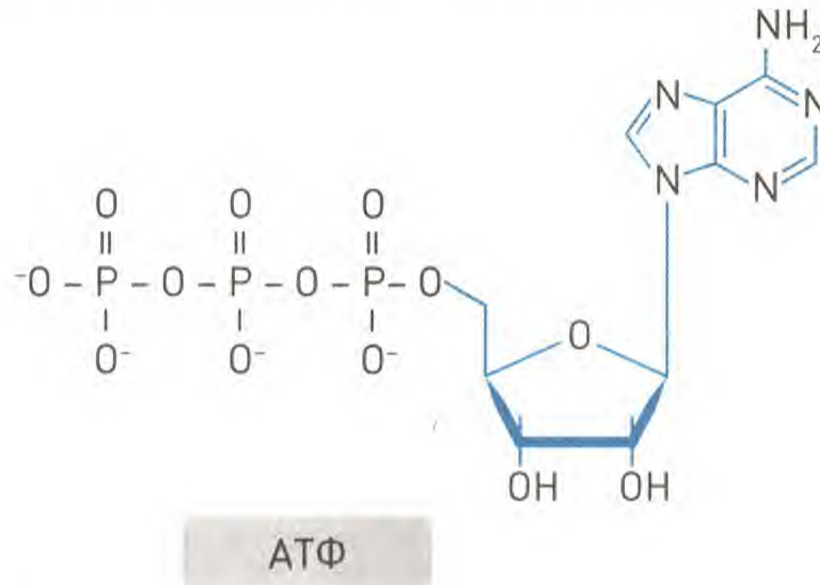


*Соотношение свободного (не связанного с белками) НАД^+ к НАДН в цитоплазме намного выше и обычно составляет около 700:1.

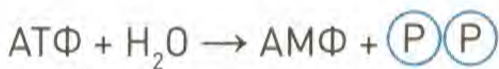
08.06 Способы образования энергии (биоэнергетика клеток)

Жизнедеятельность клетки невозможна без притока энергии извне. Живая клетка избегает прямой утилизации энергии внешних ресурсов при совершении полезной работы. Сначала она трансформирует эту энергию в конвертируемую форму, в так называемую универсальную энергетическую «валюту» (АТФ или $\Delta\bar{\mu}_{H^+}$), которая затем используется в различных энергоёмких процессах.

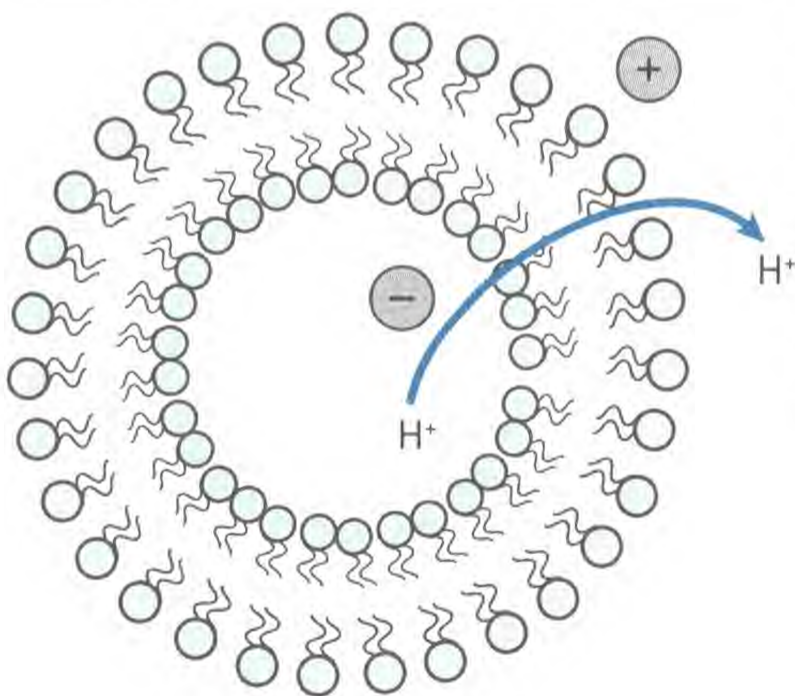
Энергетические ресурсы \rightarrow АТФ или $\Delta\bar{\mu}_{H^+} \rightarrow$ работа



Существуют два пути гидролиза АТФ:



Гидролиз терминального фосфата в АТФ происходит в тех случаях, когда процесс, движимый расщеплением АТФ, требует ≤ 50 кДж/моль. В реакциях, когда потребность в энергии составляет 50–80 кДж/моль, АТФ гидролизуется до АМФ и неорганического пирофосфата. Большой энергетический выход гидролиза АТФ до АМФ и $\text{P}(\text{P})$ обусловлен намного более низкой внутриклеточной концентрацией неорганического пирофосфата по сравнению с неорганическим фосфатом вследствие необратимого гидролиза образующегося $\text{P}(\text{P})$ пирофосфатазой.



Перенос H^+ через замкнутую фосфолипидную мембрану приводит к генерации трансмембранной разности электрических потенциалов ($\Delta\Psi$), а также к изменению концентрации H^+ (изменению рН) по обе стороны мембраны. Таким образом, $\Delta\bar{\mu}_{H^+}$, т.е. энергия, необходимая для осуществления такого транспорта H^+ (или энергия, которая выделяется при возвращении H^+ внутрь везикулы) будет зависеть от $\Delta\Psi$ и ΔpH :

$$\Delta\bar{\mu}_{H^+} = F\Delta\Psi + RT \cdot \ln \frac{[\text{H}^+]_p}{[\text{H}^+]_n}, \text{ кДж/моль}$$

$$\Delta\text{p} = \Delta\bar{\mu}_{H^+} / F = \Delta\Psi - 0,06 \cdot \Delta\text{pH}, \text{ В}$$

В клетках животных существует два способа синтеза АТФ (фосфорилирования АДФ).

Анаэробный	Субстратное фосфорилирование за счёт преобразования соединений с высоким потенциалом переноса групп (макроэргических соединений)
Аэробный, характеризующийся большим выходом энергии	Окислительное фосфорилирование за счёт генерации $\Delta\bar{\mu}_{H^+}$ в дыхательной цепи при окислении различных соединений кислородом и последующего $\Delta\bar{\mu}_{H^+}$ -движимого синтеза АТФ

Основные соединения с высоким потенциалом переноса групп

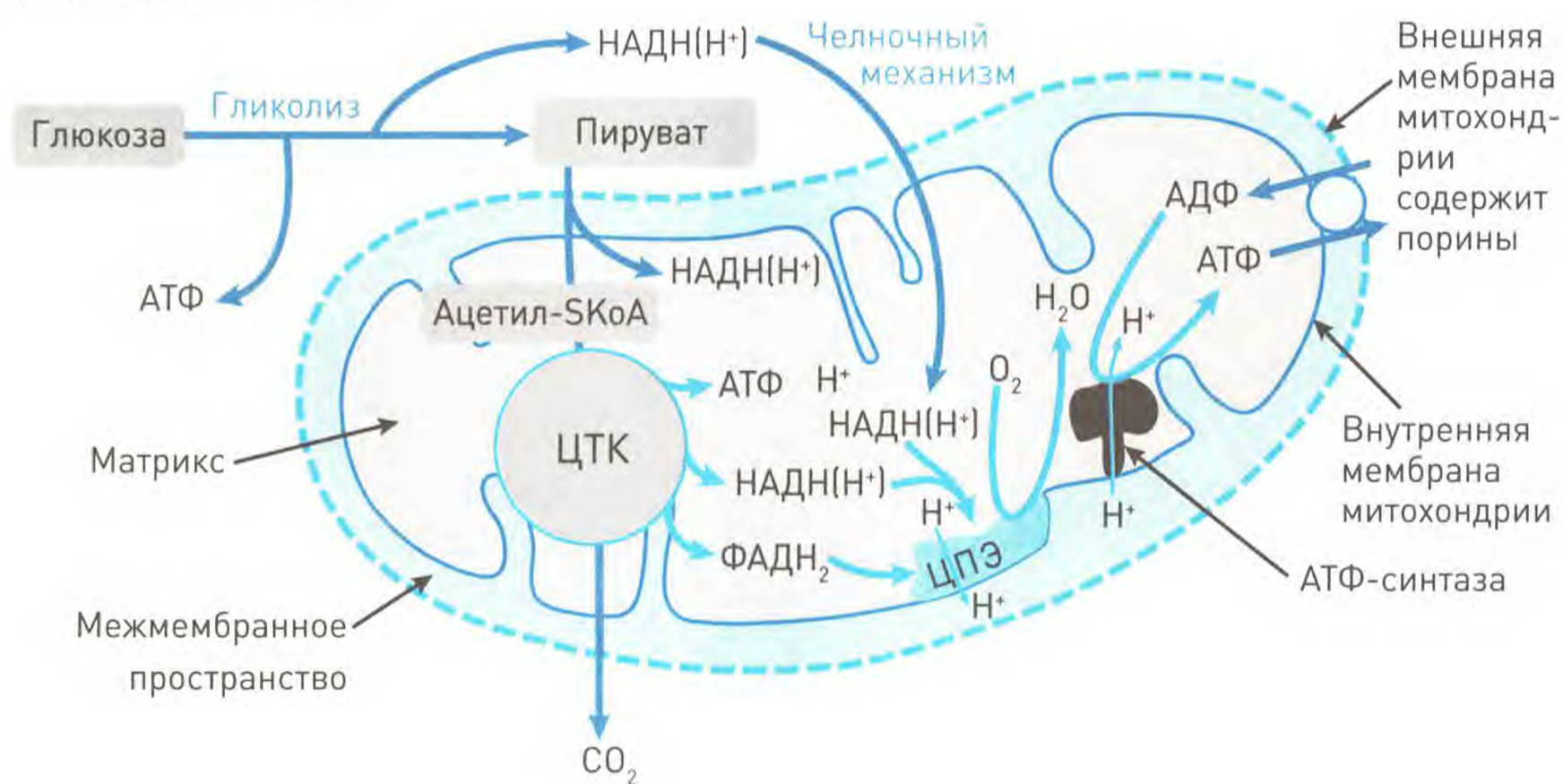
- Все нуклеозидтрифосфаты (АТФ, ГТФ, УТФ, ЦТФ, ТТФ).
- Ацетил-SКоА («эгоист», использует энергию гидролиза ~ только для синтезов с собственным участием).
- 1,3-Бисфосфоглицерат.
- Фосфоенолпируват.
- Сукцинил-SКоА.
- Креатинфосфат (в мышцах, особенно в сердце).

Ковалентные связи, которые гидролизуются с выделением значительной энергии — 30 кДж/моль и более (свободная энергия гидролиза).

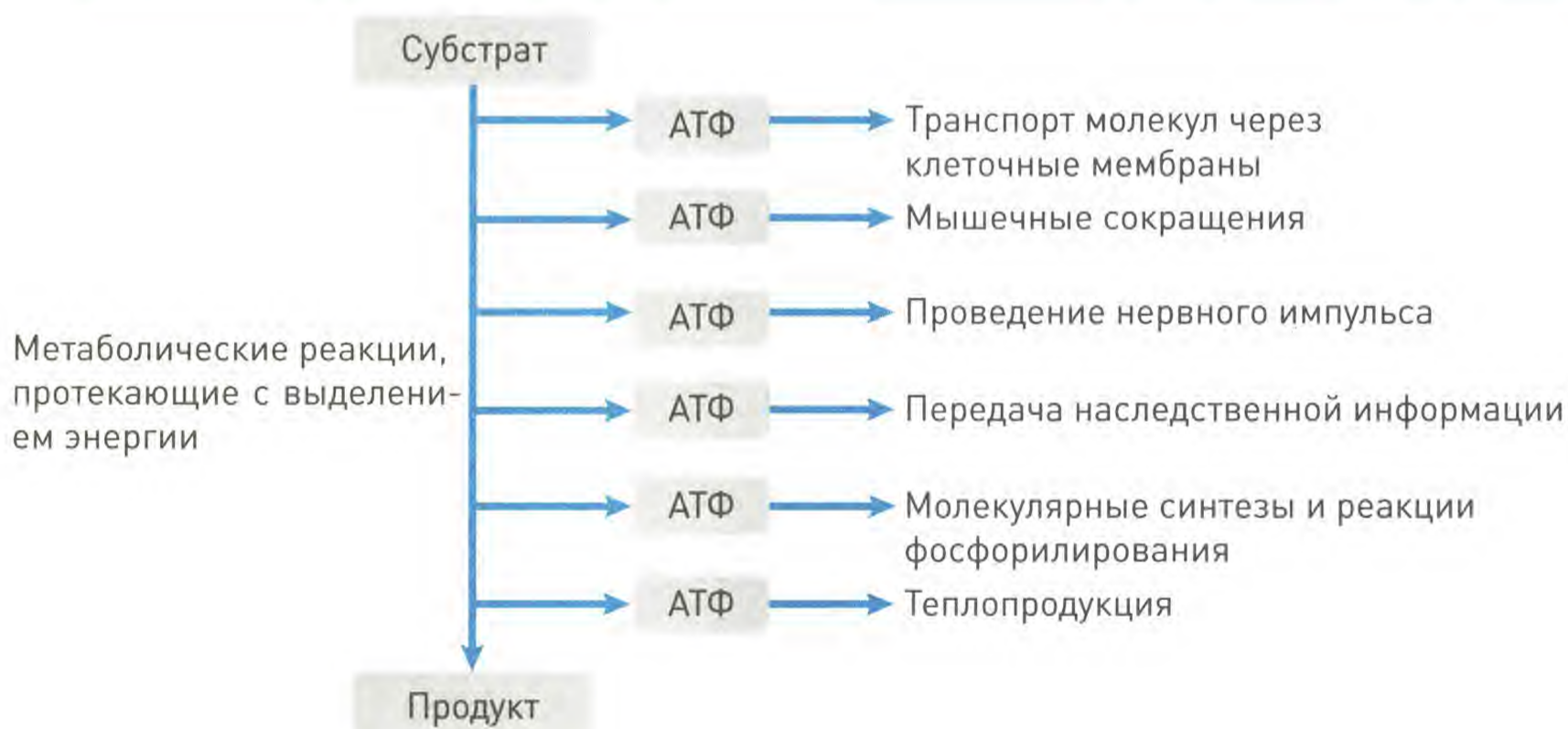
Характерная группа	Общая формула	Тип соединения
$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ -\text{C}-\text{O} \sim \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ \text{R}-\text{C}-\text{O} \sim (\text{P}) \end{array}$	Енолфосфаты
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ -\text{C}-\text{O} \sim \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{R}-\text{C}-\text{O} \sim (\text{P}) \end{array}$	Ацилфосфаты
$\begin{array}{c} \text{NH} \\ \\ -\text{C}-\text{N} \sim \\ \\ \text{H} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{R} \quad \text{NH} \\ \quad \\ \text{HN}-\text{C}-\text{NH} \sim (\text{P}) \end{array}$	Гуанидинфосфаты
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ -\text{C} \sim \text{S} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{R}-\text{C} \sim \text{S}-\text{R}'_2 \end{array}$	Ацилтиоэфир
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ -\text{P}-\text{O} \sim \\ \\ \text{O}^- \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{R}-\text{O}-\text{P}-\text{O} \sim (\text{P}) \\ \\ \text{O}^- \end{array}$	Пирофосфаты

08.07 Биологическое окисление

В процессе катаболизма клетки окисляют разнообразные субстраты (продукты питания) до углекислого газа с образованием небольшого количества АТФ за счёт субстратного фосфорилирования. Полученные в ходе этих реакций восстановительные эквиваленты переносятся на специальные коферменты (НАД⁺, НАДФ⁺, кофермент Q (КоQ) и др.) с образованием их восстановленных форм [НАДН(Н⁺), НАДФН(Н⁺), КоQH₂]. Эти восстановленные коферменты затем окисляются кислородом в дыхательной цепи митохондрий (цепи переноса электронов, ЦПЭ). В ходе работы ЦПЭ происходит поэтапное окисление субстратов дыхания, сопряжённое с переносом ионов Н⁺ через внутреннюю митохондриальную мембрану. Таким образом, энергия окисления субстратов кислородом (энергия их «сгорания») запасается в форме $\Delta\bar{\mu}_{H^+}$. Далее $\Delta\bar{\mu}_{H^+}$ может быть использована для синтеза АТФ (окислительное фосфорилирование).

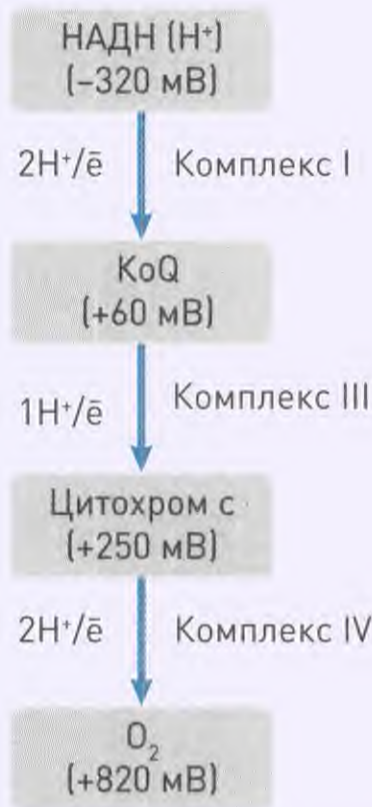


Использование энергии в клетке



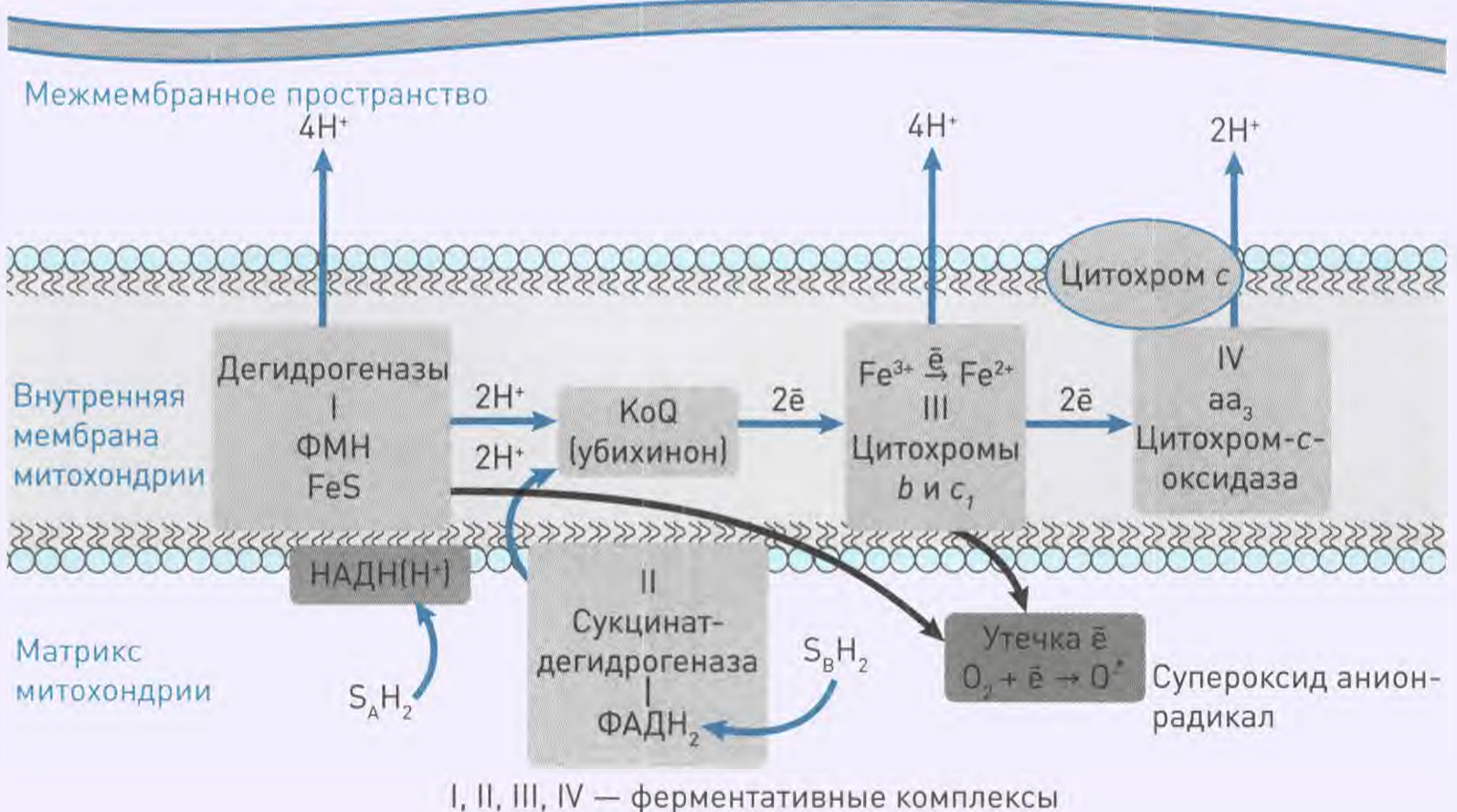
08.08 Цепь переноса электронов

ЦПЭ состоит из четырёх основных, сложно устроенных белковых комплексов, так называемых комплексов ЦПЭ. Дыхательная цепь локализована во внутренней мембране митохондрий. Она осуществляет последовательный перенос электронов от НАДН(H^+) через убихинон и цитохром с на молекулярный кислород.



Переносчики электронов в ЦПЭ расположены по мере возрастания окислительно-восстановительного потенциала. Энергетически выгодный перенос электронов комплексами ЦПЭ сопряжён с трансмембранным переносом протонов, т.е. приводит к генерации $\Delta\bar{\mu}_{H^+}$.

Внешняя мембрана митохондрии



I, II, III, IV — ферментативные комплексы

Компоненты дыхательной цепи

Комплекс I — НАДН-КоQ оксидоредуктаза

Окисляет НАДН(H^+), забирая у него два электрона, и переносит их на убихинон. Эта реакция сопряжена с трансмембранным переносом 4 H^+ из матрикса в межмембранное пространство митохондрий (стехиометрия $H^+/e^- = 2$). В процессе этого переноса задействовано большое количество простетических групп фермента — 1 ФМН и 8 FeS кластеров.

Полученный в ходе работы комплекса I убихинол диффундирует в мембране к комплексу III.

Комплекс II — сукцинатдегидрогеназа

Осуществляет окисление сукцината (т.е. является участником ЦТК). Полученные восстановительные эквиваленты переносит на убихинон. Эта реакция не сопровождается выделением энергии, поэтому работа комплекса II не приводит к генерации $\Delta\bar{\mu}_{H^+}$. Полученный в ходе работы комплекса II убихинол диффундирует к комплексу III.

Комплекс III — КоQH₂-цитохром с оксидоредуктаза

Окисляет убихинол, образуемый комплексами I и II, забирая у него два электрона. Эти электроны переносятся на два цитохрома с. Реакция сопряжена с трансмембранным переносом 2 H^+ ($H^+/e^- = 1$). Комплекс III содержит несколько редокс-активных простетических групп (цитохромы b_L , b_H и c_1 , а также один FeS-кластер). Образующийся в ходе работы комплекса III восстановленный цитохром с диффундирует по внешней поверхности внутренней мембраны митохондрий к комплексу IV.

Комплекс IV — цитохром с оксидаза

Катализирует перенос 4 электронов с 4 цитохромов с на O_2 с образованием двух молекул воды. Эта реакция сопряжена с трансмембранным переносом 8 H^+ ($H^+/e^- = 2$). Комплекс IV содержит два цитохрома (a и a_3), а также две медь-содержащие простетические группы (Cu_A и Cu_B).

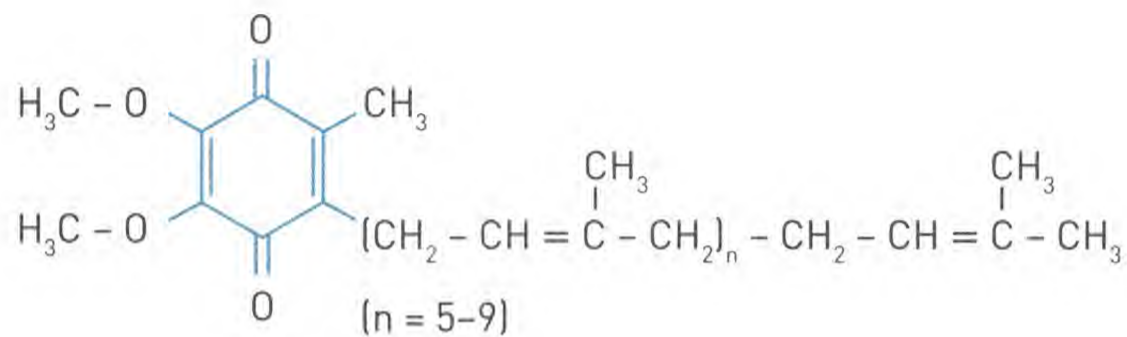
АТФ-синтаза (обозначается также иногда как комплекс V)

Сложный ферментативный комплекс, состоит из двух частей, так называемых факторов F_0 и F_1 . Фактор F_0 осуществляет трансмембранный перенос протонов, тогда как фактор F_1 ответственен за синтез АТФ. Работа АТФ-синтазы приводит к $\Delta\bar{\mu}_{H^+}$ -зависимому синтезу АТФ. Для синтеза 1 молекулы АТФ необходимо прохождение через АТФ-синтазу приблизительно 3 протонов (если точнее — $2\frac{2}{3}$ протонов). Ещё один протон необходим для транспорта АТФ в цитоплазму и импорта АДФ в митохондрию (осуществляемых АТФ/АДФ-транслоказой), а также для импорта в митохондрию неорганического фосфата. Таким образом, синтез одной молекулы цитоплазматического АТФ требует трансмембранного переноса приблизительно 4 протонов.

Название компонента	Простетическая группа	Донор e^-	Акцептор e^-
НАДН-дегидрогеназа, комплекс I 700–800 кДа, 45 субъединиц	ФМН, FeS	НАДН(H^+)	КоQ
Коэнзим Q, убихинон	Свободно перемещается внутри мембраны	Комплекс I и II	Комплекс III (bc_1)
Убихинол-цитохром с оксидоредуктаза, комплекс III 400 кДа, 11 субъединиц	Гем b_L , гем b_H , гем c_1 , FeS	QH ₂	Цитохром с
Цитохром с	Гем с	Комплекс III	Комплекс IV
Цитохром с оксидаза, комплекс IV 200 кДа, 13 субъединиц	Гем а и a_3 , Cu_A , Cu_B	Цитохром с	O_2
ФАД-зависимые ферменты, комплекс II 125 кДа, 4–6 субъединиц	ФАД, FeS	Сукцинат	КоQ

Убихинон (КоQ)

Кофермент Q (убихинон) — группа коферментов — бензохинонов, содержащих хиноидную группу (отсюда обозначение Q) и содержащих несколько изопреноидных звеньев (10 в случае кофермента Q₁₀).



Убихинон (кофермент Q)



Окисленная форма Q (убихинон)

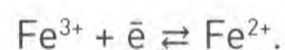
Семихинон (форма свободного радикала HQ•)

Восстановленная форма HQ₂ (убихинол)

n — число изопреноидных звеньев. Убихинон может принимать один e^- и превращаться в семихинон или два e^- и полностью восстанавливаться в гидрохинон (убихинол).

Цитохромы

Цитохромы — гемопротейны, содержащие в качестве простетической группы гем. Атом Fe гема может менять валентность, присоединяя или отдавая электроны:



По величине окислительно-восстановительного потенциала цитохромы располагаются следующим образом: b, c_1, c, a, a_3 .

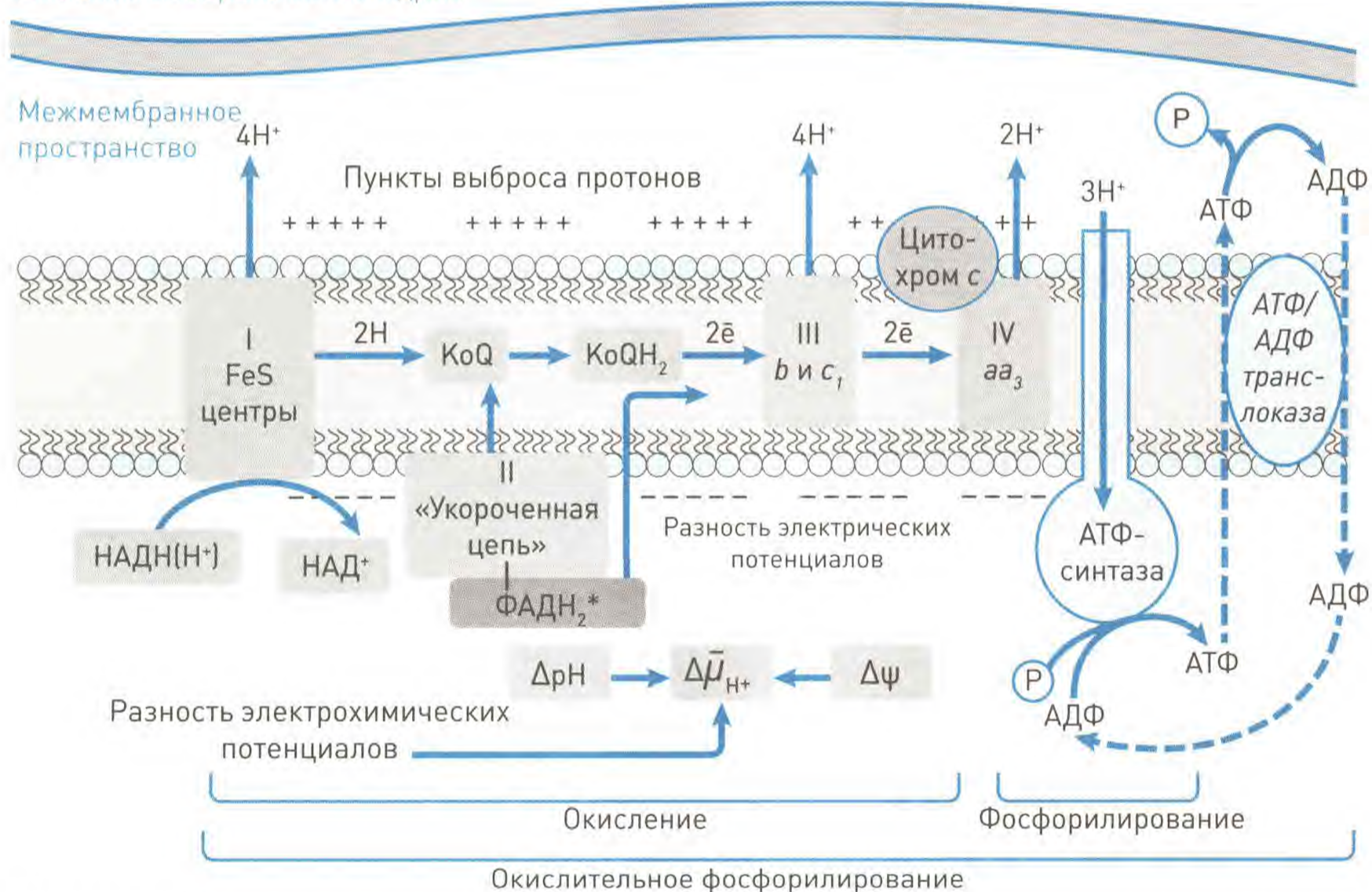
Цитохромы	Комплекс, в состав которого они входят
a, a_3	Цитохром с оксидаза (комплекс IV), содержит ионы Cu^{2+} , электроны поставляются к комплексу цитохромом с
b_L, b_H, c_1	КоQH ₂ -цитохром с оксидоредуктаза (комплекс III)

08.09 Окислительное фосфорилирование

Окислительное фосфорилирование — процесс синтеза АТФ комплексом V за счёт энергии окисления субстратов комплексами ЦПЭ. Функционирование комплексов I, III и IV ЦПЭ приводит к генерации $\Delta\bar{\mu}_{H^+}$. Комплекс V является потребителем $\Delta\bar{\mu}_{H^+}$ и за счёт этой энергии синтезирует АТФ.

Соотношение окисления и фосфорилирования определяется коэффициентом P/O, который показывает, какое количество АТФ может быть синтезировано за счёт окислительного фосфорилирования при восстановлении в ЦПЭ одного грамм-атома O_2 . P/O зависит от точки вхождения восстановительных эквивалентов в ЦПЭ. При окислении одной молекулы НАДН(H^+) (при прохождении двух электронов через всю ЦПЭ, т.е. через комплексы I, III и IV) в межмембранное пространство выкачиваются 10 H^+ . Этой энергии достаточно для синтеза приблизительно 2,5 молекулы АТФ. При окислении сукцината (при прохождении двух электронов через комплексы II, III и IV) через мембрану переносится 6 H^+ . В этом случае энергии достаточно для синтеза приблизительно 1,5 молекулы АТФ.

Внешняя мембрана митохондрии



Образовавшаяся в митохондрии молекула АТФ не может проникнуть через внутреннюю мембрану митохондрии наружу из-за отрицательного заряда.

АТФ/АДФ транслоказа — группа транспортных белков, которые позволяют обменивать цитоплазматический АДФ на митохондриальный АТФ по механизму антипорта. Свободный АДФ переносится из цитоплазмы в матрикс митохондрии, а синтезированный при окислительном фосфорилировании АТФ транспортируется из матрикса митохондрии в цитоплазму. В цитоплазме АТФ используется в реакциях, протекающих с затратой энергии, с образованием АДФ, который с помощью АТФ/АДФ транслоказы может снова обмениваться на АТФ из матрикса митохондрии.

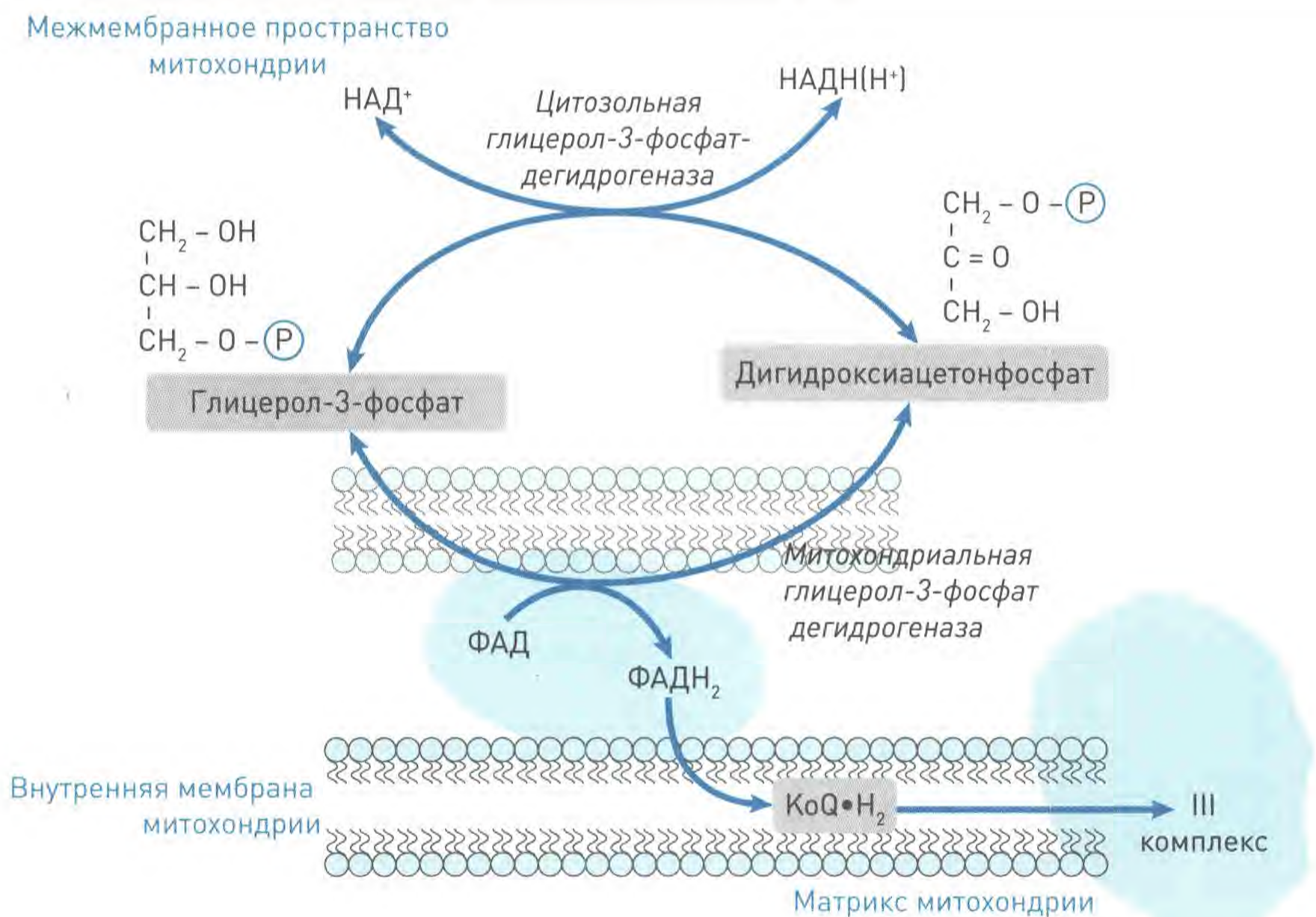
ФАДН $_2^$ может передавать электроны на комплекс III по «укороченной цепи» не только через комплекс II (сукцинатдегидрогеназу), но и другие митохондриальные ФАД-зависимые ферменты (ацил-SКоА-дегидрогеназу, глицерол-3-фосфатдегидрогеназу и др.).

08.10 Челночные механизмы

Челночные системы принимают атомы водорода от НАДН(Н⁺) в цитоплазме и отдают их в матриксе митохондрий, они обеспечивают возможность использования восстановительных эквивалентов, образовавшихся в цитоплазматических реакциях, в ЦПЭ для синтеза АТФ в митохондрии.

Челночный механизм	Поставляет в митохондрию	Переносится на ЦПЭ	Выводит в цитоплазму
Глицерол-3-фосфатный	Глицерол-3-фосфат	QH ₂ (1,5 АТФ)	Дигидроксиацетонфосфат
Малат-аспартатный	Малат	НАДН(Н ⁺) (2,5 АТФ)	Оксалоацетат или аспартат

Глицерол-3-фосфатный челночный механизм



Этот челночный механизм осуществляет перенос восстановительных эквивалентов от цитоплазматического НАДН(Н⁺) в митохондриальный матрикс. Механизм действует в скелетных мышцах и мозге. Два восстановительных эквивалента от цитоплазматического глицерол-3-фосфата передаются затем на убихинон изоферментом глицерол-3-фосфатдегидрогеназой, расположенной на внешней стороне внутренней мембраны митохондрии. В результате из цитоплазматического НАДН(Н⁺) можно получить только 1,5 моля АТФ в процессе окислительного фосфорилирования на внутренней мембране митохондрии. Более энергетически выгодным является малат-аспартатный челночный механизм.

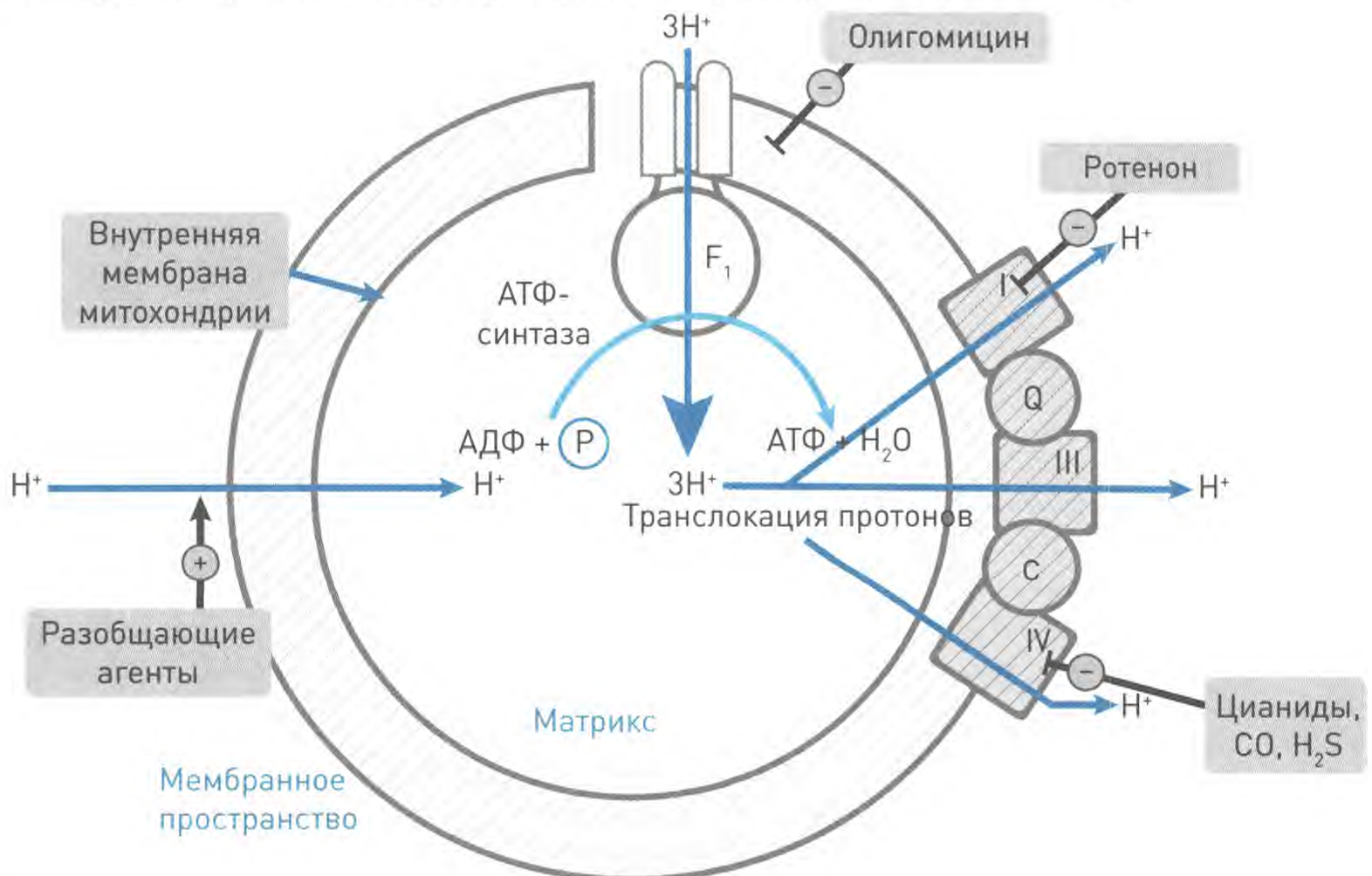
08.11 Дыхательный контроль

Интенсивность тканевого дыхания регулируется отношением АТФ/АДФ — дыхательным контролем. Чем меньше это отношение, тем интенсивнее дыхание. Реакции катаболизма направлены на поддержание постоянно высокого уровня АТФ и низкого АДФ.

Возрастание протонного градиента возникает при снижении количества АДФ и накоплении АТФ (состояние покоя). При этом ингибирующее влияние градиента усиливается, и продвижение электронов по цепи замедляется. Ферментные комплексы остаются в восстановленном состоянии. Следствием является уменьшение окисления НАДН(H^+) и ФАДН₂ на I и II комплексах, ингибирование ферментов ЦТК при участии НАДН(H^+) и замедление катаболизма в клетке. Снижение протонного градиента возникает при исчерпании резервов АТФ и избытке АДФ, т.е. при работе клетки. В этом случае активно работает АТФ-синтаза, протонный градиент снижается, поток электронов по цепи возрастает. Ферментные комплексы I и II усиливают окисление НАДН(H^+) и ФАДН₂, при этом активируются реакции катаболизма углеводов и жиров.

Разобщение дыхания и фосфорилирования

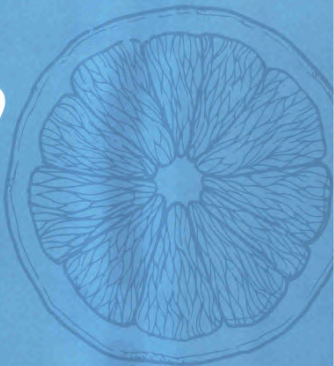
Окисление субстратов «заряжает» мембрану, а окислительное фосфорилирование вызывает её «разряд», используя энергию мембранного потенциала для синтеза АТФ. Разобщение этих процессов препятствует образованию протонного градиента. Разобщители (динитрофенол, дикумарин, тироксин, жирные кислоты, антибиотики и другие протонные ионофоры) оказывают пирогенное действие, нарушая проницаемость митохондриальной мембраны и выравнивая градиент рН. АТФ не образуется, а вся энергия превращается в тепло.



Термогенин — белок митохондрий клеток бурого жира у новорождённых, способствует формированию протонных каналов во внутренней мембране митохондрий. Энергия рассеивается в виде тепла. АТФ не образуется.

Ингибиторы блокируют движение e^- по ЦПЭ: барбитураты — в I, антимицин — в III, цианиды, CO, H₂S — в IV дыхательных комплексах, соответственно.

9



Окислительный стресс

09.01 Активные формы кислорода

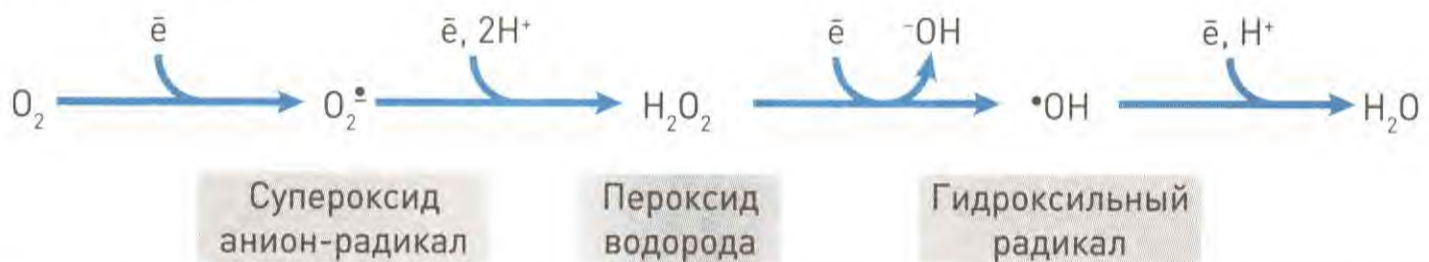
Свободный радикал (R[•]) — атом или молекула, которая содержит один либо несколько неспаренных электронов на внешней орбитали.

Активные формы кислорода (АФК) — кислородные свободные радикалы и пероксиды, чрезвычайно реакционноспособные частицы, как правило, за счёт неспаренного электрона на внешнем электронном уровне.

Молекулярный кислород является парамагнитным и содержит два неспаренных электрона с параллельными спинами, которые находятся на разных орбиталях. Восстановление O₂ путём внесения пары электронов e⁻ на частично заполненные орбитали невозможно без обращения одного электронного спина.



Особенности электронной структуры молекулы кислорода предполагают её поэтапное одноэлектронное восстановление, при котором возникают промежуточные свободно-радикальные состояния кислорода. Полное восстановление O₂ до воды достигается путём акцептирования четырёх электронов.



К АФК также относят синглетный кислород (¹O₂), пероксинитрит (ONOO⁻) и ряд других соединений.



Основные характеристики большинства АФК:

- высокая реакционная способность;
- короткое время жизни;
- способность к генерации новых АФК путём цепных реакций;
- деструктивное действие на макромолекулы.

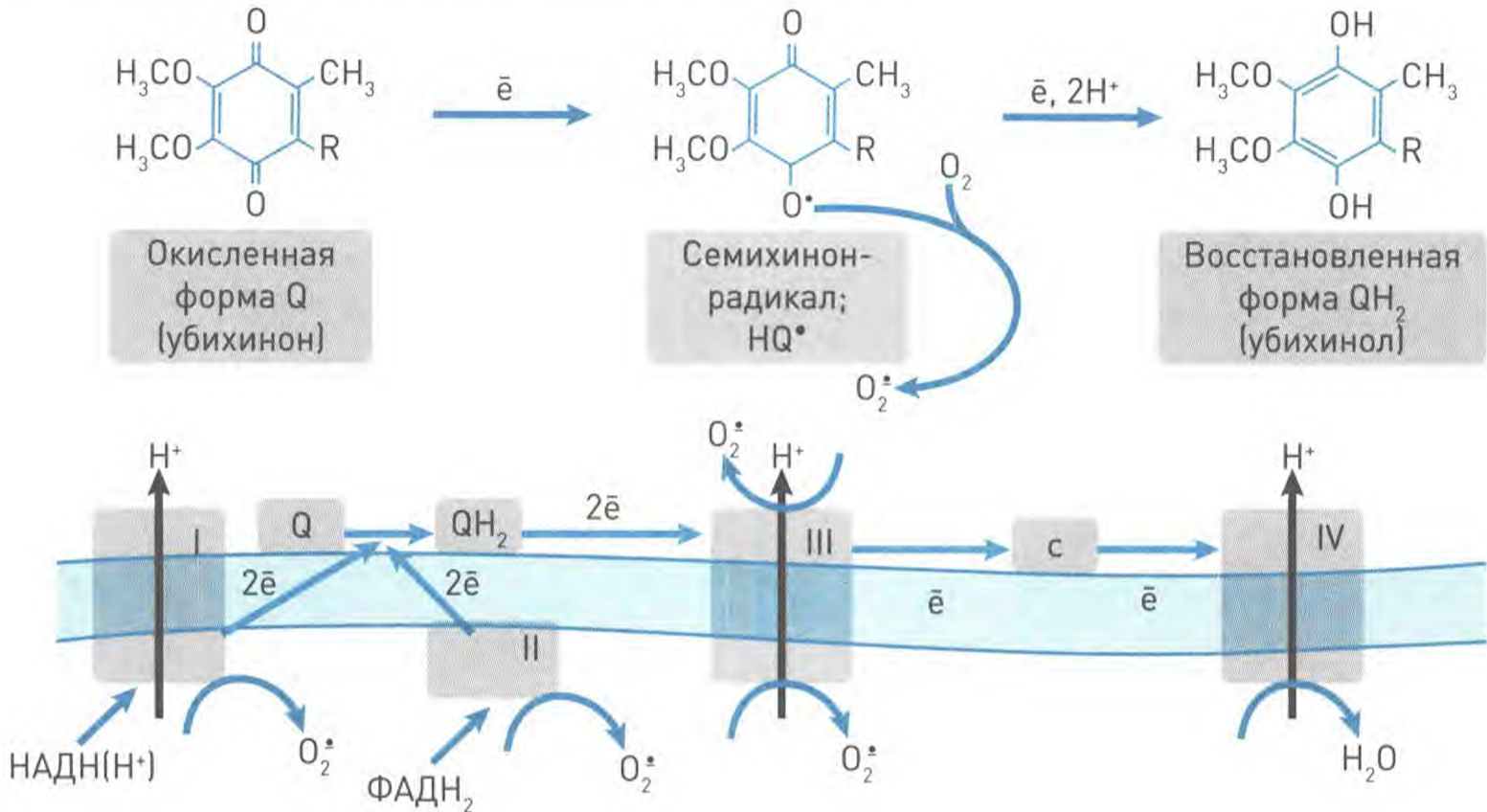
Окислительная способность АФК возрастает в ряду:



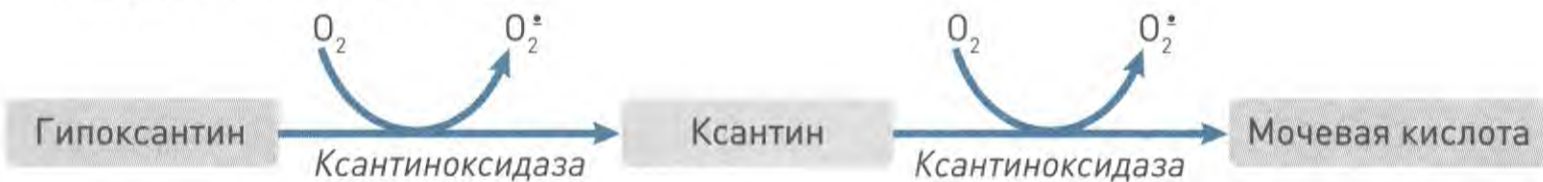
Источники активных форм кислорода

Около 95% всего потребляемого кислорода в клетке восстанавливается в митохондриях до H_2O в процессе переноса e^- и H^+ в дыхательной цепи митохондрий. Остальные 1–5% в результате различных реакций превращаются в АФК.

- «Утечка» e^- в ЦПЭ (I, II и III комплексы) с участием КоQ.



- «Утечка» e^- в электрон-транспортной системе мембран ЭПР и ядра, включая цитохромы P-450 и b_5 , а также НАДФН- и НАДН-зависимые редуктазы (в том числе НАДФН-цитохром P-450-зависимую редуктазу в мембранах ЭПР).
- Активность ферментов, катализирующих реакции с образованием АФК: НАДФН-оксидазы, ксантиноксидаза, циклооксигеназы, липоксигеназы, NO-синтазы, моноаминоксидазы, оксидазы аминокислот и др.



- Фагоциты (гранулоциты и моноциты крови) и тканевые макрофаги для борьбы с бактериями образуют $O_2^{\bullet-}$ при активации НАДФН-оксидазного комплекса на цитоплазматической мембране.
- Ионы Fe^{2+} (а также ионы других металлов переменной валентности — Cu^{2+} , Co^{2+}) способствуют образованию $\bullet OH$ радикалов посредством реакции Фентона.



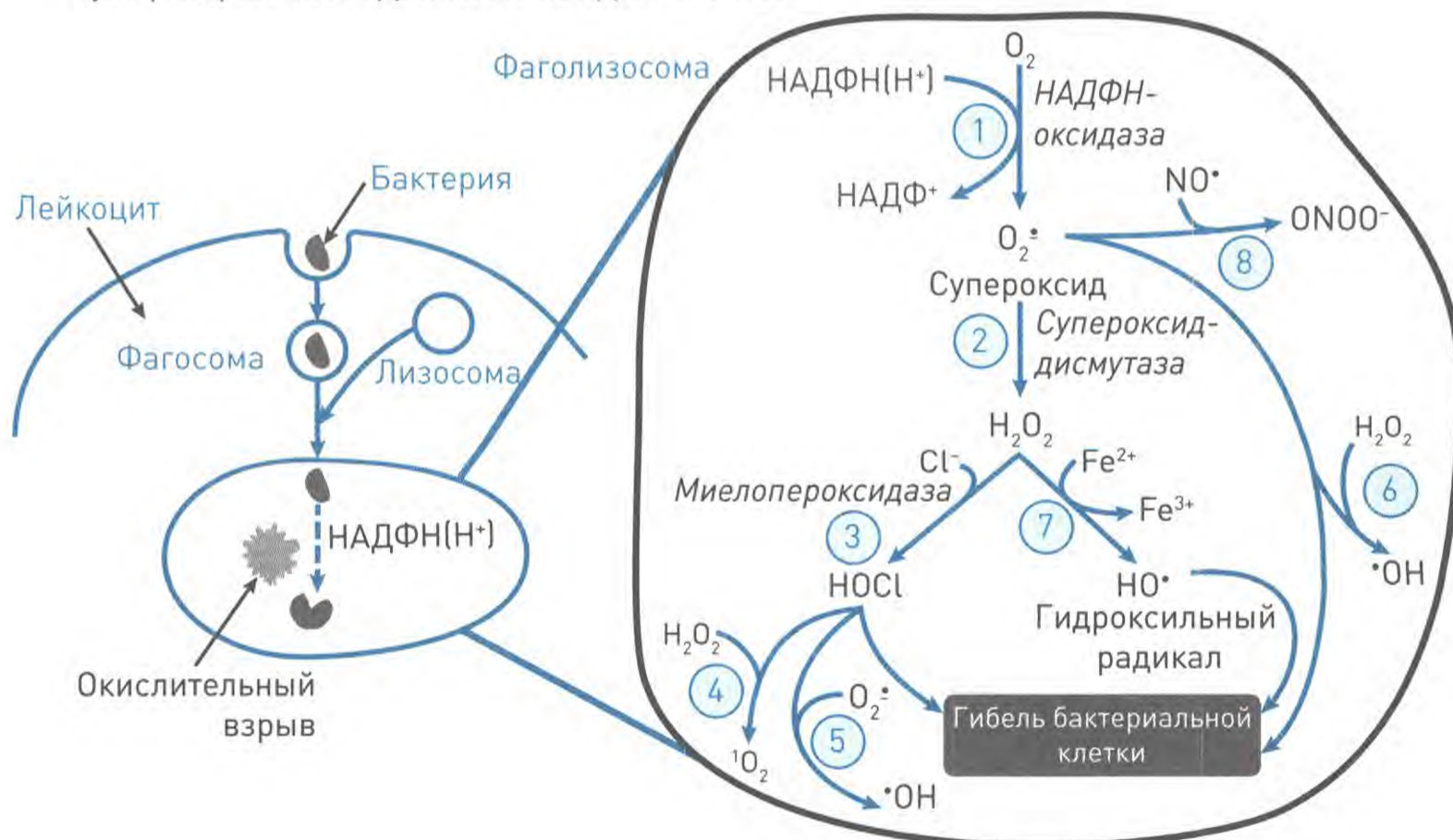
- Аутоокисление гемоглобина (Hb): $Hb(Fe^{2+}) \rightarrow Hb(Fe^{3+}) + e^-$.
- Воздействие ультрафиолета или радиационного облучения.

09.03 Респираторный взрыв

Независимо от типа фагоцитирующих клеток (нейтрофилы, эозинофилы, моноциты, макрофаги) процесс фагоцитоза обязательно сопровождается респираторным взрывом.

Респираторный взрыв (дыхательный взрыв) — процесс быстрого повышения генерации АФК в фагоцитирующих клетках в результате активации НАДФН-оксидазы. Процесс сопровождается значительным (в 50–100 раз превышающим нормальный уровень) и быстрым (в течение нескольких секунд) потреблением кислорода фагоцитами. Респираторный взрыв происходит на фоне накопления НАДФН(H^+) и приводит к образованию АФК в результате:

- 1 активации НАДФН-оксидазы, которая катализирует образование $O_2^{\bullet -}$ с использованием НАДФН(H^+);
- 2 дисмутации $O_2^{\bullet -}$ с образованием H_2O_2 ;
- 3 образования гипохлорной кислоты (HOCl) из H_2O_2 и ионов Cl^- (при действии миелопероксидазы), которая обладает выраженным антимикробным эффектом;
- 4 взаимодействия HOCl с пероксидом водорода, которое приводит к образованию синглетного кислорода (1O_2), основной мишенью которого являются полиненасыщенные ВЖК. Результатом ПОЛ становится деструкция поверхностной мембраны микроорганизмов. При взаимодействии с белками 1O_2 способен разрушать ковалентные связи между атомами углерода;
- 5 образования в результате реакции HOCl с $O_2^{\bullet -}$ высокореакционноспособных $\bullet OH$ радикалов, также инициирующих деструкцию поверхностной мембраны микроорганизмов;
- 6 образования $\bullet OH$ радикалов путём реакции $O_2^{\bullet -}$ с H_2O_2 ;
- 7 образования $\bullet OH$ радикалов в результате реакции Фентона из H_2O_2 в присутствии ионов Fe^{2+} ;
- 8 образования пероксинитрита ($ONOO^-$) в результате взаимодействия $O_2^{\bullet -}$ с оксидом азота NO^{\bullet} , продуцируемым в макрофагах благодаря активности NO-синтазы. $ONOO^-$ окисляет сульфгидрильные группы, активирует апоптоз.

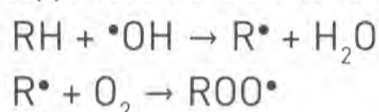


Образованные АФК разрушают бактериальную клетку. Сам нейтрофил при этом не погибает, так как НАДФН-зависимая глутатионредуктаза восстанавливает окисленный глутатион, который защищает нейтрофил от свободных радикалов. *S. aureus* и *Aspergillus* имеют каталазу, которая может разрушать H_2O_2 , что препятствует образованию свободных радикалов и может повышать их устойчивость к окислительному стрессу.

09.04 Перекисное окисление липидов

Перекисное окисление липидов (ПОЛ) — окислительная деградация липидов, происходящая в основном под действием свободных радикалов. Особенностью ПОЛ является цепной характер с каскадным образованием свободнорадикальных продуктов. Наиболее чувствительны к деструктивному действию ПОЛ ненасыщенные ВЖК клеточных мембран и липопротеинов. В результате ПОЛ образуются гидропероксиды и диеновые конъюгаты, которые очень нестабильны. При участии металлов переменной валентности они быстро метаболизируют во вторичные (альдегиды и диальдегиды) и третичные (шиффовы основания) продукты ПОЛ. Наиболее реакционноспособным из вторичных продуктов ПОЛ является малоновый диальдегид.

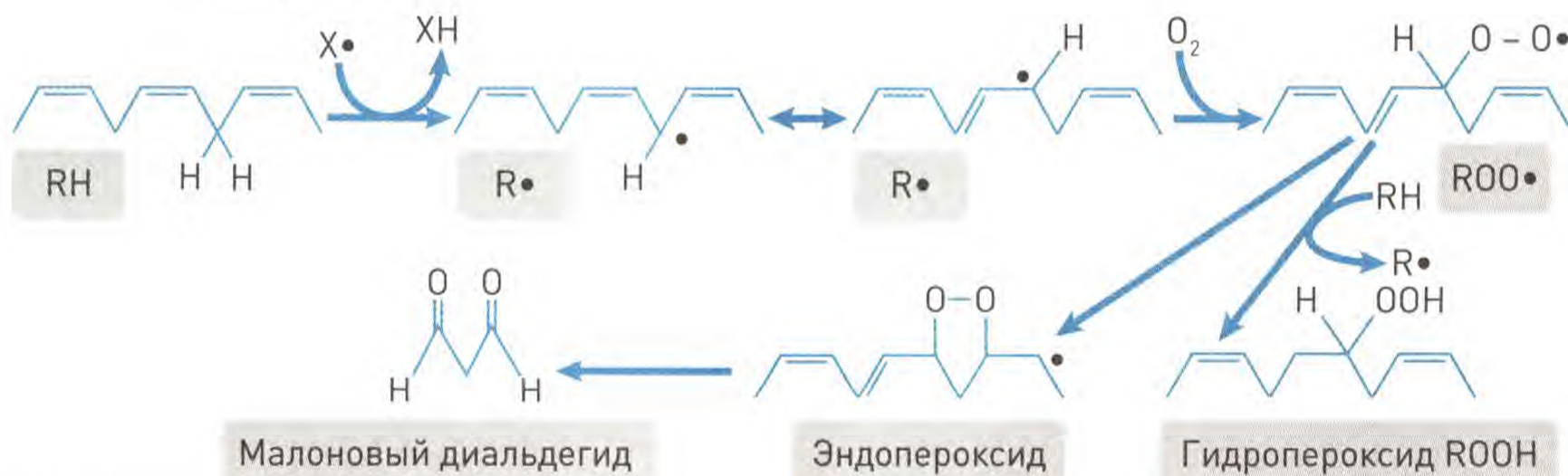
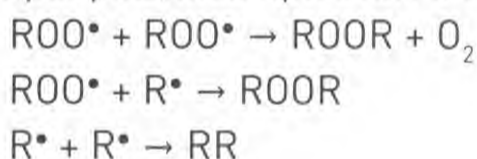
- ① В момент инициации гидроксил-радикалом атакуется метиленовая группа, расположенная между двойными связями, и выбивается электрон, восстанавливающий гидроксил-радикал до воды. Затем следует перемещение двойной связи, смещение радикальной группы и взаимодействие её с кислородом. В результате образуется липопероксидный радикал.



- ② Взаимодействие полученного липопероксидного радикала с соседними ВЖК приводит к его нейтрализации и появлению новых липопероксидных радикалов, т.е. к линейной цепной реакции с появлением новых окисленных ВЖК («лавина»). Кроме линейного развития, может происходить ветвление реакции за счёт получения электронов гидропероксидом.



- ③ Обрыв цепной реакции происходит при взаимодействии радикалов друг с другом или в реакции с различными антиоксидантами, например витамином Е, который отдаёт электроны, превращаясь при этом в стабильную окисленную форму.

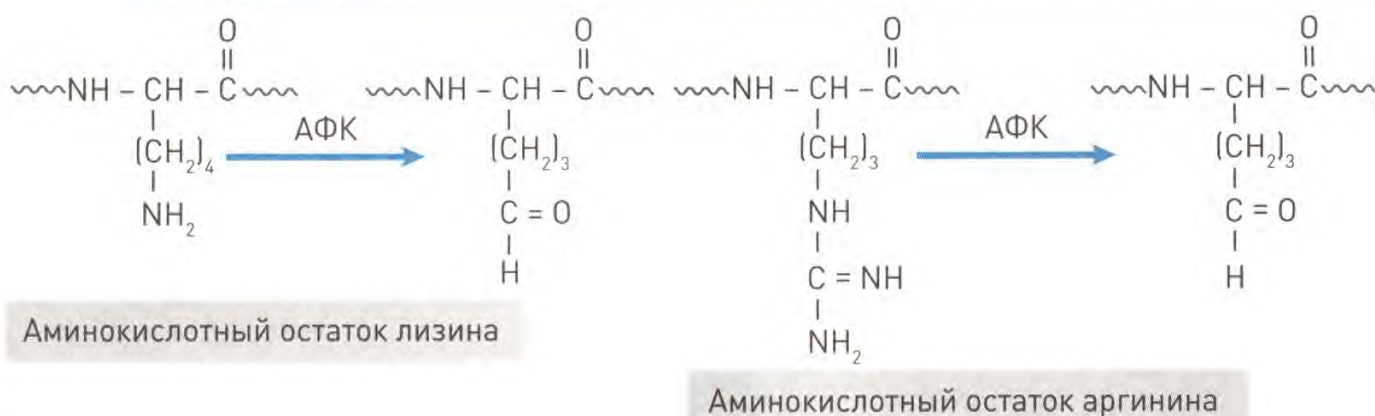


ПОЛ изменяет свойства мембран:

- повышается микровязкость;
- образуются «мегапоры» в мембране;
- растёт проницаемость мембран → набухание;
- изменяется ионная проницаемость (разрушение ионных каналов и ионных насосов, например Na⁺/K⁺-АТФазы);
- нарушается работа мембраносвязанных ферментов.

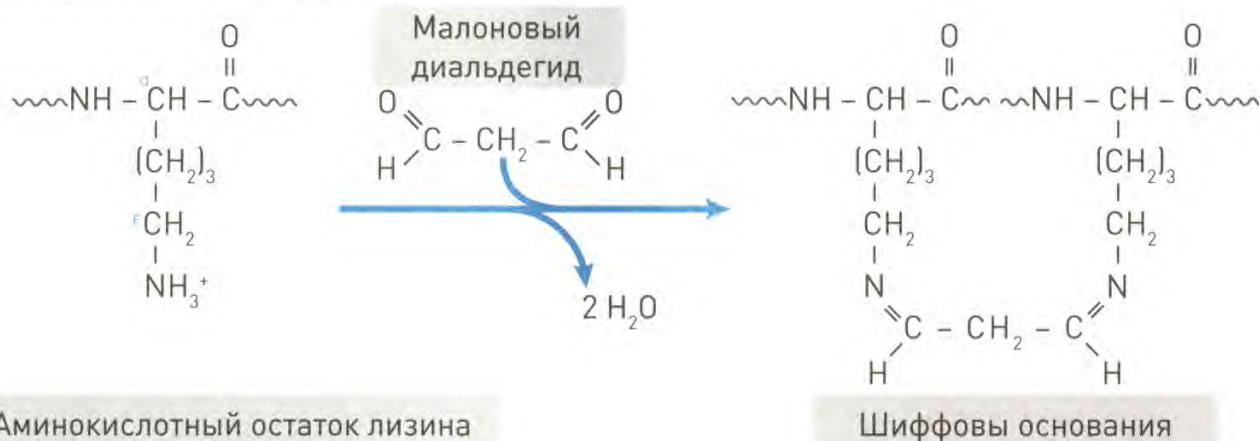
Известно более 100 заболеваний (атеросклероз, ишемия миокарда, миодистрофии, болезнь Альцгеймера и др.), при которых активируется ПОЛ.

Повреждение аминокислотных остатков лизина и аргинина



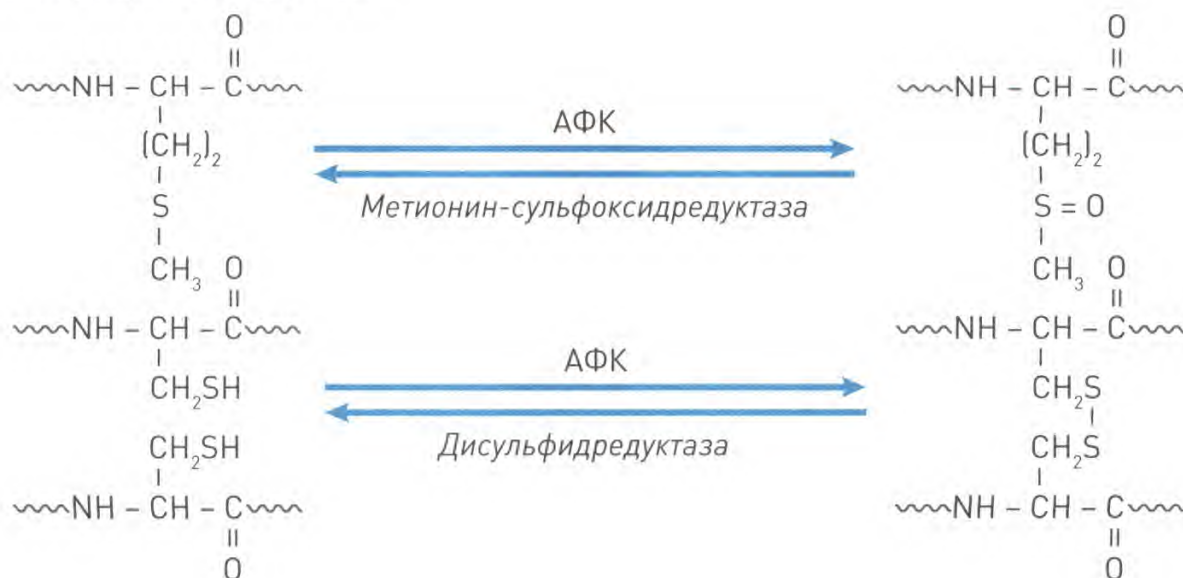
В результате нерепарируемого окисления аминокислотных остатков лизина и аргинина, а также в результате окисления полипептидной цепи в белках возрастает количество альдегидных (формильных) групп.

Малоновый диальдегид, образующийся при ПОЛ, способен реагировать с ϵ -NH₂-группами лизина или N-концевыми аминокислотами белков, формируя мостики внутри молекул и между ними с образованием шиффовых оснований.



Повреждение аминокислотных остатков цистеина и метионина

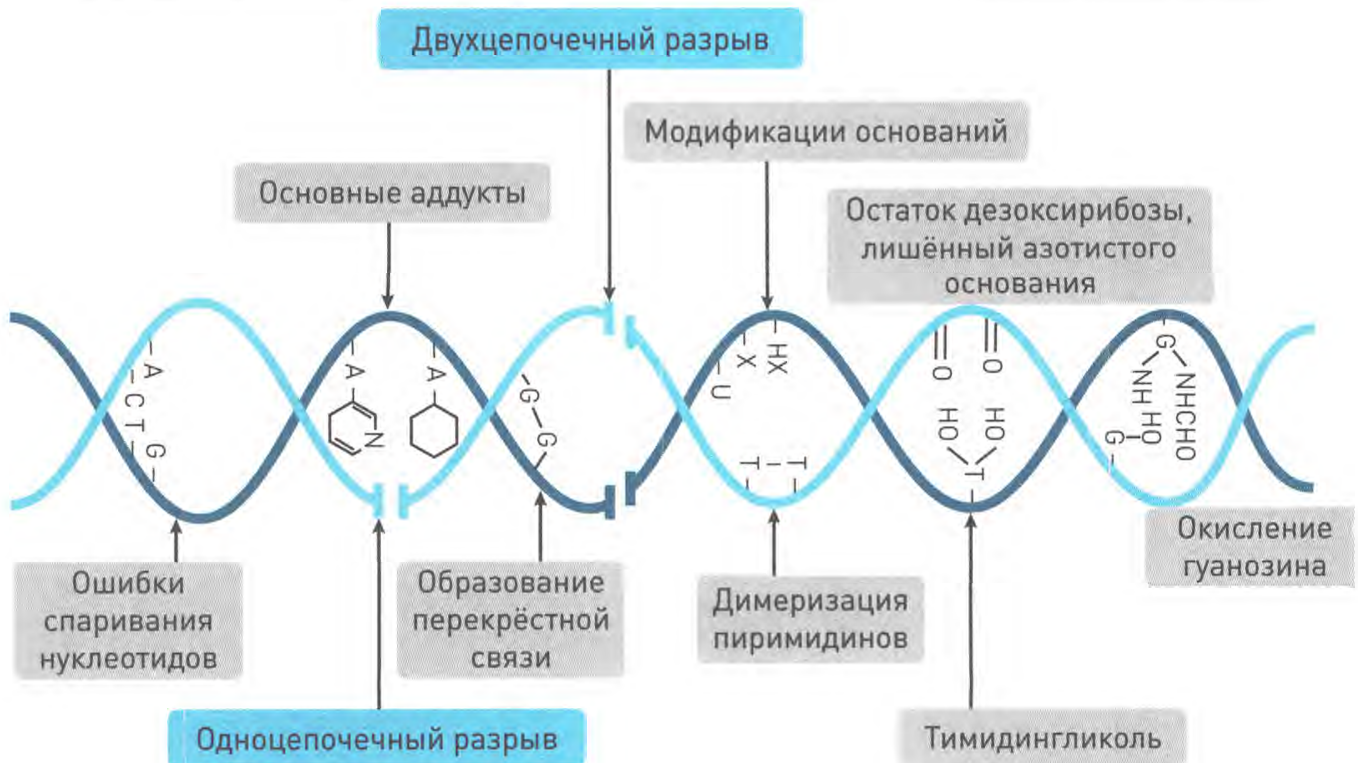
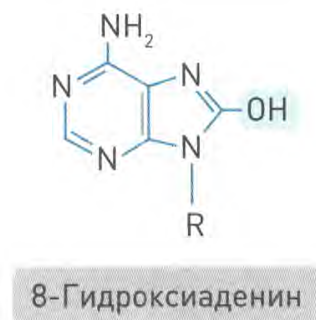
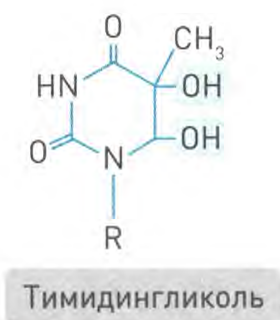
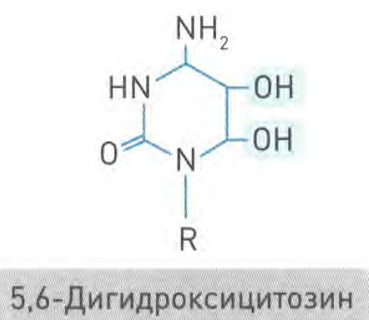
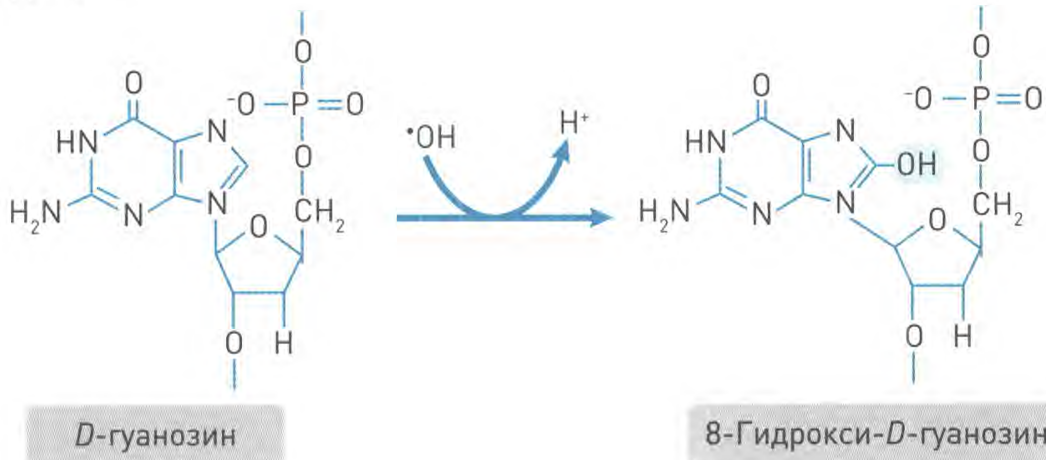
Окисление аминокислотных остатков цистеина и метионина потенциально обратимо. Репарация окисленного метионина происходит с помощью метионин-γ-сульфоксидредуктазы. Донором электронов в этой реакции выступает тиоредоксин, который затем восстанавливается при участии тиоредоксинредуктазы. Восстановление дисульфидных мостиков в белках происходит с помощью дисульфидредуктазы.



09.06

Повреждение нуклеиновых кислот активными формами кислорода

АФК (в основном $\cdot\text{OH}$ радикалы и в гораздо меньшей степени $\text{O}_2^{\cdot-}$) вызывают окислительные модификации нуклеотидов и нуклеиновых кислот (особенно ДНК), с образованием 8-гидроксигуанозина, 5,6-дигидроксицитозина и тимидингликоля. Действие высокореакционноспособных радикалов $\cdot\text{OH}$ приводит к повреждению ДНК (окисление оснований, разрыв гликозидных связей, одно- и двуцепочечные разрывы цепей) и связано с возникновением хромосомных aberrаций.



09.07 Антиоксидантная система

Антиоксиданты — вещества, которые ингибируют окисление. Защиту клетки от деструктивного действия АФК осуществляет антиоксидантная система, включающая антиоксидантные ферменты и низкомолекулярные антиоксиданты.

Среди антиоксидантов выделяют превентивные, предотвращающие развитие ПОЛ, и обрывающие цепи (*chain breaking antioxidants*), которые останавливают ПОЛ:

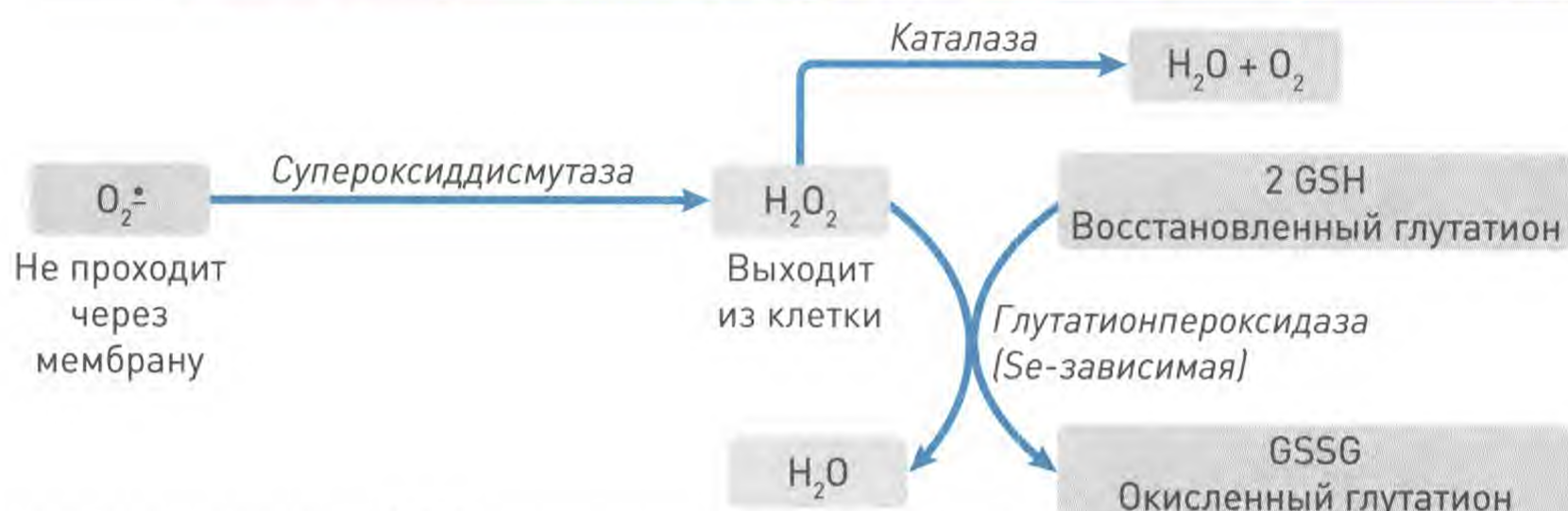
- супероксиддисмутаза (дисмутирует свободный радикал $O_2^{\bullet -}$ до менее реакционноспособной H_2O_2)*;
- каталаза и глутатионпероксидаза (разлагают гидропероксиды);
- церулоплазмин, трансферрин, ферритин (связывают ионы железа и меди, предотвращают развитие реакции Фентона);
- низкомолекулярные антиоксиданты (токоферол и др.).

Редокс-зависимые белки антиоксидантной системы

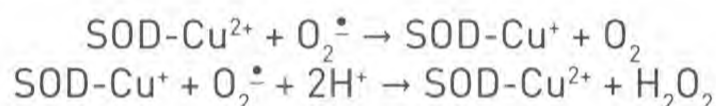
Фермент	Структурные особенности/ механизм антиоксидантного действия
Тиоредоксин	Оксидоредуктаза, катализирует восстановление дисульфидных связей, имеет в структуре активный дитиол/дисульфидный участок. Окисленная форма тиоредоксина восстанавливается НАДФН-зависимой тиоредоксинредуктазой. Влияет на редокс-зависимый сигналинг, регулируя активность киназ и факторов транскрипции. У человека обнаружены 2 изоформы — цитоплазматическая и митохондриальная
Тиоредоксинредуктаза	Восстанавливает тиоредоксин, существует в форме гомодимера. Каждый мономер содержит ФАД, НАДФН-связывающий домен. Активный центр содержит редокс-активную дисульфидную связь. У человека обнаружены 2 изофермента тиоредоксинредуктазы: ТгхR1 (цитоплазматическая) и ТгхR2 (митохондриальная)
Глутаредоксин	GSH-зависимая оксидоредуктаза, субстратами которой являются дисульфиды и смешанные дисульфиды. Имеет в структуре активный дитиол/дисульфидный участок. Окисленный глутаредоксин восстанавливается GSH, при этом образующийся GSSG, в свою очередь, восстанавливается с помощью НАДФН-зависимой глутатионредуктазы. Цитоплазматическая изоформа (глутаредоксин 1) и митохондриальная изоформа (глутаредоксин 2) играют важную роль в регуляции тиол-дисульфидного обмена, контролируя, в частности, активность транскрипционных факторов и процесс апоптоза
Пероксиредоксин	Se-независимая пероксидаза. Имеет в структуре активный дитиол/дисульфидный участок, защищает клетки от действия H_2O_2 , гидропероксидов ВЖК и фосфолипидов, пероксинитрита, участвует в регуляции редокс-зависимого сигналинга. Существует 6 изоформ пероксиредоксина, которые локализованы в цитоплазме, ЭПР, митохондриях, пероксисомах, ядре. Окисленная форма пероксиредоксинов 1–5 восстанавливается тиоредоксином, пероксиредоксина 6 — с помощью GSH

*Радикал $O_2^{\bullet -}$ гидрофобен и не может выйти из митохондрии, а H_2O_2 способен покидать митохондрию и выходить в цитоплазму.

Ключевые антиоксидантные ферменты



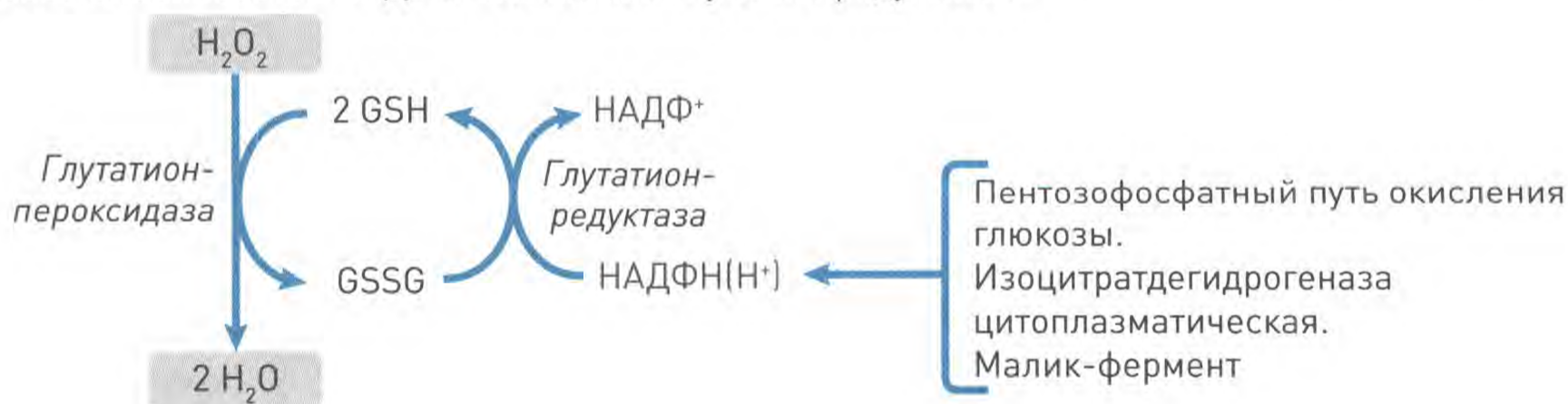
Супероксиддисмутаза (SOD) значительно ускоряет неферментативную реакцию дисмутации супероксид-аниона. Реакция протекает в две стадии и заключается в переносе электрона с одного радикала на другой. Промежуточным акцептором этого электрона служит атом металла, входящий в активный центр SOD, который последовательно окисляется и восстанавливается по механизму пинг-понга. У человека обнаружены три изоформы SOD: цитоплазматическая медь-цинковая (Cu, Zn-SOD, SOD1), митохондриальная марганцевая (Mn-SOD, SOD2) и экстрацеллюлярная (SOD3).



Каталаза — гемсодержащий фермент пероксисом клеток, с большой скоростью (число оборотов $> 10^7 \text{ с}^{-1}$) катализирует реакцию разложения H_2O_2 при её высоких концентрациях с образованием H_2O и молекулярного кислорода.



Глутатионпероксидаза (ГПО) эффективно восстанавливает не только H_2O_2 , но и гидропероксиды, образующиеся при ПОЛ. ГПО обладает более высоким сродством к H_2O_2 , чем каталаза. Это определяет её ведущую роль в катаболизме H_2O_2 при низких физиологических концентрациях. В таких органах, как мозг, сердце, лёгкие, где активность каталазы низкая, ведущая роль в обезвреживании H_2O_2 принадлежит ГПО. ГПО — селенопротеин, в качестве косубстрата использует восстановленный глутатион (GSH). Образующийся окисленный глутатион (GSSG) восстанавливается НАДФН-зависимой глутатионредуктазой.

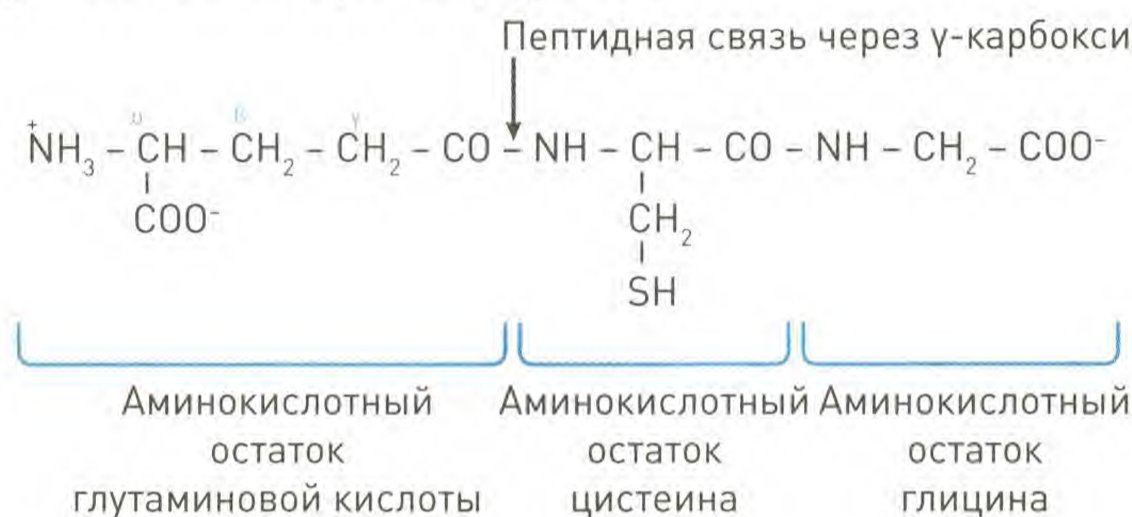


Низкомолекулярные антиоксиданты

Водорастворимые	Аскорбиновая кислота (витамин С), глутатион, липоевая кислота, мочевая кислота, карнозин
Жирорастворимые	Каротиноиды, токоферол (витамин Е), убихинол, билирубин

Глутатион

Глутатион — трипептид, γ -глутамилцистеинилглицин, выполняет в клетке антиоксидантную функцию, защищая её от действия свободных радикалов. Он способен восстанавливать дисульфидные связи между остатками цистеина, при этом восстановленная форма глутатиона GSH превращается в окисленную GSSG. Характер снижения соотношения GSH/GSSG показывает уровень окислительного стресса в клетке. Восстанавливается окисленный глутатион под действием НАДФН-зависимой глутатионредуктазы.



Биологическая роль глутатиона:

- предотвращает окисление $-SH$ -групп белков;
- поддерживает уровень восстановленного глутаредоксина и является косубстратом глутатионпероксидазы и глутатионтрансферазы;
- непосредственно нейтрализует свободные радикалы и АФК;
- участвует в процессах синтеза и репарации ДНК, синтеза лейкотриенов, транспорта аминокислот;
- предотвращает окисление $-SH$ -групп остатков Цис и регулирует функциональную активность белков путем S-глутатионилирования;
- участвует в трансмембранном переносе аминокислот.

GSH как косубстрат дегидроаскорбатредуктазы участвует в восстановлении дегидроаскорбиновой кислоты в аскорбиновую, повышая уровень антиоксидантной защиты.



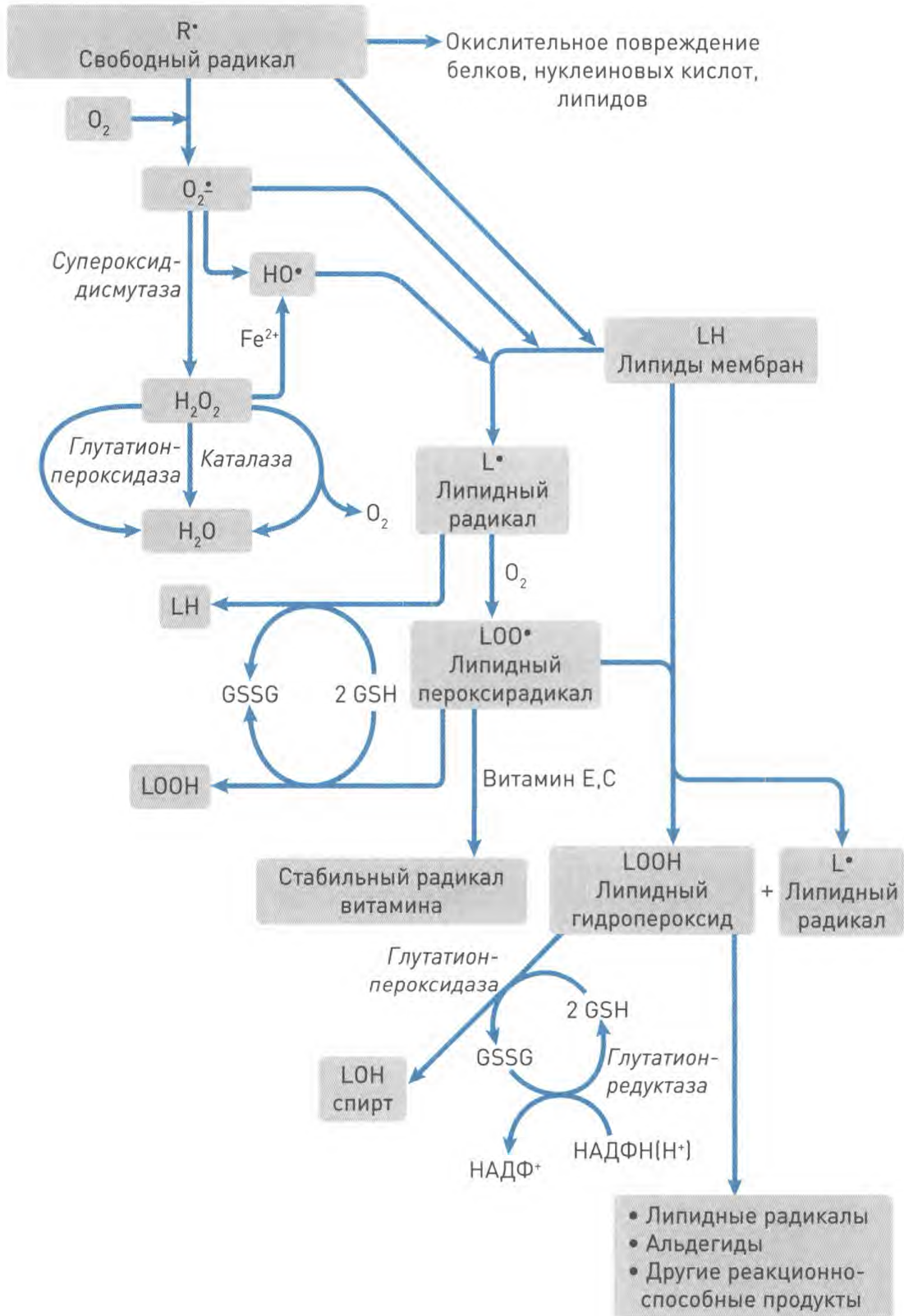
Наиболее известные пищевые антиоксиданты

- В-Каротин.
- Витамин С (аскорбиновая кислота).
- Витамин Е (α -токоферол).
- Ликопин (каротиноиды).
- Лютеин и зеаксантин (каротиноиды).
- Галлат эпигаллокатехина (катехин).
- α -Липоевая кислота.
- Проантоцианидины (олигомерные флавоноиды).

Применение биологически активных добавок с антиоксидантами изучается при целом ряде заболеваний. Многообещающие результаты получены при лечении больных с политравмами, с диабетической нейропатией. Однако метаанализы и систематические обзоры клинических исследований не доказали пользу дополнительного применения антиоксидантов здоровым человеком для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и злокачественных новообразований.

09.08

Механизмы свободнорадикального повреждения и антиоксидантной защиты

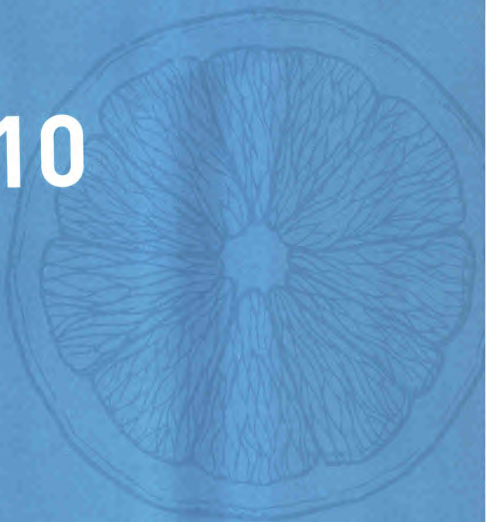


Заболевания	Роль окислительного стресса
Рассеянный склероз	<p>Рассеянный склероз — хроническое аутоиммунное заболевание, при котором поражается миелиновая оболочка нервных волокон. Интенсивная гиперпродукция свободных радикалов приводит к окислительной деструкции белков и липидов, разрушению клеточных мембран, рецепторов, ДНК олигодендроцитов и нейронов с развитием демиелинизации и уменьшению числа аксонов. Фактором, способствующим развитию окислительного стресса, является значительное ослабление антиоксидантной защиты за счёт подавления функциональной активности глутатион-зависимой системы</p>
Боковой амиотрофический склероз	<p>Боковой амиотрофический склероз — неуклонно прогрессирующее заболевание ЦНС с избирательным поражением двигательных нейронов. Окислительный стресс рассматривается как один из основных механизмов повреждения мотонейрона. Развитие окислительного стресса может быть вызвано не только активацией окислительных процессов, но и депрессией антиоксидантной системы (снижением уровня внутриклеточного GSH, активности SOD и ГПО). Обнаружена связанная с развитием данного заболевания мутация в гене супероксиддисмутазы 1</p>
Хорея Гентингтона	<p>Хорея Гентингтона — наследственное нейродегенеративное заболевание, характеризующееся неуклонным прогрессированием хореических гиперкинезов (непроизвольных мышечных сокращений) и нарушением психической функции. Причиной болезни Гентингтона является появление повторов ЦАГ в гене <i>IT-15</i>, что приводит к увеличению количества полиглутаминовых остатков в молекуле белка гентингина, последующей ускоренной его деградации и накоплению токсичных фрагментов в нейронах. Считается, что определённую роль в развитии и быстром прогрессировании нейродегенерации играет окислительный стресс, в значительной степени связанный со снижением содержания цистеина в нейронах и накоплением продуктов ПОЛ</p>
Болезнь Паркинсона	<p>Окислительный стресс возникает благодаря усиленному образованию H_2O_2 моноаминоксидазой (MAO) и дефекту комплекса I ЦПЭ митохондрий нейронов. Использование ингибиторов MAO может быть эффективным способом лечения этого заболевания</p>
Атеросклероз	<p>АФК активируют эндотелиальные клетки с образованием хемокинов, что способствует адгезии лейкоцитов, в особенности моноцитов, которые фагоцитируют окисленные ЛПНП и потенцируют воспаление в сосудистой стенке. Макрофаги по мере накопления в них липидов превращаются в пенистые клетки, которые на первом этапе развития атеросклероза, накапливаясь в интиме, становятся основой липидного ядра атеросклеротической бляшки</p>

Окончание таблицы

Ишемическая болезнь сердца (ИБС)	Значительное усиление свободнорадикальных процессов происходит, когда ишемизированная ткань инфильтруется нейтрофилами, активация которых продуктами распада белков и липидов приводит к гиперпродукции АФК. Кроме того, внутриклеточное накопление катехоламинов во время болевого синдрома при коронароспазме способствует увеличению образования супероксид анион-радикала вследствие аутоокисления адреналина в адренохром. Быстрая активация свободнорадикальных процессов и значительное повышение содержания их токсичных продуктов наблюдаются в состоянии ишемии/реперфузии
Хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ)	ХОБЛ характеризуется хроническим воспалением, сопровождающимся значительным повышением количества альвеолярных макрофагов, нейтрофилов и Т-лимфоцитов наряду с высоким уровнем образования многочисленных медиаторов воспаления (хемокинов, цитокинов, ростовых факторов). Высокий уровень окислительного стресса усугубляет процесс воспаления, развивающийся под действием поллютантов и микроорганизмов, которые вызывают активацию фагоцитов, продуцирующих значительное количество АФК. Образование АФК приводит к активации транскрипционного фактора NF- κ B, который влияет на экспрессию генов ФНО α , ИЛ-8 и ряда других воспалительных цитокинов, что, в свою очередь, вызывает рекрутирование нейтрофилов и эскалацию образования АФК. Возникающая под действием АФК активация NAT приводит к повышению экспрессии многих генов, связанных с развитием воспаления. Окислительный стресс, снижая функцию антипротеаз, в частности α_1 -антитрипсина (A1AT), ускоряет разрушение эластина в паренхиме лёгких. Кроме того, окислительный стресс индуцирует развитие апоптоза в эндотелиальных и эпителиальных клетках, что, в частности, может приводить к возникновению эмфиземы
Ревматоидный артрит	При ревматоидном артрите избыточное образование АФК моноцитами, синовиальными макрофагами, полиморфноядерными лейкоцитами и эндотелиальными клетками является одной из причин деструкции хряща, костной ткани и развития воспалительного процесса
Катаракта	Один из пусковых механизмов развития катаракты — значительное снижение активности антиоксидантной системы хрусталика и развитие окислительного стресса. Накопление в хрусталике продуктов свободнорадикального окисления приводит к нарушению систем внутриклеточной регуляции и помутнению хрусталика
Злокачественные новообразования	Свободные радикалы, вызывая повреждение ДНК, приводят к появлению мутаций и поддержанию опухолевой прогрессии
Мужское бесплодие	Окислительный стресс является важным фактором в нарушении функциональной активности сперматозоидов, повышенная чувствительность которых к АФК объясняется высоким содержанием в мембранах жирных кислот, что способствует быстрому развитию ПОЛ с последующим нарушением их проницаемости. Значительный рост АФК вызывает апоптоз клеток и повреждение ДНК в сперматиде на ранних стадиях сперматогенеза, что может приводить к снижению в анализе спермы всех трёх показателей сперматозоидов: численности, подвижности и морфологии. В зрелых сперматозоидах АФК могут вызывать нарушение их основных функций, включая акросомальную реакцию и пенетрацию ооцита

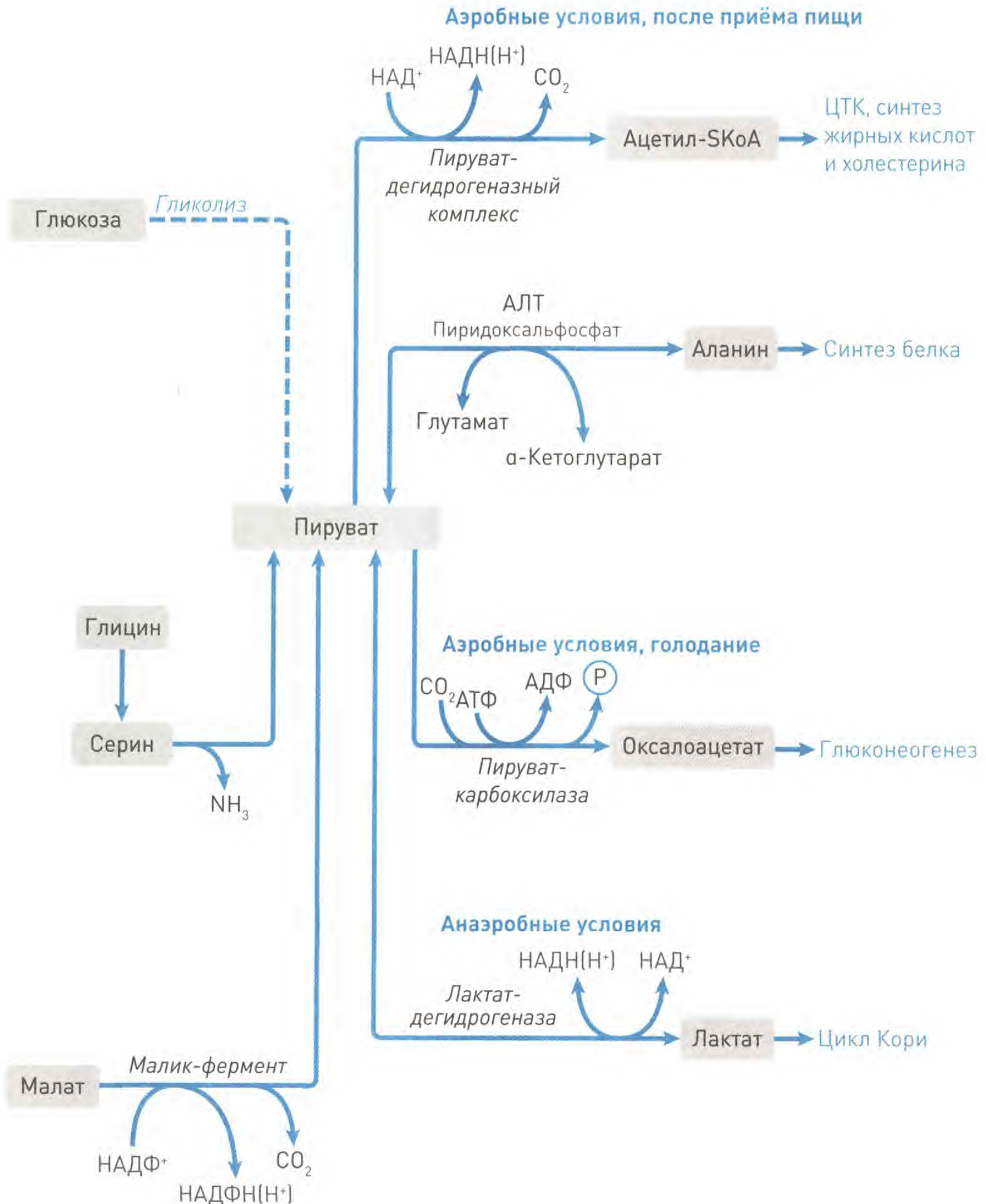
10



Общие пути катаболизма

10.01 Источники пирувата и пути его использования

Пируват (анион пировиноградной кислоты) — продукт окисления глюкозы, глицерола и некоторых аминокислот. В отсутствие кислорода под действием ЛДГ он превращается в лактат (молочную кислоту). В присутствии кислорода — превращается в ацетил-SКоА (эффект Пастера).

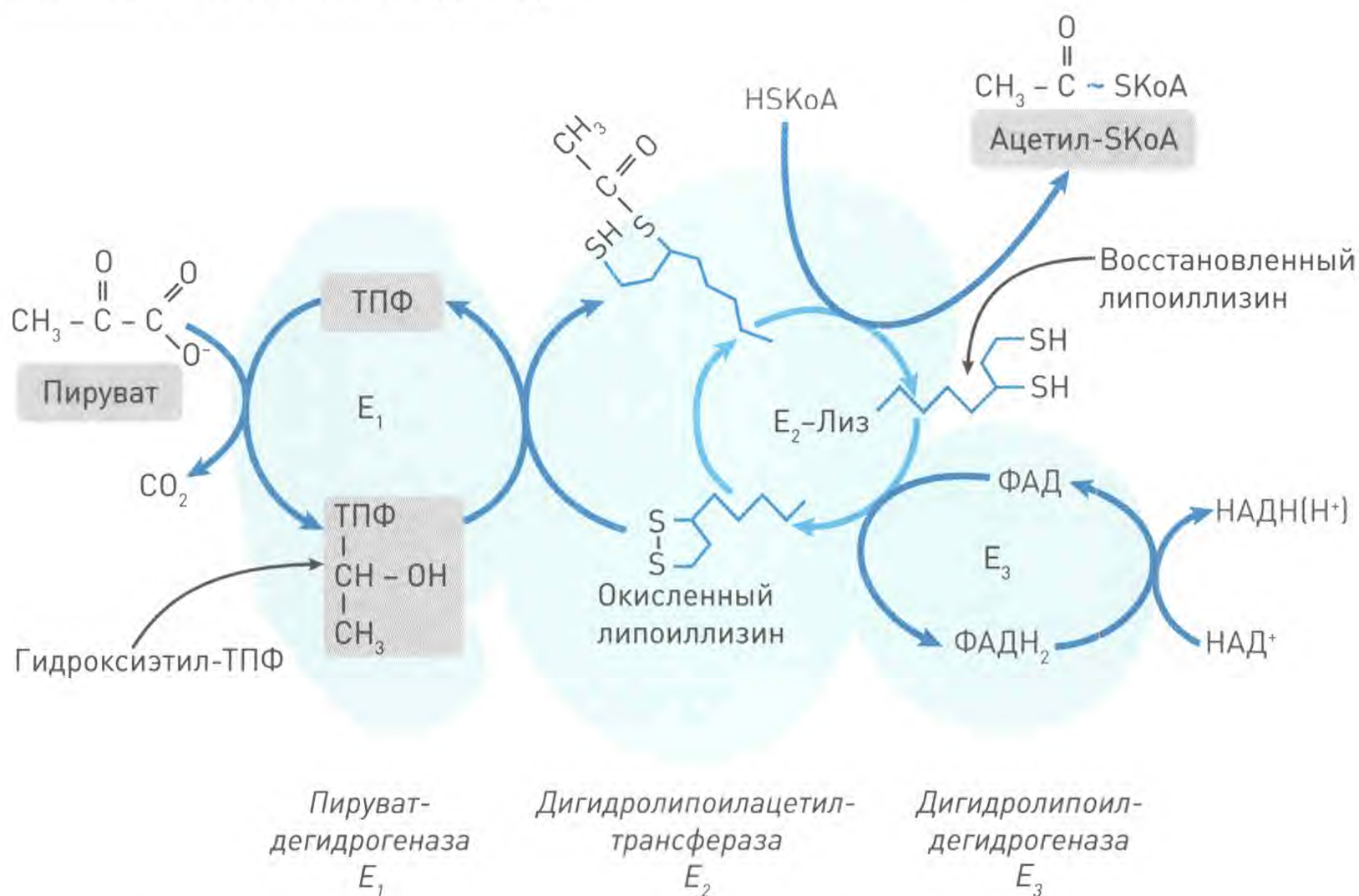


10.02 Окислительное декарбоксилирование пирувата

Окислительное декарбоксилирование пирувата — необратимый биохимический процесс, заключающийся в отщеплении одной молекулы углекислого газа (CO_2) от молекулы пирувата и присоединении к декарбоксилированному пирувату кофермента А с образованием ацетил-SКоА; является промежуточным этапом между гликолизом и ЦТК. Протекает в митохондриях. Образующийся в результате ацетил-SКоА впоследствии вовлекается в ЦТК.



Пируватдегидрогеназный комплекс ферментов: 3 фермента (E_1 , E_2 , E_3) и 5 коферментов (ТПФ, липоевая кислота, HSKoA , ФАД, NAD^+).



Центральную роль в реакции, осуществляемой пируватдегидрогеназным комплексом, играет липоиллизиновая «рука» E_2 , способная «раскачиваться» и переносить ацетильную группу, образованную из пирувата, на HSKoA . Все ферменты и коферменты собраны в комплекс, благодаря чему промежуточные соединения не покидают поверхности ферментного комплекса и могут вступать в следующую реакцию быстро. Это также предотвращает перехватывание активированной ацетильной группы другими ферментами, использующими её в качестве субстрата.

Коферменты и простетические группы пируватдегидрогеназного комплекса

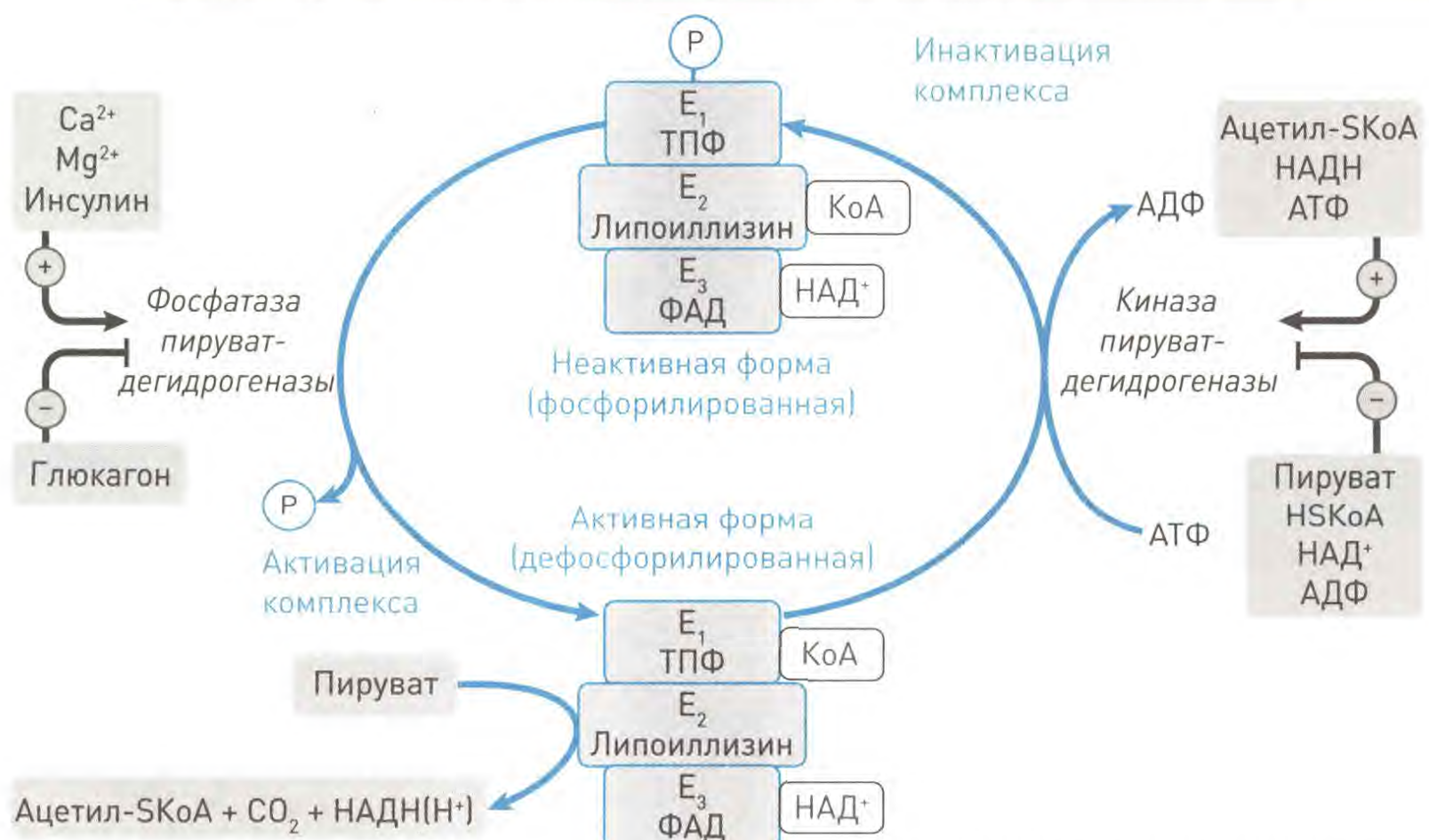
Коферменты / простетическая группа	Положение	Функция
Тиаминпирофосфат (ТПФ)	Связан с E1	Декарбоксилирует пируват, с образованием гидроксиэтил-ТПФ карбаниона
Липоевая кислота	Ковалентно связан с остатком Лиз в E2 (липоамид)	Принимает гидроксиэтил-ТПФ карбанион в виде ацетильной группы
Кофермент А	Субстрат для E2	Принимает ацетильную группу от липоамида
Флавинадениндинуклеотид (ФАД)	Связан с E3	Восстанавливается липоамидом
Никотинамидадениндинуклеотид (НАД ⁺)	Субстрат для E3	Восстанавливается ФАДН ₂

Липоевая кислота

Липоевая кислота (липоат) имеет две тиольные группы, которые могут подвергаться обратимому окислению с образованием дисульфидной связи (-S-S-). Из-за своей способности подвергаться окислению и восстановлению липоат может служить в качестве переносчика как электронов и протонов, так и ацильных групп.



Регуляция активности пируватдегидрогеназного комплекса

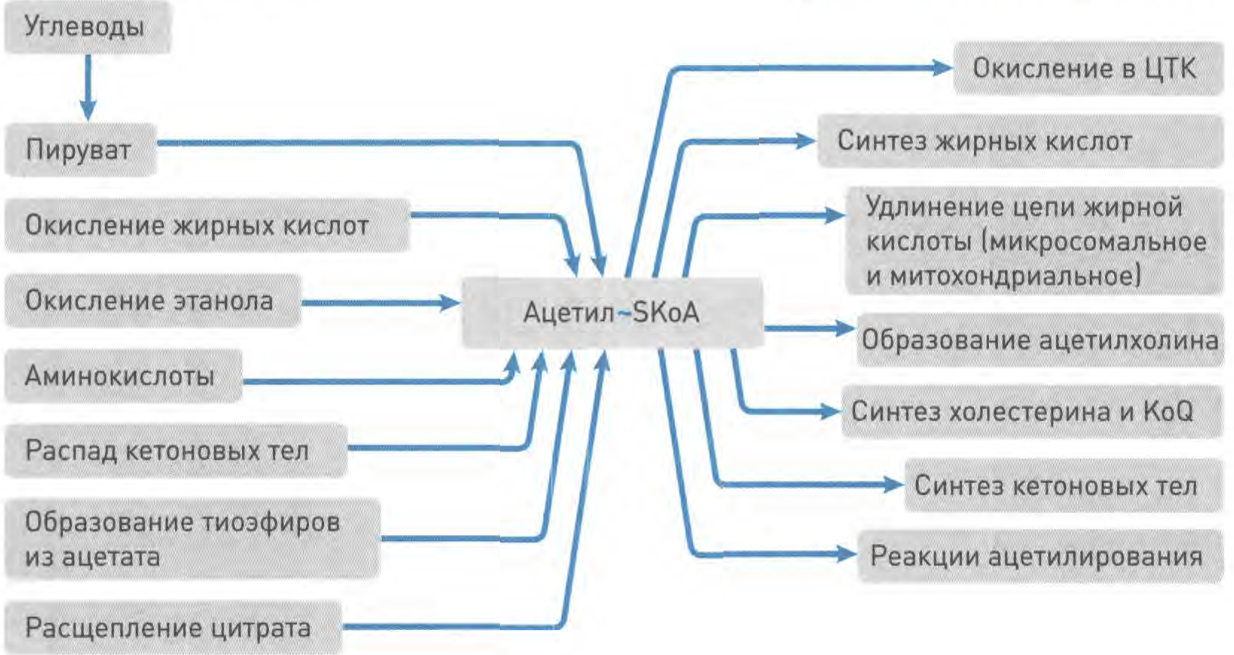


Пируватдегидрогеназный комплекс регулируется обратимым фосфорилированием остатков серина одной из двух субъединиц E₁. Специфичная протеинкиназа фосфорилирует и тем самым инактивирует E₁, а специфичная фосфопротеинфосфатаза удаляет фосфатные группы путём гидролиза и тем самым активирует E₁.

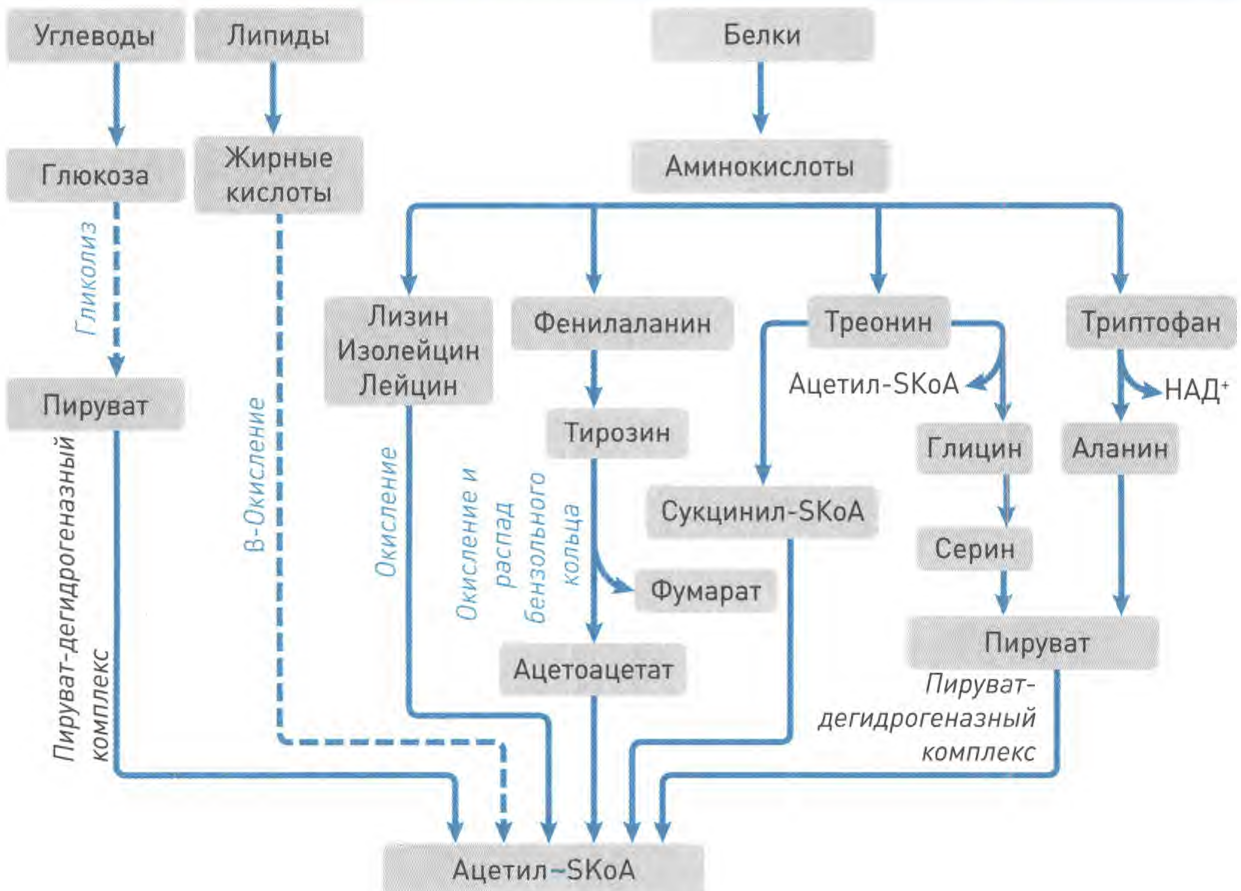
10.03 Центральная роль ацетил-SКоА в обменных процессах

Источники ацетил-SКоА

Пути использования ацетил-SКоА



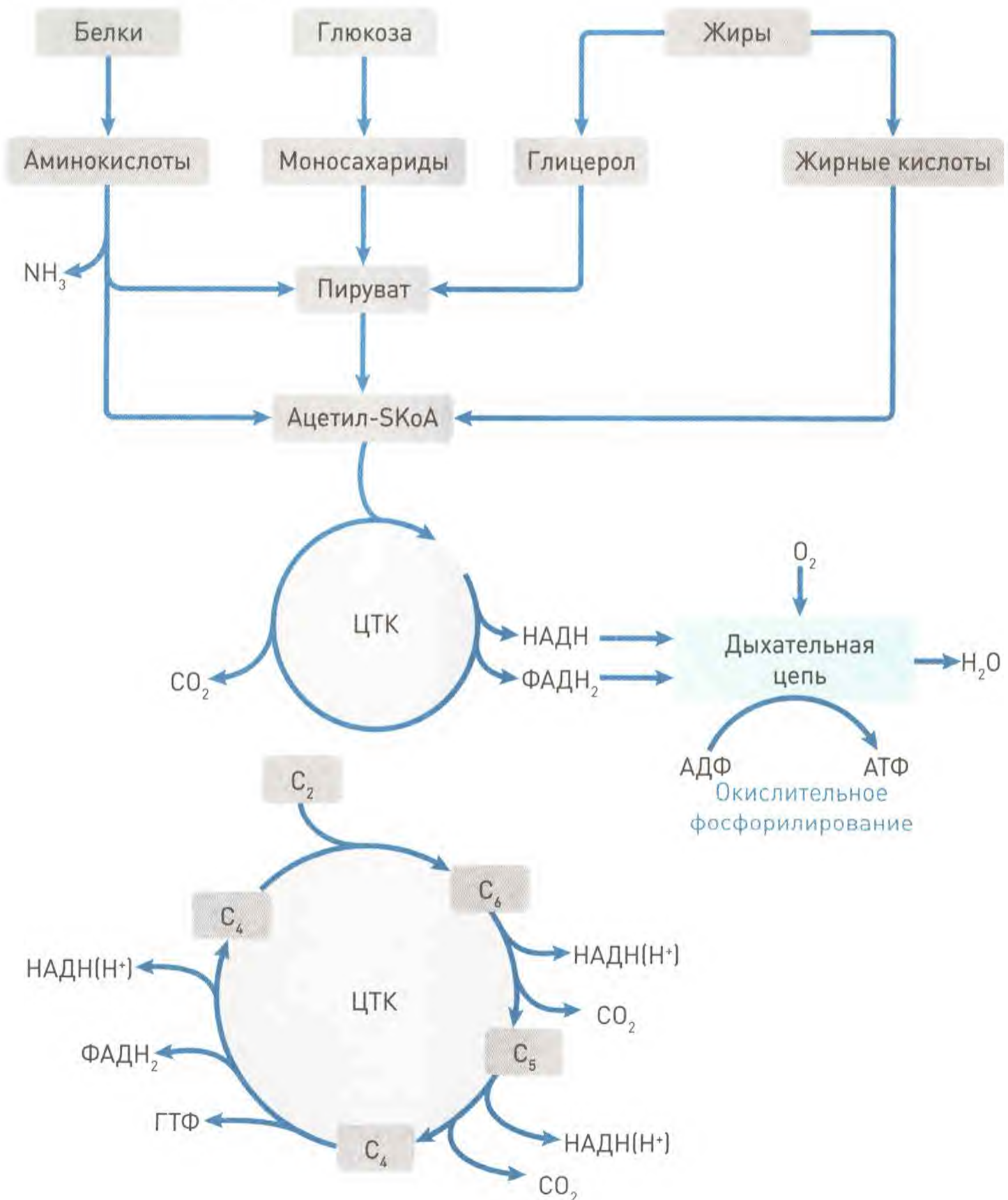
Метаболические пути образования ацетил-SКоА

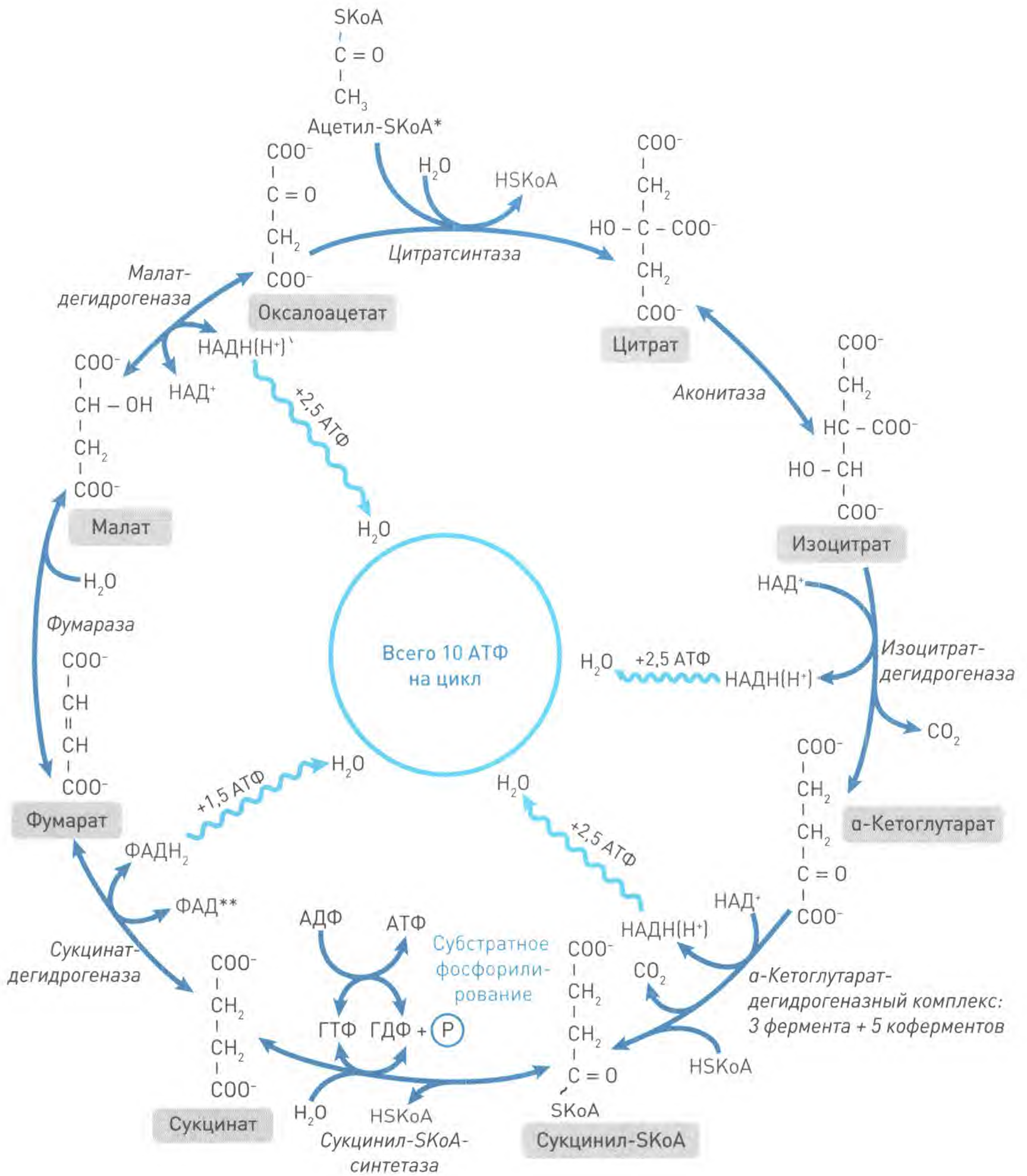


10.04 Цикл трикарбоновых кислот (цикл Кребса)

Ацетил-SКоА, образующийся из пирувата, ВЖК, аминокислот и кетоновых тел, вступает в ЦТК (цикл Кребса). Это общий универсальный конечный путь (центральный, амфиболический) окисления ацетил-SКоА, образующегося в результате катаболизма углеводов, жиров и белков («метаболическая воронка»). В результате молекула ацетата в активной форме ацетил-SКоА сгорает полностью до CO_2 и H_2O в матриксе митохондрии, где накапливаются восстановительные эквиваленты — $\text{НАДН}(\text{H}^+)$ и ФАДН_2 — топливо для биологического окисления и сопряжённого с ним окислительного фосфорилирования (синтеза АТФ).

Метаболиты ЦТК тесно связаны с обменом многих других соединений. Существуют анаплеотические (восполняющие) реакции, добавляющие при необходимости субстраты ЦТК, в частности, из аминокислот.





Энергетический эффект ЦТК на 1 молекулу ацетил-SКоА



Образование ГТФ в результате превращения сукцинил-SКоА в сукцинат (субстратное фосфорилирование). ГТФ является энергетическим эквивалентом АТФ.

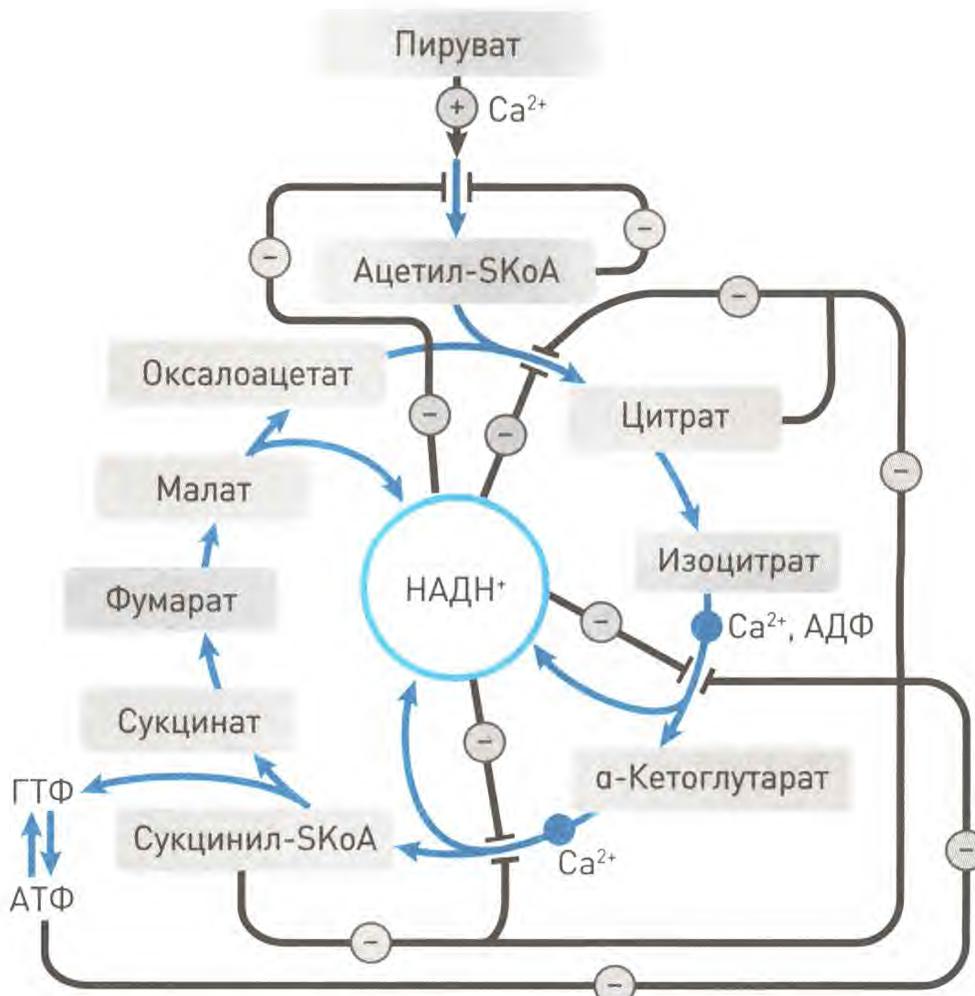
*Источником энергии для синтеза служит макроэргическая связь в молекуле ацетил-SКоА.

**ФАД ковалентно связан с сукцинатдегидрогеназой (комплекс II в ЦПЭ).

10.05 Регуляция цикла трикарбоновых кислот

Регуляторные ферменты ЦТК — цитратсинтаза, изоцитратдегидрогеназа, α -кетоглутаратдегидрогеназный комплекс. При увеличении запаса АТФ в клетке (в состоянии покоя) скорость реакций ЦТК снижается, а при уменьшении запаса АТФ — увеличивается. Это достигается за счёт того, что АТФ действует как аллостерический ингибитор, а АДФ и АМФ — как аллостерические активаторы некоторых ферментов ЦТК. Скорость оборота ЦТК в значительной степени зависит и от доступности субстратов. Так, доступность субстратов для цитратсинтазы (ацетил-SКоА и оксалоацетата) иногда сдерживает скорость образования цитрата. При большом значении отношения НАДН/НАД⁺ снижается скорость всех регуляторных реакций ЦТК. Накопление продуктов реакций ЦТК ограничивает все три лимитирующие стадии цикла: сукцинил-SКоА подавляет α -кетоглутаратдегидрогеназу (а также цитратсинтазу); цитрат блокирует цитратсинтазу; АТФ подавляет цитратсинтазу и α -кетоглутаратдегидрогеназу. АДФ — аллостерический активатор цитратсинтазы — уменьшает ингибирующее влияние на этот фермент АТФ.

В мышечной ткани ионы Ca^{2+} , служащие сигналом к сокращению и сопутствующие увеличению потребности в АТФ, активируют изоцитратдегидрогеназу и α -кетоглутаратдегидрогеназу. В норме скорости гликолиза и ЦТК тесно связаны, так что в пируват превращается лишь такое количество глюкозы, которое обеспечивает цикл достаточным количеством «топлива» — ацетильными группами ацетил-SКоА. Концентрации пирувата, лактата и ацетил-SКоА в норме поддерживаются постоянными. Скорость гликолиза связана со скоростью ЦТК не только через ингибирование гликолиза высокими уровнями АТФ и НАДН, но также и концентрацией цитрата. Так, цитрат, первый продукт ЦТК, является важным аллостерическим ингибитором фосфофруктокиназы-1, регуляторного фермента гликолиза. Это предотвращает постоянную высокую скорость оборотов ЦТК при накоплении цитрата и уменьшает количество субстрата для фермента.



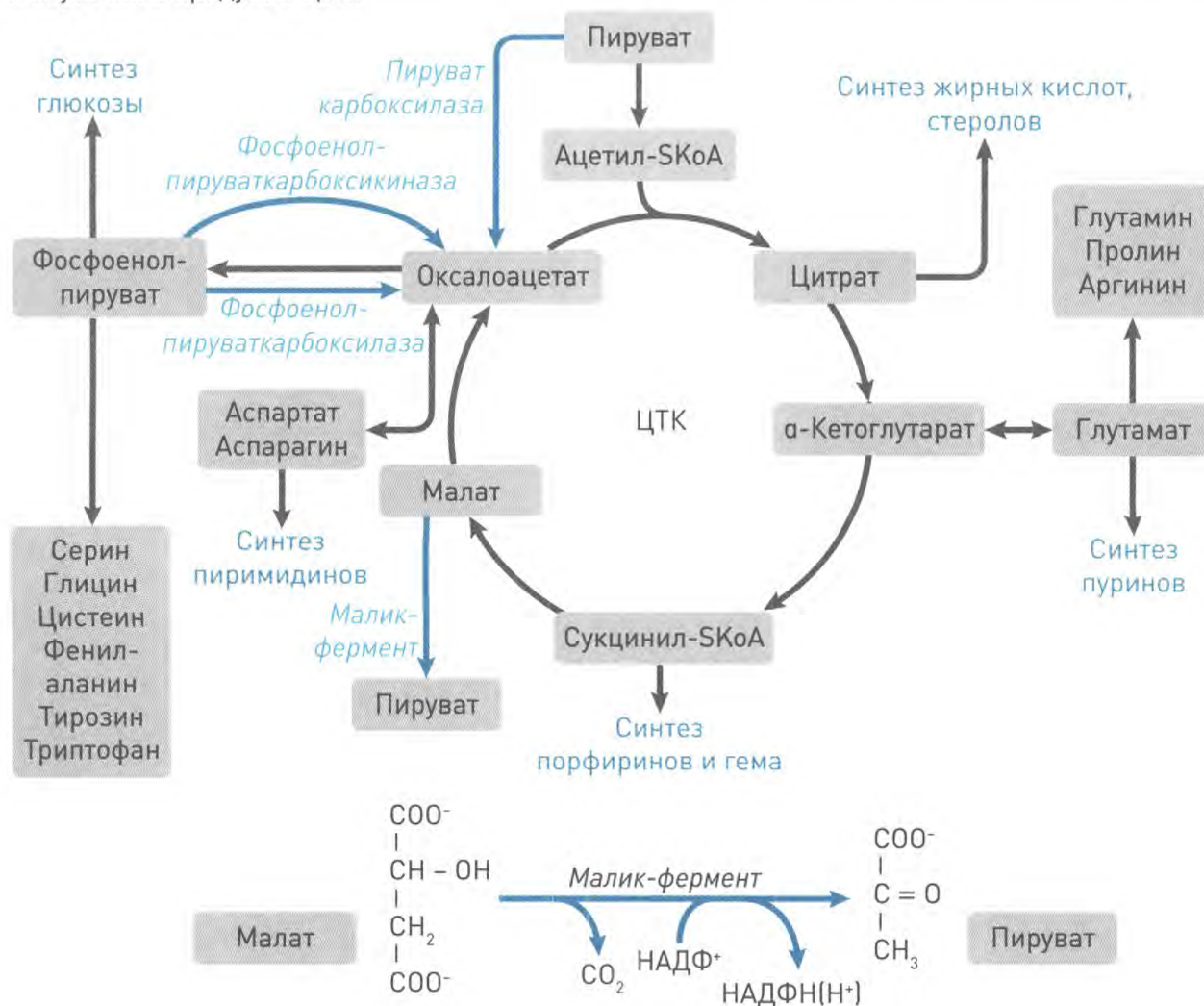
Регулируемые реакции цикла трикарбоновых кислот

Фермент	Ингибиторы	Активаторы
Цитратсинтаза	АТФ, цитрат, НАДН(H ⁺), сукцинил-SКоА и пропионил-SКоА	АДФ
Изоцитратдегидрогеназа (лимитирующая скорость цикла)	АТФ, НАДН(H ⁺)	АМФ, АДФ, Ca ²⁺
α-Кетоглутаратдегидрогеназный комплекс	Сукцинил-SКоА, НАДН(H ⁺)	Ca ²⁺

10.06

Анаплеротические реакции и реакции «выхода» метаболитов из цикла трикарбоновых кислот

Ферментативные реакции, обеспечивающие пополнение пула промежуточных продуктов ЦТК, называются *анаплеротическими*. К ним относятся: ферментативное карбоксилирование пирувата с образованием оксалоацетата (протекает в печени и почках человека и млекопитающих), ферментативное расщепление фосфоенолпирувата с образованием оксалоацетата и запасанием избытка энергии в форме ГТФ (протекает в миокарде и скелетной мускулатуре), а также реакции, способствующие превращению безазотистых остатков аминокислот в промежуточные продукты ЦТК.



11

Обмен углеводов

11.01 Переваривание углеводов

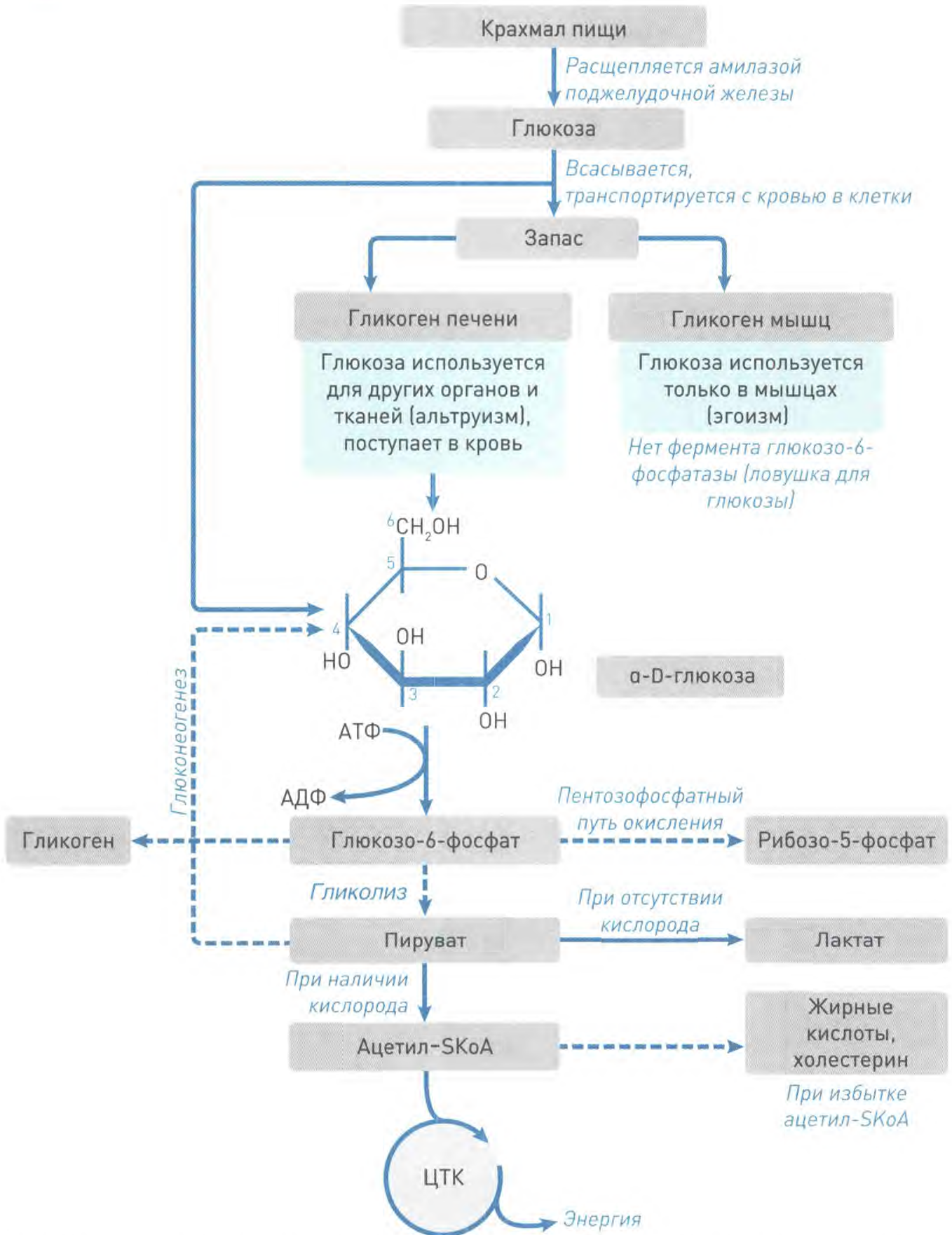
Локализация	Фермент	Действие
Полость рта	Амилаза слюны	Гидролиз внутренних α -1,4-гликозидных связей (например, крахмал \rightarrow мальтоза и мальтотриоза, α -ограниченный декстрин, содержащий α -1,6-связи)
	Панкреатическая амилаза в секрете поджелудочной железы	См. амилаза слюны
Тонкая кишка	Олиго- α -1,6-гликозидаза	Расщепляет α -1,6-гликозидные связи в участках ветвления гликогена
	Сахарозо-изомальтазный комплекс (сахараза, изомальтаза, мальтаза)	Гидролизует α -1,2-, α -1,4-, α -1,6-гликозидные связи: <ul style="list-style-type: none"> • сахароза \rightarrow глюкоза + фруктоза; • α-ограниченные декстрины \rightarrow глюкоза; • мальтоза \rightarrow глюкоза + глюкоза
	Гликоамилаза (гликоамилазный комплекс)	Расщепляет α -1,4-гликозидные связи: амилоза \rightarrow глюкоза
	Лактаза (β -гликозидазный комплекс)	Лактоза \rightarrow глюкоза + галактоза

11.02 Клеточные транспортёры глюкозы

Транспортёр*	Орган/локализация	Функции/свойства
ГЛЮТ1 (GLUT1)	Эритроциты, эндотелиальные клетки, головной мозг, почки, толстая кишка, сетчатка, плацента	Захват глюкозы большинством клеток, поддержание базального уровня глюкозы в клетках, низкая K_M
ГЛЮТ2 (GLUT2)	Печень, β -клетки поджелудочной железы, клетки почечных канальцев, базолатеральная мембрана эпителия тонкой кишки, эритроциты	Захват глюкозы клетками печени, рецептор глюкозы в β -клетках, способен к транспорту глюкозы в обоих направлениях, низкоаффинный, высокая K_M
ГЛЮТ3 (GLUT3)	Нейроны, головной мозг	Захват глюкозы клетками головного мозга, высокоаффинный, поддерживает базальную концентрацию глюкозы в головном мозге даже при низкой концентрации в плазме крови, низкая K_M
ГЛЮТ4 (GLUT4)	Скелетные мышцы, миокард, жировая ткань	Инсулин-зависимый переносчик глюкозы
ГЛЮТ5 (GLUT5)	Тонкая кишка, яички, сперматозоиды, почки	Транспортёр фруктозы, в незначительной степени также может переносить глюкозу

*Всего описано 14 типов транспортёров.

11.03 Общая схема катаболизма углеводов



Образующийся в процессе гликолиза пируват токсичен для клетки, поэтому она стремится либо сразу утилизировать его в ЦТК, либо, если потребность в энергии невысокая, превратить в лактат.

11.04 Активные формы глюкозы

Фосфорилированные формы глюкозы

• Глюкозо-6-фосфат

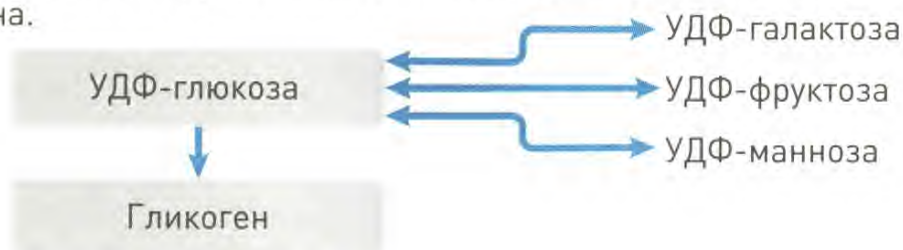


• Глюкозо-1-фосфат

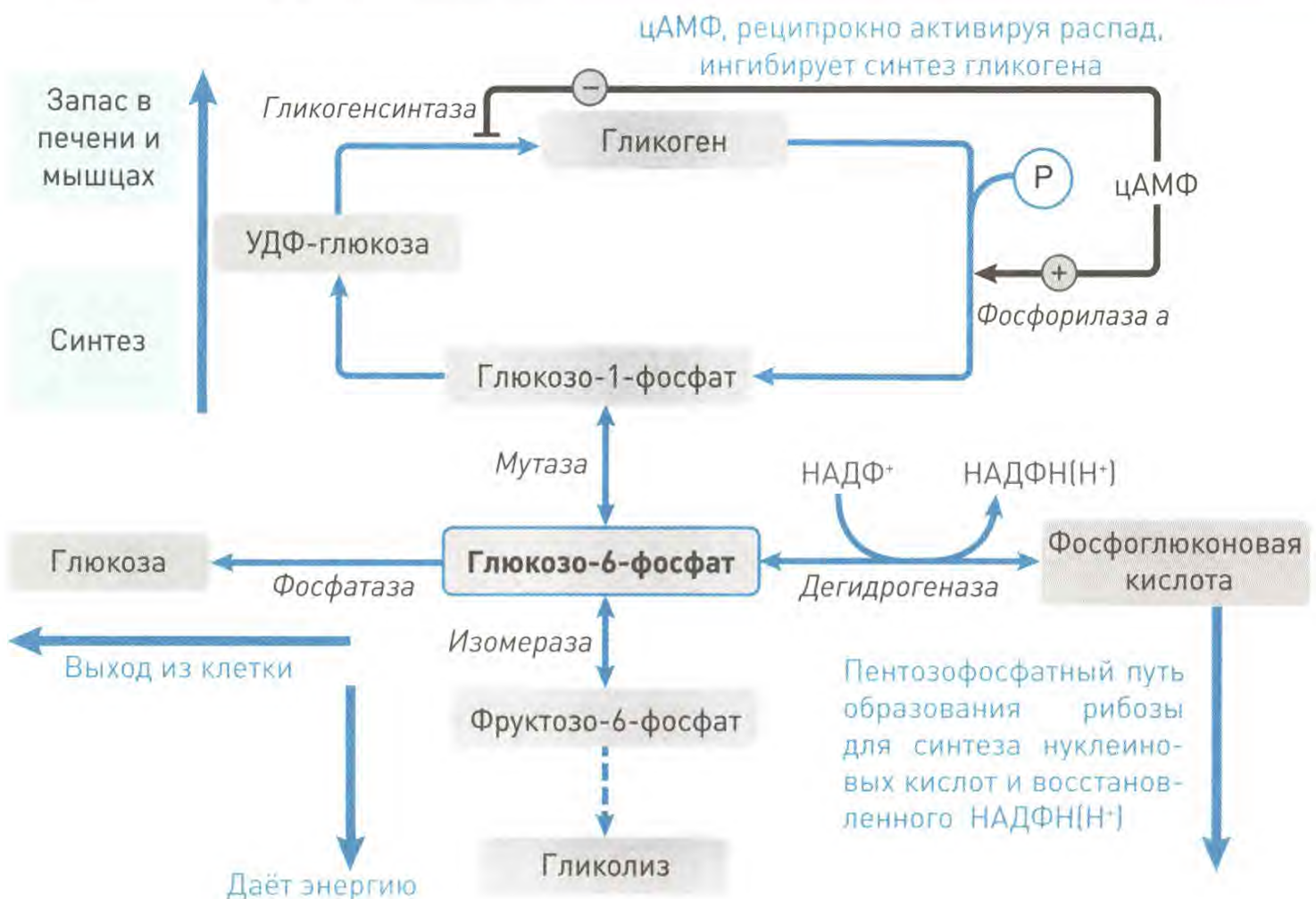
Глюкозо-1-фосфат связан с процессами синтеза и распада гликогена.

Уридиндифосфатглюкоза (УДФ-глюкоза)

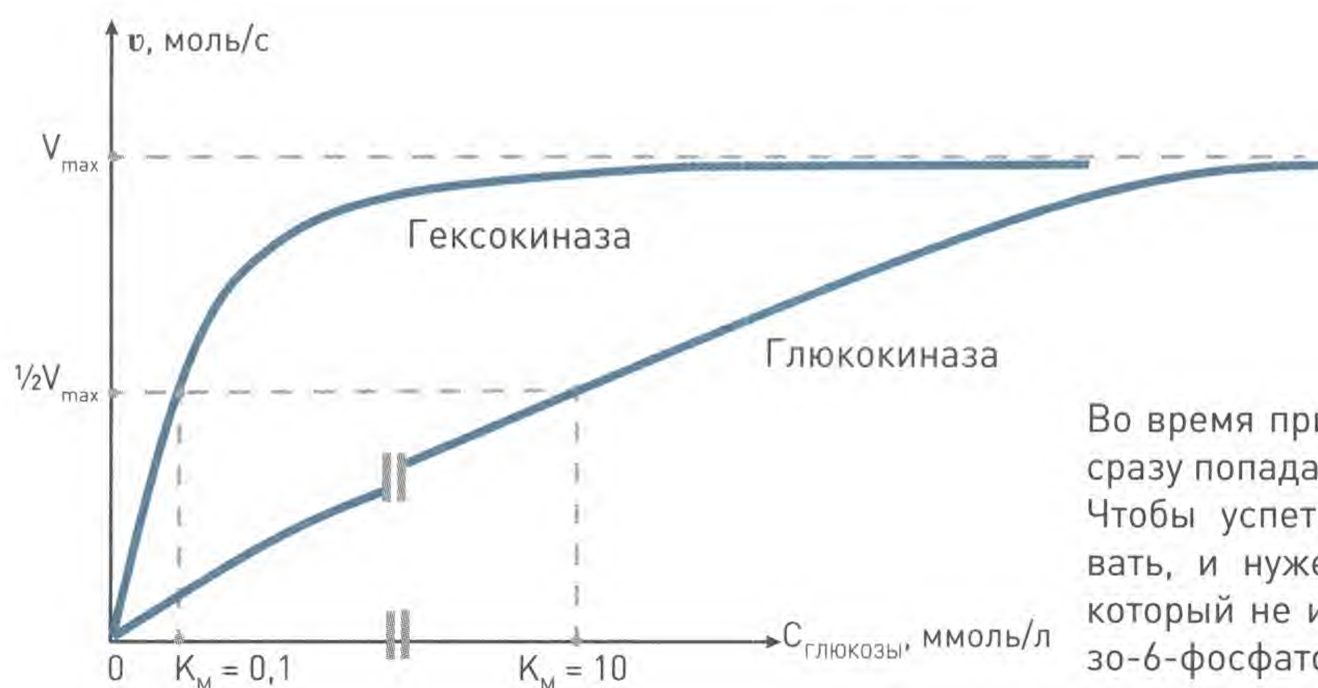
Уридиндифосфатглюкоза (УДФ-глюкоза) необходима для взаимопревращений гексоз и синтеза гликогена.



Возможные пути превращений глюкозо-6-фосфата



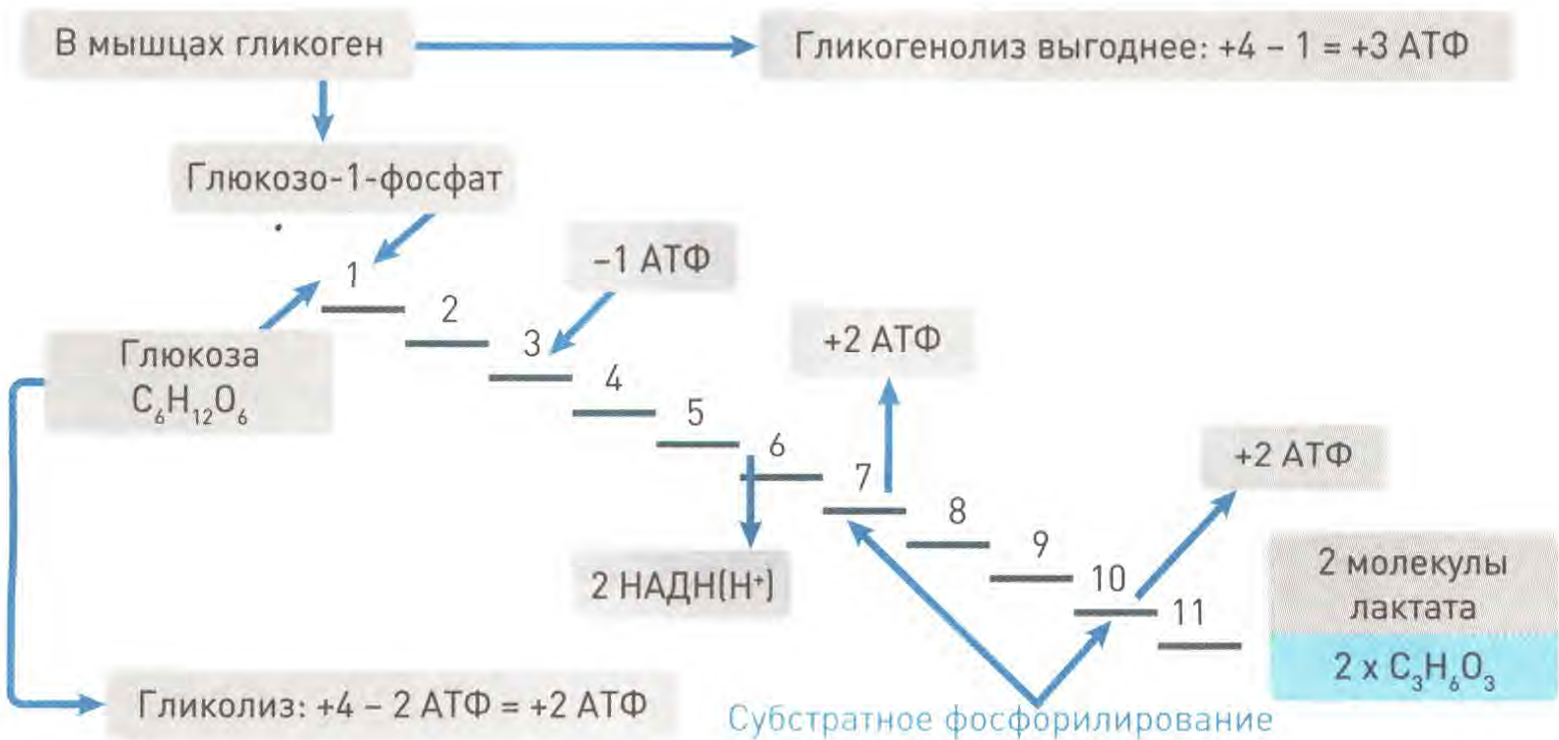
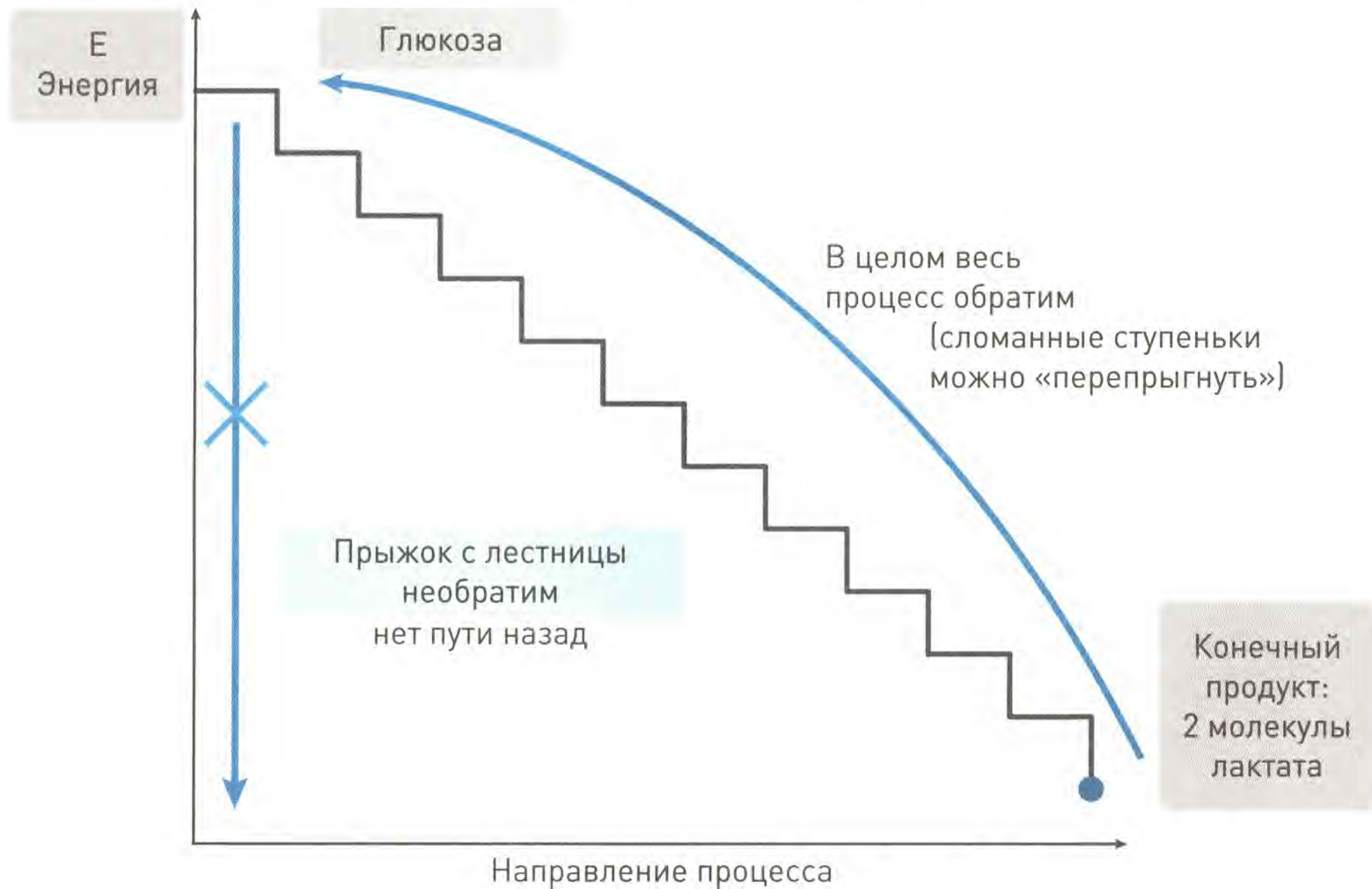
Сравнение глюкокиназы печени и гексокиназы



	Гексокиназа	Глюкокиназа
Присутствие в клетках и тканях	Во всех тканях	Только в печени и В-клетках поджелудочной железы
K_M	0,1 ммоль/л	10 ммоль/л
Аффинность по отношению к глюкозе	Высокая	Низкая (нужно много глюкозы для работы)
Субстратная специфичность	Фосфорилирует глюкозу, фруктозу и маннозу, сорбитол и D-глюкозамин	Фосфорилирует только глюкозу
Индукцируемость	Не индуцируется	Синтез фермента индуцируется инсулином и глюкозой. Активность резко снижается при сахарном диабете
Ингибирование глюкозо-6-фосфатом	Есть	Нет
Биологическая функция	Поддержание утилизации глюкозы соматическими клетками даже при низком уровне глюкозы плазмы крови	Активна только при уровне глюкозы плазмы крови выше 5,5 ммоль/л, осуществляет захват глюкозы клетками печени для синтеза гликогена

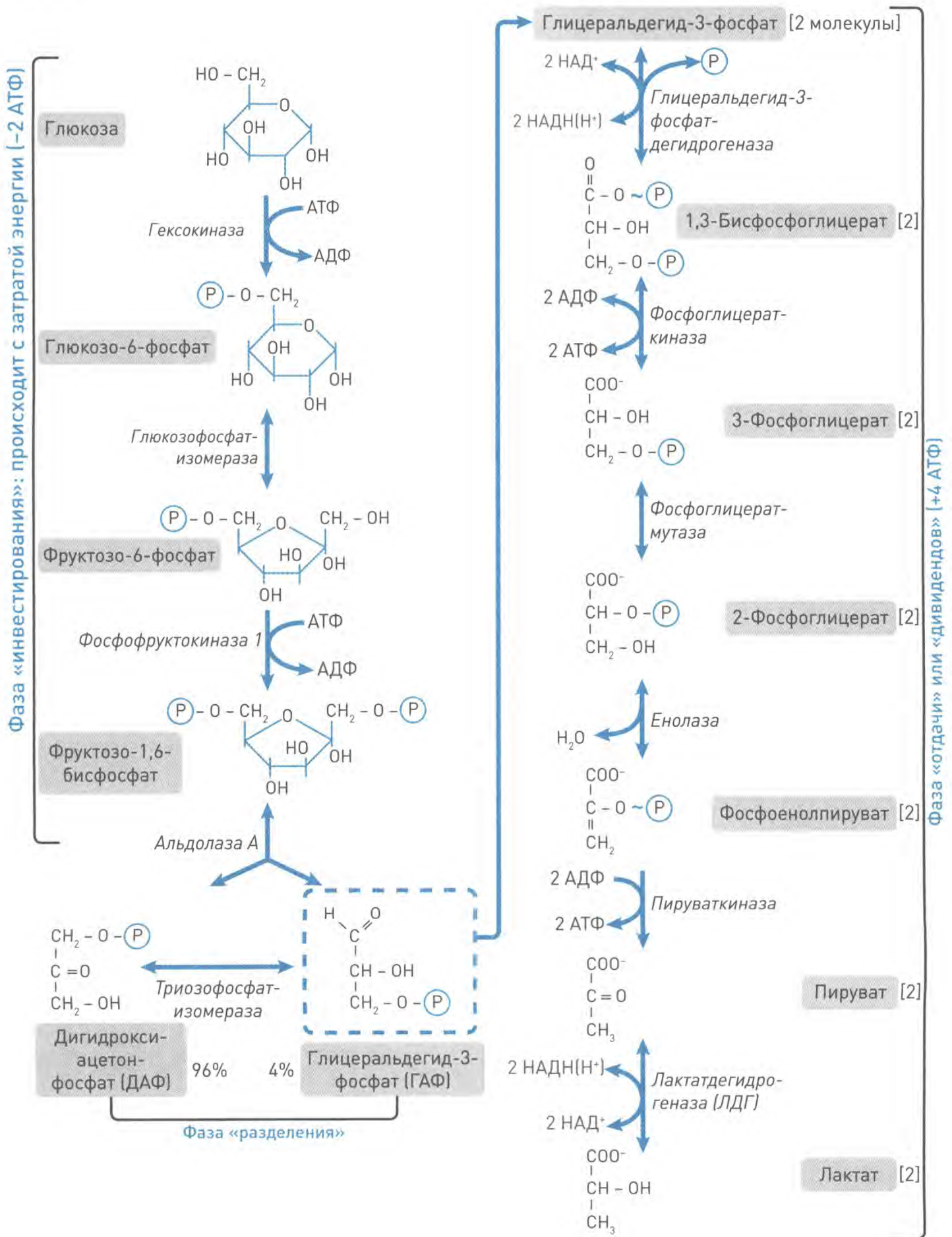
11.05 «Метаболическая лестница»

«Метаболическая лестница» поэтапных превращений молекулы глюкозы (анаэробный гликолиз) или одного остатка глюкозо-1-фосфата, отщепившегося от молекулы гликогена (гликогенолиз), до двух молекул молочной кислоты (лактата) с постепенным высвобождением энергии в виде АТФ, 11 стадий (3 из них — необратимы). Реакции происходят в цитоплазме всех клеток.

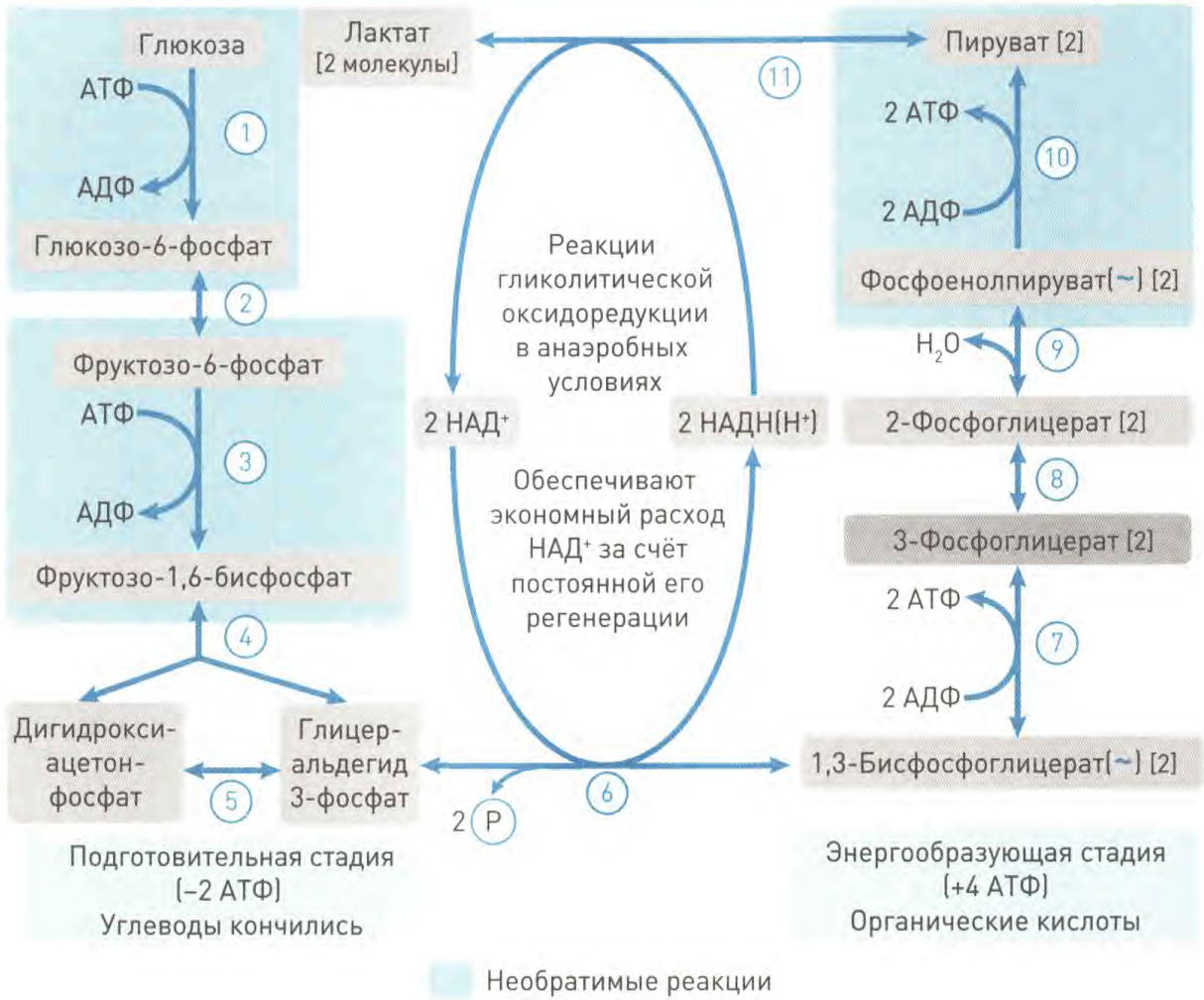


В присутствии кислорода лактат не образуется (аэробный гликолиз), а пируват поступает в митохондрию, где подвергается окислительному декарбоксилированию с образованием ацетил-SКоА. Образовавшиеся в цитоплазме 2 молекулы НАДН(H^+) с участием челночных механизмов переносятся в митохондрию, где могут образовать дополнительно 5 или 3 молекулы АТФ.

11.06 Гликолиз



Регуляция гликолиза



Подготовительная стадия («инвестиции») (-2 АТФ)

Энергообразующая стадия («дивиденды») (+4 АТФ)

① Гексокиназа Глюкозо-6-фосфат (-)

② Глюкозофосфатизомераза

③ Фосфофруктокиназа 1 (ФФК 1)
Фермент, лимитирующий скорость гликолиза
АТФ (+)
Цитрат (+)
АМФ (-)
Фруктозо-2,6-бисфосфат (-)

④ Альдолаза А

⑤ Триозофосфатизомераза

⑥ Глицеральдегид-3-фосфат-дегидрогеназа

⑦ Фосфоглицераткиназа

⑧ Фосфоглицератмутаза

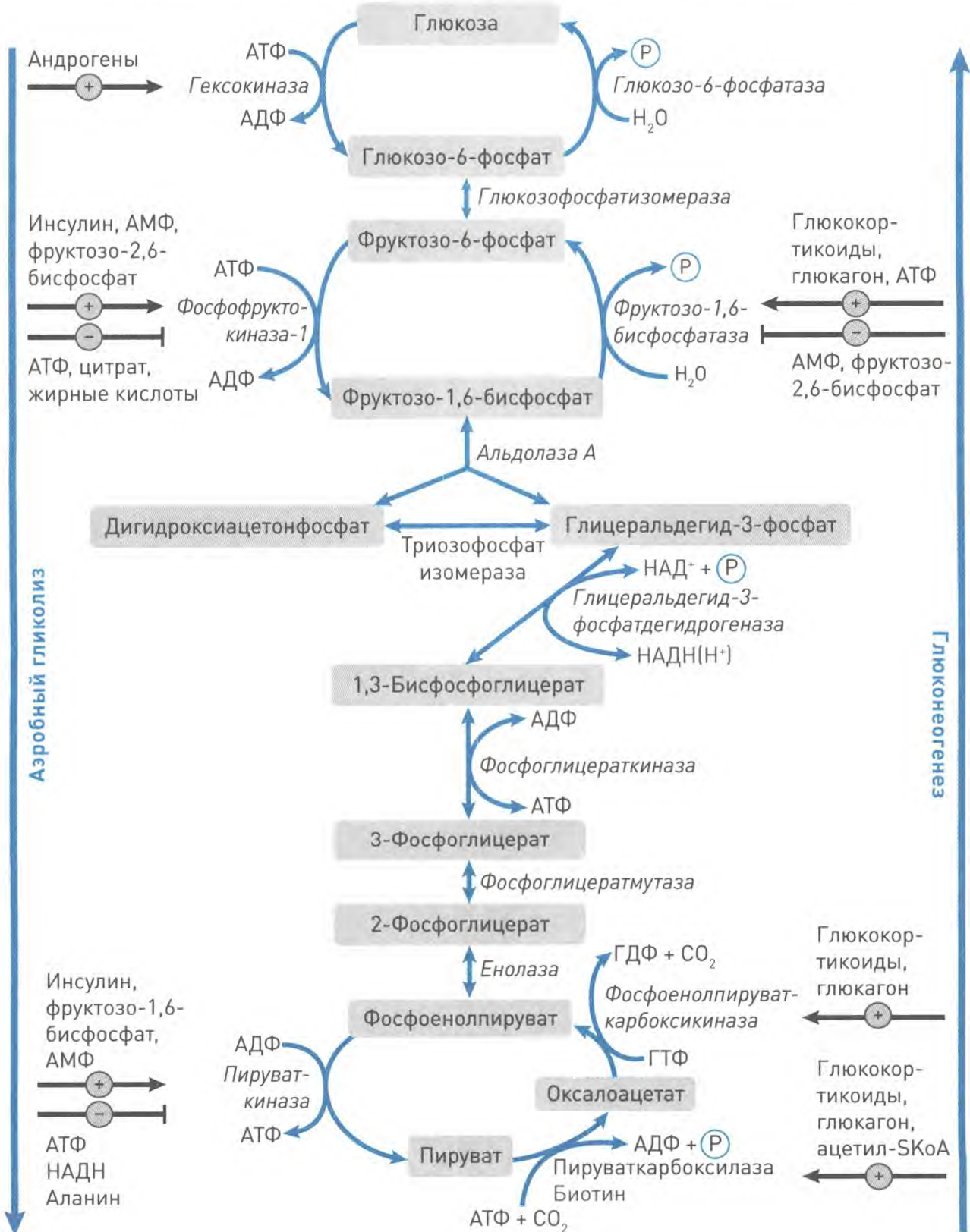
⑨ Енолаза

⑩ Пируваткиназа АТФ (+)
Аланин (-)
АМФ (+)
Фруктозо-1,6-бисфосфат (-)

⑪ Лактатдегидрогеназа
(в анаэробных условиях)

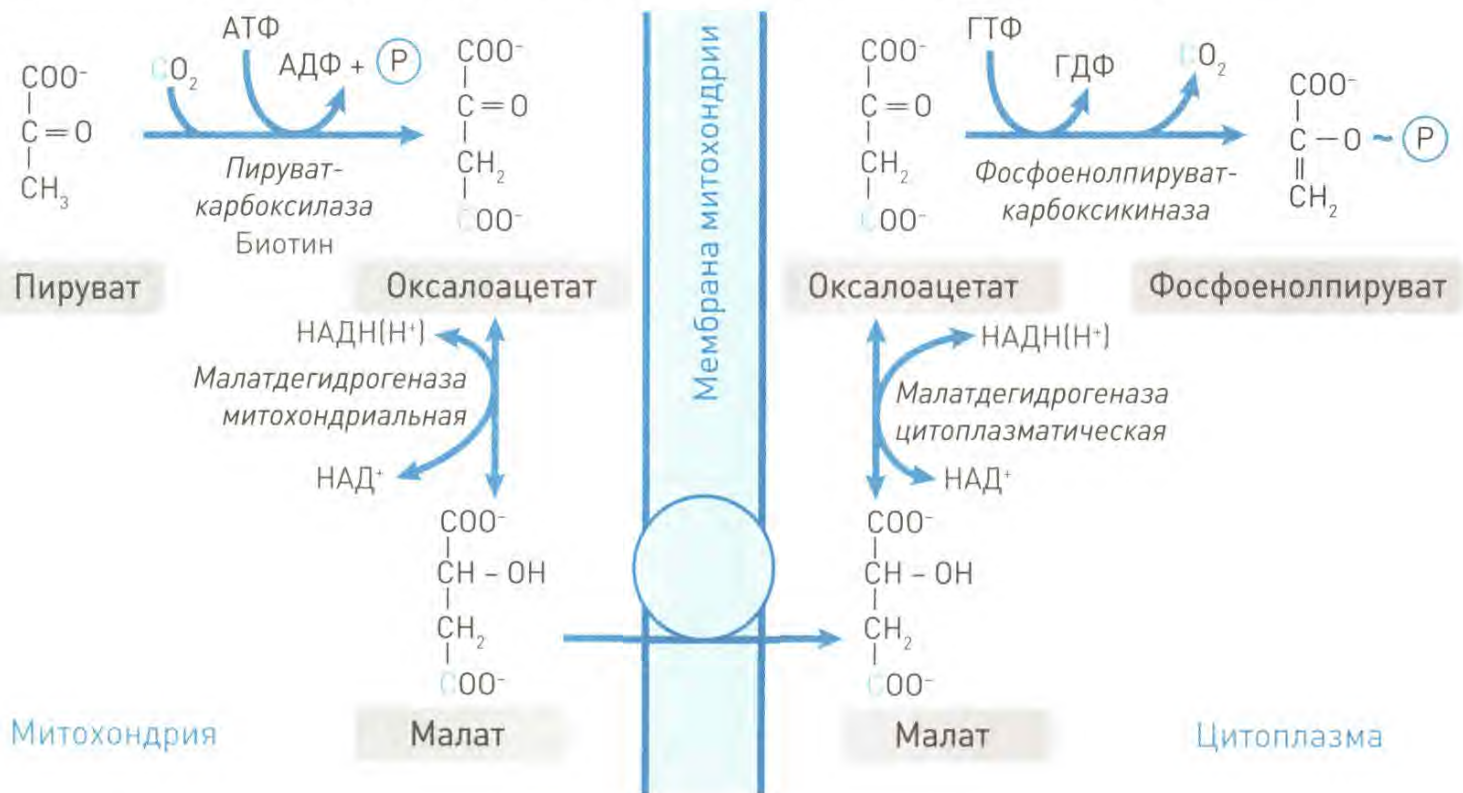
11.07 Глюконеогенез

Глюконеогенез — синтез глюкозы из неуглеводных источников: лактата, пирувата, глицерола, гликогенных аминокислот. Активируется при голодании, длительной работе мышц и сахарном диабете.

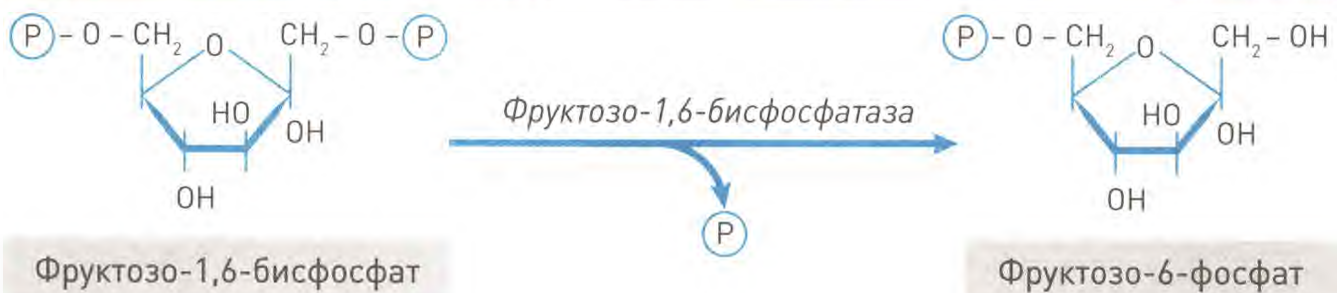


Обход десятой реакции гликолиза

В гликолизе существуют три необратимые реакции, катализируемые пируваткиназой (десятая реакция), фосфофруктокиназой (третья реакция), гексокиназой (первая реакция). Следовательно, при протекании обратного процесса возникают энергетические барьеры, которые можно обойти при помощи дополнительных реакций. Обход десятой реакции гликолиза имеет исключительное значение для регуляции скорости ЦТК: пируваткарбоксилаза поставляет для ЦТК оксалоацетат, который определяет «запуск» ЦТК (анаплеротическая реакция).

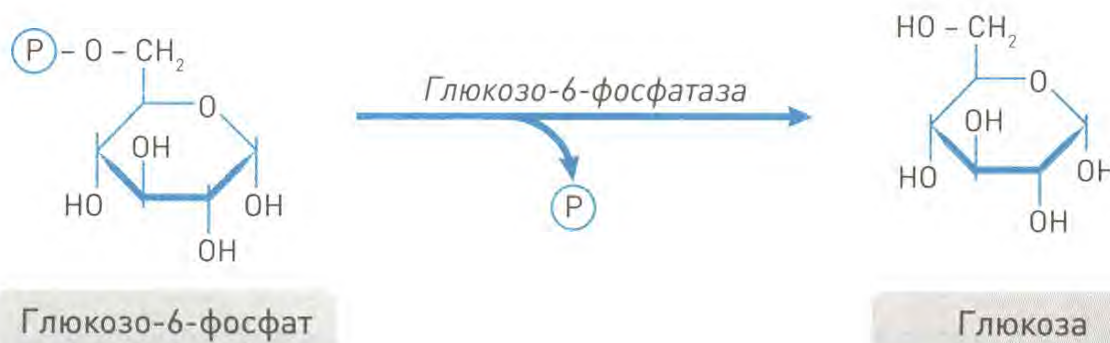


Обход третьей реакции гликолиза

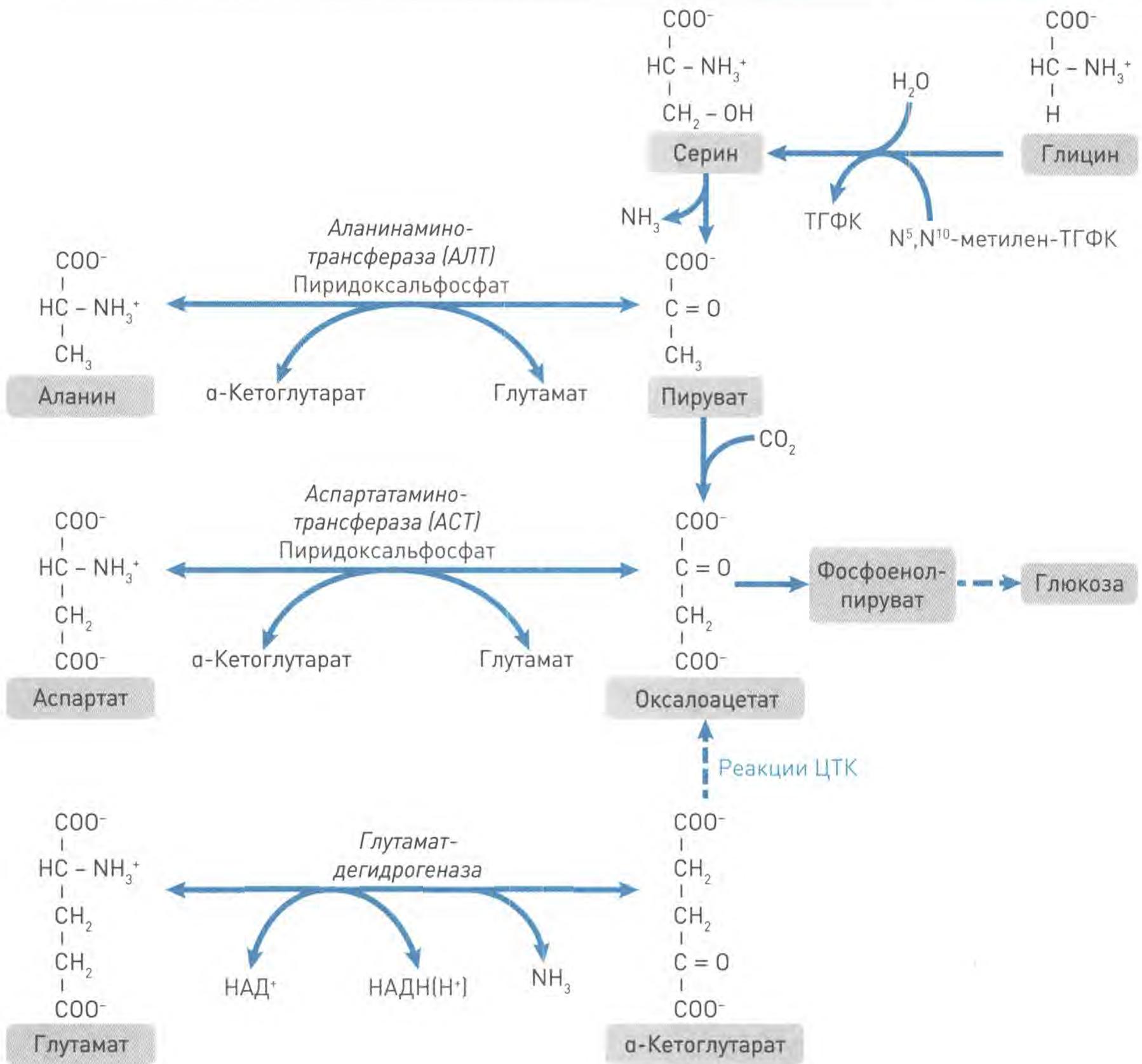


Обход первой реакции гликолиза

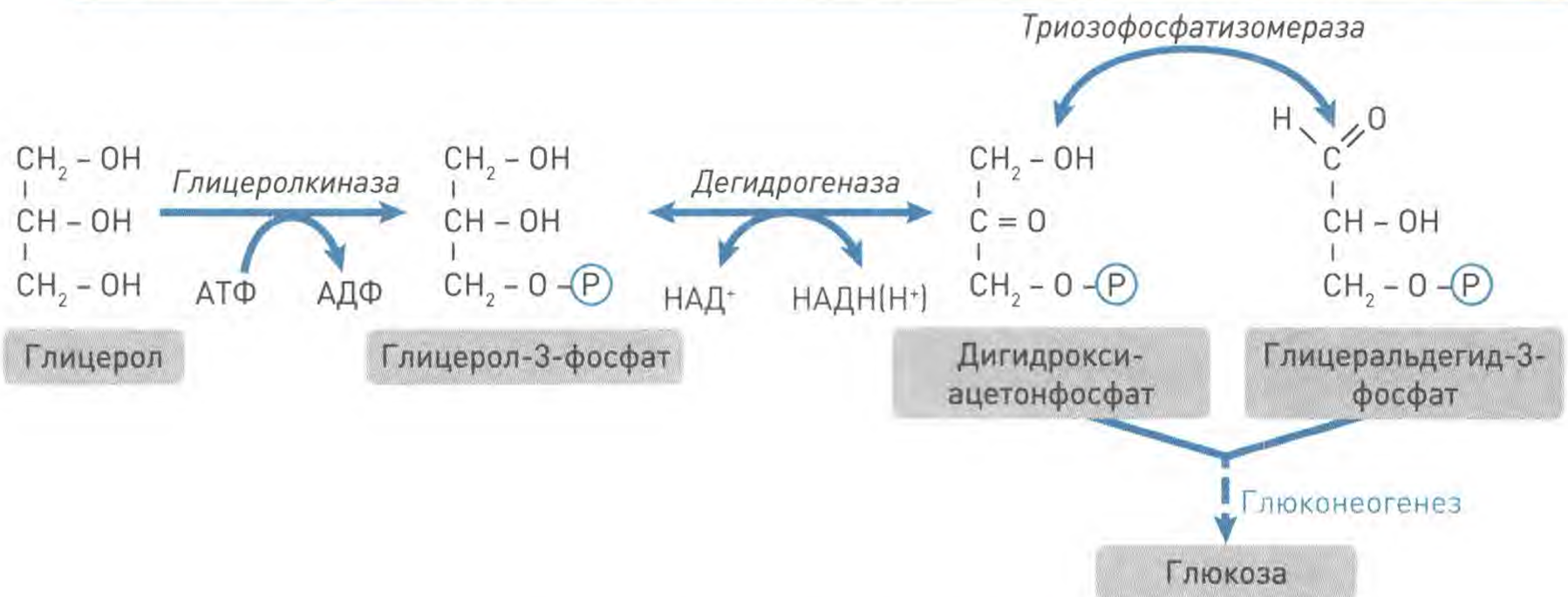
Отсутствие глюкозо-6-фосфатазы в клетке делает её «ловушкой для глюкозы». Единственная реакция глюконеогенеза, которая не может проходить во всех тканях и протекает только в печени и почках, соответственно только в печени и почках может образовываться свободная глюкоза.



Включение некоторых аминокислот в синтез глюкозы*



Включение глицерола в синтез глюкозы



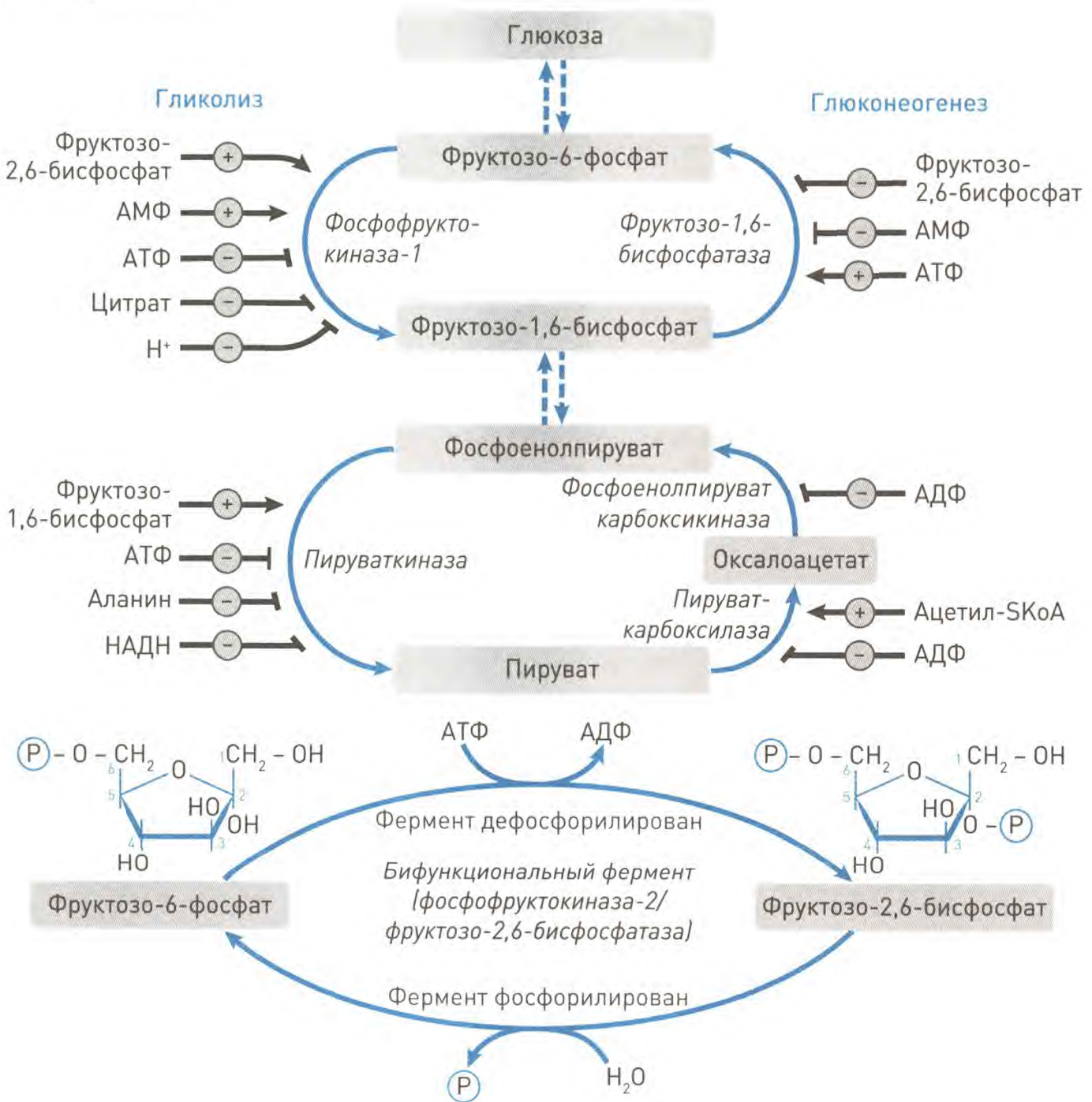
*См. раздел 14.09 «Окисление углеродных скелетов аминокислот в цикле трикарбоновых кислот».

11.08 Регуляция гликолиза и глюконеогенеза

Процессы гликолиза и глюконеогенеза в печени позволяют контролировать концентрацию глюкозы плазмы крови, но, будучи противоположными, должны активироваться в организме человека в разных физиологических условиях. Если бы гликолиз и глюконеогенез протекали одновременно, то результатом стали бы расход АТФ и образование тепла: на сумму двух процессов тратились бы 2 молекулы АТФ и 2 молекулы ГТФ.

Три регуляторных фермента гликолиза:

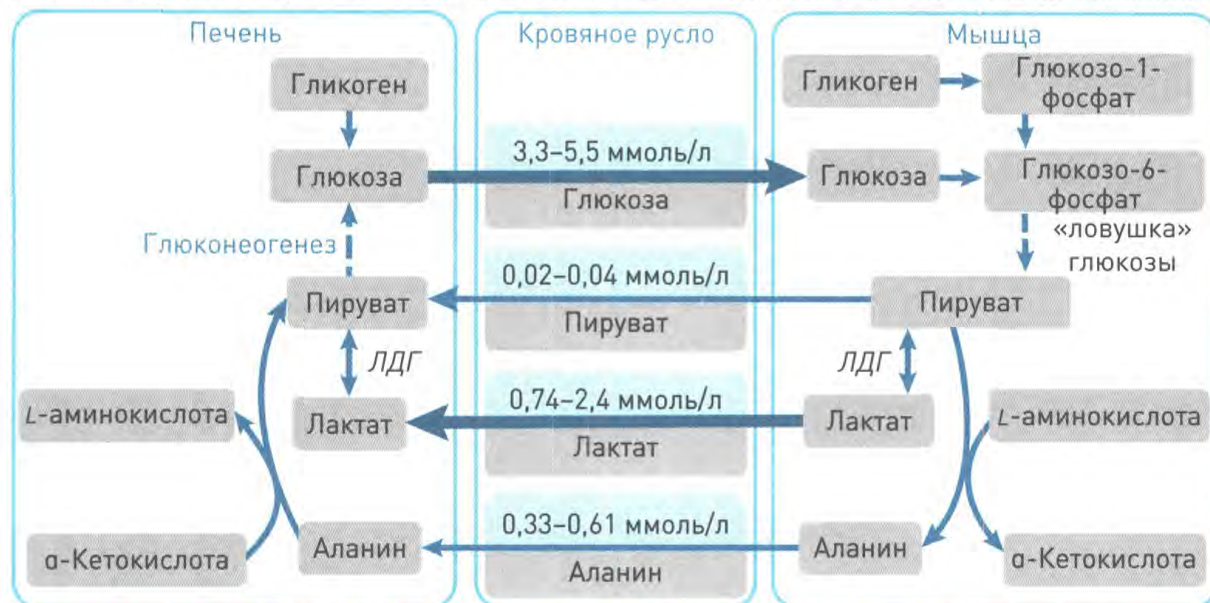
- гексокиназа*;
- фосфофруктокиназа-1;
- пируваткиназа.



*Гексокиназа не является основным регуляторным ферментом гликолиза, поскольку в клетках печени и мышц, как правило, присутствует в высокой концентрации глюкозо-6-фосфат, который включается в гликолиз, минуя первую реакцию.

11.09 Глюкозо-лактатный цикл (цикл Кори) и глюкозо-аланиновый цикл («второе дыхание»)

Глюкозо-лактатный цикл объединяет реакции глюконеогенеза и анаэробного гликолиза, глюконеогенез происходит в печени, лактат поступает из мышечной ткани или эритроцитов. **Глюкозо-аланиновый цикл** объединяет реакции обмена глюкозы и аминокислот. Регулирует баланс пирувата и переносит аминный азот из мышечной ткани в печень в составе аланина.



Регуляция с участием коферментов и изоферментов



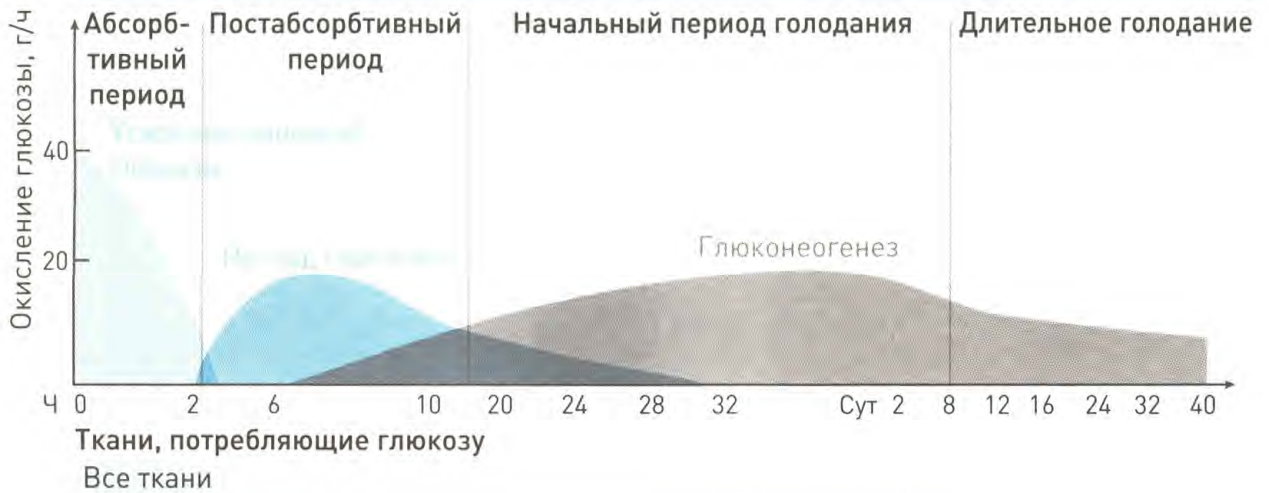
Энергетический эффект цикла Кори



*В условиях интенсивной мышечной работы.

11.10 Регуляция уровня глюкозы плазмы крови

Источники глюкозы в плазме крови

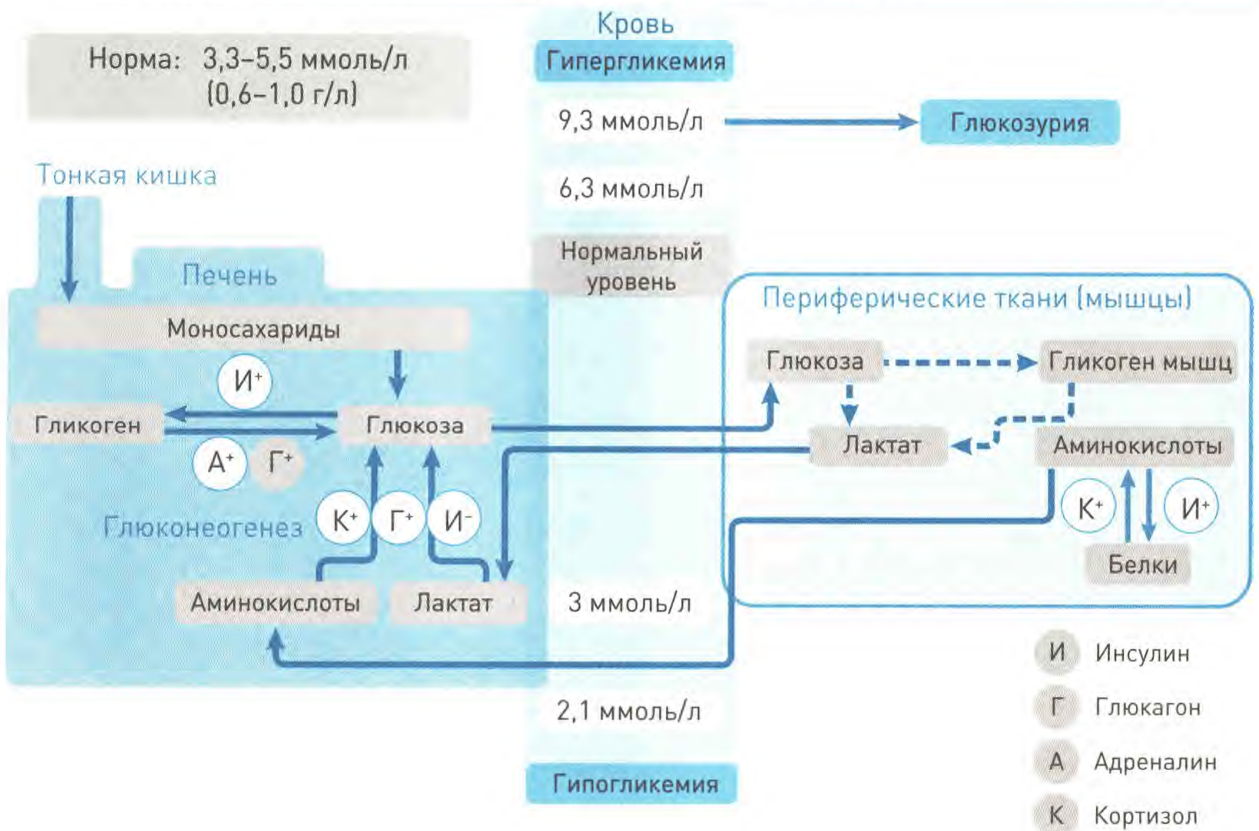


Все ткани, кроме печени. Мышцы — только после нагрузки.
Жировая ткань — минимально

Все ткани, кроме печени.
Мышцы и жировая ткань — минимально

Головной мозг, эритроциты, мозговое вещество почек.
Мышцы — минимально

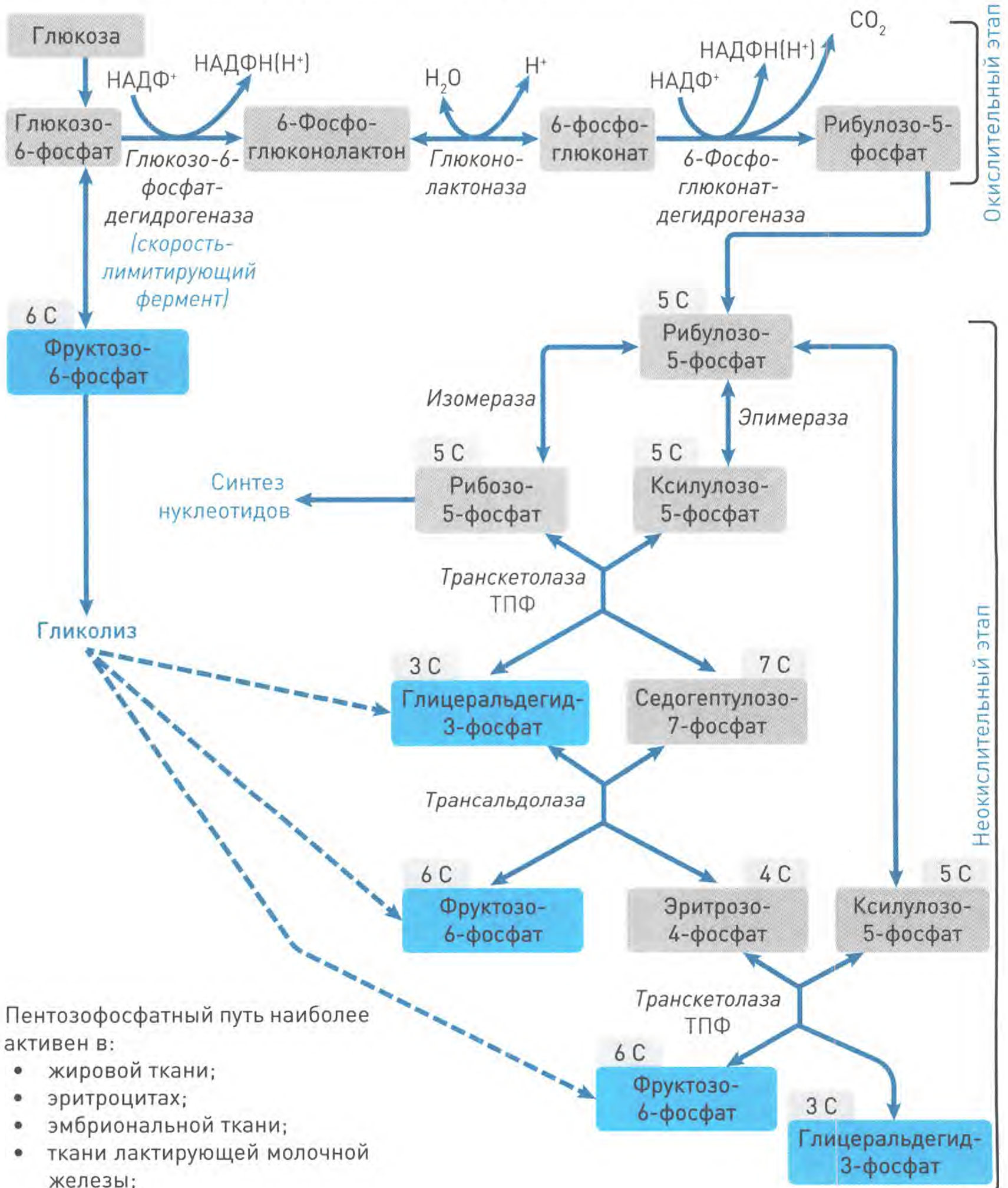
Гормональная регуляция уровня глюкозы в крови



11.11 Пентозофосфатный путь прямого окисления глюкозы

Пентозофосфатный путь окисления глюкозы — процесс, обеспечивающий образование рибозо-5-фосфата и НАДФН(H^+), происходит в цитоплазме всех клеток, имеет общие субстраты с гликолизом (указаны на схеме синей заливкой):

- поставляет восстановленный НАДФН(H^+), необходимый для биосинтеза ВЖК, холестерина и др. За счёт этого пути потребность организма в НАДФН(H^+) покрывается примерно на 50%;
- поставляет пентозофосфаты для синтеза нуклеиновых кислот и многих коферментов.



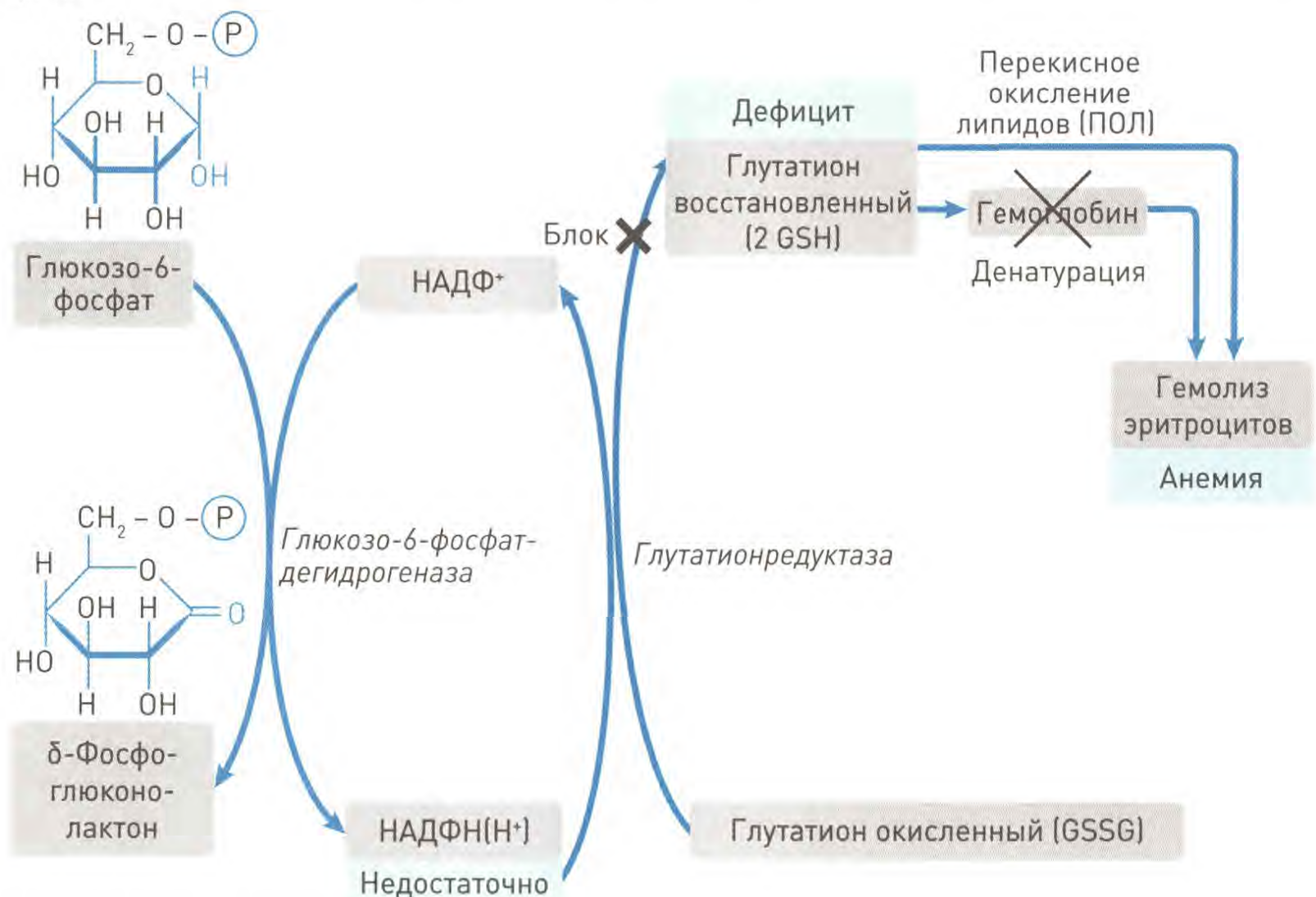
Пентозофосфатный путь наиболее активен в:

- жировой ткани;
- эритроцитах;
- эмбриональной ткани;
- ткани лактирующей молочной железы;
- печени.

Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы

Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы — врождённое нарушение метаболизма, наследование X-сцепленное. В зависимости от определённой генетической мутации клиническая выраженность симптомов может существенно варьировать. Считается, что число носителей мутации в гене глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы составляет около 400 млн.

Врождённая недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в эритроцитах сопровождается лекарственной гемолитической анемией. Введение противомаларийного препарата примахина, парацетамола или сульфаниламидов, инфекционные заболевания или приём определённой пищи (бобовые) провоцируют анемию. Причина — недостаток НАДФН(H^+) и, как следствие, недостаток глутатиона (восстановленного), необходимого для поддержания гемоглобина в нативной конформации и предотвращения ПОЛ мембран и гемолиза эритроцитов.



Клинические проявления

- Гемолитическая желтуха, потемнение мочи.
- Слабость, усталость.
- Анемия.
- Часто не имеет вообще каких-либо симптомов, клинические признаки выявляются практически исключительно только у мужчин.
- Диабетический кетоацидоз.

Фавизм — развитие гемолиза после приёма пищи, содержащей бобы фава (лат. *Vicia faba*) (специфический клинический критерий дефицита глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы).

Лечение

- Избегать воздействия причин, провоцирующих гемолиз.
- В острой фазе гемолиза — переливание крови.
- При развитии острой почечной недостаточности — диализ.

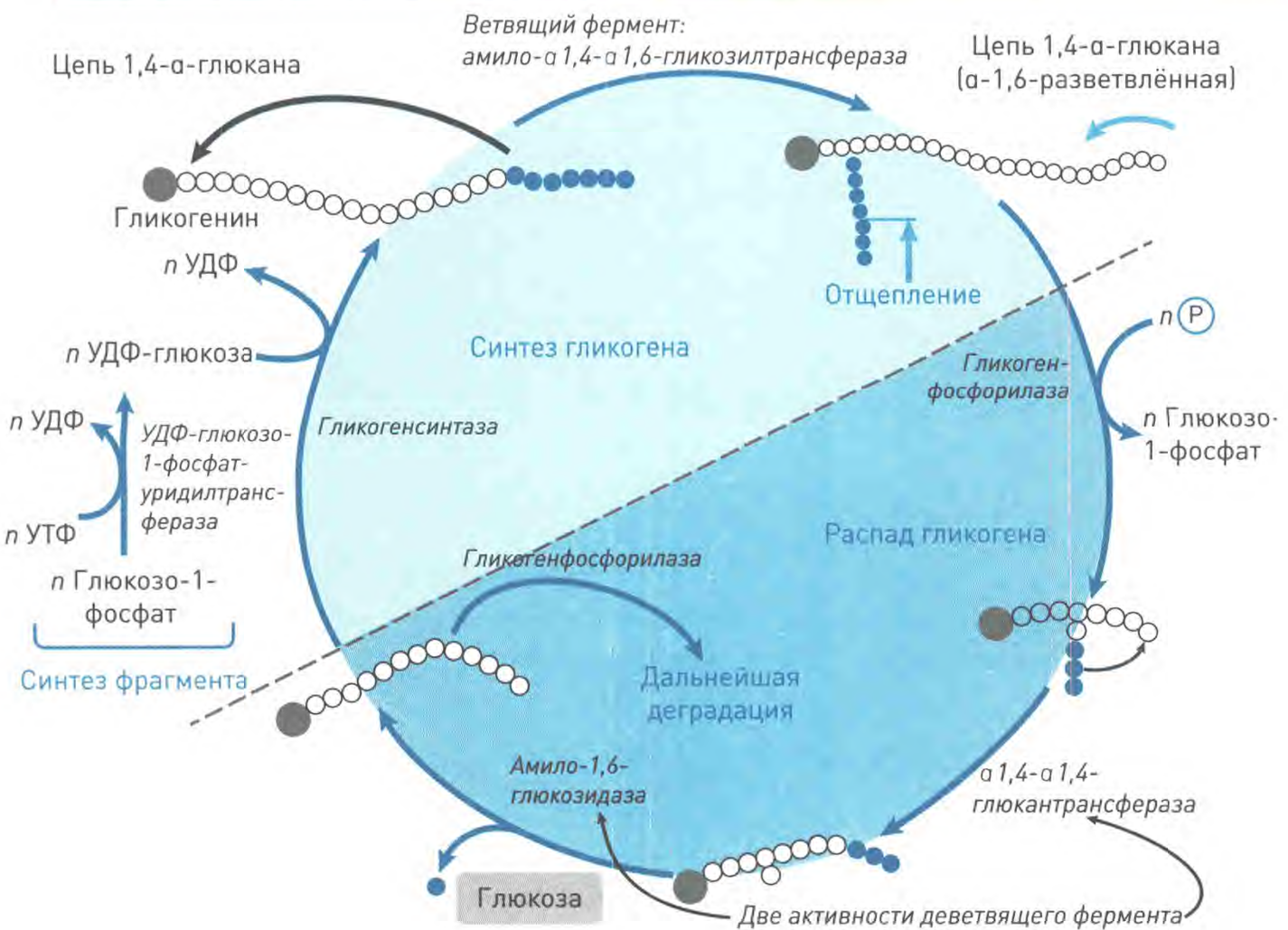
11.12 Обмен гликогена

Гликоген — основной полисахарид в организме человека, состоящий из мономеров глюкозы, выполняет функцию энергетического резерва. Основные запасы гликогена — в печени и мышцах.

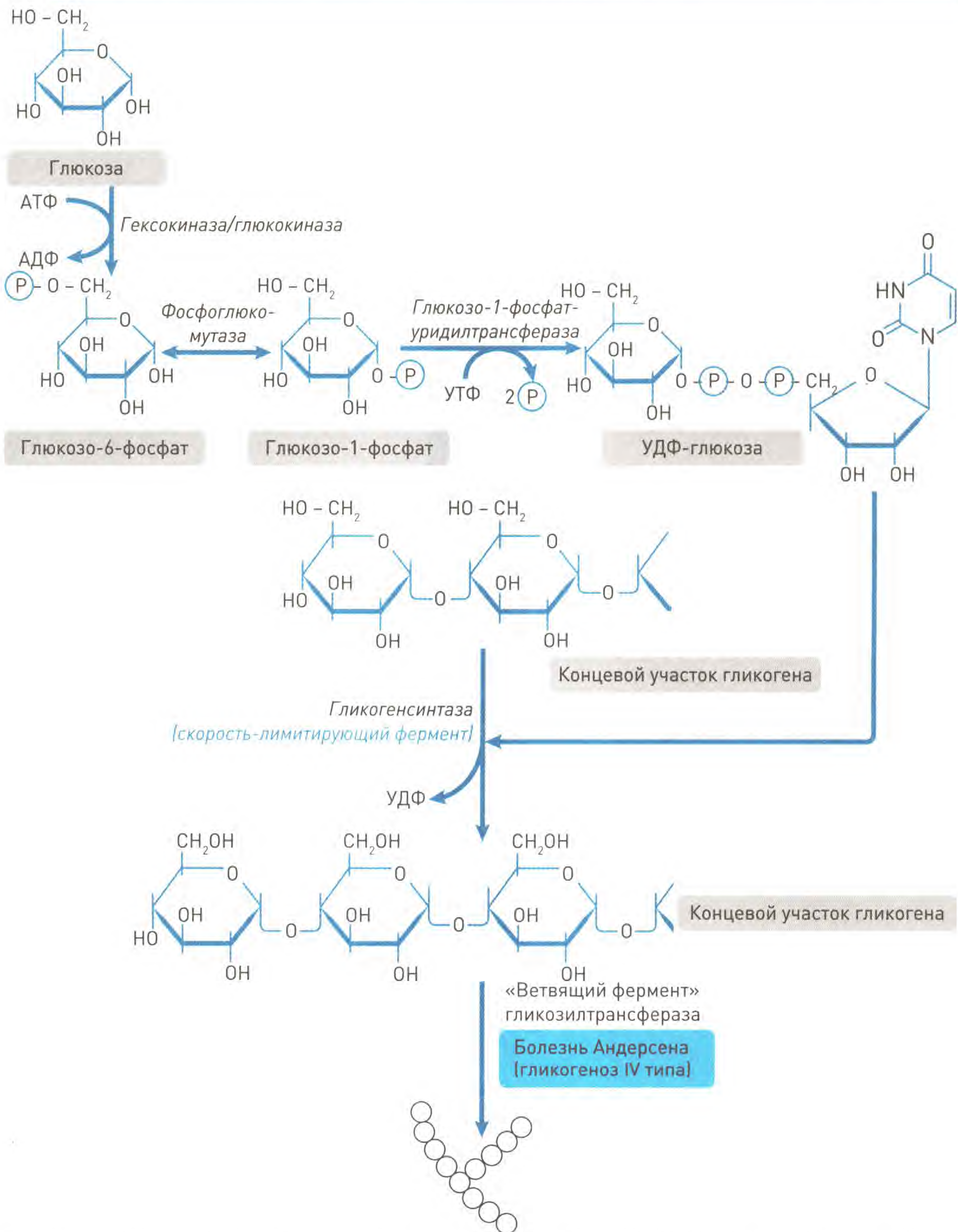
Баланс гликогена



Метаболизм гликогена

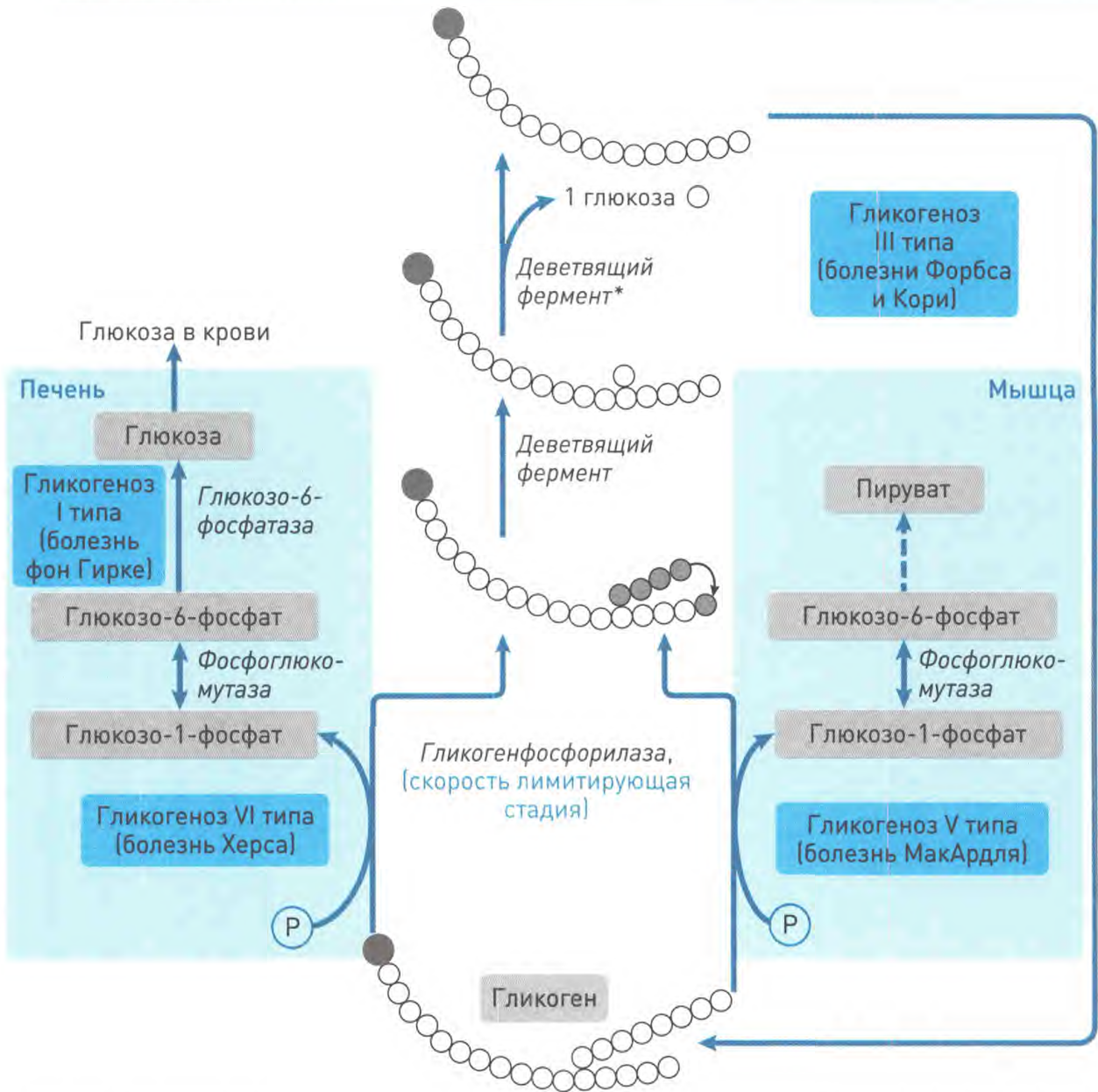


Синтез гликогена



Гликогенсинтаза не может начать синтез «с нуля». Для этого ей необходима «затравка», которой может быть ветвь из не менее 8 остатков глюкозы, соединённая α -1-4 гликозидными связями. Образование «затравки» обеспечивает белок гликогенин, который является и местом синтеза «затравки», и катализатором этого процесса. Первый этап — перенос глюкозного остатка с УДФ-глюкозы на гидроксильную группу аминокислотного остатка тирозина (Тир194) в составе гликогенина.

Распад гликогена



Небольшое количество гликогена расщепляется в лизосоме под действием лизосомальной α1,4-глюкозидазы (кислая мальтаза).

Энергетический баланс гликогенолиза в анаэробных условиях

Расход АТФ	В подготовительной стадии гликогенолиза затрачивается 1 АТФ на фосфорилирование фруктозо-6-фосфата
Образование АТФ	4 АТФ образуются в реакциях субстратного фосфорилирования в процессе окисления двух молекул фосфотриоз
Суммарно	+3 АТФ

*Деветвящий фермент обладает двумя активностями: амило-1,6-гликозидазой и 4-α-глюкантрансферазой.

Гликогенозы

Болезнь фон Гирке (гликогеноз I типа)

- Дефект глюкозо-6-фосфатазы. Сохраняется способность к преобразованию глюкозы в гликоген и его депонированию в основном в печени. Теряется способность к обратному процессу — к переходу гликогена в глюкозу.
- Аутомно-рецессивное наследование.
- Заболеваемость: 1:50 000—200 000 новорождённых.

Клинические проявления

- Неспособность поддерживать уровень глюкозы в плазме крови (гипогликемия).
- Органные изменения из-за накопления гликогена (гепатомегалия, увеличение почек).
- Повышенное образование лактата. Гиперлипидемия (вторичный эффект низкого уровня инсулина).
- Повреждение тканей из-за гиперурикемии.
- Кровотечение и повышенный риск инфекции вследствие нейтропении.

Лечение: симптоматическое, диета.

Прогноз: без лечения погибают в детстве от гипогликемии и ацидоза.

Болезнь Помпе (гликогеноз II типа)

- Дефект α -глюкозидазы (кислой мальтазы).
- Аутомно-рецессивное наследование.
- Заболеваемость: 1:40 000—300 000 новорождённых, существуют «взрослые» формы.

Клинические проявления

- Накопление гликогена, преимущественно в мышцах.
- Мышечная слабость, невозможность сидеть. Повышенная утомляемость, плохая прибавка массы тела.
- Кардиомегалия и сердечная недостаточность. Гепатомегалия.
- Макроглоссия.

Диагностика

- Снижение активности α -глюкозидазы (кислой мальтазы) в сухом пятне крови или в лейкоцитах.
- Выявление мутаций в гене *GAA* методом секвенирования.

Лечение

Пожизненная заместительная терапия рекомбинантной человеческой кислой α -глюкозидазой (алглюкозидаза альфа):

- ♦ уменьшает риск смерти на 99%;
- ♦ уменьшает риск смерти или необходимости в инвазивной вентиляции лёгких — на 92%.

Прогноз: без лечения погибают в течение 1—2 лет от сердечно-дыхательной недостаточности.

Болезни Форбса, Кори (гликогеноз III типа)

- Дефект деветвящего фермента (амило- α 1,6-глюкозидаза, 4- α -глюкантрансфераза).
- Аутомно-рецессивное наследование.
- Заболеваемость: 1:100 000 новорождённых.
- Накопление аномального гликогена в печени, скелетных мышцах, иногда в миокарде.

Клинические проявления

- Гепатомегалия. Мышечная гипотония.
- Кардиомиопатия.

Лечение: симптоматическое, трансплантация печени.

Болезнь Андерсена (гликогеноз IV типа)

- Дефект «ветвящего» фермента (амило- α 1,4- α 1,6-гликозилтрансферазы). Образуются длинные аномальные неветвящиеся цепи гликогена.
- Аутомно-рецессивное наследование.
- Заболеваемость: 1:800 000 новорождённых.

Клинические типы

- Фатальный перинатальный нейромышечный тип.
- Врождённый мышечный тип.
- Прогрессирующий печёночный тип.
- Непрогрессирующий печёночный тип.
- Детский нейромышечный тип.

Лечение: симптоматическое.

Прогноз: летальный исход в первые 5 лет жизни.

Болезнь МакАрдля (гликогеноз V типа)

- Дефект гликогенфосфорилазы мышечной ткани.
- Аутомно-рецессивное наследование.
- Заболеваемость: 1:100 000 новорождённых.
- Может оставаться не диагностированным до 30—40 лет.

Клиническая картина

- Непереносимость физических нагрузок, боли в мышцах, крампи.
- Феномен «второго дыхания». Короткий отдых после первого приступа боли позволяет легче переносить нагрузку.
- Миоглобинурия и почечная недостаточность.

Лечение: симптоматическое.

Болезнь Херса (гликогеноз VI типа)

- Дефект гликогенфосфорилазы печени.
- 25% — аутомно-рецессивное наследование (14q21-q22), 75% — X-сцепленное рецессивное (другие формы).
- Заболеваемость: 1:65 000—85 000 новорождённых.

Клиническая картина

- Задержка роста. Динамика роста с возрастом иногда нормализуется.
- Гипогликемия, гипергликемия после внутривенного введения галактозы.
- Повышенное содержание гликогена в эритроцитах.
- Увеличение печени часто исчезает с половым созреванием.

Лечение: не требуется, за исключением периодических осмотров и соблюдения рациона.

Болезнь Таруи (гликогеноз VII типа)

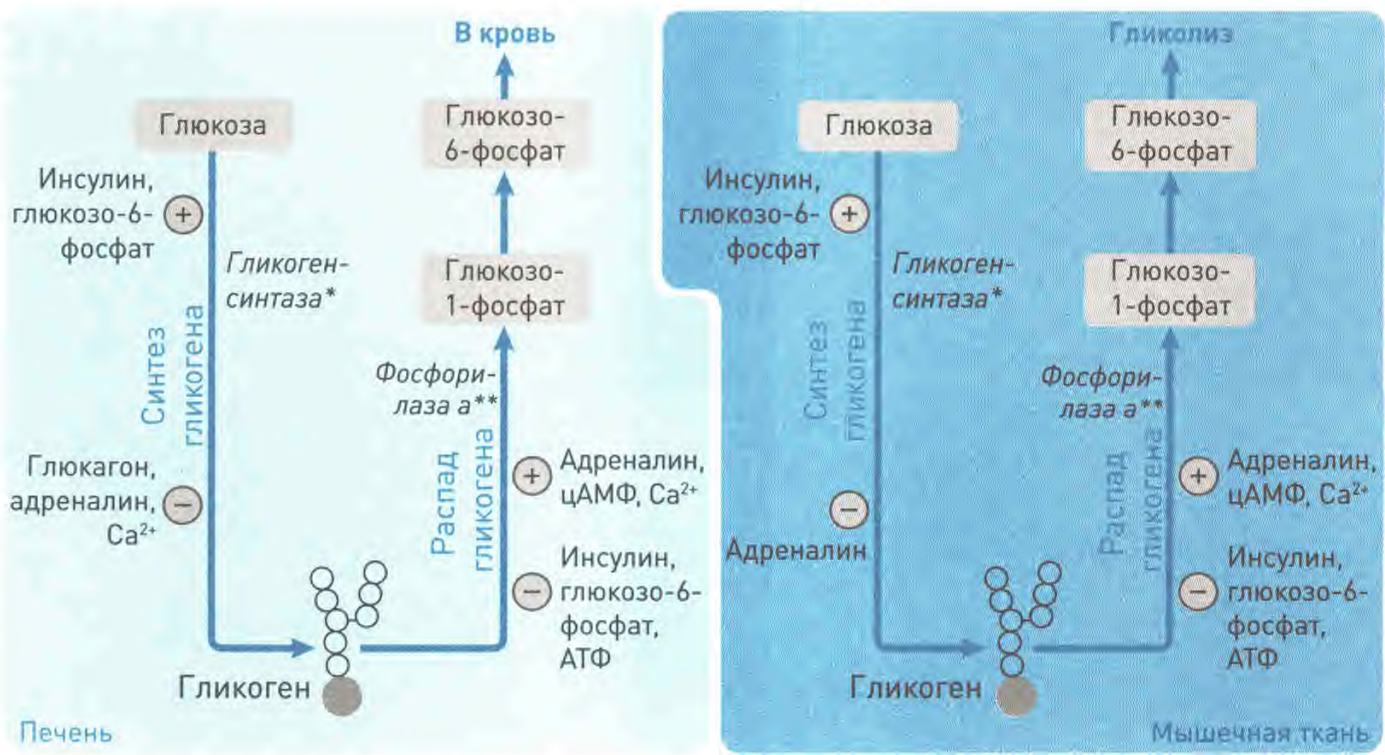
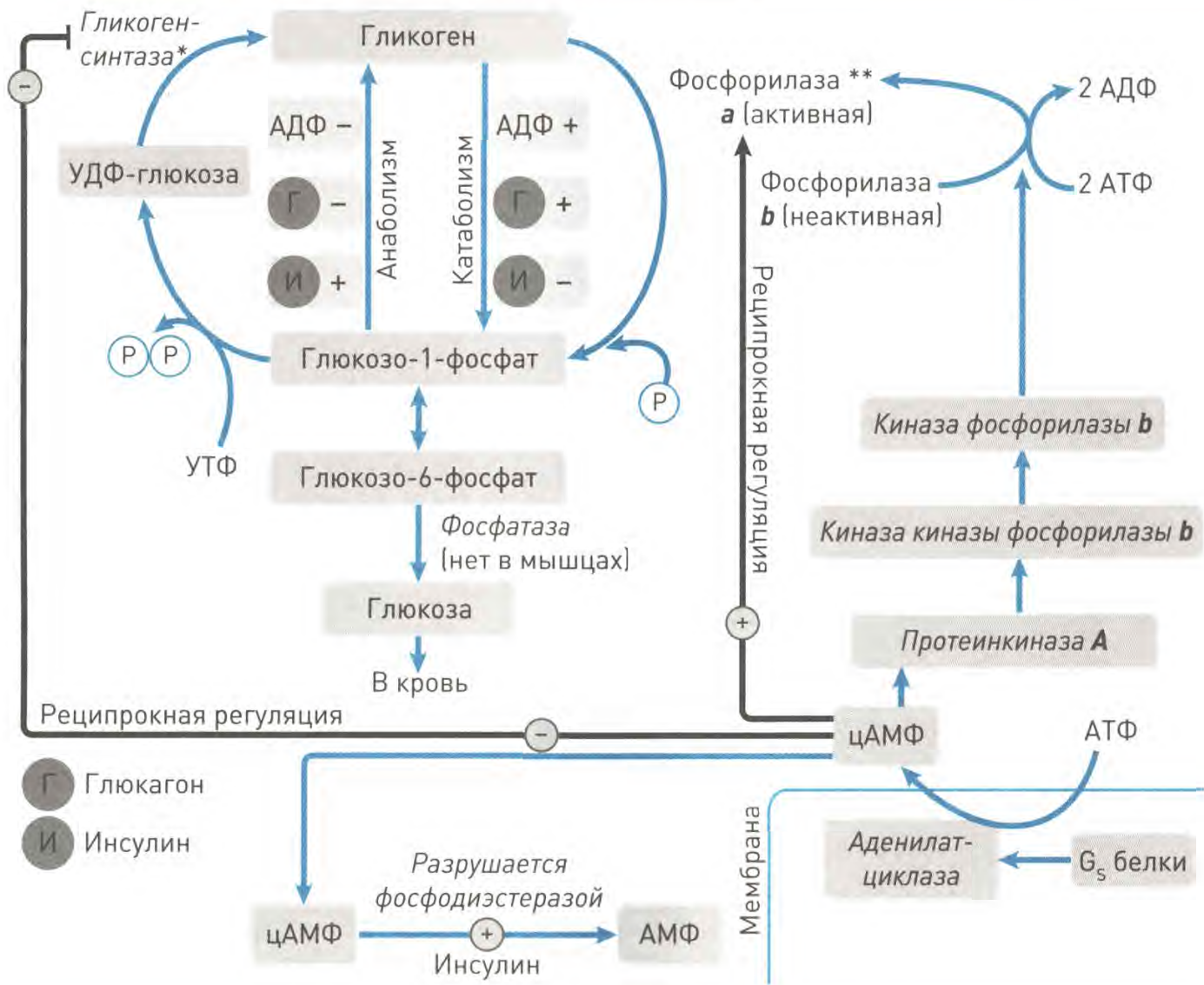
- Дефект фосфофруктокиназы 1 (регуляторного фермента гликолиза, сопровождается усиленным использованием глюкозы для синтеза гликогена и его накоплением).
- Аутомно-рецессивное наследование.

Клинические формы

- Классическая (мышечные боли, слабость, гиперурикемия, миоглобинурия).
- Инфантильная.
- С поздним началом.
- Гемолитическая (анемия).

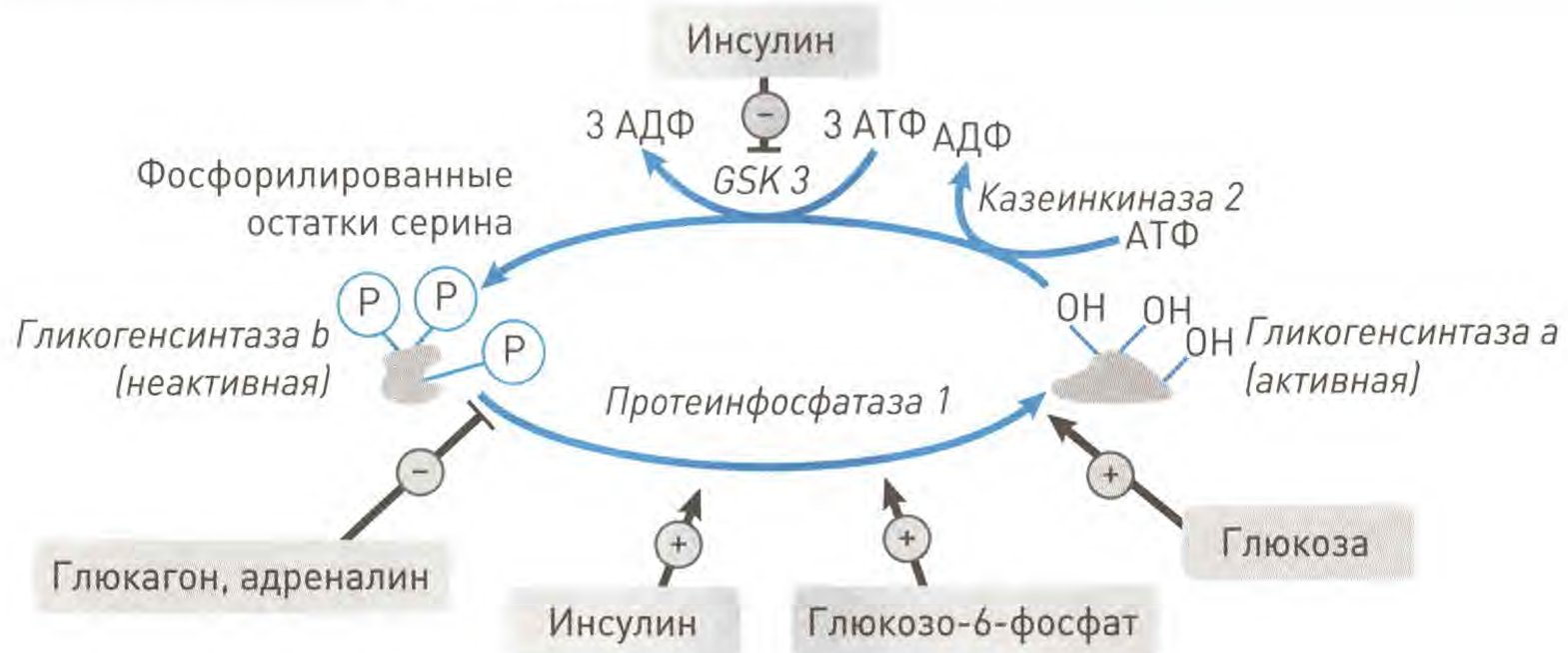
Лечение: не требуется, рекомендуется кетогенная диета.

Регуляция распада и синтеза гликогена в печени и мышечной ткани

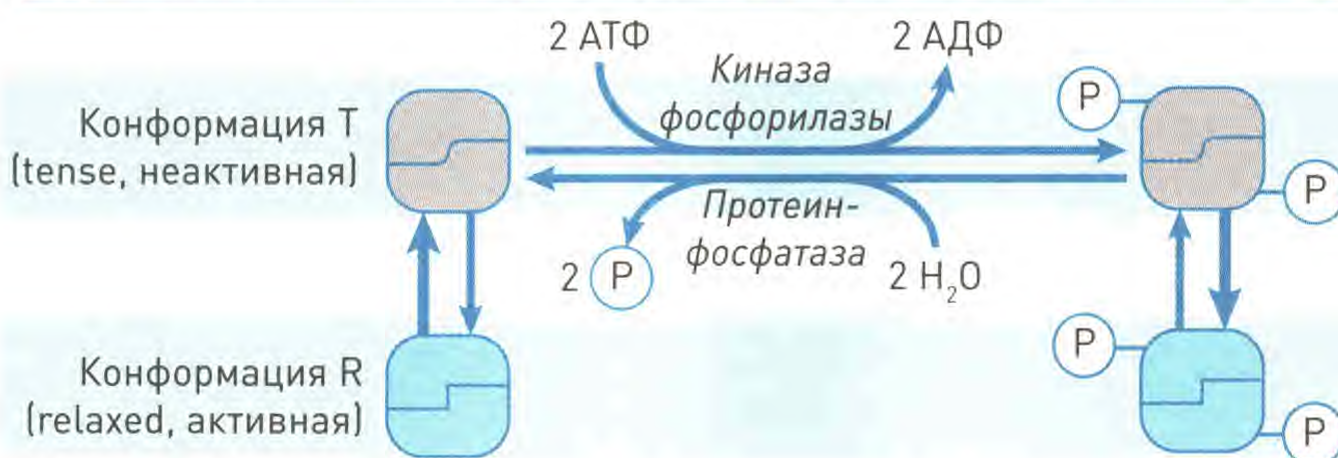


* Гликогенсинтаза активна в дефосфорилированном состоянии.
 ** Фосфорилаза гликогена активна в фосфорилированном состоянии.

Регуляция активности гликогенсинтазы

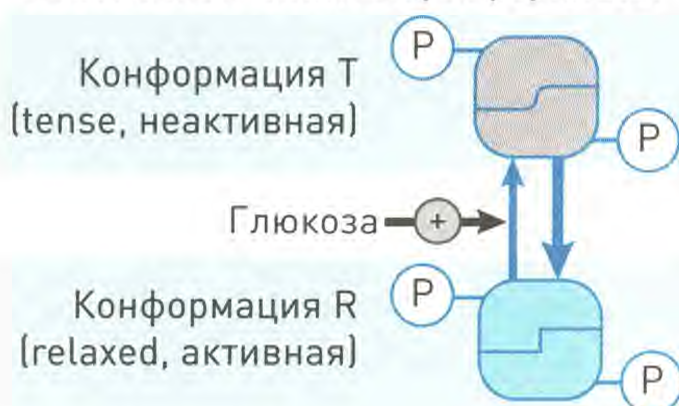


Регуляция активности фосфорилазы гликогена



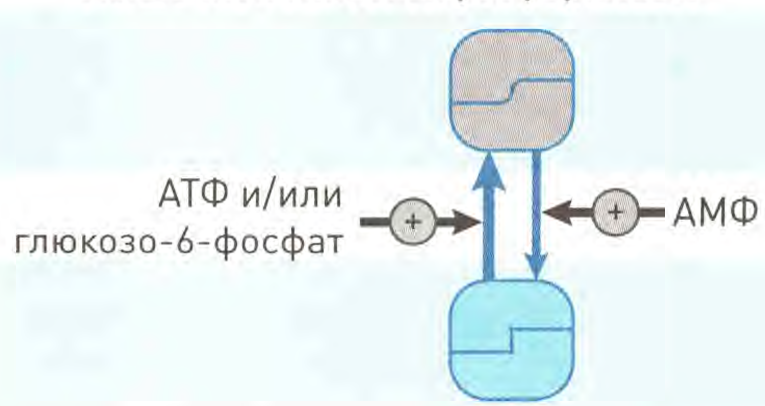
Гормональный сигнал может приводить к фосфорилированию (адреналин в печени и мышцах, глюкагон в печени) или дефосфорилированию (инсулин в печени и мышцах) гликогенфосфорилазы. И фосфорилированная, и нефосфорилированная формы могут находиться в неактивной конформации T (от tense — напряженная) или активной конформации R (от relaxed — расслабленная). Равновесие для нефосфорилированной гликогенфосфорилазы сдвинуто в сторону конформации T, для фосфорилированной — в сторону конформации R.

Аллостерическая регуляция печеночной гликогенфосфорилазы



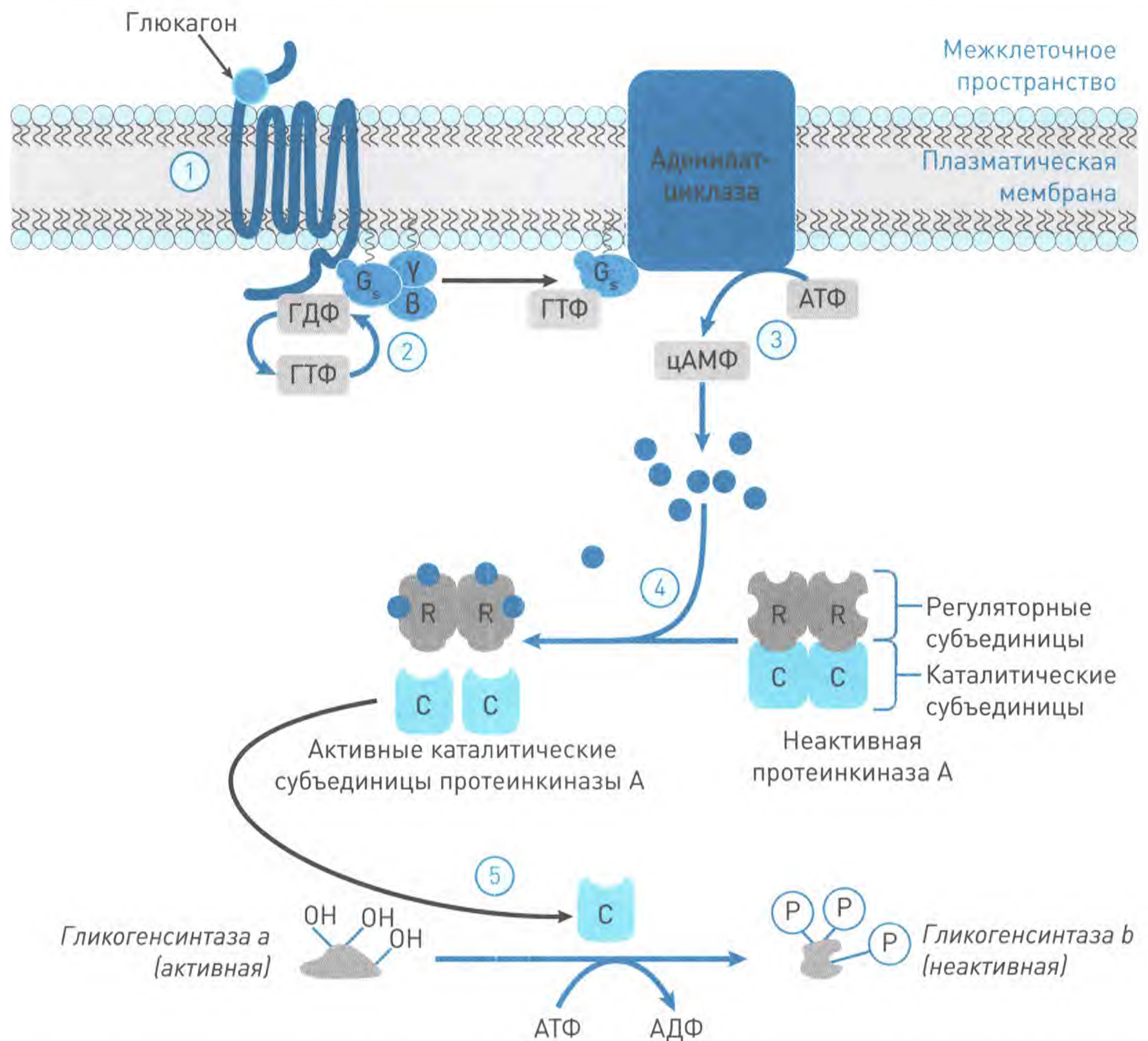
В печени фосфорилаза по умолчанию находится в фосфорилированной форме (активная фосфорилаза *a*): печень готова производить глюкозу, пока не поступит сигнал, что в этом нет необходимости. Таким сигналом является повышение уровня свободной глюкозы. Свободная глюкоза связывает фосфорилазу *a* и стабилизирует T-состояние (неактивное).

Аллостерическая регуляция мышечной гликогенфосфорилазы



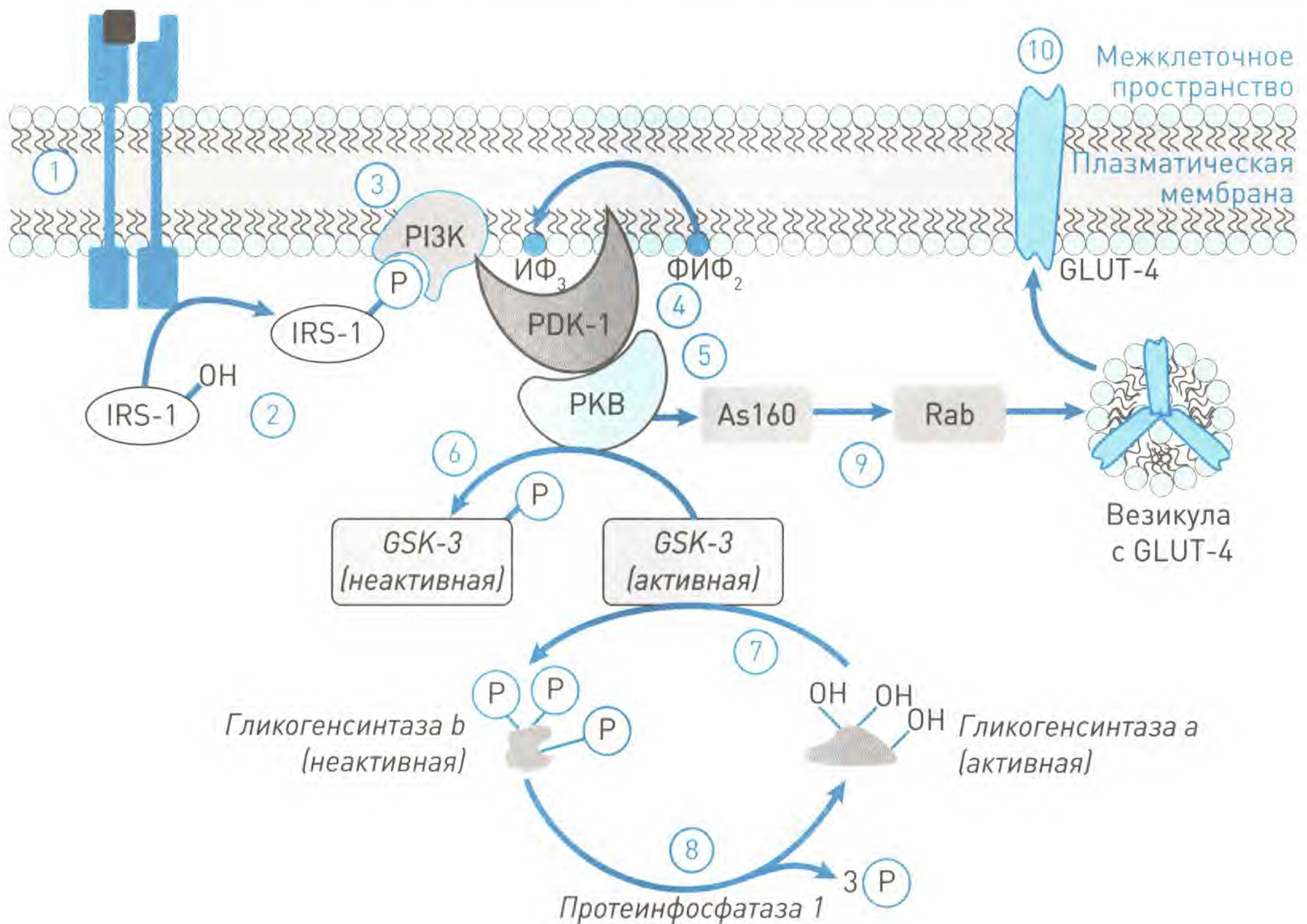
В мышцах по умолчанию фосфорилаза находится в нефосфорилированной форме (неактивная фосфорилаза *b*). Низкое энергетическое состояние клетки (высокий уровень АМФ, обычно при мышечном сокращении) сигнализирует R-состояние фосфорилазы *b* (активное). Высокий уровень АТФ и глюкозо-6-фосфат — наоборот, сигнализирует об отсутствии необходимости расщепления гликогена, и поэтому стабилизируют неактивное T-состояние.

Регуляция активности гликогенсинтазы глюкагоном в печени



- 1** Взаимодействие глюкагона с рецептором приводит к изменению конформации рецептора. Это изменение передаётся на G_s-белок, который состоит из трёх субъединиц (α, β и γ), α-субъединица связана с ГДФ.
- 2** В результате взаимодействия с рецептором β- и γ-субъединицы отсоединяются, одновременно на α-субъединице ГДФ заменяется на ГТФ.
- 3** Активированная α-субъединица стимулирует аденилатциклазу, которая начинает синтез цАМФ. Одновременно происходит гидролиз ГТФ, по окончании которого α-субъединица вновь соединяется с β- и γ-субъединицами и переходит в неактивное состояние (своеобразное «реле времени»).
- 4** Циклический АМФ (цАМФ) связывается с регуляторными субъединицами протеинкиназы А (R) и вызывает их диссоциацию от каталитических. В результате каталитические субъединицы (C) становятся активными.
- 5** Активные каталитические субъединицы протеинкиназы А фосфорилируют гликогенсинтазу, снижая её активность, реципрокно повышая активность фосфорилазы гликогена.

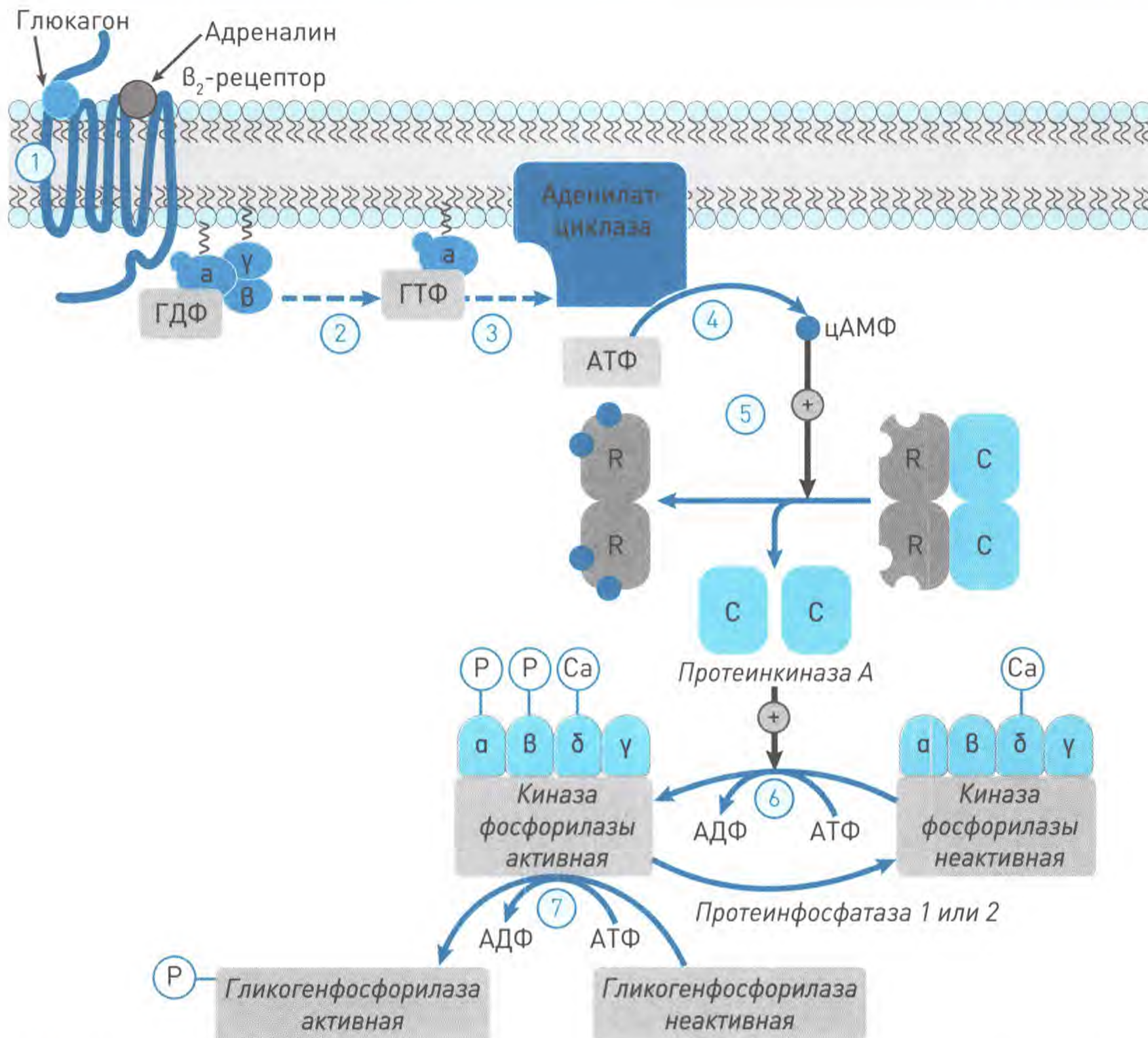
Регуляция активности гликогенсинтазы инсулином



- ① Рецепторы инсулина при связывании с лигандом димеризуются и происходит аутофосфорилирование цитоплазматических доменов каждого мономера по остаткам тирозина. При этом один мономер фосфорилирует внутриклеточный домен другого (партнёрского) мономера.
- ② При фосфорилировании остатка тирозина внутриклеточный домен рецепторной тирозинкиназы приобретает способность фосфорилировать адаптерный белок IRS-1 (insulin receptor substrate 1).
- ③ Фосфорилированный IRS-1 активирует PI3K, которая превращает ФИФ₂ в фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфат.
- ④ Фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфат активирует протеинкиназу PDK-1.
- ⑤ PDK-1 фосфорилирует протеинкиназу В (PKB/Akt2) по остатку серина Сер-473, что приводит к её активации.
- ⑥ PKB фосфорилирует киназу гликогенсинтазы GSK-3, что приводит к снижению её активности.
- ⑦ GSK-3 перестаёт фосфорилировать гликогенсинтазу.
- ⑧ Активность гликогенсинтазы восстанавливается при помощи протеинфосфатазы 1.
- ⑨ PKB/Akt2 фосфорилирует ГТФ-связывающий белок AS160 (Akt substrate 160 кДа)*, что приводит к активации белков семейства Rab, которые стимулируют встраивание внутриклеточных везикул, содержащих GLUT-4, в плазматическую мембрану.
- ⑩ GLUT-4 обеспечивает поступление глюкозы в клетку, повышая её внутриклеточную концентрацию и увеличивая доступность субстрата для синтеза гликогена.

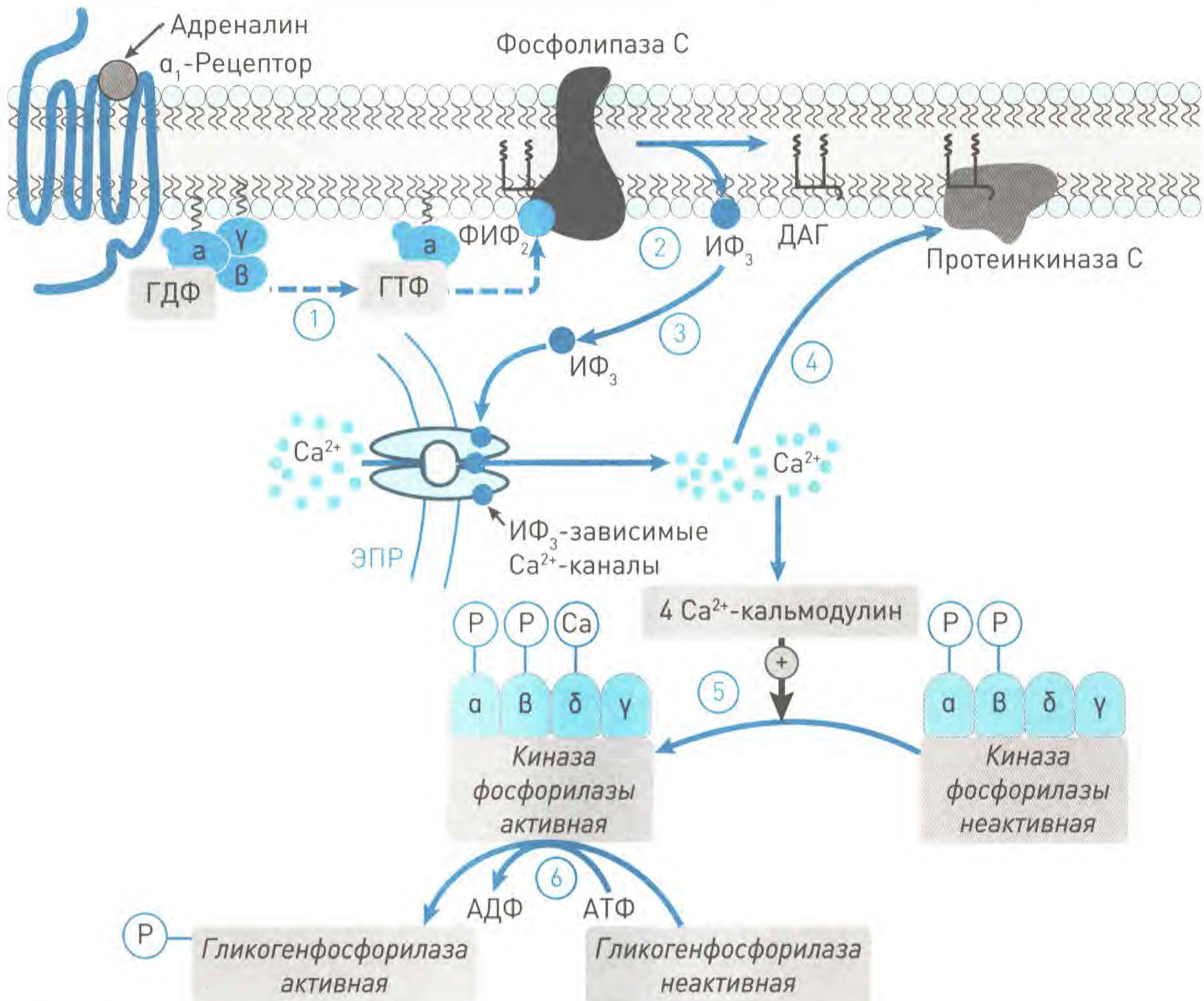
*Ранее был также известен как TBC1D4 (TBC1 domain family member 4).

Регуляция активности гликогенфосфорилазы глюкагоном и адреналином



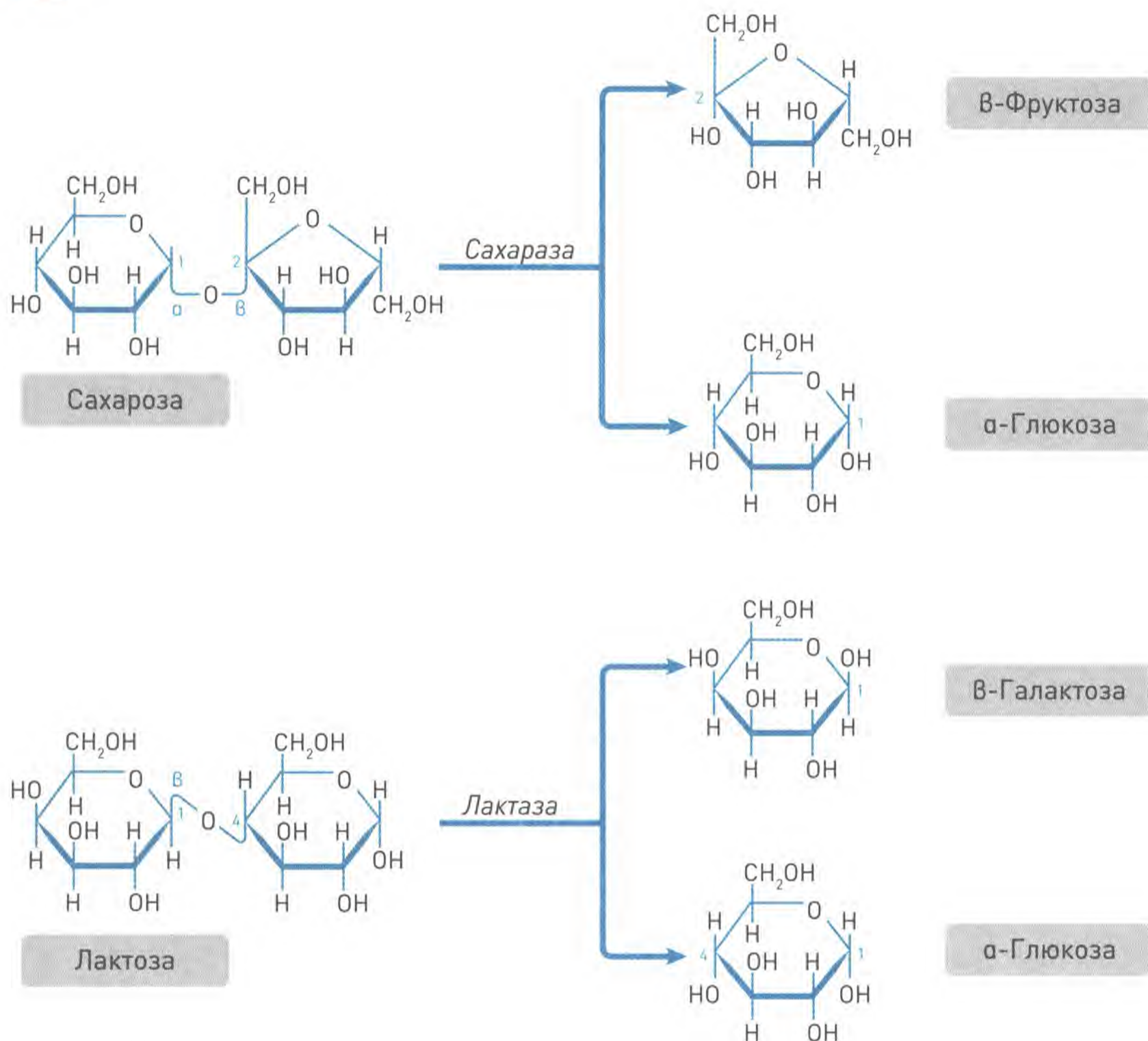
- Молекула гормона (адреналин, глюкагон) взаимодействует со своим рецептором. Адреналин запускает процесс распада гликогена в мышцах и, в меньшей степени, в печени. Глюкагон активирует гликогенолиз в печени, клетки мышечной ткани к его действию нечувствительны.
- Гормон-рецепторный комплекс активирует Gs-белок. α -Субъединица Gs-белка отделяется, ГДФ заменяется на ГТФ.
- α -Субъединица Gs-белка активирует аденилатциклазу.
- Аденилатциклаза превращает АТФ в цАМФ.
- цАМФ аллостерически активирует протеинкиназу А.
- Протеинкиназа А фосфорилирует киназу гликогенфосфорилазы (сначала β -, затем α -субъединицу), что приводит к её активации.
- Киназа гликогенфосфорилазы фосфорилирует неактивную гликогенфосфорилазу (фосфорилазу β) по остатку Сер-14, которая принимает активную конформацию — фосфорилаза α . Активная фосфорилаза α отщепляет остатки глюкозо-1-фосфата от молекулы гликогена, активируя процесс его распада.

Регуляция активности фосфорилазы гликогена адреналином в мышцах



- 1 Взаимодействие адреналина с α_1 -адренорецептором изменяет конформацию рецептора. В результате взаимодействия гормона с рецептором Gq-белок диссоциирует, одновременно на α -субъединице ГДФ заменяется на ГТФ.
- 2 Активированная α -субъединица (связанная с ГТФ) активирует фосфолипазу С, которая расщепляет ФИФ_2 на инозитолтрифосфат и ДАГ.
- 3 Инозитолтрифосфат открывает инозитолтрифосфат-зависимые Ca^{2+} -каналы в мембране ЭПР, что приводит к повышению внутриклеточной концентрации Ca^{2+} .
- 4 Выброс Ca^{2+} в цитоплазму приводит к связыванию Ca^{2+} с протеинкиназой С, которая перемещается к мембране, где связывается с ДАГ и активируется.
- 5 При повышении цитоплазматической концентрации ионов Ca^{2+} выше 10^{-7} М кальмодулин связывает четыре иона Ca^{2+} и стабилизирует четвертичную структуру киназы гликогенфосфорилазы в активной конформации. Кальмодулин, связанный с Ca^{2+} , активирует кальмодулин-зависимую протеинкиназу, которая, в свою очередь, фосфорилирует (инактивирует) гликогенсинтазу.
- 6 Киназа гликогенфосфорилазы фосфорилирует неактивную гликогенфосфорилазу (фосфорилазу b) по остатку Сер-14, которая принимает активную конформацию — фосфорилаза a. Активная фосфорилаза a отщепляет остатки глюкозо-1-фосфата от молекулы гликогена, запуская гликогенолиз.

11.13 Обмен фруктозы и галактозы



Непереносимость лактозы

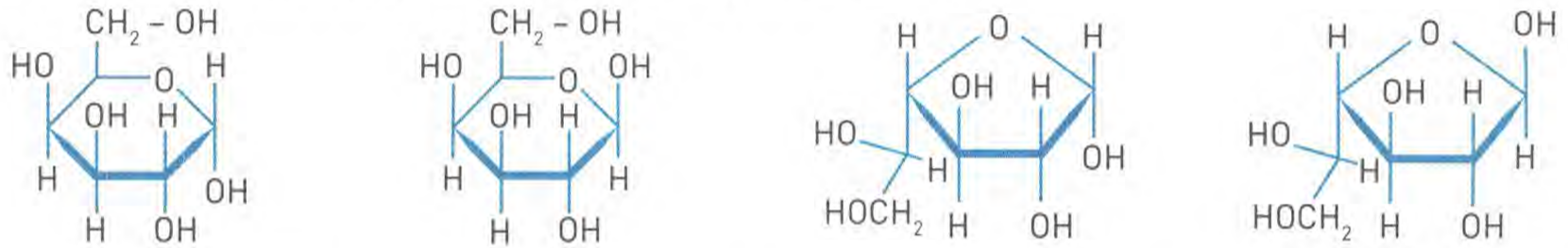
Непереносимость лактозы (или гиполактазия) — термин, использующийся для описания как патологических, так и физиологических состояний, вызванных снижением активности лактазы и, следовательно, сопровождающихся нарушением переваривания лактозы. Выделяют четыре типа непереносимости лактозы*:

- первичная — обусловлена снижением экспрессии гена *LCT* и, следовательно, активности фермента, с возрастом;
- вторичная — связана с заболеваниями тонкой кишки (острый гастроэнтерит, целиакия, болезнь Крона, кишечные паразитарные инфекции);
- онтогенетическая (англ. developmental) — развивается у недоношенных детей и, как правило, проходит в течение нескольких недель;
- врождённая — крайне редкое генетическое заболевание, связанное с мутацией гена *LCT* и потерей активности фермента.

*Непереносимость лактозы следует отличать от аллергической реакции на молоко. Аллергия, в отличие от непереносимости лактозы, сопровождается развитием иммунной реакции на белки молока, в частности казеин. Использование безлактозного молока позволяет отличить аллергическую реакцию от непереносимости лактозы.

Метаболизм галактозы

Галактоза — моносахарид из группы гексоз. Отличается от глюкозы пространственным расположением атома Н и гидроксильной группы у 4-го углеродного атома. Существует как в открытой, так и в циклической форме, в виде четырёх аномеров. Превращение β-D-галактозы в α-D-галактозу катализируется ферментом мутаротазой.



α-D-галактопираноза β-D-галактопираноза α-D-галактофураноза β-D-галактофураноза

- α-D-галактоза включается в гликолиз при участии УДФ-глюкозо-4-эпимеразы.
- Входит в состав гликопротеинов антигена Н, определяющего принадлежность группы крови, цереброзидов, кератансульфата и др.
- Входит в состав дисахаридов — лактозы и лактулозы.



Классическая галактоземия

- Тип наследования — аутосомно-рецессивный.
- Сопровождается накоплением галактозы и галактозо-1-фосфата (дефицит АТФ и фосфатов). Галактозо-1-фосфат ингибирует превращение глюкозо-1-фосфата в глюкозо-6-фосфат.

Клинические проявления

- Желтуха в первые недели жизни.
- Неврологическая симптоматика: судороги, нистагм, гипотония мышц, атаксия.
- Отставание в умственном и физическом развитии.
- Катаракта, обусловленная образованием галактитола (иногда может быть единственным клиническим признаком галактоземии).

Лечение: диета с исключением молока и молочных продуктов (исключение лактозы и галактозы).

11.14 Особенности обмена углеводов в разных тканях

Процесс	Печень	Мышцы	Эритроциты	Головной мозг
Гликолиз	Фосфорилирование глюкозы — под действием глюкокиназы. Преобладает аэробный гликолиз	Фосфорилирование глюкозы — под действием гексокиназы. Во время напряжённой работы — анаэробный гликолиз	Только анаэробный гликолиз (в эритроцитах отсутствуют митохондрии и все ферменты ЦТК)	Аэробный гликолиз — основной способ получения энергии. Углеродные атомы глюкозы активно используются для синтеза аминокислот (нейромедиаторы, обезвреживание аммиака)
Глюконеогенез	Протекает практически исключительно в печени (<10% — в почках). Глюкоза синтезируется из лактата, глицерола и — в условиях голодания — из аминокислот	Не протекает	Не протекает	Не протекает
Гликогенолиз (распад гликогена)	Гликоген печени используется для поддержания физиологической концентрации глюкозы в крови	Гликоген является источником глюкозо-6-фосфата только для самих мышечных клеток	Не протекает	Запасы гликогена в клетках головного мозга минимальны
Гликогенез (синтез гликогена)	Протекает активно	Протекает активно (создание тканевого запаса гликогена)	Не протекает	Протекает малоактивно
Пентозофосфатный путь окисления глюкозы	Потребность печени в НАДФН(H^+) превышает потребность в рибозо-5-фосфате, образующийся рибулозо-5-фосфат превращается в метаболиты гликолиза	Почти не функционирует	Потребность в НАДФН(H^+) высока, потребность в рибозо-5-фосфате отсутствует, рибулозо-5-фосфат превращается в метаболиты гликолиза	Пентозофосфатный путь малоактивен

11.15 Регуляторные ферменты обмена углеводов

Ферменты	Актив- ность при		Индук- тор	Репрес- сор	Активатор	Ингибитор
	1*	2**				
Ферменты гликолиза и гликогенолиза						
Гексокиназа						Глюкозо-6-фосфат
Глюкокиназа	↑	↓	И			
Гликогенсинтаза	↑	↓	И		И	Г (цАМФ), А (цАМФ), фосфорилаза гликогена
Фосфофруктокиназа-1	↑	↓	И		АМФ ¹⁾ , фруктозо-6-фосфат ¹⁾ , P _i ¹⁾ , фруктозо-2,6-бисфосфат ¹⁾	Цитрат (жирные кислоты, кетонотелы) ¹⁾ , АТФ ¹⁾ , Г (цАМФ)
Пируваткиназа	↑	↓	И, фруктоза		Фруктозо-1,6-бисфосфат ¹⁾	АТФ, аланин, Г (цАМФ), А (цАМФ), НАДН(H ⁺)
Пируватдегидрогеназный комплекс	↑	↓			НСКоА, НАД ⁺ , И ²⁾ , АДФ, пируват	Ацетил-SКоА, НАДН, АТФ (жирные кислоты, кетонотелы)
Ферменты глюконеогенеза						
Пируваткарбоксилаза	↓	↑	ГК, Г, А	И	Ацетил-SКоА ¹⁾	АДФ ¹⁾
Фосфоенолпируваткарбоксикиназа	↓	↑	ГК, Г, А	И	Г, тироксин	
Фруктозо-1,6-бисфосфатаза	↓	↑	ГК, Г, А	И	Г (цАМФ), цитрат	АМФ ¹⁾ , фруктозо-2,6-бисфосфат ¹⁾
Глюкозо-6-фосфатаза	↓	↑	ГК, Г, А	И		
Ферменты пентозофосфатного пути						
Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа	↑	↓	И			
6-Фосфоглюконатдегидрогеназа	↑	↓	И			

1* — при приёме пищи, богатой углеводами.

2** — при голодании и сахарном диабете.

¹⁾ Аллостерический.

²⁾ В жировой ткани, но не в печени.

И — инсулин.

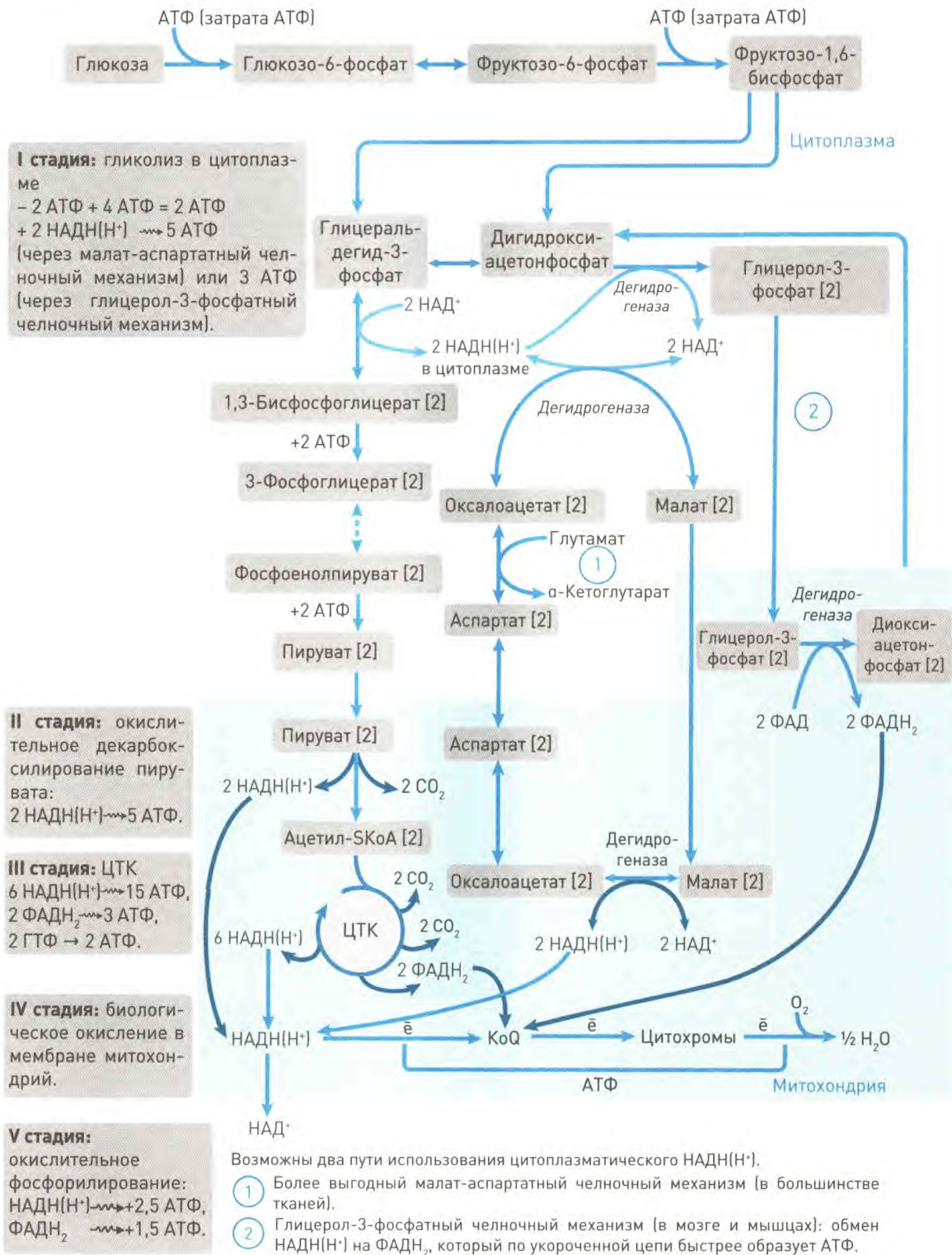
Г — глюкагон.

ГК — глюкокортикоиды.

А — адреналин.

11.16

Энергетический эффект полного окисления одной молекулы глюкозы



Максимально возможный выход АТФ при полном окислении молекулы глюкозы до CO_2 и H_2O

Этап метаболизма	Фермент	Источник	Способ образования АТФ	Число образованных молекул АТФ
Аэробный гликолиз в цитоплазме (глюкоза → пируват [2])	Гексокиназа	-		-1
	Фосфофруктокиназа	-		-1
	Глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа	НАДН(H^+) [2]	Окислительное фосфорилирование	$2,5 \times 2 = 5^*$
	Фосфоглицераткиназа	АТФ [2]	Субстратное фосфорилирование	$1 \times 2 = 2$
	Пируваткиназа	АТФ [2]	Субстратное фосфорилирование	$1 \times 2 = 2$
Окислительное декарбоксилирование пирувата в митохондриях (пируват [2] → ацетил-SКоА [2] + CO_2 [2])	Пируватдегидрогеназный комплекс	НАДН(H^+) [2]	Окислительное фосфорилирование	$2,5 \times 2 = 5$
ЦТК в митохондриях (ацетил-SКоА [2] → CO_2 [4] + H_2O [6])	Изоцитратдегидрогеназа	НАДН(H^+) [2]	Окислительное фосфорилирование	$2,5 \times 2 = 5$
	α -Кетоглутаратдегидрогеназа	НАДН(H^+) [2]	Окислительное фосфорилирование	$2,5 \times 2 = 5$
	Сукцинил-SКоА-синтетаза	ГТФ [2]	Субстратное фосфорилирование	$1 \times 2 = 2$
	Сукцинатдегидрогеназа	ФАД H_2 [2]	Окислительное фосфорилирование	$1,5 \times 2 = 3$
	Малатдегидрогеназа	НАДН(H^+) [2]	Окислительное фосфорилирование	$2,5 \times 2 = 5$
Суммарный выход АТФ (аэробный гликолиз)				$9 - 2 = 7^*$
Суммарный выход АТФ (окислительное декарбоксилирование пирувата)				5
Суммарный выход АТФ (ЦТК)				20
Итого образуется АТФ из 1 молекулы глюкозы				$7 + 5 + 20 = 32^*$

Энергетический выход окисления цитоплазматического НАДН(H^+) в ЦПЭ зависит от типа используемой челночной системы: 2,5 АТФ из 1 молекулы НАДН(H^+) при использовании малатаспартатного челночного механизма и 1,5 АТФ — при использовании глицерол-3-фосфатного челночного механизма.

*При использовании малат-аспартатного челночного механизма.

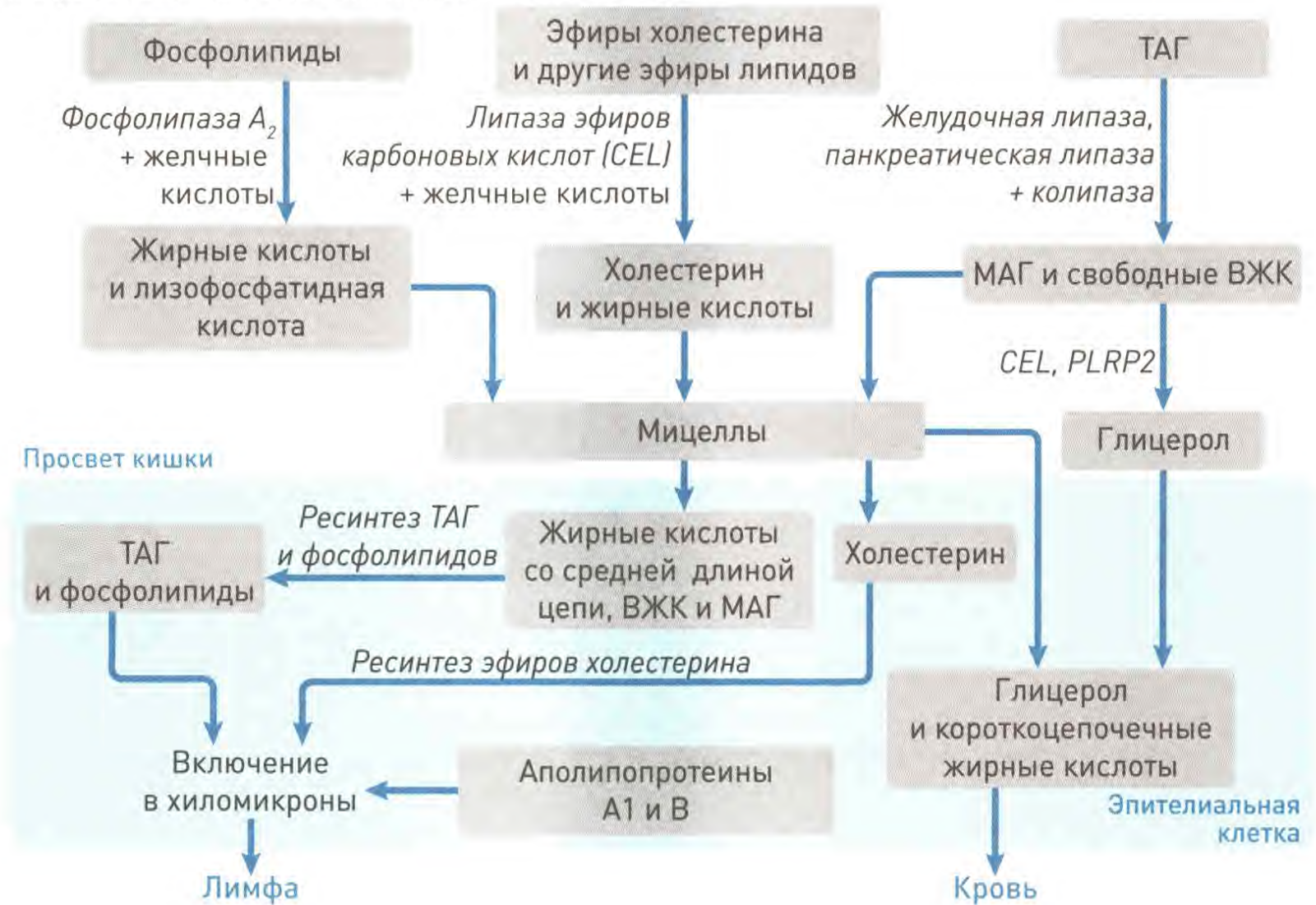


12

Обмен липидов

12.01 Переваривание и всасывание липидов

Потребность человека в липидах — 70–90 г в сутки.



Этапы переваривания липидов

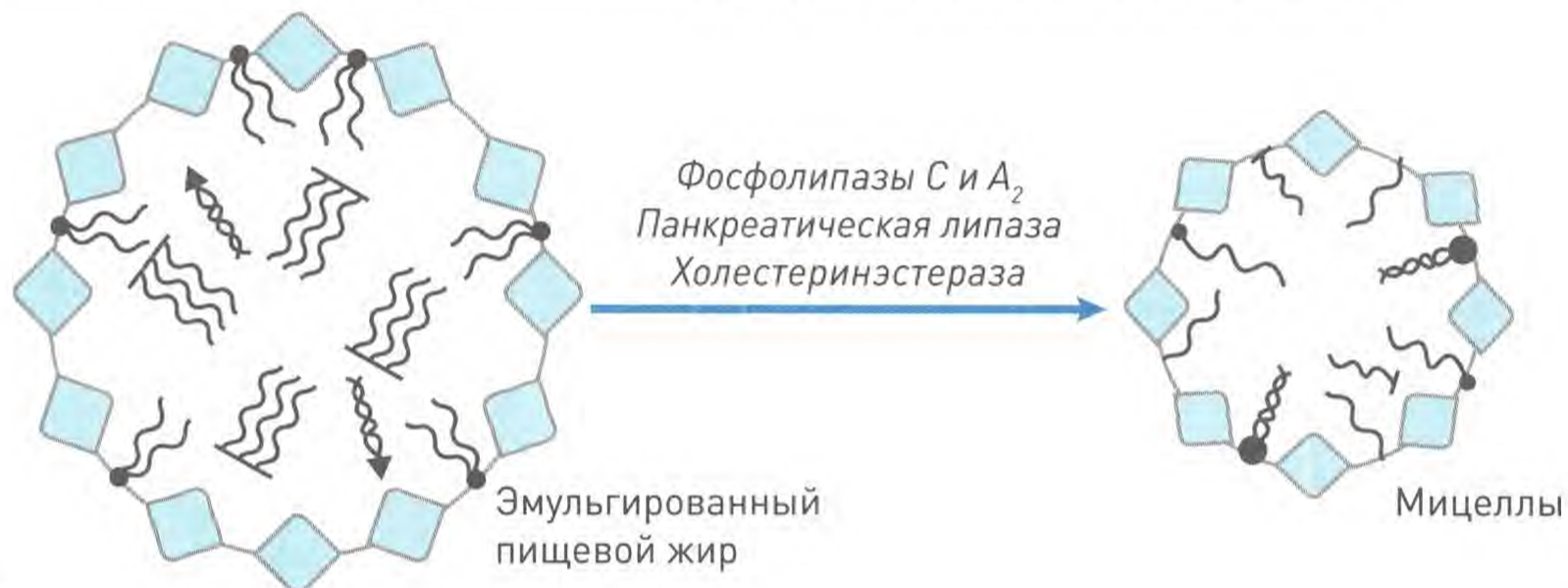
- 1 Эмульгирование жиров пищи при участии желчных кислот, как правило, конъюгированных с глицином или таурином, необходимо для повышения доступности липидов пищевого комка для липаз ЖКТ (под действием перистальтики ЖКТ происходит разрушение/дробление большой капли жира на более мелкие, которые стабилизируются желчными кислотами).
- 2 Гидролиз ТАГ, фосфолипидов и эфиров холестерина под влиянием ферментов ЖКТ. 40% принимаемых с пищей ТАГ гидролизуются до глицерола и жирных кислот, до 10% — всасывается в виде ТАГ, остальные — в виде 2-МАГ (β-МАГ).
- 3 Образование мицелл из продуктов переваривания пищевых липидов (жирных кислот, МАГ, холестерина).
- 4 Перенос продуктов гидролиза липидов в энтероциты при участии специальных белков-переносчиков. Глицерол и жирные кислоты с коротким углеводным скелетом (до 10 атомов С) всасываются в кровь свободно.
- 5 Ресинтез ТАГ, фосфолипидов и эфиров холестерина в энтероцитах.
- 6 Образование хиломикронов и последующий транспорт к органам-мишеням через лимфу и кровь.

*У человека также существуют лингвальная и желудочная липазы, но их роль в гидролизе липидов невелика (важна только у новорождённых в период грудного вскармливания).

**Панкреатическая липаза поступает в двенадцатиперстную кишку в виде неактивной пролипазы. Превращение пролипазы в активную происходит при участии желчных кислот и колипазы, которая присоединяется к пролипазе в молекулярном соотношении 2:1.

Образование мицелл

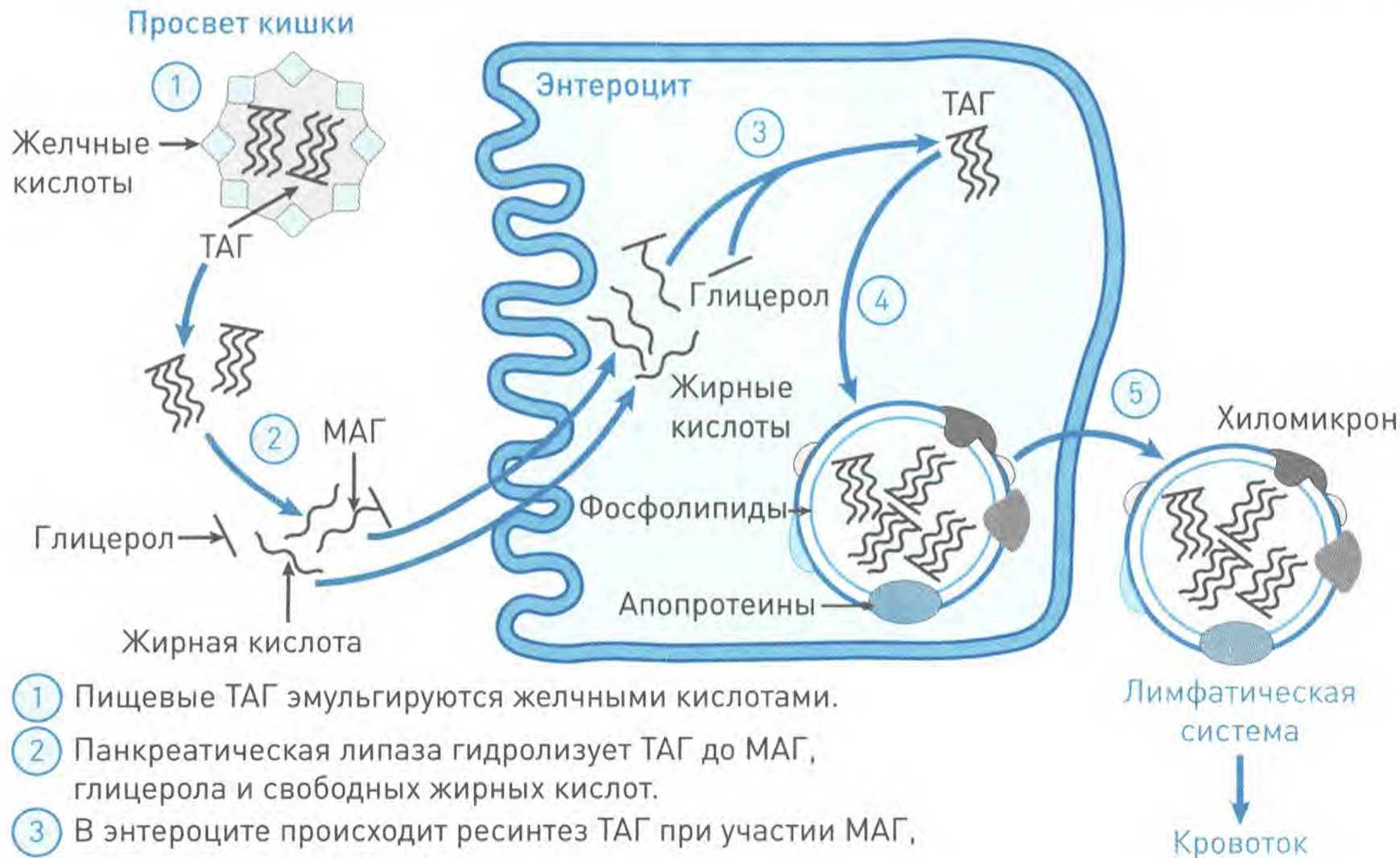
Гидрофобное ядро мицеллы (ВЖК, моноацилглицеролы (МАГ) и др.) окружено гидрофильной оболочкой из желчных кислот и фосфолипидов. Соли желчных кислот резко уменьшают поверхностное натяжение на поверхности раздела масло/вода, благодаря чему они не только облегчают эмульгирование, но и стабилизируют уже образовавшуюся эмульсию.



Продукты переваривания

Лизофосфолипиды		2-МАГ		ТАГ	
Фосфолипиды		Холестерин		Желчные кислоты	
Жирные кислоты		Эфиры холестерина			

Ресинтез триацилглицеролов в эпителиальных клетках кишки

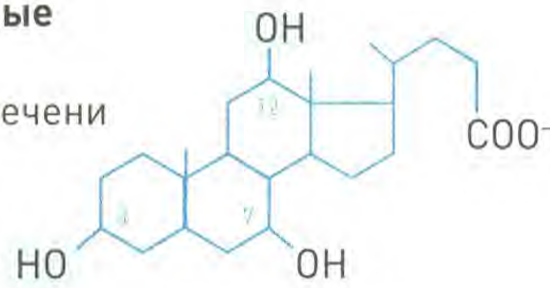


- 1 Пищевые ТАГ эмульгируются желчными кислотами.
- 2 Панкреатическая липаза гидролизует ТАГ до МАГ, глицерола и свободных жирных кислот.
- 3 В энтероците происходит ресинтез ТАГ при участии МАГ, жирных кислот и глицерола.
- 4 ТАГ включаются в состав хиломикронов.
- 5 Хиломикроны выходят в лимфатическую систему. Через грудной лимфатический проток хиломикроны попадают в системный кровоток.

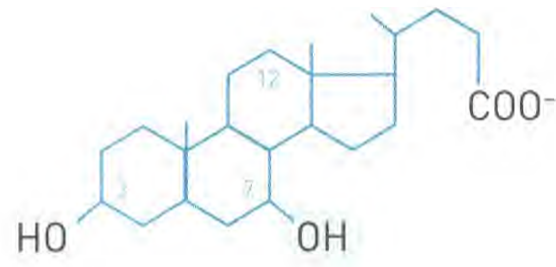
12.02 Желчные кислоты

Первичные желчные кислоты

Синтезируются в печени из холестерина и накапливаются в желчном пузыре



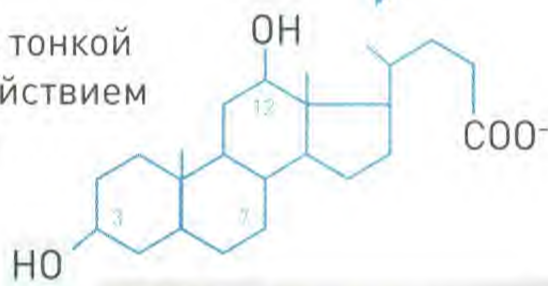
Холево́вая кислота



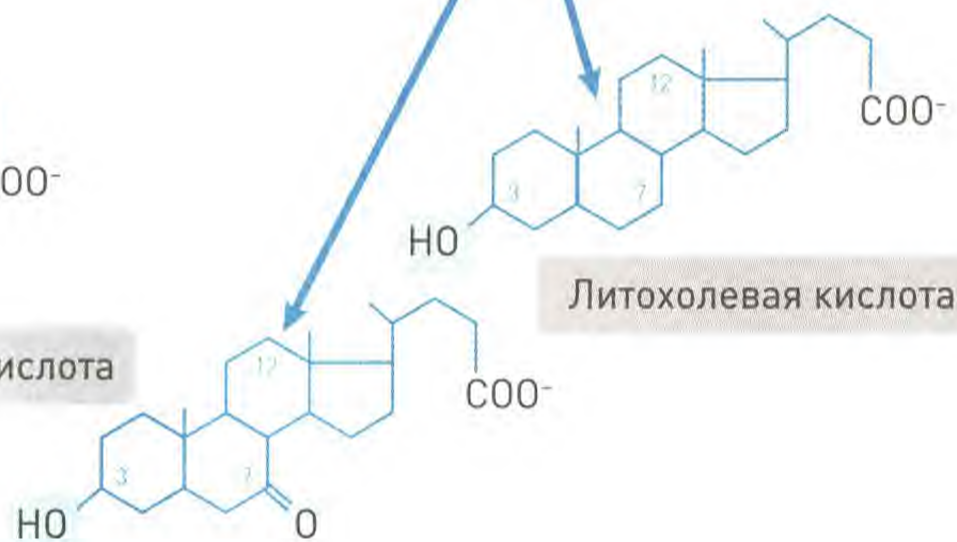
Хенодезоксихолево́вая кислота

Вторичные желчные кислоты

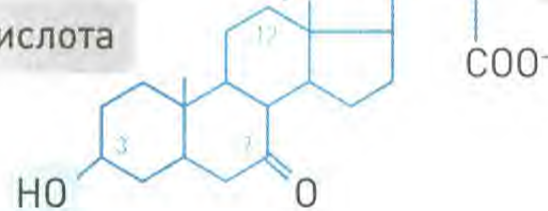
Образуются в тонкой кишке под действием микрофлоры



7-Дезоксихолево́вая кислота

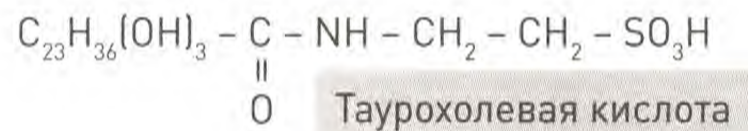
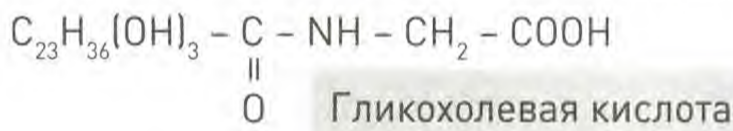


Литохолево́вая кислота

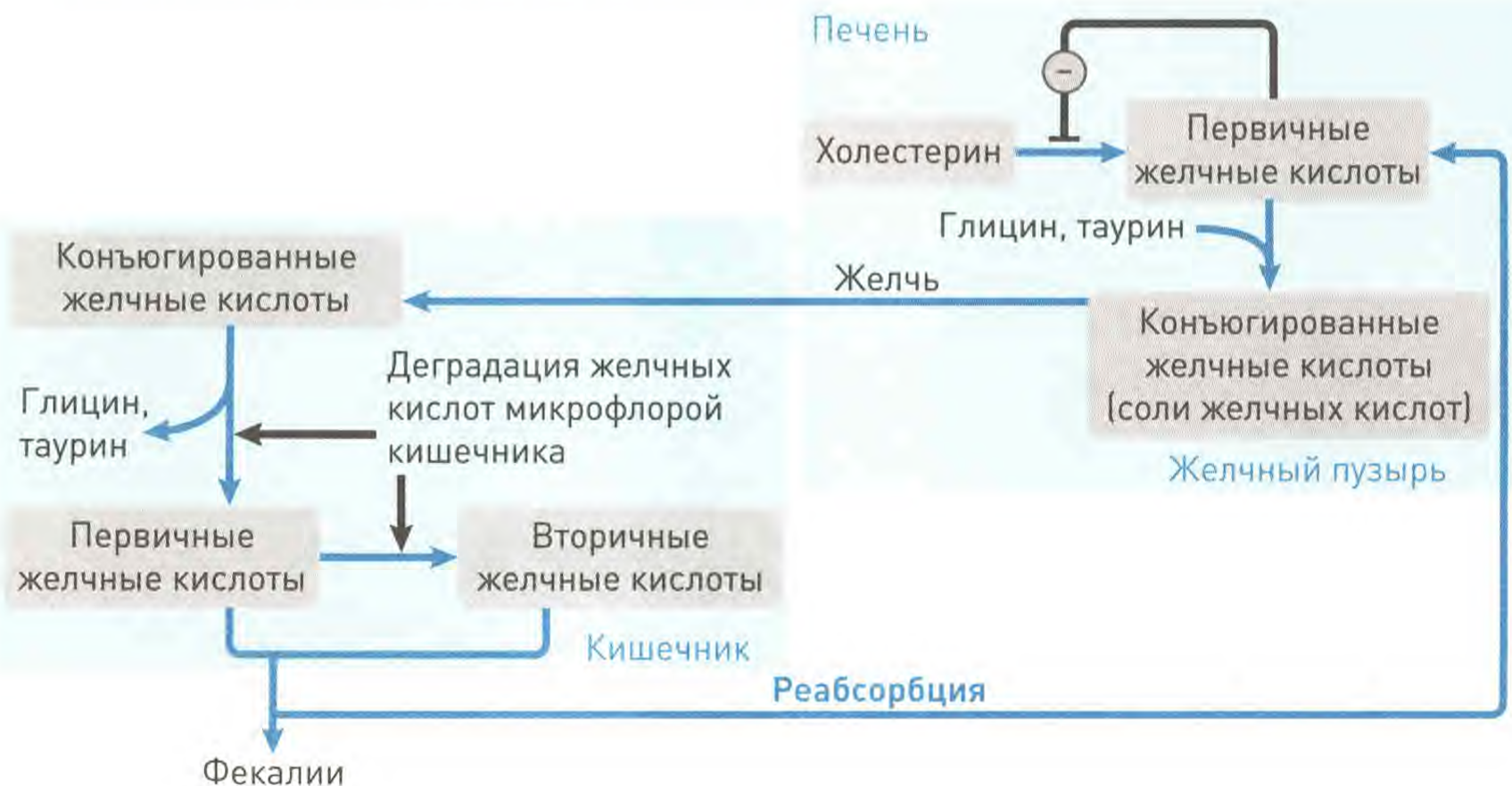


7-Кетолитохолево́вая кислота

Конъюгированные желчные кислоты — с глицином или таурином



Энтерогепатическая циркуляция желчных кислот



12.03 Липопротеины плазмы крови

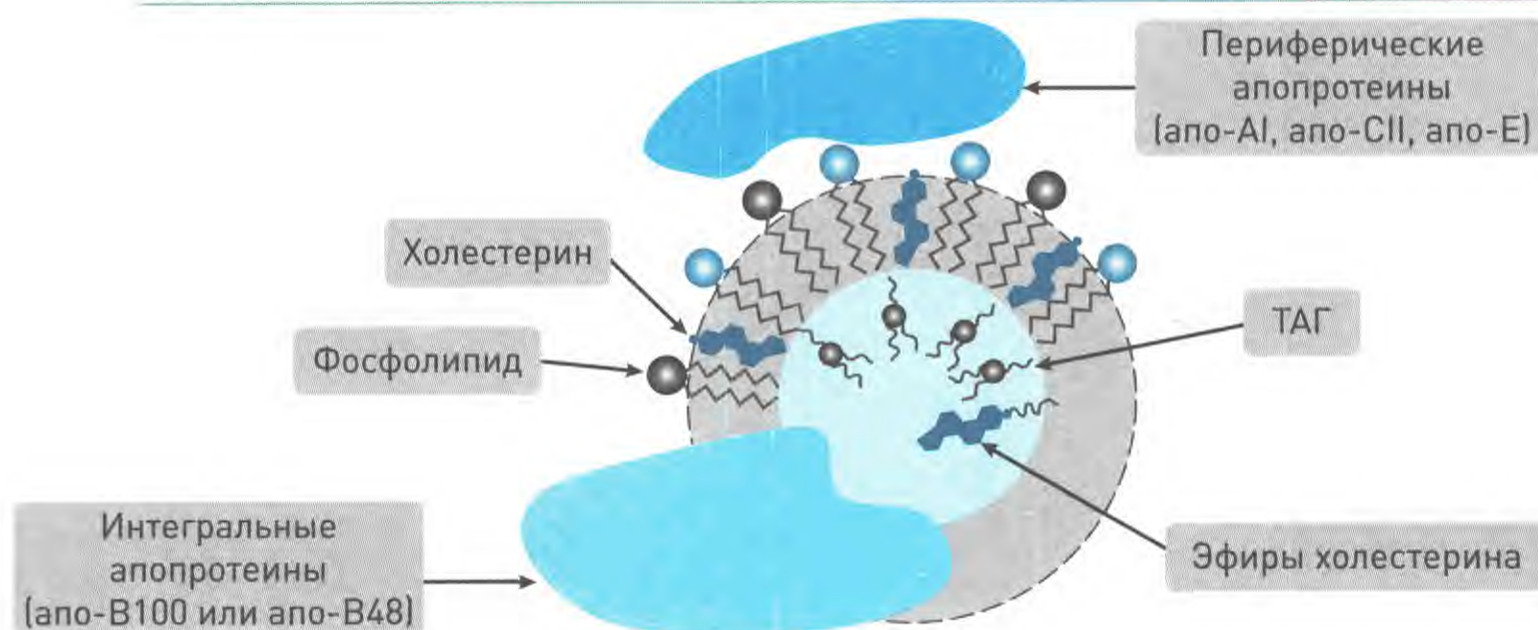
Липопротеины — комплекс из апопротеинов и липидов, связанных гидрофобными и электростатическими взаимодействиями. Липопротеины плазмы крови играют ключевую роль в транспорте и метаболизме липидов.

- Хиломикроны (ХМ) — транспорт липидов из кишечника в органы-мишени, синтезируются в эпителии тонкой кишки.
- Липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП) — транспорт липидов, синтезируемых в печени, в органы-мишени.
- Липопротеины промежуточной плотности (ЛППП) — промежуточная форма превращения ЛПОНП в ЛПНП.
- ЛПНП — транспорт холестерина в ткани.
- ЛПВП — транспорт холестерина из тканей в печень, удаляют избыток холестерина из клеток, служат донорами апопротеинов для других липопротеинов.

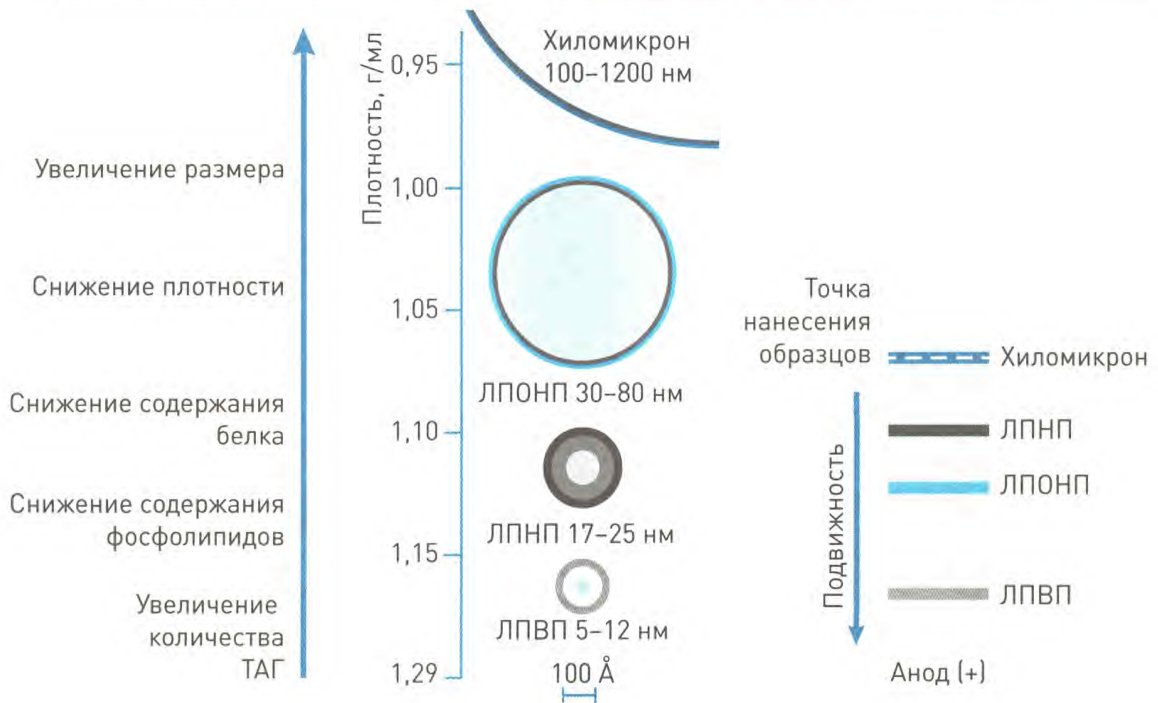
Состав липопротеинов плазмы крови

Показатель	Хиломикроны	ЛПОНП	ЛППП	ЛПНП	ЛПВП
Диаметр, нм	100–1200	30–90	15–35	18–25	8–20
Плотность, г/мл	<0,95	0,96–1,006	1,006–1,019	1,019–1,063	1,063–1,210
Содержание белков, %	1–3	5–10	12–20	20–25	33–55
Содержание ТАГ, %	80–90	55–60	22–27	7–10	3–5
Содержание эфиров холестерина, %	3–5	10–15	25–35	35–42	12–16
Содержание фосфолипидов, %	3–5	15–20	20–25	15–20	20–35
Основные апопротеины	AI, AII, AIV, B48, CI, CII, CIII, E	B100, CI, CII, CIII, E	B100, CI, CII, CIII, E	B100	AI, AII, CI, CII, CIII, D, E

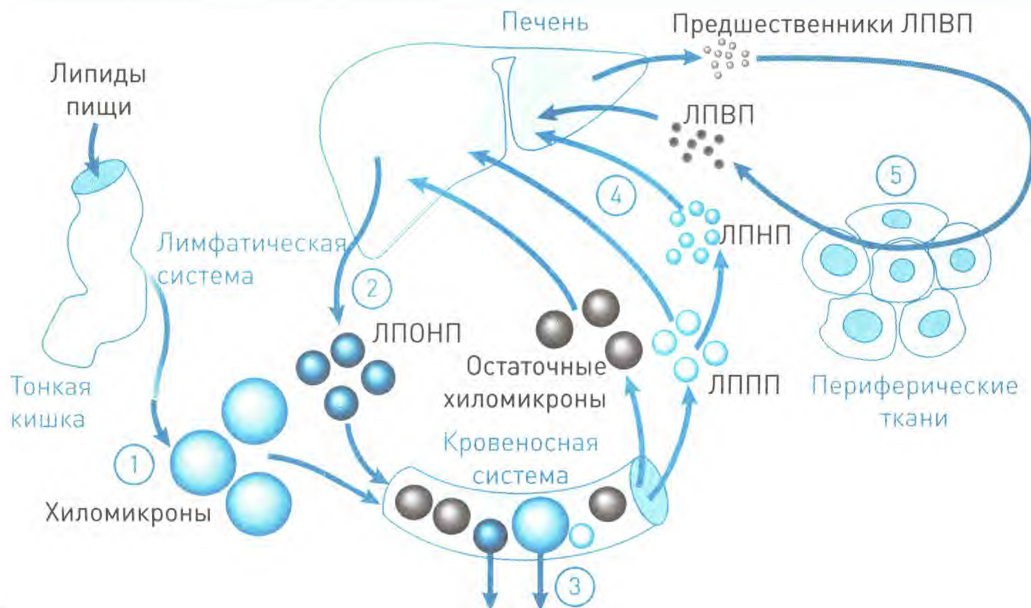
Строение липопротеинов плазмы крови



Размеры и подвижность липопротеинов в электрическом поле



Жизненный цикл липопротеинов



- ① Хиломикроны переносят пищевые ТАГ, фосфолипиды, холестерин и его эфиры в периферические ткани (преимущественно в жировую и мышечную ткани).
- ② ЛПОНП переносят синтезированные в печени холестерин, ТАГ и фосфолипиды в периферические ткани.
- ③ Эндотелиальные клетки захватывают свободные жирные кислоты, образовавшиеся в процессе гидролиза липопротеинов в кровотоке.
- ④ Остаточные хиломикроны, ЛППП, а также ЛПНП захватываются печенью.
- ⑤ ЛПВП переносят излишки холестерина из периферических тканей в печень.

Апопротеины

Апопротеины (аполипопротеины) — белковые компоненты (белки или полипептиды), входящие в состав липопротеинов. Апопротеины делятся на несколько основных классов, обозначаемых буквами (А, В, С и др.). Известно несколько десятков апопротеинов, часть из которых постоянно находится в составе липопротеинов, а некоторые могут передаваться между липопротеинами или перемещаться в свободном виде в кровотоке. Апопротеины повышают растворимость липопротеиновых частиц в водной среде, обеспечивают их сборку в гепатоцитах или энтероцитах, служат сайтами распознавания (лигандами) для мембранных рецепторов клеток-мишеней, активаторами ферментов, участвующих в метаболизме липопротеинов [лецитинхолестеринацилтрансферазы (ЛХАТ), липопротеинлипазы, печёночной ТАГ-липазы]. Вторичная структура интегральных апопротеинов класса В (апоВ-48 и апоВ-100) представлена в основном β-складчатыми структурами, что позволяет им стабилизировать сферическую форму липопротеина. Периферические апопротеины, например апоА, сформированы в основном α-спиральными структурами и могут относительно легко перемещаться между липопротеинами.

Класс	Апопротеин (ген)	Липопротеин	Функции
А	AI (APOA1)	Хиломикроны, ЛПВП	Основной апопротеин ЛПВП, кофактор лецитин:холестерол ацилтрансферазы (ЛХАТ), связывает фосфолипиды, связывает ABCA1* на макрофагах, защищает ЛПНП от окислительного стресса
	AII (APOA2)	ЛПВП, хиломикроны	Повышает активность печёночной липазы, защищает ЛПОНП от окислительного стресса, по некоторым данным ингибирует ЛХАТ
	AIV (APOA4)	Хиломикроны, ЛПВП	Участвует в обратном транспорте холестерина, активатор ЛХАТ, регулирует перенос липидов через мембрану гепатоцитов
	AV (APOA5)	Хиломикроны, ЛПОНП, ЛПВП	Снижает уровень ТАГ в плазме крови, регулирует созревание ЛПВП и метаболизм холестерина. Предполагается, что апоAV может активировать липопротеинлипазу, играет важную роль в пролиферации гепатоцитов
В	B100 (APOB)	ЛПОНП, ЛПНП	Выполняет структурную функцию в составе липопротеинов (может связывать как ТАГ, так и эфиры холестерина), служит лигандом для рецепторов ЛПНП
	B48 (APOB)	Хиломикроны	Структурно схож с B100, но лишён домена, связывающегося с рецепторами ЛПНП
С	CI (APOC1)	ЛПВП, хиломикроны, ЛПОНП,	Ингибирует СЕТР**, по некоторым данным может активировать ЛХАТ
	CII (APOC2)	Хиломикроны, ЛПОНП, ЛПВП	Активатор липопротеинлипазы
	CIII (APOC3)	Хиломикроны, ЛПОНП, ЛПВП	Ингибирует липопротеинлипазу, регулирует захват печенью липопротеинов, содержащих апоВ, повышает катаболизм ЛПВП, стимулирует адгезию моноцитов к эндотелиальным клеткам, активирует провоспалительные сигнальные пути
D	D (APOD)	ЛПВП	Участвует в обеспечении взаимодействия между ЛПНП и ЛПВП, а также между ЛПВП и клетками, может связывать и переносить стероидные гормоны, связывается с ЛХАТ

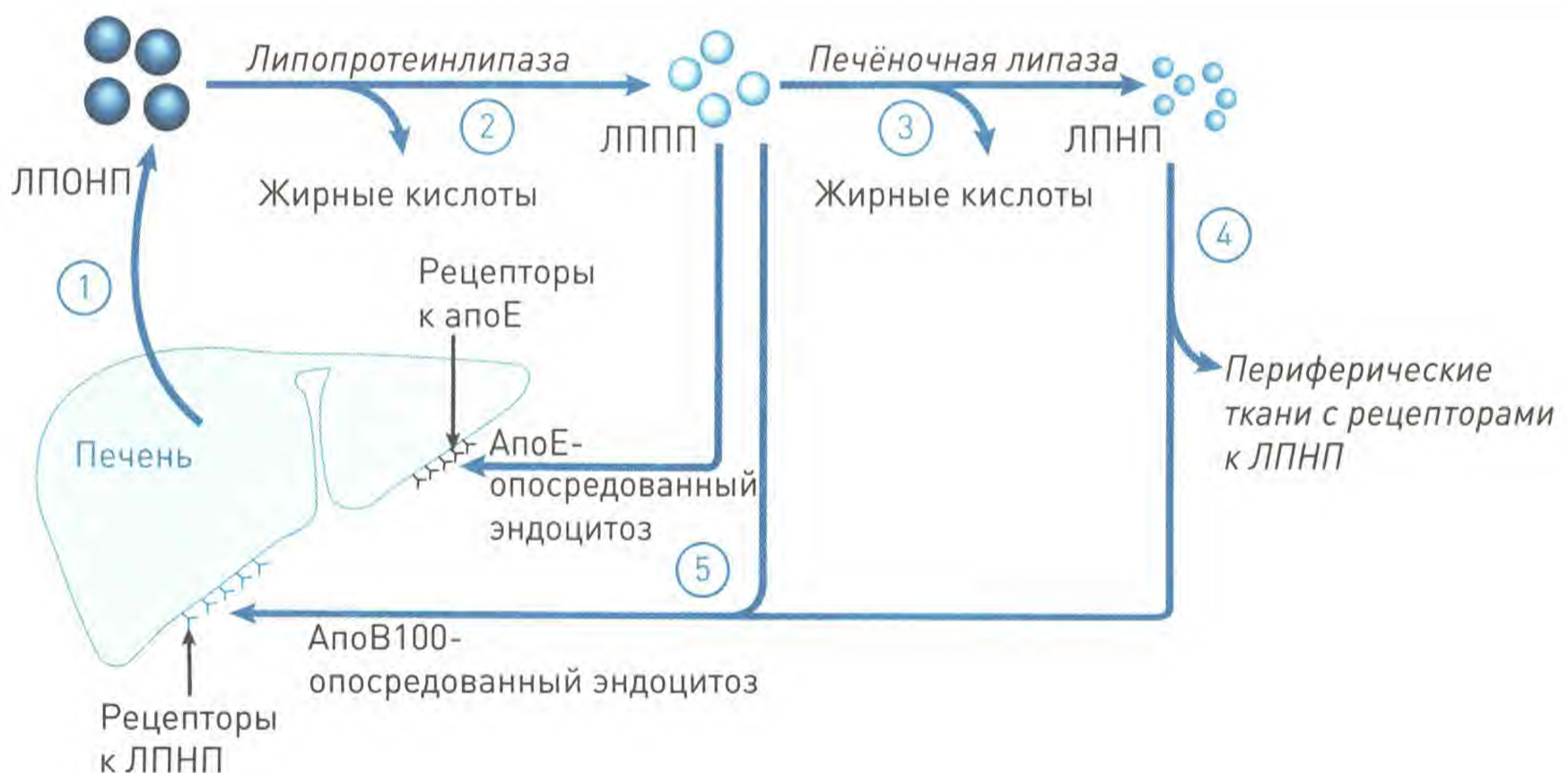
Окончание таблицы

Класс	Апопротеин (ген)	Лipoprotein	Функции
E	E (APOE)	Остаточные хиломикроны, ЛПОНП, ЛПВП	Облегчает связывание апоВ100 с рецепторами ЛПНП, ингибирует липопротеинлипазу, распознаётся рецепторами печени, обеспечивающими захват липопротеинов печенью, и тем самым стимулирует распад ЛПОНП и остаточных хиломикронов в печени
M	M (APOM)	ЛПВП, ЛПНП	Обеспечивает перенос липидов через мембрану, обеспечивает связывание сфингозин-1-фосфата, защищает его от гидролиза фосфатазами и облегчает связывание с рецепторами на клетках-мишенях
(a)	Апо(a) (LPA)	ЛПНП	Сериновая протеаза, связывается дисульфидными связями с апоВ100 ЛПНП, высокий уровень апо(a) ассоциирован с высоким риском развития патологии коронарных артерий и инсульта

* ABCA1 (ATP-binding cassette transporter) или CERP (cholesterol efflux regulatory protein) — мембранный белок, обеспечивающий передачу холестерина и фосфолипидов с клеточной мембраны на липопротеины апоА1 и апоЕ в ходе обратного транспорта холестерина.

** CETP (cholesteryl ester transfer protein) — белок плазмы крови, облегчающий передачу эфиров холестерина и ТАГ между липопротеинами. Он принимает ТАГ от ЛПОНП или хиломикронов и передаёт их в обмен на эфиры холестерина в ЛПВП. Поскольку в плазме крови он, как правило, связан с ЛПВП, его иногда также относят к апопротеинам ЛПВП.

Метаболизм липопротеинов очень низкой плотности



- ЛПОНП синтезируются гепатоцитами и попадают в кровоток.
- Под действием липопротеинлипазы формируются остаточные ЛПОНП (ЛППП).
- Из ЛППП под действием печёночной липазы образуются ЛПНП
- ЛПНП могут связываться с рецепторами к ЛПНП (апоВ-100) в периферических тканях и захватываться ими.
- Как ЛПНП, так и ЛППП могут возвращаться в печень и при участии апоЕ или апоВ-100 опосредованного эндоцитоза попадать в гепатоцит для последующего разрушения.

12.04 Дислипопроteinемии

Дислипопроteinемия — изменение в содержании липопротеинов в плазме (сыворотке) крови: повышение, снижение или изменение их соотношения. Причинами дислипопроteinемий может быть изменение активности ферментов обмена липопротеинов — ЛХАТ или липопротеинлипазы, нарушение рецепции липопротеинов клетками-мишенями, патология образования апопротеинов.

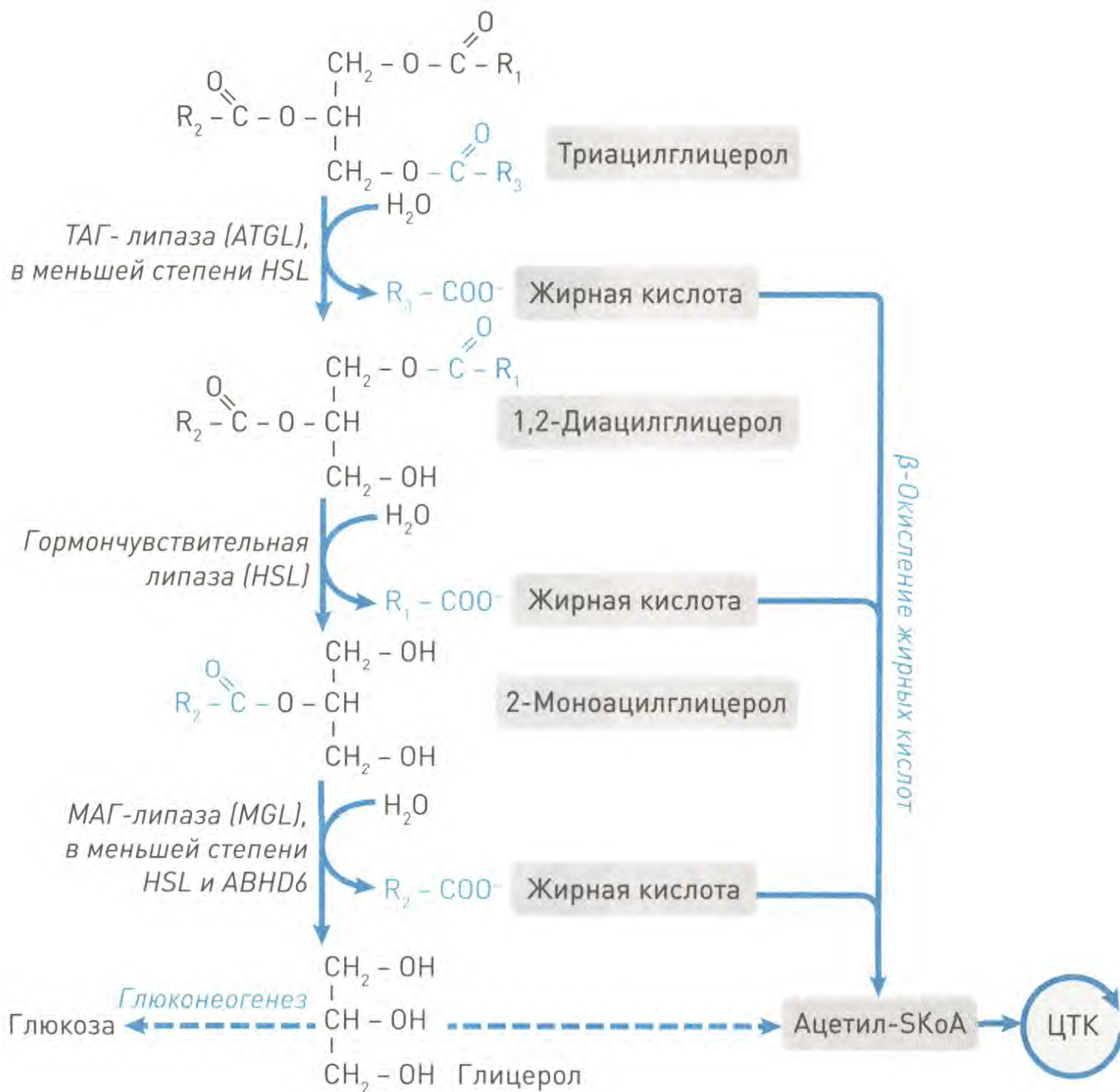
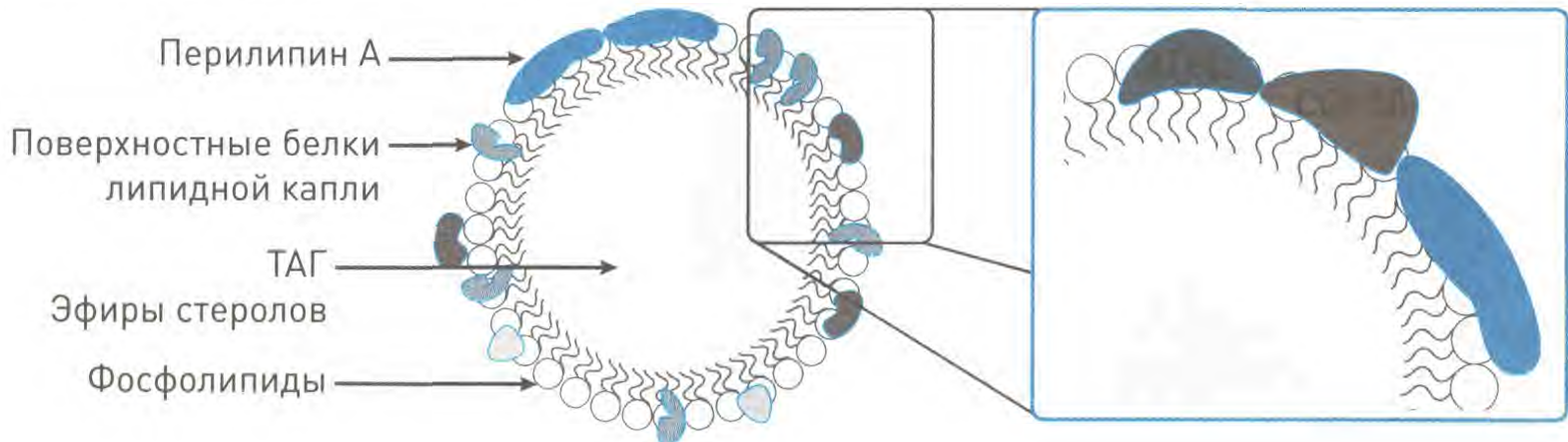
Гиперлипидемия — аномально повышенный уровень какого-либо класса липидов или липопротеинов в плазме крови. Термином «гиперлипидемия» обозначают как непосредственный результат биохимического лабораторного анализа (обнаружение повышенного уровня определённых липидов), так и целый ряд наследственных или приобретённых заболеваний, приводящих к соответствующим изменениям.

Тип*	Заболевания, причины	Основные проявления	Лечение
I Хиломи- кроны	<ul style="list-style-type: none"> Снижение активности липопротеинлипазы (тип Ia). Наследственный дефект апоС-II (тип Ib). Наличие ингибитора липопротеинлипазы в плазме крови 	Острый панкреатит, ксантомы, гепатоспленомегалия. Резко повышенный уровень ТАГ плазмы крови	Ограничение потребления жиров и углеводов с пищей
IIa ЛПНП	Наследственная гиперхолестеринемия (дефекты рецепторов ЛПНП)	Ксантелазмы, ксантомы сухожилий, атеросклеротические изменения, ишемическая болезнь сердца. Резко повышенный уровень холестерина плазмы крови, при типе IIb также повышается уровень ТАГ	Секвестранты желчных кислот, ингибиторы ГМГ-СКoA-редуктазы, ниацин
IIb ЛПОНП, ЛПНП	Наследственная комбинированная гиперлипидемия (дефицит рецепторов ЛПНП и мутации апоВ, дефицит лизосомальной кислой липазы, дефицит апоD или апоAI, снижение активности ЛХАТ)	Ксантомы на ладонях, атеросклероз, поражение сосудов конечностей. В плазме крови увеличен уровень холестерина и ТАГ	Ингибиторы ГМГ-СКoA-редуктазы, ниацин, фибраты
III ЛППП, ЛПОНП	Наследственная дисбеталипопротеинемия (дефект апоЕ, нарушение превращения ЛПОНП в ЛПНП)	Ксантомы на ладонях, атеросклероз, поражение сосудов конечностей. В плазме крови увеличен уровень холестерина и ТАГ	Ингибиторы ГМГ-СКoA-редуктазы, фибраты
IV ЛПОНП	Наследственная гипертриглицеридемия (повышенная продукция ТАГ гепатоцитами)	Панкреатит, часто сочетается с сахарным диабетом, ожирением. Увеличен уровень ТАГ плазмы крови, уровень холестерина может оставаться нормальным или повышенным	Ингибиторы ГМГ-СКoA-редуктазы, ниацин, фибраты
V ЛПОНП и хиломи- кроны	Повышенная продукция ЛПОНП и нарушение функции липопротеинлипазы	Ксантоматоз, иногда сочетается с сахарным диабетом. Повышен уровень ТАГ и холестерина в плазме крови	Ниацин, фибраты

* Синим выделены липопротеины, уровень которых повышен.

12.05 Липолиз

Нейтральные жиры накапливаются в адипоцитах (а также в клетках надпочечников, семенников и яичников, активно синтезирующих стероидные гормоны) в виде липидных капель. В центре такой капли расположены преимущественно ТАГ, окружённые монослоем фосфолипидов. Поверхность липидной капли покрыта белками — перилипинами, регулирующими её формирование и деградацию. Помимо перилипинов, на поверхности липидной капли также находятся адипоцитарная ТАГ-липаза (ATGL) и её коактиватор под названием CGI-58/ABHD5 (comparative gene identification-58, abhydrolase domain-containing 5).



В процессе липолиза от молекулы ТАГ отщепляются три свободных ВЖК:

- сначала ТАГ превращается в ДАГ под действием ATGL;
- затем ДАГ превращается в МАГ под действием гормончувствительной липазы (HSL);
- и, наконец, МАГ-липаза (MGL) гидролизует МАГ с образованием глицерола и ВЖК.

Перилипины

Перилипины — семейство белков, покрывающих поверхность липидных капель в адипоцитах и контролирующих их формирование и деградацию. Наиболее широко представлен в адипоцитах перилипипин А. Он содержит несколько аминокислотных остатков серина, которые могут подвергаться фосфорилированию при участии протеинкиназы А.

В условиях отсутствия стимула, активирующего липолиз, перилипины как бы окутывают липидную каплю, что препятствует взаимодействию липаз (HSL, ATGL и других) с ТАГ и поддерживает минимальный уровень базального липолиза. На поверхности липидной капли перилипипин связывает в комплекс и ингибирует белок CGI-58/ABHD5, препятствуя активации ATGL.

При дефиците субстратов для получения энергии в организме происходит выброс адреналина, стимулирующего β_3 -адренорецепторы адипоцитов, с последующей активацией аденилатциклазной сигнальной системы. Перилипипин гиперфосфорилируется протеинкиназой А, изменяет конформацию, и ТАГ липидной капли открываются для гидролиза липазами.

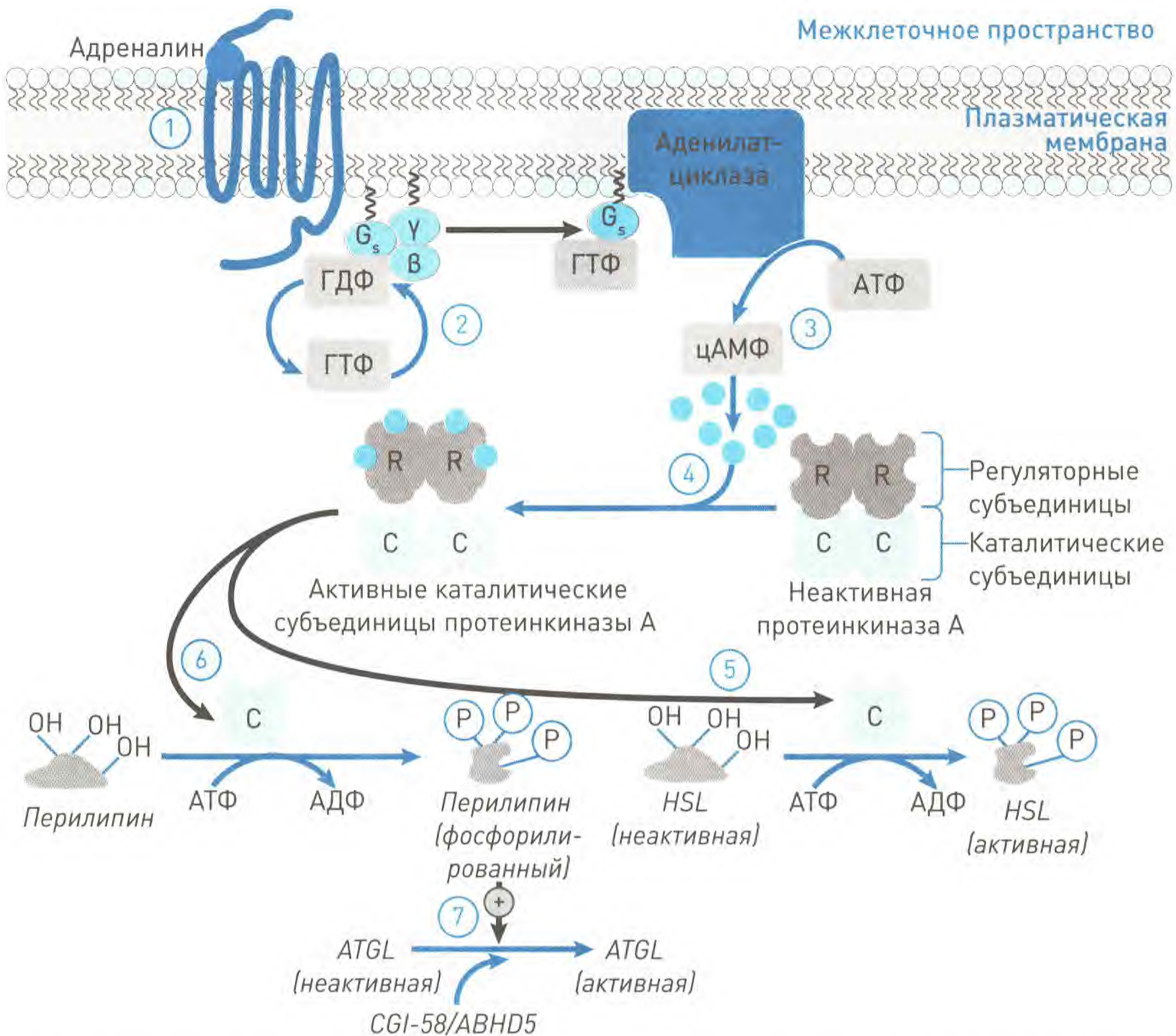
Перилипипин подвергается динамическому гликозилированию при участии O-GlcNAc трансферазы (OGT). Повышенная активность OGT в клетке замедляет липолиз и повышает риск ожирения и инсулинорезистентности.

Регуляция липолиза

Спрос на субстраты для получения энергии во время голодания является основным фактором для запуска липолиза (стимулированный липолиз). Наоборот, низкая интенсивность липолиза в постабсорбтивном периоде (базальный липолиз) приводит к снижению содержания жирных кислот в крови и увеличению использования глюкозы в тканях с высокой потребностью в энергии. Переключение между базальным и стимулированным липолизом обеспечивается многочисленными эндокринными, паракринными и аутокринными факторами, включая гормоны, цитокины и нейромедиаторы, путём регулирования экспрессии или активности основных липолитических ферментов ATGL и HSL. Классический путь активации липолиза в белых адипоцитах задействует катехоламины, которые активируют ATGL и HSL через гормональный (адреналин) или симпатонейрональный (норадреналин) механизмы. Другие активирующие гормоны и цитокины включают глюкокортикоиды, йодтиронины, эйкозаноиды, факторы роста, ИЛ, ФНО α , лептин и многие другие. Действие инсулина представляет классический пример ингибирования ATGL и HSL.

Основную роль в регуляции липолиза играет фосфорилирование перилипипина А под действием протеинкиназы А. Фосфорилирование перилипипина А приводит к его перемещению непосредственно с поверхности липидной капли в цитоплазму, что открывает путь к ТАГ для цитоплазматических липаз. Одновременное фосфорилирование HSL, хотя и повышает её активность в 2–3 раза, тем не менее не способно обеспечить 50-кратное усиление липолиза, которое наблюдается при гормональной стимуляции.

Адреналин связывается с β_3 -адренорецептором и активирует аденилатциклазу. Аденилатциклаза повышает продукцию циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), который активирует протеинкиназу А. Белок CGI-58/ABHD5 выходит из комплекса с перилипипином и присоединяется к ATGL, изменяя её субстратную специфичность. Активные каталитические субъединицы протеинкиназы А также могут фосфорилировать HSL. Фосфорилированная HSL мигрирует в цитоплазме к липидной капле. Отсутствие на поверхности липидной капли перилипипина позволяет HSL подобраться к ядру липидной капли, где образуется субстрат для HSL 1,2-ДАГ, который она гидролизует до МАГ и ВЖК.



- 1 Взаимодействие адреналина с β_3 -адренорецептором приводит к изменению конформации рецептора. Это изменение передаётся на G_s -белок, который состоит из трёх субъединиц (α , β и γ), α -субъединица связана с гуанозиндифосфатом (ГДФ).
- 2 В результате взаимодействия с рецептором β - и γ -субъединицы отсоединяются, одновременно на α -субъединице ГДФ заменяется на гуанозинтрифосфат (ГТФ).
- 3 Активированная α -субъединица стимулирует аденилатциклазу, которая начинает синтез цАМФ. Одновременно происходит гидролиз ГТФ, по окончании которого α -субъединица вновь соединяется с β - и γ -субъединицами и переходит в неактивное состояние.
- 4 Циклический АМФ (цАМФ) связывается с регуляторными субъединицами протеинкиназы А (R) и вызывает их

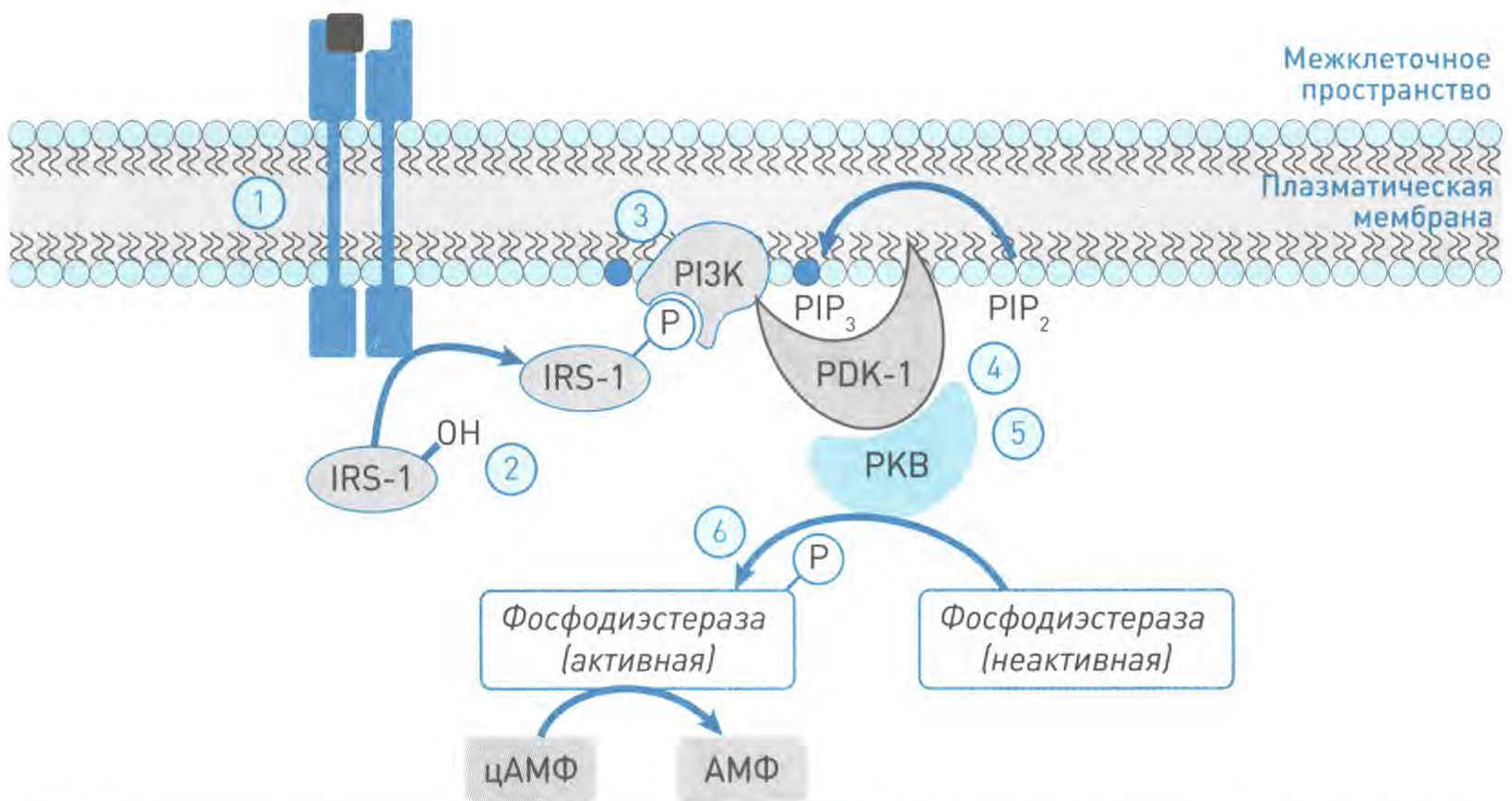
диссоциацию от каталитических. В результате каталитические субъединицы (С) становятся активными.

- 5 Активные каталитические субъединицы протеинкиназы А фосфорилируют HSL. Фосфорилированная HSL перемещается в цитоплазме к липидной капле.
- 6 Активные каталитические субъединицы протеинкиназы А фосфорилируют перилипин, вследствие чего он изменяет конформацию и уходит с поверхности липидной капли в цитоплазму, повышая доступность липидной капли для действия липаз. Белок CGI-58/ABHD5 отделяется от перилипина и присоединяется к ATGL, активируя её.
- 7 ATGL после связывания с CGI-58/ABHD5 начинает отщеплять ВЖК от ТАГ с образованием ДАГ.

Инсулин активирует PI3K, которая через ряд последовательных реакций фосфорилирует протеинкиназу В (PKB/Akt). PKB фосфорилирует фосфодиэстеразу 3В (PD3В), которая превращает цАМФ в АМФ. В результате действия инсулина уровень цАМФ в клетке снижается, уменьшая активность протеинкиназы А.

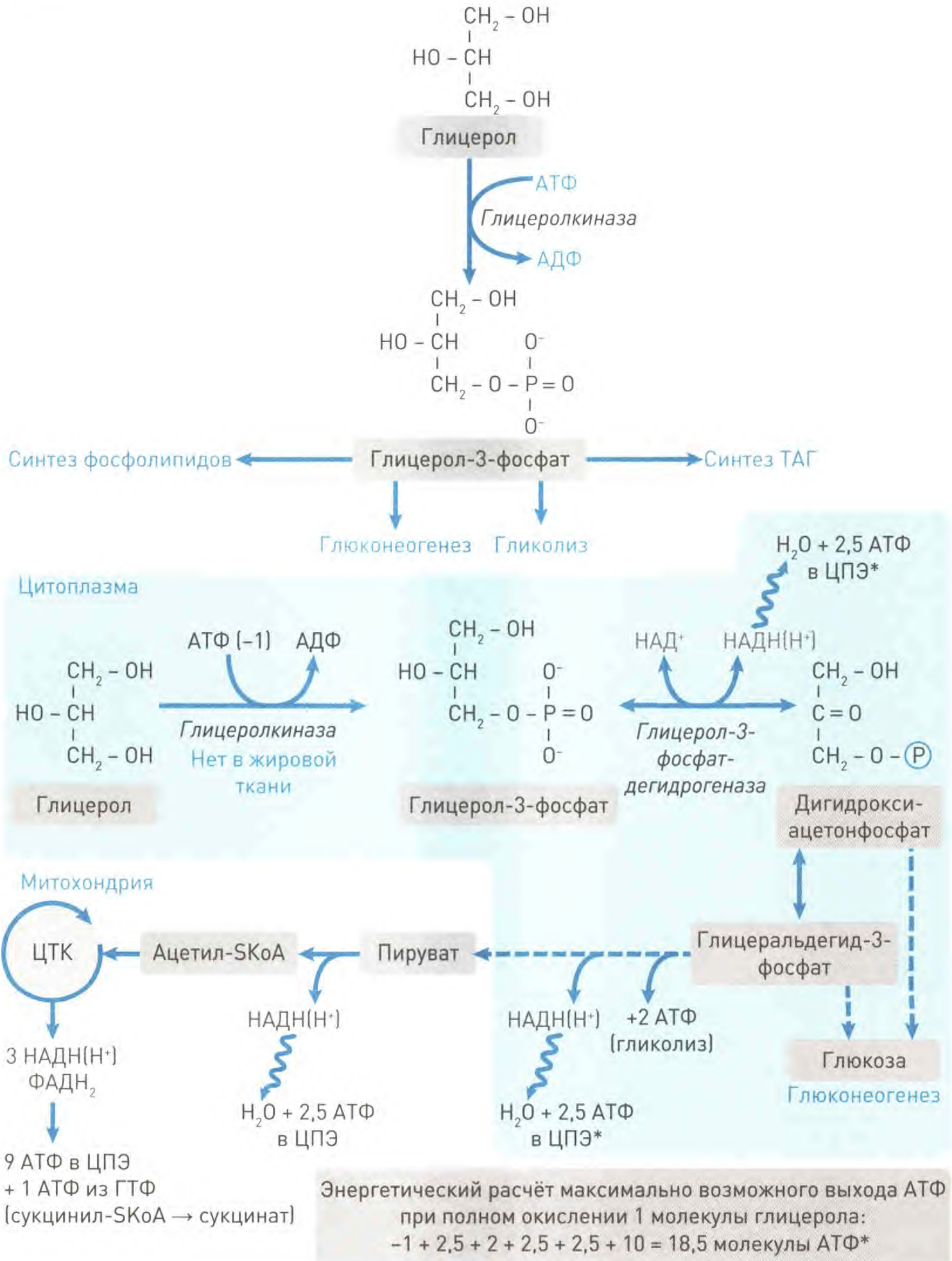
Помимо протеинкиназы А, в фосфорилировании HSL могут участвовать АМФ-активируемая протеинкиназа (AMPK), киназа гликогенсинтазы 4 (GSK-4), Ca^{2+} /кальмодулин-зависимая киназа 1 (CAMK1).

Экспрессия генов *PNPLA2* и *LIPE* регулируется при помощи семейства транскрипционных факторов PPAR, экспрессия *LIPE* также находится под контролем RXR, LXR и стероидогенного фактора 1. Промотор *LIPE* содержит стерол-регуляторный элемент, который может связывать факторы SREBP (sterol-responsive element-binding protein — белки, связывающиеся со стерол-регуляторными элементами).



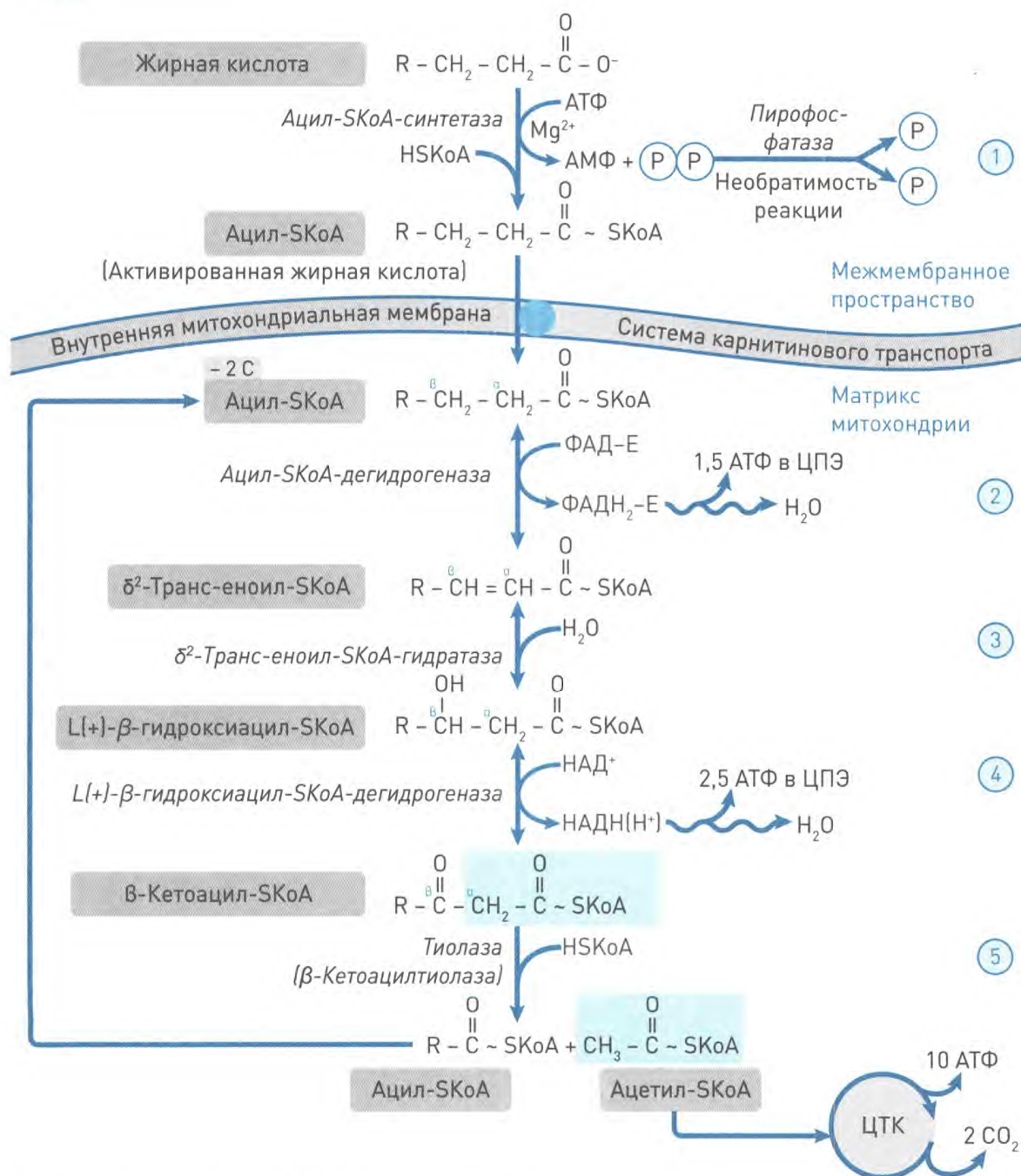
- 1) Рецепторы инсулина при связывании с лигандом димеризуются и происходит аутофосфорилирование цитоплазматических доменов каждого мономера по остаткам тирозина. При этом один мономер фосфорилирует внутриклеточный домен другого (партнёрского) мономера.
- 2) При фосфорилировании остатка тирозина внутриклеточный домен рецепторной тирозинкиназы приобретает способность фосфорилировать адаптерный белок IRS-1 (insulin receptor substrate 1).
- 3) Фосфорилированный IRS-1 активирует PI3K, которая превращает фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат (PIP₂) в фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфат.
- 4) Фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфат активирует протеинкиназу PDK-1.
- 5) PDK-1 фосфорилирует протеинкиназу В (PKB/Akt2) по остатку серина Сер-473, что приводит к её активации.
- 6) PKB фосфорилирует фосфодиэстеразу 3В (PD3В), которая превращает цАМФ в АМФ. В результате действия инсулина уровень цАМФ в клетке снижается, уменьшая активность протеинкиназы А.

12.06 Метаболизм глицерола



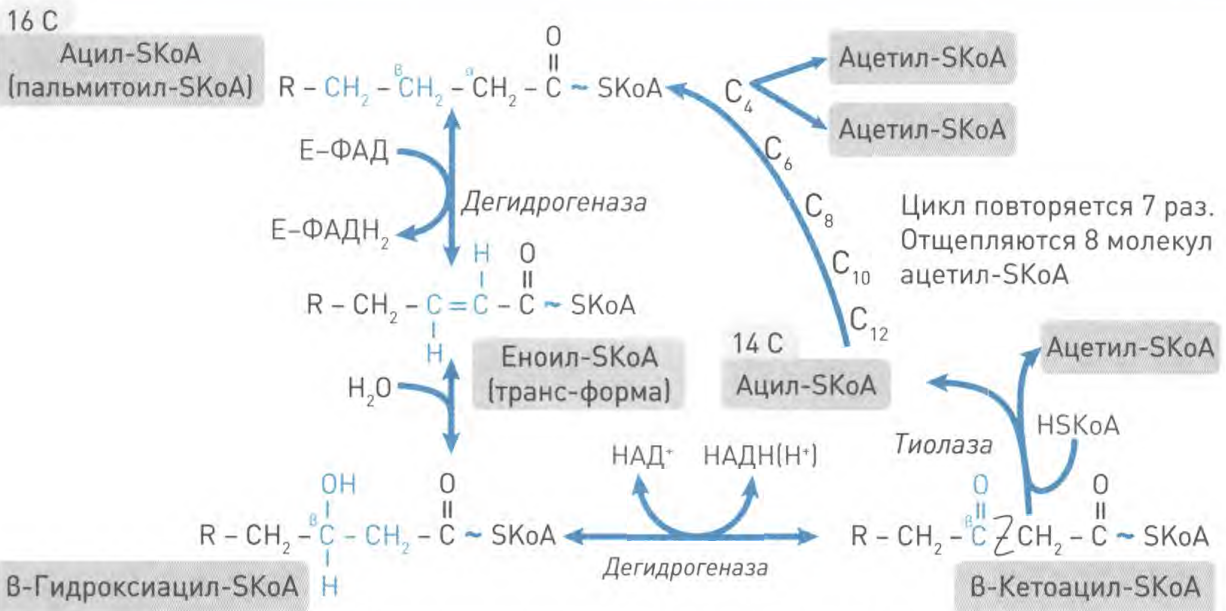
*Через аспартатный челночный механизм.

12.07 В-Окисление высших жирных кислот



Длинноцепочечный ацил-SКоА последовательно укорачивается, проходя цикл за циклом ферментативные реакции (2)–(5); в результате каждого цикла происходит отщепление ацетил-SКоА, катализируемое тиолазой (реакция 5). Когда остаётся четырёхуглеродный ацильный радикал, из него в результате реакции (5) образуются 2 молекулы ацетил-SКоА. На промежуточных этапах участвует специфическая дегидрогеназа ВЖК со средней длиной цепи. Процесс плохо отрегулирован, реакции обратимы, в результате накапливаются промежуточные ВЖК, они могут окисляться до дикарбоновых кислот [C5–C8], которые попадают в кровь, что свидетельствует о нарушении действия дегидрогеназы жирных кислот со средней длиной цепи.

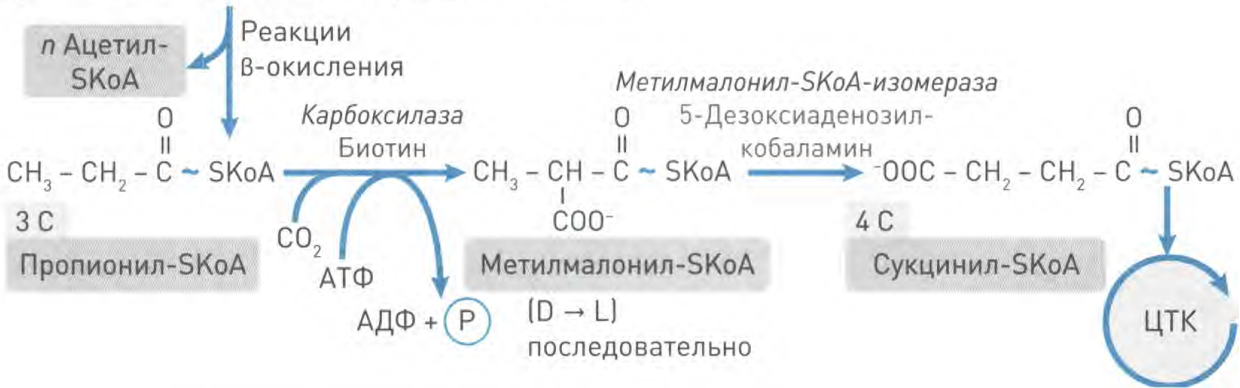
Собственно β-окисление в матриксе митохондрии



Продуктами каждого цикла β-окисления являются ФАДН₂, НАДН(H⁺) и ацетил-SКоА.

Окисление жирных кислот с нечётным числом атомов углерода

В результате окисления ВЖК с нечётным числом углеродных атомов в последнем цикле образуется пропионил-SКоА, содержащий 3 атома С.



Окисление ненасыщенных жирных кислот

β-Окисление ненасыщенных ВЖК идёт обычным путём до тех пор, пока двойная связь не окажется между третьим и четвёртым атомами С. Еноил-SКоА-изомераза перемещает двойную связь из положения Δ3-4 в положение Δ2-3 и изменяет *цис*-конформацию. При наличии в молекуле ВЖК одной двойной связи пропускается первая дегидрогеназная реакция β-окисления и, следовательно, в этом цикле ФАДН₂ не образуется.

При наличии двух и более двойных связей в молекуле ВЖК в процессе также участвует β-гидроксиацил-SКоА-эпимераза. ВЖК, образующие в процессе β-окисления Δ3-4-*цис*-ацил-SКоА (как линолевая кислота), в дальнейшем метаболизируются с участием специфических редуктаз, восстанавливающих двойную связь в указанном положении с использованием НАДФН(H⁺).

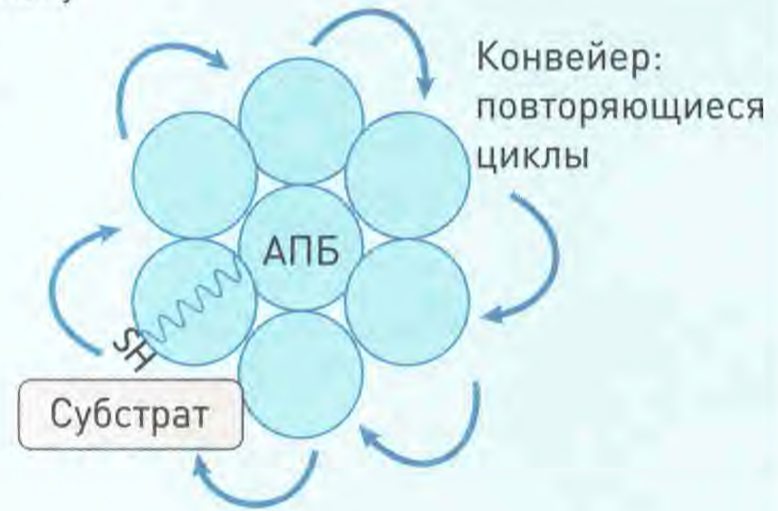
Окисление жирных кислот с разветвлённой цепью

β-Окисление ВЖК с разветвлённой цепью (фитановой кислоты), например требует наличия фермента, окисляющего α-углеродный атом. Дефект этого фермента приводит к болезни Рефсума.

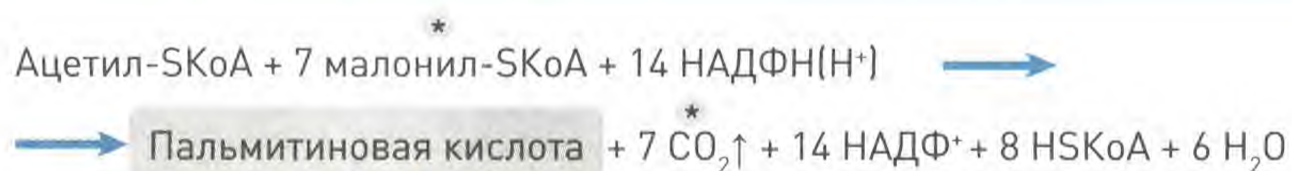
12.08 Биосинтез высших жирных кислот

Происходит в цитоплазме, во всех клетках, но в основном в печени. Это способ использования углеводов пищи для синтеза фосфолипидных мембран (когда с энергией «всё в порядке»).

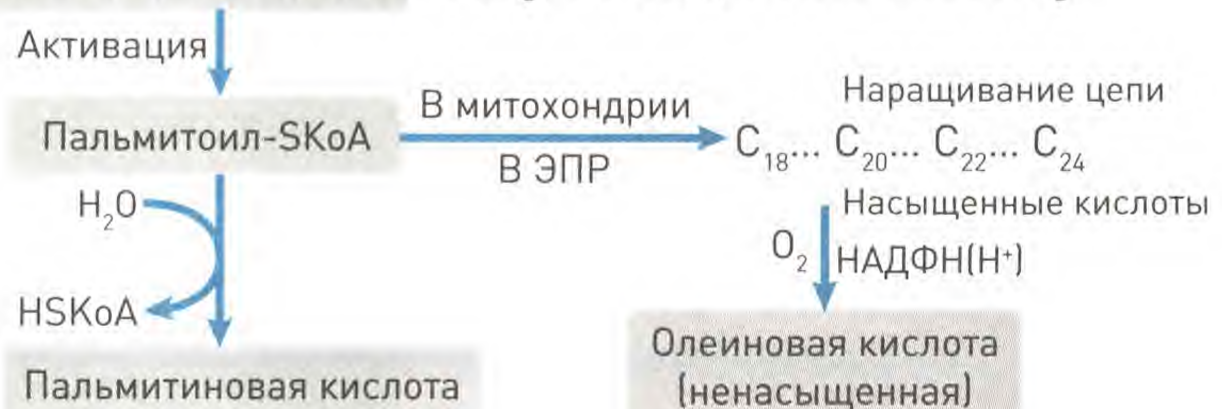
События	Участники
Выход ацетил-SКоА из митохондрии (в составе цитрата) в цитоплазму (когда много АТФ в митохондрии)	Перенос в цитоплазму цитрата, образующегося в первой реакции ЦТК. Цитрат, выходящий в цитоплазму, ингибирует фосфофруктокиназу 1 и останавливает гликолиз, расщепляется АТФ-цитратлиазой до оксалоацетата и ацетил-SКоА
Образование малонил-SКоА, который необратимо блокирует транспорт ВЖК в митохондрию и переключает β -окисление ВЖК на их синтез	<ul style="list-style-type: none"> • Ацетил-SКоА в цитоплазме. • АТФ. • Биотин. • Mn^{2+} или Mg^{2+}. • CO_2 (HCO_3^-). • Фермент: ацетил-SКоА-карбоксилаза (лимитирует весь синтез)
Перенос ацетильного (2C) и малонильных (3C) остатков на ацилпереносящий белок (АПБ), декарбоксилирование (-1C) и синтез пальмитиновой кислоты (C16) в результате семи повторяющихся циклов ферментативных реакций, осуществляемых мультиферментным комплексом — синтазой ВЖК	НАДФН(H^+) и фермент — синтаза высших жирных кислот: 6 активных центров и АПБ в центре, содержащий фосфопантотеновую кислоту, которая своей -SH-группой переносит субстрат от одного активного центра к другому



Общий баланс синтеза пальмитиновой кислоты

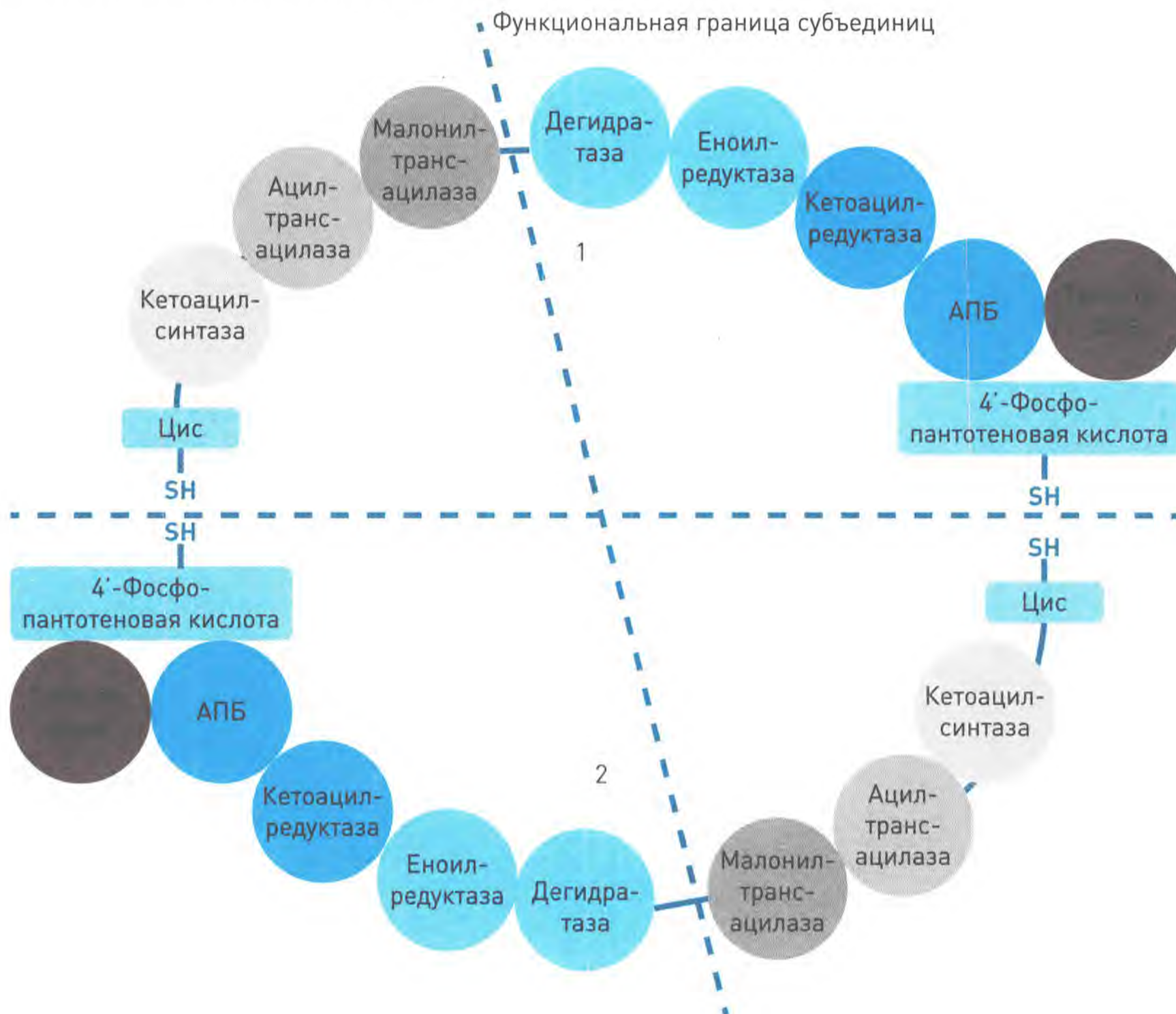


В организме животных преобладают ВЖК с чётным числом углеродных атомов, так как при синтезе цепь удлиняется каждый раз на 2 атома углерода и при β -окислении отщепляется по 2 атома углерода



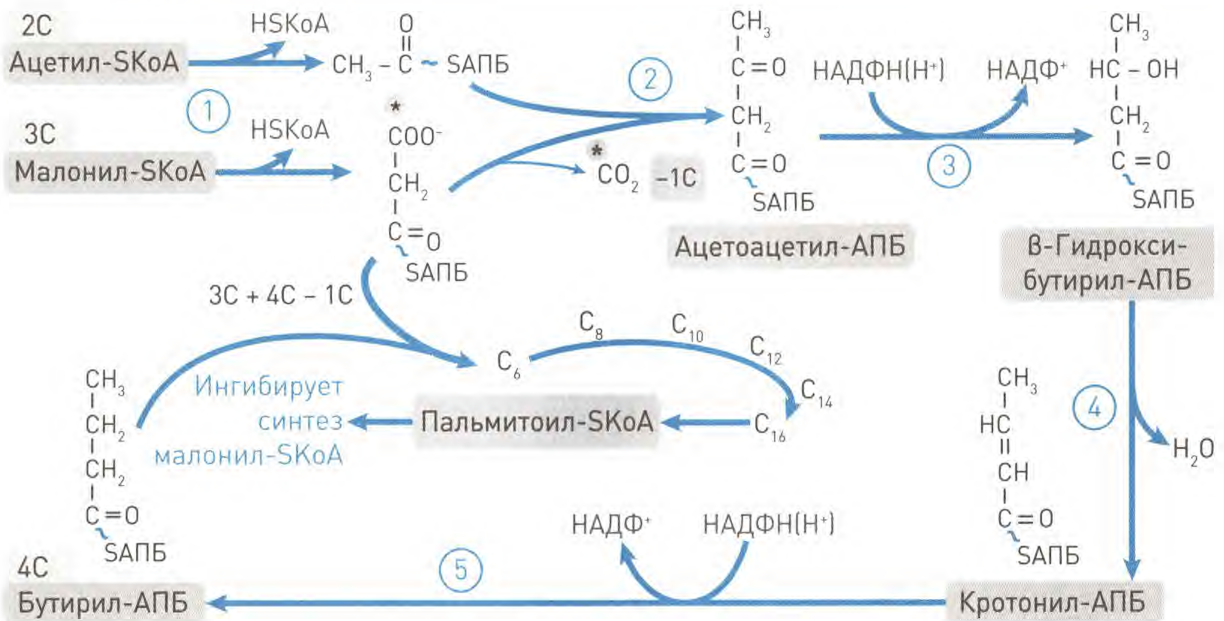
Структура синтазы жирных кислот

Синтаза состоит из двух одинаковых протомеров, каждый из которых имеет доменное строение. Этот комплекс удлиняет радикал жирной кислоты на два атома С, донором служит малонил-SКоА. Конечный продукт комплекса — пальмитиновая кислота.

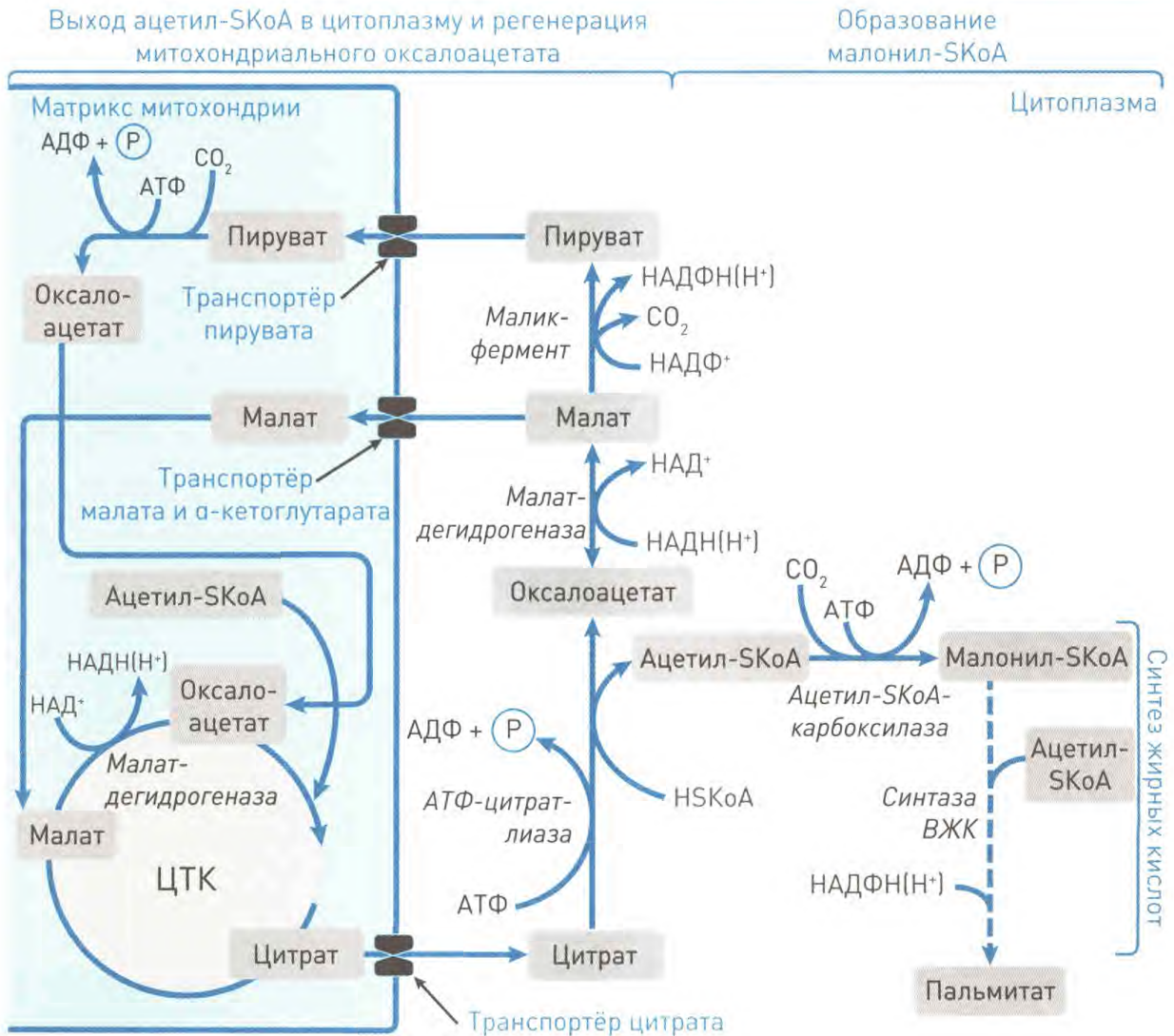


- 1 Последовательно присоединяется малонил-SКоА к фосфопантотеновой кислоте ацилпереносящего белка (АПБ) и ацетил-SКоА к цистеину 3-кетоацилсинтазы.
- 2 3-Кетоацилсинтаза катализирует перенос ацетильной группы на C_2 малонила с отщеплением карбоксильной группы.
- 3 Кетогруппа в трёх последовательных реакциях превращается в метиленовую группу с образованием насыщенного ацильного остатка, связанного с фосфопантотеновой кислотой.
- 4 Полученный ацильный остаток переносится на цистеин 3-кетоацилсинтазы, к фосфопантотеновой кислоте присоединяется малонил-SКоА, цикл повторяется 7 раз до образования пальмитиновой кислоты.
- 5 Пальмитиновая кислота отщепляется тиоэстеразой.

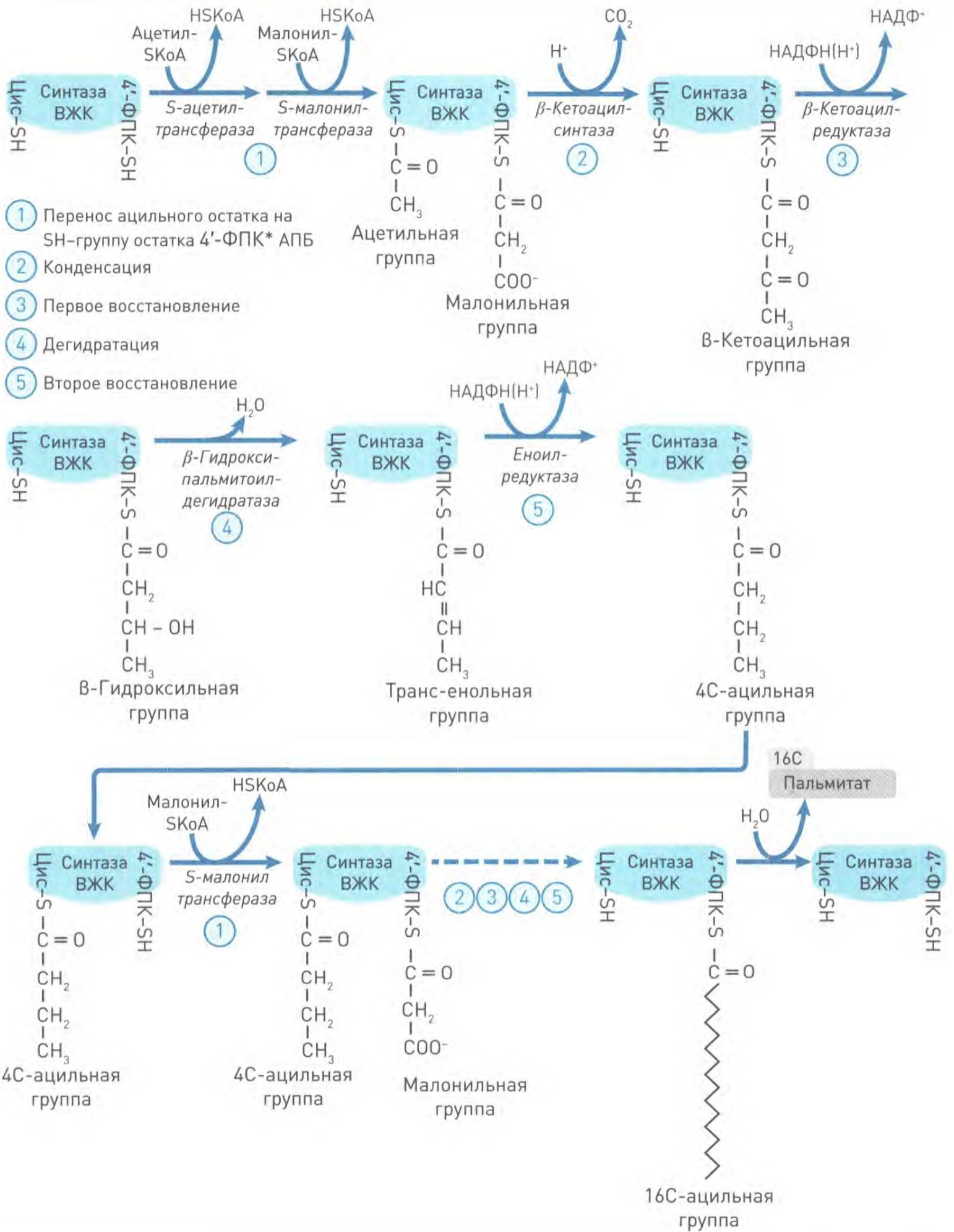
Общая схема реакций синтеза высших жирных кислот



Субстраты для синтеза высших жирных кислот

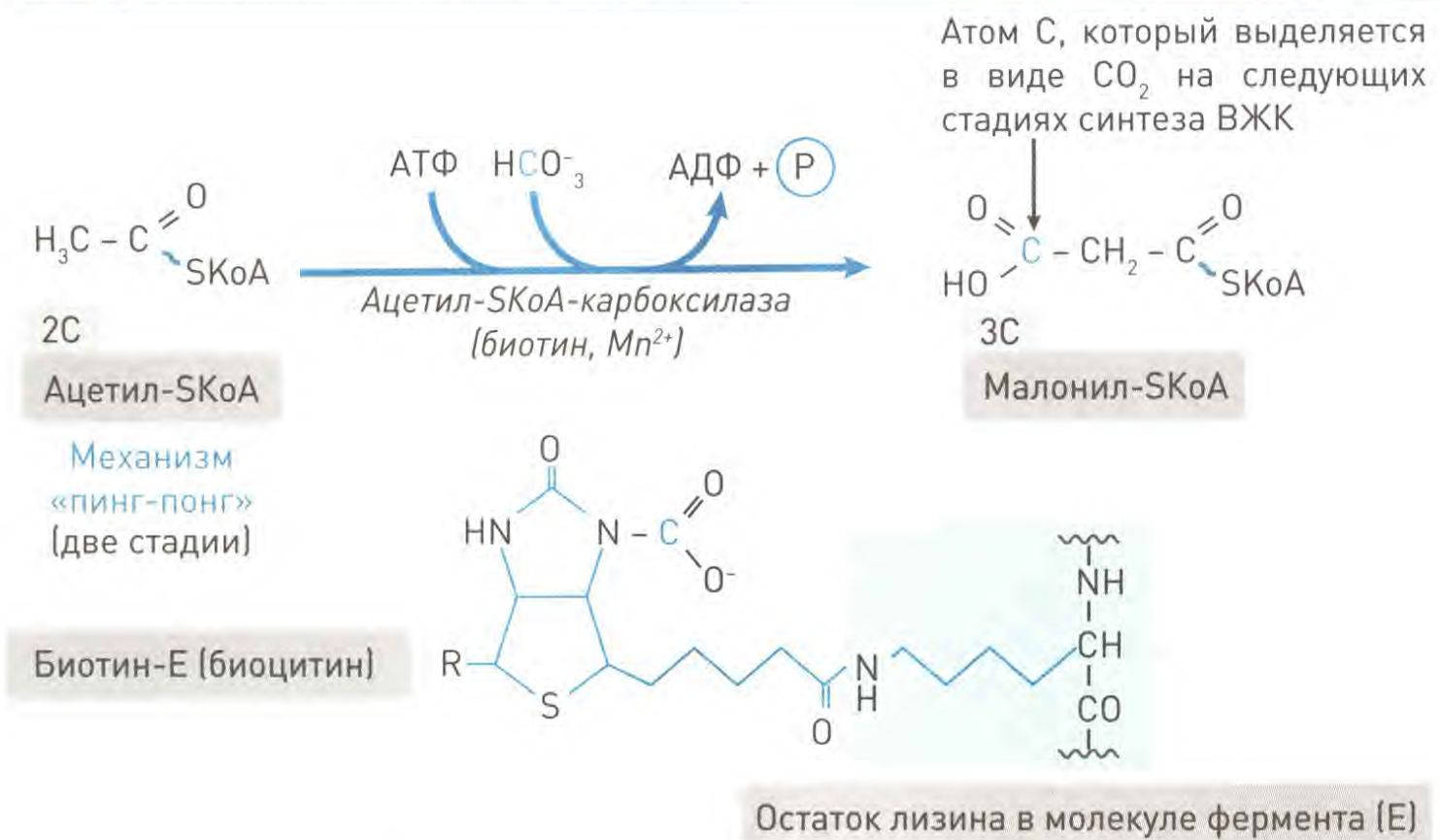


Реакции синтеза жирных кислот



*4'-ФПК — 4'-фосфопантотеновая кислота с остатками цистеина на конце, присоединённая к ацилпереносителю белку.

Ацетил-SКоА-карбоксилаза



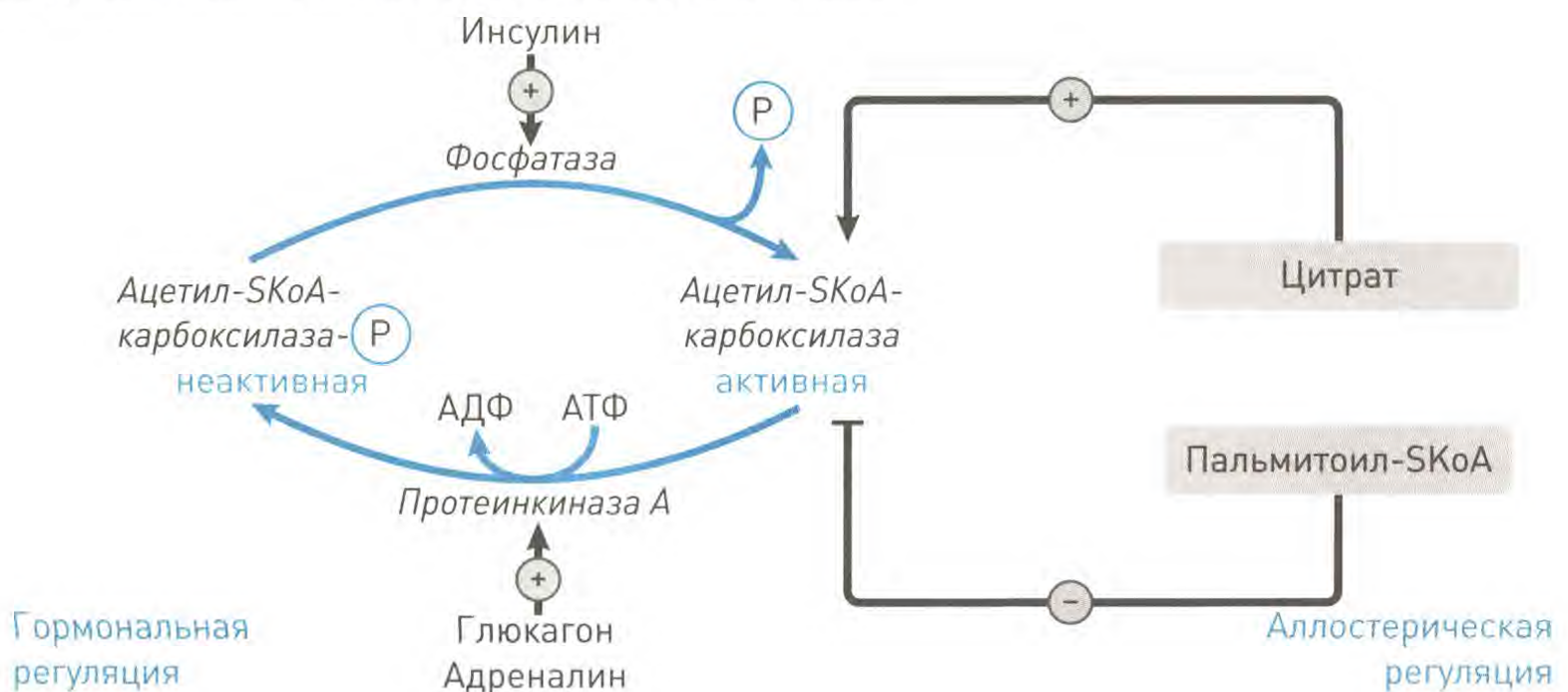
Биотин присоединяется к NH_2 -группе остатка лизина в молекуле фермента. Пищевой биотин полностью связывается в кишечнике белком сырого яйца авидином — возникает гиповитаминоз.

Регуляция активности ацетил-SКоА-карбоксилазы

Способы регуляции:

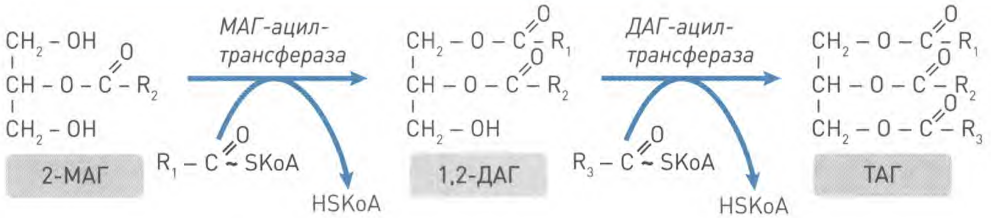
- индукция синтеза (инсулин);
- ассоциация/диссоциация протомеров (активатор/ассоциация — цитрат, ингибитор/диссоциация — длинноцепочечные ацил-SКоА);
- фосфорилирование/дефосфорилирование (ингибирование/фосфорилирование — адреналин, глюкагон; активация/дефосфорилирование — инсулин).

При накоплении ацил-SКоА (главным образом, пальмитоил-SКоА) в результате липолиза или увеличения поступления свободных ВЖК в ткани происходит ингибирование синтеза ВЖК *de novo*. Избыток ацил-SКоА также подавляет транспорт цитрата из митохондрии в цитоплазму, что дополнительно снижает активность синтеза ВЖК.

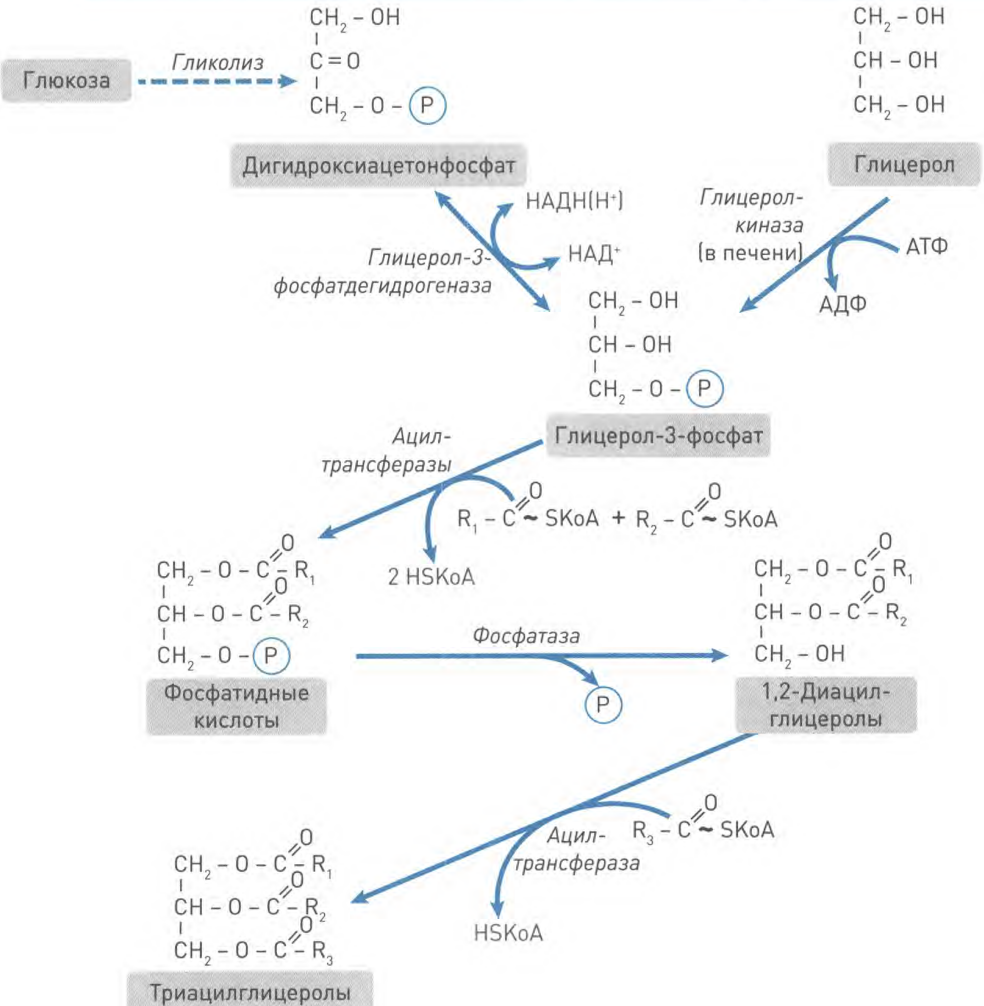


12.09 Синтез триацилглицеролов

Моноацилглицерольный путь синтеза в энтероцитах



Глицеролфосфатный путь синтеза в жировой ткани и в печени

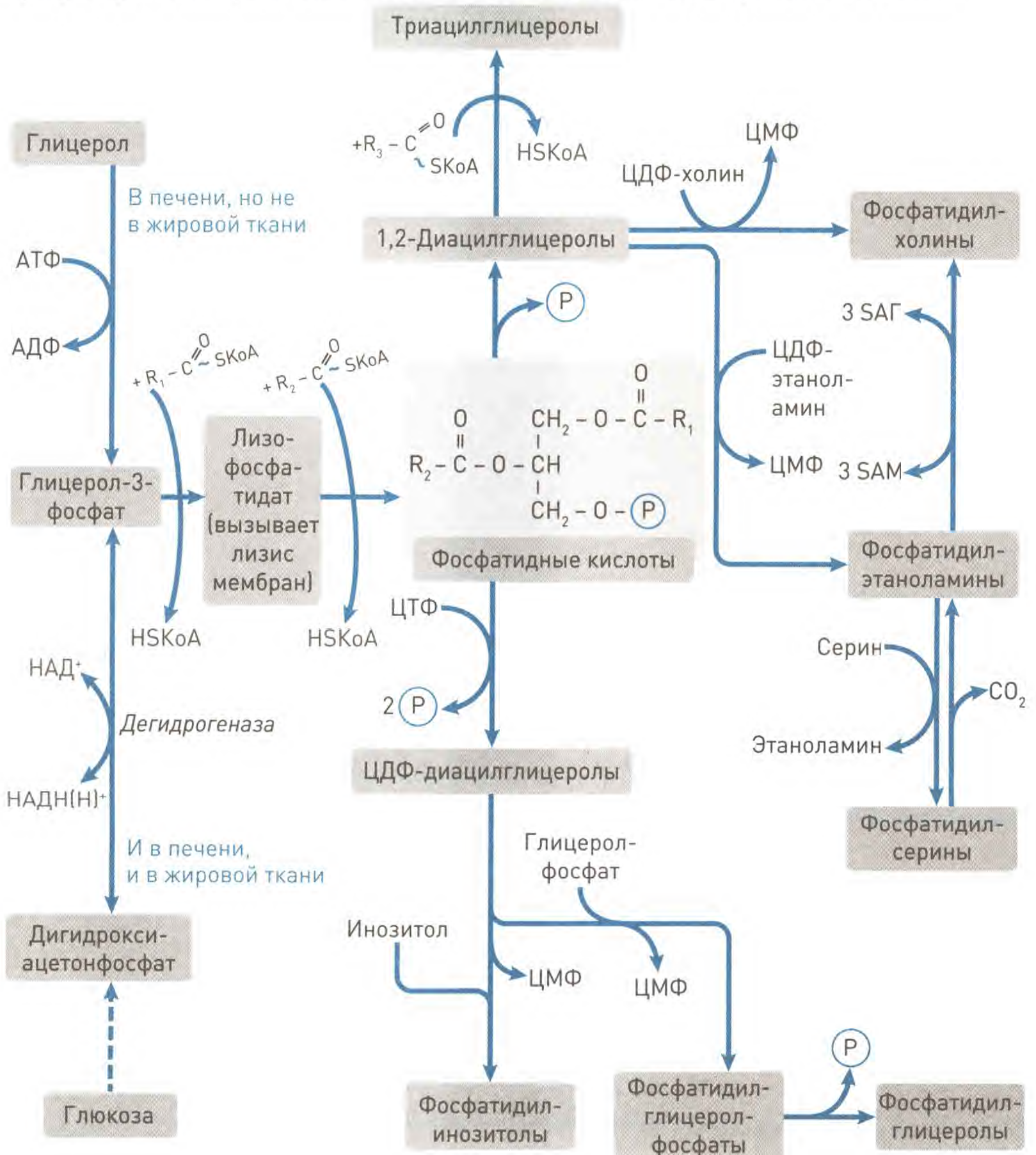


12.10 Фосфолипиды

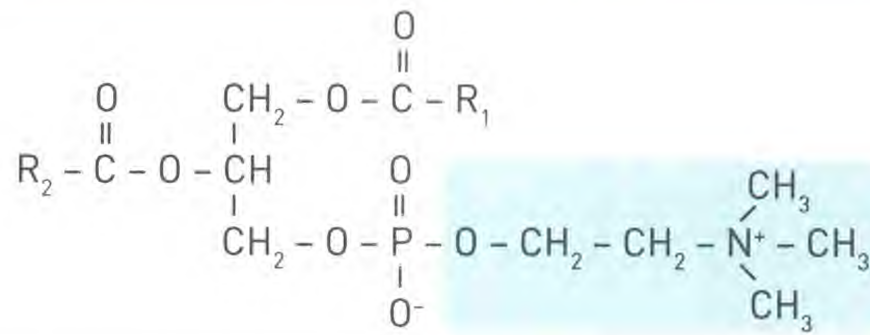
Фосфолипиды — сложные липиды, содержащие, помимо эфира многоатомного спирта и ВЖК, остаток фосфорной кислоты:

- глицерофосфолипиды — фосфатидилхолины (лецитины), фосфатидилэтанолламины, фосфатидилсерины, кардиолипиды, фосфатидилинозитолы;
- сфингофосфолипиды — сфингомиелин.

Фосфолипиды — главный липидный компонент клеточных мембран, инозитолтрифосфат (ИФ₃) и ДАГ выполняют роль вторичных посредников передачи гормонального сигнала в клетке. Фосфатидилхолины и фосфатидилэтанолламины составляют $\frac{3}{4}$ всех фосфолипидов, остальные присутствуют в минорных количествах. Биосинтез фосфолипидов происходит в печени.

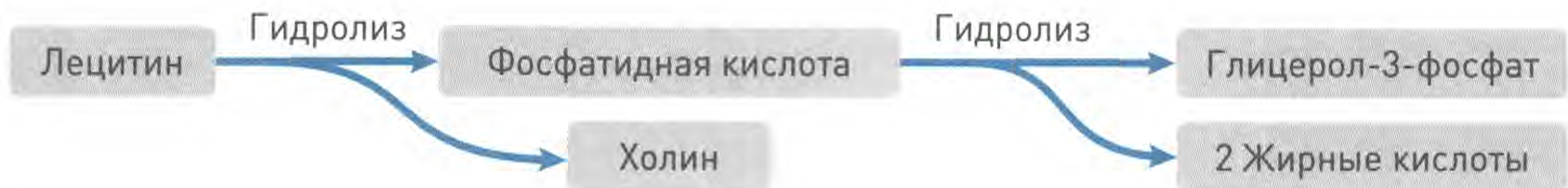


Фосфатидилхолины (лецитины)



Фосфатидная кислота

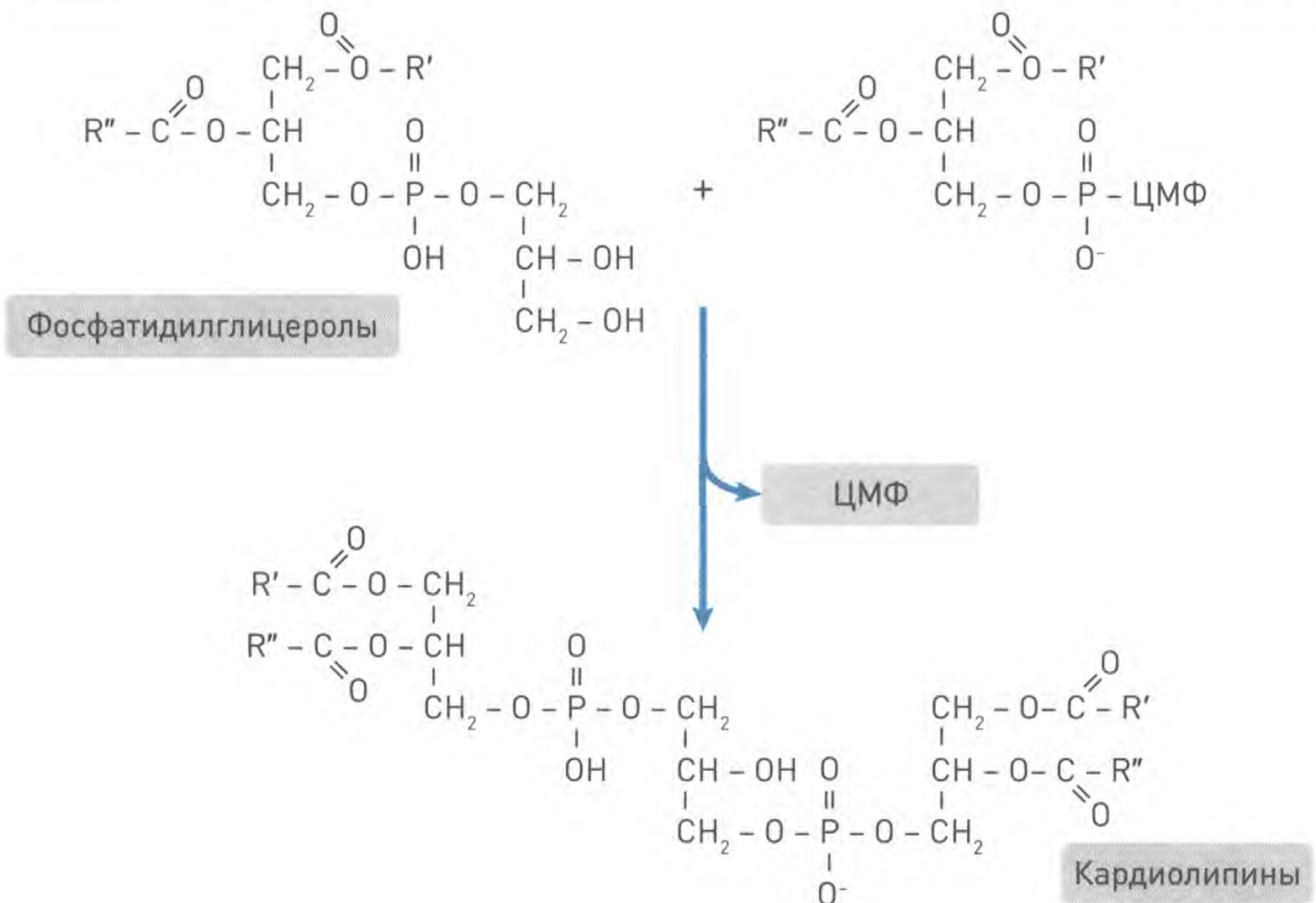
Холин



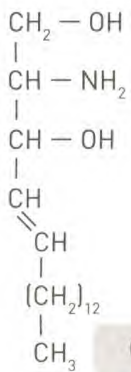
Лецитинхолестеролацилтрансфераза, или фосфатидилхолинхолестерол-О-трансфераза (ЛХАТ) — фермент, превращающий свободный холестерин ЛПВП в эфиры холестерина. ЛХАТ связана с поверхностью ЛПВП, которые содержат апоА-1 — её активатор. Холестерин, превращённый в эфиры холестерина, благодаря высокой гидрофобности перемещается с поверхности липопротеина в ядро, освобождая место на поверхности частицы для захвата нового свободного холестерина. Эта реакция исключительно важна для процесса очищения периферических тканей от холестерина.



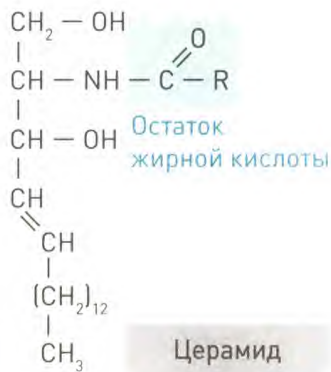
Кардиолипиды



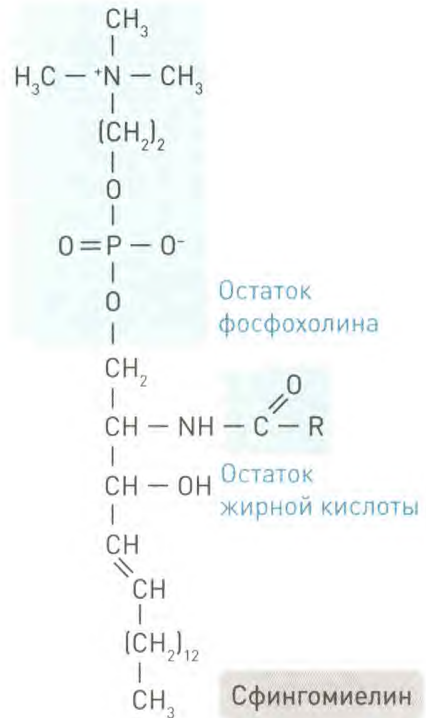
12.11 Сфинголипиды



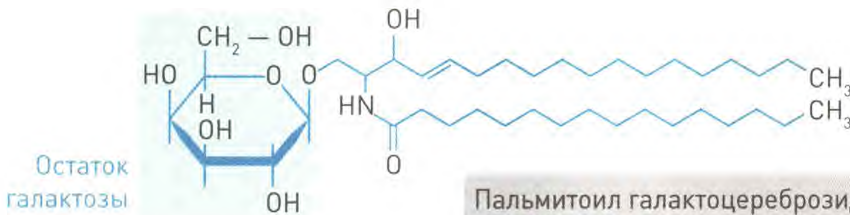
Сфингозин



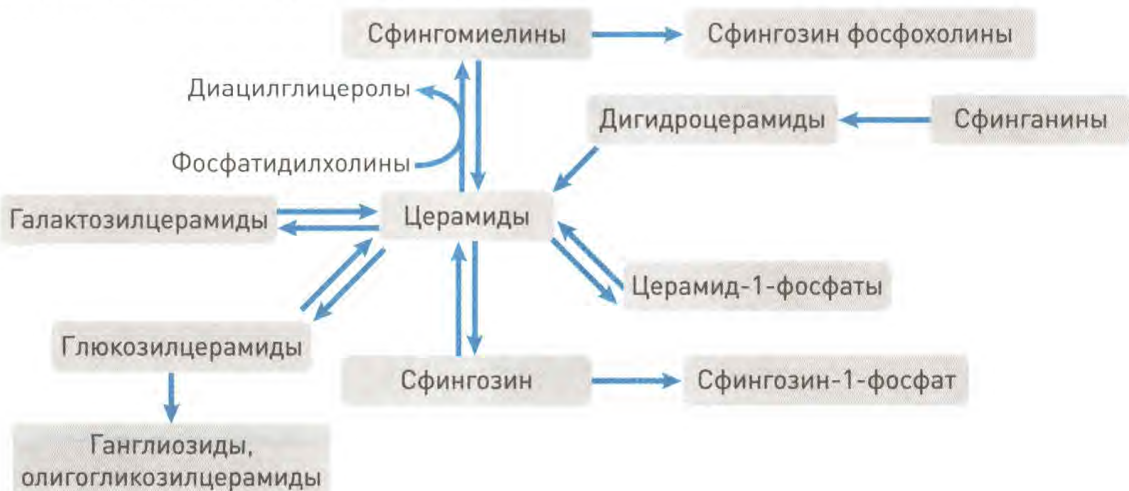
Церамид



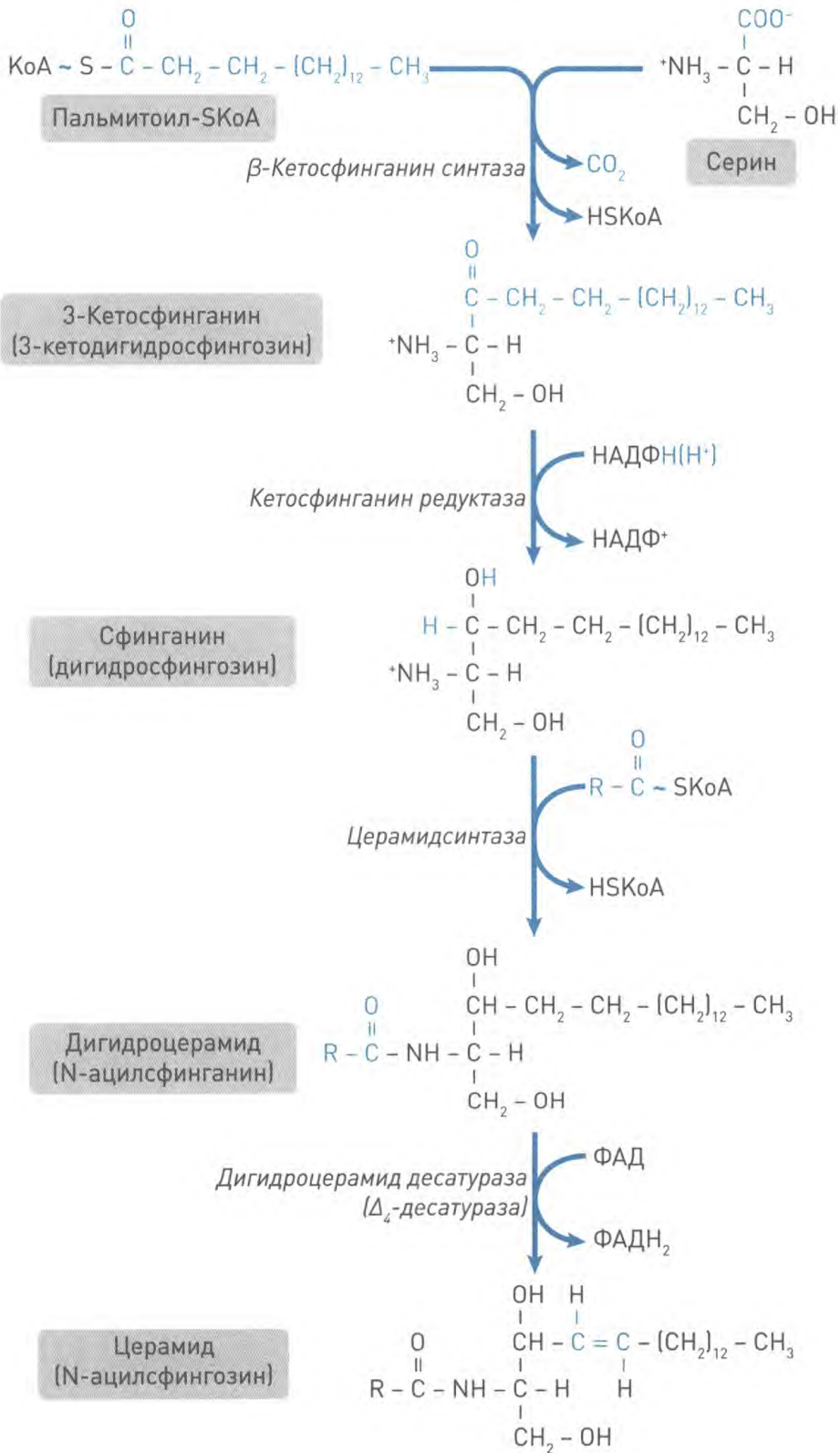
Сфингомиелин



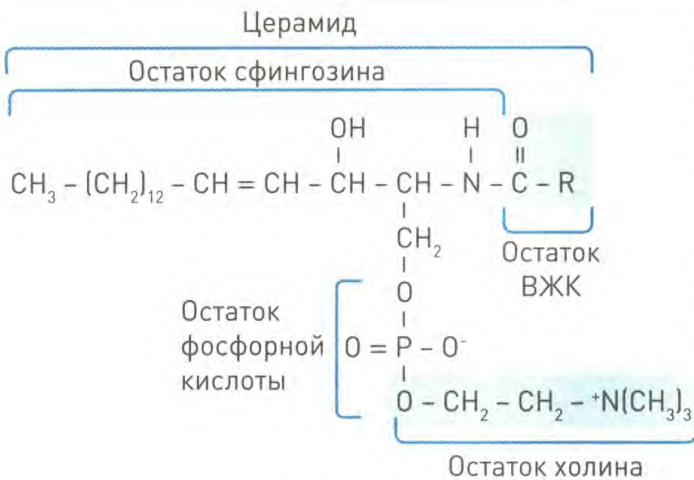
Сфинголипиды — класс липидов, состоящих из многоатомного спирта сфингозина, связанного амидной связью с ацильной группой. Компоненты биологических мембран, регуляторы клеточного роста, дифференцировки и апоптоза.



Синтез сфинголипидов в эндоплазматическом ретикулуме

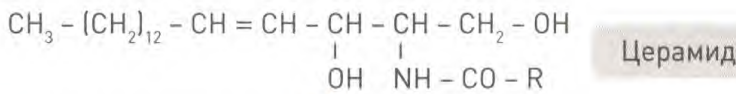


Сфингомиелины

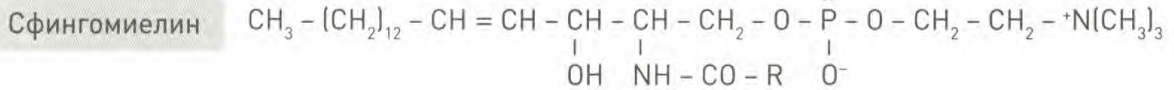


Сфингомиелины — сфинголипиды, содержащие в качестве полярной группы фосфохолин (таким образом, могут быть также классифицированы как фосфолипиды).

Сфингомиелины образуются путём переноса фосфохолина от фосфатидилохолина на церамид в реакции, катализируемой сфингомиелинсинтазой (два изофермента — один находится в аппарате Гольджи, другой связан с плазматической мембраной).



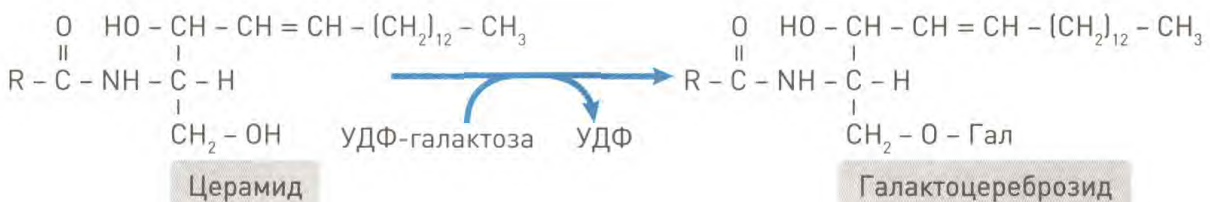
Болезнь Ниманна-Пика



Гликофсфинголипиды

Гликофсфинголипиды — класс соединений, состоящих из церамида и углеводного фрагмента (моно- или олигосахаридного): цереброзиды, сульфатиды, глобозиды и ганглиозиды.

Цереброзиды — гликофсфинголипиды, содержащие в качестве полярной группы моноуглеводный фрагмент, как правило, галактозу (галактоцереброзиды) или глюкозу (глюкоцереброзиды). В клетках нервной ткани (олигодендроцитах и миелине) в основном присутствуют галактоцереброзиды. Синтезируются из церамида и УДФ-галактозы. Избыточное накопление глюкоцереброзидов отмечается при болезни Гоше, галактоцереброзидов — при болезнях Фабри и Краббе.



Ганглиозиды — специфические липиды гликокаликса нейрональных мембран, гликофинголипиды, в составе которых присутствует сиаловая кислота.

Ганглиозиды локализованы главным образом в синаптических мембранах. В силу большей, чем у фосфолипидов, гидрофобности (за счёт наличия углеводных цепочек) ганглиозиды повышают жёсткость мембран.

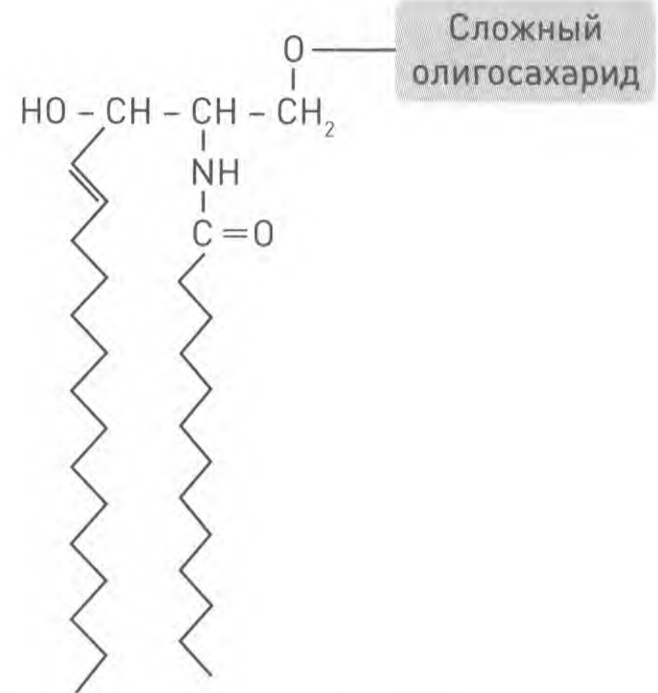
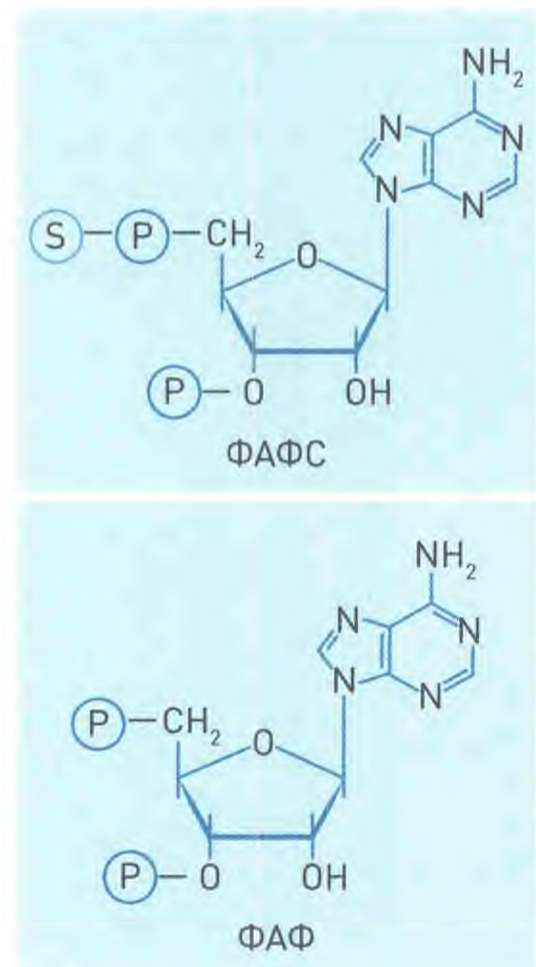
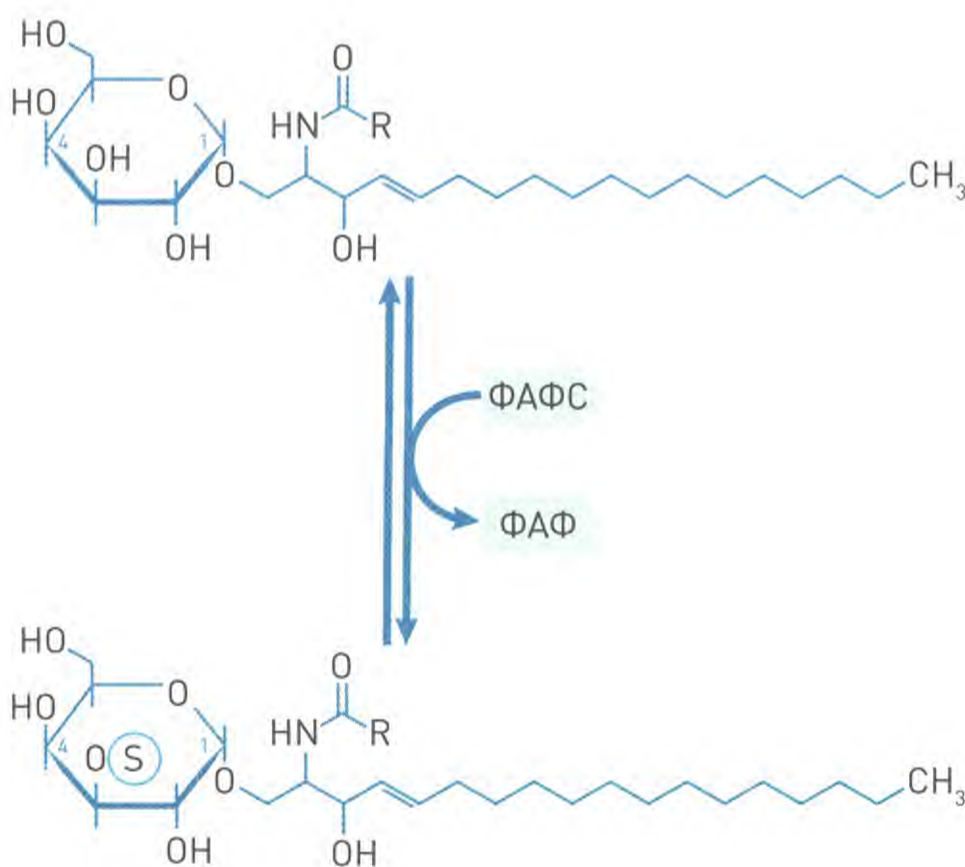


Схема строения ганглиозида

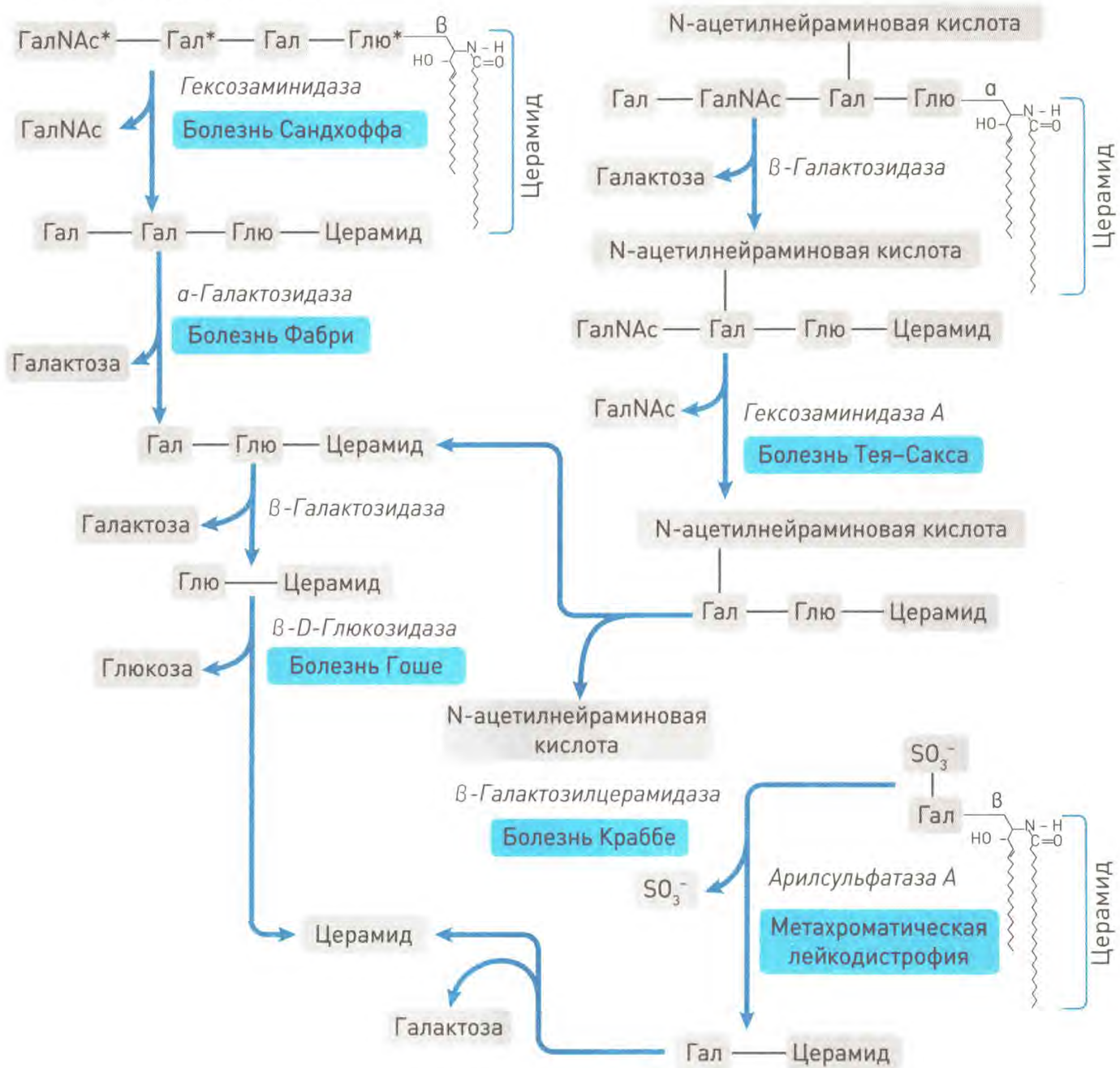
Синтез сульфатидов

Сульфатиды образуются в процессе присоединения остатка серной кислоты к галактозилцерамиду при помощи галактозилцерамид сульфотрансферазы в просвете аппарата Гольджи с использованием 3'-фосфоаденозин-5'-фосфосульфата (ФАФС) в качестве донора сульфата. Внутри клетки сульфатиды перераспределяются с помощью белка-переносчика гликолипидов (GLTP), который переносит гликолипиды с цитоплазматической стороны мембраны ЭПР или плазматической мембраны и действует как сенсор уровня гликолипидов.



Распад сфинголипидов

Сфинголипидозы — группа лизосомных болезней накопления, связанных с нарушением метаболизма сфинголипидов.



Болезнь Тея-Сакса

- Дефицит гексозоаминидазы А.
- Наследование аутосомно-рецессивное [1:3600 среди евреев ашкенази, частота носительства 1:27; в популяции в целом 1:320 000 и 1/300].
- Основа патогенеза — накопление ганглиозида GM₂ в нейронах.

Три клинических формы

- Детская: слепота, глухота, мышечная атрофия, продолжительность жизни <4 лет.
- Подростковая: нарушения глотания, атаксия, спастичность, продолжительность жизни <15 лет.
- Взрослая: дебют в возрасте 30–40 лет — психозы, нарушения глотания и речи, снижение когнитивных функций.

Терапия симптоматическая.

*ГалNAc — N-ацетилгалактозамин, Гал — остатки галактозы, Глю — остатки глюкозы в составе сфинголипидов.

Болезнь Фабри

- Наследование X-сцепленное рецессивное.
- Распространённость от 1:40 000 до 1:500 000 новорождённых.
- Мутации гена *GLA*, контролирующего α -галактозидазу А → накопление ганглиозида глоботриаозилцерамида (CD77, Gb₃)

Клиническая картина

- Боль (нелокализованная, или только в конечностях, или только в ЖКТ).
- Почечная недостаточность и протеинурия.
- Сердечная недостаточность и рестриктивная кардиомиопатия.
- Кожные проявления: ангиокератомы, нарушения потоотделения (ангидроз или гипергидроз).

Диагностика: определение активности α -галактозидазы, количественное определение сфинголипидов Lyso-GB3, Lyso-GL3.

Лечение: симптоматическая терапия (обезболивающие, антиконвульсанты, нестероидные противовоспалительные препараты) + ферментозаместительная терапия (агалсидаза альфа и агалсидаза бета).

Болезнь Краббе

- Наследование аутосомно-рецессивное.
- Частота — 1:100 000 новорождённых.
- Дефицит галактозилцерамидазы (отщепляет галактозу от галактоцереброзидов).
- Образование психозина, токсичного для олигодендроцитов.

Клиническая картина

- Манифестирует неспецифическими симптомами в возрасте 3–6 мес.
- Лихорадка, припадки, рвота. Задержка физического и умственного развития, слабость.
- Глухота, атрофия глазного нерва, слепота.

Диагностика

- Многоядерные глобоидные клетки.
- Демиелинизация и разрушение клеток мозга.

Лечение:

- Симптоматическое.
- Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

Выживаемость 1-, 2-, 3-летняя — 60, 26 и 14%.

Болезнь Нимана–Пика

- Аутосомно-рецессивное наследование.
- Заболеваемость — от 1:40 000 (тип А среди евреев-ашкенази) до 1:250 000 и реже.

Клиническая картина

- Гепатоспленомегалия.
- Накопление сфингомиелина в ЦНС: атаксия, дистония, нарушения речи и глотания, нарушения интеллекта, нарушения сна.

Гены	Типы	Биохимические нарушения
<i>SMPD1</i>	А и В	Дефект сфингомиелин-фосфодиэстеразы 1 (нарушение распада сфингомиелина)
<i>NPC1</i> или <i>NPC2</i>	С	Дефект мембранных белков-транспортеров

Тип А: классический инфантильный (85% случаев) — гепатоспленомегалия, тотальное поражение ЦНС, продолжительность жизни <18 мес.

Тип В: висцеральный — без поражения ЦНС, летальность <20%, симптоматика появляется в возрасте 30–40 лет.

Тип С: подострый/ювенильный.

Болезнь Гоше

- Наследуется по аутосомно-рецессивному типу.
- Дефект лизосомного фермента β-D-глюкозидазы, сопровождается накоплением глюкоцереброзида в клетках ретикулоэндотелиальной системы, особенно в печени, селезёнке и костном мозге.

Три клинических типа

- ◆ I тип (ненейропатический): 1:50 000 новорождённых.
- ◆ II тип (нейропатический инфантильный): 1:100 000 новорождённых.
- ◆ III тип (подострый нейропатический ювенильный): 1:100 000 новорождённых.

Пилотные программы массового скрининга в Европе: 1:17 600 новорождённых.

Основные клинические проявления (I тип)

- Гепатоспленомегалия, астенический синдром, геморрагический синдром.
- Костные боли, в том числе костные кризы, нарушение подвижности в суставах, обусловленное асептическим некрозом, патологические переломы.
- Отставание в физическом и половом развитии.

	I тип	II тип	III тип
Пациенты	Взрослые, дети	Младенцы	Дети, подростки
Возраст начала заболевания	Различный, юношеский	4–5 мес	Различный, чаще дошкольный
Поражаемые органы	Селезёнка, печень, костная ткань, почки	Мозг, селезёнка, печень	Мозг, селезёнка, печень, костная ткань
Неврологические симптомы	Отсутствуют	Тяжёлые припадки, гипертонус, выраженная задержка умственного развития, апноэ	Миоклонус, припадки, деменция
Характер прогрессирования	Весьма различное	Быстрое, стереотипное	Умеренно различное
Этническая предрасположенность	Намного чаще среди евреев ашкенази, носительство 1:12	Отсутствует	Отсутствует

Лечение

- Имиглюцераза — аналог человеческого фермента β-глюкоцереброзидазы. Пожизненная ферментозаместительная терапия больных с подтверждённым диагнозом болезни Гоше I и III типов, у которых имеются клинически значимые неневрологические проявления болезни.

Цели лечения:

- предупреждение необратимого поражения костно-суставной системы и других органов;
- регресс или ослабление цитопенического синдрома;
- уменьшение размеров селезёнки и печени.

Метахроматическая лейкодистрофия

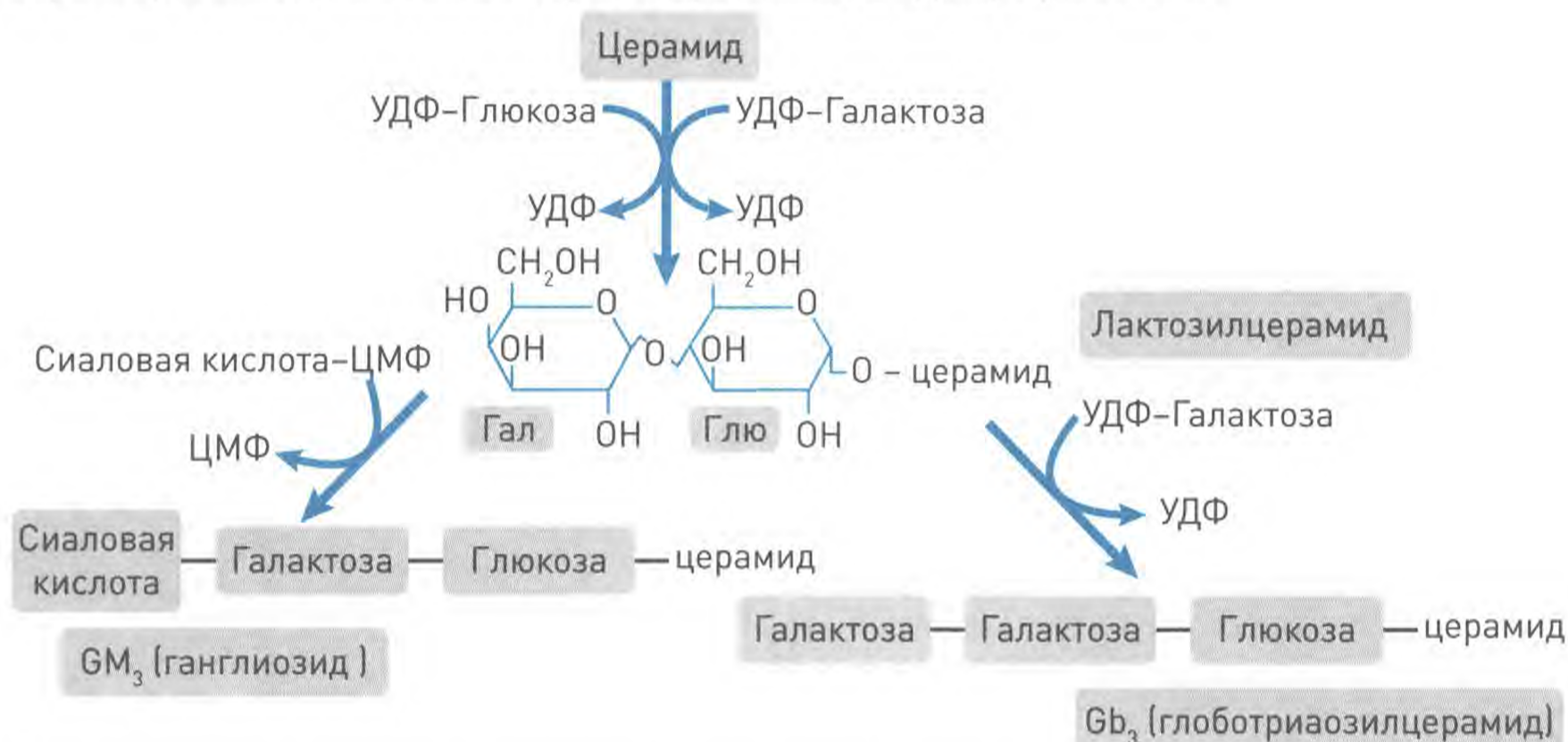
- Наследование аутосомно-рецессивное.
- Распространённость от 1:40 000 до 1:160 000.
- Дефицит арилсульфатазы А. Накопление цереброзида сульфата приводит к разрушению миелиновой оболочки нервных волокон.

Клинические проявления

- Постепенное нарастание мышечной слабости, снижение глубоких сухожильных рефлексов.
- Неврологические нарушения: атаксия, дизартрия, афазия, бульбарный и псевдобульбарный паралич.
- Атрофия зрительного нерва, слепота.

12.12 Гликолипиды

Гликофинголипиды или **гликолипиды** — сфинголипиды, содержащие ковалентно связанные углеводы. В гликолипидах полярная головка, содержащая углеводы, присоединяется к керамиду гликозидной связью через гидроксильную группу сфингозина.



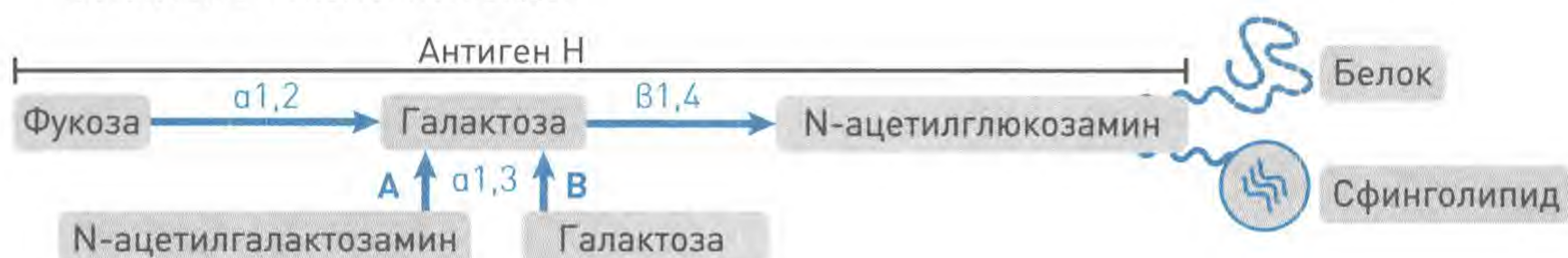
Присоединение углеводов к керамиду O-гликозидной связью или удлинение углеводной цепи происходит с участием активных форм углеводов (чаще всего соединённых с УДФ или ЦМФ). Нейтральные гликолипиды [глюкозилцерамид (GlcCer) и галактозилцерамид (GalCer)] содержат только нейтральные сахара и аминсахара. Сульфатиды (GalCer-3-сульфат) образуются при добавлении сульфата от донора сульфата, ФАФС.

Ганглиозиды (N-ацетилнейраминовая кислота) — гликолипиды, содержащие сиаловые кислоты, распространены в ганглиозных клетках ЦНС.

Антигены групп крови

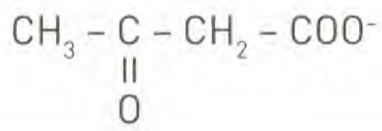
Гликолипиды, входящие в состав мембран эритроцитов, образуют антигены, определяющие групповую принадлежность крови по системе АВ0. Локус H кодирует синтез фукозилтрансферазы, которая участвует в образовании антигена H — цепочки углеводов, соединённых с керамидом или белками внешней мембраны эритроцитов.

- Группа крови А — ген А, кодирует трансферазу N-ацетилгалактозамина, присоединяет N-ацетилгалактозамин к остатку галактозы антигена H, образуя антиген А на мембране эритроцитов.
- Группа крови В — ген В, кодирует галактозилтрансферазу, которая добавляет галактозу к остатку галактозы антигена H, образуя антиген В.
- Группа крови АВ — оба гена и соответственно обе трансферазы; эритроциты содержат смесь антигенов А и В.
- Группа крови 0 — в результате делеции одного нуклеотида в гене А синтезируется неактивная трансфераза N-ацетилгалактозамина, и антигены H на поверхности эритроцитов остаются в неизменном виде.

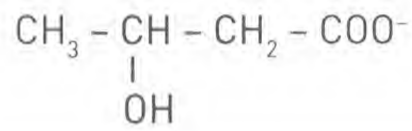


12.13 Кетоновые тела

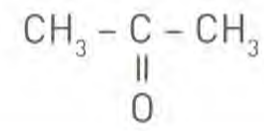
Кетоновые тела — группа соединений, которые образуются в печени в условиях энергетического голодания и служат (за исключением ацетона) своеобразной «транспортной формой» ацетил-SКоА из печени в те органы, где они используются в качестве источника энергии. Они являются источниками энергии для мозга, мышечной ткани и почек в условиях голодания и предотвращают избыточную мобилизацию жирных кислот из жирового депо.



Ацетоацетат

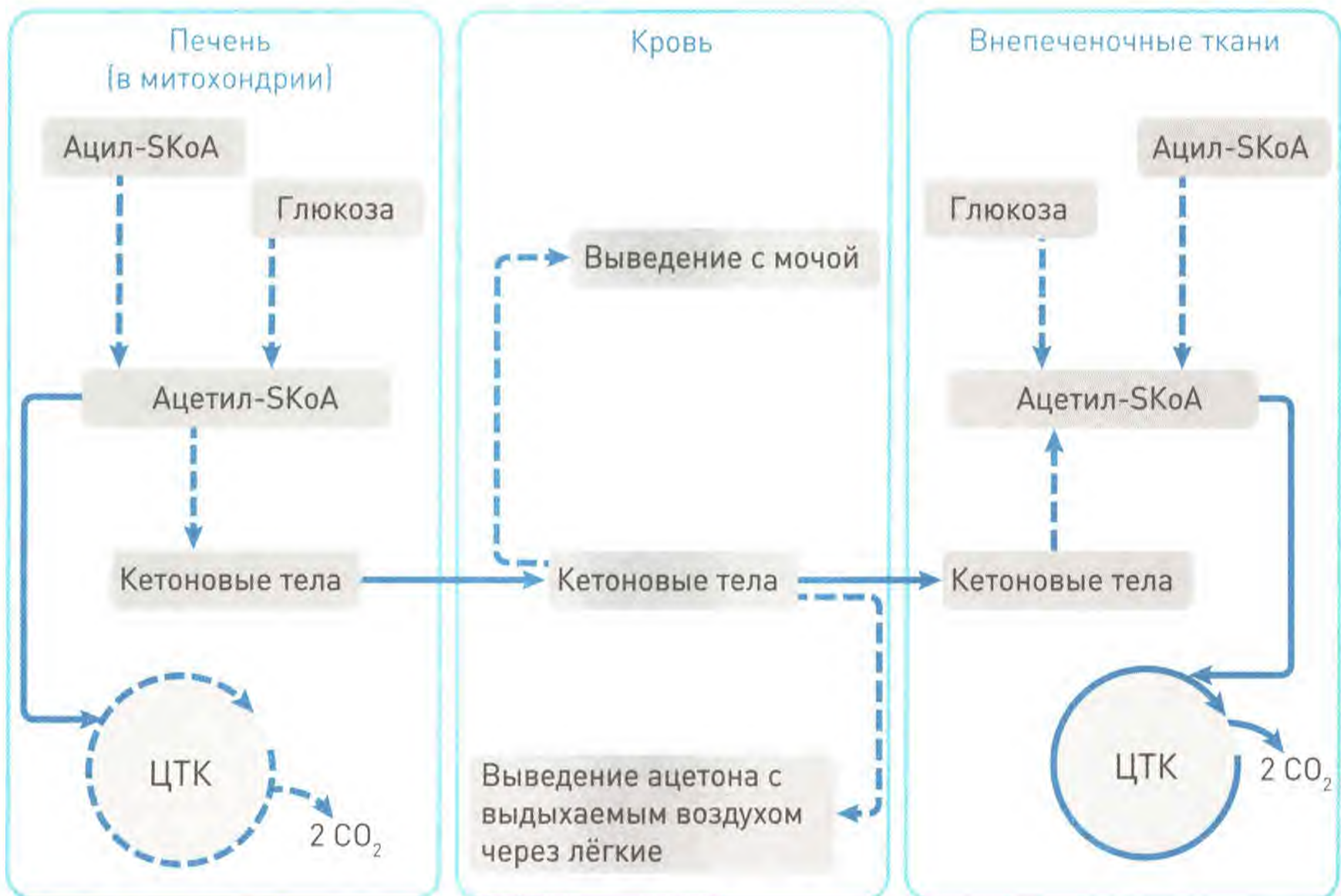


D-В-Гидроксибутират



Ацетон

Обмен кетоновых тел

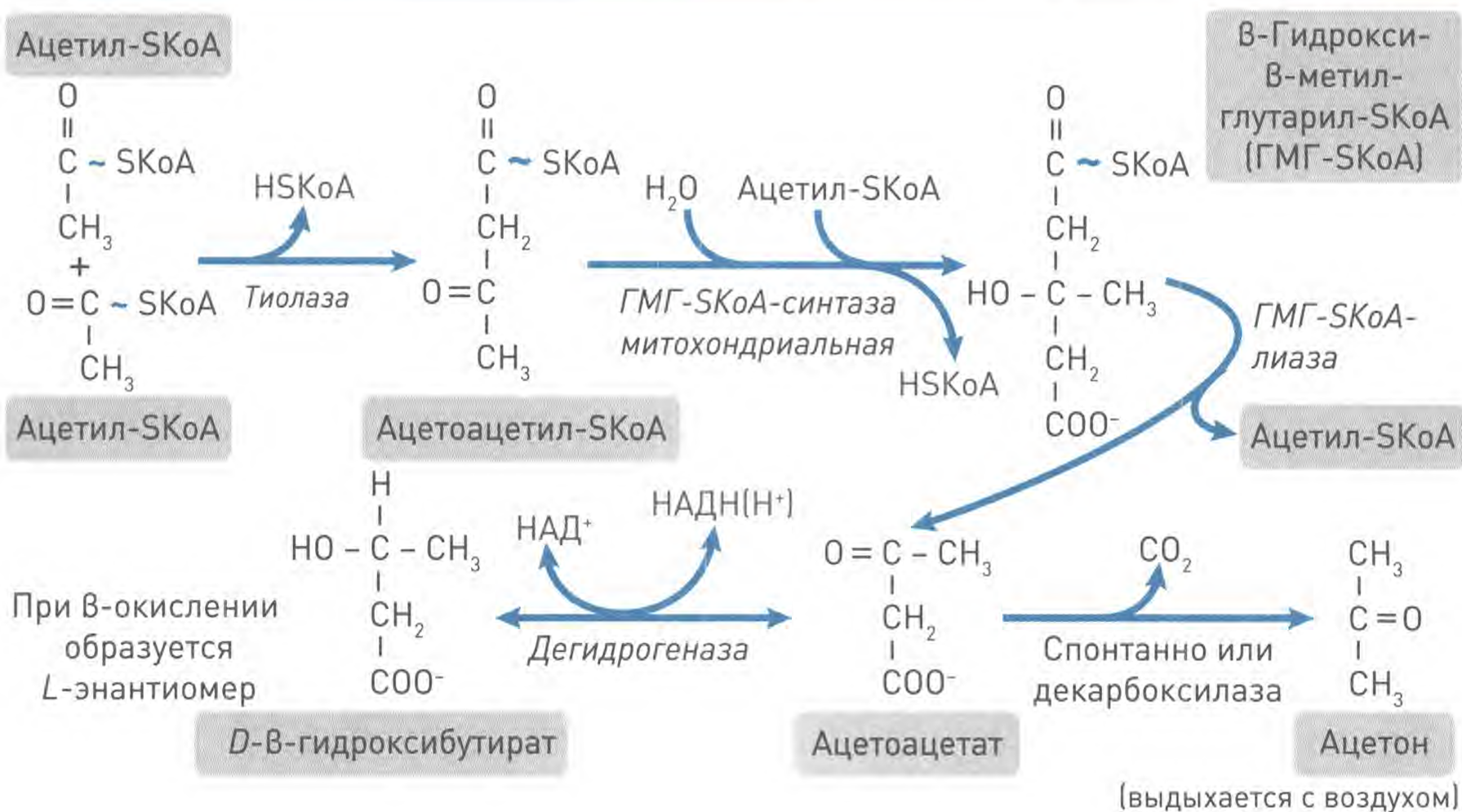


Биосинтез кетоновых тел требует одновременно:

- поступления большого количества ВЖК в печень (усиленный распад ТАГ);
- недостатка оксалоацетата, который не позволяет включать ацетил-SКоА в ЦТК (например, при активации глюконеогенеза, где оксалоацетат расходуется для синтеза глюкозы).

Альтруистическая функция печени: сама печень (как и сердце) использует в основном энергию за счёт β-окисления ВЖК. Синтезированные в печени кетоновые тела используются в сердечной мышце, корковом веществе надпочечников и в мозге (при голодании). Кетоновые тела выходят в кровь и попадают в другие органы (их определение в крови имеет диагностическое значение). Сама печень не может использовать кетоновые тела из-за отсутствия фермента сукцинил-SКоА-ацетоацетат-SКоА-трансферазы.

Биосинтез кетоновых тел



Использование кетоновых тел



В плазме крови здорового человека кетоновые тела содержатся в очень незначительных концентрациях. Их содержание существенно повышается при длительном голодании, тяжёлой физической нагрузке, тяжёлой форме сахарного диабета. В случае если скорость синтеза кетоновых тел превышает скорость их использования периферическими тканями и органами — развивается кетонемия.

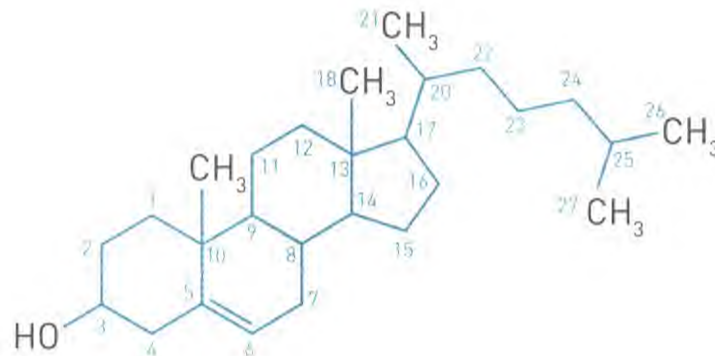
Кетонурия — содержание кетоновых тел в моче выше нормы.

Кетоацидоз:

- диабетический — метаболический ацидоз, возникший вследствие нарушений обмена углеводов и липидов, сопровождается высокой концентрацией глюкозы и кетоновых тел в крови;
- недиабетический — развивается, как правило, у детей в результате нарушения диеты, на фоне эндокринных, инфекционных заболеваний или поражения ЦНС.

При несвоевременном купировании кетоацидоза возникает кетоацидотическая кома.

12.14 Холестерин



Поступление холестерина в организм

- Синтез холестерина в организме — 0,5–0,8 г/сут (50% в печени, к синтезу способны все клетки).
- Поступление с пищей 0,5 г/сут (наиболее богаты холестерином яйца, говяжья печень, сливочное масло и сметана).

Выведение холестерина (кольцо циклопентанпергидрофенантрена не метаболизируется)

- С фекалиями в виде желчных кислот — до 0,5 г/сут.
- Метаболизм до стероидных гормонов и их выведение с мочой в виде 17-кетостероидов.

Функции холестерина

Входит в состав мембран, повышая их жёсткость

Предшественник желчных кислот

Предшественник стероидных гормонов

7-дегидрохолестерин предшественник витамина D

Связывание и транспорт полиненасыщенных ВЖК в составе ЛПНП, ЛППП и ЛПВП

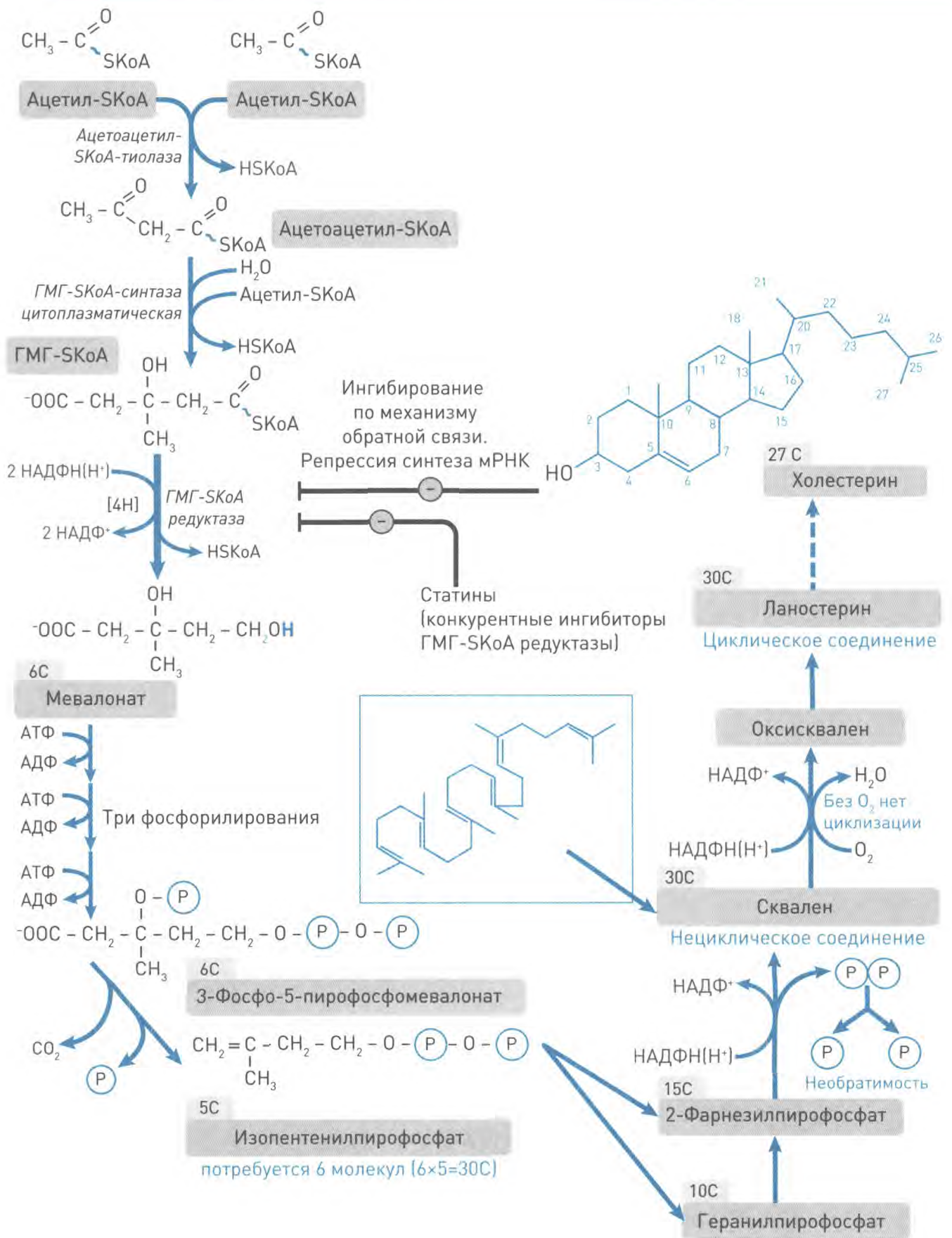
Регуляция синтеза холестерина в цитоплазме

Регуляторный фермент — 3-гидрокси-3-метилглутарат (ГМГ)-SКоА-редуктаза. Глюкагон и глюкокортикоиды стимулируют цАМФ-зависимое фосфорилирование, переводя его в неактивную форму. Инсулин и тироксин, напротив, способствуют дефосфорилированию фермента и образованию его активной формы.



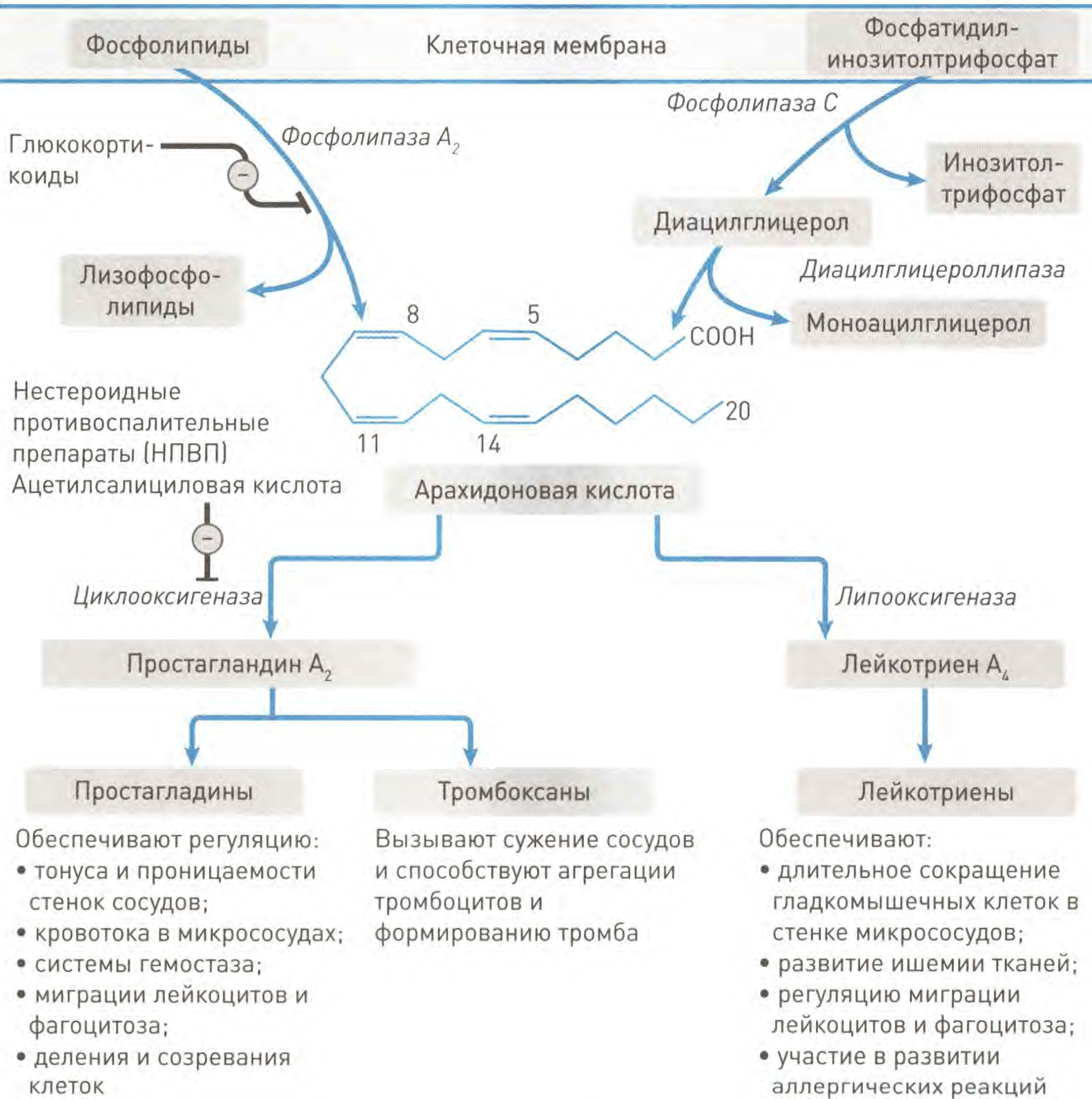
Так как мевалоновая кислота является также предшественником синтеза убихинона (CoQ), необходимого компонента ЦПЭ на внутренней мембране митохондрий, приём статинов может вызывать у пациентов мышечную слабость, связанную с недостатком CoQ и соответственно энергии в мышцах.

Схема биосинтеза холестерина

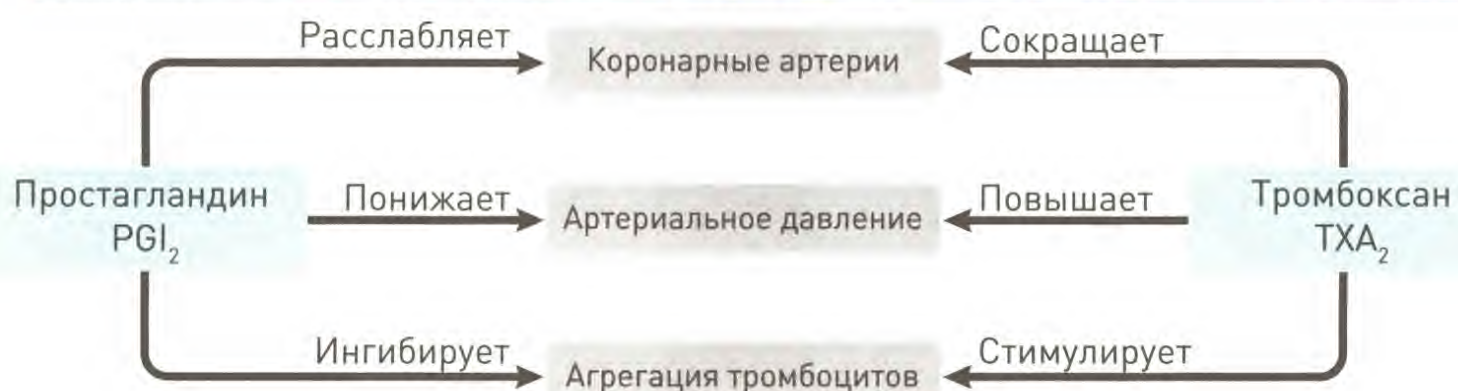


12.15 Эйкозаноиды

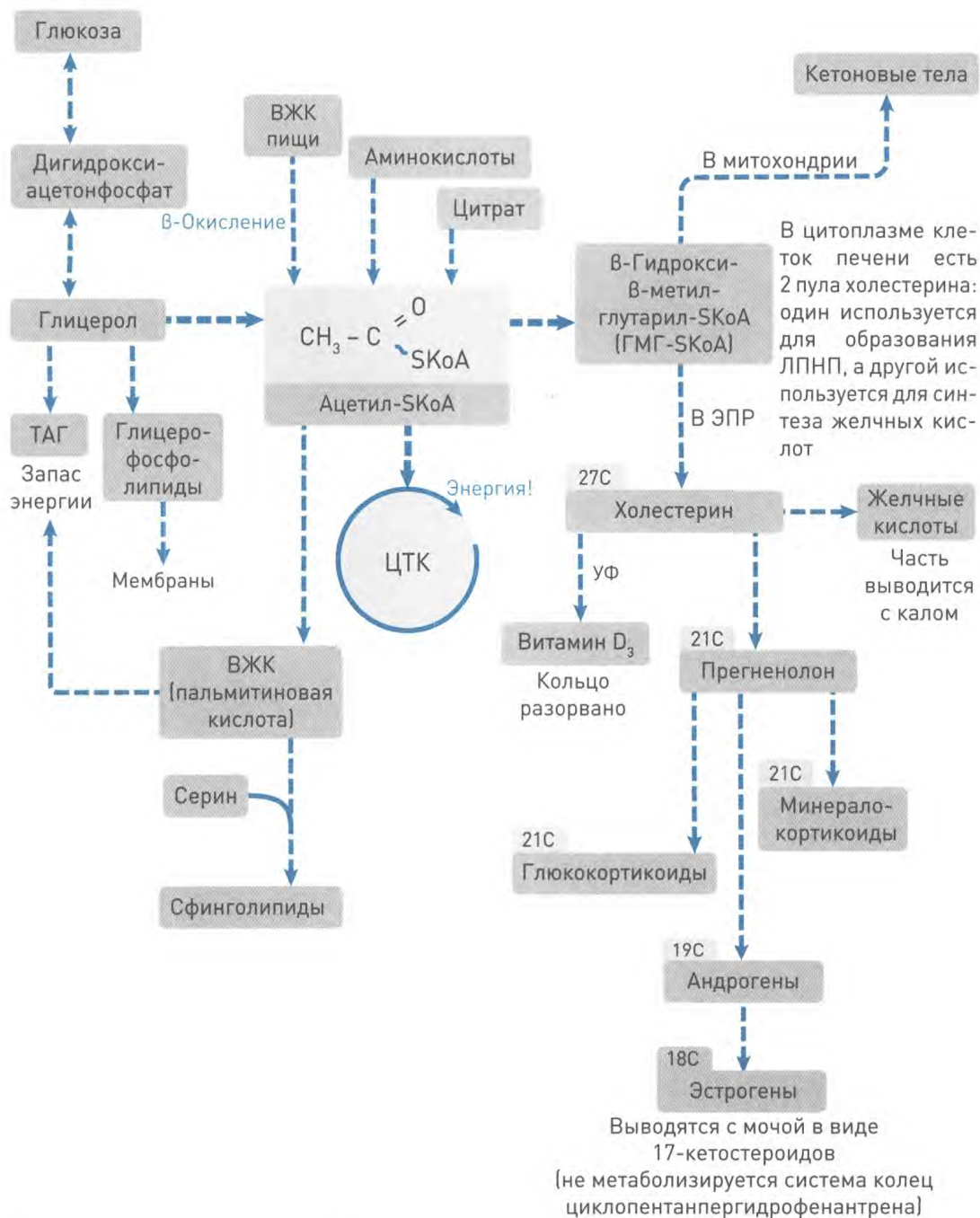
Эйкозаноиды — производные арахидоновой кислоты. Синтезируются во всех клетках (кроме зрелых эритроцитов) и модулируют действие других гормонов, часто через цАМФ и цГМФ.



Простагландин PGI₂ и тромбоксан TXA₂



12.16 Центральная роль ацетил-SКоА в обмене липидов



Для синтезов необходим НАДФН(H⁺) восстановленный: 50% из пентозофосфатного пути окисления глюкозы + «яблочный» фермент (малик-фермент) и изоцитратдегидрогеназа (цитоплазматическая).

13

Обмен белков

13.01 Биологическая ценность белка

Критерии качества белка

Полноценный в питании белок — в состав которого входят все незаменимые аминокислоты.

- Соотношение заменимых и незаменимых аминокислот: не менее 32% незаменимых аминокислот.
- Близость аминокислотного состава белка к аминокислотному составу усреднённого белка тела человека.
- Лёгкость переваривания и усвоения в ЖКТ (растительные белки хуже усваиваются).

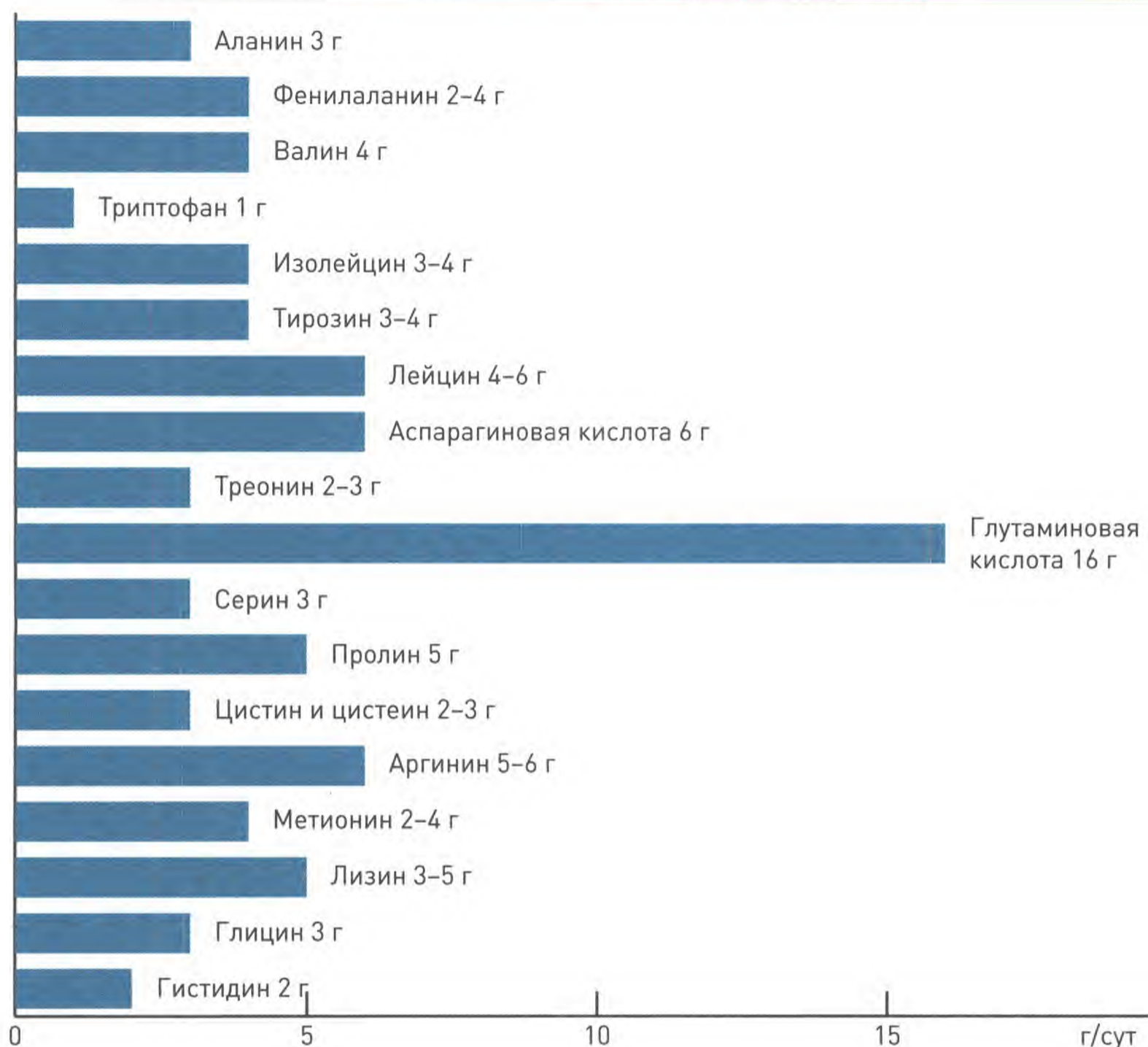
В отличие от бактерий и растений, которые обладают ферментными системами, достаточными для синтеза всех 20 основных протеиногенных аминокислот, организм человека способен синтезировать *de novo* только 9 аминокислот: Ала, Асп, Асн, Сер, Гли, Глу, Глн, Про, а также Арг. Первые 8 аминокислот считаются заменимыми (то есть могут синтезироваться в достаточном для организма количестве), частично заменимый Арг синтезируется в количестве, которое не покрывают нужды организма, из-за чего большая часть Арг должна поступать с пищей. Синтез условно заменимых Тир и Цис требует наличия незаменимых Фен и Мет, соответственно. Возможность синтеза Гис в клетках организма человека остаётся дискуссионной (большинство специалистов относят его к незаменимым аминокислотам). Образование Лей, Иле, Вал, Фен, Трп и Мет в организме человека возможно путём трансаминирования соответствующих α -кетокислот, которые должны поступать с пищей. Лиз и Тре не могут быть получены путём трансаминирования и поэтому должны поступать в организм с пищей в исходном виде.

Группы аминокислот	Аминокислоты	Характеристика
Заменимые	Ала, Асн, Асп, Гли, Глн, Глу, Про, Сер	Могут синтезироваться <i>de novo</i> в достаточных количествах
Частично заменимые	Арг	Могут синтезироваться <i>de novo</i> , однако организм нуждается в дополнительном поступлении извне
Условно заменимые	Тир, Цис	Синтезируются из незаменимых аминокислот, Фен и Мет, соответственно
Предположительно незаменимые	Гис	По некоторым данным может синтезироваться <i>de novo</i> , но ферментные системы, позволяющие его получать, не установлены
Незаменимые	Вал, Иле, Лей, Мет, Трп, Фен	Образуются в реакциях трансаминирования из соответствующих α -кетокислот, которые должны поступать с пищей
Абсолютно незаменимые	Лиз, Тре	Организм человека не способен синтезировать, должны поступать с пищей

Нормы суточного поступления пищевого белка

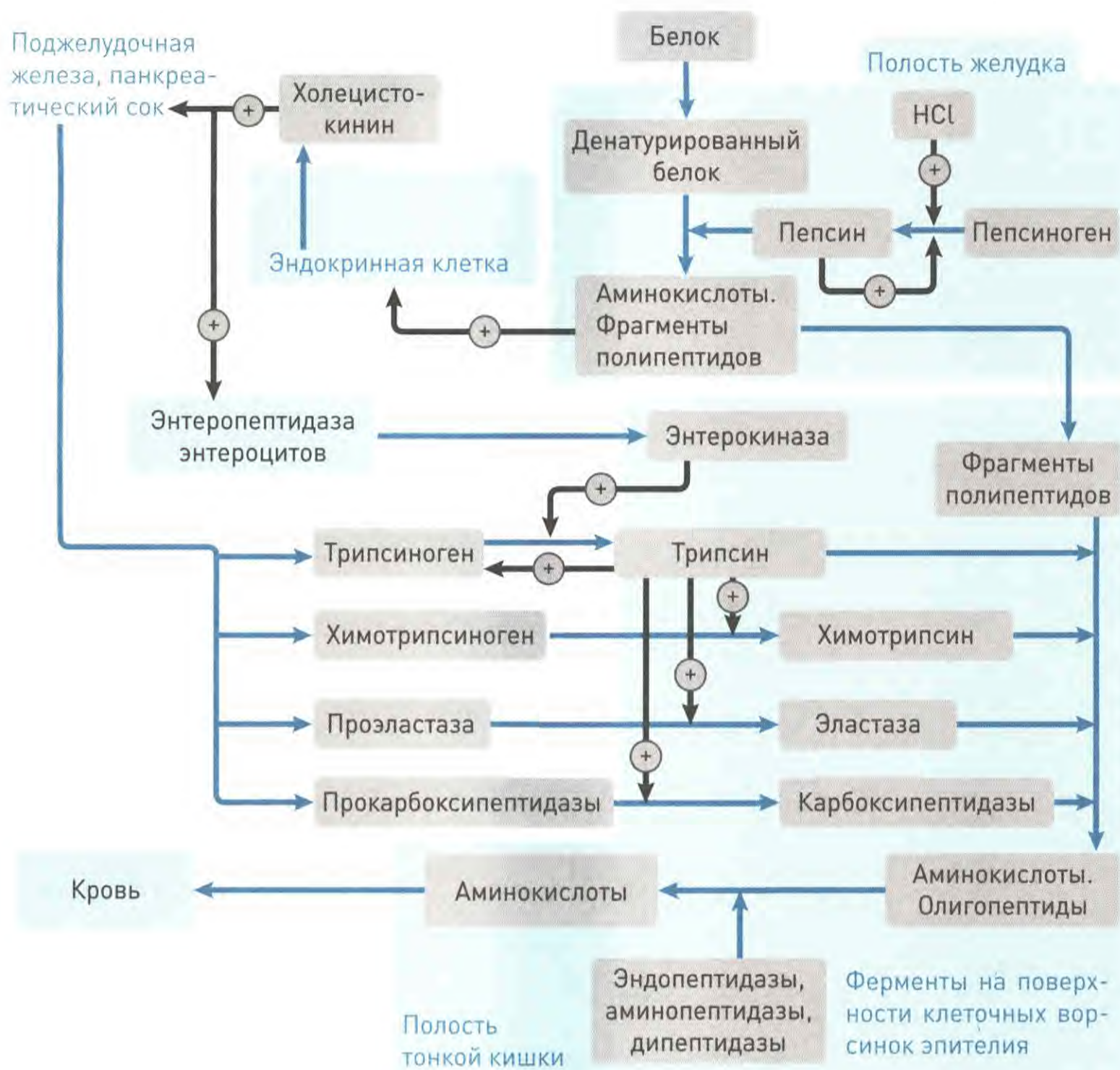
- 100–120 г у взрослых.
- 2–3 г/кг для детей до 1 года.
- 1,5–2 г/кг для детей старше 1 года.

Суточная сбалансированная потребность в аминокислотах



13.02 Переваривание белков

Протеолитические ферменты (протеазы) — ферменты класса гидролаз, катализируют гидролиз пептидных связей в белках. Протеазы различают по субстратной специфичности, т.е. способности гидролизовать связи между определёнными аминокислотными остатками. Протеазы поджелудочной железы синтезируются в виде проферментов, которые неактивны, и поэтому не разрушают белки ткани, где они образовались. Они активируются путём частичного протеолиза в просвете тонкой кишки.



Пепсин

Гидролизует до 20% пептидных связей, преимущественно образованных аминогруппой аминокислотных остатков с ароматическим радикалом (Фен, Трп, Тир). Предпочтительные сайты для гидролиза пепсином образованы также карбоксильной группой гидрофобных аминокислотных остатков (Фен, Лей, Иле, Мет и др.) Не гидролизует связи, образованные иминогруппой остатка Про

Трипсин

Гидролизует преимущественно пептидные связи, образованные карбоксильной группой остатков Лиз и Арг. Не гидролизует связи, образованные иминогруппой остатка Про

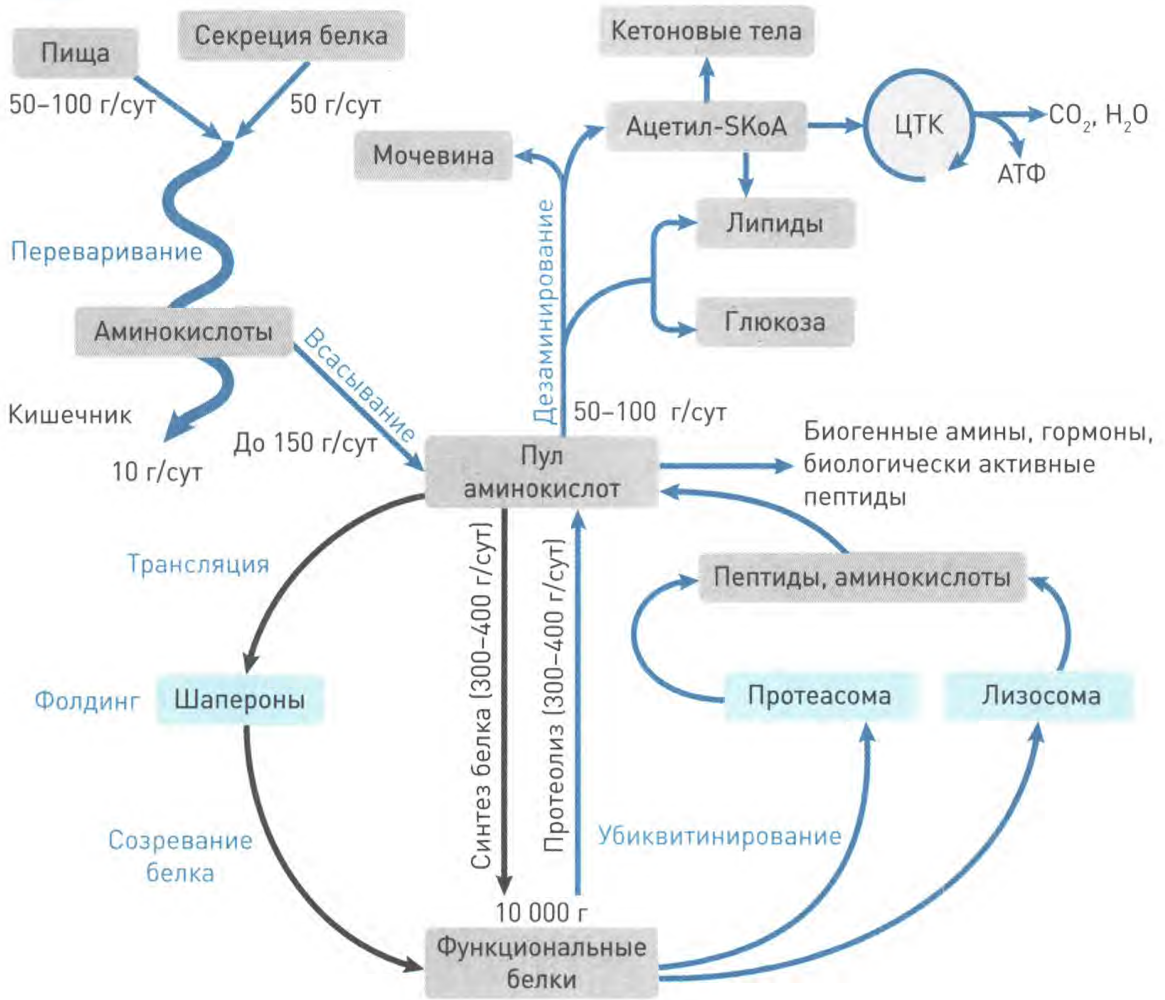
Химотрипсин

Гидролизует преимущественно пептидные связи, образованные карбоксильной группой остатков Трп, Тир и Фен, а также со значительно меньшей скоростью пептидные связи, образованные карбоксильной группой остатков Мет и Лей. Не гидролизует связи, образованные иминогруппой остатка Про

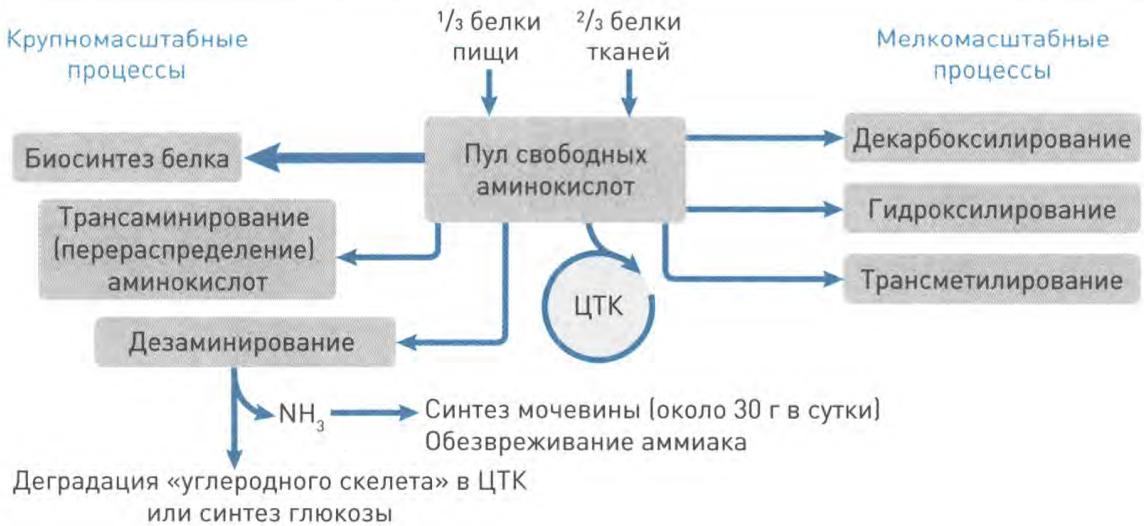
Эластаза

Гидролизует преимущественно пептидные связи, образованные карбоксильной группой остатков гидрофобных неароматических аминокислот: Ала, Гли, Вал, Лей, Иле, а также Сер. Не гидролизует связи, образованные иминогруппой остатка Про

13.03 Общая схема обмена белков



Обмен белков = обмен аминокислот



13.04 Посттрансляционная модификация белков

Посттрансляционная модификация белка — ковалентная и, как правило, ферментативная модификация белка после синтеза линейной полипептидной цепи. Посттрансляционная модификация регулирует:

- активность и функциональные свойства белка;
- продолжительность существования белка в клетке;
- взаимодействие с другими белками;
- транспорт белковых молекул.

Варианты посттрансляционной модификации:

- модификация главной цепи:
 - ◆ удаление N-концевого остатка метионина;
 - ◆ ограниченный протеолиз (тримминг);
- присоединение химических групп к радикалам аминокислотных остатков или к C-, или N-концам основной полипептидной цепи;
- образование дисульфидных связей.

Примеры посттрансляционной модификации



13.05 Денатурация белков

Денатурация белка — разрушение под действием денатурирующих агентов нативной конформации (вторичной и третичной структуры), вызванное разрывом слабых связей, стабилизирующих пространственные структуры.



Свойства денатурированных белков

- Увеличение числа реакционноспособных или функциональных групп ($-\text{COOH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{SH}$, $-\text{OH}$).
- Уменьшение растворимости и повышение способности белка выпадать в осадок (в связи с потерей гидратной оболочки, развёртыванием молекулы белка с «обнажением» гидрофобных радикалов и нейтрализацией зарядов полярных групп).
- Потеря биологической активности, вызванная нарушением нативной конформации молекулы белка.
- Более лёгкое расщепление протеолитическими ферментами по сравнению с нативным белком (переход компактной нативной структуры в рыхлую форму облегчает доступ ферментов к расщепляемым связям).

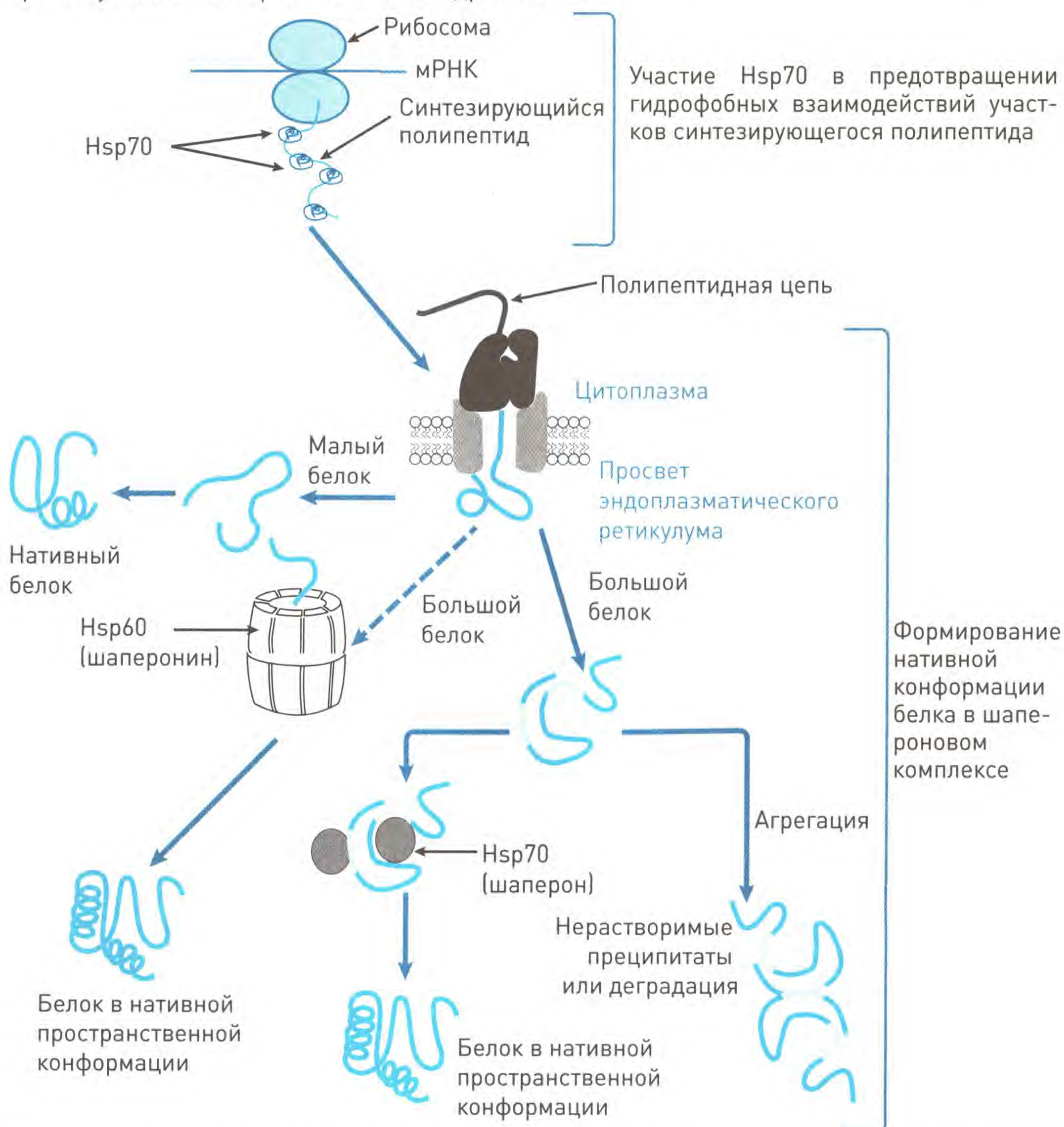
Реагенты и условия, вызывающие денатурацию белков

Денатурирующие агенты	Особенности действия
Высокая температура (выше 60°C)	Разрушение слабых связей в белке
Кислоты и щёлочи	Изменение заряда ионогенных групп, разрыв ионных и водородных связей
Мочевина	Разрушение внутримолекулярных водородных связей в результате образования водородных связей с мочевиной
Спирт, фенол, хлорамин	Разрушение гидрофобных и водородных связей
Соли тяжёлых металлов	Образование нерастворимых солей белков и ионов тяжёлых металлов

Денатурация бывает необратимой и обратимой. Обратимая денатурация может быть достигнута *in vitro* на холоде в мягких условиях, а *in vivo* — с помощью белков теплового шока (шапероны).

13.06 Шапероны и фолдинг белков

Шапероны — класс белков, функция которых состоит в образовании и восстановлении их правильной вторичной и третичной структуры (непосредственно во время и после трансляции или нарушенной под действием внешних факторов). Шапероны восстанавливают нативную структуру белков, подвергшихся тепловому шоку (HSP — heat shock proteins), и предотвращают сворачивание вновь синтезированных полипептидных цепей в нефункциональные пространственные структуры. Шапероны участвуют также в транспорте белковых молекул через мембраны субклеточных органелл (митохондрий и ЭПР).

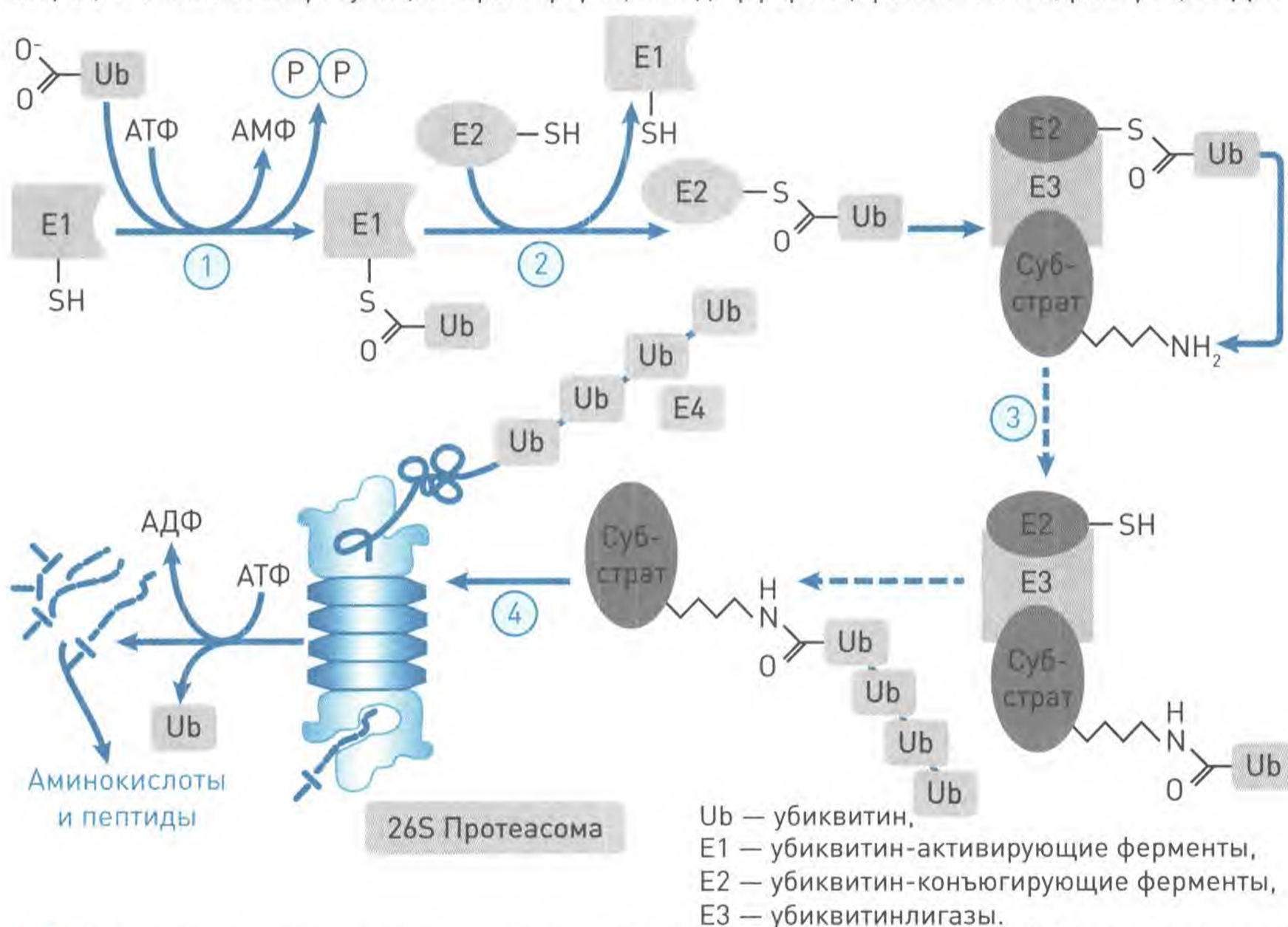


Шаперонины — класс шаперонов, участвующих в процессе фолдинга вновь синтезированных белков и полипептидов. Фолдинг является АТФ-зависимым процессом.

13.07 Убиквитин и деградация белка

Убиквитин («метка смерти») — небольшой (76 аминокислотных остатков) консервативный белок эукариот, участвующий в регуляции процессов внутриклеточной деградации других белков.

Убиквитинирование — посттрансляционное ферментативное присоединение одного или нескольких мономеров убиквитина с помощью ковалентной связи к боковым аминокетильным группам белка-мишени. Чаще всего присоединение происходит с образованием амидной связи между карбоксильной группой последнего аминокислотного остатка убиквитина (Гли76) и аминокетильной группой боковой цепи остатка лизина белка-субстрата. Протеолитическая деградация белков, помеченных полиубиквитиновыми цепями, происходит в 26S протеасоме. Путём убиквитинирования также может осуществляться посттрансляционная модификация белков, изменяющая их способность к белок-белковым взаимодействиям, внутриклеточной локализации, что влияет на регуляцию пролиферации и дифференцировки клеток, репарацию ДНК.



- ① Убиквитин активируется в двухэтапной реакции при участии E1 (АТФ-зависимого и убиквитин-активирующего фермента), E1 связывает АТФ и убиквитин и катализирует ациладенилирование С-конца молекулы убиквитина. На втором этапе убиквитин переносится на аминокислотный остаток цистеина E1, с высвобождением АМФ и формированием тиоэфирной связи между С-концевой $-COOH$ -группой убиквитина и сульфогруппой остатка цистеина в E1.
- ② Убиквитин-конъюгирующие ферменты E2 катализируют перенос убиквитина с остатком цистеина E1 на остаток цистеина E2 в реакции транстиоэтерификации.
- ③ Убиквитинлигазы E3 катализируют образование амидной связи между остатком лизина целевого белка и С-концевым остатком глицина убиквитина.
- ④ E4 (факторы, удлиняющие цепочку из полиубиквитина) присоединяют полиубиквитиновые цепочки к белку-мишени.

13.08 Нарушения обмена белков

Причина	Примеры заболеваний	Клинические проявления
Несоответствие поступления белка в организм его потребностям	Квашиоркор (несбалансированная алиментарная белковая недостаточность)	Тетрада Джелифара: <ul style="list-style-type: none"> • отёки; • отставание в физическом развитии; • атрофия мышц с сохранением подкожного жирового слоя; • отставание в психическом развитии. Лабораторные изменения: выраженная гипопроteinемия (преимущественно за счёт гипоальбуминемии), гипополипептеинемия, отрицательный азотистый баланс, гиперальдостеронизм, гипернатриемия, гипокалиемия, гипофосфатемия, гипомагниемия
Нарушения расщепления или всасывания белка в ЖКТ аутоиммунной природы	Болезнь Крона (хроническое иммуноопосредованное гранулематозное воспалительное заболевание, сопровождающееся лимфаденитом, образованием язв и рубцов стенки кишки) Целиакия (глютеновая энтеропатия): следствие повреждения ворсинок тонкой кишки	Хроническая диарея >6 нед, стеаторея, боли в животе и/или снижение массы тела, утомляемость, отсутствие аппетита и лихорадка. Нарушение всасывания белков при болезни Крона возможно как вследствие непосредственного поражения стенки кишки, так и в результате оперативной резекции участка поражённой кишки (синдром нарушения всасывания) Учащённый, пенистый стул: обильный, с резким запахом, светлый или с сероватым оттенком; потеря массы тела, снижение аппетита, отёки нижних конечностей, железодефицитная анемия, задержка роста и развития
Образование и/или накопление патологических белков (протеинопатии)	Амилоидоз (накопление аномальных комплексов белков в межклеточном пространстве, вокруг сосудов и в их стенках)	Общие проявления амилоидоза: альбуминурия, гипопроteinемия, артериальная гипотензия, азотемия и уремия (как следствие почечной недостаточности). Типы накапливаемого амилоида: <ul style="list-style-type: none"> • AL (amyloid light chain): накапливаются λ, κ-легкие цепи иммуноглобулинов (часто при множественной миеломе). • SAA (serum amyloid A): накапливается белок острой фазы. • АВ: болезнь Альцгеймера — отложение амилоидных белковых бляшек в нервной ткани с постепенным ухудшением когнитивных функций; церебральная β-амилоидная ангиопатия, дегенерация ганглионарных клеток сетчатки при глаукоме. • ALECT2: отложение амилоидных депозитов LECT2 в почках с прогрессирующей почечной недостаточностью. • ATTR (транстиретин): семейная амилоидная полинейропатия, возрастной системный амилоидоз, лептоменингеальный амилоидоз. • β_2-микроглобулин: амилоидоз, связанный с гемодиализом. • прочие белки, которые могут накапливаться при различных вариантах амилоидоза: амилин, гельсолин, аполипептеин A₁, α-цепи фибриногена и др.

Окончание таблицы

Причина	Примеры заболеваний	Клинические проявления
Образование и/или накопление патологических белков (протеинопатии)	Болезни, сопровождающиеся накоплением патологических белков в ЦНС	<ul style="list-style-type: none"> • TDP-43: фронтотемпоральная лобарная дегенерация. • Супероксиддисмутаза, TDP-43, FUS, убиквитин-2 (боковой амиотрофический склероз). • ABRi, ADan (семейные деменции). • Глиальный фибриллярный кислый протеин (болезнь Александра)
	Прионные болезни (нарушение третичной структуры обычного белка): болезнь Крейтцфельда–Якоба, куру, фатальная семейная бессонница, семейная спонгиозная энцефалопатия	Изменение пространственной укладки полипептидной цепи, которая сворачивается столь плотно, что белок становится недоступным для разрушения протеиназами. Накопление дефектного белка в клетках нервной системы (агрегаторов) приводит к автономной нейропатии и нарушению когнитивных функций. Установлено, что прионные болезни могут распространяться как инфекционные. При попадании в клетку дефектного белка нормальные белки также изменяют свою конформацию

Протеинопатии — группа заболеваний, сопровождающихся нарушениями пространственной структуры белка, которые приводят к повышению способности белка образовывать агрегаты, недоступные для разрушения специфическими протеиназами и накапливающиеся в органах и тканях. Чаще всего нарушения пространственной структуры белка включают увеличение числа β-складчатых слоёв в регулярной вторичной структуре. Протеинопатии развиваются вследствие неправильной посттрансляционной модификации (например, гиперфосфорилирования), нарушения функции шаперонов, изменения температуры или pH, активации синтеза белка или нарушения его протеолиза.

Парапротеинемии

Парапротеинемии — нарушение белкового состава сыворотки крови за счёт появления белков аномальной структуры, представляющих собой иммуноглобулины или их фрагменты, либо белков, не свойственных для здорового человека (фетальные белки, химерные белки).

Патологические белки	Заболевания
Криоглобулины (могут иметь желеобразное состояние при температуре ниже 37 °С)	Макроглобулинемия Вальденстрема, миеломная болезнь, хронический лимфолейкоз
Имуноглобулины М	Миеломная болезнь
Структурно неполноценные тяжёлые цепи Ig, не связанные с лёгкими цепями	Болезнь тяжёлых цепей (болезнь Франклина)
α-Фетопроtein	Первичный рак печени

Парапротеинемические гемобластозы — В-клеточные опухоли, способные синтезировать и секретировать иммуноглобулины. Патологические белки могут обнаруживаться также в моче (белок Бенс-Джонса при множественной миеломе), слизистой оболочке тонкой кишки или в слюне (неполноценные тяжёлые цепи Ig).

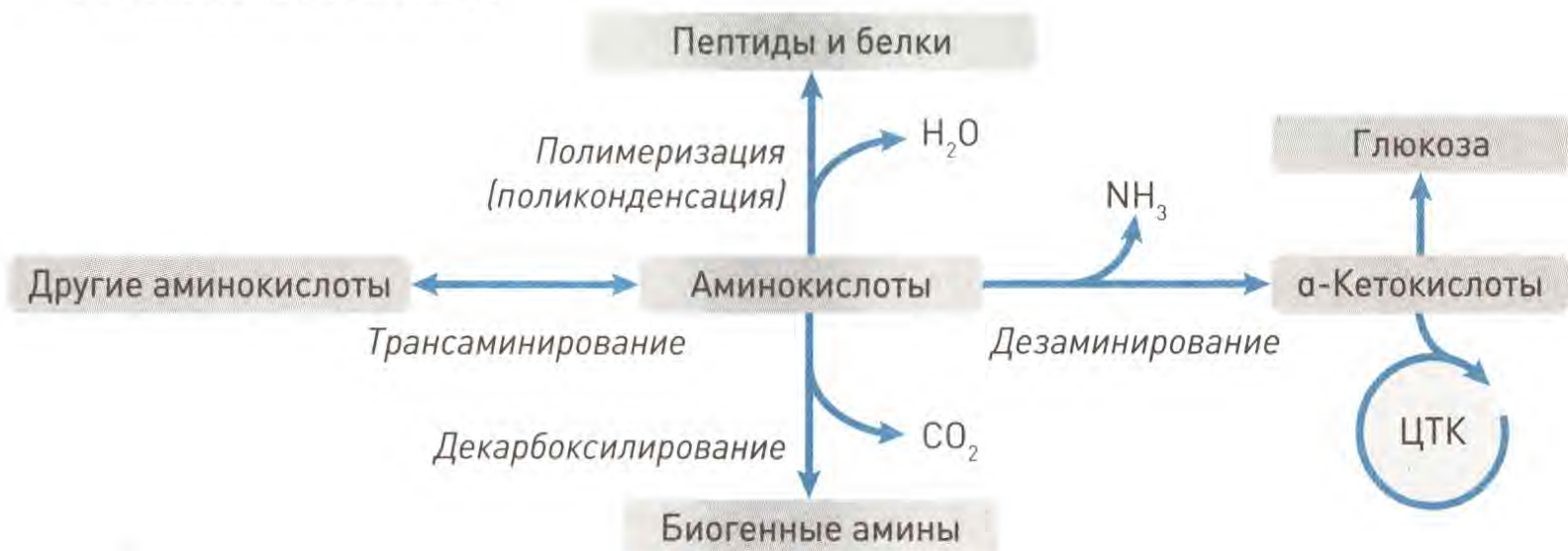


14

Обмен аминокислот

14.01 Метаболические превращения аминокислот

- Синтез белка (полимеризация).
- Трансаминирование — в основном Глу, Асп, Ала (кроме Лиз, Про и Тре).
- Декарбоксилирование с образованием первичных аминов.
- Дезаминирование с образованием кетокислот. НАД⁺, ФАД или ФМН выполняют роль акцепторов водорода.
- Модификация радикала или функциональных групп.
- Метилирование.
- Гидроксилирование.
- Окисление углеродного скелета в ЦТК.
- Участие в глюконеогенезе.

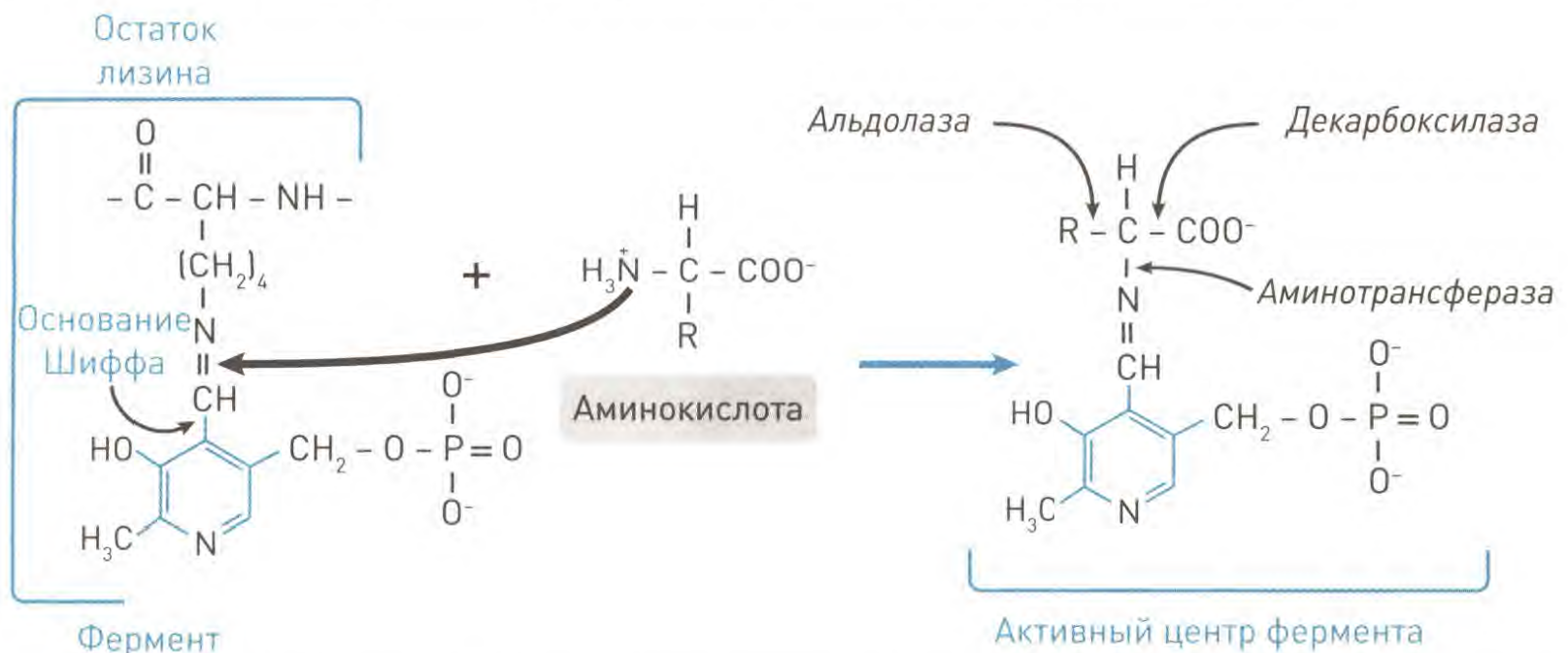


Пиридоксальфосфат

Пиридоксальфосфат, образует шиффовы основания с остатком лизина в молекуле соответствующего фермента, является протетической группой.

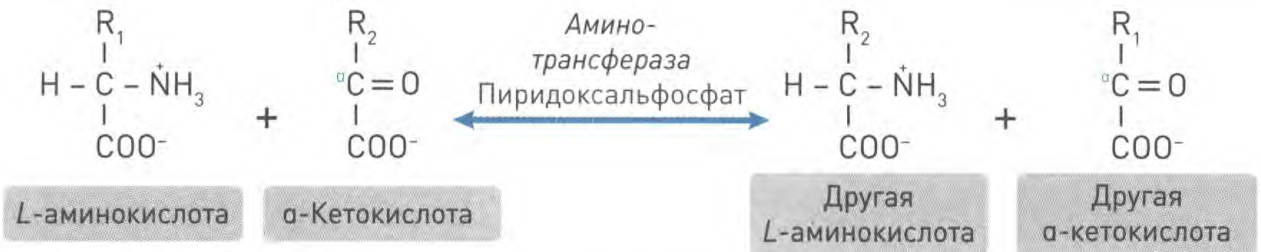
Три основных типа реакций, для протекания которых необходим пиридоксальфосфат:

- трансаминирование;
- декарбоксилирование;
- обращение конфигурации — превращение *D*-энантиомеров в *L*-энантиомеры.

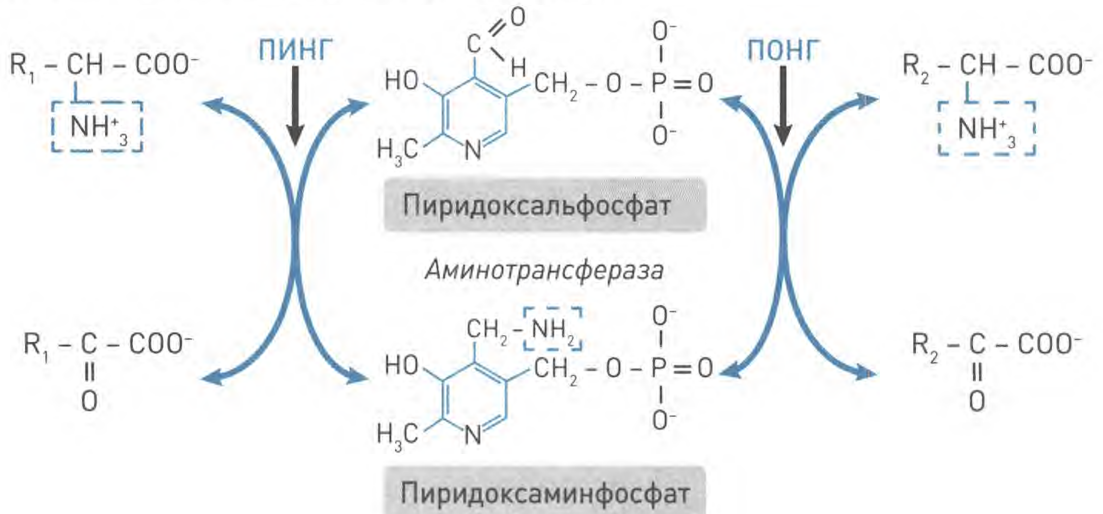


- Шиффовы основания — N-замещённые имины, органические соединения общей формулы $R_1-N=CH-R_2$, в которых азот связан с арильной или алкильной группой, но не с водородом.

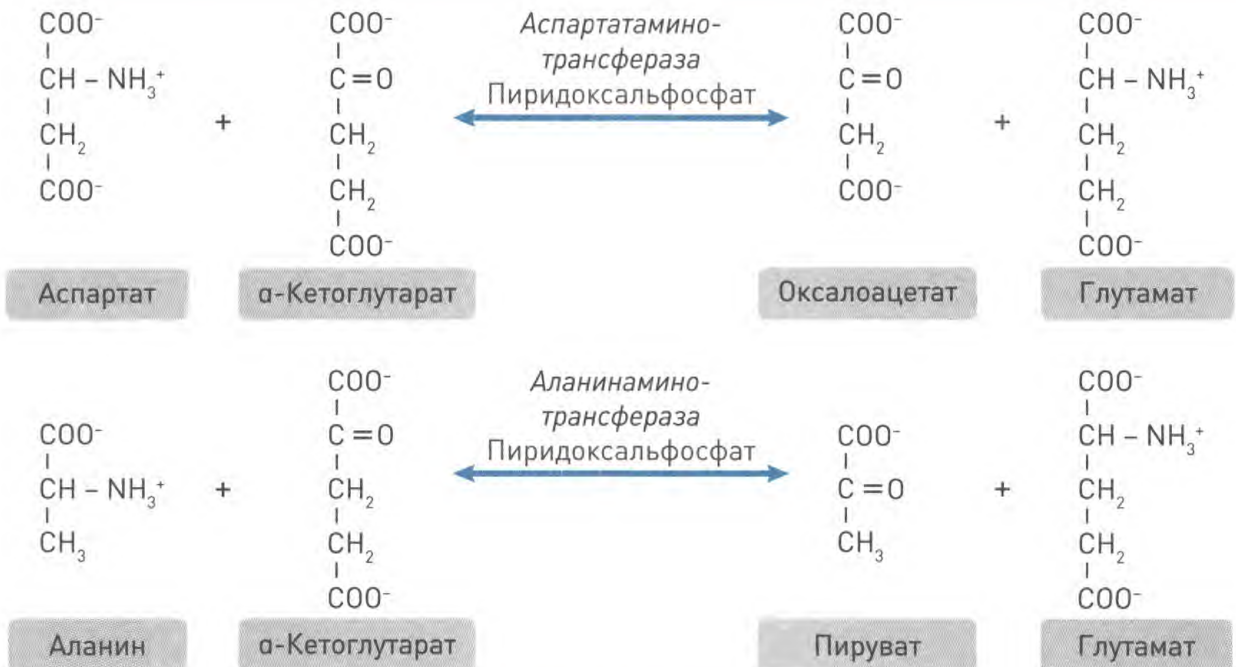
14.02 Трансаминирование аминокислот



Механизм «пинг-понг» в активном центре фермента*



Реакции трансаминирования аспарагиновой кислоты и аланина



*Реакции открыты в 1937 г. в Москве А.Е. Браунштейном и М.Г. Крицман.

14.03 Дезаминирование аминокислот

Дезаминирование — отщепление NH_2 -группы от α -углеродного атома аминокислот. Позволяет использовать углеродный скелет аминокислоты для окисления и получения энергии, а также для синтеза глюкозы.

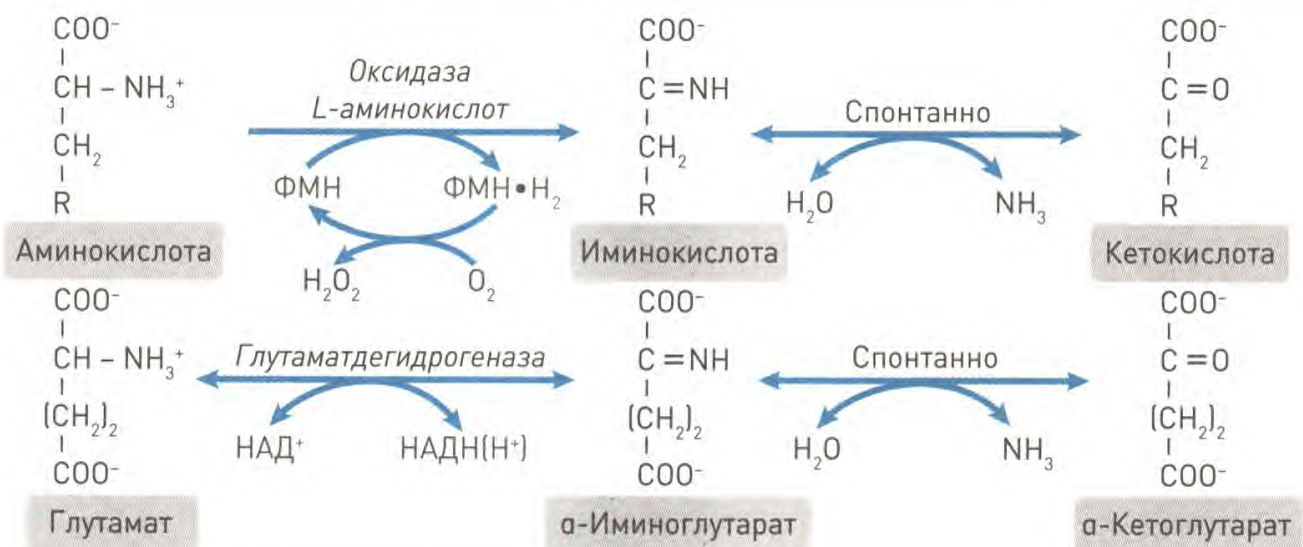
Прямое дезаминирование

Прямое дезаминирование протекает в одну реакцию, которая катализируется одним ферментом:

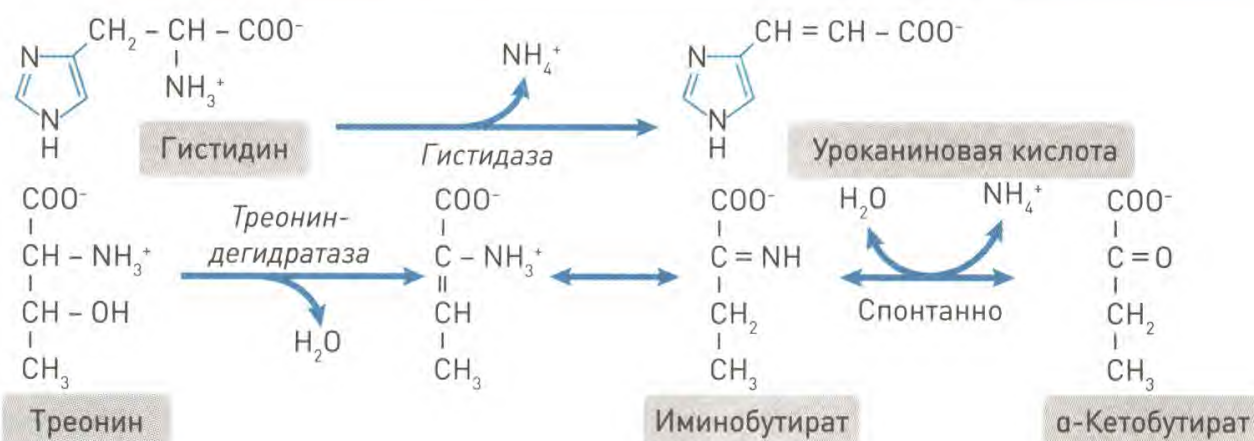
- аэробное окислительное дезаминирование (оксидазы);
- анаэробное окислительное дезаминирование — только для глутаминовой кислоты (глутаматдегидрогеназа).

Окислительное	Неокислительное
<ul style="list-style-type: none"> • Оксидаза <i>L</i>-аминокислот (кофермент — ФМН), $\text{pH}_{\text{опт}} =$ около 13 (мало активна). • Оксидаза <i>D</i>-аминокислот (кофермент — ФАД), расщепляет <i>D</i>-аминокислоты стенок бактерий. • Прямое окислительное дезаминирование глутамата 	<ul style="list-style-type: none"> • Внутримолекулярное — только для гистидина (в печени и коже есть фермент гистидинаммиаклиаза, или гистидаза): образуется урোকаниновая кислота. • Серин (сериндегидратаза). • Треонин (треониндегидратаза).

Окислительное дезаминирование



Неокислительное дезаминирование

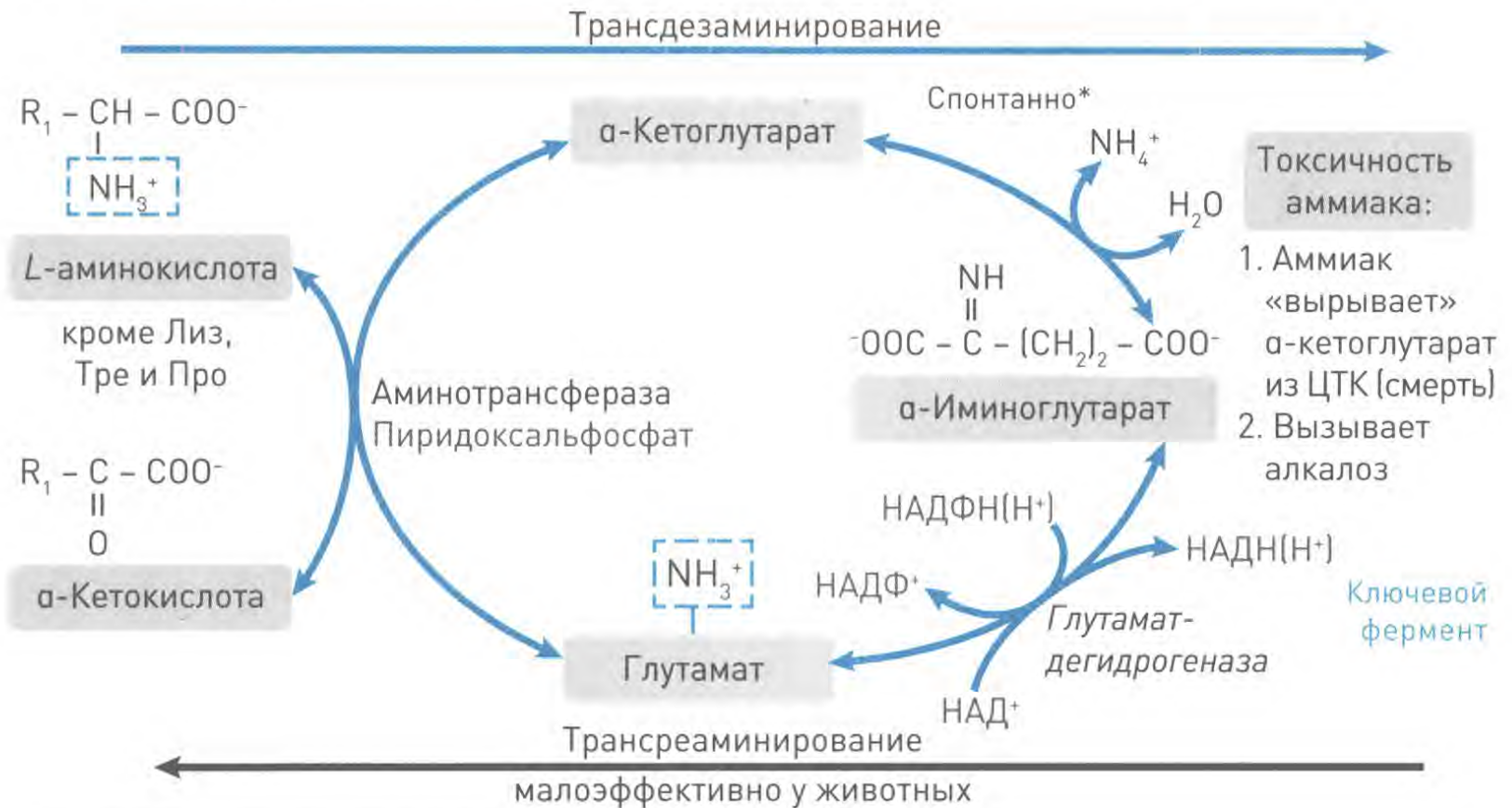


Непрямое дезаминирование

Непрямое окислительное дезаминирование (транздезаминирование) протекает в два этапа:

- трансаминирование (перенос NH_2 -группы с аминокислоты на α -кетоглутарат с образованием глутамата);
- дезаминирование (отщепление NH_2 -группы от глутамата с образованием иминоглутарата, от которого спонтанно отщепляется аммиак).

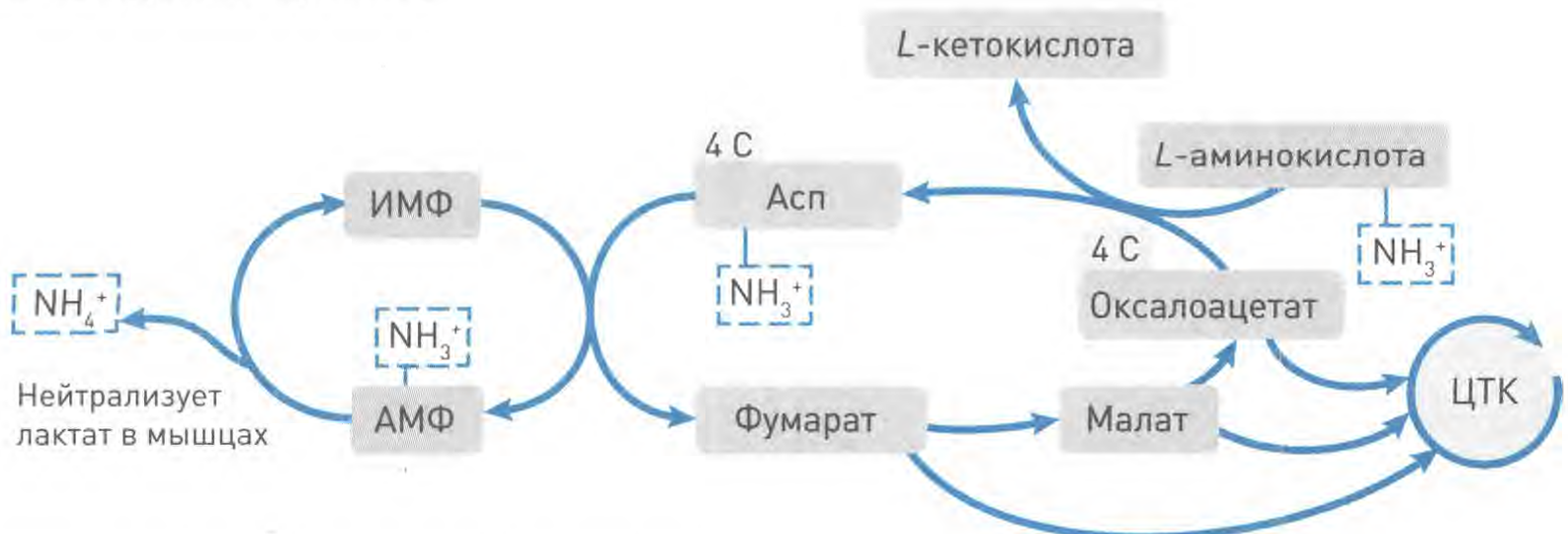
Все реакции обратимы, и обратный процесс называется трансреаминированием.



Глутаматдегидрогеназа — аллостерический митохондриальный фермент

Активируется: АДФ, ГДФ
 Ингибируется: АТФ, ГТФ, $\text{НАДН}(\text{H}^+)$
 Индуцируется кортизолом

В мышцах, где активность глутаматдегидрогеназы низкая, происходит непрямое неокислительное дезаминирование:

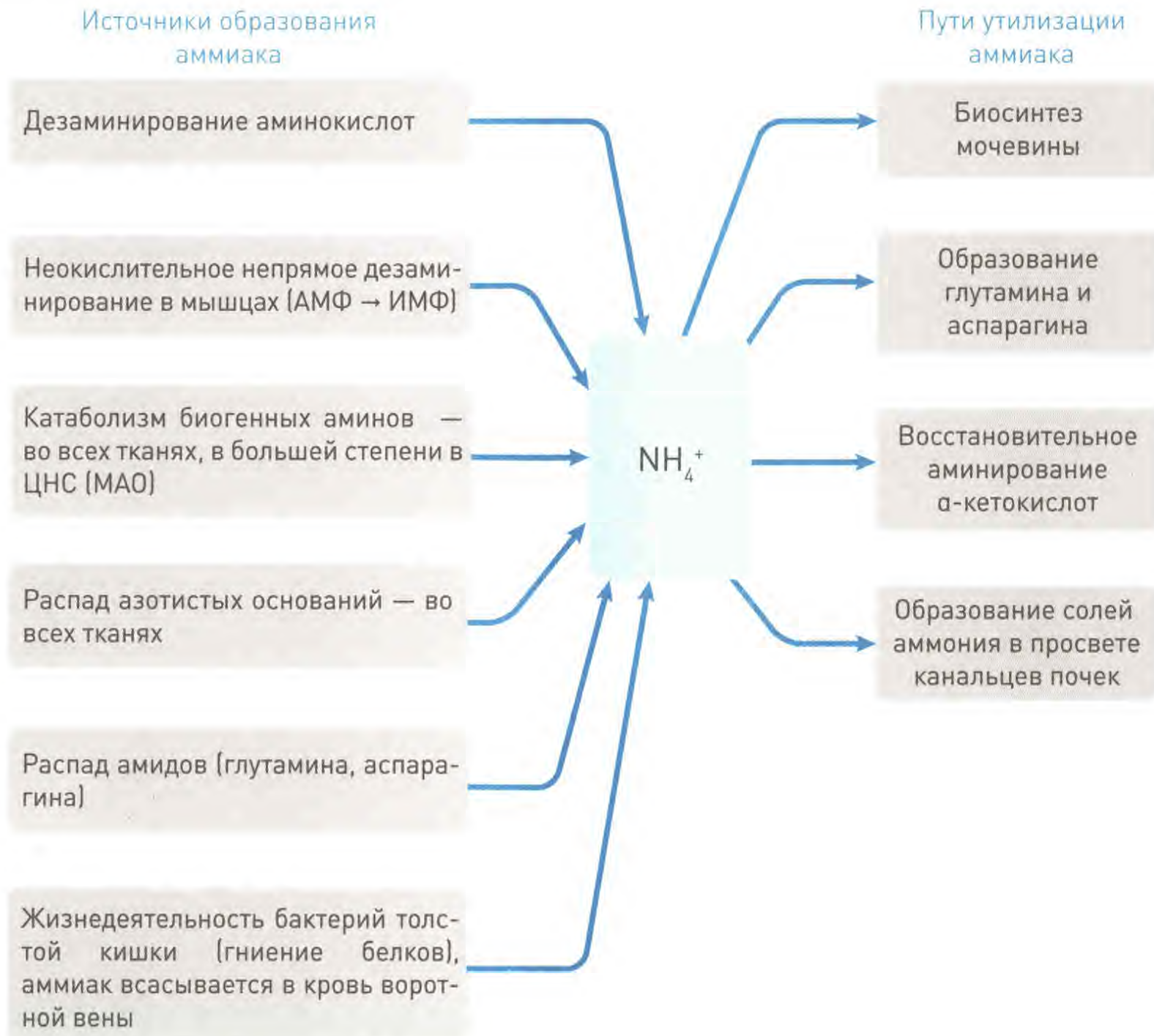


Источником аммиака служит аминогруппа аспарагиновой кислоты. Фумарат, малат и оксалоацетат являются субстратами ЦТК и способствуют образованию энергии в митохондриях мышц.

*Спонтанные реакции регулируются только законом действующих масс, при высокой концентрации аммиака равновесие сдвигается в сторону образования α -иминоглутарата.

14.04 Обмен аммиака в организме

В реакциях дезаминирования и окисления биогенных аминов образуется высокотоксичный аммиак. Поскольку высокие концентрации аммиака могут быть летальными, он должен подвергаться связыванию в тканях с образованием соединений, выделяющихся с мочой, таких как мочевины или соли аммония.

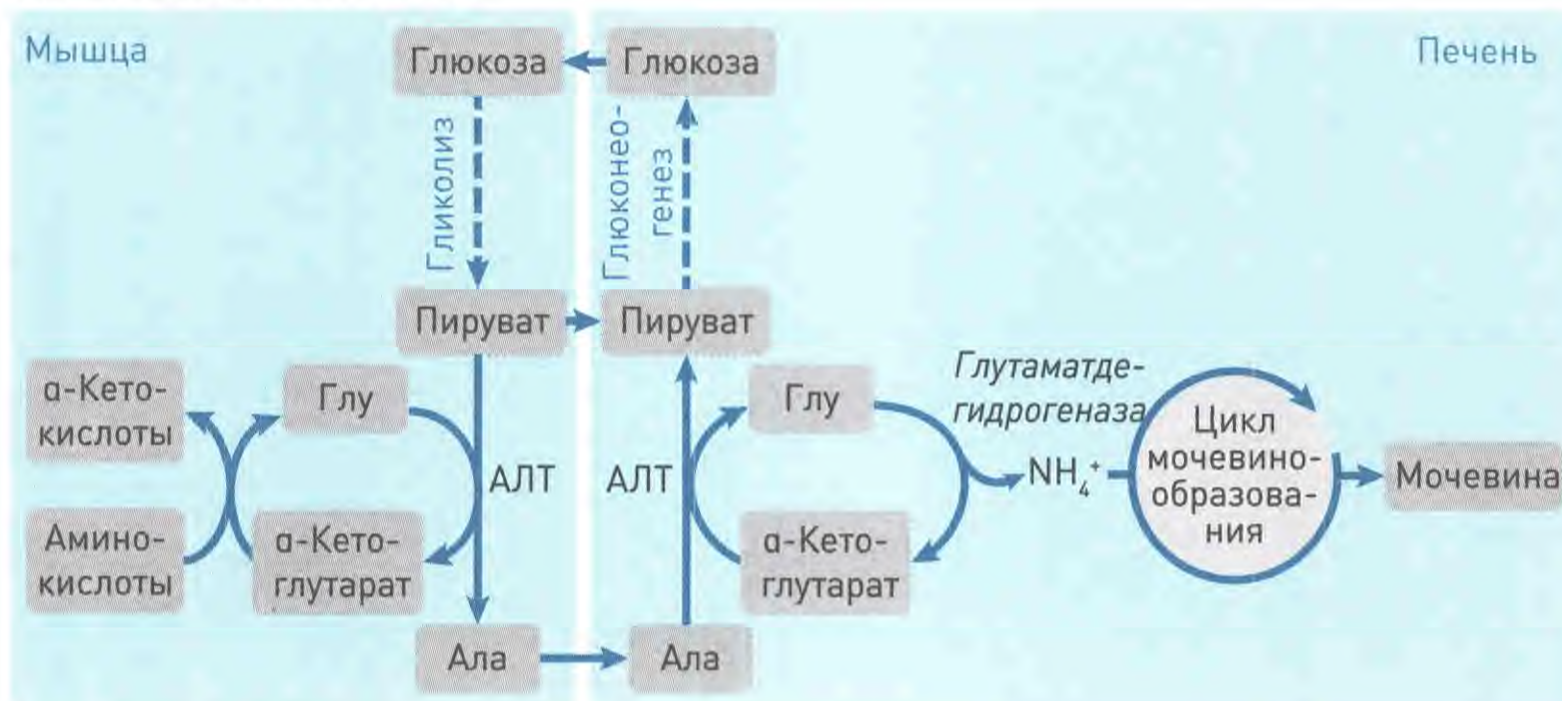


Причины токсичности аммиака:

- изменение рН в щелочную сторону — алкалоз, при этом гемоглобин не отдаёт кислород в капиллярах, в результате наступает гипоксия клеток;
- связывание α -кетоглутарата (из ЦТК) в головном мозге и снижение образования АТФ;
- образование глутамина — развитие отёка;
- снижение образования ГАМК — развитие судорог;
- накопление свободного иона NH_4^+ в цитоплазме клеток влияет на мембранный потенциал и работу внутриклеточных ферментов. NH_4^+ конкурирует с ионными насосами для Na^+ и K^+ .

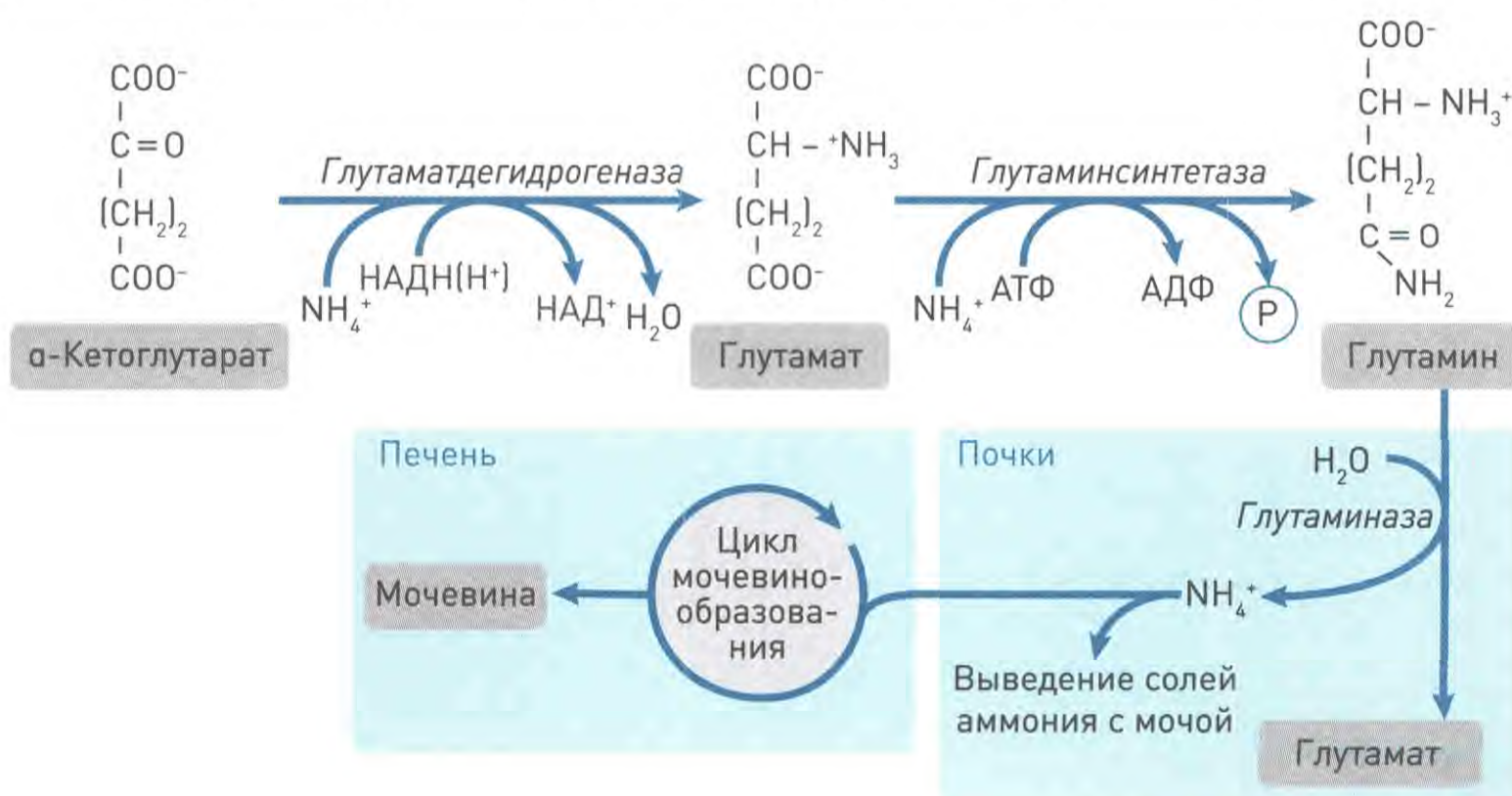
Обезвреживание аммиака в печени

В печень аммиак попадает главным образом в составе глутамина и аланина, в меньшей степени аспарагина и глутамата. Перенос аммиака из мышц в печень осуществляется с помощью глюкозо-аланинового цикла.

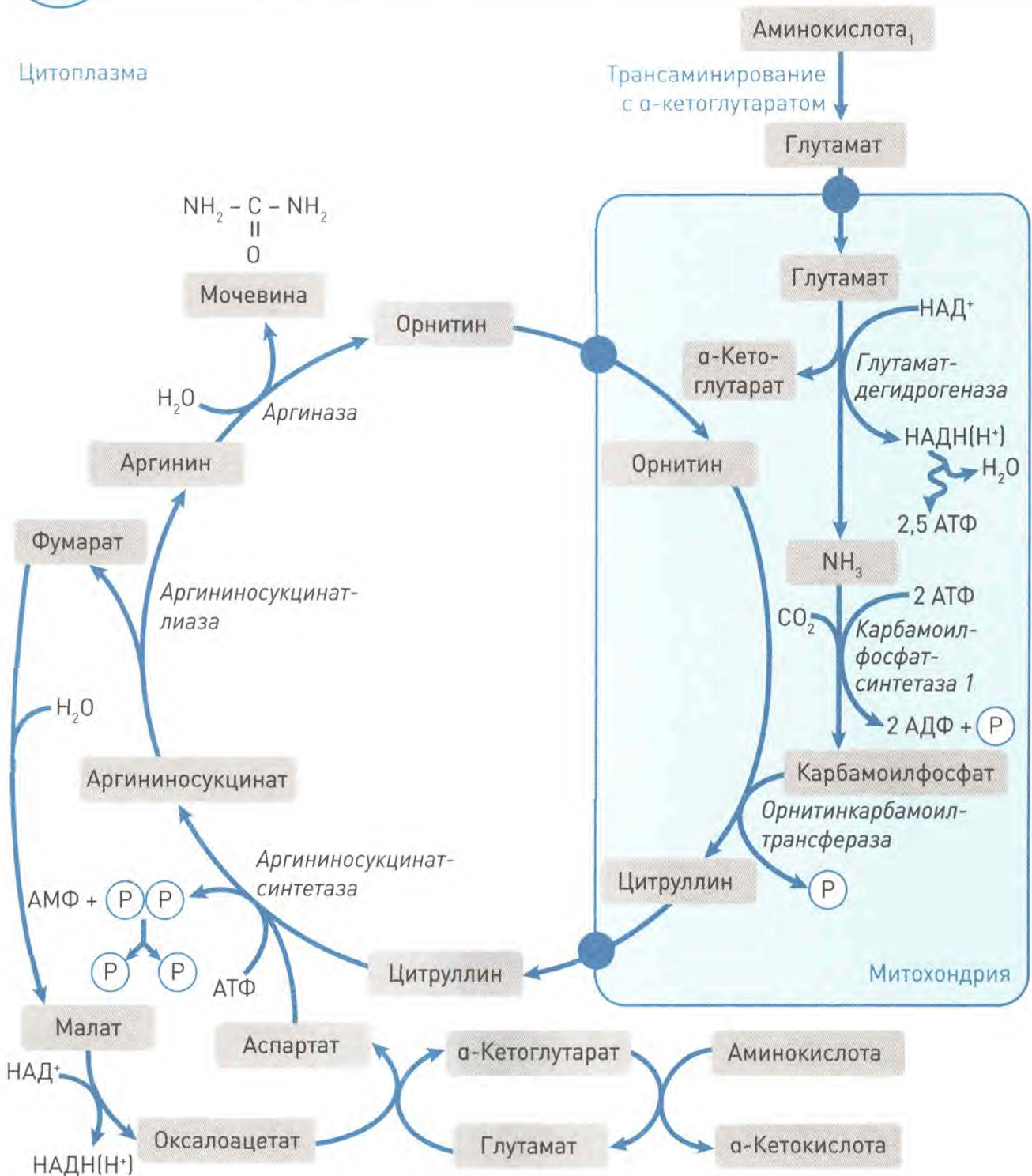


Срочное обезвреживание аммиака в головном мозге

При необходимости быстрого обезвреживания аммиака (в головном мозге или при интенсивной мышечной работе) выделяющийся аммиак связывается с α-кетоглутаратом под действием глутаматдегидрогеназы. Образуется глутамат, который связывает ещё одну молекулу аммиака путём синтеза глутамина под действием глутаминсинтетазы. Глутаминсинтетаза находится в митохондриях клеток, содержит кофактор — ионы Mg²⁺, аллостерически ингибируется АМФ, глюкозо-6-фосфатом, глицином, аланином и гистидином. Глутамин путём облегчённой диффузии легко проходит клеточные мембраны (для глутамата возможен только активный транспорт), поступает из тканей в кровь и транспортируется в кишечник и почки. В почках происходит гидролиз глутамина под действием глутаминазы с образованием аммиака.

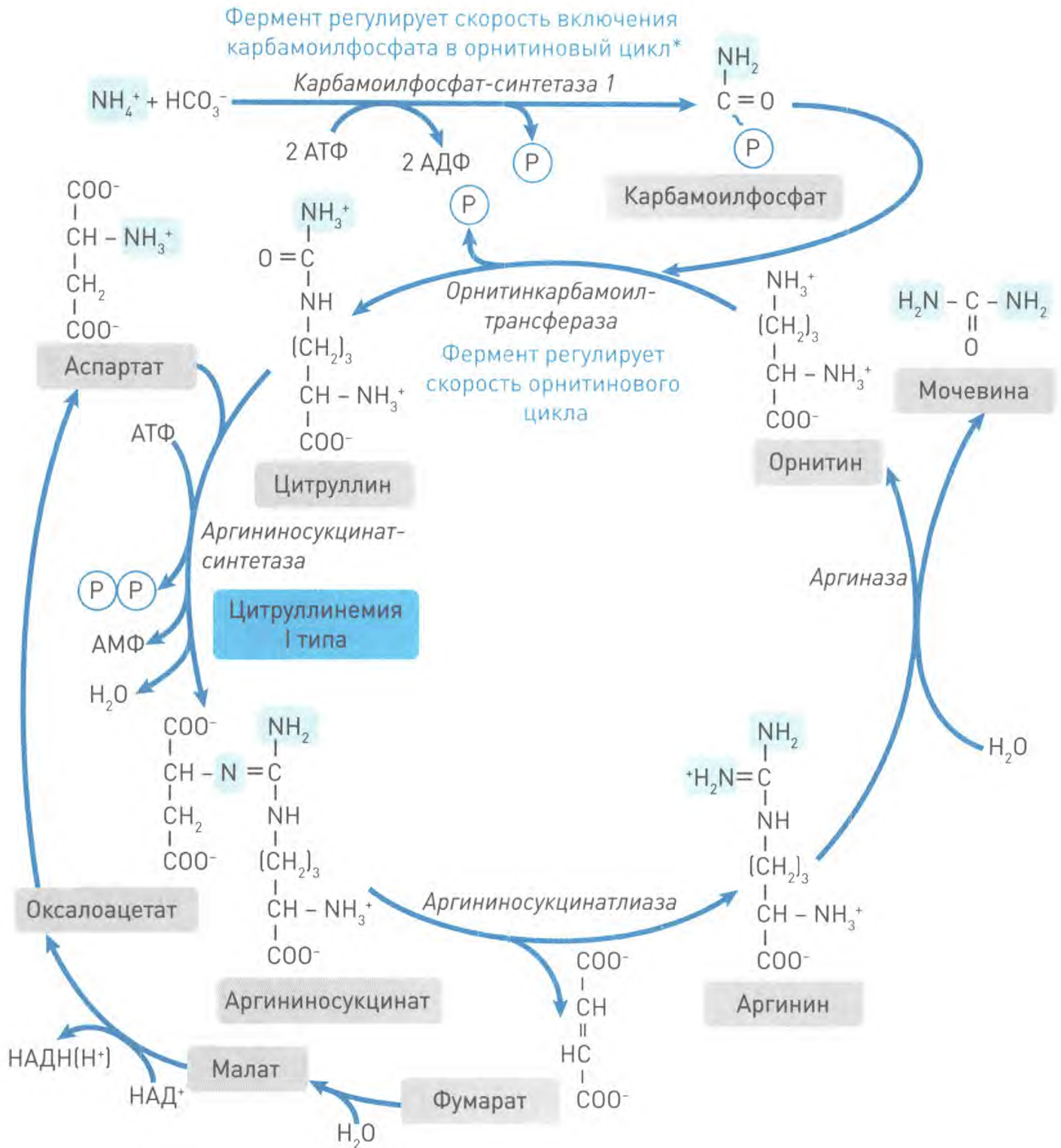


14.05 Цикл мочевинообразования



Энергетический баланс орнитинового цикла

Расход АТФ	Расходуются 4 макроэнергетические связи трёх молекул АТФ на каждый оборот цикла (и 1 связь пиррофосфата)
Образование АТФ	НАДН(Н ⁺) (2,5 АТФ) образуется на стадии дегидрирования в ЦТК малата, образующегося из фумарата
Суммарно	-1,5 АТФ. Частично энергозатраты восполняются за счёт НАДН(Н ⁺), образующегося в глутаматдегидрогеназной реакции в митохондрии НАДН(Н ⁺) (+ 2,5 АТФ)



Цитруллинемия I типа

- Аутосомно-рецессивное наследование, сопровождается оротацидурией.
- Распространённость: 1:57 000 новорождённых.

Клинические проявления

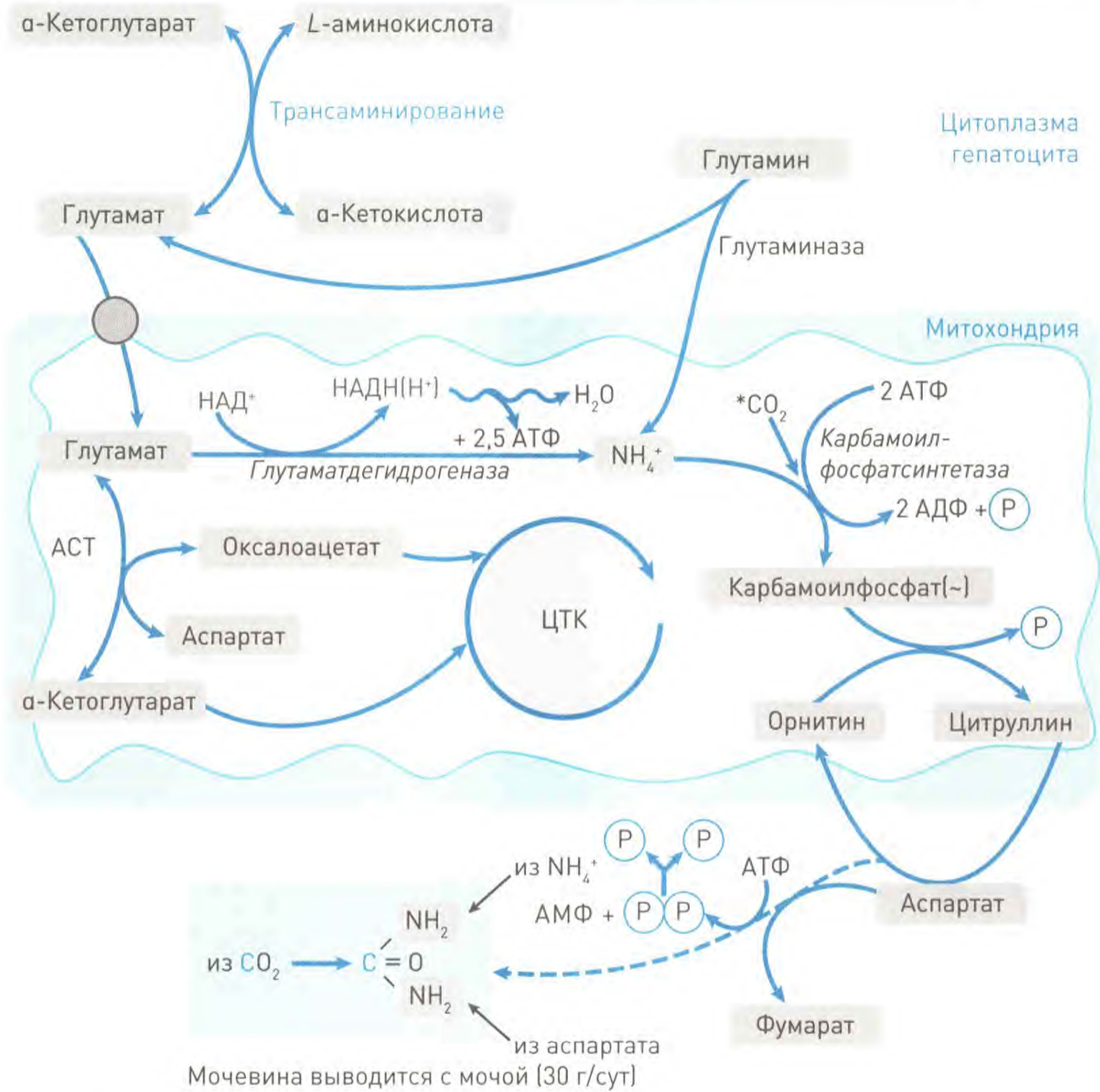
- Часто проявляется в первые дни жизни: летаргия, рвота, припадки, потеря сознания.
- Встречаются бессимптомные формы.

Лечение

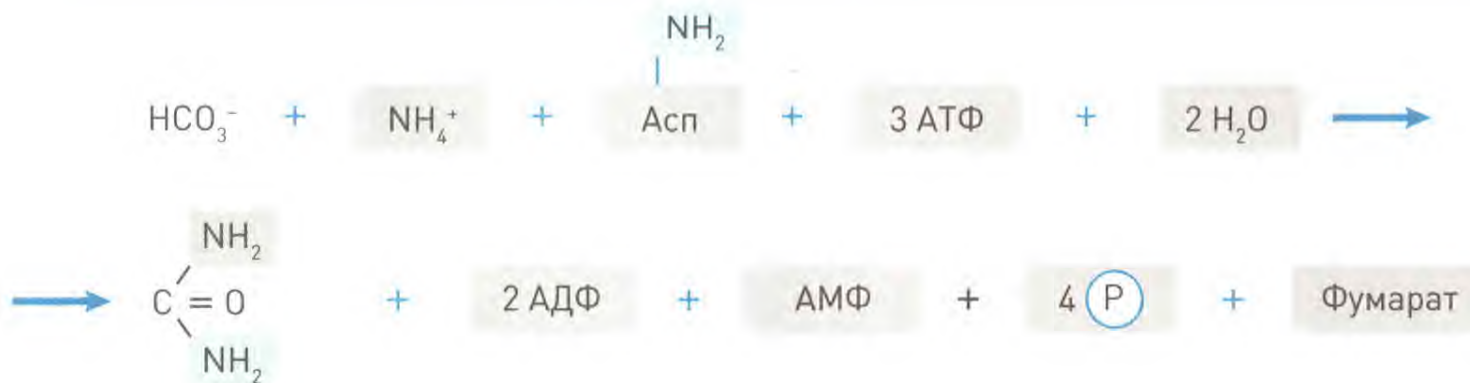
- Ограничение потребления белка для снижения образования аммиака.
- Для удаления аммиака из плазмы крови могут использоваться аргинин, глутамат, бензоат натрия, фенилацетат натрия или диализ.
- Трансплантация печени.

*Активируется *N*-ацетилглутаматом, который образуется из глутамата и ацетил-SKoA под действием *N*-ацетилглутаматсинтазы.

Общая схема обмена аммиака в печени



Суммарная реакция цикла мочевинообразования



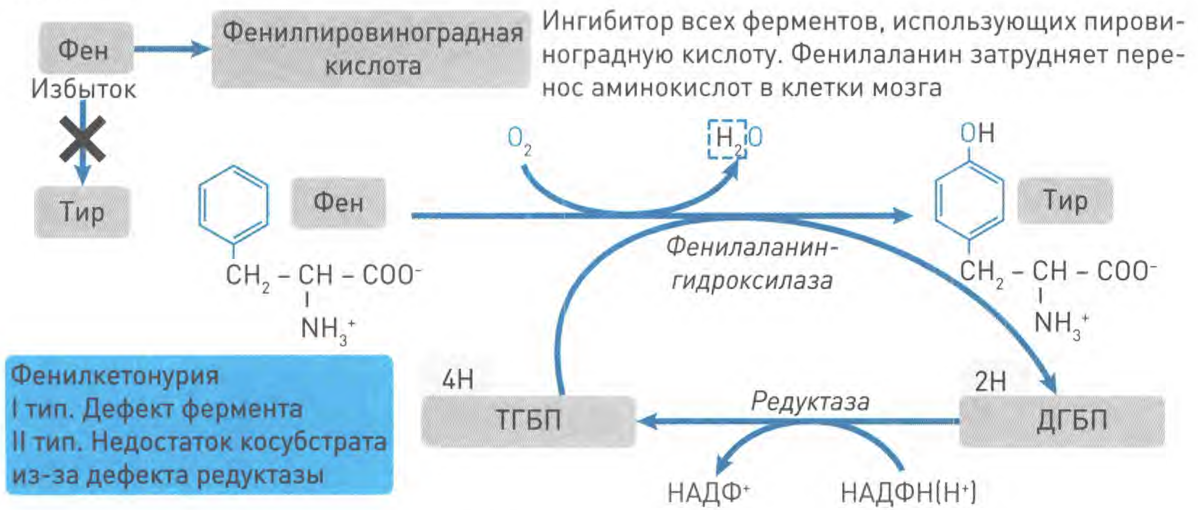
14.06 Гидроксилирование аминокислот

Гидроксилирование — введение OH-группы: один атом кислорода из O_2 , а для другого атома кислорода нужен косубстрат-донор двух атомов H.



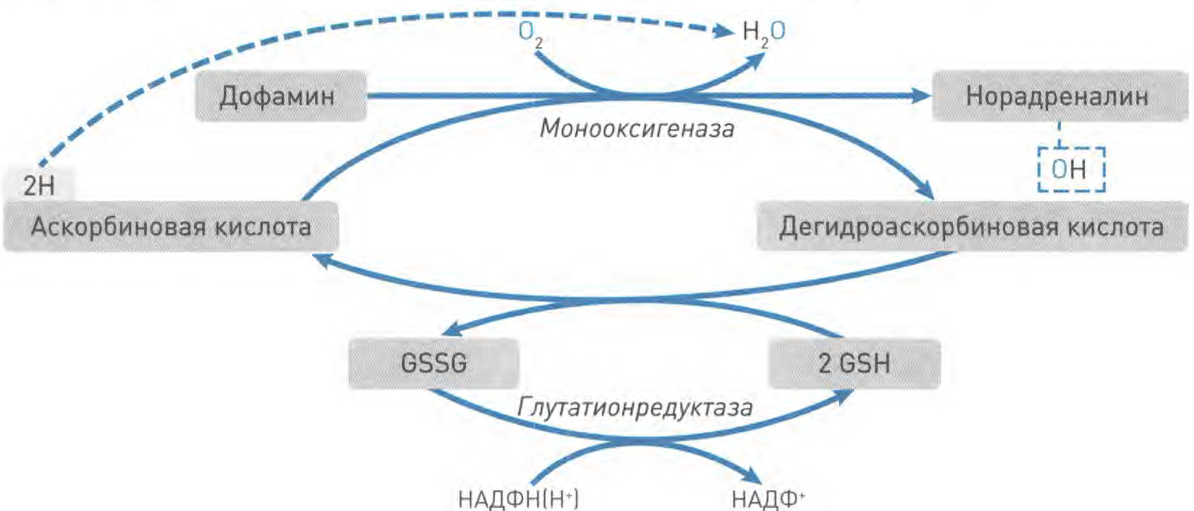
Гидроксилирование фенилаланина

Фенилкетонурия связана с дефектом фенилаланин-4-монооксигеназы (фенилаланингидроксилазы).



Гидроксилирование дофамина

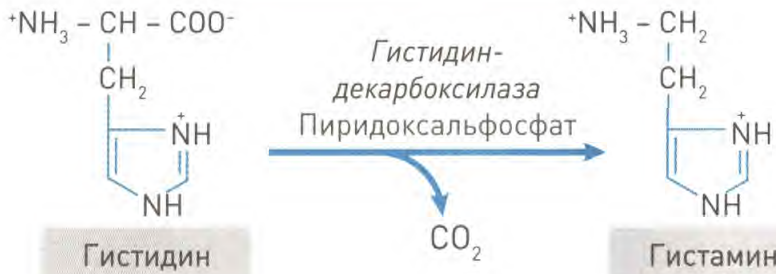
Гидроксилирование дофамина необходимо для образования норадреналина.



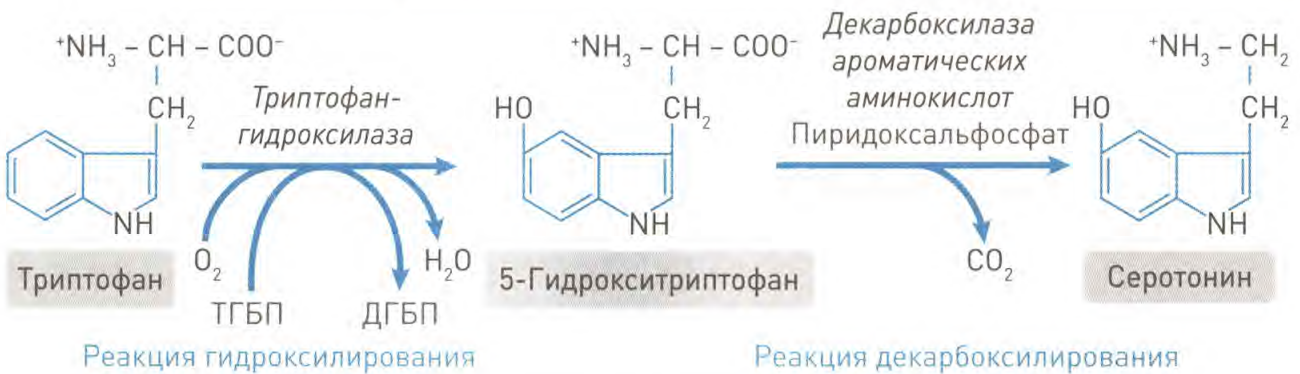
14.07 Декарбоксилирование аминокислот

Декарбоксилирование — необратимая реакция удаления α-карбоксильной группы аминокислоты с образованием биогенного амина.

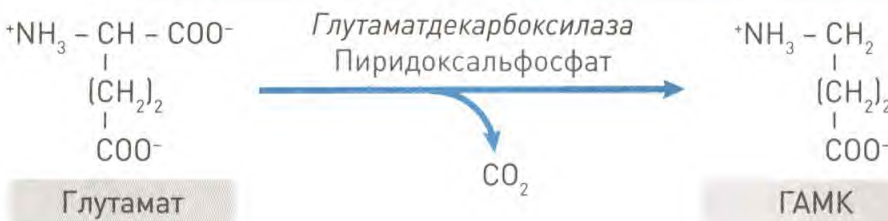
Образование гистамина



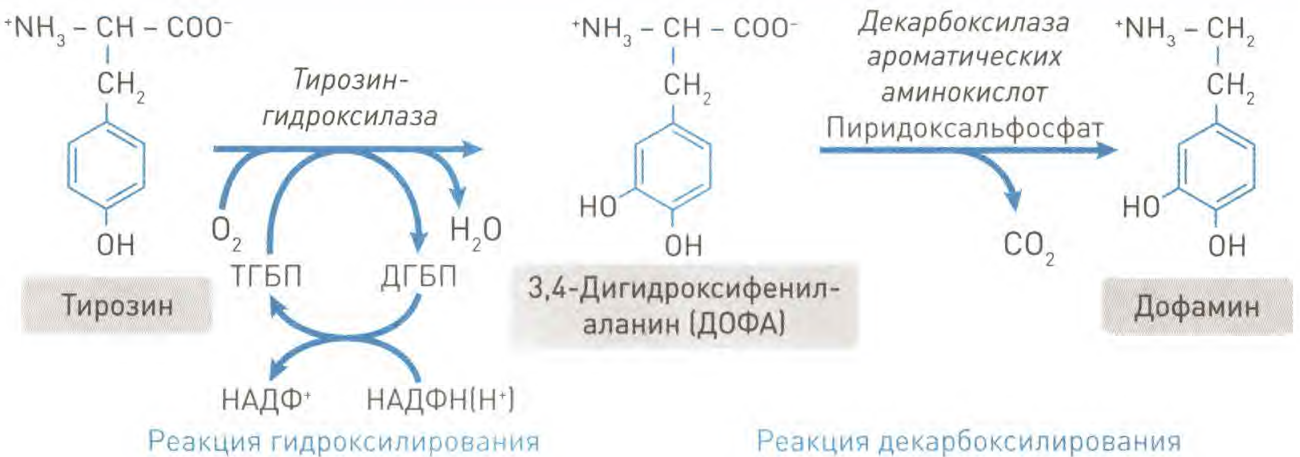
Образование серотонина



Образование γ-аминомасляной кислоты



Образование дофамина



14.08 Биогенные амины

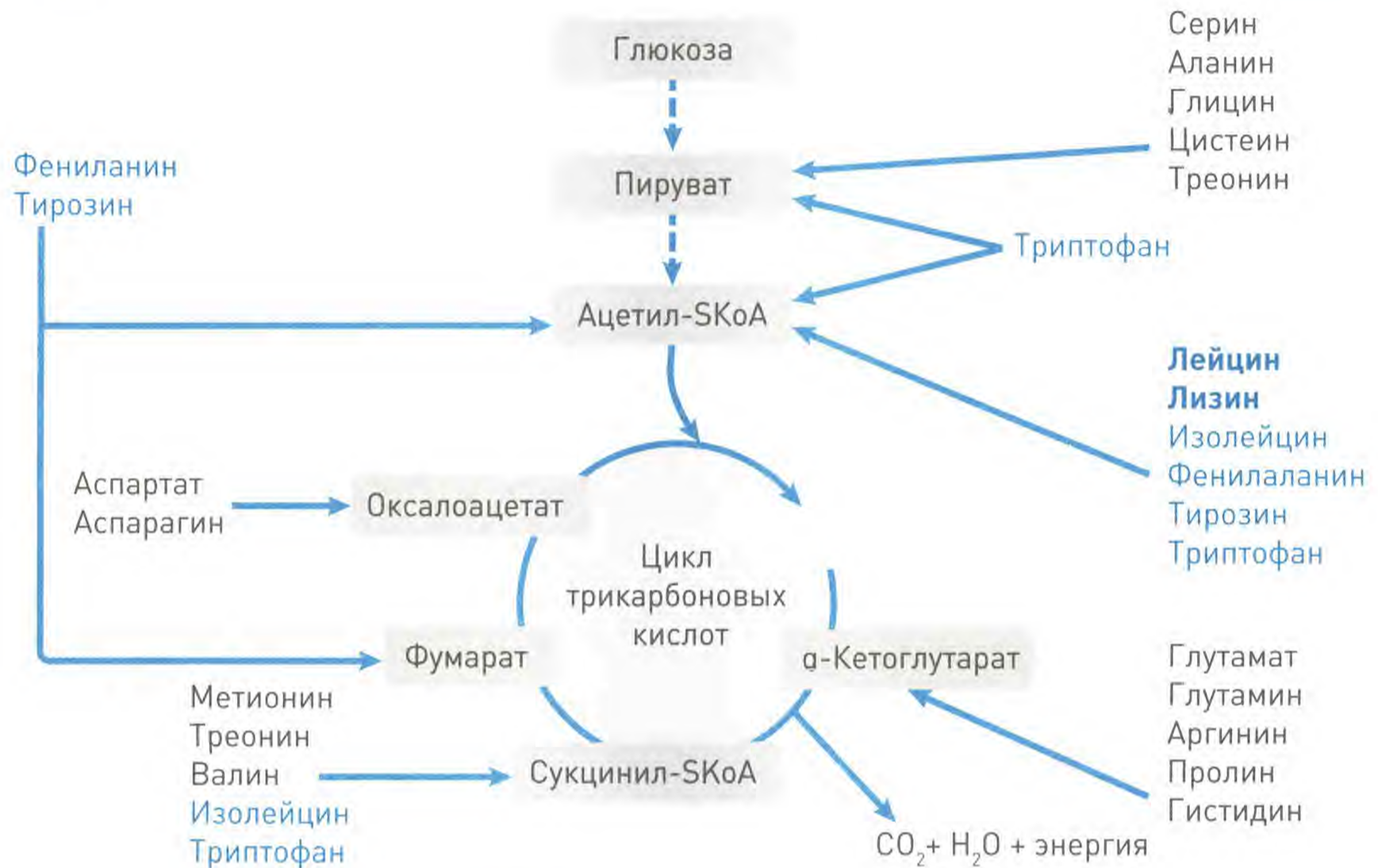
Биогенные амины — органические вещества, которые образуются в организмах животных из аминокислот путём их декарбоксилирования.

Биогенный амин	Биологическая роль	Патологические состояния
Гистамин (образуется из гистидина)	<p>«Медиатор воспаления»: выделяется главным образом из тучных клеток, базофилов, эозинофилов.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Расширение артериол и капилляров, повышение проницаемости стенки капилляра, образование отёка (через H_1-рецепторы). • Снижение АД. • Увеличение тонуса гладких мышц бронхов (через H_2-рецепторы). • Повышение тонуса гладких мышц ЖКТ, стимуляция секреции слюны и желудочного сока (через H_2-рецепторы). • Подавление высвобождения нейромедиаторов в ЦНС (дофамин, ГАМК, ацетилхолин, серотонин, норадреналин) (через H_3-рецепторы) 	Повышенное образование гистамина: при травме, аллергической реакции
Дофамин (образуется из тирозина)	<ul style="list-style-type: none"> • «Медиатор мотивации» и переключения внимания. • Повышение сопротивления периферических сосудов. • Снижение сопротивления почечных сосудов. • Торможение перистальтики ЖКТ 	Повышенная дофаминергическая активность: шизофрения Пониженное содержание дофамина в нигростриарном пути: паркинсонизм
Серотонин (образуется из триптофана)	<ul style="list-style-type: none"> • Тормозной медиатор в ЦНС. • Стимуляция сокращения гладких мышц сосудов. • Повышение АД 	Дефицит серотонинергической передачи: депрессии и мигрени
ГАМК (образуется из глутаминовой кислоты)	Тормозной медиатор в ЦНС	Дефицит ГАМК-ергической передачи: депрессии, эпилепсия
Ацетилхолин (образуется из серина, в клетках человека реакция не идёт)*	Основной нейромедиатор в парасимпатической нервной системе	При избытке или передозировке могут наблюдаться резкое понижение АД с брадикардией и нарушениями сердечного ритма, миоз, усиление перистальтики кишечника

*К биогенным аминам относится условно.

14.09

Окисление углеродных скелетов аминокислот в цикле трикарбоновых кислот

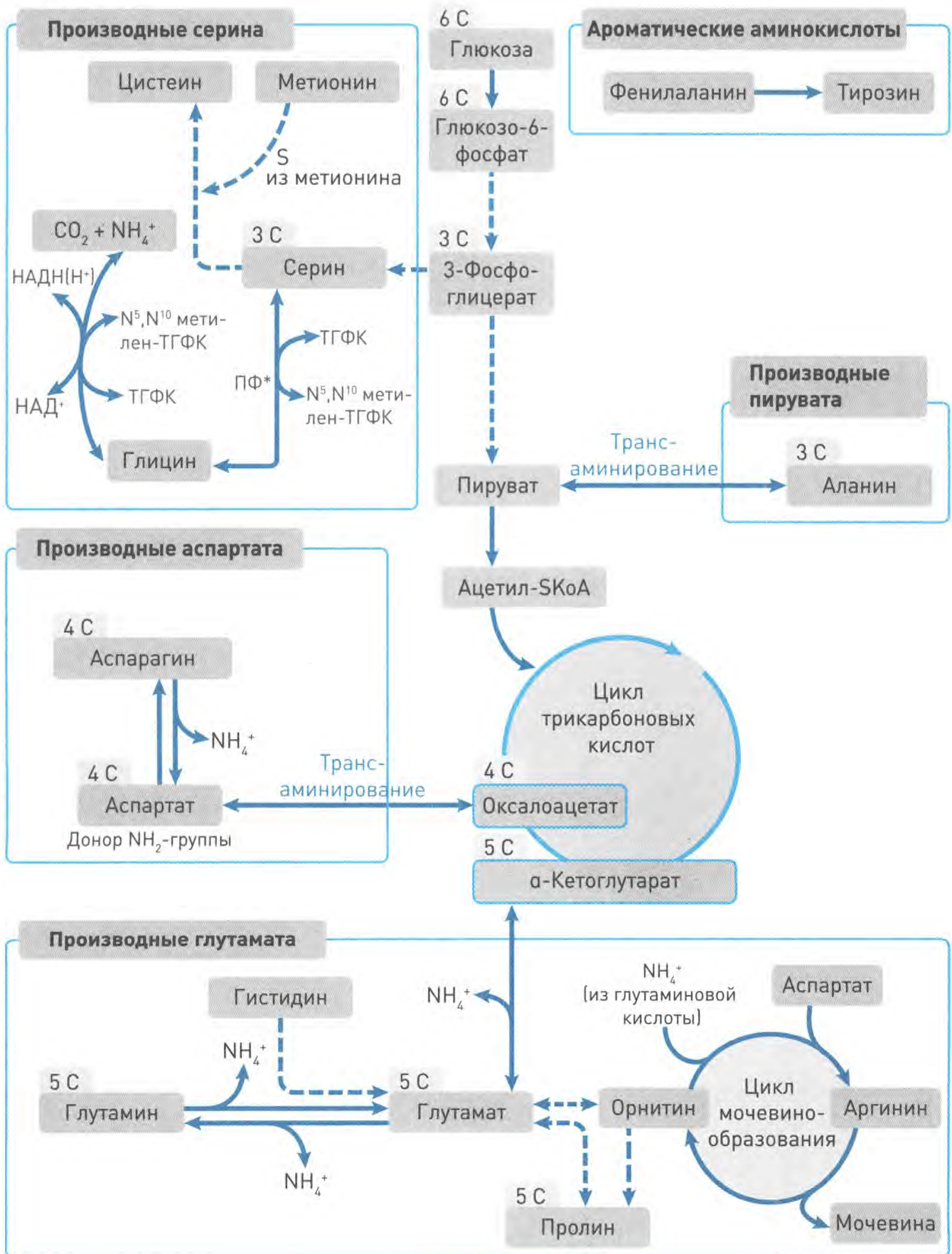


Реакции превращения аминокислот, обеспечивающие пополнение пула промежуточных продуктов ЦТК, относятся к анаплеротическим реакциям ЦТК.

В условиях мышечной нагрузки и при голодании углеродный скелет аминокислот не окисляется полностью в ЦТК, а участвует в реакциях синтеза.

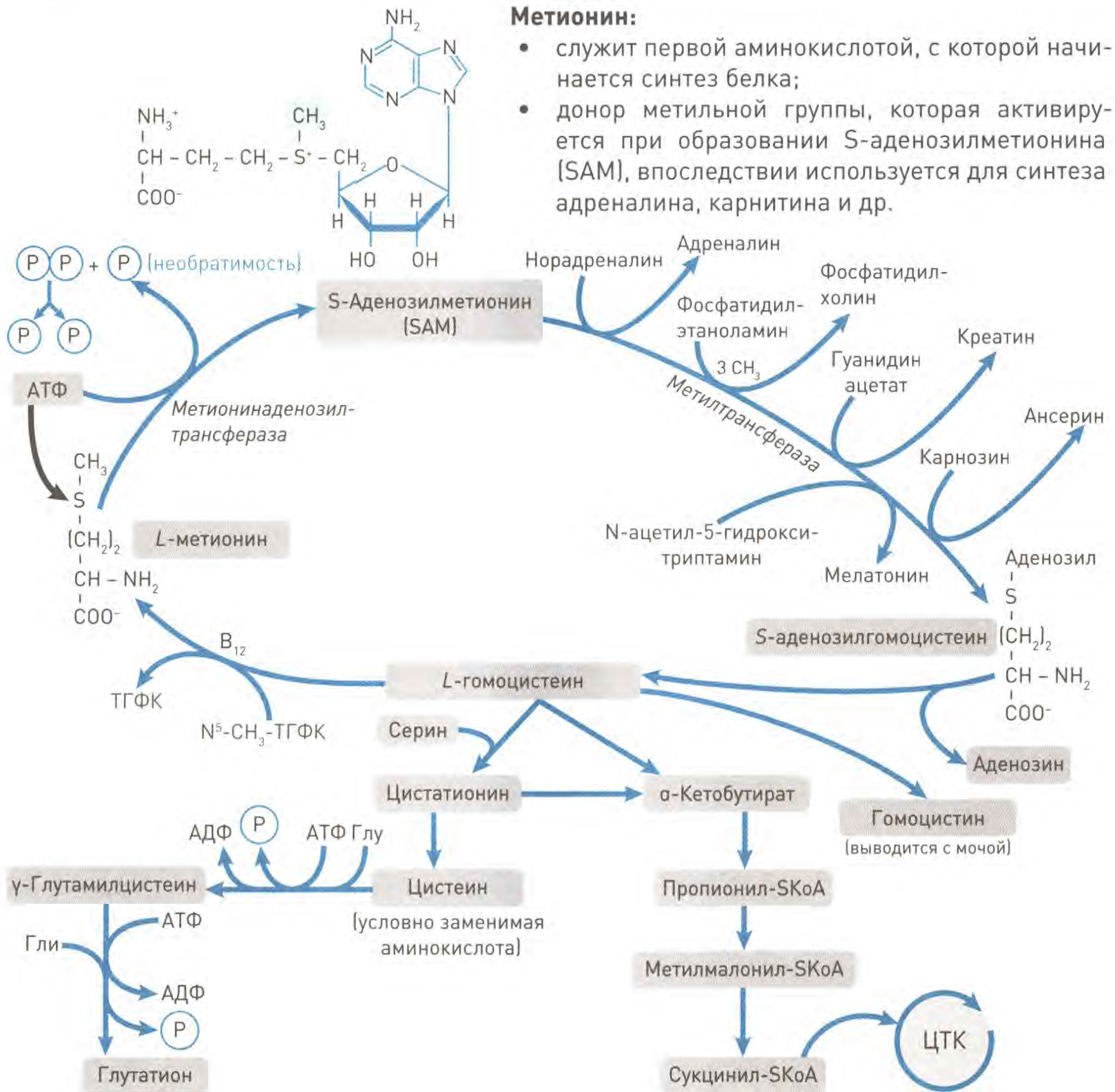
- Гликогенные аминокислоты: метаболизируются до пирувата и метаболитов ЦТК, которые могут быть использованы для синтеза глюкозы (оксалоацетат, α-кетоглутарат).
- Кетогенные аминокислоты: метаболизируются с образованием ацетил-SКоА, который используется для синтеза кетонных тел.

14.10 Биосинтез заменимых аминокислот



*ПФ — пиридоксальфосфат.

14.11 Метионин и реакции метилирования



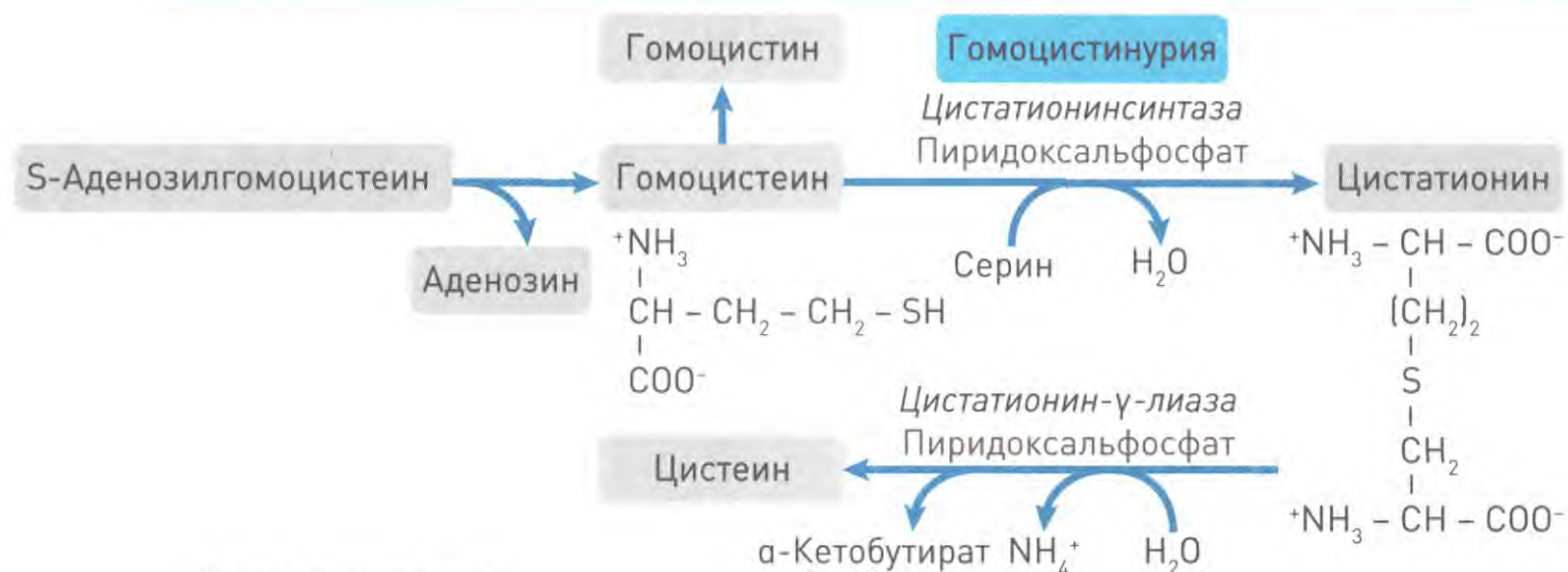
Роль реакций метилирования

- Биосинтез биологически активных веществ.
- Обезвреживание ксенобиотиков.
- Метилирование азотистых оснований в нуклеиновых кислотах (формирование 7-метилгуанозина — кэпирование мРНК).
- Инактивация биогенных аминов:
 - ♦ адреналин $\xrightarrow{\text{SAM}}$ метиладреналин (метанефрин), неактивен
 - ♦ гистамин $\xrightarrow{\text{SAM}}$ метилгистамин неактивная форма

14.12 Обмен цистеина и таурина

Цистеин — единственный источник серы в органических соединениях, которая из цистеина переходит в состав кофермента А, глутатиона, сульфатированных гликозаминогликанов, ФАФС, хондроитинсерной кислоты, таурина.

Биосинтез цистеина из гомоцистеина



Гомоцистинурия

- Дефицит цистатионинсинтазы.
- Распространённость: 1:60000–335000 новорождённых.

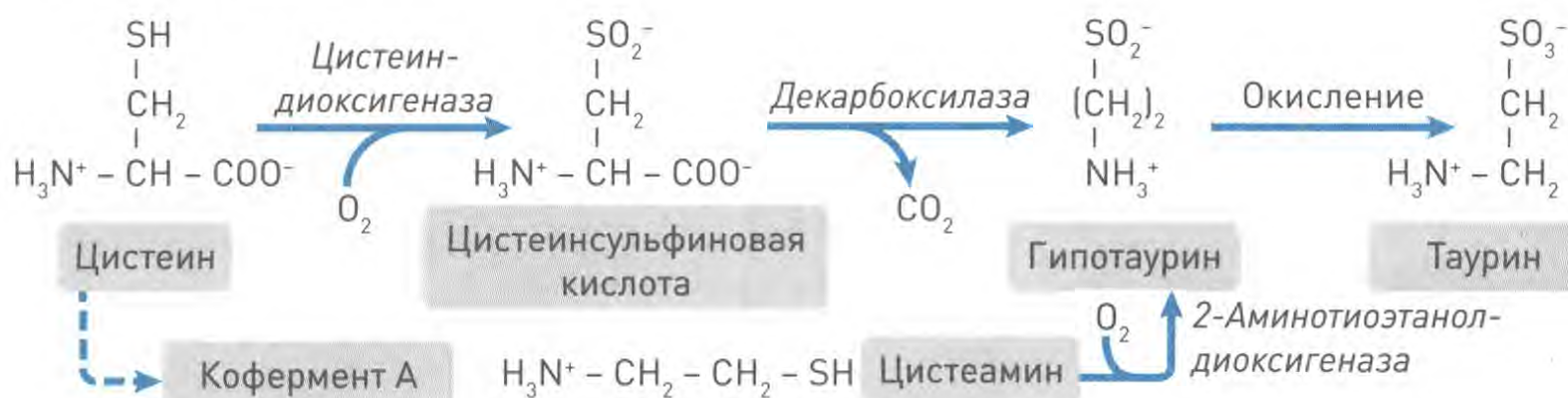
Клинические проявления

- Повышенный уровень гомоцистеина приводит к патологии коллагена → марфаноподобный фенотип.
- Эктопия хрусталика, миопия, глаукома, катаракта.
- Арахнодактилия.
- Задержка умственного развития.
- Некоторые формы гомоцистинурии отвечают на терапию высокими дозами пиридоксальфосфата.

Таурин

Биологическая роль

- Антиоксидант, нужен для развития нервной системы, сетчатки и мышц, стимулирует репаративные процессы при дистрофических нарушениях сетчатки глаза.
- Нейромедиатор, тормозит синаптическую передачу, обладает противосудорожной активностью.
- Оказывает кардиотропное действие, увеличивает силу сердечной мышцы.
- Образует в печени конъюгаты с желчными кислотами, образовавшиеся конъюгаты входят в состав желчи.

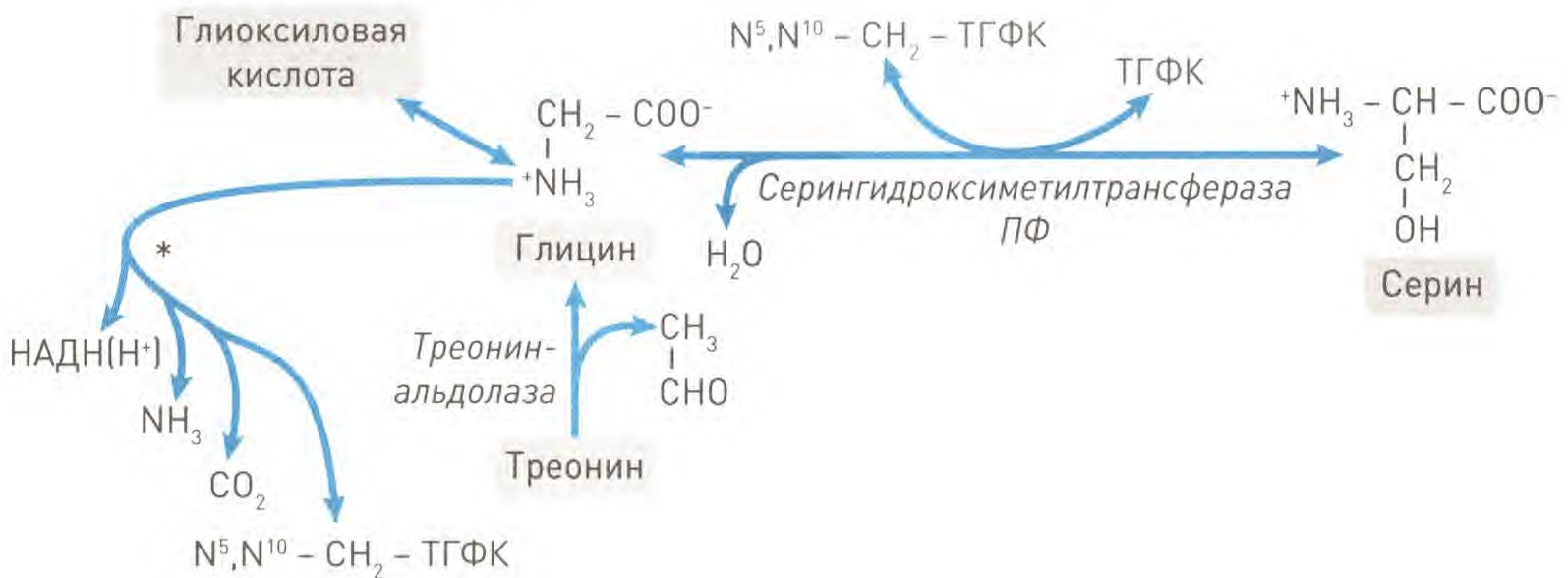


14.13 Обмен глицина и реакции трансметилирования

Биологическая роль глицина:

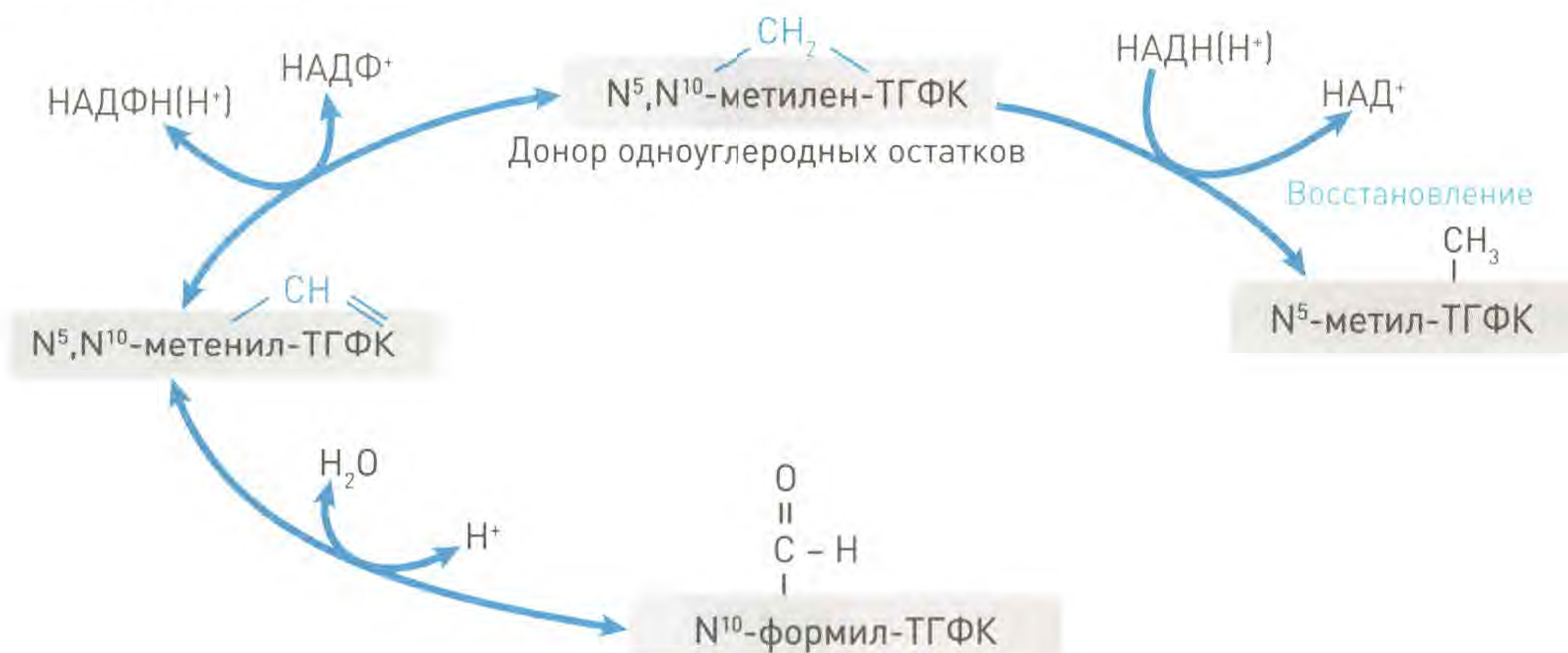
- тормозный нейромедиатор в ЦНС;
- участвует в синтезе пуринов, нуклетидов, гема, глутатиона, креатина и др.;
- при превращении серина в глицин образуется активная форма фолиевой кислоты N^5, N^{10} -метилен-ТГФК. Эта форма образуется также из глицина под действием митохондриальной глицин-расщепляющей ферментной системы (комплекс ферментов)*.

Катаболизм глицина



Трансметилирование

Трансметилирование — перенос метильных групп к субстрату метилирования с помощью доноров или переносчиков метильных групп. Метионин, который служит донором метильной группы в большинстве синтезов, в свою очередь, получает её от производных ТГФК (чаще всего от N^5 -метил-ТГФК).



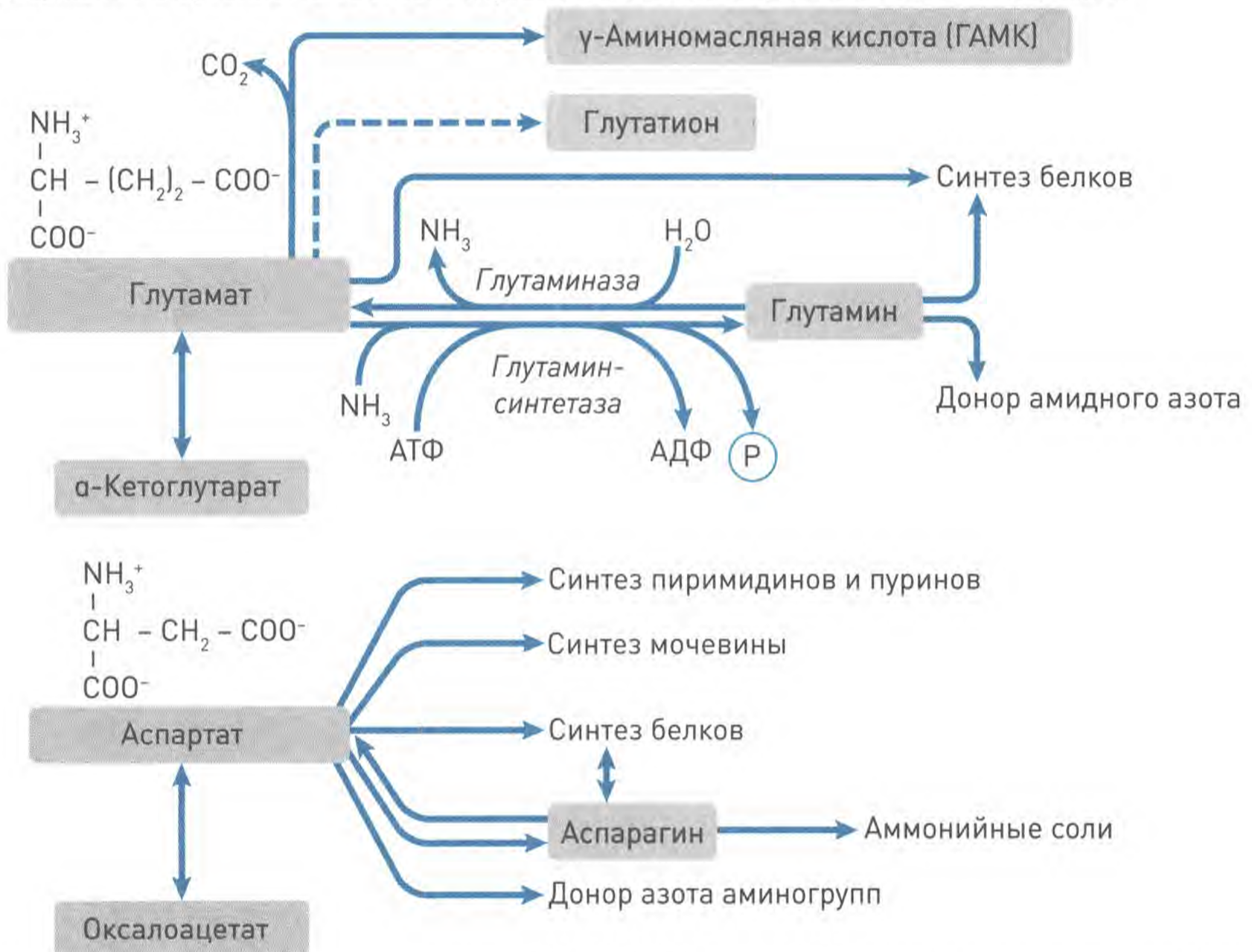
Все одноуглеродные производные ТГФК вместе с CH_3 -группой метионина и метилкобаламина составляют систему переноса одноуглеродных фрагментов в обмене веществ.

14.14 Обмен аспарагиновой и глутаминовой кислот

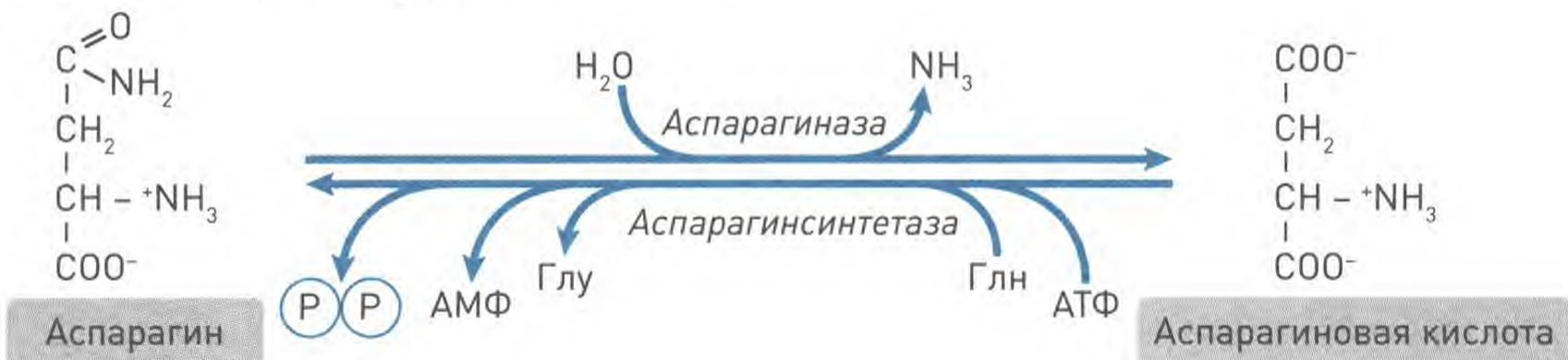
Биологическая роль аспарагиновой и глутаминовой кислот:

- участвуют в синтезе пуринового и пиримидинового колец азотистых оснований;
- участвуют в транспорте аммиака из периферических органов и тканей в печень и почки (в виде глутамина и аспарагина);
- глутамат необходим для синтеза ГАМК и глутатиона;
- глутамат — наиболее распространённый возбуждающий нейротрансмиттер в нервной системе*;
- аспартат также выполняет функцию нейротрансмиттера.

Содержание в организме человека глутамата составляет до 25% всех аминокислот.



Наличие аспарагина является критически важным для выживания и пролиферации клеток ряда гемобластозов (лейкозов и лимфом), что позволяет использовать фермент, разрушающий аспарагин (аспарагиназу), для их лечения.

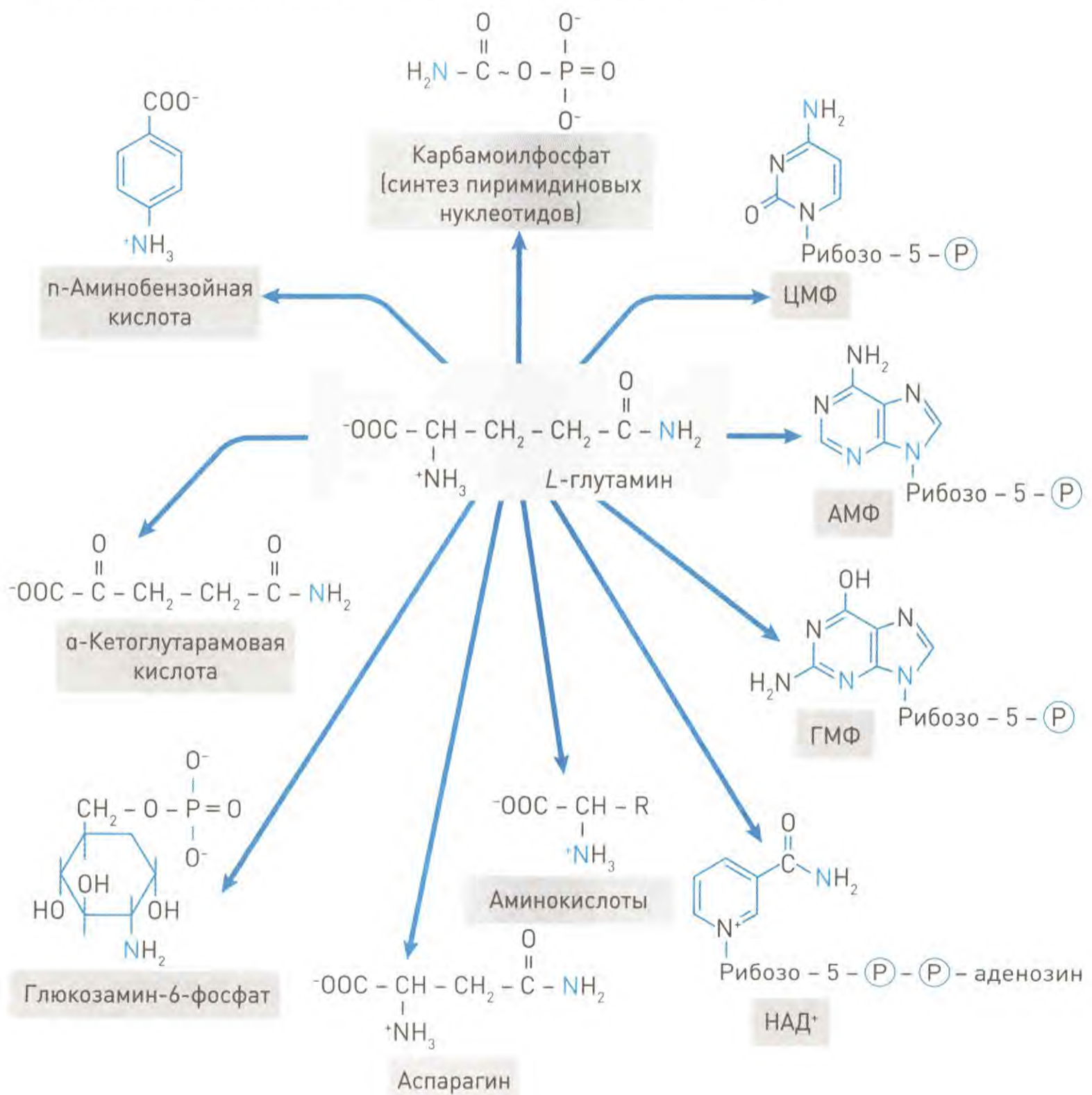


*С перегрузкой глутаминовых рецепторов связана так называемая «глутаминовая токсичность», сопровождающаяся образованием АФК.

14.15 Использование амидного азота глутамина

Биологическая роль глутамина:

- участвует в транспорте аммиака и регуляции кислотно-основного баланса;
- донор амидного азота;
- предшественник глутамата;
- участвует в синтезе липидов (особенно в опухолевых клетках).



14.16 Обмен лейцина, валина и изолейцина

Аминокислоты с разветвлённой цепью — лейцин, валин, изолейцин — незаменимые. Биологическая роль — участие в синтезе белка, синтезе нейротрансмиттеров, стимуляция ряда сигнальных путей и метаболизма глюкозы, связывание O_2 миоглобином и гемоглобином. Лейцин, изолейцин и валин являются наиболее гидрофобными аминокислотами и часто встречаются во внутренних («спрятанных») участках водорастворимых глобулярных белков, на поверхности доменов мембранных белков, взаимодействующих с липидами мембран, а также в местах контактов между отдельными α -спиралями белка (образуют гидрофобные связи). Катаболизм аминокислот с разветвлённой цепью происходит принудительно в миоцитах.



Болезнь «кленового сиропа»

- Аутосомно-рецессивное заболевание.
- Распространённость: 1:180 000. Дефект дегидрогеназы α -кетокислот с разветвлённой цепью. Сопровождается накоплением в крови и моче кетокислот, наиболее опасно нарушение обмена лейцина.

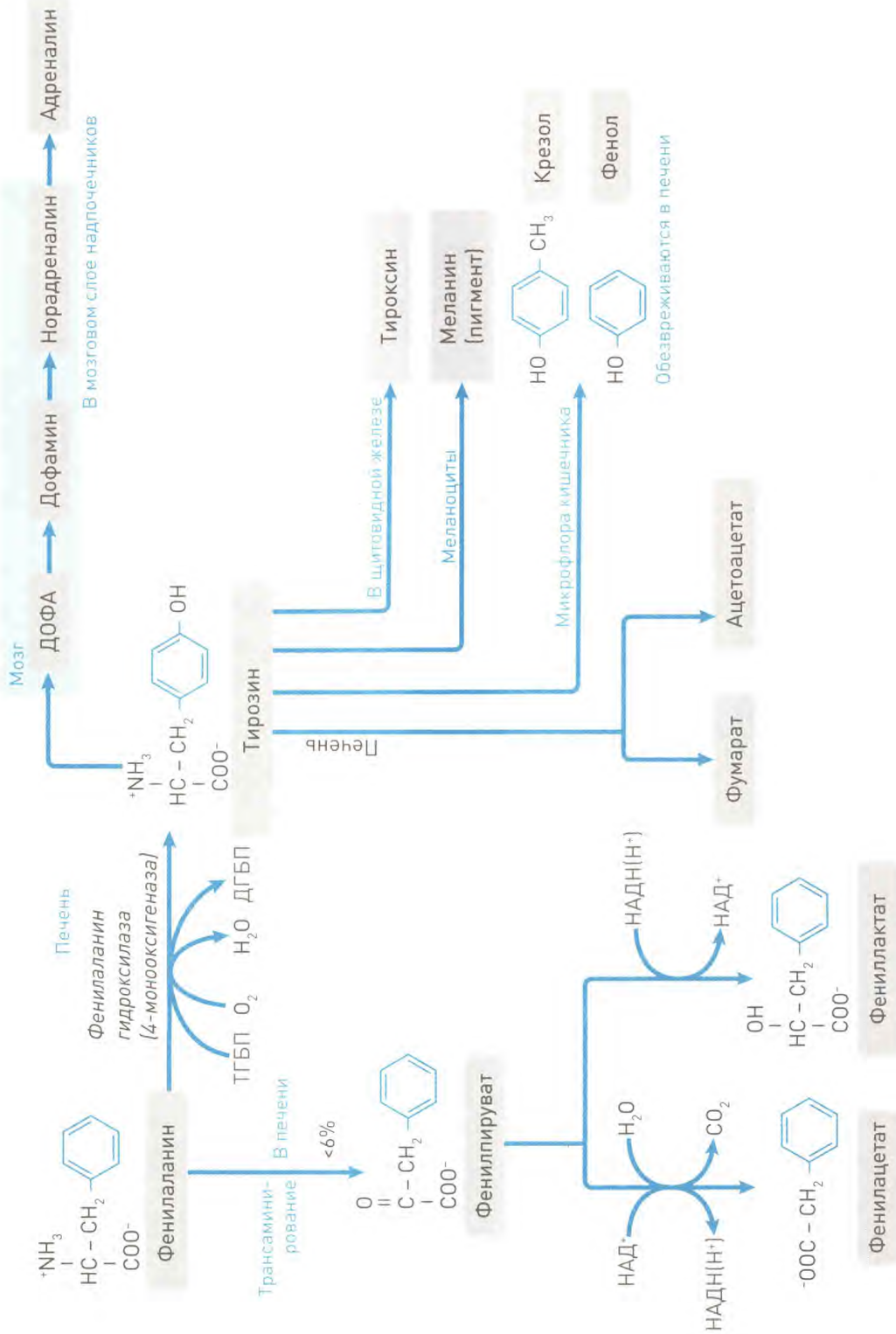
Клиническая картина

- Может проявляться в первые дни жизни — летаргия и кома.
- Моча с запахом кленового сиропа или карамели.
- Конвульсии, опистотонус и неврологические нарушения.
- Нарушения развития.

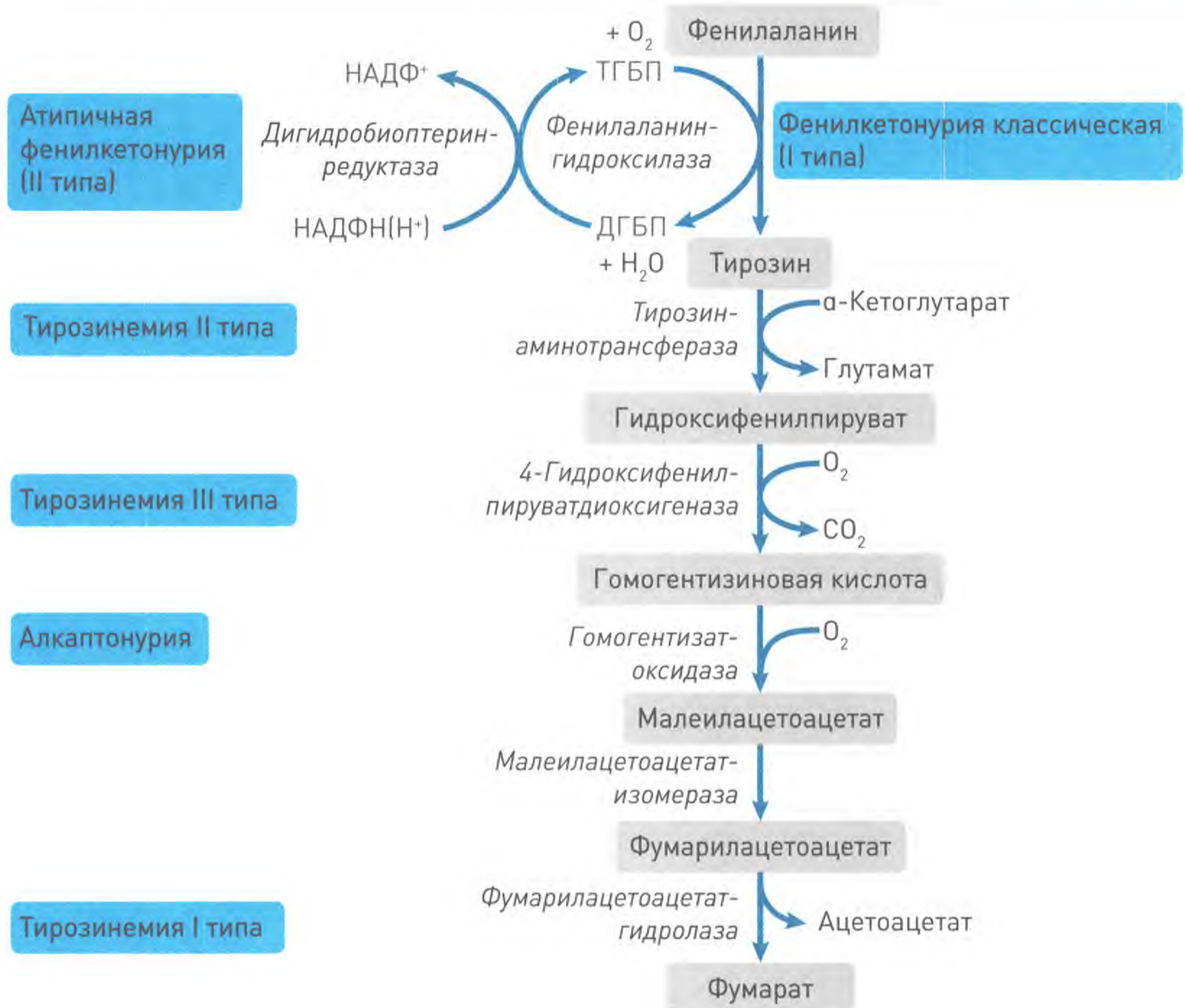
Лечение

- Рацион с пониженным содержанием белка. Ограничение потребления валина, лейцина, изолейцина.
- Высокие дозы ТПФ.
- Трансплантация печени.

14.17 Обмен тирозина и фенилаланина



Заболевания, связанные с нарушением обмена фенилаланина и тирозина



Алкаптонурия

- Аутосомно-рецессивное наследование.
- Распространённость: 1:250 000.
- Гомогентизат на воздухе окисляется и полимеризуется в меланиноподобное соединение чёрного цвета.

Клиническая картина

- Потемнение мочи после отстаивания до чёрного цвета.
- Накопление пигмента в хрящевой ткани (особенно уши и нос), пигментация соединительной ткани.
- Патология клапанов сердца, нарушения сердечного ритма.
- Гомогентизиновая кислота ингибирует лизилгидроксилазу, препятствуя синтезу коллагена — артрит суставов.
- Нет задержки умственного развития.
- Симптоматика появляется в возрасте 30–40 лет.

Лечение

- Ограничение потребления фенилаланина и тирозина.
- Нитизинон — ингибитор 4-гидроксифенилпируватоксидазы (снижает концентрацию гомогентизата >95%).

Фенилкетонурия классическая (I типа)

- Аутосомно-рецессивное наследование (12q23.2).
- Распространённость: 1:13 000–20 000.
- Описано >500 возможных мутаций, некоторые из них только частично снижают активность.

Концентрация фенилаланина

- 50–113 мкмоль/л — диапазон нормальных значений.
- 600–1200 мкмоль/л — мягкая форма фенилкетонурии.
- >1200 мкмоль/л — классическая фенилкетонурия.

Клинические проявления

- Избыток фенилаланина в крови блокирует в мозге транспортёр для аминокислот LAT₁, что сопровождается нарушением проникновения других аминокислот, синтеза белка и приводит к олигофрении.
- Задержка умственного развития, аутизм (фенилпировиноградная олигофрения).
- Депигментация (снижение уровня меланина).
- Неприятный запах («мышинный», musty).
- Нарушения поведения, катаракта, нарушения движений.
- Повышенная частота эпилепсии.
- Экзема.

Биохимические изменения

- Снижение образования катехоламинов и йодтиронинов.
- Угнетение образования миелина в клетках ЦНС.
- Снижение активности пируваткиназы.
- Нарушение глутаматергической передачи сигнала.
- Снижение активности β-гидрокси-β-метилглутарил-SКоА редуктазы.

Диагностика

- Определение содержания фенилаланина в крови.
- Пренатальная ДНК-диагностика.

Лечение

- Ограничение потребления фенилаланина и аспартама.
- Дополнительное введение в рацион тирозина.
- Сапроптерин дигидрохлорид — синтетический кофактор фенилаланингидроксилазы, особенно при атипичной фенилкетонурии.

Тирозинемии

- Аутосомно-рецессивное наследование.
- Распространённость: 1:100 000 (I тип).

Клиническая картина

- Медленный набор массы тела.
- Гепатоспленомегалия, прогрессирующий цирроз.
- Нарушения канальцевой реабсорбции и синдром Фанкони.
- Повышение склонности к кровотечениям.
- «Капустный» запах.
- Неврологические нарушения (невропатии).

Диагностика (метаболиты в крови)

- I тип — сукцинилацетон (метаболит фумарилацетоацетата).
- II тип — тирозин.

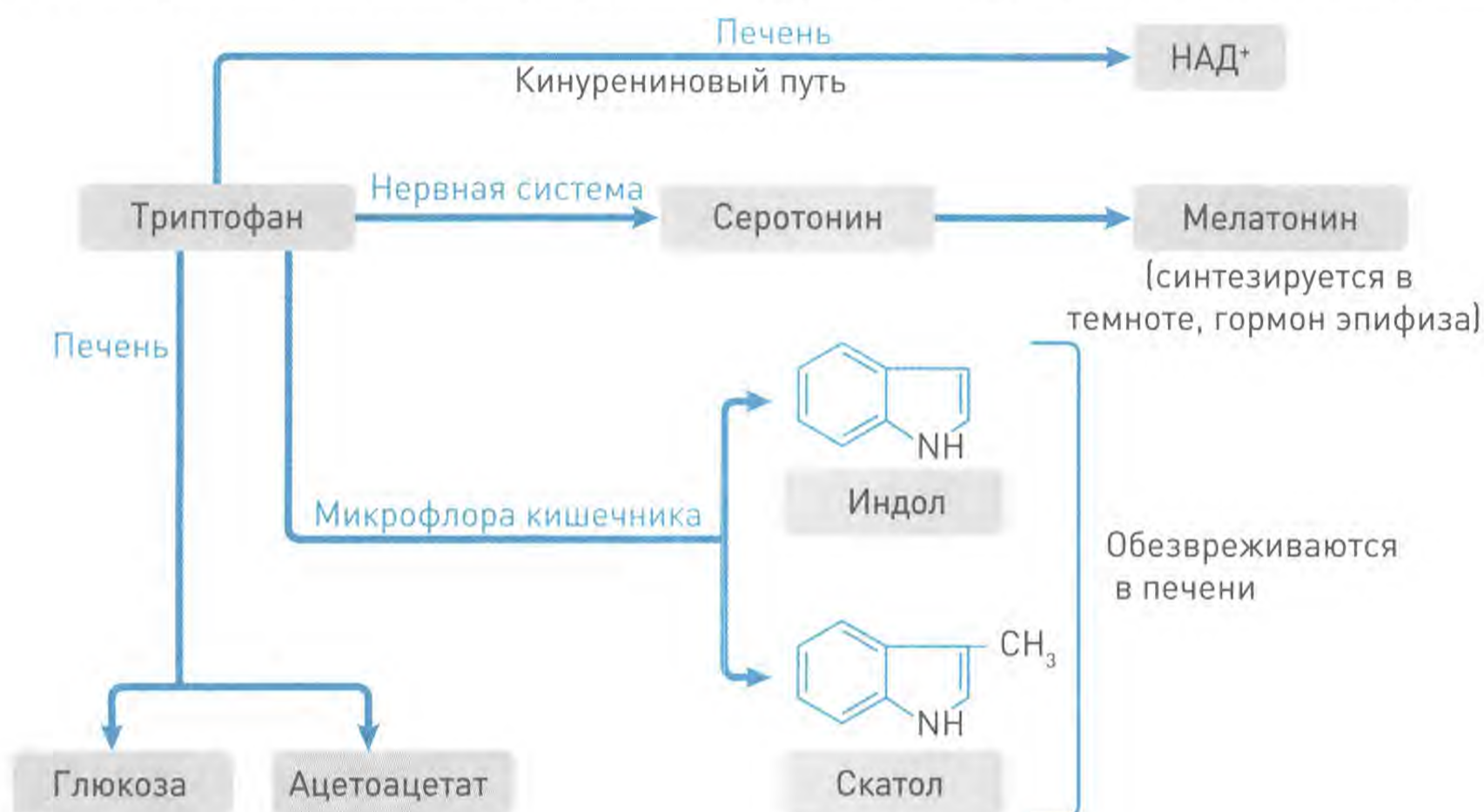
Лечение

- Диета с ограничением потребления фенилаланина, тирозина.
- При прогрессировании — трансплантация печени.
- Нитизинон, ингибитор 4-гидроксифенилпируватдиоксигеназы.

14.18 Обмен триптофана

Биологическая роль триптофана:

- участвует в биосинтезе серотонина, мелатонина и НАД⁺;
- участвует в синтезе белка, образуя связи с другими гидрофобными остатками аминокислот.



Болезнь Хартнапа

Генетический дефект белка-транспортёра, переносящего триптофан через кишечную стенку, вследствие чего усиливаются процессы его превращения микрофлорой ЖКТ в скатол и индол.

- Аутосомно-рецессивное наследование.

Клинические проявления

- Медленный набор массы тела.
- Фоточувствительность.
- Атаксия, нистагм, тремор.
- Повышение выведения аминокислот с мочой (нарушение транспорта триптофана в почках).

Лечение

- Рацион с высоким содержанием белка.
- Защита от ультрафиолета.
- Антибактериальная терапия для подавления микрофлоры ЖКТ.

Обезвреживание метаболитов триптофана в печени

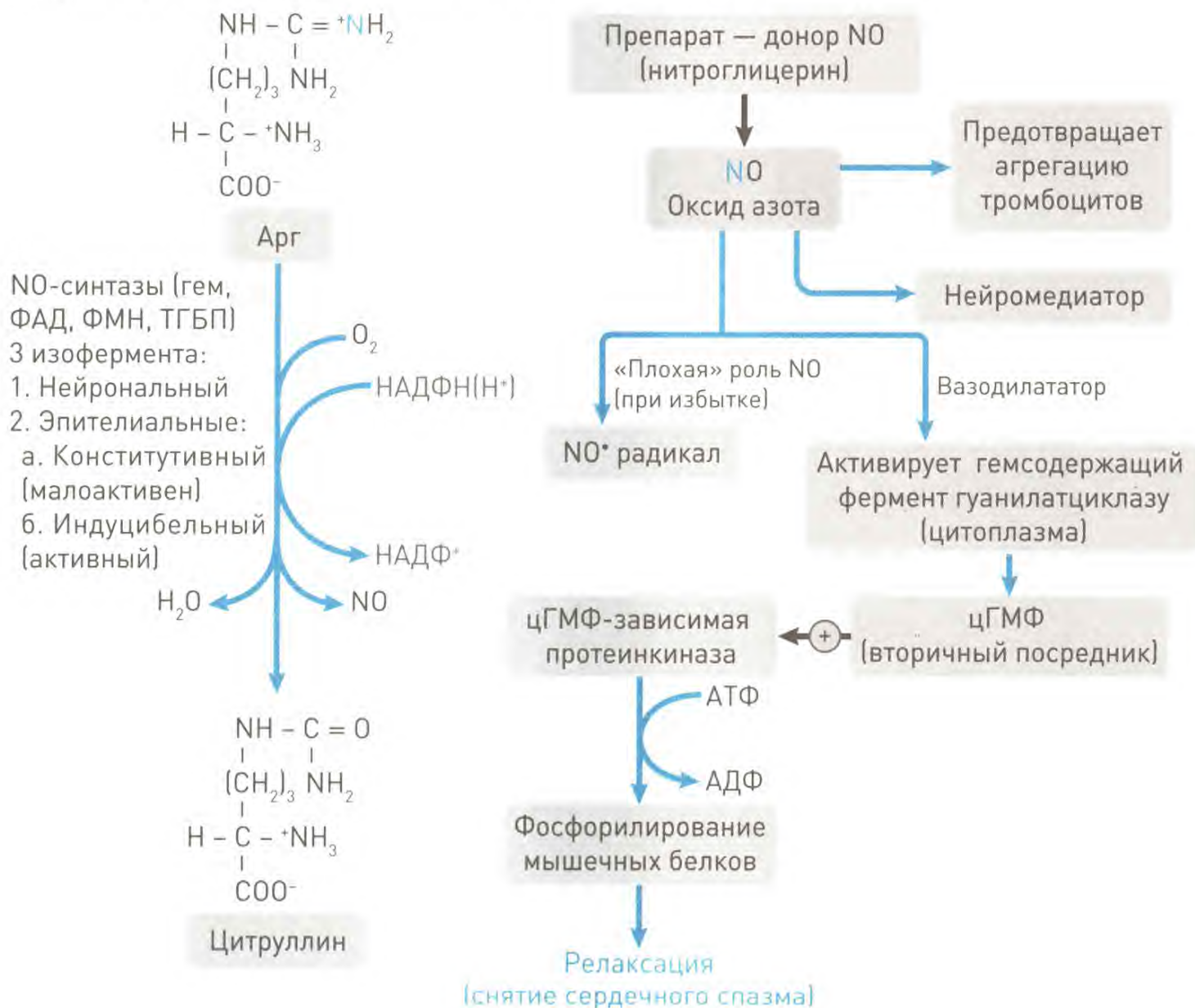


14.19 Обмен аргинина

Аргинин — условно незаменимая аминокислота: она может синтезироваться в организме человека, но эндогенный синтез аргинина не покрывает потребность в нём у детей и пожилых лиц.

Биологическая роль аргинина:

- участвует в синтезе оксида азота (NO);
- участвует в синтезе белков: благодаря наличию положительного заряда аминокислотные остатки аргинина располагаются на поверхности белковой молекулы и часто отвечают за белок-белковые взаимодействия;
- участвует в синтезе мочевины, креатина, полиаминов.

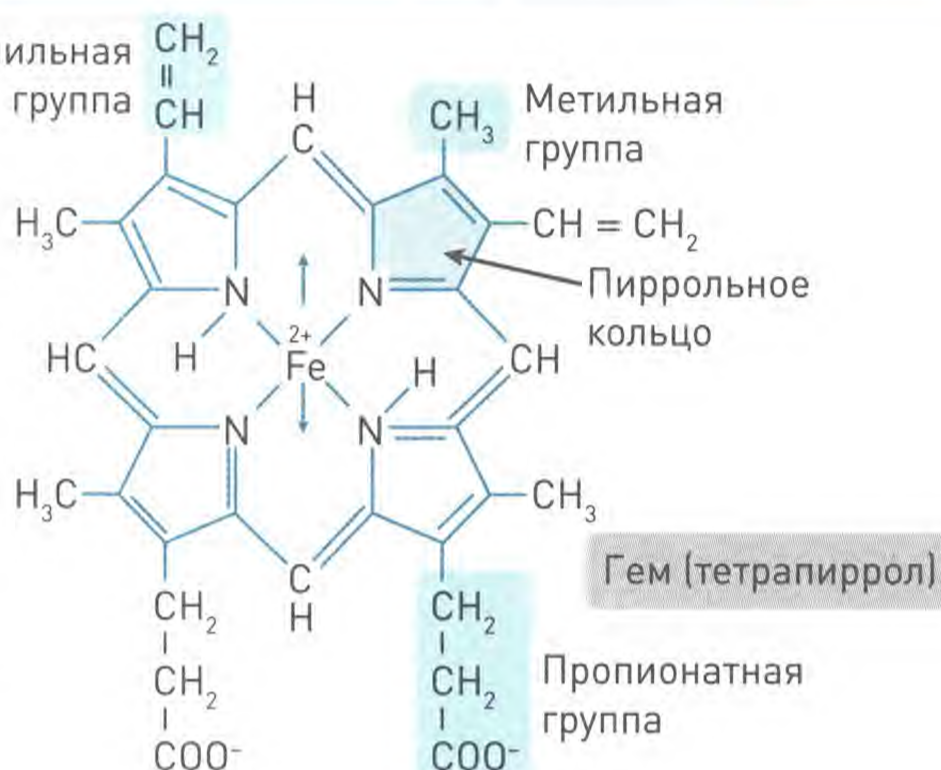


14.20 Гем

Гем — комплекс порфирина (тетрапиррольное соединение) с Fe²⁺, несущий один или два аксиальных лиганда. Гемы выступают в роли простетических групп гемопroteинов (гемоглобинов, миоглобина, цитохромов и др.).

Структура гема

Атом Fe может образовать шесть координационных связей. Четыре связи направлены к атомам азота пиррольных колец, оставшиеся две связи — перпендикулярно к плоскости порфиринового кольца по обе его стороны: одна связывает гем с атомом азота гистидина полипептидной цепи, вторая остаётся свободной для связывания с кислородом. Гемы расположены вблизи поверхности белковой глобулы в специальных карманах, образованных полипептидными цепями глобина.



Синтез гема

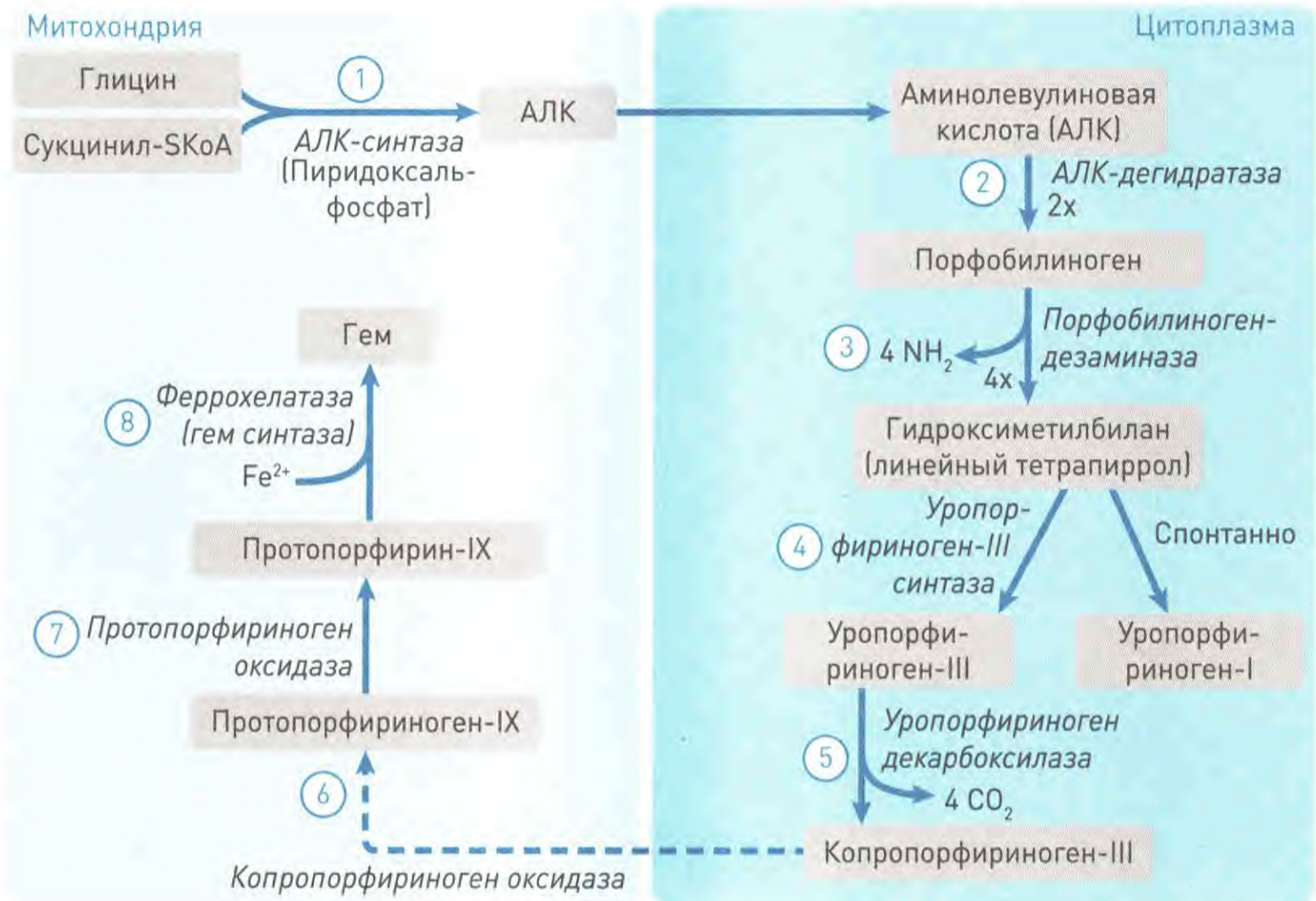
Почти 85% гема синтезируется в костном мозге и лишь небольшая часть — в печени. Регуляция синтеза гема реализуется по-разному в зависимости от типа клеток. Основным регуляторным ферментом синтеза принято считать АЛК-синтазу. АЛК-синтаза существует в виде двух изоферментов: АЛКС1 и АЛКС2. Первый фермент экспрессируется во всех клетках, второй — в эритроидных клетках.

АЛКС1	АЛКС2
Не регулируется уровнем кислорода	Регулируется уровнем кислорода: АЛКС2 стабилизируется во время гипоксии, высокие концентрации кислорода активируют распад фермента в протеасомах (гидроксилирование Про, убиквитинирование)
Высокие концентрации гема активируют митохондриальные протеазы, гидролизующие фермент*	Не ингибируется высокими концентрациями гема
Транспорт профермента из цитозоля активируется низкими концентрациями гема	Схожая регуляция транспорта профермента как для АЛКС1
Регулируется биодоступностью субстратов синтеза и ПФ	Регулируется биодоступностью субстратов синтеза и ПФ
Инсектициды, канцерогенные и другие лекарственные препараты активируют синтез АЛКС1 в печени, так как в процессе метаболизма этих соединений возрастает потребление гема системой цитохрома P-450.	Высокие концентрации железа стимулируют синтез АЛК-синтазы. Ионы железа связываются с IRP (iron-responsive element-binding proteins), «открывая» мРНК фермента для трансляции. При низких концентрациях железа IRE (iron-responsive element) на мРНК фермента блокируется IRP.

Синтез гема происходит в митохондриях и цитозоле, поэтому скорость синтеза зависит от транспорта через митохондриальные мембраны. В физиологических условиях количество свободного гема в клетках (в том числе в эритроцитах, где большая часть гема связана с гемоглобином) очень низкое. Свободный гем и промежуточные тетрапирролы могут интер-

*Экспериментальные данные, полученные при использовании гемина в культуре клеток. Регуляция синтеза гема является областью активного изучения, в таблице отражены лишь некоторые аспекты регуляции.

калировать в липидные бислои. Как фотоактивные соединения, они способны активировать выработку АФК, вызывая повреждение тканей, которое обычно связано с порфириями. Кроме того, железо и тетрапирролы плохо растворимы при физиологическом рН, поэтому необходимы специализированные механизмы для доставки гема, его предшественников и промежуточных продуктов, а также железа в конкретные клеточные компартменты. Экспрессия белков-транспортеров — это дополнительный уровень контроля синтеза гема, который согласован с метаболическими потребностями клетки.



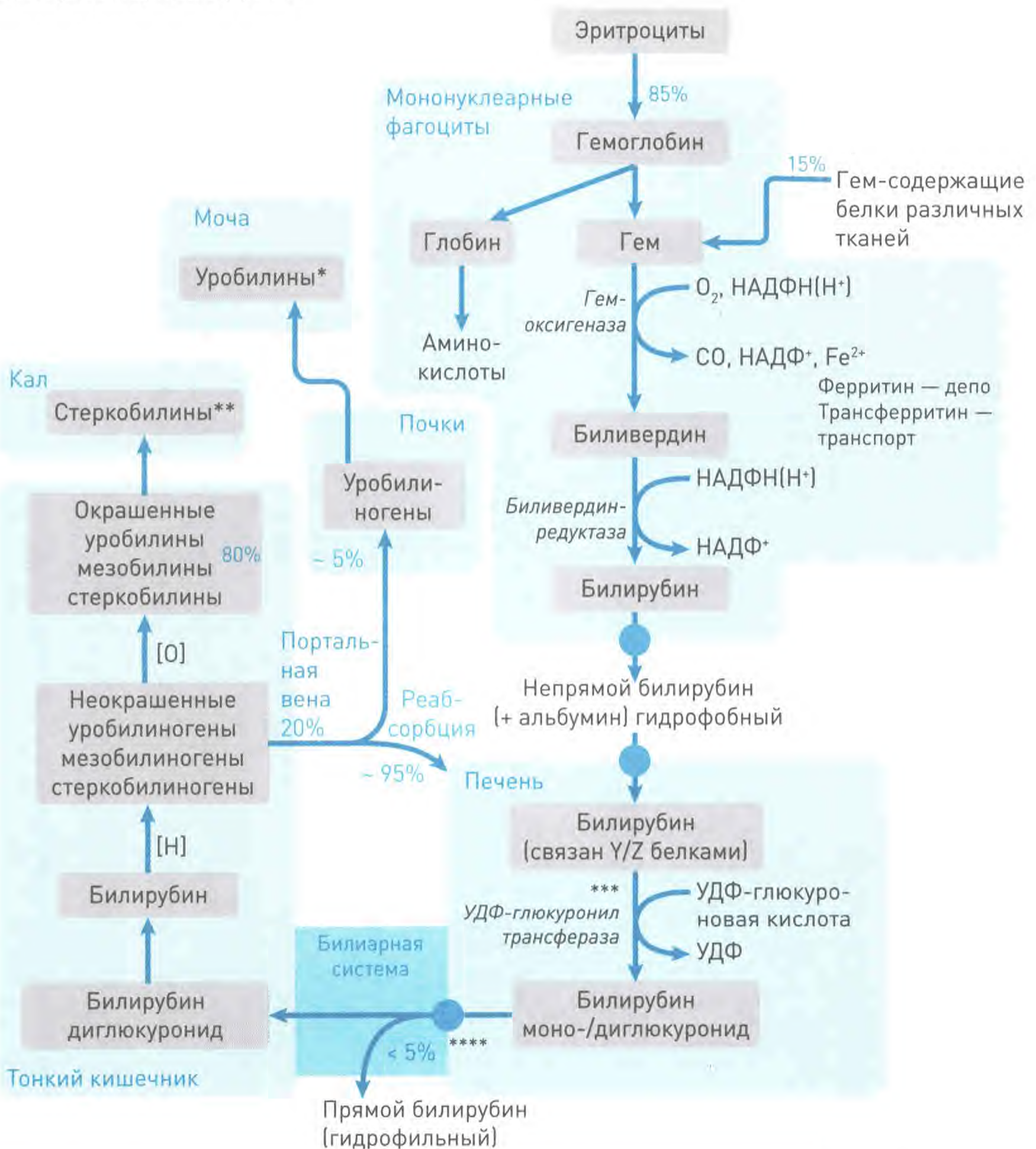
Порфирии

Порфирии — наследственные заболевания, связанные с нарушением синтеза порфиринов.

Порфирия	Клинические проявления
① X-сцепленная протопорфирия	Фотосенсибилизация без пузырей
② Порфирия, связанная с недостаточностью дегидратазы аминоклевулиновой кислоты (порфирия Досса)	Нейровисцеральные
③ Острая перемежающаяся порфирия	Нейровисцеральные
④ Наследственная эритропоэтическая порфирия	Фотосенсибилизация без пузырей
⑤ Поздняя кожная порфирия	Фотосенсибилизация с пузырями
⑥ Наследственная копропорфирия	Нейровисцеральные, фотосенсибилизация с пузырями (редко)
⑦ Вариетатная порфирия	Нейровисцеральные, фотосенсибилизация с пузырями (часто)
⑧ Эритропоэтическая протопорфирия	Фотосенсибилизация без пузырей

Распад гема

Процесс начинается в клетках селезёнки, печени и костного мозга. Известны две изоформы гемоксигеназы: HO-1 и HO-2. Первая форма индуцибельная, вторая — конститутивная. Гем индуцирует транскрипцию гена гемоксигеназы HO-1, абсолютно специфичной по отношению к нему. Благодаря биологической активности своих метаболитов гемоксигеназа оказывает цитопротекторный эффект.



* — общее название продуктов, попавших в почки/мочу; ** — общее название продуктов, попавших в кал; *** — дефицит/низкая активность фермента характерна для синдрома Жильбера, Криглера-Наяра, желтухи новорожденных, часто сопровождается хроническими заболеваниями печени; **** — Дефект транспортера (MRP2 и OATP1B3) характерен для синдрома Дабина-Джонсона или синдрома Ротора.

- Билирубин способен поглощать гидроксильные радикалы, синглетный кислород и супероксидные анионы, предотвращая таким образом перекисное окисление белков и липидов, а также проявляет антиапоптотическую и противовоспалительную активность.
- Высвобождение свободного железа способствует синтезу ферритина, который «собирает» свободное железо, и активации мембранного транспортёра Fe-АТФазы, обеспечивающего отток цитоплазматического железа. Таким образом, уменьшается внутриклеточное содержание свободного Fe²⁺ и предотвращается окислительное повреждение клеток.

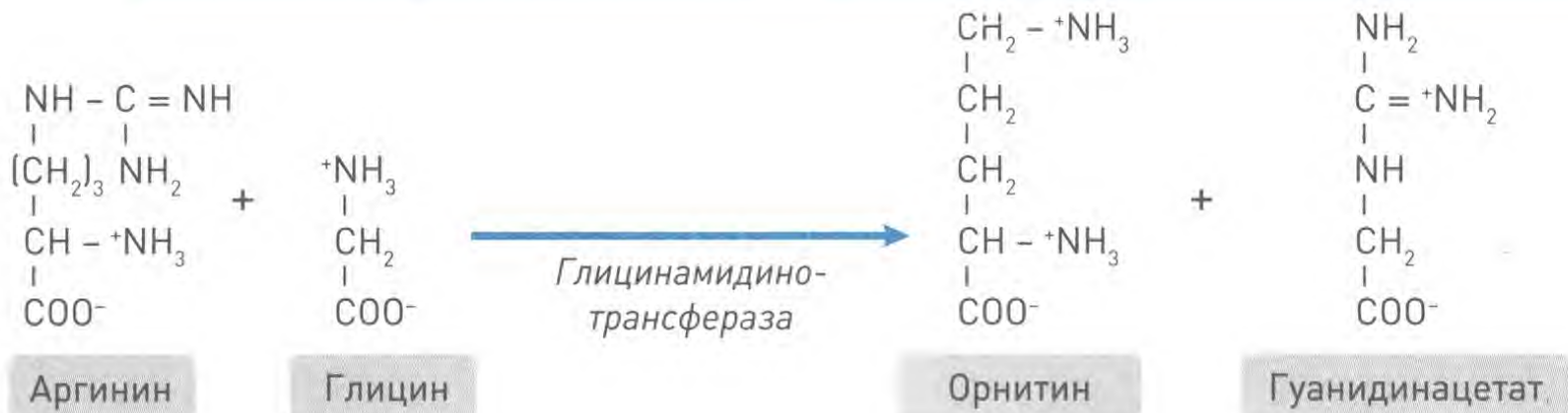
Изменения в крови, мочи и кале при желтухах

	Изменения, обусловленные цитолизом гепатоцитов	Изменения, обусловленные печеночной недостаточностью	Изменения, обусловленные избыточной деградацией гема	Изменения, обусловленные нарушением выхода конъюгированного билирубина из печени и/или поступления в кишечник
Примеры патологий	Острый вирусный гепатит, острый лекарственный гепатит	Хронический цирроз печени	Гемолиз (лекарственная или любая другая гемолитическая анемия, обширные травмы, гематомы)	Холестаз, опухоли желчевыводящих путей
Кровь	↑↑↑ билирубин (конъюгированный и неконъюгированный) ↑↑↑ печеночные ферменты (АЛТ, АСТ, ГГТ, ЛДГ)	↑↑↑ неконъюгированный билирубин (гепатоциты хуже захватывают и конъюгируют билирубин) ↓↓↓ холестерин, глюкоза, ТАГ, белки крови (снижается синтетическая функция печени) ↓↓↓ мочевины	↑↑↑ неконъюгированный билирубин (разрушается больше гема), может быть ↑ конъюгированный билирубин	↑↑↑ конъюгированный билирубин
Кал		Могут быть ↓ стеркобилины	Могут быть ↑ стеркобилины	↓ или отсутствуют стеркобилины (обесцвечивание кала)
Моча	Может появиться конъюгированный билирубин (потемнение мочи)	Могут быть ↓ уробилины	Могут быть ↑↑↑ уробилины (ярко-желтая моча)	↓ или отсутствуют уробилины. Появляется конъюгированный билирубин (моча цвета тёмного пива)

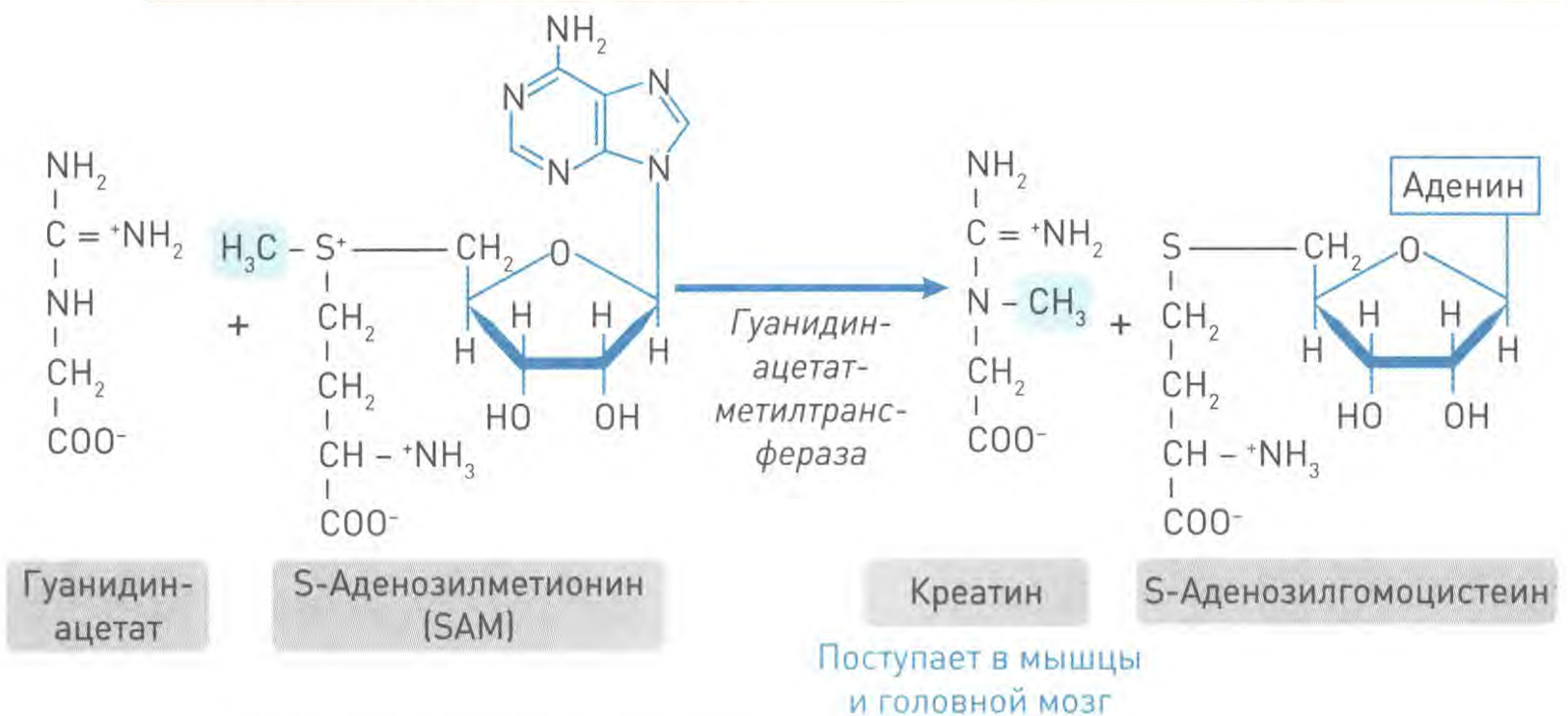
14.21 Креатин

Креатин — азотсодержащая карбоновая кислота, участвующая в энергетическом обмене в мышечных и нервных клетках. Для синтеза креатина нужны три аминокислоты: глицин, аргинин и метионин.

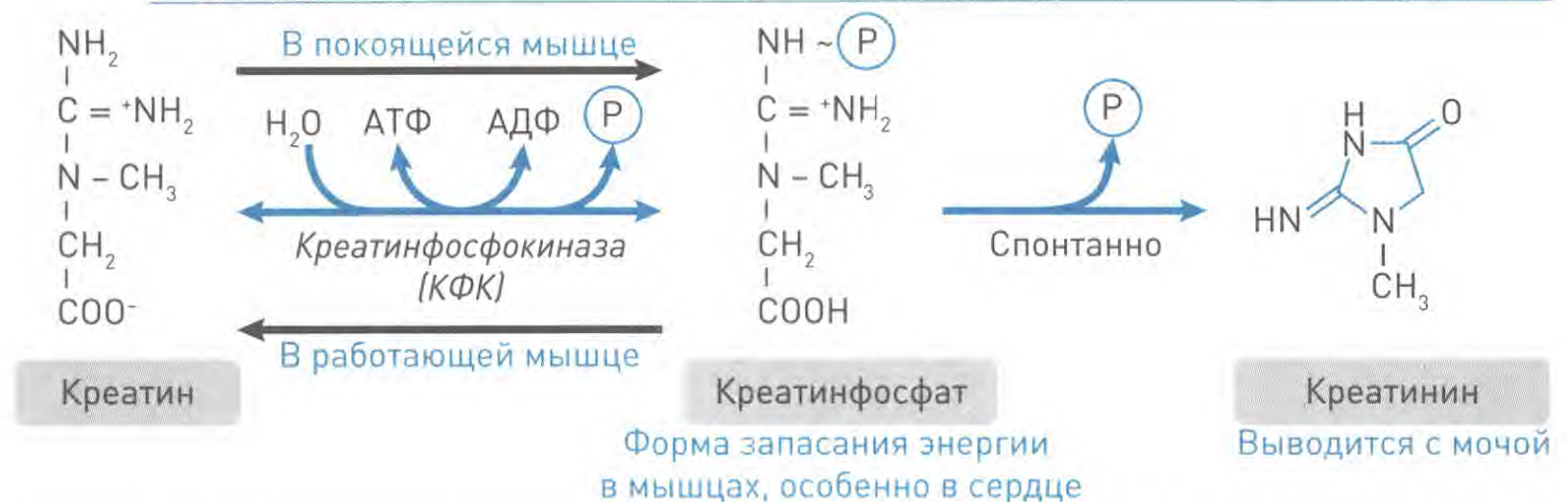
Биосинтез гуанидинацетата в почках



Биосинтез креатина в печени



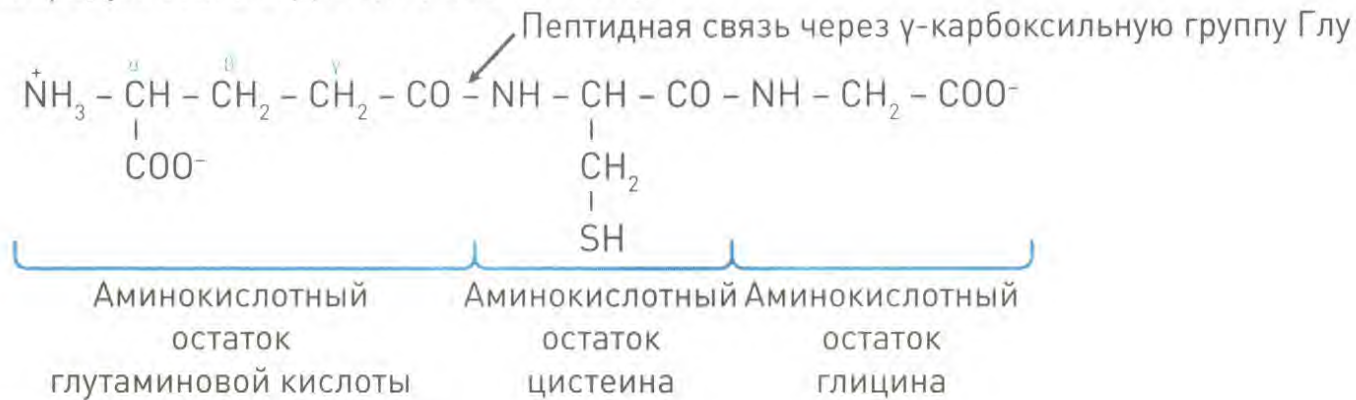
Образование креатинфосфата в мышцах



Креатинфосфат постоянно синтезируется и используется как резерв АТФ в работающей мышце (особенно в сердце). Креатинфосфат и креатин превращается в креатинин, который постоянно выводится с мочой (1–2 г в сутки)

14.22 Глутатион

Глутатион — трипептид, γ -глутамилцистеинилглицин, выполняет в клетке антиоксидантную функцию, защищая её от токсичных свободных радикалов. Он способен восстанавливать дисульфидные связи между остатками цистеина, при этом восстановленная форма глутатиона GSH превращается в окисленную GSSG. Соотношение GSH/GSSG показывает уровень окислительного стресса в клетке. Восстанавливается окисленный глутатион под действием глутатионредуктазы (НАДФН(H^+)-зависимой).



Биологическая роль глутатиона:

- предотвращает окисление SH-групп белков;
- поддерживает уровень восстановленного глутаредоксина и является субстратом глутатионпероксидазы;
- непосредственно нейтрализует свободные радикалы и АФК;
- участвует в процессах синтеза и репарации ДНК, синтеза простагландинов, транспорта аминокислот;
- участвует в метаболизме аминокислот.

γ -Глутамильный цикл (Майстера)

Служит для транспорта нейтральных аминокислот через плазматическую мембрану клеток. Благодаря возможности ресинтеза глутатиона цикл может повторяться многократно.



① γ -Глутамилтрансфераза (мембранный фермент)

② γ -Глутамилциклотрансфераза

③ 5-Оксопролиназа

④ γ -Глутамилцистеинсинтетаза

⑤ γ -Глутатионсинтетаза

14.23

Аминокислоты, не входящие в состав белков, но играющие важную роль в метаболизме

Название	Формула при нейтральном pH	Роль
Гомоцистеин (2-амино-4-меркаптомасляная кислота)	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH} - \text{COO}^- \\ \qquad \qquad \\ \text{SH} \qquad \qquad \text{NH}_3^+ \end{array}$	Промежуточное соединение в биосинтезе цистеина из метионина
Орнитин (2,5-бисаминопентановая кислота)	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH} - \text{COO}^- \\ \qquad \qquad \qquad \\ \text{NH}_3^+ \qquad \qquad \text{NH}_3^+ \end{array}$	Промежуточное соединение в цикле мочевинообразования, предшественник полиаминов
Цитруллин (2-амино-5-γ-карбомоилпентановая кислота)	$\begin{array}{c} \text{NH} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH} - \text{COO}^- \\ \qquad \qquad \qquad \\ \text{C} = \text{O} \qquad \qquad \text{NH}_3^+ \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$	Промежуточное соединение в биосинтезе мочевины
ДОФА (3,4-дигидроксифенилаланин)		Предшественник меланина и катехоламинов
3,5,3'-Трийодтиронин		Гормон щитовидной железы
β-Аланин (3-аминопропионат)	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 - \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{COO}^- \\ \\ \text{NH}_3^+ \end{array}$	Составная часть кофермента А и витамина пантотеновой кислоты, а также карнозина
Таурин (2-аминоэтилсульфонат)	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{SO}_3^- \\ \\ \text{NH}_3^+ \end{array}$	Находится в желчи в составе конъюгатов желчных кислот
γ-Аминомасляная кислота (ГАМК)	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{SO}_3^- \\ \\ \text{NH}_3^+ \end{array}$	Нейромедиатор, образующийся из глутамата в ткани мозга
Селеносодержащие аминокислоты, редко входящие в состав белков		
Селенометионин (не синтезируется животными)	$\text{CH}_3 - \text{Se} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH} - \text{COO}^- \\ \\ \text{NH}_3^+$	Форма запасания селена в организме
Селеноцистеин (Sec, U), 21-я протеиногенная аминокислота	$\text{HSe} - \text{CH}_2 - \text{CH} - \text{COO}^- \\ \\ \text{NH}_3^+$	Входит в состав белков селенопротеинов, кодируется стоп-кодоном УГА*

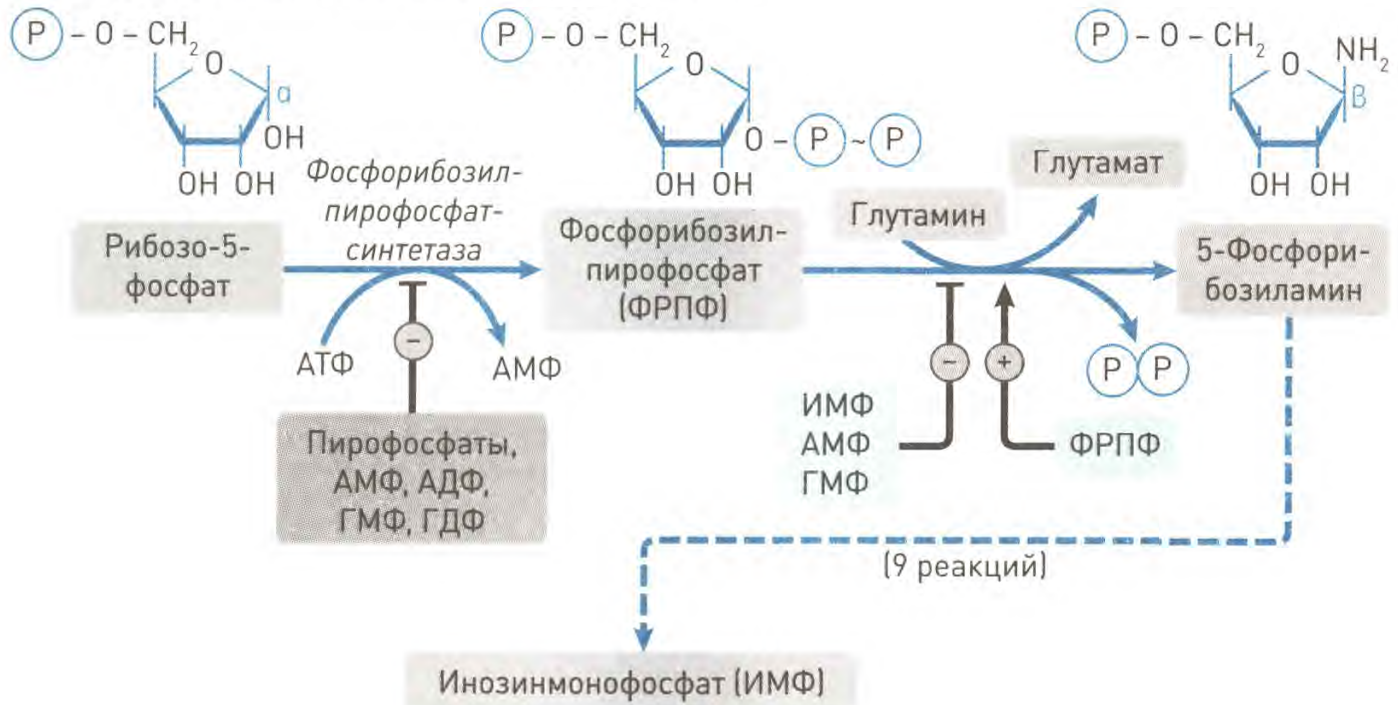
*Включение селеноцистеина в состав белков кодируется стоп-кодоном УГА по механизму трансляционного рекодирования: в отсутствие селена УГА выполняет роль стоп-кодона и синтез белка останавливается с образованием нефункционального белка; УГА кодирует включение селеноцистеина в состав белка в присутствии в мРНК 60-нуклеотидной последовательности SECIS (selenocysteine insertion sequence).

15

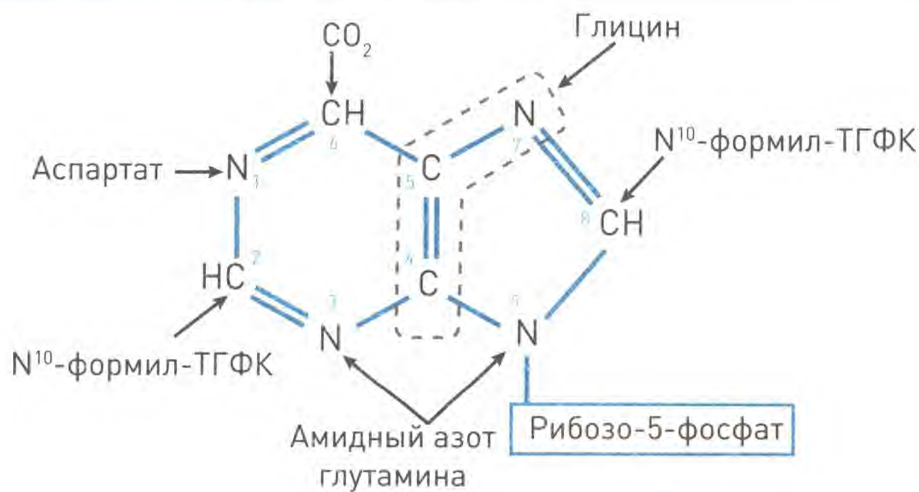
Обмен нуклеотидов

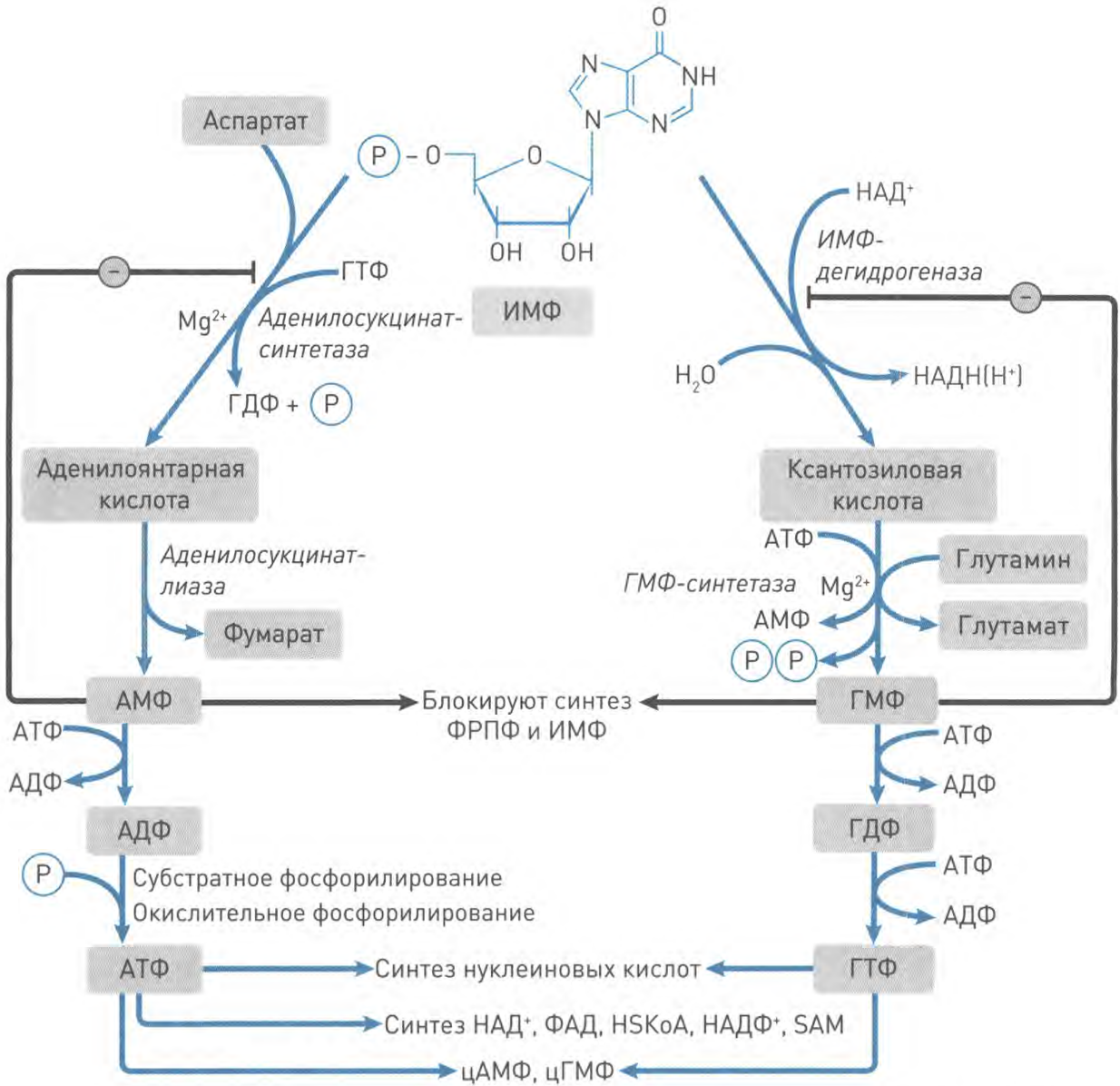
15.01 Синтез пуриновых нуклеотидов

Азотистые основания пищи разрушаются и не используются организмами, тогда как при парентеральном введении они могут включаться в состав нуклеиновых кислот. Синтез пуриновых нуклеотидов происходит во всех клетках организма, кроме эритроцитов и лейкоцитов. Начинается синтез с рибозо-5-фосфата (пентозофосфатный путь окисления глюкозы) или рибозо-1-фосфата (распад нуклеотидов). Образуется 5-фосфорибозил-1-пирофосфат (ФРПФ-), взаимодействующий с амидным азотом глутамина.

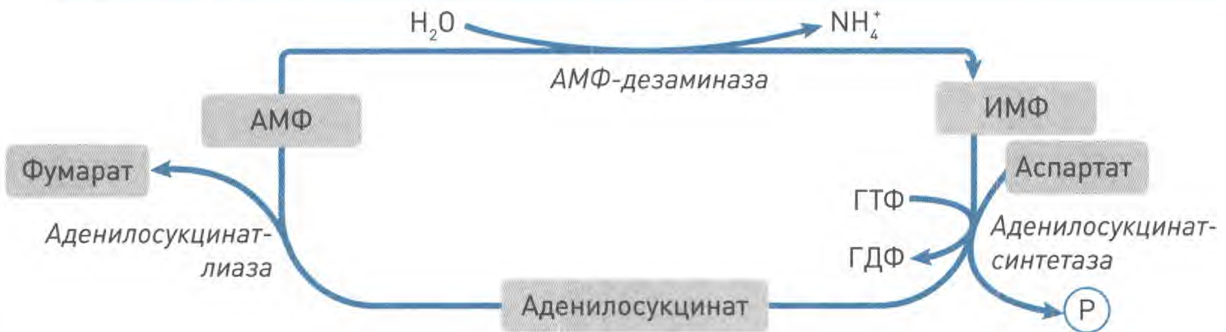


Источники атомов пуринового ядра



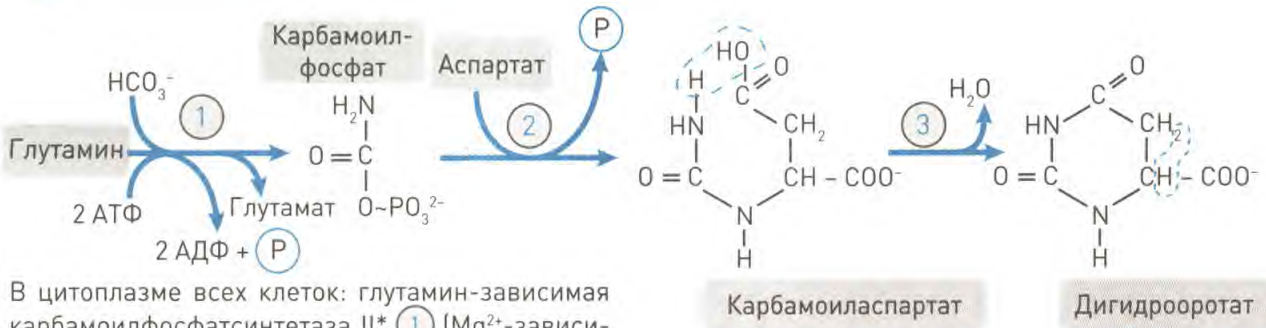


Дезаминирование аденозинмонофосфата до инозинмонофосфата в мышцах



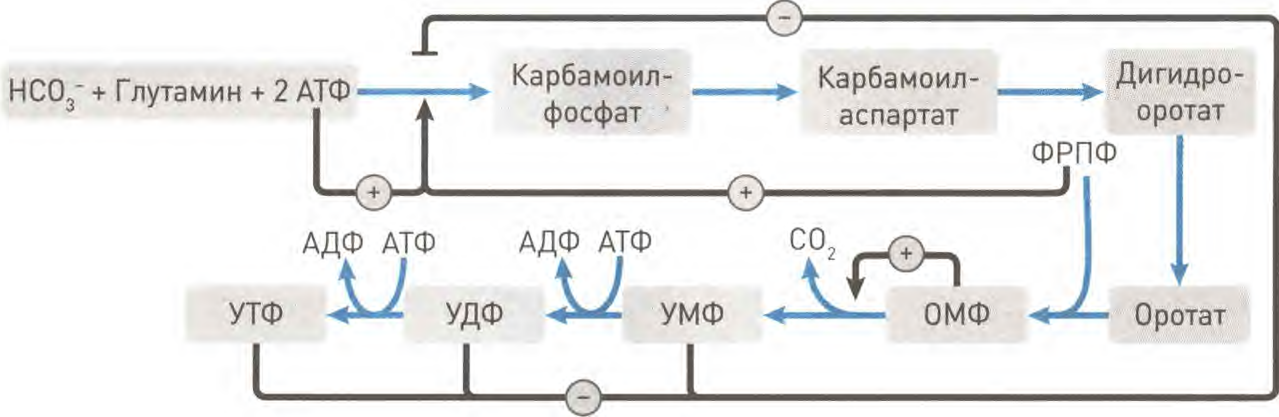
Увеличение мышечной активности требует увеличения скорости ЦТК. Мышцы увеличивают концентрацию фумарата за счёт пуринового нуклеотидного цикла (анаплеротическая реакция). Активность трёх ферментов этого цикла в несколько раз выше в мышцах по сравнению с другими тканями. Люди с наследственным дефицитом мышечной АМФ-дезаминазы легко устают и обычно страдают от судорог после тренировок.

15.02 Синтез пиримидиновых нуклеотидов



В цитоплазме всех клеток: глутамин-зависимая карбамоилфосфатсинтетаза II* (1) (Mg²⁺-зависимая, в отличие от фермента митохондрий в цикле мочевинообразования)*. Фермент лимитирует скорость синтеза УМФ.

- (2) Аспартаткарбамоилтрансфераза.
- (3) Дигидрооротаза.



Карбамоилфосфатсинтетазы I и II

	Карбамоилфосфатсинтетаза I	Карбамоилфосфатсинтетаза II
Метаболический путь	Цикл мочевинообразования	Синтез пиримидинов
Источник азота	NH ₄ ⁺	Глутамин
Местоположение	Митохондрия	Цитоплазма
Активатор	N-ацетилглутамат	ФРПФ
Ингибитор	-	УТФ, УДФ, УМФ

* (1)(2)(3) — три домена одной полипептидной цепи КАД-фермента (назван по первым буквам катализируемых реакций).
 **Митохондриальный ФМН-зависимый фермент.

Оротацидурия

Оротацидурия — наследственное заболевание, связанное с дефектом УМФ-синтазы (одного или двух доменов). Характеризуется выделением оротовой кислоты с мочой (до 1,5 г/сут).

Наследование: аутосомно-рецессивное.

Клинические проявления

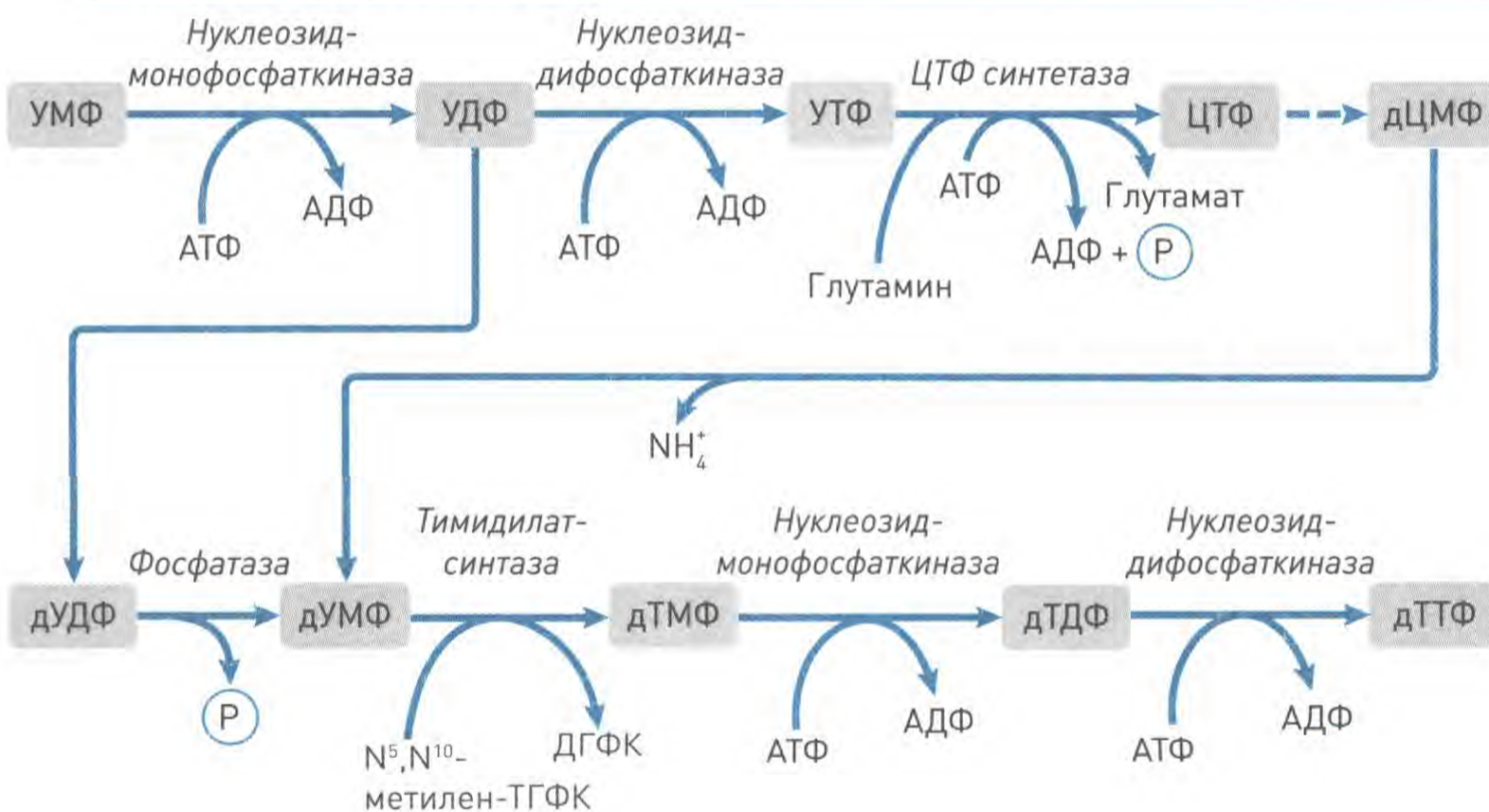
- Мегалобластная анемия, не поддающаяся терапии высокими дозами фолиевой кислоты или кобаламина.
- Нарушения психического и физического развития.

Лечение

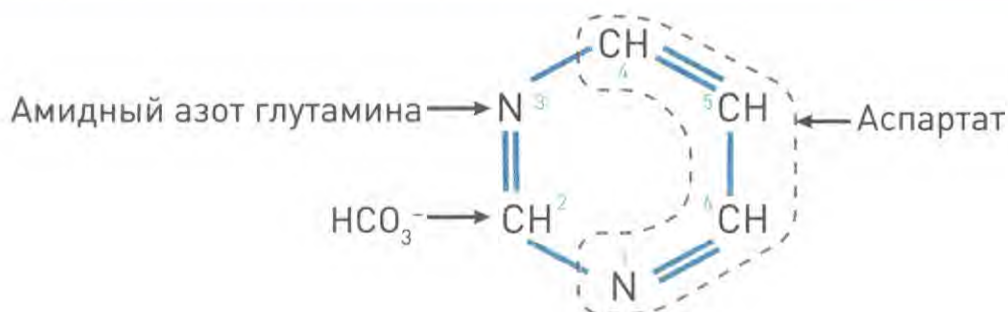
Введение УМФ или уридинтриацетата (превращается в организме в УМФ) позволяет организму получить необходимые источники для синтеза других пиримидинтрифосфатов (ЦТФ, дТТФ).

Высокие концентрации оротата в моче обнаруживаются и при нарушении утилизации митохондриального карбамоилфосфата, который, проникая в цитоплазму, становится субстратом в синтезе пиримидинов, минуя регуляторную стадию, ингибируемую УМФ по механизму обратной отрицательной связи.

Синтез уридинтрифосфата, цитидинтрифосфата и тимидинтрифосфата



Источники атомов пиримидинового ядра

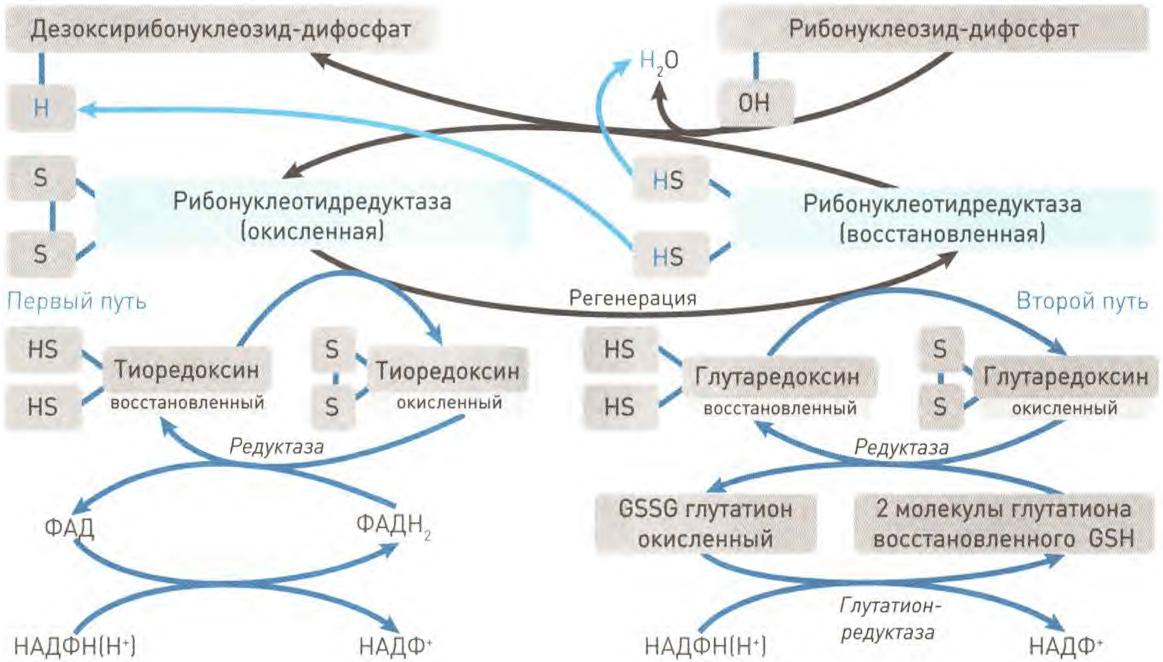


15.03 Синтез дезоксирибонуклеотидов

Дезоксирибонуклеотиды необходимы клетке для синтеза ДНК.



Реакция, катализируемая рибонуклеотидредуктазой



Синтез дезокситимидинмонофосфата

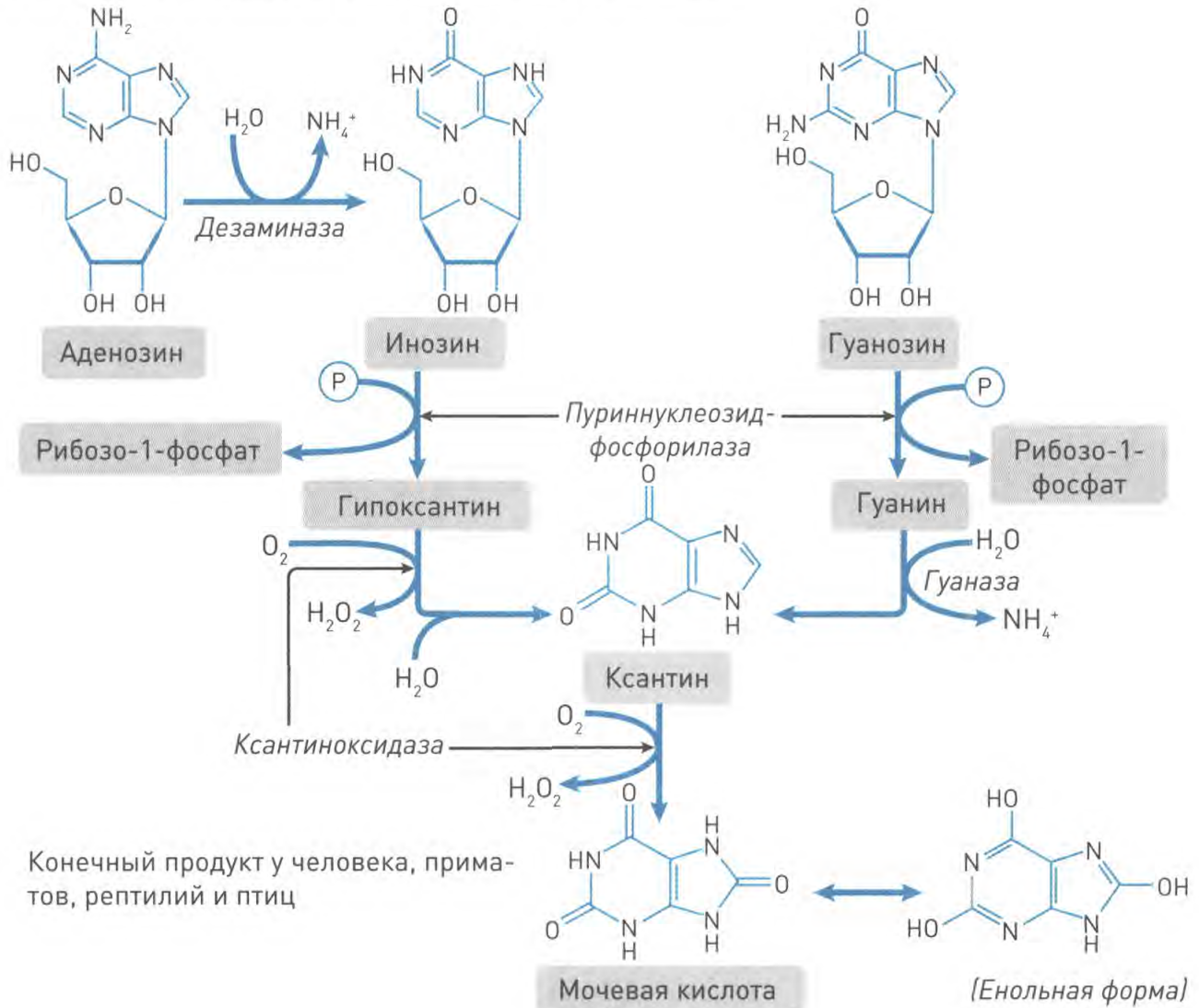


Реакция, катализируемая тимидилатсинтазой, уникальна окислением ТГФК до дигидрофолевой кислоты (ДФГК) (другие реакции с переносом одноуглеродных фрагментов ведут к высвобождению ТГФК). Регенерация ДГФК до ТГФК является точкой приложения для антифолатов в качестве противоопухолевых агентов.

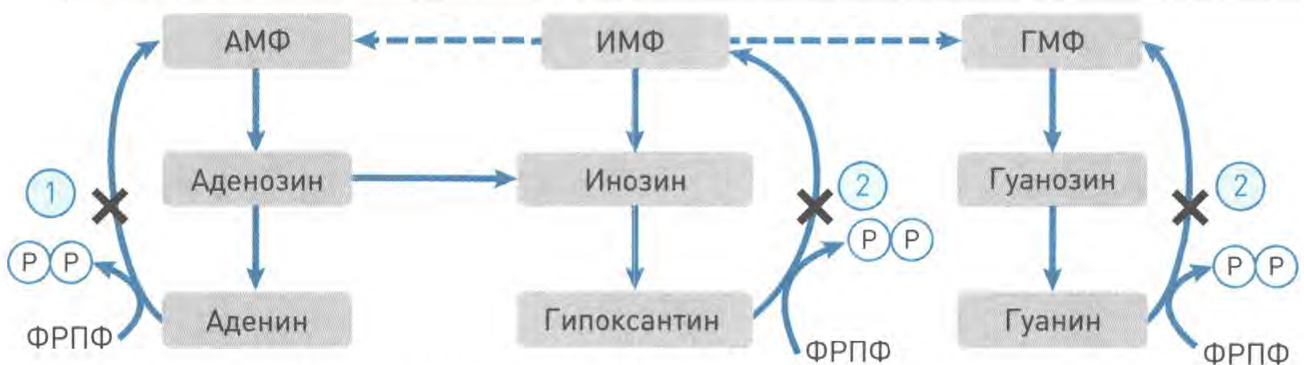
*Источником N^5,N^{10} -метилден-ТГФК может также служить распад глицина под действием глицин-синтазного комплекса или митохондриальной глицинрасщепляющей ферментативной системы.

15.04 Катаболизм пуриновых нуклеотидов

Катаболизм пуриновых нуклеотидов в тканях (в основном в печени): нуклеотидазы отщепляют остатки фосфорной кислоты. Остаются нуклеозиды.



Реутилизация пуриновых оснований («пути спасения»)



При синдроме Леша–Найяна блокируются (X) «пути спасения» и возникает гиперурикемия.

- 1 Аденинфосфорибозилтрансфераза.
- 2 Гипоксантингуанинфосфорибозилтрансфераза.

Подагра

Метаболическое заболевание, сопровождается отложением в различных тканях кристаллов уратов в форме моноурата натрия или мочевой кислоты (при накоплении уратов в межклеточном пространстве пуриновое кольцо не разрушается фагоцитами).

Гиперурикемия (повышенная концентрация мочевой кислоты в крови) выявляется у 4–12% населения, заболеваемость подагрой среди мужчин в возрасте 45–65 лет составляет около 5%.

Факторы риска

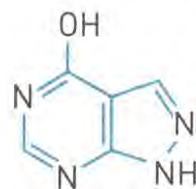
- Повышенное потребление пуриновых оснований (избыток в рационе красного мяса, кофе, какао, бобовых, пива).
- Усиление катаболизма пуриновых нуклеотидов (массивный апоптоз клеток при аутоиммунных заболеваниях или противоопухолевой терапии).
- Нарушение выведения мочевой кислоты с мочой (при почечной недостаточности).
- Наследственная предрасположенность: увеличение активности ФРПФ-синтетазы (увеличение скорости синтеза пуринов), снижение активности гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазы.

Клинические проявления

- Наиболее частый первый признак подагры — боль в суставах пальцев стопы.
- Рецидивирующий острый артрит (как правило, моноартриты), сопровождается болью и лихорадкой.
- Образование подагрических узлов — тофусов, обычно вокруг мелких суставов ног и рук, в сухожилиях, хрящах, костях и мышцах.
- Поражение почек: нефролитиаз и рецидивирующие пиелонефриты, заканчивающиеся нефросклерозом и почечной недостаточностью.

Лечение

- В остром периоде — симптоматическая терапия (нестероидные противовоспалительные препараты) и колхицин.
- В межприступном периоде ингибирование ксантиноксидазы аллопуринолом (структурный аналог гипоксантина) снижает продукцию мочевой кислоты, останавливая на стадии гипоксантина, растворимость которого значительно выше.



Аллопуринол

- Диета с низким содержанием пуринов.

Синдром Леша–Найяна

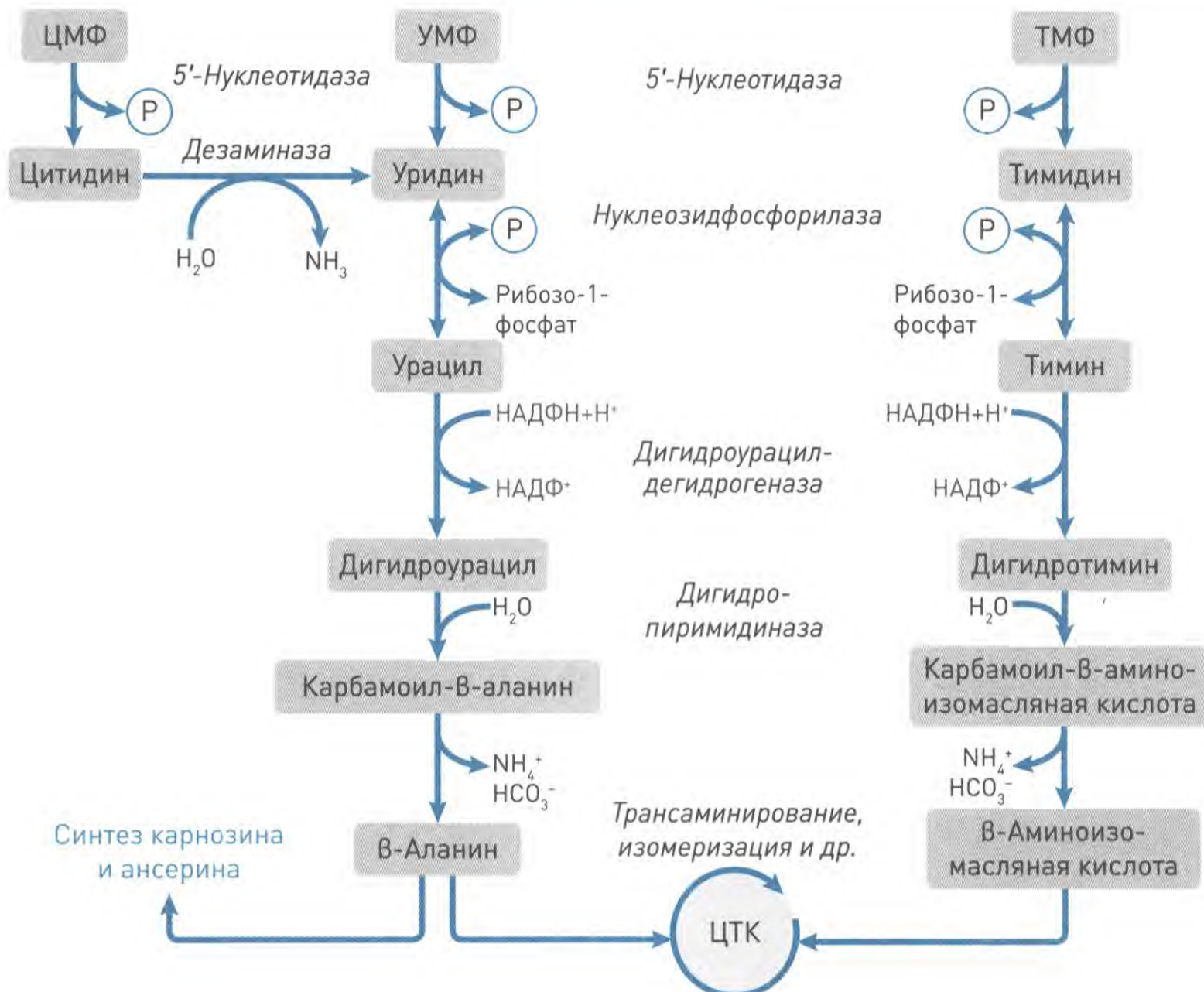
- Дефект гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазы, сопровождается накоплением мочевой кислоты.
- X-сцепленное наследование.
- Распространённость: 1:300 000.

Клинические проявления

- Задержка психомоторного развития, аутоагрессивные действия: дети обкусывают себе губы, внутреннюю поверхность щёк, ногти, пальцы (вплоть до самоампутации).
- Неврологические нарушения: хореоатетоз, корковый паралич, спазм мышц ног.
- Патология почек: нефролитиаз.

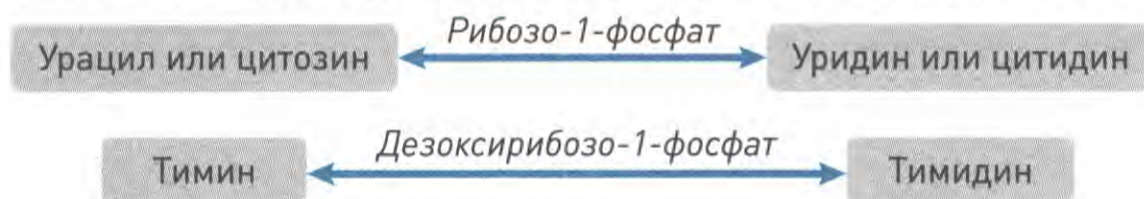
Лечение: назначение аллопуринола.

15.05 Катаболизм пиридиновых нуклеотидов



Реутилизация пиридиновых оснований

На первом этапе пиридиннуклеозидфосфорилаза (фермент с низкой специфичностью) превращает пиридиновые основания в их соответствующие нуклеозиды. Тимидинфосфорилаза, фермент с высоким сродством к тимину, катализирует образование дезокситимидина.



Затем киназы катализируют образование нуклеотидов из нуклеозидов.

Фермент	Реакция
Уридин-цитидинкиназа	Уридин + АТФ → УМФ + АДФ
	Цитидин + АТФ → ЦМФ + АДФ
Дезокситимидинкиназа	Дезокситимидин + АТФ → дТМФ + АДФ
Дезоксицитидинкиназа	Дезоксицитидин + АТФ → дЦМФ + АДФ



16

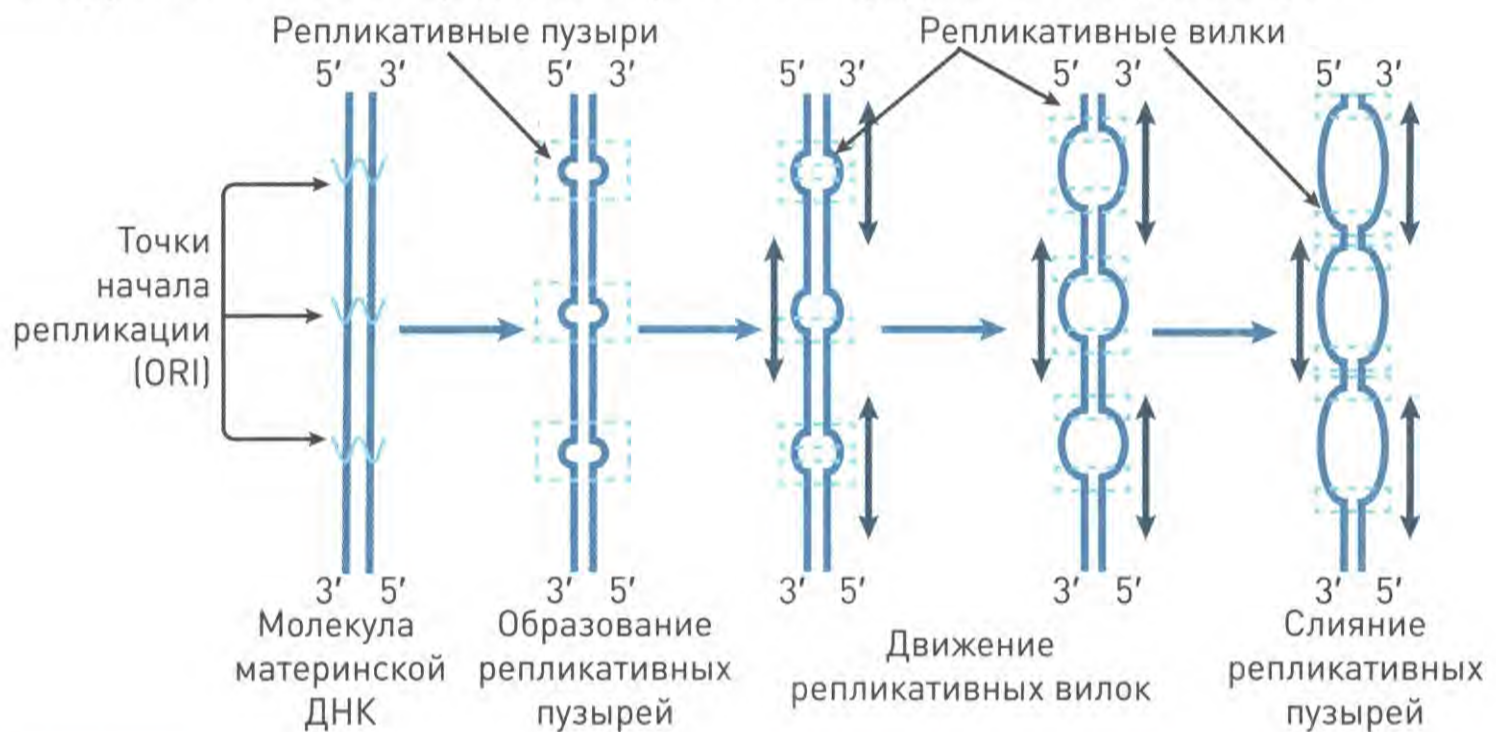
Матричные биосинтезы

16.02 Репликация ДНК

Репликация ДНК происходит по полуконсервативному механизму: каждая молекула ДНК состоит из одной цепи исходной родительской молекулы и одной вновь синтезированной цепи. Участники репликации:

- матрица — материнская нить ДНК;
- растущая цепь — дочерняя нить ДНК;
- субстраты для синтеза — дАТФ, дГТФ, дЦТФ, ТТФ;
- источник энергии — дАТФ, дГТФ, дЦТФ, ТТФ;
- ферменты.

Синтез ДНК начинается в определённых участках — ориджинах (ORI) репликации.



Инициация

Формирование репликативной вилки и синтез праймера РНК.

- ① Идентификация точек ORI (последовательность оснований).
- ② Присоединение в области ORI белка DnaA.
- ③ Разделение цепей и присоединение хеликазы (DnaB), которая расщепляет водородные связи и расширяет репликативный «пузырь».
- ④ С одноцепочечной ДНК связываются белки SSB, которые предотвращают её повреждение эндонуклеазами и обратное «слипание» цепей.
- ⑤ ДНК-праймаза синтезирует один праймер (около 10 нуклеотидов) на лидирующей цепи ДНК для начала репликации и много РНК-праймеров на отстающей цепи для синтеза фрагментов Оказаки.



Элонгация

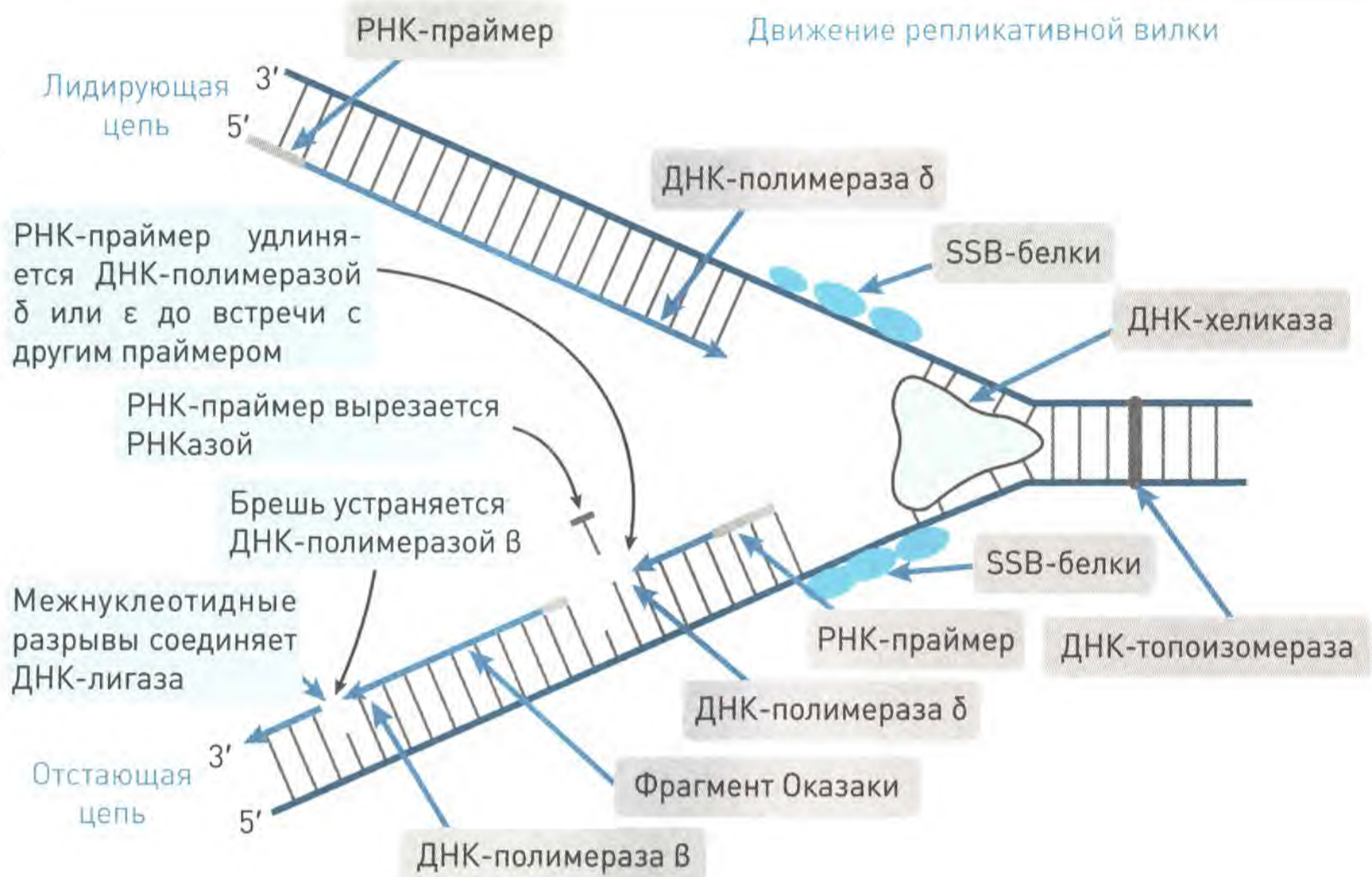
Каждый нуклеотид включается в цепь в случае его комплементарности нуклеотиду, занимающему данную позицию в матрице.



Терминация

- ① Репликативные вилки «встречаются».
- ② ДНК-лигаза сшивает соседние фрагменты запаздывающей цепи.
- ③ К 3'-концу старой (родительской) цепи теломераза пристраивает несколько сотен повторяющихся последовательностей $-(TTAGGG)_n-$.
- ④ Закручивание синтезированных ДНК с образованием суперспиралей.

Репликативная вилка



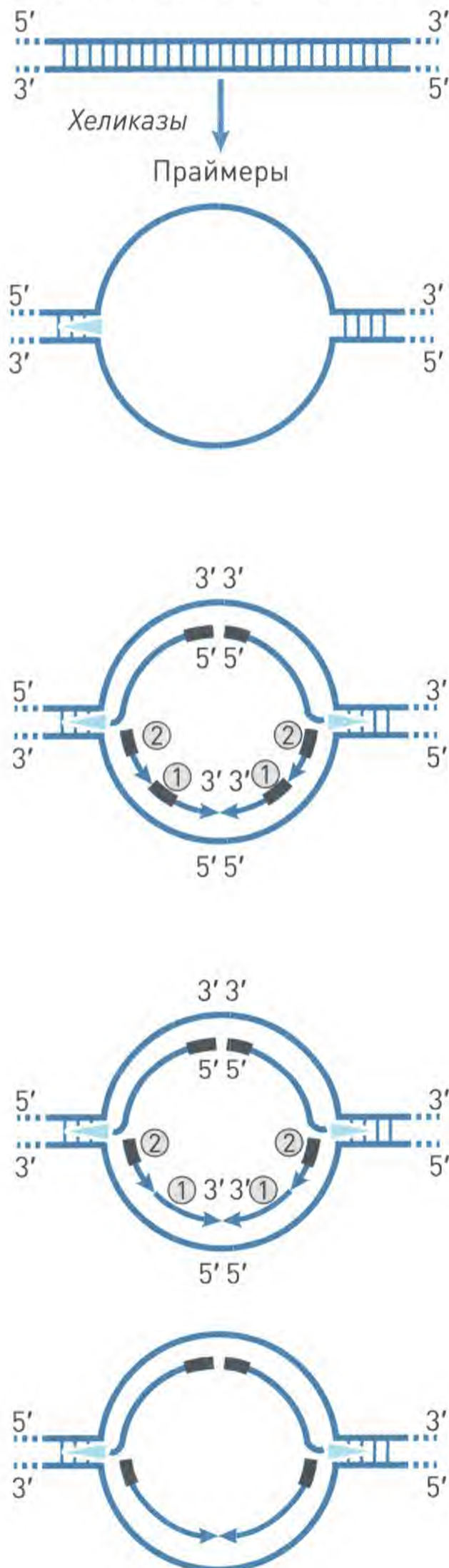
Ферменты и белки	Этап репликации
ДНК топоизомераза: топоизомераза I вносит одноцепочечные, топоизомераза II — двухцепочечные временные разрывы ДНК	Разрывает фосфоэфирную связь в одной из цепей суперспирализованной ДНК, что приводит к понижению степени спирализованности. По окончании формирования репликативной вилки ликвидирует разрыв цепи
Хеликаза	Расплетание двойной цепи ДНК
Белок SSB (single-stranded DNA-binding)	Стабилизация расплетённых цепей ДНК
Праймаза	Синтез праймеров РНК
Полимеразы α , δ и/или ϵ (репликация ядерной ДНК) или полимеразы γ (репликация митохондриальной ДНК)	Синтез ДНК (полимеризация дезоксирибонуклеотидов на матрице ДНК)
РНКаза H	Удаление праймеров РНК
ДНК-лигаза	Сшивание фрагментов Оказаки: катаболизирует образование фосфоэфирной связи между 5'-фосфорильной и 3'-гидроксильной группами соседних дезоксирибонуклеотидов в местах разрыва
Теломераза	Наращивание теломерных повторов
Полимеразы β , ϵ , κ , ζ , μ и η	Репарация ДНК

Синтез лидирующей и отстающей цепей

Лидирующая цепь — непрерывная, синтезируется на матрице цепи (3'→5'), в направлении движения репликативной вилки.

Отстающая цепь — синтезируется фрагментами Оказаки на матрице антипараллельной цепи (5'→3'). Каждый фрагмент Оказаки включает:

- РНК-праймер (~10 нуклеотидов);
- участок ДНК, примерно равный длине цепи из 150 нуклеотидов.



Синтез лидирующей цепи (непрерывной)

- 1 Праймаза синтезирует праймер — (3'→5').
- 2 ДНК-полимеразы α и δ удлиняют праймер, двигаясь в направлении репликативной вилки.
- 3 Хеликаза — продолжает раскручивать ДНК

Синтез запаздывающей цепи (прерывной)

- 1 Праймаза синтезирует праймер (3'→5').
- 2 ДНК-полимеразы α и δ удлиняют праймер, двигаясь от репликативной вилки.
- 3 Синтез останавливается, когда ДНК-полимераза доходит до праймера лидирующей цепи или праймера предыдущего фрагмента Оказаки

РНКаза Н расщепляет праймер РНК у синтезированного фрагмента ①. ДНК-полимераза удлиняет следующий фрагмент ②, чтобы заполнить брешь

ДНК-лигаза сшивает фрагменты ① и ② путём формирования фосфодиэфирной связи

16.03 Репарация ДНК

Мутации в ДНК

Нормальная ДНК	<p>АТГГЦААТТЦГТТТТТТАЦЦТАТАГГГ ... код ДНК</p> <p>Мет Ала Иле Арг Фен Лей Про Иле Гли Аминокислота</p>
Молчащая мутация (новый кодон обозначает ту же аминокислоту)	<p>АТГГЦААТТЦГТТТТТТГЦЦТАТАГГГ ... код ДНК</p> <p>Мет Ала Иле Арг Фен Лей Про Иле Гли Аминокислота</p>
Миссенс-мутация (новый кодон обозначает другую аминокислоту, возможно изменение конформации/активности белка)	<p>АТГГЦААТТЦГТТТТТЦАЦЦТАТАГГГ ... код ДНК</p> <p>Мет Ала Иле Арг Фен Сер Про Иле Гли Аминокислота</p>
Нонсенс-мутация (новый кодон — стоп-кодон, образуется более короткий, обычно функционально неактивный белок)	<p>АТГГЦААТТЦГТТТТТГАЦЦТАТАГГГ ... код ДНК</p> <p>Мет Ала Иле Арг Фен Стоп Аминокислота</p>
Мутация со сдвигом рамки считывания (потеря одной пары нуклеотидов, обычно с потерей функции)	<p>АТГГЦААТТЦГТТТТТАЦЦТАТАГГГ ... код ДНК</p> <p>Мет Ала Иле Арг Фен Тир Лей Стоп Аминокислота</p>

Механизмы восстановления повреждений ДНК

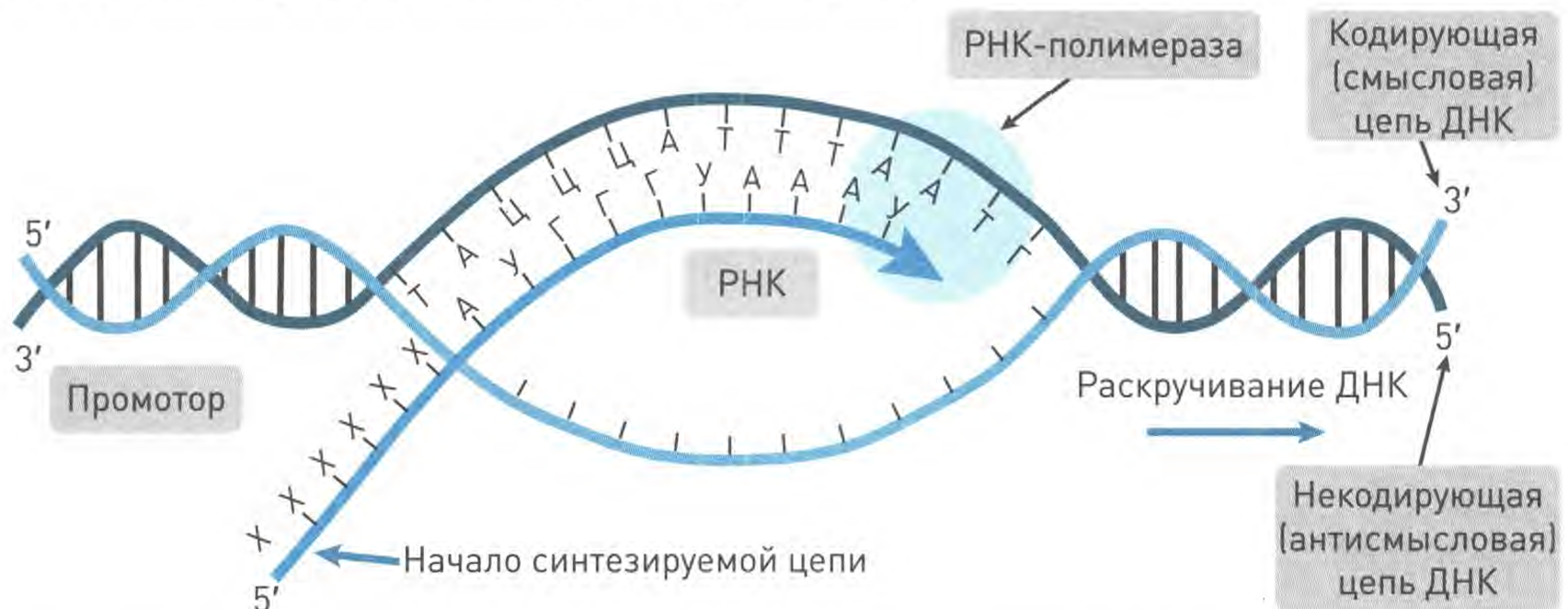
Типы репарации	Возможные причины повреждения	Механизм
Репарация ошибочно спаренных оснований	Ошибки копирования (как правило, одно основание или петля из нескольких оснований)	Экзонуклеаза расщепляет дефектную цепь, которая впоследствии замещается ДНК-полимеразой и лигазой
Эксцизионная репарация	Дефекты азотистых оснований вследствие облучения или алкилирования	ДНК-гликозилаза распознаёт и удаляет повреждённое основание, далее эндонуклеаза удаляет фрагмент цепи, содержащий нуклеотид без основания, и затем ДНК-полимеразы и лигазы вставляют новые нуклеотиды
Эксцизионная репарация нуклеотидов	Повреждение ДНК: химическое или радиационное	Экзонуклеаза вырезает 27–29 нуклеотидов из повреждённой цепи, после чего ДНК-полимераза синтезирует комплементарный фрагмент, а ДНК-лигаза вшивает его вместо повреждённого
Восстановление разрывов цепей ДНК	Повреждение ДНК: радиационное, химическое, свободнорадикальное	Микрогомологичное воссоединение — используются микрогомологичные последовательности, необходимые для выравнивания участков молекулы по обеим сторонам от места разрыва до их непосредственного соединения. Участвуют Ku-белок и ДНК-зависимая протеинкиназа. Негомомологичное воссоединение концов ДНК: лигаза сшивает фрагменты напрямую, без гомологичного шаблона

16.04 Транскрипция

Транскрипция — процесс синтеза РНК с использованием цепи ДНК в качестве матрицы. Транскрипция катализируется ДНК-зависимой РНК-полимеразой, которая движется по молекуле ДНК в направлении 3' → 5'. Транскрибируемый фрагмент ДНК обычно содержит одну белок-кодирующую последовательность*.

Участники транскрипции:

- матрица — одна из цепей ДНК;
- растущая цепь — РНК;
- субстрат для синтеза — рибонуклеотиды (УТФ, ГТФ, ЦТФ, АТФ);
- источник энергии — УТФ, ГТФ, ЦТФ, АТФ;
- РНК-полимеразы и белковые факторы транскрипции.



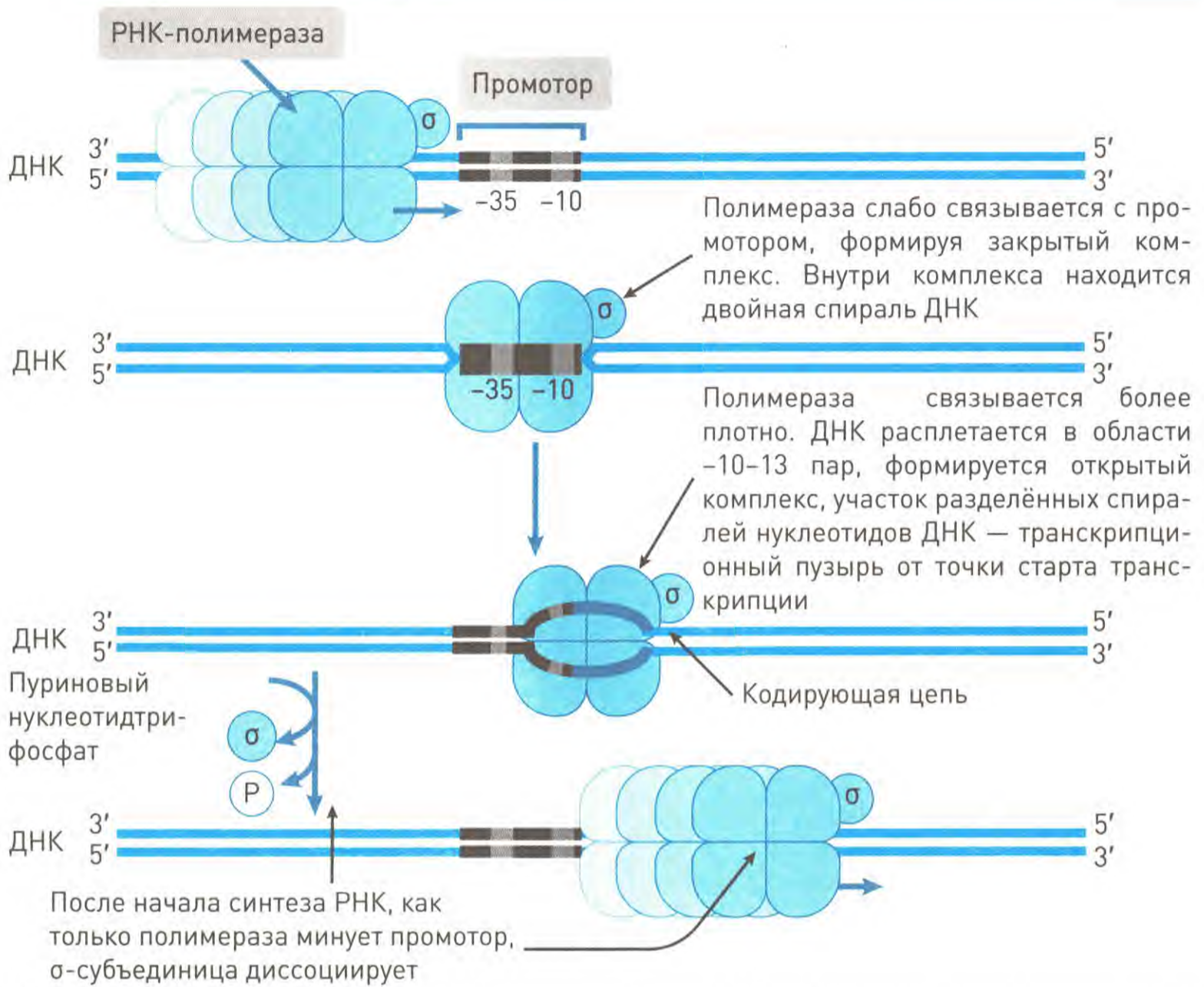
Цепь ДНК, которая служит шаблоном для синтеза РНК, — некодирующая цепь. Это позволяет получать последовательность РНК, идентичную кодирующей цепи (исключая замену тимина ДНК на урацил РНК).

Регуляция экспрессии генов

Механизм	Примеры
Инактивация определённых хромосом или их участков	Одна из X-хромосом в каждой клетке у женщины инактивирована путём конденсации с гетерохроматином (тельца Барра)
Локальное изменение хроматина	Экспрессия генов может усиливаться при ацетилировании гистонов. Метилирование ДНК может приводить к репрессии генов (синдром Прадера-Вилли)
Амплификация генов	В опухолевых клетках многие онкогены представлены в виде нескольких копий
Специфические транскрипционные факторы	Рецепторы стероидных гормонов
Альтернативный сплайсинг мРНК	Альтернативный сплайсинг рецепторов к андрогенам приводит к образованию постоянно активных форм
Интенсивность трансляции	Гем повышает активность трансляции β-глобина

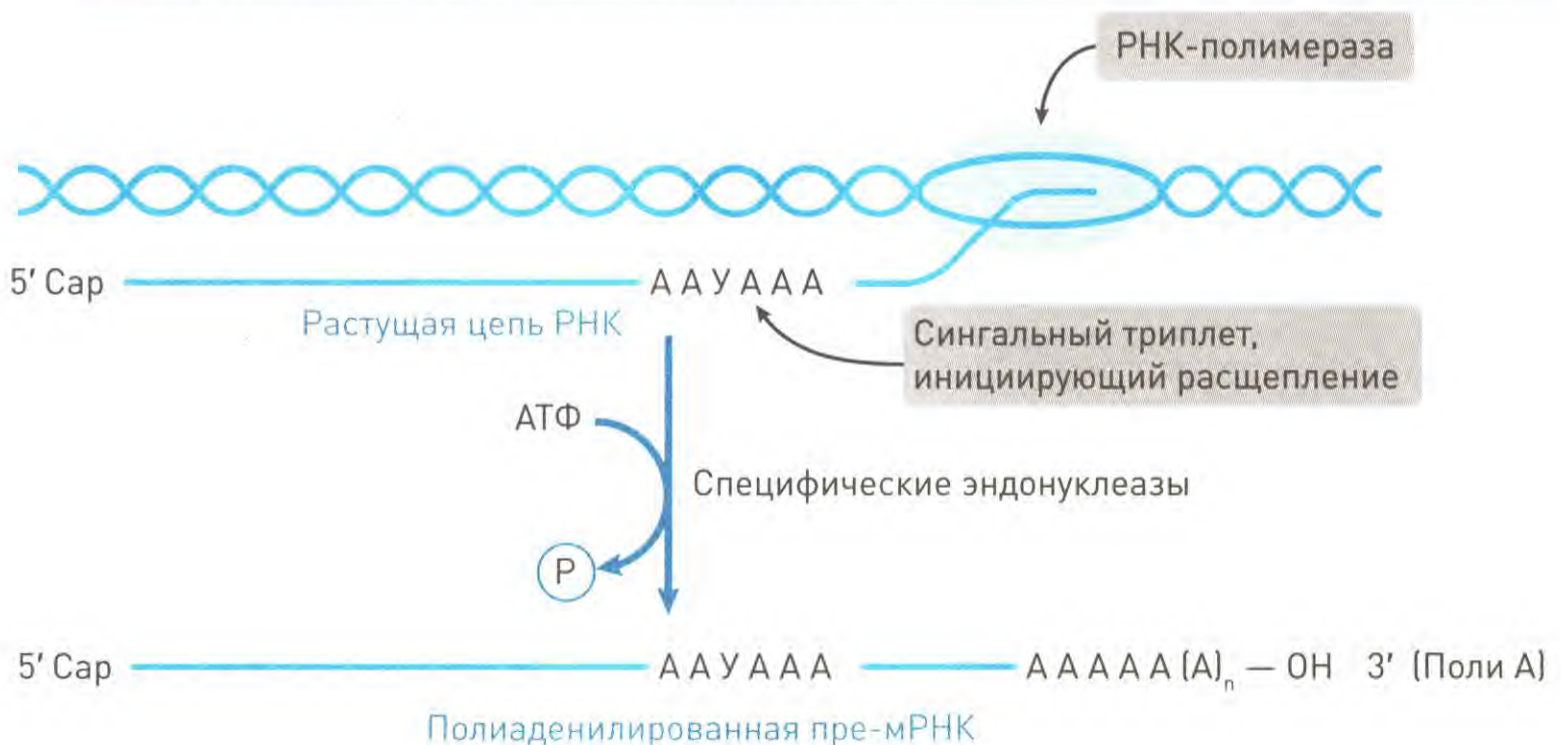
*У прокариот часто синтезируются полицистронные РНК, а у эукариот с учётом альтернативного сплайсинга один транскриптон может служить матрицей для нескольких белковых последовательностей.

Инициация транскрипции



Абортивная транскрипция: при присоединении первых 10 нуклеотидов транскрипция часто обрывается, короткий транскрипт высвобождается, и синтез начинается снова.

Элонгация и терминация транскрипции



Инициация

К ТАТА-последовательности матричной цепи ДНК присоединяется белок ТАТА-фактор (фактор транскрипции), который стимулирует присоединение к ДНК РНК-полимеразы и факторов инициации транскрипции. Этот комплекс вызывает расплетение нити ДНК длиной в один виток спирали (10 нуклеотидов).

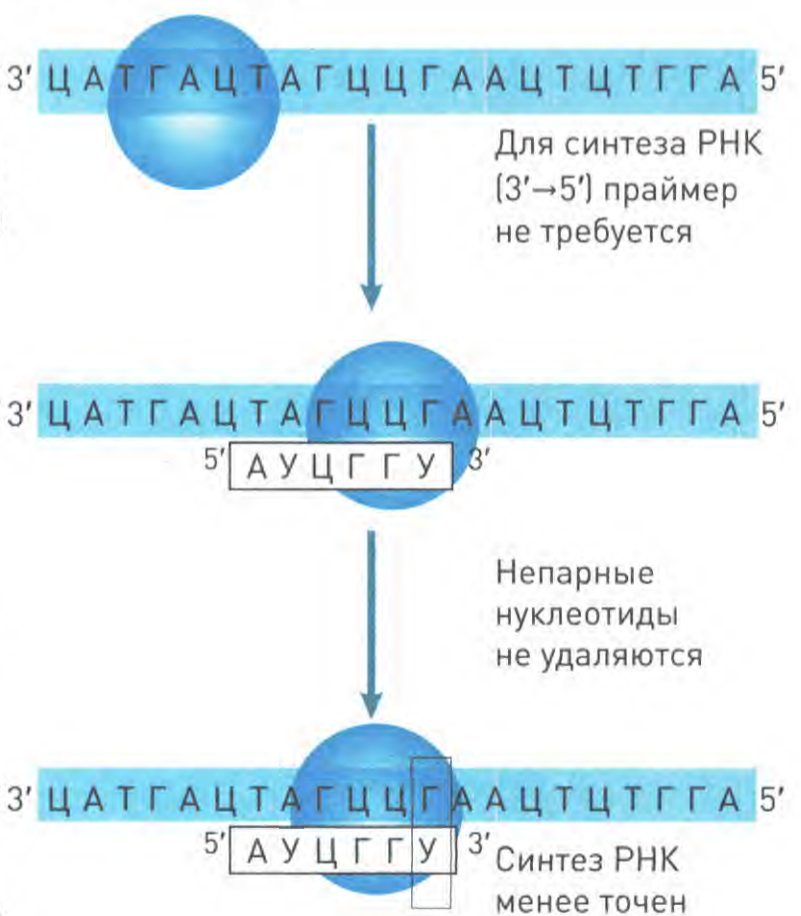
Факторы транскрипции — белки, контролирующие перенос информации с молекулы ДНК в структуру мРНК путём связывания со специфичными участками ДНК. Обеспечивают снижение (репрессоры) или повышение (активаторы) константы связывания РНК-полимеразы с регуляторными последовательностями регулируемого гена. Определяющая черта факторов транскрипции — наличие в их составе одного или более ДНК-связывающих доменов, которые взаимодействуют с характерными участками ДНК, расположенными в регуляторных областях генов

**Элонгация**

Происходит синтез РНК в соответствии с информацией, содержащейся в гене ДНК. Удаляются факторы инициации и присоединяются факторы элонгации, которые повышают активность РНК-полимеразы и облегчают расхождение цепей ДНК. По мере продвижения РНК-полимеразы по матрице впереди неё происходит расхождение, а позади — восстановление спирали ДНК

**Терминация**

Синтез РНК завершается в строго определённых участках — сайтах терминации. Фактор терминации облегчает отделение первичного транскрипта пре-РНК и РНК-полимеразы

Отличия ДНК-полимеразы и РНК-полимеразы**ДНК-полимераза****РНК-полимераза**

16.05 Процессинг первичных рибонуклеиновых кислот

Типы рибонуклеиновых кислот

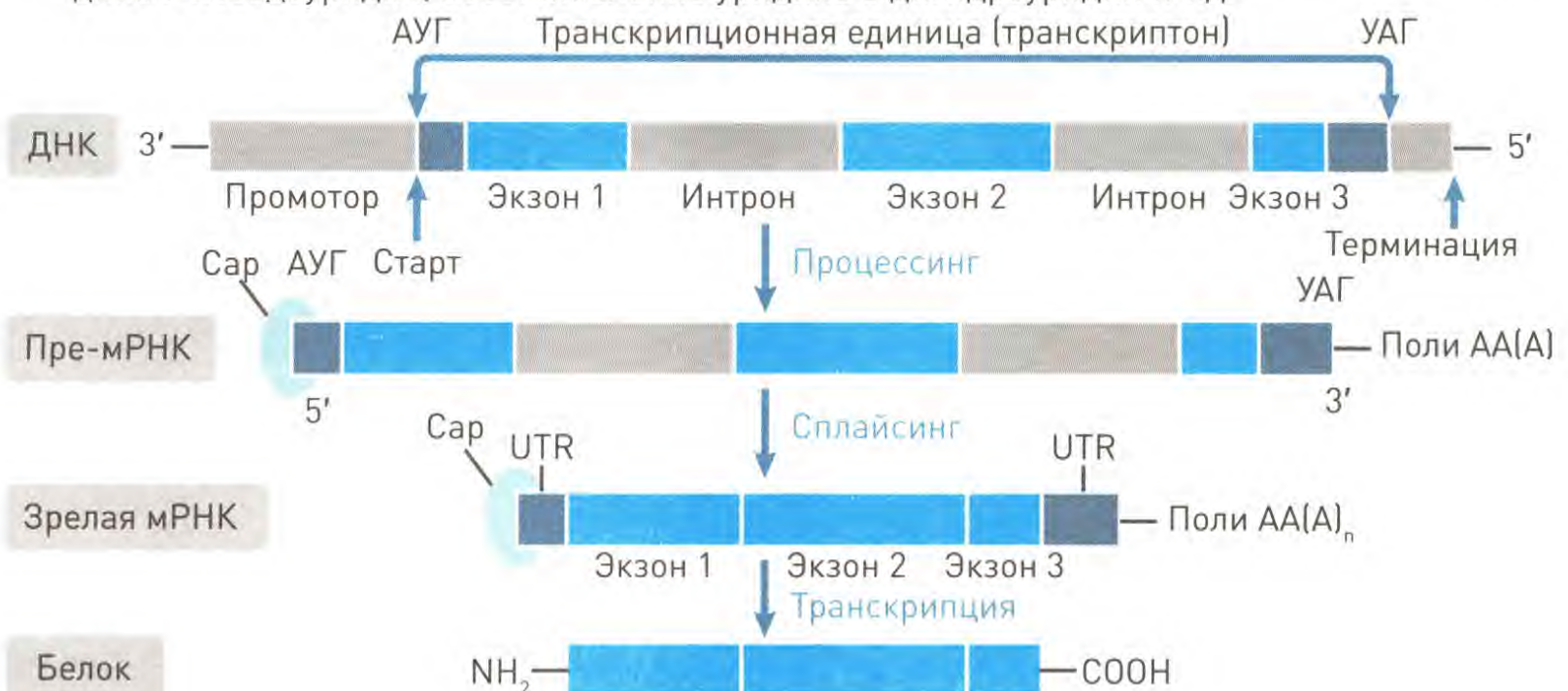
Матричная (информационная) РНК (иРНК, мРНК)	Транспортная РНК (тРНК)	Рибосомальная РНК (рРНК)
РНК, отвечающая за перенос информации о первичной структуре белков от ДНК к рибосоме	РНК, функцией которой является транспортировка аминокислот к рибосоме и участие в наращивании полипептидной цепи	Основная функция — осуществление процесса трансляции — считывания информации с мРНК и синтеза белка
Составляет 3–5% всей РНК в клетке	Составляет примерно 15% всей клеточной РНК	Составляет 80% всей РНК в клетке

- 7SL — РНК, входящая в состав рибонуклеопротеинового комплекса, распознающего сигнальную последовательность синтезированного на рибосоме пептида, и облегчающая транспорт синтезируемого белка в ту органеллу клетки, где он должен реализовать свою функцию.
- Малые ядерные (snRNA) — компоненты сплайсосомы.
- Малые ядрышковые РНК (snoRNA) — процессинг рРНК и тРНК.
- Регуляторные РНК: микроРНК (miRNA), малые интерферирующие РНК (siRNA), антисмысловые РНК (aRNA), длинные некодирующие РНК (lncRNA), короткие хайрпины (shRNA), энхансеры РНК (eRNA) и др. — участвуют в регуляции транскрипции генов, деградации и стабилизации мРНК и т.д.

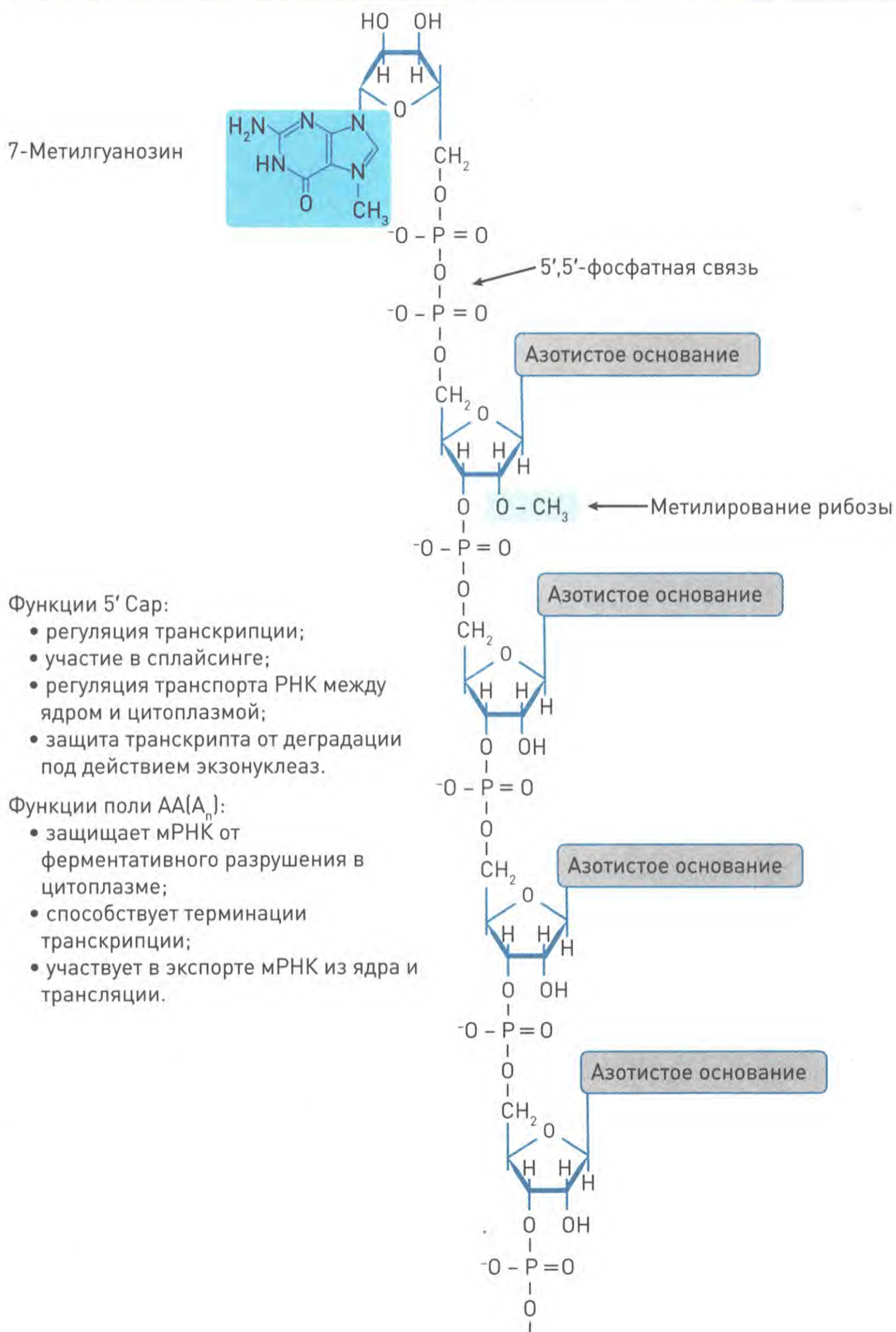
Процессинг РНК

Процессинг — созревание первичных РНК.

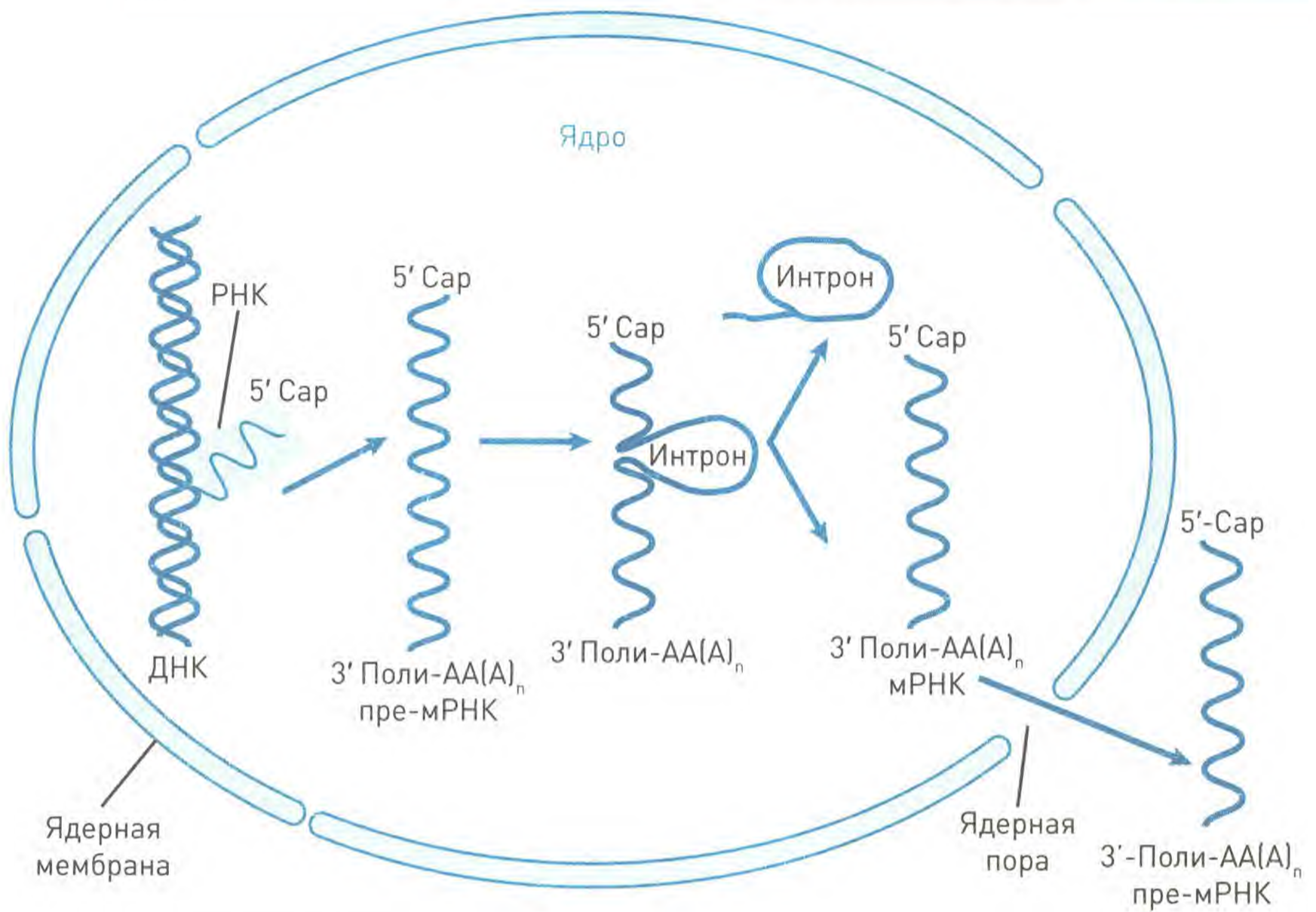
- **Сплайсинг** — вырезание неинформативных (интронов) и сшивание информативных (экзонов) участков РНК.
- **Кэпирование:** на 5'-конце пришивается 7-метилгуанозин («Сар»).
- **Полиаденилирование:** с 3'-конца прикрепляется поли-(А)-последовательность с 20–250 нуклеотидами.
- Химическая модификация — метилирование отдельных нуклеотидов, изомеризация уридина в псевдоуридин, восстановление уридина в дигидроуридин и т.д.



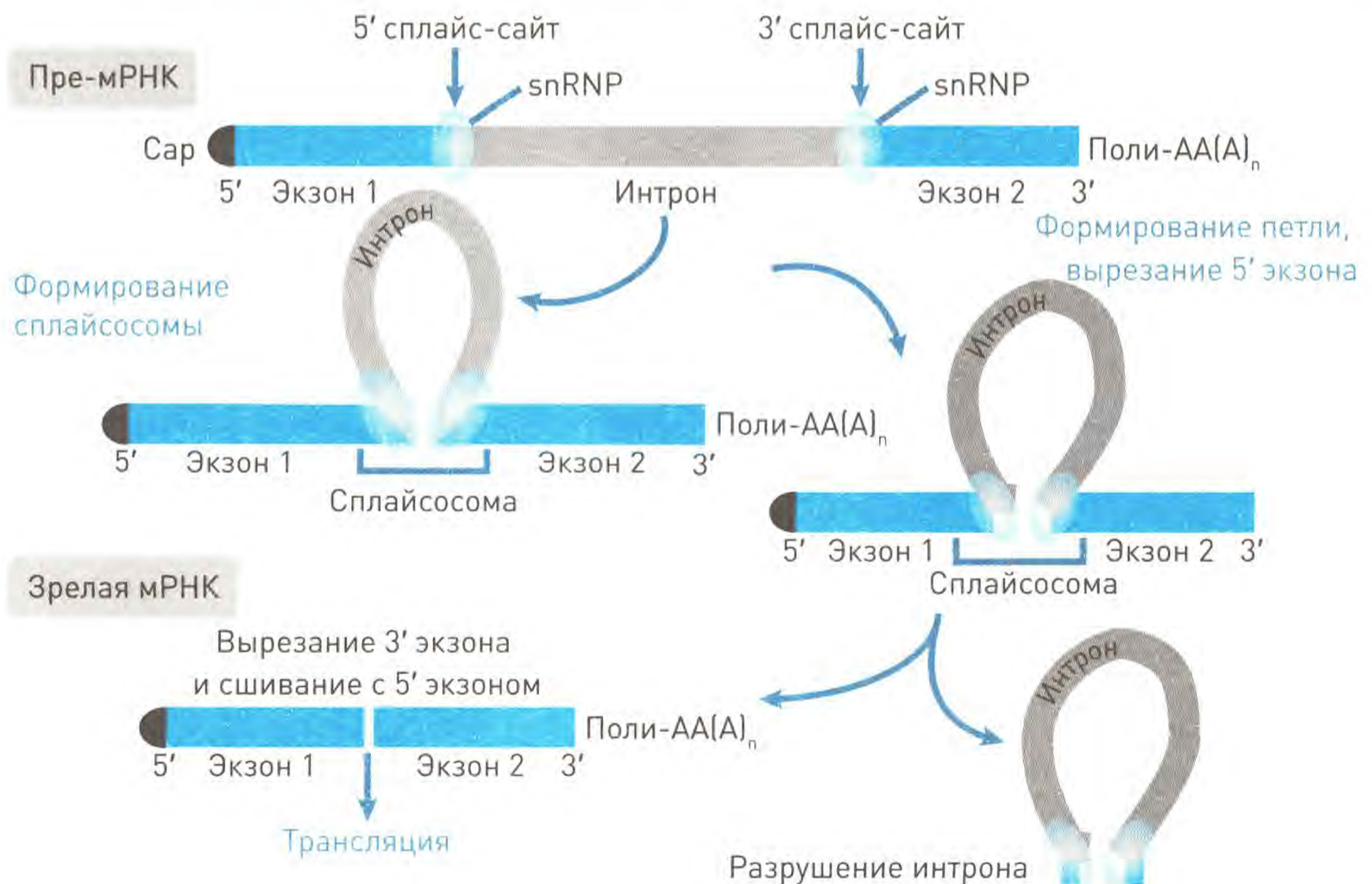
Кэпирование и полиаденилирование



Образование зрелой мРНК



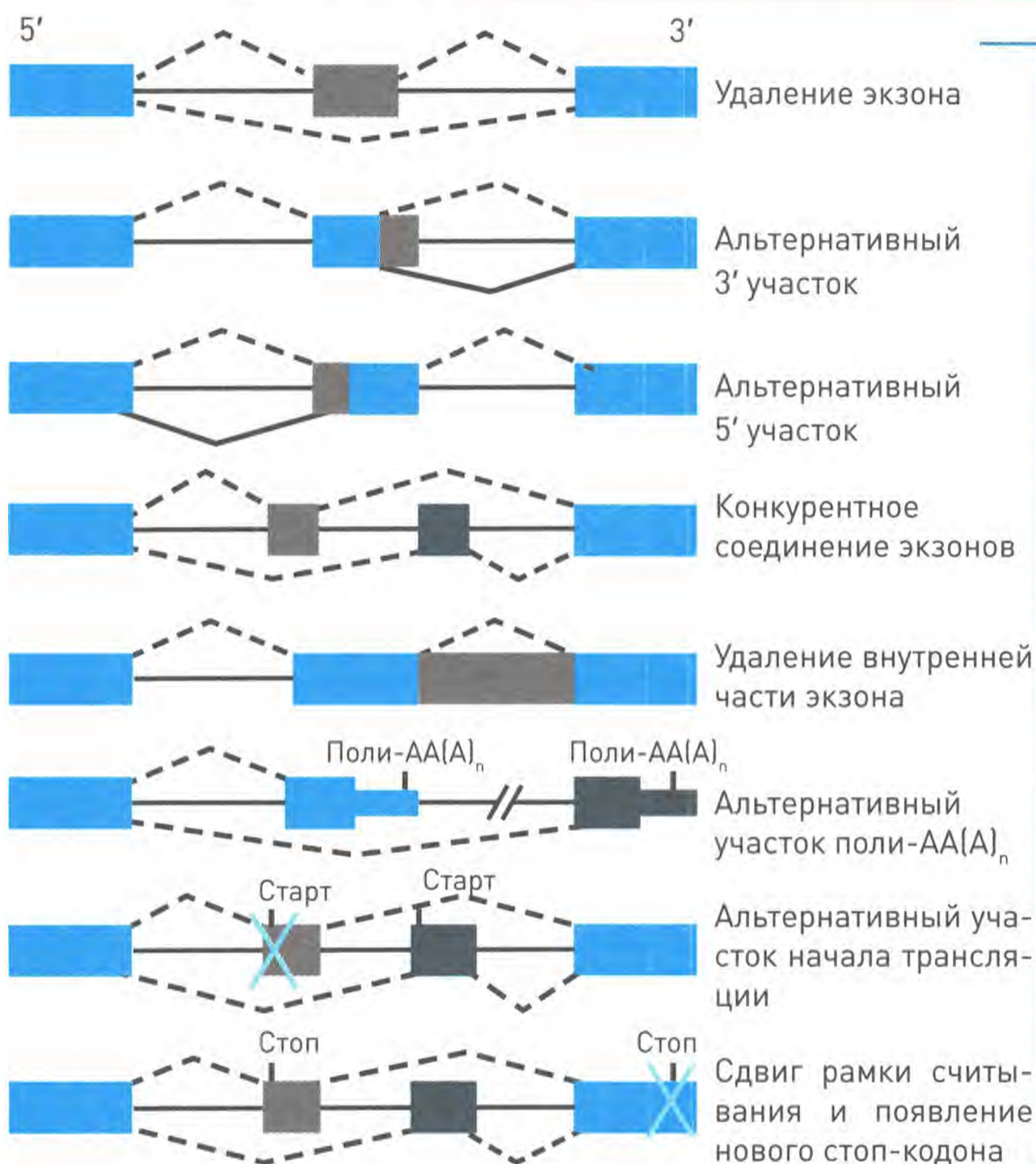
Сплайсинг РНК



Альтернативный сплайсинг

Альтернативный сплайсинг пре-мРНК — процесс избирательного удаления или соединения экзонов (или частей экзонов) в цепи пре-мРНК. Процесс альтернативного сплайсинга при экспрессии гена на основе одной и той же пре-мРНК приводит к образованию нескольких зрелых мРНК и нескольких изоформ одного белка, отличающихся по функциям.

Виды альтернативного сплайсинга



1 Деградация дефектной мРНК.

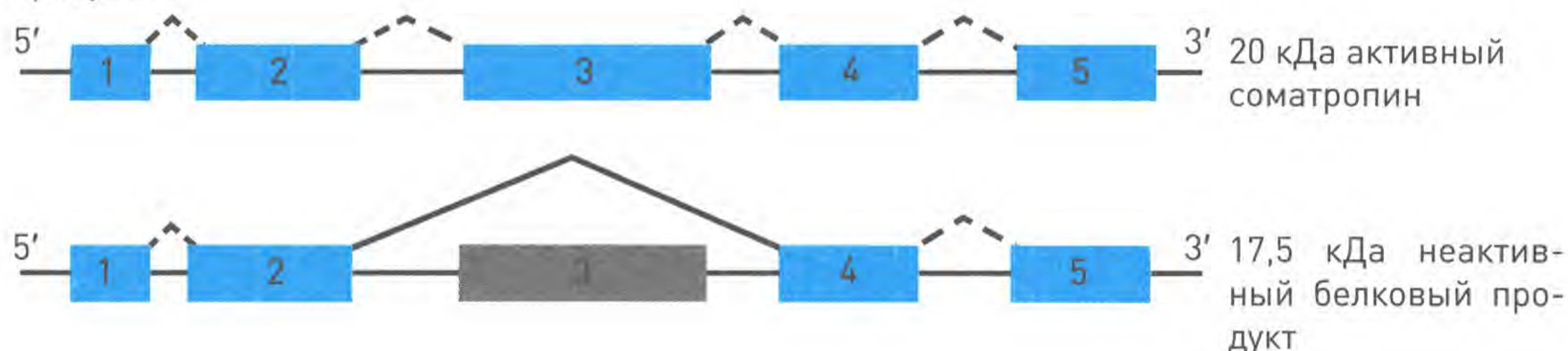
2 Изоформы белков с различными функциями:

- изменение внутриклеточной локализации;
- изменение посттрансляционных модификаций;
- и з м е н е н и е способности к белок-белковым взаимодействиям.

3 Эффекты:

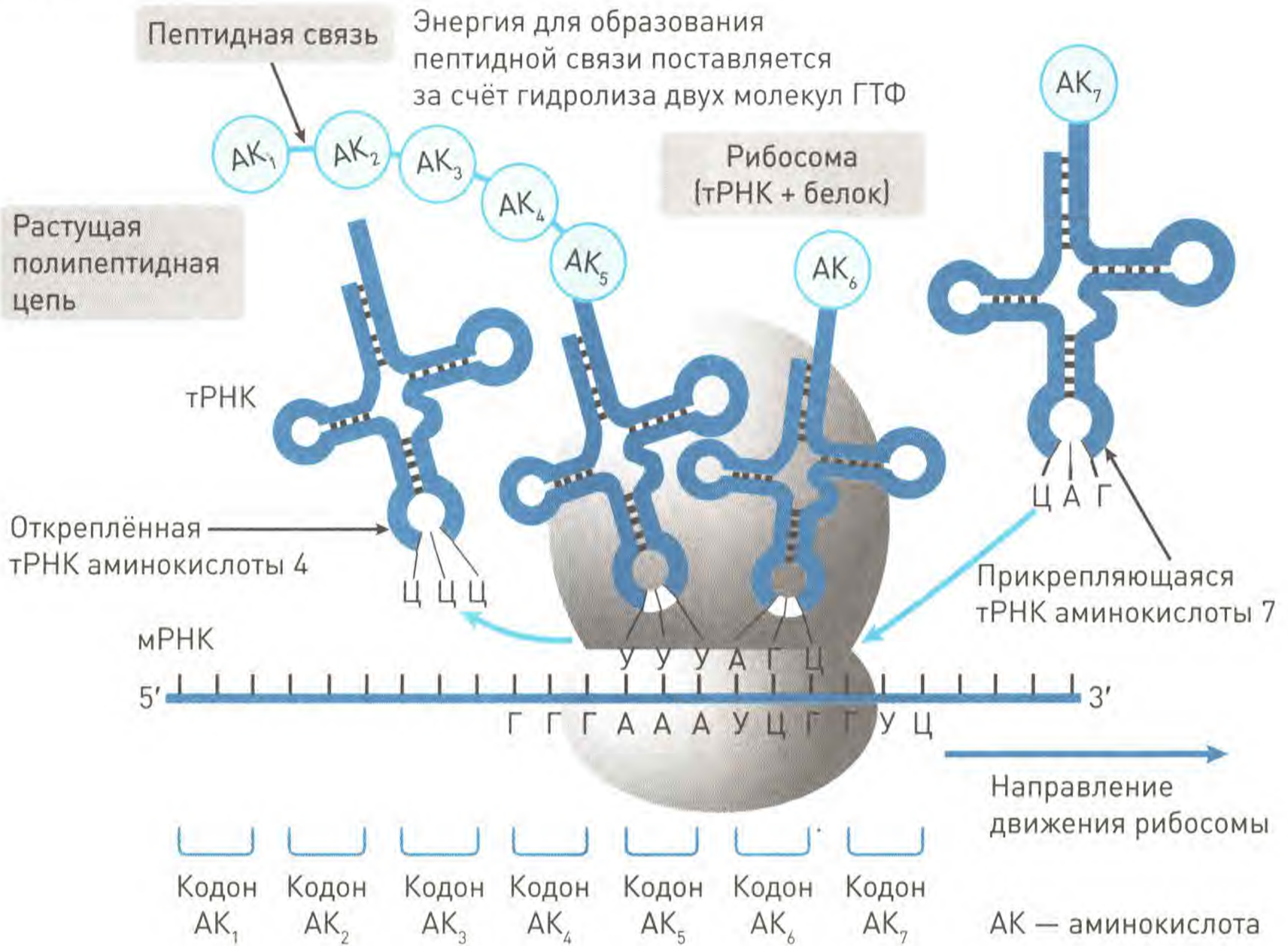
- усиление функциональной активности;
- ослабление или потеря функциональной активности;
- переключение функциональной активности на противоположную.

Ген и пре-мРНК соматотропина состоят из пяти экзонов. В норме при созревании мРНК экзон 3 включается в зрелый транскрипт и синтезируется активный соматотропин. При патологии (наследственный изолированный дефицит гормона роста II типа) в результате альтернативного сплайсинга происходит делеция экзона 3 и синтезируется нефункциональный белковый продукт.



16.06 Трансляция

Трансляция — процесс синтеза белка из аминокислот на матрице мРНК, осуществляемый на рибосоме.

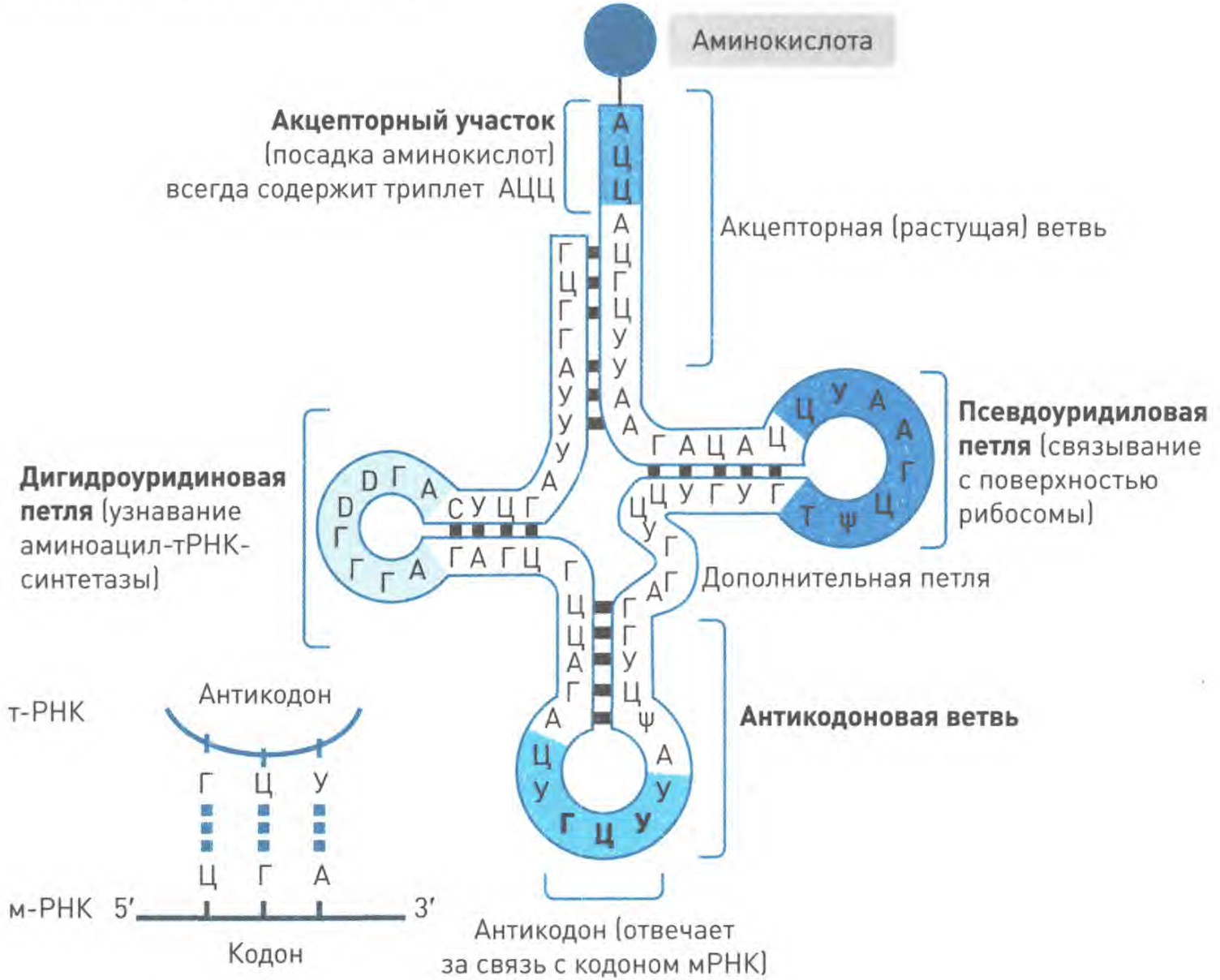


Компоненты белок-синтетической системы

Активация аминокислот	Инициация	Элонгация	Терминация
тРНК	мРНК; иницирующий кодон	мРНК	Терминальный кодон в мРНК
Аминокислоты	40S субъединица; 60S субъединица	Рибосома 80S	Белковые факторы терминации (RF)
АТФ, Mg ²⁺	Белковые факторы инициации (IF-1, 2, 3)	Белковые факторы инициации (Tu, Ts, G)	
Аминоацил-тРНК-синтетазы	Мет-тРНК	Аминоацил-тРНК	АТФ
	ГТФ, Mg ²⁺	ГТФ	

Транспортная рибонуклеиновая кислота

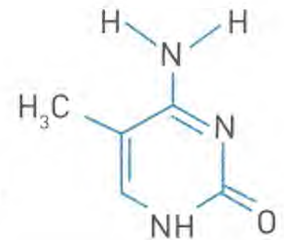
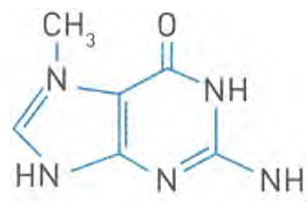
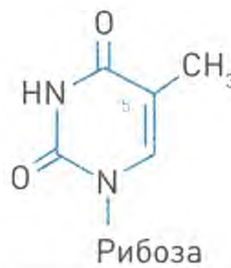
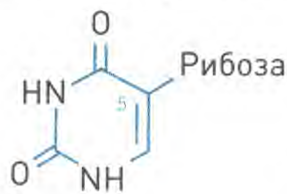
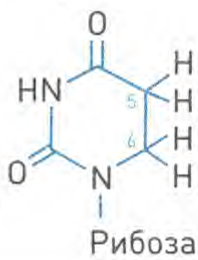
Транспортные РНК (тРНК) имеют небольшую молекулярную массу, находятся в цитоплазме клетки и переносят аминокислоты к месту синтеза белка — рибосоме. тРНК является связующим элементом «перекодировки» трёхбуквенного генетического кода в однобуквенный аминокислотный.



Минорные основания и нуклеозиды тРНК

В состав нуклеотидов тРНК входят минорные основания (в среднем 10–12 оснований на молекулу): метилированные основания, изомеры и аналоги пуринов и пиримидинов.

- Повышают устойчивость тРНК к действию нуклеаз цитоплазмы.
- Поддерживают определённую третичную структуру молекулы, поскольку не участвуют в образовании комплементарных связей.



Дигидроуридин (D)

Псевдоуридин (ψ)

Риботимидин

7-Метилгуанин

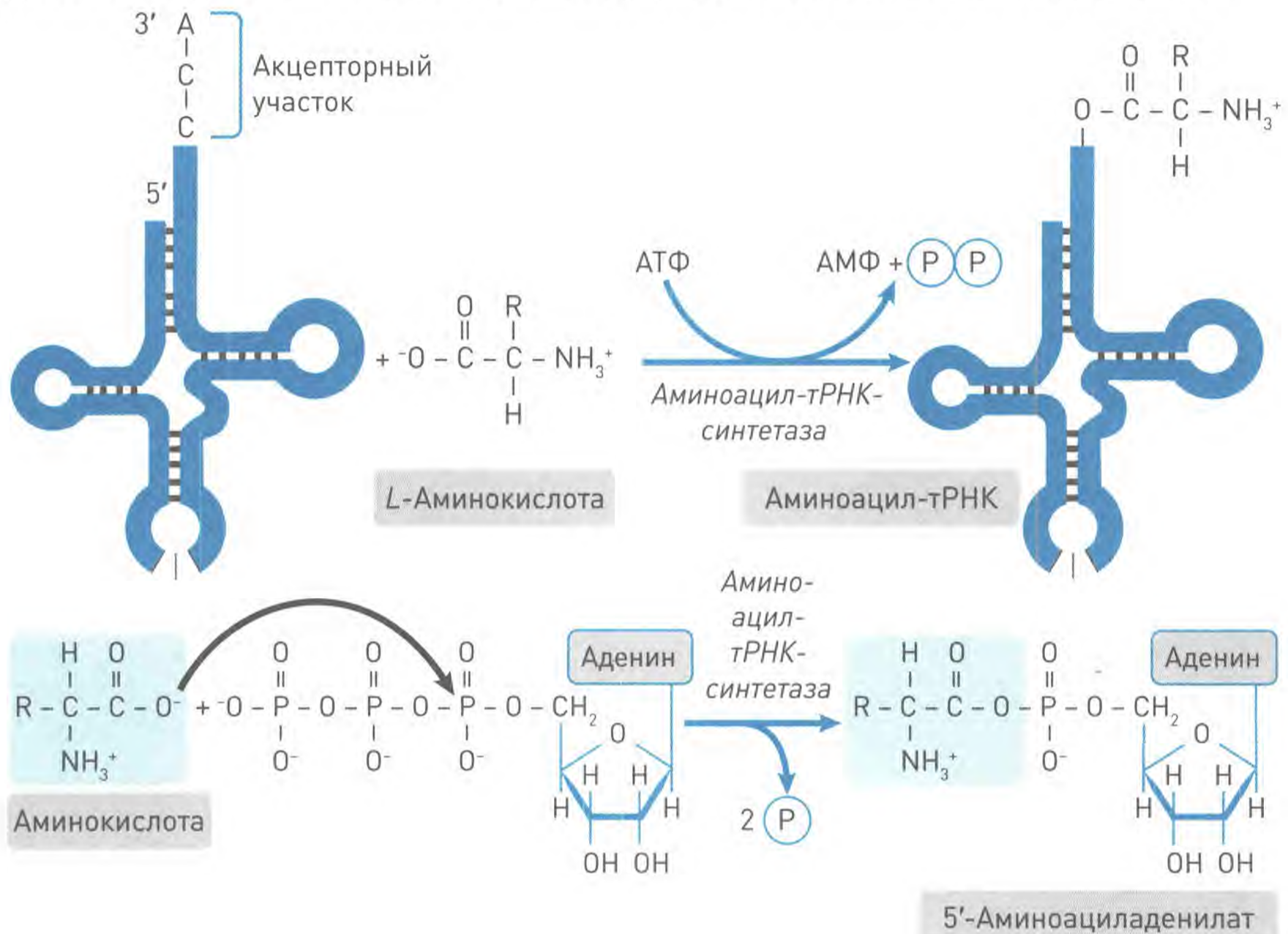
5-Метилцитозин

Нуклеозиды

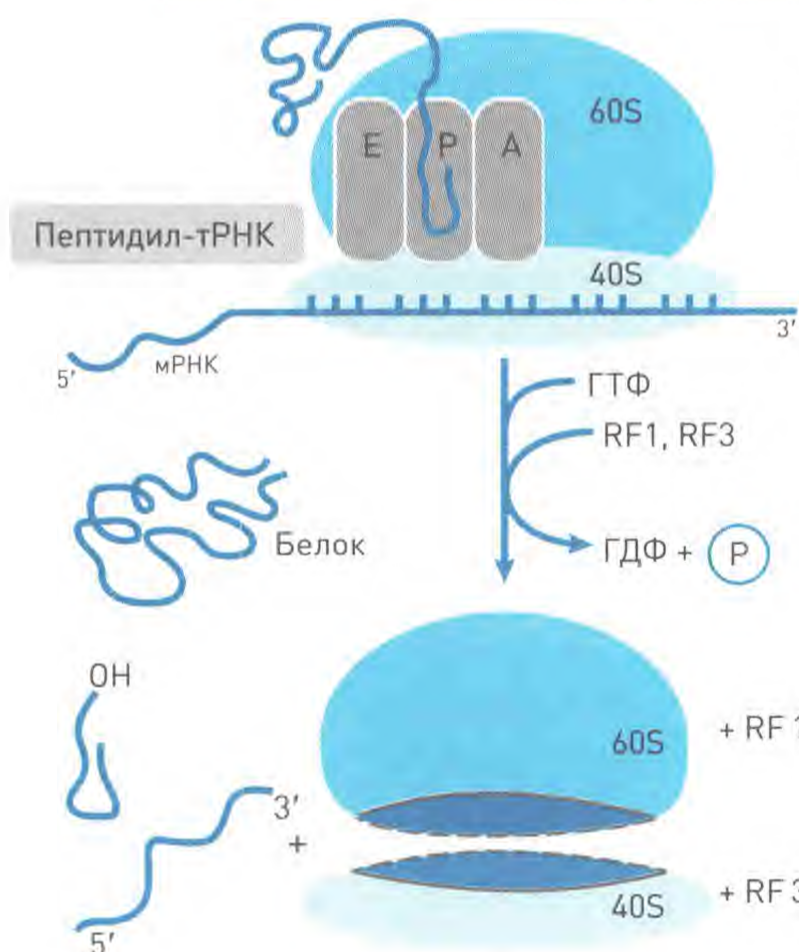
Азотистые основания

Активация аминокислот

Аминоацил-тРНК-синтетаза — фермент, катализирующий образование аминоацил-тРНК в реакции этерификации определённой аминокислоты с соответствующей ей молекулой тРНК. Для каждой протеиногенной аминокислоты существует своя аминоацил-тРНК-синтетаза.



Терминация трансляции



Рибосомы содержат в своём составе тРНК, связанные между собой сайтами А, Р, Е, участвующими в синтезе белка.

- Сайт А — аминоацил-сайт или сайт-акцептор. Связывает аминоацил тРНК, которая переносит аминоацильную группу на полипептидную цепь.
- Сайт Р — пептидный сайт (содержит тРНК), связанный с полипептидной цепью. Иницированная тРНК связывается с этим сайтом и даёт сигнал начала ассоциации рибосом, а впоследствии даёт сигнал началу полипептидного синтеза.
- Сайт Е — сайт выхода. Выход тРНК из рибосомы. При попадании в акцепторный сайт (сайт А) стоп-кодона вновь синтезированный пептид высвобождается из связи с тРНК и рибосомой в результате действия на рибосому факторов терминации RF (Releasing Factors) и энергии ГТФ. Синтезированный белок подвергается фолдингу и посттрансляционной модификации.

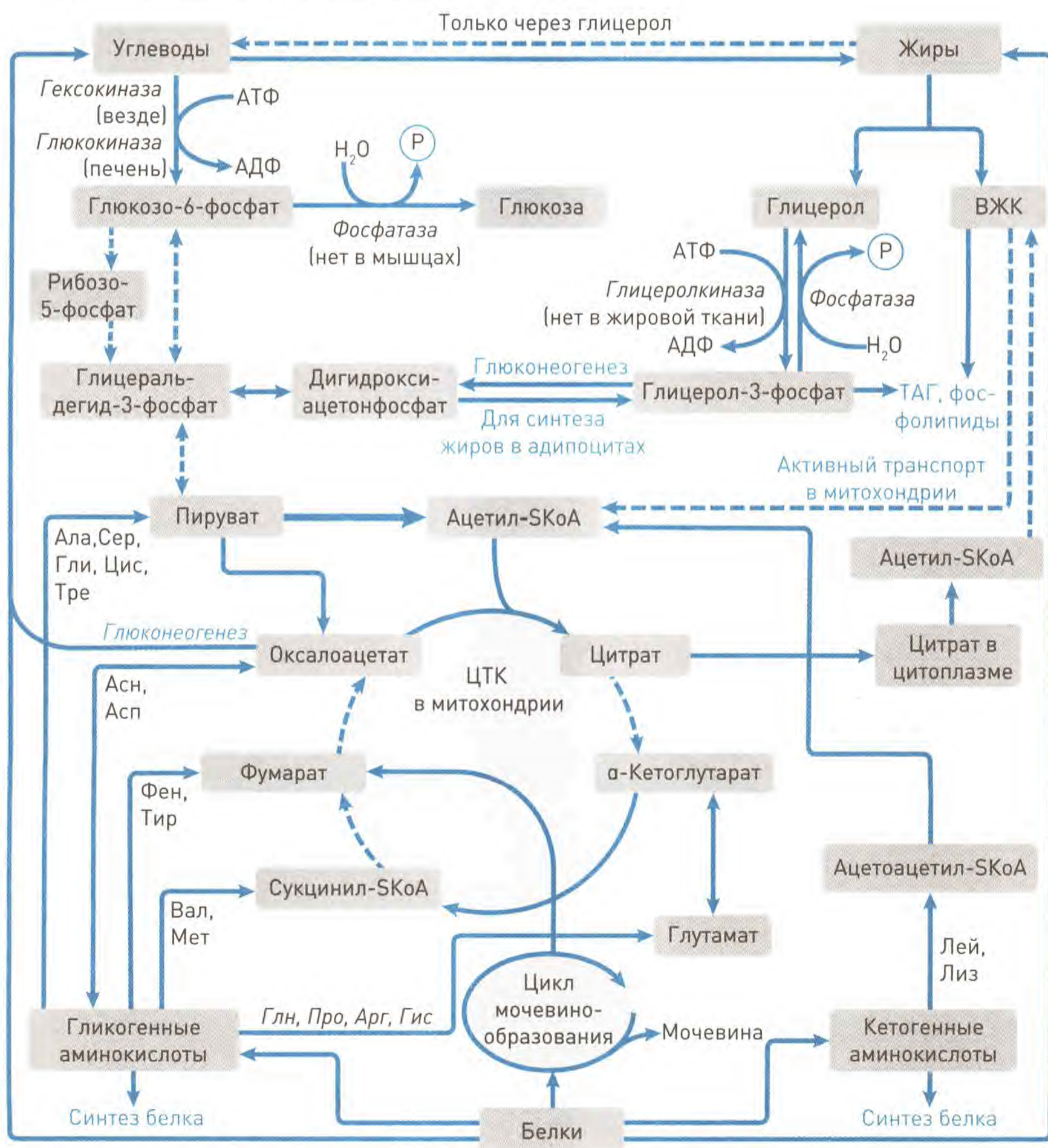


17

**Интеграция обменных
процессов**

17.01 Связь обмена углеводов, липидов и белков

- Общее обеспечение энергией. В анаболических процессах используются одни и те же источники энергии и фосфорилирования (АТФ), а также восстановления НАДФН(H^+), которые пополняются за счёт катаболических процессов распада поступающих с пищей или эндогенных белков, липидов либо углеводов. Между процессами биосинтеза присутствует конкуренция за источники энергии.
- Общие предшественники и промежуточные продукты обмена (ацетил-SКоА).
- Общие пути катаболизма. Образующийся при распаде белков, липидов и углеводов ацетил-SКоА поступает в ЦТК, где подвергается окислению до CO_2 и H_2O . Образующиеся при этом восстановительные эквиваленты в форме НАДН(H^+) или ФАДН₂ используются далее в дыхательной цепи митохондрии для синтеза АТФ.



17.02

Взаимосвязь обменных процессов, происходящих в печени и других органах

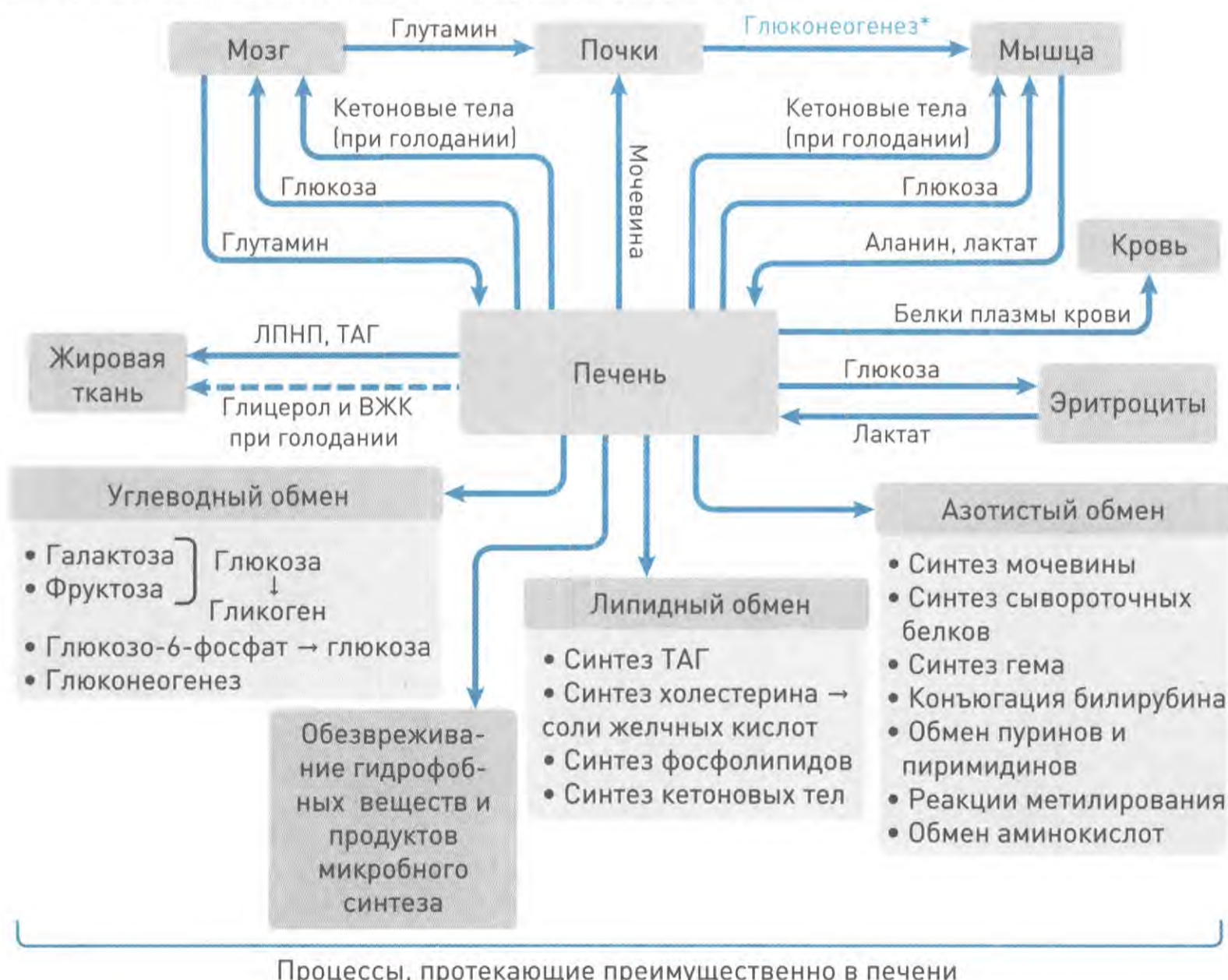
Особая роль печени в обмене веществ определена двумя анатомическими причинами:

- тесным контактом гепатоцитов с циркулирующей кровью в синусах, что позволяет гепатоцитам легко получать из крови необходимые вещества, обезвреживать циркулирующие в крови ксенобиотики, а также беспрепятственно секретировать в кровь белки плазмы крови;
- двойным кровоснабжением: печень получает не только артериальную кровь, но и кровь воротной вены, собирающую кровь от желудка, тонкой кишки, толстой кишки и селезёнки. Печень регулирует содержание в крови веществ, поступающих с пищей, поддерживая постоянство внутренней среды организма.

Печень играет исключительную роль в снабжении других органов и тканей источниками ацетил-SКоА и, следовательно, энергии. Печень поставляет в другие органы глюкозу, образующуюся при распаде гликогена в печени или в ходе глюконеогенеза (протекает преимущественно в печени). Путём регулирования скорости и интенсивности глюконеогенеза, синтеза и распада гликогена печень поддерживает постоянный уровень глюкозы в крови. Синтезирует при необходимости кетоновые тела.

Печень является местом синтеза ТАГ и фосфолипидов, которые в виде ЛПОНП и ЛПНП транспортируются в другие органы и ткани, где могут использоваться или запасаться.

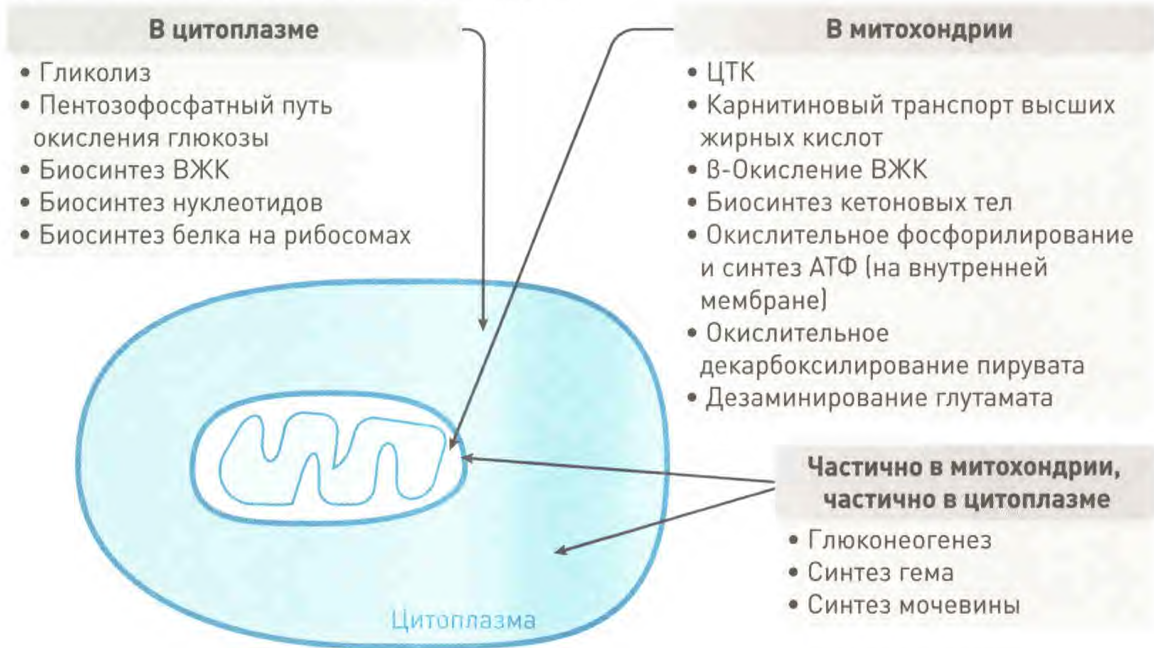
Печень играет ключевую роль в утилизации избытка аммиака путём синтеза мочевины, а также в детоксикации потенциально вредных соединений.



*Глюконеогенез в почках — 10% возможностей печени.

17.03 Компарментализация процессов анаболизма и катаболизма

Процессы катаболизма и анаболизма разобщены в пространстве путём компарментализации. Интенсивность и направленность обмена веществ в клетке обеспечивается путём сложной регуляции синтеза новых и активности уже существующих ферментов, а также в результате изменения проницаемости биологических мембран или регуляции активности ферментов гормонами и аллостерическими эффекторами.



Роль митохондрий: ферменты, локализованные в митохондриях

Ферменты, расположенные в митохондриях, в основном тесно связаны с их основной ролью во внутриклеточном метаболизме — образованием энергии в виде АТФ. Соответственно в митохондриях локализованы все ферменты дыхательной цепи, а также ферменты ЦТК, поставляющие в ЦПЭ восстановительные эквиваленты — НАДН(Н⁺) и ФАДН₂.

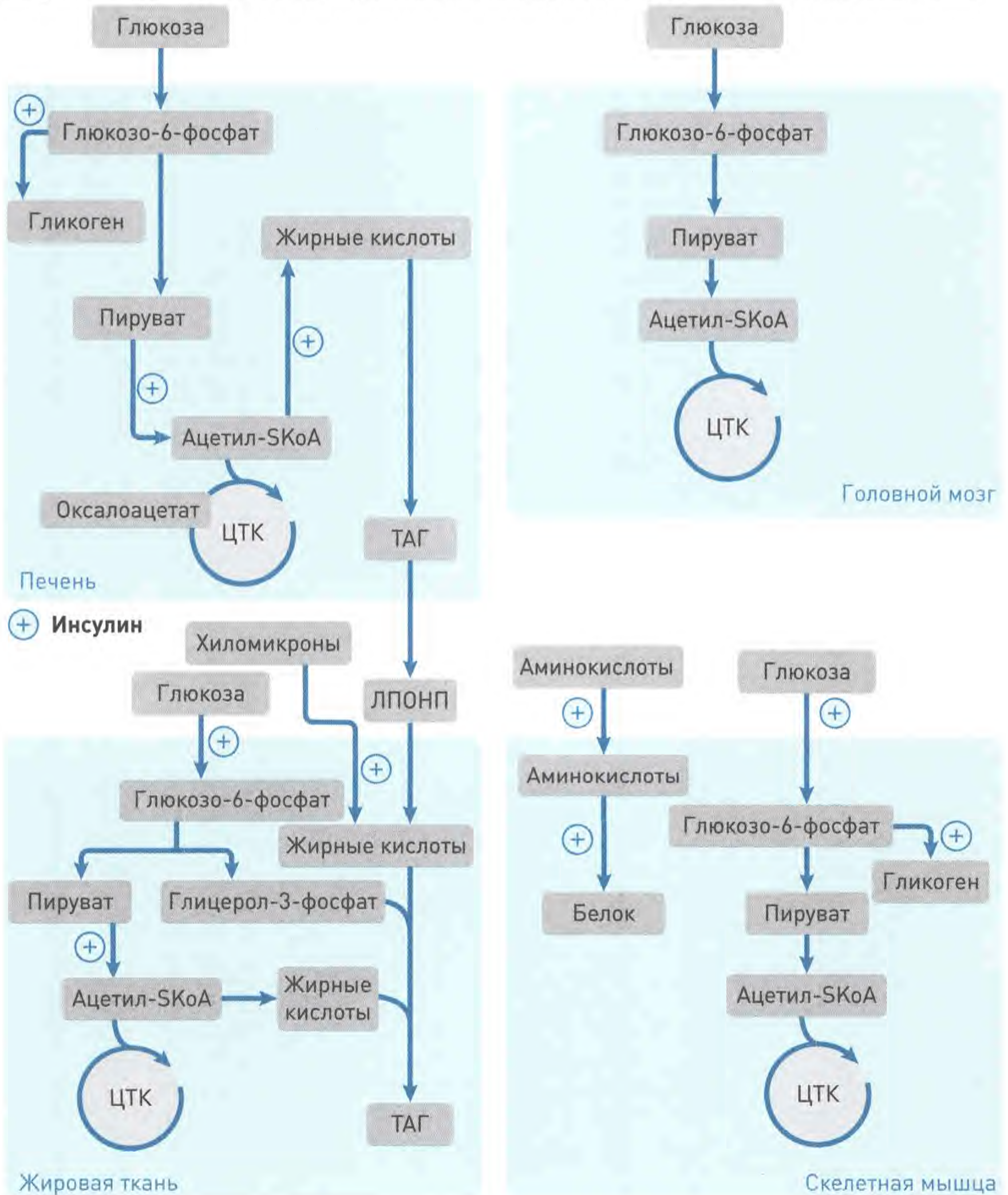
Межмембранное пространство	Внутренняя мембрана	Матрикс
<ul style="list-style-type: none"> • Аденилаткиназа • Сульфитоксидаза • Нуклеозиддегидрогеназа • Карнитинацилтрансфераза I • Глицерол-3-фосфат дегидрогеназа 	<ul style="list-style-type: none"> • Цитохромы <i>b, c, c₁, c</i> и <i>a₃</i> • НАДН-дегидрогеназа • Сукцинатдегидрогеназа • Электрон-переносящие флавопротеины • В-Гидрокси-бутиратдегидрогеназа • Карнитинацилтрансфераза II • АТФ-синтаза • Транслоказы • Дигидрооротатдегидрогеназа 	<ul style="list-style-type: none"> • Пируватдегидрогеназный комплекс • Все ферменты ЦТК • Ферменты В-окисления жирных кислот • Орнитинтранскарбамоилаза • Карбамоилфосфатсинтаза I • Моноаминоксидаза • Глутаматдегидрогеназа • Пируваткарбоксилаза • Ферменты синтеза гема и кетоновых тел

17.04

Особенности метаболизма в разные сроки после приёма пищи

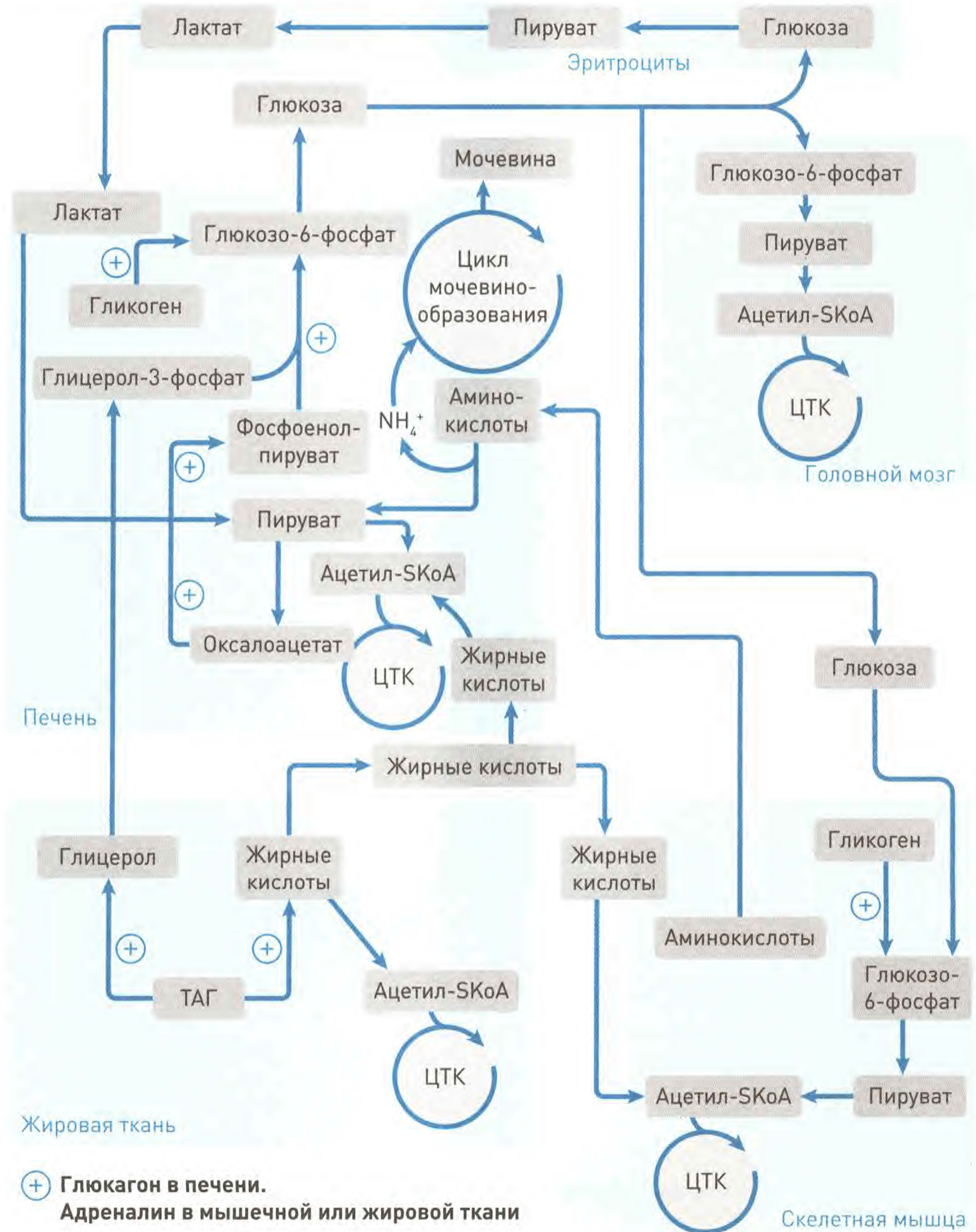
Метаболические процессы, протекающие непосредственно после приёма пищи

После приёма пищи «включается» режим запасаания: депонирование углеводов в виде гликогена, липидов, а также преимущественное использование глюкозы для обеспечения энергетических потребностей. Абсорбтивный период характеризуется повышением уровня инсулина в крови в ответ на поступление глюкозы, при этом уровень глюкагона снижается.



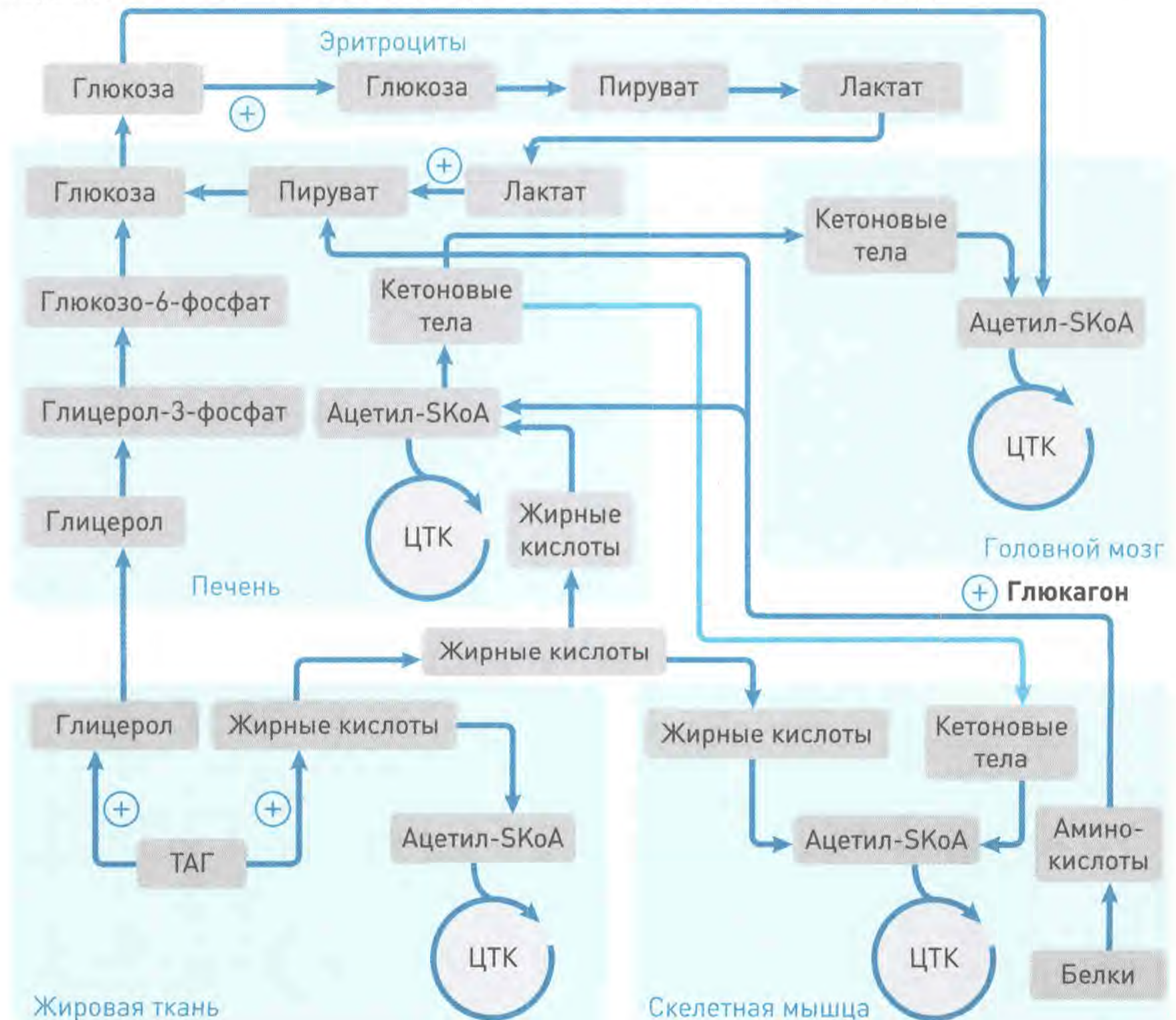
Метаболические процессы, протекающие в постабсорбтивном периоде

Постабсорбтивный период наступает после окончания переваривания поступающих с пищей белков, жиров и углеводов (переваривание углеводов заканчивается примерно через 2 ч, а белков и жиров — через 4–6 ч после приёма пищи). Для постабсорбтивного периода характерна мобилизация депонированных углеводов и жиров, в меньшей степени аминокислот в качестве источников энергии (катаболические процессы). Характерно увеличение секреции глюкагона и снижение секреции инсулина.



Метаболические процессы, протекающие в условиях голодания

После голодания в течение 24–48 ч запасы гликогена в печени иссякают, и она не может поддерживать концентрацию глюкозы в крови на должном уровне. Уровень инсулина снижается в 10–15 раз по сравнению с абсорбтивным периодом. Так как концентрация инсулина в крови очень низкой глюкоза в мышечные клетки не попадает, потребителями глюкозы остаются инсулиннезависимые клетки, в первую очередь клетки головного мозга. За счёт распада тканевых белков продолжается глюконеогенез, активируемый глюкагоном и кортизолом. К концу недели голодания потребление кислорода снижается примерно на 40%, что сопровождается снижением интенсивности обмена веществ*. Впоследствии скорость распада белков стабилизируется на уровне 20 г в сутки, при этом образуется примерно 5 г мочевины, постепенно скорость распада белков уменьшается, что приводит к уменьшению скорости глюконеогенеза, главным источником энергии для головного мозга становятся кетоновые тела, в этих условиях адипоциты начинают выделять в кровь ВЖК, которые становятся главными источниками энергии для тканей. В мышцах происходит распад белков до аминокислот, из которых в печени под влиянием глюкагона синтезируется глюкоза. Чем дальше, тем интенсивнее глюкагон побуждает жировые клетки увеличивать содержание жирных кислот в крови, а в митохондриях печени усиливается механизм образования кетоновых тел. После израсходования $\frac{1}{3}$ – $\frac{1}{2}$ всех белков организма наступает летальный исход.



*Распад до аминокислот сывороточных белков и пищеварительных ферментов даёт дополнительную энергию. Печень уменьшается по массе на $\frac{1}{3}$, обеспечивая организм необходимыми веществами и витаминами.

Активность метаболических путей при различных состояниях

	После приёма пищи	Голодание
Синтез гликогена	+	-
Гликолиз (печень)	+	-
Синтез ТАГ	+	-
Синтез жирных кислот	+	-
Синтез белка	+	-
Синтез холестерина	+	-
Гликогенолиз	-	+
Глюконеогенез (печень)	-	+
Липолиз	-	+
Окисление ВЖК	-	+
Распад белка	-	+
Синтез кетоновых тел (печень)	-	+
Утилизация кетоновых тел (вне печени)	-	+

Влияние гормонов на метаболизм

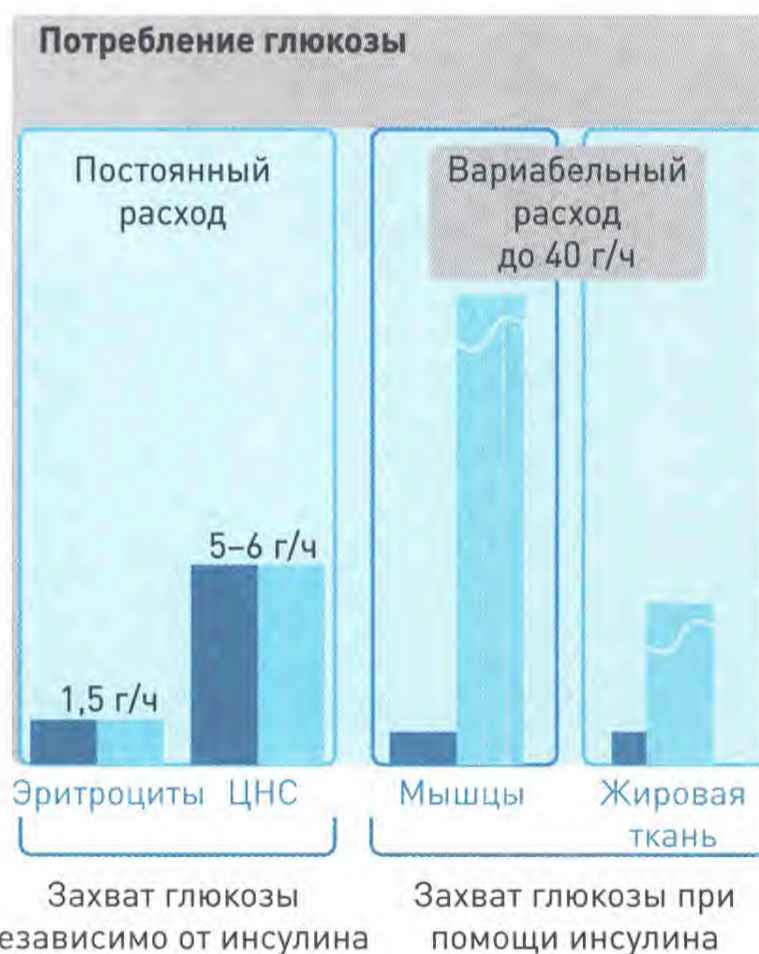
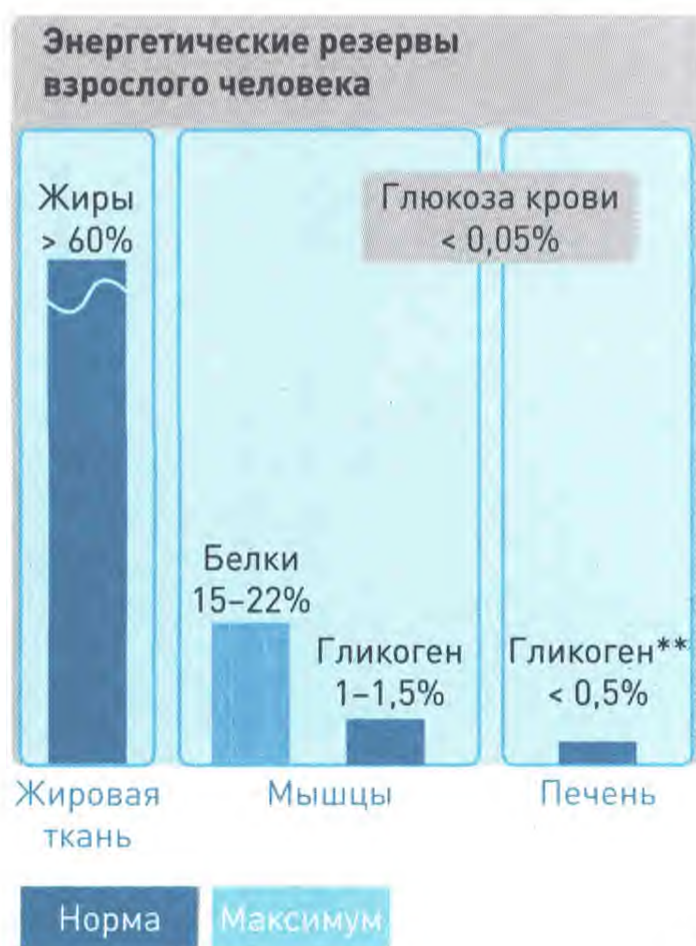
Гормон	Печень				Мышцы		Жировая ткань		
	захват глюкозы	глюконеогенез	синтез гликогена	распад гликогена	захват глюкозы	синтез белка	захват глюкозы	липогенез	липолиз
Инсулин	↑	⊗	↑	⊗	↑*	↑	↑	↑	⊗
Глюкагон	-	↑	⊗	↑	-	-	-	-	↑
Адреналин	-	↑	⊗	↑	-	-	-	-	↑
Кортизол	-	↑	-	-	⊗	⊗	-	-	↑

⊗ — торможение процесса.

* Через ГЛЮТ4.

17.05 Энергетические запасы организма человека

Ткани	Доступная энергия, запасаемая в молекулах*, ккал		
	Углеводы	Жиры	Мобилизуемые белки (способные распадаться)
Кровь	60 (эритроциты, потребляющие глюкозу)	75	0 (при голодании распадаются транспортные белки сыворотки крови)
Печень	400	450	400
Мозг	8 (потребляет 420 ккал в день, что соответствует 120 г глюкозы)	0	0
Мышцы	1200 (при работе)	450 (в покое)	24 000 (75 г в сутки распадается в начале голодания, затем распад замедляется и на 40-е сутки составляет 20 г в сутки)
Жировая ткань	80 (глюкоза для получения глицерол-3-фосфата из диоксиацетонфосфата)	135 000 (предел при полном голодании)	40
Итого: 1600 ккал в виде гликогена печени (запас на 1 день); 136 000 ккал в виде жиров (на 75 дней голодания); 24 500 ккал в виде мобилизуемых белков (на 15–20 дней)			Необходимо ежедневное получение энергии в процессе катаболизма пищевых веществ: 500 г углеводов, 100 г белков и 90 г жиров



*Пример расчёта для человека массой 70 кг.

** Запас гликогена в мышцах и печени составляет 150–500 г.



Предметный указатель

Указатель терминов

- Абзим 54
Авидин 74, 271
Адипонектин 150
Адреналин 108, **140**, 227, 240, 241, 261, 371
Адренорецептор 140
Азота монооксид 189
В-Аланин 334
Альбумины 37
Альдостерон 143, 144
Амилин 137
Амилоза 49
Амилопектин 49
Аминокислоты 27
 - гидроксирование 312
 - дезаминирование 305
 - декарбоксилирование 313
 - заменимые и незаменимые 291
 - метилирование 317
 - синтез заменимых 316
 - с разветвлённой цепью 322
 - трансаминирование 304
 - трансдезаминирование и трансреанимирование 306
 - трансметилирование 319Аммиак
 - обезвреживание 308
 - обмен в организме 307
 - в печени 311
 - токсичность 307Амфифильность 19
Амфотерность 22
Анаболизм 172
Ангиотензин 144
Андрогены 145, 146
Андростендион 143
Антивитамины 74
Антигены групп крови 282
Антиоксиданты 191, 197
Апопротеины (аполипопротеины) 256, 257
Апофермент 55
Ацетилхолин 87, **314**
Ацилглицерол 43
Баланс
 - окислительно-восстановительный 175
 - редокс 191Белки 31
 - дегградация 298
 - денатурация 296
 - домены 36
 - классификация 31
 - мембранные 158, 159
 - заякоренные в мембране 162, 166
 - ко-транспортёры 158
 - периферические 158
 - трансмембранные 162
 - унипорт-переносящие 34
 - модификация посттрансляционная 294
 - переваривание 292–293
 - плазмы крови 291
 - полноценные и неполноценные 104
 - путей сигнальных 104–106, 121
 - G-белки 107
 - адаптерные 104
 - ГТФ-связывающие 106
 - ГТФазы малые 107
 - протеинкиназы и протеинфосфатазы 32
 - теплового шока 103, 297Бетаин 87
Биливердин 331
Билирубин 331
Биотин 73, 75, **82**, 271
Биоцитин 75
Бомбезин 148
Вазопрессин 129, 130
Взаимодействие гидрофобное 19
Взрыв респираторный 192
Вилка репликативная 349
Витамины
 - А 73, 88
 - В₁ 73, 76
 - В₂ 73, 77
 - В₃ 73, 78
 - В₅ 73, 80
 - В₆ 73, 81
 - В₇ 73, 82
 - В₉ 73, 83
 - В₁₂ 73, 84
 - С 73, 86
 - D 73, 89
 - E 73, 91
 - K 73, 92
 - PP 73
 - классификация 73
 - потребность 73Воронка метаболическая **172**, 209
Галактоза 50

- обмен 242, 244
- аномеры 244
- Галактопираноза 244
- Галактофураноза 244
- Ганглиозиды **278**, 282
- Гастрин 148, 164
- Гексоза 46, 50
- Гем 327
 - синтез 328
 - распад 331
- Гемоглобин 331
- Гемопротейны 31
- Гемоцианины 31
- Гестагены 146
- Гетерохроматин 41
- 1,25-Гидроксихолекальциферол 89
- 25-Гидроксихолекальциферол 89
- Гидроксид анион 189
- Гидроксил радикал 189
- Гидролаза 58
- Гипертоничность 24
- Гипотоничность 24
- Гистамин 164, 313, **314**
- Гистоны 114
- Гликоген 49, 230
 - обмен 230
 - распад 232
 - регуляция синтеза и распада 235
 - активности гликогенсинтазы и фосфо-
риказы гликогена 237
 - глюкагоном 238
 - инсулином 239
 - синтез 231
- Гликогенез 231
- Гликогенин 49, 231
- Гликогенолиз 232
 - баланс энергетический 232
 - в разных тканях 245
- Гликозилфосфатидилинозитол 159
- Гликокаликс 155
- Гликолиз 176, 219, **220**
 - регуляция 221, 225
- Гликолипиды 42, **282**
- Гликопротеины 31, 155
- Гликофинголипиды **277**, 282
- Глицерофосфолипиды 42, 44, **156**
 - строение 156
- Глобулины 37
- Глутаредоксин 341
- Глутатион 199
 - роль биологическая 333, 341
- Глюкагон **137**, 227, 238, 240, 368, 371
- Глюкоза
 - регуляция концентрации в крови 227, 368
 - пентозофосфатный путь окисления 216, 217, 228, 245
 - транспортёры 215
 - формы активные 215
 - эффект энергетический окисления 247
- Глюкозилцерамид 111
- Глюкокортикоиды 142
- Глюконеогенез **222**, 365
 - в разных тканях 245
 - обход необратимых реакций гликолиза 223
 - регуляция 225
- Гомоцистеин 334
- Гонадолиберин 129
- Гонадотропин хорионический 146
- Гонан 45
- Гормон
 - адренокортикотропный (АКТГ) 131
 - антидиуретический (АДГ) 130
 - лютеинизирующий (ЛГ) 131
 - меланоцит-стимулирующий 131
 - паратиреоидный 135
 - соматотропный 131, 132
 - тиреотропный 131
 - фолликулостимулирующий (ФСГ) 131
- Гормоны 95, **127**
 - гипоталамуса 129
 - гипофиза 131
 - глюкокортикоиды 142
 - железы
 - вилочковой 151
 - поджелудочной 137
 - щитовидной 133
 - иерархия 128
 - катехоламины 140
 - классификация 127
 - либерины и статины 128, 129
 - минералокортикоиды 144
 - обмена кальция 135
 - половые 145
 - системы пищеварительной 148
 - стероидные 127
 - синтез 143
 - ткани жировой 150
 - эпифиза 151
- Грелин 149
- Давление осмотическое 24
- Дигидротестостерон 143, 145
- Дезокситимидинфосфат, синтез 341
- Диацилглицерол 43
- Дикумарол 74

- Диоксифенилаланин (ДОФА) 141, 334
 Дисахариды 48
 Догма молекулярной биологии центральная 347
 Домен белка 36
 Дофамин 129, 141, 313, **314**
 Закон Вант-Гоффа 24
 Изопрен 159
 Изоферменты 59
 Иминокислота 27
 Инозинмонофосфат (ИМФ) 337, 338
 Инозитолтрифосфат (ИФ3) 121
 Инсулин 137, **138**, **227**, 239, 262, 271, 368, 371
 Интерлейкины 152
 Интерфероны 152
 Интрон РНК 357
 Йодтиронины 133
 - синтез 134
 Кальмодулин 112, 121
 Кальцидиол 89, 136
 Кальцитонин 135
 Кальцитриол 89, 135, 136
 Кальциферол 73, 89
 Каналы ионные 162
 - лиганд-активируемые 101
 - кальциевые 112
 Кардиолипиды, синтез 274
 Карнитин 265
 В-Каротин 88
 Каротинопротеины 31
 Катаболизм 172
 Катализатор 53
 Катехоламины 140
 - синтез и дегградация 141
 Кетоза 46
 Кинуренин 327
 Кислород синглетный 189
 Кислорода формы активные 189
 - баланс 191
 - источники 190
 - повреждение белков 194
 - повреждение нуклеиновых кислот 196
 - функции в организме 191
 Кислота
 - аденилоянтарная 338
 - аминокарбоновая 27
 - аминолевулиновая (АЛК) 330
 - аскорбиновая 73, 86
 - N-ацетилнейраминавая 279
 - ванилилминдальная 141
 - высшая жирная 43
 - арахидоновая 43, 287
 - арахиновая 43
 - линолевая 43
 - линоленовая 43
 - миристиновая 43, 159
 - В-окисление 264
 - олеиновая 43
 - пальмитиновая 43, 159
 - стеариновая 43
 - гамма-аминомасляная (ГАМК) 314, 334
 - гомованилиновая 324
 - гомогентизиновая 141
 - дигидроксиминдальная 141
 - желчная 253
 - индоксилсерная 326
 - карбоновая 20
 - ксантозиловая 338
 - липоевая 207
 - мевалоновая 285
 - мочеваая 342
 - никотиновая 73, 78
 - нуклеиновая 40
 - пантотеновая 73, 75, 80
 - сиаловая 282
 - сульфоновая 20
 - тетрагидрофолиевая 75
 - фолиевая 73, 75
 - фосфатидная 43
 Клатрин 167
 Кобаламин 73, 75, **84**
 Код генетический 347
 Комплекс пируватдегидрогеназный 206
 - регуляция активности 207
 Константа
 - диссоциации воды 22
 - Михаэлиса 62
 Контроль дыхательный 186
 Копланарность 30
 Кортизол 142, **143**, 227, 371
 Кортизон 142
 Кортиколиберин 129
 Кортикостерон 142, 143
 Косубстрат 55
 Кофактор 55
 Кофермент 55, **64**, 75
 Кофермент Q 182
 Коэффициент де Ритиса 69
 Крахмал 49
 Креатин 332
 Креатинин 332
 Креатинфосфат 332
 Кривая гликемическая 138
 Кэпирование РНК 355, 356
 Лактоза 48

- Лейкотриены 287
- Лептин 150
- Лестница метаболическая 219
- Лиаза 58
- Либерины 128, 129
- Лигаза 58
- Лиганд 95, 97
- Лимфокины 152
- Липиды 42
 - классификация 42
 - переваривание и всасывание 251
 - роль ацетил-SКоА в обмене 288
 - сложные 44
 - функции 45
- Липоиллизин 206
- Липолиз 259
- Лipoproteины плазмы крови 254–257
 - низкой плотности (ЛПНП) 257
 - очень низкой плотности (ЛПОНП) 257
- Липотропин 132
- Люлиберин 129
- Мальтоза 48
- Манноза 50
- Мезобилирубин 331
- Мезобилирубиноген 331
- Меланолиберин 129
- Меланостатин 129
- Мелатонин 151
 - синтез 151, 326
- Мембрана клеточная 155
 - белки 158
 - каналы 158
 - липиды 156
 - типы 155
 - текучесть 160
 - функции 160
- Менадион 73, 92
- Менахинон 73, 92
- Метаболизм 172
 - абсорбтивный период 368
 - постабсорбтивный период 369
 - при голодании 370
 - роль печени 365
- Метаболиты
 - низкомолекулярные 171
 - промежуточные 171
- Металлопротеины 31
- Метанефрин 141
- Метод
 - Акабори 34
 - Брэдфорда 34
 - Лоури 34
 - Эдмана 34
- Механизм челночный 184
 - глицерол-3-фосфатный 184
 - малат-аспартатный 185
- N-миристоилирование 159
- Мицеллы 251, 252
- Молния лейциновая 115
- Моноацилглицерол 43
- Монокины 152
- Мононуклеотиды 39
- Монооксид азота 111
- Моносахариды 46
- Мотивы ДНК-связывающие 115
- Мотилин 149
- Мочевина 309, 311
- Нафтохинон 92
- Нейромедиаторы 98
- Нейропептиды 148
 - панкреатический 148
 - гастрин-высвобождающий 148
- Ниацин 73, 75, **78**
- Никотинамид 78
- Никотинамидадениндинуклеотид (НАД) 64, **175**
 - синтез, кинурениновый путь 327
- Норадреналин 140
- Норметанефрин 141
- Норэпинефрин 140
- Нуклеозиды 38
- Нуклеопротеины 31
- Нуклеотиды 38
 - дезоксирибонуклеотиды, синтез 341
 - пиримидиновые
 - катаболизм 344
 - синтез 339
 - пуриновые
 - катаболизм 342
 - синтез 337
 - роль биологическая 39
 - циклические 108
 - цАМФ 108
 - цГТФ 110
- Окисление
 - биологическое 179
 - В-окисление высших жирных кислот 264
 - ненасыщенных 266
 - пальмитиновой 265
 - с нечётным числом атомов углерода 266
 - с разветвлённой цепью 266
 - липидов перекисное (ПОЛ) 191, **193**
- Окситоцин 129, 130
- Оксопролин 333
- Орнитин 332, 334

- Осморегуляция 24
Осмоз 24
Основания
– азотистые 38
– пары комплементарные 40
– пуриновые, реутилизация 342
– Шиффа 195, 303
Остеокальцин 92, 136
Остеонектин 136
Остеопонтин 136
Палец цинковый 116
S-пальмитоилирование 159
Паратгормон 135
Пентоза 46
Пептид
– YY 150
– вазоинтестинальный (VIP) 150
– гастроинтестинальный (GIP) 150
– глюкагоноподобный-1 (GLP-1) 150
Переваривание
– белков 292–293
– липидов 251
– углеводов 215
Перилипины 259, 260
Пероксид анион 189
Пероксид водорода 189
Пероксинитрит анион 189
Пиридоксальфосфат 75
– в обмене аминокислот 303, 313
Пиридоксин 73, 75, **81**
Пируват **205**, 365
– пути использования 205
– окислительное декарбоксилирование 206
Полиаденилирование РНК 355, 356
Полисахариды 49
Порфирины, синтез 330
Правило Чаргаффа 41
Прегненолон 143
Пренилирование 159
Провитамины 74
Прогестагены 146
Прогестерон 143
Пролактин 131
Пролактилиберин 129
Пролактостатин 129
Проопиомеланокортин 131
Простагландины 287
Протеинкиназа А, эффекты 109
Протеинкиназы митоген-активируемые (МАРК), каскад 123
Протромбин 92
Процессинг РНК 355
Пути сигнальные 96
– Ras/Raf/MAPK 122
– PI3K/AKT/mTOR 124
– взаимодействие 119
– посредники вторичные 108–112
Радикал свободный 189
Разобщение дыхания и фосфорилирования 186
Рафты липидные 160
Реакция
– биуретовая 34
– ксантопротеиновая 34
– Миллона 34
– нингидриновая 34
– Паули 34
– Сакагучи 34
– Фентона 190
– Фоля 34
– Хабера–Вайса 190
– Эрлиха 34
Регуляция экспрессии генов 352
– эпигенетическая 113
Редокс-баланс 191
Резистин 150
Ренин 144
Репарация ДНК 351
Репликация ДНК 348
Ретинол 73, **88**
Реутилизация оснований
– пиримидиновых 344
– пуриновых 342
Рецепторы клеточные 96, 97, **99**
– внутриклеточные 102
– ионотропные 101
– мембранные 99
– связанные с G-белком 99
– типы 98
– тирозинкиназные 100, 101
Рибозим 54
Рибосома 359, 362
Рибофлавин 73, 75, **77**
Рилизинг-гормоны 129
РНК
– процессинг 355
– типы 355
– транспортная 360, 361
Сайленсинг 113
Сахароза 48
Связь
– водородная 18
– гликозидная 48
– ионная 17
– ковалентная 17

- пептидная 30
- Секретин 149
- Селенометионин 334
- Селеноцистеин 334
- Семихинон-радикал 190
- Серотонин 151, 313, **314**, 326
- Сигналы клеточные 95
 - амплификация 117
 - аутокринные 95
 - контактов щелевых 95
 - паракринные 95,98
 - регуляция чувствительности 118
 - синаптические 95
 - терминация 118
 - эндокринные 95
 - юстакринные 95
- Система
 - ренин-ангиотензин-альдостероновая (РААС) 144
 - антиоксидантная 197
- Соматолиберин 129
- Соматомедин С 149
- Соматостатин **129**, 148, 164
- Соматотропин 358
- Сплайсинг РНК 355, 357
 - альтернативный 358
- Сплайсосома 357
- Статины 128, 129
- Стеран 45
- Стеркобилиноген 331
- Стероиды 42, 45
- Стеркобинин 331
- Стресс окислительный (оксидативный) 191
- Субстрат 55
- Сульфатиды, синтез 278
- Супероксид анион-радикал 189
- Сфингозин 111
- Сфинголипиды 111, **275**
 - катаболизм 279
 - синтез 276
- Сфингомиелины 87
 - синтез 277
- Таурин 334
 - обмен 318
- Таутомерия 47
- Тела кетоновые 283
 - обмен 284
 - синтез 284
- Тельца Барра 352
- Термогенин 186
- Тест толерантности к глюкозе 138
- Тестостерон 43, **145**
- Тетроза 46
- Тиамин 73, 75, **76**
- Тиаминпирофосфат 75, 76
- Тимозин α_1 151
- Тимулин 151
- Тиоредоксин 341
- Тиреоглобулин 134
- Тирозинкиназы рецепторные **101**, 124
- Тироксин 133
- Тиролиберин 129
- Токоферол 73, 91
- Тоничность 24
- Точка изоэлектрическая белка 28
- Транскрипция 352
 - абортивная 353
 - инициация, элонгация, терминация 353, 354
- Транслоказа 58
- Трансляция 359
 - активация аминокислот 362
 - инициация 361
 - терминация 362
- Транспорт мембранный 161
 - вторично-активный 166
 - диффузия облегчённая 162
 - механизмы 161
 - первично-активный 163
 - симпорт и антипорт 162, 166
 - скорость 161
 - термодинамика 161
 - эндоцитоз 167
- Транспортёры глюкозы 215
- Трансфераза 58
- Трансферрин 197
- Триацилглицерол 43
 - синтез 272
- Трийодтиронин **133**, 334
- Триоза 46
- Тромбоксаны 287
- Тромбопоэтин 152
- Убиквитин 298
- Убихинон 182
- Углеводы 46
 - классификация 46
 - регуляция обмена 246
 - функции 50
- Уравнение
 - Вант-Гоффа 63
 - Лайнуивера–Берка 62
 - Михаэлиса–Ментен 62
- Уробилин 331
- Уробилиноген 331

- Фаголизосома 192
- Фактор
- внутренний Касла 84
 - роста
 - инсулиноподобный 132, 149
 - клеток гемопоэтических 152
 - транскрипционный 96, 103, **113**
 - трансформирующий 152
 - тромбоцитарный 121
 - фибробластов 121, 152
 - эпидермальный 121
- Фермент 53
- активность 53, 61
 - удельная 61
 - изоформы 59
 - ингибирование 65
 - классификация 57, 58
 - регуляция активности 60
 - аллостерическая 66, 67
 - скорость действия 61, 62
 - строение 54
 - центр активный 56
 - центр аллостерический 56
- Ферменты протеолитические 292, 293
- Ферритин 197
- Филлохинон 92
- Флавопротеины 31
- Флиппазы 157
- Флоппазы 157
- Фокусирование изоэлектрическое 28
- Фолаты 83
- Фолдинг белков 33, **36**
- Фосфатидилинозитол 111
- Фосфатидилинозитолфосфат (ФИФ) 111
- система 121
- Фосфатидилхолин 87, **156**
- обмен 274
- Фосфатидилэтаноламин 156
- Фосфолипиды 42, 273
- Фосфопротеины 31
- Фосфорибозилпирофосфат (ФРПФ) 337
- Фосфорилирование
- окислительное 178, **183**
 - субстратное 178, 219
- Фруктоза 50
- обмен 242, 243
- Хемокины 152
- Хиломикрон 251, 252, **254**, 255
- Хиральность 21
- Хлорофиллопротеины 31
- Холекальциферол 73, **89**
- Холестерин 89, 143, 156, 274, **285**
- функции 285
 - синтез 286
- Холецистокинин 149
- Холин 87
- Холофермент 55
- Хромопротеины 31
- Целлобиоза 48
- Целлюлоза 49
- Цепь переноса электронов (ЦПЭ) 179, **180**
- компоненты 181
- Церамид 111
- Цереброзиды 277
- Церулоплазмин 197
- Цианокобаламин 84
- Цикл
- γ -глутамильный (Майстера) 333
 - глюкозо-аланиновый 226
 - глюкозо-лактатный (Кори) 226
 - мочевинообразования **309**, 311, 365
 - трикарбоновых кислот (Кребса) **209**, 365
 - окисление углеродных скелетов аминокислот 315
 - реакции анаплеротические 212
 - регуляция 211
 - эффект энергетический 210
- Циркуляция энтерогепатическая желчных кислот 253
- Цитокины 152
- Цитохромы 182
- Цитруллин 334
- Шаперонины 297
- Шапероны 297
- Эйкозаноиды 287
- Экзон РНК 357
- Энантиомеры 21
- Эндорфин 132
- Эндосома 167
- Эндоцитоз рецептор-опосредованный 167
- Энергия активации 53
- Эпинефрин 140
- Эргокальциферол 89
- Эргостерин 89
- Эритропоэтин 152
- Эстрадиол 143
- Эстрогены 147
- Эухроматин 41
- Эффект Пастера 205

Указатель формул

- Аденин 18, 38
Аденозин 342
Аденозинтрифосфат (АТФ) 177
2-Акролеил-3-аминофумарат 327
Аланин 19
В-Аланин 80, 334
Аллопуринол 343
Альдопентоза 47
Альдостерон 144
Андростендиол 145
Андростендион 145
Андростерон 145
Аргинин 328
Аспарагин 320, 321
Аспартат 320
N-Ацетилсеротонин 151
Ацетоацетат 283
Ацетон 283
Ацилтиоэфир 178
Ацилфосфат 178
Биотин 82
Вазопрессин 130
Валин 19
Галактоза 46
– изомеры 244
Галактоцереброзид 277
Гем 329
D-В-Гидроксibuтират 283
5-Гидрокситриптофан 151
Гипотаурин 318
Гистамин 313
Гистидин 313
Глицеральдегид 46
Глицерол 259
Глицерофосфолипид 44
Глутамат 313, 320
Глутамин 321
Глутатион 199, 333
Глюкоза 46, 47
Глюкопираноза 47
Глюкофураноза 47
Гомоцистеин 318, 334
Гуанидинфосфат 178
Гуанин 18, 38
Гуанозин 342
Дегидроэпиандростерон 145
11-Дезоксикортикостерон 144
Диальдегид малоновый 195
Дигидрооротат 339
Дигидротестостерон 145
Дигидроксиацетон 46
Дигидроксифенилаланин (ДОФА) 334
Дофамин 313
Енолфосфат 178
Изопрен 159
Индол 323
Инозин 342
Карбамоиласпартат 339
Карбамоилфосфат 339
Кардиолипин 44, 274
Кетогексоза 47
Кинуренин 327
Кислота
– аминокислотная 321
– антралиловая 327
– аскорбиновая 86
– аспарагиновая 320
– гамма-аминомасляная (ГАМК) 313, 334
– гликохолевая 253
– дегидроаскорбиновая 86
– 7-дезоксиколевая 253
– кетоглутарамовая 321
– 7-кетохолевая 253
– липоевая 207
– литохолевая 253
– мочевиная 342
– никотиновая 78
– 3-оксиантралиловая 327
– оротовая 339
– пантотеновая 80
– пантотеновая 80
– пара-аминокислотная 83, 319
– ретинолевая 88
– таурохолевая 253
– 5,6,7,8-тетрагидрофолиевая (ТГФК) 83
– фосфатидная 274
– хинолиновая 327
– хенодезоксиколевая 253
– холевая 253
– цистеинсульфиновая 318
Кортизол 142
Кортизон 142
Кортикостерон 142
Кофермент Q 182
Кофермент А 80
Крезол 323

- Ксантин 342
Лактоза 48
Лецитин 274
Лизофосфатидилхолин 87
Мелатонин 151
Менахинон 92
В-Меркаптоэтиламин 80
5-Метилурацил 38
Никотинамид 78
Никотинамидадениндинуклеотид (НАД) 78
3-Оксикинуридин 327
Окситоцин 130
Орнитин 334
Пальмитоилгалактоцереброзид 275
Пиридоксаль 81
Пиридоксальфосфат 81
Пиридоксаминфосфат 81
Пиридоксин 81
Пиримидин 38
Пирофосфат 178
Прогестерон 146
Пролин 19
Птеридин 83
Пурин 38
Ретиналь 88
Ретинол 88
Рибоза 46
Рибозо-5-фосфат 337
Рибонуклеотид никотиновой кислоты 327
Рибонуклеотид хинолиновой кислоты 327
Рибофлавин 77
Рибулоза 46
Сахароза 48
Селенометионин 334
Селеноцистеин 334
Семихинон 182
Серин 319
Серотонин 151, 313
Скатола 326
Сфингозин 275
Сфингомиелин 275
Таурин 318, 334
Тестостерон 145
Тетрайодтиронин (тироксин) 132
Тиамин 76
Тиаминдифосфат 76
Тиаминпирофосфат (ТПФ) 76
Тимин 18, 39
Тирозин 313, 323
α-Токоферол 91
Триацилглицерол 259
Трийодтиронин 132, 334
Триптофан 151, 313
Убихинол 182
Убихинон 182
Урацил 39
Фарнезил 159
Фенилаланин 323
Фенилацетат 323
Фениллактат 323
Фенилпируват 323
Фенол 323
Филлохинон 92
Флавинадениндинуклеотид (ФАД) 77
Флавинмононуклеотид (ФМН) 77
Формилкинуридин 327
Фосфатидилглицерол 274
Фосфатидилинозитол 44
Фосфатидилсерин 44
Фосфатидилхолин 44, 87, 274
Фосфатидилэтанолламин 44
Фосфоаденозиндифосфат 80
3'-фосфоаденозин-5'-фосфат (ФАФ) 278
3'-фосфоаденозин-5'-фосфосульфат (ФАФС) 278
5-фосфорибозиламин 337
Фосфорибозилпирофосфат (ФРПФ) 337
Фруктоза 46
Холестерин 285
Холин 274
Целлобиоза 48
Церамид 275, 277
Цианокобаламин 84
Цистатионин 318
Цистеамин 318
Цистеин 318
Цитозин 18, 38
Цитруллин 334
Эритроза 46
Эстетрол 147
Эстрадиол 147
Эстриол 147
Эстрон 147

Указатель ферментов

- Ca²⁺-АТФаза 165
Саах-протеаза 159
КоА-трансфераза 284
Н⁺/К⁺-АТФаза 164
NO-синтаза 327
Na⁺/K⁺-АТФаза 163, 166
Агалсидаза
– альфа 70
– бета 70
Аденилатциклаза 98, 108, 120, 121, 238, 240, 261, 367
Аденилосукцинатлиаза 338
Аденилосукцинатсинтетаза 338
Аденилтрансфераза 80
Аденинфосфорибозилтрансфераза 342
Аланинаминотрансфераза (АЛТ) 68, 224, 304
Алглюцераза 70
АЛК-дегидратаза 330
Алкогольдегидрогеназа 75, 78
АЛК-синтаза 330
Альдозоредуктаза 244
Альдолаза 303
– А 220, 222, 243
– В 243
Амилаза 68
– слюны 215
– панкреатическая 215
Амилон-1,6-глюкозидаза 230
Амилон-α1,4-α1,6-гликозилтрансфераза 230, 231
Аминоацил-тРНК-синтетаза 359, 362
2-Аминотиоэтанолдиоксигеназа 318
Аминотрансфераза 75, 81, 303, 304, 306
АМФ-дезаминаза 338
Ангиотензинпревращающий фермент 144
Аргиназа 309
Аргининосукцинатлиаза 309
Аргининосукцинатсинтетаза 309
Арилсульфатаза А 279
Арилсульфатаза В 70
Ароматаза 143
Аспарагиназа 70, 320
Аспарагинсинтетаза 320
Аспартаминотрансфераза (АСТ) 68, 224, 304
Аспартаткарбамоилтрансфераза 339
Аспартаттранскарбамоилаза 67
АТФ/АДФ транслоказа 183
АТФ-синтаза 179, 181, 367
АТФ-цитратлиаза 267, 269
Ацетил-SКоА-карбоксилаза 67, 75, 82, 137, 267, 269, 271
S-Ацетилтрансфераза 270
Ацетилтрансферазы гистоновые (НАТ) 114
Ацетоацетил-SКоА-тиолаза 286
Ацил-SКоА-дегидрогеназа 77, 264
Ацил-SКоА-синтетаза 75, 264
Ацилтрансацилаза 268
Ацилтрансфераза 75, 272
Велаглюцераза альфа 70
Ветвящий фермент 230, 231
α-Галактозидаза 279
β-Галактозидаза 279
β-Галактозилцерамидаза 279
Галактокиназа 244
Гексозаминидаза А 279
Гексокиназа 67, 217, 218, 220, 222, 225, 231, 243, 246, 365
Гемоксигеназа 330
Геранил-геранил трансфераза 159
Гиалуронидаза 70
Гидроксиацил-SКоА-дегидрогеназа 264
Гидроксиацил-SКоА-эпимераза 266
β-Гидроксibuтиратдегидрогеназа 367
Гидроксииндол-О-метилтрансфераза 151
11β-Гидроксилаза 143
17α-Гидроксилаза 143
β-Гидроксипальмитоилдегидратаза 270
18-Гидроксилаза 143
21α-Гидроксилаза 143
3β-Гидроксистероид дегидрогеназа/изомераза 143
4-Гидроксибензилпируватоксидаза 324
Гипоксантингуанинфосфорибозилтрансфераза 342
Гистидаза 305
Гистидинаммиакиаза 305
Гистидиндекарбоксилаза 313
Гликогенсинтаза 137, 217, 230, 231, 235, 246
Гликогенфосфорилаза 67, 230, 232, 237, 240, 241
Глицеральдегидфосфатдегидрогеназа 78, 220, 222
Глицерол-3-фосфатдегидрогеназа 77, 243, 263, 272, 367

- Глицеролдегидрогеназа 243
 Глицеролкиназа 224, 243, 263, 272, 365
 Глицинамидинотрансфераза 332
 Глутаматдегидрогеназа 78, 224, 305, 306, 308–311, 367
 Глутаматдекарбоксилаза 313
 γ -Глутамилтрансфераза (ГГТ) 68, 92, 333
 γ -Глутамилциклотрансфераза 333
 γ -Глутамилцистеинсинтетаза 333
 Глутаминсинтетаза 308, 320
 Глутаредоксин 197
 Глутатионпероксидаза 197, 198, 200
 Глутатионредуктаза 77, 78, 198, 199, 200, 229, 312, 341
 γ -Глутатионсинтетаза 333
 α 1,4- α 1,4-Глюкантрансфераза 230, 232
 Глюкоамилаза 215
 α 1,4-Глюкозидаза 232
 α 1,6-Глюкозидаза (амило- α 1,6-гликозидаза) 232
 В-D-Глюкозидаза 279
 В-Глюкозидаза 48
 Глюкозо-1-фосфатуридилтрансфераза 231
 Глюкозо-6-фосфатаза 217, 222, 223, 232, 246
 Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа 75, 78, 137, 228, 246
 Глюкозооксидаза 56
 Глюкозофосфатизомераза 220, 222
 Глюкокиназа 137, 217, 218, 365
 Глюконолактоназа 228
 ГМГ-SКоА-лиаза 284
 ГМГ-SКоА-редуктаза 67, 137, 285, 286
 ГМГ-SКоА-синтаза 284, 286
 ГМФ-синтетаза 338
 Гомогентизатоксидаза 324
 Гуанидинацетатметилтрансфераза 332
 Гуанилатциклаза 98, 110
 ДАГ-ацилтрансфераза 272
 Деацетилазы гистоновые (HDAC) 114
 Деветвящий фермент 232
 Дегидрогеназа ВЖК со средней длиной цепи 264
 Дезокситимидинкиназа 344
 Дезоксицитидинкиназа 344
 Декарбоксилаза 80, 303
 – ароматических аминокислот 151, 313
 – циклических аминокислот 75
 Диацилглицероллипаза 287
 Дигидробиоптеринредуктаза 324
 Дигидрооротаза 339
 Дигидрооротатдегидрогеназа 339, 367
 Дигидропиримидиназа 344
 Дигидроурацилдегидрогеназа 344
 Дигидрофолатредуктаза 341
 Дигидроцерамид десатураза 276
 Дисульфидредуктаза 195
 ДНК-гликозилаза 351
 ДНК-лигаза 349
 ДНК-полимеразы 349, 354
 ДНК-топоизомераза 349
 ДОФА-декарбоксилаза 141, 313
 Дофамин-В-карбоксилаза 141
 Еноилредуктаза 268, 270
 Енолаза 220, 222
 Изоцитратдегидрогеназа 78, 211, 288
 ИМФ-дегидрогеназа 338
 Казеинкиназа 2 237
 Карбамоилфосфатсинтетаза I 309, 311, 367
 Карбоангидраза 164
 Карбоксилаза 266
 – витамин К-зависимая 136
 Карбамоилфосфатсинтетаза 339
 Карнитинацилтрансфераза 67, 265
 Карнитинацилтрансфераза I 367
 Карнитинацилтрансфераза II 367
 В-Каротиндиоксигеназа 88
 Каталлаза 191, 197, 198, 200
 Катехол-О-метилтрансфераза 141
 Кетоацилредуктаза 268
 В-Кетоацилредуктаза 270
 В-Кетоацилсинтаза 270
 Кетоацилсинтаза 268
 В-Кетоацилтиолаза 264
 α -Кетоглутаратдегидрогеназа 211
 Кетосфинганин редуктаза 276
 В-Кетосфинганин синтаза 276
 Киназа гликогенсинтазы 239
 Киназа киназы фосфорилазы b 235
 Киназа пируватдегидрогеназы 207
 Киназа фосфорилазы b 235, 237, 240, 241
 Кинурениназа 81
 Кинуренинаминотрансфераза 81
 КоQ-H₂-цитохром-с-оксидоредуктаза 181
 Коллагеназа 70
 Комплекс
 – дегидрогеназный кетокислот с разветвлёнными цепями 322
 – α -кетоглутаратдегидрогеназный 78, 211
 – пируватдегидрогеназный 206, 246
 – сахаразо-изомальтазный 215
 Креатинфосфокиназа (КФК) 68, 332
 Ксантиноксидаза 77, 190, 342
 Лактаза 48, 215, 242
 Лактатдегидрогеназа (ЛДГ) 68, 75, 78, 220, 226

- Лецитинхолестеролацилтрансфераза [ЛХАТ] 274
 17,20-лиаза 143
 Лизилгидроксилаза 324
 Липаза
 – гормончувствительная 137, 259
 – желудочная 151
 – МАГ 259
 – панкреатическая 251
 – печёночная 257
 – ТАГ (ATGL) 259
 – эфиров карбоновых кислот 251
 Липооксигеназа 287
 Липопротеинлипаза 256, 257
 МАГ-ацилтрансфераза 272
 Малатдегидрогеназа 78, 223, 246, 269
 Малеилацетоацетатизомераза 324
 Малик-фермент 212, 269, 288
 Малонилтрансацилаза 268
 S-Малонилтрансфераза 270
 Мальтаза 48
 – кислая 232
 Метилентетрагидрофолатдегидрогеназа (DHFR) 83
 Метилмалонил-SКоА-изомераза 266
 Метилмалонил-SКоА-мутаза 75
 Метилтрансфераза 317
 N-Метилтрансфераза 141
 Метионинаденозилтрансфераза 317
 Метионинсинтаза 75
 Метионин-сульфоксидредуктаза 195
 Миелопероксидаза 192
 N-Миристоилтрансфераза 159
 Моноаминоксидаза (MAO) 141, 367
 4-Моноксигеназа 323
 НАД⁺-киназа 327
 НАДН-дегидрогеназа 367
 НАДН-КоQ-оксидоредуктаза 181
 НАД-пирофосфорилаза 78
 НАДФН-оксидаза 192
 Нуклеозиддегидрогеназа 367
 Нуклеозиддифосфаткиназа 340
 Нуклеозидмонофосфаткиназа 340
 Нуклеозидфосфорилаза 344
 5'-Нуклеотидаза 344
 Обратная транскриптаза ВИЧ 67
 Оксидаза аминокислот 305
 Оксидредуктаза 143
 5-Оксопролиназа 333
 Олиго- α -1,6-гликозидаза 215
 Олигосахаридтрансфераза 232
 Орнитинкарбамоилтрансфераза 309
 Орнитинтранскарбамоилаза 367
 Пальмитоилацилтрансфераза 159
 Пальмитоилтиоэстераза 159
 Пепсин 70, 293
 Пероксидаза 191
 Пероксиредоксин 197
 Пиримидиннуклеозидфосфорилаза 344
 Пирофосфатаза 264, 265
 Пирофосфорилаза 78
 Пируватдегидрогеназа 75
 Пируватдегидрогеназный комплекс 78, 246
 Пируваткарбоксилаза 67, 75, 82, 212, 222, 223, 246, 367
 Пируваткиназа 67, 137, 220, 222, 225, 246
 Порфобилиногендезаминаза 330
 Праймаза 349
 Пропионил-SКоА-карбоксилаза 82
 Протеинкиназа 107
 – А 67, 108, 120, 151, 235, 240, 261
 – В (АКТ) 112, 121, 262
 – С 124, 241
 – G 110
 – МАРК (митоген-активируемая) 122, 123
 – ДНК-зависимая 351
 Протеинфосфатаза 107, 237, 240
 Протопорфириногеноксидаза 330
 Пуриннуклеозидфосфорилаза 342
 5 α -Редуктаза 143
 Рибонуклеотидредуктаза 341
 РНКаза Н 349
 РНК-полимераза 352–354
 Сахараза 48, 242
 Серин/треонинкиназы 107
 Серингидроксиметилтрансфераза 83, 341
 Сериндегидратаза 305
 Серотонин-N-ацетилтрансфераза 151
 Синтаза ВЖК 267–270
 Синтаза лактозы 244
 Стрептокиназа 70
 Сукцинатдегидрогеназа 75, 77, 180, 181, 367
 Сукцинил-SКоА-ацетоацетат-SКоА-трансфераза 283
 Сульфитоксидаза 367
 Супероксиддисмутаза 190–192, 197, 198, 200
 Сфингомиелиназа 277
 Сфингомиелинсинтаза 277
 Теломераза 349
 Тиаминаза 74
 Тимидилатсинтаза 75, 83, 340, 341
 Тимидинфосфорилаза 344
 Тиолаза 264, 266, 284
 Тиоредоксин 197

- Тиоредоксинредуктаза 195, 197
 Тиоэстераза 268
 Тиреопероксидаза 134
 Тирозинаминотрансфераза 324
 Тирозингидроксилаза 141, 313
 Тирозинкиназы 107
 – рецепторные 100
 Трансальдолаза 228
 Транс-еноил-SKoA-гидратаза 264
 Транскетолаза 75, 228
 Транслоказа 265, 367
 Треониальдолаза 319
 Треониндегидратаза 305
 Триозокиназа 243
 Триозофосфатизомераза 220, 222, 224, 243
 Трипсин 70, 293
 Триптофангидроксилаза 151
 Триптофанкарбоксилаза 313
 Тромбин 67
 УДФ-галактозо-4-эпимераза 244
 УДФ-глюкозо-1-фосфатуридилтрансфераза 230
 УДФ-глюкозо-4-эпимераза 244
 Уридин-цитидинкиназа 344
 Урокиназа 70
 Уропорфириноген-III-синтаза 329
 Уропорфириногендекарбоксилаза 329
 Фарнезилтрансфераза 159
 Фенилаланингидроксилаза 312, 323, 324
 Феррохелатаза 330
 Фосфатаза 118, 217, 272, 235, 365
 – MAPK 123
 – кислая 68
 – пируватдегидрогеназы 207
 – щелочная 68
 Фосфатидилинозитол-3-киназа (PI3K) 124, 239, 262
 Фосфатилинозитол-3,4,5-трифосфат 3-фосфатаза (PTEN) 124
 Фосфоглицераткиназа 220, 222
 Фосфоглицератмутаза 220, 222
 Фосфоглюкомутаза 231, 232
 6-Фосфоглюконатдегидрогеназа 228, 246
 Фосфодиэстераза 108, 121, 137, 235, 262
 Фосфоенолпируваткарбокскиназа 212, 222, 223, 225, 246
 Фосфоенолпируваткарбоксилаза 212
 Фосфолипаза 98
 – А 251, 287
 – С 111, 112, 121, 241, 287
 Фосфорибозилпирофосфатсинтаза 337
 Фосфорилаза b 235
 Фосфорилаза a 217, 235
 Фосфофруктокиназа 67, 137, 222, 225, 243, 246, 267
 Фруктозо-1,6-бисфосфатаза 67, 222, 225, 246
 Фруктокиназа 243
 Фумарилацетоацетатгидролаза 324
 Хеликаза 349
 Химотрипсин 293
 Холестеринэстераза 252
 Холинэстераза 69
 Целлобиаза 48
 Церамидсинтаза 276
 Циклооксигеназа 287
 Цистатионаза 81
 Цистатионин-γ-лиаза 318
 Цистатионинсинтаза 81, 318
 Цистеиндиоксигеназа 318
 Цистеинилтрансфераза 80
 Цитохром P450 143
 Цитохром-c-оксидаза 180, 181
 Цитохромы 367
 Цитратсинтаза 211
 ЦТФ-синтаза 340
 Экзонуклеаза 351
 Эластаза 293
 Эндонуклеаза 351, 353
 Эпимераза 228

Указатель лекарственных средств

Агалсидаза альфа и бета 70, **280**
Алглюцераза 70
Аллопуринол 343
Аминоптерин 74, 84
Арилсульфатаза В 70
Аспарагиназа 70, **320**
Аторвастатин 285
Атропин 164
Варфарин 74, 92
Велаглюцераза альфа 70
Гиалуронидаза 70
Идуронидаза 70
Идурсульфаза 70
Изониазид 74
Изотретиноин 88
Имиглюцераза 70
Кислота ацетилсалициловая 287
Коллагеназа 70
Колхицин 343
Ловастатин 285
Метотрексат 74, 84
Невирапин 67
Нитизинон 324, 325
Олигомицин 186
Омепразол 164
Пантопразол 164
Пепсин 70
Правастатин 285
Ранитидин 164
Рапамицин 124
Сапроптерин гидрохлорид 325
Симвастатин 285
Стрептокиназа 70
Талиглюцераза альфа 70
Трипсин 70
Урокиназа 70
Фамотидин 164
Фторурацил 341
Циметидин 164
Эзомепразол 164
Элосульфаза альфа 70
Эфавиренз 67

Указатель заболеваний

- Spina bifida 84
Адренолейкодистрофия 168
Акромегалия 132
Алкаптонурия 324
Амилоидоз 299
Анемия
– гемолитическая 91
– железодефицитная 86
– мегалобластная пернициозная Аддисона–Бирмера 85
Артрит ревматический 202
Атеросклероз 139, **201**
Бери-бери 74
Бесплодие мужское 202
Бессонница семейная фатальная 300
Болезнь
– Аддисона 143
– Александера 300
– Альцгеймера 299
– Андерсена 231, **234**
– «бронзовая» 143
– Гоше 69, 277, 279, **281**
– Грейса–Базедова 133
– де Виво 168
– «кленового сиропа» 322
– Кори 232, **233**
– Краббе 277, 279, **280**
– Крейтцфельда–Якоба 300
– Крона 84, 85, 299
– лёгких хроническая обструктивная 202
– МакАрдля 232, **234**
– миеломная 300
– Ниманна–Пика 277, **280**
– печени алкогольная 68
– Паркинсона 201
– Пламмера 133
– Помпе 69, **233**
– почек хроническая 135
– Рефсума 266
– Сандхоффа 279
– сердца ишемическая (ИБС) 202
– танжерская 168
– Таруи 69, **234**
– Тея–Сакса **279**
– Фабри 234, 277, 279, **280**
– фон Гирке 232, **233**
– Форбса 232, **233**
– Франклина 300
– Хартнапа 168, **326**
– Херса 232, **234**
Галактоземия классическая 244
Гастрит атрофический 85
Гемобласты парпротеинемические 300
Гемохроматоз IV типа 168
Гепатит 69
Гепатопатия ишемическая 69
Гигантизм 132
Гипервитаминоз А 88
Гиперлипидемия 258
Гиперпаратиреоз 135
Гипертиреоз 133
Гиперхолестеринемия семейная 168
Гиповитаминоз 74
– В₁ 76
– В₂ 77
– В₃ 79
– В₄ 87
– В₅ 80
– В₆ 81
– В₉ 84
– В₁₂ 85
– С 86
– D 90
– E 91
– K 92
Гипогонадизм 146
Гиполактазия 242
Гипопаратиреоз 135
Гипотиреоз 133
Гликогеноз 233
– I типа 232, 233
– II типа 233
– III типа 232
– IV типа 231
– V типа 232
– VI типа 232
– VII типа 234
Гомоцистинурия 318
Деменция 133
– семейная 300
Депрессия 314
Дефицит
– глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы 229
– гормона роста 358

- эпимеразы 244
- галактокиназы 244
- Диабет
 - несахарный 130
 - сахарный 138, 139
 - осложнения 139
- Дислиппротеинемии 258
- Дистрофия печени жировая 69
- Желтуха
 - обструктивная 68
- Зоб 133
 - узловой токсический
 - диффузный токсический
- Инсулинома 138
- Инфаркт миокарда 68, 69
- Катаракта 202, 244
 - диабетическая 139
- Квашиоркор 299
- Кетоацидоз 284
- Кретинизм 133
- Куру 300
- Лейкодистрофия метакроматическая 279, 281
- Лимфолейкоз хронический 300
- Макроглобулинемия Вальденстрёма 300
- Мигрень 314
- Микседема 133
- Муковисцидоз 168
- Мукополисахаридоз 70
- Нанизм гипофизарный 132
- Нарушение толерантности к фруктозе наследственное 243
- Недостаточность
 - витаминов 74
 - гипофизарная 132
 - надпочечниковая 144
- Непереносимость лактозы 242
- Нефропатия диабетическая 139
- Новообразования злокачественные 202
- Оротацидурия 340
- Остеомаляция 90
- Парапротеинемии 300
- Паркинсонизм 314
- Пеллагра 79
- Подагра 342
- Порфирия 330
- Протеинопатии 300
- Рак печени первичный 300
- Рак предстательной железы 68
- Рахит 90
- Реакция аллергическая 314
- Ретинопатия диабетическая 139
- Синдром
 - Вернике–Корсакова 76
 - Гурлер–Шейе 70
 - злокачественный карциноидный 70
 - Иценко–Кушинга 132, 143
 - Конна 144
 - Леша–Найяна 342, 343
 - Лея 79
 - Марто–Лами 76
 - Моркио 70
 - неадекватной секреции АДГ 130
 - Нельсона 143
 - Прайдера–Вилли 352
 - Хантера 70
 - Хартнапа 79
- Склероз
 - рассеянный 201
 - боковой амиотрофический 201, 300
- Сфинголипидозы 279
- Тиреоидит 133
- Тирозинемия 324
- Фенилкетонурия 312, 324
 - I типа (классическая) 325
- Феохромоцитома 140
- Фитостеролемия 168
- Фруктозурия доброкачественная 243
- Холестаз 69
 - прогрессирующий семейный внутрипеченочный II типа 168
- Хорея Гентингтона 201
- Целиакия 84, 299
- Цинга 86
- Цистинурия 168
- Цитруллинемия I типа 310
- Шизофрения 314
- Энцефалопатия семейная спонгиозная 300
- Эпилепсия 314



Биохимия человека. Обмен углеводов.

Учебное пособие / В.С. Покровский. — М.: Е-нота, 2022. — 360 с. — ISBN 978-5-906023-32-2.

- Углеводы: строение и функции
- Переваривание углеводов
- Трансмембранный транспорт моносахаридов
- Гликолиз
- Глюконеогенез
- Пентозофосфатный путь
- Синтез гликогена
- Распад гликогена
- Обмен фруктозы
- Обмен галактозы
- Обмен гликозаминогликанов
- Гликозилирование белков
- Клинико-биохимические аспекты патогенеза, диагностики и лечения сахарного диабета



Биохимия человека. Обмен липидов.

Учебное пособие / В.С. Покровский. — М.: Е-нота, 2023. — 496 с. — ISBN 978-5-906023-34-6

- Строение и функции липидов
- Переваривание липидов
- Транспорт липидов в кровотоке
- Синтез триацилглицеролов
- Липолиз
- Синтез жирных кислот
- Окисление жирных кислот
- Обмен кетоновых тел
- Метаболизм холестерина
- Стероидные гормоны
- Обмен желчных кислот
- Жирорастворимые витамины
- Перекисное окисление липидов
- Эйкозаноиды
- Обмен глицерофосфолипидов
- Обмен сфинголипидов
- Ожирение: клинико-биохимические аспекты

Основы биохимии

Второе издание, переработанное и дополненное
Учебное пособие для студентов медицинских вузов
под редакцией
Н.Н. Чернова, В.С. Покровского

Технический редактор *А.В. Сардушкина*
Редакторы: *канд. биол. наук М.Э. Суханова, М.М. Башаров, И.А. Кисляк*
Компьютерная верстка *Д.Ю. Жантурина*
Оформление обложки *Д.Ю. Жантурина*

Подписано в печать 15.08.2024. Формат 70x100 1/16
Бумага офсетная. Печать офсетная. Объем 31,85 усл. печ. л.
Тираж 1000 экз. Заказ № 24K0973

ООО «Е-ното»
142103, Московская обл., г. Подольск,
ул. Бронницкая, д. 14, ком. 29
Тел.: (495) 643 02 49
e-mail: info.enoto@gmail.com
www.e-noto.ru

Отпечатано в АО «ИПК «Чувашия»
428019, г. Чебоксары, пр. И.Яковлева, 13

ISBN 978-5-906023-38-4



9 785906 023384