

**Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Сибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

О.Е. Акбашева, И.А. Позднякова

БИОЛОГИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

учебное пособие

Под ред. В. Ю. Сереброва

Томск
Издательство СибГМУ
2016

УДК 577.1(075.8)
ББК 28.707.21я73
А385

А385 Акбашева О. Е., Позднякова И. А. Биологическая химия: учебное пособие / под ред. В. Ю. Сереброва. – Томск: Издательство СибГМУ, 2016. – 220 с.

Учебное пособие содержит краткое изложение основ биохимии, включает иллюстративный материал, отобранный как наиболее информативный и понятный для студентов. Представлены фундаментальные основы биохимии, рассмотрено химическое строение веществ, входящих в состав организма человека, дана характеристика универсальных процессов обмена веществ, изложены ключевые положения фармацевтической биохимии. Особое внимание уделено наиболее трудным темам по биологическому окислению, оценке энергетической эффективности окисления углеводов и жиров. Рассмотрены молекулярные механизмы действия витаминов, гормонов, ферментов, подробно описаны этапы биотрансформации лекарств и способы детоксикации ксенобиотиков, приведены примеры использования биохимических знаний в медицине и фармации.

Учебное пособие «Биологическая химия» подготовлено по дисциплине «Биологическая химия» в соответствии с Федеральным государственным образовательным стандартом высшего профессионального образования для студентов, обучающихся по основным профессиональным образовательным программам – программам специалитета по специальности «Фармация». Пособие также может быть использовано студентами медицинских и биологических специальностей.

УДК 577.1(075.8)
ББК 28.707.21я73

Рецензенты:

В. Э. Цейликман – д-р биол. наук, профессор, заведующий кафедрой биохимии ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Челябинск)

А. И. Глухов – д-р биол. наук, профессор кафедры биологической химии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва)

Учебное пособие утверждено и рекомендовано к печати Центральным методическим советом ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России (протокол № 5 от 20.05.2015)

© Акбашева О.Е., Позднякова И.А., 2016
© Издательство СибГМУ, 2016

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АПБ	– ацилпереносящий белок
АТФ	– аденозинтрифосфорная кислота
А, Т, Г, Ц, У	– аденин, тимин, гуанин, цитозин, урацил
АЦ	– аденилатциклаза
aa-тРНК	– аминоксил-транспортная рибонуклеиновая кислота
ГАМК	– гамма-аминомасляная кислота
ГАФ	– глицероальдегидфосфат
ГТФ	– гуанозинтрифосфат
ДАГ	– диацилглицерол
ДАФ	– диоксиацетонфосфат
ДНК	– дезоксирибонуклеиновая кислота
ДОФА	– диоксифенилаланин
ЖК	– жирные кислоты
ЖКТ	– желудочно-кишечный тракт
ИТФ	– инозитолтрифосфат
КоА (CoA)	– коэнзим А
К. Ф.	– классификация ферментов
ЛГ	– лютеинизирующий гормон
ЛПНП, ЛПОНП,	– липопротеины низкой, очень низкой, переходной
ЛППП, ЛПВП	и высокой плотности
ММ	– молекулярная масса
МАО	– моноаминоксидаза
мРНК (иРНК)	– матричная (информационная) рибонуклеиновая кислота
НАД (NAD)	– никотинамидадениндинуклеотид окисленный
НАДН (NADH)	– никотинамидадениндинуклеотид восстановленный
НАДФ (NADF)	– никотинамидадениндинуклеотидфосфат
НП, РНП, ДНП	– нуклеопротеины, рибонуклеопротеины, дезоксирибонулеопротеины
ПОЛ	– перекисное окисление липидов
ПК	– протеинкиназа
ПФ	– пиридоксальфосфат
РНК	– рибонуклеиновая кислота
ТАГ	– триацилглицеролы
тРНК	– транспортная рибонуклеиновая кислота
ТДФ (ТПФ)	– тиаминдифосфат (тиаминпирофосфат)
УДФГК	– уридиндифосфоглюкуроновая кислота
ФАД (FAD)	– флавинадениндинуклеотид окисленный
ФАДН ₂ (FADH ₂)	– флавинадениндинуклеотид восстановленный
ФМН (FMN)	– флавинмононуклеотид
ФАФС	– фосфоаденозинфосфосульфат
ФЛ	– фосфолипиды
ФСГ	– фолликулостимулирующий гормон
ХС	– холестерин
цАМФ	– циклический аденозинмонофосфат
цГМФ	– циклический гуанозинмонофосфат
ЦНС	– центральная нервная система
ЦТК	– цикл трикарбоновых кислот
ц/х	– цитохром
e ⁻	– электрон

ВВЕДЕНИЕ

Учебное пособие по биологической химии составлено с учетом 30-летнего опыта преподавания дисциплины и предназначено для студентов, обучающихся по специальности «Фармация». Особенностью изложения является наличие информации и примеров по фармакологической коррекции нарушений обмена веществ, взаимодействия лекарственных средств с биологическими системами организма. Материал учебного пособия структурирован по ключевым темам биохимии и включает строение и метаболизм белков, нуклеиновых кислот, жиров, углеводов, витаминов и ферментов. Дана характеристика наиболее трудных вопросов программы: этапов биологического окисления, строения дыхательной цепи, магистральных путей обмена веществ. Учебная информация изложена конспективно, пособие иллюстрировано рисунками, таблицами, схемами, которые, в основном, составлены авторами, а также были модифицированы из разных изданий по биохимии 1985—2014 гг. Представленные схемы и таблицы были апробированы и отобраны как наиболее понятные для студентов, что позволяет рекомендовать их для широкого использования. Краткость изложения сложной информации по биохимии способствует структурированию знаний и может облегчить понимание студентами трудных вопросов биохимии. В каждой теме учебного пособия приведены тестовые задания. Кроме того, в конце учебного пособия даны эталоны ответов по всем рассмотренным темам.

Большое внимание в данном учебном пособии уделено фармацевтической биохимии: описаны биохимические аспекты всасывания лекарств, роль ферментов желудочно-кишечного тракта. Приведены примеры реакций модификации лекарственных веществ, а также их детоксикации, усиления фармакологических свойств или канцерогенеза ксенобиотиков. Полученная информация может быть использована студентами при дальнейшем изучении дисциплин профессионального цикла по специальности «Фармация». Учебное пособие будет полезно студентам медицинских и биологических специальностей.

Тема 1. БЕЛКИ. ОБМЕН БЕЛКОВ

Биологическая химия – наука о химических основах жизнедеятельности, изучающая химическое строение и функции веществ, входящих в состав живого организма, особенности их превращений и регуляции метаболизма в различных органах и тканях.

Живой организм представляет собой макромолекулярную систему, структурной единицей которой является клетка. Клетка состоит из химических веществ, которые по своим свойствам сходны с аналогичными соединениями неживой природы. Вместе с тем живую материю от неживой природы отличают качественно новые признаки.

1. Высокий уровень структурной организации (упорядоченность). Все составляющие клетки можно расположить по уровню сложности (схема 1).

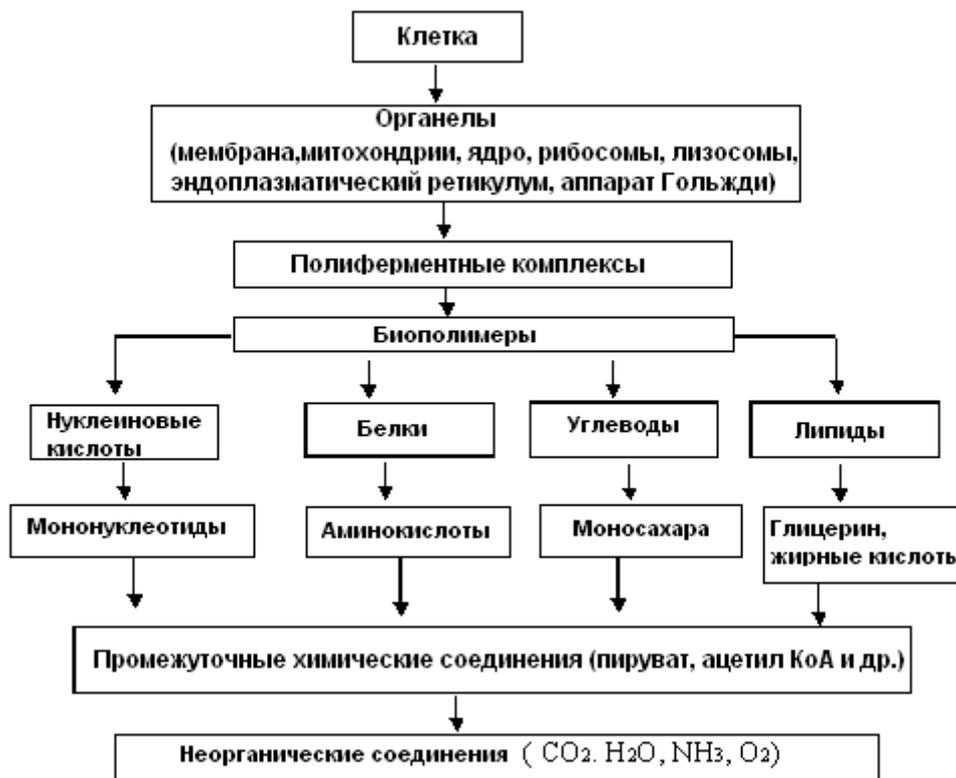


Схема 1. Уровни молекулярной организации клетки

Клетка, являясь структурной единицей организма, состоит из множества органелл, выполняющих определенные функции. Так, например, митохондрии играют роль «энергетических станций» клетки; лизосомы расщепляют уже использованные для нужд клетки белки, жиры и углеводы; ядро обеспечивает хранение генетической информации и др. При этом функциональную деятельность органелл обеспечивают входящие в их состав надмолекулярные структуры (полиферментные комплексы и др.), состоящие из макромолекул или биополимеров. Структурными элементами полимеров являются мономеры (напри-

мер, белки состоят из аминокислот, нуклеиновые кислоты из нуклеотидов, полисахариды из моносахаров и др.). Завершают шкалу уровней организации низкомолекулярные клеточные компоненты: NH_3 , H_2O , CO_2 , O_2 , P, S и др.

2. Способность к преобразованию и использованию энергии. Живые организмы являются открытыми к окружающей среде системами. Именно окружающая среда обеспечивает человека всеми необходимыми для него питательными веществами, являющимися одновременно источниками энергии. В окружающую среду выделяются продукты жизнедеятельности. Для поддержания жизнедеятельности живые организмы преобразуют энергию белков, жиров и углеводов в универсальное топливо – АТФ, часть энергии затрачивается на поддержание температуры тела. Энергия, заключенная в химических связях АТФ, расходуется на такие жизненно важные процессы, как химический синтез макромолекул, осмотическую работу, механическое сокращение, проведение нервного импульса.

3. Обмен веществ с окружающей средой. В живом организме все вещества подвергаются процессу распада (катаболизм или диссимиляция). Одновременно происходит и образование соединений, необходимых для построения клеток организма (анаболизм или ассимиляция). Эти процессы связаны между собой и составляют сущность обмена веществ. Обмен веществ неразрывно связан с обменом энергии.

4. Самовоспроизведение, или передача наследственной информации. Уникальным признаком живой материи является способность к самовоспроизведению себе подобных. Данное свойство живой материи определяется генетической программой, заложенной в нуклеиновых кислотах. Вся генетическая информация хранится в дезоксирибонуклеиновой кислоте (ДНК). Особенностью ее является потенциальная возможность самокопирования и, следовательно, передача наследственных признаков от одного поколения организма к другому. В процессе жизнедеятельности клетки информация, заложенная в ДНК, реализуется через рибонуклеиновые кислоты (РНК) в структуре соответствующего белка.

Основными органическими соединениями клетки являются белки, нуклеиновые кислоты, углеводы и липиды. Кроме того, в состав организма входят неорганические соединения: вода и минеральные вещества (табл. 1).

Таблица 1

Химический состав организма человека

Название вещества	Масса, кг	Содержание от общей массы, %
Белки	14,0	19,6
Нуклеиновые кислоты	0,7	1,0
Углеводы	0,7	1,0
Липиды	10. 6	14,7
Минеральные вещества	3,5	4,9
Вода	42,0	58,8

ВОДА – обязательный спутник жизни. Содержание воды в теле человека в зависимости от возраста составляет от 45 до 75 % общей массы. Биологиче-

ская роль воды заключается в растворении биомолекул и ионов, регуляции теплового баланса, сохранении внутриклеточного давления, участии в синтезе веществ, осуществлении транспортной и структурной функций.

Минеральные вещества выполняют пластическую функцию в процессах жизнедеятельности человека. Особенно велика их роль в построении костной ткани, где преобладают такие элементы, как фосфор и кальций. Минеральные вещества участвуют в важнейших обменных процессах организма – водно-солевом, кислотнo-щелoчном. Многие ферментативные процессы в организме невозможны без участия минеральных веществ. Все минеральные вещества организма человека делят на две группы: *макроэлементы* (кальций, фосфор, магний, натрий, калий, хлор, сера), содержащиеся в относительно больших количествах, и *микроэлементы* (железо, цинк, медь и др.), концентрация которых невелика.

Особая роль в жизнедеятельности живых организмов принадлежит белкам. Почти все свойства, отличающие живую природу от неживой материи, связаны с белками. Белки, входящие в состав организма человека, отличаются большим разнообразием состава, структуры, локализации и функций. Все белки организма называют **протеом**. **Клеточный протеом** включает все белки определенной клетки на конкретной стадии дифференцировки, развивающейся в определенных условиях. Так, **гепатоцит** (клетка печени) содержит **10000—20000 различных белков**, каждый из которых может находиться в количестве 20 тысяч – 100 млн копий на одну клетку. **Общий протеом** человека включает в среднем **2 миллиона** различных белков.

БЕЛКИ – высокомолекулярные азотсодержащие полимерные соединения, состоящие из аминокислот, соединенных пептидной связью, имеющие сложную структурную (первичную, вторичную, третичную, четвертичную) организацию.

Основные функции белков:

➤ **Структурная функция.** Белки, выполняющие структурные функции, занимают по количеству первое место среди других белков организма человека. Разнообразие структурных белков организма представлено коллагеном – белком соединительной ткани, эластином – сосудистой стенки, кератином – белком волос, ногтей, кожи и др.

➤ **Защитная функция.** Белки участвуют в процессе свертывания крови, защищая организм от кровопотери. Белки-антитела осуществляют иммунную защиту против болезнетворных микробов.

➤ **Регуляторная функция.** К веществам, которые по химической структуре являются белками, относятся ферменты, некоторые гормоны (например, гипоталамуса, гипофиза, инсулин), биологически активные вещества (например, нонапептид брадикинин).

➤ **Генетическая функция.** Белки входят в состав нуклеопротеинов, участвуют в спирализации ДНК, регуляции репликации и экспрессии генов.

➤ **Транспортная функция.** Определенная группа белков крови обладает способностью взаимодействовать с различными соединениями и перено-

силь их. Так транспортируются в организме нерастворимые в воде вещества (ионы металлов, газы) или эндогенные продукты. Например, альбумин связывает билирубин, жирные кислоты, лекарства (сульфаниламиды), гемоглобин переносит кислород и углекислый газ, трансферрин – железо.

➤ **Энергетическая функция.** При полном распаде 1 г белка выделяется 17,15 кДж (4,1 ккал) энергии, что указывает на их способность участвовать в обеспечении организма энергией.

Белки классифицируют по ряду признаков:

- по **физико-химическим свойствам**, белки подразделяют на основные (гистоны и др.), нейтральные, кислотного характера (альбумины и др.);

- по **биологическим функциям** – белки защитные, транспортные, структурные, регуляторные, сократительные и т. д.;

- по **форме молекулы** – глобулярные и фибриллярные. Глобулярные белки хорошо растворимы в воде и выполняют динамическую (транспортную) функцию, фибриллярные – плохо растворимы в воде и несут защитную функцию

- по **химической структуре** – простые и сложные.

Простые белки широко распространены в животном и растительном мире. К ним относятся **альбумины и глобулины**, встречающиеся практически во всех животных и растительных клетках, биологических жидкостях и выполняющие очень важные функции. Альбумины участвуют в поддержании осмотического давления крови (создают онкотическое давление), транспортируют с кровью различные вещества. Другими представителями протеинов являются **протамины и гистоны** – белки основного характера, содержащие много лизина и аргинина. Эти белки входят в состав нуклеопротеинов.

Сложные белки состоят из белковой и небелковой частей. Название сложных белков определяется названием небелковой части (простетической группы). Так, нуклеиновые кислоты являются небелковой частью нуклеопротеинов, которые, исходя из разнообразия нуклеиновых кислот, подразделяют на **дезоксирибонуклеопротеины (ДНП)** и **рибонуклеопротеины (РНП)**. Белковая часть нуклеопротеинов представлена в основном протаминами либо гистонами. Гистоны обеспечивают компактную упаковку ДНК и ее хранение.

Хромопротеины являются сложными белками, простетическая группа которых представлена окрашенными соединениями. К хромопротеинам относится гемоглобин, миоглобин (белок мышц), ряд ферментов (каталаза, пероксидаза, цитохромы).

Гликопротеины представляют собой сложные белки, простетическая группа которых образована производными углеводов (аминосахарами, гиалуроновой кислотой и др.). Гликопротеины входят в состав клеточных мембран, участвуют в транспорте различных веществ, в процессах свертывания крови, иммунитета, являются составными частями слизи и секретов желудочно-кишечного тракта.

Фосфопротеины в качестве небелкового компонента содержат фосфорную кислоту. Представителями данных белков является белок молока – казеиноген, вителлин (белок яиц), и др. В организме человека эти белки присутству-

ют в костной и нервной тканях.

Липопротеины – сложные белки, простетическая группа которых представлена липидами. Они условно подразделяются на растворимые в воде липопротеины, встречающиеся в крови, и протеолипиды – жирорастворимые структурные компоненты клеточных мембран.

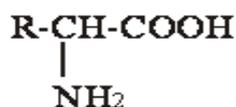
Классификация белков по **молекулярной массе** включает:

- **Пептиды** – в состав входят до 10 аминокислот, ММ 1000Да (дальтон).
- **Олигопептиды** – в состав входят до 40 аминокислот, ММ 1000–4000 Да.
- **Белки** – состоят из более чем 40 аминокислот, ММ до 2000 000 Да.

Уровни организации белковой молекулы

Мономерами белков являются аминокислоты. В организме человека их насчитывается около 60, но в состав белков входит только 20.

Общая формула аминокислот:



В зависимости от физико-химических свойств аминокислоты подразделяют на группы:

- 1) неполярные (гидрофобные);
- 2) полярные (гидрофильные незаряженные);
- 3) отрицательно заряженные;
- 4) положительно заряженные.

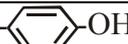
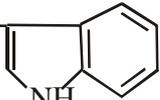
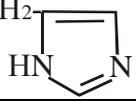
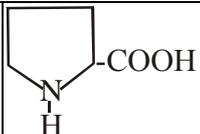
В таблице 2 представлена классификация аминокислот по строению радикала, физико-химическим свойствам и биологической ценности. Характер радикала обуславливает физические и химические свойства аминокислот.

Таблица 2

Классификация аминокислот

Тривиальные названия	Строение радикалов	Сокращенные названия	Полярность, заменимость
Аминокислоты с алифатическим радикалом			
Глицин	-H	Гли Gle G	Полярная
Аланин	-CH ₃	Ала Ala A	Неполярная
Валин	$\begin{array}{c} -\text{CH}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	Вал Val V	Неполярная незаменимая
Лейцин	$\begin{array}{c} -\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	Лей Leu L	Неполярная незаменимая
Изолейцин	$\begin{array}{c} -\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	Иле Ile I	Неполярная незаменимая

Окончание таблицы 2

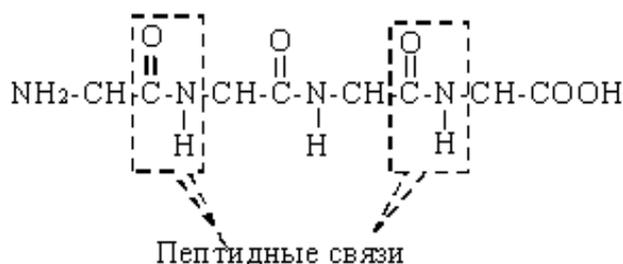
Гидроксилсодержащие аминокислоты			
Серин	$-\text{CH}_2-\text{OH}$	Сер Ser S	Полярная
Треонин	$ \begin{array}{c} -\text{CH}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{OH} \end{array} $	Тре Thr T	Полярная незаменимая
Серосодержащие аминокислоты			
Цистеин	$-\text{CH}_2-\text{SH}$	Цис Cys C	Полярная
Метионин	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3$	Мет Met M	Неполярная незаменимая
Ароматические аминокислоты			
Фенилаланин	$-\text{CH}_2-$ 	Фен Phe F	Неполярная незаменимая
Тирозин	$-\text{CH}_2-$ 	Тир Tyr Y	Полярная
Триптофан	$-\text{CH}_2-$ 	Три Trp W	Полярная незаменимая
Диаминомонокарбоновые			
Лизин	$-(\text{CH}_2)_4-\text{NH}_2$	Лиз Lys K	Положительно заряженная незаменимая
Аргинин	$ \begin{array}{c} -(\text{CH}_2)_3-\text{NH}-\text{C}-\text{NH}_2 \\ \\ \text{NH} \end{array} $	Арг Arg R	Положительно заряженная незаменимая
Гистидин	$-\text{CH}_2-$ 	Гис His H	Положительно заряженная незаменимая
Моноаминодикарбоновые			
Аспарагиновая кислота (аспартат)	$-\text{CH}_2-\text{COOH}$	Асп Asp D	Отрицательно заряженная
Глутаминовая кислота (глутамат)	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH}$	Глу Glu E	Отрицательно заряженная
Амиды моноаминодикарбоновых аминокислот			
Аспарагин	$-\text{CH}_2-\text{cONH}_2$	Асн Asn N	Полярная
Глутамин	$-\text{CH}_2-\text{cH}_2-\text{cONH}_2$	Глн Gln Q	Полярная
Иминокислота			
Пролин		Про Pro P	Полярная незаряженная
Минорные аминокислоты			
Оксилизин	$-(\text{CH}_2)_2-\text{CHOH}-\text{CH}_2-\text{NH}_2$		Входят в состав коллагена – структурного белка соединительной ткани
Оксипролин	$ \begin{array}{c} \text{HN} \text{---} \text{CH}-\text{COOH} \\ \quad \\ \text{H}_2\text{C} \quad \text{CH}_2 \\ \diagdown \quad / \\ \text{CH} \\ \\ \text{OH} \end{array} $		

Так моноаминодикарбоновые аминокислоты (аспарагиновая, глутаминовая) имеют одну аминную и две карбоксильные группы, поэтому в водном растворе они создают кислую среду. Диаминомонокарбоновые аминокислоты (аргинин, лизин и др.) в водном растворе создают, напротив, щелочную среду.

Моноаминомонокарбоновые аминокислоты (глицин, аланин и др.), имеющие в своем составе одну аминную и одну карбоксильную группы, в водном растворе нейтральны. Заряд аминокислоты зависит от рН окружающей среды. Если аминокислота попадает в среду с рН ниже своей изоэлектрической точки, то она приобретает положительный заряд. Напротив, если аминокислота попадает в среду с рН выше изоэлектрической точки, то она приобретает отрицательный заряд. Напомним, что изоэлектрической точкой называется значение рН среды, при которой заряд аминокислоты нейтральный.

В структурной организации белковой молекулы выделяют четыре уровня:

Первичный уровень, характеризуется линейной последовательностью аминокислотных звеньев, связанных между собой пептидными связями:



Особенности пептидной связи:

1. Жесткость, планарность связи. По длине пептидная связь является **частично двойной**, что затрудняет вращение вокруг этой связи.
2. Транс-конфигурация. Атомы кислорода и водорода находятся в трансположении относительно пептидной связи.
3. Способность к образованию водородной связи.

Особенности пептидной связи лежат в основе образования белком последующих структур. В зависимости от того, какие аминокислоты входят в состав первичной структуры, будет зависеть пространственная организация белковой молекулы.

Вторичный уровень представлен укладкой полипептидной цепи в пространстве в виде α -спирали либо β -складчатого слоя. *Стабилизируется* вторичная структура *водородными связями между водородом и кислородом пептидной связи*. В α -спирали (рис. 1) водородные связи образуются между первой и каждой четвертой аминокислотой, шаг спирали составляет 3,6 аминокислотных остатка. С учетом реальных радиусов атомов спираль представляет собой плотно упакованную структуру, лишенную внутреннего канала, непроницаемую даже для воды. Присутствие в первичной структуре аминокислот с громоздким радикалом или гидрофобных аминокислот будет нарушать вторичную структуру (в этих местах будет происходить «излом» α -спирали).

На рисунке 2 представлена β -складчатая структура, которая стабилизируется межцепочечными водородными связями полипептидных цепей (антипараллельными). В параллельном β -складчатом слое направление полипептидных цепей совпадает: с одного края у них NH_2 группа, а с другого – COOH -группа.

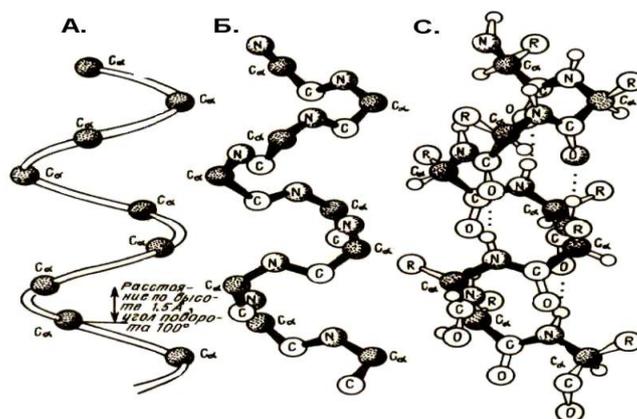


Рис. 1. Правая α -спираль. А – показаны атомы α -спирали, Б – указаны атомы скелета пептидной связи, С – представлены все атомы (Степанов В. М., 2005)

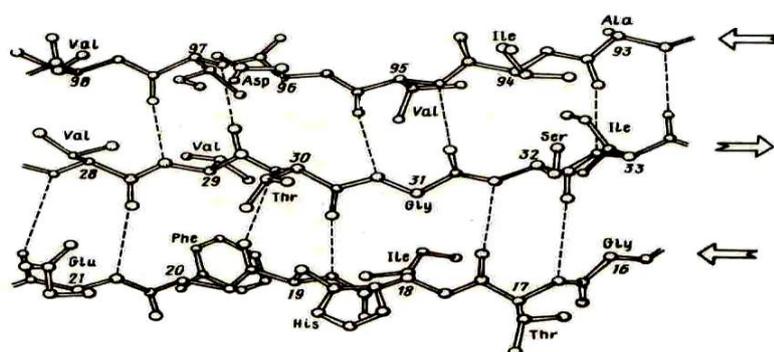


Рис. 2. Антипараллельный β -складчатый слой. Стрелками указаны направление хода пептидных цепей цепи от NH_2 к COOH -концу (Степанов В. М., 2005)

Третичный уровень – способ укладки вторичной структуры в пространстве. Среди формирующих третичную структуру связей выделяют ковалентную – дисульфидную связь, а также нековалентные, к которым относятся *электростатическое взаимодействие, гидрофобное взаимодействие, диполь-дипольное взаимодействие.*

Третичная структура может включать только α -спирали, как например в миогемэритрине или только β -структурами – в супероксиддисмутазе (рис. 3).

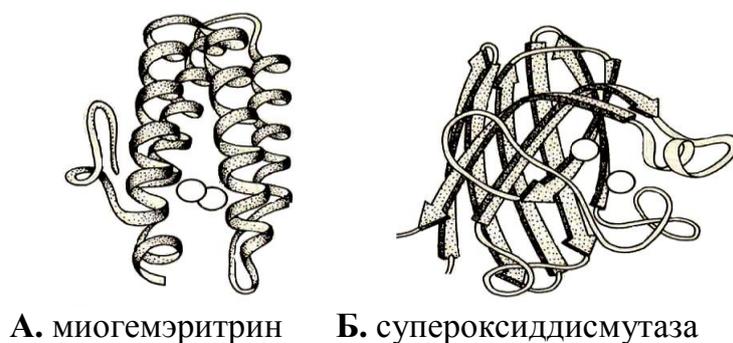


Рис. 3. Третичная структура миогемэритрина и супероксиддисмутазы (Степанов В. М., 2005)

В некоторых белках может присутствовать как α -, так и β -структура (рис. 4). Так третичная структура триозофосфатизомеразы представлена чередованием восьми β -складчатых слоев (указаны стрелками) и восьми α -спиралей, экранирующих β -слои от воды.

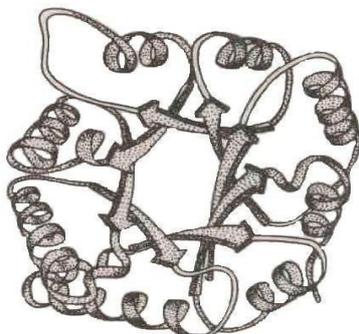
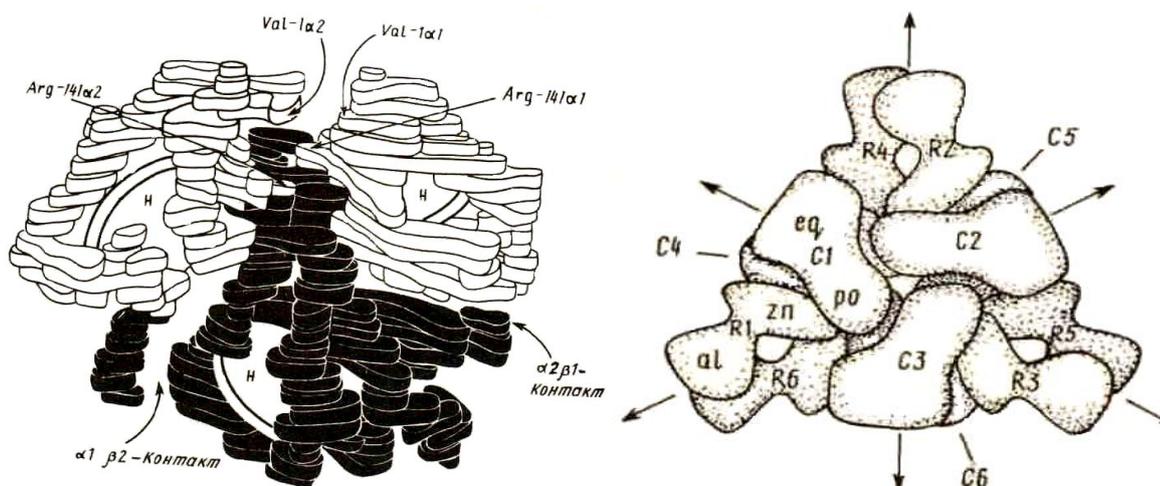


Рис. 4. Структура триозофосфатизомеразы (Степанов В.М., 2005)

Четвертичный уровень структуры белковой молекулы подразумевает способ укладки в пространстве отдельных полипептидных цепей, обладающих одинаковой третичной структурой в единое макромолекулярное образование, называемое олигомер. Полипептидные цепи в олигомере являются структурными протомерами (или субъединицами). К формирующим четвертичный уровень связям относятся нековалентные (водородные) взаимодействия.

Примером белков, обладающих четвертичным уровнем структурной организации, является гемоглобин (рис. 5, А). Гемоглобин состоит из 4 субъединиц: две их них α - и две – β -цепи. Каждая их них содержит гем, который связывает кислород. На рисунке диски помеченные буквой Н обозначают гемы. Видны контакты $\alpha 1\beta 2$ и $\alpha 2\beta 1$. Показано, что слабый контакт $\alpha 1\alpha 2$ зависит от взаимодействия N-концевых остатков валина и С-концевых – аргинина.



А. Гемоглобин

Б. Аспараткарбамоилтрансфераза

Рис. 5. Модель четвертичной структуры гемоглобина и аспараткарбамоил-трансферазы (Степанов В.М., 2005)

Четвертичная структура придает белку новые свойства. Белки с четвертичной структурой обладают регуляторными функциями. Например, аспартаткарбамоил-трансфераза *E. Coli* (рис. 5, Б) является ключевым ферментом синтеза пиримидинов, состоит из 6 каталитических и 6 регуляторных субъединиц. На рисунке изображены каталитические субъединицы С1-с6, образующие два тримера С1-с3, С4-с6, и димеры регуляторных субъединиц R1—R2 R3—R4 R5—R6, состоящие из доменов eg, po, zn, al (стрелками указаны оси симметрии). Регуляторные субъединицы имеют контакт с каталитическими субъединицами. Эффекторы (ингибиторы или активаторы), связываясь с регуляторными субъединицами, вызывают перестройку четвертичной структуры и изменение активности каталитических субъединиц, что приводит к ингибированию или активации фермента.

Физико-химические свойства белков

Физико-химические свойства белков зависят от их аминокислотного состава. Так, основной характер гистонов обусловлен вхождением в состав большого количества положительно заряженных аминокислот (аргинина и лизина). Кислотные свойства глобулинов обусловлены высоким содержанием в составе глутаминовой кислоты, которая относится к группе отрицательно заряженных аминокислот.

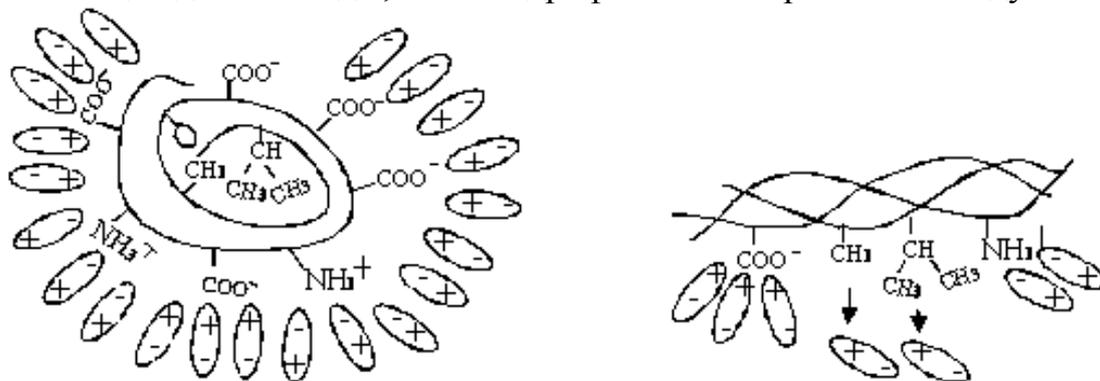
Высокая молекулярная масса белков придает им свойства *коллоидных растворов* – такие как:

- 1) опалесценция (способность растворов рассеивать луч видимого света);
- 2) малая скорость диффузии;
- 3) неспособность проникать через полупроницаемые мембраны;
- 4) высокая вязкость растворов;
- 5) способность к образованию гелей.

Растворимость белков. Процесс растворения белков происходит в две фазы: набухание и гидратация. Набухание – первая фаза, когда молекула воды проникает в белковую молекулу, связываясь с ее полярными группами. Дальнейшее поглощение воды приводит к отрыву молекул белка от общей массы и растворению. Этот процесс и называется гидратацией. Таким образом, растворение связано с гидратацией белков, т. е. связыванием молекул воды и белка. Факторами, участвующими в стабилизации белковой молекулы в водной среде, являются заряд белковой молекулы, наличие гидратной оболочки.

Растворимость белков зависит от *pH среды* (она минимальная в рН, равном значению изоэлектрической точки белка), от *ионной силы* раствора и от *структуры* молекулы. Так, считается, что глобулярные белки (альбумины, глобулины и др.) лучше растворяются в водной среде, а фибриллярные белки (коллаген, эластин, фибрин и др.), в большинстве случаев, хуже. Это связано, прежде всего, с тем, что при формировании глобулы неполярные радикалы обращены внутрь молекулы, не препятствуя процессу растворения.

В случае растворения фибриллярных белков в водной среде, на поверхность фибрилл выходят как гидрофобные радикалы аминокислотных остатков – отталкивающие диполи воды, так и гидрофильные – притягивая воду:



Таким образом, прочность гидратной оболочки и вместе с тем степень растворения белка будут зависеть от преобладания тех или иных радикалов.

Осаждение белков из раствора. Среди методов осаждения выделяют высаливание и денатурацию. *Высаливанием принято называть процесс осаждения белков нейтральными солями.* Механизм высаливания заключается в том, что добавляемые анионы и катионы солевого раствора снимают гидратную оболочку белков, являющуюся одним из основных факторов устойчивости, что приводит к осаждению белка. Нативная структура белка и его биологическая активность в результате высаливания не изменяются. При устранении высаливающего агента белок может вновь переходить в растворенное состояние. Данный метод относят к обратимым методам осаждения.

Денатурация – потеря нативной конформации, процесс разрушения четвертичной, третичной и вторичной структуры белка (первичная структура сохраняется). В результате денатурации белок теряет биологическую активность.

Денатурирующие факторы подразделяют на:

1. Физические – интенсивное перемешивание, ультрафиолетовое, ионизирующее излучение, высокая температура, давление.
2. Химические – концентрированные кислоты, щелочи и ионы тяжелых металлов, алколоиды.
3. Биологические – в желудке, где имеется кислая среда (рН 0,5—1,5), способствующая расщеплению белков протеолитическими ферментами желудочно-кишечного тракта, а также токсины бактерий.

Денатурация белков положена в основу лечения отравлений тяжелыми металлами, когда больному дают выпить молоко или сырые яйца с тем, чтобы металлы, денатурируя белки молока и яиц, адсорбировались на их поверхности и не разрушали белки слизистой оболочки желудка и кишечника.

На денатурации основано действие некоторых лекарственных препаратов:

1. Антисептические средства

- Группа галоидов, окислителей и альдегидов (йод, перманганат калия, H_2O_2).

- Препараты кислот и щелочей (бензойная кислота, салициловая кислота).
- Тяжелые металлы (протаргол, серная мазь).

Действие антисептических средств также основано на коагуляции белков, приводящей впоследствии к гибели микроорганизмов.

2. Вяжущие средства

- Растительные – кора дуба, череда, черемуха, шалфей, ромашка.
- Соли металлов – викалин, викаир, де-нол.

Вяжущее действие связано со способностью веществ (танина) вызывать осаждение белков с образованием плотных альбуминатов. При нанесении на слизистые оболочки или раневую поверхность они вызывают частичное свертывание белков слизи или раневого экссудата и приводят к образованию пленки, защищающей от раздражения чувствительные нервные окончания подлежащих тканей. Уменьшение при этом болевых ощущений, местное сужение сосудов, ограничение секреции, а также непосредственное уплотнение клеточных мембран приводит к уменьшению воспалительной реакции.

Явление денатурации лежит в основе автоклавирования химической посуды для микробиологических исследований, стерилизации хирургических инструментов и перевязочного материала.

Обмен белков

Живые организмы как термодинамически открытые системы находятся в постоянном обмене веществом и энергией с окружающей средой. Совокупность химических реакций, протекающих в организме, которые лежат в основе обмена организма и внешней среды, называется обменом веществ или метаболизмом. Метаболизм выполняет четыре специфические функции:

1. Снабжение клеток химической энергией, которая добывается путем расщепления богатых энергией питательных веществ, поступающих в организм из среды.

2. Превращение молекул пищевых веществ в строительные блоки, которые используются в дальнейшем клеткой для построения макромолекул.

3. Синтез белков, нуклеиновых кислот, липидов, полисахаридов из этих строительных блоков.

4. Синтез и разрушение тех биомолекул, которые необходимы для выполнения каких-либо функций данной клетки.

Метаболизм включает в себя два диалектически противоположных процесса: катаболизм и анаболизм (рис. 6).

Та часть общего процесса обмена веществ, которая состоит в разрушении веществ, составляющих организм, и выделении продуктов этого распада из организма, называется *катаболизмом* или *диссимиляцией*. **Катаболизм** – это ферментативное расщепление крупных пищевых молекул (белков, жиров, углеводов и др.), осуществляемое преимущественно за счет реакций гидролиза и окисления. В ходе катаболизма образуются более мелкие молекулы (молоч-

ной кислоты, уксусной кислоты, двуокиси углерода, аммиака и др.), что сопровождается **выделением** химической энергии.



Рис. 6. Взаимосвязь катаболизма и анаболизма

Та часть общего процесса обмена веществ, которая выражается в поглощении, накоплении, усвоении организмом веществ окружающей среды, в создании, синтезе за их счет структурных единиц своего тела, называется *анаболизмом* или *ассимиляцией*. **Анаболизм** – это ферментативный синтез сравнительно крупных молекул и надмолекулярных комплексов из простых предшественников (синтез полисахаридов из моносахаридов и т. п.), что связано с **потреблением** химической энергии.

Сложные экзогенные пищевые вещества, поступающие в организм, обладают значительным запасом потенциальной энергии. При распаде питательных веществ, в процессе окисления их до простых молекул, выделяется значительное количество свободной энергии. Если свободная энергия не будет каким-то способом улавливаться и сохраняться в организме, она перейдет в тепло. Тепловая энергия может только использоваться на обогрев тела, но не может идти на выполнение мышечной работы или биосинтетических процессов. В живых клетках свободная энергия сохраняется в виде макроэргических соединений аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ).

Молекула АТФ (строение см. в разделе «Нуклеиновые кислоты») не случайно «выбрана» природой как универсальный макроэрг. Стандартная энергия гидролиза АТФ достаточно высока, попросту говоря, при разрушении одного фосфорного остатка выделяется большое количество энергии. При гидролизе АТФ образуется сразу три продукта АДФ, фосфор неорганический и ионы водорода. Причем концентрация ионов водорода крайне низка, т. е. равновесие реакции сильно смещено вправо. Еще одной особенностью нестабильности фосфоангидридных связей является сильное отталкивание четырех отрицательно заряженных атомов кислорода, которое ослабевает при гидролитическом отщеплении концевой фосфатной группы. Поэтому такие реакции являются экзоэргическими. И третья важная причина большой отрицательной величины свободной энергии связана с тем, что продукты гидролиза представляют собой

резонансные гибриды, т. е. они обладают гораздо меньшей свободной энергией по сравнению с исходной молекулой АТФ. Про высокоэнергетические фосфорилированные соединения часто говорят, что они содержат высокоэнергетическую фосфатную связь, что может быть неверно истолковано в том смысле, что энергия заключена в самой связи. На самом деле, свободная энергия, высвобождающаяся при гидролизе эфиров фосфорной кислоты, обязана своим происхождением не разрыву связи, а тому, что продукты гидролиза содержат меньше энергии, чем исходные вещества.

Существует еще один способ трансформации энергии. В этом случае перенос энергии заключается через водородные атомы или электроны. Чтобы стать достаточно мощными восстановителями, атомы водорода должны обладать значительным запасом свободной энергии. Такие богатые энергией водородные атомы образуются из клеточного топлива под действием ферментов – дегидрогеназ. Дегидрогеназы отщепляют водородные атомы от молекул клеточного топлива и переносят их на особые коферменты, в частности на никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАДФ) (см. коферментные формы витамина РР). Восстановленная форма НАДФН переносит энергию в виде электронов, подобно тому, как АТФ переносит высокоэнергетические фосфатные группы.

Выделяют три стадии.

1. Первую стадию (ее называют *внешний обмен*) представляют процессы усвоения питательных веществ, выражающиеся в деградации полимеров на мономеры. Т. е. в результате переваривания из экзогенных питательных веществ образуются аминокислоты, глицерин, жирные кислоты, моносахара.
2. Следующую стадию представляют процессы всасывания этих веществ через биологические мембраны (желудочно-кишечного тракта и клеток тканей), которые обеспечивают доставку питательных веществ в органы и ткани.
3. Третью стадию называют *промежуточный обмен*. Здесь выделяют два этапа:

А) синтез веществ. На этой стадии происходят процессы превращения, метаболизма веществ внутри организма, одних веществ в другие, например, углеводов в жиры. В тканях из мономеров, поступивших с пищей, синтезируются свои вещества, свойственные только данному организму.

Б) окисление. Особое значение имеют процессы распада питательных веществ с выработкой энергии. Последний этап в целом называется биологическое окисление, когда из многообразия веществ (белки, жиры, углеводы) образуется универсальный промежуточный продукт – ацетил КоА. Т. е. экзогенные питательные вещества преобразуются в один метаболит, для которого существует универсальный путь превращения. Ацетил КоА поступает в цикл трикарбоновых кислот (ЦТК), в котором энергия питательных веществ трансформируется в так называемые восстановленные эквиваленты (НАДН и ФАДН₂), последние, в свою очередь, в дыхательной цепи митохондрий отдают энергию.

Таким образом, организм преобразует энергию в удобную для себя форму – АТФ.

Общая схема обмена веществ изображена на рисунке 7.

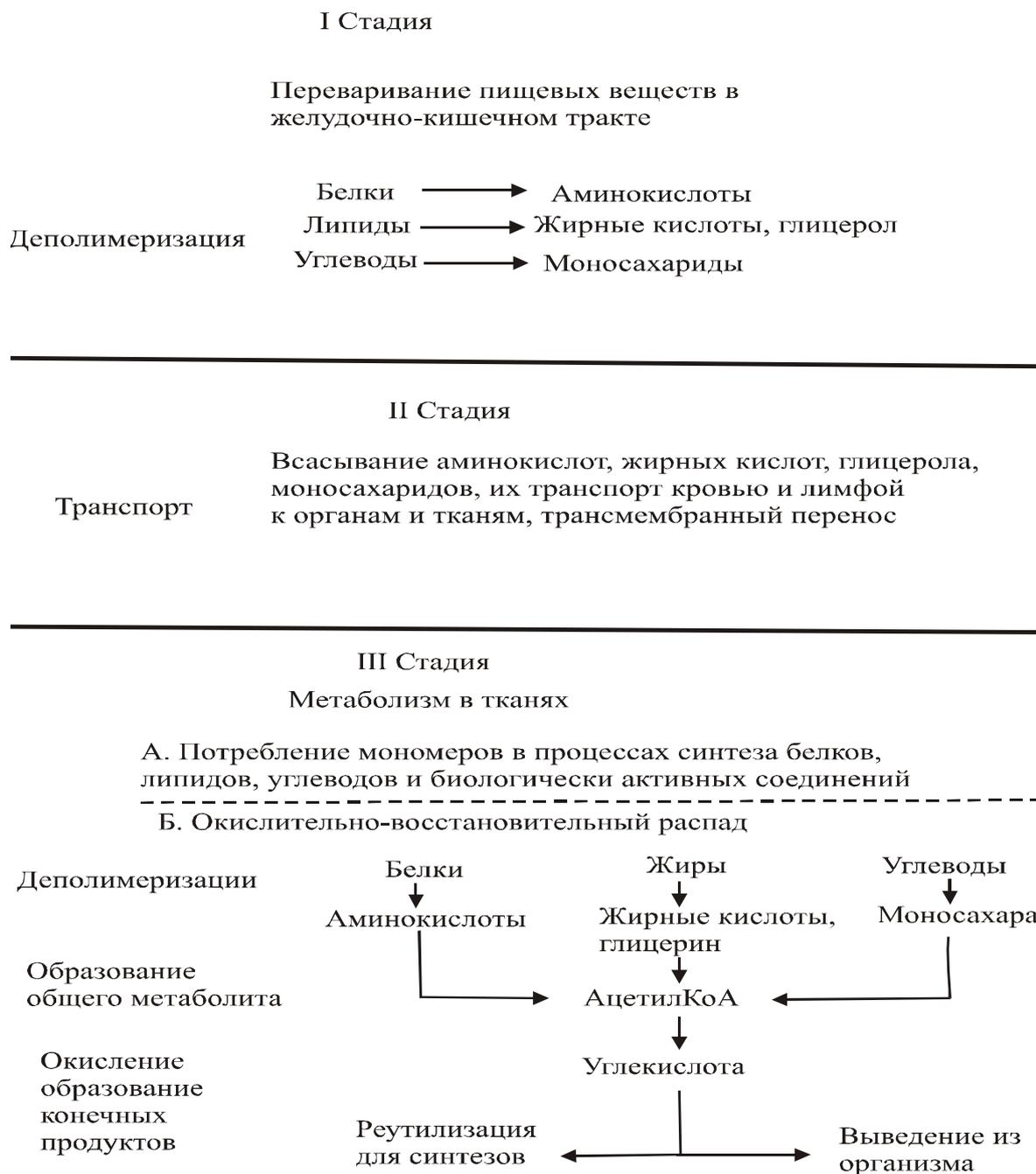


Рис. 7. Общая схема обмена веществ (модификации по Ленинджеру А., 1985)

Внешний обмен белка

Внешний обмен белка представлен процессом гидролиза (перевариванием) экзогенных пищевых белков в желудочно-кишечном тракте до свободных аминокислот. Ферменты, катализирующие разрушение белков, относятся к классу

гидролаз, подклассу протеиназ или пептидаз. Основные характеристики протеолитических ферментов желудочно-кишечного тракта представлены в таблице 3.

Ферменты образуются в слизистой оболочке желудка, тонкого кишечника и в поджелудочной железе в форме неактивных предшественников (проферментов, зимогенов), которые в просвете желудочно-кишечного тракта превращаются в соответствующие активные ферменты. Внеклеточное активирование защищает от самопереваривания органы, вырабатывающие ферменты. Как и все энзимы, пищеварительные протеолитические ферменты являются белками. Их активирование представляет протеолитический процесс, при котором освобождается пептид от молекулы профермента, и вследствие этого молекулярная масса активного фермента ниже такового профермента. В некоторых случаях активирование – автокаталитический процесс.

Таблица 3

Характеристика протеолитических ферментов желудочно-кишечного тракта

Фермент	pH	Активация	Специфичность гидролиза
Желудок			
Пепсин	1,5—2,0	Пепсин активируется из пепсиногена отщеплением пептида 42 под действием HCl или аутокаталитически	Гидролизуют пептидные связи, образованные карбоксильными группами ароматических аминокислот, лейцина, глутамина
Гастрин	3		
Реннин (у детей)	5		
Поджелудочная железа			
Трипсин	7,0—8,0	Синтезируются в неактивной форме (проферменты), активируются в двенадцатиперстной кишке ограниченным протеолизом	Гидролиз по основным аминокислотам (лизин, аргинин). Гидролиз по ароматическим аминокислотам (фен, тир, три). Гидролиз пептидных связей между аминокислотами с CO-OH конца (ароматические, аргинин, лизидролизуют аминокислоты с NH ₂ конца. Гидролиз по гли, ала
Химотрипсин			
Карбоксипептидазы А, В			
Аминопептидазы Эластаза			
Тонкий кишечник			
Аминопептидазы Трипептидазы Дипептидазы	7,0—8,0	Синтезируются в активной форме	Пептидные связи, образованные карбоксильными группами аминокислот, расположенных с NH ₂ -конца, трипептиды. Дипептиды

В желудке переваривание белков происходит под действием пепсина, который синтезируется главными клетками в виде неактивного предшественника – пепсиногена. Активация пепсиногена осуществляется при поступлении пищи под действием соляной кислоты (первые порции) или аутокаталитически (первые порции пепсина катализируют активацию пепсиногена). Желудочный сок – секрет трубчатых желез, расположенных в слизистой желудка. В норме

желудочный сок желтовато-белого цвета, без запаха. Натошак объем желудочного содержимого составляет 50 мл. Содержание пепсина составляет 0–21 г/л. Кислотность желудочного сока находится в пределах 1–2 рН. Микроскопически в желудочном соке обнаруживают лейкоциты, незначительное количество эпителиальных клеток.

Роль соляной кислоты в желудке, помимо активации пепсина, заключается в:

- денатурации белков, подготовке их для гидролиза ферментами;
- создании оптимума рН для действия ферментов;
- бактерицидном действии.

Синтезируется соляная кислота обкладочными клетками желудка из воды и углекислого газа под действием фермента карбоангидразы (рис. 8).

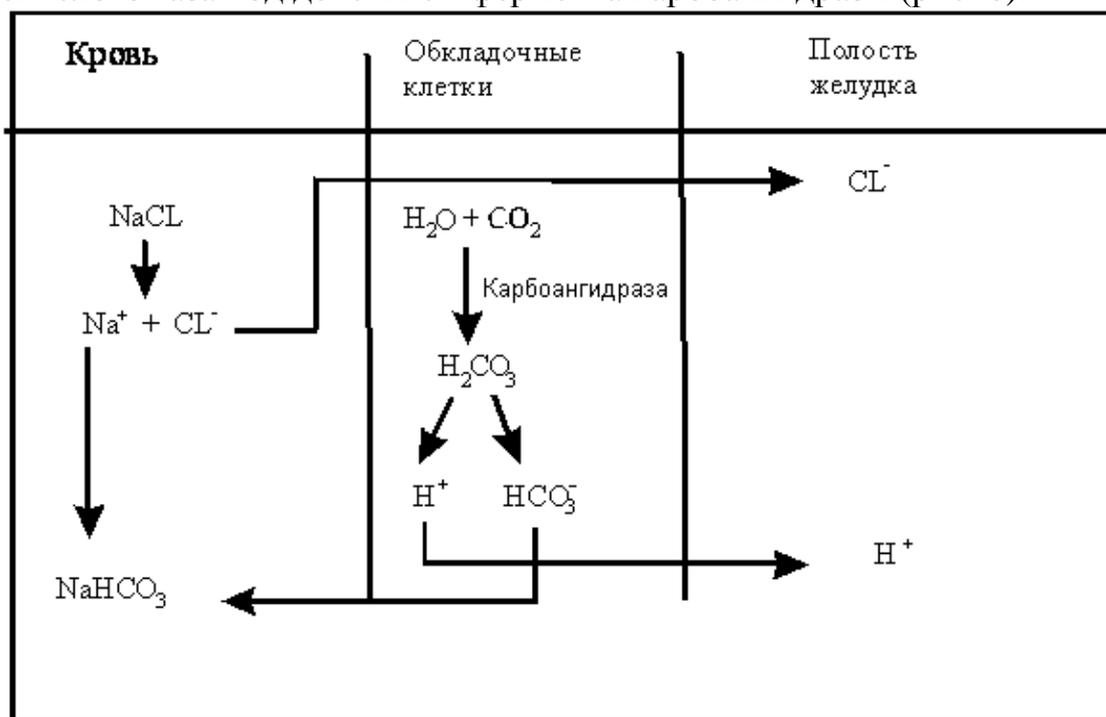


Рис. 8. Синтез HCL в желудке

Угольная кислота диссоциируется на протон водорода и ион гидрокарбоната. Ион водорода секретруется в полость желудка (H^+/K^+ -АТФаза), а ион гидрокарбоната – в кровь, где с ионом натрия образует гидрокарбонатную буферную систему. В результате связывания натрия он задерживается в крови, а ион хлора секретруется в полость желудка (через хлорный канал, в обмен на HCO_3^-), где вместе с протоном водорода образует соляную кислоту.

Регуляции синтеза соляной кислоты в желудке осуществляется под действием местного гормона – гастрина, который образует из гистидина гистамин (см. декарбоксилирование аминокислот). Гистамин связывается с H_2 -рецептором и активирует мембранный фермент аденилатциклазу, которая синтезирует из АТФ внутриклеточный мессенджер циклический АМФ (цАМФ). цАМФ активирует протеинкиназы, которые, в свою очередь, осуществляют фосфорилирование белков, в том числе и карбоангидразу, приводя ее в активное состояние. Карбоангидраза стимулирует выработку угольной кислоты.

Гистамин – один из сильнейших стимуляторов желудочной секреции. Гистамин применяют для дифференциальной диагностики органической ахлоргидрии, зависящей от атрофических изменений слизистой оболочки желудка, от функциональной, связанной с торможением желудочной секреции. Если при исследовании со стимуляцией гистамином в желудочном соке обнаруживают соляную кислоту, то ахлоргидрия расценивается как функциональная. При органической ахлоргидрии после введения гистамина свободная соляная кислота не появляется.

В результате переваривания в желудочно-кишечном тракте белки гидролизуются до аминокислот. Аминокислоты в результате пристеночного пищеварения всасываются в кровь через 30–50 минут после поступления белка, по системе воротной вены поступают в печень, где используются на синтез собственных белков.

Всасывание аминокислот происходит активным транспортом с участием целого ряда переносчиков, многие из которых действуют при участии Na^+ -зависимых механизмов симпорта, подобно переносу глюкозы (см. углеводный обмен).

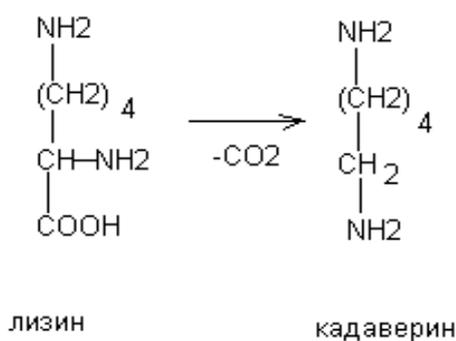
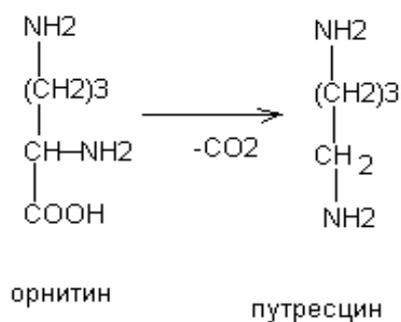
В клетку аминокислоты попадают с участием пяти специфически транспортных систем, некоторые из которых также являются Na^+ -зависимые:

1. Для нейтральных аминокислот с короткой боковой цепью.
2. Нейтральные аминокислоты с длинной или разветвленной боковой цепью.
3. Для аминокислот с катионными радикалами.
4. С анионными радикалами.
5. Для иминокислот.

Одной из специфических транспортных систем, функционирующей в кишечнике, почках и головном мозге, является γ -глутамильный цикл. Мембраносвязанный фермент γ -глутамилтрансфераза катализирует перенос γ -глутамильной группы от глутатиона (трипептид глюцилцистеинилглицин) на транспортируемую аминокислоту и последующий перенос комплекса в клетку. В цитоплазме аминокислота освобождается, а γ -глутамильный остаток в несколько стадий (работают 5 ферментов) превращается в глутатион, который способен присоединять следующую аминокислоту.

Часть аминокислот остается в кишечнике, где подвергается катаболизму под действием ферментов микрофлоры кишечника. При этом ферменты микробов расщепляют аминокислоты и превращают их в амины, жирные кислоты, спирты, фенолы, индол, скатол, сероводород и другие, подчас ядовитые для организма соединения. Этот процесс иногда называют гниением белков в кишечнике. В основе гниения лежат реакции декарбоксилирования и дезаминирования аминокислот, обусловленные ферментами кишечной микрофлоры.

При декарбоксилировании аминокислот образуются *амины*: из аминокислоты орнитина (α -, δ -диаминовалериановой кислоты) образуется путресцин (тетраметилендиамин), а из лизина (α -, ϵ -диаминокапроновой кислоты) – кадаверин (пентаметилендиамин):



Ядовитость путресцина и кадаверина незначительна, и в случае всасывания в кровь они выводятся с мочой в неизменном виде. Так же при гниении в кишечнике из фенилаланина образуется фенилэтиламин, из триптофана – индолэтиламин (триптамин), из 5-окситриптофана – серотонин, из тирозина – тирамин, из гистидина – гистамин и т. д., которые после всасывания могут оказать сильное физиологическое действие на организм. Поэтому они обезвреживаются в эпителии кишечника путем окисления соответствующими аминоксидазами. Образование этих аминов происходит так же в тканях.

Из ядовитых продуктов гниения белков следует назвать *фенол, крезол, скатол и индол* (рис. 9). При глубоком разрушении кишечными бактериями аминокислот цистина, цистеина и метионина образуются *сероводород (H₂S), метилмеркаптан (CH₃SH)* и другие содержащие серу соединения.

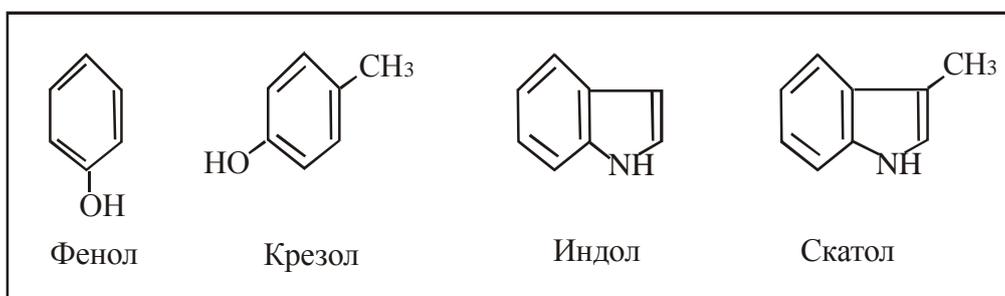


Рис. 9. Ядовитые продукты «гниения» белков в кишечнике

Фенол и крезол образуются в процессе расщепления тирозина бактериями, индол и скатол – триптофана. Они обезвреживаются в печени путем образования неядовитых парных кислот: либо с серной кислотой (рис. 10), либо с глюкуроновой кислотой (рис. 11).

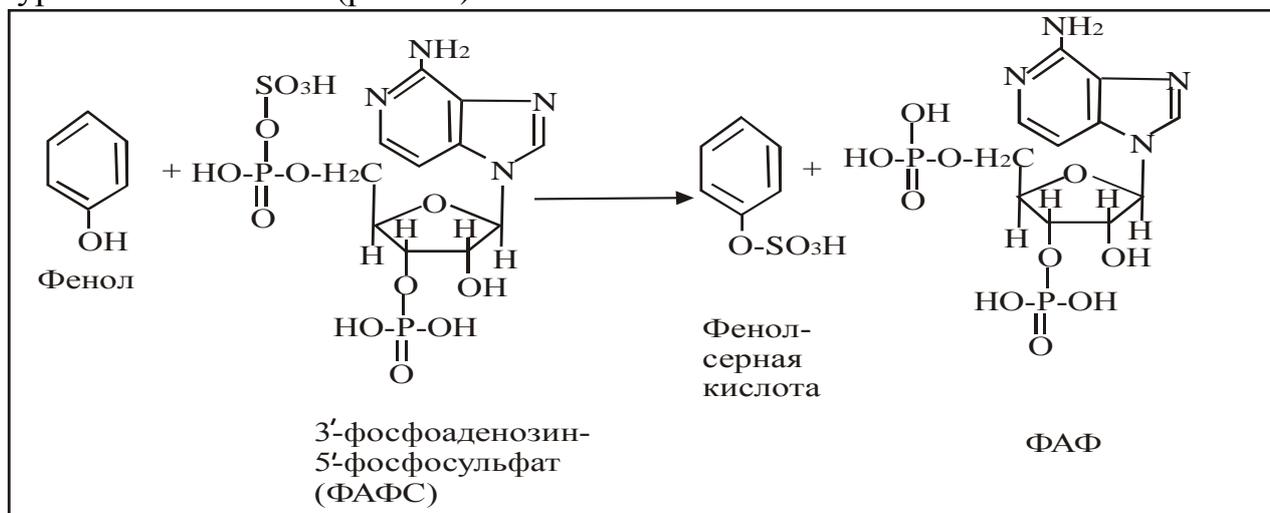


Рис. 10. Обезвреживание токсичных продуктов гниения с помощью ФАФС

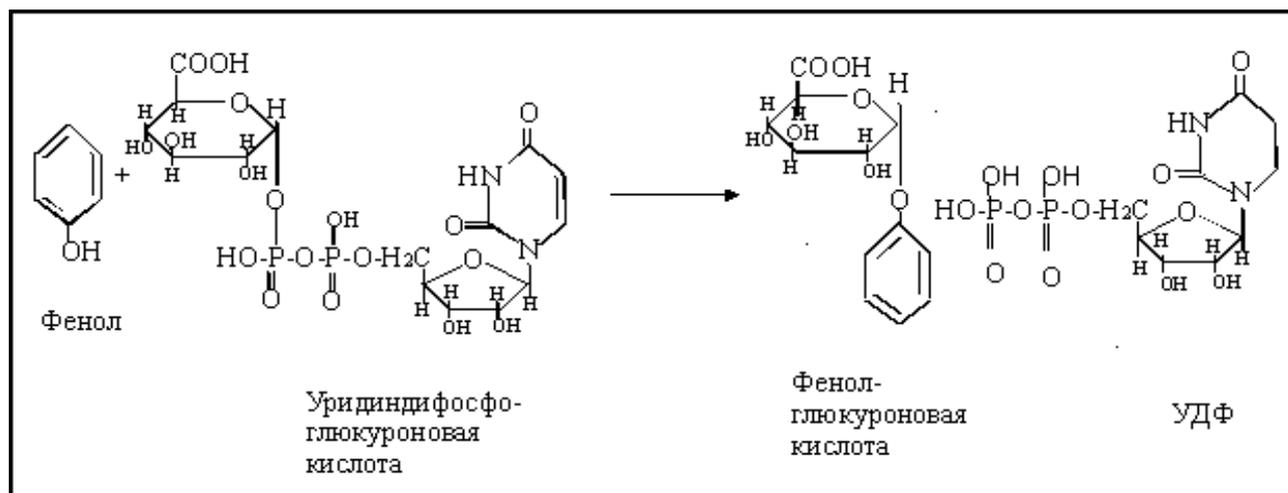


Рис. 11. Обезвреживание продуктов гниения с помощью УДФГК

Причем и серная, и глюкуроновая кислоты взаимодействуют с крезолом и фенолом в активной форме: первая кислота – в виде **3'-фосфоаденозин-5'-фосфосульфата (ФАФС)**, а вторая кислота – в виде **уридиндифосфоглюкуроновой кислоты (УДФГК)**. Индол и скатол так же обезвреживаются в печени путем соединения с серной кислотой или глюкуроновой кислотой. Однако предварительно индол окисляется в индоксил, а скатол – в скатоксил. В виде парных кислот эти соединения также выводятся из организма через почки с мочой.

Обезвреживание с помощью ФАФС и УДФГК является универсальным механизмом инактивации ксенобиотиков, в том числе и лекарственных средств (см. раздел Биотрансформация).

Большая часть аминокислот, образовавшихся в результате гидролиза белков в пищеварительном канале, всасывается в кровь. Аминокислоты, всосавшиеся кишечной стенкой, поступают в воротную вену, а затем в печень.

Значительная часть аминокислот задерживается в печени, где из них синтезируются различные белки (печени, крови и др.).

Другая часть аминокислот, не задерживаясь в печени, попадает в общий ток крови, затем в межклеточную жидкость, откуда транспортируется внутрь клеток для синтеза клеточных белков взамен отработанных или обновляемых.

Избыток аминокислот окисляется до конечных продуктов обмена вместе с аминокислотами, образовавшимися при расщеплении изношенных тканевых белков. Все эти превращения объединяются понятием *промежуточного обмена белков*.

Промежуточный обмен белка

Аминокислоты, образующиеся из белков, поступающих с пищей, используются на синтез:

- собственных белков;
- биогенных аминов;
- гормонов – производных аминокислот;
- полиаминов (кадаверин, путресцин);
- нуклеотидов;
- углеводов (гликогенные аминокислоты);
- липидов (кетогенные аминокислоты).

В определенных условиях аминокислоты расходуются на окислительные процессы. Это происходит в случаях:

1. Избыточного поступления аминокислот, в количествах, превышающих потребность организма.
2. При голодании.
3. При сахарном диабете, при отсутствии углеводов – универсальных источников энергии.

Промежуточный обмен аминокислот включает превращения:

1. По α -NH₂-группе
 - а) дезаминирование
 - б) трансаминирование
 - в) трансдезаминирование
2. По COOH-группе: декарбоксилирование
3. Превращения по радикалу аминокислоты
4. Специфические превращения.

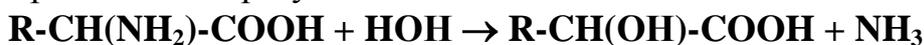
Дезаминирование и трансаминирование аминокислот

Дезаминирование заключается в отщеплении от аминокислоты аминогруппы в виде аммиака. Помимо аммиака продуктами дезаминирования являются жирные кислоты, оксикислоты, кетокислоты. Выделяют четыре вида дезаминирования.

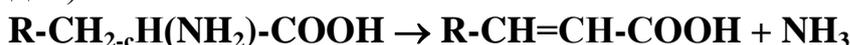
1. **Восстановительное** дезаминирование с образованием жирных кислот, которые могут использоваться при β -окислении (см. липидный обмен):



2. **Гидролитическое** дезаминирование характерно для микроорганизмов и растений. Образуются окси-кислоты.

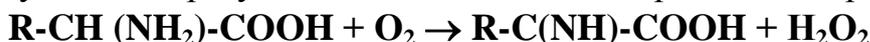


3. **Внутримолекулярное** дезаминирование с образованием ненасыщенных жирных кислот (т. е. аминокислоты могут быть источником синтеза липидов):



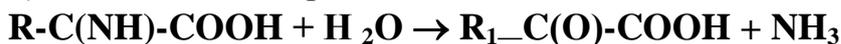
4. **Окислительное** дезаминирование является *наиболее распространенным* из всех перечисленных выше видов. Протекает в две стадии:

а) ферментативная стадия с участием ферментов – оксидаз аминокислот (в результате образуются **иминокислота** и перекись водорода):

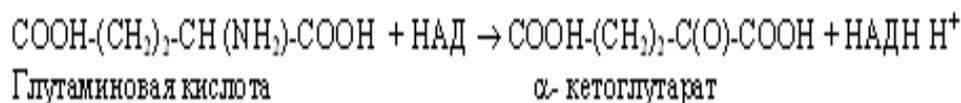


Образующаяся перекись водорода разлагается каталазой на воду и кислород.

б) спонтанный гидролиз



Оксидазы аминокислот являются ФМН зависимыми белками с оптимум рН=10, поэтому их роль в организме человека ограничена. Единственной высокоспецифичной оксидазой в организме человека является *глутаматдегидрогеназа*, дезаминирующая глутаминовую кислоту в кетоглутаровую:

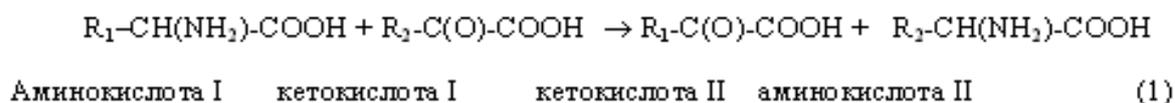


Глутаматдегидрогеназа – это сложный аллостерический фермент с ММ 30 000, состоит из 6 субъединиц, активен при физиологическом значении рН (7,34—7,6). В качестве кофермента присутствуют НАД или НАДФ (производные никотиновой кислоты, витамина РР).

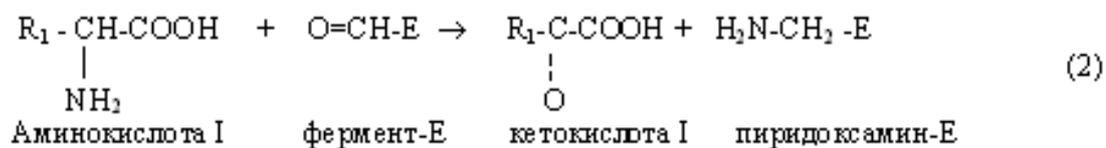
Положительным модулятором является АДФ, ингибиторами – ГТФ, АТФ, НАДН Н⁺, некоторые стероидные гормоны. В присутствии ингибиторов глутаматдегидрогеназа теряет способность дезаминировать глутамат, но приобретает способность дезаминировать другие аминокислоты, в частности аланин.

Трансаминирование

Это перенос аминогруппы с аминокислоты I (донора) на кетокислоту I (акцептор). В результате образуются новая аминокислота и новая кетокислота (II) (1). Реакция катализируется ферментами *трансаминазами (аминотрансферазами)*, в качестве кофермента которых используется активная форма витамина В₆ – *пиридоксальфосфат*:



Реакция идет в две стадии. На первой стадии субстрат (аминокислота I) образует промежуточный комплекс с пиридоксальфосфатом (коферментом аминотрансферазы), при этом пиридоксаль превращается в пиридоксамин:



На второй стадии пиридоксамин отдает аминогруппу (полученную от первой аминокислоты) на кетокислоту, т. е. протекает реакция, обратная реакции (2). Таким образом, пиридоксальфосфат действует как промежуточный переносчик аминогруппы. Во время цикла он претерпевает обратимые превращения между альдегидной и аминированной формами.

Аминотрансферазы высокорезистентны к физиологическим, химическим, биологическим воздействиям, имеют абсолютную стереохимическую специфичность по отношению к L-аминокислотам. Почти все аминокислоты подвергаются реакциям трансаминирования, за исключением лизина и треонина. Акцептором аминогруппы, как правило, является α -кетоглутаминовая кислота (α -кетоглутарат). Т. е. все аминокислоты передают свои потенциально токсические аминогруппы на α -кетоглутаминовую кислоты, которую рассматривают как своеобразный «коллектор».

В тканях человека обнаружено более 10 аминотрансфераз. Наиболее распространенными являются аспартатаминотрансфераза (АсАТ) и аланинаминотрансфераза (АлАТ). Общая реакция трансаминирования аспартата и аланина представлена ниже:

Аспартат (аланин) + α -кетоглутарат \rightarrow оксалоацетат (пируват) + Глутамат

Биологическое значение трансаминирования:

1. Является первым этапом катаболизма аминокислот.
2. В результате «жонглирования» аминогруппы образуются заменимые аминокислоты. Таким образом, наблюдается перераспределение аминного азота в тканях.
3. Образующиеся кетокислоты могут окисляться в ЦТК.
4. Кетокислоты могут использоваться для глюконеогенеза, осуществляя взаимосвязь белкового и углеводного обменов.

Трансаминирование происходит во многих тканях, но наиболее активно – в печени. В клинике широко используется определение активности АлАТ и АсАТ в плазме крови. При заболеваниях печени и сердца активность этих ферментов увеличивается в 10 и более раз.

Непрямое дезаминирование

Превращение аминокислот до аммиака идет непрямым путем, т. е. в результате последовательного действия *аминотрансфераз* и *глутаматдегидрогеназы* (рис. 12). Сначала в результате трансаминирования разных аминокислот образуется глутаминовая кислота, принимая аминогруппы практически от всех аминокислот. Затем глутаминовая кислота дезаминируется. Кетокислоты, образующиеся при трансаминировании, служат предшественниками глюкозы, гликогена и кетоновых тел (глюкогенные и кетогенные аминокислоты).

Таким образом, аминогруппы почти всех аминокислот переносятся на кетоглутарат (см. реакцию трансаминирования) с образованием глутаминовой кислоты, которая дезаминируется прямым способом (глутаматдегидрогеназой).

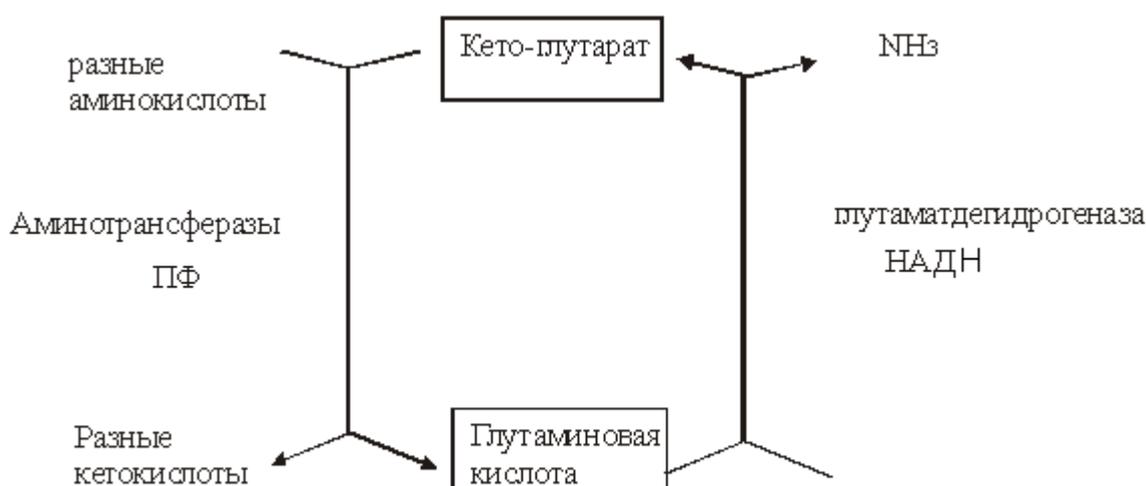
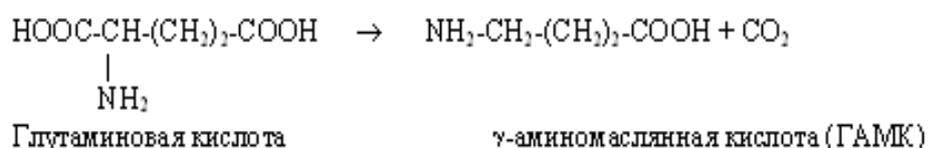


Рис. 12. Схема непрямого дезаминирования

Декарбоксилирование

В отличие от дезаминирования реакции декарбоксилирования *необратимы*. Ферменты *декарбоксилазы* — сложные белки, коферментом которых является витамин В₆ (механизм действия аналогичен таковому при трансаминировании). Продуктами декарбоксилирования являются, как правило, *биогенные амины*, которые обладают *сильным фармакологическим действием*.

При декарбоксилировании **глутаминовой** кислоты образуется *γ-аминомасляная кислота (ГАМК)* — медиатор торможения в головном мозге:



При инактивации ГАМК трансаминируется и превращается в сукцинат, который может использоваться в ЦТК. Препараты гамалон или аминалон (ана-

логи ГАМК) применяют при нарушениях мозгового кровообращения, умственной отсталости, эндогенных депрессиях и травмах головного мозга.

При декарбоксилировании **гистидина** образуется *гистамин*. Реакция катализируется специфической гистидиндекарбоксилазой, единственным ферментом, не имеющим в качестве кофермента пиридоксальфосфата. Основное место синтеза гистамина – это тучные клетки соединительной ткани. Гистамин обладает следующими эффектами:

- повышает проницаемость капилляров; вызывает покраснение, отек;
- расширяет сосуды (может вызвать сосудистый, гистаминовый шок);
- снижает артериальное давление, вызывает головную боль;
- сокращает гладкую мускулатуру легких, вызывая удушье;
- участвует в развитии аллергических реакций;
- стимулирует синтез HCL в желудке, повышает кислотность желудочного сока.

При декарбоксилировании **ароматических аминокислот** образуется *триптамин* (из триптофана), обладает сосудосуживающим действием.

При декарбоксилировании 5-гидрокситриптофана (производное **триптофана**) образуется *серотонин*. Серотонин синтезируется преимущественно нейронами гипоталамуса и ствола мозга. Серотонин функционирует как медиатор серотонинергических нейронов, проявляет сосудосуживающий эффект, повышает свертывание крови, участвует в центральной регуляции сна, артериального давления, температуры тела, дыхания и почечной фильтрации.

Тирозин декарбоксилируется с образованием катехоламинов – *дофамина, норадреналина, адреналина*. Катехоламины синтезируются в мозговом слое надпочечников, ткани мозга и периферической нервной системы. Катехоламины регулируют деятельность сердечно-сосудистой системы.

Накопление биогенных аминов отрицательно влияет на физиологический статус. Биогенные амины обезвреживаются специальными ферментами – *моноаминоксидазами* (МАО). МАО типа А обуславливает в основном дезаминирование норадреналина, адреналина, дофамина, серотонина, тирамина, а МАО типа Б – дезаминирование фенилэтиламина и некоторых других аминов. При этом биогенные амины подвергаются окислительному дезаминированию с образованием альдегидов и аммиака.

Ингибиторы МАО применяются в качестве лекарственных средств – антидепрессантов. Выделяют ингибирование конкурентное и неконкурентное, обратимое и необратимое. Может наблюдаться субстратная специфичность: преимущественное влияние на дезаминирование разных моноаминов. Все это существенно сказывается на фармакологических и терапевтических свойствах разных ингибиторов МАО. Так, ипрониазид, ниаламид, фенелзин, транилципромин необратимо блокируют МАО типа А, а пирлиндол, тетриндол, метралиндол, эпробемид, моклобемид оказывают на нее избирательное и обратимое влияние. Трициклические антидепрессанты получили название из-за наличия характерной трехциклической структуры. Механизм их действия связан с угнетением обратного захвата нейромедиаторных моноаминов пресинаптическими

нервными окончаниями, в результате чего происходят накопление медиаторов в синаптической щели и активация синаптической передачи. Трициклические антидепрессанты, как правило, одновременно уменьшают захват разных нейромедиаторных аминов (норадреналина, серотонина, дофамина). В последнее время созданы антидепрессанты, блокирующие преимущественно (избирательно) обратный захват серотонина (флуоксетин, сертралин, пароксетин, циталопрам, эсциталопрам и др.).

Существуют и так называемые атипичные антидепрессанты, отличающиеся от типичных как по структуре, так и по механизму действия. Появились препараты би- и четырехциклической структуры, у которых не обнаружено выраженного влияния ни на захват нейромедиаторов, ни на активность МАО (миансерин и др.).

Общее свойство всех антидепрессантов – их тимолептическое действие, т. е. положительное влияние на аффективную сферу больного, сопровождающееся улучшением настроения и общего психического состояния. Разные антидепрессанты различаются, однако, по сумме фармакологических свойств. Так, у имипрамина и некоторых других антидепрессантов тимолептический эффект сочетается со стимулирующим, а у amitриптилина, пипофезина, флуацизина, кломипрамина, тримипрамина, доксемина более выражен седативный компонент. У мапротилина антидепрессивное действие сочетается с анксиолитическим и седативным эффектами. Ингибиторы МАО (ниаламид, эпробемид) обладают стимулирующими свойствами. Пирлиндол, снимая симптоматику депрессии, проявляет ноотропную активность, улучшает когнитивные (познавательные) функции ЦНС.

Нарушение синтеза дофамина приводит к развитию болезни Паркинсона, тремору мышц, напряжению мышц, акинезии (скованность движений). При заместительной терапии используют предшественники дофамина (леводопа, мадопар, и др.) или ингибиторы МАО, препятствующие инактивации дофамина – депринил, ниаламид, пиразидол.

Пути обезвреживания аммиака

Аммиак, образующийся, главным образом, из аминокислот, биогенных аминов, пуринов и пиримидинов при их дезаминировании, токсичен для человека. Самым чувствительным органом является головной мозг. Симптомами гипераммониемии являются тремор, нечленораздельная речь, тошнота, рвота, судорожные припадки, потеря сознания. В тяжелых случаях может развиваться кома. Среди механизмов токсического действия выделяют:

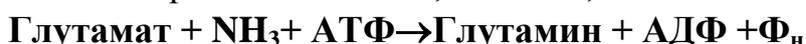
1. Стимуляция синтеза глутамина из глутамата. Повышенные количества глутамина в клетках нейроглии приводит к повышению осмотического давления в них, набуханию астроцитов и отеку мозга. Снижение концентрации глутамата сопровождается снижением концентрации ГАМК (продукт декарбоксилирование глутамата, медиатора торможения в головном мозге) и, как следствие, развитием судорог.

2. Снижение концентрации α -кетоглутарата вследствие расходования его на связывания аммиака. Угнетение трансаминирования, основным участником которого является кетоглутарат, вызывает снижение синтеза нейромедиаторов (ацетилхолина, дофамина и др.). снижение скорости ЦТК и, как следствие, гипопергическое состояние.

3. Повышение концентрации аммиака в крови сдвигает рН в щелочную сторону, вызывает алкалоз. Это в свою очередь, увеличивает сродство гемоглобина к кислороду, что приводит к гипоксии тканей, от которого главным образом страдает головной мозг.

Существует несколько путей обезвреживания аммиака.

1. Синтез амидов. Реакция синтеза амидов отрицательно заряженных аминокислот протекает в мозге, мышцах, печени по следующей схеме:



Реакция катализируется ферментом **глутаминсинтетазой**, который локализован в митохондриях и требует присутствия ионов Mg^{2+} . Глутаминсинтетаза – один из основных регуляторных ферментов обмена аминокислот и аллостерически ингибируется АМФ, глюкозо-6-фосфатом, аминокислотами, глицином, аланином, гистидином.

Глутамин легко проникает через мембраны клеток и транспортируется в кишечник и почки. В кишечнике под действием глутаминазы протекает обратный процесс с образованием глутаминовой кислоты и освобождением аммиака. Глутамат подвергается трансаминированию с пируватом с образованием аланина, который поступает по воротной вене в печень. Около 5 % аммиака удаляется в составе фекалий, 90 % – выводится почками. Аналогичным образом образуется аспарагин. Таким образом, глутамин и аспарагин – это транспортные формы аммиака. Транспортируясь в печень, распадаются под действием ферментов глутаминазы и аспарагиназы до глутамата, аспартата и аммиака, который используется на синтез мочевины и выводится из организма.

2. Синтез солей аммония. Синтез солей аммония протекает в почках (рис. 13). В клетках почечных канальцев из воды и углекислого газа под действием карбоангидразы синтезируется H_2CO_3 , которая легко распадается на H^+ и HCO_3^- . Глутамин доставляется с током крови и в клетках почечных канальцев подвергается дезаминированию с образованием глутамата и аммиака. В просвете канальцев из иона аммония и иона хлора образуется хлорид аммония, который выводится с мочой. Ион гидрокарбоната в свою очередь диффундирует в крови и способствует задержке ионов натрия в плазме крови, формируя буферную систему.

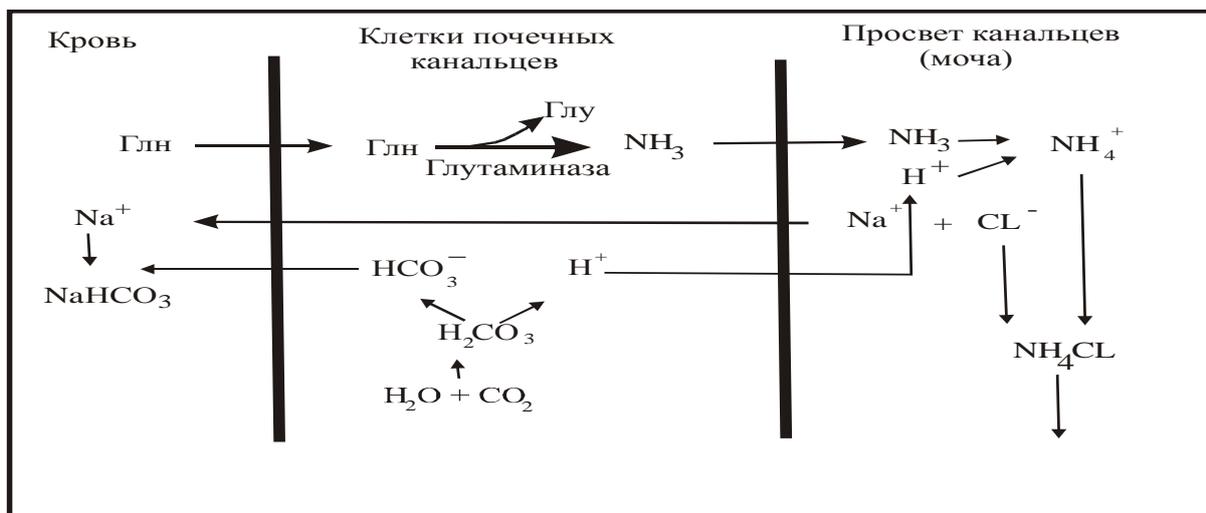
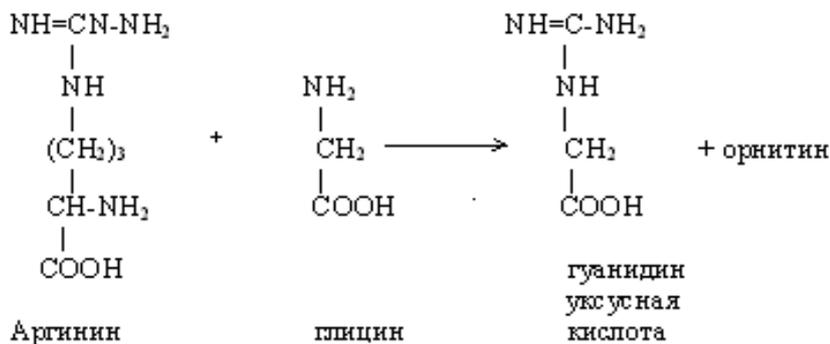


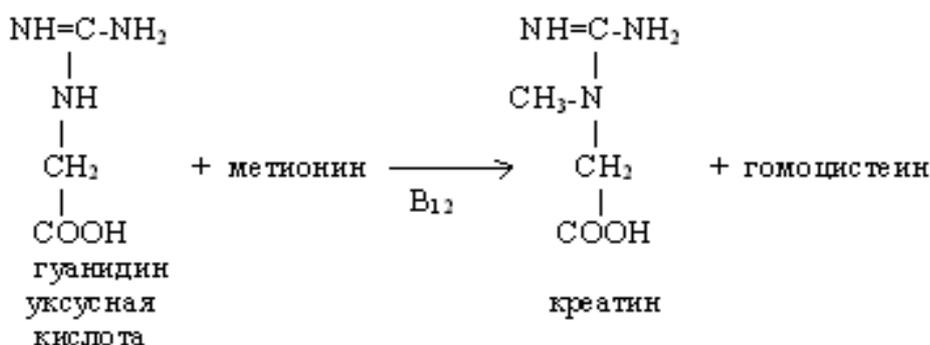
Рис. 13. Синтез хлорида аммония в ткани почек

Таким образом, образование солей аммония используется для нейтрализации кислых продуктов обмена при ацидозе. Выведение катионов аммония позволяет сохранить запасы натрия, защищая тем самым организм от потери с мочой ионов натрия.

3. Синтез креатина и креатинина. Для синтеза креатина используются аргинин, глицин и метионин. Первая реакция трансаминирование (донор аргинин, акцептор глицин) происходит в почках:

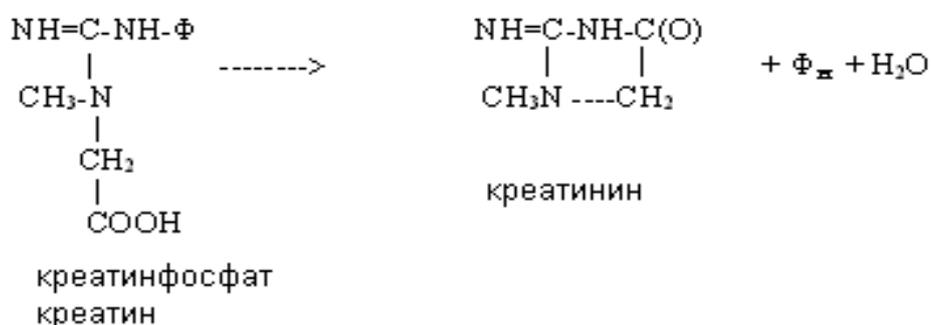


Вторая реакция идет в печени и заключается в метилировании гуанидинуксусной кислоты активным метионином. Для этой реакции необходимо присутствие витамина В₁₂, который катализирует включение метильной группы от метионина:



Креатин – важный компонент мышц, мозга, крови. В норме небольшие количества креатина экскретируются с мочой. Содержанием креатина в моче повышается при усилении катаболизма (голодание, кахексия, гипертиреоз, лихорадка и др.) и при мышечной дистрофии. Снижение показателя возможно при гипотиреозе, почечной недостаточности.

В скелетной мышце при сокращении быстро истощаются запасы АТФ. Креатин с током крови идет в мышцы, где подвергается *фосфорилированию* под действием фермента *креатинфосфокиназы*. *Креатинфосфат* поставляет макроэргический фосфат, необходимый для ресинтеза АТФ из АДФ. Отдавая энергию, креатинфосфат превращается в креатинин, который выводится из организма с мочой:



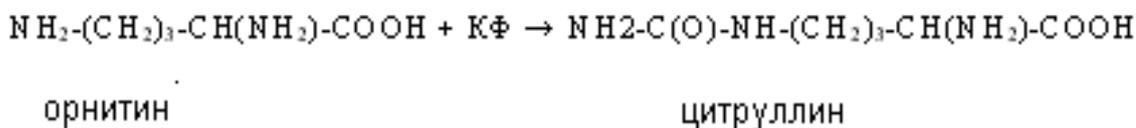
Креатинин может образовываться как из креатинфосфата (3 %), так и из креатина (1 %). Концентрации креатинина в сыворотке крови увеличивается при физической нагрузке, почечной недостаточности.

4. Синтез мочевины

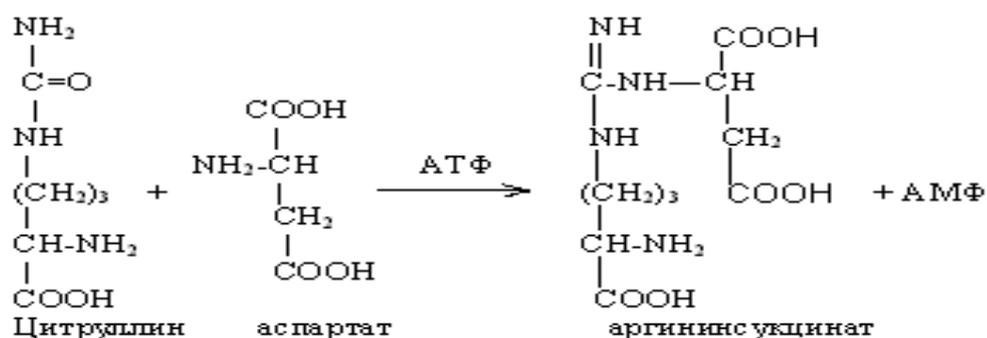
Первая реакции синтеза мочевины протекает в митохондриях клеток печени. При этом из углекислого газа и аммиака под действием фермента *карбамоилфосфатсинтетазы*, имеющего в качестве кофермента биотин, синтезируется карбамоилфосфат:



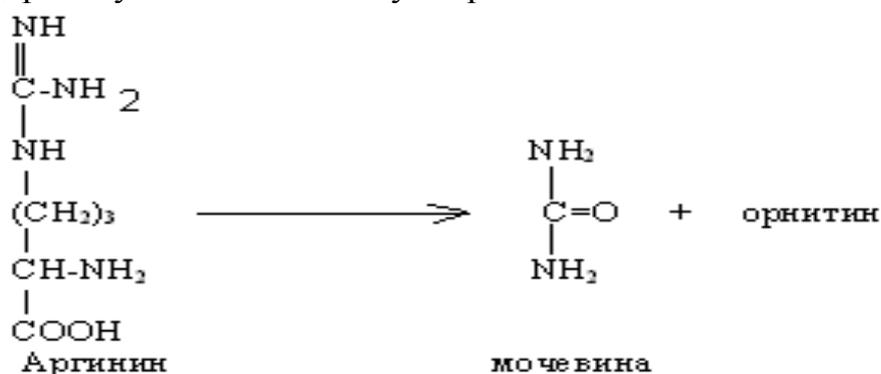
Карбамоилфосфат (КФ) конденсируется с орнитином с образованием цитруллина (фермент *цитруллинсинтетаза*):



Далее цитруллин конденсируется с аспарагиновой кислотой с образованием аргининсукцината. На эту реакцию затрачивается 1 молекула АТФ, которая гидролизуется до АМФ:



Аргининсукцинат распадается на аргинин и фумарат (действует фермент *лиаза*), который может использоваться в ЦТК. Аргинин под действием фермента *аргиназы* гидролизуется на мочевину и орнитин:



Таким образом, орнитин можно рассматривать как *катализатор*, который участвует в синтезе, но сам не расходуется. Отметим, что на синтез 1 молекулы мочевины потребляется гидрокарбонатный ион, что позволяет организму избавиться сразу от двух продуктов метаболизма – *аммиака* и *углекислого газа*.

Мочевина – конечный продукт азотистого обмена, в составе которого из организма выводится избыток азота. Полный набор ферментов синтеза мочевины есть только в печени. Молекула мочевины содержит 2 атома азота. Первый атом поступает в цикл в виде *аммиака*, образующегося в митохондриях. Второй атом азота водится в мочевину из *аспарагиновой* кислоты.

Приобретенный или врожденный дефект ферментов цикла синтеза мочевины сопровождается повышением содержания аммиака в крови – гипераммониемией – что оказывает токсическое действие на организм.

Известно 5 наследственных заболеваний, обусловленные дефектом 5 ферментов орнитинового цикла (табл. 4), приводящие к первичной гипераммониемии.

Приобретенные (вторичные) гипераммониемии связаны с ингибированием ферментов орнитинового цикла в результате инфекционных заболеваний, поражений печени (гепатит, цирроз и др.). Особенно они характерны для детского возраста. Симптомами гипераммониемии являются тошнота, головокружение, рвота, судороги, потеря сознания, отек мозга (в тяжелых случаях).

Для снижения концентрации аммиака в крови рекомендуется малобелковая диета, введение метаболитов орнитинового цикла (аргинина, цитрулина, глутамата).

Наследственные нарушения орнитинового цикла

Заболевание	Фермент, тип наследования	Клинические проявления	Лечение
Гипераммониемия I типа	Карбамоилфосфат синтетаза I	В течение 24—48 часов после рождения, кома, смерть	Гемодиализ, малобелковая диета, бензоат, фенилацетат
Гипераммониемия II типа	Орнитинкарбамоил трансфераза	Гипотония, снижение толерантности к белку	Малобелковая диета, фенилацетат, глутамат, цитруллин
Цитруллинемия	Аргининосукцинат синтетаза	Гипераммониемия у новорожденных. У взрослых – после белковой нагрузки	Малобелковая диета, аргинин, глутамат
Аргининосукцинатурия	Аргининосукцинат-лиаза	Гипераммониемия, атаксия, судороги, выпадение волос	Малобелковая диета, аргинин
Гипераргиниемия	Аргиназа	Гипераргиниемия	Малобелковая диета

Распад гемопротеинов

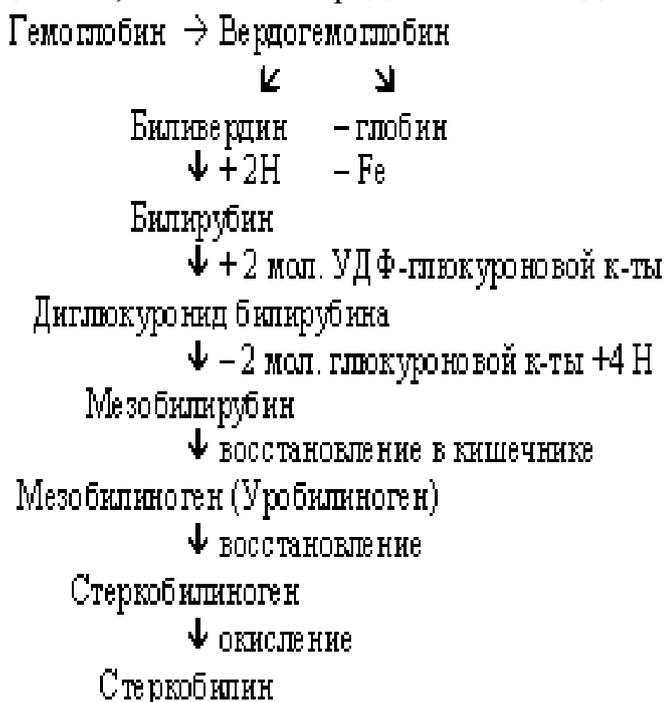
Кроме простых белков в продуктах питания и в самом организме находятся сложные белки, содержащие в своей молекуле небелковый компонент (простетическую группу). Обмен сложных белков отличается от обмена простых белков теми превращениями, которые свойственны простетической группе. Рассмотрим особенности обмена гемопротеинов (гемоглобина).

Гемоглобин состоит из белка и простетической группы – гема. Гем представляет собой соединение, в молекулу которого входит атом двухвалентного железа и четыре замещенных пиррольных кольца, связанных между собой метиновыми группами. Скелетом гема является порфин, находящийся в геме в форме протопорфирина. Белковая часть гемоглобина – глобин – различается своим химическим строением у разных видов организмов.

Гемоглобин, попав с пищей в пищеварительный канал, гидролизуеться пищеварительными ферментами, распадаясь на белок и простетическую группу (гем). Глобиновая часть подвергается обычным превращениям, свойственным простым белкам. Простетическая группа гемоглобина – гем – окисляется в гематин, который всасывается в кишечнике очень плохо и поэтому выделяется в основном с калом. Таким образом, простетическая группа хромопротеидов пищи не может быть использована для синтеза соответствующих сложных белков.

Иная судьба гемоглобина в тканях организма. Все количество эритроцитов, а, следовательно, и гемоглобина полностью обновляется в организме на протяжении 3–4 месяцев. Разрушение эритроцитов и распад гемоглобина происходит в клетках ретикулоэндотелиальной системы (клетках костного мозга, купферовских клетках печени, клетках селезенки и др.). После ферментативно-

го расщепления гемоглобина на глобин и гем последний подвергается многоступенчатым превращениям, что можно представить в виде следующей схемы:



Вначале гем окисляется при участии аскорбиновой кислоты в железный комплекс желчного пигмента – вердогематин, причем окисляется одна из метиновых групп, в этом месте порфириновое кольцо разрывается. Вердогематин с глобином образует соединение – вердогемоглобин. В дальнейшем происходит ферментативное расщепление вердогемоглобина на глобин, биливердин и железо.

Биливердин превращается при восстановлении в билирубин. Он плохо растворим в воде и не дает прямой реакции с диазореактивом Эрлиха, поэтому получил название непрямого или свободного билирубина. Он токсичен. Поступающий с током крови в печень свободный билирубин обезвреживается в печени путем образования с глюкуроновой кислотой диглюкуронида билирубина (частично моноглюкуронида). Он хорошо растворим в воде, дает прямую реакцию с диазореактивом. Его называют прямой, связанный, конъюгированный билирубин. Глюкуроновая кислота вступает в реакцию с билирубином в виде уридиндифосфоглюкуроновой кислоты в присутствии особого фермента глюкуронилтрансферазы.

Попадая вместе с желчью в пищеварительный тракт, желчные пигменты подвергаются здесь воздействию бактерий. При этом от диглюкуронида билирубина отщепляется глюкуроновая кислота, и образовавшийся свободный билирубин восстанавливается в стеркобилиноген и в таком виде выводится с калом. Под влиянием света и воздуха стеркобилиноген окисляется, превращаясь в стеркобилин. Вначале билирубин восстанавливается в мезобилирубин и мезобилиноген (уробилиноген), который всасывается и частично разрушается в печени, а частично выводится с мочой.

В крови в норме содержится 1,7—17 мкмоль/л общего билирубина. 75 % от общего количества билирубина находится в неконъюгированной, свободной

форме (непрямой билирубин). Когда содержание билирубина превышает норму, говорят о билирубинемии. Увеличение концентрации билирубина выше 25 мкмоль/л сопровождается пожелтением склер, кожи, т. е. желтухами. Причинами гипербилирубинемии могут быть:

- Увеличение образования билирубина.
- Повышенная способность печени экскретировать его.
- Повреждение печени с нарушением секреции билирубина в желчь.
- Закупорка желчевыводящих протоков печени.

Классификация основных причин желтухи приведена в таблице 5.

Таблица 5

Классификация основных причин желтухи

Надпеченочные	Подпеченочные
Гемолиз Неэффективный эритропоэз	Желчные конкременты Стеноз желчных протоков. Карцинома поджелудочной железы или желчных протоков холангит
Печеночные	
<i>Предмикросомальные:</i> Лекарства (например, рифампицин), которые мешают поглощению билирубина	<i>Постмикросомальные:</i> Нарушенное выведение. Гепатит. Лекарства (метилтестостерон, рифампицин).
<i>Микросомальные:</i> Недоношенность Гепатит Недостаточность УДФ-глюкоронилтрансферазы	<i>Внутрипеченочная обструкция:</i> Гепатит. Цирроз Инфильтрация (амилоид, лимфома) Атрезия желчных протоков Опухоли Внепеченочный сепсис

Биохимически выделяют несколько видов желтух.

1. Надпеченочная, гемолитическая. Наблюдается в результате интенсивного гемолиза эритроцитов. Содержание билирубина превышает способность печени к его обезвреживанию и выведению. В крови повышается содержание неконъюгированного (непрямого) билирубина. Неконъюгированный билирубин токсичен. Будучи липофильным, он легко растворяется в липидах мембраны, проникает в митохондрии, разобщает окисление и фосфорилирование, нарушает синтез белка, поток калия через мембрану. Это отрицательно сказывается на состоянии ЦНС.

Частая разновидность гемолитической анемии – желтуха новорожденных. Причинами являются ускоренный гемолиз и недостаточность ферментов печени, обезвреживающих билирубин. Новорожденным назначают фенobarбитал, который индуцирует синтез фермента УДФ-глюкуронилтрансферазы.

2. Печеночная желтуха – увеличивается концентрация конъюгированного (выходит в кровь при повреждении гепатоцитов) билирубина. Содержание свободного билирубина может также увеличиваться из-за «истощения» ферментов конъюгации.

3. Подпеченочная (обтурационная, механическая), развивается вследствие закупорки желчевыводящих протоков (при жечно-каменной болезни, хроническом панкреатите, опухоли поджелудочной железы, желчного пузыря).

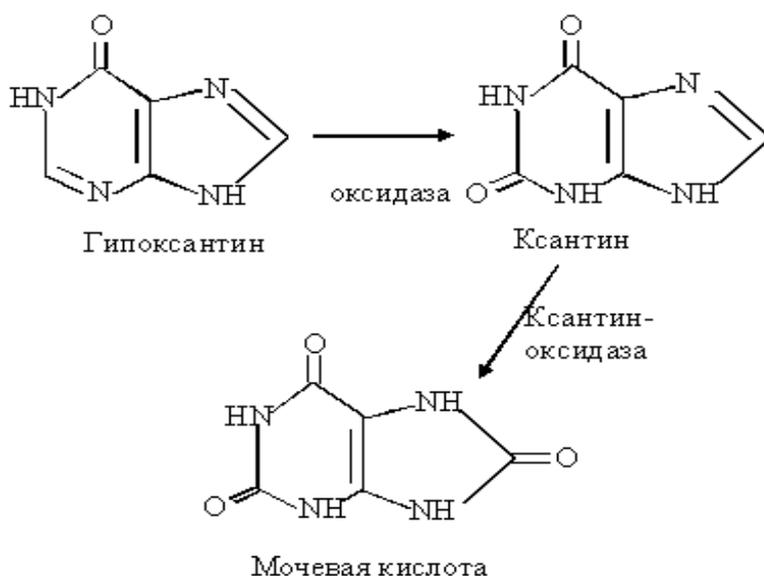
При закупорке общего желчного протока конъюгированный билирубин не поступает в кишечник (кал обесцвечивается). Билирубин поступает в кровь, концентрация повышается, он фильтруется в мочу, придавая ей оранжево-красную окраску.

Распад нуклеопротеинов

Нуклеиновые кислоты поступают в организм с пищей в виде нуклеопротеинов – сложных белков. В желудке под действием соляной кислоты экзогенные нуклеопротеины (НП) распадаются на белок и нуклеиновые кислоты (НК). Белок подвергается гидролизу под действием пищеварительных соков.

НК под действием ферментов *ДНКазы* и *РНКазы* поджелудочного сока гидролизуются до олигонуклеотидов. Последние под действием *фосфодиэстеразы* расщепляются до 3' и 5'-моонуклеотидов. Моонуклеотиды затем распадаются на нуклеозиды и остаток фосфорной кислоты. Нуклеозиды всасываются в тонком кишечнике, где под действием *нуклеозидфосфорилаз* гидролизуются на рибозо- или дезоксирибозо-1-фосфат, пуриновые и пиримидиновые основания.

А) Распад пуринов. У человека конечным продуктом распада пуринов являются *мочевая кислота*. При этом пуриновое кольцо подвергается последовательному окислению с образованием гипоксантина, ксантина и мочевой кислоты.



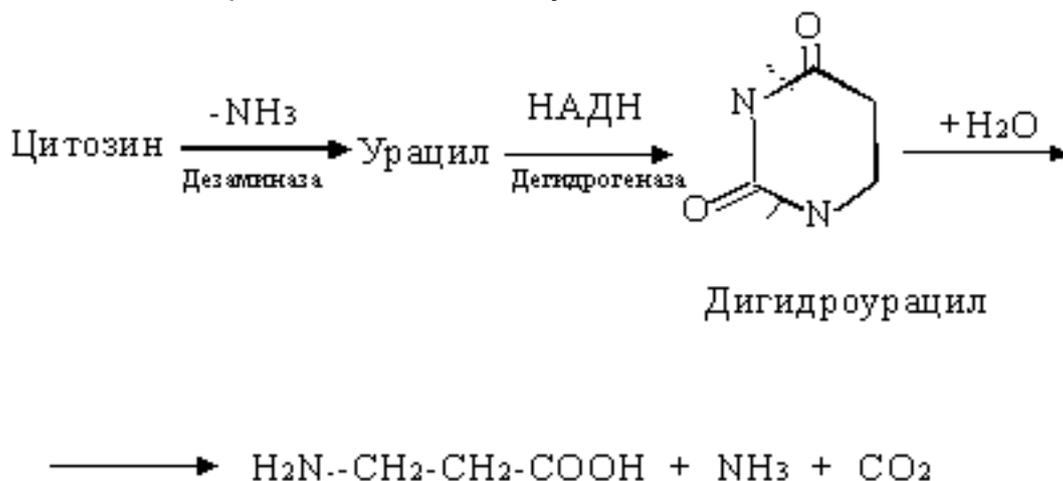
Реакция катализируется *ксантиноксидазой*. Подобно другим оксидазам, этот фермент окисляет пурины молекулярным кислородом с образованием пероксида водорода. В значительных количествах фермент обнаруживается в печени и кишечнике. Мочевая кислота удаляется из организма, главным образом, с мочой и немного через кишечник с фекалиями. У млекопитающих, кроме че-

ловека, имеется фермент уриказы, расщепляющий мочевую кислоту с образованием аллантаина.

Мочевая кислота является слабой кислотой. Содержание диссоциированной кислоты и солей (уратов) зависит от pH раствора. При увеличении концентрации мочевой кислоты в крови – гиперурикемии – она выпадает в осадок и откладывается в суставах, особенно часто подвергающихся переохлаждению (суставы кистей, коленные суставы). Кристаллы уратов фагоцитируются лейкоцитами, в которых под действием уратов разрушаются мембраны лизосом и высвобождаются ферменты, вызывающие воспаление. К характерным признакам подагры относят повторяющиеся приступы острого воспаления суставов – острый подагрический артрит. Суставы подвергаются деформации, обезображиваются, теряют подвижность. Кристаллы уратов откладываются в подкожной клетчатке, образуются подагрические узлы или тофусы. *Подагра* – довольно распространенное заболевание, как правило, генетически детерминирована и носит семейный характер. Мужчины болеют в 20 раз чаще, чем женщины.

Основным препаратом, используемым для лечения гиперурикемии, является аллопуринол – структурный аналог гипоксантина. Аллопуринол по принципу конкурентного ингибирования снижает активность ксантиноксидазы и останавливает катаболизм пуринов на стадии образования гипоксантина. Увеличивается содержание гипоксантина, но, в отличие от мочевой кислоты, он лучше растворим. С другой стороны, аллопуринол может превращаться в нуклеотид по «запасному» пути и ингибировать синтез пуринов *de novo*.

Б) Распад пиримидинов. Пиримидины, в отличие от пуринов, распадаются с *разрушением цикла*. Конечными продуктами распада цитозина и урацила у человека являются β -аланин, аммиак и углекислый газ:



Конечным продуктом распада *тимина*, кроме аммиака и углекислого газа, является β -аминоизобутират. β -Аланин под действием бактериальной флоры может включаться в пантотеновую кислоту, которая используется на образование КоА. Часть β -аланина и β -аминоизобутирата может трансаминироваться с α -кетоглутаратом с образованием малонилКоА и сукцинилКоА, которые идут на соответствующий метаболический путь либо окисляются до углекислого газа и воды.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выберите один или несколько правильных ответов.

1. ПЕРВИЧНАЯ СТРУКТУРА БЕЛКА СТАБИЛИЗИРУЕТСЯ

- 1) пептидными связями
- 2) водородными связями
- 3) электростатическими связями
- 4) нековалентными связями

2. ВТОРИЧНАЯ СТРУКТУРА БЕЛКА СТАБИЛИЗИРУЕТСЯ

- 1) пептидными связями
- 2) водородными связями
- 3) нековалентными связями
- 4) ионными связями

3. ТРЕТИЧНАЯ СТРУКТУРА БЕЛКА СТАБИЛИЗИРУЕТСЯ

- 1) дисульфидными связями
- 2) электростатическими связями
- 3) гидрофобными связями
- 4) пептидными связями

4. ЧЕТВЕРТИЧНАЯ СТРУКТУРА БЕЛКА СТАБИЛИЗИРУЕТСЯ

- 1) пептидными связями
- 2) водородными связями
- 3) электростатическими связями
- 4) нековалентными связями

5. ДЕНАТУРАЦИЯ БЕЛКОВ СОПРОВОЖДАЕТСЯ

- 1) нарушением большого числа межрадикальных связей
- 2) уменьшением растворимости
- 3) нарушением пространственной структуры
- 4) изменением первичной структуры

6. РЕНАТУРАЦИЯ БЕЛКА ВОЗМОЖНА ПРИ КРАТКОВРЕМЕННОМ ДЕЙСТВИИ

- 1) кислот и оснований
- 2) ионов тяжелых металлов
- 3) органических растворителей
- 4) алколоидов

7. АРОМАТИЧЕСКИМИ АМИНОКИСЛОТАМИ ЯВЛЯЮТСЯ

- 1) аланин
- 2) треонин
- 3) лизин
- 4) фенилаланин

8. ПОЛЯРНЫМИ АМИНОКИСЛОТАМИ ЯВЛЯЮТСЯ

- 1) фенилаланин
- 2) тирозин
- 3) серин
- 4) треонин
- 5) аланин
- 6) валин

9. НЕЗАМЕНИМЫМИ АМИНОКИСЛОТАМИ ЯВЛЯЮТСЯ

- 1) аланин
- 2) пролин
- 3) треонин
- 4) лизин
- 5) лейцин
- 6) глицин

10. СЕРОСОДЕРЖАЩИМИ АМИНОКИСЛОТАМИ ЯВЛЯЮТСЯ

- 1) метионин
- 2) аланин
- 3) лизин
- 4) цистеин
- 5) глицин

11. АКТИВАЦИЯ ПРОФЕРМЕНТОВ ЖЕЛУДКА ПРОИСХОДИТ

- 1) фосфорилированием-дефосфорилированием
- 2) ограниченным протеолизом
- 3) под действием HCl
- 4) путем аллостерической модификации

12. ДЛЯ ИНАКТИВАЦИИ ВРЕДНЫХ ПРОДУКТОВ ГНИЕНИЯ БЕЛКА С УЧАСТИЕМ ФАФС ИЛИ УДФГК НЕОБХОДИМО НАЛИЧИЕ В ИХ СТРУКТУРЕ

- 1) фенольного кольца
- 2) OH-группы
- 3) CH₃-группы
- 4) SH-группы

13. ОСНОВНЫМ ВИДОМ ДЕЗАМИНИРОВАНИЯ АМИНОКИСЛОТ В ОРГАНИЗМЕ ЧЕЛОВЕКА ЯВЛЯЕТСЯ

- 1) восстановительное дезаминирование
- 2) гидролитическое дезаминирование
- 3) внутримолекулярное дезаминирование
- 4) окислительное дезаминирование

Тема 2. ВИТАМИНЫ

Витамины – это низкомолекулярные органические соединения различной химической природы и строения. В настоящее время открыто несколько десятков веществ (около 50), обладающих витаминными или витаминоподобными свойствами. Однако непосредственное участие в биохимических процессах принимают лишь около 20 из них.

Витамины поступают в кишечник человека с пищей или синтезируются там микрофлорой, затем они всасываются в кровь и включаются в состав простетической группы небелковой части фермента. Следовательно, в человеческом организме большинство ферментов играют роль коферментов, они помогают ферментам быстрее и эффективнее выполнять свои функции. Витамины являются незаменимыми компонентами в организме, участвующими во многих биохимических реакциях.

Студенты фармацевтического факультета, как правило, хорошо знают классификацию, источники витаминов и клинические проявления гиповитаминоза. В настоящем разделе уделяется внимание коферментным формам витаминов, выяснению молекулярных механизмов развития гипо- и авитаминозов.

Как известно, все витамины делятся на водорастворимые (витамины группы В, биотин, витамин С, Р) и жирорастворимые (А, D, Е, К). Водорастворимые витамины при их избыточном поступлении в организм быстро выводятся и для них гипервитаминоз не характерен. **Жирорастворимые** витамины **депонируются** в организме и при их избыточном поступлении с пищей вызывают **гипервитаминоз**. Отметим, что жирорастворимые витамины способны проникать внутрь клетки и оказывать воздействие на экспрессию генов, биосинтез белков и активность ферментов, клеточную дифференцировку и пролиферацию. Эти витамины сочетают гормоноподобные функции с антиоксидантными и регулирующими состояние клеточной мембраны.

Витамин В₁

К витамину В₁ (рис. 14) относится группа препаратов: тиамин, его фосфорилированные формы – кокарбоксылаза и фосфотиамин, а также синтетический препарат бенфотиамин.

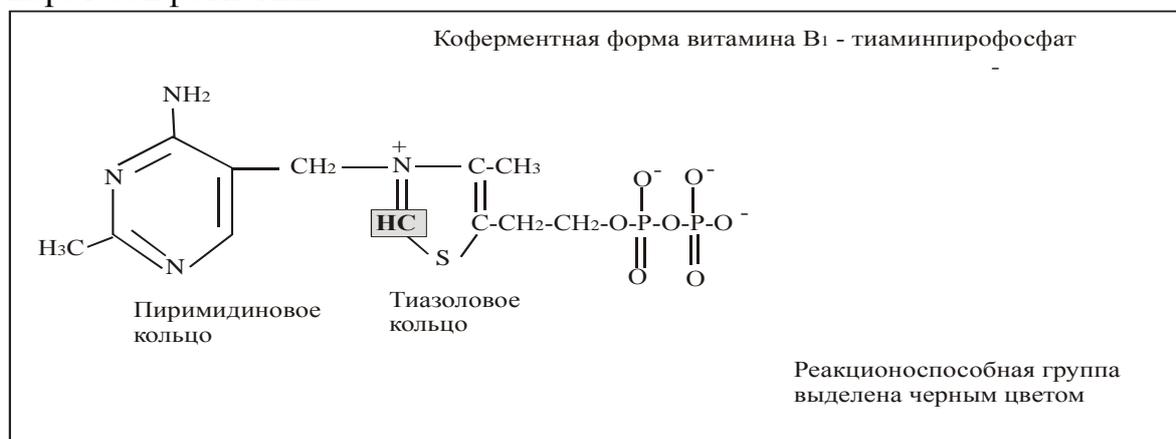


Рис. 14. Активная форма витамина В₁

Тиамин в желудочно-кишечном тракте всасывается главным образом в двенадцатиперстной кишке, равномерно распределяется по всем тканям, но наибольшее его содержание выявлено в печени, сердце, мозге, почках, селезенке. В печени происходит его фосфорилирование. Известно более 25 ферментативных реакций, в которых участвует витамин, регулируя белковый, углеводный и липидный обмены. Его роль в организме очень важна:

1. Является коферментом декарбоксилаз, участвующих в метаболизме пирувата и кетоглутарата, играющих ключевую роль в обмене веществ.

2. Принимает участие в действии транскетолазы в реакциях пентозофосфатного цикла.

3. Принимает участие в качестве кофермента в реакциях переаминирования.

4. Обладает витамин С сберегающей функцией.

5. Способствует биосинтезу актина и миозина скелетной мускулатуры

6. Стимулирует синтез элементов соединительной ткани, формирование опорно-двигательного аппарата.

7. Является антиоксидантом и иммуномодулятором.

8. Имеет большое значение в деятельности желудочно-кишечного тракта и функции его слизистых оболочек.

9. Обладает умеренным ганглиоблокирующим и курареподобным действием.

При недостаточности тиамин развивается болезнь бери-бери, что в переводе обозначает «не могу». При этом вследствие нарушения декарбоксилирования пирувата накапливаются продукты недоокисленного пирувата, которые действуют токсически на ЦНС. Возникает метаболический ацидоз и энергодефицит, сказывающийся на работе градиентных насосов, в том числе нервных, мышечных и сердечных.

Так как не метаболизируются углеводы, организм вынужден использовать больше жиров и белков, что ведет к исхуданию и мышечной атрофии, а у детей приводит к задержке физического развития. Азотистый баланс становится отрицательным. Нарушается синтез жирных кислот и переход углеводов в жиры, тормозится переаминирование аминокислот.

Страдает из-за трудностей с образованием ацетилКоА из пирувата, ацетилирование холина, нарушается обмен ацетилхолина, что в ЖКТ приводит к запорам. Недостаток ацетилхолина ведет к нарушению передачи нервных импульсов, снижению чувствительности, невритам, параличам. Недостаток пентозофосфатного пути сопровождается угнетением синтетических процессов. Клиническим ранним проявлением дефицита являются боли в икроножных мышцах, а биохимически проявлением – снижение активности транскетолазы эритроцитов.

Витамин В₂

В эту группу входят сам рибофлавин, а также флавионат и рибофлавин-моноклеотид (рис. 15). Рибофлавин и его активные метаболиты легко всасываются в тонком кишечнике. Фосфорилирование рибофлавина до активных форм происходит в стенке кишечника, печени и эритроцитах. Депонируется в основном в печени и почках.

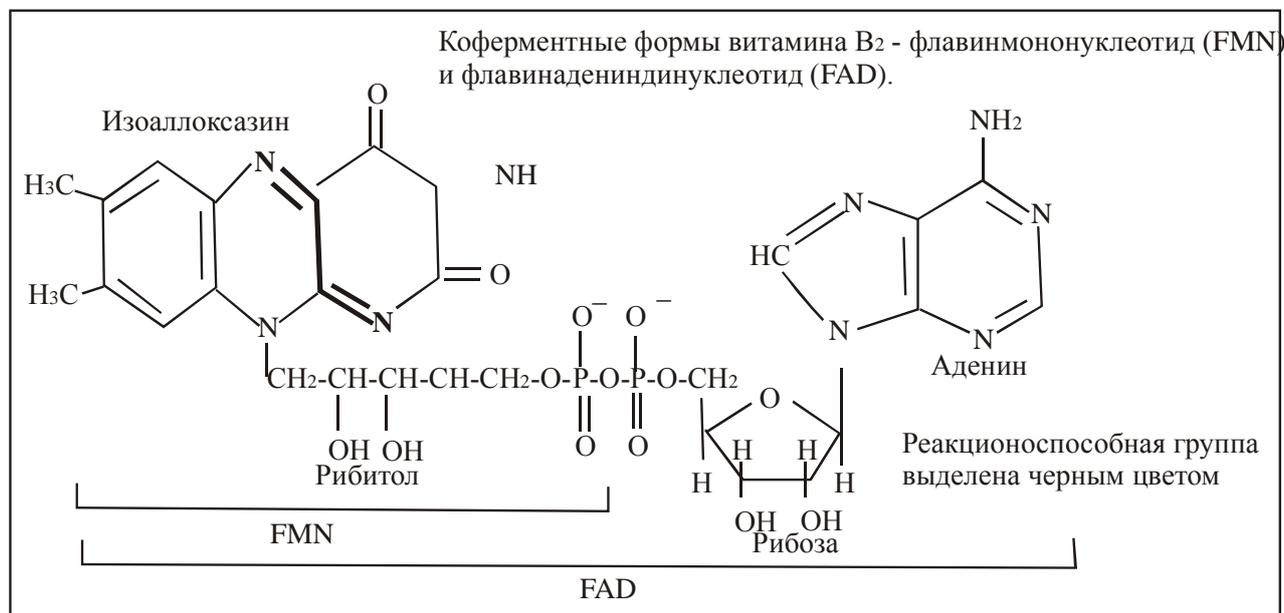


Рис. 15. Активные формы витамина В₂

Активными формами являются ФАД и ФМН, которые представляют коферментные формы ферментов класса оксидоредуктаз, регулирующих окислительно-восстановительные реакции. Примерами реакций, идущих с участием этого витамина, могут быть реакции ЦТК (сукцинатдегидрогеназная), окисления жирных кислот, окислительного декарбоксилирования пирувата, α-кетоглутарата и др. Большая потребность в этом витамине в клетках с высоким пролиферативным потенциалом (делящихся) – высокоаэробный эпителий кожи и слизистых оболочек, особенно желудочно-кишечного тракта, глаз. Витамин В₂ участвует в функции эритроцитарной глутатионредуктазы, предохраняющей эритроциты от аутоокисления.

Патогенез развития гиповитаминоза связан с участием витамина В₂ в окислительном фосфорилировании, работе сукцинатдегидрогеназы, моноаминоксидазы и митохондриальных оксидаз жирных кислот. При недостатке этого витамина страдают в основном эпителиальные ткани. Развивается хейлез (трещина на губах), стоматит, себоррейный дерматит носогубного треугольника, а также ушей, шеи, мошонки, блефарит и конъюнктивит. Снижается детоксикационный потенциал ферментов печени в отношении ряда лекарств. Нарушается темновая адаптация и ухудшается цветовое зрение. Довольно часто, особенно у детей, развиваются нормохромная гипорегенераторная анемия и лейкопения. Проявление гиповитаминоза усугубляется жировой и углеводной нагрузкой.

Витамин В₆

Витамин В₆ включает группу витаминов: пиридоксин, пиридоксаль, пиридоксамин. Активными формами являются все три вида в фосфорилированном состоянии (рис. 16).

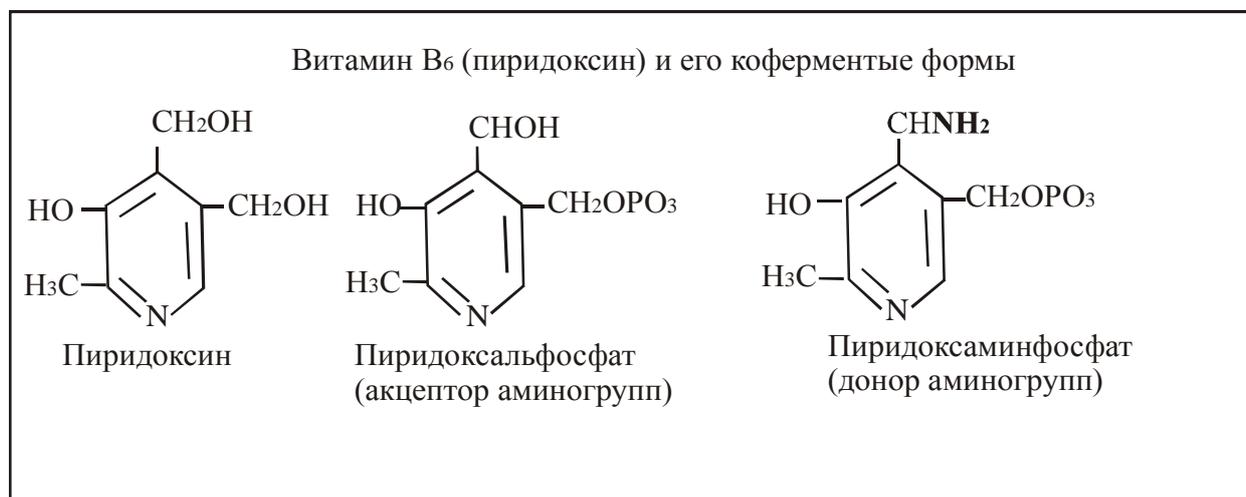


Рис. 16. Активные формы витамина В₆

Главнейшая функция витамина В₆ – участие в трансаминировании (переаминировании) и декарбоксилировании аминокислот. Он тесно связан с процессами синтеза и разрушения катехоламинов, синтеза гистамина, ГАМК, серотонина. Пиридоксин является частью ферментативной системы синтеза аминоклевулиновой кислоты – первичного звена синтеза гема.

Кроме того:

- Пиридоксин удлиняет время свертывания и ингибирует агрегацию тромбоцитов.
- Участвует в реакциях переноса сульфатированных групп при обмене холина, незаменимых жирных кислот.
- Участвует в синтезе аминокислот, обмене триптофана, метионина, глутаминовой кислоты.
- Улучшает липидный обмен при атеросклерозе.
- Регулирует синтез нейромедиаторов, что имеет существенное значение для нормальной функции центральной и периферической нервной системы.

При дефиците, в результате угнетения переаминирования нарушается синтез белка в быстропролиферирующих клетках костного мозга, эпителия. У детей замедляется рост, наблюдаются поражения кожи, дерматиты, периферические невриты, стоматит, глоссит, анемия. У новорожденных при дефиците витамина В₂ могут быть судороги, из-за снижения ГАМК – медиатора торможения. Неспецифические проявления гиповитаминоза включают хейлоз, глоссит и другие, аналогичные таковым при других гиповитаминозах по группе В.

Никотиновая кислота

В эту группу входят никотиновая кислота, никотинамид и препараты пролонгированного действия – эндурацин, аципимокс.

Коферментные формы никотиновой кислоты – НАД и НАДФ (рис. 17) играют ключевую роль в процессах гликолиза и окислительного фосфорилирования. Установлено участие никотиамидовых коферментов более чем в 155 ферментативных реакциях, затрагивающих практически все виды обмена. Наиболее важная роль этого витамина – участие в окислительно-восстановительных реакциях, в процессе тканевого дыхания – переносе электронов от окисляемых субстратов к кислороду.

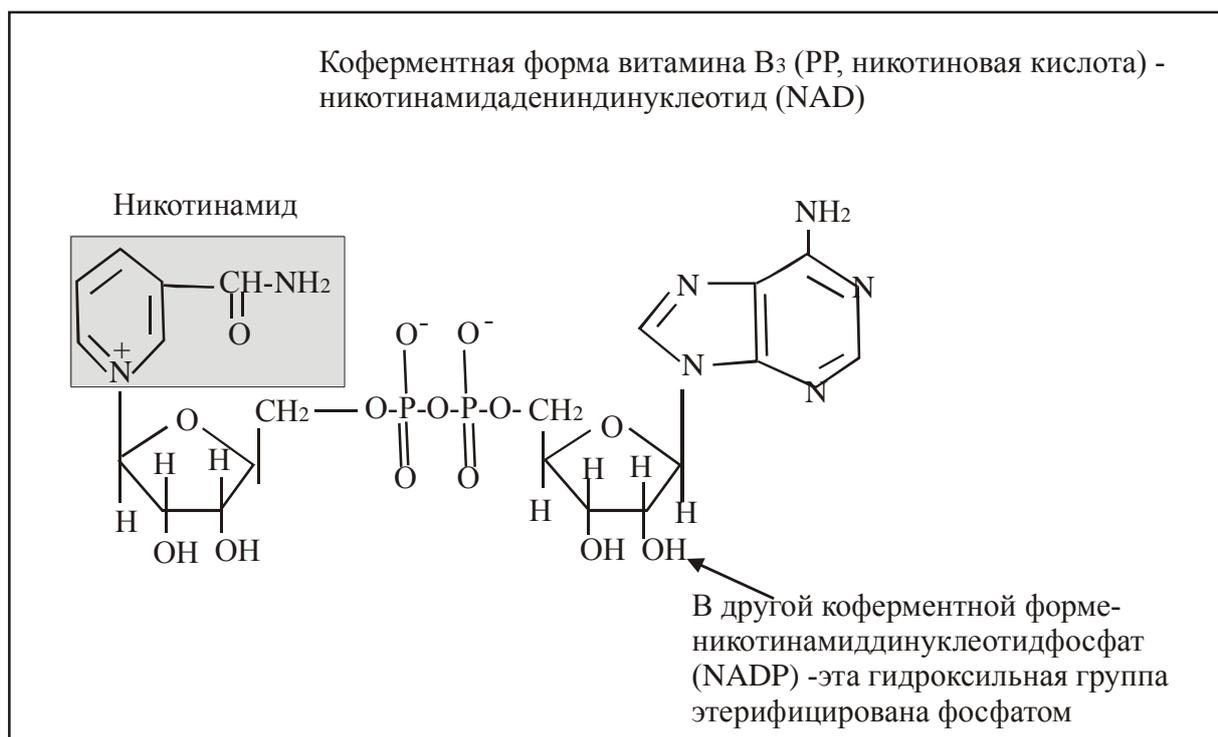


Рис. 17. Активная форма никотиновой кислоты (по Ленинджеру А., 1985)

Биохимическое значение никотиновой кислоты не ограничивается только ее коферментной ролью, она выполняет ряд других функций, связанных с синтезом ДНК и делением клеток. Эти свойства витамина во многом определяют повышенное содержанием никотинамидных коферментов для быстрорастущих тканей молодого организма, а также подчеркивают значение никотиновой кислоты в репаративных процессах.

Интерес к никотиновой кислоте резко возрос, когда было доказано ее выраженное гипохолестеринемическое действие, а также способность продлевать жизнь человека при длительном, многолетнем применении. В больших дозах никотиновая кислота (но не никотинамид) обладает важным фармакологическим свойством. Она снижает синтез атерогенных ЛПНП и ЛПОНП и активирует фибринолиз. Никотиновая кислота вызывает расширение периферических сосудов, обладает гистаминлиберирующим действием.

Гиповитаминоз сопровождается тремя «Д»: дерматитом, диареей и деменцией. Дерматит носит двусторонне симметричный характер и локализуется на открытых участках кожи. Это эритема связана с облучением, затем присоединяются гиперкератоз, отшелушивание, трещины, гиперпигментация и вторичная инфекция. Поражаются и слизистые – развиваются уретит, вагинит, проктит.

Диарея сопровождается глосситом с отеком и малиновой слизистой, стоматитом с гиперсаливацией, эзофагитом. Гастроинтерстициальный синдром препятствует всасыванию ниацина и триптофана (его предшественника) и замыкает порочный круг в патогенезе пеллагры.

Деменция является результатом хронического рецидивирующего поражения ЦНС. Психоневрологические проявления разнообразны и включают неврастенический синдром, нервно-мышечные, головные боли и парестезии. Психоз протекает с дезориентацией, бредом и галлюцинациями.

Пантотеновая кислота

Коферментной формой пантотеновой кислоты является коэнзим А (КоА, рис. 18). Метаболическая роль данного витамина обширна, так как он входит в универсальный метаболит ацетилКоА и в ацилпереносящий белок – мультиферментный комплекс, синтезирующий жирные кислоты. Особо важно участие пантотеновой кислоты в процессах ацетилирования, утилизации пирувата, синтезе липидов и стероидов. Всего почти 80 ферментов зависят от пантотеновой кислоты, в связи с чем она получила название от слова, обозначающего по-гречески «вездесущий».

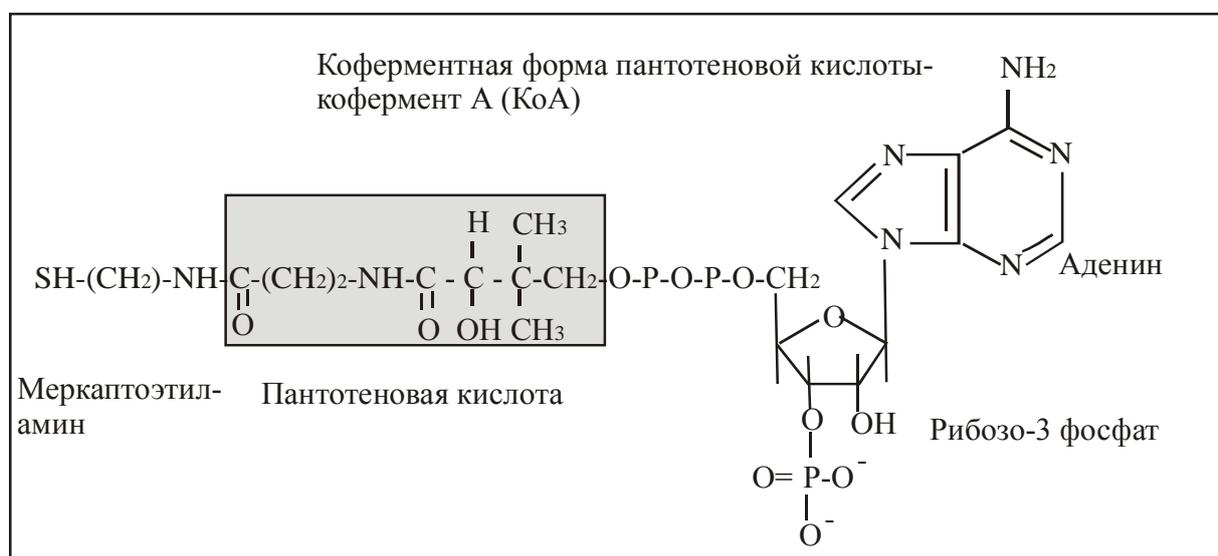


Рис. 18. Активная форма пантотеновой кислоты

Гиповитаминоз получен только в эксперименте и проявляется судорогами, парезами, дерматитом, эрозиями ЖКТ, гипополипемией и стеатозом (ожирением) печени. У человека предполагают дефицит этого витамина при таком заболевании, как эритромелалгии – поражение малых артерий дистальных отделов нижних конечностей. Жжение в стопах считается характерным субъективным признаком гипопантотеноза.

Фолиевая кислота

По химической структуре фолиевая кислота, фолацин, представляет сложное соединение, состоящее из птеридина, пара-аминобензойной кислоты и остатка глутаминовой кислоты (рис. 19). В природной пищевой фолиевой кислоте присутствуют несколько остатков глутаминовой кислоты – полиглутаматов. Для всасывания фолиевой кислоты необходим гидролиз полиглутаматов конъюгазами гликокаликса тонкого кишечника до моноглутамата. Запасы фолацина сосредоточены в печени и почках. В крови фолацин переносится специальным транспортером в виде N⁵-этилтетрагидрофолата. При поступлении в клетку эта форма деметируется при участии витамина B₁₂. Если этого не происходит, клетки будут легко терять фолат, так как полиглутамированию и сохранению в интрацеллюлярном пространстве подвергается только тетрагидрофолат. Поэтому при гиповитаминозе B₁₂ развивается дефицит фолацина.

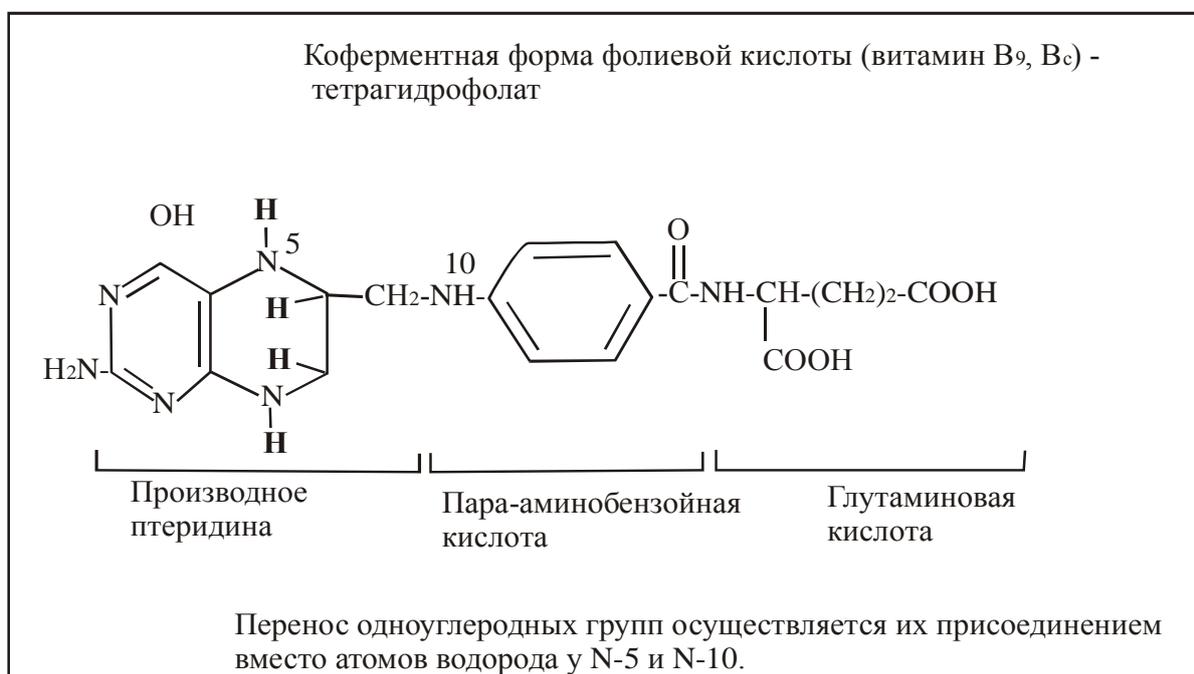


Рис. 19. Активная форма фолиевой кислоты (по Ленинджеру А., 1985)

Фолацин катализируют включение одноуглеродных фрагментов (метильные, формильные, метиленовые группы). Фолин-зависимые ферменты участвуют в синтезе серина и валина, метионина и требуются для катаболизма гистидина. Фолацин участвует в синтезе пуринов и пиримидинов (тимина). Фермент тимидилатсинтетаза превращает дезоксиуридинмонофосфат в тимидинмонофосфат. При этом тетрагидрофолат окисляется до дигидрофолата и нуждается в восстановлении. Если имеется дефицит по фолату, уридилаты не превращаются в тимидилаты. Синтез РНК не страдает, так как в их состав вместо тимина входит урацил, но в ДНК тимидилаты заменяются на уридилаты, что способствует образованию аномальной, легко фрагментируемой ДНК. Из-за недостатка тимидилатов замедляется синтез ДНК, снижается пролиферация гемопоэтических и эпителиальных клеток. Из-за замедления клеточного цикла эритроидные предшественники дольше пребывают в интерфазе, синтезируя ге-

моглобин. Получаются мегалобласты и мегалоциты, имеющие повышенный цветовой показатель, но пониженный срок жизни. Картина фолат-дефицитных состояний проявляется в гипорегенераторной, гиперхромной, мегалобластной анемии.

При недостатке фолацина нарушается пролиферация эпителия, что сопровождается хейлезом, глосситом (лакированный, сухой язык), конъюнктивитом, атрофическим гастритом. Происходят задержка роста и ухудшение заживления ран, развиваются иммунодефицит, хронические инфекции, субфебрилитет.

Антивитамины (цитостатики – аминоптерин, метотрексат) могут вызывать гиповитаминоз. Сульфаниламиды тормозят синтез фолацина из парааминобензойной кислоты у бактерий, на чем основан их лечебный эффект. Это же свойство создает риск дисбактериоза и фолациновой недостаточности при терапии сульфаниламидами.

Витамин В₁₂

Активными формами витамина В₁₂ в организме человека являются метилкобаламин и аденозилкобаламин (рис. 20).

Установлено лишь две метаболические реакции, в которых напрямую участвуют эти коферменты.

Первая реакция – это метилирование гомоцистеина в метионин. Нехватка метионина затрудняет образование холина, а следовательно, фосфолипидов и экскрецию липопротеинов печенью. Избыток гомоцистеина может способствовать развитию атеросклероза. Но главное – это перестает деметилироваться N⁵тетрагидрофолиевая кислота и нарушается превращение ее в тетрагидрофолат, удерживающийся в клетке. Ткани испытывают дефицит по фолацину. Вот почему основной клинической картиной гиповитаминоза В₁₂ служат проявления мегалобластического кроветворения характерного для гиповитаминоза фолацина. Так как фолацин необходим быстропролиферирующим клеткам эпителия, то при дефиците В₁₂ также наблюдаются характерные изменения эпителия ЖКТ и торможение его пролиферации.

Второй реакцией, в которой участвует другой из коферментов витамина В₁₂ – аденозилкобаламин, является превращение метилмалонил КоА в сукцинил КоА. При недостатке аденозилкобаламина накапливается избыток метилмалоновой кислоты, которая переходит в жирные кислоты с нефизиологическим нечетным числом углеродных атомов. Эти метаболиты, включаясь в липиды нейронов, вызывают жировую дистрофию клеток и демиелинизацию нервных волокон. Дополнительное значение в патогенезе неврологических расстройств при данном авитаминозе имеет нарушение образования ацетилхолина из-за холиновой недостаточности.

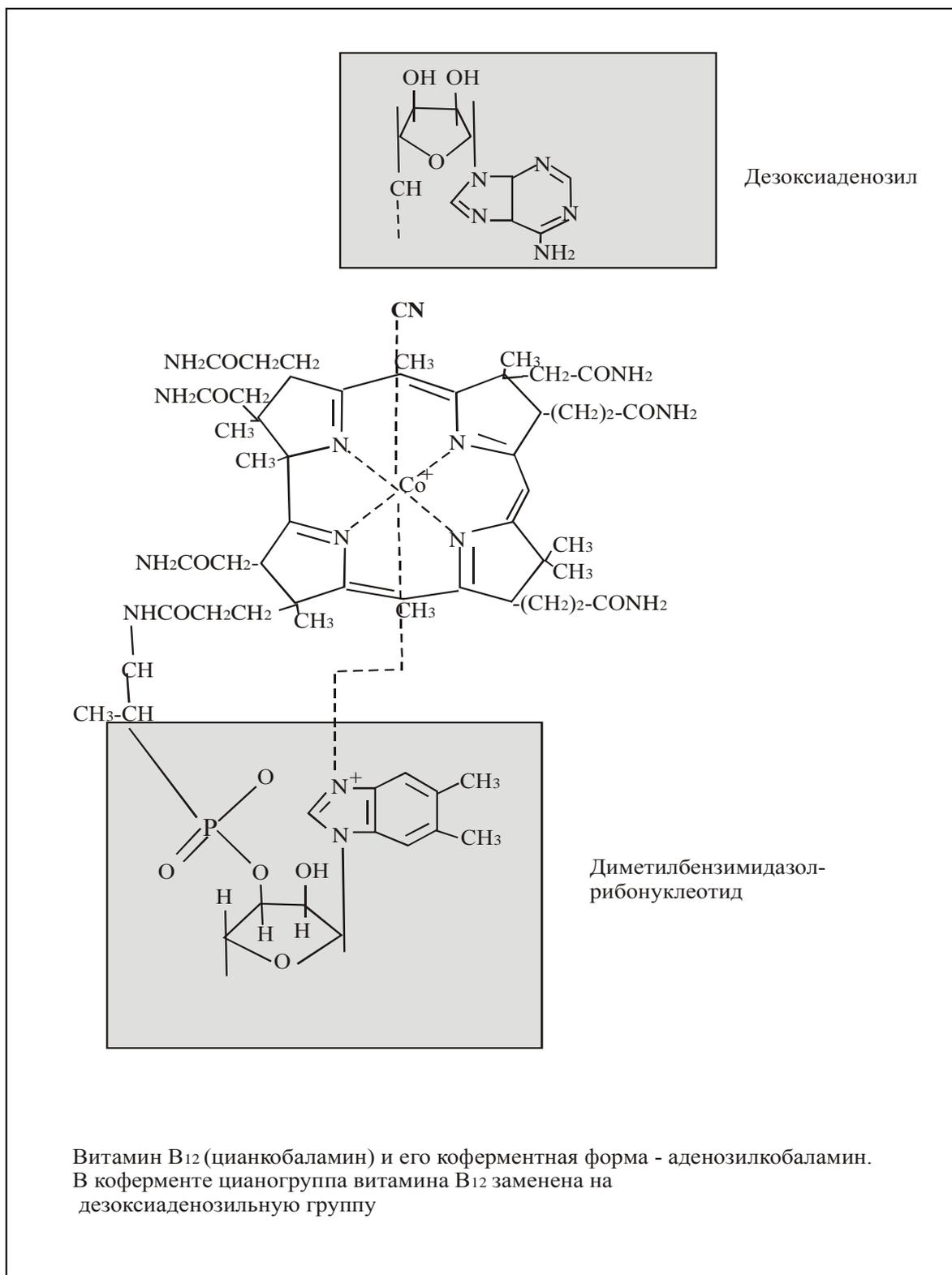


Рис. 20. Активные формы витамина В₁₂ (по Ленинджеру А., 1985)

Биотин

Биотин служит коферментом карбоксилаз (рис. 21), включая такие как пироваткарбоксилаза, ацетил-КоА-карбоксилаза, пропионил-КоА карбоксилаза. В связи с этим он необходим для адекватного синтеза жирных кислот и стероидов, а также для образования оксалоацетата, «втягивающего» активные одноуглеродные фрагменты в цикл Кребса.

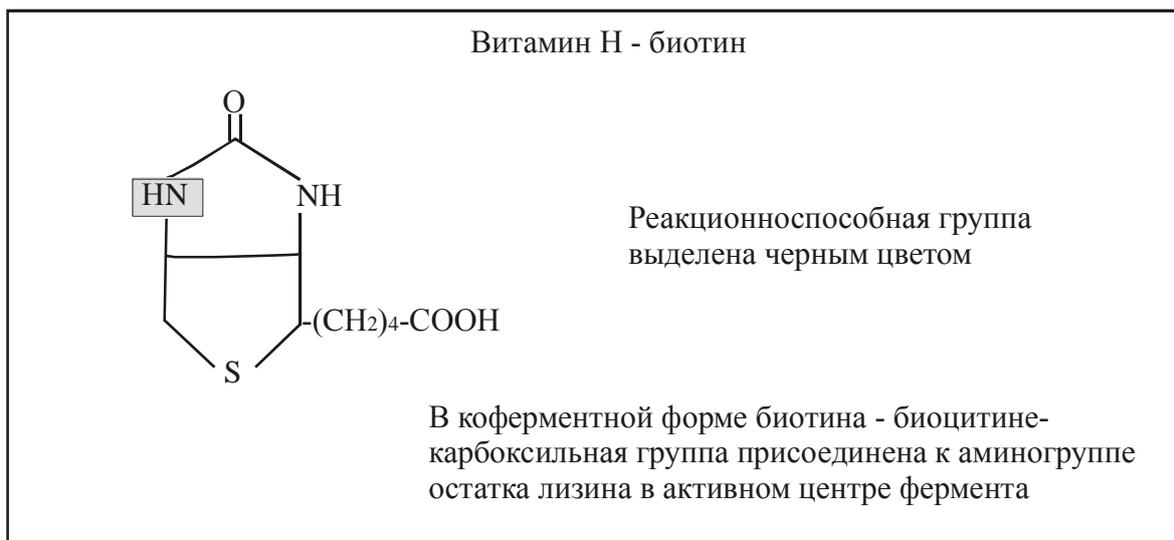


Рис. 21. Активная форма биотина (модификация рисунка по Ленинджеру А., 1985)

Впервые биотин был выделен из яичного желтка. В яичном белке находится его высокоспецифичный лиганд – авидин, способный к аффинному, самопроизвольному, необратимому связыванию биотина. Человек нуждается в очень малых количествах. Состояние гиповитаминоза в чистом виде у людей не наблюдается. Гиповитаминоз может развиваться при комплексном нарушении поступления витаминов, в условиях дисбактериоза. Данному гиповитаминозу может способствовать употребление в пищу сырых яичных белков. В эксперименте на животных картина гиповитаминоза Н включает задержку роста, дерматит, облысение, конъюнктивит, анемию, атаксию.

Аскорбиновая кислота

Аскорбиновая кислота легко всасывается в верхних отделах желудочно-кишечного тракта. При заболеваниях желудочно-кишечного тракта (язвы желудка, кишечника, запоры, понос и др.) при употреблении свежих фруктовых и овощных соков, щелочного питья утилизация аскорбиновой кислоты в кишечнике снижается. После всасывания в кровь она циркулирует в плазме и концентрируется в железистой ткани. Витамин легко проникает в лейкоциты, тромбоциты. Депонируется в задней доле гипофиза, коре надпочечников, глазном эпителии, семенных железах, яичках, печени, мозге, селезенке, поджелудочной железе, легких, почках, сердце, мышцах, щитовидной железе. Метаболизируется в печени, метаболиты выводятся с мочой, фекалиями, потом. Биологическая роль аскорбиновой кислоты заключается в следующем:

1. Участвует в восстановительно-окислительных реакциях (рис. 22). Витамин является сильным восстановителем, обратимо окисляясь и легко восстанавливаясь, аскорбиновая кислота функционирует как важная клеточная окислительно-восстановительная система.

2. Аскорбиновая кислота необходима для гидроксирования коллагена, а следовательно, для поддержания нормальной структуры и функции соедини-

тельной ткани, сосудов, десен, зубов, костей. Витамин необходим для нормальной функции всей костно-мышечной системы.

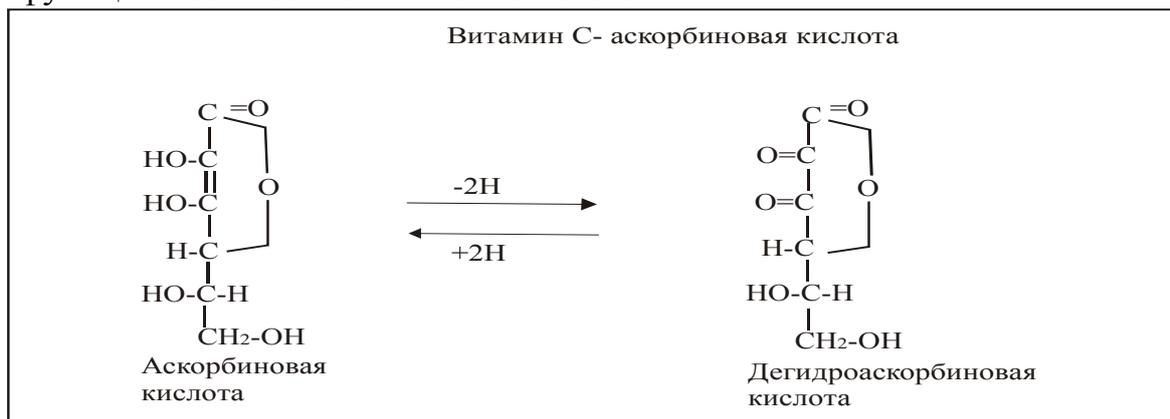


Рис. 22. Окислительно-восстановительные свойства аскорбиновой кислоты

3. Аскорбиновая кислота имеет большое значение в синтезе кортикостероидных гормонов и гормонов щитовидной железы.

4. Аскорбиновая кислота повышает всасывание железа в желудочно-кишечном тракте, способствует превращению железа оксида в закисную форму.

5. Влияет на образование гемоглобина, созревание эритроцитов, превращение фолиевой кислоты в активную форму. Дефицит витамина С сопровождается гипохромной анемией.

6. Аскорбиновая кислота поддерживает железо гидроксилирующего фермента в восстановленном Fe^{2+} состоянии, т. е. выступает в роли антиоксиданта. С ее участием происходит инактивация свободных радикалов, метаболизм циклических нуклеотидов, простагландинов и гистамина.

7. Являясь антиоксидантом, аскорбиновая кислота предохраняет мембраны клеток, в частности лимфоцитов, от повреждающего действия ПОЛ. Это служит основой иммуномодулирующего действия витамина С.

8. Имеет большое значение для нормальной функции клеток головного мозга, защищая их от оксидантного действия. У 60 % больных болезнью Паркинсона выявлена недостаточность витамина С.

9. Витамин С улучшает метаболизм липидов, способствует нормализации обмена холестерина, защищая ЛПВП от повреждения свободными радикалами.

10. Влияет на свертывающую систему. При склонности к кровотечениям она повышает свертывание крови, а при склонности к тромбообразованию увеличивает фибринолитическую активность.

Исходя из биологических эффектов аскорбиновой кислоты, проявления гиповитаминоза выражаются в снижении сопротивляемости к инфекциям, частых простудных заболеваниях, кровоточивости десен. Гиповитаминоз сопровождается болью в суставах, плохим заживлением ран и порезов, апатией, раздражительностью, общей слабостью, снижением работоспособности. Поэтому при многих болезнях рекомендуются повышенные дозы аскорбиновой кислоты. Именно эти свойства витамина С позволили дважды лауреату Нобелевской премии Л. Полингу рекомендовать аскорбиновую кислоту в больших дозах в качестве профилактического средства от простудных заболеваний.

Полинг считал, что ежедневная доза витамина С, обеспечивающая достаточную защиту от простудных заболеваний, составляет от 250 мг до 10 г, в среднем 2—3 г. Эффективные сторонники данной теории предполагают принимать по 18 г в день (это в 180—300 раз больше физиологической суточной дозы!!!) — пока не появится жидкий стул. Однако такие дозы многие считают очень высокими, поэтому большинство клиницистов рекомендуют принимать витамин С в суточной дозе до 1 г.

Витамин Р

Этим термином обозначается ряд веществ флавоноидной структуры, основные представители из которых — рутин и кверцетин. Биофлавоноиды являются синергистами витамина С (лекарственное средство аскорутин). Они, особенно в сочетании с витамином С, уменьшают проницаемость и ломкость капилляров, улучшают внутритканевое дыхание. Совместно с витамином С они участвуют в окислительно-восстановительных реакциях, тормозят действие гиалуронидазы, обладают антиоксидантным действием, предохраняют от окисления аскорбиновую кислоту и адреналин.

Представителем флавоноидов является дигидрокверцетин (таксифолин), в больших количествах находящийся в коре и древесине хвойных деревьев. Дигидрокверцетин обладает широким спектром биологической активности. Он способен ингибировать агрегацию тромбоцитов, оказывает противовирусное действие. Обладает антиоксидантными свойствами, гиполипидемическими, капилляро-, гастро- гепатопротекторным и дуретическим действием. Дигидрокверцетин не обладает эмбриотоксическим и терратогенным свойствами. Предполагают, что он может играть протекторную роль в отношении развития атеросклероза и защиты печени от различных видов повреждений.

В качестве лекарственных средств наибольшее практическое значение имеют рутин и кверцетин. В Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова на основе дигидрокверцетина создан препарат диквертин для комплексной терапии сердечно-сосудистых и бронхолегочных заболеваний.

Витамин А

В группу витамина А входят ретинол, ретиналь, ретиновая кислота (рис. 23), препараты ацитретин, изотретионин, этретинат.

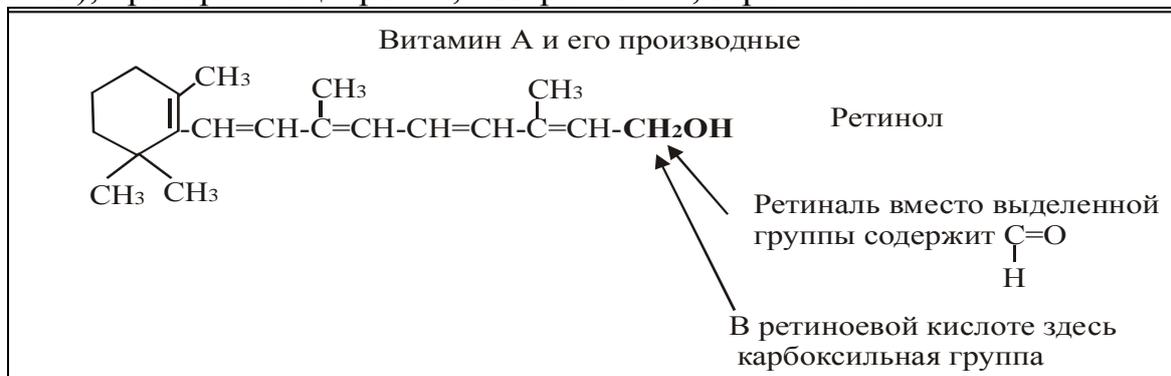


Рис. 23. Активные формы витамина А (по Ленинджеру А., 1985)

Основная часть витамина А депонируется в печени в форме ретинальпальмитата. В кровь он попадает в виде ретинола, связанного со специфическим белком и преальбумином.

Биологические функции витамина А:

- Участие в акте зрения (рис. 24).

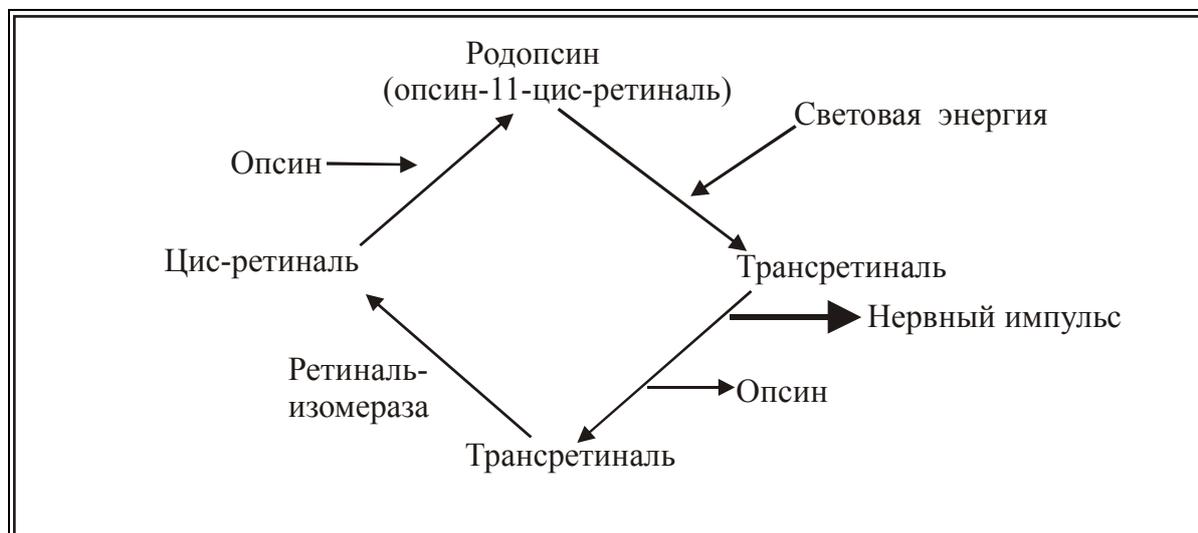


Рис. 24. Участие витамина А в акте зрения

Цис-изомер ретаняля (альдегида витамина А) в комплексе с белком опсином образует простетическую группу фоторецепторов пигментов сетчатки, которые участвуют в ночном, дневном и цветовом зрении. Цис-ретиаль в темноте соединяется с опсином, образуя родопсин. Под действием кванта света происходит фотоизомеризация цис-ретаняля в транс-ретиаль, из этого комплекса отделяется опсин. Поскольку пигменты встроены в мембрану светочувствительных клеток сетчатки, это приводит к деполяризации мембраны и возникновению нервного импульса, распространяющегося по нервному волокну. Затем происходит регенерация исходного пигмента при участии ретинальизомеразы через стадии трансретиаль→ трансретинол→ цисретинол→ цисретиаль (на рисунке не указано). Последний вновь соединяется с опсином, образуя родопсин.

- Кроме того, ретинол требуется для нормального функционирования кожных покровов и всех слизистых оболочек человека, витамин повышает респираторную сопротивляемость слизистой верхних дыхательных путей.

- Установлено, что ретиноевая кислота предупреждает метаплазию железистого эпителия в плоский ороговевающий, посредством регуляции экспрессии генов для рецепторов факторов роста. Возможно, что при дефиците витамина А провоцируется апоптоз эпителиальных клеток.

- Гормоноподобный эффект ретиноидов ассоциируют со взаимодействием витамина А и белка-регулятора транскрипции, связанного с онкогеном erbA. Данный рецептор участвует и в опосредовании действия ряда стероидных гормонов.

➤ Раннее название витамина А – витамин роста, что связано со способностью стимулировать транскрипцию некоторых белков, в частности в клетках печени. Ключевое значение в росторегулирующем действии витамина А имеет его участие в метаболизме хондроитинсульфатов костей и других видов соединительной ткани.

➤ Витамин А обладает антиоксидантным действием, тормозит процесс ПОЛ, хотя менее эффективнее, чем токоферолы.

➤ Витамин А в форме его макрофагального метаболита 14-гидроксиретинола обладает иммуномодулирующими свойствами. В частности ускоряет пролиферацию лимфоцитов и активирует фагоцитоз.

В связи с вышеперечисленными биологическими эффектами при недостаточности витамина А наблюдаются следующие изменения:

1. Железистый эпителий разной локализации претерпевает кератинизацию. Ороговение эпителия слезных желез ведет к ксерофтальмии. Высыхание конъюнктивы сопровождается воспалением и вызывает кератомалацию.

2. Наблюдается метаплазия в выводных протоках пищеварительных желез. Ухудшается пищеварение, затрудняется всасывание жирорастворимых витаминов, приводя к порочному кругу. Нарушается эпителий нефронов и мочевыводящих путей, возникают циститы и пиелиты.

3. Роговая дистрофия и атрофия желез поражают кожу. Развивается гиперкератоз – «жабья кожа», появляются трещины кожи, угри, наблюдается оживление грибковой и бактериальной инфекции. Наиболее выраженные поражения кожи наблюдаются при сочетании гиповитаминоза А и В.

4. Описанные изменения снижают эффективность барьерной функции покровов кожи и ответственны за вторичный иммунодефицит при гиповитаминозе А.

5. Гиповитаминоз витамина А сопровождается нарушением сумеречного зрения («куриная слепота»), развитием ксерофтальмии, конъюнктивита.

6. У детей наблюдаются остановка роста, избыточное ороговение кожи, поражения ЖКТ, мочеполовой системы и дыхательного аппарата. Прекращение роста костей приводит к повреждению ЦНС и повышению внутричерепного давления.

Для этого витамина известен и гипервитаминоз, который проявляется в гиперостозе, что сопровождается болью и отеком вдоль длинных трубчатых костей, кальцинозом связок. Острое отравление сопровождается головной болью, тошнотой, слабостью, ступором, отеком соска зрительного нерва, вследствие ликворной гипертензии. При хроническом отравлении нарушается пищеварение, пропадает аппетит, отмечается потеря в весе, развивается сухой дерматит. Высокие дозы витамина А являются эмбриотоксическими. Все это свидетельствует том, что ретиноиды не должны быть предметом «пищевого туризма» и любительского самолечения, так как это мощные биологически активные вещества с широким спектром действия.

Витамин D

Эту группу представляют родственные соединения, относящиеся к производным стерина. Наиболее биологически активны витамины D₂, D₃ (рис. 25).

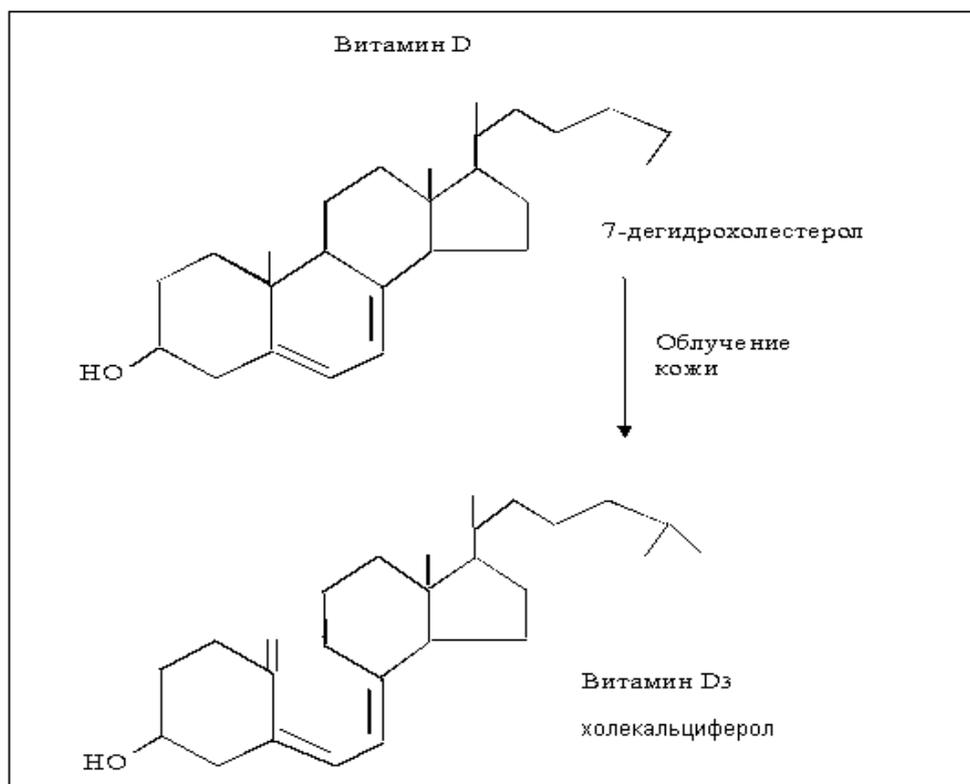


Рис. 25. Активные формы витамина D

Витамин D₃ – эргокальциферол – образуется в коже из 7-дегидрохолестерина под действием ультрафиолетового облучения. Витамин D₂ отличается по боковой цепи и образуется из эргостерина – растительного стероида.

В организме витамин D гидроксилируется первый раз в печени, второй раз – в почках с образованием активной формы 1,25-дигидроксиоле-кальциферола (кальцитриол). Главными мишенями витамина D являются почки, ЖКТ и кости. Его рецепторы есть в парашитовидных железах, гипофизе, мозге, активированных лимфоцитах, макрофагах, тимусе, коже. Витамин D обладает следующими функциями:

1. Повышает проницаемость плазматической мембраны клеток кишечного эпителия для кальция, увеличивает активный транспорт кальция в митохондрии энтероцитов. Индуцирует на генетическом уровне синтез кальций-связывающего белка-переносчика, обеспечивающего дальнейшее выкачивание кальция из энтероцитов в кровь. Стимулирует абсорбцию фосфата в кишечнике.

2. Усиливает вымывание кальция из костной ткани, в целом обеспечивая увеличение кальция в крови. Витамин D препятствует гиперпаратиреозу, при котором паратгормон мог бы обеспечить остеомалацию. В кости витамин D способствует окислению пирувата в цитрат, а паратгормон препятствует переходу цитрата в изоцитрат. Это позволяет им синергично обеспечивать высокий

уровень цитрата, необходимого для образования нерастворимых солей и минерализации. Кальцитриол снижает синтез коллагена, задерживает резорбцию кости. Предшественник кальцитриола – кальцифедиол обладает способностью индуцировать биосинтез белков костного матрикса – остеокальцина, фосфосиалопротеинов и остеоонектина, необходимых для связывания кальция и коллагеновых белков кости. Таким образом, обеспечивая высокий уровень кальция в крови, витамин D поддерживает концентрацию кальция и фосфата на уровне точки насыщения, необходимом для минерализации костного матрикса. Если уровень этих ионов снижается, то процесс минерализации костей тормозится.

3. В почках витамин D усиливает реабсорбцию кальция в дистальных канальцах, способствует снижению экскреции фосфата с мочой.

Гиповитаминоз витамина D известен как рахит. Основные клинические проявления рахита включают:

- размягчение костей черепа, при котором уплощаются затылочные кости, происходит наслоение остеоида в области лобных и теменных бугров («лоб сократы», «квадратная голова»);
- утолщение эпифизов длинных трубчатых костей («рахитические браслеты») и «рахитические четки» на грудных костях ребер;
- деформацию грудной клетки – «куриная грудь»;
- искривление нижних конечностей (походка «всадника»), плоскостопие, саблевидные голени;
- задерживание закрытия родничков и прорезывания зубов;
- деформацию лицевого черепа, высокое готическое нёбо, седловидный нос, кифоз позвоночника, поясничный лордоз и сколиоз.

В настоящее время проблема возникновения экзогенного рахита практически не существует. В развитых странах кальциферол добавляют в молоко и питательные смеси, уделяется большое внимание индивидуальной профилактике рахита с помощью ультрафиолетового облучения. Однако увеличились случаи передозировки витамина D. Проявления гипervитаминоза витамина D связаны с усилением всасывания кальция и фосфора, вторичным гипопаратиреозом. Разрушение белковой костной матрицы в условиях гипопаратиреоза тормозится, прекращается рост костей в длину. Раннее зарастание родничков ведет к микроцефалии. Происходит образование почечных конкрементов, кальциноз почек и сосудов.

Установлено прооксидантное действие избытка витамина D на клеточные мембраны и на липопротеины, что в сочетании с повреждением эндотелия и активацией макрофагов может способствовать появлению липоперекисей и развитию атеросклероза.

Гипervитаминоз D сопровождается сонливостью, апатией. Большие дозы витамина D тератогенны. Таким образом, использование гормона-витамина кальциферола требует осторожности и продуманности, как применение гормонов.

Витамин К

Витамин К существует в двух формах. В растениях как филлохинон (витамин К₁, рис. 26), в клетках кишечной флоры как мегахинон (витамин К₂, отличающийся от К₁ боковой цепочкой).

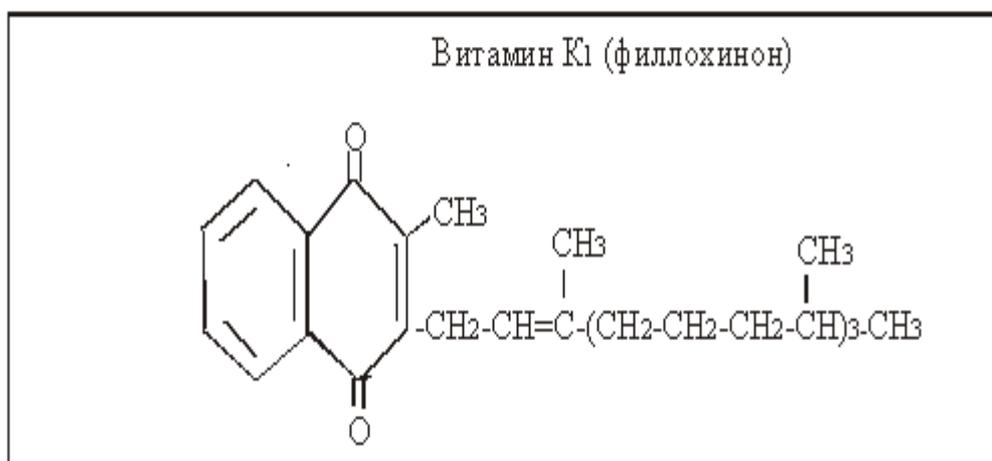


Рис. 26. Структура филлохинона

Биологическая роль витамина К связана с его участием в процессе свертывания крови. Он требуется для синтеза факторов свертывания: протромбина (фактора II), факторов VII, IX, X и антикоагулянтов – белков С и S. Витамин К осуществляет карбоксилирование по остаткам глутаминовой кислоты с образованием γ -карбоксиглутаминовой кислоты, необходимой для связывания кальция при свертывании крови. Карбоксилирование при участии витамина К проходят и некоторые белки кости, например остеокальцин. Интересны данные об участии витамина К в синтезе панкреатических ферментов и диабетогенном действии антивитаминов К.

Витамин К способен к реакции обратимого окисления и может выступать в качестве переносчика протонов водорода.

Недостаточность витамина К чаще развивается при снижении синтеза его в кишечнике (стерилизация сульфаниламидами, антибиотиками), всасывания (застой желчи, необходимой для усвоения жирорастворимых витаминов). Первичная недостаточность у взрослых выявляется редко. Чаще болеют новорожденные дети из-за нехватки витамина в молоке или отсутствия в кишечнике микрофлоры. Гиповитаминоз проявляется в виде геморрагий, кровавом стуле, кровоизлияниях в жизненно важные органы. Вторичная недостаточность может быть в любом возрасте. Основная причина – заболевания печени, поражения поджелудочной железы. Фармакопейный препарат витамина К – викасол.

Большие дозы витамина токсичны. При некоторых заболеваниях (инфаркт, тромбоз, тромбоз) назначают антикоагулянты – антивитамины К – дикумарол, фенилин. Механизм антикоагулянтного действия этих веществ заключается в конкурентном замещении витамина К в реакциях карбоксилирования.

Витамин E

Эта группа включает несколько соединений – витамеров. По химической структуре они являются производными циклического соединения – триметилхинона и спирта фикола, образующего длинную углеводородную (изопреновую) цепь (рис. 27).

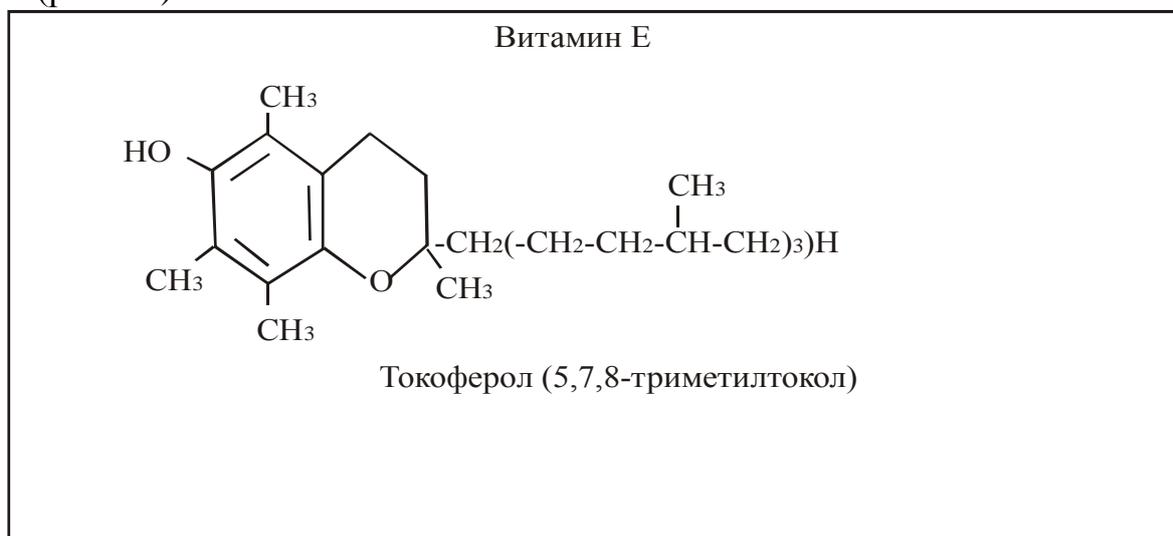


Рис. 27. Химическое строение витамина E

Витамеры отличаются друг от друга числом и расположением метильных групп в хиноидном кольце. В настоящее время известно приблизительно 7 видов токоферолов, но наиболее активным является α-токоферол.

Витамин синтезируется только в растениях. Физиологическая роль заключается в следующем:

- Регуляции интенсивности ПОЛ, стабилизации клеточной мембраны. Антиоксидантное действие может проявлять и вне организма, его часто добавляют в пищевой промышленности к жирам и маслам для предохранения от прогорклости и увеличения срока хранения продуктов.
- Токоферол повышает биологическую активность витамина A, защищая его ненасыщенные боковые цепь от перекисного окисления.
- Является синергистом селена, входящего в ферменты, прерывающие цепь образования липоперекисей – глутатионпероксидазы.
- Принимает участие в окислительно-восстановительных реакциях организма, влияет на образование КоQ – переносчика в дыхательной цепи митохондрий.

Первым замеченным признаком гиповитаминоза было нарушение репродуктивной функции и поражение половых органов у крыс. Самки при этом сохраняли способность к оплодотворению, но беременность спонтанно прерывалась. У человека недостаточность витамина E обусловлена повреждением мембран в связи с интенсификацией процессов ПОЛ, что проявляется различными симптомами: гемолитическая анемия, атрофия семенников, бесплодие, мышечная дистрофия.

Причиной подобных проявлений является срыв антиоксидантной функции токоферола. Это ведет к повреждению клеток, имеющих наибольшую мем-

бранную поверхность, высокую интенсивность ПОЛ и активно вырабатывающих активные формы кислорода – мышечных волокон и нейронов. Страдают также быстропролиферирующие клетки (сперматогенный эпителий, эпителий нефронов, зародышевые ткани). Происходит деструкция митохондрий, фрагментация мышечных волокон, возникает гипотонус и слабость мышц, вплоть до паралича. Со стороны ЦНС отмечается демиелинизация нервных волокон, дегенерация аксонов, что ведет к атаксии, гипорефлексии, гипосезии.

Витамин Е кумулируется в организме, обладает токсичностью и способен вызывать гипервитаминоз. При гипервитаминозе отмечаются тромбоцитопатия и гипокоагуляция (нарушение всасывание витамина К), ослабление темного зрения (антагонизм с витамином А), диспептические явления. Некоторые симптомы прямо противоположны лечебному эффекту витамина Е – чувство слабости, повышенной мышечной утомляемости, головные боли и ослабление сексуальной активности. Повышенные дозы витамина Е на фоне высокого уровня андрогенов могут привести к мышечным судорогам.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выберите один или несколько правильных ответов.

1. КОФЕРМЕНТНАЯ ФОРМА ВИТАМИНА В₁ КАТАЛИЗИРУЕТ РЕАКЦИИ

- 1) трансаминирования
- 2) окисления-восстановления
- 3) карбоксилирования
- 4) дегидратации

2. КОФЕРМЕНТНАЯ ФОРМА ВИТАМИНА В₂ КАТАЛИЗИРУЕТ РЕАКЦИИ

- 1) трансаминирования
- 2) окисления-восстановления
- 3) карбоксилирования
- 4) дезметилирования

3. КОФЕРМЕНТНАЯ ФОРМА ВИТАМИНА В₆ КАТАЛИЗИРУЕТ РЕАКЦИИ

- 1) трансаминирования
- 2) окисления-восстановления
- 3) карбоксилирования
- 4) метилирования

4. КОФЕРМЕНТНАЯ ФОРМА НИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ КАТАЛИЗИРУЕТ РЕАКЦИИ

- 1) трансаминирования
- 2) окисления-восстановления
- 3) карбоксилирования
- 4) метилирования

5. КОФЕРМЕНТНАЯ ФОРМА ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ КАТАЛИЗИРУЕТ

- 1) трансаминирование аминокислот
- 2) окислительно-восстановительные реакции
- 3) перенос одноуглеродных фрагментов
- 4) дезаминирования

6. КОФЕРМЕНТНАЯ ФОРМА ВИТАМИНА В₁₂ КАТАЛИЗИРУЕТ РЕАКЦИИ

- 1) трансаминирования
- 2) окисления-восстановления
- 3) метилирования
- 4) декарбоксилирования

Тема 3. ФЕРМЕНТЫ

Ферментами называют *биологические катализаторы* белковой природы. Им присущи все физико-химические свойства белков (растворимость, осаждение: денатурация и высаливание, малая скорость диффузии, амфотерность и др.). Биологическая активность ферментов проявляется увеличением скорости химической реакции, что принято называть катализом.

Все химические реакции живой клетки, из которых складывается обмен веществ, подчиняются законам термодинамики (энергетики). Первый закон утверждает, что энергия химических реакций не исчезает, а лишь переходит из одной формы в другую. Второй закон термодинамики утверждает, что все самопроизвольные процессы протекают с уменьшением свободной энергии, до тех пор, пока не установится равновесие. Свободная энергия – это та часть энергии системы, которую можно использовать для совершения работы при постоянной температуре и давлении.

Вероятность протекания химической реакции определяется разницей между свободной энергией исходных веществ и продуктов реакции. Если свободная энергия выше у исходных веществ, чем у продуктов, то возможна самопроизвольная реакция (экзергоническая). Обратное соотношение в показателях свободной энергии говорит об энергетической невозможности реакции (эндергоническая).

Скорость экзергонической реакции зависит от энергетического барьера, который необходимо преодолеть реагирующим веществам для вступления в химическую реакцию, причем высота этого барьера неодинакова для разных реакций. Для характеристики скорости химической реакции введено понятие об энергии активации (ΔE_a), или свободной энергии активации. Свободной энергией активации называется дополнительное количество энергии, которое необходимо сообщить молекулам вещества, чтобы они преодолели энергетический барьер реакции, т. е. вступили в реакцию. В клетке энергия активации молекулам сообщается путем расходования АТФ (см. обмен веществ).

Роль фермента в данном процессе (рис. 28, пунктирная линия) связывают с понижением энергии активации, т. е. со снижением высоты энергетического барьера реакции, в результате чего возрастает доля реакционно-способных молекул, а значит, увеличивается и скорость реакции. Чем больше снижается энергия активации, тем эффективнее действует катализатор и тем больше ускоряется реакция.

Сходства ферментов и неорганических катализаторов:

1. Ускоряют скорость химической реакции за счет снижения энергии активации.
2. Не расходуются в результате реакции.
3. Не смещают равновесия реакции.
4. Катализируют только энергетически возможные реакции.

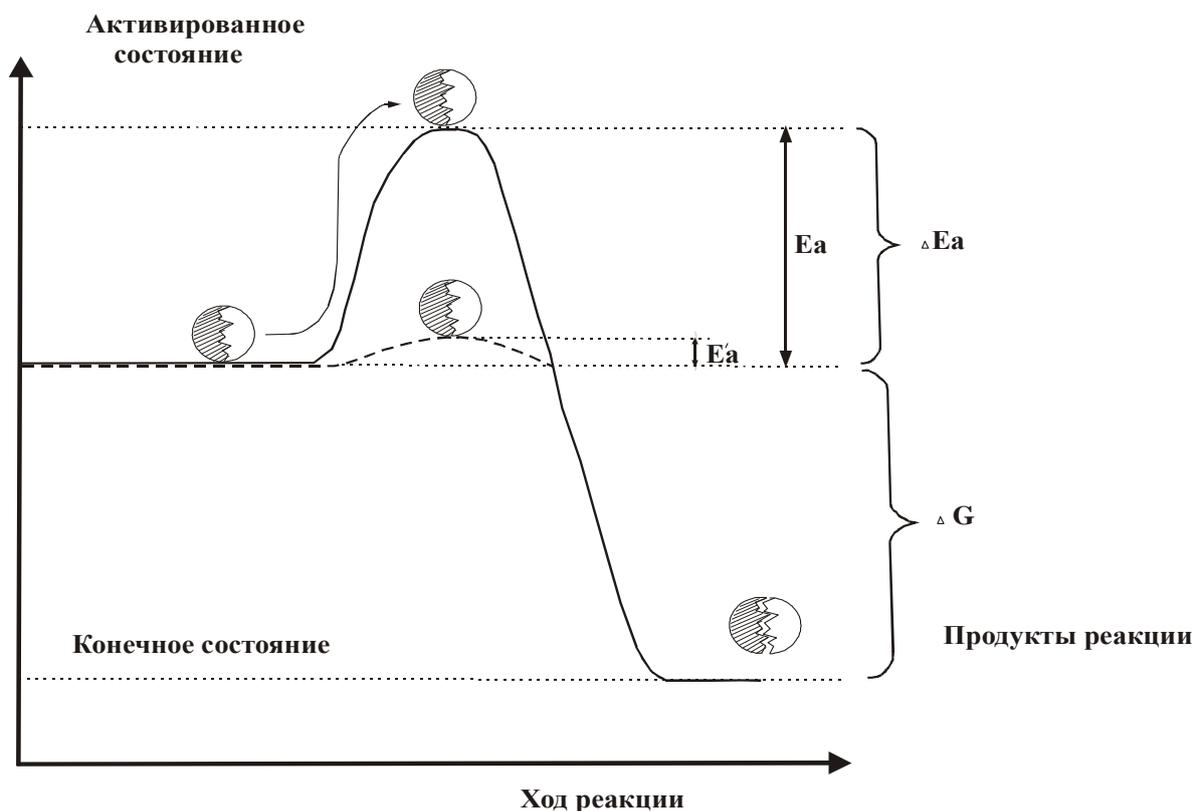


Рис. 28. Снижение энергии активации (пунктирная линия) химической реакции под влиянием фермента

Особенности ферментов как биологических катализаторов

Главной особенностью ферментов является то, что они по химическому строению представляют собой белки. Химический состав ферментов и определяет их биологические свойства:

- Ферменты в отличие от небиологических катализаторов обладают наиболее высокой скоростью ферментативного катализа (сильнее снижают энергию активации).

- По причине белковой природы ферменты проявляют биологическую активность только в оптимальных условиях среды (давление, температура, pH среды). Например: пепсин максимально активен в кислой среде желудка; амилаза слюны проявляет максимальную активность в щелочной среде.

- Обладают свойством специфичности. Действуют на определенные субстраты (абсолютная специфичность) либо на группу субстратов, объединяемых общим признаком (относительная специфичность).

- Ферменты являются катализаторами с регулируемой активностью. Это свойство помогает осуществлять регуляторную функцию на уровне клетки.

- Скорость ферментативной реакции прямо пропорциональна количеству фермента. Поэтому недостаток ферментов в живом организме означает низкую скорость превращения (обмена) веществ в клетке.

Классификация ферментов

В настоящее время известно более 1500 ферментов. Существует разные виды классификаций ферментов.

1. **По химическому строению** выделяют простые и сложные ферменты. Простые ферменты состоят только из аминокислот, а сложные содержат небелковую (простетическую) группу. Белковую часть сложных белков принято называть *апоферментом*. Связанную с белковой частью простетическую группу в составе сложного фермента принято называть *кофактором* или *коферментом*.

Кофактор, как правило, представлен ионами металла (железо, цинк, медь, магний и др.). Коферменты имеют большую молекулярную массу и являются:

- производными витаминов (ТДФ, ФМН, ФАД, КоА, НАД, НАДФ, ПФ и др.);
- невитаминные (нуклеотидные, фосфаты моносахаридов, гемы, пептиды и др.);

2. **По биологическому действию** разделяют конститутивные ферменты, которые постоянно синтезируются в организме, и индуцибельные или адаптивные, которые синтезируются в организме при определенных условиях.

3. **По типу катализируемой реакции.** Эта классификация является международной. По этой классификации каждому ферменту присваивается четырехзначный номер (номер класса, подкласса, подподкласса и порядковый номер). Например, алкогольдегидрогеназа имеет номер (К.Ф. 1.1.1.1).

По типу катализируемой реакции все ферменты подразделяют на 6 классов.

1) **оксидоредуктазы** – ферменты, катализирующие окислительно-восстановительные реакции. Среди подклассов оксидоредуктаз выделяют:

- а) дегидрогеназы, осуществляющие перенос H^+ и e^- от донора (субстрат S) на акцептор, в результате образуется окисленный субстрат и акцептор в восстановленной форме;
- б) цитохромы, осуществляющие перенос только e^- за счет изменения валентности железа в составе гема;
- в) ферменты, расщепляющие перекись (каталаза, пероксидаза);

2) **трансферазы** – ферменты, катализирующие реакции переноса различных групп от субстрата к акцептору (ацильные остатки, фосфорные остатки и др.);

3) **гидролазы** – ферменты, катализирующие разрыв связей в субстрате с присоединением воды;

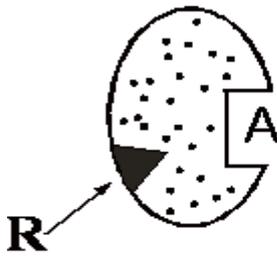
4) **лиазы** – ферменты, катализирующие реакции разрыва связи в субстрате без участия воды;

5) **изомеразы** – ферменты, катализирующие превращение внутри одной молекулы;

6) **лигазы** (синтетазы) – ферменты, катализирующие соединение двух молекул с использованием молекулы АТФ.

Строение ферментов. Механизм действия ферментов

В структуре фермента выделяют два центра: *активный*, отвечающий за химическое превращение субстрата, и *регуляторный* (или *аллостерический*):



R-регуляторный или аллостерический центр

A - активный центр фермента

Активный центр простых ферментов характеризуется присутствием функциональных групп аминокислот, входящих в состав этого фермента (-NH, -OH, -SH, и др.). Строение активного центра сложных ферментов, помимо наличия функциональных групп аминокислотных остатков, характеризуется присутствием кофактора. В активном центре различают контактный, или якорный, участок, связывающий субстрат и каталитический участок, где происходит превращение субстрата после его связывания.

Регуляторный (аллостерический) центр в молекуле фермента пространственно разделен с активным центром. Аллостерическим («аллос» – иной) он называется потому, что отличен от активного центра фермента. Молекулы, связывающиеся с этим центром, по строению (стерически) могут быть не похожи на субстрат, но оказывают влияние на связывание и превращение субстрата в активном центре, изменяя его конфигурацию.

Молекула фермента может иметь несколько аллостерических центров. Вещества, связывающиеся с аллостерическим центром, называют *аллостерическими эффекторами*. Они влияют через аллостерический центр на функцию активного центра, облегчают ее или затрудняют.

Большую роль в развитии представлений о механизме действия ферментов сыграли классические работы Михаэлиса и Ментен, развивших положение о фермент-субстратных комплексах. Согласно представлениям Михаэлиса-Ментен, процесс ферментативного катализа можно условно разделить на три стадии, каждая из которых имеет свои особенности (рис. 29).

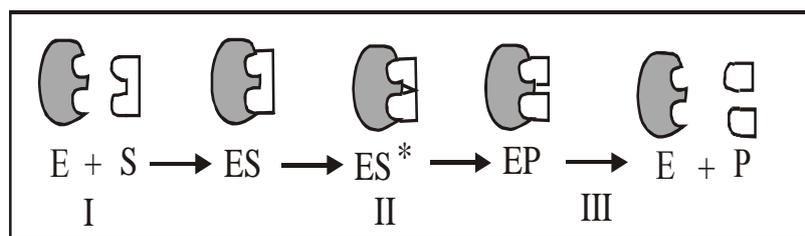


Рис. 29. Стадии ферментативного катализа

1. Диффузия субстрата к ферменту и стерическое связывание его с активным центром фермента (образование фермент-субстратного комплекса ES).
2. Преобразование первичного фермент-субстратного комплекса в один или несколько активированных фермент-субстратных комплексов (обозначенных в уравнении ES^*).
3. Отделение продуктов реакции от активного центра фермента и диффузия их в окружающую среду (комплекс EP диссоциирует на E и P).

Первая стадия обычно непродолжительная по времени, зависит от концентрации субстрата и скорости его диффузии к активному центру фермента. Образование комплекса ES происходит практически мгновенно. На этой стадии изменение энергии активации незначительно. Правильная ориентация субстратов в активном центре фермента благоприятствует их сближению и прохождению реакции.

Вторая стадия наиболее медленная, и длительность ее зависит от энергии активации данной химической реакции. На этой стадии происходит расщепление связей субстрата, их разрыв или образование новых связей в результате взаимодействия каталитических групп фермента. Именно благодаря образованию активированных переходных комплексов снижается энергия активации субстрата. Вторая стадия лимитирует скорость всего катализа.

Третья стадия непродолжительная. Она определяется скоростью диффузии продуктов реакции в окружающую среду.

Скорость ферментативной реакции, как правило, измеряют по убыли концентрации субстрата или приросту концентрации продукта реакции за единицу времени.

Регуляция активности ферментов

Активность ферментов может снижаться под действием специфических белков-ингибиторов. По прочности связывания с ферментом ингибиторы подразделяются на две группы: *обратимые и необратимые*. Отнести ингибитор к одной из двух групп позволяет критерий восстановления активности фермента. Необратимые ингибиторы прочно связываются с ферментом.

Например:

- диизопропилфторфосфат ингибирует ацетилхолинэстеразу, присоединяясь к ОН-группе серина в активном центре эстеразы, образуя каталитическое неактивное производное.

- Алкилирующие агенты (йодацетамид, парахлормеркурийбензоат) ингибируют SH-группы ферментов.

- Пенициллины ингибируют сборку клеточной стенки бактерий.

При обратимом ингибировании, ингибитор непрочно связывается с ферментом и быстро диссоциирует. Активность фермента при этом восстанавливается. По механизму действия обратимые ингибиторы делятся на следующие основные типы: 1) конкурентные; 2) неконкурентные; 3) бесконкурентные; 4) субстратные.

Конкурентным ингибированием называется торможение ферментативной реакции, вызванное связыванием с активным центром фермента ингибитора, сходного по структуре с субстратом и препятствующего образованию фермент-субстратного комплекса. При конкурентном торможении ингибитор и субстрат, будучи сходными по строению, конкурируют за активный центр фермента. С активным центром связывается то соединение, молекул которого больше. Ингибирование наступает вследствие того, что субстратоподобный ингибитор

связывает часть молекул фермента, которые уже не способны образовывать фермент-субстратный комплекс. Снять торможение можно избытком субстрата, вытесняющего ингибитор из активных центров ферментных молекул, тем самым возвращая им способность к катализу.

Неконкурентным ингибированием ферментов называется торможение, связанное с влиянием ингибитора на каталитическое превращение, но не на связывание субстрата с ферментом. Неконкурентный ингибитор связывается не с активным центром, а в зоне вспомогательных аминокислот, что приводит к изменению конформации активного центра фермента и нарушению взаимодействия с ним субстрата. Поскольку неконкурентный ингибитор не влияет на связывание субстрата, то в отличие от конкурентного ингибирования наблюдается образование тройного комплекса ESI по уравнению: $E + S + I \rightarrow ESI$.

Превращения этого комплекса в продукты не происходит. Примером неконкурентных ингибиторов являются цианиды, которые прочно соединяются с трехвалентным железом, входящим в каталитический участок геминового фермента – цитохромоксидазы. К неконкурентным ингибиторам ферментов относятся ионы тяжелых металлов и их органические соединения. Поэтому ионы тяжелых металлов ртути, свинца, кадмия, мышьяка и других очень токсичны. Тяжелые металлы лишь в небольших концентрациях играют роль неконкурентных ингибиторов. В больших концентрациях они выступают как инактиваторы (действуют как денатурирующие агенты).

Неконкурентные ингибиторы применяются как фармакологические средства. В медицине применяются препараты, содержащие ртуть, мышьяк, висмут, которые неконкурентно ингибируют ферменты в клетках организма или безвредных бактерий, чем и определяется тот или иной их эффект.

Бесконкурентным ингибированием называется торможение ферментативной реакции, вызванное присоединением ингибитора к комплексу «фермент – субстрат». Бесконкурентный ингибитор не соединяется с ферментом в отсутствие субстрата. Более того, ингибитор облегчает присоединение субстрата, а затем, связываясь сам, ингибирует фермент.

Субстратным ингибированием называется торможение ферментативной реакции, вызванное избытком субстрата. Такое ингибирование происходит вследствие образования фермент-субстратного комплекса, не способного подвергаться каталитическим превращениям. Комплекс ESS непродуктивен и делает молекулу фермента неактивной. Субстратное торможение вызвано избытком субстрата, поэтому снимается при снижении его концентрации.

Изучение ингибирования ферментативных реакций имеет прикладное значение для изыскания и расшифровки механизма действия лекарственных средств, ядохимикатов и т. д.

В организме ферменты, катализирующие один метаболический этап, организованы в мультиферментные системы. Мультиферментные системы могут быть сгруппированы несколькими способами:

1. Ферменты свободно локализованы в цитозоле и действуют последовательно. Продукт первой ферментативной реакции служит субстратом второй

реакции и так далее, до формирования конечного продукта (например, гликолиз в цитозоле).

2. Ферменты расположены при мембране, близко друг к другу, образуя комплекс. Например, кетоглутаратдегидрогеназный или пируватдегидрогеназный комплексы.

3. Комплекс, встроенный в мембрану (ферменты дыхательной цепи митохондрий).

В каждом ансамбле есть свой «дирижер» – фермент лимитирующей стадии, которая определяет течение метаболического пути в целом. Такие ферменты называются регуляторными. Существует два класса регуляторных ферментов:

- аллостерические ферменты
- ферменты, регулируемые путем их **ковалентной модификации**.

Аллостерическая регуляция характерна только для особой группы ферментов с четвертичной структурой, имеющих регуляторные центры для связывания аллостерических эффекторов. Положительные эффекторы, которые способствуют превращению субстрата в активном центре фермента, выступают в роли аллостерических **активаторов**. Отрицательные аллостерические эффекторы, напротив, тормозят ферментативную реакцию, и поэтому их относят к аллостерическим **ингибиторам** (рис. 30).

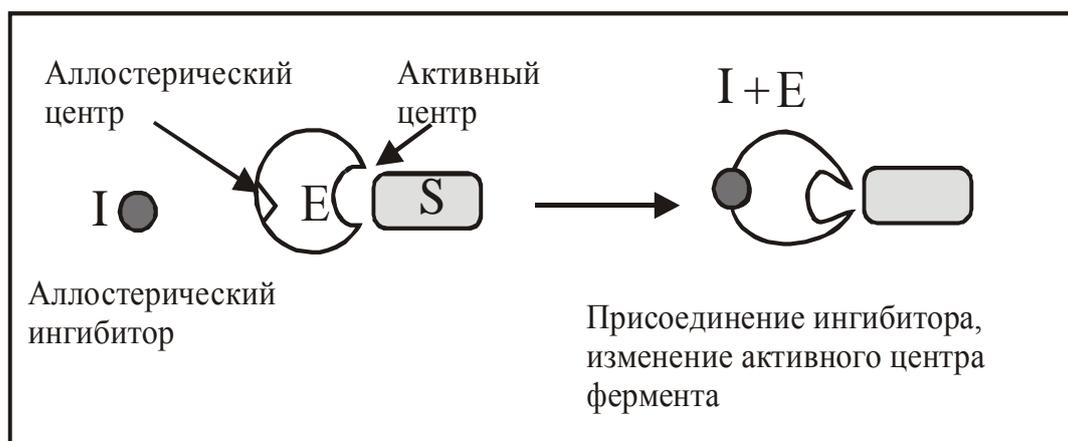


Рис. 30. Аллостерическое ингибирование

Ковалентная модификация заключается в присоединении какой-либо группы или отщеплении полипептидной части ферментативного белка и бывает двух видов:

- Ограниченный протеолиз (активация зимогенов)
- Фосфорилирование – дефосфорилирование.

Механизм *ограниченного протеолиза* обусловлен освобождением активного центра от влияния ингибиторного участка. Характерен для активации ферментов ЖКТ.

Например, при активации трипсиногена (рис. 31) под действием энтерокиназы, отщепляется гексапептид, а оставшийся участок приобретает каталитическую активность.

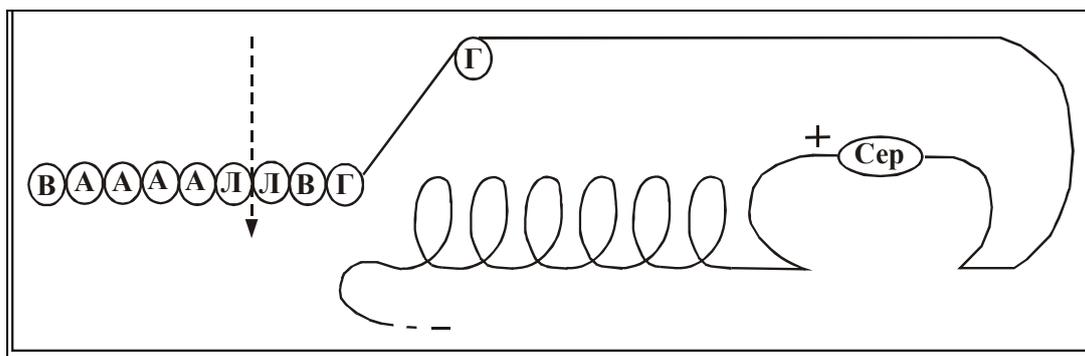


Рис. 31. Активация трипсиногена (пунктиром указано место действия энтерокиназы)

При активации пепсина от его предшественника – пепсиногена отщепляется 42-аминокислотный остаток. В результате отщепления части пептидной цепи происходит перестройка пространственной структуры и формируется активный центр. Кроме ферментов желудочно-кишечного тракта по этому механизму активируются протеолитические системы плазмы крови: свертывающая, фибринолитическая, кининовая, ангиотензин-рениновая и система комплемента.

Фосфорилирование заключается в присоединении остатка фосфорной кислоты по ОН-группе серина фермента. В результате фосфорилирования в одних случаях активность ферментов повышается (например, активация фосфоорилазы В) или уменьшается, например, фосфорилирование гликогенсинтазы. Дефосфорилирование осуществляется с помощью фосфатаз, которые отщепляют остаток фосфорной кислоты.

Некоторые ферменты изменяют каталитическую активность в результате белок-белкового взаимодействия. Одним из таких взаимодействий может быть активация ферментов в результате присоединения регуляторных белков. Этот тип регуляции характерен для работы аденилатциклазной системы. Первым вестником сигнала служит гормон, активирующий аденилатциклазную систему. В мембране аденилатциклаза функционирует в комплексе с другими белками. В результате взаимодействия регуляторных и каталитических белков аденилатциклазной системы образуется цАМФ – второй (внутриклеточный) посредник передачи гормонального сигнала; цАМФ активирует протеинкиназы, которые, в свою очередь, фосфорилируют ферменты, изменяя их активность.

Применение ферментов и ингибиторов в медицине

Жизнедеятельность любого организма обеспечивается постоянным и строго последовательным течением тысяч химических реакций, катализируемых ферментами. Вот почему в основе любых нарушений функций организма лежат расстройства деятельности ферментов (*ферментопатии или энзимопатии*). В зависимости от причин, вызывающих эти нарушения, выделяют несколько видов ферментопатий. Прежде всего это наследственные ферментопатии, которые в основе своей имеют нарушение синтеза ферментов. Эти заболевания сохраняются всю жизнь и передаются по наследству. Причина их находится в повреждениях генетического аппарата клеток. В настоящее время выявлено

около 1500 наследственных энзимопатий; для 100 из них выяснена причина. Например: фенилпировиноградная олигофрения (нарушение синтеза фермента, превращающего фенилаланин в тирозин).

Причинами других энзимопатий могут стать недостаточность обеспечения организма незаменимыми факторами питания, например витаминами – составными частями ферментов (алиментарные энзимопатии), действие токсинов, тормозящих деятельность ферментов (токсические энзимопатии), и некоторые другие.

Большая роль ферментам отводится в диагностике заболеваний. Этот раздел биохимии принято называть *энзимодиагностикой*. Использование их с этой целью связано с тем, что ферменты вырабатываются в клетках различных органов и тканей и при их разрушении при патологии поступают в кровь, мочу, пищеварительные соки, которые и используют для определения активности ферментов.

Возможность использования ферментов с диагностическими целями основана на том, что каждый орган или ткани имеют характерный для них набор (спектр) ферментов и появление их в крови позволяет локализовать патологию.

Так, для сердечной мышцы наиболее специфичными являются креатинкиназа (КК), аспаратаминотрансфераза (АсАТ) и лактатдегидрогеназа (ЛДГ), в печени преобладает аланинаминотрансфераза (АлАТ), ЛДГ₅, щелочная фосфатаза (ЩФ) и АсАТ; в костях – ЩФ; в предстательной железе – кислая фосфатаза (КФ); в поджелудочной железе – амилаза и т. д.

В связи с этим при различных патологиях изменяется активность ферментов. При инфаркте миокарда отмечено существенное увеличение активности КК, АсАТ и ЛДГ; при заболеваниях печени возрастает активность АлАТ, альдолазы, ЛДГ; для воспаления поджелудочной железы характерно повышение активности амилазы; при злокачественных опухолях костей повышается уровень щелочной фосфатазы; при раке простаты – уровень кислой фосфатазы.

Широкое применение в медицинской практике получили ферменты – лекарственные препараты. Использование ферментативных препаратов для лечения заболеваний принято называть *энзимотерапией*.

Так, с целью лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта используют пепсин, трипсин и другие индивидуальные ферменты и их смеси (абомин и др.). Пепсин (протеолитический фермент желудочных желез) используется либо в составе естественного желудочного сока, либо искусственного желудочного сока (в виде пепсина в растворе соляной кислоты или водного экстракта слизистой желудка свиней, либо в виде препарата ацидинпепсин, смесь пепсина с бетаином гидрохлоридом), либо, наконец, в виде чистого кристаллического препарата. Последний получил особое распространение при лечении диспепсий.

Трипсин и химотрипсин (протеолитические ферменты поджелудочной железы) также широко используются для лечения заболеваний, связанных с недостаточностью функций поджелудочной железы и заболеваний желудочно-кишечного тракта. В этих случаях применяют препараты, такие как, например, панкреатин, представляющий собой высушенный сок поджелудочной железы,

включающий смесь ферментов (липазы, амилазы и трипсина), химопсин (смесь химотрипсина и трипсина), трипсин кристаллический, трипсин аморфный, химотрипсин кристаллический.

Трипсин применяют также при лечении ожогов и трофических язв с целью очищения раневых поверхностей от омертвевшей ткани, для разжижения вязких секретов, экссудатов, сгустков крови. Трипсин используется как противовоспалительное средство. В этих случаях нашли употребление и препараты коллагеназа и рибонуклеаза – ферментные препараты, получаемые из поджелудочной железы крупного рогатого скота.

Достигнуты успехи в лечении вирусных заболеваний при посредстве ферментов, ускоряющих распад нуклеиновых кислот. В этом случае оказалось эффективной дезоксирибонуклеаза – ферментный препарат, полученный из поджелудочной железы крупного рогатого скота. Дезоксирибонуклеаза способна также вызывать деполимеризацию и разжижение гноя, что также нашло применение в медицинской практике.

В качестве лекарственных препаратов применяют некоторые коферменты, в частности, кокарбоксылазу (тиаминпирофосфат) и липоевую кислоту, которые принимают участие в окислительном декарбоксылировании пировиноградной кислоты и других кетокислот. Улучшая углеводный обмен, эти препараты назначаются при целом ряде заболеваний (атеросклерозе, поражениях печени, ацидозах, недостаточности кровообращения и т. д.).

Новые возможности открылись перед прикладной энзимологией в связи с созданием иммобилизованных ферментов. Иммобилизация означает взаимодействие ферментов или их активных фрагментов с растворимыми или нерастворимыми носителями, в результате чего происходит ограничение движения ферментов в пространстве. Иммобилизованные ферменты имеют ряд преимуществ при применении их в практических целях. Основными из них являются:

- значительное увеличение стабильности ферментов;
- возможность остановки реакции в любой момент времени;
- многократное использование биокатализатора;
- получение продукта реакции, не загрязненного ферментом;
- проведение непрерывного процесса, например, в проточных колонках;
- целенаправленное изменение свойств фермента для оптимизации каталитического процесса.

Применение этих ферментов позволяет создавать при одномоментном введении препарата высокую концентрацию его в крови либо в определенной области сосудистой системы. В настоящее время получен и экспериментально изучен целый ряд иммобилизованных ферментов – стрептокиназа, фибринолизин, трипсин, урокиназа, химотрипсин и др. Для лечения суставов применяют гиалуронидазу (в виде препарата лидазы или ринидазы) – фермент, ускоряющий гидролиз гиалуроновой кислоты. Получают гиалуронидазу из семенников крупного рогатого скота.

Для ликвидации тромбозов (закупорки) кровеносных сосудов путем растворения тромбов применяют иммобилизованные тромболитические ферменты, в частности фибринолизин, тромболитин (комплекс трипсина и гепарина).

Широкое применение в медицине нашли **ингибиторы ферментов**.

Примеры:

Ингибиторы ацетилхолинэстеразы (см. выше конкурентные ингибиторы ацетилхолинэстеразы) применяются для лечения мышечных дистрофий, восстановления двигательных нарушений после травмы мозга, при параличах, восстановительном периоде после перенесенного менингита, полиомиелита, энцефалита, слабости родовой деятельности (редко), открытоугольной глаукоме, атрофии зрительного нерва, неврите; атонии ЖКТ, атонии мочевого пузыря. Устранение остаточных нарушений нервно-мышечной передачи недеполяризующими миорелаксантами.

Ингибиторы альфа-глюкозидаз (акарбоза, миглитол). Акарбоза по структуре похожа на полисахара (рис. 32) и выступает в качестве субстрата для альфа-амилазы, гидролизующей углеводы в ЖКТ.

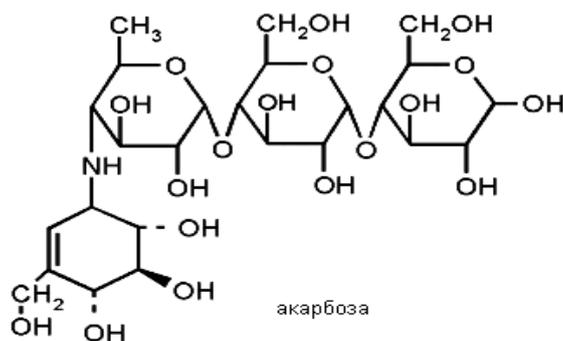


Рис. 32. Акарбоза – конкурентный ингибитор альфа-амилазы

Акарбоза уменьшает гидролиз углеводов в ЖКТ и всасывание глюкозы в кишечнике, уменьшает постпрандиальную гипергликемию, суточные колебания глюкозы в крови. Не увеличивает секрецию инсулина и не вызывает гипогликемию. Показаниями к назначению ингибиторов альфа-глюкозидаз являются сахарный диабет типа II при неэффективности диетотерапии, а также сахарный диабет типа I (в составе комбинированной терапии).

Ингибиторы фибринолиза угнетают фибринолиз путем конкурентного торможения активатора плазминогена и угнетения образования плазмина (**аминокапроновая, аминотетрагидрофурфуролкарбоновая кислоты**) или за счет комплексирования с плазмином (**апротинин**). Показаниями являются кровотечения, обусловленные гиперфибринолизом: маточные, легочные, почечные, периоперационные; в гипокоагуляционной фазе ДВС-синдрома, при циррозе печени, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, геморрагическом синдроме тромбоцитопенического происхождения.

Антикоагулянты – ингибиторы свертывания крови. Антикоагуляционный эффект гепарина связан с прямым действием на систему свертывания крови за счет образования комплексов со многими факторами гемокоагуляции

и проявляется в торможении I, II и III фаз свертывания. Сам гепарин активируется только в присутствии антитромбина III. Антикоагулянты непрямого действия – производные оксикумарина, индандиона, конкурентно ингибируют редуктазу витамина К, чем тормозят активирование последнего в организме и прекращают синтез К-витаминзависимых плазменных факторов гемостаза – II, VII, IX, X. Используются при тромбофилиях и тромбозах.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выберите один или несколько правильных ответов.

1. К ПЕРВОМУ КЛАССУ ФЕРМЕНТОВ ОТНОСЯТСЯ

- 1) гидролазы
- 2) оксидоредуктазы
- 3) лиазы
- 4) трансферазы
- 5) лигазы
- 6) изомеразы

2. КО ВТОРОМУ КЛАССУ ФЕРМЕНТОВ ОТНОСЯТСЯ

- 1) лигазы
- 2) оксидоредуктазы
- 3) лиазы
- 4) трансферазы
- 5) гидролазы
- 6) изомеразы

3. К ТРЕТЬЕМУ КЛАССУ ФЕРМЕНТОВ ОТНОСЯТСЯ

- 1) оксидоредуктазы
- 2) изомеразы
- 3) лигазы
- 4) гидролазы
- 5) трансферазы
- 6) лиазы

4. К ЧЕТВЕРТОМУ КЛАССУ ФЕРМЕНТОВ ОТНОСЯТСЯ

- 1) оксидоредуктазы
- 2) трансферазы
- 3) лигазы
- 4) гидролазы
- 5) изомеразы
- 6) лиазы

5. К ПЯТОМУ КЛАССУ ФЕРМЕНТОВ ОТНОСЯТСЯ

- 1) лиазы
- 2) гидролазы
- 3) оксидоредуктазы

- 4) трансферазы
- 5) лигазы
- 6) изомеразы

6. К ШЕСТОМУ КЛАССУ ФЕРМЕНТОВ ОТНОСЯТСЯ

- 1) изомеразы
- 2) лигазы
- 3) оксидоредуктазы
- 4) трансферазы
- 5) гидролазы
- 6) лиазы

7. КОНКУРЕНТНЫЙ ИНГИБИТОР СВЯЗЫВАЕТСЯ

- 1) с активным центром фермента
- 2) с аллостерическим центром
- 3) с фермент-субстратным комплексом
- 4) в зоне вспомогательных аминокислот

8. НЕКОНКУРЕНТНЫЙ ИНГИБИТОР СВЯЗЫВАЕТСЯ

- 1) с активным центром фермента
- 2) с аллостерическим центром
- 3) с фермент-субстратным комплексом
- 4) в зоне вспомогательных аминокислот

8. БЕСКОНКУРЕНТНЫЙ ИНГИБИТОР СВЯЗЫВАЕТСЯ

- 1) с активным центром фермента
- 2) с аллостерическим центром
- 3) с фермент-субстратным комплексом
- 4) в зоне вспомогательных аминокислот

Тема 4. НУКЛЕИНОВЫЕ КИСЛОТЫ

Нуклеиновые кислоты представляют собой полимеры с молекулярной массой от нескольких тысяч до миллиардов и состоят из многих тысяч мономеров – мононуклеотидов. В свою очередь каждый мононуклеотид имеет в своем составе *азотистое основание, углевод и остаток фосфорной кислоты* (схема 2).

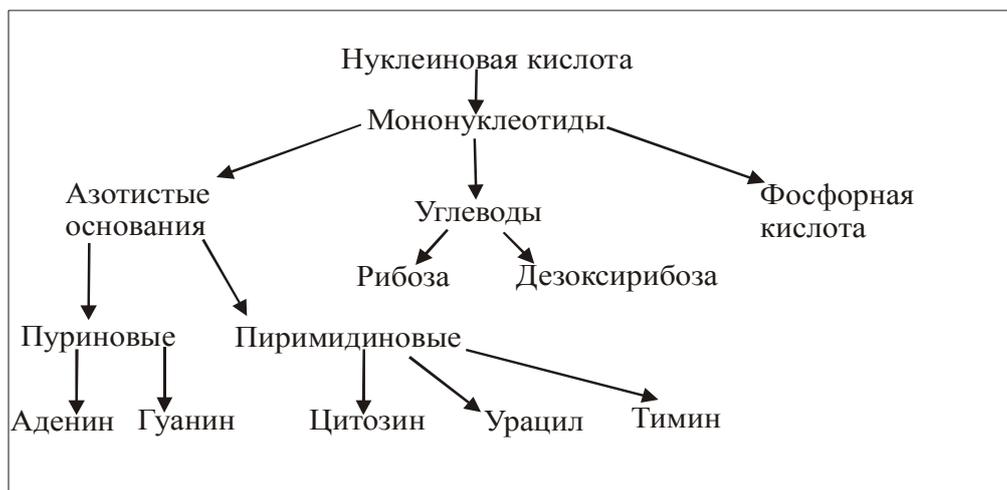
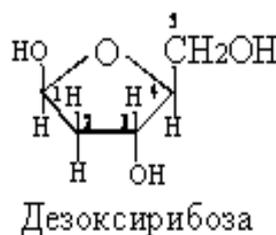
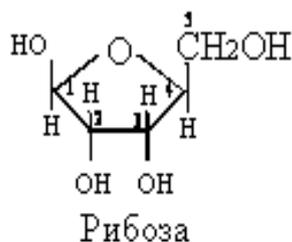


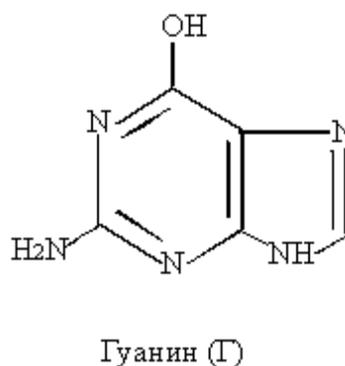
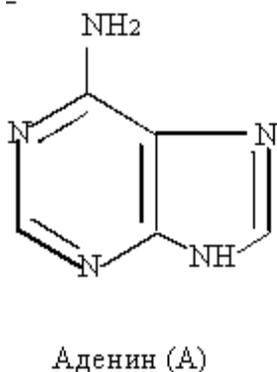
Схема. 2. Составные части нуклеиновых кислот

Строение азотистых основания, нуклеозидов и нуклеотидов

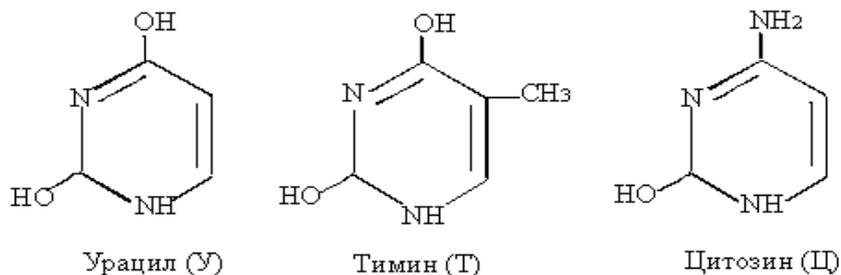
Углеводы в мононуклеотидах представлены пентозами – рибозой и дезоксирибозой. Соответственно тому, какая из пентоз, рибоза или дезоксирибоза, содержится в мононуклеотидах, нуклеиновые кислоты получили названия, соответственно, рибонуклеиновой (РНК) и дезоксирибонуклеиновой (ДНК):



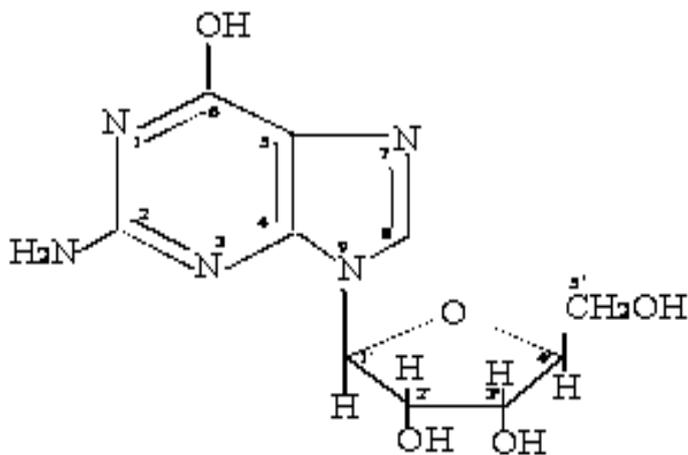
Азотистые основания подразделяют на пуриновые и пиримидиновые. К пуриновым относятся аденин и гуанин, которые обозначаются главными буквами – А и Г:



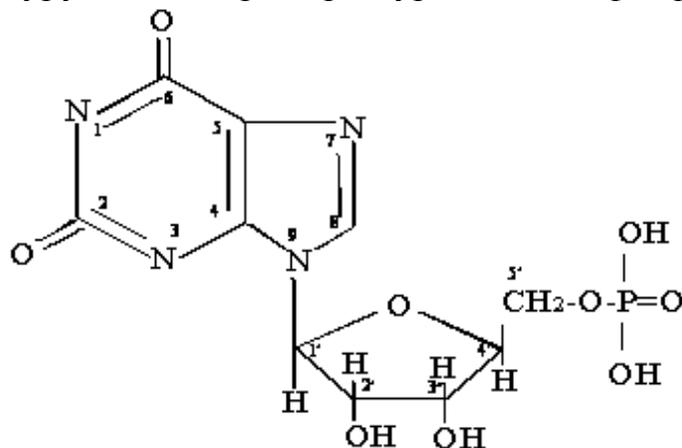
Пиримидиновые основания представлены урацилом (У), цитозином (Ц) и тимином (Т):



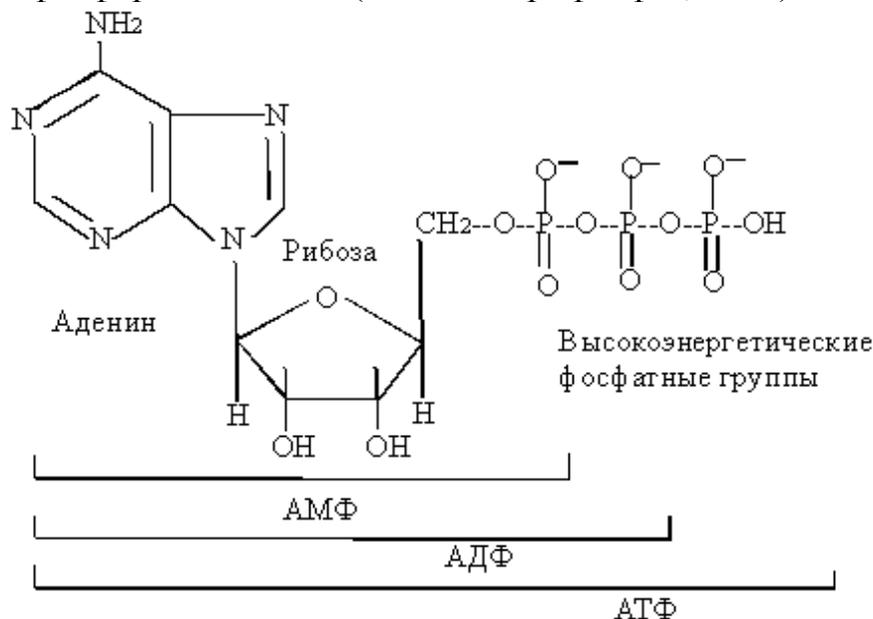
Азотистое основание, соединенное с пентозой N-гликозидной связью, называется *нуклеозидом*. N-гликозидная связь при этом образуется между азотом в положении 1 пиримидиновых оснований или в положении 9 пуриновых оснований и углеродом в положении 1' пентозы, как, например, в гуанозине:



Мононуклеотид образуется путем присоединения остатка фосфорной кислоты к положению углеродного атома 5' пентозы нуклеозида и имеет следующую структуру, как, например, в уридинмонофосфате:



Мононуклеотиды могут иметь в своем составе до трех остатков фосфорной кислоты и в зависимости от этого будут называться моно-, ди- и трифосфонуклеотидами. Например, аденозинмонофосфорная кислота (аденозинмонофосфат, АМФ), аденозиндифосфорная кислота (аденозиндифосфат, АДФ) и аденозинтрифосфорная кислота (аденозинтрифосфат, АТФ):



В связи между вторым и третьим остатками фосфорной кислоты заключено определенное количество энергии. Такая связь называется макроэргической, а соединения с таким типом связи – макроэргическими соединениями, или макроэргами. Все нуклеозидтрифосфаты содержат такую связь и являются макроэргическими.

В таблице 6 приведены названия азотистых оснований и соответствующих нуклеозидов и мононуклеотидов.

Таблица 6

Название составных частей нуклеиновых кислот

Азотистое основание	Нуклеозид	Мононуклеотид
Аденин	Аденозин *	Адениловая кислота, аденозинмонофосфат (АМФ)
Гуанин	Гуанозин	Гуаниловая кислота, гуанозин монофосфат (ГМФ)
Урацил	Уридин	Уридиловая кислота, уридин монофосфат (УМФ)
Тимин	Тимидин	Тимидиловая кислота, тимидинмонофосфат (ТМФ)
Цитозин	Цитидин	Цитидиловая кислота, цитидинмонофосфат (ЦМФ)

Примечание. * – В ДНК присутствуют дезоксинуклеозиды (дезоксиаденозин, дезоксигуанозин, дезоксицитидин).

Нуклеиновые кислоты организма – РНК и ДНК – различаются по составу, структуре, функциям и локализации в клетке. Биологическая роль нуклеиновых кислот заключается в хранении (ДНК) и передаче (РНК) наследственной генетической информации, чем и обусловлена способность организма к самовоспроизведению. ДНК локализуется в ядре клеток в составе хроматина, РНК – в составе рибосом (молекулярных машинах синтеза белка).

ДНК представляет собой длинную цепь, состоящую из многих тысяч мономеров – дезоксирибонуклеотидов. Структура ДНК имеет три уровня организации. Первичная структура (рис. 33) представляет собой последовательное соединение мононуклеотидов при помощи фосфодиэфирной связи между ОН-группой в положении 3' пентозы и остатком фосфорной кислоты в положении 5' пентозы следующего мононуклеотида. При этом в ДНК имеется 3' конец со свободной группой гидроксила дезоксирибозы и 5' свободный конец с остатком фосфорной кислоты.

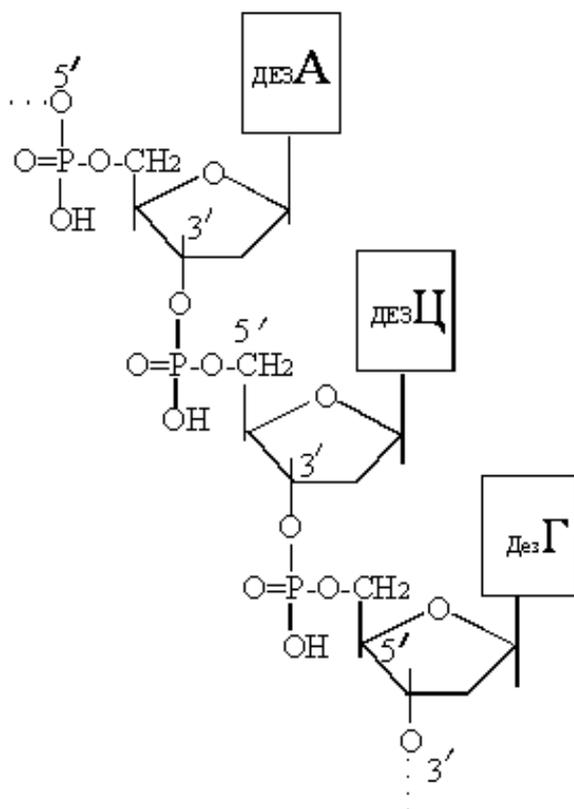


Рис. 33. Первичная последовательность ДНК

Вторичная структура представляет собой спираль, образованную двумя цепями ДНК, каждая из которых направлена в противоположную сторону, – это двунитивая антипараллельная спираль. Выявлено, что азотистые основания разных цепей ДНК образуют пары по принципу *комплементарности* (дополнения), когда определенное пуриновое основание дополняется только определенным пиримидиновым основанием. Так, аденин комплементарен тимину, а гуанин – цитозину (А=Т, Г=Ц). Эти комплементарные пары соединяются между собой при помощи водородных связей. Между А и Т образуется две, а между Г и Ц – три водородные связи (рис. 34).

Третичная структура представляет собой расположение молекулы ДНК в пространстве в виде кольца или другой формы.

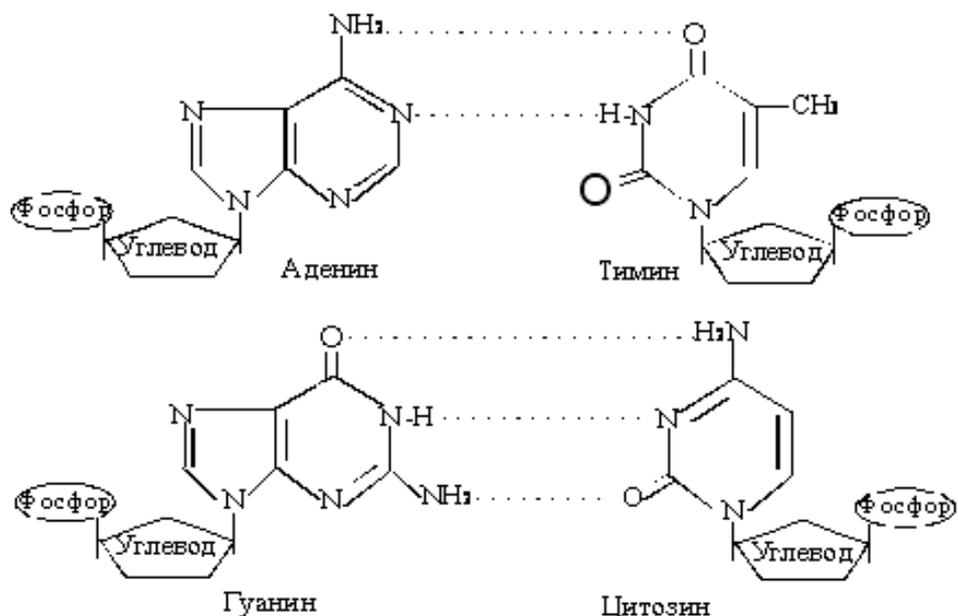


Рис. 34. Водородные связи между азотистыми основаниями при образовании вторичной структуры ДНК

Молекула РНК построена из монорибонуклеотидов, соединенных в одну цепь при помощи 3'-5'-фосфодиэфирной связи (как в ДНК, см. рис. 26). В отличие от ДНК, в РНК вместо тимина присутствует урацил, а вместо дезоксирибозы – рибоза. РНК бывает матричная (информационная) РНК (мРНК, иРНК), транспортная (тРНК) и рибосомальная (рРНК). Информационная РНК – это **одноцепочечная** молекула, **гетерогенная** по размерам, нуклеотидный состав **отражает** нуклеотидный состав ДНК и РНК переносит информацию, закодированную в ДНК, из ядра в цитозоль к месту синтеза белка. Информация об аминокислоте зашифрована в виде кодона (табл. 7).

Таблица 7

Генетический код

AAA – лизин AAГ – лизин AAЦ – аспарагин AAУ – аспарагин	АГА – аргинин АГГ – аргинин АГЦ – серин АГУ – серин	АЦА – треонин АЦГ – треонин АЦЦ – треонин АЦУ – треонин	АУА – изолейцин АУГ – метионин* АУЦ – изолейцин АУУ – изолейцин
ГАА – глутамат ГАГ – глутамат ГАЦ – аспартат ГАУ – аспартат	ГГА – глицин ГГГ – глицин ГГЦ – глицин ГГУ – глицин	ГЦА – аланин ГЦГ – аланин ГЦЦ – аланин ГЦУ – аланин	ГУА – валин ГУГ – валин ГУЦ – валин ГУУ – валин
ЦАА – глутамин ЦАГ – глутамин ЦАЦ – гистидин ЦАУ – гистидин	ЦГА – аргинин ЦГГ – аргинин ЦГЦ – аргинин ЦГУ – аргинин	ЦЦА – пролин ЦЦГ – пролин ЦЦЦ – пролин ЦЦУ – пролин	ЦУА – лейцин ЦУГ – лейцин ЦУУ – лейцин ЦУЦ – лейцин
УАА – стоп** УАГ – стоп** УАЦ – тирозин УАУ – тирозин	УГА – стоп** УГГ – триптофан УГЦ – цистеин УГУ – цистеин	УЦА – серин УЦГ – серин УЦЦ – серин УЦУ – серин	УУА – лейцин УУГ – лейцин УУЦ – фенилаланин УУУ – фенилаланин

Примечание: * – у прокариот в начале транскрибируемой цепи мРНК кодирует молекулу формилметионина, отмечающую инициацию трансляции; ** – стоп-триплет не кодирует аминокислот, а указывает на завершение (остановку) синтеза создаваемой полипептидной цепи.

Свойства генетического кода это специфичность (один кодон – одна а. к.), **вырожденность** (одна аминокислота может кодироваться несколькими триплетами), **линейность, непрерывность, универсальность.**

Транспортная РНК составляет 10—20 % общего количества РНК, ММ 30000, содержит 73—93 нуклеотидов. Идентифицировано более **100 т-РНК**. Вторичная структура представлена в виде **клеверного листа** – состоит из 4 двухцепочечных участков, образующих **3 основные петли** и одну **минорную**, и открытого конца, в котором располагаются оба конца полинуклеотидной цепи. Содержит минорные основания (метилурацил, дигидроурацил). Двухцепочечные области стабилизированы водородными связями, а в периферических кольцах связей нет (рис. 35).

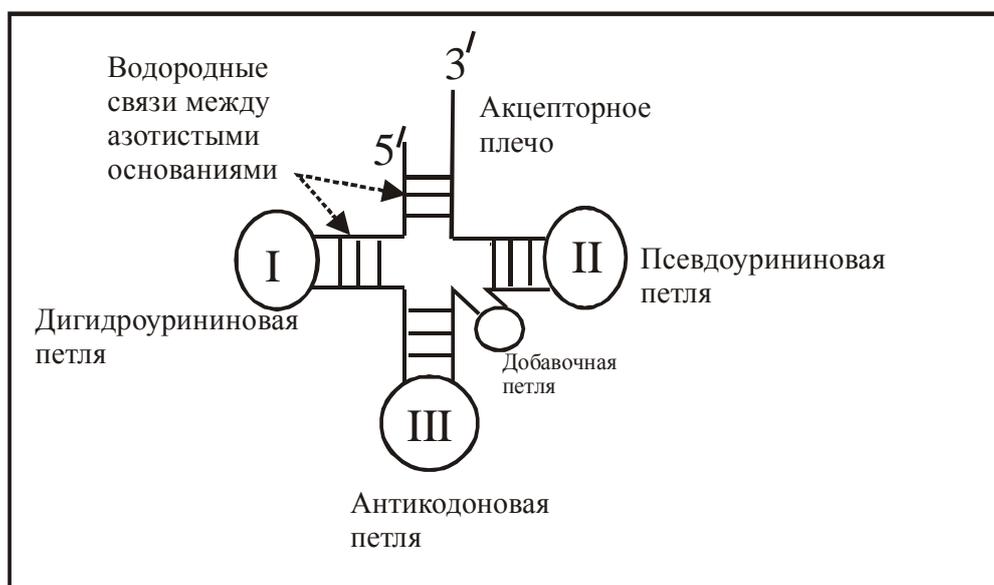


Рис. 35. Вторичная структура т-РНК

Антикодоновая петля комплементарно взаимодействует с соответствующим кодоном матричной РНК (мРНК, см. синтез белка). Дигидроурициловая и псевдоурициловая петли способствуют формированию специфической для тРНК третичной структуры. Акцепторная ветвь ковалентно присоединяет аминокислоту. Третичная структура РНК – расположение вторичной структуры в трехмерном пространстве. Как образно говорят биохимики, третичная структура т-РНК представлена в виде «локтевого сгиба» (рис. 36), L-образной формы (или Г-образной формы).

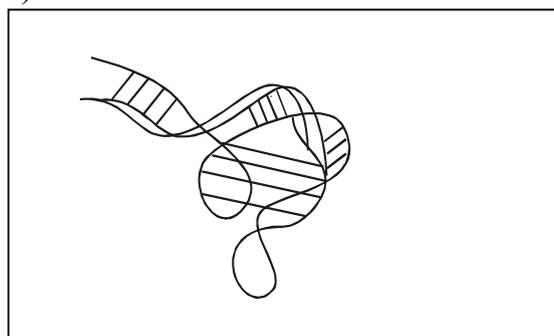


Рис. 36. Третичная структура РНК

Рибосомная РНК связана с белками и присутствует в виде трех компонентов с коэффициентами седиментации **5S**, **16—18S** и **23—28S**. В смеси эти белки ассоциируются с образованием тяжелой и легкой субъединиц рибосом. Для самосборки необходим Mg^{2+} в $5 \cdot 10^{-5}$ М. Белки 50S субъединицы – основные (аргинин, лизин) полипептиды с ММ 10—60 кДа состоят из 1/3 белка, 2/3 РНК. Белки 30S субъединицы – кислые полипептиды (дикарбоновые аминокислоты и аланин) состоят из 1/3 белка, 2/3 рРНК (табл. 8).

Таблица 8

Виды рРНК, входящих в состав рибосом

Прокариоты		Эукариоты	
Большая субъединица 50S	Малая субъединица 30S	Большая субъединица 60S	Малая субъединица 40S
5S рРНК 23S рРНК	16S рРНК	5S рРНК 5,8S рРНК 28S рРНК	18S рРНК
Полипептид 34 а. к.	Полипептид 21а. к.	Полипептид 40 а. к.	Полипептид 33 а. к.

У эукариот гены, кодирующие 18 и 28S, чередуются и тесно связаны, а 5S рРНК – разбросаны по всему геному. Биосинтез и созревание рибосом включает следующие 3 этапа:

1. Синтез прорибосомной РНК в ядрышковом организаторе.
2. Соединение РНК с белками в ядре или цитозоле.
3. Ассоциация субъединиц в цитозоле.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выберите один или несколько правильных ответов.

1. К ПУРИНОВЫМ АЗОТИСТЫМ ОСНОВАНИЯМ ОТНОСИТСЯ

- 1) аденин
- 2) тимин
- 3) цитозин
- 4) гуанин

2. К ПИРИМИДИНОВЫМ АЗОТИСТЫМ ОСНОВАНИЯМ ОТНОСИТСЯ

- 1) аденин
- 2) тимин
- 3) гуанин
- 4) цитозин

3. НУКЛЕОЗИД – ЭТО

- 1) азотистое основание + остаток фосфорной кислоты
- 2) азотистое основание + сахар
- 3) азотистое основание + сахар + остаток фосфорной кислоты
- 4) азотистое основание

4. НУКЛЕОТИД – ЭТО

- 1) азотистое основание + остаток фосфорной кислоты
- 2) азотистое основание + сахар
- 3) азотистое основание + сахар + остаток фосфорной кислоты
- 4) модифицированное азотистое основание

5. В СОСТАВ ДНК ВХОДЯТ

- 1) аденин + дезоксирибоза + остаток фосфорной кислоты
- 2) тимин + рибоза + остаток фосфорной кислоты
- 3) урацил + рибоза + остаток фосфорной кислоты
- 4) гуанин + дезоксирибоза + остаток фосфорной кислоты

6. В СОСТАВ РНК ВХОДЯТ

- 1) аденин + дезоксирибоза + остаток фосфорной кислоты
- 2) тимин + рибоза + остаток фосфорной кислоты
- 3) урацил + рибоза + остаток фосфорной кислоты
- 4) гуанин + сирибоза + остаток фосфорной кислоты

7. К АЗОТИСТЫМ ОСНОВАНИЯМ ОТНОСЯТСЯ

- 1) аденин
- 2) цитидин-5 монофосфат
- 3) гуанозин
- 4) цитозин
- 5) аденозин
- 6) уридин
- 7) тимидин-5 монофосфат

8. К НУКЛЕОЗИДАМ ОТНОСЯТСЯ

- 1) аденин
- 2) цитидин-5 монофосфат
- 3) гуанозин
- 4) цитозин
- 5) аденозин
- 6) уридин
- 7) тимидин-5 монофосфат

Тема 5. МАТРИЧНЫЕ БИОСИНТЕЗЫ

Синтез ДНК

Для синтеза ДНК требуются азотистые основания, сахар и фосфорная кислота. Сначала рассмотрим процесс синтеза азотистых оснований.

А) Синтез пуринов. Идет в десять стадий. Синтез начинается с рибозо-5-фосфата, на котором строится пуриновое кольцо. Происхождение атомов пуринового кольца показано на рисунке 37.

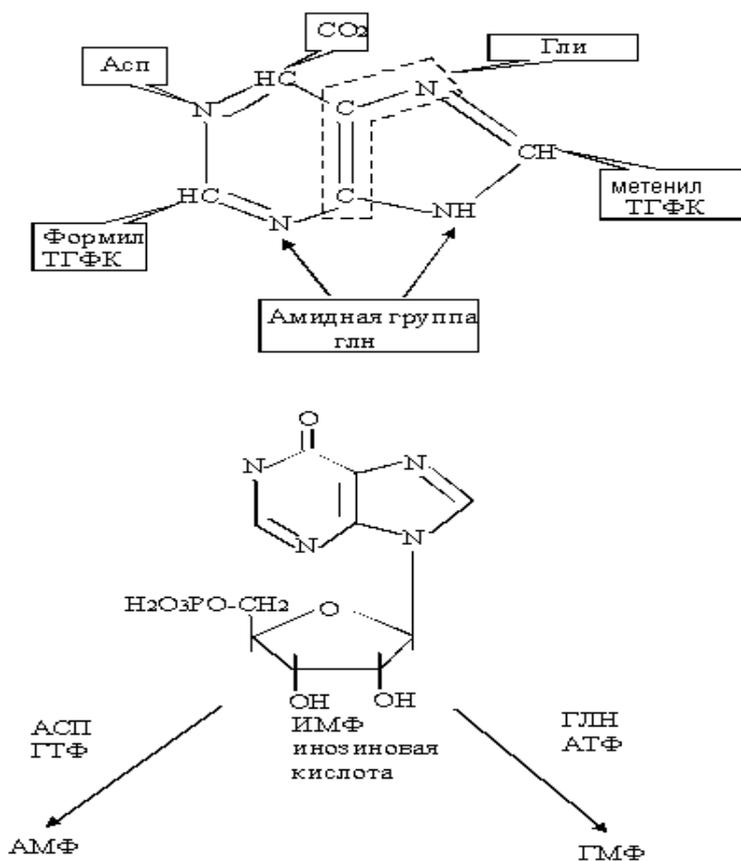


Рис. 37. Схема синтеза пуринов

Для синтеза пуринов в качестве исходных продуктов используются углекислый газ, азот аспартата, глутамина, глицин, формил-, метенил-тетрагидрофолиевая кислота (ТГФК) как переносчик одноуглеродных фрагментов. Промежуточным продуктом является инозиновая кислота (инозимонофосфат, ИМФ).

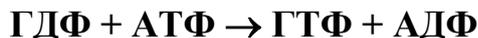
Из инозиновой кислоты синтезируется аденозинмонофосфат (АМФ) в результате присоединения аминогруппы от аспарагиновой кислоты. Гуанозинмонофосфат (ГМФ) также синтезируется из инозиновой кислоты, присоединяя аминогруппу от глутамина. Реакции синтеза идут с затратой АТФ и ГТФ. При образовании пуриновых нуклеотидов на синтез используется ГТФ. На синтез пиримидиновых нуклеотидов используется АТФ. Перекрестное использование пуриновых нуклеозидтрифосфатов на образование конечных продуктов синтеза

помогает поддерживать в клетках баланс адениловых и гуаниловых нуклеотидов.

Образование нуклеозидтрифосфатов происходит в результате киназной реакции. Так аденилаткиназа катализирует реакцию: $АМФ + АТФ \rightarrow 2АДФ$

Превращение АДФ в АТФ происходит, в основном, за счет окислительного или субстратное фосфорилирования.

Взаимопревращение нуклеозиддифосфатов в нуклеозидтрифосфаты осуществляется соответствующими киназами. Например:



Существует «запасной» путь синтеза пуринов, который заключается в повторном использовании (реутилизации) азотистых оснований и нуклеозидов. Нуклеозиды могут повторно фосфорилироваться, образуя нуклеозидмонофосфаты за счет переноса фосфатного остатка АТФ на соответствующий субстрат. По этому пути азотистые основания реагируют с фосфорибозилдифосфатом с образованием нуклеозидмонофосфатов. АМФ при этом образуется из аденина и фосфорибозилдифосфата под действием фермента аденинфосфорибозилтрансферазы. ГМФ образуется из гипоксантина или гуанина под действием ферментов гипоксантинфосфорибозилтрансферазы или гуанинфосфорибозилтрансферазы, соответственно. В результате образуется ИМФ, но этот путь гораздо менее энергозатратен, чем синтез *de novo*.

Генетический дефект ферментов запасного пути (гипоксантин- или аденин(гуанин)-фосфорибозилтрансферазы) лежит в основе развития заболевания Леша-Нихана. При котором уменьшается повторное использование пуриновых оснований и они превращаются в мочевую кислоту. Заболевание сцеплено с X-хромосомой и проявляется только у мальчиков. У детей с данной патологией в раннем возрасте проявляются тофусы, уратные камни в мочевыводящих путях и серьезные неврологические отклонения, сопровождающиеся нарушениями речи, церебральными параличами, снижением интеллекта, склонностью к нанесению себе увечий (повреждение губ, языка, пальцев и т. д.). При отсутствии лечения больные погибают в возрасте до 10 лет из-за нарушения функции почек.

Б) Синтез пиримидинов. Протекает в несколько стадий. На первой стадии (рис. 38, 1) происходит образование *карбамоилфосфата*. Фермент, катализирующий эту реакцию, называется *карбамоилфосфатсинтетаза II*. В отличие от карбамоилфосфатсинтетазы I (см. синтез мочевины), это цитозольный фермент. Исходными веществами для синтеза пиримидинов являются углекислый газ, глутамин (его аминогруппа). Реакция идет с затратой 2 молекул АТФ.

На второй стадии (рис. 38, 2) карбамоилфосфат конденсируется с аспаратом (фермент *аспартаткарбамоилтрансфераза*) образуется карбамоиласпарат. Затем происходит замыкание цикла путем отщепления воды под действием фермента дигидрооротазы и образуется дигидрооротовая кислота

Дигидрооротовая кислота окисляется до *оротовой* кислоты (рис. 38, 3, фермент *дигидрооротатоксидидаза*, НАД-зависимый). Оротовая кислота – это витаминоподобное вещество. Далее происходит присоединение к оротовой

кислоте рибозы из фосфорибозилпирофосфата (на рисунке не указано) и образуется *оротидиловая кислота*.

Из оротидиловой кислоты путем *декарбоксилирования* образуется уридин-монофосфат (рис. 38), который может превращаться в уридинтрифосфат и цитозинтрифосфат, присоединяя аминогруппу от глутамина.

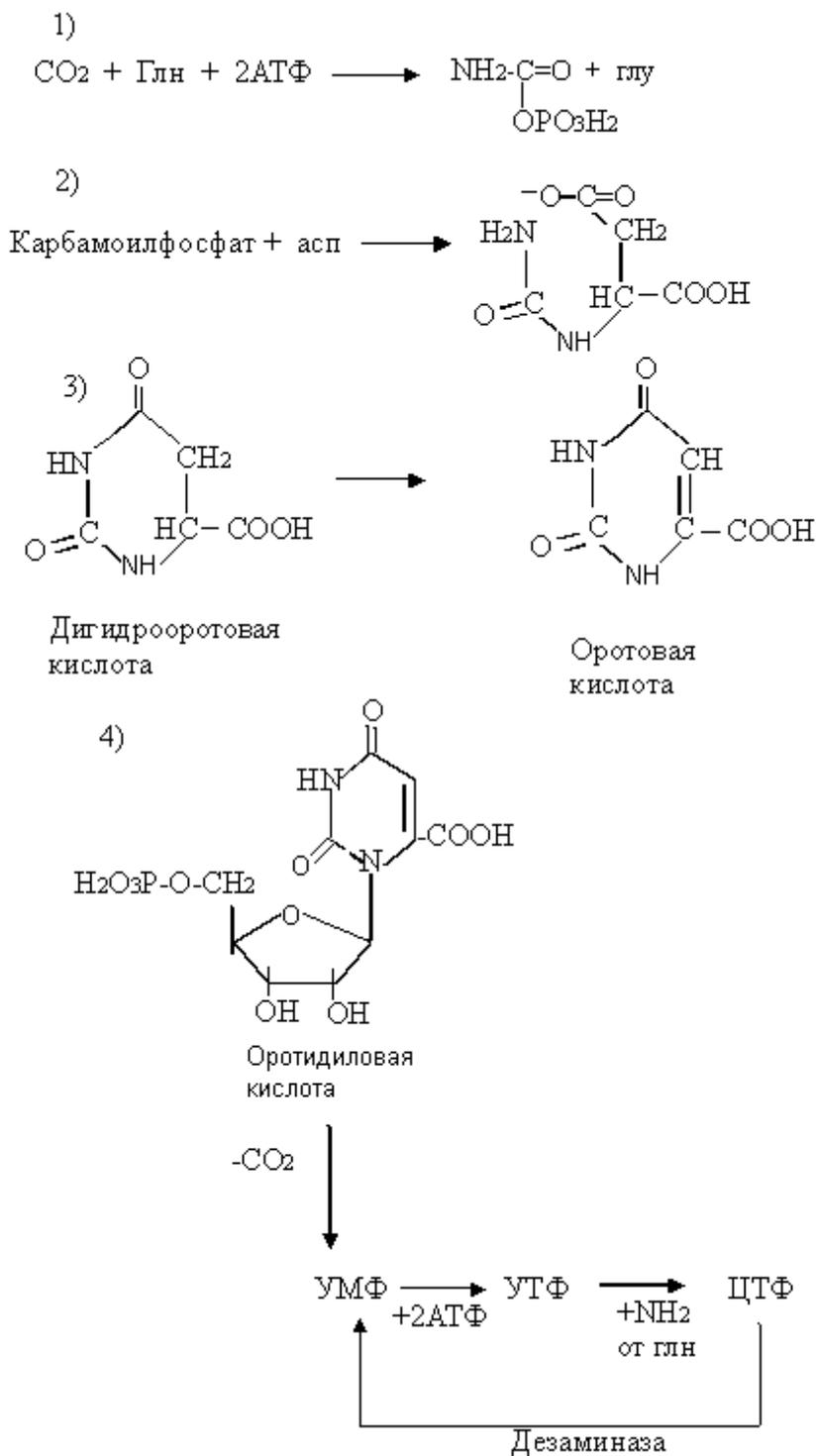


Рис. 38. Схема синтеза пиримидинов

Существует «запасной» путь синтеза пиримидинов из имеющихся в клетке пиримидинов и нуклеозидов:

Урацил + рибозо-1-фосфат → уридин + H_3PO_4

ЦМФ + H_2O → УМФ + NH_3

Нуклеозиды → нуклеотиды

Регуляторный фермент синтеза пиримидинов – **аспартаткарбамоилтрансфераза**. Состоит из 6 каталитических и 6 регуляторных субъединиц. Регуляция осуществляется по типу отрицательной обратной связи. Когда ЦТФ накапливается, он присоединяется к регуляторной субъединице, изменяет конформацию фермента, превращая его в неактивную форму. АТФ препятствует действия ЦТФ.

Снижение активности ферментов синтеза пиримидинов сопровождается развитием патологических состояний. Одним из таких состояний является оротацидурия. Оротацидурия – это выделение с мочой больших количеств оротовой кислоты. Причина – недостаток фермента образования и декарбоксилирования оротидиловой кислоты (УМФ-синтетаза). Образуется мало УМФ, принцип обратной связи не срабатывает, и еще больше стимулируется образование оротата. Поскольку в эмбриогенезе от образования пиримидинов *de novo* зависит обеспечение синтеза ДНК, то жизнь плода невозможна при полном отсутствии фермента УМФ-синтетаза. Низкая активность фермента приводит к развитию мегалобластной анемии, ее диагностируют у детей на том основании, что она не поддается лечению препаратами фолиевой кислоты. Недостаточность синтеза пиримидиновых нуклеотидов сказывается на интеллектуальном развитии, двигательной способности, сопровождается нарушениями работы сердца и ЖКТ. Нарушается формирование иммунной системы, повышается чувствительность к различным инфекциям. Оrotовая кислота не токсична. Клинические проявления связаны с «пиримидиновым голодом». Для лечения болезни применяют уридин, который по «запасному» пути превращается в УМФ.

Уридин + АТФ → УМФ + АДФ

Из УМФ могут синтезироваться все остальные пиримидиновые нуклеотиды и, по принципу отрицательной обратной связи, снижается синтез оротовой кислоты.

Кроме генетических дефектов оротацидурия может наблюдаться:

- При гипераммониемии, вызванной дефектом ферментов (особенно второго) орнитинового цикла. В этом случае карбамоилфосфат, который должен пойти на синтез мочевины, выходит в цитозоль и используется на образование пиримидиновых нуклеотидов.

- При лечении подагры аллопуринолом, так как его метаболиты ингибируют декарбоксилирование оротидиловой кислоты.

в) Синтез дезоксирибонуклеотидов. Дезоксирибонуклеотиды, кроме тимидиловых, синтезируются из рибонуклеотидов путем прямого восстановления ОН-группы у второго углеродного атома рибозы до дезоксирибозы. Реакцию катализирует *рибонуклеотидредуктазный комплекс*, в который входят белок **тиоредоксин**, ферменты **рибонуклеотидредуктаза**, **тиоредоксиредуктаза**. Донором атомов водорода служит тиоредоксин, имеющий две SH-группы. Тиоредоксин окисляется с образованием дисульфидного мостика. Тиоредоксинре-

дуктаза катализирует восстановление окисленного тиоредоксина с использованием НАДФН. Этим способом синтезируются дАДФ, дГДФ, дУДФ, дЦДФ.

Биосинтез тимидиловых нуклеотидов идет из дУМФ. Донором метильной группы служит метилен-тетрагидрофолат – кофермент тимидилатсинтетазы. С помощью этого кофермента в молекулу дУМФ включается метиленовая группа и восстанавливается в метильную, используя два атома водорода от тетрагидрофолата.

дУМФ образуется дефосфорилированием дУДФ или гидролитическим дезаминированием дЦМФ.

Аналоги пуринов и пиримидинов и их нуклеозиды нашли применение в качестве антибактериальных, противовирусных и химиотерапевтических средств. Например, 5-фторурацил – аналог урацила – используется как противоопухолевый препарат. Превращаясь в организме в нуклеозиддифосфат (запасной путь), он восстанавливается в дезоксипроизводное, блокирует тимидилатсинтетазу и синтез дТМФ прекращается.

Процесс **синтеза ДНК** называется **репликацией**. Репликация ДНК идет полуконсервативным методом, т. е. дочерняя ДНК содержит одну новую нить и одну старую, материнскую нить. Для синтеза двухцепочной ДНК используется одна из нитей ДНК, на которой, согласно принципу комплементарности, настраивается вторая цепь. При этом напротив аденина всегда расположен тимин, а напротив гуанина – цитозин. Репликация протекает с помощью специфических ферментов. Первый этап это раскручивание ДНК. Фермент хеликаза расплетает короткие участки ДНК. На гидролиз связи между азотистыми основаниями затрачивается энергия гидролиза 2АТФ до 2АДФ. Затем к каждой цепи присоединяется ДНК-связывающий белок. Благодаря этому цепи ДНК становятся доступными для репликативной системы.

Подсчитано, что деспирализация ДНК должна приводить к вращению всей хромосомы со скоростью 4500 об/мин. Однако этого не происходит, потому что раскручивается малый участок, за счет кратковременного разрыва и восстановления одной из цепей ДНК, под действием фермента **топоизомеразы** (релаксирующий фермент). У прокариот деспирализацию ДНК осуществляет фермент **гираза**, которая дополнительно закручивает ДНК в направлении, благоприятствующем расплетению ДНК в районе репликативной вилки.

Репликация катализируется специфическими ферментами – **ДНК-полимеразами**. У прокариот известно три вида ДНК-полимераз I, II, III.

Для репликации необходимы:

1. Все четыре вида дезоксирибонуклеозидтрифосфатов.
2. Mg^{2+} .
3. Денатурированная ДНК.
4. РНК-затравка.

ДНК-полимераза III обладает следующими видами активности:

1. Полимеразная – присоединение нуклеотидов с 3' ОН-конца, т. е. удлинение цепи в направлении 5'-3'.
2. Гидролиз с 3'ОН-конца.

3. Гидролиз с 5'ОН-конца. ДНК-полимераза способна исправлять свои ошибки. Этот фермент называют еще репараза.

Репликация у прокариот идет следующим образом. ДНК зависима-РНК-полимераза синтезирует комплементарную РНК-затравку (праймер), далее присоединяется ДНК полимераза III и синтезирует цепь ДНК в направлении 5'-3'. Затем ДНКполимераза I убирает РНК-затравку и на ее месте синтезирует ДНК. Реплицируются одновременно две нити, только одна является ведущей, а другая – запаздывающей. По второй нити синтез идет в виде небольших фрагментов (фрагменты Оказаки), которые потом сшиваются ДНК-лигазой.

У эукариот пять видов полимераз:

- α -, δ -полимеразы – для репликации ядерной ДНК;
- γ -полимераза – для репликации м/х ДНК;
- β -, ϵ -полимеразы – для репарации (восстановления повреждений) ДНК.

Этапы репликации у эукариот. ДНК-полимераза α синтезирует праймер из 8–10 нуклеотидов, затем присоединяется ДНК-полимераза δ (дельта). Праймеры удаляются ДНК-полимеразой β . По второй цепи синтез ведут ДНК-полимеразы α и ϵ .

Следует отметить, что ДНК-полимеразная система оставляет недореплицированными 3' концы материнских цепей, т. е. новые цепи оказываются укороченными с 5' концов. Это происходит потому, что ДНК полимераза не может действовать с нуля, она лишь удлиняет 3' конец имеющегося полинуклеотида. Укорочение ДНК от деления к делению может привести к ее исчезновению. Однако этого не происходит благодаря наличию специальных механизмов. Один из таких механизмов заключается в том, что в ДНК присутствуют теломерные концы – это гексануклеотидные последовательности, не несущие генетической информации: (5) ГГТТАГ(3)

Теломерные отделы ДНК включают тысячи указанных теломерных повторов. Их общая протяженность на одном конце ДНК в клетках эмбриона человека составляет 10–15 тысяч нуклеотидов. Так как они не несут генетической информации, то потеря части повторов не отражается на функционировании генома. Таким образом, теломеры выполняют роль своеобразного буфера.

Еще один способ устранить недорепликацию – это достроить недостающий участок. Это делает специальный фермент теломераза. Механизм ее действия оригинален. Вместо того чтобы достраивать дочерние участки, она удлиняет материнскую цепь. К 3' концу родительской цепи теломераза присоединяет несколько десятков или сотен теломерных повторов. Удлиненная старая цепь становится матрицей для образования еще одного фрагмента. В итоге конец двухцепочечной ДНК становится длиннее на серию теломерных повторов.

Проблема теломеров и теломераз актуальна при старении и регуляции опухолевого роста. Предполагают, что потеря теломерных повторов и недорепликация ДНК способствуют старению организма. Большое количество теломер или высокая активность теломеразы способствует опухолевому росту. Было подсчитано, сколько делений может претерпевать ДНК разных организмов. Количество делений подразумевает продолжительность жизни, и было названо

«лимитом Хейфлика» по автору, впервые открывшему это явление. Предполагают, что по числу делений, которые могут проходить клетки эмбриона человека, минимальная продолжительность жизни человека должна составлять 100 лет.

Синтез РНК

Синтез РНК (**транскрипция**) использует в качестве матрицы нить ДНК, на которой, по принципу комплементарности, достраиваются соответствующие азотистые основания (только вместо тимина встраивается урацил).

Транскрипция в отличие от репликации – процесс избирательный, так как считывается не вся информация с ДНК, а отдельные гены или группа генов. РНК выполняет функцию переноса генетической информации из ядра в цитоплазму. Для транскрипции требуется фермент **ДНК-зависимая РНК-полимераза**. Для работы этого фермента необходимы:

1. Четыре вида рибонуклеозидтрифосфата.
2. Mg^{2+} .
3. ДНК-матрица.

Временно образуется гибрид ДНК-РНК, который существует кратковременно, и РНК отделяется.

У эукариот обнаружены три вида РНК-полимераз:

1. РНК полимеразы I – находится в ядрышке и транскрибирует рибосомальную РНК (рРНК, входит в состав рибосом).
2. РНК полимеразы II – осуществляет синтез иРНК.
3. РНК полимеразы III – синтез тРНК и 5SpРНК.

Инициация синтеза начинается с «узнавания» полимеразой промоторного сайта (не менее 25 нуклеотидов от начала матрицы). Промотор (примерно 40 нуклеотидов) ограничен ТАТА- и СААТ-боксами, узнаваемых соответствующими белками – регуляторами начала транскрипции. Для формирования транскрипционной вилки (раскручивание одного витка спирали ДНК-матрицы) к **ТАТА-боксу** присоединяется белковый фактор. РНК-полимераза начинает синтез пре-РНК, после присоединения 8–10 нуклеотидов σ -субъединица фермента (узнающая промотор) отсоединяется. При достижении РНК-полимеразой сайта терминации белковый фактор терминации освобождает пре-РНК из комплекса с ДНК-матрицей. К РНК-полимеразе может вновь присоединиться σ -субъединица и фермент вновь начнет транскрипцию с соответствующего промотора.

иРНК синтезируется в виде гетерогенной ядерной РНК (гяРНК). При сплайсинге из гяРНК вырезаются интроны – последовательности, не несущие информацию. А экзоны стабилизируются малыми ядерными РНК (мяРНК). Зрелая РНК выходит из ядра. Для этого она связывается с двумя специальными белками, которые проводят РНК через поры мембраны. Процессинг (созревание) также включает:

- Кэпирование – на 5' конце присоединяется нуклеотиддифосфат от ГТФ, затем гуанин метилируется. Образуется кэп (шапочка). Кэп защищает РНК от действия экзонуклеаз и необходим для инициации синтеза белка.

- Модификация 3'-конца, на котором достраивается поли-А хвост, что обеспечивает выход иРНК из ядра и замедляет ее гидролиз в цитоплазме.

Ингибирование транскрипции антибиотиками

Существует два способа ингибирования транскрипции:

1. Связывание с РНК-полимеразой, что приводит к инактивации фермента. К этому виду относятся рифампицин, который ингибирует РНК-полимеразу прокариот, стрептомицин, аманитин (токсин бледной поганки), связывает РНК-полимеразы II эукариот и блокирует синтез мРНК.

2. Связывание ДНК-матрицы. Например, актиномицин Д нековалентно связывается путем внедрения внутрь дуплекса между основаниями Г и Ц, что приводит к блокированию продвижения РНК-полимеразы.

Синтез белка

Синтез белков из аминокислот происходит в рибосомах клеток ферментативным путем в соответствии с информацией, заложенной в ДНК (рис. 39).

Весь процесс синтеза белков можно подразделить на *три основных этапа*.

На первом этапе, *транскрипции*, происходит синтез молекул информационных РНК (иРНК) на матричной ДНК. и-РНК поступают в рибосомы. Таким путем происходит передача информации о строении синтезируемого белка на рибосомы.

Второй этап, *рекогниция* («узнавание»), заключается в активации и связывании аминокислот, необходимых для синтезируемых полипептидных цепей белка, со специфическими транспортными РНК и доставке их в таком виде в рибосомы.

Третий этап, *трансляция* («перевод»), состоит в переводе нуклеотидной последовательности и-РНК в аминокислотную последовательность полипептидной цепи в процессе синтеза белка на рибосоме.

Активация аминокислот заключается в присоединении аминокислоты на т-РНК.

Аминокислота + тРНК + АТФ → Аминоацил-тРНК + АМФ + пирофосфат

Реакция идет в две стадии с образованием промежуточного продукта аминоациладенилата и катализируется ферментом **аминоацил-тРНК-синтетазой**. Аминоацил-тРНК-синтетазы – высокоспецифичные ферменты, способны находить соответствующую аминокислоту, а в случае необходимости – исправлять свои ошибки. Предполагают, что у этих ферментов есть четыре центра:

1. Для аминокислоты.
2. Для тРНК.
3. Для АТФ.

4. Для H_2O , в случае присоединения неправильной кислоты, она гидролизуется и присоединяется правильная.

тРНК обладает **адапторной** по отношению к иРНК и **акцепторной** – по отношению к аминокислоте функциями.

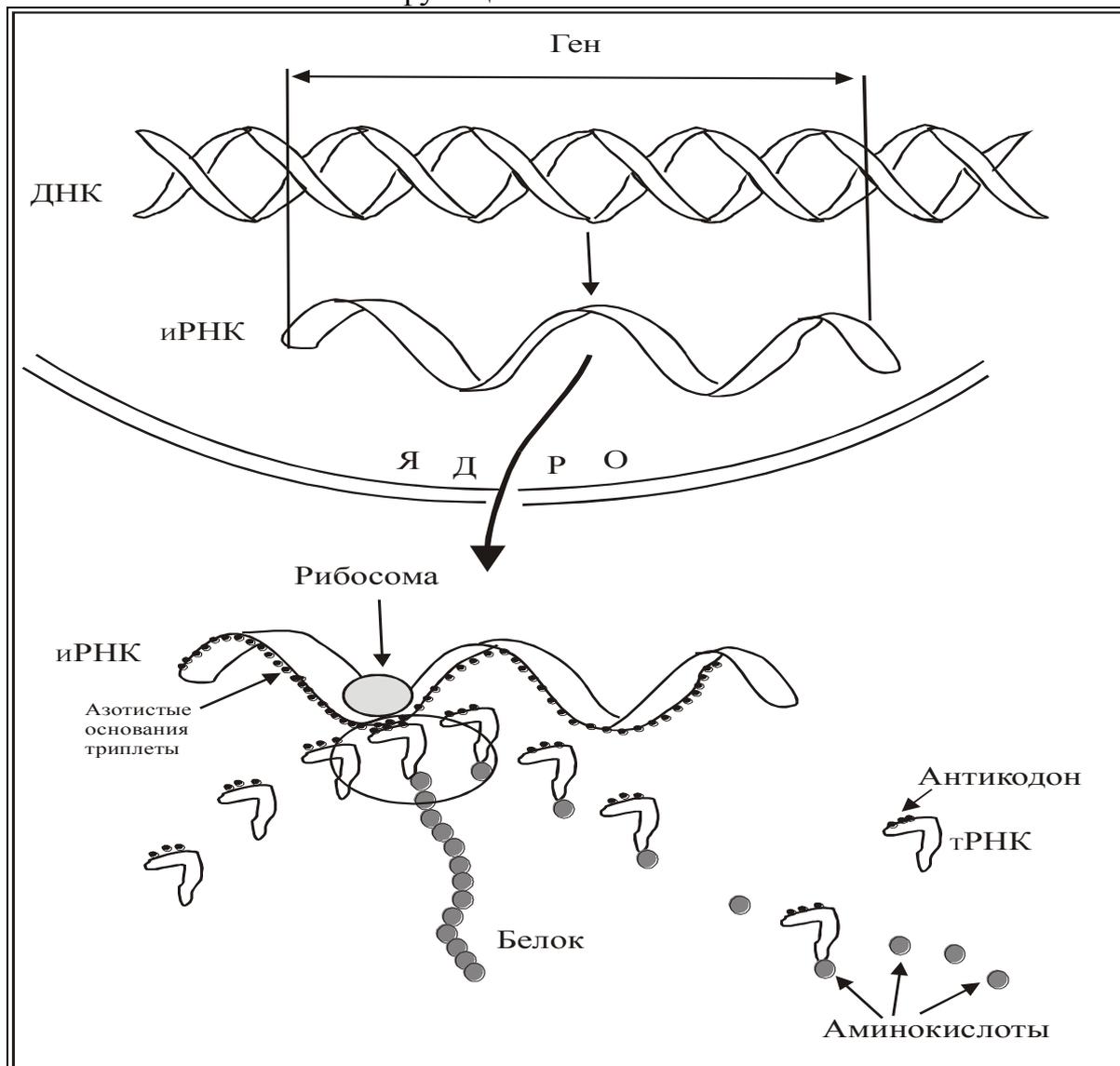


Рис. 39. Синтез белка

Трансляция

Трансляция – перевод языка нуклеиновых кислот на язык аминокислот, входящих в состав белка. Синтез полипептидной цепи идет в три стадии: инициация, элонгация, терминация.

А. Инициация. Для процесса инициации синтеза полипептидной цепи требуется:

1. мРНК.
2. Формилметионин-тРНК (для прокариот) или мет-тРНК (для эукариот).
3. Малая и большая субъединицы рибосом.
4. ГТФ, Mg^{2+} .
5. Иницирующие факторы 1, 2, 3 (ИФ-1, 2, 3).

Фактор инициации 3 соединяется с малой субъединицей рибосомы и препятствует ее ассоциации с большой субъединицей. иРНК связывается с малой

субъединицей, при этом иницирующий кодон АУГ связывается на уровне пептидильного центра (П-центр). Затем присоединяется иницирующая мет-тРНК, которая через П-центр большой субъединицы связывает и ее. Процесс идет с участием ИФ-2 и ГТФ. При связывании большой субъединицы ГТФ дает энергию, гидролизуется до ГДФ, одновременно ИФ-3 и ИФ-2 покидают рибосому. ИФ-1 способствует новой зарядке ИФ-2 путем присоединения к нему очередной молекулы ГТФ.

Б. Элонгация. Для процесса элонгации полипептидной цепи требуется:

1. Рибосома.
2. Аминоацил-тРНКт (aa-тРНК).
3. Факторы элонгации Tu, Ts, G.
4. Пептидилтрансфераза.

Aa-т-РНК связывается с ацильным центром (А центр) рибосомы. Фактор элонгации Tu (подобен ИФ-2) образует комплекс с ГТФ и aa-т-РНК. При связывании тРНК с А-центром ГТФ гидролизуется до ГДФ, который освобождается вместе с Tu. Факторы Tu и Ts обменивают ГДФ на ГТФ и связывают очередную aa-тРНК.

Пептидилтрансфераза большой субъединицы рибосом синтезирует пептидную связь, перенося иницирующую аминокислоту из П-центра на аминокислоту, находящуюся в А-центре.

Далее происходит транслокация (перемещение) рибосомы в направлении 3' конца мРНК на один кодон при участии фактора G (транслоказы). При этом дипептид перемещается в П-участок, а А-участок освобождается и готов принять следующую aa-тРНК.

В. Терминация. Процесс продолжается до тех пор, пока в А-участок не попадет терминальный кодон: УАА, УАГ, УГА. Процесс требует присутствия факторов терминации – рилизинг-факторы 1, 2, 3. Фактор 1 отщепляет пептид от мРНК, фактор 2 отделяет тРНК от П-участка, а фактор 3 диссоциирует рибосому на субъединицы.

Образующийся белок после отделения от рибосомы должен сформироваться в характерную для него пространственную структуру. *Сворачивание полипептидной цепи в правильную трехмерную структуру называется фолдинг.* Фолдинг происходит на основе информации, заложенной в первичной последовательности белка.

Последовательность фолдинга:

1. Случайный клубок.
2. Предшественник расплавленной глобулы – начало образования вторичной структуры.
3. Расплавленная глобула – уже есть вторичная структура, начинает скручиваться третичная.
4. Нативный белок – полностью сформирована пространственная структура.

Существенное значение в фолдинге белков имеет феномен кооперативности: образование одной правильной связи резко ускоряет замыкание других. Приведем некоторые расчеты. Пусть белок включает 100 аминокислот и натив-

ная конформация включает образование 50 пар строго определенных связей. Число возможных комбинаций попарных взаимодействий равно произведению нечетных чисел до 100. В данном примере этих комбинаций должно быть $3 \cdot 10^{78}$. Если в секунду перебирается 10^{13} комбинаций (данные литературы), то среднее время поиска заняло бы $4,5 \cdot 10^{57}$ лет. При эффекте кооперативности требуется 10^{-5} сек для образования хотя бы одной правильной связи и полный фолдинг белков занимает 10^{-3} сек или минуту.

Для небольших белков (например, рибонуклеаза) фолдинг идет самопроизвольно. Для больших белков требуются специальные белки-шапероны или ферменты – фолдазы.

Среди ферментов фолдаз известно всего два: протеиндисульфидизомераза (образует SS-связи) и пептидилпролилизомераза – делает повороты пептидной цепи, переход радикала пролина из транс-конформации в цис и обратно.

Шапероны – специальные белки, препятствующие преждевременному сворачиванию белка. В переводе означают «пожилая дама, сопровождающая молодую девушку на балах».

Регуляция трансляции

Существуют вещества, которые могут нарушать процесс трансляции. Приведем некоторые примеры:

- Пуромицин из плесневого гриба похож на 3' конец аа-тРНК, прерывает элонгацию, замещая собой аа-тРНК и приводит к образованию пептидилпуромицина.
- Тетрациклины блокируют А-участок.
- Эритромицин – связывается с большой субъединицей рибосом, ингибирует транслокацию.
- Дифтерийный токсин ингибирует фактор элонгации.
- Левомецетин связывается с большой субъединицей, ингибирует пептидилтрансферазу.
- Интерфероны индуцируют синтез протеинкиназ, которые фосфорилируют ФИ-2, в результате чего он теряет свою активность.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выберите один или несколько правильных ответов.

1. ДЛЯ СИНТЕЗА ДНК НЕОБХОДИМ

- 1) dATФ
- 2) dADФ
- 3) dAMФ
- 4) ATФ

2. ДЛЯ СИНТЕЗА РНК НЕОБХОДИМЫ

- 1) ATФ
- 2) ADФ
- 3) AMФ
- 4) ATФ

3. ДЛЯ ЭУКАРИОТ ИНИЦИИРУЮЩЕЙ АМИНОАЦИЛ-ТРНК ЯВЛЯЕТСЯ

- 1) метионин -т-РНК
- 2) формилметионин-тРНК
- 3) аланин-тРНК
- 4) серин-тРНК

4. АМИНОАЦИЛ-ТРНК-СИНТЕТАЗА

- 1) связывает аминоксил-тРНК с рибосомой
- 2) активирует аминокислоту с помощью АТФ
- 3) связывает аминокислоту с тРНК
- 4) образует пептидные связи между аминокислотами
- 5) переносит аминоксил-тРНК в рибосомы

5. ПРОЦЕСС РЕКОГНИЦИИ – ЭТО

- 1) включение рибосомы в синтез белка
- 2) активация аминокислот
- 3) активация т-РНК
- 4) узнавание и выбор аминокислот
- 5) связывание т-РНК с факторами инициации и ГТФ

6. ПРОЦЕСС СИНТЕЗА РНК НА МАТРИЦЕ ДНК НАЗЫВАЕТСЯ

- 1) репликация
- 2) транскрипция
- 3) трансляция
- 4) рекогниция

7. ПРОСТРАНСТВЕННОЕ СООТВЕТСТВИЕ АЗОТИСТЫХ ОСНОВАНИЙ ДРУГ ДРУГУ В МОЛЕКУЛАХ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ ОСУЩЕСТВЛЯЕТСЯ ПО ПРИНЦИПУ

- 1) кооперативности
- 2) комплементарности
- 3) копланарности
- 4) конгруэнтности

8. НАСЛЕДСТВЕННАЯ ИНФОРМАЦИЯ, ЗАПИСАННАЯ В ВИДЕ ГЕНЕТИЧЕСКОГО КОДА, ХРАНИТСЯ В

- 1) молекуле р-РНК
- 2) молекуле и-РНК
- 3) молекуле ДНК
- 4) молекуле т-РНК
- 5) рибосоме

9. ПРОЦЕСС СИНТЕЗА БЕЛКА НАЗЫВАЕТСЯ

- 1) репликация
- 2) транскрипция
- 3) трансляция
- 4) созревание

Тема 6. УГЛЕВОДЫ. ОБМЕН УГЛЕВОДОВ

УГЛЕВОДЫ – органические вещества, по химической структуре, представляющие собой альдегиды или кетоны многоатомных спиртов.

Биологическая роль углеводов:

1. **Энергетическая.** В живых клетках организма углеводы являются источниками и аккумуляторами энергии, обеспечивая не менее 60 % энергозатрат. Основными потребителями энергии являются клетки крови, мозг, мозговое вещество почек. При полном распаде 1 г углеводов выделяется 17,15 кДж/моль энергии.

2. **Пластическая.** Углеводы входят в состав многих важнейших соединений (ферментов, нуклеиновых кислот и др.). Взаимодействуя с белками и липидами углеводы, образуют сложные высокомолекулярные комплексы, представляющие основу субклеточных структур. Пластическая функция обусловлена входением углеводов в состав биологических мембран и органоидов клеток.

3. **Метаболическая.** Из углеводов образуется большое число органических соединений, которые идут на синтез аминокислот, липидов, нуклеотидов

4. **Защитная.** Углеводы входят в состав иммуноглобулинов крови, обеспечивая, таким образом, иммунную защиту. В составе гликопротеинов углеводная часть повышает устойчивость белка к денатурирующим воздействиям.

5. **Регуляторная.** Углеводы входят в составе рецепторных белков клеточной мембраны, способствуют передаче гормональных сигналов в клетки организма, выполняя регуляторную функцию. Отдельные углеводные компоненты входят в состав сложных липидов (гликолипиды), участвуя в проведении нервных импульсов.

6. **Детоксикационная.** Производные углеводов – глюкорониды – участвуют в детоксикации ксенобиотиков и инактивации веществ эндогенного происхождения.

Строение и классификация углеводов

Углеводы делятся на три группы – моносахариды, олигосахариды и полисахариды. На рисунке 40 приведены основные представители моносахаридов, олигосахаридов. Полисахариды подразделяются на две большие группы: гомо- и гетерополисахариды.

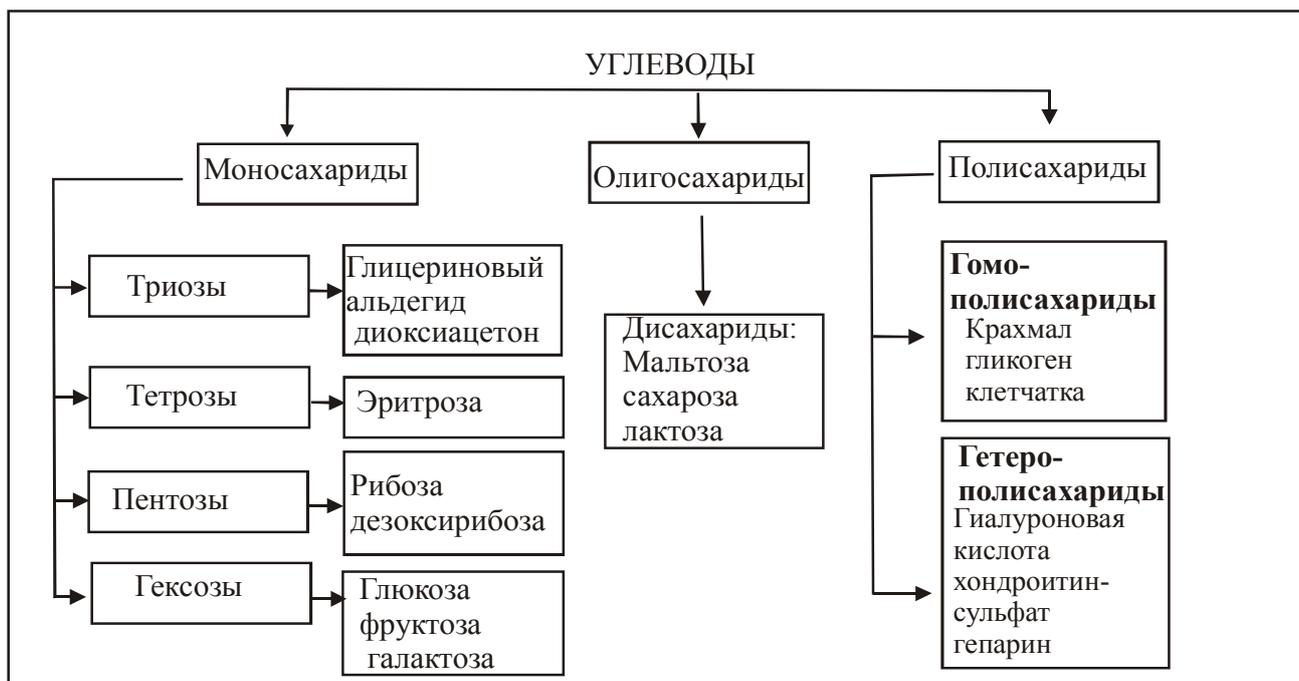
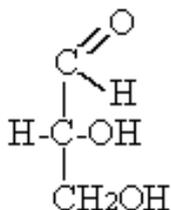


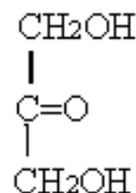
Рис. 40. Классификация углеводов

Моносахариды

По количеству углеродных атомов все моносахариды делят на триозы, тетрозы, пентозы, гексозы и др. Наиболее распространенными из триоз являются глицериновый альдегид и диоксиацетон, а также их фосфорилированные производные, представляющие собой промежуточные продукты распада глюкозы (см. гликолиз):

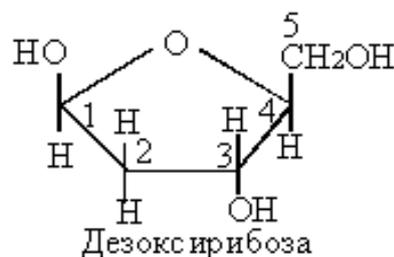
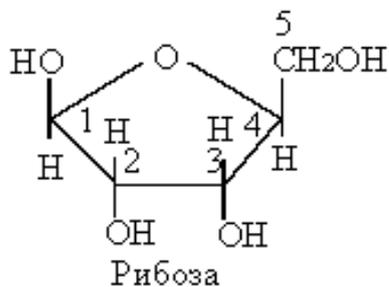


Глицериновый альдегид,
глицероальдегид

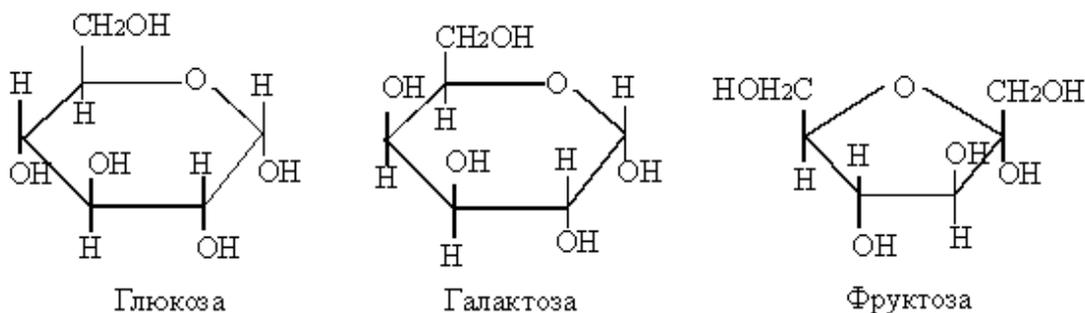


Диоксиацетон

Среди пентоз широко представлены:



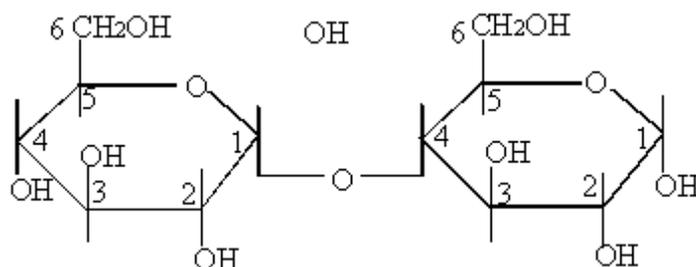
К наиболее распространенным гексозам относятся:



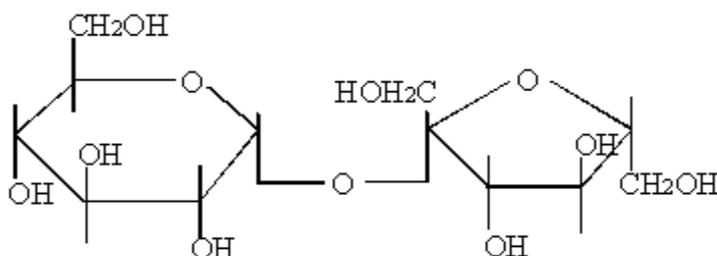
Дисахариды

Олигосахариды имеют в своем составе два и более моносахарида. Для организма большое значение имеют дисахариды: мальтоза, сахароза, лактоза.

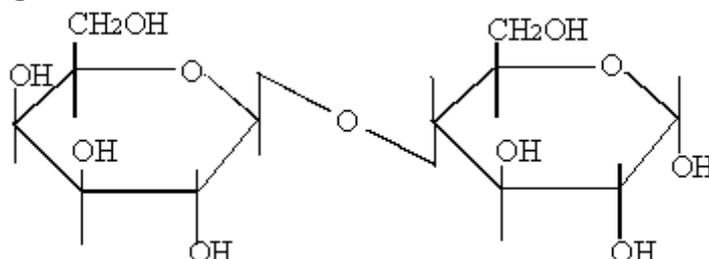
Мальтоза является промежуточным продуктом распада полисахаридов пищи. Структурой единицей мальтозы является глюкоза:



Сахароза состоит из молекул глюкозы и фруктозы. Поступает сахароза в организм человека в составе пищи, обладает наиболее сладким вкусом по сравнению с другими сахарами:



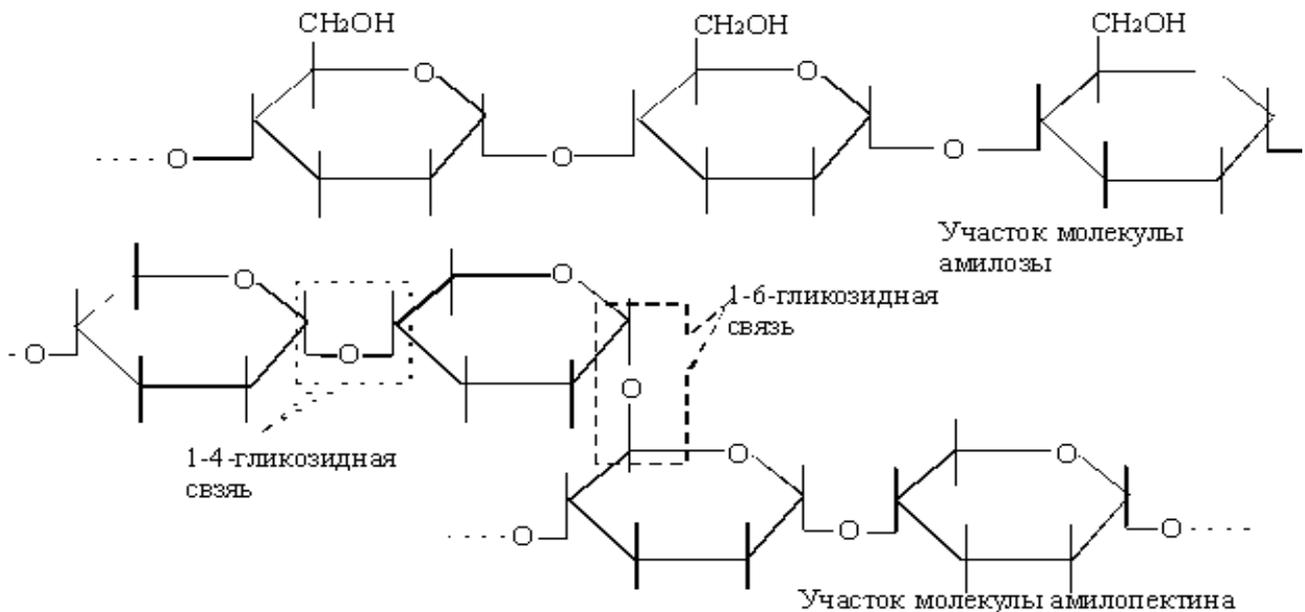
Лактоза состоит из молекул галактозы и глюкозы, являясь молочным сахаром, поступает в организм в составе молочной пищи:



Полисахариды

Полисахариды – высокомолекулярные углеводы, состоящие из большого числа моносахаридов. Они обладают гидрофильными свойствами и при растворении в воде образуют коллоидные растворы. Напомним, что полисахариды подразделяют на гомо- и гетерополисахариды.

Гомополисахариды имеют в составе моносахариды только одного вида. Так, крахмал и гликоген построены только из молекул глюкозы, инулин – фруктозы. Гомополисахариды имеют разветвленные структуры:



Крахмал (полисахарид растений) представляет собой смесь двух полимеров – амилозы и амилопектина. Амилоза состоит из 60–300 остатков глюкозы, соединенных в линейную структуру α -1,4-гликозидными связями. Амилопектин – разветвленный полимер, образованный как α -1,4-гликозидными связями, так и 1,6-гликозидными связями.

Гликоген является основным запасным углеводом организма человека. Он состоит примерно из 30 000 остатков глюкозы, которые образуют разветвленную структуру, напоминающую строение амилопектина, однако обладающую наибольшей степенью разветвлений, вследствие большего количества 1,6-гликозидных связей. Значительное количество гликогена в организме человека накапливается в печени и мышечной ткани.

Гетерополисахариды состоят из различного вида моносахаридов (глюкозы, галактозы) и их производных. Наиболее распространенными среди них являются гиалуроновая кислота – биологический цемент межклеточного пространства; хондроитинсульфаты – структурные компоненты хрящей; гепарин, образующийся в тучных клетках. В крови гепарин связывается с белками и препятствует свертыванию крови, выполняя, таким образом, функцию антикоагулянта.

Обмен углеводов

Углеводы в животном организме выполняют разнообразные функции: служат источником энергии и резервным энергетическим фондом организма, являются пластическим материалом клетки. Углеводы занимают важное место в питании человека и животных, обеспечивая по количеству калорий около 60–70 % пищевого рациона человека. Человек массой 60–70 кг в среднем потребляет с пищей в сутки около 500 г углеводов. В результате полного их окисления (до CO_2 и H_2O) в клетках организма освобождается около 8373 кДж, что составляет 2/3 потребляемой человеком энергии. Высвобождающаяся при окислении углеводов энергия запасается в макроэргических связях АТФ с последующей трансформацией в различные виды энергии, обеспечивающей жизнедеятельность организма.

Помимо источника энергии углеводы и их метаболиты служат строительным материалом при синтезе гликопротеинов, нуклеиновых кислот, некоторых коэнзимов, аминокислот, жирных кислот и других веществ. В растительных организмах исходными продуктами биосинтеза вторичных метаболитов, обладающих биологической активностью и используемых в фармации, являются сахара. Таким образом, катаболизм углеводов обеспечивает углеродом и энергией процессы построения всех других органических соединений.

Внешний обмен углеводов

Животный организм получает с пищей главным образом углеводы растительного происхождения – крахмал, клетчатку, сахарозу. Однако, поскольку клетчатка пищеварительными соками не переваривается, основным источником углеводов для большинства животных организмов является крахмал. С продуктами животного происхождения в организм поступают в небольшом количестве гликоген и лактоза. Поступившие в организм углеводы подвергаются химическим превращениям.

Важнейшим углеводом с физиологической точки зрения является глюкоза. Окисление глюкозы в тканях, в конечном счете, и является основным источником энергии, необходимой организму для осуществления разнообразных функций.

Под обменом углеводов принято понимать поступление углеводов в организм с пищей, переваривание сложных углеводов в пищеварительном тракте, всасывание моносахаридов в кишечнике, транспорт всосавшихся моносахаридов к тканям, расщепление моносахаридов в тканях, образование в организме из углеводов других веществ, синтез углеводов в тканях и выделение из организма продуктов распада углеводов.

Через кишечную стенку в кровь без предварительного расщепления всасываются и усваиваются клетками только простые, хорошо растворимые в воде сахара – моносахариды. В этой связи большое значение имеет уже первый этап превращения углеводов – переваривание их в пищеварительном тракте, пред-

ставляющее собой гидролитическое расщепление полисахаридов и олигосахаридов под воздействием соответствующих ферментов. Полисахариды (крахмал, гликоген) и олигосахариды (сахароза, лактоза и др.) после превращения в моносахариды усваиваются организмом.

Переваривание углеводов, в частности крахмала – основного углевода по количественному содержанию в пище человека, начинается в полости рта. Реакция гидролиза крахмала ускоряется амилазами – специфическими ферментами, относящимися к классу гидролаз, к группе гликозидаз. В зависимости от вида фермента разрыв гликозидных связей может происходить в различных позициях. Соответственно конечными продуктами гидролиза крахмала оказываются либо глюкоза, либо мальтоза, либо олигосахариды, при этом в качестве промежуточных продуктов возникают декстрины, т. е. смесь более простых, чем крахмал, полисахаридов с меньшей молекулярной массой.

В природе найдено несколько амилаз: альфа-, бета- и гамма-амилазы. *Гамма-амилаза* ускоряет реакцию гидролиза 1,4-связей в молекуле крахмала или олигосахаридов, последовательно отщепляя остатки глюкозы от невосстанавливающего (не содержащего свободной альдегидной группы или гликозидного гидроксила) конца молекулы. γ -Амилаза широко представлена в тканях животных.

Бета-амилаза ускоряет реакцию гидролиза крахмала по 1,4-связям, последовательно отщепляя остатки мальтозы, начиная с невосстанавливающего конца молекулы. Однако эта амилаза у животных отсутствует.

Альфа-амилаза ускоряет гидролиз 1,4-гликозидных связей в молекуле крахмала без какого-либо определенного порядка, в результате чего образуются олигосахариды, которые тоже подвержены действию α -амилазы, если они содержат три или более остатков глюкозы. В качестве главного конечного продукта гидролиза крахмала α -амилазой является мальтоза, так как в дисахаридах 1,4-связи под действием α -амилазы не гидролизуются. α -Амилаза найдена у всех животных и растительных видов. Амилаза слюны представлена α -амилазой (птеалином или диастазой). Она расщепляет крахмал до декстринов, а при более длительном воздействии – до мальтозы. Последняя расщепляется на две молекулы глюкозы благодаря каталитическому действию находящегося в слюне фермента группы гликозидаз – мальтазы.

Вследствие небольшой продолжительности пребывания пищи в полости рта крахмал переваривается ферментами слюны в незначительной степени. Кислый желудочный сок, меняя рН среды, прекращает действие амилазы слюны. Интенсивное переваривание крахмала, гликогена, декстринов возобновляется в 12-перстной кишке (после нейтрализации соляной кислоты желудочного сока бикарбонатами поджелудочного сока) под влиянием α -амилазы и мальтазы поджелудочного секрета. В переваривании углеводов принимает участие и кишечный сок, содержащий ферменты: α -амилазу, декстриназу, мальтазу, сахаразу, лактазу. Если α -амилаза расщепляет крахмал по 1,4-связям, то декстриназа катализирует гидролиз 1,6-связи крахмала, расщепляя молекулу крахмала

в точках разветвления полигликозидной цепи, что характерно для животных тканей.

Амилазы характеризуются отсутствием абсолютной специфичности действия. При их участии осуществляется гидролиз различных соединений: амилопектина, гликогена, олигосахаридов и других веществ, построенных из остатков α -D-глюкопиранозы и содержащих в молекулах 1,4- и 1,6-связи. По-видимому, все амилазы являются металлопротеинами (содержат Zn^{+2} и Ca^{+2}), а также мультимерами. Полагают, что атомы металлов способствуют образованию фермента-мультимера из протомеров.

Ферменты, расщепляющие дисахариды (мальтаза – мальтозу на две молекулы глюкозы, сахараза – сахарозу на глюкозу и фруктозу, лактаза – лактозу на глюкозу и галактозу), относятся также к группе гликозидаз. Почти все гликозидазы отличаются широким спектром специфичности, ускоряя гидролиз практически любых гликозидов, построенных на том или ином α - или β -моносахариде. Гликозидазы обладают также гликозилтрансферазным действием, ускоряя перенос гликозидных остатков на те или иные субстраты.

В результате последовательного воздействия перечисленных ферментов полисахариды превращаются в моносахариды (глюкоза, фруктоза и галактоза и др.). Они всасываются кишечной стенкой с неодинаковой скоростью (быстрее всего всасывается D-галактоза, затем D-глюкоза, D-фруктоза, D-манноза и т. д.). Пентозы всасываются медленнее, чем гексозы. Быстрое всасывание моносахаридов является активным биологическим процессом, требующим затраты энергии, образующейся в результате энзиматических процессов в клетках слизистой оболочки (т. е. окисления различных субстратов, в том числе всасываемой глюкозы). Механизм всасывания моносахаридов остается еще недостаточно выясненным. Считается, что они всасываются в виде фосфорных эфиров. Во время всасывания может происходить частичное взаимопревращение гексоз, в частности превращение фруктозы и галактозы в глюкозу.

В связи с отсутствием в животном организме бета-амилаз клетчатка не разлагается ферментами пищеварительных секретов. Однако в нижней части подвздошной кишки, особенно в толстом кишечнике, под влиянием ферментов микрофлоры часть клетчатки расщепляется с образованием уксусной, масляной, оксимасляной, молочной, янтарной кислот и других продуктов, в том числе газообразных. Накопление последних в кишечнике ведет к метеоризму. У человека и плотоядных животных большая часть клетчатки в кишечнике не расщепляется и выходит с калом. Ферменты микроорганизмов, обитающих в кишечнике травоядных животных, способны расщеплять огромное количество клетчатки, что обуславливает возможность усвоения этими животными травы, сена и т. д.

Всасывание осуществляется путем *облегченной диффузии и активного транспорта*. В случае активного транспорта глюкоза поступает совместно с Na^+ идущего по градиенту концентрации. Благодаря активному транспорту глюкоза может поступать в эпителиальные клетки при ее очень низкой концен-

трации. Если концентрация глюкозы высокая, то она может транспортироваться облегченной диффузией.

Транспорт глюкозы в клетки осуществляется специальными белками-переносчиками, которые обозначаются как ГЛЮТ.

Известно 5 типов ГЛЮТ, имеющих сходную первичную структуру и доменную организацию.

ГЛЮТ-1 – локализован в мозге.

ГЛЮТ-2 – энтероцитах, печени, поджелудочной железе.

ГЛЮТ-3 – нервная ткань.

ГЛЮТ-4 – мышцы и жировая ткань.

ГЛЮТ-5 – встречается в тонком кишечнике.

Наследственный дефект этих белков может лежать в основе инсулин-независимого сахарного диабета.

Всосавшиеся в кишечнике моносахариды через капилляры кишечных ворсинок попадают в кровеносную систему и с током крови через воротную вену доставляются в печень. В период всасывания концентрация глюкозы в крови брыжеечных и воротной вен резко возрастает, в то время как ее содержание в крови общего круга кровообращения существенно не изменяется. Это происходит потому, что печень «захватывает» почти всю глюкозу и большую часть других моносахаридов, всосавшихся из кишечника. Глюкоза, поступившая в клетки печени, быстро подвергается реакции фосфорилирования. Фосфорилированное производное глюкозы в зависимости от существующих условий может быть использовано для синтеза гликогена или для дальнейшего расщепления. Синтезированный гликоген откладывается в печеночных клетках. Часть глюкозы, прошедшая в неизменном виде через печень, а также глюкоза, образующаяся в печени при расщеплении гликогена в процессе фосфороллиза, поступает в большой круг кровообращения и разносится с током крови по всему телу. Из крови все ткани черпают глюкозу, покрывая за счет ее окисления свои энергетические потребности. Небольшая часть глюкозы может откладываться в виде гликогена в мышцах.

Промежуточный обмен углеводов

В тканях глюкоза используется на:

1. Окисление до CO_2 и H_2O – 65 % поступившей глюкозы.
2. Синтез жиров – 30 %.
3. Синтез гликогена – 5 %.

Окисление углеводов в клетках тканей человека и высших животных в процессе промежуточного обмена проходит в два этапа: анаэробный (гликолиз) и аэробный. Анаэробный этап составляет первую стадию катаболизма углеводов, за которой следует аэробное окисление образовавшихся продуктов.

Гликолиз

Гликолизом называется анаэробный распад глюкозы до молочной кислоты (лактата). Реакции гликолиза можно подразделить на две стадии: подготовительную – с затратой АТФ и «возвратную» – с образованием АТФ. Реакции первой стадии представлены на рисунке 41.

Глюкоза, попавшая в клетку, подвергается фосфорилированию **гексокиназой**. Гексокиназу называют «ловушкой» глюкозы, потому что фосфорилированная глюкоза не может выйти из клетки. В природе существуют около двух десятков различных гексокиназ: глюкокиназы, фруктокиназы и галактокиназы. Для работы всех этих ферментов необходимы ионы Mg^{2+} .

Вторая реакция – изомеризации. Из глюкозо-6-фосфата (альдогексоза) образуется фруктозо-6-фосфат (кетогексоза). Эта обратимая реакция катализируется глюкозофосфатизомеразой.

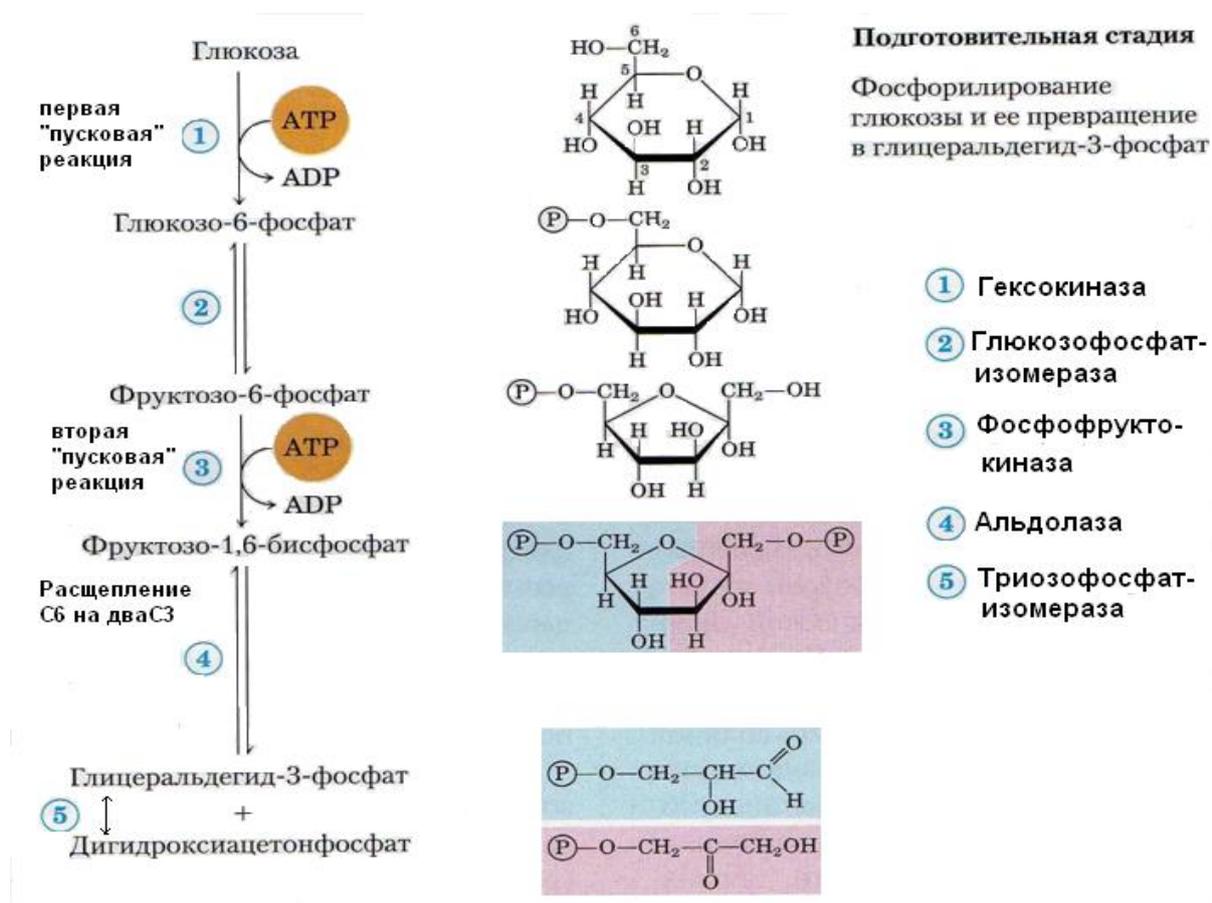


Рис. 41. Подготовительная стадия гликолиза (Нельсон Д., 2011)

Третий фермент – фосфофруктокиназа катализирует фосфорилирование фруктозо-6-фосфата по первому углеродному атому, образуя фруктозо-1,6-дифосфат. Эта реакция является регуляторной. Фосфофруктокиназа представляет собой белок с высокой молекулярной массой ($M \approx 360$ тыс.), является аллостерическим ферментом, ингибируется АТФ и цитратом (в высоких концентрациях) и стимулируется АДФ и АМФ.

Четвертая реакция – альдольного расщепления. Фруктозо-1,6-дифосфат подвергается дихотомическому распаду на две фосфотриозы. Реакция катализируется **альдолазой**. Полученные две фосфотриозы превращаются друг в друга под влиянием фермента **триозофосфатизомеразы**. Хотя при дихотомическом расщеплении фруктозо-1,6-дифосфата получается равное количество той и другой фосфотриозы, в состоянии равновесия между ними преобладает фосфодиоксиацетон. Однако в дальнейший обмен может вступать только 3-фосфоглицериновый альдегид, расход которого восполняется за счет фосфодиоксиацетона, который практически весь в него переходит. В целом из каждой молекулы фруктозо-1,6-дифосфата образуются две молекулы глицероальдегид-3-фосфата.

Вторая стадия гликолиза – «возвратная» представляет собой процесс, в который включаются и окислительно-восстановительные реакции, и механизмы накопления энергии в форме АТФ (рис. 42).

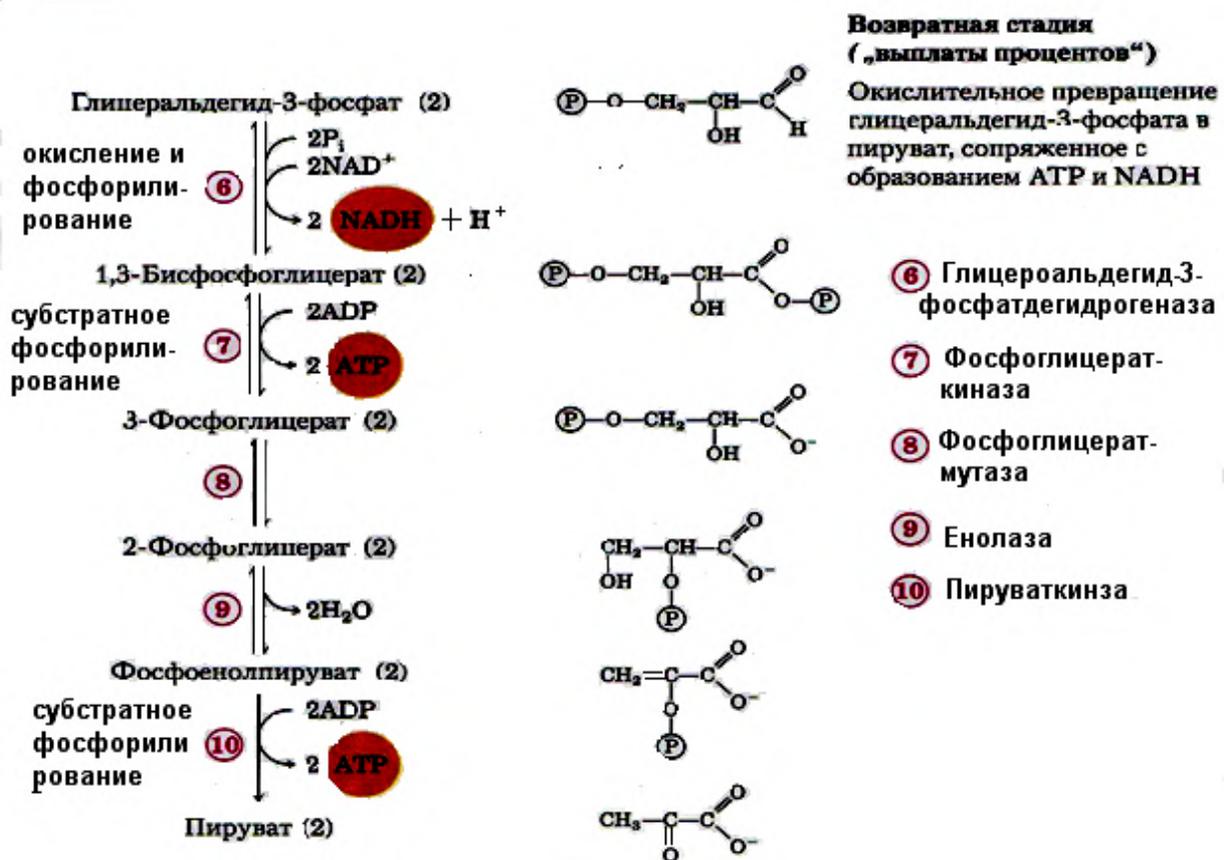


Рис. 42. Вторая стадия гликолиза «возвратная», с образованием АТФ (Нельсон Д., 2011)

Происходит окисление 3-фосфоглицеринового альдегида в фосфоглицериновую кислоту с одновременным присоединением неорганического фосфата с помощью фермента **глицерофосфатдегидрогеназы**. Фермент получен в кристаллическом виде из дрожжей и скелетных мышц, $\text{MM} \approx 118\text{—}150$ тысяч. Молекула фермента составлена из 4 субъединиц (полипептидных цепей) двух типов с $\text{MM} \approx 35$ тысяч. Каждая субъединица несет 1 молекулу НАД и 4 свободные HS-группы, принадлежащие остаткам цистеина и входящие в состав актив-

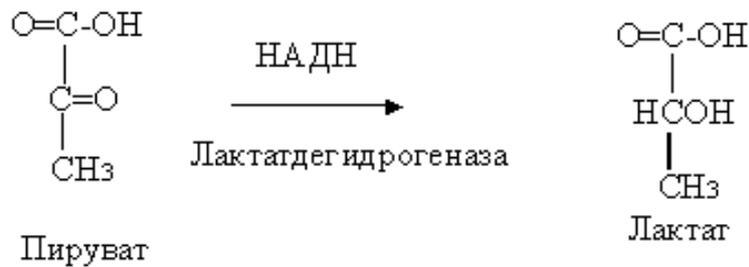
ного центра фермента. Сначала фосфоглицериновый альдегид присоединяется к ферменту по одной из свободных HS-групп с последующим переносом двух атомов водорода на НАД. Фермент-субстратный комплекс далее спонтанно распадается в присутствии фосфорной кислоты с образованием 1,3-дифосфоглицериновой кислоты. При этом энергия, высвобождающаяся при окислении альдегида, запасается в высокоэнергетической фосфатной группе 1,3-дифосфоглицерата. Окисленный фермент реактивируется глутатионом или цистеином с образованием в ферменте свободных (восстановленных) HS-групп.

1,3-дифосфоглицериновая кислота под влиянием фермента **фосфоглицераткиназы** в присутствии АДФ переходит в 3-фосфоглицериновую кислоту, при этом происходит трансфосфорилирование (перенос остатка фосфорной кислоты на АДФ) на высоком энергетическом уровне с образованием АТФ, т. е. происходит **субстратное фосфорилирование**. Обратите внимание, что субстратное фосфорилирование включает две реакции, начиная с глицероальдегидфосфата. Окисление глицероальдегидфосфата в фосфоглицериновую кислоту связано с восстановлением НАД в НАДН, что сопровождается синтезом АТФ.

Далее с помощью фермента **фосфоглицератмутазы** 3-фосфоглицериновая кислота превращается в 2-фосфоглицериновую кислоту, причем в качестве «ко-субстрата» участвует 2,3-дифосфоглицериновая кислота, образуемая из 1,3-дифосфоглицериновой кислоты. Реакция протекает в присутствии ионов Mg^{2+} . 2-фосфоглицериновая кислота переходит в 2-фосфоенолпировиноградную кислоту благодаря каталитическому действию фермента **енолазы**. Для действия фермента необходимо присутствие двухвалентных катионов (Mg^{2+} или Mn^{2+}). При енолазной реакции, которая полностью обратима, происходит перераспределение энергии в субстрате, в результате чего образующаяся фосфоенолпировиноградная кислота имеет богатую энергией фосфатную связь.

Фосфоенолпировиноградная кислота под влиянием **пируваткиназы** в присутствии АДФ и ионов Mg^{2+} (или Mn^{2+}) подвергается перефосфорилированию и в процессе субстратного фосфорилирования образуется АТФ. Реакция экзергонична и практически **необратима**.

Как видно из приведенных реакций гликолиза, их характерная особенность состоит в том, что на каждую молекулу 3-фосфоглицеринового альдегида в процессе субстратного фосфорилирования синтезируются две молекулы АТФ из АДФ и остатков фосфорной кислоты сначала на этапе превращения 1,3-дифосфоглицериновой кислоты, а затем 2-фосфоенолпировиноградной кислоты. Таким образом запасается энергия, выделяющаяся в процессе постепенного окисления фосфоглицеринового альдегида до пировиноградной кислоты. В дальнейшем, если процесс идет в **анаэробных** условиях или при недостаточном снабжении кислородом, происходит восстановление пирувата до молочной кислоты путем присоединения электронов, первоначальным источником которых служит 3-фосфоглицериновый альдегид. Роль переносчика электронов выполняет НАД. Реакция катализируется ферментом **лактатдегидрогеназой**:



Лактатдегидрогеназа (ММ = 140–150 тыс.) состоит из четырех субъединиц двух разных типов, синтезируемых на двух независимых матрицах. Они сочетаются в пять изоэнзимов. Две крайние формы изоэнзимов резко отличаются по свойствам и значению в обмене: одна из них характерна для анаэробных тканей и обеспечивает процесс превращения пировиноградной кислоты в молочную, другая преимущественно локализована в тканях с высоким аэриозом и превращает в них молочную кислоту в пировиноградную. Гибридные формы изоэнзимов обладают промежуточной активностью. Так достигается очень тонкая регулировка направления ферментативного процесса и соотношения в тканях молочной и пировиноградной кислот.

Таким образом, в анаэробных условиях пировиноградная кислота, образующаяся при дихотомическом распаде углеводов, становится акцептором атомов водорода, снимаемых глицериальдегидфосфатдегидрогеназой с 3-фосфоглицеринового альдегида с помощью НАД. Регенерация окисленной формы НАД, вследствие передачи двух атомов водорода с ее восстановленной формы на пировиноградную кислоту, поддерживает течение гликолитического процесса. Последний неизбежно остановился бы, если бы все количество НАД оказалось насыщенным атомами водорода. В аэробных условиях водород $\text{НАДН} \cdot \text{H}^+$ перехватывается системой дыхательных ферментов и направляется к кислороду, соединяясь с которым образует воду.

Молочная кислота (лактат) – конечный продукт гликолиза в анаэробных условиях. Из каждой молекулы глюкозы образуется две молекулы молочной кислоты. Она выбрасывается через плазматическую мембрану клетки в окружающую среду. Молочная кислота может использоваться на синтез глюкозы – глюконеогенез. Особо это актуально в мышечной ткани. В интенсивно работающей мышце накапливается лактат. С током крови лактат транспортируется в печень, где есть ферменты глюконеогенеза и лактат превращается в глюкозу, которая может поступать в мышцы и использоваться на окисление в анаэробных условиях. Этот процесс называется цикл Кори.

При переключении обмена в аэробные условия от 1/5 до 1/6 общего количества молочной кислоты, возникшей при гликолизе, окисляется до CO_2 и H_2O . От 4/5 до 5/6 общего количества молочной кислоты идет на синтез гликогена.

Окислительное декарбоксилирование пирувата

В *аэробных условиях* пирувиноградная кислота окисляется до углекислого газа и воды. Первая стадия окисления состоит в ее окислительном декарбоксилировании с образованием ацетил-КоА (рис. 43).

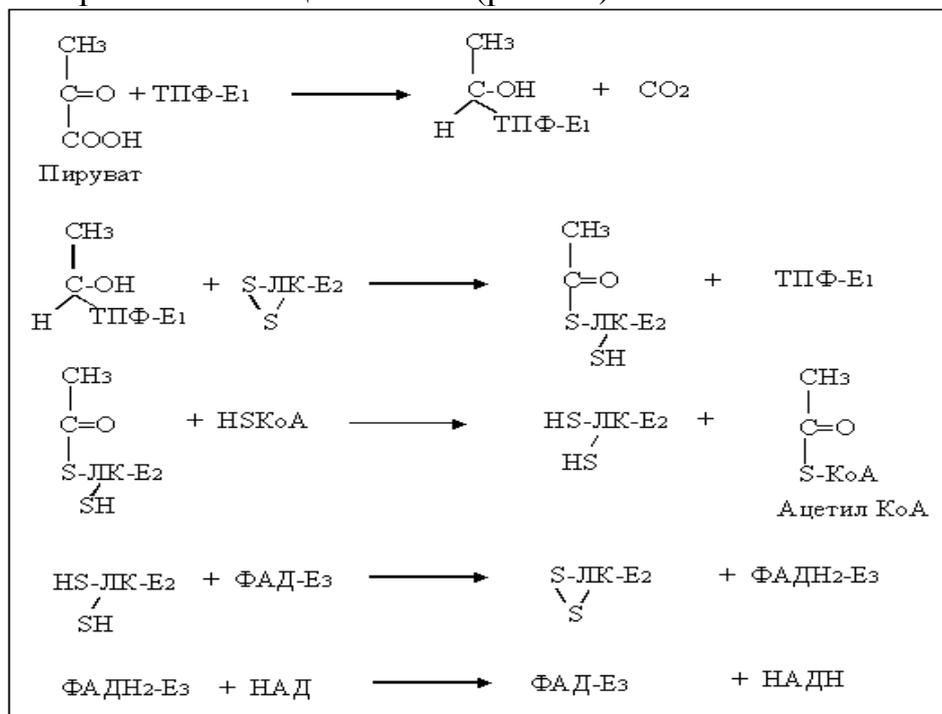


Рис. 43. Окислительное декарбоксилирование пирувата

Ферменты, участвующие в окислительном фосфорилировании, образуют мультиферментную систему – **пируватдегидрогеназный комплекс**, который включает 3 фермента и 5 коферментов (тиаминпирофосфат, липоевая кислота, КоА, НАД, ФАД).

E_1 -пируватдекарбоксилаза (кофермент – тиаминпирофосфат, ТПФ)

E_2 -дигидролипоилацетилтрансфераза (кофермент- липоевая кислота)

E_3 -дигидролипоилдегидрогеназа (кофермент – ФАД).

В результате действия **пируватдекарбоксилазы** от пирувата отщепляется карбоксильная группа, а ацетильный остаток присоединяется к атому серы липоевой кислоты. Декарбоксилирование пирувата происходит при прямом участии тиаминпирофосфата, в ходе реакции к атому углерода тиазолового кольца (см. витамины) присоединяется промежуточный продукт оксиэтильный остаток, который затем переносится на липоевую кислоту.

Второй фермент комплекса – **дигидролипоилацетилтрансфераза** – катализирует перенос ацетильного остатка на КоА, при этом получают дигидролипоевую кислоту и ацетилКоА.

Третий фермент – **дегидрогеназа липоевой кислоты** – окисляет липоевую кислоту. Акцептором водорода служит НАД. Фермент содержит в качестве простетической группы ФАД, который выполняет роль промежуточного акцептора водорода.

Образовавшийся ацетил-КоА вовлекается в цикл трикарбоновых кислот (ЦТК) и расщепляется до углекислоты и воды.

ЦТК

Общая схема цикла трикарбоновых кислот представлена на рисунке 44.

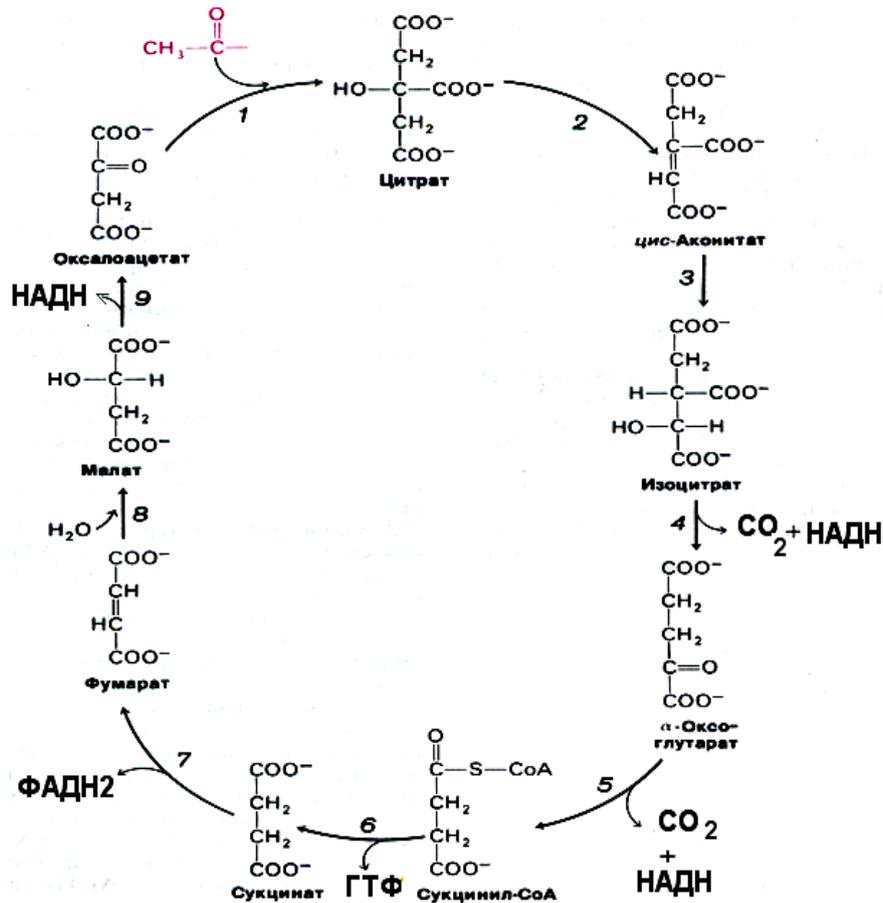
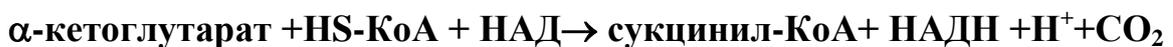


Рис. 44. Цикл трикарбоновых кислот

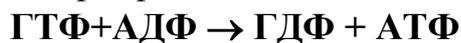
Цикл начинается с процесса конденсации ацетилКоА и оксалоацетата при участии **цитратсинтетазы**. В результате реакции образуется лимонная кислота (цитрат). Лимонная кислота изомеризуется в изолимонную при участии **аконитазы**. Далее при действии изоцитратдегидрогеназы изоцитрат дегидрируется и одновременно декарбоксилируется, превращаясь в α-кетоглутаровую кислоту (оксоголутарат), которая, в свою очередь, подвергается окислительному декарбоксилированию.

α-Кетоглутаратдегидрогеназный комплекс организован по типу пировуватдегидрогеназного, состоит из тех же ферментов и коферментов. Общая реакция:



Сукцинил КоА является высокоэнергетическим соединением. Энергия используется для образования связи ГТФ. Такой путь образования макроэнергической связи нуклеозидтрифосфата называют **субстратным** фосфорилированием. Его главное отличие от окислительного фосфорилирования – отсутствие пред-

варительного превращения химической формы энергии в энергию электрохимического потенциала мембраны. Энергия ГТФ трансформируется в энергию АТФ при действии нуклеозиддифосфаткиназы:

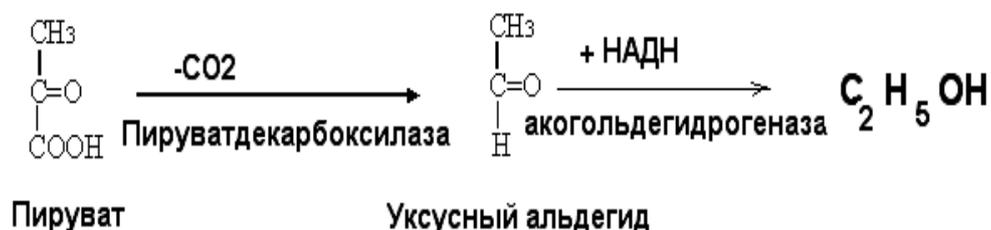


Последние три реакции цикла, катализируемые **сукцинатдегидрогеназой, фумаразой и малатдегидрогеназой**, завершаются регенерацией оксалоацетата.

Рассчитаем энергетический эффект реакций ЦТК. В целом за один цикл превращения ацетилКоА образуется 3 молекулы НАДН, 1 молекула ФАДН₂ и 1 молекула ГТФ. При окислении НАДН в дыхательной цепи образуется 3 АТФ, а при окислении ФАДН₂ – 2 АТФ. В целом энергетический эффект ЦТК составляет 12 АТФ (3 молекулы НАДН дают 9 молекул АТФ, ФАД – 2 АТФ, плюс 1 молекула ГТФ = 12 АТФ).

В результате полного окисления глюкозы до CO₂ и H₂O образуется 38 АТФ. Приведем расчеты. В гликолитическом пути (окисление глюкозы до пирувата в гликолизе) образуется 2 молекулы АТФ и 2 молекулы НАДН. 2 молекулы НАДН в дыхательной цепи дадут 3 молекулы АТФ каждая, т. е. всего 6 молекул АТФ. Всего в гликолитическом пути образуется 2+6=8АТФ. Еще 6 молекул АТФ образуются в процессе окислительного декарбоксилирования **двух** молекул **пировиноградной кислоты**. И, наконец, в ЦТК в реакциях, сопряженных с дыхательной цепью, при окислении каждой из двух образовавшихся молекул ацетил-КоА синтезируется по 12 молекул АТФ, а в сумме 24 молекулы АТФ. Таким образом, если все атомы водорода, снятые с субстратов при полном окислении молекулы глюкозы, будут направлены в дыхательную цепь ферментов и их дальнейшая передача на кислород пройдет сопряжено с фосфорилированием, то образуется максимально 38 молекул АТФ. В действительности окисление может быть и менее эффективным. На образование указанного числа молекул АТФ затрачивается менее половины (точнее, 37,3 %) свободной энергии, освобождаемой при окислении 1 молекулы глюкозы до CO₂ и H₂O. Другая часть освобождающейся энергии рассеивается в форме теплоты.

У некоторых простейших организмов, в частности в дрожжевых клетках, катаболизм углеводов осуществляется путем *спиртового брожения*.



В этом случае пировиноградная кислота под влиянием декарбоксилазы пировиноградной кислоты (пируватдекарбоксилазы) способна в анаэробных условиях превращаться в уксусный альдегид и углекислый газ. Пируватдекарбоксилаза в качестве простетической группы содержит **тиаминпирофосфат**. При декарбоксилировании пировиноградной кислоты вначале образуется оксиэтилтиаминпирофосфат, при распаде которого высвобождаются уксусный альдегид и

тиаминпирофосфат. Уксусный альдегид восстанавливается за счет атомов водорода НАДН Н⁺ до этилового спирта.

Кроме спиртового брожения у микроорганизмов существует еще ряд специфических путей утилизации трехуглеродных соединений, возникающих в результате дихотомического распада углеводов (молочно-кислое, пропионово-кислое, ацетонэтиловое, ацетонобутиловое, масляно-кислое брожение и др.).

Альтернативное окисление глюкозы. Пентозофосфатный цикл

При апотомическом распаде глюкозо-6-фосфата не происходит образования фруктозо-6-фосфата. Распад глюкозо-6-фосфата в этом случае начинается реакцией окисления его в 6-фосфоглюконолактон. Окисление состоит в отнятии двух атомов водорода от первого углеродного атома глюкозо-6-фосфата. Пентозофосфатный цикл схематически изображен на рисунке 45.

Акцептором водорода служит НАДФ - кофермент соответствующей дегидрогеназы. 6-фосфоглюконолактон при участии фермента глюконолактоназы гидролизуется до 6-фосфоглюконовой кислоты, которая претерпевает окислительное декарбоксилирование и превращается в рибулозо-5-фосфат.

Дальнейший обмен рибулозо-5-фосфата протекает весьма сложно. Многократно изомеризуясь, в частности переходя в рибозо-5-фосфат и ксилулозо-5-фосфат, а также вступая в транскетолазные и трансальдолазные реакции, заключающиеся в переносе двууглеродных и трехуглеродных фрагментов от одного фосфорного эфира к другому, рибулозо-5-фосфат снова превращается в глюкозо-6-фосфат. Подсчитано, что из 6 молекул рибулозо-5-фосфата получается 5 молекул глюкозо-6-фосфата.

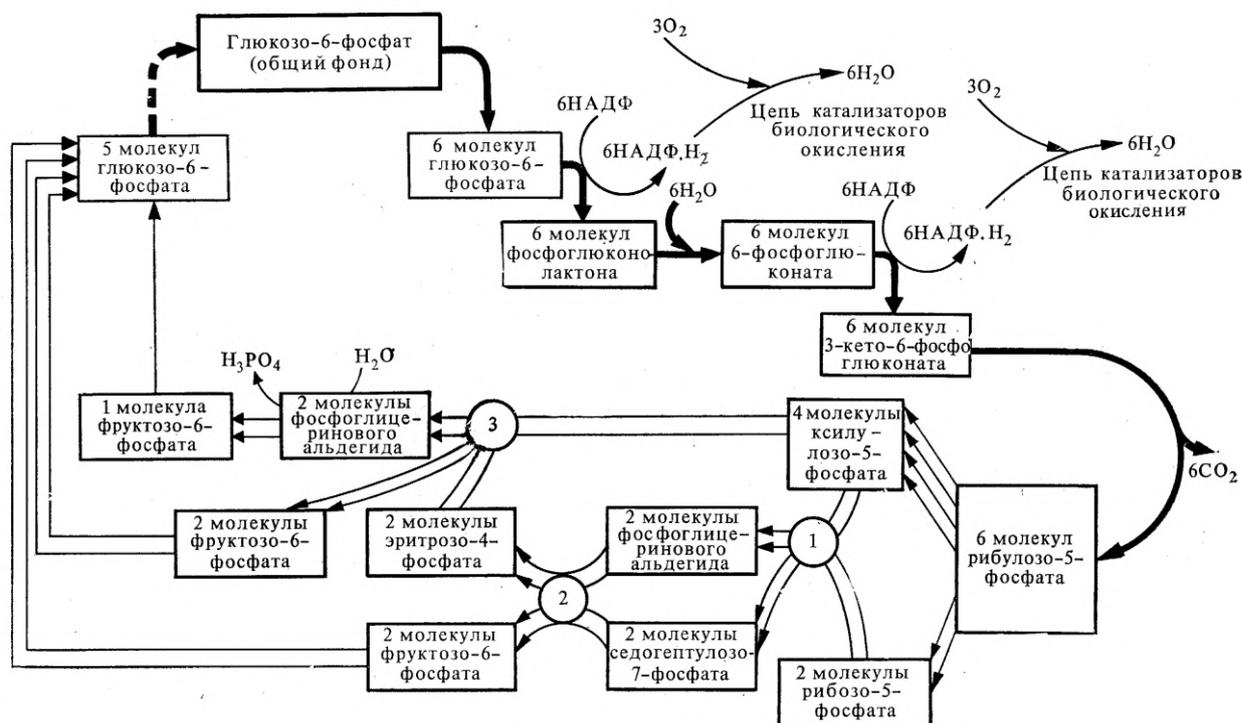


Рис. 45. Пентозофосфатный цикл

Таким образом, суммарный эффект всех реакций, осуществляющихся при апотомическом распаде глюкозо-6-фосфата, сводится к тому, что из каждых 6 его молекул одна полностью распадается. Весь ход апотомического распада глюкозо-6-фосфата можно изобразить следующей общей схемой:



Гексозофосфат и триозофосфат, образовавшиеся анаэробным путем из пентозофосфатов, могут включаться в гликолитическую цепь. *Главное значение* пентозофосфатного цикла состоит, во-первых, в том, что он поставляет *НАДФ Н*. Восстановленный пиридиннуклеотид используется затем в самых разнообразных синтетических процессах, например при синтезе жирных кислот. Во-вторых, этот цикл обеспечивает образование *пентозофосфатов* из гексозофосфатов, а пентозы, как известно, необходимы для синтеза *нуклеотидных коэнзимов и нуклеиновых кислот*.

Синтез и распад гликогена

Синтез гликогена представляет анаболический путь использования глюкозы. В этом случае образовавшийся при фосфорилировании глюкозы глюкозо-6-фосфат под влиянием фермента **фосфоглюкомутазы** переходит в глюкозо-1-фосфат. Глюкозо-1-фосфат непосредственно вовлекается в синтез гликогена. Этот синтез осуществляется следующим путем.

Глюкозо-1-фосфат в присутствии особого фермента (**гликозилтрансферазы**) вступает во взаимодействие с уридинтрифосфатом (УТФ) с образованием уридиндифосфоглюкозы (УДФ-глюк) и пирофосфата.

Последний под влиянием пирофосфатаз немедленно подвергается гидролизу. Далее в присутствии особой трансферазы, получившей название **гликогенсинтетазы**, и «затравочного» количества гликогена (полиглюкозы, имеющей не менее четырех остатков глюкозы) происходит своеобразный ферментативный процесс – удлинение цепочки гликогена с невозстанавливающегося конца с образованием 1–4 связи за счет присоединения остатков глюкозы, входящих в состав УДФ-глюкозы.

Образовавшийся УДФ затем вновь фосфорилируется за счет АТФ до УТФ, и таким образом весь цикл превращений глюкозо-1-фосфата может начинаться сначала. Ветвление синтезируемой молекулы гликогена осуществляется при участии особого фермента – **олиго-1,4-1,6-трансглюкозидазы** – катализирующего замыкание связей между углеродными атомами 1 и 6 остатков глюкозы. Этот фермент катализирует перенос фрагмента из 5–7 остатков глюкозы с конца цепи на сердцевину (на 6-ОН-группу глюкозы).

Гликогенолиз. Процесс распада гликогена называется гликогенолизом. Превращение гликогена начинается с реакции *фосфороллиза*, в результате которой образуется глюкозо-1-фосфат. Эта реакция катализируется специфическим ферментом **фосфоорилазой**, которая представляет собой гликозилтрансферазу и расщепляет 1,4-связи гликогена. Отщепление происходит с невозстанавлива-

ющегося конца молекулы полисахарида. Фермент работает пока до точки ветвления не останется 4 остатка глюкозы. Тогда подключается еще один фермент – **1,6-гликозидаза**, которая переносит 3 остатка на конец внешней боковой цепи и гидролитически отщепляет 4 остаток. Таким образом открывается линейный участок для действия гликогенфосфорилазы.

Фосфорилазы – это регуляторные ферменты, ферменты-мультимеры высокой молекулярной массы. Фосфорилазы мышц существуют в виде двух форм: *A* и *B*. Первая (*A*), представляющая белок с ММ = 495 тысяч, состоит из восьми протомеров (ММ = 60 тысяч каждый). Диссоциируя на две молекулы, активная фосфорилаза (*A*) дает начало неактивной фосфорилазе (*B*) (М = 242 тыс.), молекула которой состоит из четырех протомеров (ММ = 60 тысяч каждый). Переход фосфорилазы *A* в *B* и обратно ускоряется специфической ферментной циклазной системой, зависит от присутствия ионов Mg^{2+} и наличия АТФ. Полагают, что образование активной фосфорилазы связано с фосфорилированием неактивной формы фосфорилазы за счет АТФ. Этот процесс регулируется гормонами глюкагоном и адреналином (см. далее нейрогуморальную регуляцию углеводного обмена).

Гликогенолиз и гликогенез являются тесно взаимосвязанными процессами. Обратите внимание, что фермент распада гликогена (фосфосфорилаза *B*) активен только в фосфорилированной форме (фосфорилаза *A*). В отличие от гликогенфосфорилазы, фермент синтеза гликогена (гликогенсинтаза) в фосфорилированной форме неактивна. В этом заключен глубокий биохимический смысл регуляции синтеза и распада гликогена. Рассмотрим регуляцию этих процессов адреналином (рис. 46).

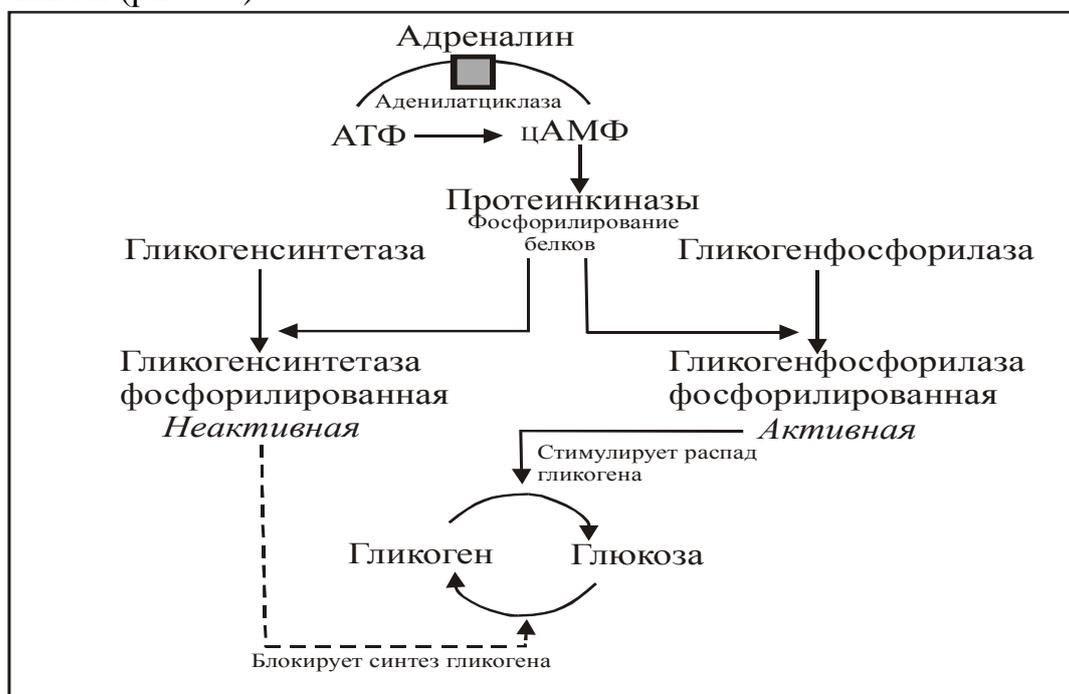


Рис. 46. Схема регуляции гликогенолиза и гликогенеза адреналином

Под влиянием адреналина активируется аденилатциклаза, которая нарабатывает из АТФ циклический АМФ (цАМФ). цАМФ активирует протеинкиназы,

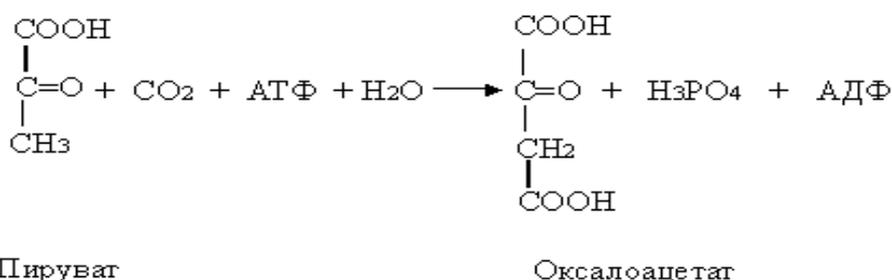
часть промежуточных продуктов окисления глюкозо-6-фосфата используется для синтеза аминокислот (и белков), нуклеотидов (и нуклеиновых кислот), глицерина и жирных кислот (и липидов), стеролов. Итак, глюкозо-6-фосфат в процессе своего окисления обеспечивает организм энергией, строительным материалом для синтеза важных органических соединений

Глюконеогенез

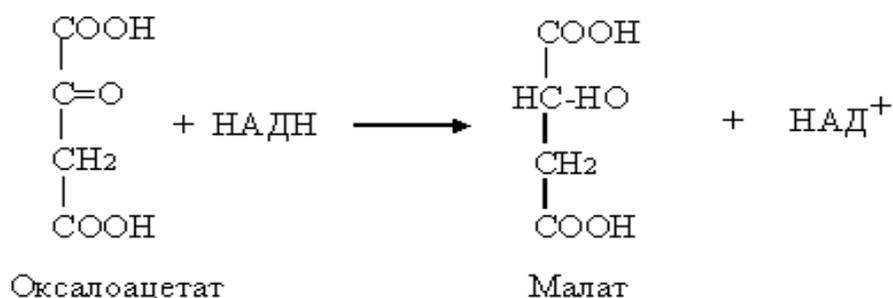
Синтез глюкозы из неуглеводных предшественников (лактат, пируват, аланин) называется глюконеогенез. Синтез глюкозо-6-фосфата из пировиноградной кислоты, реализующийся путем обращения большинства реакций гликолиза, является общим центральным путем биосинтеза углеводов из неуглеводных предшественников.

При этом для трех практически необратимых реакций гликолиза (*гексокиназной реакции, фосфофруктокиназной реакции и пируваткиназной реакции*) существуют обходные ферментативные пути, обеспечивающие обратное превращение.

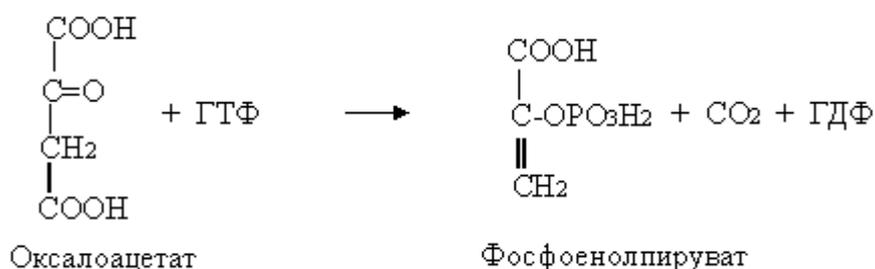
Вначале пируват (пировиноградная кислота) под влиянием митохондриальной **пируваткарбоксилазы** карбоксилируется в оксалоацетат (щавелевоуксусную кислоту). На этом уровне могут включаться аминокислоты аланин и аспартат, которые трансаминируются под действием аминотрансферазы и превращаются в пируват и оксалоацетат, соответственно. Реакция идет при участии АТФ и положительного модулятора (активатора) фермента ацетилкоэнзима А. Пируваткарбоксилаза является регуляторным ферментом. Реакция протекает в митохондриях:



Оксалоацетат восстанавливается затем в митохондриях в малат:



Малат переходит из митохондрий в цитоплазму, где окисляется цитоплазматической **малатдегидрогеназой** до оксалоацетата. Под действием **фосфоенолпируваткарбоксикиназы** далее происходит превращение оксалоацетата в фосфоенолпируват. При этом донором фосфата служит гуанозинтрифосфат или инозинтрифосфат:



Затем фосфоенолпируват в силу обратимости реакций гликолиза легко превращается в фруктозо-1,6-дифосфат. Обратное превращение фруктозо-1,6-дифосфата в фруктозо-6-фосфат и глюкозо-6-фосфата в соответствующий сахар (глюкозу) обеспечивается соответствующими специфическими фосфатазами: **дифосфотриозофосфатазой** и **глюкозо-6-фосфатазой**. Первая из них является регуляторным ферментом.

Промежуточные продукты ЦТК через оксалоацетат могут превращаться в глюкозу. Точно так же те аминокислоты, которые могут превращаться в продукты ЦТК и, в конечном счете, в оксалоацетат, могут преобразовываться в глюкозу. Обратим внимание, что ни ацетил-КоА, ни CO_2 не могут превращаться в глюкозу в тканях животных, так как реакции окислительного декарбоксилирования пирувата **необратимы**.

Часть углеводов, поступающих с пищей, превращается в жиры, особенно если количество углеводов превышает необходимое для возобновления запаса гликогена и в печени и мышцах. Глюкоза служит источником ацетилКоА, из которого синтезируются жирные кислоты. Необходимый для восстановительных реакций НАДФН поставляется за счет окисления глюкозы в *пентозофосфатном* пути. Глицерофосфат получается путем восстановления диоксиацетонфосфата – промежуточного продукта гликолиза. Таким образом, из глюкозы образуются все необходимые вещества для синтеза жиров.

Синтез триацилглицеринов из α -глицерофосфата и ацилКоА представлен на рисунке 47.

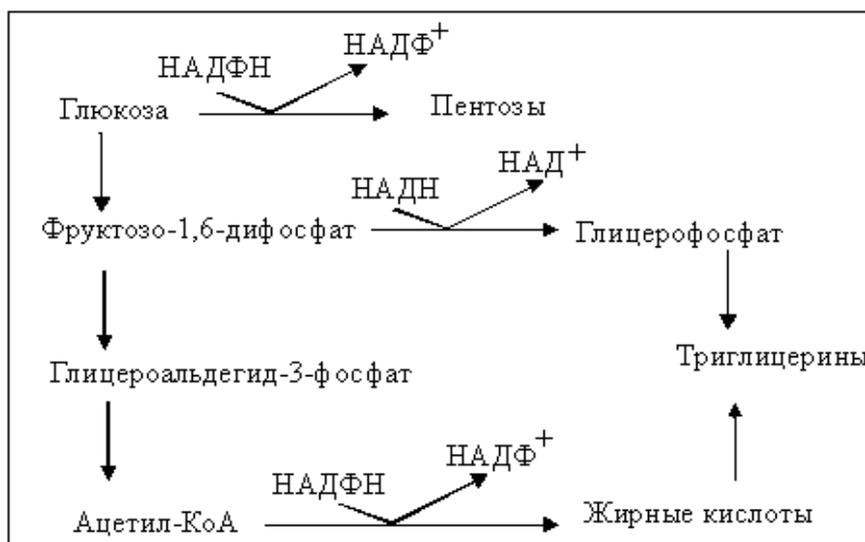


Рис. 47. Образование жиров из глюкозы

Регуляция углеводного обмена

Помимо механизмов клеточной регуляции скорость ферментативных реакций и процессов обмена углеводов регулируется нервной системой и гормонами.

Важную роль в регуляции углеводного обмена играют продолговатый мозг и гипоталамическая область. Большое значение в регуляции углеводного обмена принадлежит коре больших полушарий головного мозга. Известно, что факторы психогенного характера приводят к усилению сахарообразования в печени и гипергликемии. Гипергликемия может быть вызвана условно-рефлекторным путем, что также указывает на участие коры больших полушарий в регуляции углеводного обмена. Импульсы от высших метаболических центров, расположенных в гипоталамической области, распространяются по симпатическим нервам и приводят к усилению инкреции мозговым веществом надпочечников **адреналина**, стимулирующего процесс глюкообразования из гликогена в печени и повышения сахара в крови. С другой стороны, в блуждающих нервах содержатся волокна, возбуждающие инкрецию **инсулина** бета-клетками островков Лангерганса поджелудочной железы, что ведет к снижению уровня сахара крови.

Таким образом, регулирующее действие нервной системы на обмен углеводов осуществляется главным образом через воздействие на инкрецию эндокринных желез.

Особенно важны для регуляции углеводного обмена такие эндокринные железы, как поджелудочная, кора и мозговое вещество надпочечников, передняя доля гипофиза.

Инсулин – гормон β -клеток поджелудочной железы – единственный гормон, снижающий уровень сахара в крови. Его действие распространяется на мышечную и жировую ткани, а также на печень. Инсулин в печени в присутствии углеводов обладает гликогеностатическим действием.

При недостаточности инсулина наблюдаются: гипергликемия; избыточное выделение глюкозы с мочой (глюкозурия), понижение содержания гликогена в печени; неспособность мышечной и печеночной тканей усваивать глюкозу; подавление биосинтеза жирных кислот из глюкозы и ацетата и биосинтеза белков; резкое снижение активности глюкокиназы и уридиндифосфотрансглюкозидазы в печени; усиление синтеза ферментов, участвующих в глюконеогенезе из аминокислот. Описанная картина недостаточности инсулина особенно сильно выражена при перерождении островков Лангерганса поджелудочной железы, в β -клетках которых вырабатывается инсулин.

Если в печени действие инсулина на углеводный обмен развивается медленно, то в мышцах проявляется сравнительно быстро, ускоряя метаболизм глюкозы, повышая окисление глюкозы и образование гликогена. Тонкий механизм действия инсулина в мышцах связывают, прежде всего, с повышением проницаемости клеточных мембран для глюкозы. При недостаточности инсулина замедленное поступление глюкозы в мышечную клетку, вероятно, лимитирует ее метаболизм. С повышением проницаемости мембран, вызванной инсулином, возрастает поступление глюкозы в мышечные клетки и одновременно

увеличивается скорость ее окисления. Полагают, что инсулин участвует в регуляции синтеза мембранных систем переноса глюкозы и других метаболитов, увеличивая скорость образования специфических информационных РНК на рибосомах, кодирующих эти ферментные системы.

Гормоны **коркового слоя надпочечников**, влияющие на углеводный обмен (глюкокортикоидные гормоны: гидрокортизон, кортизон, кортикостерон), также действуют в печени и мышцах. Эти гормоны служат антагонистами инсулина. Их повышающее действие на уровень сахара крови основано на увеличении скорости глюконеогенеза в печени; замедление обмена глюкозы в периферических органах. **Глюкокортикоидные гормоны** повышают катаболизм белков в печени и тем самым способствуют образованию глюкозы из безазотистых фрагментов аминокислот (глюконеогенез). Под влиянием этих гормонов происходит также активирование фосфатазы (глюкозо-6-фосфатазы), благодаря чему усиливаются образование свободной глюкозы из глюкозо-6-фосфата и ее выход из печени. На периферии, в мышцах глюкокортикоидные гормоны замедляют окисление глюкозы и препятствуют образованию гликогена. Это связано со способностью гормонов влиять на скорость фосфорилирования глюкозы.

Существенное влияние на углеводный обмен оказывают **адреналин** – гормон мозгового вещества надпочечников и глюкагон – гормон поджелудочной железы, вырабатываемый в ее α -клетках. Адреналин вызывает повышение уровня сахара в крови. Он особенно усиленно вырабатывается в момент резкого снижения концентрации глюкозы в крови. Адреналин мобилизует гликоген в печени и мышцах. В печени это приводит к выходу свободной глюкозы в кровь, а в мышцах, при отсутствии глюкозо-6-фосфатазы, – к повышенному образованию молочной кислоты. Адреналин, повышая содержание молочной кислоты в крови, приводит к перераспределению гликогена из мышц в печень. Ускоренная мобилизация (распад) гликогена под влиянием адреналина объясняется его способностью ускорять как в печени, так и в мышцах превращение неактивной фосфорилазы (фосфорилазы *B*) в ее активную форму (фосфорилазу *A*). Одновременно подавляется гликогенсинтетазная активность.

Глюкагон, как и адреналин, увеличивает концентрацию сахара в крови. Глюкагон действует исключительно на печень. Здесь он, подобно адреналину, ускоряет превращение фосфорилазы *B* в фосфорилазу *A*.

Передняя доля гипофиза продуцирует два гормона, которые имеют отношение к регуляции углеводного обмена: **адренотропный и соматотропный**. Оба эти гормона, по существу, действуют на обмен углеводов опосредовано. Адренотропный гормон стимулирует деятельность коры надпочечников и выступает как антагонист инсулина. Соматотропный гормон действует и как антагонист, и как синергист инсулина. Он тормозит метаболизм глюкозы на периферии и глюконеогенез и одновременно, анаболически действуя на белковый обмен, ускоряет синтез инсулина в поджелудочной железе.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выберите один или несколько правильных ответов.

1. К МОНОСАХАРАМ ОТНОСИТСЯ

- 1) глюкоза
- 2) лактоза
- 3) гликоген
- 4) декстрины

2. К ДИСАХАРАМ ОТНОСИТСЯ

- 1) фруктоза
- 2) мальтоза
- 3) крахмал
- 4) фруктозодифосфат

3. К ПОЛИСАХАРИДАМ ОТНОСИТСЯ

- 1) глюкоза
- 2) лактоза
- 3) гликоген
- 4) трегалоза

4. В ГЛИКОЛИЗЕ СИНТЕЗИРУЕТСЯ

- 1) 1 молекула АТФ
- 2) 2 молекулы АТФ
- 3) 3 молекулы АТФ
- 4) 4 молекулы АТФ

5. ОКИСЛИТЕЛЬНОЕ ДЕКАРБОКСИЛИРОВАНИЕ ПИРУВАТА ПРОТЕКАЕТ

- 1) в цитозоле
- 2) в митохондри
- 3) в ядре
- 4) на цитоплазматической мембране

6. В ЦТК СИНТЕЗИРУЕТСЯ

- 1) 12 молекул АТФ
- 2) 13 молекул АТФ
- 3) 4 молекулы АТФ
- 4) 2 молекулы АТФ

7. ПРИ ПОЛНОМ ОКИСЛЕНИИ ГЛЮКОЗЫ ОБРАЗУЕТСЯ

- 1) 12 молекул АТФ
- 2) 2 молекулы АТФ
- 3) 24 молекулы АТФ
- 4) 38 молекул АТФ

8. ПРИ ГЛИКОГЕНОЛИЗЕ ОБРАЗУЕТСЯ

- 1) глюкозо-6-фосфат
- 2) глюкоза
- 3) глюкозо-1-фосфат
- 4) сахароза

9. К ГОРМОНУ, СНИЖАЮЩЕМУ СОДЕРЖАНИЕ ГЛЮКОЗЫ В КРОВИ, ОТНОСИТСЯ

- 1) инсулин
- 2) адреналин
- 3) половые гормоны
- 4) соматотропный гормон

10. К ГОРМОНУ, ПОВЫШАЮЩЕМУ СОДЕРЖАНИЕ ГЛЮКОЗЫ В КРОВИ, ОТНОСЯТСЯ

- 1) инсулин
- 2) адреналин
- 3) половые гормоны

11. В СОСТАВ ПИРУВАТДЕГИДРОГЕНАЗНОГО КОМПЛЕКСА И В СОСТАВ ПРЕПАРАТА КО-КАРБОКСИЛАЗЫ ВХОДИТ ВИТАМИН

- 1) HS-КоА
- 2) ФАД
- 3) В₂
- 4) липоевая кислота
- 5) В₁
- 6) В₆

12. АКТИВАТОРАМИ ФОСФОФРУКТОКИНАЗЫ ЯВЛЯЮТСЯ

- 1) АДФ
- 2) АТФ
- 3) АМФ
- 4) фруктозо-2,6-бисфосфат
- 5) цитрат

13. ПИРУВАТ В ЭРИТРОЦИТАХ ПРЕВРАЩАЕТСЯ В

- 1) ацетил-КоА
- 2) углекислый газ
- 3) цитрат
- 4) лактат

Тема 7. ЛИПИДЫ. ОБМЕН ЛИПИДОВ

ЛИПИДЫ – вещества, плохо растворимые в воде и хорошо растворимые в неполярных растворителях, представляют собой обширную группу соединений, существенно различающихся по своей химической структуре и выполняемым функциям. Объединяющими признаками данной группы веществ под термином «липиды» являются:

- нерастворимость в воде;
- растворимость в неполярных растворителях, таких как эфир, хлороформ или бензол;
- содержание в своем составе высших алкильных радикалов;
- распространенность в живых организмах.

Характеризуя роль этих веществ в процессах жизнедеятельности, следует указать, что, будучи одним из основных компонентов биологических мембран, липиды влияют на проницаемость, участвуют в передаче нервного импульса, создании межклеточных контактов. Известны и другие функции липидов – образование энергетического резерва, создание защитных водоотталкивающих и термоизоляционных покровов у животных и растений, защита органов и тканей от механических воздействий.

Следует отметить, что в липидах присутствуют одновременно полярные (гидрофильные) и неполярные (гидрофобные) группировки. Эта особенность придает им сродство как к воде, так и неводной фазе. Таким образом, липиды относятся к бифильным веществам, что позволяет им осуществлять свои функции на границе раздела фаз.

Липиды играют большую роль в **энергетических** процессах и **структурных** образованиях организма. Соединяясь с высокомолекулярными веществами (белками, углеводами), липиды образуют комплексы, осуществляющие ряд важнейших функций. Ненасыщенные жирные кислоты (линолевая, линоленовая, арахидоновая и, возможно, др.) выполняют роль витаминов (витамин F). В питании человека жиры имеют преимущественно энергетическое значение (38,8 кДж/г). Липиды могут образовывать в животном организме большой энергетический резерв.

Строение и классификация липидов

В настоящее время существует несколько классификаций липидов. Наибольшее распространение получила классификация, основанная на структурных особенностях липидов. По этой классификации различают:

ОДНОКОМПОНЕНТНЫЕ ЛИПИДЫ

жирные кислоты.

МНОГОКОМПОНЕНТНЫЕ ЛИПИДЫ

глицериды;

фосфолипиды;

гликолипиды;
стерины и их эфиры с жирными кислотами.

Однокомпонентные липиды. Жирные кислоты

Жирные кислоты. Жирными кислотами (ЖК) называются производные алифатических углеводородов, содержащие карбоксильную группу.

Природные жирные кислоты условно делят на три группы: насыщенные, мононенасыщенные и полиненасыщенные жирные кислоты.

А) Насыщенные жирные кислоты

Капроновая (C ₆)	CH ₃ -(CH ₂) ₄ -COOH
Каприловая (C ₈)	CH ₃ -(CH ₂) ₆ -COOH
Каприновая (C ₁₀)	CH ₃ -(CH ₂) ₈ -COOH
Лауриновая (C ₁₂)	CH ₃ -(CH ₂) ₁₀ -COOH
Миристиновая (C ₁₄)	CH ₃ -(CH ₂) ₁₂ -COOH
Пальмитиновая (C ₁₆)	CH ₃ -(CH ₂) ₁₄ -COOH
Стеариновая (C ₁₈)	CH ₃ -(CH ₂) ₁₆ -COOH
Арахидиновая (C ₂₀)	CH ₃ -(CH ₂) ₁₈ -COOH
Бегеновая (C ₂₂)	CH ₃ -(CH ₂) ₂₀ -COOH
Лигноцериновая (C ₂₄)	CH ₃ -(CH ₂) ₂₂ -COOH

Б) Мононенасыщенные (с одной двойной связью) жирные кислоты

Пальмитолеиновая (C ₁₆)	CH ₃ -(CH ₂) ₅ -CH=CH-(CH ₂) ₇ -COOH
Олеиновая (C ₁₈)	CH ₃ -(CH ₂) ₇ -CH=CH-(CH ₂) ₇ -COOH
Эруковая (C ₂₂)	CH ₃ -(CH ₂) ₇ -CH=CH-(CH ₂) ₁₁ -COOH
Нервоновая (C ₂₄)	CH ₃ -(CH ₂) ₇ -CH=CH-(CH ₂) ₁₃ -COOH

В) Полиненасыщенные (с двумя или более двойными связями) жирные кислоты

Линолевая (C ₁₈)	CH ₃ -(CH ₂) ₄ -CH=CH-CH ₂ -CH=CH-(CH ₂) ₇ -COOH
Линоленовая (C ₁₈)	CH ₃ -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -CH=CH-(CH ₂) ₇ -COOH
Арахидононовая (C ₂₀)	CH ₃ -(CH ₂) ₄ -CH=CH-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -CH=CH-(CH ₂) ₃ -COOH

Примерно $\frac{3}{4}$ всех ЖК являются непредельными (ненасыщенными), т. е. содержат двойные связи.

Существенную роль в регуляции биохимических процессов играют производные *полиненасыщенных* жирных кислот (эйкозаполиеновых кислот), которые еще называют эйкозаноидами. К ним относятся **простагландины, простациклины, тромбоксаны и лейкотриены**. Первые три образуются в ходе *циклооксигеназного* пути (при действии фермента циклооксигеназы на арахидоновую кислоту) метаболизма эйкозаполиеновых кислот и в своем составе имеют ту или иную циклическую структуру. Лейкотриены образуются также из арахидоновой кислоты по *липоксигеназному* пути (фермент липоксигеназа), они содержат сопряженные двойные связи и не имеют в структуре цикла.

Простагландины имеют в своем составе пятичленный углеродный цикл, к которому могут быть присоединены различные дополнительные группы, в за-

висимости от характера которых, различают несколько типов простагландинов. Например, простагландин E (вызывает расслабление гладких мышц бронхов и трахеи), простагландин F (сокращение матки), простагландин I₂ (ингибирует агрегацию тромбоцитов).

Простагландины являются *провоспалительными* факторами, которые обеспечивают развитие неспецифической реакции воспаления на любое повреждение. Лекарственные вещества (например, аспирин, индометацин), ингибируя циклооксигеназу, снижают концентрацию простагландинов и оказывают противовоспалительное, жаропонижающее и обезболивающее действие.

Тромбоксаны (например, тромбоксан A₂) образуются в тромбоцитах и после выхода в кровяное русло вызывают сужение кровеносных сосудов и агрегацию тромбоцитов. Простациклины синтезируются в стенках кровеносных сосудов и являются сильными ингибиторами агрегации тромбоцитов. Таким образом, тромбоксаны и простациклины выступают как антагонисты при регуляции процессов тромбообразования.

Лейкотриены представляют собой группу триенов с сопряженными двойными связями. Они образуются в лейкоцитах, тромбоцитах и макрофагах в ответ на иммунологические и неиммунологические стимулы. Лейкотриены принимают участие в развитии анафилаксии, они повышают проницаемость кровеносных сосудов и вызывают приток и активацию лейкоцитов. Лейкотриены играют важную роль в развитии многих заболеваний, в патогенезе которых участвуют воспалительные процессы или быстрые аллергические реакции (например, при астме).

Многокомпонентные липиды.

Глицерины, фосфо-, гликолипиды, стерины

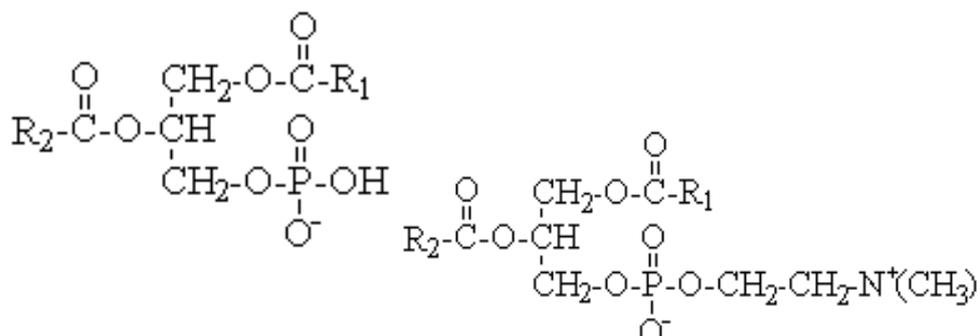
а) ***Глицеролы.*** Среди многокомпонентных липидов выделяется большая группа простых липидов. Наиболее распространенными являются **триглицеролы** (триацилглицеролы), часто называемые нейтральными жирами или просто жирами. По химической структуре они представляют собой эфиры трехатомного спирта глицерола и жирных кислот.

Жирные кислоты в триглицеролах могут быть насыщенными и ненасыщенными. Физико-химические свойства нейтральных липидов определяются их составом. В твердых жирах, как правило, присутствуют насыщенные жирные кислоты (например, тристеарин), а в жидких – ненасыщенные (например, триолеин).

б) ***Фосфолипиды.*** Представляют собой сложные эфиры многоатомных спиртов глицерола или сфингозина с высшими ЖК и фосфорной кислотой. В состав ФЛ входят также азотсодержащие соединения такие, как холин, этаноламин или серин. Все фосфолипиды являются полярными липидами и содержатся преимущественно в клеточных мембранах. В жировых депо их немного. В зависимости от того, какой многоатомный спирт участвует в образовании ФЛ

(глицерин или сфингозин), последние делят на две группы: *глицерофосфолипиды* и *сфингофосфолипиды*.

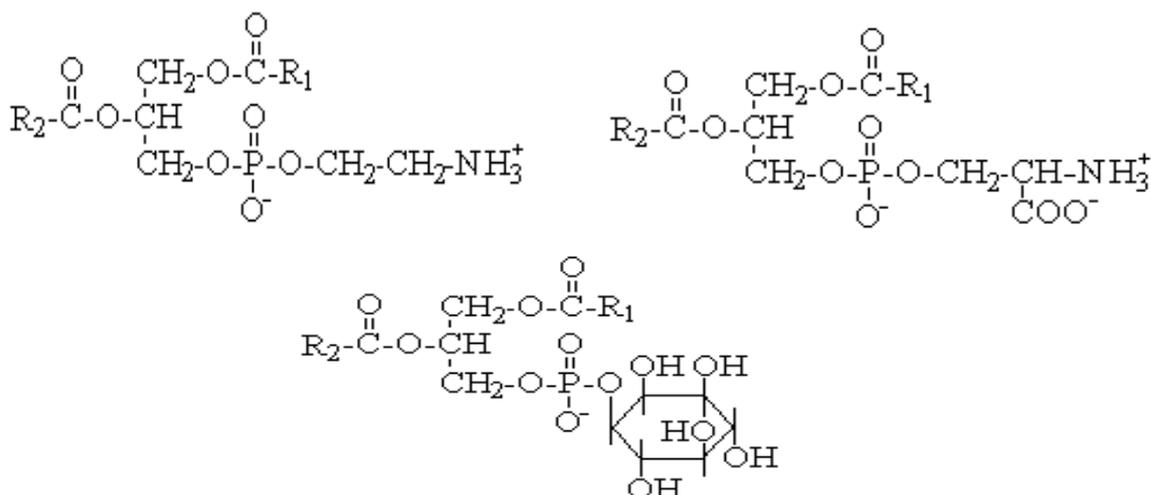
Глицерофосфолипиды являются наиболее распространенными веществами в тканях животных. Основой их служит фосфатидная кислота, содержащая, как правило, в положении 1 насыщенную и в положении 2 ненасыщенную ЖК, третий углеродный атом через гидроксил связан с остатком фосфорной кислоты:



В зависимости от характера азотистого основания, присоединенного к фосфорной кислоте, глицерофосфолипиды разделяют на **фосфатидилхолины** (лецитины),

фосфатидилэтаноламины (кефалины) и **фосфатидилсерины**:

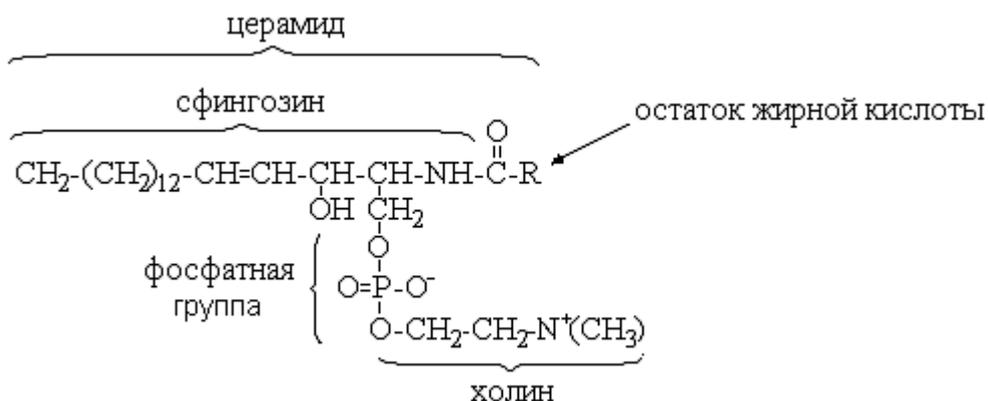
В состав некоторых глицерофосфолипидов, вместо азотсодержащих соединений, входит несодержащий азота шестиатомный циклический спирт инозит, называемый также инозитолом (это – фосфатидилинозиты, или **фосфатидилинозитолы**).



Физико-химические свойства глицерофосфолипидов определяются *амфипатическим* строением их молекул. Они имеют неполярную часть (остаток диацилглицерина) и полярную, представленную фосфатом и спиртовыми остатками. Благодаря полярному гидрофильному концу фосфолипиды обладают растворимостью в воде, образуя в водной среде мицеллы. В мицеллах гидро-

фобные радикалы жирных кислот группируются, образуя внутреннюю гидрофобную зону мицеллы. Гидрофильные участки располагаются на внешней поверхности мицеллы, обращенной в водную фазу.

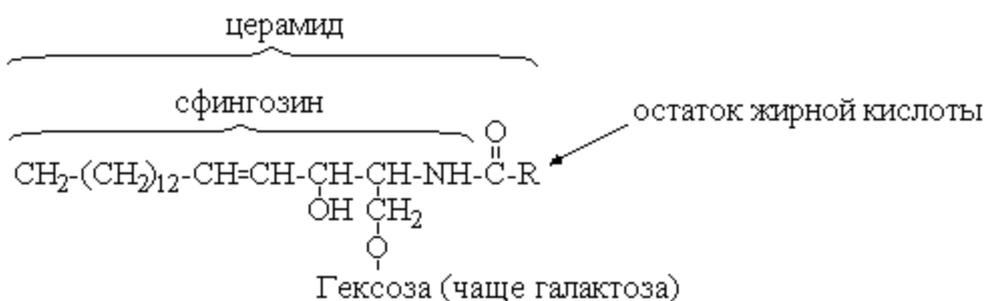
В группе сфинголипидов в качестве спирта выступает сфингозин. Сфингофосфолипиды из-за высокого содержания в миелиновых оболочках также называют сфингомиелинами. Строение *сфингомиелина*:



Благодаря наличию полярной «головки», образованной фосфорной кислотой и азотистым основанием несущей электрические заряды, а также «хвостов» из жирно-кислых остатков, не несущих заряда, данные структуры проявляют частично сродство к воде, хотя в целом гидрофобные свойства преобладают над гидрофильными.

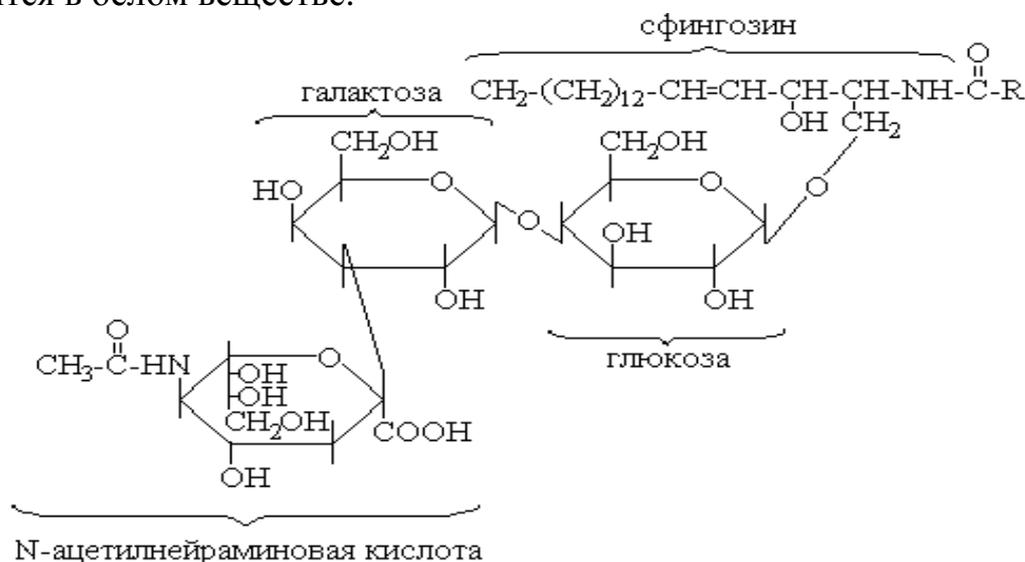
в) **Гликолипиды.** Гликолипидами называют смешанные липиды, содержащие углеводный компонент. К этим липидам относятся *цереброзиды*, *ганглиозиды*, *сульфолипиды*.

Цереброзиды не содержат ни фосфорной кислоты, ни холина. В их состав входит гексоза (обычно это галактоза), которая связана эфирной связью с гидроксильной группой аминоспирта сфингозина. Кроме того, в состав цереброзида входит жирная кислота. Среди этих жирных кислот чаще всего встречаются лигноцериновая, нервоновая и цереброновая кислоты, т. е. жирные кислоты, имеющие 24 углеродных атома. Структура цереброзидов может быть представлена следующей схемой:



Представителями цереброзидов являются нервон, цереброн, керазин. Особенно велико их содержание в мембранах нервных клеток (в миелиновой оболочке).

Сульфополипидами (или цереброзидсульфатидами) принято называть сульфатные производные цереброзидов. Основным отличием от цереброзидов является наличие в молекуле остатка серной кислоты, присоединенного к третьему углеродному атому гексозы. В мозге млекопитающих цереброзидсульфаты находятся в белом веществе.



Ганглиозиды, в отличие от других гликофинголипидов, содержат олигосахарид, состоящий из разных моносахаридов. Одним из простейших ганглиозидов является гематозид, выделенный из стромы эритроцитов.

В отличие от цереброзидов и цереброзидсульфатидов ганглиозиды находятся преимущественно в сером веществе мозга и сосредоточены в плазматических мембранах нервных и глиальных клеток.

г) *Стерины*. Являются производными циклопентанпергидрофенантренового ядра, содержащего три конденсированных в фенантреновом сочленении циклогексановых и одно циклопентановое кольцо.

Важнейшим представителем стерина является **холестерол** – ненасыщенный спирт. Отличительной особенностью строения стерина является наличие гидроксильной группы в положении 3, а также боковой цепи в положении 17.

Наличие у холестерина (ХС) в положении 3 гидроксильной группы обуславливает ряд физико-химических свойств этого соединения и позволяет относить его к группе полярных липидов.



Благодаря гидроксильной группе ХС образует эфиры с ЖК, преобразуясь в стерид, результатом этого превращения является потеря частичной полярности и приобретение полной гидрофобности.

Биологическая значимость холестерина характеризуется, прежде всего тем, что он является:

1. Важнейшим *строительным* элементом клеточных мембран.
2. Источником синтеза гормонов надпочечников (например, кортизона) и половых желез (например, эстрадиола, тестостерона).
3. Предшественником синтеза витаминов группы D.
4. Необходим для образования желчных кислот, которые важны в процессе усвоения организмом жиров. При недостатке желчных кислот холестерин выпадает в осадок, способствуя образованию камней.

Внешний обмен липидов

Поступающие в организм с пищей липиды гидролизуются липазами желудочно-кишечного тракта, что и составляет процесс переваривания липидов в пищеварительном тракте. Для действия **липазы** необходимы следующие условия:

- значение рН, близкое к нейтральному;
- желчные кислоты, эмульгирующие жиры;
- белок колипаза, синтезируемый в поджелудочной железе и секретиремый вместе с поджелудочной липазой.

Активная липаза продуцируется поджелудочной железой и действует при слабощелочных значениях рН, имеющих место при пищеварении в тонком кишечнике. В гидролизе жиров участвует и липаза, выделяемая тонким кишечником. Меньшее значение имеет желудочная липаза, действующая при слабокислой реакции среды. Все эти липазы являются гидролизами. Панкреатическая липаза с большой скоростью расщепляет в жирах сложноэфирные связи в α - и γ -положениях, поэтому основными продуктами переваривания жиров являются β -моноацилглицерин и жирные кислоты.

Действие липаз возможно только после эмульгирования жиров. Желудочная липаза гидролизует лишь природно-эмульгированные жиры молока. Гидролиз основного количества пищевых жиров происходит в тонком кишечнике. Первичное эмульгирование жиров производится в полости кишечника под влиянием мелких пузырьков углекислого газа, обильно выделяющегося при нейтрализации соляной кислоты пищевой кашицы бикарбонатами поджелудочного и кишечного сока. Способствуют эмульгированию жиров и соли жирных кислот (мыла), которые возникают в результате действия липаз. Однако основную роль в эмульгировании жиров пищи играют *соли желчных кислот*, выделяемых с желчью в просвет кишечника.

Особенностью строения желчных кислот является их *амфипатичность*, т. е. молекула желчной кислоты имеет полярный участок и неполярный, гидрофобный участок. В результате такого строения желчные кислоты образуют мицеллы, связываясь с неполярными группами липидов, в то время как полярные группировки желчных кислот оказываются обращенными в водную фазу. Адсорбируясь на поверхности капелек жира, желчные кислоты образуют на них тончайшую пленку, препятствующую слиянию капелек жира в более крупные капли, и в то же время резко *уменьшают поверхностное натяжение* на по-

верхности двух фаз – воды и жира, что способствует образованию эмульсии. Все это облегчает ферментативный гидролиз жира. Одновременно желчные кислоты *активируют липазу*.

Химические формулы желчных кислот представлены на рисунке 48.

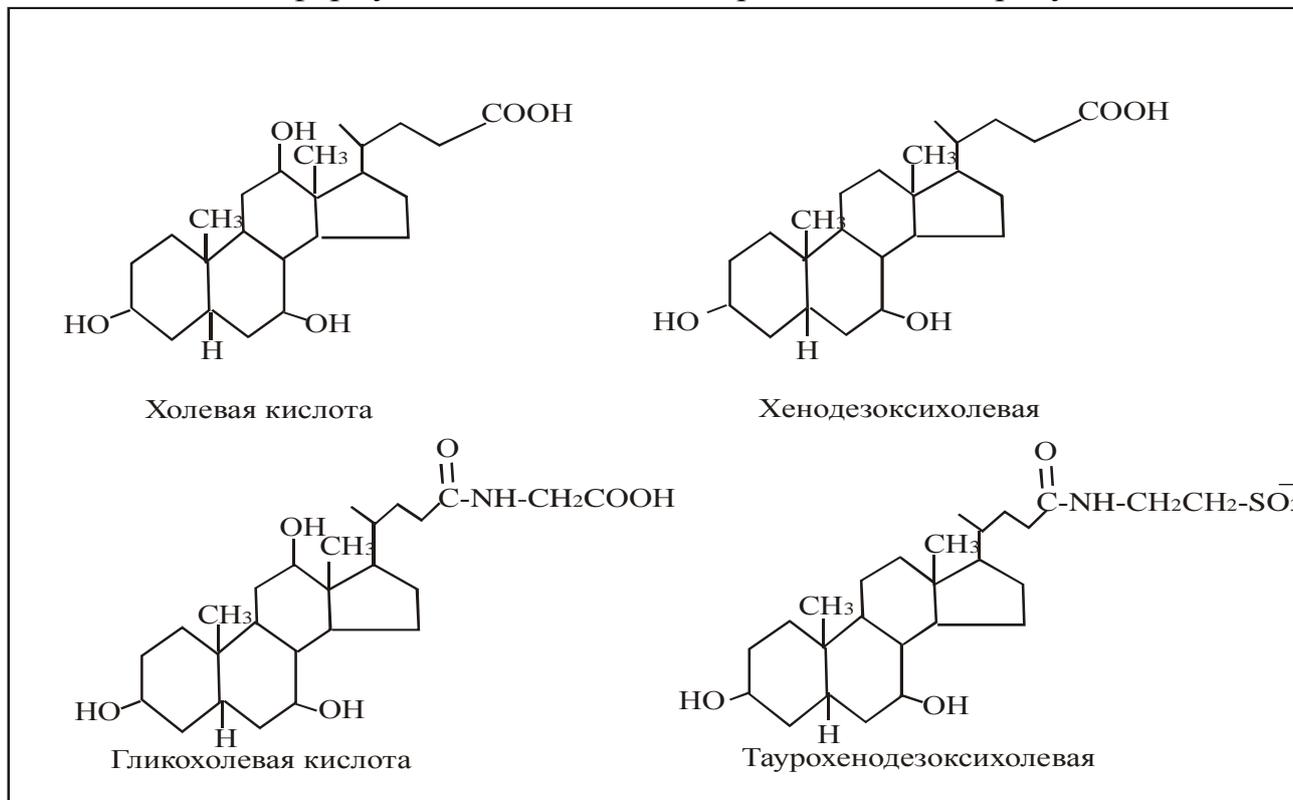


Рис. 48. Желчные кислоты

Желчные кислоты относятся к соединениям стероидной природы. Синтезируются в печени из холестерина и поступают в кишечник вместе с желчью. Различают первичные и вторичные желчные кислоты. *Первичными* являются те желчные кислоты, которые непосредственно синтезируются в гепатоцитах из холестерина: это холевая кислота и хенодезоксихолевая кислота. *Вторичные* желчные кислоты образуются в кишечнике из первичных под действием микрофлоры: это литохолевая и дезоксихолевая кислоты. Все желчные кислоты поступают в кишечник с желчью в конъюгированных формах, т. е. в виде производных, образующихся при взаимодействии желчных кислот с гликоколом (глицином) или таурином.

В желчном пузыре образуются мицеллы, состоящие из желчных кислот, фосфолипидов и холестерина. Желчные кислоты и фосфолипиды удерживают холестерин в растворенном состоянии. При снижении содержания этих веществ образуются желчные камни, содержащие холестерин, так как холестерин не растворим в воде, но при снижении количества эмульгирующих веществ в желчи легко выпадает в осадок.

Таким образом, продукты гидролиза жиров образуют мицеллы и в такой форме проникают в клетки слизистой оболочки тонкой кишки, где мицеллы распадаются на составные части и из них синтезируется «свой» жир.

При ресинтезе жиров в энтероцитах происходят следующие реакции:

- а) активация жирной кислоты с образованием ацилКоА;
- б) синтез жира из β -моноацилглицерина и активных форм жирных кислот.

Снижение секреции или активности панкреатической липазы, что наблюдается при панкреатите, или нарушения эмульгирования жиров вследствие недостаточности поступления желчи в кишечник (при желчно-каменной болезни) приводит к снижению скорости переваривания и всасывания жиров и появлению в фекалиях непереваренных жиров – стеаторее. При длительном нарушении переваривания и всасывания жиров снижается усвоение незаменимых факторов питания липидной природы – жирорастворимых витаминов и полиеновых жирных кислот. В результате развиваются гиповитаминозы с соответствующими клиническими проявлениями. Например, недостаток витамина К приводит к снижению скорости свертывания крови, к кровотечениям, а недостаток витамина А – к снижению зрения, особенно в темноте (куриная слепота).

Транспорт липидов

Триацилглицеролы, фосфолипиды, холестерол практически нерастворимы в воде, в связи с чем они не могут транспортироваться кровью или лимфой в виде одиночных молекул. Перенос всех этих соединений осуществляется в виде организованных надмолекулярных агрегатов – **липопротеинов**. В состав липопротеинов входят липиды различных классов и апопротеины (белки). Существует несколько классов липопротеинов, отличающихся друг от друга по составу, плавучей плотности и электрофоретической подвижности. Различают хиломикроны (ХМ), липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеины переходной плотности (ЛППП), липопротеины низкой плотности (ЛПНП) и липопротеины высокой плотности (ЛПВП). Химический состав липопротеинов представлен в таблице 9.

Таблица 9

Химический состав липопротеинов, %

Тип липопротеинов	Белки	Фосфолипиды	Холестерин	Эфиры холина	Триацилглицерины
Хиломикроны	2	3	2	3	85
ЛПОНП	10	18	7	10	55
ЛППП	11	23	8	30	26
ЛПНП	22	21	8	42	7
ЛПВП	50	27	4	16	3

Все липопротеины имеют общий план структуры. Амфифильные молекулы белков, фосфолипидов и свободного холестерина образуют наружную мономолекулярную оболочку частицы, в которой гидрофильные части молекул этих соединений контактируют с водой, а гидрофобные части молекул обращены вовнутрь частиц, участвуя в образовании гидрофобного ядра частицы. В состав гидрофобного ядра липопротеинов входят триглицерины и эстерифициро-

ванный холестерол, сюда же могут включаться другие гидрофобные молекулы, например, молекулы жирорастворимых витаминов.

Обмен липопротеинов представлен на рисунке 49.

Ведущую роль в транспорте экзогенных липидов играют хиломикроны. Хиломикроны (ХМ) поступают в лимфатическую систему, а затем вместе с лимфой поступают в кровь и попадают вместе с током крови в капилляры различных органов и тканей. На поверхности эндотелия капилляров имеется фермент **липопротеинлипаза (ЛПЛ)**, закрепленная там с помощью гепарансульфата. Липопротеинлипаза расщепляет триглицериды хиломикронов до глицерола и высших жирных кислот, которые поступают в ткани.

В печени из различных липидов синтезируются ЛНОНП, которые экскретируются в кровь и являются транспортной формой липидов. Липопротеинлипаза способна гидролизовать также триглицериды ЛПОНП. Интересно, что липопротеинлипаза обладает различным сродством к триглицеридам, ХМ и ЛПОНП. Например, сродство липопротеинлипазы капилляров миокарда к триглицеридам этих липопротеинов значительно выше, чем у липопротеинлипазы липоцитов. Поэтому в постабсорбционный период и при голодании, когда содержание ЛП-частиц в крови снижается, липопротеинлипаза капилляров миокарда остается насыщенной субстратом, тогда как гидролиз триглицеридов в жировой ткани практически прекращается.

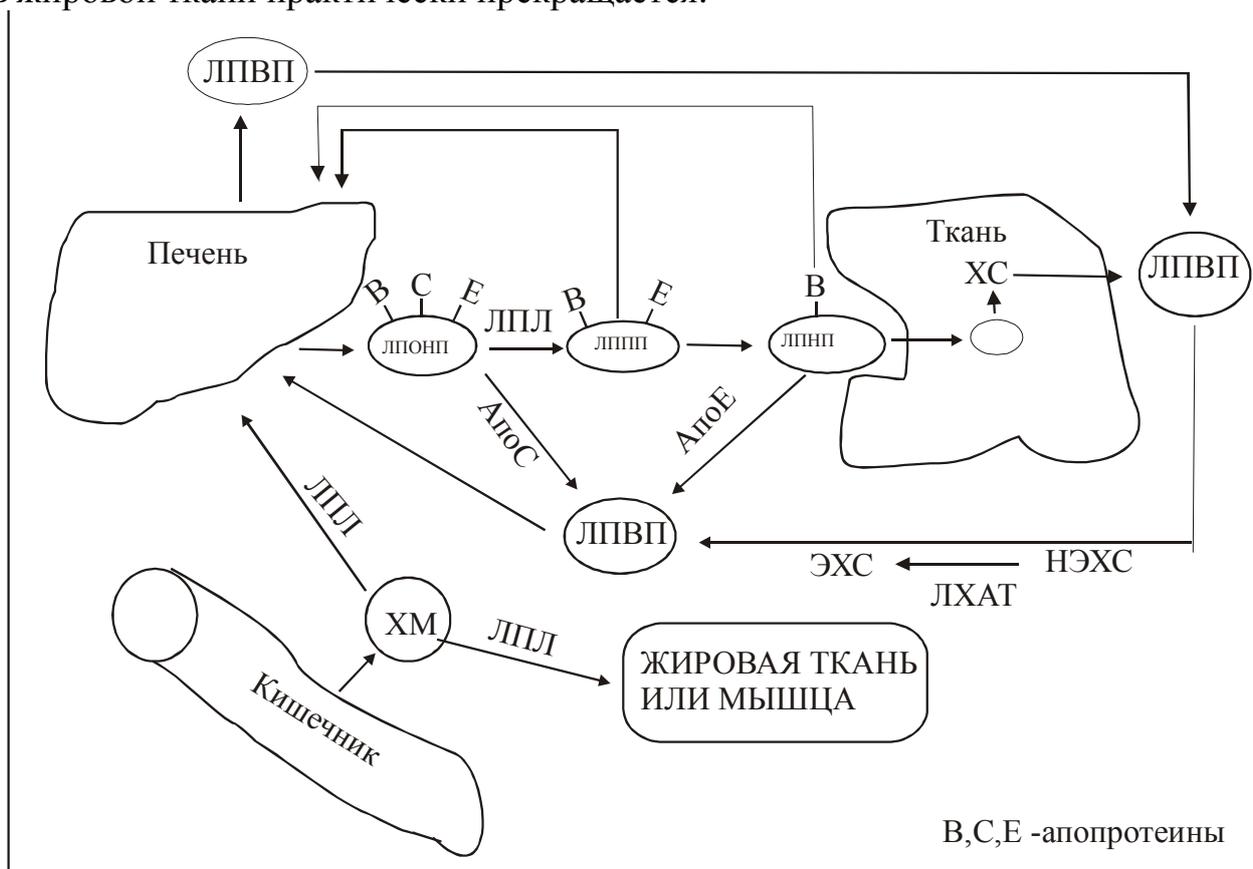


Рис. 49. Обмен липопротеинов

По мере продвижения по сосудам ЛПОНП под действием липопротеинлипазы «худеют», отдавая липиды тканям, превращаются в ЛППП, ЛПНП

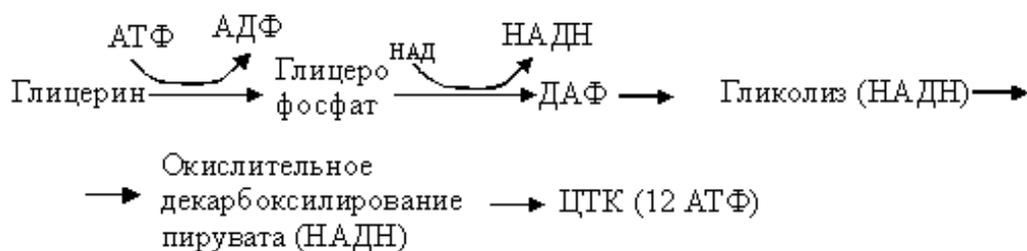
и ЛПВП. ЛПВП, захватывая липиды из тканей, транспортируют их в печень. В последнее время уделяется большое внимание транспорту холестерина в связи с его ролью в развитии атеросклероза. Установлено, что **ЛПОНП** являются **атерогенными** и увеличение их количества рассматривается как риск развития атеросклероза. *ЛПВП являются антиатерогенными липопротеинами.*

Синтезированные в кишечном эпителии липиды транспортируются в жировые депо. Отложившиеся в жировых депо липиды могут вновь переходить в плазму крови (мобилизация жира) и использоваться тканями в качестве энергетического или пластического материала. Главным эндогенным источником липидов, используемых в качестве метаболического «топлива», служит резервный жир, в основном триацилглицерина, содержащийся в цитоплазме клеток в форме капелек. Другой источник – фосфолипиды мембран, подвергающиеся непрерывному обновлению.

Первым этапом использования жира в тканях в качестве энергетического материала является его *расщепление с образованием глицерина и высших жирных кислот*. Процесс этот катализируется *тканевыми липазами*. В дальнейшем глицерин и жирные кислоты окисляются в тканях до CO_2 и H_2O . Освобождающаяся при этом химическая энергия частью накапливается в ангидридных фосфатных связях АТФ, а частью переходит в теплоту.

Окисление глицерина и жирных кислот

Глицерин. Независимо от пути, по которому пойдет превращение глицерина (синтез или окисление), он вначале фосфорилируется. Реакция катализируется глицерофосфокиназой и требует присутствия АТФ. Затем глицерофосфат под действием дегидрогеназы (НАД-зависимой) преобразуется в диоксиацетонфосфат (ДАФ). ДАФ включается в общий путь окисления глюкозы через гликолиз. Окисление глицерина:



Энергетическая эффективность окисления глицерола включает:

1. 3 НАДН = 9 АТФ.
2. 2 молекулы АТФ в гликолизе за счет субстратного фосфорилирования (в реакции выше не указано).
3. 12 АТФ в ЦТК.

С учетом 1 молекулы АТФ, затраченной на активацию глицерина, общий выход составляет **22 молекулы АТФ**. Следует иметь в виду, что на долю глицерола приходится лишь от 3 % до 5 % от общей массы триглицеринов, поэтому существенного вклада в обеспечении энергией клеток различных органов и тканей окисление глицерола вносить не может.

Окисление жирных кислот происходит в митохондриях. Мембрана митохондрий *непроницаема* для жирных кислот. Поэтому жирная кислота проникает внутрь митохондрии при помощи специального переносчика – карнитина. Чтобы связаться с карнитином, жирная кислота должна быть активирована. Для активации жирных кислот необходимы ацетилКоА и АТФ:



Далее, под действием **карнитин-ацилтрансферазы I**, локализованной на наружной стороне внутренней мембраны митохондрий, жирная кислота присоединяется к карнитину. Образуется ацилкарнитин, который может проникать через мембрану в митохондрию. В митохондрии происходит обратный процесс, под действием **ацилкарнитинтрансферазы II**, локализованной на внутренней поверхности внутренней мембраны.

Окисление жирной кислоты происходит по углероду в β-положении (рис. 50). При этом на двух стадиях происходит дегидрирование: при участии **ацилдегидрогеназы** (флавиновзависимый фермент) и **оксиацилдегидрогеназы** (НАД-зависимый фермент). Затем кетоацилКоА под действием **тиолазы** распадается на ацетилКоА и ацилКоА. АцилКоА вновь подвергается окислению.

Многочисленное повторение этого процесса приводит к полному распаду жирной кислоты до ацетилКоА. Обратим внимание, что в одном цикле окисления образуется 5 АТФ (с НАДН синтезируется 3 АТФ, а с ФАДН₂ – 2 АТФ). Ацетил КоА окисляется в ЦТК с образованием 12 АТФ.

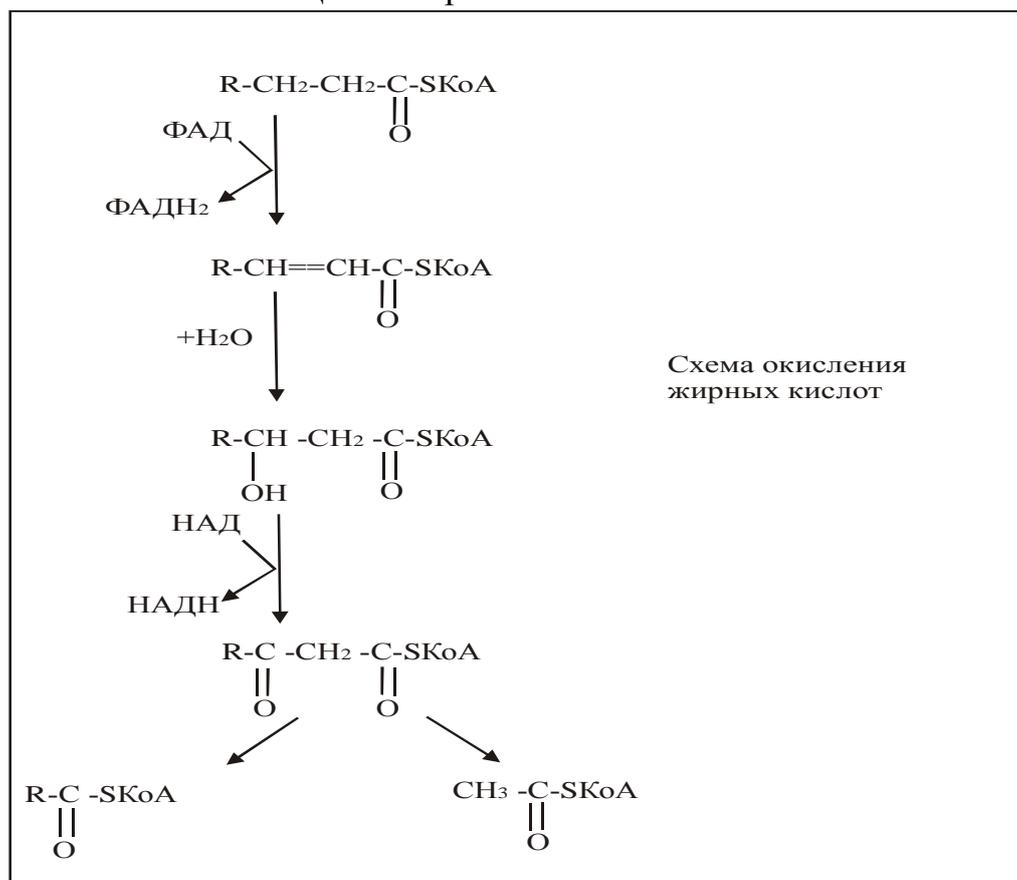


Рис. 50. Окисление жирных кислот

Рассчитаем энергетический эффект окисления жирной кислоты с n углеродными атомами:

1. Жирная кислота проходит $n/2 - 1$ циклов β -окисления, в которых образуется $5(n/2 - 1)$ молекул АТФ.

2. Жирная кислота дает $n/2$ молекул ацетилКоА, которые в ЦТК дадут $12n/2$ АТФ.

3. С учетом 1 молекулы АТФ, затраченной на активацию жирной кислоты, полный выход составит $5(n/2 - 1) + 12n/2 - 1$ АТФ.

Кетоновые тела

При избытке ацетилКоА образуются кетоновые тела. К ним относятся **ацетон**, **ацетоацетат** и **β -гидроксibuтират**. Схема образования кетоновых тел приведена на рисунке 51.

В начале из двух молекул ацетилКоА образуется ацетоацетилКоА, который при реакции с третьей молекулой ацетилКоА дает β -гидроксиметилглутарилКоА. Последний распадается на ацетоацетат. Ацетоацетат восстанавливается в β -гидроксibuтират или дает ацетон (декарбоксилирование).

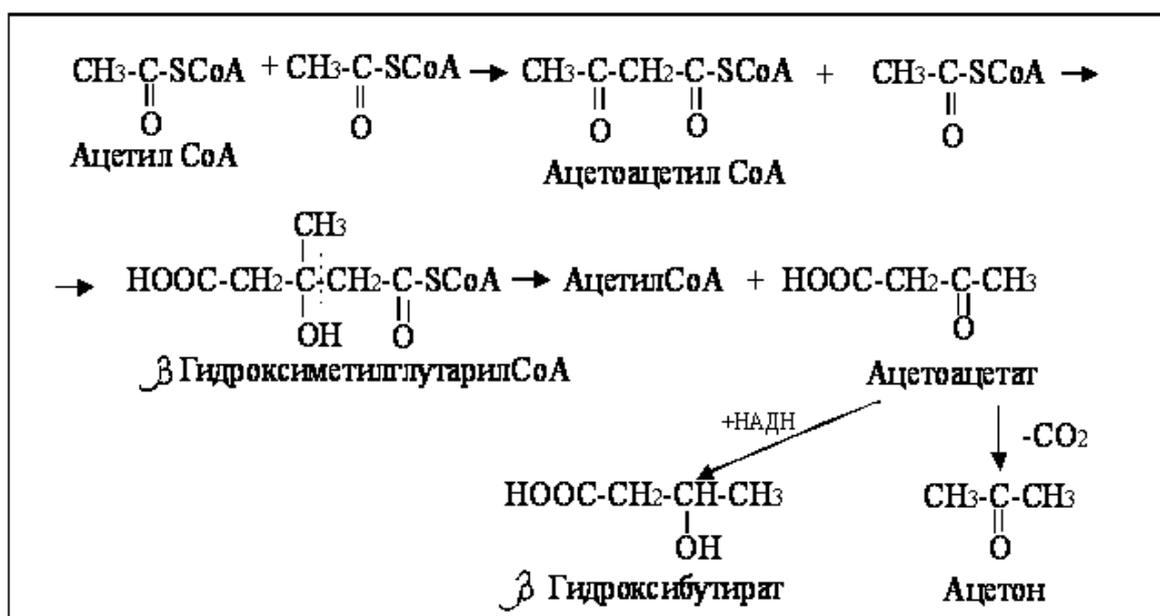


Рис. 51. Схема образования кетоновых тел

В норме кетоновые тела используются как запасная форма энергии. Кетоновые тела достаточно хорошо утилизируются клетками периферических тканей, в особенности это касается скелетных мышц, мозга и миокарда, которые значительную часть нужной им энергии получают за счет окисления кетоновых тел.

Кетоновые тела \rightarrow ацетилКоА \rightarrow ЦТК

Лишь клетки центральной нервной системы в обычных условиях практически не утилизируют кетоновые тела, однако при голодании даже головной

мозг от 1/2 до 3/4 своей потребности в энергии может удовлетворять за счет окисления кетоновых тел.

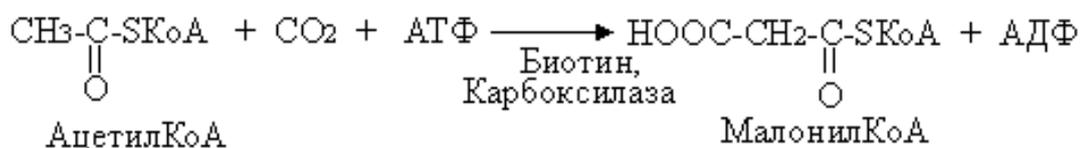
При патологическом процессе может сильно увеличиваться концентрация кетоновых тел (кетонемия), возникает ацидоз. Кетонемия – частое явление при голодании и сахарном диабете. Причиной развития кетонемии при этих состояниях является недостаток глюкозы, в результате чего начинают интенсивно окисляться липиды. Концентрация кетоновых тел настолько велика, что у таких больных наблюдается запах ацетона изо рта (в норме ацетон не проходит через альвеолы, для его выделения необходимо нарушение альвеолярной стенки легких).

Синтез липидов

В отличие от β -окисления жирных кислот, протекающего в митохондриях, биосинтез жирных кислот осуществляется в *цитоплазме* клеток. Источником углеродных атомов синтезируемой жирной кислоты служит цитоплазматический ацетилКоА, происходящий из внутримитохондриального ацетилКоА. В митохондриях ацетилКоА образуется при β -окислении жирных кислот и окислительном декарбоксилировании пировиноградной кислоты. АцетилКоА не способен проникать через мембрану митохондрии. Для того чтобы пройти через мембрану, ацетилКоА конденсируется с оксалоацетатом с образованием цитрата (первая реакция ЦТК). Цитрат же способен выходить из митохондрий в цитоплазму. В цитоплазме протекает обратная реакция:



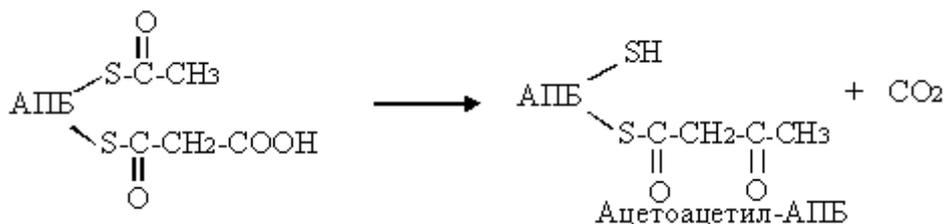
Таким образом ацетилКоА проникает из митохондрии в цитоплазму. Цитоплазматический ацетилКоА служит затравкой (инициатором) биосинтеза жирной кислоты и источником образования малонилКоА – непосредственного предшественника углеродных фрагментов синтезируемой жирной кислоты. МалонилКоА образуется из цитоплазматического ацетилКоА и двуокиси углерода под действием **ацетилКоА-карбоксилазы**, содержащей в качестве кофермента **биотин**. Биотин служит промежуточным переносчиком молекулы CO_2 :



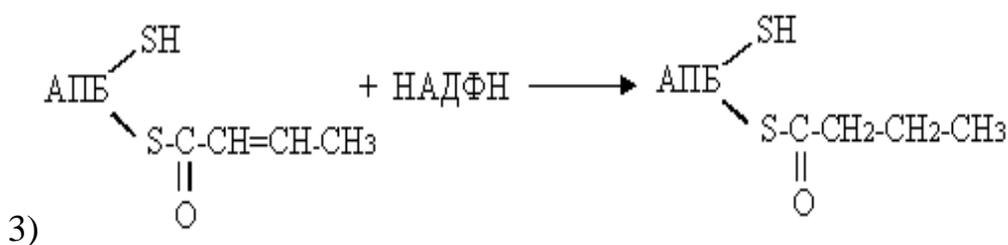
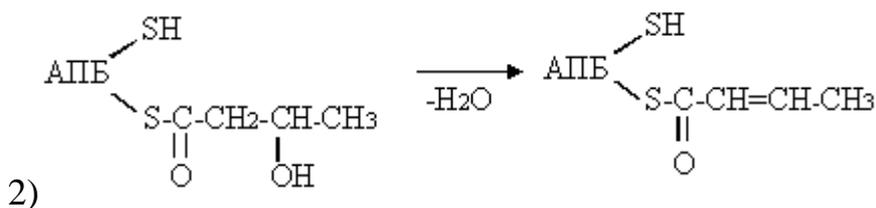
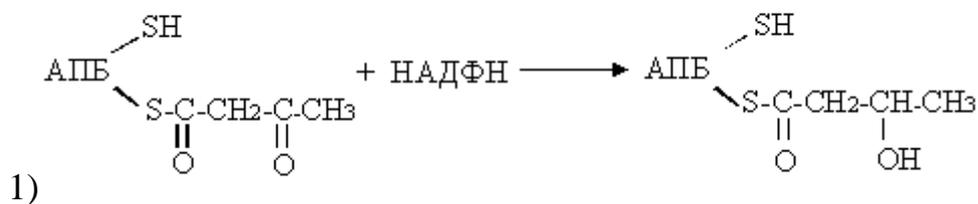
АцетилКоА-карбоксилаза – регуляторный фермент. Реакция, ею катализируемая, является **лимитирующей** стадией всего процесса синтеза жирных кислот. Положительными аллостерическими модуляторами фермента служат цитрат, изоцитрат и α -кетоглутарат. Образовавшиеся ацетилКоА и малонилКоА вступают дальше в реакцию с ацилпереносящим белком (АПБ), имеющим сульфгидрильную группу, по месту которой эфирной связью присоединяются ацильные промежуточные продукты. Ацильные группы ацетилКоА и малонил-

КоА переносятся на тиоловые группы АПБ с помощью ферментов (трансфераз), содержащих HS-группы.

Далее происходит наращивание углеродной цепи путем присоединения малонил-S-АПБ вначале к ацетил-S-АПБ, сопровождающееся отщеплением CO_2 и образованием ацетоацетил-S-АПБ:



Ацетоацетил восстанавливается за счет $\text{НАДФ}\cdot\text{H}_2$ до D- β -гидроксибутирил-S-АПБ (1), который дегидрируется в ненасыщенный ацил-S-АПБ (2) и, наконец, восстанавливается в бутирил-S-АПБ (3), углеродная цепочка которого на два углеродных атома длиннее исходной:



Эти реакции последовательно катализируются *трансферазой*, *β -кетоацил-АПБ-редуктазой*, *еноил-АПБ-дегидратазой*, *кротонил-АПБ-редуктазой*. НАДФН, необходимый для восстановительных синтезов, поставляется пентозофосфатным путем (см. обмен углеводов). Активные ферменты биосинтеза высших жирных кислот выделены из печени, поджелудочной железы, молочной железы, тонкого кишечника, легкого, почек, мозговой и жировой тканей животных, а также из растений. В указанных тканях эти ферменты существуют в виде ансамблей, способных осуществлять весь цикл реакций биосинтеза высшей жирной кислоты. Они получили название *синтетазы* высших жирных

кислот. Ацилпереносящий белок – АПБ (точнее, его 4'-фосфопантетеиновый участок) синтетазного комплекса служит как бы длинной «рукой», которая поворачивается от одного фермента комплекса к другому.

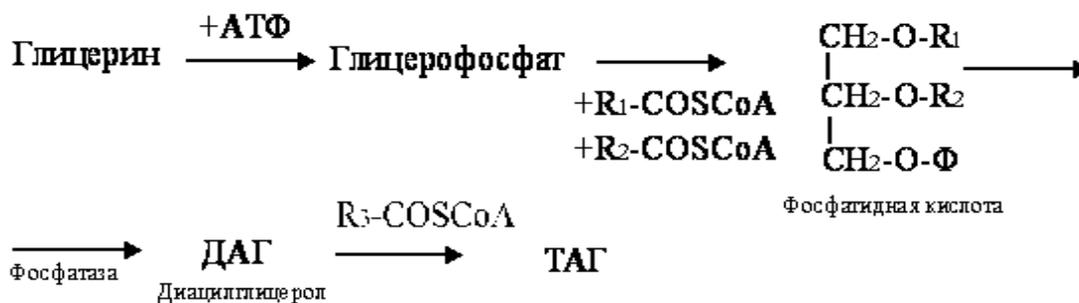
После образования ацил-S-АПБ с четырьмя углеродными атомами (т. е. бутирил-S-АПБ) процесс повторяется и присоединяется новая молекула малонил-S-АПБ. В итоге, путем последовательного наращивания ацил-S-АПБ на двууглеродный фрагмент синтезируется пальмитил-S-АПБ. Молекула пальмитиновой кислоты может удлиняться в результате реакций с ацетилКоА в митохондриях или с малонилКоА в микросомах.

Таким образом, синтез высших жирных кислот, идущий в цитоплазме на поверхности мембран эндоплазматической сети клетки, пространственно отделен от места распада высших жирных кислот в митохондриях.

В качестве коэнзима ферментов, катализирующих биосинтез жирных кислот, выступает **НАДФН**. Восстановленная форма НАДФ (НАДФ·Н) образуется главным образом при окислении глюкозо-6-фосфата в фосфоглюконатном (**пентозном**) цикле. Другим источником НАДФ·Н₂ для синтеза жирных кислот в печени служит окисление малата до пирувата и СО₂ малатдегидрогеназой. Учитывая роль в биосинтезе жирных кислот НАДФ·Н₂ и ацетилКоА, образуемых в процессе катаболизма углеводов, легко понять наблюдающийся в жировой ткани интенсивный синтез жиров за счет глюкозы (см. схему синтеза ТАГ в обмене углеводов).

Синтез ТАГ и фосфолипидов

В печени и жировой ткани происходит активный биосинтез липидов (триацилглицеролов, фосфолипидов и др.). Триацилглицеролы, играющие роль запасных липидов, синтезируются в результате ряда последовательных реакций. В этих реакциях после фосфорилирования глицерола в α-фосфоглицерол две молекулы ацилКоА реагируют с последним, образуя **фосфатидную кислоту**, которая далее дефосфорилируется, а затем ацилируется за счет третьей молекулы ацилКоА, что приводит к образованию триацилглицерина:



Фосфатидная кислота служит также главным предшественником фосфолипидов. Существует два пути синтеза фосфолипидов:

1. Первый путь de novo (рис. 52). Фосфатидная кислота реагирует с цитидинтрифосфатом (ЦТФ) с образованием цитидиндифосфатдиацилглицерина (ЦДФ диацилглицерина).

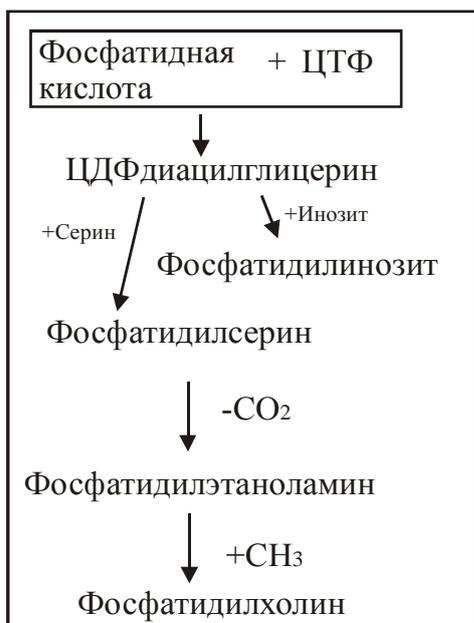


Рис. 52. Синтез фосфолипидов

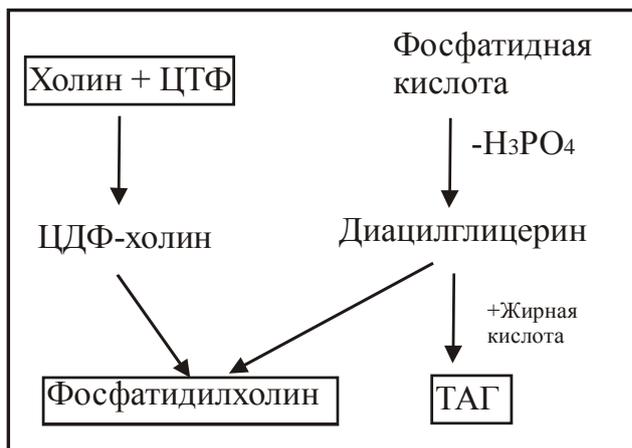


Рис. 53. Повторное использование холина

Цитидиндифосфатдиацилглицерин служит общим предшественником всех глицерофосфолипидов (фосфоглицеридов). Он далее может взаимодействовать с серином, инозитом, образуя, соответственно, фосфатидилсерин, фосфатидилинозит. Фосфатидилсерин декарбоксилируется в фосфатидилэтаноламин, из которого в результате метилирования при участии S-аденозилметионина образуется фосфатидилхолин.

2. Второй путь, salvage (спасательный). С его помощью используется экзогенный холин, а также холин, высвобождающийся при распаде фосфатидилхолина (повторно). При этом холин активируется ЦТФ и образовавшийся ЦДФ-холин реагирует с диацилглицеролом:

Фосфатидная кислота является общим предшественником ТАГ и фосфолипидов (см. рис. 53). *Существует конкуренция путей синтеза липидов за фосфатидную кислоту.* При недостатке веществ, необходимых для синтеза фосфолипидов, преобладает синтез ТАГ. Избыточное образование ТАГ способствует жировой инфильтрации печени (стеатоз, ожирение печени). Некоторые лекарственные вещества способствуют синтезу фосфолипидов и препятствуют отложению ТАГ. Эти вещества называются **липотропными**. К ним относятся холин, инозит, серин, метионин, витамин В₆, В₁₂, фолиевая кислота. Липотропные средства используются как лекарственные препараты (например, эссенциале) при жировой инфильтрации печени.

Обмен холестерол

Синтез холестерола осуществляется из ацетилКоА в качестве исходного вещества. Две молекулы ацетата в форме ацетилКоА конденсируются с образованием ацетоацетилкоэнзима А. В результате присоединения к этому веществу третьей молекулы ацетилКоА образуется **β-окси-β-метил-глутарил-КоА**. Это соединение ферментативным путем восстанавливается в мевалоновую кислоту.

Восстановление идет по макроэргической связи за счет НАДФН Н⁺ и сопровождается выделением свободного КоА.

Мевалоновая кислота превращается через ряд промежуточных соединений в **фарнезилпирофосфат**, который, далее конденсируясь со своим изомером, дает **скавален** (непредельный углеводород, составленный из шести изопреноидных группировок). Скавален подвергается окислительной циклизации с образованием **ланостерола** и затем **холестерола**. Схематично весь процесс образования холестерина можно изобразить следующей последовательностью: ацетилКоА → ацетоацетилКоА → β-окси-β-метил-глутарилКоА → мевалоновая кислота → фарнезилпирофосфат → скавален → ланостерол → холестерол.

В осуществлении отдельных звеньев биосинтеза холестерина принимают участие ферменты, коферментом которых, как и при биосинтезе высших жирных кислот, является НАДФ.

При увеличении концентрации холестерина развивается такое заболевание как атеросклероз. Главным биохимическим проявлением атеросклероза является *отложение холестерина в стенках артерий*. Изменения начинаются с появления липидных пятен на внутренней поверхности артерий (с 3-летнего возраста). В коронарных артериях и артериях нижних конечностей липидные пятна появляются к 15—20 годам. Затем на месте пятен образуются атеросклеротические бляшки, которые состоят из эфиров холестерина, они изъязвляются, рубцуются, кальцифицируются. Осложнениями атеросклероза являются ишемическая болезнь сердца, инфаркт, инсульт, облитерирующий эндоартериит.

Кроме гиперхолестеролемии для атеросклероза существенное значение имеет *повреждение стенок* сосудов (гипертония, воспаление, гиперкоагуляция). В область повреждения мигрируют липопротеины, лейкоциты, тромбоциты, фагоциты. В лизосомах макрофагов все липопротеины разрушаются, кроме холестерина, который может только этерифицироваться.

Концентрация холестерина в крови будет зависеть от нескольких процессов:

1. Количества экзогенного холестерина и скорости всасывания его в кишечнике.
2. Скорости синтеза эндогенного холестерина из ацетилКоА.
3. Удаления холестерина в составе желчных кислот.
4. Повторного всасывания желчных кислот из кишечника.
5. Скорости удаления холестерина из печени в составе ЛПОНП.
6. Интенсивности захватывания холестерина в составе ЛПНП рецепторами гепатоцитов.

Зная этапы метаболизма холестерина, можно воздействовать на его содержание определенными лекарственными веществами (рис. 54).

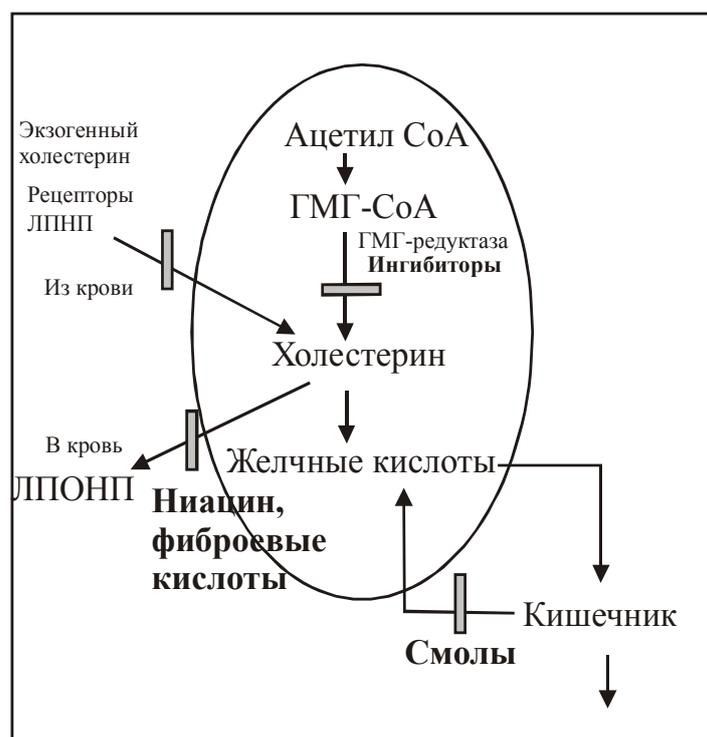


Рис. 54. Механизм действия гипохолестеролемических средств

В практике используются гипохолестеринемические средства. К ним относятся:

1. Лекарственные препараты типа ситостерола, тормозящего всасывание холестерина в кишечнике. Снижение поступления холестерина в организм извне может быть достигнуто за счет правильного подбора рациона, содержащего меньше холестерина и больше клетчатки. Важное место в профилактике развития атеросклероза принадлежит повышению физической активности человека. Мышечная нагрузка способствует уменьшению содержания липидов в плазме крови, она способствует повышению содержания ЛПВП в крови, тем самым способствуя уменьшению содержания холестерина в мембранах клеток периферических тканей.

2. Ингибиторы **гидроксиметилглутарил редуктазы** – статины. К ним относятся компактин, ловестатин, симва-, права-, флувастатины. Эти препараты, кроме того, стимулируют синтез в клетках рецепторов для ЛПНП и нашли широкое применение при лечении семейной гиперхолестеринемии.

3. Фибровые кислоты – клофибрат, фенофибрат, гемофиброзил. Их действие основано на торможении синтеза триглицеридов в гепатоцитах, что приводит к уменьшению образования в печени ЛПОНП и уменьшению поступления вместе с ними холестерина из печени в кровь

4. Ниацин – снижает экскрецию холестерина из печени в виде ЛПОНП.

5. Смолы – колестинол, холестирамин, колестипол, неомицин – способны связывать желчные кислоты, что приводит к потере желчных кислот с калом, активизирует их синтез в печени и способствует тем самым превращению больших количеств холестерина в эти соединения и уменьшают его содержание в организме.

При сильно выраженной гиперхолестеролемии возможно также проведение искусственного освобождения плазмы крови больного от ЛПНП. Для этого с помощью плазмофереза получают плазму крови больного, очищают ее аффинной хроматографией от ЛПНП и потом переливают обратно больному. Еще одним перспективным направлением считается разработка методов введения искусственных ЛПВП в кровь больному с тем, чтобы увеличить вынос холестерина из клеток периферических тканей, в том числе и из клеток стенок сосудов в печень.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выберите один или несколько правильных ответов.

1. К НЕЙТРАЛЬНЫМ ЖИРАМ ОТНОСЯТСЯ

- 1) триацилглицерины
- 2) фосфолипиды
- 3) сфинголипиды
- 4) цереброзиды

2. К ФОСФОРСОДЕРЖАЩИМ ЛИПИДАМ ОТНОСЯТСЯ

- 1) сфингомиелин
- 2) цереброзиды
- 3) ганглиозиды
- 4) триацилглицерины

3. ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ ОКИСЛЕНИЯ ГЛИЦЕРОЛА СОСТАВЛЯЕТ

- 1) 19 АТФ
- 2) 22 АТФ
- 3) 12 АТФ
- 4) 5 АТФ

4. В ОДНОМ ЦИКЛЕ β -ОКИСЛЕНИЯ ЖИРНЫХ КИСЛОТ ОБРАЗУЕТСЯ

- 1) 2 молекулы АТФ
- 2) 12 молекул АТФ
- 3) 5 молекул АТФ
- 4) 24 молекулы АТФ

5. ФУНКЦИИ ЖЕЛЧИ ЗАКЛЮЧАЮТСЯ В

- 1) эмульгировании жиров
- 2) всасывании холестерина
- 3) всасывании жирорастворимых витаминов
- 4) всасывании водорастворимых витаминов

6. ПОСЛЕДСТВИЕМ НАРУШЕНИЯ ВСАСЫВАНИЯ ЖИРОВ ЯВЛЯЕТСЯ

- 1) стеаторея
- 2) гиповитаминоз D, K
- 3) уменьшение содержания арахидоновой кислоты

4) гипопроотеинемия

7. ПРЕДШЕСТВЕННИКАМИ КЕТОНОВЫХ ТЕЛ ЯВЛЯЮТСЯ

- 1) аминокислоты
- 2) сахара
- 3) жирные кислоты
- 4) фосфолипиды

8. ПРИ ГОЛОДАНИИ КЕТОНОВЫЕ ТЕЛА В КАЧЕСТВЕ ИСТОЧНИКА ЭНЕРГИИ ИСПОЛЬЗУЕТ

- 1) мозг
- 2) сердце
- 3) скелетные мышцы
- 4) сетчатка глаза

9. ХОЛЕСТЕРОЛ

- 1) входит в состав биологических мембран
- 2) является предшественником стероидных гормонов
- 3) является предшественником жирных кислот
- 4) является предшественником витамина А

10. К ПРОИЗВОДНЫМ ГЛИЦЕРОЛА ОТНОСИТСЯ

- 1) триглицеролы
- 2) холестерол
- 3) цереброзиды
- 4) фосфолипиды
- 5) сфингомиелин

Тема 8. БИОЛОГИЧЕСКОЕ ОКИСЛЕНИЕ

Биологическим окислением, или **тканевым дыханием**, называется процесс потребления кислорода. Энергия, высвобождающаяся при окислении экзогенных питательных веществ, запасается в виде АТФ. Известны два основных способа преобразования энергии питательных веществ в энергию универсального для организма макроэрга – АТФ.

1. **Субстратное** фосфорилирование – АТФ синтезируется из АДФ за счет энергии окисления субстратов. Немногие субстраты содержат связи с энергией гидролиза, достаточной для сопряженного синтеза АТФ. К таким молекулам с высоким потенциалом переноса групп принадлежит фосфоенолпируват, 1,3-дифосфоглицерат (см. реакции *гликолиза*) и сукцинил КоА, гидролиз которого до сукцината сопряжен с синтезом ГТФ (см. реакции в *ЦТК*). Другой богатой энергией фосфатной связью обладает креатинфосфат (см. обмен белков), с помощью которого в мышце при необходимости может регенерировать АТФ. Субстратное фосфорилирование может протекать в **анаэробных** условиях и не требует присутствия специализированных мембран митохондрий.

2. **Окислительное** фосфорилирование – синтез АТФ, который использует энергию электрохимического потенциала переноса электронов мембраны митохондрий. Для этого пути синтеза АТФ необходим **кислород**. Общая реакция синтеза АТФ:



Основным способом синтеза АТФ является окислительное фосфорилирование.

Условно *биологическое окисление* можно разделить на несколько этапов получения энергии из питательных веществ. На рисунке 55 приведена схема, помогающая понять общую организацию процесса переноса электронов и окислительного фосфорилирования.

1. На первой стадии биологического окисления происходит превращение белков, жиров, углеводов в универсальный промежуточный продукт – ацетилКоА.

2. На второй стадии ацетилКоА окисляется в цикле трикарбоновых кислот и энергия, заключенная в питательных веществах, передается в восстановленные эквиваленты НАДН и ФАДН₂.

3. Последние на третьей стадии окисляются в дыхательной цепи митохондрий.

В каждом обороте цикла трикарбоновых кислот специфические дегидрогеназы отщепляют от изоцитрата, α-кетоглутарата, сукцината и малата 4 пары атомов водорода. Эти атомы водорода отдают свои электроны в дыхательную цепь митохондрий и превращаются, таким образом, в ионы Н⁺, которые поступают в водную среду. Электроны передаются на кислород – конечный акцептор электронов у аэробных организмов. Всякий раз, когда атом кислорода присоединяет два электрона, поступающие к нему по цепи переноса, из водной среды поглощаются два атома водорода, равноценные тем, в которые превратились

два атома водорода, отщепленные ранее дегидрогеназам – в результате чего образуется молекула H_2O .

На рисунке 55 видно, что помимо четырех пар атомов водорода, поставляемых каждым оборотом цикла трикарбоновых кислот, образуются и другие атомы водорода, отщепляемые дегидрогеназами от пирувата, жирных кислот и аминокислот во время расщепления этих соединений до ацетил КоА.

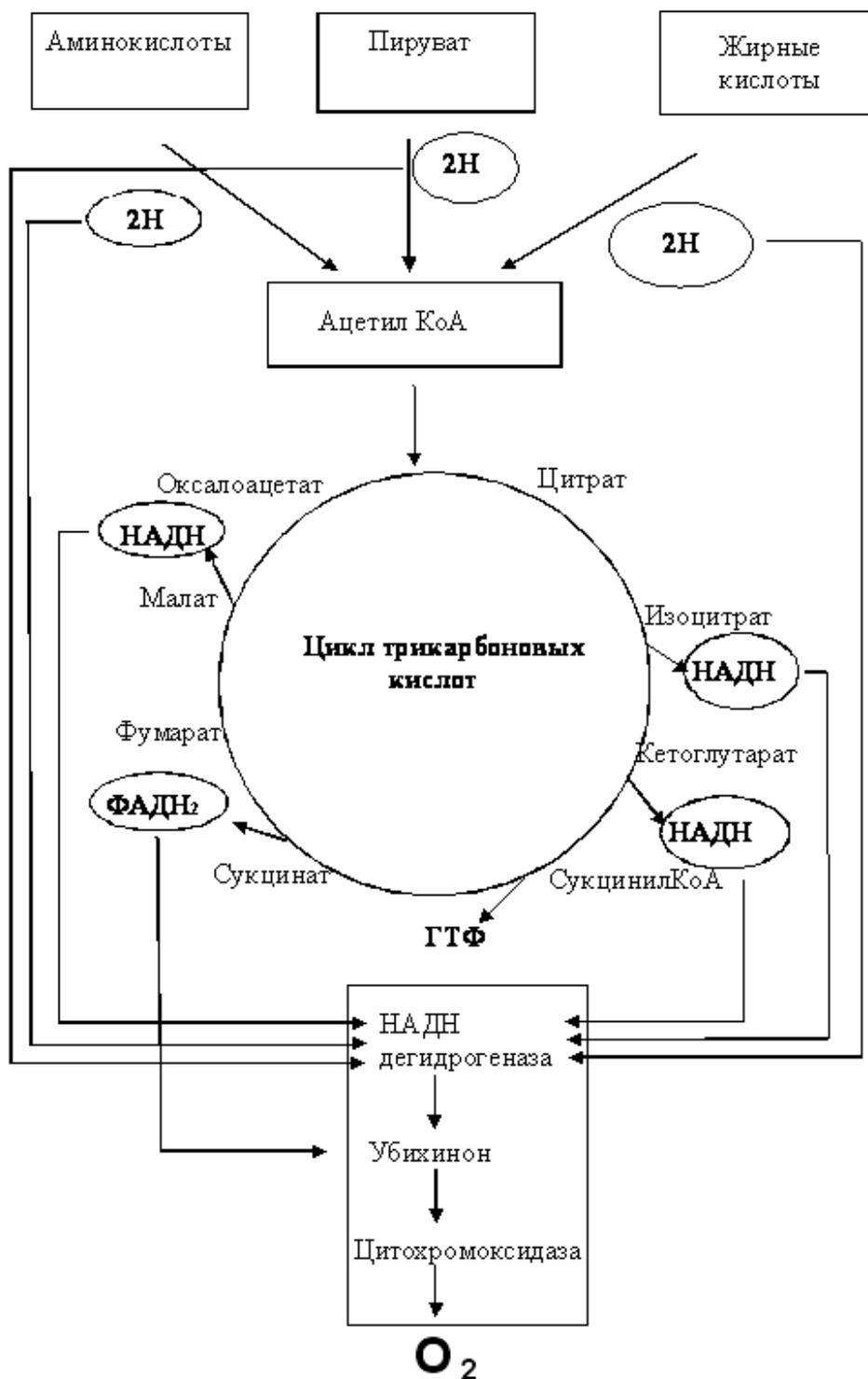


Рис. 55. Схема процесса дыхания (по Ленинджеру А., 1985)

Почти все атомы водорода, отщепляемые дегидрогеназами от молекул клеточного топлива в аэробных клетках, передают свои электроны в дыхательную цепь, т. е. на тот общий путь, который ведет к конечному акцептору электронов – кислороду. Рассмотрим, как же устроена и как «работает» дыхательная цепь.

Строение дыхательной цепи

Дыхательная цепь – это комплекс специфических белков, встроенных в мембрану митохондрий, способных транспортировать электроны от восстановленных эквивалентов на кислород. Дыхательная цепь состоит из ряда белков, которые способны присоединять и отдавать электроны. Электроны, поступающие в эту цепь переносчиков, богаты энергией, по мере продвижения их по цепи, от одного переносчика к другому, они теряют свободную энергию. Значительная часть этой энергии запасается в виде АТФ, с помощью молекулярных механизмов внутренней мембраны митохондрий.

Дыхательная цепь состоит из:

1. Пиридинзависимых дегидрогеназ, которые в качестве коферментов содержат НАД либо НАДФ.
2. Флавинзависимых дегидрогеназ, у которых роль простетической группы выполняют ФАД или ФМН.
3. Убихинона – коэнзим Q.
4. Цитохромов – белков содержащих гем.

Общая характеристика переносчиков дана в таблице 10. Обратите внимание, что эти переносчики образуют своеобразные комплексы.

Таблица 10

Общая характеристика белков дыхательной цепи

Переносчик	Простетическая группа	Донор электронов	Акцептор электронов
НАДН-дегидрогеназа. Комплекс I	FMN, FeS	NADH	KoQ
Сукцинатдегидрогеназа. Комплекс II	FAD, FeS	сукцинат	KoQ
Коэнзим Q, убихинон		NADH	Комплекс III, Цит b _{c1}
QH ₂ -дегидрогеназа. Комплекс III	NADH, цит bc ₁	QH ₂	Цитохром c
Цитохром c	Гем c	Комплекс III	Комплекс IV
Цитохромоксидаза. Комплекс IV	Гем a Cu ²⁺	Цитохром c	O ₂

Пиридинзависимые дегидрогеназы входят в первый комплекс – это НАДН-дегидрогеназа. Роль простетической группы играет ФМН (FMN) и железо-серные белки. Единственный субстрат фермента – НАДН (NADH), с которого 2 электрона и 1 протон переносятся на FMN с образованием FMNH₂. Второй протон поглощается из матрикса. К числу пиридинзависимых (НАД-зависимых) дегидрогеназ относятся свыше 150 ферментов, которые катализи-

руют восстановление НАД и НАДФ различными органическими субстратами. НАД и НАДФ являются динуклеотидами, в которых мононуклеотиды соединены между собой через остаток фосфорной кислоты (см. коферментные формы витамина РР). Способность НАД и НАДФ играть роль промежуточного переносчика водорода связана с наличием в их структуре амида никотиновой кислоты. В электронно-протонной форме гидрирование-дегидрирование этих коферментов представлено на рисунке 56.

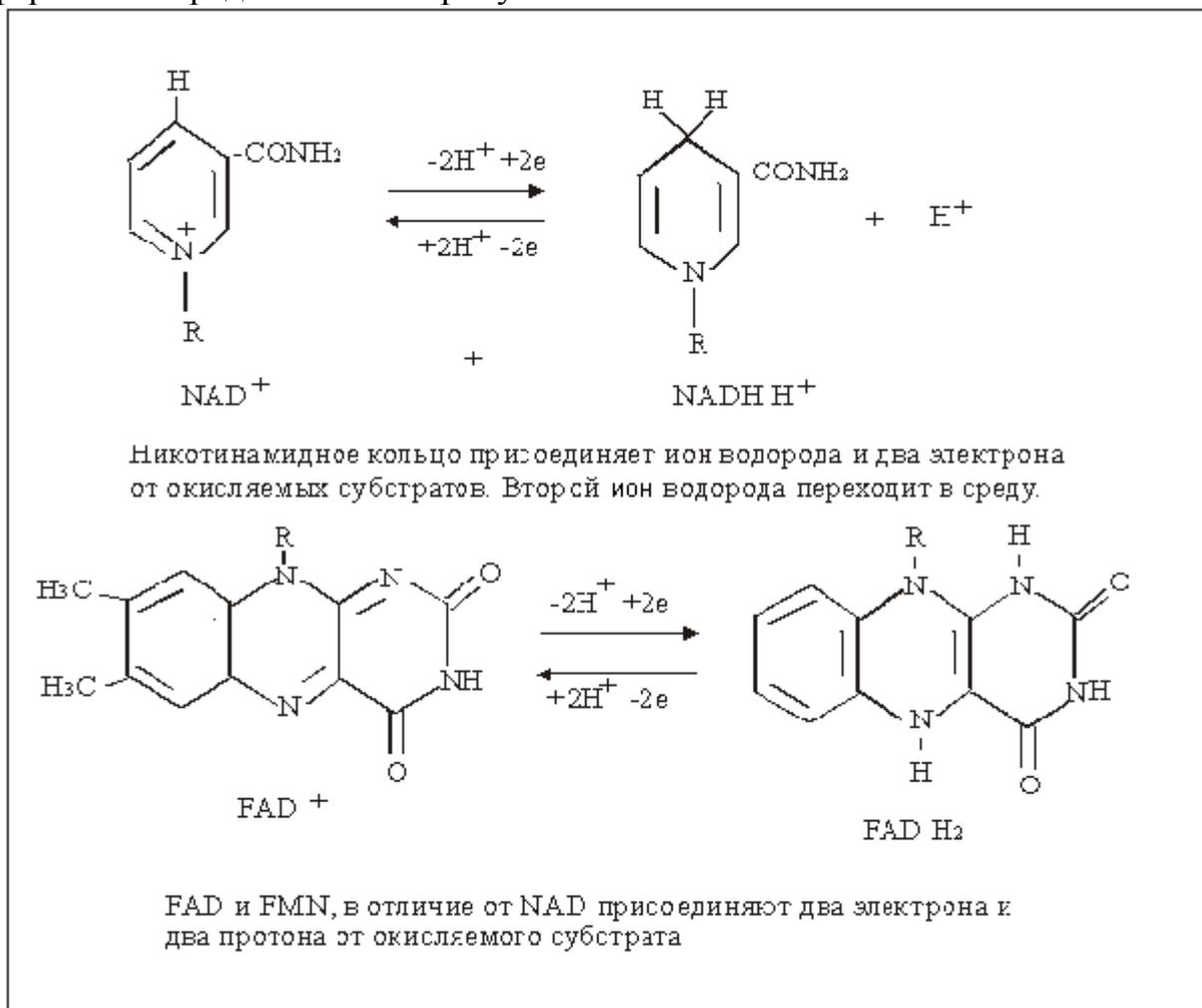


Рис. 56. Окисленные и восстановленные формы НАД (NAD) и ФАД (FAD)

При этом никотиновое кольцо присоединяет 2 электрона и 1 протон от окисляемых субстратов и форма восстановленного НАД записывается как НАДН Н, а не НАДН₂. С первого комплекса электроны передаются на убихинон Q.

Флавинозависимые дегидрогеназы представлены сукцинатдегидрогеназой – вторым комплексом. Он состоит из простетической группы ФАД, железосерных белков и передает электроны с флавинозависимых ферментов. Насчитывается около 30 флавиновых ферментов. Это сложные белки, простетической группой которых является ФМН или ФАД. Химическую структуру см. в разделе витамины (коферментная форма витамина В₂). Активная часть молекулы ФАД или ФМН является изоаллоксазиновое кольцо рибофлавина, к атомам азо-

та которого могут присоединяться два атома водорода. В восстановленной форме эти коферменты обозначаются как ФАД H₂.

Убихинон Q является производным бензохинона с длинной боковой цепью, которая в большинстве тканей млекопитающих состоит из 10 изопреновых единиц. Восстановленная форма флавиновых ферментов в цепи дыхательных катализаторов передает атомы водорода КоQ. Как всякий хинон, КоQ может существовать в окисленной и восстановленной формах (рис. 57).

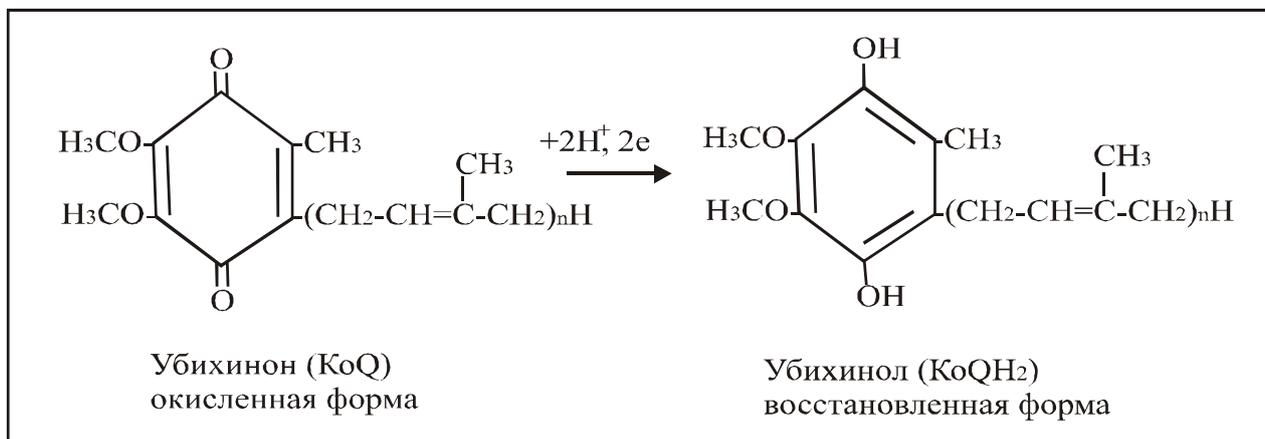


Рис. 57. Окисленная и восстановленная формы убихинина

Цитохромы

Дальнейший перенос электронов от КоQ на кислород осуществляет система цитохромов. Цитохромы – это гемопротейны 5 типов: b, c, c₁, a, a₃. Внутри комплекса III электроны передаются от цитохромов b на железосерные центры, потом на цитохром c₁, а затем на цитохром c. Цитохромы a и a₃ (цитохромоксидаза) образуют комплекс IV переносчиков электронов. Особенность химического строения цитохромоксидазы заключается в наличии ионов меди, меняющих свою валентность. Цитохромоксидаза непосредственно реагирует с молекулярным кислородом.

На рисунке 58 изображены электронпереносящие комплексы дыхательной цепи митохондрий (А). В отличие от данных, приведенных в таблице 10, комплексы называются согласно номенклатуре ферментов.

Поясним, например, NADH-убихинон-оксидоредуктаза (комплекс I) означает, что NADH – донор электронов, убихинон – акцептор, оксидоредуктаза – фермент, катализирующий окислительно-восстановительную реакцию. Из рисунка 58 наглядно видно направление передачи электронов. На этом же рисунке (Б) показана коллекторная функция убихинона и НАД. На НАД передают электроны с малата, цитрата, кетоглутарата (обмен углеводов, ЦТК), гидроксibuтирата (обмен жиров), пирувата (обмен аминокислот, гликолиз). Обратите внимание, что по мере продвижения электронов по цепи максимально могут синтезироваться три молекулы АТФ. При окислении НАДН образуется три молекулы, а при окислении ФАД – 2 молекулы АТФ (так как ФАД-зависимые дегидрогеназы передают свои электроны сразу на второй пункт синтеза АТФ).

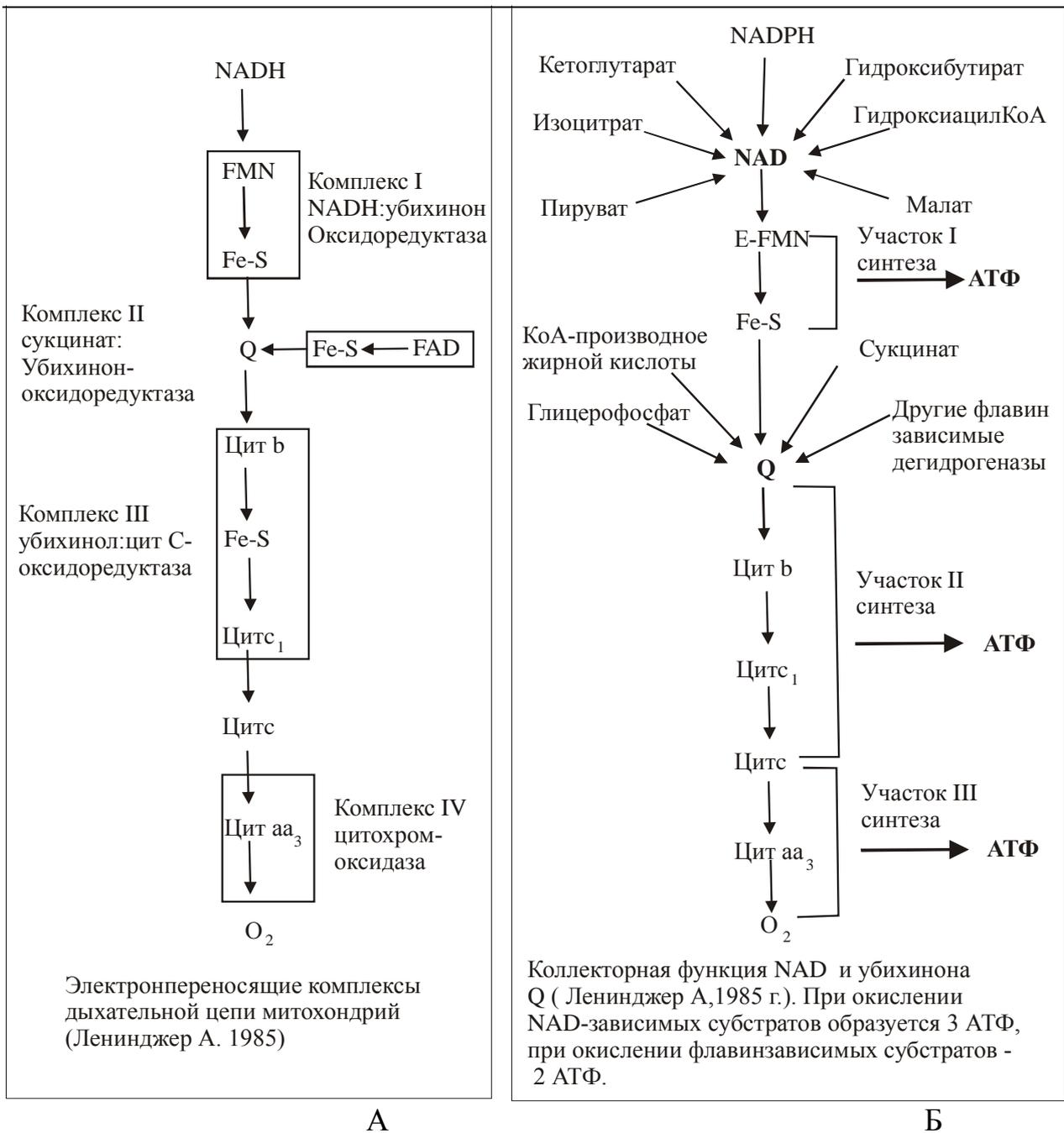


Рис. 58. Электронпереносящие комплексы (А) и коллекторная функция НАД, убихинона (Б) дыхательной цепи митохондрий (по Ленинджеру А., 1985)

Рассмотрим, почему существуют именно эти три пункта синтеза АТФ в дыхательной цепи. Почему именно в такой последовательности расположены переносчики? Оказывается, последовательность реакций переноса определяется **окислительно-восстановительными** потенциалами переносчиков (рис. 59).

Электроны будут переходить от более электроотрицательной окислительно-восстановительной пары к более электроположительным парам. *Эта способность электронов переходить от электроотрицательных к электроположительным системам связана с уменьшением свободной энергии.* Таким образом, переносчики, расположенные в начале цепи легко отдают электроны, а пе-

реносчики, расположенные в конце цепи (кислород), легко принимают электроны.

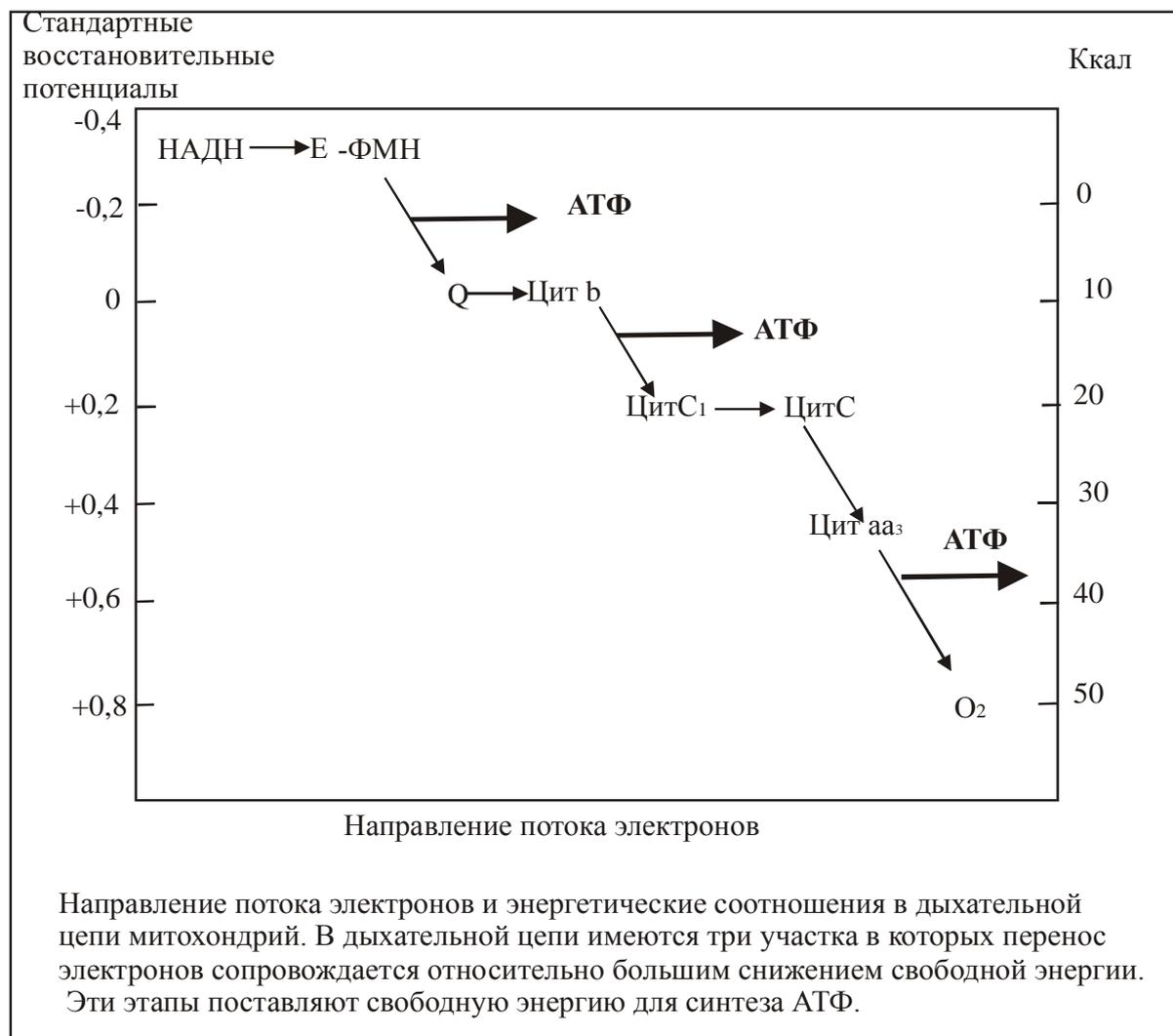


Рис. 59. Три этапа синтеза АТФ в дыхательной цепи (по Ленинджеру А. 1985)

На рисунке 59 представлены стандартные потенциалы некоторых переносчиков, направление потока электронов и относительные величины изменений свободной энергии на каждом из этапов. Обратите внимание, что в дыхательной цепи есть именно **три участка**, в которых перенос электронов сопровождается большим **снижением свободной энергии**. Таким образом, по мере продвижения электронов в цепи есть три пункта, в котором редокс-потенциалы очень сильно меняются, при этом выделяется свободная энергия, которая запасается в виде АТФ.

Изучению последовательности переноса электронов способствовало исследование действия специфических ингибиторов, блокирующих определенные пункты этого процесса. К веществам, ингибирующим первый пункт (НАДН-дегидрогеназу), относятся ротенон – высокотоксичное вещество водорослей, которое является ядом для некоторых рыб, и амитал – лекарственный препарат из группы барбитуратов. При этом блокируется передача электронов с пиридинзависимых дегидрогеназ, но может синтезироваться 2 молекулы АТФ, за

счет пунктов 2 и 3. К ингибиторам QH_2 -дегидрогеназы относятся антимицин А, токсичный антибиотик, синтезируется 1 молекула АТФ (с пункта 3). На пункт 3 (ингибиторы цитохромоксидазы) действуют цианиды, сероводород, угарный газ, аммиак. При этом синтез АТФ невозможен.

Функционирование дыхательной цепи

Каким же образом энергия электронов запасается в виде АТФ? Самыми первыми гипотезами сопряжения окисления и фосфорилирования были химическая и механохимическая гипотезы, предполагавшие наличие некоего промежуточного, высокоэнергетического вещества, преобразующего энергию электронов в энергию АТФ. В настоящее время эти гипотезы представляют исторический интерес. Современной теорией сопряжения является хемиосмотическая теория английского биохимика Питера Митчелла (1961 г.). Суть этой теории заключается в том, что при прохождении электронов по дыхательной цепи высвобождается энергия, которая используется для перемещения протонов из матрикса в межмембранное пространство.

Особое значение в транспорте водорода в межмембранное пространство отводится CoQ , который является липофильным веществом и может легко перемещаться по мембране (см. пояснения на рисунке 60).

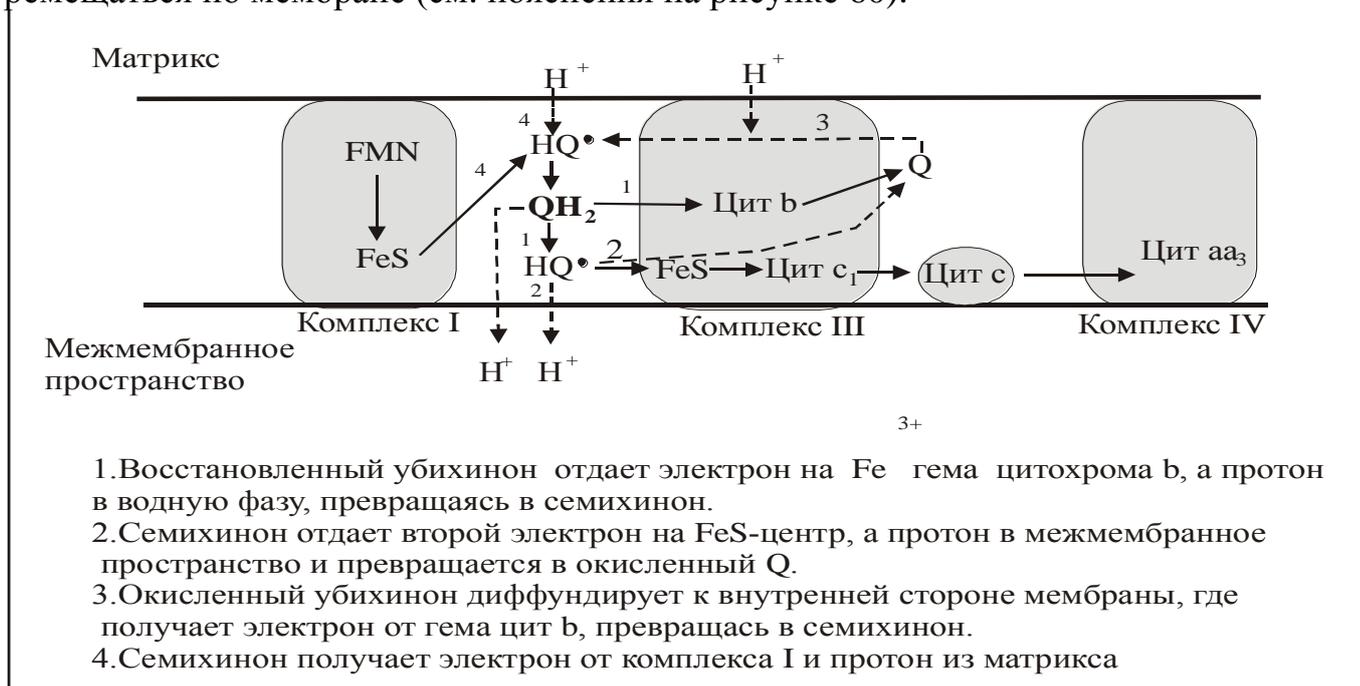


Рис. 60. Транспорт водорода при участии убихинона Q.

В результате между двумя сторонами внутренней мембраны создается электрохимический протонный градиент.

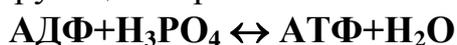
$$\Delta\mu_{\text{H}} = \Delta\phi + Z \Delta p\text{H}, \text{ где}$$

$\Delta\mu_{\text{H}}$ – электрохимический градиент;

$\Delta\phi$ – мембранный потенциал (разница зарядов наружной и внутренней, отрицательной, поверхности мембраны);

ΔpH – градиент рН (формируется за счет более кислой среды межмембранного пространства).

Таким образом, в межмембранном пространстве создаются более положительный заряд и более высокая концентрация ионов водорода по сравнению с внутренней поверхностью внутренней мембраны (рис. 61). Электрохимический потенциал заставляет протоны двигаться в обратном направлении – с наружной поверхности внутрь. Однако внутренняя мембрана непроницаема для них, за исключением специальных пор – протонных каналов. В области этих каналов на внутренней поверхности внутренней мембраны располагается АТФ-синтетаза. Энергия обратного тока электронов по этому градиенту используется АТФ-синтетазой, катализирующей образование АТФ по следующей реакции:



При избытке протонов на внешней стороне за счет энергии потока протонов через канал эта реакция идет слева направо.

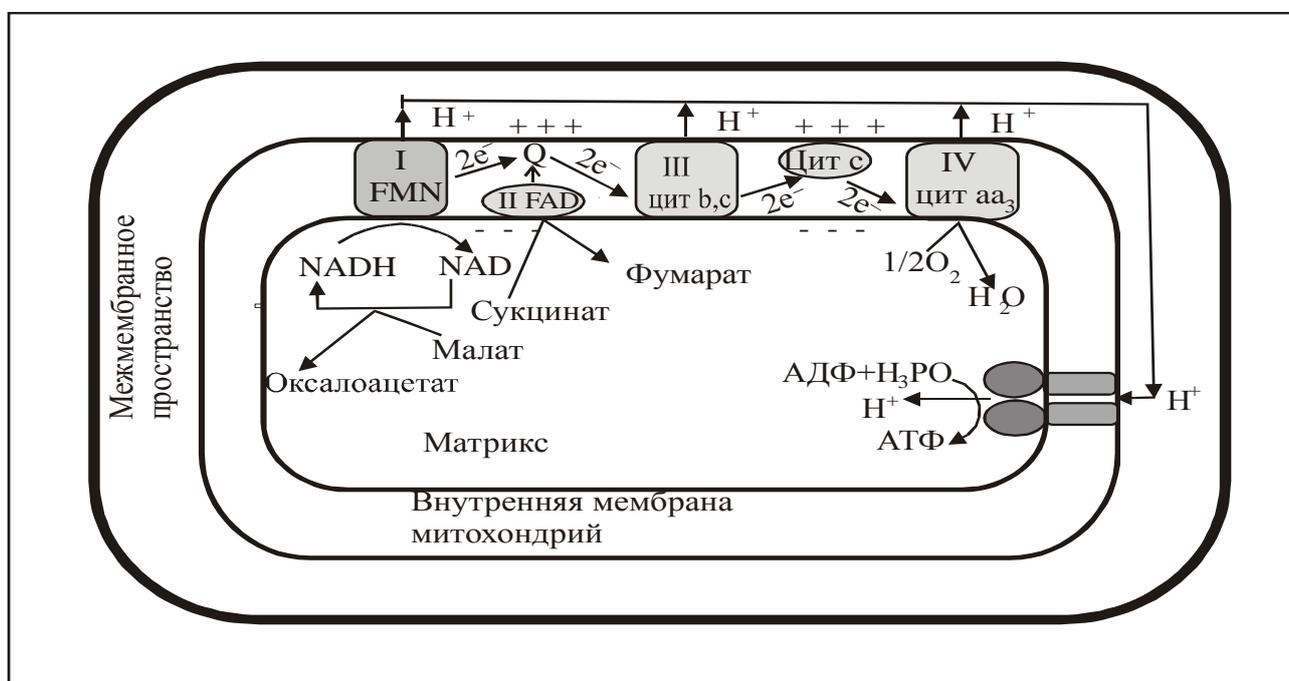


Рис. 61. Направление потока ионов водорода при функционировании дыхательной цепи

АТФ-синтетаза – интегральный белок внутренней мембраны митохондрий. Он расположен в непосредственной близости к дыхательной цепи. АТФ-синтетаза состоит из 2 белковых комплексов, обозначаемых как F_0 и F_1 . Гидрофобный комплекс F_0 погружен в мембрану. Он служит основанием, которое фиксирует АТФ-синтетазу в мембране. Комплекс F_0 состоит из нескольких субъединиц, образующих канал, по которому протоны переносятся в матрикс.

Комплекс F_1 выступает в митохондриальный матрикс. Он состоит из 9 субъединиц, которые образуют сферический вырост. Повышение концентрации протонов в межмембранном пространстве активирует АТФ-синтетазу. Электрохимический потенциал заставляет протоны двигаться по каналу АТФ-синтетазы в матрикс. Параллельно под действием электрохимического потен-

циала происходит конформационное изменение субъединиц комплекса F_1 , в результате чего из АДФ и неорганического фосфата образуется АТФ. Образующаяся АТФ, при участии фермента адениннуклеотидтранслоказы с абсолютной специфичностью, транспортируется из матрикса на наружную сторону мембраны и попадает в цитозоль. АДФ транспортируется за счет антипорта АТФ. Фосфат транспортируется по типу симпорта с ионами водорода при участии фермента фосфаттранслоказы.

Разобщение окисления и фосфорилирования. Гипоэнергетические состояния

Некоторые химические вещества (протонофоры) могут переносить протоны или другие ионы (ионофоры) из межмембранного пространства через мембрану в матрикс, минуя протонные каналы АТФ-синтетазы. В результате этого исчезает электрохимический градиент и прекращается синтез АТФ. Это явление называется разобщением дыхания и фосфорилирования.

Как правило, разобщители – это липофильные вещества, легко проходящие через липидный слой мембраны. Одно из таких веществ – это 2-4-динитрофенол, который подавляет синтез АТФ, при этом перенос электронов протекает нормально. Динитрофенол снимает протонный градиент, перенося протоны внутрь митохондрий, минуя АТФ-синтазу. Антибиотик валиномицин снимает мембранный градиент, перенося внутрь ионы калия, а грамицидин облегчает проникновение ионов натрия и калия. Примерами разобщителями могут быть также некоторые лекарства, например, дикумарол – антикоагулянт или метаболиты, которые образуются в организме – билирубин (продукт катаболизма гема), тироксин (гормон щитовидной железы). Все эти вещества проявляют разобщающее действие только при их высокой концентрации. Когда к клеткам добавляют разобщители, поглощение кислорода значительно возрастает, так как скорость переноса электронов увеличивается. Такое ускорение связано с дыхательным контролем. Полагают, что этот контроль основан на прямом ингибирующем влиянии протонного градиента на транспорт электронов.

В митохондриях не всегда дыхание сопряжено с фосфорилированием. Такой путь окисления субстратов в дыхательной цепи был назван Ленинджером *нефосфорилирующим* или *свободным окислением*. При нефосфорилирующем окислении дыхание отключено от фосфорилирования и дыхательная цепь работает как бы на «холостом» ходу, так как вся энергия окисляемых веществ превращается в теплоту. Митохондрии, в которых идет нефосфорилирующее окисление, становятся своеобразной «печкой», производящей теплоту. Это необходимо в тех ситуациях, когда потребность в теплоте для тканей организма больше, чем в АТФ. Например, для поддержания температуры тела при охлаждении теплокровных организмов.

Теплообразующая функция митохондрий была впервые продемонстрирована В. П. Скулачевым в экспериментах на голубях, подвергавшихся многократному охлаждению при минусовой температуре. Холод у них вызывал раз-

общение дыхания и фосфорилирования в митохондриях мышц. Избыточное образование теплоты в митохондриях препятствовало замерзанию организма. Впоследствии теплорегулирующая функция митохондрий была обнаружена у морских котиков при естественных колебаниях температуры окружающей среды. Для митохондрий мышц производство теплоты не является основной функцией. В организме имеется ткань – бурый жир, митохондрии которого специализированы на выработке теплоты. Бурого жира много у новорожденных, но с возрастом у человека его количество убывает. Особенно много бурого жира у зимоспящих животных, чутко реагирующих на температуру окружающей среды. Необычная коричневатая окраска жира объясняется большим содержанием митохондрий. Эти митохондрии отличаются от остальных тем, что в них примерно в 10 раз больше ферментов дыхания, чем фосфорилирования, т. е. они в меньшей степени настроены на производство АТФ, чем на свободное дыхание. Разобщение дыхания и фосфорилирования в митохондриях бурого жира ведет к образованию большого количества теплоты, согревающей протекающую кровь. В митохондриях бурого жира АТФ-синтетаза обычная, но имеется трансмембранная протонная транслоказа, посредством которой протоны могут возвращаться в матрикс, минуя АТФ-синтетазу. Разобщителями в митохондриях мышц являются свободные жирные кислоты, которые повышают проницаемость мембраны для протонов и тем самым способствуют переходу энергии протонного потенциала в теплоту. В буром жире легче создается высокая концентрация свободных жирных кислот, чем в других тканях, что вызывает более сильное разобщение дыхания и фосфорилирования в митохондриях бурого жира и образование в них теплоты.

Состояния, при которых синтез АТФ снижен, объединяют термином «гипоэнергетические». Причинами гипоэнергетических состояний могут быть нарушения процессов использования кислорода в клетках – голодание, гиповитаминозы В₁, РР, В₂, гипоксия (см. табл. 11).

Таблица 11

Гипоэнергетические состояния

Формы гипоэнергетических состояний	Причины
1. Алиментарные	Голодание, гиповитаминозы
2. Гипоксические: а) нарушение поступления кислорода б) гемодинамическая гипоксия в) гемоглобиновая гипоксия	Недостаток кислорода во вдыхаемом воздухе, нарушение легочной вентиляции. Нарушение кровообращения, кровопотеря, шок. Гипогемоглобинемия (анемии). Патологические варианты гемоглобина (гемоглобинопатии)
3. Митохондриальные	Нарушение функций митохондрий ингибиторами ферментов дыхательной цепи, разобщителями, мембранотропными веществами. Наследственные дефекты

Примерно 13 из 100 белков, участвующих в окислительном фосфорилировании, кодируются митохондриальной ДНК. Остальные митохондриальные белки синтезируются в ядре. Ядерная ДНК кодирует более 70 субъединиц бел-

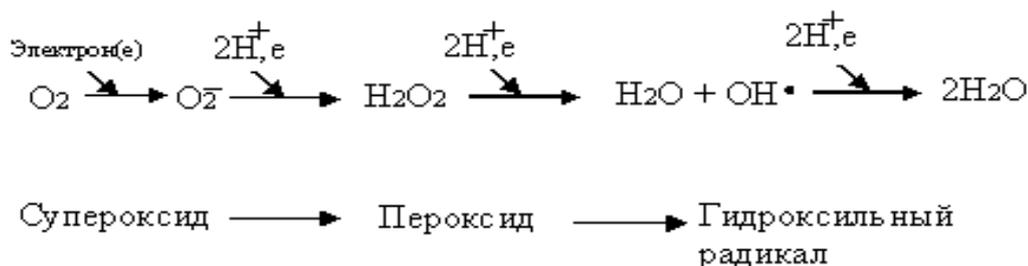
ков, участвующих в окислительном фосфорилировании. Нарушение окислительного фосфорилирования в основном связано с мутациями в митохондриальной ДНК, которые случаются в 10 раз чаще, чем в ядерной. Ткани с высокой потребностью в АТФ (ЦНС, скелетные мышцы, миокард, почки, печень) более чувствительны к нарушениям окислительного фосфорилирования. Дефекты митохондриальной ДНК наследуются по материнской линии. Мутации митохондриальной ДНК – частая причина, так как митохондрии не имеют такой эффективной системы репарации ДНК, как ядро. Даже у здоровых индивидуумов соматические мутации снижают с возрастом возможности окислительного фосфорилирования.

Образование токсичных форм кислорода

В невозбужденном состоянии кислород не токсичен. Большая часть активных, токсичных форм кислорода образуется при нарушении переноса электронов в дыхательной цепи, прежде всего при функционировании QH_2 -дегидрогеназного комплекса. Это происходит в результате «утечки» электронов с QH_2 на кислород. На этапе переноса электронов при участии цитохромоксидазы «утечка» электронов не происходит благодаря наличию в ферменте специальных активных центров, содержащих Fe Cu и восстанавливающих O_2 без высвобождения промежуточных свободных радикалов.

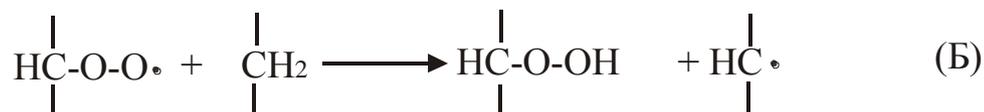
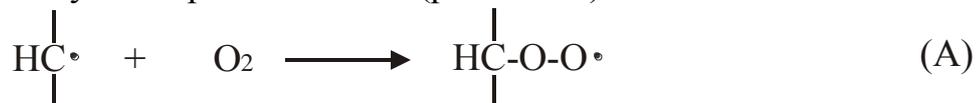
Образование токсичных форм кислорода связано с особенностями его молекулярной структуры. O_2 содержит 2 неспаренных электрона с параллельными спинами, которые не могут образовывать термодинамически стабильную пару и располагаются на разных орбиталях. Каждая из этих орбиталей может принять еще один электрон. Полное восстановление O_2 происходит в результате 4 одноэлектронных переходов

Супероксид, пероксид и гидроксильный радикал – активные окислители, что представляет серьезную опасность для многих компонентов клетки. Пути образования:



Активные формы кислорода могут отщеплять электроны от многих соединений, превращая их в новые, свободные радикалы, инициируя цепные окислительные реакции. Свободные радикалы реагируют со многими веществами организма, в том числе с нуклеиновыми кислотами, белками и липидами. Существенное значение имеет повреждающее действие свободных радикалов на липиды мембраны. Активные формы кислорода способны отнимать водород из определенных групп – CH_2 -ненасыщенной жирной кислоты, превращая их

в свободнорадикальные группы – СН-. Такой радикал жирной кислоты легко присоединяет молекулу кислорода и превращается в пероксидный радикал жирной кислоты (реакция А). Пероксидный радикал может отнимать водород от другой молекулы жирной кислоты (реакция Б):



В этой реакции пероксидный радикал восстанавливается в гидропероксид за счет окисления другой молекулы жирной кислоты в свободный радикал. Этот второй радикал проходит реакцию (А), затем вновь следует (Б). Иначе говоря, возникает *цепная* химическая реакция. Активные формы кислорода нужны лишь для инициации цепной реакции, и начавшись, она продолжается уже независимо от иницирующих веществ. Пероксиды весьма нестабильны и распадаются с образованием альдегидов. Таким образом могут окисляться как свободные жирные кислоты, так и остатки жирных кислот в составе других липидов. Этот процесс называют **перекисным окислением липидов** (ПОЛ). Перекисное окисление липидов уменьшает гидрофобность липидов, изменяет их конформацию, приводит к образованию ковалентных сшивок между молекулами липидов или липидов и белков. Вследствие этого при ПОЛ нарушается структура мембран.

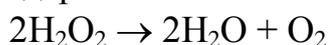
Положительная функция активных радикалов заключается в их участии в процессах фагоцитоза, обезвреживания чужеродных соединений. В фагоцитирующих лейкоцитах в процессе фагоцитоза усиливаются поглощение кислорода и образование активных радикалов. Активные формы кислорода образуются в результате активации НАДФН-оксидазы, преимущественно локализованной на наружной стороне плазматической мембраны, инициируя так называемый респираторный взрыв с образованием активных форм кислорода.

Защита от токсических форм кислорода связана с наличием во всех клетках высокоспецифичных ферментов: **супероксиддисмутазы, каталазы, глутатиопероксидазы**, а также с действием веществ-**антиоксидантов**. Рассмотрим механизмы действия этих ферментов.

Супероксиддисмутаза катализирует реакцию дисмутации супероксидного аниона:



Пероксид водорода, образующийся при действии супероксиддисмутазы, разлагается каталазой, которая содержится во всех клетках:



Высокая активность и высокое средство этих ферментов к их субстратам предотвращает накопление в клетке супероксида и пероксида водорода.

Глутатионпероксидаза катализирует восстановление пероксида водорода за счет окисления глутатиона. Глутатион – это трипептид, состоит из глутаминовой кислоты, цистеина и глицина. Остаток глутаминовой кислоты присоединен своей γ -карбоксыльной группой к остатку цистеина. При дегидрировании по SH-группе получается окисленная форма, при этом две молекулы глутатиона соединяются между собой дисульфидной связью. Глутатионпероксидаза обнаружена в эритроцитах, печени, хрусталике глаза. Структурной особенностью этого фермента является наличие в его пептидной цепи остатка селеноцистеина – аналога цистеина, в котором атом серы замещен атомом селена. Селеноцистеин входит в активный центр фермента. Восстановленный глутатион регенерирует при действии глутатионредуктазы.

Токоферолы (витамин E) являются природными **антиоксидантами**. Важнейшее свойство токоферола заключается в способности окисляться (отдавать электрон) с образованием малоактивного свободного радикала. Акцептором электронов могут быть свободные радикалы жирных кислот; восстанавливая их, токоферол прерывает цепную реакцию ПОЛ.

Кроме витамина E антиоксидантными свойствами обладают и многие другие вещества: природные и синтетические фенолы, ароматические амины, гидрированные пиридины; они могут замедлять мышечную атрофию, вызванную недостатком витамина E.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выберите один или несколько правильных ответов.

1. МИТОХОНДРИАЛЬНАЯ МЕМБРАНА НЕ ТРЕБУЕТСЯ ДЛЯ СИНТЕЗА АТФ ПРИ
 - 1) субстратном фосфорилировании
 - 2) окислительном фосфорилировании
 - 3) реакциях ЦТК
 - 4) реакциях гликолиза
2. ДЛЯ СУБСТРАТНОГО ФОСФОРИЛИРОВАНИЯ ИСПОЛЬЗУЕТСЯ ЭНЕРГИЯ
 - 1) фосфоенолпирувата
 - 2) дифосфоглицерата
 - 3) сукцинилКоА
 - 4) фумарата
3. ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ РАСПОЛОЖЕНИЯ БЕЛКОВ В ДЫХАТЕЛЬНОЙ ЦЕПИ ОПРЕДЕЛЯЕТСЯ
 - 1) уменьшением свободной энергии
 - 2) увеличением свободной энергии
 - 3) увеличением заряда белков
 - 4) уменьшением зарядом белков

4. ПРИ ОКИСЛЕНИИ НАДН В ДЫХАТЕЛЬНОЙ ЦЕПИ МИТОХОНДРИЙ
СИНТЕЗИРУЕТСЯ

- 1) 4 молекулы АТФ
- 2) 3 молекулы АТФ
- 3) 2 молекулы АТФ
- 4) 1 молекула АТФ

5. ПРИ ОКИСЛЕНИИ ФАДН₂ В ДЫХАТЕЛЬНОЙ ЦЕПИ МИТОХОНДРИЙ
СИНТЕЗИРУЕТСЯ

- 1) 4 молекулы АТФ
- 2) 3 молекулы АТФ
- 3) 2 молекулы АТФ
- 4) 1 молекула АТФ

Тема 9. ГОРМОНЫ

Гормоны – это химические соединения, синтезируемые **специализированными** (эндокринными) железами в **очень малых** концентрациях (нмоль/л, пмоль/л), оказывающие действие вдали от места синтеза (**дистантность**), обладающие высокой биологической активностью (**эффект усиления**).

Существует несколько видов классификации гормонов:

1. По железам внутренней секреции разделяют: гормоны гипоталамуса, гипофиза, щитовидной, паращитовидной, поджелудочной желез и т. д.
2. По биологическому действию можно выделить гормоны, влияющие на углеводный, белковый, липидный обмены, минеральный и водно-солевой обмены.
3. По химической природе гормоны делят на:
 - а) белки и пептиды – к ним относятся, например, гормоны гипоталамуса, гипофиза, инсулин, глюкагон;
 - б) гликопротеины – тиреотропный гормон, ФСГ, ЛГ;
 - в) производные аминокислот – адреналин, тироксин, трийодтиронин;
 - г) стероидные: гормоны коры надпочечников, половые гормоны.
4. По механизму действия гормоны подразделяют на:
 - а) мембранный механизм действия – для гормонов, влияющих на структуру и проницаемость мембраны клеток (например, белковые гормоны, адреналин, инсулин);
 - б) внутриклеточный механизм действия – для гидрофобных гормонов, которые могут проникать внутрь клетки (стероиды и гормоны щитовидной железы).

В последнее время в молекулярной биологии используется классификация гормонов по физико-химическим свойствам (полярности). Все гормоны подразделяются на две неравные группы:

Группа I. Полярные, или гидрофильные гормоны – белки, пептиды и производные аминокислот (кроме тиреоидных гормонов).

Группа II. неполярные, или гидрофобные гормоны – стероиды (половые гормоны и гормоны коры надпочечников) и тиреоидные гормоны.

Механизм действия гормонов

Классификация гормонов на гидрофильные и гидрофобные имеет принципиальное значение, так как с принадлежностью гормона к той или другой группе почти однозначно связан механизм его действия на клетку-мишень.

Гидрофильные гормоны не способны проникать через мембрану, и для них должен существовать специальный механизм восприятия сигнала и передачи его на эффекторные структуры.

Гидрофобные же гормоны проходят через мембраны клетки и обычно непосредственно достигают (в «сопровождении» специального рецепторного белка) определенных областей хромосом.

Общая схема действия гидрофильных гормонов

Для каждого гидрофильного (полярного) гормона на поверхности клеточной мишеней имеются *белки-рецепторы*. Возбуждение рецептора гормоном ведет к изменению концентрации в клетке определенного внутриклеточного медиатора. Таким медиатором (вторичным посредником) может быть *цАМФ*, *цГМФ*, *оксид азота (NO)*, *эйкозаноиды*, *инозитолтрифосфат* и т. д.

цАМФ

Гормоны, взаимодействие которых с рецепторами клетки-мишени приводит к образованию цАМФ, действуют через **трехкомпонентную** систему. Эта система (еще ее называют **аденилатциклазной**) включает белок-рецептор, G-белок и фермент **аденилатциклазу**.

G-белок состоит из трех субъединиц – α , β , γ . В отсутствие гормонального сигнала эти субъединицы связаны между собой, а α -субъединица, кроме того, связана с ГМФ. α -Субъединица бывает двух типов: стимулирующего (α_s) и ингибирующего (α_I). G-белок контактирует с рецептором, воспринимающим внешний сигнал. Связывание гормона с рецептором приводит к изменению структуры G-белка:

1. Вначале α -субъединица теряет сродство к ГМФ и заменяет его на ГТФ.
2. В связанном с ГТФ состоянии α -субъединица высвобождается из комплекса, диффундирует по внутренней поверхности и активирует (если это α_s) или ингибирует (если α_I) аденилатциклазу.
3. Через некоторое время ГТФ гидролизует до ГМФ, в результате чего α -субъединица отделяется от АЦ и связывается с другими субъединицами G-белка (т. е. возвращается в исходное состояние).
4. Аденилатциклаза синтезирует из АТФ циклический аденозинмонофосфат (цАМФ)
5. цАМФ активирует протеинкиназу.

Протеинкиназы (ПК) – специальные регуляторные ферменты, способные фосфорилировать (за счет фосфатных групп АТФ) строго определенные белки, причем по строго определенным аминокислотным остаткам серина, треонина или тирозина (все эти аминокислоты содержат в радикале гидроксильную группу).

Фосфорилирование (и обратное ему дефосфорилирование под действием протеинфосфатаз) – один из наиболее универсальных способов регуляции активности белков – как структурных, так и ферментов (см. регуляцию активности ферментов). Такая химическая модификация белка меняет его конфигурацию со всеми вытекающими последствиями. В итоге в одних случаях актив-

ность белка в результате фосфорилирования повышается, в других – напротив, снижается.

цАМФ гидролизуется фосфодиэстеразой. Ингибиторы фосфодиэстеразы (кофеин, например), увеличивая внутриклеточный уровень цАМФ, усиливают действие гормонов.

Инозитолтрифосфат

Инозитолтрифосфат является вторичным посредником для гормонов, связывающихся с рецептором, подобный β_2 -адренорецептору, который активирует G-белок, последний, в свою очередь, стимулирует фосфолипазу C. Основным субстратом этого фермента является мембранный липид – фосфатидилинозитолдифосфат (см. химию липидов). При действии гормона в мембране клеток-мишеней увеличивается активность фосфолипазы C, которая расщепляет фосфатидилинозитол-4,5-дифосфат на инозитол-1,4,5-трифосфат (ИТФ) и диацилглицерол (ДАГ). ИТФ как полярное вещество легко диффундирует внутри клетки, связываясь с кальцевыми каналами плазмолеммы и эндоплазматического ретикулума. В результате чего повышается концентрация кальция. Кальций активирует белки-ферменты, кальмодулин. Кальций-зависимыми ферментами являются, например, киназа фосфорилазы, пируваткарбоксилаза, дегидрогеназы, киназа гликогенсинтазы. Диацилглицерол – неполярное гидрофобное вещество, которое способно лишь к латеральной диффузии в составе плазмолеммы. Он активирует еще один мембраносвязанный регуляторный фермент – протеинкиназу C (ПК-C). У ПК-C имеется множество белков-мишеней, что и определяет физиологический ответ.

В регуляторной цепочке нередко имеется не одна ПК (протеинкиназа), а каскад из двух или даже более протеинкиназ. Первая из них (которая непосредственно активируется вторичным посредником) фосфорилирует другую ПК, а эта вторая ПК действует уже на непосредственные объекты регуляции. В качестве последних могут быть ключевые ферменты метаболизма, структурные белки, факторы транскрипции или трансляции. Фосфорилирование или дефосфорилирование каких-то из этих белков и вызывает тот конечный эффект, который «требовал» от клетки действующий на нее гормональный сигнал:

- изменяется активность соответствующих ферментов или структурных белков,
- изменяются активность соответствующих генов и скорость синтеза ферментов или структурных белков.

Общая схема действия гидрофобных гормонов

Для гидрофобных (неполярных) гормонов мембранные рецепторы не требуются: как уже отмечалось, эти гормоны диффундируют через плазмолемму клетки-мишени. Правда, отсюда следует, что они могут проникать и в любые другие клетки. Но в цитоплазме (или в ядрах) клеток-мишеней содержатся

специфические рецепторные белки, связывающие соответствующие гормоны. Благодаря этому диффузия гормона в клетку-мишень оказывается значительно более интенсивной, чем в прочие клетки.

Комплекс «рецептор-гормон» (если он образуется в цитоплазме) проникает в клеточное ядро, достигая тех или иных генов, причем активность одних генов может возрастать, а других (в той же клетке) – уменьшаться.

Комплекс «рецептор-гормон» влияет на сродство определенных транскрипционных факторов (ТФ) к соответствующим участкам ДНК (энхансерам). В каких-то случаях это сродство повышается, и тогда РНК-полимераза с большей скоростью связывается с промотором регулируемого гена, начинает считывать информацию, т. е. стимулируется транскрипция, а с ней и синтез определенного белка. В других случаях, напротив, сродство ТФ к энхансеру снижается и синтез белка тормозится. Не исключено также, что комплекс «рецептор-гормон» и сам может выступать в роли транскрипционного фактора.

Итак, если гидрофильные гормоны могут влиять как на активность ферментов (белков), так и на их синтез, то гидрофобные гормоны – лишь на синтез белков, реализуясь на генном уровне.

Гормоны гипоталамуса и гипофиза

Гипоталамус – самый важный орган в иерархической организации эндокринной системы. Он объединяет высшие отделы ЦНС и эндокринные железы. Краткая характеристика гормонов гипоталамуса представлена в таблице 12.

Таблица 12

Классификация и функции гормонов гипоталамуса

Гормон		Действие
Тиролиберин Гонадолиберин Кортиколиберин Соматолиберин Меланолиберин Прولاктолиберин	Соматостатин Меланостатин Пролактостатин	Попадают в аденогипофиз, где стимулируют (либерины) или тормозят (статины) выработку соответствующих тропных гормонов
Вазопрессин (АДГ, антидиуретический гормон) попадает в кровь через заднюю долю гипофиза		Усиливает реабсорбцию воды в канальцах почек. Вызывает сокращение гладких мышц в сосудах сердца и легких
Окситоцин. Попадает в кровь через заднюю долю гипофиза		Стимулирует сокращение миометрия, миоэпителиальных клеток молочных желез, миоцитов семявыносящих путей

В гипоталамусе синтезируются либерины и статины. По химической природе гормоны гипоталамуса являются пептидами (тиреолиберин – 3 ам. к.) и полипептидами (10 – 41 а. к.), которые поступают в переднюю долю гипофиза, где стимулируют или ингибируют синтез тропных гормонов (рис. 62).

Механизм действия гормонов гипоталамуса осуществляется через цАМФ (тиреолиберин, кортиколиберин, соматолиберин и статин) Ca^{2+} - и инозитолфосфатную систему (тиреолиберин, гонадолиберин).

В гипоталамусе синтезируются нонапептиды – вазопрессин и окситоцин, которые по аксонам нервных клеток поступают в заднюю долю гипофиза, где они хранятся в везикулах и секретируются в кровь в ответ на соответствующие сигналы. Действие вазопрессина реализуется через рецепторы двух типов V_1 и V_2 . Рецепторы V_1 расположены в клетках гладкой мускулатуры сосудов в комплексе с фосфолипазой С, и их активация вазопрессином вызывает сокращение сосудов. V_2 -рецепторы расположены в клетках почечных канальцев.

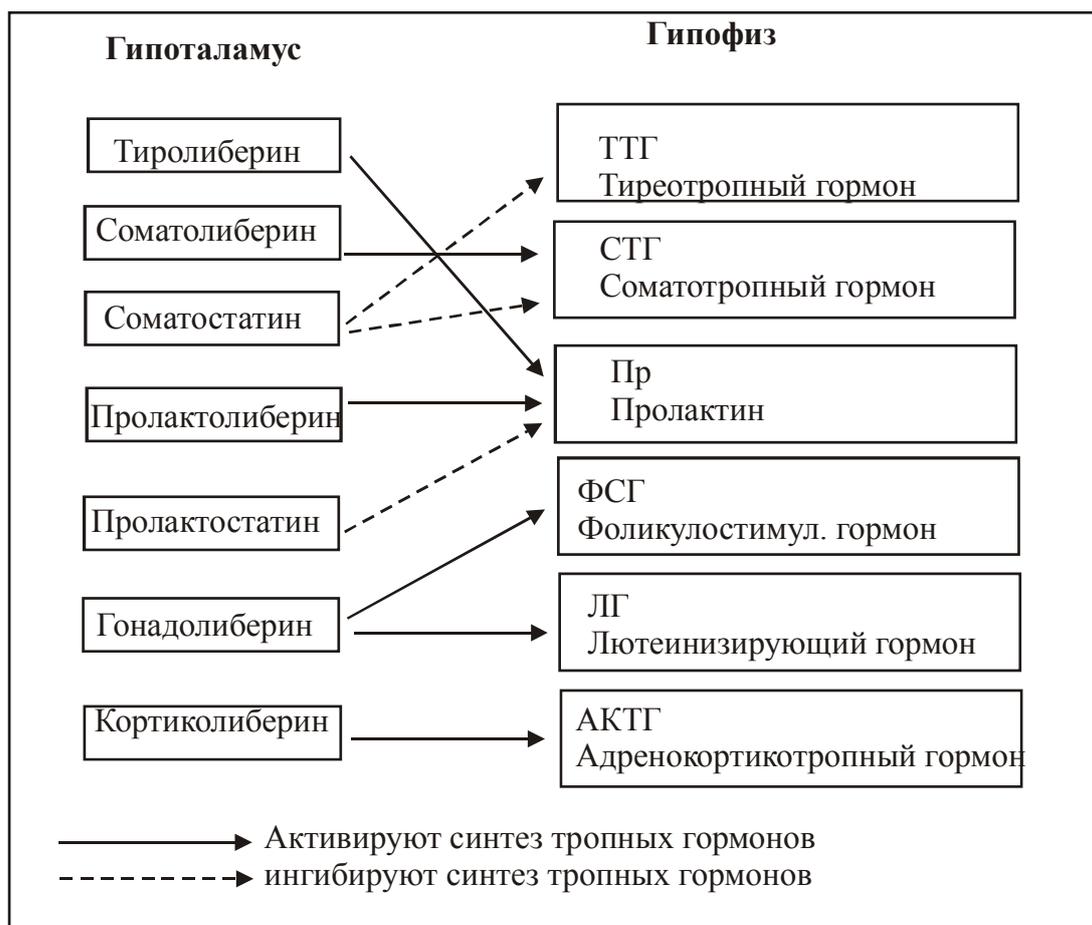


Рис. 62. Регуляция тропных гормонов гипофиза либеринами и статинами гипоталамуса

Взаимодействие вазопрессина с этими рецепторами активирует аденилатциклатную систему, в результате активируются аквапорины – белки, которые образуют каналы, обеспечивающие реабсорбцию воды. В отсутствие вазопрессина моча не концентрируется и может выделяться в количествах, превышающих 20 литров в сутки (норма 1,0—1,5 литра). Секреция вазопрессина стимулируется повышением концентрацией ионов натрия и увеличением осмотического давления внеклеточной жидкости. При недостаточном потреблении воды, сильном потоотделении или после приема большого количества соли осморцепторы гипоталамуса, чувствительные к колебаниям осмолярности, регистрируют повышение осмотического

давления крови. Возникают нервные импульсы, которые передаются в заднюю долю гипофиза и вызывают высвобождение вазопрессина.

Дефицит вазопрессина, вызванный дисфункцией задней доли гипофиза, приводит к развитию несахарного диабета. Основными причинами могут быть генетические дефекты синтеза вазопрессина в гипоталамусе, дефекты транспорта вазопрессина. Нефрогенный несахарный диабет возникает в результате мутации гена рецептора V_2 , следствием которого является неспособность почек реагировать на гормон.

Гормоны гипофиза по химической структуре являются полипептидами и гликопротеинами. В таблице 13 перечислены биологические эффекты гормонов гипофиза.

Таблица 13

Краткая характеристика гормонов гипофиза

Гормон	Действие
Соматотропный гормон, СТГ	Стимулирует рост тела (или его частей) за счёт усиления синтеза белков и распада жиров
Лактотропный гормон, ЛТГ	Стимулирует выработку прогестерона жёлтым телом яичника, секрецию молочных желёз
Тиреотропный гормон, ТТГ	Стимулирует образование и секрецию гормонов щитовидной железы (тироксина и др.)
Лютеинизирующий гормон, ЛГ	Стимулирует в яичниках – окончательное созревание одного из фолликулов и секрецию эстрогенов; в семенниках – секрецию тестостерона
Фолликулостимулирующий гормон, ФСГ	Стимулирует в яичниках – рост фолликулов, в семенниках – рост семенных канальцев и сперматогенез
Адренокортикотропный гормон, АКТГ	Стимулирует образование гормонов в двух зонах коры надпочечников: в пучковой зоне – глюкокортикоидов, в сетчатой зоне – андрогенов
Меланоцитостимулирующий гормон, МСГ	Стимулирует в меланоцитах образование меланина

По механизму синтеза и биологическим функциям гормоны гипофиза объединяют в три группы:

1. *Соматотропный гормон (гормон роста), пролактин.* Эти гормоны близки по химическому строению. Гормон роста состоит из 191 а. к., пролактин из 199 а. к. 35 % аминокислотной последовательности пролактина идентичны последовательности гормона роста. Функция гормонов – стимуляция анаболизма. Соматотропный гормон регулирует обмен белка и процессов, связанных с ростом и развитием организма. Пролактин стимулирует развитие молочных желез, лактацию, стимуляция роста выражена незначительно.

Гормон роста – пролактин взаимодействует с мембранными рецепторами, ассоциированными с цитоплазматическими протеинкиназами (киназы семейства JAK – «Янус-киназы»). Янус-киназы фосфорилируют рецептор по остатку тирозина, в результате чего рецептор связывается с особыми белками STAT (от англ. signal transducer and activator of transcription). Далее следует

каскад реакций фосфорилирования, инициируемый тирозинкиназой. Белки STAT фосфорилируются, транспортируются в ядро, где, связываясь со специфическими участками ДНК, участвуют в регуляции транскрипции. Также при действии этих гормонов повышается активность *фосфолипазы С*, *уровень инозитолтрифосфата*, *диацилглицерола* и *протеинкиназы С*. Первичные эффекты гормона роста кратковременны и инсулиноподобны. Они проявляются в основном в отношении обмена жиров и углеводов. В жировой ткани усиливаются потребление глюкозы и липогенез, вследствие чего происходит снижение концентрации глюкозы в крови. Однако в дальнейшем проявляются более медленные, противоположные инсулину, эффекты: усиливается липолиз в жировой ткани, увеличивается концентрация жирных кислот в крови, а в случае недостатка инсулина увеличивается содержание кетоновых тел. Энергия, образующаяся при распаде жиров, используется на анаболические процессы.

В то же время использование глюкозы жировыми и мышечными клетками снижается, а в печени ускоряется глюконеогенез, следствием чего может быть гипергликемия. Под влиянием гормона усиливается транспорт аминокислот в клетки мышц, синтез белка в костях, хрящах, мышцах, печени, увеличивается общее количество РНК и ДНК и общее число клеток. Действие гормона опосредуется соматомединами – веществами, которые синтезируются в ответ на взаимодействие гормона роста с рецепторами. Соматомедины обладают инсулиноподобным эффектом и мощным ростостимулирующим действием. Их еще называют инсулиноподобными факторами роста.

2. *Тиреотропин*, *лютеинизирующий гормон* и *фоликулостимулирующий гормон*. Эти гормоны по своему химическому строению являются гликопротеинами. Действие осуществляется через *аденилатциклазу*.

3. Группа гормонов, образующихся из *проопиомеланокортина*. Проопиомеланокортин является предшественником *адренкортикотропного гормона* и *меланоцитстимулирующего* гормона. Кортикотропин (АКТГ) действует через аденилатциклазную систему. В клетках коры надпочечников АКТГ стимулирует гидролиз эфиров холестерина в составе ЛПНП, стимулирует превращение холестерина в прегненолон, индуцирует синтез митохондриальных и микросомальных ферментов, участвующих в синтезе кортикостероидов.

Гормоны щитовидной и паращитовидной желез

Краткая характеристика гормонов представлена в таблице 14. В щитовидной железе под действием тиреотропных гормонов гипофиза стимулируется синтез йодтиронинов – тироксина (Т₄) и трийодтиронина (Т₃). Основной биологически активной формой является Т₃.

Краткая характеристика гормонов щитовидной и паращитовидной желез

Гормон	Действие
Тироксин (тетрайодтиронин) и его предшественник – трийодтиронин	Стимулируют синтез белков, в том числе тканеспецифических, что обеспечивает процессы роста и развития. Ускоряют процессы образования энергии в митохондриях и её расходования – вплоть до разобщения (при высоком содержании гормонов) окисления веществ и фосфорилирования (синтеза АТФ)
Кальцитонин	Снижает содержание кальция в крови, уменьшая его всасывание в ЖКТ и увеличивая поступление в кости и мочу
Паратгормон (паратирин)	Повышает содержание кальция в крови, усиливая его поступление из ЖКТ; костей (за счет резорбции костного вещества остеокластами); первичной мочи (в почках)

Синтез йодтиронинов происходит в составе белка тиреоглобулина в коллоиде фолликулов железы. Для синтеза гормонов необходим йод. Синтез гормонов щитовидной железы идет в несколько стадий:

1. Образование из йодидов «активного» йода. Акцептором электронов служит перекись водорода. Активный йод иодирует тирозин.
2. Йодирование тирозина в составе тиреоглобулина с участием тирозинйодиназы (образуется моно- и дийодтирозин).
3. Окислительная конденсация моно- и дийодтирозина с образованием трийодтиронина и тетрайодтиронина (тироксина).
4. Перемещение тиреоглобулина к внешней стороне мембраны.
5. Собственно секреция, благодаря гидролизу протеазами тиреоглобулина из него высвобождаются тироксин и трийодтиронин.

Мишенями тироксина являются печень, сердце, почки, скелетные мышцы, жировая и нервная ткани. Основные эффекты йодтиронинов опосредуются их связыванием с высокоспецифичными рецепторами, которые в комплексе с гормонами постоянно находятся в ядре и взаимодействуют с определенными последовательностями ДНК, участвуя в регуляции экспрессии генов.

Биологические эффекты йодтиронинов выражаются в следующем:

1. Стимуляция деления, роста и дифференцировки клеток, в этом отношении йодтиронины – синергисты гормона роста. Тироксин индуцирует более 100 ферментов. Увеличивают липолиз и гликогенолиз (эффект опосредуется цАМФ), ускоряют гликолиз, синтез холестерина и желчных кислот. В физиологических концентрациях T_3 увеличивает потребление глюкозы, стимулирует синтез белков и увеличение мышечной массы, повышает чувствительность мышечных клеток к действию адреналина.
2. Калоригенный эффект. Возрастает число митохондрий, увеличивается размер крист. Повышается поглощение клетками кислорода, в больших концентрациях гормоны щитовидной железы разобщают окисление и фосфорилирование, увеличивают теплопродукцию при переохлаждении.

Гипотиреоз. Обычно гипотиреоз связан с недостаточностью гормонов щитовидной железы, но может возникнуть при заболеваниях гипофиза и гипоталамуса. Часто гипотиреоз развивается при дефиците поступления йода в организм (эндемический зоб). Недостаток йода у новорожденных приводит к развитию кретинизма. У взрослых недостаток гормонов приводит к снижению основного обмена, скорости гликолиза, мобилизации гликогена и жиров в подкожной клетчатке, накапливаются гликозаминогликаны, изменяется структура межклеточного вещества, повышается его гидрофильность, развивается слизистый отек «микседема».

Гипертиреоз возникает вследствие повышенной продукции йодтиронинов. Характерными признаками гипертиреоза являются повышение основного обмена, учащение сердцебиения, потливость, тремор, экзофтальм. Симптомы отражают стимуляцию йодтиронином как анаболических (рост и дифференцировка тканей), так и катаболических (распад белков, жиров, углеводов) процессов. В большей мере усиливаются катаболические процессы, о чем свидетельствует отрицательный азотистый баланс. Причинами гипертиреоза могут быть тиреодит, избыточное поступление йода и йодсодержащих препаратов, развитие опухолей, аутоиммунные реакции.

Регуляция обмена кальция и фосфора

Этот вид обмена регулируют гормоны паращитовидных желез: кальцитонин и паратирином (паратгормоном). Кальцитонин снижает содержание кальция, проявляет гипокальциемический эффект. Мишенью является костная ткань, где он вызывает отложение солей и фосфора на коллагеновую матрицу. Однако кальцитонин способствует фосфатурии. Паратирин увеличивает концентрацию кальция и снижает содержание фосфора. Механизм опосредуется через активацию витамина D:

- Усиливает всасывание кальция в кишечнике.
- Мобилизует кальций из костной ткани.
- Увеличивает реабсорбцию кальция в почках.
- Паратирин, в отличие от витамина D, тормозит реабсорбцию фосфора, и он выводится из организма.

Гипофункция паращитовидных желез проявляется в снижении кальция, деполяризации мембран, увеличении возбудимости и развитии судорог. Гиперфункция сопровождается увеличением кальция в крови за счет вымывания его из костей. Наблюдаются переломы, кальцинация мягких тканей.

Гормоны надпочечников

В коре надпочечников синтезируется более 40 различных стероидов. Биологически активные стероиды объединяются в три основные группы: глюкокортикоиды, минералокортикоиды и андрогены. Биологические функции кортикостероидов отличаются широким спектром действия на многие процессы метаболизма (табл. 15).

Краткая характеристика гормонов надпочечников

Гормон	Действие
Клубочковая зона коры Минералокортикоиды: альдостерон	Индукция в почках синтеза транспортного белка, усиливает реабсорбцию ионов Na^+ из первичной мочи (в обмен на ионы K^+ и H^+)
Пучковая зона коры Глюкокортикоиды: кортизон, кортизол, гидрокортизон	Осуществляют приспособление к хроническому стрессу: 1) стимулируют: а) распад веществ в соединительной, лимфоидной, мышечной тканях; б) использование высвобождающихся аминокислот и глюкозы для обеспечения деятельности мозга и сердца (при этом концентрация глюкозы в крови возрастает); 2) повышают чувствительность сердца и сосудов к адреналину
Сетчатая зона коры: Андрогены андростендиол и др. (и у мужчин, и у женщин)	Стимулируют: 1) метаболические процессы: а) мобилизацию жира из депо; б) синтез белков в мышцах и др. тканях; 2) развитие вторичных мужских половых признаков
Мозговое вещество: Катехоламины, адреналин, норадреналин	Обеспечивают приспособление к острому стрессу: 1) попадая в кровоток, вызывают эффекты, сходные с действием симпатической нервной системы; 2) стимулируют распад углеводов и жиров

Действие опосредуется рецепторами, расположенными в цитозоле клеток или в ядре. Стероиды, в отличие от пептидных гормонов, способны проникать внутрь клетки и активировать синтез ключевых ферментов метаболизма путем регуляции транскрипции генов в клетках-мишенях.

Кортикостероиды синтезируются под влиянием аденокортикотропного гормона гипофиза из холестерина при участии различных гидроксилаз (с участием молекулярного кислорода и НАДФН), дегидрогеназ, изомераз и лиаз.

Глюкокортикоиды

Мишенями глюкокортикоидов являются печень, почки, лимфоидная, соединительная ткани, скелетные мышцы. В печени и почках глюкокортикоиды проявляют анаболическое действие: усиливают транскрипцию генов, синтез белка. В остальных мишенях – ингибируют синтез белка, т. е. проявляют катаболическое действие. Наиболее выражен катаболический эффект в лимфоидной ткани, где глюкокортикоиды вызывают лимфоцитолитическое (разрушение). Блокирование синтеза белка в лимфоидной и соединительной тканях, скелетных мышцах увеличивает пул аминокислот, которые используются в печени и почках на синтез белка и глюконеогенез. Глюкокортикоиды – *специфические индукторы ферментов глюконеогенеза* (пируваткарбоксилазы), способствуют превращению глюкозы в гликоген. Глюкокортикоиды обладают слабым минералокортикоидным действием: увеличивают реабсорбцию натрия и выделение калия.

Торможение синтеза белка в костной ткани сопровождается остеолизом, увеличивается концентрация кальция, фосфора в крови и их выделение с мочой. Высокая концентрация глюкокортикоидов вызывает торможение роста и деления фибробластов, а также синтез коллагена. При гиперсекреции глюкокортикоидов типичны истончение кожи, плохое заживление ран, мышечная слабость и атрофия мышц.

В практике используется лимфолитическое действие глюкокортикоидов: они снижают образование антител, медиаторов воспаления, подавляют иммунные реакции. Глюкокортикоиды применяют как *противовоспалительные* и *антиаллергические* средства. Глюкокортикоиды (в избыточных количествах) увеличивают концентрацию адреналина, и к их эффектам присоединяются эффекты адреналина (мобилизация жиров, глицерин идет на глюконеогенез, жирные кислоты – в кетонные тела). Липолитический эффект проявляется в конечностях, в то время как в других частях (лицо и туловище) наблюдается липогенез. Таким образом, действие избытка глюкокортикоидов выражается в глюкозурии, аминокацидурии, кетонурии, т. е. развивается картина сахарного диабета. В случае гиперкортицизма подобное состояние называется «стероидный диабет». Гиперпродукция глюкокортикоидов может быть следствием повышения уровня АКТГ при опухолях гипофиза (болезнь Иценко-Кушинга). При гиперкортицизме наблюдаются гипергликемия и снижение толерантности к глюкозе, усиление катаболизма белков, уменьшение мышечной массы, остеопороз, атрофия соединительной ткани. Характерны перераспределение отложений жира («лунообразное» лицо), гипертензия, гипернатриемия, гипокалиемия (обусловлены минералокортикоидной активностью кортизола, которая проявляется при его избытке).

Первичная недостаточность надпочечников (болезнь Аддисона – «бронзовая» болезнь) развивается при повреждении надпочечников туберкулезом или аутоиммунным процессом. Основные клинические проявления заключаются в снижении аппетита, массы тела, общей слабости, гипотонии, гиперпигментации (из-за преобладания действия меланоцитстимулирующего гормона). При вторичной недостаточности надпочечников (недостаток АКТГ при повреждении гипофиза) отсутствует гиперпигментация.

Катехоламины

Катехоламины являются производными аминокислоты фенилаланина или тирозина. Из этих аминокислот в цитоплазме и гранулах клеток мозгового слоя надпочечников синтезируются ДОФА, дофамин, норадреналин и адреналин (рис. 63).

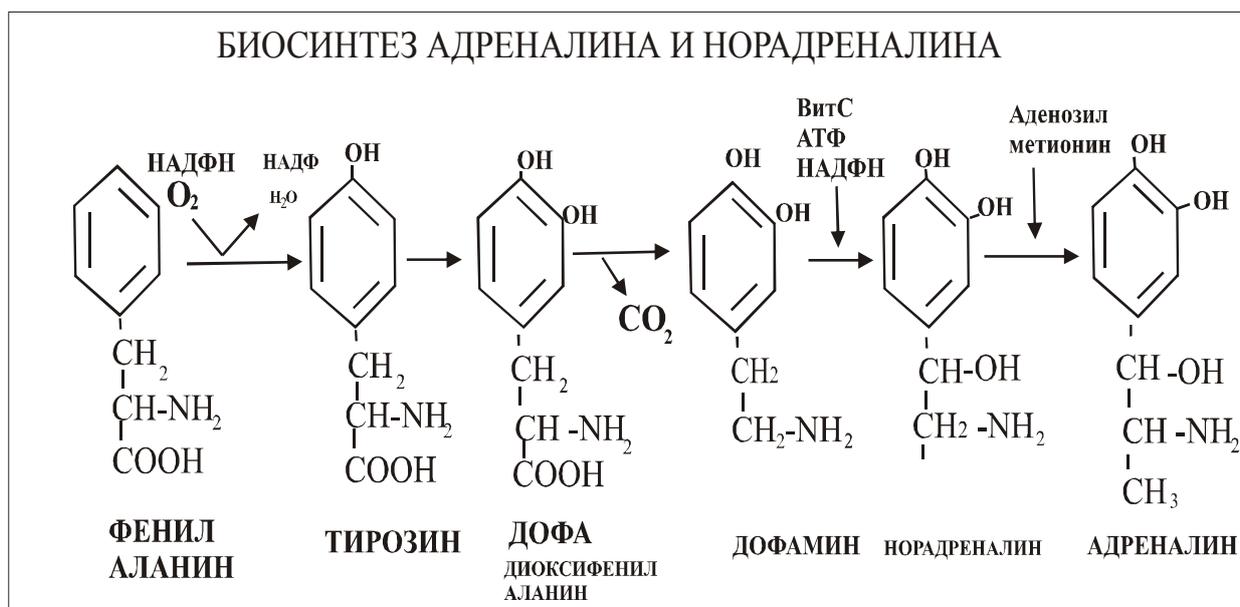


Рис. 63. Синтез катехоламинов

Физиологические эффекты катехоламинов:

1. Сосудосуживающее действие, повышение артериального давления, отрицательное хронотропное (норадреналин), положительное ино-, хронотропное действие на сердце.
2. Вазодилаторное влияние, положительное инотропное и слабое хронотропное действие на гладкие мышцы кишечника, бронхов.
3. Участвуют в деятельности высшей нервной деятельности (внимание, обучение, эмоциональная активность, умственная и физическая работоспособность).
4. Запускают общий адаптационный синдром.

Механизм действия катехоламинов опосредуется разными посредниками: аденилатциклазной системой (цАМФ) инозитолфосфолипидным путем, через активацию ионных каналов. Различают два главных типа рецепторов – α и β (табл. 16).

Таблица 16

Локализация и свойства α - и β -адренорецепторов

Свойство	α -Адренорецептор	β -адренорецептор
Локализация	Гладкие мышцы желудочно-кишечного тракта (Т), семявыносящие протоки (В), матка (В), сетчатое образование среднего мозга (Т), селезенка (В)	Сердце (В), гладкие мышцы сосудов матки (Т), скелетные мышцы (Т), сетчатое образование среднего мозга (В)
Миметики	Дофамин, адреналин (в больших дозах), октопамин, метараминол, пара-оксиэфедрин, мезатон	Изадрин, адреналин (в малых дозах), алупент
Антагонисты	Дигидроэрготамин, фентоламин, дибензамин, феноксibenзамин, дибензил, пипероксан	Производные фенилэтанолamina: дихлоризопротеренол, анаприлин, неталид (пронеталол)

Примечание: В – возбуждение, Т – торможение.

Катехолергические рецепторы оказывают разное влияние на активность аденилатциклазы: β -адренергические рецепторы активируют, а α_2 -адренорецепторы ингибируют ее. Различный конечный эффект определяется G-белками, осуществляющими сопряжение этих рецепторов с аденилатциклазой. β -Адренорецепторы действуют через стимулирующий G_s , а α_2 -рецепторы – через ингибиторный G-белок (G_i).

Основными биохимическими эффектами адреналина является мобилизация жира в жировой ткани и стимуляции гликогенолиза (распада гликогена), вследствие чего увеличивается содержание глюкозы в крови (рис. 64).

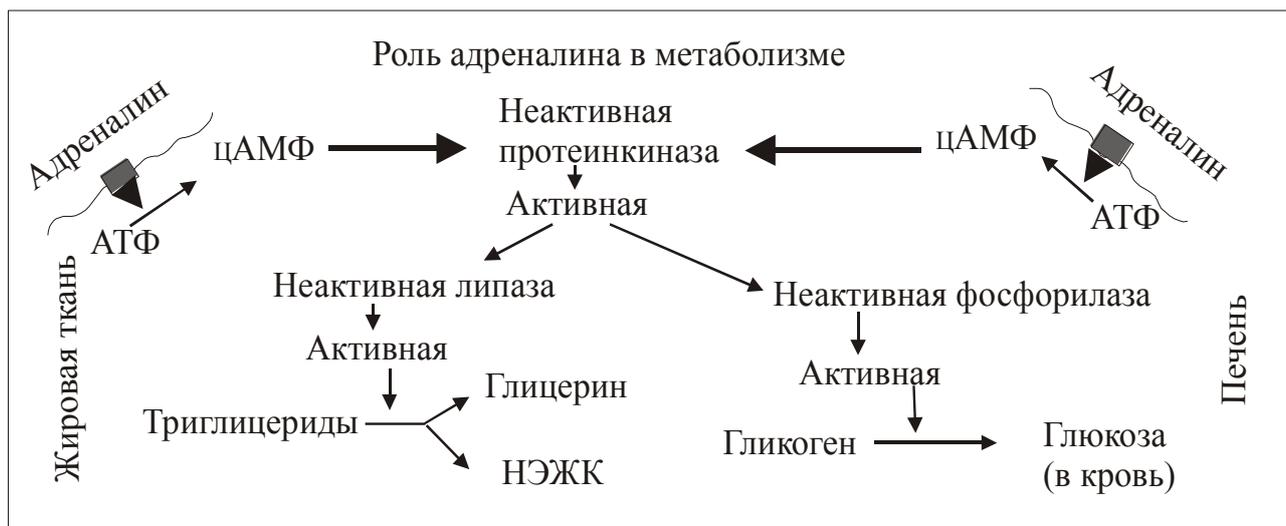


Рис. 64. Стимуляция адреналином липолиза и гликогенолиза

Инактивация катехоламинов

Инактивация катехоламинов осуществляется несколькими путями (рис. 65): связывание с остатками серной и глюкуроновой кислот, хиноидное окисление, O-метилирование, N-метилирование, N-ацетилирование, окислительное дезаминирование и др. Основную роль играют окислительное дезаминирование и O-метилирование. Окислительное дезаминирование катехоламинов катализируется моноаминоксидазой, O-метилирование – катехоламин-O-метилтрансферазой.

Моноаминоксидаза (MAO) является хорошо изученным ферментом, катализирующим распад биогенных аминов и поддерживающим на определенном физиологическом уровне содержание катехоламинов, серотонина, гистамина в нервных окончаниях. В ЦНС инактивация биогенных аминов в гораздо большей степени осуществляется MAO, чем катехоламин-O-трансферазой, в периферической нервной системе существуют обратные отношения.

Поскольку в мозге MAO в основном (до 60–80 %) определяется в митохондриях, ее считают маркерным ферментом митохондрий. MAO является мембраносвязанным ферментом, локализованным во внешней мембране мито-

хондрий, которая не проницаемая для аминов. Субстратом MAO тканей животных являются первичные, вторичные и, частично, третичные амины.



Рис. 65. Пути инактивации катехоламинов

MAO участвует в окислительном дезаминировании биогенных аминов:



Наиболее эффективными ингибиторами MAO являются производные гидразина (ипрониазид, фенелзин, ниаламид) и третичный амин – паргилин. Эти ингибиторы MAO являются антидепрессантами.

Катехол-О-метилтрансфераза (КОМТ) является внутриклеточным, цитоплазматическим ферментом, расположенным главным образом экстранейронально и частично в адренергических нейронах. Фермент в присутствии ионов магния катализирует переход метильной группы от S-аденозилметионина к мета- (частично также к пара-) гидроксильной группе катехоламинов. Такое, казалось бы, небольшое изменение структуры резко сказывается на активности медиатора: по сосудосуживающему действию норметанефрин в 600 раз слабее норадреналина. Многочисленные данные свидетельствуют о том, что О-метилирование является одним из важнейших путей инактивации циркулирующих в крови адреналина и норадреналина.

В медицине **ингибиторы катехол-О-метилтрансферазы** используются как психостимуляторы. Это группа психотропных препаратов, повышающих умственную и физическую работоспособность, улучшающих способность к восприятию внешних раздражителей (обостряют зрение, слух и др., ускоряют ответные реакции), повышающих настроение, снимающих усталость, взбадривающих и временно снижающих потребность во сне. В основе психостимулирующего действия амфетаминов лежит высвобождение норадреналина и дофамина из везикулярного пула пресинаптических нервных окончаний в ЦНС, а также торможение их обратного захвата. Амфетамины ингибируют катехол-

О-метилтрансферазу – фермент, катализирующий распад катехоламинов в адренергических синапсах. В настоящее время амфетамины практически не применяются в клинической практике из-за выраженных побочных явлений и высокого риска развития лекарственной зависимости. По классификации Всемирной Организации Здравоохранения, амфетамины относятся к наркотическим средствам. В отечественной медицинской практике применяются в основном мезокарб и кофеин, в составе комбинированных препаратов.

Психостимулирующее действие ингибиторов проявляется уменьшением вялости, сонливости, появлением ощущения бодрости, повышением физической и интеллектуальной работоспособности. Наиболее значительно этот эффект выражен у производных фенилалкиламина (амфетамин), менее – у метилфенидата, мезокарба и еще слабее – у кофеина. Психостимуляторы из группы производных арилалкиламина оказывают также умеренное антидепрессивное действие, уменьшают аппетит.

Периферические эффекты наиболее выражены у амфетамина, в меньшей степени – у метилфенидата, кофеина и незначительно – у мезокарба. Амфетамин и кофеин стимулируют сердечную деятельность (увеличение ЧСС, усиление сердечных сокращений). Амфетамин вызывает сужение периферических сосудов. Действие кофеина на сосуды и артериальное давление неоднозначно: он оказывает сосудорасширяющее действие на сосуды скелетных мышц, сердца, почек, кожи и сосудосуживающее – на сосуды головного мозга и органов брюшной полости. Кофеин повышает тонус венозных сосудов, оказывает диуретический эффект. Амфетамин и кофеин оказывают бронходилатирующее действие.

Основная патология мозгового вещества надпочечников – феохромоцитома – опухоль, образованная хромоаффинными клетками и продуцирующая катехоламины. Клинически феохромоцитома проявляется повторяющимися приступами головной боли, сердцебиением, потливостью, повышением артериального давления.

Нарушение обмена катехоламинов может быть вторичным, сопровождая основное заболевание. Например, при инфаркте миокарда реактивная гиперсекреция катехоламинов является реакцией на болевой синдром, острое нарушение деятельности миокарда, падение артериального давления.

При заболеваниях печени вследствие нарушения инактивации катехоламинов может повышаться артериальное давление и развиваться стенокардия.

Дефицит катехоламинов (норадреналина и дофамина) в готовом мозге наблюдается при депрессивных состояниях. Большие дозы резерпина могут провоцировать эти психозы. При этих заболеваниях применяют ингибиторы моноаминоксидазы и трициклические антидепрессанты.

Половые гормоны

Репродуктивные функции организма регулируются половыми гормонами: у мужчин – тестостероном, у женщин – эстрогенами и прогестинами (табл. 17).

Половые гормоны

Гормон	Действие
Семенники: Андрогены (тестостерон и его производные)	Вызывают: а) мобилизацию жира из депо и синтез белков в мышцах; б) развитие вторичных мужских половых признаков
Яичники: Эстрогены (эстрадиол и его метаболиты)	Образуются в фолликулах яичника. Стимулируют развитие вторичных женских половых признаков. Вызывают ряд изменений в органах женщины в процессе менструального цикла, в том числе: а) <i>в матке</i> – регенерацию эндометрия, б) <i>в молочных железах</i> – рост протоков, в) <i>в гипофизе</i> – торможение продукции ФСГ
Прогестин (прогестерон)	Образуется жёлтым телом яичника. Подготавливает организм женщины к беременности, в том числе вызывает: а) <i>в матке</i> – набухание и секрецию эндометрия, понижение чувствительности к окситоцину (сокращающему матку); б) <i>в молочных железах</i> – рост альвеол; в) <i>в гипофизе</i> – торможение продукции ЛГ

Андрогены синтезируются из холестерина по одной схеме в надпочечниках и в половых железах. Однако в надпочечниках синтез стимулируется АКТГ, а в яичках – ЛГ. Тестостерон в семенных канальцах, предстательной железе, коже, наружных половых органах служит предшественником более активного андрогена – дигидротестостерона (восстановление двойной связи кольца при участии НАДФН).

До периода полового созревания секреция гонатотропина подавляется секрецией андрогенов по принципу отрицательной обратной связи. В период полового созревания клетки гипофиза становятся менее чувствительными к ингибирующему действию андрогенов. Эта потеря чувствительности приводит к циклическому освобождению ЛГ и ФСГ. ЛГ стимулирует образование тестостерона, а ФСГ стимулирует сперматогенез. Мишенями действия тестостерона являются эмбриональные вольфовы структуры, сперматогонии, мышцы, кости, почки, мозг. Подобно стероидным гормонам, андрогены проникают внутрь клеток и действуют на геном. Эффекты андрогенов заключаются в мощном анаболическом действии: деление клеток, развитие мышечной массы, рост костей, развитие первичных и вторичных половых признаков

В яичниках синтезируются женские половые гормоны – эстрогены и прогестины, среди которых наиболее активны 17β -эстрадиол и прогестерон. Женские половые гормоны синтезируются из андрогенов. Реакции идут под действием ароматазного комплекса, содержащего цитохром P_{450} -оксидазу и включают 3 реакции гидроксилирования с участием O_2 и НАДФН. В яичниках синтез эстрогенов контролируется ФСГ и ЛГ. ЛГ активирует фермент, который катализирует отщепление боковой цепи холестерина и превращает его в прегненолон, тем самым стимулирует образование андростендиола. ФСГ активирует ароматазный комплекс и стимулирует превращение андрогенов в эстрогены.

В пубертатный период устанавливается импульсная секреция ЛГ и ФСГ гипофизом, что способствует периодическим изменениям в матке и подготовке к беременности (маточный цикл). Вначале ФСГ стимулирует образование фолликула, где синтезируется эстроген. По мере наработки эстрогена он по принципу отрицательной обратной связи угнетает образование ФСГ и стимулирует секрецию ЛГ гипофизом. ЛГ (вместе с ФСГ) вызывает овуляцию. На месте фолликула образуется желтое тело. Так заканчивается *фолликулиновая фаза* маточного цикла. При этом наблюдается высокий уровень эстрогена.

Далее ЛГ стимулирует развитие желтого тела, которое синтезирует прогестерон. В результате тормозится синтез ЛГ и стимулируется выделение пролактина из гипофиза. *Лютеиновая фаза* заканчивается высоким уровнем прогестерона и низким уровнем эстрогенов.

Если наступает беременность, желтое тело продолжает синтезировать прогестерон. Если оплодотворения не происходит, высокая концентрация прогестерона угнетает активность ЛГ и ФСГ. Происходит *инволюция желтого тела*, снижается концентрация прогестерона и эстрогена. Из-за низкого уровня эстрогена вновь начинается секретироваться гипофизом ФСГ и развивается новый цикл. В акушерстве и гинекологии препараты прогестерона применяют для сохранения беременности, а эстрогены – для восстановления цикла.

Механизм действия эстрогенов связан с внутриклеточными рецепторами и заключается в регуляции транскрипции структурных генов. Эстрогены индуцируют синтез более 50 различных белков, участвующих в проявлении физиологических эффектов эстрогенов. Эстрогены стимулируют развитие первичных и вторичных половых признаков, а также:

- Превращают пролиферативный эндометрий в секреторный, подготавливают его к имплантации оплодотворенной яйцеклетки.
- Совместно с простагландинами увеличивают чувствительность миометрии к окситоцину во время родов.
- Оказывают анаболическое действие на кости и хрящи.
- Поддерживают нормальную структуру кожи и кровеносных сосудов.
- Способствуют образованию оксида азота в сосудах гладких мышц, их расширению и усилению теплоотдачи.
- Стимулируют синтез тиреоидных гормонов.
- Индуцируют синтез факторов свертывания.
- Увеличивают скорость синтеза ЛПВП, тормозят образование ЛПНП, снижают содержание холестерина в крови.

Гормоны поджелудочной железы

В таблице 18 представлена общая характеристика гормонов поджелудочной железы.

Гормоны поджелудочной железы

Гормон	Химическая природа	Действие
Инсулин	Белок, молекулярная масса 5700Да, две полипептидные цепи, всего – 51 остаток аминокислот	Обеспечивает усвоение тканями питательных веществ после приёма пищи: а) облегчает проникновение в ткани (из крови) глюкозы, аминокислот, жирных кислот; б) стимулирует превращение их в гликоген, белки и жиры. При этом, в частности, снижается концентрация глюкозы в крови
Глюкагон	Полипептид: 29 остатков аминокислот	Мобилизует из тканей питательные вещества (углеводы и жиры) между приёмами пищи. Концентрация глюкозы в крови повышается
Соматостатин	Циклический пептид, 14 остатков аминокислот	Образуется также в гипоталамусе, слизистой желудка и кишечника. Угнетает выработку ряда гормонов: а) в гипофизе – соматотропного гормона, б) в поджелудочной железе – инсулина и глюкагона, в) в слизистой ЖКТ – гастринов и секретина (который стимулирует экзокринную часть поджелудочной железы). Поэтому тормозятся оба отдела поджелудочной железы – эндокринный, экзокринный
Вазоактивный интестинальный полипептид	Полипептид: 28 остатков аминокислот	Антагонист соматостатина по влиянию на поджелудочную железу: стимулирует выделение сока и гормонов. Кроме того, расширяя сосуды, снижает артериальное давление
Панкреатический полипептид	Полипептид: 36 остатков аминокислот	Стимулирует выделение не только панкреатического, но и желудочного сока

Одним из главных гормонов поджелудочной железы является инсулин. Инсулин синтезируются β -клетками поджелудочной железы в виде предшественника проинсулина. В результате ограниченного протеолиза от проинсулина отщепляется 84-аминокислотный остаток и образуется активный гормон. В плазме крови инсулин присутствует в двух формах: свободной и связанной с белками. Свободный инсулин действует на инсулинчувствительные ткани, связанный – только на жировую ткань.

Механизм действия инсулина заключается в следующем.

- Комплекс «инсулин-рецептор» меняет проницаемость клеточной мембраны для глюкозы, аминокислот, ионов кальция, ускоряет транспорт этих веществ внутрь.
- Инсулин, облегчая проникновение кальция в клетку, увеличивает синтез цГМФ. Напротив, ионы кальция снижают содержание цАМФ, активируя фосфодиэстеразу, которая расщепляет цАМФ.

➤ Низкая концентрация цАМФ приводит к торможению гликогенолиза, глюконеогенеза, липолиза и угнетению образования кетоновых тел.

➤ В то же время более низкое отношение цАМФ/цГМФ под действием инсулина облегчает синтез гликогена, ТАГ (липогенез) и синтез белка (индукция синтеза белка на рибосомах является цГМФ-зависимым процессом, который усиливает инсулин). Кроме того, увеличение синтеза цГМФ и концентрации кальция ускоряет синтез РНК и ДНК, что способствует пролиферации, росту, дифференцировке клеток. В целом инсулин вызывает анаболические эффекты. Эффекты инсулина в норме представлены на рисунке 66.

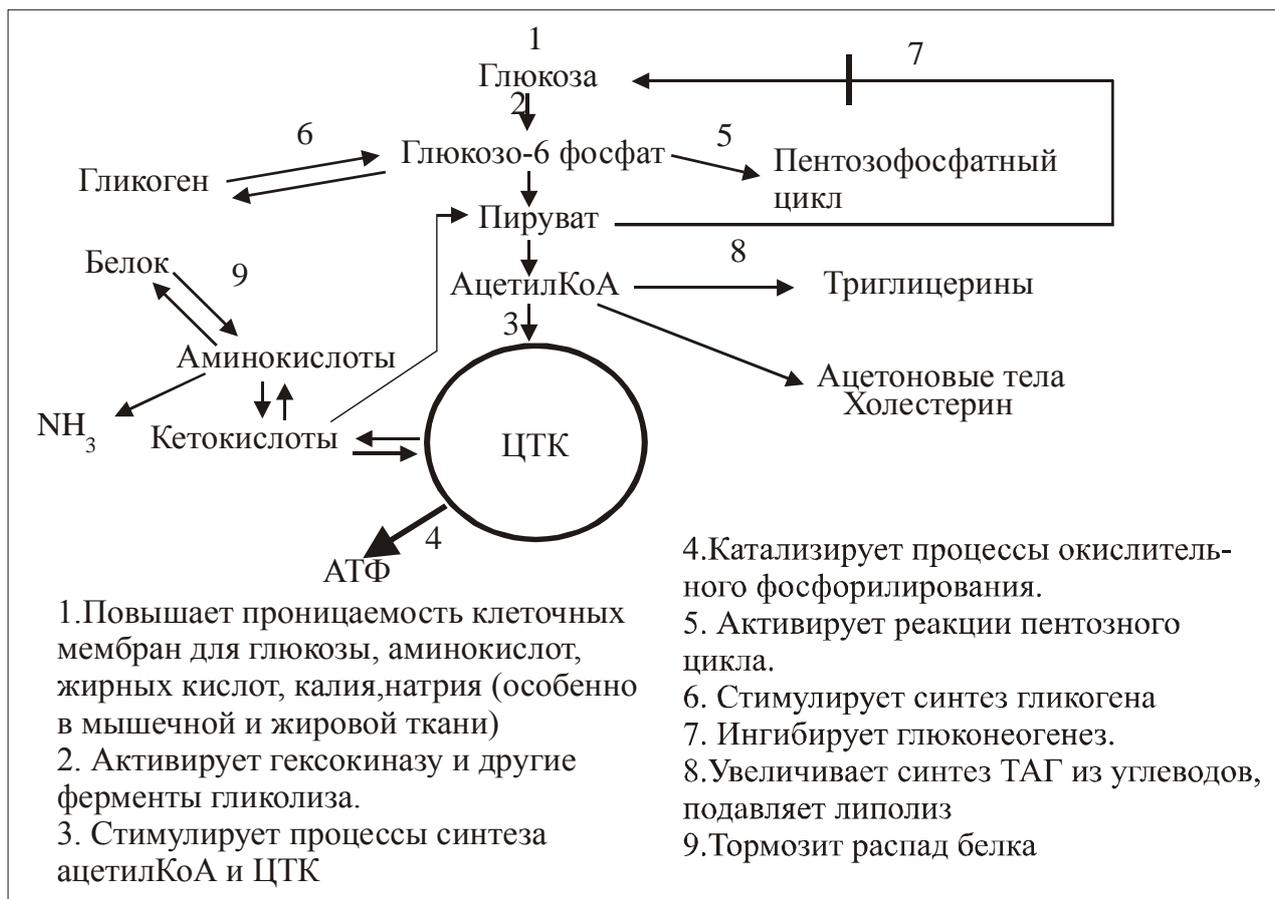


Рис. 66. Эффекты инсулина в норме

При дефиците инсулина развивается инсулинзависимый сахарный диабет. При этом глюкоза поглощается только жировой тканью, где превращается в жир. При недостатке инсулина преобладают катаболические процессы. Мобилизуются липиды, увеличивается концентрация жирных кислот, глицерина, холестерина. Развиваются кетонемия и кетонурия.

На рисунке 67 представлены биохимические проявления при сахарном диабете. Преобладают эффекты глюкагона: стимулируется гликогенолиз, глюконеогенез, липолиз.

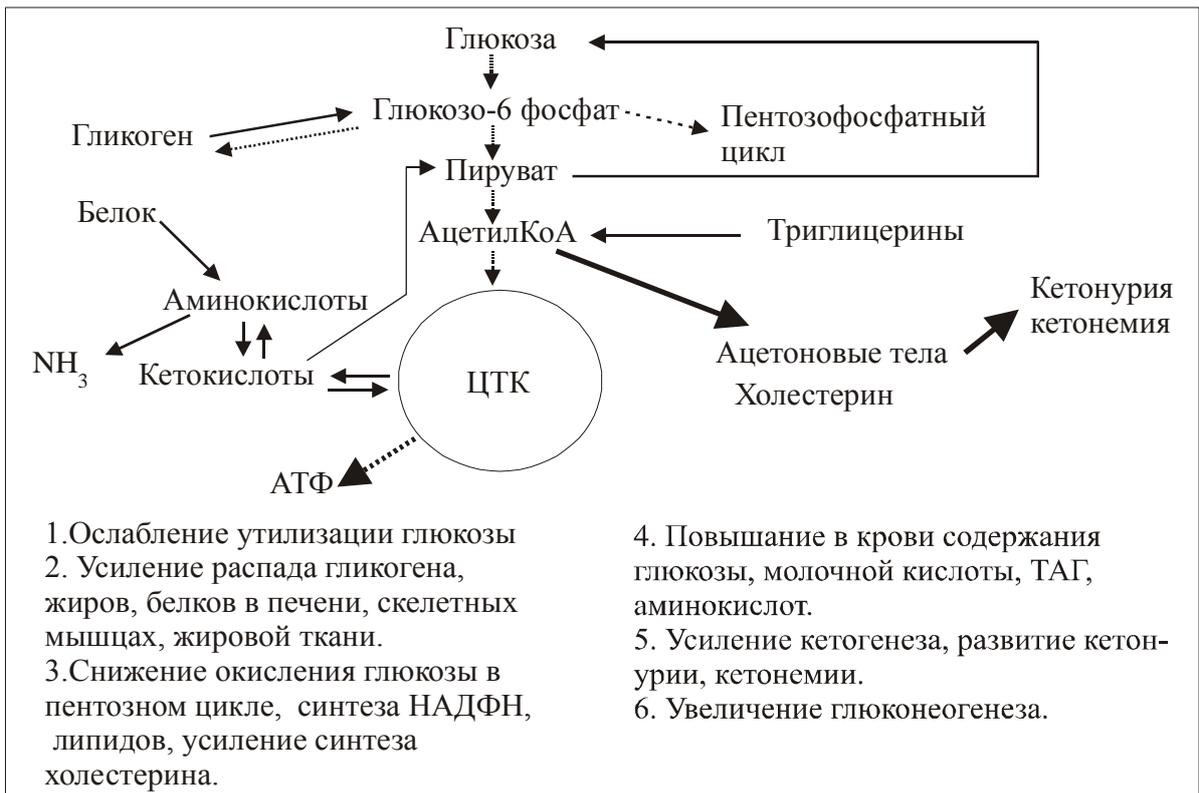


Рис. 67. Нарушения метаболизма при сахарном диабете

Общий механизм действия глюкагона представлен на рисунке 68.

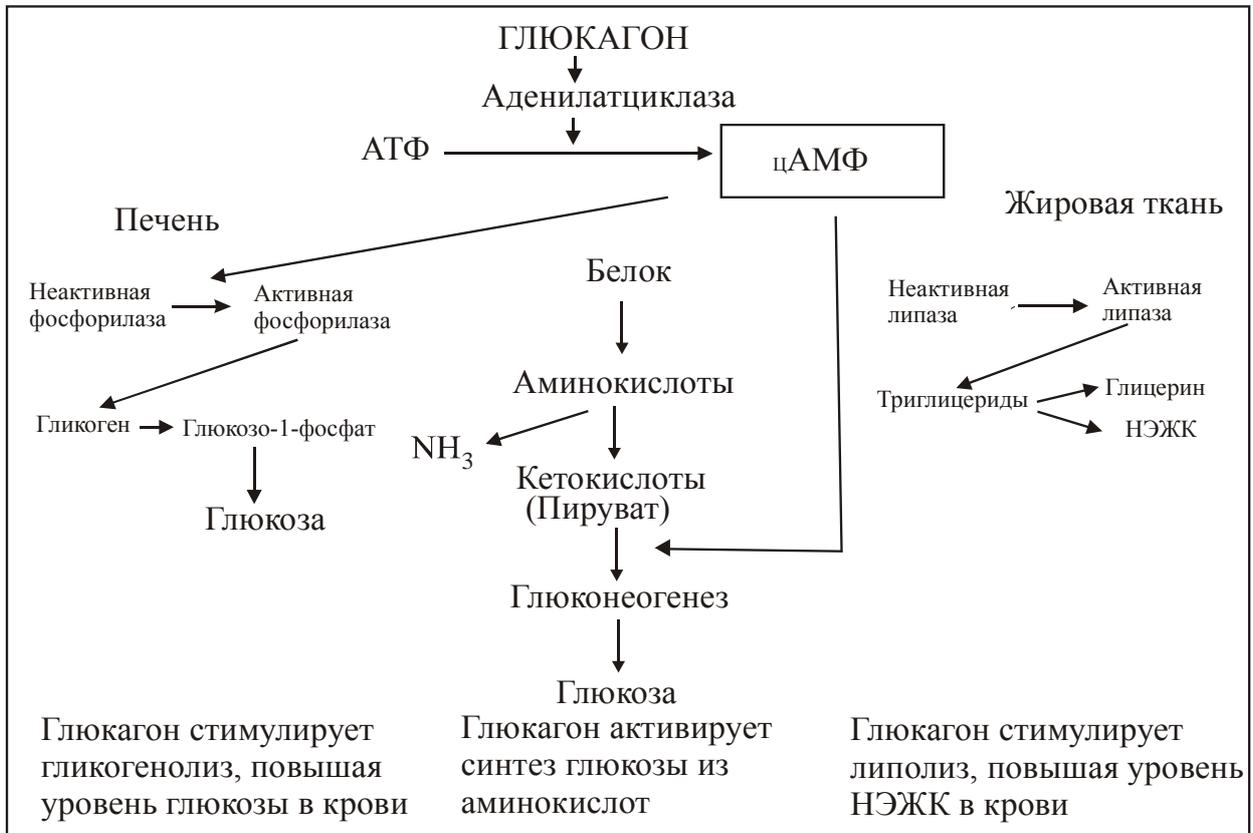


Рис. 68. Эффекты глюкагона

Итак, в целом из вышеприведенных данных следует, что гормоны являются интегрирующими регуляторами, связывающими различные молекулярные пути метаболизма. Они функционируют как химические посредники, переносящие сигналы, возникающие в различных органах и ЦНС. Ответная реакция клетки на действие гормона определяется его химическим строением и типом клетки-мишени.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выберите один или несколько правильных ответов.

1. ПО ХИМИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЕ ГОРМОНЫ ГИПОТАЛАМУСА ЯВЛЯЮТСЯ

- 1) пептидами
- 2) гликопротеинами
- 3) производными аминокислот
- 4) липидами

2. ПО ХИМИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЕ ГОРМОНЫ ГИПОФИЗА ЯВЛЯЮТСЯ

- 1) липидами
- 2) гликопротеинами
- 3) производными аминокислот
- 4) пептидами

3. МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ГОРМОНОВ ГИПОТАЛАМУСА ОСУЩЕСТВЛЯЕТСЯ

- 1) цАМФ
- 2) ионами кальция
- 3) инозитолфосфатом
- 4) цГМФ

4. МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ГОРМОНОВ ГИПОФИЗА ОСУЩЕСТВЛЯЕТСЯ ЧЕРЕЗ

- 1) цАМФ
- 2) протеинкиназу С
- 3) инозитолфосфат
- 4) фосфолипазу

5. ДЕЙСТВИЕ ГОРМОНОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ОСУЩЕСТВЛЯЕТСЯ ЧЕРЕЗ

- 1) цАМФ
- 2) рецепторы ядра и экспрессию генов
- 3) инозитолфосфат
- 4) ионы кальция

6. АНАБОЛИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ ПРОЯВЛЯЕТСЯ В

- 1) печени
- 2) лимфоидной ткани
- 3) костной ткани
- 4) селезенке

7. КАТАБОЛИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ ПРОЯВЛЯЕТСЯ В

- 1) печени
- 2) лимфоидной ткани
- 3) костной ткани
- 4) коже

8. МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ КАТЕХОЛАМИНОВ ОСУЩЕСТВЛЯЕТСЯ

- 1) через аденилатциклазу
- 2) через активацию ионных каналов
- 3) с помощью инозитолфосфата
- 4) путем активации фосфолипазы

Тема 10. БИОХИМИЯ КРОВИ

Кровь – жидкая внутренняя среда организма. Состоит из клеточных элементов (эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов) и плазмы. Функции крови:

1. Питательная функция – доставляет в органы и ткани питательные вещества.

2. Дыхательная функция – осуществляет перенос кислорода и удаление углекислого газа.

3. Защитная функция – обеспечивает свертывание и тромбирование сосуда при его повреждении. Защищает организм от вредных агентов (гуморальный иммунный ответ).

4. Выделительная функция – удаление конечных продуктов обмена.

5. Содержит буферные системы поддержания кислотно-основного состояния и водно-электролитного баланса.

Белки плазмы крови в норме и при патологии

В плазме крови содержатся альбумины, α_1 -, α_2 -, β - и γ -глобулины.

Альбумин отличается наибольшей электрофоретической подвижностью, представляет собой простой белок с молекулярной массой около 70 000 Д. Содержание в крови 40—50 г/л. Изоэлектрическая точка 4,7. Выполняет ряд важных физиологических функций:

1. Поддержание коллоидно-осмотического давления крови и регуляции обмена жидкостей между кровью и тканями. Снижение концентрации альбумина в сыворотке ниже 30 г/л сопровождается уменьшением онкотического давления крови и возникновением отеков.

2. Альбумин служит богатым и быстро реализуемым **резервом** белка.

3. Альбумин выполняет важную **транспортную функцию**, осуществляет связывание и перенос неэстерифицированных жирных кислот, стероидных гормонов, ионов кальция и магния, а также билирубина, холестерина, жирорастворимых витаминов, многих лекарственных препаратов – сульфаниламидов, пенициллинов, барбитуратов, сердечных гликозидов, аспирина, дикумарина.

В состав α_1 -глобулиновой фракции входят следующие белки: α_1 -кислый гликопротеин, ретинолсвязывающий белок, α_1 -антитрипсин, тироксинсвязывающий белок, транскортин. В этой фракции выделены белки острой фазы, концентрация которых повышается при неспецифической реакции воспаления.

В составе α_2 -глобулиновой фракции при электрофорезе перемещаются церулоплазмин (транспортирует медь), гаптоглобин (связывает и транспортирует железо витамин B_{12}), α_2 -макроглобулин (белок «острой фазы»), интер- α -трипсиновый ингибитор.

β -Глобулины включают липопротеины и белки. Главным белком этой фракции является трансферрин, на его долю приходится до 3 % белка плазмы, содержание которого в сыворотке крови составляет 2,0—3,8 г/л.

Трансферрин (сидерофилин) – белок, регулирующий поступление и транспорт железа в организме.

Фракцию *γ-глобулинов* представляют **иммуноглобулины** – группа белков плазмы крови, имеющих общие черты строения и выполняющих функции специфической иммунологической защиты. Все они обладают активностью антител, образующихся при контакте с антигенами вирусной, бактериальной и другой природы. Выделяют 3 основных класса иммуноглобулинов: IgG, IgA, IgM; минорные иммуноглобулины плазмы крови человека обозначаются как IgD, IgE.

При развитии патологического процесса содержание белков в плазме крови изменяется. Выделяют следующие состояния, характеризующие изменение общего белка плазмы: *гиперпротеинемия* и *гипопротеинемия* – соответственно увеличение и уменьшение общего белка; *диспротеинемия* – изменение соотношения между отдельными белковыми фракциями, хотя общее содержание белков в плазме крови может оставаться в пределах нормы; *парапротеинемия* – появление в плазме «патологических» белков, не определяемых в норме. Изменение содержания общего белка может быть относительным и абсолютным. Для того чтобы отличить абсолютные изменения содержания белка от относительного, необходимо установить объем плазмы или определить гематокрит.

Гипопротеинемия. *Относительная* гипопротеинемия наблюдается при изменении объема крови в результате водных нагрузок, инфузии большого объема кровозамещающих солевых растворов. *Абсолютная* гипопротеинемия может быть следствием нескольких причин, происходит главным образом за счет уменьшения содержания альбуминов:

1. Недостаточное поступление белка пищи.
2. Нарушение всасывания при заболеваниях ЖКТ.
3. Угнетение синтеза белков плазмы крови при поражениях печени и, как следствие, хронических паренхиматозных гепатитов, сопровождающихся цирротическими изменениями, а также интоксикацией от некоторых химических веществ, острых и хронических заболеваний, тяжелых тиреотоксикозов и т. д.
4. Потеря белка при острых и хронических кровотечениях, резко увеличенной проницаемости капиллярных стенок (вследствие токсического их поражения, когда белки выходят в ткани), при кровоизлияниях.
5. Усиление катаболизма – инфекции, травмы, истощающие заболевания, злокачественные новообразования. В ряде случаев может наблюдаться в последние месяцы беременности и в период лактации.
6. Потери больших количеств белка с мочой при нефритах. У больных с нефротическим синдромом уровень общего белка в крови снижается до 30—40 г/л.

Гиперпротеинемия. Увеличение общего белка плазмы – явление сравнительно редкое, связано чаще с гиперглобулинемией. Кратковременная относительная гиперпротеинемия наблюдается при сгущении крови из-за значительных потерь жидкости, что бывает при профузных поносах, неукротимой рвоте, несахарном диабете, холере, непроходимости кишечника, генерализованном

перитоните, тяжелых ожогах. Незначительная абсолютная гиперпротеинемия наблюдается при инфекционном и токсическом раздражении ретикулоэндотелиальной системы, в клетках которой синтезируются глобулины.

Гиперпротеинемия бывает при многих хронических воспалительных процессах, например, при хроническом полиартрите. Стойкая гиперпротеинемия (до 120 г/л и выше) бывает при миеломной болезни, плазмоцитоме, макроглобулинемии Вальденштрема, когда в плоских костях черепа появляются дополнительные очаги образования патологических белков – парапротеинов. Для острых инфекционных заболеваний (пневмония, ревматическая атака) характерна гиперпротеинемия, обусловленная как внутрисосудистой дегидратацией, так и выбросом белков острой фазы.

Диспротеинемия – изменение соотношения между отдельными фракциями сывороточных белков, встречается в патологических условиях значительно чаще изменений содержания общего белка.

Парапротеинемии – группа заболеваний, при которых обнаруживаются протеины, отличающиеся от нормальных белков по физико-химическим особенностям и биологической активности. Например, **криоглобулины** – патологические протеины, которые преципитируют при охлаждении и вновь растворяются при нагревании до 37°C. Криоглобулины находят при аутоиммунных заболеваниях, бактериальных, вирусных и паразитарных инфекциях, циррозах, нефропатиях.

Для диагностики заболеваний внутренних органов большое значение имеет комплексная оценка всех выявляемых белковых фракций. Принято выделять определенный тип электрофореграмм, наиболее часто встречаются следующие типы электрофореграмм.

1. *Тип остро воспалительного процесса.* Выраженное снижение альбуминов и увеличение α_1 - и α_2 -глобулинов на раннем этапе воспаления.

2. *Тип хронического воспаления.* Характеризуется умеренным снижением альбуминов и выраженным увеличением α_2 - и γ -глобулинов.

3. *Тип нефротического симптомокомплекса.* Отражает функцию почечного фильтра, характеризуется значительным снижением альбуминов и увеличением α_2 - и β -глобулинов при одновременном снижении γ -глобулинов.

4. *Тип злокачественных новообразований.* Наблюдается резкое снижение альбуминов при значительном увеличении всех глобулиновых фракций, особенно β -глобулинов. Наблюдается при метастатических новообразованиях с различной локализацией первичной опухоли.

5. Характерен для *гепатитов.* Отражает умеренное уменьшение альбуминов, увеличение уровня γ -глобулинов и менее выраженное β -глобулинов. Этот тип встречается при состояниях с последствиями токсического повреждения печени, гепатитах, гемолитических процессах, лейкомиях, злокачественных новообразованиях кроветворного и лимфатического аппарата, некоторых формах полиартрита, дерматозах.

6. Тип, соответствующий *циррозу* печени. Отмечается значительное снижение содержания альбуминов при сильном увеличении γ -глобулиновой фрак-

ции, основание которой расширяется на электрофореграмме. Этот тип протеинограмм выявляется при циррозах печени, тяжелых формах индуративного туберкулеза легких, некоторых формах хронического полиартрита, коллагенозах.

7. Тип, характерный для *механической (подпеченочной) желтухи*. Отличается комплексом изменений, состоящих в уменьшении уровня альбуминов и умеренном увеличении содержания α_2 -, β -, и γ -глобулинов. Этот тип присущ обтурационной желтухе, а также желтухам, вызванным развитием рака желчевыводящих путей и головки поджелудочной железы, при этом создается механическое препятствие оттоку желчи.

Биохимические особенности метаболизма эритроцита

Основная функция эритроцита – это транспорт кислорода из легких по тканям организма и удаление углекислого газа. Эритроциты не содержат митохондрий и свои энергетические потребности удовлетворяют за счет окисления глюкозы. При недостатке энергетических процессов в эритроците происходит снижение активности K^+ - Na^+ -АТФ-азы, выкачивающей ионы натрия из клетки. Концентрация ионов натрия в эритроците повышается, что приводит к увеличению осмотического давления, поступлению воды внутрь клетки и гемолизу. Катаболизм глюкозы в эритроцитах обеспечивает:

целостность мембраны;

сохранение структуры и функции гемоглобина;

образование энергии для работы ионных насосов.

Около 90 % поступающей в эритроцит глюкозы используется в гликолизе, а 10 % – в пентозофосфатном пути. Гликолиз в эритроците протекает в те же стадии, как это было описано ранее (см. обмен углеводов). *Особенностью* гликолиза является образование *2,3-бифосфоглицерата* из 1,3-бифосфоглицерата под влиянием дополнительного фермента бифосфоглицератмутазы. Роль 2,3-бифосфоглицерата заключается в *снижении сродства гемоглобина* к кислороду. В отсутствие 2,3-бифосфоглицерата гемоглобин не способен отдавать кислород тканям.

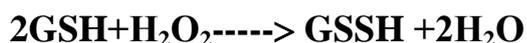
Высокое содержание кислорода в эритроцитах способствует окислению гемоглобина с образованием метгемоглобина (железо⁺³) и образованию активных форм кислорода:



В этой реакции кроме метгемоглобина образуется активная форма кислорода (*супероксидный анион*). Метгемоглобин восстанавливается обратно в гемоглобин под действием *метгемоглобинредуктазной* системы. Метгемоглобинредуктазная система состоит из цитохрома b_5 и флавопротеина цитохром- b_5 -редуктазы. Донором водорода для этой системы служит НАДН, образующийся в глицериальдегиддегидрогеназной реакции гликолиза.

Супероксидный анион кислорода превращается с помощью супероксиддисмутазы в перекись водорода. Пероксид водорода в свою очередь разрушает-

ся каталазой и глутатионпероксидазой. В этой реакции донором водорода служит глутатион (GSH):



Окисленный глутатион GSSH восстанавливается НАДФН-зависимой глутатионредуктазой. Поступление НАДФН обеспечивают окислительные реакции пентозофосфатного пути окисления глюкозы в эритроците.

При недостатке ферментов пентозофосфатного пути окисления глюкозы вследствие генетического дефицита глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы нарушается образование НАДФ восстановленного и снижается активность глутатионредуктазы и глутатионпероксидазы – ферментов, разрушающих пероксид водорода. Активные формы кислорода вызывают образование гидроперекисей ненасыщенных жирных кислот фосфолипидов мембран эритроцитов, их разрушение и гемолиз.

Ферменты свертывающей системы крови

В крови присутствуют ферменты, организованные в протеолитические системы: свертывающую, противосвертывающую, кининовую, ангиотензин-рениновую и систему комплемента. Действие ферментов осуществляется по каскадному механизму, когда один фермент активирует другой фермент, который в свою очередь активирует третий фермент и т. д. Механизм активации свертывающей системы представлен на рисунке 69.

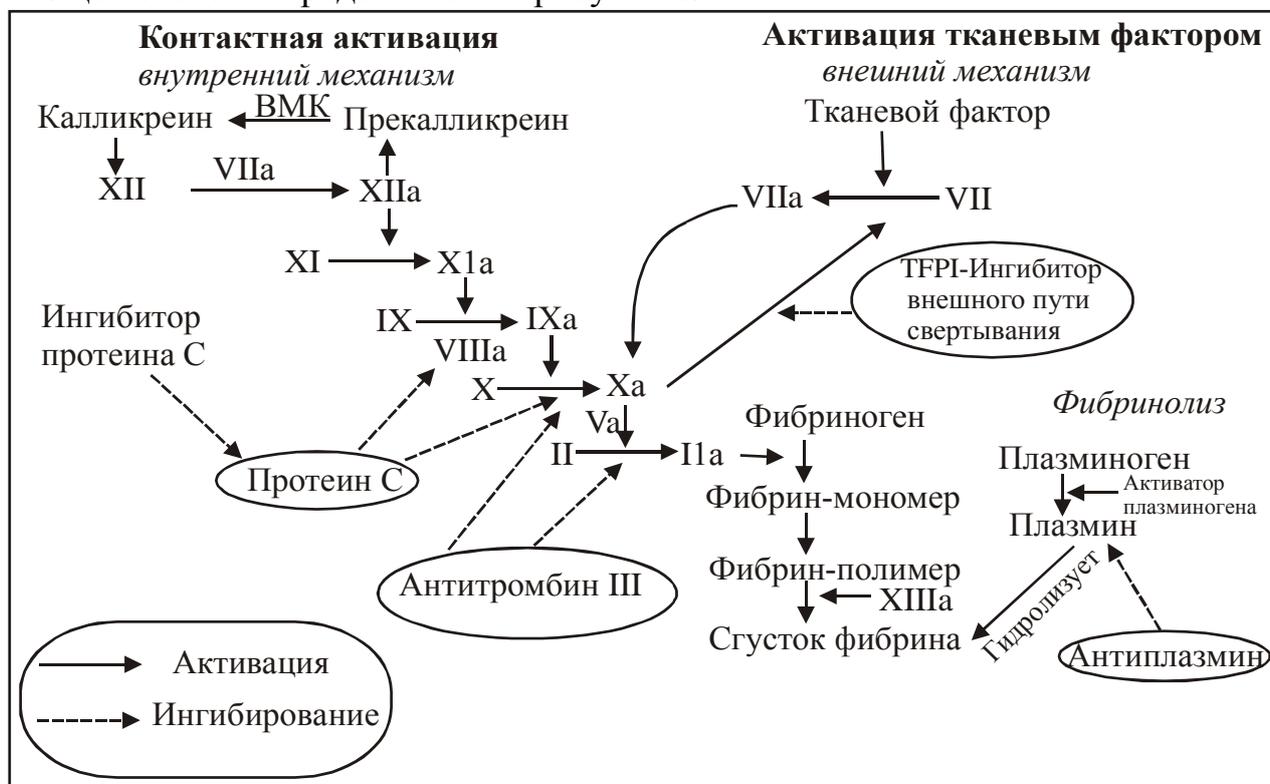


Рис. 69. Схема свертывания крови

Различают внутренний и внешний пути активации свертывания крови. Внутренний путь запускается через активацию фактора XII (фактор Хагемана),

внешний – тканевым фактором (фактор III) при повреждении сосудов. Активация свертывания приводит к образованию активного фактора II (тромбина), который активирует фибриноген (фактор I) с образованием сети фибрина.

Фибрин образует сгусток, который «закрывает» поврежденный сосуд и защищает организм от кровопотери. В тромбированном сосуде через некоторое время восстанавливается его структура, а сгусток фибрина удаляется плазмином – продуктом активации противосвертывающей (фибринолитической) системы. Чрезмерной активации факторов свертывания препятствуют антикоагулянты: протеин С, антитромбин, антиплазмин (ингибиторы на рисунке 69 указаны пунктирной линией). В норме действие свертывающей и противосвертывающей систем сбалансировано. При недостатке факторов свертывания, генетическом или приобретенном, наблюдается гемофилия. При избытке факторов свертывания или недостатке антикоагулянтов развивается тромбоз. Понимание механизма активации свертывающей системы актуально для поиска и разработки препаратов лечения гемофилии и тромбозов. Ниже приведена краткая биохимическая характеристика факторов свертывания.

Все компоненты свертывающей системы условно разделяют на:

- ферменты – тромбин, факторы VII, X, XI, IX, XII;
- кофакторы – III, V, VIII, высокомолекулярный кининоген (ВМК);
- прекалликреин (ПК);
- катализаторы – фосфолипиды, кальций;
- субстраты – I, фибриноген;
- ингибиторы.

Фактор XII Хагемана. Представляет собой одиночную полипептидную цепь, ММ80 кД, ИЭТ 6,5–7,1. Активаторами являются вещества, несущие отрицательный заряд: эллаговая кислота (410^{-5} моль/л), пироксатин, танин, поверхность стекла, каолин, BaCO_3 , асбест, церебросиды, сульфаты, адреналин. Последний обуславливает повышение свертывания крови у молодых людей при стрессе. Усиление секреции катехоламинов и активация контактной фазы свертывания наблюдается у больных хроническим алкоголизмом в период абстинентного синдрома. **Дефицит фактора Хагемана** носит название «гемофилия без гемофилии». Болезнь не сопровождается геморрагическими проявлениями.

Фактор XI (фактор Розенталя). Это термостабильный гликопротеид с ММ 160 кДа. Состоит из двух идентичных цепей полипептидов по 80–83 кДа, связанных S-S мостиками. **Дефицит фактора Розенталя** (гемофилия С) сопровождается повышенной кровоточивостью, которая выявляется при травмах или хирургических вмешательствах (может быть и при нормальном времени кровотечения). При ее латентной форме в 30 % случаев кровотечение отсутствует. При выраженной форме наблюдаются носовые кровотечения, обильные послеоперационные кровотечения, образуются гематомы (подкожно, внутримышечно), гемартрозы.

Фактор Флетчера (прекалликреин). Это гликопротеид ММ 80–100 кДа. При активации прекалликреина образуется калликреин, который атакует фак-

тор Хагемана с образованием фрагментов 52, 40 и 28 кДа. Фрагменты 52, 40 кДа индуцируют фибринолиз, а фрагмент 28 кДа активирует прекалликреин.

Активация фактора Флетчера происходит при воздействии фактора Хагемана в следовых количествах, а образовавшийся калликреин в 2 тысячи раз увеличивает скорость активации фактора Хагемана. Кроме того, калликреин активирует фактор VII свертывания, следовательно, калликреин – это связующее звено внешнего и внутреннего механизмов свертывания. Субстратом калликреина может служить и протромбин.

Фактор Фитцджеральда-Фложе (высокомолекулярный кининоген – ВМК). Является кофактором фактора XII, участвует в активации фактора XI. ММ 120 кДа, гликопротеид. Белковая составляющая представлена двумя полипептидными цепями с ММ 65 (тяжелая) и 55 (легкая) кДа, связанными SS-связью.

Фактор IX (Кристмаса). Гликопротеин, витамин К-зависимый, ММ 70–76 кДа, ИЭТ 4,25–4,40. По аминокислотному составу сходен с фактором II (содержит много глу, гли, асп). Так же, как факторы II, VII, X, содержит остатки глутаминовой кислоты, карбоксилированной в γ -положении. **Дефицит** фактора IX может носить приобретенный характер, сопровождается алиментарный гиповитаминоз, нарушение биосинтетической функции печени. Генетически обусловленный дефицит проявляется как гемофилия В или болезнь Кристмаса, наследуется рецессивно через X-хромосому. Признаки болезни: частные носовые кровотечения, кровоизлияния в мышцы, суставы, нервную ткань.

Фактор VIII (антигемофильный фактор, глобулин А, тромбоцитарный кофактор). Гликопротеид с ММ 860–9900 кДа (зависит от метода выделения и степени очистки). **Дефицит фактора VIII** выражается как **гемофилия А**. Проявления болезни: кровоточивость, гематомы, гемартрозы. При отсутствии высокомолекулярной формы фактора Виллебранда (недостаток сиаловых кислот и галактозы) развивается **болезнь Виллебранда** (геморрагический диатез), выражающаяся в нарушении агрегации тромбоцитов. При этом количество тромбоцитов в норме, но время свертывания крови увеличивается.

Фактор VII (конвертин, аутопротромбин I, стабилизирующий фактор). Гликопротеид, представлен единственной полипептидной цепью, ММ 66–72 кДа, ИЭТ 5,3–5,6. На 1 моль белка приходится 8,8 остатка карбоксиглутаминовой кислоты. Отличительная особенность – эффективная сорбция на асбест. **Дефицит** обнаруживается редко. Тяжелая форма (классическая гемофилия Стюарта) наблюдается у гомозиготных больных (активность фактора составляет 5 % от нормы). У гетерозигот активность снижена в 2 раза. Клинические проявления отсутствуют.

Фактор III (тканевой тромбопластин). Представляет собой надмолекулярный фосфолипидно-протеиновый комплекс, катализирует свертывание крови по внешнему пути. Фактор III может взаимодействовать с факторами внутреннего пути.

Фактор X (фактор Стюарта-Прауэра). Это белок, термостойкий, выдерживает 45°C в течение 15 минут. При -20°C его активность не изменяется в те-

чение 10 суток. При электрофорезе в крахмальной геле мигрирует в зоне α_1 – α_2 -глобулинов. **Дефицит** фактора X встречается относительно редко. При латентной форме (активность фактора составляет 10 % и более) геморрагические проявления отсутствуют, При легком течении болезни (активность фактора составляет 5–10 %) наблюдаются эпизодические кровотечения. Средняя степень тяжести (активность фактора составляет 2–5 %) сопровождается кровоизлияниями в кожу, подкожными гематомами, носовыми, длительными послеоперационными кровотечениями. Очень тяжелая форма (1 % активность фактора) сопровождается частыми кровотечениями, проявление болезни в раннем детском возрасте приводит к гибели. Тяжелый геморрагический диатез свойствен только гомозиготам.

Фактор V (акцелератор-глобулин, проакцелерин, Ас-глобулин). Лабильный фактор плазмы, полностью теряет свой активность за 24 часа при 37°C. ММ 330 кДа. В молекуле имеются два центра связывания кальция с высоким и низким сродством. Удаление ионов кальция из центра связывания приводит к инактивации фактора V. **Дефицит** фактора V проявляется как парагемофилия. Впервые выявлена в 1947 году у женщины с симптоматикой истинной гемофилии. Наследуется как аутосомно-рецессивный дефект. Заболевание сопровождается родством между родителями, удлинением протромбинового времени у родителей.

Фактор II (протромбин). Гликопротеид с ММ 72–100 кДа. Существенная особенность структуры протромбина – наличие карбоксилированных остатков глутаминовой кислоты.

Фактор I (фибриноген). ММ340–400 кДа. Состоит из двух идентичных субъединиц. Каждая из которых включает в себя три разные полипептидные цепи ($\text{A}\alpha$, $\text{B}\beta$ и γ). **Активация фибриногена тромбином** заключается в отщеплении 4 аминокислотных пептидов (фибринопептидов) от двух пар цепей фибриногена. Процесс начинается отщеплением фибринопептидов от двух цепей $\text{A}\alpha$ по связи $\text{Arg}16$ - $\text{Gly}17$. Молекула тотчас приобретает способность полимеризоваться с образованием геля. Мономерный фибрин (с фибринопептидами В) недоступен действию тромбина. Отщепление фибринопептидов В начинается лишь после перехода первичного мономерного фибрина в полимерную форму.

Фактор XIII (фибринстабилизирующий фактор, фибриназа). ММ 300—340 кДа, состоит из двух попарно связанных одинаковых цепей (α_2 и β_2). Функции фактора XIII при свертывании крови заключаются в стабилизации фибрина путем образования пептидной связи между остатками глн (карбоксильной группы) и остатками лизина (γ -аминогруппа).

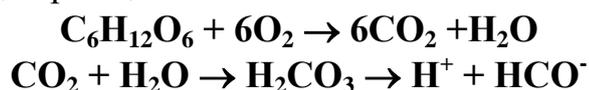
Дефицит фактора XIII наблюдается у 1/3 гематолого-онкологических больных, при повреждении печеночной паренхимы, септических и уремических состояниях, геморрагических диатезах, внутрисосудистом свертывании крови. Низкое содержание фактора XIII может являться не только следствием вялого течения раневого процесса, но и его причиной. Наследуемый дефект фактора XIII впервые был обнаружен у больного с кровотечением, которое началось на вторые сутки после сравнительно небольшой травмы.

Механизмы поддержания кислотно-основного состояния крови

Под кислотно-основным состоянием подразумевается соотношение концентрации водородных ионов H^+ и гидроксильных (OH^-) ионов в биологических средах. Ионы H^+ создают кислую реакцию среды. Гидроксильные (OH^-) ионы – щелочную. Концентрация кислотных и основных компонентов в результате процессов жизнедеятельности организма постоянно меняется. Если концентрация ионов H^+ превышает концентрацию (OH^-), то реакция жидкостей организма кислая, если концентрация (OH^-) больше чем H^+ , то реакция щелочная, а если концентрации (OH^-) и H^+ равны, реакция нейтральная.

У здорового человека основные компоненты преобладают над кислыми, поэтому реакция крови в норме слабощелочная ($pH\ 7,4\pm 0,05$).

Количество веществ в организме, обладающих кислыми и основными свойствами, непрерывно меняется и зависит от количества, вида потребляемой пищи, интенсивности обмена, динамики выведения этих веществ из организма. Так, значительное количество ионов водорода высвобождается в ходе реакций катаболизма белков, жиров и углеводов. Примером образования ионов водорода может служить реакция расщепления глюкозы:



Известно, что распад 100 г белка приводит к появлению около 20 ммоль серной кислоты, в результате окисления серы, содержащейся в аминокислотах. Кроме того, при обмене белков освобождается примерно такое же количество фосфорной кислоты. Образуется фосфорная кислота и при распаде липидов. В отличие от угольной кислоты количество появляющихся сильных кислот невелико (менее 100 ммоль в сутки), но эти кислоты нелетучи и должны выводиться из организма почками.

В нормальных условиях обмена накапливается большое количество органических кислот (пировиноградной, молочной, уксусной и др.), которые частично окисляются в цикле Кребса до углекислого газа и воды, в небольших количествах удаляются из организма в свободном состоянии или в виде солей.

Одновременно с ионами водорода и другими кислыми продуктами обмена в организме накапливаются значительные количества основных соединений (ионы OH^- , NH^+ , креатин, диаминомонокарбоновые кислоты), которые в большей степени уравнивают общую реакцию среды.

Пределы изменения величины pH крови, совместимые с жизнью, составляют 0,4 единицы. Даже незначительные колебания pH в ту или другую сторону могут иметь тяжелые последствия. Смещение величины pH тканей вызывает инактивацию ферментов, изменяя их активность. При сдвиге pH в кислую сторону угнетается активность почти всех ферментов, за исключением некоторых протеолитических. Реакция среды влияет на деятельность ЦНС. От изменения величины pH зависит степень диссоциации электролитов, комплексообразова-

ние, нервно-мышечная возбудимость, секреция соляной кислоты в желудке и другие процессы.

В процессе эволюции организм приобрел системы, способные поддерживать постоянство кислотно-основного состояния в довольно строгих пределах, и при этом сохранять активную реакцию крови, которые, по сути, обеспечивают сохранение жизни. Среди естественных механизмов защиты, регулирующих КОС в организме, выделяют следующие: химические и физиологические.

К химическим механизмам защиты относятся буферные системы. Буферные системы способны быть акцепторами и донорами водородных ионов без существенных сдвигов рН среды, т. е. устойчиво сохраняют рН среды в определенных границах, несмотря на разведение или добавление небольших количеств кислот и щелочей. Известно, что свойствами буферных систем обладают смеси слабых кислот или слабых оснований с их солью, являющиеся сопряженными кислотно-основными парами.

Различают следующие буферные системы:

- гидрокарбонатная: $\text{HCO}_3^- + \text{H}^+ \rightarrow \text{H}_2\text{CO}_3 \rightarrow \text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2$;
- фосфатная: $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \rightarrow \text{NaHPO}_4$;
- гемоглобиновая: $\text{H}^+ + \text{HbO}_2 \rightarrow \text{O}_2 + \text{HHb}$;
- белковая: кислотно-основные свойства белков.

В плазме функционируют гидрокарбонатная, фосфатная и белковая буферные системы, в эритроцитах – гемоглобиновая, гидрокарбонатная и фосфатная. Все буферные системы препятствуют нарушению кислотно-щелочного равновесия. Оно может нарушаться при накоплении кислых веществ (например, кетоновых тел при сахарном диабете). Это состояние называется ацидозом. Если при этом рН крови не изменяется, то говорят о компенсированном ацидозе; если рН сдвигается, то о некомпенсированном ацидозе. Различают две формы ацидоза: метаболический и газовый. Метаболический ацидоз развивается за счет задержки в организме кислых метаболитов, главным образом органических кислот. Он сопровождается снижением щелочных резервов крови. Газовый ацидоз наблюдается вследствие накопления угольной кислоты в организме. В отличие от метаболического ацидоза при нем происходит увеличение щелочных резервов крови.

Накопление щелочных веществ в крови называют алкалозом, который имеет те же формы – метаболическую и газовую. Первая сопровождается увеличением щелочных резервов крови, а вторая, развивающаяся вследствие избыточного выведения через легкие угольной кислоты (гипервентиляция легких), их понижением.

В том случае, если химические механизмы защиты не справляются с поддержанием рН среды на определенном уровне, включаются физиологические механизмы.

Из всех физиологических систем наиболее эффективен *легочной механизм компенсации*. Углекислый газ является специфическим раздражителем дыхательного центра. При накоплении в организме угольной кислоты и повышении парциального давления углекислого газа у человека возникает одышка, ком-

пенсаторная гипервентиляция и избыток углекислого газа удаляется с выдыхаемым воздухом.

Углекислый газ является конечным продуктом метаболизма, поэтому удаление его избытка имеет для организма важное значение. За сутки из организма с выдыхаемым воздухом выделяется 470 л углекислого газа. По сравнению с почками легкие выделяют за 24 часа приблизительно в 200 раз больше кислых продуктов в форме CO_2 , постоянно восстанавливая нарушенное равновесие между гидрокарбонатом и угольной кислотой.

Функция *почек* по поддержанию КОС связана с деятельностью дистального отдела нефрона. Почка обладает способностью активно секретировать ионы H^+ и реабсорбировать гидрокарбонат натрия путем ацидогенеза и аммиогенеза. Оба процесса направлены на выведение из крови избыточного количества ионов водорода и поддержание в крови необходимой концентрации гидрокарбоната. На каждый ион водорода, секретлируемый в мочу, в плазму поступает один гидрокарбонат-ион. Кислотность мочи зависит от характера пищи. Прием большого количества белка смещает реакцию среды в кислую сторону.

Роль *печени*. В клетках печени осуществляется синтез белков, являющихся буферными системами плазмы крови; происходит окисление органических кислот до воды и углекислого газа; молочная кислота используется для синтеза гликогена; вместе с желчью из организма удаляется часть кислых продуктов и щелочных продуктов обмена.

Роль *желудочно-кишечного тракта* заключается в сохранении постоянства водно-электролитного баланса. В желудке образуется соляная кислота, в поджелудочной железе – бикарбонаты.

Кости скелета содержат значительное количество ионов кальция и меньшее количество калия, натрия, магния, которые могут обмениваться на катионы внеклеточной жидкости и на ионы водорода. Поглощение ионов водорода минеральными компонентами кости сопровождается освобождением в плазму крови катионов. Поэтому при продолжительных ацидозах возможна декальцификация скелета.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выберите один или несколько правильных ответов.

1. КРОВЬ ВЫПОЛНЯЕТ СЛЕДУЮЩИЕ ФУНКЦИИ

- 1) транспортную
- 2) буферную
- 3) синтетическую
- 4) защитную
- 5) регуляторную

2. В СОСТАВ α_2 -ГЛОБУЛИНОВ ВХОДИТ

- 1) церулоплазмин
- 2) гаптоглобин
- 3) трансферрин

- 4) гемопексин
- 5) макроглобулин

3. β-ГЛОБУЛИНЫ СОДЕРЖАТ

- 1) трансферрин
- 2) гемопексин
- 3) гаптоглобин
- 4) тироксинсвязывающий белок
- 5) С-реактивный белок

4. ОБЕЗВРЕЖИВАЮЩАЯ ФУНКЦИЯ КРОВИ ОСУЩЕСТВЛЯЕТСЯ В РЕЗУЛЬТАТЕ

- 1) действия буферных систем
- 2) разведения токсичных веществ
- 3) действия ферментов
- 4) связывания токсических веществ альбуминами

5. ГЕМОГЛОБИН ТРАНСПОРТИРУЕТ ПО КРОВИ

- 1) азот
- 2) углекислый газ
- 3) кислород
- 4) аммиак

6. ГЕМОГЛОБИН ОТНОСИТСЯ К КЛАССУ

- 1) нуклеопротеинов
- 2) фосфопротеинов
- 3) хромопротеинов
- 4) флавопротеинов

7. ПРИ СЕРПОВИДНО-КЛЕТОЧНОЙ АНЕМИИ ИЗМЕНЯЕТСЯ

- 1) растворимость гемоглобина
- 2) кооперативность действия субъединиц гемоглобина
- 3) сродство гемоглобина к кислороду
- 4) форма эритроцита

Тема 11. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ БИОХИМИЯ

Фармакологическое действие лекарственных средств зависит от их способности воздействовать на биохимические процессы. В данной теме рассматриваются биохимические механизмы действия лекарств, знание которых необходимо для освоения профильных дисциплин студентами фармацевтического факультета. Авторы выражают благодарность за помощь при оформлении учебного пособия и данной темы профессору кафедры фармакологии Новосибирской государственной медицинской академии, д. м. н. А. Р. Колпакову.

Лекарственными веществами принято называть индивидуальные химические соединения (или биологические вещества), обладающие определенным химическим составом, строением и свойствами. В зависимости от происхождения все лекарственные вещества подразделяются на природные (минеральные, микробные, растительные, животные) и синтетические. Природные лекарственные вещества, являющиеся аналогами естественных метаболитов организма (витамины, аминокислоты, глюкоза, простагландины и др.), принято называть *аутобиогенными*. Лекарственные вещества, полученные путем химического синтеза, чужеродные для нашего организма (т. е. не обладающие сродством к органическим структурам человека), называют *ксенобиотиками* (в переводе с греческого «xenos» – чужая, «bios» – жизнь). Большинство лекарственных средств являются чужеродными для организма. Однако перед тем, как подвергнуться обезвреживанию и (или) выведению из организма, они взаимодействуют с рецепторными структурами-мишенями, индуцируя фармакологический ответ соответствующей силы. Условно процесс взаимодействия введенного в организм лекарства с мишенью(-ями) подразделяют на 3 фазы:

1. *Фармацевтическая доступность* – процесс растворения и высвобождения активного вещества из лекарственной формы.

2. *Фармакокинетическая фаза* характеризуется абсорбцией, распределением, биотрансформацией (или метаболизмом), экскрецией, т. е. в эту фазу лекарство доступно для взаимодействия (*биологическая доступность*); продолжительность фазы – от появления лекарства в крови до его исчезновения из нее.

3. *Фармакодинамическая фаза* – взаимодействие лекарства с рецептором клеточной мембраны органа-мишени, что сопровождается проявлением биологического эффекта.

Пути поступления лекарств в организм

Пути введения лекарств могут быть **энтеральными** и **парентеральными** (от греч. enteron – кишка, para – возле, вне, мимо). Энтеральное поступление лекарственных веществ в кишечник обеспечивается приемом через рот (per os) или введением их в прямую кишку через анальное отверстие (per rectum); некоторые жидкие лекарственные формы можно вводить непосредственно в желудок и двенадцатиперстную кишку через зонд. Все другие пути введения отно-

сятся к парентеральным: накожно, внутривожно, подкожно, внутримышечно, внутривенно, интраназально, внутриматочно и т. д. Общая схема путей введения лекарств и выведения метаболитов представлена на рисунке 70.

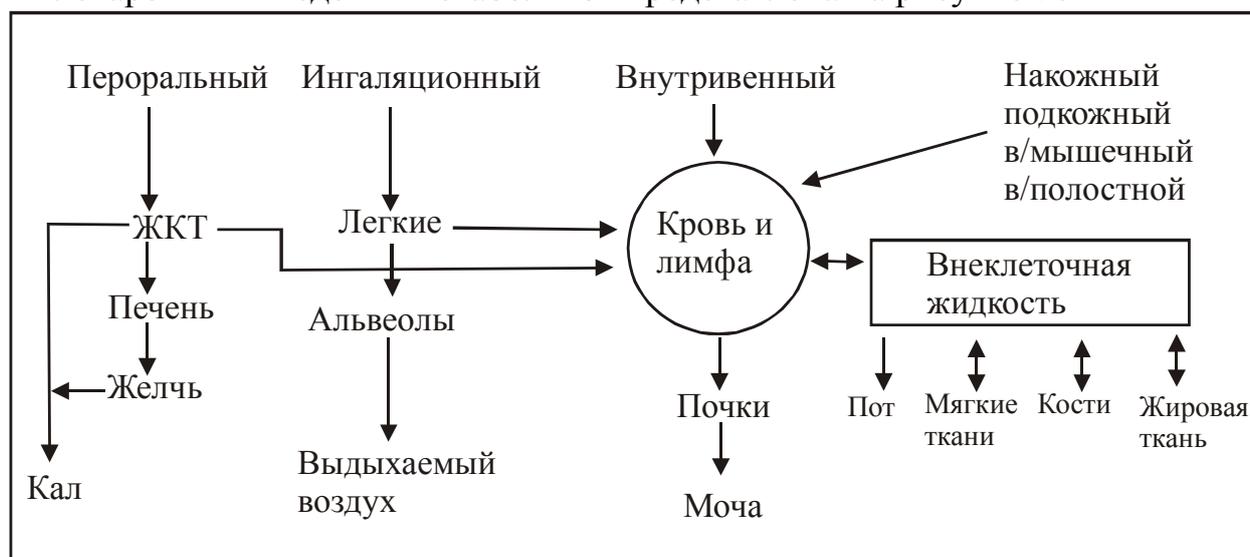


Рис. 70. Пути поступления лекарств в организм и выведения метаболитов

Все лекарственные формы в зависимости от пути введения подразделяют на формы парентеральные (внутрисосудистые, полостные и наружные) и энтеральные. Каждая из этих групп включает лекарства в дозированных формах, все чаще классифицируемых в соответствии с методами их введения в организм. Так, лекарства для инъекций могут быть в виде водных растворов, эмульсий, суспензий; они стерильны, изотоничны или гипертоничны по отношению к плазме крови. При поступлении в кровоток лекарственное вещество минует абсорбционные барьеры. Этот путь введения используют для достижения быстрого эффекта.

Высвобождение и всасываемость лекарственного вещества из таблетированных лекарственных форм (энтеральное применение) чаще будут неодинаковыми. В связи с этим различают таблетки для перорального использования, подъязычные и защечные, имплантируемые, для приготовления инъекционных растворов.

При энтеральном введении лекарственных препаратов фармакологическому действию предшествуют процессы абсорбции – освобождение из лекарственной формы через эпителиальные клетки слизистой оболочки пищеварительного тракта с поступлением в кровь и дальнейшим распределением в организме. Достижение фармакологического эффекта происходит медленно. Некоторые лекарственные средства (например, бензилпенициллин, инсулин) разрушаются в кислой среде желудка или ферментами в кишечнике, поэтому их следует вводить только парентерально.

Всасывание вещества зависит от:

- физических свойств лекарства (дисперсность, растворимость: порошок, водные растворы всасываются лучше)

- химических свойств лекарства (слабые кислоты всасываются в кислой среде желудка, слабые основания всасываются при щелочной среде, поэтому их лучше запивать щелочными минеральными водами или молоком);
- физиологических факторов (перистальтика кишечника, скорость кровотока, наличия пищевых масс);
- патологических факторов (высокая температура тела, запоры, колиты).

В зависимости от формы лекарственные препараты обладают различной биологической доступностью после освобождения из лекарственной формы. Растворенное в желудочном, кишечном соке при энтеральном введении, вещество диффундирует к участку абсорбции, т. е. к рецепторам мембран эпителиальных клеток слизистой оболочки желудка, кишечника, полости рта, белковых молекул. Существенное значение для всасывания имеет механизм транспорта лекарств через биологические мембраны. Транспорт лекарств может осуществляться следующими механизмами:

1. Пиноцитоз – поглощение капель внеклеточной жидкости в виде вакуолей путем инвагинации клеточной мембраны. Этот механизм является основным для транспорта питательных веществ в клетку.

2. Фильтрация – перемещение веществ происходит за счет растворения их в липидной основе мембраны. Транспортируются небольшие молекулы, например, мочевины.

3. Диффузия. Может быть пассивной через «водные» поры или облегченной, путем растворения в липидах мембраны. Характерна для подавляющего числа лекарственных веществ. С помощью диффузии в клетку легко проникают только жирорастворимые, неионизированные молекулы. Если при рН среды вещество находится в неионизированной форме, то оно лучше растворяется в липидах (всасывается). Например, фенобарбитал при рН 7 находится в неионизированной форме и реабсорбируется в почках. При рН 8 он ионизируется, не может всасываться в кровь и легко выводится с мочой. Подщелачивание мочи используется как метод борьбы от передозировки фенобарбитала.

4. Активный транспорт. Всасывание с помощью специальных носителей. Характерен для веществ – сильных оснований или кислот (антибиотиков, ганглиолитиков, курареподобных средств).

Фаза фармацевтической доступности, таким образом, предопределяет результативность фармакокинетической и фармакодинамической фаз и зависит, главным образом, от пути введения и вида лекарственной формы.

Биохимические аспекты повышения биодоступности препаратов

Повышение биодоступности лекарственных препаратов возможно путем использования специальных носителей лекарственных веществ. Роль лекарственных носителей выполняют различные коллоидные системы, пассивно или активно доставляющие лекарства к местам их действия. В настоящее время известны системы с регулируемым высвобождением лекарственных веществ. Такие системы имеют ряд преимуществ перед традиционными лекарственными формами – они обеспечивают постоянство концентрации и фармакодинамики лекарства при сниженной курсовой дозе. Более того, регулируемое высвобож-

дение может быть ненаправленным и направленным («прицельным»), доставляющим лекарственное вещество в определенный орган, ткань, клетки или клеточные компартменты, или отсеки (лизосома, цитоплазма).

К таким лекарственным формам с регулируемым высвобождением относятся *энтеральные осмотические системы* для высвобождения лекарственных веществ в желудочно-кишечном тракте (пероральные или ректальные) и парентеральные – вагинальные, офтальмологические (например: ламины-пластинки), трансдермальные. *Энтеральные осмотические системы* состоят из осмотического ядра, содержащего лекарственное вещество, и полупроницаемой мембраны с небольшим отверстием для выхода лекарственного вещества. Размер отверстия и скорость растворения действующего вещества в воде обеспечивают регулируемое поступление лекарства в окружающую ткань (орган, клетку и т. д.) за счет осмотического давления, нарастающего внутри мембранного объема; количество поступающей воды равно количеству раствора лекарственного вещества, «выталкиваемого» через отверстие.

К парентеральным системам доставки лекарственных веществ относятся липосомы, микрокапсулы, микросферы, нанокапсулы и ниосомы.

➤ **Липосомы** – концентрически замкнутые бислойные фосфолипидные мембраны (диаметр 20—50 нм, 200—1000 нм), предназначенные для внутрисосудистого, внутрисполостного и наружного применения. При введении в кровотоки или при попадании в кровь после введения в желудочно-кишечный тракт липосомы захватываются клетками ретикулоэндотелиальной системы, локализованными, главным образом, в костном мозге, селезенке и печени, где подвергаются метаболическим превращениям. Это обстоятельство позволяет использовать липосомы для целенаправленной доставки лекарств именно на эти ткани. В липосомы включают различные лекарственные вещества синтетического и природного происхождения (например, ферменты, антибиотики) и даже хромосомы. Список лекарств, которые так или иначе связаны с липосомами, включает более 300 наименований, что свидетельствует о перспективности применения этой лекарственной формы. Макромолекулы, особенно белки, часто ассоциируют с поверхностью липосом, поэтому в настоящее время в медицине их используют для заместительной ферментотерапии (в частности для лечения лизосомальных заболеваний), для химиотерапии рака, для лечения некоторых паразитарных заболеваний, для терапии внутрисуставного ревматоидного артрита и др. Использование липосом для доставки лекарств значительно уменьшает токсичность и увеличивает эффективность препаратов. Путем подбора мембранных компонентов можно получить липосомы, избирательно задерживающиеся в том или ином органе.

➤ **Микрокапсулы** – это емкости, ограниченные полимерной оболочкой и содержащие лекарственное вещество (диаметр 2000 нм и более) синтетического либо природного происхождения.

➤ **Микросферы** – матрица с диспергированным лекарством (диаметр их более 1 мкм). Изготавливают из синтетических или природных веществ. Микрокапсулы и микросферы используют для доставки цитостатиков (метотрексан,

митомицин С, 5-фторурацил, цисплатин) при лечении больных с карциномами мочевого пузыря, печени, почек, предстательной железы, что обеспечивает высокую эффективность.

➤ **Нанокапсулы** – это частицы с преимущественным диаметром 25—800 нм, изготавливаемые из полиакрил-2-цианакрилатов, изобутилцианакрилата, альбумина, желатина и др. с включенными или адсорбированными лекарственными веществами (например; диазепамом, инсулином, метотрексаном, простагландинами и пр.).

➤ **Ниосомы** – осмотически активные пузырьки, получаемые гидратированием смеси неионных ПАВ и холестерина, с включенными водорастворимыми лекарственными веществами. Диаметр их колеблется от 300 до 900 нм. По своему действию в организме напоминают липосомы.

Таким образом, использование коллоидных носителей лекарственных веществ, с одной стороны, способствует снижению токсичности лекарств на организм, а с другой – увеличению эффективности препаратов. Повышение биодоступности достигается подбором мембранных компонентов, позволяющих избирательно задерживаться в том или ином органе.

Фармакокинетический процесс при энтеральном введении препаратов

Наиболее часто лекарственные средства используют для приема внутрь (перорального применения). В этом случае поступающие в организм лекарственные вещества вовлекаются в однонаправленные процессы: всасывания, абсорбции, распределения, биотрансформации (или метаболизма), выведения (экскреции). На рисунке 71 представлена схема фармакокинетического процесса при энтеральном введении лекарств.



Рис. 71. Схема фармакокинетического процесса при энтеральном введении

Превращение лекарств в ЖКТ

Организм человека – система, осуществляющая контроль за изменениями естественной среды; реагирует на все виды воздействия. Поэтому, попадая в организм человека, чужеродное вещество нарушает «химическую чистоту» внутренней среды, вступая в соприкосновение с защитными гомеостатическими механизмами. Данные механизмы в определенной мере нейтрализуют активность чужеродных веществ путем дезинтоксикации, инактивации и ускорения выведения из организма.

Влияние рН среды на активность ксенобиотиков

Энтеральное введение лекарств в пищеварительный тракт предопределяет их контакт (взаимодействие) со многими ингредиентами, являющимися естественными продуктами, вырабатываемыми в органах и тканях пищеварительной системы или представляющими собой компоненты пищи. К числу естественных продуктов относятся: слюна, желудочно-кишечные гормоны (гастрин, холецистокинин – панкреозимин, пептид – ингибитор подвижности и секреции желудка, вазоактивный кишечный пептид, самостатин и др.); желудочный сок (соляная кислота, пепсин); внутренний фактор – гликопротеин; секрет поджелудочной железы; желчь; кишечный сок, содержащий ферменты, а также муцин и другие углеводы; содержимое толстой кишки и др. Так, под влиянием кислого содержимого желудка частично инактивируется эритромицин, олеандомицин, циклосерин, линкомицин, бензилпенициллин и др. В кислой среде желудка уротропин распадается на составные части – формальдегид и аммиак, ацетилсалициловая кислота (аспирин) – на салициловую и уксусную кислоты; сердечные гликозиды освобождают агликоны и т. д.

Влияние ферментов

Последовательные процессы химической трансформации различных молекул в ЖКТ совершаются под одновременным влиянием соответствующей реакции среды и ферментов. Однако биогенные вещества, являясь естественными субстратами ферментов, превращаются со скоростями, характерными для каталитических свойств данных ферментов, в то время как судьба ксенобиотиков зависит от наличия ферментов, способных катализировать их превращение. Если ферменты, катализирующие превращение данных ксенобиотиков, отсутствуют, то такие чужеродные вещества метаболически инертны. Их дальнейшая судьба в организме описывается только процессами всасывания, транспорта и выделения.

Влияние пищи на ионизацию и стабильность лекарств

1. Наличие пищи в пищеварительном тракте в зависимости от количества и состава может по-разному сказываться на рН среды, осмотическом давлении, моторике и секреции желудка и кишечника, что влияет на ионизацию и стабильность лекарств, время прохождения их по пищеварительному тракту, всасывание. В результате взаимодействия лекарств с ингредиентами пищи и пищеварительными соками часть лекарств подвергается видоизменениям, приводящим к изменению структуры и силы терапевтического действия: инактивированию, активированию, в некоторых случаях усилению токсических свойств.

Показано, что при приеме ацетилсалициловой кислоты с пищей (белковой, жировой, углеводной) всасывание уменьшается примерно в 2 раза, что приводит к снижению его эффективной терапевтической концентрации в крови, одновременно снижается раздражающее действие на стенки желудка.

В то же время под влиянием пищи (особенно жирной) значительно увеличивается всасывание дифенина, препаратов брома, калия, лития, тразикора, метронидазола, седуксена, фурадонина, что повышает резорбтивное действие данных лекарств. Под влиянием липидов пищи образующийся при гидролизе сала в щелочной среде кишечника фенол слабее действует на бактерии, так как в меньшем количестве проникает через клеточную стенку микробов. Жирная пища приводит к резкому усилению всасывания ряда антигельминтных препаратов (тетрахлорэтилена), что снижает терапевтическую эффективность данного лекарства, действующего в просвете кишечника на гельминты, но одновременно с этим повышает токсическое действие на печень и почки больного. Фурадонин, введенный вместе с жирной пищей, дольше задерживается в желудке, где растворяется и распадается, что в конечном итоге приводит к уменьшению его концентрации в кишечнике – месте наибольшего всасывания, а следовательно к снижению его терапевтической эффективности

2. К лекарственным препаратам, способным образовывать нерастворимые комплексы с компонентами пищи, относятся: антибиотики тетрациклинового ряда, взаимодействующие с кальцием молока, творога, кефира и других молочных продуктов; препараты железа с танином, содержащимся в составе чая, фруктов, а также фитином пшеницы и ореха; алкалоиды, взаимодействующие с танином чая и фруктов; препараты кальция со щавелевой, уксусной, угольной, лимонной кислотами, образующимися в результате переваривания пищи, и желчными кислотами; сульфаниламиды, сердечные гликозиды, антикоагулянты с белками пищи и т. д.

3. Изменение характера и интенсивности реакций организма на введение лекарственных препаратов возможно при содержании в пище фармакологически активных веществ.

Установлено, что фармакодинамический эффект ингибиторов МАО (ниаламид, ипразид, паргилин, фенелзин) существенно изменяется под влиянием пищи, содержащей большое количество тирамина (сыры, брынза, печень цыплят, сельдь маринованная и копченая, дрожжи, пиво, вина рислинг, херес, мар-

тини), серотонина (бананы, ананасы, арахис, крапива), аминокислоты ДОФА, необходимой для синтеза норадреналина (фасоль, бобы, бананы). Вместе они приводят к существенному повышению тонуса артериальных сосудов, сопровождающемуся возрастанием артериального давления вплоть до гипертензивного криза и кровоизлияния в мозг.

Больные с хронической недостаточностью, циррозом печени и другими заболеваниями, длительно получающие тиазидные диуретики, теряют значительные количества калия. Последующее использование на фоне гипогликемии этих диуретиков сопровождается ослаблением их диуретического и гипотензивного действия, а если при этом использовать дигиталис (различные виды наперстянки), то усиливаются токсические свойства сердечных гликозидов с повышением возбудимости миокарда и возникновением аритмии. Для ослабления, ликвидации, предупреждения последствий необходима диета с высоким содержанием калия и низким содержанием натрия. Рекомендуется употреблять различные сухофрукты (инжир, хурма, финики, изюм, чернослив, курага), а также бананы, печеный картофель.

Употребление в пищу значительных количеств шпината, белокочанной капусты и других листовых овощей, содержащих значительное количество витамина К, являющегося антагонистом антикоагулянтов непрямого действия (дикумарина, неодикумарина, фенилина), приводит к существенному возрастанию протромбинового времени у больных, находящихся на лечении этими антикоагулянтами. Следовательно, уменьшение в рационе листовых овощей может способствовать повышению эффективности антикоагулянтной терапии при снижении дозы антикоагулянтов. В связи с указанными выше данными необходимо корректировать время приема лекарств и время приема, а также качество пищи.

Как правило, процесс сложной химической обработки в желудке и двенадцатиперстной кишке завершается либо всасыванием в кровь, либо, напротив, выделением ксенобиотика. Всасывание лекарственных веществ в основном осуществляется в тонком кишечнике, так как эта часть желудочно-кишечного тракта имеет наибольшую всасывающую поверхность. В тонком кишечнике абсорбируются даже слабые кислоты (например, аспирин), которые не ионизируются в кислой среде желудка (в присутствии соляной кислоты). Из желудочно-кишечного тракта лекарства всасываются в систему воротной вены и с током крови поступают в печень, где некоторые вещества активно метаболизируются («метаболизм первого прохождения»). Абсорбируясь из кишечника, лекарственное вещество с током крови распределяется по организму.

Превращение лекарственных веществ в крови, тканях и органах

Абсорбируясь из кишечника, лекарственные вещества с током крови распределяются по организму. В крови многие лекарственные вещества находятся или в свободном состоянии, или связываются с белками плазмы крови. Основную роль в доставке лекарственных веществ к органам и тканям играют белки

крови – альбумины, реже в транспорт веществ вовлекаются глобулины. Процент связанного ксенобиотика колеблется от 1 до 99 % в зависимости от его физико-химических свойств и содержания в крови основного белка-переносчика альбумина. Связанная с белками фракция является своеобразным носителем, от которого вещество постепенно отделяется и поступает в разные ткани и клетки организма. Связь с белками плазмы, как правило, непрочная, и некоторые эндогенные вещества, например жирные кислоты, могут вытеснять токсиканты, облегчая тем самым их поступление в ткани. Концентрация же свободных жирных кислот возрастает и в крови при стрессе, гипоксии или ацидозе, поэтому эти патологические состояния усугубляют токсический эффект. Из плазмы крови жирорастворимые неионизированные молекулы быстрее, а ионизированные медленнее поступают в ткани. Более быстро ксенобиотики поступают в ткани с интенсивным кровоснабжением, такие как мозг, печень, почки, сердце, легкие.

Распределение свободно циркулирующих лекарственных веществ между отдельными органами и тканями зависит от ряда факторов:

а) абсорбции и способности проникать через биологические мембраны;

б) способности растворяться в липидах;

в) наличия в организме человека больших количеств нейтрального жира, поскольку существуют вещества, избирательно накапливающиеся в жировой ткани (например, барбитураты, хлорированные углеводородные пестициды, причем последние, вследствие их химической стабильности, долгое время сохраняются на постоянном уровне);

г) способности связываться с белками. Например, салицилазосульфопиридин – антибактериальный препарат, имеющий сродство к эластину и коллагену, поэтому способен в значительной степени связываться соединительной тканью в брюшной, плевральной и синовиальной жидкостях. Тетрациклиновые антибиотики обладают сродством к костной и зубной тканям, поэтому концентрируются в кальцифицирующих тканях, обуславливая характерное оранжевое окрашивание. Транквилизатор хлорпромазин и его метаболиты локализуются в мозге, частично в коре мозга.

д) способности связываться с нуклеиновыми кислотами (например, актиномицин Д взаимодействует с ДНК, препятствуя зависящему от ДНК синтезу РНК).

Накопление лекарственных веществ в органах и тканях может оказывать специфическое фармакодинамическое действие только при наличии в данной ткани внутриклеточных рецепторов. Так, например, эффект катехоламинов может проявляться лишь при взаимодействии с рецепторной частью аденилатциклазы; стероидных гормонов при связывании с внутриклеточными рецепторами; релизинг-факторов гипоталамуса и тропных гормонов гипофиза при взаимодействии этих биологически активных веществ с соответствующими рецепторами клеток-мишеней.

Биотрансформация ксенобиотиков

В биотрансформации чужеродных лекарственных веществ в организме человека принимают участие различные органы и ткани – печень, легкие, кожа, почки, плацента.

Наиболее активно процессы биотрансформации лекарств протекают в печени, что связано с выполнением этим органом детоксикационной, барьерной и экскреторной функций. Особенно выражено влияние печени на биотрансформацию при введении лекарств через пищеварительный тракт. Среди основных этапов биотрансформации ксенобиотиков выделяют модификацию и конъюгацию.

Схема этапов биотрансформации представлена на рисунке 72.

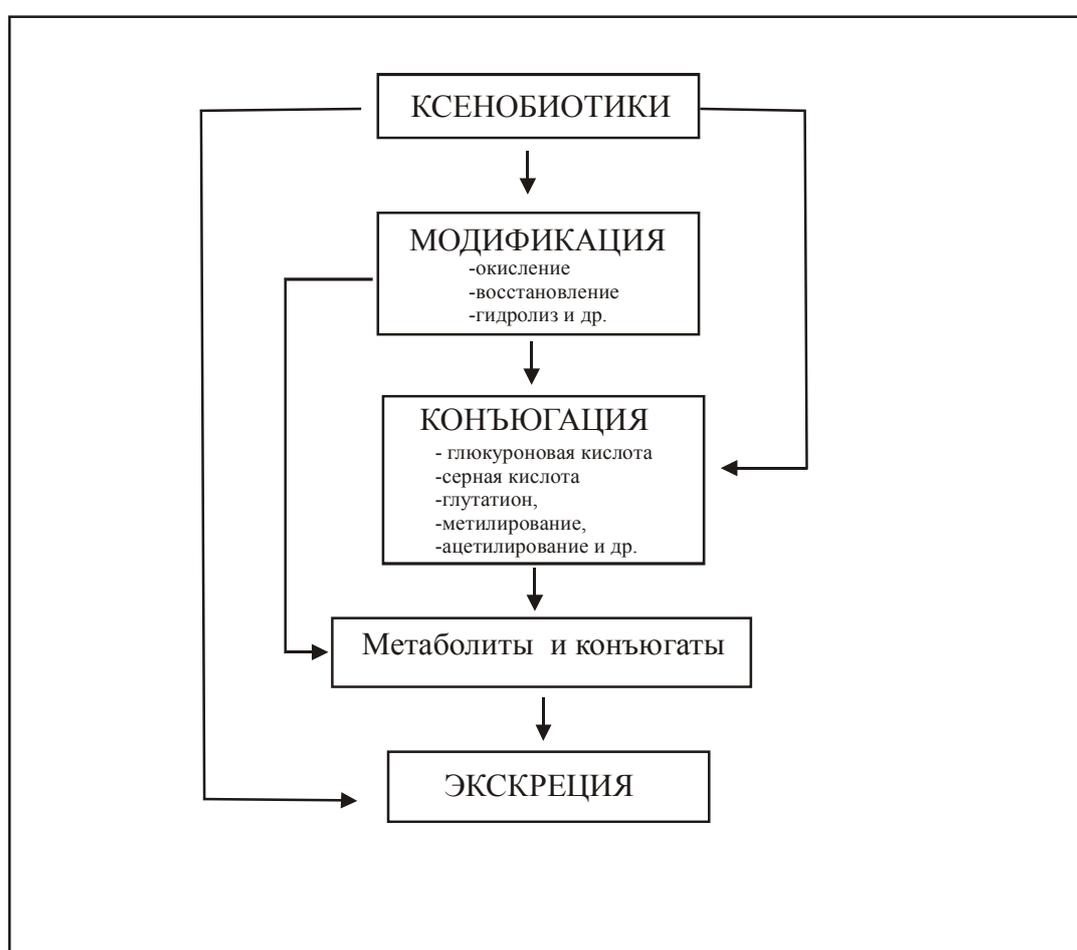


Рис. 72. Этапы биотрансформации ксенобиотиков

Фаза модификации представляет собой процесс ферментативного изменения исходной структуры ксенобиотика, в результате которой или происходит разрыв связей в молекуле, или «вводятся» дополнительные функциональные группы в его молекулу (например, гидроксильная, аминная), или освобождаются их функциональные группы, заблокированные в исходной молекуле (например, путем гидролиза эфирных, пептидных связей). Дополнительно приобре-

тенные функциональные группы необходимы для осуществления второй фазы – *конъюгации*.

В фазе конъюгации метаболически измененные молекулы ксенобиотиков присоединяют ковалентной связью полярные фрагменты с образованием неактивных продуктов (конъюгатов). Следствием данных изменений в структуре ксенобиотика является повышение растворимости (гидрофильности), что способствует увеличению скорости его выведения из организма через почки.

Реакции первой фазы

Основными реакциями первой фазы являются реакции восстановления, гидролиза и окисления. Среди окислительных реакций известны:

- гидроксилирование ароматических (например, ацетилсалициловой, тиамина, ацетанилида, нафталиндифенила) и алифатических соединений (характерно для транквилизатора мепробамата, барбитала);
- окислительное дезаминирование – превращение фенамина (антидепрессанта) с образованием бензойной кислоты;
- N-окисление – подвергаются вещества, содержащие в своем составе атом азота (хлорпромазин, имипрамин, никотинамид);
- N-дезалкилирование (таким путем частично превращаются ипрониазид, морфин, антипирин, фенотиазин, барбитураты). Обезболивающее действие кодеина обусловлено его превращением при дезалкилировании в морфин;
- O-дезалкилирование (папаверин, колхицин, мескалин). Фенацетин метаболизируется дезалкилированием с образованием парацетамола, который используют как самостоятельное средство;
- S-дезалкилирование (метилтиопурин, метилмеркаптан, метилцистеин, метилтурал);
- сульфоокисление (например, для тиобарбитала и хлорпромазина);
- эпоксицирование (безантрацен, бензпирен и другие полициклические углеводороды) (табл. 19).

Таблица 19

Реакции первой фазы

Превращение ксенобиотиков (первая фаза)	Схема реакции
Гидроксилирование	$RH \longrightarrow ROH$
Сульфоокисление	$R-S-R' \longrightarrow R-S(=O)-R'$
Окислительное дезаминирование	$RNH_2 \longrightarrow R=O + NH_3$
Дезалкилирование по азоту, кислороду, сере	$RNHCH_3 \longrightarrow RNH_2 + H_2C=O$ $ROCH_3 \longrightarrow ROH + H_2C=O$ $RSCH_3 \longrightarrow RSH + H_2C=O$
Эпоксицирование	$R-CH=CH-R' \longrightarrow R-\underset{\text{O}}{\text{CH}}-\text{CH}-R'$

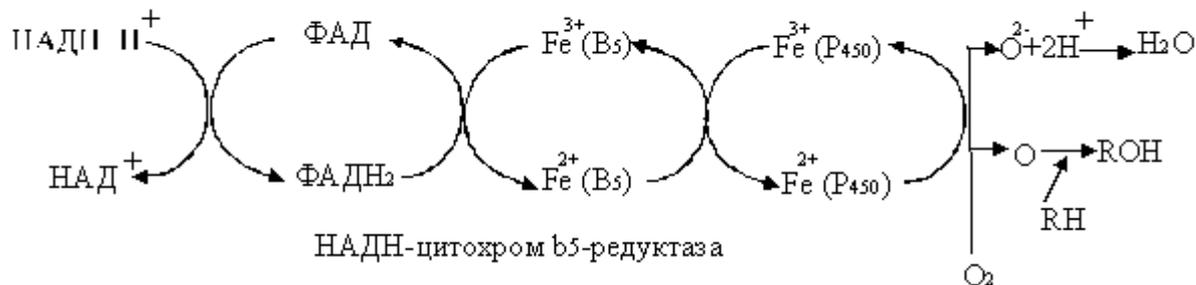
Наиболее изучены процессы окисления, протекающие на мембранах гладкого эндоплазматического ретикула (ЭПР) печени, где есть окислительная система, катализирующая гидроксилирование большого числа разных субстратов. Поскольку при выделении эндоплазматического ретикула из клеток мембрана распадается на части, каждая из которых образует замкнутый пузырек – микросому, процесс принято называть *микросомальным окислением*. Процесс протекает с использованием молекулярного кислорода, под действием микросомальных оксидаз, локализованных в мембранах гладкого эндоплазматического ретикула (ЭР) и функционирующих в комплексе с двумя внемитохондриальными цепями переноса электронов (ЦПЭ).

Первая электротранспортная цепь окисления – монооксигеназная. Схема монооксигеназной цепи:



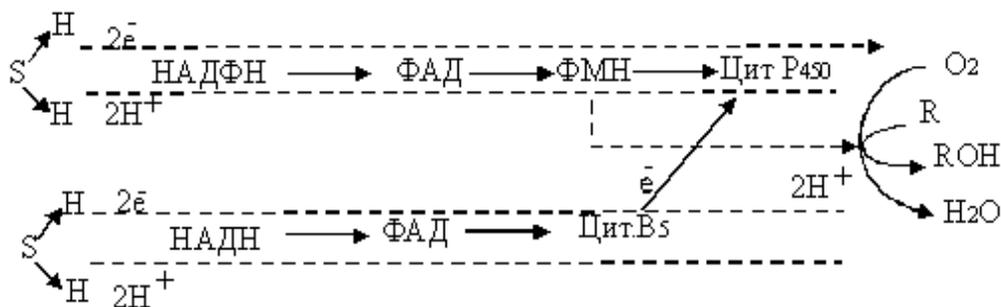
Монооксигеназная цепь состоит из двух ферментов – НАДФН-Р450 редуктазы и цитохрома Р450. Донором электронов для этой цепи в большинстве случаев служит НАДФН, окисляемый НАДФН-Р450 редуктазой. В качестве простетической группы данный фермент содержит флавинадениндинуклеотид (ФАД) и флавинмононуклеотид (ФМН). Протоны и электроны с НАДФН переходят последовательно на коферменты НАДФН-Р450 редуктазы. Восстановленный ФМН (ФМНН) окисляется цитохромом Р450.

Второй электротранспортной цепью микросомальной системы окисления является редуказная цепь. Схема редуказной цепи:



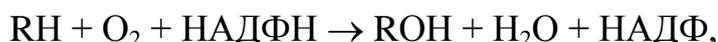
Редуказная цепь включает фермент НАДН-цитохром В₅-редуктазу, коферментом которого является ФАД и цитохром В₅ (гемсодержащий белок). По структуре НАДН-цитохром В₅-редуктаза представляет собой глобулярный белок, коферментом, которого является ФАД. Цитохром В₅ – гемсодержащий белок. Благодаря наличию гидрофобных компонентов в структуре оба фермента связаны с липидным слоем на поверхности мембраны ЭР. Донором электронов и протонов в работе редуказной цепи служит НАДН.

НАДН- и НАДФН-зависимые цепи окисления, могут обмениваться электронами, образуя единую митохондриальную электротранспортную систему, терминальным ферментом которой, как правило, выступает цитохром P450. В этом случае электрон переносится на кислород и активирует его:



Многофункциональность митохондриальных оксидаз выражается использованием молекулярного кислорода на разные нужды. Один атом кислорода расходуется на образование гидроксильной группы субстрата (ксенобиотика), а второй атом восстанавливается, образуя воду. Наиболее часто для восстановления второго атома кислорода используется НАДФН. Поэтому монооксигенная цепь рассматривается как универсальная система окисления неполярных соединений любого происхождения. Прежде всего это связано с тем, что цитохром P450, непосредственно участвующий в окислении, находится в липидном слое мембраны.

Общую реакцию митохондриального окисления можно представить следующим образом:



RH – неполярный субстрат (ксенобиотик);

РОН – гидроксильированный субстрат (ксенобиотик).

Функционирование цитохрома P450

Цитохром P450 – ключевой фермент системы митохондриального окисления, который, присоединяясь к соответствующему субстрату, запускает реакции его биотрансформации.

По химической структуре цитохром P450 относится к гемопротейнам, содержит простетическую группу гем и имеет участки связывания для кислорода и субстрата (ксенобиотика). Установлено, что связывание субстрата с цитохромом P450 вызывает изменения в электронной конфигурации атома железа.

Механизм функционирования цитохрома P450 отражен на рисунке 73.

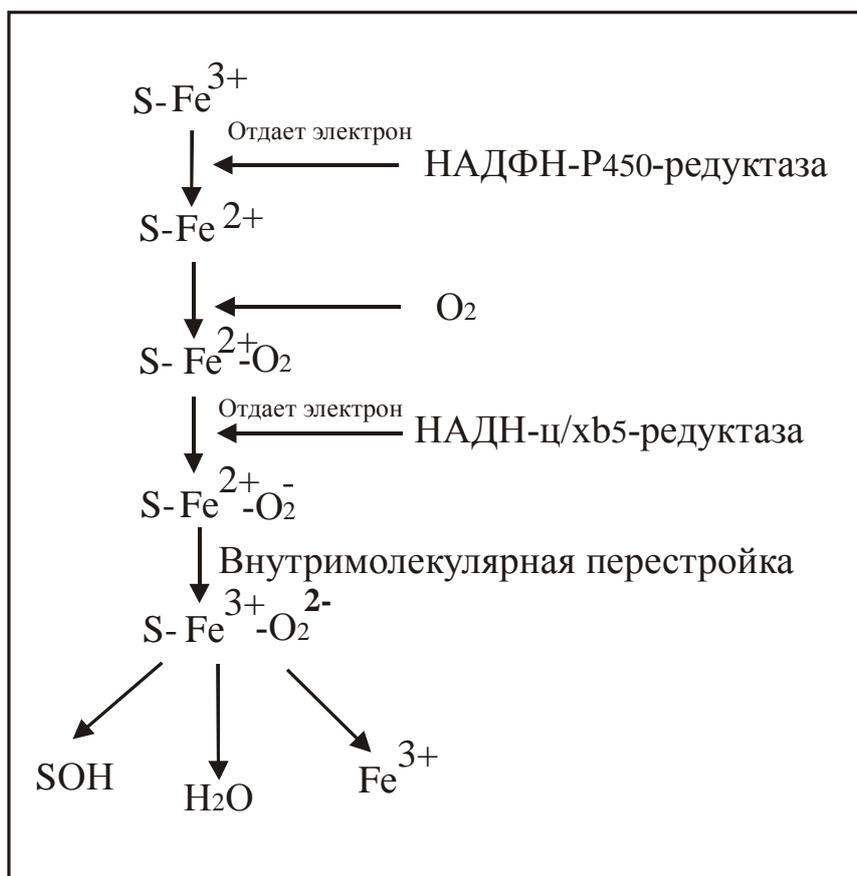


Рис. 73. Механизм функционирования цитохрома P₄₅₀

Для удобства на рисунке 73 указана только простетическая группа цитохрома P450 – Fe³⁺. Роль цитохрома заключается в связывании субстрата S, с одной стороны и активации молекулы кислорода – с другой. В результате внутримолекулярной перестройки происходит распад тройного комплекса S-Fe³⁺-O₂²⁻ на гидроксированный субстрат, исходный цитохром и молекулу воды.

Таким образом, в результате микросомального окисления гидрофобные вещества гидроксилируются, преобразуясь в растворимые структуры, легко выводимые из организма.

Реакции второй фазы

Реакции конъюгации в биотрансформации лекарственных веществ представляют собой биосинтетические процессы, в результате которых лекарственные вещества или их метаболиты, образующиеся на первом этапе, взаимодействуют с эндогенными субстратами, такими как глюкуроновая кислота, глицин, сульфат, ацетат, метил, глутатион, образуя нетоксичные конъюгаты, легко выводимые через почки из организма.

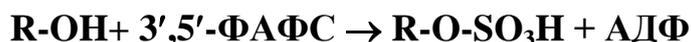
Все ферменты, функционирующие во второй фазе обезвреживания ксенобиотиков, относят к классу трансфераз. Они характеризуются широкой субстратной специфичностью.

УДФ-глюкуронилтрансферазы. Среди реакций конъюгации наиболее важными в количественном отношении являются реакции образования глюкурони-

дов. Образование глюкуронидов является двухстадийным процессом, который включает, во-первых, биосинтез коферментного донора, УДФГК, во-вторых, перенос посредством УДФ-трансглюкуронидаз глюкуронидной части УДФГК на молекулу вещества, образованного в ходе микросомального окисления. В общем виде реакция с участием УДФ-глюкуронилтрансферазы представлена в обмене белка (обезвреживание токсичных продуктов «гниения» белка в кишечнике). Путем образования глюкоронидов обезвреживаются фенолсодержащие соединения, спирты, карбоновые кислоты, терпены (камфора), хлоргидрат, ароматические аминокислоты, фенилбутазон и др.

Кроме лекарственных и других чужеродных соединений глюкуронированию подвергаются многие клеточные метаболиты (билирубин, тироксин, эстрон, тестостерон).

Сульфотрансферазы. Цитоплазматические сульфотрансферазы катализируют реакцию конъюгации, в ходе которой остаток серной кислоты ($-\text{SO}_3\text{H}$) от 3'-фосфоаденозин-5'-фосфосульфата (ФАФС) присоединяется к фенолам, спиртам или аминокислотам. Реакция с участием сульфотрансферазы записывается так:



Сульфатная конъюгация относится к эволюционно более древним и примитивным видам детоксикации. В отдельных случаях сульфатная конъюгация приводит к образованию токсичных продуктов.

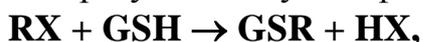
Глутатионтрансферазы. Особое место среди ферментов, участвующих в обезвреживании ксенобиотиков, инактивации нормальных метаболитов, лекарств, занимают глутатионтрансферазы (ГТ). Глутатионтрансферазы функционируют во всех тканях и играют важную роль в инактивации собственных метаболитов: некоторых стероидных гормонов, простагландинов, билирубина, желчных кислот, продуктов ПОЛ.

Известно множество изоформ ГТ с различной субстратной специфичностью. В клетке ГТ в основном локализованы в цитозоле, но имеются варианты ферментов в ядре и митохондриях. Для работы ГТ требуется глутатион (GSH). Глутатион представляет собой трипептид Глу-Цис-Гли (остаток глутаминовой кислоты присоединен к цистеину карбоксильной группой радикала). ГТ обладают широкой специфичностью к субстратам, общее количество которых превышает 3000. ГТ связывают очень многие гидрофобные вещества и инактивируют их, но химической модификации с участием глутатиона подвергаются только те, которые имеют полярную группу. То есть субстратами служат вещества, которые, с одной стороны, имеют электрофильный центр (например, OH-группу), а с другой стороны – гидрофобные зоны. Обезвреживание, т. е. химическая модификация ксенобиотиков с участием ГТ, может осуществляться тремя различными способами:

1. Путем конъюгации субстрата R с глутатионом (GSH):



2. В результате нуклеофильного замещения:



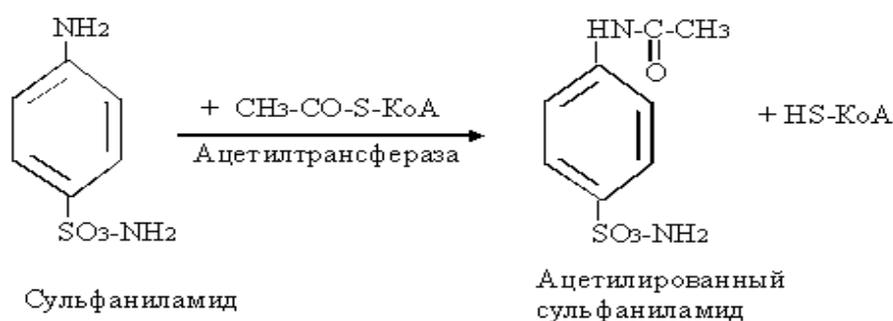
3. В результате восстановления органических пероксидов до спиртов:



В реакции: OOH-гидропероксидная группа, GSSG – окисленный глутатион.

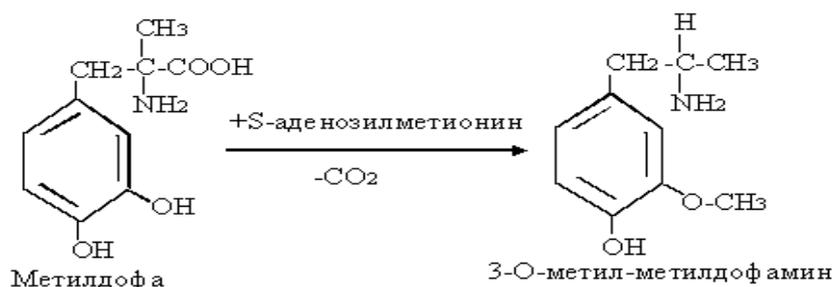
Система обезвреживания с участием ГТ и глутатиона играет уникальную роль в формировании резистентности организма к самым различным воздействиям и является наиболее важным защитным механизмом клетки. В ходе биотрансформации некоторых ксенобиотиков под действием ГТ образуются тиоэфиры, которые затем превращаются в меркаптаны, среди которых обнаружены токсические продукты. Но глутатионовые конъюгаты с большинством ксенобиотиков менее реакционноспособны и более гидрофильны, чем исходные вещества, а поэтому менее токсичны и легче выводятся из организма.

Ацетилтрансферазы. Ацетилтрансферазы катализируют реакции конъюгации – переноса ацетильного остатка от ацетил-КоА на amino-, гидроксильные и сульфгидрильные группы, например в составе сульфаниламидов, гидразидов изоникотиновой кислоты (фтивазид, ацетанилид, тубазид), анилина и других ароматических амидов. При ацетилировании сульфаниламидов образуются плохо растворимые соединения и появляется угроза их конденсации в мочевыводящих путях. В связи с этим ацетилирование нельзя полностью считать примером детоксикации:



Следует отметить, что люди могут существенно отличаться по способности к ацетилированию ксенобиотиков. Различают «быстрых» и «медленных» ацетиляторов, что необходимо учитывать при химиотерапии больных, так как «медленные» ацетиляторы менее устойчивы к токсическому действию ксенобиотиков, подвергающихся детоксикации путем ацетилирования.

Метилтрансферазы. Метилирование – чрезвычайно распространенная реакция биотрансформации лекарственных веществ, использующая в качестве донора метильной группы кофермент S-аденозилметионин. Метилированию подвергаются лекарственные вещества, содержащие гидроксильные, сульфгидрильные и аминогруппы:



Глицинтрансферазы. Конъюгация с глицином и другими аминокислотами является характерной метаболической реакцией ароматических карбоновых кислот, таких как бензойная (является метаболитом некоторых лекарств, например, фенамина) и гетероциклические карбоновые кислоты. Механизм пептидной конъюгации заключается в образовании коэнзим-А-производных, которые взаимодействуют с глицином. В результате образуется гиппуровая кислота и выделяется свободный коэнзим А:



Во второй фазе обезвреживания (реакции конъюгации) принимают участие и некоторые другие ферменты. Эпоксидгидролаза (эпоксидгидратаза) присоединяет воду к эпоксидам бензола, бензпирена и другим полициклическим углеводородам, образованным в ходе первой фазы обезвреживания, и превращает их в диолы:



Эпоксиды, образовавшиеся при микросомальном окислении, являются канцерогенами. Они обладают высокой химической активностью и могут участвовать в реакциях неферментативного алкилирования ДНК, РНК, белков. Химические модификации этих молекул могут привести к перерождению нормальной клетки в опухолевую.

Обычно лекарственные вещества одновременно метаболизируются несколькими различными путями, образуя множество метаболитов. Так, известно 6 метаболитов мепробамата, 11 метаболитов апрессина, свыше 15 продуктов аминазина. Основу биохимических механизмов поддержания гомеостаза при действии на организм лекарственных веществ составляет система глутатиона, сульфатная и глюкоронидная конъюгации.

Следует отметить, что биотрансформация лекарственных средств определяется активностью работы микросомальных оксидаз. Причем некоторые химические вещества могут как ингибировать, так и активировать (индукторы) микросомальные монооксигеназы.

К индукторам активности микросомальных ферментов относится более 250 химических веществ. Например, барбитураты, полициклические и хлорированные углеводороды, спирты, кетоны, некоторые стероиды. К индукторам также относятся анальгетики, транквилизаторы и нейролептики, антигистаминные и противотуберкулезные средства. Общим в химическом строении этих веществ является их липофильность. Кроме того, они являются субстратами микросомальных ферментов. Комбинированное действие индукторов, например фенобарбитала и антипирина, вызывает значительно более выраженный эффект по сравнению с отдельным применением этих соединений. Индукторы снижают эффект левомецетина, дигоксина, эстрогенов, витамина D, вызывая их быстрое разрушение.

К числу ингибиторов микросомальных оксигеназ относятся:

- обратимые ингибиторы – эфиры, спирты, фенолы, антиоксиданты;
- ингибиторы непрямого действия – производные бензола, ароматические амины, гидразины;
- необратимые ингибиторы – серосодержащие соединения, четыреххлористый углерод и др.;
- ингибиторы, влияющие на цитохром P450 – ионы металлов, ряд антибиотиков.

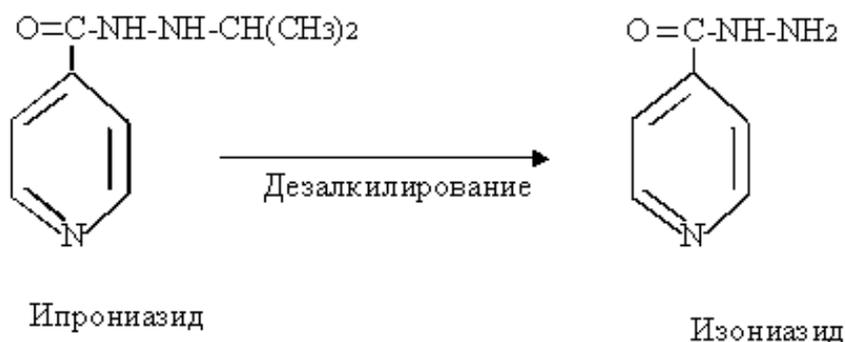
Лекарства-ингибиторы микросомального окисления (циметидин, аллопуринол, олеандомицин, эритромицин, фуразолидон, левомецетин и др.) приводят к относительной передозировке при комбинированном назначении с другими препаратами. Так циметидин повышает концентрацию теофиллина, фенитоина, диазепама до токсических уровней.

Деление химических веществ на индукторы и ингибиторы условно. В зависимости от пути введения и дозы вещества могут выступать либо как индукторы, либо как ингибиторы микросомальных оксидаз.

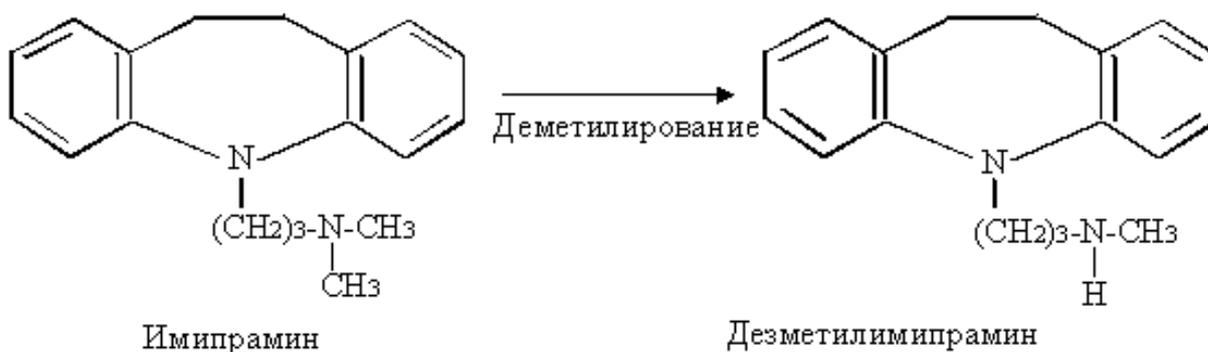
Изменение лекарственных свойств при биотрансформации

В большинстве случаев биотрансформация лекарственных веществ в организме сопровождается их инактивацией. Например, ацетилсалициловая кислота первоначально подвергается гидролизу, образуя салициловую кислоту, которая инактивируется конъюгацией с глюкуроновой, серной кислотой либо гидроксилированием с образованием гентизиновой кислоты.

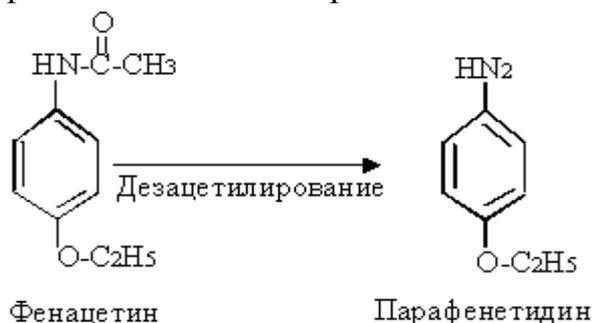
Часть лекарственных веществ в результате трансформации дает метаболиты, обладающие иным фармакологическим действием, чем исходное вещество. Например, антидепрессант ипрониазид при дезалкилировании превращается в изониазид, обладающий противотуберкулезным действием:



Иногда метаболиты лекарственных веществ более активны, чем первоначальные средства. Например, диазепам (транквилизатор) метаболизируется в активные метаболиты нордизепам и оксазепам. Продукт деметилирования антидепрессанта имипрамина – деметилимипрамин – обладает выраженной способностью ослаблять депрессивные состояния при психических заболеваниях:



В ряде случаев превращение вещества может привести к появлению токсичности. Так метиловый спирт (малотоксичен) окисляется в организме в токсические вещества – формальдегид и муравьиную кислоту. Из фенаcetина в результате деацетилирования образуется парафенетидин, вызывающий гипоксию за счет образования метгемоглобина, что и определяет развитие побочного эффекта для этого лекарства:



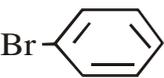
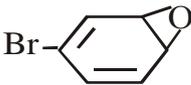
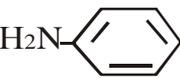
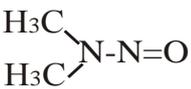
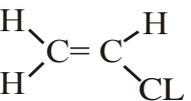
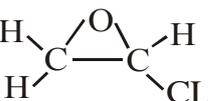
Реакции биотрансформации, в которых образуются продукты, имеющие большую токсичность по сравнению с исходным ксенобиотиком, называются реакциями биоактивации. Существует много примеров подобных реакций, причем наиболее известна реакция превращения инсектицида паратиона в параоксон. Паратион принадлежит к органофосфатам, нейротоксичность которых основана на их взаимодействии с ферментом ацетилхолинэстеразой. Средство

этого энзима к параоксону во много раз выше, чем к исходному соединению – паратиону. Иными словами, реакция окисления, необходимая для превращения вещества в более растворимое соединение, приводит к образованию продукта биоактивации.

В результате биоактивации могут образовываться токсические интермедианты, индуцирующие патологические процессы в организме (табл. 20).

Таблица 20

Токсическое действие метаксенобиотиков на организм

Вещество	Формула	Метаболит	Эффект
Бромбензен			Некроз печени
Анилин			метгемоглобинемия
Диметилнитрозамин		H_3C^+	Канцерогенез
Винилхлорид			Рак печени

Экскреция лекарственных веществ и продуктов их биотрансформации

Экскреция является заключительным этапом фармакокинетического процесса, осуществляется через почки, легкие, кожу, кишки, слюнные, потовые, сальные железы, а также молочные железы при лактации.

Почечная экскреция – основной путь удаления из организма лекарственных веществ и продуктов их трансформации. В ее основе лежат три физиологических процесса:

1. Клубочковая фильтрация (вода, неэлектролиты, глюкоза, аминокислоты и белки с молекулярной массой ниже 60 000).

2. Канальцевая секреция (этим путем попадают в мочу лекарственные вещества, являющиеся органическими кислотами: пенициллины, салицилаты, аминокислоты, хлортиазид, фуросемид, ацетазоламид, бутадиион; или органическими основаниями: гистамин, холин, дофамин, хинин и т. д.).

3. Канальцевая реабсорбция – процесс обратного всасывания метаболитов и чужеродных веществ в канальцах нефрона, которому подвергаются неионизированные формы лекарственных веществ.

Изменение pH мочи может привести к увеличению экскреции одних веществ (или их метаболитов) и уменьшению экскреции других лекарственных

веществ. Так, например, при подщелачивании мочи снижается экскреция противогистаминных средств, хинина, антипирина, теофилина.

При назначении лекарственных препаратов следует помнить, что функция почек с возрастом снижается, поэтому у многих пожилых людей величина клубочковой фильтрации уменьшается. Следовательно, назначение химических лекарственных препаратов применительно к лицам повышенного риска – пожилые и старые люди, а также тем, кто страдает функциональной недостаточностью почек и печени, требует особой осторожности. Скорость выведения лекарств (их метаболитов, конъюгатов) через почки оценивается так называемым почечным клиренсом (от англ. clearance – очищение), отражающим количество миллилитров плазмы, полностью очищающейся от лекарства при прохождении через почки за 1 минуту в сравнении со стандартным веществом (инулином). Если значение клиренса ниже, чем для инулина, то отмечается обратное всасывание в канальцах почек; если выше, то происходит секреция в канальцах.

Суммарную скорость биотрансформации выражают значением внепочечного клиренса (ВК), представляющего собой разность между общим (плазматическим) клиренсом (ОпК) и почечным клиренсом (ПК): $ВК = ОпК - ПК$.

Общий (плазматический) клиренс – это количество миллилитров плазмы, полностью очищаемое от лекарства (вещества) за 1 минуту при помощи всех механизмов выделения.

Печень активно участвует в выведении продуктов биотрансформации многих лекарственных веществ с желчью в кишечник. При этом ряд лекарств (например, фенолфталеин, тетрациклин и др.) снова реабсорбируются в кишечнике – происходит так называемая кишечно-печеночная циркуляция. Метаболически инертные лекарственные вещества выводятся с фекальными массами в неизменном виде.

Выведение лекарственных веществ из печени с желчью имеет важное значение при применении антибиотиков (тетрациклина, олеандомицина, эритромицина), концентрирующихся в желчи и оказывающих здесь свое антимикробное действие при диагностике нарушений экскреторной функции печени.

Существует понятие «печеночный клиренс», зависящий от кровотока через печень (у взрослого человека с массой тела в среднем 70 кг кровотоки составляют 1,2–1,5 мл/мин) и коэффициента экскреции – $\mathcal{E}_к$ (разница между концентрациями лекарственного вещества в артериальной и венозной крови):

$$\mathcal{E}_к = \frac{C_a - C_b}{C_a}$$

где C_a – концентрация лекарственного вещества в артериальной крови; C_b – концентрация лекарственного вещества в венозной крови.

Вещество, слабо экстрагируемое печенью ($\mathcal{E}_к = 0,25$ и менее), характеризуется наибольшим печеночным клиренсом. Напротив, хорошо эмульгируемые вещества ($\mathcal{E}_к = 0,7$ и более) характеризуются большим клиренсом. Эффективность печеночной экскреции обусловлена активностью ферментов печени, степенью связывания с белками плазмы и скоростью кровотока через печень. К лекарственным средствам с высоким $\mathcal{E}_к$ (0,7) относятся: верапамил, лидока-

ин, морфин, пентазоцин и др.; к веществам с низким Δ_k (0,25) – ампициллин, варфарин, диазепам, левомецитин, лоразепам, напроксен, оксазепам, преднизон, фуросемид, хлордиазепоксид, циметидин и др.

Через **легкие** удаляются в основном летучие и газообразные вещества, например, ингаляционные наркотики и их метаболиты, а также продукты печеночной биотрансформации токсических веществ – этанола, хлорированных углеводородов. Сульфаниламидные препараты выделяются в **слюну** околоушной железы человека. Также существует предположение, что пенициллин активно выделяется слюнными железами. Известно, что лекарства, принятые матерью, могут попасть к грудному ребенку. Так, этиловый спирт, аспирин, барбитураты, кофеин, морфин, никотин и другие медикаменты выделяются с **молоком** матери. Экскреция другими путями (**кожа, потовые железы**) имеет вспомогательное значение.

Фармакодинамика

Механизмы действия лекарственных средств, опосредованные через взаимодействия со специфическими рецепторами, ферментами и мембранами клеток, подробно изучаются в курсе общей фармакологии. Поэтому, характеризуя фазу фармакодинамики, уместно остановиться лишь на некоторых основных механизмах действия.

Рецепторный механизм. Под рецепторами понимают макромолекулярные структуры, обладающие избирательной чувствительностью к определенным химическим соединениям. При взаимодействии лекарственных средств с рецепторами происходят биохимические и физиологические изменения в организме, сопровождающиеся тем или иным клиническим эффектом. Если лекарственное вещество прямо возбуждает и повышает функциональную активность рецепторов, то их называют агонистами, а если они препятствуют действию специфических агонистов, то их относят к группе антагонистов. Различают конкурентный и неконкурентный антагонизм. О конкурентном антагонисте речь идет в том случае, когда лекарственное вещество конкурирует с естественным медиатором за места связывания с рецептором.

Рецепторы в зависимости от чувствительности к ним естественных медиаторов и их антагонистов разделяются на холинергические, адренергические, пуринергические, дофаминовые, серотониновые, опиатные и др.

Ферментативный механизм. Рецепторными молекулами-мишенями часто являются ферменты. Это специфические белки, являющиеся биологическими катализаторами и активирующие биохимические реакции в организме. Механизм действия многих лекарственных веществ связан с их способностью ингибировать различные ферменты. Примерами таких веществ являются:

- антихолинэстеразные средства (усиливают действие ацетилхолина, блокируя ацетилхолинэстеразу);
- ингибиторы карбоангидразы (диуретики);

➤ ингибиторы циклооксигеназы (нестероидные противовоспалительные средства);

➤ ингибиторы моноаминоксидазы (антидепрессанты).

Мембранный (физико-химический) механизм. Связан с влиянием лекарственных веществ на токи ионов (натрия, калия и др.), определяющих трансмембранный электрический потенциал. По такому механизму действуют средства для наркоза, антиаритмические препараты, местные анестетики и др.

Механизмы прямого химического взаимодействия. В этом случае лекарственные вещества способны взаимодействовать с молекулами или ионами внутри или вне клетки: связывание железа дефероксамином, соляной кислоты – антацидными средствами и пр. Применительно к химиотерапевтическим средствам их лечебный эффект зависит от взаимодействия с клетками-мишенями или клеточными органеллами (будь то возбудители инфекционных заболеваний или опухолевые и другие клетки). Тем не менее, многие химиотерапевтические вещества (или продукты их метаболизма) не остаются индифферентными к макроорганизму. Например, пенициллиновая кислота – производное пенициллина – может быть детерминантной группой сильного аллергена; аминогликозидные антибиотики взаимодействуют с определенными клетками нервной системы, что может сказываться на понижении зрения и слуха.

В организме человека имеются также рецепторы и для собственных метаболитов, например, для эндорфинов и энкефалинов или опиоидных пептидов.

Индивидуальная вариабельность биотрансформации лекарств

Действие лекарства во многом определяется самим организмом. Среди факторов, влияющих на биотрансформацию (метаболизм) чужеродных соединений, выделяют следующие.

1. Возрастные особенности. Чувствительность к лекарственным средствам меняется в зависимости от возраста. Например, у новорожденных активность метаболизма лекарств в первый месяц жизни существенно отличается от таковой у взрослых. Это связано с недостаточностью многих ферментов, участвующих в биотрансформации лекарственных веществ, функции почек, повышенной проницаемостью гематоэнцефалического барьера, недоразвитием ЦНС. Так, новорожденные более чувствительны к некоторым веществам, влияющим на ЦНС (в частности к морфину). Очень токсичен для них левомецетин; это объясняется тем, что в печени у новорожденных малоактивны ферменты, необходимые для его биотрансформации.

В пожилом возрасте метаболизм лекарственных веществ протекает менее эффективно: снижается функциональная активность печени, нарушается скорость экскреции препаратов почками. В целом чувствительность к большинству лекарственных средств в пожилом возрасте повышена, в связи с чем их доза должна быть снижена.

Генетические факторы. Индивидуальные различия в метаболизме лекарственных препаратов и в реакциях на препараты объясняют генетическим полиморфизмом, т. е. существованием в популяции изоформ некоторых ферментов биотрансформации.

В ряде случаев повышенная чувствительность к лекарственным средствам может быть обусловлена наследственной недостаточностью некоторых ферментов, участвующих в химической модификации. Например, при генетической недостаточности холинэстеразы плазмы крови длительность действия миорелаксанта дитилина резко возрастает и может достигать 6–8 часов и более (в обычных условиях дитилин действует в течение 5–7 минут). Известно, что скорость ацетилирования противотуберкулезного средства изониазида варьирует довольно широко. Выделяют лиц с быстрой и медленной метаболизирующей активностью. Считают, что у лиц с медленной инактивацией изониазида нарушена структура белков, регулирующих синтез фермента ацетилтрансферазы, обеспечивающего конъюгацию изониазида с ацетильным остатком.

Половые различия. Экспериментальным путем выявлено, что у взрослых самцов крыс многие чужеродные соединения метаболизируются быстрее, чем у взрослых самок. Это обусловлено действием половых гормонов на синтез энзимов микросомального окисления, так как эффект проявляется только при достижении половой зрелости и исчезает при кастрации животных.

Беременность. В конце беременности заметно уменьшается глюкуронидная конъюгация ксенобиотиков, по-видимому, из-за наличия в тканях прогестерона – ингибитора глюкуронилтрансферазной активности в печени и других тканях.

Факторы окружающей среды. Существенное влияние на метаболизм лекарственных веществ в организме оказывают также факторы окружающей среды, такие как ионизирующая радиация, температура, состав пищи и особенно различные химические вещества, в том числе и сами лекарственные вещества. Их действие, главным образом, направлено на индукцию или ингибирование энзимов монооксигеназной системы.

Изучение индивидуальной вариабельности скоростей метаболизма лекарств привело к возникновению нового направления медицинской биохимии и молекулярной генетики – фармакогенетики. Одним из крупных достижений фармакогенетики является установление полиморфизма N-ацетилтрансферазы.

Известно, что активность фермента контролируется двумя аллелями одного локуса и наследуется по рецессивному механизму. Соотношение «быстрых» и «медленных» ацетиляторов различно в этнических группах. В европеоидной и негроидной популяциях соотношение их равно, а у египтян преобладают «медленные» ацетиляторы, в то время как у эскимосов и японцев «медленные» ацетиляторы составляют лишь 10 % населения. Различия в фенотипических группах «медленных» и «быстрых» ацетиляторов сказывается на эффективности фармакотерапии. Например, у «быстрых» ацетиляторов применение апресина (гипотензивное средство), подвергающегося ацетилированию с образованием неактивных метаболитов, окажется неэффективным. В то время как у «медленных» ацетиляторов возникает риск развития побочных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы, а при длительном применении – возникновение лекарственной красной волчанки. Также показано, что окислительный метаболизм находится под полигенным контролем. Популяция населения делится на

«медленных», «быстрых» и «средних» окислителей. Интересно, что «медленные» окислители могут быть «быстрыми» ацетиляторами и наоборот, т. е. те, кто не может быстро ацетилировать ксенобиотики, обладают способностью их быстро окислять.

Таким образом, знание механизмов биотрансформации ксенобиотиков важно для понимания лечебных и токсических свойств лекарств и является основой для создания новых эффективных фармакологических препаратов и проведения адекватной фармакотерапии.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выберите один или несколько правильных ответов.

1. АСПИРИН (АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА) ЛУЧШЕ ВСАСЫВАЕТСЯ В

- 1) желудке
- 2) двенадцатиперстной кишке
- 3) тонком кишечнике
- 4) ротовой полости

2. БЕНЗИЛПЕНИЦИЛЛИН

- 1) назначают перорально
- 2) назначают сублингвально
- 3) вводят внутривенно
- 4) вводят внутримышечно

3. ДЛЯ УСКОРЕНИЯ ВЫВЕДЕНИЯ ФЕНОБАРБИТАЛА ИСПОЛЬЗУЮТ

- 1) подщелачивание мочи
- 2) подкисление мочи
- 3) форсированный диурез
- 4) промывание желудка

4. АКТИВНЫМ ТРАНСПОРТОМ ЧЕРЕЗ БИОЛОГИЧЕСКИЕ БАРЬЕРЫ ПЕРЕНОСЯТСЯ

- 1) алкалоиды
- 2) аминогликозиды
- 3) ацетилсалициловая кислота
- 4) ганглиоблокаторы

5. МЕТИЛТИОПУРИН БИОТРАНСФОРМИРУЕТСЯ

- 1) S -дезалкилированием
- 2) сульфокислением
- 3) окислительным дезаминированием
- 4) декарбоксилированием

6. ТИОБАРБИТАЛ НАТРИЯ МЕТАБОЛИЗИРУЕТСЯ

- 1) S -дезалкилированием
- 2) сульфоокислением
- 3) окислительным дезаминированием
- 4) восстановлением

7. ФЕНАМИН (АМФЕТАМИН) БИОТРАНСФОРМИРУЕТСЯ

- 1) S -дезалкилированием
- 2) сульфоокислением
- 3) окислительным дезаминированием
- 4) декарбоксилированием

8. НАДФН-Р450 РЕДУКТАЗА В КАЧЕСТВЕ ПРОСТЕТИЧЕСКОЙ ГРУППЫ СОДЕРЖИТ

- 1) ФАД
- 2) ФАД
- 3) НАД
- 4) НАДФ

9. НАДН-ЦИТОХРОМ В₅-РЕДУКТАЗА В КАЧЕСТВЕ ПРОСТЕТИЧЕСКОЙ ГРУППЫ СОДЕРЖИТ

- 1) ФАД
- 2) ФАД
- 3) НАД
- 4) НАДФ

10. ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЕЩЕСТВО (СРЕДСТВО) ИЛИ ЕГО МЕТАБОЛИТ, СОДЕРЖАЩИЕ ГИДРОКСИЛЬНЫЕ ГРУППЫ, ПОДВЕРГАЮТСЯ

- 1) глюкуронированию
- 2) ацетилированию
- 3) метилированию
- 4) карбоксилированию

11. ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЕЩЕСТВО (СРЕДСТВО) ИЛИ ЕГО МЕТАБОЛИТ, СОДЕРЖАЩИЕ СУЛЬФИДРИЛЬНЫЕ ГРУППЫ, ПОДВЕРГАЮТСЯ

- 1) ацетилированию
- 2) метилированию
- 3) окислению
- 4) восстановлению

12. АРОМАТИЧЕСКИЕ КАРБОНОВЫЕ КИСЛОТЫ КОНЬЮГИРУЮТ С

- 1) глицином
- 2) ацетил-КоА
- 3) метионином
- 4) сукцинил-КоА

ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ НА ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Тема 1. Белки. Обмен белков

Номер задания	Номер ответа	Номер задания	Номер ответа	Номер задания	Номер ответа
1	1	6	3	10	1,4
2	2	7	4	11	3
3	1,2,3	8	2,3,4	12	2
4	2	9	3,4,5	13	4
5	1,2,3				

Тема 2. Витамины

Номер задания	Номер ответа	Номер задания	Номер ответа	Номер задания	Номер ответа
1	1	3	1	5	3
2	2	4	2	6	3

Тема 3. Ферменты

Номер задания	Номер ответа	Номер задания	Номер ответа	Номер задания	Номер ответа
1	2	4	6	7	1
2	4	5	6	8	3
3	4	6	2		

Тема 4. Нуклеиновые кислоты

Номер задания	Номер ответа	Номер задания	Номер ответа	Номер задания	Номер ответа
1	1,4	4	3	7	1,4
2	2,4	5	1,4	8	3,5,6
3	2	6	3		

Тема 5. Матричные биосинтезы

Номер задания	Номер ответа	Номер задания	Номер ответа	Номер задания	Номер ответа
1	1	4	2,3	7	2
2	1	5	2,3,4	8	3
3	1	6	2	9	3

Тема 6. Углеводы. Обмен углеводов

Номер задания	Номер ответа	Номер задания	Номер ответа	Номер задания	Номер ответа
1	1	6	1		
2	2	7	4	11	5
3	3	8	3	12	1,3
4	3,4	9	1	13	4
5	2	10	2,4		

Тема 7. Липиды. Обмен липидов

Номер задания	Номер ответа	Номер задания	Номер ответа	Номер задания	Номер ответа
1	1	5	1,2,3		
2	1	6	1,2,3	9	1,2,3
3	2	7	3	10	1,4
4	3	8	2		

Тема 8. Биологическое окисление. Дыхательная цепь

Номер задания	Номер ответа	Номер задания	Номер ответа	Номер задания	Номер ответа
1	1	3	1	5	2
2	1,2,3	4	1		

Тема 9. Гормоны

Номер задания	Номер ответа	Номер задания	Номер ответа	Номер задания	Номер ответа
1	1	4	1,2,3	7	2
2	2	5	2	8	1,2,3
3	1,2,3	6	1		

Тема 10. Биохимия крови

Номер задания	Номер ответа	Номер задания	Номер ответа	Номер задания	Номер ответа
1	1,2,4,5	4	2,4	6	3
2	1,2	5	2,3	7	1,3,4
3	1,2				

Тема 11. Фармацевтическая биохимия

Номер задания	Номер ответа	Номер задания	Номер ответа	Номер задания	Номер ответа
1	1	5	1	9	2
2	3,4	6	2	10	1,2
3	1	7	3	11	1,2
4	2,4	8	1	12	1

ИЛЛЮСТРАТИВНЫЙ МАТЕРИАЛ

Иллюстративный материал составлен авторами, а также приведен из следующих источников:

1. Степанов В. М. Молекулярная биология. Структура и функции белков / под ред. А. С. Спирина. – М. : Высшая школа, 2005. – 335 с.
2. Нельсон Д., Кохс М. Основы биохимии Ленинджера. – В 3 т. – Т. 2: Биоэнергетика и метаболизм / пер с англ. – М. : БИНОМ, Лаборатория знаний, 2014. – 636 с.
3. Ленинджер А. Биохимия. – В 3 т. – Т. 1 / пер с англ. – М.: Мир, 1985. – 367с.
4. Ленинджер А. Биохимия. – В 3 т. – Т. 2 / пер с англ. – М.: Мир, 1985. – 368с.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

Основная:

Биохимия: учебник / под ред. Е. С. Северина. – 5-е изд., испр. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 768 с.

Дополнительная:

1. Биохимия. Краткий курс с упражнениями и задачами / под ред. Е. С. Северина, А. Я Николаева. – 2-е изд., испр. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2002. – 448 с.
2. Патологическая биохимия / под ред. А. Д. Тагановича – М. : Издательство БИНОМ, 2013. – 448 с.
3. Нельсон Д., Кокс М. Основы биохимии Ленинджера. – В 3 т. – Т. 2: Биоэнергетика и метаболизм / пер с англ. – М. : БИНОМ, Лаборатория знаний, 2014. – 636 с.
4. Нельсон Д., Кокс М. Основы биохимии Ленинджера. – В 3 т. – Т. 1: Основы биохимии. Строение и катализ / пер с англ. – М. : БИНОМ, Лаборатория знаний, 2011. – 694 с.
5. Солвей Дж. Г. Наглядная медицинская биохимия: учебное пособие / пер. с англ. А. П. Вабищевич, О. Г. Терещенко / под ред. Е. С. Северина. – 3-е изд., перераб. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 168 с.
6. Лакин К. М., Крылов Ю. Ф. Биотрансформация лекарственных веществ. – М. : Медицина, 1981. – 343 с.

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений	3
Введение	4
Тема 1. БЕЛКИ. ОБМЕН БЕЛКОВ	5
Тема 2. ВИТАМИНЫ	42
Тема 3. ФЕРМЕНТЫ	62
Тема 4. НУКЛЕИНОВЫЕ КИСЛОТЫ	75
Тема 5. МАТРИЧНЫЕ БИОСИНТЕЗЫ	83
Тема 6. УГЛЕВОДЫ. ОБМЕН УГЛЕВОДОВ	95
Тема 7. ЛИПИДЫ. ОБМЕН ЛИПИДОВ	120
Тема 8. БИОЛОГИЧЕСКОЕ ОКИСЛЕНИЕ	141
Тема 9. ГОРМОНЫ	156
Тема 10. БИОХИМИЯ КРОВИ	178
Тема 11. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ БИОХИМИЯ	190
Эталоны ответов на тестовые задания	216
Иллюстративный материал	217
Рекомендуемая литература	218

учебное издание

**Ольга Евгеньевна Акбашева
Ирина Анатольевна Позднякова
Владимир Юрьевич Серебров**

БИОЛОГИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

Учебное пособие

Под редакцией В.Ю. Сереброва

Редактор И.А. Зеленская
Технический редактор С.Б. Гончаров

Издательство СибГМУ
634050, г. Томск, пр. Ленина, 107
тел. 8(382-2) 51-41-53
E-mail: otd.redaktor@ssmu.ru

Подписано в печать 05.04.2016 г.
Формат 60x84 $\frac{1}{16}$. Бумага офсетная.
Печать ризограф. Гарнитура «Times». Печ. лист 13,87
Тираж 100 экз. Заказ №

Отпечатано в Издательстве СибГМУ
634050, Томск, ул. Московский тракт, 2
E-mail: lab.poligrafii@ssmu.ru