

Учебное пособие «Частная биохимия» — продолжение книги «Основы биохимии», подготовленной авторами кафедры биохимии им. Т.Т. Берёзова РУДН. Основная цель пособия — помочь студенту изучить те разделы биохимии, которые находятся «на периферии» учебной программы. Многие из них не представлены в базовых учебниках по биохимии вовсе или освещены в урезанном формате, отдельные (например, биохимия смешанной слюны, соединительной ткани или минерализованных тканей) — приводятся только в специализированных изданиях для студентов, обучающихся по специальности «Стоматология». Основной акцент учебного пособия сделан на особенностях обменных процессов и структуры макромолекул отдельных органов и тканей, а также на интерпретации результатов биохимических исследований, важных для диагностики заболеваний человека.

При работе над книгой нам было сложно провести границу между тем материалом, который можно отнести к дисциплине «Биохимия», и тем, который скорее относится к таким отраслям медицинской науки, как, например, физиология или биофизика. В конечном варианте мы оставили то, что, по нашему мнению, необходимо для сохранения логики изложения материала, но формально включено в учебные программы других дисциплин медицинских вузов. Мы надеемся, что эти разделы книги могут быть полезны студентам и при освоении физиологии, иммунологии, патологической физиологии, фармакологии, а возможно, и клинических дисциплин.

Частная биохимия

Частная биохимия

Учебное пособие

под редакцией
В.С. Покровского

ISBN 978-5-906023-25-4



9 785906 023254



Частная биохимия

Учебное пособие

под редакцией
В.С. Покровского



Москва, 2020

УДК 612.015(075.8)

ББК 28.707.2я73-1

Ч 25

Ч 25 Частная биохимия. Учебное пособие для студентов медицинских вузов / под ред. В.С. Покровского. — М.: Е-ното, 2020. — 368 с. — Авт. указаны в содерж.

ISBN 978-5-906023-25-4

Частная биохимия — учебное пособие, цель которого состоит в том, чтобы сделать изучение биохимии более лёгким и структурировать знания студентов при подготовке к коллоквиумам и экзаменам.

Основной акцент учебного пособия сделан на особенностях обменных процессов и структуры макромолекул отдельных органов и тканей, а также на интерпретации результатов биохимических исследований, важных для диагностики заболеваний человека. Пособие предназначено студентам медицинских вузов, обучающихся по специальностям «Лечебное дело», «Стоматология» и «Фармация», ординаторам и аспирантам, а также широкому кругу читателей, интересующихся медицинской биохимией.

УДК 612.015(075.8)

ББК 28.707.2я73-1

Ч 25

ISBN 978-5-906023-25-4

© ООО «Е-ното»

Оглавление

Предисловие	6
Коллектив авторов	8
Сокращения и условные обозначения	9
Раздел 1. Клеточные мембраны. В.С. Покровский	11
01.01. Строение мембран	13
01.02. Липиды клеточных мембран	14
01.03. Белки клеточных мембран	16
01.04. Функции биологических мембран	18
01.05. Механизмы транспорта молекул через мембрану	19
01.06. Облегчённая диффузия	20
01.07. Первично-активный транспорт	21
01.08. Вторично-активный транспорт	24
01.09. Рецептор-опосредованный эндоцитоз	25
01.10. Заболевания, связанные с патологией транспортных белков	26
Раздел 2. Пути передачи сигнала в клетке. В.С. Покровский	27
02.01. Происхождение сигнала	29
02.02. Сигнальные пути	30
02.03. Рецепторы	32
02.04. Белки сигнальных путей	37
02.05. Вторичные посредники	41
02.06. Транскрипционные факторы	46
02.07. Амплификация и прекращение действия сигнала	50
02.08. Взаимодействие сигнальных путей	52
02.09. Сигнальный путь Ras/Raf/MAPK	53
02.10. Сигнальный путь PI3K/AKT/mTOR	55
02.11. Сигнальный путь JAK/STAT	56
02.12. Сигнальный путь NF-κB	56
Раздел 3. Окислительный стресс. Е.В. Калинина, В.С. Покровский	57
03.01. Активные формы кислорода	59
03.02. Редокс-баланс и окислительный стресс	61
03.03. Респираторный взрыв	62
03.04. Перекисное окисление липидов	63
03.05. Повреждение белков активными формами кислорода	64
03.06. Повреждение нуклеиновых кислот активными формами кислорода	66
03.07. Антиоксидантная система	67
03.08. Механизмы свободнорадикального повреждения и антиоксидантной защиты	70
03.09. Заболевания, патогенез которых связан с окислительным стрессом	71
Раздел 4. Иммунный ответ. Д.Д. Жданов, В.С. Покровский	73
04.01. Врождённый и адаптивный иммунный ответ	75
04.02. Антитела (иммуноглобулины)	76
04.03. Система комплемента	79
04.04. Молекулы главного комплекса гистосовместимости	81
04.05. Цитокины	82
Раздел 5. Биохимия крови. О.М. Кузнецова, В.С. Покровский	83
05.01. Состав крови	85
05.02. Буферные системы крови	88
05.03. Транспорт углекислого газа	91
05.04. Особенности метаболизма эритроцита	93

05.05. Мембранные белки эритроцита	95
05.06. Гемоглобины	96
05.07. Регуляция связывания гемоглобина с кислородом	98
05.08. Гем	100
05.09. Свёртывающая система крови	103
05.10. Антигены групп крови и резус-фактор	109
Раздел 6. Биохимия лёгких и газообмен. М.Д. Новичкова, О.М. Кузнецова	111
06.01. Газообмен в лёгких	113
06.02. Сурфактант	116
06.03. Монооксид азота	121
06.04. Эндотелины	126
06.05. Лёгочная гипертензия	128
06.06. α_1 -Антитрипсин	130
Раздел 7. Биохимия почек. В.С. Покровский, О.Ю. Алексеева	131
07.01. Особенности обмена углеводов, липидов и белков в почках	133
07.02. Обмен воды	134
07.03. Осморегуляция	136
07.04. Обмен электролитов	139
07.05. Механизмы мочеобразования в нефроне	142
07.06. Эритропоэтин	151
07.07. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система	152
07.08. Состав мочи	153
07.09. Биохимический анализ мочи	155
07.10. Патологические компоненты мочи	157
07.11. Уролиты	160
Раздел 8. Биохимия печени. В.С. Покровский, Т.А. Лобаева	161
08.01. Особенности обмена углеводов, липидов и белков в гепатоцитах	163
08.02. Обезвреживание аммиака	165
08.03. Жёлчь	170
08.04. Жёлчные кислоты	173
08.05. Обмен билирубина	176
08.06. Биотрансформация ксенобиотиков	179
08.07. Микросомальное окисление	181
08.08. Конъюгирование субстратов	184
08.09. Обезвреживание продуктов гниения белков	188
08.10. Биотрансформация лекарственных препаратов	190
08.11. Обмен этанола	193
08.12. Биохимические показатели анализа крови, характеризующие функцию печени	198
Раздел 9. Биохимия нервной ткани. В.И. Иванова-Радкевич, В.С. Покровский	201
09.01. Особенности обмена веществ в нервной ткани	203
09.02. Особенности липидного состава нейрональных мембран	206
09.03. Особенности белкового состава нейронов	211
09.04. Потенциал покоя и потенциал действия	212
09.05. Миелин	215
09.06. Нейромедиаторы	218
09.07. Опиоидные пептиды	226
09.08. Тахикинины	230
09.09. Цереброспинальная жидкость	231
Раздел 10. Биохимия мышечной ткани. В.С. Покровский, О.Ю. Алексеева	233
10.01. Особенности обмена белков, жиров и углеводов в миоцитах	235
10.02. Сократительные белки	236
10.03. Саркоплазматические белки	240
10.04. Строение миофибриллы	242
10.05. Энергетический обмен в мышечной ткани	243

10.06. Механизм мышечного сокращения и расслабления	247
10.07. Механизмы регуляции мышечного сокращения	248
10.08. Показатели биохимического анализа крови, важные для диагностики поражения миокарда и скелетных мышц.....	251
Раздел 11. Биохимия соединительной ткани и межклеточного матрикса. Е.В. Лукашева, В.С. Покровский	253
11.01. Функции соединительной ткани	255
11.02. Внеклеточный матрикс	256
11.03. Коллагены.....	257
11.04. Эластин	269
11.05. Нидоген	270
11.06. Тенасцины.....	270
11.07. Фибронектин.....	271
11.08. Ламинины	272
11.09. Фибриллин.....	273
11.10. Матриксные металлопротеиназы	274
11.11. Протеогликаны	275
Раздел 12. Биохимия минерализованных тканей. Е.В. Лукашева, В.С. Покровский	281
12.01. Минерализованные ткани	283
12.02. Органические компоненты минерализованных тканей.....	284
12.03. Минеральные компоненты костной ткани.....	288
12.04. Ремоделирование костной ткани	291
Раздел 13. Биохимия смешанной слюны. Е.В. Лукашева, Е.А. Рыскина	295
13.01. Состав слюны.....	297
13.02. Буферные системы слюны.....	299
13.03. Секреция слюны.....	300
13.04. Функции слюны	303
13.05. Специфические белки слюны.....	304
13.06. Надзубные образования.....	309
13.07. Диагностическая значимость биохимического анализа слюны	311
Раздел 14. Обмен микроэлементов. Е.А. Рыскина, О.М. Кузнецова	313
14.01. Железо.....	315
14.02. Медь	319
14.03. Цинк.....	321
14.04. Магний.....	323
14.05. Марганец.....	325
14.06. Молибден	325
14.07. Хром	326
14.08. Кобальт	327
14.09. Йод	328
14.10. Селен.....	329
14.11. Фтор	330
14.12. Кремний	330
Раздел 15. Биохимия опухолевой клетки. В.С. Покровский	331
15.01. Онкогены и гены-опухолевые супрессоры	333
15.02. Канцерогенез	336
15.03. Основные свойства опухолевой клетки.....	341
15.04. Иммунные чекпойнты	345
15.05. Онкомаркеры.....	346
Предметный указатель	351
Указатель формул	361
Указатель лекарственных препаратов	363
Указатель заболеваний	365

Предисловие

Учебное пособие «Частная биохимия» — продолжение книги «Основы биохимии», подготовленной авторами кафедры биохимии им. Т.Т. Берёзова РУДН. Основная цель этого учебного пособия — помочь студенту изучить те разделы биохимии, которые находятся «на периферии» учебной программы. Многие из них не представлены в базовых учебниках по биохимии вовсе или освещены в урезанном формате, отдельные (например, биохимия смешанной слюны, соединительной ткани или минерализованных тканей) — приводятся только в специализированных изданиях для студентов, обучающихся по специальности «Стоматология».

Название «Частная биохимия», вынесенное на титул издания, в значительной степени условно, поскольку первые разделы книги посвящены общим вопросам биохимии и клеточной биологии: строению и функциям биологических мембран, механизмам внутриклеточной передачи сигнала, окислительного стресса, иммунного ответа. Эти разделы освещают материал на стыке биохимии и клеточной биологии, и часто в общем лекционном курсе на них просто не остаётся времени.

Основная часть учебного пособия посвящена особенностям обмена и различным аспектам биохимии отдельных органов и тканей: почек, печени, крови, лёгких, мышечной ткани и др. Собственно, поэтому в названии пособия и фигурирует слово «частная». Учитывая специфику, нам было сложно провести границу между тем материалом, который можно отнести к дисциплине «Биохимия», и тем, который скорее относится к таким отраслям медицинской науки, как, например, физиология или биофизика. В конечном варианте мы оставили то, что, по нашему мнению, необходимо для сохранения логики изложения материала, но формально включено в учебные программы других дисциплин, которые преподаются в медицинских вузах. Мы надеемся, что эти разделы книги могут быть полезны студентам и при освоении физиологии, иммунологии, патологической физиологии, фармакологии, а возможно, и клинических дисциплин.

Пособие «Частная биохимия» ориентировано прежде всего на будущих врачей. Именно поэтому мы приводим максимальное количество отсылок к тому, что важно для правильной постановки диагноза и лечения пациента. Так студентам будет проще понять, для чего нужно учить биохимию: биохимические реакции лежат в основе механизмов действия или метаболизма лекарственных средств, а нарушения этих реакций или структуры отдельных белков определяют развитие заболеваний — как генетически обусловленных, так и связанных с образом жизни. Клиническая диагностика не обходится без биохимических анализов. Именно поэтому особый акцент мы делаем на интерпретации данных биохимических исследований, важных для клинициста.

Мы постарались исключить возможные ошибки или неточности, но не можем быть уверенными в их отсутствии наверняка: 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.

Редактор



Покровский В.С., д.м.н.

Коллектив авторов

Редактор

Покровский Вадим Сергеевич — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой биохимии им. академика Т.Т. Берёзова Медицинского института Российского университета дружбы народов, заведующий лабораторией комбинированной терапии опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Авторы

Алексеева Ольга Юрьевна — ассистент кафедры биохимии им. академика Т.Т. Берёзова Медицинского института Российского университета дружбы народов

Жданов Дмитрий Дмитриевич — кандидат биологических наук, доцент кафедры биохимии им. академика Т.Т. Берёзова Медицинского института Российского университета дружбы народов, заведующий лабораторией медицинской биотехнологии Института биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича

Иванова-Радкевич Вероника Игоревна — кандидат биологических наук, доцент кафедры биохимии им. академика Т.Т. Берёзова Медицинского института Российского университета дружбы народов

Калинина Елена Валентиновна — доктор биологических наук, профессор кафедры биохимии им. академика Т.Т. Берёзова Медицинского института Российского университета дружбы народов

Кузнецова Ольга Матвеевна — кандидат биологических наук, доцент кафедры биохимии им. академика Т.Т. Берёзова Медицинского института Российского университета дружбы народов

Лобаева Татьяна Александровна — кандидат биологических наук, доцент кафедры биохимии им. академика Т.Т. Берёзова Медицинского института Российского университета дружбы народов

Новичкова Мария Дмитриевна — кандидат биологических наук, доцент кафедры биохимии им. академика Т.Т. Берёзова Медицинского института Российского университета дружбы народов

Лукашева Елена Васильевна — доктор биологических наук, профессор кафедры биохимии им. академика Т.Т. Берёзова Медицинского института Российского университета дружбы народов

Рыскина Елена Анатольевна — доктор биологических наук, доцент кафедры биохимии им. академика Т.Т. Берёзова Медицинского института Российского университета дружбы народов

Сокращения и условные обозначения

- Ⓟ — неорганический фосфат, HPO_4^{2-} или H_2PO_4^-
 ~ — высокоэнергетическая связь
 А1АТ — α_1 -антитрипсин
 АДН — алкогольдегидрогеназа
 АЛДН — ацетальдегиддегидрогеназа
 ССК — холецистокинин
 EGF (*epidermal growth factor*) — эпидермальный фактор роста
 FGF (*fibroblast growth factor*) — фактор роста фибробластов
 GIP — гастроинтестинальный пептид
 Glu — γ -карбоксиглутаминовая кислота
 GLP1 — глюкагоноподобный пептид
 GPCR (*G-protein-coupled receptor*) — рецептор, связанный с G-белком
 GSH — глутатион восстановленный
 GSSG — глутатион окисленный
 HAT — гистоновая ацетилтрансфераза
 HDAC — гистоновая деацетилаза
 HLA (*human lymphocyte antigen*) — лейкоцитарные антигены (антигены тканевой совместимости)
 HSP (*heat shock protein*) — белок теплового шока
 Ig — иммуноглобулин
 IRP (*iron-responsive element-binding protein*) — белок, связывающий железочувствительный элемент
 K_M — константа Михаэлиса
 КоQ — кофермент Q (убихинон)
 MAPK (*mitogen-activated protein kinase*) — митоген-активируемая протеинкиназа
 MBP (*myelin basic protein*) — основной белок миелина
 MHC (*major histocompatibility complex*) — главный комплекс гистосовместимости
 MMP — матриксная металлопротеиназа
 MSCF — макрофагальный колониестимулирующий фактор
 NMDA — N-метил-D-аспартат
 NOS — NO-синтаза
 OPG — остеопротегерин
 PAI — ингибитор активатора плазминогена
 PI3K — фосфатидилинозитол-3-киназа
 PDGF (*platelet derived growth factor*) — тромбоцитарный фактор роста
 pl — изоэлектрическая точка
 PLP (*proteolipid protein*) — протеолипидный белок
 RANK (*receptor activator of nuclear factor κ B*) — рецептор-активатор ядерного фактора κ B
 SAM — S-аденозилметионин
 SGLT — натрий-глюкозный ко-транспортёр
 SOD — супероксиддисмутаза
 SSB (*single-stranded DNA-binding protein*) — белок, связывающийся с одноцепочечной ДНК
 TAFI — тромбин-активируемый ингибитор фибринолиза
 TGF (*transforming growth factor*) — трансформирующий фактор роста
 TLR — toll like рецепторы
 T_3 — трийодтиронин
 T_4 — тироксин
 TGF (*transforming growth factor*) — трансформирующий фактор роста
 t-PA — активатор плазминогена тканевого типа
 UBC — антиген рака мочевого пузыря
 u-PA — активатор плазминогена урокиназного типа
 VEGF (*vascular endothelial growth factor*) — сосудистый эндотелиальный фактор роста
 VIP — вазоинтестинальный пептид
 V_{\max} — максимальная скорость реакции
 АД — артериальное давление
 АДГ — антидиуретический гормон (вазопрессин)
 АДФ — аденозиндифосфат
 АКТГ — адренокортикотропный гормон
 АЛК — аминолевулиновая кислота
 АЛТ — аланинаминотрансфераза
 АМФ — аденозинмонофосфат
 АНЦА — антинейтрофильные цитоплазматические антитела
 АПБ — ацилпереносящий белок
 АПФ — ангиотензин-превращающий фермент
 АСТ — аспаратаминотрансфераза
 АТФ — аденозинтрифосфат
 АФК — активные формы кислорода
 ББП — белки, богатые пролином
 ВЖК — высшая жирная кислота
 ВИЧ — вирус иммунодефицита человека
 ВКМ — внеклеточный матрикс
 ГАГ — гликозаминогликаны
 ГАМК — γ -аминомасляная кислота

- ГАП — гидроксиапатит
 ГГТ — γ -глутамилтрансфераза
 ГДФ — гуанозиндифосфат
 ГМГ — 3-гидрокси-3-метилглутарат
 ГМФ — гуанозинмонофосфат
 ГПО — глутатионпероксидаза
 ГТФ — гуанозинтрифосфат
 ГЭБ — гематознцефалический барьер
 ДАГ — диацилглицерол
 ДГБП — дигидробиоптерин
 ДГФК — дигидрофолиевая кислота
 ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота
 ДОФА — диоксифенилаланин
 ЖКБ — жёлчнокаменная болезнь
 ЖКТ — жёлудочно-кишечный тракт
 ИБС — ишемическая болезнь сердца
 ИВЛ — искусственная вентиляция лёгких
 ИЛ — интерлейкин
 ИМФ — инозинмонофосфат
 ИФ₃ — инозитолтрифосфат
 ИФР — инсулиноподобный фактор роста
 КОМТ — катехол-О-метилтрансфераза
 КППП — кортикотропиноподобный промежуточный пептид
 КФ — классификация ферментов
 КФК — креатинфосфокиназа
 ЛАГ — лёгочная артериальная гипертензия
 ЛГ — лютеинизирующий гормон
 ЛДГ — лактатдегидрогеназа
 ЛПВП — липопротеин высокой плотности
 ЛПНП — липопротеин низкой плотности
 ЛПОНП — липопротеин очень низкой плотности
 ЛППП — липопротеин промежуточной плотности
 ЛХАТ — лецитинхолестеролацилтрансфераза
 МАГ — моноацилглицерол
 МАО — моноаминоксидаза
 МЕ — международная единица активности ферментов
 МНО — международное нормализованное отношение
 МПС — мукополисахаридоз
 мРНК — матричная рибонуклеиновая кислота
 МРР — матриксные металлопротеиназы
 МСБ — маннозосвязывающий белок
 МСГ — меланоцитстимулирующий гормон
 НАД⁺ — никотинамидадениндинуклеотид [НАДН(Н⁺) — восстановленная форма]
 НАДФ⁺ — никотинамидадениндинуклеотид фосфат [НАДФН(Н⁺) — восстановленная форма]
 ОМФ — оротидинмонофосфат
 ПОЛ — перекисное окисление липидов
 ПСА — простатспецифический антиген
 ПФ — пиридоксальфосфат
 ПЦР — полимеразная цепная реакция
 РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система
 РНК — рибонуклеиновая кислота
 РФ — ревматоидный фактор
 РЭА — раково-эмбриональный антиген
 СКВ — системная красная волчанка
 СРБ — С-реактивный белок
 СТГ — соматотропный гормон
 ТАГ — триацилглицерол
 ТГБП — тетрагидробиоптерин
 ТГФК — тетрагидрофолиевая кислота
 ТПФ — тиаминпирофосфат
 ТТГ — тиреотропный гормон
 ТТФ — тимидинтрифосфат
 УДФ — уридиндифосфат
 УМФ — уридинмонофосфат
 УТФ — уридинтрифосфат
 УФ — ультрафиолет
 ФАД — флавинадениндинуклеотид [ФАДН₂ — восстановленная форма]
 ФАФ — фосфоаденозинфосфат
 ФАФС — фосфоаденозинфосфосерная кислота
 ФДЭ — фосфодиэстераза
 ФИФ₂ — фосфатидилинозитолбисфосфат
 ФЛС — фосфолипаза С
 ФМН — флаavinмоноклеотид
 ФНО α — фактор некроза опухолей α
 ФРН — фактор роста нервов
 ФРПФ — фосфорибозилпирофосфат
 ФРЭ — фактор роста эпителия
 ФСГ — фолликулостимулирующий гормон
 ХГЧ — хорионический гонадотропин человека
 ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь лёгких
 ЦДФ — цитидиндифосфат
 ЦМФ — цитидинмонофосфат
 ЦНС — центральная нервная система
 ЦПЭ — цепь переноса электронов
 ЦСЖ — цереброспинальная жидкость
 ЦТК — цикл трикарбоновых кислот
 ЦТФ — цитидинтрифосфат
 ЩФ — щелочная фосфатаза
 ЭПР — эндоплазматический ретикулум

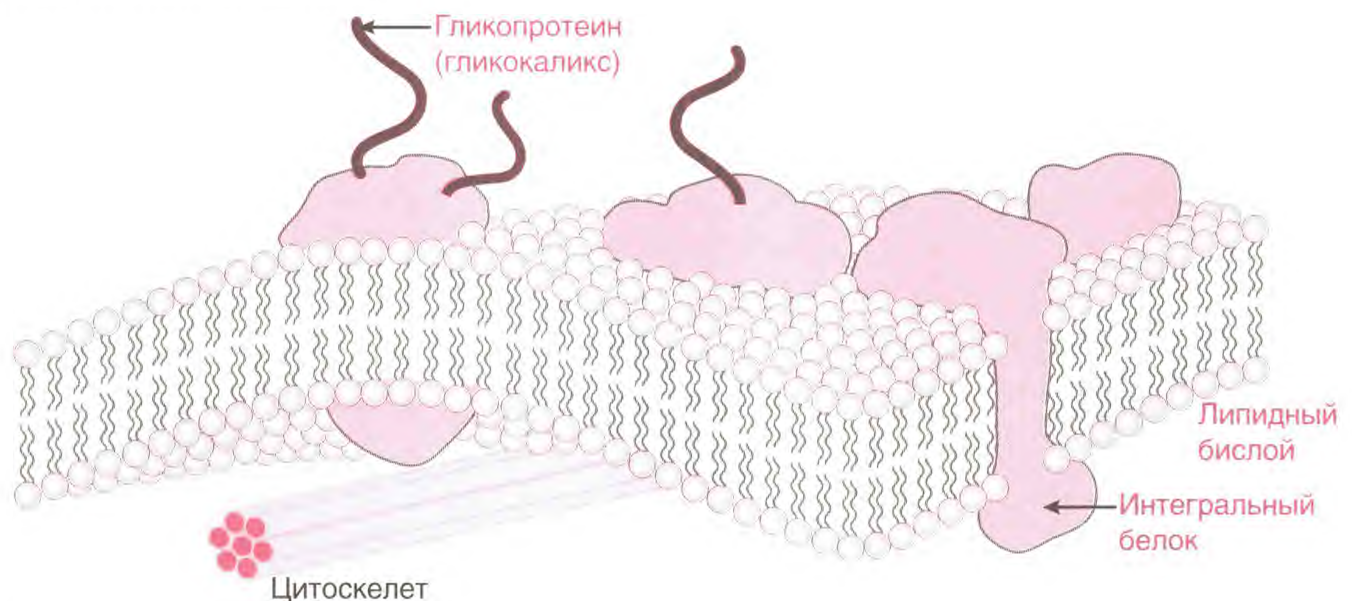
1

Клеточные мембраны

01.01 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 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).

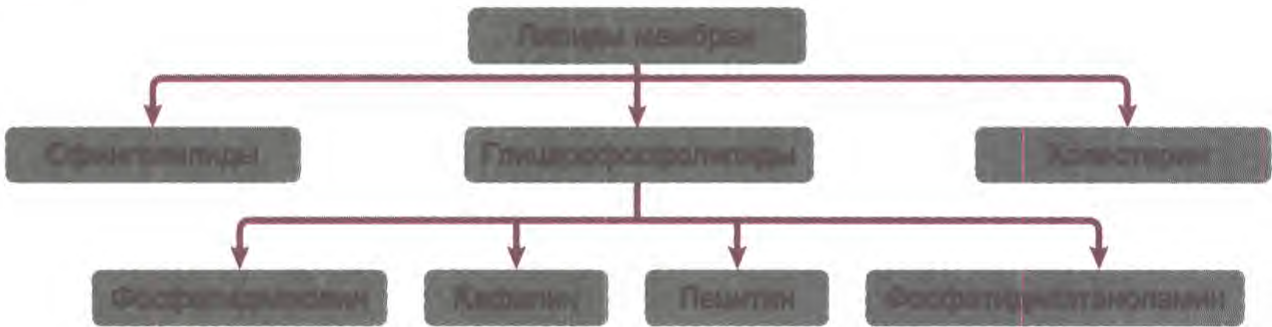


Гликокаликс — «заякоренные» в плазмалемме молекулы олигосахаридов, полисахаридов, гликопротеинов и гликолипидов. Гликокаликс выполняет рецепторную и маркерную функции, а также участвует в обеспечении избирательности транспорта веществ и пристеночном (примембранном) пищеварении.

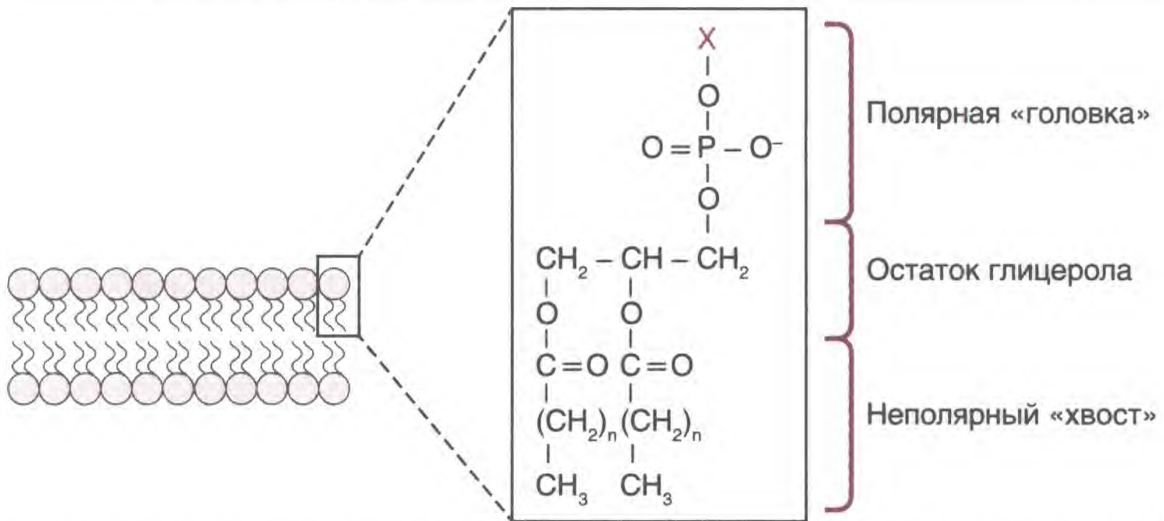
Состав различных мембран

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

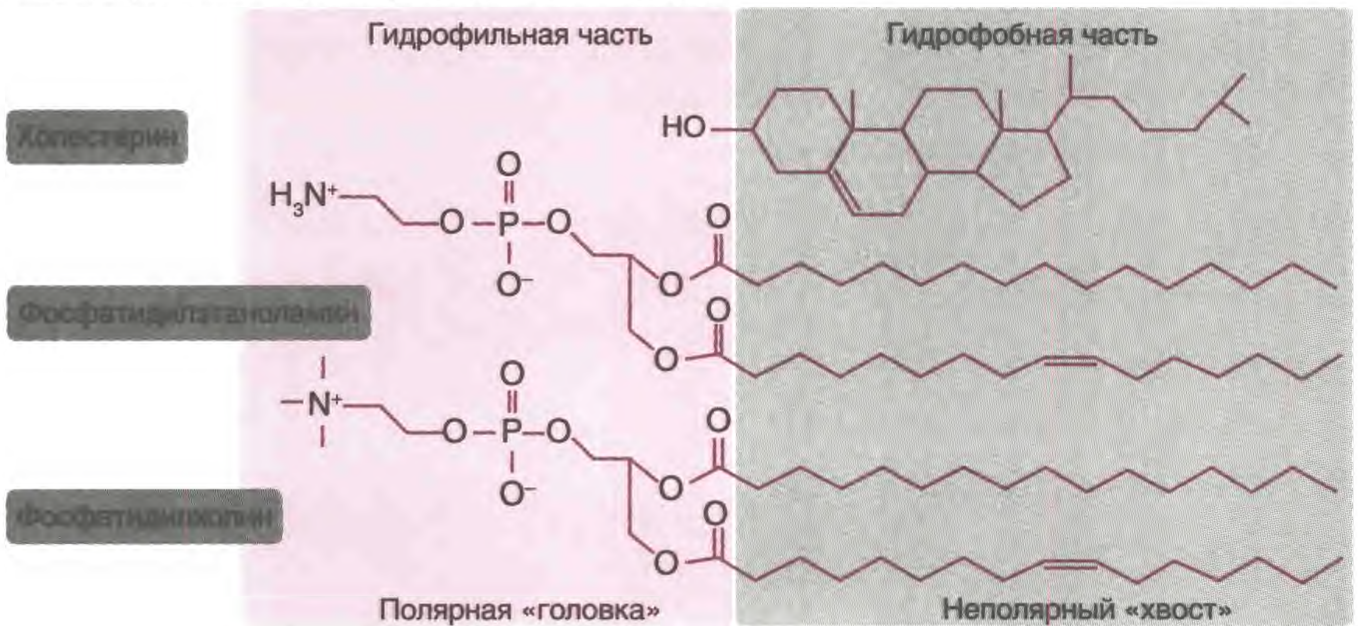
01.02 Липиды клеточных мембран



Строение глицерофосфолипида



X — функциональный остаток, связанный фосфоэфирной связью с остатком глицерола Н (атом водорода) в молекуле фосфатидной кислоты.
 Длина ацильных остатков [остатки высших жирных кислот (ВЖК)], входящих в состав неполярного «хвоста», составляет, как правило, 14–20 атомов С.



Процентное соотношение липидов в сухой массе

Типы мембран	Холестерин	Лецитин	Кефалин	Фосфатидилсерин	Сфингомиelin	Гликолипиды
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

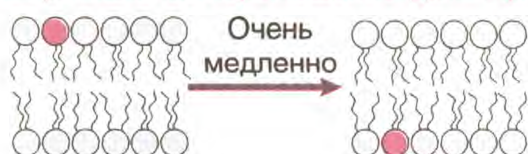


Перемещения липидов в бислое мембраны

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



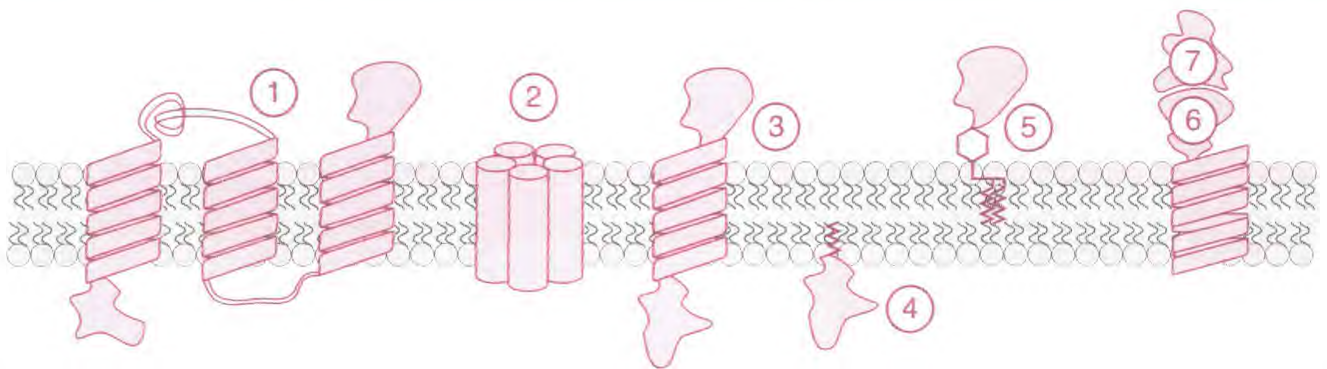
Перескоки молекул с одной поверхности бислоя на другую (флип-флоп) происходят гораздо медленнее и реже, чем перемещения путём латеральной диффузии.

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 фосфатидилэтанолламин 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 АВС-переносчиков.

01.03 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 С. • 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

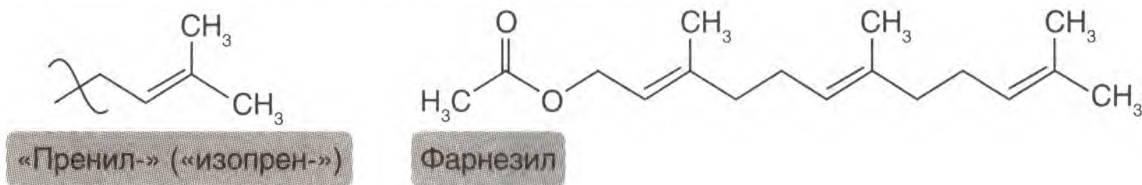


- 1 Белок, содержащий несколько трансмембранных доменов, представленных α -спиралью, состоящими из неполярных аминокислотных остатков.
- 2 Каналообразующий белок, содержащий несколько трансмембранных доменов, остатки полярных аминокислот обращены в просвет канала, а неполярных аминокислот — в сторону 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: фарнезилтрансфераза, 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.

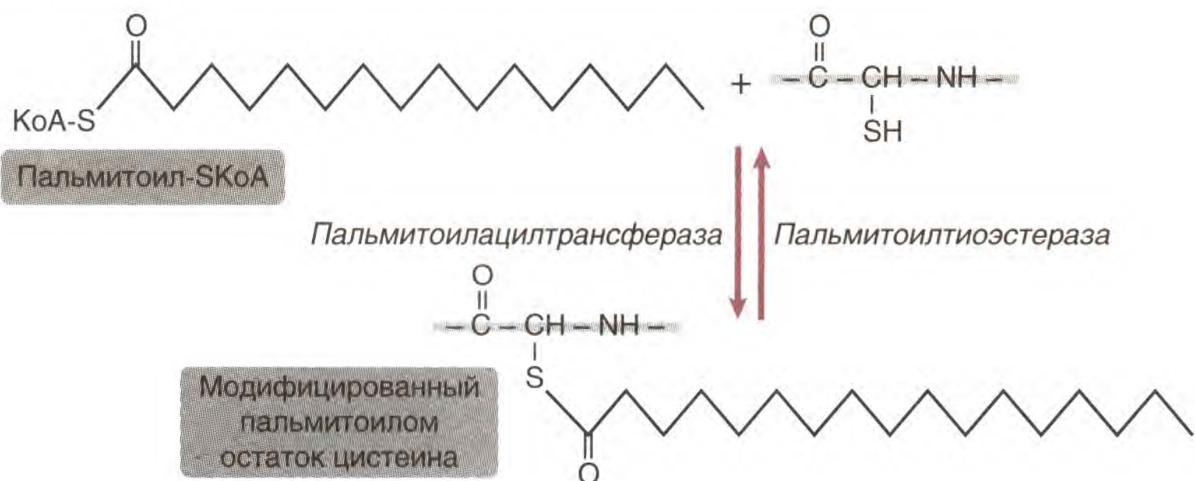


Динамическое взаимодействие пренилированных белков с клеточной мембраной необходимо для их участия в передаче сигнала.

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 концевого 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.



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.

01.04 Функции биологических мембран

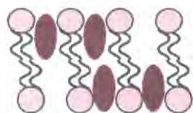
Барьерная	Отграничивает содержимое клетки или клеточной органеллы
Структурная	<ul style="list-style-type: none"> • Клеточные мембраны связаны с цитоскелетом и определяют форму клетки. • Клеточные мембраны формируют структуру, в которой расположены ферменты цикла трикарбоновых кислот (ЦТК), дыхательной цепи и β-окисления ВЖК
Транспортная	Осуществляет избирательный транспорт веществ и ионов
Энергетическая	АТФ-синтаза митохондриальной мембраны обеспечивает 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.

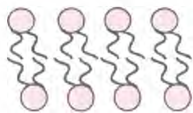
Длинноцепочечные (18 C+) насыщенные ВЖК	Снижают текучесть мембраны за счёт сильного гидрофобного взаимодействия ацильных остатков фосфолипидов
Цис-ненасыщенные ВЖК	Повышают текучесть мембраны. Каждая двойная связь ограничивает подвижность прилегающих атомов С, соседние связи у которых фиксируются под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

Упорядоченная структура

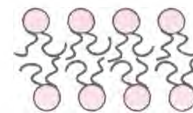


- Липиды, содержащие насыщенные ВЖК
- Холестерин

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.

01.05 Механизмы транспорта молекул 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. Таким образом, равновесное состояние энергии $\Delta G=0$ в условиях живой клетки не соответствует эквимолярной концентрации ионов по разные стороны мембраны.

$$\Delta G = RT \times \log \frac{C_2}{C_1} + ZF\Delta P, \text{ где } Z \text{ — безразмерный заряд иона, } F \text{ — число Фарадея,}$$

ΔP — мембранный потенциал в вольтах.

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

Для переноса при отрицательной ΔG необходима затрата энергии (активный транспорт).

$$\Delta G = RT \times \log \frac{C_2}{C_1} + ZF\Delta P, \text{ где } \Delta G^b \text{ — разница свободной энергии одновременно протекающей}$$

термодинамической реакции, такой как гидролиз АТФ, или
одновременный транспорт другого вещества по градиенту
концентрации.

Механизм транспорта	Описание	Переносимые молекулы
Простая диффузия	По градиенту концентрации, без участия транспортных белков	<ul style="list-style-type: none"> • Небольшие незаряженные полярные молекулы воды (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
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 использованием АТФ	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).

01.06 Облегчённая диффузия

Ионные каналы: в норме закрытые, 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

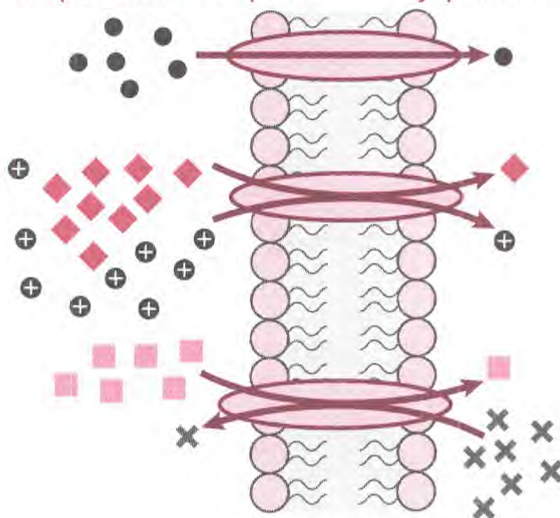
Транспортёры глюкозы (семейство ГЛЮТ), переносят глюкозу, галактозу и фруктозу

Белки-котранспортёры: переносят одновременно две молекулы по градиенту концентрации

- Симпортеры: переносят 2 молекулы в одном направлении.
- Антипортеры: переносят 2 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

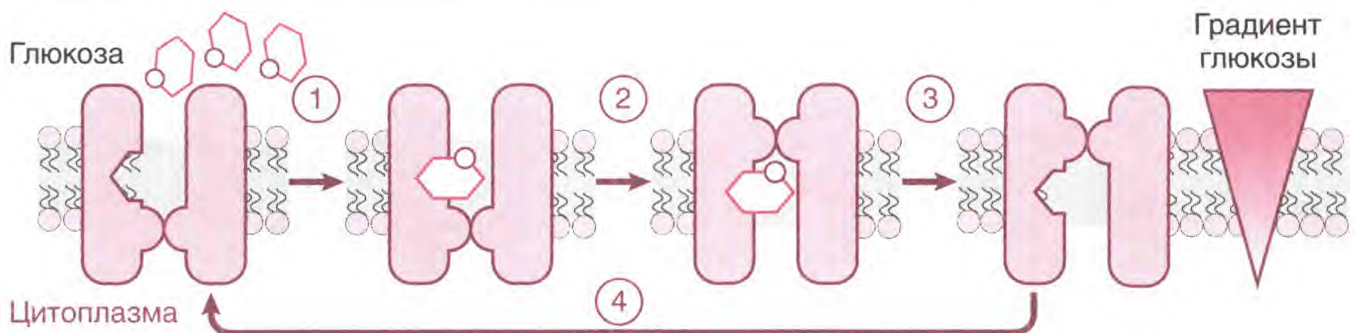


Простая облегчённая диффузия

Пассивный симпорт — перенос двух ионов по градиенту концентрации в одном направлении, например HPO_4^{2-} и H^+

Пассивный антипорт — перенос ионов по градиенту концентрации в противоположных направлениях, например HCO_3^- и Cl^-

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.

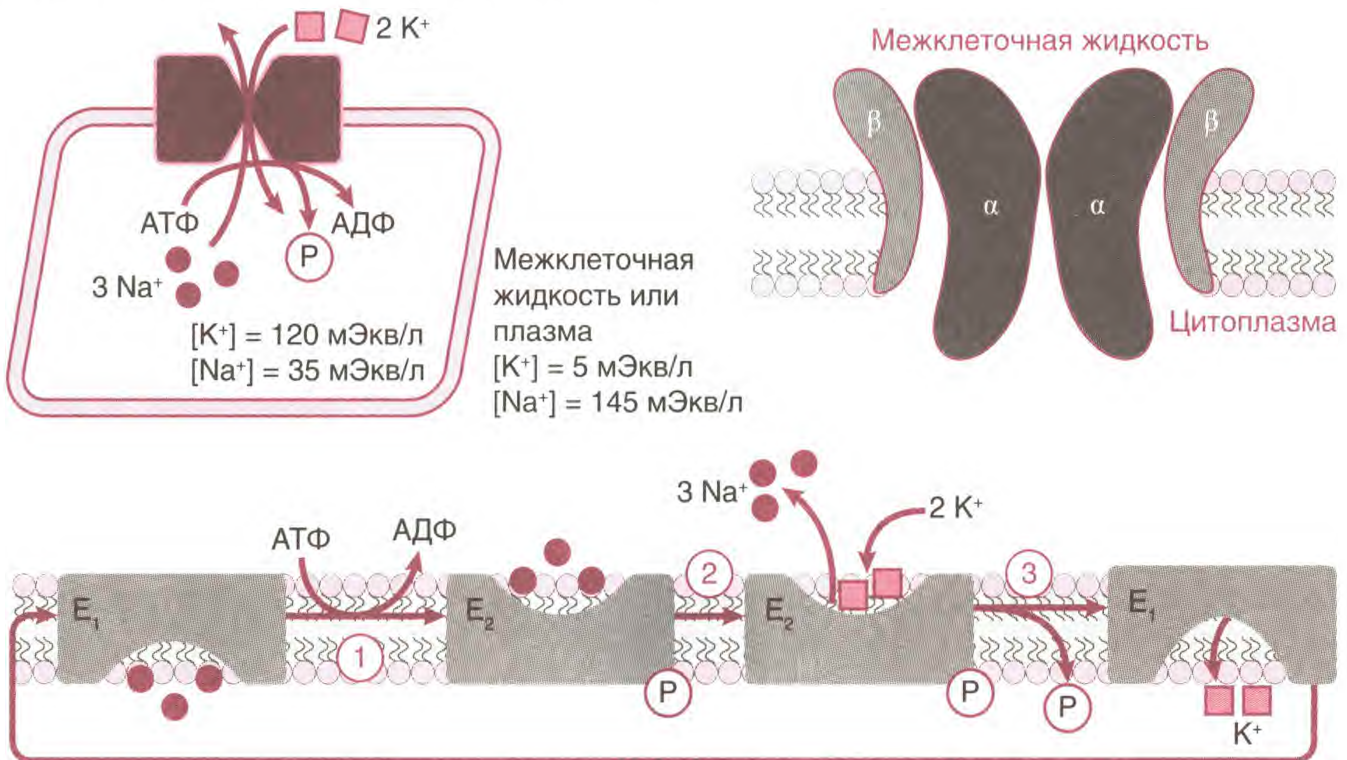
01.07 Первично-активный транспорт

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

Na ⁺ /K ⁺ -АТФаза	Поддерживает низкую внутриклеточную концентрацию Na ⁺ и высокую внутриклеточную концентрацию K ⁺
H ⁺ /K ⁺ -АТФаза	Поддерживает высокую кислотность желудочного сока
Ca ²⁺ -АТФаза	Поддерживает низкую внутриклеточную концентрацию Ca ²⁺

Na⁺/K⁺-АТФаза

Гидролиз 1 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.

H⁺/K⁺-АТФаза

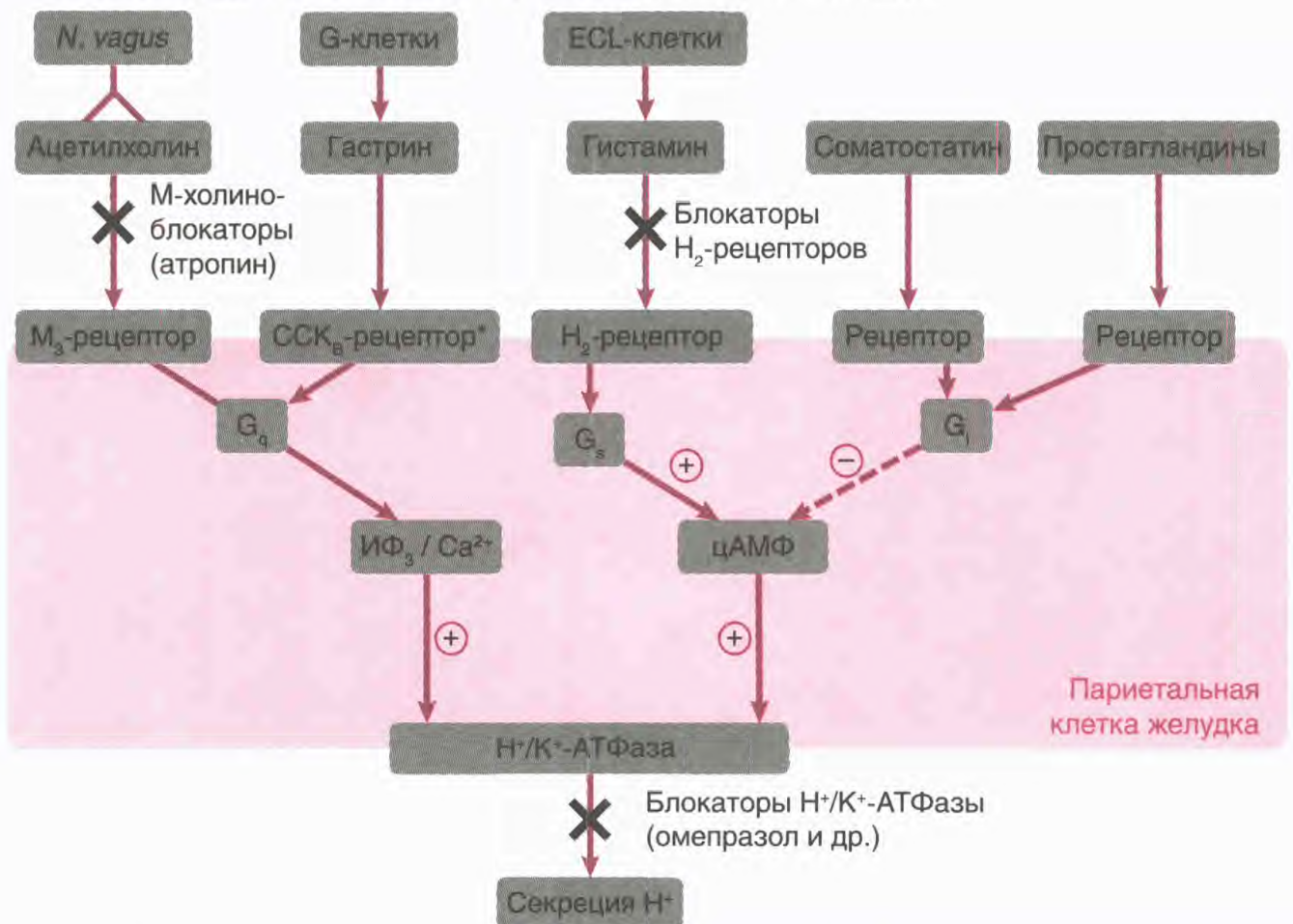
H⁺/K⁺-АТФаза расположена на мембране париетальных клеток, в небольшом количестве — в мозговом веществе почек. Транспортирует H⁺ в просвет желудка в обмен на K⁺, закачиваемый в цитоплазму париетальной клетки, и играет ключевую роль в образовании соляной кислоты в желудке. H⁺/K⁺-АТФазу активирует гастрин, который стимулирует высвобождение гистамина и его связывание с H₂-рецепторами.

Как и другие АТФазы, имеет два конформационных состояния:

- E₁ — связывает P, полученный от АТФ, и ион H⁺ в цитоплазме клетки;
- E₂ — высвобождает H⁺ в просвет желудка и связывает там K⁺, перенося его в цитоплазму.

Ингибирование H⁺/K⁺-АТФазы является основным компонентом лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и язвенной болезни желудка, сопровождающейся повышенной кислотностью желудочного сока.

- Антагонисты H₂-рецепторов (ранитидин, циметидин, фамотидин): ингибируют H₂-рецепторы и прерывают сигнал активации АТФазы.
- Прямые ингибиторы H⁺/K⁺-АТФазы (омепразол, эзомепразол, пантопризол): активируются в кислой среде и затем ковалентно связываются с H⁺/K⁺-АТФазой.

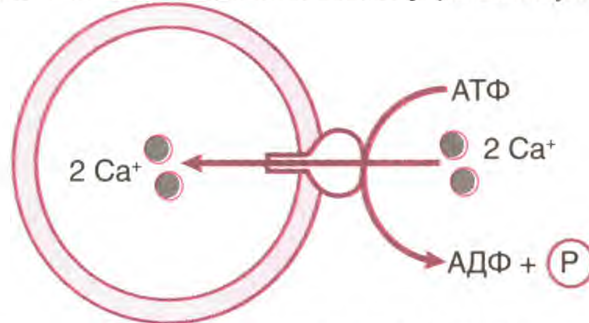


Протоны (H⁺) образуются в эквивалентных количествах с HCO₃⁻ при диссоциации угольной кислоты H₂CO₃ при участии карбоангидразы. Ионы HCO₃⁻ пассивно перемещаются в кровь по градиенту концентрации через базолатеральную мембрану в обмен на Cl⁻. Таким образом, одновременно с H⁺ в просвет желудка путём активного транспорта против градиента концентрации переносятся ионы хлора Cl⁻ и выделяется соляная кислота HCl.

*ССК — холецистокинин, цАМФ — циклический аденозинмонофосфат, ИФ₃ — инозитол-трифосфат.

Ca²⁺-АТФаза

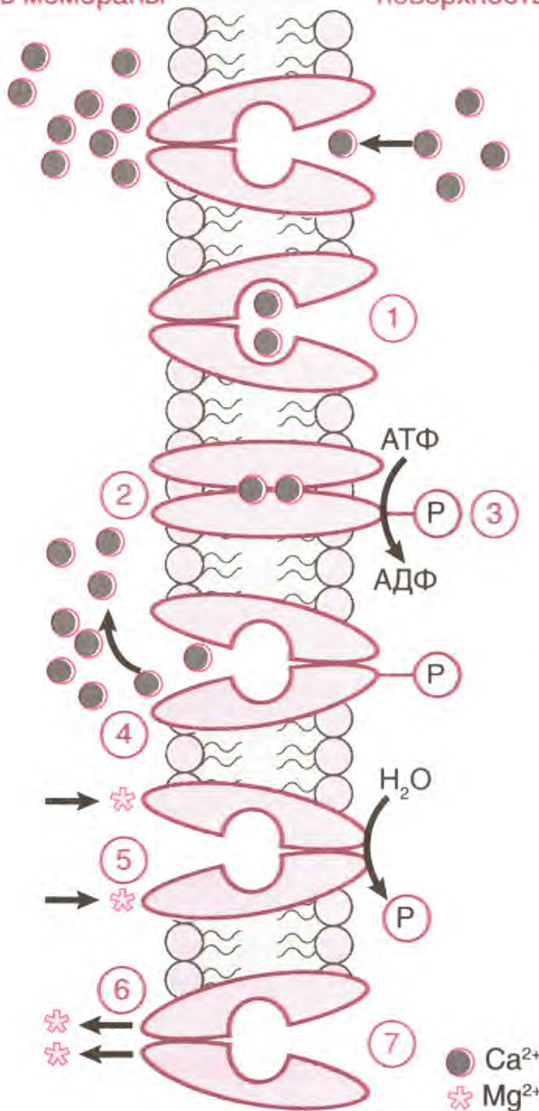
В цитоплазме клеток концентрация Ca²⁺ составляет всего 50–100 нМ, во внеклеточной среде она равна примерно 3 мМ. Поддерживает разницу в концентрации система активного транспорта Ca²⁺, главную роль в которой играет Ca²⁺-АТФаза. При гидролизе одной молекулы АТФ Ca²⁺-АТФаза переносит два иона Ca²⁺ из цитоплазмы внутрь везикул ЭПР.



- Ca²⁺-АТФаза плазматической мембраны выкачивает Ca²⁺ во внеклеточное пространство.
- Ca²⁺-АТФаза саркоплазматического ретикулума (ЭПР миоцитов) выкачивает Ca²⁺ в ЭПР, создавая клеточное депо Ca²⁺ в ЭПР. Массивный выход Ca²⁺ из ЭПР стимулирует мышечное сокращение, а восстановление цитоплазматического уровня Ca²⁺ приводит к расслаблению мышцы.

Наружная
поверхность мембраны

Внутренняя
поверхность мембраны

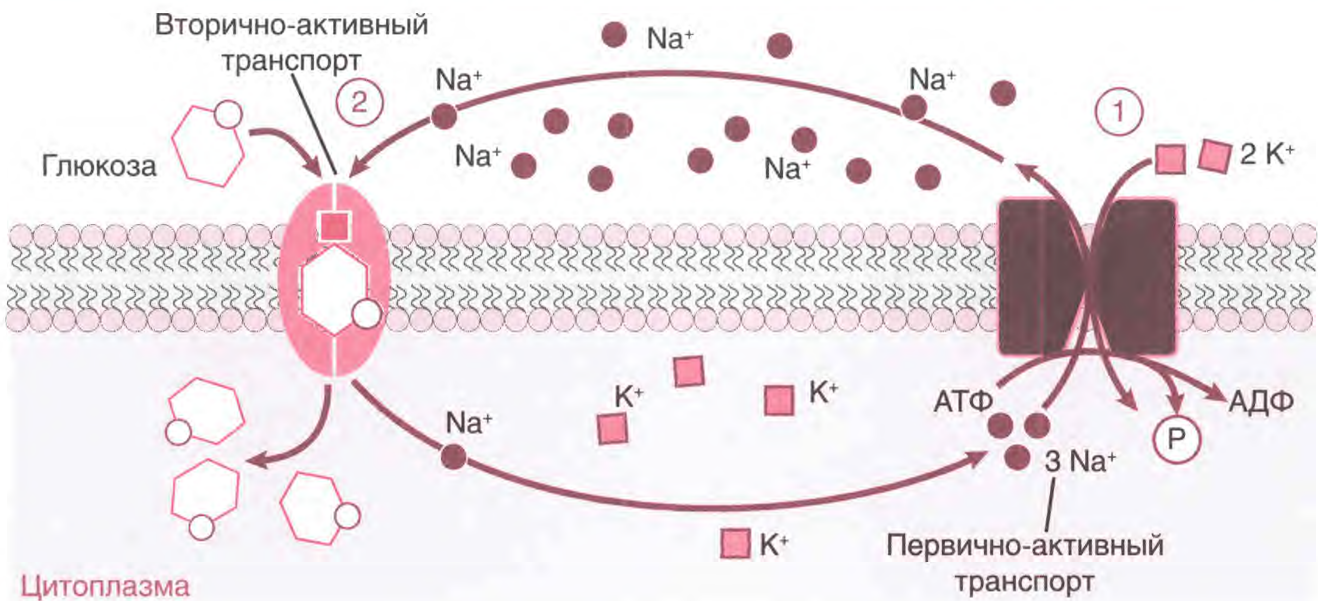


- 1 Связывание двух ионов Ca²⁺ в центрах Ca²⁺-АТФазы, обращённых в цитоплазму, приводит к изменению заряда и конформации Ca²⁺-АТФазы.
- 2 Повышается сродство Ca²⁺-АТФазы к АТФ и активируется аутофосфорилирование.
- 3 Присоединение P сопровождается конформационными изменениями: Ca²⁺-АТФаза закрывается с внутренней стороны мембраны и открывается с наружной.
- 4 Снижается сродство центров связывания к Ca²⁺, и они отделяются от фермента.
- 5 Аутодефосфорилирование активируется ионами Mg²⁺.
- 6 Ca²⁺-АТФаза теряет P и сродство к ионам Mg²⁺.
- 7 Изменяется конформация, и Ca²⁺-АТФаза возвращается в исходное состояние.

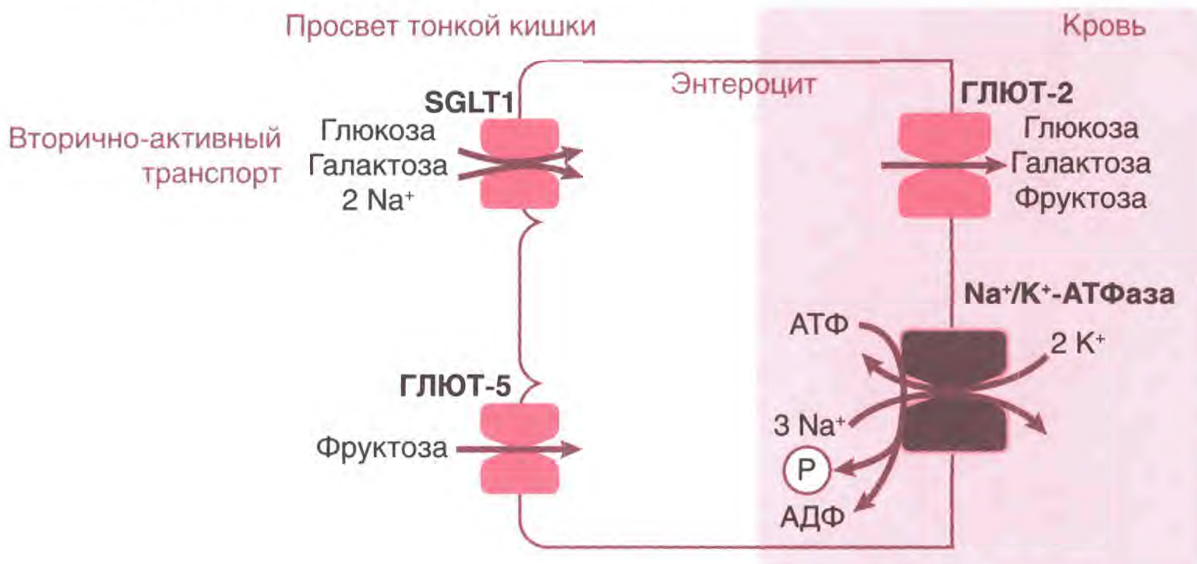
01.08 Вторично-активный транспорт

Белки-котранспортёры переносят одну молекулу против градиента концентрации с использованием энергии, полученной при одновременном переносе другой молекулы (как правило, ионы Na^+ или H^+) по градиенту концентрации.

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+}

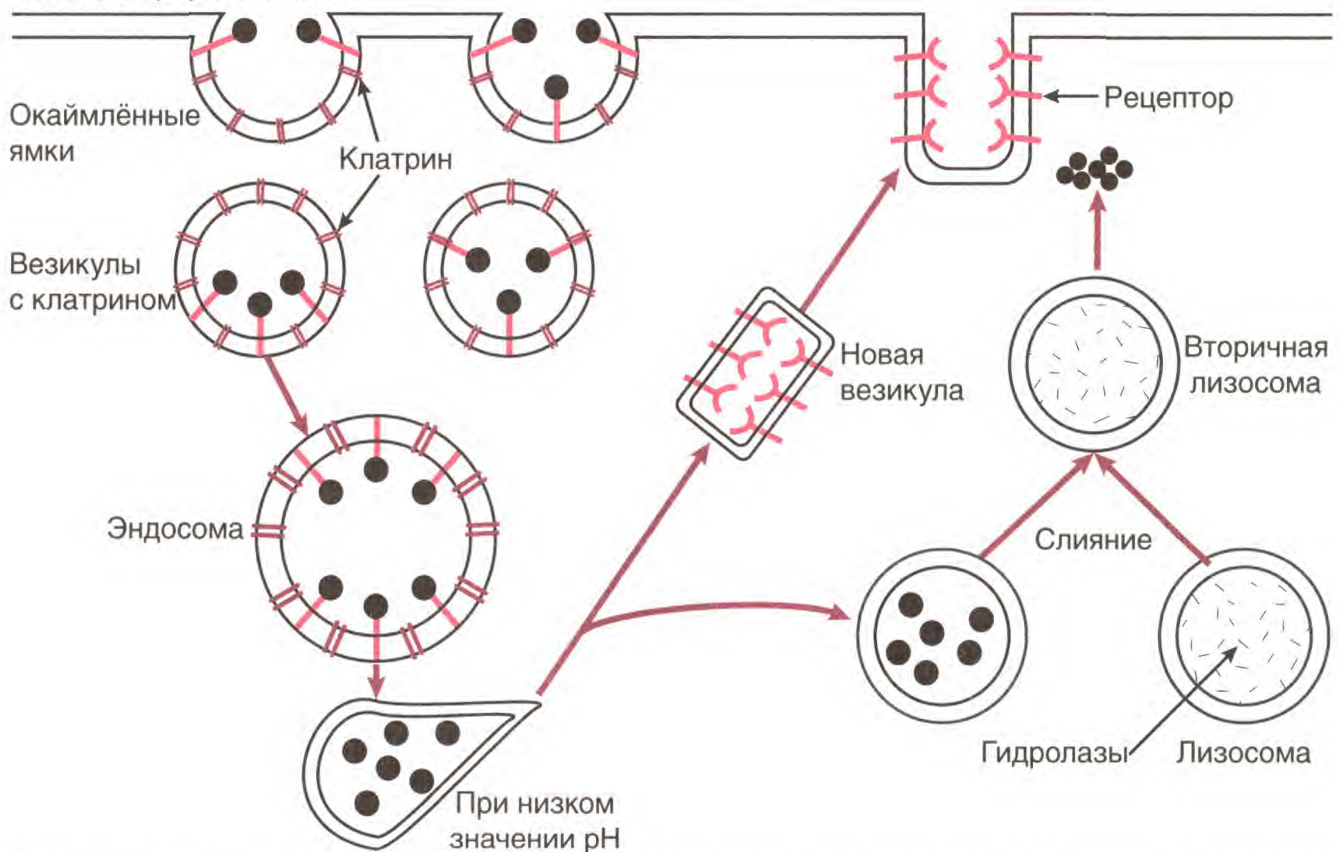


- 1 Na^+/K^+ -АТФаза увеличивает градиент концентрации Na^+ с затратой энергии АТФ, выкачивая Na^+ из клетки в межклеточное пространство или кровь.
- 2 Na^+ заходит обратно в клетку по градиенту концентрации и одновременно с глюкозой, которая транспортируется против градиента концентрации. Для реабсорбции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



01.09 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 липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), рецептор эпидермального фактора роста (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.

01.10

Заболевания, связанные с патологией 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, жёлчевыводящих протоков и протоков поджелудочной железы. Заболевание манифестирует в детстве атрофией экзокринных клеток поджелудочной железы, рецидивирующими инфекциями дыхательных путей
Цистинурия	Обусловлена наследственным дефектом транспортёра 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, транспортёра 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, транспортёра жёлчных кислот. Сопровождается накоплением жёлчных кислот в гепатоцитах, желтухой, кожным зудом и приводит к печёночной недостаточности, требующей трансплантации печени
Гемохроматоз IV типа	Обусловлен дефектом белка SLC40A1, транспортёра железа через базолатеральную мембрану энтероцитов
Болезнь де Виво	Связана с мутациями в гене <i>SCL2A</i> , кодирующем белок-переносчик глюкозы через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) ГЛЮТ-1. Проявляется энцефалопатией с когнитивными нарушениями, спастичностью, атаксией, дистонией и эпилепсией
Адренолейкодистрофия	Обусловлена мутацией гена <i>ABCD1</i> , 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 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{24}\text{COOH}$. Её аккумуляция в ЦНС приводит к повреждению миелина и патологии ЦНС: появлению припадков, нарушениям речи, когнитивных функций

2

Пути передачи сигнала в клетке

02.01 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.

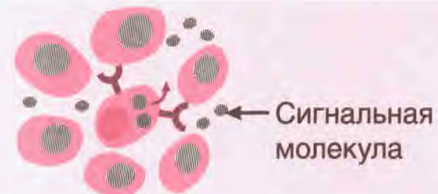
- Метаболизм (например, гормоны поджелудочной железы регулируют метаболизм глюкозы).
- Рост и деление клетки.
- Перемещение клетки (направленный хемотаксис).
- Дифференцировку клетки (образование специализированных клеток из стволовых).
- Восприятие информации от внешней среды (органы чувств).
- Численность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

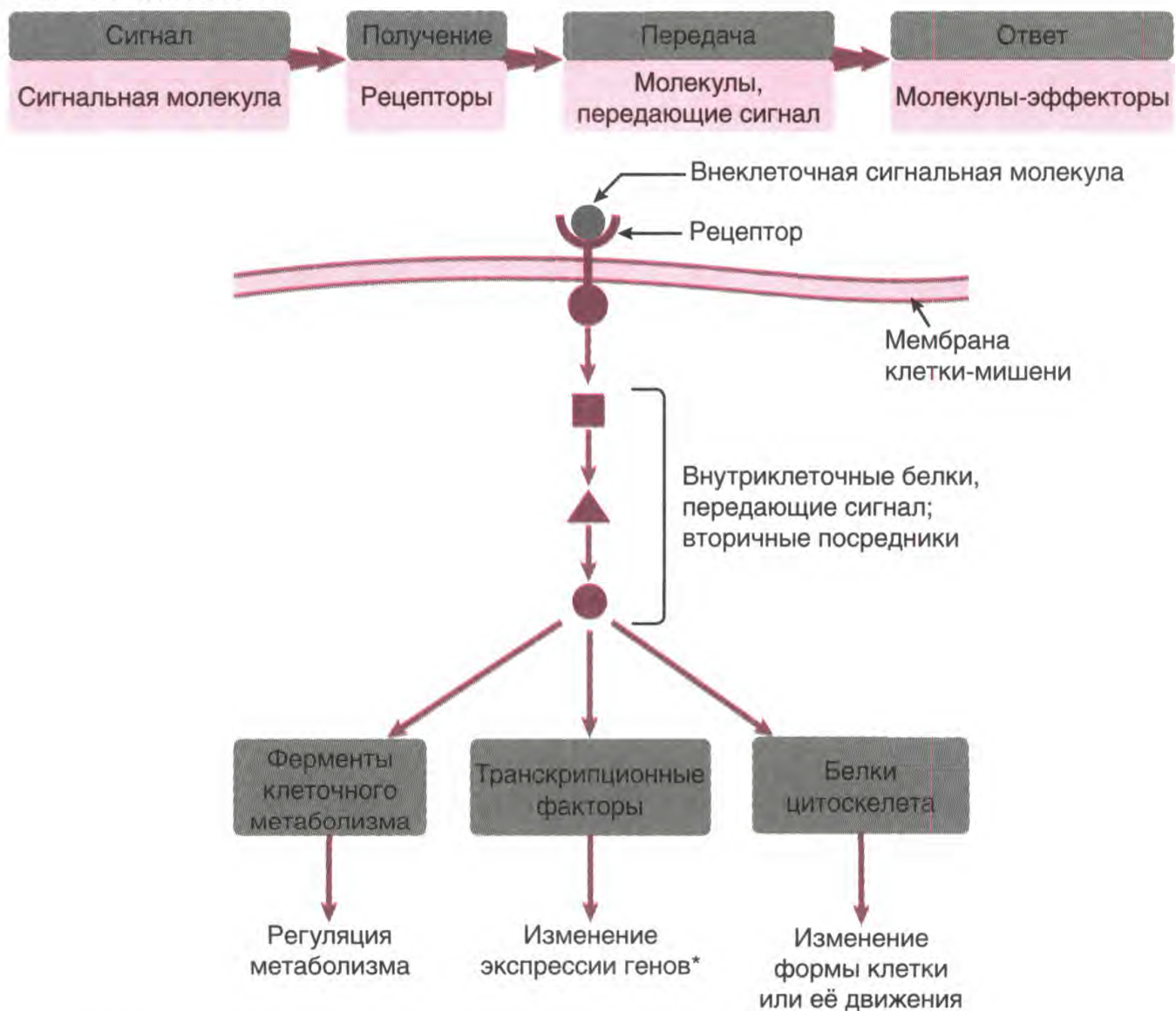


Синаптические сигналы. Сигналы поступают по синапсам, и сигнальные молекулы высвобождаются в синаптическое пространство, максимально быстро достигая клетки-мишени (расстояние диффузии <20 нм)



02.02 Сигнальные пути

Сигнальный путь — строго определённая последовательность молекул, участвующих в передаче информации от рецептора внутрь клетки. 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 и токсичных агентов. Понимание механизмов передачи сигнала позволяет изучать патогенез заболеваний и разрабатывать новые методы лечения.



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)	<p>① Синтез сигнальной молекулы. Синтез регулируется уровнем экспрессии генов и активностью ферментов синтеза</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>⑤ Транспорт от места синтеза к клетке-мишени. Попадание сигнальной молекулы в кровоток или межклеточную жидкость. Некоторые сигнальные молекулы транспортируются в комплексе с белками-переносчиками (стероидные гормоны, тироксин и др.)</p>
Рецепторы	<p>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</p> <p>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 она может распознать. Один лиганд может связываться с несколькими типами рецепторов, вызывающими разные эффекты</p>
Молекулы, передающие сигнал (собственно «сигнальный путь», сигналинг)	<p>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</p>
Молекулы-эффекторы	<p>⑨ Молекулы-эффекторы обеспечивают интерпретацию сигнала и последующее изменение работы клетки: изменение функции уже существующих белков или экспрессии генов (транскрипционные факторы)</p> <p>⑩ Терминация сигнала. Разрушение сигнальной молекулы, инактивация рецепторов, приобретение неактивной конформации молекулами, составляющими путь передачи сигнала</p>

02.03 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).
- Рецепторы, внутриклеточный домен которых обладает ферментативной активностью (лиганды: фактор роста нервов, тромбоцитарный фактор роста, инсулин).
- Рецепторы, связанные с ионными каналами.

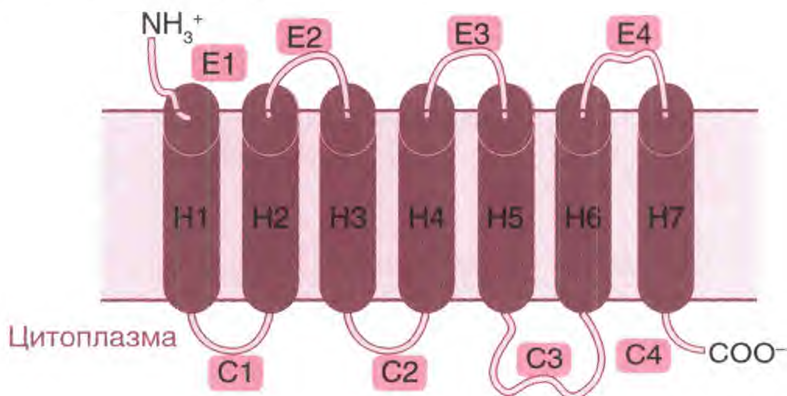
Рецепторы, связанные с G-белком

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.



C3/C4 — участок, взаимодействующий с G-белком.
E1, E2, E3, E4 — внеклеточные сегменты.
C1, C2, C3, C4 — внутриклеточные сегменты

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.



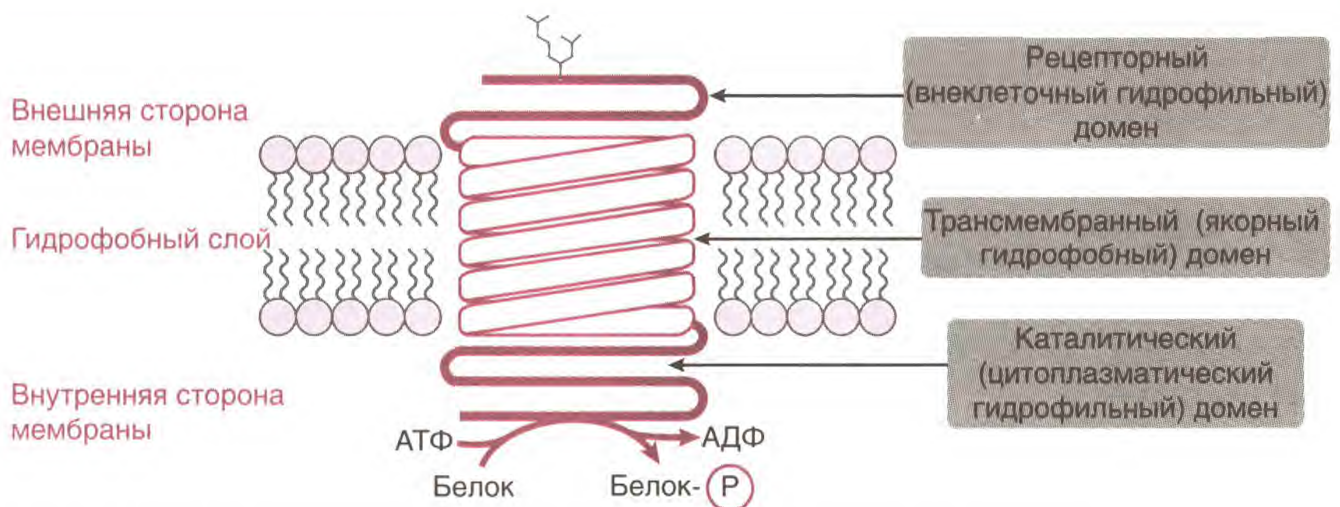
R — белок-рецептор (GPCR).
G — неактивный G-белок.
E — неактивный эффекторный фермент (аденилатциклаза, фосфолипаза C и др.).

G⁺ — активированный G-белок.
E⁺ — активированный эффекторный фермент синтезирует вторичные посредники (цАМФ, ИФ₃, ДАГ и др.).

Рецепторы, обладающие ферментативной активностью

- Рецепторные серин/треонинкиназы. Запускают сигнальные пути эмбрионального развития, регулируют восстановление тканей и стимулируют продукцию ВКМ. Лиганды: TGF β , костный морфогенетический белок и др.
- Рецепторные тирозинкиназы. Запускают сигнальные пути, регулирующие рост клетки и её дифференцировку. Лиганды: инсулин, 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 транспортёра ГЛЮТ-4, 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 (MSCF)	Рецептор MSCF	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

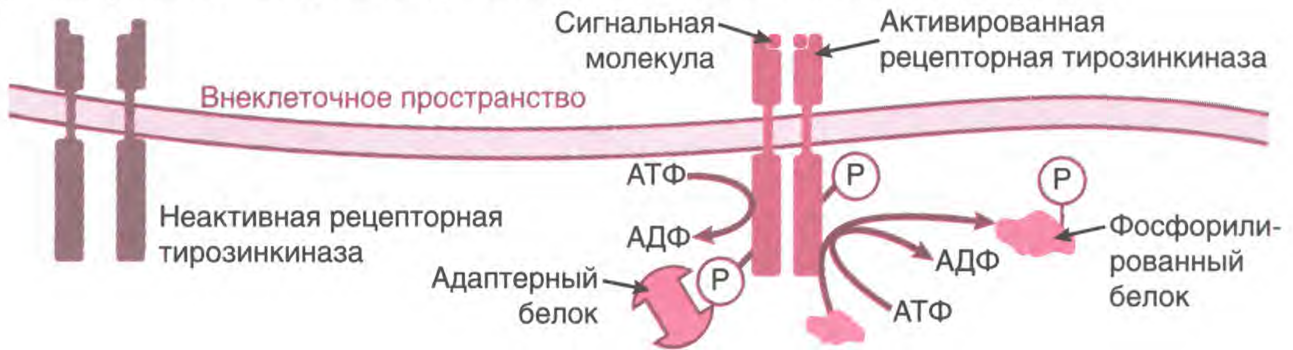


Каждый мономер рецепторной тирозинкиназы состоит из нескольких доменов:

- 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.

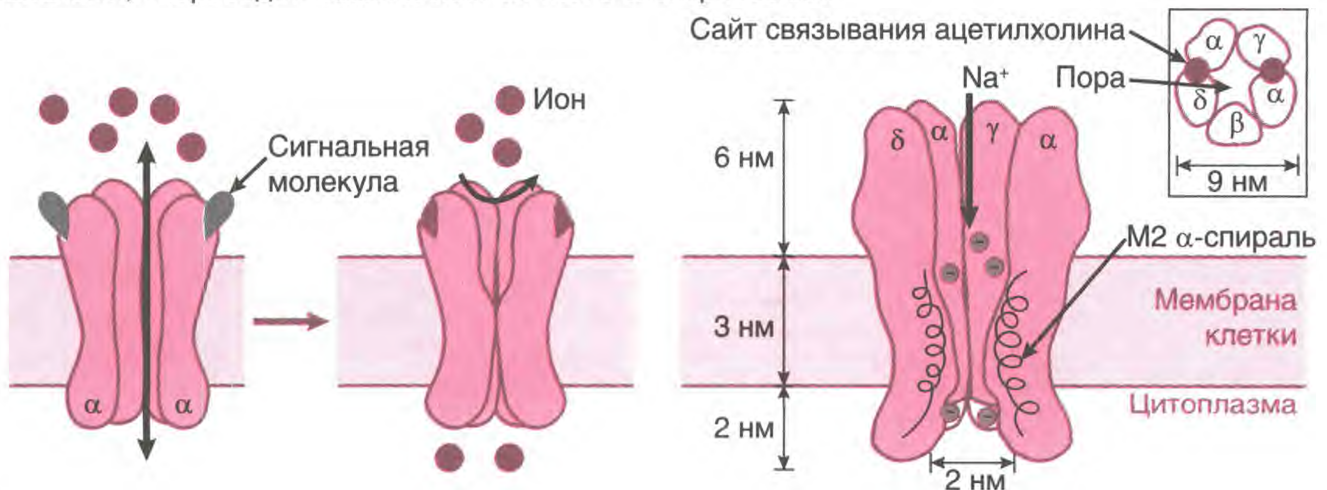
Общая схема передачи сигнала рецепторной тирозинкиназы

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-зависимые, 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 электрический потенциал (нервные клетки, мышечные клетки). Рецепторы, связанные с ионными каналами, «переводят» химический сигнал в электрический.



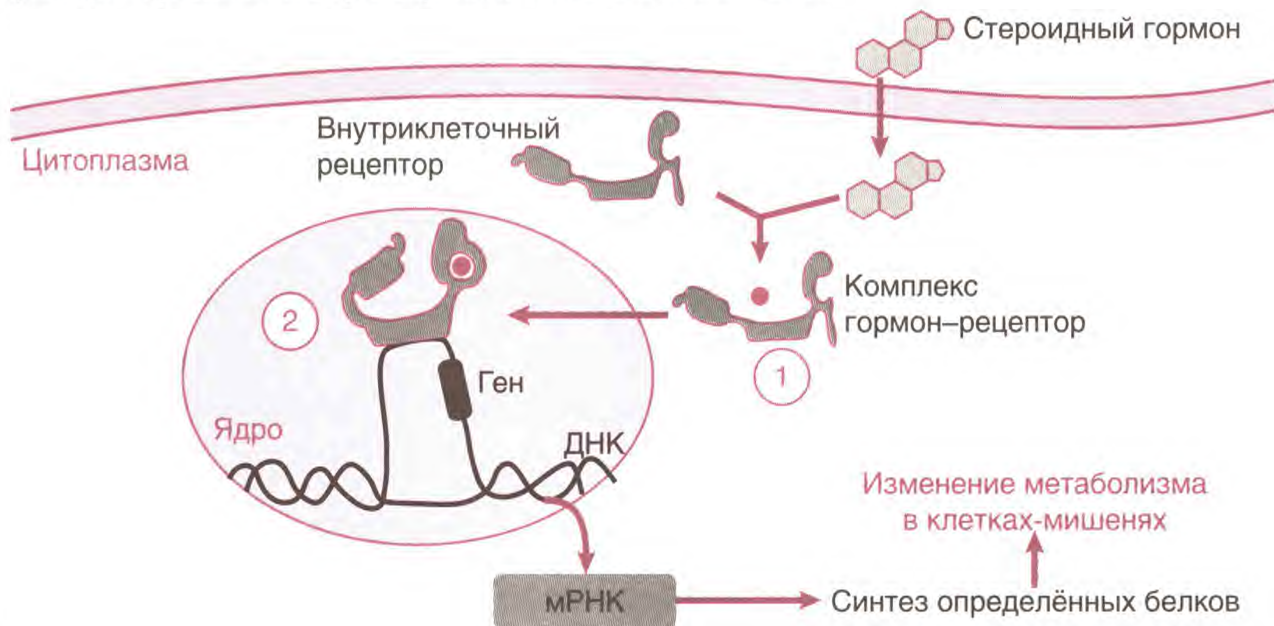
Ионотропные рецепторы, как правило, состоят как минимум из двух доменов: трансмембранного домена с ионной порой и внеклеточного домена, связывающегося с лигандом:

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

Катионные рецепторы с цистеиновой петлёй	Серотониновые 5-НТ ₃ , н-ацетилхолиновые (α -, β -), Zn^{2+} -активируемые ионные каналы (ZAC)
Анионные рецепторы с цистеиновой петлёй	GABA _A -, глициновые (α -, β -) рецепторы
Ионотропные глутаматные рецепторы	AMPA, каинатные, NMDA, орфанные
АТФ-зависимые ионные каналы	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.

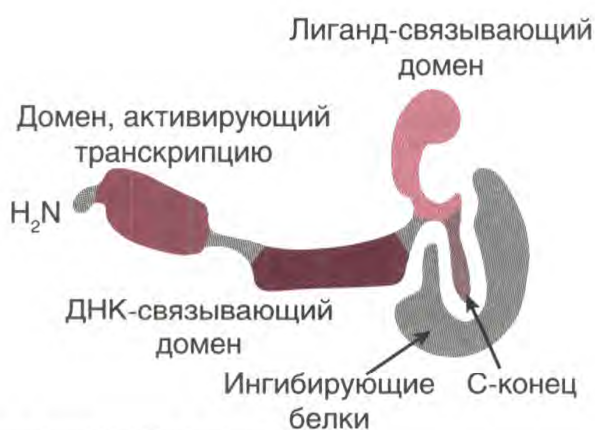
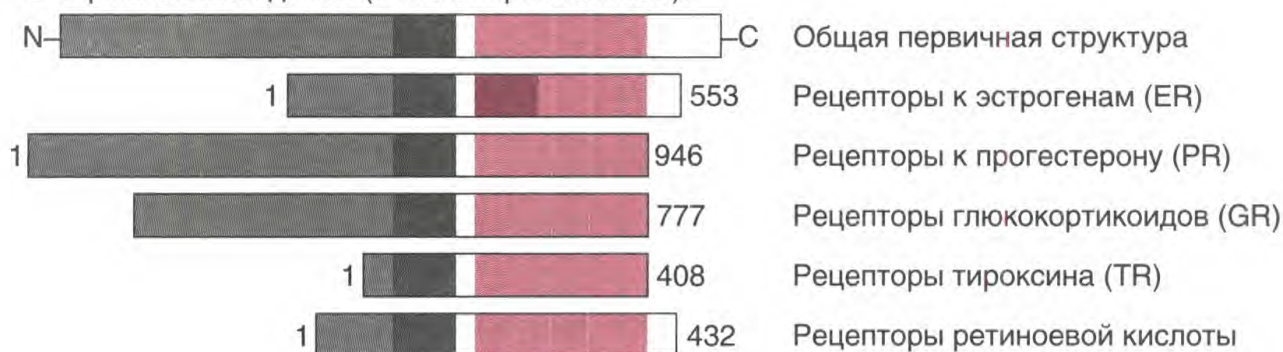
Эффекты активации некоторых внутриклеточных рецепторов

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	Жёлчные кислоты	Обмен жёлчных 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)

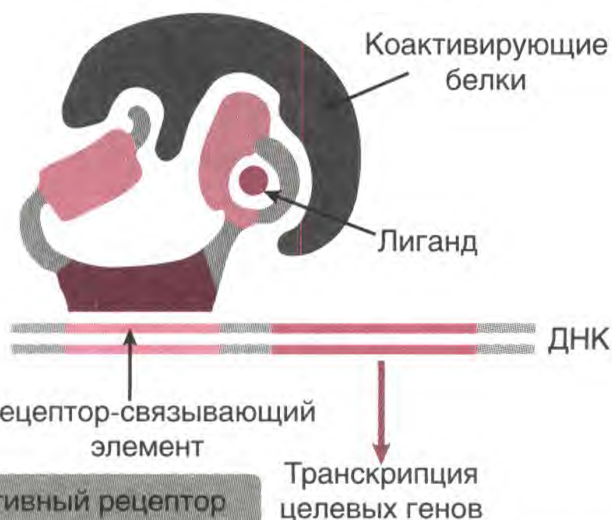
Активация экспрессии генов ядерными рецепторами

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 (А–В): 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 elements*, 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).



Неактивный рецептор



Активный рецептор

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.

02.04 Белки сигнальных путей

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

- фосфорилирование/дефосфорилирование;
- замещение ГДФ на ГТФ.

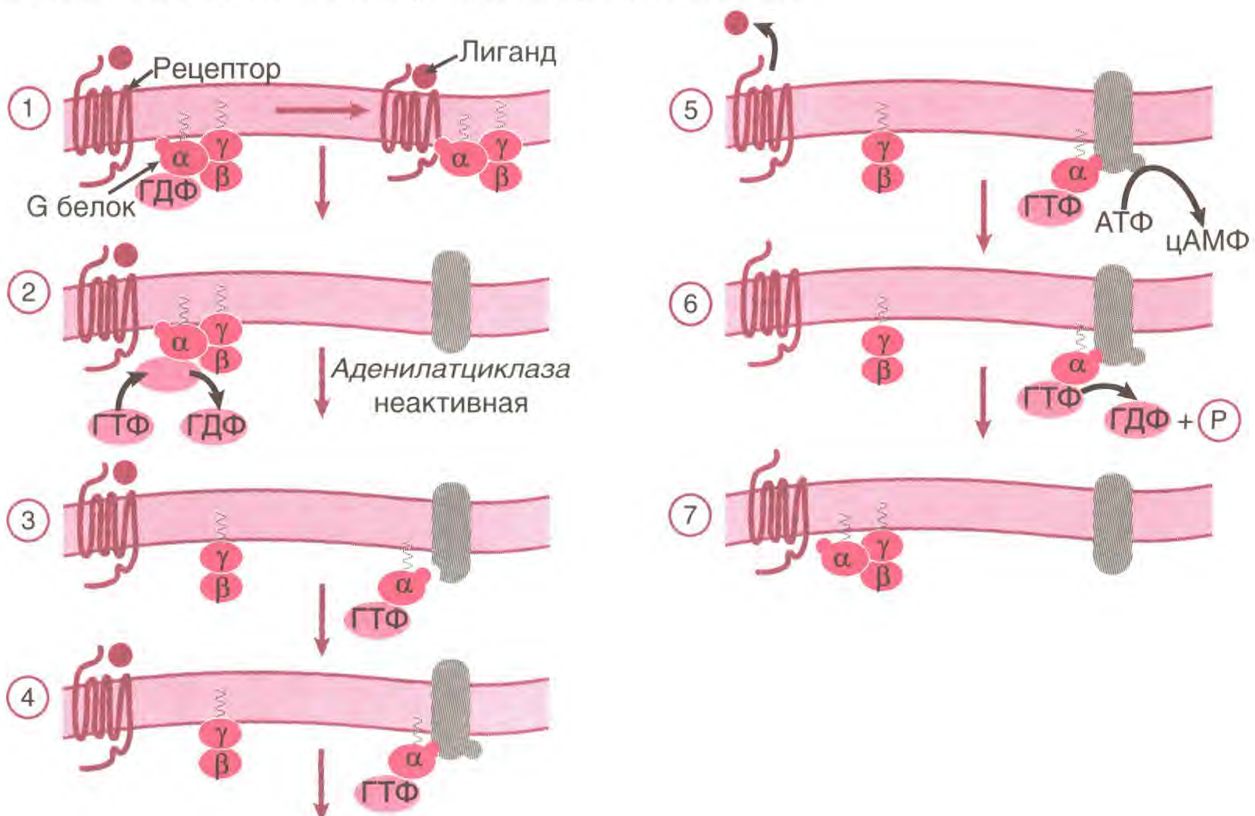


ГТФ-связывающие белки

G-белки

G-белки состоят из 3 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.

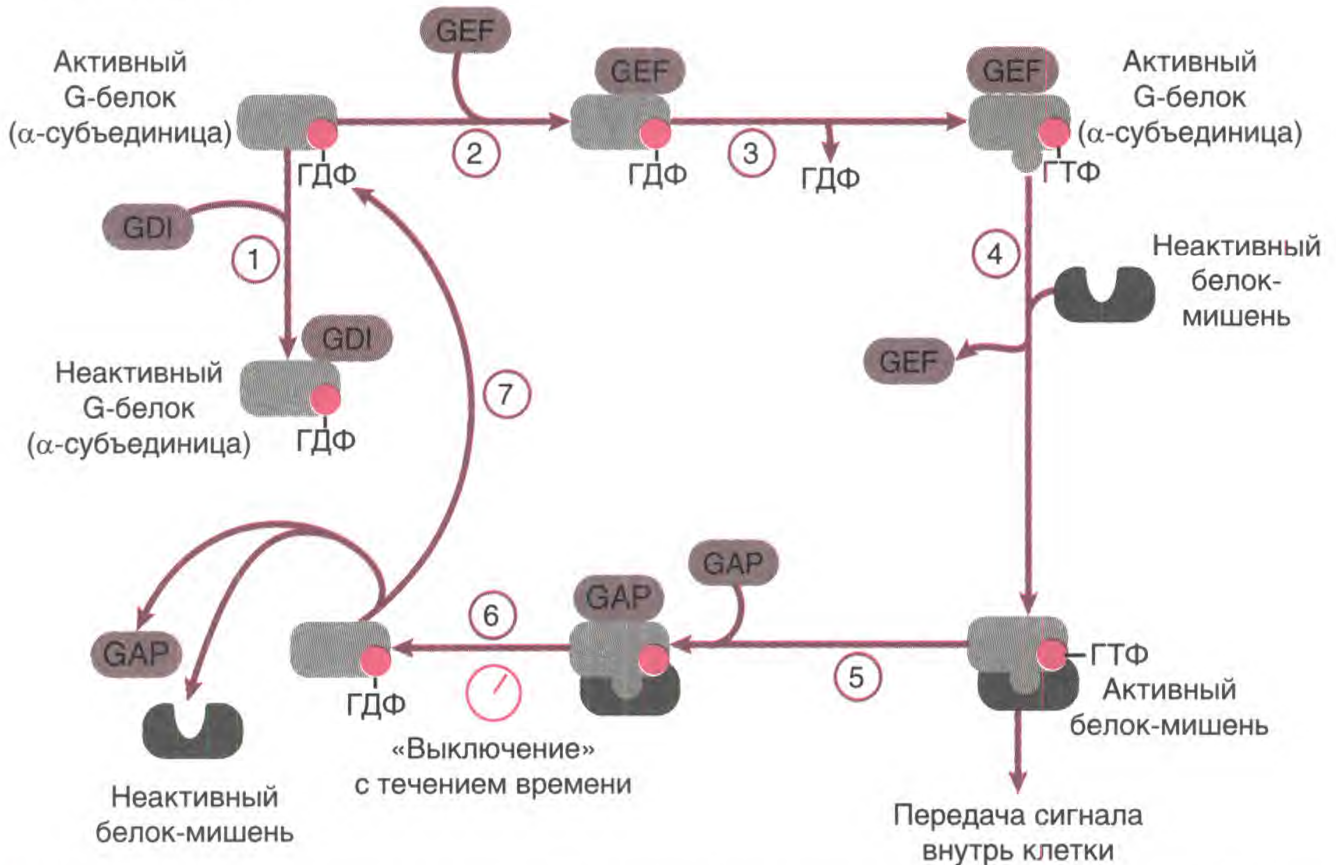
ГТФ связывается с α , после чего α диссоциирует от $\beta\gamma$ и может активировать следующую молекулу. После гидролиза ГТФ до ГДФ и P три субъединицы G-белка соединяются и остаются в неактивном состоянии до получения следующего сигнала.



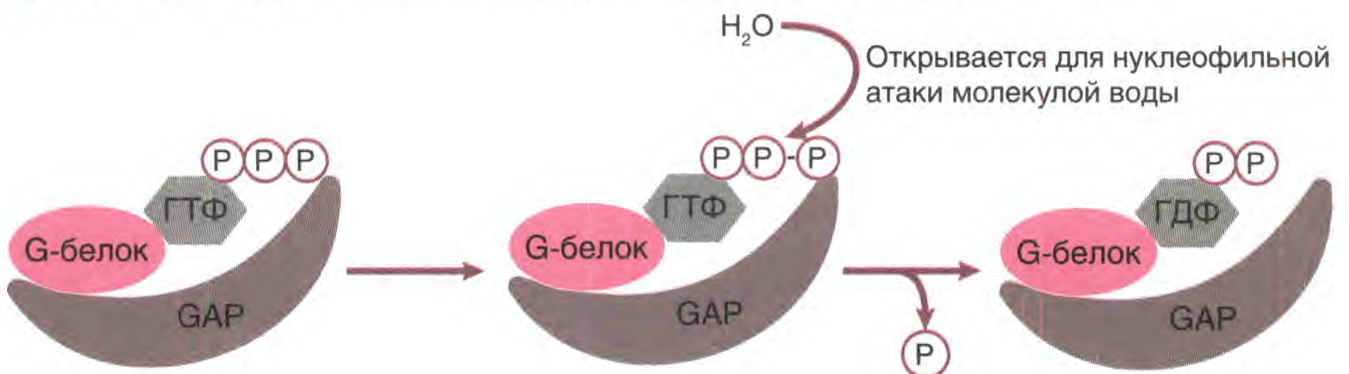
Регуляция активности G-белков

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 заменяется на ГДФ.
- ⑦ GAP диссоциирует от G-белка, α -субъединица отсоединяется от белка-мишени.



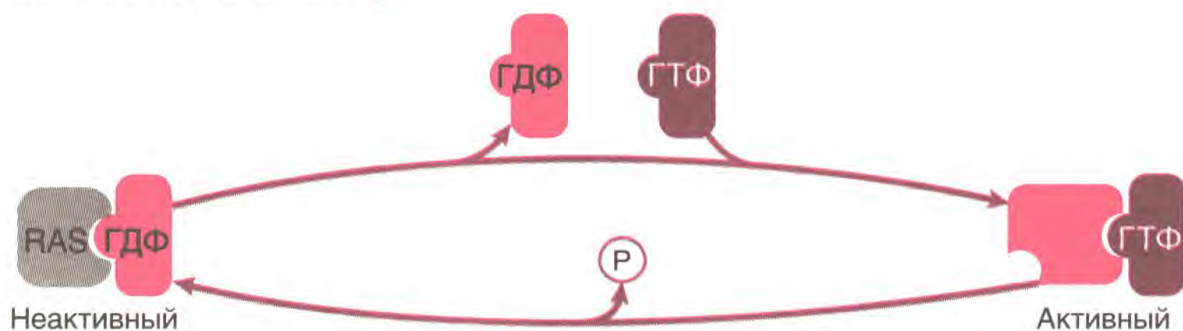
Семейства G-белков

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, инактивирует Ca^{2+} -каналы
		α и $\beta\gamma$	Активирует фосфолипазу $C\beta$
	G_i (трансдуцин)	α	Активирует фосфодиэстеразу цАМФ в фоторецепторах
III	G_q	α	Активирует фосфолипазу $C\beta$
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).



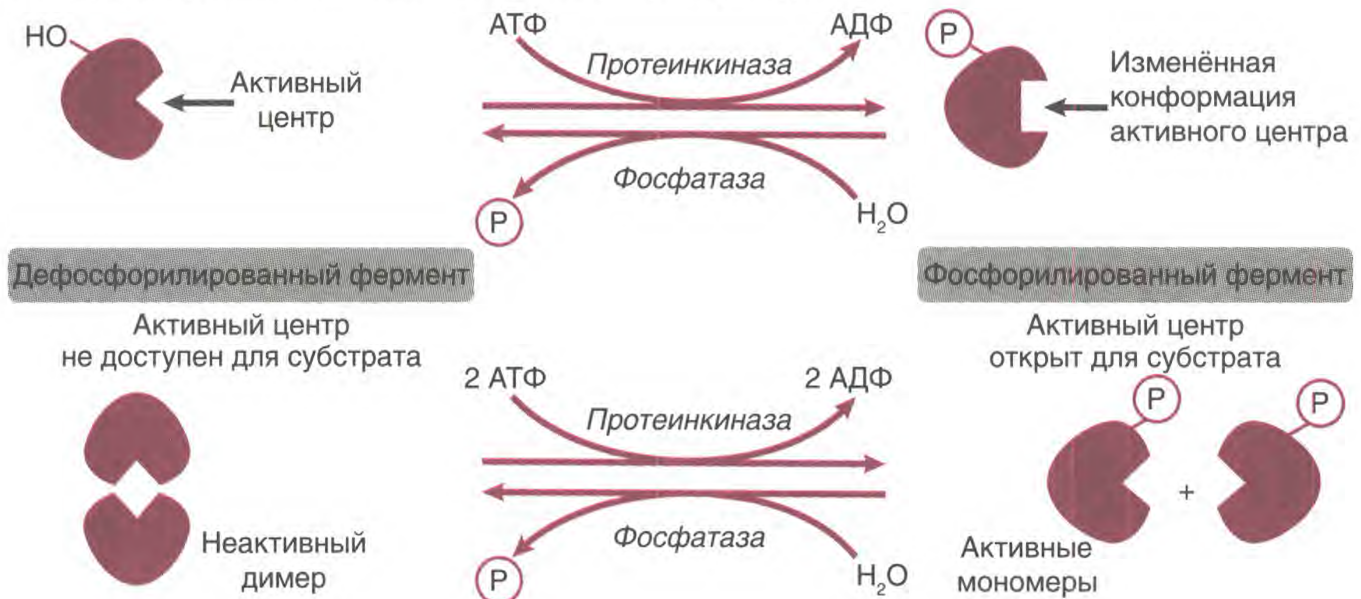
Функция	Примеры малых ГТФаз
Перенос веществ через мембрану	Arf, Rab, Sar
Ядерный транспорт	Ran
Передача сигнала	Ras
Регуляция сокращения цитоскелета	Rho
Перенос белка в ЭПР	Srp

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.

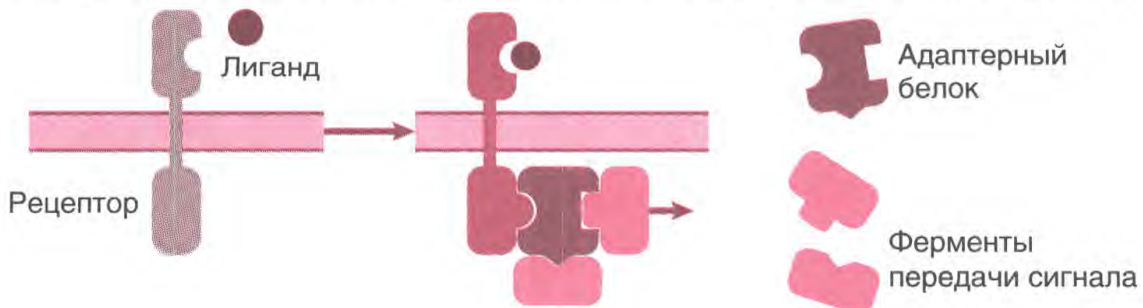
При активации протеинкиназы присоединяют P к самим себе (или к другим белкам). Их активность регулируется вторичными посредниками, взаимодействием с другими белками или аутофосфорилированием. Фосфорилирование вызывает локальное изменение заряда и конформации молекулы белка или ассоциацию субъединиц.



Адаптерные белки

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

- SH1-домены*: домены с тирозинкиназной активностью;
- SH2-домены связывают фосфорилированный тирозин;
- SH3-домены связывают последовательности 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).

02.05 Вторичные посредники

Вторичные посредники (*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.

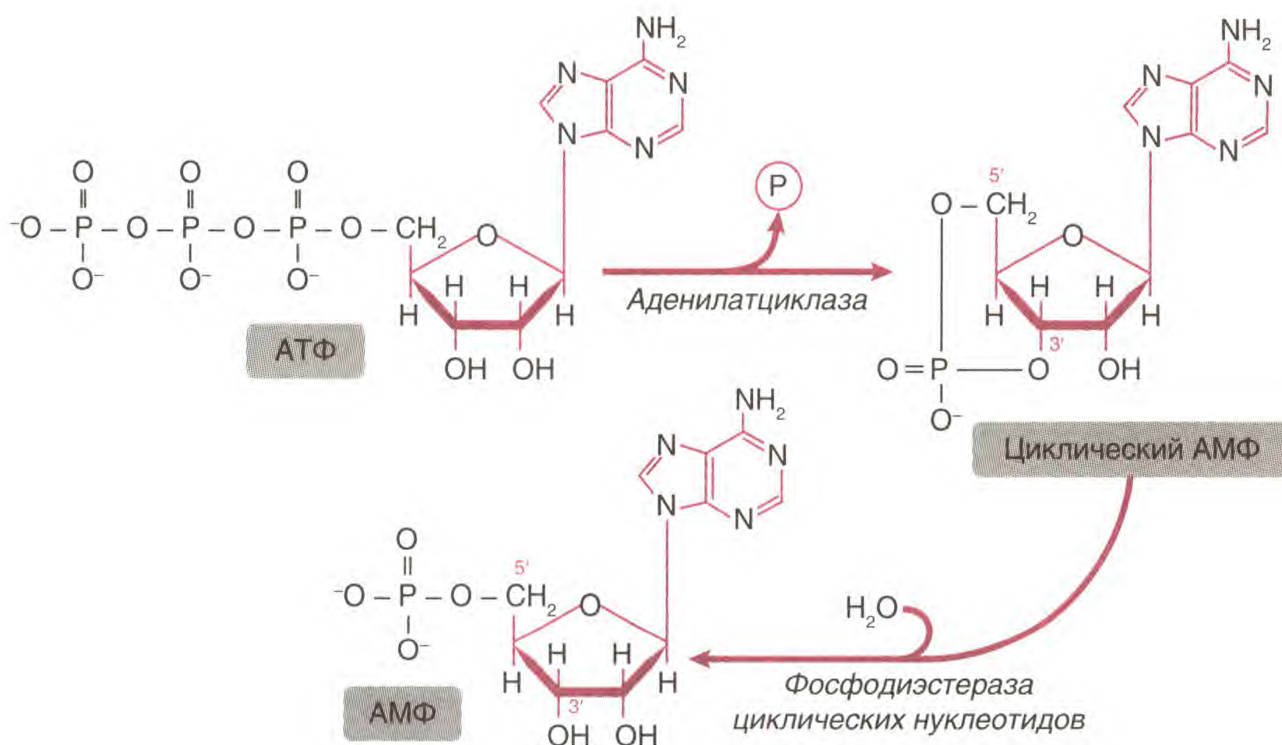
- Циклические нуклеотиды: цАМФ, цГМФ.
- Липиды.
- Ионы Ca^{2+} .
- NO (монооксид азота).

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 нескольких молекул вторичных посредников.

Циклические нуклеотиды

Циклический аденозинмонофосфат

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

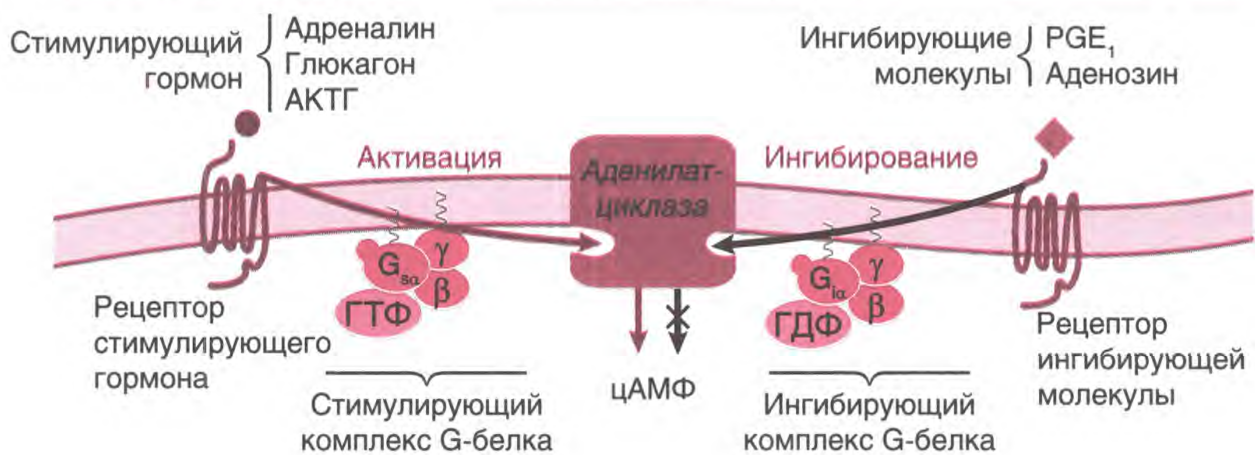


Концентрация цАМФ в покоящейся клетке составляет 10^{-8} М. цАМФ быстро распространяется в цитоплазме клетки, благодаря чему может амплифицировать сигнал более чем 100-кратно. Мишенями цАМФ являются киназы, ионные каналы, факторы замены малых ГТФаз (Rap1, Rap2).

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

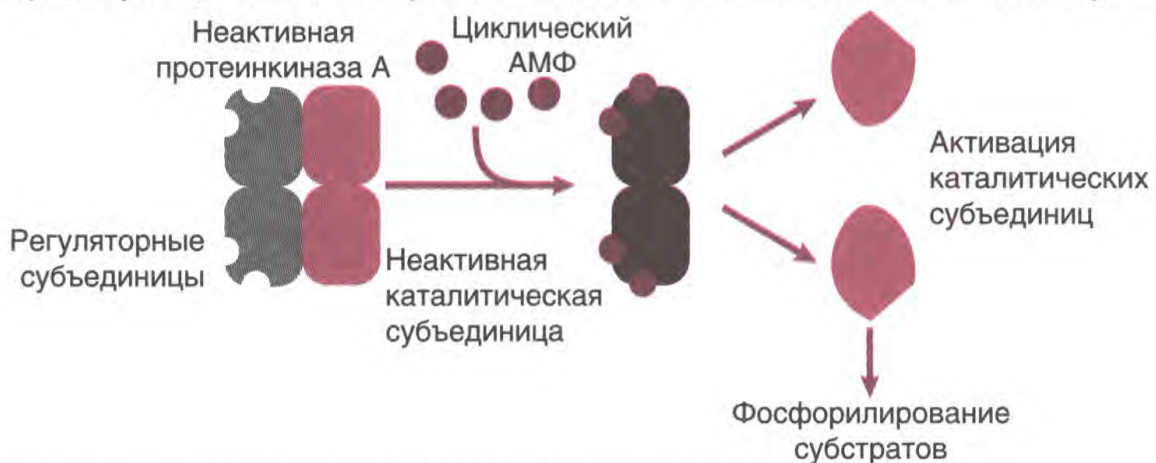
Фосфодиэстеразы (ФДЭ) — группа ферментов, гидролизующих фосфодиэфирную связь (цАМФ-, цГМФ-фосфодиэстеразы и др.). Ингибиторы ФДЭ 5-го типа (силденафил, варденафил, тадалафил) используются для лечения эректильной дисфункции и лёгочной гипертензии.

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
Адиipoциты	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

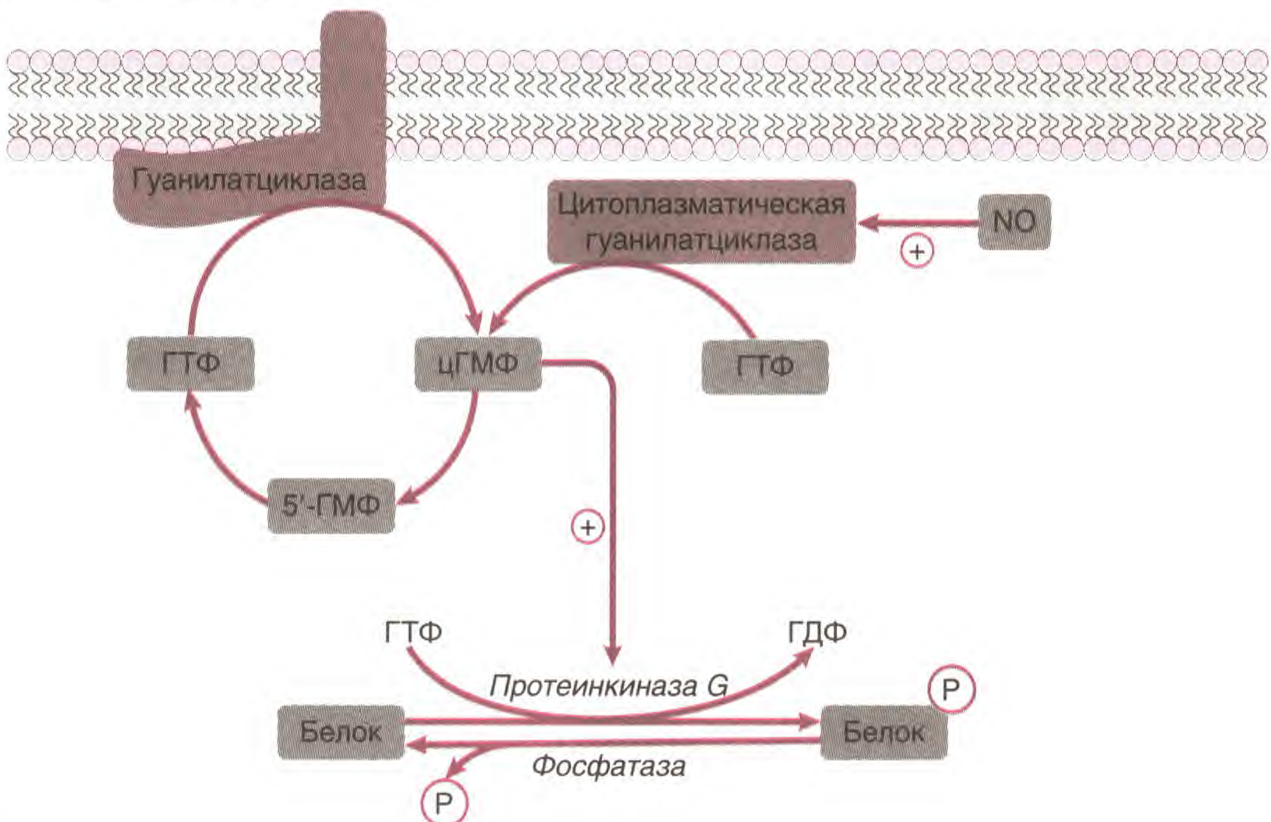
Образуется из ГТФ под действием гуанилатциклазы.



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.



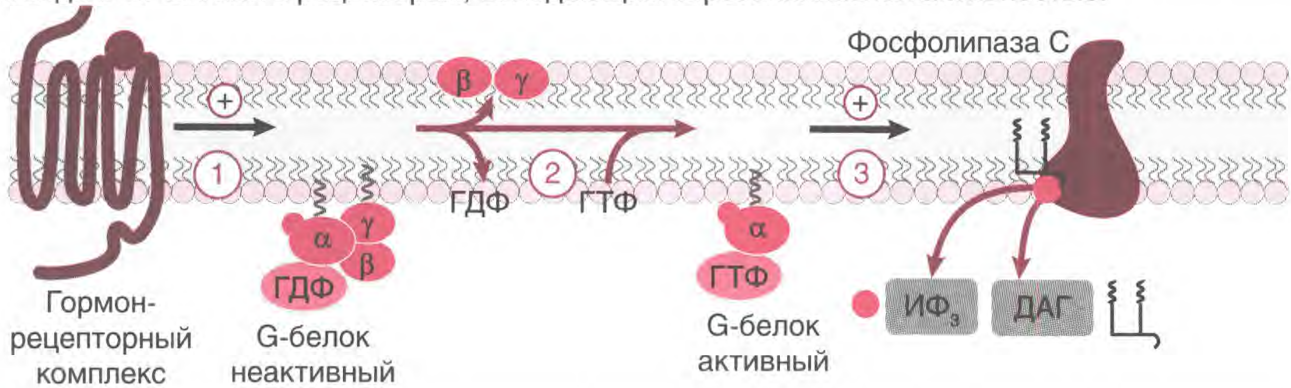
Конечные эффекты цГМФ:

- 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.

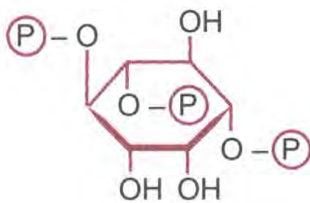
Липидные вторичные посредники

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 диацилглицерол (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 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 рафт.

- 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 гуанилатциклазу, которая продуцирует цГМФ.

Ионы кальция (Ca^{2+})

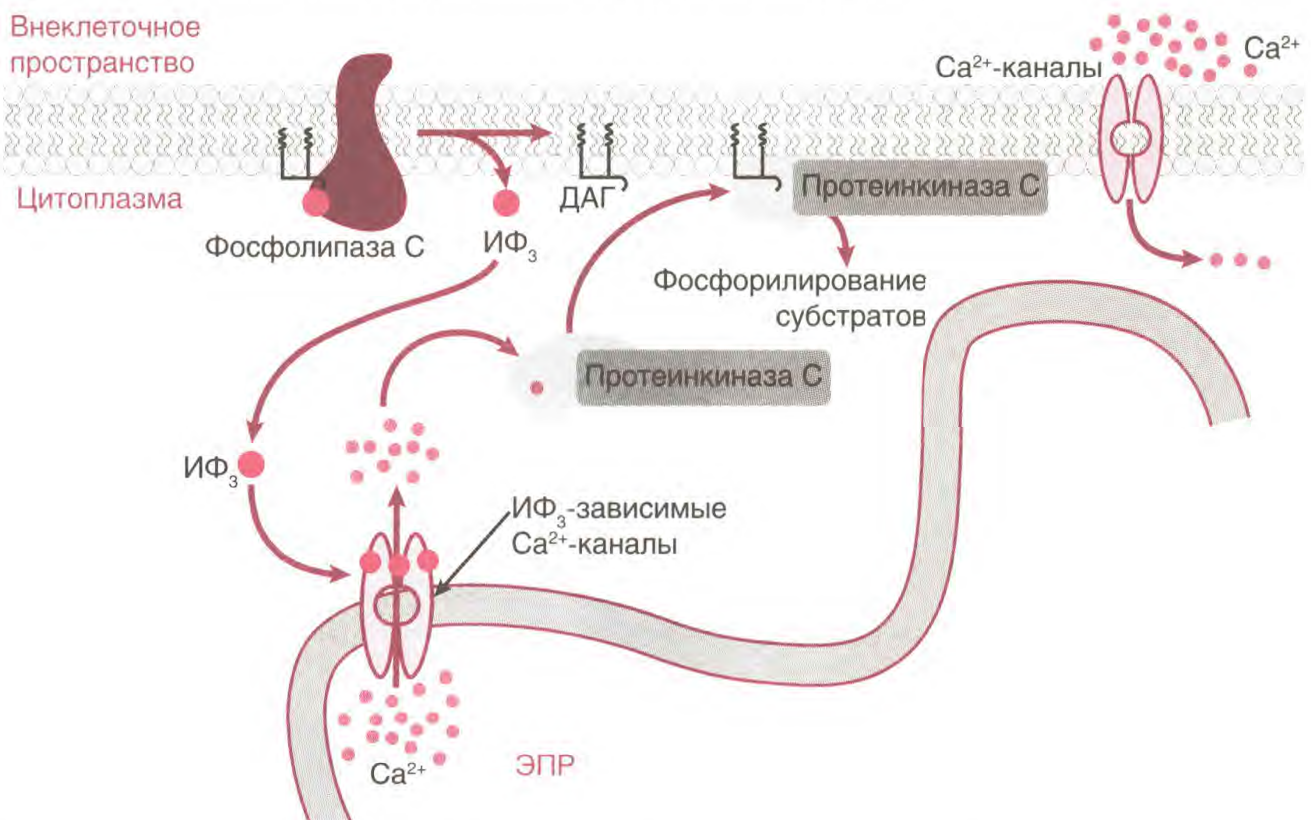
Концентрация Ca^{2+} в цитоплазме составляет 10^{-7} – 10^{-8} М, что примерно в 10 000 раз меньше, чем во внеклеточном пространстве. Низкая концентрация Ca^{2+} в цитоплазме обеспечивается работой насоса, постоянно выкачивающего Ca^{2+} из цитоплазмы в ЭПР, а также каналов, которые выкачивают Ca^{2+} 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:

- ИФ_3 -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.).

02.06 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/демети́лирование 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 пре-инициационных 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.

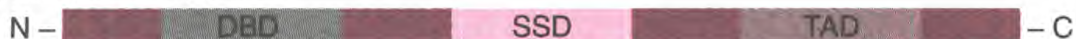
Факторы транскрипции (транскрипционные факторы) — белки, контролирующие процесс синтеза мРНК на матрице ДНК путём связывания со специфичными участками ДНК. Транскрипционные факторы выполняют функцию либо самостоятельно, либо в комплексе с другими белками. Они обеспечивают снижение (репрессоры) или повышение (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, Фохо);
- 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

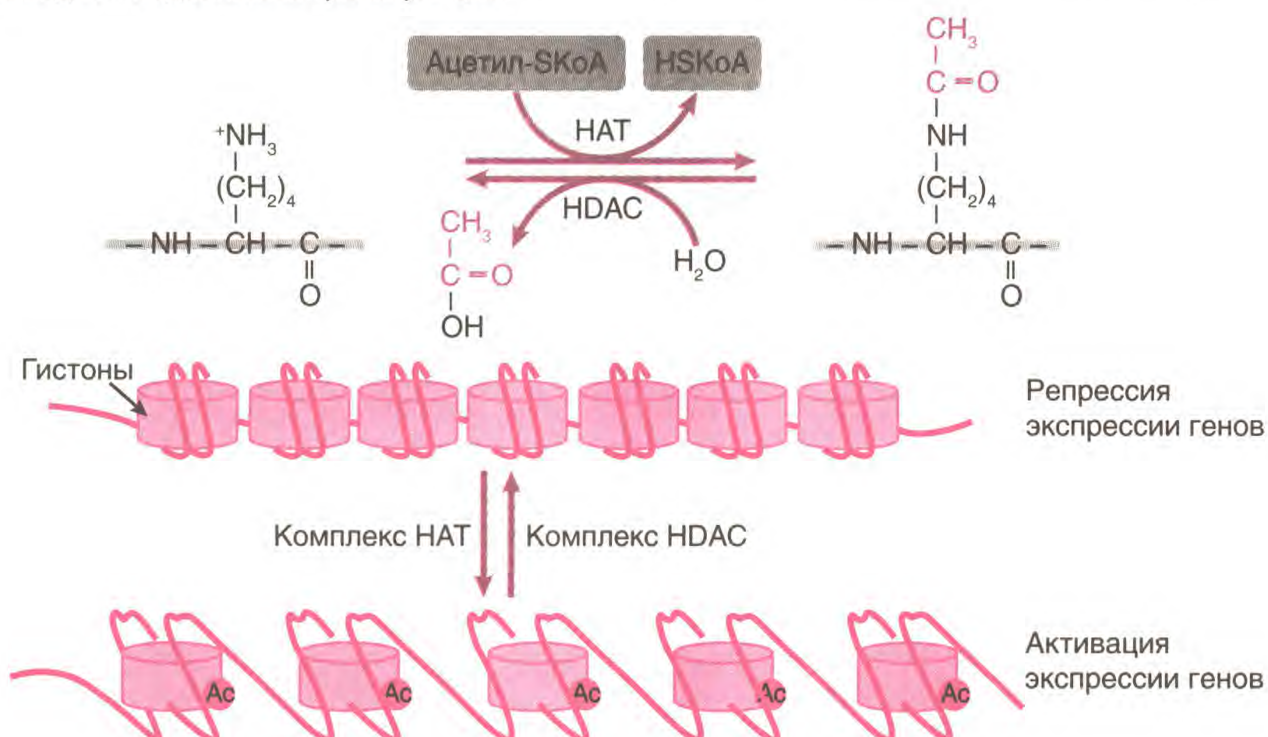
Комплекс гистоновых деацетилаз (HDAC)	Деацетилируют гистоны и стимулируют сворачивание хроматина, что делает невозможной экспрессию генов
---------------------------------------	---

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 увеличивает отрицательный заряд на их поверхности, что приводит к отталкиванию гистонов 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.

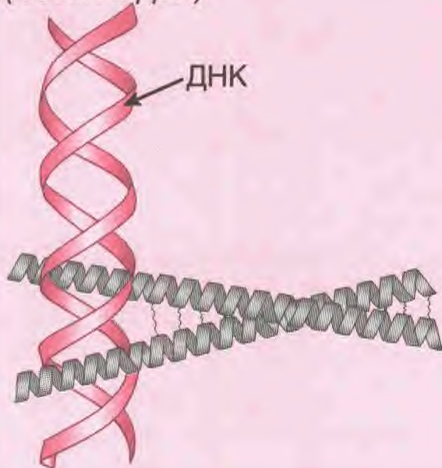


ДНК-связывающие участки белка (мотивы)

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*)



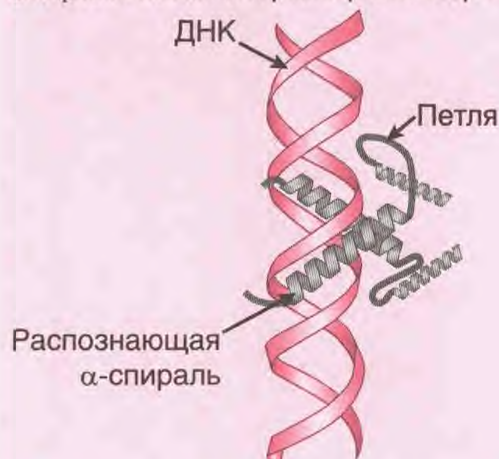
Домен, состоящий примерно из 30 аминокислотных остатков и образующий α -спираль, в которой остатки лейцина (обычно 4–5 остатков) расположены вдоль одной её стороны. Лейциновая застёжка обеспечивает формирование димерной структуры белков, а также взаимодействие с ДНК, в частности с её палиндромными последовательностями

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*)



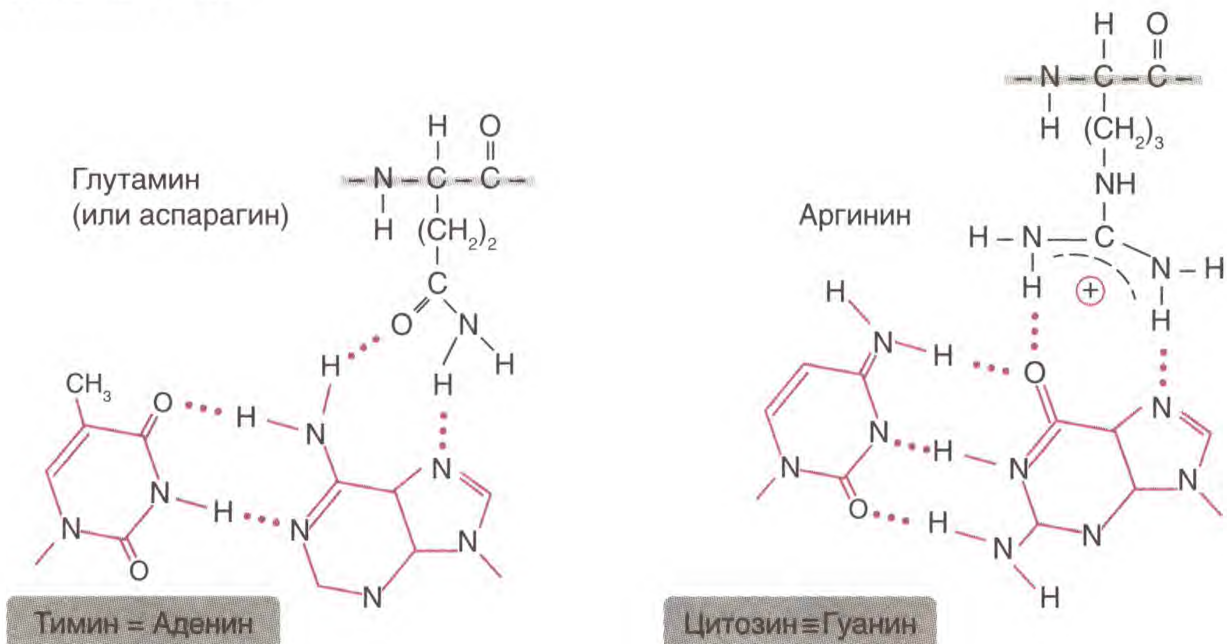
Участок белка, представленный двумя α -спиралями, соединёнными петлёй (более длинный участок, в отличие от структуры «спираль-поворот-спираль»). Как правило, включающие такой домен транскрипционные факторы представлены димерными белками. Они участвуют в регуляции циркадных ритмов, регуляции экспрессию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

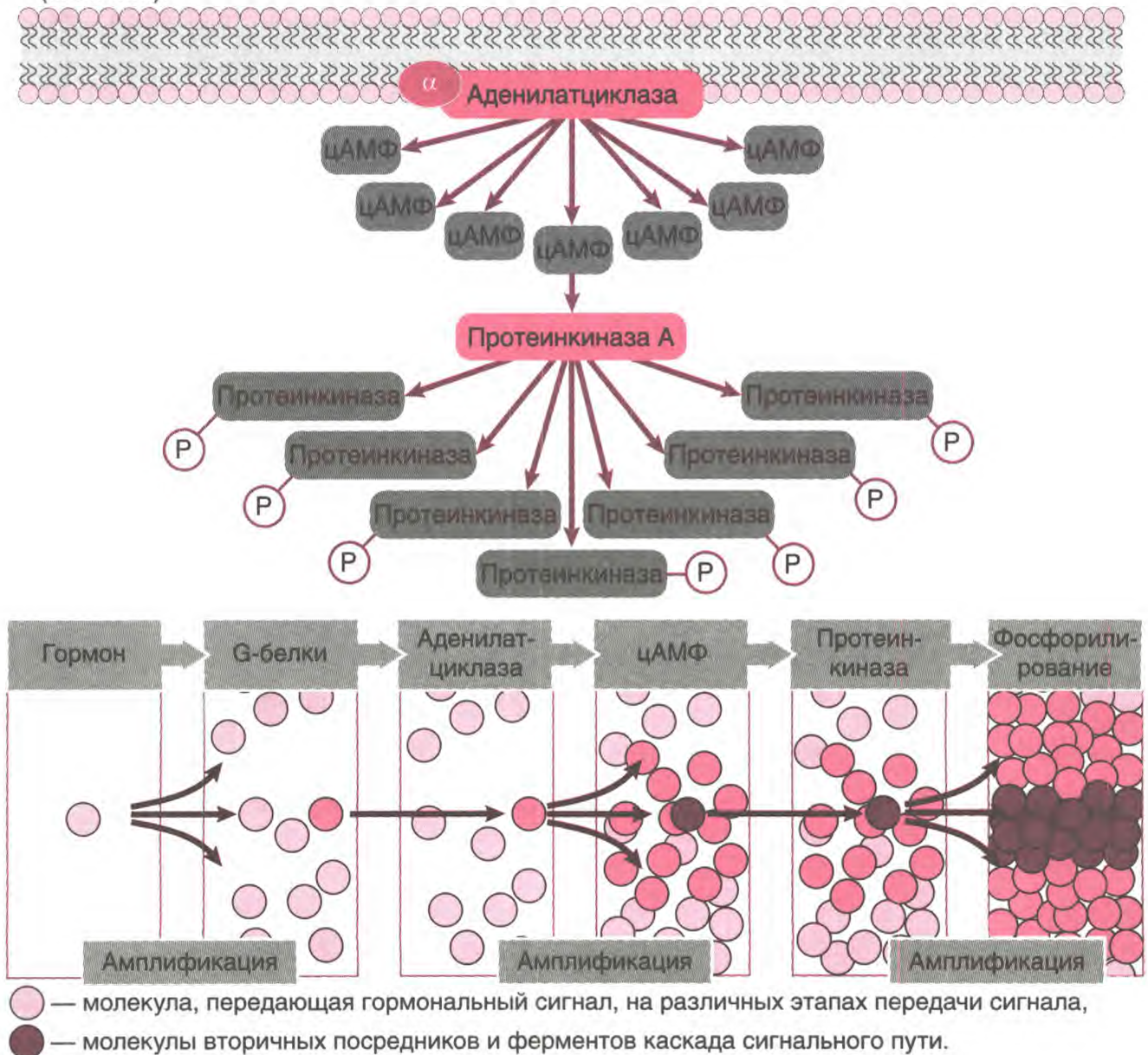
02.07 Амплификация и прекращение действия сигнала

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 несколько 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).

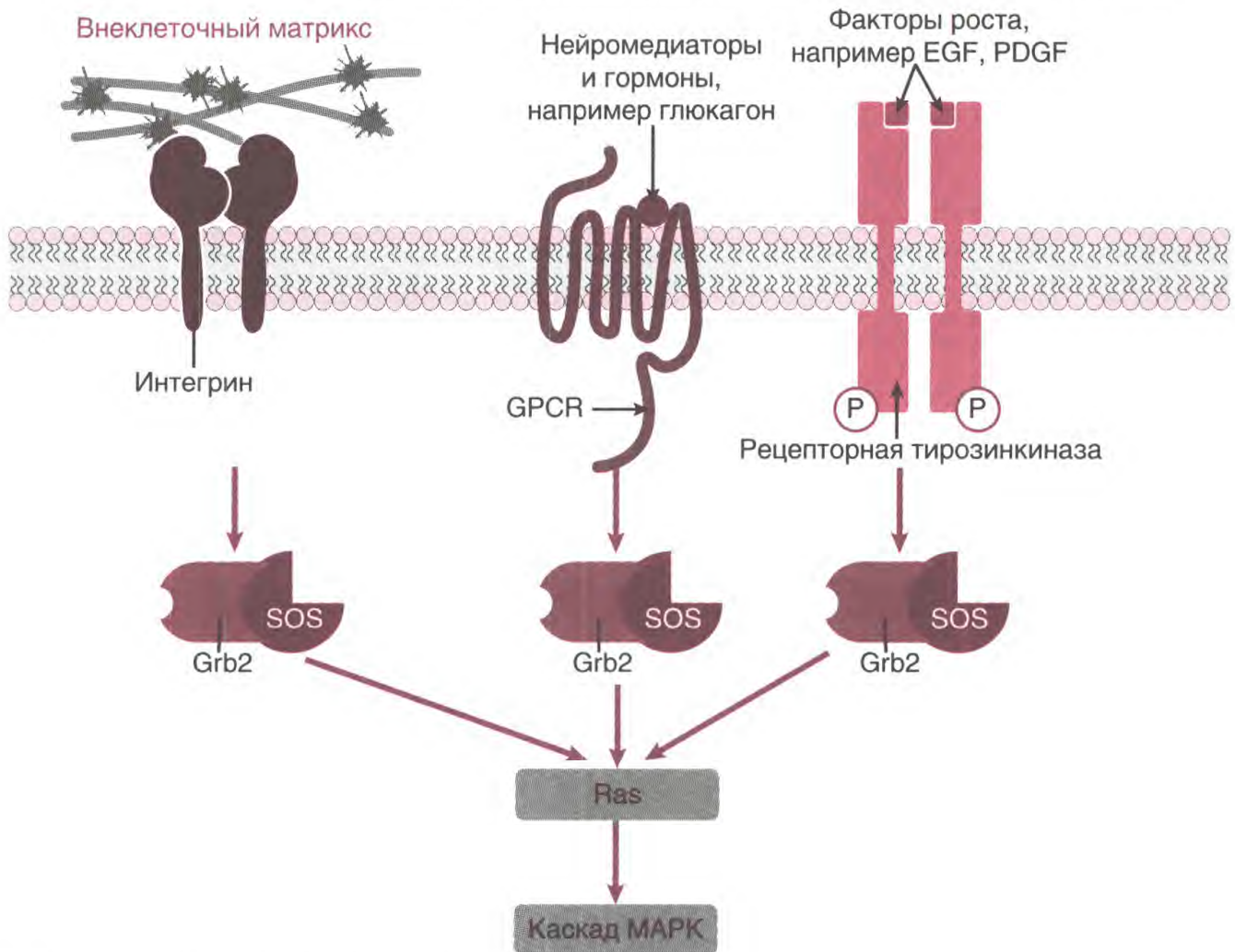
02.08 Взаимодействие сигнальных путей

В клетке расположены сотни рецепторов, одновременно принимающих сигналы от внешней 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 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 один эффект (например, некоторые GPCR, рецепторные тирозинкиназы и интегрины могут стимулировать привлечение к мембране адаптерного белка Grb2 и активировать Ras и каскад MAPK).



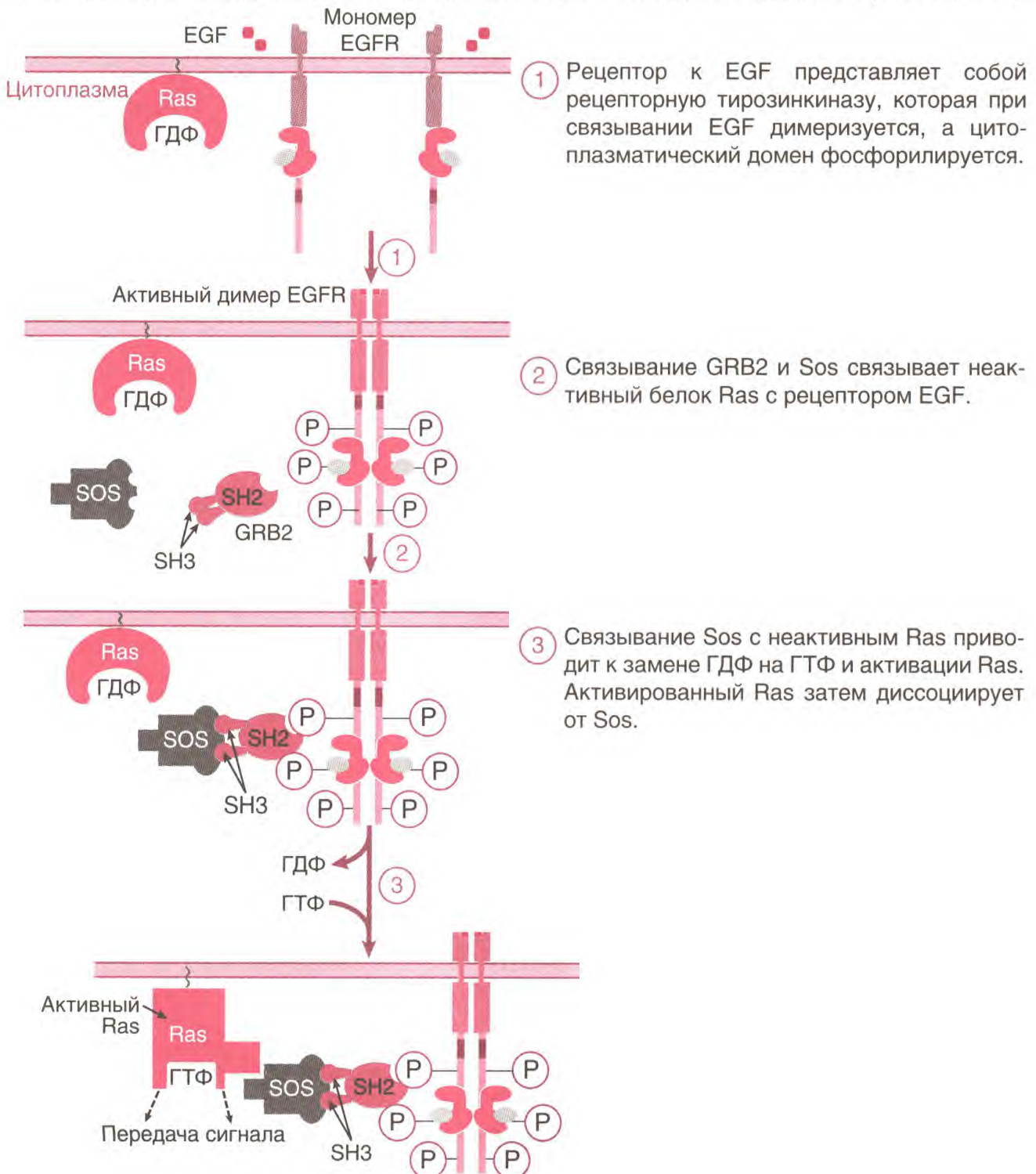
Выбор и сила ответа на сигнал определяется:

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

02.09 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 (*epidermal growth factor*, эпидермальный фактор роста), FGFR (фактор роста фибробластов), PDGFR (тромбоцитарный фактор роста).



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, инициирует каскад МАРК (митоген-активируемых протеинкиназ).
- 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.

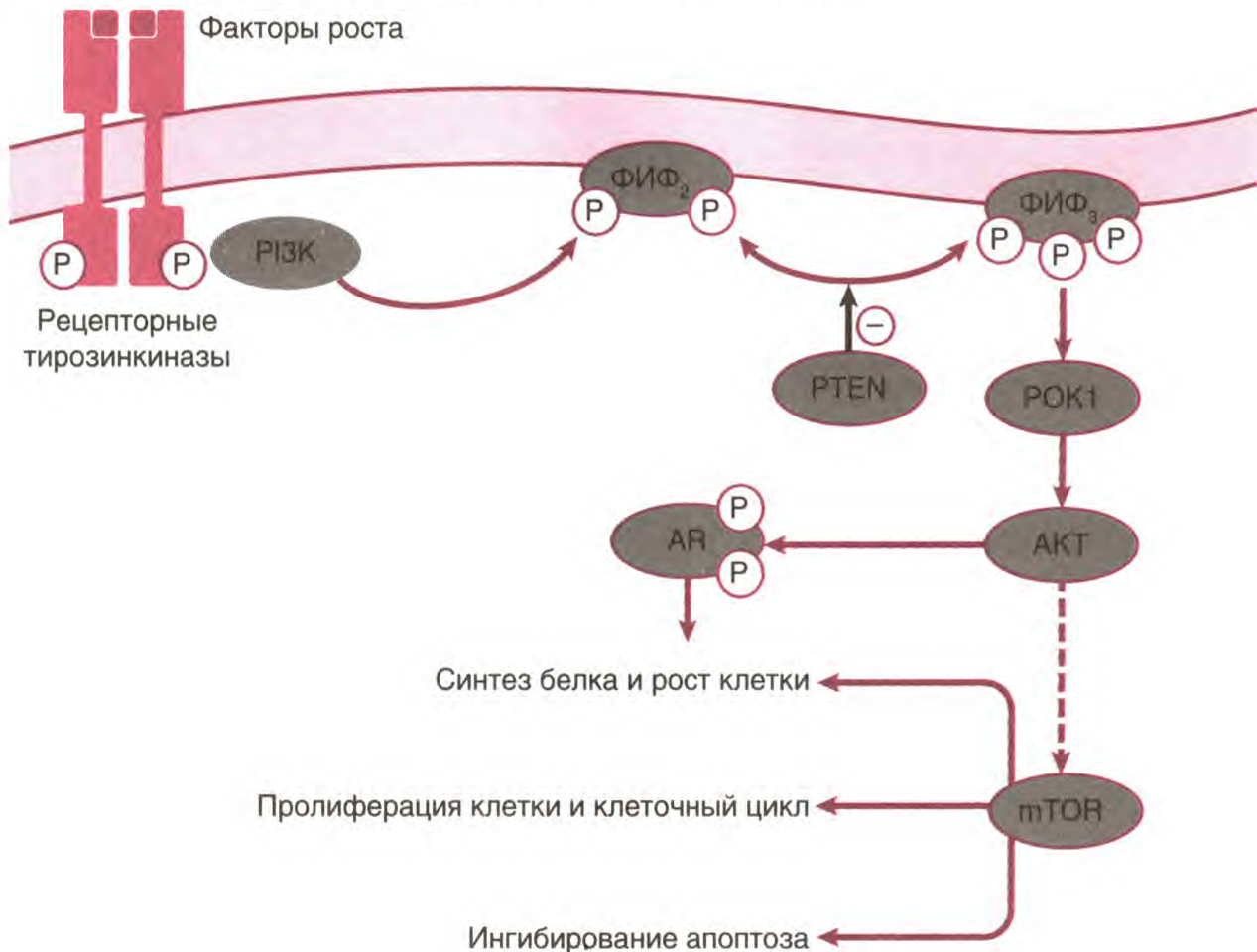
При нарушении регуляции МАРК-сигналинга возникают некоторые типы злокачественных опухолей.

*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.

02.10 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-киназа, 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.
- АКТ (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 (инициирующий 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.

02.11 Сигнальный путь JAK/STAT

Сигнальный путь JAK/STAT регулирует процессы иммунного ответа, деления или гибели клеток. Нарушения в сигнальном пути JAK/STAT характерны для клеток злокачественных опухолей и заболеваний с аутоиммунным компонентом (псориаз, тяжёлый врождённый комбинированный иммунодефицит и др.). Сигнальный путь состоит из двух звеньев:

- янус-киназ (JAK1, JAK2, JAK3 и TYK2), связанных с мембранными рецепторами;
- транскрипционных факторов (STAT — *signal transducer and activators of transcription*).

Сигнальный путь JAK/STAT активируется цитокинами (интерферонами и интерлейкинами) при их взаимодействии с мембранными рецепторами. При этом рецепторы цитокинов димеризуются, что позволяет киназам JAK присоединить к ним **P**. После этого два белка STAT присоединяются к **P** и образуют димер STAT–STAT с двумя остатками **P**. В виде димера STAT проникает в ядро клетки, где вызывает транскрипцию целевых генов.



02.12 Сигнальный путь NF-κB

Сигнальный каскад, который активируется рецепторами ФНО α или *Toll-like* рецепторами, заканчивается активацией каспаз и высвобождением NF-κB.

Семейство рецепторов ФНО (рецепторы ФНО, Trail, Fas)	Рецепторы содержат «домены смерти» (<i>death domain</i>), при участии которых формируется комплекс белков, активирующих каспазы. Взаимодействие ФНО с рецепторами запускает апоптоз в опухолевых клетках, опосредует воспалительный ответ и регулирует функционирование иммунной системы
Toll-like рецепторы	Распознают чужеродные молекулы, участвуют в распознавании и ответе на инфекционные агенты

NF-κB — универсальный транскрипционный фактор, контролирующей экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла, регулирует дифференцировку кроветворных клеток. Нарушения сигнального пути NF-κB могут вызывать воспаление, аутоиммунные и онкологические заболевания.

3

Окислительный стресс

03.01 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 \bar{e} на частично заполненные орбитали невозможно без обращения одного электронного спина.

Неспаренные электроны



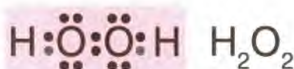
Кислород



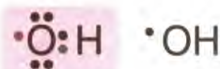
Супероксид анион-радикал



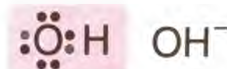
Пероксид анион



Пероксид водорода

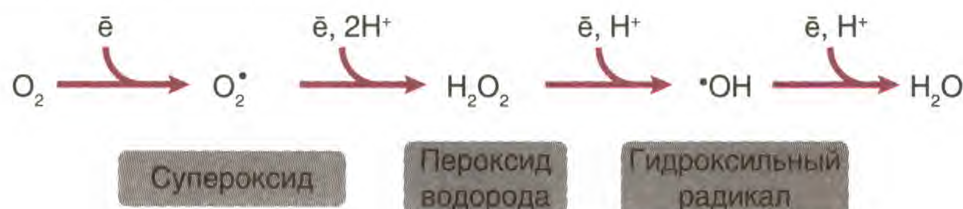


Гидроксил радикал



Гидроксил анион

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), монооксид азота (NO), пероксинитрит (ONOO⁻) и ряд других соединений.

Неспаренные электроны



Синглетный кислород



Монооксид азота

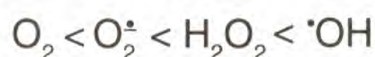


Пероксинитрит анион

Основные характеристики большинства АФК:

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

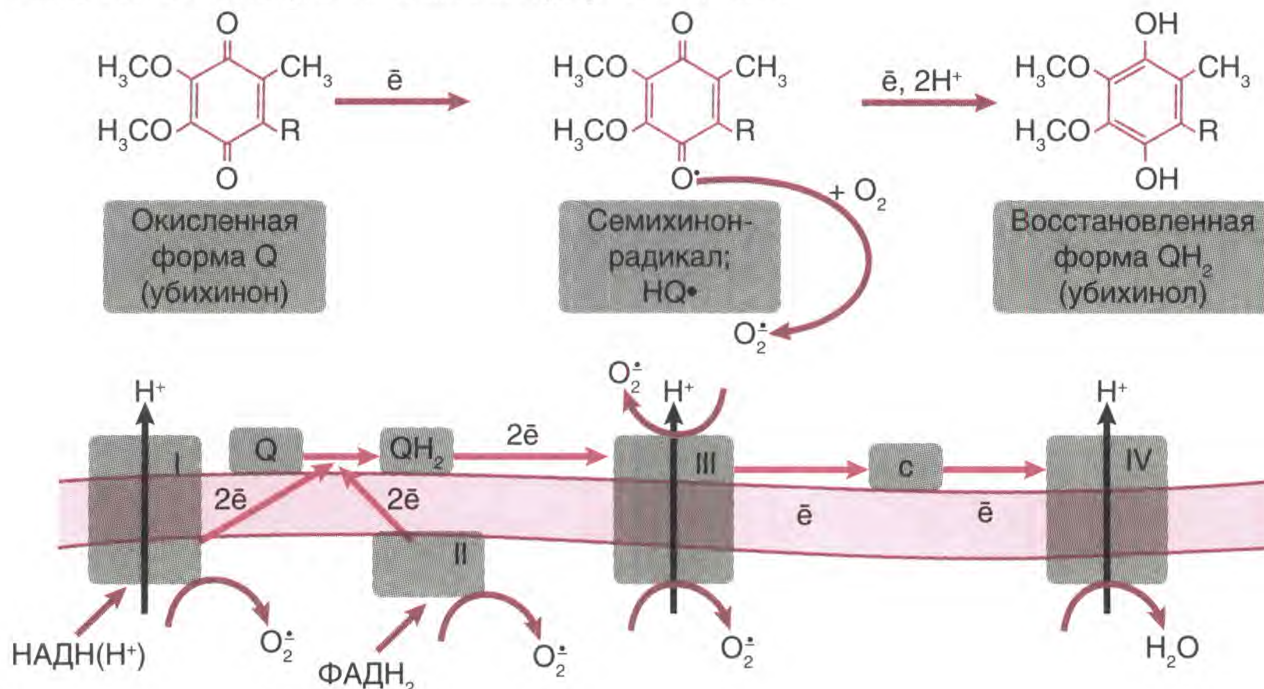
Окислительная способность АФК возрастает в ряду.



Источники активных форм кислорода

Около 95% всего потребляемого кислорода в клетке восстанавливается в митохондриях до H_2O в процессе окислительного фосфорилирования. Остальные 1–5% в результате различных реакций превращаются в АФК.

- «Утечка» \dot{e} в ЦПЭ (I, II и III комплексы) с участием КоQ.



- «Утечка» \dot{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, ксантинооксидазы, 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): $Hb(Fe^{2+}) \rightarrow Hb(Fe^{3+}) + \dot{e}$.
- Воздействие ультрафиолета или радиационного облучения.

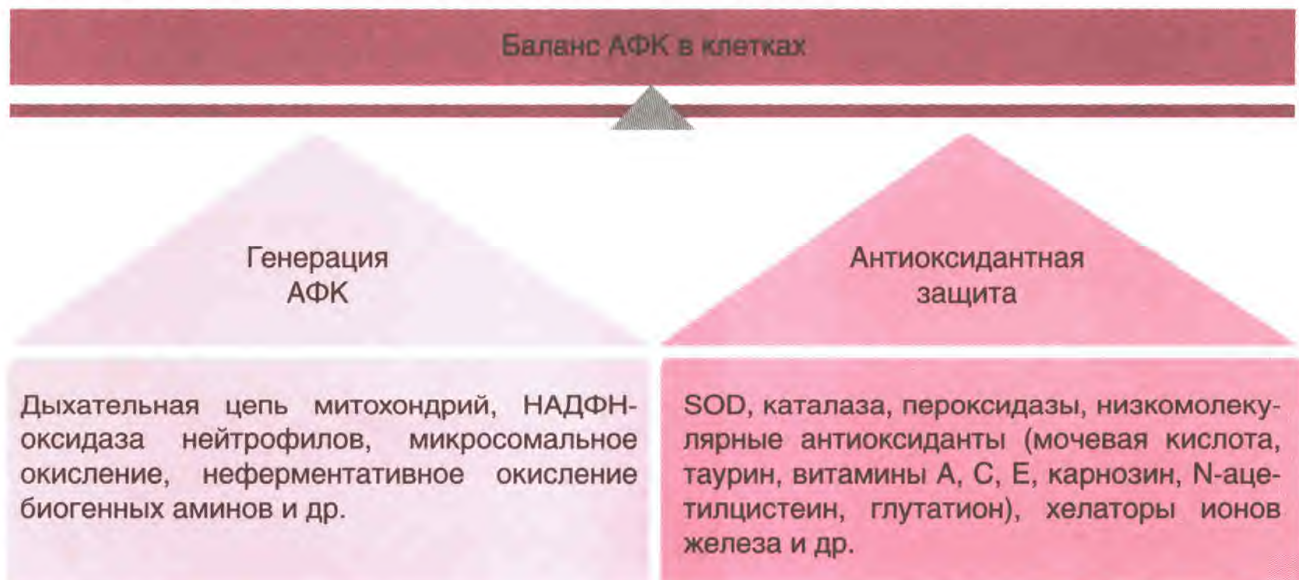
03.02 Редокс-баланс и окислительный стресс

Физиологически важные функции активных форм кислорода

- АФК участвуют (через АФК-зависимый сигналинг) в регуляции клеточных процессов (клеточное деление, дыхание, пролиферация, дифференцировка и др.). Образование АФК различными изоформами НАДФН-оксидазы играет важную роль в регуляции каскада межклеточной сигнализации в различных типах фагоцитирующих клеток, включая фибробласты, эндотелиальные клетки, гладкомышечные клетки сосудов, миоциты и тиреоциты.
- АФК оказывают бактерицидное действие.
- АФК активируют иммунные реакции лейкоцитов.
- АФК регулируют состояние сосудистой системы. Монооксид азота (NO) снижает агрегацию тромбоцитов и адгезию нейтрофилов к эндотелию, регулирует сосудистый тонус, вызывая расслабление гладких мышц кровеносных сосудов.
- АФК ускоряют обновление белковых структур. Протеазы быстрее гидролизуют окисленный белок, что ускоряет обновление клеточных структур.
- АФК регулируют микровязкость клеточных мембран. Перекисное окисление липидов (ПОЛ) играет роль не только повреждающего, но и регулирующего фактора, поддерживая микровязкость мембран на определённом уровне. Реакции ПОЛ, например, усиливаются при повышении содержания холестерина, уплотняющего фосфолипидный бислой.

Редокс-баланс

В норме существует баланс между продукцией АФК и уровнем антиоксидантной защиты (активность антиоксидантных ферментов и содержание низкомолекулярных антиоксидантов), который обеспечивает физиологически необходимый уровень АФК.



Окислительный стресс

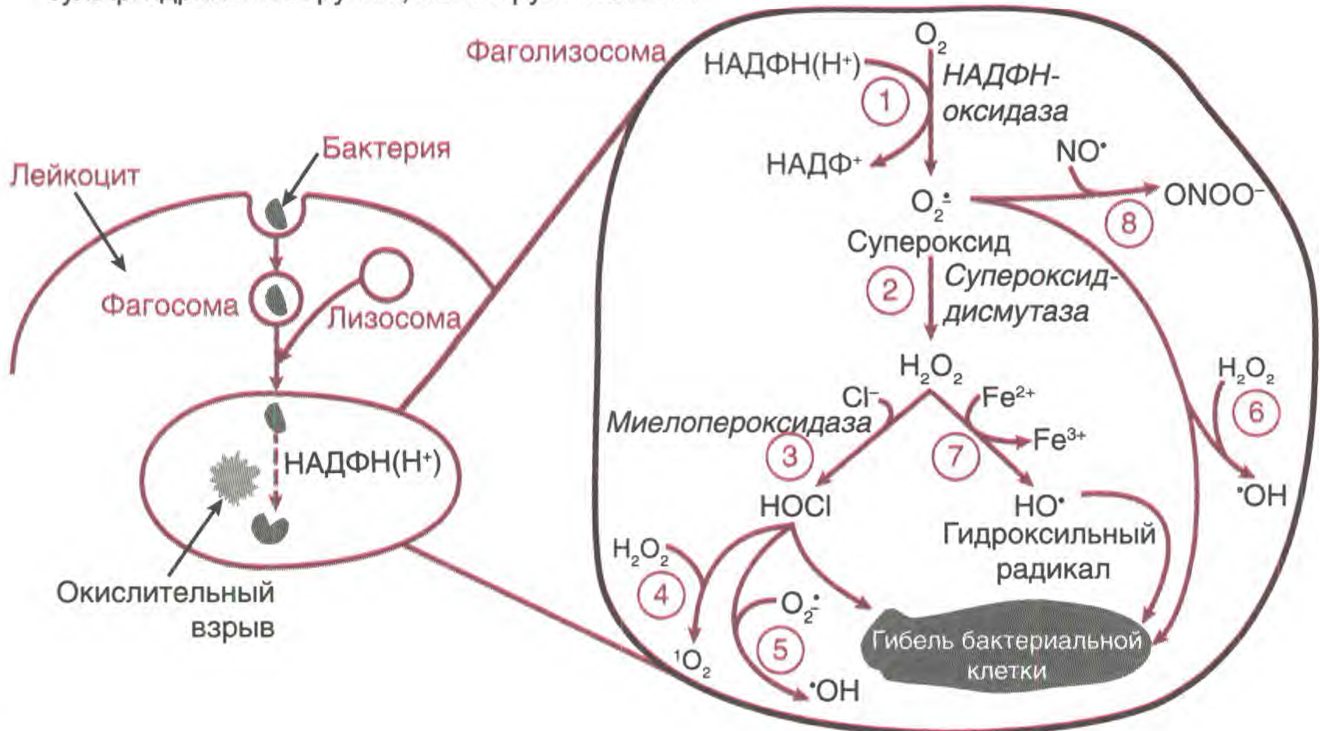
Окислительный стресс (оксидативный стресс) — нарушение окислительно-восстановительного равновесия в сторону окисления и образования вторичных свободных радикалов. При окислительном стрессе резко активируются процессы ПОЛ, приводящие к нарушению структуры и функции мембран, происходит свободнорадикальное повреждение ДНК, белков, жирных кислот.

03.03 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 уровень контроля) 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 $O_2^{\cdot-}$ с использованием НАДФН(H^+);
- ② дисмутации $O_2^{\cdot-}$ с образованием H_2O_2 ;
- ③ образования гипохлорной кислоты ($HOCl$) из H_2O_2 и ионов Cl^- (при действии миелопероксидазы), которая обладает высоким антимикробным эффектом;
- ④ взаимодействия $HOCl$ с пероксидом водорода, которое приводит к образованию синглетного кислорода (1O_2), основной мишенью которого являются полиненасыщенные ВЖК. Результатом перекисного окисления последних 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 $O_2^{\cdot-}$ высокореакционноспособных $\cdot OH$ радикалов, также инициирующих деструкцию поверхностной мембраны микроорганизмов;
- ⑥ образования $\cdot OH$ радикалов путём реакции $O_2^{\cdot-}$ с H_2O_2 ;
- ⑦ образования $\cdot OH$ радикалов в результате реакции Фентона из H_2O_2 в присутствии ионов Fe^{2+} ;
- ⑧ образования пероксинитрита ($ONOO^-$) в результате взаимодействия $O_2^{\cdot-}$ с оксидом азота NO^{\cdot} , продуцируемым в макрофагах благодаря активности NO -синтазы. $ONOO^-$ окисляет сульфгидрильные группы, активирует апоптоз.



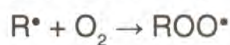
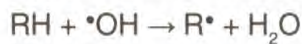
Образованные АФК разрушают бактериальную клетку. Сам нейтрофил при этом не погибает, так как НАДФН(H^+)-зависимая глутатионредуктаза восстанавливает окисленный глутатион, который защищает нейтрофил от свободных радикалов. *S. aureus* и *Aspergillus* имеют каталазу, которая может разрушать H_2O_2 , что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

03.04 Перекисное окисление липидов

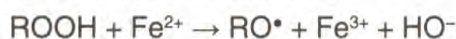
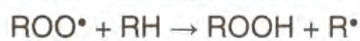
Перекисное окисление липидов (ПОЛ) — окислительная деградация липидов, происходящая в основном под действием свободных радикалов. Особенностью ПОЛ является цепной характер с каскадным образованием свободнорадикальных продуктов. Наиболее чувствительны к деструктивному действию ПОЛ ненасыщенные ВЖК клеточных 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.

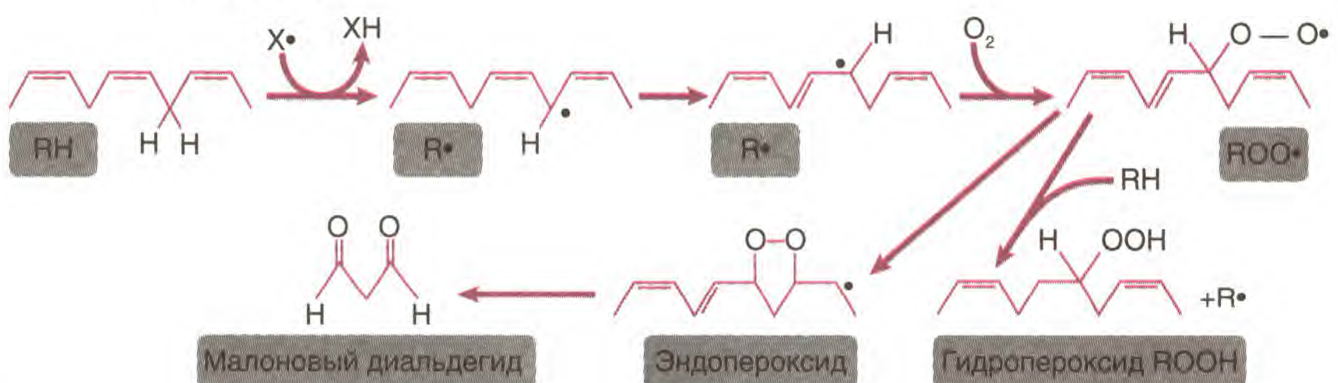
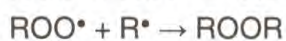
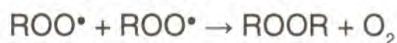
- ① В момент инициации гидроксил-радикалом атакуется метиленовая группа, расположенная между двойными связями, и выбивается электрон, восстанавливающий гидроксил-радикал до воды. Затем следует перемещение двойной связи, смещение радикальной группы и взаимодействие её с кислородом. В результате образуется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



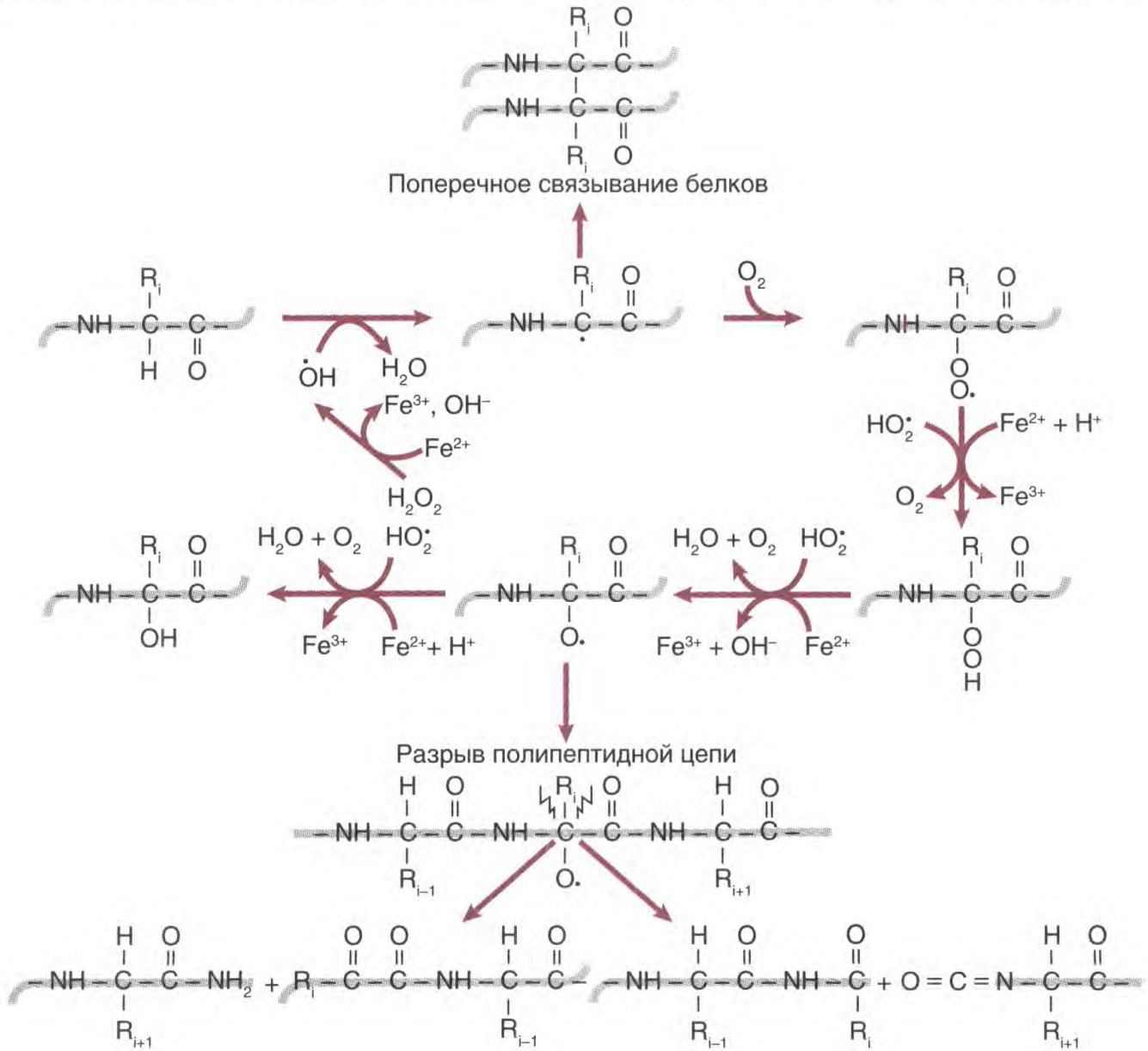
ПОЛ изменяет свойства мембран:

- 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.

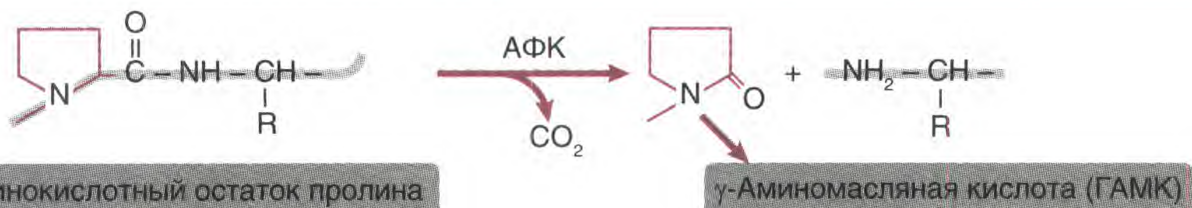
Известно более 100 заболеваний (атеросклероз, ишемия миокарда, миодистрофии, болезнь Альцгеймера и др.), при которых активируется ПОЛ.

03.05 Повреждение белков активными формами кислорода

Наиболее чувствительны к окислению серосодержащие (метионин, цистеин) аминокислоты, остатки лизина, триптофана, гистидина. Окислительная модификация отдельных аминокислотных остатков сопровождается нарушениями структурной организации белков.

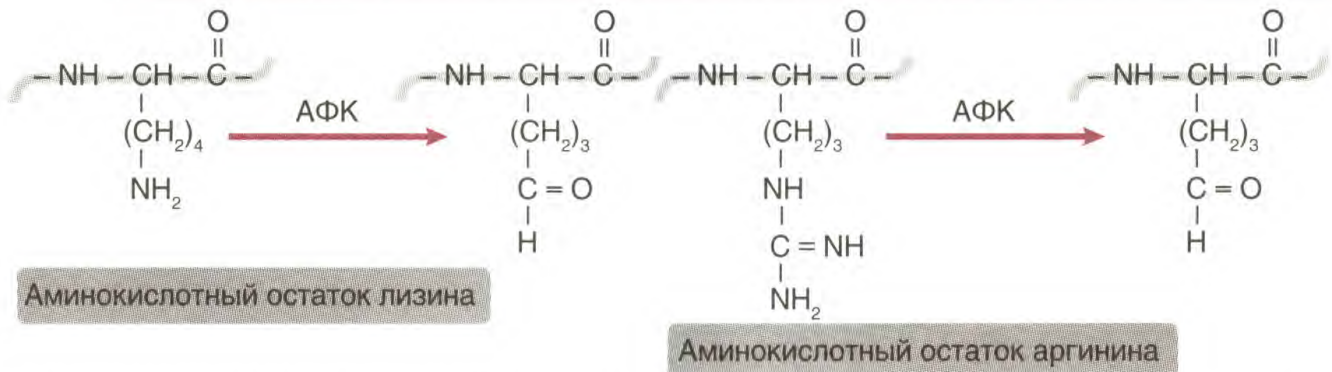


Повреждение аминокислотных остатков пролина

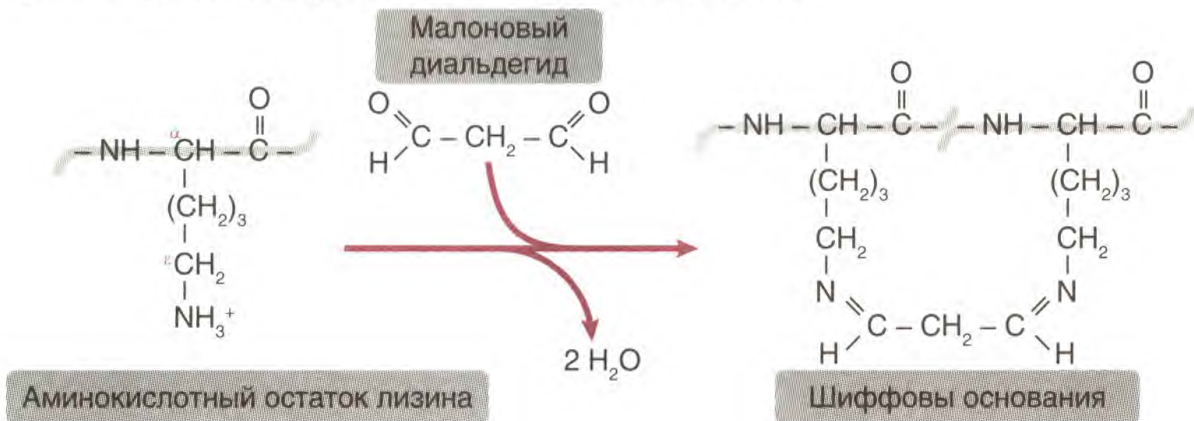


Разрыв цепи, обусловленный окислением аминокислотных остатков пролина, вызывает накопление ГАМК. Повышенное количество карбонильных групп и ГАМК может использоваться в качестве интегрального показателя окислительного повреждения белков.

Повреждение аминокислотных остатков лизина и аргинина

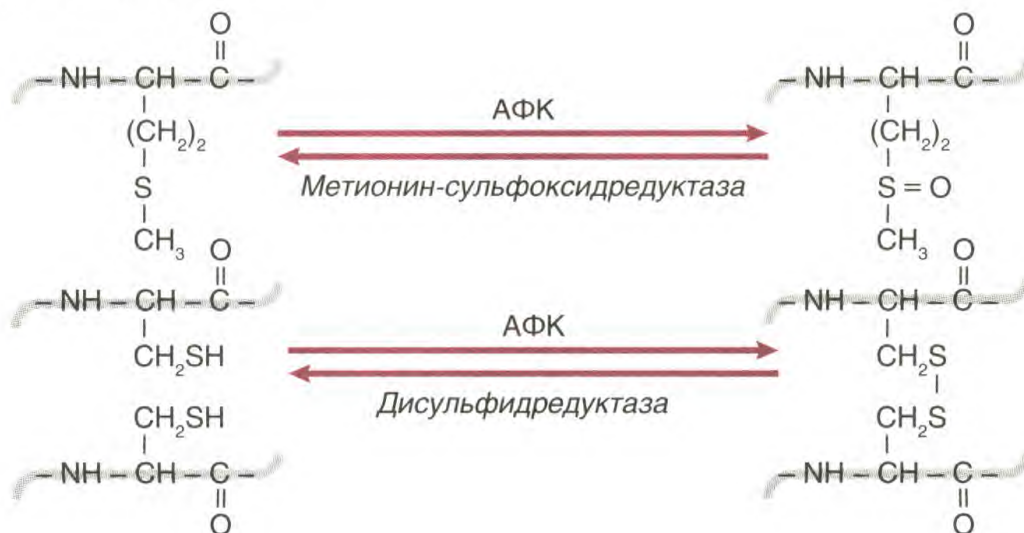


В результате нерепарируемого окисления аминокислотных остатков лизина и аргинина, а также в результате окисления полипептидной цепи в белках возрастает количество альдегидных групп. Малоновый диальдегид, образующийся при ПОЛ, способен реагировать с ϵ - NH_2 -группами лизина или N-концевыми аминокислотами белков. Малоновый диальдегид формирует мостики внутри молекул и между ними с образованием шиффовых оснований.



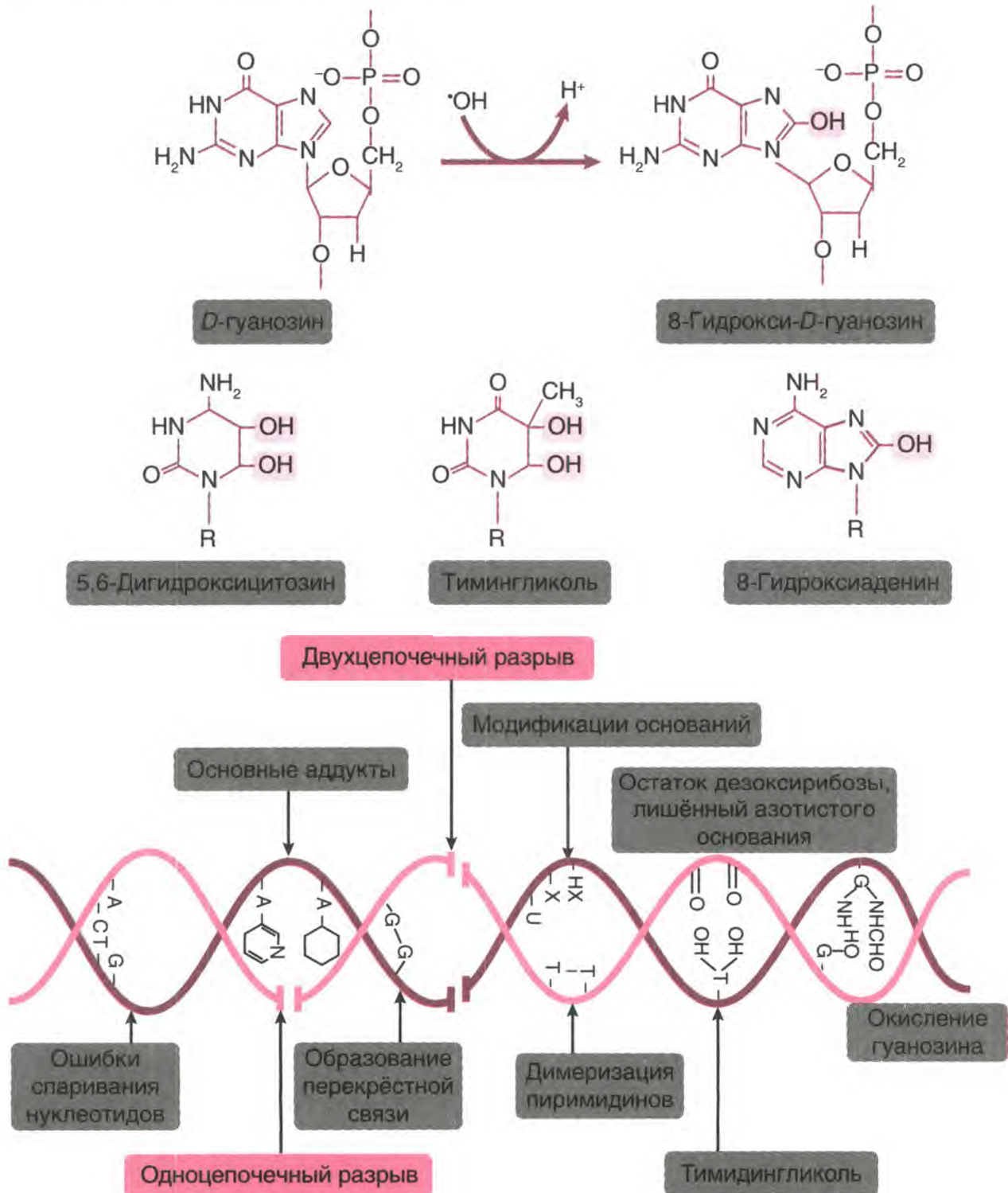
Повреждение аминокислотных остатков цистеина и метионина

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.



03.06 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), которые в основном связаны 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.



03.07 Антиоксидантная система

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

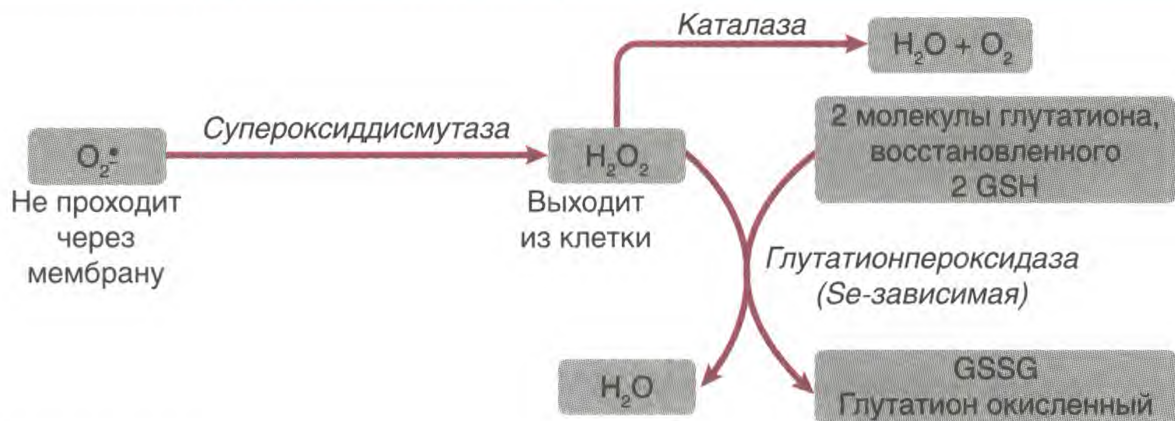
Среди антиоксидантов выделяют превентивные, предотвращающие развитие ПОЛ, и обрывающие цепи (*chain breaking antioxidants*), которые останавливают ПОЛ:

- 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.).

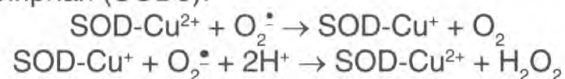
Редокс-зависимые белки антиоксидантной системы

Белок	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: TrxR1 (цитоплазматическая) и TrxR2 (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

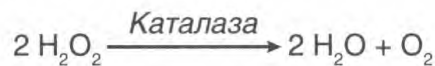
Ключевые антиоксидантные ферменты



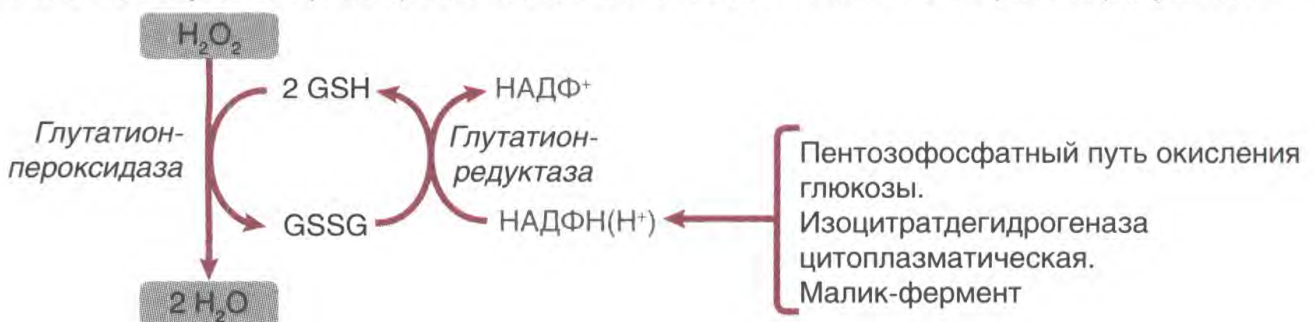
Супероксиддисмутаза (SOD, КФ 1.15.1.1) значительно ускоряет неферментативную реакцию дисмутации супероксид-аниона. Реакция протекает в две стадии и заключается в переносе электрона с одного радикала на другой. Промежуточным акцептором этого электрона служит атом металла, входящий в активный центр SOD, 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 (КФ 1.11.1.6.) — гемсодержащий фермент пероксисом клеток, с большой скоростью катализирует реакцию разложения H_2O_2 при её высоких концентрациях с образованием H_2O и молекулярного кислорода.



Глутатионпероксидаза (ГПО, КФ 1.11.1.9) 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 является селеносодержащим белком, в качестве косубстрата использует восстановленный глутатион (GSH). Образующийся окисленный глутатион (GSSG) восстанавливается НАДФН-зависимой глутатионредуктазой.

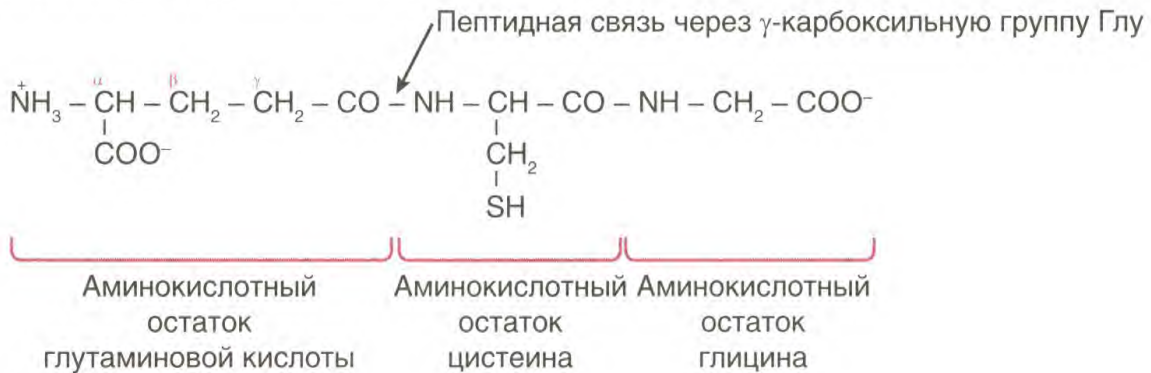


Низкомолекулярные антиоксиданты

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

Глутатион

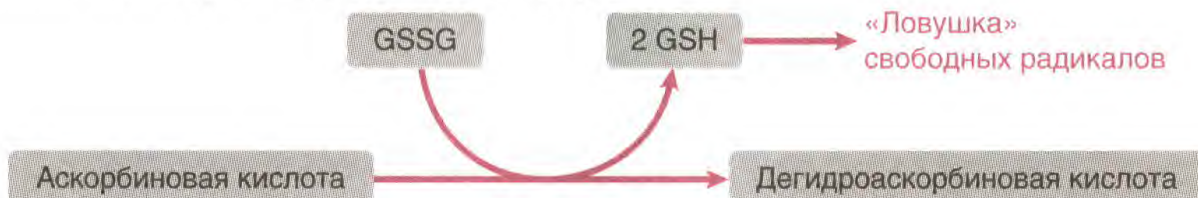
Глутатион — трипептид, γ -глутамилцистеинилглицин, выполняет в клетке антиоксидантную функцию, защищая её от действия свободных радикалов. Он способен восстанавливать дисульфидные связи между остатками цистеина, при этом восстановленная форма глутатиона GSH превращается в окисленную GSSG. Характер снижения 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 субстратом глутатионпероксидазы и глутатионтрансферазы;
- непосредственно нейтрализует свободные радикалы и АФК;
- участвует в процессах синтеза и репарации ДНК, синтеза простагландинов, транспорта аминокислот;
- участвует в метаболизме аминокислот.

В восстановлении окисленного глутатиона (GSSG) может участвовать аскорбиновая кислота, что усиливает её вклад в антиоксидантную защиту.



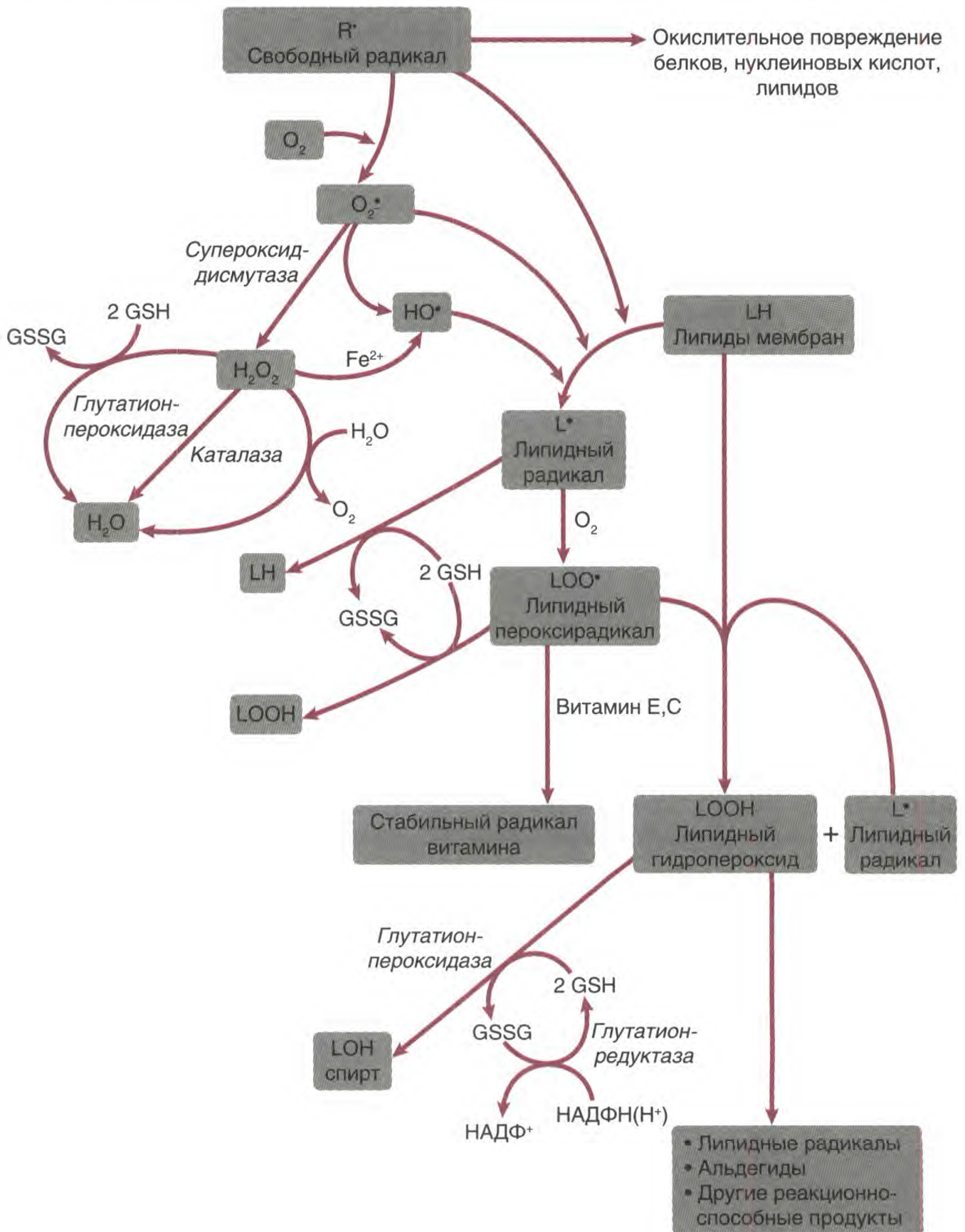
Наиболее известные пищевые антиоксиданты

- β -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.

03.08

Механизмы свободнорадикального повреждения и антиоксидантной защиты



Заболевания	Роль окислительного стресса
Рассеянный склероз	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
Боковой амиотрофический склероз	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
Хорея Гентингтона	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
Болезнь Паркинсона	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
Атеросклероз	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

Окончание таблицы

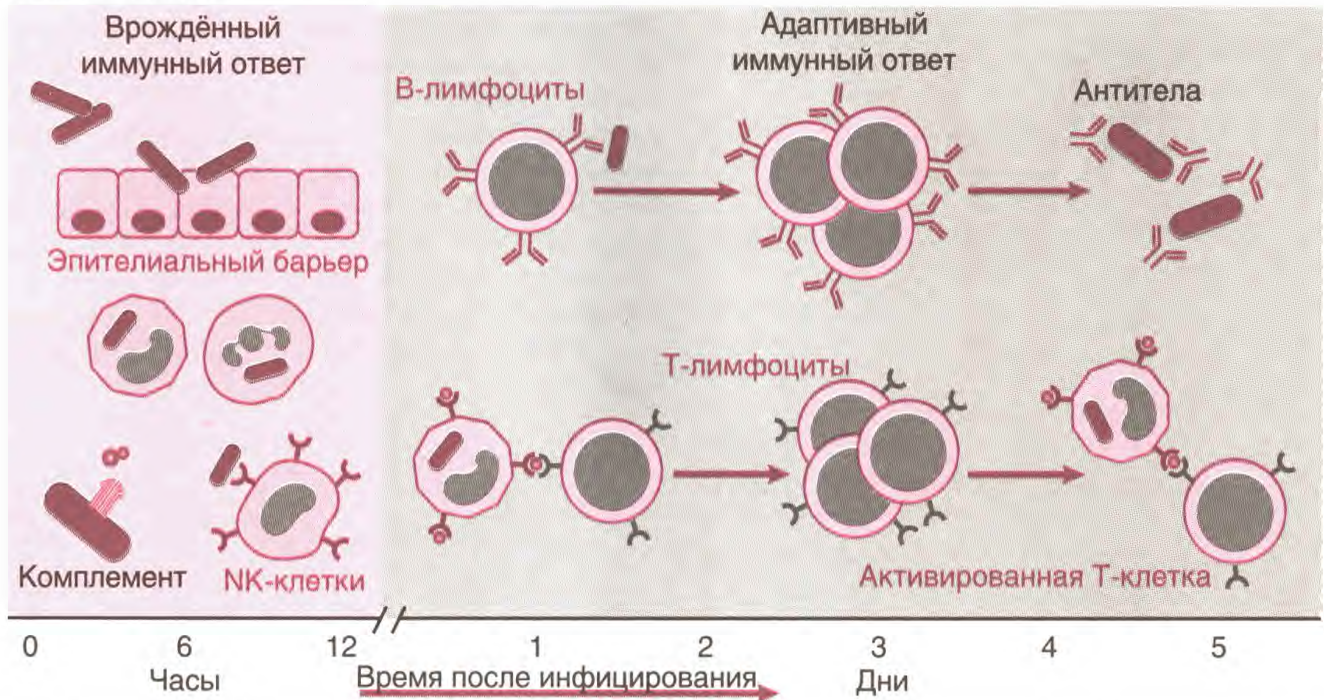
Ишемическая болезнь сердца (ИБС)	Значительное усиление свободнорадикальных процессов происходит, когда ишемизированная ткань инфильтруется нейтрофилами, активация которых продуктами распада белков и липидов приводит к гиперпродукции АФК. Кроме того, внутриклеточное накопление катехоламинов во время болевого синдрома при коронаростазме способствует увеличению образования вследствие аутоокисления адреналина в адренохром. Резкое увеличение содержания свободнорадикальных продуктов и активация свободнорадикальных процессов 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-κB, который влияет на экспрессию генов ФНОα, 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 -анти трипсина (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

4

Иммунный ответ

04.01 Врождённый и адаптивный иммунный ответ

Иммунный ответ — сложная многокомпонентная кооперативная реакция иммунной системы организма, индуцированная антигеном, уже распознанным как чужеродный, и направленная на его элиминацию.



Врождённый иммунный ответ — способность организма обезвреживать чужеродный и потенциально опасный биоматериал (микроорганизмы, трансплантат, токсины, опухолевые клетки и др.), существующая изначально, до первого попадания этого биоматериала в организм.

Адаптивный иммунный ответ — способность организма обезвреживать чужеродные и потенциально опасные агенты, которые уже попадали в организм ранее.

Антиген — любое вещество, которое организм рассматривает как чужеродное или потенциально опасное и против которого обычно начинает вырабатывать собственные антитела.

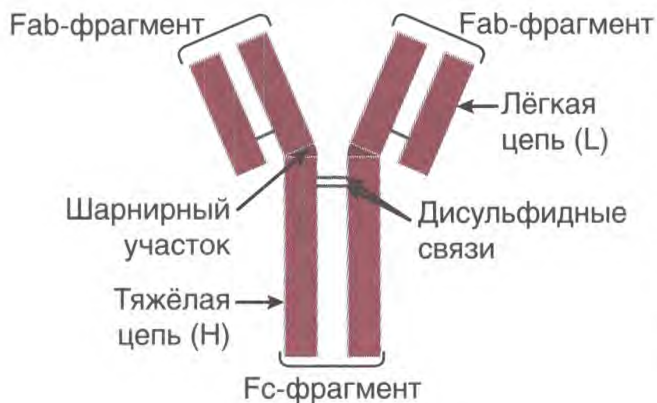
Эпитоп или антигенная детерминанта — часть макромолекулы антигена, которая распознаётся иммунной системой. Обычно это пептид от 8–10 (для T-клеток) до 22 аминокислот (для B-клеток).

Этапы адаптивного иммунного ответа

Этап	Процесс
Распознавание антигенов	<ul style="list-style-type: none"> • Расщепление антигена на эпитопы. • Презентация эпитопов на молекуле главного комплекса гистосовместимости II типа на мембране антиген-презентирующей клетки
Собственно иммунный ответ	<ul style="list-style-type: none"> • Активация цитотоксических клеток (T- и B-лимфоцитов). • Выработка антител B-клетками и нейтрализация антигена. • Уничтожение (киллинг) цитотоксическими T-клетками патогенных клеток путём выделения перфоринов или активации в них рецептор-индуцированного апоптоза
Запоминание контакта с антигенами	Формирование «спящих» иммунных клеток памяти

04.02 Антитела (иммуноглобулины)

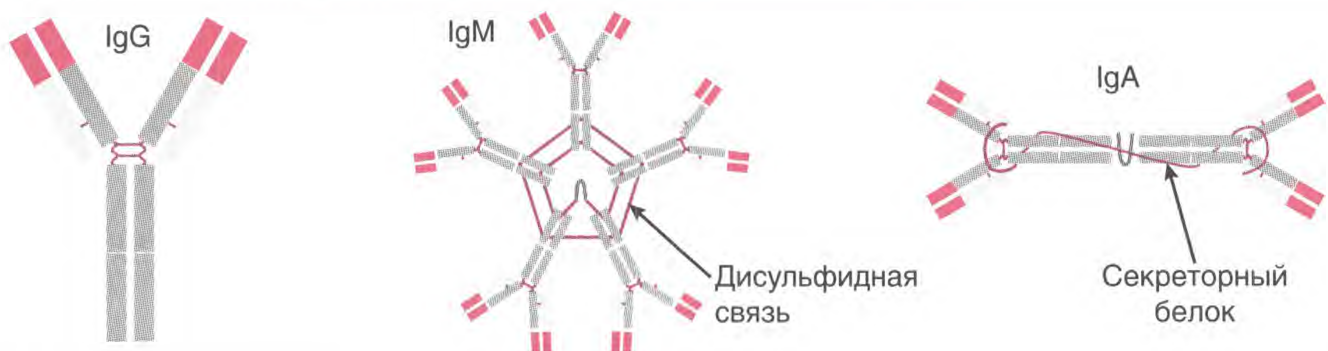
Антитела — специфические гликопротеины (иммуноглобулины), образующиеся плазматическими клетками под воздействием антигена и обладающие свойством специфически с ним связываться. Антитела прикрепляются к антигенам, связываясь с определённым эпитопом.



Фрагмент Fab (*antigen binding fragment*) — антиген-связывающий фрагмент), состоит соответственно из одной L-цепи и N-концевого участка H-цепи. Обладает способностью связываться с антигеном.

Фрагмент Fc (*fragment crystallizable*) состоит из C-концевых участков обеих H-цепей. Они выполняют функции связывания с клеточной поверхностью, взаимодействия с системой комплемента и участвуют в переносе антител клетками.

Классы иммуноглобулинов



Класс	Свойства и функции
IgG	80% общего содержания иммуноглобулинов. Специфически связываются через Fc-фрагменты с возбудителем (иммунное опсонирование), взаимодействуют с Fc-рецепторами макрофагов и способствуют фагоцитозу возбудителя. Проникают через плаценту и формируют иммунитет новорождённых
IgM	6% общего содержания иммуноглобулинов. Не проникают через плаценту. Образуются на ранних сроках инфекционного процесса
IgA	13% общего содержания иммуноглобулинов. В состав входит секреторный белок, состоящий из нескольких полипептидов, который повышает устойчивость IgA к действию ферментов. Участвуют в местном иммунитете. Препятствуют прикреплению бактерий к слизистой оболочке
IgD	1% общего содержания иммуноглобулинов. Участвуют в развитии местного иммунитета, обладают антивирусной активностью, синтезируются только В-клетками
IgE	0,002% общего содержания иммуноглобулинов. Участвуют в антигельминтном иммунитете. Связываются с Fc-рецепторами тучных клеток и базофилов, что активирует выделение ими гистамина

Диагностическое значение определения антител

Определение концентрации иммуноглобулинов используют для диагностики первичных или вторичных иммунодефицитов (в этих случаях наблюдается снижение концентрации иммуноглобулинов основных классов), а также моноклональных иммуноглобулинопатий. Наиболее частой формой иммунодефицитов является IgA-иммунодефицит, который может развиваться при ревматических заболеваниях и на фоне приёма некоторых лекарственных препаратов (D-пенициллина, сульфасалазина, каптоприла и др.). При воспалительных ревматических заболеваниях наблюдается развитие поликлональной гипериммуноглобулинемии. Увеличение концентрации IgA нередко наблюдается при серонегативных спондилоартропатиях, геморрагическом васкулите, болезни Шегрена, псориатической артропатии.

Антитела к инфекционным агентам

Определение концентрации антител к специфическим антигенам инфекционных агентов используется для установления факта перенесённой инфекции.



Антитела при аутоиммунных заболеваниях

Антитела к нативной (двуспиральной) ДНК	Выявляются у 40–60% больных системной красной волчанкой (СКВ). Существует прямая корреляционная связь между уровнем анти-дсДНК и активностью СКВ, а также развитием волчаночного васкулита и люпус-нефрита
Антитела к гистонам H2A–H2B	Определяются у больных, получающих новокаинамид, а также у 20% больных СКВ
Антитела к Sm-антигену (Smith-антигену)	СКВ (20% случаев). При наличии Sm-антител наблюдаются более злокачественное течение заболевания, поражение ЦНС, волчаночные психозы
Антитела к Ro/SS-A (против ядерных рибонуклеопротеинов, с которыми связаны Y1–Y5 цитоплазматические РНК, транскрибируемые РНК-полимеразой III)	Обнаруживаются у 60–78% больных с синдромом Шегрена, у 96% пациентов с болезнью Шегрена и у 35–57% больных СКВ. Повышение концентрации антител к Ro/SS-A в сочетании с гиперпродукцией РФ часто наблюдается при АНФ-отрицательном подтипе заболевания (у 2–5% больных) — подострой кожной волчанке
Антитела к La/SS-B (против белков, связанных с транскриптазами РНК полимеразы III)	В большинстве случаев наблюдаются совместно с антителами к Ro/SS-A. Обнаруживаются при болезни и синдроме Шегрена, сочетающемся с ревматоидным артритом и СКВ, и при первичном билиарном циррозе печени

Окончание таблицы

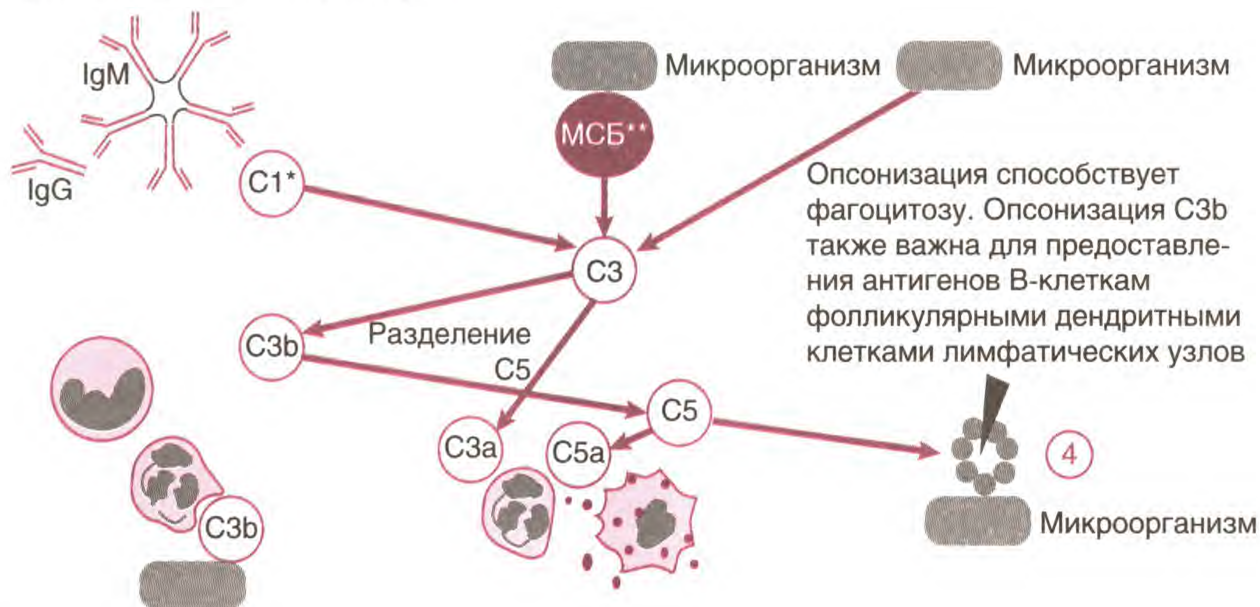
Антитела Scl-70	Выявляются при диффузной форме системной склеродермии. Присутствие антител Scl-70 в сочетании с носительством генов <i>HLA-DR3/DRw52</i> в 17 раз увеличивает риск развития лёгочного фиброза. Обнаружение антител Scl-70 у больных с изолированным синдромом Рейно указывает на высокую вероятность развития системной склеродермии
Антицентромерные антитела	Обнаруживаются у 20% больных системной склеродермией, реже — при первичном билиарном циррозе печени. Антитела к центромере рассматриваются как прогностически неблагоприятный показатель развития системной склеродермии у больных с синдромом Рейно
Антитела к аминоксил-тРНК-синтетазам	Обнаруживаются при наличии у больных полимиозитом интерстициального поражения лёгких. Выявляются у 40% больных с полимиозитом, у 54% больных с дерматомиозитом
Антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АСРА), направлены против коротких последовательностей изменённых белков воспалённой синовиальной оболочки	Появляются до начала клинических признаков ревматоидного артрита, отмечаются у больных ревматоидным артритом с быстрым рентгенологическим прогрессированием
Антитела к цитруллинированному виментину (анти-MCV) — аутоантитела, направленные против виментина*	Наиболее часто обнаруживаются в крови пациентов с ревматоидным артритом
Антитела к гетерогенному ядерному рибонуклеопротеину B1 (RA33)	Наиболее часто обнаруживаются в крови пациентов с ревматоидным артритом
Волчаночный антикоагулянт (IgG и (или) IgM к фосфолипидам)	Ассоциируется с развитием тромбозов вен или артерий
Антитела к кардиолипину	Ассоциируются с развитием антифосфолипидного синдрома
Антитела к β_2 -гликопротеину	Отмечаются у 70–80% больных с антифосфолипидным синдромом, при котором нарушено свёртывание крови
Антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА, антитела к протеиназе 3, миелопероксидазе, эластазе и лактоферрину)	Выявляются при системных васкулитах
Криоглобулины III (поликлональные иммуноглобулины, обладающие аномальной способностью к обратимой преципитации или образованию геля при низкой температуре)	Диагностируются при СКВ, ревматоидном артритом, системной склеродермией, синдроме Шегрена

*Под воздействием медиаторов воспаления виментин подвергается цитруллинированию — аргинин в составе виментина под действием аргининдезаминазы преобразуется в цитруллин.

04.03 Система комплемента

Система комплемента — комплекс сложных белков, постоянно присутствующих в крови. Это каскадная система протеолитических ферментов, предназначенная для гуморальной защиты организма от действия чужеродных агентов.

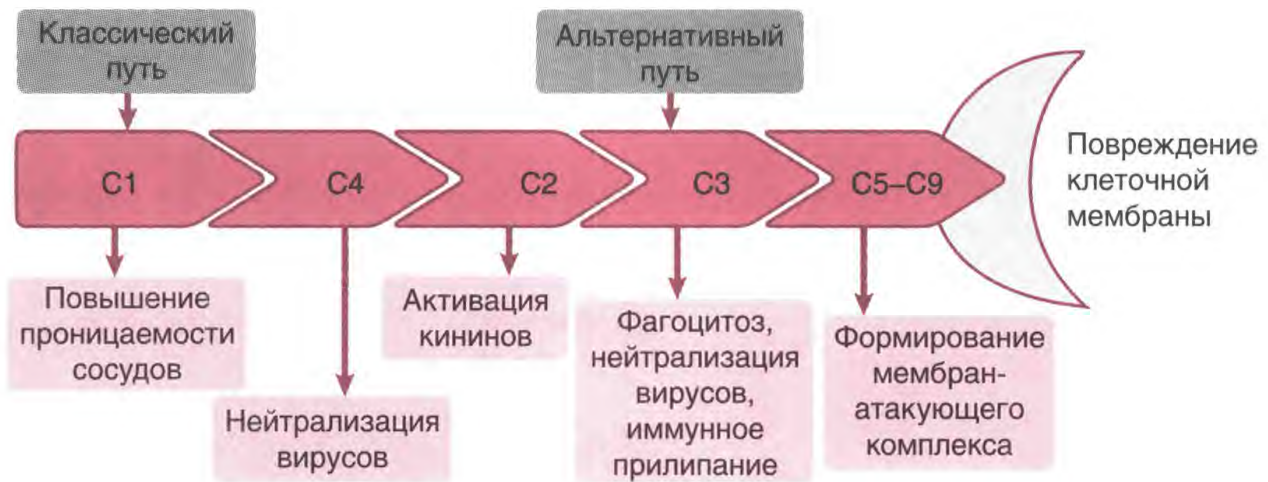
- ① Классический путь (активируемый антителами) ② Лектин-зависимый путь ③ Альтернативный путь



- ① Классический путь (активируемый антителами): развивается в течение длительного времени в случае отсутствия В-клеток памяти после предыдущего заражения патогеном. Наиболее мощным активатором C1 является иммуноглобулин M (IgM).
- ② Маннозосвязывающий белок, синтезируемый в печени, способен связывать лектины (белки с ковалентно пришитыми углеводными остатками), расположенными на поверхности многих распространённых возбудителей, среди которых — грибы рода *Candida*, вирусы и множество бактерий.
- ③ Альтернативный путь. Прямая активация C3 поверхностью организма-патогена. Этот путь был открыт позже классического, но сейчас считается, что именно он первым активирует систему комплемента при заражении.
- ◆ C3 разделяется на C3a и C3b — спонтанно или после активации. C3b способен связать гидроксильные или аминные группы на поверхности многих организмов. C3b денатурирует спустя несколько микросекунд после этого события в случае, если ему не удаётся связаться с патогеном.
 - ◆ C3a и C5a привлекают полиморфные нейтрофильные клетки, стимулируют высвобождение гистамина из тучных клеток и выработку метаболитов арахидоновой кислоты (тромбоксанов, простагландинов и лейкотриенов).
- ④ Мембраноатакующий комплекс. Белки C5–8 присоединяются к поверхности клетки возбудителя, образуя кольца в мембране, которые затем пробивает C9. Клетки млекопитающих защищены наличием белка CD59 на их поверхности — он не даёт закрепиться на клетке его компонентам.

*Белковые компоненты классического пути комплемента обозначаются заглавными буквами: C1, C2 и др.

**МСБ — маннозосвязывающий белок.



Компоненты системы комплемента

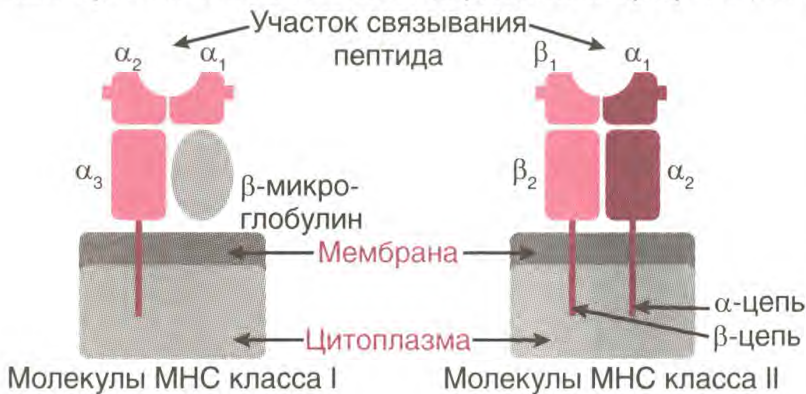
Компонент комплемента	Биологическая роль компонента комплемента
C1q	Взаимодействует с Fc-фрагментами антител иммунных комплексов, что приводит к активации C1r
C1r	В активированной форме является протеазой, гидролизующей и активизирующей C1s
C1s	В активированной форме обладает активностью протеазы, гидролизующей компоненты C4 и C2
C4	Расщепляется с образованием C4a в C2a, C4b адсорбируется на мембранах и принимает участие в конвертировании C3
C2	Взаимодействует с C4b и конвертируется C1s и C2a (протеазный компонент C3/C5 конвертазы)
C3	Расщепляется C4b2a конвертазой на анафилатоксин C3a. Служит компонентом C5 конвертазы. Участвует в альтернативном пути активации системы комплемента

Функции компонентов комплемента

Функции	Компоненты комплемента
Связывание с комплексом антиген–антитела	C1q
Связывание с мембраной бактерий и опсонизация к фагоцитозу	C4b, C3b
Протеазы, активирующие другие компоненты системы путём расщепления	C1r, C1s, C2b, Bb, D
Медиаторы воспаления (дегрануляция тучных клеток, сосудистые реакции)	C5a, C3s, C4a
Комплекс мембраноатакующих белков (перфорация мембраны клеток-мишеней)	C5b, C6, C7, C8, C9
Рецептор для белков комплемента на клетках	CR1, CR2, CR3, CR4, C1qR
Комплемент-регулирующие белки (ингибиторы активации, блокаторы активности)	C1inh, C4bp, CR1, MCP, DAF, H, I, P, CD59

04.04 Молекулы главного комплекса гистосовместимости

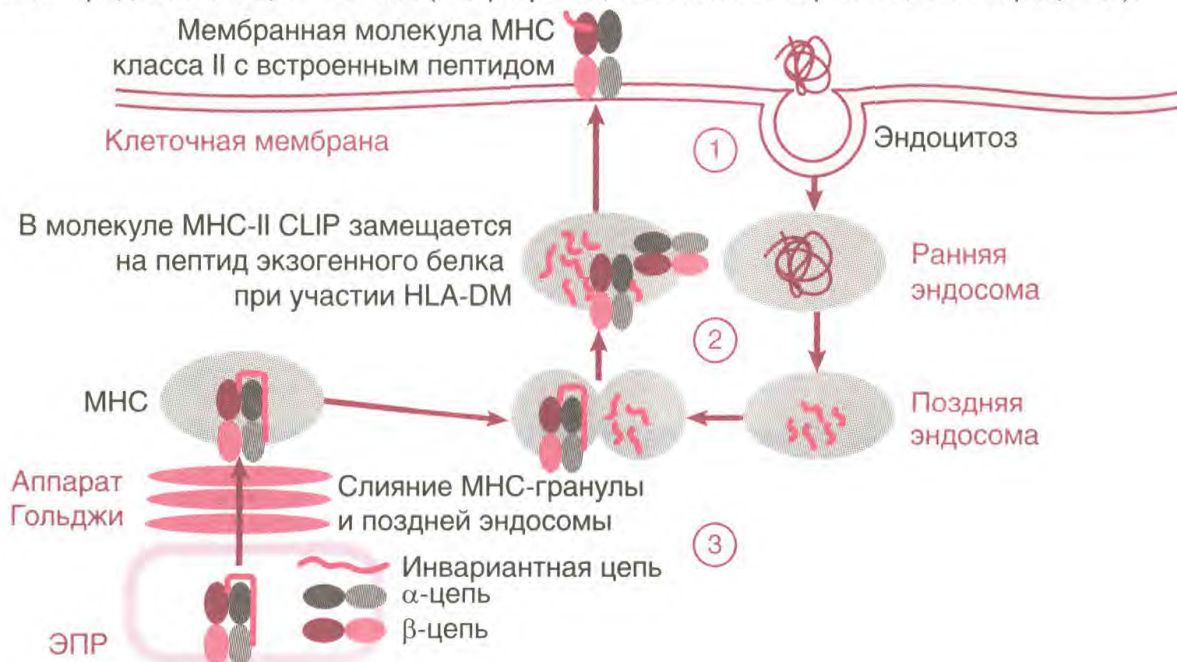
Главный комплекс гистосовместимости (МНС — *major histocompatibility complex*) — часть генома на хромосоме 6 человека, кодирующая большинство белков, участвующих в развитии иммунного ответа. Молекулы МНС I типа находятся на поверхности большинства клеток, молекулы МНС II типа — на поверхности макрофагов, В-клеток, активированных Т-клеток.



Гены МНС класса III не кодируют собственно молекулы гистосовместимости, но обуславливают синтез белков, отвечающих за развитие иммунных реакций. В частности, они кодируют белки системы комплемента, ферменты цитохрома Р-450, белки теплового шока, ФНО и др.

Процессинг антигена

Процессинг и презентация антигена заключаются в частичном изменении структуры антигена и связывании его с молекулой МНС класса II или I. Связывание антигена с молекулами МНС нужно для того, чтобы антиген смог взаимодействовать с рецептором для антигена на Т-лимфоцитах, так как сам рецептор для антигена сопряжён с рецептором для молекул МНС. Соединение антигена с рецептором может осуществляться только при одновременном взаимодействии молекул МНС со своими рецепторами. Процессинг и представление антигенов осуществляются в антиген-представляющих клетках (макрофагах, клетках Лангерганса, В-лимфоцитах).



- ① Эндоцитоз антигена.
- ② Фагоцитарная вакуоль связывается с лизосомой, лизосомальные ферменты частично разрушают или модифицируют антиген, видоизменённый антиген связывается с молекулой МНС II или I класса внутри фагоцитарной вакуоли.
- ③ Экзоцитоз видоизменённого антигена в комплексе с молекулой МНС на поверхность антиген-представляющей клетки.

04.05 Цитокины

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

- **Хемокины** — специфический класс цитокинов. Опосредуют хемоаттракцию (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	ИФН α , β , δ , κ , ω , τ , ИЛ-28, ИЛ-29 (ИФН λ)	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-1 α , ИЛ-1 β , 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, ИФН γ	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-17A, B, C, D, E, F	Активация синтеза провоспалительных цитокинов
Семейство трансформирующих ростовых факторов	TGF β , костные морфогенетические факторы, антимюллеров гормон	Регуляция воспаления и регенерации тканей

5

Биохимия крови

05.01 Состав крови

Кровь — особый вид соединительной ткани, жидкость организма, выполняющая функции:

- транспорта питательных веществ, кислорода, биологически активных соединений к клеткам и продуктов жизнедеятельности от клеток;
- поддержания водного баланса, кислотно-основного равновесия, температуры тела;
- защиты организма против чужеродных молекул и клеток, проникающих в организм.

Доля форменных элементов в общем объёме называется гематокритом.

Цельная кровь



Сыворотка крови — жидкая фаза, остающаяся после свёртывания крови. Она отличается от плазмы тем, что не содержит фибриногена и других белков, которые при коагуляции крови отделяются. Сыворотку получают либо путём естественного свёртывания плазмы (нативная сыворотка), либо осаждением фибриногена ионами Ca^{2+} . В сыворотке сохраняется значительная часть антител, а за счёт отсутствия фибриногена резко увеличивается стабильность, что позволяет использовать сыворотку крови при исследовании на образование антител, а также для биохимического анализа крови.

Белок крови

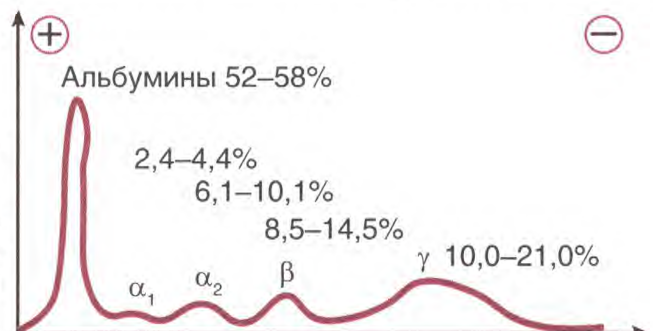
В плазме крови белок содержится в концентрации 60–80 г/л.

Общий белок — сумма всех белков в сыворотке крови. Белки в сыворотке крови имеют разные размеры и заряд молекул, что позволяет разделять их методом электрофореза на фракции. Как правило, электрофоретическое разделение проводят в слабощелочной среде: все белки плазмы движутся к аноду и делятся на 5 основных групп (альбумины, α_1 -, α_2 -, β -, γ -глобулины).

Исследование белковых фракций сыворотки крови позволяет выявлять нарушения белкового обмена:

- диспротеинемию (изменение процентного отношения белковых фракций);
- врождённые дефекты обменных процессов;
- парапротеинемию (появление в крови аномальных белков).

У новорождённых содержание общего белка в сыворотке крови значительно ниже, чем у взрослых, и достигает нормального для взрослых уровня к третьему году жизни.



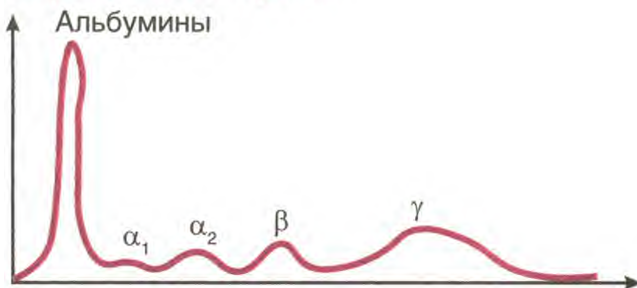
Некоторые белки сыворотки крови

Фракция	Белок	Функция
Альбумины	Альбумин и преальбумин	Поддержание онкотического давления, транспорт ВЖК, билирубина, желчных кислот, стероидных гормонов, отрицательно заряженных лекарственных препаратов и неорганических ионов
	Транстиретин	Транспорт тироксина и ретинола
α_1 -Глобулины	α_1 -Антитрипсин	Ингибитор трипсина и других протеаз
	α_1 -Антихимотрипсин	Ингибитор химотрипсина
	Транскортин	Транспорт гормонов коры надпочечников и прогестерона
	α_1 -Кислый гликопротеин (орозомукоид)	Транспорт липофильных соединений, положительно заряженных молекул лекарственных препаратов, стероидов
	Тироксин-связывающий глобулин	Транспорт тироксина и трийодтиронина
α_2 -Глобулины	α_2 -Макроглобулин	Связывание протеаз, транспорт ионов Zn^{2+} и Cu^{2+}
	Церулоплазмин	Ферроксидаза, транспорт ионов Cu^{2+}
	Гаптоглобин	Связывание гемоглобина
	Ангиотензиноген	Предшественник ангиотензина I, субстрат ренина
	α_2 -Антиплазмин	Сериновая протеаза, ингибитор плазмина
	Гемопексин	Связывание гема
β -Глобулины	Плазминоген	Предшественник плазмина
	Трансферрин	Транспорт ионов Fe^{3+}
	C3- и C4-комplement	Компоненты системы комплемента
	β_2 -Микроглобулин	Необходим для экспрессии молекул гистосовместимости класса I
	Пропердин	Активатор системы комплемента
	Глобулин, связывающий половые гормоны	Транспорт эстрогенов и андрогенов
γ -Глобулины	Иммуноглобулины	Антитела против вирусных, бактериальных и других антигенов

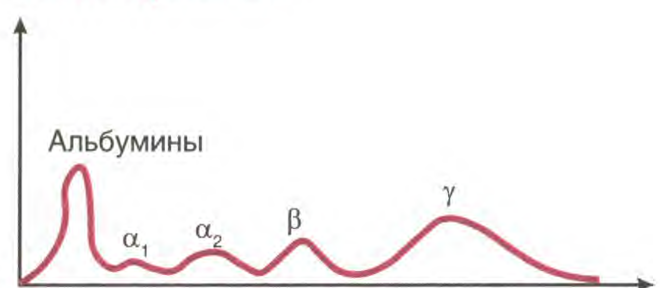
Диспротеинемии

Изменение соотношения белковых фракций в сыворотке крови (диспротеинемия) наблюдается при многих патологических состояниях, например при парапротеинемических гемобластозах, системных аутоиммунных заболеваниях, нефротическом синдроме, хронических гепатитах и циррозе печени, при острых и хронических воспалениях. Протеинограммы в динамике могут характеризовать стадию заболевания, его длительность, эффективность назначенной терапии. Анализ распределения белковых фракций позволяет установить, за счёт какой фракции у больного произошло увеличение или уменьшение концентрации общего белка, а также судить о специфичности изменений, характерных для данной патологии.

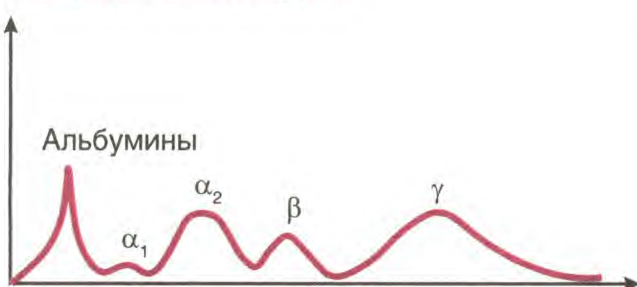
Нормальная сыворотка



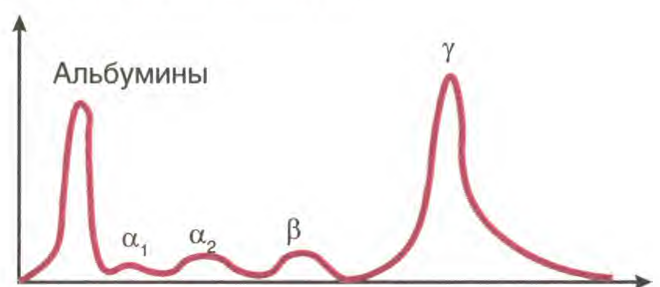
Гипоальбуминемия



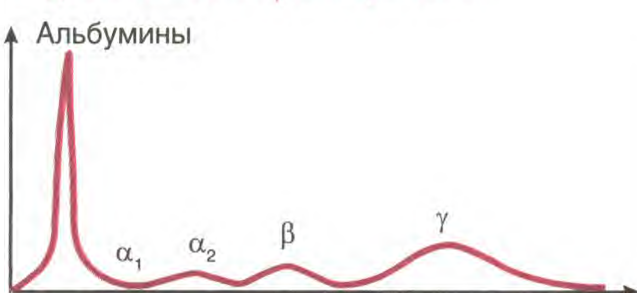
Нефротический синдром



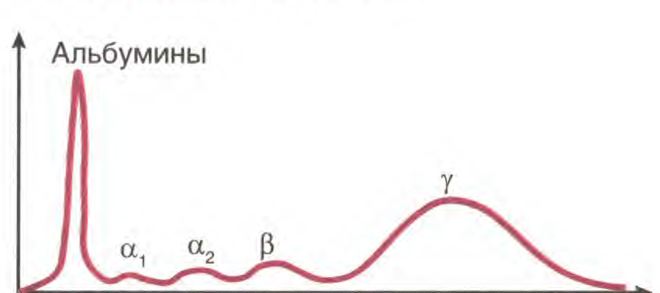
Множественная миелома



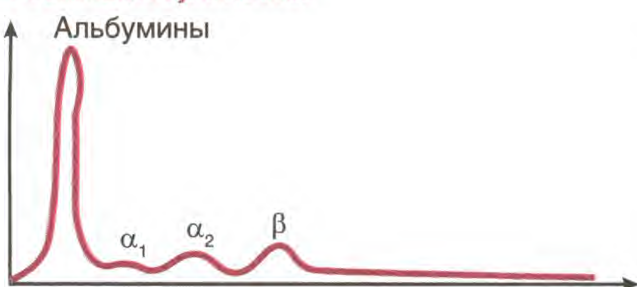
Недостаточность α_1 -антитрипсина



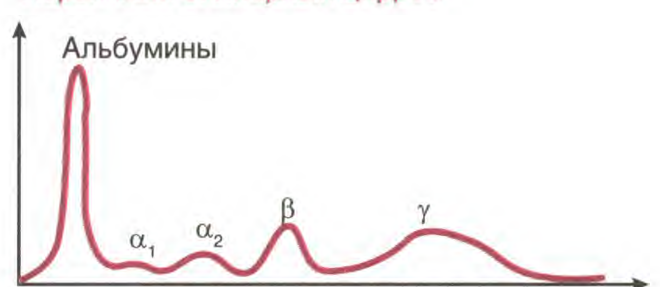
Поликлональная гаммапатия



Агаммаглобулинемия

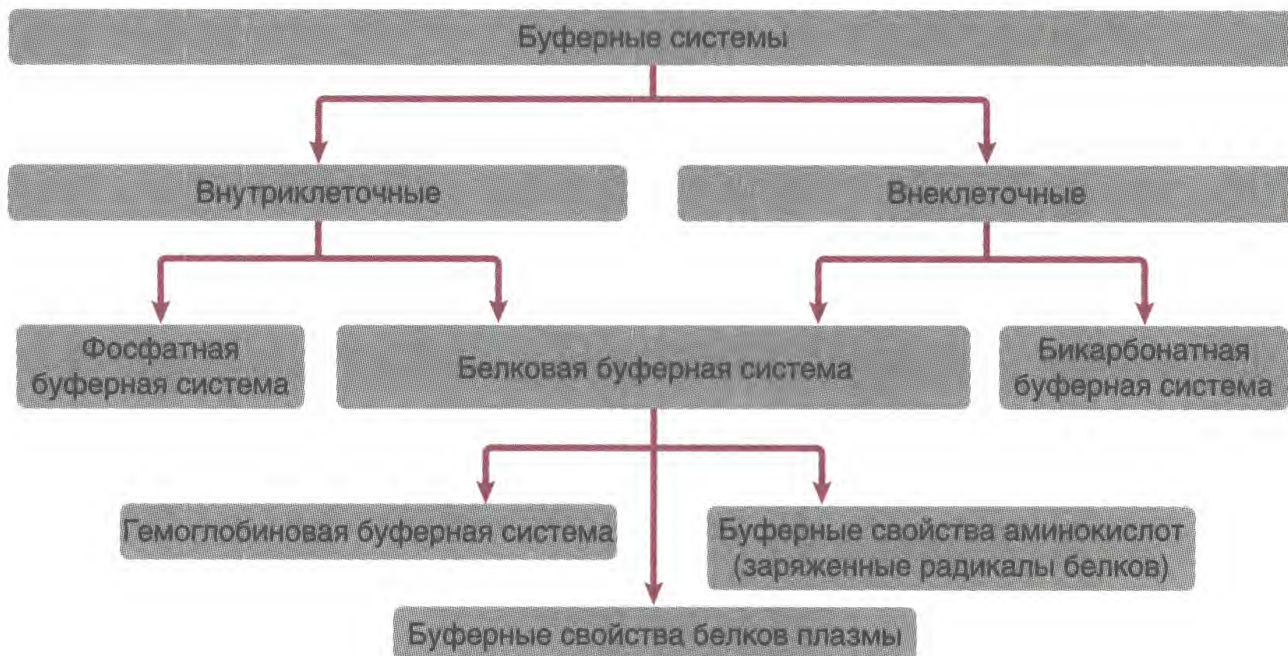


Первичный билиарный цирроз



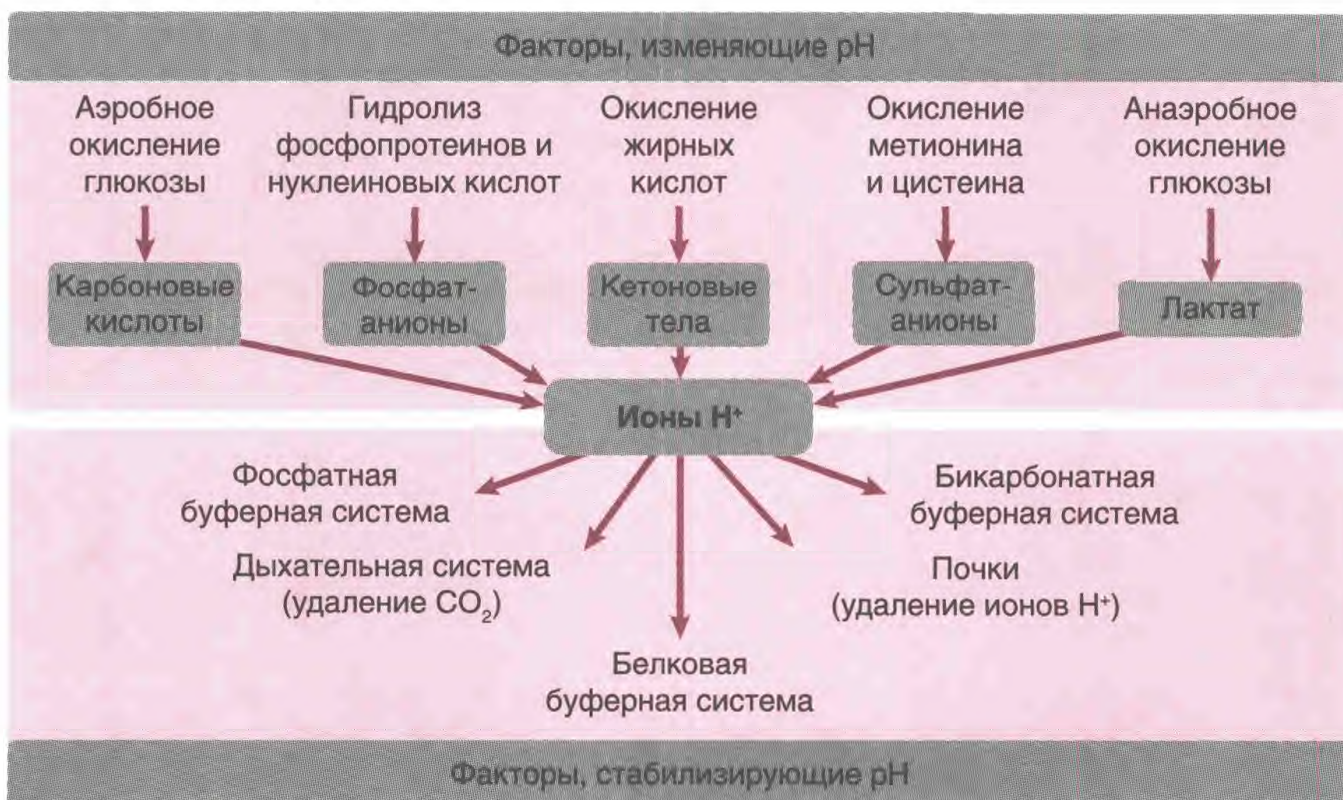
05.02 Буферные системы крови

Буферные системы крови — биохимические системы, обеспечивающие постоянство концентрации H^+ (рН). Нормальный диапазон рН крови — 7,37–7,44 со средней величиной 7,40. Буферные системы сглаживают изменения кислотно-щелочного баланса.



Факторы, определяющие постоянство рН:

- продукция H^+ за счёт катаболизма кислот;
- дальнейшее преобразование и распределение кислот в организме;
- выведение H^+ из организма.



Буферная система		Буферная ёмкость, %
CO ₂ /бикарбонатная буферная система	<p>При pH плазмы концентрации HCO₃⁻ и CO₂ находятся в соотношении 20:1. Растворённый в крови CO₂ равновесно обменивается с CO₂ газовой фазы альвеол лёгких, поэтому бикарбонатная система является открытой буферной системой. Ускоренное или замедленное дыхание изменяет концентрацию CO₂, что приводит к изменению pH плазмы</p> $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \xrightleftharpoons{\text{Карбоангидраза}} \text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$ <p style="text-align: center;"> 1,2 мМ pK_α = 6,36 23 мМ </p>	75
Белковая буферная система	$\text{белок} \cdot \text{H}^+ \xrightleftharpoons{\hspace{10em}} \text{белок} + \text{H}^+$ <p style="text-align: center;">pK_α = 4–12</p>	24
Фосфатная буферная система	<p>Роль буфера высока во внутриклеточном пространстве и в просвете почечных канальцев. Составляет 50% буферной ёмкости мочи.</p> $\text{H}_2\text{PO}_4^- \xrightleftharpoons{\hspace{10em}} \text{HPO}_4^{2-} + \text{H}^+$ <p style="text-align: center;">pK_α = 6,18</p>	1

Показатели состояния буферных систем крови

pH	Суммарно отражает функциональное состояние буферных систем и изменяется в случае их недостаточности (в норме 7,35–7,45)
pCO ₂ , мм рт.ст.	Единственный показатель, отражающий функциональное состояние системы дыхания, изменяющееся при её патологии и в результате компенсаторных реакций при метаболических сдвигах (в норме 35–45 мм рт.ст. в артериальной крови)
AB, ммоль/л	Истинные бикарбонаты крови; концентрация ионов HCO ₃ ⁻ при физическом состоянии крови в кровеносном русле (в норме 21,8–27,2 ммоль/л)
SB, ммоль/л	Стандартный бикарбонат; концентрация HCO ₃ ⁻ , измеренная при стандартных условиях: pCO ₂ — 5,3 кПа (40 мм рт.ст.), при температуре 38 °С и полном насыщении гемоглобина кислородом. Характеризует смещение концентрации ионов бикарбонатной системы — метаболические сдвиги (в норме 21,6–26,9 ммоль/л)
BB, ммоль/л	Буферные основания крови; общая концентрация буферных ионов: бикарбонаты, белки, гемоглобин в полностью оксигенированной крови. Диагностическое значение этого показателя небольшое, так как он меняется в зависимости от pCO ₂ , концентрации гемоглобина (в норме 43,7–53,5 ммоль/л)
BE, ммоль/л	Избыток или недостаток буферных оснований (<i>base excess</i>). Характеризует сдвиг ионов всех буферных систем и указывает на природу нарушений кислотно-основного равновесия. Отрицательное значение BE отражает дефицит оснований или избыток кислот. При метаболических сдвигах смещение BE будет выражено более значительно, чем при дыхательных нарушениях (в норме –3...+3 ммоль/л)
AP, мЭкв/л	Анионная разница. Плазма крови должна быть электронейтральной, т.е. сумма катионов равна сумме анионов (в норме 9–13 мЭкв/л)

Нарушения кислотно-основного равновесия

Снижение pH более чем на 0,03 единицы называют ацидозом, а повышение — алкалозом.

- Компенсированный ацидоз или алкалоз. Значения pH остаются в пределах нормы (pH 7,35–7,45), содержание бикарбонатов и CO_2 изменяется в зависимости от направленности метаболических и респираторных сдвигов.
- Субкомпенсированный ацидоз или алкалоз. Кроме изменений в содержании бикарбонатов и CO_2 , изменяется и pH, но в незначительных пределах, $\pm 0,04$ (pH = 7,31–7,49).
- Некомпенсированный:
 - ◆ pH < 7,30 — некомпенсированный ацидоз;
 - ◆ pH > 7,50 — некомпенсированный алкалоз.

Метаболический ацидоз (лактат-ацидоз, кетоацидоз)	<p>Развивается при накоплении в организме кислых продуктов тканевого метаболизма.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Увеличение продукции нелетучих кислот (сахарный диабет, почечная недостаточность, сепсис). • Увеличение потерь оснований (тяжёлая диарея). • Увеличение поступления в организм кислот извне. • Уменьшение выведения ионов H^+ через почки (патология почек или надпочечников)
Метаболический алкалоз	<p>Развивается при избыточном поступлении щелочных или выделении кислых веществ.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Потеря нелетучих кислот (длительная рвота желудочным соком). • Потеря ионов H^+ (повышенный уровень альдостерона и гипокалиемия). • Избыточное введение бикарбоната натрия, цитрата, лактата или ацетата
Дыхательный ацидоз	<p>Развивается при увеличении CO_2 в артериальной крови. Острая или хроническая дыхательная недостаточность (обструктивные заболевания лёгких)</p>
Дыхательный алкалоз	<p>Развивается при избыточном выделении HCO_3^-.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Нарушения функции ЦНС. • Болевой синдром или возбуждение. • ИВЛ в режиме гиповентиляции

Изменения основных показателей при метаболических или респираторных нарушениях кислотно-основного равновесия

Тип нарушения		pH	$p\text{CO}_2$	Избыток оснований	HCO_3^-
Метаболический	Ацидоз	↓	Норма (или ↓)*	↓	↓
	Алкалоз	↑	Норма (или ↑)*	↑	↑
Респираторный	Ацидоз	↓	↑	Норма (или ↑)**	Норма (или ↑)**
	Алкалоз	↑	↓	Норма (или ↓)**	Норма (или ↓)**

* При метаболических нарушениях изменение $p\text{CO}_2$ является компенсаторным.

** При респираторных нарушениях сдвиги избытка оснований и HCO_3^- являются компенсаторными.

05.03 Транспорт углекислого газа

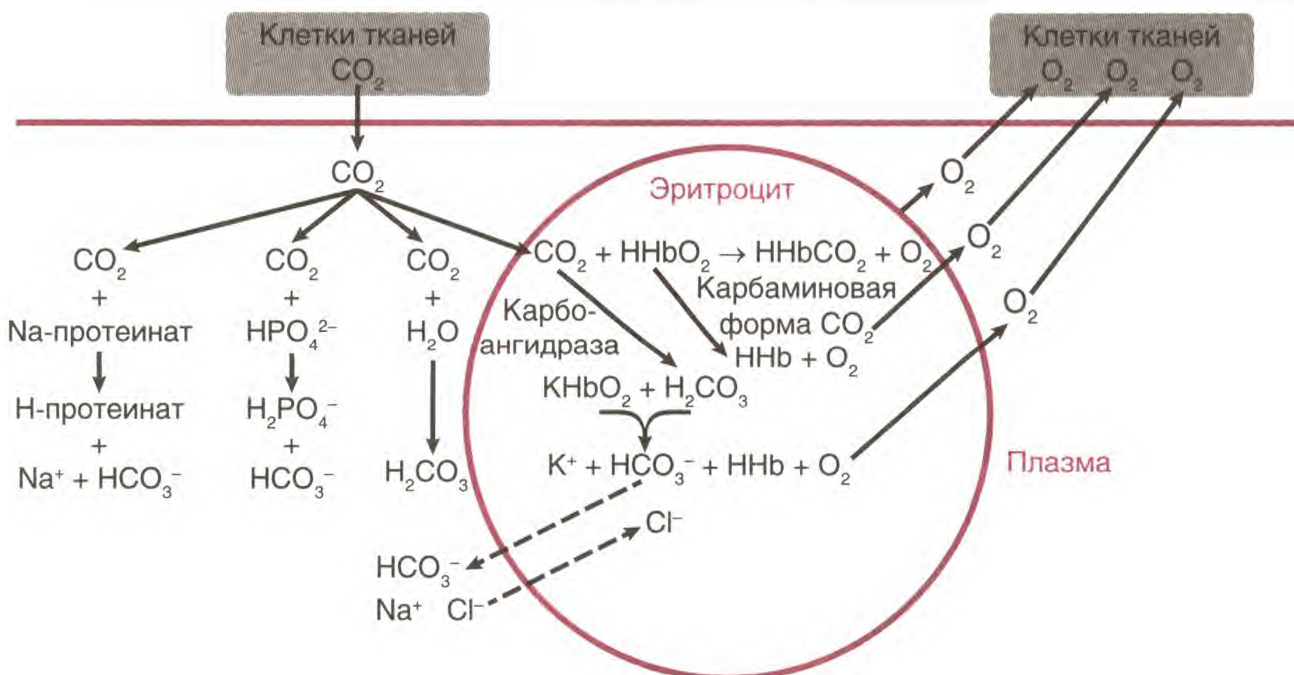
В организме человека в состоянии покоя от тканей к лёгким каждую минуту переносится примерно 180 мл CO_2 .

- Часть CO_2 переносится в физически растворённом виде (12–15 мл), что составляет 6–7% всего количества переносимого CO_2 .
- Небольшое количество CO_2 может переноситься в виде карбаминовой формы. CO_2 может присоединяться к гемоглобину посредством карбаминовой связи, образуя карбаминогемоглобин. Карбаминогемоглобин — соединение очень нестойкое, чрезвычайно быстро диссоциирует в лёгочных капиллярах с отщеплением CO_2 . В виде карбаминовой формы из ткани к лёгким переносится от 3 до 10% всего CO_2 , поступающего из тканей.
- Основная масса CO_2 (80%) транспортируется с кровью к лёгким в форме бикарбоната при участии гемоглобина эритроцитов. Поступающий в ткани с кровью оксигемоглобин является более сильной кислотой, чем H_2CO_3 , и связан с катионом K^+ (KHbO_2). В периферических капиллярах большого круга кровообращения гемоглобин эритроцитов отдаёт O_2 тканям ($\text{KHbO}_2 \rightarrow \text{O}_2 + \text{KHb}$), его способность связывать H^+ при этом увеличивается. Одновременно в эритроцит поступает продукт обмена — CO_2 . Под влиянием карбоангидразы CO_2 взаимодействует с водой, образуя H_2CO_3 . Возникающий за счёт H_2CO_3 избыток H^+ связывается с гемоглобином, отдавшим O_2 , а накапливающиеся анионы HCO_3^- выходят из эритроцита в плазму: $\text{KHb} + \text{H}_2\text{CO}_3 \rightarrow \text{K}^+ + \text{HCO}_3^- + \text{HHb}$.

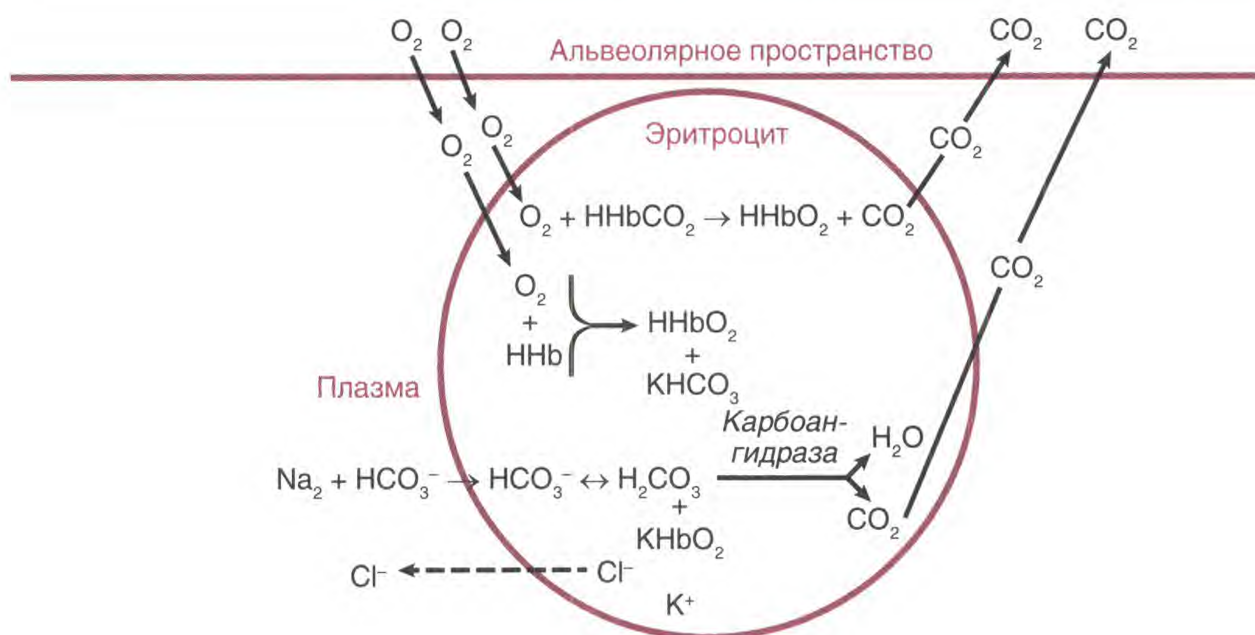
В обмен на эти ионы в эритроцит поступают Cl^- , для которых мембрана эритроцитов проницаема, в то время как Na^+ остаётся в плазме. В итоге в плазме крови повышается содержание NaHCO_3 .

Этот процесс способствует восстановлению щелочного резерва крови, т.е. бикарбонатная буферная система находится в тесных функциональных связях с буферной системой эритроцитов.

Химические процессы в капиллярах ткани



Химические процессы в капиллярах лёгких



В лёгочных капиллярах, в эритроцитах, происходит процесс вытеснения H_2CO_3 из $KNCO_3$ оксигемоглобином: $HbO_2 + K^+ + HCO_3^- \rightarrow HbO_2 + H_2CO_3$. Образующаяся H_2CO_3 быстро расщепляется при участии карбоангидразы на CO_2 и H_2O . Низкое pCO_2 в просвете альвеол способствует диффузии CO_2 из эритроцитов в лёгкие.

По мере снижения в эритроцитах концентрации бикарбоната из плазмы крови в них поступают новые порции ионов HCO_3^- , а в плазму выходит эквивалентное количество ионов Cl^- . Концентрация Na_2CO_3 в плазме крови в лёгочных капиллярах быстро падает, но одновременно в плазме повышается концентрация $NaCl$, а в эритроцитах свободный гемоглобин превращается в $KHbO_2$.

Карбоксигемоглобин

Монооксид углерода, CO — газ, продукт неполного сгорания углерода органических веществ. CO активно выделяется при работе двигателей внутреннего сгорания. Эндогенный CO образуется в организме в небольших количествах благодаря окисляющему действию гемоксигеназы на гем. CO связывается с гемоглобином с образованием карбоксигемоглобина ($HbCO$).



Карбоксигемоглобин образуется очень быстро, поскольку сродство к гемоглобину у CO примерно в 200 раз выше, чем у кислорода. Карбоксигемоглобин диссоциирует на CO и гемоглобин естественным путём, период полураспада — 4–6 ч. Карбоксигемоглобин не способен переносить кислород к тканям организма, поэтому отравление CO может привести к летальному исходу.

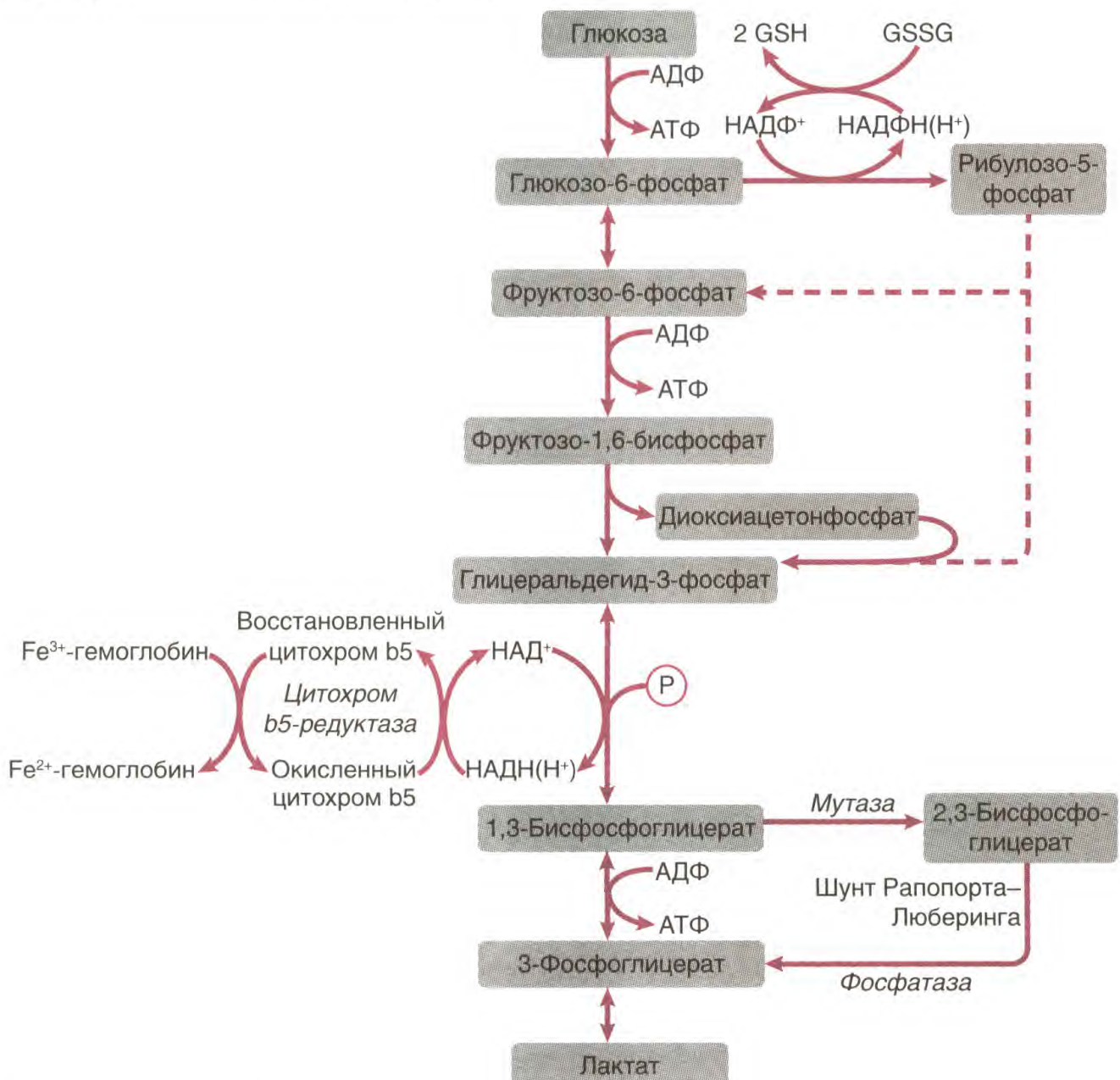
В норме в крови содержится около 1% карбоксигемоглобина, у курильщиков — 3%. Если его содержание в крови мало, то жизнедеятельность организма не нарушается. При содержании 0,08% CO во вдыхаемом воздухе человек чувствует головную боль, тахикардию, головокружение и испытывает ощущение нехватки кислорода. При повышении концентрации CO до 0,32% возникают шум в ушах, паралич и потеря сознания (смерть наступает через 30 мин). При концентрации выше 1,2% человек теряет сознание после 2–3 вдохов и умирает менее чем через 3 мин.

05.04 Особенности метаболизма эритроцита

Зрелый эритроцит не имеет цитоплазматических органелл и ядра, поэтому он:

- не способен к синтезу белков и липидов (все синтезированные белки образуются в процессе дифференцировки и созревания эритроцита);
- не имеет митохондрий и, следовательно, ферментов ЦТК и ЦПЭ, β -окисления ВЖК и АТФ-синтазы;
- практически всю энергию получает путём анаэробного гликолиза, глюкоза поступает в эритроцит благодаря облегчённой диффузии, при участии транспортёра глюкозы ГЛЮТ-1.

Гликолиз в эритроцитах имеет специфический шунт Рапопорта–Люберинга, включающий изомеризацию 1,3-бисфосфоглицерата до 2,3-бисфосфоглицерата. 2,3-Бисфосфоглицерат регулирует связывание кислорода с гемоглобином.



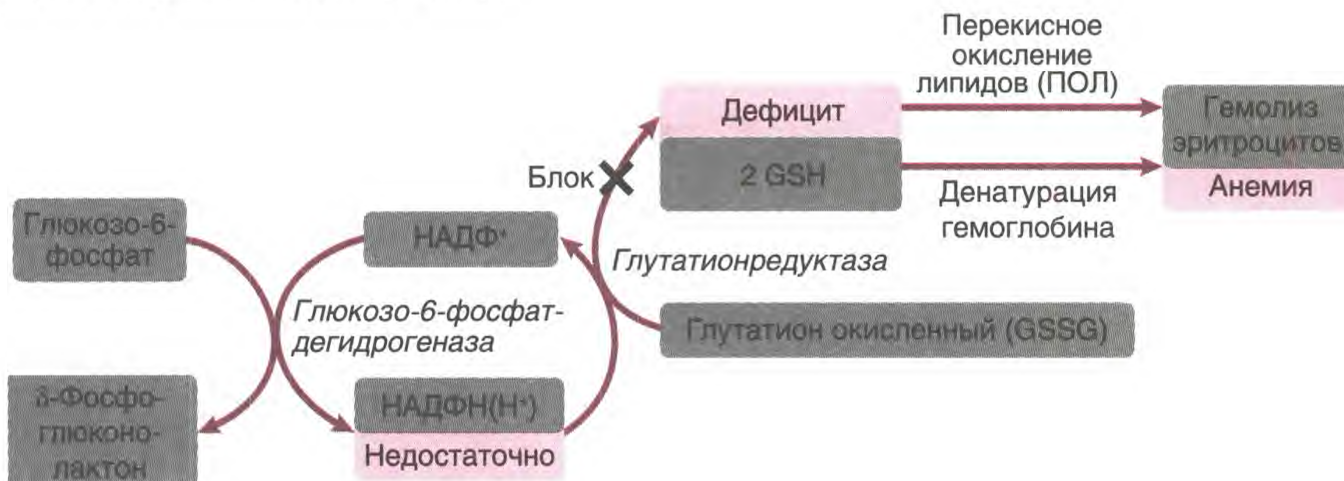
Активность мутазы и фосфатазы чувствительна к pH, что обеспечивает изменение концентрации 2,3-бисфосфоглицерата, а следовательно, сродство гемоглобина к кислороду.

Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы

Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа — цитоплазматический фермент пентозофосфатного пути. Вследствие дефицита фермента угнетается образование в клетке НАДФН(H^+), который важен для работы антиоксидантной системы эритроцита.

Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы — врождённое нарушение метаболизма, наследование X-сцеплённое. 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, ацетаминофена или сульфаниламидов, инфекционные заболевания или приём определённой пищи (бобовые) провоцируют анемию. Все эти состояния сопровождаются активацией свободно-радикального окисления (внутриклеточный окислительный стресс). При недостатке НАДФН(H^+) наблюдается недостаток GSH, необходимого для поддержания гемоглобина в нативной конформации, происходит накопление метгемоглобина, повышается концентрация АФК. В этих условиях в молекулах гемоглобина происходит окисление SH-групп, в эритроците накапливается пероксид водорода, что усиливает повреждение его мембран и происходит гемолиз. Молекулы метгемоглобина образуют дисульфидные связи между субъединицами, агрегация протомеров ведёт к образованию телец Хайнца.



Клинические проявления

- Гемолитическая желтуха, потемнение мочи.
- Слабость, усталость.
- Анемия.

Часто вообще не имеет каких-либо симптомов, клинические признаки выявляются практически исключительно у мужчин.

Фавизм — развитие гемолиза после приёма пищи, содержащей бобовые (специфический клинический критерий дефицита глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы).

Лабораторная диагностика

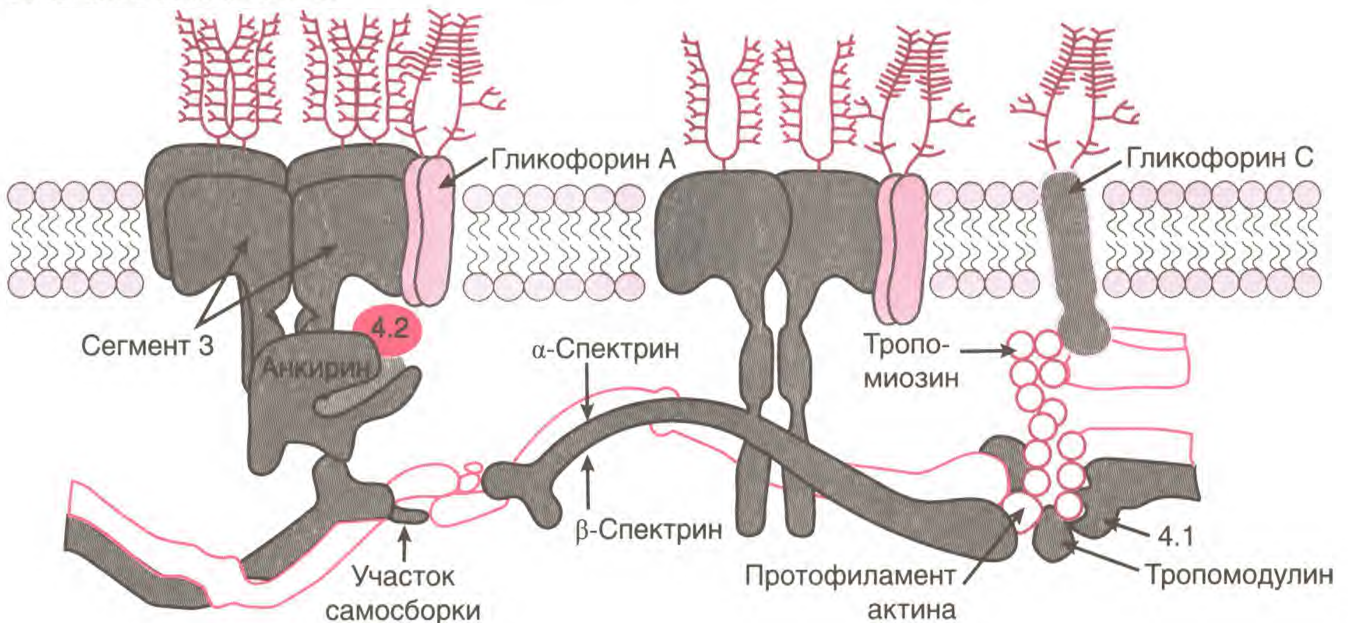
- Выявление телец Хайнца в эритроцитах (отражают повреждение гемоглобина).
- Снижение уровня гаптоглобина.
- Определение мутации в гене глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

Лечение

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

05.05 Мембранные белки эритроцита

Эффективность газообмена в эритроците находится в прямой зависимости от состояния мембраны и белков цитоскелета. Мембрана должна обладать структурной прочностью, чтобы поддерживать двояковогнутую форму, но оставаться достаточно гибкой, чтобы эритроцит мог проникать в периферические капилляры. Именно гибкая сеть белков цитоскелета обеспечивает сочетание этих свойств.



Спектрин — самый распространённый белок цитоскелета эритроцита. Он состоит из двух полипептидных цепей, содержащих более 2100 остатков: спектрин 1 (α -цепь) и спектрин 2 (β -цепь); α - и β -цепи каждого димера спектрина переплетаются в антипараллельной ориентации. Два димера спектрина образуют тетрамер, который связан с внутренней поверхностью плазматической мембраны через анкирин, актин и белок полосы 4.1. В результате образуется внутренняя сетка, которая поддерживает форму клеток и предотвращает набухание под действием осмотического давления.

Гликофорины А, В и С — трансмембранные белки с высоким процентом гликозилирования. С-терминальная аминокислота связана с белком полосы 4.1, который, в свою очередь, связан со спектрином.

Белок 4.1, глобулярный белок, плотно связывается со спектрином вблизи актин-связывающего участка. Белок 4.1 также связан с гликофорином А и гликофорином С, таким образом тройной комплекс прикрепляется к мембране. Кроме того, белок 4.1 может взаимодействовать с некоторыми мембранными фосфолипидами, соединяя липидный бислой с цитоскелетом.

Сфероцитоз и эллиптоцитоз

Наследственный сфероцитоз — аутосомно-доминантное заболевание (1:5000). Характеризуется наличием сфероцитов (сферических эритроцитов с низким отношением площади поверхности к объёму) в периферической крови, гемолитической анемией и спленомегалией.

Сфероцитоз обусловлен дефицитом спектрина или аномалиями его структуры, что сказывается на его способности связываться с другими компонентами цитоскелета. Наследственный сфероцитоз также может быть результатом мутаций, которые вызывают аномалии в анкирине или в белках 3, 4.1 или 4.2. Лечение включает спленэктомию.

Наследственный эллиптоцитоз также является результатом генетических нарушений, которые вызывают нарушения в структуре спектрина или, реже, в белке 4.1 либо в гликофореине С. Поражённые эритроциты приобретают эллиптическую, дискообразную форму.

05.06 Гемоглобины

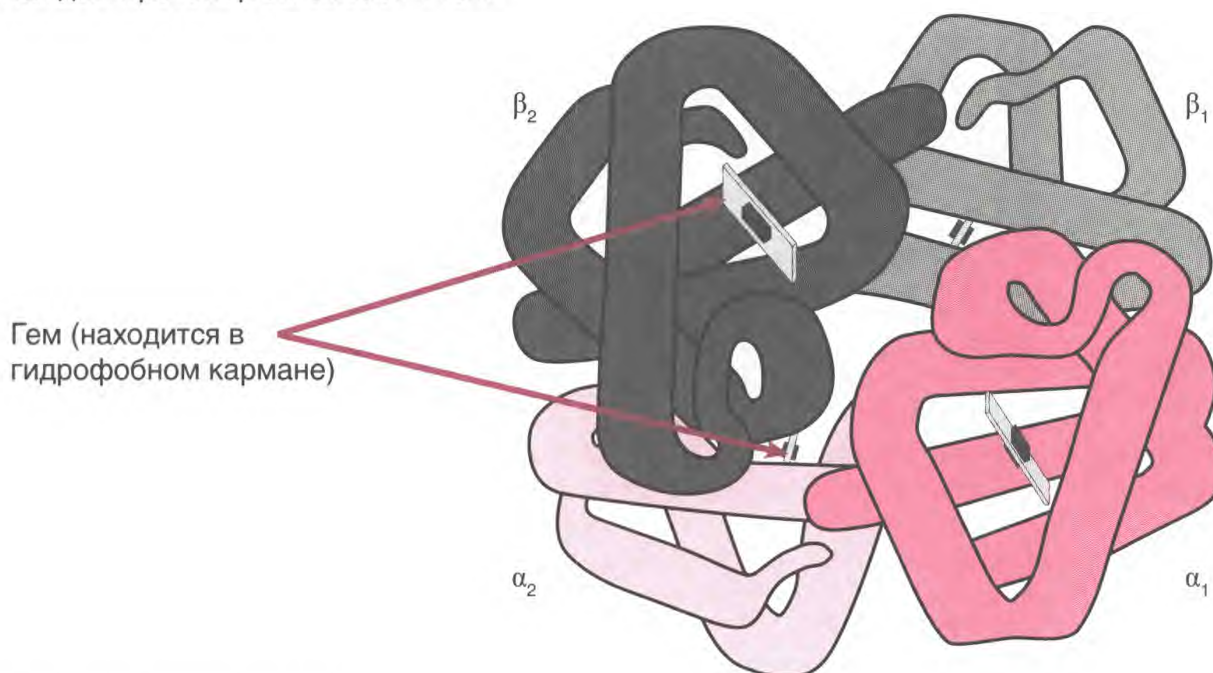
Гемоглобины — белки эритроцитов, выполняющие две основные функции:

- перенос кислорода;
- перенос углекислого газа.

Строение гемоглобина

Гемоглобины — гетеротетрамеры, гемсодержащие белки, состоящие из двух пар двух разных мономеров («2×2»).

- Тетрамер HbA = $\alpha\beta_1 + \alpha\beta_2$.
- Протомер — глобула из 8 спиралей.
- Каждый протомер связывает 1 гем.

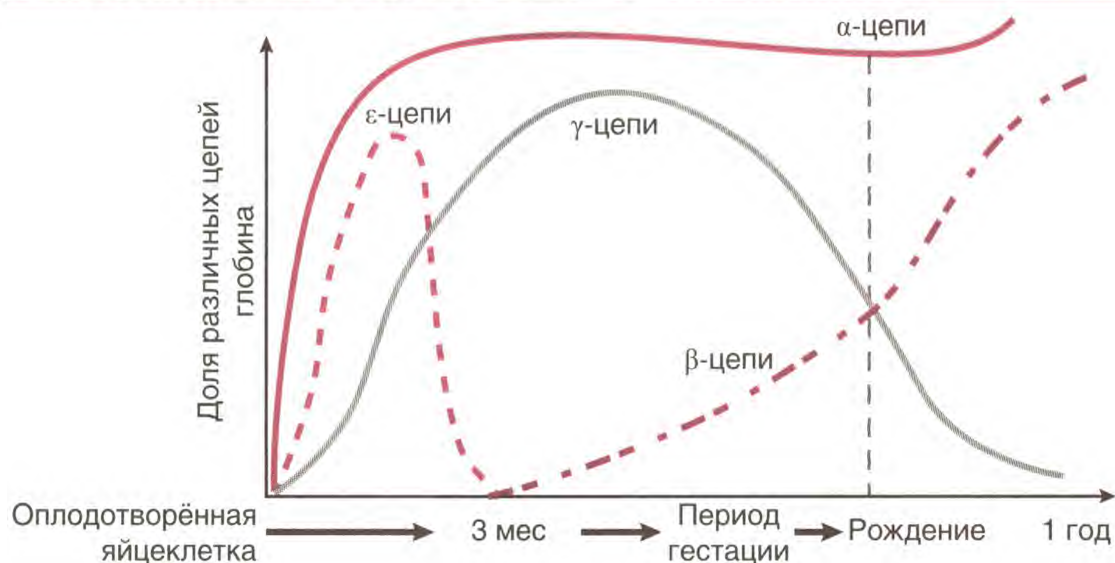


α -Глобин кодируется двумя почти идентичными копиями гена на хромосоме 16 (всего 4 копии), β -глобин кодируется геном на хромосоме 11.

Нормальные варианты гемоглобина

Обозначение	Типы цепей	Описание
Говер 1 (Gower 1)	2 ζ и 2 ϵ	Первый гемоглобин эмбриона
Говер 2 (Gower 2)	2 ξ и 2 ϵ	Эмбриональный гемоглобин, образуется на 7–12й неделе гестации
Портланд I и II	2 ζ и 2 γ , 2 ζ и 2 β	«Минорные» эмбриональные гемоглобины
HbF	2 α и 2 γ	Фетальный гемоглобин, основной гемоглобин плода с 3 по 8 мес гестации
HbA	2 α и 2 β	Основной гемоглобин взрослых (>95%)
HbA ₂	2 α и 2 δ	«Минорный» гемоглобин взрослых (<4%)

Синтез различных цепей гемоглобина в периоде гестации и в перинатальном периоде



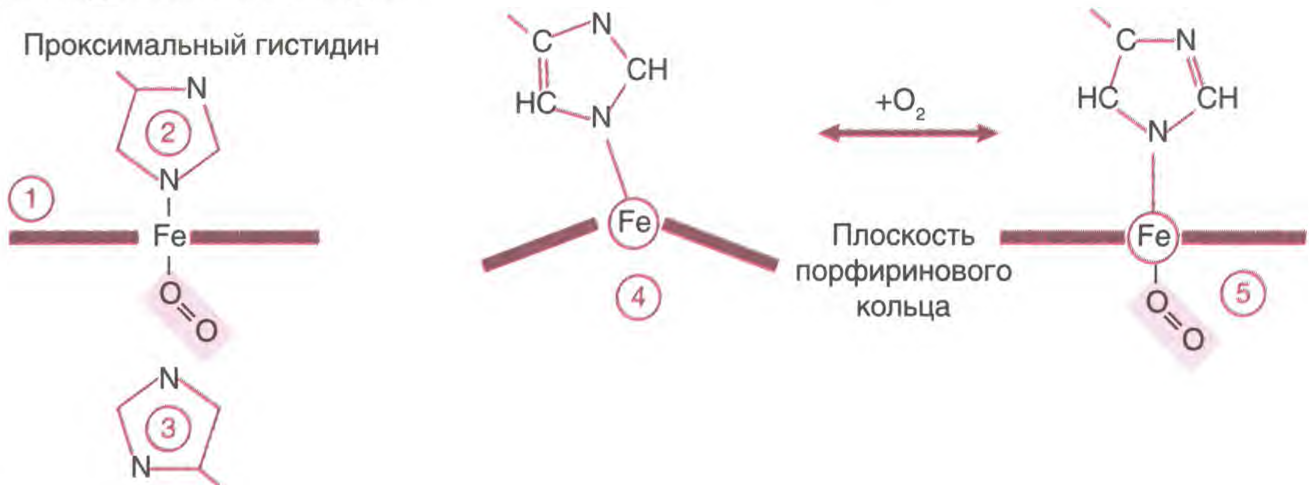
Патологические формы гемоглобина

Талассемии — наследственные анемии, обусловленные нарушением синтеза (вплоть до полного отсутствия) какого-либо типа цепей гемоглобина.

Обозначение	Типы цепей	Патология
Наследуемые патологические формы		
HbS	2 α и 2 β S	Серповидно-клеточная анемия. Замена глутаминовой кислоты 6 на валин
HbC	2 α и 2 β C	Замена глутаминовой кислоты 6 на лизин в β -цепи, повышенная склонность к гемолитической анемии
HbE	2 α и 2 β E	Замена глутаминовой кислоты 26 на лизин в β -цепи, повышенная склонность к гемолитической анемии, повышенный риск β -талассемии
HbJ	2 α J и 2 β	Замена аланина 120 на глутаминовую кислоту в α -цепи
HbD (Пунджаб)	2 α и 2 β D	Повышенный риск α -талассемии
HbH	4 β	Тетрамер β -цепей, α -талассемия
Hb Бартс	4 γ	Тетрамер γ -цепей, α -талассемия, обладает крайне высокой связывающей способностью O ₂ , вследствие чего не отдаёт O ₂ тканям
Ненаследуемые патологические формы		
MetHb	Метгемоглобин, включает Fe ³⁺ вместо Fe ²⁺ , образуется под действием лекарственных препаратов (сульфаниламидов), нитратов, не способен связывать O ₂	
HbCO	Карбоксигемоглобин, образуется при связи гемоглобина с CO (угарный газ) во вдыхаемом воздухе	
HbA _{1c}	Гликозилированный (гликированный) гемоглобин, связан с глюкозой. Его концентрация нарастает при хронической гипергликемии и является скрининговым показателем патологических повышений уровня глюкозы крови в течение времени жизни эритроцита — 3–4 мес. В норме составляет <5,7% общего гемоглобина, >6,5% — сахарный диабет	

05.07 Регуляция связывания гемоглобина с кислородом

В дезоксигемоглобине одна из двух связей железа, перпендикулярных плоскости порфиринового кольца (1), направлена к атому азота гистидинового остатка (2), а вторая связь используется для соединения с кислородом.



Кроме этого гистидинового остатка, называемого проксимальным, по другую сторону порфиринового кольца и на большем расстоянии от него находится другой гистидиновый остаток (3) — дистальный гистидин, не связанный непосредственно с атомом железа. Дистальный гистидин понижает сродство гемоглобина к СО и создаёт оптимальные условия для присоединения кислорода.

Когда шестая координационная связь железа свободна, атом железа выступает наружу из центра протопорфиринового кольца, вынуждая молекулу принимать куполообразное строение (4). При связывании O_2 молекула гема приобретает плоскую конформацию (5).

Кооперативный эффект

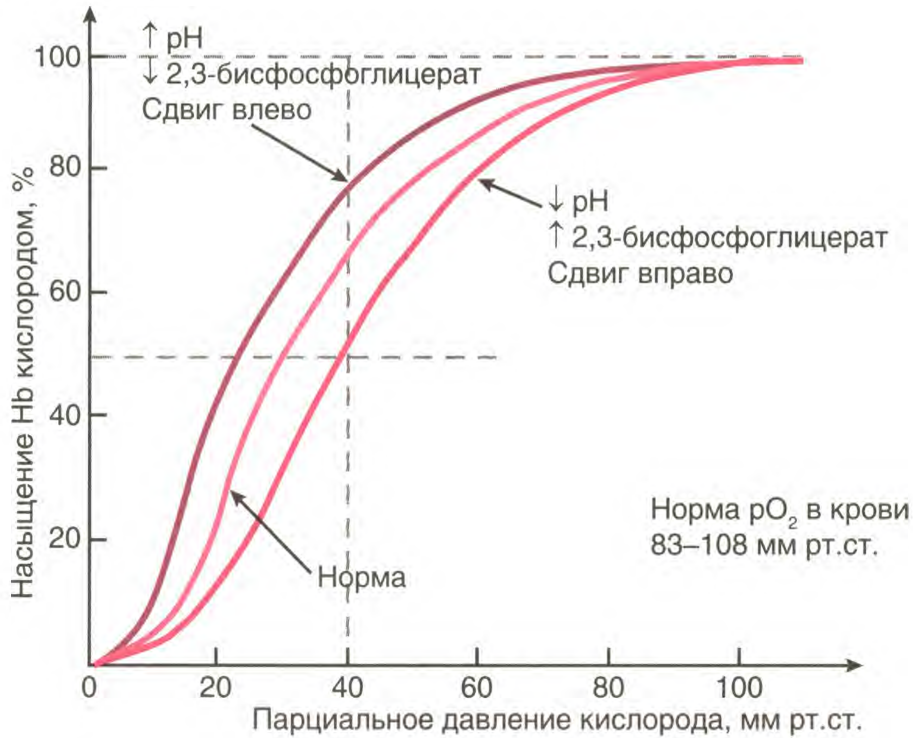
Кооперативный эффект (кооперативное взаимодействие) протомеров реализуется как взаимовлияние субъединиц олигомерного белка друг на друга. Связывание молекулы кислорода с первым протимером гемоглобина облегчает присоединение каждой последующей молекулы кислорода.



Два состояния гемоглобина: R (от англ. *relaxed*) и T (от англ. *tense*). Состояние R характеризуется высоким, а T — низким сродством к O_2 . В рамках этой концепции считается, что как в R-, так и в T-состоянии сродство к кислороду субъединиц одной глобулы (т.е. всех четырёх гемов одной глобулы) одинаково. Стабилизация деоксигенированного T-состояния с низким сродством к кислороду и смещение кривой насыщения вправо облегчает высвобождение O_2 в тканях. В большинстве случаев сдвиг кривой вправо оказывает незначительное влияние на насыщение гемоглобина кислородом в лёгких.

Эффект Бора

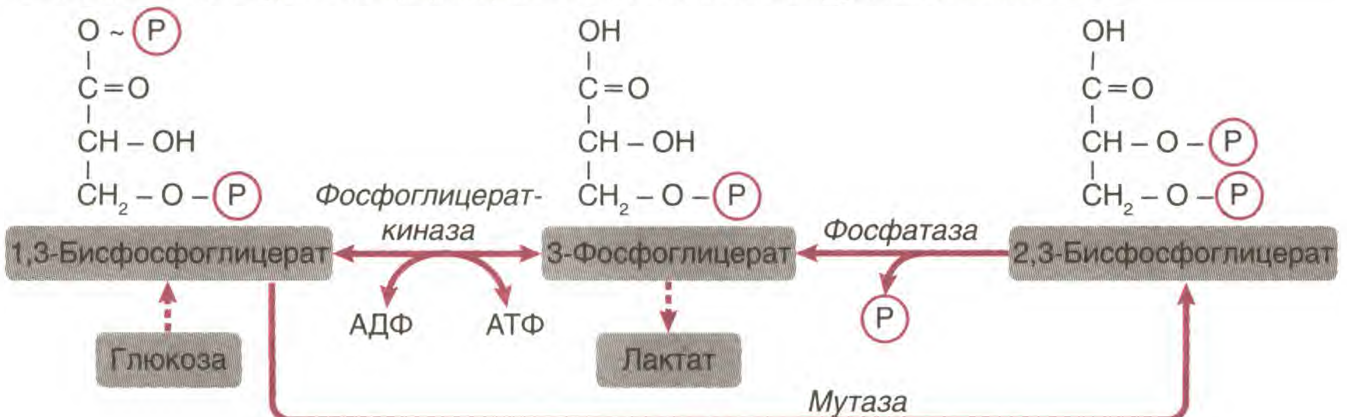
Эффект Бора — изменение сродства гемоглобина к кислороду при локальном изменении pH. Происходит это в тканях с высоким уровнем метаболизма. Высокая концентрация CO₂ повышает локальную концентрацию протонов, понижая сродство гемоглобина к кислороду. Кислород легче высвобождается в тканях.



Роль 2,3-бисфосфоглицерата

2,3-Бисфосфоглицерат является аллостерическим эффектором, снижающим аффинность гемоглобина к кислороду. Специфическая ориентация β-цепей гемоглобина создаёт полость, образованную катионными радикалами аминокислот. 2,3-Бисфосфоглицерат связывается с β-цепями, образуя поперечный мостик между атомами кислорода 2,3-бисфосфоглицерата и аминокруппами концевого валина обеих β-цепей, а также аминокруппами радикалов лизина и гистидина. Многократные электростатические взаимодействия стабилизируют комплекс между 2,3-бисфосфоглицератом и дезоксигенированным гемоглобином.

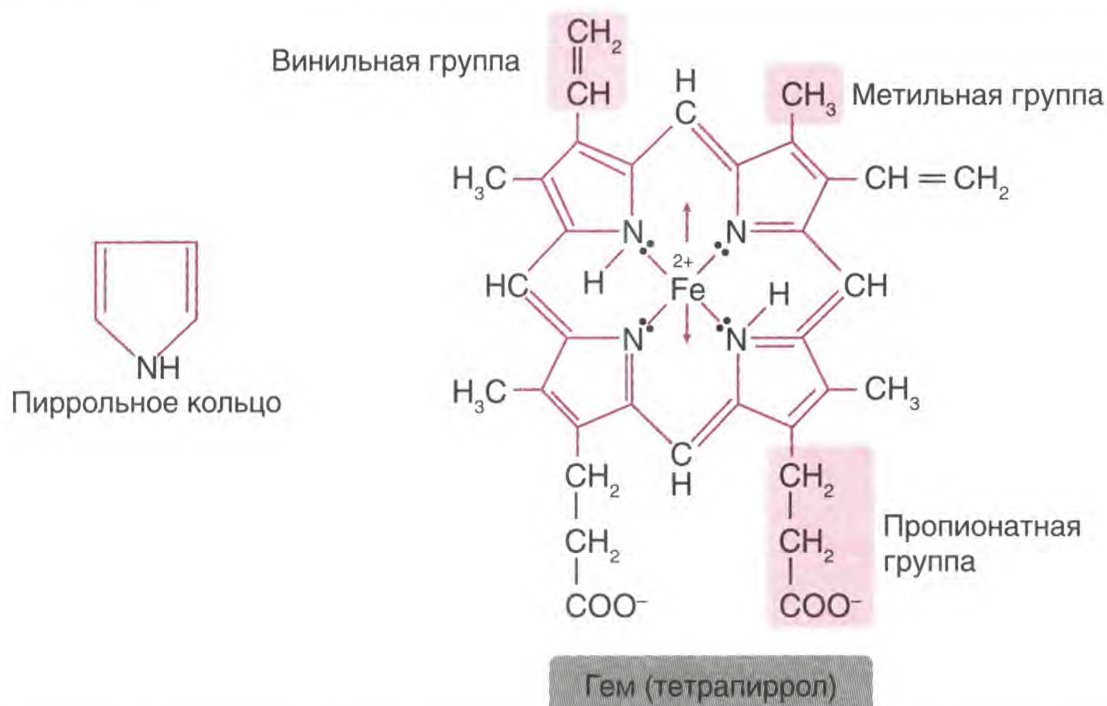
В полностью оксигенированном гемоглобине участок взаимодействия с 2,3-бисфосфоглицератом становится слишком мал для размещения молекулы. Таким образом, с отрицательно заряженным 2,3-бисфосфоглицератом преимущественно взаимодействует дезоксигенированный гемоглобин, что ведёт к конформационным различиям между состояниями T и R.



05.08 Гем

Гем — комплекс порфирина (тетрапиррольное соединение) с Fe^{2+} , несущий один или два аксиальных лиганда. Гемы выступают в роли простетических групп гемопroteинов (гемоглобинов, миоглобина, цитохромов и др.).

Структура гема

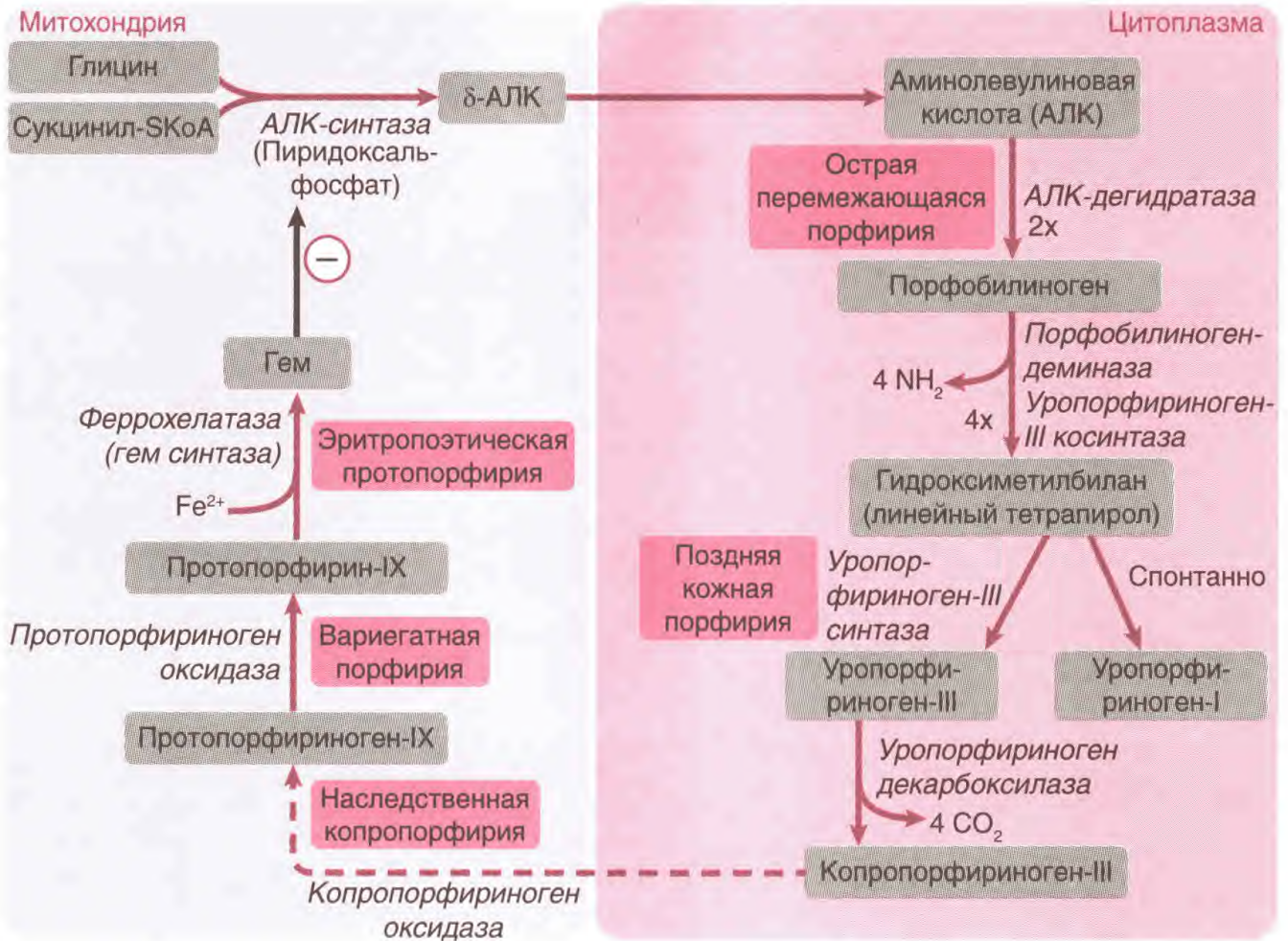


Атом Fe может образовать шесть координационных связей. Четыре связи направлены к атомам азота пиррольных колец, оставшиеся две связи — перпендикулярно к плоскости порфиринового кольца по обе его стороны: одна связывает гем с атомом азота гистидина полипептидной цепи, вторая остаётся свободной для связывания 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. Основным регуляторным ферментом в печени — аминолевулинатсинтаза (АЛК-синтаза).

- Гем — отрицательный аллостерический модулятор активности АЛК-синтазы, кроме того, высокие концентрации гема подавляют транскрипцию мРНК АЛК-синтазы.
- Ионы железа: высокие концентрации стимулируют синтез АЛК-синтазы. Ионы железа связываются с IRP (*iron-responsive element-binding proteins* — белок, связывающий железочувствительный элемент), «открывая» мРНК фермента для трансляции. При низких концентрациях железа IRE (*iron-responsive element*) на мРНК фермента блокируется IRP.
- Положительный модулятор АЛК-синтазы — внутриклеточная гипоксия, в эритропоэтических тканях индуцирует синтез фермента.
- Инсектициды, канцерогенные и некоторые лекарственные препараты активируют синтез АЛК-синтазы в печени, так как в процессе метаболизма этих соединений возрастает потребление гема системой цитохрома P-450, в результате чего внутриклеточная концентрация гема снижается.



Порфирии

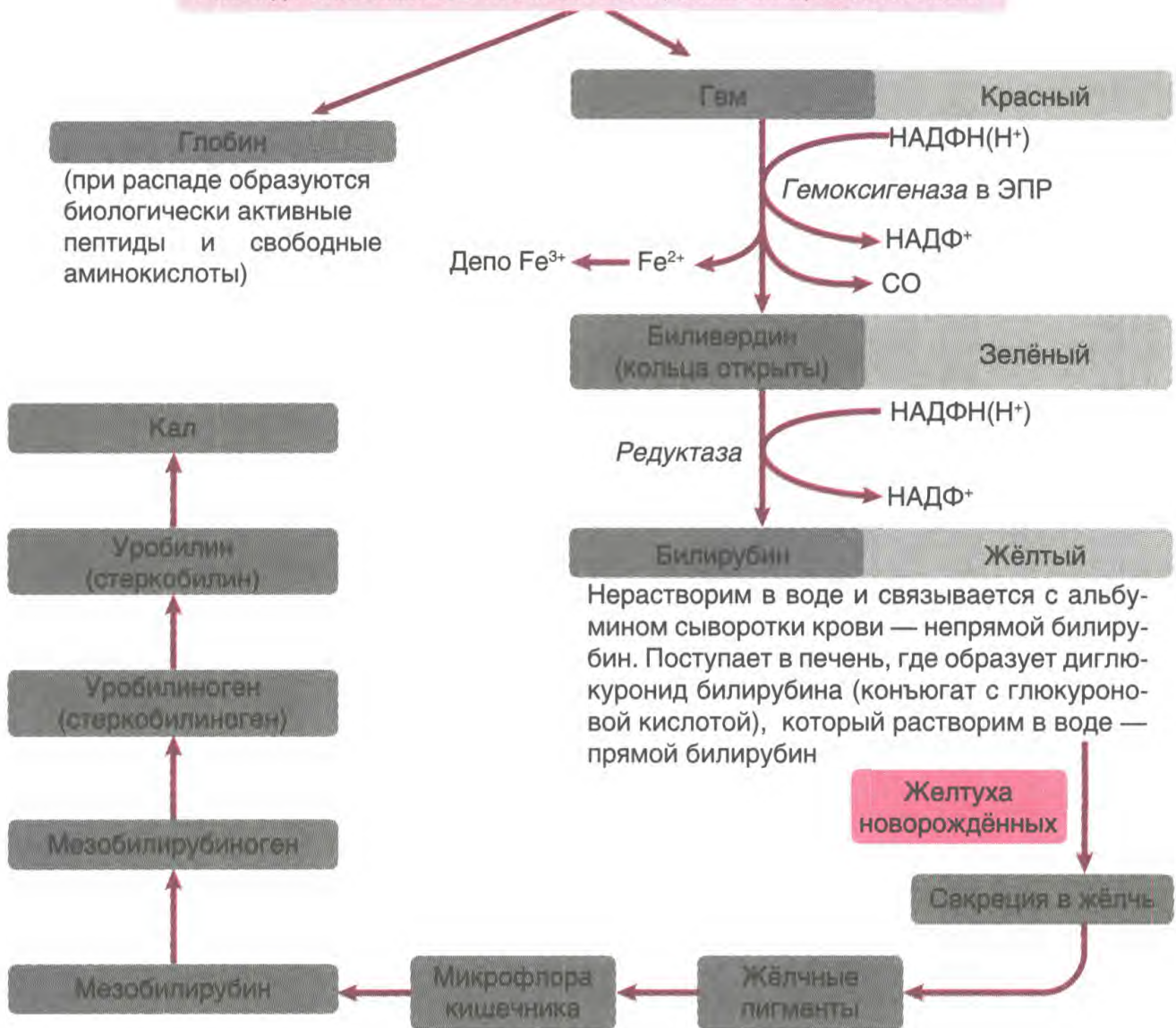
Порфирии — наследственные заболевания, связанные с нарушением синтеза порфиринов. Промежуточные продукты синтеза гема могут накапливаться в коже (образование язв при попадании света), выводятся с калом и мочой. Отдельные виды порфирий сопровождаются неврологическими симптомами, тахикардией, поведенческими расстройствами. Лабораторная диагностика острых порфирий, кроме порфирии, обусловленной дефицитом дегидратазы δ -АЛК, основывается на определении в моче избытка порфобилиногена. В терапии используется заместительная терапия аргинатом гема и углеводная нагрузка.

Порфирия	Клинические проявления
X-сцепленная протопорфирия	Фотосенсибилизация без пузырей
Порфирия, связанная с недостаточностью дегидратазы аминоклевулиновой кислоты	Нейровисцеральные
Острая перемежающаяся порфирия	Нейровисцеральные
Наследственная эритропоэтическая порфирия	Фотосенсибилизация без пузырей
Поздняя кожная порфирия	Фотосенсибилизация с пузырями
Наследственная копропорфирия	Нейровисцеральные, фотосенсибилизация с пузырями (редко)
Вариегатная порфирия	Нейровисцеральные, фотосенсибилизация с пузырями (часто)
Эритропоэтическая протопорфирия	Фотосенсибилизация без пузырей

Распад гема

Большая часть гема находится в эритроцитах, за 1 ч разрушается около 150 млн «старых» эритроцитов. Процесс начинается в клетках селезёнки, печени и костного мозга.

Распад гемоглобина в тканях: печень, селезёнка, костный мозг



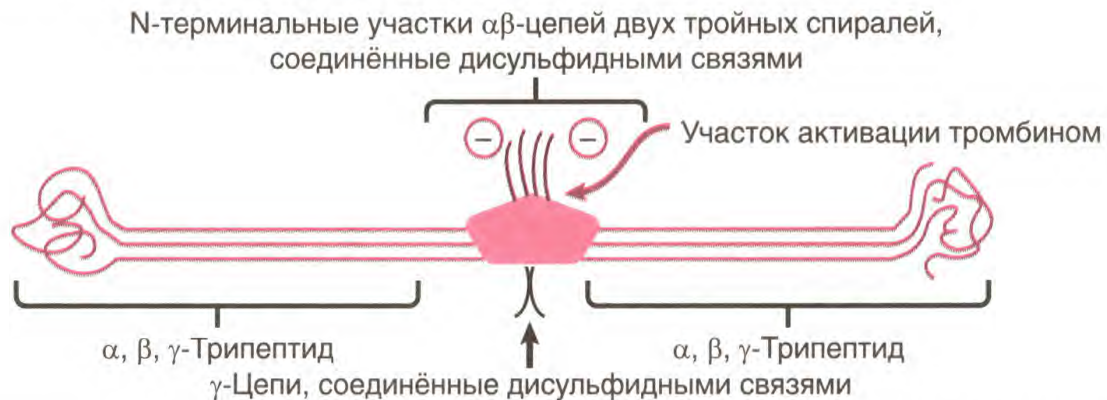
Известны две изоформы гемоксигеназы: HO-1 и HO-2. Первая форма индуцибельная, вторая — конститутивная. Гем индуцирует транскрипцию гена гемоксигеназы HO-1, абсолютно специфичной по отношению к нему. Благодаря биологической активности своих метаболитов гемоксигеназа оказывает цитопротекторный эффект.

- 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.
- Посредством модуляции растворимой гуанилатциклазы и митоген-активируемого протеинкиназного пути (MAPK) CO, образующийся при превращении гема в биливердин, оказывает антиапоптотическое и противовоспалительное действие.
- 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 в результате реакции Фентона.

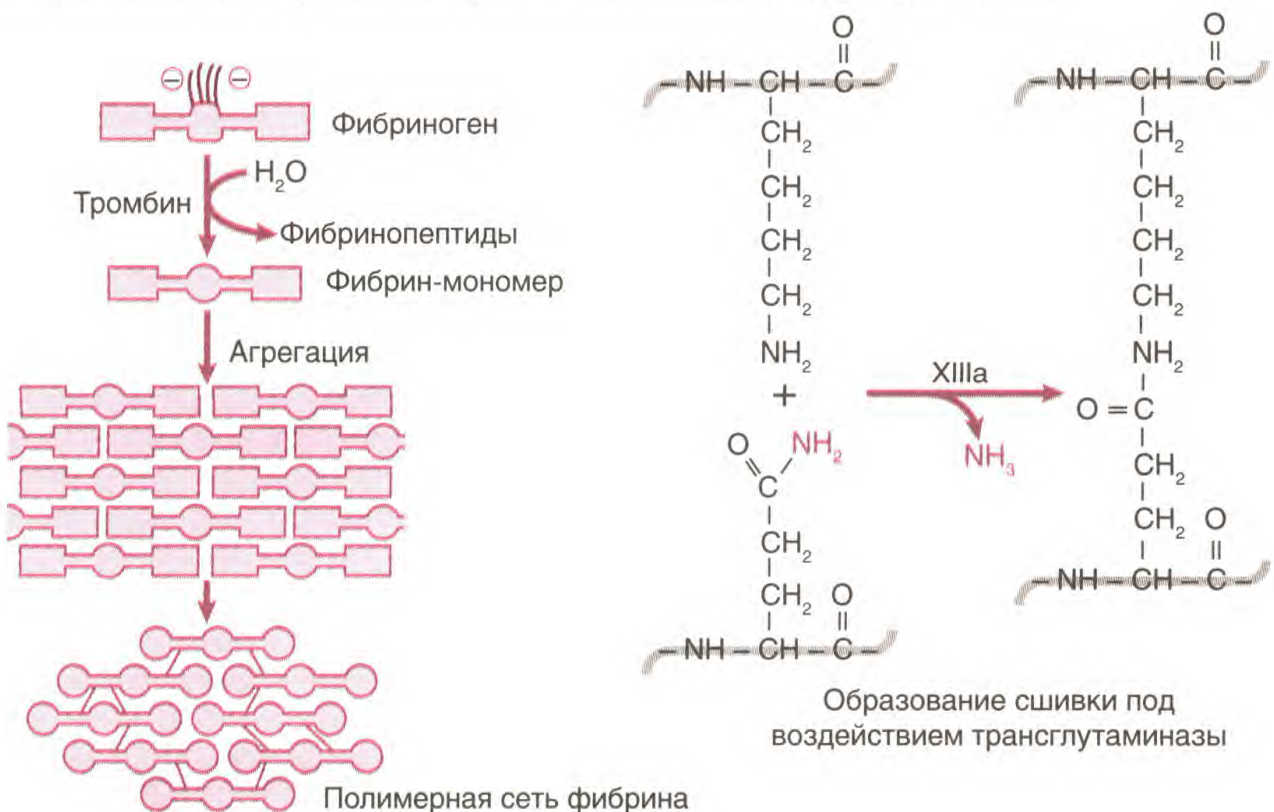
05.09 Свёртывающая система крови

Образование фибринового тромба

Фибриновый тромб образуется при повреждении сосудов после активации тромбоцитов. Образование фибринового тромба начинается с превращения растворимого фибриногена (фактор I) в нерастворимый фибрин. Фибриноген, предшественник фибрина, состоит из двух тройных спиралей, соединённых вместе. N-терминальные участки $\alpha\beta$ -цепей соединены дисульфидными связями, γ -цепи также соединены между собой дисульфидными связями. Терминальные пептидные области содержат отрицательно заряженные остатки глутамата и аспартата, которые предотвращают агрегацию.



Превращение фибриногена в фибрин катализирует тромбин (фактор IIa), эта сериновая протеаза отщепляет отрицательно заряженные фрагменты фибриногена, что способствует агрегации. Агрегация ведёт к образованию фибриновой сети. Перекрёстные сшивки возникают под действием трансклутаминазы (фактор XIII), сшивки стабилизируют тромб.



Каскад свёртывания крови

Активация тромбина происходит двумя путями, оба пути являются каскадами протеолитических превращений профермента в активную протеазу. В некоторых реакциях участвуют особые белковые факторы, фосфолипиды и Ca^{2+} . Они способствуют образованию локальных комплексов с участием белков, содержащих γ -карбоксиглутамат. Именно эти аминокислотные остатки опосредуют контакты с фосфолипидами в мембранах тромбоцитов, связывая Ca^{2+} .

- ① Факторы IXa и VIIIa формируют «теназный комплекс» белков (от англ. *ten* — десять) на тромбоцитарной поверхности.
- ② Теназный комплекс активирует фактор X.
- ③ Тромбин активирует фактор V, фактор Va взаимодействует с Xa на поверхности активированных тромбоцитов и формирует «протромбиновый комплекс» белков, который активирует тромбин. Таким образом, тромбин не только превращает фибриноген в фибрин, но и инициирует собственную активацию через факторы V и VIII. Кроме того, он активирует фактор XIII, способствуя образованию сшивок.

Одновременно тромбин задействует тромбин-активируемый ингибитор фибринолиза, который тормозит развитие фибринолиза и позволяет сформироваться плотному гемостатическому тромбу, достаточному для надёжной остановки кровотечения и развития репаративных реакций сосудистой стенки.

Фактор	Название	Свойства и функции
I	Фибриноген	Белок, находящийся в плазме. Из растворимого состояния переходит в нерастворимое — фибрин
II	Протромбин	Белок плазмы. Неактивный предшественник тромбина
III	Тромбопластин	Фермент. Превращает протромбин в тромбин (тромбокиназа)
IV	Ионизированный кальций	Ускоряет работу всех факторов свёртывания крови
V	Проакцелерин	Ускоряет превращение протромбина в тромбин
VI	Акцелерин	Ускоряет превращение протромбина в тромбин
VII	Проконвертин	Неактивная форма фермента, активирующего тканевой тромбопластин
VIII	Антигемофильный	Участвует в образовании тромбокиназы
IX	Фактор Кристмаса	Катализирует образование тромбокиназы
X	Фактор Стюарта–Прауэра	Участвует в образовании тромбина и двух видов тромбопластина
XI	Фактор Розенталя	Ускоряет образование тромбокиназы
XII	Фактор Хагемана	Запускает процесс тромбообразования (контактный)
XIII	Фибрин-стабилизирующий фактор	Преобразует нестабильный фибрин в стабильный фактор

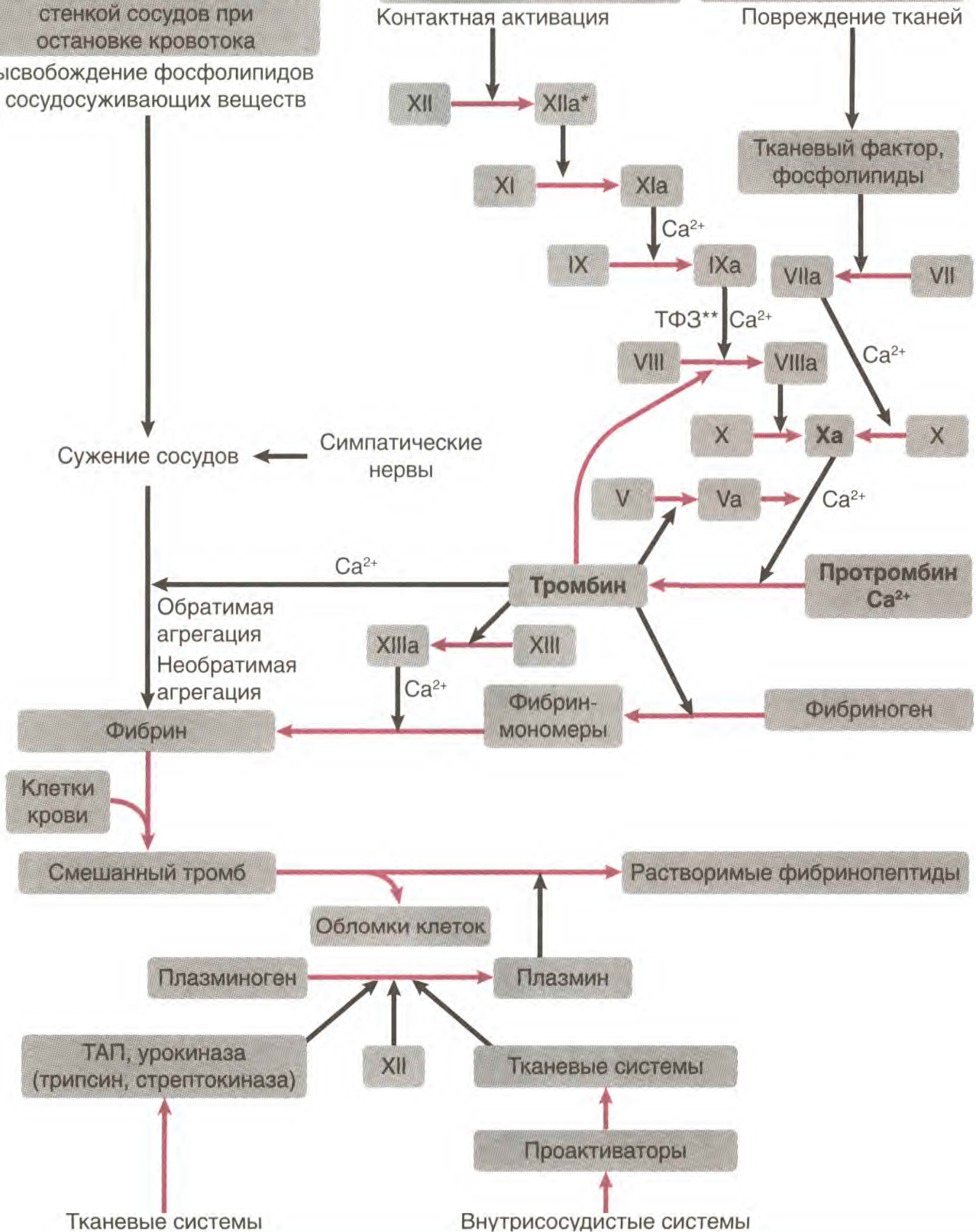
Первичный гемостаз

Тромбоцитарная система:
активируется при контакте с коллагеновыми волокнами повреждённых сосудов или стенкой сосудов при остановке кровотока
Высвобождение фосфолипидов и сосудосуживающих веществ

Вторичный гемостаз

Внутрисосудистая система:
плазменная тромбокиназа активируется в течение нескольких минут

Тканевая система:
тканевая тромбокиназа активируется в течение нескольких секунд



*a — активная форма фактора свёртывания, **ТФЗ — тромбоцитарный фактор 3.

Антикоагулянтная система крови

Свёртыванию крови вне зоны образования внутрисосудистого тромба препятствует ряд ингибиторов процесса свёртывания, которые образуют антикоагулянтную систему крови, основным результатом работы которой является инактивация тромбина.

- ① Тромбин в токе крови ингибируется антитромбином III (белок из группы серпинов — от англ. *serine protease inhibitor*). Серпины выступают в качестве псевдосубстратов и блокируют действие и ферментов свёртывания, и ферментов фибринолиза.
- ② На интактных эндотелиальных клетках тромбин связывается с тромбомодулином, при этом тромбин теряет свои коагуляционные свойства и одновременно приобретает способность активировать антикоагулянт — протеин С. Активация протеина С ведёт к образованию комплекса с белком S (APC-комплекс).
- ③ Эндотелиальные клетки усиливают инактивацию коагуляционных факторов антитромбином преимущественно за счёт наличия на поверхности гепарина и гепариноподобных гликозаминогликанов (ГАГ).
- ④ По мере удаления от места повреждения снижается прокоагулянтный стимул и возрастает антикоагулянтный.

Физиологический антикоагулянт	Эффект
Тромбомодулин	Рецепторный белок тромбоцитов, блокирующий тромбин, в комплексе с которым активирует белки C+S
TAFI (ингибитор тканевого пути свёртывания)	Белок, синтезируется клетками эндотелия и печени, связан в сыворотке с липопротеинами
Антитромбин III (АТ-III, плазменный антитромбин)	Ингибитор тромбина, фактора Ха и, в меньшей степени, других факторов свёртывания
Гепарины, пентасахариды	Образуют комплексы с АТ-III, превращая последний в быстродействующий антикоагулянт. Резко усиливают выброс эндотелием TAFI
Кофактор гепарина II	Образует комплекс с гепарином, особенно активен в плазме, лишённой АТ-III
Протеин С	Витамин К-зависимый ингибитор факторов Va и VIIIa, в комплексе с протеином S активирует фибринолиз. Активируется комплексом «тромбин–тромбомодулин»
Протеин S	Витамин К-зависимый кофактор протеина С
β_2 -Гликопротеин 1	Неспецифический мембранный ингибитор факторов X и II
Аннексин V	Мембраносвязанный гликопротеин, ингибирующий взаимодействие факторов свёртывания крови между собой на мембранах
α_2 -Макроглобулин, α_1 -антитрипсин (A1AT)	Неспецифические антипротеазы со слабым антикоагулянтным действием

Фибринолиз

Фибринолиз — процесс рассасывания фибриновых сгустков под действием плазмина. Активация плазминогена (образование плазмина) может происходить по внешнему и внутреннему механизму.

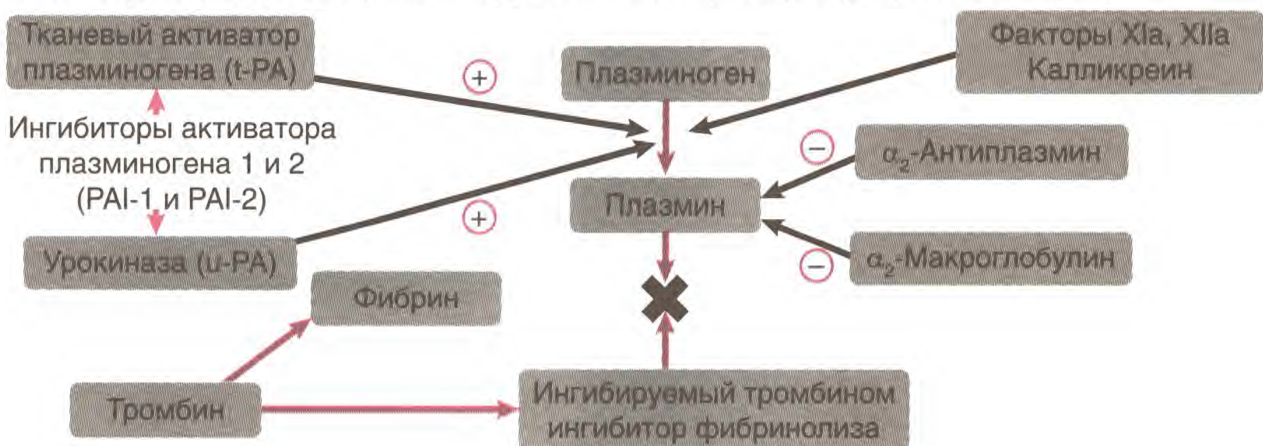
Внешний механизм активации — с помощью тканевых активаторов плазминогена, содержащихся в сосудистой эндотелии, эритроцитах, тромбоцитах, лейкоцитах, моче, жёлчи, слюне. Основным внешним активатором плазминогена — активатором тканевого типа (t-PA), который синтезируется при любом повреждении сосуда, его закупорке тромбом, при интенсивном сжатии (в том числе сжатии манжетой), а также под влиянием вазоактивных веществ.

Внутренний механизм активации обеспечивается преимущественно активированным фактором Хагемана (XIIa) в комплексе с калликреином и высокомолекулярным кининогеном. Активация калликреин-кининовой системы возникает не только при свёртывании крови, но и при многочисленных воспалительных и дегенеративных повреждениях внутренних органов.

Белки — участники фибринолиза	Функции
Плазминоген	Предшественник плазмина, трансформируется при активации в плазмин
Активатор плазминогена тканевого типа (t-PA)	Сериновая протеаза, активирует плазминоген, секретируется эндотелием
Активатор плазминогена урокиназного типа (u-PA)	Сериновая протеаза, активирует плазминоген, секретируется почками
Ингибитор активатора плазминогена (PAI-1)	Ингибирует t-PA, синтезируется клетками эндотелия и печени
α_2 -Макроглобулин	Ингибитор плазмина, калликреина, фактора XII
α_2 -Антиплазмин	Ингибитор плазмина

Плазмин является очень активной и в то же время относительно неспецифичной сериновой протеазой, которая разрушает фибрин и фибриноген. Образующиеся вследствие этого молекулы имеют разную молекулярную массу, обозначаются как продукты деградации фибрина.

Некоторые продукты деградации обладают выраженной физиологической активностью — они снижают агрегацию тромбоцитов и нарушают полимеризацию фибрин-мономеров.



Фибринолитическая система крови может не только приходить в активное состояние и обеспечивать рассасывание образовавшихся тромбов, но и ингибироваться несколькими путями.

Во-первых, это происходит благодаря ингибиторам плазмина, к которым относятся такие белки, как α_2 -антиплазмин (серпин), α_2 -макроглобулин, А1АТ и антитромбин III.

Во-вторых, в плазме крови содержатся так называемые ингибиторы активаторов плазминогена. Наиболее действенным из них является PAI-1, который ингибирует тканевый активатор плазминогена. Оба механизма препятствуют фибринолизу в месте образования тромба.

Нарушения свёртывания крови (коагулопатии)

Заболевания, связанные с неспособностью факторов свёртывания крови обеспечивать нормальный процесс образования тромба, составляют обширную группу коагулопатий. Наиболее частые генетические заболевания системы плазменного звена гемостаза — гемофилия и болезнь Виллебранда. Фактор Виллебранда и фактор VIII в плазме крови представлены в виде молекулярного комплекса, при этом фактор Виллебранда выполняет защитную роль для фактора VIII, оберегая его от разрушения протеином С, поэтому при отсутствии фактора Виллебранда уровень фактора VIII может быть значительно снижен.

Фактор/ заболевание	Признаки	Терапия
Фактор VIII Гемофилия А*	Основное проявление — кровотечения и кровоизлияния, возникающие спонтанно или вследствие травмы. Чаще всего прослеживается семейный анамнез заболевания, однако в 1/3 случаев встречаются спорадические мутации генов <i>FVIII</i> и <i>FIX</i>	Заместительная терапия рекомбинантным фактором VIII
Фактор IX Гемофилия В*	Редкое аутосомно-наследуемое заболевание. Характеризуется отсутствием или незначительной выраженностью геморрагии	Заместительная терапия рекомбинантным фактором IX
Фактор XI Гемофилия С	При выраженном снижении этого фактора в клинической картине встречаются кровотечения. Первые геморрагии появляются в возрасте до года. В анамнезе больных с глубоким дефектом можно обнаружить эпизоды кровотечений из ЖКТ, субарахноидальные кровоизлияния, кровоизлияния в мышцы и рецидивы гемартрозов	Заместительная терапия свежезамороженной плазмой
Фактор V Парагемофилия (болезнь Оврена)	Спонтанные, различные по объёму и локализации гематомы и кровотечения	Рекомбинантный фактор VIIa
Фактор VII Гипопротромбинемия	Кровотечения из слизистых оболочек, в том числе ЖКТ, гематомы мягких тканей различных локализаций, гемартрозы и тяжёлые менструальные кровотечения	Заместительная терапия свежезамороженной плазмой
Фактор X	Заболевание протекает бессимптомно, аномальную коагуляцию обнаруживают случайно при скрининге	Большинство больных не нуждаются в терапии
Фактор XII Болезнь Хагемана	Наследственная коагулопатия с аутосомно-рецессивным типом наследования. Фибриновый сгусток, возникающий в месте травмы сосуда, структурно нестабилен	Заместительная терапия свежезамороженной плазмой или криопреципитатом

*Степень тяжести нарушений свёртывания крови и клинических проявлений при гемофилии зависит, как правило, от уровня активности фактора в крови, однако в клинической практике не всегда существует прямая корреляция между лабораторным и клиническим фенотипами заболевания. Классификация гемофилии по степени тяжести основана на определении активности фактора VIII и фактора IX.

05.10 Антигены групп крови и резус-фактор

Поверхностная часть мембраны эритроцита покрыта специфическими антигенами, большинство из которых являются полисахаридами. К настоящему времени известно более 20 систем групп крови, базирующихся на антигенных детерминантах. Наиболее широко изучены антигенные детерминанты системы групп крови АВ0 и Rh.

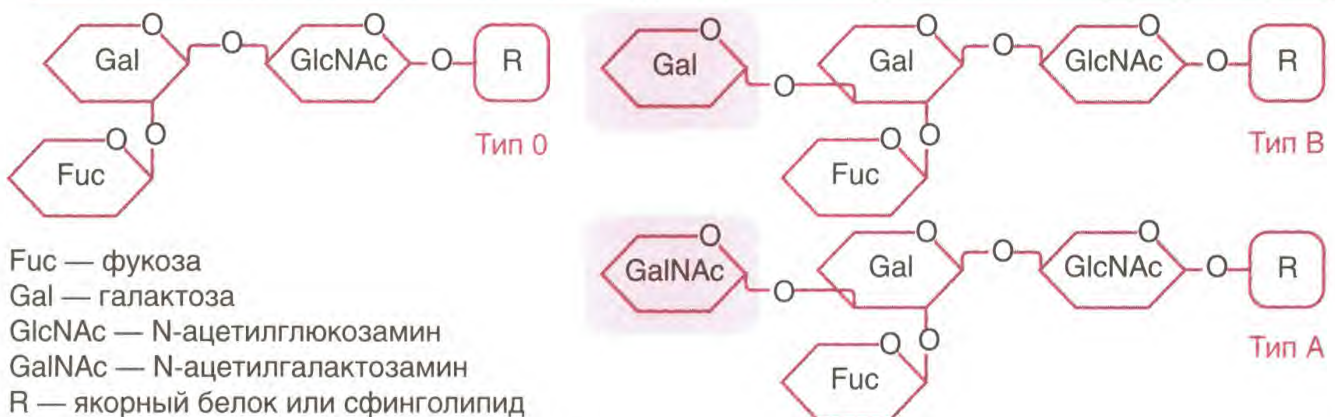
Антигены группы крови АВ0 кодируются одним локусом АВ0, который имеет три альтернативные (аллельные) формы — А, В и 0. Каждый из аллелей А и В кодирует гликозилтрансферазу, которая катализирует конечную стадию синтеза антигена А (иммунодоминантный компонент — N-ацетилгалактозамин) и В (иммунодоминантный компонент — D-галактоза) соответственно.

Молекулярные различия А/В возникают из-за нескольких однонуклеотидных полиморфизмов в гене АВ0, что обуславливает образование трансфераз А и В, отличающихся четырьмя аминокислотами. Аллель 0 кодирует неактивную гликозилтрансферазу, соответственно структура предшественника антигена АВ0 (антиген H) остаётся без изменений.

Общая схема реакций, катализируемых гликозилтрансферазами



Строение антигенов АВ0



Ребёнок наследует один из трёх аллелей от каждого родителя, что даёт шесть возможных генотипов и четыре возможные группы крови (фенотипы).

Группа крови	Антигены	Антитела в сыворотке	Генотип
A	A	Анти-В	AA и A0
B	B	Анти-А	BB и B0
AB	A и B	—	AB
0	—	Анти-А и анти-В	00

Хотя антигены группы крови АВ0 считаются антигенами эритроцитов, они на самом деле экспрессируются большинством эпителиальных и эндотелиальных клеток.

Антитела против антигенов АВ0 в сыворотке образуются, когда иммунная система сталкивается с «отсутствующими» антигенами группы крови АВ0 в пищевых продуктах или микроорганизмах. Это происходит в раннем возрасте, как результат реакции на углеводы, идентичные или очень похожие на антигены группы крови АВ0.

Локус H

Локус H расположен на 19 хромосоме в 19q13.3. Он содержит три экзона и кодирует фукозилтрансферазу, которая продуцирует H-антиген. Индивиды, гомозиготные по нулевым аллелям в этом локусе, не продуцируют H-антиген, а поскольку H-антиген является предшественником антигенов группы крови АВ0, они не могут продуцировать антигены А и В. Следовательно, их сыворотка содержит анти-А и анти-В, в дополнение к сильному анти-Н. Этот редкий фенотип H-дефицитных эритроцитов называют «феноменом Бомбея» (Oh или Hh). Обнаруживается у 1 из 10 000 человек в Индии и у 1 из 1 млн человек в Европе. Люди с фенотипом Бомбея здоровы, но, если им когда-либо понадобится переливание крови, антитела в их сыворотке будут подвергать их высокому риску возникновения острой гемолитической реакции. Этого можно избежать, используя препараты крови от донора, который также имеет фенотип Бомбея (обычно родственник).

Антигены Rh

В роли антигенов выступают белки на поверхности мембраны эритроцитов. Частота встречаемости антигенов системы Rh с повышенными иммуногенными свойствами: D — 85%; C — 70%; c — 80%; E — 30%; e — 97,5%. Наиболее иммуногенен (наибольшая способность вызывать образование антител) — антиген D, который и подразумевается под термином «резус-фактор». Именно по наличию или отсутствию антигена D все люди делятся на резус-положительных и резус-отрицательных. Иммуногенность других антигенов системы резус существенно ниже и убывает в следующем ряду: c > E > C > e. Антиген D в 95% случаев является причиной гемолитической болезни новорождённых при несовместимости матери и плода, а также частой причиной посттрансфузионных осложнений. В системе резус встречаются случаи отсутствия на эритроцитах какого-либо из антигенов и очень редко — полное отсутствие всех антигенов системы резус (фенотип Rh0).

Количество антигенов	49; D, c, E, C и e являются одними из наиболее значимых
Антигенная специфичность	Последовательность аминокислот определяет специфичность большинства резус-антигенов
Антиген-несущие молекулы	Белки с неизвестной функцией. Белки RhD и RhCE — трансмембранные, которые являются неотъемлемой частью мембраны эритроцитов. В отличие от большинства молекул клеточной поверхности, белки Rh не гликозилированы
Гены	Два гена, <i>RHD</i> и <i>RHCE</i> , кодируют антигены Rh. Гены <i>Rh</i> идентичны на 97%, и они расположены рядом друг с другом на хромосоме 1. D/d полиморфизм чаще всего возникает в результате делеции всего гена <i>RHD</i>
Антитела, продуцируемые к антигенам Rh	В основном IgG, некоторые IgM. Большинство резус-антител относятся к типу IgG
Реактивность антител	Способные к гемолизу резус-антитела редко активируют комплемент. Они связываются с эритроцитами и помечают их для разрушения в селезёнке (внесосудистый гемолиз)

Антигены Kell

Система Kell насчитывает 24 антигена, наибольшее клиническое значение при трансфузиях имеет антиген K (Kell 1). Трансфузионные реакции, вызванные анти-K антителами, могут приводить к смертельному исходу в результате внесосудистого гемолиза эритроцитов. Антигены системы Kell выявляются на фетальных эритроцитах на ранних сроках беременности и могут вызвать гемолитическую болезнь новорождённых.

6

Биохимия лёгких и газообмен

06.01 Газообмен в лёгких

Термином «дыхание» обозначают процесс вентиляции лёгкого и газообмена, сопровождающийся поглощением O_2 , выделением CO_2 и метаболической воды (аэробное дыхание).

Этапы дыхания

- ① Конвекционный транспорт O_2 в альвеолы (лёгочная вентиляция)*.
- ② Диффузия O_2 из альвеол в кровь лёгочных капилляров.
- ③ Конвекционный перенос газов кровью к капиллярам тканей.
- ④ Диффузия O_2 из капилляров в ткани.
- ⑤ Тканевое дыхание.

Закон Фика

Обмен газов в лёгких происходит по физическим законам диффузии. Скорость диффузии газа через биологические мембраны количественно описывается законом Фика:

$$M/t = \Delta P / (x/SK), \text{ где}$$

M/t — объёмная скорость диффузии, равная 15–30 мл/мин в покое, 60–70 мл/мин при нагрузке; ΔP — разница парциального давления газа в двух точках; x — расстояние между этими точками; S — площадь газообмена; K — коэффициент диффузии.

Коэффициент диффузии определяет количество газа (в миллилитрах), которое способно диффундировать на расстояние 1 см через 1 см^2 поверхности при разнице давления в 1 мм рт. ст. при определённой температуре. K зависит от природы газа ($K = \alpha/Mr$, где α — коэффициент растворимости, Mr — молекулярная масса газа). С повышением температуры K возрастает больше для газов с меньшей молекулярной массой. CO_2 имеет примерно в 20 раз большую растворимость в средах аэрогематического барьера, чем O_2 .

Таким образом, скорость диффузии прямо пропорциональна ΔP — силе, обеспечивающей направленное движение молекул газа, и обратно пропорциональна x/SK — величине сопротивления диффузии. Применительно к условиям газообмена в лёгких ΔP — это разница между парциальным давлением газа в альвеолярной газовой смеси и его давлением в крови лёгочных капилляров.

Регуляция дыхания



*Под конвекцией подразумевается перенос веществ в потоке воздуха или жидкости.

Аэрогематический барьер

Движущей силой диффузии газов между альвеолярным воздухом и кровью является разность парциальных давлений. При этом O_2 и CO_2 проходят в процессе диффузии путь от эритроцита крови до альвеолы, пересекая суммарный барьер из сурфактанта, альвеолоцита, эпителиальной базальной мембраны, интерстиция, базальной мембраны капилляра, эндотелия капилляра (аэрогематический барьер), толщина которого составляет 0,3–2 мкм.



Диффузионное расстояние (аэрогематический барьер) оказывает существенное влияние на скорость газообмена. У пациентов с отёком лёгких жидкость накапливается в альвеолах, и газам приходится диффундировать через более толстый, чем обычно, слой жидкости, таким образом скорость газообмена заметно снижается.

Обмен газов между альвеолой и лёгочным капилляром

Общая площадь внутренней поверхности альвеол меняется между выдохом и вдохом от 40 до 120 м². За сутки диффундирует около 500 л O_2 и 430 л CO_2 . Обеспечение движения газов между альвеолярным воздухом и кровью достигается благодаря большой поверхности газообмена лёгких (у взрослого человека в среднем 90 м²) и большой площади кровеносных капилляров (70–90 м²).

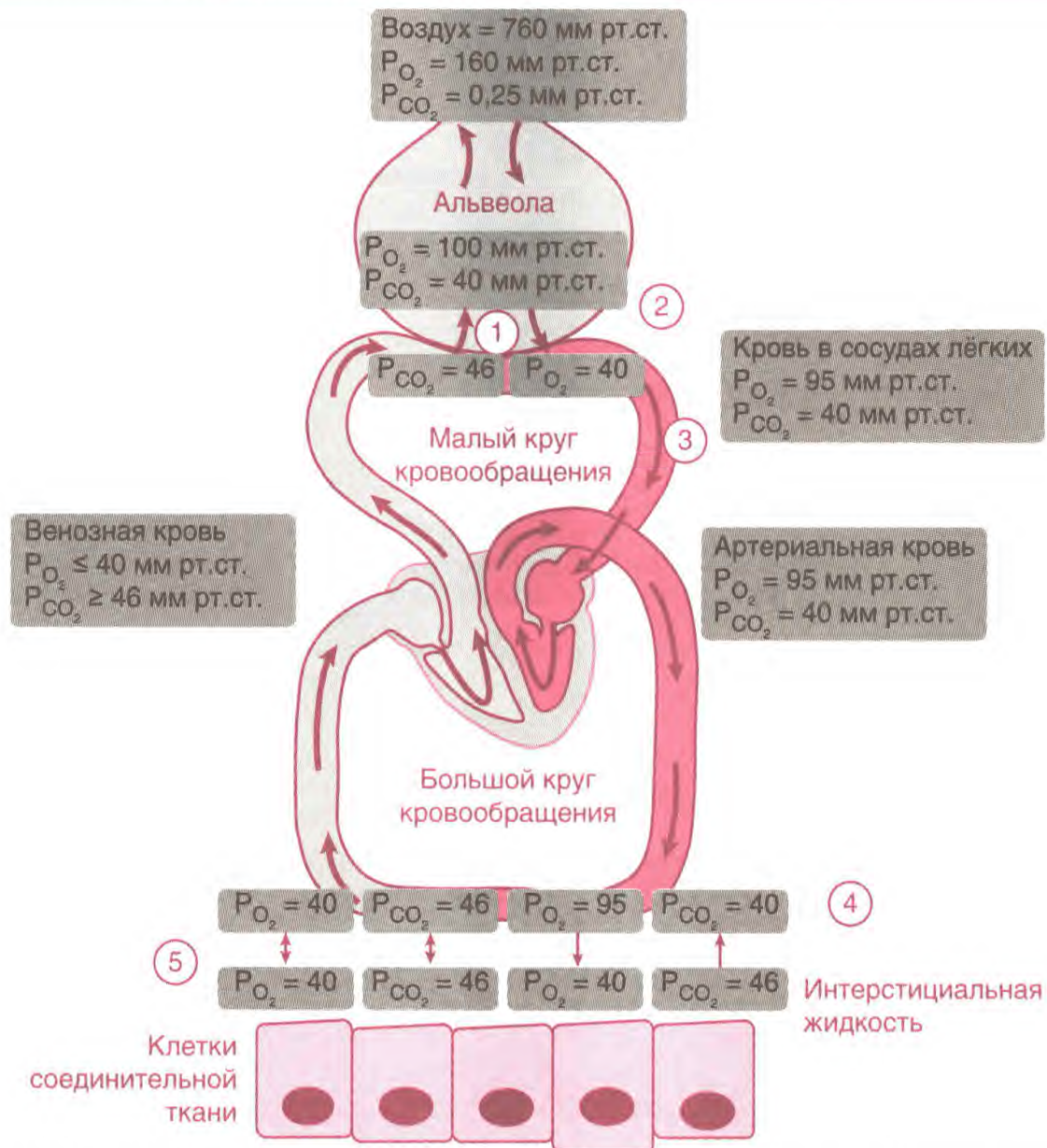
Состав альвеолярной газовой смеси отличается от состава вдыхаемого и выдыхаемого воздуха тем, что в нём меньше всего O_2 и больше CO_2 .

Воздух	O_2 , %	CO_2 , %	N_2 и инертные газы, %
Вдыхаемый	21	0,03	79
Выдыхаемый	16	4,5	79,5
Альвеолярный	14,2–14,6	5,5–5,7	79,7–80,3

Содержание O_2 и CO_2 в альвеолярной смеси газов колеблется в зависимости от фаз дыхательного цикла, но в узких пределах, благодаря наличию функциональной остаточной ёмкости, выравнивающей эти колебания.

Соответственно разнице парциальных давлений O_2 будет диффундировать из альвеолярной смеси газов в кровь, а CO_2 из крови — в альвеолярную газовую смесь. При этом данная разница для O_2 составляет 60 мм рт.ст., а для CO_2 — только 6 мм рт.ст. Переход CO_2 в альвеолярную смесь газов при незначительной разнице парциальных давлений объясняется высокой растворимостью этого газа. Начальная скорость диффузии газов (в венозной части капилляра) по мере протекания крови по капилляру уменьшается, так как снижается разница парциальных давлений.

Схема газообмена



- ① O_2 диффундирует из альвеол в лёгочные капилляры, а CO_2 — из лёгочных капилляров в альвеолы благодаря разнице парциальных давлений.
- ② Диффузия газов выравнивает их концентрации в альвеолах и капиллярах лёгких — таким образом кровь обогащается O_2 и отдаёт CO_2 . Скорость движения крови в лёгочных капиллярах такова, что один эритроцит проходит через капилляр за 0,75–1 с. Этого времени вполне достаточно для практически полного уравнивания парциального давления O_2 в альвеолах и его давления в крови лёгочных капилляров. Для связывания O_2 гемоглобином эритроцита требуется лишь около 0,2 с. Также быстро происходит уравнивание давления CO_2 между кровью и альвеолами.
- ③ Небольшое снижение парциального давления O_2 в оттекающей от лёгких артериальной крови наблюдается из-за смешивания с деоксигенированной кровью из вен, дренирующих бронхи и бронхиолы.
- ④ O_2 диффундирует из капилляров в интерстициальную жидкость, а затем в ткани по градиенту парциального давления. CO_2 покидает ткани также по градиенту парциального давления.
- ⑤ Парциальные давления газов в крови выравниваются, кровь с низким парциальным давлением O_2 поступает в лёгкие.

06.02 Сурфактант

Сила поверхностного натяжения на границе раздела вода/воздух стремится сжать альвеолы. Для предупреждения их спадания необходимо определённое давление воздуха в альвеолах P , которое можно рассчитать согласно уравнению Лапласа, отражающего зависимость P от поверхностного натяжения (γ) и радиуса альвеол (r).

$$P = \frac{2\gamma}{r}$$

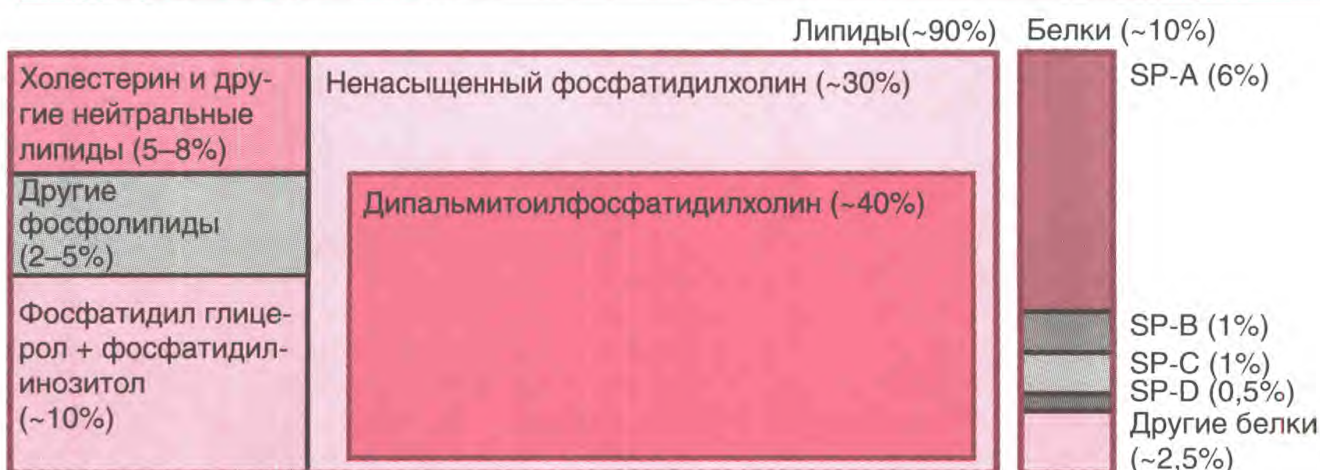
При отсутствии механизмов противодействия силам поверхностного натяжения, величина P будет нарастать одновременно с уменьшением радиуса альвеолы, что может приводить к ателектазированию.

Термин «сурфактант» является аббревиатурой словосочетания *surface active agents* (англ.) — поверхностно активные вещества. Это сложная смесь фосфолипидов и ассоциированных с ними белков, которая образует особую плёнку в альвеолах лёгких, способствуя снижению сил поверхностного натяжения в альвеолах (почти в 10 раз). Синтез сурфактанта начинается с 24–25-й недели внутриутробного развития. Скорость обновления сурфактанта составляет 10–40% в час. Синтез компонентов сурфактанта активируется глюкокортикоидами, тиреоидными гормонами, эстрогенами, а также катехоламинами. 80% компонентов сурфактанта используется повторно.

Основные функции сурфактанта.

- Снижение поверхностного натяжения.
- Предупреждение ателектаза (спадения лёгкого при выдохе).
- Противоотёчный барьер (препятствует проникновению воды в альвеолы).
- Повышение активности альвеолярных макрофагов.
- Участие в иммунной защите.
- Участие в регуляции микроциркуляции в лёгких и проницаемости стенок альвеол.

Состав сурфактанта



Липиды сурфактанта

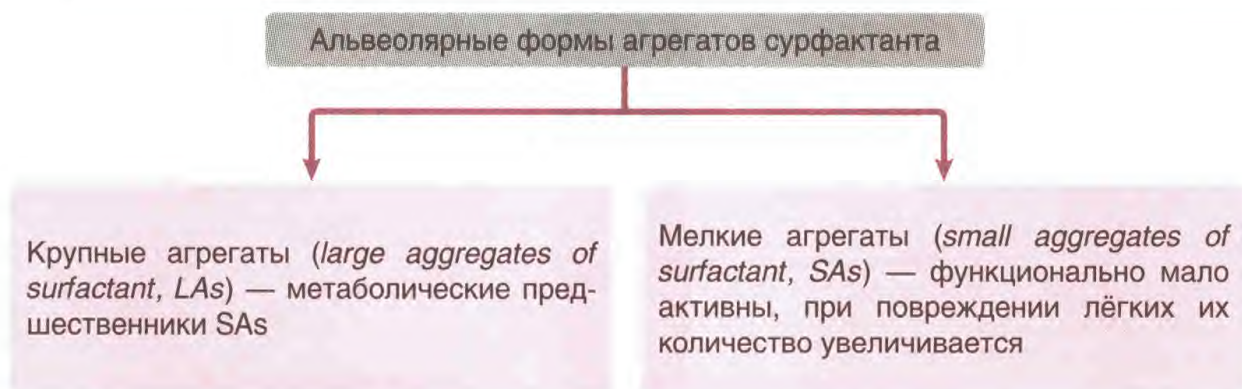
Липиды составляют более 90% массы сурфактанта, и около половины из них приходится на дипальмитоилфосфатидилхолин. Второй компонент сурфактанта по количественному содержанию — фосфатидилхолины, содержащие преимущественно остатки ненасыщенных ВЖК. Фосфолипиды сурфактанта образуют поверхностный монослой на внутренней стенке альвеол. В меньших количествах в состав сурфактанта входят нейтральные липиды и холестерин. Все липиды сурфактанта синтезируются альвеолоцитами II типа, в которых они накапливаются в секреторных органеллах, получивших название ламеллярных телец.

Белки сурфактанта

Функции белков сурфактанта состоят в поддержании его структурной организации, процесса ремоделирования лёгких, защиты организма от инфекционных агентов. Белки сурфактанта гликозилируются в аппарате Гольджи, а затем соединяются с фосфолипидами. В ходе циклических изменений площади внутренней поверхности альвеол, связанных с дыхательными движениями, плёнка сурфактанта постепенно разрушается и превращается в небольшие везикулы, которые либо захватываются альвеолоцитами II типа для ресинтеза, либо полностью удаляются из респираторной зоны за счёт фагоцитоза альвеолярными макрофагами.

Гидрофобные белки сурфактанта	SFTPВ и SFTBC (сурфактант-ассоциированные белки В и С)	Компоненты адсорбции и поверхностного распределения фосфолипидов. SFTPВ повышает проницаемость и агрегацию фосфолипидных мембран, усиливая межфазную адсорбцию фосфолипидов, способствует очистке межфазной плёнки во время сжатия и эффективному повторному расширению, а SFTBC стабилизирует поверхностную плёнку
Гидрофильные белки сурфактанта	SFTPA1, SFTPA2, SFTPD (сурфактант-ассоциированные белки SP-A1, SP-A2 и SP-D)	Компоненты системы врождённой иммунной защиты, ответственны за распознавание и опсонизацию микроорганизмов, обладают антимикробной активностью
Транспортёры	ABCA3, ABCG	Осуществляют трансмембранный транспорт липидов, лекарственных препаратов, холестерина и других стероидных производных с использованием энергии АТФ

Агрегаты сурфактанта



LAs претерпевают метаболическое превращение в SAs под влиянием циклических механических воздействий на плёнку сурфактанта (воздействие давления дыхательной смеси, нагнетаемой в лёгкие во время ИВЛ), а также под влиянием некоторых протеаз (конвертаза). Процесс конверсии LAs на фоне постоянного синтеза новых порций LAs сурфактанта позволяет поддерживать в просвете альвеолы здоровых взрослых людей достаточно стабильное соотношение LAs/SAs.

При патологических процессах в лёгких в респираторных зонах могут появляться другие ферменты, также способные инициировать превращение LAs в SAs (эластаза нейтрофилов), как следствие — быстрое нарастание фракции биологически пассивной SAs и истощение наиболее биологически ценной фракции сурфактанта — LAs.

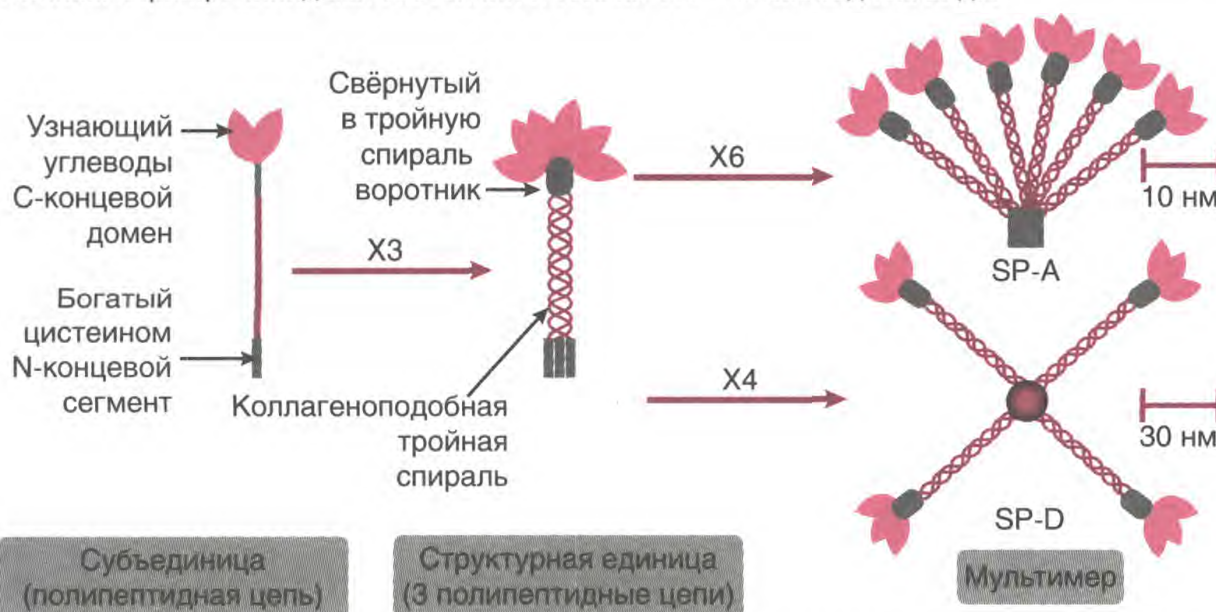
Процентное соотношение LAs/SAs определяют в бронхоальвеолярном лаваже при диагностике саркоидоза, диссеминированного туберкулёза, метастатических опухолевых процессов.

Гидрофильные белки сурфактанта SP-A и SP-D

SP-A и SP-D продуцируются альвеолоцитами II типа, клетками Клара, эпителиоцитами слизистой оболочки трахеи и бронхов. Специфические глобулярные домены этих белков способны распознавать и связывать углеводы на поверхности микроорганизмов, включая вирусы, бактерии и грибы. Кроме того, связываясь с фосфолипидами, SP-A участвует в рециркуляции и очистке сурфактанта клетками типа II и макрофагами. SP-A инактивирует A1AT, таким образом участвуя в регуляции процесса эластолиза. SP-D принимает участие в регуляции процессов ремоделирования лёгких, поддержании стабильности структуры сурфактанта. Определённые домены SP-D имеют решающее значение для стабилизации олигомерных форм белков.

Биологические свойства	SP-A	SP-D
Агглютинация	+	++
Опсонизация	++	+
Защита от инфекционных агентов	+	++
Модуляция воспаления	+	+
Формирование тубулярного миелина	+	—
Резистентность к сывороточным ингибиторам	+	—
Поддержание гомеостаза сурфактанта	—	+
Регуляция процессов ремоделирования лёгких	—	+

Мультимеры (октодекамеры) SP-A1 и биологически более активный SP-A2 (26–36 кДа) состоят из шести тримеров (X6), связанных дисульфидными связями. Их пространственная организация напоминает букет цветов. Гены *SP-A1* и *SP-A2* гомологичны на 94%. Молекула SP-D (43 кДа) состоит из четырёх коллагеновых тримеров (X4), связанных дисульфидными связями, форма имеет крестообразную структуру. У здоровых людей SP-A находится преимущественно в связанном с фосфолипидами состоянии и только 1% — в свободном виде.



Усиление продукции SP-A и SP-D в респираторном тракте обусловлено индуцирующим влиянием инфекционных агентов, аллергенов и других факторов, которое сопровождается активацией эпителиоцитов. SP-A и SP-D являются аналогами белков острой фазы, уровень концентрации которых резко повышается в острый период заболевания. Затяжное и хроническое течение воспалительного процесса респираторного тракта сопровождается снижением концентрации белков сурфактанта в бронхоальвеолярной жидкости.

Инактивация сурфактанта

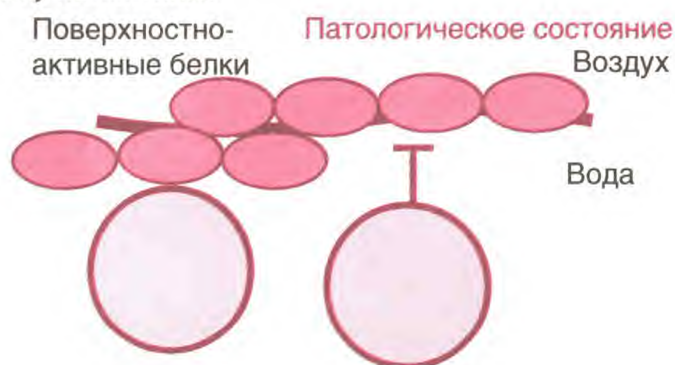


Экзогенная инактивация

- Повреждения имеющегося альвеолярного сурфактанта вследствие высвобождения протеаз, липаз и/или свободных радикалов.
- Повреждения клеток, необходимых для синтеза, рециркуляции и выделения новых поверхностно-активных компонентов сурфактанта.
- Повреждения барьера альвеолярно-капиллярной проницаемости, приводящего к утечке инактивирующих агентов из сыворотки на альвеолярную поверхность и поверхность раздела воздух/жидкость.
- Прямое воздействие экзогенных веществ также может нарушать функцию сурфактанта из-за действия инактивирующих агентов на структуру мембраны.

В нормальных условиях поверхностно-активные вещества, составляющие сурфактант, могут достигать границы раздела фаз в течение нескольких секунд, но если граница раздела уже занята избытком других поверхностно-активных молекул, комплексы целевого поверхностно-активного вещества не могут преодолеть стерический и электростатический барьер, создаваемый нецелевыми белками. Следовательно, межфазная адсорбция нарушается, что приводит к аномально высокому поверхностному натяжению.

Нормальное состояние



При патологических состояниях комплексы поверхностно-активных соединений сурфактанта могут также включать побочные компоненты (вещества, достигающие альвеолярного пространства), такие как холестерин или свободные ВЖК. Эти мембранодеформирующие соединения модифицируют биофизическую активность мембран.

Эндогенная инактивация

Врождённые нарушения синтеза, сборки и секреции сурфактанта являются причинами многих заболеваний лёгких. Генетические нарушения, приводящие к дефициту белков сурфактанта, могут приводить к летальным или хроническим последствиям. Изменения в метаболизме сурфактанта, приводящие к дефициту или накоплению предшественников и зрелых белков, также связаны с хроническими нарушениями.

Патология сурфактанта

Белок	Функция	Заболевания или патологические состояния, связанные с дефицитом или мутацией гена, кодирующего белок
SP-A	Связывание с патогенами и гомеостаз сурфактанта	Инфекции лёгких
SP-B	Быстрая межфазная адсорбция и стабильность межфазной плёнки	Респираторный дистресс-синдром у новорождённых, лёгочный альвеолярный протеиноз с фатальным исходом
SP-C	Стабильность межфазной плёнки	Идиопатический лёгочный фиброз и интерстициальная болезнь лёгких
SP-D	Связывание с патогенами и гомеостаз сурфактанта	Инфекции лёгких, ХОБЛ и эмфизема
ABCA3	Транспортёр липидов	Респираторный дистресс-синдром новорождённых и интерстициальные болезни лёгких у новорождённых (лёгочный альвеолярный протеиноз, интерстициальный пневмонит)
TTF-1	Фактор транскрипции, индуцирует экспрессию SP-A, SP-B и SP-C	Интерстициальные болезни лёгких у новорождённых и нарушения развития лёгких

Острый респираторный дистресс-синдром

Острый респираторный дистресс-синдром — острая дыхательная недостаточность, возникающая при острых повреждениях лёгких различной этиологии и характеризующая уменьшением интерстициального и альвеолярного объёма лёгких, нарушениями внешнего дыхания и гипоксией.



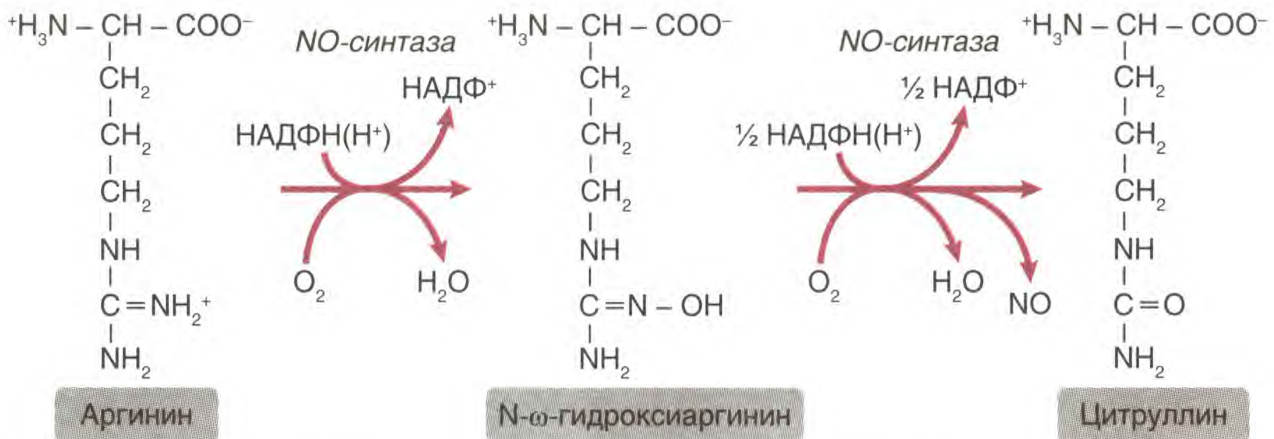
*DAMPs (damage-associated molecular patterns) — молекулярные паттерны, связанные с повреждением митохондрий.

06.03 Монооксид азота

Монооксид азота (NO) — сигнальная молекула со свойствами радикала. Малые размеры, отсутствие заряда, возможность растворяться в воде и липидах обеспечивают ей хорошее проникновение сквозь мембраны. Время существования NO составляет несколько секунд. NO в водных растворах быстро окисляется до нитрита (NO_2^-) или нитрата (NO_3^-). Наличие одного неспаренного электрона на внешней орбитали придаёт NO высокую реакционную способность. Свободнорадикальная природа NO позволяет ему как активировать цепные свободнорадикальные реакции, так и ингибировать их.

Образование монооксида азота

Основной ферментативный путь синтеза эндогенного NO — превращение аргинина в цитруллин под действием NO-синтазы (NOS) через промежуточный продукт N-ω-гидроксиаргинин. NOS катализирует обе стадии реакции с участием пяти коферментов: НАДФН(H^+), ФАД, ФМН, гема и тетрагидробиоптерина.



Другой путь образования NO — нитритредуктазный путь — восстановление нитритов (NO_2^-) или нитратов (NO_3^-) при закислении среды при патологических состояниях (например, при ишемии или воспалении).

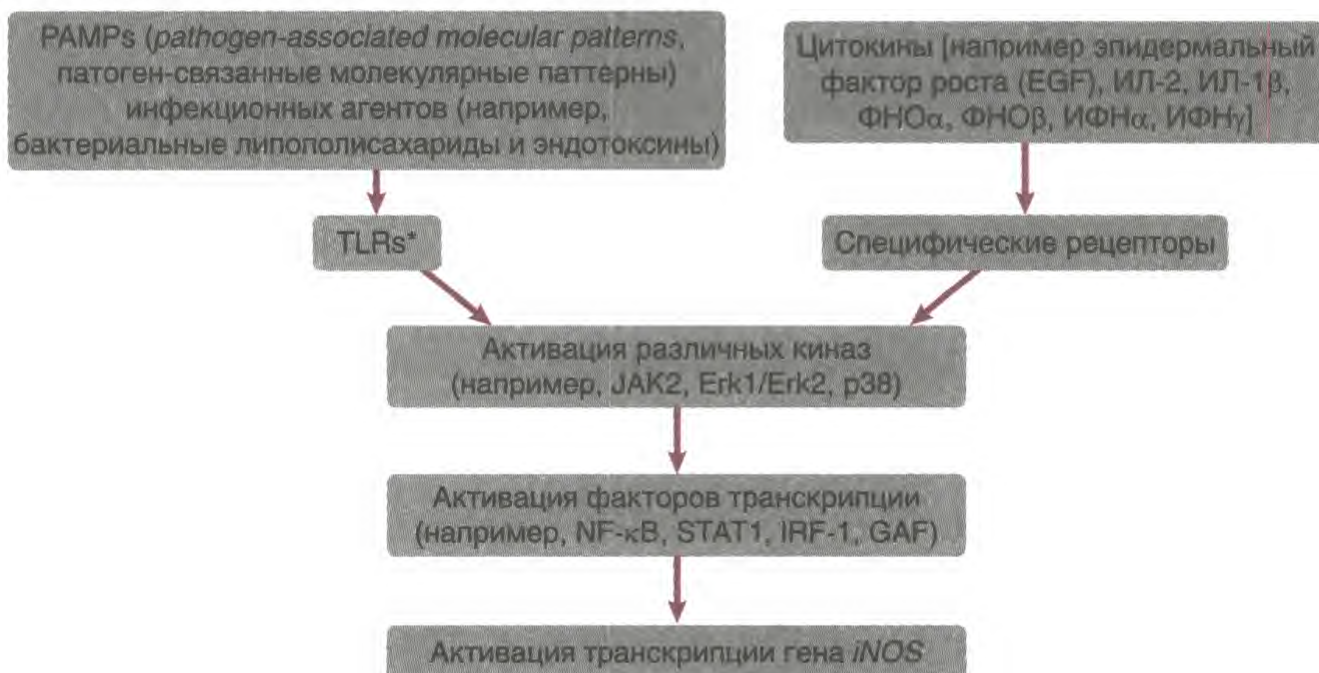


Аргинин одновременно является субстратом NOS и аргиназы, следовательно аргиназа может сокращать количество доступного аргинина. Второй субстрат NOS – это молекулярный кислород. В условиях дефицита O_2 (ишемия) многие ферменты меняют направленность своего действия, выступая в роли нитрит/нитрат редуктаз (гемсодержащие белки; негемовые железо-серные белки), чему способствует также и закисление среды при патологиях (воспаление), в итоге активируется альтернативный путь синтеза NO из нитратов и нитритов. Кроме того, продукция NO регулируется концентрацией асимметричного диметиларгинина (ADMA) – ингибитора NOS. ADMA образуется при метилировании аргинина как результат посттрансляционной модификации белков, протеолиз которых приводит к повышению концентрации ADMA, снижая продукцию NO.

Изоформы NO-синтазы

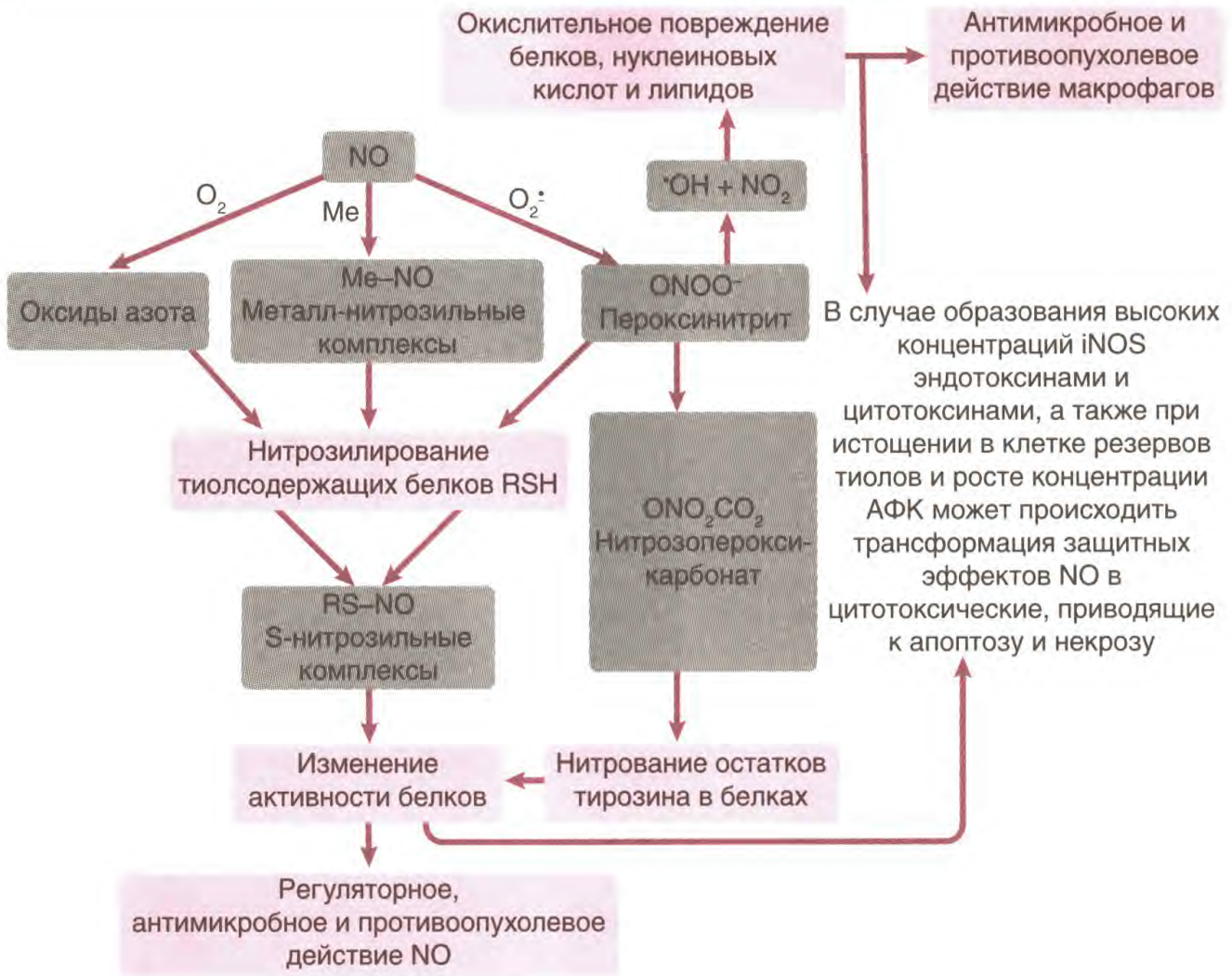
	nNOS (NOS1) — нейрональная, конститутивная	iNOS (NOS2) — индуцибельная	eNOS (NOS3) — эндотелиальная, конститутивная
Локализация в организме	Нейроны, эпителиоциты, эндотелиоциты мелких артерий, тромбоциты, миоциты скелетных мышц и сосудов, нейтрофилы, тромбоциты	Макрофаги, нейтрофилы, эпителиоциты респираторного тракта, кардиомиоциты, глиальные клетки, миоциты сосудов, эндотелиоциты, нейроны	Эндотелиоциты, тромбоциты, кардиомиоциты, нейроны
Локализация внутри клетки	Цитоплазма, ЭПР	Фагосомы, пероксисомы, ядро, митохондрии	Аппарат Гольджи, клеточная мембрана, ядро, митохондрии
Тип активации	Ca ²⁺ -кальмодулин-зависимый фермент, синтезирует небольшие количества NO	Ca ²⁺ -независимый фермент, прочно связанный с кальмодулином, синтезирует в большом количестве NO	Ca ²⁺ -кальмодулин-зависимый фермент, синтезирует небольшие количества NO
Основные функции NO	Нейротрансмисмиттер	Антимикробное действие	Вазодилататор, бронходилататор, ингибитор адгезии и агрегации тромбоцитов, ингибитор адгезии лейкоцитов

Активация iNOS и синтез большого количества NO связаны с активацией Toll-подобных (TLR) и цитокиновых рецепторов клеток-продуцентов NO.



*TLR — toll-like рецепторы, от нем. toll — большой. Класс мембранных рецепторов, которые распознают консервативные структуры микроорганизмов и активируют клеточный иммунный ответ. Игрют важную роль во врождённом иммунитете.

Пути метаболизма и действие монооксида азота в организме



Двойственная роль NO

Прооксидантное действие (при избыточном синтезе)

NO и его метаболиты — нитроксильный анион (NO^-), катион нитрозония (NO^+), $ONOO^{\bullet-}$, NO_2 , NO_2^- , $ONOOCOO^-$ и N_2O_3 *in vivo* вызывают развитие нитрозактивного стресса, токсические эффекты которого, как правило, сопутствуют токсическим эффектам одновременно протекающего окислительного стресса

Антиоксидантное действие (при физиологических условиях)

- NO — эффективный скэвджер $O_2^{\bullet-}$, $\bullet OH$, тиольных радикалов (GS^{\bullet}), а также пероксильных и алкоксильных радикалов липидов, что способствует обрыву цепи ПОЛ и в целом защите клетки от окислительного повреждения.
- NO, благодаря регуляторным и сигнальным функциям, способствует повышению активности антиоксидантных ферментов и экспрессии кодирующих их генов

*Большинство цитотоксических эффектов NO принадлежит пероксинитриту ($ONOO^-$), образующемуся при взаимодействии NO и $O_2^{\bullet-}$; $ONOO^-$ интенсивно нитрозилирует белки и может являться источником очень токсичного гидроксилрадикала $\bullet OH$, что особенно проявляется в условиях ацидоза, в ишемизированных тканях, а также фагосомах активированных фагоцитарных клеток: $NO + O_2^{\bullet-} \rightarrow ONOO^- + H^+ \rightarrow ONOOH \rightarrow NO_2 + \bullet OH$.

Биологические эффекты монооксида азота

- Регуляторное влияние NO на сосудистый тонус, адгезию и агрегацию тромбоцитов, проницаемость сосудов, нейротрансмиссию, бронходилатацию, систему противоопухолевого иммунитета, апоптотический сигналинг.
- Защитное действие NO: антиоксидантная активность, ингибирование адгезии лейкоцитов, участие в антимикробной активности макрофагов.
- Повреждающее действие высоких концентраций NO, проявляющееся в ингибировании ряда ферментов, нарушении структуры ДНК, индукции процессов ПОЛ, снижении антиоксидантного потенциала клеток, что может приводить к активации апоптоза и некроза клеток организма.

Гладкомышечные клетки сосудов	Регуляция сосудистого тонуса
Нервная система	Нейромедиатор
ЖКТ	<ul style="list-style-type: none"> • Перистальтика ЖКТ. • Транспорт жидкости/электролитов
Иммунная система и реакция воспаления	<ul style="list-style-type: none"> • Медиатор лимфоцитов. • Противоопухолевая активность. • Антимикробная активность
Репродуктивная система	Эректильная функция
Другое	<ul style="list-style-type: none"> • Ингибитор агрегации тромбоцитов. • Бронходилатация. • Антипролиферативные свойств

Биологические эффекты монооксида азота в лёгких

- Умеренное расслабление гладких мышц преимущественно крупных бронхов за счёт активации гуанилатциклазы.
- Значительное расслабление гладких мышц за счёт действия нитрозотиолов

Бронходилатирующее действие

- Восстановление ВКМ за счёт активации простагландин E₂-зависимого синтеза коллагена.
- Репарация слизистой оболочки респираторного тракта

Бронхопротекторное действие

Действие NO в лёгких

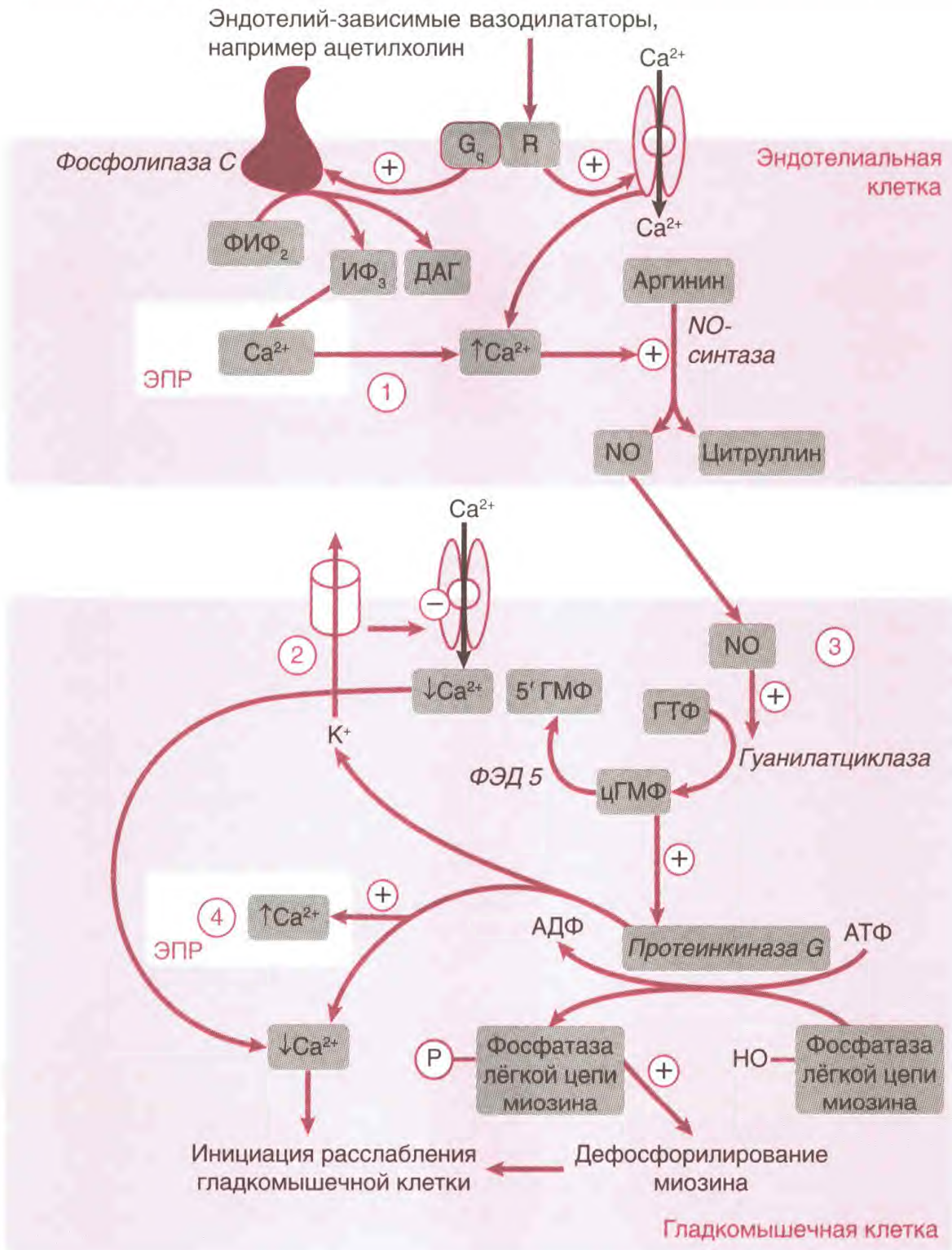
Дренажная функция респираторного тракта

- Стимулирование продукции муцина и эпителиальной слизи за счёт усиления активности подслизистых желёз.
- Ускорение движения ресничек реснитчатого эпителия.
- Активация апикальных анионных и базолатеральных K⁺-каналов эпителиоцитов, что способствует механической элиминации инфекционных агентов

Местная неспецифическая защита

Защита респираторного тракта за счёт бактерицидного, противовирусного, противогрибкового и иммунорегулирующего действия NO

Синтез оксида азота в эндотелии и механизмы его действия в гладкомышечной клетке



- ① Активация Ca²⁺-каналов наружной мембраны и ЭПР, что приводит к повышению концентрации Ca²⁺ в цитоплазме.
- ② Активация K⁺-каналов, гиперполяризация мембраны, закрытие Ca²⁺-каналов, снижение поступления Ca²⁺ извне.
- ③ NO связывается с гемом цитоплазматической гуанилатциклазы.
- ④ Активация Ca²⁺-насоса ЭПР, который удаляет Ca²⁺ из цитоплазмы.

06.04 Эндотелины

Эндотелины — семейство вазоконстрикторных бициклических пептидов, состоящих из 21 аминокислотного остатка, в том числе 4 остатков цистеина: эндотелин-1 (ЕТ-1), -2 (ЕТ-2) и -3 (ЕТ-3). Эндотелины синтезируются в виде препроэндотелинов, которые путём отщепления олигопептидных фрагментов превращаются сначала в проэндотелины, а затем в эндотелины (эндотелин-конвертирующий фермент), взаимодействующие ауто- и паракринно с двумя типами рецепторов — ЕТ-А и ЕТ-В.

Эндотелин-1	Эндотелин-2	Эндотелин-3
Эндотелиальные клетки, гладкомышечные клетки сосудов, нейроны, астроциты, клетки эндометрия, гепатоциты, мезангиоциты, клетки Сертоли, эндотелиоциты молочных желёз, тканевые базофилы	Клетки почек, ЖКТ, миокарда, плаценты, матки	Клетки головного мозга, ЖКТ, почек, лёгких

Механизм действия эндотелина-1

Эндотелин-1 — самый распространённый из семейства эндотелинов, а также самый мощный вазоконстриктор и митогенный фактор: как вазоконстриктор в 10 раз сильнее ангиотензина II и в 100 раз сильнее норадреналина. Эндотелин-1 служит маркёром и предиктором тяжести и исхода сердечно-сосудистых заболеваний.

В сосудистой системе рецепторы ЕТ-А расположены на гладкомышечных клетках и фибробластах, рецепторы ЕТ-В в основном располагаются на эндотелиальных клетках и в меньшей степени — на гладкомышечных клетках, фибробластах и макрофагах.

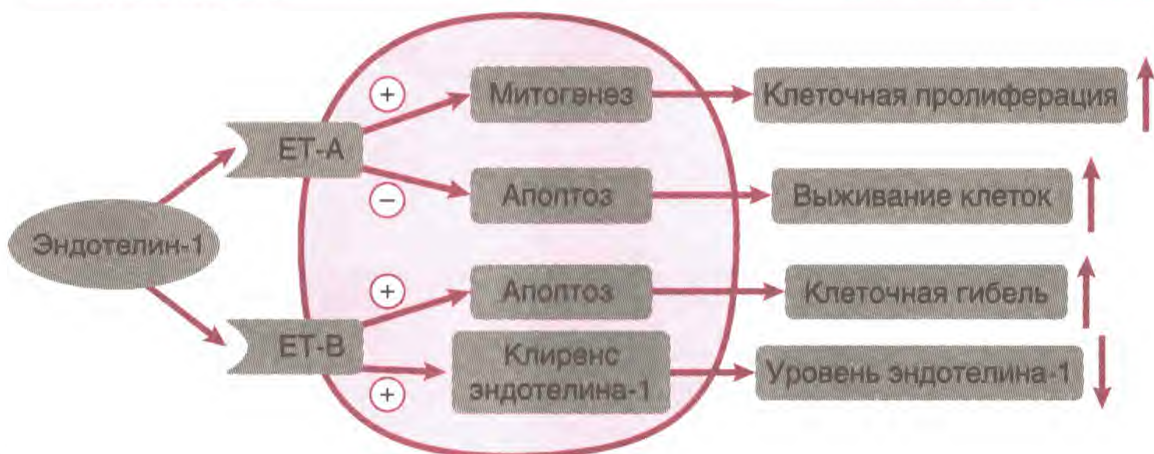
Тип клеток	Гладкомышечные клетки (медиа)	Эндотелиальные клетки сосудов (интима)	Фибробласты (адвентиция)
Активируемые рецепторы	ЕТ-А и ЕТ-В	ЕТ-В	ЕТ-А и ЕТ-В
Эффект	<ul style="list-style-type: none"> • Вазоконстрикция. • Клеточная пролиферация. • Гипертрофия сосудистой стенки 	<ul style="list-style-type: none"> • Высвобождение вазодилатирующих медиаторов — NO и простаглицина (PGI₂). • Выделение антипролиферативных веществ. • Ускорение клиренса эндотелина-1 в лёгких 	<ul style="list-style-type: none"> • Фиброз. • Разрастание ВКМ, в частности за счёт коллагена

У больных лёгочной артериальной гипертензией (ЛАГ) отмечается повышение общего количества рецепторов ЕТ-А и ЕТ-В гладкомышечных клеток, но снижено количество рецепторов ЕТ-В эндотелиальных клеток, также повышена концентрация эндотелина-1 в плазме крови и эндотелиальных клетках сосудов лёгких, что в целом способствует вазоконстрикции, пролиферации, миграции, гипертрофии и фиброзу. Это приводит к ремоделированию лёгочных сосудов, нарастанию сосудистой обструкции и окклюзии.

Механизм действия эндотелина-1



Участие эндотелина-1 в регуляции клеточной пролиферации и апоптоза

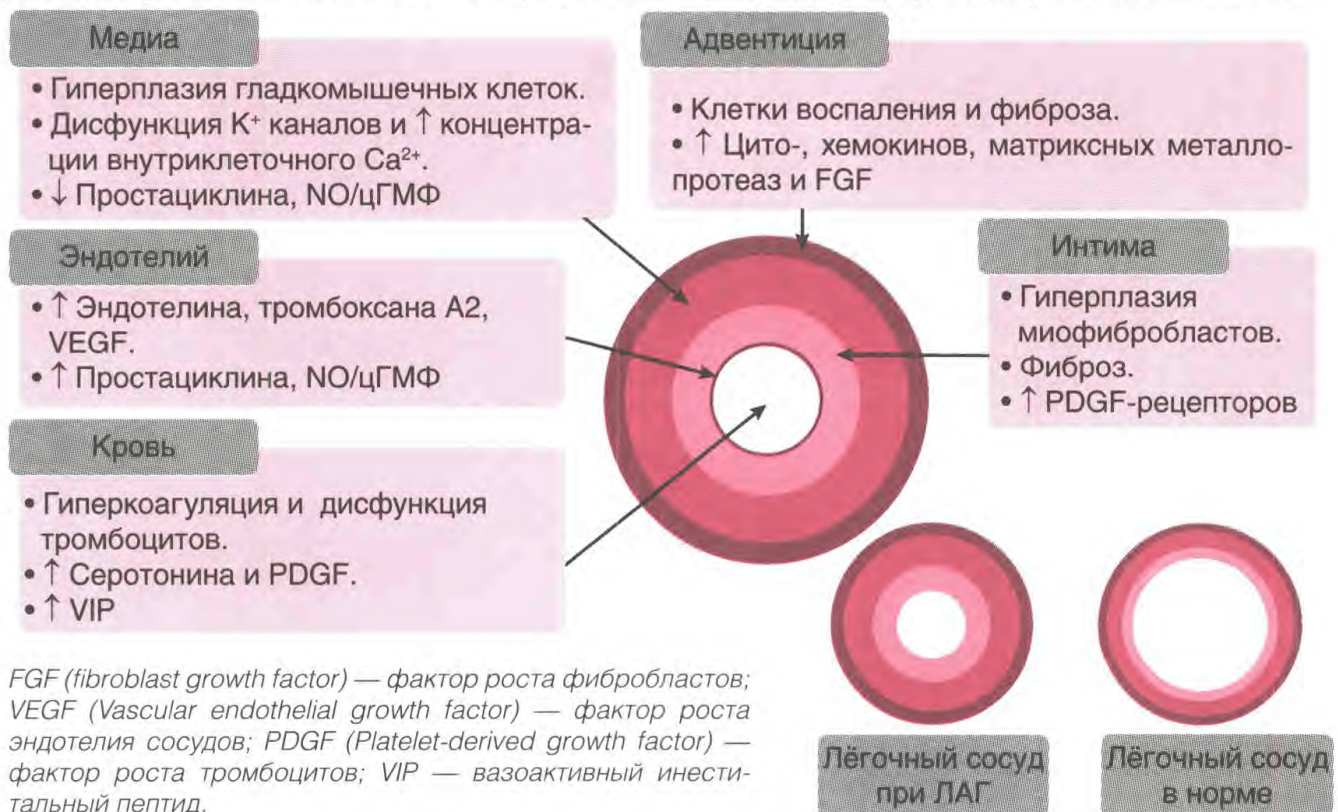


Активация рецепторов ET-A опосредует вазоконстрикцию, пролиферацию, миграцию, гипертрофию и фиброз, тогда как активация эндотелиальных рецепторов ET-B стимулирует высвобождение эффективных вазодилататоров (NO и простациклина), которые имеют антипролиферативные свойства. Таким образом, при помощи одного и того же фактора (эндотелина-1) осуществляются противоположные сосудистые реакции (сокращение и расслабление), а также усиление и снижение пролиферации клеток, вызываемые различными механизмами.

06.05 Лёгочная гипертензия

Лёгочная гипертензия — состояние при котором давление в стволе лёгочной артерии в покое превышает 25 мм рт.ст. Обычно является вторичной, развивается как осложнение других заболеваний. В основе её развития часто лежит гиповентиляция лёгких (ХОБЛ, бронхиальная астма, лёгочные фиброзы, ночное апноэ, кифосколиоз и др.) или лёгочные эмболии. Очень редко она формируется вследствие первичного поражения лёгочных сосудов — лёгочная артериальная гипертензия (ЛАГ). При выраженной ЛАГ постепенно развиваются ремоделирование лёгочной артериальной сосудистой сети, обструкция просвета артерии, приводящая к развитию повышенной резистентности лёгочной сосудистой системы и, в конечном итоге, перегрузка и дилатация правого желудочка сердца (лёгочное сердце).

Эндотелиальные клетки — основной регулятор тонуса мышечного слоя лёгочных артерий. При ЛАГ эндотелий подвергается серьёзной перестройке и теряет способность к нормальной регуляции сосудистого тонуса из-за дисбаланса между вазоконстрикторными и вазодилатирующими факторами эндотелиального происхождения в пользу вазоконстрикции. Трансформация лёгочного артериального русла включает большое количество микроскопических повреждений сосудов, приводящих к пролиферации всех слоёв сосудистой стенки, тем самым запуская каскад необратимых реакций с участием многочисленных цитокинов и хемофакторов, приводящих к развитию ЛАГ.

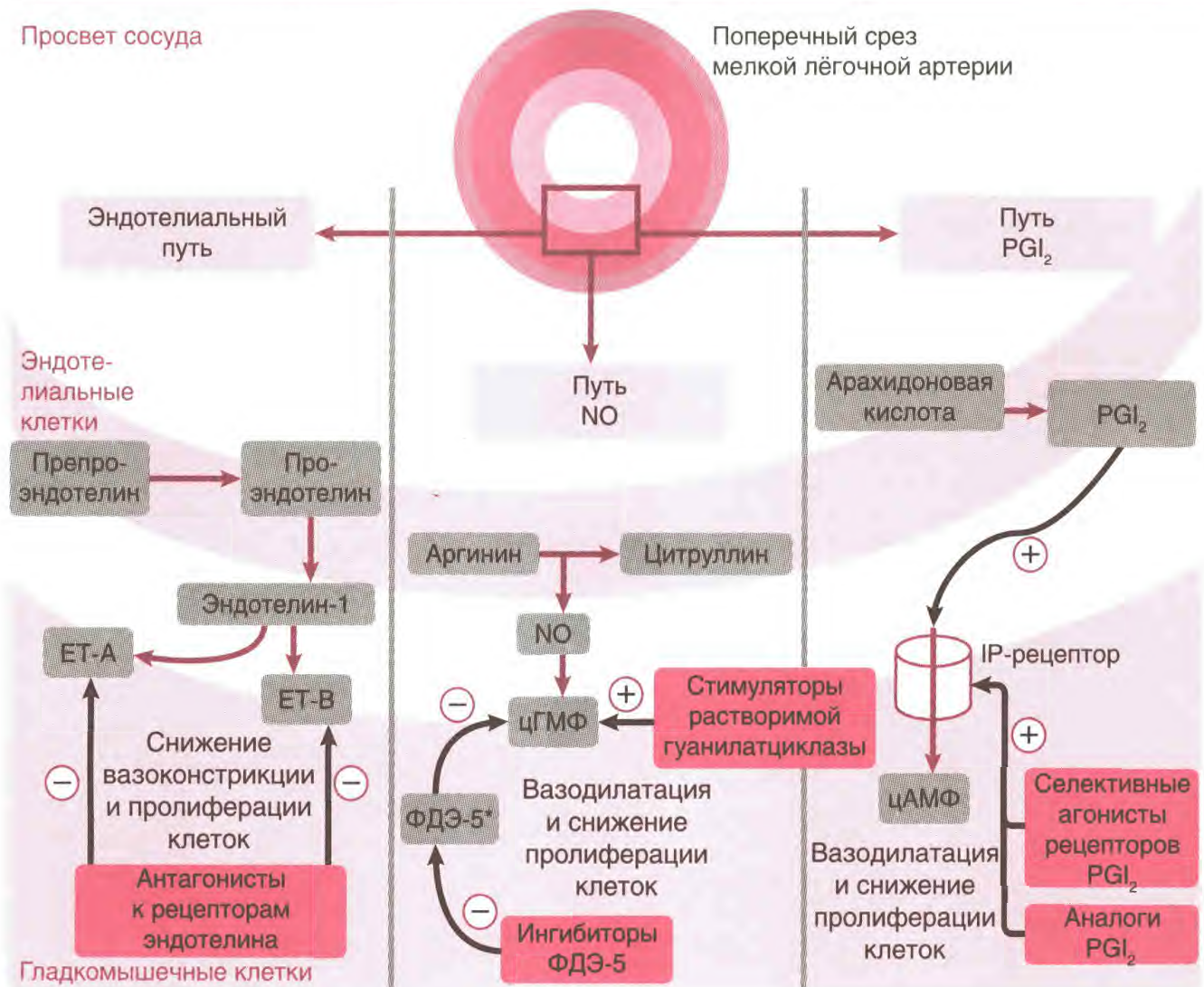


Изменения обмена веществ в эндотелиальных клетках лёгочной артерии при ЛАГ

- Уменьшение активности окислительного фосфорилирования.
- Активация гликолиза.
- Активация киназы пируватдегидрогеназы.

Подобные изменения метаболического профиля сходны с таковыми у других быстро пролиферирующих нормальных и злокачественных клеток, в которых происходит сдвиг к анаэробному гликолизу с целью поддержания их быстрого роста и блокирования митохондриального пути активации апоптоза.

Мишени терапии лёгочной артериальной гипертензии



- Селективные и неселективные антагонисты рецепторов эндотелина-1 (бозентан, амбризентан, мацитентан): снижение давления в лёгочной артерии.
- Стимуляторы растворимой гуанилатциклазы (риоцигуат): вазодилатация и ингибирование фиброза и пролиферативных процессов гладкомышечной стенки за счёт:
 - ♦ стабилизации комплекса NO –гем, что повышает чувствительность гуанилатциклазы к NO ;
 - ♦ повышения активности гуанилатциклазы независимо от NO .
- Ингибиторы ФДЭ-5 (силденафил, тадалафил и варденафил): предотвращение деградации цГМФ, что продлевает действие сигнального пути NO → растворимая гуанилатциклаза → цГМФ.
- Аналоги PGI_2 (эпопростенол, трепростинил, илопрост): релаксация гладкомышечных клеток, подавление агрегации тромбоцитов, восстановление повреждённых эндотелиальных клеток, торможение миграции и пролиферации сосудистых клеток, что способствует обратному развитию изменений лёгочных сосудов и улучшает лёгочный клиренс эндотелина-1 через сигнальный путь: PGI_2 → релаксирующий IP-рецептор → G_s -белок → аденилатциклаза → цАМФ → протеинкиназа A → ↓ активность киназы лёгких цепей миозина → ↓ фосфорилирование миозина → расслабление гладкомышечных клеток.
- Селективные агонисты рецепторов PGI_2 (селексипаг): выраженное вазодилатирующее действие.

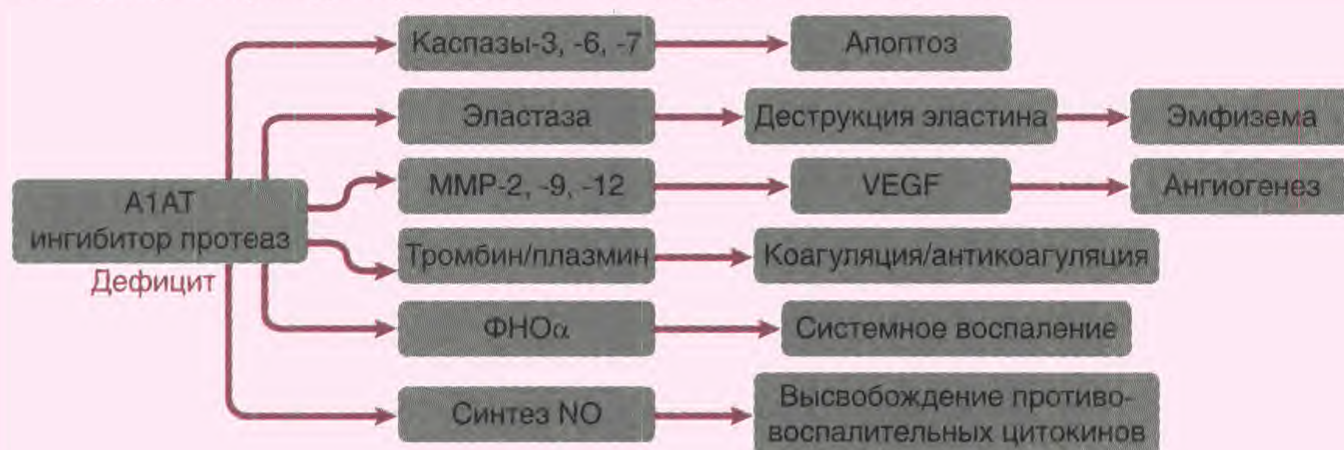
*ФДЭ-5 — фосфодиэстераза 5-го типа.

06.06 α_1 -Антитрипсин

α_1 -Антитрипсин — полифункциональный белок семейства серпинов, от англ. *serin protease inhibitor* (SERPIN), гликопротеин массой 52 кДа, относится к быстросекретируемым белкам (1,5 ч), период полураспада 3–6 дней. А1АТ обладает противовоспалительным, иммуномодулирующим, антиоксидантным, бактерицидным действием. При развитии воспалительного или опухолевого процесса концентрация в крови увеличивается в 2–5 раз.

Основное место синтеза А1АТ — печень, в малых количествах может быть синтезирован мононуклеарными фагоцитами, нейтрофилами, клетками эпителия слизистой оболочки дыхательных путей и ЖКТ. Ген, отвечающий за продукцию А1АТ (*SERPINA1*), отличается высокой полиморфностью: к настоящему времени описано более 100 вариантов аллелей, из них в базу данных по мутациям человека (HGMD) вошло более 50 мутаций. Дефицит А1АТ обычно возникает в результате наследования двух дефицитных аллелей. Гетерозиготное носительство дефицитного аллеля можно рассматривать как предрасположенность к развитию патологии.

Основная функция А1АТ — ингибирование нейтрофильной эластазы. Поллютанты и бактериальные инфекции активируют неспецифическую защиту в тканях лёгких: макрофаги и лейкоциты вырабатывают пул биологически активных веществ, в том числе эластазу, увеличивая таким образом протеолитическую активность. В норме действие эластаз кратковременно, а при дефиците А1АТ продолжительность их воздействия увеличивается в 2–4 раза, что приводит к деструкции эластина и развитию эмфиземы.



Дефицит α_1 -антитрипсина

Дефицит А1АТ является наследственным заболеванием, при котором отсутствие или нехватка А1АТ ведёт к поражению лёгких и печени. Если структура фермента нарушена, он может концентрироваться в печени, нарушая её работу. У некоторых людей дисфункция печени приводит к циррозу и повышенному риску развития гепатоцеллюлярной карциномы. Низкий уровень А1АТ даёт возможность протеазам разрушать лёгкие, что приводит к эмфиземе.

Первые симптомы могут появиться в младенческом возрасте, в детстве или во взрослом возрасте. Симптомы проявляются в младенческом возрасте примерно у 10–20% больных людей. У новорождённых в течение первой недели жизни развивается желтушность кожи и белков глаз и увеличение печени. Желтуха проходит в возрасте 2–4 мес. Тем не менее примерно у 20% этих детей впоследствии развивается цирроз; некоторые из них умирают, не достигнув совершеннолетия. У взрослых обычно развивается эмфизема с постепенно нарастающей одышкой, затруднённым дыханием, кашлем и хрипами. Эмфизема редко развивается до 25 лет.

Лечение

В качестве ферментозаместительной терапии А1АТ может вводиться внутривенно. У людей моложе 60 лет с тяжёлыми симптомами возможна трансплантация лёгких. При поражении печени иногда необходима трансплантация печени.

7

Биохимия почек

07.01 Особенности обмена углеводов, липидов и белков в почках

Особенности обмена углеводов в почках

Переносчики глюкозы	В почках захват глюкозы осуществляют ГЛЮТ-1 и ГЛЮТ-2
Гликолиз	В корковом слое почек преобладает аэробный, в мозговом слое — анаэробный гликолиз
Глюконеогенез	Обеспечивает 20–25% потребности организма в глюкозе в постабсорбтивном периоде и до 60% — в постпрандиальном периоде. Глюкоза образуется из лактата, а при отсутствии лактата — из глицерола, глутаминовой кислоты, других гликогенных аминокислот. Ключевой фермент — почечная пируваткарбоксилаза, наиболее активна в кислой среде, чем отличается от печёночного фермента. Поэтому при ацидозе в почках карбоксилаза активируется, «кислые» лактат и пируват вовлекаются в глюконеогенез и превращаются в глюкозу
Обмен гликогена (гликогенолиз)	Почки не способны продуцировать глюкозу путём гликогенолиза

Особенности обмена липидов в почках

Окисление ВЖК	β -Окисление ВЖК протекает в проксимальных канальцах
Кетоновые тела	Накопление кетоновых тел стимулирует глюконеогенез, что способствует улучшению кислотно-щелочного состояния и одновременно снабжает организм глюкозой. Распад кетоновых тел имеет большое значение в энергетическом обмене
Синтаза липидов	В почках активно протекает синтез фосфолипидов, ТАГ, образование активной формы витамина D ₃ (гидроксилирование по C1), эйкозаноидов

Особенности обмена белков и аминокислот в почках

Синтез белков	В почках синтезируются отдельные компоненты систем свёртывания, фибринолиза и комплемента, кининоген, эритропоэтин и ренин
Катаболизм белков	Почки участвуют в катаболизме некоторых белков, имеющих низкую молекулярную массу (5–6 кДа), и пептидов, которые фильтруются в первичную мочу. В клетках канальцев под действием лизосомальных протеолитических ферментов эти белки и пептиды гидролизуются до аминокислот, которые поступают в кровь и реутилизируются клетками других тканей. В почках обнаружены ферменты расщепления пептидов и метаболизма аминокислот, обладающие высокой активностью (оксидазы аминокислот, аминоксидазы, глутаминаза)
Нейтрализация аммиака	Главный источник аммиака в почках — глутамин. В почках аммиак высвобождается из глутамина за счёт гидролиза (глутаминаза) и из глутамата при окислительном дезаминировании с образованием α -кетоглутарата (глутаматдегидрогеназа). Источником аммиака могут быть аланин, серин, глицин, аспарагиновая кислота

07.02 Обмен воды

Свойства воды

Способность к образованию водородных связей	 <p>Каждый атом Н в молекуле воды делит пару электронов с атомом О. Поскольку атом О более электроотрицательный, его ядро притягивает электроны сильнее, чем ядро атома Н. В результате каждый атом Н приобретает частичный положительный, а каждый атом О — частичный отрицательный заряд (дипольный момент). Это позволяет формировать водородные связи между атомами Н и О соседних молекул воды</p>
Низкая константа диссоциации	$K_{\text{дисс}} = \frac{(\text{H}^+) \times (\text{OH}^-)}{(\text{H}_2\text{O})}$ <p>Вода очень незначительно диссоциирует на ионы, и поэтому концентрация недиссоциированных молекул H_2O практически постоянна</p>
Универсальный растворитель	<p>Высокая диэлектрическая константа — мера поляризации, обусловлена дипольным моментом. Благодаря высокой диэлектрической константе молекулы воды способны окружать ионы и уменьшать их притяжение к другим заряженным частицам, улучшая растворимость ионов или полярных веществ в воде. Полярные соединения (кетоны, альдегиды, спирты и соединения, содержащие N–H связи) легко формируют водородные связи с молекулами воды. Молекулы воды также легко разделяют ионные или кристаллические соединения (например, Na^+, K^+ и Cl^-), формируя вокруг заряженных ионов оболочку</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div data-bbox="491 1451 742 1518">Гидратированный ион Na^+</div>  <div data-bbox="981 1377 1189 1579">Гидратированный ион Cl^-</div> </div>
Высокая теплопроводность	<p>Благодаря наличию водородных связей для изменения температуры воды необходима затрата (или выделение) большого количества энергии. Устойчивость к быстрым изменениям температуры делает воду идеальной средой для функционирования живых организмов</p>
Сильное межмолекулярное внутрифазное взаимодействие (когезия)	<p>Водородные связи удерживают молекулы воды вместе и придают воде в жидкой форме более стабильную структуру по сравнению с другими жидкостями. Это обуславливает выраженный капиллярный эффект (способность молекул воды двигаться в направлении, обратном гравитации) и высокое поверхностное натяжение</p>
Амфотерность	<p>В различных реакциях может выступать как в роли основания, так и в роли кислоты</p>

Биологическая роль воды

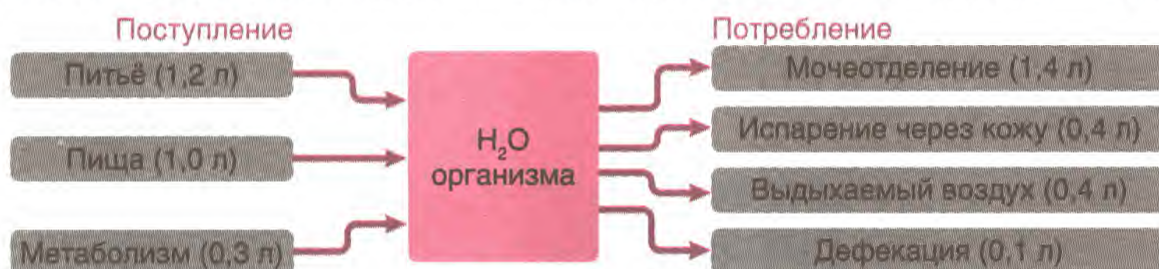
- Поддержание формы клетки (объёма клетки и межклеточного пространства).
- Транспорт веществ и экскреция конечных метаболитов.
- Регуляция температуры тела.
- Формирование гидратной оболочки вокруг молекул.
- Участие в ферментативных реакциях гидролиза, окислительно-восстановительных реакциях.

Участие воды в химических реакциях

<p>Гидролиз биологических молекул — расщепление больших молекул на мономеры</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Гидролиз белков и пептидов до аминокислот $\left[\begin{array}{c} -\text{NH}-\text{CH}-\text{CO}- \\ \\ \text{R} \end{array} \right]_n + n \text{H}_2\text{O} \xrightarrow{(\text{H}^+)} n \text{NH}_3-\text{CH}-\text{COOH}$ <ul style="list-style-type: none"> • Гидролиз углеводов и олигосахаридов до моносахаридов. Лактоза + H₂O → Галактоза + Глюкоза • Гидролиз жиров до глицерола и ВЖК. • Гидролиз нуклеиновых кислот до азотсодержащих гетероциклов и пентозы. • Гидролиз макроэргической связи в молекуле АТФ до АДФ и (Р). АТФ + H₂O → H₃PO₄ + АДФ + Е (энергия, 40 кДж) • Гидролитическое дезаминирование аминокислот с образованием кетокислот. • Гидролиз аспарагина и глутаминна с образованием аспарагиновой и глутаминовой кислот
<p>Гидратация — присоединение молекулы воды при разрыве двойных связей с образованием -ОН группы</p>	$\text{R}-\text{CH}=\text{CH}_2 + \text{H}_2\text{O} \longrightarrow \text{R}-\overset{\text{OH}}{\underset{ }{\text{C}}}-\text{CH}_3$
<p>Некоторые реакции синтеза</p>	<p>Прямое аминирование α-кетокислот</p>
<p>Некоторые окислительно-восстановительные реакции</p>	<p>В качестве окислителя вода может взаимодействовать с металлами и гидридами металлов, угарным газом. В качестве восстановителя — с галогенами и атомарным кислородом</p>

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).

07.03 Осморегуляция

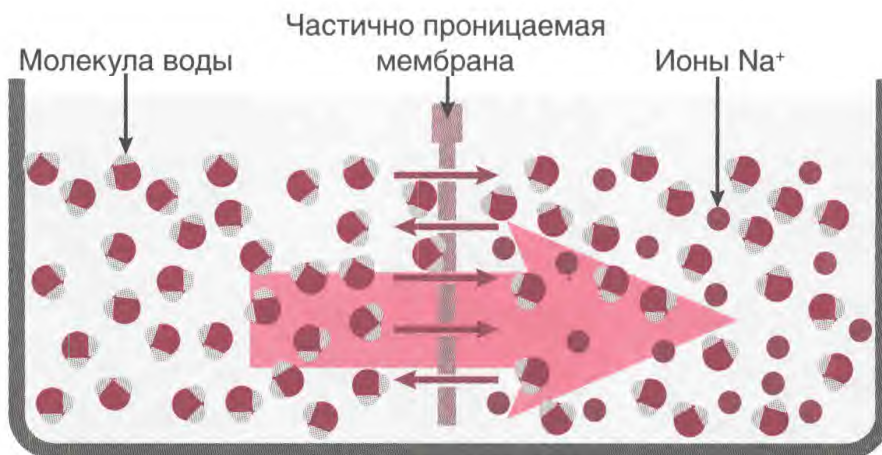
Осмоз — процесс односторонней диффузии через полупроницаемую мембрану молекул растворителя в сторону большей концентрации из компартмента с меньшей концентрацией растворённого вещества. Вода переносится через клеточные мембраны только пассивно.

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.

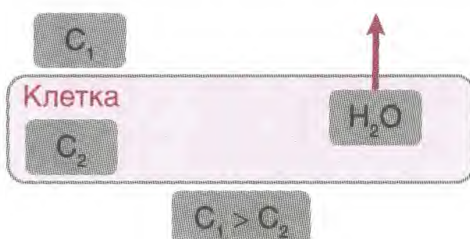


Осмотическое давление определяется законом Вант-Гоффа:

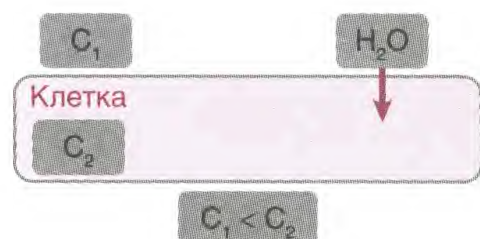
$$\pi = nCRT, \text{ где}$$

n — константа диссоциации молекул растворённых веществ (изотонический коэффициент раствора), R — газовая постоянная, T — термодинамическая температура раствора (в кельвинах).

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)

Показатели осмолярности

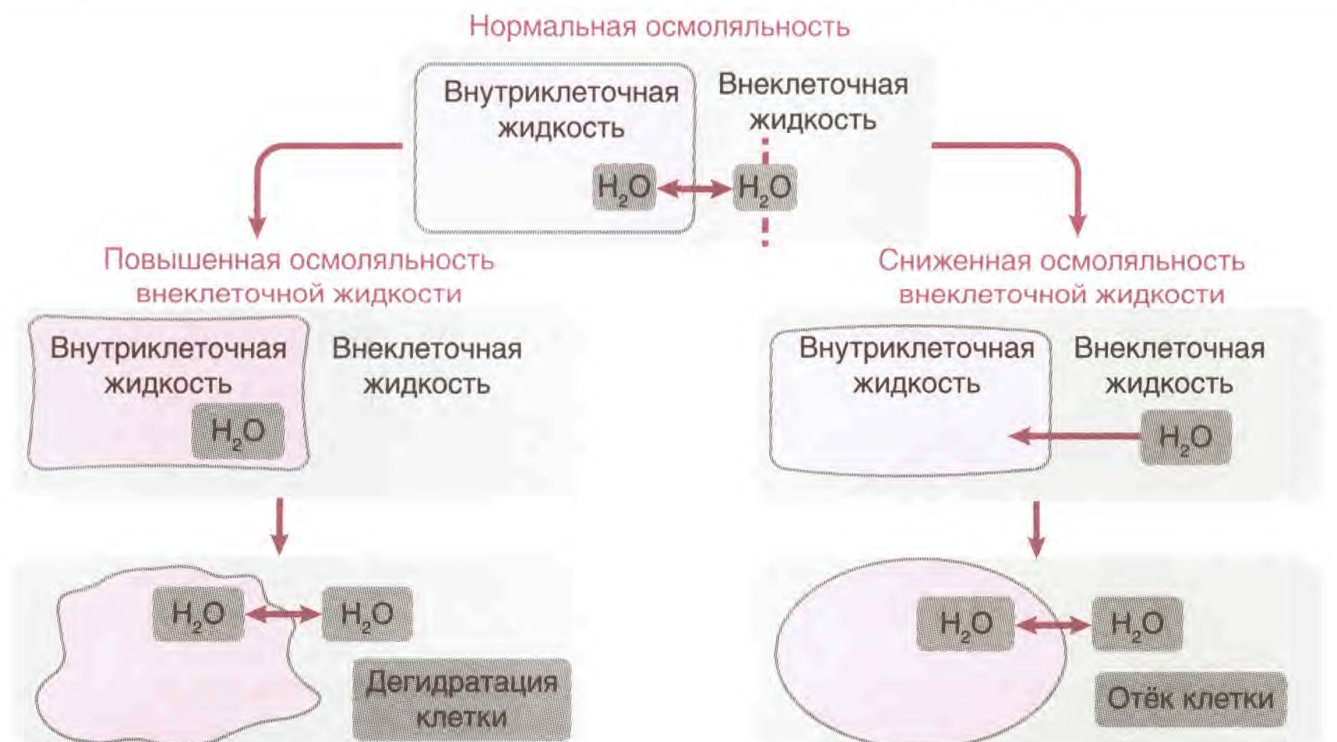
Ионный состав	Плазма		Интерстициальная жидкость		Внутриклеточная жидкость	
	мЭкв/л	ммоль/л	мЭкв/л	ммоль/л	мЭкв/л	ммоль/л
Катионы						
Na ⁺	142	142	144	144	10	10
K ⁺	4	4	4	4	160	160
Ca ²⁺	5	2,5	2	1	2	1
Mg ²⁺	3	1,5	2	1	26	13
Всего	154	150	152	150	198	184
Анионы						
Cl ⁻	103	103	114	114	3	3
HCO ₃ ⁻	27	27	30	30	11	11
PO ₄ ³⁻	2	1	2	1	100	50
SO ₄ ²⁻	1	0,5	1	0,5	20	10
Органические анионы	5	5	5	5		
Белки	16	2			64	8
Всего	154	138,5	152	150,5	198	82

Осмотическое давление, которое зависит от содержания в растворе белков, называется онкотическим.

Осмоляльность

Осмоляльность — концентрация осмотически активных веществ, растворённых в 1 кг воды (мОсм/кг воды).

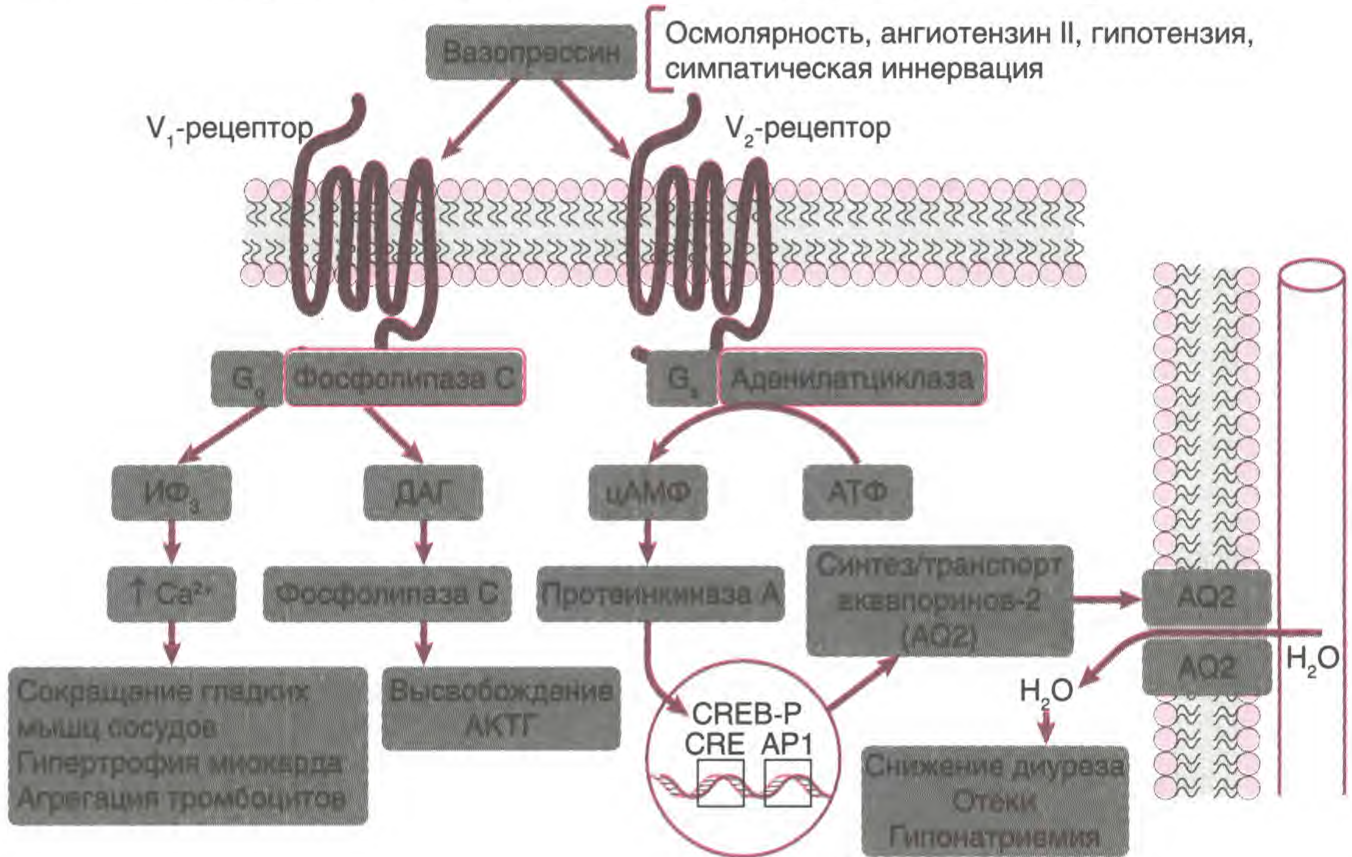
Плазма крови	280–300 мОсм/кг
Спинномозговая жидкость	270–290 мОсм/кг
Моча	600–1200 мОсм/кг



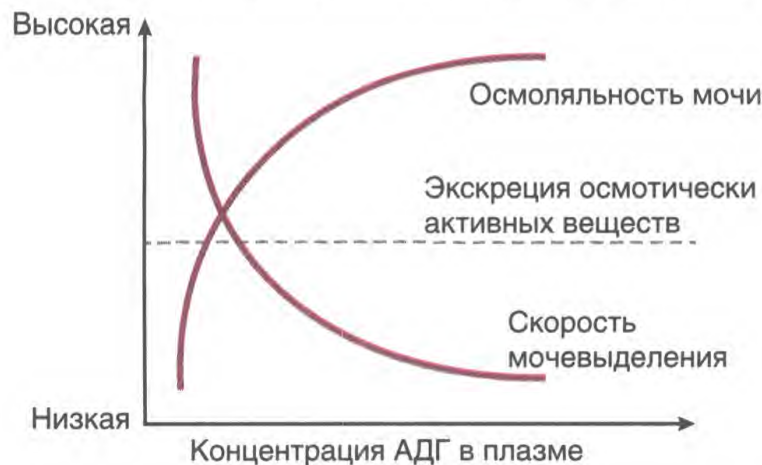
Регуляция осмоляльности

Происходит с помощью осморецепторов (расположены главным образом в супраоптическом и паравентрикулярном ядрах гипоталамуса):

- изменение потребления воды (чувство жажды);
- изменение выделения воды (регуляция выделения АДГ задней долей гипофиза).



Антидиуретический гормон (АДГ) связывается с V_2 -рецепторами на базолатеральной мембране клеток канальцев, с помощью аденилатциклазы стимулируется образование цАМФ и запускается сигнальный каскад, приводящий к встраиванию водных каналов в апикальную мембрану. В гладкомышечных клетках АДГ связывается с V_1 -рецепторами, что вызывает образование ИФ₃ и ДАГ, и запускается каскад молекулярных изменений, приводящих к сокращению клетки.



Максимальный уровень разведения мочи регулируется способностью почек снижать осмоляльность канальцевой жидкости. Благодаря изменению потребления и выделения воды осмоляльность плазмы крови поддерживается в достаточно узких границах.

07.04 Обмен электролитов

Электролиты — соли, кислоты и основания, которые в водном растворе диссоциируют на положительно заряженные катионы и отрицательно заряженные анионы. Основные катионы: Na^+ , K^+ , Ca^{2+} и Mg^{2+} ; анионы — Cl^- , HCO_3^- , фосфаты и органические кислоты.

Обмен натрия

Основные функции натрия в организме:

- поддержание осмолярности и объема внеклеточных жидкостей;
- регуляция обмена воды с внешней средой;
- участие в процессах нервно-мышечной возбудимости.

Наиболее важным регулятором баланса натрия служит почка. Концентрация натрия в моче в норме колеблется в границах 40–90 ммоль/л. В норме в почечных клубочках фильтруется 550–600 г натрия за сутки, а выделяется с мочой только 3–6 г. Поступивший в клубочковый фильтрат натрий последовательно реабсорбируется во всех отделах почечных канальцев. Около 65% профильтровавшегося натрия реабсорбируется в проксимальном извитом канальце, а остальное количество — в толстом восходящем фрагменте петли Генле, дистальном извитом канальце и собирательной трубке.

Гипернатриемия



Гипонатриемия



Обмен калия

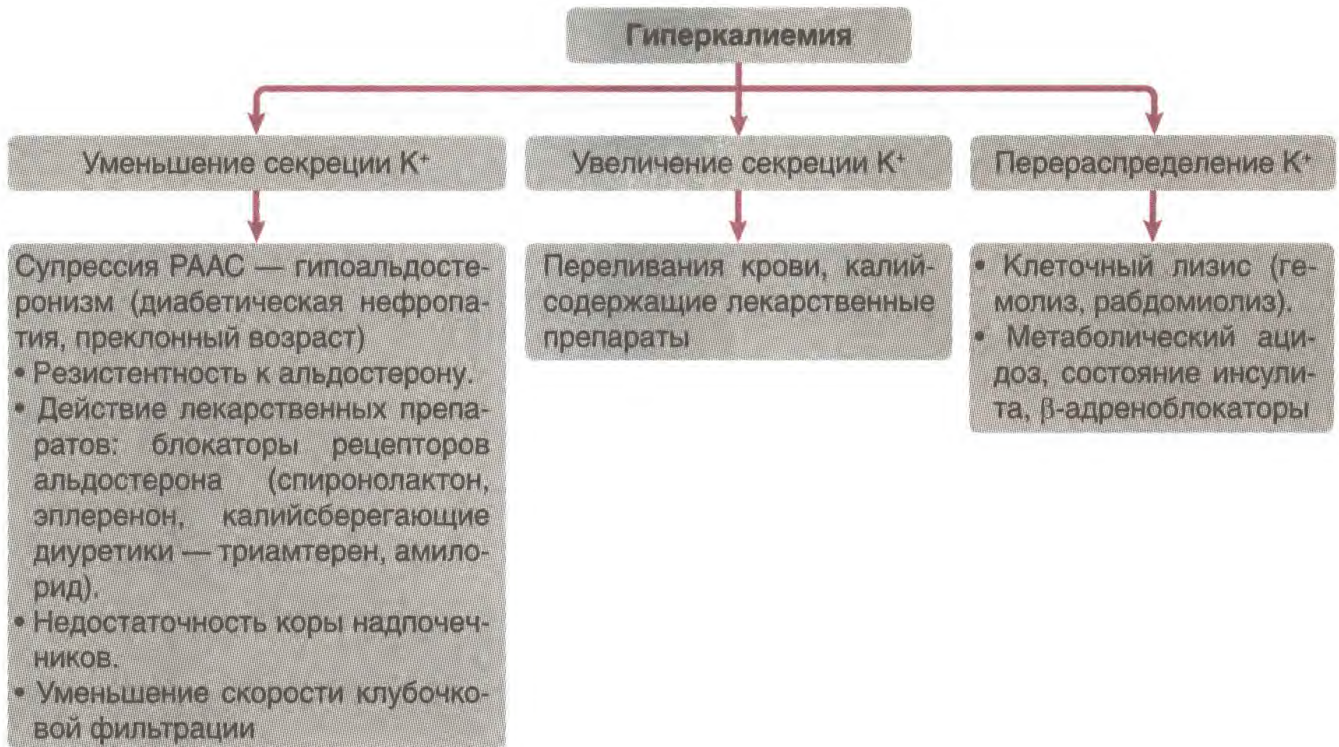
Основные функции K^+ в организме:

- поддержание осмолярности и объёма внутриклеточной жидкости;
- участие в качестве незаменимого компонента и регулятора всех видов обмена и жизнедеятельности клеток организма (утилизация углеводов, синтез и функции белков, ферментов, гормонов, АТФ, креатинфосфата и др.);
- формирование вместе с другими ионами трансмембранного электрического потенциала.

K^+ является основным катионом внутриклеточной жидкости. Необходимая концентрация K^+ в клетках поддерживается активным транспортом с помощью Na^+/K^+ -АТФазы. Для поддержания неравномерного распределения ионов Na^+ и K^+ между цитоплазмой клетки и окружающей средой требуется энергия АТФ.

В сутки в организм человека должно поступать 2–4 г K^+ . Примерно такое же количество выводится из организма, в основном почками. K^+ выводится из организма на 95–98% (75–150 ммоль) с мочой и на 2–5% (3–7 ммоль) с калом и потом. В норме концентрация K^+ в моче 20–61 ммоль/л. K^+ клубочкового ультрафильтрата плазмы почти полностью реабсорбируется в проксимальных канальцах нефрона. Количество выделяющегося с мочой K^+ определяется разностью величин секреции и реабсорбции K^+ в дистальных почечных канальцах: реабсорбция K^+ в дистальных канальцах незначительна, и практически весь экскретируемый из организма K^+ является результатом секреции K^+ клетками дистальных канальцев.

Гиперкалиемия



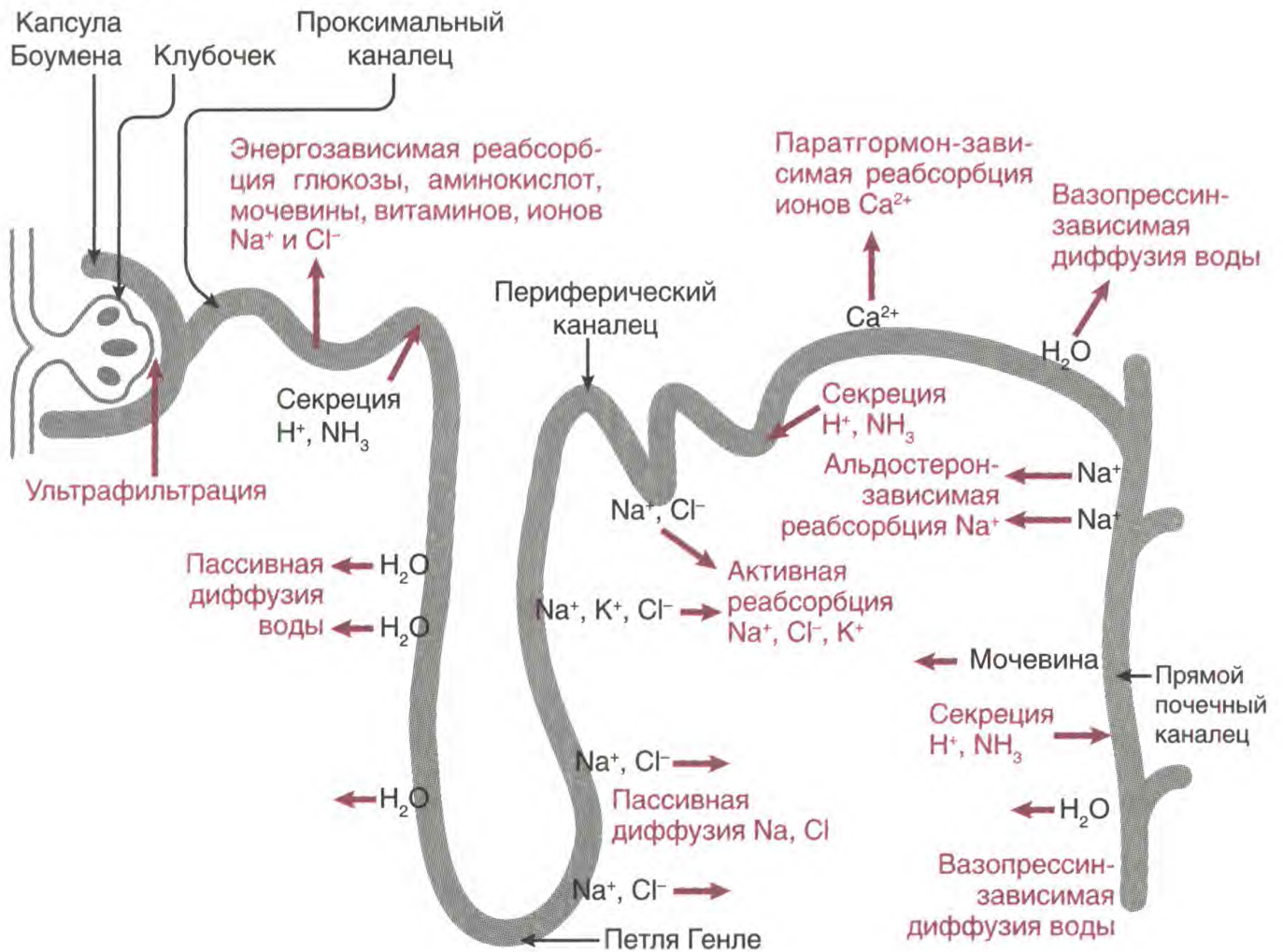
Гипокалиемия



07.05 Механизмы мочеобразования в нефроне

Процесс мочеобразования в нефронах складывается из трёх этапов:

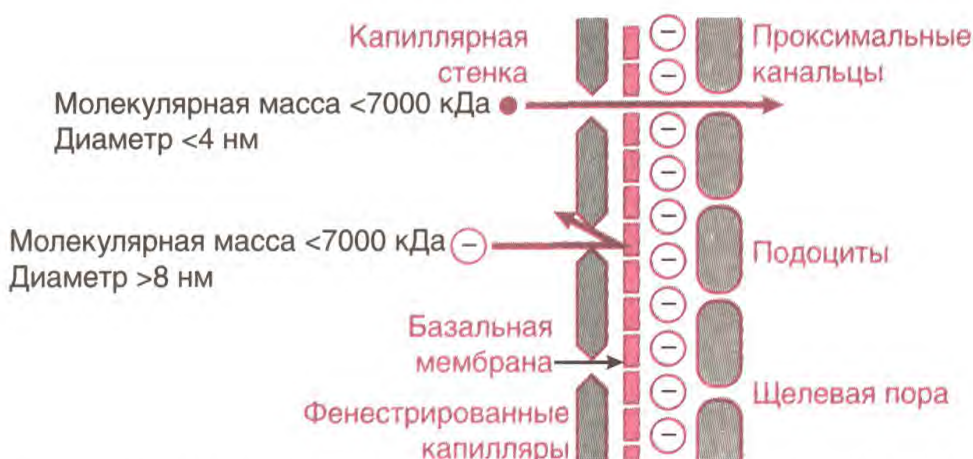
- ультрафильтрация;
- реабсорбция;
- секреция.



Ультрафильтрация

Кровь фильтруется в полости клубочка через поры соединительнотканной капсулы, которая состоит из трёх слоев:

- эндотелий капилляров, имеет поры большого размера, пропускающие все компоненты, кроме клеток крови и высокомолекулярных белков;
- базальная мембрана, построена из коллагеновых фибрилл, образующих молекулярное «сито». Диаметр пор — 4–5 нм, они не пропускают белки с массой >50 кДа. Для глобулинов радиусом >4,4 нм (>80 кДа) фильтр обычно непроницаем. Белки, размеры которых находятся в этих границах, фильтруются частично: миоглобин (17 кДа) — на 75% и альбумин (69 кДа) — на 0,03%;
- подоциты капсулы почки: имеют мембранный гликокаликс, состоящий из гликопротеинов с сиаловой кислотой, несущей выраженный отрицательный заряд. Они не пропускают отрицательно заряженные альбумины плазмы крови. Уменьшение заряда гликокаликса подоцитов резко повышает фильтрацию альбумина, что приводит к альбуминурии.



Благодаря такому строению почечного фильтра в первичную мочу преимущественно попадают только небольшие незаряженные или положительно заряженные молекулы.

Ультрафильтрат (первичная моча) — жидкость, образующаяся в нефронах почек непосредственно после отделения (ультрафильтрации) растворённых в крови низкомолекулярных веществ от белков и форменных элементов. Содержит практически все вещества плазмы крови, кроме белков (в норме содержит белков и пептидов не более 3–4 г/л).

Реабсорбция

Реабсорбция — процесс, включающий переход воды и растворённых в ней веществ сначала из первичной мочи в межклеточную жидкость, а затем через стенки перитубулярных капилляров в кровь. 85% ультрафильтрата реабсорбируется в проксимальном отделе канальца.

Реабсорбции подвергаются:

- около 99% воды;
- почти все белки, попавшие в ультрафильтрат;
- низкомолекулярные вещества, особенно глюкоза, аминокислоты;
- неорганические и органические ионы (электролиты);
- конечные продукты азотистого обмена: мочевины, мочевая кислота (частично).

Классификация веществ первичной мочи по способности к реабсорбции	Пороговые — имеют порог реабсорбции: превышение пороговой концентрации в крови приводит к появлению вещества в конечной моче (глюкоза)
	Беспороговые — не реабсорбируются, выделяются в количествах, пропорциональных их концентрации в плазме крови
Классификация веществ первичной мочи по степени реабсорбции	Активно реабсорбирующиеся (Na^+ , Cl^- , H_2O , глюкоза, аминокислоты, Ca^{2+} , Mg^{2+} , фосфаты)
	Слабо реабсорбирующиеся (мочевина, мочевая кислота)
	Неспособные к реабсорбции (креатинин, инулин)

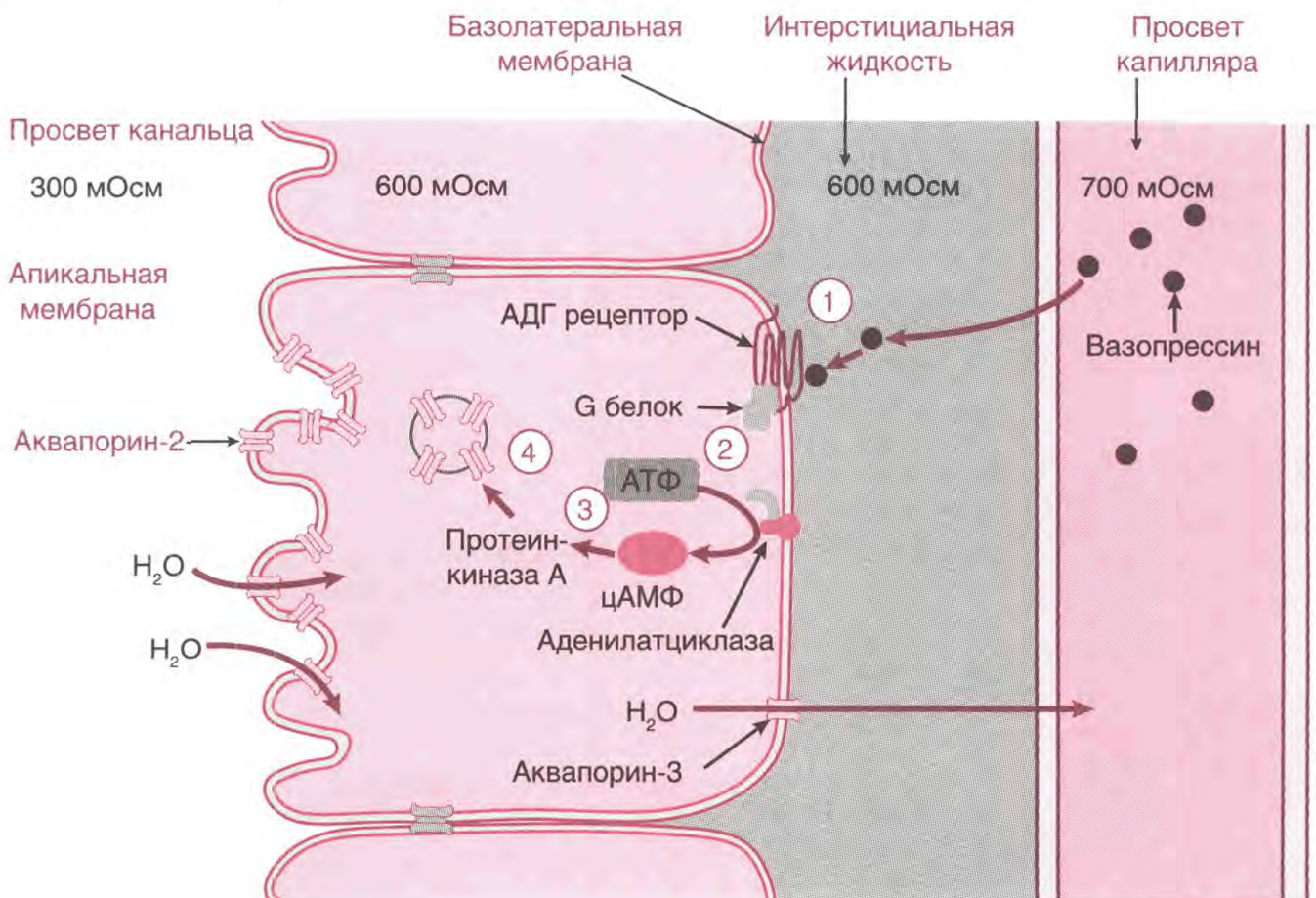
	Реабсорбция, %		Реабсорбция, %
Глюкоза	>99,9	Хлор	>99,1
Бикарбонаты	>99,9	Калий	>87,8
Натрий	>99,4	Мочевина	50
Вода	>99,2	Креатинин	0

Механизмы реабсорбции

Трансцеллюлярно (через клетки канальцевого эпителия)	Пассивный транспорт — простая и облегчённая диффузия по градиенту осмолярности или концентрации	Вода, мочеви́на, ионы Cl^- , HCO_3^-
	Активный транспорт — против градиента концентрации, требует затраты энергии АТФ	Глюкоза, аминокислоты, кетоновые тела, ионы Na^+ и Ca^{2+} : Na^+/K^+ -АТФаза, $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ -АТФаза
Парацеллюлярно (по межклеточным пространствам)	Диффузия	Вода и растворённые в ней электролиты

Реабсорбция воды

Происходит пассивно, в осмотически эквивалентном объёме вместе с ионами Na^+ . Всасывание воды в дистальном отделе нефрона (собирающий проток или конечный отдел дистального канальца) регулируется вазопресси́ном. Предсердный натрийуретический пептид ингибирует реабсорбцию воды, усиливая её выведение из организма.



- ① Вазопрессин связывается с мембранным рецептором.
- ② Активированная α -субъединица G-белка связывается с аденилатциклазой.
- ③ Образующийся цАМФ активирует протеинкиназу А.
- ④ Протеинкиназа А фосфорилирует белки аквапорин-2, которые встраиваются в поры апикальной мембраны.

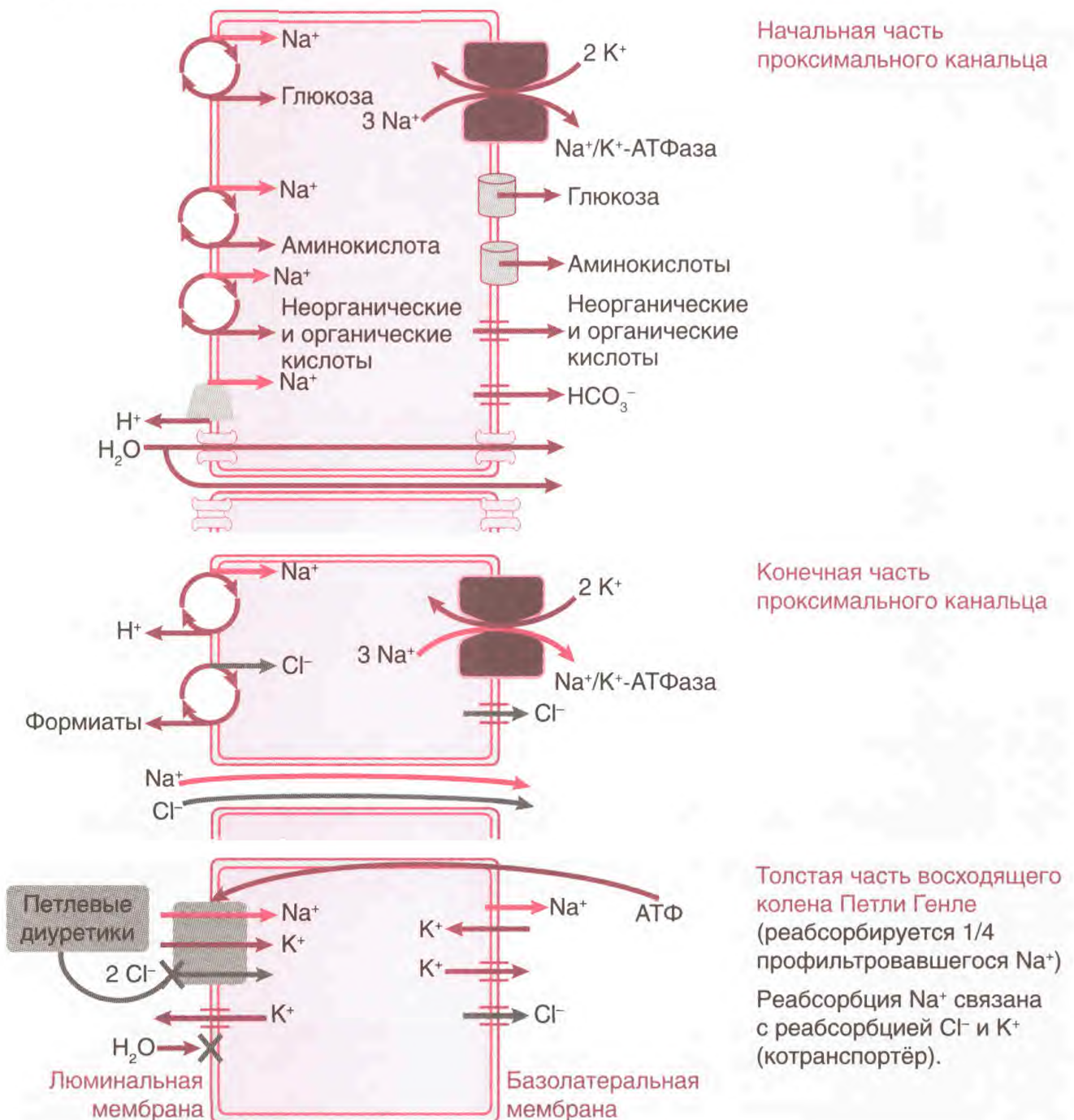
Реабсорбция Na⁺

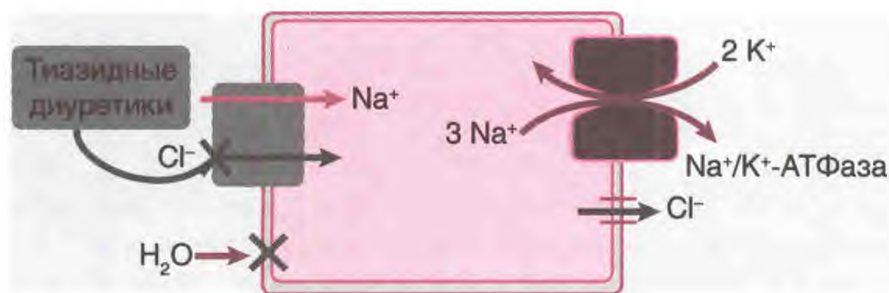
Движущие силы переноса Na⁺ из просвета канальцев в интерстиций:

- градиент концентрации;
- градиент электрического потенциала.

Оба градиента создаются Na⁺/K⁺-АТФазой, расположенной на базолатеральной поверхности клеток эпителия на всём протяжении нефрона. При распаде каждой молекулы АТФ из клетки транспортируются 3 Na⁺, в клетку транспортируются 2 K⁺. Используя энергию электрохимического градиента, образующегося на базолатеральной мембране, клетки канальцевого эпителия переносят Na⁺ через апикальную мембрану:

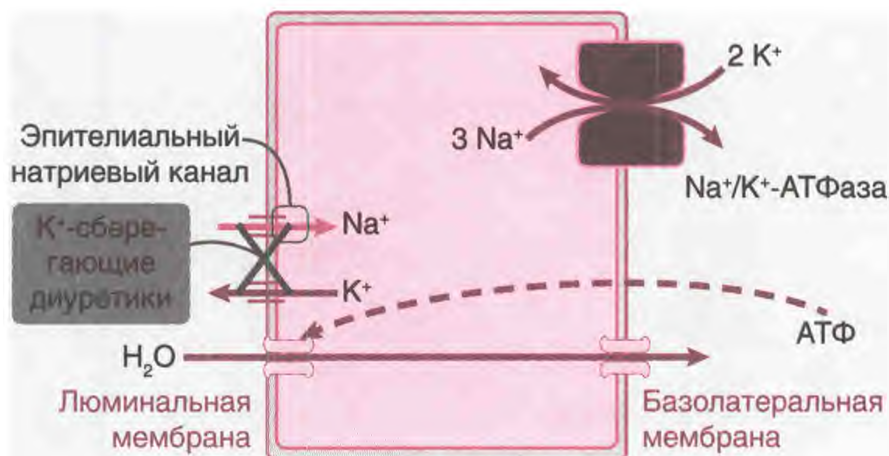
- через Na⁺-каналы по градиенту концентрации;
- по механизму вторично активного транспорта (Na⁺/глюкозный симпорт в клетках проксимального канальца и Na⁺/H⁺-антипорт).





Начальная часть дистального канальца (реабсорбируется 5% профильтрованного Na^+)

Реабсорбция Na^+ связана с реабсорбцией Cl^- (котранспортёр)



Конечная часть дистального канальца и собирающий проток (реабсорбируется 3% профильтрованного Na^+)

Реабсорбция Na^+ связана с секрецией K^+ . Альдостерон усиливает реабсорбцию Na^+ и секрецию K^+

В регуляции реабсорбции Na^+ в проксимальных канальцах играет роль также величина онкотического и гидростатического давления в околоканальцевых капиллярах. При повышении онкотического давления поступление в капилляры интерстициальной жидкости и растворённого в ней Na^+ возрастает.

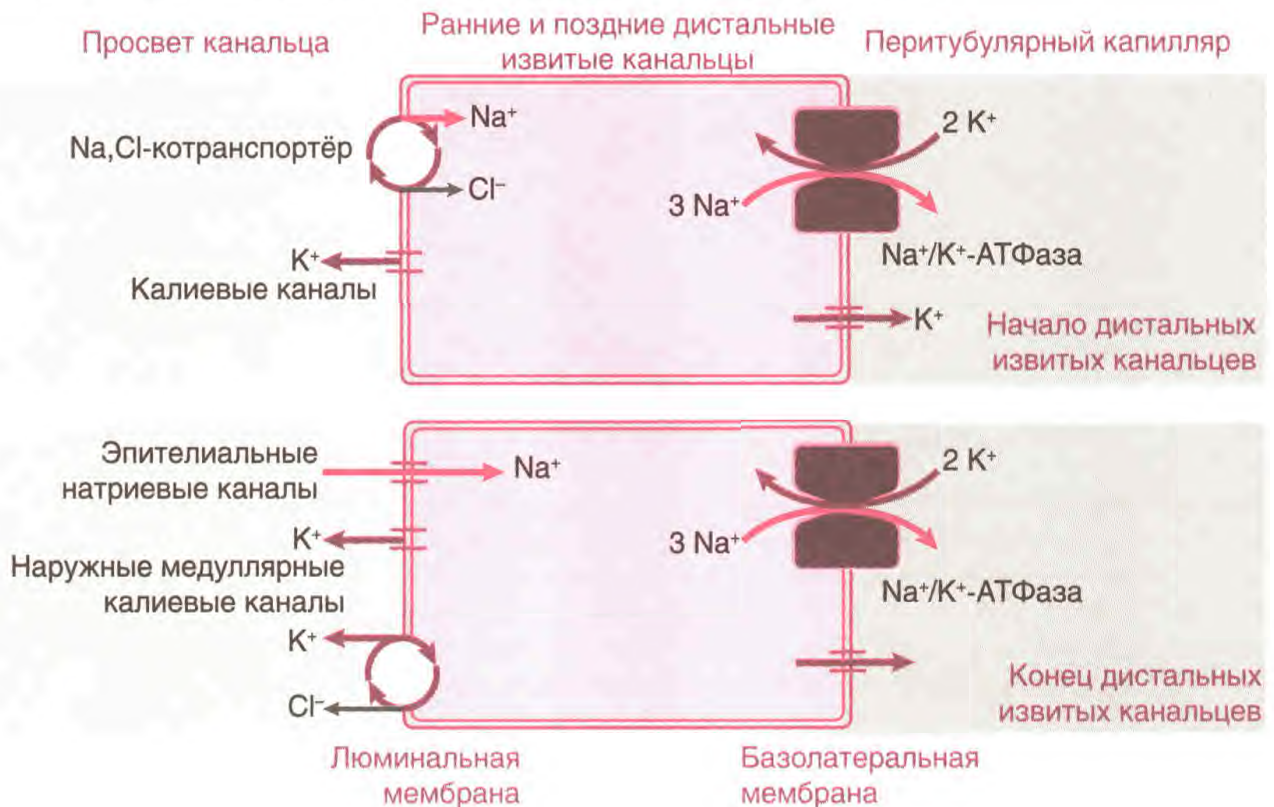
Факторы, стимулирующие задержку Na^+ почками	<ul style="list-style-type: none"> Уменьшение эффективного объёма крови (отмечается при сердечной недостаточности, циррозе печени, нефротическом синдроме и обезвоживании). Экскреция Na^+ снижается также при остром гломерулонефрите, главным образом за счёт стимуляции РААС и повышенной секреции альдостерона, который способствует раскрытию натриевых каналов в собирательных трубках. Реабсорбцию Na^+ увеличивают глюкокортикоиды, эстрогены, соматотропный гормон (СТГ), инсулин
Факторы, стимулирующие выведение Na^+ почками	<ul style="list-style-type: none"> Предсердный натрийуретический фактор, прогестерон, паратгормон и глюкагон. Кинины, образующиеся в клетках дистальных канальцев, и простагландины E, основным местом синтеза которых является мозговое вещество почек. Усиленная потеря Na^+ с мочой может происходить при поликистозе почек, пиелонефрите, гидронефрозе и других заболеваниях, сопровождающихся деструкцией мозгового слоя почек. При этом нарушается функция дистального отдела нефронов и собирательных трубочек и снижается их способность реагировать на действие альдостерона и АДГ

Даже значительные изменения фильтрационной функции клубочков, как правило, не нарушают обмен Na^+ в организме. Это объясняется наличием феномена клубочково-канальцевого баланса. Суть его состоит в том, что изменению скорости клубочковой фильтрации всегда сопутствует однонаправленное изменение реабсорбции Na^+ . Таким образом, при снижении скорости фильтрации реабсорбция Na^+ снижается, т.е. увеличивается его выделение с мочой.

Реабсорбция K^+

- Благодаря межклеточной диффузии — межклеточному переходу K^+ вслед за водой по механизму пассивного транспорта.
- С помощью белка-переносчика, который осуществляет одновременную реабсорбцию Na^+ , K^+ и $2 Cl^-$ (котранспорт, по механизму вторичного активного транспорта). Движущей силой является градиент Na^+ , создаваемый Na^+/K^+ -АТФазой, расположенной на базолатеральной мембране (первичный активный транспорт).

K^+ затем диффундирует из клетки через K^+ -каналы, локализованные в базолатеральной мембране. Кроме того, на базолатеральной мембране расположен K^+/Cl^- -котранспортёр, который также переводит из клетки ионы K^+ в интерстициальное пространство.



Причины избыточной потери K^+ с мочой

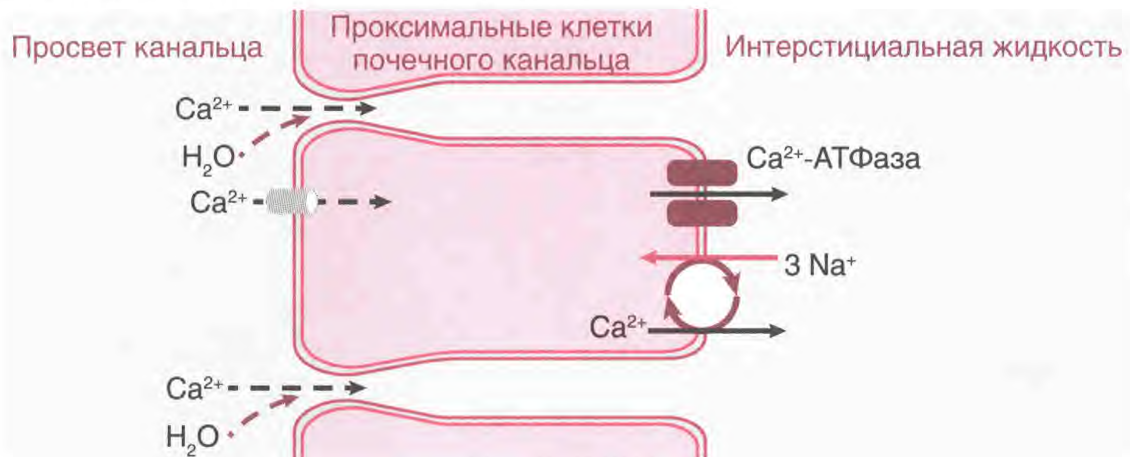
- Гиперальдостеронизм (болезнь Конна, синдром Кушинга, аденогениальный синдром), лечение глюкокортикоидами, некоторыми мочегонными препаратами.
- Повышенная скорость продвижения канальцевой жидкости.
- Проксимальный канальцевый ацидоз.
- Пенициллин и его производные вызывают повышенную потерю K^+ путём стимуляции его секреции клетками дистального отдела нефрона; гентамицин и другие антибиотики аминогликозидной природы способствуют повышенной экскреции K^+ в связи с непосредственным повреждением эпителия канальцев

Причины задержки выведения K^+ почками

- Резкое снижение скорости клубочковой фильтрации (менее 10 мл/мин) вследствие обструкции мочевыводящих путей, амилоидоза почки.
- Недостаточная секреция альдостерона (гипокортицизм, наследственный дефект биосинтеза альдостерона, угнетение его образования гепарином)

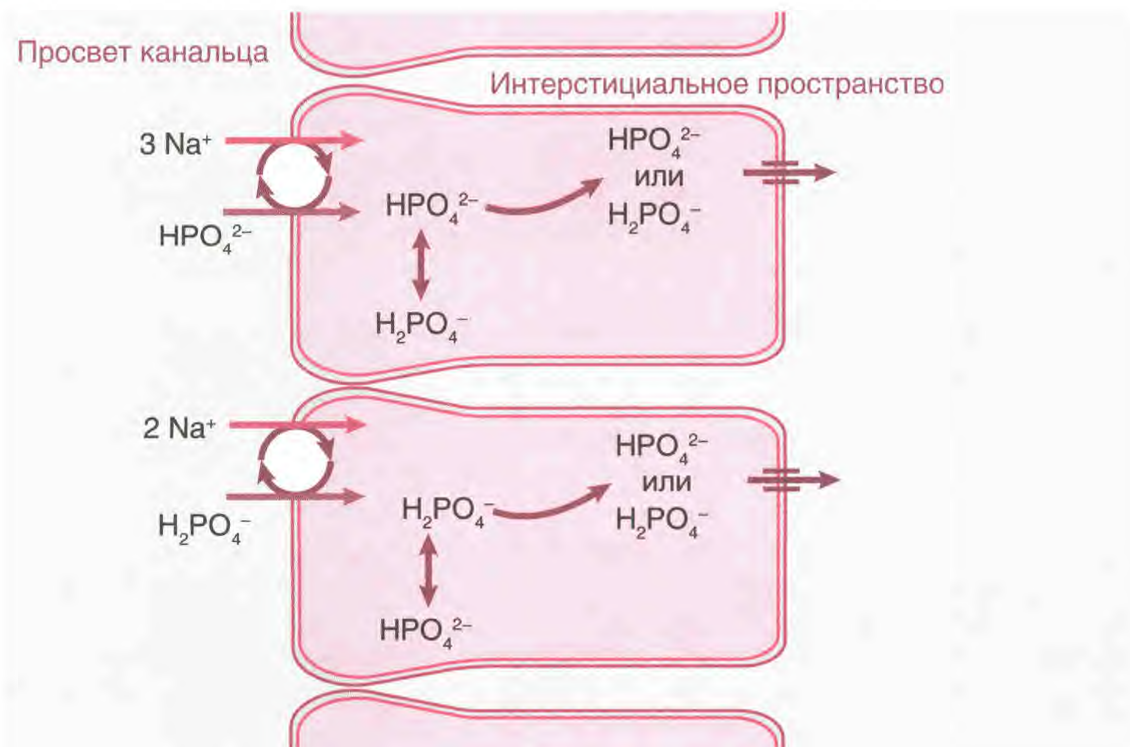
Реабсорбция Ca^{2+}

Реабсорбция Ca^{2+} в проксимальном отделе осуществляется по механизму первично-активного транспорта при участии Ca^{2+} -АТФазы и пассивно через плотные межклеточные контакты. Движущей силой этого процесса является положительный в просвете канальца трансклеточный потенциал, т.е. жидкость канальца заряжена положительно по отношению к плазме крови. В дистальном отделе работает вторично-активный переносчик, обеспечивающий обмен $1 \text{ Ca}^{2+}/3 \text{ Na}^{+}$ (антипорт), и первично-активная Ca^{2+} -АТФаза. Реабсорбция Ca^{2+} регулируется паратгормоном, кальцитонином и кальцитриолом.



Реабсорбция HPO_4^{2-} и H_2PO_4^-

Неорганический фосфат (P) в плазме (pH 7,4) находится в форме HPO_4^{2-} и H_2PO_4^- (в соотношении 4:1). Обе формы свободно фильтруются и в проксимальном канальце реабсорбируются посредством механизма вторично-активного транспорта (симпорт с Na^+). Экскретируемая фракция фосфата (обычно 10–20%), которая регулируется почками, увеличивается при возрастающей концентрации (P) в плазме крови. Паратиреоидный гормон увеличивает выведение (P). Выведение H_2PO_4^- способствует удалению из организма H^+ .

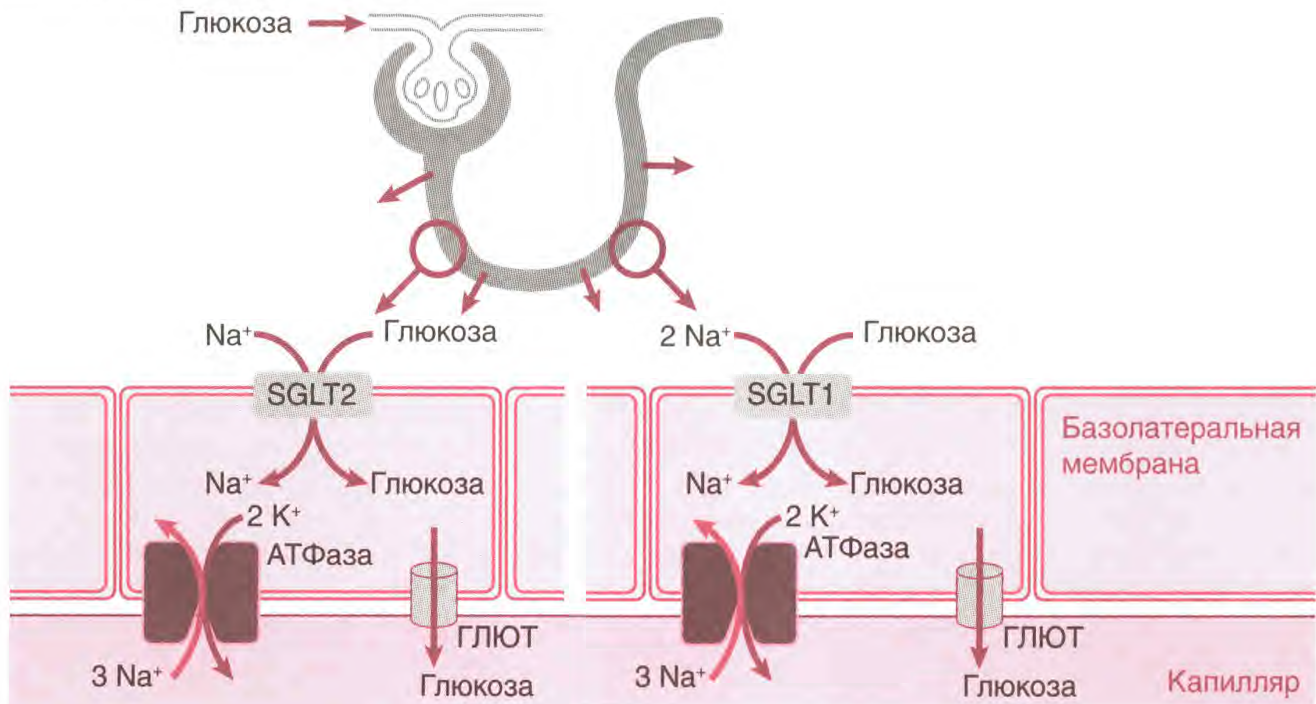


Реабсорбция Cl⁻

Cl⁻ реабсорбируется пассивно вслед за водой через плотные контакты под воздействием химической движущей силы, а также пассивно путём облегчённой диффузии с помощью белков-переносчиков по концентрационному и электрическому градиентам, создаваемым работой Na⁺/K⁺-АТФазы (вторичный активный транспорт) в симпорте с Na⁺ и K⁺.

Реабсорбция глюкозы

Глюкоза реабсорбируется путём вторично-активного транспорта с помощью натрий-глюкозных котранспортёров (SGLT, симпорт совместно с Na⁺). Движущей силой является диффузия Na⁺ в клетку по электрохимическому градиенту. Из клетки через базолатеральную мембрану глюкоза (с участием белка-переносчика ГЛЮТ-2) выходит пассивно путём облегчённой диффузии по концентрационному градиенту.



SGLT2 обладает низкой аффинностью, но высокой способностью к транспорту глюкозы. Он функционирует в начале извитого проксимального канальца, и с его помощью реабсорбируется до 90% молекул глюкозы по электрохимическому градиенту. Остальные 10% реабсорбируются с помощью SGLT1, обладающего высокой аффинностью и низкой способностью к транспорту молекул глюкозы в конце проксимального канальца. Ингибиторы SGLT2 (дапаглифлозин, канаглифлозин, эмпаглифлозин и другие «-глифлозины») ингибируют реабсорбцию глюкозы в почечных канальцах, снижая уровень глюкозы в плазме крови, что позволяет использовать их в терапии сахарного диабета 2-го типа.

Прямые эффекты	Непрямые эффекты
Предотвращение гиперфильтрации: • снижение внутриклубочкового давления; • снижение протеинурии	Улучшение контроля гликемии
Предотвращение клубочкового и тубулоинтерстициального поражения	Снижение уровня инсулина
Снижение глюкозотоксичности Подавление воспаления и реактивного оксидантного стресса	Улучшение чувствительности к инсулину

Реабсорбция аминокислот

Аминокислоты реабсорбируются на >98% (отдельные аминокислоты, например, валин до 99,8%). Для аминокислот существует множество белков-переносчиков, которые обладают специфичностью к одной группе структурно-родственных аминокислот (облегчённая диффузия). Белки-переносчики, обеспечивающие сопряжённый перенос Na^+ и аминокислот:

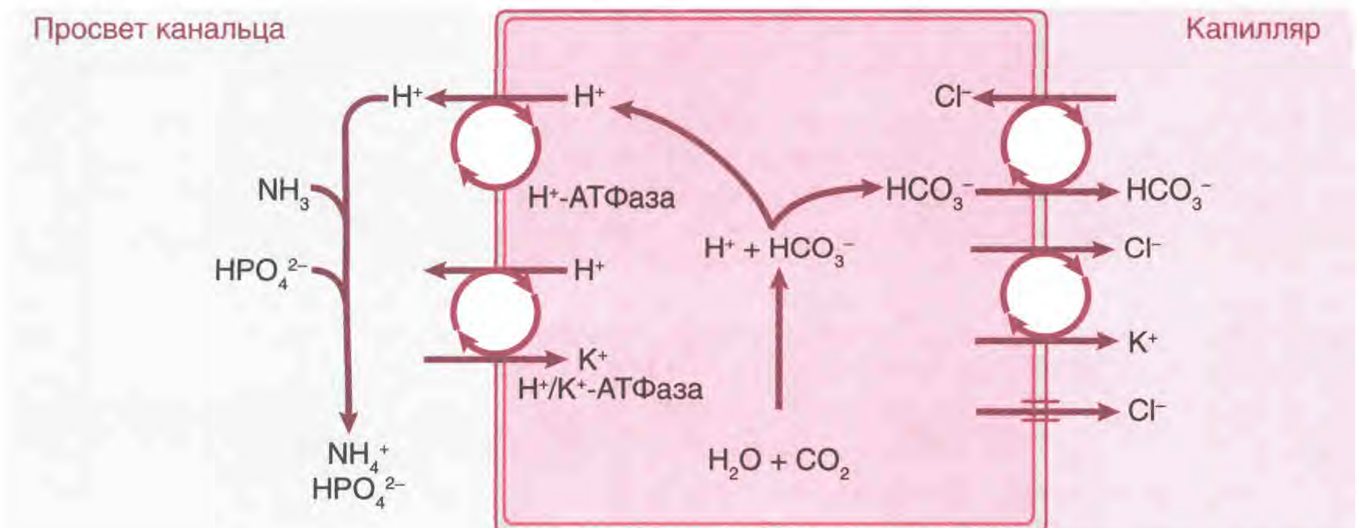
- переносчик анионных аминокислот, таких как глутамат и аспартат (переносит H^+ , Na^+ /анион аминокислоты);
- переносчик большинства нейтральных аминокислот (H^+ или Na^+ /нейтральная аминокислота);
- переносчик пролина;
- переносчик β -аминокислот, таких как таурин, β -аланин и др.

Положительно заряженные аминокислоты аргинин, лизин и орнитин могут проникать в клетку как пассивно (движущая сила — мембранный потенциал), так и переноситься в результате вторично-активного транспорта совместно с Na^+ . Такой переносчик (D2H) связывает и переносит также цистеин и другие нейтральные аминокислоты. Поскольку сходные аминокислоты переносятся одним и тем же переносчиком, одна аминокислота (например, аргинин) может тормозить реабсорбцию другой аминокислоты (в данном случае лизина).

Секреция

Секреция H^+

Клетки дистальных канальцев переносят протоны (H^+) из крови в просвет канальца (в мочу). Секреция идёт против градиента концентрации, поскольку концентрация протонов в моче в 1000 раз превышает концентрацию в крови. Одновременно с протонами в клетки диффундирует HCO_3^- , который в цитоплазме гидратируется при участии карбоангидразы с образованием H_2CO_3 , диссоциирующей на ион бикарбоната (HCO_3^-) и протон. H^+ секретируется из цитоплазмы в просвет канальца мембранной транспортной АТФ-зависимой системой, а HCO_3^- всасывается через базолатеральную мембрану обратно в кровь. Для сохранения электронейтральности из канальца в кровь за счёт реабсорбции переносятся ионы Na^+ .



Секреция NH_3^+

Аммиак диффундирует через клеточные мембраны в просвет канальца (в мочу), где соединяется с протонами, образуя ион аммония. В этой форме он не может реабсорбироваться мембранами клеток почечных трубочек и поэтому экскретируется в составе мочи. В сутки из организма выводится 30–50 ммоль аммиака.

07.06 Эритропоэтин

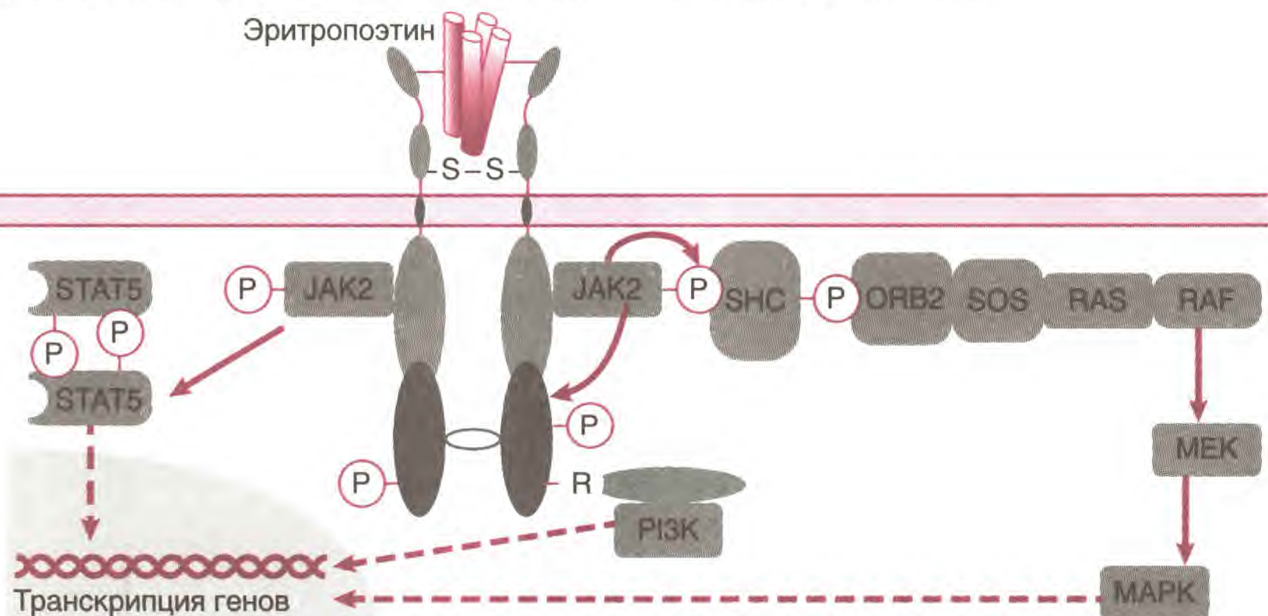
Эритропоэтин — гликопротеин (135 аминокислотных остатков), 40% массы которого приходится на 4 углеводные цепи, которые построены из 10 молекул сиаловой кислоты, которые обеспечивают низкую (4,4) изоэлектрическую точку молекулы. Эритропоэтин образуется в основном в перитубулярных интерстициальных клетках (фибробластах), в коре почек, в меньшей степени — в гепатоцитах. У пациентов с почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе, необходимо возмещение дефицита эритропоэтина. При гипоксии или после кровопотери концентрация эритропоэтина повышается в 100–1000 раз.

Функции эритропоэтина

- Стимулирует пролиферацию ранних эритроидных предшественников и обеспечивает выживание поздних предшественников за счёт блокады апоптоза. Зрелые эритроциты не имеют рецепторов эритропоэтина.
- Защищает эндотелиальные, нервные, кардиальные клетки и клетки других тканей от цитотоксических реакций, стимулирует ангиогенез.
- Защищает ткани сердца и мозга при воспалении как за счёт непосредственной стимуляции миоцитов и нервных клеток, так и опосредованно, за счёт мобилизации предшественников эндотелиоцитов и ускорения неоваскуляризации.

Механизм действия

Эритропоэтин, связываясь с мембранным рецептором EpoR, вызывает его димеризацию, что активирует фосфорилирование и активацию внутриклеточной тирозинкиназы JAK2, после чего включаются сигнальные каскады STAT5, PI3K и Ras/MAPK. Активация этих каскадов стимулирует дифференцировку и пролиферацию предшественников эритроидного ряда.



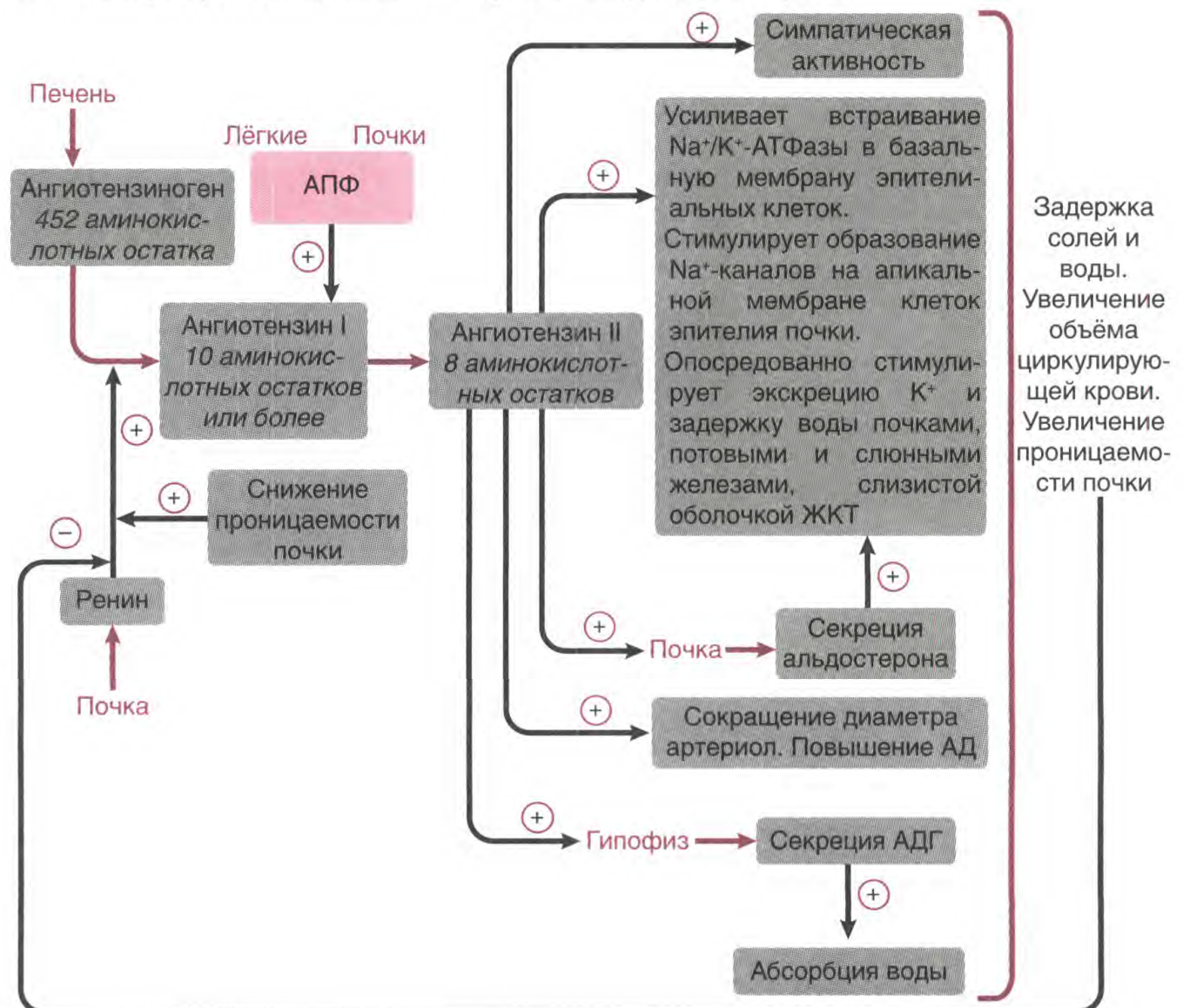
Синтез эритропоэтина резко усиливается при гипоксии тканей, низком артериальном pO_2 , повышенном сродстве O_2 к гемоглобину. При гипоксии синтез эритропоэтина регулируется фактором транскрипции гипоксии — индуцибельным фактором-1 (HIF-1), который связывается с HIF-1-ответственным элементом на гене эритропоэтина. HIF-1 в присутствии O_2 очень нестойкий и обнаруживается только при низком насыщении O_2 . HIF-1 действует по принципу негативной обратной связи как сенсорная молекула, запускающая синтез эритропоэтина при гипоксии тканей, когда требуется повышенное количество эритроцитов для его транспорта.

07.07 Ренин-ангиотензин-альдостероновая система

Ренин — ключевой фермент РААС — синтезируется в юкстагломерулярном аппарате почек из предшественника проренина. Ренин запускает преобразование ангиотензиногена в неактивный ангиотензин I (АТ I), затем ангиотензин-превращающий фермент (АПФ) преобразует АТ I в активный сосудосуживающий ангиотензин II, который действует через рецепторы АТ₁ и АТ₂. Преимущественно ангиотензин II связывается с АТ₁-рецепторами, что приводит к стимуляции секреции альдостерона надпочечниками. Стимуляция АТ₂-рецепторов приводит к прямо противоположному эффекту, однако их экспрессия у взрослого человека выражена меньше, чем экспрессия АТ₁-рецепторов.

Основные негативные эффекты ангиотензин II осуществляет в результате активации АТ₁-рецепторов:

- прямая и опосредованная стимуляция выработки вазопрессина, эндотелина и катехоламинов → вазоконстрикция;
- пролиферация гладкомышечных клеток сосудов, ремоделирование миокарда;
- пролиферация мезангиальных клеток и фибробластов;
- стимуляция выработки ренина за счёт спазма артериол почек;
- активация провоспалительных стимулов и оксидативного стресса.



07.08 Состав мочи

Состав мочи коррелирует с составом крови, отражает функцию почек, а также состояние мочевых путей.

Диурез — выделение мочи за единицу времени. Различают суточный, дневной и ночной диурез. Суточный диурез в норме 800–1500 мл и составляет в среднем 50–80% объёма выпитой жидкости.

	Физиологические причины	Патологические причины
Полиурия — увеличение суточного диуреза	Приём большого количества жидкости, продуктов, увеличивающих диурез	Сахарный и несахарный диабет, постлихорадочные состояния
Олигурия — уменьшение суточного диуреза до 500 мл	Дефицит потребления жидкости, усиленное потоотделение	Острая печёночная недостаточность, нефросклероз, заболевания почек, следствие тяжёлой диареи и рвоты
Анурия — суточный диурез составляет не более 200 мл в сутки	—	Острая почечная недостаточность, тяжёлые нефриты, терминальная хроническая болезнь почек, обструкция мочевыводящих путей, отравление тяжёлыми металлами
Никтурия — превышение ночного диуреза над дневным	У детей младше 2 лет	Начальная декомпенсация хронической сердечной недостаточности, циститы

Клинический анализ мочи включает:

- общий визуальный анализ — цвет, прозрачность, в некоторых случаях запах;
- физико-химическое и биохимическое исследования (плотность, кислотность мочи);
- микроскопическое изучение мочевого осадка;
- микробиологическое исследование.

Относительная плотность мочи

Относительная плотность мочи характеризует способность почек к разведению и к концентрации мочи. В норме плотность мочи 1010–1024 г/л, она колеблется в течение дня, принимая максимальные значения утром.

Изостенурия — выделение мочи с одинаковой относительной плотностью, независимо от времени суток, как правило, соответствует относительной плотности первичной мочи (1010 г/л).

Гиперстенурия — повышение относительной плотности мочи более 1025 г/л	Гипостенурия — уменьшение относительной плотности мочи ниже 1010 г/л
<ul style="list-style-type: none"> • Может наблюдаться как вариант нормы при обильном потоотделении или недостаточном приёме жидкости. • При почечной недостаточности гиперстенурия связана с резким увеличением реабсорбции воды в почечных канальцах. • При сердечной недостаточности с задержкой жидкости в тканях, сахарном диабете с повышенным содержанием сахара в моче (глюкозурия), надпочечниковой недостаточности 	Возникает в результате снижения концентрационной способности почечных канальцев. <ul style="list-style-type: none"> • Почечная недостаточность (хронический нефрит). • Несахарный диабет

Кислотность мочи

Показатель pH мочи в норме колеблется от 5,0 до 7,0. Кислотность мочи сильно изменяется в зависимости от рациона (например, приём растительной пищи обуславливает щелочную реакцию), физической нагрузки. Определение pH мочи не имеет самостоятельного клинического значения и должно оцениваться в сочетании с клиническими симптомами и другими лабораторными исследованиями.

Ацидурия (снижение pH <5,0)	Алкалурия (повышение pH >7,0)
<ul style="list-style-type: none"> • Подагра. • Декомпенсированный сахарный диабет. • Голодание. • Уратные камни. • Туберкулёз мочеполовой системы 	<ul style="list-style-type: none"> • Инфекции мочевыводящих путей (циститы, пиелонефриты — вследствие разрушения аммиака ферментами микроорганизмов). • Следствие тяжёлой рвоты и диареи. • Приём соды и щелочной минеральной воды

Неорганические компоненты мочи

Ионы Na ⁺ 150–300 ммоль/сут	<ul style="list-style-type: none"> • Увеличение суточного выделения: при чрезмерном поступлении Na⁺ с пищей, гипофункции коры надпочечников, сахарном диабете, пониженной секреции вазопрессина, лечении диуретиками. • Уменьшение суточного выделения: при гиперфункции коры надпочечников, гиперкортицизме, предменструальной задержке Na⁺ и воды, почечной недостаточности, застойной сердечной недостаточности
Ионы K ⁺ 40–90 ммоль/сут	<p>Почечная регуляция выведения K⁺ из организма зависит от кислотно-щелочного баланса. Выделение K⁺ усиливают многие диуретики.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Увеличение суточного выделения K⁺: при гиперфункции коры надпочечников (синдроме Иценко–Кушинга), гиперальдостеронизме, острой почечной недостаточности, синдроме Фанкони, врождённой тубулопатии, метаболическом ацидозе (при сахарном диабете). • Уменьшение суточного выделения: при снижении скорости почечной фильтрации, сердечной недостаточности с олигурией, недостаточности коры надпочечника (продолжительной диарее)
Ионы Ca ²⁺ 15–20 ммоль/сут	<p>Проба Сулковича — тест на содержание Ca²⁺ в моче, используется в педиатрической практике для предотвращения передозировки витамина D.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Увеличение суточного выделения: при гиперкальциемии, связанной со злокачественными новообразованиями, первичной дисфункцией паращитовидных желёз, саркоидозом, синдромом Фанкони–Шлезингера (дисфункция проксимальных канальцев). • Уменьшение суточного выделения: при рахите, остеомалации, семейной гиперкальциемии-гипокальциурии
Фосфаты <38 ммоль/сут	<ul style="list-style-type: none"> • Увеличение суточного выделения: после трансплантации почки, при первичной гиперфункции паращитовидных желёз, злокачественных новообразованиях (с повышенным разрушением костей), рахите, нарушении реабсорбции фосфора в проксимальных канальцах почек. • Уменьшение суточного выделения: при гипофункции паращитовидных желёз, дефиците фосфора, хроническом энтероколите
Хлориды 100–250 ммоль/сут	Уменьшение выделения может отмечаться при хроническом нефрите, диарее
Ионы NH ₄ ⁺ 36–71 ммоль/сут (в пересчёте на азот аммиака)	Содержание NH ₄ ⁺ в моче отражает кислотно-щелочное равновесие и может снижаться при нарушении образования аммиака из глутамина почками

07.09 Биохимический анализ мочи

<p>Мочевина. Выводится в среднем 30 г в сутки, от 12 до 36 г</p>	<p>Определение концентрации мочевины в моче используется для оценки баланса между процессами анаболизма и катаболизма белков в организме — азотистого баланса. Концентрация мочевины в моче пропорциональна содержанию белка в рационе питания и зависит от скорости выведения из организма азотистых метаболитов.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Увеличение суточного выделения: при выраженном катаболизме белков и других азотистых соединений (голодание, ожоги, травмы, атрофия тканей, гипертиреоз). • Уменьшение суточного выделения: при нарушении функции почек (нарушении фильтрационной способности, нефропатиях беременных), печёночной недостаточности
<p>Креатинин. На 1 кг массы тела выделяется 18–32 мг креатинина (у мужчин) или 10–25 мг (у женщин)</p>	<p>Суточное выделение креатинина относительно постоянно, зависит от мышечной массы и выделительной способности почек. Насыщенный животными белками рацион способствует повышенному выделению креатинина с мочой.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Увеличение суточного выделения: при акромегалии, гигантизме, сахарном диабете, гипотиреозе, краш-синдроме, лучевой болезни. • Уменьшение суточного выделения: при заболеваниях почек (снижении почечной перфузии, обтурации мочевыводящих путей), мышечной дистрофии, остром дерматомиозите, голодании. <p>Снижение выведения креатинина с мочой и рост его концентрации в крови говорят о нарушении фильтрации в почках. После 40 лет клубочковая фильтрация уменьшается на 1% ежегодно</p>
<p>Мочевая кислота. Выводится в среднем 0,7 г мочевой кислоты</p>	<p>Увеличение суточного выделения: при употреблении мясной пищи (содержащей нуклеопротеины), подагре, лейкозах, болезни Вильсона, синдроме Фанкони, приёме ацетилсалициловой кислоты и стероидных гормонов</p>
<p>Уробилиноген</p>	<p>Группа производных билирубина, нормальные продукты катаболизма, которые в физиологических условиях постоянно экскретируются с мочой в небольшом количестве — менее 17 мкмоль/л (1 мг/дл). Количество уробилиногенов пропорционально концентрации билирубина, экскретируемого печенью в ЖКТ.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Снижение концентрации: при тяжёлом дисбактериозе, у детей до 3 мес, находящихся на грудном вскармливании. • Повышение концентрации: при гемолитической желтухе (гемолитическая анемия, массивные гематомы), паренхиматозной желтухе (вирусный гепатит, цирроз печени, токсические поражения печени), заболеваниях кишечника (энтероколиты, кишечная непроходимость)
<p>Оксалаты</p>	<p>Повышенное содержание оксалатов в моче провоцирует образование камней (80% почечных камней образуется из оксалата кальция). Гипероксалурия (увеличение выделения оксалатов с мочой): при повышенном поступлении оксалатов из кишечника вследствие их высокого содержания в пище либо вследствие патологических процессов в кишечнике, которые приводят к снижению доступности кальция и тем самым к снижению перехода оксалатов в малорастворимые формы (воспалительные заболевания кишечника, связанные с тяжёлой мальабсорбцией и стеатореей, нарушение оттока жёлчи, недостаточность функции поджелудочной железы)</p>

Проба Реберга (клиренс эндогенного креатинина)

Креатинин имеет важное значение при оценке фильтрационной способности почек, поскольку он не подвергается ни реабсорбции, ни секреции, а также не метаболизируется в почечных канальцах.

Проба Реберга (клиренс эндогенного креатинина) — оценка скорости клубочковой фильтрации по клиренсу креатинина. Определив концентрацию креатинина в сыворотке крови и моче, суточный диурез, можно рассчитать минутный диурез, реабсорбцию и фильтрацию. Клубочковую фильтрацию определяют по формуле:

$$V_{\text{пл}} = U_{\text{кр}} \times V_{\text{м}} / C_{\text{кр}} \times T,$$

где $V_{\text{пл}}$ — объём плазмы, фильтрующейся через почечный фильтр в минуту; $V_{\text{м}}$ — объём мочи за данное время; $C_{\text{кр}}$ — концентрация креатинина в плазме (сыворотке); $U_{\text{кр}}$ — концентрация креатинина в моче; T — время сбора мочи в минутах.

Поскольку минутный объём фильтрации в почках зависит от роста и массы тела человека, для нормирования показателя клиренс креатинина пересчитывают на условную величину стандартной средней поверхности тела ($1,7 \text{ м}^2$).

Увеличение клиренса креатинина	Уменьшение клиренса креатинина
<ul style="list-style-type: none"> • Гипертоническая болезнь. • Начальный период сахарного диабета. • Ожоги. • Отравление угарным газом 	<ul style="list-style-type: none"> • Почечная недостаточность. • Снижение почечного кровотока. • Эклампсии

Скорость клубочковой фильтрации

Весь объём крови (примерно 5 л) проходит через почки около 30 раз в сутки: ежедневно фильтруется около 150 л крови. Скорость образования первичной мочи за единицу времени называется скоростью клубочковой фильтрации и определяется следующими факторами:

- состоянием базальной мембраны;
- числом фильтрующих клубочков;
- гидростатическим давлением крови в клубочковых капиллярах;
- гидростатическим давлением ультрафильтрата в боуеновой капсуле;
- онкотическим давлением белков плазмы.

Расчёт скорости клубочковой фильтрации по формуле Кокрофта–Голта:

$$\text{СКФ} = \frac{1,22 \times (140 - \text{возраст, годы}) \times \text{масса тела, кг.}}{\text{Креатинин сыворотки (ммоль/л)}}$$

Для женщин результат умножить на 0,85.

Фильтрационный клиренс

Фильтрационную способность почек оценивают по фильтрационному клиренсу. Для этого в кровь вводят вещества, которые только фильтруются, но не реабсорбируются (инулин, маннитол, креатинин).

Фильтрационный клиренс — объём плазмы крови, который полностью очищается от нереабсорбируемого вещества за 1 мин.

$$\text{Клиренс, мл/мин} = [C]_{\text{мочи}} / [C]_{\text{крови}} \times V,$$

где $[C]_{\text{мочи}}$ — концентрация вещества в моче;

$[C]_{\text{крови}}$ — концентрация вещества в крови;

V — скорость образования мочи, мл/мин.

У здорового человека фильтрационный клиренс составляет около 125 мл/мин, или 180 л/сут, что соответствует количеству первичной мочи, образующейся в сутки.

07.10 Патологические компоненты мочи

Соединения, которые в нормальной моче не выявляются, но могут присутствовать в следовых количествах или в аналитически неопределяемых количествах.

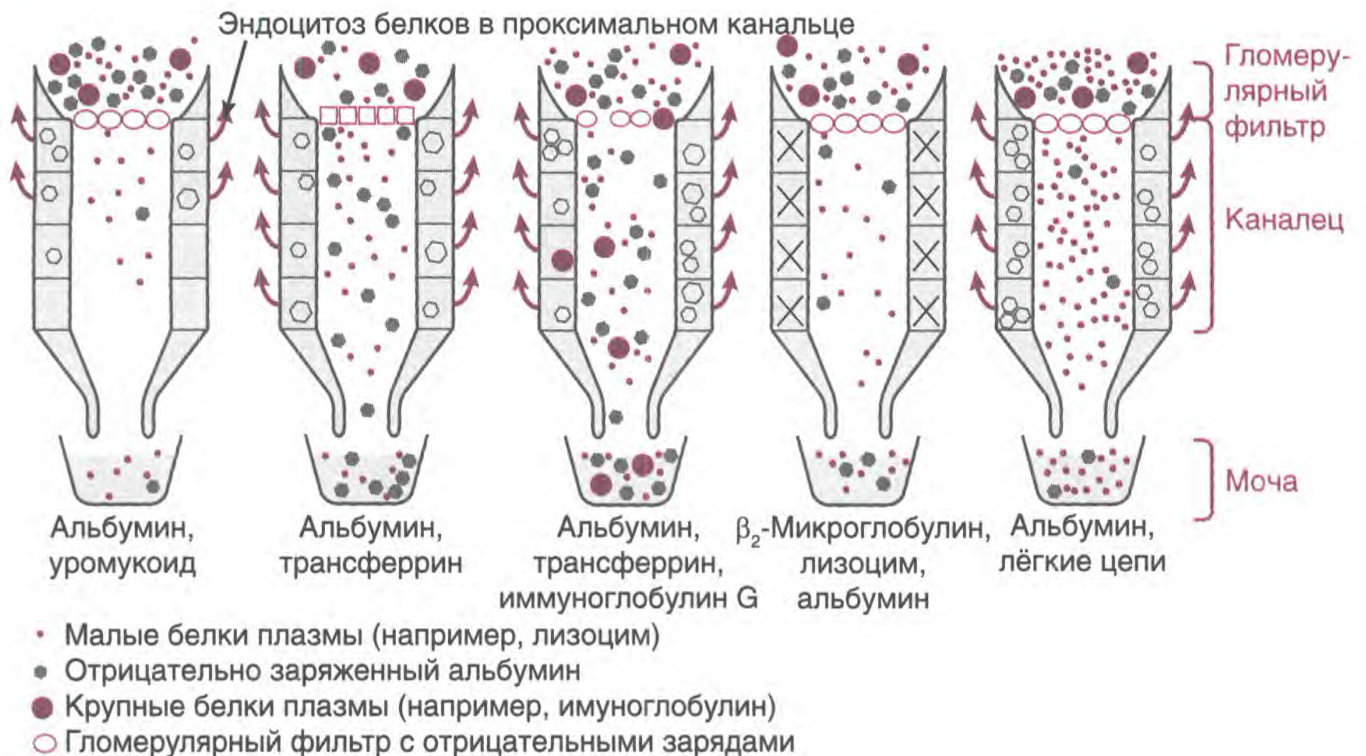
Протеинурия

В норме с мочой выделяются следовые количества белка, 0,0–0,14 г/л. Основное выведение белка обычно приходится на дневное время (ходьба и вертикальное положение тела повышают действие гемодинамических сил на клубочковую фильтрацию). После интенсивных физических нагрузок развивается маршевая протеинурия. При температуре тела 39–41 °С — лихорадочная протеинурия.

Происхождение белков мочи:

- белки сыворотки крови (выявляются при повреждениях нефрона, увеличении размеров пор почечного фильтра, а также в результате нарушения реабсорбции);
- белки мочевыводящих путей (при наличии слущившихся клеток мочевыводящих путей или патологии предстательной железы).

Преренальная протеинурия	Сопровождает распад тканей или повышенный синтез белков, возникает за счёт появления в плазме патологических белков, которые имеют низкую молекулярную массу и проходят через неповреждённый почечный фильтр в количестве, которое не может обратно всосаться в канальцах. Возможна при гемолитической анемии, рабдомиолизе, миеломной болезни, лейкозах, краш-синдроме, миодистрофии, асците
Постренальная протеинурия	Обусловлена патологией мочевыводящих путей (кровотечения, инфекции, рак мочевого пузыря)
Секреторная протеинурия	Экскреция белка Тамма–Хорсфалля, секретлируемого эпителием дистальных канальцев (при остром пиелонефрите, нефролитиазе), или IgA и IgM, секретлируемых через эпителий прямых и извитых дистальных канальцев в просвет последних (при гломерулонефрите)
Ренальная селективная протеинурия	Нарушение способности гломерулярного фильтра селективно задерживать отрицательно заряженные белки приводит к экскреции белков с низкой молекулярной массой (<65 кДа), в основном, альбумина: при гломерулонефрите с минимальными изменениями в клубочках, IgA-нефропатии, гестозе
Ренальная неселективная протеинурия	Потеря барьерных свойств по отношению к размеру фильтрующихся частиц наблюдается при накоплении в стенке почечного фильтра определённых белков или активации в стенке клубочковых капилляров клеток воспаления, вызывающих повреждение фильтра. При этом наряду с низкомолекулярными белками в моче выявляются средне- и высокомолекулярные белки (β_2 -макроглобулин, γ -глобулин, β -липопротеины и др.). Переход селективной протеинурии в неселективную свидетельствует о прогрессировании гломерулопатии. Характерна для основных форм гломерулонефритов, прежде всего мембранозного гломерулонефрита, амилоидоза почек, волчаночного нефрита, наиболее тяжёлых случаев гестоза и эклампсии
Тубулярная протеинурия	Нарушение функции тубулярного аппарата канальцев нефрона приводит к нарушению реабсорбции небольших белков (β_2 -микроглобулин, лёгкие цепи иммуноглобулинов, лизоцим). Характерна для тубулоинтерстициального нефрита, нефропатий, вызванных применением нестероидных противовоспалительных препаратов, хронического пиелонефрита, везикоуретрального рефлюкса, острой почечной недостаточности, отравлений нефротоксичными препаратами



Микроальбуминурия (от 30 до 300 мг/сут) — протеинурия, представленная практически только альбумином, один из ранних симптомов функциональной недостаточности почечных клубочков, может быть признаком прогрессирования гипертонической болезни, диабетической нефропатии. Потеря больших количеств белка с мочой (>3 г/сут) почти всегда связана с нарушением функции гломерулярного фильтра (нефротический синдром).

Белок Бенс-Джонса — свободные лёгкие цепи иммуноглобулинов (при множественной миеломе, идиопатическом первичном амилоидозе, реже — при макроглобулинемии Вальденстрема).

Повысить точность оценки степени протеинурии/альбуминурии по разовой случайной порции мочи позволяет поправка на уровень креатинина мочи (расчёт соотношения альбумин/креатинин мочи), которая устраняет искажения результата, связанные с разведением или концентрированием мочи при различных питьевых режимах.

Глюкозурия

В норме с мочой глюкоза не выделяется или выделяются следовые количества, 0,0–0,8 ммоль/л. Глюкозурия обычно сопровождается полиурией за счёт осмотической активности глюкозы.

Алиментарная глюкозурия развивается при употреблении с пищей такого количества углеводов, при котором концентрация глюкозы в крови достигает порогового значения, т.е. порядка 8,5–9,3 ммоль/л («почечный порог» концентрации глюкозы плазмы крови). Физиологическая алиментарная глюкозурия может отмечаться через 30–60 мин после приёма пищи, богатой углеводами.

Глюкозурия отмечается при сахарном диабете, остром панкреатите, травмах и опухолях ЦНС, менингите, гипертиреозе, феохромоцитоме, синдроме Иценко–Кушинга, акромегалии, опухоли коры надпочечников.

Кетонурия

Отмечается при сахарном диабете, голодании, исключении углеводов из пищи, заболеваниях, связанных с усиленным расходом углеводов: например, при тиреотоксикозе, кровоизлияниях в подпаутинные пространства, черепно-мозговых травмах, тяжёлых инфекционных заболеваниях, мышечных травмах (краш-синдром) или после обширных операций.

Билирубинурия и уробилинурия

Билирубинурия проявляется при уровне прямого билирубина в крови $>3,4$ мкмоль/л, непрямой билирубин через почечный фильтр не проходит. Положительная реакция на билирубин в моче свидетельствует об увеличении концентрации конъюгированного билирубина в плазме крови, что характерно для состояний, связанных с нарушением поступления жёлчи в двенадцатиперстную кишку (печёночная и внепечёночная желтухи). Одновременное повышение билирубина и уробилиногена в моче является признаком паренхиматозной желтухи.

Ферменты, определяемые в моче

Панкреатическая амилаза	Увеличение активности: при остром панкреатите, тяжёлом диабетическом кетоацидозе, кисте поджелудочной железы, прободении язвы желудка, абдоминальной травме, острой алкогольной интоксикации. Увеличение активности отмечается через 6–10 ч от начала приступа панкреатита, к нормальным значениям возвращается через 3–10 сут
Лейкоцитарная эстераза	Фермент, содержащийся в фагоцитах, в норме отсутствующий в моче. Положительный тест на эстеразу свидетельствует об инфекционном процессе в мочевыделительной системе, как правило, бактериальной природы, в этом случае следует обратить внимание на наличие нитритов и количество лейкоцитов в моче

Специфические показатели врождённых нарушений обмена

В рутинной практике не определяются, но могут использоваться при диагностическом поиске при подозрении на врождённые ферментопатии.

Аминокислоты	В норме глицина, гистидина и аланина в моче содержится больше, чем других аминокислот. Повышение концентрации определённых аминокислот свидетельствует о патологии их обмена (например, ароматических аминокислот при тирозинемии)
Углеводы	Фруктозурия наблюдается при врождённой недостаточности ферментов, превращающих фруктозу в глюкозу; встречаются также и врождённая пентозурия, галактозурия
Органические кислоты	Определение концентрации органических кислот в моче, используемое для диагностики врождённых органических ацидемий (ацидурий). Наиболее часто встречаются метилмалоновая, пропионовая, изовалериановая и глутаровая ацидурии
Уро- и копропорфирины	Диагностика порфирий — врождённых или вторичных. Вторичные порфирии возникают вследствие нарушения функций печени или кроветворных органов как результат отравления тяжёлыми металлами либо органическими соединениями

Запах мочи при различных патологических состояниях

Запах ацетона	Кетонурия, сахарный диабет
Запах «потных ног»	Глутаровая ацидемия (тип II), изовалериановая ацидемия
«Мышиный» (затхлый) запах	Фенилкетонурия
Запах кленового сиропа	Лейциноз
Прогорклый рыбный запах	Тирозинемия

07.11 Уролиты

Уролит — твёрдый биогенный минеральный конкремент в моче.

Почечнокаменная болезнь (нефролитиаз) — наиболее частое из урологических заболеваний, проявляющееся отложением конкрементов в почках.

Основные факторы, влияющие на камнеобразование:

- насыщенность мочи веществами, непосредственно участвующими в формировании камня (литогенные вещества);
- физические и химические свойства мочи, стимулирующие образование камней (в том числе pH, ионная сила);
- недостаток ингибиторов камнеобразования (конкурирующих ионов — цитрата, пирофосфатов, магния, ГАГ и др.).

Риск образования камней повышается при употреблении:

- недостаточного количества жидкости (и как следствие маленького объёма мочи), что увеличивает насыщение мочи мочевой кислотой, провоцирует нуклеацию, рост и агрегацию оксалата кальция и мочевой кислоты;
- сладких фруктозосодержащих напитков, повышающих экскрецию Ca^{2+} и оксалата с мочой;
- поваренной соли — повышает выделение Ca^{2+} с мочой вследствие снижения его пассивной реабсорбции в почках.

Состав камней	Частота, %	Этиология
Кальциевые камни (оксалат кальция, фосфат кальция)	60–90	Обезвоживание, гиперпаратиреоз: гиперкальциурия, гипероксалурия, гипоцитратурия, pH >7,0 (для фосфатных камней)
Струвит (фосфаты магния и аммония)	5–15	Инфекции мочеполовой системы
Ураты (урат аммония)	5–10	Подагра, инфекция мочевой системы, голодание, гиперурикозурия (первичная или вторичная)
Цистин	1–5	Цистинурия
Ксантин	<1	Ксантинурия, синдром Лёша–Найяна

Большинство уролитов имеет сложный смешанный минеральный состав.

Тип камня	Компонент	
Оксалаты	Вевеллит (кальция оксалат моногидрат)	$\text{Ca}^{2+} \left[\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C} - \text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{O} \quad \text{O} \end{array} \right]$
	Ведделлит (кальция оксалат дигидрат)	
Ураты	Мочевая кислота безводная	
	Мочевой кислоты дигидрат	
	Урат аммония	
	Урат натрия	
Фосфаты	Карбонатит	$\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot \text{CO}_3 \cdot (\text{OH})$
	Витлокит (частично замещённый магнием фосфат кальция)	$\text{Ca}_9\text{Mg}(\text{HPO}_4)(\text{PO}_4)_6$
	Струвит (фосфат магния и аммония)	$\text{NH}_4\text{MgPO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$
	Брушит (кальция гидрофосфат дигидрат)	$\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

8

Биохимия печени

08.01

Особенности обмена углеводов, липидов и белков в гепатоцитах

Значение печени в обмене веществ во многом определяется её анатомическим положением — через печень по системе воротной вены проходят все всасывающиеся в ЖКТ (за исключением ротовой полости, пищевода и нижней трети прямой кишки) вещества. Печень регулирует и сглаживает колебания концентрации органических соединений (глюкозы, аминокислот, липопротеинов и др.), поступающих в большой круг кровообращения.

Уникальные роли гепатоцитов в обмене

Обмен углеводов	<ul style="list-style-type: none"> • Поддержание уровня глюкозы в плазме крови в пределах нормальных значений. • Превращение фруктозы и галактозы в глюкозу. • Синтез глюкуроновой кислоты
Обмен липидов	<ul style="list-style-type: none"> • Поддержание уровня липопротеинов в крови в пределах нормальных значений. Синтез ЛПОНП и ЛПВП. • Синтез жёлчных кислот. • Синтез кетоновых тел. • Гидроксирование витамина D по C25. • Синтез холестерина и фосфолипидов (в основном в печени)
Обмен аминокислот и белков	<ul style="list-style-type: none"> • Синтез специфических белков плазмы крови (альбумины, трансферрин, и др.), белков свёртывающей системы крови (протромбин, фибриноген, проконвертин и др.). • Синтез мочевины и обезвреживание аммиака. • Образование мочевой кислоты (в основном в печени). • Синтез заменимых аминокислот (в основном в печени)
Энергетический обмен	<ul style="list-style-type: none"> • Преимущественно анаэробный, из-за смешанного кровоснабжения печени и высокого содержания ВЖК, разобщающих окислительное фосфорилирование. • Основные пути расходования АТФ — анаболические процессы, активная секреция компонентов жёлчи

Особенности обмена углеводов в гепатоцитах

Переносчики глюкозы	В гепатоцитах локализованы инсулиннезависимые переносчики ГЛЮТ-2, которые обеспечивают захват глюкозы, поступающей по воротной вене после приёма пищи
Гликолиз	В печени присутствует глюкокиназа, которая имеет более высокое значение K_m по отношению к глюкозе по сравнению с гексокиназой. Повышение концентрации глюкозы в крови воротной вены после приёма пищи существенно увеличивает активность глюкокиназы и поглощение глюкозы гепатоцитами
Глюконеогенез	Благодаря наличию в печени глюкозо-6-фосфатазы протекает в печени активно, образуется примерно 70 г глюкозы в сутки. Активность глюконеогенеза возрастает при исчерпании запасов гликогена печени (в условиях голодания — не менее 240 г глюкозы в сутки)
Пентозофосфатный путь	Основная функция пентозофосфатного пути — образование НАДФН(H^+), который активно используется в микросомальном окислении, синтезе ВЖК и холестерина из ацетил-SКоА

Окончание таблицы

Обмен гликогена	Гликоген играет роль депо глюкозы в организме. После приёма пищи избыток углеводов откладывается в печени в виде гликогена, а в период между приёмами пищи («ночное голодание») распад гликогена печени поддерживает уровень глюкозы плазмы крови. Запасы гликогена печени истощаются к концу первых суток голодания
Обмен фруктозы	До 80% фруктозы, поступающей с пищей, окисляется в печени. Фруктоза фосфорилируется с образованием фруктозо-1-фосфата, который затем превращается в диоксиацетонфосфат и глицеральдегид-3-фосфат, которые используются в гликолизе
Обмен галактозы	Галактоза в печени превращается через ряд промежуточных метаболитов в глюкозу (галактоза → галактозо-1-фосфат → УДФ-галактоза → УДФ-глюкоза → глюкозо-1-фосфат → глюкозо-6-фосфат → глюкоза)

Особенности обмена липидов в гепатоцитах

Окисление ВЖК	β -Окисление ВЖК протекает в печени активно, помимо него, в печени протекает митохондриальное ω -окисление ВЖК, при участии НАДФН(H^+)-зависимой монооксигеназы и цитохрома P-450
Синтез ВЖК	Протекает в основном в печени, в меньшей степени — в жировой ткани и лактирующей молочной железе
Синтез ТАГ и фосфолипидов	Метаболический путь синтеза ТАГ в печени и жировой ткани одинаков, за исключением разных путей образования глицерол-3-фосфата (в печени он может образовываться как из глицерола, так и из диоксиацетонфосфата). Глицерол-3-фосфат в дальнейшем используется для синтеза фосфатидной кислоты, которая, в свою очередь, используется для синтеза ТАГ и фосфолипидов
Синтез холестерина	Несмотря на то что к синтезу холестерина способны практически все клетки, основное количество холестерина в организме синтезируется печенью
Обмен липопротеинов	В печени образуются ЛПОНП и ЛПВП
Синтез кетоновых тел	Печень — единственный орган, синтезирующий кетоновые тела из ацетил-SКоА

Особенности обмена белков и аминокислот в гепатоцитах

Синтез белков	Протекает в печени очень активно, в печени синтезируется 100% альбумина, все факторы свёртывания крови, трансферрин, церулоплазмин, А1АТ, β -макроглобулин, ангиотензиноген, 90% α -глобулинов, 50% β -глобулинов и др.
Обмен аминокислот	В печени активно протекают реакции дезаминирования и трансаминирования; специфичны для печени реакции: <ul style="list-style-type: none"> • образования аргинина из орнитина; • гидроксирования фенилаланина до тирозина.
Нейтрализация аммиака	Аммиак нейтрализуется в печени с образованием мочевины. Полный набор ферментов цикла мочевинообразования есть только в гепатоцитах

08.02 Обезвреживание аммиака

Аммиак (NH_3) — продукт обмена большинства соединений, содержащих amino- и амидогруппы. Аммиак — токсичное соединение, находящееся в крови в относительно небольшой концентрации (11–32 мкмоль/л). Симптомы аммиачного отравления проявляются при превышении верхней границы нормы в 2–3 раза. Основным путём образования аммиака служит дезаминирование аминокислот. Главный путь обезвреживания аммиака — биосинтез мочевины в печени.

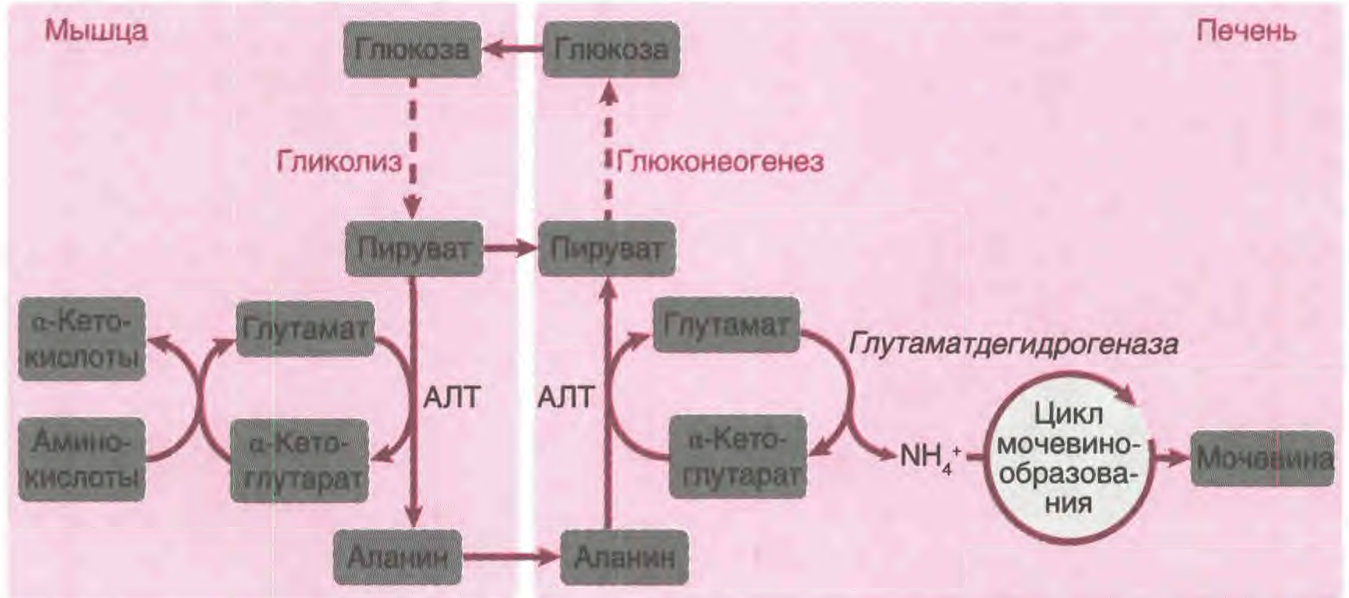


Причины токсичности аммиака:

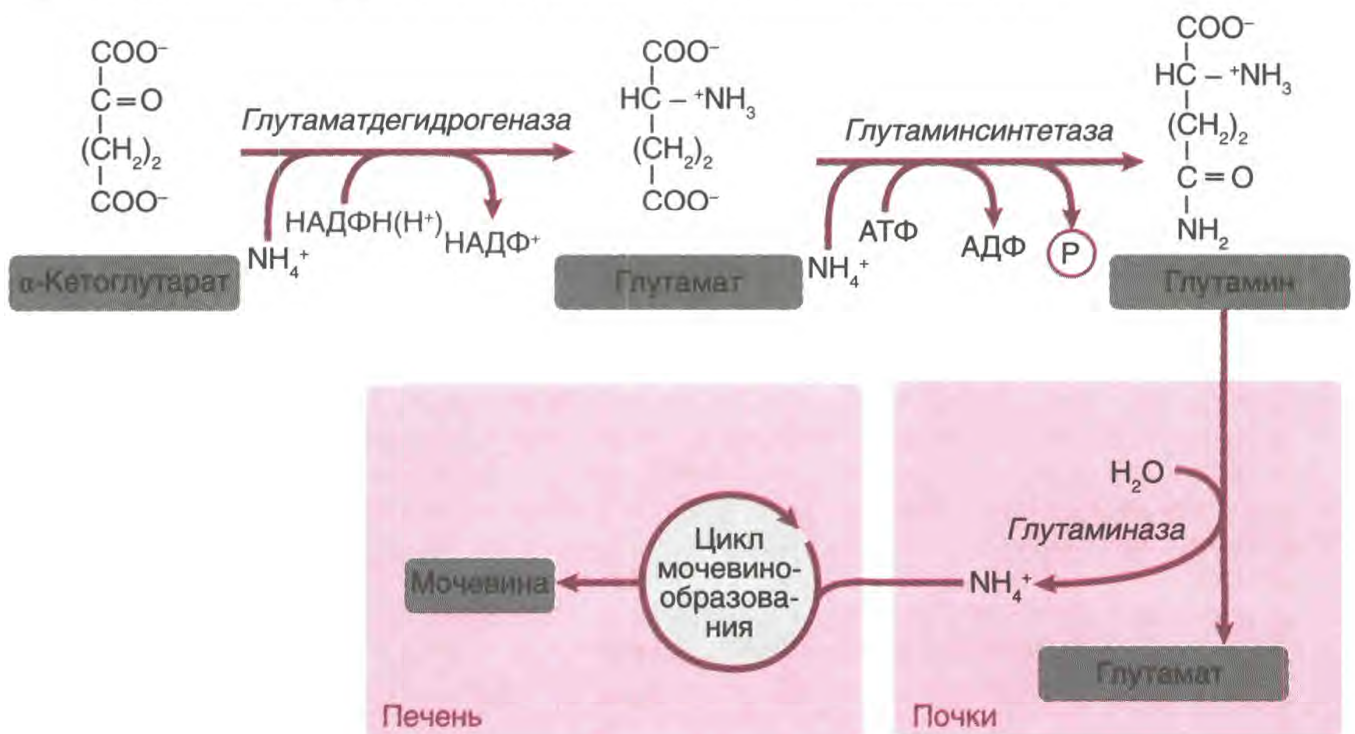
- изменение рН в щелочную сторону — алкалоз, при этом гемоглобин не отдаёт кислород в капиллярах, в результате наступает гипоксия клеток;
- связывание α -кетоглутарата (из ЦТК) в головном мозге снижает интенсивность трансаминирования и образования аминокислот, а следовательно, синтез из них биогенных аминов, кроме того, угнетает образование АТФ;
- образование глутамина повышает осмотическое давление → развитие отёка;
- снижение образования ГАМК → нарушение проведения нервного импульса и развитие судорог;
- накопление свободного иона NH_4^+ в цитоплазме клеток изменяет мембранный потенциал; NH_4^+ конкурирует за связывание Na^+ и K^+ с ионными насосами.

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.

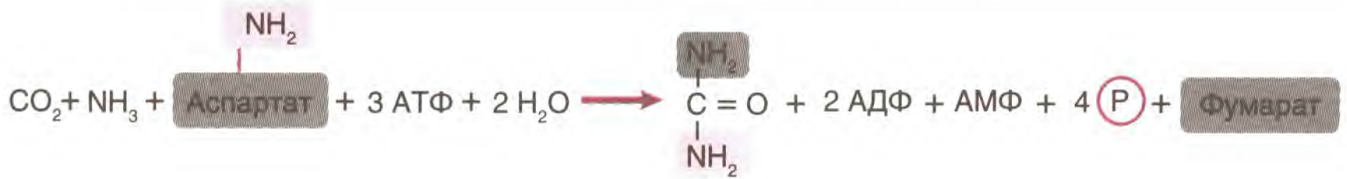


При необходимости быстрого обезвреживания аммиака (в головном мозге или при интенсивной мышечной работе) выделяющийся аммиак связывается с α -кетоглутаратом под действием глутаматдегидрогеназы. Образуется глутамат, который связывает ещё одну молекулу аммиака путём синтеза глутамина под действием глутаминсинтетазы. Глутаминсинтетаза находится в митохондриях клеток, содержит кофактор — ионы Mg^{2+} , 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.

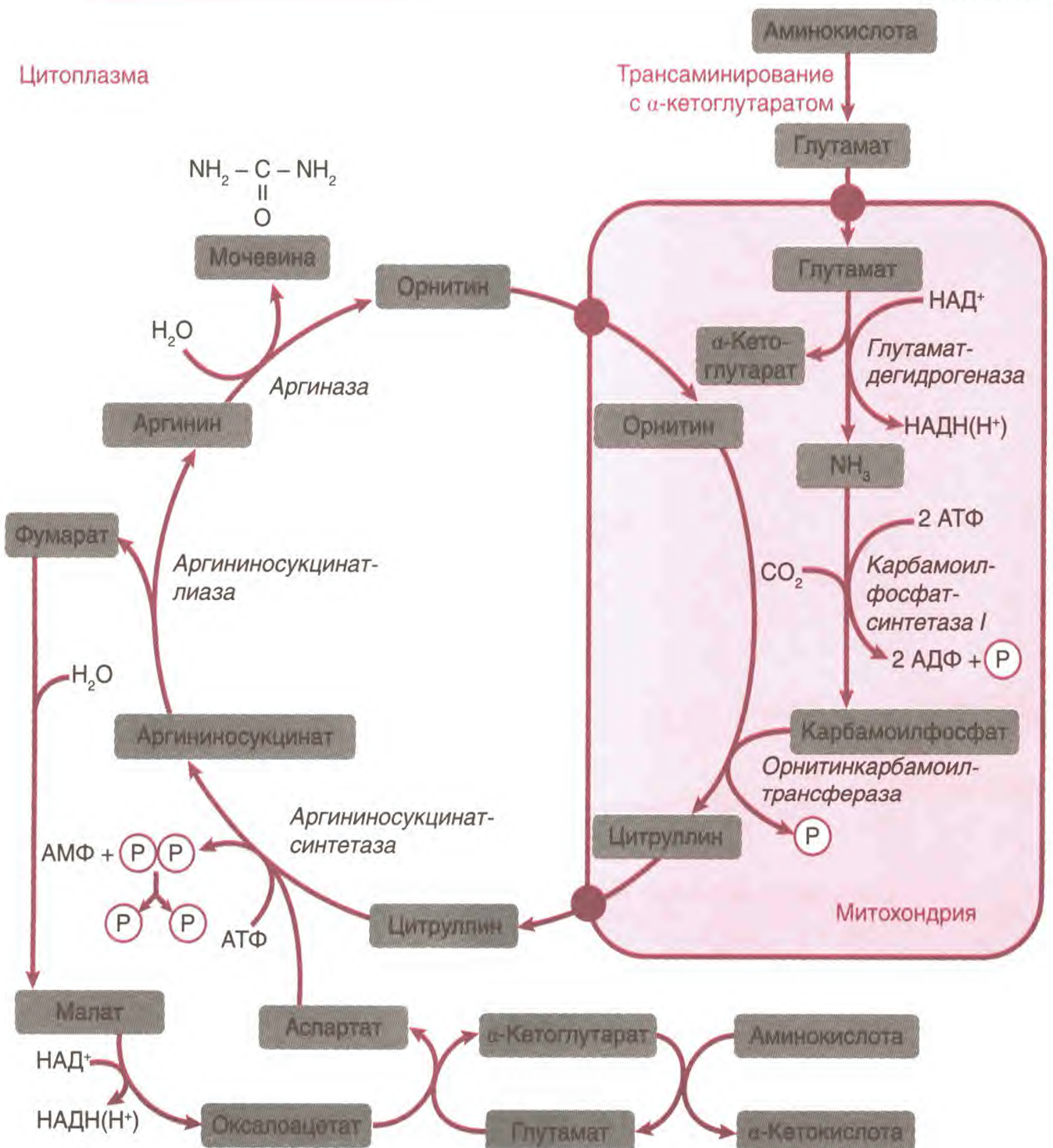


Цикл мочевинообразования

Суммарная реакция цикла мочевинообразования

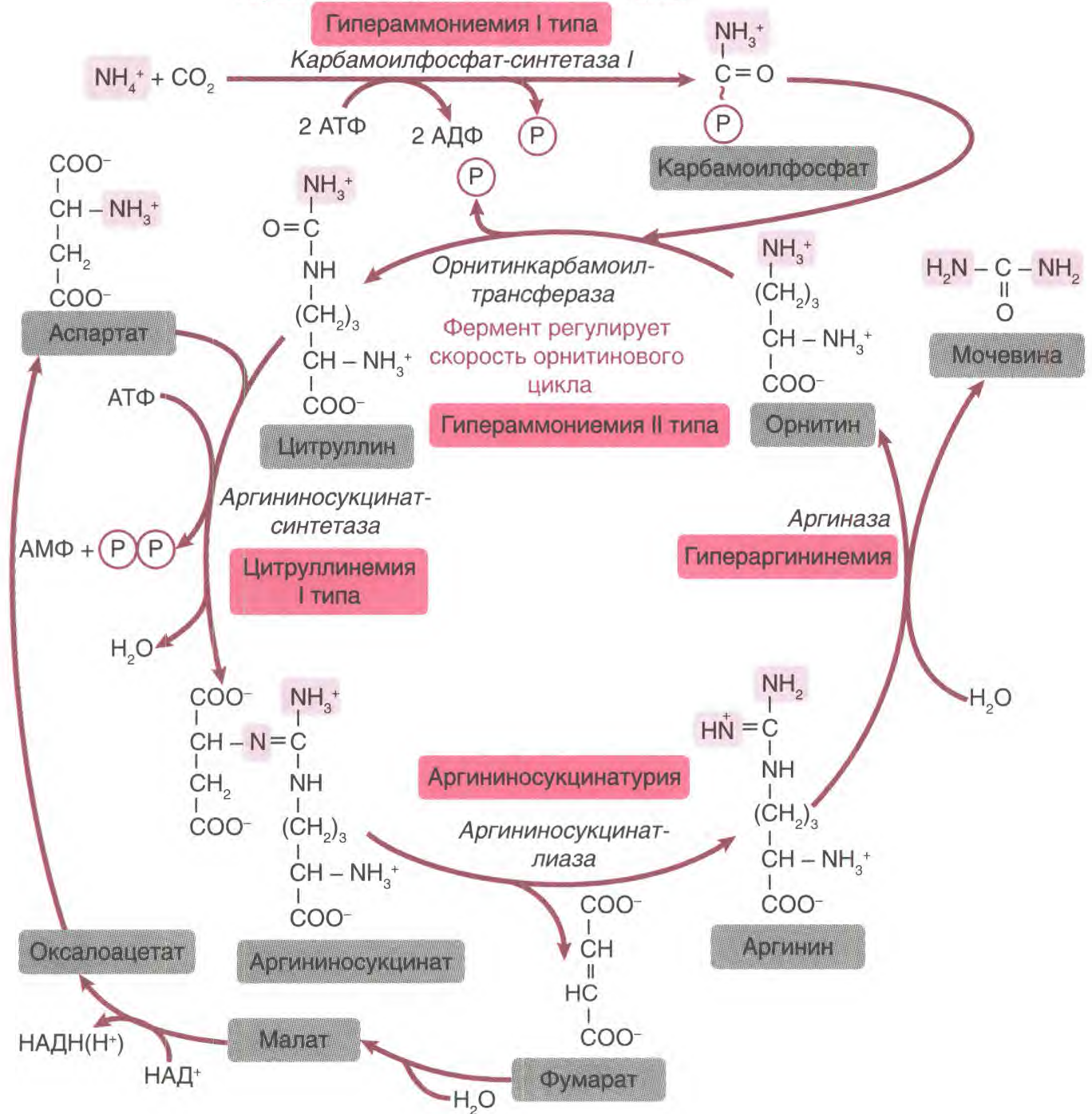


Общая схема реакций обмена мочевины в печени



Реакции цикла мочевинообразования

Фермент регулирует скорость включения карбамоилфосфата в орнитиновый цикл



Энергетический баланс цикла мочевинообразования

Расход АТФ	Расходуются 4 макроэргические связи трёх молекул АТФ на каждый оборот цикла (и 1 связь пиродифосфата)
Образование АТФ	НАДН(H ⁺) (2,5 АТФ) образуется на стадии дегидрирования в ЦТК малата, образующегося из фумарата
Суммарно	-1,5 АТФ. Частично энергозатраты восполняются за счёт НАДН(H ⁺), образующегося в глутаматдегидрогеназной реакции в митохондриях НАДН(H ⁺) (+ 2,5 АТФ)

Гипераммониемия

Гипераммониемия — повышенное содержание аммиака в плазме крови, возникает при:

- врождённых генетических дефектах цикла мочевинообразования;
- приобретённых заболеваниях, при которых нарушен синтез мочевины (цирроз печени);
- нарушениях выделительной функции почек: избыток мочевины гидролизруется почками до CO_2 и H_2O , и уровень аммиака в крови возрастает.

Снижение активности какого-либо фермента синтеза мочевины приводит к накоплению в крови субстрата данного фермента и его предшественников. Все нарушения цикла мочевинообразования приводят к значительному повышению в крови концентрации аммиака, глутамина и аланина. Тяжесть проявлений определяется дефектом фермента. Гипераммониемия сопровождается появлением симптомов, обусловленных поражением ЦНС:

- тошнота, повторяющаяся рвота;
- головокружение, тремор, судорожные припадки;
- потеря сознания, нарушения речи, отёк мозга (в тяжёлых случаях);
- отставание в умственном развитии.

При гипераммониемиях I и II типа происходит накопление карбамоилфосфата в митохондриях и выход его в цитоплазму. Это вызывает увеличение скорости синтеза пиримидиновых нуклеотидов (вследствие активации карбамоилфосфатсинтетазы II), что приводит к накоплению оротата, уридина и урацила и выведению их с мочой.

Заболевание	Тип наследования	Клинические проявления	Метаболиты
Гипераммониемия I типа	Аутосомно-рецессивный	Летальный исход в течение 24–48 ч после рождения	Оротат (в моче)
Гипераммониемия II типа	X-сцепленный, наиболее частая врождённая патология цикла мочевинообразования	Проявления могут возникать в любом возрасте. Варьируют от относительно мягких форм (гипотензия, головные боли, тошнота) до тяжёлых (вплоть до летаргии и комы)	Оротат (в моче)
Цитруллинемия I типа	Аутосомно-рецессивный	У новорождённых — тяжёлая гипераммониемия. У взрослых развивается после белковой нагрузки	Цитруллин (в моче и крови)
Аргининосукцинурия	Аутосомно-рецессивный	Гипераммониемия, атаксия, судороги, выпадение волос	Аргининосукцинат (в моче и крови)
Гипераргининемия	Аутосомно-рецессивный	Гипераргининемия	Орнитин, аргинин (в моче и крови)

Лечение больных с различными дефектами ферментов цикла мочевинообразования направлено на снижение концентрации аммиака в крови.

- Ограничение потребления белка.
- Для связывания и выведения аммиака из плазмы крови могут использоваться аргинин, глутамат, бензоат натрия, фенилацетат натрия или диализ. Фенилацетат образует при конъюгации с глутамином фенилацетилглутамин, а бензойная кислота при конъюгации с глицином — гиппуровую кислоту. Фенилацетилглутамин и гиппуровая кислота выводятся с мочой.
- Уридин восполняет «пиримидиновый голод» из-за потери оротовой кислоты с мочой.
- Трансплантация печени.

08.03 Жёлчь

Жёлчь — жидкий секрет желтовато-коричневого цвета со щелочной реакцией, секретируется гепатоцитами. Жёлчь собирается в жёлчных протоках печени, оттуда через общий жёлчный проток поступает в жёлчный пузырь и двенадцатиперстную кишку. В сутки у взрослого человека образуется 500–700 мл жёлчи. Жёлчеобразование идет непрерывно. При приёме пищи жёлчный пузырь начинает сокращаться, а сфинктеры жёлчных протоков расслабляются под действием холецистокинина (ССК), секретина, бомбезина и холинергической стимуляции, что способствует продвижению содержимого жёлчного пузыря в двенадцатиперстную кишку.

Печёночная жёлчь представляет собой окрашенный пигментами изотонический раствор, по электролитному составу сходный с плазмой крови. В жёлчном пузыре происходит сгущение жёлчи в результате реабсорбции воды и электролитов, в том числе Cl^- и HCO_3^- . Концентрация основных компонентов в пузырьной жёлчи в 5–10 раз выше, чем в печёночной.

Параметры	Печёночная жёлчь	Пузырная жёлчь
Кислотность, pH	7,3–8,2	6,5–6,8
Относительная плотность, г/см ³	1,01–1,02	1,02–1,05
Сухой остаток, г/л	26,0	133,5
Вода, %	95–97	80–86

Состав печёночной жёлчи

В сухом остатке обнаруживаются:

- активно секретируемые гепатоцитами жёлчные пигменты (билирубин) и жёлчные кислоты;
- попавшие путём фильтрации из крови ионы Na^+ , K^+ , HCO_3^- , креатинин, холестерин и фосфатидилхолин.

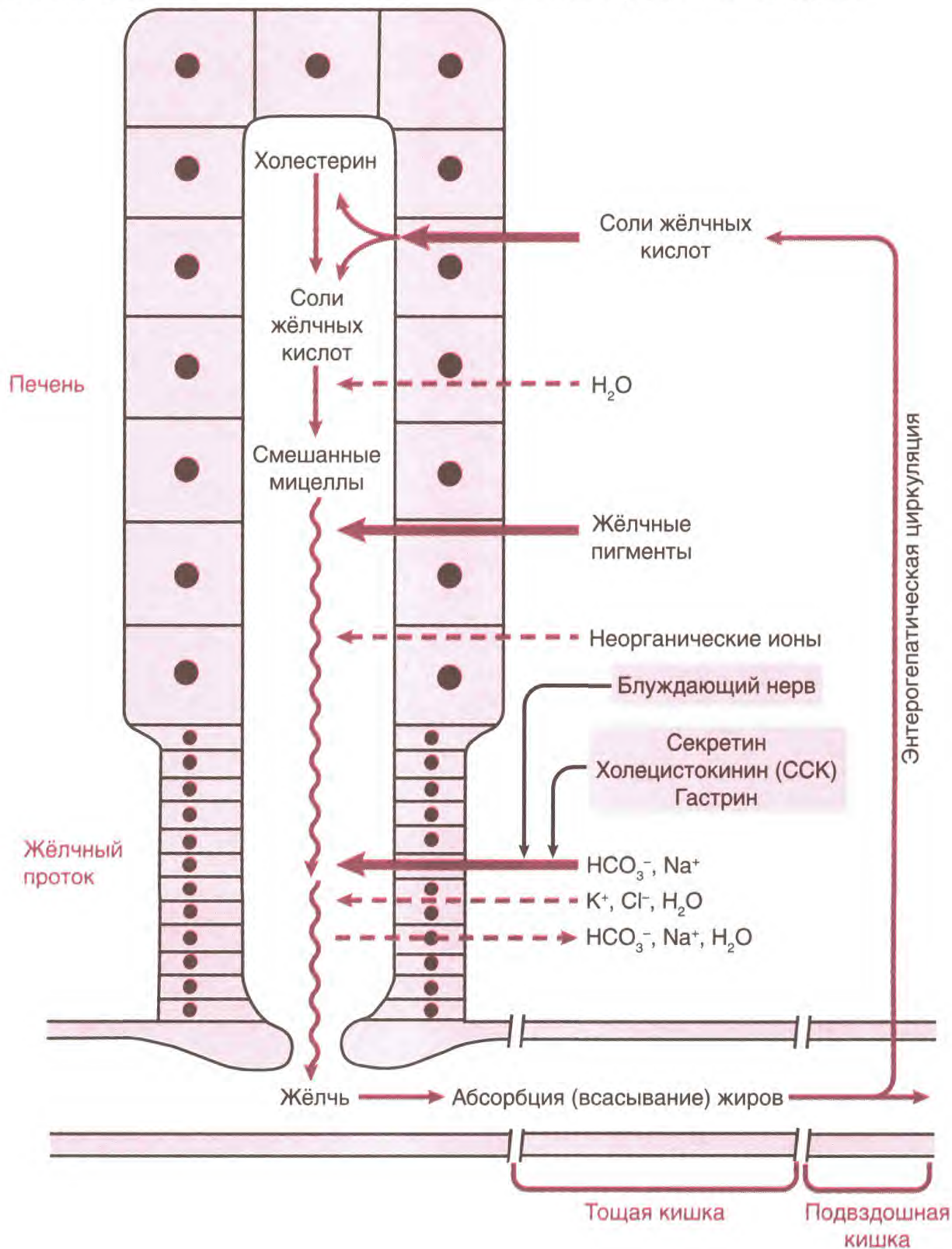
В норме между основными органическими компонентами жёлчи выдерживается соотношение 65/12/5 (жёлчные кислоты/фосфатидилхолин/холестерин).



Образование жёлчи

В регуляции образования жёлчи важную роль играют четыре механизма:

- активный транспорт жёлчных кислот из гепатоцитов в жёлчные протоки;
- активный транспорт Na^+ ;
- опосредуемая секретинем протоковая секреция (транспорт Na^+ и HCO_3^- в холангиолы и обусловленный им пассивный транспорт воды по осмотическому градиенту);
- реабсорбция воды и электролитов, в том числе Cl^- и HCO_3^- в жёлчных протоках.



Функции жёлчи

Пищеварительная	Обеспечивает переваривание жиров (эмульгирование жиров), всасывание жиров и жирорастворимых витаминов (образование мицелл), усиливает перистальтику ЖКТ
Нейтрализация кислого pH химуса, поступающего из желудка	Ионы HCO_3^- взаимодействуют с HCl , выделяется углекислый газ и происходит разрыхление химуса, что облегчает переваривание
Выделительная	Экскреция избытка холестерина, жёлчных пигментов, креатинина, металлов Zn^{2+} , Cu^{2+} , Hg^{2+} , лекарственных препаратов

Жёлчнокаменная болезнь

Жёлчнокаменная болезнь (ЖКБ) — заболевание гепатобилиарной системы, характеризующееся образованием жёлчных камней в печёночных жёлчных протоках, общем жёлчном протоке, жёлчном пузыре. Камни образуются в результате осаждения и кристаллизации компонентов жёлчи.

Холестериновые камни (встречаются у 80–85% больных)	Состоят из моногидрата холестерина и смеси солей кальция, жёлчных кислот и пигментов
Пигментные камни	Состоят в основном из билирубинатов кальция
Смешанные камни	Состоят из чередующихся слоёв солей холестерина и билирубина

Холестерин в жёлчи может существовать в трёх фазах:

- смешанные мицеллы, содержащие холестерин, жёлчные кислоты и фосфатидилхолин (лецитин);
- внемицеллярный жидкокристаллический холестерин в водном окружении жёлчи;
- твёрдокристаллический холестерин (осадок).

Жидкокристаллическая фаза нестабильна: холестерин из неё стремится перейти либо в мицеллы, либо в осадок. Уменьшение концентрации жёлчных кислот (или лецитина) либо увеличение концентрации холестерина может привести к относительному избытку холестерина, когда имеющиеся мицеллы не способны вместить весь холестерин жёлчи — жёлчь становится насыщенной холестерином. В этих условиях образуется твёрдокристаллическая фаза, т.е. холестериновые камни. Центрами кристаллизации часто служат конгломераты белков или слущенных клеток эпителия, на которые слой за слоем осаждается холестерин. Осаждению холестерина в виде осадка способствуют:

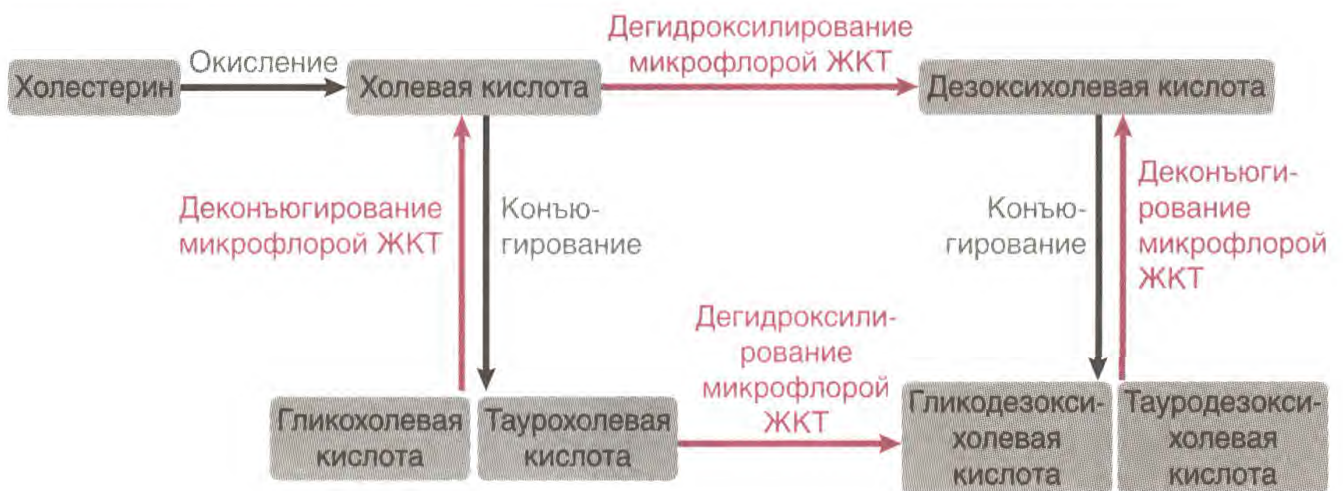
- образование мицелл с избыточным содержанием холестерина;
- относительный дефицит жёлчных кислот;
- дефект в сократительной способности жёлчного пузыря, создающий благоприятные условия для избыточной задержки кристаллов холестерина и других частиц.

Билиарный сладж — наличие в просвете жёлчного пузыря взвеси кристаллов холестерина, билирубинатов кальция и слизи, которые выявляются при ультразвуковом исследовании; начальная стадия процесса образования жёлчных камней. Может проявляться тяжестью, дискомфортом и болезненными ощущениями в правом подреберье, усиливающимися после еды. Основным способом лечения ЖКБ — хирургический. На начальной стадии (билиарный сладж) используются препараты урсодезоксихолевой кислоты и прокинетики (препараты, стимулирующие опорожнение жёлчного пузыря).

08.04 Жёлчные кислоты

Жёлчные кислоты — монокарбоновые гидроксикислоты из класса стероидов, плохо растворимые в воде. Все жёлчные кислоты являются производными холановой кислоты.

Первичные жёлчные кислоты	Синтезируются в печени из холестерина и накапливаются в жёлчном пузыре
Вторичные жёлчные кислоты	Образуются в тонкой кишке под действием микрофлоры
Парные (конъюгированные) жёлчные кислоты	Конъюгаты первичных или вторичных жёлчных кислот с глицином либо таурином, образуются в печени



Синтез жёлчных кислот

Синтез жёлчных кислот требует участия 17 различных ферментов, расположенных в различных клеточных компартментах: цитоплазме, ЭПР, митохондриях и пероксисомах. Основной путь синтеза жёлчных кислот инициируется путём гидроксирования холестерина у атома С в положении 7 при участии холестерин 7 α -гидроксилазы (CYP7A1) ферментом семейства цитохромов Р-450, расположенным в ЭПР. Альтернативный путь включает гидроксирование холестерина в положении 27 при участии митохондриальной стерол 27-гидроксилазы (CYP27A1), гидроксирование холестерина в положении 7 происходит на более позднем этапе. 75% холестерина, образуемого в печени, участвует в синтезе жёлчных кислот.

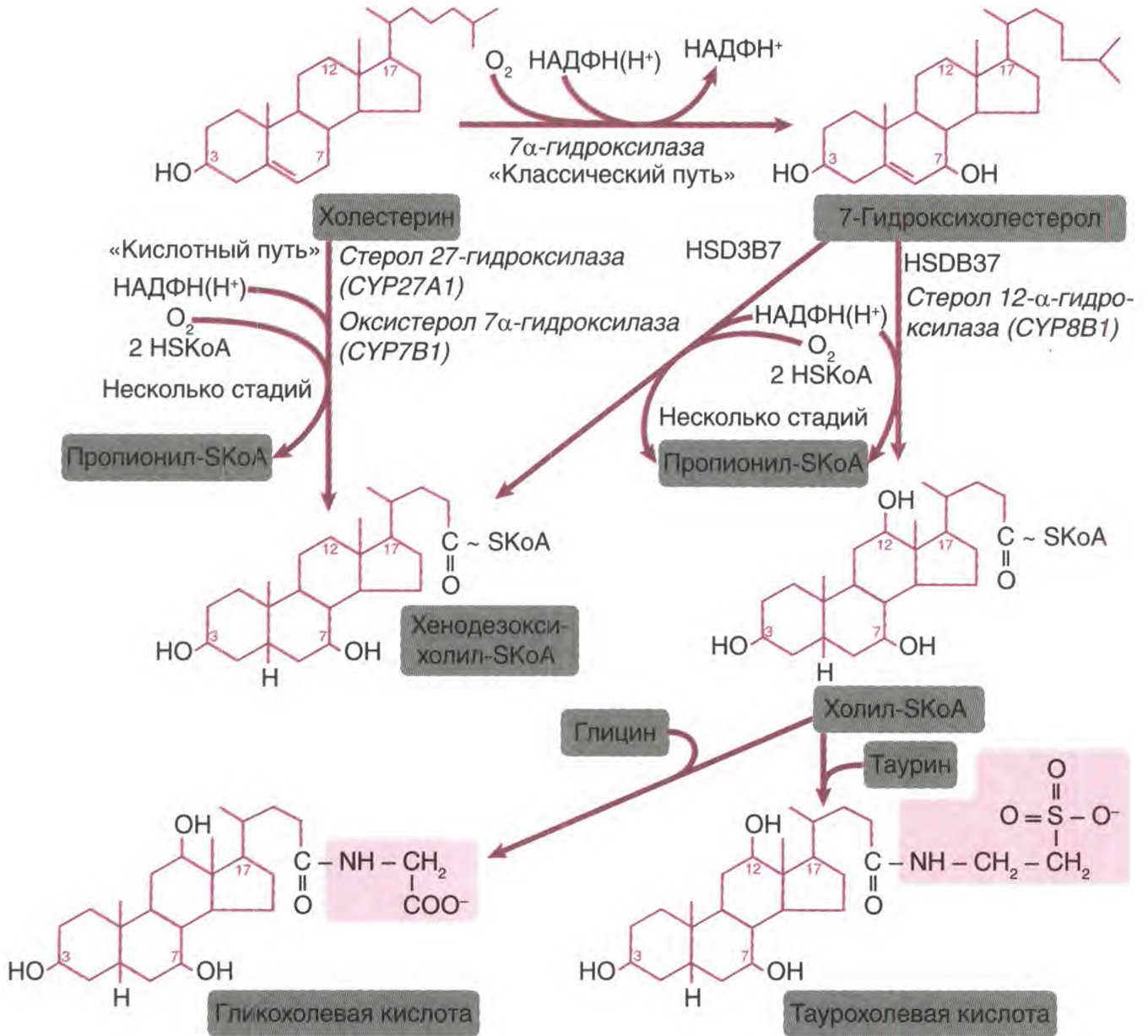
В печени синтезируются первичные жёлчные кислоты:

- холевая (гидроксирована по С3, С7, С12);
- хенодезоксихолевая (гидроксирована по С3, С7).

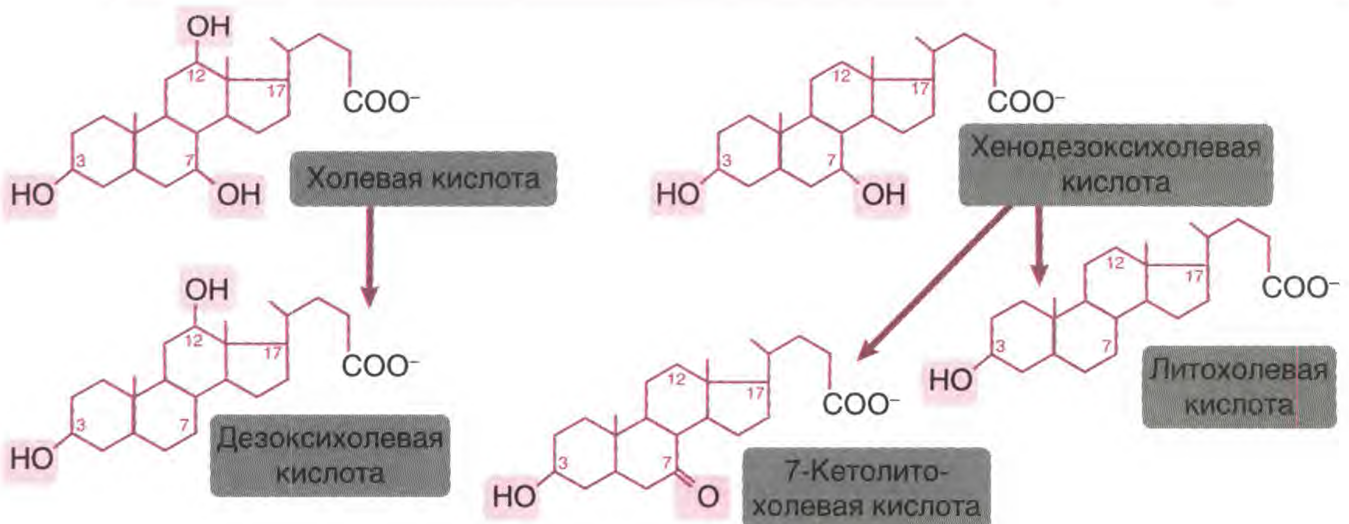
Затем они образуют парные жёлчные кислоты — конъюгаты с глицином (гликохолевая и гликохенодезоксихолевая кислоты) и с таурином (таурохолевая и таурохенодезоксихолевая кислоты). Конъюгаты с глицином в среднем составляют 75%, а с таурином — 25% общего количества пузырных жёлчных кислот. Конъюгация жёлчных кислот обеспечивает их устойчивость к выпадению в осадок при низких значениях рН в жёлчных протоках и двенадцатиперстной кишке.

В кишечнике под действием микрофлоры жёлчные кислоты теряют ОН-группу в положении С7 и превращаются во вторичные жёлчные кислоты:

- холевая — в дезоксихолевую;
- хенодезоксихолевая — в литохолевую и 7-кетолитохолевую кислоты.



Вторичные жёлчные кислоты



Энтерогепатическая циркуляция жёлчных кислот

До 95% жёлчных кислот, поступивших в кишечник, возвращается через систему воротной вены в печень. Пул жёлчных кислот в организме человека проходит через кишечник за сутки 6–10 раз. Доля выводимых жёлчных кислот невелика, приблизительно 1–2% за один цикл в системе кишечно-печёночной циркуляции. Приблизительно 500 мг/сут не всасывается и выводится из организма с фекалиями. Несмотря на то что по этому пути выводится сравнительно небольшое количество жёлчных кислот, он является основным путём выведения холестерина.

Конъюгированные и неконъюгированные жёлчные кислоты могут всасываться в кишечнике путём диффузии. Более важную роль в их кругообороте играет активный транспорт конъюгированных жёлчных кислот в дистальном отделе подвздошной кишки.

Возвращающиеся в печень жёлчные кислоты подавляют синтез первичных жёлчных кислот из холестерина, ингибируя холестерин-7 α -гидроксилазу (холестерин-7 α -монооксигеназу). Максимальная скорость синтеза жёлчных кислот в печени составляет примерно 5 г/сут, поэтому при тяжёлых нарушениях всасывания в кишечнике возможно истощение резерва жёлчных кислот.

Врождённые нарушения обмена жёлчных кислот

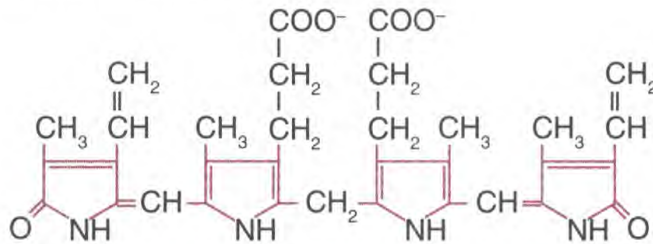
Ряд врождённых нарушений синтеза жёлчных кислот обусловлен дефектом генов, кодирующих соответствующие ферменты (ультраорфанные заболевания, заболеваемость <1 случая на 10 млн). Клинически врождённые нарушения синтеза жёлчных кислот проявляются печёночной недостаточностью у детей и прогрессирующей нейропатией у взрослых.

Дефект фермента	Ген	Фенотип (комментарии)
Холестерол-7 α -гидроксилаза	<i>CYP7A1</i>	Отсутствие дисфункции печени, клинический фенотип проявляется выраженным повышением уровня общего холестерина, а также ЛПНП, жёлчными камнями, преждевременными коронарными и периферическими сосудистыми заболеваниями, повышенный уровень холестерина в сыворотке крови резистентен к терапии статинами
Стерол-27-гидроксилаза	<i>CYP27A1</i>	Прогрессирующая неврологическая дисфункция, неонатальный холестаза, двусторонняя катаракта, хроническая диарея
3 β -гидрокси- Δ^5 -C ₂₇ -стероидоксидоредуктаза	<i>HSD3B7</i>	Гетерогенная клиническая картина, включающая прогрессирующую желтуху, гепатомегалию, зуд, мальабсорбцию с последующей стеатореей (жировой диареей), авитаминоз жирорастворимых витаминов, рахит
Δ^4 -3-оксостероид-5 β -редуктаза	<i>AKR1C4</i>	Сходные клинические проявления с дефицитом HSD3B7, хотя при более раннем появлении у детей характерно более тяжёлое заболевание печени с быстрым прогрессированием до цирроза и летального исхода. Характерны заметное повышение активности АСТ и АЛТ, повышение концентрации конъюгированного билирубина, коагулопатия

Для лечения дефицита 3 β -гидрокси- Δ^5 -C₂₇-стероидоксидоредуктазы или Δ^4 -3-оксостероид-5 β -редуктазы используются препараты холевой кислоты или трансплантация печени.

08.05 Обмен билирубина

Билирубин — жёлчный пигмент, один из главных компонентов жёлчи в организме человека и животных. Билирубин образуется как результат расщепления белков, содержащих гем: гемоглобина, миоглобина и цитохромов. Железо гема реутилизируется, а тетрапиррольное кольцо преобразуется до билирубина.



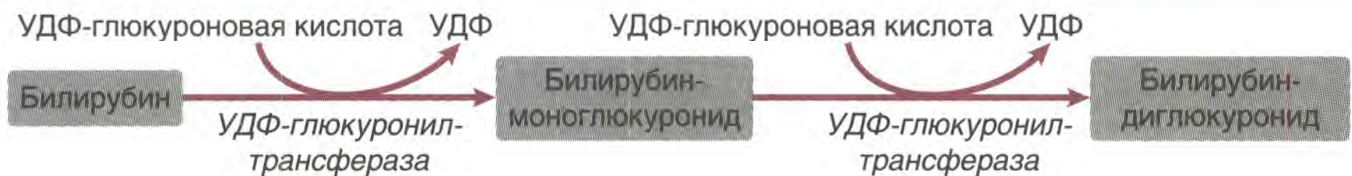
Билирубин

Билирубин
неконъюгированный
(свободный, непрямой*)

Образуется в клетках ретикулоэндотелиальной системы, находится в свободном состоянии либо в комплексе с альбумином (частично в виде альбумин-фосфатидного комплекса), в меньшем количестве — в комплексах с металлами, аминокислотами, пептидами и другими малыми молекулами. Жирорастворимое соединение, обладающее токсичностью: билирубин способен нарушать окислительное фосфорилирование

Билирубин
конъюгированный (прямой)

Образуется в результате конъюгации в печени, главным образом с глюкуроновой кислотой. Растворим в воде и секретируется с жёлчью



В кишечнике билирубин под действием бактерий превращается в бесцветный уробилиноген и стеркобилиноген. Большая часть образующегося в кишечнике уробилиногена (стеркобилиногена) затем экскретируется с фекалиями и под влиянием кислорода окисляется до стеркобилина.



*Непрямой билирубин не даёт прямой реакции с диазореактивом Эрлиха.

Типы желтух

Нарушения обмена билирубина проявляются в виде желтух — пожелтения тканей (кожа, слизистые оболочки, склера) из-за отложения билирубина. Клинически желтуха может не определяться до тех пор, пока концентрация билирубина в плазме не превысит верхний предел нормы более чем в 2,5 раза.

Тип желтухи	Ведущий механизм гипербилирубинемии	Заболевания, симптомы
Надпечёночная (гемолитическая)	Избыточное образование билирубина	Внутри- и внесосудистый гемолиз, обширные гематомы и инфаркты
Печёночная (паренхиматозная)	Нарушение захвата билирубина гепатоцитом	Лекарственный гепатоз, синдром Криглера–Наджара, гепатиты (острые, хронические)
	Нарушение конъюгации билирубина вследствие недостаточности глюкуронилтрансферазы	Физиологическая желтуха новорождённых, синдром Жильбера–Мейленграхта, гепатиты (вирусные, токсические)
Подпечёночная (обтурационная, механическая)	Нарушение экскреции билирубина из гепатоцитов (внутрипечёночный холестаза)	Синдром Ротора, синдром Дабина–Джонсона, холестатический гепатоз беременных, лекарственный гепатоз, гепатиты (острые, хронические)
	Нарушение билиарной проходимости (внепечёночный холестаза)	Холедохолитиаз, холангит, панкреатит, опухоли гепатобилиарной зоны, инвазии паразитами

Изменение биохимических показателей при желтухах

Надпечёночные (гемолитические) желтухи	Печёночные (гепатоцеллюлярные, паренхиматозные) желтухи	Подпечёночные (механические, обтурационные) желтухи
Синдром гемолиза	Синдром цитолиза	Синдром холестаза
Гипербилирубинемия за счёт повышения содержания в крови свободного (непрямого) билирубина	Гипербилирубинемия за счёт обеих фракций билирубина — прямой и непрямой. Их концентрация в крови возрастает из-за одновременного нарушения секреции в жёлчь и увеличения проницаемости мембран клеток печени	Гипербилирубинемия за счёт связанного (прямого) билирубина
Интенсивная окраска мочи, обусловленная накоплением стеркобилина (билирубина и уробилина нет)	В моче — билирубин (коричневый цвет, цвет чёрного чая), появляется уробилин	В моче высокий уровень билирубина (коричневый цвет, цвет тёмного пива) и снижено количество стеркобилина, уробилина нет
Насыщенный цвет кала за счёт увеличенного содержания стеркобилина	В кале стеркобилин снижен или в норме	В кале практически отсутствует стеркобилин (обесцвеченный кал)
Повышение в сыворотке крови активности ЛДГ-5 (из эритроцитов)	Повышение в сыворотке крови активности АЛТ, АСТ, ГГТ	Повышение в сыворотке крови активности ЩФ, 5'-нуклеотидазы, ГГТ
Низкий уровень гаптоглобина в крови	Уменьшение концентрации альбуминов (следствие нарушения белок-синтетической функции печени)	Уменьшение концентрации альбуминов и увеличение содержания α_2 -, β - и γ -глобулинов в сыворотке крови

Синдром Жильбера

Аутосомно-доминантное нарушение внутриклеточного переноса билирубина от мембраны в ЭПР, связанное с уменьшением количества лигандин и протеина Z, снижением активности УДФ-глюкуронилтрансферазы. Заболевание впервые проявляется в юношеском и молодом возрасте, в 8–10 раз чаще у мужчин. Встречается у 2–5 % людей. Морфологические изменения в печени характеризуются жировой дистрофией гепатоцитов и накоплением желтовато-коричневого пигмента липофусцина в печёночных клетках, чаще в центре долек по ходу жёлчных капилляров. Клинически проявляется желтушным окрашиванием кожи (может отсутствовать), иктеричностью склер, диспепсией (тошнота, отрыжка, метеоризм).

Характерно периодическое повышение содержания свободного (непрямого) билирубина плазмы крови, вызванное провоцирующими факторами (стресс, мышечное напряжение, инфекции). Лечение не требует.

Синдром Дабина–Джонсона

Аутосомно-доминантное наследование. Недостаточность выведения конъюгированного билирубина из гепатоцитов в жёлчные протоки. Обусловлен наследственным дефектом АТФ-зависимой транспортной системы канальцев гепатоцитов.

Протекает длительно, с периодическими обострениями. Встречается чаще у мужчин, выявляется в молодом возрасте, реже после рождения. Характерно увеличение содержания свободного (непрямого) и связанного (прямого) билирубина в плазме. Характерны билирубинурия, понижение содержания уробилина в кале и моче. Иногда увеличивается печень или селезёнка.

Синдром Ротора

Аутосомно-рецессивное наследование, напоминает лёгкую форму синдрома Дабина–Джонсона, дефект экскреции билирубина менее выражен. Возникает в детском возрасте и проявляется как наследственный пигментный гепатоз. В отличие от синдрома Дабина–Джонсона, не происходит образования тёмного пигмента в печёночных клетках. В гепатоцитах — признаки жировой дистрофии. Характерна прямая гипербилирубинемия без нарушения активности АЛТ и АСТ: нарастает концентрация билирубина, повышается содержание копропорфирина в моче. Лечение не требует.

Синдром Криглера–Наджара

Отсутствие (тип 1) или снижение (тип 2)* активности УДФ-глюкуронилтрансферазы вследствие генетического дефекта. Обусловлен мутациями в кодирующей последовательности гена *UGT1A1*, что приводит к образованию неполноценной УДФ-глюкуронидазы. Реакция глюкуронирования билирубина не происходит, и непрямого билирубин накапливается в организме. Характерны симптомы поражения нервной системы: повышение мышечного тонуса, нистагм, тонические и клонические судороги. Дети отстают в психическом и физическом развитии. Характерна тяжёлая гипербилирубинемия за счёт свободного билирубина, появляется в первые дни (часы) после рождения, содержание свободного билирубина в плазме в 15–50 раз выше нормы. Характерно отсутствие конъюгированного билирубина в жёлчи. Прогноз неблагоприятный.

Физиологическая желтуха новорождённых

Желтоватое подкрашивание склеры (реже кожи) у новорождённого вследствие повышенного уровня билирубина. Физиологическое (не патологическое) состояние, связанное с заменой фетального гемоглобина HbF на HbA и незрелостью ферментных систем печени. Длится, как правило, не более 7 дней. Чаще встречается у недоношенных новорождённых. Тяжёлое или более длительное течение требует исключения наследственной патологии.

*Тип 2 синдрома Криглера–Наджара также известен как синдром Ариаса.

08.06 Биотрансформация ксенобиотиков

Ксенобиотики — химические соединения, которые не синтезируются клетками организма, попадают в него извне и при этом не используются в качестве источников энергии или пластических материалов.

Биотрансформация ксенобиотиков — превращение ксенобиотиков в форму, удобную для выведения из организма — как правило, водорастворимую (биотрансформация сопровождается увеличением полярности). В большинстве случаев биотрансформация приводит к снижению биологической активности и токсичности. Однако возможно образование более токсичных соединений (метаболическая активация, или «летальный» синтез), например из метанола образуются высокотоксичные формальдегид и муравьиная кислота.

Помимо ксенобиотиков, аналогичным процессам биотрансформации подвергаются:

- стероидные гормоны и производные аминокислот (йодтиронины, катехоламины);
- пигменты (билирубин);
- продукты метаболизма белков, образующиеся при участии микрофлоры толстой кишки (продукты гниения): крезол и фенол (образуются из тирозина и фенилаланина), кадаверин (образуется из лизина), путресцин (образуется из аргинина) и др.

Реакции биотрансформации

Биотрансформацию рассматривают как двухфазный процесс. К 1-й фазе относятся реакции окисления, восстановления, гидролиза. Ко 2-й фазе относятся реакции конъюгации с некоторыми соединениями, в том числе глюкуроновой, серной, уксусной кислотами, аминокислотами, реакции метилирования.

В результате реакций 1-й фазы образуются метаболиты с более полярными группами (гидроксильными, тиоловыми, карбоксильными и др.), склонными к дальнейшим превращениям в реакциях 2-й фазы биотрансформации.

Реакции 1-й фазы

- Окисление.
- Восстановление.
- Гидроксилирование.
- Дезалкилирование.
- Гидролиз

Реакции превращения жирорастворимого субстрата в более полярный метаболит путём введения или раскрытия функциональной группы ($-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{SH}$). Если эти метаболиты достаточно полярны, они могут экскретироваться

- Оксидазы: цитохром P-450 и флавинодержущие монооксигеназы.
- Простагландинсинтетазы и другие пероксидазы.
- Алкогольдегидрогеназы и альдегиддегидрогеназы.
- Флавопротеинредуктазы.
- Эпоксидгидролазы.
- Эстеразы и амидазы.
- Нитрозоредуктазы и нитроредуктазы.
- Дегалогеназы и др.

Реакции 2-й фазы

- Глюкуронирование.
- Сульфатирование.
- Глутатионирование.
- Метилирование.
- Ацетилирование.
- Конъюгирование с аминокислотами

Реакции конъюгации с глюкуроновой, серной, уксусной кислотами, глутатионом или аминокислотами с образованием полярных водорастворимых метаболитов. Специфические системы транспорта конъюгированных производных обеспечивают их выведение из организма

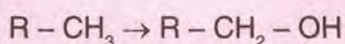
- Ацетил-SKoA N-ацетилтрансфераза.
- Сульфотрансфераза.
- УДФ-глюкуронилтрансфераза.
- Глутатионтрансферазы.
- Цистеин-конъюгирующие β -лиазы и др.

Реакции могут идти независимо друг от друга и в любом порядке.

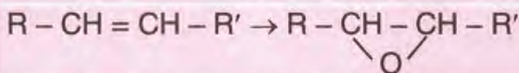
Ферментативные реакции 1-й фазы биотрансформации

Микросомальное окисление

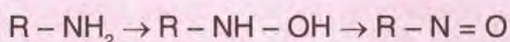
Алифатическое или ароматическое гидроксигирование



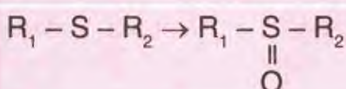
Эпоксицирование



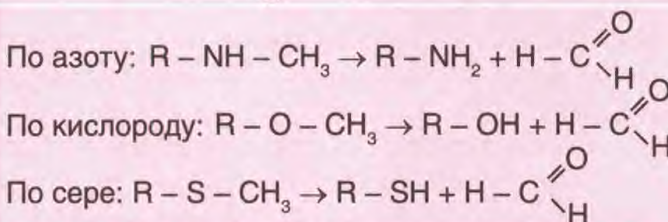
N-гидроксигирование



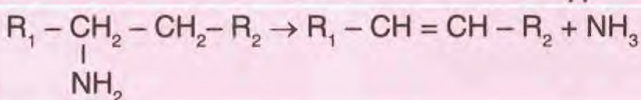
Сульфокисление



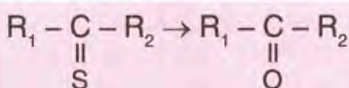
Дезалкилирование



Дезаминирование

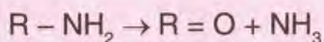


Десульфирование

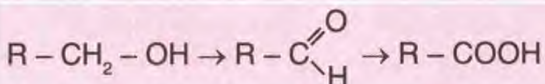


Немикросомальное окисление

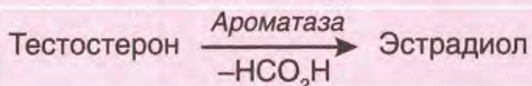
Окислительное дезаминирование



Окисление спиртов, альдегидов

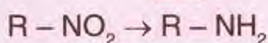
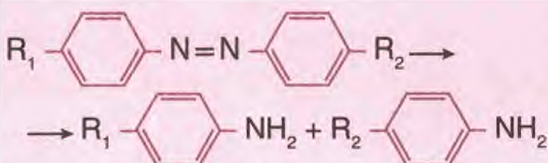


Ароматизация алициклических соединений

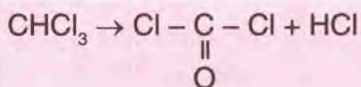


Восстановление

Восстановление нитросоединений, азотсоединений микросомальными ферментами



Микросомальное восстановительное галогенирование

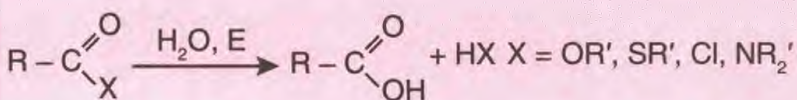


Немикросомальное восстановление



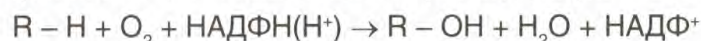
Гидролиз

Гидролиз сложных эфиров, пептидов, амидов, гликозидов, хлорангидридов



08.07 Микросомальное окисление

Микросомальное окисление — последовательность реакций с участием оксигеназ и НАДФН(Н⁺), приводящих к внедрению атома кислорода в состав неполярной молекулы и появлению у неё гидрофильности, что повышает её реакционную способность.



Реакции микросомального окисления осуществляются несколькими ферментами — монооксигеназами, расположенными на мембранах гладкого ЭПР*.

Цитохром Р-450

Цитохром Р-450 — общее название ферментов семейства Р-450, гемопротейны из группы цитохромов типа b, мембраносвязанные белки. Окисление ксенобиотиков при участии Р-450 — основной механизм их биотрансформации в реакциях 1-й фазы. У человека существует более 50 изоферментов, образующихся в результате экспрессии разных генов и окисляющих несколько тысяч различных субстратов. Изоферменты Р-450 формируют систему цитохромов Р-450, которая локализуется в основном в печени и в меньшей степени в ЖКТ**.

Цитохромы Р-450, как правило, обладают низкой субстратной специфичностью, вызывая превращения веществ различного строения, и поэтому называются оксидазами смешанной функции.

Основные реакции, протекающие при участии цитохрома Р-450

Цитохромы Р-450 катализируют ω-окисление насыщенных ВЖК, перекисное окисление ненасыщенных ВЖК, гидроксילирование стероидных гормонов, жёлчных кислот и холестерина, биосинтез простагландинов.

Окисление (гидроксילирование) по углеродному атому	$R - H \longrightarrow R - \text{ОН}$ $R - \text{CH}_2 - \text{ОН} \longrightarrow R - \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \\ \\ \text{H} \end{array} + \text{H}_2\text{O}$ $R - \text{CH} = \text{O} \longrightarrow R - \text{COOH}$
N,S-окисление	$R_2\text{N} - \text{H} \longrightarrow R_2\text{N} - \text{ОН}$ $R_2\text{S} \longrightarrow R_2\text{S} = \text{O}$
Образование эпоксигруппы	$R - \text{HC} = \text{CH} - R \longrightarrow R - \begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{HC} - \text{CH} \end{array} - R$
Окислительное дезалкилирование, сопровождающееся окислением алкильной группы (при атомах N, O или S) до альдегидной и её отщеплением	$RO - \text{CH}_2 - R \longrightarrow R_2 - \text{ОН} + \text{O} = \text{CH} - R$ $R_2\text{N} - \text{CH}_2 - R \longrightarrow R_2 - \text{NH} + \text{O} = \text{CH} - R$
Окисление спиртов до соответствующих альдегидов	$R - \text{CH}_2 - \text{ОН} \longrightarrow R - \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \\ \\ \text{H} \end{array} + \text{H}_2$

Несколько изоферментов цитохрома Р-450 отвечают за метаболизм лекарственных препаратов (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A3, CYP3A4). Индивидуальные особенности экспрессии генов этих цитохромов определяют скорость метаболизма лекарственных препаратов, а следовательно, скорость их выведения, эффективные дозы и режимы применения, побочные эффекты.

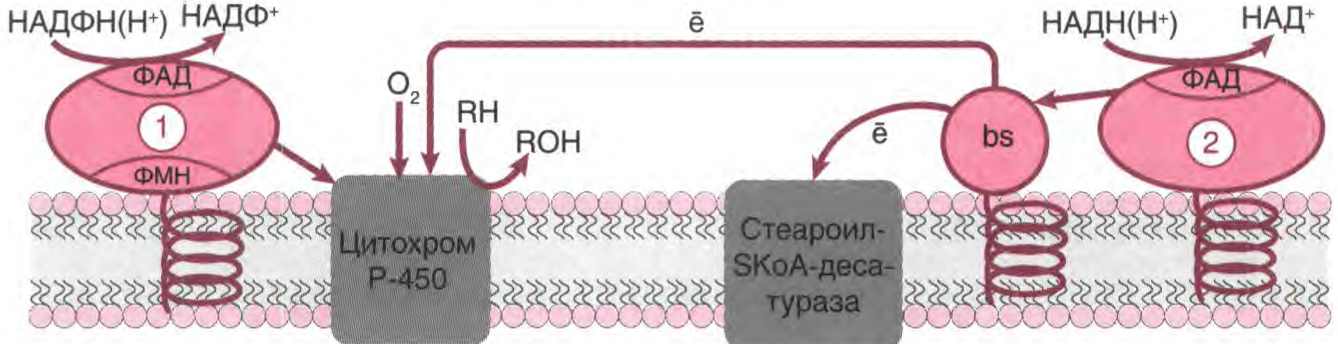
* *In vitro* эти мембраны образуют микросомы, поэтому ферменты называют микросомальными.

** Система цитохромов Р-450 была впервые выделена как пигмент из микросом клеток печени. Название «цитохром Р-450» ферменты получили в силу того, что максимум поглощения света пигментом, связанным с СО, регистрировался при длине волны 450 нм.

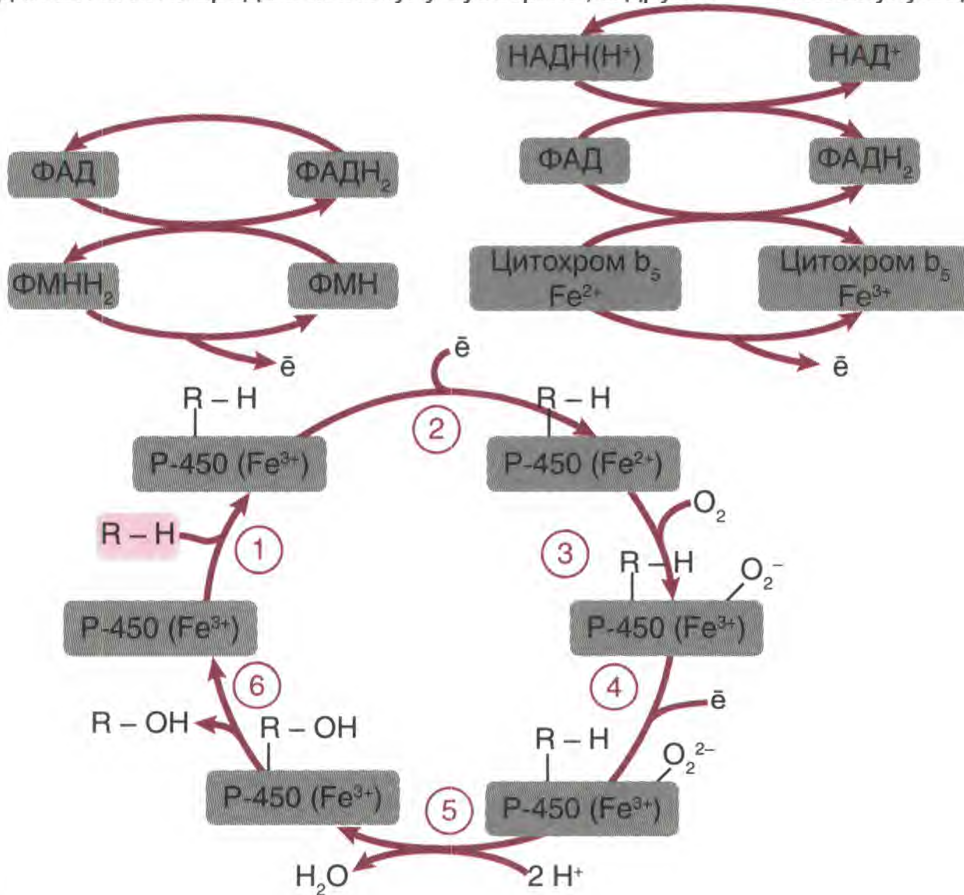
Механизм реакции, катализируемой цитохромом P-450

Работа цитохрома P-450 обеспечивается двумя ферментами:

- ① НАДФН(Н⁺)-цитохром P-450-оксидоредуктаза, содержит ФМН и ФАД.
- ② НАДН(Н⁺)-цитохром b₅-оксидоредуктаза, содержит ФАД.



Обе оксидоредуктазы получают электроны от соответствующих восстановленных эквивалентов и передают их на цитохром P-450. Цитохром P-450 взаимодействует с молекулярным кислородом и включает один атом кислорода в молекулу субстрата, а другой — в молекулу воды.



- ① Субстрат (R-H) вступает во взаимодействие с окисленной формой цитохрома P-450.
- ② К этому комплексу с помощью НАДФН(Н⁺)-зависимой цитохром P-450-редуктазы присоединяется ē, донором которого является восстановленный НАДФН(Н⁺), при этом Fe³⁺ гема в составе цитохрома P-450 восстанавливается до Fe²⁺.
- ③ Восстановление Fe³⁺ цитохрома P-450 до Fe²⁺ увеличивает сродство комплекса субстрата с цитохромом P-450 к молекуле O₂, и комплекс взаимодействует с кислородом.
- ④ После взаимодействия с ē происходит активация связанного с цитохромом P-450 кислорода.
- ⑤ Активированный кислород приобретает способность связывать H⁺ и образуется H₂O.
- ⑥ Второй атом кислорода в составе комплекса с цитохромом P-450 гидроксилирует субстрат.

Регуляция активности микросомального окисления

Активность микросомального окисления регулируется в основном на уровне транскрипции генов, кодирующих соответствующие ферменты. Индукция синтеза ферментов позволяет увеличить их количество в ответ на поступление или образование в организме веществ, выделение которых невозможно без участия системы микросомального окисления.

Индукторы микросомального окисления	Вещества, активирующие синтез цитохрома P-450 и транскрипцию соответствующих мРНК (барбитураты, бензодиазепины, рифампицин и др.). Они могут обладать широкой специфичностью (активируют ряд цитохромов P-450 и других ферментов биотрансформации) или быть узкоспецифичными в отношении определённого изофермента P-450. Все индукторы являются липофильными соединениями и служат субстратами для цитохрома P-450
Ингибиторы микросомального окисления	Связываются с белковой частью цитохрома или с железом гема: обратимые (СО, антиоксиданты) или необратимые (аминазин и др.)

- Процесс превращения субстрата чувствителен к СО, поскольку СО вытесняет O_2 из связи с железом геминной группы цитохрома P-450.
- Активность P-450 отчасти регулируется процессом синтеза гема и связана с метаболизмом железа.
- Понижение соотношения НАДФН(H^+)/НАДФ $^+$ может приводить к снижению активности P-450.
- В условиях пониженного парциального давления кислорода в тканях ферменты цитохрома P-450 могут катализировать не только окисление, но и восстановление некоторых субстратов, например четырёххлористого углерода, галотана, некоторых других галогенированных углеводородов с образованием свободных радикалов.

Субстраты, индукторы и ингибиторы клинически значимых изоформ цитохрома P-450

Изоформа P-450	Субстрат	Индуктор	Ингибитор
CYP3A4(5)	Диклофенак, азитромицин, эритромицин, кортизон, аторвастатин, доксорубицин, галоперидол, амлодипин	Токоферол, препараты зверобоя продырявленного, дексаметазон, карбамазепин, рифампицин, сульфипиразон	Кетоконазол, итраконазол, метронидазол, имидазол, продукты биотрансформации эритромицина и диклофенака, индинавир
CYP2C9	S-варфарин, диклофенак, ибупрофен, гексобарбитал	—	Амиодарон, анастрозол, дисульфирам, изониазид
CYP2C19	R-варфарин, вальпроевая кислота, дронабинол, индометацин	Карбамазепин, преднизон	Кетоконазол, пароксетин, ритонавир
CYP2D6	Амфетамин, венфлаксин, докsepин, морфин	—	Амиодарон, галоперидол, дезипрамин, доксорубицин, кокаин
CYP1A2	Амитриптилин, ацетаминофен, галоперидол, дезипрамин, диазепам, золмитриптан	Албендазол, метилхллантрэн, никотин, омепразол, фенитоин	Амиодарон, дилтиазем, кларитромицин, метотрексат, эритромицин

08.08 Конъюгирование субстратов

Цель конъюгирования (реакций биотрансформации 2-й фазы) — маскировка токсичных групп в составе молекулы и повышение гидрофильности с целью последующего выведения с жёлчью. Известны соединения, которые вступают в реакции конъюгации, минуя 1-ю фазу биотрансформации. Способность различных соединений вступать в реакции конъюгирования определяется наличием определённых функциональных групп. Для образования активных форм соединений, вступающих в реакции конъюгации, затрачивается энергия АТФ.

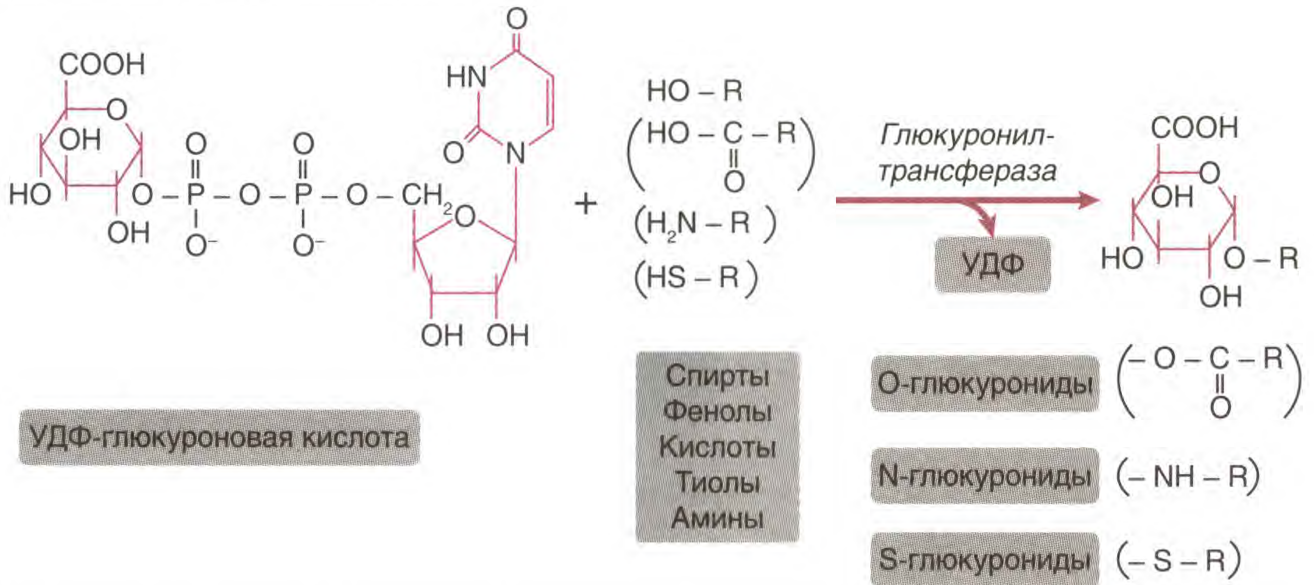
Тип конъюгации, фермент	Соединение, используемое для конъюгации	Функциональная группа ксенобиотика	Локализация процесса
Реакции, протекающие при участии активных форм присоединяемых агентов			
Глюкуронирование <i>УДФ-глюкуронилтрансфераза</i>	Глюкуронат Активная форма: УДФ- α -D-глюкуронат	–OH; –COOH; –NH ₂ ; –NR ₂ ; –SH	Гладкий ЭПР
Сульфатирование <i>Сульфотрансфераза</i>	Сульфат Активная форма: 3'-фосфоаденозин-5'- фосфосерная кислота (ФАФС)	–OH; –NH ₂ ; –SH	Цитоплазма
Метилирование <i>Метилтрансфераза</i>	Метил Активная форма: S-аденозилметионин	–OH; –NH ₂	Цитоплазма, ЭПР
Ацетилирование <i>Ацетилтрансфераза</i>	Ацетил Активная форма: ацетил-SKoA	–OH; –NH ₂	Цитоплазма
Детоксикация цианидов <i>Роданаза</i>	Сульфон-сульфид	–CN ⁻	Митохондрии
Реакции, требующие предварительной активации ксенобиотиков			
Глутатионирование <i>Глутатионтрансфераза</i>	Глутатион (GSH)	Ареноксида; эпоксида; галогенированные алкильные и арильные углеводороды	Цитоплазма, гладкий ЭПР, митохондрии, ядро
Конъюгация с аминокислотами <i>Ацил-SKoA-синтетаза, ацил- трансфераза</i>	Глицин, глутамин, цистеин, таурин, орнитин	–COOH	Митохондрии, цитоплазма, ЭПР, лизосомы

Как и ферменты 1-й фазы метаболизма ксенобиотиков, ферменты 2-й фазы обладают низкой субстратной специфичностью и участвуют в превращениях ряда химических веществ.

Глюкуронирование

Глюкуронированию чаще всего подвергаются спирты, фенолы, алифатические и ароматические кислоты, ароматические амины, тиолы, карбаматы, а также некоторые гетероциклические соединения (билирубин), йодтиронины, хлорамфеникол и др. Активная форма глюкуроновой кислоты — УДФ- α -D-глюкуроновая кислота, связывается с OH- и COOH-группами субстрата.

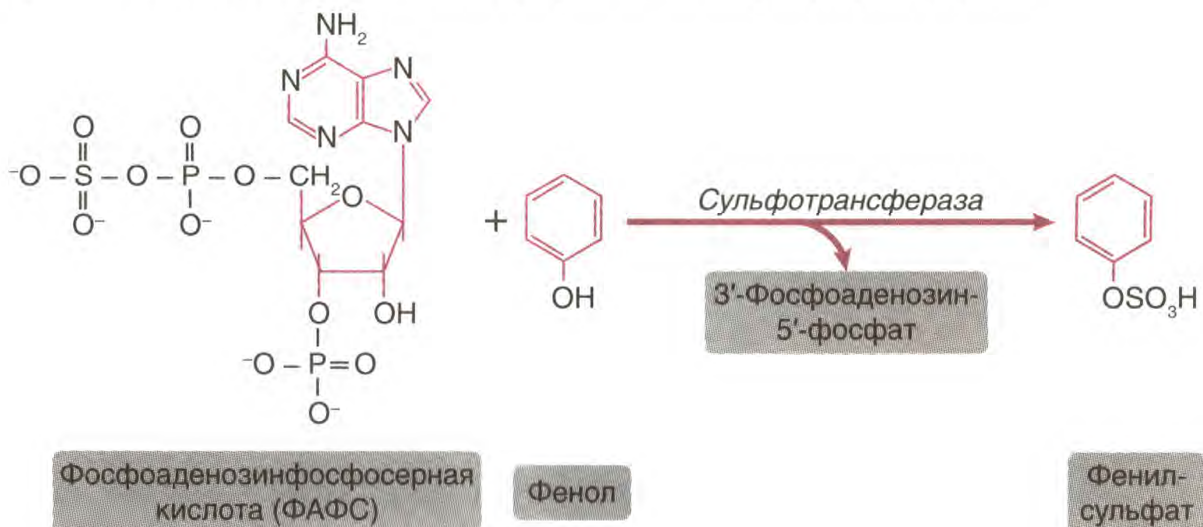
Реакцию глюкуронирования катализируют УДФ-глюкуронилтрансферазы (глюкуронозилтрансферазы, UGT), локализованные в ЭПР. Дефицит отдельных ферментов UGT может приводить к замедлению глюкуронирования отдельных ксенобиотиков или метаболитов, что изменяет фармакокинетику лекарственных средств.



Карбоксильная группа в молекулах глюкуронидов остаётся свободной, в крови или в моче почти всегда ионизируется.

Сульфатирование

Конъюгации с серной кислотой подвергаются фенолы, амины, спирты (в том числе тирозин, индол и скатол, стероидные гормоны). В реакцию вступает так называемый «активный сульфат», образующийся из АТФ и сульфат-ионов при участии АТФ-сульфотрансферазы.



Ацетилирование

Ацетилированию (конъюгации с уксусной кислотой) подвергаются ароматические соединения, содержащие свободную NH_2 -группу. Реакция протекает при участии HSKoa и ацетилтрансферазы. Продукты ацетилирования малорастворимы в воде и могут вызывать нежелательные последствия (например, кристаллургию при лечении некоторыми сульфаниламидами). Путём ацетилирования метаболизируется значительное число лекарственных препаратов, в том числе изониазид и стрептоцид.

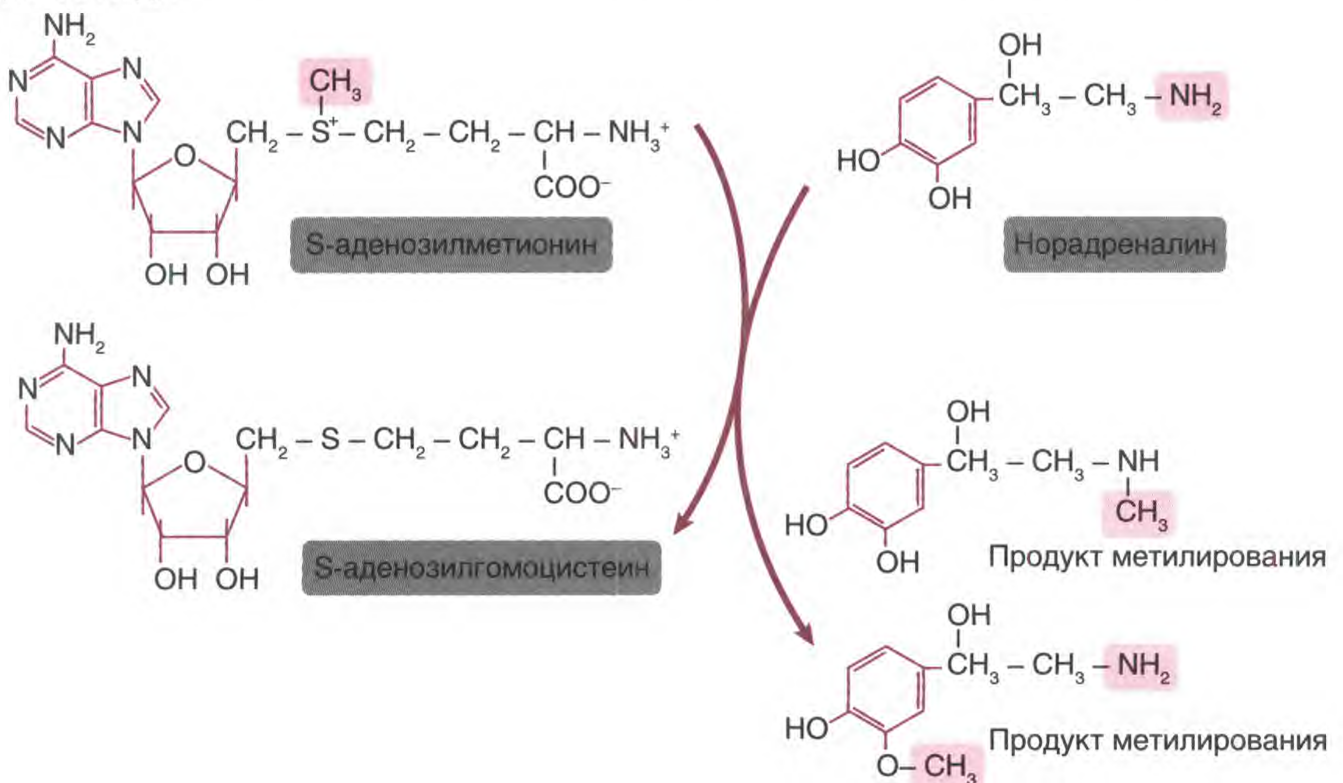


Генетически детерминированный полиморфизм ацетилтрансфераз определяет скорость биотрансформации лекарственных препаратов.

- «Медленные ацетиляторы»: предрасположены к токсическим эффектам изониазида, поскольку препарат дольше циркулирует в организме.
- «Быстрые ацетиляторы»: вероятно снижение эффекта из-за быстрого ацетилирования.

Метилирование

Субстраты, содержащие атомы со свободной парой электронов (кислород, азот, сера), могут подвергаться реакциям метилирования (O-, N- и S-метилирование). Источником метильных групп для этих реакций служит S-аденозилметионин, образующийся из метионина и АТФ. Процесс метилирования катализируют метилтрансферазы в печени, почках, нервной ткани. Метилированию могут подвергаться катехоламины, производные пиридина, тиолы, эстрогены, фенолы и др.



08.09 Обезвреживание продуктов гниения белков

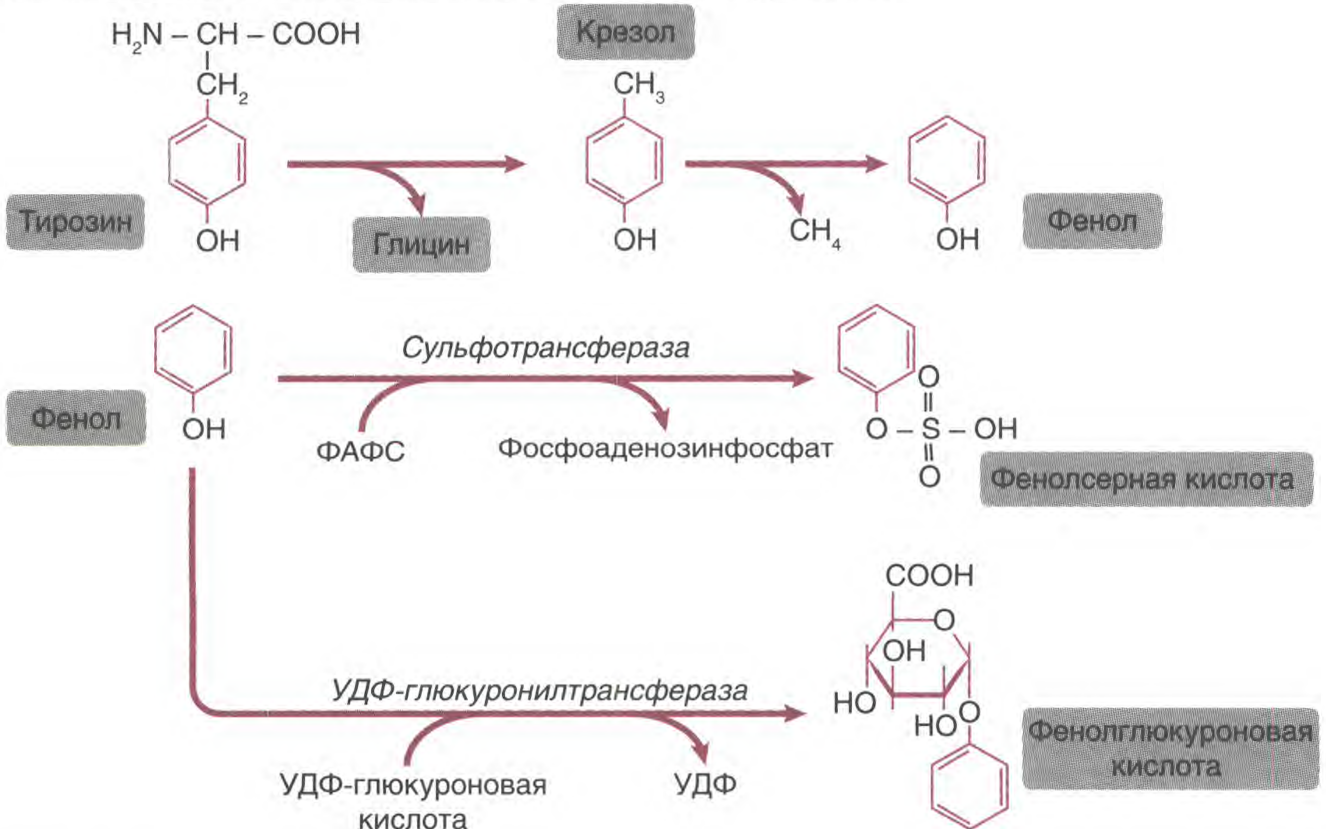
Гниение (аммонификация) — процесс разложения азотсодержащих органических соединений (аминокислот, белков) в результате их ферментативного гидролиза под действием аммонифицирующих бактерий с образованием токсичных для человека конечных продуктов — аммиака, сероводорода, а также первичных и вторичных аминов.

Токсичные продукты гниения	Примеры соединений
Трупные яды	Путресцин, кадаверин
Ароматические соединения	Индол, скатол
Продукты гниения серосодержащих аминокислот (цистеин, метионин, цистин)	Сероводород, тиолы, диметилсульфоксид

В основе гниения лежат реакции декарбоксилирования и дезаминирования аминокислот. Продукты гниения частично всасываются в нижних отделах тонкой кишки и с током крови поступают в печень и другие ткани, где могут оказывать токсическое действие.

Образование и обезвреживание токсичных продуктов метаболизма тирозина

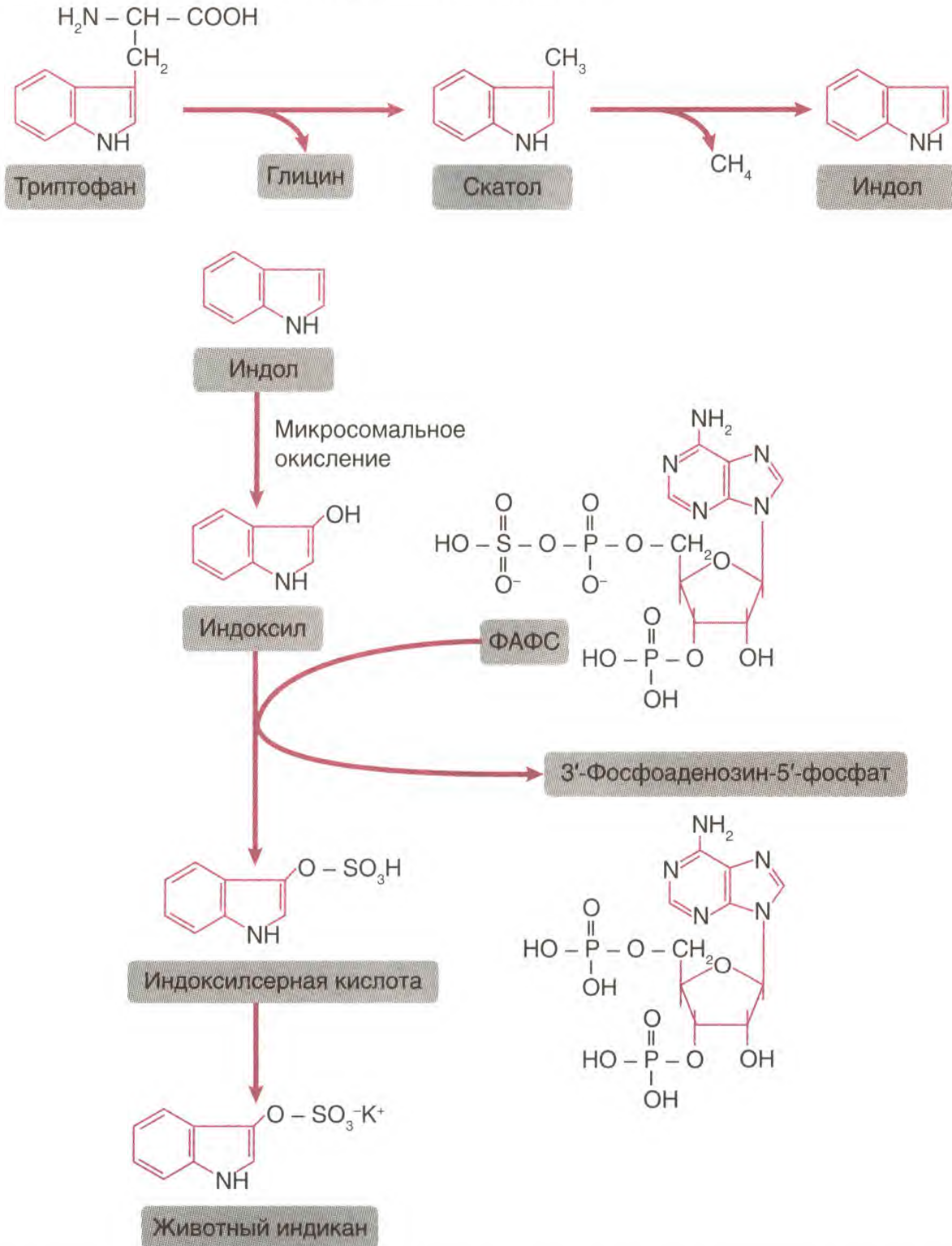
Под действием ферментов бактерий из тирозина могут образовываться фенол и крезол. Через систему воротной вены они поступают в печень, где обезвреживание фенола и крезола может происходить путём конъюгации с ФАФС или УДФ-глюкуронатом.



Продукты конъюгации хорошо растворимы в воде и выводятся с мочой. Повышение количества конъюгатов глюкуроновой кислоты с фенолом и крезолом обнаруживают в моче при увеличении содержания продуктов гниения белков в ЖКТ.

Образование и обезвреживание токсичных продуктов метаболизма триптофана

Под действием ферментов бактерий из триптофана могут образовываться скатол и индол. Они подвергаются окислению в индоксил (или соответственно скатоксил), который взаимодействует непосредственно с ФАФС или с УДФ-глюкуроновой кислотой. Калиевая соль индоксилсерной кислоты — животный индикан, который выводится с мочой.



По количеству индикана в моче человека можно судить не только о скорости гниения белков в кишечнике, но и о функциональном состоянии печени.

08.10 Биотрансформация лекарственных препаратов

Реакции 1-й фазы	<ul style="list-style-type: none"> • Ферменты цитохрома P-450. • НАДН-дегидрогеназа (хиноноксидоредуктаза)
Реакции 2-й фазы	<ul style="list-style-type: none"> • УДФ-глюкуронилтрансферазы. • Сульфотрансферазы. • Глутатион-S-трансфераза. • N- и O-ацетилтрансферазы

Основные ферменты метаболизма лекарственных средств

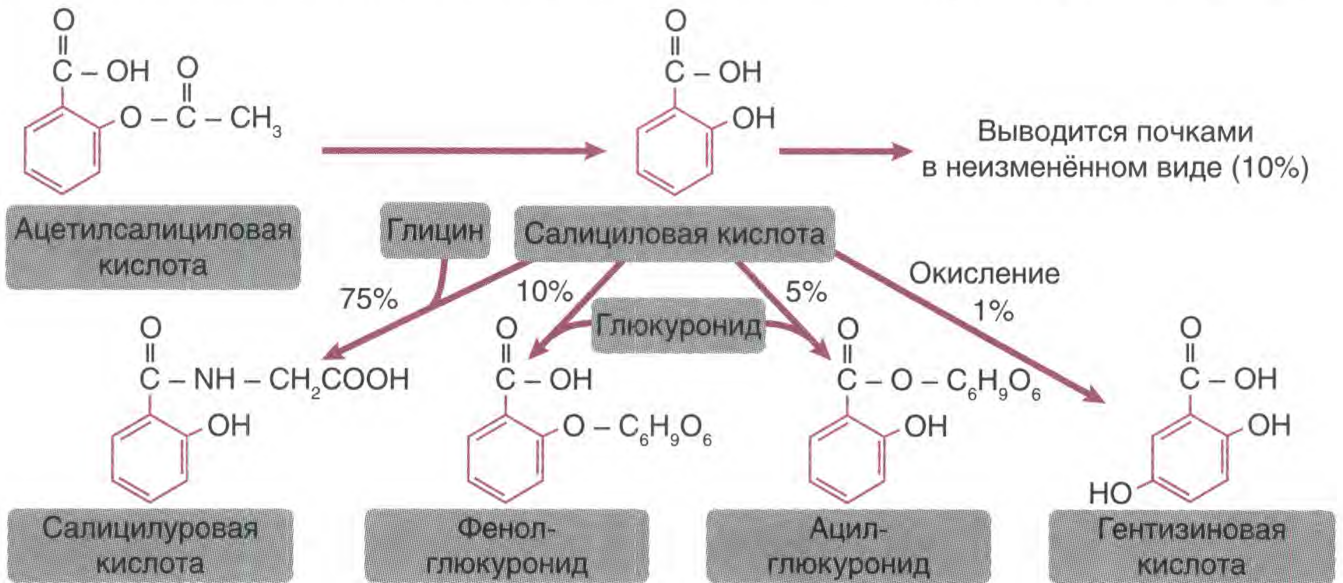
Тип реакции биотрансформации	Основные структурные изменения	Лекарственные препараты (субстраты)
Цитохром P-450-зависимое окисление		
Ароматическое гидроксирование		Пропранолол, фенобарбитал, фенитоин, фенилбутазон, варфарин, этинилэстрадиол
Алифатическое гидроксирование	$R-CH_2-CH_3 \longrightarrow R-CH_2-CH_2-OH$ $R-CH_2-CH_3 \longrightarrow R-\underset{\substack{ \\ OH}}{CH}-CH_3$	Пентобарбитал, хлорпропамид, ибупрофен, глутетимид, фенилбутазон, дигитоксин, циклоспорин, мидазолам
Окислительное дезалкилирование		
N-дезалкилирование	$R-NH-CH_3 \longrightarrow R-NH_2 + H-C \begin{array}{l} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H} \end{array}$	Морфин, теофиллин, тамоксифен, эритромицин, имипрамин
O-дезалкилирование	$R-O-CH_3 \longrightarrow R-OH + H-C \begin{array}{l} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H} \end{array}$	Индометацин, декстрометорфан
N-окисление		Ацетаминофен, хинидин
S-окисление		Тиоридазин, циметидин, хлорпромазин, омепразол
Дезаминирование	$R-\underset{\substack{ \\ NH_2}}{CH}-CH_3 \longrightarrow R-\overset{\substack{OH \\ }}{\underset{\substack{ \\ NH_2}}{C}}-CH_3 \longrightarrow R-\overset{\substack{O \\ }}{C}-CH_3 + NH_3$	Диазепам
Десульфирование		Тиопентал

Окончание таблицы

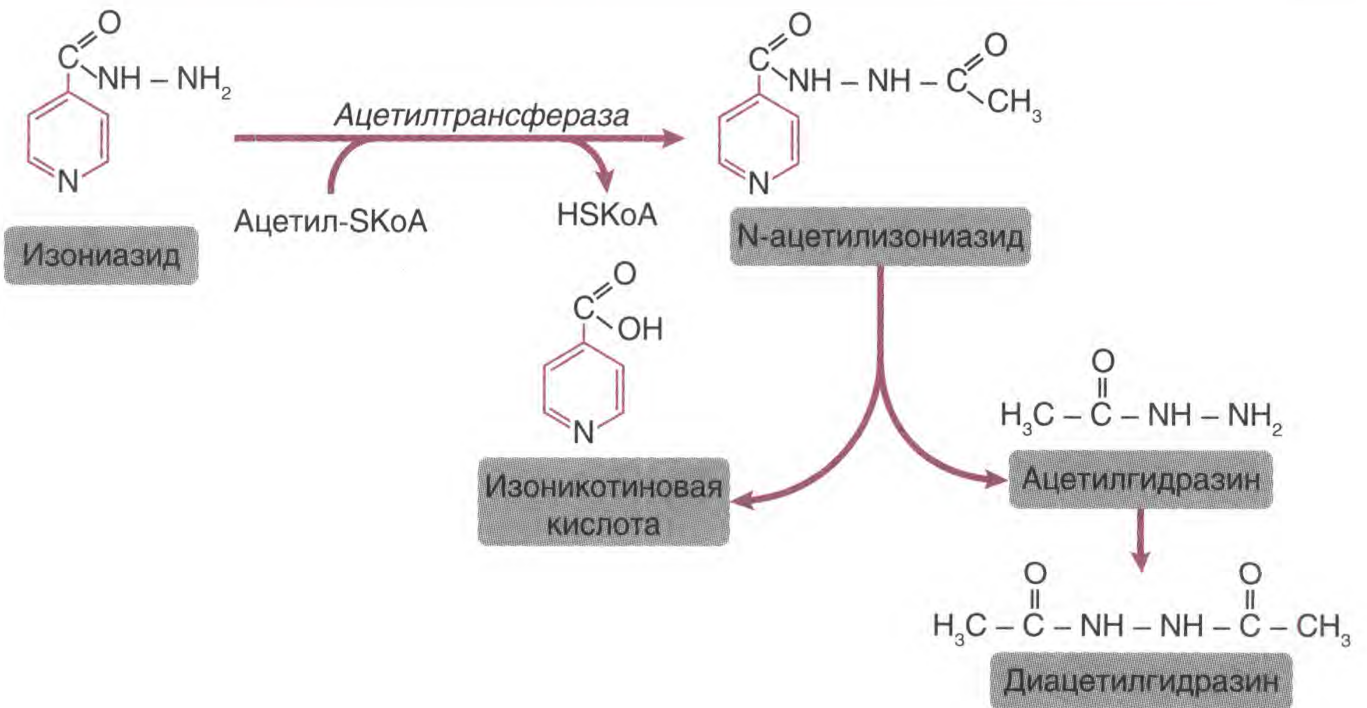
Тип реакции биотрансформации	Основные структурные изменения	Лекарственные препараты (субстраты)
Цитохром Р-450-независимое окисление		
	$R_3N \rightarrow R_3N^+ \rightarrow O^- \xrightarrow{H^+} R_3N^+OH$	Хлорпромазин, амитриптилин
Флавиномоноксигеназы	$R-CH_2-\underset{\substack{ \\ H}}{N}-CH_2-R \rightarrow R-CH_2-\underset{\substack{ \\ OH}}{N}-CH_2-R \rightarrow$ $\rightarrow R-CH=N-\underset{\substack{ \\ O^-}}{N}-CH_2-R$	Дезипрамин, нортриптилин
	$\begin{array}{c} -N=C-SH \\ \\ -N \end{array} \rightarrow \begin{array}{c} -N=C-S-OH \\ \\ -N \end{array} \rightarrow \begin{array}{c} -N=C-SO_2H \\ \\ -N \end{array}$	Метимазол, пропилтиоурацил
Аминооксидазы	$R-CH_2-NH_2 \rightarrow R-\underset{\substack{ \\ O}}{C}-H + NH_3$	Фенилэтиламин, эпинефрин
Реакции восстановления		
По нитрогруппе	$R-NO_2 \rightarrow R-N=O \rightarrow R-\underset{\substack{ \\ OH}}{NH} \rightarrow R-NH_2$	Хлорамфеникол, клоназепам, дантролен
По двойной связи у атома углерода	$R-\underset{\substack{ \\ O}}{C}-R' \rightarrow R-\underset{\substack{ \\ OH}}{CH}-R'$	Метирапон, налоксон
Реакции гидролиза		
Гидролиз сложных эфиров	$R_1-\underset{\substack{ \\ O}}{C}-O-R_2 \rightarrow R_1-COOH + R_2OH$	Прокаин, сукцинилхолин, ацетилсалициловая кислота, клофибрат, метилфенидат, эналаприл
Гидролиз амидов	$R_1-C(=O)-NH-R_2 \rightarrow R_1-COOH + R_2-NH_2$	Прокаинамид, лидокаин, индометацин
Реакции конъюгации		
Конъюгация с глюкуроновой кислотой		Ацетаминофен, морфин, оксазепам, лоразепам
Конъюгация с сульфатами	$ROH \rightarrow R-O-\overset{\substack{O \\ \\ O}}{S}-OH$	Ацетаминофен, препараты стероидных гормонов, метилдопа
Ацетилирование		Сульфаниламиды, изониазид, клоназепам

Биотрансформация ацетилсалициловой кислоты

Ацетилсалициловая кислота быстро гидролизуется в плазме крови до салициловой кислоты.



Биотрансформация изониазида



Биотрансформация сульфаниламида



08.11 Обмен этанола

Этанол (этиловый спирт) — второй представитель гомологического ряда одноатомных спиртов, растворим как воде, так и в липидах.

Концентрация этанола в крови измеряется в граммах этанола на 1000 мл крови (С) на основании формулы:

$$C, \text{‰} = \frac{A}{(p \times r)},$$

где А — количество этанола, г; р — масса тела, кг; r — понижающий коэффициент, 0,7 для мужчин и 0,6 для женщин*.

Источники этанола

- В клетках организма человека этанол образуется в качестве промежуточного продукта декарбоксилирования пирувата или катаболизма треонина. Эндогенный этанол может присутствовать в крови в концентрации 0,0009–0,001‰.
- Ряд представителей нормальной микрофлоры ЖКТ (*E. coli* и ряд грамотрицательных бактерий, а также грибы родов *Candida*, *Torulopsis*, *Trichosporae*, *Saccharomyces*) способны образовывать небольшие количества этанола из углеводов. При употреблении в пищу углеводов (фруктовые соки, хлебобулочные изделия, свежие фрукты) скорость образования этанола в ЖКТ может повышаться, и уровень этанола в крови может достигать 0,15–0,3‰.
- Этанол входит в состав алкогольных напитков, а также ряда лекарственных препаратов, применяемых внутрь. Этанол быстро и практически полностью всасывается в желудке, двенадцатиперстной и тощей кишке путём пассивной диффузии, и по системе портальной вены поступает в печень. Для пересчёта содержания этанола в граммах из указанных на этикетке алкогольных напитков объёмных процентов можно использовать формулу: объёмный процент × 0,8 = содержание этанола, г/100 мл.
- Этанол всасывается через кожу при накожной аппликации этанол-содержащих лекарственных препаратов или косметических средств.

Алкогольные напитки	Содержание этанола	
	об. %	г/л
Сидр, эль	2–5	16–40
Игристое вино	5–12	40–96
Вино	9–12,5	72–100
Шерри, вермут, портвейн	17–20	136–160
Кальвадос, джин, бренди	38–40	304–320
Виски, коньяк, шнапс, водка, ром, текила	40–55	320–440
Абсент	79	632

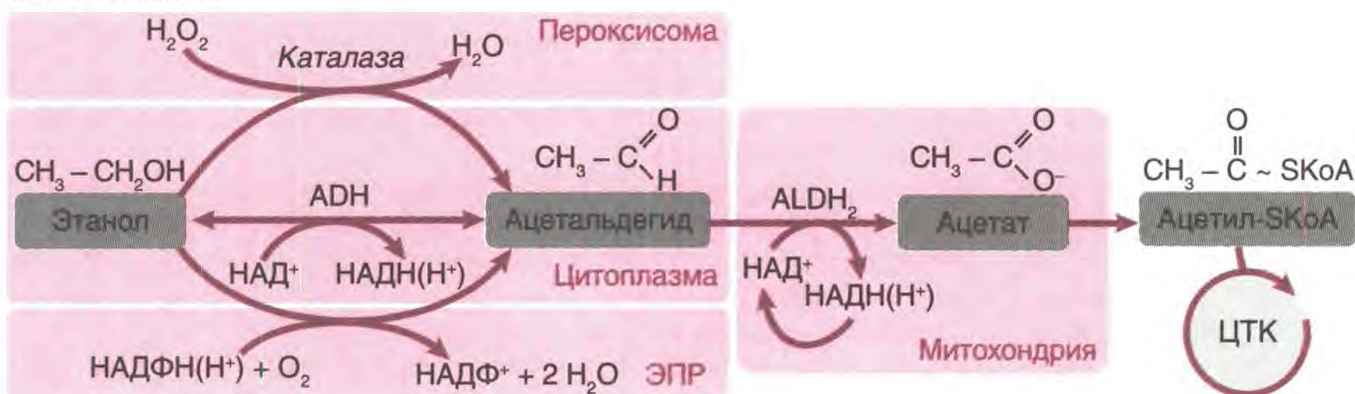
*Один бокал пива 0,2 л с объёмным содержанием этанола 5% содержит 8 г чистого этанола. У мужчины массой тела 70 кг примерная концентрация этанола в крови через 15–20 мин после приёма одного бокала пива будет составлять $8 / (70 \times 0,7) = 0,16\text{‰}$.

Метаболизм этанола

85–98% всосавшегося в ЖКТ этанола метаболизируется в печени, остальные 2–15% выводятся с мочой или с выдыхаемым воздухом. Пути метаболизма этанола:

- основной путь — превращение в ацетальдегид под действием алкогольдегидрогеназ (ADH) печени (в небольшой степени — желудка), затем 90% образовавшегося ацетальдегида под действием ацетальдегиддегидрогеназы (ALDH) превращается в ацетат, который под действием ацетил-SКоА-синтетазы превращается в ацетил-SКоА;
- 10–20% этанола окисляется при участии цитохрома P-450 (особенно CYP2E1, который может индуцироваться при периодических повышениях концентрации этанола в крови);
- 2% этанола также может метаболизироваться при участии каталазы (только при высоких концентрациях этанола в крови, >1‰).

Все три пути окислительного метаболизма этанола приводят к образованию токсичного ацетальдегида.



Алкогольдегидрогеназы

Алкогольдегидрогеназы (ADH) — семейство Zn-зависимых ферментов с различной специфичностью по отношению к спиртам. Максимальной специфичностью по отношению к этанолу обладают ADH класса I. Активность ADH лимитирована наличием в клетке окисленного НАД⁺.

Класс, ген ADH	Распределение в тканях	K _m для этанола
I (ADH 1, ADH 2, ADH 3)	Максимальное содержание в печени и надпочечниках. В меньшей степени — в лёгких и желудке. Отсутствуют в головном мозге и сердечной мышце	0,05–4 мМ, относительно специфичны по отношению к этанолу
II (ADH 4)	Преимущественно в печени, в меньшей степени в ЖКТ	34 мМ
III (ADH 5)	Присутствует во всех тканях, но больше всего содержится в печени. Единственная ADH, обнаруженная в зародышевых клетках	Малоактивна в отношении этанола, активно метаболизирует спирты с длинной углеводородной цепью
IV (ADH 7)*	В максимальном количестве содержится в желудке, отсутствует в печени	28 мМ, наиболее активна в отношении спиртов со средней длиной углеводородной цепи
Для сравнения: CYP2E1	В основном в печени	11 мМ

*Несмотря на то что ADH классов IV и II вносят незначительный эффект в метаболизм этанола организма, их активность может обуславливать локальное повышение концентрации токсичного ацетальдегида, что связано, в частности, с повышенным риском развития плоскоклеточного рака головы и шеи у лиц, хронически злоупотребляющих алкоголем.

Ферменты цитохрома P-450

Этанол может окисляться различными изоферментами P-450, максимальным сродством к этанолу обладает CYP2E1*. Систематическое злоупотребление алкоголем может увеличивать содержание CYP2E1 в 5–10 раз, но одновременно с этим способен повышать и содержание других ферментов ЭПР. «Перекрывающаяся» специфичность ферментов P-450 обуславливает конкуренцию субстратов за связывание с ферментом, поэтому употребление алкоголя нарушает метаболизм целого ряда лекарственных средств путём конкурентного ингибирования (замедляет метаболизм) или индукции синтеза ферментов P-450 (ускоряет метаболизм).

Каталаза

Каталаза — фермент, катализирующий разложение пероксида водорода на воду и молекулярный кислород ($2 \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow 2 \text{H}_2\text{O} + \text{O}_2$), а также окисляющий в присутствии H_2O_2 низкомолекулярные спирты и нитриты. Для работы каталазы необходимо наличие в пероксисоме H_2O_2 , который образуется в ходе реакций, катализируемых глюкозооксидазой, ксантинооксидазой, НАДФН-оксидазой. Существенное значение в метаболизме этанола каталаза имеет в клетках головного мозга. Этанол является вспомогательным донором протонов и электронов для каталазы, в его отсутствие реакция протекает с участием НАДФН(H^+).

Ацетальдегиддегидрогеназы

- ALDH2 — митохондриальная ALDH, обладает наибольшим сродством к ацетальдегиду и метаболизирует более чем 80% ацетальдегида в печени**.
- ALDH1 — цитоплазматическая ALDH. Участвует в метаболизме ацетальдегида в незначительной мере.

Энергетический выход окисления одной молекулы этанола

Калорийность этанола составляет 7,1 кал/г. Максимальный выход АТФ при метаболизме этанола составляет 13 молекул АТФ на одну молекулу этанола***.

Этап	Выход АТФ
Цитоплазматическая АДН [образуется НАДН(H^+)]	+2,5 АТФ (при использовании малат-аспаратного челночного механизма)
Митохондриальная ALDH [образуется НАДН(H^+)]	+2,5 АТФ
Ацетил-SКоА-синтетаза	-2 АТФ
Катаболизм ацетил-SКоА в ЦТК	+10 АТФ
Итого	13 АТФ

При превращении этанола в ацетальдегид при участии CYP2E1 затрачивается 1 молекула НАДФН(H^+), которая является эквивалентом 2,5 АТФ, таким образом общий энергетический выход составляет 8 АТФ на 1 молекулу этанола.

* Этанол также может метаболизироваться цитохромами 1A2, 2A6, 2B6, 2D6 и 3A4.

**Накопление ацетальдегида после приёма алкоголя вызывает головную боль, тошноту и рвоту, поэтому сниженная активность ALDH усиливает неприятные эффекты употребления алкоголя. Ингибиторы ALDH (в частности, дисульфирам) используются для того, чтобы вызвать у пациента усиление токсического эффекта и отвращение к алкогольным напиткам в течение длительного времени («кодирование»).

***Для сравнения, калорийность простых углеводов составляет 4 кал/г, белков — 4 кал/г, жиров — 9 кал/г.

Факторы, влияющие на метаболизм этанола

Скорость метаболизма этанола у здорового человека при однократном приёме составляет примерно 0,7–1 г на 10 кг массы тела в час, соответственно концентрация этанола в крови снижается на 0,1–0,15‰ в час. Скорость метаболизма этанола после однократного приёма постоянна, и снижение его концентрации в плазме крови носит линейный характер. Максимальная масса этанола, который может метаболизироваться в течение 24 ч у мужчины массой тела 70 кг, составляет 168 г.

Генотип	Скорость метаболизма этанола определяется генетическим полиморфизмом ADH, ALDH и CYP2E1. Генетически обусловленный дефицит митохондриальной ALDH2 у азиатов обуславливает непереносимость алкоголя. У пациентов с аллелью ALDH2*2 в гене <i>ALDH</i> имеется мутация, приводящая к точечной аминокислотной замене, снижающей сродство ALDH к ацетальдегиду в 260 раз*. Вследствие этого токсические эффекты потребления этанола возрастают, и пациенты с гомозиготным аллелем ALDH2*2 на практике вообще не употребляют алкоголь или плохо его переносят. Вследствие накопления в тканях ацетальдегида у таких пациентов наблюдаются покраснение лица, крапивница, системный дерматит, ринит, возможно обострение бронхиальной астмы. Указанные симптомы возникают через 30–60 мин после употребления алкогольных напитков и обусловлены избыточным выделением гистамина в ответ на накопление в тканях и крови ацетальдегида
Употребление алкоголя в анамнезе	У лиц, систематически злоупотребляющих алкоголем, снижается уровень желудочной ADH и повышается уровень CYP2E1
Пол	Уровень этанола в крови у женщин после употребления алкогольных напитков, как правило, выше, чем у мужчин. Это связано с более низкой активностью желудочной ADH и меньшим объёмом распределения
Количество выпитого алкоголя	Небольшое количество этанола метаболизируется главным образом при участии ферментов с минимальными K_m — ADH класса I и ALDH 2. При однократном употреблении большого количества алкоголя значительная его часть начинает метаболизироваться при участии CYP2E1 и каталазы
Одновременный приём лекарственных препаратов	Одновременный приём циметидина снижает активность желудочной ADH, целый ряд препаратов может конкурировать с этанолом за связывание с CYP2E1
Голодание	При дефиците белков (употребление менее 20–25 г белка в сутки в течение нескольких дней) скорость метаболизма этанола снижается. При дефиците Zn снижается активность Zn-зависимых ADH
Функция печени	При печёночно-клеточной недостаточности активность ферментов гепатоцитов снижается и, следовательно, снижается скорость окислительного метаболизма этанола. Одновременно с этим возрастает активность реакций неокислительного метаболизма этанола, в частности образования фосфатидилэтанола

* Замена аминокислотного остатка глутаминовой кислоты на лизин в положении 487.

Токсические эффекты этанола

Летальная концентрация этанола в плазме крови составляет, как правило, 3,5–4,0‰. Летальная доза этанола — 2,5–3,5 г на 1 кг массы тела, потреблённая в течение 1–2 ч. К токсичным метаболитам этанола относятся ацетальдегид и свободные радикалы.

Острая токсичность этанола

Избыток этанола увеличивает образование НАДН(H^+), что приводит к повышению соотношения НАДН(H^+)/НАД $^+$, вследствие чего:

- повышается потребность в O_2 для превращения избытка НАДН(H^+) в НАД $^+$ в ЦПЭ и развивается гипоксия гепатоцита;
- замедляется процесс β -окисления ВЖК;
- повышается уровень глицерол-3-фосфата, который затем вместе с ВЖК используется для синтеза ТАГ;
- равновесие реакции превращения оксалоацетата в малат смещается в сторону малата, вследствие чего останавливается ЦТК, а ацетил-SКоА вместо ЦТК используется для синтеза кетоновых тел;
- равновесие реакции превращения пирувата в лактат смещается в сторону лактата, что приводит к замедлению глюконеогенеза.

Это проявляется смешанным кето- и лактат-ацидозом, гиперлипидемией.

Токсичность ацетальдегида обусловлена его способностью:

- образовывать ковалентные связи с аминогруппами, сульфгидрильными группами белков и фосфолипидами мембран;
- формировать алкалоид-подобные комплексы с биогенными аминами;
- стимулировать высвобождение простагландинов и потенцировать хроническое воспаление;
- вытеснять пиридоксальфосфат из связи с белками;
- ингибировать β -окисление ВЖК;
- ингибировать высвобождение ЛПОНП из клеток печени;
- связывать глутатион, который теряет способность препятствовать ПОЛ.



Хроническая токсичность этанола

Активный метаболизм этанола в гепатоцитах в течение длительного времени приводит к избыточному синтезу и накоплению ТАГ в гепатоцитах, уменьшению синтеза белка и гипоксии наряду с длительным окислительным стрессом. Гидроксиэтильный радикал, образующийся при участии CYP2E1, наряду с АФК при хроническом воспалении вызывает необратимые поражения печени.

В зависимости от длительности алкоголизма и преобладающих биохимических изменений это может приводить к развитию:

- алкоголь-индуцированного гепатита (хроническое воспаление);
- стеатоза печени (жировая дистрофия печени);
- цирроза (замещение гепатоцитов соединительной тканью).

Синдром алкогольной зависимости — хроническое заболевание, характеризующееся нарушением контроля приёма спиртных напитков, пристрастием к алкоголю и искажением мышления.

08.12

Биохимические показатели анализа крови, характеризующие функцию печени

Биохимические показатели, характеризующие функцию печени (также часто обозначаются как «функциональные пробы печени») — параметры биохимического анализа крови (реже — мочи), позволяющие заподозрить или диагностировать наличие заболевания печени, оценить его тяжесть и характер прогрессирования, а также ответ на лечение.

- Показатели, характеризующие способность гепатоцитов метаболизировать и выводить продукты метаболизма гема и ксенобиотиков: билирубин сыворотки крови (свободный и связанный), уробилин и др.
- Показатели, которые могут быть использованы для диагностики повреждения гепатоцитов (ферменты гепатоцитов, попадающие в кровь при нарушении целостности мембраны клеток): АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза (ЩФ), γ -глутамилтранспептидаза (ГГТ), 5-нуклеотидаза, лейцинаминопептидаза и др.
- Показатели, характеризующие белок-синтетическую функцию печени: общий белок сыворотки крови, альбумин, преальбумин, церулоплазмин, А1АТ, α -фетопротеин, протромбиновое время и др.

Жёлчные пигменты

Жёлчные пигменты — тетрапирролы, образующиеся при катаболизме гема.

Билирубин — жёлтый гемохромный пигмент, образуется в результате распада гемоглобина, миоглобина и цитохромов в ретикулоэндотелиальной системе селезёнки и печени. Определение фракций билирубина целесообразно при дифференциальной диагностике желтух разной этиологии.

Показатель	Исследуемый материал, метод определения*	Заболевания, сопровождающиеся изменением показателя
Билирубин общий	Сыворотка крови, колориметрическое определение с диазореагентом и детергентом в кислой среде	Умеренное повышение: физиологическая желтуха, врождённая гипербилирубинемия (синдромы Жильбера, Криглера–Наджара, Дабина–Джонсона, Ротора). Значительное повышение: закупорка или атрезия жёлчевыводящих протоков, вирусный гепатит. Повышение (внепечёночные причины): гемолиз, миоглобинемии
Билирубин прямой (конъюгированный)	Сыворотка крови, колориметрический метод Ендрашика с диазореагентом	Повышение: заболевания, сопровождающиеся паренхиматозной желтухой (вирусные, аутоиммунные, лекарственные гепатиты) или обтурационной желтухой (жёлчнокаменная болезнь, опухоли жёлчевыводящих протоков), ряд врождённых нарушений обмена (галактоземия, фруктоземия, гликогеноз IV типа, тирозинемия, болезнь Ниманна–Пика, дефицит А1АТ)

При увеличении уровня общего билирубина для дифференциальной диагностики желтухи необходимо определение фракции прямого билирубина. Одновременное определение двух показателей позволяет рассчитать уровень непрямого (неконъюгированного) билирубина.

*Методы, используемые наиболее часто в практике клинических биохимических лабораторий.

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 р-нитрофенолом	Значительное повышение: холестаза, вызванный закупоркой жёлчных протоков, гранулёматозный гепатит. Повышение (внепечёночные причины): заболевания костей, патология плаценты, злокачественные опухоли
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

АЛТ — более специфичный показатель гибели гепатоцитов, чем 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 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.

Показатели белок-синтетической функции печени

Показатель	Исследуемый материал, метод определения*	Заболевания, сопровождающиеся изменением показателя
Общий белок	Сыворотка крови, колориметрия с биуретовым реактивом	Снижение: гепатиты, цирроз, метастатическое поражение печени. Снижение (внепечёночные причины): алиментарная недостаточность, синдром мальабсорбции, нефротический синдром, беременность, гипергидратация. Повышение (внепечёночные причины): инфекционные и аутоиммунные заболевания, саркоидоз, болезнь лёгких цепей, дегидратация
Альбумин	Сыворотка крови, колориметрия с бромкрезолом зелёным	Снижение: цирроз печени, генетические дефекты синтеза. Снижение (внепечёночные причины): гипергидратация, нефротический синдром, воспалительный процесс
α_2 -Макроглобулин	Сыворотка крови, иммунотурбидиметрия	Повышение: заболевания, сопровождающиеся фиброзом печени (хронические вирусные гепатиты и др.). Повышение (внепечёночные причины): сахарный диабет
A1AT	Сыворотка крови, иммунотурбидиметрия	Повышение: острые гепатиты, активная стадия цирроза печени. Снижение: вирусные гепатиты, холестаз у детей, врождённая недостаточность. Снижение (внепечёночные причины): эмфизема лёгких, муковисцидоз, нефротический синдром, острая фаза термических ожогов, острый панкреатит, коагулопатия
Церулоплазмин	Сыворотка крови, иммунотурбидиметрия	Повышение: первичный билиарный цирроз. Снижение: болезнь Коновалова–Вильсона, печёчно-клеточная недостаточность. Повышение (внепечёночные причины): приём оральных контрацептивов, I триместр беременности, острая фаза инфекционного заболевания. Снижение (внепечёночные причины): синдром мальабсорбции, нефротический синдром, болезнь Менкеса
Протромбин (по Квику)	Плазма, коагулометрия (клоттинговый тест)	Снижение: цирроз печени или другие причины нарушения синтеза белка в печени. Снижение (внепечёночные причины): коагулопатии потребления, дефицит витамина К
Протромбиновое время	Время свёртывания плазмы после добавления тромбопластин-кальциевой смеси (сейчас не используется, поскольку разные лаборатории используют тромбопластин разной активности и различного происхождения)	
Международное нормализованное отношение (МНО)*	МНО — математическая коррекция, которая позволяет стандартизовать протромбиновое время, измеренное с помощью реактивов тромбопластинов, имеющих разную чувствительность. МНО = (протромбиновое время пациента / нормальное среднее протромбиновое время) × ISI, где ISI — международный индекс чувствительности тромбопластина (значение указывается в паспорте к реактивам)	

*Между уровнем протромбина по Квику и уровнем МНО наблюдается обратная корреляция, т.е. повышение МНО соответствует снижению у пациента протромбина по Квику, и наоборот.

9

Биохимия нервной ткани

09.01 Особенности обмена веществ в нервной ткани

Гематоэнцефалический барьер

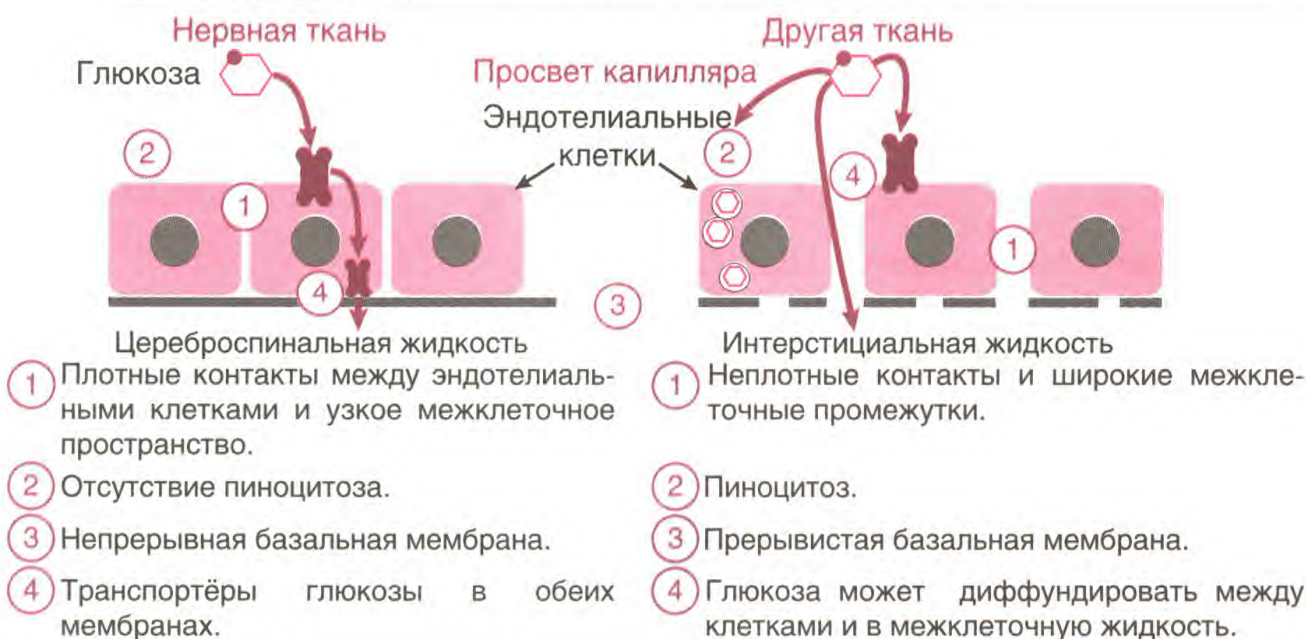
Гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) — физиологический барьер между кровеносной системой и ЦНС. Главная функция ГЭБ — поддержание гемостаза мозга. Благодаря отсутствию фенестраций и небольшому числу пиноцитарных везикул эндотелиальная выстилка капилляров мозга служит механическим барьером для крупных молекул. Он защищает клетки ЦНС от микроорганизмов и токсинов и выполняет роль фильтра, избирательно пропускающего питательные и биологически активные вещества.

- Вода, глицерол и мочевины могут проникать через узкие межклеточные пространства между эндотелиальными клетками ГЭБ и через специальные каналы (для воды, например, аквапорины-1, -4, -9).
- Небольшие соединения (глюкоза, аскорбиновая кислота, лактат, пируват, аминокислоты) могут проникать путём облегчённой диффузии по градиенту концентрации при участии белков каналов SLC или ГЛЮТ.
- Пептиды (энкефалины, АДГ) переносятся активным транспортом при участии белков-транспортёров семейства ABC.
- Холестерин, ЛПНП и белковые молекулы (трансферрин, инсулин) переносятся при участии рецептор-опосредованного транцитоза в небольшом количестве.

Обмен углеводов в нервной ткани

- Функциональная активность мозга зависит от обмена углеводов в большей степени, чем другие ткани. В качестве энергетического материала головной мозг использует почти исключительно глюкозу.
- При гипогликемии или гипоксии в нервной ткани образуется недостаточное количество АТФ.
- Доминирующий путь метаболизма глюкозы — аэробный гликолиз. В клетках нервной ткани чрезвычайно высока активность гексокиназы и отсутствует глюкозо-6-фосфатаза.

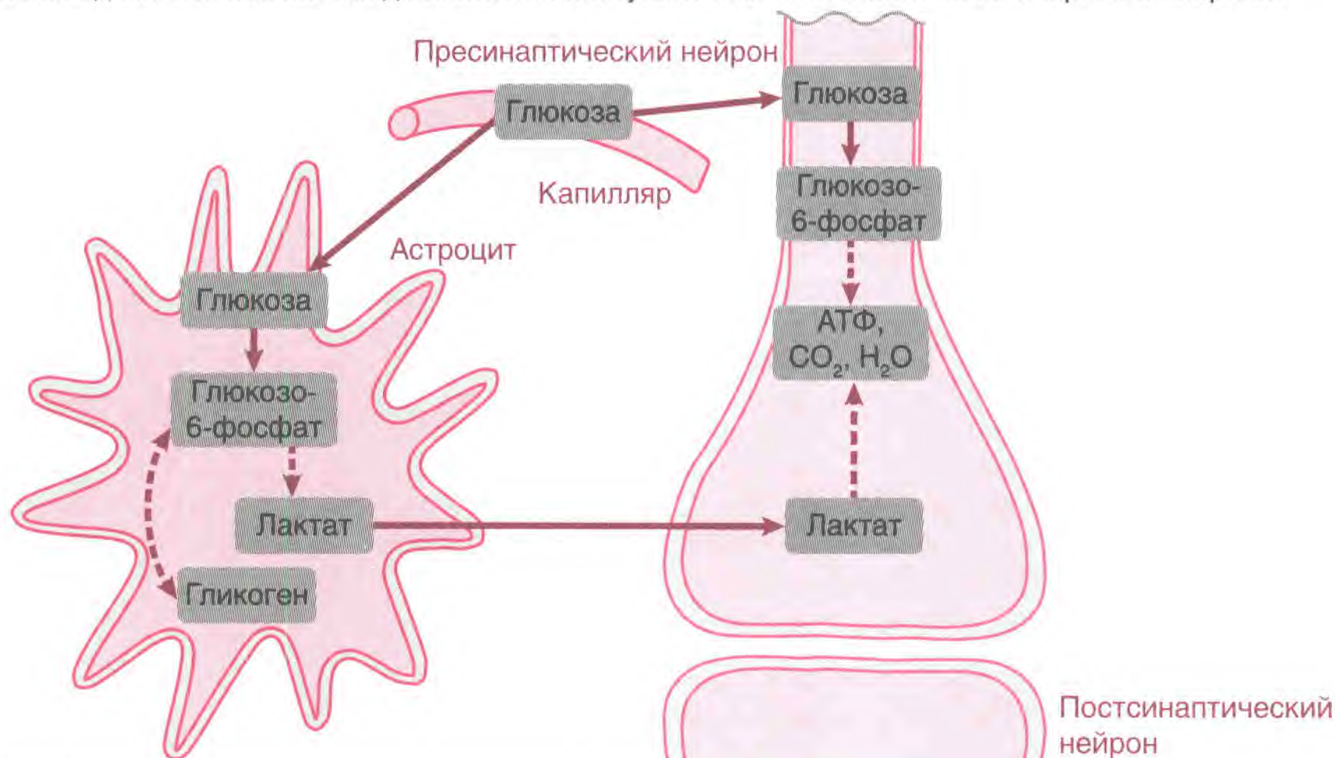
Транспорт глюкозы в клетки нервной ткани



Транспорт глюкозы в клетки нервной ткани не зависит от инсулина (инсулин почти не проникает через ГЭБ). Инсулин может оказывать действие только на нервные клетки периферических тканей. Основные транспортёры глюкозы в нервной ткани — ГЛЮТ-3 и ГЛЮТ-1.

Особенности использования глюкозы

Содержание глюкозы в головном мозге невелико, и в условиях гипогликемии дефицит глюкозы обнаруживается уже через несколько минут. Запасы гликогена как источника глюкозы в головном мозге также незначительны. Гликоген в основном накапливается в астроцитах, где он при необходимости окисляется до лактата и поступает в качестве источника энергии в нейроны.



Пути использования глюкозо-6-фосфата в нервной ткани:

- окисление до воды и углекислого газа с целью получения энергии;
- окисление в пентозофосфатном пути (один из основных путей использования глюкозо-6-фосфата в нейроглии); НАДФН(H⁺), образующийся в пентозофосфатном пути, расходуется для синтеза ВЖК и холестерина;
- окисление до ацетил-SКоА, который является предшественником для синтеза ВЖК и холестерина;
- окисление до промежуточных метаболитов с последующим синтезом аминокислот (в основном глутамата и аспартата);
- синтез углеводных компонентов ганглиозидов, выполняющих рецепторные функции, и цереброзидов.

Обмен аминокислот в нервной ткани

- Свободные аминокислоты в тканях мозга содержатся в большем количестве (до 8–10 раз больше), чем в плазме крови и периферических тканях, благодаря высокому градиенту концентрации аминокислот между кровью и мозгом, который поддерживается активным транспортом аминокислот через ГЭБ.
- До 75% всех аминокислот составляют глутамат, аспартат и их производные. Глутамат, помимо участия в синтезе белка и трансаминировании, выполняет в головном мозге две важных функции:
 - ◆ образования ГАМК;
 - ◆ обезвреживания аммиака (образующийся при этом глутамин свободно диффундирует через клеточную мембрану и переходит в кровоток или спинномозговую жидкость, удаляя из мозга токсичный аммиак).

Определение содержания глутамина в спинномозговой жидкости при таких состояниях, как печёночная кома, даёт информацию о количестве аммиака, достигающего мозга.

Обмен липидов в нервной ткани

- Высокая способность к синтезу ВЖК. Нейроны способны синтезировать на основе линолевой и линоленовой ВЖК самые длинные полиненасыщенные ВЖК в организме человека.
- Низкая активность β -окисления ВЖК и относительно высокая активность α -окисления ВЖК с разветвлённой цепью. Помимо низкой активности ферментов β -окисления, это связано с малой проницаемостью ГЭБ для ВЖК.
- Скорость обновления липидов (особенно холестерина, цереброзидов, сфингомиелина) в нервной системе достаточно низка. Исключение составляют фосфатидилхолины и фосфатидилинозитолы — среднее время их жизни составляет несколько суток.
- Пул холестерина ЦНС составляет около 35–40% всего холестерина организма и в очень незначительной степени обменивается с холестерином плазмы крови. Потребность ЦНС в холестерине удовлетворяется практически полностью за счёт собственного синтеза.

Обмен нуклеотидов в нервной ткани

- Пуриновые нуклеотиды могут как самостоятельно синтезироваться в клетках нервной системы, так и поступать в мозг через ГЭБ.
- Пиримидиновые нуклеотиды в клетках мозга не синтезируются (отсутствует фермент начальных стадий синтеза карбамоилфосфатсинтетаза), а поступают через ГЭБ в виде УМФ, который затем превращается в другие пиримидиновые нуклеотиды.
- В нейронах высокое содержание РНК. Это связано с активным процессом синтеза белка. Характерной особенностью нервной ткани является высокое значение среднего соотношения РНК/ДНК. В нервной ткани оно может достигать 50 (для сравнения: в клетках печени, поджелудочной железы, почек составляет не более 4–5).
- Кроме участия в синтезе нуклеиновых кислот, пуриновые нуклеотиды являются предшественниками в синтезе вторичных внутриклеточных посредников передачи гормонального сигнала цАМФ и цГМФ. Их содержание в головном мозге значительно выше, чем во многих других тканях.

Энергетический обмен в нервной ткани

- Высокая интенсивность энергетического обмена по сравнению с другими тканями. Хотя мозг составляет только 2% массы тела, его метаболические потребности чрезвычайно высоки. Он использует около 20% общего количества кислорода (до 50% у детей в возрасте до 4 лет) и 20% общего количества глюкозы.
- Глюкоза является основным источником энергии в нервных клетках (астроциты используют глюкозу, а нейроны — в основном лактат, поступающий из астроцитов). При недостатке глюкозы потребности клеток нервной ткани в энергии обеспечиваются за счёт окисления кетоновых тел. Окисление кетоновых тел после 48 ч голодания обеспечивает до 20% общей потребности в энергии головного мозга, после недели голодания — до 60%. Мозг практически не использует в качестве источника энергии ВЖК.
- Различная скорость потребления кислорода отдельными участками ЦНС: кора больших полушарий > мозжечок > промежуточный мозг > средний и продолговатый мозг > спинной мозг.
- Тканевое дыхание в нейронах более интенсивно, чем в глиальных клетках.
- Примерно 70% всей производимой в мозге АТФ расходуется для поддержания мембранного потенциала с помощью Na^+/K^+ -АТФазы и других процессов, участвующих в транспорте ионов через мембрану.
- Резервным источником АТФ в головном мозге является креатинфосфат. В клетках головного мозга его содержится примерно 1,3% общего количества в организме.

09.02 Особенности липидного состава нейрональных мембран

Для нервной ткани характерно особенно высокое содержание липидов — до 50% сухой массы ткани. Наиболее распространённые липиды — сложные липиды (глицерофосфолипиды, сфингофосфолипиды, плазмалогены, гликолипиды, в том числе цереброзиды и ганглиозиды) и незатерифицированный холестерин. Основные представители глицерофосфолипидов в нервной ткани — фосфатидилхолины и фосфатидилэтаноламины; сфингофосфолипидов — сфингомиелины.

Более 60% всех липидов серого вещества головного мозга составляют фосфолипиды, в белом веществе содержание фосфолипидов ниже — около 40%. В белом веществе содержание холестерина, сфингомиелинов и особенно цереброзидов больше, чем в сером веществе.

В нервной ткани не запасаются ТАГ, а эфиры холестерина встречаются только в миелинизированных участках нервных волокон. Для нервной ткани характерно высокое содержание полиненасыщенных длинноцепочечных ВЖК (с числом атомов С 20–26).

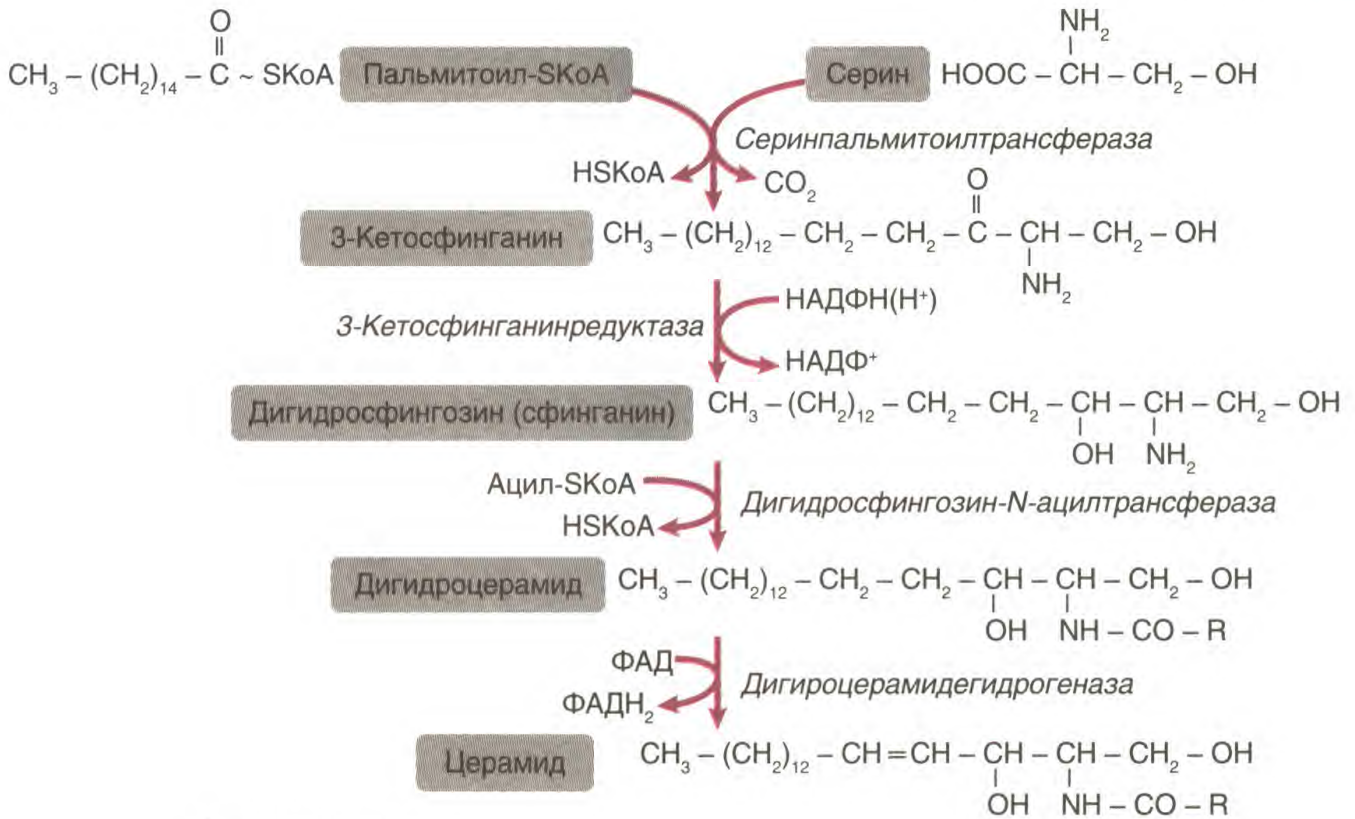
Функции липидов нейрональных мембран

Липиды нейрональных мембран	Основные функции
Ганглиозиды	В сером веществе головного мозга самое высокое содержание ганглиозидов во всём организме — до 10–12% всех липидов мембраны. Ганглиозиды мембран клеток нервной ткани принимают участие в регуляции межклеточного распознавания, клеточной адгезии, подвижности и роста аксонов через гликосинаптические микродомены. Кроме того, ганглиозиды играют основную роль в рецепторной сигнализации, связанной с ионными каналами
Цереброзиды, сульфocereброзиды	Цереброзиды и сульфocereброзиды — специфические липидные компоненты миелина. Сульфocereброзиды участвуют в рецепции опиоидов
Фосфолипиды (глицерофосфолипиды и сфингомиелины)	Основные структурные компоненты мембран нейронов. Фосфатидил-инозитолы и продукты их обмена участвуют в передаче рецепторного сигнала, в частности путём регуляции транспорта Ca^{2+}
Плазмалогены	Плазмалогены участвуют в синтезе полиненасыщенных ВЖК, в первую очередь арахидоновой, выполняя функции промежуточного депо, через которые ВЖК транспортируются к мембранным диацилфосфолипидам
Холестерин	На долю холестерина приходится около 25% суммарного содержания липидов в нервной ткани. Содержание эфиров холестерина чрезвычайно низкое. Участвует в формировании липидных рафт и обеспечивает жёсткость нейрональных мембран

Сфинголипиды

Сфинголипиды — класс липидов, состоящих из многоатомного аминок спирта сфингозина, связанного амидной связью с ацильной группой, а также с полярной группой (как правило, углеводным остатком).

Церамиды — сфинголипиды, состоящие из двух компонентов: сфингозина и одного остатка ВЖК. Синтез церамидов происходит на цитоплазматической поверхности ЭПР, где расположена серинпальмитоилтрансфераза (скорость-лимитирующий фермент). На основе церамидов синтезируются сфингомиелины и гликоцилинголипиды.

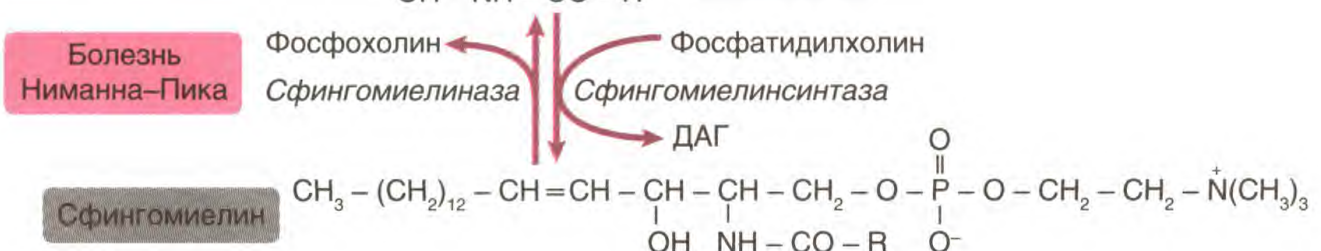
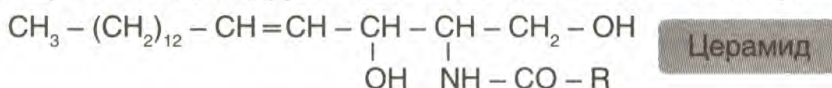


Сфингомиелины

Сфингомиелины — сфинголипиды, содержащие в качестве полярной группы фосфохолин (таким образом, могут быть также классифицированы как фосфолипиды).



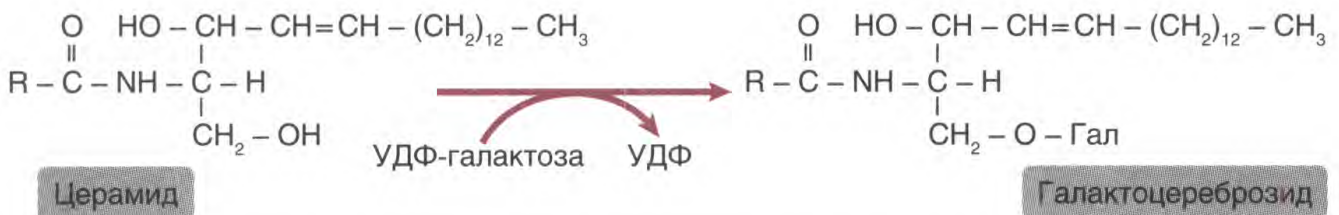
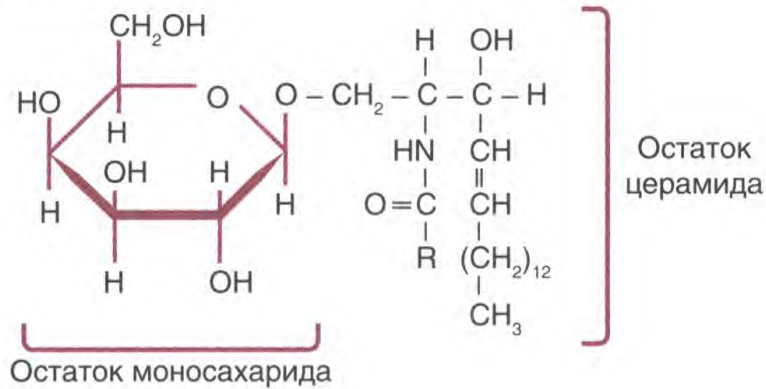
Сфингомиелины образуются путём переноса фосфохолина от фосфатидилхолина на церамид в реакции, катализируемой сфингомиелинсинтазой (два изофермента — один находится в аппарате Гольджи, другой связан с плазматической мембраной).



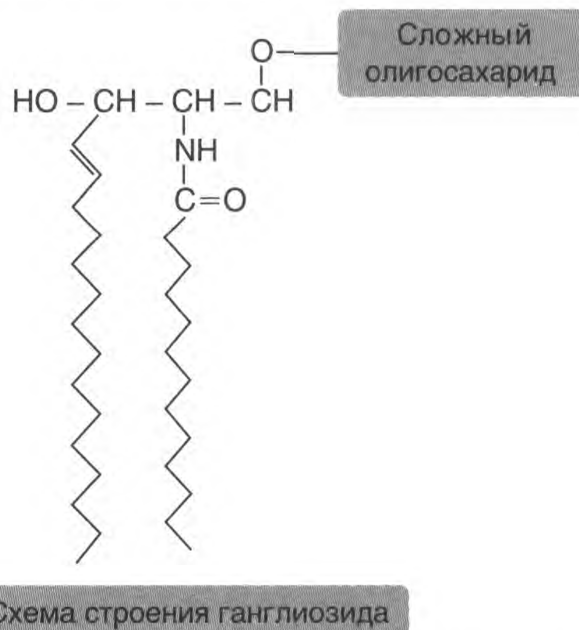
Гликофинголипиды

Гликофинголипиды — класс соединений, состоящих из церамида и углеводного фрагмента (моно- или олигосахаридного): цереброзиды, сульфатиды, глобозиды и ганглиозиды.

Цереброзиды — гликофинголипиды, содержащие в качестве полярной группы моноуглеродный 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.



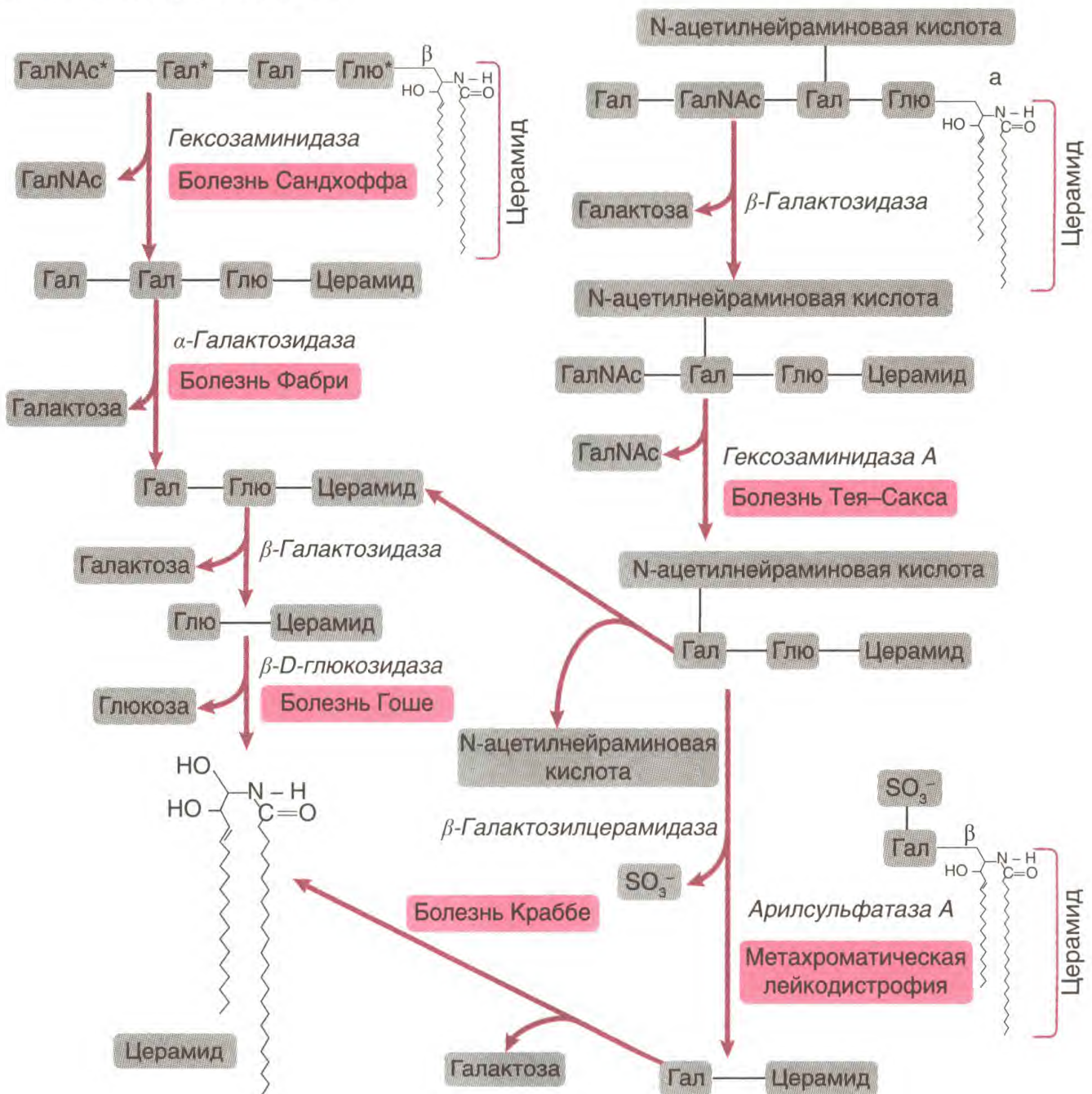
Ганглиозиды — специфические липиды гликокаликса нейрональных мембран, гликофинголипиды, в составе которых присутствует сиаловая кислота.



Ганглиозиды локализованы главным образом в синаптических мембранах. В силу большей, чем у фосфолипидов, гидрофобности (за счёт наличия углеводных цепочек) ганглиозиды повышают жёсткость мембран.

Сфинголипидозы

Сфинголипидозы — группа лизосомных болезней накопления, связанных с нарушением метаболизма сфинголипидов.



Болезнь Фабри

Наследование X-сцепленное, распространённость от 1:40 000 до 1:500 000 новорождённых. Сопровождается накоплением ганглиозида глоботриаозилцерамида (CD77, Gb3). Симптомы неспецифические:

- боль (не локализованная или только в конечностях, или только в ЖКТ);
- почечная недостаточность и протеинурия;
- сердечная недостаточность и рестриктивная кардиомиопатия;
- кожные проявления: ангиokerатомы, нарушения потоотделения (ангидроз или гипергидроз).

Для лечения используется ферментозаместительная терапия: агалсидаза альфа и агалсидаза бета. Прогноз жизни, как правило, благоприятный.

Болезнь Гоше

Самая распространённая из лизосомных болезней накопления. Врождённая недостаточность β -D-глюкозидазы ведёт к накоплению глюкоцереброзида в клетках ретикулоэндотелиальной системы, особенно в печени, селезёнке и костном мозге.

	Тип 1 Ненейропатический	Тип 2 Нейропатический инфантильный	Тип 3 Подострый нейропатический ювенильный
Возраст начала заболевания	Различный, юношеский	4–5 мес	Различный, чаще дошкольный
Поражаемые органы	Селезёнка, печень, костная ткань	Мозг, селезёнка, печень	Мозг, селезёнка, печень, костная ткань
Неврологические симптомы	Отсутствуют	Тяжелые множественные припадки, гипертонус, выраженная задержка умственного развития, апноэ	Миоклонус, припадки, деменция
Характер прогрессирования	Весьма различное	Быстрое, стереотипное	Умеренно различное

Основные клинические проявления (тип 1): гепатоспленомегалия, слабость, геморрагический синдром, костные боли, в том числе костные кризы, нарушение подвижности в суставах, обусловленное асептическим некрозом, патологические переломы, отставание в физическом и половом развитии.

Пожизненная ферментная заместительная терапия (имиглуцераза, велаглуцераза альфа, талиглуцераза альфа) показана больным с подтверждённым диагнозом болезни Гоше типов 1 и 3, у которых имеются клинически значимые не-неврологические проявления болезни.

Болезнь Тея–Сакса

Основа патогенеза — накопление ганглиозида GM2 в нейронах. Описаны 3 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.

Болезнь Краббе

Дефицит галактозилцерамидазы приводит к образованию психозина, токсичного для олигодендроцитов. Клинические проявления включают неспецифические симптомы, впервые появляющиеся в возрасте 3–6 мес: лихорадка, рвота, задержка физического и умственного развития, глухота, атрофия зрительного нерва, приводящая к слепоте. При аутопсии выявляются многоядерные глободные клетки, димиелинизация и разрушение клеток мозга. Трёхлетняя выживаемость не превышает 15%.

Болезнь Ниманна–Пика типа А и В

Дефицит сфингомиелиназы приводит к накоплению липидов в ЦНС, паренхиматозных органах и костном мозге. Накопление сфингомиелина в ЦНС приводит к атаксии, дистонии, нарушениям речи и глотания, сна, снижению интеллекта.

Тип А: классический инфантильный. В детском возрасте появляются гепатоспленомегалия и прогрессирующее поражение ЦНС. Как правило, дети живут не более 2 лет. Заболеваемость 1:250 000 новорождённых, выше среди евреев-ашкенази: 1:40 000.

Тип В: висцеральный. Гепатоспленомегалия и поражение ЦНС, лёгочные инфекции. Заболевание манифестирует во взрослом возрасте.

09.03 Особенности белкового состава нейронов

Белки составляют примерно 40% сухой массы нервной ткани. К простым белкам нервной ткани относятся:

- нейроальбумины и нейроглобулины (незначительно отличаются от аналогичных белков сыворотки крови);
- катионные белки (в том числе гистоны);
- опорные белки (нейросклеропротеины).

Большую часть растворимых белков нервной ткани (до 90%) составляют нейроальбумины.

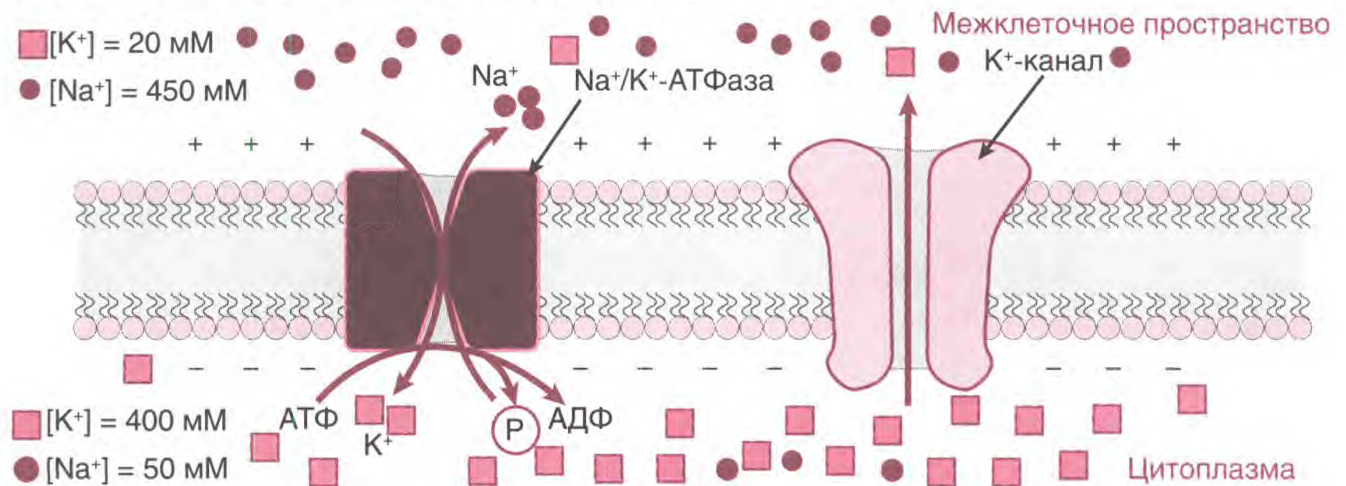
Основные представители нейросклеропротеинов — нейростромины, нейроколлагены, нейроэластины и др. Эти белки встречаются в основном в белом веществе головного мозга, а также в периферической нервной системе.

Специфические белки нейрональных мембран

Белок	Локализация и особенности состава	Функция
Семейство белков S-100 (белок Мура)	Сосредоточены преимущественно в астроцитах (85–90%), в олигодендроцитах и в нейронах содержание относительно невелико. Около 15% общего количества в нервной ткани локализовано в мембранах (в пре- и постсинаптических мембранах, ядерных мембранах и плазматических мембранах олигодендроглии), остальная часть — в цитоплазме. Содержит большое количество остатков глутаминовой и аспарагиновой кислот	Кислый Ca^{2+} -связывающий белок. Концентрация S-100 возрастает при обучении (тренировках) и формировании условных рефлексов. Функциональная роль S-100, по-видимому, связана с регуляцией проницаемости ионных каналов посредством связывания свободных ионов Ca^{2+} , в присутствии которых ряд каналов становится непроницаемым для ионов K^+ и Na^+
Белок 14-3-2	Локализован в основном в нейронах; в нейроглиальных клетках содержание невелико. Содержит большое количество остатков глутаминовой и аспарагиновой кислот	Концентрация 14-3-2 возрастает при обучении (тренировках). Фосфорилируется при участии ДАГ-зависимой и Ca^{2+} -зависимой протеинкиназы C, что приводит к относительно продолжительному изменению заряда и состояния каналов постсинаптической мембраны и состоянию «проторенности» синапса
Фодрин	Структурный белок постсинаптических мембран глутаматергических синапсов	Принимает участие в синаптической передаче и блокирует рецепторы глутамата
Специфические гликопротеины	Существуют в цитоплазматической и мембраносвязанной форме. Локализованы во всех клетках нервной системы	Входят в состав сложных надмолекулярных образований синаптических мембран и других структурных образований клетки. Участвуют в образовании межклеточных контактов, обеспечивая взаимное узнавание и адгезию определённых нейронов, участвуют в синаптической передаче, рецепторных реакциях, формировании и хранении памяти

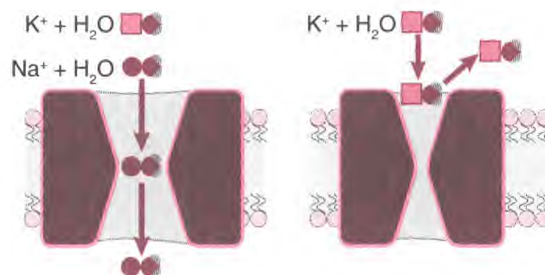
09.04 Потенциал покоя и потенциал действия

Потенциал покоя — мембранный потенциал возбудимой клетки (нейрона, кардиомиоцита) в невозбуждённом состоянии; разность электрических потенциалов на внутренней и наружной поверхности мембраны ($\Delta\psi$). У нейронов и нервных волокон $\Delta\psi$ обычно составляет -70 мВ. Возникает вследствие относительного дефицита положительно заряженных ионов внутри клетки в результате работы Na^+/K^+ -АТФазы и (в большей мере) последующей утечки ионов K^+ из цитоплазмы клетки в межклеточное пространство.

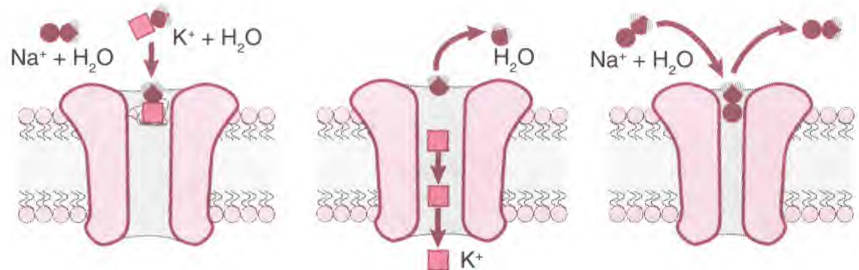


В состоянии покоя внутри клетки накапливается много анионов органических кислот и ионов K^+ , концентрация которых в 30 раз больше, чем снаружи; ионов Na^+ , наоборот, снаружи клетки в 10 раз больше, чем внутри. В покое мембрана нервных клеток наиболее проницаема для K^+ , и очень мало проницаема для Na^+ . Селективность мембранных каналов в отношении ионов регулируется их зарядом или размером.

Na^+ -каналы: пропускают гидратированные ионы Na^+ (в комплексе с водой), но не пропускают гидратированные ионы K^+ из-за их большого размера



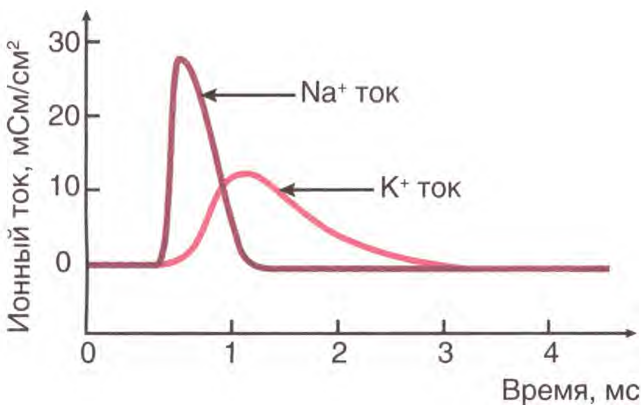
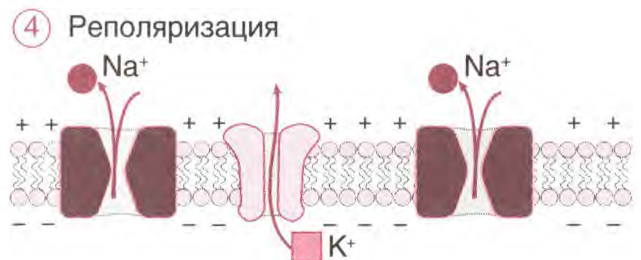
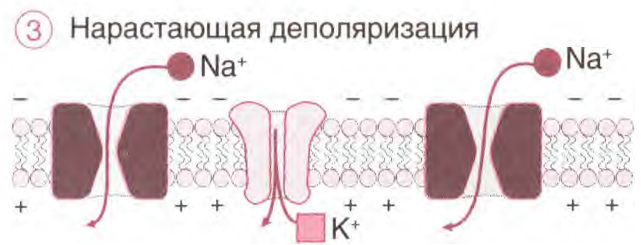
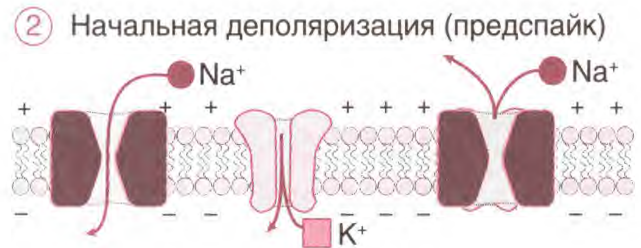
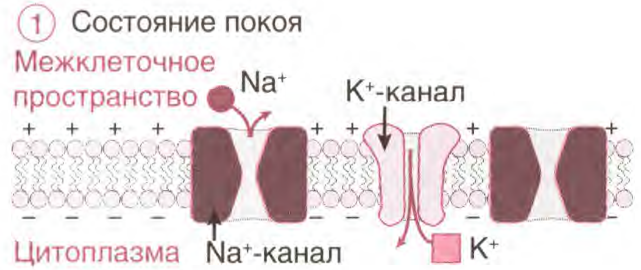
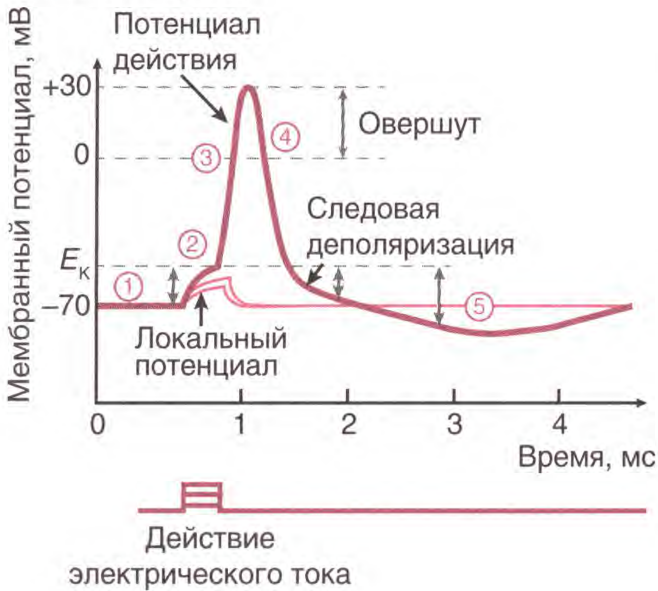
K^+ -каналы: пропускают свободные (негидратированные) ионы K^+ (они достаточно крупные и могут стабилизироваться карбонильными группами фильтра канала). В отличие от K^+ , свободные ионы Na^+ слишком маленькие и не могут стабилизироваться, а гидратированные — слишком большие и не проходят в канал

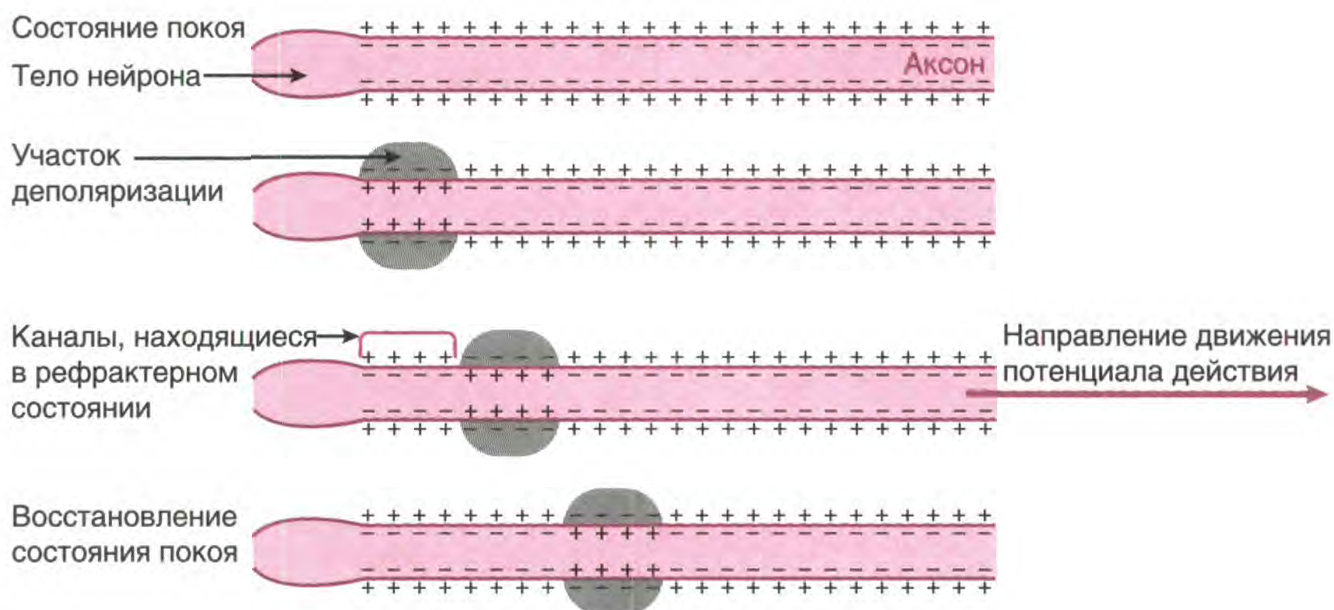


Потенциал мембраны изменяется под действием химического сигнала, поступающего через синапс или путём диффузной передачи через межклеточную среду. Если мембранный потенциал смещается в положительную сторону (деполяризация), возникает потенциал действия.

Аксональный потенциал действия

Потенциал действия — волна возбуждения, перемещающаяся по мембране клетки в виде кратковременного изменения мембранного потенциала на небольшом участке возбудимой клетки (нейрона или кардиомиоцита), в результате которого наружная поверхность этого участка мембраны становится отрицательно заряженной по отношению к внутренней поверхности, в то время как в покое она заряжена положительно. Потенциал действия — физиологическая основа нервного импульса.





Преобразование сенсорными клетками воспринимаемых сигналов в рецепторный потенциал происходит посредством изменения проницаемости ионных каналов, что может реализовываться за счёт различных механизмов, в том числе при участии G-белков, вторичных посредников, нейромедиаторов или путём фосфорилирования каналов. В естественных условиях в нейронах ЦНС потенциал действия первично возникает в области аксонного холмика, в афферентных нейронах — в ближайшем к сенсорному рецептору перехвате Ранвье нервного окончания. Если деполяризация мембраны нейрона достигает определённого порогового уровня или превышает его, клетка возбуждается, и по аксонам распространяется волна электрического сигнала. Это приводит к изменению проницаемости ионных каналов и преобразованию биохимического сигнала в рецепторный потенциал (колебание разности потенциалов плазматической мембраны). При проведении нервного импульса открываются потенциал-зависимые Na^+ -каналы и положительно заряженные ионы Na^+ лавинообразно «врываються» в цитоплазму по градиенту концентрации, пока он не будет уравновешен положительным электрическим зарядом. Вслед за этим потенциал-зависимые каналы инактивируются, и отрицательный потенциал покоя восстанавливается за счёт диффузии из клетки положительно заряженных ионов K^+ . Распространение потенциала действия по мембране нервной клетки обусловлено тем, что локальное изменение мембранного потенциала стимулирует открытие соседних потенциал-управляемых ионных каналов, что приводит к распространению волны деполяризации.

Однонаправленное проведение потенциала действия обеспечивается рефрактерностью натриевых каналов — после открытия они на некоторое время инактивируются и не могут открыться ни при каких значениях мембранного потенциала. Поэтому на участке аксона, где до этого уже «прошёл» потенциал действия, он не возникает.

Дендритный спайк

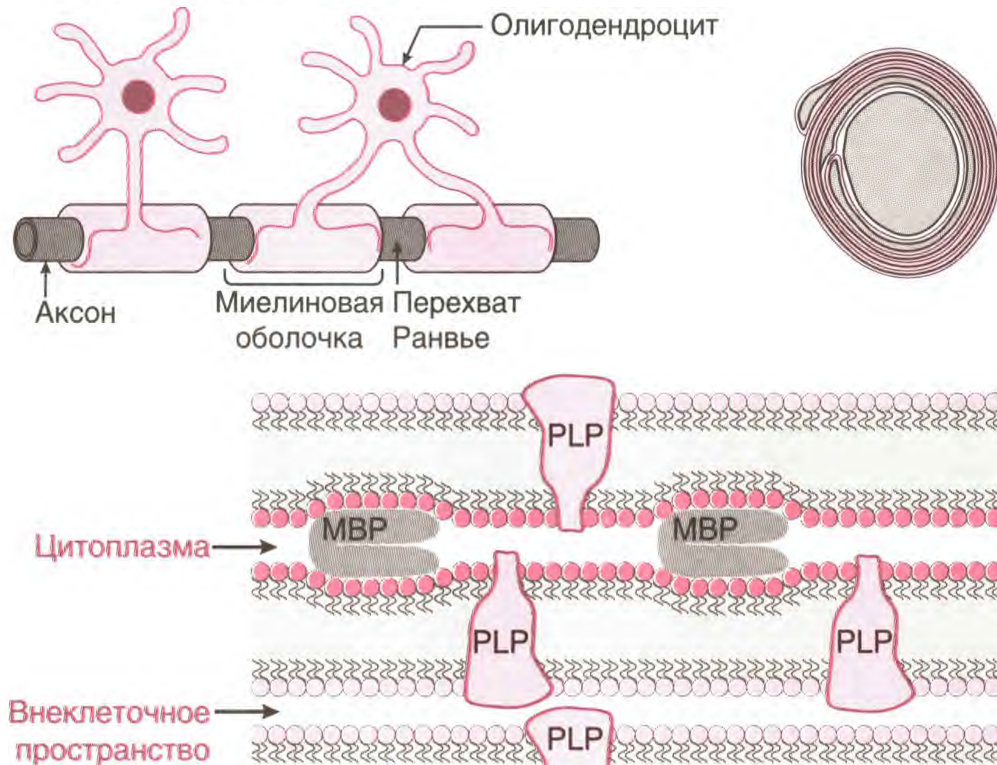
Дендритный спайк — потенциал действия, генерирующийся в дендритах при их фокальной стимуляции. Аналогично аксональному потенциалу действия имеет порог возбуждения, рефрактерный период и активно распространяется на определённое расстояние, однако обычно гораздо медленнее. В отличие от аксональных «всё-или-ничего» потенциалов действия, дендритные спайки варьируются в амплитуде и регулируются недавней нейронной историей синаптической и потенциальной активности. Также, в отличие от аксонального потенциала действия, дендритные спайки кардинально ослабевают во время распространения к телу нейрона, часто не вызывая распространения потенциала действия по аксону.

По механизму развития выделяют:

- Na^+ - или Ca^{2+} -спайки (генерируются с помощью потенциал-зависимых Na^+ - или Ca^{2+} -каналов);
- NMDA-спайки (генерируются в ответ на активацию NMDA-рецепторов).

09.05 Миелин

Миелиновая оболочка — электроизолирующая оболочка, покрывающая аксоны. Миелиновую оболочку образуют глиальные клетки: в периферической нервной системе — шванновские клетки, в ЦНС — олигодендроциты. Миелиновая оболочка формируется из плоского выроста тела глиальной клетки, многократно оборачивающего аксон. Цитоплазма между билипидными слоями практически отсутствует, в результате чего миелиновая оболочка представляет собой, по сути, множество слоёв клеточной мембраны.



Особенности химического строения миелиновой оболочки

Из всех существующих мембран миелин имеет самое низкое содержание воды и самое высокое отношение липидов к белку. В миелине содержание белка составляет 15–30%, липидов — 70–85% (сухой массы), из них холестерин составляет 25–28%, общие галактолипиды — 27–30%, а фосфолипиды — 41–45%.

- Наиболее типичные липиды миелина — цереброзиды, обычно в сульфатированной форме, и плазмалогены, в состав которых входит большое количество оксипроизводных ВЖК. Цереброзиды играют важную роль в поддержании стабильности миелина. Также в миелине присутствуют холестерин и фосфолипиды.
- Белки миелина очень медленно обмениваются — средний период их полураспада составляет 14 дней.
- Для миелина характерно наличие специфических белков — MBP и PLP (в ЦНС) или P0 и P22 (в периферической нервной системе), определяющих укладку мембраны олигодендроцита в миелиновую оболочку.

Процесс миелинизации регулируется при участии нескольких вариантов GPCR (GPR56, GPR17 и GPR37), которые экспрессируются в различные периоды жизни олигодендроцита. GPR37 стимулирует миелинизацию через аденилатциклазу и каскад MAPK.

MBP — основной белок миелина (*Myelin basic protein*)

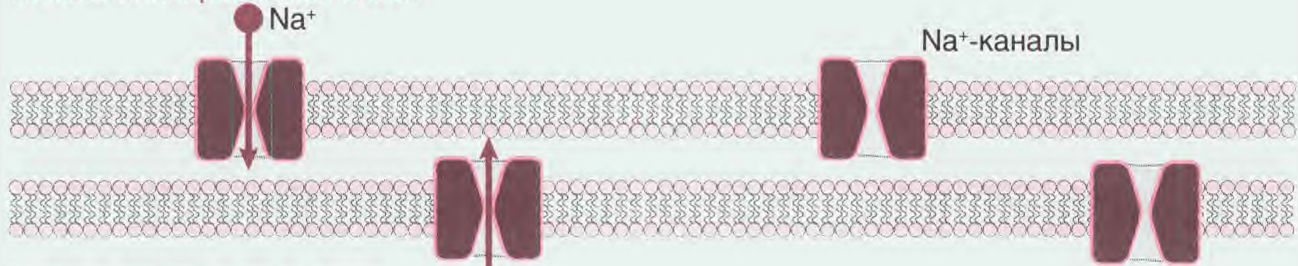
PLP — протеолипидный белок (*Proteolipid protein*)

Потенциал действия в миелинизированных волокнах

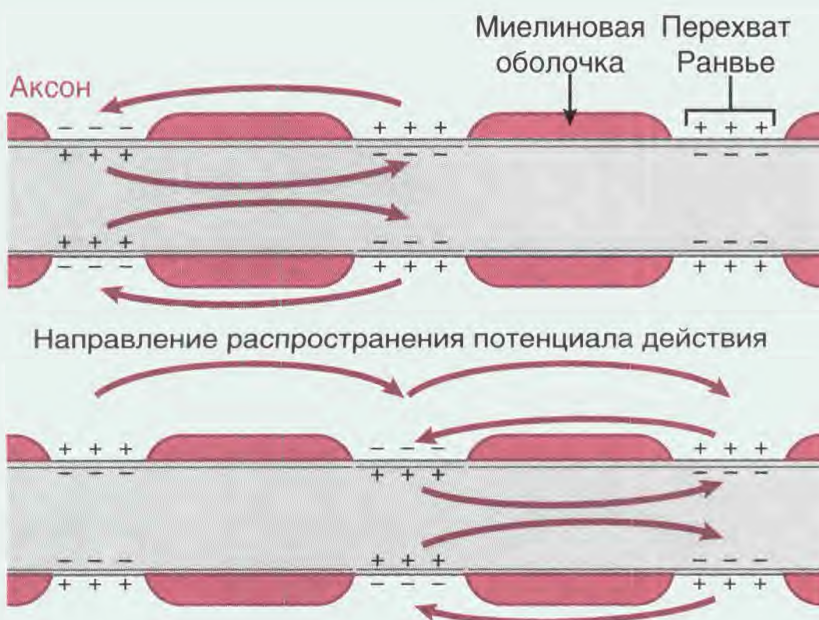
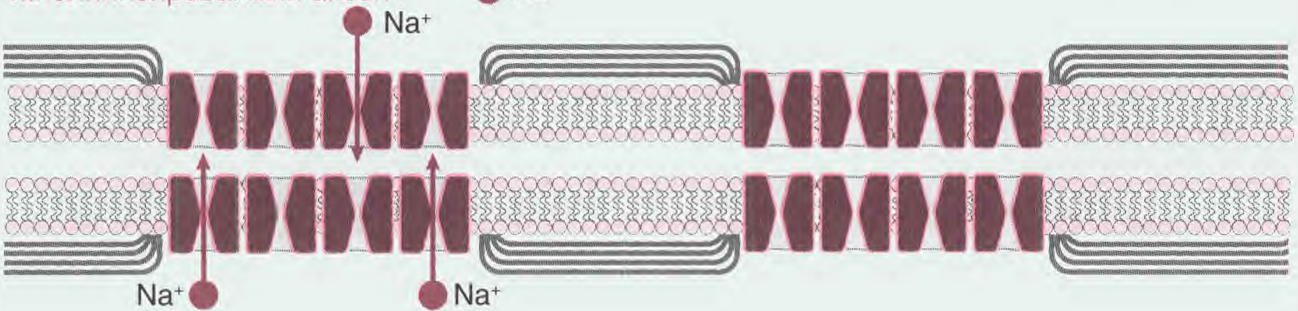
Структурная организация миелина позволяет проводить импульс в аксоне с максимальной скоростью и минимальной затратой энергии. По немиелинизированному волокну потенциал действия распространяется непрерывно. По миелинизированному волокну потенциал действия распространяется скачкообразно (сальтаторное проведение). Миелин прерывается в области перехватов Ранвье, которые встречаются через промежутки длиной примерно 1 мкм. В связи с тем что ионные токи не могут проходить сквозь миелин, вход и выход ионов в нейрон осуществляется лишь в области перехватов Ранвье.

В связи с этим возбуждение переходит скачкообразно, от одного перехвата к другому.

Немиелинизированный аксон



Миелинизированный аксон



Экономичность сальтаторного проведения импульса в энергетическом плане связана с тем, что возбуждаются только перехваты Ранвье, площадь которых меньше 1% мембраны, и, следовательно, необходимо значительно меньше энергии для восстановления трансмембранных градиентов Na^+ и K^+ .

Это увеличивает скорость проведения нервного импульса: по миелинизированным волокнам импульс проводится приблизительно в 5–10 раз быстрее, чем по немиелинизированным. При диаметре волокна около 2 мкм и отсутствии миелиновой оболочки скорость проведения будет составлять ~1 м/с, а при наличии даже слабой миелинизации при том же диаметре волокна — 15–20 м/с. В волокнах большего диаметра, обладающих толстой миелиновой оболочкой, скорость проведения может достигать 120 м/с.

Патология миелина

Демиелинизирующие заболевания — заболевания нервной системы, при которых изменяется структура белков или липидов миелиновой оболочки нейронов, что приводит к нестабильности миелина и нарушению проведения сигнала по нервным волокнам.

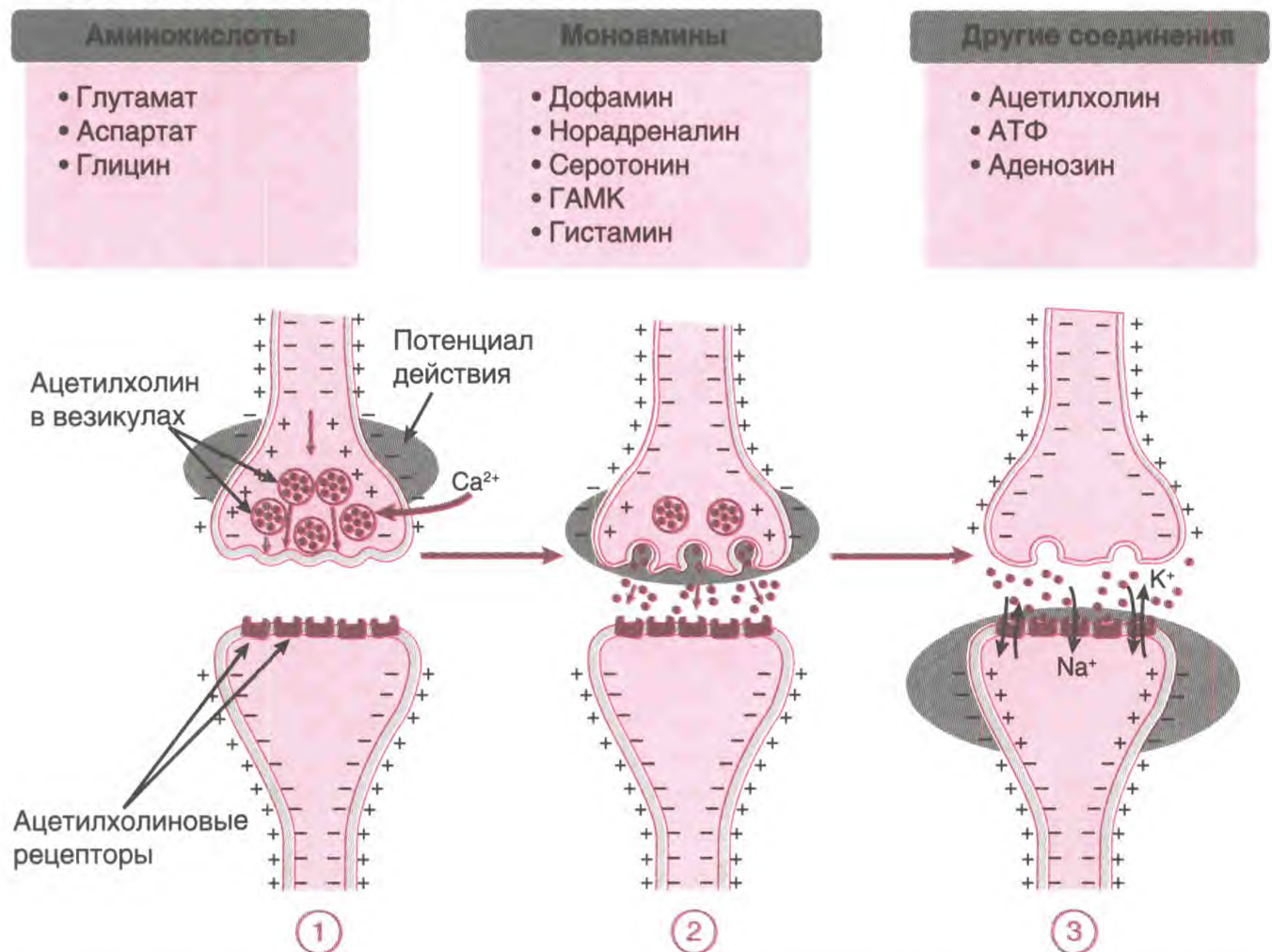
	Миелокластические (демиелинизирующие заболевания) — нормальный миелин разрушается вследствие токсических или аутоиммунных причин	Рассеянный склероз, оптический нейромиеелит (болезнь Девика), идиопатические воспалительные демиелинизирующие заболевания
Поражения ЦНС	Лейкодистрофические (или дисмиелинизирующие заболевания) — образуется патологический миелин	Нейропатии, в том числе связанные с дефицитом витамина В ₁₂ ; центральный понтинный миелит; лейкоэнцефалопатии и лейкодистрофии (болезнь Краббе, метахроматическая лейкодистрофия, болезнь Рефсума)
Поражение периферической нервной системы	Синдром Гийена–Барре, болезнь Шарко–Мари–Тута, прогрессирующая воспалительная нейропатия	

Демиелинизирующие заболевания

Болезнь Краббе	Наследственный дефицит галактозилцерамидазы (отщепляет галактозу от галактоцереброзидов), сопровождается накоплением психозина, токсичного для олигодендроцитов. Манифестирует неспецифическими симптомами в возрасте 3–6 мес (лихорадка, рвота, слабость, глухота, атрофия зрительного нерва, задержка умственного и физического развития). Летальный исход, как правило, наступает в течение 2–3-го года жизни
Болезнь Ниманна–Пика	Наследственный дефицит сфингомиелинфосфодиэстеразы-1 (нарушается распад сфингомелина). Тип А — классический инфантильный тип, сопровождается гепатоспленомегалией и накоплением сфингомиелина в ЦНС, что проявляется атаксией, дистонией, нарушениями речи и глотания, сна и умственного развития. Летальный исход, как правило, наступает в течение 1–2-го года жизни
Метахроматическая лейкодистрофия	Наследственный дефицит арилсульфатазы А. Накопление цереброзида сульфата приводит к разрушению миелиновой оболочки нервных волокон. Проявляется постепенным нарастанием мышечной слабости, снижением глубоких сухожильных рефлексов, на поздних стадиях — атаксией, дизартрией, афазией, параличом и атрофией зрительного нерва
Болезнь Рефсума	Наследственный дефицит α -гидроксилазы, деградирующей фитановую кислоту (жирная кислота с разветвлённой углеводородной цепью). Накапливающаяся фитановая кислота этерифицирует лецитин миелина, нарушает структуру и стабильность миелиновых мембран
Нарушения миелинизации при дефиците витамина В ₁₂	Причиной нарушения миелинизации нервных волокон при дефиците витамина В ₁₂ является накопление в нервных клетках метилмалонил-SКоА (коферментная форма витамина В ₁₂ — 5'-дезоксаденозилкобаламин, участвует в реакции превращения метилмалонил-SКоА в сукцинил-SКоА), который включается в синтез жирных кислот, что приводит к образованию разветвлённых ВЖК и тормозит синтез линейных ВЖК, необходимых для образования миелиновой оболочки

09.06 Нейромедиаторы

Нейромедиаторы (нейротрансмиттеры) — низкомолекулярные химические соединения, участвующие в передаче электрохимического импульса от нейронов к другим нервным, мышечным или железистым клеткам. Выделение молекул нейромедиатора в синаптическую щель происходит под действием нервного импульса. Молекулы нейромедиаторов взаимодействуют со специфическими рецепторами постсинаптической мембраны, вызывая изменение тока ионов через неё, что приводит к деполяризации мембраны и возникновению потенциала действия или к гиперполяризации мембраны.



- ① Потенциал действия приводит к увеличению концентрации Ca^{2+} в пресинаптическом окончании, что вызывает слияние везикул, содержащих ацетилхолин, с пресинаптической мембраной.
- ② Ацетилхолин высвобождается в синаптическую щель и взаимодействует с рецепторами на постсинаптической мембране.
- ③ Открытие ионных каналов, сопряжённых с рецепторами ацетилхолина, изменяет потоки ионов в постсинаптическом окончании и вызывает деполяризацию постсинаптической мембраны.

Рецепторы нейромедиаторов представлены двумя основными группами:

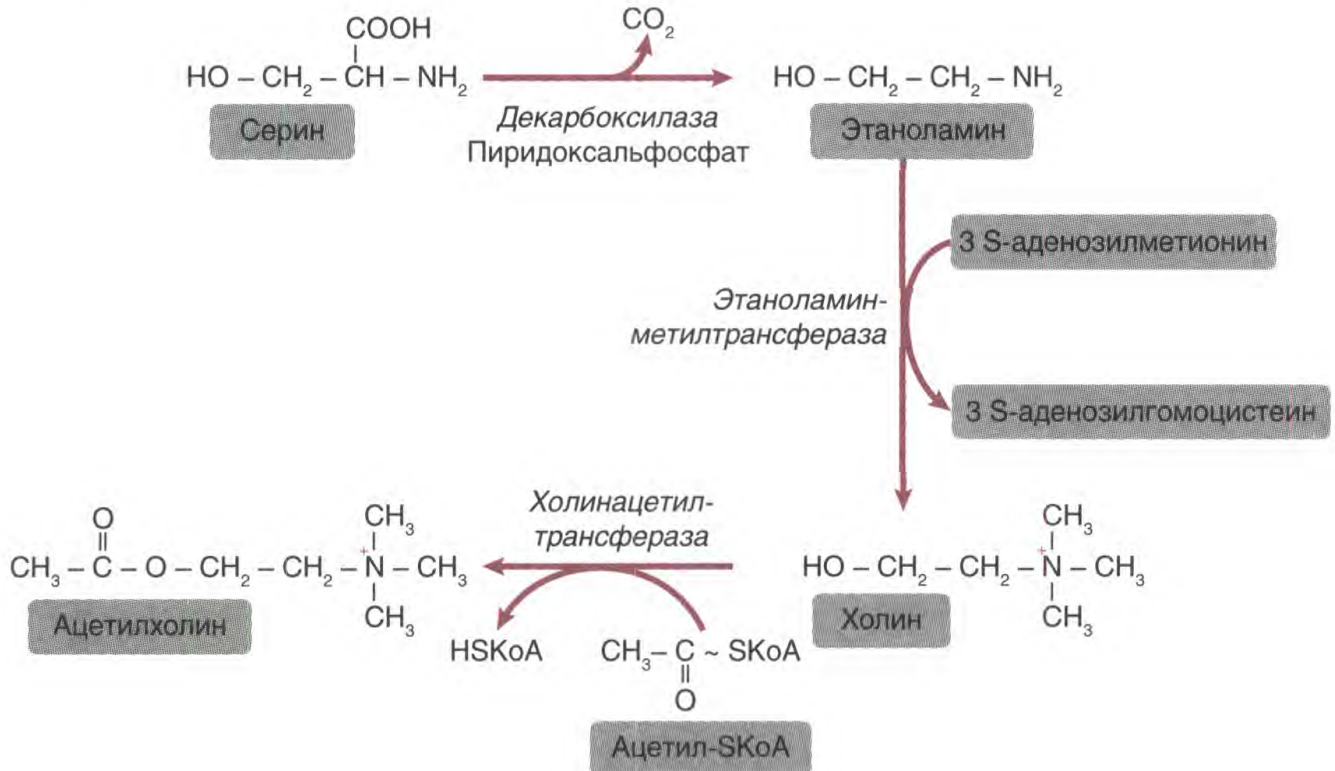
- мембранные рецепторы, связанные с ионными каналами (ионотропные) — связывание нейромедиатора приводит к кратковременному открытию канала для ионов Na^+ , K^+ , Ca^{2+} или Cl^- ;
- мембранные рецепторы, связанные с G-белками (метаботропные) — связывание с нейромедиатором приводит к изменению клеточного метаболизма.

Нейромедиатор	Основные функции
Ацетилхолин Ионотропные n_n - и n_m -; метаботропные M_1 -, M_2 -, M_3 -, M_4 -, M_5 -холинорецепторы	Основной медиатор вегетативной нервной системы, осуществляет нервно-мышечную передачу; участвует в передаче нервных импульсов с преганглионарных волокон на постганглионарные, а также с двигательных нервов на мышечные клетки
Дофамин Метаботропные рецепторы D_1 , D_2 , D_3 , D_4 и D_5	В ЦНС играет важную роль в мотивированном на вознаграждение поведении, в процессах обучения, когнитивной деятельности (в частности, в переключении внимания). На периферии регулирует высвобождение ряда гормонов (инсулин, норадреналин)
Норадреналин Метаботропные α_1 -, α_2 - и β_1 -адренорецепторы	В ЦНС является медиатором бодрствования, участвует в процессах запоминания. На периферии вызывает сокращение гладких мышц сосудов и радиальной мышцы радужки, увеличивает силу и частоту сердечных сокращений, активирует секрецию ренина
Серотонин Ионотропные $5HT_3$ -рецепторы. Метаботропные $5HT_1$ -, $5HT_2$ -, $5HT_{4-7}$ -рецепторы	Увеличивает двигательную активность за счёт секреции субстанции P в окончаниях сенсорных нейронов. На периферии участвует в регуляции сосудистого тонуса. В ЦНС участвует в контроле и регуляции эмоций, памяти, сна, мышлении
Гистамин Метаботропные H_1 -, H_2 - и H_3 -рецепторы	В ЦНС гистамин поддерживает состояние бодрствования. На периферии вызывает спазм гладких мышц (в том числе бронхов и сосудов), расширение капилляров и понижение НАД, увеличение проницаемости стенок капилляров, вызывает отёк окружающих тканей, учащает сердечные сокращения
Глутамат Ионотропные NMDA-, AMPA- и каинатные рецепторы. Метаботропные mGluR-рецепторы	Основной возбуждающий нейромедиатор в ЦНС. Через NMDA-рецепторы участвует в регулировании цикла «сон–бодрствование», через NMDA-, AMPA- и каинатные рецепторы — процессы памяти (запоминание и забывание), обучения. Через mGluR-рецепторы участвует в процессах памяти, обучения, ощущении тревоги, восприятию боли
АТФ Ионотропные рецепторы семейства P2X. Метаботропные рецепторы семейства P2Y	В ЦНС участвует в распространении сигнала. Через рецепторы P2X активирует сократительную активность мышц. Участвует в клеточной пролиферации, передаче болевых сигналов. АТФ участвует в активации свёртывания крови через рецепторы P2Y ₁₂ , которые экспрессируются на поверхности тромбоцитов
Глицин Собственный специфический рецептор глицина. Ионотропные рецепторы глутамата (NMDA), ГАМК ($GABA_A$, $GABA_C$)-рецепторы	Ингибирующий нейромедиатор в ЦНС, прежде всего в стволе мозга, спинном мозге и сетчатке (уменьшает выделение активирующих нейромедиаторов). Также является обязательным коагонистом глутамата для NMDA-рецепторов, оказывает возбуждающее действие. Коагонист рецепторов ГАМК
ГАМК Ионотропные $GABA_A$ - и $GABA_C$ -, метаботропные $GABA_B$ -рецепторы	Основной тормозной нейромедиатор в ЦНС. ГАМК-эргическая система регулирует эмоциональное поведение. Регулирует сосудистый тонус (расширяет сосуды)
Аденозин Метаботропные рецепторы	Ингибирующий нейромедиатор в ЦНС, способствует сну. Оказывает пресинаптическое тормозящее влияние на выброс ацетилхолина, норадреналина, дофамина, серотонина, ГАМК, аспартата, глутамата. На периферии оказывает противовоспалительное действие, расслабляет гладкие мышцы сосудов, вызывает бронхоспазм в лёгких

Метаболизм основных нейромедиаторов

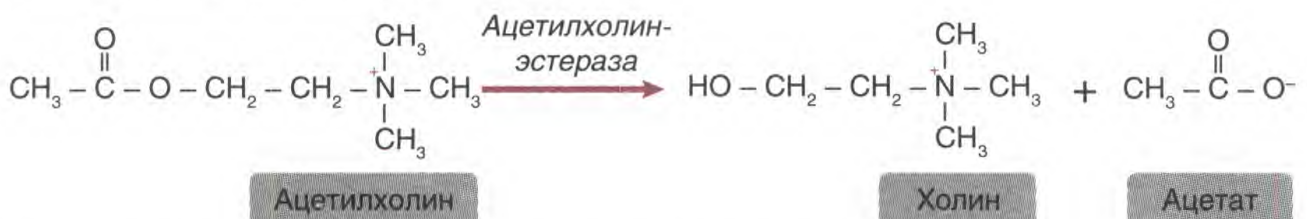
Синтез и распад ацетилхолина

Ацетилхолин — простой эфир, образованный ацетатом и аминоксиритом холином. Холин образуется из серина путём декарбоксилирования до этаноламина с последующим присоединением трёх метильных групп, источником которых служит S-аденозилметионин (SAM). Биосинтез из холина ацетилхолина под действием холинацетилтрансферазы происходит только в нервных волокнах, в тех участках, где их окончания соприкасаются с другими нервными или мышечными клетками (участках синапсов).



После поступления в просвет синапса и индукции изменения электрического потенциала в постсинаптической клетке ацетилхолин должен быть разрушен. Разрушение ацетилхолина происходит в месте контакта моторных нервных окончаний со скелетной мышцей, а также в области окончаний парасимпатических нервов при участии мембраносвязанной ацетилхолинэстеразы. Ингибиторы ацетилхолинэстеразы вызывают накопление в нервной системе большого количества ацетилхолина, что может приводить к развитию судорог и остановке дыхания:

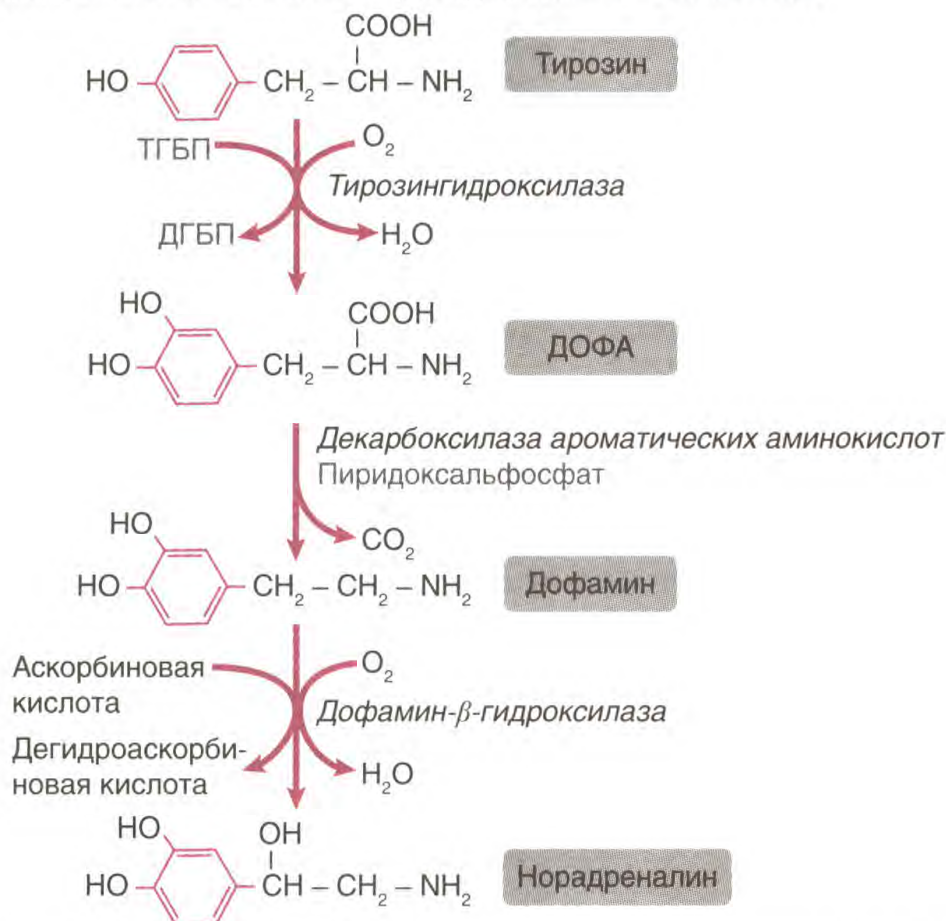
- лекарственные препараты (физостигмин, галантамин и др., используются для лечения глаукомы и миастении *gravis*);
- боевые отравляющие вещества (зарин, заман);
- инсектициды и пестициды (малатион).



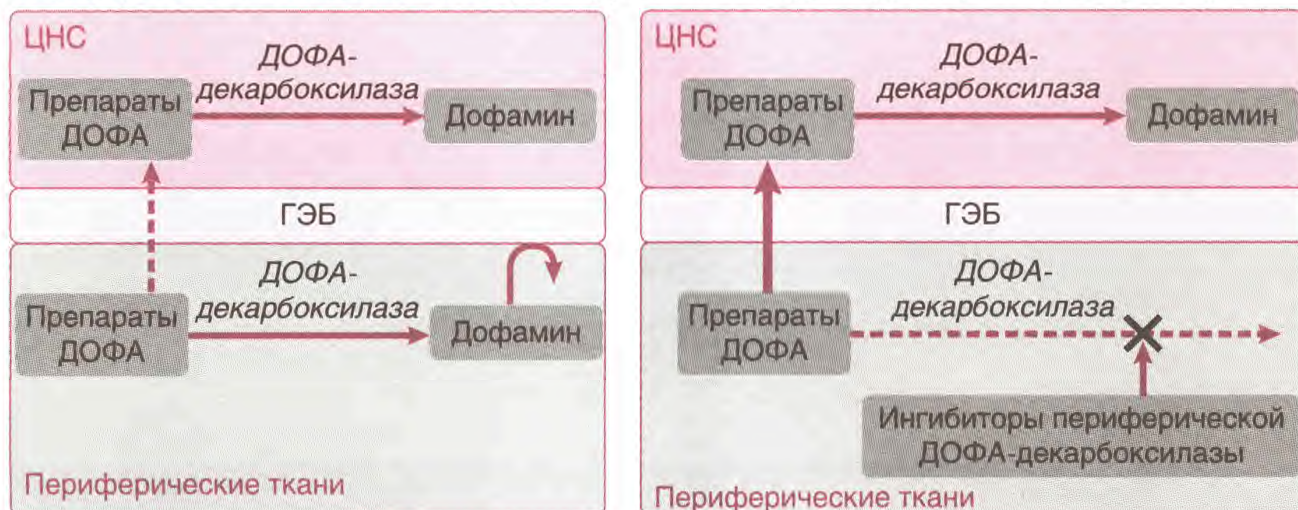
Образовавшийся в просвете синапса холин по механизму обратного нейронального захвата попадает обратно в пресинаптический нейрон.

Синтез и распад дофамина и норадреналина

Дофамин и норадреналин относятся к нейромедиаторам-катехоламинам.



Катехоламины не проникают через ГЭБ, в отличие от их предшественника ДОФА. Именно поэтому в терапии болезни Паркинсона, патогенез которой связан с низким содержанием дофамина в ЦНС, применяют не дофамин (который не проникает через ГЭБ), а препараты ДОФА. Однако большая часть введённой ДОФА под действием периферической ДОФА-декарбоксилазы превращается в дофамин, и в ЦНС попадает только незначительная часть, что существенно снижает терапевтическую ценность препаратов ДОФА. Для уменьшения этого эффекта используют комплексные препараты ДОФА с ингибиторами периферической ДОФА-декарбоксилазы, которые снижают интенсивность превращения ДОФА в дофамин в периферических тканях и, таким образом, увеличивают долю ДОФА, попадающую в ЦНС.

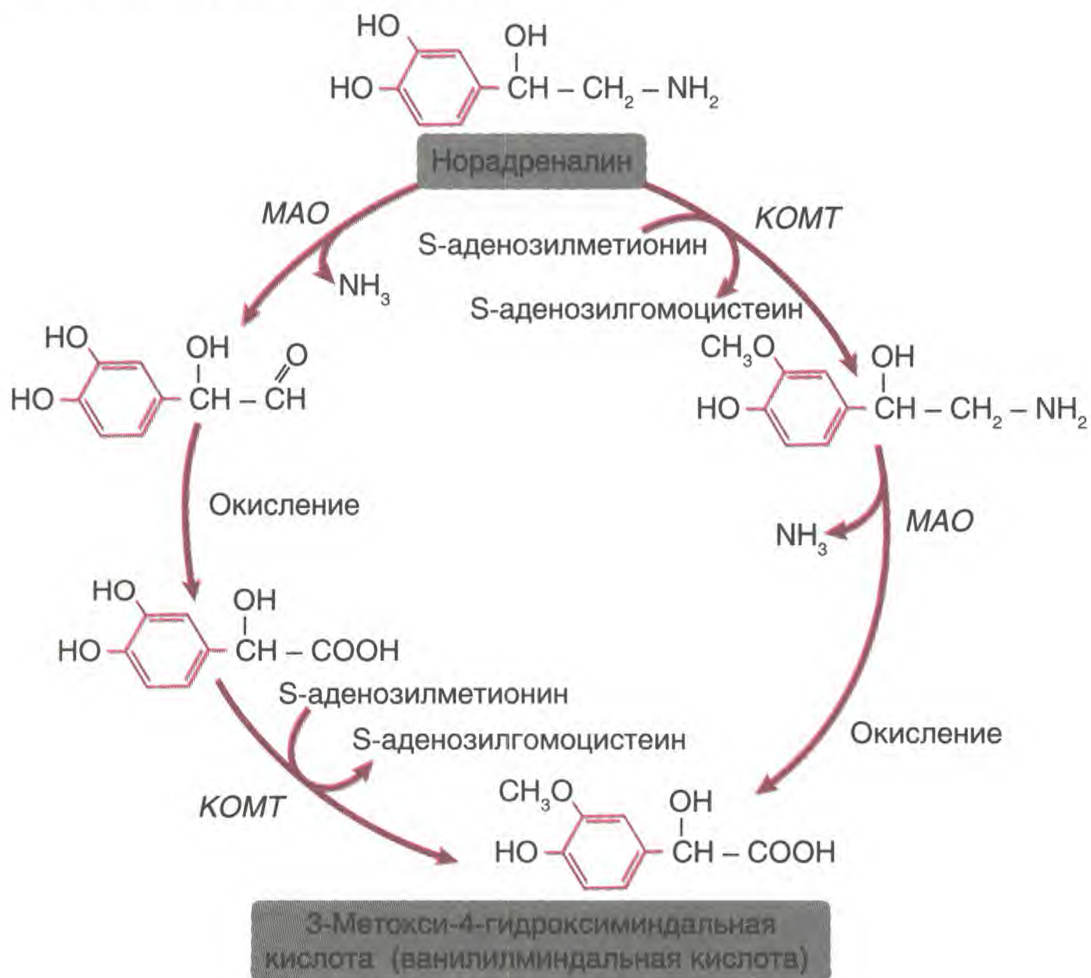


Действие катехоламинов в синаптической щели прекращается путём обратного захвата в пресинаптическое окончание или диффузии в сторону от синапса. Ферменты деградации катехоламинов — моноаминоксидаза (MAO) и катехол-О-метилтрансфераза (КОМТ) — присутствуют в пресинаптических терминальных и соседних клетках, включая глиальные и эндотелиальные клетки. MAO присутствует на внешней митохондриальной мембране многих клеток и окисляет углерод, связанный с аминогруппой, до альдегида с выделением NH_4^+ . В пресинаптическом окончании MAO инактивирует катехоламины, которые не защищены в накопительных везикулах. Существуют две изоформы MAO с разной субстратной специфичностью:

- MAO-A преимущественно дезаминирует норадреналин, серотонин, мелатонин, гистамин;
- MAO-B имеет более широкую субстратную специфичность и действует на фенилэтиламин, бензиламин, дофамин.

Неселективными ингибиторами MAO являются ипрониазид и ниаламид, ингибиторами MAO-A — моклобемид и пирлиндол, ингибиторами MAO-B — селегилин и разагилин.

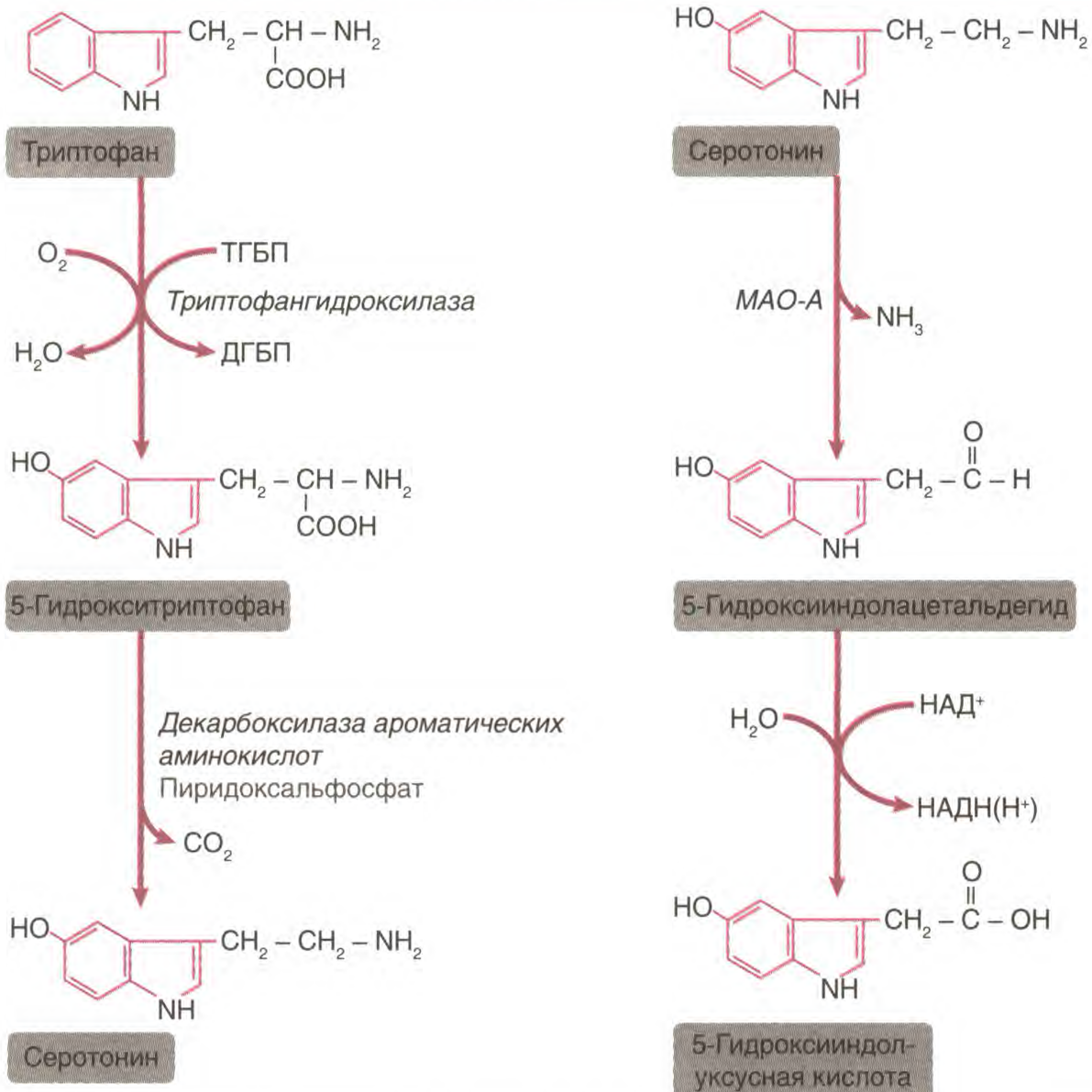
Второй фермент, инактивирующий катехоламины, КОМТ, также содержится во многих клетках, включая эритроциты. Его субстратами являются экстранейрональные катехолы и катехоламины, диффундировавшие из синапса. КОМТ переносит метильную группу от SAM на гидроксильную группу катехоламина или продукта его распада. В процессе деградации катехоламинов реакции, катализируемые КОМТ и MAO, могут протекать в любой последовательности, чередуясь с реакциями окисления, поэтому продукты их деградации многочисленны и весьма разнообразны (большая их часть выводится с мочой). Одним из основных продуктов деградации норадреналина и адреналина является ванилилминдальная кислота.



MAO — моноаминоксидаза.

КОМТ — катехол-О-метилтрансфераза.

Синтез и распад серотонина



В нервной ткани (преимущественно в нервных окончаниях серотонинергических нейронов) синтезируется около 5% общего количества серотонина в организме. Первая стадия является скоростью-лимитирующей: активность триптофангидроксилазы примерно в 75 раз ниже активности декарбоксилазы ароматических аминокислот.

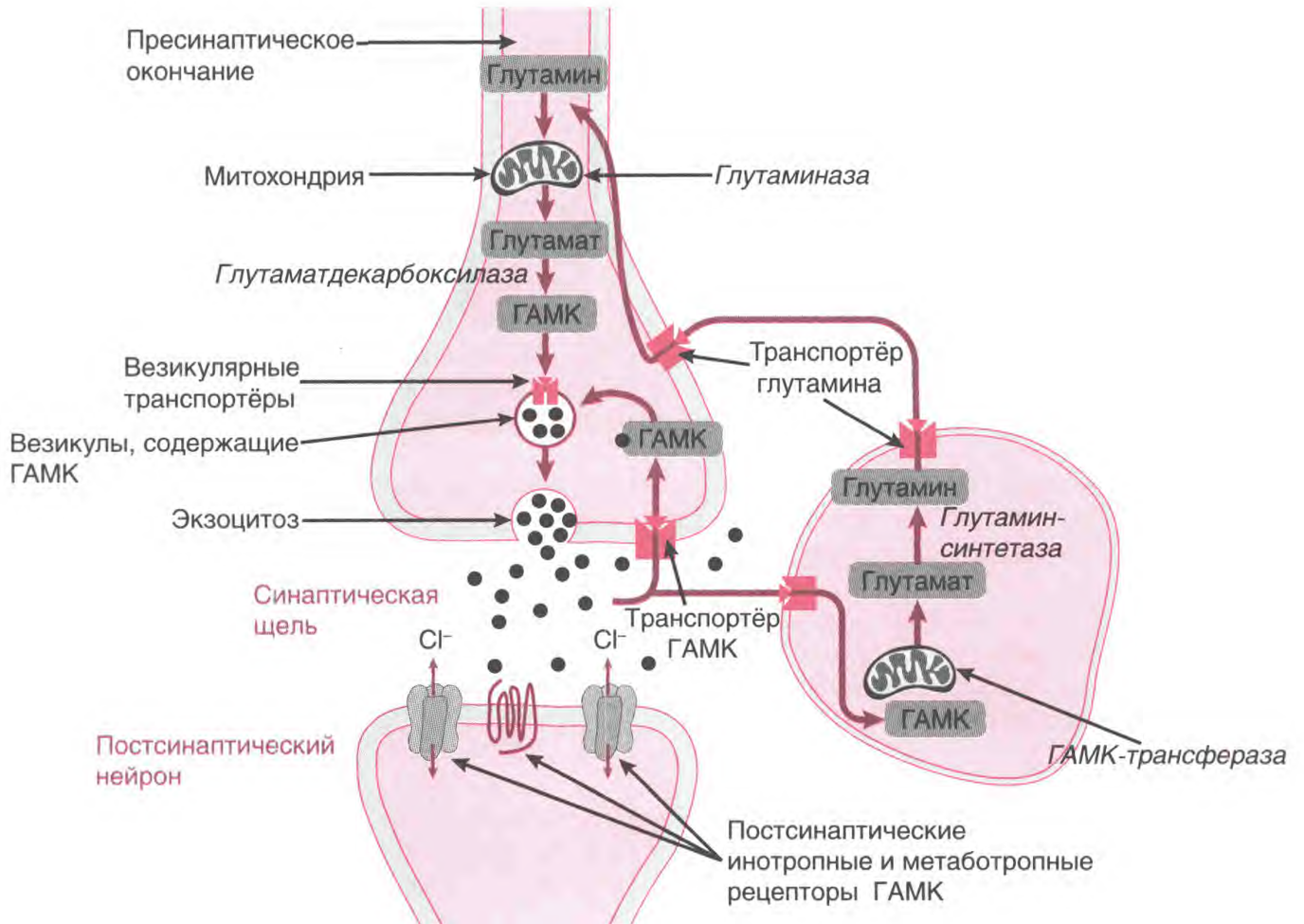
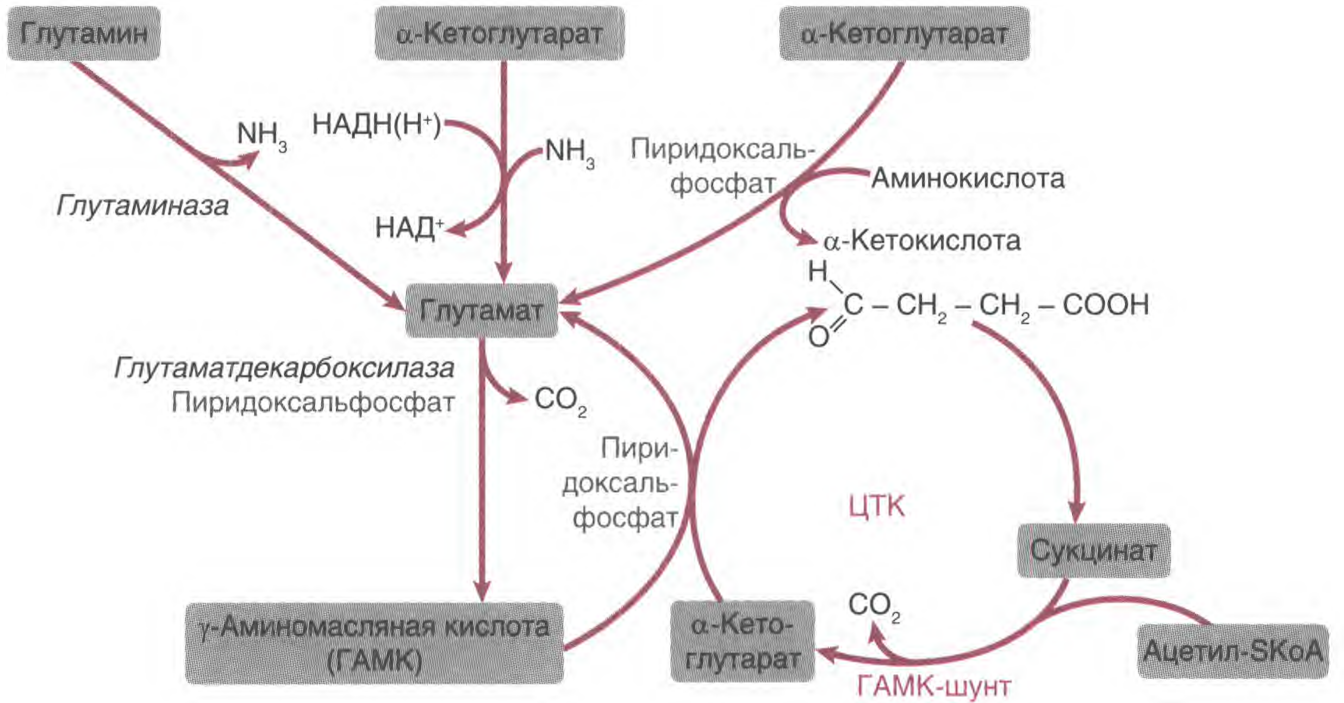
Снижение функции серотониновой системы мозга при депрессиях часто связано с активацией кинуренинового пути метаболизма триптофана, приводящей к снижению в мозге уровня триптофана. Активация кинуренинового пути может быть вызвана провоспалительными цитокинами, кортизолом и липополисахаридами клеточных стенок бактерий*.

Молекулярный механизм инактивации секретированного в синаптическую щель серотонина — обратный захват медиатора, осуществляемый особым белком-транспортёром. Образующаяся при катаболизме гидроксииндолуксусная кислота экскретируется с мочой. В условиях повышенного содержания НАДН(H⁺) серотонин может превращаться в 5-окситриптофол (обычно менее 1%).

*Один из нейротоксических метаболитов кинуренинового пути — хинолиновая кислота — является эндогенным агонистом глутаматных NMDA-рецепторов, что может объяснить гиперфункцию глутаматергической системы мозга при депрессивных состояниях, связанных с гипофункцией серотониновой системы.

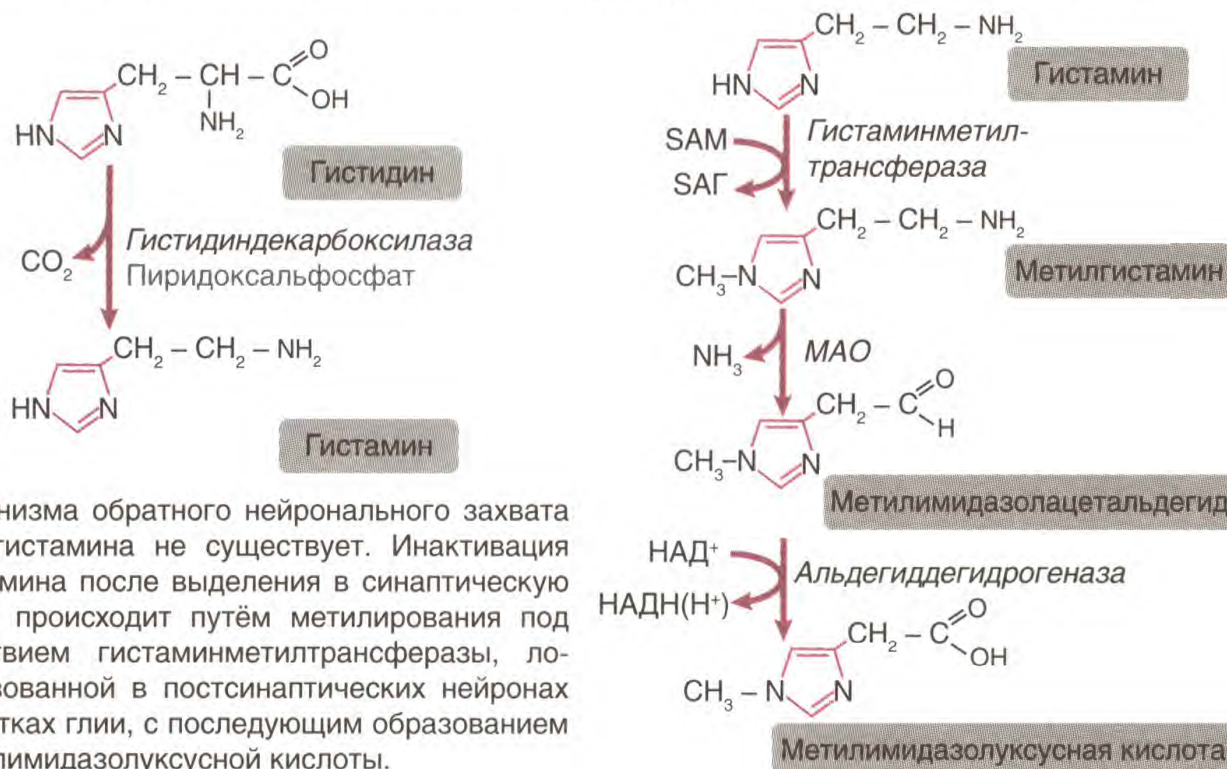
Синтез и распад γ -аминомасляной кислоты

Источником глутамина для последующего синтеза в нейронах глутамата и ГАМК могут быть глиальные клетки, в которых глутамин синтезируется из ГАМК, захваченной из синаптической щели.



Синтез и распад гистамина

Гистамин синтезируется в мозге из гистидина при участии гистидиндекарбоксилазы. Помимо головного мозга, активный синтез гистамина происходит в тучных клетках и базофилах.



Механизма обратного нейронального захвата для гистамина не существует. Инактивация гистамина после выделения в синаптическую щель происходит путём метилирования под действием гистаминметилтрансферазы, локализованной в постсинаптических нейронах и клетках глии, с последующим образованием метилимидазолуксусной кислоты.

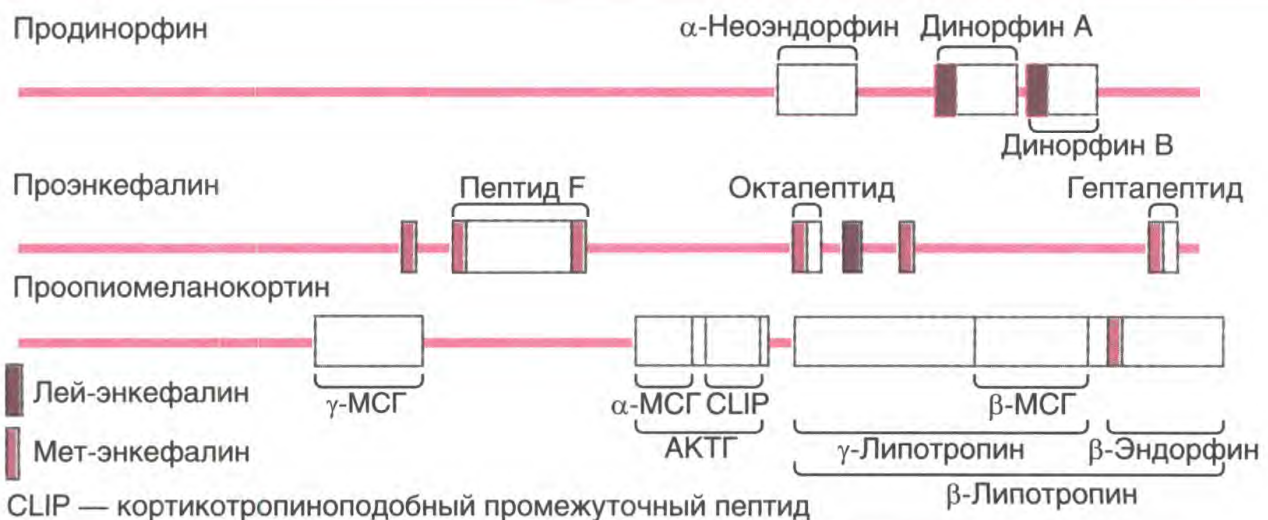
Заболевания, связанные с нарушением обмена нейромедиаторов

Нейромедиатор	Патология обмена
Ацетилхолин	Развитие болезни Альцгеймера сопровождается снижением уровня ацетилхолина, сокращением количества рецепторов ацетилхолина и/или снижением активности ключевого фермента синтеза ацетилхолина — холин-ацетилтрансферазы. Нарушение ночного снижения уровня холинергической активности может усугублять расстройства памяти и провоцировать ухудшение сна
Дофамин	С нарушением дофаминергической функции связан ряд неврологических и психических расстройств, в том числе болезнь Паркинсона
Норадреналин	Снижение концентрации норадреналина в нервной системе, связанное с дефицитом образования и высвобождения норадреналина, а также с усилением его обратного захвата, обуславливает развитие депрессивных состояний и синдрома дефицита внимания и гиперактивности. Повышение содержания норадреналина может быть связано с развитием тревожных состояний
Серотонин	Дефицит серотонина вызывает развитие депрессивных состояний. Нарушения в функционировании серотониновой системы головного мозга вовлечены также в патогенез шизофрении, расстройств аутистического спектра, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, бокового амиотрофического склероза
Глутамат	Снижение функции NMDA-рецепторов связано с развитием шизофрении
ГАМК	Изменение ГАМК-эргической функции связано с развитием эпилепсии, болезни Альцгеймера и паркинсонизма

09.07 Опиоидные пептиды

Опиоидные пептиды — группа нейропептидов, эндогенных лигандов-агонистов опиоидных рецепторов. Играют важную роль в регуляции эмоций, передаче сигнала болевой чувствительности, ответе на стресс, контроле пищевого поведения. Опиоидные пептиды образуются в ЦНС путём прицельного протеолиза из белков-предшественников.

Группа пептидов	Пептиды	Рецепторы*
Энкефалины Синтезируются в нейронах ЦНС и гипофиза. Мет-энкефалин образуется при прицельном протеолизе проопиомеланокортина***	Лей-энкефалин, Тир-Гли-Гли-Фен-Лей	δ, μ
	Мет-энкефалин, Тир-Гли-Гли-Фен-Мет	δ, μ
	Меторфамид, 8 а.к.**	δ, μ
	Пептид Е, 25 а.к.	μ, κ
Эндорфины Образуются в нейронах ЦНС и гипофиза при прицельном протеолизе проопиомеланокортина**	α-Эндорфин, 16 а.к.	μ
	β-Эндорфин, 31 а.к.	μ, δ
	γ-Эндорфин, 17 а.к.	μ
Динорфины Синтезируются в нейронах ЦНС. Образуются при прицельном протеолизе общего предшественника продинорфина	Динорфин А, 8 или 17 а.к.	κ, μ
	Динорфин В, 13 а.к.	κ
	Большой динорфин, 32 а.к.	κ
	Лейморфин, 29 а.к.	κ
	α-Неоэндорфин, 10 а.к.	κ
	β-Неоэндорфин, 9 а.к.	κ
Эндоморфины	Эндоморфин-1, Тир-Про-Трп-Фен	μ
	Эндоморфин-2, Тир-Про-Фен-Фен	μ
Ноцицептин Образуется в нейронах ЦНС из препроноцицептина	Ноцицептин, 17 а.к.	Рецепторы ноцицептина



*Тип опиоидных рецепторов, к которым пептид обладает сродством.

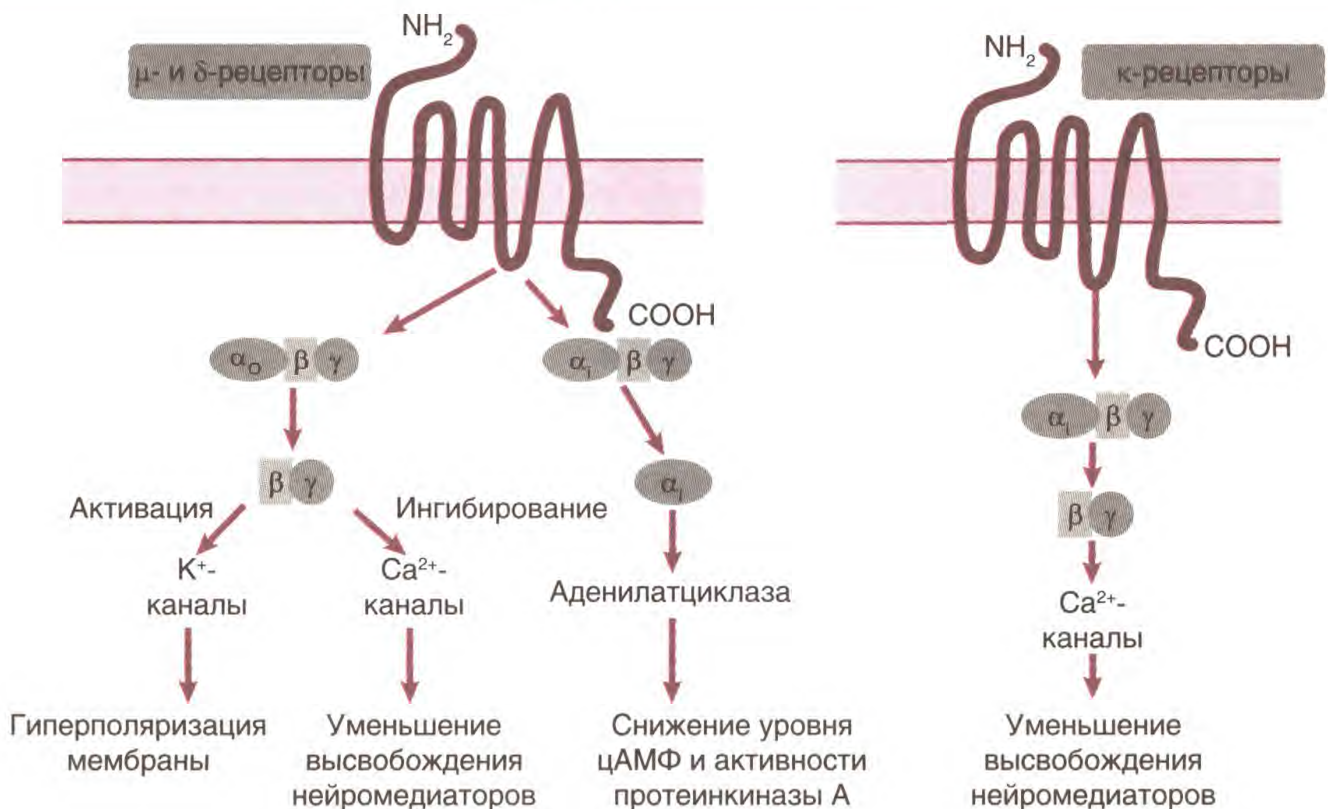
**А.к. — аминокислотные остатки.

***Проопиомеланокортин — общий белок-предшественник эндорфинов, АКТГ, α-МСГ.

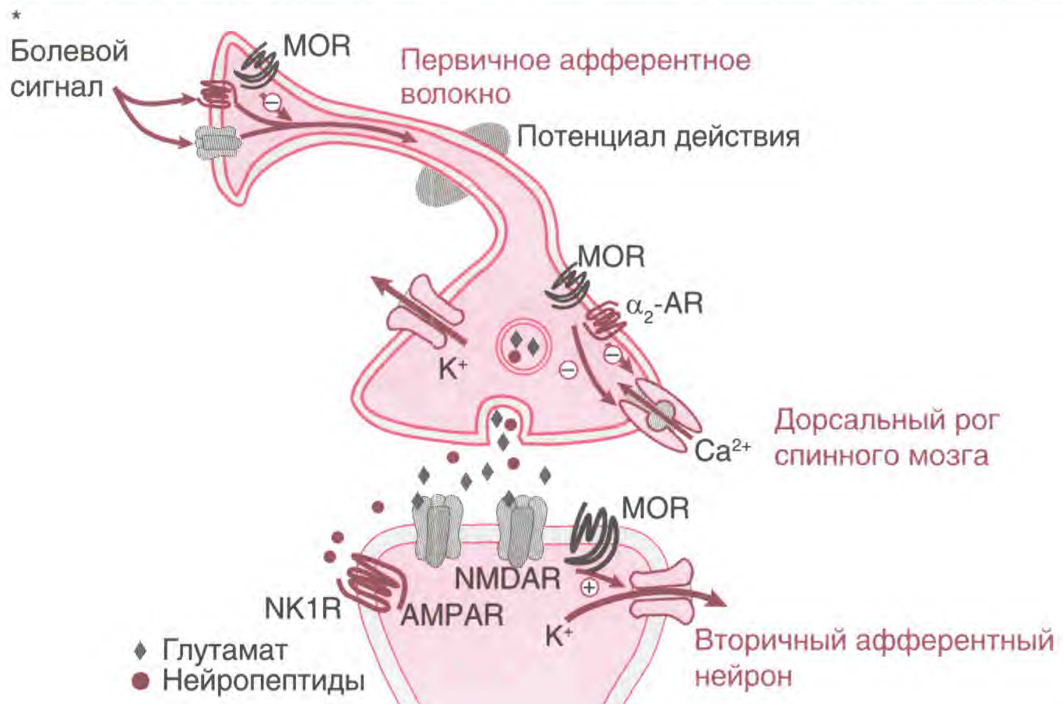
Опиоидные рецепторы

Рецепторы к опиоидным пептидам относятся к рецепторам, связанным с G_i-белками (GPCR). Связывание опиоидных пептидов с рецепторами ингибирует аденилатциклазу (через α-субъединицу G-белка) и ингибирует потенциал-зависимые кальциевые каналы (через βγ-субъединицы G-белка), предотвращая поток ионов Ca²⁺ в нейрон, что вызывает гиперполяризацию мембраны. Это уменьшает высвобождение нейромедиаторов, ответственных за передачу болевой чувствительности, глутамата и субстанции P из пресинаптических терминалей нейронов. В клетках ЦНС снижается высвобождение ГАМК, что, в свою очередь, повышает образование и высвобождение дофамина.

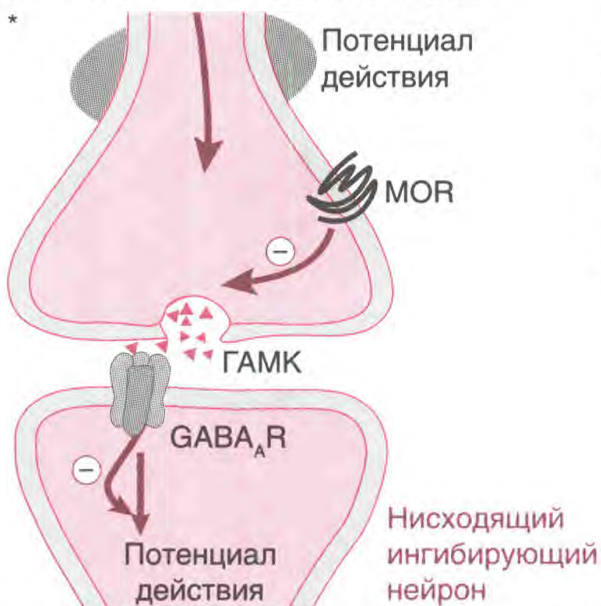
Тип опиоидных рецепторов	Локализация	Основные опосредованные эффекты
δ	Головной мозг, периферические чувствительные нейроны	Аналгезия, антидепрессивный эффект, ингибирующее действие на высвобождение ряда транмиттеров (в том числе субстанции P)
κ	Головной и спинной мозг, периферические чувствительные нейроны	Аналгезия, противосудорожный, депрессивный, галлюциногенный эффект, угнетение высвобождения антидиуретического гормона, дофамина, седация
μ	Головной и спинной мозг, периферические чувствительные нейроны, ЖКТ	Аналгезия, угнетение дыхательного и сердечно-сосудистого центров, миоз, эйфория, снижение перистальтики ЖКТ, вазодилатация
Рецепторы ноцицептина	Головной и спинной мозг	Тревожность, депрессия, подавление аппетита
ζ	Сердце, печень, почки, скелетная мускулатура, головной мозг	Регуляция пролиферации клеток



Рецепторные механизмы анальгезирующего действия опиоидов



Первичный афферентный нейрон с периферии несёт болевые сигналы к дорсальным рогам спинного мозга, где он передаёт сигнал через глутамат и другие нейромедиаторы (в том числе субстанцию P) к вторичным нейронам. Болевые раздражители могут ослабляться опиоидами, действующими на μ -опиоидные рецепторы. Потенциалы действия, достигающие дорсального рога, могут быть ослаблены в пресинаптическом окончании опиоидами, которые через μ -опиоидные рецепторы блокируют вход Ca^{2+} внутрь пресинаптического окончания. Анальгезирующее действие α_2 -адреномиметиков реализуется аналогичным образом. Кроме того, опиоиды ингибируют постсинаптический нейрон, активируя выход K^+ из постсинаптического окончания.



Анальгезирующее действие опиоидов также реализуется через ингибирование ГАМК-эргических нейронов. Опиоиды через MOR-рецепторы ингибируют выход ГАМК в синаптическую щель. Это ингибирует тормозной (ГАМК-эргический) нейрон и, таким образом, косвенно активирует ингибирующий боль нейрон (который, в свою очередь, ингибировался ГАМК).

NK1R — рецепторы субстанции P, AMPAR — AMPA-рецепторы глутамата, NMDAR — NMDA-рецепторы глутамата, MOR — μ -опиоидные рецепторы, α_2 -AR — α_2 -адренорецепторы, GABA_A R — рецепторы ГАМК A подтипа.

*Иллюстрация адаптирована из Katzung B.G., Trevor A.J. Basic and clinical pharmacology, 2015, McGraw-Hill Education

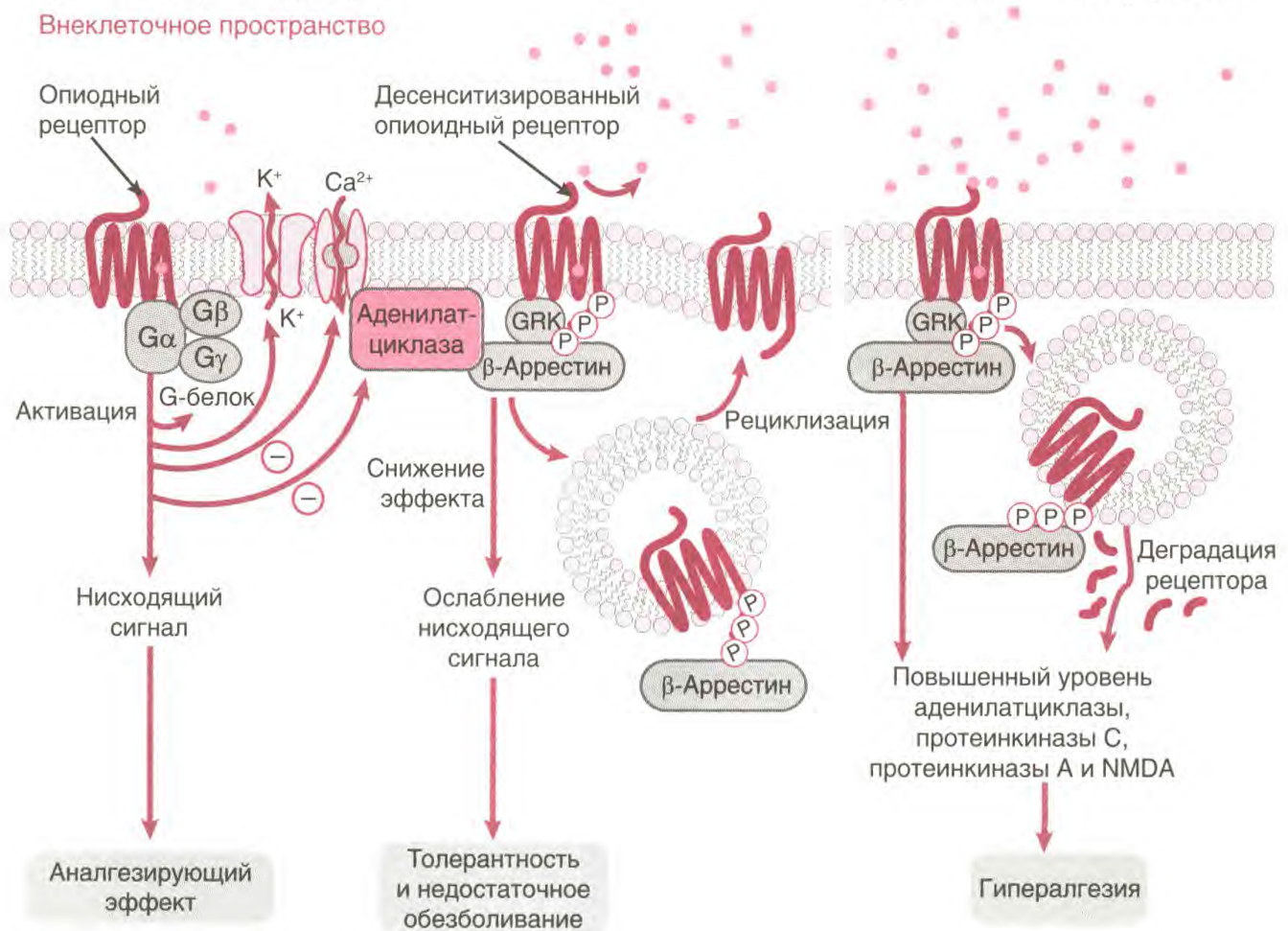
Опиоидная зависимость и десенситизация рецепторов

Многочисленное употребление агонистов опиоидных рецепторов (официально прописанных врачом опиоидных анальгетиков или нелегально приобретённых наркотических веществ) приводит к десенситизации рецепторов. Потребность в применении возрастающих доз опиоидных агонистов для достижения искомого анальгетического эффекта или эйфории связана с:

- увеличением связывания опиоидных рецепторов с β -аррестином, их последующей интернализацией и деградацией;
- увеличением базальной активности аденилатциклазы и снижением её ингибирования опиоидными рецепторами;
- увеличением базальной дофаминергической передачи (повышение активности дофаминергических нейронов) в лимбической системе;
- гиперэкспрессией транскрипционного фактора Δ FosB;
- гиперэкспрессией нейротрофического фактора мозга BDNF, который снижает активность протеинкиназы B (Akt), mTORC2 и других белков.

Краткосрочные эффекты

Внеклеточное пространство



Внутриклеточное пространство

Опиоидный абстинентный синдром — синдром отмены, представленный интенсивными психическими, соматовегетативными и неврологическими нарушениями, возникающими при прекращении приёма препаратов опиоидов.

GPK — киназы рецепторов, связанных с G-белками.

09.08 Тахикинины

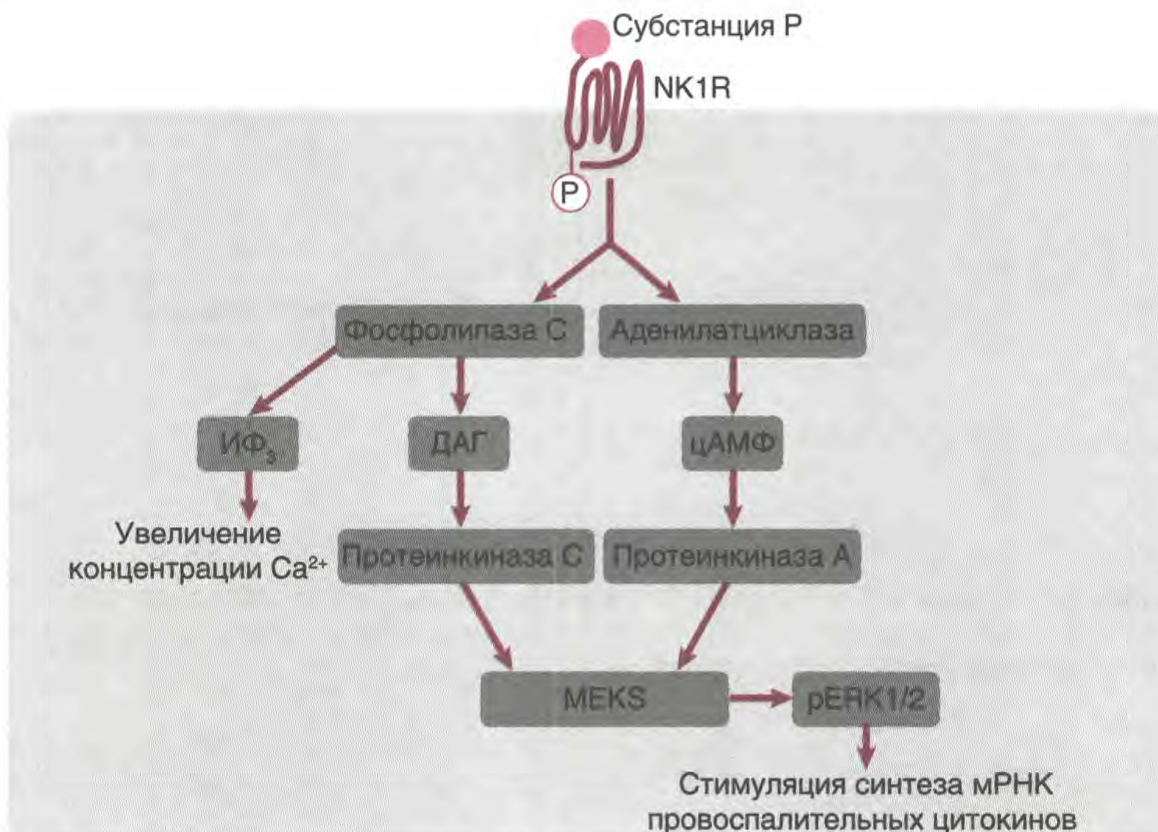
Тахикинины — семейство нейропептидов длиной 10–12 аминокислотных остатков, характеризующихся гомологичной С-концевой последовательностью Фен-Х-Гли-Лей-Мет-NH₂, где Х — ароматическая или алифатическая аминокислота. Как и опиоидные пептиды, тахикинины образуются путём прицельного протеолиза из предшественников — препратахикининов.

Тахикинины регулируют проведение сигнала болевой чувствительности и воспалительный ответ: расширяют сосуды и вызывают сокращение гладкомышечных волокон.

Рецепторы к тахикинину — GPCR, связанные с G_q-белком:

- активируют фосфолипазу C, стимулируя образование ИФ₃ и увеличение цитоплазматической концентрации Ca²⁺;
- активируют фосфолипазу A₂ и образование арахидоновой кислоты;
- активируют аденилатциклазу и образование цАМФ.

Тип рецептора	Основной лиганд	Биологические эффекты
NK1	Субстанция P, 11 аминокислотных остатков	Облегчает передачу болевой чувствительности (увеличивает глутаматергическую передачу), высвобождает NO, расширяет сосуды и стимулирует экспрессию провоспалительных цитокинов
NK2	Нейрокинин А, 10 аминокислотных остатков	Стимулирует бронхоконстрикцию, миграцию Т-лимфоцитов в очаг воспаления, вызывает брадикардию
NK3	Нейрокинин В, 10 аминокислотных остатков	Стимулирует синтез и секрецию гонадотропин-рилизинггормона и лютеинизирующего гормона



09.09 Цереброспинальная жидкость

Цереброспинальная жидкость (ЦСЖ) — жидкая биологическая среда организма, циркулирующая в желудочках головного мозга, ликворопроводящих путях, субарахноидальном (подпаутинном) пространстве головного и спинного мозга. По составу является транссудатом или ультрафильтратом плазмы крови. Осуществляет механическую защиту мозга, транспорт биологически активных веществ в клетки мозга и выводит токсичные метаболиты.

Компоненты	Содержание	
	в ЦСЖ	в плазме крови
Вода, %	99	90–91
Сухой остаток, %	1	9–10
Белки, г/л	0,15–0,40	65–85
Альбумины / глобулины	4 (4:1)	1,5–2,5 (4:3)
Остаточный азот, ммоль/л	8,6–14,3	17–35
Глюкоза, ммоль/л	2,5–4,2	3,3–5,5
Холестерин, ммоль/л	2,6–5,2	3,3–6,6
ТАГ, ммоль/л	Следы	1,2–2,8
Ca ²⁺ , ммоль/л	1,5	2,25–2,8
Na ⁺ , ммоль/л	146	135–145

Изменения биохимического состава цереброспинальной жидкости при различных заболеваниях

	Общий белок, г/л	Соотношение концентрации глюкозы в ЦСЖ и сыворотке крови	Лактат, моль/л
Норма	<0,45	0,4–0,5	1,0–2,9
Острый бактериальный менингит	↑	↓	↑
Вирусные инфекции ЦНС (менингит/энцефалит)	–/↑	–/↓	–
Аутоиммунные полинейропатии	↑	–	–
Инфекционные полинейропатии	↑	–	–
Субарахноидальное кровоизлияние	↑	–	–
Рассеянный склероз	–	–	–
Лептоменингеальные метастазы	↓	–/↓	–

– — Отсутствие изменений, ↑ — увеличение содержания относительно нормальных значений, ↓ — снижение содержания относительно нормальных значений.

Биохимический анализ цереброспинальной жидкости

Биохимический анализ ЦСЖ проводят с целью диагностики различных неврологических заболеваний. Наиболее информативны уровни белка, глюкозы, лактата.

Белок	Содержание белков в ЦСЖ чрезвычайно низкое. Это связано с тем, что для большинства белков плазмы крови ГЭБ непроницаем	<p>Повышенное содержание белка может быть обусловлено:</p> <ul style="list-style-type: none"> • нарушением целостности ГЭБ (инфекции, аутоиммунные заболевания — синдром Гийена–Барре); • присутствием эритроцитов при субарахноидальном кровоизлиянии или травматической люмбальной пункции; • нарушением циркуляции ЦСЖ (пролапс межпозвонкового диска, опухоль). <p>Наилучшим образом характеризует состояние барьерной функции ГЭБ содержание альбумина</p>
Глюкоза	Уровень глюкозы в ЦСЖ поддерживается за счёт облегчённого транспорта и простой диффузии. Требуется несколько часов для того, чтобы содержание глюкозы в сыворотке крови пришло в равновесие с содержанием глюкозы в ЦСЖ	Уровень глюкозы в ЦСЖ повышается при травмах головного мозга, ишемических и геморрагических инсультах. Ряд патологических состояний ЦНС сопровождается снижением уровня глюкозы, например при злокачественных опухолях оболочек мозга, бактериальном и грибковом менингите, туберкулёзе мозговых оболочек
Иммуноглобулины	В норме иммуноглобулины практически полностью отсутствуют. Нормальное соотношение IgG в крови и ЦСЖ составляет 500:1 или более	<p>Концентрация иммуноглобулинов в ЦСЖ может повышаться при нарушении целостности ГЭБ.</p> <p>Повышенные уровни IgG в ЦСЖ могут быть связаны с избыточной продукцией IgG в ЦНС (рассеянный склероз и некоторые другие заболевания) или с утечкой белков плазмы в ЦСЖ (воспаление или травма). Характерный признак рассеянного склероза — наличие олигоклональных IgG в ЦСЖ при их отсутствии в парной сыворотке</p>
Лактат	Уровень лактата в ЦСЖ обычно соответствует его концентрации в крови	При биохимических изменениях в ЦНС концентрация лактата в ЦСЖ изменяется независимо от показателей крови. Повышение концентрации лактата диагностируется при внутричерепном кровоизлиянии и эпилепсии. Увеличение концентрации лактата с одновременным снижением уровня глюкозы в ЦСЖ может указывать на бактериальную инфекцию в ЦНС. Снижение концентрации лактата — признак вирусной инфекции
Липиды	В норме содержатся в следовых количествах	Прогрессирование демиелинизирующих заболеваний обычно сопровождается увеличением уровня фосфолипидов. Повышенные концентрации миелина в ЦСЖ указывают на демиелинизацию



10

Биохимия мышечной ткани

10.01

Особенности обмена белков, жиров и углеводов в миоцитах

Важнейшая функция мышечного волокна — сократительная. Процесс сокращения и расслабления связан с потреблением АТФ, гидролиз которого катализирует миозин-АТФаза. Однако небольшой запас АТФ, имеющийся в мышцах, расходуется менее чем за 1 с после стимуляции. Для пополнения запасов АТФ необходима активация катаболических процессов, особенно в работающей мышце. В то же время поддержание мышечной массы требует активного синтеза белка. В условиях полноценного питания метаболизм белков, жиров и углеводов в миоцитах находится в балансе, который обеспечивает привычную для мышечной ткани интенсивность работы.

Особенности обмена углеводов в мышцах

Переносчики глюкозы	В мышцах локализованы инсулин-зависимые переносчики GLUT-4, которые обеспечивают захват глюкозы
Гликолиз	Фосфорилирование глюкозы — под действием гексокиназы. При интенсивной работе — анаэробный гликолиз. В результате анаэробного гликолиза образуется лактат, который поступает в печень для глюконеогенеза (глюкозо-лактатный цикл или цикл Кори)
Глюконеогенез	Не протекает, так как отсутствует ключевой фермент глюкозо-6-фосфатаза
Пентозофосфатный путь	Почти не функционирует
Обмен гликогена	В мышцах активно протекает синтез гликогена (создание тканевого запаса гликогена). Гликоген является источником глюкозо-6-фосфата только для самих мышечных клеток

Особенности обмена липидов в мышцах

Окисление ВЖК	β -Окисление ВЖК протекает активно в мышцах при выполнении длительной работы в устойчивом режиме (например, бег). При этом окисляется не только ВЖК, но и глицерол
Кетоновые тела	Используются скелетными мышцами при голодании и стрессе

Особенности обмена белков и аминокислот в мышцах

Обмен аминокислот	В скелетных мышцах нет глутаматдегидрогеназы, и прямое дезаминирование аминокислот не протекает. При распаде мышечных белков активируется альтернативный способ дезаминирования, связанный с пуриновым циклом АМФ-ИМФ. Процесс играет защитную роль, так как при активной мышечной работе увеличивается выделение лактата. Образующийся при дезаминировании АМФ аммиак, связывая ионы H^+ , предотвращает закисление цитоплазмы миоцитов
Креатинфосфат	Используется скелетными мышцами при голодании и стрессе. В спокойном состоянии в мышцах под действием креатинфосфокиназы (КФК) из креатина синтезируется креатинфосфат. Креатинфосфат используется в работающей мышце как резерв АТФ

10.02 Сократительные белки

Сократительные белки обеспечивают сократительную функцию мышц и перемещение органелл внутри клетки.

- Миозин (55% общей массы белка).
- Актин (25% общей массы белка).
- Тропомиозин (во всех мышцах) и тропонины Т, I и С (только в поперечнополосатых мышцах).
- α - и β -Актинин, десмин, коннектин (титин) и виментин.

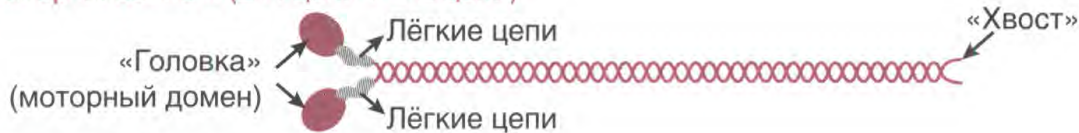
Миозин

Миозин — фибриллярный белок, один из главных компонентов миофибрилл, соединяется с актином. Состоит из тяжёлых (H) и лёгких (L) цепей. «Классический» миозин класса II, основной миозин мышечной ткани, состоит из 2 H-цепей и 4 L-цепей. H-цепи имеют 3 домена:

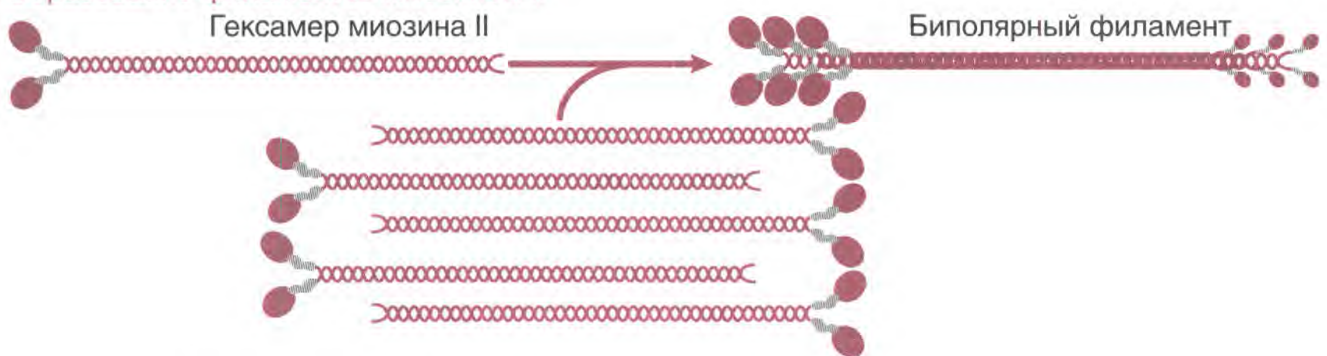
- «головку» — связывается с микрофиламентами актина, способна при участии Ca^{2+} использовать энергию гидролиза АТФ;
- «шейку» — обеспечивает угол между «головкой» и «хвостом» и связывает лёгкие цепи миозина;
- «хвост» — сплетён с «хвостом» другой H-цепи (в случае мышечного миозина II) или с другой молекулой, которую нужно переместить.

Миозин обладает АТФазной активностью, благодаря которой преобразует энергию химических связей в механическую энергию мышечного сокращения. Связываясь головками H-цепей с микрофиламентом, миозин как бы «шагает» по нему за счёт гидролиза связи АТФ с фосфатной группой. Если к «хвосту» миозина прикреплена какая-либо другая молекула, происходит её перемещение внутри клетки.

Гексамер миозина II (2 H-цепи и 4 L-цепи)



Образование филаментов миозином II



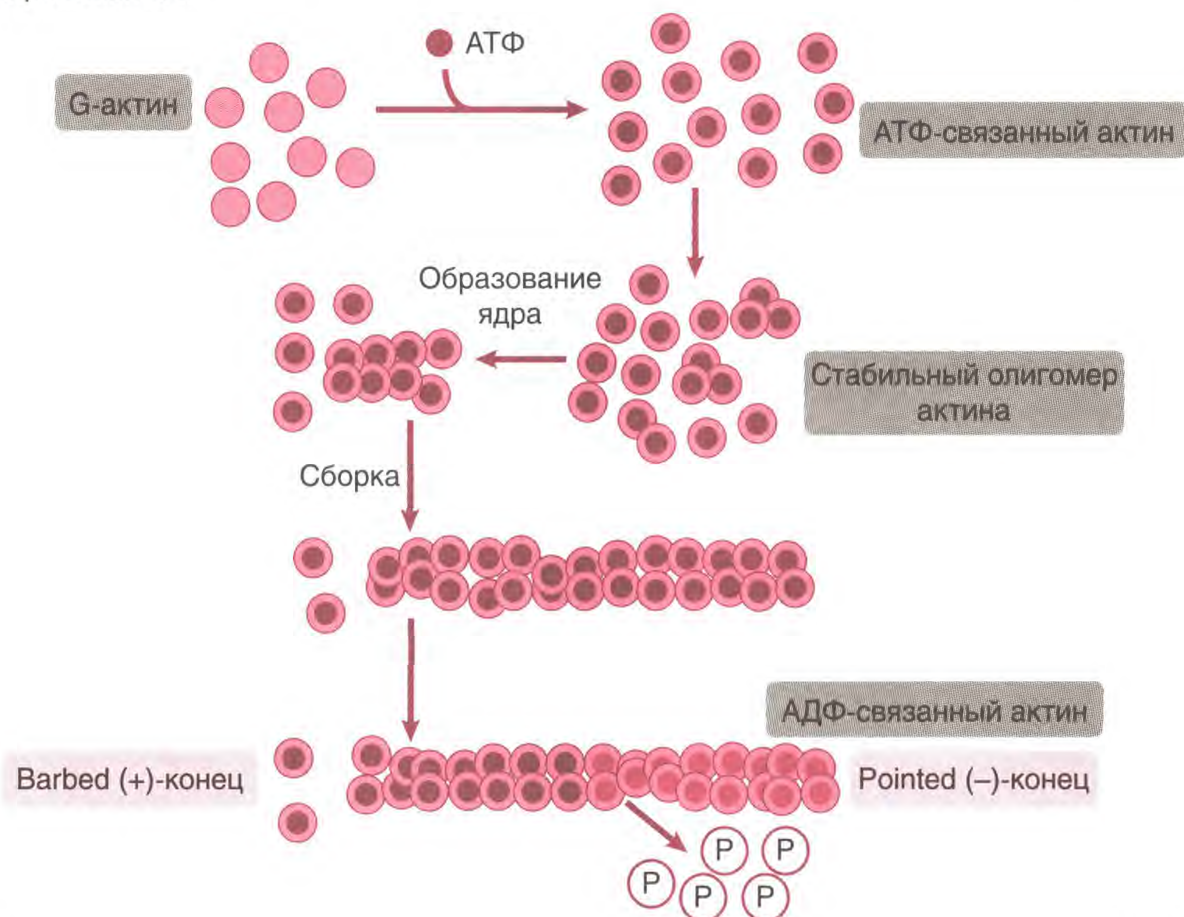
Атипичные миозины



Атипичные миозины объединяют несколько классов миозинов, которые содержат одну «головку», не могут образовывать микрофиламенты и участвуют в переносе молекул внутри клетки.

Актин

Актин — высококонсервативный белок, формирующий микрофиламенты и способный катализировать реакцию гидролиза АТФ при участии ионов Mg^{2+} . Имеет 2 формы: мономерную (G-актин, глобулярный белок, состоит из 374 аминокислотных остатков) и полимеризованную (F-актин, фибриллярный белок), образующую микрофиламенты. G-актин полимеризуется в результате образования слабых нековалентных связей между мономерами при участии актин-связывающих белков. Отсутствие прочных ковалентных связей между мономерами актина позволяет мономерам быстро отсоединяться от F-актина и тем самым перекомбинировать состав микрофиламентов.



G-актин (мономеры актина) связываются с АТФ и присоединяются к положительному (+, «*barbed end*») концу актинового филамента, затем происходит медленный гидролиз АТФ до АДФ и **(P)**. Остающиеся ближе к отрицательному (–, «*pointed end*») концу мономеры актина, связанные с АДФ, отделяются от микрофиламента. Таким образом, энергия гидролиза АТФ требуется не для непосредственной сборки микрофиламентов, а для поддержания их равновесного состояния, которое определяется движением.

Тредмиллинг — процесс достижения стационарного состояния при сборке/разборке актиновых филаментов, при котором происходит присоединение мономера с одного конца и укорочение с другого.

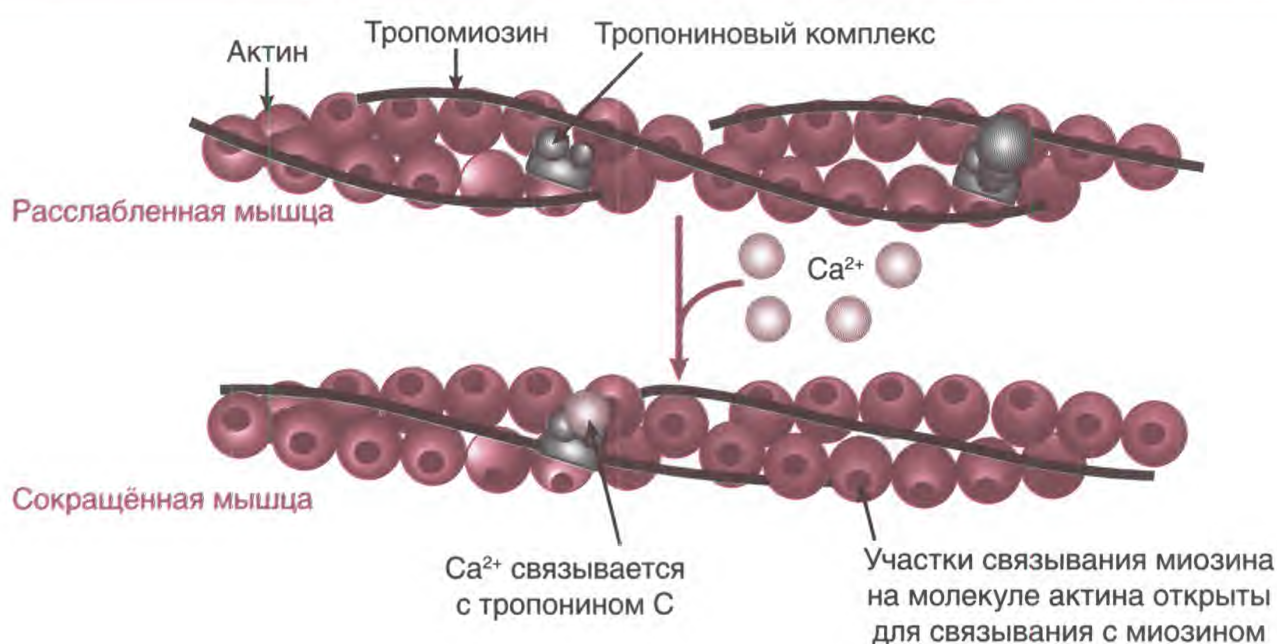
Тропомиозин

Тропомиозин — белок, связывающийся в комплекс с полимеризованным F-актином, обеспечивает его стабильность и регулирует связывание с миозином. В расслабленном состоянии микрофиламента тропомиозин стерически (пространственно) блокирует доступ миозиновой «головки» к актиновому филаменту. Существуют многочисленные варианты тропомиозина, кодирующиеся несколькими генами и образующиеся в ходе альтернативного сплайсинга этих генов.

Тропонин

Тропонин (тропониновый комплекс) — комплекс белков, состоящий из 3 субъединиц (Т, С и I). Не содержится в гладкомышечных клетках. Существуют изоформы тропонинов Т и I, специфичные для клеток миокарда, выявление которых в крови может использоваться для диагностики инфаркта миокарда.

Тропонин Т	Связывает тропонин с тропомиозином
Тропонин С	Связывает ионы Ca^{2+} , что приводит к изменению конформации тропонина I
Тропонин I	Удерживает актин в комплексе с тропомиозином, что препятствует связыванию F-актина с миозином в расслабленной мышце. При связывании Ca^{2+} с тропонином С тропонин I высвобождается из связи с F-актином, что позволяет F-актину связаться с миозиновой головкой



Структурная организация мышечной ткани

В скелетной мышечной ткани мышечные волокна выстраиваются таким образом, что саркомеры миофибрилл располагаются параллельно. При этом на срезах наблюдается правильное чередование светлых и тёмных участков, благодаря которым скелетные мышцы называют поперечнополосатыми.

Толстый филамент	Состоит из сотен длинных сократительных молекул миозина, расположенных в шахматном порядке рядом друг с другом
Тонкий филамент	Состоит из сотен глобулярных актиновых мономеров, формирующих двойную спираль
Саркомер	Базовая сократительная единица, образованная актином и миозином между двумя соседними Z-линиями
Миофибрилла	Нитевидная структура, состоящая из саркомеров
Мышечное волокно	Одна многоядерная мышечная клетка, содержащая все клеточные органеллы и много миофибрилл
Мышца	Множество организованных мышечных волокон

Белки, взаимодействующие с актином

Белки, связывающиеся с актином, — многочисленная группа белков, выполняющих различные функции:

- белки, ингибирующие полимеризацию актина;
- кэпирующие белки;
- белки, сшивающие актиновые филаменты и стабилизирующие полимер актина;
- белки, связывающие актин с мембраной;
- миозины и др.

Актинины	Присоединяют актиновые филаменты к Z-линии
Гельсолин, виллин	Регулируют сборку/разборку актиновых филаментов
Кортактин	Запускает полимеризацию и перестройку актиновых филаментов. При активации активирует комплекс Arp2/3
Комплекс Arp2/3	Комплекс из 7 мономеров, непосредственно участвует в формировании сайтов нуклеации новых актиновых филаментов и ветвлении образованных филаментов
Формины	Семейство белков, регулирующих полимеризацию актина, связываются с положительным концом актинового филамента. Относятся к группе малых Rho ГТФаз
Небулин	Регулирует длину актиновых филаментов при сборке саркомера, связывает около 200 мономеров актина
АДФ/кофилин (кофилин 1, кофилин 2, дестрин)	Семейство белков, регулирующих деполимеризацию актина
Профилин	Связывается с мономерами актина, препятствуя их полимеризации, а также стимулирует замену АДФ на АТФ в мономере актина
Тропомодулин	Стабилизирует структуру актинового филамента: связывается с отрицательным концом актинового филамента и препятствует спонтанной диссоциации мономеров актина, связанных с ГДФ
Сар Z	Стабилизирует структуру актинового филамента: связывается с положительным концом актинового филамента
Кальпонин	Ингибирует АТФазную активность миозина
Плектин	Связывает компоненты цитоскелета: актиновые микрофиламенты, микротрубочки и промежуточные филаменты
Спектрин, фодрин, радиксин, эзрин, моззин	Связывают клеточную мембрану с цитоскелетом
Десмин*	Белок промежуточных филаментов, находящихся рядом с Z-линией в саркомерах, присоединяет саркомеру к ядру клетки, митохондриям, ВКМ
Коннектин (титин)*	Связывает Z-диск с M-линией саркомера, служит матрицей для пространственной сборки белков в составе саркомера и ограничивает её амплитуду движения. Содержит 27–38 тыс. аминокислотных остатков, самый большой из известных описанных белков, содержит 224 домена

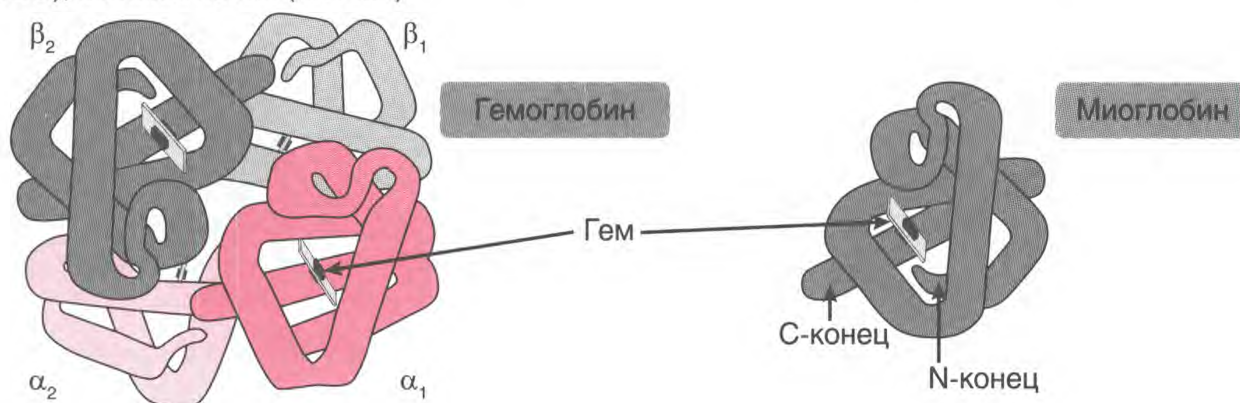
*Напрямую не связываются с актином, но участвуют в построении саркомера.

10.03 Саркоплазматические белки

Саркоплазма — цитоплазма миоцита. В отличие от цитоплазмы других клеток, содержит много гранул гликогена, глобулярные белки и белки, связывающие сократительные белки, элементы цитоскелета и ВКМ.

Миоглобин

Миоглобин — гемсодержащий кислород-связывающий белок, состоит из 154 аминокислотных остатков. Как и гемоглобин, может образовывать оксимиоглобин (MbO_2), карбоксимиоглобин (MbCO), метмиоглобин (met-Mb).



Гемоглобин	Миоглобин
Транспорт O_2 из лёгких в ткани и удаление CO_2 из тканей	Внутриклеточный транспорт и кратковременное депонирование O_2 в мышцах
Олигомерный белок 4 полипептидные цепи (2 α и 2 β)	Мономерный белок 1 полипептидная цепь
Связывает 4 молекулы O_2	Связывает 1 молекулу O_2
Низкое сродство к O_2	Высокое сродство к O_2 (не зависит от концентрации O_2)
Способен плотно связывать O_2	Не способен плотно связывать O_2
Типы гемоглобина у человека: HbA, HbA ₂ , HbF	Один тип миоглобина во всех клетках

Миоглобин в крови в норме не выявляется, но может появляться в больших количествах при рабдомиолизе.

Миоглобинурия

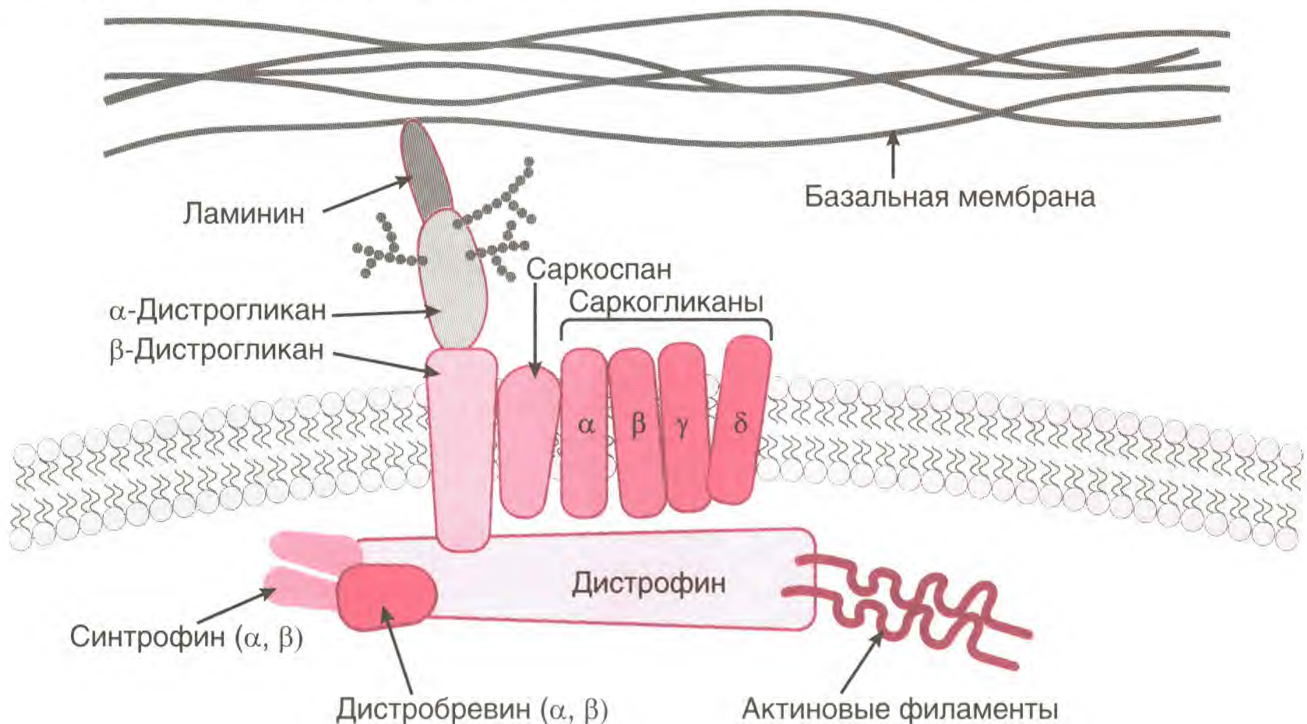
Миоглобинурия — синдром, выражающийся в наличии в моче миоглобина; наблюдается при патологическом распаде миоглобина [рабдомиолиз, синдром длительного сдавливания («краш-синдром»), злокачественная гипертермия, болезнь МакАрдля]. При этом моча приобретает красно-бурую окраску.

Массивная миоглобинурия может приводить к повреждению почечных канальцев и к острой почечной недостаточности. При миоглобинурии, в отличие от гемоглобинурии, после добавления сульфата аммония сохраняется красно-коричневое окрашивание мочи. Наиболее точный метод диагностики — иммуноэлектрофоретическое определение миоглобина.

Дистрофин

Дистрофин — белок, который соединяет цитоскелет и ВКМ в мышечном волокне и обеспечивает его стабильность при сокращении. Дистрофин расположен на внутриклеточной поверхности сарколеммы вдоль всей длины мышечных волокон и входит в состав дистрофин-ассоциированного гликопротеинового комплекса. Он связывается одним концом с F-актином цитоскелета, а другим — с β -дистрогликаном, что стабилизирует волокна во время сокращения.

Дистрофин-ассоциированный гликопротеиновый комплекс — большой многокомпонентный комплекс, который состоит из 15 различных белков: дистрофин, два белка дистрогликана (α - и β -дистрогликан), синтрофины (α и β), дистробревины (α и β), кавеолин-3, саркоспан и саркогликановый комплекс. Дистрофин связывается с актиновыми филаментами (часть цитоскелета) с дистрофин-ассоциированным гликопротеиновым комплексом.



Миодистрофия Дюшенна

Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна — наследственное рецессивное X-сцепленное заболевание с распространённостью 1 случай на 3600–6000 мальчиков. У пациентов с миодистрофией Дюшенна в гене дистрофина присутствуют мутации, нарушающие рамку считывания при синтезе белка, в результате чего образуется дефектный белок. Некоторые мутации приводят к внутриутробной гибели плода, в ряде случаев заболевание манифестирует в возрасте 2–5 лет и характеризуется прогрессирующим злокачественным течением: формированием вялых парезов, параличей и контрактур мышц, обездвиженности. В биохимическом анализе крови повышена активность КФК (ранний диагностический признак), АЛТ и АСТ.

Миодистрофия Беккера

Прогрессирующая мышечная дистрофия Беккера (миодистрофия Беккера) — доброкачественная форма заболевания с поздним дебютом в 10–20 лет и медленным прогрессированием симптомов мышечной слабости с сохранением способности к самостоятельной ходьбе в течение 15–20 лет от начала заболевания. Более мягкий вид миодистрофии, связанной с геном дистрофина, когда мутации не приводят к смещению рамки считывания.

10.04 Строение миофибриллы

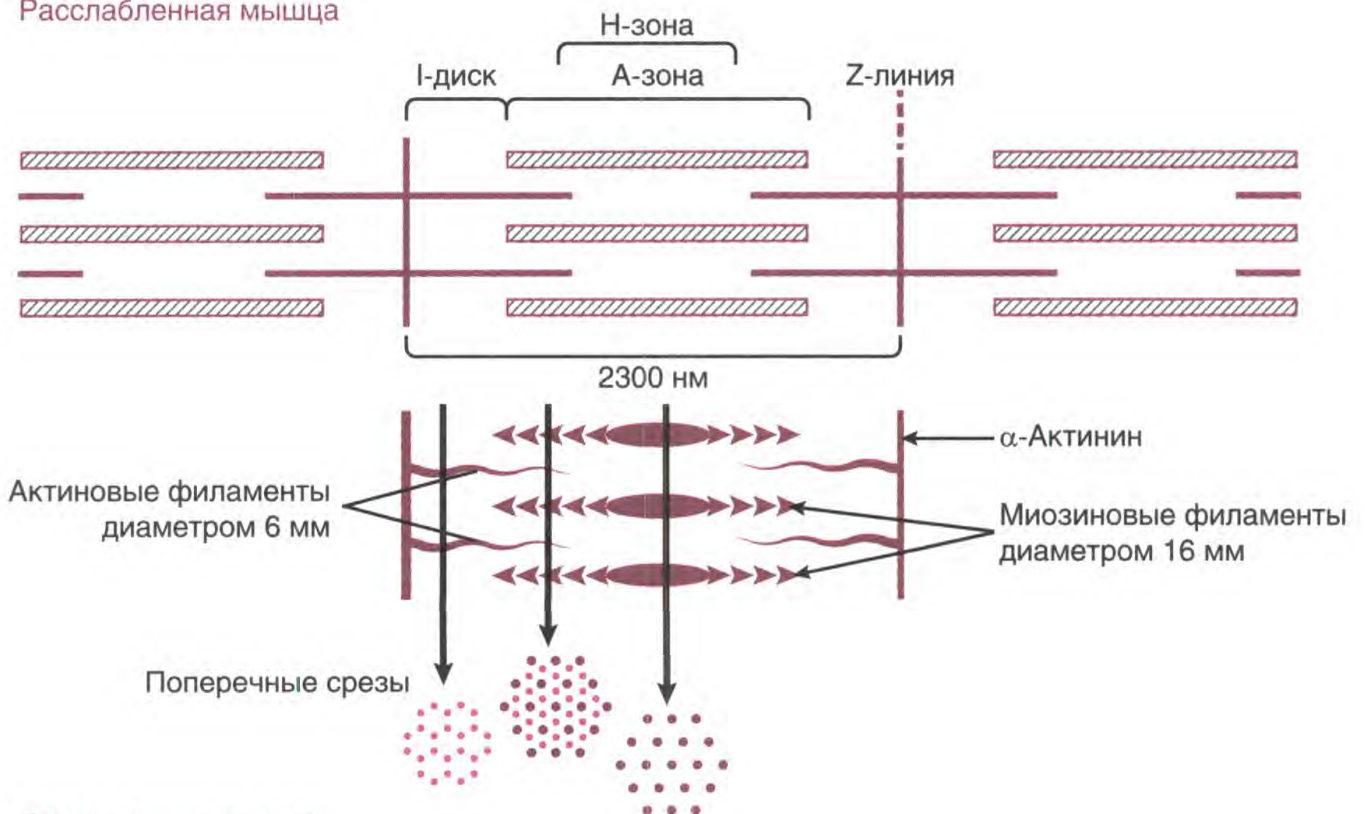
Миофибрилла состоит из одинаковых повторяющихся элементов — саркомеров. Саркомер — функциональная единица миофибриллы, он имеет длину от 1500 до 2300 нм.

- Саркомер ограничен с двух сторон Z-дисками, образованными α -актинином.
- К Z-дискам присоединены «тонкие» филаменты. Тонкие филаменты гладких мышц образованы F-актином и тропомиозином, а поперечнополосатых — F-актином, тропомиозином и тропонинами T, I и C. Диаметр тонких филаментов составляет около 6 нм.
- В центре саркомера между «тонкими» филаментами располагаются «толстые» филаменты. «Толстые» филаменты имеют диаметр около 16 нм, они образованы молекулами миозина. На поверхности «толстого» филамента с промежутками в 14 нм располагаются головки миозина, с помощью которых «толстые» филаменты взаимодействуют с актином «тонких» филаментов. В центре «толстых» филаментов на участке в 150 нм миозиновых головок нет.

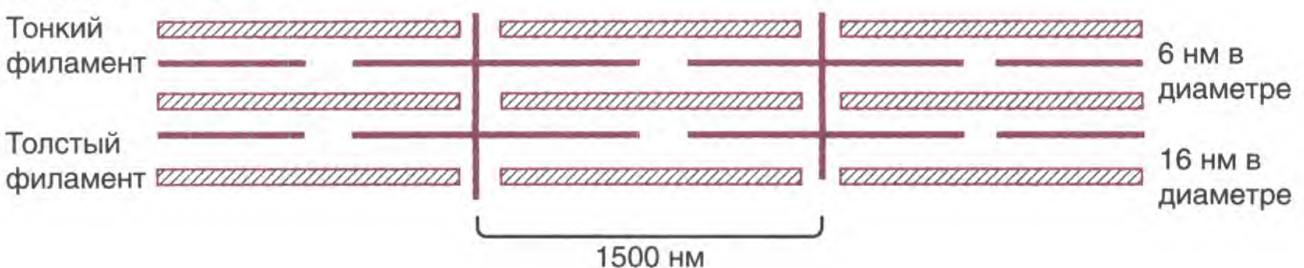
Расположение филаментов в поперечнополосатой мышце

Каждый «тонкий» филамент занимает симметричное положение между тремя толстыми филаментами, а каждый «толстый» филамент симметрично окружён шестью «тонкими» филаментами.

Расслабленная мышца



Сокращённая мышца



10.05 Энергетический обмен в мышечной ткани

Для обеспечения мышцы достаточным количеством энергии существует несколько источников АТФ:

- классический путь в реакциях субстратного и окислительного фосфорилирования;
- при участии миоаденилаткиназы;
- креатинфосфатный челнок.

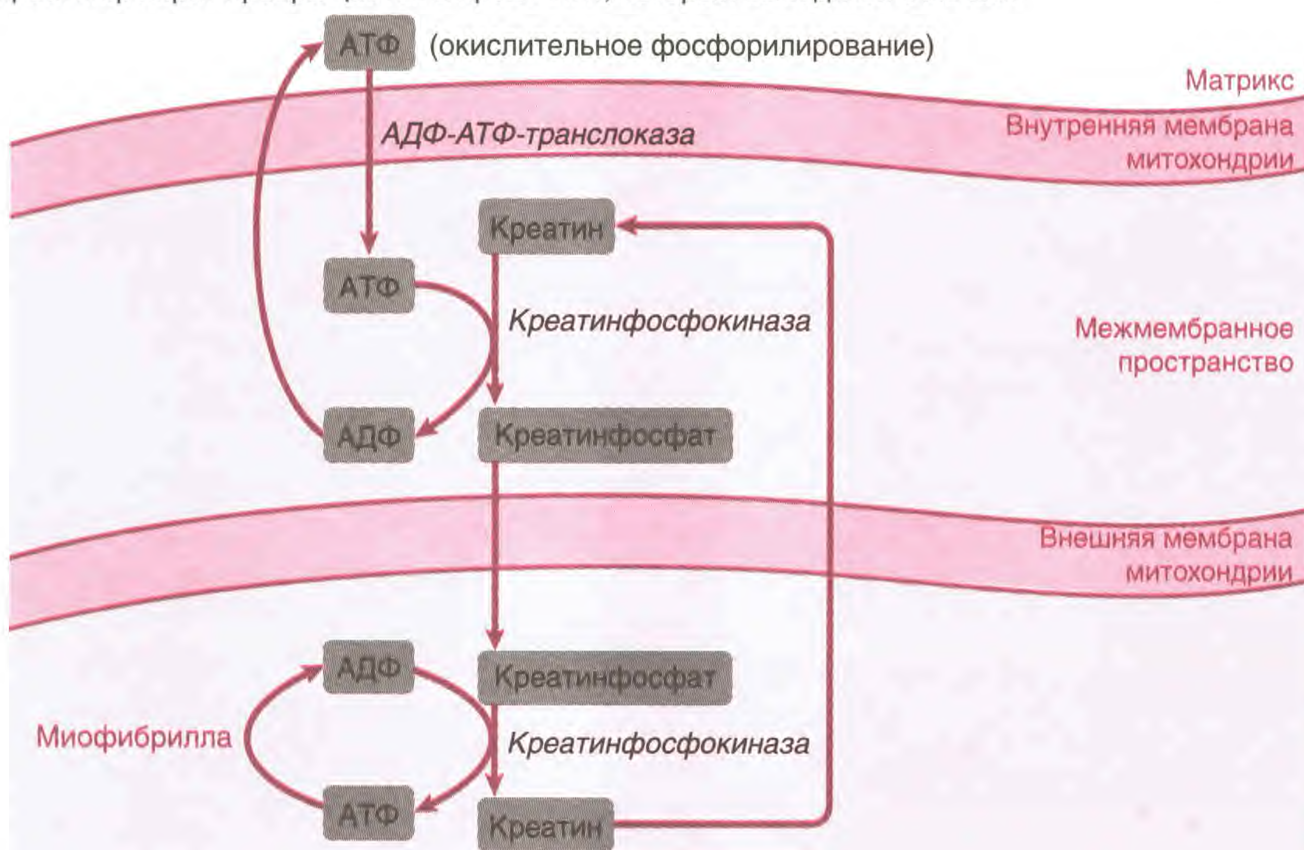
Миоаденилаткиназа

Миоаденилаткиназа — фермент, присутствующий в миоцитах, катализирует образование одной молекулы АТФ и одной молекулы АМФ из двух молекул АДФ. Эта реакция сопряжена с гидролизом АТФ миозиновой АТФазой.



Креатинфосфатный челнок

Креатин — азотсодержащая карбоновая кислота, участвующая в энергетическом обмене в мышечных и нервных клетках. В работающей мышце, особенно в сердце, постоянно синтезируется креатинфосфат, который используется как резерв АТФ. Неиспользованный креатинфосфат превращается в креатинин, который выводится с мочой.

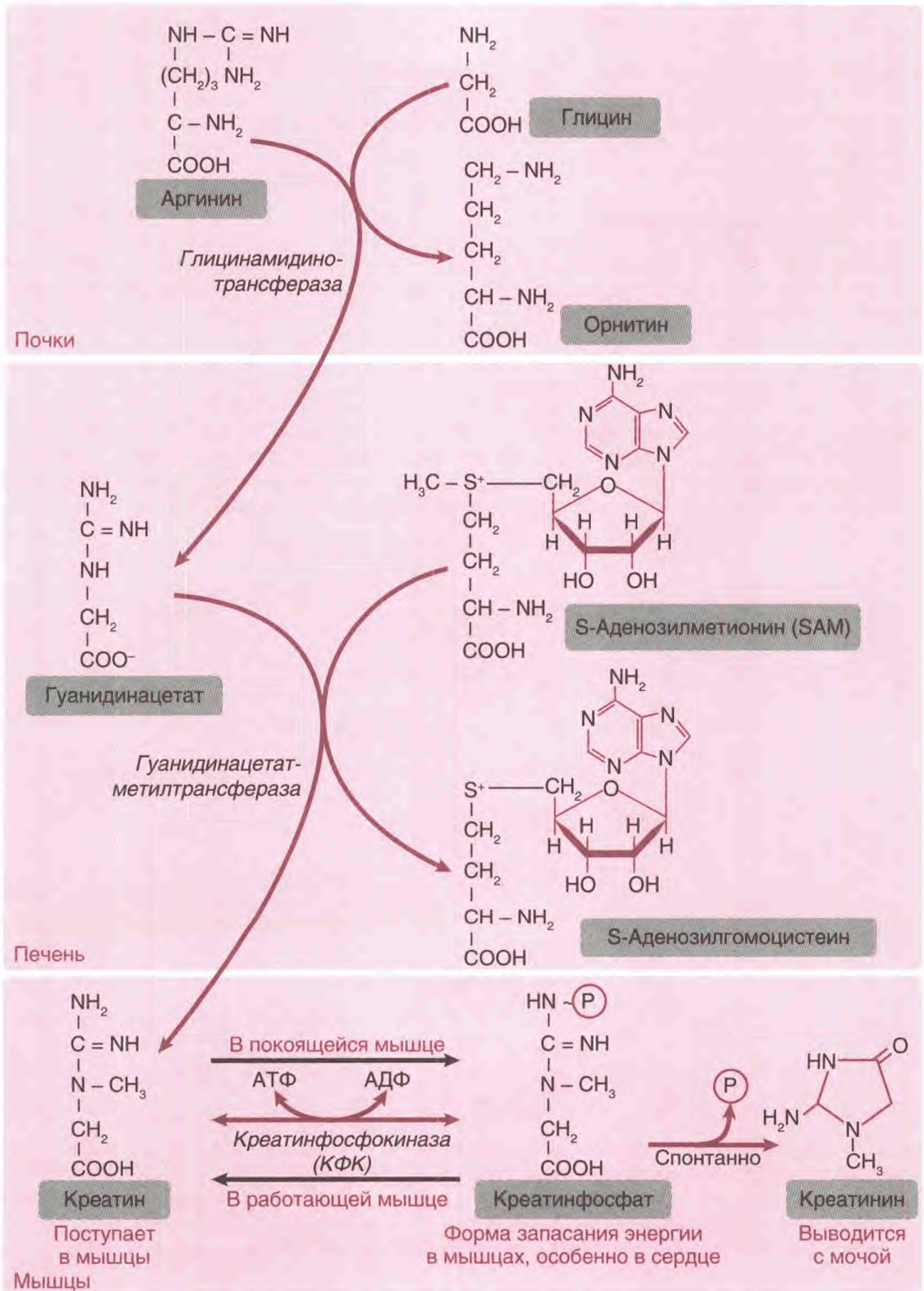


Креатинфосфатный челнок предотвращает быстрое истощение запасов АТФ в мышце за счёт:

- запаса макроэргических связей в креатинфосфате;
- креатинфосфат меньше АТФ, поэтому быстрее, чем АТФ, доставляет энергию от митохондрий к работающей миофибрилле.

Креатинфосфатный челнок возникает в миокарде только после рождения, когда резко возрастает нагрузка на сердце.

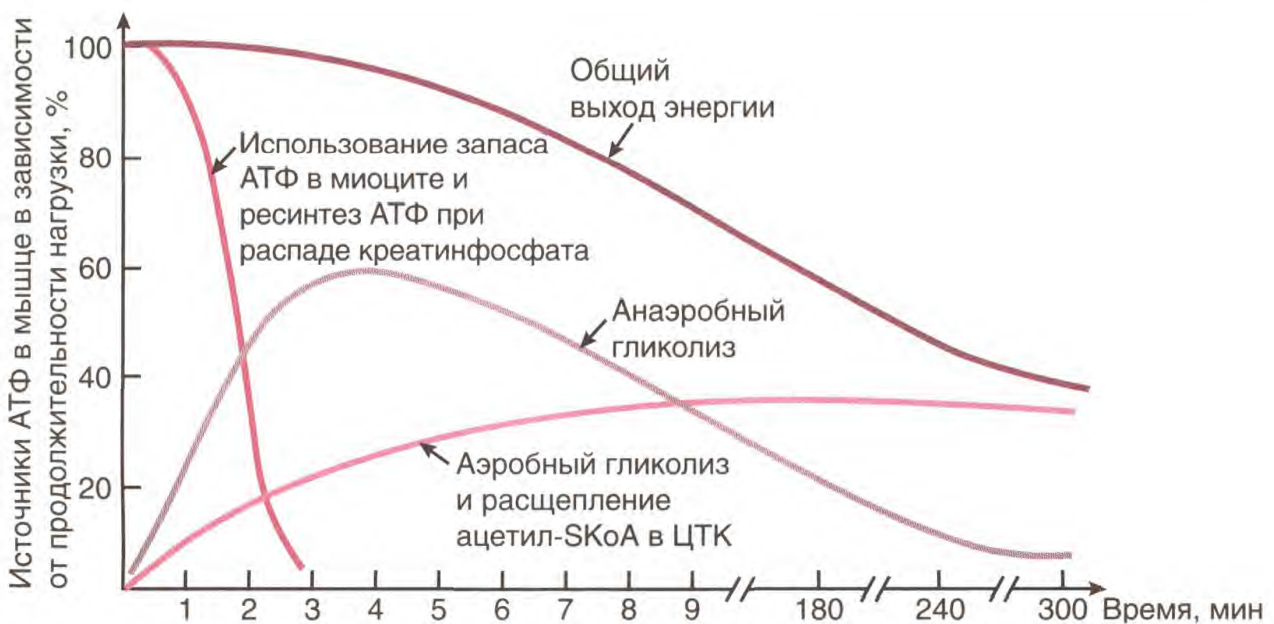
Обмен креатина

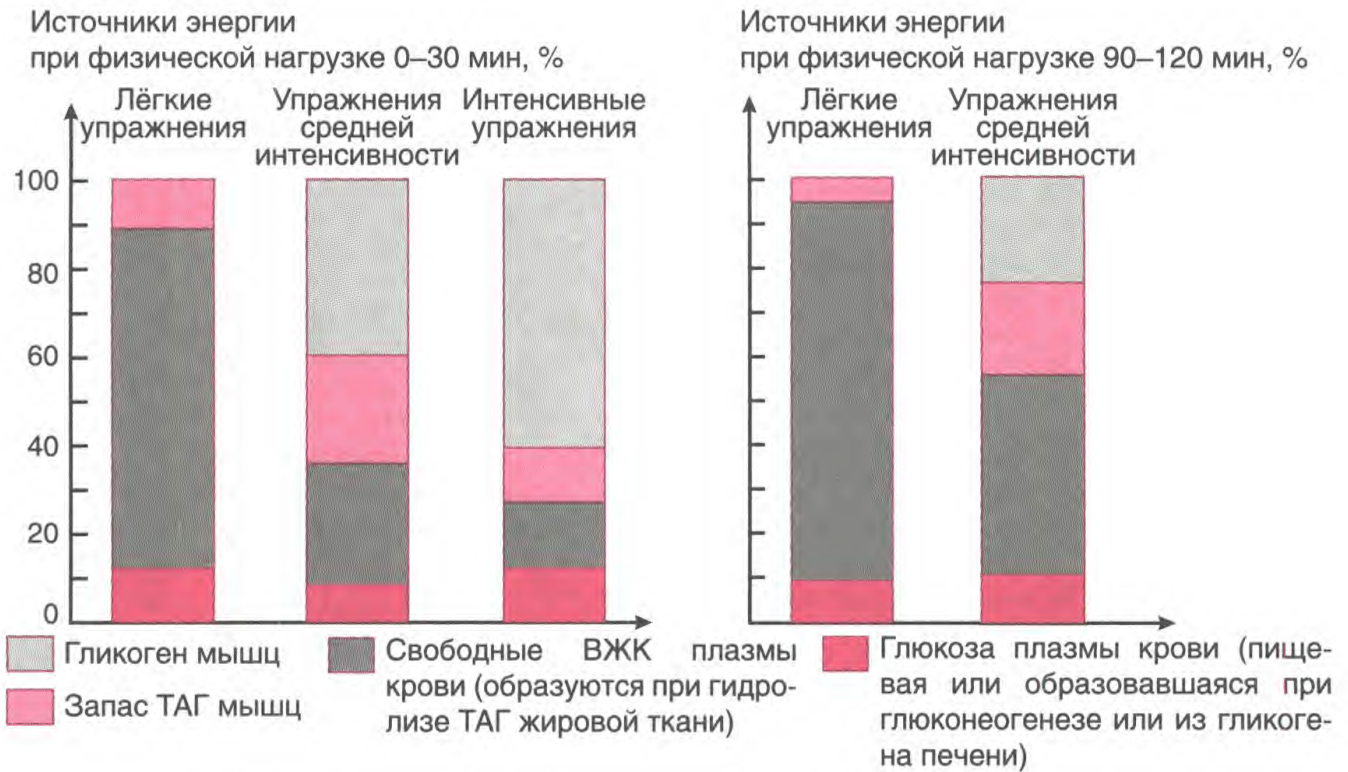


Источники энергии при различных видах физической нагрузки

Примеры нагрузки	Источники энергии для мышечной работы
<p>Анаэробная мышечная нагрузка</p> <p>Интенсивные упражнения длительностью до 1 мин (частота сердечных сокращений >170 уд/мин):</p> <ul style="list-style-type: none"> • пауэрлифтинг; • спринтерский бег 	<ul style="list-style-type: none"> • Запас АТФ в миоците (1–3 с). • Ресинтез АТФ в результате расщепления запаса креатинфосфата (до 1 мин). • Анаэробный гликолиз
<p>Аэробная мышечная нагрузка</p> <p>Упражнения средней интенсивности более 4 мин (частота сердечных сокращений <150 уд/мин):</p> <ul style="list-style-type: none"> • бег на дальние дистанции; • катание на роликовых коньках; • баскетбол, теннис и др. 	<p>Аэробное окисление глюкозы и ацетил-SКоА с ресинтезом АТФ в митохондриях. Источники ацетил-SКоА:</p> <ul style="list-style-type: none"> • гликоген мышц; • запас ТАГ мышц; • глюкоза крови (синтезированная в печени); • запас ТАГ жировой ткани

Пути ресинтеза	Условия протекания	Характеристика мышечной деятельности	Оценка эффективности
Креатинфосфатный (использование креатинфосфата мышц)	Анаэробные	Кратковременные нагрузки высокой интенсивности	Содержание креатинфосфата в мышцах невелико
Гликолиз	Анаэробные	Большая интенсивность	Энергетически мало эффективен. Ограничен продуктами неполного окисления углеводов
ЦТК (использование углеводов, липидов, белков)	Аэробные	Длительные нагрузки умеренной интенсивности	Энергетически выгоден, образуются конечные продукты — углекислый газ и вода
Миокиназная (использование АДФ)	Анаэробные	При утомлении	Энергетически не выгоден





Особенности энергетического обмена миокарда

Содержание АТФ и креатинфосфата в миокарде ниже, чем в скелетной мускулатуре. В связи с этим ресинтез АТФ в миокарде должен происходить намного интенсивнее, чем в скелетной мышце. Основным путем образования АТФ — окислительное фосфорилирование, требующее наличия кислорода. Регенерация АТФ в процессе анаэробного гликолиза в клетках миокарда практического значения не имеет, поэтому сердечная мышца очень чувствительна к недостатку кислорода. Характерной особенностью обмена веществ в сердечной мышце по сравнению со скелетной является также то, что аэробное окисление веществ неуглеводной природы при работе сердечной мышцы имеет большее значение, чем при сокращении скелетной мышцы. Только 30–35% кислорода, поглощаемого сердцем в норме, расходуется на окисление углеводов и продуктов их превращения. Главным субстратом окисления в сердечной мышце являются ВЖК, обеспечивающие до 65–70% потребности миокарда в энергии.

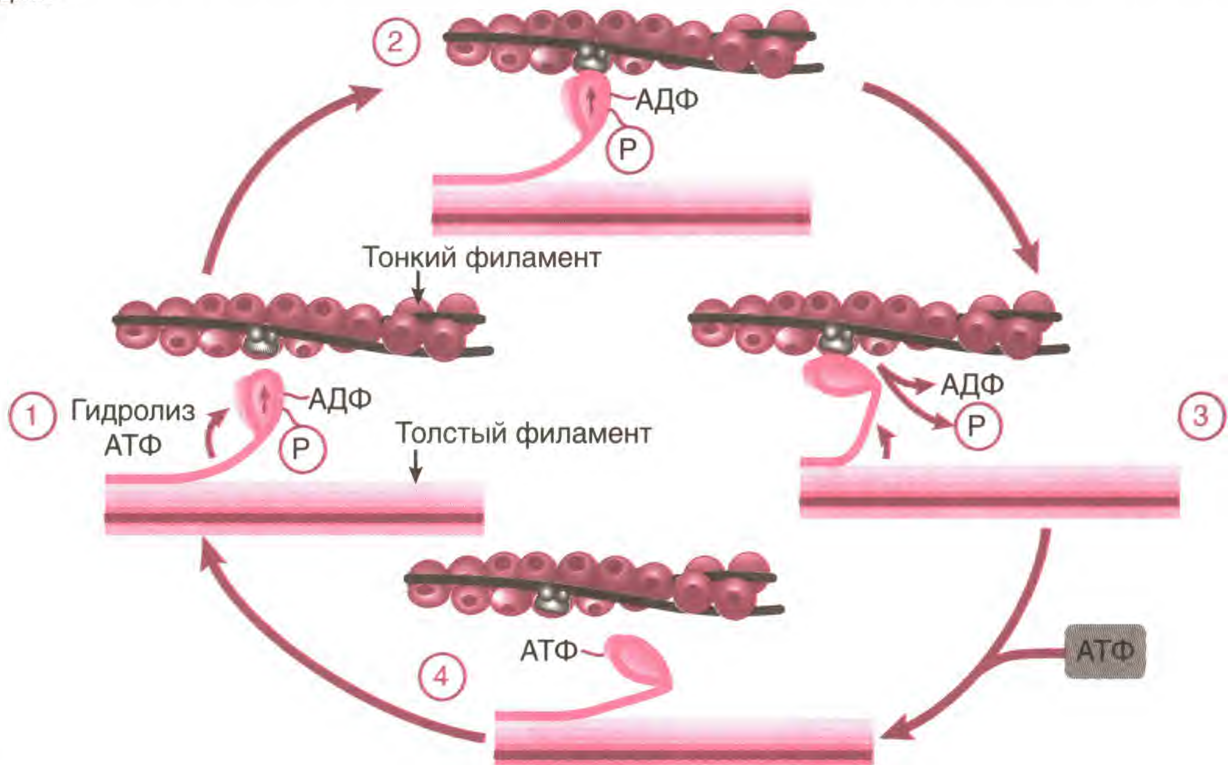


10.06 Механизм мышечного сокращения и расслабления

Мышца сокращается за счёт энергии АТФ. Миозин расщепляет АТФ, благодаря этому процессу химическая энергия, освобождающаяся при гидролизе АТФ, переходит в механическую энергию сокращающейся мышцы.

Миозин существует в двух конформациях: с вытянутой и с согнутой головкой. Конформация миозина определяется тем, что находится в его активном центре: АТФ, АДФ + Р, только АДФ или же ничего. Если в активном центре АТФ или ничего нет, головка изогнута. Если там находится АДФ или АДФ + Р, головка вытянута. Связывание миозина с актином тоже зависит от того, что находится в активном центре миозина. Если АТФ или АДФ + Р, то миозин не будет связываться с актином. Если только АДФ или ничего — будет связываться с актином.

Мышечное сокращение состоит из циклов присоединения и отсоединения глобулярной «головки» миозина от нити F-актина. Биохимический цикл мышечного сокращения состоит из четырёх стадий.



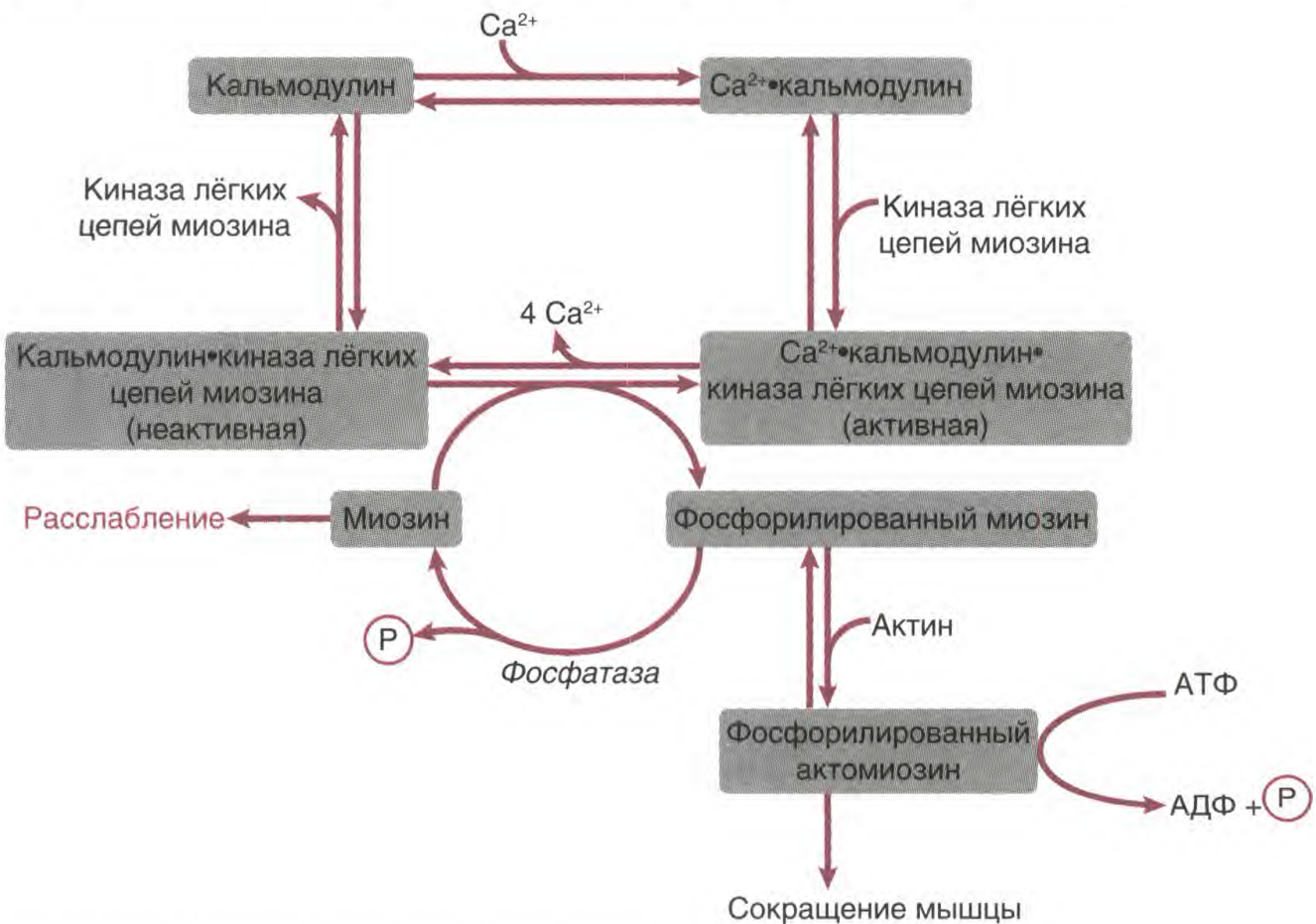
- 1 Миозиновая головка может спонтанно гидролизовать АТФ до АДФ + Р, при этом АДФ + Р остаются в составе головки. Миозиновая головка, содержащая АТФ или АДФ + Р, свободно вращается под большим углом.
- 2 При достижении нужного положения миозиновая головка с АТФ или АДФ + Р может связываться с F-актином, образуя актин-миозиновый комплекс, в котором головка миозина располагается к оси фибриллы под углом 90°. Актин значительно ускоряет АТФазную активность миозина, в результате весь АТФ гидролизуется до АДФ + Р.
- 3 У АДФ и Р низкое сродство к актин-миозиновому комплексу, поэтому они от него отделяются. При этом головка миозина изменяет свой угол к оси фибриллы с 90° примерно на 45°, продвигая актин на 10–15 нм в направлении центра саркомера.
- 4 Новая молекула АТФ присоединяется к актин-миозиновому комплексу. Комплекс актин-миозин-АТФ обладает низким сродством к актину, поэтому миозиновая головка с АТФ отделяется от F-актина. При этом наступает расслабление. Далее цикл возобновляется.

Вследствие такого движения уменьшается длина каждого саркомера (укорачиваются Н-зона и I-диски) и всей мышцы в целом. При такой системе генерации движения, получившей название системы скользящих нитей, длина филаментов не изменяется.

10.07 Механизмы регуляции мышечного сокращения

Мышечное сокращение регулируется ионами Ca^{2+} . Кальциевые насосы постоянно перекачивают Ca^{2+} из саркоплазмы в саркоплазматический ретикулум (у скелетных мышц) или ВКМ (миокард) при участии Ca^{2+} -связывающего белка — кальсеквестрина. В результате в саркоплазме покоящейся мышцы концентрация ионов Ca^{2+} колеблется от 10^{-7} до 10^{-8} моль/л. При связывании медиатора (ацетилхолина) с рецепторами постсинаптической мембраны на ней генерируется потенциал действия, который распространяется вдоль мышечного волокна и передаётся в Т-трубочку, где он активирует дигидропиридиновые Ca^{2+} -каналы. Ионы Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума выбрасываются в цитоплазму, где их концентрация возрастает до 10^{-5} моль/л.

В зависимости от того, где располагаются Ca^{2+} -связывающие белки, принято различать так называемый миозиновый и актиновый тип регуляции сократительной активности.



Расслабление гладких мышц происходит, когда:

- ① содержание ионов Ca^{2+} в саркоплазме падает ниже 10^{-7} моль/л;
- ② Ca^{2+} отсоединяется от кальмодулина, который, в свою очередь, отделяется от киназы лёгкой цепи миозина, вызывая её инактивацию;
- ③ нового фосфорилирования лёгкой цепи миозина не происходит, и протеинфосфатаза лёгкой цепи, которая постоянно активна и не зависит от Ca^{2+} , отщепляет от лёгкой цепи ранее присоединившиеся к ней фосфаты;
- ④ дефосфорилированная лёгкая цепь миозина ингибирует связывание миозиновых головок с F-актином и подавляет активность АТФазы;
- ⑤ миозиновые головки в присутствии АТФ отделяются от F-актина, а повторное их связывание произойти не может из-за присутствия в системе дефосфорилированной лёгкой цепи.

Миозиновый тип регуляции

Миозиновая регуляция характерна для гладких мышц. У гладких мышц нет тропониновой системы, а лёгкая цепь миозина подавляет его АТФазную активность и препятствует присоединению миозина к F-актину. В саркоплазме гладких мышц присутствует киназа лёгких цепей миозина, зависящая от ионов Ca^{2+} . При повышении в саркоплазме уровня Ca^{2+} он присоединяется к кальмодулину. Комплекс кальмодулин•4 Ca^{2+} активирует киназу лёгких цепей миозина. Активная киназа лёгких цепей миозина фосфорилирует лёгкую цепь, которая при этом перестаёт ингибировать АТФазную активность миозина и препятствовать взаимодействию миозина с F-актином. В результате запускается сократительный цикл.

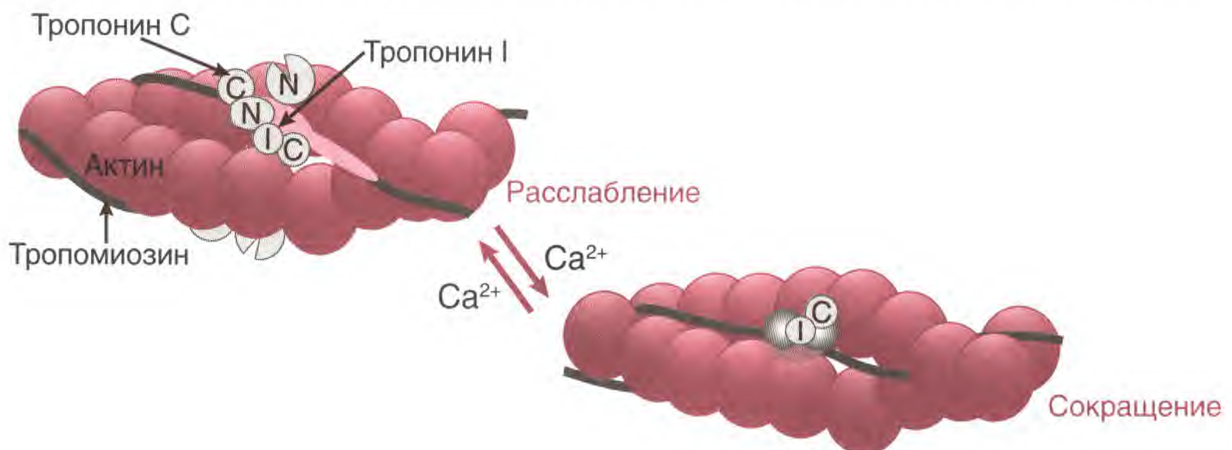
Актиновый тип регуляции

Актиновая регуляция характерна для поперечнополосатых мышц — скелетных и сердечной. Нити фибриллярного актина имеют вид двойной нитки бус, поэтому с двух сторон филамента образуются канавки. В глубине этих канавок размещается сильно спирализованный белок тропомиозин. Молекула тропомиозина контактирует с семью мономерами актина. На актиновом филаменте, помимо тропомиозина, располагается ещё тропониновый комплекс.

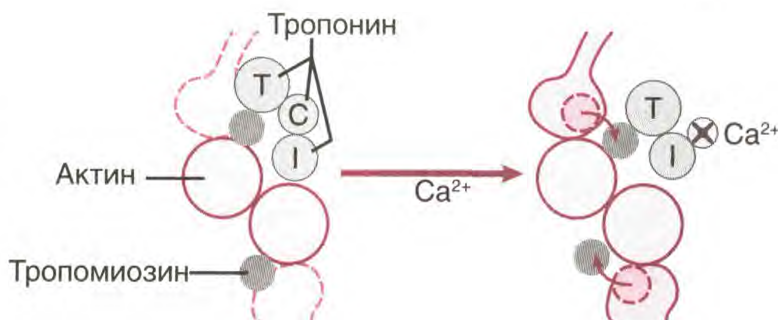
Поступающий в саркоплазму Ca^{2+} присоединяется к тропонину С. Комплекс тропонин С• Ca^{2+} реагирует с тропонином I и тропонином Т, влияя на их взаимодействие с тропомиозином. Тропомиозин при этом либо отсоединяется, либо изменяет конформацию F-актина таким образом, что появляется возможность присоединения к нему миозиновой головки тяжёлой цепи. Начинается сократительный цикл.

Расслабление происходит, когда:

- ① содержание Ca^{2+} в саркоплазме падает ниже 10^{-7} моль/л вследствие его поглощения саркоплазматическим ретикулумом;
- ② комплекс тропонин С• Ca^{2+} утрачивает Ca^{2+} ;
- ③ тропонин С взаимодействует с тропонином I. Тропонин I взаимодействует с актином и с помощью тропонина Т выталкивает тропомиозин из канавки на поверхность актина, ограничивая взаимодействие миозиновой головки с F-актином;
- ④ миозиновые головки в присутствии АТФ отделяются от F-актина, вызывая расслабление.



Участок связывания с миозином на молекуле актина блокирован

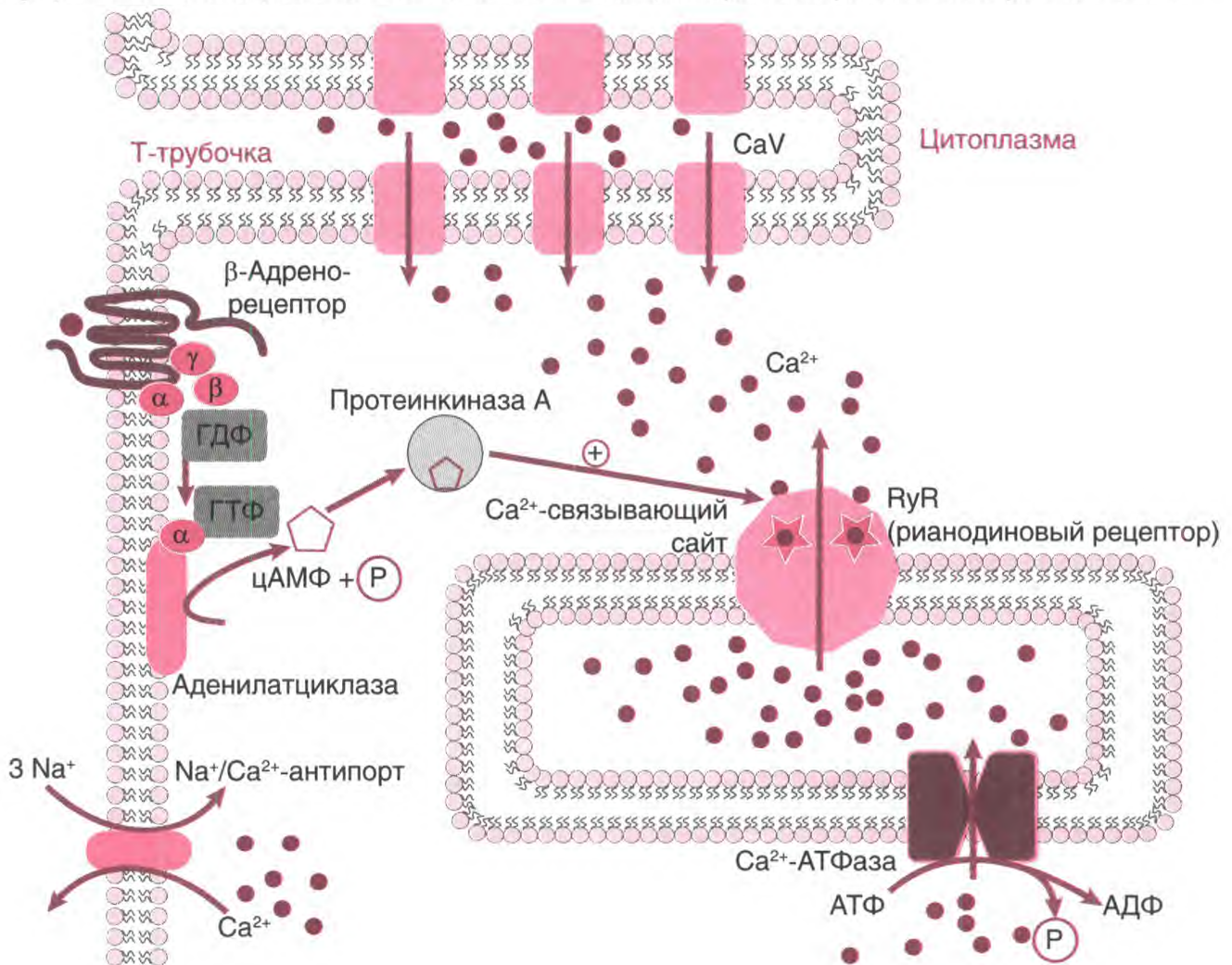


Ca^{2+} освобождает на молекуле актина участок связывания с миозином

Рианодиновые рецепторы

В мышечных клетках на мембране ЭПР расположены рианодиновые рецепторы, выполняющие функцию сопряжения потенциала действия с мышечным сокращением. В скелетных мышцах рианодиновые рецепторы активируются посредством специализированного механизма прямого электромеханического сопряжения, а сокращение сердечной мышцы запускается по механизму Ca^{2+} -индуцированного выброса Ca^{2+} .

Кальциевые каналы сарколеммы под действием потенциала открываются. Ионы Ca^{2+} входят в волокно, эта концентрация оказывается достаточной для открытия кальциевых каналов ЭПР, т.е. рианодиновых рецепторов, и ионы Ca^{2+} из ЭПР поступают в цитоплазму. Такой механизм работает и в сердце, и в скелетной мышце. Потенциал-зависимые Ca^{2+} -каналы сарколеммы Т-трубочек оказывают прямое действие на рианодиновые рецепторы. Удаление избыточного объема Ca^{2+} осуществляется специальной кальциевой АТФазой, которая возвращает их обратно в ЭПР.



Злокачественная гипертермия

Нарушение регуляции потоков Ca^{2+} при сокращении и расслаблении мышц является причиной злокачественной гипертермии. У фенотипически абсолютно здоровых пациентов во время операций с применением ингаляционного наркоза (сукцинилхолин, галотан, севофлюран, изофлюран и др.) наступает быстрое и необратимое развитие судорог, повышение температуры выше $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ и гибель в течение нескольких часов. Злокачественная гипертермия связана с дефектом гена рианодинового рецептора, который препятствует закачиванию ионов Ca^{2+} в ЭПР и стимулирует их накопление в цитоплазме. Для снижения избытка Ca^{2+} расходуется большое количество АТФ, что приводит к высвобождению тепловой энергии. Для предотвращения гипертермии может быть использован миорелаксант рианодинового действия дантролен.

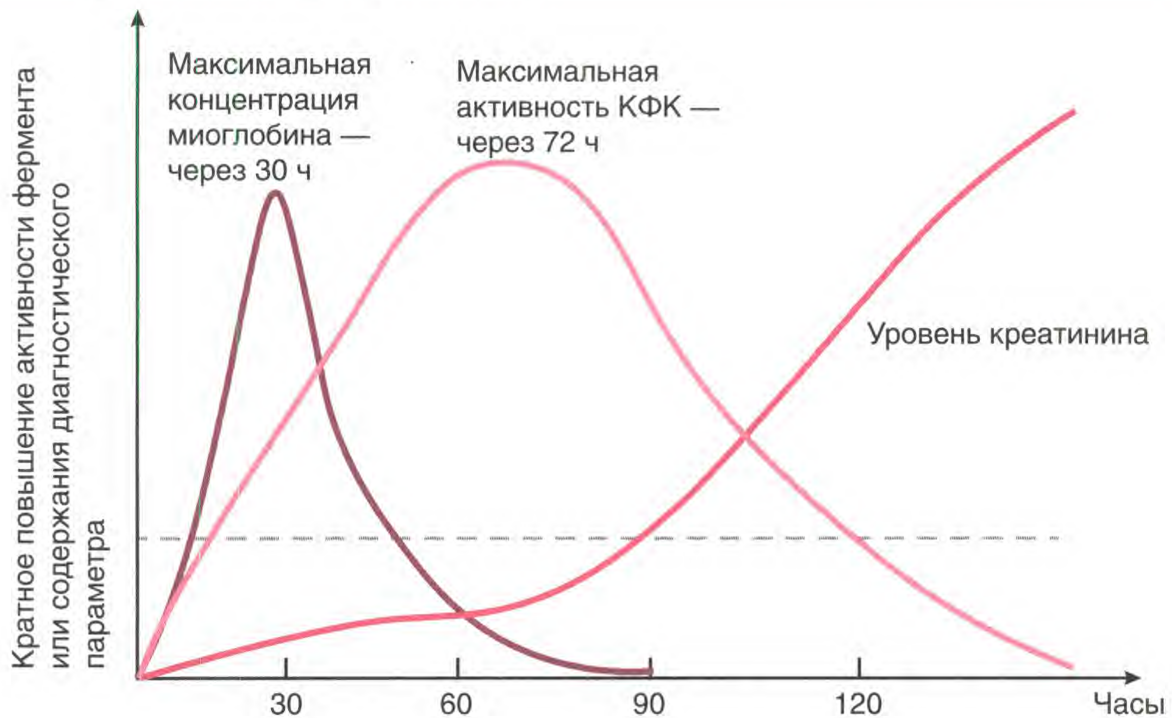
10.08

Показатели биохимического анализа крови, важные для диагностики поражения миокарда и скелетных мышц

Показатель	Причины повышения активности
Тропонин I (специфичен для сердечной мышцы)	<p>Острый инфаркт миокарда (нормализуется через 10–14 дней после инфаркта миокарда).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Миокардит, перикардит. • Тромбоэмболия лёгочной артерии. • Травма сердца
ЛДГ общая	<ul style="list-style-type: none"> • За счёт ЛДГ 1: см. ЛДГ 1. • За счёт ЛДГ 3: инфаркт лёгкого, тромбоэмболия лёгочной артерии, панкреатит, пневмония. • За счёт ЛДГ 5: заболевания печени или скелетных мышц
ЛДГ 1 (преобладает в сердечной мышце)	<ul style="list-style-type: none"> • Острый инфаркт миокарда (нормализуется через 10–14 дней после инфаркта миокарда). • Другие причины: острый лейкоз, кортикальный некроз почек
КФК общая	<p>У здоровых лиц общая активность КФК в крови представлена в основном изоферментом ММ (94–96%), активность других изоферментов присутствует в следовых количествах.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Тупые травмы с повреждением мышц. • Рабдомиолиз. • Миодистрофия Дюшенна
КФК МВ (специфична для сердечной мышцы)	<ul style="list-style-type: none"> • Острый инфаркт миокарда (максимальное повышение активности приходится на 24–48 ч после инфаркта миокарда, нормализуется через 3–4 дня). • Острый миокардит с обширным поражением миокарда. • Синдром Рея. • Лекарственный миокардит
АСТ	<ul style="list-style-type: none"> • Острый инфаркт миокарда и поражение клеток мышечной ткани. • Другие причины: острые и хронические заболевания печени
Миоглобин	<ul style="list-style-type: none"> • Острый инфаркт миокарда (один из ранних маркёров, содержание повышается через 1–2 ч после инфаркта). • Рабдомиолиз (травма, постоперационное состояние, синдром позиционного сдавления мягких тканей). • Злокачественная гипертермия

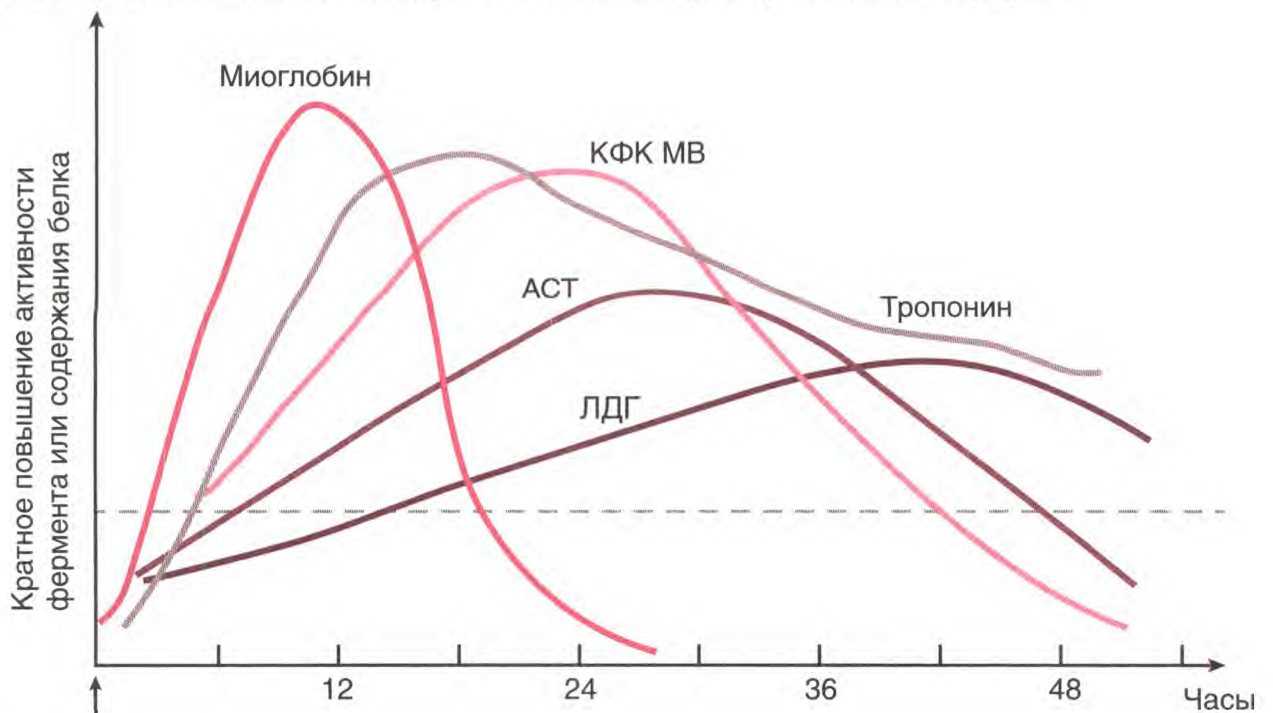
Ишемическое повреждение миокарда, которое не приводит к развитию инфаркта (например, стабильная стенокардия), как правило, не увеличивает активность ферментов или высвобождение белков. Для наиболее точной диагностики инфаркта необходимы повторные измерения активности КФК МВ с интервалами 8–12 ч в течение первых 2 сут с момента появления симптомов заболевания. Существует прямая зависимость между активностью КФК МВ и обширностью инфаркта, поэтому уровень активности КФК МВ может быть использован для прогноза течения заболевания.

Изменение показателей биохимического анализа крови в разные сроки после рабдомиолиза



Изменение показателей биохимического анализа крови в разные сроки после инфаркта миокарда

Наиболее ранние маркёры инфаркта миокарда — тропонин I (специфичен для сердечной мышцы) и миоглобин (неспецифичен для сердечной мышцы). Активность КФК МВ может оставаться нормальной в течение первых 4–8 ч даже при случившемся инфаркте.



Момент появления боли в грудной клетке

11

**Биохимия соединительной ткани
и межклеточного матрикса**

11.01 Функции соединительной ткани

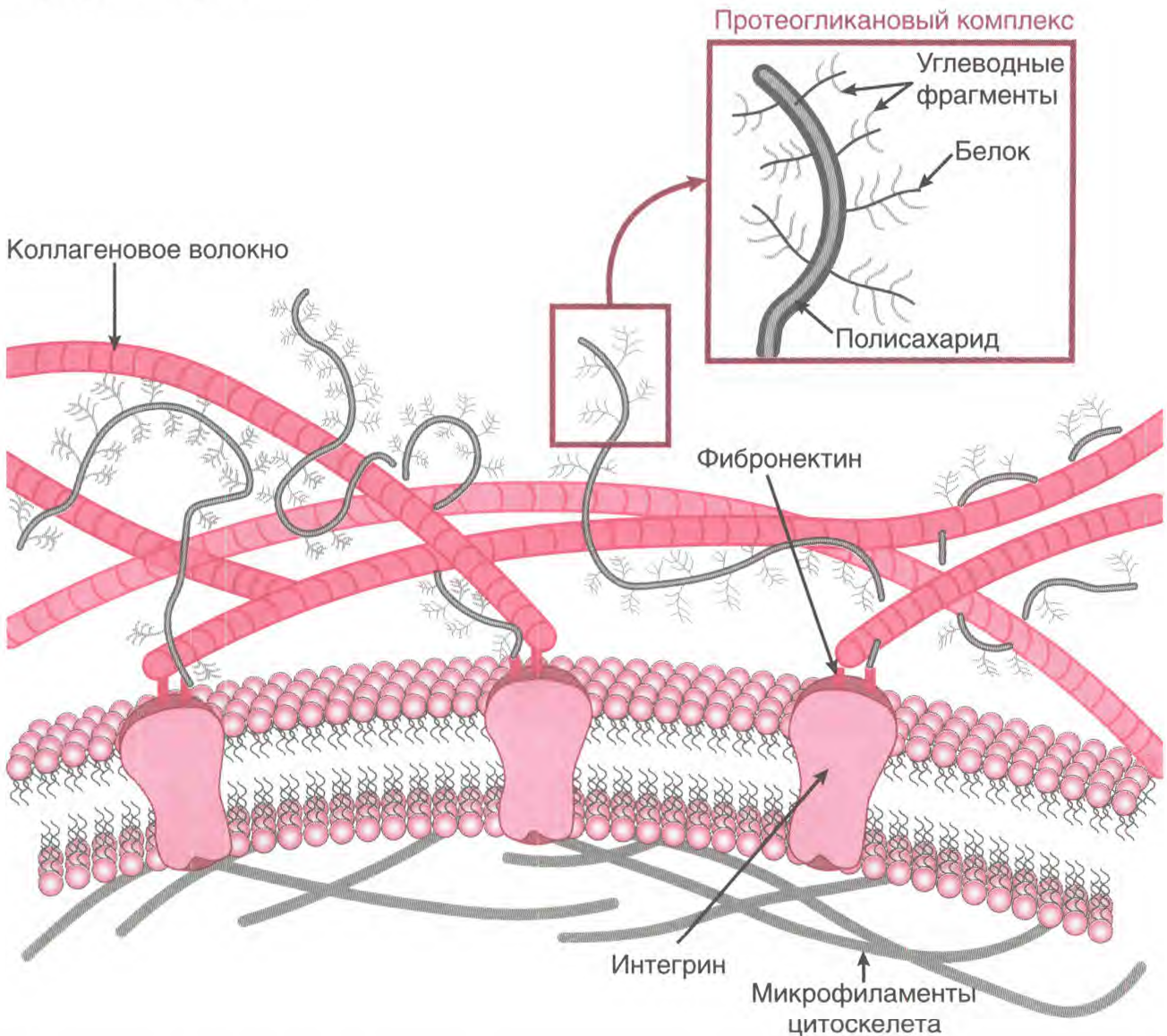
Соединительная ткань составляет примерно 50% массы тела. К соединительным тканям относятся:

- рыхлая соединительная ткань подкожной клетчатки;
- компактная кость и зубы;
- сухожилия и межмышечные фасциальные прослойки;
- внутриорганный строма паренхиматозных органов;
- нейроглия;
- брюшина.

<p>Биомеханическая (опорная) функция</p>	<p>Соединительная ткань образует каркас внутренних органов, стабилизирует их положение и защищает от механических повреждений. Ведущую роль в осуществлении этой функции играют коллагеновые волокна, обладающие высокой прочностью. Концентрация коллагена и плотность упаковки волокон прямо пропорциональны механическому напряжению, которое испытывает соответствующая ткань</p>
<p>Трофическая (метаболическая) функция</p>	<p>Соединительная ткань является внутренней средой организма, вместе с проходящими в ней кровеносными и лимфатическими капиллярами обеспечивает все ткани питательными веществами и элиминирует продукты метаболизма. Тучные клетки регулируют проницаемость капилляров. Гликозаминогликаны (ГАГ) выполняют важную роль в процессе транспорта и обмена воды, солей, питательных веществ и метаболитов. Кроме того, клетки способны поглощать и депонировать на длительное время различные вещества. Некоторые внеклеточные белки могут использоваться как источник аминокислот при их недостатке</p>
<p>Защитная (барьерная) функция</p>	<p>Кожный покров, серозные оболочки и капсулы внутренних органов защищают организм от влияния внешней среды и проникновения вредных веществ. На клеточном уровне защитная функция реализуется в фагоцитарной активности макрофагов и в активности иммунокомпетентных клеток (лимфоцитов и плазмочитов). ГАГ, особенно гиалуроновая кислота, противодействуют распространению инфекции и токсинов</p>
<p>Структурообразовательная (пластическая, репаративная) функция</p>	<p>Осуществляется благодаря регулируемому влиянию коллагена и ГАГ на размножение клеток соединительной, мышечной и эпителиальной тканей. Эта функция проявляется наиболее интенсивно в эмбриональном периоде. На протяжении всего онтогенеза происходит модификация коллагена и аморфного вещества, изменение клеточного состава соединительной ткани, что отражается на строении и функционировании тканей и органов. В отличие от большинства дифференцированных тканей, которые утрачивают способность к регенерации, соединительная ткань сохраняет способность к клеточной пролиферации, вследствие чего она заполняет дефекты, вызванные травмами, нарушениями кровоснабжения и др. (заместительная регенерация)</p>

11.02 Внеклеточный матрикс

Для соединительной ткани характерно наличие небольшого числа клеток и большого количества межклеточного вещества — внеклеточного матрикса (ВКМ). Клетки не имеют непосредственных контактов с нервами и сосудистой сетью, все их нервно-гуморальные связи опосредуются через ВКМ.



ВКМ состоит в основном из белков, протеогликанов, гликопротеинов и формируется как высокоупорядоченная трёхмерная структура, состоящая из волокнистых (фибриллярных) коллагеновых, эластических и ретикулярных волокон. В образовании ВКМ участвуют фибробласты, хондробласты, остеобласты, одонтобласты, цементобласты и другие бластные клетки. На поверхности клеток компоненты матрикса связываются с липидами и протеинами клеточной мембраны, а также с рецепторами, являющимися важными компонентами передачи информации внутрь клетки. Особенность минерализованных тканей — присутствие в межклеточном веществе неорганических ионов, образующих соли и кристаллы. Специализированной формой ВКМ является базальная мембрана, которая отделяет один клеточный слой от другого.

11.03 Коллагены

Коллагены — основные гликопротеины соединительных тканей. На коллагены приходится 25–33% общего количества белка взрослого человека, или 6% массы тела.

Типы коллагенов

Известно свыше 20 типов коллагенов (изоколлагены). В геноме человека более 30 генов, кодирующих коллагеновые α -цепи. В фибробластах синтезируется пять наиболее часто встречающихся цепей коллагена: $\alpha_1(\text{I})$, $\alpha_2(\text{II})$, $\alpha_1(\text{III})$, $\alpha_1(\text{IV})$ и α_2 . Как правило, коллагены построены из трёх полипептидных цепей.

- Коллагены I, II, III типов составляют 95% всего коллагена в организме. Они являются основными структурными компонентами органов и тканей, которые подвергаются механическим нагрузкам (кости, сухожилия, хрящи, межпозвоночные диски, кровеносные сосуды), а также участвуют в образовании стромы паренхиматозных органов.
- Коллаген I типа присутствует во всех минерализующихся тканях мезенхимального происхождения.

Коллагены	Тип	Формула	Обнаружен в ткани
Формирующие фибриллы — участвуют в образовании прочных фибрилл и волокон	I	$[\alpha_1(\text{I})]_2\alpha_2(\text{I})^*$	Кожа, кости, дентин, сухожилия, роговица глаза, клапаны сердца, стенки матки
	V	$[\alpha_1(\text{V})]_2\alpha_2(\text{V})$ и $\alpha_1(\text{V})\alpha_2(\text{V})\alpha_3(\text{V})$	
	II	$[\alpha_1(\text{II})]_3$	Хрящ, стекловидное тело
	XI	$\alpha_1(\text{XI})\alpha_2(\text{XI})\alpha_3(\text{XI})$	
Фибриллоассоциированные — обеспечивают соединение коллагеновых волокон с другими молекулами матрикса	III	$[\alpha_1(\text{III})]_3$	Кровеносные сосуды, дерма
	IX	$\alpha_1(\text{IX})\alpha_2(\text{IX})\alpha_3(\text{IX})$	Хрящевая ткань
	XII	$[\alpha_1(\text{XII})]_3$	Связки, сухожилия
Формирующие сети — образуют сетевидные структуры	XIV	$[\alpha_1(\text{XIV})]_3$	Мягкие ткани
	IV	$[\alpha_1(\text{IV})]_2\alpha_2(\text{IV})$, много остатков 3-гидроксипролина (>20) и гидроксизина	Базальные мембраны, капсула хрусталика
Формирующие зернёные филаменты	VII	$[\alpha_1(\text{VII})]_3$	Эндотелий сосудов
	VI	$\alpha_1(\text{VI})\alpha_2(\text{VI})\alpha_3(\text{VI})$	Микрофибриллы в мягких тканях и хрящах
Трансмембранные	XIII	$[\alpha_1(\text{XIII})]_3$	Эпителиальные клетки
	XVII	$[\alpha_1(\text{XVII})]_3$	Гемидесмосомы

*Молекулярная формула коллагена типа I означает, что в состав тройной спирали коллагена типа I входят два различных типа полипептидов: две копии цепи $\alpha_1(\text{I})$ и одна копия $\alpha_2(\text{I})$.

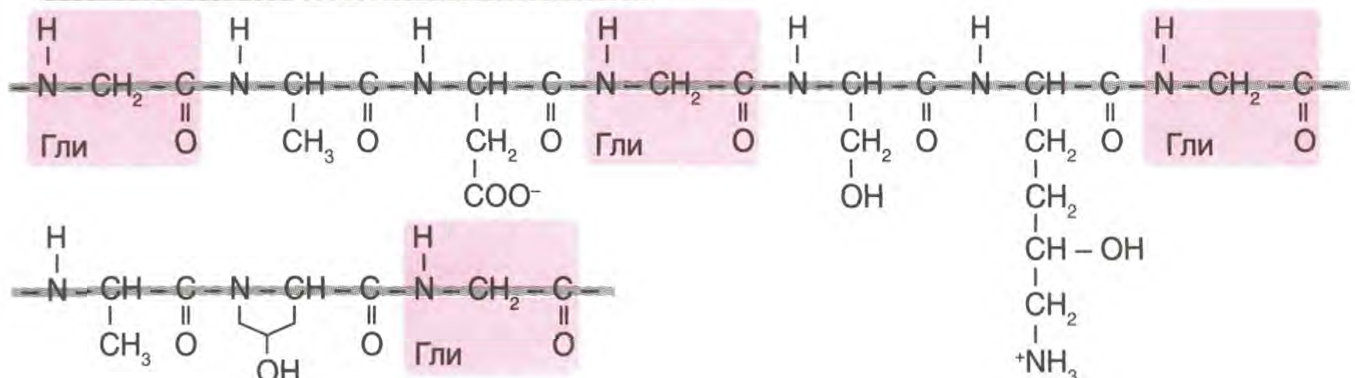
Строение коллагенов

Аминокислотный состав коллагена I типа

Для молекул коллагена (например, I типа), характерна типичная первичная структура: сформированная повторами Гли-Х-У, где Х и У — другие аминокислотные остатки, часто пролин или гидроксипролин.

Аминокислотные остатки	Количество аминокислотных остатков, %	Функции аминокислотных остатков в составе тропоколлагена
Глицин	32,9	Находится внутри тройной спирали, усиливает вандер-ваальсовы взаимодействия и водородные связи, которые стабилизируют тройную спираль
Пролин	12,6	Обеспечивает резкие повороты спирали полипептидной цепи и препятствуют её вращению
Гидроксипролин	9,5	<ul style="list-style-type: none"> • Обеспечивает резкие повороты спирали полипептидной цепи. • Гидроксильные группы стабилизируют спираль за счёт водородных связей, особенно при высоких температурах
Лизин	2,9	Участвует в образовании межмолекулярных ковалентных сшивок
Гидроксилизин	6,0	Важен для гликозилирования молекулы и вместе с лизином участвует в образовании межмолекулярных ковалентных сшивок
Аланин	10,9	Небольшой боковой радикал аланина позволяет молекулам тропоколлагена располагаться параллельно друг другу и формировать фибриллы
Серин	3,6	Небольшой боковой радикал (как у аланина)
Глутаминовая кислота	7,4	Участвует в образовании ионных связей
Аспарагиновая кислота	4,7	Участвует в образовании ионных связей
Цистеин	1	В проколлагене отвечает за поперечные сшивки в глобулярных пропептидах на N- и C-концах

Фрагмент первичной структуры коллагена



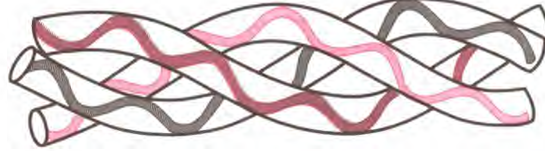
Уровни структурной организации коллагена I типа

Первичная структура – (Гли – X – Y)_n –

Вторичная структура



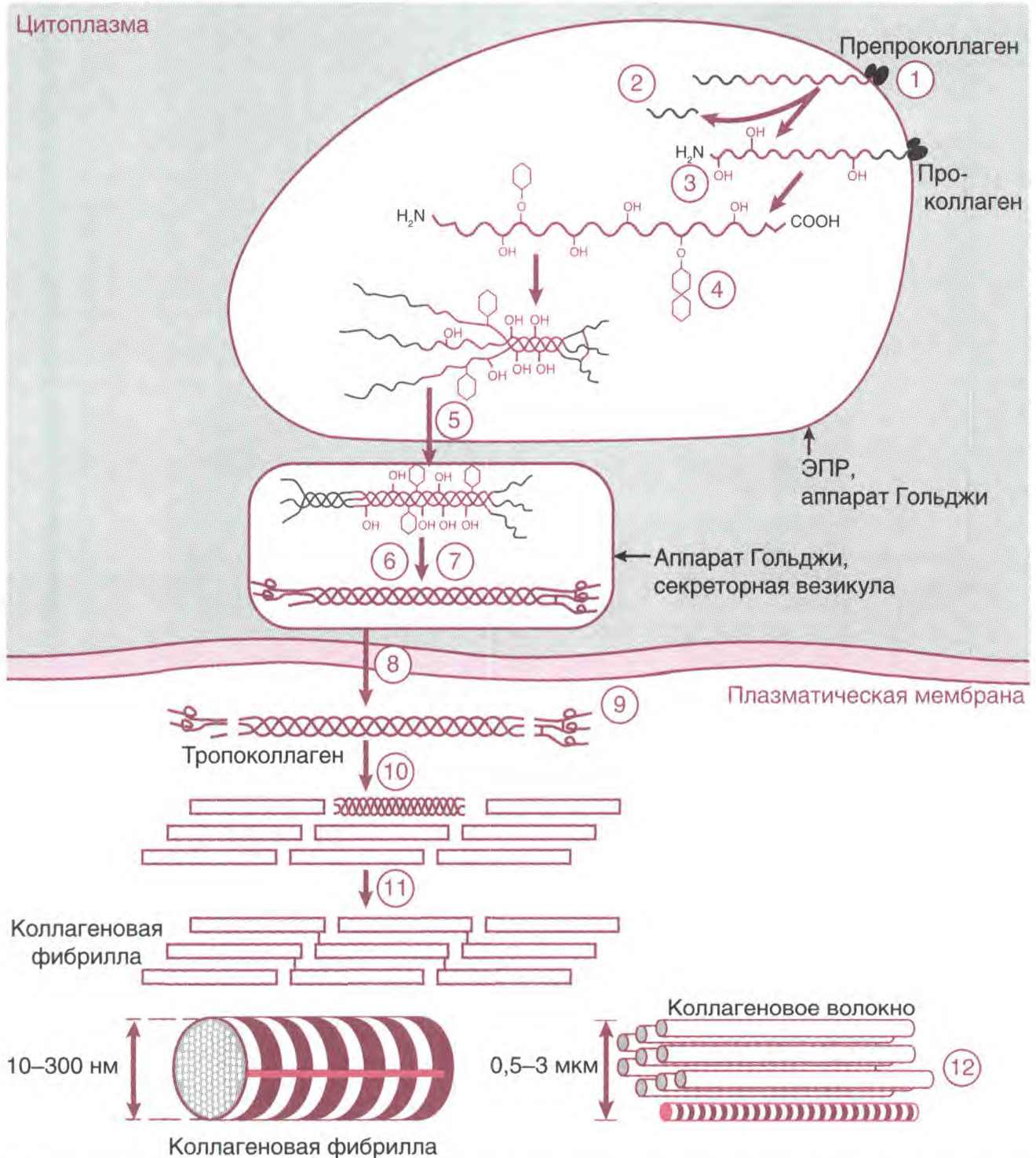
Третичная структура



Первичная структура	<p>Полипептидная цепь (Гли–X–Y)_n. В состав полипептидной цепи коллагена I типа входит приблизительно 1000 аминокислотных остатков</p>
Вторичная структура	<p>Левозакрученная α-спираль, на каждый виток которой приходится 3½ остатка аминокислоты</p>
Третичная структура	<p>Три спирализованные полипептидные цепи (α-цепи) сворачиваются в тройную спираль.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Спираль правозакрученная, очень плотно упакована. • Дополнительную стабильность тройной спирали (тропоколлагену) придаёт наличие большого количества остатков пролина, вокруг которых невозможно вращение полипептидной цепи, и остатков гидроксипролина, образующих внутримолекулярные водородные связи. • Третичная структура коллагена стабилизируется большим количеством сшивок, возникающих в результате действия на остатки лизина лизилоксидазы
Четвертичная структура (фибриллы коллагена)	<p>Молекулы коллагена связываются в продольные цепочки, которые располагаются параллельно друг другу. Внутри каждой цепочки молекулы разделены щелевыми промежутками 35–40 нм. В соседних цепочках молекулы сдвинуты друг относительно друга на ¼ длины. Продольное расположение молекул повторяется через каждые пять рядов, таким образом, что молекулы в рядах 1 и 6 лежат точно друг напротив друга. При негативном окрашивании фибрилл наблюдается поперечная исчерченность с интервалом 64–68 нм. Такое расположение максимально повышает прочность на растяжение и создаёт бороздки, которые в костной ткани используются для отложения минеральных компонентов гидроксиапатитов (ГАП)*.</p> <p>Клетки соединительной ткани участвуют в организации секретируемых ими коллагеновых белков: фибробласты воздействуют на выработанный ими коллаген, передвигаясь вдоль него и одновременно растягивая, что способствует уплотнению слоёв и вытягиванию волокон. Коллагеновые фибриллы имеют разную толщину и по-разному организуются в различных тканях:</p> <ul style="list-style-type: none"> • в коже расположены наподобие прутьев в плетёных корзинах и поэтому сопротивляются нагрузкам по всем направлениям; • в сухожилии собраны в параллельные пучки, уложенные вдоль главной оси; • в зрелой костной ткани и роговице глаза их расположение напоминает чередующиеся слои в фанере — фибриллы каждого слоя уложены параллельно друг другу почти под прямым углом к фибриллам соседних слоёв

* Краситель заполняет промежутки (зазоры) между молекулами тропоколлагена, которые приобретают вид повторяющихся поперечных тёмных полос на фибриллах. Линейные участки фибрилл при этом не окрашиваются.

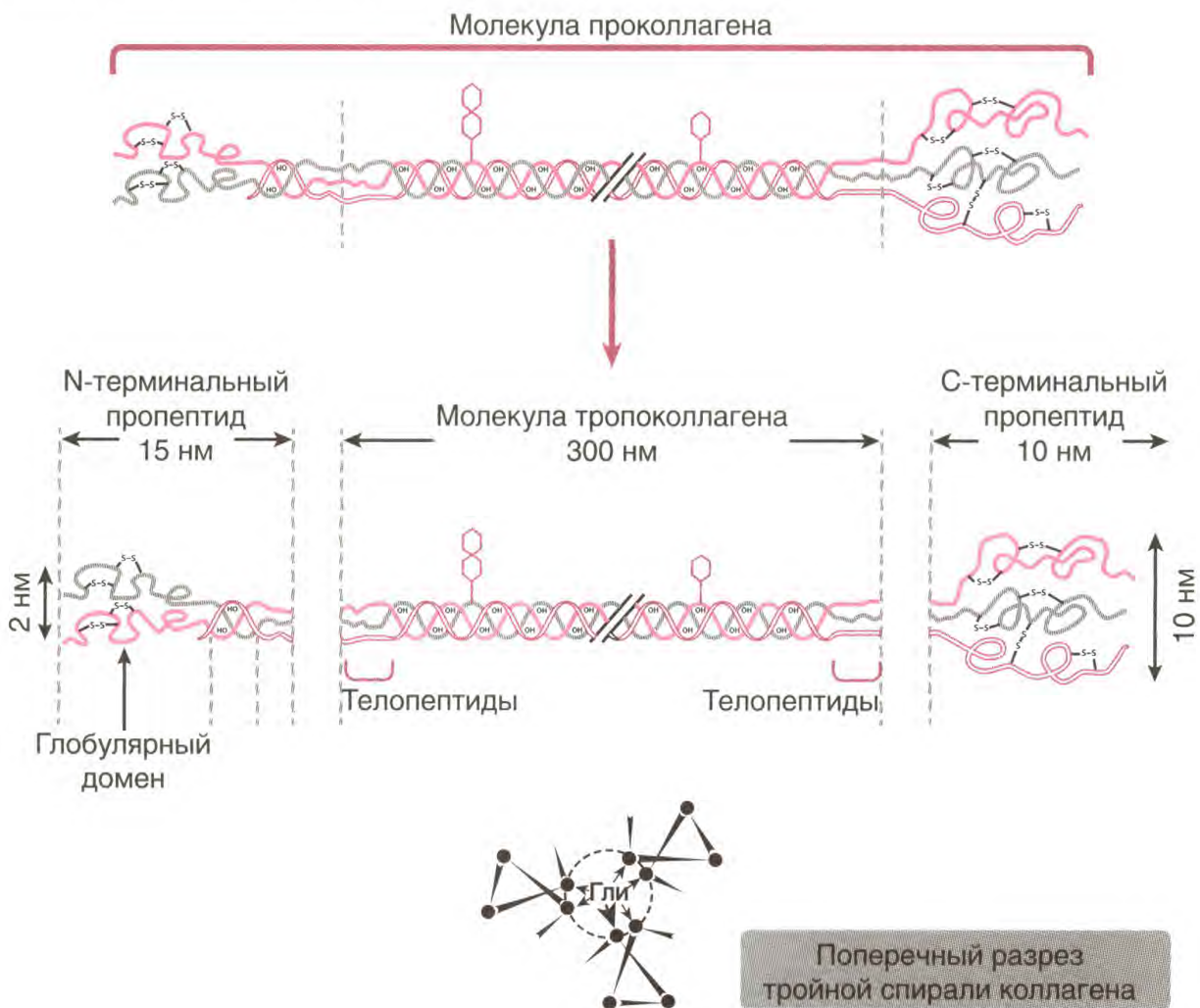
Созревание коллагена



- 1 Полипептидные цепи коллагена синтезируются на прикрепленных к мембранам ЭПР рибосомах в виде препроколлагена, содержащего на N-конце сигнальную последовательность, состоящую приблизительно из 100 аминокислотных остатков.
- 2 Удаление сигнального пептида специфическими протеиназами при проникновении синтезирующихся полипептидных цепей через мембрану ЭПР и превращение препроколлагена в проколлаген.

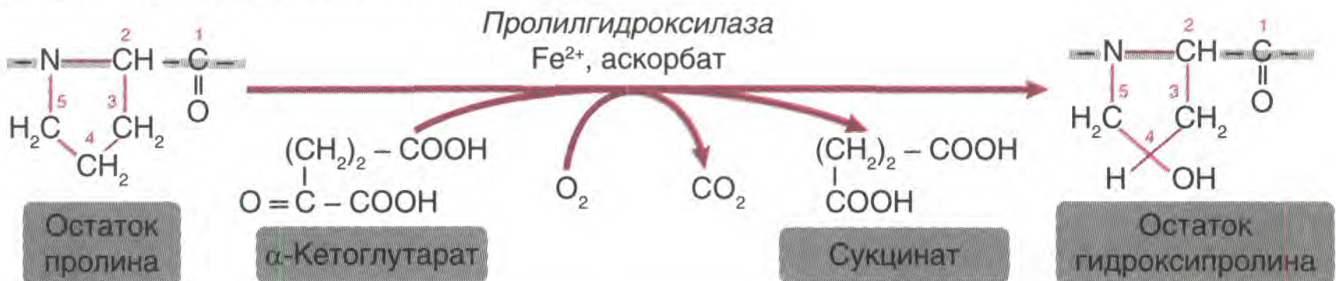
*Приставка «пре» указывает на наличие сигнального, лидирующего пептида; «про» — на наличие дополнительных пептидов на N- и C-концах.

- ③ Гидроксилирование остатков лизина и пролина начинается уже в период синтеза белковой молекулы на рибосоме, катализируется монооксигеназами (гидроксилазами), связанными с мембранами ЭПР.
- ④ Гликозилирование остатков гидроксилизина — присоединяются остатки галактозы или дисахарид галактозилглюкоза.
- ⑤ Образование тройной спирали за счёт водородных связей между спирализованными полипептидными цепями.
- ⑥ Образование дисульфидных связей в С- и N-пропептидах (неспирализованных концах молекул), что способствует поддержанию глобулярной структуры пропептидов.
- ⑦ Дополнительное гликозилирование в аппарате Гольджи с присоединением сложных углеводов при участии гликозилтрансфераз.
- ⑧ Продвижение тропоколлагена через аппарат Гольджи к внешней поверхности клетки и экзоцитоз в секреторных везикулах во внеклеточное пространство.
- ⑨ Удаление дополнительных пептидов специфическими протеазами и образование тропоколлагена (диаметр 1,5 нм, длина 280–300 нм).
- ⑩ Образование фибрилл незрелого коллагена с поперечной исчерченностью (регулируется проколлаген-пептидазами).
- ⑪ Окислительное дезаминирование ϵ -аминогрупп аминокислотных остатков лизина и гидроксилизина под действием лизиноксидазы с образованием остатков аллизина и гидроксиаллизина, содержащих реакционноспособные альдегидные группы. Альдегидные группы образуют дополнительные поперечные связи в коллагеновых фибриллах, а также в концевых пропептидах.
- ⑫ Образование коллагеновых волокон диаметром 1–20 мкм, которые могут включаться в различные пространственные структуры.



Гидроксилирование аминокислотных остатков пролина и лизина

Пролил-3- и пролил-4-гидроксилазы гидроксилируют метиленовые группы соответственно в третьем и четвёртом положении в кольце пролина, а лизил-5-гидроксилаза — аминокислотные остатки лизина по атому углерода в пятом положении. Гидроксилазы содержат в активном центре Fe^{2+} , в поддержании степени окисления которого могут участвовать аскорбиновая кислота (витамин С) и восстановленный глутатион.



Образованный гидроксипролин образует водородные связи, стабилизирующие структуру проколлагена; гидроксилизин участвует в гликозилировании проколлагена.

Гликозилирование аминокислотных остатков гидроксилизина

Протекает под действием гликозилтрансфераз. Углеводные остатки связываются с 5-ОН-группами гидроксилизина О-гликозидными связями. Чаще всего углеводным компонентом является глюкоза или дисахарид галактозилглюкоза. Число связанных с молекулами коллагена углеводных звеньев зависит от вида ткани и может колебаться в широких пределах от нескольких остатков до 110 в коллагене IV типа капсулы хрусталика глаза.

Образование межмолекулярных сшивок коллагена

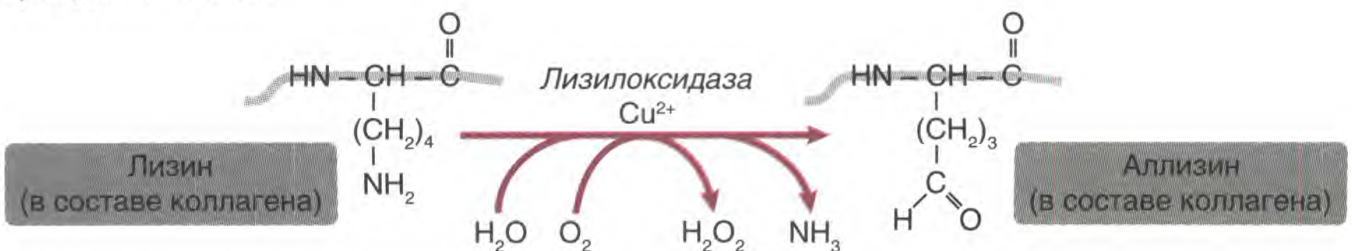
После образования фибрилл незрелого коллагена они закрепляются внутри- и межмолекулярными сшивками между полипептидными цепями и фибриллами путём:

- окисления аминогрупп лизильных и гидроксилизильных остатков до альдегидов;
- образования уникальных для коллагена и эластина ковалентных связей.

Количество и тип сшивок изменяются от ткани к ткани. Например, в ахилловом сухожилии, для которого прочность на разрыв очень важна, такие сшивки в коллагене особенно многочисленны. Недостаточное образование этих связей снижает прочность тканей.

Окисление аминогрупп лизильных и гидроксилизильных остатков

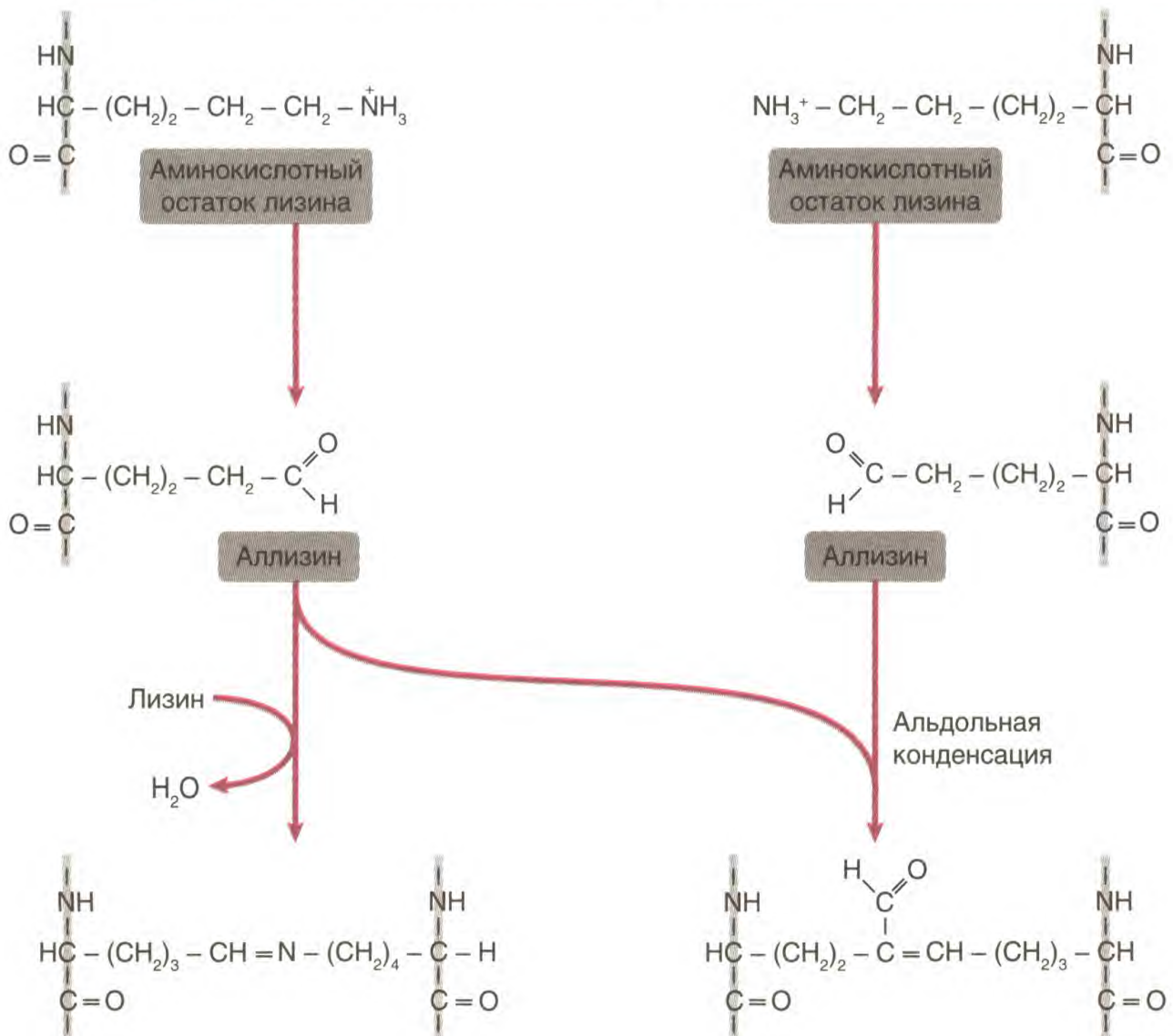
Реакцию катализирует внеклеточный Cu^{2+} -зависимый фермент лизилоксидаза. Модифицированные остатки называются аллизином и гидроксиаллизином, поскольку вместо ϵ -аминогрупп они содержат альдегидные группы. На интенсивность экспрессии гена лизилоксидазы влияет ряд ростовых факторов, ангиотензин II, ретиноевая кислота, а также стресс от повреждения тканей.



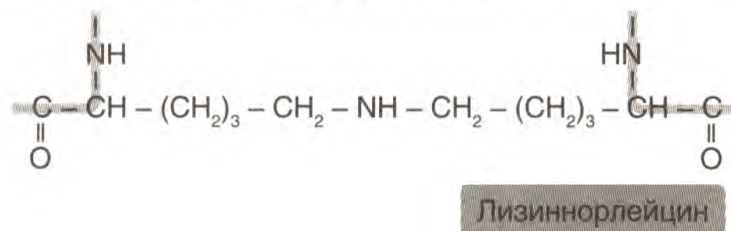
Молекула лизилоксидазы включает два домена:

- Cu^{2+} -связывающий;
- каталитический, содержащий в качестве кофермента тирозилхинон, который образуется в результате постсинтетической модификации аминокислотного остатка тирозина в полипептидной цепи фермента в присутствии Cu^{2+} .

Образование ковалентных внутри- и межмолекулярных бифункциональных сшивок между молекулами тропоколлагена



Взаимодействие лизильного и аллизильного остатков образует альдиминные связи (основания Шиффа). При восстановлении оснований Шиффа образуется сшивка лизин-норлейцин.

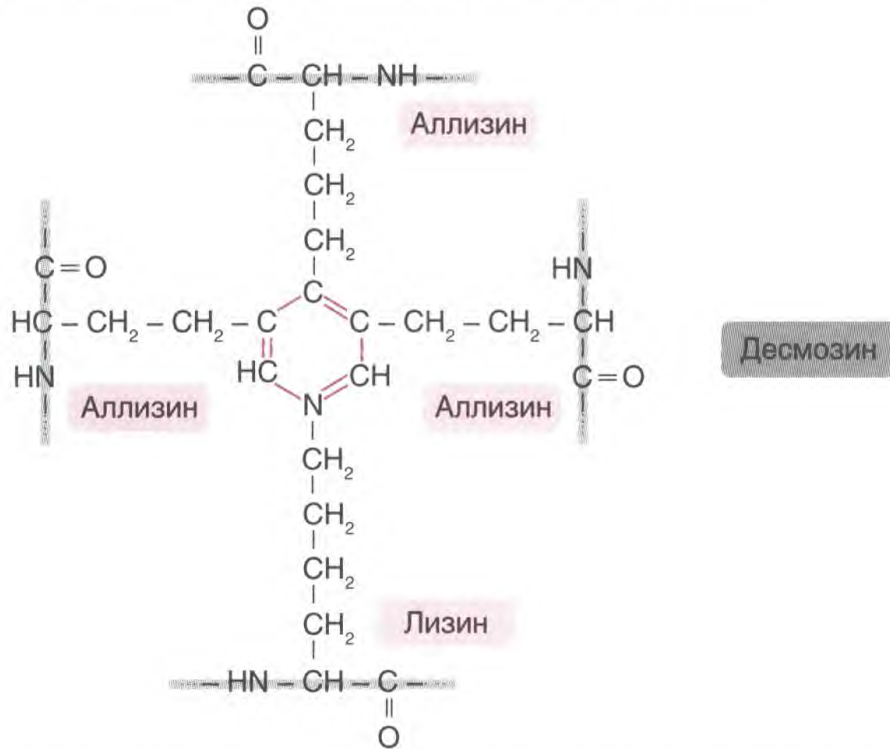


Бифункциональные связки (возникают в результате взаимодействия двух аминокислотных остатков) наиболее характерны для фибриллообразующих коллагенов типа I, II и III, причём в зависимости от вида ткани преобладает какой-либо определённый вид сшивки.

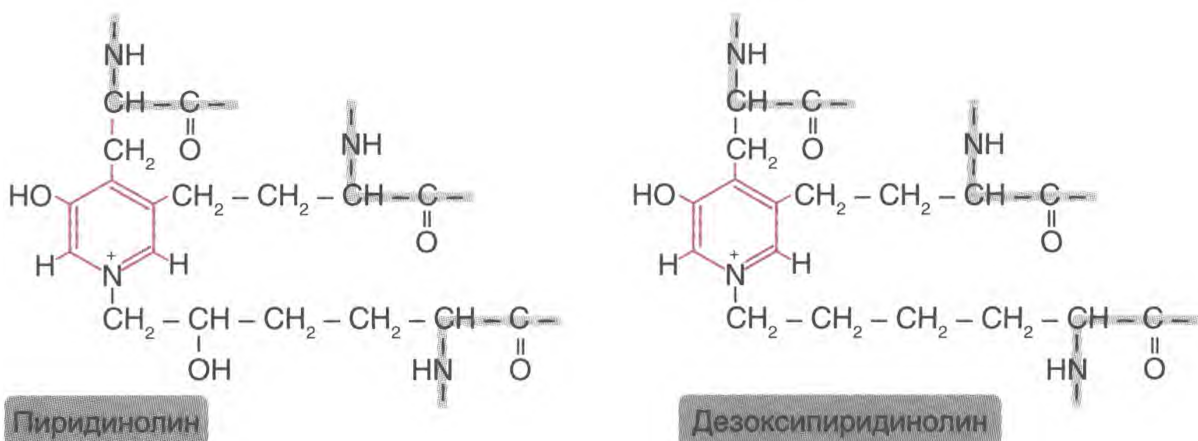
Бифункциональные сшивки расположены упорядоченно: каждый концевой телопептид тропоколлагена соединён перемычкой с расположенным на том же уровне участком смежной молекулы. Подобная локализация и прочность сшивок позволяют обнаружить их в составе N- и C-телопептидов, отщепляемых при распаде коллагена (для идентификации таких специфических фрагментов разработаны методы иммуноферментного анализа).

Образование ковалентных внутри- и межмолекулярных трифункциональных сшивок между молекулами тропоколлагена

По мере созревания ткани возникают перемычки и между микрофибриллами. В бифункциональных сшивках сохраняются реакционноспособные группы, которые постепенно вступают в дополнительные неферментативные реакции конденсации. Десмозин и изодесмозин формируются остатками, принадлежащими, по крайней мере, двум цепям, однако они могут быть образованы также остатками, находящимися в трёх и четырёх цепях.



В случае участия в реакции 5-гидроксиаллизина и уже сформированной сшивки гидроксизино-5-кетонорлейцина продуктом является гидроксизил-пиридинолин.



Ионы металлов, участвующие в процессинге коллагена

Ион металла	Фермент
Fe ²⁺	Пролил/лизилгидроксилазы
Cu ²⁺	Лизилоксидаза
Mg ²⁺ /Mn ²⁺	Связывание коллагена с клетками посредством интегринов
Zn ²⁺ /Ca ²⁺	Металлопротеиназы

Распад коллагена

Внутриклеточный («контроль качества»)	От 10 до 50% вновь образованного коллагена не выделяется из клетки, а разрушается, что связано с механизмом выявления и уничтожения молекул с дефектной структурой, возникшей вследствие ошибок трансляции и посттрансляционной модификации
Вне- и внутриклеточный	Распознавание подлежащей разрушению фибриллы клетками (фибробластами, макрофагами) → частичное расщепление коллагена → фагоцитирование фрагментов коллагена → полный внутриклеточный гидролиз под действием лизосомальных ферментов
Внеклеточный	Коллаген разрушается ферментами, секретируемыми клетками (остеокластами, полиморфноядерными нейтрофилами, эпителиальными клетками, фибробластами и макрофагами) в межклеточное пространство. Нативный коллаген подвержен действию в основном коллагеназы (Zn ²⁺ -зависимая). Она «разрезает» все три полипептидные цепи тройной спирали тропоколлагена между остатками глицина и лейцина на расстоянии ¼ длины молекулы от С-конца. Образующиеся фрагменты коллагена растворимы в воде, при температуре тела они спонтанно денатурируют и становятся доступными для действия других протеолитических ферментов

Основные маркёры распада коллагена

Гидроксипролин (в моче и плазме крови)	<p>Аминокислота, присущая только коллагену, синтезируется путём посттрансляционного гидроксилирования пролиновых остатков в составе коллагена. Гидроксипролин в основном метаболизируется в печени под действием гидроксипролиноксидазы и только 10–15% выводится с мочой в неизменённом виде.</p> <p>У молодых людей обмен коллагена происходит быстро, содержание гидроксипролина в моче — до 200 мг/сут. С возрастом обмен коллагена замедляется, что приводит к снижению суточной экскреции гидроксипролина до 15–20 мг/сут.</p> <p>Повышение количества гидроксипролина в плазме крови и моче (до 1 г/сут) может наблюдаться при тяжёлых формах пародонтита, гиперпаратиреозе, коллагенозах и недостаточном синтезе гидроксипролиноксидазы.</p> <p>Увеличение отношения концентрации пролина к концентрации гидроксипролина в плазме крови свидетельствует о нарушении гидроксилирования и созревания коллагена</p>
С- и N-телопептиды	<p>Пиридинолиновые сшивки между полипептидными цепями коллагена I типа на неспирализованных С- и N- концах тропоколлагена устойчивы к деградации и высвобождаются при распаде коллагена в виде связанных с ними пептидов — С- и N- телопептидов, которые могут использоваться как маркёры распада коллагена I типа</p>

Регуляция синтеза и распада коллагена

Количество поперечных сшивок зависит от возраста: с возрастом количество сшивок увеличивается, обновление молекул коллагена замедляется, и ткани становятся более грубыми. О «возрасте» коллагена можно судить по количеству поперечных ковалентных связей в коллагеновых волокнах: чем «моложе» коллаген, тем меньше поперечных связей, тем легче и быстрее он подвергается регенерации.

Усиленная деструкция коллагеновых волокон до молекул и олигопептидов может наблюдаться при остром воспалении тканей.

Избыточный синтез коллагена может приводить к:

- фиброзу органа — разрастанию волокнистой соединительной ткани, а в некоторых случаях — к замене рыхлой соединительной ткани на плотную с неупорядоченным расположением коллагеновых волокон (например, при хроническом воспалении);
- образованию рубцов при заживлении повреждённой ткани.

Скорость обновления коллагена определяется:

- интенсивностью экспрессии его генов;
- процессами хемотаксиса, дифференцировки и роста клеток;
- биомеханическим контрольным механизмом регуляции синтеза коллагена и упорядоченного расположения фибрилл: волокна, которые не соответствуют линиям механического напряжения, т.е. не несут функциональной нагрузки, резорбируются, а другие увеличиваются в объёме до тех пор, пока не достигнут «биомеханического соответствия».

Усиление синтеза	Замедление синтеза, ускорение распада
Гормоны	
<ul style="list-style-type: none"> • Соматотропный гормон. • Соматомедин. • Инсулин. • Инсулиноподобный фактор роста. • Ретиноиды. • Половые гормоны. • Местные ростовые факторы, например TGF-β. 	<p>Глюкокортикоиды:</p> <ul style="list-style-type: none"> • тормозят рибосомальный синтез коллагена, уменьшая экспрессию мРНК препроколлагена; • снижают активность лизил- и пролилгидроксилаз. Недостаточное гидроксирование влечёт за собой уменьшение гликозилирования молекул коллагена и делает их более доступными для действия коллагеназы; • замедляют синтез тканевого ингибитора металлопротеиназ.
Регуляция активности коллагеназы и матриксных протеиназ	
<p>Белковые ингибиторы протеиназ:</p> <ul style="list-style-type: none"> • тканевые ингибиторы металлопротеиназ; • α_1-макроглобулин; • А1АТ 	<p>Коллагеназу активируют плазмин, калликреин и катепсин В</p>
Коллаген и продукты его гидролиза	
<p>Пептиды, образовавшиеся под действием на коллаген коллагеназы, могут активировать синтез новых молекул коллагена</p>	<p>Сам коллаген и отщепляемые N-концевые пептиды препроколлагена тормозят синтез коллагена по механизму обратной связи</p>
Физические нагрузки и оксигенация тканей	
<p>Физические нагрузки не только оказывают на ткани положительное биомеханическое влияние, но и усиливают их оксигенацию. Дозируемое и направляемое напряжение может явиться средством воздействия на образование и архитектуру соединительной ткани</p>	<p>Окислительный стресс способствует разрушению белков ВКМ</p>

Заболевания, связанные с дефектами коллагена

Известно несколько десятков заболеваний, связанных с мутациями в генах коллагена с аутосомно-доминантным или аутосомно-рецессивным типом наследования. Характер клинических проявлений этих заболеваний определяется типом поражённого коллагена и конкретной мутацией. Патогенетического лечения не существует.

Дефектный тип коллагена	Заболевания
I (мутации в гене <i>COL1A1</i> или <i>COL1A2</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • Несовершенный остеогенез (синдром Вролика, болезнь «хрустальных костей»): повышенная хрупкость костей, обесцвечивание склеры, потеря волос, деформация костей, иногда ранняя потеря слуха. • Синдром Элерса–Данло, сердечно-сосудистый тип (мутации в <i>COL1A2</i>): тяжёлые поражения аортального и митрального клапанов, гиперрастяжимость кожи, гипермобильность суставов. • Синдром Элерса–Данло, тип артрохалазия: гипермобильность суставов, врождённая дислокация бедра, истончение кожи, кифосколиоз
II (мутации в гене <i>COL2A1</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • Ахондрогенез, тип II: укорочение конечностей и рёбер, недоразвитие лёгких, нарушение минерализации костей таза и позвоночника. Часто приводит к летальному исходу в детском возрасте. • Врождённая спондилоэпифизеальная дисплазия: карликовость, множественные скелетные аномалии (поражения позвоночника и эпифизов трубчатых костей), нарушения слуха и зрения
III (мутации в гене <i>COL3A1</i>), реже I (<i>COL1A1</i>)	Синдром Элерса–Данло, сосудистый тип: преобладают поражения кожи и сосудистой стенки: варикозное расширение вен, хрупкость сосудов, уточнение и хрупкость кожи
IV (мутации в гене <i>COL4A3</i> , <i>COL4A4</i> , <i>COL4A5</i>)	Синдром Альпорта: гломерулонефрит и прогрессирующая почечная недостаточность, потеря слуха и патология зрения. При электронной микроскопии наблюдается дезорганизация плотной пластинки с различной степенью утолщения и истончения базальной мембраны гломерулярных капилляров
V (мутации в гене <i>COL5A1</i> или <i>COL5A2</i>), реже I (<i>COL1A1</i>)	Синдром Элерса–Данло, классический тип: преобладает поражение кожи — сверхрастяжимость кожи, гипермобильность суставов
VI (мутации в гене <i>COL6A1</i> , <i>COL6A2</i> , <i>COL6A3</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • Врождённая мышечная дистрофия Ульриха: мышечная слабость, контрактуры, гипермобильность суставов. • Миопатия Бетлема: медленно прогрессирующая миопатия, контрактуры рук и ног, повышенная активность сывороточной КФК
VII (мутации в гене <i>COL7A1</i>)	Буллёзный дистрофический эпидермолиз («ребёнок-бабочка»), нарушение структуры фибрилл, связывающих эпидермис с дермой: истончение и отслаивание эпидермиса с образованием пузырей, отслаивание слизистой оболочки полости рта и пищевода. Большинство больных погибают в возрасте до 30 лет из-за постоянного инфицирования кожных ран
VIII (мутации в гене <i>COL8A2</i>)	Дистрофия Фукса: медленно прогрессирующая дистрофия роговицы с постепенной отслойкой. Симптомы нарушения зрения появляются, как правило, не раньше 50 лет

Окончание таблицы

Дефектный тип коллагена	Заболевания
IX (мутации в гене <i>COL9A1</i> , <i>COL9A2</i> , <i>COL9A3</i>)	Болезнь Фейрбанка (множественная эпифизеальная дисплазия): гипоплазия эпифизов, боль в суставах, ограничение подвижности крупных суставов
X (мутации в гене <i>COL10A1</i>)	Метафизеальная хондродисплазия Шмида: укорочение и искривление трубчатых костей, расширение метафизов
XI (мутации в гене <i>COL11A1</i> или <i>COL11A2</i>), реже II (<i>COL2A1</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • Синдром Стиклера: патология глаза и суставов, недоразвитие верхней челюсти (незаращение мягкого нёба, близорукость, катаракта, повышенное внутриглазное давление) • Синдром Вейссенбахера–Цвеймюллера: аномалия лицевого скелета (гипертелоризм), укорочение костей конечностей, потеря слуха, задержка психомоторного развития (описано всего 30 случаев)
XII (мутации в гене <i>COL12A1</i>)	Синдром Элерса–Данло, миопатический тип: врождённая мышечная гипотония (атрофия), контрактуры коленного, бедренного или локтевого сустава, гипермобильность суставов
XVIII (мутации в гене <i>COL18A1</i>)	Синдром Кноблоха: дегенерация сетчатки и стекловидного тела, характерны отслойка сетчатки, выраженная близорукость, катаракта и смещение хрусталика

Заболевания, связанные с нарушением процессинга коллагена

Заболевание	Основные причины и симптомы
Цинга, гиповитаминоз С	Недостаток витамина С приводит к нарушению гидроксилирования остатков пролина и лизина, следствием чего становится дефектный процессинг коллагена, приводящий к синтезу менее прочных и менее стабильных коллагеновых волокон. Для гиповитаминоза С характерны: хрупкость и ломкость кровеносных сосудов, нарушения белковой матрицы минерализованных тканей, непрочность тканей пародонта. Цинга сопровождается множественными точечными кровоизлияниями под кожу и слизистые оболочки, кровоточивостью дёсен и стенок ЖКТ, множественным кариесом, выпадением зубов, анемией. У детей с недостатком витамина С связано замедление роста костной ткани, а также зубов
Болезнь Менкеса	Нарушение транспорта меди, при котором наблюдается замедление роста, характерное закручивание волос («болезнь курчавых волос»), а также патология нервной системы. Наряду с лизилоксидазой медь участвует в работе других ферментов, в частности гидроксилазы дофамина, её нехватка тормозит синтез норадреналина и адреналина. У больных снижена концентрация меди в крови
Сахарный диабет	Нарушение образования коллагеновых фибрилл вследствие активации гликозилирования остатков гидроксилизина в коллагене
Системная склеродермия	Гиперпродукция коллагена вследствие иммуновоспалительной реакции. Развитие воспаления мелких сосудов приводит к разрастанию вокруг них коллагена и фиброзной ткани. Поражает кожу, висцеральные органы (почки, сердце, лёгкие и ЖКТ)

11.04 Эластин

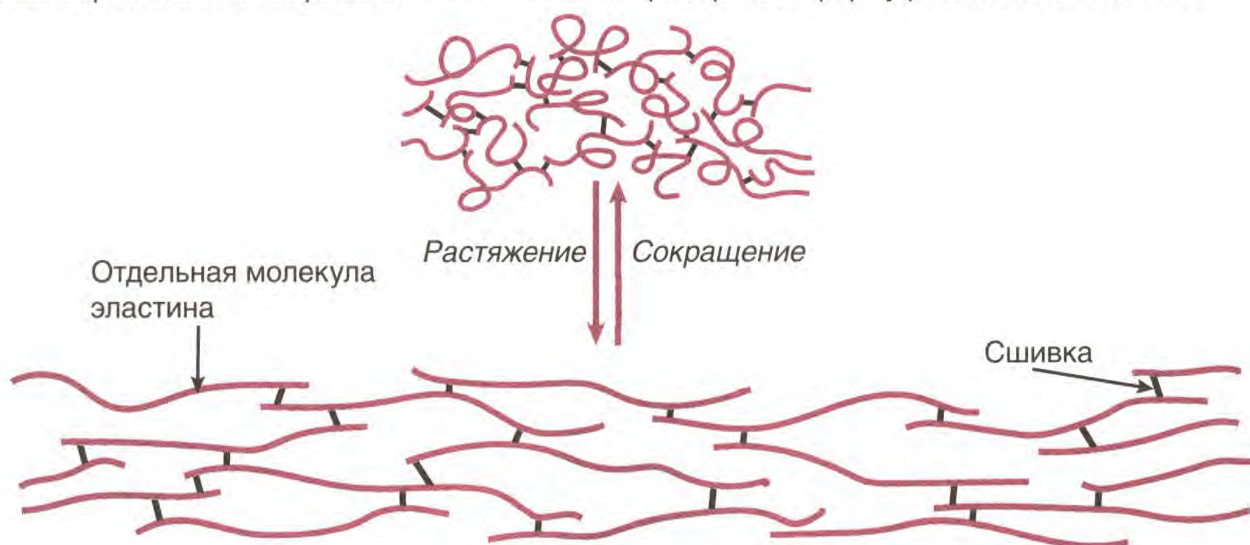
Эластин — фибриллярный белок соединительной ткани, содержащий большое количество гидрофобных аминокислотных остатков. Аминокислотный состав: 27% глицина, 19% аланина, 10% валина, 12,6% пролина, 4,7% лейцина. Для эластина характерны нерастворимость в воде и высокая устойчивость к действию протеиназ. Эластин содержится в межклеточном веществе стенок кровеносных сосудов, тканей периодонта, корня языка, в подслизистом слое губ и щёк, лёгких, кожи.

Эластиновые волокна сформированы микрофибриллами, которые, помимо эластина, содержат гликопротеины (фибриллины, фибулин и др.). Эластиновые волокна помогают органам восстанавливать исходные размеры после растяжения — артериям, лёгким, коже, сухожилиям, сфинктерам, например при защемлении кожи или после опустошения мочевого пузыря.

Синтез эластина

Эластин синтезируется фибробластами в виде предшественника — тропоэластина. Он кодируется одним геном, однако в процессе альтернативного сплайсинга могут образовываться различные сплайс-варианты белка. Тропоэластин является водорастворимым мономерным белком, гидрофильные участки которого содержат много остатков лизина, однако сразу после синтеза молекулы быстро соединяются друг с другом в результате постсинтетической модификации.

В межклеточном матриксе при участии Cu^{2+} -зависимой лизилоксидазы остатки лизина окисляются до аллизина, который формирует стабилизирующие молекулу эластина поперечные сшивки. После образования поперечных сшивок эластин приобретает форму резиноподобной сети.



Волокна эластина соединены в волокнистые тяжи с помощью жёстких поперечных пиридиновых сшивок — десмозина и изодесмозина, а также лизиннорлейцина. В образовании десмозина или изодесмозина участвуют 4 остатка лизина, три из которых предварительно окисляются до соответствующих альдегидов. В образовании лизиннорлейцина участвуют 2 остатка лизина.

Распад эластина

Время полураспада эластина может составлять десятки лет, поскольку эластин практически не подвергается действию тканевых протеиназ. В расщеплении эластина участвует эндопептидаза — эластаза полиморфноядерных лейкоцитов, которая преимущественно расщепляет связи, образованные карбоксильными группами алифатических аминокислот. Активность эластазы ингибируется А1АТ, который синтезируется печенью и макрофагами.

Изменения структуры эластина при различных заболеваниях

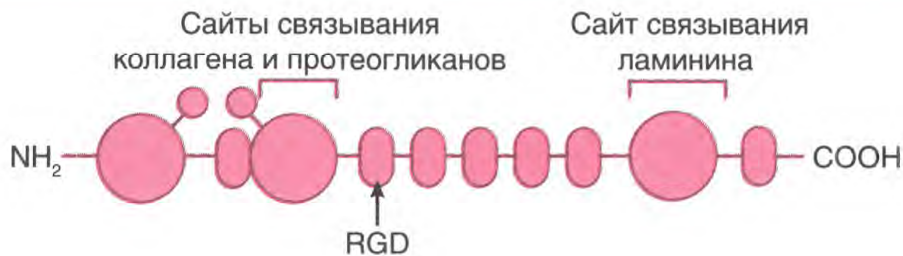
Патология эластина встречается редко, поскольку его дефекты, как правило, приводят к летальному исходу в перинатальном периоде. Изменения обмена эластина могут быть обусловлены снижением активности лизилоксидазы, дефицитом меди, гиперактивацией эластазы вследствие дефицита А1АТ.

Генерализованный эластолиз (<i>cutis laxa</i>), надклапанный аортальный стеноз	Врождённый дефицит эластических волокон в ВКМ
Эмфизема	Дефицит А1АТ, приводит к активации эластазы
Болезнь Менкеса	Нарушение обмена меди (патология трансмембранного белка, переносящего ионы Cu^{2+} через клеточные мембраны)
Пародонтит и гингивит	В тканях десны в норме эластаза неактивна. При развитии воспаления количество полиморфноядерных лейкоцитов увеличивается, и они продуцируют эластазу. Увеличение количества эластазы наряду с дефицитом А1АТ приводит к деструкции эластических волокон

11.05 Нидоген

Нидоген — сульфатированный гликопротеин базальной мембраны, содержащий RGD-последовательность, способный связывать клетки и различные компоненты ВКМ.

Нидоген-1 (ранее — энтактин)	Связывают ламинин, коллаген IV типа, протеогликаны и фибронектин
Нидоген-2 (ранее — остеонидоген)	



11.06 Тенасцины

Тенасцины — семейство олигомерных гликопротеинов, состоящих, подобно фибронектину, из двух субъединиц, соединённых дисульфидной связью. Содержит несколько EGF-подобных доменов и доменов фибронектина.

Тенасцин-С	Синтезируется в эмбрионе, тканях ЦНС, сухожилий, хрящей и костей. Связывается с фибронектином и мешает его взаимодействию с белками мембраны клетки синдеканами и препятствует адгезии клеток к ВКМ
Тенасцин-R	Синтезируется в клетках нервной системы
Тенасцин-X	Синтезируется в клетках соединительной ткани, мутации гена тенасцина-X вызывают развитие некоторых форм синдрома Элерса–Данло
Тенасцин-W	Синтезируется в клетках почек и кости

11.07 Фибронектин

Фибронектин — высокомолекулярный (440 кДа) гликопротеин ВКМ, состоит из двух идентичных цепей, соединённых дисульфидными связями. Включает последовательность Арг-Гли-Асп (RGD), способную прикрепляться к интегриновым рецепторам на поверхности клеток. Содержит 7–8 доменов со специфичными центрами связывания коллагена, фибрина, протеогликанов (синдеканов), гиалуриновой кислоты, трансглутаминазы. Благодаря альтернативному сплайсингу гена фибронектина в организме человека образуются два типа фибронектина.

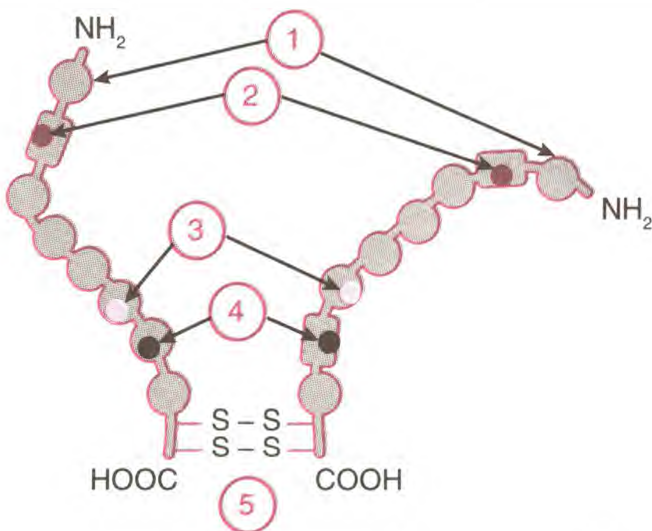
Растворимый (плазменный) фибронектин (мономер). Компонент плазмы крови, синтезируется гепатоцитами

Осаждается вместе с фибрином плазмы в ране и образует сгусток крови, прекращающий кровотечение и защищающий нижележащие ткани

Нерастворимый (тканевый) фибронектин (димер). Компонент ВКМ, синтезируется фибробластами и другими клетками

Интегрирует компоненты ВКМ, способствует адгезии и распространению эпителиальных и мезенхимальных клеток, стимулирует пролиферацию и миграцию эмбриональных и опухолевых клеток, контролирует дифференцировку и поддержание цитоскелета клеток, участвует в воспалительных и репаративных процессах. Взаимодействие фибронектина с интегринными рецепторами обеспечивает связь ВКМ с актиновым цитоскелетом и передачу сигналов внутрь клеток

Четвертичная структура фибронектина ВКМ представлена димерами, состоящими из двух практически идентичных мономеров, соединённых двумя дисульфидными связями.



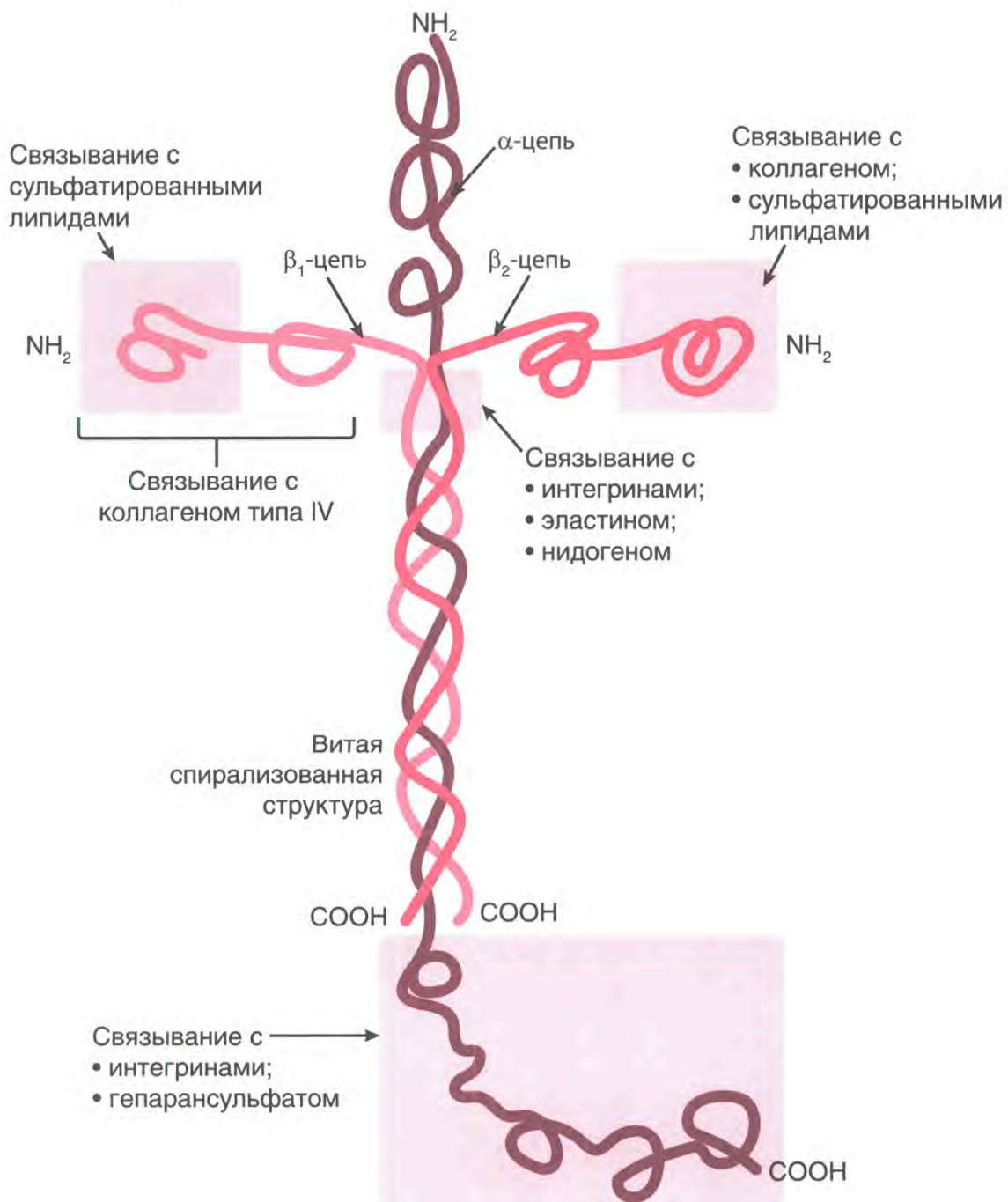
- ① Сайты связывания с фибриногеном, фибрином, гепарином, тенасцином
- ② Сайт связывания с коллагеном
- ③ Сайт связывания с интегрином
- ④ Сайт связывания с гепарином
- ⑤ Дисульфидные связи между двумя мономерами фибронектина



11.08 Ламинины

Ламинины — наиболее распространённые гликопротеины базальных мембран. Они состоят из трёх полипептидных цепей (α , β , γ), которые укладываются в пространстве в крестообразную структуру, на различных ответвлениях которой имеются домены, способные взаимодействовать практически со всеми структурными компонентами базальных мембран: коллагеном IV типа, нидогеном, гепарансодержащими протеогликанами, а также с белковыми рецепторами клеток. Ламинины выступают в роли факторов адгезии, роста, дифференцировки и хемотаксиса клеток. Они необходимы для структурной организации дентина и связывания тканей пародонта с цементом корня зуба.

Дефектные ламинины могут быть причиной мышечной дистрофии, буллёзного эпидермолиза и нефротического синдрома.



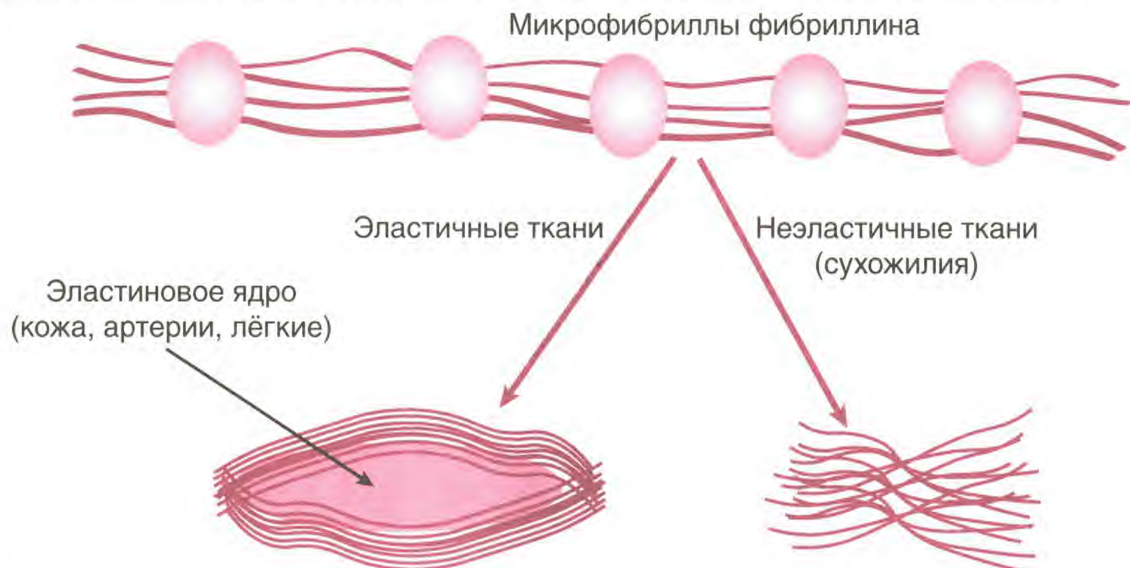
11.09 Фибриллин

Фибриллин — гликопротеин, необходимый для образования эластических волокон соединительной ткани. Фибриллин секретируется в ВКМ фибробластами и включается в нерастворимые микрофибриллы, которые создают основу для размещения эластина. Фибриллин человека — очень длинная полипептидная цепь, 2871 аминокислотный остаток. Известно 4 типа фибриллина, из которых наибольшее значение имеет фибриллин-1 (кодируется геном *FBN-1*).

Фибриллин-1 включает:

- 47 кальций-связывающих шарообразных доменов, гомологичных последовательности EGF, которые расположены в молекуле с интервалом 56 нм;
- 7 цистеин-содержащих доменов, гомологичных TGF-связывающему белку*;
- участок, богатый пролином.

Фибриллин образует полимеры «голова-хвост», которые сворачиваются в определённых сайтах с образованием поперечных связей в свёрнутых участках при помощи Ca^{2+} -зависимой трансглутаминазы (микрофибриллы). При растягивании фибриллин удлиняется от 56 до 70 нм благодаря диссоциации Ca^{2+} из шарообразного домена и растягиванию линкерного домена. При прекращении растягивания Ca^{2+} снова связывается и это «толкает» линкерный домен снова в «расслабленную» форму. Обычно шарообразный домен при растяжении остаётся интактным, но слишком сильная нагрузка может приводить к его частичному растяжению до 100 нм, которое не возвращается к исходному состоянию. Болезненное растяжение связки объясняется нарушением фибриллиновых микрофибрилл, репарация которых занимает длительное время.



Фибриллины могут связывать факторы роста и трансформации клеток, в частности морфогенетический белок костной ткани и TGF.

Возникшие в результате сложных ассоциативных процессов микрофибриллы (диаметр до 10–12 нм) имеют структуру, подобную «бусам на нитке» с периодичностью «бус» 50–60 нм. Микрофибриллы участвуют в формировании структур тканей двумя способами:

- образуют волокна — каркас для заполнения эластином. Молекулы эластина постепенно дополняют внутреннюю часть, между ними под действием лизилоксидазы образуются сшивки, а микрофибриллы фибриллина оттесняются к поверхности волокон и покрывают поверхность зрелых эластичных волокон, причём некоторое количество микрофибрилл может оставаться внутри эластинового ядра;
- формируют пучки микрофибрилл.

*Белок, связывающий трансформирующий фактор роста (TGF).



Синдром Марфана

Синдром Марфана — заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, связанное с мутацией в гене *FBN1* и образованием дефектного фибриллина-1. Мутации фибриллина-1 приводят к разрушению структуры эластичной ткани, особенно в аорте, глазе и коже. Это проявляется повышенным риском развития аневризм аорты, пролапса митрального клапана, дислокацией хрусталика и истончением кожи. Мутации фибриллина также вызывают аномальный рост кости, возможно, из-за неконтролируемой активации TGF-β. Разрастаются длинные трубчатые кости тела, результатом чего являются длинные конечности и высокий рост.

11.10 Матриксные металлопротеиназы

Матриксные металлопротеиназы (MMP) — Ca²⁺-зависимые Zn²⁺-содержащие эндопептидазы, способные расщеплять все белки ВКМ. В процессе протеолиза под действием MMP могут образовываться биологически активные сигнальные молекулы (FAS-лиганд, активированные цитокины).

MMP содержат общую доменную структуру:

- пропептид, отщепляемый при активации MMP;
- каталитический домен, связывающий ион Zn²⁺;
- шарнирная область;
- гемопексин-подобный С-терминальный домен (ряд MMP может фиксироваться этим доменом в мембране).



Коллагеназы (преимущественно расщепляют коллаген)	MMP-1, MMP-8 (нейтрофильная), MMP-13, MMP-18
Желатиназы	MMP-2, MMP-9
Стромелизины	MMP-3, MMP-10, MMP-11, MMP-27
Матрилизины	MMP-7, MMP-26
Мембраносвязанные металло-протеиназы	MMP-14, MMP-15, MMP-16, MMP-17, MMP-24, MMP-25
Прочие	MMP-12 (макрофагальная металлоэластаза), MMP-20 (энамелизин), MMP-28 (эпилизин) и др.

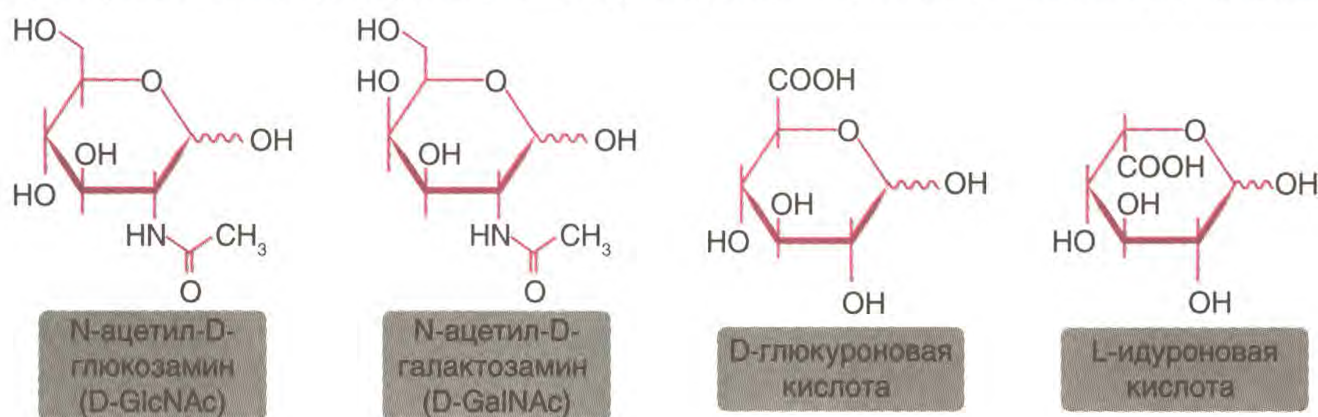
Путём влияния на содержание белков ВКМ матриксные металлопротеиназы регулируют процессы восстановления тканей, ангиогенеза, метастазирования.

11.11 Протеогликаны

Протеогликаны — сложные белки, состоящие из белковой части (корового или сердцевинного белка, *core protein*), на которую приходится 5–10% общей массы, углеводной части — 90–95% общей массы. С коровым белком связаны несколько длинных неразветвлённых полисахаридных цепей (до 80 гликозидных звеньев); число связанных с белком полисахаридных цепей варьирует от одной (декорин фибробластов) до 100 и выше (агрекан хрящевой ткани). Протеогликаны вместе с волокнами коллагена и эластина образуют основу ВКМ.

Гликозаминогликаны

Гликозаминогликаны (мукополисахариды, ГАГ) — полисахаридная часть протеогликанов, в состав которой входят аминоксахара — гексозамины. ГАГ построены из повторяющихся дисахаридных фрагментов, которые (кроме кератана) состоят из сульфатированных и ацелированных гексозаминов (N-ацетилглюкозамина или N-ацетилгалактозамина) и остатков уроновых кислот (D-глюкуроновой или L-идуроновой кислот). Кроме этого, в составе ГАГ встречаются минорные углеводы — L-фукоза, сиаловые кислоты, D-манноза и D-ксилоза.



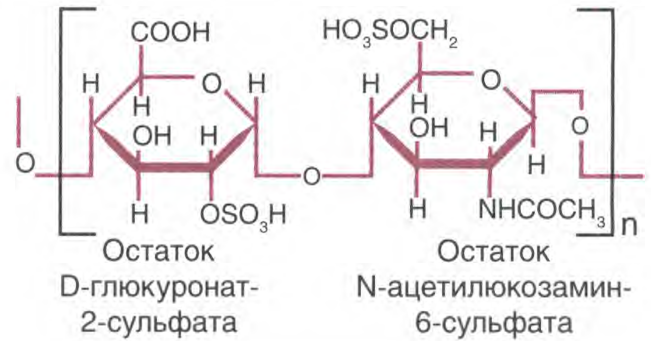
Строение основных протеогликанов

Гликозаминогликан соединён с коровым белком посредством консервативного связующего тетрасахарида (ксилоза–галактоза–галактоза–глюкуроновая кислота), который, в свою очередь, прикрепляется к аминокислотному остатку серина или треонина в коровом белке. Гликозаминогликановый компонент представлен повторяющимися дисахаридными звеньями, специфичными для конкретного протеогликана.

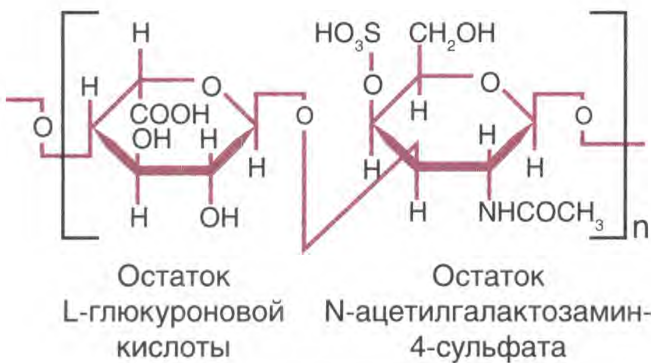




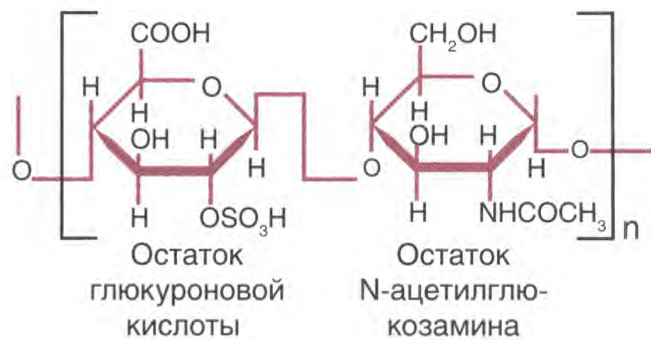
Гиалуроновая кислота



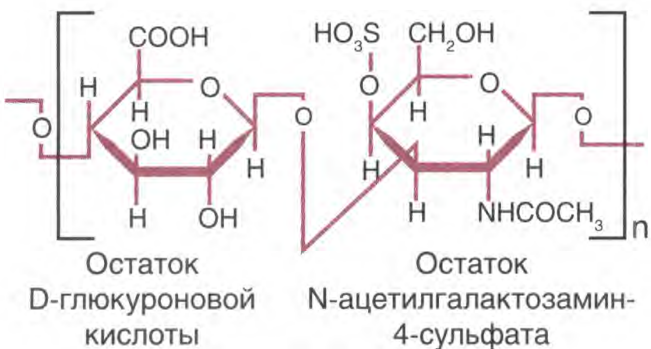
Гепарин



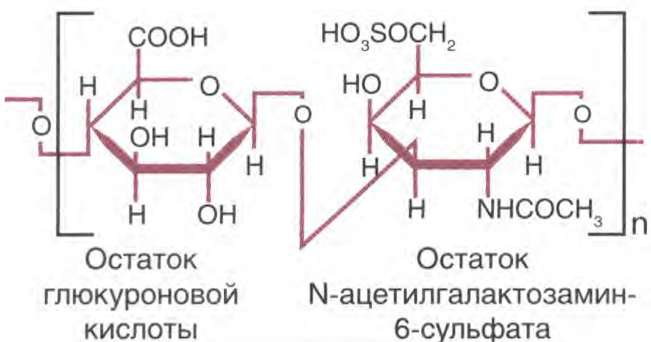
Дерматансульфат



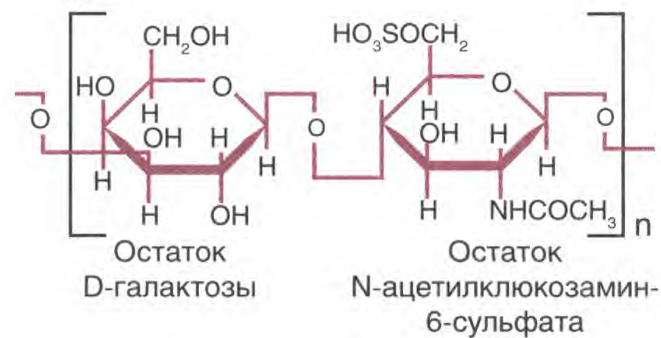
Гепарансульфат



Хондроитин-4-сульфат



Хондроитин-6-сульфат



Кератансульфат

Дисахаридная единица гепарина похожа на дисахаридную единицу гепаран-сульфата. В гепарине больше N-сульфатных групп, а в гепарансульфате больше N-ацетильных групп

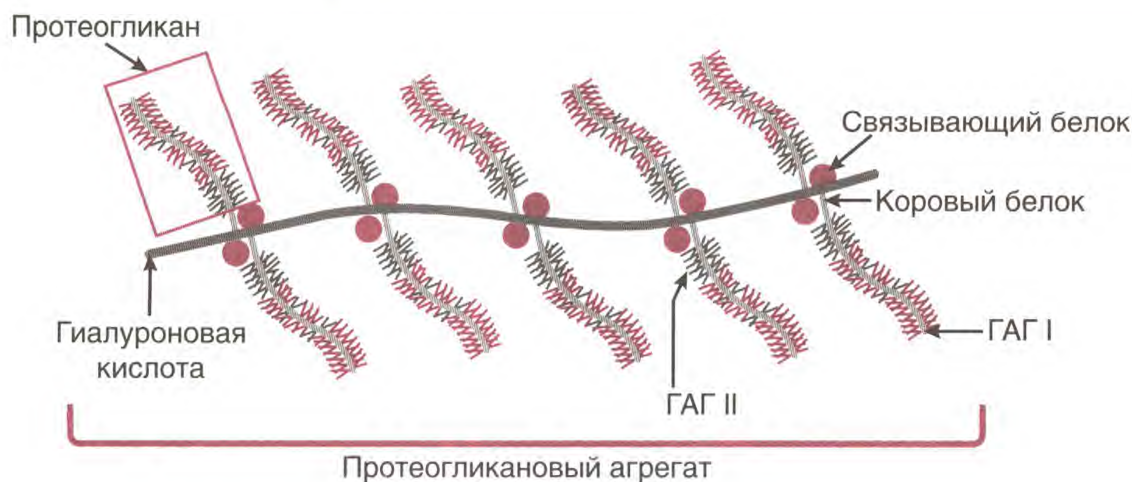
Функции протеогликанов

- Формируют структуру ВКМ.
- Участвуют в клеточной адгезии и межклеточных взаимодействиях.
- Играют роль молекулярного сита в ВКМ, препятствуют распространению микроорганизмов.
- Способствуют созданию фильтрационного барьера в почках.
- Кератансульфаты и дерматансульфаты обеспечивают прозрачность роговицы.
- Гиалуроновая кислота в суставной жидкости выполняет роль смазочного вещества, уменьшая трение между суставными поверхностями.
- Гепарин обладает прямым антикоагулянтным действием.

Синтез протеогликанов

Коровый белок синтезируется на рибосомах за несколько минут, образование протеогликана происходит значительно медленнее (в зависимости от длины и состава цепей) и может занимать несколько часов. Синтезированные протеогликаны концентрируются в секреторных гранулах, которые сливаются с цитоплазматической мембраной и отдают содержимое во внеклеточное пространство. Синтез корового белка и гиалуроновой кислоты тормозят глюкокортикоиды. Сульфатирование ГАГ тормозят половые гормоны и глюкокортикоиды.

Синтез корового белка	Коровый белок синтезируется на рибосомах и через ЭПР поступает в аппарат Гольджи, где происходит его гликозилирование
Присоединение связующего тетрасахарида к коровому белку	В аппарате Гольджи с участием трансфераз к коровому белку путём последовательного присоединения моносахаридов крепится связующий тетрасахарид
Наращивание полисахаридной цепи ГАГ на связующем тетрасахариде	Реакции катализируют соответствующие гликозилтрансферазы. Донорами моносахаридов являются соответствующие УДФ-производные: УДФ-глюкоза, УДФ-глюкуроновая кислота, УДФ-N-ацетилглюкозамин, УДФ-N-ацетилгалактозамин и т.д. УДФ-глюкуронат образуется при окислении УДФ-глюкозы. L-идуруновая кислота образуется в составе ГАГ в результате эпимеризации D-глюкуроновой кислоты
Сульфатирование	Углеводы в составе ГАГ сульфатируются сульфотрансферазами, донором сульфатной группы выступает ФАФС (3'-фосфоаденозин-5'-фосфосерная кислота)



Типы протеогликанов

«Малые» протеогликаны имеют небольшой коровый белок, к которому присоединена одна или две цепи ГАГ. К «большим» протеогликанам относят протеогликаны с большой молекулярной массой, содержащие свыше 100 цепей ГАГ.

ГАГ	«Малые» протеогликаны	«Большие» протеогликаны
Хондроитин-сульфат, дерматансульфат	Декорин, бигликан	Версикан
Гепаран-сульфат, хондроитин-сульфат	Тестикан	Перлекан
Хондроитин-сульфат	Бикунин	Нейрокан, агрекан, бревикан
Кератан-сульфат	Фибромодулин, люмикан	

«Малые» протеогликаны

Среди «малых» протеогликанов различают:

- протеогликаны, богатые лейцином, обладают способностью связывать коллаген (декорин, бигликан, фибромодулин, люмикан, остеоадерин, остеоглицин);
- протеогликаны, ассоциированные с клетками, «заякоренные протеогликаны» (серглицины, синдеканы, бетаглицины, тромбомодулин);
- протеогликаны базальных мембран.

Декорин, бигликан	Связываются с фибриллами коллагена I типа, участвуют во взаимодействии эпителиальных и мезенхимальных тканей в периоде эмбриогенеза, обеспечивают взаимодействие клеток, эластина с адгезивными белками — фибронектином и ламинином
Люмикан	Содержится в строме роговицы, интерстициальном матриксе миокарда, аорты, скелетных мышц, кожи, обеспечивает прозрачность роговицы, миграцию эпителиальных клеток
Остеоадерин	Синтезируется зрелыми остеобластами и одонтобластами. Определяется в амелобластическом слое на стадии созревания эмали и участвует в процессах минерализации
Серглицины	Вовлечены в регуляцию ферментативной активности секреторных гранул и дифференцировку гемопозитических клеток, участвуют в адгезии и активации лимфоидных клеток
Синдеканы	Расположены на поверхности клеток, играют роль мембранных рецепторов: участвуют в регуляции восстановления тканей, воспаления, опухолевой прогрессии. Синдеканы через внеклеточные домены связывают коллагены, фибронектин, тромбоспондин, тенасцин и фактор роста фибробластов. Внутриклеточные домены синдекана через актин связываются с цитоскелетом
Фибромодулин	Присоединяется к фибриллам коллагена II типа и ограничивает их диаметр

«Большие» протеогликаны

«Большие» протеогликаны могут связываться с гиалуроновой кислотой, образуя протеогликановые агрегаты.

Агрекан	Основной протеогликан суставного хряща
Бревикан	Содержится в ЦНС
Версикан	Содержится в стекловидном теле, цементе, пульпе зуба, слизистой оболочке, костной ткани, регулирует адгезию клеток и пролиферацию, миграцию, ангиогенез
Нейрокан	Содержится в ЦНС
Перлекан	Выступает в качестве корецептора фактора роста фибробластов (FGF2), регулирует ангиогенез и пролиферацию клеток

Распад гликозаминогликанов

Из внеклеточного пространства ГАГ поступают в клетку по механизму эндоцитоза и заключаются в эндоцитозные пузырьки, которые затем сливаются с лизосомами. Разрушение полисахаридных цепей осуществляется сульфатазами и гликозидазами. Лизосомальные гидролазы обеспечивают постепенное полное расщепление ГАГ до мономеров.

Сульфатазы (отщепляют сульфат от углеводного остатка в составе ГАГ)	Идуронат-2-сульфатаза	Отщепляет сульфат от остатка идуроновой кислоты
	Гепаран-N-сульфатаза	Отщепляет сульфат от остатка N-глюкозамина
	Глюкуроонатсульфатаза	Отщепляет сульфат от остатка глюкуроновой кислоты
	N-ацетилглюкозамин-6-сульфатаза	Отщепляет сульфат от остатка N-ацетилглюкозамина
	Галактозо-6-сульфатаза	Отщепляет сульфат от остатка галактозы
	N-ацетилгалактозамин-4-сульфатаза	Отщепляет сульфат от остатка N-ацетилгалактозамина
Гликозидазы (катализируют гидролиз гликозидных связей, в результате чего углеводный остаток высвобождается из ГАГ)	α -L-идуронидаза	Расщепляет гликозидную связь с идуроновой кислотой
	β -Глюкуронидаза	Расщепляет гликозидную связь с глюкуроновой кислотой
	α -N-ацетилглюкозаминидаза	Расщепляет гликозидную связь с N-ацетилглюкозамином
	β -Галактозидаза	Расщепляет гликозидную связь с галактозой
	β -Гексозаминидазы A, B, S	Расщепляют гликозидную связь с N-ацетил-D-гексозаминами

Мукополисахаридозы

Мукополисахаридозы (МПС) — заболевания группы лизосомных болезней накопления, связанные с недостаточностью ферментов метаболизма ГАГ. МПС характеризуются избыточным накоплением ГАГ в тканях. Все МПС наследуются аутосомно-рецессивно, за исключением МПС II типа, который наследуется X-сцепленно.

Тип	Болезнь	Дефицит фермента
МПС I (H, S, H/S)	Гурлер. Гурлер–Шейе. Шейе (ранее МПС V)	α -L-идуронидаза
МПС II	Хантер	Идуронат-сульфатаза
МПС III (A, B, C, D)	Санфилиппо	<ul style="list-style-type: none"> • Гепаран-сульфамидаза. • N-ацетилглюкозаминидаза. • Гепаран-α-глюкозаминид-N-ацилтрансфераза. • N-ацетилглюкозамин-6-сульфатаза
МПС IV (A, B)	Моркио	Галактозо-6-сульфат-сульфатаза. β -Галактозидаза
МПС VI	Марто–Лами	N-ацетилглюкозамин-4-сульфатаза
МПС VII	Слай	β -Глюкуронидаза
МПС IX	Натовиц	Гиалуронидаза

Клинические проявления МПС существенно варьируют:

- накопление ГАГ в костной и хрящевой ткани: низкий рост с диспропорциональным строением скелета, грубые черты лица, кифосколиоз, деформация грудной клетки, тугоподвижность и контрактуры суставов, деформация суставов;
- накопление ГАГ в паренхиматозных органах: гепатоспленомегалия, бронхопатии;
- накопление ГАГ в ЦНС: нарушение умственного развития, снижение интеллекта, неврологические дефициты [при МПС I (Гурлер), МПС II].

Лабораторная диагностика МПС включает:

- количественный и качественный анализ ГАГ в моче (как правило, не характеризует тяжесть заболевания);
- определение активности ферментов в крови;
- ДНК-диагностику (выявление мутации в гене).

При различных МПС накапливаются и выделяются с мочой разные ГАГ. Однако нормальный уровень ГАГ не даёт возможности однозначно исключить МПС. Нормальный спектр ГАГ может наблюдаться при МПС IV типа до 40% случаев. Кроме того, по анализу ГАГ невозможно дифференцировать МПС I, II и VII типов.

Гепарансульфат	МПС III (все подтипы)
Дерматансульфат	МПС VI
Кератансульфат	МПС IV (A, B)
Дерматансульфат и гепарансульфат	МПС I, II, VII

Ферментозаместительная терапия при МПС способна уменьшать выраженность клинических проявлений поражения суставов или сердечно-сосудистой системы, но не останавливает прогрессирование неврологических нарушений, поскольку ферменты не проникают через ГЭБ.

МПС I	Ларонидаза
МПС II	Идурсульфатаза
МПС IV	Элосульфатаза альфа
МПС VI	Галсульфатаза



12

**Биохимия минерализованных
тканей**

12.01 Минерализованные ткани

Общая особенность минерализованных тканей — наличие большого количества минеральных компонентов во внеклеточном пространстве, которые обуславливают высокую механическую прочность костной ткани.

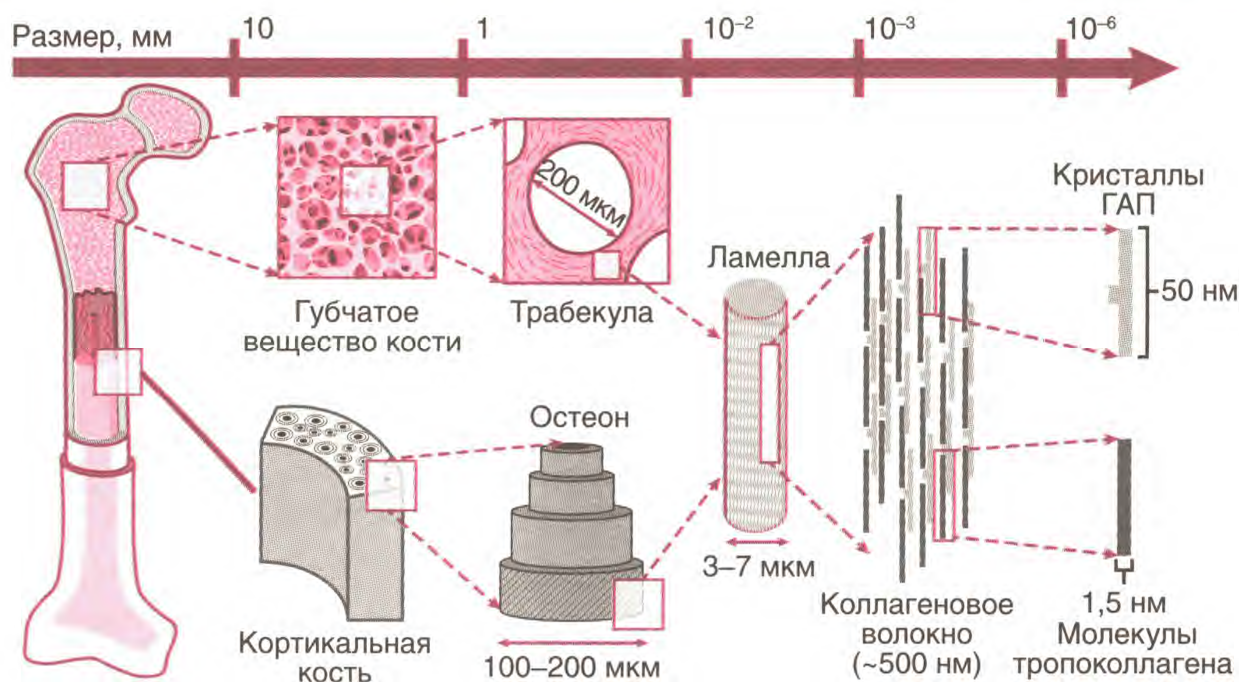
Кость (костная ткань) — специализированный тип соединительной ткани, в органическом межклеточном веществе которой содержится до 45% неорганических соединений (солей кальция, фосфора и ряда микроэлементов).

Цемент — специфическая минерализованная ткань, покрывающая корень и шейку зуба, состоит на 65–70% из неорганических соединений и служит для плотного закрепления зуба в костной альвеоле.

Дентин — минерализованная ткань зуба, составляющая его основную часть, на 70% состоит из неорганических соединений. Коронковая часть покрыта эмалью, корневая часть дентина закрыта цементом.

Эмаль — внешняя защитная оболочка коронковой части зубов, на 95% состоит из неорганических веществ.

	Минеральные компоненты, %	Органические компоненты, %	Вода, %
Кость (компактная)	45	30	25
Цемент	65	25	10
Дентин	70	20	10
Зрелая эмаль	95	1	4
Незрелая эмаль	15	15	70



Функции минерализованных тканей

- Структурная (опорная) функция.
- Механическая защита для костного, головного и спинного мозга.
- Депо макро- и микроэлементов.

12.02 Органические компоненты минерализованных тканей

Органические вещества образуют высокоорганизованный белковый матрикс, на котором откладываются минеральные компоненты, основным из которых является гидроксиапатит (ГАП).

Белки костного матрикса синтезируются остеобластами, остеоцитами или остеокластами. До 95% костных белков по массе представлены коллагеном I типа. Неколлагеновые белки костного матрикса:

- регулируют минерализацию (она осуществляется на белковой матрице);
- регулируют деление, дифференцировку и хемотаксис клеток костной ткани;
- обеспечивают прикрепление клеток к ВКМ (адгезивная функция).

Глицерофосфолипиды имеют большое значение для минерализации, особенно фосфатидилсерин. Связаны с белками гидрофобными взаимодействиями и ионными связями между противоположно заряженными группами.

- Участвуют в образовании центров кристаллизации.
- Связывают кристаллы ГАП с белковой матрицей.
- Являются «депо Ca^{2+} » и поставляют его для непрерывного роста кристаллов.

Цитрат составляет до 1% общей массы минерализованных тканей. В крови основная транспортная форма кальция: Ca^{2+} :цитрат = 1:1.

Коллаген I типа	Коллаген I типа в минерализованных тканях имеет меньшее количество поперечных связей, чем в других видах соединительной ткани. N-концевой пептид коллагена частично сохраняется в минерализованном матриксе в фосфорилированной форме. Промежутки между молекулами тропоколлагена в минерализованных тканях заполнены кристаллами ГАП. Молекулы коллагена связаны между собой поперечными десмозиновыми связками, специфичными для костной ткани
Адгезивные белки (остеонектин, ламинины и нидогены, а также RGD-содержащие белки: фибронектин, тромбоспондин, витронектин, остеопонтин, костный сиалопротеин)	Участвуют в связывании клеток с компонентами ВКМ, часто содержат последовательность Арг-Гли-Асп (RGD), участвующую в присоединении к клеточным белковым рецепторам — интегринам, которые передают информацию из ВКМ внутрь клетки
Кальций-связывающие белки (Gla-белки, фосфофорин)	Содержат аминокислотные остатки γ -карбоксиглутаминовой кислоты (Gla), которые возникают в результате постсинтетической модификации в присутствии витамина К и связывают ионы Ca^{2+} . Регулируют доступность Ca^{2+} для формирования ГАП
Гликофосфопротеины эмали (энамелины, амелогенины)	Участвуют в образовании центров нуклеации и регуляции минерализации эмали. У взрослого человека их соотношение приблизительно 1:1, в незрелой эмали — 1:9 (энамелины: амелогенины). Амелогенин является очень сильным ингибитором минерализации и может стабилизировать аморфный карбонат кальция на длительный период времени
Протеогликаны: декорин, бигликан, гиалуроновая кислота	Активируют дифференцировку и пролиферацию клеток, регулируют обмен кальция, морфологию кристаллов и связывание элементов органического матрикса

Адгезивные белки

	Особенности строения	Функции
Фибронектины	<p>Состоят из двух идентичных цепей, содержащих по 7–8 доменов со специфичными центрами связывания:</p> <ul style="list-style-type: none"> • коллагена; • протеогликанов; • гиалуроновой кислоты; • углеводов плазматических мембран; • гепарина; • трансглутаминазы; • клеточных рецепторов-интегринов через RGD-последовательность 	<ul style="list-style-type: none"> • Адгезивная, интегрирующая роль в организации ВКМ. • Регулятор дифференцировки и деления фибробластов
Ламинины	<p>Содержат три полипептидных цепи, крестообразно уложенных в пространстве</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Связывают компоненты базальных мембран, коллаген IV типа, нидоген, протеогликаны, фибронектин, клетки. • Модулируют рост, дифференцировку, подвижность клеток
Нидогены	<p>Сульфатированные гликопротеины базальных мембран</p>	<p>Образуют комплекс с ламинином и коллагеном IV типа</p>
Тромбоспондин	<p>Содержит участки связывания Ca^{2+} и ГАП</p>	<p>Регулирует клеточную адгезию, связывается с остеонектином, Ca^{2+} и ГАП</p>
Остеопонтин	<p>Содержит участки, богатые аспаратом, которые могут связываться с ГАП. В центре белковой молекулы находится фрагмент RGD для связи с интегринами остеокластов</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Взаимодействие с остеопонтином стимулирует прикрепление остеокластов к поверхности кости в участках костеобразования. • Регулирует построение минерализованного матрикса, транспорт неорганических ионов, ингибирует рост кристаллов ГАП
Костный сиалопротеин	<p>Содержит сиаловые кислоты и RGD-последовательность для связи с интегринами остеокластов</p>	<p>Участвует в процессах резорбции кости, кальцификации воспалённых и повреждённых тканей, тормозит рост кристаллов ГАП</p>
Остеонектин	<p>Гликопротеин кости и дентина. Содержит аминокислотные остатки:</p> <ul style="list-style-type: none"> • аргинина; • аспарагиновой и глутаминовой кислот (связывают Ca^{2+}) 	<ul style="list-style-type: none"> • Связывается с коллагеном I типа, ГАП и клетками. Образует центры нуклеации. • По содержанию остеонектина можно судить о степени дифференцировки костных клеток. • Стимулирует синтез и повышает активность MMP

Кальций-связывающие белки

	Особенности строения	Функции
Остеокальцин	Синтез регулируется 1,25-дигидроксиголекальциферолом. Секретируется остеобластами, составляет до 25% неколлагеновых белков костной ткани, состоит из 49 аминокислотных остатков, три из которых — Gla*	<ul style="list-style-type: none"> • Предотвращает избыточную минерализацию и формирование грубых кристаллов ГАП в кости, запускает процессы ремоделирования костной ткани. • Остеокальцин, связывая Ca^{2+}, снижает его концентрацию в ВКМ и уменьшает взаимодействие остеоонектина с Ca^{2+}. В результате замедляется формирование центров кристаллизации. • Взаимодействие с Ca^{2+} изменяет конформацию остеокальцина, и он может связываться с фосфолипидами мембран остеокластов. Клетки активируются и начинают вырабатывать ферменты резорбции кости. • Активирует синтез и высвобождение инсулина, адипонектина и тестостерона
Gla-белок матрикса	В составе Gla-белка присутствуют 5 остатков Gla	Активирует остеокласты и снижает скорость минерализации. Участвует в кальций-зависимом взаимодействии с полярными головками липидов мембран остеокластов
Фосфофорины	Содержат много остатков: <ul style="list-style-type: none"> • серина (связывают P); • аспарагиновой кислоты (связывают Ca^{2+}) 	<ul style="list-style-type: none"> • Участвуют в адгезии клеток к ВКМ. • Участвуют в инициации минерализации дентина. • Фосфорилирование фосфофорина является решающим фактором минерализации

В дентине нет матричных Gla-белков: минерализуются коллаген, остеоонектин, фосфофорин.

 γ -Карбоксилирование остатка глутаминовой кислоты

Реакция постсинтетического карбоксилирования γ -карбоксильной группы глутамата играет ключевую роль в связывании ионов Ca^{2+} молекулой белка.

*Gla — сокращённое обозначение γ -карбоксиглутаминовой кислоты.

Ферменты костной ткани

Щелочная фосфатаза (ЩФ) (рН оптимум ~ 8,4–9,6)	Мембраносвязанный фермент, присутствует на мембране остеобластов. Катализирует реакции дефосфорилирования органических соединений, повышая концентрацию P , и способствует кристаллизации и формированию ГАП. ЩФ также способна разрушать пирофосфат
Кислая фосфатаза (рН оптимум 4,7–6,0)	Катализирует реакции дефосфорилирования остеопонтинина и сиалопротеина кости в кислой среде, тем самым нарушая прикрепление остеокластов к поверхности кости и замедляя скорость резорбции
Пирофосфатаза	Катализирует реакцию расщепления пирофосфата, который ингибирует минерализацию

Биохимические показатели метаболизма костной ткани

Биохимические маркёры позволяют судить о скорости и направленности метаболизма костной ткани.

Маркёры формирования кости (положительная корреляция с интенсивностью костеобразования)	Побочные продукты синтеза коллагена: С- и N-терминальные пропептиды, отщепляемые на концах проколлагена I типа
	Матриксные белки: остеокальцин (в кость встраивается примерно 90% синтезируемого остеокальцина, а 10% попадает в кровь)
Маркёры остеокластической резорбции (положительная корреляция с интенсивностью костной резорбции)	Ферменты остеобластов: костная щелочная фосфатаза
	Продукты распада коллагена: гидроксипролин, телопептиды коллагена I типа (CTX-I и NTX-I), их поперечно-сшитые формы, а также пиридинолин, дезоксипиридинолин, спиралевидные участки α -цепи коллагена I типа, гликозиды гидроксизина
	Неколлагеновые белки: костный сиалопротеин
	Ферменты остеокластов: тартрат-резистентная кислая фосфатаза, катепсин К
	Маркёры активности остеоцитов: RANKL, остеопротегерин (OPG), склеростин
	Полипептидные фрагменты остеокальцина, содержащие Gla

Определение содержания показателей резорбции и ремоделирования кости позволяет:

- выявлять пациентов с метаболическими нарушениями ремоделирования и спонтанной потерей костной ткани при профилактическом обследовании;
- оценивать и прогнозировать уровень снижения костной массы;
- оценивать динамику восстановления костной ткани в процессе терапии.

Продукты деградации коллагена можно определять как в плазме крови, так и в моче.

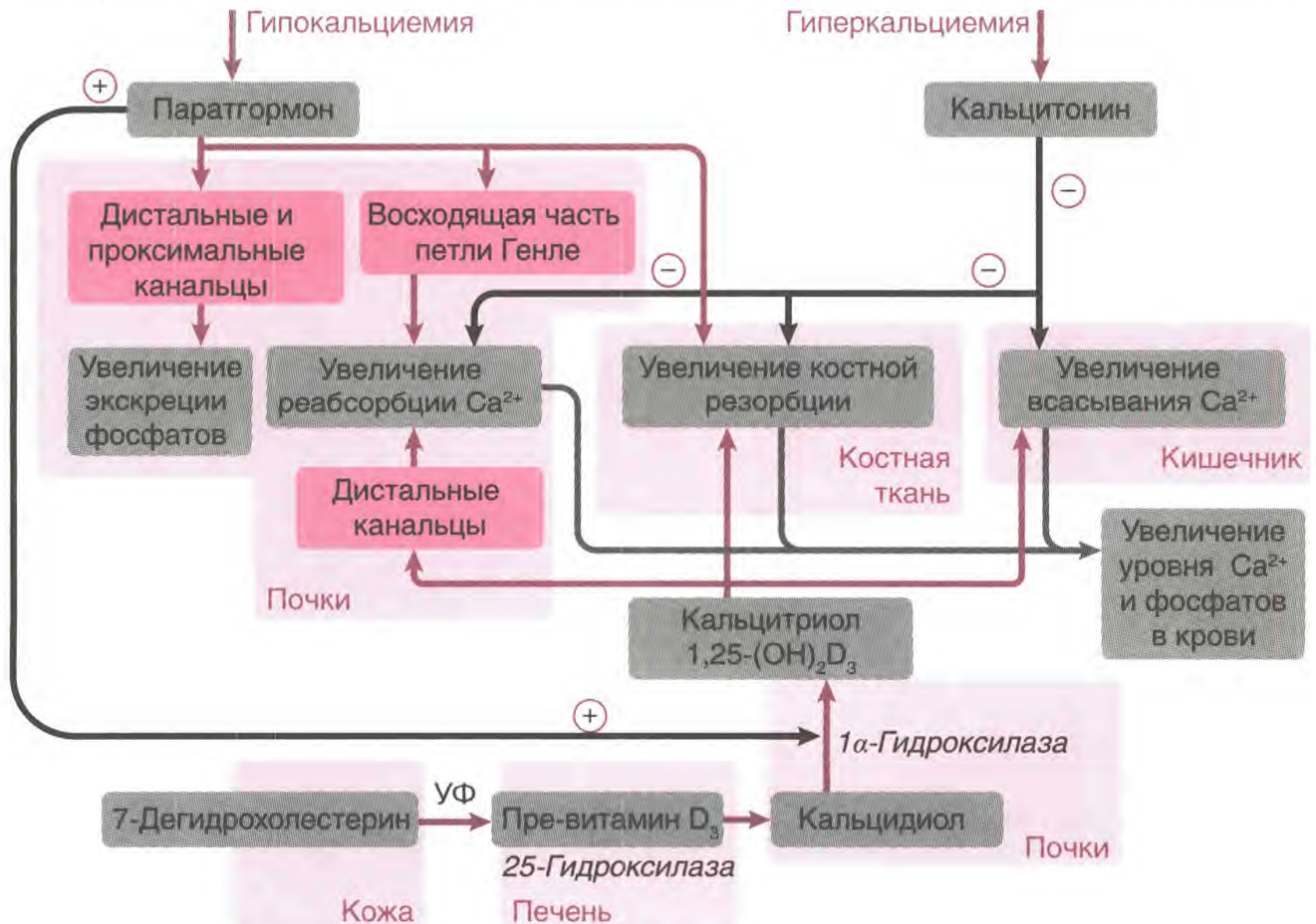
12.03 Минеральные компоненты костной ткани

Неорганические компоненты костной ткани представлены главным образом кальцием, фосфатом и карбонатом. В костях содержится 99% кальция и 87% фосфора организма. Неорганические вещества находятся в форме симметричных кристаллов апатитов. Общая формула апатитов $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{X}_2$, где X — анион. Апатиты образуют стабильную ионную решётку, строение которой определяется размером и величиной заряда ионов, а фиксация ионов в решётке происходит за счёт электростатических сил.

Регуляция обмена кальция

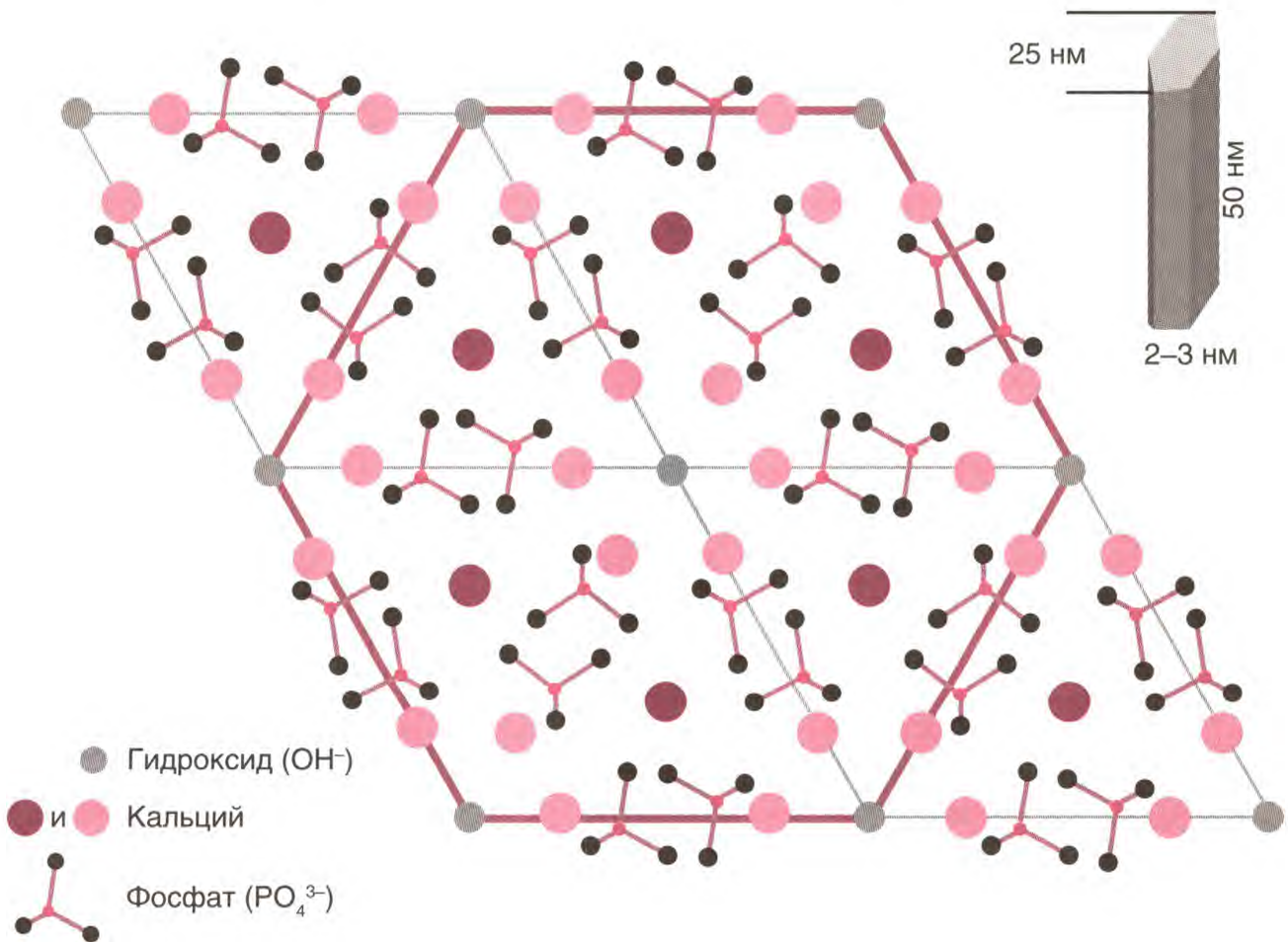
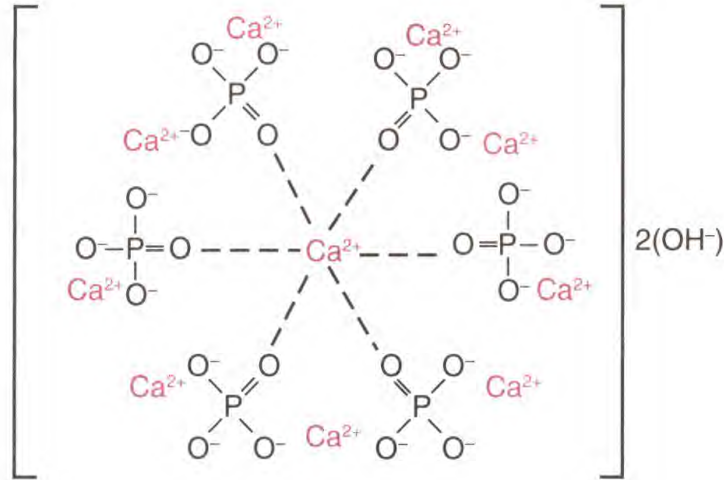
Необходимое условие минерализации — обеспечение достаточной концентрации Ca^{2+} в крови. Уровень Ca^{2+} в сыворотке крови поддерживается в очень узком интервале 2,15–2,5 ммоль/л. В регуляции гомеостаза ионов Ca^{2+} и фосфатов участвуют три основных гормона — паратиреоидный (паратгормон), кальцитонин и кальцитриолы [$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ и $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$].

- Кальцитриолы усиливают всасывание в ЖКТ и абсорбцию в почках Ca^{2+} и фосфатов путём индукции синтеза Ca^{2+} -переносящих белков. Финальная стадия образования $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ происходит в почках, его синтез стимулируется эстрогенами, андрогенами и паратгормоном. При недостатке Ca^{2+} в пище кальцитриол усиливает резорбцию костных тканей.
- Паратгормон в почках стимулирует реабсорбцию Ca^{2+} и уменьшает реабсорбцию фосфатов.
- Кальцитонин — функциональный антагонист паратгормона. Он ингибирует (через цАМФ) высвобождение Ca^{2+} из кости, снижая активность остеокластов. Кроме того, кальцитонин подавляет канальцевую реабсорбцию ионов Ca^{2+} в почках, тем самым стимулируя их экскрецию с мочой. При недостатке эстрогенов секреция кальцитонина снижается. Это вызывает ускорение мобилизации кальция из костной ткани, что приводит к развитию остеопороза.



Гидроксиапатиты

Гидроксиапатит (ГАП) — основной неорганический компонент минерализованных тканей: $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$. Кристаллы ГАП имеют форму гексагональных скошенных призм. Ориентация кристаллов ГАП, как правило, параллельна волокнам коллагена.



Молярный кальциево-фосфатный коэффициент

Идеальный ГАП имеет молярное соотношение $\text{Ca}/\text{P} = 10/6 = 1,67$. Соотношение $\text{Ca}^{2+}/\text{PO}_4^{3-}$ в норме колеблется в пределах 1,3–2,0, в эмали коэффициент максимальный. В пожилом возрасте кальциево-фосфатный коэффициент возрастает, так как возрастает доля карбонатов.

Изоморфные замещения ионов в структуре гидроксиапатита

Ионы в кристаллической решётке ГАП могут замещаться на одноимённо заряженные ионы.

Замены Ca^{2+}	На Mg^{2+} , Sr^{2+} , Ba^{2+} , Mo^{2+} , Pb^{2+} , или Al^{3+}	Понижают прочность минерализованных тканей, снижают устойчивость к неблагоприятным химическим и физическим воздействиям
	На H^+ , Na^+ , K^+	Кратковременные замены. Если в структуре ГАП остаётся менее 8 ионов Ca^{2+} , кристаллическая структура разрушается и Ca^{2+} выходит из кристаллов
Замены $(\text{PO}_4)_3^-$	На HCO_3^- (карбонатит)	Накопление карбоната свше 3–4% снижает кариес-резистентность эмали. Интенсивность замещения в костной ткани, дентине и прилегающей к дентину эмали зависит от общего числа бикарбонатов в организме (высокоуглеводная диета) и их продукции одонтобластами
	На арсенат (AsO_3^-) и алюминат-ионы (AlO_3^-)	Приводит к дестабилизации ГАП
Замены OH^-	На F^- (фторапатит)	Замена на F^- хотя бы одной из 50 OH^- групп приводит к резкому снижению растворимости ГАП и увеличению резистентности эмали к кариесу. Для предотвращения кариеса воду фторируют

Флюороз

Флюороз — заболевание зубов и костей, развивающееся при формировании минерализованной ткани в условиях избыточной концентрации F^- в воде и почве. Высокие концентрации F^- приводят к образованию на поверхности эмали грубых кристаллов фторида кальция CaF_2 , которые исчезают при $\text{pH} > 7$, дентин остаётся незащищённым и разрушается. На нём могут осаждаться и затем гидролизуются соли железа, окрашивающие зуб в коричневатый цвет. Содержание F^- в воде, обеспечивающее оптимальное соотношение ГАП и фторапатита в эмали, — 0,5–1,0 мг/л. Флюороз развивается при содержании фтора в питьевой воде 10–15 мг/л.

Синдром Кашина–Бека (стронциевый рахит)

Синдром Кашина–Бека — остеоартроз с множественной деформацией суставов конечностей и позвоночника; в выраженных случаях проявляется малым ростом, гиперлордозом поясничного отдела позвоночника, деформацией зубов и челюстей, встречается в Восточной Сибири, на севере Китая и в Северной Корее. В костной ткани больных обнаружены дефицит кальция и высокое содержание железа, марганца, цинка и серебра. В эндемичных районах в почве и воде содержится в 2 раза меньше кальция и в 1,5–2,0 раза больше стронция, чем в норме.

Гидроксиапатитная артропатия

Гидроксиапатитная артропатия обусловлена образованием и отложением в соединительной ткани кристаллов ГАП (как в сухожилиях, так и в суставных тканях). Кальцификации подвергаются, как правило, часто травмирующиеся и недостаточно васкуляризованные участки сухожилий, иногда с очагами некроза, что способствует местному повышению концентрации Ca^{2+} и фосфатов. Кальцификация способствует дальнейшему прогрессированию дегенеративных изменений, а также развитию воспалительной реакции вследствие повышенной секреции цитокинов и протеолитических ферментов в этой зоне, фагоцитоза кристаллов. Поражение суставов отмечается, когда в ответ на выход кристаллов основных фосфатов кальция из кальцификата развивается бурная местная воспалительная реакция. Клинически это проявляется острым артритом или периартритом.

12.04 Ремоделирование костной ткани

Ремоделирование костной ткани — процесс обновления костной ткани, при котором происходит её разрушение (резорбция) остеокластами с последующим построением в образовавшихся лакунах (пустотах) новой костной ткани остеобластами. Ремоделирование обеспечивает рост костей у детей и их обновление у взрослых (2–10% в год). В зрелой костной ткани процессы минерализации и резорбции находятся в состоянии динамического равновесия. В минерализованных тканях зуба ремоделирование отсутствует. Скорость обмена минеральных компонентов в дентине ниже в 6–7 раз, чем в костях, особенно в участках, удалённых от пульпы.

Минерализация — формирование кристаллических структур минеральных солей костной ткани на белковом матриксе. Минерализация требует затраты АТФ.

Факторы, способствующие формированию костной ткани:

- хорошее кровоснабжение, обеспечивающее приток Ca^{2+} , P , O_2 , витаминов, микроэлементов (движение усиливает кровоток);
- механическая нагрузка на кости, а также появление микротрещин. В ответ на напряжение матрикса остециты секретируют медиаторы, инициирующие ремоделирование, обеспечивающее адаптацию к нагрузке.

Регуляция метаболизма минерализованных тканей

Регуляция метаболизма минерализованных тканей осуществляется на уровне:

- морфогенетических факторов — регулируют рост и дифференцировку клеток;
- факторов хемотаксиса — молекулы, определяющие направление движения клеток;
- факторов адгезии клеток — отвечают за прикрепление клеток;
- регуляции синтеза клетками белков и протеогликанов ВКМ;
- всего организма при участии гормонов;
- регуляции отложения ГАП на органическом матриксе, его растворения, а также деградации компонентов ВКМ.

Действие на рост, дифференцировку клеток и синтез белков ВКМ	Влияние на минерализацию
Усиливают: соматотропный гормон (СТГ), инсулин, ИФР, йодтиронины (нормальные концентрации), половые гормоны, лептин, паротин, ретинол, кальцитриол. Замедляют: высокие концентрации глюкокортикоидов, тироксина	Угнетает резорбцию кости кальцитонин, тормозя дифференцировку предшественников остеокластов. Выработку кальцитонина стимулируют гастрин, ионы Ca^{2+} , глюкагон, кальцитриол. Усиливают отложение минеральных компонентов в ВКМ кальцитриол, паротин

Стадии ремоделирования

Резорбция (15–30 дней)	Связывание остеокластов с поверхностью кости, выделение ими кислой фосфатазы, протеиназ, коллагеназы, гликозидаз, органических кислот, катепсинов. В условиях кислой среды происходит растворение минеральных компонентов и органического матрикса
Формирование ВКМ (80–90 дней)	Прикрепление остеобластов к резорбированной поверхности (факторы хемотаксиса, морфогенетические факторы), синтез органических молекул ВКМ
Первичная минерализация (7–15 дней)	Содержание минеральных веществ достигает 75% их максимального содержания
Вторичная минерализация (3–12 мес)	Достижение максимального содержания минеральных веществ

Минерализация белкового матрикса

Создание центров нуклеации	Синтез белковой матрицы для последующего формирования на ней центров нуклеации. Специфический протеолиз или фосфорилирование белков с последующим изменением их пространственной структуры и открытием мест связывания ионов Ca^{2+}
Создание центров кристаллизации. Может происходить: • в матриксных везикулах; • на белковой матрице ВКМ	Формирование внутри остеобластов матриксных везикул, в которых создаются повышенные концентрации Ca^{2+} и P . Матриксные везикулы отпочковываются от клеток и разрушаются после достижения кристаллами ГАП определённых размеров. Из них во внеклеточное пространство поступают не только затравки кристаллов, но также Ca^{2+} и P , протеогликаны, что способствует минерализации. Начало роста кристаллов происходит за счёт: • ионных связей Ca^{2+} с отрицательно заряженными боковыми радикалами аминокислотных остатков белков и с фосфатидилсеринном; • ковалентного связывания P фосфоэфирными связями с аминокислотными остатками в основном серина (в меньшей степени — треонина), которое катализируется протеинкиназами, причём источником фосфата является АТФ; • ковалентного связывания P с аминокислотными остатками аргинина фосфамидной связью
Эпитаксия — организованный, направленный рост кристаллов ГАП на возникших центрах кристаллизации	Для направленного роста кристаллов необходимо накопление в ткани энергии в виде АТФ. • Усиленное кровоснабжение минерализующейся области приводит к повышению концентрации кислорода, глюкозы, кетоновых тел, ионов Ca^{2+} , наилучшей транспортной формой которого является комплекс с цитрат-ионом в соотношении 1:1. • Активизация метаболических процессов: (гликолиза и ЦТК) влечёт за собой увеличение концентрации АТФ в клетках. • Увеличение активности пирофосфатазы, которая гидролизует молекулу пирофосфата (ингибитора ЩФ) до двух молекул P . • Разрушение пирофосфата освобождает активный центр ЩФ, которая способствует росту локальных концентраций P . • Наличие белков-регуляторов минерализации

Кальцификация

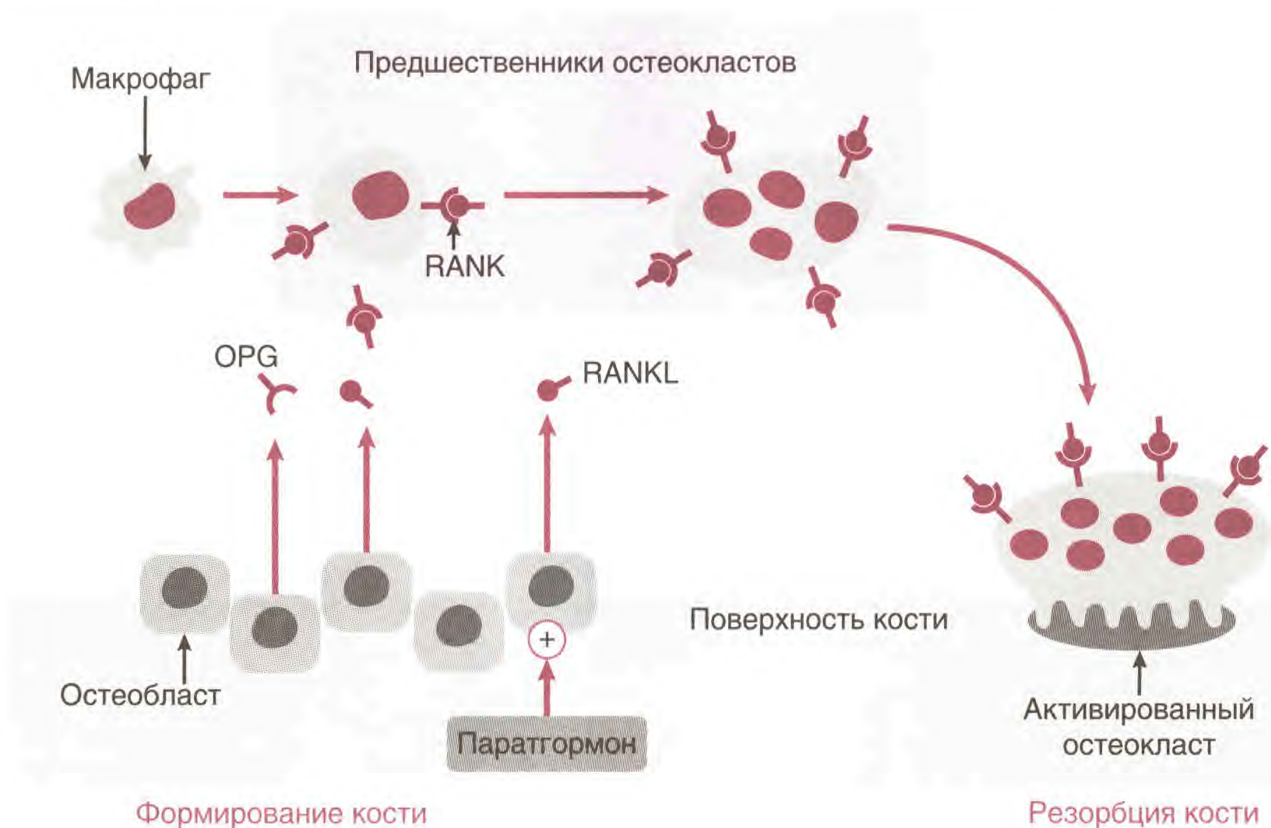
Кальцификация мягких тканей — патологический процесс отложения Ca^{2+} и P в мягких тканях, приводит к их обызвествлению (кальцинозу).

Отложение кальция пирофосфата $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7 \times 2 \text{H}_2\text{O}$	<ul style="list-style-type: none"> • Пирофосфатная артропатия. • Вторичный хондрокальциноз (заболевания почек, крови)
Отложение ГАП и оксалата кальция	Кристалл-индуцированная артропатия

Кальцификация мягких тканей характерна для:

- гиперкальциемии, связанной с опухолевым процессом;
- хронической болезни почек (наблюдается примерно у 40% больных, находящихся на гемодиализе, обусловлена гиперфосфатемией и вторичным гиперпаратиреозом).

Регуляция ремоделирования костной ткани



Один из путей регуляции ремоделирования — воздействие на процесс дифференцировки предшественников остеокластов и формирования зрелых остеокластов.

- На поверхности предшественников остеокластов представлены белковые рецепторы RANK, через которые осуществляется активация дифференцировки этих клеток.
- Лигандом (т.е. молекулой, которая связывается и активирует рецептор) является RANKL (белок, вырабатываемый остеобластами).
- Остеопротегерин (OPG) синтезируется остеобластами и связывается с RANKL, препятствуя активации им рецепторов RANK и дифференцировке остеокластов. OPG — гликопротеин, относящийся к семейству ФНО. Выработка OPG стимулируется эстрогенами.
- Один из путей таргетной, т.е. направленной терапии остеопороза — использование лекарственных средств, действующих аналогично OPG и связывающих RANKL. Препарат деносу-маб — человеческое антитело, высокоспецифичное к RANKL, которое имитирует действие OPG на RANKL.

Ингибируют резорбцию кости

- Эстрогены снижают содержание RANKL, стимулируют образование OPG и костных белков.
- TGF β повышает уровень OPG.
- ИЛ-10 ингибирует активность остеокластов.
- Кальцитонин связывается с клеточной поверхностью предшественников остеокластов и препятствует их дифференцировке

Стимулируют резорбцию кости

Усиливают выделение RANKL простагландины (A, B, E1, E2 и F), некоторые цитокины — ФНО, интерлейкины (ИЛ-1, ИЛ-3, ИЛ-6, ИЛ-11), глюкокортикоиды, паратгормон, в результате стимулируются остеокласты, что приводит к усилению резорбции кости

RANK — рецептор-активатор ядерного фактора κ B (Receptor Activator of Nuclear Factor κ B), RANKL — лиганд этого рецептора.

Нарушения ремоделирования кости

Остеопетроз	Заболевание, возникающее вследствие генетического дефекта остеокластов, замедляется резорбция кости. Развивается при дефиците RANKL
Пикнодизостоз	Заболевание, связанное с дефектом катепсина К. Вследствие недостаточности катепсина К замедляется резорбция кости
Болезнь Педжета	Связана с нарушением связывания RANKL с RANK или мутациями в гене <i>OPG</i> .
Остеолитические метастазы в кости	Обусловлены образованием избытка RANKL опухолевыми клетками
Остеолиз после артропластики суставов	Материал имплантата привлекает макрофаги и стимулирует их активацию. Привлечение макрофагов усиливает синтез RANKL остеокластами. RANKL активирует остеокласты, что приводит к резорбции кости вокруг имплантата
Несовершенный остеогенез	Заболевание, связанное с мутациями в гене коллагена I типа, которое приводит к недостаточной продукции нормального коллагена или гиперпродукции дефектного коллагена и нарушению формирования белковой матрицы кости
Гиперостоз	Заболевание, развивающееся вследствие мутации в гене <i>OPG</i> . Сопровождается усилением резорбции костной ткани
Остеопороз	<p>Потеря костной массы за счёт нарушения образования органического матрикса костной ткани и утончения костных трабекул. Процесс минерализации костной ткани в состоянии остеопороза, как правило, находится в пределах нормы, снижение минеральной плотности костной ткани наблюдается из-за недостаточного формирования центров минерализации. Развивается, как правило, вследствие:</p> <ul style="list-style-type: none"> • гормонального дисбаланса (дефицит эстрогенов или избыток глюкокортикоидов либо паратгормона); • изменение структуры коллагена и других белков ВКМ, в основном за счёт их гликозилирования по аминокислотным остаткам аргинина и лизина; • влияния модификации аргинина на взаимодействие наделённых RGD-последовательностью адгезивных белков с коллагеном и клетками; • модифицированного гидроксирования остатков лизина, которое приводит к образованию фрагментированной структуры коллагена и изменённой минерализации белкового матрикса
Остеомалация	Нарушение минерализации костной ткани вследствие дефицита фосфатов, кальция или витамина D. Характерны низкое содержание в крови кальция и фосфатов, повышенный уровень ЩФ и паратгормона
Рахит	Заболевание детей, вызванное дефицитом витамина D (недостаток в пище, нарушение образования активной формы витамина D или резистентность клеток к витамину D), снижением уровня кальция и фосфатов. Сопровождается нарушением минерализации костной ткани



13

Биохимия смешанной слюны

13.01 Состав слюны

Проточная слюна — смешанный секрет всех слюнных желёз.

Смешанная слюна (ротовая жидкость, слюна) — смесь секрета слюнных желёз, эпителиальных клеток, лейкоцитов, бактерий, остатков еды и попавших в смешанную слюну из клеток метаболитов.

Состав смешанной слюны

Смешанная слюна содержит 99,0–99,5% воды и только 0,5–1% сухого остатка, который включает приблизительно 2/3 органических и 1/3 — неорганических веществ. Состав слюны зависит от скорости её секреции и вида стимуляции. Смешанная слюна имеет рН 5,8–7,4. рН слюны околоушных желёз ниже (~5,8), чем поднижнечелюстных (~6,4). С увеличением скорости секреции рН может повышаться до 7,8.

Неорганические компоненты нестимулированной смешанной слюны

	Слюна, ммоль/л	Плазма крови, ммоль/л
Na ⁺	6,6–24,0	130,0–150,0
K ⁺	12,0–25,0	3,6–5,0
Cl ⁻	11,0–20,0	97,0–108,0
Ca ²⁺ общий	0,75–3,0	2,1–2,8
Фосфат неорганический	2,2–6,5	1,0–1,6
Фосфат общий	3,0–7,0	3,0–5,0
HCO ₃ ⁻	20,0–60,0	25,0
SCN ⁻	0,5–1,2	0,1–0,2
Cu ²⁺	0,3	0,1
I ⁻	0,1	0,01
F ⁻	0,001–0,15	0,15

- Кальций, как и другие ионы, может находиться в ионизированной (Ca²⁺) или связанной с белками форме. Отношение концентраций Ca²⁺/ Ca_{общий} в норме составляет 0,53–0,69.
- Ионы фтора и тиоцианаты (SCN⁻) попадают в слюну из плазмы крови, их количество возрастает при воспалении пародонта, а также у курильщиков (до 10 раз).
- Фосфаты в слюне содержатся в форме свободных ионов гидро- и дигидрофосфата (составляющих фосфатную буферную систему), на долю которых приходится 70–95% общего фосфата, а также в форме, связанной с белками и другими соединениями.

Органические компоненты смешанной слюны

Органические вещества попадают в смешанную слюну из секрета слюнных желез, десневой жидкости, микроорганизмов. Их количество и состав зависят от состояния ротовой полости и организма в целом. Большую часть органических компонентов слюны составляют белки. В смешанной слюне содержится до 500 различных белков и полипептидов, из них 120–150 секретируется слюнными железами. Концентрация белков в слюне значительно ниже, чем в плазме крови (<1% плазменной концентрации): это обусловлено наличием гематосаливарного барьера. Большинство белков слюны — гликопротеины, обеспечивающие её вязкость. Наиболее вязкая слюна секретируется подъязычными слюнными железами. Постоянная стимуляция слюноотделения (например, употребление жевательной резинки) приводит к тому, что гликопротеины не успевают синтезироваться в достаточных количествах, и вязкость слюны снижается.

Помимо белков, в слюне в небольшом количестве содержатся гормоны, свободные аминокислоты, мочевая кислота, мочевины, соли аммония, холестерин, глюкоза, лактат и другие органические кислоты. При повышении содержания в крови некоторых веществ, например мочевины, аммиака, жёлчных пигментов, глюкозы, солей тяжёлых металлов, лекарственных веществ, увеличивается их выведение со слюной, особенно при нарушении выделительной функции почек.

Мицеллярное строение слюны

Перенасыщенность слюны ионами Ca^{2+} и фосфатами не приводит к их выпадению в осадок и отложению минеральных компонентов на поверхности зубов в диапазоне нормальных значений pH слюны. Причиной этого является мицеллярное строение слюны.



Ядро мицелл слюны — нерастворимый фосфат кальция $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, вокруг которого располагаются заряженные ионы кальция, гидро- и дигидрофосфатов, а также молекулы белков, основными из которых являются муцины и стазерины. Вблизи ядра мицеллы ионы и белки адсорбционного слоя расположены очень плотно. На периферии мицеллы плотность ионов снижается.



Гликопротеины, связывающие большое количество воды, способствуют распределению всего объёма слюны между мицеллами, в результате чего она структурируется, приобретает высокую вязкость, становится малоподвижной.

13.02 Буферные системы слюны

В норме постоянство pH на поверхности зуба поддерживается буферными системами слюны. На поверхности зубной эмали устанавливается динамическое равновесие между постоянно протекающими процессами минерализации и деминерализации, существенную роль в которых играет слюна. В норме слюна имеет широкий диапазон pH 5,6–7,9. Баланс pH складывается как результат двух разнонаправленных процессов:

- накопления при катаболизме углеводов кислых соединений (пируват, лактат, ацетат, бутират);
- образования щелочных соединений вследствие катаболизма аминокислот, синтеза мочевины и её гидролиза под действием уреазы бактерий полости рта.

Гидрокарбонатная	<p>Основная буферная система, обеспечивает 80% буферных свойств слюны. Интервал буферного действия 5,4–7,4. Исключительное значение гидрокарбонатной буферной системы обусловлено:</p> <ul style="list-style-type: none"> • тем, что содержание гидрокарбонат-ионов существенно превышает концентрации других анионов в слюне; • необратимым удалением протонов из среды под действием карбоангидразы $\text{NaHCO}_3 + \text{HCl} \leftrightarrow \text{NaCl} + \text{H}_2\text{CO}_3$ $\text{H}_2\text{CO}_3 + \text{NaOH} \leftrightarrow \text{NaHCO}_3 + \text{H}_2\text{O}$
Гидрофосфатная	<p>Превращение дигидрофосфат-ионов в гидрофосфат-ионы, интервал буферного действия 6,2–8,2.</p> $\text{H}_2\text{PO}_4^- + \text{OH}^- \leftrightarrow \text{HPO}_4^{2-} + \text{H}_2\text{O}$ $\text{HPO}_4^{2-} + \text{H}^+ \leftrightarrow \text{H}_2\text{PO}_4^-$
Белковая	<p>В регуляции кислотно-основного равновесия участвуют кислотные и основные группы белков слюны</p>

Изменения pH слюны

Увеличение кислотности слюны (pH < 5,6)	<p><i>Снижается минерализующий потенциал слюны, что способствует развитию кариеса.</i></p> <p>Рост концентрации протонов приводит к протонированию гидрофосфатных групп поверхностного слоя мицеллы.</p> $[\uparrow \text{H}^+]: \text{HPO}_4^{2-} + \text{H}^+ \longrightarrow \text{H}_2\text{PO}_4^-$ <p>В результате уменьшается отрицательный заряд мицелл, они становятся менее устойчивыми, что способствует растворению ядра и вымыванию Ca^{2+}. Слюна становится недонасыщенной Ca^{2+} и фосфатами, в результате чего снижается её реминерализующая способность.</p>
Защелачивание слюны (pH > 7,4)	<p><i>Создаются благоприятные условия для образования зубного камня.</i></p> <p>Происходит депротонирование HPO_4^{2-}, в результате чего образуются ионы PO_4^{3-}, которые связываются с ионами Ca^{2+} и образуют труднорастворимый фосфат кальция, способный включаться как в состав ядра мицеллы, так и в состав зубного камня.</p> $[\downarrow \text{H}^+]: \text{HPO}_4^{2-} + \text{OH}^- \longrightarrow \text{PO}_4^{3-} + \text{H}_2\text{O}$

13.03 Секретция слюны

За сутки в среднем выделяется 1,5–2,0 л слюны:

- 71% выделяют поднижнечелюстные железы;
- 25% — околоушные слюнные железы;
- 3–4% — подъязычные слюнные железы;
- незначительные количества слюны — малые слюнные железы.

Нестимулированная слюна	Стимулированная слюна
Выделяется при отсутствии внешних, активирующих её образование факторов. Скорость секреции нестимулируемой слюны составляет 0,02–0,5 мл/мин. Вне приёма пищи слюна выделяется для увлажнения полости рта в среднем со скоростью 0,24 мл/мин	Выделяется под действием внешних, искусственных механических и (или) химических факторов (пища, кислоты, раствор NaCl). Скорость её секреции колеблется в пределах 0,8–7 мл/мин

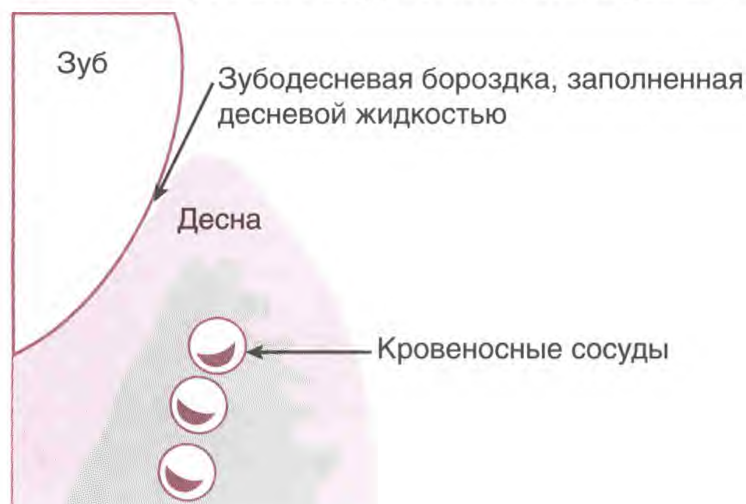
Ксеростомия — сухость в полости рта из-за недостаточной секреции слюны.

Сиалорея — избыточная секреция слюны.

- Околоушные и малые железы боковых поверхностей языка секретируют жидкую слюну с высокой концентрацией хлоридов натрия, калия и высокой активностью амилазы.
- Слюна поднижнечелюстных желёз богата органическими веществами, содержит муцин, амилазу, но в меньшем количестве, чем слюна околоушных желёз.
- Слюна подъязычной железы ещё более богата муцином, имеет выраженную щелочную реакцию и высокую фосфатазную активность.
- Секрет слизистых желёз, расположенных в корне языка и нёбе, особенно вязкий ввиду высокой концентрации муцина.

Десневая жидкость

Десневая жидкость — физиологическая среда организма, которая в норме заполняет десневую бороздку/желобок. Десневая жидкость — основной источник поступления в слюну лейкоцитов. Она включает слущенные эпителиальные клетки, лейкоциты, микроорганизмы, электролиты, белковые компоненты и ферменты, попадающие в десневую бороздку из плазмы крови или межклеточной жидкости. Белковый состав десневой жидкости и сыворотки крови сходен, однако имеются различия в их составе. Общее содержание белка в десневой жидкости в среднем 6,1–6,8 г/л, что значительно ниже, чем в плазме крови (65–85 г/л). Есть данные, что клейкие белки десневой жидкости увеличивают прочность соединения эпителия десны с поверхностью зуба.



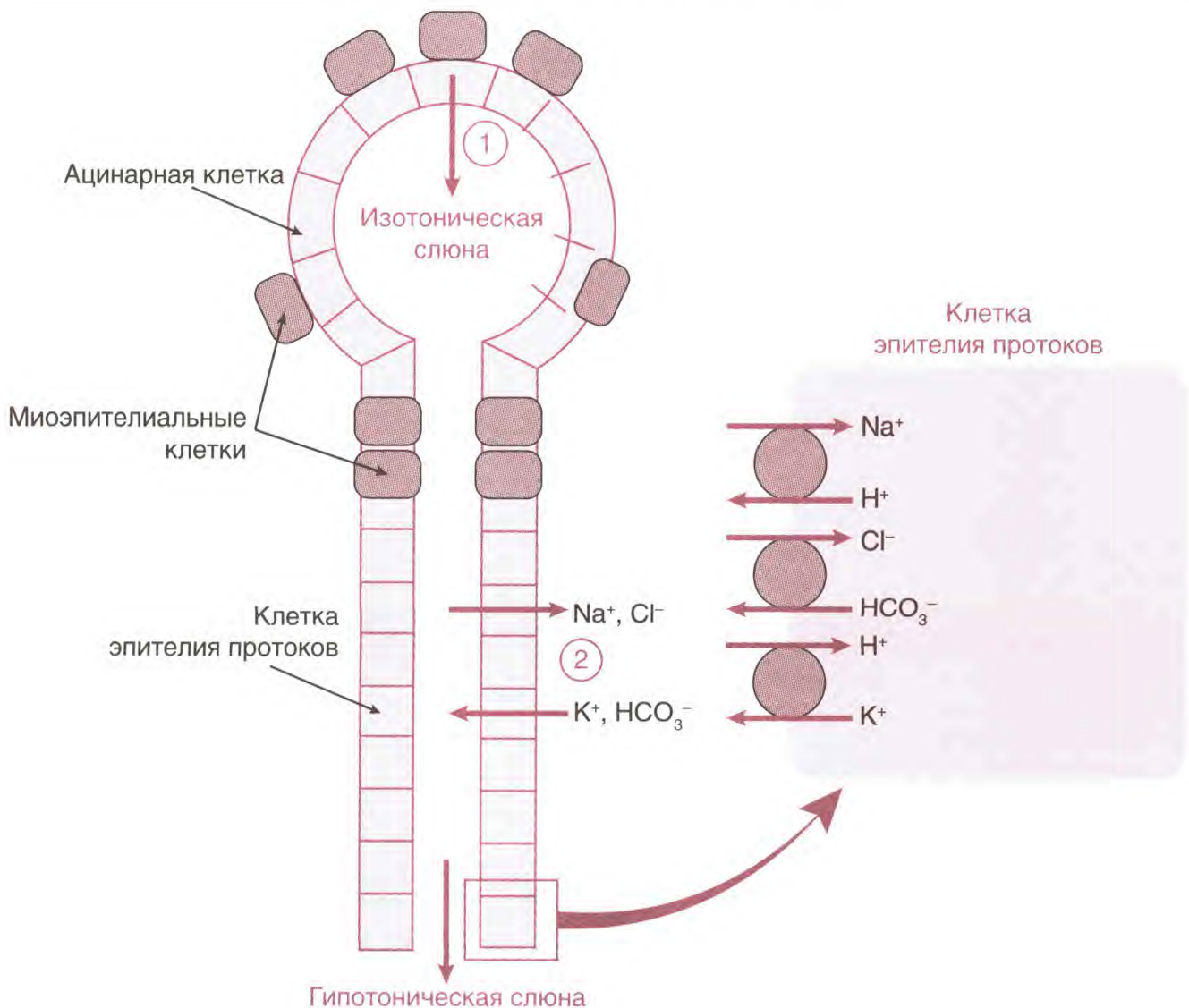
Этапы образования слюны

① Образование первичного секрета

В ацинарных клетках слюнных желёз образуется первичная (изотоническая) слюна (её осмотическое давление совпадает с осмотическим давлением крови) с электролитным составом, близким к составу сыворотки крови. Белки крови переносятся в первичную слюну экзцитозом, транспорт других соединений осуществляется как простой диффузией, так и активным переносом, т.е. с участием специальных белков-переносчиков. Большинство электролитов, альбумины, иммуноглобулины G, A и M, витамины, гормоны, лекарственные вещества попадают в слюну из крови

② Образование конечной слюны

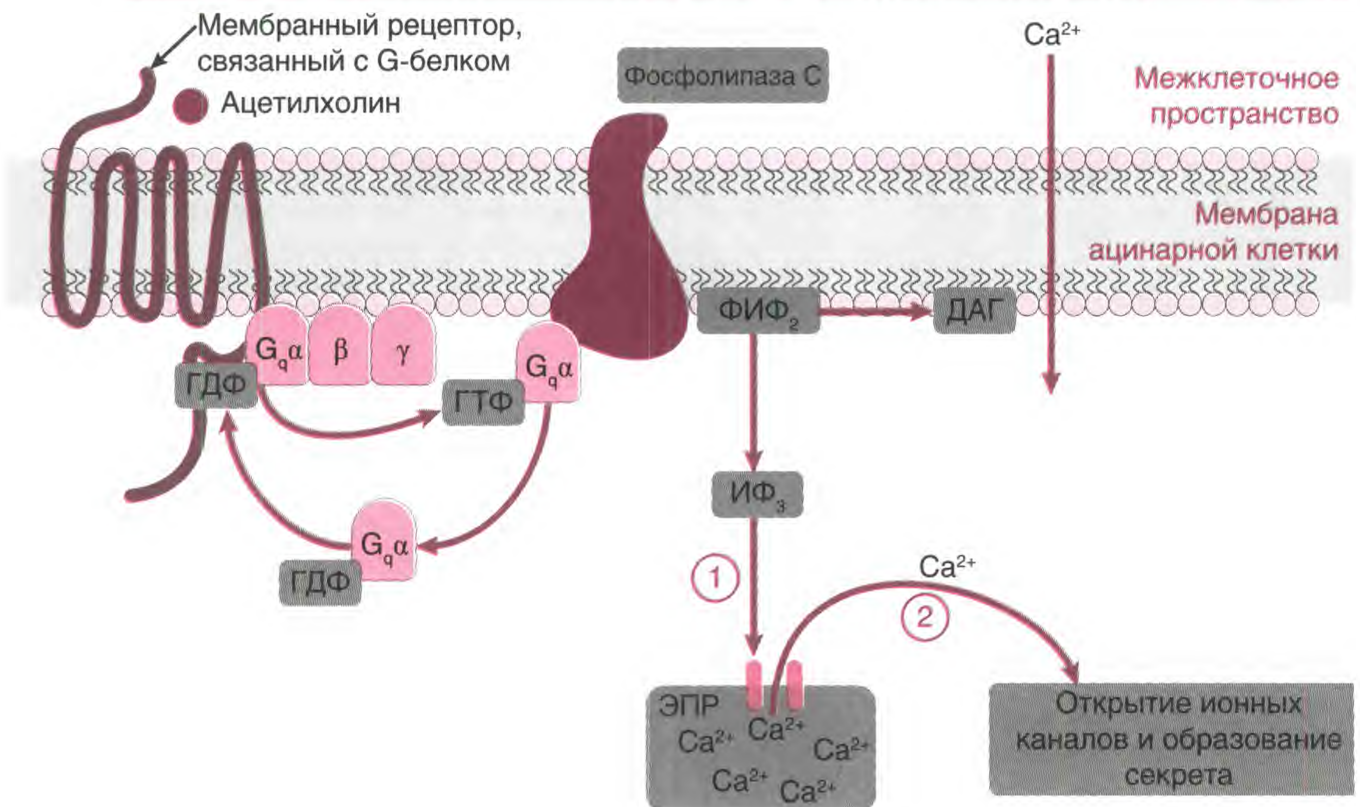
Конечная слюна — гипотонический раствор с осмотическим давлением, равным 1/6 от давления в первичной слюне. При перемещении первичной слюны через систему протоков эпителиальные клетки протоков реабсорбируют ионы Na^+ , Cl^- из первичного секрета, а секретируют HCO_3^- , K^+ , белки и ферменты. Активный обмен ионами обеспечивают ионные каналы, образованные белками-аквапоринами. Эти процессы требуют затраты энергии, необходимое количество АТФ образуется в основном в ходе аэробного гликолиза и окисления ВЖК



Регуляция секреции и реабсорбции слюны

Скорость секреции слюны снижается под влиянием адреналина, норадреналина, дофамина. Пониженная скорость секреции отмечается у новорождённых, при анацидном состоянии, уремии, сахарном диабете, обезвоживании, лихорадочных состояниях, болезни Шегрена. Секреция слюны повышается под влиянием ацетилхолина, пилокарпина, брадикинина, никотина, наркотических веществ: морфина, кокаина. Повышенная скорость секреции выявлена при беременности, прорезывании молочных зубов, гиперацидных состояниях, язве двенадцатиперстной кишки, под влиянием кислых и сладких раздражителей, при любом жевании, воспалительных заболеваниях слизистой оболочки ротовой полости.

Механизм усиления секреции слюны под действием ацетилхолина



При стимуляции парасимпатической нервной системы выделяется ацетилхолин. Ацетилхолин связывается с рецепторами на базолатеральной мембране ацинарной клетки, передающими сигналы через G-белки на фосфолипазу C, которая катализирует образование ИФ₃ и ДАГ из ФИФ₂.

- ① Образование ИФ₃ сопровождается мобилизацией Ca²⁺.
- ② Повышение концентрации Ca²⁺ внутри клетки приводит к открытию базолатеральных Ca²⁺-активируемых калиевых каналов и апикального хлорного канала. Накопление ионов Cl⁻ приводит к истечению секрета из клетки. Транспорт Cl⁻ и Na⁺ в клетку через апикальную мембрану поддерживается также Na⁺/Cl⁻ симпортером, после чего Na⁺ переносится в кровь K⁺/Na⁺-АТФазой.

Реабсорбция Na⁺ в протоках слюнных желёз аналогична таковой в канальцах почек и регулируется альдостероном. Альдостерон вызывает реабсорбцию Na⁺ и усиливает секрецию (выделение) K⁺. Именно поэтому при альдостеронизме конечная слюна бедна Na⁺ и Cl⁻ и обогащена K⁺. Напротив, при болезни Аддисона в моче и слюне увеличивается содержание Na⁺ и уменьшается количество K⁺.

13.04 Функции слюны

Защитная функция	<ul style="list-style-type: none"> • Защита от механических повреждений благодаря вязкости слюны. • Удаление бактерий из полости рта в результате проглатывания слюны. • Защитное действие белков слюны, ферментов, иммуноглобулинов, лейкоцитов
Минерализующая функция	<p>На поверхности эмали динамично протекают два разнонаправленных процесса: деминерализация и реминерализация. Перенасыщенность слюны ионами фосфата и Ca^{2+} лежит в основе минерализующей функции слюны, но при нормальных значениях pH не приводит к отложению минеральных компонентов на поверхности зубов. Этому препятствует быстрое формирование приобретённой пелликулы зуба на поверхности эмали после еды, а также мицеллярное строение слюны.</p> <p>Ионы Ca^{2+} и фосфаты попадают из слюны в эмаль через приобретённую пелликулу зуба. Белки приобретённой пелликулы зуба регулируют поток ионов в обе стороны и обеспечивают, с одной стороны, не слишком быстрое растворение эмали после еды и, с другой стороны, не слишком интенсивную минерализацию эмали. Такая регуляция скорости реминерализации эмали очень важна, поскольку чрезмерно быстрое протекание процесса может приводить к образованию хаотичных, грубых кристаллов ГАП, характеризующихся пониженной прочностью</p>
Пищеварительная функция	<p>Формирование пищевого комка, который затем проглатывается, и частичное расщепление пищи ферментами слюны. Основные пищеварительные ферменты слюны — α-амилаза и лингвальная липаза</p>
Поддержание гомеостаза в полости рта	<ul style="list-style-type: none"> • Обеспечение постоянства микрофлоры полости рта. • Поддержание pH за счёт буферных систем слюны
Выделительная функция	<p>Выделительная функция слюны в норме ограничена за счёт гемато-саливарного барьера. Вещества из крови в слюну попадают в небольших количествах. Диагностический интерес представляет определение тиоцианатов, наркотиков, некоторых лекарств, мочевины и креатинина. Практически не попадают в слюну ионы фтора. При заболеваниях почек, связанных со снижением их фильтрующей способности, в крови сильно возрастает концентрация некоторых веществ, в частности мочевины, тогда становится актуальным их выведение через слюну, и слюнные железы начинают работать как выделительная система</p>
Регуляторная функция	<p>Биологически активные вещества слюны обеспечивают быстрое заживление повреждений эпителия в полости рта, регулируют процессы деления и дифференцировки клеток. Ряд соединений секретируется в кровь (например, паротин, ренин) и оказывает регуляторное действие</p>

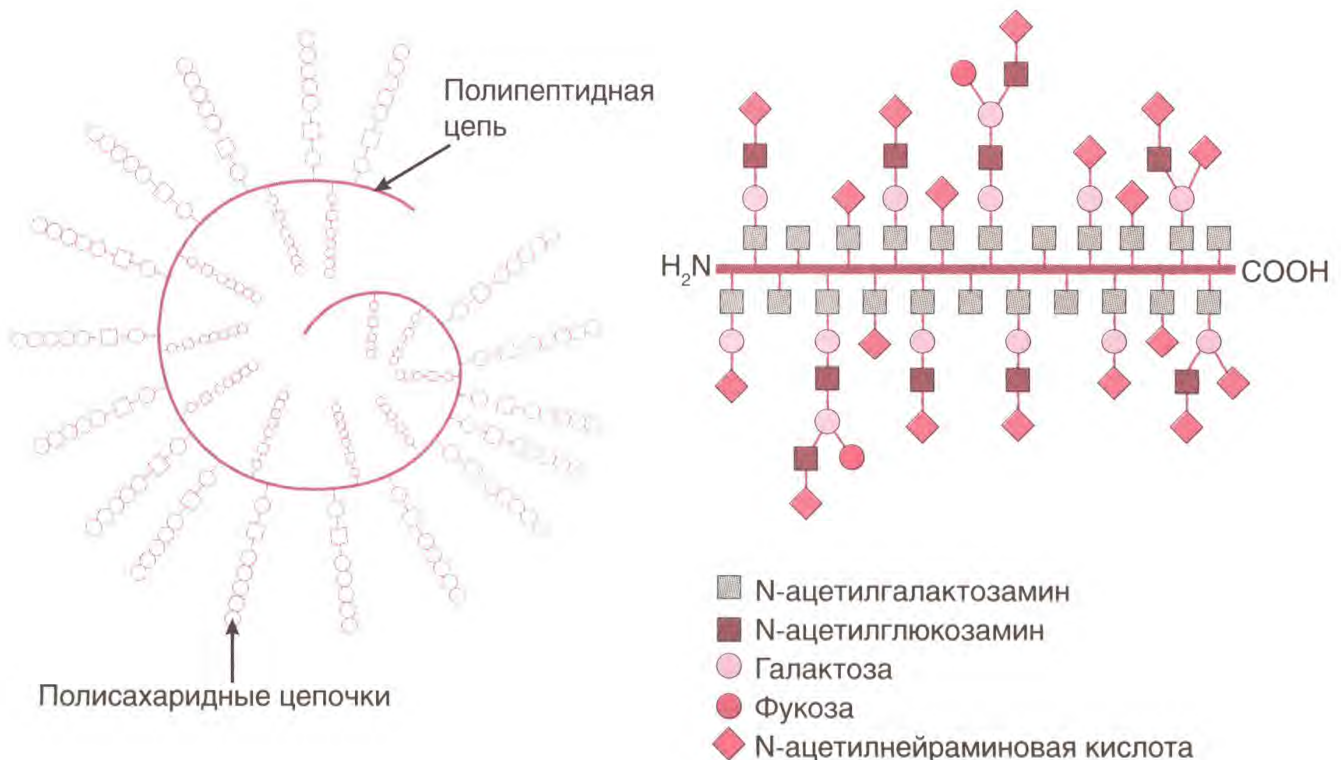
13.05 Специфические белки слюны

Муцины	<p>Гликопротеины, обеспечивающие вязкость слюны (выполняют роль смазки не только в полости рта, но и в кишечнике, бронхах, семенной жидкости, влагалище). В молекулах муцинов много аминокислотных остатков пролина, которые вызывают изгибы в полипептидной цепи, а также серина и треонина, к которым O-гликозидными связями крепятся короткие полисахаридные цепи, состоящие из фукозы, галактозы, N-ацетилнейраминовой кислоты, N-ацетилгалактозамина, N-ацетилглюкозамина.</p> <p>Молекула муцинов похожа на гребёнку и может связывать большое количество молекул воды. Муцины входят в состав пелликулы, участвуют в образовании мицелл слюны, благодаря способности связывать воду помогают структурировать слюну</p>
Белки, богатые пролином (ББП)	<p>Выделяются в основном с секретом околоушных слюнных желёз. Пролин, глицин и глутамин составляют от 70 до 88% всех аминокислотных остатков.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Кислые ББП отрицательно заряженной частью молекулы на N-конце связываются с Ca^{2+} и первыми осаждаются на поверхности эмали, начиная образование приобретённой пелликулы зуба. Они формируют полупроницаемый слой и регулируют поступление Ca^{2+} и фосфата к эмали. Способность кислых ББП связывать бактерии ускоряет образование зубного налёта. • Основные ББП были обнаружены в секрете околоушных слюнных желёз, составляя до 23% общего белка. Они связывают бактерии и наделены противовирусной активностью. Основные ББП защищают слизистую оболочку полости рта от дубящего действия таннинов (биофлавоноиды, которые имеют одну или несколько ОН-групп, способных связываться с белками). • Гликозилированные ББП покрывают слизистые оболочки полости рта, выступая в роли смазки, связываются с бактериями, способствуют образованию комка пищи, осаждаются в приобретённой пелликуле зуба после кислых ББП
Гистатины (белки, богатые гистидином)	<p>Составляют до 26% общего содержания белков в слюне. В них практически отсутствует пролин, много аргинина и лизина, а содержание гистидина достигает 25%. Гистатины в растворе не имеют постоянной конформации. Они участвуют в защите полости рта, проявляя антивирусное и противогрибковое действие. Гистатины проникают внутрь уничтожаемых клеток и вызывают их гибель.</p> <p>Некоторые гистатины ингибируют рост кристаллов ГАП. Прочно связываясь с ГАП, гистатины участвуют в гомеостазе эмали и образовании приобретённой пелликулы зуба. Гистатины способны связывать таннины пищи</p>
Ингибиторы протеиназ	<ul style="list-style-type: none"> • Ингибиторы металлопротеиназ (к металлопротеиназам относятся катепсины, эластазы, коллагеназы). • Трипсиноподобные ингибиторы — α-макроглобулины крови, способные ингибировать любые протеиназы. • Термокислотостабильные ингибиторы протеиназ — выдерживают нагревание до 90 °С и кислые значения pH (горячая или кислая пища). Подавляют активность калликреина, трипсина и эластазы. • Цистатины — ингибиторы цистеиновых протеиназ (ферментов, содержащих остаток цистеина в активном центре), выполняют антимикробную и антивирусную функцию

Окончание таблицы

Стазерины	Гликофосфопротеины с высоким содержанием тирозина. Участвуют в образовании приобретённой пелликулы зуба, препятствуют чрезмерно быстрому осаждению ионов фосфора и кальция на поверхности эмали, связывая их. Совместно с гистатинами ингибируют рост аэробных и анаэробных бактерий
Лептин	Участвует в регенерации слизистой оболочки полости рта, активируя дифференцировку фактора роста эпителия. Влияет на минерализацию костной ткани
Лактоферрин	Гликопротеин, связывает ионы железа, необходимые для развития бактерий. Лактоферрин играет важную роль в иммунитете полости рта новорождённых
Иммуноглобулины	В наибольших количествах в слюне присутствует секреторный иммуноглобулин А (sIgA). Он нейтрализует вирусы, бактерии, токсины, бактериальные ферменты, подавляя их присоединение к тканям полости рта. Другие иммуноглобулины попадают в слюну из крови через слюнные железы или через десневую бороздку
Агглютинины	Высокогликозилированные белки, часто связанные с sIgA и другими белками, отвечают за агглютинацию бактерий слюны
Группоспецифические гликопротеины	Антиген-содержащие белки, соответствующие антигенам группы крови. Состоят из белковой части и углеводной части — олигосахаридов, связанных с остатками серина. Строение олигосахаридов в составе группоспецифических гликопротеинов слюны соответствует строению олигосахаридов в составе гликопротеина мембраны эритроцита. Это даёт возможность использовать определение слюнных группоспецифических гликопротеинов для установления группы крови, если невозможно провести исследование крови

Строение муцинов



Белки, обладающие гормоноподобным действием

Паротин	<p>Выделен из околоушных слюнных желёз. Сходные с ним белки обнаружены в смешанной слюне: паротины S, A, B, C. Паротин уменьшает уровень глюкозы в крови, способствует пролиферации хряща, минерализации всех твёрдых тканей организма, снижая уровень кальция в крови; усиливает синтез белка и нуклеиновых кислот в одонтоблестах и эпителиальных клетках слюнных желёз. В избыточных количествах паротин подавляет метаболизм минерализованных тканей</p>
Фактор роста нервов (ФРН)	<p>В состав ФРН входят субъединицы трех типов: α, β и γ. Комплекс из двух γ-субъединиц является сериновой протеиназой, которая активирует оказывающую инсулиноподобное действие β-субъединицу. ФРН увеличивает:</p> <ul style="list-style-type: none"> • уровень вторичных посредников — ИФ₃; • активность орнитиндекарбоксилазы и синтез полиаминов, которые, в свою очередь, стимулируют синтез белков и нуклеиновых кислот; • активность Na^+/K^+-АТФазы, что приводит к росту в клетках концентрации K^+ и активации аэробного гликолиза, метаболизма фосфолипидов и полиненасыщенных ВЖК. <p>В полости рта ФРН стимулирует заживление тканей. ФРН выделяется не только в слюну, но и в кровь, стимулируя рост нейронов, митозы фибробластов, рост аксонов, дифференцировку нервных клеток в нейроны, синтез нейромедиаторов. Синтез ФРН в поднижнечелюстной слюнной железе усиливается под действием андрогенов, тироксина, холиномиметиков</p>
Фактор роста эпителия (ФРЭ)	<p>Синтезируется в основном поднижнечелюстными слюнными железами. ФРЭ действует на эпителиальные клетки ЖКТ, роговицы глаза, альвеол, хондроциты эндотелия сосудов. При их повреждении оказывает заживляющее действие. ФРЭ стимулирует деление одонтобластов, однако угнетает их дифференцировку, замедляет синтез и созревание коллагена I типа, способствует падению активности ЩФ. ФРЭ влияет на костную ткань подобно паратгормону, усиливая резорбцию костной ткани. Действие ФРЭ на клетки приводит к накоплению арахидоновой кислоты и синтезу простагландинов. Синтез ФРЭ усиливают андрогены, тироксин, прогестерон</p>
Калликреин	<p>Сериновая трипсиноподобная протеиназа, вырабатываемая клетками исчерченных протоков слюнных желёз (синтез ускоряют андрогены, тироксин, простагландин $\text{F}_{2\alpha}$, холиномиметики). Вызывает ограниченный протеолиз белков-кининогенов с образованием биологически активных пептидов — кининов: каллидина и брадикинина. Кинины оказывают действие в протоках слюнных желёз, а также, попадая в кровь из слюнных желёз, вызывают расширение сосудов слюнных желёз и слизистых оболочек, повышение проницаемости сосудов, снижение артериального давления. Расширение сосудов способствует повышению проницаемости капилляров и миграции лейкоцитов в полость рта. Имеются сведения, что калликреины обладают также инсулиноподобным действием. При патологии пародонта активность калликреинов слюны значительно повышается</p>
Ренин	<p>Протеиназа, синтезирующаяся в основном в поднижнечелюстных слюнных железах, а также в почках, аденогипофизе, семенниках. Предшественники ренина активируются под действием калликреина и комплекса из двух γ-субъединиц ФРН. Ренин превращает ангиотензиноген в ангиотензин I и, таким образом, оказывает сосудосуживающее действие, участвует в регуляции сосудистого тонуса и микроциркуляции крови</p>

Ферменты слюны

В смешанной слюне проявляют активность более 100 ферментов, которые в основном синтезируются слюнными железами, но часть ферментов попадает в слюну из разрушенных клеток эпителия, бактериальных клеток, лейкоцитов или из крови.

Гликозидазы	α -Амилаза, лизоцимы, мальтаза
Липазы	Лингвальная липаза
Протеазы	Катепсины А, В, Н и L
Рибонуклеазы	ДНКазы и РНКазы
Антиоксидантные ферменты	ГПО, SOD, каталаза, лактопероксидаза (слюнная пероксидаза), миелопероксидаза
Фосфатазы	Кислая и щелочная фосфатазы
Фермент, обратимо расщепляющий карбонат-ионы	Карбоангидраза
Ферменты микроорганизмов	Бактериальная уреаза, нитратредуктаза и нитритредуктаза

α -Амилаза

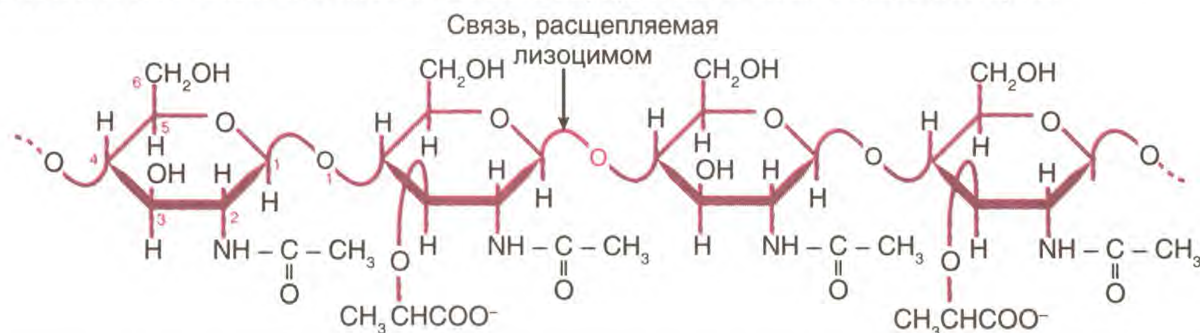
α -Амилаза выделяется в основном околоушными слюнными железами. По иммунохимическим свойствам и аминокислотному составу слюнная амилаза сходна с панкреатической. Гидролизует α -1,4-гликозидные связи в крахмале и гликогене с образованием мальтозы. Амилаза слюны разрушает полисахариды, входящие в состав мембраны гонококков, проявляя защитное действие, а также очищает полость рта от остатков пищи после еды.

Увеличение секреции α -амилазы слюнными железами происходит под действием катехоламинов. Слюнная α -амилаза инактивируется при pH 4,0, поэтому переваривание углеводов, начавшееся в полости рта, вскоре прекращается в кислой среде желудка.

Активность α -амилазы в крови изменяется при патологических состояниях, например при воспалении поджелудочной железы (панкреатит), при этом в смешанной слюне её активность возрастает в 20–30 раз.

Лизоцимы

Лизоцимы образуются преимущественно в поднижнечелюстных слюнных железах и в меньшей степени — в околоушных. Лизоцимы — гликопротеины, содержащие до 50% углеводных компонентов, катализируют реакцию гидролиза β -1,4-гликозидных связей между N-ацетилмурамовой кислотой и N-ацетилглюкозамином в полисахаридах клеточных стенок бактерий.



Определение активности лизоцима слюны позволяет оценить функциональное состояние слюнных желез и протективные свойства слюны при патологических процессах в ротовой полости.

Лингвальная липаза

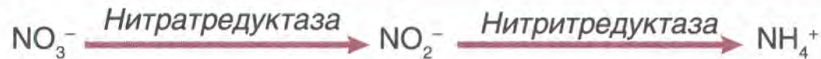
Секретируется под действием вегетативной нервной системы железами сосочков языка. Расщепляет ТАГ со средней и большой длиной жирных кислот. Действует в отсутствие жёлчных кислот, рН оптимум 4,5–5,4, что обеспечивает возможность работы лингвальной липазы в желудке внутри пищевого комка. Гидролизует до 30% ТАГ в течение 1–20 мин после приёма пищи. Очень важна для детей, особенно грудного возраста, а также для больных муковисцидозом (для муковисцидоза характерна недостаточность секреторной функции поджелудочной железы).

Карбоангидраза

Карбоангидраза слюнных желёз регулирует буферную ёмкость слюны; связываясь с приобретённой пелликулой зуба, защищает эмаль зубов от деминерализации. У людей с кариесом снижена активность карбоангидразы.



Нитратредуктаза, нитритредуктаза микроорганизмов



Ограничивают рост патогенной микрофлоры ротовой полости, смещают рН в щелочную область. Образующиеся в восстановительных реакциях интермедиаты (нитриты, нитроксилы, оксид азота), всасываясь через слизистую оболочку, оказывают влияние на весь организм.

Уреаза микроорганизмов

Уреаза микроорганизмов разрушает молекулу мочевины, что приводит к сдвигу рН в щелочную область.



Антиоксидантные ферменты

ГПО слюны	$\text{H}_2\text{O}_2 \xrightarrow{2 \text{ GSH}} 2 \text{H}_2\text{O} + \text{GSSG}$
SOD слюны	$2 \text{O}_2^{\cdot -} + 2 \text{H}^+ \rightleftharpoons \text{H}_2\text{O}_2 + \text{O}_2$
Каталаза слюны	<p>Фермент бактериального происхождения. Фторид натрия оказывает ингибирующее действие на каталазу</p> $2 \text{H}_2\text{O}_2 \longrightarrow 2 \text{H}_2\text{O} + \text{O}_2$
Лактопероксидаза (слюнная пероксидаза аналогична пероксидазе молока). Миелопероксидаза лейкоцитов	$\text{SCN}^- \xrightarrow{\text{H}_2\text{O}_2} \text{OSCN}^- + \text{H}_2\text{O}$ $\text{Cl}^- \xrightarrow{\text{H}_2\text{O}_2} \text{OCl}^- + \text{H}_2\text{O}$

13.06 Надзубные образования

Кутикула

Кутикула покрывает поверхность зубов после их прорезывания (в дальнейшем может частично сохраняться). Имеет вид тонкой оболочки, которая состоит из двух слоёв:

- первичная кутикула — внутренний тонкий слой гликопротеинов, вырабатываемых энамелобластами;
- вторичная кутикула — наружный слой редуцированного эпителия эмалевого органа.

Пелликула

Пелликула (приобретённая пелликула зуба) — тонкая (1–10 мкм), прозрачная органическая плёнка, не содержащая бактерий, образование которой начинается через 20–30 мин после приёма пищи. Образование приобретённой пелликулы зуба существенно ускоряется при снижении pH в полости рта.

На поверхности эмали осаждаются:

- кислые и гликозилированные ББП;
- муцины;
- лактоферрин;
- гистатины;
- другие белки, низко- и высокомолекулярные углеводы.

Между поверхностью эмали и осаждающимися белками возникают ионные связи и гидрофобные взаимодействия.

Функции пелликулы:

- регуляция процессов минерализации, деминерализации и реминерализации эмали;
- контроль за составом микрофлоры, участвующей в образовании зубного налёта.

Зубной налёт

Зубной налёт — надзубное образование толщиной 5–200 мкм, формируется при прилипании к приобретённой пелликуле зуба бактерий и продуктов их жизнедеятельности. Образование зубного налёта начинается приблизительно через 1 ч после приёма пищи. Зубной налёт постоянно растёт и уплотняется за счёт наслаивания новых видов бактерий. В незрелом зубном налёте преобладают аэробные микроорганизмы, которые катаболизируют органические молекулы до углекислого газа, а в зрелом — анаэробные, которые образуют лактат и другие кислые соединения. Зубной налёт удаляется путём чистки зубов или употребления твёрдой пищи. Состав зубного налёта:

- 70–80% воды;
- микроорганизмы;
- ионы Ca^{2+} , фосфата и микроэлементы. Содержание ионов фтора может быть в сотни раз выше, чем в слюне;
- 8–20% белков — белки слюны, белки бактериальных клеток и слущенных клеток эпителия, ферменты (в основном бактериального происхождения);
- 7–14% углеводов (глюкоза, гексозамины, полисахариды декстран и леван);
- липиды (липиды мембран клеток эпителия и бактериальных клеток, ТАГ, холестерин).

Незрелый (ранний) зубной налет	Образуется примерно через 24 ч
Зрелый зубной налет	Образуется примерно через 72 ч
Полное созревание зубного налета	Завершается на 3–7е сутки

Зубной камень

- Аэробные микроорганизмы в процессе уплотнения зубного налёта гибнут и на смену им приходят анаэробные микроорганизмы.
- Результатом анаэробных процессов является закисление pH, в основном, за счёт образования лактата и других органических кислот, а также накопление продуктов гниения аминокислот: сероводорода, аммиака, альдегидов, кетонов, фенола, крезола, скатола, которые обладают неприятным запахом.
- Растёт активность гидролитических ферментов: гликозидаз, которые расщепляют гликозидные связи в углеводах, и протеиназ, гидролизующих пептидные связи в белках. Гликозидазы отщепляют углеводные части от гликопротеинов, что приводит к резкому сокращению растворимости белков и их выпадению в осадок. Полный гидролиз белков приводит к высвобождению свободных аминокислот.
- Образованные под действием протеиназ аминокислоты за счёт своих отрицательных зарядов активно связывают ионы Ca^{2+} и ионах других металлов. Кроме того, они являются дополнительным субстратом для обеспечения жизнедеятельности микроорганизмов и синтеза ими внеклеточных полисахаридов.
- Высвободившиеся под действием гликозидаз углеводы, а также остатки углеводов пищи используются микроорганизмами для синтеза липких полисахаридов: фруктанов (один из которых — леван), которые обеспечивают склеивание зубного налёта, а также являются внеклеточными депо углеводов для микроорганизмов.
- Катаболизм аминокислот приводит к подщелачиванию зубного налёта за счёт процессов, сопровождающихся образованием аммиака, таких как дезаминирование аминокислот, расщепление мочевины уреазой, восстановление нитрат- и нитрит-ионов до аммиака под действием соответствующих редуктаз бактерий.
- В результате подщелачивания создаются оптимальные условия для функционирования ЩФ, которая высвобождает фосфат из органических соединений, что приводит к повышению его концентрации.

Зубной камень — патологическое нерастворимое образование на поверхности зубов, сухое вещество которого на 70–90% представлено нерастворимыми солями, в основном фосфатов кальция. Чаще всего первым осаждается минерал брушит $\text{CaHPO}_4 \times 2 \text{H}_2\text{O}$, который постепенно может трансформироваться в кристаллы ГАП. В зубном камне присутствуют в небольших количествах фтор (в составе CaF_2 и фторapatитов), ионы металлов, а также белки (0,1–2,5%), в основном представленные глико- и фосфопротеинами.

Поддесневой камень	Образуется под десной, плотно прикреплён к поверхности зуба. Основным источником кальция и фосфатов при его формировании является десневая жидкость
Наддесневой камень	Формируется над гребнем десневого края, имеет твёрдую или глиноподобную консистенцию. Цвет наддесневых камней становится темнее при снижении в них количества белков. Камень, сформированный у зубодесневого края, затрудняет выход десневой жидкости и препятствует проявлению её защитных свойств, в результате чего играет определённую роль в развитии кариеса зубов

Факторы риска образования зубного камня:

- неудовлетворительная гигиена ротовой полости;
- отсутствие грубой пищи в рационе питания — твёрдые овощи, фрукты способствуют естественному очищению эмали;
- привычка пережёвывать еду на одной стороне челюсти;
- повышенная вязкость слюны;
- неправильный прикус, скученность зубов — способствуют накоплению налёта в отдельных зонах;
- нарушения кислотно-щелочного равновесия и минерального обмена в полости рта и в организме.

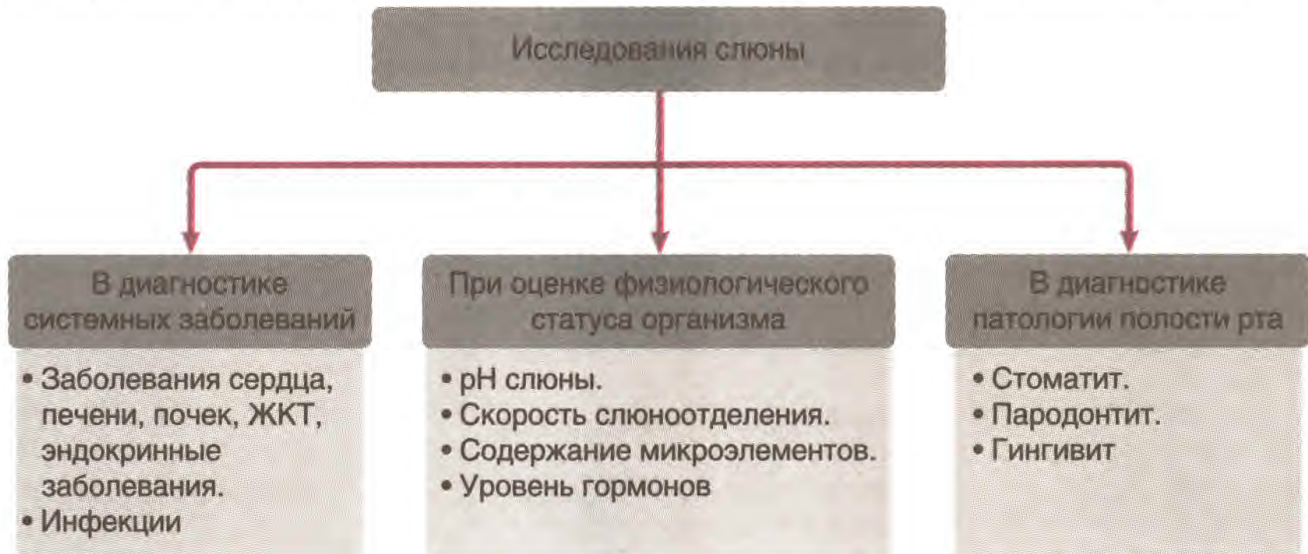
13.07

Диагностическая значимость биохимического анализа слюны

В рутинной практике используется определение содержания в слюне:

- стероидных гормонов;
- РНК;
- белков (ферменты, антитела);
- нитритов.

Для определения этих соединений широко используются ELISA, ПЦР, масс-спектрометрия.



Диагностическая ценность анализа слюны при патологии полости рта

Изменения состава слюны при пародонтите

Иммуноглобулин IgA	Высокая продукция иммуноглобулина в слюне связана с гиперактивностью В-лимфоцитов при воспалении
С-реактивный белок (СРБ)	Белок острой фазы воспаления, его синтез происходит в печени под влиянием цитокинов
ИЛ-1 β , ИЛ-6	Противовоспалительные интерлейкины, стимулирующие продукцию адгезивных молекул и других медиаторов в области воспаленного пародонта
Матриксная металлопротеиназа (ММП-8)	Основной фермент, продуцируемый нейтрофилами при воспалении пародонта и расщепляющий коллаген ВКМ
Лизоцим	Активность фермента отражает состояние неспецифической антибактериальной резистентности ротовой полости
АСТ	Цитоплазматический фермент, указывающий на клеточный некроз
β -Глюкуронидаза	Лизосомальный фермент, маркер поступления нейтрофилов в очаг воспаления

Изменения состава слюны при кариесе

Иммуноглобулин sIgA	Содержание sIgA в слюне зависит от интенсивности кариеса и отражает состояние иммунитета слизистой оболочки полости рта
Ионизированный Ca ²⁺ и фосфор	Понижение содержания ионизированного Ca ²⁺ и фосфора свидетельствует о прогрессирующем кариесе
Белки, богатые пролином	Низкое содержание белков, богатых пролином, связано с повышенным риском кариеса зубов

Диагностическая ценность анализа слюны при системных заболеваниях

Заболевания	Показатели слюны
Инфаркт миокарда	Спустя 12 и 24 ч после инфаркта наблюдается повышение уровня тропонина I
Острый панкреатит	Резко возрастает активность α -амилазы
Язвенная болезнь желудка	В 1,5 раза возрастает концентрация IgA
Цирроз печени	Значительно увеличивается активность ЩФ, снижается содержание Na ⁺ и повышается концентрация K ⁺
Почечная недостаточность	Увеличивается количество мочевины, креатинина и фосфатов
Сахарный диабет I типа	Отмечается увеличение содержания уровня глюкозы, Ca ²⁺ , фосфатов, K ⁺ , а также при болезнях печени, развившихся в результате сахарного диабета, характерно повышение активности α -амилазы, ЛДГ, АЛТ и АСТ
Синдром Иценко–Кушинга	Повышается концентрации кортизола
Гипофункция щитовидной железы	Снижается содержание T ₃ и T ₄

- При диагностике инфекционных заболеваний применяют тесты слюны, основанные на ИФА и ПЦР, позволяющие выявлять антитела или фрагменты нуклеиновых кислот ВИЧ, вирусных гепатитов, паразитарных инфекций, *H. pylori* и др.
- Ряд метаболитов лекарственных препаратов и наркотических соединений обнаруживается в слюне с большей достоверностью, чем в моче (6-моноацетилморфин, амфетамин, метамфетамин, N-десметилдиазепам).

Диагностическое значение анализа десневой жидкости

Появление патологических пародонтальных карманов (при воспалении пародонта) сопровождается увеличением количества десневой жидкости и изменением её состава. Нарастание воспалительных изменений в пародонте (гингивиты и пародонтиты) сопровождается ростом активности гидролитических ферментов лейкоцитов и одновременным увеличением концентрации их ингибиторов. Повышение активности коллагеназы в десневой жидкости коррелирует с глубиной пародонтального кармана и тяжестью воспаления.

The background is a deep red color with a fine, woven texture. A large, semi-transparent diamond shape is positioned in the upper right quadrant, filled with a complex geometric pattern of smaller triangles and lines. Scattered throughout the lower half of the image are several smaller, semi-transparent diamond shapes, some pointing upwards and some downwards, creating a sense of movement and depth.

14

Обмен микроэлементов

14.01 Железо

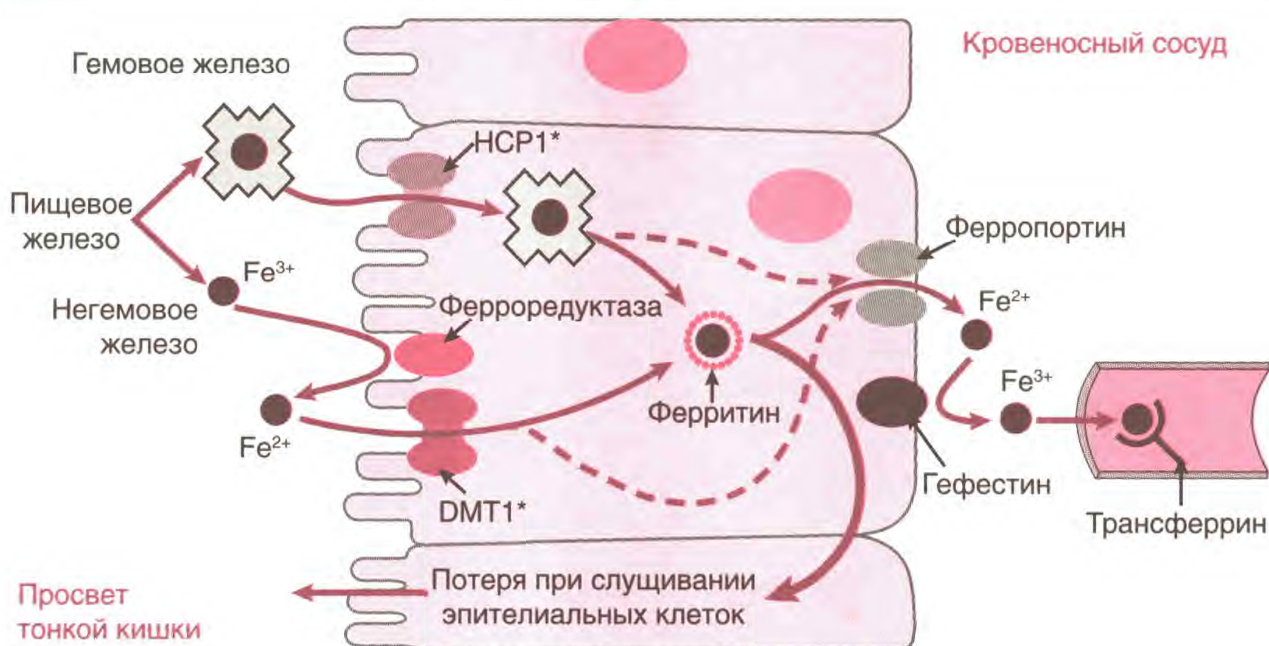
Железо (Fe) — самый распространённый металл в организме человека. Железо проявляет переменную валентность, наиболее устойчивы соединения двух- и трёхвалентного железа. Оптимальная суточная доза Fe — примерно 10–20 мг. Содержание его в организме составляет около 3–4 г, основная масса входит в состав белков:

- 65–70% содержится в гемоглобине;
- 25–30% — запасы ферритина в печени и селезёнке;
- 8–10% содержится в миоглобине и железосодержащих ферментах;
- 0,1–0,2% содержится в крови в комплексе с трансферрином.

Способность быть донором электронов за счёт изменения степени окисления делает железо незаменимым участником окислительно-восстановительных процессов. Основные функции железа связаны с ролью кофактора в белках, вовлечённых в транспорт кислорода (в составе гема), обмен веществ и энергии в клетке, а также в синтезе некоторых гормонов и коллагена.

Некоторые ферменты, содержащие железо	<ul style="list-style-type: none"> • НАДФН-оксидазы. • Сукцинатдегидрогеназа. • НАДФН-цитохром <i>c</i> редуктаза. • Рибонуклеотидредуктаза. • Проллилгидроксилаза. • Акониатаза. • Алкогольдегидрогеназа. • Аскорбат 2,3-диоксигеназа. • Ферредоксингидрогеназа 	<ul style="list-style-type: none"> • Глутаматсинтаза. • Полиаминоксидаза. • Проколлаген-пролиндиоксигеназа. • Тауриндиоксигеназа. • Цитохром P-450. • Цитохромы ЦПЭ. • Каталаза. • Пероксидазы
Гемсодержащие белки	<ul style="list-style-type: none"> • Белки, связывающие кислород: гемоглобин, миоглобин. • Ферменты: цитохром P-450, цитохром <i>c</i>-оксидаза, каталаза, пероксидазы, цитохромы ЦПЭ 	

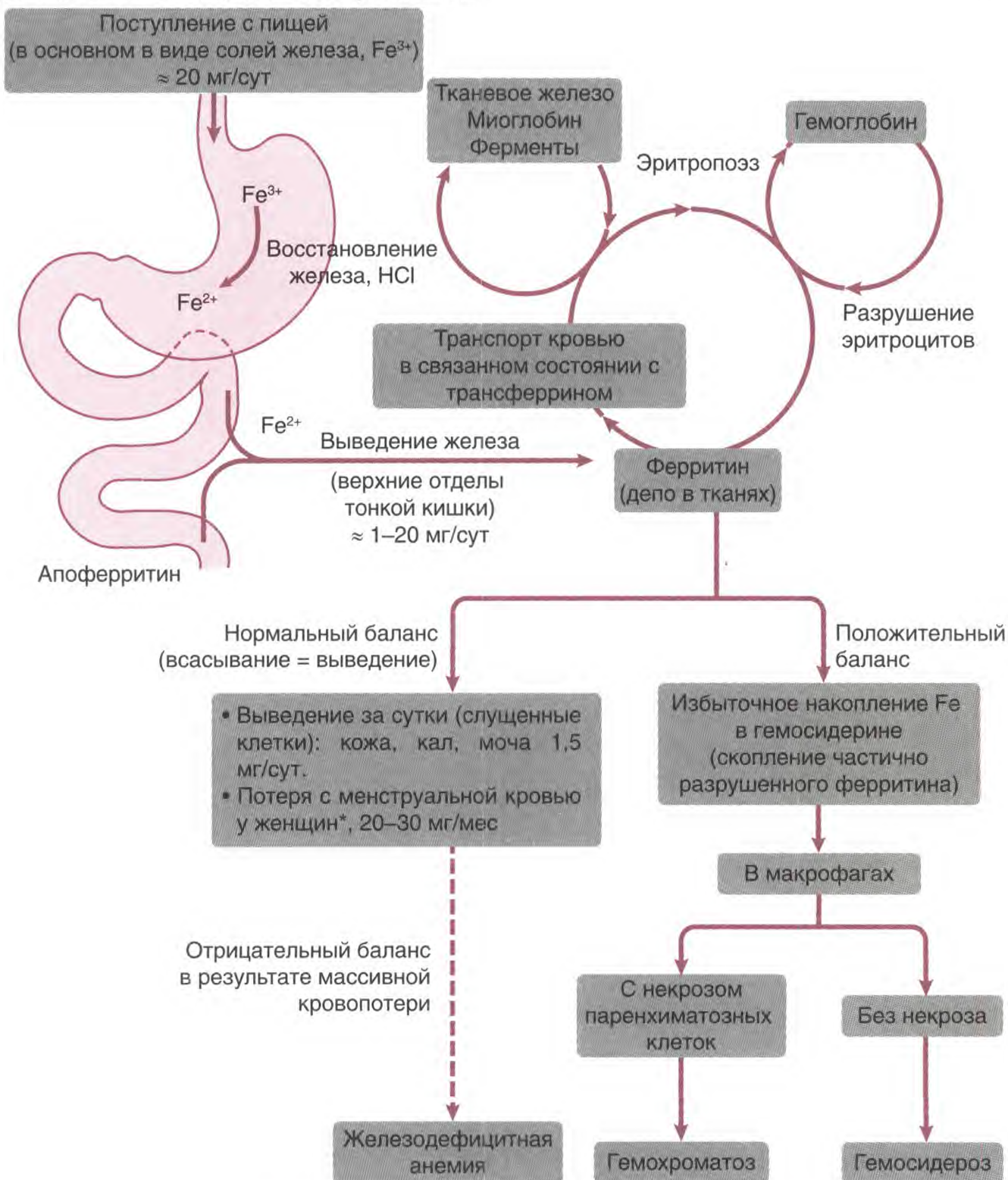
Всасывание и транспорт железа



*HCP1 (heme carrier protein 1) и DMT1 (divalent metal ion transporter-1) — белки-переносчики Fe^{2+} и гема.

Общий пул железа

С пищей поступает преимущественно Fe^{3+} , для лучшего всасывания железо восстанавливается в Fe^{2+} . Транспорт железа осуществляется белком трансферрином, запасы железа хранятся в комплексе с ферритином. Апикальная мембрана энтероцита приспособлена для транспорта гема и Fe^{2+} . Базолатеральная мембрана энтероцита служит местом перехода железа в кровотоки для дальнейшего его использования организмом.



*5 мл крови содержит 2 мг железа.

Белки, участвующие в метаболизме железа

Белки, участвующие в метаболизме железа	Функция белков
Гемоглобин, миоглобин	Белки, связывающие кислород
Трансферрин	Транспорт железа в плазме крови
Лактоферрин	Транспорт железа, бактерицидная функция
Ферритин	Депонирование железа в клетках
Гемосидерин	Депонирование железа в тканях
Гепсидин (Hps)	Универсальный отрицательный регулятор обмена железа
Двухвалентный транспортёр металла (DMT 1)	Транспорт Fe^{2+} и других ионов через кайму апикальной мембраны энтероцита
Дуоденальный цитохром В (DcytB)	Ферроредуктаза восстанавливает Fe^{3+} в Fe^{2+} в просвете двенадцатиперстной кишки
Ферропортин (Frt)	Перенос Fe^{2+} через базальную мембрану в сосудистое русло
Трансферриновый рецептор (TfR)	Трансмембранный гликопротеин, связывается с комплексом Fe^{3+} с трансферрином и способствует поступлению его в клетку
Транспортёр гемового железа (HCP 1)	Единственный транспортёр железа в энтероцитах двенадцатиперстной кишки
Мобилферрин	Внутриклеточный транспортёр, аналог трансферрина плазмы
IRE, IRP	Внутриклеточные протеины, реагирующие на потребность организма в железе и интенсивность всасывания железа
HFE	Контролирует формирование комплекса рецептора с трансферрином
Гепфестин	Феррооксидаза, окисляет Fe^{2+} в Fe^{3+} , поскольку трансферрин способен соединяться лишь с Fe^{3+} . Внутриклеточный аналог церулоплазмينا, действует на поверхности клеток или в просвете везикул

Увеличение количества железа в организме стимулирует синтез гепсидина, при этом чем гепсидина больше, тем меньше всасывается железа в кишечнике и транспортируется из макрофагального депо в плазму. Уменьшение абсорбции железа в кишечнике с постепенным истощением транспортного пула железа вызывает подавление синтеза гепсидина в печени. Таким образом, восстанавливается захват железа энтероцитами и выход его из тканевых макрофагов.

Синтез ферритина регулируется концентрацией свободного железа: в присутствии железа ферритин синтезируется, при его недостатке трансляция мРНК ферритина останавливается на стадии инициации. Регуляция синтеза ферритина целиком зависит от специфической последовательности длиной 26 нуклеотидов, образующей шпилечную структуру в мРНК ферритина. Этот регуляторный элемент при низких концентрациях железа связан со специфическим белком (IRP, цитоплазматическая аконитаза), который подавляет трансляцию мРНК ферритина.

Нарушения обмена железа

Железодефицитные состояния

Повышенное расходование железа чаще всего связано с кровопотерей или усиленным его использованием при некоторых физиологических состояниях (беременность, лактация, период быстрого роста, период полового созревания). У взрослых чаще всего к отрицательному балансу железа приводят постоянные небольшие кровопотери вследствие хронических скрытых кровотечений. Железодефицитная анемия довольно часто имеет многофакторную природу: сочетание пищевого дефицита и потерь, связанных с менструацией.

При возникновении отрицательного баланса железа вначале расходуется железо из депо (так называемый латентный дефицит железа), затем возникает тканевый дефицит железа, проявляющийся нарушением ферментативной активности и дыхательной функции в тканях, и только позже развивается развёрнутая клиническая картина железодефицитной анемии. В зависимости от выраженности дефицита железа в организме различают три стадии развития железодефицитной анемии.



Лечение железодефицитной анемии включает изменение рациона и железосодержащие препараты.

Патология накопления железа

Перегрузка железом возникает в случаях превышения концентрации железа возможной ёмкости ферритинового депо. Железо откладывается в белковой части ферритина, образуется гемосидерин, содержащий до 37% железа. Низкая растворимость гемосидерина ведёт к накоплению патологического комплекса в различных органах и тканях. Синдром перегрузки железом может возникнуть у пациентов, которые получают длительные и множественные переливания эритроцитарной массы или при порфириях.

Первичный наследственный гемохроматоз — группа генетических нарушений, характеризующихся повышенной абсорбцией железа. Преобладающим механизмом в большинстве типов наследственного гемохроматоза является эффект гепсидина, повышается накопление железа в печени, поджелудочной железе, сердце, коже, суставах. Аутосомно-рецессивный тип наследования, в 10 раз чаще встречается у мужчин. Основные симптомы: боль в суставах, боль в животе и сильная слабость. При отсутствии лечения гемохроматоз может приводить к циррозу печени, гепатоцеллюлярной карциноме и сердечной недостаточности.

Вторичный приобретённый гемохроматоз (гемосидероз) — эритропоэтический гемохроматоз. Наиболее часто возникает в результате основного заболевания крови, при котором эритроциты имеют сокращённую продолжительность жизни. Эта группа заболеваний включает железодефицитную анемию, талассемию, сидеробластную анемию, хроническую гемолитическую анемию, апластическую анемию, недостаточность пируваткиназы. На ранних стадиях заболевания наблюдаются слабость, быстрая утомляемость, снижение АД, артралгия. Остеопороз, цирроз печени, гепатоцеллюлярный рак, кардиомиопатия, аритмия, сахарный диабет и гипогонадизм наблюдаются на более поздних стадиях заболеваний.

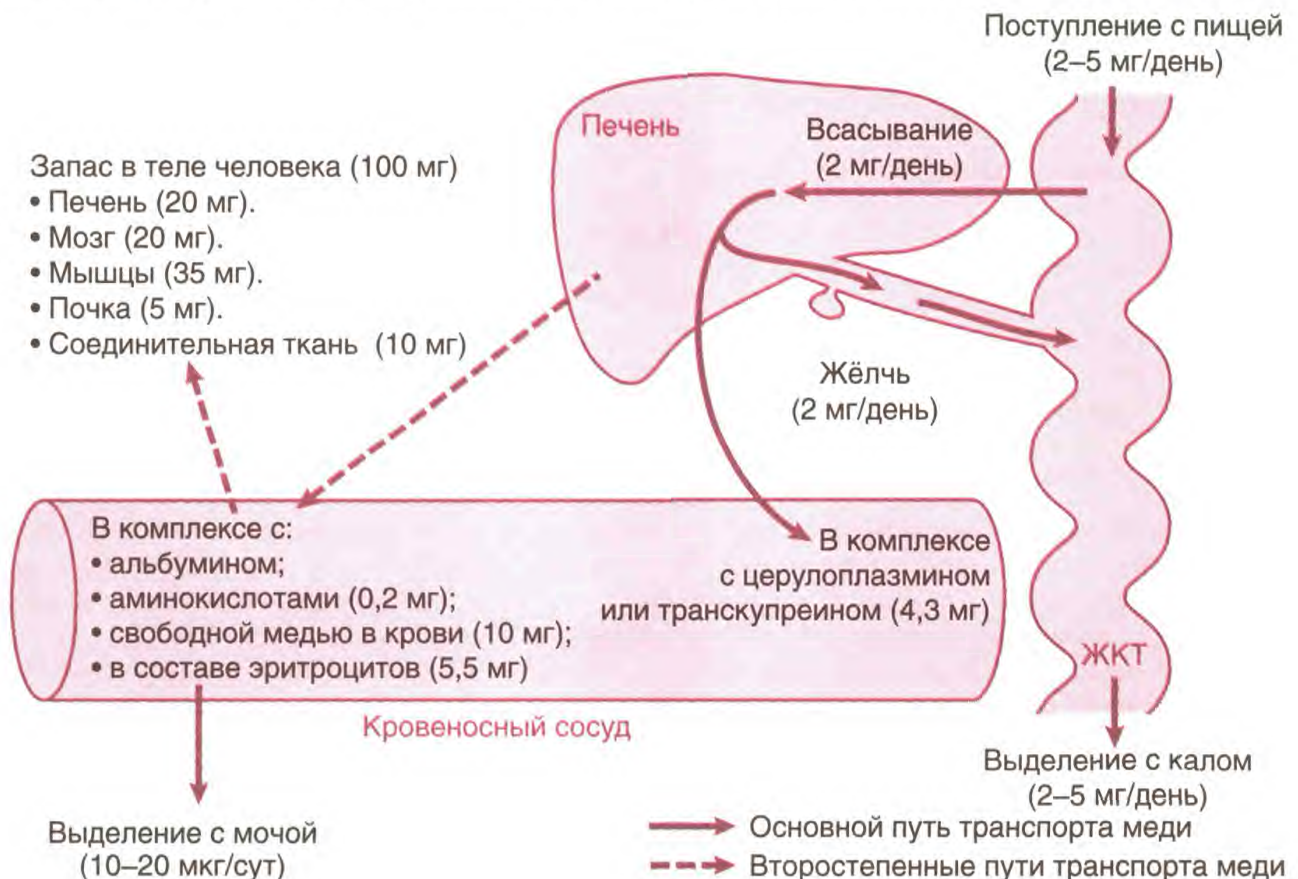
14.02 Медь

Медь (Cu) — переходный металл, наиболее стабильная степень окисления меди Cu^{2+} . В организме взрослого человека содержится около 100–150 мг меди. Оптимальное суточное потребление меди составляет 2–3 мг, в период быстрого роста организма потребность увеличивается. Медь всасывается в кишечнике, а затем транспортируется в печень в комплексе с альбумином и транскупреином, где связывается с церулоплазмином. Медь необходима для роста и формирования костей, образования миелиновых оболочек в нервной системе, способствует всасыванию железа из ЖКТ и включению железа в гемоглобин. Медь участвует в созревании эритроцитов, метаболизме холестерина и глюкозы, входит в состав жизненно важных белков и ферментов, которые участвуют в окислительно-восстановительных реакциях биологического окисления, синтезе меланина, созревании коллагена, синтезе эластина.

Некоторые Cu^{2+} -зависимые ферменты

- Аминоксидазы.
- Карбоангидраза.
- Цитохром с-оксидаза.
- Дофамин β -гидроксилаза.
- Медьсодержащая ферроксидаза.
- Лизилоксидаза.
- Тирозиназа.
- SOD.
- Оксидаза аскорбиновой кислоты.
- Билирубиноксидаза.
- Нитритредуктаза

Баланс меди в организме и её связывание и выведение обеспечивает белок церулоплазмин.



Дефицит меди

Недостаток меди может наблюдаться у новорождённых и недоедающих детей с низкой массой тела при рождении. Наиболее распространённые симптомы дефицита включают анемию, лейкопению, нейтропению и нарушение созревания клеток миелоидного ряда. Иногда развивается остеопороз, у детей может наблюдаться изменение структуры костей. Последствия дефицита микроэлемента: очаговое выпадение волос, ранняя седина и замедленный рост у детей.

Медь-зависимые ферменты	Симптомы, обусловленные недостаточностью ферментов
Цитохром с-оксидаза (в митохондриях)	Гипотермия, поражение ЦНС
Тирозиназа (в цитоплазме)	Гипопигментация, аномальный рост волос
Дофамин β-гидроксилаза (секреторный фермент)	Гипотензия
Лизилоксидаза (секреторный фермент)	Нарушение созревания коллагена: размягчение стенок артерий, дивертикулы мочевого пузыря, дряблость кожи и остеопороз

К нарушениям обмена меди приводят также мутации гена, кодирующего синтез церулоплазмина (ацерулоплазминемия). Типичные для ацерулоплазминемии симптомы — дегенерация сетчатки, сахарный диабет, проявления поражения ЦНС. Наряду с дефицитом меди ацерулоплазминемия сопровождается накоплением железа в ЦНС и паренхиматозных органах.

Болезнь Менкеса (болезнь курчавых волос)

Болезнь Менкеса — наследственное заболевание, вызывается мутациями в гене *ATP7A*, который кодирует белок-транспортёр меди. При дефиците белка-транспортёра нарушается всасывание меди в тонкой кишке и нарушается работа Cu-зависимых ферментов, что приводит, в частности, к нарушению созревания коллагена. Симптомы: замедление роста, патология нервной системы, а также характерное закручивание волос. Практически все больные новорождённые погибают в возрасте до 5 лет, патогенетическое лечение отсутствует.

Токсичность меди

Избыток меди чаще всего связан с нарушением её обмена или с хроническим отравлением.

Клинические проявления:

- нарушения питания и пищеварения — тошнота, рвота, изжога, диарея;
- кожные проявления — желтуха;
- гемоглобинурия, гематурия, олигурия, анурия.

В тяжёлых случаях нарушается работа ЦНС, что может приводить к коме.

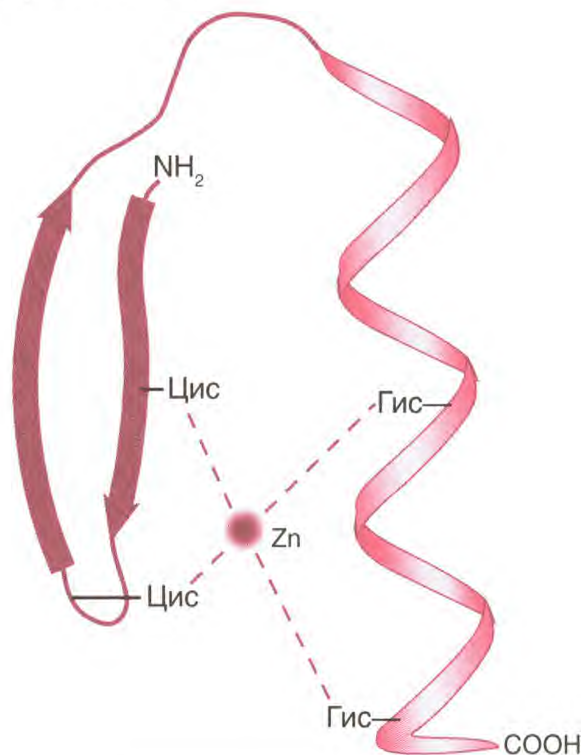
Болезнь Вильсона

Болезнь Вильсона — наследственное нарушение метаболизма меди, приводящее к избыточному её отложению и токсическому поражению внутренних органов — печени, роговицы глаза, головного мозга, почек. Обусловлена дефектом белка-транспортёра меди *ATP7B*, выводящего избыток меди из клеток печени и ЦНС в кровь или жёлчь.

Поражение печени сопровождается желтухой и кожным зудом, тошнотой и иногда выпотом жидкости в брюшную полость. Поражение ЦНС проявляется тремором, мышечной слабостью, нарушениями когнитивных функций. Патогномоничный признак болезни Вильсона — наличие колец Кайзера–Флейшера (отложение меди в виде колец на роговице). У пациентов, как правило, понижен уровень церулоплазмина. Лечение включает ограничение медь-содержащих продуктов в рационе, а также использование хелатирующих агентов для связывания меди (например, пеницилламин).

14.03 Цинк

Цинк (Zn) — хрупкий переходный металл, характерная степень окисления +2. В организме человека содержится примерно 2–4 г Zn, суточная потребность — 7–11 мг. Суточная потребность у мужчин выше, чем у женщин. Запас Zn^{2+} в организме содержится в комплексе с белками металлотионеинами. В крови транспортируется в комплексе с альбумином и трансферрином. Zn^{2+} необходим для функционирования ряда ферментов и транскрипционных факторов. В составе белков Zn^{2+} образует координационные связи с радикалами аспарагиновой кислоты, глутаминовой кислоты, цистеина и гистидина. Zn^{2+} участвует в регуляции синаптической пластичности, сперматогенеза, синтеза анаболических гормонов (андрогены, СТГ, инсулин), усвоения витаминов E и A. Zn^{2+} предотвращает окислительное повреждение клеток, участвует в формировании полноценного иммунного ответа.



«Цинковый палец»

Некоторые Zn^{2+} -зависимые ферменты

- Карбоангидраза.
- Карбоксипептидазы.
- Алкогольдегидрогеназа.
- ЩФ.
- SOD.
- Матриксные металлопротеиназы.
- Метилмалонил-SКоА-карбокситрансфераза.
- Инсулиновая протеаза

Zn-связывающий домен «цинковый палец»

Входит в состав ряда транскрипционных факторов и нуклеаз. Zn-связывающие участки стабилизируют структуру белка и препятствуют конформационным изменениям при связывании белка с нуклеиновой кислотой

Участие цинка в синтезе гормонов

Гормон	Цинк-опосредованные функции
Инсулин	Накопление гормона
Ангиотензин	Регуляция экспрессии генов АПФ
Энкефалины	Регуляция активности энкефалиназы
Нейротензин	Zn-опосредованная деградация
Тироксин, СТГ	Регуляция активности амино- и карбоксипептидазы, эндопептидазы
Глобулин, связывающий половые гормоны	Регуляция транскрипции

Дефицит цинка

Дефицит цинка может быть связан с его недостатком в рационе, нарушенным всасыванием или повышенным использованием цинка организмом. В зерновых, бобовых, масличных культурах содержится фитиновая кислота, которая препятствует усвоению цинка. Повышенная потребность в цинке наблюдается при тяжёлой физической нагрузке, злоупотреблении алкоголем, хронической диарее. Дефицит цинка также характерен для болезни Вильсона, серповидно-клеточной анемии, хронической болезни почек.

Симптомы дефицита цинка неспецифичны.

- Кожные проявления: акне, экзема, сухость кожи, себорейный дерматит, алопеция.
- Поражения полости рта: стоматит, изъязвления, «обложенность» языка, ангулярный хейлит.
- Нарушения зрения, восприятия запаха и вкуса (сумеречная слепота). С возрастом количество цинка в сетчатке уменьшается, что может приводить к ухудшению центрального зрения.
- Нарушения питания и пищеварения: потеря аппетита, диарея.
- Нарушения высшей нервной деятельности: раздражительность, депрессия.
- Нарушение продукции тестостерона и гипогонадизм, задержка полового созревания.

Дефицит цинка у детей вызывает нарушение роста, вкусовой чувствительности (гипогевзию), задержку полового созревания и гипогонадизм.

Энтеропатический акродерматит (синдром Брандта)

Дефицит белка-транспортёра цинка (ZIP4) с аутосомно-рецессивным типом наследования, вызывает нарушение всасывания цинка в ЖКТ. Проявляется сухостью кожи, дерматитом, диарей, алопецией, эмоциональной лабильностью. В отсутствие лечения приводит к летальному исходу, лечение включает введение в рацион больших доз цинка.

Токсичность цинка

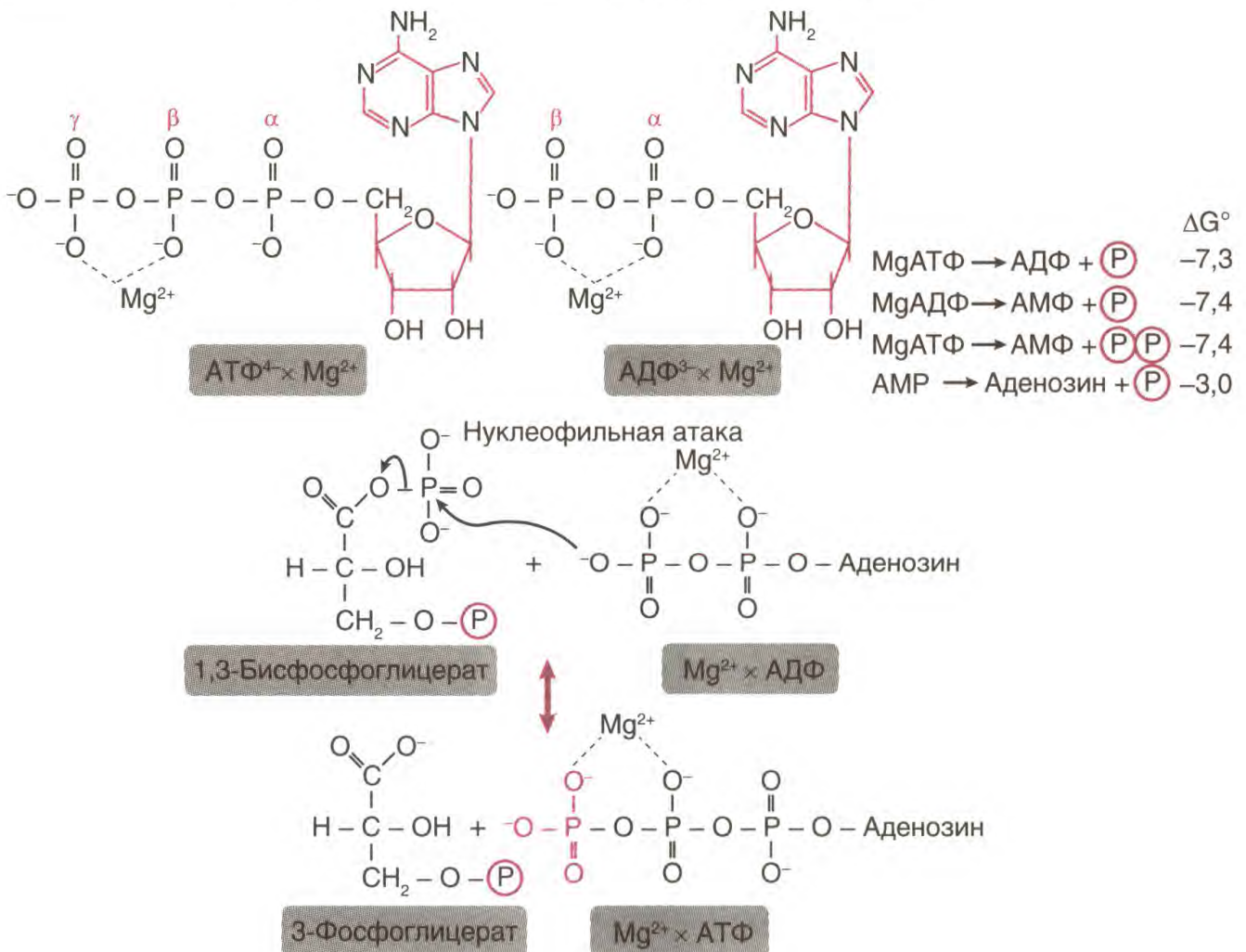
Острая токсичность: относительный дефицит Cu и Fe (нарушается всасывание Cu и Fe), тошнота, рвота, боль в животе, дислипотеинемия, сонливость, гипотензия, отёк легких, диарея, желтуха, олигурия.

Хроническая токсичность: снижение репродуктивной функции, карликовость, расстройство вкуса, гипосмия, анемия. Приём больших доз цинка в течение длительных периодов времени часто связан с дефицитом меди. Эта корреляция, по-видимому, обусловлена конкурентным отношением всасывания Zn и Cu в энтероцитах.

14.04 Магний

Магний (Mg) — четвёртый по распространённости микроэлемент в организме человека и самый распространённый свободный катион (Mg^{2+}), его содержание составляет примерно 25 г. Суточная потребность — 400 мг для мужчин и 320 мг для женщин. После поступления в кровь соединения магния распределяются в организме неравномерно: около 60% депонируется в костях, около 20% — в скелетных мышцах, 19% — в других мягких тканях и менее 1% составляет внеклеточная фракция. Транспортёр магния внутрь клетки представляет собой специализированную АТФазу Р-типа.

Магний используется во многих биохимических реакциях, которые регулируют различные метаболические пути в организме, включая синтез белка, расщепление глюкозы, синтез АТФ в процессе окислительного фосфорилирования, синтез ДНК, РНК и глутатиона. Магний является кофактором более чем в 300 ферментных системах. В нуклеотидах трифосфат неизменно стабилизируется благодаря ассоциации с Mg^{2+} во всех ферментативных процессах. АТФ, основной источник энергии в клетках, должен быть связан с Mg^{2+} , чтобы обладать биологической активностью. Магний играет важную роль в активном транспорте Ca^{2+} и K^{+} через клеточные мембраны, тем самым участвуя в процессах проведения нервных импульсов, сокращения мышц и поддержания нормального сердечного ритма. Он способствует структурному развитию костей, контролирует уровень глюкозы в крови, участвует в регуляции АД. Как Mg^{2+} , так и Ca^{2+} стабилизирует клеточные мембраны путём сшивания карбоксилированных и фосфорилированных групп глицеролипидов.



Некоторые Mg^{2+} -зависимые ферменты

- КФК.
- Аденилатциклаза.
- Фосфофруктокиназа.
- Гексокиназа.
- Пируваткарбоксилаза.
- Изоцитратлиаза.
- Щелочная и кислая фосфатаза.
- K^+/Na^+ -АТФаза.
- Ca^{2+} -АТФаза.
- РНК-полимераза.
- ДНК-полимераза.
- Полинуклеотидаза.
- Рибонуклеаза.
- Дезоксирибонуклеаза.
- Холинэстераза

Дефицит магния

Дефицит магния встречается редко, он может возникать из-за недостатка магния в рационе. Острый дефицит встречается редко и чаще всего как побочный эффект при злоупотреблении алкоголем и в результате применения некоторых лекарственных препаратов, например диуретиков. Симптомы недостаточности магния:

- нарушения питания и пищеварения — потеря аппетита, тошнота, рвота;
- нарушения высшей нервной деятельности — бред, галлюцинации, тревожные расстройства, мигрени;
- нарушения сердечно-сосудистой деятельности — учащённое сердцебиение, высокое АД, инфаркт мозга;
- нарушения костно-мышечной системы — мышечные спазмы, остеопороз;
- нарушение продукции паратиреоидного гормона.

Кроме того, дефицит магния играет важную роль в развитии сахарного диабета. Болезнь Крона, язвенный колит, болезнь Уиппла и целиакия могут вызывать гипомagneмию в результате секреторной диареи. Было установлено, что тяжёлый дефицит магния может привести к гипокальциемии или гипокалиемии. При установленном дефиците магния, в том числе при беременности, используются препараты солей магния (магния оротат, лактат и др.).

Токсичность магния

Наиболее распространённым симптомом избыточного приёма магния внутрь является диарея. Так как почки взрослых людей эффективно выделяют избыток магния, отравление магнием у взрослых с нормальной функцией почек очень редко.

Основные причины повышенного содержания магния:

- избыточное поступление магния;
- нарушение регуляции поступления магния;

Проявления токсичности магния:

- вялость;
- сонливость;
- снижение работоспособности;
- диарея.

Увеличение концентрации магния может отмечаться также при гиперфункции щитовидной железы, нефрокальцинозе, артрите, псориазе, дислексии (расстройство с нарушением понимания читаемого текста у детей).

14.05 Марганец

Марганец (Mn) — переходный металл, в соединениях проявляет степени окисления от 0 до +7, наиболее устойчивые из них +2, +4, +6 и +7. Легко растворяется в кислых растворах с образованием солей Mn^{2+} . В организме человека содержится примерно 12 мг марганца, в основном в костной ткани, суточная потребность составляет 1,8–2,6 мг в сутки. Ионы Mn^{2+} входят в состав большого числа ферментов (часто не в качестве кофермента, а в качестве активатора или стабилизатора пространственной структуры). В ряде ферментов (глутаминсинтетаза и др.) ионы Mn^{2+} могут быть замещены ионами Mg^{2+} . Участвуя в работе этих ферментов, Mn играет важную роль в пищеварении, репродуктивной функции, антиоксидантной защите, регуляции нервной деятельности и иммунного ответа, формировании соединительной ткани. Обладая способностью проявлять различные степени окисления, марганец участвует в окислительно-восстановительных процессах, например в реакции окисления щавелевой кислоты.

Некоторые Mn^{2+} -зависимые ферменты

- Аргиназа.
- SOD.
- Гликозилтрансфераза.
- Пируваткарбоксилаза.
- Фосфоенолпируваткарбоксикиназа.
- Глутаминсинтетаза

Токсичность марганца

Дефицит марганца встречается редко. При недостатке марганца могут нарушаться процессы окостенения во всём скелете и деформироваться суставы, страдает репродуктивная функция. Без достаточных количеств марганца возрастает риск развития ревматоидного артрита, остеопороза, катаракты, рассеянного склероза и судорог. У больных сахарным диабетом содержание марганца снижено вдвое, и этот дефицит влияет на неспособность организма утилизировать глюкозу.

Токсичность марганца

Хроническая токсичность (манганизм) обусловлена, как правило, вдыханием паров, содержащих марганец, приёмом с пищей или с примесями наркотических веществ. Профессиональное заболевание сварщиков. Главные признаки отравления марганцем: неврологические нарушения, снижение аппетита, нарушение метаболизма железа. При вдыхании паров, содержащих марганец, может развиваться марганцевая пневмония. Накопление марганца в печени, поджелудочной железе, костях, почках и головном мозге приводит к развитию цирроза печени, полицитемии, дистонии и симптомам паркинсонизма.

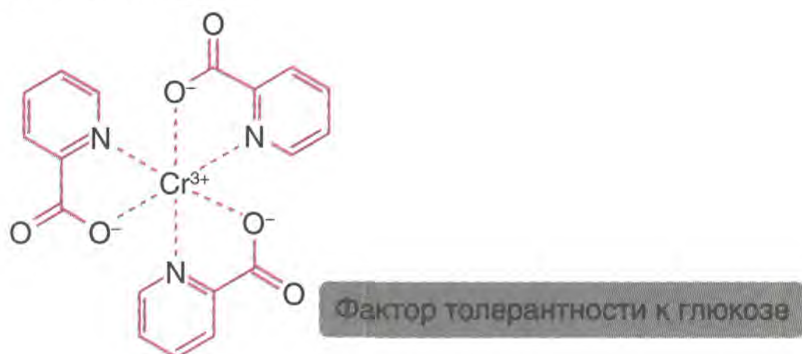
Манганизм лечится применением леводопы, снимающей симптомы паркинсонизма.

14.06 Молибден

Молибден (Mo) является составной частью коферментов ксантинооксидазы, сульфитооксидазы и альдегидоксидазы. Алиментарный дефицит молибдена встречается редко. Симптомы включают тахикардию, учащённое дыхание, головную боль, тошноту. Недостаток молибдена в организме сопровождается уменьшением содержания в тканях ксантинооксидазы, увеличением уровня ксантина и снижением уровня мочевой кислоты в крови и моче.

14.07 Хром

Хром (Cr) — элемент 6-й группы 4-го периода, обнаруживается в основном в двух формах: Cr^{3+} и Cr^{6+} . Трёхвалентный хром является эссенциальной формой элемента для человека, шестивалентный — токсичен. Хром присутствует в организме человека в форме олигопептида хромодулина и в составе низкомолекулярного органического комплекса — фактора толерантности к глюкозе (Cr^{3+} -пиколинат), который по свойствам напоминает хромодулин. Общее содержание хрома в организме человека составляет около 6 мг. Витамин С и ниацин могут усиливать поглощение хрома из ЖКТ. Самые высокие уровни хрома находятся в костях, почках, печени, кишечнике, щитовидной железе и хрящах. Оптимальная суточная потребность в хrome составляет 50–200 мкг. Хром необходим в метаболизме углеводов и белков, а также для стимуляции синтеза ВЖК и холестерина. Вместе с инсулином действует как регулятор уровня глюкозы в крови, обеспечивая нормальную активность инсулина (фактор толерантности к глюкозе). Хром принимает участие в регуляции обмена холестерина (входит в состав фермента трипсина) и является активатором некоторых ферментов, участвуя в регуляции работы сердечной мышцы и функционировании кровеносных сосудов, необходим для синтеза соляной кислоты в желудке. Также хром способствует выведению из организма токсинов, солей тяжёлых металлов, радионуклидов.



Некоторые Cr^{3+} -зависимые ферменты	<ul style="list-style-type: none"> • Трипсин. • АМФ-зависимая протеинкиназа
Соединения, содержащие Cr^{3+}	<ul style="list-style-type: none"> • Фактор толерантности к глюкозе. • Хромодулин

Дефицит хрома

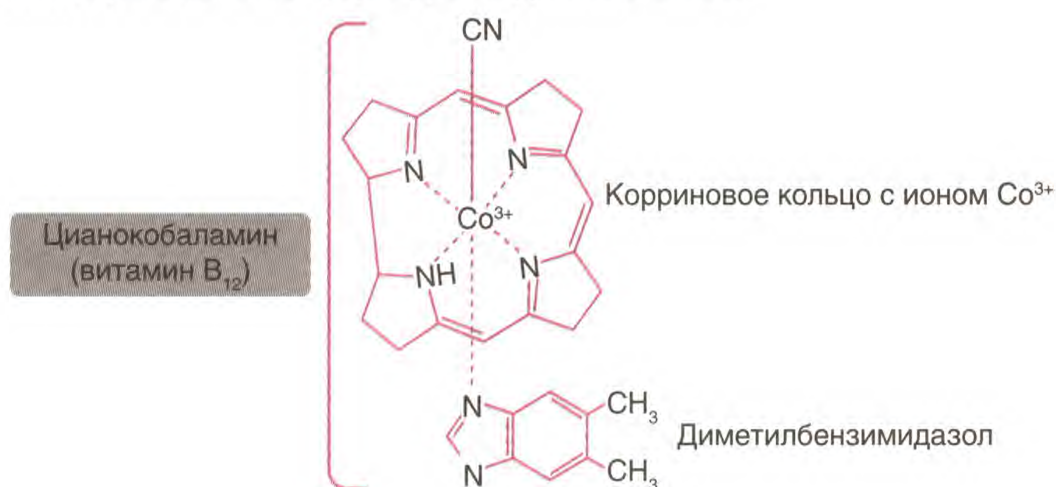
Дефицит хрома встречается редко, может приводить к аномальной толерантности к глюкозе, проявляться в виде гипергликемии и глюкозурии. Недостаток микроэлемента может служить причиной потери массы тела, периферической невропатии, увеличения содержания свободных ВЖК в сыворотке крови.

Токсичность хрома

Приём 1–5 г хрома приводит к тяжёлым острым токсическим эффектам: желудочно-кишечным расстройствам (тошнота, рвота), язвенной болезни, патологии ЦНС, дисфункции печени и почек, замедление роста, геморрагическому диатезу и судорогам. Кроме того, хром обладает мутагенным и канцерогенным действием. Канцерогенный эффект хрома проявляется повышением продукции АФК, нарушением метилирования ДНК, апоптозом и хромосомными aberrациями.

14.08 Кобальт

Кобальт (Co) — металл 9-й группы периодической таблицы химических элементов, имеет степень окисления в диапазоне от -3 до $+5$ (наиболее часто встречаются степени окисления $+2$ и $+3$). Ежедневная потребность человека в кобальте составляет $0,007$ – $0,015$ мг. Ионы кобальта поступают в организм в основном в составе кобаламина (витамин B_{12}), который человек получает с животной пищей или который образуется из солей кобальта под действием микрофлоры ЖКТ. Поступление ионов кобальта в клетку осуществляется транспортёром металлов (DMT1). В организме кобальт содержится в составе кобаламина. Микроэлемент необходим в метаболизме аминокислот (валин, изолейцин, метионин, треонин), в обмене пуринов, синтезе пиримидинов и метаболизме гема гемоглобина (в составе соответствующего кофермента). Для фиксации иона кобальта Co-содержащие белки формируют корриновое кольцо.



Кобальт может выступать в качестве кофермента также в составе некоторых пирофосфатаз, пептидаз, аргиназы. Есть сведения о том, что кобальт может влиять на активность ферментов, в частности аденилатциклазы. Марганец, цинк и медь ускоряют реакции, в которые вступает кобальт.

Некоторые Co-зависимые ферменты
(кобаламин-зависимые ферменты)

- Метионинсинтаза.
- Метилмалонил-SКоА мутаза.
- Рибонуклеотидредуктаза

Дефицит кобальта

Недостаток кобальта наблюдается в основном при несбалансированном питании, нарушении работы поджелудочной железы, дисбактериозе и недостатке витамина B_{12} . Симптомы недостаточности:

- потеря аппетита, извращение вкуса, истощение;
- патология системы кровообращения — пернициозная анемия (мегалобластная);
- нарушения питания и пищеварения — гастрит, язвенная болезнь желудка, болезни печени.

Токсичность кобальта

Избыток кобальта в организме человека встречается редко, основная причина — злоупотребление препаратами кобаламина и пивом. Симптомы токсичности: аллергическая реакция, гипертензия, дерматит, нарушение кровообращения, бессонница. Неприятные последствия могут возникнуть при нехватке железа, из-за чего усвоение кобальта повышается и он способен накапливаться в печени.

14.09 Йод

Йод (I) — неметалл, в соединениях проявляет степени окисления -1 , $+1$, $+3$, $+5$, $+7$. Организм человека содержит около 15–20 мг йода, в основном в щитовидной железе (50%). Суточная потребность в йоде, обеспечивающая синтез тиреоидных гормонов, составляет 100–150 мкг в сутки. Поглощение йода в тонкой кишке регулируется Na^+/I^- симпортером, расположенным на мембране эпителиальных клеток кишечника. Около 2/3 поступившего йода выводится почками, а также слюнными и потовыми железами.

В крови около 75% йода находится в составе органических соединений — тиреоглобулина, йодированных аминокислот, йодсодержащих гормонов и около 25% в виде йодидов. В щитовидную железу йод поступает только в неорганической форме. Клетки щитовидной железы (тиреоциты) обладают уникальной способностью захватывать анионы йода из крови против градиента концентрации с участием Na^+/K^+ -АТФазы. Внутриклеточный гомеостаз йода регулирует белок педрин. Йод является важным микроэлементом, участвующим в регуляции баланса между катаболическими (катаболизм углеводов, липидов и белков) и анаболическими процессами (рост и дифференцировка тканей). Участвует в образовании гормонов щитовидной железы — T_3 и T_4 .

Белки, содержащие йод	Тиреоглобулин
Аминокислоты, содержащие йод	Моно- и дийодтирозин
Некоторые ферменты, содержащие йод	<ul style="list-style-type: none"> • Тиреопероксидаза. • Дейодиназы
Гормоны, содержащие йод	T_3 и T_4

Дефицит йода

При недостаточности йода развивается патология щитовидной железы. Крайняя степень проявления гипотиреоза у взрослых — микседема, у детей — кретинизм.

- Обменно-гипотермический синдром: ожирение, понижение температуры тела, зябкость, непереносимость холода, отёки, мышечная слабость.
- Изменения сердечно-сосудистой системы: брадикардия, гипотензия.
- Нарушения питания и пищеварения: дискинезия жёлчевыводящих протоков, снижение аппетита, атрофия слизистой оболочки желудка.
- Нарушения высшей нервной деятельности: сонливость, заторможенность, снижение памяти, внимания и интеллекта.

Дефицит йода является доказанным фактором риска нарушения развития плода.

Синдром Пендреда

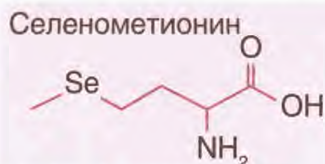
Генетически обусловленное заболевание, проявляется зобом, часто гипотиреозом, тугоухостью и вестибулярными расстройствами. Синдром Пендреда связан с мутацией гена, кодирующего синтез белка пендрина, функция которого заключается в транспорте Cl^- и I^- через мембрану тиреоцитов. Вследствие его дефицита нарушаются процессы органификации йода и синтеза тиреоидных гормонов.

Токсичность йода

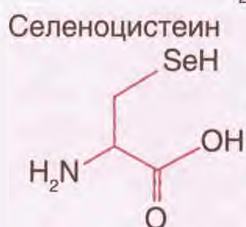
При избыточном потреблении йода возможно появление тиреотоксикоза. Характерные признаки тиреотоксикоза: ускорение основного обмена, учащение сердцебиения, мышечная слабость, снижение массы тела (несмотря на повышенный аппетит), потливость, повышение температуры тела, тремор, экзофтальм (пучеглазие), нервозность.

14.10 Селен

Селен (Se) — неметалл (реже классифицируется как металлоид). В организме человека содержится примерно 13–20 мг селена, рекомендуемая суточная доза — 70 мкг. Транспорт селена в организме осуществляется с помощью альбумина плазмы и гемоглобина в эритроцитах. Селен находится в составе селенопротеинов — белков, содержащих один или несколько остатков селеносодержащей аминокислоты селеноцистеина или селенометионина. Селен важен для иммунной системы, так как он усиливает иммунные реакции Т-лимфоцитов.

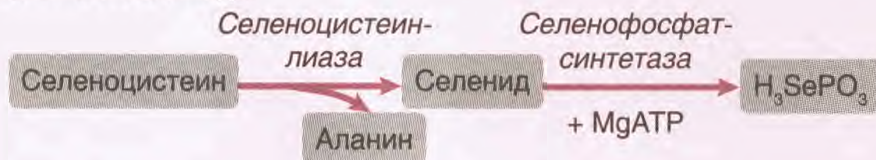


Форма запасания селена в клетках. Может включаться в состав белков вместо метионина. Обладает выраженной антиоксидантной активностью, снижая содержание АФК



21-я протеиногенная кислота, идентифицировано более 50 белков, в состав которых входит селеноцистеин. В отличие от 20 основных протеиногенных аминокислот, включение селеноцистеина в состав белков контролируется по механизму трансляционного рекодирования.

Селеноцистеин кодируется кодом УГА (в типичном случае выполняющим роль стоп-кодона). При отсутствии селена в клетке трансляция селенопротеинов обрывается на стоп-кодоне УГА с образованием неактивного фермента. При наличии в мРНК последовательности включения селеноцистеина (SECIS, примерно 60 нуклеотидов) непосредственно сразу за УГА кодон УГА распознаётся как кодирующий селеноцистеин, и селеноцистеин включается в состав белка. Разрушается селеноцистеинлиазой с образованием аланина и селенида.



Некоторые Se-содержащие ферменты (в состав активных ферментов должен входить селеноцистеин)

- Глутатионпероксидазы.
- Тетрайодин-5'-дейодиназа.
- Селен-5-дейодиназа (тип I).
- Тиоредоксинредуктазы.
- Селенофосфатсинтетаза 2

Дефицит селена

Дефицит селена у здорового человека редок. Существует взаимосвязь низкого уровня селена в крови с повышенной смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний. Отсутствие селена является одной из причин болезни Кешана (эндемическая кардиомиопатия), болезни Кашина-Бека (деформирующий эндемический остеоартроз).

- Патология сердечно-сосудистой системы: кардиомиопатия.
- Нарушение высшей нервной деятельности: нарушение психических реакций, умственная отсталость.

Токсичность селена

Избыточное содержание селена в организме человека — селенозис. Симптомы токсичности — алопеция, расслоение ногтей, патология ЦНС.

14.11 Фтор

Фтор (F) — химический элемент, относящийся к группе галогенов, неметалл, степени окисления 0, -1. Суточная потребность во фторе составляет 1,5–4 мг. В организм человека с пищей и водой в среднем поступает 2–3 мг фтора, около 95% абсорбируется через ЖКТ в кровь. Фтор как микроэлемент не подвергается метаболическим превращениям, может либо накапливаться, либо выводиться из организма. Содержание соединений фтора в организме убывает в ряду: костная ткань > эмаль зубов > дентин > паренхиматозные органы.

В тканях человека представлены разные формы неорганического фтора:

- в виде свободных ионов F⁻;
- в виде фторида водорода;
- в комплексах с ионами металлов Ca²⁺, Mg²⁺, Fe³⁺ и др.;
- в составе минералоорганических осадков в слюне;
- в составе апатитов костей и зубов.

Дефицит фтора

При недостатке фтора поражаются кариесом зубы, часто происходит выпадение волос, повышается ломкость ногтей. Дефицит фтора может приводить к остеопорозу и железодефицитной анемии. Недостаток фтора влечёт плохое усвоение железа.

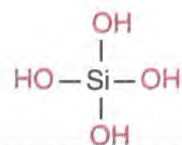
Токсичность фтора

Избыточное поступление соединений фтора в организм приводит к развитию хронической интоксикации — флюороза.

14.12 Кремний

Суточная потребность — 20–30 мг. Беременным и пожилым требуется более высокая доза. Биодоступные формы кремния — ортокремниевая кислота и водорастворимые силикаты. В организме человека содержится около 7 г кремния, преимущественно в виде остатков ортокремниевой кислоты в соединительной ткани.

Кремний входит в состав ГАГ и их белковых комплексов, коллагена, которые формируют и стабилизируют каркас соединительной ткани. Кремний также необходим для формирования основного вещества кости и хряща, минерализации костной ткани. Он является основным ионом остеогенных клеток, которые формируют костную ткань молодых некальцифицированных костей. С процессом созревания костной ткани содержание кальция и фосфора в костях увеличивается, а кремния снижается. Кремний в большом количестве содержится в зубной ткани, связках, стенках сосудов, аорте. Он защищает сосудистую стенку от повреждения и атеросклеротических процессов, предотвращает развитие болезни Альцгеймера, препятствует всасыванию алюминия из ЖКТ и защищает от его токсического воздействия.



Ортокремниевая кислота

Дефицит кремния

Может вызвать костные аномалии, замедление роста, бесплодие, остеопороз, нарушение роста волос и ногтей.

Токсичность кремния

Вдыхание кремнезёмной пыли может привести к силикозу, профессиональному заболеванию лёгких, которое характеризуется воспалением и рубцами в верхних долях лёгких.



15

Биохимия опухолевой клетки

15.01 Онкогены и гены-опухолевые супрессоры

Злокачественные опухоли — заболевания, обусловленные мутациями в генах, вызывающими нарушения регуляции клеточных механизмов выживания, пролиферации и гибели.

Онкоген — изменённый ген, кодирующий белок сигнальных путей, обеспечивающих пролиферацию и дифференцировку клетки.

Протоонкогены

Протоонкоген — ген нормального генома человека, участвует в регуляции пролиферации клеток. В результате мутаций протоонкоген может стать онкогеном. Протоонкогены кодируют:

- мембранные рецепторы к факторам роста;
- белки, передающие сигнал от рецепторов на каскад MAPK (протеинкиназы, ГТФазы, факторы роста);
- транскрипционные факторы (увеличивают содержание либо активность комплексов «циклин–Cdk»*);
- белки, препятствующие развитию апоптоза.

Протоонкоген	Функция гена (изменения при злокачественных опухолях)	Примеры новообразований
<i>EGFR, ERBB1</i>	Рецептор EGF (амплификация/гиперэкспрессия)	Глиобластома и др.
<i>Ras</i>	Белок, передающий сигналы от ростовых факторов на каскад MAPK (мутации в трёх кодонах переводят белок в постоянно активное состояние)	До 30% всех злокачественных опухолей
<i>Src</i>	Нерецепторная тирозинкиназа, передаёт сигналы от интегринов на каскад MAPK (мутация в кодоне 531 переводит белок в постоянно активное состояние)	Рак толстой кишки
<i>c-Abl</i>	Тирозинкиназа, активирует белок p53 и компоненты пути MAPK (образуется филадельфийская хромосома)	Хронический миелолейкоз
<i>CTNNB</i>	Ген β -катенина, при отсутствии сигнала от кадгеринов активирует митоз	Наследственный полипоз толстой кишки
<i>FOS</i> и <i>JUN</i>	Гены раннего ответа при митогенной стимуляции	Различные опухоли
<i>PRAD</i>	Ген циклина D, инициирует события G ₁ -фазы клеточного цикла	Рак молочной железы
<i>Bcl2</i>	Белок Bcl2 закрывает каналы митохондрий, препятствуя апоптозу	Фолликулярная лимфома
<i>MDM2</i>	MDM2 снижает активность и ускоряет распад p53	Остеосаркомы

*Cdk — циклин-зависимые киназы, в комплексе с циклинами регулируют смену фаз клеточного цикла, участвуют в регуляции транскрипции и трансляции.

Механизмы активации протоонкогенов

Мутации в первичной структуре	Замена глицина в положении 12 белка p21ras приводит к появлению трансформирующих свойств (95% случаев рака поджелудочной железы)
Амплификация онкогена	Гиперамплификация генов семейства <i>Myc</i> и <i>Fos</i> при нейробластомах и ретинобластомах
Перестройка генома (присоединение к энхансеру или активному гену, приводящая к гиперпродукции белка)	<ul style="list-style-type: none"> Филадельфийская хромосома: транслокация 9;22 (перенос протоонкогена <i>Abl</i> в зону нахождения гена <i>Bcr</i>, образуется химерный ген <i>Bcr-Abl</i>, постоянно стимулирующий пролиферацию). Транслокации 8;14, 2;8, 8;22 при спорадической лимфоме Беркитта. Перенос протоонкогена <i>myc</i> в область генов, кодирующих тяжёлые (хромосома 14), λ-лёгкие (хромосома 2) и γ-лёгкие цепи (хромосома 22) иммуноглобулинов

Мутаторные гены

Мутаторные гены — гены систем контроля повреждений и репарации ДНК. При снижении их активности возрастает скорость накопления мутаций в геноме.

Ген	Функция	Примеры новообразований
Гены ферментов эксцизионной репарации ДНК	Удаление из цепей ДНК тиминовых димеров (образуются под действием ультрафиолета)	Пигментная ксеродерма, высокая вероятность развития опухолей
<i>MSH, MLH, PMS</i>	Исправление неспаренных оснований при синтезе ДНК	Наследственный неполипозный рак толстой кишки, рак яичников

Опухолевые супрессоры

Онкосупрессор (ген-супрессор) — ген, тормозящий пролиферацию опухолевых клеток. При выключении функции гена возможна опухолевая трансформация. Гены-опухолевые супрессоры кодируют:

- рецепторы антимитогенных факторов;
- адаптерные белки, передающие сигнал от этих рецепторов;
- активаторы антимитогенных/ингибиторы митогенных генов;
- ингибиторы компонентов митогенных сигнальных путей;
- белки, способствующие апоптозу.



Мутации в генах-супрессорах

Ген	Функция	Примеры новообразований
<i>p53</i>	Транскрипционный фактор, активируется при повреждении ДНК, стимулирует транскрипцию гена <i>WAF1/CIP1</i> , продукт которого p21 блокирует вход клетки в S-фазу клеточного цикла	50% опухолей, синдром Ли-Фраумени
<i>Rb</i>	pRb — ингибитор транскрипционных факторов E2F и DP, переводящих клетку в S-фазу клеточного цикла. Потеря функции pRb нарушает контроль клеточного цикла и усиливает пролиферацию	Наследственная ретинобластома
<i>TBR-II</i>	Рецептор TGFβ, ингибирует деление клеток	Рак толстой кишки
<i>SMAD2, 3</i>	Рецептор TGFβ, передаёт сигнал на белки SMAD	Рак толстой кишки, немелкоклеточный рак лёгкого
<i>SMAD4</i>	Стимулирует синтез белков p15 и p21 — ингибиторов Cdk и их комплексов	Ювенильный полипоз ЖКТ
<i>APC</i>	Убивквитинлигаза, в анафазе ускоряет распад циклина B и β-катенина	Рак толстой кишки, наследственный аденоматоз
<i>INK(p16)/ARF</i>	Ген с вариабельной рамкой считывания: • <i>p16</i> — ингибитор комплекса «циклин D–Cdk 4/6»; • <i>ARF</i> — ингибитор распада p53	Наследственные меланомы
<i>p27</i>	Ингибитор комплекса «циклин–Cdk». Блокирует входение клетки в S-фазу цикла	Ряд опухолей
<i>NF1</i>	Член семейства GAP, переводит Ras из активной формы в неактивную	Нейрофиброматоз I типа
<i>VHL</i>	Подавляет экспрессию факторов роста эндотелия	Множественные наследственные гемангиомы, светлоклеточные карциномы почек
Ген E-кадгерина	Сигнал от кадгерина останавливает деление и инициирует апоптоз	Наследственные опухоли желудка
<i>WT1</i>	Транскрипционный фактор-активатор p53	Опухоль Вильмса (наследственная нефробластома)
<i>BRCA</i>	Активирует p53 при неустранимости повреждений	Рак молочной железы, рак яичников
<i>PTEN</i>	Стимулирует апоптоз	Болезнь Коудена
<i>PML</i>	Активирует каспазы и белок Вах, тормозит клеточный цикл и стимулирует дифференцировку кроветворных клеток	Гемобластозы

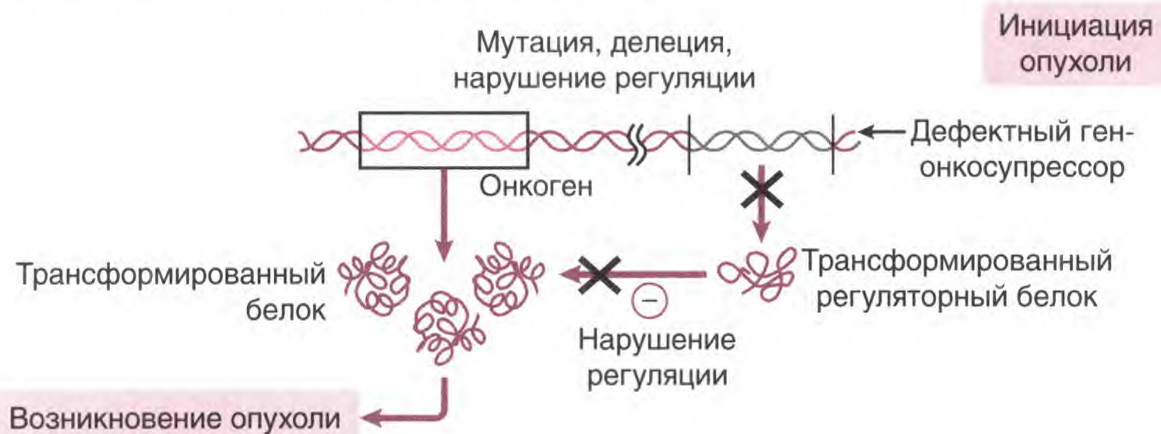
Мутации в генах-супрессорах при наличии второго сохранного гена могут не вызывать патологии, но способны наследоваться (наследственные опухолевые синдромы)*. Патологическая пролиферация клетки начинается тогда, когда повреждена и вторая копия гена.

*Синдром Ли-Фраумени (мутация *p53*), наследуемая ретинобластома (мутация *Rb*), наследственный рак молочной железы или яичников (мутация *BRCA1* и *BRCA2*), множественные эндокринные неоплазии (мутация *RET*), синдром фон Гиппеля-Линдау (мутация *VHL*) и др.

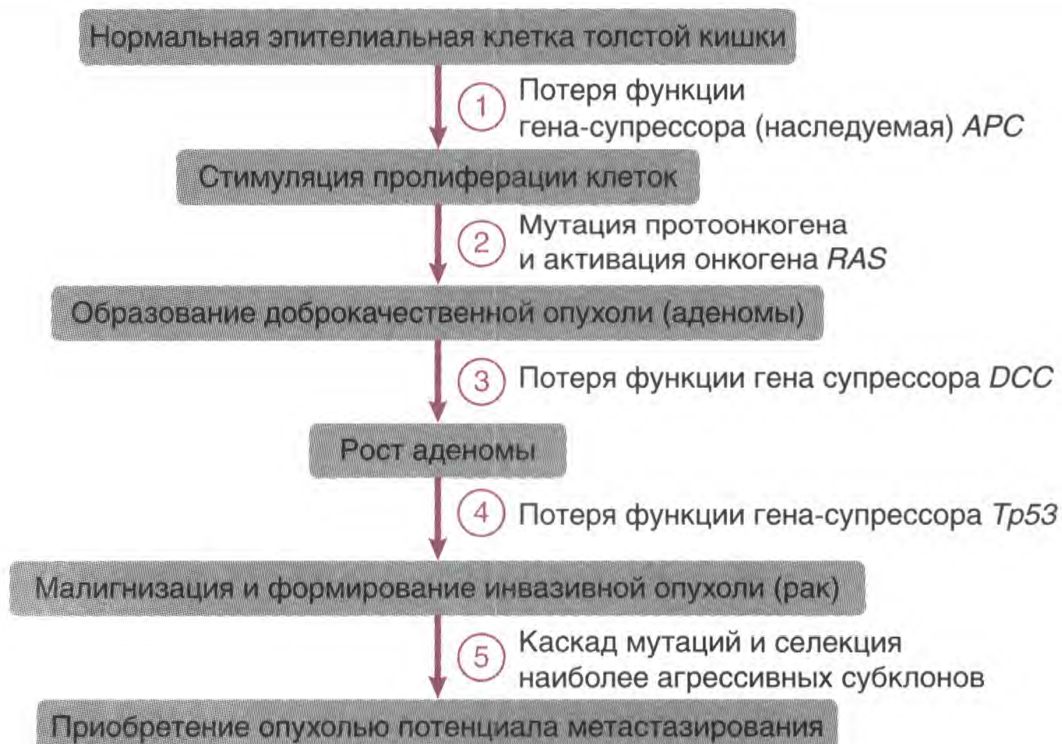
15.02 Канцерогенез

Общие этапы канцерогенеза

- ① Взаимодействие канцерогенов с геномом клетки (этап инициации).
- ② Трансформация протоонкогена в онкоген (этап промоции).
 - Депрессия гена-супрессора опухолей.
 - Транслокация клеточного онкогена.
 - Точечная мутация клеточного онкогена.
 - Амплификация клеточного онкогена.
 - Инсерция гетеротопного промотора.
- ③ Синтез и реализация эффектов онкобелков, опухолевая трансформация клетки.
- ④ Деление опухолевой клетки и формирование опухоли.

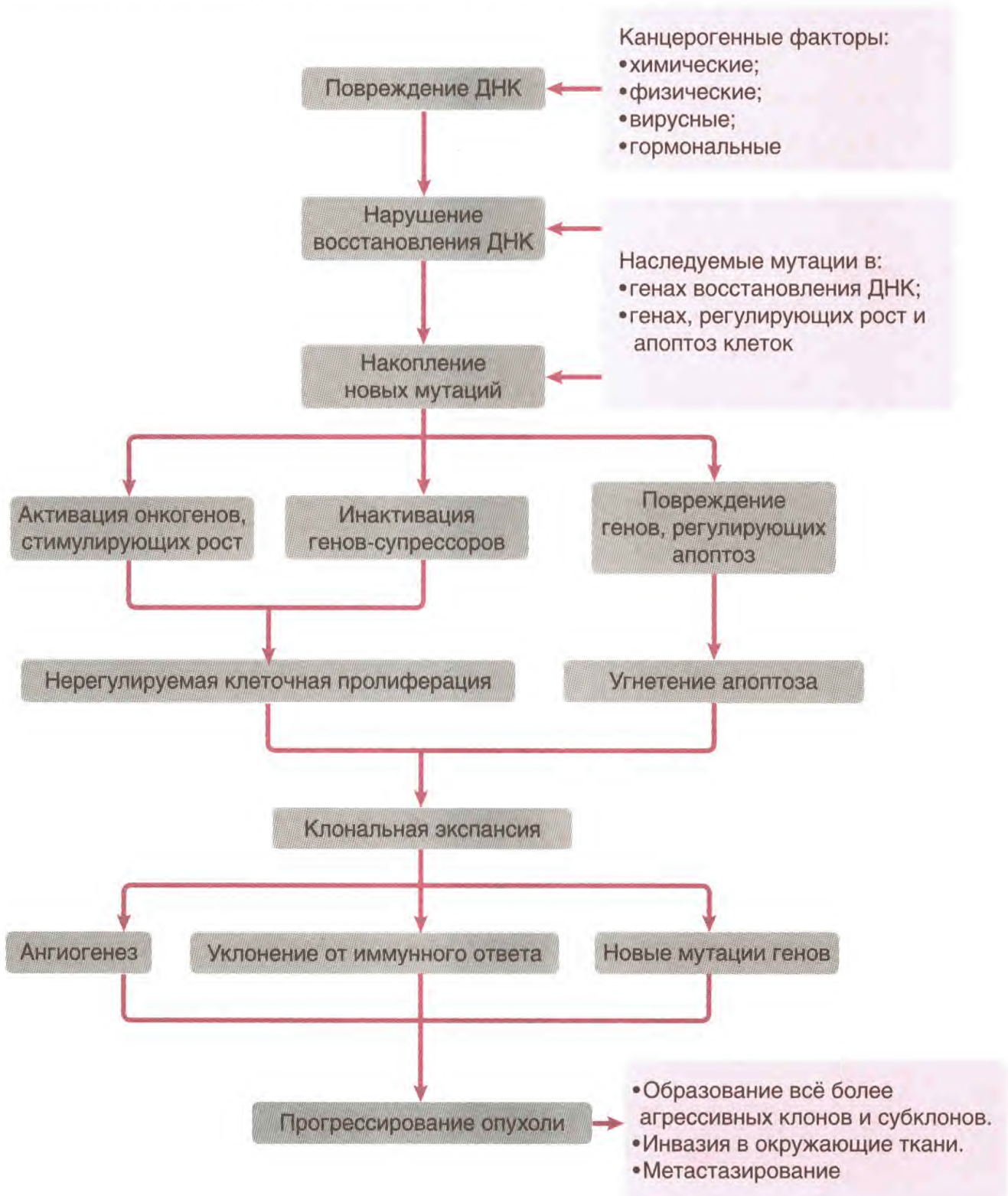


Опухолевая трансформация на примере наследственного рака толстой кишки



Опухолевая прогрессия

Опухолевая прогрессия — генетически закреплённое, наследуемое дочерними клетками и необратимое изменение одного или нескольких свойств клетки (биохимических, морфологических и функциональных признаков). Изменения различных свойств опухолевой клетки происходят независимо, так как мутации каждого отдельного гена автономны. В процессе прогрессии возникают всё более автономные и агрессивные субклоны клеток с различной комбинацией признаков (феномен клональной селекции — результат высокой генетической изменчивости и влияния на опухоль организма).



Химический канцерогенез

Классификация химических канцерогенных веществ

Группа 1 — химические вещества и другие факторы, канцерогенность которых для человека доказана.

Группа 2 — степень доказательности канцерогенности для человека, с одной стороны, является почти достаточной, а с другой — эпидемиологические данные отсутствуют, но имеются доказательства канцерогенности для животных. Группа 2A — вероятный канцероген для человека, группа 2B — возможный канцероген для человека.

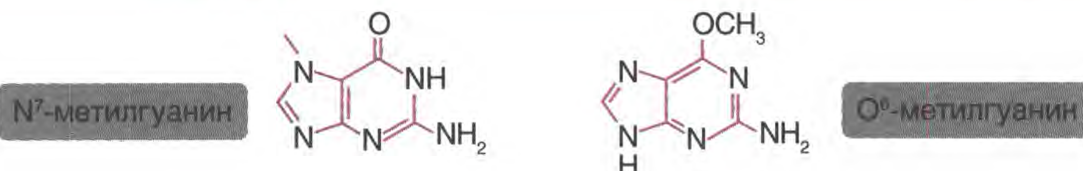
Группа 3 — агент не может быть классифицирован с точки зрения его канцерогенности для человека.

Группа 4 — агент, вероятно, не канцерогенен для человека.

Генотоксические канцерогены

Генотоксические канцерогены непосредственно (или их метаболиты) действуют на ДНК.

Канцерогены прямого действия	В воде распадаются с образованием производных, содержащих избыточный положительный заряд (электрофильную группу). Электрофильная группа взаимодействует с отрицательно заряженными группами ДНК, формируя ковалентную связь. В результате их действия образуются аддукты (чаще N ⁷ -метилгуанин и O ⁶ -метилгуанин)
Канцерогены непрямого действия	В процессе метаболизма подвергаются ферментативной активации с образованием высокоактивных электрофильных метаболитов. Большинство проканцерогенов гидрофобны, и первым метаболическим превращением часто становится их окисление (как правило, изоформами P-450). Активные метаболиты в дальнейшем также могут взаимодействовать с ДНК, алкилируя её



Полициклические ароматические углеводороды	Наиболее канцерогенны вещества, имеющие 4–7 ароматических колец. Введение метильной группы увеличивает канцерогенность, галогенной — уменьшает. Конечный канцерогенный метаболит — диолэпоксид (радикал-катион или карбоний-катион), образующийся в ходе ферментативного метилирования, окисления метильной группы, образования сульфозэфира со спонтанным отщеплением сульфогруппы
Нитроарены	Содержат полициклическое ароматическое ядро и нитрогруппу. Образование конечного канцерогена связано с восстановлением нитрогруппы в аминогруппу. Нитроарены определяются в отработанных газах бензиновых и дизельных двигателей
Нитрозосоединения	<ul style="list-style-type: none"> • Нитрозамины распадаются с образованием формальдегида и метилдiazо-гидроксида, который диссоциирует на азот и метилкарбониевый йон. • Нитрозамиды спонтанно распадаются с образованием алкилирующего иона
Ароматические амины	Метаболическая активация начинается с ацетилирования с помощью ацетил-SKoA до ароматических амидов. Затем происходит микросомальное окисление до N-гидроксиариламинов. Конечные продукты — ацетилированные и неацетилированные аддукты ДНК

Негенотоксические канцерогены

Опухоли возникают в результате спонтанных мутаций или вторичного влияния на ДНК (двухстадийный канцерогенез). Механизм действия негенотоксических канцерогенов:

- промочия спонтанной инициации;
- цитотоксичность со стойкой клеточной пролиферацией (митогенный эффект);
- окислительный стресс;
- образование комплекса «канцероген–рецептор».
- торможение апоптоза: фенобарбитал, диоксин.

Средства, вызывающие длительную клеточную пролиферацию	Хлороформ, фуран, пестициды. Индуцируют некрозы в печени, приводящие к повышенной пролиферации (митогенный эффект) и возможности развития опухоли
Соединения, стимулирующие образование АФК	<ul style="list-style-type: none"> • Вещества, вызывающие кислородный взрыв в макрофагах (форболовые эфиры, волокнистые силикаты, асбест): образование супероксида при активации фагоцитов. • Индукторы изоформ цитохрома Р-450 (хлорированные бифенилы, диоксины, фенобарбитал). • Соединения, увеличивающие число митохондрий (метилпирролидин). • Органические пероксиды. • Ионы металлов электрофильны и способны взаимодействовать с нуклеофильными центрами макромолекул. В клетке катионы металлов способны образовывать АФК
Стимуляторы пролиферации пероксисом	Пестициды, трихлорэтилен, гипополипидемические средства (клофибрат). Механизм действия обусловлен активацией изоформ цитохрома Р-450 или стимуляцией окисления ВЖК в пероксисомах
Тиреотропные канцерогены (торможение апоптоза)	Фенобарбитал, хлорорганические пестициды. Активируют ферменты, снижающие уровень T_3 , T_4 , что приводит к гиперпродукции ТТГ и торможению апоптоза

Особенности негенотоксического канцерогенеза:

- неэффективность однократного воздействия;
- необходимость больших доз и длительного непрерывного воздействия;
- остановка канцерогенеза при прекращении воздействия.

Гормональный канцерогенез

Особенности гормонального канцерогенеза

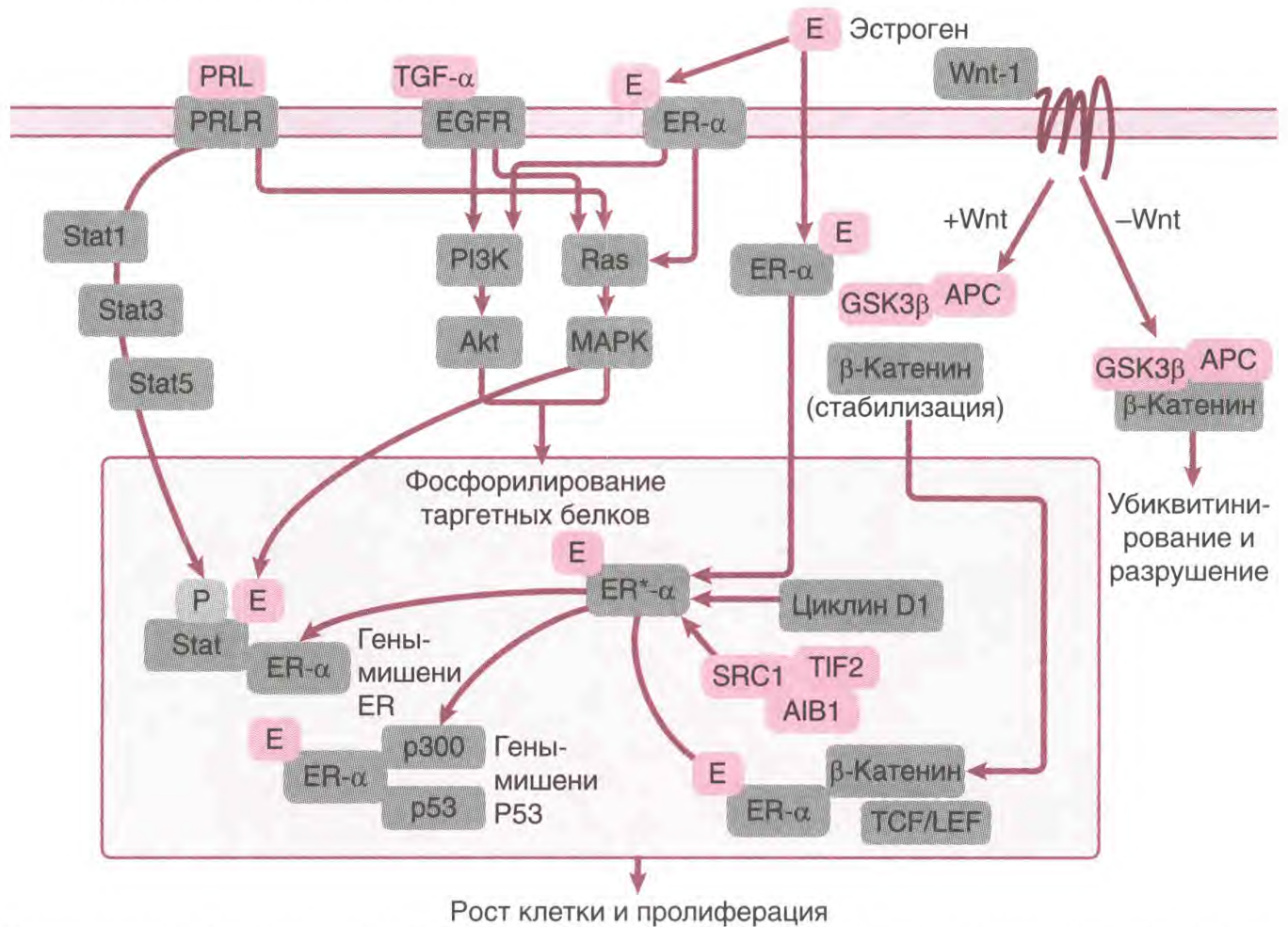
- Тканеспецифичность по отношению к гормону-индуктору.
- Необходимость длительной стимуляции ткани-мишени.
- Длительность латентного периода.
- Высокая степень обратимости.

Эстрогены

Для эстрогенов характерны два типа канцерогенеза: промоторный и генотоксический (метаболиты эстрогенов способны ковалентно связывать ДНК).

Негенотоксический канцерогенез. Эстрогены способствуют развитию новообразований, стимулируя пролиферацию нормальных эпителиальных клеток, что повышает вероятность случайных генетических повреждений.

Генотоксический канцерогенез. Эстрадиол и эстрон метаболизируются в клетках с образованием катехолэстрогенов. Катехолэстрогены в присутствии липопероксидов участвуют в образовании хинонов и семихинонов. Генотоксический и канцерогенный эффект эстроген-хинонов может быть предотвращён при конъюгации с глутатионом или путём метоксилирования (КОМТ).

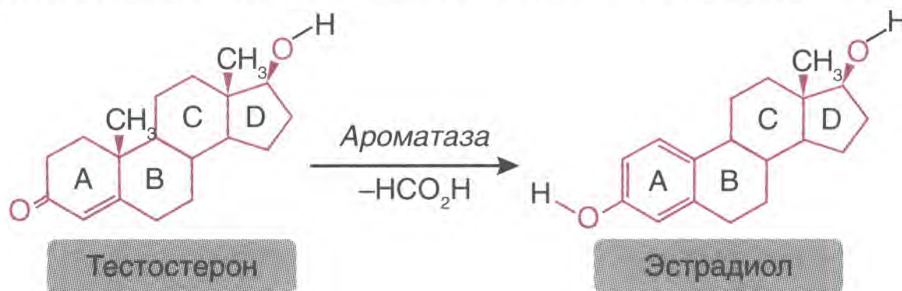


Внегонадное образование эстрогенов происходит в жировой ткани, молочной железе или в эндометрии (в процессе малигнизации) при участии ароматазы. Ингибиторы ароматазы (летрозол, анастрозол и др.) используются для лечения гормон-чувствительного рака молочной железы.

Андрогены

Гиперандрогенемия — фактор риска рака молочной железы, рака предстательной железы, яичников, эндометрия и др. Механизмы действия андрогенов:

- способность превращаться в эстрогены;
- непосредственная стимуляция эстрогеновых рецепторов α;
- стимуляция экспрессии пролактина;
- взаимодействие с комплексом «андрогенный рецептор–ген-супрессор *BRCA1*».



Соматотропный гормон

Соматотропин (СТГ) при участии IGF1 обладает способностью регулировать пролиферацию клеток. Гиперпродукция СТГ повышает риск развития рака, в частности при акромегалии увеличивается риск развития рака толстой кишки.

15.03 Основные свойства опухолевой клетки

Признаки злокачественного фенотипа

Свойства опухолевой клетки, приобретаемые в ходе опухолевой прогрессии и обеспечивающие злокачественный рост:

- самодостаточность в пролиферативных сигналах;
- отсутствие (снижение) чувствительности к рост-супрессирующим сигналам;
- метаболический атипизм;
- неограниченность репликативного потенциала;
- уклонение от апоптоза;
- стимуляция неоангиогенеза (в опухоли диаметром более 2–4 мм образуются сосуды);
- изменение морфологии, инвазия и метастазирование;
- блок клеточной дифференцировки;
- генетическая нестабильность.

Самодостаточность в пролиферативных сигналах

Аутокринная регуляция	Раковые клетки способны синтезировать ростовые факторы, на которые они сами отвечают [продукция PDGF (<i>platelet-derived growth factor</i>) и TGF α (<i>transforming growth factor</i>)]
Гиперэкспрессия или изменение структуры рецепторов факторов роста	Усечённая версия рецептора EGF (<i>epidermal growth factor</i>), лишённая большей части цитоплазматического домена, конститутивно активна
Отсутствие контактного торможения размножения	Нормальные клетки, например фибробласты, размножаются до образования определённой плотности монослоя, после чего размножение прекращается; опухолевые клетки продолжают делиться, образуя многослойную структуру
Изменение типов интегринов	Мутации интегринов — рецепторов белков ВКМ, которые физически прикрепляют клетку к матриксу и передают сигналы, регулирующие пролиферацию и апоптоз. Опухолевые клетки могут размножаться без прикрепления к ВКМ
Изменения цитоплазматических путей сигналинга	Образование мутантных белков, не изменяющих своей активности под действием других звеньев сигнальных путей, например тормозящих пролиферацию

Нечувствительность к ростингибирующим сигналам

Многие антипролиферативные сигналы передаются через белок pRb и родственные ему белки p107 и p130. pRb активируется TGF β и другими внеклеточными факторами. В гипофосфорилированном состоянии pRb блокирует пролиферацию, выключая функцию фактора E2F, контролирующего экспрессию ряда генов, отвечающих за переход клетки из G₁ в S-фазу. Нечувствительность к рост-ингибирующим сигналам возникает вследствие дисфункции рецептора TGF β , нарушения любого звена путей, трансдуцирующих передачу сигнала от TGF β к циклиновым комплексам, фосфорилирующим pRb, или изменения структуры pRb — конечной мишени.

Метаболический атипизм

Активный захват углеводов, липидов, ионов, аминокислот («метаболическая ловушка»).

- Преобладание анаболических реакций над катаболическими.
- Снижение эффективности местной регуляции обмена веществ по механизму обратной связи.
- Ускользание метаболизма от системных (нейрогуморальных) влияний. Переход опухолевых клеток на более древние механизмы регуляции — аутокринный и паракринный.



Обмен углеводов	<ul style="list-style-type: none"> • Активация транспорта и утилизации опухолью глюкозы («ловушка углеводов»). • Усиление анаэробного гликолиза. Отрицательный эффект Пастера*: нет торможения гликолитического окисления глюкозы в аэробных условиях (обусловлен активацией лактатдегидрогеназы, сопровождается накоплением лактата). Повышает устойчивость клеток к гипоксии и гипогликемии
Энергетический обмен	Уменьшение доли тканевого дыхания при ресинтезе АТФ
Обмен аминокислот и белков	<ul style="list-style-type: none"> • Усиление включения аминокислот в реакции синтеза белков («ловушка азота»). • Изменение синтеза белков (усиление синтеза ферментов и онкобелков при ослаблении синтеза гистонов). • Появление эмбриональных и дефектных белков
Обмен липидов	<ul style="list-style-type: none"> • Усиление утилизации ВЖК и холестерина («ловушка липидов»). • Усиление синтеза липидов клетки. • Усиление липопероксидации. Подавление факторов антиоксидантной защиты
Обмен нуклеиновых кислот	<ul style="list-style-type: none"> • Усиление синтеза ДНК и РНК. • Уменьшение содержания гистонов и других белков-супрессоров синтеза ДНК. • Увеличение активности ДНК- и РНК-полимераз и других ферментов метаболизма ДНК

Уклонение от апоптоза

Мутации опухолевого гена-супрессора *p53* приводят к инактивации ключевого сенсора повреждений ДНК и эффекторного апоптозного каскада. Потеря функции *p53* позволяет клеткам преждевременно входить в S-фазу → появление клеток с аномальным кариотипом.

*Эффект Пастера — переключение с анаэробного энергетического обмена на аэробный (дыхание) в присутствии кислорода, значительно более энергетически выгодный.

Эффект Варбурга — тенденция, характерная для большинства раковых клеток, производить энергию преимущественно с помощью очень активного гликолиза с последующим образованием лактата, а не посредством медленного гликолиза и окисления пирувата в митохондриях с использованием кислорода.

Безграничный репликативный потенциал

В норме репликация соматических клеток ограничена. После 60–70 делений клетки входят в жизнеспособное постмитотическое состояние старения (*senescence*). Нарушение функций генов-супрессоров *Rb* и *p53* позволяет продолжать размножение в состоянии старения до тех пор, пока клетки не войдут в кризисное состояние.

Теломера — несколько тысяч 6-нуклеотидных повторов (TTAGGG). Каждое деление сопровождается потерей 50–100 последовательностей на конце каждой хромосомы (ДНК-полимераза не способна полностью реплицировать 3'-концы хромосом). Эрозия теломер приводит к утрате защиты концов ДНК от слипания, к кариотипическому беспорядку (кризисное состояние) и апоптозу.

Теломераза добавляет гексануклеотиды к концам хромосом. Теломераза состоит из РНК-матрицы и обратной транскриптазы, добавляет гексануклеотиды к концам ДНК. Экспрессия обратной транскриптазы может быть вызвана изменением экспрессии онкогенов или опухолевых супрессоров (активация *Myc* или инактивация опухолевого супрессора *p53*).

«**Ранний кризис**» (M1) — первая остановка клеточного цикла при достижении критической минимальной длины теломер.

«**Кризис**» (M2) — вторая остановка цикла и гибель клетки вследствие слипания теломер (генетическая катастрофа — кольцевая хромосома).

Для кризисного состояния характерны:

- нарушения кариотипического порядка (слияние концов хромосом);
- массивная клеточная гибель;
- случайное появление клонов со способностью к неограниченному размножению (*immortal phenotype*).

Тканевая инвазия

Изменения цитоскелета	Дезорганизация системы актиновых филаментов — результат нарушений в каскаде MAPK
Нарушение формирования фокальных контактов	Мутационная инактивация E-кадгерина или β -катенина, транскрипционная репрессия либо протеолиз внеклеточного домена кадгерина приводит к утрате опухоль-супрессирующей функции E-кадгерина*
Независимость от субстрата (ухудшение прикрепления к ВКМ)	Колонизация нового местоположения достигается путём переключения спектра субъединиц интегринов, возникают новые субтипы интегриновых молекул. Вместо интегринов, соответствующих ВКМ нормального эпителия, злокачественные клетки экспрессируют интегрины, связывающие деградированные стромальные компоненты ($\alpha_3\beta_1$ и $\alpha_v\beta_3$)
Приобретение «локомоторного фенотипа»	Мутации рецепторных тирозинкиназ или протоонкогена <i>Ras</i> приводят к появлению способности к миграции
Способность секретировать протеолитические ферменты и митогены (в том числе VEGF)	ММП находятся на поверхности клеток и ассоциированы со специфическими рецепторами или интегринными. В опухолевых клетках: <ul style="list-style-type: none"> • протеазные гены активируются; • гены ингибиторов протеаз подавляются; • зимогенные формы протеаз превращаются в активные формы. Иногда ММП продуцируются не эпителиальными раковыми клетками, а стромальными и воспалительными, вовлечёнными в опухоль. Некоторые раковые клетки индуцируют экспрессию урокиназы в кокультивируемых стромальных клетках

*E-кадгерин — молекула межклеточного взаимодействия, повсеместно экспрессирующаяся на эпителиальных клетках. Связывание соседних клеток с помощью E-кадгеринных мостиков позволяет передавать сигналы (в том числе антиростовые) через плазматические контакты с β -катенином во внутриклеточную сигнальную мишень с транскрипционным фактором *Lef/Tcf*.

Опухолевый ангиогенез

Координированная экспрессия про- и антиангиогенных сигнальных молекул и её протеолитическая модуляция обеспечивают регуляцию ангиогенеза в норме. Ангиогенное переключение — усиление транскрипции генов, кодирующих индукторы ангиогенеза (*VEGF*, *FGF*) и «сдвиг» равновесия индукторов/ингибиторов ангиогенеза в пользу индукторов. Активация онкогена *Ras* или потеря функции гена-супрессора опухолей *VHL* приводит к усилению экспрессии *VEGF*. Нарушение функции *p53* приводит к снижению уровня тромбоспондина-1*.

Генетическая нестабильность

Генетическая нестабильность на хромосомном уровне	<ul style="list-style-type: none"> • Анеуплоидия. • Транслокация. • Делеция. • Инверсия. • Рекомбинация сестринских хроматид. • Ломкость хромосом
Генетическая нестабильность на уровне ДНК	<ul style="list-style-type: none"> • Точечные мутации. • Микроделеции. • Микроинсерции. • Генная амплификация. • Микросателлитная нестабильность. • Дефекты системы репарации повреждений ДНК

Механизмы генетической нестабильности

Нарушения репликации	В норме ДНК-полимераза эффективнее включает в строящуюся цепь «правильные» нуклеотиды (делает ошибку на 10^4 – 10^6 нуклеотидов). Более медленное присоединение «неправильного» нуклеотида позволяет 3',5'-нуклеазе исправить ошибку. Мутации гена ДНК-полимеразы или вспомогательных белков полимеразного комплекса могут увеличивать мутабельность до 10^5 раз. Обнаружены мутации ДНК-полимеразы при раке толстой кишки, предстательной и молочной желёз
Нарушения репарации	У человека известны 8 генов пострепликативной репарации (гены стабильности): <i>hMSH2</i> – <i>hMSH6</i> , <i>hMLH1</i> , <i>PMS1</i> , <i>PMS2</i> . Дефекты системы пострепликативной репарации приводят к повышению частоты спонтанных мутаций

Микросателлиты — тандемные повторы нуклеотидных мономеров (в среднем 25–60 оснований). **Микросателлитная нестабильность** — высокая вариабельность структуры нуклеотидных микросателлитов, служит признаком дефекта пострепликативной репарации. Микросателлитная нестабильность диагностируется тогда, когда её проявляют более 20% исследуемых локусов. По наличию/отсутствию микросателлитной нестабильности опухоли делятся на RER⁺ и RER⁻ (*replication errors*). Клетки с фенотипом RER⁺ чаще диплоидны и в них не выявляются хромосомные аберрации.

Хотя большинство микросателлитных повторов находится в некодирующих областях, нестабильность может дестабилизировать ДНК как внутри, так и за пределами микросателлитов и перевести клетку в состояние гипермутабельности.

При RER⁺ фенотипе распространены мутации в гене *TGFβ* в опухолях толстой кишки и желудка (*TGFβ* ингибирует рост опухолей). Низкодифференцированные карциномы молочной железы, желудка, эндометрия, толстой кишки также имеют преимущественно RER⁺ фенотип.

*Тромбоспондин-1 — ингибитор ангиогенеза, связывается с трансмембранным рецептором эндотелиальных клеток *CD36*, соединённым с внутриклеточной *Src*-подобной протеинкиназой.

15.04 Иммунные чекпойнты

Иммунные чекпойнты — регуляторы активности иммунной системы. Это элементы сигнальных путей, критичные для предотвращения аутоиммунного ответа. Молекулярный субстрат иммунных чекпойнтов — ингибирующие рецепторы, экспрессируемые на иммунных клетках, которые запускают иммуносупрессивные сигнальные пути. Передача сигналов через данные молекулы может привести к истощению иммунных клеток (особенно Т-лимфоцитов). Истощение Т-клеток проявляется снижением их функции, устойчивой экспрессией молекул иммунных чекпойнтов [например, белка запрограммированной клеточной гибели 1 (PD1)], плохим обратным ответом и транскрипционным состоянием, отличным от состояния нормально функционирующих эффекторных Т-лимфоцитов или Т-клеток памяти.

Стимулирующие иммунные чекпойнты мотивирует развитие иммунного ответа.

CD27	Отвечает за формирование Т-клеточной памяти. Костимуляция CD27 угнетает функцию эффекторных Th17-клеток
CD28	Конститутивно экспрессируется на поверхности всех CD4 ⁺ Т-клеток и примерно в половине случаев на CD8 ⁺ Т-клетках. Связывается с лигандами CD80 и CD86, экспрессирующимися на дендритных клетках, и облегчает распространение Т-клеток
CD40	Связывается с CD154, который экспрессируется на поверхности активированных CD4 ⁺ Т-клеток. Получение сигнала от CD40 служит разрешением дендритным клеткам для созревания и таким образом провоцирует активацию и дифференцировку Т-клеток
CD122	β -Субъединица рецептора ИЛ-2, стимулирует пролиферацию CD8 ⁺ эффекторных Т-клеток
CD137	Стимулирует пролиферацию Т-клеток. Защищает Т-клетки от индуцируемого апоптоза

Ингибирующие иммунные чекпойнты — экспрессируются на опухолевых клетках (или опухолеассоциированных макрофагах и иммунокомпетентных клетках), играют важную роль в избегании опухоли иммунного ответа. Их блокада может восстанавливать иммунный ответ.

PD1	Регулирует иммунную функцию опухолевого микроокружения (лиганды PD-L1 и PD-L2). Рецепторы PD1 располагаются на мембранах активированных цитотоксических Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, натуральных киллеров и других клеток. Лиганды располагаются на различных клетках организма, включая и иммунные. Взаимодействие PD-L1 и PD-L2 с рецептором PD-1 конкурирует со стимулирующими сигналами CD80/86-CD28 и, таким образом, снижает активность цитотоксических лимфоцитов. Опухолевые клетки могут усилить экспрессию лигандов PD-L1 и PD-L2 на своей поверхности
CTLA-4 (CD152)	CTLA-4, как и CD28, находится на мембране Т-лимфоцита и конкурирует с CD28 за связывание с молекулой CD80/86 на мембране антиген-презентирующей клетки. Если при взаимодействии Т-лимфоцита с антиген-презентирующей клеткой образуется больше контактов CD28 с CD80/86, то лимфоцит активируется, а если больше контактов CTLA-4 с CD80/86, то лимфоцит не активируется
Рецепторы A2AR	Рецепторы к аденозину

15.05 Онкомаркёры

Онкомаркёры — соединения в основном белковой природы (гликопротеины), продукты жизнедеятельности опухоли или вещества, продуцируемые нормальными тканями в ответ на инвазию раковых клеток, содержание которых коррелирует с наличием опухоли, степенью её распространения и регрессией в ходе терапии. Онкомаркёры определяются, как правило, в сыворотке крови иммуноферментными методами.

Плацентарные антигены	ХГЧ, плацентарный лактоген
Онкофетальные антигены	α -Фетопротеин, РЭА
Мембраноассоциированные антигены	СА 19-9, СА 15-3, СА 125, СА 72-4, СА 242 и др.
Метаболические маркёры	Cyfra 21-1, нейрон-специфическая енолаза, β_2 -микроглобулин

Онкомаркёры не обладают 100% чувствительностью и специфичностью, что ограничивает возможность их применения в первичной диагностике онкологических заболеваний. Большинство из них используется для мониторинга течения заболевания, оценки эффективности терапии, выявления остаточных опухолей или рецидивов и прогнозирования динамики заболевания. Одновременное использование нескольких онкомаркёров может повысить чувствительность анализа.

Онкомаркёры сыворотки крови

Онкомаркёр	Диагностическая ценность
Простатспецифический антиген (ПСА)	Гликопротеин, секретируется клетками простаты, в норме функционирует как сериновая протеаза, снижающая вязкость спермы. Существует корреляция между концентрацией ПСА в крови и степенью злокачественности рака предстательной железы. Используется для скрининга рака предстательной железы (оценка целесообразности проведения биопсии), ранней диагностики рецидива заболевания, контроля эффективности терапии
α -Фетопротеин	Эмбриональный гликопротеин, один из основных маркёров состояния плода при мониторинге беременности. Структурно сходен с альбумином и выполняет в организме плода аналогичные функции: поддержание онкотического давления крови плода; предохранение плода от иммунной агрессии материнского организма; связывание материнских эстрогенов. У взрослых увеличение уровня α -фетопротеина наиболее часто является следствием хронических гепатитов, гепатоцеллюлярной карциномы или опухолей герминогенных клеток. Используется для оценки прогноза и эффективности терапии при гепатоцеллюлярной карциноме
Хорионический гонадотропин человека (ХГЧ)	Гликопротеин, в норме синтезируется в трофобластах плаценты в течение беременности. У мужчин и небеременных женщин содержание ХГЧ может повышаться при опухолях трофобласта, герминогенных опухолях, пузырном заносе, хорионкарциноме, мелкоклеточном раке лёгких

Продолжение таблицы

Онкомаркёр	Диагностическая ценность
Раково-эмбриональный антиген (РЭА)	<p>Эмбриональный гликопротеин, образуется в печени, поджелудочной железе и ЖКТ плода; в небольших количествах выявляется в крови и во многих тканях взрослого организма.</p> <p>Оценивается для мониторинга течения заболевания и эффективности терапии при раке толстой кишки, раке желудка, раке молочной железы. При наличии отдалённых метастазов точно отражает активность болезни и позволяет распознать и прервать неэффективную терапию. Не используется в ранней диагностике вышеперечисленных опухолей</p>
Раковый антиген 15-3 (СА 15-3)	<p>Гликопротеин, применяется для мониторинга течения рака молочной железы и оценки эффективности терапии, наибольшая чувствительность отмечается при метастазах в печень и кости. Не используется в ранней диагностике</p>
Раковый антиген 19-9 (СА 19-9)	<p>Фрагмент гликолипида, обнаруживается в эпителии органов ЖКТ плода. У взрослых выявляется в небольших количествах в поджелудочной железе, печени, лёгких.</p> <p>Используется для дифференциальной диагностики рака поджелудочной железы, однако повышенные уровни СА 19-9 наблюдаются при доброкачественных заболеваниях (особенно при холестазах), что ограничивает диагностическое использование маркера, особенно на ранних стадиях заболевания. Определение СА 19-9 также оправдано в контроле эффективности терапии рака толстой кишки (в сочетании с РЭА) и рака желудка (в сочетании с РЭА и СА 72-4)</p>
Раковый антиген 125 (СА 125)	<p>Гликопротеин, в норме СА 125 присутствует в тканях плода, у взрослых — в мезотелии брюшной и плевральной полостей, тканях эндометрия. Используется для дифференциальной диагностики опухолей малого таза (рак яичников), оценки эффективности лечения и раннего выявления рецидива. Часто применяется в сочетании с HE 4. Возможно физиологическое повышение концентрации СА 125 в период менструации и при беременности. Не используется в ранней диагностике</p>
Секреторный белок 4 эпидидимиса человека (HE 4)	<p>Гликопротеин, в небольших количествах вырабатывается клетками эпителия репродуктивных органов, органов верхних дыхательных путей, поджелудочной железы.</p> <p>Используется для дифференциальной диагностики опухолей малого таза и мониторинга рецидивов рака яичников</p>
Раковый антиген 72-4 (СА 72-4)	<p>Гликопротеин, обнаруживается в эпителиальных клетках плода, может быть использован для оценки эффективности терапии рака желудка (в сочетании с СА 19-9 и РЭА). СА 72-4 также используется в диагностике и оценке эффективности терапии муцинозного рака яичников (совместно с СА 125)</p>
Раковый антиген 242 (СА 242)	<p>Гликопротеин, который в большом количестве вырабатывается опухолевыми клетками органов ЖКТ.</p> <p>Используется для дифференциальной диагностики доброкачественных заболеваний ЖКТ и злокачественных опухолей поджелудочной железы, толстой и прямой кишки; мониторинга эффективности терапии</p>

Окончание таблицы

Онкомаркёр	Диагностическая ценность
Суфра 21-1	Растворимый фрагмент цитокератина 19, независимый прогностический фактор у больных плоскоклеточным раком лёгкого в I стадии. Используется для оценки прогноза течения плоскоклеточного рака лёгкого и рака мочевого пузыря
Нейрон-специфическая енолаза	Гликолитический фермент (2-фосфо-D-глицератгидролаза), присутствует в высоких концентрациях в нейронах и нейроэндокринных клетках. Используется для мониторинга течения заболевания у больных мелкоклеточным раком лёгкого и при диагностике нейробластом у детей
Хромогранин А	Кислый растворимый белок, присутствующий в хромоаффинных гранулах нейроэндокринных клеток. Используется для диагностики нейроэндокринных опухолей, включая карциноид, феохромоцитому, нейробластому, медуллярный рак щитовидной железы, некоторые опухоли гипофиза. Концентрация хромогранина А в сыворотке крови коррелирует с размером опухоли и широко используется для прогноза эффективности лечения
Белок S 100	Белок, который экспрессируется преимущественно астроглиальными клетками ЦНС, а также клетками меланомы. Используется при диагностике рецидивов у пациентов со злокачественной меланомой, а также является ранним маркёром мозговых повреждений в перинатальной диагностике
Антиген плоскоклеточной карциномы	Белок, участвующий в регуляции дифференцировки нормального плоскоклеточного эпителия. Используется при оценке эффективности терапии и прогноза течения рака шейки матки. В ранней диагностике не применяется
β_2 -Микроглобулин	Полипептид, уровень его в крови отражает скорость деления и деградации лимфоцитов. Используется для прогноза течения заболевания при множественной миеломе и лимфоидных опухолях

Онкомаркёры кала и мочи

Онкомаркёр	Биоматериал	Диагностическая ценность
Опухолевая M2-пируваткиназа	Кал	Пируваткиназа в форме димера, которая освобождается из опухолевых клеток. Отмечается прямая корреляция между концентрацией онкомаркёра и злокачественностью процесса при развитии предраковых заболеваний и рака толстой кишки
Антиген рака мочевого пузыря (UBC)	Моча	Смесь растворимых фрагментов 8 и 18 цитокератинов, нерастворимых каркасных белков эпителиальных клеток. Высокие концентрации UBC в моче определяются при раке мочевого пузыря. Используется для дифференциальной диагностики при микрогематурии, мониторинга терапии рака мочевого пузыря



Предметный указатель

- Агглютинин 305
 Агрекан 275, 278, 279
 Аденилатциклаза 39, **41**, 42, 45, 50, 129, 138, 144, 215, 227, 229, 230, 250, 327
 Аденозин 42, 218, 219, 345
 S-Аденозилгомоцистеин 186, 220, 244
 S-Аденозилметионин 184, 186, 220, 244
 Аденозинмонофосфат циклический 41
 Адипонектин 286
 Адреналин 32, 42, 72, 222, 268, 302
 Адrenoхром 72
 Аквапорин 42, 138, 144, 203, 301
 Актин 39, 95, 236, **237**, 239, 242, 247–249
 Актинин 236, 239, 242
 Акцелерин 104
 Аланин 97, 133, 150, 159, 166, 169, 258, 269, 329
 Аланинаминотрансфераза 175, 177, 178, 198, **199**, 241, 312,
 Алкалоз **90**, 141, 165
 Алкалурия 154
 Алкогольдегидрогеназа 194
 Аллизин 261–263, 269
 Альбумин 84, 121, 142, 157, 158, 163, 164, 176, 177, 198–200, 231, 232, 301, 319, 321, 329
 Альбуминурия 142, 158
 Альдостерон 90, 141, 142, 146, 152, 302
 Алюминий 290
 Амелогенин 284
 Амилаза
 – панкреатическая 159
 – слюны 303, 307, 312
 Аминоацил-тРНК-синтетаза 78
 Аминолевулинатсинтаза 100
 Аммиак 85, 150, 154, 163, 165–169, 204, 235
 Аммонификация 188
 Аммония урат 160
 Ангиотензин 86, 126, 138, 152, 262, 306, 322
 Ангиотензиноген 86, 152, 164, 306
 Анилин 186
 Анкирин 95
 Аннексин V 106
 Антиген **75**, 81
 – Kell 110
 – Rh 110
 – групп крови 109, 110
 – плоскоклеточной карциномы 348
 – простатспецифический 346
 – рака мочевого пузыря 348
 – раково-эмбриональный 347
 Антикоагулянт волчаночный 78
 Антиоксидант 67
 Антипорт 20
 Антитело 75, 76
 α_2 -Антиплазмин 86, 107
 α_1 -Антитрипсин 72, 86, 106, **130**, 164, 200, 266, 269
 Антитромбин 106
 α_1 -Антихимотрипсин 86
 Анурия 153
 Апоферритин 316
 Аргиназа 121, 167, 168, 325, 327
 Аргинин 65, 121, 125, 127, 129, 150, 164, 167, 168, 169, 244, 271, 294
 Аргининосукцинат 167, 168
 Аргининосукцинатлиаза 167, 168
 Аргининосукцинатсинтаза 167, 168
 Арилсульфатаза A 217
 Ароматаза 180, 339
 Аррестин 51, 229
 Аспарагин 135, 165
 Аспартатаминотрансфераза 177, 198, **199**, 251, 252, 311
 Ателектаз 116
 Ацетальдегид 194, 197
 Ацетальдегиддегидрогеназа 194–196, 225
 Ацетанилид 186
 Ацетат 90, 194, 220, 299
 Ацетил-SКоА-карбоксилаза 42
 Ацетилгалактозамин 275, 277, 304
 Ацетилгидразин 192
 Ацетилглюкозамин 275, 277, 279, 304
 Ацетилглюкозамин-4(6)-сульфатаза 279, 280
 Ацетилглюкозаминидаза 279
 Ацетилирование 46, 179, 184, **186**
 Ацетилсульфаниламид 192
 Ацетилтрансфераза 36, **47**, **186**, 190
 Ацетилхолин 22, 34, 125, 218, 219, **220**, 225, 248, 302
 Ацетилхолинэстераза 220
 Ацетилцистеин 61
 Ацидоз **90**, 133, 141, 154, 197
 Ацидурия 154, 159
 Ацил-SКоА-синтетаза 49
 Ацилглюкуронид 192
 Баланс азотистый 155
 Барий 290
 Барьер
 – аэрогематический 113, **114**, 119
 – гематосаливарный 298, 303
 – гематознцефалический **203**, 205, 221, 232, 280

Белок

- 14-3-2 211
 - 4.1 95
 - С 106
 - С-реактивный 311
 - Сар Z 239
 - G 37
 - Gla 286
 - S 106
 - S-100 211, 348
 - Z 178
 - адаптерный 34, **40**, 52
 - Бенс-Джонса 158
 - костный морфогенетический 33, 273
 - Мура (S-100) 211, 348
 - основной миелина 215
 - протеолипидный 215
 - секреторный эпидидимиса HE 4 347
 - сурфактанта 117, 118
 - Тамма–Хорсфалля 157
 - теплового шока 36, 81
- Бензиламин 222
 Бетаглицин 278
 Бигликан 278, 284
 Бикарбонат 89, 90
 Бикунин 278
 Биливердин 102
 Билирубин 86, 102, 155, 158, 170, 176–179, 185, 198
 Билирубинурия 158
 2,3-Бисфосфоглицерат 93, **99**
 Бомбезин 170
 Брадикинин 302, 306
 Бревикан 278, 279
 Брушит 160, 310
 Вазопрессин 42, 138, 142, 144, 152, 154, 203, 227
 Валин 97, 99, 150, 269, 327
 Вевеллит 160
 Ведделлит 160
 Версикан 278, 279
 Взрыв респираторный 62
 Виллин 239
 Виментин 78, 236
 Витлокит 160
 Витронектин 284
 Вода метаболическая 135
 Время протромбиновое 198, **200**
 Галактоза 135, 163, 164, 209, 217, 261, 262, 275, 279, 304, 305
 Галактозидаза 209, 279, 280
 Галактозилглюкоза 261, 262
 Галактозилцерамидаза 209, 210, 217
 Галактозо-6-сульфатаза 279, 280
 Галактоцереброзид 208
 Галогенирование 180
 Ганглиозид 204–206, **208**
 Гаптоглобин 86, 94, 177
 Гастрин 22, 171, 291
 Гексозаминидаза 209, 279
 Гельсолин 239
 Гем 86, 92, 96, 98, **100–102**, 129, 176, 183, 327
 Гематокрит 85
 Гемоглобин 60, 86, 89, 91, 93, 94, **96–99**, 113, 115, 121, 151, 176, 198, 240, 315–317, 319, 327, 329
 - гликозилированный 97
 Гемоксигеназа 92, 102
 Гемолиз эритроцитов 94, 141
 Гемопексин 86, 274
 Гемосидерин 316–318
 Гемосидероз 316
 Гемохроматоз 316
 Гентингтин 71
 Гепаран-N-сульфатаза 279, 280
 Гепарансульфат 272, 276, 278, 280
 Гепарин 106, 147, 271, 276, 277, 285
 Гепсидин 317, 318
 Гефестин 315, 317
 Гиалуронидаза 280
 Гидратация 135
 8-Гидроксиаденин 66
 Гидроксиаллизин 261, 262, 264
 Гидроксиапатит 259, 283, 284–286, 289, 304
 8-Гидроксигуанозин 66
 5-Гидроксииндолацетальдегид 223
 Гидроксил анион 59
 Гидроксил радикал 59, 62, 63
 Гидроксилизин 257, 258, 261, 268, 287
 Гидроксилирование 180, 181, 190
 Гидроксиметилбилан 101
 Гидроксиметилглутарил-SKoA-редуктаза 49
 Гидроксипролин 257, 258, 265, 287
 Гидроксипролиноксидаза 265
 5-Гидрокситриптофан 223
 7-Гидроксихолестерол 174
 Гидропероксид 63
 Гиперальдостеронизм 154
 Гипераммониемия 169
 Гипербилирубинемия 177
 Гипергликемия 97, 140, 326
 Гипериммуноглобулинемия поликлональная 77
 Гиперкалиемия 141
 Гиперкальциемия 154, 292
 Гиперкальциурия 160
 Гиперлипидемия 140, 197
 Гипернатриемия 139
 Гипероксалурия 155, 160
 Гиперпаратиреоз 160, 292
 Гиперпротеинемия 140
 Гиперстенурия 153

- Гипертиреоз 155
 Гиперурикозурия 160
 Гиперфосфатемия 292
 Гипоальбуминемия 87
 Гипоальдостеронизм 141
 Гипокалиемия 90, 141, 324
 Гипокальциемия 324
 Гипокортицизм 147
 Гипомагниемия 324
 Гипонатриемия 138, 140
 Гипоксантин 60
 Гипостенурия 153
 Гипоцитратурия 160
 Гистамин 22, 76, 79, 218, 219, 222, **225**
 Гистаминметилтрансфераза 225
 Гистатин 304, 305, 309
 Гистидин 64, 98, 99, 100, 159, 166, 225, 304
 Гистидиндекарбоксилаза 225
 Гистон 46, **47**, 77
 Гликоген 164, 204, 235, 240, 245, 246, 307
 Гликогенсинтаза 42
 Гликозаминогликан 106, 160, 255, **275–280**
 Гликозилтрансфераза 108
 Гликозилфосфатидилинозитол 16, 17
 Гликокаликс **13**, 142
 Гликопротеин β_2 78
 Гликосфинголипид 208
 Гликофорин 95
 Глицерол 133, 140, 164, 203, 235
 Глицин 69, 101, 133, 159, 166, 173, 174, 184, 187, 188, 189, 192, 244, 258, 265, 271, 304, 334
 Глицинамидинотрансфераза 244
 Глобозид 208
 Глоботриаозилцерамид 209
 Глобулин
 - связывающий половые гормоны 86
 - тироксинсвязывающий 86
 Глутаматдегидрогеназа 166–168, 235
 Глутаматдекарбоксилаза 224
 γ -Глутамилтранспептидаза 177, 199
 Глутамин 133, 135, 154, 165, 166, 169, 184, 187, 204, 224, 304
 Глутаминаза 133, 166, 224
 Глутаминсинтетаза 166, 224, 325
 Глутаредоксин **67**, 69
 Глутатион 61, 67, 68, **69**, 70, 71, 94, 179, 184, 187, 197, 262, 323
 Глутатионирование 179, 184, **187**
 Глутатионпероксидаза 67, **68**, 70, 71, 307, 308
 Глутатионредуктаза **68**, 69, 94
 Глутатионтрансфераза 179, 184, 187, 190
 Глюкагон 32, 42, 146, 291
 Глюкоза
 - обмен 93, 99, 133, 135, 159, 163, 166, 203, 204, 209
 - плазмы крови 85, 245, 246
 - реабсорбция 143
 - слюны 298
 - цереброспинальной жидкости 231, 232
 Глюкозидаза 209
 Глюкозилцерамид 44
 Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа 94
 Глюкозурия 158, 326
 Глюкокиназа 163
 Глюкоцереброзид 208, 210
 Глюкуронатсульфатаза 279
 β -Глюкуронидаза 279, 280, 311
 Глюкуронилтрансфераза 176, 177, **185**, 190
 Глюкуронирование 179, 184, **185**
 Гонадотропин хорионический 346
 Гормон
 - адренокортикотропный 42, 138, 226
 - антидиуретический 42, 138, 142, 144, 152, 154, 203, 227
 - антимюллеров 82
 - гонадотропин–рилизин 230
 - лютеинизирующий 230
 - меланоцитстимулирующий 226
 - соматотропный 33, 146, 266, 291, 321, 322, 340
 Гуанидинацетат 244
 Гуанидинацетатметилтрансфераза 244
 Гуанилатциклаза **43**, 44, 102, 124, 125, 129
 Гуанозинмонофосфат циклический 43
 Давление
 - гидростатическое 145, 146, 156
 - онкотическое 137, 146, 156
 - осмотическое 136, 137
 Деацетилаза гистоновая 36, **47**, 72
 Деацетилирование 46
 Дезалкилирование 180, 181, 190
 Дезоксигемоглобин 98
 Дезоксипиридинолин 264, 287
 Декорин 275, 278, 284
 Демиелинизация 71
 Дентин 283, 285, 286, 290, 330
 Деполяризация 212, 213
 Дерматансульфат 276, 277, 278, 280
 Дерматомиозит 78
 Десмин 236, 239
 Десмозин 264, 269, 284
 Дестрин 239
 Десульфирование 180, 190
 Дефосфорилирование 37, **40**
 Диальдегид малоновый 63, 65
 Диацетилгидразин 192
 Диацилглицерол 44, 45, 125, 138, 230, 302
 5,6-Дигидроксицитозин 66
 Дигидросфингозин 207
 Дигидротестостерон 35
 Дигидроцерамид 207
 Димеризация пиримидинов 66

- Диметилсульфоксид 188
 Динорфин 226
 Дипальмитоилфосфатидилхолин 116
 Диспротеинемия 85, 87
 Дистробревин 241
 Дистрогликан 241
 Дистрофин 241
 Дисульфидредуктаза 65
 Диурез 153, 156
 Диффузия
 – облепчённая 19, 20, 149, 150, 203, 232
 – простая 19
 Дофамин 42, 187, 218, 219, 221, 225, 227, 268, 302
 Дофамин- β -гидроксилаза 221
 Енолаза нейрон-специфическая 346, 348
 Желатиназа 274
 Железо 86, 97, 100, 182, 265, 305, 315, 322
 Жидкость
 – бронхоальвеолярная 118
 – десневая 298, 300, 312
 – интерстициальная 115, 146, 203
 – суставная 277
 – цереброспинальная 203, 204, 231–232
 Закон
 – Вант–Гоффа 136
 – Фика 113
 Заман 220
 Зарин 220
 Застёжка лейциновая 48
 Зеаксантин 69
 α -L-идуронидаза 279, 280
 Идуронат-2-сульфатаза 279, 280
 Изодесмозин 264, 269
 Изопрен 17
 Изопренилирование 17
 Изостенурия 153
 Изоцитратдегидрогеназа 68
 Иммуноглобулин 76, 86, 232
 Индикан животный 189
 Индоксил 189
 Индол 185, 188, 189
 Инозитолтрифосфат 22, 44, 125, 138, 230, 302
 Инсулин 22, 32, 33, 146, 203, 219, 235, 266, 286, 291, 321, 322
 Инсулятор 46
 Интегрин 52, 256, 265, 271, 272, 341, 343
 Интерлейкин 49, 82
 Интерферон 82
 Инулин 143, 156
 Йод 328
 Кавеолин 241
 Кадаверин 179, 188
 Е-Кадгерин 343
 Каллидин 306
 Калликреин 107, 266, 304, 306
 Кальмодулин 45, 122, 248, 249
 Кальпонин 239
 Кальсеквестрин 248
 Кальциноз 292
 Кальцитонин 148, 288, 291, 293
 Кальцитриол 35, 148, 288, 291
 Кальция
 – билирубинат 172
 – оксалат 155, 160, 292
 – пирофосфат 292
 – фторид 290
 Камень зубной 299, 310
 Канцероген 338–339
 Карбаминогемоглобин 91
 Карбамоилфосфат 167–169
 Карбамоилфосфатсинтетаза 167, 168, 205
 Карбоангидраза 22, 89, 91, 92, 299, 307, 308
 Карбоксигемоглобин 92, 97
 Карбоксимиоглобин 240
 Карбонатит 160, 290
 Кардиолипид 78
 Кардиотропин 82
 Каротин 69
 Карнозин 61
 Каспаза 56, 130
 Каталлаза 61, 62, 67, 68, 70, 194–196, 307, 308, 315
 β -Катенин 333, 335, 339, 343
 Катепсин 266, 287, 291, 294, 304, 307
 Катехин 69
 Катехол-О-метилтрансфераза 222
 Кератан 275
 Кератансульфат 276–278, 280
 Кетоацидоз 90, 159
 α -Кетоглутарат 133, 165, 166, 224, 262
 Кетонурия 158
 3-Кетосфинганин 207
 Кефалин 14, 15
 Киназа
 – лёгких цепей миозина 45, 129, 248
 – янус 56
 Кининоген 107, 133
 Кислород синглетный 59, 62, 102
 Кислота
 – аминолевулиновая 101
 – γ -аминомасляная 64, 165, 197, 204, 218, 219, 224, 227, 228,
 – арахидоновая 79, 127, 129, 206, 230
 – аскорбиновая 68, 69, 203, 221, 262
 – аспарагиновая 133, 135, 167, 211, 218, 258, 271, 285, 286, 321
 – N-ацетилнейраминавая 304, 305
 – ацетилсалициловая 192
 – бензойная 169, 187
 – ванилилминдальная 222
 – гентизиновая 192

- гиалуриновая 255, 271, 276, 277, 284
 - 5–гидроксииндолуксусная 223
 - гипохлорная 62
 - гиппуровая 169, 187
 - гликодезоксихолева 173
 - гликохолева 173, 174
 - глутаминовая 69, 97, 133, 135, 166, 167, 211, 218, 219, 224, 225, 227, 258, 285, 286, 321
 - глюкуроновая 163, 176, 179, 188, 275, 279
 - дегидроаскорбиновая 221
 - дезоксихолева 173, 174
 - идуроновая 275, 279
 - изоникотиновая 192
 - индоксилсерная 189
 - γ -карбоксиглутаминовая 284
 - 7-кетолитохолева 173, 174
 - линолева 205
 - линоленовая 205
 - липоева 68, 69
 - литохолева 173, 174
 - метилимидазолуксусная 225
 - миристиновая 17
 - мочевая 60, 61, 68, 85, 143, 155, 163, 165, 298
 - муравьиная 179
 - ортокремниевая 330
 - пальмитиновая 17
 - ретиноева 262
 - салициловая 192
 - салицилуrowая 192
 - серная 179
 - сиаловая 151
 - тауродезоксихолева 173
 - таурохолева 173, 174
 - уксусная 179, 186
 - фенолглюкуроновая 188
 - фенолсерная 188
 - фитановая 217
 - фитиновая 322
 - фосфатидная 15, 163
 - 3'-фосфоаденозин-5',-фосфосерная 184, 188, 277
 - хинолиновая 223
 - церотиновая 26
 - цис–ретиноева 35, 36
 - хенодезоксихолева 174
 - холановая 173
 - холева 173, 174
- Клатрин 25
- Клиренс
- креатинина 156
 - фильтрационный 156
- Кобаламин 327
- Кобальт 327
- Когезия 134
- Коллаген 105, 124, 126, 142, 255, **257–268**, 271, 272, 283–286, 289, 294, 315, 319, 320
- Коллагеназа 265, 274
- Кольцо
- Кайзера–Флейшера 320
 - корриновое 327
 - пиррольное 100
 - порфириновое 98, 100
- Комплекс
- Arg2/3 239
 - дистрофин–ассоциированный гликопротеиновый 241
 - протромбиновый 104
 - саркогликановый 241
 - теназный 104
 - тропониновый 237, 249
- Комплемент **79**, 86
- Конвертаза 117
- Конденсация альдольная 263
- Коннектин 236, 239
- Константа
- диссоциации 134
 - диэлектрическая 134
- Копропорфирин 178
- Копропорфириноген 101
- Кортактин 239
- Кортизол 35, 312
- Кофилин 239
- Коэффициент
- де Ритиса 199
 - диффузии 113
 - молярный кальциево-фосфатный 289
- Креатин 235, **243–245**
- Креатинин 85, 143, 155, 156, 165, 170, 172, 244, 252
- Креатинфосфат 140, 205, 235, 243–245
- Креатинфосфокиназа 235, 241, 243, 251, 252
- Крезол 179, 188, 310
- Кремний 330
- Криоглобулин 78
- Ксантин 60, 160
- Ксантинооксидаза 60, 121
- Ксеростомия 300
- Ксилоза 275
- Кутикула зуба 309
- Лактат
- обмен 93, 99, 133, 203, 204, 235, 246, 342
 - плазмы крови 85, 88
 - слюны 298, 299
 - цереброспинальной жидкости 231, 232
- Лактатацидоз 90
- Лактатдегидрогеназа 251, 252
- Лактоген плацентарный 346
- Лактоза 135
- Лактопероксидаза 307, 308
- Лактоферрин 78, 305, 309, 317

- Ламинин 241, 270, 272, 278, 284, 285
 Леван 310
 Лейморфин 226
 Лептин 291, 305
 Лецитин 14, 15, 170, 172, 217
 Лигандин 178
 Лизоцим 157, 158, 307, 311
 Ликопин 69
 Лизилгидроксилаза 262, 265
 Лизилоксидаза 259, 261, 262, 265, 268, 269, 320
 Лизин 64, 65, 97, 99, 150, 179, 258, 259, 261, 263, 268, 269, 294, 304
 Лизиннорлейцин 263, 269
 Лимфокин 82
 Липаза
 – гормончувствительная 42
 – лингвальная 303, 307, 308
 Липоксигеназа 60
 Липополисахарид бактериальный 122
 Липотропин 226
 Липофусцин 178
 Люмикан 278
 Лютеин 69
 α_2 -Макроглобулин 86, 106, 107, 157, 200
 Магний 323
 Малат 167, 168, 197
 Малатион 220
 Малик-фермент 68
 Мальтаза 307
 Мальтоза 140, 307
 Манганизм 325
 Маннитол 140, 156
 Манноза 275
 Марганец 265, 290, 325, 327
 Матрилизин 274
 Медь 86, 172, 262, 265, 268, 269, 270, 319–320, 322, 327
 Мезобилирубин 102
 Мезобилирубиноген 102
 Меланин 319
 Мелатонин 222
 Металлопротеиназа матриксная 128, 130, 274, 285, 311
 Метанол 179
 Метгемоглобин 94, 97
 Метилгистамин 225
 Метилгуанин 338
 Метилимидазолацетальдегид 225
 Метилирование 46, 179, 183, 186
 Метионин 64, 65, 88, 188, 327, 329
 Метионин- γ -сульфоксидредуктаза 65
 Метмиоглобин 240
 Меторфамид 226
 Миелин 13, 15, 118, 215–217, 232
 Миелопероксидаза 62, 78, 307, 308
 Микроальбуминурия 158
 β_2 -Микроглобулин 87, 157, 158, 346, 348
 Микросателлиты 344
 Микрофиламент 236
 Минерализация 291
 Миоаденилаткиназа 243
 Миоглобин 100, 121, 142, 176, 198, 240, 252, 315–317
 Миоглобинурия 240
 Миозин 125, 129, 236, 247–249
 Миофибрилла 238, 242
 Миристоилирование 17
 Мицелла слюны 298
 Мишень рапамицина 55
 Мобилферрин 317
 Молибден 290, 325
 Момент дипольный 134
 Моноаминоксидаза 60, 71, 222, 223
 Монокин 82
 Монооксид
 – азота 19, 41, 43, 44, 59, 61, 62, 121–125, 128, 129, 230
 – углерода 92, 183
 Мочевина 136
 – мочи 155
 – обмен 203
 – плазмы крови 85
 – реабсорбция 142, 143
 – синтез 163, 165
 – слюны 298, 303
 Моззин 239
 Муцин 124, 170, 298, 300, 304, 305, 309
 НАДФН-оксидаза 60, 61, 62, 195
 Налёт зубной 309
 Натрия бензоат 187
 Небулин 239
 Нейроальбумин 211
 Нейроглобулин 211
 Нейрокан 278, 279
 Нейрокинин 230
 Нейроколлаген 211
 Нейросклеропропротеин 211
 Нейростромин 211
 Нейротензин 322
 Нейроэластин 211
 Неозндорфин 226
 Нестабильность микросателлитная 344
 Нидоген 270, 272, 284, 285
 Никотин 302
 Никтурия 153
 Нитратредуктаза 307, 308
 Нитритредуктаза 307, 308
 Нитрозоний 123
 Нитрозопероксикарбонат 123
 Нордреналин 126, 186, 218, 219, 221–222, 225, 268, 302

- Ноцицептин 226, 227
 Овершут 213
 Окисление
 – липидов перекисное 61, **63**, 71, 72
 – микросомальное 181–183
 Оксалоацетат 168, 197,
 Оксигемоглобин 91, 92, 121
 Оксимиоглобин 240
 Олигурия 153
 Онкоген 333, 336, 344
 Онкомаркер 346
 Онкостатин 82
 Опсонирование иммунное 76
 Орнитин 121, 150, 164, 167, 184, 244
 Орнитинкарбамоилтрансфераза 167, 168
 Орозомукоид 86
 Осмоляльность 137, 138, 140
 Осмолярность 137, 139, 140
 Осмос 136
 Основание шиффово 63, 65, 263
 Остеоадерин 278
 Остеоглицин 278
 Остеокальцин 286, 287
 Остеомаляция 154
 Остеон 283
 Остеонектин 284–286
 Остеонидоген 270
 Остеопонтин 284, 285, 287
 Остеопротегерин 287, 293, 294
 Отношение международное нормализованное 200
 Палец цинковый 36, **49**, 321
 Пальмитоилацилтрансфераза 17
 Пальмитоилирование 17
 Пальмитоилтиоэстераза 17
 Парапротеинемия 85
 Паратгормон 146, 148, 288, 293, 294, 324
 Паротин 291, 303, **306**
 Пелликула зуба 303–305, 309
 Пендрин 328
 Пептид
 – E 226
 – F 226
 – вазоинтестинальный 128
 – кортикотропиноподобный промежуточный 226
 – предсердный натрийуретический 43, 144
 – циклический цитруллинированный 78
 Перехват Ранвье 214–216
 Перлекан 278, 279
 Пероксидаза 61, 315
 Пероксид анион 59
 Пероксид водорода 59, 94
 Пероксинитрит 59, 62, 67, 123
 Пероксиредоксин 67
 Перфорин 75
 Пиридинолин 264, 265, 287
 Пирофосфатаза 287, 292
 Пируват
 – обмен 166, 203, 246
 – плазмы крови 85
 – слюны 299
 Пируватдегидрогеназа 42
 Пируваткиназа опухолевая 348
 Плазмалоген 206
 Плазмин 86, 107, 130, 266
 Плазминоген 86, 107
 Плектин 239
 Полимиозит 78
 Полиурия 153
 Порин 16
 Порфобилиноген 101
 Потенциал
 – действия аксональный 213, 214, 216, 218, 228, 248, 250
 – покоя 212
 – репликативный 343
 – трансмембранный 19, 43, 140, 150, 165, 207
 Преальбумин 86, 198
 Предспайк 213
 Пренилирование 17
 Препроколлаген 260, 266
 Препроэндотелин 126, 127, 129
 Проакцелерин 104
 Проба
 – Пытеля–Квика 187
 – Реберга 156
 – Сулковича 154
 Проведение сальтаторное 216
 Продинорфин 226
 Прогестерон 35, 36, 86, 146, 306
 Пролилгидроксилаза 262, 265
 Пролин 64, 150, 258, 261, 268, 269, 273, 304
 Прокколлаген 258, 260
 Проконвертин 104, 163
 Промотор 46
 Проопиомеланокортин 226
 Пропердин 86
 Проренин 152
 Простациклин 35, 126, 128
 Протеинкиназа 40
 – A **42**, 50, 127, 129, 144, 227, 250
 – B 55
 – C 44, **45**, 127, 211, 229
 – G 43
 – митоген-активируемая 53, **54**, 102, 151, 215, 333, 343
 Протеинурия 149, 157, 158
 Протеинфосфатаза 40
 Протеом 46
 Протоонкоген 333

- Протопорфирин 101
 Протопорфириноген 101
 Протромбин 104, 105, 163, 200
 Профилин 239
 Прозндотелин 127, 129
 Прознкефалин 226
 Психозин 210, 217
 Путресцин 179, 188
 Рабдомиолиз 141, 157
 Радикал
 – липопероксидный 63
 – свободный **59**
 Радиксин 239
 Рапамицин 55
 Рафт липидный **18**, 44
 Реабсорбция 143
 Реакция
 – акросомальная 72
 – Фентона 60, 62, 67, 102
 – Хабера–Вайса 60
 Регуляция эпигенетическая 46
 Ремоделирование
 – лёгких 118, 126, 128
 – костной ткани 291–292
 Ренин 42, 86, 133, **152**, 219, 303, 306
 Реполяризация 213
 Ретинол 86, 291
 РНК-полимераза II 47
 Роданаза 184, 187
 Сайленсер 46
 Сайленсинг 46
 Саркомер 238, 239, **242**, 247
 Саркоплазма 240
 Саркоспан 241
 Свинец 290
 Связь
 – альдиминная 263
 – амидная 206
 – водородная 49, 134,
 – гликозидная 66, 307, 310
 – дисульфидная 69, 94, 103, 118, 270, 271
 – карбаминовая 91
 – пиридиновая 264
 – тиоэфирная 17
 – фосфамидная 292
 – фосфоэфирная 14, 41
 Секретин 170, 171
 Селен 329
 Селенозис 329
 Селенометионин 329
 Селеноцистеин 329
 Семихинон-радикал 60
 Серглицин 278
 Серебро 290
 Серин 133, 207, 220, 258, 275, 286, 292, 304,
 305
 Серинпальмитоилтрансфераза 206, 207
 Серотонин 32, 128, 197, 218, 219, 222, **223**, 225
 Сиалопротейн костный 284, 285, 287
 Сиалорея 300
 Симпорт 20
 Синдекан 270, 271, 278
 Синтрофин 241
 Скатокил 189
 Скатола 185, 188, 189, 310
 Склеростин 287
 Сладж билиарный 172
 Соматомедин 266
 Соматостатин 22
 Сорбитол 140
 Спайк дендритный 214
 Спектрин 95, 239
 Стазерин 298, 305
 Стеркобилин 102, 176, 177
 Стеркобилиноген 102, 176
 Стрептокиназа 105
 Стресс окислительный **61**, 94
 Стромелизин 274
 Стронций 290
 Струвит 160
 Субстанция Р 219, 227, **230**
 Сульфатид 208
 Сульфатирование 179, 184, **185**
 Сульфоокисление 180
 Сульфотрансфераза 185, 190
 Сульфоцереброзид 207
 Супероксид анион-радикал 59
 Супероксиддисмутаза 60, 61, 62, 67, **68**, 70, 71,
 307, 308, 325
 Сурфактант 114, **116–120**
 Сфинганин 207
 Сфингозин 44, 206
 Сфинголипидоз 209
 Сфингомиелин 15, 206, **207**, 217
 Сфингомиелиназа 207, 210
 Сфингомиелинсинтаза 207
 Сыворотка крови 85
 Таннин 304
 Таурин 150, 173, 174, 184, 187
 Тахикинин 230
 Тела кетоновые 133, 144, 163, 164, 197, 205,
 235, 292
 Теломера 343
 Теломераза 343
 Телопептид 261, 263, 265, 287
 Тельце Хайнца 94
 Тенасцин **270**, 271, 278
 Тестикан 278
 Тестостерон 35, 180, 286, 340
 Тетрапиррол 100
 Тимингликоль 66
 Тиоредоксин 67

- Тиоредоксинредуктаза 67
 Тиреоглобулин 328
 Тиреотоксикоз 328
 Тирозилхинон 262
 Тирозин 123, 164, 179, 185, 188, 221, 262, 305
 Тирозингидроксилаза 221
 Тирозинкиназа рецепторная 33, 34, 40, 52, 53
 Тироксин 35, 36, 86, 291, 306, 322, 328
 Титин 236, 239
 Токоферол 67, 68, 69
 Тоничность 136
 Трабекула 283
 Трансглутаминаза 103, 271, 285
 Транскортин 86
 Транскриптом 46
 Транскупреин 319
 Транспорт
 – первично-активный 19, 21, 147, 148
 – вторично-активный 19, 24, 145, 147–150
 Транстиретин 86
 Трансферрин 25, 67, 86, 158, 163, 164, 203, 315–317, 321
 Тредмиллинг 237
 Треонин 292, 304, 327
 Трийодтиронин 86
 Трипсин 86, 106, 304, 326
 Триптофан 64, 189, 223
 Триптофангидроксилаза 223
 Тромбин 103, 104–106, 130
 Тромбокиназа 104, 105
 Тромбоксан А2 128
 Тромбомодулин 106, 278
 Тромбопластин 104, 200
 Тромбопоэтин 82
 Тромбоспондин 278, 284, 285, 344
 Тропоколлаген 259–261, 265, 284
 Тропомиозин 95, 236, 237, 238, 242, 249
 Тропомодулин 95, 239
 Тропонин 236, 238, 242, 249, 251, 252, 312
 Тропозластин 269
 Убихинол 60, 68
 Убихинон 60
 Ультрафилтрат 143
 Ультрафилтрация 142
 Уравнение Лапласа 116
 Урацил 169
 Уреаза бактериальная 307, 308, 310
 Уридин 169
 Уробилин 102, 176–178
 Уробилиноген 102, 155, 176
 Уробилинурия 158, 176
 Урокиназа 105, 107
 Уролит 160
 Уромукоид 158
 Уропорфириноген 101
 Фавизм 94
 Фактор
 – антигемофильный 104
 – Кристмаса 104
 – некроза опухоли 130
 – Розенталя 104
 – роста гранулоцитарно-макрофагальный 82
 – роста инсулиноподобный 33, 266, 291
 – роста макрофагальный колониестимулирующий 33, 82
 – роста нервов 32, 306
 – роста сосудистый эндотелиальный 33, 128, 343, 344
 – роста трансформирующий 341
 – роста тромбоцитарный 32, 33, 53, 128, 266, 341
 – роста фибробластов 33, 53, 82, 122, 279, 344
 – роста эпидермальный 33, 53, 122, 333, 341
 – роста эпителия 306
 – Стюарта-Прауэра 104
 – толерантности к глюкозе 326
 – транскрипционный 46, 333, 335
 – тромбоцитарный 3 105
 – фибринстабилизирующий 104
 – Хагемана 104, 107
 Фарнезил 17
 Фенилаланин 164, 179
 Фенилацетилглутамин 169
 Фенол 179, 188, 310
 Фенолглиукуронид 192
 Фермент ангиотензин-превращающий 152, 322
 Ферритин 67, 102, 315–318
 Ферропортин 315, 317
 Ферроредуктаза 315
 Феррохелатаза 101
 α -Фетопротеин 198, 346
 Фибриллин 269, 273
 Фибрин 103–105, 107, 271
 Фибриноген 85, 103–105, 107, 163, 271
 Фибромодулин 278
 Фибронектин 256, 270, 271, 278, 284, 285
 Фибулин 269
 Фильтр гломерулярный 158
 Фодрин 211, 239
 Формальдегид 179
 Формин 239
 Формула Кокрофта-Голта 156
 Фосфатаза
 – кислая 287, 307
 – лёгких цепей миозина 125, 248
 – щелочная 16, 198, 199, 287, 294, 307, 310
 Фосфатидилинозитол 44, 116, 205
 Фосфатидилинозитол-3-киназа 55

- Фосфатидилсерин 15, 284, 292
 Фосфатидилхолин 14, 15, 170, 172, 205, 206
 Фосфатидилэтаноламин 14, 15, 206
 Фосфодиэстераза 39, **41**, 45, 51, 129
 Фосфоинозитид 15
 Фосфолипаза
 – С 39, **44**, 45, 125, 127, 138, 230, 302
 – А2 45, 230
 Фосфорилаза гликогена 42
 Фосфорилирование 37, **40**, 46, 292
 Фосфофорин 284, 286
 Фосфохолин 207
 Фруктоза 159, 163, 164
 Фруктозо-2,6-бисфосфатаза 42
 Фтор 330
 Фторapatит 290, 310
 Фукоза 275, 304, 305
 Фукозилтрансфераза 109
 Фумарат 167
 Хемокин 82
 Химотрипсин 86
 Хлороформ 339
 Холестерин 14, 15, 18, 26, 49, 85, 116, 117, 140, 163, 164, 170–175, 203–206, 215, 231, 298, 309, 319, 326, 342
 Холецистокинин 22, 170, 171
 Холин 207, 220
 Холинацетилтрансфераза 220, 225
 Холинэстераза 199
 Хондроитинсульфат 276, 278
 Хром 326
 Хромогранин А 348
 Хромодулин 326
 Хромосома филадельфийская 333, 334
 Цемент 283
 Центр нуклеации 292
 Церамид 44, 206–208
 Цереброзид 204–206, 215
 Церулоплазмин 67, 86, 164, 198, 200, 317, 319, 320
 Цикл
 – глюкозо-аланиновый 166
 – глюкозо-лактатный (Кори) 235
 – клеточный 56, 333, 335, 343
 – мочевинообразования 164, 167–169
 – пуриновый 235
 – трикарбоновых кислот (Кребса) 18, 93, 165, 195, 197, 245, 292
 Циклосигеназа 60, 127
 Цинк 49, 86, 172, 194, 196, 265, 274, 290, **321–322**, 327
 Циркуляция энтерогепатическая желчных кислот 171, **175**
 Цистатин 304
 Цистеин 64, 65, 69, 88, 118, 126, 184, 187, 188, 258, 273, 304, 321
 Цистин 160, 188
 Цитохром 100
 – b5 93
 – с 60
 – Р-450 60, 81, 121, 164, 179, **181–183**, 190, 194, 195, 338
 Цитрат 160, 284
 Цитруллин 78, 121, 125, 127, 129, 167, 169
 Чекпойнт иммунный 345
 Число Фарадея 19
 Шунт Рапопорта–Люберинга 93
 Эзрин 239
 Эластаза 78, 304
 – нейтрофилов 117, 130, 269
 Эластин 72, 130, 262, 269, 272, 319
 Эластолиз 118
 Электролит 139
 Эмаль 283, 290, 303, 304, 330
 Эмульгирование жиров 172
 Энамелизин 274
 Энамелин 284
 Эндоморфин 226
 Эндопероксид 63
 Эндорфин 226
 Эндотелин **126**, 152
 Эндотоксин бактериальный 122
 Эндосома 25
 Эндоцитоз **25**
 Энкефалин 203, 226, 322
 Энтактин 270
 Энхансер 46
 Эпигаллокатехина галлат 69
 Эпилизин 274
 Эпитаксия 292
 Эпоксидирование 180
 Эритропоэтин 49, 82, 133, **151**
 Эстераза лейкоцитарная 159
 Эстрадиол 35, 180, 339
 Эстриол 35
 Эстрон 35, 339
 Этанол 18, 19, **193–197**
 Этаноламинметилтрансфераза 220
 Эфрин 33
 Эффект
 – Бора 99
 – Варбурга 342
 – капиллярный 134
 – Пастера отрицательный 342

Указатель формул

- S-Аденозилгомоцистеин 186, 244
 S-Аденозилметионин 186, 244
 Аденозиндифосфат 323
 Аденозинмонофосфат циклический 41
 Аденозинтрифосфат 41, 323
 Аллизин 262–264
 Анилин 186
 Аргинин 121, 168, 179, 244, 292, 304
 Аргининосукцинат 168
 Аспартат 168
 Ацетальдегид 194
 Ацетанилид 186
 Ацетат 194, 220
 Ацетил-SКоА 186, 194, 220
 Ацетилгалактозамин 275
 Ацетилгидразин 192
 Ацетилглюкозамин 275
 Ацетилсульфаниламид 192
 Ацетилхолин 220
 Ацилглюкуронид 192
 Билирубин 176
 Галактоцереброзид 208
 Гем 100
 Гепарансульфат 276, 280
 Гепарин 276
 8-Гидроксиаденин 66
 Гидроксиаргинин 121
 8-Гидроксигуанозин 66
 5-Гидроксииндолацетальдегид 223
 Гидроксипролин 262
 5-Гидрокситриптофан 223
 7-Гидроксихолестерол 174
 Гистамин 225
 Гистидин 225, 321
 Глицин 187, 218, 219, 244, 269
 Глутамат 166
 Глутамин 166
 Глутатион 69, 187
 Гуанидинацетат 244
 Гуанозин 66
 Гуанозинмонофосфат циклический 43
 Гуанозинтрифосфат 43
 Дезоксипиридинолин 264
 Дерматансульфат 276
 Десмозин 264
 Диальдегид малоновый 63, 65
 Диацетилгидразин 192
 Диацилглицерол 44
 5,6-Дигидроксицитозин 66
 Дигидросфингозин 207
 Дигидроцерамид 207
 Диметилбензимидазол 327
 Дофамин 221
 Изониазид 192
 Индикан животный 189
 Индоксил 189
 Индол 189
 Инозитолтрифосфат 44
 Карбамоилфосфат 168
 Кератансульфат 276
 3-Кетосфинганин 207
 Кислота
 - ацетилсалициловая 192
 - бензойная 187
 - ванилилминдальная 222
 - гентизиновая 192
 - 5-гидроксииндолуксусная 223
 - гиалуроновая 276, 285
 - гиппуровая 187
 - гликохолевая 174
 - глюкуроновая 275
 - дезоксихолевая 174
 - идуроновая 275
 - изоникотиновая 192
 - индоксилсерная 189
 - 7-кетолитохолевая 174
 - литохолевая 174
 - метилимидазолуксусная 225
 - ортокремниевая 330
 - салициловая 192
 - салицилуровая 192
 - таурохолевая 174
 - УДФ-глюкуроновая 185
 - фенолглюкуроновая 188
 - фенолсерная 188
 - фосфоаденозинфосфосерная 185, 189
 - хенодезоксихолевая 174
 - холевая 174
 α-Кетоглутарат 166, 262
 Креатин 244
 Креатинин 244
 Креатинфосфат 244
 Крезол 188
 Лизин 262, 263, 264
 Лизин-норлейцин 263
 Метилимидазолацетальдегид 225
 Метилгистамин 225
 Метилгуанин 338
 Мочевина 167, 168
 Нордреналин 186, 221, 222
 Орнитин 168, 244
 Пиридинолин 264

Пролин 262
Селенометионин 329
Селеноцистеин 329
Семихинон-радикал 60
Серин 207, 220
Серотонин 223
Скатол 189
Сукцинат 262
Сульфаниламид 192
Сфинганин 207
Сфингомиелин 207
Тестостерон 340
Тимингликоль 66
Тирозин 188, 221
Триптофан 189, 223
Убихинол 60
Убихинон 60
Фарнезил 17
Фенол 185, 188
Фенолглиукуронид 192
Фосфатидилхолин 14
Фосфатидилэтанолламин 14
Фумарат 168
Холестерин 14, 174
Холин 220
Хондроитинсульфат 276
Церамид 207, 208
Цианокобаламин 327
Цитруллин 121, 168
Эндопероксид 63
Эстрадиол 340
Этанол 194
Этанолламин 220

Указатель лекарственных препаратов

- Агалсидаза 209
Азитромицин 183
Албендазол 183
Амбризентан 129
Амилорид 141
Аминазин 183
Амиодарон 183
Амитриптилин 183, 191
Амлодипин 183
Амфетамин 312
Амфотерицин В 141
Анастрозол 183, 340
Аторвастатин 183
Атропин 22
Ацетаминофен 94, 183, 190, 191
Бозентан 129
Варденафил 41, 129
Варфарин 183, 190
Велаглуцераза альфа 210
Галантамин 220
Галоперидол 183
Галотан 183, 250
Галсульфаза 280
Гексобарбитал 183
Гентамицин 147
Глутетемид 190
Дантролен 191, 250
Дапаглифлозин 149
Дезипрамин 183, 191
Дексаметазон 183
Декстрометорфан 190
Диазепам 183, 190
Дигитоксин 21, 190
Диклофенак 183
Дилтиазем 183
Дисульфирам 183
Доксепин 183
Доксорубицин 183
Дронабинол 183
Золмитрипитан 183
Ибупрофен 183, 190
Изониазид 183, 186, 191, 192
Изофлюран 250
Идурсульфаза 280
Илопрост 129
Имиглуцераза 210
Имидазол 183
Имипрамин 190
Индинавир 183
Индометацин 183, 190, 191
Ипрониазид 222
Итраконазол 183
Канаглифлозин 149
Каптоприл 77
Карбамазепин 183
Кетоконазол 183
Кислота
– ацетилсалициловая 155, 191, 192
– вальпроевая 183
– урсодезоксихолевая 172
– холевая 175
Кларитромицин 183
Клоназепам 191
Клофибрат 191
Кортизон 183
Ларонидаза 280
Летрозол 340
Лидокаин 191
Лоразепам 191
Мацитентан 129
Мелфалан 187
Метилдопа 191
Метилфенидат 191
Метилхолантрен 183
Метимазол 191
Метирапон 191
Метотрексат 183
Метронидазол 183
Мидазолам 190
Моклобемид 222
Морфин 183, 190, 191, 302
Налоксон 191
Ниаламид 222
Нитроглицерин 121
Новокаинамид 77
Нортриптилин 191
Оксазепам 191
Омепразол 22, 183, 190
Пантопразол 22
Пароксетин 183
Пеницилламин 77, 320
Пентобарбитал 190
Пилокарпин 302
Пирлиндол 222
Преднизон 183
Примахин 94
Прокаин 191
Прокаинамид 191
Пропилтиоурацил 191
Пропранолол 190
Разагилин 222
Ранитидин 22

Риоцигуат 129
Ритонавир 183
Рифампицин 183
Севофлюран 250
Селегилин 222
Селексипаг 129
Силденафил 41, 121, 129
Спиринолактон 141
Стрептоцид 186
Сукцинилхолин 21, 191, 250
Сульфасалазин 77
Сульфипиразон 183
Тадалафил 41, 129
Талиглюцераза альфа 210
Тамоксифен 190
Теофиллин 190
Тиопентал 190
Тиоридазин 190
Токоферол 183
Трепростинил 129
Триамтерен 141
Фамотидин 22
Фенилбутазон 190
Фенилэтиламин 191
Фенитоин 183, 190
Фенобарбитал 190, 339
Физостигмин 220
Фоскарнет 141
Хинидин 190
Хлорамбуцил 187
Хлорамфеникол 185, 191
Хлорпромазин 190, 191
Хлорпропамид 190
Циклоспорин 190
Циметидин 22, 190, 196
Цисплатин 141
Эзомепразол 22
Элосульфазин альфа 280
Эмпаглифлозин 149
Эналаприл 191
Эпинефрин 191
Эплеренон 141
Эпопростенол 129
Эритромицин 183, 190
Этинилэстрадиол 190

Указатель заболеваний

- IgA-иммунодефицит 77
- IgA-нефропатия 157
- Агаммаглобулинемия 87
- Аденоматоз наследственный 335
- Адренолейкодистрофия 26
- Акродерматит энтеропатический 322
- Акромегалия 155, 158, 340
- Амилоидоз почки 147, 157
- Анемия
 - гемолитическая 155, 157
 - железододефицитная 318
 - серповидно-клеточная 97
- α_1 -Антитрипсина недостаточность 87
- Аргининосукцинурия 169
- Артрит ревматоидный 72, 77, 325
- Артропатия
 - гидроксипатитная 290
 - кристалл–индуцированная 292
 - пирофосфатная 292
 - псориатическая 77
- Астма бронхиальная 128, 196
- Атеросклероз 26, 63, 71
- Ахондрогенез 267
- Ацерулоплазминемия 320
- Ацидемия
 - глутаровая 159
 - изовалериановая 159
- Болезнь
 - Аддисона 302
 - Альцгеймера 63, 225, 330
 - Виллебранда 108
 - Вильсона 155, 320, 322
 - гастроэзофагеальная рефлюксная 22
 - гипертоническая 156, 158
 - Гоше 208, 209, **210**
 - Девика 217
 - де Виво 26
 - жёлчнокаменная 172, 177, 198
 - ишемическая сердца 72
 - Конна 147
 - Коновалова–Вильсона 200
 - Коудена 335
 - Краббе 208, 209, **210**, 217
 - Крона 324
 - лучевая 155
 - МакАрдля 240
 - Менкеса 200, 268, 270, 320
 - миеломная 157
 - Ниманна–Пика 198, 207, **210**, 217
 - Оврена 108
 - Паркинсона 71, 221, 225
 - Педжета 294
 - почечно–каменная 160
 - Рефсума 217
 - Сандхоффа 209
 - танжерская 26
 - Тея–Сакса 209, **210**
 - Уиппла 323
 - Фабри 208, **209**
 - Фейрбанка 268
 - Хагеман 108
 - Хартнапа 26
 - хроническая обструктивная лёгких 72, 120, 128
 - хроническая почек 139, 140, 153, 292, 322
 - хрустальных костей 267
 - Шарко–Мари–Тута 217
 - Шегрена 77, 302
 - язвенная желудка 22, 312, 327
- Васкулит
 - геморрагический 77
 - волчаночный 77
- Волчанка красная системная 77
- Галактозурия 159
- Гаммапатия поликлональная 87
- Гемофилия 108
- Гемохроматоз 26, 318
- Гепатит вирусный 155, 198, 199
- Гепатоз холестатический беременных 177
- Гепатопатия ишемическая 199
- Гестоз 157
- Гигантизм 155
- Гингивит 311, 312
- Гиперальдостеронизм первичный 139
- Гипераммониемия 169
- Гипераргининемия 169
- Гиперостоз 294
- Гипертензия лёгочная 41, 126, **128**
- Гипертермия злокачественная 240, **250**, 251
- Гиперхолестеринемия семейная 26
- Гипопроконвертинемия 108
- Гликогеноз 198
- Глиобластома 333
- Гломерулонефрит острый 146, 157
- Дерматомиозит острый 155
- Дефицит
 - алкогольдегидрогеназы 2 196
 - арилсульфатазы А 217
 - α_1 -антитрипсина 198, 270
 - 3β -гидрокси- Δ^5 - C_{27} -стероидоксидоредуктазы 175
 - галактозилцерамидазы 210, 217

- глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы 94
- Δ^4 -3-оксостероид-5 β -редуктазы 175
- стерол-27-гидроксилазы 175
- сфингомиелиназы 210
- холестерол-7 α -гидроксилазы 175
- Диабет
 - несахарный 139, 153
 - сахарный 90, 97, 153, 155, 156, 158, 159, 200, 268, 302, 312, 318, 323, 325
- Диарея врождённая хлоридная 141
- Дисплазия
 - врождённая спондилоэпифизеальная 267
 - множественная эпифизеальная 268
- Дистресс-синдром острый респираторный 120
- Дистрофия
 - печени жировая 199
 - Фукса 267
- Дисфункция эректильная 41
- Занос пузырьный 346
- Иммунодефицит тяжёлый врождённый комбинированный 56
- Интоксикация острая алкогольная 159
- Инсульт
 - геморрагический 232
 - ишемический 232
- Инфаркт миокарда 26, 199, 251, 312
- Кариес 312
- Киста поджелудочной железы 159
- Колит язвенный 323
- Копропорфирия наследственная 101
- Кретинизм 328
- Кровоизлияние субарахноидальное 232
- Ксантинурия 160
- Ксеродерма пигментная 334
- Лейкодистрофия метакрохроматическая 209, 217
- Лейкоз острый 157, 251
- Лейцин 265, 269
- Лейциноз 159
- Лимфома
 - Беркитта 334
 - фолликулярная 333
- Макроглобулинемия Вальденстрема 158
- Меланома 335, 348
- Менингит острый бактериальный 231
- Миелинолиз центральный понтинный 217
- Миелолейкоз хронический 333
- Миелома множественная 87, 158, 348
- Микседема 328
- Миодистрофия
 - Беккера 241
 - Дюшенна 241, 251
 - Ульриха 267
- Миокардит 251
- Миопатия Бетлема 267
- Муковисцидоз 26, 200
- Мукополисахаридоз 280
- Недостаточность
 - печёночная острая 153
 - почечная острая 153, 154, 157
 - сердечная хроническая 153
- Нейробластома 334, 348
- Нейромиелит оптический 217
- Нейропатия воспалительная прогрессирующая 217
- Нейрофиброматоз 335
- Некроз острый тубулярный 141
- Нефрит
 - волчаночный 157
 - тубулоинтерстициальный 157
 - хронический 154
- Нефролитиаз 157, 160
- Нефропатия
 - беременных 155
 - диабетическая 141, 158
- Нефросклероз 153
- Онкосупрессор ген 334, 336, 344
- Опухоль Вильмса 335
- Остеопетроз 294
- Остеопороз 294, 320, 325, 330
- Остеосаркома 333
- Панкреатит острый 158, 159, 200, 251, 312
- Парагемофилия 108
- Пародонтит 270, 311, 312
- Пеллагра 26
- Пентозурия 159
- Перикардит 251
- Пиелонефрит 154, 157
- Пикнодизостоз 294
- Пневмонит интерстициальный 120
- Пневмония марганцевая 325
- Подагра 154, 155, 160
- Поликистоз почек 146
- Полипоз толстой кишки наследственный 333
- Порфирия 101, 159
- Прогрессия опухолевая 337
- Протеиноз лёгочный альвеолярный 120
- Протопорфирия 101
- Псориаз 56, 324
- Рак
 - гепатоцеллюлярный 130, 318, 346
 - желудка 335, 344, 347
 - лёгкого мелкоклеточный 346, 348
 - лёгкого немелкоклеточный 335, 348
 - молочной железы 333, 335, 340, 344, 347
 - мочевого пузыря 157, 348
 - поджелудочной железы 334
 - предстательной железы 346
 - толстой кишки 333–336, 340, 344, 347, 348
 - шейки матки 348
 - щитовидной железы 348

- эндометрия 344
- яичников 334, 335, 347
- Рахит 154, 175, 294
 - стронциевый 290
- Ретинобластома 334, 335
- Саркоидоз 117, 154, 200
- Сепсис 90
- Синдром
 - адреногенитальный 147
 - алкогольной зависимости 197
 - Альпорта 267
 - антифосфолипидный 78
 - Ариаса 178
 - Бартера 141
 - Баттле–Олбрайта 141
 - Брандта 322
 - Вейссенбахера–Цвеймюллера 268
 - Вролика 267
 - Гийена–Барре 217, 232
 - Гительмана 141
 - Гурлер 280
 - Дабина–Джонсона 177, 178, 198
 - Жильбера–Мейленграхта 177, 178, 198
 - Иценко–Кушинга 312
 - Кашина–Бека 290, 329
 - Кешана 329
 - Кноблоха 268
 - краш 155, 157, 158, 240
 - Криглера–Наджара 177, 178, 198
 - Кушинга 139, 147, 154, 158
 - Лёша–Найяна 160
 - Ли–Фраумени 335
 - Марто–Лами 280
 - Марфана 274
 - Моркио 280
 - Натовиц 280
 - неадекватной секреции антидиуретического гормона 140
 - нефротический 87, 146, 158, 200, 272
 - опиоидный абстинентный 229
 - Пендреда 328
 - Рейно 78
 - Рея 251
 - Ротора 177, 178, 198
 - Санфилиппо 280
 - Слай 280
 - Стиклера 268
 - Фанкони 154, 155
 - фон Гиппеля–Линдау 335
 - Хантера 280
 - Шейе 280
 - Элерса–Данло 267, 270
- Склеродермия системная 78, 268
- Склероз
 - боковой амиотрофический 71, 225
 - рассеянный 71, 217, 231, 325
- Спондилоартропатия серонегативная 77
- Стоматит 311
- Сфероцитоз наследственный 95
- Талассемия 97, 318
- Тирозинемия 159, 198
- Тромбоэмболия лёгочной артерии 251
- Туберкулёз 117, 232
- Фенилкетонурия 159
- Феохромоцитома 158, 348
- Фиброз идиопатический лёгочный 120
- Фитостеролемиа 26
- Флюороз 290, 330
- Фруктозурия 159
- Холестаз прогрессирующий семейный внутрипечёночный 26
- Хондродисплазия метафизеальная Шмида 268
- Хорея Гентингтона 71
- Хорионкарцинома 346
- Целиакия 324
- Цинга 268
- Цирроз печени 312, 325
 - первичный билиарный 77, 78, 87, 200
- Цистинурия 26, 160
- Цитруллинемия 169
- Шизофрения 225
- Эклампсия 156, 157
- Эллиптоцитоз наследственный 95
- Эмфизема 120, 130, 200, 270
- Энтероколит хронический 154, 155
- Эпидермолиз буллёзный дистрофический 267, 272
- Эпилепсия 225

Частная биохимия
Учебное пособие для студентов медицинских вузов
под редакцией
В.С. Покровского

Технический редактор А.В. Сардушкина
Корректор Е.В. Маурина
Компьютерная верстка Д.Ю. Жантурина
Оформление обложки Д.Ю. Жантурина

Подписано в печать 28.02.2020. Формат 70х100 1/16.
Бумага офсетная. Печать офсетная. Объем 23 п.л.
Тираж 1000 экз. Заказ № К-9023

Отпечатано в АО «ИПК «Чувашия»,
428019, г. Чебоксары, пр. И. Яковлева, д. 13

ISBN 978-5-906023-25-4



9 785906 023254