

БИОХИМИЯ

Учебник для вузов

Под редакцией Л. А. Даниловой

Санкт-Петербург
СпецЛит

БИОХИМИЯ

Учебник для вузов

Под редакцией д-ра мед. наук, профессора Л. А. Даниловой

*Утверждено Учебно-методическим советом
ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России*

Санкт-Петербург
СпецЛит
2020

УДК 577.1
Б63

Авторский коллектив:

Данилова Л. А. — д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой биохимии,
Батоцыренова Е. Г. — канд. биол. наук, доцент,
Вольхина И. В. — канд. биол. наук, доцент,
Иванов Д. О. — д. м. н., профессор,
Красникова Е. Н. — канд. хим. наук, доцент,
Литвиненко Л. А. — канд. мед. наук, доцент,
Раменская Н. П. — канд. биол. наук, доцент,
Чайка Н. А. — канд. мед. наук, доцент.

Рецензенты:

Иванов А. М. — член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой клинической биохимии и лабораторной диагностики Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова МО РФ, д-р. мед. наук, профессор;
Щербак И. Г. — профессор кафедры биохимии ФГБОУ ВО ПСПбМУ им. И. П. Павлова Минздрава России

Биохимия : учебник для вузов / под ред. Л. А. Даниловой. — Санкт-Петербург : СпецЛит, 2020. — 333 с.
ISBN 978-5-299-01020-6

Настоящее издание учебника «Биохимия» составлено коллективом кафедры биологической химии ФГБОУ ВО СПбГПМУ с учетом ФГОС. В учебнике представлены биохимически значимые соединения, описаны их структура, функции, механизмы метаболических процессов, протекающих в организме.

Издание предназначено для широкого круга пользователей — студентов, ординаторов, аспирантов вузов, в которых предусмотрена дисциплина «Биохимия».

УДК 577.1

ОГЛАВЛЕНИЕ

Условные сокращения	9
Введение	13
Раздел 1. Структура, свойства аминокислот и белков (Л. А. Данилова, Е. Н. Красникова, Л. А. Литвиненко)	14
Аминокислоты	14
Функции аминокислот	14
Номенклатура аминокислот	15
Особенности строения протеиногенных аминокислот	19
Общие химические свойства аминокислот	20
Стереизомерия аминокислот	23
Классификации аминокислот	24
Строение и функции белков	29
Функции белков	30
Уровни структуры белков	30
Денатурация белков	33
Методы изучения структуры белков	34
Физико-химические свойства белка	36
Коллоидно-осмотические свойства белков	36
Кислотно-основные и буферные свойства белков	38
Раздел 2. Классификация белков (Л. А. Литвиненко, И. В. Вольхина, Н. А. Чайка, Н. П. Раменская) ..	41
Простые белки	41
Сложные белки	44
Гликопротеины	45
Фосфопротеины	47
Липопротеины	48
Металлопротеины	50
Нуклеопротеины	51
Хромопротеины	51
Раздел 3. Нуклеопротеины: строение, метаболизм (Н. А. Чайка)	52
Строение и функции ДНК	52
Строение нуклеотидов и нуклеозидов	52
Уровни структуры ДНК	53
Строение и функции РНК	55
Метаболизм нуклеопротеинов	56
Распад эндогенных нуклеопротеинов	56
Биосинтез пуриновых нуклеотидов	59
«Пути спасения» пуриновых нуклеотидов (пути регенерации)	61
Биосинтез пиримидиновых нуклеотидов	62
Особенности биосинтеза дезоксирибонуклеотидов	64
Образование тимидиловых нуклеотидов	64

Раздел 4. Гемопротейны (Л. А. Данилова, Д. О. Иванов, Н. А. Чайка)	65
Гемоглобин: строение, функции, типы и их производные	65
Онтогенетическая гетерогенность	68
Гемоглобинопатии	71
Синтез гемопротейнов и его нарушения	71
Биосинтез гема	71
Регуляция синтеза гемоглобина	73
Порфирины и порфирии	73
Распад гемопротейнов. Стадии превращения билирубина и нарушения его обмена	75
Раздел 5. Нормы белка в питании (Л. А. Данилова)	81
Полноценность белкового питания	81
Азотистый баланс	82
Переваривание белков в желудочно-кишечном тракте	82
Желудочный сок	84
Панкреатический сок	85
Превращения аминокислот в толстом кишечнике	88
Раздел 6. Превращение аминокислот в тканях (Л. А. Данилова)	91
Использование аминокислот после всасывания	91
Прямое дезаминирование аминокислот	91
Непрямое дезаминирование аминокислот	92
Диагностическое значение определения активности аминотрансфераз	93
Декарбоксилирование аминокислот	94
Обезвреживание биогенных аминов	95
Синтез креатина	96
Биологическая роль креатина	97
Пути образования и обезвреживания аммиака	99
Значение орнитинового цикла	101
Нарушения цикла синтеза мочевины	101
Раздел 7. Обмен отдельных аминокислот (Е. Г. Батоцыренова, Е. Н. Красникова)	103
Метаболизм фенилаланина	103
Обмен тирозина в разных тканях	103
Катаболизм тирозина в печени	104
Превращение тирозина в меланоцитах	105
Превращение тирозина в щитовидной железе	105
Превращение тирозина в адреналине и нервной ткани (синтез катехоламинов)	107
Заболевания, связанные с нарушением обмена фенилаланина и тирозина	107
Метаболизм триптофана	110
Обмен серосодержащих аминокислот	113
Особенности обмена метионина	113
Особенности обмена цистеина	116

Раздел 8. Матричные синтезы (Е. Г. Батоцыренова)	119
Синтез ДНК	119
Терминация репликации	120
Репарация ДНК	122
Болезни, ассоциированные с нарушением системы репарации	123
Транскрипция генетической информации	124
Этапы транскрипции	125
Терминация транскрипции	126
Посттранскрипционный процессинг	127
Полиаденилирование	128
Альтернативный процессинг РНК	129
РНК-зависимый синтез РНК или ДНК	130
Трансляция генетической информации (синтез белка)	132
Этапы белкового синтеза	133
Регуляция синтеза белка	138
Отрицательная регуляция	138
Раздел 9. Углеводы (Л. А. Данилова, Л. А. Литвиненко)	142
Функции углеводов	142
Переваривание и всасывание углеводов в желудочно-кишечном тракте ..	142
Судьба углеводов после всасывания	144
Обмен гликогена	145
Гликолиз	147
Глюконеогенез	152
Аэробный распад углеводов	155
Пентозофосфатный путь превращения глюкозы	160
Возрастные особенности обмена углеводов	162
Регуляция углеводного обмена	162
Факторы, влияющие на гомеостаз глюкозы	162
Нарушения углеводного обмена	169
Сахарный диабет	169
Наследственные нарушения углеводного обмена	173
Методы исследования углеводного обмена	176
Раздел 10. Липиды (Н. П. Раменская)	179
Представители липидов, их строение, классификация	179
Переваривание липидов в желудочно-кишечном тракте	181
Метаболизм липидов в тканях	184
Синтез жирных кислот	184
Синтез триацилглицеринов и глицерофосфолипидов	186
Синтез фосфолипидов	187
Мобилизация триацилглицеринов из жировой ткани и других органов ..	187
β -Окисление жирных кислот	188
Синтез холестерина	191
Кетоновые тела	193
Роль печени в липидном обмене	195
Регуляция липидного обмена	195

Раздел 11. Биологическое окисление (Л. А. Данилова)	197
Стадии катаболизма пищевых компонентов	197
Способы образования и основные источники АТФ	198
Основные источники восстановительных эквивалентов НАДН	200
Образование восстановительного эквивалента НАДН	200
Основные источники восстановительных эквивалентов ФАДН ₂	201
Окислительно-восстановительные ферменты	202
Роль митохондрий в транспорте электронов. Строение АТФ-синтазы.	203
Строение АТФ-синтазы	203
Комплексы дыхательной цепи	204
Ингибиторы и разобщители цепи переноса электронов	210
Варианты дыхательной цепи	210
Возрастные особенности энергетического обмена	212
Пути использования кислорода	212
Активные формы кислорода	214
Защитные антиоксидантные системы	215
Раздел 12. Витамины (Н. А. Чайка)	216
Общая характеристика витаминов	216
Флавиновые кофакторы	217
Никотинамидные кофакторы	218
Тиаминовые коферменты	219
Пиридоксиновые коферменты	220
Пантотеновая кислота	221
Фолиевая кислота	222
Биотин	223
Витамин С	224
Витамин А	225
Витамин D	226
Витамин Е	227
Витамин К	229
Раздел 13. Гормоны (И. В. Вольхина, Л. А. Данилова)	230
Характеристика и классификация гормонов	230
Классификации гормонов	230
Механизм действия гормонов	233
Мембранно-внутриклеточный механизм действия гормонов	233
Инактивация гормонального сигнала	234
Регуляция активности ферментов с помощью циклических нуклеотидов	234
Регуляция распада гликогена	235
Регуляция с помощью метаболитов фосфатидилинозитола	236
Цитозольный механизм действия гормонов	238
Гормоны гипофиза	238
Гормоны передней доли гипофиза	238
Гормоны задней доли гипофиза (нейрогипофиза)	239
Гормоны промежуточной (средней) доли гипофиза	240
Гормоны щитовидной и паращитовидной желез	240

Гормоны поджелудочной железы	242
Гормоны надпочечников	243
Гормоны мозгового слоя надпочечников	243
Гормоны коркового слоя надпочечников (кортикостероиды)	244
Минералокортикоиды (альдостерон, дезоксикортикостерон)	245
Гормоны половых желез	245
Тканевые гормоны	246
Раздел 14. Биохимия крови (Л. А. Литвиненко, Н. А. Чайка)	247
Водно-солевой обмен. Минеральный состав крови	249
Физико-химические свойства воды	249
Регуляция электролитного баланса	252
Водно-электролитные нарушения (дисгидрии)	255
Фосфорно-кальциевый обмен	255
Кислотно-основное состояние	256
Показатели КОС	258
Нарушения КОС	259
Белки плазмы крови	260
Возрастные особенности содержания белков в плазме крови	263
Ферменты плазмы крови	263
Энзимные профили некоторых органов	265
Характеристики некоторых ферментов плазмы крови	265
Раздел 15. Биохимия почек и мочи (Л. А. Литвиненко)	270
Функции почек	270
Этапы мочеобразования	271
Химический состав мочи	274
Участие почек в регуляции КОС	275
Физико-химические показатели мочи	277
Патологические компоненты мочи	278
Раздел 16. Биохимия мышечной ткани (Н. П. Раменская)	280
Группы мышц и строение саркомера	280
Химический состав мышечной ткани	282
Белки мышечной ткани	283
Энергетический обмен мышечной ткани	284
Механизм мышечного сокращения и его регуляция	285
Нарушения метаболизма в мышечной ткани	288
Раздел 17. Биохимия нервной ткани (Н. П. Раменская)	289
Особенности химического состава нервной ткани	289
Белки нервной ткани	289
Особенности азотистого обмена в нервной ткани	291
Источники глутамата	291
Образование аммиака в нервной ткани	292
Обезвреживание аммиака в ЦНС	293
Обмен липидов в нервной ткани	293
Особенности энергетического обмена головного мозга	294
Медиаторы ЦНС	295

Раздел 18. Биохимия соединительной ткани (И. В. Вольхина, Л. А. Данилова) . . .	296
Клеточный состав соединительной ткани	296
Структура внеклеточного матрикса	297
Коллаген, эластин	298
Катаболизм коллагена	301
Гликопротеины и протеогликаны	302
Неколлагеновые структурные гликопротеины	304
Раздел 19. Ферменты (Н. П. Раменская)	306
Особенности ферментов как биокатализаторов	306
Химическая природа и строение ферментов	306
Классификация и номенклатура ферментов	307
Кинетика ферментативных реакций	308
Механизм ферментативного катализа	308
Специфичность действия ферментов	314
Модели взаимодействия фермента с субстратом	315
Изоферменты	315
Единицы ферментативной активности	316
Регуляция активности ферментов	316
Контрольные вопросы (задачи)	318
Ответы	323
Литература	332

УСЛОВНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

2,3-БФГ	— 2,3-бисфосфоглицерат
СО	— окись углерода (угарный газ)
dAMФ	— дезоксиаденозин-монофосфат
dTMФ	— дезокситимидин-монофосфат
dTTФ	— дезокситимидинтрифосфат
dЦМФ	— дезоксицитидин-монофосфат
IQ	— интеллектуальный индекс
GLUT (ГЛЮТ)	— глюкозные транспортеры
H ₂ БП	— дигидробиоптерин
H ₄ БП	— тетрагидробиоптерин
Hb	— гемоглобин
HbA (adult)	— гемоглобин взрослого человека
HbA _{1c}	— гликированный гемоглобин
HbCO	— карбоксигемоглобин
HbF	— фетальный гемоглобин
HbS	— аномальный гемоглобин S
HCl	— соляная кислота
Hр	— гаптоглобин
Ht	— гематокрит
K _m	— константа Михаэлиса
MetHb	— метгемоглобин
pI (ИЭТ)	— изоэлектрическая точка
Rh	— резус-фактор
SAM	— S-аденозилметионин
SAH (SAG)	— S-аденозилгомоцистеин
V	— скорость
V _{max}	— максимальная скорость
A	— актин
АД	— артериальное давление
АДГ	— вазопрессин (антидиуретический гормон)
АДФ	— аденозиндифосфат
АЗТ	— азидотимидин
АКТГ	— адренокортикотропный гормон
АЛК (δ-АЛК)	— аминоклеветиновая кислота
АЛТ	— аланинаминотрансфераза
АМФ	— аденозинмонофосфат
АПБ (HS-АПБ)	— ацилпереносящий белок
АПФ	— ангиотензинпревращающий фермент
АРС-аза	— аминоксил тРНК-синтетаза
АСТ	— аспартатаминотрансфераза
АТФ	— аденозинтрифосфат
Ацетил-КоА	— ацетилкоэнзим А
АФК	— активные формы кислорода
БДГ	— билирубиндиглюкуронид
БМГ	— билирубинмоноглюкуронид
БНГ	— болезни накопления гликогена

БОФ	— белки острой фазы
БТШ	— белки теплового шока
ВИЧ	— вирус иммунодефицита человека
ВКМ (МКМ)	— внеклеточный (межклеточный) матрикс соединительной ткани
ГАГ	— гликозаминогликаны
ГАМК	— γ -аминомасляная кислота
ГГТ	— гамма-глутамилтрансфераза
ГДФ	— гуанозиндифосфат
ГМГ-КоА	— β -гидрокси- β -метилглутарил-КоА
ГМФ	— гуанозинмонофосфат
ГОТ (СГОТ)	— сывороточная глутамат-оксалоацетат-трансфераза
ГП	— гликопротеины
ГПТ (СГПТ)	— сывороточная глутамат-пируват-трансфераза
ГТФ	— гуанозинтрифосфат
ГФРТ	— гипоксантин-фосфорибозил-трансфераза
ГЭБ	— гематоэнцефалический барьер
ДАГ (ДГ)	— диацилглицерин
ДАО	— диаминооксидаза
ДАФ	— диоксиацетонфосфат
ДИТ	— дийодтирозин
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота
ДНП	— дезоксирибонуклеопротеины
ДОФА	— диоксифенилаланин
ЖК	— жирные кислоты
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт
ИМФ	— инозинмонофосфат
ИТФ	— инозитол-1,4,5-трифосфат
ИЭТ	— изоэлектрическая точка
КАТФ	— карнитинацилтрансфераза
КЗП	— кальмодулин-зависимая протеинкиназа
КОС	— кислотно-основное состояние
КПП	— конечные продукты гликирования
КПД	— коэффициент полезного действия
КПП	— карбоксиполипептидаза
КТ	— кетоновые тела
КФ	— классификация ферментов
КФК	— креатинфосфокиназа
КФС	— карбамоилфосфатсинтетаза
ЛДГ	— лактатдегидрогеназа
ЛП	— липопротеины
ЛПВП	— липопротеины высокой плотности
ЛПНП	— липопротеины низкой плотности
ЛПОНП	— липопротеины очень низкой плотности
ЛТГ	— лактотропный гормон (пролактин)
ЛХАТ	— лецитин-холестерин-ацилтрансфераза
М	— миозин
МАГ (МГ)	— моноацилглицерин
МАО	— моноаминоксидаза

МИТ	—	монойодтирозин
МКМ (ВКМ)	—	межклеточный (внеклеточный) матрикс
мРНК	—	матричная РНК
МСГ	—	меланоцитстимулирующие гормоны (меланотропины)
НАД	—	никотинамидадениндинуклеотид
НАДФ	—	никотинамидадениндинуклеотидфосфат
НМФ	—	нуклеозидмонофосфат
НСБ	—	нейроспецифические белки
НТФ	—	нуклеозидтрифосфат
НФ	—	нейрофизины
ОМФ	—	оротидин-5'-монофосфат
ПАО	—	полиаминооксидаза
ПБГ	—	порфибилиноген
ПВК	—	пировиноградная кислота
ПГ	—	протеогликаны
ПДГ	—	пируватдегидрогеназный комплекс
ПОЛ	—	перекисное окисление липидов
ППВ	—	почечный порог выведения
проКПП А и В	—	прокарбоксиполипептидазы А и В
ПТТГ	—	пероральный тест на толерантность к глюкозе
ПФ	—	пиридоксальфосфат
ПФП	—	пентозофосфатный путь
ПФЦ (ПФП)	—	пентозофосфатный цикл (путь) распада глюкозы
ПЦР	—	полимеразно-цепная реакция
РНК	—	рибонуклеиновая кислота
РНП	—	рибонуклеопротеины
рРНК	—	рибосомальные РНК
РСБ	—	ретинол-связывающий белок
РЭС	—	ретикулоэндотелиальная система
СГП	—	собственно гликопротеины
СД	—	сахарный диабет
СЖК	—	свободные жирные кислоты
СКФ	—	скорость клубочковой фильтрации
СР	—	саркоплазматический ретикулум
СТГ	—	соматотропный гормон
T ₃	—	трийодтиронин
T ₄	—	тетрайодтиронин (тироксин)
ТАГ (ТГ)	—	триацилглицерин
ТГФК	—	тетрагидрофолиевая кислота
ТЕ	—	титрационные единицы
ТМ	—	тропомиозин
ТМФ	—	тимидинмонофосфат
Тн	—	тропонин
ТПФ (ТДФ)	—	тиаминпирофосфат (тиаминдифосфат)
тРНК	—	транспортные РНК
ТТГ	—	тиреотропный гормон
ТТФ	—	тиаминтрифосфат
УДФ	—	уридиндифосфат

УДФГК	— уридиндифосфоглюкуроновая кислота
УМФ	— уридин-5'-монофосфат
УТФ	— уридинтрифосфат
УФО	— ультрафиолетовое облучение
ФАД	— флавинаденидинуклеотид
ФАФС	— фосфоаденозинфосфосульфат
ФГА	— фосфоглицериновый альдегид (глицеральдегид-3-фосфат)
ФЕП (ФЕПВК)	— фосфоенолпирувиноградная кислота
ФЛ	— фосфолипиды
ФМН	— флавинмоноклеотид
Ф _н (P _i)	— фосфат неорганический
ФРН	— фактор роста нервов
ФРПФ	— фосфорибозилпирофосфат
ФСГ	— фолликулостимулирующий гормон
ФФК	— фосфофруктокиназа
ФФ _н (PP _i)	— пирофосфат
ФХ	— фосфатидилхолин
ХМ	— хиломикроны
ХС	— холестерин (ол)
ХТ	— химотрипсиноген
ХЭ	— холинэстераза
цАМФ	— циклический аденозинмонофосфат
цГМФ	— циклический гуанозинмонофосфат
ЦДФ	— цитидиндифосфат
ЦМФ	— цитидинмонофосфат
ЦНС	— центральная нервная система
ЦПЭ	— цепь переноса электронов
ЦТК	— цикл трикарбоновых кислот (цикл Кребса)
ЦТФ	— цитидинтрифосфат
ЩУК	— щавелевоуксусная кислота
ЭПС (ЭПР)	— эндоплазматическая сеть (эндоплазматический ретикулум)
SAM	— S-аденозилметионин

ВВЕДЕНИЕ

Данный учебник представляет основные концепции биологической химии для студентов, аспирантов, врачей различных специализаций. Возможность осуществления данной задачи основана на многолетнем опыте преподавания этой дисциплины коллективом преподавателей кафедры биологической химии Санкт-Петербургского государственного педиатрического университета. На первое место при изложении общих понятий биохимии была поставлена цель — доступность в усвоении основных биохимических процессов и биохимической терминологии. В связи с этим текст учебника представлен в наиболее понятной для усвоения материала форме. Кроме того, практически в каждом разделе учебника показана связь биохимии с медициной. В большинстве разделов даны описания заболеваний, возникающих в связи с нарушением метаболизма.

Отличительной чертой учебника является возрастной аспект. Представлены нормативные биохимические показатели, наиболее часто используемые в диагностике заболеваний как у взрослых лиц, так и у детей с момента рождения и до достижения совершеннолетия.

Подробно излагается гетерогенная система гемоглобина. Его структура, функции, смена типов гемоглобина в онтогенезе. Описаны заболевания, связанные с нарушением структуры гемоглобина — гемоглобинопатии. Посттрансляционные модификации белков показаны на примере гликированных гемоглобинов, определение которых важно в диагностике не только сахарного диабета, но и других заболеваний.

В учебнике даны принятые в биохимии условные сокращения (аббревиатуры). В приложении предложены ситуационные задачи. Изложенный материал соответствует федеральным государственным образовательным стандартам биохимии ФГОС ВО.

Раздел 1

СТРУКТУРА, СВОЙСТВА АМИНОКИСЛОТ И БЕЛКОВ

Аминокислоты

Аминокислоты — это органические соединения, содержащие в своем составе одновременно кислотную и аминогруппы.

Протеиногенные аминокислоты — это аминокислоты, которые кодируются генетическим кодом и включаются в белки в процессе их синтеза. По химическому строению все протеиногенные аминокислоты являются производными карбоновых кислот, в которых C^α -атом водорода замещен на аминогруппу.

Все многообразие белков построено из 20 протеиногенных аминокислот.

Протеиногенные аминокислоты узнаются специфическими ферментами — аминоацил-транспортными РНК-синтетазами, имеющими абсолютную субстратную специфичность по отношению к двум субстратам (аминокислоте и транспортной рибонуклеиновой кислоте с антикодоном). Универсальным генетическим кодом кодируются 20 аминокислот.

Функции аминокислот

1. Являются мономерами для синтеза белков.
2. Служат донорами азота для синтеза всех азотсодержащих небелковых соединений, в том числе нуклеотидов, гема, креатина, биогенных аминов, холина и др.
3. Являются практически единственным источником серы, используемой для синтеза всех серосодержащих соединений: гликолипидов, гликопротеинов, фосфоаденозинфосфосульфата (ФАФС) — активной формы серной кислоты, необходимой для обезвреживания токсичных продуктов и ксенобиотиков в печени.
4. Используются для синтеза углеводов и липидов.
5. Выполняют энергетическую функцию. При катаболизме аминокислот освобождается 16,8 кДж/энергии, как и при окислении глюкозы, что обеспечивает 10 % суточной потребности в энергии.
6. Отдельные аминокислоты выполняют специфические функции (табл. 1).

Таблица 1

Специфические функции отдельных аминокислот

Аминокислота	Биологическая роль
Глицин	Нейромедиатор, оказывает тормозящее действие на нейроны
Цистеин	Антиоксидант. Предшественник глутатиона. При окислении образует цистин, дисульфидные мостики, стабилизирующие третичную структуру белков

Окончание табл. 1

Аминокислота	Биологическая роль
Метионин	Донор метильных групп при синтезе адреналина, холина, креатина и др. Является липотропным фактором
Фенилаланин	Предшественник тирозина, биогенного амина фенилэтиламина
Тирозин	Предшественник диоксифенилаланина (ДОФА), катехоламинов (дофамина, адреналина, норадреналина), тиреоидных гормонов (тиронинов), меланина
Триптофан	Предшественник триптамина, серотонина, мелатонина, кофактора никотинамидадениндинуклеотида (НАД ⁺)
Лизин	Предшественник карнитина
Аргинин	Предшественник оксида азота, креатина
Гистидин	Предшественник гистамина
Аспарагиновая кислота	Нейромедиатор центральной нервной системы. Метаболит орнитинового цикла, метаболит цикла трикарбоновых кислот
Аспарагин	Синтез N-связанных гликопротеидов
Глутаминовая кислота	Возбуждающий нейромедиатор. Предшественник γ -аминомасляной кислоты (ГАМК), тормозящего медиатора
Глутамин	Транспортная нетоксичная форма аммиака

Кроме протеиногенных аминокислот важную роль в обмене веществ играют и некоторые непротеиногенные аминокислоты, например орнитин (α , δ -диаминовалериановая кислота) и цитруллин (α -амино- δ -карбамидовалериановая кислота), принимающие участие в цикле синтеза мочевины; γ -аминомасляная кислота — продукт α -декарбоксилирования глутаминовой кислоты, тормозной нейромедиатор, в качестве фармакологического препарата использующийся при лечении эпилепсии; β -аланин — структурный компонент важного кофактора реакций ацилирования HS-коэнзима А.

Номенклатура аминокислот

Для названий аминокислот используют 3 типа номенклатуры — тривиальную, рациональную и систематическую номенклатуру IUPAC (табл. 2).

Тривиальные названия произошли в основном от исходных материалов, из которых они были впервые выделены; например, аспарагин (от лат. *asparagus* — спаржа), глутамин и глутаминовая кислота (от нем. *das gluten* — клейковина), серин (от греч. *seros* — шелковичный червь, из шелка). Другие названия связаны с методами выделения: триптофан выделен при расщеплении белка трипсином, аргинин (от лат. *argentum* — серебро) впервые был получен в виде серебряной соли.

Названия аминокислот по **рациональной номенклатуре** получают, добавляя приставку **амино-** к тривиальному названию карбоновой кислоты с указанием положения аминогруппы по отношению к карбоксильной греческой буквой (α , β , γ , δ). Большинство протеиногенных аминокислот являются производными короткоцепочечных насыщенных карбоновых кислот C2—C6.

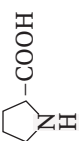
Таблица 2

Номенклатура аминокислот

Типы номенклатур				
Аминокислота	Тривиальное название	Рациональное название	Систематическое название IUPAC	
Производные этановой кислоты				
$\text{H}-\underset{\text{NH}_2}{\text{CH}}-\text{COOH}$	Глицин (гликокол)	α -аминоуксусная кислота	2-аминоэтановая кислота	
Производные пропановой кислоты				
$\text{CH}_3-\underset{\text{NH}_2}{\text{CH}}-\text{COOH}$	Аланин	α -аминопропионовая кислота	2-аминопропановая кислота	
$\text{HO}-\text{CH}_2-\underset{\text{NH}_2}{\text{CH}}-\text{COOH}$	Серин	α -амино- β -окси-пропионовая кислота	2-амино-3-гидрокси-пропановая кислота	
$\text{HS}-\text{CH}_2-\underset{\text{NH}_2}{\text{CH}}-\text{COOH}$	Цистеин	α -амино- β -тио-пропионовая кислота	2-амино-3-меркапто-пропановая кислота	
$\text{C}_6\text{H}_5-\underset{\text{NH}_2}{\text{CH}_2}-\text{CH}-\text{COOH}$	Фенилаланин	α -амино- β -фенил-пропионовая кислота	2-амино-3-фенил-пропановая кислота	
$\text{HO}-\text{C}_6\text{H}_4-\underset{\text{NH}_2}{\text{CH}_2}-\text{CH}-\text{COOH}$	Тирозин	α -амино- β -окси-фенилпропионовая кислота	2-амино-3-(4-гидроксифенил)-пропановая кислота	
$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-\underset{\text{NH}_2}{\text{CH}}-\text{COOH}$	Триптофан	α -амино- β -индоллил-пропионовая кислота	2-амино-3-индоллил-пропановая кислота	
$\text{N}^+-\text{CH}_2-\underset{\text{NH}_2}{\text{CH}}-\text{COOH}$	Гистидин	α -амино- β -имидазол-пропионовая кислота	2-амино-3-(1H-имидазол-4-ил)-пропановая кислота	

Окончание табл. 2

Аминокислота	Тривиальное название	Рациональное название	Систематическое название IUPAC
<i>Производные бутановой (масляной) кислоты</i>			
$\text{CH}_3-\text{CH}-\text{CH}-\text{COOH}$ $\text{CH}_3 \text{ NH}_2$	Валин	α -амино- β -метил-масляная кислота	2-амино-3-метил-бутановая кислота
$\text{CH}_3-\text{CH}-\text{CH}-\text{COOH}$ OH NH_2	Треонин	α -амино- β -окси-масляная кислота	2-амино-3-гидроксибутановая кислота
$\text{CH}_3-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{COOH}$ NH_2	Метионин	α -амино- β -метилтио-масляная кислота	2-амино-4- (метилтио) -бутановая кислота
<i>Производные пентановой кислоты</i>			
$\text{CH}_3-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{COOH}$ $\text{CH}_3 \text{ NH}_2$	Лейцин	α -амино-изокапроновая кислота	2-амино-4-метил-пентановая кислота
$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}-\text{COOH}$ $\text{CH}_3 \text{ NH}_2$	Изолейцин	α -амино- β -метил-валериановая кислота	2-амино-3-метил-пентановая кислота
$\text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}-\text{COOH}$ NH	Аргинин	α -амино- δ -гуанидил- π -валериановая кислота	2-амино-5- (диаминометилденамино) пентановая кислота
<i>Производные гексановой кислоты</i>			
$\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_4-\text{CH}-\text{COOH}$ NH_2	Лизин	α , ϵ -диаминокапроновая кислота	2,6-диаминогексановая кислота
<i>Производные других карбоновых кислот</i>			
$\text{HOOC}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{COOH}$ NH_2	Аспарагиновая кислота	α -аминоянтарная кислота	2-аминобутандиовая кислота

$\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_2-\underset{\text{NH}_2}{\text{CH}}-\text{COOH}$	Глутаминовая кислота	α -аминоглутаровая кислота	2-аминопентандиовая кислота
$\text{H}_2\text{N}-\underset{\text{O}}{\overset{\parallel}{\text{C}}}-\underset{\text{NH}_2}{\text{CH}}-\text{COOH}$	Аспарагин	β -амид аспарагиновой кислоты	2-аминобутанамид-4-овая кислота
$\text{H}_2\text{N}-\underset{\text{O}}{\overset{\parallel}{\text{C}}}-\underset{\text{NH}_2}{\text{CH}}-(\text{CH}_2)_2-\text{COOH}$	Глутамин	γ -амидглутаминовой кислоты	2-минопентанамид-5-овая кислота
	Пролин	Пирролидин- α -карбоновая кислота	Пирролидин-2-карбоновая кислота

Но тривиальные названия аминокислот не дают представления о строении карбоновой кислоты и радикала, их необходимо знать.

Систематическая номенклатура IUPAC предполагает однозначное соответствие названия структуре соединения. Названия аминокислот производят из названия кислоты с приставкой *амино-*; положение аминокислотной группы указывается цифрой.

Чтобы дать систематические названия аминокислотам, необходимо выполнить следующее:

1. Найти главную углеродную цепь — это самая длинная цепь атомов углерода, включающая атом углерода карбонильной группы.

2. Пронумеровать атомы углерода в главной цепи, начиная с атома углерода карбоксильной группы.

3. Указать номер атома углерода в главной цепи, соединенного со второй обязательной функциональной группой — аминокислотной, и назвать ее.

4. Если имеются другие заместители, то указать номер атома углерода в главной цепи, у которого есть заместитель, и дать название заместителю. Если заместителей несколько, расположить их по алфавиту. Перед названием одинаковых заместителей указать номер атома углерода, с которым они связаны, используя умножающие приставки (*ди-*, *три-*).

5. В конце названия добавить суффикс «-овая» и слово «кислота».

Обозначения аминокислот. Протеиногенные аминокислоты имеют трехбуквенное и однобуквенное обозначение на латинице. В русскоязычной литературе используют и трехбуквенные обозначения в кириллице. Однобуквенные обозначения используют исключительно для написания последовательностей аминокислот, пептидов и белков.

Особенности строения протеиногенных аминокислот

1. Протеиногенными аминокислотами являются только α -аминокислоты (рис. 1).

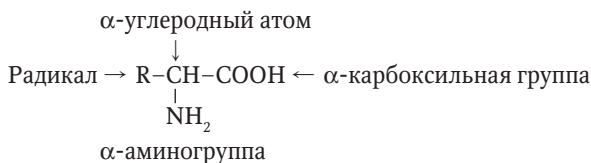


Рис. 1. Строение α -аминокислоты

Фрагмент этой структуры, содержащий C_α -углеродный атом, связанный с амино- и карбоксильными группами, является одинаковым для всех протеиногенных аминокислот, кроме пролина. **Радикал (R)** — заместитель одного атома водорода у C_α -углеродного атома — является абсолютно индивидуальным для каждой аминокислоты.

2. Все протеиногенные аминокислоты относятся к L-ряду, то есть α -аминогруппа расположена слева от хирального атома C^* (рис. 2).

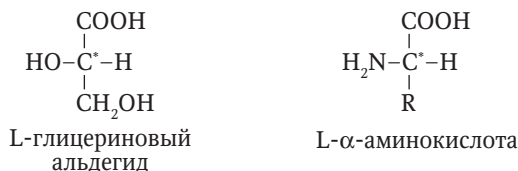


Рис. 2. Строение L-α-аминокислоты

Общие химические свойства аминокислот

1. Кисотно-основные свойства.
2. Образование пептидной связи.
3. Реакции аминокислот, характерные для α-карбоксильной группы.
4. Реакции аминокислот, характерные для α-аминогруппы.

Кисотно-основные свойства аминокислот. Аминокислоты являются **амфотерными** соединениями, то есть вступают в реакцию и с кислотой и со щелочью, что обусловлено наличием в составе молекулы одновременно кислотной (–COOH) и основной (–NH₂) групп. В кристаллическом состоянии они существуют в виде внутренних солей (биполярных ионов, цвиттер-ионов), образующихся в результате внутримолекулярного переноса протона от кислотной карбоксильной группы к основной аминогруппе (рис. 3).

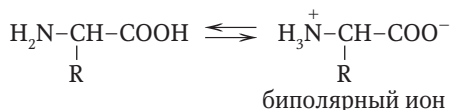


Рис. 3. Образование биполярного иона

Ионное строение аминокислот подтверждается их физическими свойствами. Аминокислоты — нелетучие кристаллические вещества с высокими температурами плавления. Они нерастворимы в неполярных органических растворителях и растворимы в воде.

В водном растворе α-аминокислота существует в виде равновесной смеси биполярного иона, катионной и анионной форм молекулы (рис. 4).

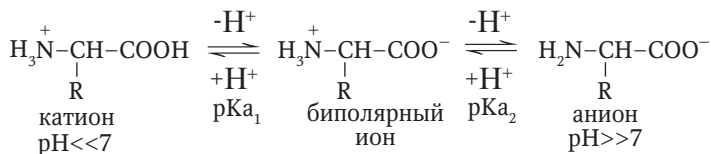
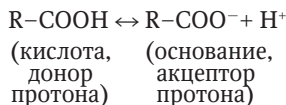
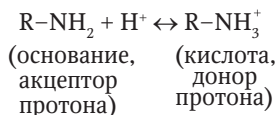


Рис. 4. Образование катионной и анионной форм аминокислоты

По теории кислот и оснований Бренстеда, кислотами являются все вещества, способные отдать протон, а основаниями — все те, которые способны его связать. В водном растворе COOH-группа проявляет свойства кислоты, являясь донором протона и превращается в сопряженное основание –COO[–] (акцептор протона).



Аминогруппа проявляет свойства основания, акцептирует протон и превращается в сопряженную кислоту NH_3^+



Изображение α -аминокислот в неионизованном виде используется исключительно для удобства их написания и не соответствует реальному состоянию аминокислот в растворах.

Положение равновесия определяет pH среды. Общим для всех α -аминокислот является преобладание катионных форм в сильноокислой среде ($\text{pH} = 1-2$) и анионных — в сильнощелочной среде ($\text{pH} = 13-14$).

Соотношение различных форм α -аминокислот в водном растворе при определенных значениях pH зависит от строения радикала, наличия в нем дополнительных функциональных групп, обладающих основными или кислотными свойствами.

При определенном значении pH, индивидуальном для каждой кислоты, она существует преимущественно в виде биполярного иона. Это значение pH называют **изоэлектрической точкой** (pI или ИЭТ)

В ИЭТ аминокислота не имеет суммарного заряда, не передвигается в электрическом поле.

Нейтральные аминокислоты не содержат в радикале дополнительных кислотных или основных центров, способных к ионизации в водной среде (рис. 5).

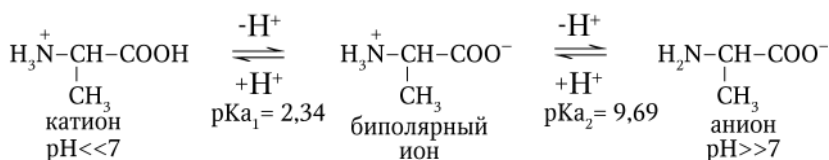


Рис. 5. Биполярный ион аланина

Изоэлектрическая точка у нейтральных аминокислот лежит в интервале 5,5—6,3.

Основные аминокислоты лизин, гистидин и аргинин содержат в радикале дополнительную основную группу, аминогруппу, имидазольную и гуанидиновую группу соответственно. Изоэлектрическая точка этих аминокислот лежит в области pH выше 7.

Кислые аминокислоты аспарагиновая и глутаминовая содержат в радикале дополнительную карбоксильную группу. Изоэлектрическая точка этих аминокислот лежит в области pH значительно ниже 7.

Образование пептидной связи. Аминогруппа может взаимодействовать с карбоксильной группой с образованием амидов. По своей химической природе пептидная связь — это амидная связь. C-N связь в амидах имеет частично двой-

ной характер за счет взаимодействия неподеленной электронной пары азота с вакантной 2p-орбиталью карбонильной группы.

При построении пептидов необходимо учитывать:

1. Пептидная связь образуется только α-амино- и α-карбоксильными группами аминокислот (за исключением глутатиона).
2. Каждый пептид имеет N-конец (содержит свободную аминогруппу) и C-конец (содержит свободную карбоксильную группу).
3. Написание и наименование пептидов начинается с N-конца.
4. При наименовании пептида его рассматривают как производное C-концевого остатка. В названиях пептидов все входящие в него аминокислоты приобретают окончание «-ил», кроме C-концевой. Например, **аспартил-лизил-цистеин** (рис. 6).

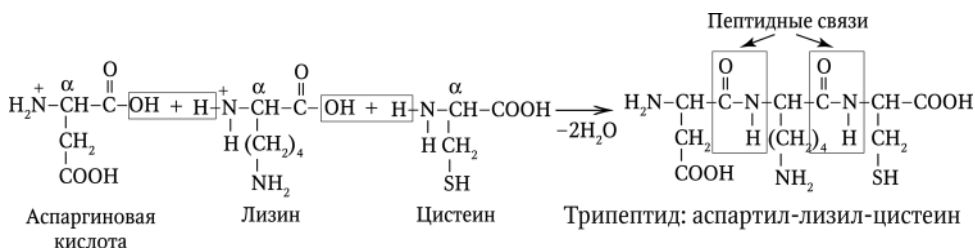
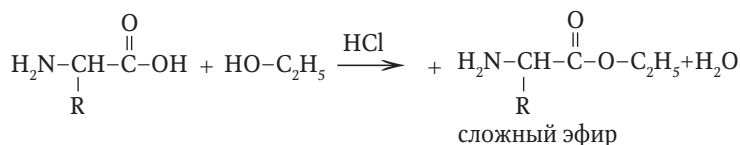


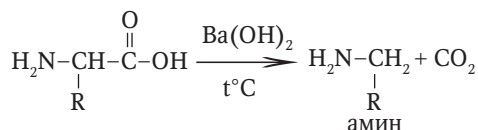
Рис. 6. Образование пептидной связи

Реакции аминокислот, характерные для α-карбоксильной группы:

1. Реакция этерификации (образование сложных эфиров)

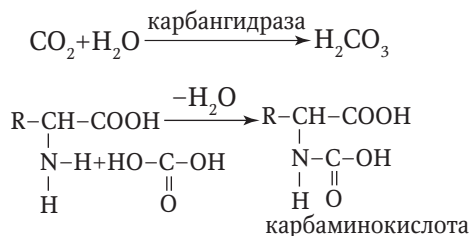


2. Реакция декарбосилирования



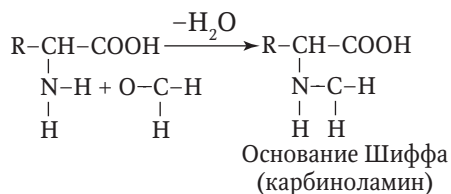
Реакции аминокислот, характерные для α-аминогруппы:

1. Реакция с углекислотой

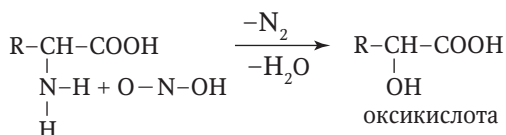


Присоединение углекислого газа к молекуле гемоглобина приводит к образованию карбгемоглобина или карбаминогемоглобина.

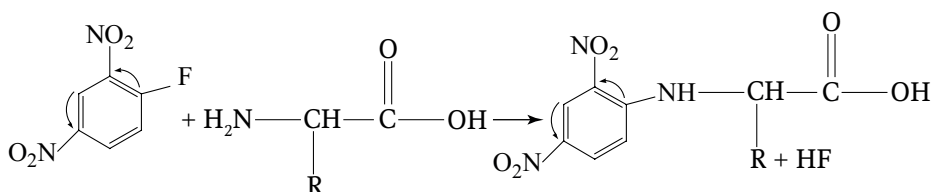
2. Реакция с формальдегидом



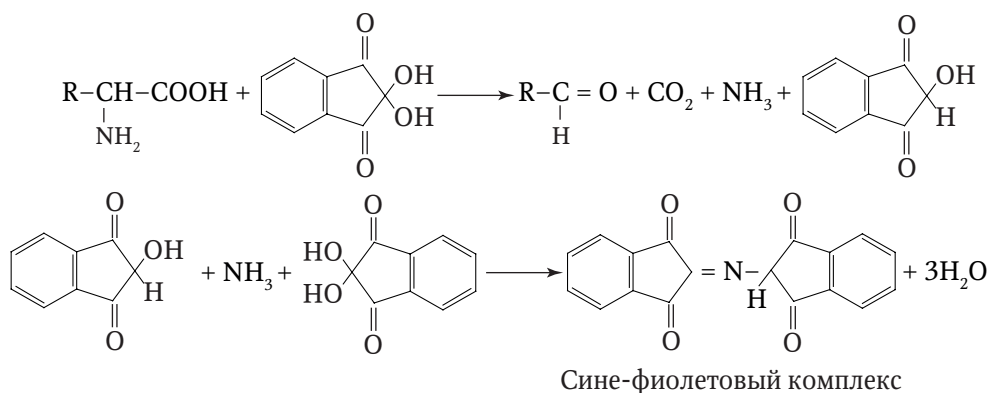
3. Реакция с азотистой кислотой



4. Реакция с динитрофторбензолом



5. Реакция с нингидрином



Стереизомерия аминокислот

Все протеиногенные аминокислоты, кроме глицина, содержат при α-углеродном атоме 4 различных заместителя (–H, –COOH, –NH₂, –R) и поэтому являются асимметричными. В зависимости от взаимного расположения 4 заместителей они могут существовать в виде пары стереоизомеров, представляющих собой зеркальные отражения друг друга, не совмещаемые в пространстве (см. рис. 2). Классической иллюстрацией таких стереоизомеров могут служить ладони, име-

ющие одинаковую структуру, но различную пространственную ориентацию. Они отличаются друг от друга, как предмет от своего зеркального отражения. Такие соединения получили название **хиральных** (от греч. «хир» — рука). Оптические изомеры называют **энантиомерами** (или иногда энантиоморфами).

Как и все ассиметричные молекулы, протеиногенные аминокислоты **обладают оптической активностью**. Оптически чистой является аминокислота, все молекулы которой представлены только одним стереоизомером. Природные белки состоят только из L-изомеров аминокислот, а так как биологические катализаторы ферменты обладают стереоспецифичностью, D-аминокислоты организмом не усваиваются. В отличие от обычных химических реакций, в которых преимущественно образуются рацемические смеси стереоизомеров, в реакции биосинтеза в клетках образуются только L-изомеры аминокислот и их производных.

Характерной особенностью аминокислот является их способность к рацемизации.

Рацемизация — это превращение оптически чистого активного вещества в смесь одинаковых количеств стереоизомеров, то есть из оптически чистой L-аминокислоты образуются равные количества L- и D-изомера.

Степень рацемизации оценивается по изменению значения удельного вращения. Оптически чистые L- или D-аминокислоты могут за длительный срок самопроизвольно и неферментативно превращаться в смесь L- и D-изомеров. Значительное увеличение скорости рацемизации наблюдается при повышении температуры, действии кислот, щелочей, свободных радикалов. Механизм рацемизации следующий: при отрыве одного из трех заместителей от ассиметричного атома углерода или атома водорода под влиянием кислот, щелочей, температуры образуется плоский карбкатион, хиральность утрачивается. Последующее присоединение этого же заместителя происходит равновероятно с обеих сторон плоскости карбкатиона, что приводит к образованию рацематов.

Рацемизация аминокислот приводит к снижению их биологической ценности, так как нашему организму необходимы только L-аминокислоты.

Классификации аминокислот

Существуют различные классификации аминокислот, основанные на том или ином их качестве.

1. По положению аминогруппы по отношению к карбоксильной группе: α-аминокислоты, β-аминокислоты (рис. 7) и т. д.

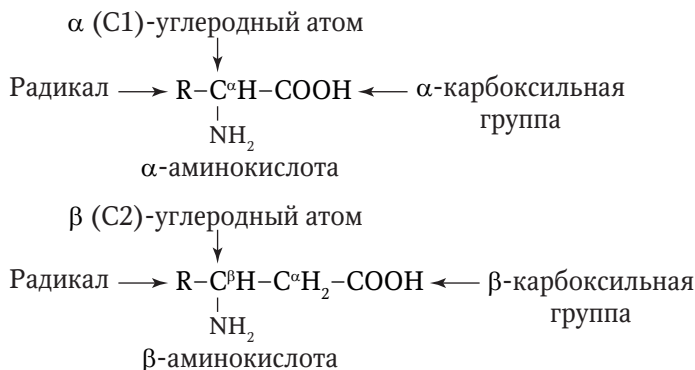


Рис. 7. Формулы α- и β-аминокислот

Протеиногенными являются только α -аминокислоты. Природной β -аминокислотой является β -аланин, $\text{NH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—COOH}$, который входит в состав пантотеновой кислоты, кофермента А, являющегося переносчиком ацильных групп в реакциях катаболизма и анаболизма. Кроме того, β -аланин входит в состав гистидинсодержащих дипептидов ансерина и карнозина, принимающих участие в мышечном сокращении.

2. По относительной конфигурации: L- и D-аминокислоты. Все протеиногенные аминокислоты относятся к L-ряду.

3. По строению бокового радикала: алифатические, гетероциклические, ароматические, серосодержащие, окси(гидроксид) аминокислоты, содержащие в боковом радикале дополнительные аминогруппы — диаминомонокарбоновые аминокислоты или карбоксильную группу — моноаминодикарбоновые аминокислоты и их амиды.

Строение и свойства боковых радикалов аминокислот имеют определяющее значение в стереохимии белков и многих специальных функциях белков, при этом важны их полярность, наличие в них функциональных групп и способность к ионизации.

К **алифатическим аминокислотам** относятся аминокислоты, боковой радикал которых представлен исключительно насыщенной линейной или разветвленной углеводородной цепью. Алифатическими являются 5 аминокислот: глицин, аланин, лейцин, изолейцин, валин.

Глицин, благодаря тому что его размеры наименьшие из всех аминокислот, может занимать в трехмерной структуре белка такие места, которые недоступны остальным аминокислотам. Аланин, валин и лейцин стабилизируют α -спираль. Изолейцин ее дестабилизирует из-за стерических ограничений. Боковые радикалы алифатических аминокислот гидрофобны и располагаются преимущественно внутри белковой глобулы.

К **гетероциклическим аминокислотам** являются 3 аминокислоты: пролин, триптофан и гистидин, радикалы которых имеют цикл, содержащий гетероатом азота.

Пролин является единственной протеиногенной **иминокислотой**, содержит только вторичную аминогруппу —NH— в составе пирролидинового кольца. Наличие пролина в полипептидной цепи всегда прерывает α -спираль, в ней появляется точка излома, так как атом азота зафиксирован в составе пирролидинового кольца и не способен к образованию водородной связи, фиксирующей α -спираль.

Гистидину принадлежит уникальная роль в ферментативном катализе, рК (константа диссоциации кислоты) имидазольной группы такова, что при $\text{pH} = 7$ может попеременно выступать в роли кислотного или основного катализатора.

Ароматических аминокислот три: фенилаланин, тирозин, триптофан. В их боковом радикале имеются ароматические кольца — бензольное — у фенилаланина и тирозина, индольное — у триптофана.

Ароматические и гетероциклические α -аминокислоты построены по одному принципу, бензольные и гетероциклические кольца отделены от общего фрагмента метиленовой группой $\text{—CH}_2\text{—}$. Разделяющее метиленовое звено важно при формировании пространственной структуры белка, за счет метиленовой группы возрастает возможность вращения плоских циклических систем и снижаются пространственные затруднения при их размещении.

К **серосодержащим аминокислотам** относятся метионин и цистеин. Они являются единственным источником серы в организме. SH-группа цистеина легко окисляется с образованием цистина. Дисульфидные цистиновые мостики, образующиеся в ходе посттрансляционной модификации белков, стабилизируют третичную структуру белков. Кроме того, сульфгидрильные группы цистеина являются донорами атомов водорода в окислительно-восстановительных реакциях, например в составе трипептида глутатиона (γ -глутамил-цистеил-глицина) — кофактора глутатионпероксидазы в реакциях разрушения перекиси водорода.

Метильная группа радикала метионина используется в реакциях метилирования при синтезе холина, адреналина, креатина, фосфолипидов. Универсальным донором метильных групп является активная форма метионина S-аденозилметионин (SAM).

К **окси (гидрокси) аминокислотам** относятся 2 алифатические аминокислоты (серин и треонин) и 1 ароматическая (тирозин). У них в боковых углеводородных радикалах один из атомов водорода замещен на гидроксильную группу.

Гидроксильные группы алифатических аминокислот серина и треонина являются полярными, но не способными к ионизации и приобретению заряда. В составе белка они могут располагаться как на поверхности, так и внутри белковой молекулы и образуют водородные связи с другими полярными группами. Гидроксильная группа тирозина является ионогенной, в щелочных условиях ($\text{pH} > 10,1$) диссоциирует. Первичная спиртовая группа серина является хорошим нуклеофилом и участвует в ферментативном катализе в составе ферментов сериновых протеаз. Вторичная спиртовая группа треонина тоже является нуклеофилом, однако данные о ее каталитической роли отсутствуют. Гидроксильная группа серина используется также для регуляции активности ключевых ферментов метаболизма, таких как фосфоорилаза и гликогенсинтетаза и других, активность которых зависит от фосфорилирования определенных остатков серина.

У **диаминомонокарбоновых аминокислот** в боковой цепи имеется дополнительная основная группа. У лизина это дополнительная аминогруппа, у аргинина основным характером обладает гуанидиновая группа, у гистидина — имидазольное кольцо.

Моноаминодикарбоновые аминокислоты — это аспарагиновая и глутаминовая кислоты, они содержат в своем радикале дополнительную карбоксильную группу.

Боковые группировки диаминомонокарбоновых и моноаминодикарбоновых аминокислот способны к ионизации и приобретению заряда в зависимости от pH раствора. Заряженные группы основных и кислых аминокислот важны для стабилизации специфической конформации белка путем образования ионных связей между положительно и отрицательно заряженными группами. В белках ионогенные группы этих аминокислот располагаются на поверхности молекулы и обуславливают электростатические (ионные) взаимодействия. Аминокислоты с положительно и отрицательно заряженными радикалами могут участвовать в формировании систем «переноса заряда», которые при ферментативном катализе обеспечивают перенос заряда на значительные расстояния.

Амиды дикарбоновых кислот — это аспарагин и глутамин. Аспарагин является амидом аспарагиновой кислоты по β -карбоксильной группе, глутамин — это амид глутаминовой кислоты по γ -карбоксильной группе.

Радикалы аспарагина и глутамина не ионогенны. В белковой молекуле они могут располагаться как на поверхности, так и внутри глобулы. Участвуют в обра-

зовании водородных связей с другими полярными группами и водой. За счет синтеза глутамина и аспарагина происходит локальное обезвреживание аммиака, высокотоксичный аммиак связывается с γ -карбоксильной группой глутаминовой кислоты с образованием нетоксичного глутамина. В организме животных глутамин является транспортной формой аммиака в нетоксичной форме, у растений ту же роль играет аспарагин.

4. По полярности бокового радикала.

Данная классификация аминокислот (табл. 3) основана на полярности радикалов (R-групп) и определяет их способность к взаимодействию с водой при физиологических значениях pH (близких к pH = 7,0). По полярности боковой цепи различают **неполярные** и **полярные** аминокислоты.

Таблица 3

Классификация аминокислот по полярности радикалов

Полярные (с гидрофильным радикалом)			Неполярные (с гидрофобным радикалом)
положительно- заряженные	отрицательно заряженные	нейтральные	
1. Лизин 2. Аргинин 3. Гистидин	1. Аспарагиновая кислота 2. Глутаминовая кислота	1. Глицин 2. Серин 3. Треонин 4. Тирозин 5. Цистеин 6. Аспарагин 7. Глутамин	1. Аланин 2. Валин 3. Лейцин 4. Изолейцин 5. Пролин 6. Фенилаланин 7. Триптофан 8. Метионин

Неполярными аминокислотами называют аминокислоты с гидрофобным радикалом. Гидрофобные радикалы имеют алифатические углеводородные цепи (радикалы аланина, валина, лейцина, изолейцина, пролина и метионина) и ароматические кольца (радикалы фенилаланина и триптофана).

Полярные аминокислоты представлены тремя группами:

— Полярные неионогенные (нейтральные) аминокислоты. К ним относятся серин, треонин, тирозин, аспарагин, глутамин, цистеин и глицин.

Их радикалы не способны к ионизации при pH около 7. Они лучше растворяются в воде, чем гидрофобные аминокислоты, так как могут образовывать водородные связи с молекулами воды. Полярность серина, треонина и тирозина обусловлена их гидроксильными группами, полярность аспарагина и глутамина — амидными группами, а полярность цистеина — его SH-группой. Цистеин и тирозин содержат соответственно тиольную и гидроксильную группы, способные к диссоциации с образованием H^+ , но при pH около 7,0, поддерживаемой в клетках, эти группы практически не диссоциируют. В радикале глицина нет полярных групп, он представляет собой просто атом водорода, который слишком мал для того, чтобы повлиять на высокую полярность α -аминогруппы и α -карбоксильной группы.

— Полярные анионогенные (кислые) аминокислоты. К этой группе относят аспарагиновую и глутаминовую аминокислоты, имеющие в радикале дополнительную карбоксильную группу, при pH около 7,0 диссоциирующую с образова-

нием —COO^- и H^+ . Следовательно, радикалы данных аминокислот — анионы. Ионизированные формы глутаминовой и аспарагиновой кислот называют соответственно глутаматом и аспартатом.

— Полярные катионогенные (основные) аминокислоты. Дополнительную положительно заряженную группу в радикале имеют лизин и аргинин. У лизина вторая аминогруппа, способная присоединять H^+ , располагается в $\text{—}\epsilon\text{—}$ положении алифатической цепи, а у аргинина положительный заряд приобретает гуанидиновая группа. Гистидин содержит слабо ионизированную имидазольную группу, поэтому при физиологических колебаниях значений pH (от 6,9 до 7,4) он заряжен либо нейтрально, либо положительно. При увеличении количества протонов в среде имидазольная группа гистидина способна присоединять протон, приобретая положительный заряд, а при увеличении концентрации гидроксильных групп — отдавать протон, теряя положительный заряд.

Гидрофильные полярные аминокислоты увеличивают растворимость пептидов и белков в водных растворах. В противоположность неполярным гидрофобным аминокислотам полярные аминокислоты обычно находятся на поверхности молекулы белка.

5. По возможности синтеза в организме аминокислоты делятся на 3 группы: заменимые, незаменимые и условно заменимые (табл. 4).

А. Заменимые аминокислоты организм человека способен синтезировать. Способность к синтезу аминокислот определяется способностью к синтезу соответствующих α -кетокислот, их предшественников, то есть углеводородного скелета молекулы, так как активные ферменты аминотрансферазы обеспечивают перенос аминогруппы на них с образованием соответствующей аминокислоты.

Заменимыми являются 5 аминокислот: аланин, серин, аспарагиновая кислота, аспарагин, глутаминовая кислота.

Б. Незаменимые аминокислоты в организме не синтезируются, так как нет соответствующих кетокислот и ферментов для их образования. Они поступают в организм в составе белков пищи.

Незаменимыми для организма человека являются 9 аминокислот: триптофан, фенилаланин, метионин, лейцин, изолейцин, валин, треонин, гистидин, лизин. Очевидно, что углеводородные скелеты незаменимых аминокислот имеют более сложную структуру, чем заменимых, содержат ароматические кольца, гетерокольца, имеют разветвленное строение. Для детей незаменимым является и цистеин из-за запаздывания созревания ферментов его синтеза.

В. Условно заменимыми называют аминокислоты, синтез которых в организме происходит из незаменимой аминокислоты или в ограниченном количестве. Тирозин, цистеин, аргинин, пролин, гистидин, глутамин и глицин являются условно заменимыми. Так, тирозин синтезируется из фенилаланина. Аналогично синтез цистеина невозможен без незаменимой аминокислоты метионина. В ограниченном количестве синтезируется аргинин, пролин, глицин, глутамин.

Таблица 4

**Классификация аминокислот
по возможности их синтеза в организме**

Заменимые аминокислоты	Условно заменимые аминокислоты	Незаменимые аминокислоты
Синтезируются в организме	Синтезируются из незаменимых аминокислот или в недостаточном количестве	Не синтезируются в организме
Аланин	Тирозин (синтезируется из фенилаланина)	Триптофан
Аспарагин	Цистеин (синтезируется из метионина)	Фенилаланин
Аспарагиновая кислота	Аргинин	Лейцин
Глутаминовая кислота	Цистеин	Изолейцин
Серин	Глутамин	Валин
	Пролин	Метионин
		Лизин
		Гистидин
		Треонин
		Цистеин (для детей)

6. По продуктам катаболизма аминокислоты подразделяют на гликогенные, кетогенные и смешанные.

А. Гликогенные аминокислоты могут использоваться для синтеза глюкозы в процессе глюконеогенеза через промежуточные продукты их катаболизма, такие как пируват или метаболиты цикла трикарбоновых кислот (ЦТК, цикл Кребса) — α -кетоглутарат, сукцинил-КоА, фумарат. К ним относятся аланин, аспартат, глицин, пролин, глутамат, глутамин, серин, цистеин, аргинин, гистидин, валин, метионин.

Б. Кетогенные аминокислоты в процессе катаболизма превращаются в ацетоацетил-КоА (лей) или ацетил-КоА (лей) и могут использоваться в синтезе кетонных тел. К ним относится лейцин.

В. Смешанные (гликокетогенные) аминокислоты в процессе катаболизма образуют 2 продукта:

- пируват (три, тре) или метаболит ЦТК: фумарат (фен, тир), сукцинил-КоА (иле), которые могут использоваться для синтеза глюкозы;
- ацетоацетил-КоА (три, фен, тир) или ацетил-КоА (иле, тре), которые используются для синтеза кетонных тел.

К ним относятся тирозин, триптофан, фенилаланин, лизин.

Строение и функции белков

Белки (протеины) — азотсодержащие высокополимерные высокомолекулярные соединения, состоящие из аминокислот.

Молекулярная масса белков находится в пределах 6 000—1 000 000 Да. На их долю приходится 40—50 % сухого вещества клетки.

Функции белков

1. **Пластическая (структурная)** — ни одна клетка живых организмов не может существовать без белков.

2. **Каталитическая**, которую выполняют биологические катализаторы — ферменты. Эта функция белков является уникальной.

3. **Регуляторная** функция реализуется гормонами. Гормоны могут быть производными аминокислот (катехоламины), полипептидами, простыми или сложными белками.

4. **Транспортная** — гемоглобин транспортирует кислород к тканям, миоглобин транспортирует кислород к мышцам. Альбумины плазмы крови транспортируют самые разнообразные вещества — билирубин, гормоны, витамины, соли и др.

5. **Защитная** — антитела и система комплемента осуществляют неспецифическую защиту от бактерий и других проникающих в организм возбудителей болезней, система свертывания крови отвечает за остановку кровотечения при повреждении сосудистой системы организма.

6. **Опорная** — структурные белки костей, сухожилий, хрящей.

7. **Двигательная** — сократительная мышечная система (актин, миозин), суставные сочленения.

8. **Рецепторная** — ее реализуют углеводные компоненты гликопротеинов.

9. **Энергетическая** — при окислении 1 г белков образуется 16,8 кДж энергии.

Большинство белков выполняют свои функции, имея трехмерный уровень организации, то есть третичную структуру (протомер, субъединица).

Уровни структуры белков

Первичная структура — последовательность аминокислот, соединенных прочными ковалентными пептидными связями. Пептидные связи стабилизируют линейную первичную структуру (рис. 8).

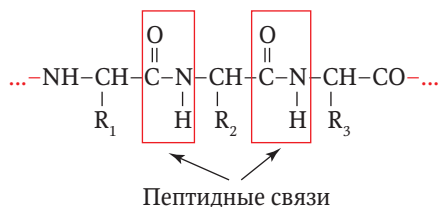


Рис. 8. Фрагмент первичной структуры белка

Первичная структура наделена особыми биологическими свойствами: в ней заложена информация о структурной организации и биологических функциях белка.

Вторичная и третичная структуры белка образуются самопроизвольно.

Вторичная структура — укладка полипептидной цепи в α -спираль или β -структуру.

В формировании α -спирали играют главную роль водородные связи, которые образуются между группами пептидных связей — иминной ($-\text{NH}$) и карбонильной ($-\text{CO}$) от 1-й к 4-й аминокислоте в пределах одной полипептидной цепи.

Среди глобулярных белков выделяют 3 типа вторичной структуры:

- 1) α -спираль;
- 2) β -складчатая структура;
- 3) неупорядоченная структура.

α -спираль: классическая спираль содержит на 1 виток 3,6 аминокислотных остатков и через 18 аминокислот (5 витков) структурная конфигурация полипептидной цепи повторяется (рис. 9). Фиксируется спираль водородными связями, они удерживают ее как сжатую пружину. Радикалы аминокислот находятся снаружи. Самый жесткий вариант вторичной структуры, распространенный в белках, α -спираль. Тип укладки зависит от вида аминокислот, так как один ряд аминокислот способствует образованию α -спирали (глу, лей, тир), другой ряд — препятствует ее образованию (про, о-про). По вторичной структуре белки классифицируются на α -белки (гемоглобин, спирализован на 85 %) и белки с преобладанием β -слоев (химотрипсин, актин, миозин).

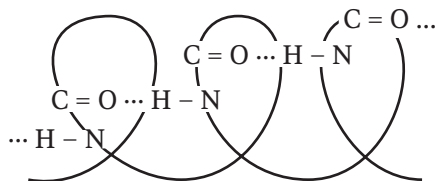


Рис. 9. Вторичная структура белка в виде α -спирали

β -структура — структура складчатого листа. Водородные связи образуются между группами пептидных связей — иминной ($-\text{NH}$) и карбонильной ($-\text{CO}$) в параллельно расположенных полипептидных цепях (рис. 10).

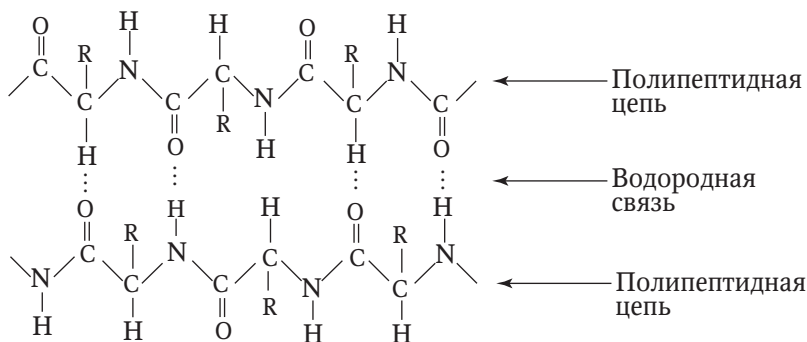


Рис. 10. Вторичная структура белка в виде β -структуры

Неупорядоченная структура (беспорядочный клубок) может иметь различную конфигурацию: $\alpha + \beta$ -структуры (в пределах одной цепи), α/β — чередование структур (α -слои окружают β -структуры — β -повороты).

Третичная структура — упаковка полипептидной цепи в пространстве (архитектура цепи) (рис. 11).

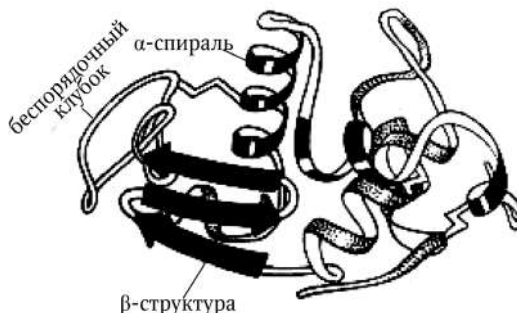


Рис. 11. Третичная структура белка

Третичная структура возникает автоматически, и решающим в этом процессе является взаимодействие радикалов с молекулами окружающего растворителя — лиофобные радикалы вталкиваются внутрь, а лиофильные занимают наружное положение — «жировая капля».

Выделяют 2 типа третичной структуры:

- в фибриллярных белках (коллаген и эластин) она может быть в виде тройной α -спирали (коллаген) или β -складчатых слоев;
- в глобулярных белках могут быть все 3 типа структур — нерегулярные участки, β -складчатые слои и α -спиральные участки.

В формировании третичной структуры принимают участие 2 типа связей, образованных радикалами аминокислотных остатков белка — ковалентные и нековалентные:

1) *ковалентные связи* — псевдопептидные, дисульфидные. Дисульфидные связи образуются между сульфгидрильными группами цистеина в пределах одной полипептидной цепи или связывают цепи между собою (инсулин);

2) *нековалентные связи* — водородные, гидрофобные, ионные (электростатические) взаимодействия, силы Ван-дер-Ваальса. Гидрофобные связи возникают между гидрофобными радикалами аминокислот и играют ведущую роль в образовании третичной структуры.

Белки, состоящие из одной полипептидной цепи, имеющей трехмерную организацию, называют **субъединицей** или **протомером**.

Большинство белков выполняет основные функции, имея трехуровневую структурную организацию. Например, **миоглобин** состоит из 1 субъединицы и транспортирует кислород в мышцах.

Гемоглобин выполняет эти функции, имея только высший уровень структурной организации — 4 субъединицы (протомера).

Четвертичная структура — ассоциация субъединиц (протомеров), определенным образом ориентированных в пространстве относительно друг друга.

Протомеры объединяются в олигомер. Число протомеров различно: у гемоглобина их 4, у цитохромоксидазы — 13. На поверхности протомеров формируются контактные участки, которые комплементарно присоединяются друг к другу. Белки, имеющие четвертичную структуру, называются олигомерными.

На конформацию четвертичной структуры оказывают влияние рН и взаимодействие с другими веществами.

Совокупность всех уровней пространственных структур (вторичной, третичной и четвертичной) называется **конформацией белка**.

На пространственные связи структур оказывают влияние многие факторы среды: рН, температура, связь с лигандами. Изменчивость пространственной структуры получила название **конформационной лабильности**. В основе формирования пространственной структуры многих белков лежит **доменный** принцип.

Домен — обособленная область молекулы, обладающая структурной и функциональной автономией. У ряда ферментов обособлены коферментные домены молекулы. В виде доменов формируются белки, имеющие более 200 аминокислот в полипептидной цепи. Собираются протомеры в олигомер как «кочки разорванной бумаги».

Процесс формирования пространственной структуры называется **фолдинг белка**, он контролируется специальными белками — **шаперонами** (няни, гувернантки), предотвращающими взаимодействие несформированных конформаций.

Шапероны могут быть 2-х типов:

1. **Конститутивные** — эти белки постоянно находятся в клетке и их синтез не зависит от стрессовых влияний на клетку.

2. **Индукцибельные** — их синтез повышается при стрессовых воздействиях. Индукцибельные белки относятся к белкам «теплового шока» (БТШ), так как обнаружены при воздействии на клетку высокой температуры. Данные белки имеют высокое родство к частично денатурированным белкам и способны восстанавливать их конформацию. Молекулярные шапероны обеспечивают фолдинг более половины синтезирующихся внутриклеточных белков и играют роль в сохранности клеточного протеосома. Кратковременные стрессовые воздействия на организм повышают синтез БТШ и устойчивость организма к стрессовым ситуациям. Нарушения фолдинга белков являются одним из факторов развития болезни Альцгеймера (отложения β -амилоида в мозговой ткани) и болезни Паркинсона.

Белок, обладающий нормальной конформацией, называют **нативным**. Потеря конформации лежит в основе денатурации.

Денатурация белков

Денатурация — нарушение нативной пространственной структуры, приводящее к понижению или полной потере растворимости белковых молекул, утрате биологической активности и изменению физико-химических свойств белков. При денатурации разрушаются все уровни структуры кроме первичной.

Различают 2 вида денатурации:

- **обратимая** — это процесс, при котором денатурированный белок после удаления денатурирующих агентов вновь самоорганизуется в исходную структуру с восстановлением биологической активности;
- **необратимая** — это процесс, при котором биологическая активность не восстанавливается после удаления денатурирующих агентов.

Свойства денатурированных белков:

- 1) повышается число реакционных групп (появляются ранее скрытые);
- 2) понижается растворимость, белок может выпадать в осадок только при потере факторов устойчивости (заряд, гидратная оболочка);

- 3) изменяется конфигурация белка;
- 4) белок теряет биологическую активность;
- 5) более легко расщепляется протеолитическими ферментами (соляная кислота в желудке — природный денатурирующий агент).

Факторы, приводящие к денатурации белка:

- *физические* — высокая температура, ультрафиолетовое облучение (УФО), ультразвук, рентгеновское и радиоактивное облучение, γ -облучение. Многие физиотерапевтические процедуры основаны на денатурации;
- *химические* — минеральные и органические кислоты, щелочи, соли тяжелых металлов, мочевины.

В основе оказания первой помощи при отравлении тяжелыми металлами лежит процесс денатурации. Больному дают молоко, белки которого денатурируют, выпадают в осадок (задерживается время всасывания тяжелых металлов до оказания медикаментозной помощи).

Ренатурация, ренативация (от латинского *re-* — приставка, здесь означающая возобновление, обратное действие, и *natura* — природные свойства) — обратный переход молекулы биополимера белка из денатурированного состояния в нативное. Если при денатурации белка физико-химические изменения связаны с переходом полипептидной цепи из плотно упакованного (упорядоченного) состояния в беспорядочное, то при ренатурации проявляется способность белков к самоорганизации.

Денатурация белков в живой клетке происходит с небольшой скоростью. Ренатурация денатурированных белков в условиях клетки затруднена вследствие высокой концентрации белков: денатурированные молекулы обнажившимися гидрофобными участками соединяются с другими молекулами, что препятствует правильной укладке пептидной цепи.

Путь самоорганизации предопределен последовательностью аминокислот в полипептидной цепи, то есть ее *первичной структурой*, детерминированной наследственной информацией. В живых клетках данная информация является решающей для преобразования неупорядоченной полипептидной цепи во время или после ее биосинтеза на рибосоме в структуру нативной молекулы белка. Ренатурация возможна, если денатурирующий агент действовал кратковременно.

Методы изучения структуры белков

Для изучения структуры белка применяют разнообразные методы. Исследование конформации белка проводится с помощью спектроскопии ядерного магнитного резонанса, спектроскопии электронного парамагнитного резонанса, рентгеноструктурного анализа.

Основным методом изучения первичной структуры белков является метод секвенирования (от англ. *sequence* — последовательность), состоящий из 3-х этапов:

- расщепление белка;
- секвенирование каждого из полученных фрагментов;
- сборка полной структуры белка из установленных структур его фрагментов.

I этап — расщепление белка на фрагменты длиной, доступной для секвенирования или его гидролиз можно осуществить двумя путями: посредством химического гидролиза (щелочного или кислотного) или ферментативного гидролиза (табл. 5).

Таблица 5

Виды гидролиза и условия его проведения

Условия проведения гидролиза	Химический гидролиз		Ферментативный гидролиз
	кислотный	щелочной	
Название реагента	Соляная, серная кислоты	NaOH, KOH	Протеолитические ферменты: трипсин, пепсин, папаин, химотрипсин, карбоксипептидаза
Концентрация	20–30 % (6–12 моль/л)	25–30 % (2–12 моль/л)	Миллимолярные и микромолярные
Количественное соотношение между гидролизуемым белком и реагентом	1 к 5–10	1 к 5–10	1 к 0,1–0,001
Температура	100–110 °С	100–110 °С	37 °С
рН	Кислые значения	Щелочные значения	Оптимальные значения рН для работы данного фермента
Время, необходимое для полного гидролиза белка	16–92 ч	От 4–6 до 10 ч	Несколько суток
Недостатки гидролиза	Полное разрушение триптофана, частичное разрушение оксиаминокислот, дезаминирование амидных связей аспарагина и глутамина, большой выход солей — хлоридов или сульфатов	Рацемизация аминокислот, разрушение аргинина, лизина и цистина, образование токсичных продуктов	Заращение гидролизатов микрофлорой

Гидролизаты могут быть полными и неполными. В результате неполного гидролиза образуются небольшие пептидные фрагменты. При изменении условий гидролиза полипептид разбивают на различные фрагменты.

Окончание процесса гидролиза оценивают по двум признакам:

- а) отсутствию положительной биуретовой реакции на пептидные связи;
- б) окончанию прироста концентрации аминогрупп и карбоксильных групп в гидролизате.

Применяют также метод, позволяющий отщеплять по одной аминокислоте на каждом этапе, чаще всего при помощи ферментов поджелудочной железы (карбоксипептидаз).

II этап — секвенирование каждого из полученных фрагментов.

В каждом пептиде путем применения ряда методов определяются N- и C-концевые аминокислоты.

Методы определения N-концевых аминокислот:

1. Метод Сенгера.
2. Метод Эдмана (реализован в секвенаторе).
3. Реакция с дансилхлоридом.
4. Метод с применением аминопептидазы.

Методы определения C-концевых аминокислот:

1. Метод Акабори.
2. Метод с применением карбоксипептидазы.
3. Метод с применением боргидрида натрия.

III этап — сборка полной структуры белка из установленных структур его фрагментов.

После идентификации последовательности аминокислот в пептидах получают пептидную карту, характеризующую исследуемый белок.

Динамику прироста аминогрупп и карбоксильных групп оценивают методом формального титрования, связывая формальдегидом аминогруппы аминокислот, освобождающихся при гидролизе белка. Образовавшиеся при гидролизе аминокислоты идентифицируют хроматографическими методами, основанными на различных физико-химических свойствах аминокислот и цветных реакциях на отдельные аминокислоты.

При полном гидролизе получают смесь аминокислот, которую в основном используют в медицине парентерально. Белковые гидролизаты представляют собой светло-коричневую жидкость со специфическим грибным запахом и вкусом.

Применение гидролизатов белков в медицине:

1. В трансфузиологии как кровезаменители используются кислотные гидролизаты: аминокровин, гидролизин Л-103, ЦОЛИПК, инфузамин, геммос и др.
2. Для парентерального питания пациентов в послеоперационном периоде.
3. Входят в состав специального питания для детей с энзимопатиями белкового обмена, например фенилкетонурией.
4. Из гидролизатов изготовлены многие лекарственные препараты, например церебролизин. Эти препараты улучшают мозговой метаболизм, их назначают, например, больным после перенесенного инсульта.

Физико-химические свойства белков

Индивидуальные белки различаются по своим физико-химическим свойствам (форме молекул, молекулярной массе, суммарному заряду), что лежит в основе методов их разделения.

Физико-химические свойства белков:

- коллоидно-осмотические;
- кислотно-основные и буферные.

Коллоидно-осмотические свойства белков

Коллоидно-осмотические свойства обусловлены высокой молекулярной массой белков (от 6 000 до миллионов Да) и размером (от 1 мкм до 1 нм), следовательно, они являются **коллоидными** частицами, которые в воде образуют коллоидные растворы. Гидрофильные группы, особенно заряженные, на поверхности белковой глобулы притягивают к себе диполи воды, которые располагаются вокруг белковой молекулы и образуют водную или гидратную оболочку (рис. 12).

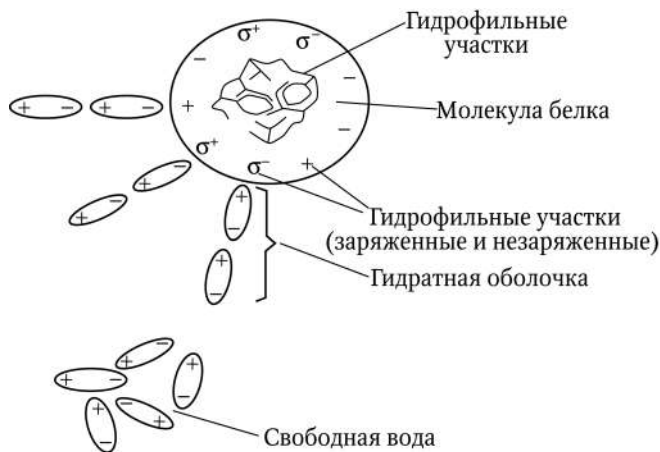


Рис. 12. Формирование гидратной оболочки белка

Эта оболочка предохраняет молекулы белка от склеивания и выпадения в осадок. Величина гидратной оболочки зависит от структуры белка. Например, альбумины легко связываются с молекулами воды и имеют относительно большую водную оболочку, тогда как глобулины присоединяют воду хуже и гидратная оболочка у них меньше. Потеря гидратационной воды приводит к гибели клетки.

Свойства белков как гидрофильных коллоидов:

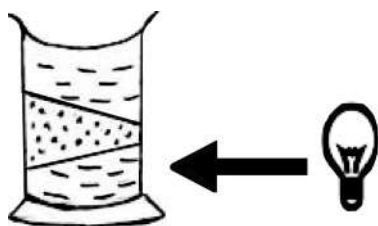


Рис. 13. Эффект Тиндаля

1. Рассеивание света вследствие дифракции на коллоидных частицах — опалесценция. Особенно данное явление заметно при прохождении через белковый раствор луча света — виден светящийся конус (эффект Тиндаля) (рис. 13).

2. Белковые растворы в отличие от истинных обладают малой скоростью диффузии.

3. Белковые частицы не способны к диализу, то есть не могут проникать через полупроницаемые мембраны, поры которых меньше диаметра белков. Этот метод используют для очистки белковых растворов от низкомолекулярных примесей (рис. 14).

В организме примерами таких полупроницаемых мембран являются сосудистая стенка, почечный фильтр. В основе работы «искусственной почки» при лечении острой почечной недостаточности используют метод гемодиализа, при котором сохраняются белки плазмы крови и выводятся низкомолекулярные токсические продукты (например, мочевина).

4. Создание онкотического давления, то есть перемещение воды в сторону более высокой концентрации белка (рис. 15). Снижение концентрации альбумина в крови приводит к перемещению воды в интерстициальное пространство, следствием чего является появление отеков. Коллоидно-осмотическое давление является основным фактором, благодаря которому эндотелий непроницаем для белков плазмы.

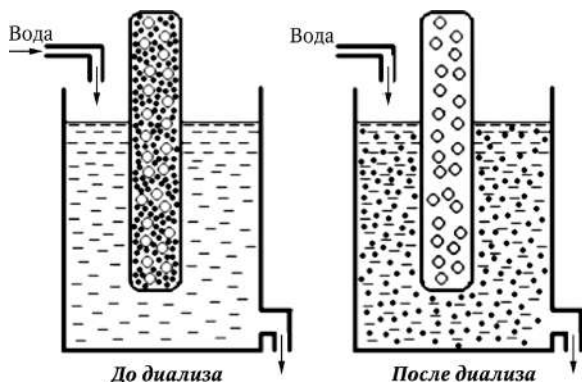


Рис. 14. Схема диализа

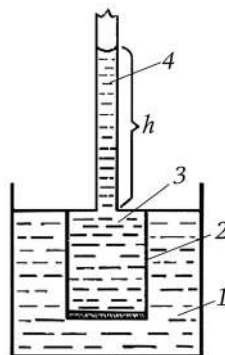


Рис. 15. Прибор для определения онкотического давления:

1 — вода; 2 — целлофановый мешочек (полупроницаемый); 3 — раствор белка; 4 — стеклянная трубка; h — высота столбика жидкости (мера онкотического давления)

5. Высокая вязкость растворов белков обусловлена силами сцепления между крупными молекулами, что проявляется, например, при образовании гелей и студней.

6. Растворы белков способны к застудневанию или гелеобразованию — образованию сетчатых структур. Вода теряет текучесть и располагается между полипептидными цепями внутри глобулы. Примерами студней являются цитоплазма клеток, ткань хрусталика глаза.

7. Набухание белков в воде в больших пределах, увеличение объема (массы) полимерного тела в результате поглощения жидкости или ее пара при сохранении им свойства нетекучести (то есть форма образца обычно не изменяется).

8. Способность к осаждению.

Кислотно-основные и буферные свойства белков

Кислотно-основные (амфотерные) и буферные свойства белков обусловлены наличием в белках заряженных аминокислот. Преобладание отрицательно-заряженных аминокислот (глу, асп) придает им кислый характер и отрицательный заряд, и, наоборот, преобладание положительно-заряженных (лиз, арг, гис) — основные свойства и положительный заряд при физиологических значениях pH. Изменение величины pH среды изменяет заряд белка.

Изоэлектрическая точка белков (ИЭТ, pI) — это значение pH среды, при котором суммарный заряд молекулы равен 0.

Свойства белков в ИЭТ:

1. Максимальная осаждаемость.
2. Отсутствие движения в электрическом поле.
3. Минимальная вязкость в надосадочной жидкости.

Эти свойства белка в ИЭТ лежат в основе ее определения, то есть ИЭТ белка определяют по максимальному осаждению, отсутствию передвижения при электрофорезе и минимальной вязкости.

В зависимости от величины ИЭТ все белки классифицируют на кислые, нейтральные и основные. Для большинства природных белков изоэлектрическая точка находится в слабокислой среде ($pH = 4,8-5,4$), что свидетельствует о преобладании в их составе дикарбоновых аминокислот (рис. 16).

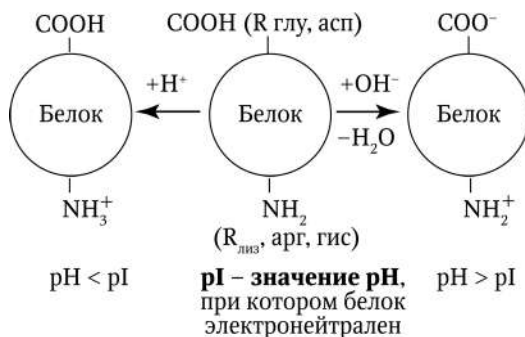


Рис.16. Механизм образования заряда белков

Свойство амфотерности лежит в основе буферных свойств белков и их участия в регуляции pH крови.

Устойчивость водного раствора белка определяется двумя факторами: наличием заряда белковой молекулы и находящейся вокруг нее гидратной оболочки. При потере одного из этих факторов белок выпадает в осадок.

Примерами реакций осаждения белков являются:

1. **Высаливание** — это осаждение белков под действием высоких концентраций нейтральных солей щелочных и щелочноземельных металлов. Механизм высаливания заключается во взаимодействии анионов (SO_4^{2-}) и катионов (Na^+ , NH_4^+) с зарядами белка (группы $-\text{NH}_3^+$ и $-\text{COO}^-$). В результате заряд исчезает, и соответственно исчезает взаимоотталкивание молекул. Одновременно резко уменьшается гидратная оболочка (рис. 17). Все это приводит к «слипанию» молекул и осаждению.

Растворимость белков сильно зависит от концентрации солей (от ионной силы). В дистиллированной воде белки чаще всего растворяются плохо, однако их растворимость возрастает по мере увеличения ионной силы. При этом все большее количество гидратированных неорганических ионов связывается с поверхностью белка и тем самым уменьшается степень его агрегации (засаливание) (рис. 17, а).

При высокой ионной силе молекулы белков лишаются гидратных оболочек, что приводит к агрегации и выпадению белка в осадок (высаливание) (рис. 17, б). Используя различие в растворимости, можно с помощью обычных солей (например, $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$) разделить смесь белков.

Осаждающая способность соли зависит от размеров катиона и аниона, а также от величины их заряда. Катионы и анионы по высаливающей способности можно расположить в лиотропные ряды, в которых эта способность убывает.

Катионы: Cs^+ , Rb^+ , K^+ , Na^+ , Li^+ , Ba^{2+} , Sr^{2+} , Co^{2+} , Mg^{2+} .

Анионы: SO_4^{2-} , Cl^- , Br^- , NO_3^- , Y^- , CNS^- .

Высаливающее действие объясняется тем, что при высокой концентрации ионов в растворе белка они оттягивают на себя от молекул белка поляризованные

молекулы воды и тем самым лишают белок гидратной оболочки, которая препятствует осаждению белка. Метод высаливания используется для разделения белков и ферментов и получения их в очищенном виде.

Высаливание белков концентрированным раствором $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ является одним из методов фракционирования белковых смесей на альбумины и глобулины. Глобулины осаждаются в полунасыщенном растворе 50 % $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$, а альбумины — в насыщенном растворе, то есть при 100 % концентрации сернокислого аммония.

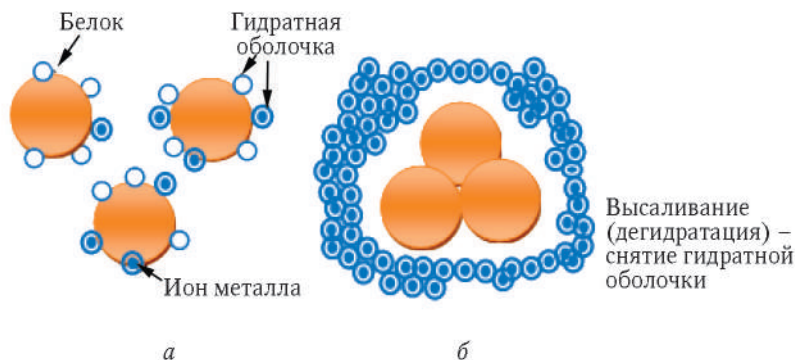


Рис. 17. Влияние концентрации соли щелочного металла на растворимость белка:

а — низкая концентрация соли, засаливание, белок растворим; б — высокая концентрация соли, высаливание, агрегация белковых молекул

2. *Осаждение белка в ИЭТ.* В основе механизма осаждения белков лежит отсутствие у них заряда и нарушения гидратной оболочки.

Раздел 2

КЛАССИФИКАЦИЯ БЕЛКОВ

Существуют разные подходы к классификации белка:

1. По форме молекул (глобулярные: гемоглобин, миоглобин и др. или фибриллярные: кератин, коллаген, эластин, миозин, фибрин).
2. По молекулярной массе (низкомолекулярные, высокомолекулярные).
3. По функции (транспортные, защитные, ферменты и др.).
4. По локализации в клетке (ядерные, цитозольные, мембранные и др.).
5. По возможности адаптивно регулировать количество данных белков (конститутивные и индуцибельные).
6. По химическому строению (простые и сложные).

Простые белки

Простые белки имеют лишь полипептидную цепь, и при их гидролизе образуются только аминокислоты. Многие простые белки не существуют в чистом виде, они всегда связаны с небелковыми соединениями, но связь эта очень непрочная.

Выделяют следующие группы простых белков:

1. Альбумины и глобулины.
2. Протамины и гистоны.
3. Проламины и глютелины.
4. Протеиноиды.

Альбумины и глобулины — глобулярные парные белки, широко распространенные в природе. Их много в плазме крови, сыворотке молока (лактальбумины и лактоглобулины) и в тканях организма (например, нейроальбумины и нейроглобулины). В плазме крови между альбуминами и глобулинами имеется определенное соотношение — альбумино-глобулиновый коэффициент (А/Г), превышающий 1. Сравнительная характеристика альбуминов и глобулинов дана в табл. 6.

Таблица 6

Сравнительная характеристика альбуминов и глобулинов

Характеристика	Группа белков	
	Альбумины	Глобулины
Молекулярная масса	60—70 тыс. Да	100—140 тыс. Да
Растворимость	В воде, солевых растворах	В слабых солевых растворах
Характер белка	Кислый	Кислый
Осаждение раствором $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ в концентрации (высаливание)	100 %	50 %

Окончание табл. 6

Характеристика	Группа белков	
	Альбумины	Глобулины
Общие функции	1. Транспорт различных веществ: свободных жирных кислот, ионов металлов (Ca^{2+} , Mg^{2+}), билирубина, стероидных гормонов, T_3 , T_4 , лекарственных препаратов	
	биологически активных соединений: гормонов (прогестерона — орозомукоид, T_3 , T_4 — тироксинсвязывающий белок), витаминов (ретинола — ретинолсвязывающий белок, B_{12} — транскобаламин); ионов (меди — церулоплазмин, железа — трансферрин), липидов (липопротеины)	
Специфические функции	2. Поддержание pH крови (буферное действие) 3. Поддержание онкотического давления и вязкости крови (влияние на гемодинамику) 4. Резерв аминокислот при голодании	
	Защитная (иммуноглобулины, система комплемента, интерферон, антипротеазы) Регуляторная (протеолитические системы крови, каталитическая активность)	
Представители	Трансиретин (преальбумин) Альбумин	Гаптоглобин, фибриноген, трансферрин, α_1 — антитрипсин, церулоплазмин, протромбин, липопротеины (около 100 индивидуальных белков)

Альбумины и глобулины разделяют методом электрофореза — в электрическом поле все они перемещаются к аноду с разной электрофоретической подвижностью. Наибольшая скорость у альбуминов, за ними следуют глобулины α_1 , α_2 , β , γ (рис. 18).

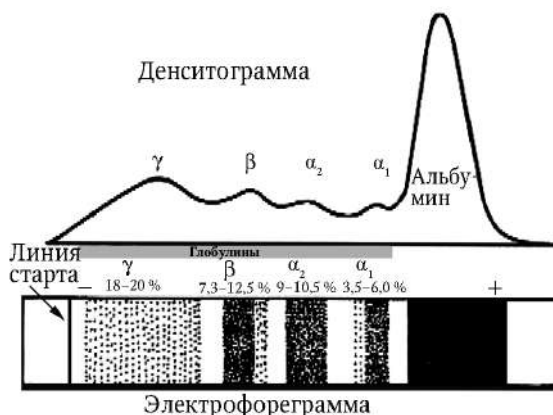


Рис. 18. Протеинограмма здорового человека

Протамины и гистоны — простые белки, входящие в состав нуклеопротеинов. Их сравнительная характеристика представлена в таблице 7.

Таблица 7

Сравнительная характеристика протаминов и гистонов

Характеристики	Группа белков	
	Протамины	Гистоны
Молекулярная масса	4–5 кДа (как у пептидов)	11–22 кДа
Растворимость	Хорошо растворимы в воде	Хорошо растворимы в воде
Характер белка	Основной	Основной
Аминокислотный состав	60–85 % аргинина	20–30 % лизина и аргинина
Локализация	В ядрах клеток, неспособных к делению (сперматозоиды) (в составе нуклеопротеинов)	В ядрах всех клеток (в составе нуклеопротеинов)
Функции	Защищают ДНК от действия нуклеаз и придают хроматину компактную форму	— Регулируют активность генома, препятствуют транскрипции; — стабилизируют структуру ДНК в пространстве (структурная функция)
Представители	Сальмин — из молок семги; клупеин — из молок сельди	Пять различных типов гистонов: H_1 , H_{2A} , H_{2B} , H_3 и H_4

Проламины и глютелины — это простые белки растительного происхождения, отличающиеся своеобразием аминокислотного состава и физико-химическими свойствами (табл. 8).

Они содержатся в основном в семенах злаков, составляя основную массу клейковины.

Таблица 8

Сравнительная характеристика проламинов и глютелинов

Характеристика	Группа белков	
	Проламины	Глютелины
Молекулярная масса	30–40 кДа	От 500 до 3 000 кДа
Растворимость	Нерастворимы в воде, растворимы только в 60–70 % водном растворе этанола	Нерастворимы в воде, спирте, растворимы только в разбавленных растворах кислот и щелочей
Характер белка	Основной	Основной
Аминокислотный состав	20–25 % глутаминовой кислоты, 10–15 % пролина, неполярные аминокислоты	Богаты глутаминовой кислотой и лизином
Локализация	Семена злаков	
Представители	Глиадин (из пшеницы), зеин (из кукурузы), гордеин (из ячменя)	Глютенин

У некоторых людей при употреблении в пищу продуктов, богатых глютенем (смесь глютенина и глиадина), развивается идиопатическая спру (у взрослых), целиакия (у детей) или глютенная энтеропатия. Это наследственное заболевание (ферментопатия), обусловленное неспособностью кишечника переваривать белки клейковины злаков. Продукты неполного переваривания глютена токсически действуют на кишечную стенку и стимулируют развитие аутоиммунных и воспалительных реакций, вызывая атрофию слизистой оболочки тонкой кишки и развитие синдрома мальабсорбции (нарушение всасывания). Лечение: пожизненное соблюдение аглютенной диеты (исключение из рациона хлеба, кондитерских и макаронных изделий, колбас, сосисок, других продуктов, содержащих злаки).

Протеиноиды — это фибриллярные белки: коллаген, эластин, кератины. Локализованы в соединительной ткани: межклеточном матриксе, коже, хрящах. В их составе много глицина, аланина, пролина, а также производных аминокислот — гидроксипролина, гидроксизина. Они отличаются большой устойчивостью к действию различных веществ, нерастворимы в воде, концентрированных кислотах и щелочах. Основные функции — опорная, барьерная, защитная.

Сложные белки

Сложные белки в отличие от простых, кроме полипептидной цепи, имеют небелковую группу, которая называется лиганд от слова «ligo» — связываю. Если лиганд несет структурную или функциональную нагрузку, он называется простетической группой.

В зависимости от ее строения или свойств сложные белки классифицируют на следующие группы:

1. Гликопротеины: простетическая группа — углеводы.
2. Фосфопротеины: небелковая часть — остатки ортофосфорной кислоты.
3. Липопротеины: содержат липиды.
4. Металлопротеины: содержат ионы металлов.
5. Нуклеопротеины содержат в качестве простетической группы нуклеиновые кислоты: дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) и рибонуклеиновую кислоту (РНК).
6. Хромопротеины (греч. chroma — краска): простетическая группа окрашена. Функции простетической группы в составе сложного белка:
 - изменяет свойства белков (заряд, растворимость, термостабильность), например фосфорная кислота в фосфопротеинах или остатки моносахаридов в гликопротеинах;
 - защищает белок от протеолиза вне и внутри клетки, например углеводная часть в гликопротеинах;
 - в виде небелковой части обеспечивает транспорт нерастворимых в воде соединений, например перенос жиров липопротеинами;
 - придает биологическую активность и определяет функцию белка, например нуклеиновая кислота в нуклеопротеинах, гем в гемоглобине, углевод в рецепторных белках;
 - влияет на транспорт белков через мембраны, внутриклеточную миграцию, сортировку и секрецию белков. Это выполняет, как правило, углеводный остаток.

Гликопротеины

Гликопротеины (ГП) — сложные белки, содержащие в качестве небелкового компонента углеводы.

Классификация гликопротеинов:

1. По характеру связей между белком и углеводом:

- а) О-гликозилпротеины;
- б) N-гликозилпротеины.

О-гликозидная связь образуется в результате взаимодействия гидроксильной группы остатка серина или треонина полипептидной цепи и полуацетального гидроксила моносахаридов (например, N-ацетилгалактозамина).

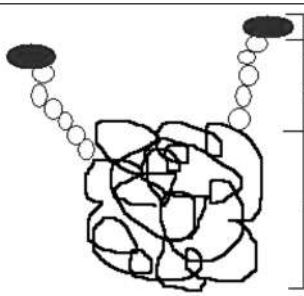
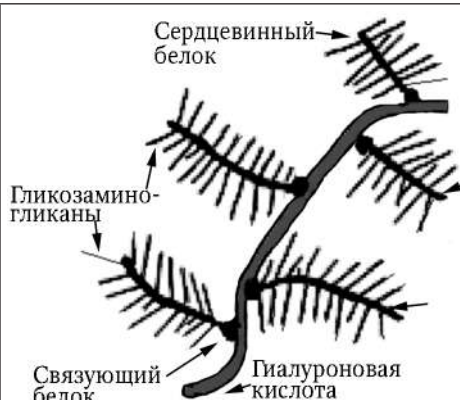
N-гликозидная связь образуется в результате взаимодействия амидной группы остатка аспарагина полипептидной цепи и полуацетального гидроксила моносахаридов (например, N-ацетилглюкозамина).

2. По химическому строению углеводного компонента (табл. 9):

- а) собственно гликопротеины (СГП);
- б) протеоглики (ПГ).

Таблица 9

Классификация гликопротеинов по строению углеводной части

Собственно гликопротеины	Протеоглики
Сложные белки, содержащие олигосахаридные цепи	Сложные белки, содержащие гликозаминогликаны (ГАГ) (см. ниже)
Состав	
Белок — 90—95 % Углеводы (олигосахариды) — 5—10 %	Белок — 5—10 % Углеводы (ГАГ) — 90—95 %
Углеводы нерегулярного строения	Углеводы регулярного строения
Схема строения	
 <p>Сиаловая кислота</p> <p>Олигосахариды</p> <p>Белок</p>	 <p>Сердцевинный белок</p> <p>Гликозаминогликаны</p> <p>Связующий белок</p> <p>Гиалуроновая кислота</p>
Свойства	
Сиалогликопротеины имеют на поверхности отрицательный заряд	Являются полианионами. Связывают воду и образуют гели

Окончание табл. 9

Собственно гликопротеины	Протеогликаны
Локализация	
Мембраны, цитоплазма, биологические жидкости (кровь, лимфа, молоко, слюна)	Межклеточное вещество соединительной ткани, стекловидное тело глаза
Роль	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Структурная (компоненты мембран). 2. Рецепторная (разветвленные цепи глико-протеинов, выступающие из клеточной мембраны, участвуют в распознавании факторов внешней среды). 3. Защитная (муцины, Ig, антигены гисто-совместимости, интерферон). 4. Транспортная (трансферрин, церулоплазмин). 5. Ферментативная (нуклеазы, факторы свертывания крови). 6. Гормональная (гонадотропный и тирео-тропный гормоны). 7. Информативная (определяют инди-видуальность и взаимное узнавание родственных клеток, групповые вещества крови) 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Структурная: протеогликаны — компоненты соединительной ткани. 2. Связывают «+» заряженные ионы, (например, ионы кальция), участвуют в минерализации костной и зубной тканей. 3. Обеспечивают тургор тканей, участвуют в водно-солевом балансе. 4. Входят в состав синовиальной жидкости, смазывают суставные поверхности. 5. Выполняют амортизирующую роль в суставах хрящах. 6. Создают молекулярное сито в межклеточном матриксе, препятствуют распространению патогенных микроорганизмов. 7. Обеспечивают прозрачность роговицы. 8. Создают фильтрационный барьер в почках. 9. Участвуют в дифференцировке и регенерации тканей. 10. Гепарин является антикоагулянтом (препятствует свертыванию крови)
Роль олигосахаридов в составе СГП: — Защитная (защита белка от действия ферментов, кислот и т. д.) — Рецепторная — Формируют систему биологического узнавания	
Болезни накопления	
Болезни накопления гликопротеинов и гликолипидов — наследственные забо-левания, связанные с недостаточностью гидролаз, расщепляющих полисахаридные связи. К ним относятся сиалидоз, манно-зидоз и др.	Мукополисахаридозы — наследственные заболевания, связанные с накоплением гликозаминогликанов в тканях в результате дефекта лизосомальных гидролаз. Общие симптомы: деформация скелета, отставание в росте и развитии, поражение сосудов, катаракта

Гликозаминогликаны (мукополисахариды) — это линейные гетерополиса-хари́ды, построенные из повторяющихся дисахаридных фрагментов, в состав кото-рых входят глюкуроновая (или идуроновая) кислота и N-ацетилгексозамин (рис. 19). Имеют регулярное строение. Вместе с белками образуют протеогликаны.

Представители гликозаминогликанов:

- гиалуриновая кислота;
- хондроитин-4-сульфат;
- хондроитин-6-сульфат;
- дерматансульфат;

- кератансульфат;
- гепарин и гепарансульфат.

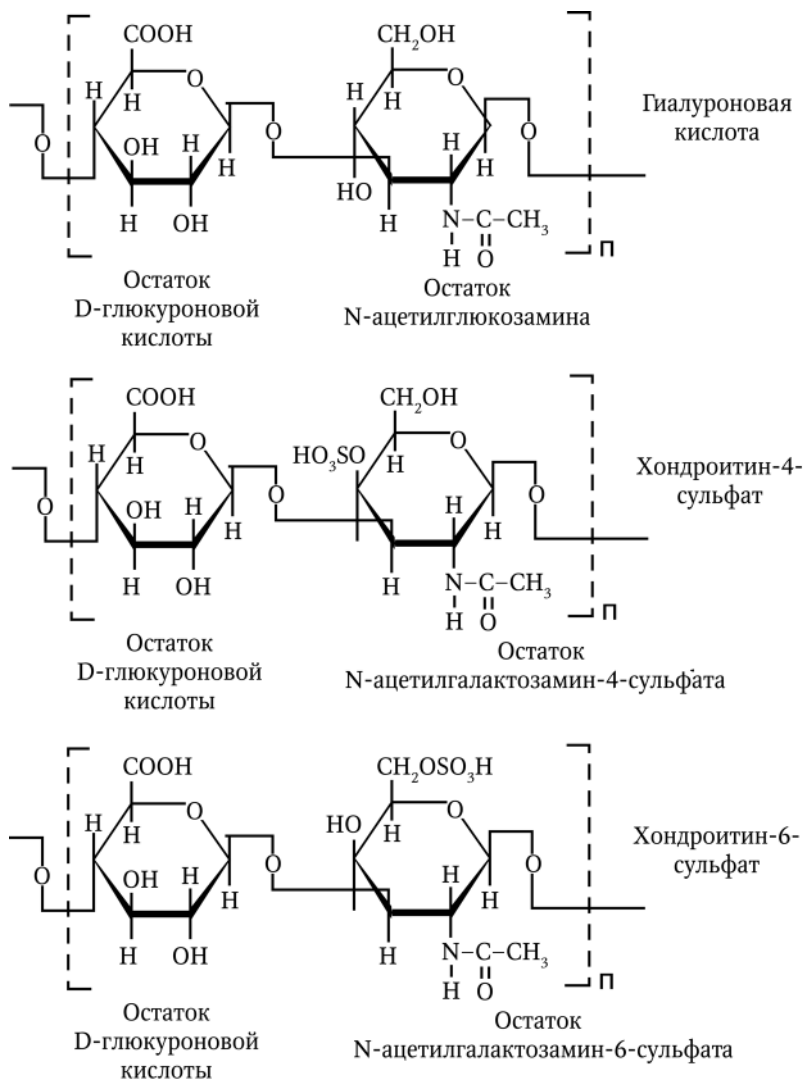


Рис. 19. Схема строения гликозаминогликанов

Фосфопротеины

Фосфопротеины — сложные белки, содержащие в качестве небелкового компонента фосфатные группы.

Представители фосфопротеинов:

- казеин (белок молока);
- овальбумин (в белке куриного яйца);

- вителлин, фосвитин (в желтке куриного яйца);
- ихтулин (в икре рыб);
- фосфорилированные формы ферментов.

Фосфатная группа присоединяется сложноэфирной связью к белковой части преимущественно через остатки гидроксикаминокислот серина и треонина, реже — тирозина (рис. 20).

Биологическая роль фосфопротеинов:

1) используются для вскармливания зародышей и детенышей (казеин молока, овальбумин яичного белка, ихтулин икры рыб);

2) участвуют в регуляции активности ферментов путем ковалентной модификации.



Рис. 20. Схема образования фосфопротеина

Например, фосфорилаза активна в фосфорилированной форме, а гликогенсинтаза — в дефосфорилированной.

Присоединение фосфата к молекуле белка осуществляется с помощью протеинкиназы. Отщепление фосфата от фосфопротеина происходит под действием протеинфосфатазы.

Липопротеины

Липопротеины (ЛП) — сложные белки, содержащие в качестве небелкового компонента липиды.

Классификация липопротеинов (по растворимости):



Протеолипиды — сложные белки, соединенные с липидами. Снаружи расположены липидные компоненты, внутрь встроены белки (поэтому они не растворимы в воде). Протеолипиды обеспечивают свойства полупроницаемости клеточных мембран. Основная функция протеолипидов — структурная, примером строения служат различные мембраны клеток.

Свободные липопротеины состоят из липидного и белкового компонентов и выполняют транспортную функцию, перенося различные липиды в кровяном русле.

Все свободные ЛП имеют сходное строение и отличаются процентным содержанием отдельных компонентов (рис. 21). Гидрофильный слой свободных ЛП образован белками, которые называют апопротеинами, и амфифильными молекулами (фосфолипидами и свободным холестерином). Гидрофильные группы этих молекул обращены к водной фазе, а гидрофобные части — к гидрофобному

ядру липопротеина, в котором находятся транспортируемые липиды (триацилглицерины и эфиры холестерина).

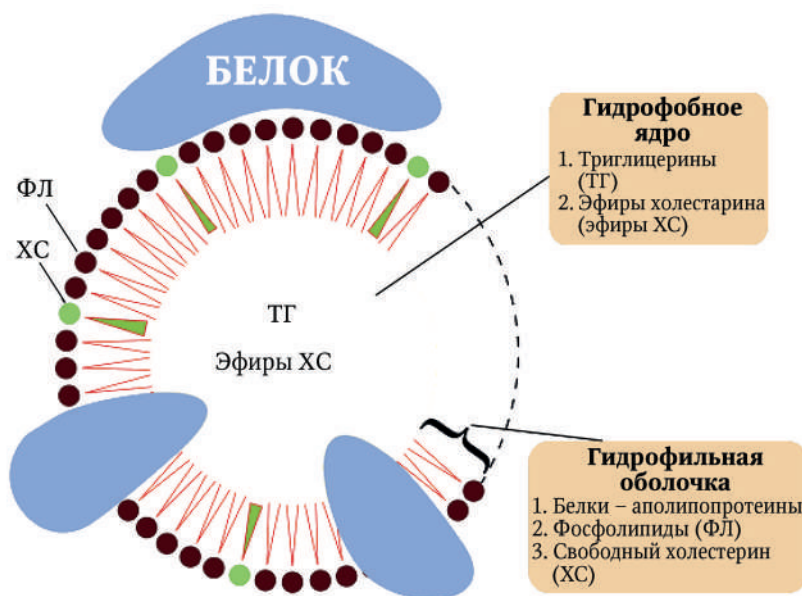


Рис. 21. Схема строения свободных липопротеинов плазмы крови

Свободные ЛП можно разделить на фракции с помощью электрофореза и центрифугирования (табл. 10).

Хиломикроны (ХМ) — это свободные ЛП, транспортирующие липиды из энтероцитов кишечника к печени. Большую долю липидов (до 90 %) составляют экзогенные триацилглицерины (ТАГ), синтезированные в энтероцитах кишечника. Доля холестерина (ХС) — 5 %, фосфолипидов (ФЛ) — 4 %.

Липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП) — пре-β-липопротеины — транспортируют липиды из печени к периферическим тканям. В составе преобладают эндогенные ТАГ (65 %). Слабо атерогенны.

Липопротеины низкой плотности (ЛПНП) — β-липопротеины — транспортируют липиды из печени и кишечника к тканям. В своем составе содержат преимущественно фосфолипиды и холестерин. Могут образовываться в крови при липолитической деградации ЛПОНП под действием постгепариновой липопротеинлипазы. Являются атерогенными, так как способствуют образованию атеросклеротических бляшек и развитию атеросклероза.

Липопротеины высокой плотности (ЛПВП) — α-липопротеины — транспортируют холестерин и фосфолипиды от периферических тканей к печени, являются антиатерогенными (снижают риск образования атеросклеротических бляшек). Содержат в своем составе до 80 % белка.

Таблица 10

Характеристика свободных липопротеинов плазмы крови

По плотности (центрифугированием)	ХМ	ЛПОНП	ЛПНП	ЛПВП
Электрофоретическое разделение	ХМ (на линии старта)	Пре-β ЛП	β-ЛП	α-ЛП
Состав: белки (%) липиды (%)	1—2 98	10 90	25 75	50 50
Главные транспортиру- емые липиды	Экзогенные ТАГ(90 %)	Эндогенные ТАГ(65 %)	ХС и его эфиры — до 50 %	ХС — до 25 %
Направление транспорта	Из кишечника в ткани	Из печени к тканям	Из печени к тканям	Из тканей к печени
Атерогенность	Не обладают	Слабо атерогенные	Атерогенные	Антиатеро- генные

Металлопротеины

Металлопротеины — сложные белки, которые содержат ионы одного или нескольких металлов. Наиболее часто это железо, медь, цинк, молибден, реже марганец, никель. Ионы металлов соединены координационными связями с функциональными группами белка и участвуют в поддержании его пространственной структуры.

Выделяют неферментные и ферментные металлопротеины.

К **неферментным металлопротеинам** относятся:

Трансферрин — белок β-глобулиновой фракции сыворотки крови. Водорастворимый железопrotein служит переносчиком железа из плазмы крови к органам-депо — селезенке, печени, костному мозгу, плаценте.

Ферритин — внутриклеточный β-глобулярный белок, не токсичен, хорошо растворим в воде. Содержится в селезенке, печени, костном мозге. Ферритин напоминает полую сферу, внутри которой может содержаться 3000—4500 ионов трехвалентного железа. Выполняет роль депо железа в организме.

Гемосидерин — водонерастворимый железосодержащий белковый комплекс, похожий на ферритин, только содержание железа в нем много больше и может достигать токсического уровня. Он содержится в клетках печени, селезенке, кардиомиоцитах, накапливается в них при частых переливаниях крови, при введении препаратов железа, необходимых для лечения апластической и гемолитической анемий.

Церулоплазмин — белок α₂-глобулиновой фракции сыворотки крови, молекула содержит 6—8 ионов меди, катализирует реакцию окисления Fe²⁺ в Fe³⁺. Это делает возможным связывание железа с трансферрином, что обеспечивает последующий транспорт по крови.

Зрелый инсулин — гормон β-клеток поджелудочной железы. В их секреторных гранулах инсулин соединяется с цинком, образуя димеры и гексамеры.

Железо-серные белки входят в состав электронотранспортной цепи в комплекс I и комплекс III.

К ферментным металлопротеинам (металлоферментам) относятся ферменты, для проявления активности которых необходимы металлы. Металлы входят в состав активного центра фермента и могут участвовать в ориентации субстрата в нем, а также непосредственно участвовать в процессе катализа.

Примерами металлоферментов являются селен-зависимая монодейодиназа, цинк-зависимые карбангидраза и алкогольдегидрогеназа, карбоксипептидаза; марганец-зависимая аргиназа; молибден-зависимая ксантиноксидаза, магний-зависимая ДНК и РНК-полимеразы и другие ферменты.

Нуклеопротеины

Нуклеопротеины — сложные белки, в состав которых входят нуклеиновые кислоты. Встречается 2 вида нуклеопротеинов: дезоксирибонуклеопротеины (ДНП) и рибонуклеопротеины (РНП).

Дезоксирибонуклеопротеины состоят из белковой части и ДНК (небелковой части), РНП состоят из белковой части и РНК.

Белковая часть ДНП представлена гистоновыми и негистоновыми белками.

Гистоны — группа основных белков (рI около 10), локализованы в ядре, связаны с хромосомами эукариотических клеток. Молекулярная масса 11–22 кДа (см. табл. 7).

Известно 5 классов гистоновых белков, которые отличаются содержанием аргинина и лизина. Они участвуют в суперспирализации третичной структуры ДНК, между гистонами и ДНК возникает ионная связь (связь электростатического взаимодействия).

Хромопротеины

Хромопротеины — сложные белки, у которых небелковая часть (простетическая группа) представлена окрашенным соединением.

К этому классу белков относятся гемопротеины, флавопротеины, ретинальпротеины, кобаламинпротеины.

Флавопротеины. Небелковая часть этих белков представлена флавиномононуклеотидом (ФМН) и флавинадениндинуклеотидом (ФАД). К ним относятся ферменты: НАДН-дегидрогеназа (первый фермент дыхательной цепи, вторичная флавиновая дегидрогеназа), сукцинатдегидрогеназа (фермент цикла Кребса), глицерол-3-фосфат-дегидрогеназа (фермент челночного глицерофосфатного механизма).

Ретинальпротеины. Небелковая часть этих белков представлена витамином А, а белковая — ретинол связывающим глобулином.

Кобаламинпротеины. Небелковая часть белка представлена витамином В₁₂.

Гемопротеины содержат в своем составе гем. Их можно разделить на 2 вида: ферментные и неферментные.

К ферментным гемопротеинам относятся цитохромы в, с₁, с, аа₃, Р₄₅₀ — ферменты дыхательной цепи и митохондриальной системы окисления, а также каталаза, пероксидаза, разрушающие перекись водорода.

К неферментным гемопротеинам относятся гемоглобин и миоглобин.

Раздел 3

НУКЛЕОПРОТЕИНЫ: СТРОЕНИЕ, МЕТАБОЛИЗМ

Строение и функции ДНК

Дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) — биополимер, локализованный в ядре, ядрышке, митохондриях. Выполняет функцию накопления, хранения и передачи наследственной информации в форме последовательности нуклеотидов.

Строение нуклеотидов и нуклеозидов

Структурной единицей ДНК является нуклеотид (нуклеозидмонофосфат, НМФ), включающий дезоксирибозу.

Нуклеотид (моонуклеотид) состоит из азотистого основания, пентозы (рибозы или дезоксирибозы) и остатка фосфорной кислоты (рис. 22).

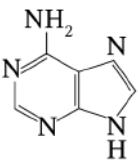
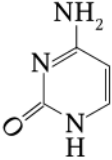
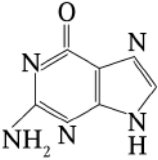
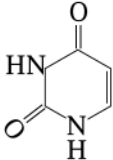
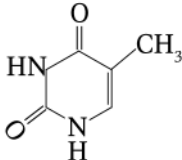
Нуклеозид состоит из азотистого основания и пентозы. К нуклеозидам относятся аденозин, гуанозин, тимидин, цитидин, уридин (см. рис. 22).

Азотистые основания — это гетероциклические органические соединения, производные пурина и пиримидина.

К пуриновым азотистым основаниям относятся аденин и гуанин, к пиримидиновым — тимин, цитозин и урацил (табл. 11).

Таблица 11

Азотистые основания

Пуриновые азотистые основания	Пиримидиновые азотистые основания
 Аденин	 Цитозин
 Гуанин	 Урацил
	 Тимин

Между нуклеотидами возникает 3',5'-фосфодиэфирная связь. Каждая 3'-гидроксильная группа D-рибозы соединена ковалентной связью с 5'-гидроксильной группой D-рибозы другого нуклеотида.

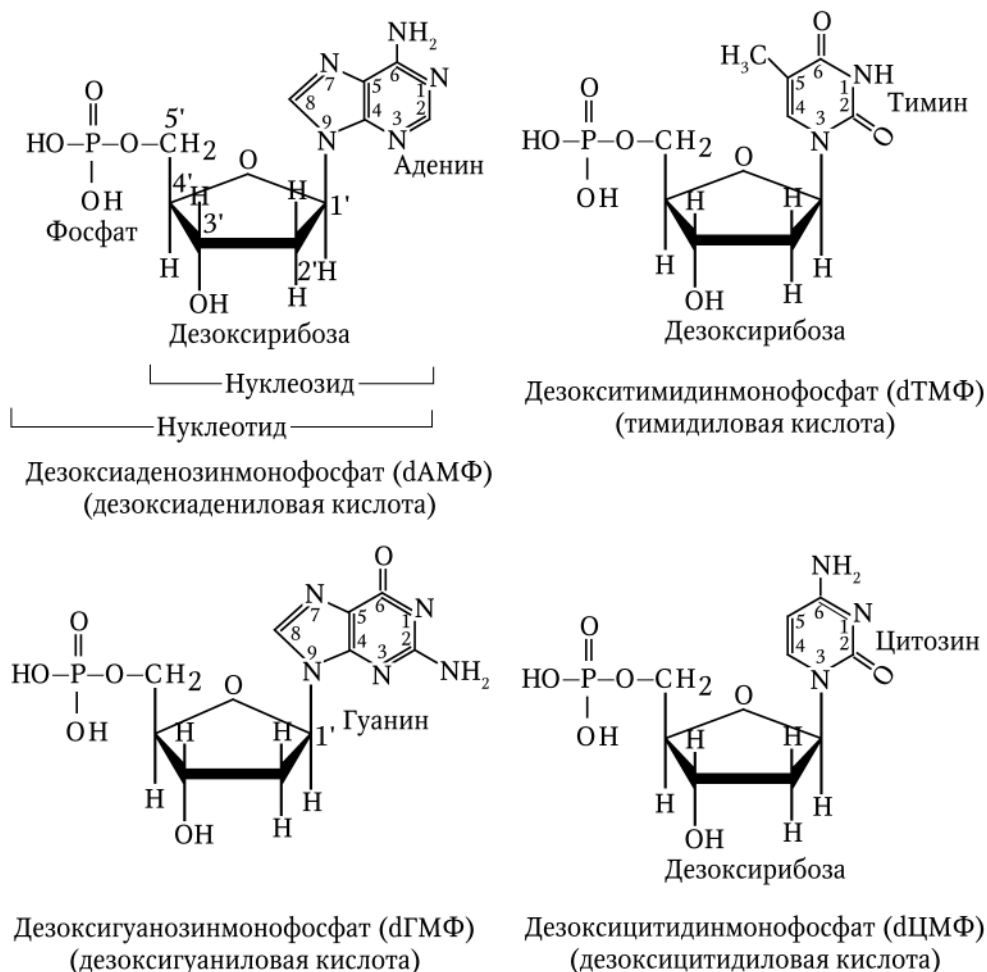


Рис. 22. Схема строения дезоксирибонуклеотидов

Уровни структуры ДНК

Первичная структура ДНК — последовательность дезоксирибонуклеотидов (dAMФ, dГМФ, dЦМФ, dТМФ) в полинуклеотидной цепи, соединенных 3',5'-фосфодиэфирной связью. На 5'-конце всегда находится остаток фосфорной кислоты, а на 3'-конце ОН-группа рибозы или дезоксирибозы (рис. 23).

Вторичная структура ДНК — 2 комплементарные друг другу и антипараллельные полинуклеотидные цепи, скрученные в спираль.

Внутри спирали располагаются по принципу комплементарности (А—Т; Г—Ц) азотистые основания, соединенные водородными связями. Чаще всего двойные спирали являются правозакрученными и находятся в правозакрученной В-форме (В-ДНК, А-ДНК и др.). Однако встречаются также левозакрученные формы (Z-ДНК). Диаметр двойной правозакрученной спирали ДНК составляет около

2 нм, один шаг спирали — 3,4 нм. В каждом витке шага спирали находится 10 пар нуклеотидов, расстояние одного нуклеотида равен 0,34 нм. Данная модель была предложена в 1953 г. Дж. Уотсоном и Ф. Криком.

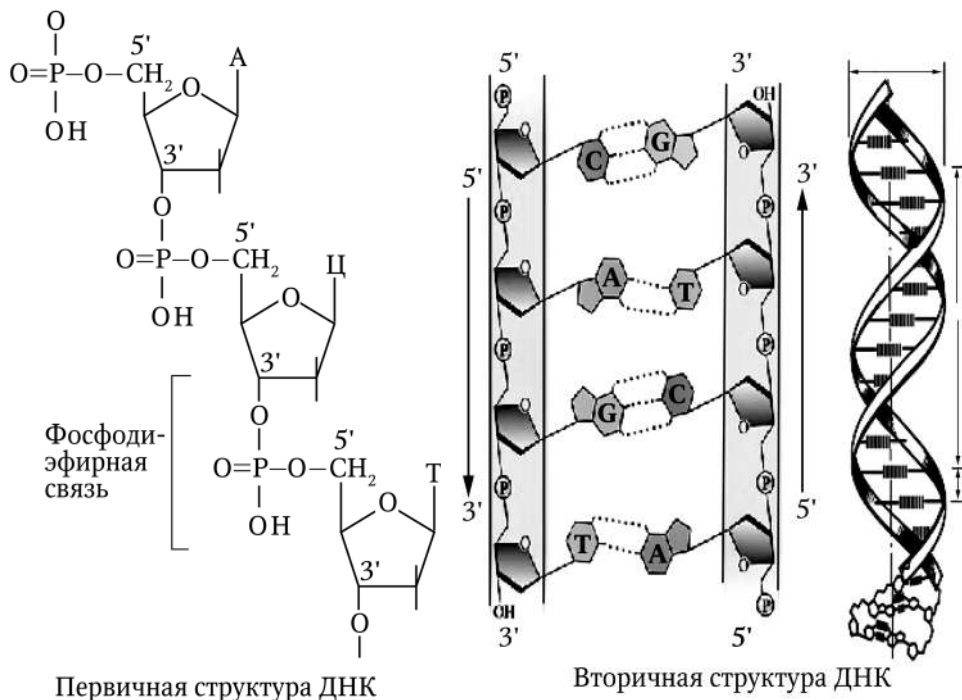


Рис. 23. Первичная и вторичная структура ДНК

Третичная структура ДНК — это компактная суперспираль, которая формируется при участии гистоновых белков. Между гистоновыми белками и ДНК образуется ионная связь. В период покоя комплекс ДНК и белков распределен равномерно по объему ядра, образуя сначала нуклеосомные нити, а затем — хроматин (рис. 24).

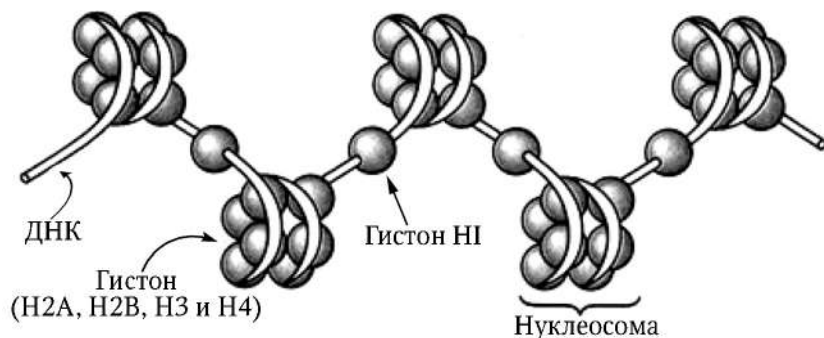


Рис. 24. Нуклеосомный уровень третичной структуры ДНК

Строение и функции РНК

Рибонуклеиновая кислота — полимер, содержащийся в ядре, митохондриях, эндоплазматической сети (ЭПС), цитозоле.

Встречается 4 вида РНК: информационная, транспортная, рибосомальная, малая ядерная.

Информационная РНК содержит информацию в виде триплетов (кодонов) о последовательности аминокислот в первичной структуре будущего белка или пептида.

Транспортная РНК (тРНК) транспортирует аминокислоты из цитозоля к рибосомам.

Рибосомальная РНК (рРНК) входит в состав рибосом, то есть участвует в синтезе белка.

Малая ядерная РНК участвует в выпетливании интронов, то есть в сплайсинге РНК.

Пространственная структура РНК:

Первичная структура РНК — это последовательность рибонуклеотидов (аденозинмонофосфат (АМФ), гуанозинмонофосфат (ГМФ), цитидинмонофосфат (ЦМФ), уридин-5'-монофосфат (УМФ)) в полинуклеотидной цепи, соединенных 3',5'-фосфодиэфирной связью.

Вторичная структура РНК формируется в результате спирализации отдельных участков одноцепочечной РНК. В спирализованных участках (шпильках) между азотистыми основаниями, которые располагаются комплементарно, возникают водородные связи. Спирализованные участки содержат 20–30 пар нуклеотидов и чередуются с неспирализованными участками РНК. Вторичная структура транспортной РНК напоминает форму «клеверного листа». К ее 3'-концу присоединяется аминокислота, а петля антикодон взаимодействует с информационной РНК (рис. 25).

Третичная структура тРНК напоминает форму «локтевого сгиба».

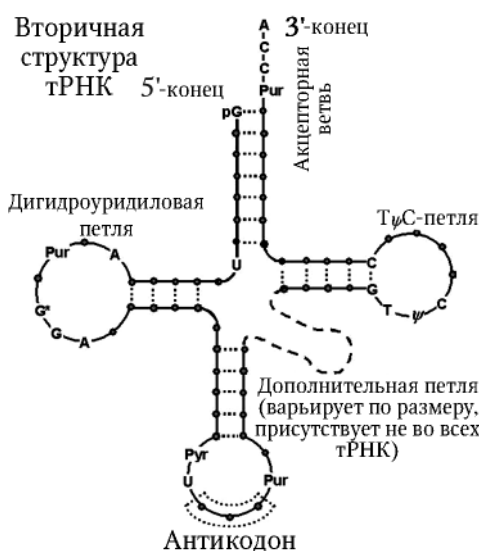


Рис. 25. Вторичная и третичная структуры тРНК

Метаболизм нуклеопротеинов

Переваривание нуклеопротеинов в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) или распад экзогенных нуклеопротеинов.

Экзогенные нуклеопротеины (нуклеопротеины пищи) начинают разрушаться в желудке при участии соляной кислоты и пепсина. Отщепляется белок, который гидролизруется протеолитическими ферментами до аминокислот, а нуклеиновые кислоты пищи уже далее подвергаются расщеплению при участии ферментов-гидролаз поджелудочной железы — ДНК-аз, РНК-аз с образованием олигонуклеотидов, ферментов кишечного сока — фосфоэстераз, при воздействии которых образуются мононуклеотиды. Далее действуют ферменты нуклеотидазы и нуклеозидазы (рис. 26). При воздействии этих ферментов сначала образуются нуклеозиды, а затем — азотистые основания. Пуриновые азотистые основания всасываются, а затем экскретируются с мочой в виде мочевой кислоты. Пиримидиновые азотистые основания разрушаются до конечных продуктов.



Рис. 26. Распад нуклеиновых кислот в ЖКТ

Распад эндогенных нуклеопротеинов

Эндогенные нуклеопротеины (нуклеопротеины тканей) разрушаются лизосомальными ферментами. Белковая часть гидролизруется при участии убиквитин-протеасомной системы до свободных аминокислот. Нуклеиновые кислоты разрушаются при участии тканевых ДНК-аз и РНК-аз с образованием сначала полинуклеотидов, потом олигонуклеотидов, затем — мононуклеотидов. Дальнейшее разрушение идет в 2 стадии (стадия — гидролитическая, 2-я стадия фосфоролитическая) и непосредственно в составе нуклеотида (рис. 27).

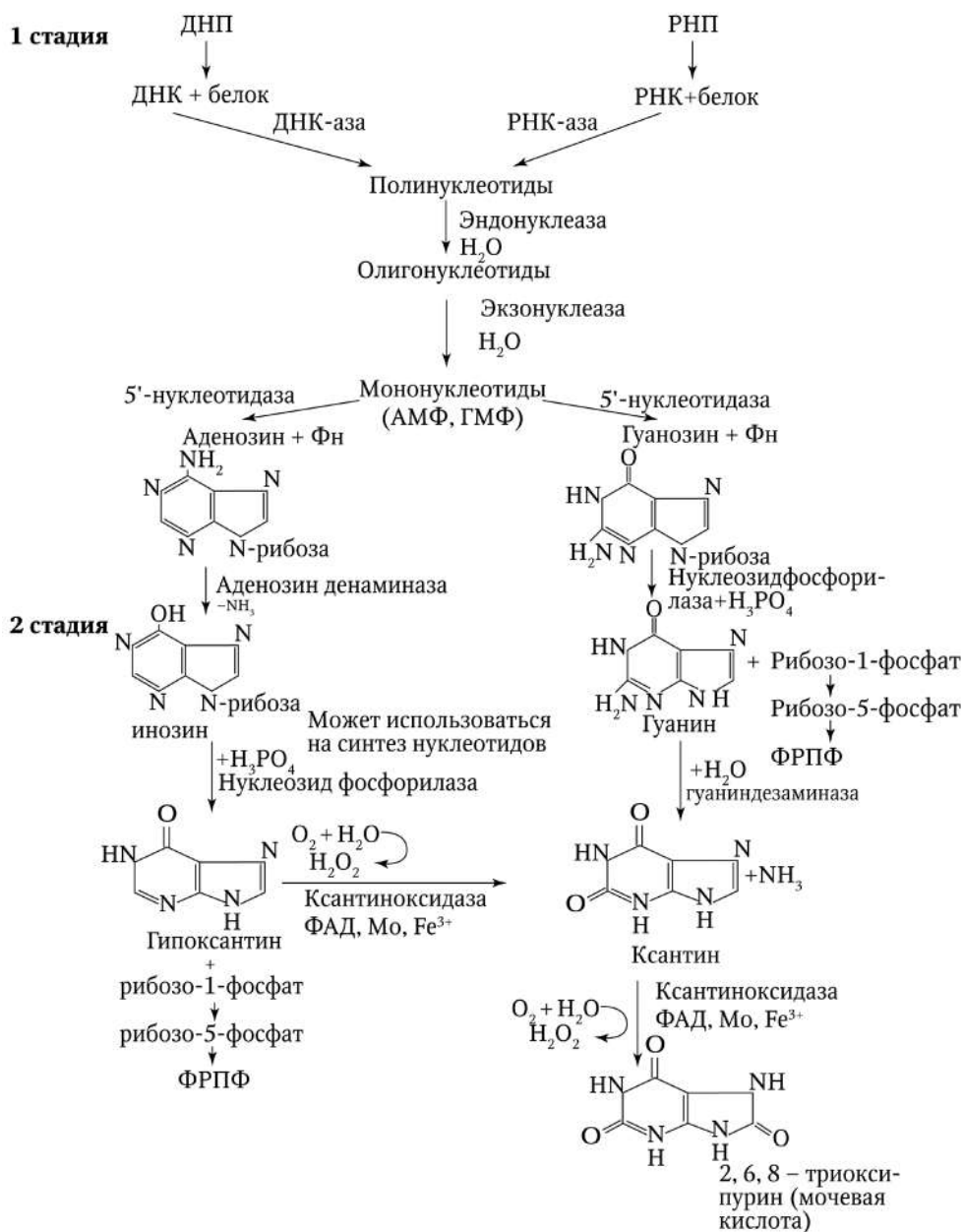


Рис.27. Схема распада эндогенных нуклеопротеинов в тканях.
 Распад пуриновых нуклеотидов

Первая стадия — **гидролитический распад**.

Пуриновые нуклеотиды: АМФ подвергается дефосфорилированию, дезаминированию с образованием инозина, а ГМФ при дефосфорилировании сразу превращается в гуанозин.

Затем начинается вторая стадия — **фосфоролитический распад**. Фосфоролиту подвергается рибоза в составе инозина или гуанозина с образованием рибозо-1-фосфата → рибозо-5-фосфата (он подключается к пентозофосфатному пути или используется на синтез пуриновых нуклеотидов). Оставшееся азотистое основание гипоксантин превращается в ксантин, а затем в мочевую кислоту при участии фермента ксантиноксидазы.

Ксантиноксидаза — аэробная дегидрогеназа. Ее небелковая часть представлена ФАД, Mo^{2+} , Fe^{2+} .

Конечным продуктом распада пуриновых нуклеотидов является мочевая кислота. В сыворотке крови в норме содержится 0,12—0,48 ммоль/л мочевой кислоты, у новорожденных — > 0,5 ммоль/л. С мочой мочевой кислоты в течение суток у взрослых выводится 350—600 мг.

Урикозурия — увеличение экскреции мочевой кислоты с мочой (более 600 мг/сут).

Гиперурикемия — повышение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови взрослого (более 0,68 ммоль/л).

Причины гиперурикемии:

1. Нарушение «путей спасения» пуриновых нуклеотидов. При дефиците фермента гипоксантин-фосфорибозил-трансферазы (ГФРТ) происходит резкое увеличение количества эндогенных пуринов (например, синдром Леша—Нихена).

2. Повышенная активность фосфорибозилипирофосфаткиназы (ФРПФ-киназы) вследствие нарушения регуляции ее активности.

3. Синдром быстрого распада опухоли — осложнение, вызванное химиотерапией, так как при лечении погибает много опухолевых клеток, что приводит к высвобождению ДНК и РНК. При их разрушении накапливается мочевая кислота, которая откладывается в почечных канальцах, что может явиться причиной острой почечной недостаточности. Для предупреждения развития этого синдрома назначают рекомбинантную уратоксидазу — препарат, превращающий мочевую кислоту в растворимый аллантаин.

4. Болезнь Гирке (гликогеноз I типа) связана с недостаточностью глюкозо-6-фосфатазы, что приводит к избыточному образованию рибозо-5-фосфата, а следовательно, к избытку пуриновых нуклеотидов.

5. У новорожденных возможно развитие транзиторной гиперурикемии, приводящей к мочекислотному инфаркту.

Заболевания, возникающие вследствие гиперурикемии:

1. **Подагра** (страдает 2 % населения, мужчины болеют в 20 раз чаще женщин). Кристаллы мочевой кислоты способны откладываться в суставах, подкожной клетчатке, синовиальной оболочке, что приводит к развитию острого подагрического артрита. При его прогрессировании развивается хронический подагрический артрит, сопровождающийся отложением под кожей подагрических узелков — тофусов, с последующей деформацией суставов. Для лечения подагры используется конкурентный ингибитор ксантиноксидазы — аллопуринол.

2. **Мочекаменная болезнь** чаще развивается у больных подагрой и сопровождается усилением кристаллизации солей в дистальных канальцах почек и соби-

рательных трубочках. Провоцирующим фактором служит избыточное потребление мясных продуктов, печени, икры, красного вина и др.

Причины гипоурикемии:

1. Увеличение экскреции с мочой уратов при нарушении реабсорбции мочевой кислоты из клубочкового фильтрата.

2. Недостаточность ксантиноксидазы, вызванная генетическим дефектом или тяжелым поражением печени это может привести к повышению экскреции гипоксантина и ксантина, развитию ксантинурии и появлению ксантиновых камней.

3. Тяжелый комбинированный иммунодефицит Т- и В-лимфоцитов, обусловленный энзимопатией аденозин-дезаминазы в клетках. Увеличение содержания аденозина губительно действует на В- и Т-лимфоциты, что приводит к развитию первичного иммунодефицита (повышается восприимчивость к инфекции).

Аденозин является также регулятором дифференцировки предшественников Т- и В-лимфоцитов.

В норме аденозин-дезаминаза превращает АМФ в инозинмонофосфат (ИМФ), оберегая клетки от избыточного накопления АМФ, который приводит к снижению артериального давления (АД) и брадикардии.

Схема распада пиримидиновых азотистых оснований представлена на рис. 28.

Использование β -аланина в организме:

1. Превращается в α -аланин.

2. Входит в состав HS-КоА.

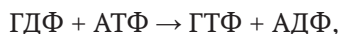
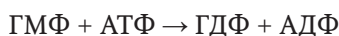
3. Входит в состав имидазолсодержащих пептидов: анзерина, карнозина, которые выполняют роль неферментативных антиоксидантов, увеличивают амплитуду мышечного сокращения, вызванного утомлением, увеличивают эффективность работы ионных насосов мышечной ткани.

Биосинтез пуриновых нуклеотидов

Азотистые основания пищи не используются для синтеза нуклеотидов (нуклеиновых кислот) тканей, так как пуриновое кольцо строится сразу на молекуле фосфорибозы (рис. 29).

Биосинтез пуриновых нуклеотидов идет в цитозоле клеток печени и других органов, представляет собой сложный многостадийный процесс (рис. 30), который начинается с образования фосфорибозилпирофосфата.

Образование нуклеозиддифосфатов и нуклеозидтрифосфатов идет путем последовательного фосфорилирования при участии нуклеозидмонофосфаткиназы и нуклеозиддифосфаткиназы:



где ГМФ — гуанозинмонофосфат;

АТФ — аденозинтрифосфат;

АДФ — аденозиндифосфат;

ГДФ — гуанозиндифосфат;

ГТФ — гуанозинтрифосфат.

Регуляция синтеза пуриновых нуклеотидов осуществляется по принципу отрицательной обратной связи, то есть аденозинмонофосфат ингибирует активность фермента ФРПФ-киназы, а гуанозинмонофосфат ингибирует ФРПФ-кина-

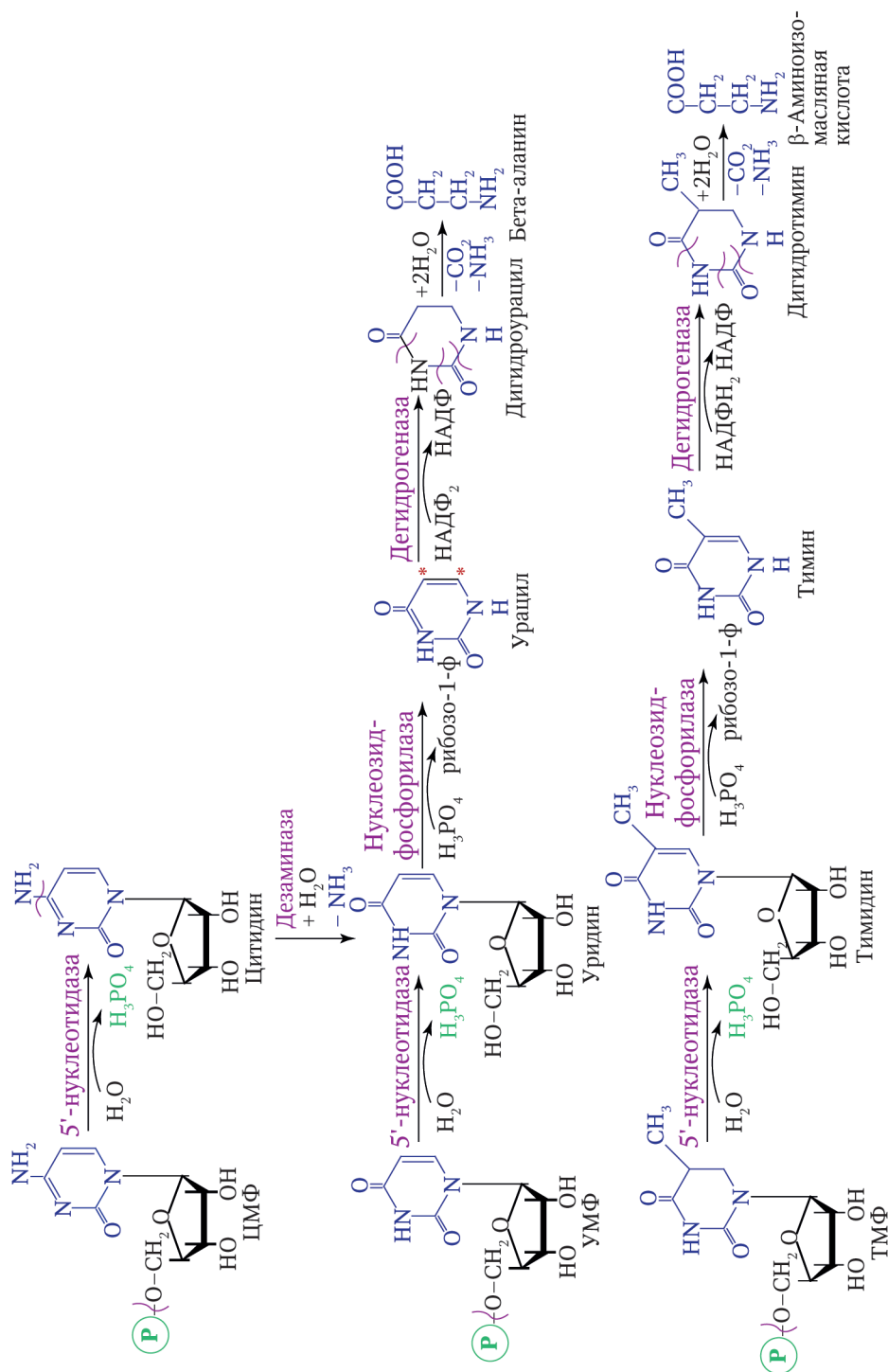


Рис. 28. Схема распада пириимидиновых нуклеотидов

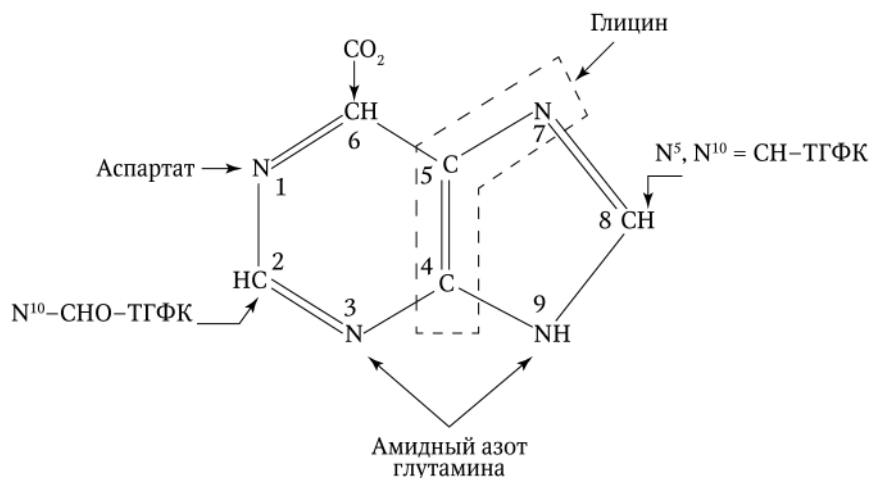


Рис. 29. Источники атомов пуринового кольца

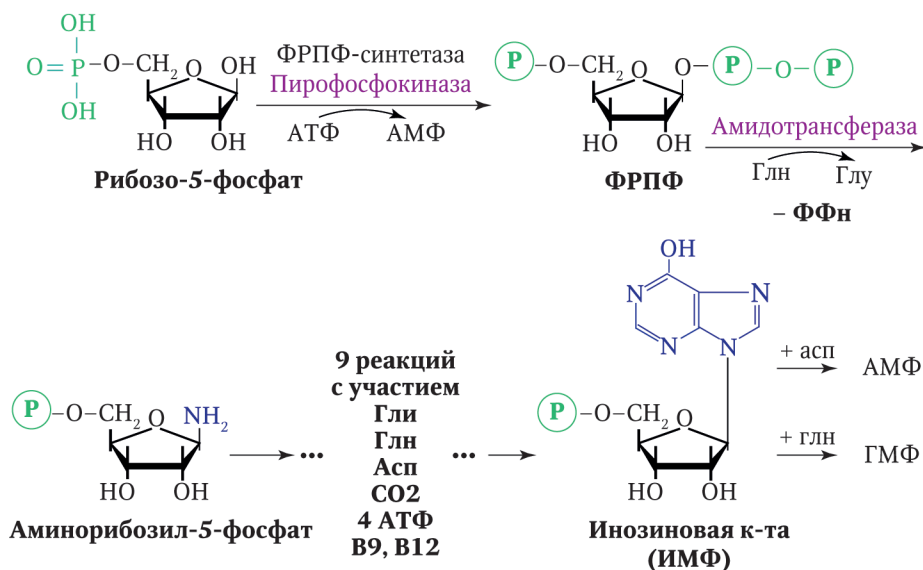


Рис. 30. Схема биосинтеза пуриновых нуклеотидов

зу и ФРПФ-глутаминамидотрансферазу. Положительная регуляция отмечается со стороны АТФ, который облегчает синтез ГМФ, а ГТФ необходим для синтеза АМФ.

«Пути спасения» пуриновых нуклеотидов (пути регенерации)

Наряду с биосинтезом пуриновых нуклеотидов в клетке *de novo* существуют **пути регенерации пуриновых нуклеотидов** из свободных азотистых основа-

ний, образующихся при гидролизе нуклеиновых кислот и нуклеотидов. Наибольшее значение имеет механизм фосфорилирования пуриновых оснований. В качестве донора фосфорибозы используется ФРПФ.

В тканях человека данный процесс осуществляют 2 фермента:

1. Аденин-фосфорибозилтрансфераза, переносящая фосфорибозу с ФРПФ на аденин. При этом образуется АМФ (рис. 31).

2. Гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансфераза, катализирующая фосфорилирование гипоксантина и гуанина с образованием ИМФ и ГМФ соответственно.

Реакции с участием второго фермента протекают более активно, чем синтез АМФ из аденина.

Врожденная недостаточность ферментов регенерации пуриновых нуклеотидов приводит к развитию соответствующих энзимопатий.

Энзимопатии:

1. Полная потеря активности аденин-фосфорибозил-трансферазы приводит к почечнокаменной болезни.

2. Врожденная недостаточность гипоксантин-гуанин-фосфорибозил-трансферазы приводит к развитию синдрома Леша-Нихана (чаще у мальчиков), который начинает проявляться в 6-месячном возрасте (отставание в развитии, повышенная возбудимость), а к 2—3 годам у ребенка нарушается координация движений, возможен корковый паралич, появляется аутоагрессия. В эритроцитах и фибробластах отмечается резкое увеличение ФРПФ.

Частичное уменьшение активности этого фермента проявляется признаками подагры.

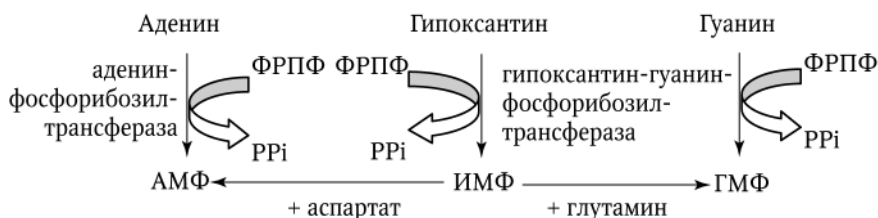


Рис. 31. «Пути спасения» пуриновых нуклеотидов

Биосинтез пиримидиновых нуклеотидов

Азотистые основания пищи не используются для синтеза нуклеотидов (нуклеиновых кислот) тканей. Пиримидиновое кольцо в готовом виде присоединяется к фосфорибозе до окончания синтеза (рис. 32).

Синтез пиримидиновых нуклеотидов начинается в цитозоле клеток с образования карбамоилфосфата из глутамин, CO_2 и АТФ с участием карбамоилфосфат-синтетазы II (КФС II) (рис. 33). NH_2 -группа карбамоилфосфата образуется за счет амидной группы глутамин, что отличает эту реакцию от синтеза карбамоилфосфата в митохондриях в процессе образования мочевины из CO_2 , NH_3 и АТФ с участием КФС I.

Превращения оротата катализируются бифункциональным ферментом УМФ-синтазой, которая обнаруживает оротат-фосфорибозил-трансферазную

и ОМФ-декарбоксилазную активности. Фосфорибозильный остаток от ФРПФ переносится на оротат с образованием оротидин-5'-монофосфата (ОМФ), в результате декарбоксилирования которого получается уридин-5'-монофосфат.

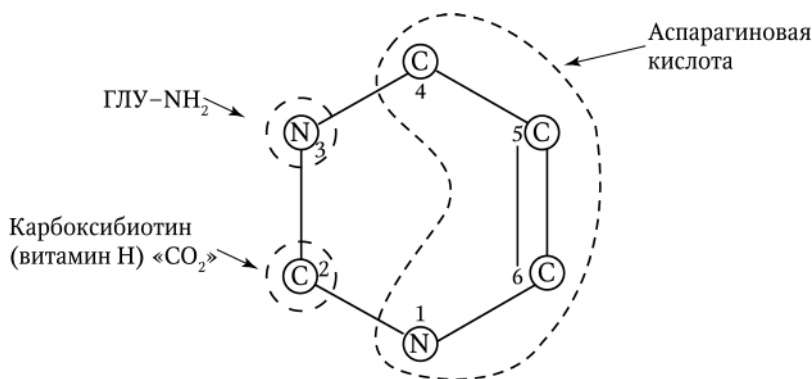


Рис. 32. Источники атомов пиримидинового кольца

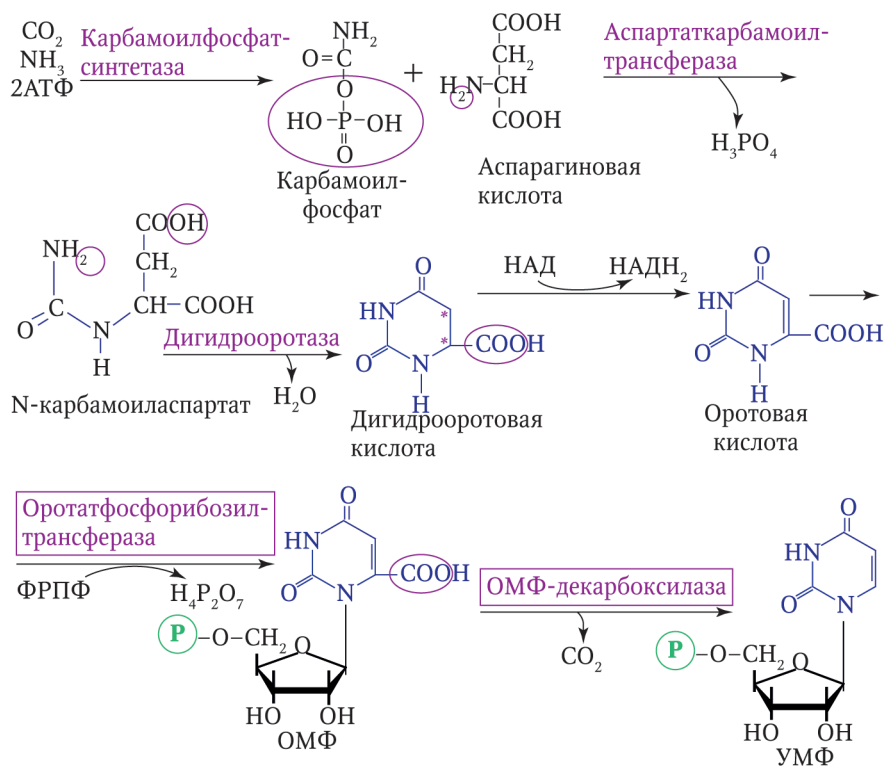


Рис. 33. Схема биосинтеза пиримидиновых нуклеотидов

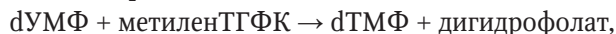
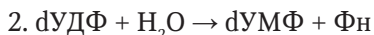
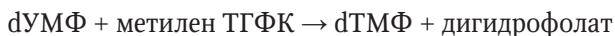
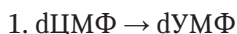
Врожденная **недостаточность ОМФ-декарбоксилаза** приводит к **орота-тацидурии** (блокируется аллопуринолом), сопровождается развитием **мегалобластной анемии** (нарушение скорости деления клеток эритроидного ряда).

Недостаточность синтеза пиримидинов приводит к снижению иммунитета, отставанию в интеллектуальном развитии, нарушениям работы сердечно-сосудистой системы, ЖКТ и др.

Особенности биосинтеза дезоксирибонуклеотидов

Рибонуклеозиддифосфаты (аденозиндифосфат (АДФ), гуанозиндифосфат (ГДФ), цитидиндифосфат (ЦДФ), уридиндифосфат (УДФ)) восстанавливаются при участии ФАД-зависимой рибонуклеозидредуктазы с участием белка гликопротеина — тиоредоксина, содержащего свободную SH-группу, с образованием 2-дезоксирибонуклеозиддифосфата и последующего его фосфорилирования.

Образование тимидиловых нуклеотидов



где ЦМФ — цитидинмонофосфат; ТГФК — тетрагидрофолиевая кислота; ТМФ — тимидинмонофосфат; УДФ — уридиндифосфат; УМФ — уридинмонофосфат; Фн — неорганический фосфат

Фермент синтеза тимидиловых нуклеотидов называется тимидилатсинтаза, ингибитором которого является 5-фторурацил.

Регуляция синтеза пиримидиновых нуклеотидов осуществляется по принципу обратной связи, то есть цитидинтрифосфат (ЦТФ) ингибирует активность фермента аспартаткарбомойлтрансферазы, а УТФ ингибирует 1-й фермент синтеза — карбомойлфосфатсинтазу 2-го типа.

Биологическая роль нуклеотидов:

1. АМФ, ГМФ, ЦМФ, УМФ, dТМФ, dАМФ, dГМФ, dЦМФ — структурные единицы нуклеиновых кислот.

2. АТФ, ГТФ, ЦТФ, ТТФ, УТФ — субстраты для синтеза нуклеиновых кислот, макроэргические соединения.

3. ЦТФ — используется в процессе синтеза фосфолипидов.

4. УТФ — используется в процессе синтеза гликогена.

5. НАД(Ф), ФАД, ФМН, HSKoA — коферменты различных ферментов;

6. цАМФ, цГМФ — вторичные посредники передачи гормонального сигнала (мессенджеры).

Раздел 4

ГЕМОПРОТЕИНЫ

Гемоглобин: строение, функции, типы и их производные

Гемоглобин — основной белок крови, всего в крови его содержится 800 г. В каждом эритроците около 280 млн молекул гемоглобина.

В норме в крови содержание гемоглобина составляет 130–160 г/л (у мужчин –132–164 г/л, у женщин –115–145 г/л), в эритроцитах — 300–400 г/л (в единицах системы СИ). Молекулярная масса гемоглобина — 64 500 Да.

Гемоглобин — хромопротеин (неферментный гемопропротеин), содержит небелковую часть — гем и белковую — глобин.

Функции гемоглобина:

1. Транспорт кислорода к тканям.
2. Транспорт углекислого газа из тканей. Высокая растворимость CO_2 (в 20 раз более, чем у O_2) создает благоприятные условия для его транспорта. Транспорт осуществляют свободные группы $-\text{NH}_2$ глобина, образуя карбаминогемоглобин.
3. Поддерживает постоянство pH, входя в состав гемоглобиновой буферной системы: $\text{HNBbO}_2/\text{HNBb}$.
4. Антиоксидеские функции — связывает цианиды, образуя цианметгемоглобин, и монооксид углерода, образуя карбоксигемоглобин.

Структура гемоглобина. Гемоглобин имеет 4 уровня структуры (рис. 34).

Первичная структура гемоглобина — последовательность аминокислот в полипептидных цепях, которые попарно одинаковы.

Гемоглобин взрослого человека HbA (adult, взрослый) — имеет 2 α - и 2 β -цепи; α -цепь содержит 141 аминокислоту, β -цепь — 146 аминокислот, а вся молекула гемоглобина имеет 574 аминокислоты.

Вторичная структура — спирализация полипептидных цепей. Молекула гемоглобина спирализована на 80 % и представляет правозакрученную α -спираль. Спирализованные участки обозначаются буквами латинского алфавита от А до Н. Неспиральные участки обозначаются двумя буквами, между спиральями которых они находятся: А–В, С–D и т. д. В отдельных местах спиральные участки делают изгибы, повороты, образуя третичную структуру.

Третичная структура — определенная упаковка полипептидных цепей в пространстве. При этом гем оказывается окутанным слоем белка. При упаковке цепей глобина неполярные аминокислоты оказываются внутри глобулы, окружая гем и защищая железо гема от окисления.

Каждая из полипептидных цепей гемоглобина связана с гемом:



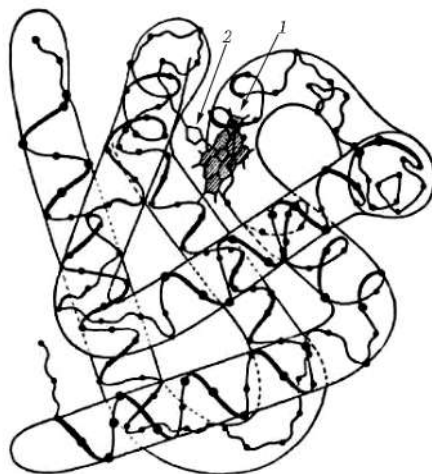


Рис. 34. Структура протомера (субъединицы) гемоглобина (Северин Е. С., 2009):

1 — гем; 2 — гистидин полипептидных цепей

Связь осуществляется через железо гема и атом азота остатка гистидина в полипептидной цепи. Полипептидные цепи образуют для гема карманы, окруженные неполярными аминокислотами, и удерживают в них гем за счет многочисленных связей между аминокислотами.

Железо гема имеет координационное число 6 (связывается с 6-ю заместителями): 4 связи направлены к четырем атомам азота пиррольных колец гема (рис. 35), 5-я связь — к атому азота гистидина (в полипептидной цепи), 6-я — на связь с кислородом и другими лигандами (в дезоксигемоглобине она свободна).

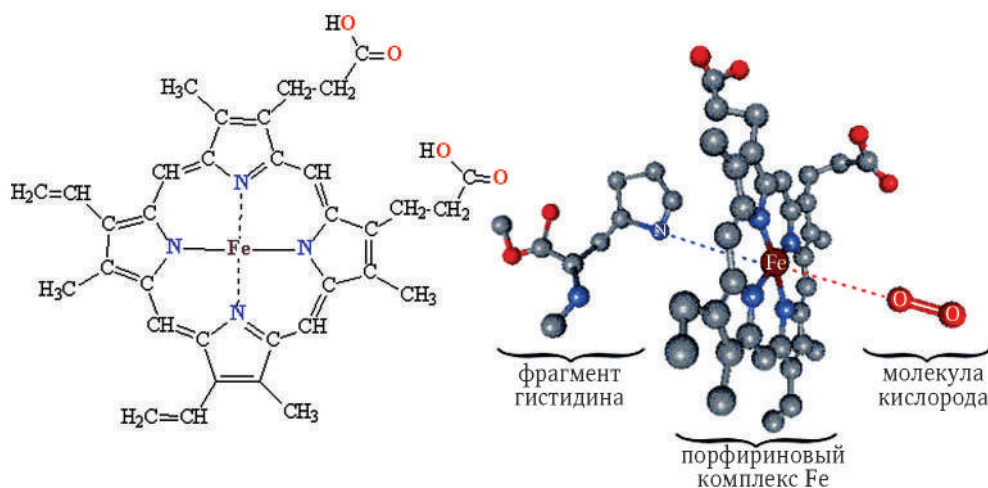


Рис. 35. Связи железа гема

Четвертичная структура — ассоциация протомеров, ориентированных в пространстве определенным образом относительно друг друга. Вся молекула гемоглобина имеет 4 гема и 4 глобина (полипептидные цепи). Между субъединицами возникает множество контактов: α_1 - α_2 , β_1 - β_2 , α_1 - β_1 , α_2 - β_2 . Эти контакты удерживают молекулу гемоглобина в виде димера и тетрамера (рис. 36). Субъединицы ассоциированы таким образом, что в центре образуется впадина — центральная полость, в которой фиксируются органические фосфаты, в частности 2,3-бисфосфоглицерат (2,3-БФГ).

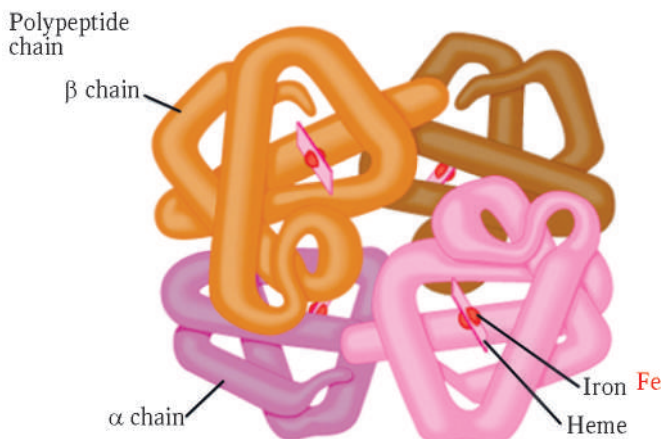


Рис. 36. Четвертичная структура гемоглобина (Северин Е. С. 2009)

Насыщение гемоглобина кислородом зависит от:

1. Парциального давления O_2 .
2. Концентрации органических фосфатов: 2,3-БФГ связывается с гемоглобином, находящимся в дезоксиформе. Сродство гемоглобина к 2,3-БФГ уменьшается при закислении среды, и в этом случае повышается сродство к кислороду. В таких условиях окси-Нб отдает O_2 тканям: $HbO_2 + H^+ \leftrightarrow HbH + O_2$.

Связь гемоглобина с 2,3-БФГ идет на основе электростатического притяжения: отрицательно заряженные группы 2,3-БФГ соединяются с положительно заряженными группами аминокислот. Положительный заряд создают аминокислоты: в β -цепях — гис-1, гис-2, гис-143, лиз-82 (у HbA). В γ -цепях вместо гис-143 (у фетального гемоглобина, HbF) находится серин, при этом ликвидируются 2 положительных заряда и 2,3-БФГ слабее связывается с HbF, имеющим в структуре γ -цепи, а в большей степени связывается с кислородом. В связи с этим HbF обладает относительно HbA повышенным сродством к кислороду.

Гем-гем взаимодействие. Конформация четвертичной структуры изменяется при переходе из дезоксиформы (T) в оксиформу (R). При оксигенации α -цепи сближаются, β -цепи расходятся (рис. 37). Процесс присоединения кислорода происходит ступенчато. Присоединение первой молекулы O_2 вызывает изменение положения атома Fe^{2+} относительно плоскости порфиринового кольца. Карманы гемов расширяются, солевые мостики разрываются. Эти изменения передаются

от 1-й субъединицы ко 2-й, 3-й, 4-й и присоединение O_2 к 4-й субъединице идет в 500 раз быстрее, чем к 1-й. Этот процесс называется **гем-гем** взаимодействием, что отражает S-образный характер кривой насыщения гемоглобина кислородом (см. рис. 37).

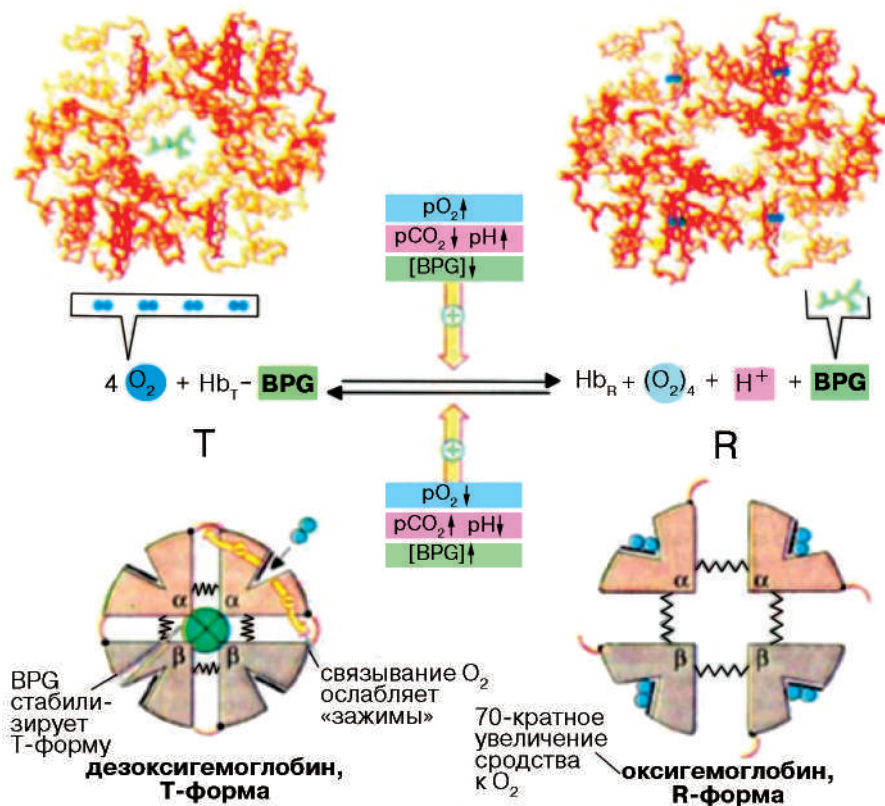


Рис. 37. Связь гемоглобина с кислородом (Кольман Я., Рём К.-Г.)

В тканях с высоким уровнем метаболизма образуется избыток протонов H^+ , CO_2 , что способствует диссоциации оксигемоглобина. Этот механизм был открыт в 1904 г. Кристианом Бором и называется эффектом Бора.

Гетерогенность гемоглобина. Гемоглобин представляет гетерогенную систему, различают 3 вида гетерогенности:

1. Онтогенетическая (гетерогенность созревания).
2. Гетерогенность взрослой особи.
3. Аномальная гетерогенность, связанная с синтезом аномальных гемоглобинов.

Онтогенетическая гетерогенность

Смена типов гемоглобина зависит от:

а) особенностей снабжения тканей O_2 . У эмбриона источник кислорода — интерстициальная жидкость, у плода — плацента, у новорожденного — легкие;

б) смены органов кроветворения.

Смена типов гемоглобина следует в следующем порядке: эмбриональные, фетальные гемоглобины и гемоглобины взрослого. Каждый из этих типов представляет гетерогенную систему.

Синтез **эмбриональных гемоглобинов** идет с 2-х недель эмбрионального развития. К ним относятся Gower-1 ($\epsilon_2\zeta_2$), Gower-2 (ϵ_4), Portland ($\gamma_2\zeta_2$). Синтез эмбриональных гемоглобинов прекращается к 14-й неделе эмбрионального развития.

Фетальные гемоглобины (HbF) синтезируются с момента образования плаценты. HbF ($\alpha_2\gamma_2$) гетерогенен (3—5 компонентов), γ -цепи отличаются от β -цепей в 39 позициях.

Свойства HbF:

1. Лучше растворим, чем HbA.
2. Имеет высокую скорость окисления железа гема, в связи с этим легче происходит образование метгемоглобина.
3. Устойчив к денатурации щелочью, это свойство используется для его определения.
4. Обладает более высоким сродством к O_2 , чем HbA.
5. Имеет специфическое поглощение в УФ части спектра.
6. Характеризуется высокой скоростью при электрофорезе.
7. Синтезируется с 14-й недели внутриутробного развития и достигает максимума к 20—35-й неделе.

Возрастные изменения содержания фетального гемоглобина (в % от общего) составляют: новорожденные — 80 %, в 3 мес. — 40 %, в 6 мес. — 23 %, в 9 мес. — 10 %, к 1-му году — 4—5 %, в 3 года — 1,5 %, старше 3-х лет и у взрослых — 1 %.

Определение фетального гемоглобина имеет большое диагностическое значение:

- при оценке полноты заменного переливания крови при гемолитической болезни новорожденных;
- в диагностике фето-фетальной и фето-материнской гемотрансфузий;
- при гематологических приобретенных, злокачественных и наследственных заболеваниях (возврат к эмбриональному типу кроветворения);
- при анемиях различного генеза, пневмониях — при заболеваниях, сопровождающихся гипоксемией и гипоксией.

Гемоглобины взрослого типа. Синтез HbA начинается у эмбриона на 8—11-й неделе внутриутробного развития, идет медленно и у новорожденных составляет 20 % от общего гемоглобина. Далее синтез HbA активируется и в 1 мес составляет 43 % от общего количества гемоглобина, в 5 мес — 75 %, в 1—3 года — 94,2 %, у взрослых — 94,2 % (по данным кафедры биохимии СПбГПМУ).

Гемоглобины взрослого типа также представляют гетерогенную систему. Методом хроматографии выделено 3 фракции гемоглобина A.

Гемоглобин **A₀** ($\alpha_2\beta_2$) — основной компонент, на его долю приходится 75—80 % от общего количества гемоглобина. Малый компонент составляет 10—15 % от общего количества гемоглобина и является гетерогенным. Гетерогенность обусловлена комплексированием с различными продуктами метаболизма — с фосфатами, ацетальдегидом, различными углеводами.

Альдегидные группы глюкозы и аминные группы гемоглобина могут образовывать нестойкую альдиминную связь, которая при длительной гликемии (более 8—12 ч) превращается в стойкую кетоаминную связь с образованием гликирован-

ных гемоглобинов (HbA_{1c}). Процесс гликирования неферментативный, в отличие от гликозилирования (при синтезе гликозаминогликанов). Содержание HbA_{1c} в норме у взрослых находится в пределах 4–6 %. Определение HbA_{1c} диагностически важно при сахарном диабете и в качестве контроля за диетдисциплиной у данной категории больных.

Гемоглобин A_2 — самостоятельный тип, соответствует строению $\alpha_2\delta_2$. Синтезируется гемоглобин A_2 у детей в первые 3 мес. после рождения. Содержание гемоглобина A_2 у детей старше 1 года и у взрослых составляет 3–4 %. Уровень гемоглобина A_2 повышается при β -талассемии.

Производные гемоглобина. Каждый тип гемоглобина может функционировать в виде его производных. Производные гемоглобина образуются или при изменении валентности железа гема (окислении), или при соединении его с CO , цианидами и др.

Метгемоглобин (MetHb). При окислении железа гема (Fe^{2+} в Fe^{3+}) образуется метгемоглобин. Окислителями могут быть активные формы кислорода, нитриты, нитраты, ряд ферментов (глюкозооксидаза, ксантинооксидаза). В сутки образуется 2,5–3,0 % MetHb , но присутствует в крови в норме только 1 %.

Метгемоглобин не способен транспортировать кислород. В организме существует метгемоглобинредуктазная система, которая осуществляет восстановление железа гема. Эта система включает НАДН-цитохром- b_5 -редуктазу. Источником протонов для восстановления может быть также аскорбиновая кислота (витамин С), система жутатиона. Они восстанавливают метгемоглобин в дезоксиформу (HHb), которая способна транспортировать кислород.

Содержание метгемоглобина (по данным кафедры биохимии СПбГПМУ) составляет у ребенка 1-го мес — 3,5 % от общего количества гемоглобина, в 3 мес — 2,2 %, в 6 мес — 1,5 %, в 1 год — 1,3 %, у взрослых — 1,0 %.

Повышение уровня метгемоглобина в крови более 1–1,5 % называется **метгемоглобинемией**. Проявляется метгемоглобинемия синюшностью кожи (при содержании MetHb более 10–15 %). Причинами приобретенных метгемоглобинемий могут быть повышенное поступление с пищей нитритов или нитратов, заболевания ЖКТ (всасываются токсические продукты) и как профзаболевание у работников лакокрасочных предприятий.

Причины врожденных метгемоглобинемий: наличие аномального HbM , нарушение активности метгемоглобинредуктазы.

Аномальный HbM имеет стойкую форму Fe^{3+} . Замены аминокислот идут вблизи гема (гис на тир в α - или β -цепях). Существует 5 форм аномального HbM .

Карбоксигемоглобин (HbCO) образуется при взаимодействии гемоглобина с угарным газом (CO). Эндогенным источником CO является гемолиз эритроцитов (при анемиях, а также при старении эритроцитов), экзогенным — вдыхание CO у курильщиков, работников гаражей, при пожаре. Сродство гемоглобина к CO в 230 раз больше, чем у кислорода, этим объясняется токсичность угарного газа. Содержание HbCO в норме (данные кафедры биохимии СПбГПМУ) у новорожденных составляет 2 %, в возрасте 1–3 мес — 1,5 %, в 3–6 мес — 1,3 %, старше 1 года — 1,0 %, у курящих 5–7 %.

Гемоглобинопатии

Аномалии в структуре гемоглобина называются **гемоглобинопатиями**.

Различают 2 формы гемоглобинопатий:

- качественные — связанные с нарушением первичной структуры;
- количественные — зависящие от скорости синтеза полипептидных цепей.

Аномальные гемоглобины обозначаются буквами латинского алфавита: HbC, HbM, HbS или по географической местности их открытия — Hb Волга, Hb Москва, Hb Хельсинки, Hb Цюрих, Hb Бостон и др. В настоящее время известно более 600 аномальных гемоглобинов. Половина аномальных гемоглобинов клинически не проявляется.

Качественные гемоглобинопатии — это результат аномалий первичной структуры: замены одной или двух аминокислот, выпадения аминокислот (укорочение), удлинения цепи, слияния цепей, полной замены цепей (гомотетрамеры).

Количественные гемоглобинопатии развиваются при изменении скорости синтеза полипептидных цепей. При угнетении синтеза α -цепей возникает **α -талассемия**, β -цепей — **β -талассемия**. Угнетение синтеза α -цепей приводит к компенсаторному усилению синтеза β - или γ -цепей и образованию **гемоглобинов-гомотетрамеров** — HbH или Hb Bart's.

Талассемии — наследственные заболевания, гомозиготные формы которых являются причиной мертворождаемости, в связи с этим требуется пренатальная диагностика данных заболеваний. Решающим в постановке диагноза «талассемия» является электрофорез гемоглобина не только больного, но и членов его семьи. При α -талассемии обнаруживаются гемоглобины-гомотетрамеры HbH (β_4) или Hb Bart's (γ_4) и повышено содержание HbF. При β -талассемии повышено содержание гемоглобина A_2 ($\alpha_2\delta_2$), фетального гемоглобина ($\alpha_2\gamma_2$).

Синтез гемопротеинов и его нарушения

Синтез гемопротеинов рассматривается на примере синтеза гемоглобина. Белковая часть молекулы Hb — глобин — синтезируется по обычным законам синтеза белка.

Биосинтез гема

Исходным материалом для синтеза гема является сукцинил-КоА, образующийся в матриксе митохондрий в цикле Кребса, и гидрофильная аминокислота глицин. Синтез начинается в матриксе митохондрий. Глицин взаимодействует с сукцинил-КоА при участии δ -аминолевулиновой синтазы с образованием δ -аминолевулиновой кислоты (δ -АЛК), которая поступает в цитоплазму (рис. 38). Далее идет конденсация 2-х δ -АЛК при участии дегидратазы δ -АЛК с образованием порфобилиногена (ПБГ). В образовавшейся структуре уже присутствуют компоненты, из которых будут созданы боковые заместители гема: метильные группы, винильные группы и остатки пропионовой кислоты.

Затем 4 порфобилиногена конденсируются по принципу «голова к хвосту» при участии 2 ферментов — уропорфириноген-1-синтазы и уропорфириноген-III-ко-синтазы, образуется уропорфириноген-III, в котором пиррольные кольца соединены метиленовыми мостиками ($-\text{CH}_2-$) и нет сопряженной системы, поэтому он бесцветен (есть 8 двойных связей, вместо 11). Затем в результате декарбоксили-

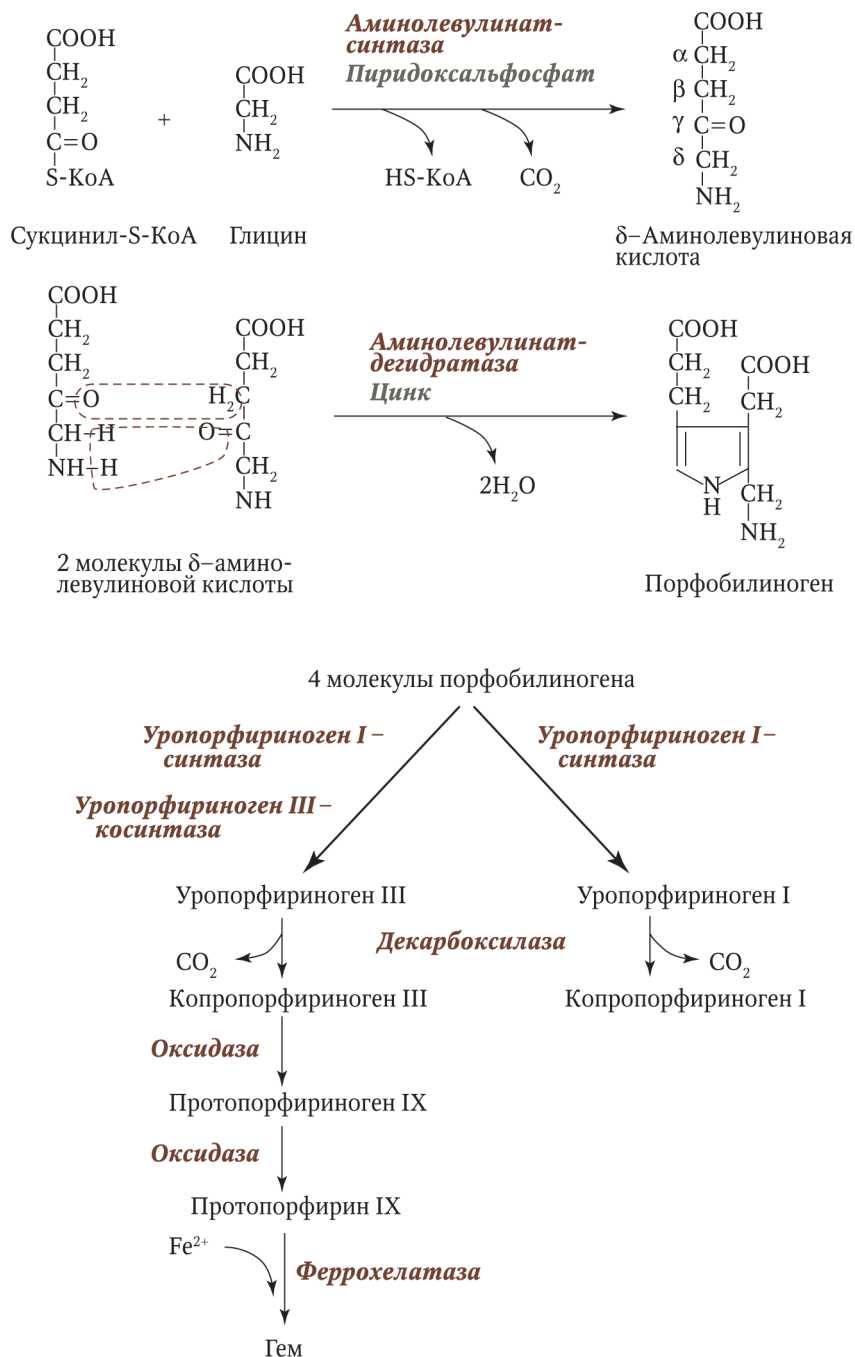


Рис. 38. Схема синтеза гема (Северин Е. С., 2009)

рования образуется копропорфириноген III, который поступает в митохондрии, где превращается при участии копропорфирин-оксидазы в протопорфириноген IX, а потом в протопорфирин IX.

После завершения синтеза протопорфирина IX при участии фермента феррохелатазы (гемсинтазы), происходит включение Fe^{2+} в молекулу протопорфирина IX, который является предшественником гема гемоглобина, миоглобина, каталазы и других белков.

Образование гемоглобина происходит на стадии посттрансляционной модификации, когда к синтезированному глобину присоединяется гем через 5-ю координационную связь железа.

Регуляция синтеза гемоглобина

Регуляция синтеза гемоглобина осуществляется на нескольких уровнях: молекулярном (синтез гема, глобина, сборка гемоглобина), субклеточном (компарментация), клеточном (эритроцитарные ингибиторы), системном и на уровне целостного организма.

Благодаря такому многоуровневому регулированию в организме синтезируется и распадается 1 % всей эритроцитарной массы, а содержание гемоглобина поддерживается на строго определенном уровне.

Регуляция синтеза гема идет по принципу обратной связи, то есть гем тормозит активность гемсинтазы (является аллостерическим ингибитором), подавляя терминальный этап синтеза гема и синтазы δ -АЛК, то есть начальный этап синтеза. Снижение концентрации гема ведет к активации синтеза δ -АЛК-синтазы.

Кроме того, гем и протопорфирин IX подавляют активность дегидратазы δ -АЛК. Это имеет особое значение: если отсутствует необходимое количество глобина, которое должно связаться с гемом, то происходит самопроизвольное восстановление протопорфириногена IX, в эту структуру железо внедриться не может, и оно накапливается. Накопившиеся ионы Fe^{3+} будут стимулировать синтез глобина, так как гем является индуктором трансляции α - и β -цепей глобина.

Такой тип регуляции поддерживает равновесие между индивидуальными предшественниками гемоглобина, то есть между его белковой частью — глобином и небелковой частью — гемом.

Порфирины и порфирии

Промежуточные продукты синтеза гема называются порфиринами. Они обнаруживаются во всех органах и тканях человека в незначительных количествах.

При гибели и старении клеток порфирины и их предшественники попадают в плазму крови. Свободные метаболиты не утилизируются.

С мочой выделяются δ -АЛК, ПБГ, уропорфириноген, изомеры копропорфириногена III, которые отличаются друг от друга боковыми заместителями.

Большинство определяемых в моче порфиринов выделяется в виде порфириногенов (они бесцветны), но под действием света порфириногены окисляются до порфиринов, которые имеют максимальный спектр поглощения при длине волны 400 нм. В кислой среде порфирины имеют красное флуоресцентное свечение, что используется для их обнаружения. Поглощение и флуоресценция обусловлены наличием метинильных мостиков ($-\text{CH}=\text{}$).

У здорового человека можно обнаружить:

- в плазме крови — копропорфирин, другие фракции отсутствуют;
- в эритроцитах — протопорфирин;
- в кале — эфирорастворимые копро- и протопорфирины;
- в моче — δ -АЛК, порфириноген, уропорфириноген, изомеры копропорфириногена III.

Нарушение обмена порфиринов лежит в основе большой группы заболеваний, объединенных названием **порфирии** (табл. 12).

Первичные порфирии обусловлены наследственными дефектами ферментных систем синтеза гема гемопротеинов, что определяет особенности диагностики, лечения заболевания и прогноза.

Тяжесть течения порфирий варьирует от бессимптомного течения до тяжело-го страдания. Клиническая картина порфирий зависит не только от того, синтез какого фермента нарушен, то есть какие промежуточные продукты синтеза гема накапливаются, но и от того, как быстро они метаболизируются другими ферментами.

При многих порфириях накапливается в избытке δ -АЛК и ПБГ, а из них образуются токсичные порфирины (например, порфометилбилан), которые при генетическом дефекте ферментов не могут превратиться в гем. Токсичный эффект проявляется в повышенной светочувствительности кожных покровов (фотодерматоз), психоневрологических расстройствах, абдоминальных приступах.

Таблица 12

Эритропоэтические и печеночные порфирии

Генетический дефект ферментов	Эритропоэтические порфирии	Печеночные порфирии
Урофорфириноген I и III косинтазы	Болезнь Гюнтера	Острая перемежающаяся порфирия (пирролопорфирия)
Уропорфириноген декарбоксилазы копропофириногена	Эритропоэтическая копропорфирия	Поздняя кожная порфирия
Феррохелатазы	Эритропоэтическая протопорфирия	Протокопропорфирия

Вторичные порфирии развиваются при патологии печени (циррозе), авитаминозе РР, пантотеновой и фолиевой кислот, лихорадочных состояниях, энтеритах, при отравлении свинцом, фосфором, кадмием, талием, при длительном приеме барбитуратов, контрацептивных средств, противомаларийных препаратов.

Клиническая картина вторичных порфирий зависит также от количества образующихся промежуточных продуктов синтеза гема и от скорости разрушения их другими ферментами. Клинические проявления схожи с первичными порфириями.

Распад гемопротеинов. Стадии превращения билирубина и нарушения его обмена

Основным гемопротеином является гемоглобин, который высвобождается из старых эритроцитов (продолжительность жизни эритроцитов составляет 3—4 мес.). В мембране эритроцитов активируется перекисное окисление липидов (ПОЛ), она «стареет», разрушается в селезенке, печени, красном костном мозге, и гемоглобин выходит в кровь, где соединяется с гаптоглобином.

Гаптоглобин (Hr) — гликопротеин, синтезируется в печени. Молекула Hr состоит из 2-х субъединиц, каждая из которых содержит 4 полипептидные цепи (2 α и 2 β). Выделяют 3 генетических типа гаптоглобина: Hr 1,1, Hr 2,1, Hr 2,2. Каждый индивид имеет свой генотип Hr. Концентрация этого белка в крови не является постоянной, она уменьшается пропорционально интенсивности распада эритроцитов. Гемоглобинсвязывающая способность также не беспредельна. Одна молекула Hr может связать 2 молекулы Hb. При усиленном гемолизе эритроцитов в плазме крови повышается уровень гемоглобина, который не может быть полностью связан с гаптоглобином и выделяется с мочой. Образующийся в крови гемоглобин-гаптоглобиновый комплекс (Hb-Hr) адсорбируется клетками ретикулоэндотелиальной системы (РЭС) из крови. В комплексе Hb-Hr гемоглобин превращается в MetHb (Fe³⁺) и поступает в клетки РЭС.

При разрушении эритроцитов в течение суток высвобождается 8—9 г гемоглобина.

Распад гемоглобина и других гемопротеинов идет аналогичным образом до желчных пигментов (рис. 39).

Выделяют 3 стадии превращения гемопротеинов:

1. Стадия превращения гемопротеинов в микросомальной фракции клеток РЭС.
2. Стадия превращения билирубина в гепатоцитах.
3. Стадия превращения билирубина в ЖКТ.

1. Стадия превращения гемопротеинов в микросомальной фракции клеток РЭС.

Катаболизм гемоглобина осуществляется при участии микросомальной гемоксигеназной ферментной системы. Она включает витамин С, ионы Fe²⁺, НАДФН, тетрагидрофолиевую кислоту. При участии этой системы происходит разрыв α -метинильного мостика между 1-м и 2-м пиррольными кольцами и образуется вердоглобин. У вердоглобина сохраняется Fe³⁺ и белковый компонент. При разрыве порфиринового цикла сродство Fe³⁺ и глобина к тетропирролу снижается, и молекула распадается на линейное производное биливердин и глобин, при этом выделяется СО. Окись углерода легко соединяется с Hb, образуется карбоксигемоглобин. Увеличение его концентрации в крови является показателем гемолиза. Освободившееся железо депонируется в виде ферритина, глобин гидролизуются тканевыми протеазами и пополняет пул аминокислот.

Биливердин — это первый желчный пигмент, зеленого цвета, хорошо растворим в воде, не токсичен. Далее биливердин восстанавливается при участии НАДФН-зависимой биливердин-редуктазы по центральному метинильному мостику, с образованием основного желчного пигмента билирубина.

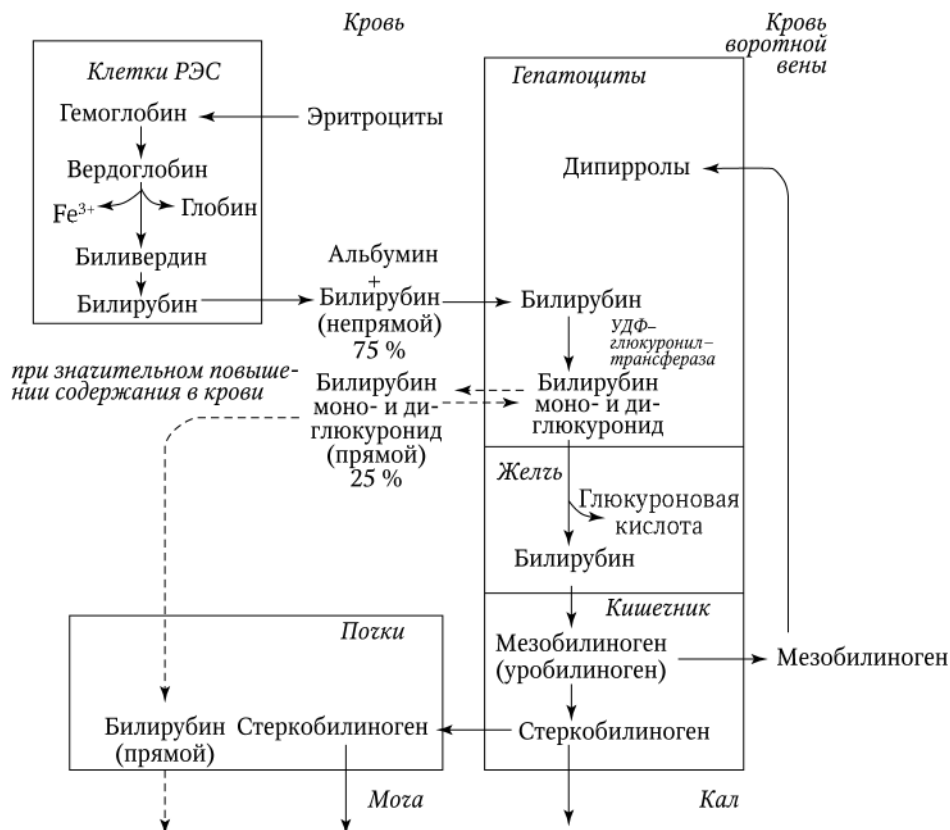


Рис. 39. Схема распада гемоглобина и образования желчных пигментов

Билирубин — это пигмент красно-коричневого цвета, плохо растворим в воде, очень токсичен. Токсичность билирубина связана с его способностью проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и поражать ядра головного мозга. За распадом гемоглобина можно наблюдать при развитии синяков, которые сначала имеют синий цвет, потом зеленый и желтый.

Билирубин в крови сразу адсорбируется на альбуминах. При этом билирубин теряет токсичность, так как становится водорастворимым соединением. Каждая молекула альбумина имеет 2 центра связывания билирубина — высокоаффинный и низкоаффинный. Образовавшийся билирубин называется непрямой, несвязанным, неконъюгированным билирубином.

Непрямой билирубин называется потому, что он не дает прямую реакцию с диазореактивом Эрлиха, так как адсорбирован на альбуминах и для его открытия в крови требуется предварительное осаждение белков плазмы крови спиртом или кофеином. Только после осаждения белков билирубин способен взаимодействовать с диазореактивом Эрлиха, и при этом развивается розовое окрашивание.

В 100 г плазмы крови может содержаться до 25 г билирубина, адсорбированного на альбуминах. Избыточный билирубин легче отделяется от альбумина

и диффундирует в ткани, в свободном виде может проникать через ГЭБ, поражать ядра центральной нервной системы (ЦНС). Развивается ядерная желтуха, окрашиваются кожные покровы, глазные яблоки.

2. Стадия превращения билирубина в гепатоцитах складывается из 3-х фаз:

- поглощение билирубина паренхимой печени;
- конъюгация билирубина в гладком эндоплазматическом ретикулуме (ЭПР) гепатоцита;
- секреция билирубина из ЭПР.

Фаза поглощения билирубина паренхимой печени. В печени происходит освобождение билирубина от альбумина, и он переходит на синусоидальную поверхность гепатоцитов при участии специфических переносчиков — Y- и Z-протеинов (лигандингов).

Фаза конъюгации билирубина в гладком ЭПР. Биологический смысл ее заключается в обезвреживании билирубина путем повышения его растворимости в воде.

В ЭПР гепатоцитов билирубин обезвреживается, образуя гликозидную связь с 1 или 2 молекулами активной формы уридиндифосфоглюкуроновой кислоты (УДФГК) через остатки пропионовой кислоты центральных пиррольных колец билирубина.



Этот процесс катализирует УДФ-билирубинглюкуронилтрансфераза. При этом образуются моно- или дибилирубинглюкурониды (БМГ, БДГ). Эти соединения объемные и не могут проходить обратно через мембрану гепатоцита в кровь. Процесс конъюгации может активировать лекарственный препарат фенobarбитал. Основная часть конъюгированного билирубина (более 75%) поступает в желчь, остальная часть конъюгированного билирубина через желчные ходы, расположенные в непосредственной близости с печеночными капиллярами, поступает в большой круг кровообращения и ткани. Этим объясняется наличие в крови прямого, конъюгированного, связанного билирубина. На его долю приходится около 25 % от общего количества билирубина, и он дает прямую реакцию с реактивом Эрлиха.

Фаза секреции билирубина в желчь. БДГ секретируется в желчь против градиента концентрации (с затратой АТФ). Его активный транспорт является «скорость-лимитирующей» фазой всего процесса метаболизма билирубина в печени. Секреция конъюгированного билирубина в желчь, как и конъюгация, активируется фенobarбиталом.

3. Стадия превращения билирубина в желудочно-кишечном тракте

Конъюгированный билирубин в подвздошной и толстой кишках гидролизуется под действием b-глюкуронидаз. Освободившийся билирубин подвергается превращениям при участии редуктаз кишечной микрофлоры. Происходит восстановление билирубина в мезобилирубин, затем в мезобилиноген (уробилиноген).

Небольшая часть мезобилиногена может всасываться в тонком кишечнике и по системе воротной вены поступать в печень с венозной кровью (энтерогепатическая или печеночно-кишечная циркуляция). В гепатоцитах токсичный мезобилиноген распадается до моно- и дипирролов, которые выводятся из организма с калом и мочой.

Задержка в печени мезобилиногена и превращение его в пиррольные соединения исключает возможность поступления его в норму в большой круг кровообращения. Следовательно, моча здорового человека не содержит мезобилиногена.

Появление мезобилиногена в моче свидетельствует, что в печени он не распадается до моно-, дипирролов и не выводится с содержимым кишечника, а поступает в мочу. Это может быть при печеночной или надпеченочной желтухах. При этих состояниях печень теряет способность извлекать мезобилиноген из крови, и он обнаруживается в моче.

В толстом кишечнике мезобилиноген восстанавливается в стеркобилиноген и выводится с калом. Под действием света и кислорода он окисляется в стеркобилин, 5 % стеркобилиногена всасывается через систему нижних геморроидальных вен, попадает в большой круг кровообращения, минуя печень, и выводится с мочой. Иногда ошибочно этот нормальный пигмент мочи (стеркобилиноген) называют уробилиногеном.

При патологии печени желчные пигменты, выводимые с мочой (стеркобилиноген, мезобилиноген) называют уробилиновыми телами.

На состав пигментов, выделяемых с калом и мочой, влияет состояние микрофлоры кишечника. У новорожденных, не имеющих кишечной микрофлоры, билирубин окисляется до биливердина, который окрашивает кал в зеленоватый цвет, поэтому первородный кал имеет травянистую окраску. По мере заселения кишечника микрофлорой меняется состав выделяемых пигментов и окраска фекалий. Исчезает зеленоватый оттенок кала, вызываемый присутствием биливердина, так как ферменты бактериальной флоры кишечника — редуктазы начинают восстанавливать билирубин до стеркобилиногена.

У здорового человека ежедневно образуется 250–300 мг билирубина, и он почти полностью удаляется из организма.

Содержание билирубина в крови взрослого человека составляет 8,5–20,5 мкмоль/л, у новорожденных (до 5 дней жизни) — 20–200 мкмоль/л.

На долю непрямого билирубина приходится 75 % от количества общего билирубина. Прямой (связанный, конъюгированный) билирубин составляет 25 % (то есть до 5,0 мкмоль/л).

Повышение содержания билирубина более 30–35 мкмоль/л называется гипербилирубинемией, она сопровождается желтушностью склер и кожных покровов.

Причины гипербилирубинемий:

- усиление гемолиза эритроцитов;
- нарушение функции гепатоцитов;
- задержка оттока желчи;
- аномалии билирубинового обмена.

Виды желтух:

1. **Гемолитическая (надпеченочная) желтуха** может быть обусловлена разными причинами: переливание несовместимой по резус-фактору (Rh) крови, лучевой болезнью, сепсисом, отравлением фосфором, дефицитом глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы (врожденный дефект).

При этом количество освобожденного из эритроцитов гемоглобина может достигать 45 г/сут., при норме 7–9 г/сут., что значительно увеличивает образование билирубина. В крови отмечается увеличение общего билирубина за счет фракции непрямого билирубина. Это связано с тем, что скорость образования глюкуронидов ограничена и содержание прямого билирубина может быть в пределах нормы.

В крови отмечается также повышение содержания карбоксигемоглобина как показателя усиленного гемолиза эритроцитов. Поступление больших количеств билирубина в кишечник ведет к усиленному образованию стеркобилиногена и за счет него кал приобретает темное окрашивание.

Гемолитическая желтуха может быть физиологической у новорожденных. Причиной ее является ускоренный гемолиз эритроцитов, вызванный стрессовой реакцией на процесс родов и незрелостью печеночной системы поглощения, конъюгации, секреции билирубина. Отмечается также недостаточная активность УДФ-глюкуронилтрансферазы и недостаточен синтез субстрата для этого фермента — УДФ-глюкуроновой кислоты. Поскольку накапливающийся билирубин находится в свободной форме, он может преодолевать ГЭБ и развивается токсическая энцефалопатия — ядерная желтуха.

2. Причинами развития **паренхиматозной (печеночной) желтухи** могут быть вирусная или бактериальная инфекция, отравления гепатотоксическими ядами и др.

При паренхиматозной желтухе гепатоцит частично теряет способность обезвреживать билирубин, транспортировать его против градиента концентрации в желчь, а также улавливать из крови мезобилиноген и разрушать его до моно- и дипирролов. В крови при этом обнаруживается повышение содержания общего билирубина за счет прямого конъюгированного билирубина в виде БМГ.

Моча приобретает темное окрашивание. В ней обнаруживается прямой билирубин и мезобилиноген (уробилиноген), кал светлый.

В крови увеличивается содержание общего билирубина за счет повышения концентрации прямого билирубина, главным образом в виде БМГ, который вместе с мезобилиногеном появляется в моче — моча становится темной, а кал обесцвечивается.

3. **Механическая (подпеченочная) желтуха** сопровождается желчно-каменную болезнь, опухоль головки поджелудочной железы и другие заболевания. При полном нарушении поступления желчи в кишечник отмечается отсутствие стеркобилиногена в моче и кале — кал становится обесцвеченным (ахоличный стул, стеаторея).

В крови увеличивается содержание общего билирубина за счет увеличения прямого билирубина в виде БДГ, который затем выводится с мочой (моча темная).

Аномалии билирубинового обмена

Аномалии билирубинового обмена обусловлены энзимопатиями обмена билирубина:

- дефект УДФ-глюкуронилтрансферазы — синдром Криглера—Найяра — характеризуется появлением желтухи с первых дней жизни ребенка, резким повышением непрямого билирубина, поражением ЦНС из-за способности билирубина преодолевать ГЭБ;
- дефект транспорта неконъюгированного билирубина из крови в гепатоцит по градиенту концентрации из-за генетического дефекта (лигандинов) у- и z-протеинов, а также УДФ-глюкуронилтрансферазы (синдром Жильбера). Заболевание проявляется в юношеском возрасте в виде перемежающейся желтухи, диспепсии, увеличения печени. В крови обнаруживают увеличение общего билирубина за счет фракции непрямого билирубина;

- нарушение элиминации прямого билирубина (синдром Дубина—Джонсона—Ротора). При этой патологии конъюгация билирубина не нарушается, а образованные глюкурониды в печеночные ходы не поступают. В крови отмечается увеличение общего билирубина за счет прямого билирубина. Характерны желтуха, диспепсические явления, боли в животе, желчные ходы не контрастируются.

Распад экзогенных гемопротейнов

В желудке от этих белков отщепляется гем, который в присутствии соляной кислоты превращается в солянокислый гематин. Последний выводится с содержимым кишечника.

Раздел 5

НОРМЫ БЕЛКА В ПИТАНИИ

Белок — наиболее важный компонент пищи. Его основным источником являются продукты животного происхождения (мясо, молоко, рыба) и растительного происхождения (хлеб, овощи).

Потребность в белке зависит от возраста, пола, характера трудовой деятельности, региона проживания, количества энергозатрат. При энергозатратах, равных 12000 кДж/сут, потребность в белке составляет 100–120 г. При усиленной физической нагрузке дополнительно на каждые затраченные 2100 кДж необходимо добавить в рацион 10 г белка. У взрослого человека потребность в белках на 1 кг массы тела составляет 1–1,5 г/сут. У детей различного возраста — 1,5–3,5 г/кг (у детей 1-го года — 2,5–3,5 г/кг, чем меньше возраст ребенка, тем больше потребность в белках на 1 кг массы тела). Нормативы белка установлены опытами Фойта (1951 г.).

Продолжительное безбелковое питание приводит к серьезным нарушениям обмена, которые могут закончиться летальным исходом, так как жизнь без белка невозможна. Дефицит белка в питании детей первых 3-х лет может приводить к необратимости жизненных функций.

Интеллектуальный индекс (IQ) школьников, испытывавших до 3-х лет белковую недостаточность, ниже, чем у сверстников, не имеющих в рационе дефицита белка. Взрослые, испытывавшие голодание в детстве, плохо переносят стрессовые ситуации. При белковом голодании мобилизуются «белковые резервы» — белки плазмы, печени, мышц. Они используются для покрытия дефицита аминокислот.

Полноценность белкового питания

Полноценность белков определяется:

1. **Соотношением в рационе** белков животного (55 %) и растительного происхождения (45 %).

2. **Сбалансированностью аминокислот.** В рационе должны присутствовать все незаменимые аминокислоты. Для взрослого человека 9 аминокислот **незаменимы**: — валин, лейцин, изолейцин, метионин, фенилаланин, триптофан, лизин, треонин, гистидин; 6 аминокислот **условно заменимы** — аргинин, цистеин, глутамин, глицин, пролин и тирозин. К заменимым относятся 5 аминокислот — аланин, аспарагин, аспартат, глутамат и серин. Для детей до 3-х лет незаменимым является цистеин. Дефицит незаменимых аминокислот приводит к появлению общих симптомов — слабость, потеря в весе, снижение сопротивляемости к заболеваниям. Дефицит отдельных незаменимых аминокислот характеризуется специфическими признаками. Например, дефицит **метионина** и **триптофана** ведет к развитию анемии, помутнению роговицы. Дефицит незаменимых аминокислот грудного молока лежит в основе заболевания квашиоркор («золотой» или

«красный» мальчик), проявляющегося отставанием в весе, психическом развитии, истощением, гипопроотеинемией.

3. Способностью к усвоению белков. Усвояемость белков определяет **коэффициент полноценности**. Белки, содержащие полный набор незаменимых аминокислот, условно имеют коэффициент полноценности равный 100 (молоко, яйца), мясо — 98. Растительные белки усваиваются хуже: кукуруза (коэффициент полноценности = 36) содержит мало лизина; бобы богаты лизином, но содержат мало триптофана. Каждый растительный белок в отдельности неполноценен, полноценной является их смесь.

Азотистый баланс

Азот, содержащийся в белках, выделяется из организма в виде азотистых веществ с мочой, это так называемый **эндогенный азот мочи**. Он определяется по количеству азота, выделяемого с мочой при условии безбелковой диеты. Данный показатель определяется как **«коэффициент изнашивания»**, у взрослых он равен 2,5–5,0 г азота в сутки (в среднем — 3,7 г), что соответствует 23,2 г/сут. белка. Коэффициент изнашивания был установлен на добровольцах, находившихся в течение 8–10 сут на безбелковой диете. Для поддержания азотистого равновесия необходимо 40–50 г/сут белка (при условии нахождения в покое). Эта величина определяет **белковый минимум**. **Белковый оптимум** при средней физической нагрузке составляет около 100–120 г/сут белка.

Азотистый баланс — это отношение азота, поступившего с пищей, к азоту в виде мочевины и аммонийных солей, выведенному с мочой и калом.

Данный критерий используют для изучения белкового обмена. Азотистый баланс организма поддерживают аминокислоты (свободные и находящиеся в составе белка), которые содержат 95 % всего азота организма.

Виды азотистого баланса:

1. **Азотистое равновесие** наблюдается у здоровых взрослых людей:

$$N \text{ пищи} = N \text{ мочи} + N \text{ кала}$$

2. **Положительный азотистый баланс** — количество азота пищи больше, чем количество выводимого азота. Наблюдается в период роста, во время беременности, при выздоровлении от тяжелых заболеваний. При этом происходит **ретенция азота** (задержка азота в организме). Коэффициент ретенции пропорционален константе роста.

3. **Отрицательный азотистый баланс**: количество азота пищи меньше, чем количество выводимого азота. Наблюдается при дефиците незаменимых аминокислот, голодании, при некоторых заболеваниях.

Переваривание белков в желудочно-кишечном тракте

Переваривание белков катализируют протеолитические ферменты, относящиеся к классу гидролаз, они гидролизуют пептидную связь (табл. 13).

По структуре каталитического центра различают 4 класса протеолитических ферментов:

1. **Сериновые протеазы** — в каталитическом центре серин и гистидин.

Таблица 12

Протеазы желудочно-кишечного тракта

№ п/п	Фермент	Оптимум pH	Гидролизуемые пептидные связи
Протеазы желудочного сока			
1	Пепсин	1–2	-X – Фен-, -X – Тир-, -X – Три-
2	Гастриксин	3–4	-X – Асп-, -X – Глу- + пепсиноподобный эффект
3	Реннин	4,5–5,5	Отщепляет от казеина гликопептид с образованием параказеина
Протеазы поджелудочной железы			
1	Трипсин	7,5–8,5	-Лиз – X- или -Арг – X-
2	Химитрипсин	7,5–8,5	-Фен – X-, -Тир – X-, -Три – X-
3	Эластаза	7,5–8,5	-Гли – X-, -Ала – X-, -Сер – X-
4	Коллагеназа	7,5–8,5	Расщепляет пептидные связи в молекулах коллагена (-Гли – Лей (Иле)-)
5	Карбоксипептидазы	7,5–8,5	Расщепляет внешнюю пептидную связь с С-конца -X – АК
Протеазы слизистой кишечника			
1	Энтеропептидаза (энтерокиназа)	7,5–8,5	Отщепляет с N-конца трипсиногена гексапептид Вал-(Асп) ₄ -Лиз- ...
2	Аминопептидазы	7,5–8,5	Расщепляет внешнюю пептидную связь с N-конца АК-X-...
3	Дипептидазы	7,5–8,5	Расщепляют пептидные связи в дипептидах
4	Трипептидазы	7,5–8,5	Расщепляют пептидные связи в трипептидах

2. **Цистеиновые** протеазы — в каталитическом центре цистеин, гистидин.

3. **Карбоксильные (аспартатные)** протеазы — в каталитическом центре 2 молекулы аспартата.

4. **Металлопротеазы** — в каталитическом центре гистидин, глутамат, ионы металлов (например, Zn^{2+} в карбоксиполипептидазе). Протеазы распознают радикалы тех аминокислот, которые участвуют в образовании пептидной связи группой -COOH.

Протеолитические ферменты делятся на 2 группы — эндопептидазы и экзопептидазы.

Эндопептидазы расщепляют внутренние, глубокие пептидные связи и выделяются в неактивном виде: **пепсиноген, трипсиноген, химотрипсиноген, проэластаза**.

Экзопептидазы гидролизуют концевые аминокислоты: с N-конца — аминопептидазы, с С-конца — карбоксиполипептидазы.

Протеолитические ферменты обладают высокой субстратной специфичностью и расщепляют связи, образованные определенными аминокислотами. Поэтому универсального протеолитического фермента нет.

Активация эндопептидаз идет по общему принципу в 2 стадии:

1. **Частичный протеолиз** на этой стадии отщепляется пептид-ингибитор.

2. **Аутокатализ** — образующийся активный фермент катализирует переход в активное состояние. Попадание белков в желудок стимулирует выделение **гистамина** и гормона **гастрина**, которые активируют образование **пепсиногена** в главных клетках желудочных желез.

Одним из важных органов переваривания белков в ЖКТ является желудок, где находятся компоненты, составляющие желудочный сок, подготавливающие пищу к перевариванию в других отделах.

Желудочный сок

Для проявления активности ферментов желудочного сока необходима кислая среда. Кислотность желудочного сока выражается в единицах pH или в титрационных единицах.

Титрационные единицы (ТЕ) — это количество 0,1 N NaOH, пошедшей на титрование 100 мл желудочного сока.

У взрослых кислотность в единицах pH составляет 1,5—2,5. У новорожденных в единицах pH — 7,0, в 1 год — 3—4, в 4—7 лет — 2—3.

Формы кислотности желудочного сока:

1. Общая кислотность — все кислореагирующие компоненты желудочного сока: свободная соляная кислота (HCl), связанная с белками HCl, кислые фосфаты, органические кислоты. Норма: 40—60 ммоль/л (ТЕ).

2. Свободная HCl — количество диссоциированных H^+ и Cl^- ионов.

Норма: 20—40 ммоль/л (ТЕ).

3. Связанная HCl — недиссоциированная соляная кислота белково-солянокислых комплексов. Норма: 2—15 ммоль / л (ТЕ).

4. Общая HCl — сумма свободной и связанной HCl.

Роль HCl в переваривании белков:

1. Создает определенный pH.

2. Способствует набуханию и денатурации белков (естественный денатурирующий агент), при этом разрушается третичная структура и облегчается доступ ферментам.

3. Обеспечивает бактерицидность (содержимое желудка стерильно).

4. Активирует пепсиноген:



Молекулярная масса = 40 400 Да Молекулярная масса = 32 700 Да

На первой стадии (частичный протеолиз) отщепляется пептид-ингибитор, содержащий 42 аминокислоты, имеющие преимущественно положительный заряд. Таким образом в активном центре пепсина преобладают отрицательно заряженные аминокислоты. Пепсиноген под действием HCl превращается в активную форму — **пепсин**.

На второй стадии идет **аутокатализ**, когда непосредственно пепсин активирует пепсиноген (самоактивация). **Пепсиноген** частично всасывается в кровь и выделяется с мочой в виде **уропепсиногена**. Активность его определяется для оценки функции желез желудка. Оценку проводят по перевариванию столбика денатурированного яичного белка или 2 % раствора сухой плазмы, путем добав-

ления мочи (содержит уропепсиноген). На этом тесте основана экспресс-диагностика кислотности желудочного сока (ацидо- и гастротесты). Пепсин преимущественно расщепляет связи между ароматическими аминокислотами фенилаланина — тирозина в положении R_2 .

Реннин (химозин) катализирует отщепление от казеина гликопептида, при этом образуется параказеин, который присоединяет Ca^{2+} , образуя нерастворимый сгусток, задерживающий выход молока из желудка. Этот фермент содержится преимущественно у детей. В желудочном соке присутствует еще одна протеаза — **гастриксин**.

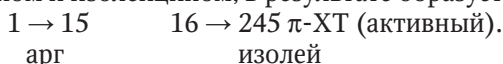
Пепсин, реннин, гастриксин сходны по первичной структуре и механизму действия.

Панкреатический сок

Реакция среды в 12-перстной кишке щелочная, $pH = 7,3-8,7$.

Ферменты: **трипсиноген, химотрипсиноген (ХТ), проэластаза, прокарбоксиполипептидазы А и В (проКПП А и В)**. Трипсиноген активируется энтерокиназой, высвобождаемой клетками кишечника. Активацию ХТ катализирует трипсин. Химотрипсиноген содержит 245 аминокислот: 1 → 245 (неактивная форма).

На 1-й стадии расщепляется связь между 15-й и 16-й аминокислотами — аргинином и изолейцином, в результате образуется активный π -ХТ:



На 2-й стадии активный π -ХТ отщепляет пептид от π -ХТ, образуя активный δ -ХТ, который отщепляет от δ -ХТ пептид (аутокатализ), образуя активные формы А, В, С- α -ХТ. Таким образом возникает семейство активных химотрипсинов, которые атакуют пептидные связи между аминокислотными остатками фенилаланина, тирозина, триптофана.

Трипсин активирует **проэластазу**, гидролизующую пептидные связи гли-ала и прокарбоксиполипептидазы А и В, переводя их в активные формы — эластазу и карбоксиполипептидазы А и В.

Карбоксиполипептидазы (КПП) отщепляют аминокислоты с С-конца: КПП-А — с ароматическим или гидрофобным радикалом, КПП-В — остатки аргинина и лизина (рис. 40).

В **тонком кишечнике** происходит гидролиз три- и дипептидов при участии пептидаз, а также отщепление N-концевых аминокислот под действием аминоксипептидаз.

Таким образом в результате переваривания белков под действием протеаз желудка и кишечника (см. табл. 13) образуется смесь аминокислот, которые всасываются из кишечника с помощью специальных транспортных (пермеазных) систем при участии белков-переносчиков, специфичных к определенным аминокислотам.

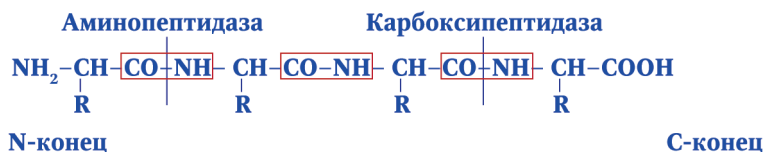


Рис. 40. Схема действия аминоксипептидаз

Транспорт аминокислот из кишечника. Всасывание аминокислот происходит активным транспортом с участием Na/K -АТФ-аз с использованием энергии гидролиза АТФ (рис. 41).

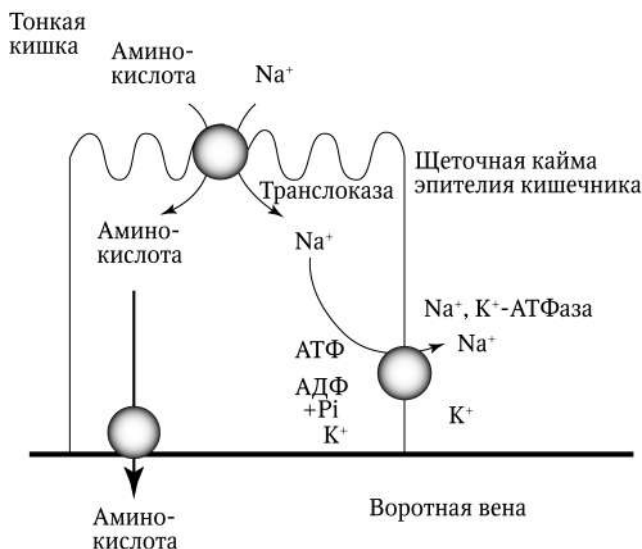


Рис. 41. Всасывание аминокислот из кишечника (Северин Е. С., 2014)

Известно 5 систем, транспортирующих близкие по структуре аминокислоты:

1. Система транспорта нейтральных аминокислот с короткой цепью: **аланин, серин, треонин.**

2. Система транспорта нейтральных аминокислот с длинной боковой цепью: **валин, лейцин, изолейцин.**

3. Система транспорта аминокислот с катионными R-группами: **лизин, аргинин.**

4. Система транспорта аминокислот с анионными R-группами: **глутамат, аспартат.**

5. Система транспорта иминокислот.

Одной из специальных транспортных систем для нейтральных аминокислот является **γ -глутамильный цикл**, функционирующий в кишечнике, почках, мозговой ткани.

Гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ) — фермент, участвующий в γ -глутамильном цикле транспорта аминокислот через клеточную мембрану (рис. 42). Аминокислота образует комплекс с γ -глутамильной группой глутатиона, который свободно транспортируется через клеточную мембрану, внутри клетки распадается, далее идет ресинтез глутатиона и образование транспортного комплекса с новой аминокислотой.

Повышение активности ГГТ наблюдается при жировой инфильтрации печени, нарушениях гепатобилиарной системы. Этот показатель более информативен, чем активность ферментов аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) в крови, которая более выражена при воспалительных заболеваниях.

Защита слизистой ЖКТ от самопереваривания происходит следующими путями:

1. Ферменты ЖКТ вырабатываются в неактивном виде. Место синтеза и активации пространственно разделены: синтез — слизистая ЖКТ, активация — полость желудка и кишечника.
2. В поджелудочной железе синтезируется белок — ингибитор трипсина, который, соединяясь с активным центром трипсина и химотрипсина (при преждевременном их выделении), вызывает их обратимое ингибирование. Преждевременная активация может быть при язвенной болезни желудка, остром панкреатите.
3. Слизистая ЖКТ покрыта толстым слоем муцина.
4. Несоответствие активного центра фермента и гидролизующего участка прилегающей полипептидной цепи.

В современных условиях диагностические исследования органов пищеварения состоят не только из зондирования желудка и определения кислотности желудочного сока, дуоденального зондирования, но они включают и ряд важных инструментальных исследований, таких как рентгенологическое исследование желудка с контрастным веществом. Применяют ирригографию толстой кишки, при которой контрастное вещество вводится в клизме. Для исследования гепатобилиарной системы используется холецистография, ультразвуковое исследование печени, желчного пузыря и поджелудочной железы. Используется эндоскопия различных отделов органов пищеварения, а также эзофагогастродуоденоскопия. Для исследования нижних отделов желудочно-кишечного тракта применяют ректороманоскопию и колонофиброскопию. Такой широкий спектр исследований лежит в основе ранней и точной диагностики органов пищеварительного тракта.

Гормоны ЖКТ — это целая группа гастроинтестинальных гормонов пептидной природы. Секретируются не эндокринными железами, а специальными клетками, рассеянными в поверхностном эпителиальном слое антрального (от лат. *antrum* — пещера, полость) отдела желудка и тонкой кишки, которые называют «самой большой эндокринной железой».

Выделяют 3 семейства гастроинтестинальных гормонов:

1. **Семейство гастрина** — гастрин, холецистокинин. **Гастрин** усиливает секрецию HCl и пепсина. **Холецистокинин** угнетает выход пищи из желудка, стимулирует выделение желчи и секретов поджелудочной железы.

2. **Семейство секретина** — глюкагон, энтероглюкагон, гастрингибирующий пептид. Секретин вырабатывается в 12-перстной кишке, повышает образование бикарбонатов.

3. **Соматостатин** — синтезируется не только в гипоталамусе, но также в желудочных клетках и верхней части тонкого кишечника, замедляет моторику кишечника, снижает образование HCl и выброс желчи.

Превращения аминокислот в толстом кишечнике

В тонком кишечнике всасывается 95 % аминокислот, а 5 % подвергается воздействию микрофлоры толстого кишечника. Этот процесс называется **гниением** (по образованным токсическим продуктам), он включает:

1. **Декарбоксилирование аминокислот**. Декарбоксилирование орнитина ведет к образованию путресцина, а лизина — к образованию кадаверина (рис. 43).

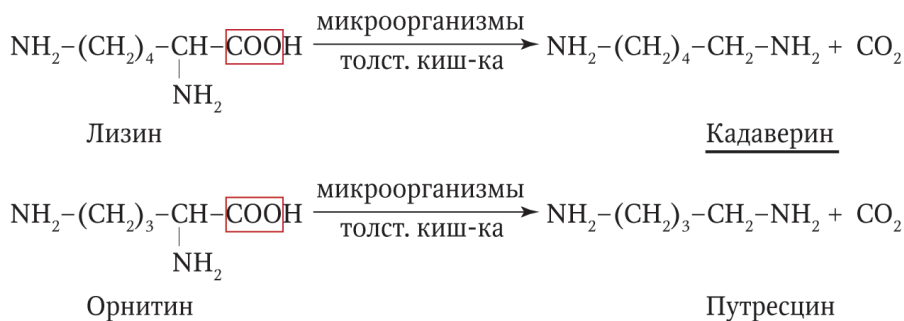


Рис. 43. Превращения диаминомонокрбоновых кислот в толстом кишечнике

Путресцин является исходным материалом для синтеза **полиаминов** — спермина и спермидина, которые участвуют в поддержании третичной структуры нуклеиновых кислот. Кадаверин — трупный яд, токсический продукт.

2. **Дезаминирование аминокислот**. В кишечнике встречается 4 типа дезаминирования:

- а) окислительное — образуются α-кетокислоты;
- б) гидродитическое — образуются оксикислоты;
- в) восстановительное — образуются жирные кислоты;
- г) внутримолекулярное — образуются непредельные кислоты;

3. **Десульфирование** серосодержащих аминокислот (образуются сероводород, тиоэфиры, тиоспирты).

4. **Укорочение боковой цепи у ароматических аминокислот**. В кишечнике образуется смесь токсических продуктов (фенол, крезол, скатол, индол) (рис. 44).

Эндогенные токсические вещества обезвреживаются в печени путем образования парных соединений с ФАФС или УДФГК.

Конечным продуктом обезвреживания индола является животный индикан (рис. 45).

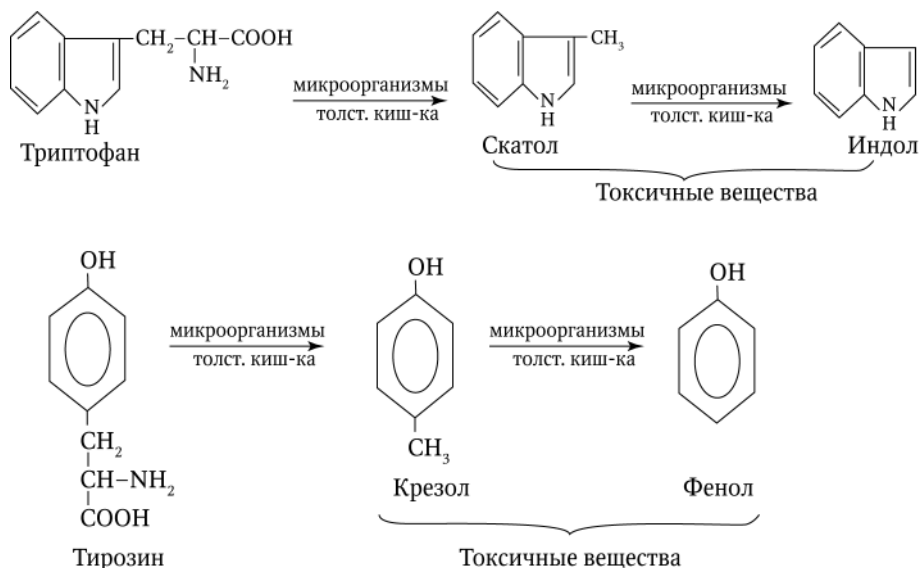


Рис. 44. Превращения ароматических аминокислот в толстом кишечнике

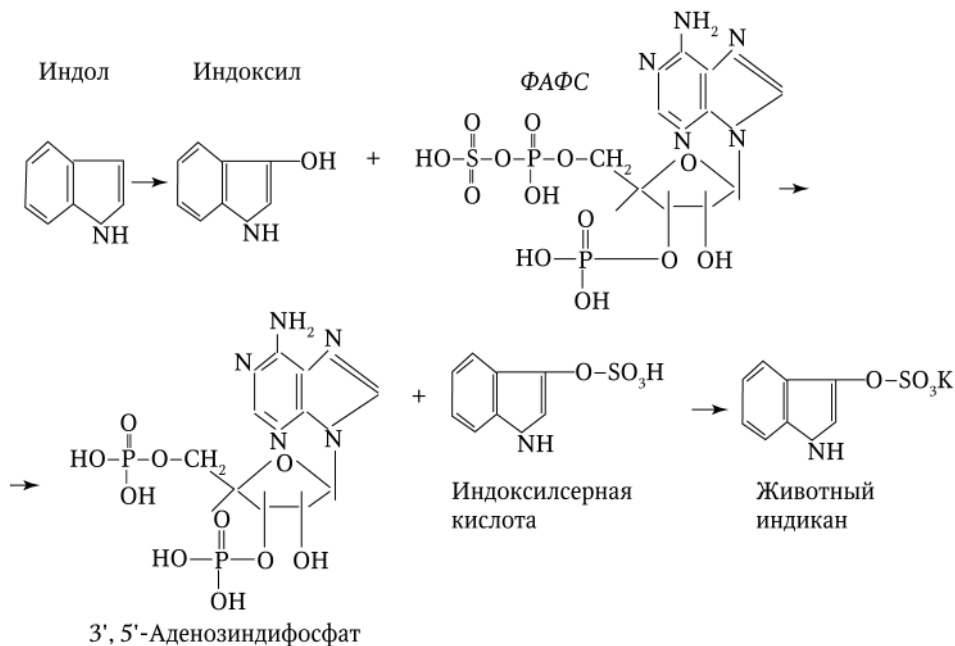


Рис. 45. Механизм обезвреживания индола (Северин Е. С., 2011)

Содержание индикана в плазме крови в норме не превышает 3,2 мкмоль/л (0,08 %). Повышение индикана в крови может быть продукционным и ретенционным.

Продукционное повышение индикана связано с увеличением его образования, которое встречается при воспалительных процессах в толстом кишечнике.

Ретенционное повышение индикана связано с заболеваниями почек, сопровождающимися нарушением их выделительной функции.

Раздел 6

ПРЕВРАЩЕНИЯ АМИНОКИСЛОТ В ТКАНЯХ

Использование аминокислот после всасывания

Пути использования аминокислот после всасывания:

1. Биосинтез белков.
2. Синтез азотсодержащих небелковых соединений: азотистых оснований (пуриновых, пиримидиновых), гормонов (катехоламины, йодтиронины), пептидов (глутатион), креатина.

3. Превращение в липиды и углеводы.

4. Окисление до конечных продуктов.

В тканях аминокислоты распадаются путем потери своих функциональных групп — дезаминированием и декарбоксилированием.

Дезаминирование аминокислот может быть прямым (для глутамата), и косвенным, состоящим из 2-х стадий — трансаминирование и дезаминирование.

Прямое дезаминирование аминокислот

В тканях протекает прямое окислительное дезаминирование аминокислот, первой стадией которого является окисление аминокислоты путем дегидрирования при участии ферментов дегидрогеназ (оксидоредуктаз). При физиологическом значении рН активна только НАД (НАДФ)-зависимая глутаматдегидрогеназа (рис. 46).

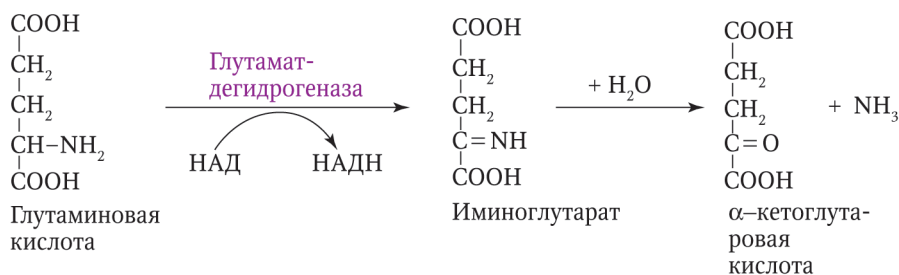


Рис. 46. Схема прямого дезаминирования глутамата

Реакция идет в 2 этапа:

- на первом этапе глутамат окисляется НАД-зависимой глутаматдегидрогеназой с образованием НАДН и иминоглутарата;
- на втором этапе иминоглутарат спонтанно, неферментативным путем при участии воды теряет иминную группу с образованием аммиака и α-кетоглутарата.

Остальные дегидрогеназы L-аминокислот активны при рН = 10. В связи с этим большая часть аминокислот подвергается косвенному дезаминированию.

Непрямое дезаминирование аминокислот

Непрямое дезаминирование аминокислот включает 2 стадии (рис. 47):

1) трансаминирование, то есть перенос α -аминогруппы с аминокислоты на α -кетокислоту с образованием глутамата;

2) прямое окислительное дезаминирование глутаминовой кислоты.

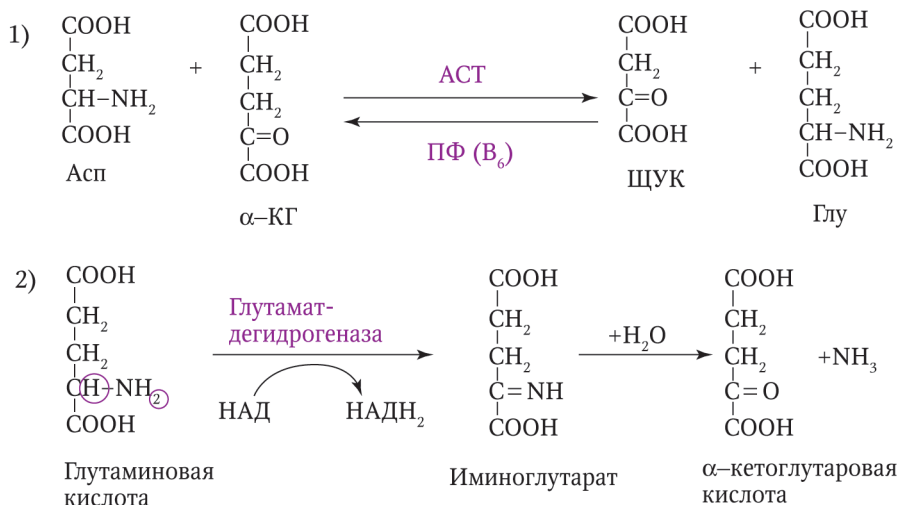


Рис. 47. Непрямое дезаминирование аминокислот

Схема механизма реакции трансаминирования представлена на рис. 47. Аминная группа аминокислоты транспортируется на активную форму витамина В₆ (пиридоксальфосфат), входящую в структуру аминотрансфераз. В результате пиридоксальфосфат (ПФ) превращается в пиридоксаминфосфат, который передает аминную группу на α -кетоглутарат с образованием глутамата и витамина В₆ в форме ПФ.

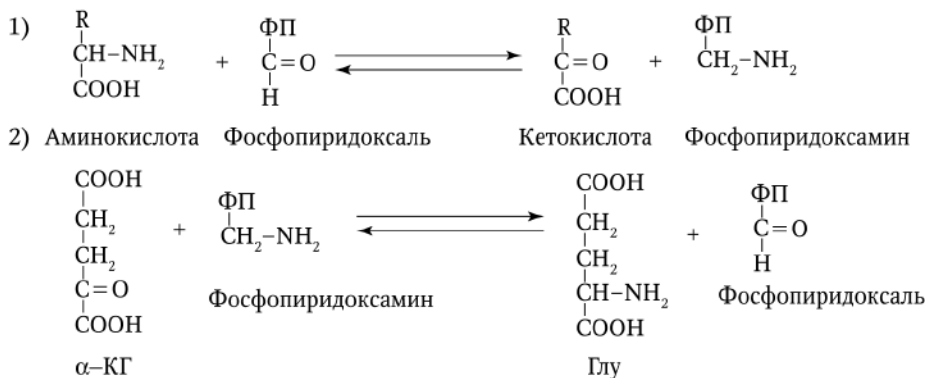


Рис. 48. Механизм реакции трансаминирования

Аланинаминотрансфераза (АЛТ) катализирует реакцию трансаминирования аланина (рис. 49). По обратной реакции данный фермент называется ГПТ (СГПТ) — сыворочная глутамат-пируват-трансфераза.

Активность АЛТ в плазме крови в норме составляет 0,1—0,68 мкмоль/л/ч.

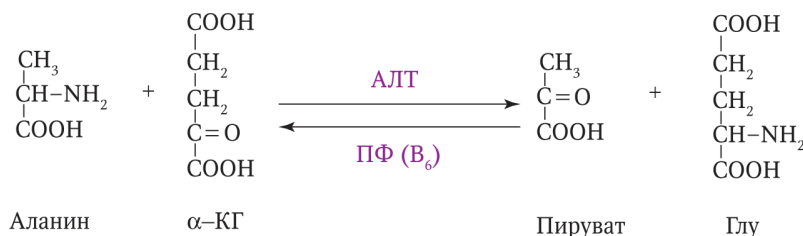


Рис. 49. Схема трансаминирования аланина

Аспаратаминотрансфераза (АСТ) катализирует реакцию трансаминирования аспартата (рис. 50). По обратной реакции этот фермент называется ГОТ (СГОТ) — сыворочная глутамат-оксалоацетат-трансфераза.

Активность АСТ в плазме крови в норме составляет 0,1—0,45 мкмоль/л/ч.

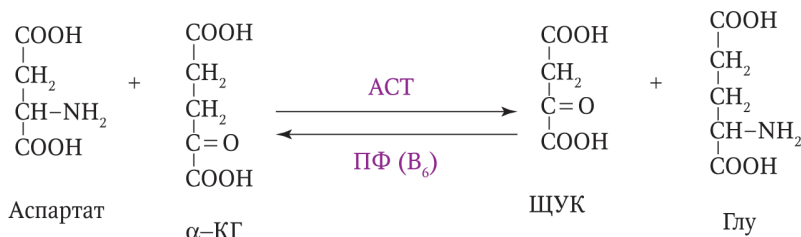


Рис. 50. Схема трансаминирования аспартата

Биологическая роль реакций трансаминирования:

1. В процессе трансаминирования происходит синтез заменимых аминокислот.
2. Трансаминирование — первая стадия непрямого дезаминирования с образованием кетокислот, которые используются на глюконеогенез или окисляются в цикле Кребса.
3. Реакции трансаминирования обратимы, их можно рассматривать как реакции катаболизма, так и анаболизма.

Аминотрансферазы, как и все ферменты, обладают субстратной специфичностью.

Диагностическое значение определения активности аминотрансфераз

Аминотрансферазы локализуются во многих тканях, но в основном сосредоточены в клетках печени и сердечной мышце; АЛТ находится в цитозоле, а АСТ кроме цитозоля находится и в митохондриях.

Повышение активности АЛТ в крови наблюдается при гепатите (не изменяется при желчно-каменной болезни).

Декарбоксилирование гистидина приводит к образованию гистамина (рис. 53), который накапливается в тучных клетках и базофилах.

Биологическая роль гистамина:

1. Расширяет сосуды, повышает проницаемость капилляров, снижает АД.
2. Участвует в аллергических реакциях.
3. Участвует в воспалительных реакциях.
4. Способствует сокращению гладкой мускулатуры дыхательных путей.
5. Стимулирует секрецию желудочного сока.
6. Выполняет роль нейромедиатора.

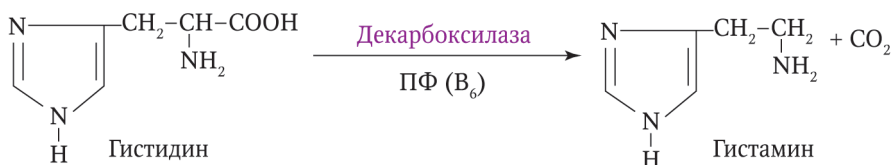


Рис. 53. Схема образования гистамина

Обезвреживание биогенных аминов

Избыточное накопление биогенных аминов может приводить к нежелательным эффектам. Обезвреживание биогенных аминов идет в 2 стадии (рис. 54):

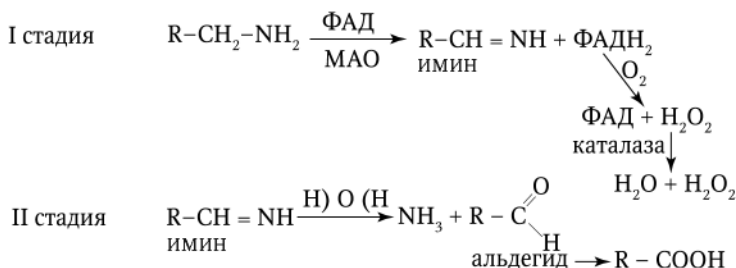


Рис. 54. Обезвреживание биогенных аминов

На первой стадии происходит окислительное дезаминирование, в котором участвуют оксидазы. В зависимости от числа аминных групп они могут быть моно-, ди-, полиаминооксидазами (MAO, DAO, PAO). Это флавинозависимые ферменты, небелковой частью которых является ФАД. На этой стадии образуются имин и ФАДН₂.

На второй стадии спонтанно имин превращается в альдегид с образованием аммиака. Водород ФАДН₂ окисляется до перекиси водорода, которая разлагается при участии каталазы и пероксидазы на нейтральные продукты — воду и кислород.

Синтез креатина

Образование креатина протекает в 2 стадии, первая идет в почках, вторая — в печени. Для синтеза используются 3 аминокислоты — аргинин, глицин, метионин.

На первой стадии глицин-амидинотрансфераза транспортирует амидиновую группировку аргинина на глицин, замещая атом водорода в его аминной группе (рис. 55). В результате этой реакции аргинин превращается в орнитин, а глицин — в гуанидинацетат (гуанидинуксусную кислоту).

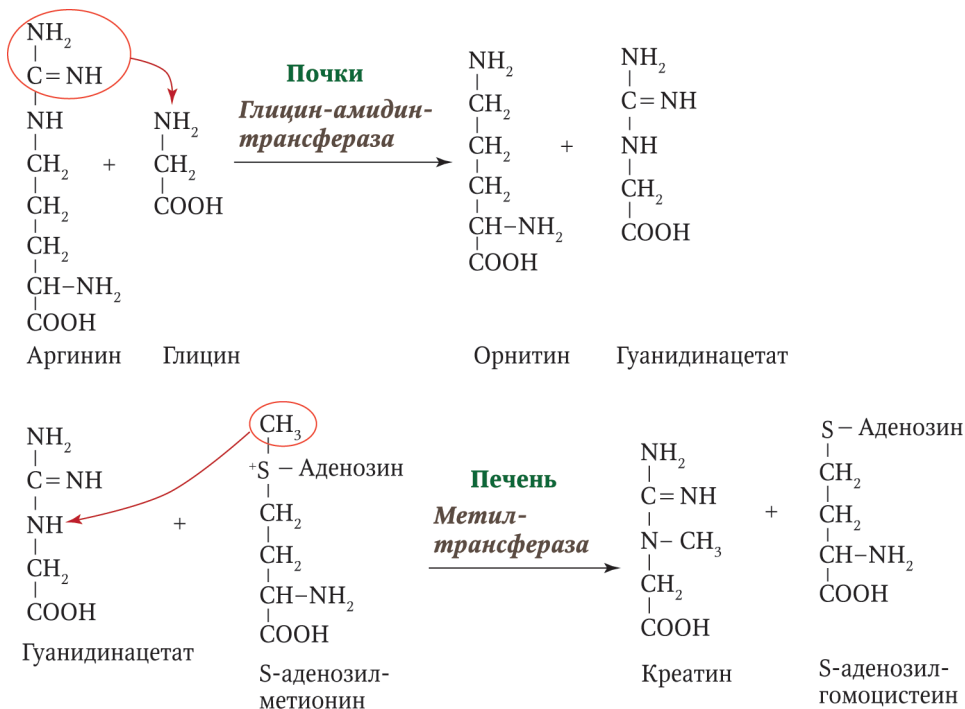


Рис. 55. Реакции синтеза креатина

На второй стадии метилтрансфераза транспортирует активную метильную группу аденозилметионина на гуанидинацетат с образованием креатина. Аденозилметионин превращается в аденозилгомоцистеин и далее в гомоцистеин, а затем в цистеин.

В результате реакций синтеза креатина образуется 21-я аминокислота **гомоцистеин**, не участвующая в синтезе белка. В сутки образуется около 15 мг гомоцистеина, который при участии витамина В₆ преобразуется в цистеин. Таурин участвует в образовании парных желчных кислот. Увеличение содержания гомоцистеина наблюдается при гиповитаминозе В₁₂ и В₆, заболеваниях почек (рис. 56). При повышении уровня гомоцистеина наблюдаются тромбозы, слабоумие (болезнь Альцгеймера), атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, повышение уровня холестерина. Содержание гомоцистеина в крови в норме составляет в среднем 9,7 мкг%, при атеросклерозе — 11,7 мкг%.

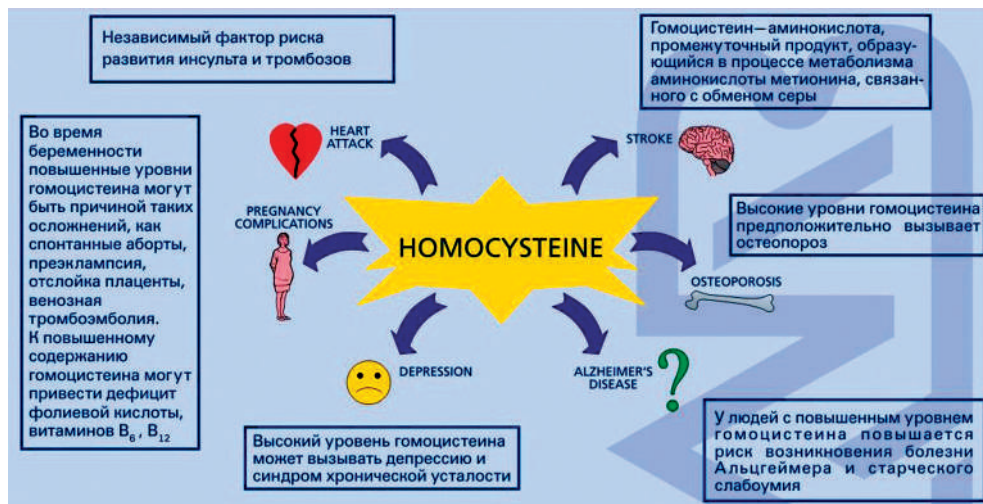


Рис. 56. Участие гомоцистеина в метаболизме (Мартынова А. Е., Яндекс Дзен — zen.Yandex.ru). VII — 20)

Биологическая роль креатина

Креатин в мышечной ткани, сердечной мышце и головном мозге превращается в активную форму — креатинфосфат (рис. 57). Катализирует реакции фосфорилирования креатина фермент креатинфосфокиназа (КФК), имеющая 3 изоферментные формы, отличающиеся набором субъединиц:

КФК₃ — содержит ММ-субъединицы, катализирует в мышечной ткани;

КФК₂ — содержит МВ-субъединицы (в сердечной мышце);

КФК₁ — содержит ВВ-субъединицы (в головном мозге).

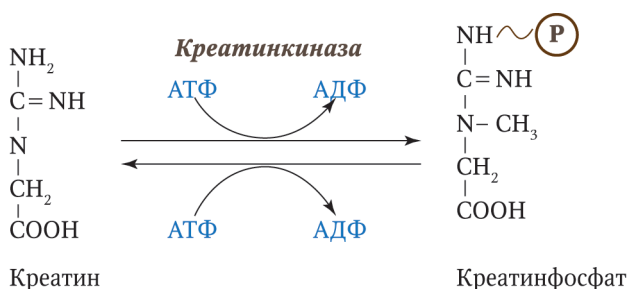


Рис. 57. Схема образования креатинфосфата

Креатинфосфат относится к фосфагенам, носителям активных фосфатных групп, являющихся источником для фосфорилирования АДФ с образованием аденозинтрифосфата (АТФ). В покое накапливается креатинфосфат (реакция обратимая), при физической нагрузке (мышечные сокращения, работа) креатинфосфокиназа катализирует обратную реакцию — перенос фосфата на АДФ с образованием АТФ. При этом образуется креатин (рис. 58).

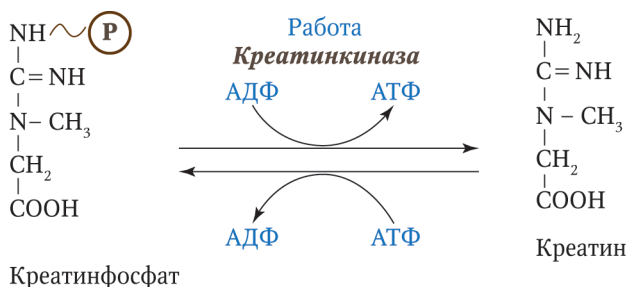


Рис. 58. Использование креатинфосфата на синтез АТФ

Содержание креатина в плазме крови — 15,25–76,25 мкмоль/л (0,15–0,76 ммоль/л), при повышении его уровня более 122 мкмоль / л креатин выделяется с мочой.

Повышение креатина наблюдается при параличах, мышечных дистрофиях, миопатиях, которые сопровождаются нарушением образования креатинфосфата, наблюдается креатинурия и уменьшение образования креатинина. В норме креатин выделяется с мочой у беременных женщин, а также у детей.

Конечным продуктом обмена креатина является креатинин (рис. 59). Он может образовываться при потере неорганического фосфата и 2 % образуются при спонтанной потере креатином молекулы воды (неферментативно).

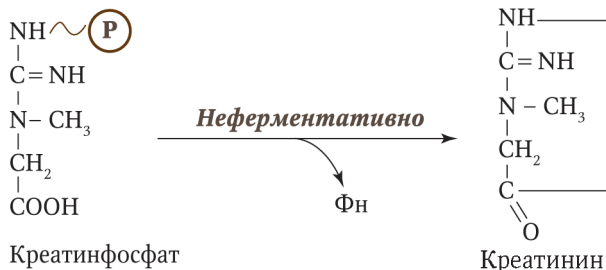


Рис. 59. Схема образования креатинина

Креатинин — конечный продукт обмена креатина, который в норме выводится с мочой. В плазме крови его содержание находится в пределах 60–132 мкмоль/л (0,06–0,132 ммоль/л), в моче — 4,4–17,7 ммоль/сут (0,5–2,0 г/сут.). Выделение креатинина с мочой у каждого человека поддерживается на постоянном уровне и зависит от мышечной массы.

Диагностическое значение имеет измерение почечного клиренса креатинина, так как оно соответствует скорости клубочковой фильтрации. Креатинин является беспороговым веществом, то есть он не подвергается реабсорбции. При заболеваниях почек, сопровождающихся нарушением фильтрации, выделение креатинина с мочой уменьшается, а его содержание в крови повышается.

Пути образования и обезвреживания аммиака

Основными **источниками образования аммиака** являются процессы дезаминирования аминокислот в тканях и кишечнике (гниение). Кроме того, аммиак образуется при дезаминировании аминов, пуриновых и пиримидиновых азотистых оснований, амидов аминокислот (глутамин и аспарагин).

Содержание аммиака в крови находится в пределах 12–65 мкмоль/л (20–110 мкг%), в моче — 35,7–71,4 ммоль/сут (0,5–1,0 г/сут).

Токсичность аммиака определяется следующими факторами:

1. Аммиак увеличивает образование глутамата (восстановительное аминирование), что снижает уровень α -кетоглутарата и угнетает процессы трансаминирования.
2. Аммиак усиливает синтез глутамин, что ведет к повышению осмотического давления в нервной ткани и может явиться причиной отека мозга.
3. Накопление иона аммония нарушает трансмембранный транспорт ионов и отрицательно влияет на проведение нервного импульса.
4. Повышение уровня аммиака изменяет pH крови в щелочную сторону (алкалоз).

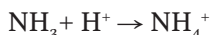
Пути обезвреживания аммиака:

1. Общий путь обезвреживания — синтез мочевины.
2. Синтез аммонийных солей.
3. Синтез глутамин.
4. Восстановительное аминирование α -кетокислот.

Различают локальные пути обезвреживания (в месте его образования) и общий путь обезвреживания — синтез мочевины.

Локальные пути обезвреживания аммиака

1. В тканях 99 % аммиака превращается в ион аммония, 1 % аммиака находится в свободной форме. Клеточные мембраны непроницаемы для ионов аммония:



2. Синтез амида глутаминовой кислоты — глутамин. Катализирует эту реакцию фермент глутаминсинтетаза (рис. 60).

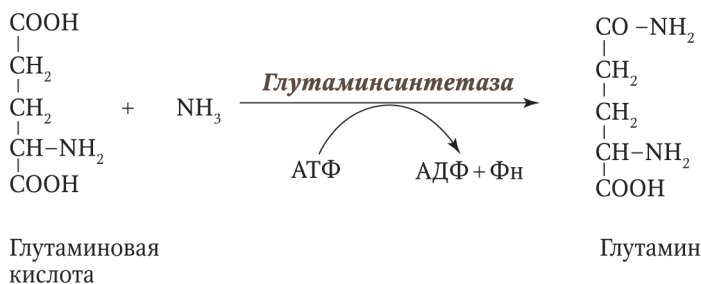


Рис. 60. Схема синтеза глутамин

Глутамин в тканях используется в синтезе азотистых оснований как источник атомов азота пуринового и пиримидинового колец. В почках глутамин теряет аминную группу и превращается в глутамат, реакцию дезаминирования катали-

зирует фермент глутаминаза. Далее в почках от глутамата отщепляется последняя аминная группа с превращением глутамата в α -кетоглутарат. Образующиеся 2 молекулы иона аммония в почках используются на аммонийогенез, заменяя катионы щелочных металлов (Na^+ , K^+), сохраняя их для участия в буферных системах и поддержания гомеостаза pH крови (рис. 61).

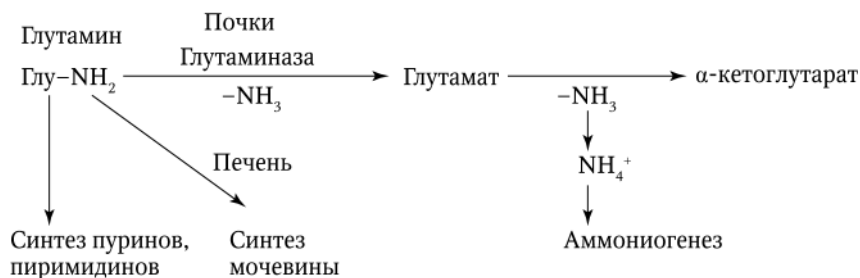


Рис. 61. Схема использования глутамина

3. Восстановительное аминирование α -кетокислот. Первая стадия — глутамат-дегидрогеназа НАДФ-зависимая работает в режиме синтеза (рис. 62).

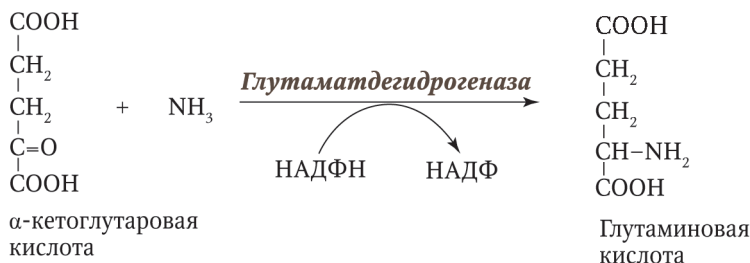


Рис. 62. Восстановительное аминирование α -кетокислот

На второй стадии идет реакция трансаминирования с образованием новой аминокислоты, в данном случае аланина:



Общий путь обезвреживания аммиака протекает в печени — орнитиновый цикл Кребса—Гензеляйта. Орнитиновый цикл включает 5 реакций, катализируют их 5 ферментов. Первые 2 реакции протекают в матриксе митохондрий печени, остальные — в цитозоле. В почках синтез мочевины идет из **цитруллина**, поступающего из печени (рис. 63).

Мочевина (карбамид) — полный амид угольной кислоты — содержит 2 атома азота. Источником одного атома азота является аммиак, второй атом включается из аминной группы аспартата, источником атома углерода является CO_2 .

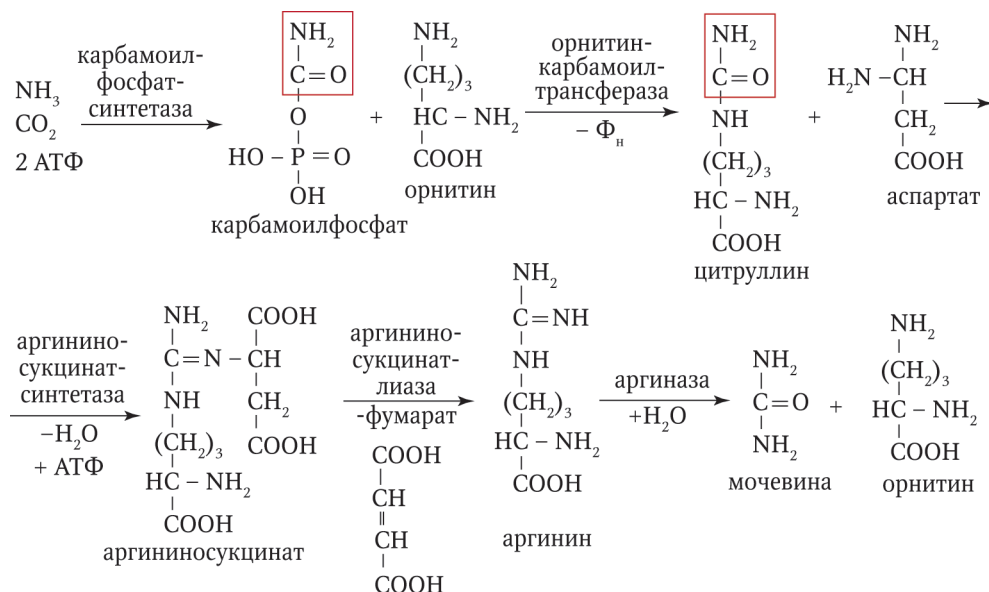
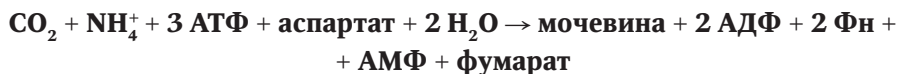


Рис. 63. Орнитиновый цикл синтеза мочевины в печени (Северин Е. С., 2011)

Суммарное уравнение синтеза мочевины:



На синтез 1 молекулы мочевины затрачивается 3 молекулы АТФ (4 макроэргические связи: 3 АТФ + ФФн (пирофосфат)).

Содержание мочевины в сыворотке крови — 2,5–8,3 ммоль/л при употреблении 100–120 г белка, в моче — 20–35 г/сут.

Значение орнитинового цикла

Орнитиновый цикл выполняет 2 важные функции:

1. Включение азота аминокислот в мочевины, которая экскретируется и предотвращает накопление токсичного аммиака.
2. Синтез аргинина и пополнение его пула в организме.

Нарушения цикла синтеза мочевины

Заболевания печени (гепатиты, цирроз), а также наследственные дефекты ферментов синтеза мочевины являются причиной повышения уровня аммиака — **гипераммониемии**.

Известно 5 наследственных заболеваний, обусловленных дефектом 5 ферментов, участвующих в синтезе мочевины (табл. 14):

1. Гипераммониемия I типа — дефект карбамоилфосфатсинтетазы.
2. Гипераммониемия II типа — дефект орнитинкарбамоилтрансферазы.
3. Цитруллинемия — дефект аргининосукцинатсинтетазы.
4. Аргининосукцинатемия — дефект аргининосукцинатлиазы.
5. Гипераргининемия — дефект аргиназы.

Таблица 14

Характеристика гипераммониемий различного типа

Заболевание	Дефект фермента	Тип наследования	Клинические проявления	Метаболиты	
				Кровь	Моча
Гипераммониемия, тип I	Карбамоил-фосфат-синтетаза I	Аутосомно-рецессивный	В течение 24—48 ч после рождения развивается кома, смерть	Глн Ала NH ₃	Оротат
Гипераммониемия, тип II	Орнитин-карбамоил-трансфераза	Сцепленный с X-хромосомой	Гипотония, снижение толерантности к белкам	Глн Ала NH ₃	Оротат
Цитруллинемия	Аргинино-сукцинат-синтетаза	Аутосомно-рецессивный	Тяжелая гипераммониемия у новорожденных. У взрослых возникает после белковой нагрузки	Цитруллин NH ₃	Цитруллин
Аргинино-сукцината-темия	Аргинино-сукцинат-лиаза	Аутосомно-рецессивный	Гипераммониемия, атаксия, судороги, выпадение волос	Аргинино-сукцинат NH ₃	Аргинино-сукцинат, Глн, Ала, Лиз
Гипераргининемия	Аргиназа	Аутосомно-рецессивный	Гипераргининемия	Арг NH ₃	Арг Лиз Орнитин

Конечные продукты белкового обмена — это вещества, которые образуются в процессе обмена белков, но не используются дальше и выводятся из организма. К ним относятся мочевина, мочевая кислота, креатинин, все парные соединения мочи, в том числе индикан и др.

Раздел 7

ОБМЕН ОТДЕЛЬНЫХ АМИНОКИСЛОТ

Метаболизм фенилаланина

Основное количество фенилаланина расходуется по двум путям:

- 1) включается в белки;
- 2) превращается в тирозин.

Основной путь метаболизма фенилаланина начинается с его гидроксилирования (рис. 64), в результате чего образуется тирозин. Эта реакция катализируется специфической монооксигеназой — фенилаланин-гидроксилазой, коферментом которой служит тетрагидробиоптерин (H_4BP). Активность фермента зависит также от наличия Fe^{2+} . Реакция необратима, H_4BP в результате реакции окисляется в дигидробиоптерин (H_2BP). Регенерация последнего происходит при участии дигидроптеридинредуктазы с использованием $NADPH + H^+$

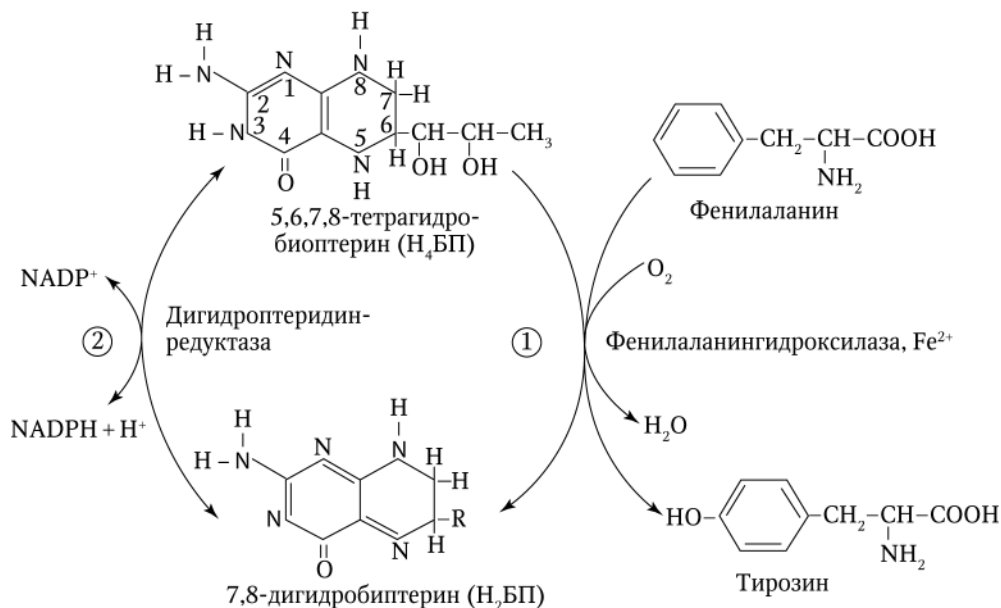


Рис. 64. Реакция гидроксилирования фенилаланина и регенерации тетрагидробиоптерина

Обмен тирозина в разных тканях

Обмен тирозина значительно сложнее, чем обмен фенилаланина. Кроме использования в синтезе белков, тирозин в разных тканях выступает предшественником таких соединений, как катехоламины, тироксин, меланины, и катаболизируется до CO_2 и H_2O .

Катаболизм тирозина в печени

В печени происходит катаболизм тирозина до конечных продуктов. Специфический путь катаболизма включает несколько ферментативных реакций, завершающихся образованием фумарата и ацетоацетата (рис. 65):

1. Трансаминирование тирозина с α -кетоглутаратом катализирует **тирозин-аминотрансфераза** — фермент синтезируется в печени млекопитающих. В результате образуется пара-гидроксифенилпируват.

2. В реакции окисления пара-гидроксифенилпирувата в гомогентизиновую кислоту происходит декарбоксилирование, гидроксирование ароматического кольца и миграция боковой цепи. Реакцию катализирует фермент **пара-гидроксифенилпируватдиоксигеназа**, кофакторами которого выступают витамин С и Fe^{2+} .

3. Превращение гомогентизиновой кислоты в фумарилацетоацетат сопровождается расщеплением ароматического кольца. Эта реакция катализируется **диоксигеназой гомогентизиновой кислоты**, в качестве кофермента содержащей Fe^{2+} .

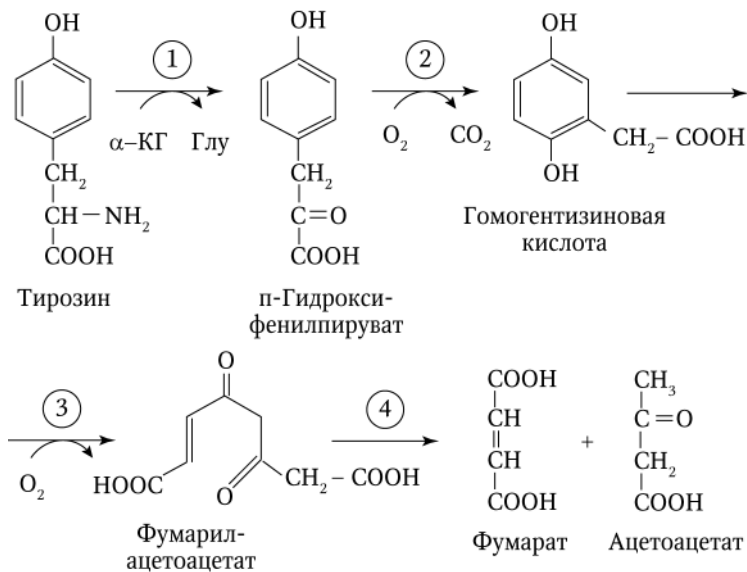


Рис. 65. Основной путь окислительного распада тирозина

В результате разрыва бензольного кольца образуется малеилацетоацетат, который в процессе цис-изомеризации и транс-изомеризации превращается в фумарилацетоацетат. Гидролиз фумарилацетоацетата при действии **фумарил-ацетоацетатгидролазы** приводит к образованию фумарата и ацетоацетата. Фумарат может окисляться до CO_2 и H_2O или использоваться для глюконеогенеза. Ацетоацетат — кетоновое тело, окисляемое до конечных продуктов с выделением энергии.

Превращение тирозина в меланоцитах

В пигментных клетках (меланоцитах) тирозин выступает предшественником темных пигментов — меланинов, среди которых преобладают 2 типа: эумеланины и феомеланины (рис. 66). Эумеланины (черного и коричневого цвета) — нерастворимые высокомолекулярные гетерополимеры 5,6-дигидроксииндола и некоторых его предшественников. Феомеланины — желтые или красновато-коричневые полимеры, растворимые в разбавленных щелочах, которые находятся в основном в составе волос. Меланины присутствуют также в сетчатке глаза.

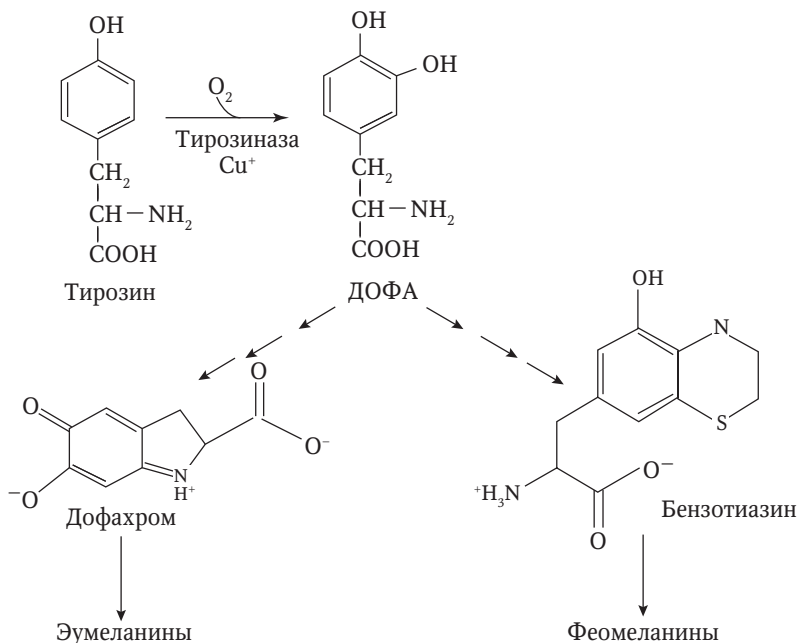


Рис. 66. Схема превращения тирозина в меланины

Цвет кожи зависит от распределения меланоцитов и количества в них разных типов меланинов.

Синтез меланинов — это сложный, многоступенчатый, разветвленный процесс. Первую реакцию превращения тирозина в ДОФА катализирует **тирениназа**, использующая в качестве кофактора ионы Cu^{2+} .

Превращение тирозина в щитовидной железе

В щитовидной железе синтезируются и выделяются гормоны йодтиронины: тироксин (тетрайодтиронин, T_4) и трийодтиронин (T_3). Они представляют собой йодированные остатки тирозина. В молекуле гликопротеина тиреоглобулина с молекулярной массой более 650 кДа остатки тирозина йодируются окисленным йодом с помощью специального фермента тиреопероксидазы. Эта реакция происходит в фолликулах щитовидной железы. В результате из остатков тирозина образуются остатки моно- и дийодтирозина (МИТ и ДИТ соответственно).

В дальнейшем примерно 30 % МИТ и ДИТ в составе тиреоглобулина конденсируются и превращаются в три- и тетраiodтиронины. Конденсация и йодирование идут с участием одного и того же фермента — тиреопероксидазы (рис. 67).

Дальнейшее созревание гормонов щитовидной железы происходит в железистых клетках. Тиреоглобулин поглощается клетками путем эндоцитоза и образуется вторичная лизосома.

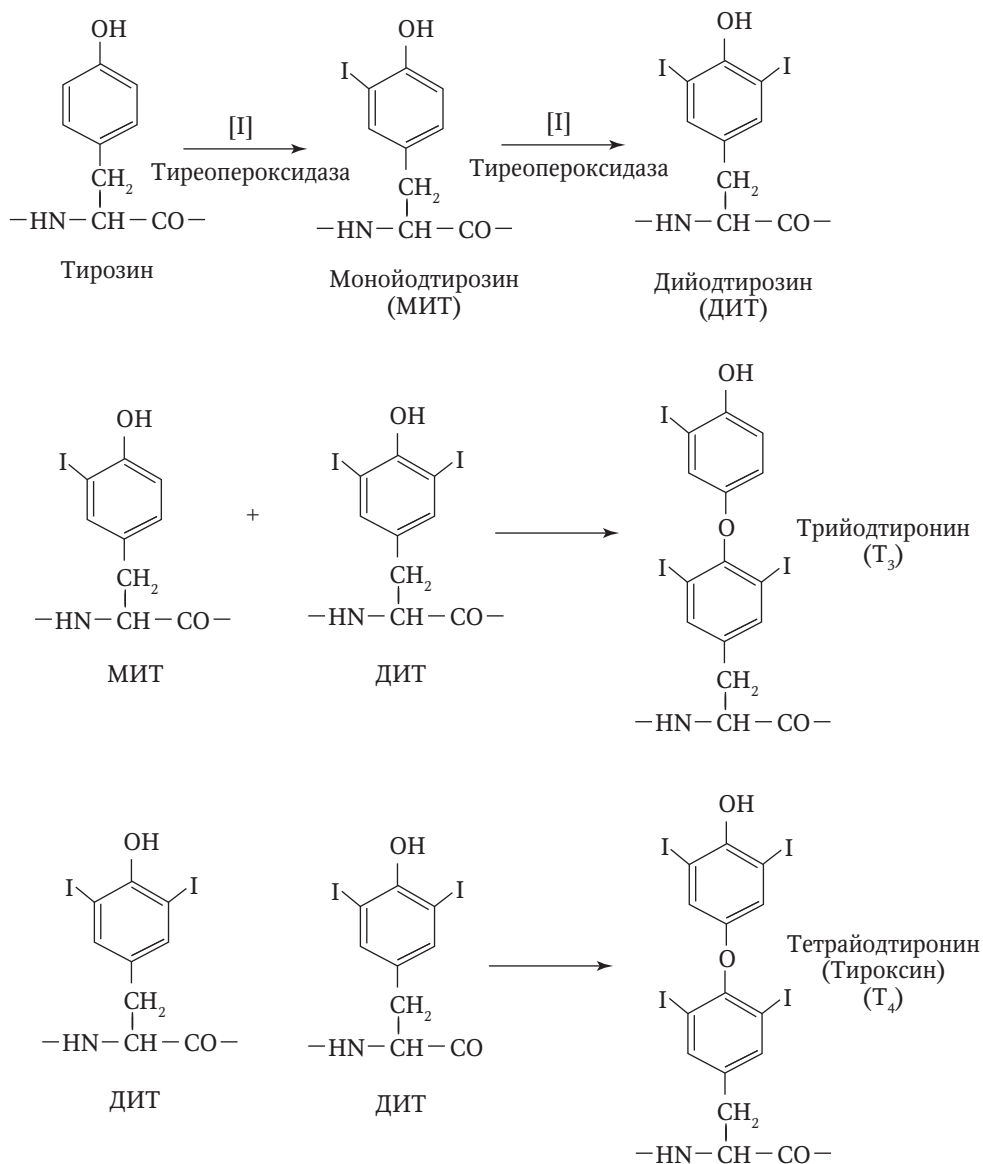


Рис. 67. Синтез гормонов щитовидной железы в составе тиреоглобулина

Протеолитические ферменты лизосом обеспечивают гидролиз тиреоглобулина и образование T_3 и T_4 , которые выделяются во внеклеточное пространство. Для синтеза тиреоидных гормонов характерным является механизм торможения секреции по типу отрицательной обратной связи (T_3 и T_4 угнетают выделение тиреотропного гормона (ТТГ)).

Превращение тирозина в надпочечниках и нервной ткани (синтез катехоламинов)

В мозговом веществе надпочечников и нервной ткани тирозин является предшественником катехоламинов (дофамина, норадреналина и адреналина).

При образовании катехоламинов, происходящем в нервной ткани и надпочечниках, и образовании меланина в меланоцитах, промежуточным продуктом служит ДОФА. Однако гидроксирование тирозина в клетках различных типов катализируется различными ферментами:

1. **Тирозиназа** в меланоцитах является Cu^{+} -зависимым ферментом.

2. **Тирозингидроксилаза** в надпочечниках и катехоламинергических нейронах относится к Fe^{2+} -зависимым ферментам, аналогично фенилаланингидроксилазе в качестве кофермента использующая тетрагидробиоптерин. Физиологическая роль тирозингидроксилазы чрезвычайно велика, так как этот фермент является регуляторным и определяет скорость синтеза катехоламинов.

3. **ДОФА-декарбоксилаза** (кофермент витамин B_6) катализирует образование дофамина, который при участии **дофамингидроксилазы** (монооксигеназы) превращается в норадреналин. Для функционирования фермента необходимы ионы Cu^{+} , витамин С и тетрагидробиоптерин.

В мозговом веществе надпочечников **фенилэтаноламин-N-метилтрансфераза** катализирует метилирование норадреналина, в результате чего образуется адреналин. Источником метильной группы служит S-аденозилметионин.

Дофамин и норадреналин служат медиаторами в синаптической передаче нервных импульсов.

Заболевания, связанные с нарушением обмена фенилаланина и тирозина

Известно несколько наследственных заболеваний, связанных с дефектом ферментов обмена фенилаланина и тирозина в разных тканях.

Фенилкетонурия. В печени здоровых людей небольшая часть фенилаланина (около 10 %) превращается в фениллактат и фенилацетилглутамин (рис. 68). Этот путь катаболизма фенилаланина становится главным при нарушении основного пути — превращения в тирозин, катализируемого фенилаланингидроксилазой. Такое нарушение сопровождается гиперфенилаланинемией и повышением в крови и моче содержания метаболитов альтернативного пути: фенилпирувата, фенилацетата, фениллактата и фенилацетилглутамина.

При дефекте фенилаланингидроксилазы накопившийся фенилаланин подвергается трансаминированию с α -кетоглутаратом. Образовавшийся фенилпируват превращается либо в фениллактат, либо в фенилацетилглутамин, которые накапливаются в крови и выделяются с мочой. Эти соединения токсичны для клеток мозга.

Дефект фенилаланингидроксилазы приводит к заболеванию фенилкетонурией.

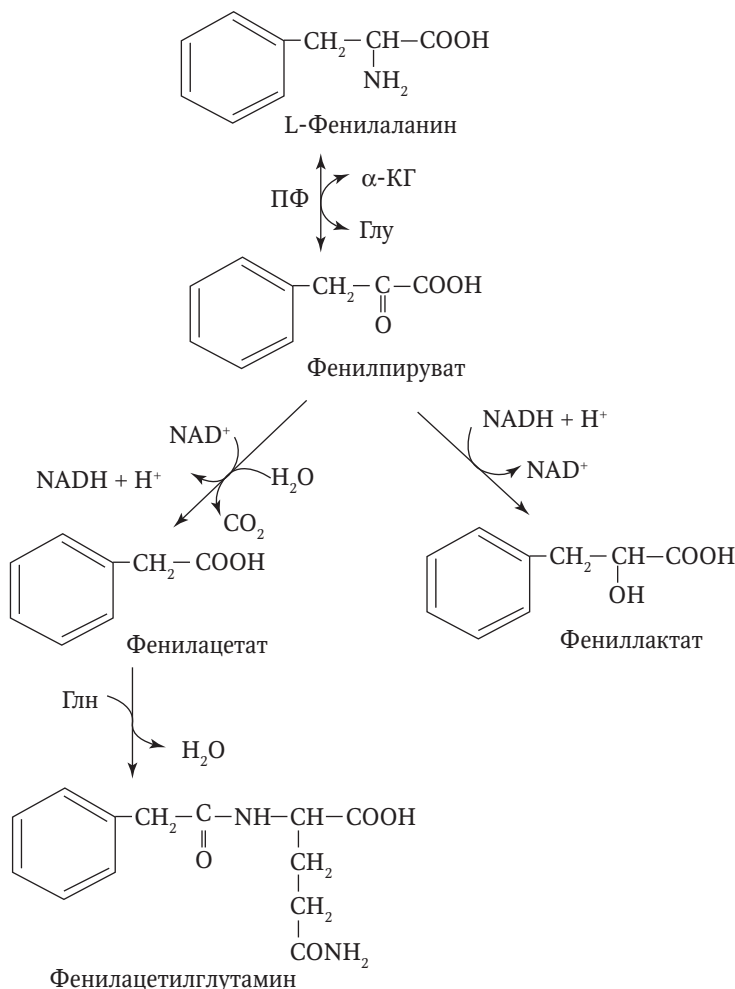


Рис. 68. Альтернативные пути катаболизма фенилаланина

Выделяют 2 формы фенилкетонурии:

1. **Классическая фенилкетонурия** — наследственное заболевание, связанное с мутациями в гене фенилаланингидроксилазы, приводящими к снижению активности фермента или полной его инактивации. При этом концентрация фенилаланина повышается в крови в 20–30 раз по сравнению с нормой (в норме — 1,0–2,0 мг/дл), в моче — в 100–300 раз (в норме — 30 мг/дл). Концентрация фенилпировата и фениллактата в моче достигает 300–600 мг/дл при полном их отсутствии в норме.

Наиболее тяжелые проявления заболевания — нарушение умственного и физического развития, судорожный синдром, нарушение пигментации. При отсутствии лечения больные не доживают до 30 лет. Частота заболевания составляет 1 : 10 000 новорожденных. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

Тяжелые проявления фенилкетонурии связаны с токсическим действием на клетки мозга высоких концентраций фенилаланина, фенилпирувата, фениллактата. Большие концентрации фенилаланина ограничивают транспорт тирозина и триптофана через ГЭБ и тормозят синтез нейромедиаторов (дофамина, норадреналина, серотонина).

2. Вариантная фенилкетонурия (коферментзависимая гиперфенилаланинемия) — следствие мутаций в генах, контролирующих метаболизм H_4 БП. Клинические проявления заболевания близкие, но не точно совпадающие с проявлениями классической фенилкетонурии. Частота заболевания — 1—2 случая на 1 млн новорожденных.

Тетрагидробиоптерин необходим для реакций гидроксилирования не только фенилаланина, но также тирозина и триптофана, поэтому при недостатке этого кофермента нарушается метаболизм всех 3-х аминокислот, в том числе и синтез нейромедиаторов. Заболевание характеризуется тяжелыми неврологическими нарушениями и ранней смертью («злокачественная фенилкетонурия»).

Для диагностики фенилкетонурии используют качественные и количественные методы обнаружения патологических метаболитов в моче, определение концентрации фенилаланина в крови и моче.

Дефектный ген, ответственный за фенилкетонурию, можно обнаружить у фенотипически нормальных гетерозиготных носителей с помощью теста толерантности к фенилаланину. Для этого обследуемому дают натощак 10 г фенилаланина в виде раствора, затем через часовые интервалы берут пробы крови, в которых определяют содержание тирозина. В норме концентрация тирозина в крови после фенилаланиновой нагрузки значительно выше, чем у гетерозиготных носителей гена фенилкетонурии. Этот тест используется в генетической консультации для определения риска рождения больного ребенка.

Разработана схема скрининга для выявления новорожденных с фенилкетонурией. Чувствительность теста практически достигает 100 %.

В настоящее время диагностику мутантного гена, ответственного за фенилкетонурию, можно проводить с помощью методов ДНК-диагностики (рестрикционного анализа и полимеразной цепной реакции (ПЦР)).

Тирозинемии

Некоторые нарушения катаболизма тирозина в печени приводят к тирозинемии и тирозинурии. Например, причиной **тирозинемии I типа (тирозиноза)** является, вероятно, дефект фермента фумарилацетоацетатгидролазы, катализирующего расщепление фумарилацетоацетата на фумарат и ацетоацетат (см. рис. 65). Происходит накопление фумарилацетоацетата, малеилацетоацетата, оказывающих токсическое действие на клетки печени и проксимальных почечных канальцев, в результате чего страдают процессы канальцевой реабсорбции, в первую очередь фосфатов. Происходит вторичное ингибирование активности ряда ферментов (порфибилиногенсинтазы, метионинаденозилтрансферазы, дегидратазы δ -аминолевулиновой кислоты и др.), что влечет за собой значительные биохимические расстройства — изменения в системе антиоксидантной защиты, падает общая антиокислительная активность плазмы, снижается активность некоторых ферментов и транспортных систем аминокислот.

Тирозинемия II типа (синдром Рихнера—Ханхорта) возникает по причине дефекта фермента тирозинаминотрансферазы. Для заболевания характерны поражения глаз и кожи, умеренная умственная отсталость, нарушение координации движений.

Тирозинемия новорожденных (транзиторная, кратковременная). При данной форме дефицит п-гидроксифенилпируватдиоксигеназы чаще носит транзиторный характер, обусловлен задержкой созревания фермента. Обычно отмечается у недоношенных и редко — у доношенных детей. Уровень тирозина в плазме крови может достигать 600 мг/л (в норме — менее 20 мг/л). Дефект быстро корректируется после введения витамина С.

Алкаптонурия («черная моча»)

Заболевание возникает вследствие дефекта диоксигеназы гомогентизиновой кислоты. Для этой болезни характерно выделение с мочой большого количества гомогентизиновой кислоты, которая, окисляясь кислородом воздуха, образует темные пигменты алкаптону. Это метаболическое нарушение было описано еще в XVI в., а само заболевание охарактеризовано в 1859 г. Клиническими проявлениями болезни, кроме потемнения мочи на воздухе, являются пигментация соединительной ткани (охроноз) и артрит. Частота возникновения заболевания — 2—5 случаев на 1 млн новорожденных. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

Альбинизм

Причина метаболического нарушения — врожденный дефект тирозиназы, катализирующей превращение тирозина в ДОФА в меланоцитах. В результате дефекта тирозиназы нарушается синтез пигментов меланинов.

Клиническое проявление альбинизма (от лат. *albus* — белый) — отсутствие пигментации кожи и волос. У больных часто снижена острота зрения, возникает светобоязнь. Длительное пребывание таких больных под открытым солнцем приводит к раку кожи. Частота заболевания составляет 1 : 20 000 человек.

Нарушение синтеза катехоламинов может вызывать различные нервно-психические заболевания, причем патологические отклонения наблюдаются как при снижении, так и при увеличении их количества.

Болезнь Паркинсона

Заболевание развивается при недостаточности дофамина в черной субстанции мозга. Это одно из самых распространенных неврологических заболеваний (частота составляет 1 : 200 среди людей старше 60 лет). При этой патологии снижена активность тирозингидроксилазы, ДОФА-декарбоксилазы. Заболевание сопровождается тремя основными симптомами: акинезия (скованность движений), ригидность (напряжение мышц), тремор (непроизвольное дрожание). Дофамин не проникает через ГЭБ и как лекарственный препарат в терапии данной патологии не используется.

Для лечения паркинсонизма предлагают следующие подходы:

— **заместительная терапия** препаратами-предшественниками дофамина (производными ДОФА) — леводопа, мадопар, наком и др.;

— **подавление инактивации дофамина** ингибиторами МАО — депренил, ниламид, пиразидол и др.

Депрессивные состояния часто связаны со снижением в нервных клетках содержания дофамина и норадреналина.

Гиперсекреция дофамина в височной доле мозга наблюдается при шизофрении.

Метаболизм триптофана

Триптофан — незаменимая аминокислота. Ферментные системы организма человека не способны синтезировать его индольное ядро. Поступивший с пищей экзогенный триптофан включается в состав белков тканей, используется для синтеза серотонина, мелатонина, индола, липидов и углеводов, коферментов НАД⁺ и НАДФ⁺.

1. Основной путь обмена триптофана — кинурениновый, которым идет более 95 % триптофана. Ферменты кинуренинового пути есть в печени и мозге. По этому пути синтезируются никотинамидные коферменты НАД⁺ и НАДФ⁺ оксидоредуктаз, которые очень востребованы в процессах анаболизма и катаболизма.

Для образования никотинамидных коферментов в организме требуется никотинамид (витамин РР), который может синтезироваться из триптофана, что уменьшает потребность в витамине РР. Для замены 1 мг витамина РР пищи требуется 60 мг триптофана. Около половины суточной потребности в витамине РР (20 мг/сут.) удовлетворяется за счет триптофана пищи.

Синтез никотинамидных коферментов проходит в 10 стадий, при этом требуется перестроить гетероциклическое конденсированное индольное ядро триптофана в пиридиновый гетероцикл витамина РР (рис. 69).

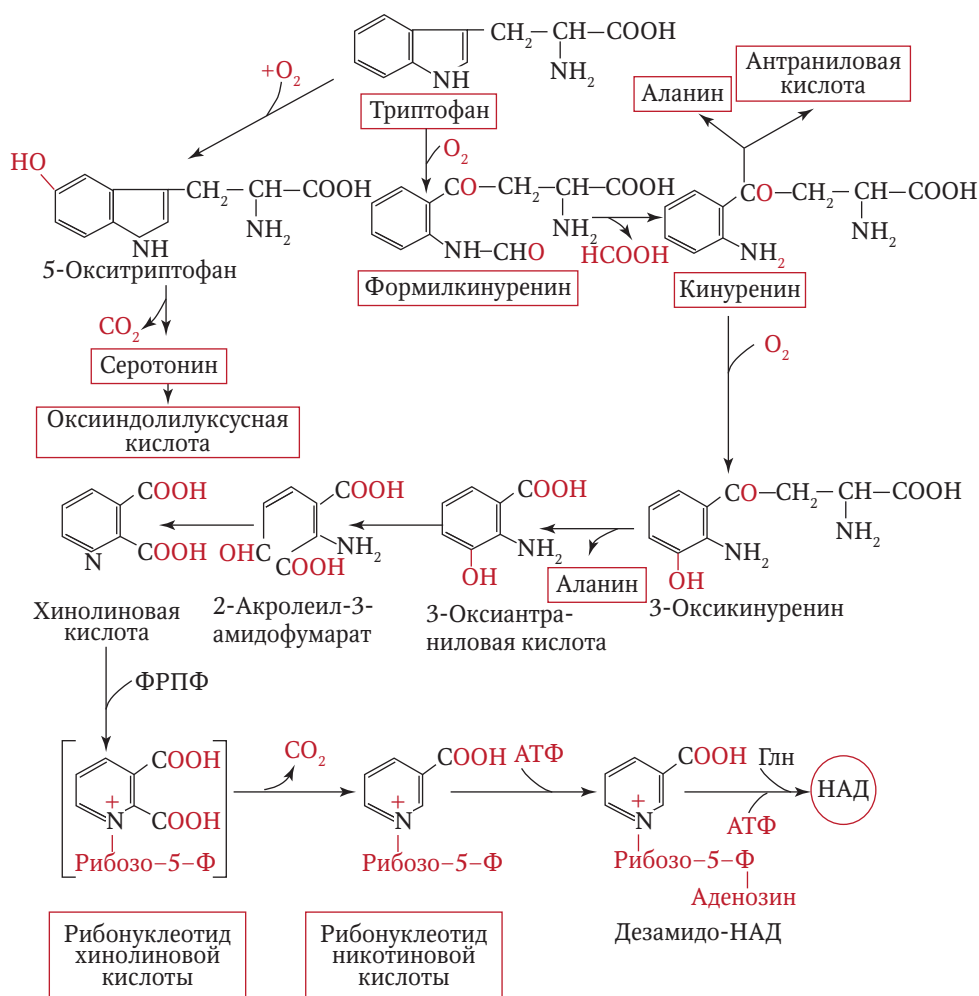


Рис. 69. Кинурениновый путь обмена триптофана

Основные этапы синтеза НАД⁺ и НАДФ⁺:

1. Расщепление индольного ядра триптофана. Индольное ядро расщепляется в присутствии молекулярного кислорода под действием гемсодержащего фермента триптофан-2,3-диоксигеназы с образованием формилкинурина. Через серию реакций, в которых принимают участие фермент кинурениназа, кофермент пиридоксальфосфат, образуется оксиантраниловая кислота.

2. Расщепление и перестройка бензольного кольца 3-оксиантраниловой кислоты в пиридиновый гетероцикл. В результате данных превращений образуется хинолиновая кислота, непосредственный предшественник рибонуклеотида никотиновой кислоты.

3. Синтез мононуклеотида никотиновой кислоты.

Фермент хинолинатфосфорибозилтрансфераза переносит хинолиновую кислоту на активную форму рибозы фосфорибозилпирофосфат и пиридиновое кольцо вводится в состав мононуклеотида хинолиновой кислоты. Его декарбоксилирование приводит к синтезу мононуклеотида никотиновой кислоты. Таким образом, никотиновая кислота (витамин РР) образуется уже в составе мононуклеотида.

4. Синтез НАД⁺ и НАДФ⁺.

Мононуклеотид никотиновой кислоты последовательно реагирует с АТФ и глутамином, донором аминогруппы, образуя НАД⁺. Фосфорилирование НАД⁺, (источник фосфата АТФ), приводит к образованию НАДФ⁺.

При недостатке триптофана в пище или нарушении его метаболизма, например при дефиците витамина В₆, синтез НАД⁺ снижен, что сопровождается симптомами, характерными при гиповитаминозе РР для пеллагры, и известными как «три Д» — дерматит, диарея и деменция. В отсутствие пиридоксина цепь метаболизма триптофана прерывается и промежуточные продукты, производные кинуренина, направляются на образование

других конечных продуктов — кинуреновой и ксантуреновой кислот.

2. Серотониновый путь. В норме так обменивается только 1 % триптофана. Однако при онкологических заболеваниях доля этого пути намного больше (до 60 %).

Триптофан окисляется триптофангидроксилазой (кофактор тетрагидробиоптерин) в 5-окитриптофан, который затем декарбоксилируется, образуя серотонин (см. рис. 51).

В шишковидной железе серотонин метилируется по гидроксильной группе и ацетируется по аминогруппе с образованием гормона мелатонина (рис. 70). Мелатонин участвует в работе «биологических часов» — ритме сна и бодрствования.

Окисление серотонина моноаминоксидазой приводит к гидроксииндол-ацетату, который выводится с мочой.

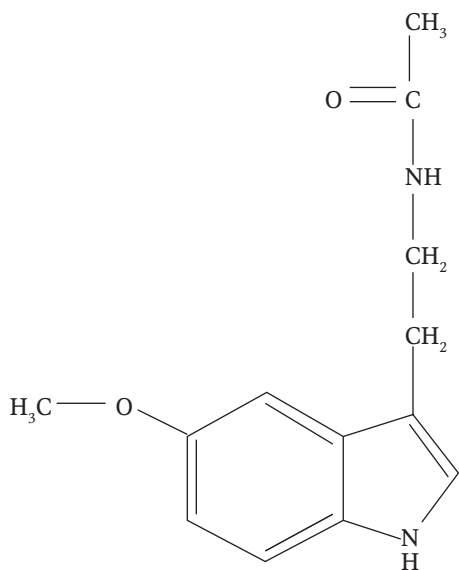


Рис. 70. Структура мелатонина

3. Индолный путь — разрушение алифатической цепи триптофана, образование индола, который затем окисляется и обезвреживается в печени с помощью ФАФС с образованием животного индикана, выводимого с мочой (см. рис. 45).

При катаболизме триптофана образуются пировиноградная кислота (ПВК) и ацетил-КоА, которые окисляются до конечных продуктов. Пировиноградная кислота — предшественник глюкозы, а ацетил-КоА — предшественник кетонových тел. Таким образом, триптофан является гликогенным и кетогенным одновременно.

Наследственное нарушение транспорта триптофана наблюдается при синдроме Хартнупа. Из-за дефекта транспортных систем возникает снижение всасывания триптофана в кишечнике и уменьшение его реабсорбции в почках. Наблюдается триптофанурия и симптоматика, характерная для гиповитаминоза РР. Ярким проявлением синдрома является симптом голубых пеленок: избыток триптофана в кишечнике под действием микрофлоры превращается в животный индикан, который выводится с мочой и окисляется в индиго синего цвета.

Обмен серосодержащих аминокислот

Особенности обмена метионина

Метионин — незаменимая аминокислота. Она необходима для синтеза белков организма, участвует в реакциях метилирования, является источником атома серы для синтеза цистеина. Метионил-тРНК участвует в инициации процесса трансляции.

Метильная группа метионина — мобильный одноуглеродный фрагмент, используемый для синтеза ряда соединений. Перенос CH_3 -группы метионина на соответствующий акцептор называют реакцией трансметилирования, имеющей важное метаболическое значение.

Реакция активации метионина

Метильная группа в молекуле метионина прочно связана с атомом серы, поэтому непосредственным донором этого одноуглеродного фрагмента служит активная форма аминокислоты — S-аденозилметионин, сульфониевая форма аминокислоты, образующаяся в результате присоединения метионина к молекуле аденозина. Аденозин образуется при гидролизе АТФ (рис. 71).

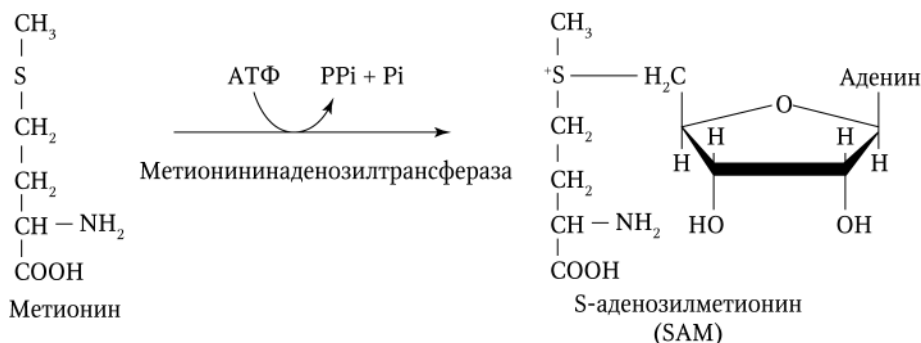


Рис. 71. Схема реакции активации метионина

Эту реакцию катализирует фермент метионин-аденозилтрансфераза, присутствующий во всех типах клеток. Структура ($-S^+-CH_3$) в SAM — нестабильная группировка, определяющая высокую активность метильной группы (отсюда термин «активный метионин»). Эта реакция уникальна для биологических систем, так как, по-видимому, является единственной известной реакцией, в результате которой освобождаются все 3 фосфатных остатка АТФ.

Отщепление метильной группы от SAM и перенос ее на соединение-акцептор катализируют ферменты метилтрансферазы, SAM в ходе реакции превращается в S-аденозилгомоцистеин (SAH, SAG).

Примеры реакций использования SAM

Синтез фосфатидилхолина из фосфатидилэтаноламина. Фосфатидилхолины (лецитины) — наиболее распространенная группа глицерофосфолипидов, участвующих в образовании мембран клеток и липопротеинов плазмы крови, в составе которых осуществляется транспорт липидов (рис. 72).

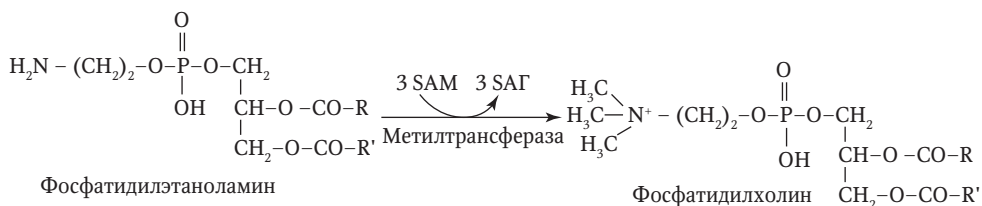


Рис. 72. Схема трансметилирования фосфатидилхолина

Синтез адреналина. Он происходит в мозговом веществе надпочечников (рис. 73).

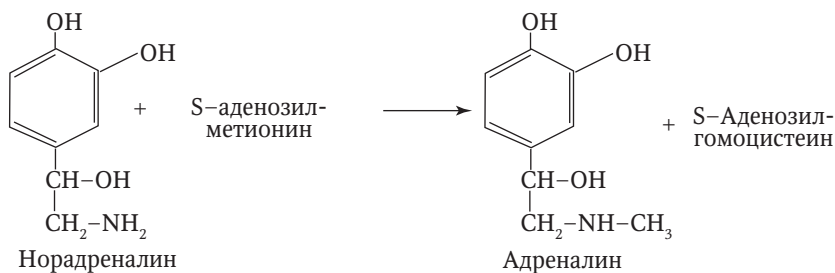


Рис. 73. Синтез адреналина из норадреналина

Метионин используется также в реакциях:

- синтеза карнитина из триметиллизина;
- синтеза анзерина из карнозина;
- метилирования азотистых оснований в нуклеотидах и др.,
- инактивации метаболитов (гормонов, медиаторов и др.) и обезвреживания чужеродных соединений, включая лекарственные препараты.

Регенерация метионина

Реакции метилирования играют важную роль в организме и протекают очень интенсивно. Это вызывает большой расход метионина, так как он является незаменимой аминокислотой (в клетках метионин синтезироваться не может). В связи с этим большое значение приобретает возможность регенерации метионина с участием заменимых аминокислот (сер, гли). В результате отщепления метильной группы SAM превращается в S-аденозилгомоцистеин, который при действии гидролазы расщепляется на аденозин и гомоцистеин:



Гомоцистеин может снова превращаться в метионин под действием гомоцистеинметилтрансферазы (рис. 74). Донором метильной группы в этом случае служит N⁵-метил-H₄-фолат:

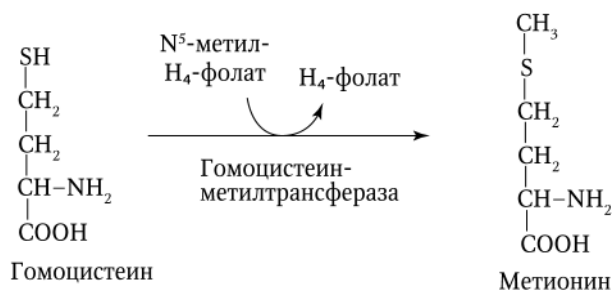


Рис. 74. Схема синтеза метионина из гомоцистеина

Промежуточным переносчиком метильной группы в этой реакции служит производное витамина B₁₂ — метилкобаламин, выполняющий роль кофермента.

Общая схема метаболизма метионина, связанная с обменом одноуглеродных фрагментов, представлена на рис. 75.

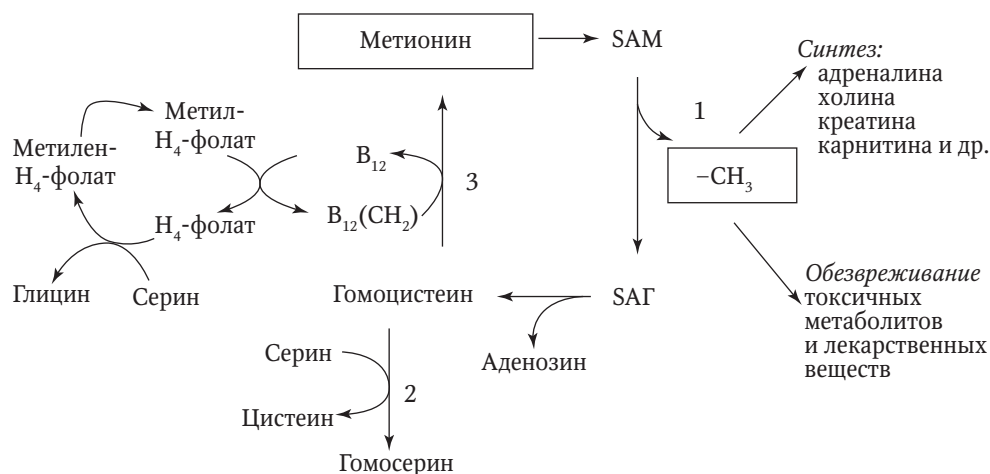


Рис. 75. Схема метаболизма метионина

1 — реакции транسمетилирования; 2 — синтез цистеина; 3 — регенерация метионина

Являясь незаменимой аминокислотой, метионин, однако, может регенерироваться из гомоцистеина. Следовательно, незаменим именно гомоцистеин, но единственным его источником в организме служит метионин. В пище гомоцистеина крайне мало, поэтому потребности человека обеспечиваются только метионином из продуктов питания.

Первичным донором одноуглеродных фрагментов является серин. Образовавшийся N^5 , N^{10} -метилен- H_4 -фолат восстанавливается до N^5 -метил- H_4 -фолата, передающего метильную группу на кобаламин (витамин B_{12}). Метилкобаламин непосредственно участвует в регенерации метионина. Гомоцистеин может использоваться также для синтеза цистеина.

Особенности обмена цистеина

Вторая серосодержащая аминокислота — цистеин. Она условно заменима, так как для ее синтеза необходим атом серы, источником которого служит незаменимая аминокислота метионин.

Для синтеза цистеина (рис. 76) необходимы 2 аминокислоты: **серин** — источник углеродного скелета и **метионин** — первичный источник атома серы.

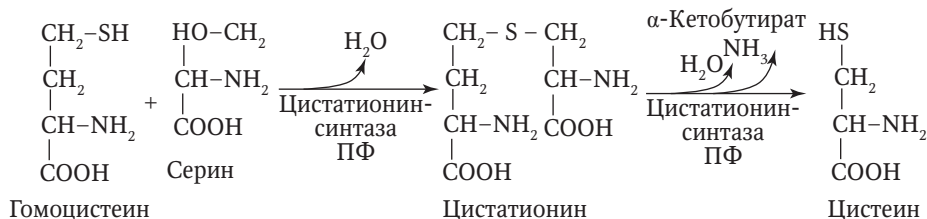


Рис. 76. Схема синтеза цистеина

Синтез цистеина из гомоцистеина происходит в 2 стадии под действием пиридоксальзависимых ферментов цистатионинсинтазы и цистатионинлиазы.

При нарушении использования гомоцистеина в организме из него образуется гомоцистин (рис. 77).

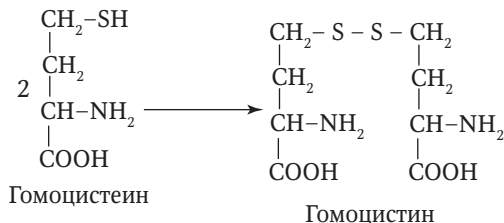


Рис. 77. Схема синтеза гомоцистина

Гомоцистин может накапливаться в крови и тканях, выделяться с мочой, вызывая **гомоцистинурию** — наследственное нарушение обмена гомоцистеина либо гиповитаминоз фолиевой кислоты, а также витаминов B_{12} и B_6 . Из других биохимических нарушений можно отметить **цистатионинурию**, также часто возникающую при недостаточности витаминов группы В.

Биологические функции цистеина разнообразны и очень важны для организма. Так, цистеин, входящий в состав белков, играет необычайно важную роль в их фолдинге, поскольку тиогруппы способны образовывать прочную дисульфидную связь. При этом 2 остатка цистеина формируют молекулу цистина (рис. 78).



Рис. 78. Схема реакции образования цистина

Окислительная реакция протекает либо с участием кофермента НАД⁺ под действием фермента цистеинредуктазы, либо неферментативно. Дисульфидные связи стабилизируют пространственную структуру полипептидной цепи или связывают между собой 2 цепи (например, А- и В-цепи гормона инсулина). Очень многие белки и ферменты в активном центре содержат SH-группы, участвующие в катализе. При их окислении ферментативная активность падает. Восстановление SH-групп часто происходит с использованием глутатиона — атипичного трипептида, содержащего γ-глутаминовую кислоту, цистеин и глицин.

Еще одним важным путем использования цистеина можно считать **синтез таурина** (рис. 79) в животных тканях, который происходит путем декарбоксилирования производных цистеина — цистеиновой и цистеинсульфиновой кислот.

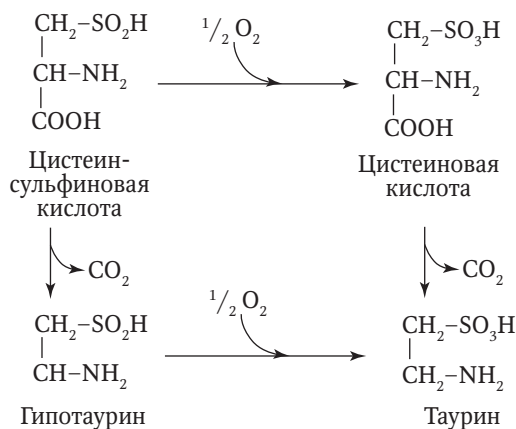


Рис. 79. Схема реакций синтеза таурина

Таурин необходим для синтеза конъюгированных желчных кислот в печени. Кроме того, он используется в клетках как антиоксидант и участвует в снижении реакций перекисного окисления липидов.

Цистеин также служит предшественником тиоэтаноламинового фрагмента HS-KoA (кофермент А).

Катаболизм цистеина происходит окислительным путем (рис. 80).

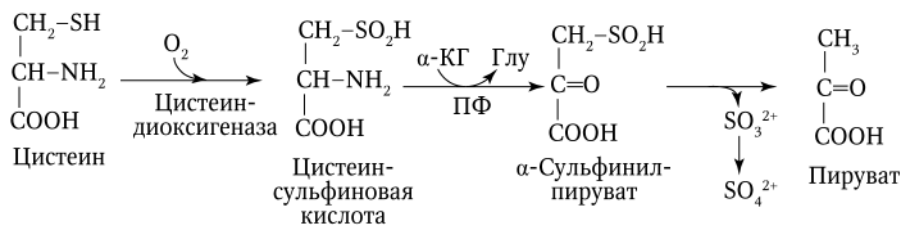


Рис. 80. Схема реакций катаболизма цистеина

Сульфит, который получается в реакции, превращается в сульфат и выводится с мочой либо превращается в эфирсерные кислоты, которые также экскретируются почками. Цистеин — практически единственный источник сульфатов мочи.

Пути использования цистеина представлены на рис. 81.

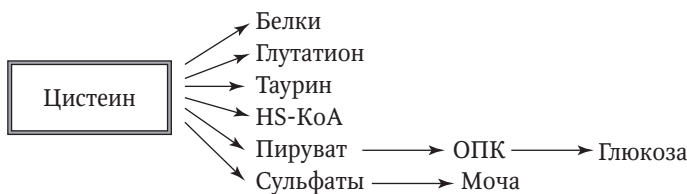


Рис. 81. Пути использования цистеина

Раздел 8

МАТРИЧНЫЕ СИНТЕЗЫ

Синтез ДНК

Полная генетическая информация, содержащаяся во всех молекулах дезоксирибонуклеиновой кислоты, называется **геномом**. У эукариот ДНК постоянно хранится в ядре клетки под защитой специальных белковых систем. При делении клетки генетическая информация удваивается, и каждая из дочерних клеток получает копии всех ДНК, причем одна цепь этих ДНК передается от материнской клетки, а вторая цепь является вновь синтезированной (полуконсервативный механизм).

Процесс удвоения хромосом называют **репликацией**, она протекает по обеим цепям материнской ДНК. Репликацию можно разделить на 3 этапа: инициация (образование репликативной вилки, синтез праймера), элонгация (удлинение цепей), терминация (завершение синтеза двух дочерних цепей ДНК).

Инициацию репликации регулируют специфические сигнальные белковые молекулы — **факторы роста**. Они связываются рецепторами мембран клеток, которые передают сигнал, побуждающий клетку к началу репликации.

Синтез новых одноцепочечных молекул ДНК может произойти только при расхождении родительских цепей. В определенном сайте **ori** (сокращение от термина **origin of replication** — точка начала репликации) происходит локальная денатурация ДНК, цепи расходятся и образуются 2 **репликативные вилки**, движущиеся в противоположных направлениях.

В образовании репликативной вилки принимает участие ряд белков и ферментов. Так, семейство ДНК-топоизомераз (I, II и III), обладая нуклеазной активностью (катализируют реакции гидролиза фосфодиэфирных связей между нуклеотидами), участвует в регуляции суперспирализации ДНК.

Раскручивание двойной спирали ДНК и удержание двух цепей на некотором расстоянии друг от друга осуществляется с помощью нескольких специальных белков.

Ферменты, называемые **хеликазами**, «расплетают» короткие участки ДНК непосредственно перед репликативной вилкой. Хеликазы катализируют реакции разрыва внутримолекулярных водородных связей между основаниями, используя энергию гидролиза молекулы АТФ. По каждой из цепей движется «своя» хеликаза. Таким образом, на «расплетение» одной пары оснований затрачивается энергия двух молекул АТФ. Как только небольшой участок ДНК оказывается расплетенным, к каждой из цепей присоединяется несколько молекул **ДНК-связывающего белка (ДСБ)**, которые препятствуют образованию комплементарных пар и обратному воссоединению цепей. ДСБ в английской транскрипции обозначается как ssb — single strand binding protein (рис. 82).

Далее ДНК-полимераза III катализирует синтез нуклеотидных цепей.

В клетках как прокариот, так и эукариот имеется несколько различных ДНК-полимераз. В частности, для *E. coli* известно 3 ДНК-полимеразы: I, II и III. Функции ДНК-полимеразы II мало изучены, и она не является жизненно необходимым ферментом. ДНК-полимераза I участвует в процессах репарации. ДНК-полимераза III состоит из 10 субъединиц (суммарная молекулярная масса около 791 500 кДа).

У эукариот достоверно установлено наличие 5 ДНК-полимераз. В репликации ДНК хромосом участвуют ДНК-полимеразы α и δ . ДНК-полимераза β катализирует процессы репарации, а ДНК-полимераза γ — процессы репликации ДНК митохондрий. Роль полимеразы ϵ неизвестна.

Важно отметить, что для начала синтеза ДНК-полимеразой необходимо наличие связанного с ДНК короткого олигонуклеотида рибонуклеиновой кислоты, называемого **затравкой**, или чаще — **праймером** (короткая молекула РНК длиной 10—60 нуклеотидов). Синтезируется праймер ферментом праймазой, ДНК-зависимой РНК-полимеразой. Эта РНК-затравка остается спаренной с расплетенной ДНК и действует как место инициации синтеза, предоставляя свою свободную 3'-ОН-группу для присоединения первого нуклеотида ДНК.

ДНК-полимераза может катализировать синтез ДНК только от 5'→3'-концу матрицы. Поэтому удлинение растущей цепи (**элонгация**) непрерывно идет только вдоль одной из цепей матрицы, которую называют **ведущей**. Синтез по второй цепи, называемой **запаздывающей**, носит прерывистый характер. Сначала с помощью фермента праймазы синтезируется праймер (затравка) — короткий олигорибонуклеотид, комплементарный определенному участку матрицы. Такие участки разбросаны вдоль цепи ДНК в среднем через несколько десятков нуклеотидов. После этого включается ДНК-полимераза III, которая продолжает синтез уже дезоксирибоолигомера до праймера предыдущего синтезированного фрагмента. Такие короткие фрагменты, синтезируемые на запаздывающей цепи, называют **фрагментами Оказаки**.

Удаление праймера происходит с помощью ДНК-полимеразы I, которая обладает 3'→5'-корректирующей активностью. После удаления праймера брешь застраивается ДНК-полимеразой I. И, наконец, вновь синтезированный фрагмент, состоящий уже из дезоксирибонуклеотидов, объединяется с цепью ДНК специальным ферментом **ДНК-лигазой** (см. рис. 82).

Терминация репликации

У прокариот есть специальные терминаторы (Ter) — определенные последовательности нуклеотидов, прекращающие синтез цепи ДНК. Ter-последовательности служат участками связывания белка Tus (terminus utilization substance). Комплекс Ter-Tus может задержать репликативную вилку, движущуюся только в одном направлении, то есть останавливает одну из вилок, с которой сталкивается. Другая вилка останавливается, когда встречается с первой задержанной вилкой. Терминаторы репликации могут предотвратить избыточную репликацию на одной из репликативных вилок, если другая задерживается или останавливается при столкновении с повреждением ДНК или другим препятствием.

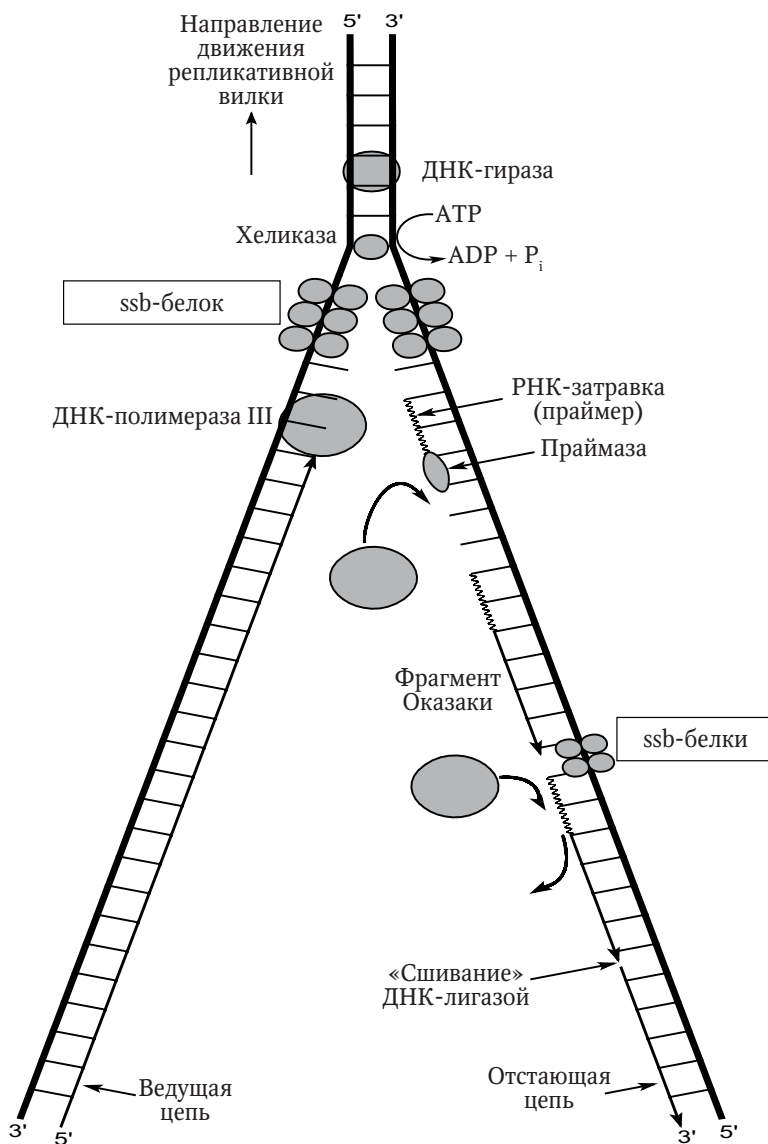


Рис. 82. Схема репликации

Репарация ДНК

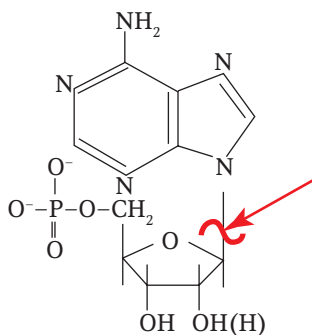


Рис. 83. Схема разрыва гликозидной связи между пуриновым основанием и дезоксирибозой

При изменении pH, ионизирующем излучении, повышении температуры, воздействии различных химических реагентов в ДНК образуются апуриновые сайты — **апуринизация**. Разрывается N-гликозидная связь (рис. 83) между пуриновым основанием и дезоксирибозой.

Пиримидиновые основания также могут отщепляться, но скорость этого процесса гораздо ниже.

При **дезаминировании** (рис. 84) аденин превращается в гипоксантин, который образует 2 водородные связи с цитозином. Гуанин превращается в ксантин, который образует водородные связи с тимином. При дезаминировании цитозина образуется урацил.

Для исправления повреждений, возникающих в одной из цепей ДНК, в клетке существует большая группа **ферментов репарации**.

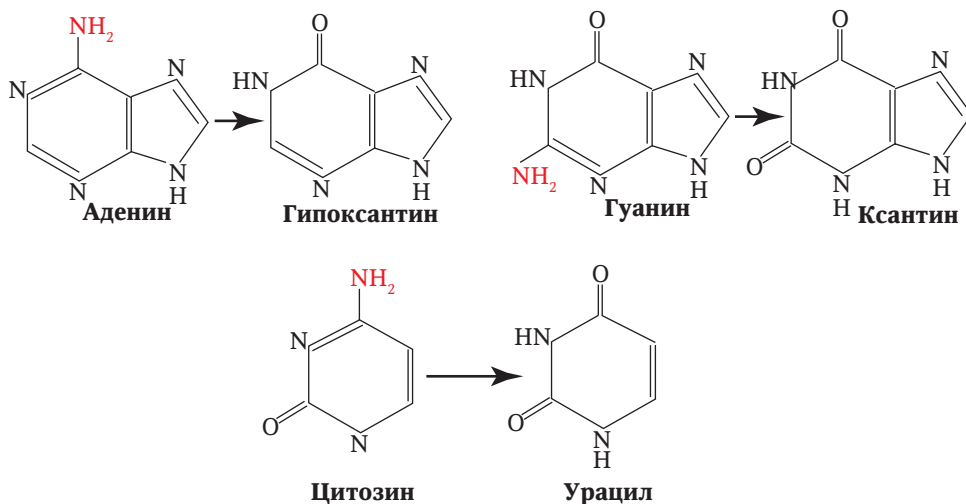


Рис. 84. Формулы азотистых оснований

Экцизионная репарация — это такой способ репарации, где используются специфические эндонуклеазы. В результате происходит удаление (эксцизия) нескольких нуклеотидов и заделывание бреши. Все дефекты генов белков, участвующих в эксцизионной репарации, связаны с онкологическими заболеваниями либо генетическими заболеваниями (например, пигментная ксеродерма). У человека нет ДНК-фотолиазы, и эксцизионная репарация оснований — единственный способ репарации пиримидиновых димеров. Инактивация этой системы связана с развитием рака кожи, который индуцируется солнечным светом.

Эксцизионная репарация оснований. В клетке существует набор ферментов ДНК-гликозилаз — ферментов, которые распознают наиболее распространенные повреждения ДНК (8-гидроксигуанин образуется при окислении пуринов, гипоксантин образуется при дезаминировании аденина). ДНК-гликозилазы удаляют поврежденные основания посредством расщепления N-гликозидной связи. Такое вырезание основания приводит к возникновению апуринового или апиримидинового сайта в ДНК, который называют АП-сайтом. После этого АП-специфическая эндонуклеаза удаляет остатки от нуклеотида (оставшийся дезоксирибозо-5-фосфат) и встраивается новый нуклеотид. Появляется брешь размером в один нуклеотид. У *E. coli* она заделывается ДНК-полимеразой I, а лигаза сшивает концы ДНК.

Световая репарация. Под действием ультрафиолета происходит ковалентное сшивание рядом стоящих пиримидинов. При сшивании тиминов образуется цикlobутановое производное, блокирующее репликацию (рис. 85). Фермент фототелиаза узнает тиминовые димеры.

При освещении видимым светом происходит активация фермента, поэтому этот процесс называется **фотореактивацией**.

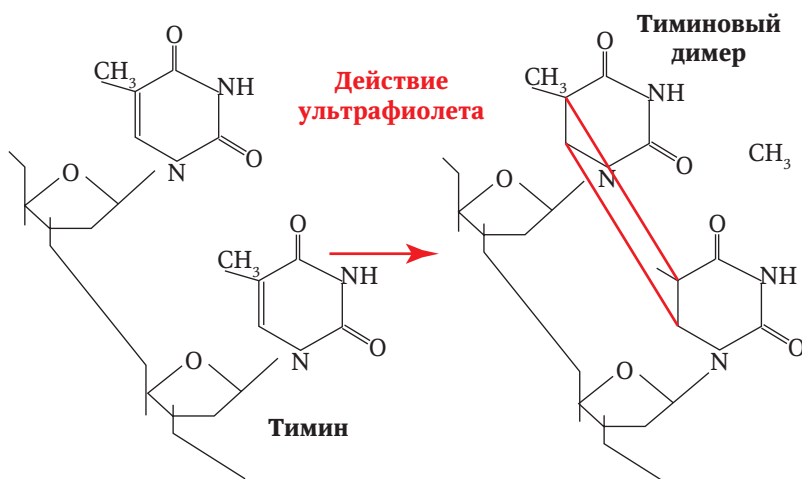


Рис. 85. Образование тиминовых димеров

Болезни, ассоциированные с нарушением системы репарации

Пигментная ксеродерма (от лат. *xerodermapigmentosum*) — генетическое заболевание, связанное с инактивацией эксцизионной репарации оснований. Большинство больных пигментной ксеродермой очень чувствительны к солнечному свету и часто заболевают раком кожи. Также у этих людей выражены неврологические расстройства, предположительно из-за отсутствия репарации определенных повреждений, вызванных высокой активностью окислительного метаболизма в нейронах.

Трихотиодистрофия — заболевание, в основе формирования которого лежат дефекты эндонуклеаз эксцизионного пути репарации. Важнейший диагностический признак болезни — специфическая ломкость волос, обусловленная уменьшением содержания в них низкомолекулярных богатых серой белков. К этому основному клиническому проявлению следует добавить аномалии зубов и кожи, ихтиоз, дефекты полового развития, часто наблюдающиеся умственную и физическую отсталость, а также повышенную предрасположенность к раку кожи.

Синдром Луи—Бара вызван мутациями в гене, который участвует в клеточном ответе на повреждение ДНК. Белок, кодируемый этим геном, опознает наличие двуникового разрыва в ДНК и вызывает остановку клеточного цикла до тех пор, пока репарация не будет завершена.

Транскрипция генетической информации

Репликация обеспечивает сохранение и передачу генетической информации в процессе деления клетки. В процессе жизнедеятельности клетки генетическая информация реализуется через транскрипцию и затем трансляцию. В результате этих двух процессов заложенная в ДНК генетическая информация «выражается» белковыми молекулами, которые обеспечивают жизнедеятельность клетки. Оба эти процесса объединяют термином **экспрессия** генетической информации. При транскрипции происходит синтез цепи РНК, нуклеотидная последовательность которой комплементарна одной из цепей ДНК. В результате транскрипции образуются 3 класса РНК. Во-первых, это **матричная РНК** (мРНК), которая поступает в рибосомы и там направляет синтез одного или нескольких полипептидов, аминокислотная последовательность которых была закодирована геном или группой генов в хромосоме. Примерно 90 % генома кодирует именно матричные РНК. Во-вторых, это **транспортные РНК**, функция которых заключается в том, что они переносят аминокислотные остатки на рибосому и обеспечивают генетически обусловленный порядок их связывания в белковой цепи. Наконец, в-третьих, это **рибосомные РНК**.

Между процессами репликации и транскрипции существует важное различие. При репликации копируется вся хромосома и образуются дочерние ДНК, идентичные родительской ДНК. В противоположность этому, транскрибируются отдельные гены или группы генов. Таким образом, транскрипция ДНК протекает избирательно и, очевидно, должна направляться особыми регуляторными последовательностями, указывающими начало и конец участков ДНК, подлежащих транскрипции.

Транскрипция осуществляется специальным ферментом, **ДНК-зависимой РНК-полимеразой**. Субстратами этого фермента являются все 4 рибонуклеозидтрифосфата. Из двух цепей ДНК транскрибируется только одна. Нуклеотидная последовательность транскрипта комплементарна последовательности матричной цепи (вместо тимидинового остатка используется уридиновый остаток). Синтез РНК идет от 5' → 3'-концу матричной цепи ДНК.

Для осуществления функции РНК-полимеразе не требуется затравка, фермент не начинает синтез до тех пор, пока не свяжется с особым участком ДНК, который служит сигналом к инициации транскрипции (так называемый **промотор**).

У *E. coli* присутствует только одна РНК-полимераза. Она представляет собой большой фермент (молекулярная масса = 390 000), состоящий из 5 субъединиц:

двух α , одной β , одной β' , одной ω . Шестая σ -субъединица (молекулярная масса = 70 000) является сменным фактором специфичности. Ферментативный комплекс, состоящий из 6 субъединиц, называется холоферментом ($\alpha_2\beta\beta'\omega\sigma$). Без σ -фактора этот комплекс называется кор-ферментом.

В эукариотических клетках присутствуют 3 РНК-полимеразы: РНК-полимераза I отвечает за синтез рибосомных РНК (рРНК), РНК-полимераза II — за синтез матричных РНК и, наконец, РНК-полимераза III — за синтез транспортных РНК (тРНК).

Сам по себе σ -фактор обладает наименьшим сродством к ДНК по сравнению с другими субъединицами РНК-полимеразы, однако он придает холоферменту такую конформацию, которая обладает повышенным сродством к промотору. Как только произошла инициация транскрипции, σ -фактор отделяется.

Стадии узнавания и связывания, а также инициации осуществляются холоферментом.

Элонгация — продолжение синтеза РНК, и терминация — его остановка, осуществляются кор-ферментом.

Этапы транскрипции

Синтез РНК включает 3 этапа: **инициацию, элонгацию и терминацию**. РНК синтезируется комплементарно и антипараллельно транскрибируемой цепи ДНК. Рост цепи РНК идет только в направлении $5' \rightarrow 3'$.

Первый этап транскрипции — присоединение фермента к промотору. В состав бактериальных промоторов входят консенсусные последовательности в области 5'-конца: -ТАТААТ-3' (рис. 86). В промоторе также узнается взаимное расположение двух расправленных АТ-богатых участков. Разные промоторы несколько отличаются по нуклеотидной последовательности, что и определяет эффективность транскрипции разных генов. В результате образуется претранскрипционный комплекс, в котором связанная ДНК остается интактной. Внутри комплекса происходит раскручивание ДНК, водородные связи между парами нуклеотидов ДНК разрываются, и образуется открытый транскрипционный комплекс. Синтез коротких фрагментов РНК (2–9 нуклеотидов) провоцирует разрыв контактов РНК-полимеразы с промотором, σ -субъединица отсоединяется.

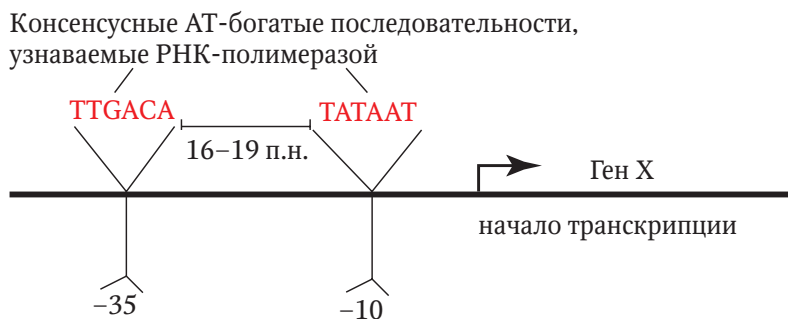
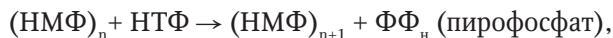


Рис. 86. Схема инициации транскрипции

Транскрипция переходит в стадию **элонгации** (рис. 87). РНК-полимераза удлиняет цепь РНК, добавляя нуклеотиды к 3'-гидроксильному концу (нуклеофил, атакует α -фосфат поступающего нуклеотида):



где НМФ — нуклеозидмонофосфат; НТФ — нуклеозидтрифосфат.

Каждый новый нуклеотид в растущей молекуле РНК присоединяется по правилу Уотсона и Крика: остаток У в РНК встраивается в пару к остатку А в матрице ДНК, а остаток Г — в пару к остатку Ц.

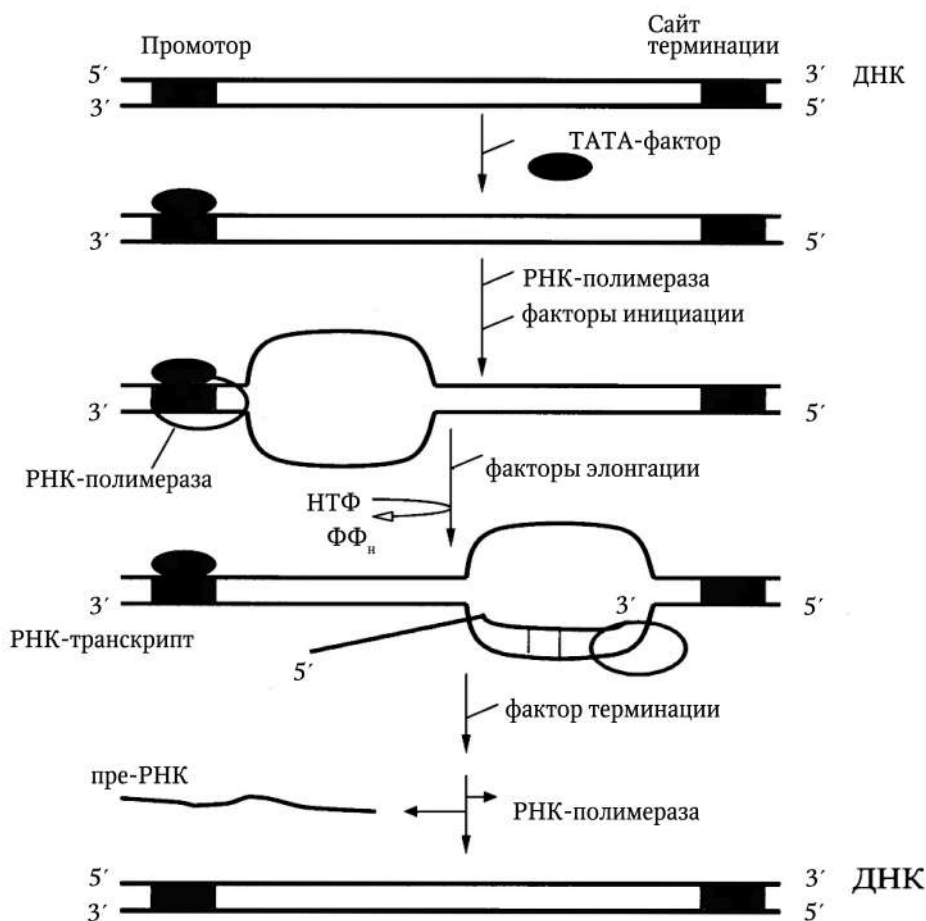


Рис. 87. Схема элонгации транскрипции

Терминация транскрипции

Об окончании транскрибируемого гена сигнализирует особая терминирующая последовательность на матрице ДНК (рис. 88). Клетки *E. coli* имеют 2 типа сигналов терминации: ро (ρ)-зависимый и ро-независимый.

При ро-независимой терминации в терминаторе присутствует палиндром. **Палиндромы** — последовательности, которые читаются одинаково слева направо и справа налево. В синтезируемой РНК формируется шпилька. Шпилька меняет конформацию РНК-полимеразы и фермент теряет родство к ДНК.

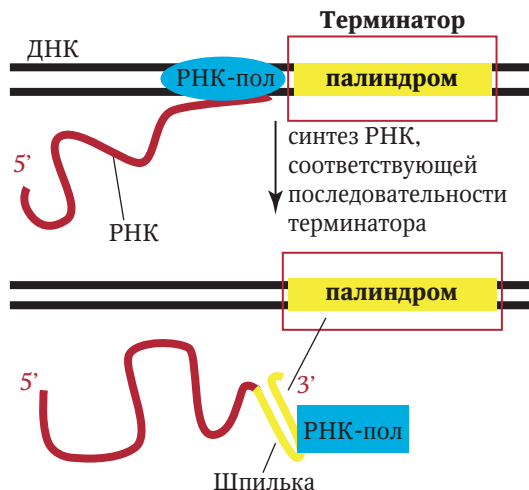


Рис. 88. Схема терминации транскрипции

При ро-зависимой терминации специфический белок ρ связывается со специфическим участком РНК и перемещается в направлении $5' \rightarrow 3'$ до тех пор, пока не достигнет транскрипционного комплекса, остановившегося на сайте терминации. Белок ρ обладает АТФ-зависимой РНК-ДНК-хеликазной активностью, которая способствует перемещению белка вдоль РНК. В процессе этого движения активность белка ингибируется выделяющимся пирофосфатом. При терминации концентрация пирофосфата снижается и ρ -фактор осуществляет гидролиз АТФ, что способствует высвобождению транскрипта.

Посттранскрипционный процессинг

Образующийся первичный транскрипт в большинстве случаев не является готовым к выполнению своих функций молекулой РНК. Он подвергается дополнительной серии превращений, объединяемых термином **процессинг**. Эти превращения включают:

- 1) кэпирование;
- 2) полиаденилирование;
- 3) сплайсинг.

Все стадии процессинга мРНК происходят в рибонуклеопротеиновых комплексах. Таким образом, мРНК не бывает свободной от белков, которые защищают ее до завершения трансляции от действия нуклеаз и придают ей необходимую конформацию.

Кэпирование — надевание «шапочки» (кэп).

Кэп представляет собой метилированный ГТФ, присоединенный в позиции 5'-5' и 2 метилированные рибозы в первых двух нуклеотидах мРНК. Осуществляет экпирование фермент гуанилтрансфераза (рис. 89).

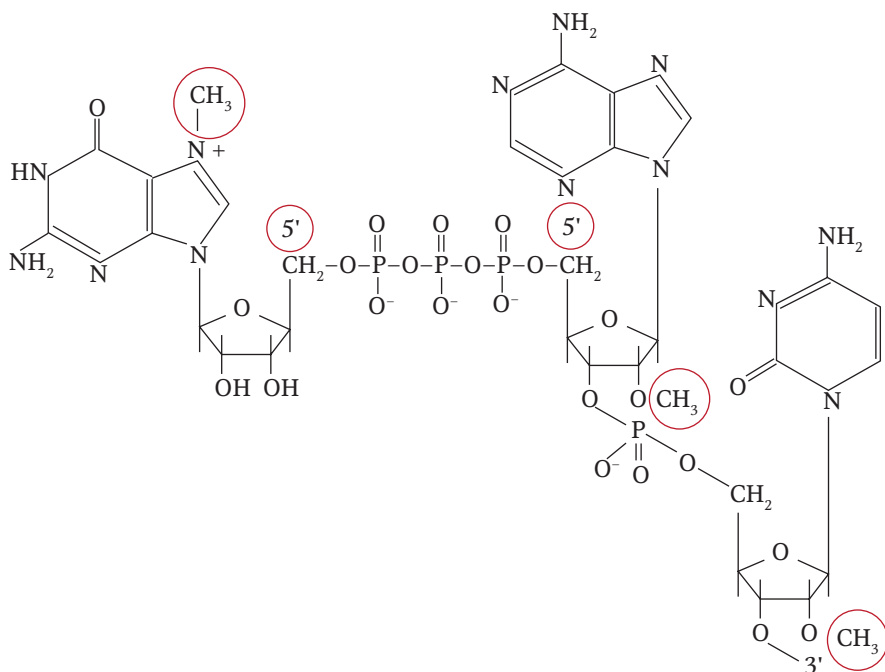


Рис. 89. Схема экпирования

Функции экпирования:

1. Модифицированный 5'-конец удлиняет время жизни мРНК, защищая ее от действия 5'-экзонуклеаз в цитоплазме.
2. Экпирование необходимо для инициации синтеза белка, так как иницирующие триплеты АУГ, ГУГ распознаются рибосомой только если присутствует кэп.
3. Наличие кэпа также необходимо для работы сложной ферментной системы, обеспечивающей удаление интронов.

Полиаденилирование

Когда синтез про-мРНК завершен, то на расстоянии примерно 20 нуклеотидов в направлении к 3'-концу от последовательности 5'-AAUAAA-3' присоединяется 30–300 остатков АМФ (рис. 90). Катализирует процесс фермент полиаденилат-полимераза, который не нуждается в матрице, в качестве праймера использует вновь синтезированную мРНК. К «поли-А-хвосту» присоединяются поли-А-связывающие белки, которые защищают его от гидролиза.

Полиаденилированные про-мРНК подвергаются **сплайсингу** (от англ. to splice — сшивать без узлов).

В первичных транскриптах эукариот содержатся вставки (**интроны**), содержащие от нескольких десятков до нескольких тысяч нуклеотидов — некодирующие

щих последовательностей, подлежащих вырезанию в процессе созревания РНК (рис. 91, на примере гена цитохрома b. В гене присутствуют 4 интрона и 5 экзона).

В процессе **сплайсинга** интроны удаляются из первичного транскрипта, а экзоны (кодирующие последовательности) соединяются с образованием непрерывной последовательности. Сплайсинг проходит либо при участии специальных ферментов, входящих в состав сплайсосомы, либо «самопроизвольно» (аутосплайсинг) вследствие наличия в составе интронов особых последовательностей, катализирующих расщепление цепи РНК в определенных точках. Здесь проявляется способность самих молекул РНК выступать в качестве катализаторов расщепления рибонуклеотидных цепей. Такие построенные из РНК ферменты получили название **рибозимов**.

Сплайсосомы состоят из специализированных РНК-белковых комплексов — малых ядерных рибонуклеопротеинов, каждый из которых содержит одну молекулу эукариотической РНК длиной 100–200 нуклеотидов, называемых малыми ядерными РНК.

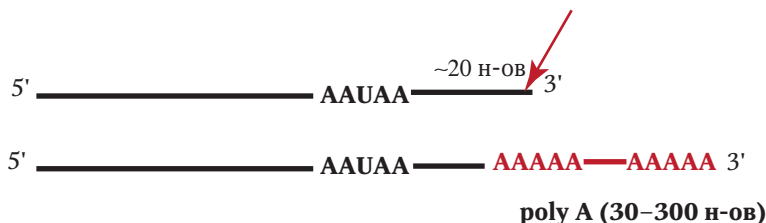


Рис. 90. Схема полиаденилирования

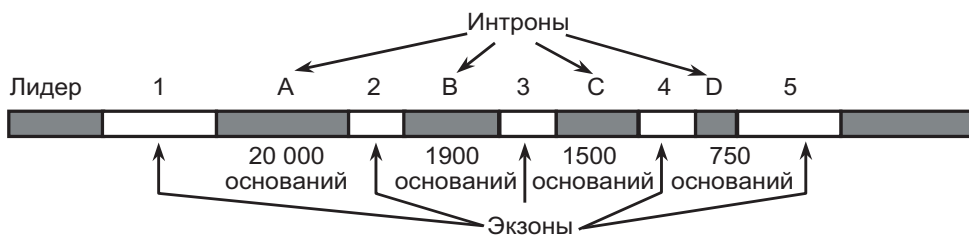


Рис. 91. Ген цитохрома b

Альтернативный процессинг РНК

Из некоторых транскриптов эукариотических мРНК образуется только одна зрелая мРНК и один соответствующий полипептид, но процессинг других молекул РНК может происходить несколькими способами. Это определяется различными молекулярными сигналами — факторами процессинга — РНК-связывающими белками. Эти белки запускают один конкретный путь, что приводит к образованию различных мРНК и, соответственно, к образованию различных белков.

Сложные транскрипты могут иметь либо более 1 сайта расщепления и полиаденилирования, либо альтернативные сайты сплайсинга, либо то и другое. Многие гены млекопитающих подвергаются **альтернативному сплайсингу** (рис. 92), что значительно увеличивает количество кодируемых генами белков.

Примером альтернативного сплайсинга РНК может быть синтез 2-х разных гормонов: кальцитонина, регулирующего обмен кальция в щитовидной железе крысы, и пептида (CGRP), связанного с геном кальцитонина в мозге крысы.

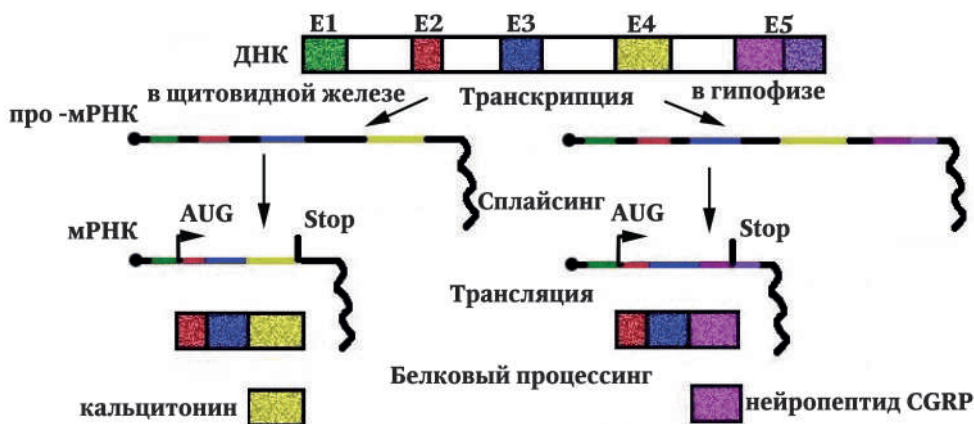


Рис. 92. Схема альтернативного сплайсинга про-мРНК гормонов крысы: кальцитонина и пептида CGRP.

РНК-зависимый синтез РНК или ДНК

Некоторые ферменты для синтеза нуклеиновых кислот используют матрицу РНК. Например, РНК-содержащие вирусы, инфицирующие клетки животных, содержат в вирусных частицах **РНК-зависимую ДНК-полимеразу** — обратную транскриптазу. При инфицировании фермент попадает в клетку хозяина вместе с одноцепочечным вирусным РНК-геномом. Обратная транскриптаза сначала катализирует синтез цепи ДНК, комплементарной вирусной РНК. Затем разрушает цепь РНК в гибриде РНК—ДНК и заменяет ее на цепь ДНК. Образовавшаяся двухцепочечная ДНК встраивается в геном клетки хозяина. Такие интегрированные вирусные гены могут активироваться и транскрибироваться, а продукты этих генов — вирусные белки и вирусная РНК — упаковываются в новые вирусные частицы.

РНК-вирусы, содержащие обратные транскриптазы, называются **ретровирусами** (от латинской приставки *retro* — «обратно»).

Обратные транскриптазы были обнаружены в 1970 г. независимо Говардом Теминым и Давидом Балтимором.

Ретровирусы обычно несут 3 гена: gag (group associated antigen — групповые ассоциированные антигены), pol и env. Транскрипт с генов gag и pol транслируется в длинный полипротеин — полипептид, который расщепляется на 6 белков

с различными функциями. Это белки, образующие сердцевину вирусной частицы; протеаза, расщепляющая этот полипептид; интегразы, встраивающая вирусную ДНК в хромосому хозяина; обратная транскриптаза. Ген *env* кодирует белки вирусной оболочки.

Обратные транскриптазы катализируют 3 разные реакции: РНК-зависимый синтез ДНК, расщепление РНК и ДНК-зависимый синтез ДНК.

Для начала синтеза ДНК обратной транскриптазе нужен праймер, клеточная тРНК, захваченная у предыдущего хозяина и переносимая в составе вирусной частицы. 3'-конец этой тРНК спарен с комплементарной последовательностью вирусной РНК. Новая цепь ДНК синтезируется в направлении 5'→3'. Обратные транскриптазы не имеют корректирующей экзонуклеазной активности (3'→5'). В результате высокая частота ошибок приводит к большому количеству мутаций и высокому темпу эволюции вирусов, что приводит к частому появлению новых болезнетворных штаммов ретровирусов.

Большинство ретровирусов не убивают клетки хозяина, а остаются встроенными в клеточную ДНК и реплицируются при делении клетки. Некоторые РНК-содержащие онкогенные ретровирусы содержат онкоген, который может вызвать неконтролируемый рост клеток (вирус саркомы Рауса, вирус саркомы птиц). Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) также является ретровирусом, убивающим инфицированные им клетки (Т-лимфоциты), в результате чего постепенно подавляется иммунная система хозяина.

В 1985 г. выяснилось, что препарат азидотимидин (АЗТ), синтезированный Джеромом Хорвинцем, может быть использован для лечения ВИЧ-инфекции. Т-лимфоциты захватывают АЗТ и преобразуют его в трифосфатное производное. Обратная транскриптаза ВИЧ обладает повышенным сродством к АЗТ-трифосфату по сравнению с дезокситимидинтрифосфатом (dTТФ) (конкурентное ингибирование фермента). В результате, когда к 3'-концу растущей цепи ДНК присоединяется АЗТ, отсутствие 3'-гидроксильной группы в молекуле АЗТ приводит к тому, что синтез вирусной ДНК прерывается.

АЗТ-трифосфат нетоксичен для самих Т-лимфоцитов, поскольку клеточная ДНК-полимераза имеет пониженное сродство к этому соединению по сравнению с dТТФ. К сожалению, АЗТ оказался токсичным для клеток костного мозга — предшественников эритроцитов, поэтому у пациентов, принимающих АЗТ, развивалась анемия.

Более современные лекарственные средства инактивируют ВИЧ-протеазу. Из-за высокой степени ошибок обратной транскриптазы большинство эффективных способов лечения основано на комбинации лекарственных средств, подавляющих протеазу и обратную транскриптазу.

При репликации концов линейной хромосомы клеточными ДНК-полимеразами за ее пределами нет матрицы ДНК для посадки РНК-праймера. Без специального механизма репликации концов хромосомы становились бы короче с каждым клеточным делением. Фермент **теломераза** является специализированной обратной транскриптазой, содержащей внутреннюю матрицу РНК. Для синтеза теломеры в качестве праймера используется 3'-конец хромосомы.

Трансляция генетической информации (синтез белков)

Конечной целью реализации генетической информации в живой клетке является синтез белков, которые осуществляют все биологические функции клетки, необходимые для ее жизнедеятельности, развития и адаптации к меняющимся внешним условиям. Генетическая информация в нуклеиновых кислотах записана последовательностью нуклеотидов. Поэтому ее необходимо перевести на язык аминокислотных остатков. Этот процесс перевода генетической информации с языка нуклеотидов на язык аминокислот и называется **трансляцией** генетической информации.

Информация о последовательности аминокислотных остатков в белке записана в кодирующей этот белок мРНК в виде последовательности тринуклеотидных фрагментов — **кодонах**.

Генетический код — это система записи информации о последовательности расположения аминокислот в белках с помощью последовательности расположения нуклеотидов в ДНК.

Свойства генетического кода:

1. **Триплетность** — каждая аминокислота кодируется последовательностью из 3-х нуклеотидов.

2. **Вырожденность** — все аминокислоты, за исключением метионина и триптофана, кодируются более чем одним триплетом.

3. **Однозначность** — каждый триплет кодирует лишь одну аминокислоту или является терминатором трансляции. Исключение составляет кодон AUG. У прокариот в первой позиции (заглавная буква) он кодирует формилметионин, а в любой другой — метионин.

4. **Универсальность** — генетический код един для всех живущих на Земле существ. Это является сильнейшим свидетельством в пользу единства происхождения и эволюции.

5. **Помехоустойчивость** — мутации замены нуклеотидов, не приводящие к смене класса кодируемой аминокислоты, называют **консервативными**. Мутации, связанные с заменой нуклеотидов, приводят к смене класса кодируемой аминокислоты и называются **радикальными**.

6. **Неперекрываемость** — каждый нуклеотид входит в состав лишь одного кодона.

Наличие межгенных знаков препинания — в конце каждого гена, кодирующего полипептид, находится, по меньшей мере, один из 3-х терминирующих кодонов, или стоп-сигналов: UAA, UAG, UGA. Они терминируют трансляцию. Условно к знакам препинания относится и кодон AUG — первый после лидерной последовательности, он выполняет функцию заглавной буквы. В этой позиции он кодирует формилметионин (у прокариот).

Синтез белка представляет собою сложный биосинтетический процесс, требующий очень большого числа ферментов и других специфических макромолекул. В эукариотических клетках в белковом синтезе принимают участие свыше 70 рибосомальных белков, не менее 20 ферментов, необходимых для активации аминокислот-предшественников, более 10 вспомогательных ферментов и особых факторов для собственно белкового синтеза и не менее 100 дополнительных ферментов, участвующих в процессе созревания белков. Кроме того, в синтезе белка участвуют более 70 видов транспортных РНК и рибосомных РНК.

Этапы белкового синтеза

Этап 1 — активация аминокислот

На этом этапе, который протекает в цитозоле, каждая из 20 аминокислот ковалентно присоединяется к определенной тРНК, используя для этого энергию АТФ (рис. 93). Эти реакции катализируются группой активирующих ферментов, называемых **аминоацил-тРНК-синтетазами (АРС-аза, кодаза)**, каждый из которых является специфическим по отношению к одной из аминокислот и к соответствующей этой аминокислоте тРНК. Для работы АРС-аз требуется присутствие ионов Mg^{2+} .

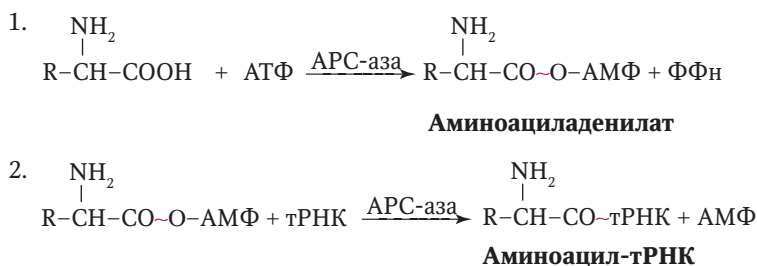


Рис. 93. Схема активации аминокислот

Процесс состоит из 2-х стадий. На первой стадии в активном центре фермента в результате взаимодействия АТФ и аминокислоты образуется связанное с ферментом промежуточное соединение **аминоациладенилат** (рис. 94).

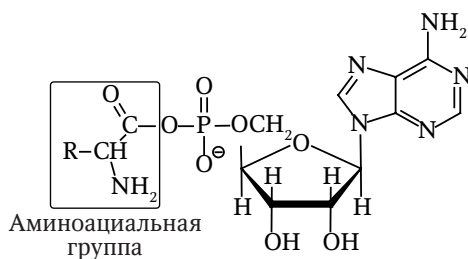


Рис. 94. Структура аминоациладенилата, образующегося в активном центре аминоксил-тРНК-синтетаз

На второй стадии аминокислотный остаток переносится с аминоациладенилата на соответствующую специфическую тРНК (рис. 95), при этом аминокислотный остаток связывается со свободной 3'-гидроксигруппой концевой остатка аденозина в молекуле тРНК.

Специфичность аминоксил-тРНК обеспечивается исключительно структурой тРНК за счет уотсон-криковской комплементарности антикодонного триплета кодоновому триплету мРНК.

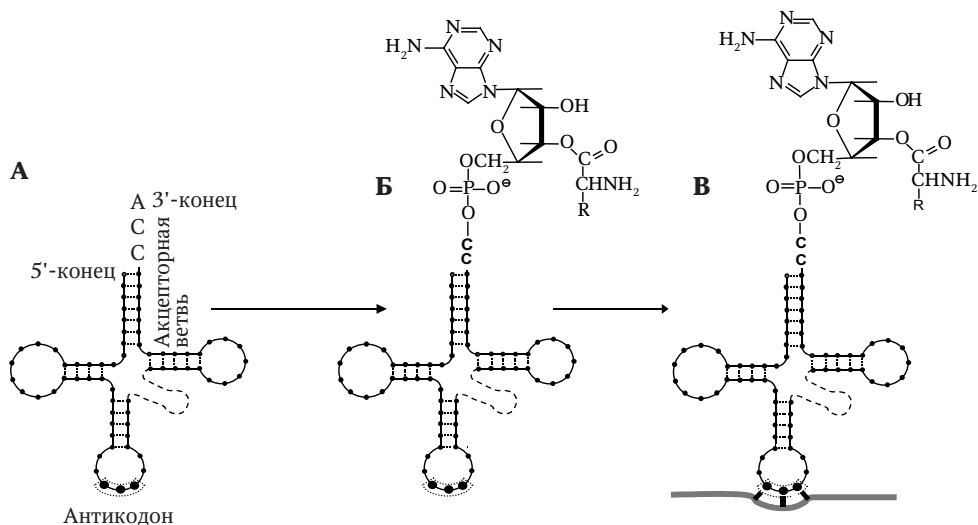


Рис. 95. Схема связывания соответствующей аминокислоты с тРНК

Этап 2 — инициация (образование функционально-активной рибосомы)

На этом этапе мРНК, содержащая информацию о данном полипептиде, связывается с малой субчастицей рибосомы (30S), а затем и с иницирующей аминокислотой, прикрепленной к соответствующей тРНК; в результате образуется **иницирующий комплекс**. Транспортная РНК, несущая иницирующую аминокислоту, взаимодействует по принципу комплементарности с находящимся в составе мРНК особым триплетом, или старт-кодоном AUG, который сигнализирует о начале синтеза полипептидной цепи.

Осуществлению этого процесса, который требует участия гуанозинтрифосфата (ГТФ) способствуют 3 специфических белка, присутствующих в цитозоле и называемые **факторами инициации**. Собственно синтез полипептидных цепей происходит на рибосоме.

Рибосома представляет собой очень сложный белок-нуклеиновый комплекс. Каждая рибосома состоит из 2-х неравных по размеру субчастиц, которые в свою очередь состоят из белков и рРНК.

Каталитические центры рибосом (рис. 96):

Асп — центр специфического узнавания. Здесь происходит взаимодействие кодон — антикодон.

Р-центр — пептидильный, донорный. Он является донором формилметионила при инициации, или пептидила при элонгации трансляции.

А-центр — аминоацильный, акцепторный. Акцептирует формилметионил в самом начале или пептидил при элонгации трансляции.

К-центр — каталитический (фермент пептидилтрансфераза). В К-центре задействована 23S рРНК и несколько белков большой субъединицы.

Е-центр — у прокариот существует сайт Е (exit) — такой участок рибосомы, с которого уходят «пустые» тРНК.

В процессе трансляции рибосома движется от 5'→3' мРНК, а синтез полипептида идет от N-конца к С-концу. В процессе трансляции рибосомы должны одновременно взаимодействовать с мРНК и двумя молекулами тРНК, одна из которых несет на 3'-конце пептидный фрагмент, а другая — аминокислотный.

Инициация синтеза полипептидной цепи представляет собой реакцию между двумя аминоксил-тРНК, несущими остатки, соответствующие первой и второй аминокислоте на N-конце будущего белка. При этом первой аминокислотой, как правило, является

формилметионин у прокариот и метионин у эукариот. В тех преобладающих случаях, когда N-концевая аминокислота зрелого белка отличается от метионина, последний удаляется в ходе процессинга синтезируемого полипептида. При этом в стадии инициации участвует специальная метиониновая тРНК, которая называется инициаторной и обозначается $tRNA_i^{Met}$. Наряду с ней у всех живых организмов существует другая специфичная к метионину тРНК — элонгаторная $tRNA_e^{Met}$. У прокариот метионин, связанный с инициаторной тРНК, формилируется по α -аминогруппе. Для образования иницирующего комплекса необходимы 3 белка, называемые факторами инициации (IF-1, IF-2 и IF-3).

Иницирующая $tRNA_i^{Met}$ может связываться только с Р-сайтом, однако это исключение: все остальные вновь поступающие аминоксил-тРНК присоединяются к А-участку.

Образование функционально активной рибосомы происходит следующим образом: к малой субъединице — 30S субъединице рибосомы, IF-3, IF-1 присоединяется ГТФ и инициаторная $tRNA_i^{Met}$. Антикодон этой тРНК связывается с инициаторным кодоном (AUG) мРНК. Далее этот крупный комплекс объединяется с 50S субъединицей рибосомы. В это же время ГТФ, связанный с IF-2, гидролизует до ГДФ и Фн, которые высвобождаются из комплекса. В этот момент все 3 фактора инициации отделяются от рибосомального комплекса.

Этап 3 — элонгация синтеза полипептидной цепи (рабочий цикл рибосомы)

Далее полипептидная цепь удлиняется за счет последовательного ковалентного присоединения аминокислот, каждая из которых доставляется к рибосоме и встраивается в определенное положение с помощью соответствующей тРНК, образующей комплементарные пары с отвечающим ей кодоном в мРНК. Элонгация осуществляется при помощи белков цитозоля, называемых факторами элонгации. Для транспорта поступающей аминоксил-тРНК и для перемещения рибосомы вдоль мРНК на 1 кодон, то есть для удлинения растущего полипептида на 1 звено, затрачивается энергия, получаемая при гидролизе двух молекул ГТФ.

Аминокислотный конец формилметиониновой тРНК оказывается в Р-центре. Второй кодон гена оказывается в Асп-центре. Соответствующая ему аминоксил-тРНК устанавливается таким образом, что ее аминокислотный конец попадает в А-центр (рис. 97).

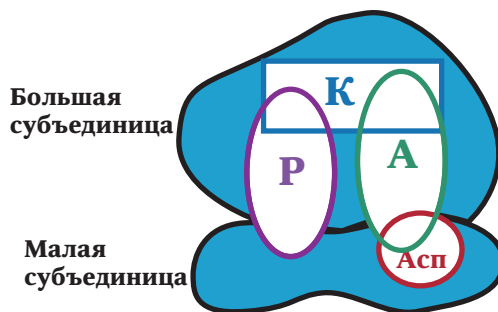


Рис. 96. Каталитические центры рибосом

Пептидилтрансфераза отрывает формилметионин в Р-центре и переносит его в А-центр. Образуется пептидная связь между формилметионином и аминоксил-тРНК (рис. 98).

Рибосома претерпевает конформационные изменения и сдвигается на 1 кодон. Формилметиониновая тРНК покидает рибосому. Второй кодон оказывается напротив Р-центра. Сюда же переходит тРНК, несущая на хвосте дипептид. В Асп-центр попадает третий кодон, а в А-центр — очередная аминоксил- тРНК (рис. 99).

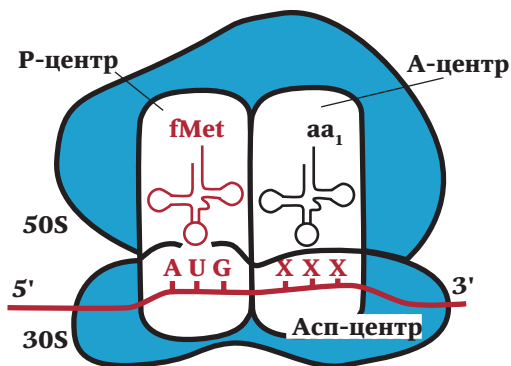


Рис. 97. Транспорт аминоксил-тРНК в центр А

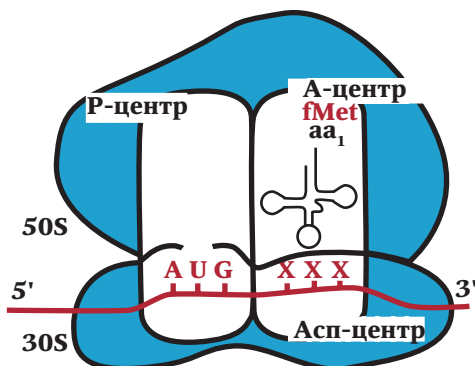


Рис. 98. Стадия пептидации

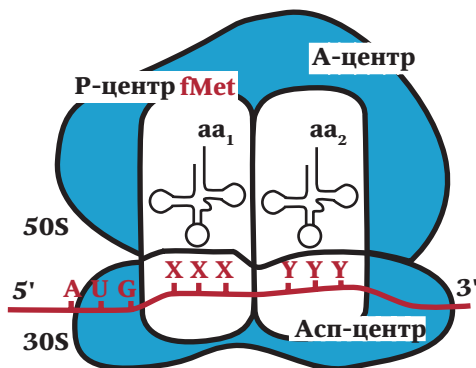


Рис. 99. Транспорт следующей аминоксил-тРНК

Этап 4 — терминация и высвобождение пептида

После завершения синтеза полипептидной цепи, о котором сигнализирует терминирующий кодон мРНК, происходит высвобождение полипептида из рибосомы при участии особых «**рилизинг-факторов**» — факторов терминации (RF1, RF2 и RF3) (от англ. release — высвобождать),

Теперь в Р-центре отрывается полипептид, переносится в А-центр и соединяется с очередной аминоксил-тРНК. Так продолжается до тех пор, пока в Асп-центр

не приходит терминирующий кодон UAA, UAG, UGA. Полипептид отрывается в Р-центре, переносится в А-центр, и так как присоединиться ему не к чему, он отваливается от рибосомы при участии специальных белков. Рибосома диссоциирует и распадается на субъединицы (гидролиз сложноэфирной связи, рис. 100).

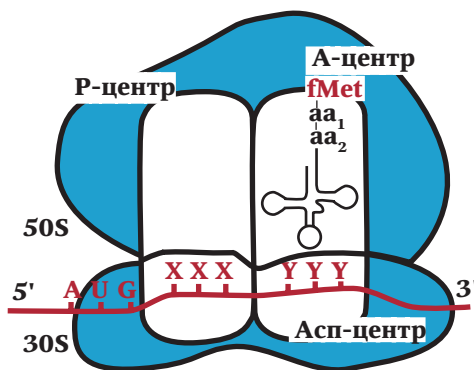


Рис. 100. Транспорт пептидил-тРНК в А-центр

Этап 5 — сворачивание полипептидной цепи и процессинг

Чтобы принять свою нативную, биологически активную форму, полипептид должен свернуться, образуя при этом определенную пространственную конфигурацию. До или после сворачивания новосинтезированный полипептид может претерпевать процессинг, осуществляемый ферментами и заключающийся в удалении иницирующих аминокислот, в отщеплении лишних аминокислотных остатков, во введении в определенные аминокислотные остатки фосфатных, метильных, карбоксильных и других групп, а также в присоединении олигосахаридов или простетических групп.

Функционально активные белки образуются в результате **посттрансляционных модификаций** полипептидных цепей, синтезированных на рибосомах. Эти модификации включают:

- а) частичный протеолиз;
- б) модификации аминокислот: карбоксилирование, фосфорилирование, йодирование, гидроксилирование, ацилирование и гликозилирование;
- в) формирование пространственной структуры, или фолдинг, в котором принимают участие белки-шапероны, обеспечивающие правильную укладку полипептидной цепи;
- г) образование дисульфидных связей между остатками цистеина, участвующими в формировании трехмерной структуры белка;
- д) присоединение простетических групп;
- е) образование олигомерных структур, которое также осуществляется при участии шаперонов.

Подавление матричных биосинтезов может быть достигнуто либо путем структурной модификации матрицы и рибосом, либо путем инактивации ферментов.

Прекращение синтеза ДНК, РНК или белка вызывает гибель всех клеток, поэтому многие ингибиторы матричных биосинтезов являются ядами для организма человека:

- **α-аманитин** — токсин, который содержится в теле бледной поганки *Amanitaphalloides* и ингибирует эукариотические РНК-полимеразы, особенно РНК-полимеразу II;
- **энтеротоксин** возбудителя дифтерии является специфическим ингибитором трансляции у эукариотов, блокируя один из факторов элонгации;
- **антибиотики**, подавляющие процесс транскрипции и трансляции и специфичные в отношении белоксинтезирующей системы прокариотов, могут использоваться как антибактериальные препараты, а антибиотики, нарушающие матричную функцию ДНК, нашли применение при лечении злокачественных новообразований и являются противоопухолевыми препаратами (например, **доксорубин, дауномицин**).

В последние годы проводятся исследования по созданию препаратов, обеспечивающих доставку ингибитора только в опухолевые клетки. Это достигается связыванием цитотоксических антибиотиков с белками, рецепторы к которым имеются главным образом на опухолевых клетках.

Некоторые антибиотики (**рифампицин, эритромицин, тетрациклин** и др.) селективно ингибируют синтез РНК или белка в бактериальных клетках, практически не влияя на белковый синтез в клетках млекопитающих. Высокая избирательность этой группы соединений объясняется различиями в структуре РНК-полимераз и рибосом эукариотических и прокариотических клеток. Например, эритромицин ингибирует транслокацию, тетрациклин — связывание аа-РНК в А-центре функционально-активной рибосомы.

Многие вирусы (например, вирусы оспы, гриппа и полиомиелита), попадая в организм человека, выключают синтез ДНК, РНК и белков в клетках организма хозяина и переключают РНК и белок-синтезирующий аппарат на репродукцию вирусных нуклеиновых кислот и белков.

Защиту организма от вирусных инфекций обеспечивают интерфероны. Семейство этих белков синтезируется в клетках эукариотов в ответ на заражение вирусом. Они через торможение фактора инициации eIF2 прекращают работу белок-синтезирующего аппарата. Интерфероны повышают активность рибонуклеазы, расщепляющей матричные и рибосомные РНК клетки, что также снижает синтез белка в инфицированных клетках.

Регуляция синтеза белка

Отрицательная регуляция

Вследствие высокой энергетической «стоимости» синтеза белка регуляция данного процесса осуществляется на уровне транскрипции.

Многие бактериальные мРНК полицистронные (в одном транскрипте содержится несколько генов) и единственный промотор, иницирующий транскрипцию всего кластера, является участком регуляции экспрессии всех генов кластера. Набор генов, промотор и дополнительные регуляторные последовательности (оператор, сайты связывания активатора) называются **опероном**.

Отрицательная регуляция лактозного оперона

Лактозный оперон (*lac*-оперон) *E.coli* содержит 3 гена (рис. 101), отвечающие за образование белков, участвующих в переносе в клетку дисахарида лактозы и ее расщеплении:

- Z — β -галактозидаза (расщепляет лактозу на глюкозу и галактозу);
- Y — β -галактозидпермеаза (переносит лактозу через мембрану клетки);
- A — тиогалактозидтрансацилаза (ацетирует галактозу).

В отсутствие в клетке лактозы *lac*-оперон выключен. Белки-репрессоры связываются с определенными участками ДНК — операторами (у бактерий). Белок *lac*-репрессор связан с оператором *lac*-оперона. Поскольку оператор расположен рядом с промотором, даже посадка РНК-полимеразы на промотор невозможна.

Как только некоторое количество лактозы попадает в клетку, молекулы лактозы взаимодействуют с белком *lac*-репрессором, изменяют его конформацию и он теряет сродство к оператору. Тут же начинается транскрипция *lac*-оперона и трансляция образующейся мРНК; три синтезируемых фермента участвуют в утилизации лактозы.

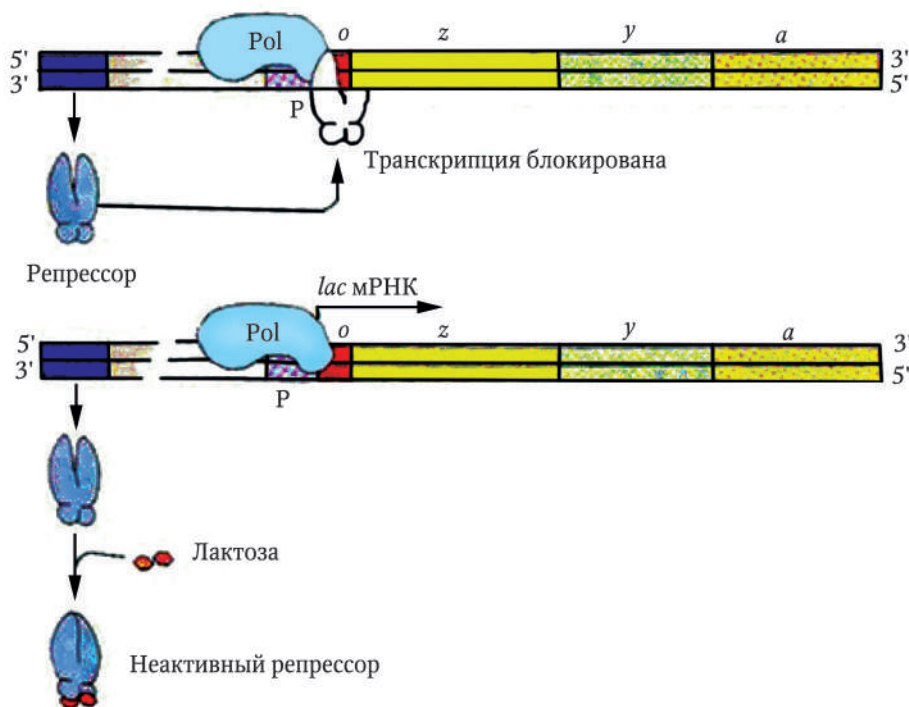


Рис. 101. Схема отрицательной регуляции лактозного оперона

По мере расходования лактозы очередная порция белка *lac*-репрессора, свободного от лактозы, выключает *lac*-оперон.

Положительная регуляция лактозного оперона (рис. 102).

Среда обитания бактерий сложная и контролируется различными сигналами.

Наряду с лактозой на экспрессию *lac*-оперона влияют и другие факторы, например глюкоза.

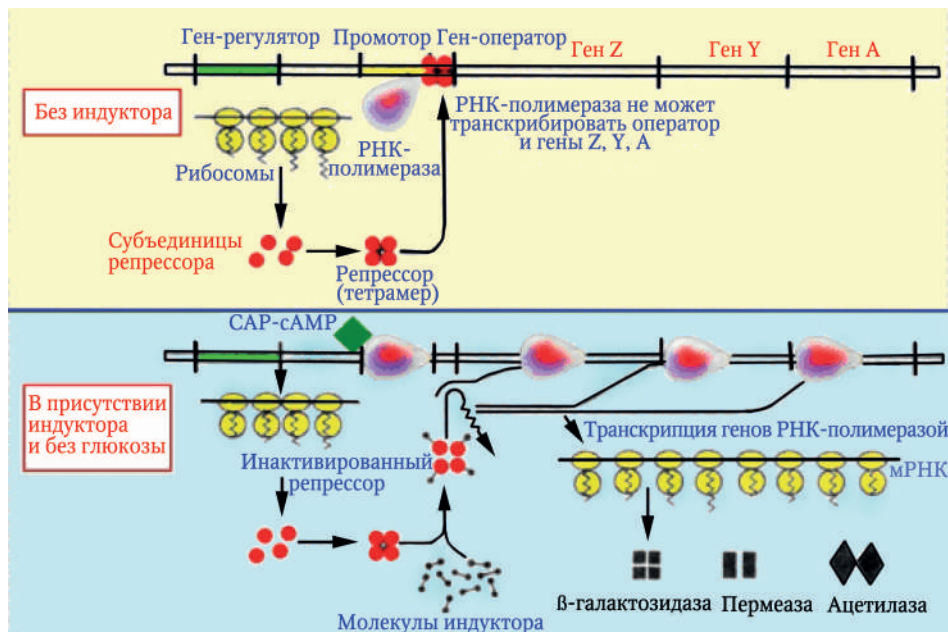


Рис. 102. Схема положительной регуляции лактозного оперона

В присутствии глюкозы экспрессию генов, необходимых для катаболизма лактозы, арабинозы и других сахаров, ограничивает регуляторный механизм — **катаболитная репрессия**.

Влияние глюкозы опосредует цАМФ, выступающая в качестве коактиватора, и активаторный белок — цАМФ рецепторный белок (или CAP — от англ. catabolite gene activator protein).

В отсутствие глюкозы комплекс CAP—цАМФ связывается с ДНК вблизи *lac*-промотора и в 50 раз усиливает транскрипцию РНК. Следовательно, комплекс CAP—цАМФ — положительный регуляторный элемент, реагирующий на концентрацию глюкозы, а *lac*-репрессор — отрицательный регуляторный элемент, реагирующий на концентрацию лактозы. Оба элемента действуют согласованно: когда *lac*-репрессор блокирует транскрипцию, комплекс CAP—цАМФ оказывает незначительное влияние на *lac*-оперон. В отсутствие комплекса CAP—цАМФ открытый комплекс РНК-полимеразы и промотора образуется с трудом. Наиболее активно CAP связывается с ДНК при высокой концентрации цАМФ. В присутствии глюкозы синтез цАМФ подавляется, по мере снижения концентрации цАМФ ослабевает связывание CAP с ДНК, что снижает экспрессию *lac*-оперона. Поэтому для сильной индукции *lac*-оперона необходимо присутствие и лактозы (для инактивации *lac*-репрессора) и глюкозы в низкой концентрации (для повышения концентрации цАМФ с CAP).

Таким образом, регуляция с участием репрессора, подавляющего транскрипцию, называется **отрицательной регуляцией**. Связанный белок-репрессор является молекулярным сигналом (эффектором) и подавляет транскрипцию.

Эффекторы — это небольшие молекулы (лактоза) или белки, которые присоединяются к репрессору и изменяют его конформацию, тем самым блокируя транскрипцию.

Активаторы связываются с ДНК (комплекс CAP-цАМФ) и увеличивают активность РНК-полимеразы на промоторе. Это пример **положительной регуляции**.

Участки связывания активатора часто примыкают к промоторам, с которыми РНК-полимераза сама по себе совсем не связывается или связывается слабо. Некоторые эукариотические активаторы усиливают транскрипцию, связываясь с участками ДНК, которые расположены далеко от промотора и называются **энхансерами**.

Инициация транскрипции — ключевой момент в регуляции экспрессии генов. В клетках эукариот преобладает положительная регуляция транскрипции по сравнению с прокариотами, у которых чаще наблюдается отрицательная регуляция.

Раздел 9

УГЛЕВОДЫ

Функции углеводов

К основным функциям углеводов относят следующие:

1. **Энергетическая.** При окислении 1 г углеводов до конечных продуктов (CO_2 и H_2O) выделяется 4,1 ккал энергии (17,1 кДж). За счет углеводов организм получает около 60—70 % всей необходимой суточной энергии. Некоторые органы и ткани получают энергию только за счет окисления углеводов — ЦНС, эритроциты, надпочечники. Суточная потребность в углеводах для взрослого человека массой 60—70 кг в среднем составляет около 400—500 г.

2. **Резервная.** Углеводы откладываются в запас в форме гликогена печени и гликогена мышц. Функции гликогена печени — поддержание гомеостаза глюкозы в крови в промежутках между приемами пищи. Гликоген мышц обеспечивает энергией работу мышц.

3. **Пластическая.** Углеводы используются как строительный материал для образования структурных компонентов клеток (гликолипидов, гликопротеинов, гетерополисахаридов межклеточного вещества).

4. **Защитная.** Гликопротеины принимают участие в образовании антител. Гиалуроновая кислота, входящая в состав клеточной мембраны, препятствует проникновению чужеродных веществ, входит в состав смазки суставов, обеспечивая их подвижность. Гетерополисахариды участвуют в образовании вязких секретов, покрывающих слизистые полости рта, оболочки дыхательных путей, мочевыводящих путей, пищеварительного тракта, предохраняя их от механических повреждений.

Ряд специфических функций углеводов:

- гетерополисахариды входят в состав оболочек эритроцитов и определяют группы крови;
- участвуют в процессах свертывания крови, являясь структурными компонентами фибриногена и протромбина;
- препятствуют свертыванию крови, входя в состав гепарина (антикоагулянтная функция);
- выполняют рецепторную функцию при узнавании гормонов.

Переваривание и всасывание углеводов в желудочно-кишечном тракте

Переваривание углеводов в ротовой полости. Фермент α -амилаза слюны расщепляет внутренние α -1,4-гликозидные связи крахмала, гликогена с образованием амило-, эритро-, мальтодекстринов и мальтозы.

В желудке амилалитические ферменты не активны, так как pH желудочного сока находится в кислой среде.

В панкреатическом соке находится самая активная амилаза — α -1,4-гликангидролаза, она активна в присутствии ионов Cl^- , стабилизируется Ca^{2+} , оптимальная pH составляет 7,5–8,0. Субстратами ее являются полисахариды — крахмал, гликоген и олигосахариды.

В кишечном соке α - и β -специфические олигосахаридазы (сахараза, лактаза, мальтаза) гидролизуют связи α -1,4. Связи α -1,6 гидролизуются α -1,6-амило-, и α -1,6- олигогликозидазами (конечными декстриназами). Сахароза под действием сахаразы расщепляется на глюкозу и фруктозу, лактоза гидролизует лактазой (β -галактозидаза) на глюкозу и галактозу, а мальтоза под действием мальтазы расщепляется на 2 молекулы глюкозы (табл. 15).

Таблица 15

Переваривание углеводов в желудочно-кишечном тракте

Отдел ЖКТ	Фермент	Субстрат	Продукт
Ротовая полость	α -Амилаза слюны	Крахмал, гликоген, декстрины	Декстрины, мальтоза
Желудок	Амилолитических ферментов нет, α -амилаза слюны действует внутри пищевого комка		
Кишечник	Панкреатическая α -амилаза	Крахмал, гликоген, декстрины	Декстрины, мальтоза
	Амило-1,6-гликозидаза Олиго-1,6-гликозидаза	Крахмал, гликоген, декстрины	Расщепляют α -1,6-гликозидные связи
	Сахараза	Сахароза	Глюкоза, фруктоза
	Лактаза	Лактоза	Галактоза, глюкоза
	Мальтаза	Мальтоза	2 молекулы глюкозы

В стенке кишечника углеводы фосфорилируются и происходит их взаимопревращение. Углеводы всасываются с различной скоростью: галактоза > глюкоза > фруктоза > манноза > арабиноза (ряд показан в порядке уменьшения скорости всасывания).

Всасывание углеводов из кишечника идет разными путями. Пассивный транспорт протекает путем облегченной диффузии — по градиенту концентрации. Данный путь очень медленный, он не может обеспечить клетки и ткани достаточным содержанием глюкозы и характерен для печени. Активный транспорт протекает по механизму симпорта (рис. 103).

Из крови в клетки тканей глюкоза поступает с помощью белков-переносчиков (ГЛЮТов) по механизму облегченного транспорта.

Существует 5 типов глюкозных переносчиков, обнаруженных в разных тканях:

- ГЛЮТ-1 обеспечивает поток глюкозы в мозг через гемато-энцефалический барьер;
- ГЛЮТ-2 обнаружен в клетках органов, выделяющих глюкозу в кровь. Именно при участии ГЛЮТ-2 глюкоза переходит в кровь из энтероцитов и печени. ГЛЮТ-2 участвует в транспорте глюкозы в β -клетки поджелудочной железы;
- ГЛЮТ-3 широко распространен в тканях, обладает большим, чем ГЛЮТ-1,

средством к глюкозе. Он также обеспечивает постоянный приток глюкозы к клеткам нервной ткани;

- ГЛЮТ-4 — главный переносчик глюкозы в клетки мышц и жировой ткани.
- ГЛЮТ-5 встречается главным образом в клетках тонкого кишечника. Его функции изучены недостаточно.

Все переносчики могут находиться в мембранах клеток и в мембранных везикулах в цитоплазме. Исключением является ГЛЮТ-4, локализованный в везикулах цитоплазмы. Он встраивается в плазматическую мембрану клеток мышечной и жировой ткани при участии инсулина. Поэтому транспорт глюкозы в мышечную и жировую ткань зависит от инсулина, отсюда название — инсулинозависимые ткани.

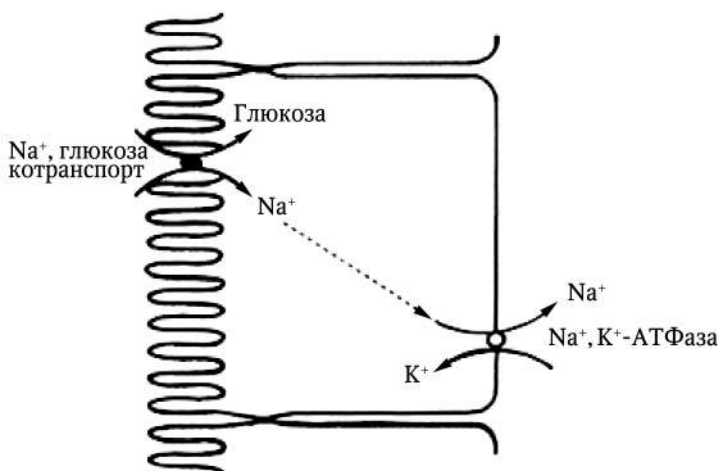


Рис. 103. Активный транспорт глюкозы

Судьба углеводов после всасывания

Превращение углеводов в тканях рассматривается на примере глюкозы (рис. 104). Метаболизм глюкозы зависит от физиологического состояния организма в целом и от вида тканей, в которые транспортируется глюкоза.

Глюкоза используется для образования запасной формы углеводов — на синтез гликогена. В печени гликоген поддерживает гомеостаз глюкозы в крови, в мышцах — обеспечивает энергией мышечные сокращения. В отдельных тканях глюкоза расходуется на синтез других классов соединений — белков и липидов. Также она используется по так называемым минорным путям — на синтез ГАГ, пентоз, входящих в структуру кофакторов, нуклеотидов.

Главная роль углеводов — обеспечение тканей энергией. Энергетические пути связаны с распадом молекулы глюкозы, происходящим в анаэробных и аэробных условиях. В процессе распада глюкозы образуются важные метаболиты, которые могут использоваться на синтез новых соединений. Кроме перечисленных путей катаболизма большое значение имеет пентозофосфатный цикл или прямое окисление глюкозы (без расщепления молекулы на триозы).

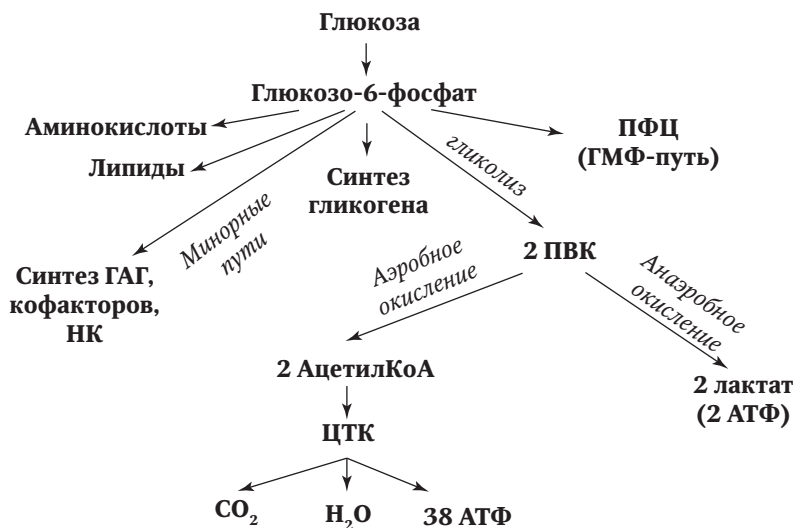


Рис. 104. Схема превращения глюкозы

Обмен гликогена

Гликоген — это резервный разветвленный гомополисахарид, мономером которого является α -глюкоза. Остатки глюкозы соединены в линейных участках α -1,4-гликозидными связями (амилоза), а в точках ветвления — α -1,6-гликозидными связями (амилопектин).

Синтез и распад гликогена в клетке осуществляются разными метаболическими путями.

Синтез гликогена (рис. 105) протекает в период пищеварения практически во всех тканях, но особенно интенсивно — в печени и скелетных мышцах. Как и любой анаболический процесс, является эндергоническим, то есть требует затрат энергии.

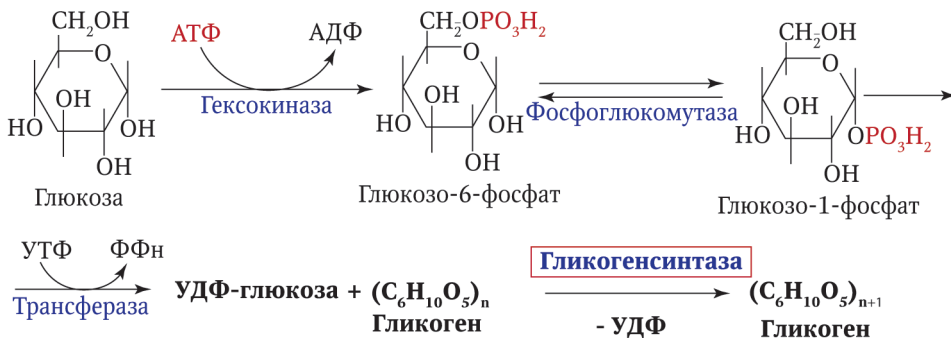


Рис. 105. Схема синтеза гликогена

Отправной точкой синтеза является глюкозо-6-фосфат. Далее фосфоглюкомутаза катализирует превращение глюкозо-6-фосфата в глюкозо-1-фосфат, который превращается в УДФ-глюкозу при участии фермента глюкозо-1-фосфат-уридилтрансферазы. УДФ-глюкоза является донором молекул глюкозы для синтеза гликогена.

Реакции биосинтеза гликогена катализирует фермент гликогенсинтаза. Синтез гликогена начинается с «затравки», имеющей амилозную цепь, состоящую из 4-х и более остатков глюкозы. Сборка амилозной цепи происходит на белке гликогенине, выполняющем роль праймера. Первый шаг в синтезе гликогена состоит в переносе остатка глюкозы с УДФ-глюкозы на ОН-группу тирозина гликогенина при участии гликозилтрансферазы. Затем к синтезу подключается гликогенсинтаза, удлиняющая амилозную цепь. Гликогенин остается внутри образующейся гранулы гликогена.

Гликогенсинтаза катализирует образование линейной амилозной цепи гликогена, где молекулы глюкозы соединены α -1,4-гликозидными связями. Гликогенсинтаза существует в активной и неактивной формах. Активная форма этого фермента находится в дефосфорилированной форме, в фосфорилированной форме гликогенсинтаза не активна.

Синтез α -1,6-гликозидной связи катализирует специальный фермент гликозил- α -1,6-трансфераза (ветвящий фермент). Этот фермент катализирует перенос 6—7 остатков глюкозы на ОН-группу в положении C_6 глюкозы амилозной цепи. Дальнейшее удлинение данного фрагмента совершает гликогенсинтаза.

Распад гликогена в тканях протекает фосфоролитическим путем (рис. 106). Катализирует этот процесс гликогенфосфорилаза (часто употребляют термин «фосфорилаза»), которая имеет 2 взаимопревращающиеся формы: активную фосфорилазу «а» и неактивную фосфорилазу «b». В мышцах в состоянии покоя преобладает неактивная форма.

При активной мышечной работе адреналин включает каскадный процесс регулирования активности фосфорилазы путем ее фосфорилирования и превращения в фосфорилазу «а». Фермент киназа фосфорилазы «b» (протеинкиназа) осуществляет реакцию фосфорилирования путем транспорта фосфатной группы на остаток серина фосфорилазы.

Свободная глюкоза образуется в печени и почках. В мышцах отсутствует фермент глюкозо-6-фосфатаза, поэтому конечным продуктом является глюкозо-6-фосфат. Расщепление амилозной цепи происходит так, чтобы в ней осталось как минимум 4 остатка, то есть до «затравки», которая могла бы использоваться далее на синтез гликогена.

Регуляция активности фосфорилаз печени и мышц различается по механизму, они являются изоферментами и кодиру-

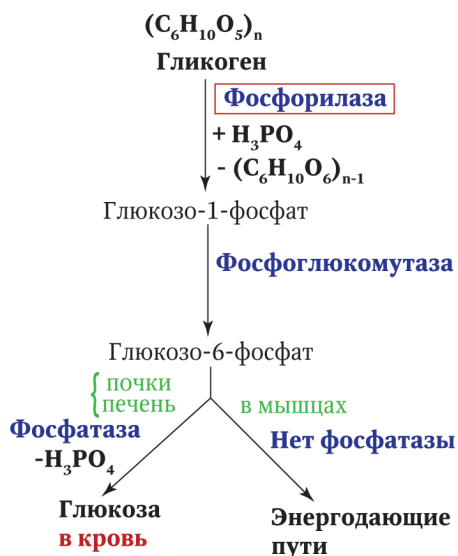


Рис. 106. Схема распада гликогена

ются различными генами. Регуляция активности фосфоорилазы мышц идет путем ковалентной модификации и механизмами аллостерического регулирования. Сигналом для мышечного сокращения служат ионы Ca^{2+} , которые связываются с киназой фосфоорилазы «b», активируют ее, в результате она превращается в активную фосфоорилазу «a». При активной мышечной работе в качестве источника энергии используется АТФ, расщепляясь она образует большое количество АМФ, который активирует фосфоорилазу и распад гликогена, образуя глюкозо-1-фосфат. В покое в мышцах идет реакция дефосфоилирования фосфоорилазы «a», и она опять переходит в неактивную форму «b».

Фосфоорилаза печени активируется также путем ковалентной модификации и путем аллостерической регуляции. Глюкагон при низком содержании глюкозы в крови активирует неактивную форму фосфоорилазы «b» и переводит ее в активную. Гликоген печени расщепляется, и глюкоза поступает в кровь. При нормализации уровня сахара в крови глюкоза остается в гепатоцитах, связывается с ингибиторным аллостерическим центром активной фосфоорилазы «a». Это приводит к конформационным изменениям, которые закрывают доступ к фосфоилированным остаткам серина, что ведет к дефосфоилированию и образованию неактивной формы фосфоорилазы.

Гликолиз

Гликолиз — расщепление глюкозы до пировиноградной кислоты (ПВК).

Гликолиз имеет 4 стадии:

1. Подготовка к разрыву цепи.
2. Разрыв цепи.
3. Установление равновесия между триозами.
4. Окисление триоз.

Гликолиз может протекать как в анаэробных, так и в аэробных условиях. В анаэробных условиях это 11 реакций, их конечным продуктом является лактат (молочная кислота). В аэробных условиях — 10 реакций с образованием ПВК (рис. 107).

Кроме глюкозы, в гликолиз могут включаться гликоген (гликогенолиз), моно- и дисахариды. Ферменты, катализирующие реакции гликолиза, хорошо изучены. Протекает данный процесс в цитозоле клеток.

Первая реакция гликолиза — образование активной формы глюкозы (глюкозо-6-фосфата), катализирует эту реакцию фермент **гексокиназа**, эта реакция необратима.

Гексокиназа имеет 4 изофермента, один из которых синтезируется в гепатоцитах и называется глюкокиназа. Глюкокиназа в отличие от гексокиназы не ингибируется продуктом реакции. В присутствии глюкокиназы в гепатоцитах продолжается реакция фосфоилирования глюкозы, она протекает даже при низкой концентрации глюкозы, не позволяя печени ее использовать и включать в гликолиз.

Вторая реакция (изомеризация глюкозо-6-фосфата во фруктозу-6-фосфат) катализируется ферментом глюкозофосфатизомеразой.

Третья реакция — фосфоилирование фруктозо-6-фосфата во фруктозо-1,6-бисфосфат. Перенос фосфатной группы АТФ на фруктозо-6-фосфат катализирует фермент фосфофруктокиназа (ФФК), эта реакция необратима. Фермент ФФК является ключевым ферментом гликолиза, выполняет сложную аллостерическую

регуляцию. Уменьшение запасов АТФ в клетке или накопление АДФ и особенно АМФ приводит к активации фермента. Ингибируется фермент при достаточном количестве АТФ в клетке.

Четвертая реакция — расщепление фруктозо-1,6-бисфосфата при участии фермента фруктозодифосфаталиаза на 2 триозы — глицероальдегид-3-фосфат (альдоза) и дигидроацетонфосфат (кетоза). В количественном отношении триозы распределяются таким образом, что доля альдозы составляет примерно 4 %, а кетозы — 96 %. Аليдолазная реакция обратима.

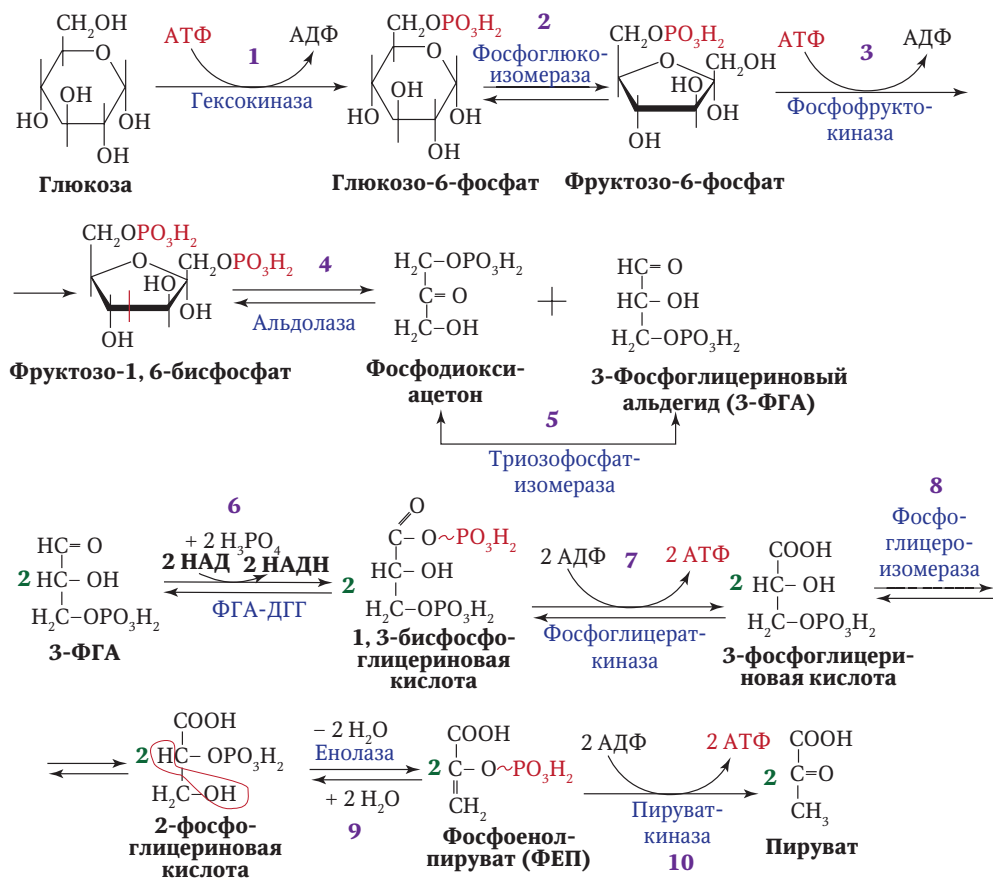


Рис. 107. Реакции гликолиза до пируиноградной кислоты

Пятая реакция — взаимопревращение триоз. В дальнейших реакциях принимает участие только альдоза (глицероальдегид-3-фосфат), а кетоза (дигидро-оксиацетонфосфат) при участии фермента триозофосфатизмеразы превращается в глицероальдегид-3-фосфат.

Шестая реакция называется центральной реакцией **гликолитической оксидоредукции**. Она подготавливает далее 2 реакции субстратного фосфорилирования. Фермент НАД-зависимая глицероальдегидфосфатдегидрогеназа в присутствии фос-

фата окисляет глицероальдегид-3-фосфат (ФГА) с образованием макроэргического соединения 1,3-бисфосфоглицерат и восстановительного эквивалента НАДН.

В анаэробных условиях НАДН используется в 11-й реакции на восстановление ПВК с образованием конечного продукта — лактата.

В аэробных условиях НАДН транспортируется в дыхательную цепь митохондрий, где при окислении 2 НАДН образуется 6 (4) молекул АТФ. Учитывая, что гликолиз протекает в цитозоле клеток, а дыхательная цепь локализуется в митохондриях и мембрана митохондрий непроницаема для протонов, транспорт НАДН осуществляется с помощью малат-аспартатного или глицерофосфатного челночных циклов (см. рис. 114, 118).

Седьмая реакция — реакция субстратного фосфорилирования, заключающаяся в переносе фосфатной группы с 1,3-бисфосфоглицерата на АДФ с образованием АТФ и 3-фосфоглицерата при участии фермента фосфоглицерокиназы, реакция обратима.

Восьмая реакция — превращение 3-фосфоглицерата в 2-фосфоглицерат, катализирует ее фермент фосфоглицеромутаза, реакция обратима.

Девятая реакция — дегидратация 2-фосфоглицерата с образованием макроэргического соединения фосфоенолпирувата (ФЕП). Катализирует реакцию фермент енолаза.

Десятая реакция — перенос фосфатной группы от ФЕП на АДФ с образованием АТФ (вторая реакция субстратного фосфорилирования). Катализирует реакцию пируваткиназа, реакция необратима.

Одиннадцатая реакция — в анаэробных условиях происходит сопряжение 6-й и 11-й реакций. Фермент лактатдегидрогеназа восстанавливает ПВК до лактата (рис. 108).

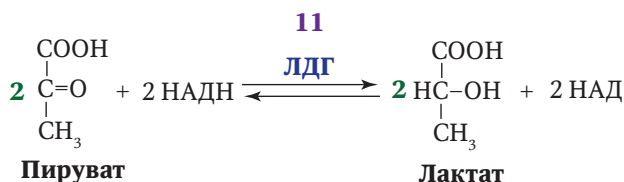


Рис. 108. Образование лактата — конечного продукта анаэробного распада глюкозы

В итоге анаэробного распада при окислении — 1 молекулы глюкозы образуются 2 молекулы АТФ (рис. 109), что составляет 40 % от общего количества энергии, а 60 % энергии выделяется в виде тепла.

Определяются эти показатели путем расчета коэффициента полезного действия (КПД) по уравнению:

$$\text{КПД: } \text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6 \begin{array}{l} \nearrow 2 \text{ лактат} + 210 \text{ кДЖ (in vitro)} \\ \searrow 2 \text{ лактат} + 84 \text{ кДЖ (in vivo)} \end{array}$$

$$\text{КПД} = 84 / 210 \times 100 \% = 40 \% \text{ (в форме АТФ)}$$

Если распад углеводов начинается с гликогена, то этот процесс называется **гликогенолизом** (рис. 110).



Рис. 109. Энергетический баланс анаэробного распада углеводов

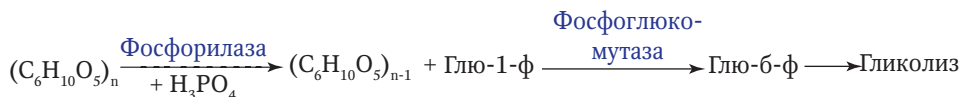


Рис. 110. Схема гликогенолиза

При расчете баланса энергии гликогенолиза следует учесть, что образование глюкозо-6-фосфата происходит без затраты 1 молекулы АТФ. Гликоген в тканях, распадаясь фосфоролитическим путем, образует глюкозо-1-фосфат с последующим превращением в глюкозо-6-фосфат без затраты АТФ. В этом случае баланс энергии будет $(2 + 2) - 1 = 3$ АТФ.

Пути превращения лактата.

Лактат — тупик метаболизма, все превращения лактата идут через ПВК (рис. 111).

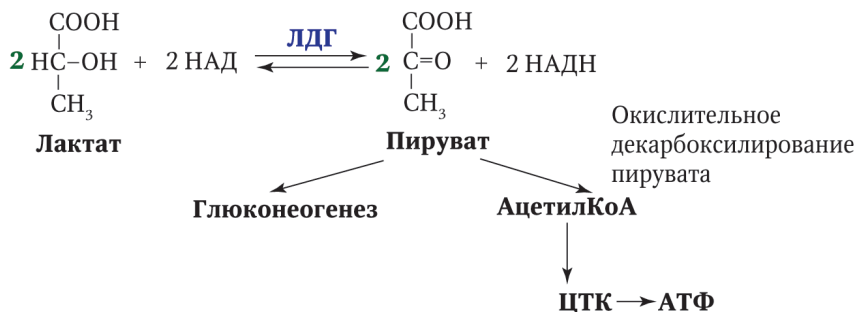


Рис. 111. Схема превращения лактата

Лактатдегидрогеназа имеет 5 изоферментов, состоящих из субъединиц Н (от англ. heart — сердце) и М (от англ. muscles — мышцы). ЛДГ_{1,2} (Н₄, Н₃М) катализирует процесс превращения лактата в ПВК (сердечная мышца), ЛДГ_{4,5} (М₄, М₃Н) катализирует превращение ПВК в лактат (скелетные мышцы).

Лактат (молочная кислота) является одним из субстратов, используемых в различных тканях на глюконеогенез.

Цикл Кори

Супруги Карл и Герти Кори открыли цикл, свидетельствующий о взаимосвязи органов и тканей при превращениях лактата (рис. 112). Данный цикл называется по имени авторов – цикл Кори.

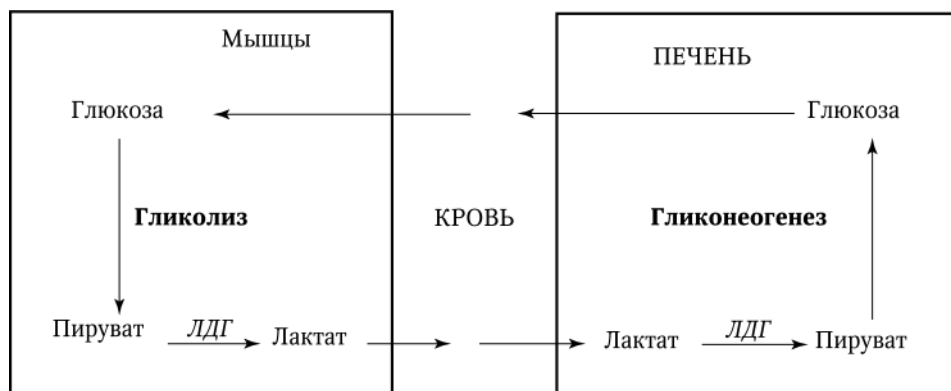


Рис. 112. Глюкозо-лактатный цикл, или цикл Кори (Северин Е. С., 2009)

Значение цикла Кори: обеспечивает утилизацию лактата и предотвращает лактатный ацидоз. На глюконеогенез используется энергия окисления лактата, так как $\frac{4}{5}$ лактата, образующегося в мышцах, используется на глюконеогенез и $\frac{1}{5}$ превращается в пируват. Из пирувата в результате окислительного декарбоксилирования образуется ацетил-КоА, окисление которого в ЦТК дает энергию, необходимую для синтеза глюкозы.

Содержание лактата в крови в норме у здорового взрослого человека составляет 0,5–2,2 ммоль/л. При некомпенсированном лактатном ацидозе его уровень повышается до 5 ммоль/л, при этом рН крови снижается до 7,25 (при норме 7,36–7,44).

Причины лактатного ацидоза:

1. У здорового человека наблюдается при усиленной физической нагрузке, особенно у недостаточно тренированных лиц.
2. При гипоксии тканей активируются анаэробные процессы, что ведет к избыточному образованию лактата.
3. Снижение активности пируватдегидрогеназного комплекса (нарушается превращение ПВК в ацетил-КоА) приводит к образованию избытка ПВК, превращающегося в лактат.
4. Дефицит витамина В₁ приводит к нарушению функции пируватдегидрогеназного комплекса (ПДГ) и, как следствие, к нарушению окисления ПВК.

5. Заболевания печени.
6. Наследственные нарушения активности ферментов глюконеогенеза.
7. При сахарном диабете в результате применения бигуанидов, являющихся блокаторами глюконеогенеза.

Глюконеогенез

Глюконеогенез — это синтез глюкозы *de novo*. Он не является обращением гликолиза, так как 3 киназные реакции (гексокиназная, фосфофруктокиназная и пируваткиназная) необратимы. Поэтому глюконеогенез идет путем сочетания обратимых реакций и реакций, идущих в обход необратимых (схема глюконеогенеза представлена на рис. 113–117).

Субстраты глюконеогенеза:

лактат;
глицерол;
гликогенные аминокислоты.

Реакции глюконеогенеза начинаются в митохондриях с образования оксалоацетата. Биотин в структуре пируваткарбоксилазы (в митохондриях) активирует CO_2 с переносом его на ПВК и образованием **оксалоацетата** (рис. 114), который проникает через мембрану митохондрий в цитозоль только по челночному малат-аспаратному механизму, превращаясь в **малат** с помощью НАДН-зависимой малатдегидрогеназы (рис. 115).

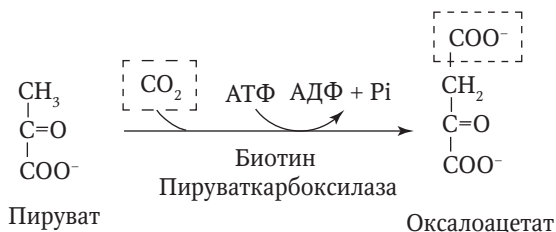


Рис. 113. Превращение пирувата в оксалоацетат в митохондриях (Северин Е. С., 2009)

В цитозоле малат окисляется НАД-зависимой малатдегидрогеназой в оксалоацетат. В клетках печени, почек и сердца действует **малат-аспаратная челночная система** (рис. 114).

Действие челночного механизма становится возможным благодаря присутствию малатдегидрогеназы (рис. 115) и АСТ как в цитозоле, так и в митохондриях.

От цитозольного НАДН + H^+ восстановительные эквиваленты при участии фермента малатдегидрогеназы переносятся на цитозольный оксалоацетат. В результате образуется малат, который с помощью системы, транспортирующей дикарбоновые кислоты, проходит через внутреннюю мембрану митохондрий в матрикс, где малат окисляется в оксалоацетат, а матриксный НАД⁺ восстанавливается в НАДН, который уже может передавать свои электроны в дыхательную цепь, локализованную на внутренней мембране митохондрий. Оксалоацетат в присутствии глутамата и фермента АСТ вступает в реакцию трансаминирования. Образующиеся аспарат и α -кетоглутарат способны проходить через мембрану митохондрий.

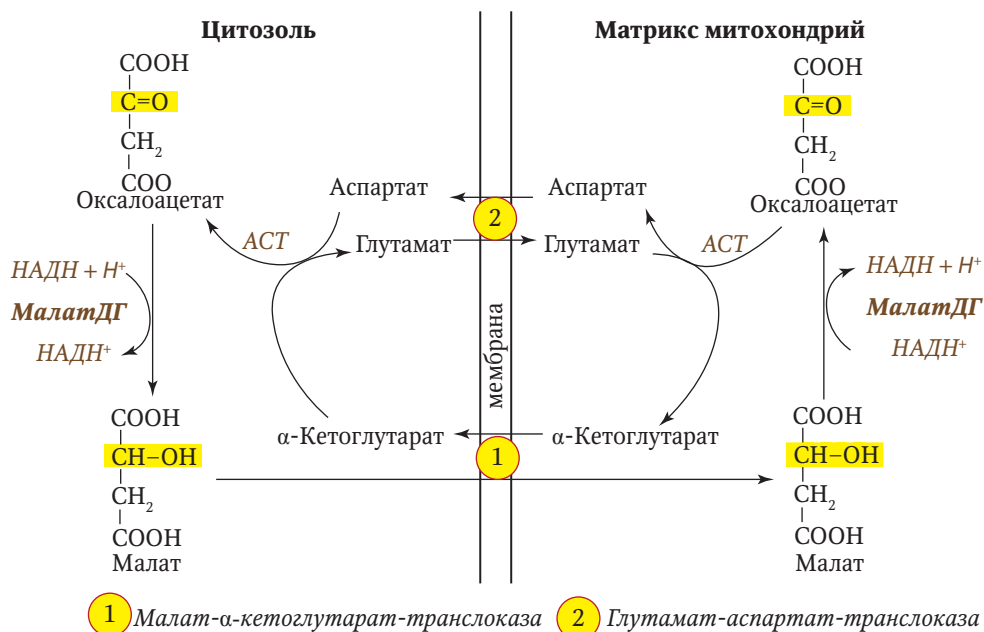


Рис. 114. Малат-аспартатный челночный механизм транспорта водорода

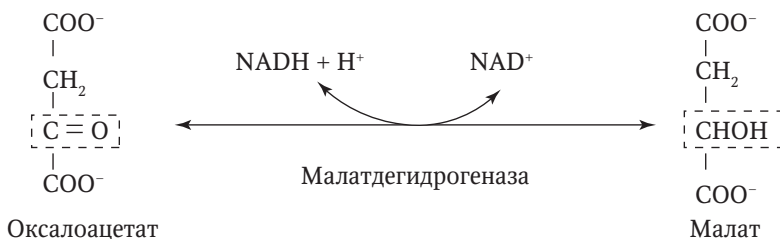


Рис. 115. Превращения оксалоацетата в малат в цитозоле

Превращение оксалоацетата в ФЕПВК также протекает в цитозоле. Катализирует эту реакцию фермент фосфоенолпируваткарбоксикиназа, отщепляющая CO_2 в молекуле оксалоацетата (рис. 116).

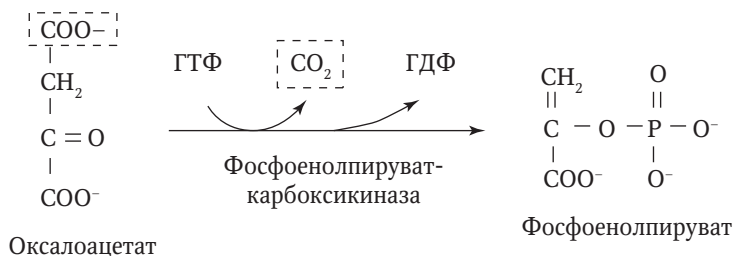


Рис. 116. Образование фосфоенолпиривиноградной кислоты

Далее, после образования ФЕПВК следует серия обратимых реакций с образованием фруктозо-1,6-бисфосфата. Фермент фруктозо-1,6-бисфосфатаза отщепляет фосфат (Фн) с образованием фруктозо-1-фосфата, который превращается в глюкозо-1-фосфат и далее — в глюкозо-6-фосфат. Фермент глюкозо-6-фосфатаза катализируют отщепление фосфатной группы (Фн) от глюкозо-6-фосфата с образованием свободной глюкозы (рис. 117).

Таким образом, существуют 4 фермента, которые принимают участие только в глюконеогенезе и катализируют обходные реакции необратимых стадий гликолиза: пируваткарбоксилаза, фосфоенолпируваткарбоксикиназа, фруктозо-1,6-бисфосфатаза и глюкозо-6-фосфатаза.

Фруктоза-1, 6-бисфосфат (обход ФФК)

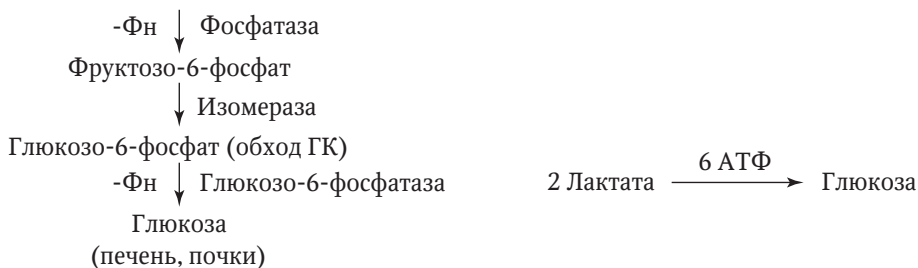


Рис. 117. Схема реакций глюконеогенеза в цитозоле от фруктозо-1,6-бисфосфата до глюкозы

Ключевыми ферментами глюконеогенеза являются пируваткарбоксилаза и фосфоенолпируваткарбоксикиназа. Активность пируваткарбоксилазы зависит от присутствия ацетил-КоА. Высокая концентрация ацетил-КоА служит сигналом потребности в оксалоацетате и он включается в ЦТК. При низкой концентрации ацетил-КоА (при избытке АТФ) оксалоацетат включается в глюконеогенез. На синтез 1 молекулы глюкозы требуется 6 макроэргических связей: **4 молекулы АТФ и 2 молекулы ГТФ**.

Значение глюконеогенеза: поддерживает уровень глюкозы в период длительного голодания и интенсивной физической нагрузки.

Локализация глюконеогенеза: в печени, корковом слое почек, в слизистой кишечника, скелетной и сердечной мышцах. Эти ткани обеспечивают поступление 80—110 г глюкозы в сутки.

Гликолиз и глюконеогенез координируют свои функции таким образом, что если активность одного из путей находится на низком уровне, другой путь является высокоактивным (табл. 16).

Таблица 16

Влияние факторов на соотношение скорости гликолиз — глюконеогенез

Факторы	Гликолиз	Глюконеогенез
Оксалоацетат: высокая концентрация низкая концентрация	—	↑ ↓

Окончание табл. 16

Факторы	Гликолиз	Глюконеогенез
Цитрат, АТФ: высокая концентрация низкая концентрация	↑ (I ФФК, ПК)	↑
Ацетил-КоА: высокая концентрация низкая концентрация	↓ (I ПК)	↑
Глюкоза: высокая концентрация низкая концентрация	↑	↑
ВЖК	↓ (I ФФК, ПК)	—
Инсулин	—	↓ природный репрессор глюконеогенеза

Регуляция этих процессов достигается изменениями активности отдельных ферментов каждого из процессов.

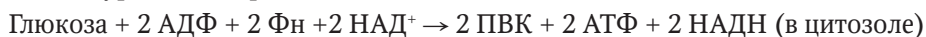
Аэробный распад углеводов

Аэробный распад углеводов протекает практически во всех тканях организма в цитоплазме до стадии образования пирувата, который подвергается окислительному декарбоксилированию с образованием ацетил-КоА, дальнейшему окислению его в ЦТК в митохондриях с образованием конечных продуктов — CO_2 и H_2O .

Выделяют 3 этапа аэробного распада углеводов:

1. **Аэробный гликолиз (гексозодифосфатный, дихотомический)** — путь распада глюкозы до ПВК (10 реакций полностью совпадают с анаэробным гликолизом).

Общее уравнение процесса:



При окислении одной молекулы НАДН в дыхательной цепи образуется 3 АТФ, $3 \times 2 = 6 \text{ АТФ}$.

Общий выход АТФ: $2 + 6 = 8 \text{ АТФ}$.

2. **Окислительное декарбоксилирование пировиноградной кислоты** (в митохондриях).

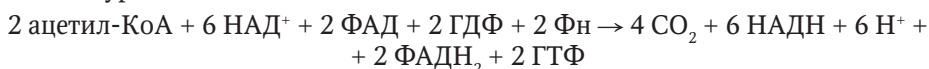
Общее уравнение реакции:



При окислении одной молекулы НАДН в дыхательной цепи образуется 3 АТФ, $3 \times 2 = 6 \text{ АТФ}$.

3. **Цикл трикарбоновых кислот** (в митохондриях).

Общее уравнение:



На одну молекулу ацетил-КоА образуется 12 молекул АТФ, $12 \times 2 = 24$ АТФ. Общий баланс энергии составляет 38 (36) АТФ: первый этап — 8 АТФ, второй — 6 АТФ, третий — 24 АТФ.

Глицеролфосфатный челночный механизм активен в печени и белых скелетных мышцах в анаэробных условиях (рис. 118).

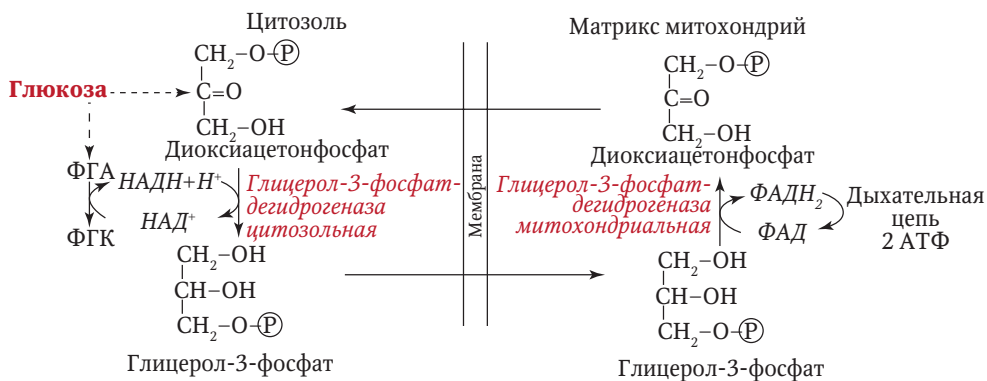


Рис. 118. Глицеролфосфатный челночный механизм

В результате гликолиза образуются фосфоглицериновый альдегид (ФГА) и диоксиацетонфосфат (ДАФ). Диоксиацетонфосфат взаимодействует с цитоплазматическим НАДН с образованием глицерол-3-фосфата, который проникает через внутреннюю мембрану митохондрий в матрикс митохондрий и окисляется до ДАФ с образованием ФАДН₂, передающего протоны и электроны по дыхательной цепи.

Таким образом водород от цитоплазматического НАДН передается на митохондриальный ФАД, и в митохондриях образуется 2 молекулы АТФ вместо трех, то есть происходит потеря энергии при переносе водорода через внутреннюю мембрану митохондрий.

Малат-аспартатный механизм наиболее универсален для клеток организма. В результате данного процесса происходит передача водорода от цитоплазматического НАДН на митохондриальный НАД, поэтому образуются 3 молекулы АТФ без потери энергии (см. рис. 114).

Переход на аэробное окисление глюкозы происходит при поступлении в ткани кислорода. При этом снижается потребление глюкозы и блокируется образование лактата (эффект Пастера). Первые 10 реакций первого этапа аэробного окисления полностью совпадают с анаэробным гликолизом до ПВК (см. рис. 107).

Второй этап аэробного окисления глюкозы начинается с транспорта пирувата из цитозоля в митохондрии белком-переносчиком вместе с ионами водорода по механизму симпорта.

В процессе окислительного декарбоксилирования ПВК принимает участие мультиферментный пируватдегидрогеназный комплекс, включающий 3 фермента (Е₁ — пируватдегидрогеназа; Е₂ — дигидролипоилацетилтрансфераза, Е₃ — дигидролипоилдегидрогеназа) и 5 кофакторов (ТДФ, НАД⁺, ФАД, НСКoА, липоевая кислота) (рис. 119).

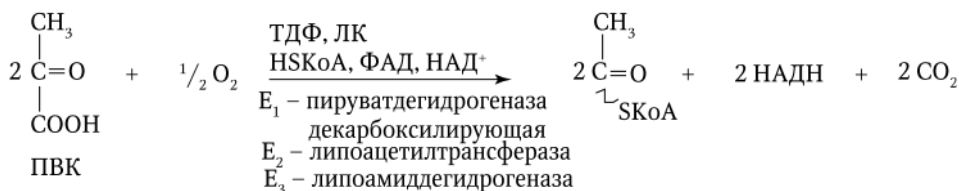


Рис. 119. Суммарная реакция окислительного декарбоксилирования пировиноградной кислоты

Парциальные реакции процесса представлены на рис. 120.

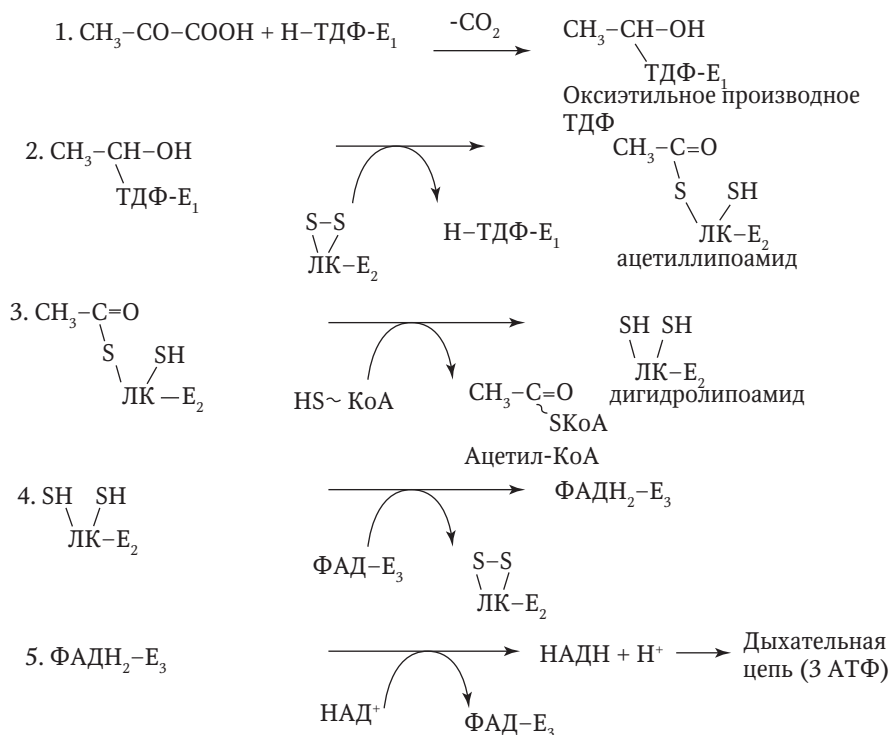


Рис. 120. Схема окислительного декарбоксилирования пирувата

Стадия 1. Фермент E_1 обладает выраженной субстратной специфичностью, декарбоксирует и окисляет ПВК, оставшаяся часть молекулы соединяется с ТДФ в форме оксиэтильного производного.

Стадия 2. Гидроксиэтильная группа окисляется до уксусной кислоты с участием фермента E_2 . Акцептором водорода является липоевая кислота в составе E_2 . Один атом серы восстанавливается до сульфгидрильной группы (SH), другой атом связывается с ацетильным остатком. Формируется тиоловая макроэргическая связь.

Стадия 3. Ацетильный остаток, связанный тиоэфирной связью с липоевой кислотой, переносится с участием E_2 на $HS-CoA$ с образованием ацетил-КоА. В ходе реакции происходит восстановление второго атома серы липоевой кислоты.

Стадия 4. Осуществляется с участием фермента E_3 , простетическая группа которого ФАД восстанавливается за счет окисления липоамида.

Стадия 5. Электроны, изначально принадлежавшие гидроксипропановой группе, восстанавливают $НАД^+$. Далее $НАДН$ (H^+) служит источником восстановительных эквивалентов для электронно-транспортной цепи митохондрий, что сопровождается образованием 3 молекул АТФ путем окислительного фосфорилирования. При расчете на 1 моль глюкозы выход энергии составляет 6 АТФ (3×2).

Третий этап аэробного окисления глюкозы — цикл лимонной кислоты (он же цитратный цикл, цикл Кребса, цикл трикарбоновых кислот) локализуется в митохондриальном матриксе (рис. 121).

Ацетил-КоА имеет химические резистентные связи $C-S$ в ацетильном радикале, окисление которых требует 9 реакций ЦТК.

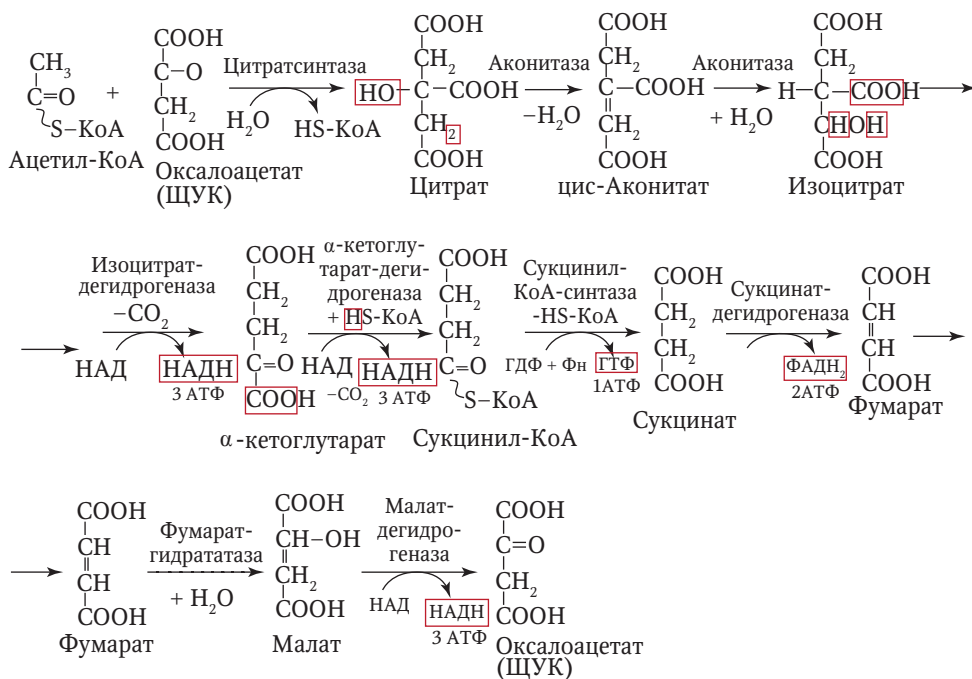


Рис. 121. Цикл трикарбоновых кислот (цикл Кребса)

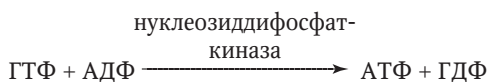
Первую реакцию альдольной конденсации ацетил-КоА с оксалоацетатом катализирует цитратсинтаза. В ходе процесса образуется цитрат и формируются необходимые для окисления α - β -углеродные атомы. Однако, в β -положении окисление невозможно, так как спиртовая группа третичная.

Вторая и третья реакции, катализируемые аконитатгидратазой (дегидратация-гидратация), приводят к структурной перестройке и образованию вторичной спиртовой группы в α -положении в изоцитрате.

Четвертую реакцию катализирует изоцитратдегидрогеназа декарбоксилирующая — НАД-зависимый фермент. В результате дегидрирования в α -положении и декарбоксилирования в β -положении образуются α -кетоглутарат, НАДН и CO_2 . Такой способ образования CO_2 называют **прямым декарбоксилированием**.

Пятая реакция — окислительное декарбоксилирование α -кетоглутарата, осуществляется мультиферментным комплексом, сходным по строению с пируватдегидрогеназным комплексом (см. рис. 119). В ходе процесса образуется еще 1 молекула CO_2 и сукцинил-КоА.

Шестая реакция — реакция субстратного фосфорилирования, синтеза 1 молекулы ГТФ и образования янтарной кислоты. Реакцию катализирует сукцинил КоА-синтаза, которая имеет 2 изофермента: один из них чувствителен к АДФ, другой — к ГДФ. Реакцию переноса неорганического фосфата с ГТФ на АДФ с образованием АТФ катализирует нуклеозиддифосфаткиназа.



Таким образом, энергия сохраняется в форме АТФ.

Седьмая реакция — окисление сукцината до фумаровой кислоты катализирует ФАД-зависимый фермент сукцинатдегидрогеназа, ФАД при этом восстанавливается в ФАДН₂.

Восьмая реакция осуществляется под действием фумаразы (фумаратгидратазы) и приводит к образованию яблочной кислоты (малата).

Девятая реакция — окисление малата с образованием оксалоацетата и НАДН, катализируется малатдегидрогеназой.

Общий выход АТФ составляет 12 молекул при окислении одной молекулы ацетил-КоА, а на одну молекулу глюкозы $12 \times 2 = 24$ АТФ.

Функции цикла Кребса:

1. Катаболическая: окисление ацетильных остатков субстратов биологического окисления до конечных продуктов обмена.

2. Анаболическая: субстраты цикла Кребса — основа для синтеза новых молекул: сукцинил-КоА необходим для синтеза гема, α -кетоглутарат — для образования глутамата, оксалоацетат — для синтеза аспартата, глюкозы (глюконеогенез).

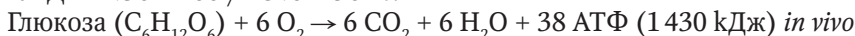
3. Интегративная: ЦТК — связующее звено между анаболическими и катаболическими реакциями, связывает все виды обмена, как 3-й этап катаболизма белков, липидов, углеводов.

4. Водорододонорная: поставка 3 НАДН (H^+) и 1 ФАДН₂ в дыхательную цепь митохондрий.

5. Энергетическая: 1 ацетил-КоА, включаясь в ЦТК, способствует образованию 12 АТФ.

Основное значение аэробного распада глюкозы до конечных продуктов заключается в образовании энергии. Эффективность аэробного окисления глюкозы составляет около 50 % и рассчитывается следующим образом:

$$\text{КПД} = 1430 \times 100 / 2840 = 50 \, \%$$



Пентозофосфатный путь превращения глюкозы

Пентозофосфатный путь (цикл) превращения глюкозы (ПФП или ПФЦ, прямое окисление глюкозы) называют также гексозомонофосфатным шунтом или апотомическим путем. Его наибольшая скорость отмечена в цитозоле клеток печени, жировой ткани, эритроцитах, коре надпочечников, молочной железе при лактации, в семенниках, в меньшей степени в скелетных мышцах.

Выделяют 2 этапа процесса: окислительный и неокислительный (структурная перестройка сахаров).

Первый (окислительный) этап включает 2 реакции дегидрирования с участием НАДФ-зависимых ферментов: глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (1-я реакция) и 6-фосфоглюконатдегидрогеназы (3-я реакция) (рис. 122).

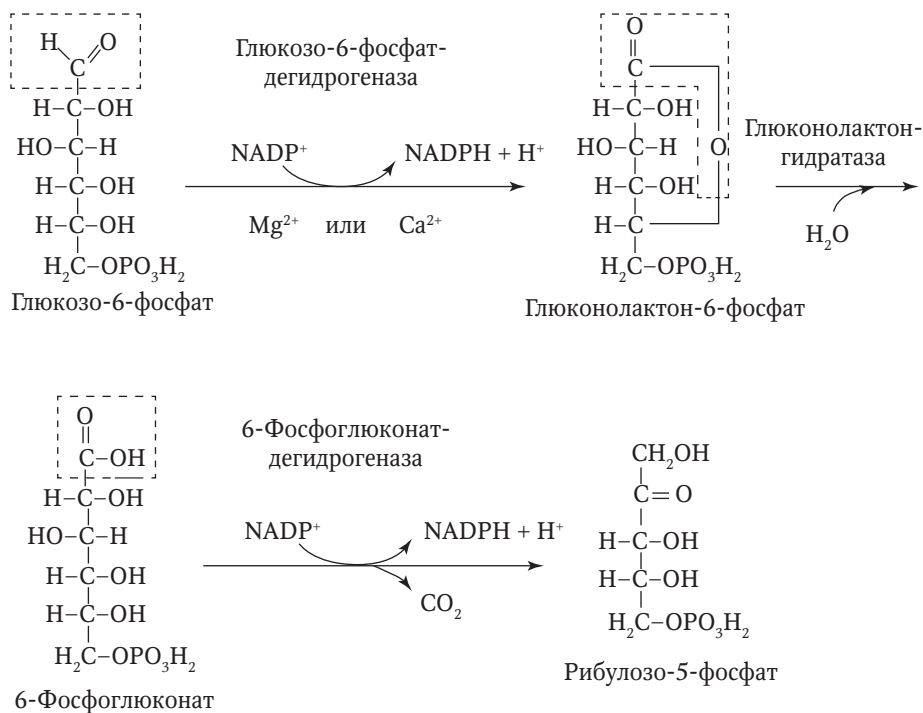


Рис. 122. Парциальные реакции первого (окислительного) этапа пентозофосфатного пути превращения глюкозы

Второй (неокислительный) этап состоит из двух последовательных процессов: реакции изомеризации и эпимеризации пентоз и регенерации пентоз в гексозы. В ходе первого процесса образуется важный метаболит — рибозо-5-фосфат. Второй процесс обеспечивает снабжение организма моносахаридами с разным числом углеродных атомов от C_3 до C_7 . В реакциях второго этапа участвуют ферменты эпимераза, изомераза, транскетолаза и трансальдолаза. Транскетолаза в качестве кофермента использует тиаминдифосфат. Парциальные реакции второго этапа представлены на рис. 123.

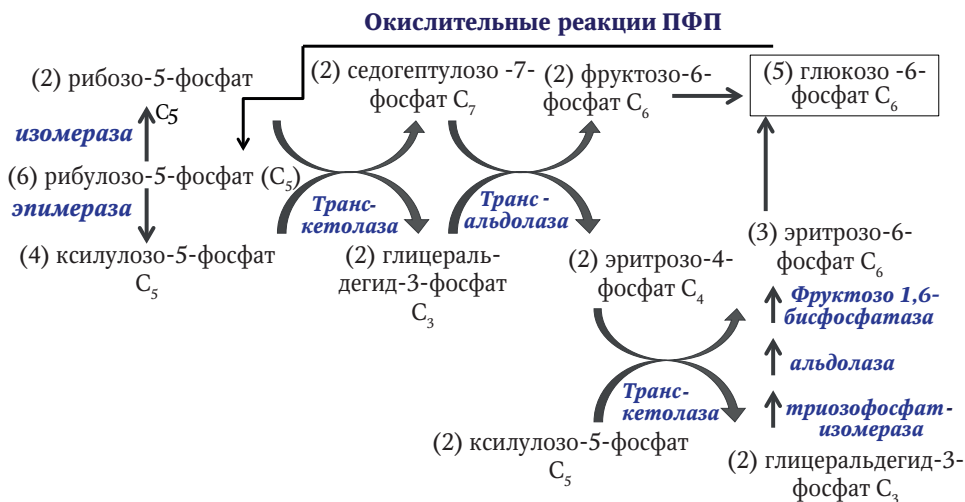
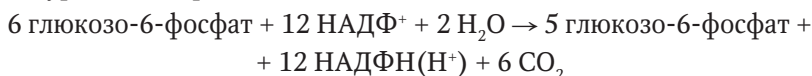


Рис. 123. Схема второго (неокислительного) этапа пентозофосфатного пути превращения глюкозы

Если рассматривать весь пентозофосфатный путь как циклический процесс, то следует использовать коэффициент 6, то есть 6 молекул глюкозы подвергаются окислению на первом этапе с образованием 6 пентоз, а на втором этапе в ходе структурной перестройки 6 молекул пентоз регенерируют в 5 молекул гексоз. Из 6 молекул глюкозо-6-фосфата подвергается окислению только 1 молекула — до 6 молекул CO_2 .

Общее уравнение процесса:



Значение пентозофосфатного пути превращения глюкозы:

1. Образование восстановительных эквивалентов НАДФН, которые используются в разнообразных процессах:

а) реакции восстановительного биосинтеза (синтез жирных кислот, холестерина);

б) восстановлении глутатиона (система антиоксидантной защиты);

в) превращении рибонуклеотидов в дезоксирибонуклеотиды;

г) работе монооксигеназных систем;

д) окислительном фагоцитозе (образование супероксид радикала под действием НАДФН оксидазы).

2. Обеспечивает клетки рибозо-5-фосфатом (синтез нуклеотидов, коферментов).

3. Является шунтом между различными путями утилизации глюкозы (гликолизом, глюконеогенезом).

4. Является фондом возвращения пентоз в пул гексоз.

Возрастные особенности обмена углеводов

У детей первого года жизни углеводы пищи обеспечивают 40 % потребности в энергии, а после года — до 60 %. Этим объясняется более высокая потребность в углеводах у детей, чем у взрослых.

Во внутриутробном периоде развития в эмбриональных тканях в связи с низким парциальным давлением кислорода преимущественно протекают реакции анаэробного окисления. Происходит накопление избытка молочной кислоты.

Здоровые доношенные дети рождаются в состоянии метаболического ацидоза. Интенсивность процессов анаэробного гликолиза у них на 30–35 % выше, чем у взрослых. Анаэробное окисление углеводов остается на достаточно высоком уровне во многих тканях ребенка 1-го года жизни.

Среди других путей окисления глюкозы у детей первого года жизни начинает функционировать пентозофосфатный путь.

Активация аэробного пути окисления углеводов происходит с 3–4-х месячного возраста, интенсивность его постепенно нарастает. У детей можно выделить ряд особенностей синтеза углеводов. В последние 2–3 мес. внутриутробного периода в печени и в мышцах происходит интенсивный синтез гликогена, который во время родового стресса быстро расходуется. Синтез гликогена начинается с конца второго — начала третьего месяца жизни. Затем скорость гликогенообразования быстро нарастает и уже на первом году жизни достигает уровня взрослых. Процессы глюконеогенеза у детей раннего возраста протекают менее интенсивно, чем у детей более старшего возраста и взрослых.

Содержание глюкозы в крови характеризуется возрастными особенностями. Концентрация глюкозы в крови новорожденных в среднем составляет $3,33 \pm 1,66$ ммоль/л. У детей раннего возраста наблюдается склонность к гипогликемическим состояниям. Уровень глюкозы в крови детей 5–6 лет в среднем составляет $3,88 \pm 1,11$ ммоль/л. К 14–15 годам гликемия достигает показателей взрослого $4,4–6,1$ ммоль/л.

Регуляция углеводного обмена

Регуляция углеводного обмена осуществляется посредством взаимодействия нейроэндокринной системы, печени, мышечной, жировой и других тканей.

Факторы, влияющие на гомеостаз глюкозы

Основной метаболизируемый углевод — глюкоза. Нормальная концентрация глюкозы в крови — важный показатель углеводного обмена. Снижение ее содержания в крови называется **гипогликемией**, а повышение — **гипергликемией**. Сигналы об изменении уровня сахара в крови поступают в кору головного мозга от рецепторов интимы крупных сосудов.

Взаимодействие нейроэндокринной системы выражается в разных ответных реакциях:

- при гипогликемии наблюдается адреналово-симпатический ответ, а при гипергликемии — ваго-инсулярный (рис. 124).



Рис. 124. Ответные реакции нейро-эндокринной системы на изменения уровня глюкозы в крови

Изменения уровня глюкозы в крови влияют на биоэнергетику клетки. При гипогликемии периферические ткани используют как субстрат биологического окисления липиды, а при гипергликемии — глюкозу.

При гипогликемии происходит мобилизация жирных кислот (активация липолиза в жировой ткани) и увеличение их окисления в мышцах при одновременном снижении утилизации глюкозы. Жирные кислоты угнетают поглощение глюкозы мышцами. Таким образом, при голодании энергетические расходы в основном покрываются за счет окисления жиров. Глюкоза сохраняется для снабжения энергией клеток нервной ткани. Повышение уровня глюкозы в крови приводит к снижению липолиза и усилению липогенеза, так как в мышцах повышается утилизация глюкозы. Взаимоотношения между концентрацией глюкозы и жирных кислот называют глюкозо-жирнокислотным циклом Рэндла, независимым от гормонов (рис. 125).

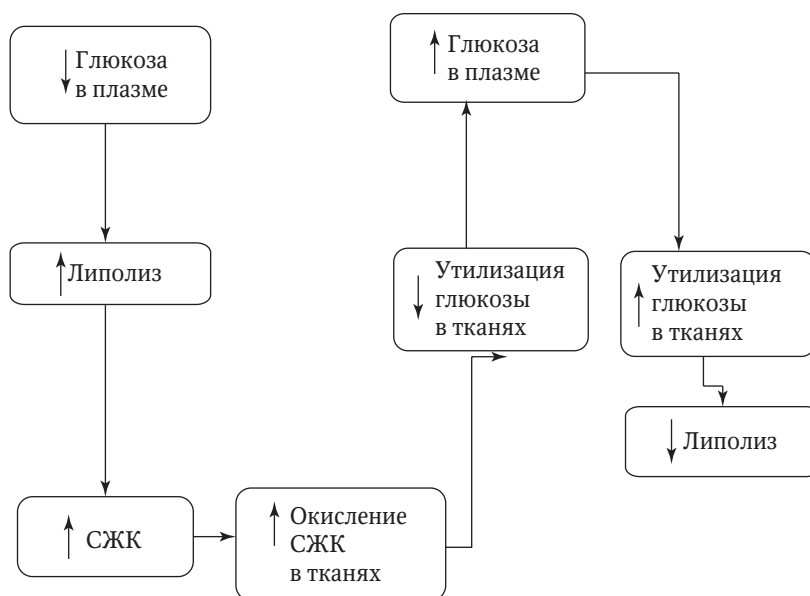


Рис. 125. Роль свободных жирных кислот (СЖК) в утилизации глюкозы (глюкозо-жирнокислотный цикл, цикл Рэндла)

Регуляция углеводного обмена на клеточном уровне происходит путем регуляции активности ферментов углеводного обмена с участием двух основных механизмов:

1. **Механизм срочной регуляции (быстрая ответная реакция).** Суть процесса: активация или торможение готовых молекул белков-ферментов за короткий промежуток времени (несколько секунд или минут). В регуляции принимают участие аллостерические ферменты, конформация и активность которых зависит от соотношения концентраций в клетке аллостерических эффекторов: НАДН/НАД⁺, АТФ/АМФ, ацетил-КоА/НСКоА, цитрата, фосфорилированных форм сахаров. Изменения конформации ферментов происходит также в результате ковалентной модификации. Модуляторами ферментов являются гормоны. Например, модуляторами активности гликогенфосфорилазы и гликогенсинтазы являются адреналин и глюкагон. Фосфорилирование гликогенфосфорилазы приводит к активации фермента, а фосфорилирование гликогенсинтазы — к ингибированию ферментативной активности.

2. **Механизм медленной регуляции (медленная ответная реакция).** Суть процесса: регуляция зависит от скорости биосинтеза белков-ферментов, продолжительность процесса составляет дни и недели. Индукция приводит к активации биосинтеза белков, репрессия — к торможению данного процесса. Контроль осуществляется при участии гормонов.

Гормоны, регулирующие углеводный обмен.

Основное место в гормональной регуляции гомеостаза глюкозы в организме отводится двум группам гормонов:

- 1) гормоны, понижающие уровень сахара крови — инсулин;
- 2) гормоны, повышающие уровень сахара крови (адреналин, глюкагон и другие контринсулярные гормоны).

Инсулин — единственный гормон, способствующий утилизации глюкозы и снижающий ее продукцию. Синтез инсулина происходит в β -клетках поджелудочной железы на рибосомах в форме препроинсулина, состоящего из 100 аминокислотных остатков и содержащего сигнальный пептид (L). После его отщепления под действием пептидазы образуется проинсулин (78–86 аминокислотных остатков), затем происходит спонтанный фолдинг. Действие пептидаз приводит к отщеплению С-пептида (связывающего, connecting). Формируется зрелый инсулин, состоящий из двух цепей А (21 аминокислота) и В (30 аминокислот), соединенных двумя дисульфидными мостиками (рис. 126).

Главным регулятором синтеза инсулина является глюкозный стимул. Глюкоза регулирует экспрессию генов инсулина.

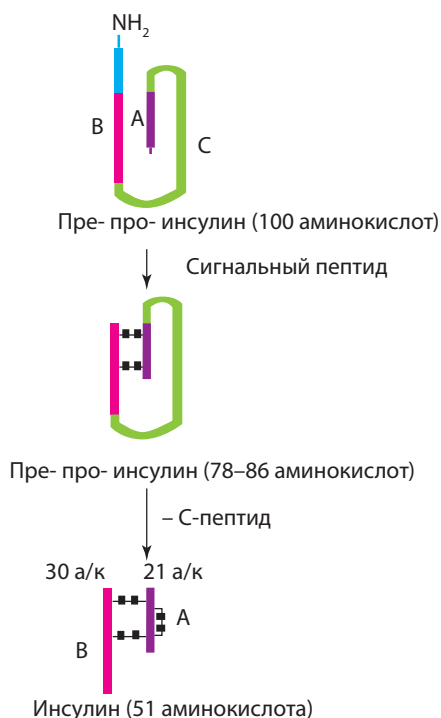


Рис. 126. Синтез и созревание инсулина

Секреция инсулина — это Ca^{2+} -зависимый процесс, который при дефиците Ca^{2+} снижается даже при высокой концентрации глюкозы.

Секреция инсулина идет в 2 фазы:

- 1) немедленно после повышения концентрации глюкозы, длится 5—10 мин;
- 2) медленная фаза, длится до прекращения глюкозного стимула.

Пероральное введение инсулина приводит к утрате его активности из-за протеолиза, поэтому вводят препарат подкожно. Период полураспада инсулина в крови составляет 10—30 мин. Инактивация связана с окислением или восстановлением дисульфидных мостиков, завершает распад полипептидной цепи инсулиназа (протеаза), гидролизующая пептидные связи.

Свое влияние инсулин оказывает на инсулинчувствительные ткани: скелетную и сердечную мышцы, жировую ткань, печень, корковый слой почек, соединительную ткань.

Инсулиннечувствительные ткани: ЦНС, мозговой слой почек, кишечник.

Различные эффекты инсулина могут проявляться либо через несколько секунд или минут — срочный механизм (транспорт глюкозы, фосфорилирование белков, активация и ингибирование ферментов, синтез РНК), либо через несколько часов — медленный механизм (синтез белка и ДНК, клеточный рост).

Чувствительность периферических тканей к инсулину определяется наличием специфических рецепторов. Рецептор инсулина постоянно распадается и синтезируется, его период полужизни составляет 7—12 ч. Он относится к тирозиновым протеинкиназам, состоит из α - и β -субъединиц.

α -Субъединицы находятся на поверхности мембраны, являются гликопротеинами и передают трансмембранный сигнал к β -субъединицам, находящимся внутриклеточно.

β -Субъединицы обладают тирозинкиназной активностью и имеют участок аутофосфорилирования. В отсутствие инсулина рецептор не проявляет тирозинкиназной активности. Стимулом к активации является присоединение инсулина к α -субъединицам, что ведет к аутофосфорилированию β -субъединиц и последующим эффектам (рис. 127). Одним из таких эффектов является транслокация белка-транспортера глюкозы GLUT-4 на поверхность клетки. Этот процесс активирует транспорт глюкозы. Нарушение его приводит к развитию первых симптомов сахарного диабета — гипергликемии и глюкозурии. Гипогликемический эффект инсулина также связан с активацией процесса утилизации глюкозы, в первую очередь ее фосфорилирования — индукция гексокиназы. Глюкозо-6-фосфат не может выйти из клетки.

Инсулин индуцирует также ключевые ферменты гликолиза, пентозо-фосфатного пути распада гликогена, синтеза гликогена (гликогенсинтазу и гликозилтрансферазу).

Инсулин по срочному механизму активирует ферменты пируватдегидрогеназного комплекса, процесс превращения глюкозы в липиды (липогенез) (рис. 128).

С другой стороны, гипогликемический эффект инсулина обусловлен тормозящим действием на продукцию глюкозы:

1. Распад гликогена (торможение гликогенфосфорилазы и глюкозо-6-фосфатазы, что препятствует высвобождению глюкозы в кровь.).
2. Глюконеогенез (репрессия ключевых ферментов).
3. Инсулин участвует в торможении мобилизации субстратов и аллостерических эффекторов глюконеогенеза во внепеченочных тканях: аланина, лактата, пирувата, глицерина; усиливает синтез белков крови и мышц.

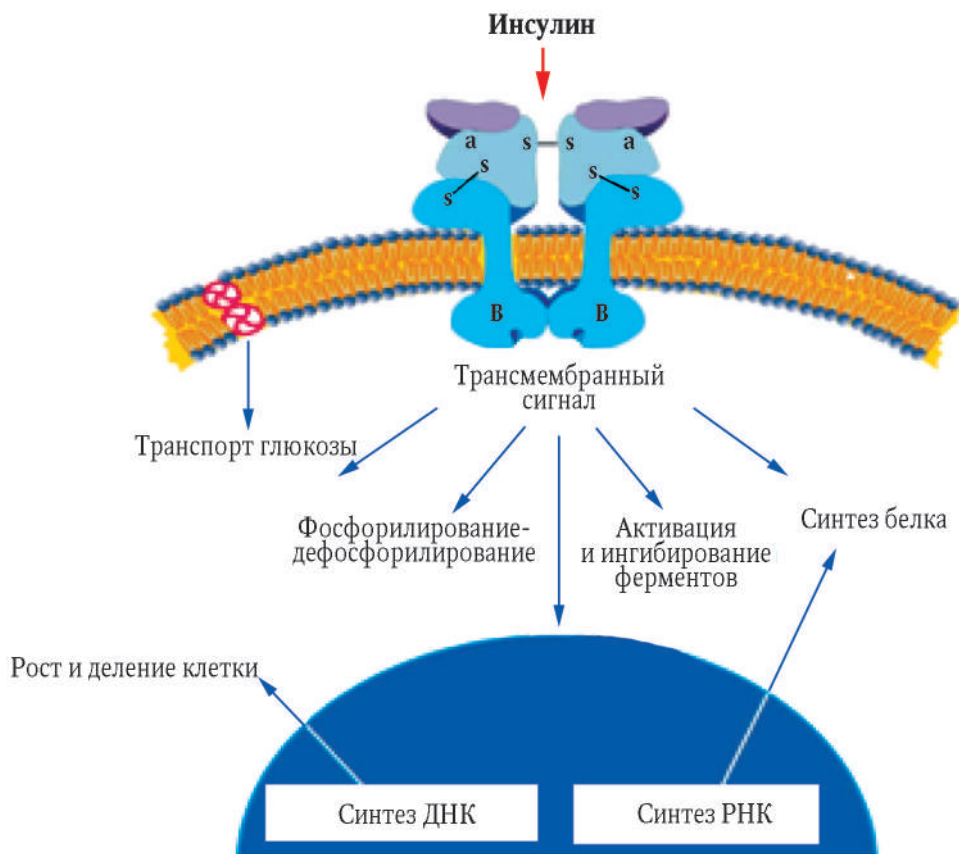


Рис. 127. Взаимосвязь между рецептором инсулина и его эффектами

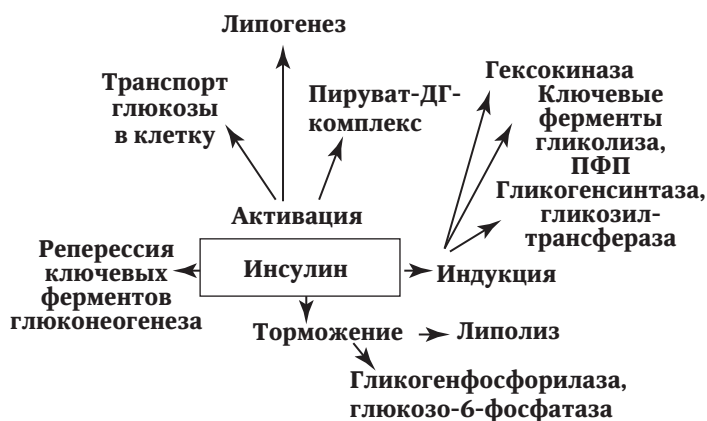


Рис. 128. Механизм действия инсулина

4. Торможение липолиза, то есть процесса, поставляющего энергию для глюконеогенеза.

Инсулин реализует свои эффекты только в присутствии глюкозы.

Вторая группа гормонов — контринсулярные, к ним относятся катехоламины, глюкагон, соматотропный гормон (СТГ), аденокортикотропный гормон (АКТГ), ТТГ, глюкокортикоиды и др.

Контринсулярные гормоны оказывают действие как по срочному, так и медленному механизмам (рис. 129) опосредованно через цАМФ.

Катехоламины (адреналин) образуются в мозговом веществе надпочечников и выбрасываются в кровь под действием нервных импульсов.

Адреналин (эпинефрин) стимулирует распад гликогена в печени и мышцах. В мышцах он активирует гликогенолиз до молочной кислоты без освобождения глюкозы из-за отсутствия в них глюкозо-6-фосфатазы.

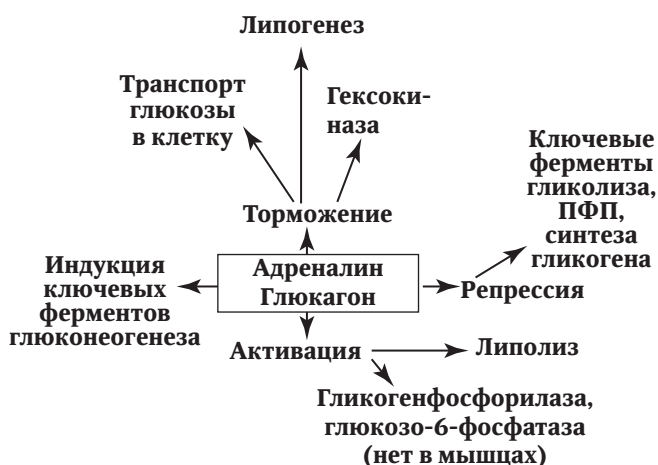


Рис. 129. Механизм действия адреналина и глюкагона

Глюкагон образуется в α -клетках поджелудочной железы. Он, подобно адреналину, активирует фосфорилазу, гликогенолиз и освобождение глюкозы из печени в кровяное русло. Это влияние намного сильнее, чем у адреналина. Однако глюкагон не действует на мышечную фосфорилазу, а следовательно, не мобилизует гликоген мышц. Гипергликемический эффект глюкагона является результатом стимуляции печеночного гликогенолиза и глюконеогенеза, индукции секреции адреналина, торможения транспорта глюкозы в мышцы.

Гормоны гипофиза. На углеводный обмен влияют тропные гормоны (рис. 130). Соматотропный гормон действует на все клетки организма и поджелудочную железу, стимулируя выработку глюкагона α -клетками; АКТГ стимулирует образование глюкокортикоидов в коре надпочечников; ТТГ действует на щитовидную железу и продукцию T_3 , T_4 . Иодтиронины действуют по медленному механизму, повышают скорость транскрипции и синтеза белков-ферментов, повышают основной обмен.

Соматотропный гормон (гормон роста) — антагонист инсулина (рис. 131), активирует инсулиназу, увеличивает выход глюкозы в печеночные вены, индуцирует ключевые ферменты глюконеогенеза, уменьшает поглощение глюкозы на

периферии (репрессия ферментов гликолиза). Соматотропин усиливает липолиз, в результате чего в крови повышается концентрация свободных жирных кислот (СЖК), которые подавляют действие инсулина на мембранный транспорт глюкозы. Продолжительное введение гормона роста может привести к диабету.

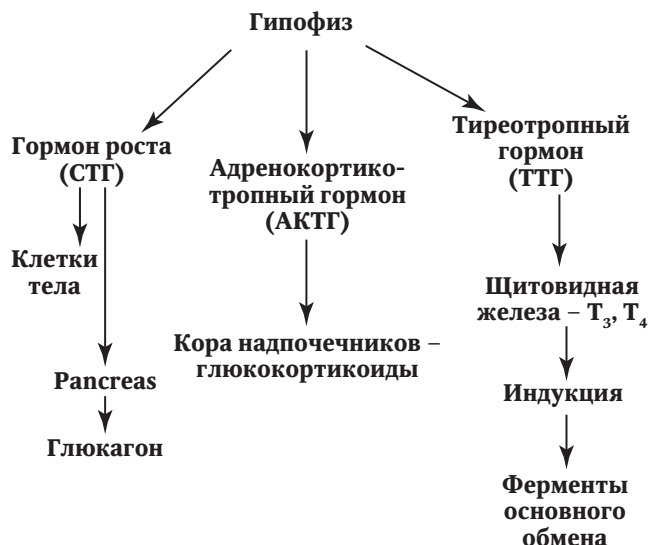


Рис. 130. Гормоны гипофиза, влияющие на углеводный обмен

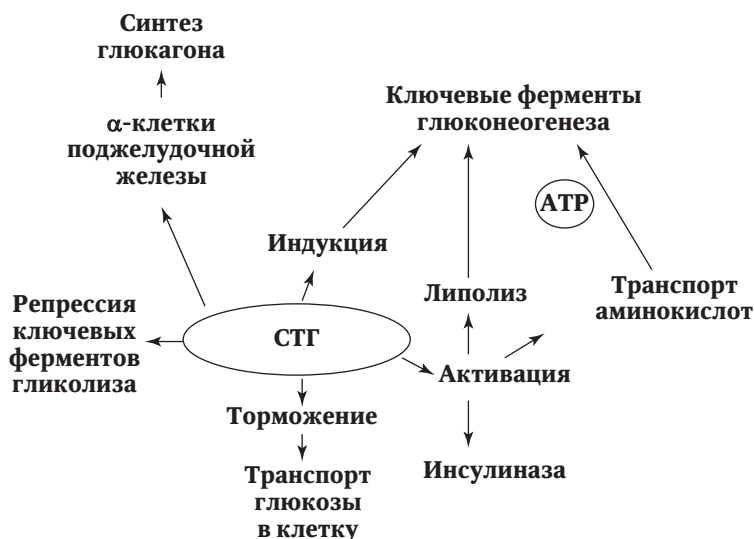


Рис. 131. Механизм действия СТГ

Глюкокортикоиды — гормоны коры надпочечников, действуют по механизму медленной регуляции (рис. 132).

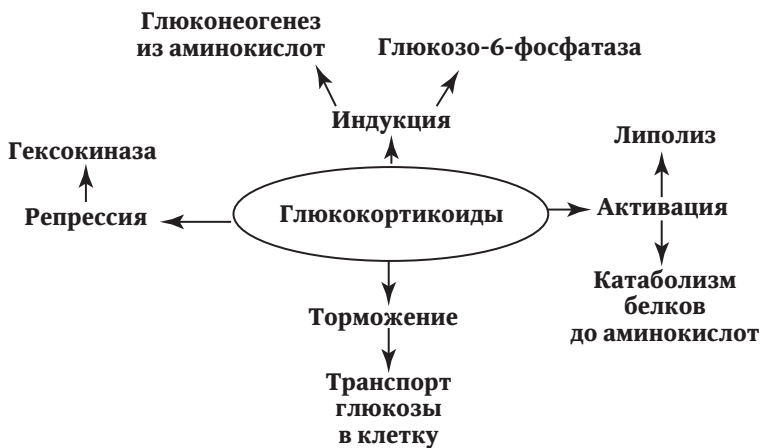


Рис. 132. Механизм действия глюкокортикоидов

Глюкокортикоиды стимулируют катаболизм белков и глюконеогенез за счет аминокислот, повышают содержание гликогена в печени и в меньшей степени в мышцах, уменьшают мембранный транспорт глюкозы и ее утилизацию на периферии, репрессируют гексокиназу.

Нарушения углеводного обмена

Сахарный диабет

Сахарный диабет, *Diabetes mellitus* (СД) — это группа метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией, которая является результатом нарушения секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов.

Хроническая гипергликемия при сахарном диабете сопровождается повреждением, дисфункцией и недостаточностью различных органов, особенно глаз, почек, нервной системы, сердца и кровеносных сосудов.

Сахарный диабет классифицируют следующим образом:

- 1) СД I типа;
- 2) СД II типа;
- 3) другие типы СД (генетические нарушения функции β -клеток, рецептора инсулина; гестационный диабет (диабет беременных); поражение экзокринной части поджелудочной железы — панкреатит, рак поджелудочной железы и др.).

Этиология **сахарного диабета I типа** не всегда понятна, чаще возникновение заболевания связывают с аутоиммунным поражением и последующей деструкцией β -клеток поджелудочной железы, приводящей к абсолютной инсулиновой недостаточности.

Провоцировать возникновение СД I типа могут:

- вирусная инфекция (вирусы оспы, краснухи, кори, эпидемического паротита, Коксаки, цитомегаловирус, аденовирус);

- токсические вещества (производные нитрозо мочевины и другие нитро- или аминоксодержащие соединения).

Сахарный диабет I типа встречается примерно в 25–30 % всех случаев диабета и поражает в большинстве случаев детей, подростков и молодых людей, но может проявиться в любом возрасте. Разрушение β -клеток происходит медленно, проявление метаболических нарушений наблюдается при гибели 80–95 % клеток.

Сахарный диабет II типа — нарушение углеводного обмена, вызванное преимущественной инсулинорезистентностью и относительной инсулиновой недостаточностью или преимущественным нарушением секреции инсулина с инсулинорезистентностью либо без нее.

Причинами СД II типа, приводящими к развитию нескольких его форм, являются мутации генов, контролирующих:

а) превращение проинсулина в инсулин; в плазме крови повышено содержание проинсулина, изменена длина С-пептида;

б) молекулярную структуру инсулина (замена фенилаланина на лейцин с С-конца β -цепи ведет к снижению гормональной активности в 10 раз);

в) синтез и структуру рецепторов инсулина, что нарушает связывание гормона с клетками-мишенями;

г) сопряжение рецепторов инсулина (отсутствует передача гормонального сигнала от инсулин-рецепторного комплекса на следующее звено);

д) активность инсулиназы — фермента, участвующего в распаде инсулина (активация инсулиназы).

К факторам, определяющим развитие и клиническое течение болезни, относят ожирение, неправильный режим питания, малоподвижный образ жизни, стресс. Сахарный диабет II типа развивается, как правило, у людей старше 40–50 лет.

В патогенезе СД любого типа имеет место абсолютный либо относительный дефицит инсулина, который приводит к нарушению утилизации глюкозы и ее избыточной продукции (глюконеогенез). В результате развивается хроническая гипергликемия.

Другими симптомами СД являются: глюкозурия, полиурия, полидипсия, полифагия, кетонемия, кетонурия, метаболический ацидоз. Нарушение утилизации глюкозы в клетке обусловлено: во-первых, снижением ее транспорта через клеточную мембрану (отсутствует реакция фосфорилирования ГЛЮТ-4) и снижением скорости образования активной формы глюкозы (глюкозо-6-фосфат); во-вторых, уменьшением скорости процессов окисления глюкозы и синтеза из нее гликогена и липидов (рис. 133).

Избыточная продукция глюкозы объясняется снятием репрессии ключевых ферментов глюконеогенеза в связи с дефицитом инсулина.

Снижение инсулин-глюкагонового соотношения усиливает эффекты контринсулярных гормонов, способствует уменьшению количества белков-переносчиков глюкозы (ГЛЮТ-4) на мембранах инсулинзависимых клеток (жировой ткани и мышц), увеличивается скорость глюконеогенеза из аминокислот, глицерола, лактата.

Гипергликемия более 10 ммоль/л (порог почечной реабсорбции) вызывает **глюкозурию** — появление глюкозы в моче. Глюкоза — осмотически активное вещество, способствует повышению выведения воды (полиурия).

Изменения углеводного обмена влекут за собой нарушения липидного, белкового, водно-солевого обмена, кислотно-основного состояния, функций различных органов.

Кетонемия и кетонурия при СД обусловлены **нарушением липидного обмена**. Недостаточное окисление углеводов приводит к энергетическому голоду клеток, что вызывает снижение депонирования жиров и усиление липолиза с участием активной гормончувствительной липазы в жировой ткани. В крови возрастает содержание свободных жирных кислот (ЖК), которые поглощает печень.

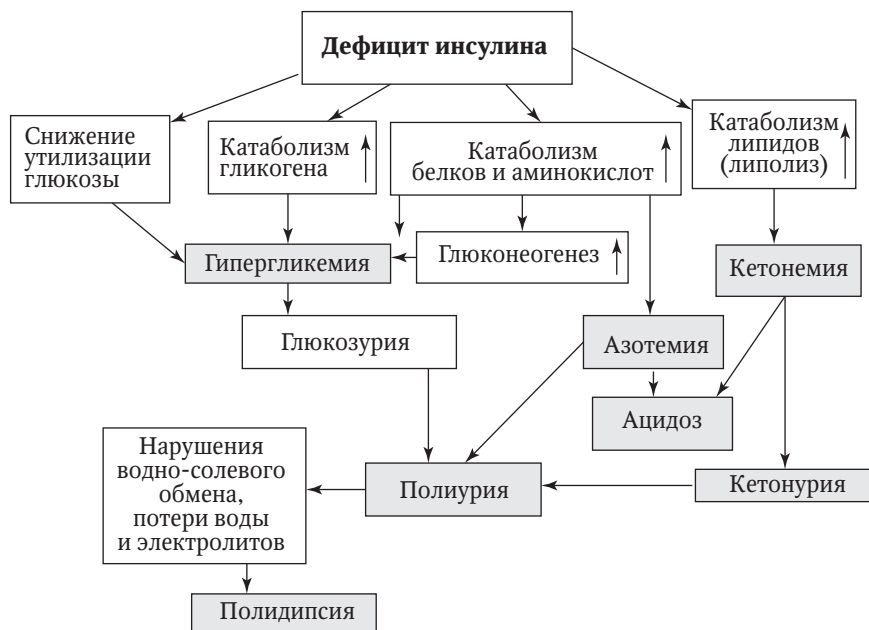


Рис. 133. Основные нарушения метаболизма и симптомы сахарного диабета

Свободные ЖК являются отрицательными модуляторами ферментов гликолиза (гексокиназы, фосфофруктокиназы, пируваткиназы), пентозофосфатного цикла, что усугубляет эффект дефицита инсулина, так как глюкоза не утилизируется в тканях. В митохондриях активируются процессы β -окисления ЖК, образуется избыток ацетил-КоА, который используется на продукцию кетонных тел (β -гидроксимасляная и ацетоуксусная кислоты). Утилизация кетонных тел в периферических тканях не происходит из-за дефицита оксалоацетата, участвующего в первой реакции ЦТК. Результатом этого является снижение скорости цикла Кребса. Он делает меньшее число оборотов, что ведет к уменьшению концентрации метаболитов, в том числе сукцинил-КоА. Дефицит сукцинил-КоА снижает активность окисления кетонных тел, происходит их накопление и развивается кетонемия. В тканях ацетоацетат частично декарбоксилируется до ацетона, запах которого может исходить от больных сахарным диабетом и ощущается даже на расстоянии. Увеличение концентрации кетонных тел в крови (выше 2 ммоль/л) приводит к **кетонурии**. Накопление кетонных тел снижает буферную емкость крови и вызывает метаболический ацидоз (кетоацидоз).

Избыточная продукция ацетил-КоА сопровождается повышенным образованием холестерина из ацетил-КоА, что ведет к раннему развитию атеросклероза.

При СД нарушается **белковый обмен**: снижается скорость биосинтеза белка, активируется катаболизм белков. В крови повышается концентрация аминокислот, которые поступают в печень и дезаминируются. Безазотистые остатки гликогенных аминокислот включаются в глюконеогенез, что еще более усиливает гипергликемию. Образующийся при этом аммиак в орнитинном цикле превращается в мочевины, концентрация которой увеличивается в крови и соответственно в моче. Это приводит к азотемии, азотурии.

Нарушения **водно-солевого обмена** при СД характеризуются двумя манифестными симптомами — полидипсией (жажда) и полиурией (увеличенный объем мочи). Полиурия объясняется особенностями концентрационной способности почек. Выведение большого количества глюкозы, кетонных тел и мочевины требует большого объема жидкости, это может привести к обезвоживанию организма. Так, выделение мочи у больных СД возрастает в несколько раз и обычно достигает 3—4 л/сут, реже — 8—9 л/сут. Потеря воды вызывает постоянную жажду и увеличение потребления воды — **полидипсию**. Вместе с водой из тканей выводятся соли или ионы в виде солей (Na^+ , K^+ , фосфаты), изменяется буферная емкость крови. В результате развиваются тяжелая клеточная дегидратация и дефицит внутриклеточных ионов (прежде всего K^+), сопровождающиеся общей дегидратацией, снижением периферического кровообращения, уменьшением мозгового и почечного кровотока, гипоксией.

Постоянный энергетический голод клеток приводит к **полифагии** (повышенный аппетит).

При декомпенсации СД и отсутствии лечения возникает острое осложнение заболевания — **диабетическая кома**.

Использование глюкозы при СД независимыми от инсулина путями:

1. **Глюкуроновый путь**. Гипергликемия приводит к избытку УДФ-глюкозы (при СД снижена активность гликогенсинтазы), которая превращается в УДФ-глюкуроновую кислоту — структурный компонент гликозаминогликанов. Увеличивается их синтез, формируются гетерополисахариды с измененной структурой в стенках сосудов различных органов, что имеет значение в развитии микроангиопатий, часто проявляющихся в форме нефро-, нейро- и ретинопатии.

2. **Полиоловый путь (шунт)**. В норме по полиоловому (сорбитоловому) пути утилизируется около 1 % глюкозы, то есть происходит восстановление глюкозы до спирта сорбитол-6-фосфата, который далее превращается во фруктозо-6-фосфат (рис. 134).

При СД таким путем превращается 10 % глюкозы, однако окисление во фруктозу лимитировано инсулинозависимым ферментом сорбитолдегидрогеназой.

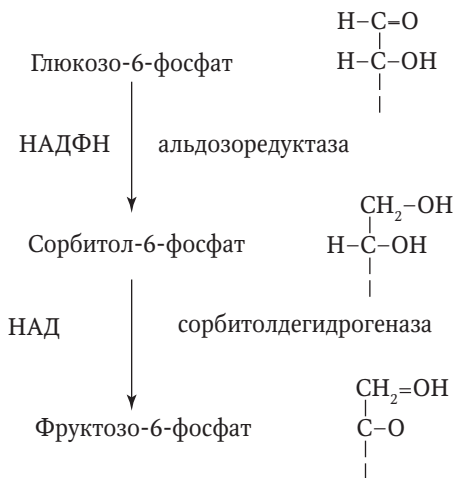


Рис. 134. Полиоловый путь обмена глюкозы

При активации полиолового шунта происходит накопление в тканях сорбитола, осмотически активного соединения, способствующего притоку воды в них. Накопление сорбитола в хрусталике лежит в основе развития катаракты и ретинопатий, в других тканях — в основе развития ангиопатий, (нефропатий, нейропатий).

3. **Гликирование белков** — неферментативный процесс связывания глюкозы в белках со свободными аминогруппами аминокислот: валина (у гемоглобина А — HbA_{1c} лизина и других. На первой стадии образуется основание Шиффа (нестойкий альдимин) с последующим его превращением в стабильный кетоамин. Эта реакция протекает медленно, в течение всей жизни белка. В дальнейшем происходит образование поперечных сшивок между гликированными аминокислотами и другими группировками в белках., образуются разнообразные гетероциклические соединения, известные под названием конечные продукты гликирования (КПГ), или AGE — advanced glycosylation end products.

Гликированию подвергаются многие белки организма (белки крови, хрусталика, почек, нервов, сосудов и др.). Повышение уровня глюкозы в крови при сахарном диабете значительно ускоряет реакцию гликирования. Интегральным показателем гликемии за последние три месяца у больных диабетом является гликированный гемоглобин, так как продолжительность жизни эритроцитов составляет около 120 дней.

Гликирование — это основная причина спонтанного повреждения белков, приводящая к снижению или утрате ими биологических свойств. Например, гликированная форма гемоглобина не способна транспортировать кислород, что ведет к гипоксии тканей; гликированный инсулин теряет 50 % гормональной активности. Гликирование ЛПВП и ЛПНП приводит к нарушению обмена холестерина в тканях и лежит в основе патогенеза атеросклероза. Гликирование белков интимы сосудов и стенок капилляров снижает их эластичность, что при СД приводит к нарушениям кровообращения и диабетической ангиопатии. Иммуноглобулины при гликировании теряют свои свойства, снижаются защитные реакции организма. Гликирование белков базальных мембран (ламинин) клубочковых капилляров почек вызывает утолщение этих мембран и изменение их проницаемости, чем во многом обусловлена диабетическая ангионепропатия.

Реакции гликирования лежат в основе многочисленных осложнений СД.

Наследственные нарушения углеводного обмена

Наследственные нарушения углеводного обмена обусловлены нарушением синтеза ферментов, принимающих участие в обмене углеводов. Такие нарушения очень разнообразны и встречаются с низкой частотой. Среди них следует остановиться на некоторых.

1. **Непереносимость лактозы.** Обусловлена недостатком лактазы в щеточной каемке слизистой кишечника. Лактоза не расщепляется, увеличивается осмоларность, что приводит к мобилизации жидкости из тканей и это является причиной водной диареи.

2. **Непереносимость фруктозы.** Чаще вызвана снижением активности печеночной фруктозо-1-фосфатальдолазы В. Нарушается процесс разложения фруктозо-1-фосфата на 2 триозы: дигидроксиацетонфосфат и глицеральдегид (рис. 135).

Эти нарушения ведут к накоплению фруктозо-1-фосфата, который оказывает тормозящее действие на гликогенфосфорилазу, фруктозо-1,6-бисфосфатальдолазу. Нарушается процесс гликогенолиза и синтеза глюкозы. Снижается синтез АТФ.

В крови наблюдается гипогликемия, увеличение уровня мочевой кислоты, ацетоновых тел, снижение фосфатов, высокий уровень фруктозы в крови и в моче. У больного наблюдается задержка физического развития, рвота, увеличение печени. Заболевание проявляется у грудного ребенка после введения соков в питание.

3. **Галактоземия** связана со снижением активности ферментов, участвующих в превращении галактозы в глюкозу (рис. 136).

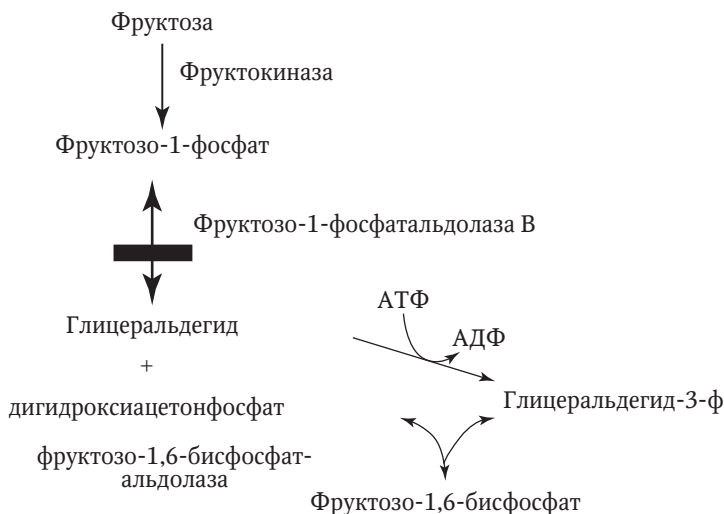


Рис. 135. Нарушение обмена фруктозы

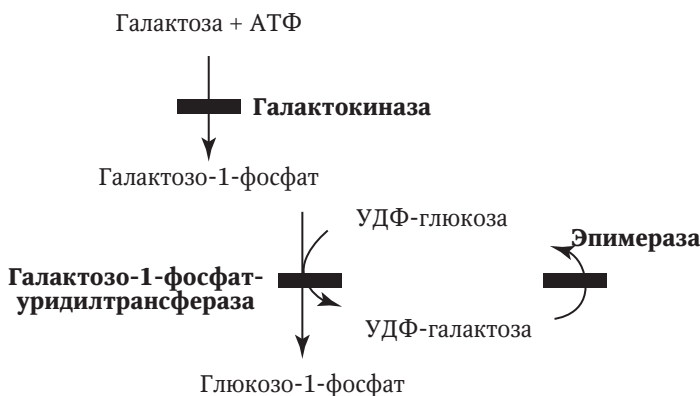


Рис. 136. Нарушения обмена галактозы

Первый фермент (галактокиназа) катализирует превращение галактозы в галактозу-1-фосфат, второй фермент (галактозо-1-фосфат-уридилтрансфераза) катализирует превращение галактозо-1-фосфата с участием УДФ-глюкозы в глюкозо-1-фосфат и УДФ-галактозу. Третий фермент (эпимераза) превращает УДФ-галактозу в УДФ-глюкозу.

Классическое течение заболевания чаще всего обусловлено дефектом второго фермента (галактозо-1-фосфат-уридилтрансфераза). Нарушение процесса приводит к накоплению галактозы, галактозо-1-фосфата, которые являются конкурентными ингибиторами фосфоглюкомутазы. Нарушается распад гликогена, что вызывает гипогликемию. Галактозо-1-фосфат оказывает токсическое действие на клетки печени, размеры которой увеличиваются (гепатомегалия). Накопление галактозы сопровождается ее восстановлением в спирт галактиол. В хрусталике глаза он вызывает гидратацию и развитие катаракты — помутнение хрусталика. У ребенка наблюдается непереносимость молока, затруднения при кормлении, рвота, судороги, потеря веса, умственная отсталость.

4. Болезни накопления гликогена (БНГ) — группа наследственных заболеваний, характеризующихся отложением в тканях либо аномально больших количеств гликогена, либо необычных его видов. В зависимости от дефекта ферментов выделяют 4 группы нарушений (табл. 17).

Таблица 17

Гликогенозы

Дефект ферментов	Пораженные органы	Типы
1. Фосфоролиза гликогена	Печень, мышцы	БНГ _{V, VI, IX}
2. Гидролиза гликогена	Генерализованная форма (многие органы)	БНГ _{II, III}
3. Гликогенолиза	Скелетные мышцы, сердечная мышца, печень, почки	БНГ _{I, VII}
4. Синтеза гликогена	Скелетные мышцы, печень	БНГ _{0, VI}

Одна из форм БНГ — БНГ_I (болезнь Гирке, гепаторенальный гликогеноз) (рис. 137).

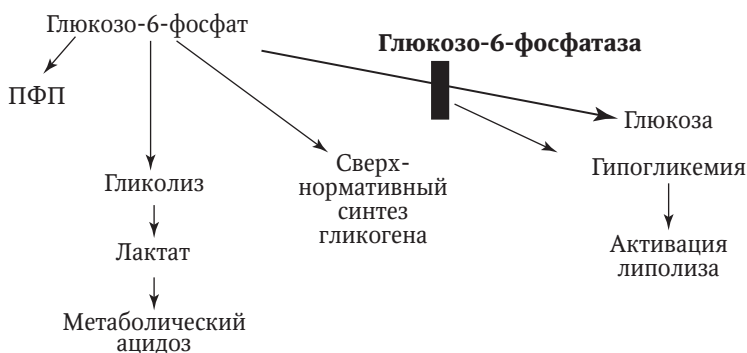


Рис. 137. Нарушения обмена углеводов при болезни Гирке (БНГ_I)

В печени и почках у больных болезнью Гирке отсутствует фермент глюкозо-6-фосфатаза. Накопление глюкозо-6-фосфата вызывает компенсаторное усиление гликолиза, реакций пентозо-фосфатного пути, синтеза гликогена. В печени накапливается гликоген нормальной структуры.

Основные симптомы заболевания: гепатомегалия, увеличение размеров почек, хроническая гипогликемия (судороги, рвота, падение АД), повторные носовые кровотечения (нарушения функции тромбоцитов).

Методы исследования углеводного обмена

Исследование состояния углеводного обмена проводят по следующим показателям: концентрация глюкозы, фруктозы в крови и в моче, содержание лактата, пирувата, гликированных белков, сиаловых кислот в крови (табл. 18), тест на толерантность к глюкозе (сахарные кривые, рис. 138).

Диагностическим критерием СД является повышение концентрации глюкозы в капиллярной крови выше 6,7 ммоль/л (120 мг/100 мл). Повышение уровня глюкозы в крови выше 10 ммоль/л приводит к глюкозурии, которая вместе с гипергликемией служит объективным критерием заболевания.

В сомнительных случаях, когда отсутствуют клинические симптомы диабета, проводят пероральный тест на толерантность к глюкозе (ПТТГ) с однократным приемом глюкозы. Комитет экспертов ВОЗ рекомендует применять нагрузку глюкозой в количестве 75 г (у детей — 1,75 г/кг массы тела, но не более 75 г) с последующим определением уровня глюкозы в капиллярной крови через каждые 30 мин в течение 2 ч.

У здоровых людей толерантность к глюкозе характеризуется следующими параметрами:

- 1) концентрация глюкозы натошак ниже 6,1 ммоль/л для капиллярной крови;
- 2) содержание глюкозы через 30 мин после нагрузки максимально, но не должно превышать уровня 7,8–10 ммоль/л;
- 3) концентрация глюкозы через 2 ч возвращается к исходным величинам.

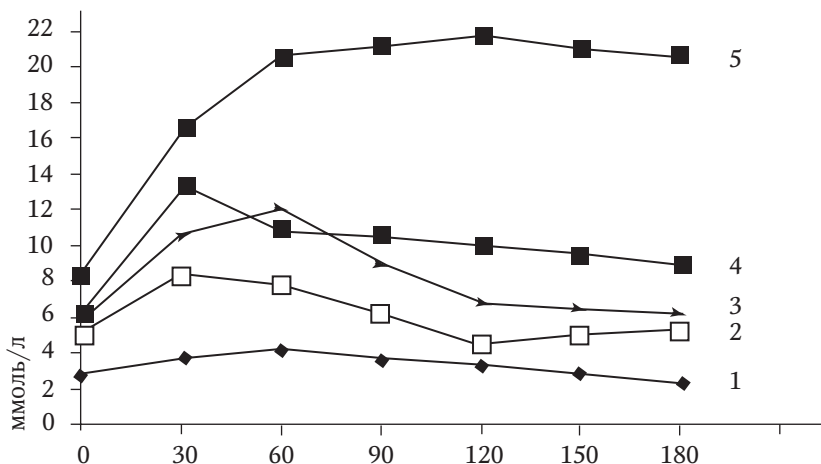


Рис. 138. Сахарные (гликемические) кривые:
Типы кривых концентрации глюкозы в крови при ПТТГ
Изменение концентрации глюкозы при гиперинсулинизме (1),
у здоровых лиц (2), при тиреотоксикозе (3), легкой (4)
и тяжелой (5) форме сахарного диабета

При СД уровень глюкозы в крови натошак может быть выше порога почечного выведения, а после нагрузки глюкозой он всегда выше. К концу исследования сахар в крови остается высоким.

Для оценки толерантности пользуются коэффициентом Бодуена, который равен отношению максимальной концентрации глюкозы (В) к концентрации на-

тошак (А) в процентах. Здоровый человек толерантен к глюкозе и коэффициент равен 50 %, у больного СД толерантность снижена и коэффициент более 80 %.

Определение инсулина и С-пептида в сыворотке крови при проведении пробы на толерантность к глюкозе дает дополнительную информацию о состоянии инсулярного аппарата, что может иметь прогностическое значение.

Таблица 18

Показатели углеводного обмена

№ п/п	Название показателя	Норма	Диагностическое значение
1	Глюкоза	Сыворотка: 3,5–5,9 ммоль/л Плазма: 3,8–6,1 ммоль/л	<i>Гипергликемия:</i> физиологическая (алиментарная, стресс, сильные эмоции), СД, панкреатит, гиперсекреция контринсулярных гормонов (адреналина, тироксина, СТГ и др.). <i>Гипогликемия:</i> инсулинома, гипосекреция контринсулярных гормонов, передозировка инсулином, энзимопатии (болезнь Гирке, галактоземия, нарушение толерантности к глюкозе), голодание, прием амфетамина
2	Лактат (молочная кислота)	Сыворотка: 0,66–2,5 ммоль/л	Концентрацию лактата в крови определяют для оценки уровня тканевой гипоксии. Повышение молочной кислоты в крови приводит к развитию ацидоза
3	Пировиноградная кислота	Венозная кровь натощак: 41–67 мкмоль / л	ПВК увеличивается при гипоксических состояниях, злокачественных новообразованиях, остром гепатите, циррозе печени, токсикозах, СД I типа, судорогах (эпилепсии), дефиците витамина В ₁ , отравлении ртутью, мышьяком, сурьмой
4	Гликированный гемоглобин, HbA _{1c}	Гемолизат: 4,0–6,5 %	Измерение HbA _{1c} является показателем среднесуточной концентрации глюкозы в крови за 3 предшествующих месяца. Определение HbA _{1c} используют для контроля за лечением больных СД
5	Сиаловые кислоты	Сыворотка: 2,0–2,33 ммоль/л	Уровень сиаловых кислот в сыворотке крови повышается при различных воспалительных процессах (эндокардите, остеомиелите), туберкулезе, лейкемии, нефрозе, опухоли головного мозга, инфаркте миокарда, поражении паренхимы печени, коллагенозах, деструкции соединительной ткани. Снижение уровня сиаловых кислот наблюдается при пернициозной анемии, гемохроматозе, болезни Вильсона, дегенеративных процессах ЦНС

Окончание табл. 17

№ п/п	Название показателя	Норма	Диагностическое значение
6	Фруктоза	Сыворотка: 0,055— 0,333 ммоль/л Моча: менее 0,333 ммоль/сут	Повышение уровня фруктозы в крови наблюдается при СД, атеросклерозе, болезнях печени, энзимопатиях (дефиците фруктокиназы, фруктозо-1-фосфатальдолазы, фруктозо-1,6-дифосфатальдолазы). Снижение уровня фруктозы в крови — при гликогенозе I типа. Фруктозурия наблюдается при заболеваниях печени (рак, цирроз, желчекаменная болезнь), при болезни Аддисона, нервных и психических заболеваниях

Раздел 10

ЛИПИДЫ

Представители липидов, их строение, классификация

Липиды — органические соединения, обладающие гидрофобными свойствами. Как правило, представляют собой сложные эфиры, образованные высшими карбоновыми кислотами и спиртами (глицерином, холестерином, сфингозином).

Классификация липидов по составу:

1. **Простые липиды** состоят только из спирта и жирных кислот (воска, триацилглицерины).

2. **Сложные липиды** включают кроме спирта и жирных кислот вещества иного строения: фосфорную кислоту, углеводные компоненты, аминокспирты и др.

3. **Стероиды** — соединения, которые образуются с участием холестерина и его производных. К ним относятся холестерин, желчные кислоты, витамин D, сердечные гликозиды, стероидные гормоны.

Воска относятся к простым липидам, представляют собой сложные эфиры высших жирных кислот и высших одно- и двухатомных спиртов с числом углеродных атомов от 10 до 22. Воска могут входить в состав жира, покрывающего кожу, шерсть, перья. Например, пчелиный воск, ланолин, спермацет.

Жирные кислоты (ЖК) — высшие карбоновые кислоты (преимущественно с четным числом углеродных атомов в цепи и числом углеродных атомов более 10).

Насыщенные ЖК не имеют двойных связей. Наиболее часто встречаются пальмитиновая $C_{15}H_{31}COOH$ (C_{16}) и стеариновая $C_{17}H_{35}COOH$ (C_{18}) кислоты.

Ненасыщенные ЖК имеют в составе двойные связи только в цис-конфигурации.

Мононенасыщенные ЖК — высшие карбоновые кислоты с одной двойной связью (пальмитолеиновая ($C_{16}: 1, \Delta 9$) и олеиновая ($C_{18}: 1, \Delta 9$))

Полиненасыщенные ЖК (объединены под названием «витамин F») содержат 2 и более двойных связи, разделенные метиленовой группой. К ним относятся:

- линолевая кислота $C_{17}H_{31}COOH$ ($C_{18}: 2, \Delta 9, 12$);
- линоленовая кислота $C_{17}H_{29}COOH$ ($C_{18}: 3, \Delta 9, 12, 15$);
- арахидоновая кислота $C_{19}H_{31}COOH$ ($C_{20}: 4, \Delta 5, 8, 11, 14$).

Омега (ω) ЖК содержат двойные связи близко к углероду метильной группы, который обозначается как ω -углеродный атом. Омега ЖК в большом количестве содержатся в жирах рыб холодных морей, линолевая кислота содержится и в растительных маслах. Пример ω -3 ЖК — линоленовая кислота (положение двойной связи от метильной группы при третьем атоме C); пример ω -6 ЖК — линолевая и арахидоновая кислоты.

Триацилглицерины (ТАГ) — сложные эфиры, образованные трехатомным спиртом глицерином (глицеролом) и жирными кислотами (рис. 139).

В среднем в организме человека их доля составляет около 20 % от массы тела взрослого. В простых ТАГ все остатки ЖК одинаковы, в смешанных ТАГ отличаются остатки двух или трех ЖК.

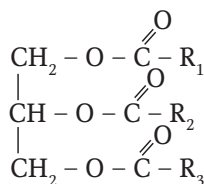


Рис. 139. Строение триацилглицеринов

Роль триацилглицеринов:

- 1) энергетическая (при окислении 1 г липидов образуется 38,9 кДж);
- 2) теплоизолирующая;
- 3) амортизирующая (механическая защита).

Фосфолипиды (ФЛ) содержат в своем составе помимо спирта (глицерола или сфингозина) и ЖК остаток фосфорной кислоты. К ним относятся фосфоглицерины и сфингомиелины.

Фосфоглицерины (глицерофосфолипиды) — это производные фосфатидной кислоты или сложные липиды, построенные из глицерина, двух остатков ЖК, фосфорной кислоты и азотсодержащего соединения или инозитола.

Глицерофосфолипиды при втором углеродном атоме обязательно содержат ненасыщенную ЖК (рис. 140).

Основное назначение глицерофосфолипидов: входят в состав клеточных мембран:

- 1) фосфатидилсерин;
- 2) фосфатидилэтаноламин (кефалины);
- 3) фосфатидилхолин (лецитины).

Плазмалогены — ФЛ, у которых к первому атому углерода глицерина присоединен высший спирт. Участвуют в построении мембран. Их высокое содержание определяется в мозге и мышечной ткани.

Сфинголипиды — производные спирта сфингозина и ЖК, присоединение ЖК происходит по NH_2 -группе сфингозина.

К **стеринам** относится холестерин (—ол) — одноатомный циклический

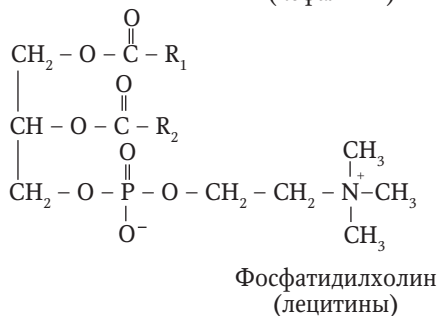
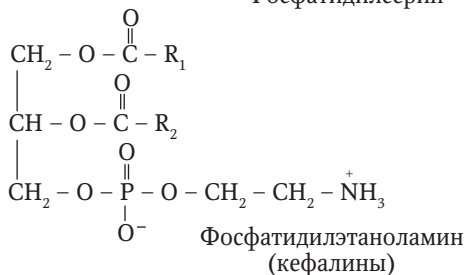
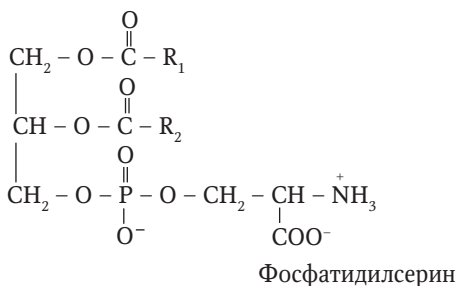


Рис. 140. Строение глицерофосфолипидов

спирт на основе циклопентанпергидрофенантрена, не растворим в воде. Входит в состав мембран. Является предшественником стероидных гормонов, желчных кислот, витамина D.

Эйкозаноиды — активные биомолекулы, являющиеся производными арахидоновой кислоты. К ним относятся простагландины, простациклины, тромбоксаны и лейкотриены.

Переваривание липидов в желудочно-кишечном тракте

В ротовой полости и желудке взрослого человека расщепления липидов не происходит. В основном экзогенные липиды перевариваются в кишечнике.

У детей грудного возраста слизистая оболочка корня языка и глотки при кормлении секретирует лингвальную липазу, которая вместе с желудочной липазой при $\text{pH} = 5,0$ может расщеплять эмульгированные липиды молока.

Выделяют следующие фазы переваривания и усвоения пищевых липидов:

- 1) эмульгирование;
- 2) липолитическая;
- 3) мицеллярная и всасывание;
- 4) мукозная (ресинтез);
- 5) транспортная.

1. Эмульгирование — образование из больших липидных капель мелкодисперсной эмульсии в тонком кишечнике.

Эмульгированию способствуют соли желчных кислот, CO_2 (образующийся при разложении бикарбонатов под действием HCl , поступающей с пищевым комком из желудка), получающиеся по мере расщепления липидов мыла (соли ЖК и натрия).

Желчные кислоты — это производные холановой кислоты.

В печени синтезируются первичные желчные кислоты — холевая и хенодезоксихолевая. В кишечнике под действием микрофлоры образуются вторичные желчные кислоты — дезоксихолевая и литохолевая. Желчные кислоты образуют конъюгаты с глицином и таурином и их натриевые соли (рис. 141).

Роль желчных кислот:

- эмульгируют жиры;
- активируют липазу;
- способствуют всасыванию в кишечнике продуктов гидролиза жиров;
- повышают сократительную функцию желчного пузыря;
- стимулируют перистальтику кишечника;
- оказывают бактерицидное и бактериостатическое действие;
- нормализуют состав микрофлоры кишечника.

Механизм образования эмульсий под действием эмульгаторов заключается в снижении поверхностного натяжения и стабилизации эмульсии. Гидрофильным участком молекула желчной кислоты растворяется в воде, гидрофобным — в жире. Благодаря этому создается большая площадь контакта жира с водной фазой, в которой находится фермент.

2. Липолитическая фаза — расщепление ТАГ под действием панкреатической липазы в полости тонкого кишечника. Фермент отщепляет ЖК у 1-го и 3-го

углеродных атомов с образованием диацилглицерина (ДАГ) и моноацилглицерина (МАГ) (рис. 142).

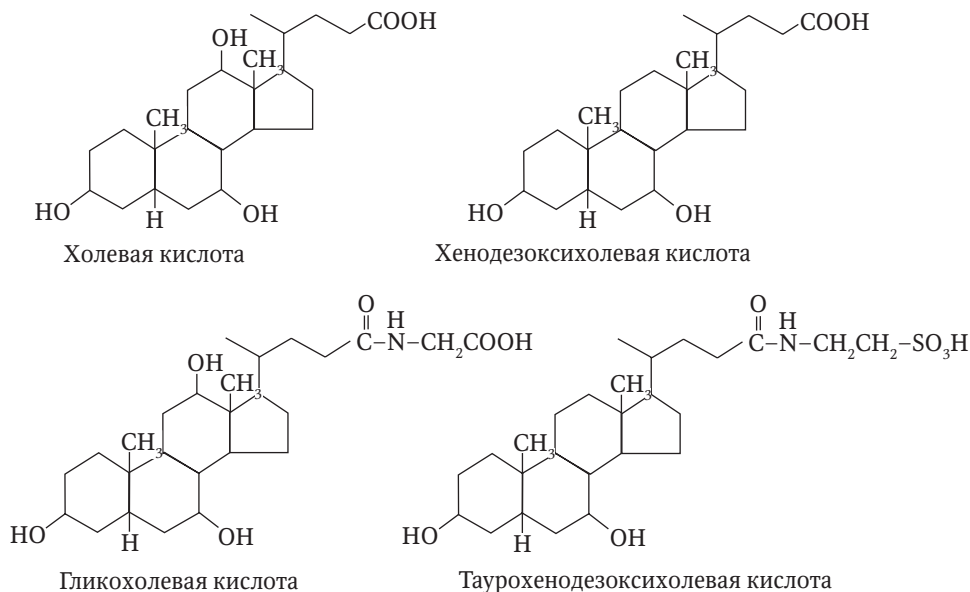


Рис. 141. Представители желчных кислот

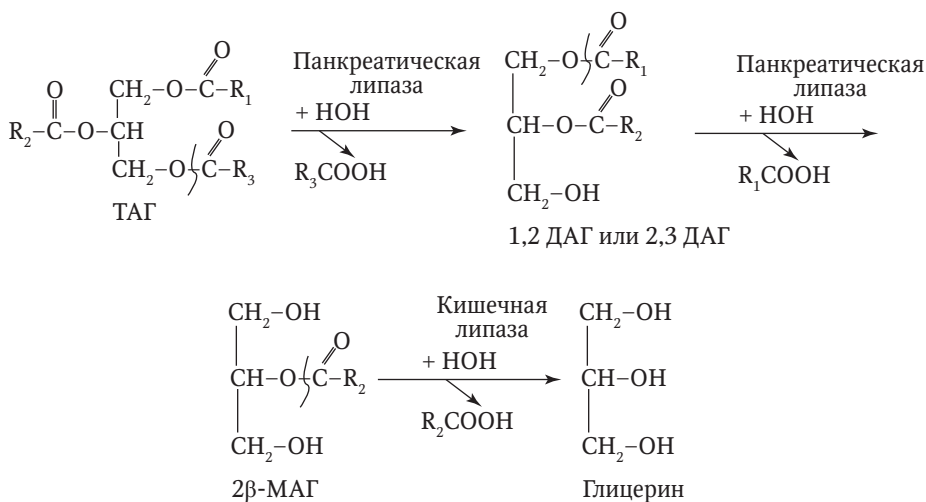


Рис. 142. Переваривание триацилглицеринов

Кишечная липаза способна отщеплять ЖК при 2-м углеродном атоме, но ее мало и она малоактивна, поэтому основными продуктами липолитической фазы являются жирные кислоты и β -МАГ.

Переваривание фосфолипидов происходит в тонком кишечнике. С пищей поступает 1–2 г/сут преимущественно фосфатидилхолина (ФХ), а 10–12 г/сут ФХ доставляется с поступившей желчью.

В тонком кишечнике на ФХ действует панкреатическая фосфолипаза A_2 , отщепляющая ЖК из β -положения. В результате образуются лизофосфолипиды, которые сами являются хорошими поверхностно-активными веществами и способствуют эмульгированию. Панкреатическая лизофосфолипаза отщепляет от лизофосфолипидов ЖК из α -положения (рис. 143). Образующиеся глицерофосфолин и ЖК всасываются и поступают из кишечника в кровь.

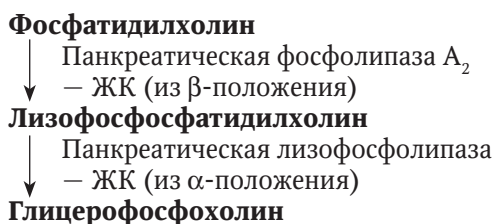


Рис. 143. Переваривание глицерофосфолипидов

Часть фосфолипидов не расщепляется фосфолипазами, а с желчными кислотами участвует в образовании мицелл и вместе с ними возвращается в печень.

Эфиры холестерина гидролизуются на ХС и ЖК под действием холестеролэстеразы, которая присутствует в панкреатическом и кишечном соках.

3. Мицеллярная фаза — заключается в доставке продуктов расщепления жиров к всасывающей поверхности эпителия тонкого кишечника. Мицеллы по размерам в сотни раз мельче эмульсий и содержат в центре гидрофобное ядро из ЖК, МАГ, ХС; снаружи — гидрофильную оболочку из ФЛ и желчных кислот.

Всасывание мицелл в энтероциты происходит в верхних отделах тонкого кишечника. Жирные кислоты с длиной цепи менее 10 атомов углерода и глицерол всасываются вне мицелл и поступают в воротную вену.

Мицеллы распадаются на поверхности мембраны энтероцитов, их липидные компоненты проникают внутрь клетки, где могут подвергаться преобразованиям.

4. Мукозная фаза — это процессы ресинтеза ТАГ и ФЛ в клетках эпителия кишечника. Поскольку синтез происходит из компонентов деградации липидов пищи, то вновь образованные ТАГ называются экзогенными, а процесс носит название β -моноголициридного пути синтеза ТАГ (рис. 144).

Все реакции катализирует ферментный комплекс триглицеридсинтетаза (см. рис. 144), включающий ацил-КоА-синтетазу (1), моноголициридацилтрансферазу (2) и диголициридацилтрансферазу (3).

5. Транспортная фаза. Образовавшиеся в энтероцитах тонкого кишечника экзогенные ТАГ, ФЛ и всосавшийся ХС окружаются небольшим количеством белка, образуя прехиломикроны, которые сначала попадают в лимфатическую систему, превращаясь в хиломикроны, а затем поступают в кровь. При участии липопротеинлипазы (просветляющий фактор плазмы крови) ТАГ хиломикронов

подвергается гидролизу. Хиломикроны уменьшаются в размерах и превращаются в остаточные хиломикроны, которые поглощаются в основном печенью.

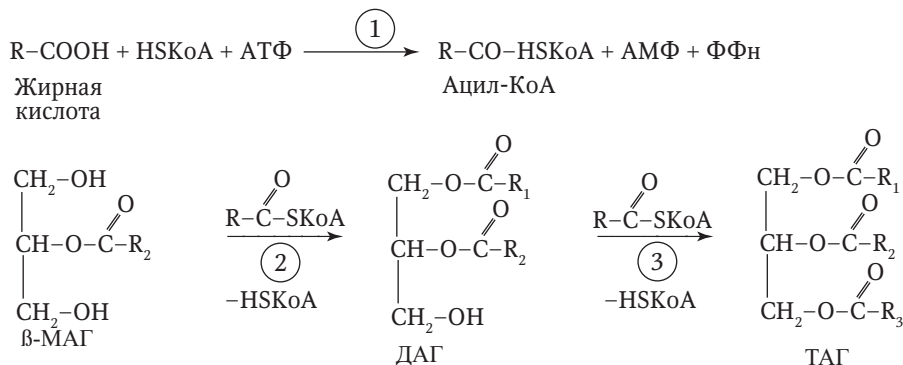


Рис. 144. Синтез экзогенных триацилглицеринов

Метаболизм липидов в тканях

Синтез жирных кислот

В организм с пищей поступают различные ЖК, в том числе и незаменимые. Значительная часть заменимых ЖК синтезируется в печени, в меньшей степени — в жировой ткани и лактирующей молочной железе.

Единицей синтеза ЖК является малонил-КоА. Синтез происходит в цитозоле под действием фермента ацетил-КоА-карбоксилазы (рис. 145 (1)). Активность данного фермента определяет скорость синтеза ЖК. Дальнейшие реакции процесса происходят при участии комплекса ацилпереносящего белка (АПБ) и синтазы ЖК.

Седьмая реакция протекает аналогично 3-й, то есть остаток бутирила подвергается тем же превращениям и удлиняется на 2 углеродных атома, происходящих из малонил-КоА. Цикл повторяется до образования пальмитоил-АПБ, который расщепляется тиоэстеразой до пальмитиновой кислоты и HSAПБ:



Удлинение цепи ЖК может происходить в эндоплазматической цепи или митохондриях с использованием малонил-КоА и НАДФН.

Включение двойных связей называется десатурацией и осуществляется монооксигеназами. Они не могут образовывать двойные связи далее 9–10 углеродных атомов. Поэтому полиненасыщенные ЖК должны поступать с пищей.

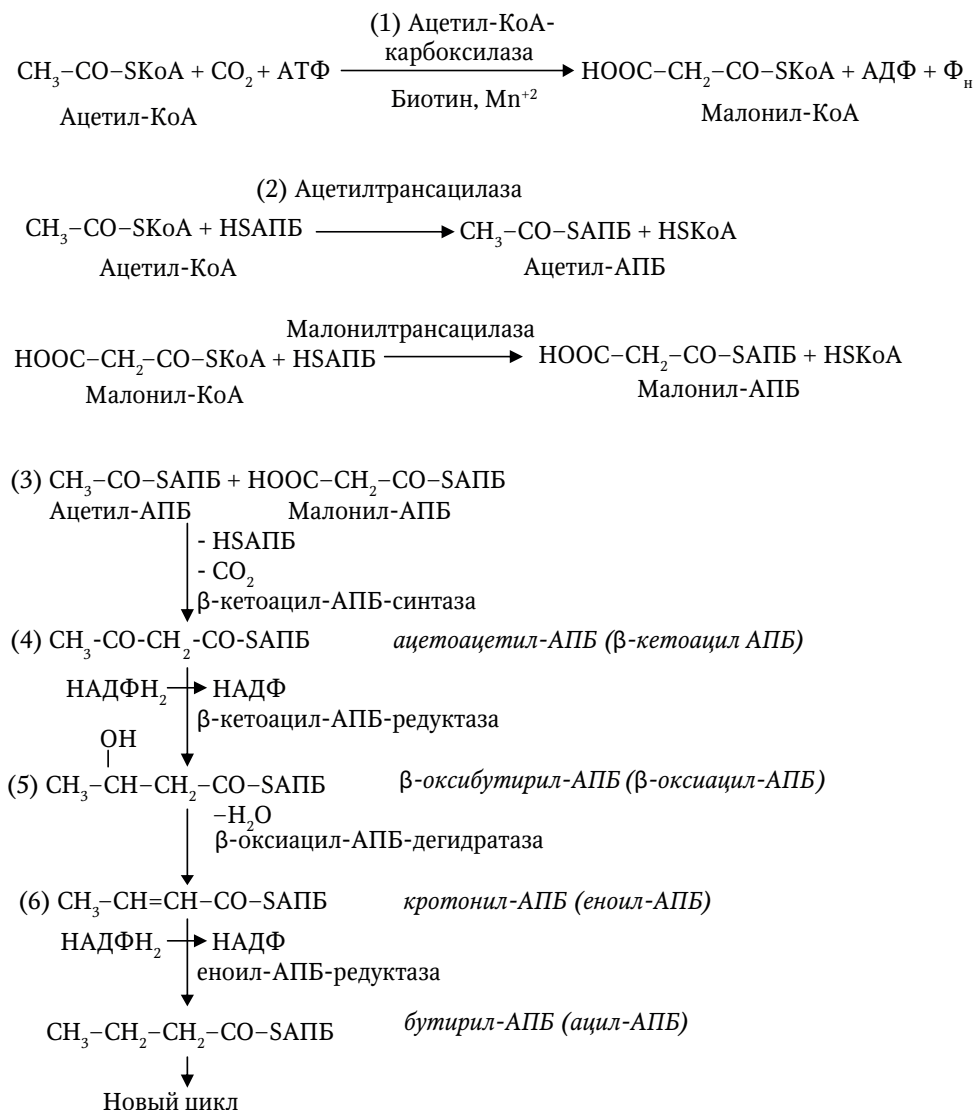


Рис. 145. Схема синтеза жирных кислот

Синтез триацилглицеринов и глицерофосфолипидов

Существует 2 способа синтеза ТАГ: α-глицерофосфатный (рис. 146) и β-моноглицеридный (см. рис. 144).

Помимо β-моноглицеридного пути синтеза экзогенных ТАГ, который происходит в мукозную фазу, в печени, мышцах и адипоцитах может проходить α-глицерофосфатный. Причем только в печени этот процесс происходит при фосфорилировании глицерола глицеролкиназой с участием АТФ. В других тканях (например, жировой, мышцах) данная реакция отсутствует, поэтому в них глицерол-3-фосфат (β-глицерофосфат) образуется из дигидроксиацетонфосфата, метаболита гликолиза.

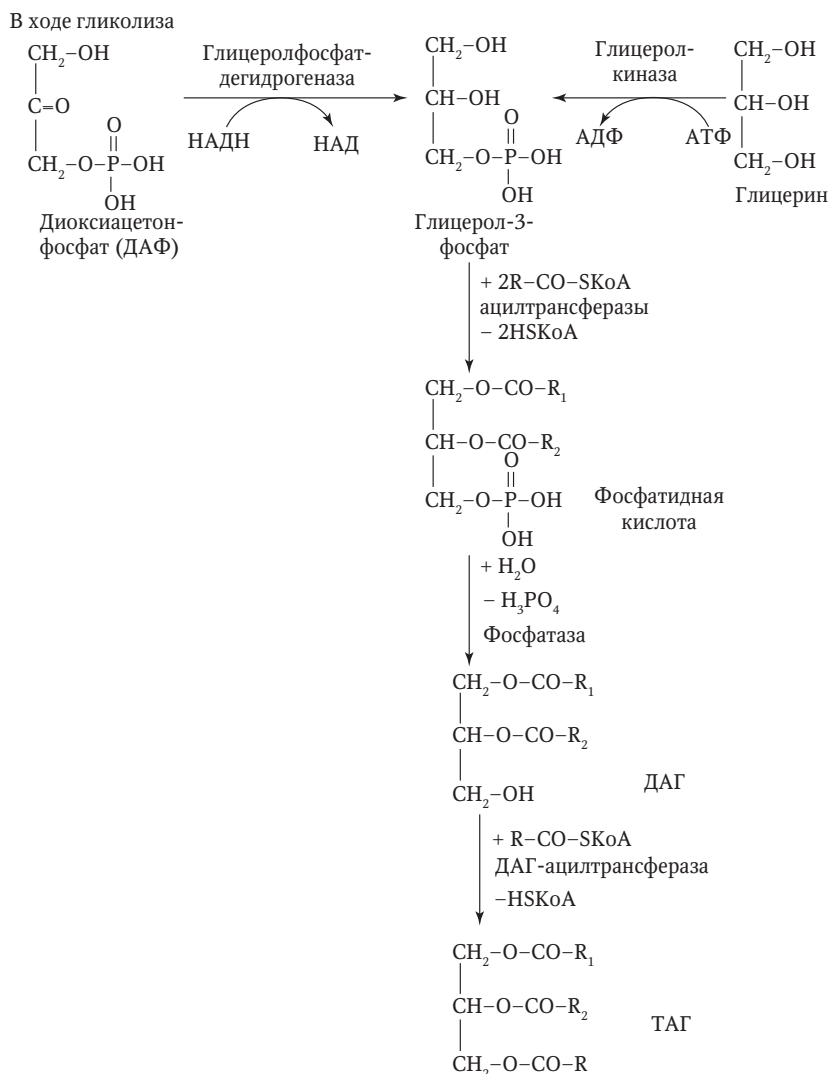


Рис.146. α-Глицерофосфатный путь синтеза триацилглицеринов

Синтез фосфолипидов



Рис. 147. Схема синтеза фосфолипидов

Биосинтез фосфолипидов (рис. 147) имеет существенные особенности, которые заключаются в предварительной активации компонентов ФЛ — этаноламина, холина, серина. Данная активация происходит с использованием АТФ с образованием фосфорилированных производных, таких как этаноламинфосфат, холинфосфат с последующим присоединением ЦМФ от ЦТФ. В следующей реакции активированный аминокислот переносится на ДАГ. Следует отметить, что образование фосфатидилинозитола идет несколько иначе (с участием фосфатидной кислоты) и в данном пособии не рассматривается.

Между фосфатидилэтанолмином и серином может происходить обмен с образованием фосфатидилсерина и этаноламина. Фосфатидилэтанолмин может метилироваться с участием S-аденозилметионина и превращаться в фосфатидилхолин.

Диацилглицерины используются как в синтезе ТАГ, так и в образовании ФЛ.

Все вещества, способствующие синтезу ФЛ и препятствующие использованию ДАГ для синтеза ТАГ, называются **липотропными**.

Липотропные вещества препятствуют жировой инфильтрации печени, сдвигая обмен липидов в сторону синтеза ФЛ. К данным веществам относят холин, лецитин, метионин, бетаин; по некоторым источникам к ним относятся также этаноламин, серин, полиненасыщенные ЖК, инозитол.

При недостаточном поступлении липотропных веществ с пищей идет усиленный синтез ТАГ и накопление жира в печени, что приводит к жировому перерождению печени.

Мобилизация триацилглицеринов из жировой ткани и других органов

Триацилглицерины депонируются в жировой ткани до момента их использования.

Катаболизм жира идет в 3 этапа:

1. Гидролиз ТАГ до глицерина и жирных кислот (липолиз).
2. Превращение жирных кислот в ацетил-КоА (β -окисление).
3. Общий путь — ЦТК.

Мобилизация жира — совокупность реакций гидролиза жира до глицерина и ЖК. Это ферментативный процесс, который осуществляют ферменты гормоночувствительная ТАГ-липаза (липаза жировой ткани), диглицеридлипаза (ДГ-липаза) и моноглицеридлипаза (МГ-липаза).

Ключевым ферментом липолиза является липаза жировой ткани (рис. 148). Ее активность регулируется гормонами, поэтому часто ее называют «гормончувствительная ТАГ-липаза». Данный фермент существует в двух формах: фосфорилированной (активной) и дефосфорилированной (неактивной). Фосфорилирование липазы происходит под действием протеинкиназы А — цАМФ-зависимого фермента.

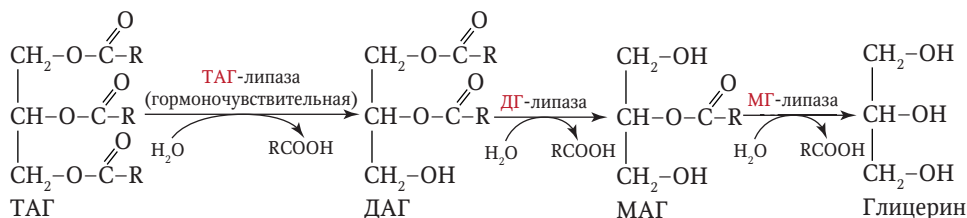


Рис. 148. Липолиз ТАГ в тканях

Гормоны, увеличивающие концентрацию цАМФ, усиливают липолиз. Инсулин снижает активность ТАГ-липазы благодаря активации фермента дефосфорилирования протеинфосфатазы, а также посредством снижения уровня цАМФ (активирует фосфодиэстеразу).

Все гормоны, влияющие на мобилизацию жира, можно разделить на 2 группы:

1) гормоны прямого действия (адреналин, глюкагон, соматотропный гормон, инсулин);

2) гормоны косвенного действия (глюкокортикостероиды, половые гормоны).

Полученные ЖК поступают в кровь, транспортируются с помощью альбуминов в различные ткани, где подвергаются β-окислению в митохондриях.

Расщепление глицерофосфолипидов в тканях (рис. 149) осуществляют специфические фосфолипазы: фосфолипаза A_1 отщепляет остаток ЖК в положении 1, A_2 — в положении 2, фосфолипаза C отщепляет остаток фосфорной кислоты, фосфолипаза D — азотсодержащие соединения. Смесь фосфолипаз A_1 и A_2 часто обозначают как фосфолипаза B.

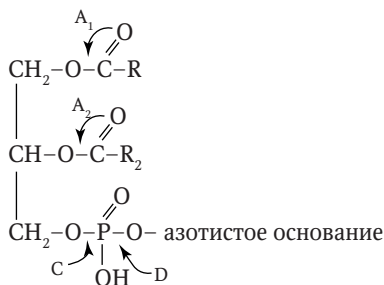
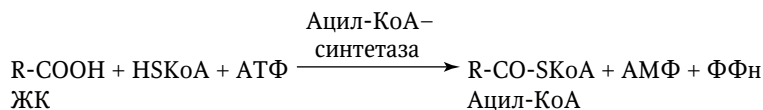


Рис. 149. Распад глицерофосфолипидов в тканях

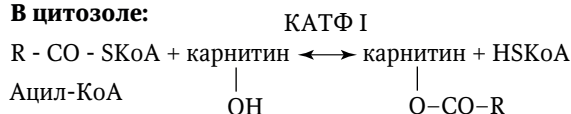
β-Окисление жирных кислот

β-Окисление ЖК — это специфический путь катаболизма ЖК, при котором от карбоксильного конца кислоты последовательно отделяется по 2 углеродных атома в виде ацетил-КоА. Данный процесс является одним из основных источников энергии для синтеза АТФ в аэробных условиях (в клетках скелетных мышц, сердечной мышцы, почек и т. д.).

β-Окисление ЖК требует предварительной их активации в цитозоле при участии ацил-КоА-синтетазы (рис. 150).



В цитозоле:



В митохондриях:

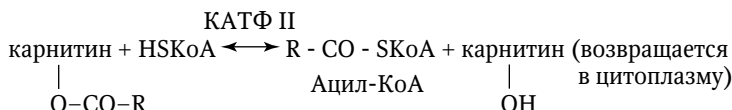


Рис. 150. Образование ацил-КоА и перенос его из цитозоля в матрикс митохондрий

Перенос ацил-КоА из цитозоля в матрикс митохондрий происходит с участием карнитина и фермента карнитинацилтрансферазы I и II типа (КАТФ I и II). Высвобождающийся в митохондриях карнитин возвращается в цитоплазму.

Все последующие реакции происходят в матриксе митохондрий (рис. 151).

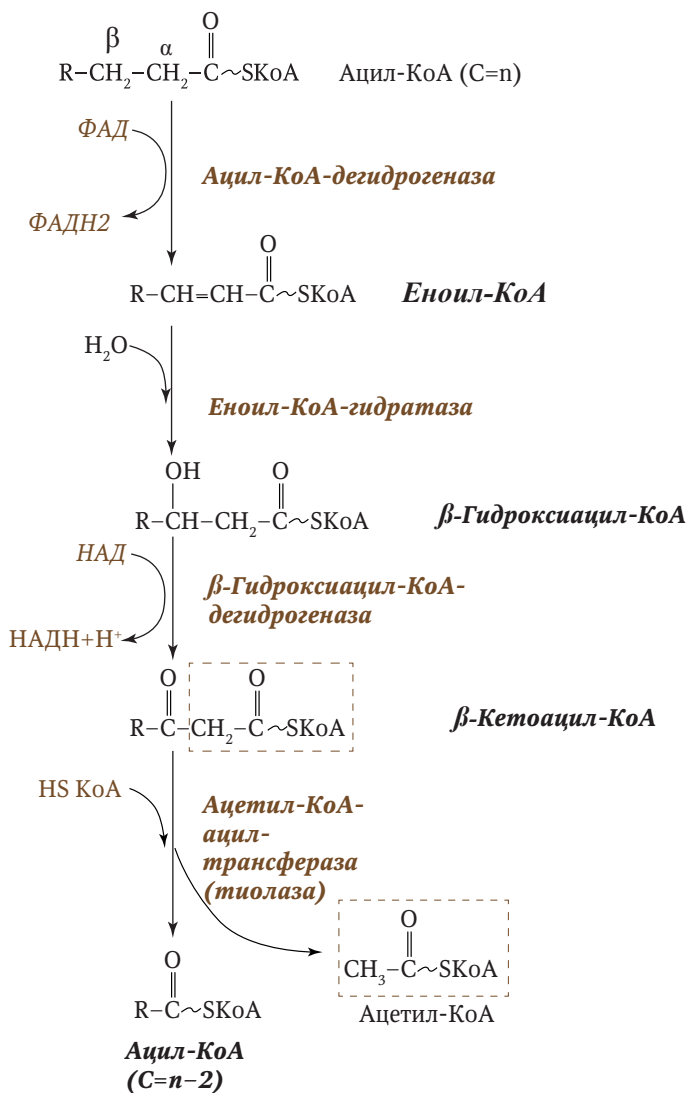


Рис. 151. β -Окисление жирных кислот

В результате цикла β -окисления ЖК образуется укороченный на 2 углеродных атома ацил-КоА и ацетил-КоА, который подвергается дальнейшему превращению в ЦТК.

Получившийся ацил-КоА проходит многократно весь путь β -окисления вплоть до образования бутирил-КоА (4 углеродное соединение), который при распаде дает сразу 2 молекулы ацетил-КоА.

Подсчет выхода АТФ при β -окислении ЖК:

$$5 \times \left(\frac{n}{2} - 1 \right) + 12 \times \frac{n}{2} - 2 = \frac{n}{2} \times 17 - 7$$

где 5 — количество АТФ, образующееся в результате каждого цикла окисления:

$\frac{n}{2} - 1$ — количество циклов β -окисления ЖК;

$\frac{n}{2}$ — количество образующегося ацетил-КоА;

$12 \times \frac{n}{2}$ — количество АТФ, образующихся при распаде ацетил-КоА в цикле Кребса;

-2 — затраты энергии 2-х макроэргических связей для активации ЖК.

Образующийся ацетил-КоА может использоваться не только для получения энергии, но и для синтеза других веществ (рис. 152).

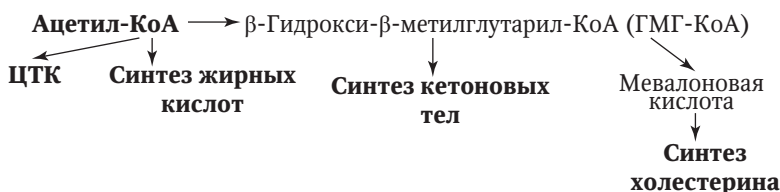


Рис. 152. Пути использования ацетил-КоА

Синтез холестерина

В печени синтезируется 80 % ХС, в стенках тонкого кишечника — 10 %, в коже — около 5 %; незначительное количество ХС может образовываться и в других клетках.

Биосинтез ХС происходит в эндоплазматическом ретикулуле клеток. Процесс включает 100 последовательных реакций с участием около 300 различных белков.

Можно выделить 3 этапа синтеза ХС:

1-й этап — синтез до мевалоновой кислоты (рис. 153).

2-й этап — от мевалоновой кислоты (C_6) до сквалена (C_{30}) (см. стр. 192).

3-й этап — превращение сквалена в ХС (рис. 154), которое сопровождается отщеплением 3-х CH_3 -групп и перемещением двойной связи.

Регуляторным ферментом синтеза ХС является ГМГ-КоА-редуктаза, которая ингибируется ХС и его производными, а также гормонами адреналином и глюкокортикоидом через аденилатциклазную систему. Инсулин оказывает противоположный эффект, активируя синтез ХС.

Свободный (неэтерифицированный) ХС находится в мембранах клеток и в фосфолипидном монослое липопротеинов крови. Эфиры ХС (холестериды)

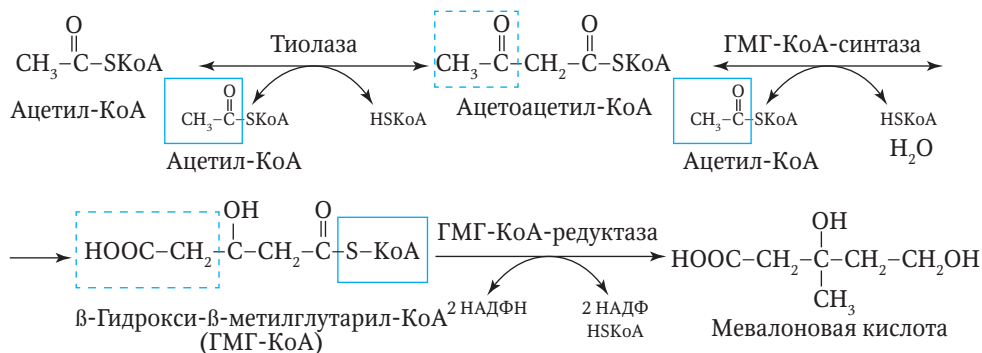
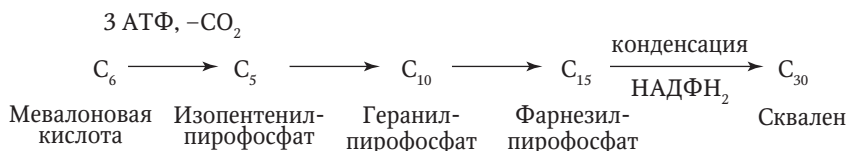


Рис. 153. Схема 1-го этапа синтеза холестерина

2-й этап синтеза холестерина:



3-й этап синтеза холестерина:

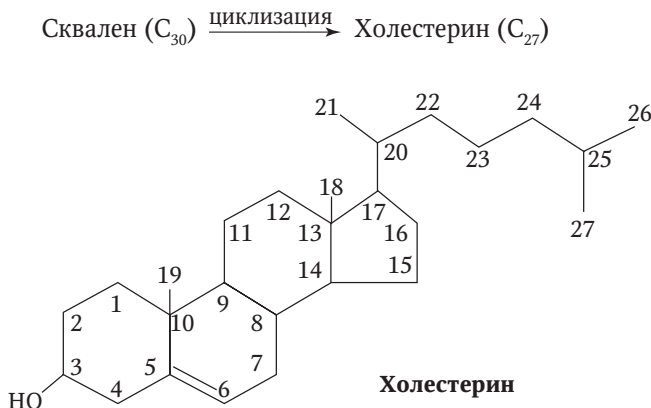


Рис. 154. Превращение сквалена в холестерин

локализуются в липидных каплях цитозоля клеток и в гидрофобном ядре липопротеинов.

Липопротеины высокой плотности транспортируют эфиры ХС из тканей в печень. В образовании эфиров ХС в ЛПВП важную роль играет фермент лецитин-холестерол-ацилтрансфераза (ЛХАТ), катализирующий реакцию:



Таким образом, ЛПВП освобождают организм от избытка ХС — в печени он

превращается в желчные кислоты и в дальнейшем выводится из организма. Поэтому ЛПВП проявляют антиатерогенное действие.

В организме часть ХС (около 110 г) — это медленно обменивающийся ХС головного и спинного мозга, нервов и соединительной ткани. К быстро обмениваемому ХС (около 30 г) относится ХС печени, паренхиматозных клеток, кишечной стенки, плазмы. Быстро обменивающийся ХС пополняется ежедневно за счет ХС пищи (0,4 г) и ХС, синтезированного в организме (0,8 г). В таком же количестве (1,2 г) ХС выводится из организма.

В организме человека ХС окисляется в желчные кислоты (0,5 г/сут) и используется на образование стероидных гормонов и витамина D (0,1 г/сут). Экскреция ХС осуществляется со слущивающимся эпителием, секретом сальных желез (0,1 г/сут) и с фекалиями (0,5 г/сут).

Содержание ХС в сыворотке крови новорожденных детей составляет 2,6 ммоль/л, у взрослых его концентрация колеблется в пределах 3,9—6,3 ммоль/л. Повышение концентрации ХС выше 6,3 ммоль/л является одним из факторов риска развития атеросклероза.

Избыточное накопление в крови ЛПНП (переносят ХС в ткани) и более длительная их циркуляция по сравнению с нормой сопровождается перекисным окислением липидов. Именно такие модифицированные липопротеиновые частицы захватываются макрофагами, которые перерождаются в пенистые клетки.

Пенистые клетки в результате цитотоксического действия ХС погибают, при этом накопленный ХС изливается во внутреннюю оболочку артерий, стимулируя деление гладкомышечных клеток артериальной стенки и миграцию фибробластов. В результате в стенке артерий разрастается соединительная ткань и образуются атеросклеротические бляшки. Поэтому ЛПНП проявляют наибольшую атерогенность, слабой атерогенностью обладают ЛПОНП. В противоположность им ЛПВП, удаляя избыток ХС из тканей, проявляют антиатерогенные свойства.

Кетоновые тела

К кетоновым (ацетоновым) телам (КТ) относятся ацетоацетат (ацетоуксусная кислота), 3-гидроксibuтират (β -гидроксимасляная кислота) и ацетон.

Синтез КТ осуществляется в митохондриях печени (рис. 155). В крови взрослого человека в норме концентрация КТ составляет 0,03—0,40 ммоль/л. При сахарном диабете, гипоксии, голодании их уровень может повышаться до 20—30 ммоль/л.

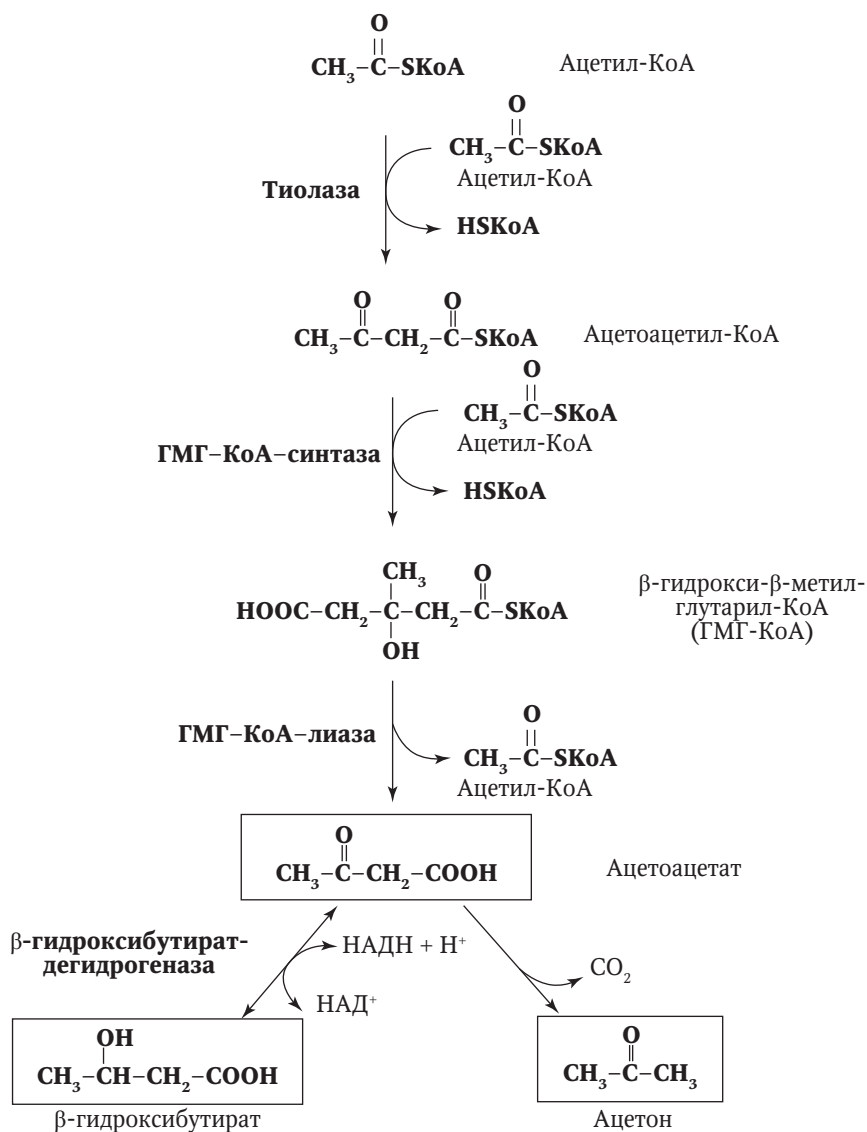


Рис. 155. Синтез кетоновых тел

Использование кетоновых тел в периферических тканях

Использование КТ (ацетоацетата и β -гидроксибутирата) в качестве источника энергии (рис. 156) происходит в различных органах, за исключением печени из-за отсутствия в ней фермента сукцинил-КоА-ацетоацетат-трансферазы. Ацетон энергетической роли не играет.

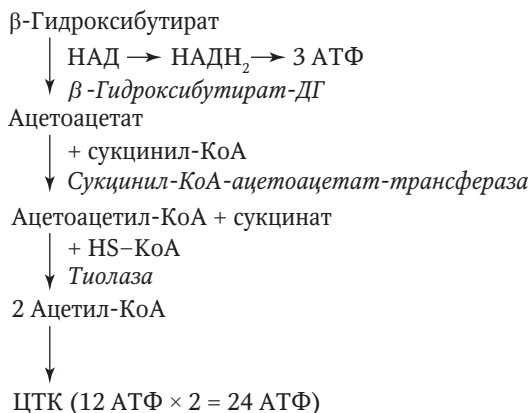


Рис. 156. Использование КТ в качестве источника энергии

Роль печени в липидном обмене

Печень является основным органом, поглощающим липидные компоненты остаточных хиломикронов. В ней происходит липолиз ТАГ и синтез эндогенных ТАГ, β -окисление ЖК, синтез заменимых ЖК, образование фосфолипидов, холестерина, желчных кислот, кетоновых тел, формирование ЛПОНП и отчасти ЛПВП, ЛПНП.

Регуляция липидного обмена

Регуляция обмена липидов может осуществляться как по срочному механизму путем ковалентной модификации ключевых ферментов в каждом из процессов синтеза и распада липидов, так и по медленному механизму, затрагивающему индукцию или репрессию ключевых ферментов. Общим является ретроингибирование, то есть ингибирование по типу отрицательной обратной связи, когда конечный продукт синтеза ингибирует ключевой фермент. Например, ГМГ-КоА-редуктаза ингибируется конечным продуктом синтеза — ХС, а также гормонами адреналином и глюкагоном через аденилатциклазную систему. Инсулин оказывает противоположный эффект, активируя синтез ХС. Синтез ЖК подавляется вновь синтезируемыми ЖК, влияющими на ключевой фермент ацетил-КоА-карбоксилазу.

Важная роль в регуляции обмена липидов принадлежит гормонам.

1. Адреналин. Мембраны адипоцитов содержат α - и β -адренорецепторы. Взаимодействие адреналина с этими рецепторами вызывает разнонаправленное изменение концентрации цАМФ.

α -Адренорецептор связан с ингибирующим G-белком (G_i), вызывающим понижение активности аденилатциклазы. Это приводит к уменьшению концентрации цАМФ и к торможению липолиза.

β -Адренорецептор связан со стимулирующим G-белком (G_s). В результате связывания адреналина с данным рецептором будет наблюдаться стимуляция липолиза через аденилатциклязную систему путем активации гормончувствительной ТАГ-липазы.

Соотношение α - и β -адренорецепторов зависит от индивидуальных особенностей организма. Однако в целом у человека преобладают β -адренорецепторы, поэтому суммарное действие адреналина приводит к активации липолиза.

2. **Соматотропный гормон** стимулирует липолиз через аденилатциклязную систему.

3. **Инсулин** повышает активность клеточной фосфодиэстеразы, что приводит к снижению концентрации цАМФ и угнетению липолиза. Кроме этого, инсулин активирует фосфатазу, отщепляющую от гормончувствительной ТАГ-липазы фосфат (пример ковалентной модификации), что также понижает липолиз. Таким образом, инсулин усиливает синтез жиров и замедляет их мобилизацию.

4. **Глюкокортикостероиды.** Рецепторы к этим гормонам присутствуют в адипоцитах и содержат в своем составе белки теплового шока (БТШ). После взаимодействия гормона с рецептором БТШ отделяются, а сам комплекс транспортируется в ядро клетки, где влияет на синтез белков адипоцита. Глюкокортикостероиды оказывают противоположный эффект в зависимости от физической нагрузки: при интенсивной мышечной работе они стимулируют липолиз, а в состоянии покоя ингибируют его.

5. **Половые гормоны**, действуя по цитозольному механизму, стимулируют распад жира.

6. **Лептин** — гормон, вырабатываемый в жировой ткани. Он действует на рецепторы гипоталамуса, блокируя синтез и высвобождение нейропептида Y, вызывающего чувство голода и активацию синтеза липидов. Основным эффектом действия лептина сводится к снижению аппетита и усилению липолиза.

Раздел 11

БИОЛОГИЧЕСКОЕ ОКИСЛЕНИЕ

Процесс биологического окисления — это совокупность реакций, протекающих в живых организмах, обеспечивающих их энергией и метаболитами. В ходе биологического окисления протекают реакции как катаболизма, так и анаболизма. Реакции катаболизма сопровождаются выделением энергии и относятся к экзергоническим. Реакции анаболизма требуют использования энергии и относятся к эндергоническим. Общая сеть ферментативных реакций составляет метаболизм клетки.

Выделяют 2 типа биологического окисления: митохондриальное окисление, которое называют энергетическим типом окисления, так как оно является основным поставщиком энергии, необходимой для жизнедеятельности; внемитохондриальное (микросомальное) окисление, которое не является поставщиком энергии, а используется в процессе синтеза биологически активных соединений и детоксикации ксенобиотиков.

Стадии катаболизма пищевых компонентов

Поступающие с пищей белки, жиры и углеводы являются основными поставщиками энергии для клеток и организма в целом. Вначале они подвергаются в ЖКТ гидролизу с образованием меньших по размеру молекул, то есть полимеры превращаются в мономеры — это **первая стадия** катаболизма (рис.157). Расщепление полимеров катализируют специфические ферменты: белков — протеолитические, углеводов — амилалитические, липидов — липолитические. На **второй стадии** катаболизма в результате специфических путей окисления мономеров образуются унифицированные продукты: пируват и ацетил-КоА. Далее пируват путем окислительного декарбоксилирования превращается в ацетил-КоА. На **третьей стадии** катаболизма, общей для всех классов соединений, происходит расщепление унифицированного продукта ацетил-КоА в ЦТК до CO_2 и H_2O .

Метаболиты третьей стадии катаболизма могут использоваться для синтеза новых веществ. Так, субстраты ЦТК превращаются в новые соединения — α -кетоглутарат используется на синтез глутамата, оксалоацетат — аспартата, сукцинил-КоА — на синтез гема.

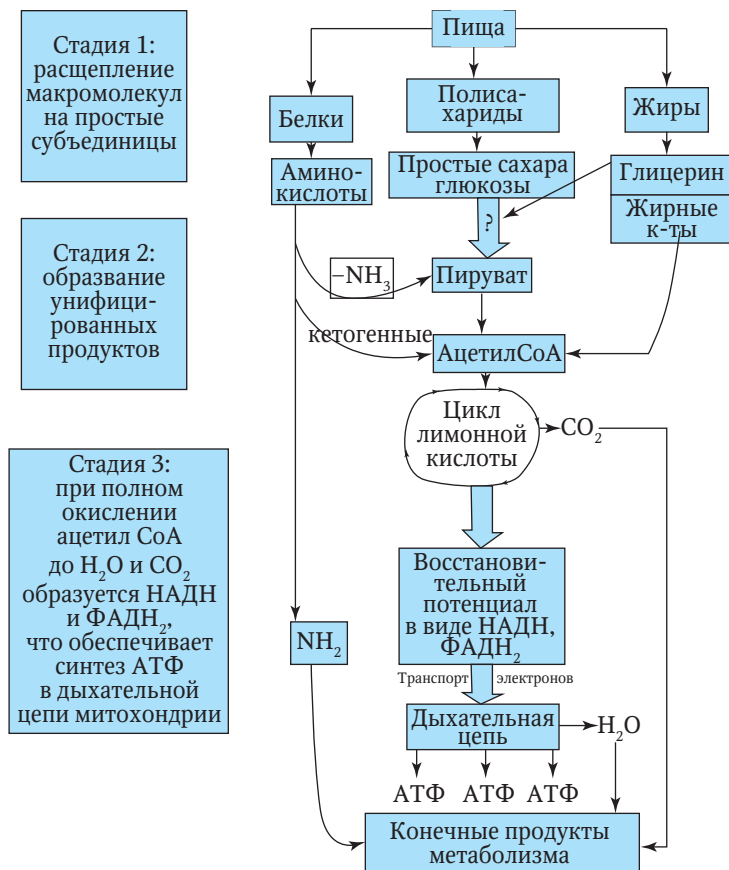


Рис. 157. Стадии катаболизма пищевых компонентов

Способы образования и основные источники АТФ

Макроэргические соединения (высокоэнергетические соединения) — группа веществ, гидролиз которых приводит к освобождению большого количества свободной энергии, используемой для биосинтеза и транспорта веществ, мышечного сокращения, пищеварения и других процессов жизнедеятельности организма.

К данным веществам относятся фосфоенолпируват, 1,3-бисфосфоглицерат, карбамоилфосфат, креатинфосфат, АТФ. Наиболее значимым из них является АТФ.

При гидролизе АТФ на АДФ и Фн или АМФ и ФФн высвобождается большое количество свободной энергии. АТФ — донор свободной энергии в биологических системах, который не используется в качестве запасного материала. Цикл АТФ–АДФ — это основной механизм обмена энергии. Некоторые реакции запускаются и другими нуклеозидтрифосфатами: ГТФ, УТФ, ЦТФ. Макроэргиче-

ская связь обозначается знаком тильда, что предложено немецким биохимиком Ф. А. Липманом.

В результате окислительно-восстановительных реакций ЦТК образуются восстановительные эквиваленты НАДН и ФАДН₂, водород которых транспортируется в дыхательную цепь митохондрий. При окислении водорода НАДН образуется молекула Н₂О и 3 АТФ, при окислении ФАДН₂ — молекула Н₂О и 2 АТФ.

Образование АТФ происходит путем фосфорилирования АДФ.

Синтез АТФ — энергозависимый процесс. В зависимости от источника энергии, используемого на реакцию фосфорилирования АДФ, различают 2 способа синтеза АТФ — субстратное и окислительное фосфорилирование.

При **субстратном фосфорилировании** используется макроэргическая связь субстрата, которая образуется при его окислении. В качестве примера можно привести реакцию субстратного фосфорилирования гликолиза, в которой на первой стадии образуется макроэргическая связь (рис. 158) и далее используется энергия 1,3-бисфосфоглицерата на синтез АТФ (рис. 159).

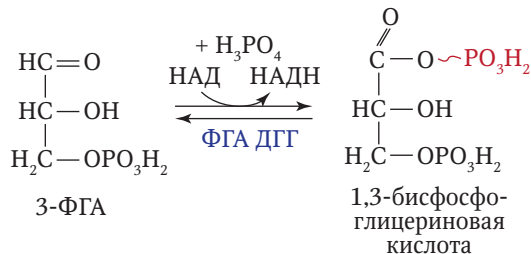


Рис. 158. Образование макроэргического субстрата (6-я реакция гликолиза)

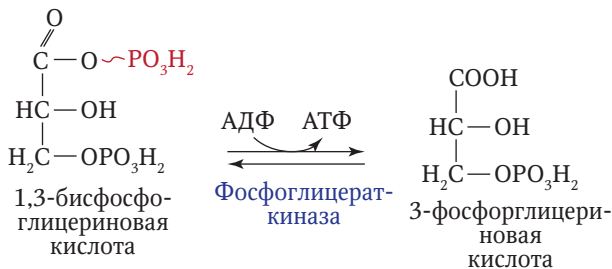


Рис. 159. Реакция субстратного фосфорилирования (7-я реакция гликолиза)

Реакции субстратного фосфорилирования могут протекать как в цитозоле, так и в матриксе митохондрий и не зависят от присутствия кислорода. На их долю приходится только 2 % поставляемой энергии.

Сопряжение окисления водорода с фосфорилированием АДФ и последующим образованием АТФ называют **окислительным фосфорилированием**. Путем окислительного фосфорилирования образуется 98 % АТФ.

В процессе окислительного фосфорилирования окисляемый субстрат участия не принимает, а активирование неорганического фосфата и АДФ сопряжено с переносом электронов и протонов водорода с кофакторов дегидрогеназ (НАДН и ФАДН₂) к молекулярному кислороду.

Основными источниками, поставляющими АТФ, являются:

1. Дыхательная цепь, функционирующая в митохондриях (окислительное фосфорилирование).
2. Цитратный цикл, β -окисление ЖК, окислительное декарбоксилирование α -кетокислот (источники восстановительных эквивалентов).
3. Гликолиз (2 реакции субстратного фосфорилирования).

Основные источники восстановительных эквивалентов НАДН

Основными источниками восстановительных эквивалентов НАДН являются:

1. ЦТК:

- изоцитратдегидрогеназа;
- α -кетоглутаратдегидрогеназа (окислительное декарбоксилирование α -кетоглутарата);
- малатдегидрогеназа.

2. Гликолиз:

- глицероальдегид-3-фосфат-дегидрогеназа.

3. β -окисление ЖК:

- β -оксиацил-КоА-дегидрогеназа.

4. Окислительное декарбоксилирование α -кетокислот:

- α -кетоглутаратдегидрогеназа (ЦТК),
- ПВК-дегидрогеназа.

Образование восстановительного эквивалента НАДН

Никотинамидадениндинуклеотид (НАД) состоит из двух нуклеотидов, соединенных мостиком от двух фосфатных групп, каждая из которых принадлежит одному из этих нуклеотидов. Кроме фосфатов, в состав этих нуклеотидов входит рибоза и азотистое основание, у одного нуклеотида оно представлено аденином, у другого — никотинамидом. Фосфаты прикрепляются к пятым атомам углерода (5'-положение), а азотистые основания — к первым (1'-положение).

В структуре НАД⁺ центральная роль принадлежит витамину РР (ниацин). В связи с этим на рис. 160 представлена формула НАД как витамина РР, остальные компоненты обозначены радикалом R.

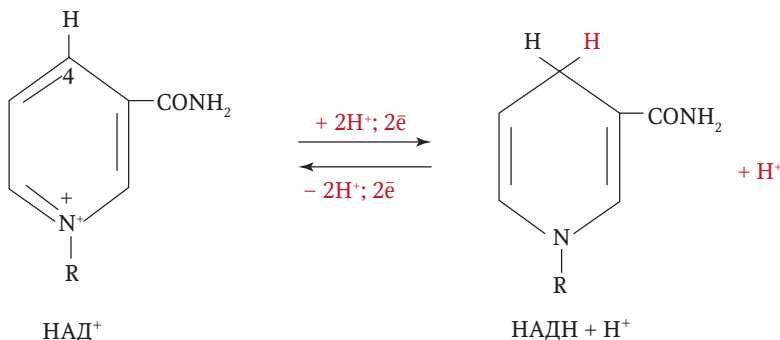
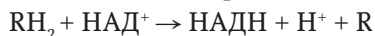


Рис. 160. Образование НАДН

В метаболических процессах НАД участвует в окислительно-восстановительных реакциях, принимая или отдавая электроны.



Такие реакции включают формальную передачу гидрид-иона от исходного вещества (субстрата, RH_2) к молекуле НАД^+ . При этом происходит нуклеофильное присоединение гидрида к никотинамидному фрагменту. Таким образом, исходное соединение RH_2 окисляется до R , а НАД^+ восстанавливается до НАДН .

Из электронной пары гидридного иона один электрон переносится на положительно заряженный азот в никотинамидном фрагменте, а атом водорода, оставшийся после отрыва электрона от гидридного иона, переносится на четвертый атом углерода в кольце (C_4), располагающийся напротив атома азота. Стандартный электронный потенциал окислительно-восстановительной пары $\text{НАД}^+ / \text{НАДН}$ составляет $-0,32$ вольта, что делает НАДН сильным восстановителем.

Основные источники восстановительных эквивалентов ФАДН₂

Основными источниками восстановительных эквивалентов ФАДН₂ являются:

1. **ЦТК** — сукцинатдегидрогеназа.
2. **β -окисление жирных кислот** — ацил-КоА-дегидрогеназа.
3. **НАДН-дегидрогеназа** — вторичная флавиновая дегидрогеназа (отщепление H не от S , а от НАДН).

Внемитохондриальные восстановительные эквиваленты поставляют в основном гликолиз, то есть переход водорода в матрикс митохондрий идет из цитозоля. Транспорт восстановительных эквивалентов в митохондрии осуществляется с помощью глицеро-фосфатного (см. рис. 118) и малат-аспаратного челночных механизмов (см. рис. 114).

Флавиновые ферменты могут иметь в качестве простетической группы ФМН (флавиномононуклеотид) и ФАД (флавинадениндинуклеотид).

Центральной частью флавиновых кофакторов является витамин B_2 , включающий изоаллоксазиновое кольцо и пятиатомный спирт рибитол.

Флавиномононуклеотид имеет в своем составе в качестве азотистого основания изоаллоксазиновое кольцо, производное рибозы (спирт рибитол) и остаток фосфорной кислоты (Вит B_2 + Фн).

Структуру ФАД можно представить как ФМН + АМФ. Два мононуклеотида в составе ФАД имеют различное строение. Один представлен витамином B_2 , фосфатом, второй имеет в структуре аденин, рибозу и остаток фосфата.

Флавинадениндинуклеотид (ФАД) акцептирует от субстрата 2 атома водорода и превращается в восстановленную форму ФАДН₂ (рис. 161).

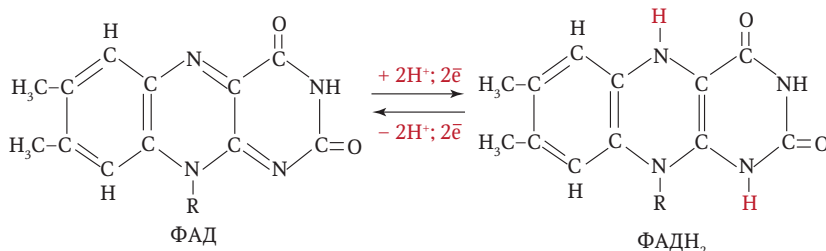
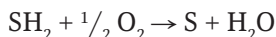


Рис. 161. Образование ФАДН₂

Окислительно-восстановительные ферменты

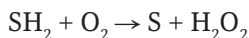
Окислительно-восстановительные ферменты делятся на 5 групп:

1. **Оксидазы** — истинные оксидазы, катализируют удаление водорода из субстрата (S), используя в качестве акцептора водорода только кислород.



Эти ферменты в своей структуре содержат медь, продуктом реакции является вода. Примером оксидаз является цитохромоксидаза, являющаяся конечным компонентом дыхательной цепи. Она представляет собой комплекс двух цитохромов aa_3 , содержит 2 молекулы гема и 2 атома меди.

2. **Аэробные дегидрогеназы** катализируют удаление водорода из субстрата. В отличие от оксидаз, используют в качестве акцептора водорода не только кислород, но и другие соединения, такие как метиленовый синий. Они относятся к флавопротеинам, и продуктом реакции является перекись водорода.



К аэробным дегидрогеназам относятся:

- ксантиноксидаза, катализирующая превращения пуринов в мочевую кислоту;
- альдегиддегидрогеназа — металлофлавопротеин, окисляющий альдегиды и содержащий молибден и негемовое железо;
- оксидазы L- и D.-аминокислот, катализирующие реакции окислительного деаминарования аминокислот.

3. **Анаэробные дегидрогеназы** удаляют водород из субстрата, но не способны использовать кислород в качестве акцептора водорода. Эти ферменты выполняют 2 основные функции:

- а) перенос водорода с одного субстрата на другой с образованием **сопряженной окислительно-восстановительной пары (redox-пара)**;
- б) функцию компонентов дыхательной цепи, обеспечивающих транспорт электронов от субстрата на оксидазу и далее на кислород.

К анаэробным дегидрогеназам относятся:

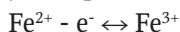
- пиридинзависимые дегидрогеназы (ЛДГ, изоцитратдегидрогеназа и др.)



- флавинзависимые дегидрогеназы (сукцинатдегидрогеназа)



- гемсодержащие ферменты (цитохромы b, c_1 , c (кроме цитохромоксидазы))

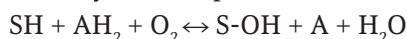


4. **Гидроксипероксидазы** — ферменты, использующие в качестве субстрата перекись водорода или органические перекиси. К этой группе ферментов относятся пероксидазы и каталаза.

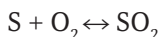
5. **Оксигеназы** — ферменты, катализирующие введение кислорода в молекулу субстрата.

К оксигеназам относятся:

- монооксигеназы, включают 1 атом кислорода в окисляемый субстрат с образованием гидроксильной группы, другой атом кислорода восстанавливается до воды. Участвуют в микросомальном окислении



- диоксигеназы, включают 2 атома кислорода в окисляемый субстрат



Роль митохондрий в транспорте электронов

Строение АТФ-синтазы

Митохондрии — это небольшие органеллы клеток, имеющие 2 мембраны.

Наружная мембрана митохондрий гладкая, проницаема для многих соединений.

Внутренняя мембрана митохондрий бислойная, имеет многочисленные кристы, увеличивающие площадь ее поверхности. Внутренняя мембрана обладает избирательной проницаемостью. Так, она непроницаема для протонов водорода H^+ , ПВК, АДФ.

Внутренняя мембрана митохондрий богата белками, на долю которых приходится 80 %. Она осуществляет транспорт электронов и преобразует энергию окисления водорода в энергию АТФ. Без митохондрий клетки получали бы АТФ только за счет анаэробного гликолиза — 2 АТФ на 1 моль глюкозы (субстратное фосфорилирование).

Одним из самых крупных белков внутренней мембраны является **АТФ-синтаза** (рис. 162). Она представлена двумя компонентами — F_0 и F_1 .

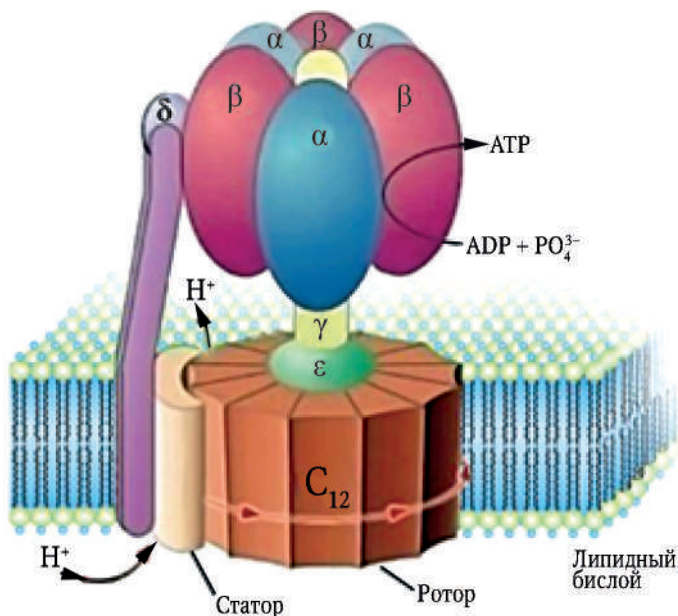


Рис. 162. АТФ-синтаза (Нельсон Д., Кокс М., 2014)

F_0 — интегральный белок, пронизывающий митохондриальную мембрану насквозь (индекс «0» указывает на способность комплекса связывать антибиотик олигомицин).

F_1 — периферический мембранный белок. Компонент F_1 в изолированном от компонента F_0 виде не способен синтезировать АТФ, но может расщеплять АТФ на АДФ и неорганический фосфат, поэтому его называют F_1 -АТФ-азой. Компонент F_1 митохондриальной АТФ-синтазы состоит из трех α - и трех β -субъединиц, расположенных как дольки апельсина вокруг центрального стержня, образованного γ -субъединицей. На трех β -субъединицах находятся участки связывания АТФ и АДФ, которые называются β -АТФ, β -АДФ и β -пустая. Две субъединицы β -компонента F_0 имеют прочную связь с α - и β -субъединицами компонента F_1 , в результате чего «головка» компонента F_1 находится в фиксированном состоянии относительно митохондриальной мембраны. Погруженный в мембрану цилиндр, состоящий из с-субъединиц, связан со стержнем, образованным γ - и δ -субъединицами.

При прохождении протонов через мембрану по каналам компонента F_0 в направлении от положительно заряженной стороны мембраны к отрицательно заряженной, происходит вращение цилиндра и стержня. В состав белкового комплекса F_0 входят 3 субъединицы: а, b и с, образующие канал для переноса протонов.

Комплексы дыхательной цепи

Дыхательная цепь — последовательно расположенные ферментативные комплексы, осуществляющие перенос электронов водорода от окисляемых субстратов к молекулярному кислороду — конечному акцептору водорода. В ходе этих реакций выделение энергии происходит постепенно, небольшими порциями, и она может быть аккумулирована в форме АТФ. Ферменты дыхательной цепи локализованы во внутренней митохондриальной мембране (рис. 163).

Более подробная характеристика комплексов дыхательной цепи представлена на рис. 164.

Последовательность расположения ферментативных комплексов определяет величина редокс-потенциала. Самый низкий потенциал имеет НАДН ($-0,32$ В). Самый высокий потенциал в конце дыхательной цепи у кислорода $+0,82$ В (табл. 18).

Таблица 18

Редокс-потенциалы компонентов дыхательной цепи

NADH / NAD	- 0,32 В
FMNH ₂ / FMN	- 0,22 В
QH ₂ / + Q	+ 0,10 В
Комплекс b-c1 ($Fe^{2+} \leftrightarrow Fe^{3+}$)	+ 0,26 В
Цитохром aa3 ($Fe^{2+} \leftrightarrow Fe^{3+}$)	+ 0,53 В
H ₂ O ¹ /2O ₂	+ 0,82 В

Важной особенностью функционирования дыхательной цепи является то, что при дегидрировании восстановительных эквивалентов НАДН-зависимой вторичной дегидрогеназой водород диссоциирует на протоны и электроны. Два протона транспортируются на наружный листок внутренней мембраны, а электроны передаются на кислород с помощью переносчиков, расположенных во внутренней мембране митохондрий, к которым относятся железосеропротеины и цитохромы.

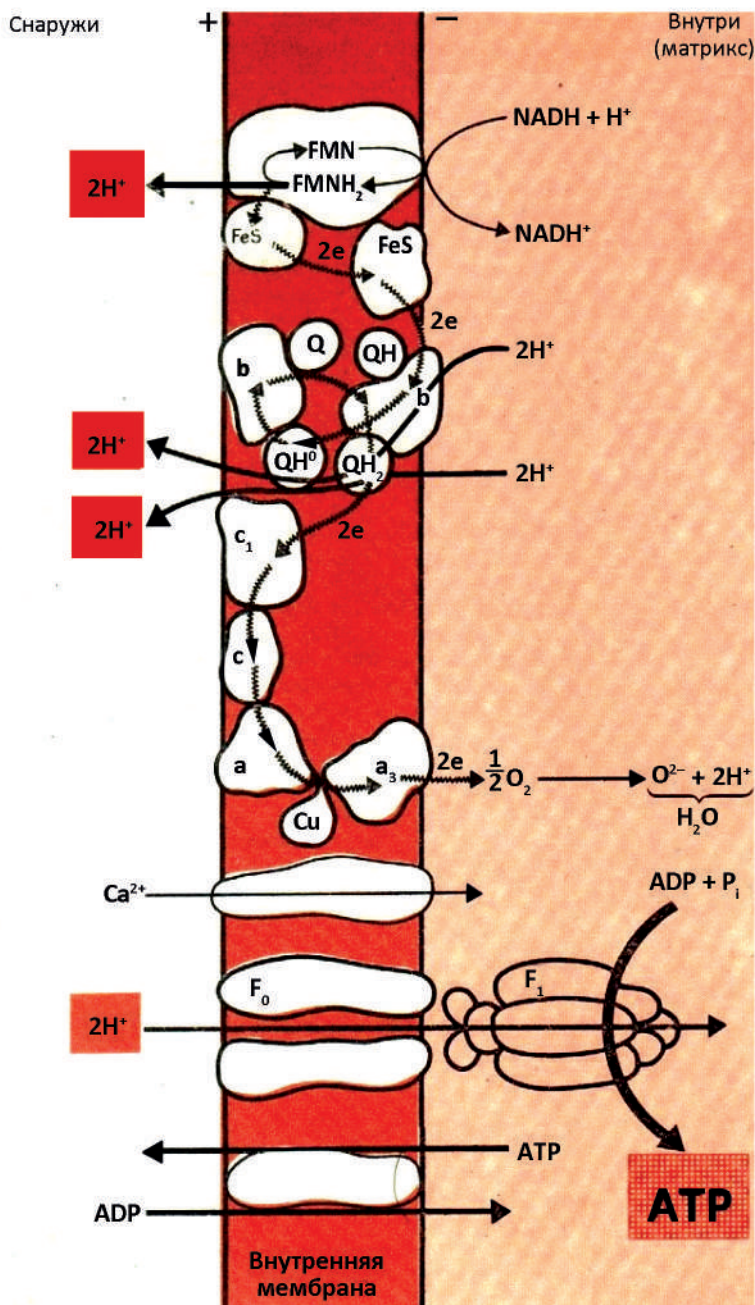


Рис. 163. Схема расположения ферментативных комплексов дыхательной цепи

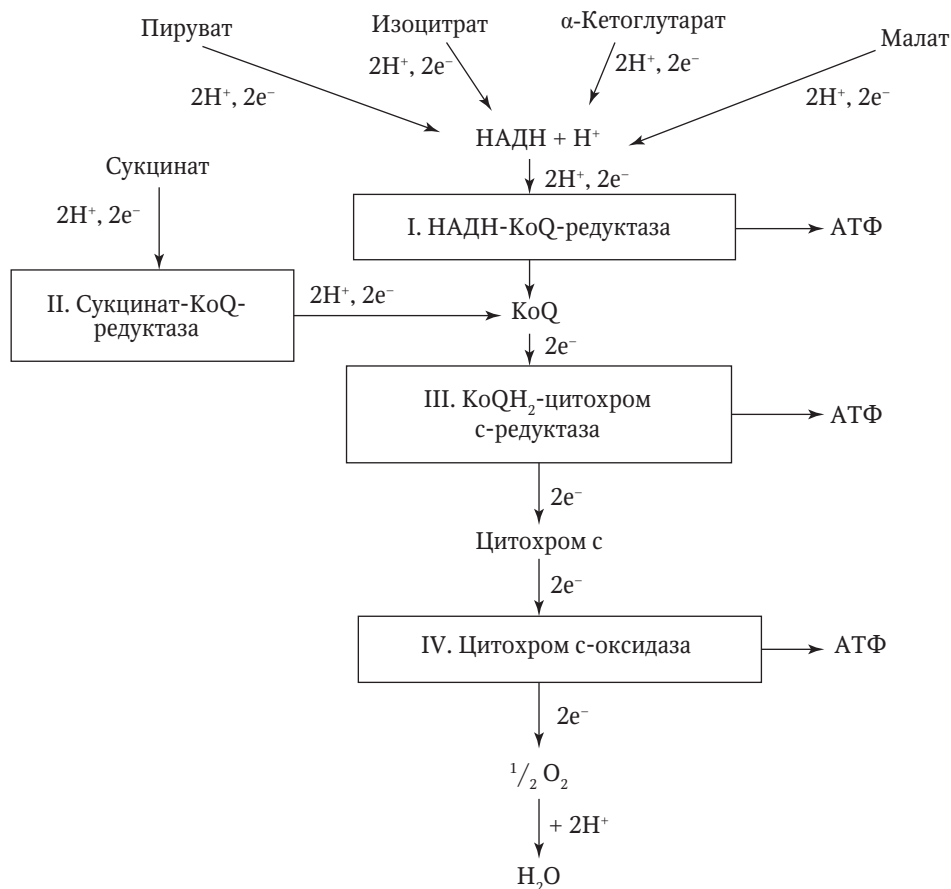


Рис. 164. Ферментативные комплексы дыхательной цепи

Железосеропротеины могут иметь различное строение (рис. 165). Атом железа может быть связан с четырьмя атомами серы (1, 3), с двумя атомами серы (2), которые являются атомами неорганической серы и/или принадлежат остаткам аминокислоты цистеина, находящимся в структуре белка. Железо легко меняет свою степень окисления: Fe^{3+} (окисленная форма) и Fe^{2+} (восстановленная форма).

Кроме того, протоны достигают кислорода не сразу, а постепенно — через 3 «шага», где в каждом из них создаются условия для синтеза 1 молекулы АТФ путем окислительного фосфорилирования (рис 166).

Комплекс I (НАДН-дегидрогеназа, F-цикл) включает ФМН и железосерный транспортный белок FeS (негемовое железо). Железосерный белок участвует в окислительно-восстановительном процессе, транспортируя электроны на небелковую часть флавинзависимой дегидрогеназы ФМН.

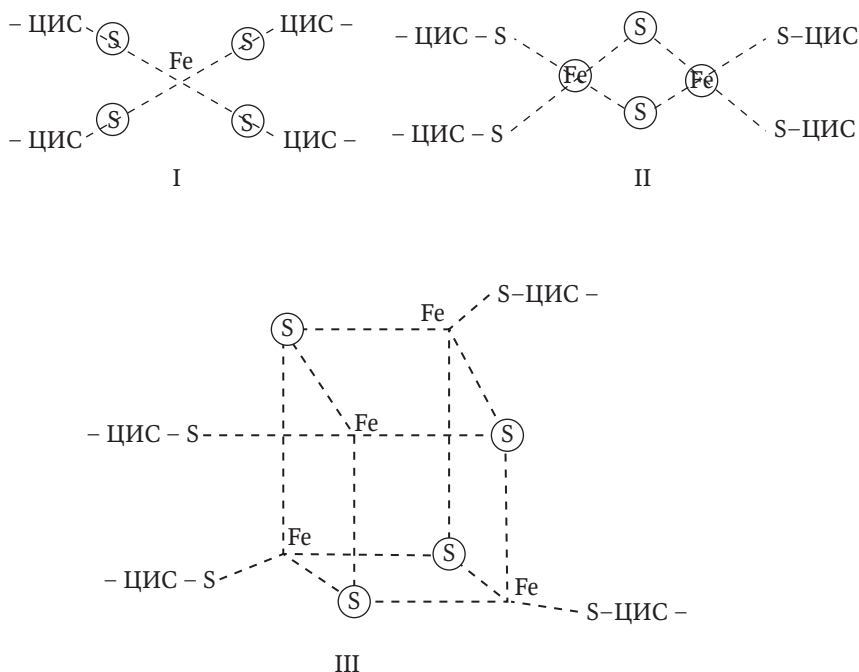


Рис. 165. Строение различных форм железосеропротеинов

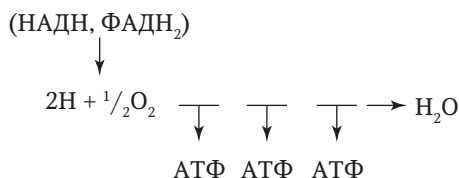


Рис. 166. Пошаговое образование АТФ
(при окислении НАДН образуется 3 АТФ, ФАДН₂ 2 АТФ)

Для восстановления ФМН из матрикса транспортируется 2 протона и образуется ФМН Н₂, окисление которого идет путем его дегидрирования. В результате 2 протона сбрасываются на наружный листок внутренней мембраны, а электроны транспортируются на коэнзим Q (см. рис. 163).

Перекачивание протонов из матрикса на наружный листок внутренней мембраны приводит к образованию градиента концентрации протонов водорода, который определяет $\Delta\mu\text{H}^+$. Этот пункт является местом сопряжения окисления водорода и фосфорилирования АДФ с образованием АТФ путем окислительного фосфорилирования. Таким образом, комплекс I окисляет НАДН субстратов, перенося с него 2 электрона на коэнзим Q. Комплекс I перекачивает 4 протона из матрикса в межмембранное пространство митохондрии.

Коэнзим Q (КоQ, убихинон) — производное бензохинона (рис. 167). Это не-крупная липофильная молекула, перемещаясь в липидном слое мембраны, обеспечивает передачу электронов между комплексами I—III и II—III, выполняя чел-ночную функцию.

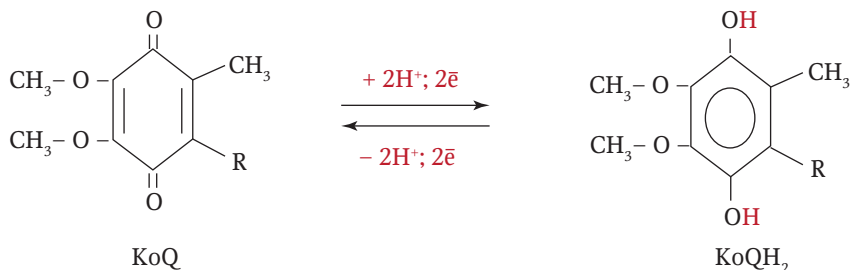


Рис. 167. Строение убихинона

Коэнзим Q имеет хиноидную структуру и изопреноидную боковую цепь R_{10} , которая у животных повторяется 10 раз, отсюда и его название Q_{10} . Убихинон способен восстанавливаться и превращаться в **убихинол (КоQH₂)**, принимая от ФМНН₂ два электрона, при этом протоны водорода транспортируются в межмембранное пространство. Необходимые протоны для восстановления КоQ и для превращения его в КоQH₂ поступают из матрикса митохондрий.

Комплекс II (сукцинатдегидрогеназа) включает ФАД и железосерный белок. Обеспечивает вход в цепь дополнительных электронов за счет окисления сукцината на уровне КоQ, то есть в центре дыхательной цепи, окисляя водород по укороченной цепи.

Комплекс III (QH₂-дегидрогеназа, III-цикл) включает цитохромы b и c₁ и железосерный белок.

Цитохромы — гемопротеины, в структуре которых простетическая гемино-вая группа близка к гему гемоглобина (у цитохрома b идентична). Комплекс III переносит электроны с убихинона на цитохром c и перекачивает 4 протона в межмембранное пространство, транспортируя их на наружный листок внутрен-ней мембраны. При этом также образуется градиент концентрации протонов во-дорода $\Delta\mu\text{H}$ и синтез еще 1 молекулы АТФ.

Комплекс IV (цитохром с оксидаза, O-цикл) состоит из цитохромов a и a₃, которые, помимо гема, содержат ионы меди Cu_A и Cu_B. Поэтому цитохромоксида-зу называют «голубым ферментом».

Цитохром a₃ представляет собой терминальный участок дыхательной цепи — **цитохромоксидазу**, которая осуществляет окисление цитохрома c и образова-ние воды. Комплекс IV катализирует перенос электронов с молекул цитохрома на O₂. При восстановлении O₂ четыре H⁺ захватываются из митохондриального матрикса для образования двух молекул H₂O, а ещё четыре H⁺ активно перекачи-ваются через мембрану. Схема цепи переноса электронов (ЦПЭ) представлена на рис. 168.

В IV цикле электроны транспортируются с цитохрома c на Cu_A, далее — на гем a, гем a₃, Cu_B и кислород. Являясь сильным окислителем, кислород прини-мает 2 электрона и переходит в ионизированную форму $1/2\text{O}_2^{2-}$. Далее кислород

присоединяет 2 протона из матрикса и происходит образование метаболической H_2O . В организме человека митохондриальная дыхательная цепь образует 300–400 мл/сут воды.

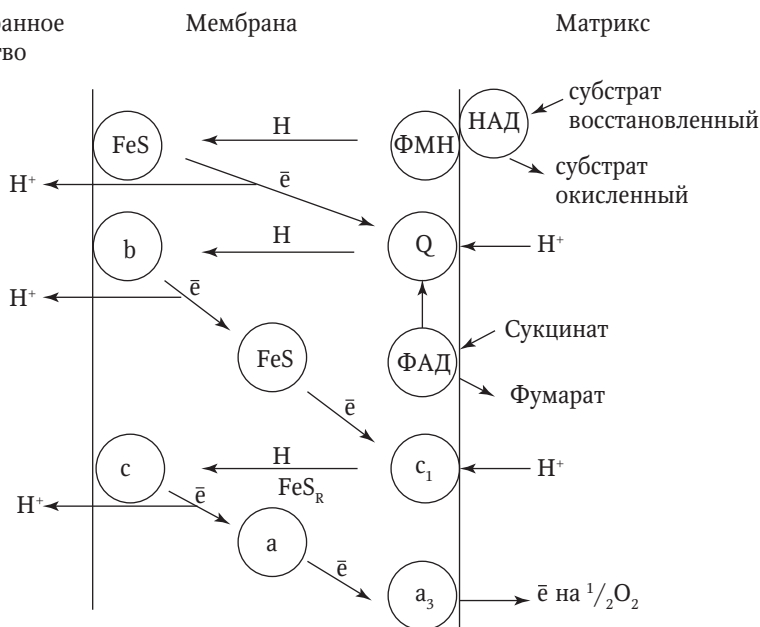


Рис. 168. Схема транспорта электронов в ЦПЭ

В цикле кислорода также образуется градиент концентрации протонов водорода, то есть еще один пункт сопряжения окисления с фосфорилированием АДФ, следовательно образованием 1 АТФ.

Протоны, перекаченные из матрикса, не могут возвратиться обратно, так как внутренняя мембрана непроницаема для протонов. Возвращение протонов в матрикс происходит через протонный канал АТФ-синтазы, канал F_o . Протоны, транспортируясь по протонным каналам АТФ-синтазы, активируют неорганический фосфат путем отщепления от него ОН-группы. Активация АДФ происходит путем потери протона у одной из концевых ОН-групп. Образуются активные формы неорганического фосфата и АДФ. Одновременно протоны активируют часть фермента, комплекс F_1 — АТФ-синтазу, катализирующую синтез АТФ. В основе синтеза АТФ лежит механизм вращательного катализа, согласно которому каталитический цикл синтеза АТФ протекает поочередно в 3-х активных центрах компонента F_1 .

На первой стадии цикла происходит связывание АДФ и фосфата в активном центре одной из β -субъединиц, имеющей для этого конформацию β -АДФ.

На второй стадии в активном центре этой субъединицы ее конформация меняется на β -АТФ.

На третьей стадии эта же субъединица принимает пустую β -конформацию, которая имеет низкую степень родства к АТФ, благодаря чему молекула АТФ выходит с поверхности фермента. Следующий цикл катализа β -субъединица повторяет все те же шаги.

Изменение конформации β -субъединиц происходит в строгом порядке. Если какая-то субъединица переходит в пустую конформацию, то одна из соседних β -субъединиц **обязательно** принимает β -АДФ конформацию, а другая — β -АТФ.

Таким образом, при повороте β -субъединицы на 360° происходит цикл конформационных изменений каждой β -субъединицы от пустой до АТФ, в результате чего синтезируются 3 молекулы АТФ. Доказано, что стержень, состоящий из одной γ -субъединицы, совершает полный поворот в 360° ступенчато, каждый раз на 120° , то есть треть оборота.

Согласно хемиосмотической теории Митчелла синтез АТФ происходит за счет энергии транспорта электронов между двумя сторонами внутренней мембраны митохондрий. При этом создается разность концентраций ионов H^+ и трансмембранный электрический потенциал. Этот электрический градиент, так называемая протондвижущая сила, и служит источником энергии для синтеза АТФ (Нельсон Д., Кокс М., «Основы биохимии Ленинджера», т. 2, с. 327).

Молекулы АТФ из матрикса митохондрий транспортируются **антипортом** в цитозоль (1 АТФ выходит, а 1 АДФ входит), катализирует транспорт фермент адениннуклеотидтранслоказа. Неорганический фосфат транспортируется **антипортом** с OH^- или с малатом специальной фосфаттранслоказой — второй транспортной системой митохондриальной мембраны. Для осуществления окислительного фосфорилирования необходимы **восстановительные эквиваленты НАДН и ФАДН₂, О₂, АДФ, Ф_n**.

Скорость окислительного фосфорилирования определяется содержанием АДФ. Регуляция скорости окислительного фосфорилирования содержанием АДФ называется **дыхательным контролем (акцепторным контролем)**.

Коэффициент фосфорилирования — это отношение связанного неорганического фосфата к поглощенному кислороду.

В случае НАДН он равен 3, в случае ФАДН₂ равен 2 (по уточненным данным — 2,5 и 1,5 соответственно).

Ингибиторы и разобщители цепи переноса электронов

Специфическими **ингибиторами** цитохромов являются цианиды, окись углерода.

Разобщители — это вещества, транспортирующие протоны, минуя протонные каналы АТФ-синтазы, $\Delta\mu H$ уменьшается, синтез АТФ снижается, энергия рассеивается в форме тепла. К разобщителям относятся 2,4-динитрофенол, тироксин, этанол, гербициды.

В качестве примера на рис. 169 приводится механизм разобщения дыхания и фосфорилирования 2,4-динитрофенолом, который в протонированной форме переносит протоны через внутреннюю мембрану митохондрий и препятствует образованию протонного градиента.

Варианты дыхательной цепи

1. Полная дыхательная цепь (см. рис. 163, 170). НАДН-оксидазная система включает основные 3 цикла (I, III и IV).

2. Укороченная дыхательная цепь. Начальное звено окисления ФАДН₂ — КоQ (со второго цикла).

3. Максимальная укороченная цепь — О-цикл (цитохромоксидаза).

4. Удлиненная дыхательная цепь. При окислительном декарбоксилировании α -кетокислот образуется:

ФАДН₂ → НАДН → дыхательная цепь

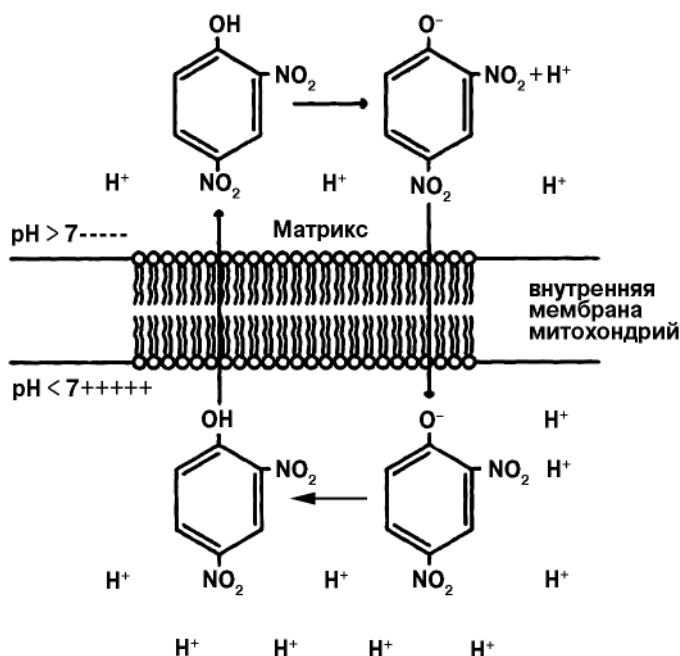


Рис. 169. Механизм действия разобщителей

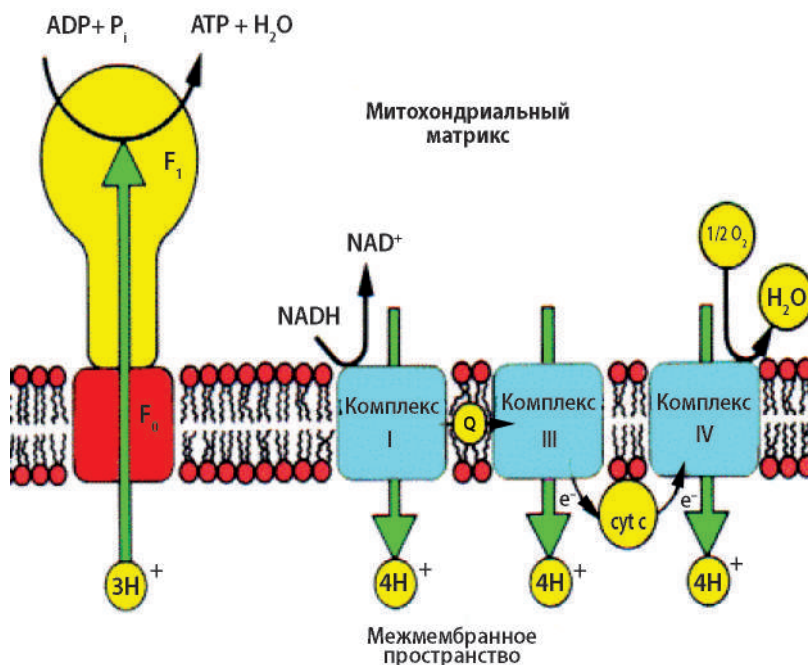


Рис. 170. Полная дыхательная цепь

Нарушения синтеза АТФ

Снижение синтеза АТФ приводит к гипоенергетическим состояниям. Это наблюдается при:

1. Ингибировании ферментов (цитохромов).
2. Дефиците железа — анемии.
3. Гиповитаминозах РР и В₂.
4. Гипоксемиях, гипоксиях (заболевания дыхательных путей, инсульты, инфаркты).

В условиях гипоксии в клетках нарушается баланс между поступлением электронов от субстратов в матриксе митохондрий и переносом электронов к молекулярному кислороду. Результатом этого нарушения является усиленное образование активных форм кислорода и, как следствие, нарушение функционирования митохондрий. Эти изменения приводят к ускоренному старению организма, болезням сердечно-сосудистой системы, редким формам СД, а также к генетическим заболеваниям с преимущественным поражением нервной системы.

В сутки в организме образуется около 62 кг АТФ, поглощается около 720 л кислорода воздуха; АТФ не откладывается в запас, каждая молекула АТФ делает 2 500 оборотов в сутки (гидролиз — синтез).

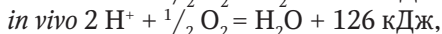
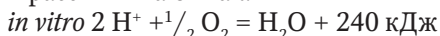
Возрастные особенности энергетического обмена

Большие энергозатраты используются на поддержание температуры тела и систему двигательного аппарата (сократительный термогенез). У новорожденных существует **бурая жировая ткань**, которая выполняет функцию поддержания температуры тела путем несократительного термогенеза.

Бурая жировая ткань находится в области лопаток, щитовидной железы. Она богата митохондриями, в составе которых находятся соединения, содержащие железо (цитохромы, железо-серные протеины и др.), что является причиной ее бурой окраски.

Митохондрии содержат специфические белки — **термогенины**, которые транспортируют протоны водорода без активации АТФ-синтазы. В этом случае не происходит синтез АТФ и энергия рассеивается в форме тепла.

Мощность митохондриальной системы оценивается по содержанию цитохромов на единицу массы ткани. Коэффициент полезного действия дыхательной цепи рассчитывают так:



$126 : 240 = 0,5$ (50 %), то есть половина энергии используется для синтеза АТФ, вторая половина рассеивается в форме тепла.

Пути использования кислорода

Выделяют следующие пути использования кислорода:

1. Оксидазный — НАДН-оксидазная система (полная дыхательная цепь).
2. Пероксидазный — локализуется в основном вне митохондрий.
3. Оксигеназный — микросомальное окисление.

Пероксидазный путь реализуется в клетках различных органов и тканей, в том числе фагоцитов. 80 % пероксидаз локализуются в пероксисомах и исполь-

зуется в качестве субстрата перекиси, образующейся в реакциях, катализируемых аэробными дегидрогеназами. В эритроцитах **глутатионпероксидаза**, содержащая селен (Se), разлагает перекись водорода и гидроперекиси липидов, защищая гемоглобин (Fe гема) и липиды мембран от окисления.

Каталаза — ферментный гемопротейн, разлагает перекись водорода.

Пероксидазы расщепляют органические перекиси.

Оксигеназный путь реализуют ферменты оксигеназы, которые функционируют в составе мультиферментных комплексов, используя кислород с пластической целью — вводят его в субстрат.

Монооксигеназы — гидролазы, осуществляют гидроксилирование различных веществ, участвуя в синтезе гормонов, желчных кислот, превращении феналанина в тирозин. Также участвуют в окислении любых неполярных (гидрофобных) соединений, в том числе ксенобиотиков, способствуя повышению их гидрофильности и таким образом более легкому выведению из организма с мочой.

Микросомальное окисление — совокупность реакций первой фазы обезвреживания (биотрансформации) ксенобиотиков.

При дифференциальном центрифугировании эндоплазматический ретикулум превращается в специфические пузырьки — микросомы, поэтому эти реакции получили название микросомальных, а соответствующие ферменты — микросомальных оксигеназ.

В мембранах эндоплазматического ретикулума печени локализуются монооксигеназные системы НАДН-цитохром- b_5 -оксидоредуктаза, включающая ФАД, и НАДФН-цитохром P_{450} -оксидоредуктазу, содержащую ФМН и ФАД. Суть реакций заключается в гидроксилировании ксенобиотиков с включением одного атома молекулы кислорода в субстрат, второй атом соединяется с протонами водорода H^+ с образованием молекулы воды. Донором протонов водорода является восстановленный НАДФН или НАДН.

Мультиферментный комплекс НАДН-цитохром- b_5 -оксидоредуктаза формирует цепь переноса электронов и протонов. Молекулярный кислород активируется цитохромом P_{450} при участии НАДФН-цитохром P_{450} -оксидоредуктазы (рис. 171).

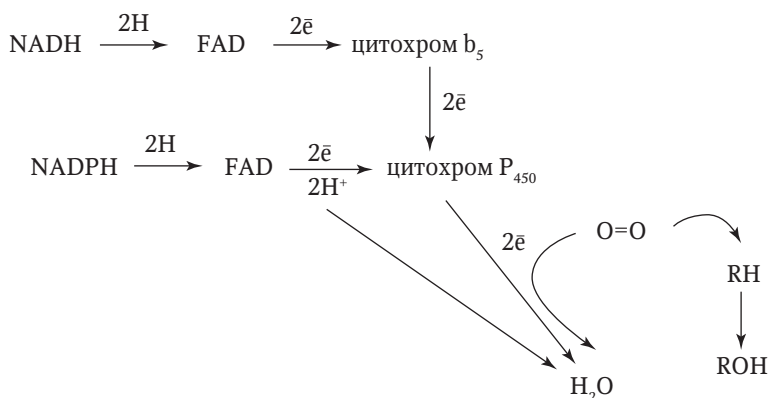


Рис. 171. Общая схема микросомального окисления

Цитохром- P_{450} -содержащие монооксигеназные системы — цепи микросомального окисления, находятся и в стероидогенных тканях (кора надпочечников,

семенники, плацента). Участвуют в биосинтезе ХС, стероидных гормонов из ХС, в почках гидроксилируют образование активной формы витамина D: (1,25 (ОН)₂ D₃)-кальцитриола (1α-гидроксилаза).

Отличия цепей митохондриального и микросомального окисления состоят в следующем:

1. В дыхательной цепи донор водорода только НАДН, в цепи микросомального окисления — НАДФН и НАДН.

2. Fe₂S₂ транспортирует электроны в цепи микросомального окисления, Fe₄S₄ — в дыхательной цепи.

3. Акцептор водорода в дыхательной цепи — только ФМН, в цепи микросомального окисления — ФАД и ФМН.

4. АТФ в цепях микросомального окисления не образуется.

Диоксигеназы вводят 2 атома кислорода в молекулу субстрата. К ним относятся **гомогентионатдиоксигеназа** (разрушение цикла гомогентизиновой кислоты при распаде фенилаланина), L-триптофандиоксигеназа (образование формилкинуруенина).

Активные формы кислорода

Молекула O₂ и кислород в составе воды — стабильные соединения, их внешняя орбита насыщена электронами. Полное четырехэлектронное восстановление кислорода происходит на конечном этапе митохондриального окисления.

Соединения, в которых O₂ имеет промежуточную степень окисления и в структуре дополнительный электрон, высокореакционны и называются **активными формами кислорода (АФК)**.

Источники АФК:

1. Цепи тканевого дыхания (утечка электронов с CoQH₂ на кислород).

2. Реакции, катализируемые оксидазами, ферментными гемопротеинами, цитохромом P₄₅₀.

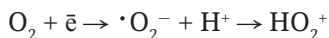
3. Реакции окисления, протекающие в лейкоцитах, макрофагах, пероксисомах.

4. Реакции биотрансформации ксенобиотиков, пестицидов.

5. Радиолитиз воды.

К АФК относятся:

1. Супероксид (супероксидный анион-радикал)

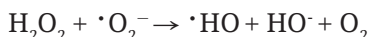


2. Пероксид водорода H₂O₂ образуется в пероксисомах:

- при окислении L- и D-аминокислот;
- в реакциях, катализируемых ксантиноксидазой, супероксиддисмутазой;
- в очагах воспаления.

Цитотоксичный эффект перекиси реализуется через образование гидроксильных радикалов в присутствии доноров электронов.

3. Гидроксильный радикал





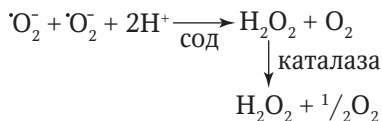
4. Синглетный кислород $^1\text{O}_2$, образуется при изменении спина электронов, находящихся на валентной орбитали кислорода.

Наибольший повреждающий эффект оказывают $\cdot\text{HO}$ радикалы (гидроксильные), которые:

- запускают реакции ПОЛ;
- модифицируют пентозы ДНК и РНК (мутагенный эффект);
- модифицируют азотистые основания (мутации), что приводит к апоптозу клеток.

Защитные антиоксидантные системы

Защитные антиоксидантные системы могут быть ферментные и неферментные.



1. Ферментные системы: супероксиддисмутаза, каталаза, пероксидаза и др.

2. Неферментные системы:

а) низкомолекулярные соединения, выполняющие роль ловушек электронов. К ним относятся токоферол (витамин Е), витамин С, мочевая кислота, глутатион, β -каротин и др.;

б) хелаторы ионов металлов с переменной валентностью (трансферрин, церулоплазмин).

Факторы, усиливающие образование АФК, называются **прооксидантами**. Они подразделяются на группы:

1-я группа — физико-химические факторы: кислород под давлением, озон, оксид азота, лекарственные препараты, смог, пестициды, загрязнение биосферы (металлы с переменной валентностью, радиация, ионизация);

2-я группа — биологические факторы: фагоцитоз, окислители, свободные радикалы.

Раздел 12

ВИТАМИНЫ

Витамины — низкомолекулярные органические вещества различной химической природы, которые являются незаменимыми компонентами пищи.

Общая характеристика витаминов

1. Большая часть витаминов не синтезируется в организме человека (кроме витамина D, ниацина (PP)).
 2. Частично синтезируются кишечной микрофлорой (витамины группы B).
 3. Не являются источниками энергии.
 4. Не включаются в структуру тканей.
- Витамины делятся на 3 группы (табл. 20).

Таблица 20

Классификация витаминов

Водорастворимые витамины	Жирорастворимые витамины	Витаминоподобные вещества
Витамин B ₁ (тиамин) Витамин B ₂ (рибофлавин) Витамин B ₃ (PP, никотинамид, ниацин) Витамин B ₅ (пантотеновая кислота) Витамин B ₆ (пиридоксин) Витамин Bc-B ₉ (фолиевая кислота) Витамин H (биотин) Витамин B ₁₂ (кобаламин) Витамин C (аскорбиновая кислота)	Витамин A (ретинол) Витамин D (кальциферол) Витамин E (токоферол) Витамин K (нафтохиноны)	Холин Инозит Убихинон (коэнзим Q) Карнитин Витамин B ₁₅ (пангамовая кислота) Липоевая кислота Парааминобензойная кислота Витамин F (линолевая, линоленовая, арахидоновая кислоты)

Кроме витаминов существует группа авитаминов — веществ, вызывающих снижение или полную потерю активности витаминов.

Классификация авитаминов:

1. Структурные аналоги витаминов:
 - авитамины K — варфарин, дикумарол, которые тормозят свертывание крови путем ингибирования фермента витамин-K-редуктазы;
 - авитамины B₆ — изониазид;
 - авитамины B₂ — акрихин.
2. Ферменты и белки, вызывающие структурную модификацию витаминов, нарушение всасывания или транспорта, приводящее к их инактивации: аскорбат-оксидаза, тиаминаза 1,2, авидин.

Количественные изменения в содержании витаминов:

1. **Авитаминоз** — состояние, возникающее при полном отсутствии в пище витамина или полном нарушении его усвоения.
2. **Гиповитаминоз** — состояние, возникающее при пониженном содержании или неполном усвоении витаминов (встречается чаще, табл. 21).
3. **Гипервитаминоз** — состояние, возникающее при поступлении чрезмерных количеств витаминов в организм.

Таблица 21

Причины развития гиповитаминозов

Эндогенные	Экзогенные
Физиологические: беременность, период лактации, интенсивная физическая нагрузка, период роста Патологические: 1. Нарушение превращения витаминов в активную форму или кофактор при поражении печени и почек. 2. Использование антибактериальных средств, разрушающих микрофлору кишечника. 3. Нарушение всасывания витаминов из кишечника. 4. Генетические нарушения в структуре ферментов. 5. Нарушения структуры транспортных белков. 6. Период реконвалесценции	1. Низкое содержание витаминов в пище 2. Нерациональное питание 3. Нарушение хранения и технологии кулинарной обработки продуктов

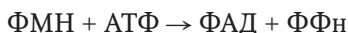
Витамины всасываются из ЖКТ при участии белков-переносчиков (активный транспорт B_{12} с помощью внутреннего фактора Касла) или желчных кислот (жирорастворимые витамины) и далее переносятся по крови с помощью транспортных белков (ретинол-связывающего белка, хиломикронов). В тканях витамины (РР, B_2 , Н, D и др.) превращаются в активные формы.

Биологическая роль витаминов:

1. Выполняют кофакторную функцию: водорастворимый витамин РР входит в состав коферментов НАД, НАДФ; B_2 — в состав простетических групп ФМН, ФАД.
2. Стимулируют экспрессию рецепторов к факторам роста (витамин А).
3. Обладают гормональной активностью (витамин D).
4. Являются антиоксидантами (витамины А, Е, С).

Флавиновые кофакторы

Флавиновые кофакторы образуются на основе витамина B_2 (рибофлавина) и чаще всего выполняют роль простетической группы (рис. 172). С продуктами поступают ФМН и ФАД в связанном состоянии с белками. После всасывания они транспортируются в печень и почки, где заново происходит образование ФМН и ФАД по схеме:



В настоящее время известно 45 флавиновых оксидоредуктаз (табл. 22), к которым относятся аэробные и анаэробные дегидрогеназы.

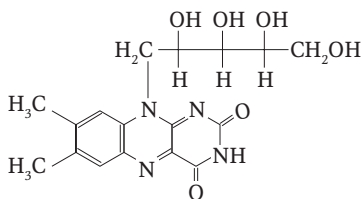


Рис. 172. Структура витамина В₂

Таблица 22

Характеристика флавиновых ферментов

Флавиновые ферменты	Участие в обменных процессах	Недостаточность рибофлавина
Аэробные дегидрогеназы: Оксидазы L-аминокислот Оксидазы D-аминокислот Моноаминооксидаза Ксантинооксидаза и др. Анаэробные дегидрогеназы: Ацил-КоА-дегидрогеназа Сукцинатдегидрогеназа НАДН-дегидрогеназа и др.	1. Окисление аминокислот. 2. Моноксигеназные реакции. 3. Окисление жирных кислот. 4. Цикл Кребса. 5. Дыхательная цепь	1. Уменьшение потребления кислорода тканями, что лежит в основе генерализованной клеточной гипоксии. 2. Поражение эпителия слизистых, кожи и роговицы глаза. Отмечается сухость слизистых губ, полости рта, заеды в уголках рта, слизистая ярко-красная

Никотинамидные кофакторы

Никотинамидные кофакторы образуются в клетке на основе ниацина (витамин В₃, РР, антипеллагрический) (рис. 173). В природе ниацин встречается в виде никотиновой кислоты и никотинамида, которые поступают в организм человека с продуктами питания. Суточная потребность составляет 15–25 мг.

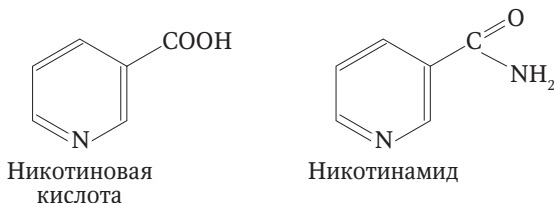


Рис. 173. Витамин В₃ (РР): никотиновая кислота и никотинамид

Биосинтез НАД из никотинамида происходит в 2 стадии.

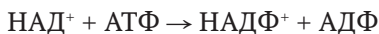
Первая стадия протекает в цитоплазме клеток:



Вторая стадия протекает в ядрах, митохондриях клеток:



НАДФ образуется из НАД при участии НАД-киназы цитоплазмы по схеме:



НАД (НАДН) и НАДФ (НАДФН) — коферменты анаэробных дегидрогеназ, действующих на этапах окисления или синтеза субстратов в клетке (см. рис. 160). В настоящее время известно более 300 реакций, катализируемых при участии НАД- или НАДФ-зависимых ферментов (табл. 23).

Таблица 23

Характеристика никотинамидных ферментов

Анаэробные дегидрогеназы	Участие в обменных процессах	Недостаточность ниацина
Лактатдегидрогеназа Глицерол-3-фосфат-дегидрогеназа Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа Изоцитрат-, малат-дегидрогеназы Монооксигеназы ГМГ-КоА-редуктаза	1. Окисление углеводов 2. Окисление жирных кислот, глицерина 3. Пентозо-фосфатный путь 4. Цикл Кребса 5. Монооксигеназные реакции 6. Синтез жирных кислот, холестерина 7. Синтез стероидных гормонов 8. Окисление неполярных веществ 9. Окисление аминокислот	1. Встречается там, где в рационе преобладает кукуруза и дефицит мяса и рыбы 2. Возможен при применении бактериостатических препаратов, обладающих антивитаминым действием: 3-пиридинсульфоновая кислота и 3-ацетопиридин 3. Приводит к развитию пеллагры: симметричный дерматит, диарея, деменция

Тиаминовые коферменты

Тиаминовые коферменты образуются на основе витамина В₁ (тиамин, анти-невритный) (см. рис. 174).

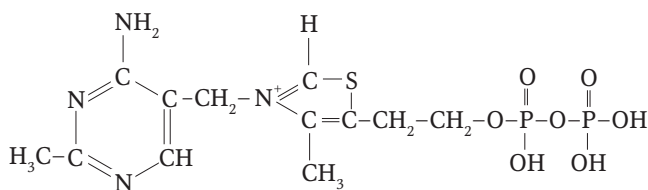
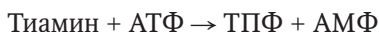


Рис. 174. Активная форма витамина В₁ (ТПФ)

С продуктами питания тиамин поступает в форме тиаминпирофосфата (ТПФ).

В желудочно-кишечном тракте он гидролизруется при участии кишечных пирофосфатаз с образованием свободного тиамин, который путем простой диффузии всасывается в тонком кишечнике. Всосавшийся витамин с кровью воротной вены поступает в печень и другие ткани, где фосфорилируется.

Фосфорилирование тиамин идет в цитозоле, митохондриях, микросомах клеток при участии тиаминпирофосфокиназ:



Тиаминпирофосфат — кофермент 25 ферментов, участвующих в обменных процессах организма (табл. 24).

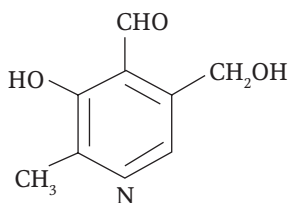
Таблица 24

Характеристика тиаминовых ферментов

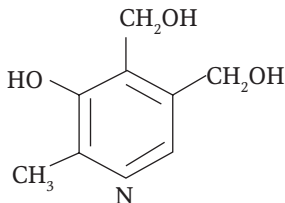
Реакции с участием ТПФ	ТПФ-зависимые ферменты	Недостаточность тиамина
1. Окислительное декарбоксилирование α -кетокислот с образованием активных форм карбоновых кислот. 2. Декарбоксилирование кетокислот с образованием альдегидов и CO_2 . 3. Транскетолазная реакция в ПФЦ	1. Пируватдегидрогеназа. 2. α -Кетоглутаратдегидрогеназа. 3. Транскетолаза и др.	1. Заболевание бери-бери, проявляется нарушениями метаболизма и функций пищеварительной, сердечно-сосудистой и нервной систем. 2. У лиц с хроническим алкоголизмом развивается энцефалопатический синдром Вернике — Корсакова. 3. Тиаминзависимая мегалобластная анемия 4. Подострая некротизирующая энцефалопатия, тиаминзависимый лактатный ацидоз. 5. При недостаточности тиамина у кормящей матери, в ее молоке появляется кардиотоксический метаболит, нарушающий у новорожденного деятельность сердца, вплоть до остановки

Пиридоксиновые коферменты

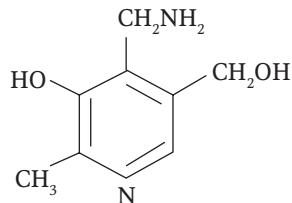
Источником пиридоксиновых коферментов служит витамин B_6 , который объединяет 3 формы витамина: пиридоксин, пиридоксаль, пиридоксамин.



Пиридоксаль



Пиридоксин



Пиридоксамин

Всасывание витамина B_6 происходит в кишечнике путем простой диффузии. В тканях происходит превращение в коферменты — пиридоксальфосфат и пиридоксаминфосфат.

Пиридоксаль-5-фосфат — активная форма витамина B_6 . Он входит в состав ферментов почти всех классов: оксидоредуктаз, трансфераз, гидролаз, лиаз и изомераз (табл. 25).

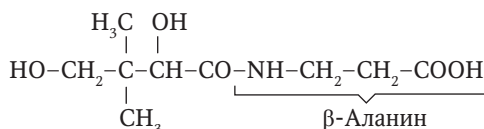
Таблица 25

Характеристика пиридоксиновых ферментов

Участие в обменных процессах	Пиридоксин-зависимые ферменты	Недостаточность пиридоксина
1. Трансаминирование 2. α-Декарбоксилирование. 3 Непрямое дезаминирование аминокислот. 4. Окисление биогенных аминов (ДАО). 5. Обмен триптофана. 6. Обмен серусодержащих аминокислот. 7. Синтез гема. 8. Фосфоролитический распад гликогена и др.	АЛТ АСТ ДАО Δ-аминолевулинатсинтаза Окситриптофандекарбоксилаза Глутаматдекарбоксилаза и др.	Проявляется развитием себорейного дерматита, стоматита, глоссита, отмечается сухость, шелушение кожных покровов, гипотрофия, снижена резистентность к инфекциям. Специфические признаки: гипохромная микроцитарная анемия и судороги

Пантотеновая кислота

Пантотеновая кислота (витамин В₅) — сложное соединение, состоящее из β-аланина и 2,4-диокси-3,3-диметилмасляной кислоты:



Пантотеновая кислота входит в состав коэнзима А (рис. 175), строение которого впервые расшифровал Ф. Липман в 1953 г. За эту работу ему была присуждена Нобелевская премия.

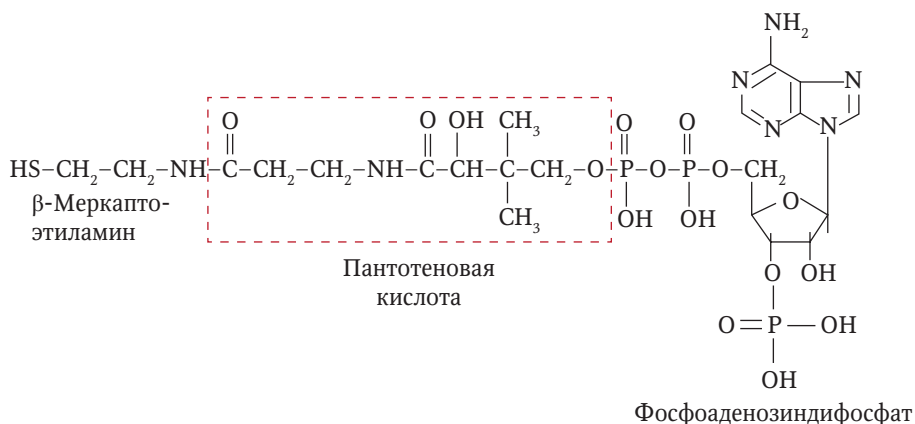


Рис. 175. Схема строения коэнзима А

Пантотеновая кислота выполняет свою роль в составе коэнзима А — основного кофермента клетки (табл. 26).

Таблица 26

Участие коэнзима А в обменных процессах

Функция КоА	При участии КоА образуются:	Роль ацетил-КоА	Роль сукцинил-КоА и малонил-КоА
1. Образование активных форм соединений 2. Акцептирование кислотных радикалов 3. Перенос радикалов на различные метаболиты тканевого обмена углеводов, жиров и аминокислот	1. Ацетил-КоА 2. Бутирил-КоА 3. Малонил-КоА 4. Ацетоацетил-КоА 5. Сукцинил-КоА	1. Окисление до конечных продуктов 2. Синтез жирных кислот 3. Синтез холестерина и других стероидных соединений 4. Синтез кетонových тел 5. Реакции ацетилирования биогенных аминов (их обезвреживание) и др.	1. Реакции субстратного фосфорилирования ГДФ с образованием ГТФ в цикле Кребса 2. Синтез δ-аминолеулиновой кислоты для синтеза гема 3. Синтез ЖК (малонил-КоА)

Признаки недостаточности пантотеновой кислоты не описаны.

Фолиевая кислота

Фолиевая кислота (фолацин, В₉, В_c) состоит из трех структурных единиц (рис. 176).

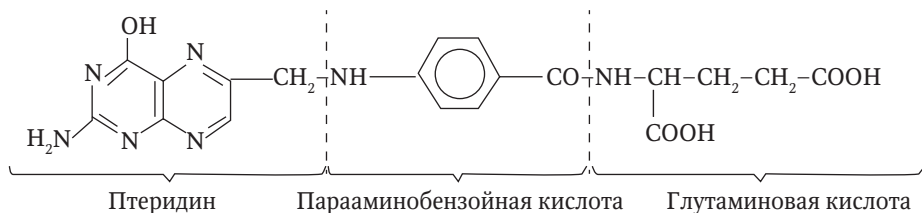


Рис. 176. Схема строения фолиевой кислоты

Фолацин поступает в организм с продуктами и синтезируется микрофлорой. Тканевые запасы фолатов исчерпываются в течение 3—6 мес. В крови основная часть фолацина (87 %) содержится в эритроцитах, а остальные — в плазме. Депонируется фолацин в печени, почках и слизистой кишечника.

У беременных фолиевая кислота к плоду поступает через плаценту и к концу беременности содержание ее в плазме и эритроцитах плода выше, чем у матери.

Активной формой фолиевой кислоты являются тетрагидрофолиевая кислота и ее различные производные (табл. 26).

Образование ТГФК идет в 2 стадии:

1. Фолиевая кислота + НАДФН₂ → дигидрофолиевая кислота + НАДФ.
2. Дигидрофолиевая кислота + НАДФН₂ → ТГФК + НАДФ.

Таблица 27

Участие тетрагидрофолиевой кислоты в обменных процессах

Коферменты ТГФК	Примеры реакций	Признаки недостаточности
1. N ⁵ -формил-ТГФК 2. N ¹⁰ -формил-ТГФК 3. N ⁵ , N ¹⁰ -метенил-ТГФК 4. N ⁵ , N ¹⁰ -метилен-ТГФК 5. N ⁵ -метил-ТГФК	Синтез пуриновых нуклеотидов Синтез пиримидиновых нуклеотидов: $\text{УМФ} + (\text{CH}_3)\text{ТГФК} \rightarrow \text{ТМФ} + \text{ТГФК}$ Синтез аминокислот: $\text{Глицин} + (\text{CH}_2\text{OH})\text{ТГФК} \rightarrow \text{Серин} + \text{ТГФК}$; $\text{Гомоцистеин} + \text{N}^5\text{-CH}_3\text{-ТГФК} \rightarrow \text{метионин} + \text{ТГФК}$	Мегалобластная (макроцитарная) анемия (подавляется синтез нуклеотидов): 1. Снижение количества эритроцитов. 2. Снижение содержания в них гемоглобина. 3. Увеличение размера эритроцитов

Биотин

Биотин (витамин Н) является производным мочевины, в его боковой цепи находится валериановая кислота (рис. 177).

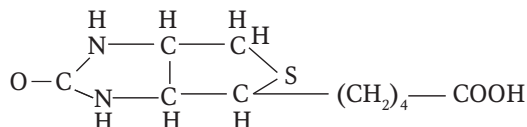


Рис. 177. Строение биотина

Потребность в биотине у человека покрывается в основном за счет его биосинтеза кишечными бактериями, небольшая часть поступает с пищей. Активная форма биотина — биоцитин.

С участием биотина протекает 2 вида реакций: карбоксилирования и транс-карбоксилирования (табл. 28).

Таблица 28

Участие биотина в обменных процессах

Реакции карбоксилирования	Реакции транскарбоксилирования	Недостаточность витамина Н
1. Синтез жирных кислот: $\text{Ацетил-КоА} + \text{CO}_2 + \text{АДФ} \rightarrow \text{Малонил-КоА} + \text{АДФ} + \text{Фн}$ 2. Глюконеогенез: $\text{Пируват} + \text{CO}_2 + \text{АДФ} \rightarrow \text{Оксалоацетат} + \text{АДФ} + \text{Фн}$	$\text{R}_1-\text{COOH} + \text{R}_2\text{H} \rightarrow \text{R}_1\text{H} + \text{R}_2-\text{COOH}$ Реакции протекают в присутствии биотиновых коферментов без участия АДФ.	1. У младенцев возможен синдром внезапной смерти (из-за блокирования процесса глюконеогенеза). 2. Дерматиты (нарушение обмена липидов). 3. Воспаление слюнных желез.

Окончание табл. 28

Реакции карбоксилирования	Реакции транскарбоксилирования	Недостаточность витамина Н
Реакции сопряжены с расщеплением АТФ и сопровождаются образованием активной формы углекислоты — карбоксилированного биотина, который служит донором карбоксильных групп	В этих реакциях карбоксилирование одного субстрата всегда сопряжено с декарбоксилированием другого вещества	4. Поражение волос, ногтей. 5. Анорекция, анемия. 6. При врожденном дефиците фермента синтетазы биотина у детей развивается органическая ацидемия (кето- и лактатацидоз), тромбоцитопения, дерматологические, неврологические поражения

Витамин С

Витамин С (аскорбиновая кислота, антицинготный, антискорбутный) относится к широко распространенным в природе витаминам. Особенно много его в продуктах растительного происхождения: плодах шиповника, черной смородине, ягодах рябины, цитрусовых, красном перце, оливках, салате, капусте, картофеле.

Химическая природа витамина расшифрована венгерским биохимиком Сент-Джордж в 1933 г. (рис. 178).

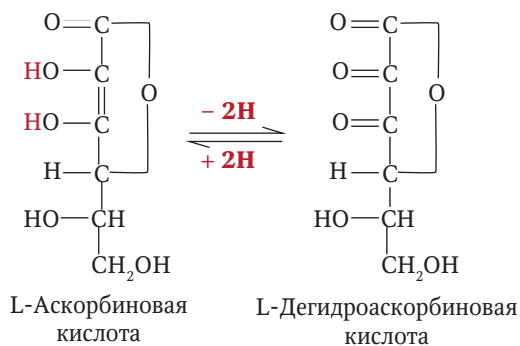


Рис. 178. Строение витамина С

Основные функции витамина С представлены в табл. 29.

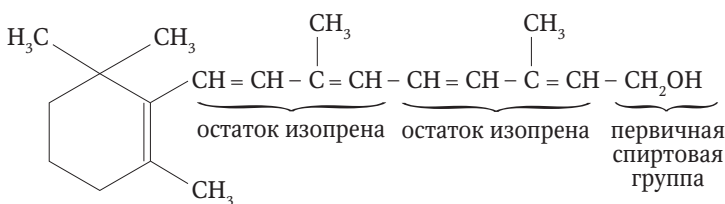
Таблица 29

Участие витамина С в обменных процессах

Участие витамина С в обмене веществ	Недостаточность витамина С (цинга)
<ol style="list-style-type: none"> 1. Гидроксилирование остатков пролина и лизина в молекуле проколлагена (катализируется гидроксилазами, имеющими в активном центре атомы Fe^{2+}). В качестве кофермента используется витамин С. 2. Синтез кортикостероидов, гормонов щитовидной железы. 3. Синтез катехоламинов (норадреналина). 4. Препятствует окислительному повреждению витамина Е, липидов мембран, ЛПНП, белков, ДНК. 5. Восстановление фолиевой кислоты в ТГФК. 6. Синтез иммуноглобулинов. 7. Распад гемоглобина, так как входит в состав дециклизующей гемоксигеназной системы. 8. Восстановление MetHb в Hb. 9. Образование восстановленной формы глутатиона, необходимой для поддержания целостности эритроцитарных мембран). 10. Сильнейший природный антиоксидант для защиты клеток от активных форм O_2 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Общее недомогание 2. Боли в мышцах 3. Кровоизлияние в слизистые, в десны 4. Расшатывание и выпадение зубов (при тяжелом авитаминозе С) 5. Повышение восприимчивости к инфекционным заболеваниям (частые простудные заболевания из-за нарушения синтеза иммуноглобулинов)

Витамин А

Витамин А — циклический непредельный одноатомный спирт, состоящий из шестичленного кольца (β -иона), двух остатков изопрена и первичной спиртовой группы (рис. 179).



Витамин А (ретинол)

Рис. 179. Структура витамина А

В крови витамин А (ретинол, антиксерофтальмический) соединяется с ретинол-связывающим белком (РСБ). Далее комплекс витамин А-РСБ соединяется с транстретином, который препятствует фильтрации витамина в почках. На поверхности клеток-мишеней в тканях располагаются рецепторы к РСБ, которые отщепляют витамин А от белкового комплекса и переносят в цитоплазму клетки. В печени он окисляется до ретиноевой кислоты, а затем до окси- и эпоксирети-

ноевой кислоты, которые в виде глюкуронидов выделяются с желчью. Ретиновая кислота поступает внутрь клетки путем диффузии без участия рецепторов (табл. 30).

Таблица 30

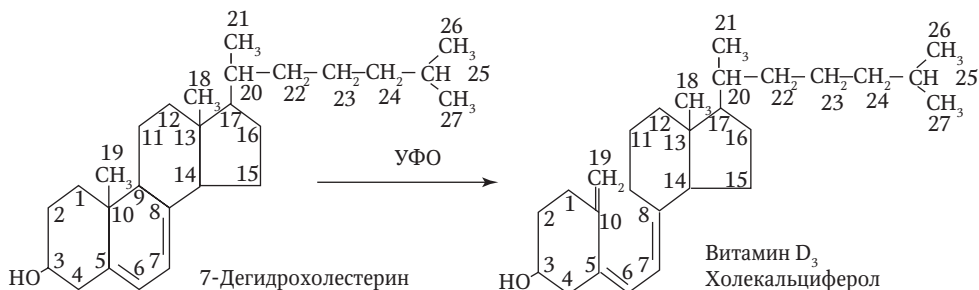
Участие витамина А в обменных процессах

Биологическая роль витамина А:	Признаки гипо- и гипervитаминоза А
<p>1. Ретиналь — обеспечивает работу световоспринимающих структур сетчатки (палочки — родопсин, колбочки — йодопсин).</p> <p>2. Ретинол — участвует в росте и дифференцировке тканей, работе репродуктивной системы, активации рецепторов тиреоидных гормонов и витамина D, тормозит апоптоз эпителиальных клеток; сильный антиоксидант, участвует в усвоении цинка.</p> <p>3. Ретиновая кислота обеспечивает рост и дифференцировку лимфоцитов, определяющих иммунный ответ и др.</p>	<p>Гиповитаминоз сопровождается:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Куриной слепотой у взрослых. 2. Ксерофтальмией (закупорка слезного канала, сухость оболочек глаза). 3. Кератомалацией (размягчение роговицы). 4. Иммунодефицитом, повышенной восприимчивостью к инфекции. 5. Остановкой роста, ороговением кожи, поражением эпителия ЖКТ, мочеполовой, дыхательной систем <p>Гипervитаминоз сопровождается:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Кахексией. 2. Выпадением волос. 3. Головными болями. 4. Потерей аппетита. 5. Остеопорозом. 6. Пороками развития плода

Витамин D

Витамином D (антирахитический) называют 2 витамина — витамин D₂ (эргокальциферол) и витамин D₃ (холекальциферол). Эргокальциферол выделен из дрожжей, его провитамином является эргостерин. Холекальциферол выделен из тканей животных, его провитамином — 7-дегидрохолестерин.

Витамин D попадает в организм с продуктами питания растительного или животного происхождения. В коже холекальциферол синтезируется из 7-дегидрохолестерина под действием ультрафиолетовых лучей (рис. 180).

Рис. 180. Структура витамина D₃

В печени холекальциферол превращается в $25(\text{OH})\text{D}_3$ (25-гидроксихолекальциферол) путем гидроксирования.

Образовавшийся в печени $25(\text{OH})\text{D}_3$ в комплексе с витамин-Д-связывающим белком поступает в кровь и переносится к почкам. В клетках проксимальных извитых канальцев $25(\text{OH})\text{D}_3$ подвергается 1-гидроксированию или 24-гидроксированию. В результате образуются гормонально-активная форма витамина D — $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (кальцитриол или 1,25-дигидроксихолекальциферол) либо гормонально-неактивная форма — $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (24,25-дигидроксихолекальциферол). Обе реакции катализируются митохондриальным ферментом 1-гидроксилазой.

Содержание в сыворотке $25(\text{OH})\text{D}_3$ максимально летом и минимально зимой и ранней весной. Гормональная активность $25(\text{OH})\text{D}_3$ в 10–100 раз ниже активности $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Участие витамина D в обменных процессах представлено в табл. 31.

Таблица 31

Участие витамина D в обменных процессах

Участие в обмене витамина D	Признаки гиповитаминоза D	Признаки гипервитаминоза D
1. Усиление образования Са-связывающего белка (повышение экспрессии гена). 2. Активация всасывания органического фосфата в ЖКТ. 3. Индукция синтазы щелочной фосфатазы, Са-зависимой АТФ-азы, цитратсинтазы, обеспечивающих гомеостаз кальция и фосфора. 4. Участник системы регуляции кальций-фосфорного обмена вместе с паратгормоном, кальцитонином	Гипокальциемия (в результате недостатка солнечного света, нарушения всасывания в кишечнике кальция, хронической почечной недостаточности, сопровождается развитием: — рахита у детей (позднее прорезывание зубов, нарушение костеобразования, незаращение родничка и др.); — остеомалации, остеопороза у взрослых (усиливается вымывание Ca^{2+} из организма); — судорог	Гиперкальциемия сопровождается: 1. Избыточным отложением солей кальция в тканях легких, почек, сердца, сосудов (кальцификация). 2. Остеопорозом. 3. Мочекаменной болезнью

Определение содержания 1,25-дигидроксикальциферола применяется для дифференциальной диагностики первичного гиперпаратиреозидизма и гиперкальциемии при раке, для отличия D-зависимого рахита от D-резистентного, для мониторинга больных с хронической почечной недостаточностью.

Витамин Е

Витамин Е (токоферол) всасывается из кишечника, в составе хиломикронов попадает в лимфу и обменивается в крови с ЛПНП и другими липопротеинами. Витамин Е (рис. 181) находится во всех тканях организма, но больше всего его в жировой ткани, ЦНС, мышцах и печени (табл. 32).

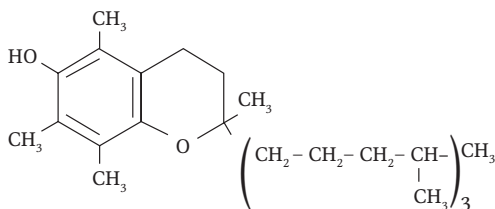


Рис. 181. Строение витамина Е

Наибольшей витаминной активностью обладают α -, β -, γ -, δ -токоферолы, наибольшее антиоксидантные свойства присущи α -токоферолу.

Гиповитаминоз Е возможен при наследственной абетаполипротеинемии, вследствие нарушения транспорта витамина, при этом развивается мышечная слабость и мышечная гипотония.

Таблица 32

Участие витамина Е в обменных процессах

Участие в обмене веществ	Признаки гипо- и гипervитаминозов
<ol style="list-style-type: none"> 1. Обладает высокой антиоксидантной активностью: захватывает неспаренные электроны активных форм кислорода. 2. Тормозит перекисное окисление ненасыщенных ЖК, входящих в состав клеточных и субклеточных мембран (снижает уровень окислительного повреждения ЛПНП и тем самым препятствует развитию атеросклероза). 3. Восстанавливает витамин А и коэнзим Q. 4. Стимулирует синтез гема и гемосодержащих ферментов. 5. Снижает адгезивно-агрегирующие свойства кровяных пластинок и обладает протромбин-связывающей активностью. 6. Антиоксидантные функции витамина Е сопряжены с селеном, который входит в состав фосфолипид-глутатионпероксидазы и глутатионпероксидазы 	<p>Признаки гиповитаминоза Е:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Повреждение мышечных волокон и нейронов. 2. Повреждение быстро пролиферирующих клеток гепатоцитов, сперматогенного эпителия, эпителия нефронов. 3. Тканевая гипоксия в органах с высокой потребностью в кислороде. 4. Усиленное разрушение эритроцитов, связанное с нарушением стабильности их мембран, сопровождающееся развитием гемолитической анемии. 5. Возможна дегенерация сетчатки глаза вследствие вторичного нарушения обмена витамина А. 5. Склонность к выкидышам у женщин. 6. Ранний токсикоз беременности. 7. Некробиотические изменения в гепатоцитах, канальцевом эпителии почек с развитием гепатонекрозов и нефротического синдрома <p>При гипervитаминозе Е отмечается тромбоцитопения и гипокоагуляция (последняя связана с нарушением всасывания витамина К), ослабление сумеречного зрения из-за антагонизма с витамином А, диспепсические явления, гипогликемия, слабость, головная боль, судороги</p>

Витамин К

Витамин К (нафтохинон, антигеморрагический) называют еще витамином коагуляции. Он имеет 2 формы естественного происхождения (K_1 и K_2) и несколько синтезированных форм (рис. 182). Витамин K_1 синтезируется в растениях, K_2 — в организме человека сапрофитными бактериями в тонком отделе кишечника, а также клетками печени.

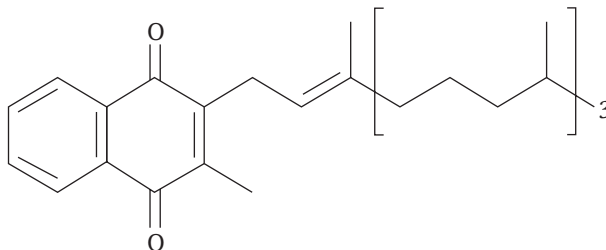


Рис. 182. Витамин K_1

Для всасывания витамина необходимы желчные кислоты, его транспорт в кровь осуществляется при участии хиломикронов, а из крови в ткани он транспортируется при участии альбуминов (табл. 33). Суточная потребность в витамине К составляет 1—2 мг.

Таблица 33

Участие витамина К в обменных процессах

Участие в обмене	Признаки гиповитаминоза
<ol style="list-style-type: none"> 1. Участвует в синтезе 4-х факторов свертывания крови: протромбина (II), проконвертина (VII), фактора Кристмаса (IX), фактора Прауэра—Стюарта (X). 2. Кофермент гамма-глутамилкарбоксилазы. 3. Аналог КоQ у бактерий. 4. Активатор ферментов поджелудочной железы (амилазы, липазы), кишечника (энтерокиназы), щелочной фосфатазы, АТФ-азы, креатинкиназы. 5. Участвует в синтезе белков, связывающих кальций в плазме крови и тканях — остеокальцина, Gla-протеина в матриксе костной ткани 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Синяки, кровоточивость при небольших повреждениях, геморрагии у новорожденных (до появления микрофлоры в кишечнике), легкость образования гематом; кровоточивость десен; носовые, внутренние кровотечения (кровоточащая язва желудка); обильные, болезненные менструации, продолжительностью свыше 5 дней; анемия; трещины прямой кишки; кровь в анализе мочи. 2. Увеличение риска развития переломов, остеопороза
Антивитамины К: дикумарол, салициловая кислота, варфарин	Структурные аналоги витамина К: викасол

Раздел 13

ГОРМОНЫ

Все химические посредники, регулирующие обмен веществ и развитие организма, можно условно разделить на гормоны, действующие эндокринно, и тканевые гормоны, оказывающие паракринное, аутокринное и другие виды влияния на клетки.

Гормоны — биологически активные вещества, синтезирующиеся в железах внутренней секреции, выделяющиеся в кровь и регулирующие обмен веществ в организме.

Характеристика и классификация гормонов

Для гормонов характерны:

- 1) дистантность действия;
- 2) строгая специфичность (гормон комплементарен рецептору);
- 3) высокая биологическая активность (проявляют свое биологическое действие в ничтожно малых концентрациях — от 10^{-6} до 10^{-10} моль/л);
- 4) заменить один гормон другим нельзя.

Классификации гормонов

I. Анатомическая классификация — в зависимости от места их синтеза (табл. 34).

Таблица 34

Анатомическая классификация гормонов

Железы внутренней секреции	Гормоны
Гипоталамус	Либерины (соматолиберины, меланолиберины, пролактолиберины, кортиколиберины, тиролиберины, гонадолиберины) Статины (соматостатин, меланостатин, пролактостатин)
Гипофиз: Аденогипофиз (передняя доля)	Тиреотропный, липотропный. Адренотропный. Гонадотропины (фолликулостимулирующий, лютеинизирующий). Соматотропный. Лактотропный (пролактин)
Средняя доля	Меланоцитстимулирующие гормоны (меланотропины)
Нейрогипофиз (задняя доля)	Вазопрессин, окситоцин (синтезируются в нейронах, идущих от гипоталамуса, и транспортируются в заднюю долю гипофиза)

Окончание табл. 34

Железы внутренней секреции	Гормоны
Эпифиз	Мелатонин
Щитовидная железа	Йодсодержащие гормоны (тироксин, трийодтиронин) Кальцитонин
Паращитовидная железа	Паратгормон
Тимус (вилочковая железа)	Тимозин, тимопоэтин I и II, тимостерин, гомеостатический тимусный гормон, тимусный гуморальный фактор
Поджелудочная железа	Инсулин, глюкагон
Надпочечники: Корковое вещество	Кортикостероиды (глюкокортикоиды, минералокортикоиды) Половые гормоны
Мозговое вещество	Катехоламины (адреналин, норадреналин)
Семенники	Андрогены (тестостерон, андростерон)
Яичники	Эстрогены (эстрон, эстрадиол, эстриол), прогестины (прогестерон)

II. Классификация гормонов по химическому строению:

1. Белково-пептидные:

- а) сложные белки — гликопротеины (фолликулостимулирующий гормон, тиреотропин, лютеонизирующий гормон);
- б) простые белки: пролактин, СТГ, инсулин;
- в) пептиды — АКТГ, глюкагон, кальцитонин, вазопрессин, окситоцин, соматостатин.

2. Производные аминокислот:

- а) фенилаланина и тирозина — катехоламины, тиреоидные гормоны;
- б) триптофана — мелатонин.

3. Стероидные гормоны:

- а) кортикостероиды (глюкокортикоиды, минералокортикоиды);
- б) половые гормоны (андрогены, эстрогены);
- в) дигидрооксикальциферол (гормон витамина D — $1,25(\text{OH})_2\text{D}$).

III. Классификация гормонов по биологическим функциям:

1. Гормоны, регулирующие обмен белков, жиров, углеводов (инсулин, глюкагон, адреналин, глюкокортикоиды, тироксин, СТГ).

2. Гормоны, регулирующие водно-солевой обмен (минералокортикоиды, вазопрессин).

3. Гормоны, регулирующие обмен кальция и фосфора (паратгормон, кальцитонин).

4. Гормоны, регулирующие репродуктивную функцию (гонадотропины, андрогены, эстрогены, прогестины).

5. Гормоны, регулирующие функции эндокринных желез (либерины и статины гипоталамуса, тропные гормоны гипофиза).

IV. Классификация гормонов по механизму передачи гормонального сигнала:

1. Проникают через клеточную мембрану (стероидные гормоны, йодтиронины). Являются липофильными веществами. Реализуют свой эффект по цитозольному механизму.

2. Не проникают через клеточную мембрану.

Рецепторы находятся на поверхности клеточной мембраны. Реализуют свой эффект по мембранно-внутриклеточному механизму через посредников.

V. Классификация гормонов по механизму регуляции метаболизма:

1. Изменяют проницаемость клеточных мембран.

Гормоны регулируют скорость облегченной диффузии, изменяя число доступных переносчиков веществ через мембраны. Например, инсулин повышает скорость транспорта глюкозы в жировых и мышечных тканях, индуцируя поступление глюкозных переносчиков (GLUT-4) из цитозоля в мембрану клеток.

2. Изменяют активность ферментов по срочному механизму путем активации или ингибирования (см. разд. 19).

3. Изменяют количество ферментов по медленному механизму путем регуляции скорости синтеза белков-ферментов.

4. Скорость ферментативных реакций зависит также от интенсивности распада ферментов.

Ткани-мишени — это ткани, в которых гормон способствует развитию специфических биохимических или физиологических реакций. Клетки тканей-мишеней содержат рецепторы к определенному гормону.

Рецепторы — это интегральные системы клеточных мембран, воспринимающие, преобразующие и передающие в клетку информацию. Узнающая часть: углеводные компоненты ГП.

Классификация рецепторов по локализации:

1) мембранные;

2) цитоплазматические;

3) ядерные.

Рецепторы гормонов белковой и пептидной природы, а также катехоламинов находятся на поверхности клеточной мембраны, а гормонов стероидной природы — в цитозоле и ядре.

Классификация рецепторов по строению и механизму действия:

1. Рецепторы, обладающие собственной ферментативной активностью. Представлены белками, имеющими одну трансмембранную полипептидную цепь. Внеклеточный домен рецептора связывается с гормоном. Внутриклеточный домен обладает собственной ферментативной активностью (тирозинкиназа). Например, рецепторы инсулина (реакция аутофосфорилирования).

2. Рецепторы, связанные с ионными каналами. Связывание лиганда ведет к открытию канала для ионов Ca^{2+} , Na^{+} , K^{+} .

3. Рецепторы, сопряженные с G-белками и передающие сигнал на белки-эффекторы. В результате изменяется содержание вторичных посредников или ионов. Ферментами-эффекторами являются аденилатциклаза, гуанилатциклаза, фосфолипаза C, цГМФ-фосфодиэстераза.

Механизм действия гормонов

Выделяют мембранно-внутриклеточный и цитозольный механизмы действия гормонов.

Мембранно-внутриклеточный механизм действия гормонов

Гормон связывается с рецептором на поверхности клеточной мембраны, образуется активный гормон-рецепторный комплекс, в результате изменяется концентрация вторичных посредников (вторичных мессенджеров) в клетке и запускается каскадный механизм изменения активности ферментов.

Основные виды вторичных посредников (мессенджеров):

- 1) циклические нуклеотиды (цАМФ и цГМФ);
- 2) метаболиты фосфотидилинозитола: инозитолтрифосфат и диацилглицерол;
- 3) ионы Ca^{2+} ;
- 4) газы (NO , CO).

Стадии передачи гормонального сигнала с участием рецепторов, сопряженных с G-белками:

I стадия. Образование гормон-рецепторного комплекса приводит к активации G-белков, находящихся на внутренней поверхности клеточной мембраны.

II стадия. Активация фермента-эффектора (аденилатциклазы, фосфолипазы C) и образование вторичных мессенджеров.

III стадия. Образование активной протеинкиназы, которая фосфорилирует специфические белки, изменяя их каталитическую активность.

G-белки (англ. *G-proteins*) — это семейство олигомерных ГТФ-связывающих белков, функционирующих во внутриклеточных сигнальных каскадах. Состоят из трех субъединиц: α , β , γ . Связывание с нуклеотидом происходит через α -субъединицу (рис. 183).

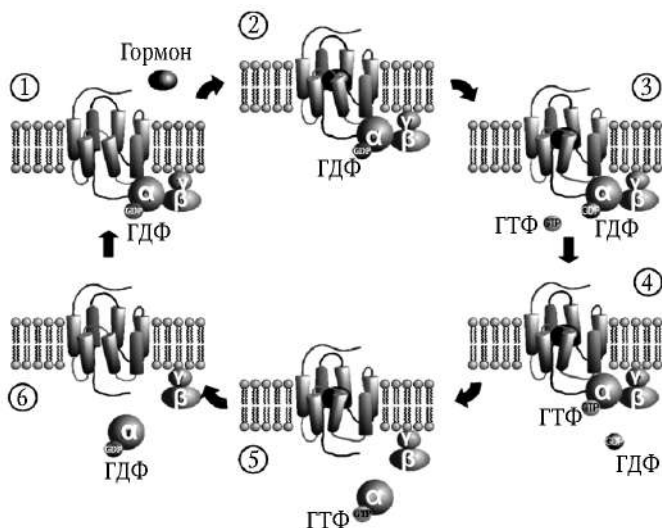
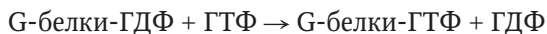


Рис. 183. Роль G-белков в передаче гормонального сигнала (Яковлева О. В. [и др.], 2009)



Неактивный комплекс Активный комплекс

Gs-белки стимулируют аденилатциклазу, Gi-белки ингибируют ее.

Цикл активации G-белка:

- 1) фаза покоя;
 - 2) гормон присоединяется к рецептору с образованием гормон-рецепторного комплекса;
 - 3) G-белок взаимодействует с комплексом гормон-рецептор, α -субъединица теряет родство к ГДФ;
 - 4) α -субъединица присоединяет ГТФ;
 - 5) α -субъединица диссоциирует от $\beta\gamma$ -комплекса и активирует фермент-эффектор;
 - 6) α -субъединица гидролизует ГТФ до ГДФ и теряет способность активировать эффектор;
- Далее α -ГДФ взаимодействует с $\beta\gamma$ -комплексом и снова образует тримерный G-белок (рис. 183).

Инактивация гормонального сигнала

В результате образования гормон-рецепторного комплекса α -субъединица проявляет ГТФ-азную активность и происходит гидролиз ГТФ до ГДФ и H_3PO_4 . После гидролиза ГТФ G-белок восстанавливает свою конформацию и перестает активировать аденилатциклазу. В результате прекращается реакция образования цАМФ.

Содержание цАМФ в клетке снижается в результате гидролиза цАМФ до АМФ под действием фосфодиэстеразы (рис. 184).

Дефосфорилирование ферментов катализируется протеинфосфатазами.

Регуляция активности ферментов с помощью циклических нуклеотидов

Комплекс ГТФ- α -субъединица связывается с ферментом-эффектором аденилатциклазой и активирует ее.

Аденилатциклаза является интегральным белком с активным центром на цитозольной поверхности клеточной мембраны, существует в виде нескольких изоформ, катализирует синтез цАМФ из АТФ.

цАМФ гидролизруется в отсутствие комплекса гормон-рецептор при участии фосфодиэстеразы (см. рис. 184).

цАМФ активирует протеинкиназу А, которая состоит из 4-х субъединиц: 2-х регуляторных (2 R) и 2-х каталитических (2 C) (рис. 185).

Тетрамер протеинкиназы А (R_2C_2) неактивен. цАМФ присоединяется к R-субъединицам и вызывает диссоциацию комплекса с высвобождением C-субъединиц, которые обладают каталитической активностью.

В большинстве тканей биохимические и физиологические эффекты цАМФ и цГМФ противоположны. Например, цАМФ стимулирует сокращения сердечной мышцы, цГМФ — тормозит; цГМФ стимулирует сокращения гладких мышц кишечника, цАМФ — подавляет.

Протеинкиназы — большая группа ферментов, катализирующих перенос концевой остатка фосфата с АТФ на различные группы в структуре белка.

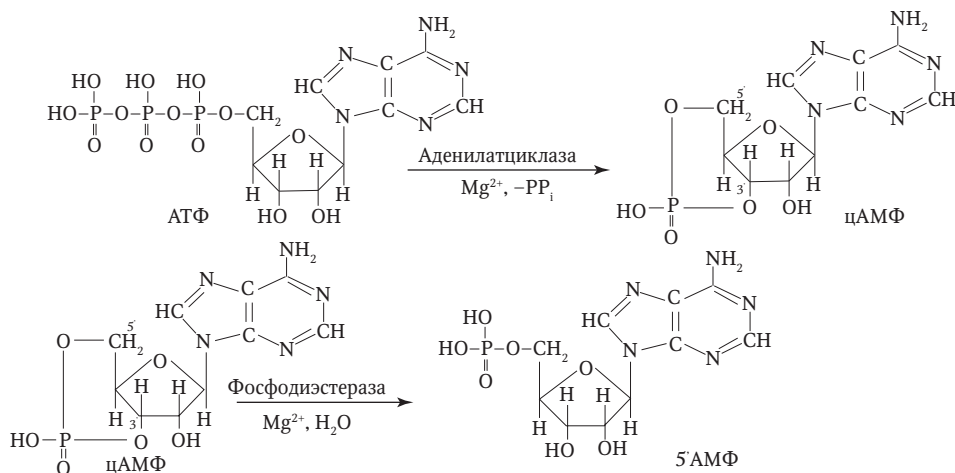


Рис. 184. Схема синтеза и инактивации цАМФ (Яковлева О. В. [и др.], 2009)



Рис. 185. Схема активации протеинкиназы А

Передача сигнала от мембранного рецептора через G-белок на фермент аденилатциклазу служит примером каскадной системы усиления сигнала. Одна молекула, активирующая рецептор, может «включать» несколько G-белков, и затем каждый из них активирует несколько молекул аденилатциклазы с образованием тысяч молекул цАМФ. Таким образом, 1 молекула адренилина из клетки печени способствует высвобождению 10 000 молекул глюкозы.

Регуляция распада гликогена

Глюкагон или адренилин связывается с рецепторами на плазматической мембране и активирует при участии G-белка аденилатциклазу, которая катализирует образование цАМФ (рис. 186). Далее следует каскад реакций, приводящий к фосфорилированию ключевых ферментов обмена гликогена, в результате чего происходит активация гликогенфосфорилазы и ингибирование гликогенсинтазы. Это приводит к активации распада гликогена и образованию глюкозо-1-фосфата, который превращается в глюкозо-6-фосфат. Затем под влиянием глюкозо-6-фосфатазы образуется свободная глюкоза (в печени и почках), способная выйти из клеток в кровь.

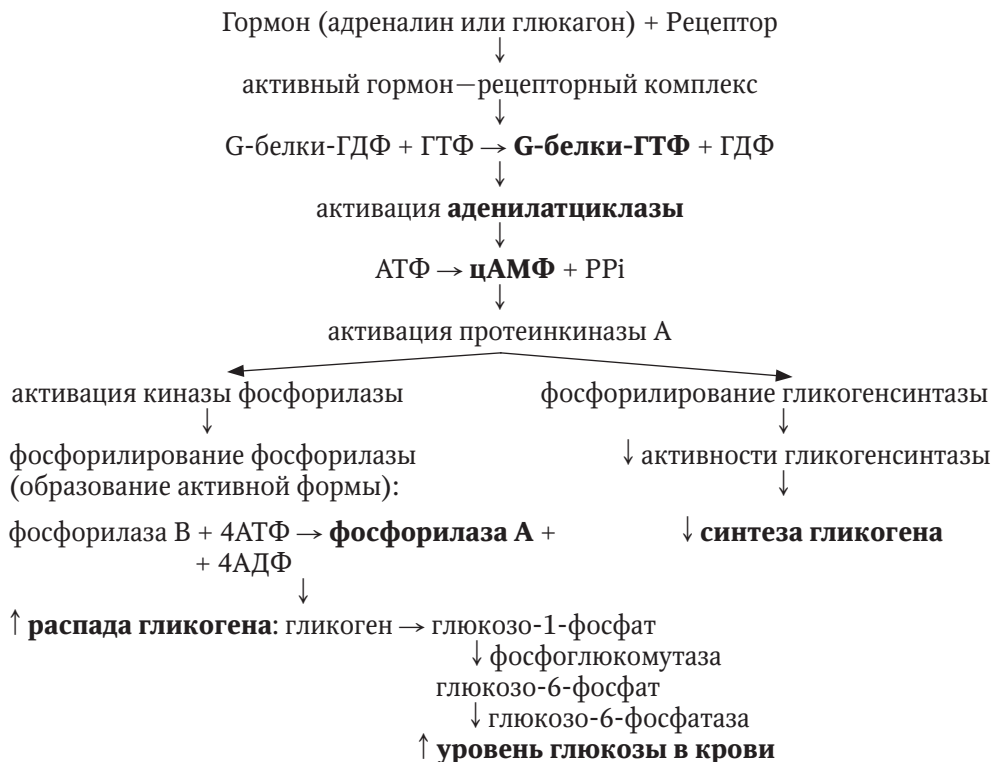


Рис. 186. Роль контринсулярных гормонов в обмене гликогена

Таким образом, глюкагон и адреналин, стимулируя в печени распад гликогена, способствуют поддержанию уровня глюкозы в крови.

Регуляция с помощью метаболитов фосфатидилинозитола

Рецепторы мембран через G-белки могут быть связаны с фосфолипазой С.

Фосфолипаза С является ферментом плазматической мембраны. Катализирует гидролиз мембранного липида фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфата с образованием двух вторичных посредников: инозитол-1,4,5-трифосфата (ИТФ) и ДАГ (рис. 187).

Инозитол-1,4,5-трифосфат является водорастворимой молекулой, поступающей из мембраны в цитозоль, где она связывается со специфическими рецепторами и способствует высвобождению Ca^{2+} из ЭПР. Ca^{2+} присоединяется к кальций-связывающим белкам, к которым относится кальмодулин (рис. 188).

Кальмодулин имеет 4 кальцийсвязывающих центра. Комплекс 4 Ca^{2+} -кальмодулин не обладает ферментативной активностью, но его взаимодействие с различными белками и ферментами приводит к их активации.

Кальмодулин-зависимая протеинкиназа (КЗП) фосфорилирует ряд белков, регулирующих метаболизм, проницаемость мембран для ионов, синтез нейромедиаторов.

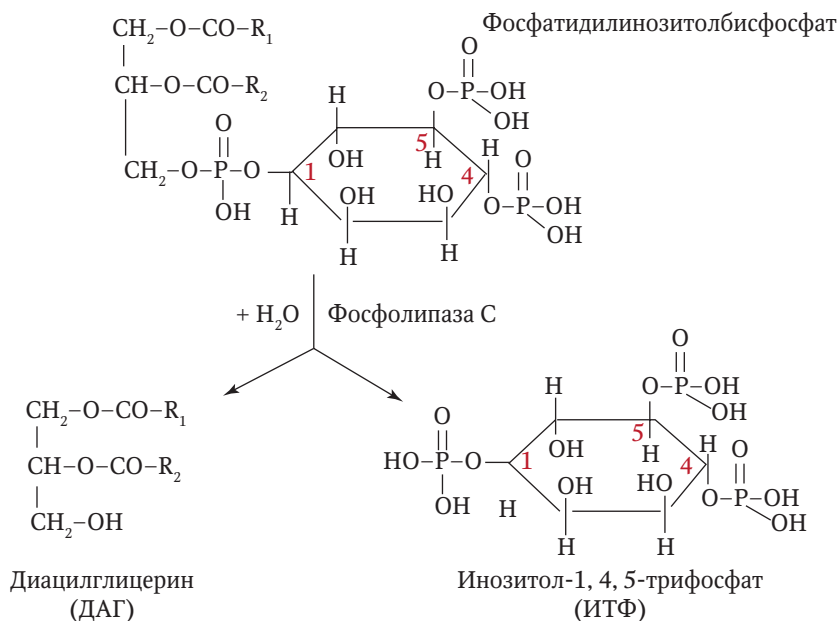


Рис.187. Роль фосфолипазы С в образовании ДАГ и ИТФ

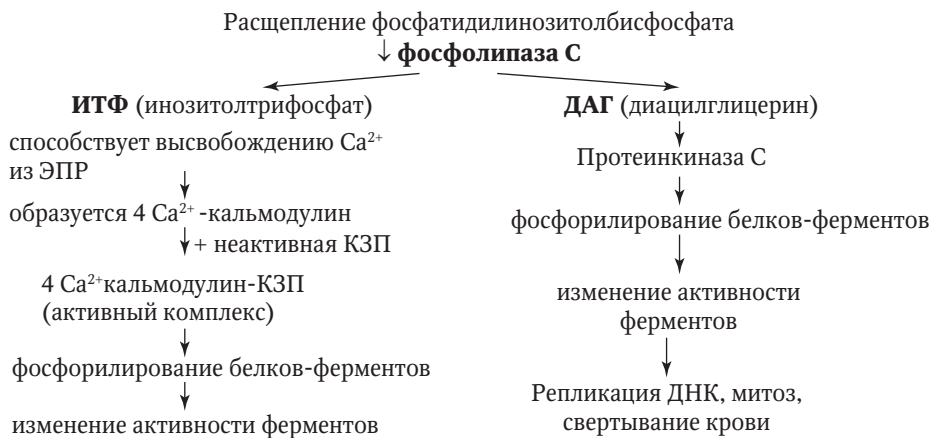


Рис. 188. Регуляция метаболизма при участии вторичных посредников ИТФ и ДАГ

Комплекс 4 Ca²⁺-кальмодулин активирует мембранную кальцийзависимую АТФ-азу, которая перемещает кальций из цитозоля, и таким образом, прекращается действие управляющего сигнала.

ДАГ — гидрофобная молекула, активирует протеинкиназу С.

Некоторые функции протеинкиназы С:

- 1) активирует Na⁺/H⁺-обменный насос плазматической мембраны;
- 2) изменяет проницаемость мембран нейронов;
- 3) усиливает транскрипцию определенных генов.

Цитозольный механизм действия гормонов

Цитозольный механизм действия (рис. 189) характерен для гормонов, способных проникать через липидный слой плазматической мембраны (стероидные гормоны — кортикостероиды и половые гормоны, кальцитриол; тиреоидные гормоны — тироксин и трийодтиронин).

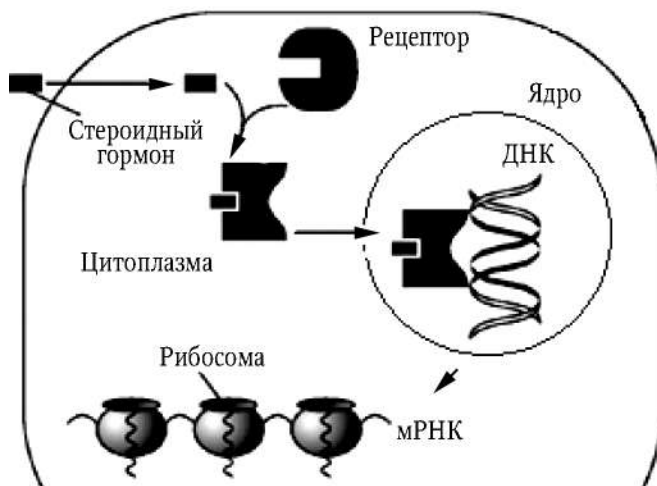


Рис. 189. Схема действия гормонов по цитозольному механизму
(Северин Е. С. [и др.], 2004)

Этапы действия гормонов по цитозольному механизму:

1. Гормон проникает через клеточную мембрану и взаимодействует с рецептором в цитозоле или ядре клетки.
2. Образуется гормон-рецепторный комплекс.
3. Гормон-рецепторный комплекс проникает через мембрану в ядро.
4. Изменяется скорость синтеза ДНК и РНК.
5. Изменяется скорость трансляции, то есть скорость синтеза новых белков-ферментов.
6. Изменяется количество этих белков-ферментов в клетке.

Гормоны гипофиза

В зависимости от места синтеза различают гормоны передней, задней и промежуточной долей гипофиза.

Гормоны передней доли гипофиза

Гормоны передней доли гипофиза (аденогипофиза) осуществляют управление и координацию деятельности всех эндокринных желез организма (табл. 35).

Секреция гормонов передней доли гипофиза находится под контролем гипоталамуса и эпифиза и — опосредованно через гипоталамус — лимбической системы и вышележащих отделов ЦНС, а также механизмов положительной и отрицательной обратной связи с периферическими эндокринными железами.

Таблица 35

Строение и биологическая роль гормонов передней доли гипофиза

Гормон	Строение	Биологическая роль
СТГ, гормон роста	Простой белок 191 аминокислота Несколько изоформ	Стимулирует постнатальный рост организма, синтез белка, глюконеогенез, распад липидов
АКТГ, кортикотропин	Полипептид 39 аминокислот	Стимулирует рост надпочечников и синтез кортикостероидов
ТТГ, тиреотропин	Гликопротеин (α - и β -субъединицы)	Стимулирует синтез йодтиронинов
Лютеинизирующий гормон	Гликопротеин (α - и β -субъединицы)	У женщин индуцирует овуляцию У мужчин индуцирует синтез андрогенов в клетках Лейдига
Фолликулостимулирующий гормон	Гликопротеин (α - и β -субъединицы)	У женщин стимулирует рост фолликулов. У мужчин стимулирует сперматогенез
Пролактин	Простой белок 199 аминокислот	Стимулирует развитие молочных желез и лактацию
Липотропные гормоны	Полипептиды 91 аминокислота	Стимулируют липолиз, источник эндогенных опиатов (энкефалинов и эндорфинов)

Нарушения синтеза СТГ

1. **Гигантизм** — заболевание, связанное с избыточной секрецией СТГ у детей и подростков. Наблюдается повышенный пропорциональный рост костей скелета.

2. **Акромегалия** — заболевание, связанное с избыточной секрецией СТГ у взрослых. Характеризуется патологическим диспропорциональным ростом костей скелета, мягких тканей, внутренних органов.

3. **Карликовость** — заболевание, связанное с недостаточной секрецией СТГ у детей и подростков. Наблюдается пониженный рост костей скелета.

Гормоны задней доли гипофиза (нейрогипофиза)

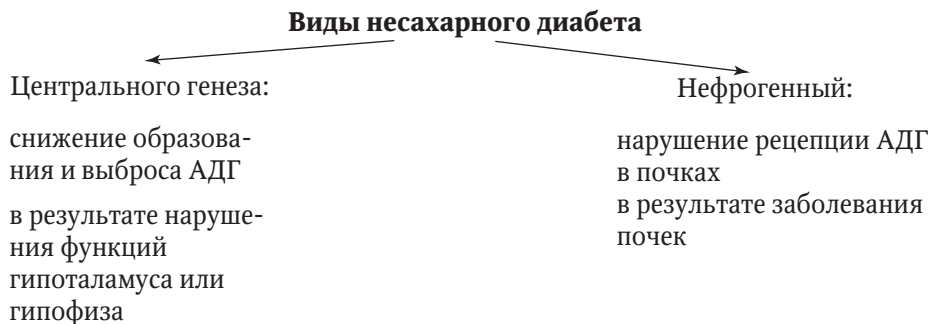
Вазопрессин (антидиуретический гормон, АДГ) и **окситоцин** образуются в нейронах, идущих от гипоталамуса, и транспортируются по аксонам к нервным окончаниям в задней доле гипофиза, где хранятся до высвобождения в кровь в ответ на нервный импульс. После синтеза в составе секреторных пузырьков переносятся в нервные окончания задней доли гипофиза, из которых секретируются в кровь при стимуляции. По химической природе оба гормона являются пептидами, состоящими из 9 аминокислот.

Биологическая роль вазопрессина:

1) Влияет на гладкую мускулатуру артериол (вазопрессорное действие);

2) Увеличивает реабсорбцию воды в почках.

При снижении продукции вазопрессина развивается **несахарный диабет** (*diabetes insipid* — безвкусный диабет).



Симптомы несахарного диабета: потеря воды с мочой (полиурия до 10—18 л / сут.), гипостенурия, чувство жажды (полидипсия), обезвоживание, сухость кожи и слизистых, вялость, раздражительность.

Биологическая роль окситоцина:

- 1) стимулирует сокращение гладких мышц матки;
- 2) стимулирует секрецию молока;
- 3) увеличивает синтез белка в молочной железе;
- 4) стимулирует сокращения семявыносящих протоков (эякуляцию);
- 5) увеличивает потребление глюкозы;
- 6) увеличивает синтез триацилглицеринов.

Гормоны промежуточной (средней) доли гипофиза

Меланоцитстимулирующие гормоны (меланотропины, МСГ) по химической природе являются пептидами.

Биологическая роль МСГ:

- 1) стимуляция синтеза меланинов и увеличение количества меланоцитов;
- 2) в жировой ткани — жиромобилизирующее действие.

Гормоны щитовидной и паращитовидной желез

К гормонам щитовидной железы относятся йодсодержащие тиреоидные гормоны (T_3 и T_4) и кальцитонин.

Йодсодержащие тиреоидные гормоны по химической структуре являются производными аминокислоты тирозина. Действуют по цитозольному механизму.

Щитовидная железа состоит из фолликулов, которые заполнены секретом — коллоидом. Главным белком коллоида является тиреоглобулин (гликопротеин с молекулярной массой 650 000 Да). Остатки тирозина в составе данного белка под действием тиреопероксидазы подвергаются йодированию и конденсированию с образованием тетраiodтиронина (T_4) и трийодтиронина (T_3) (рис. 67). Тиреоидные гормоны освобождаются из тиреоглобулина при участии лизосомальных гидролаз эпителиальных клеток.

Биологическая роль тиреоидных гормонов:

- 1) регулируют скорость энергетического обмена, повышают скорость распада белков, жиров и углеводов, увеличивают потребление кислорода;
- 2) повышают интенсивность обмена белков, углеводов и липидов;
- 3) разобщают тканевое дыхание и окислительное фосфорилирование;
- 4) стимулируют синтез белка, что реализуется через ускорение некоторых этапов трансляции;
- 5) способствуют росту и дифференцировке тканей;
- 6) регулируют водно-электролитный обмен (повышают диурез), активируют гиалуронидазу;
- 7) стимулируют моторику ЖКТ;
- 8) регулируют деятельность ЦНС;
- 9) регулируют гемопоэз;
- 10) регулируют деятельность сердечно-сосудистой системы;
- 11) повышают сопротивляемость организма к инфекциям.

Заболевания, связанные с нарушением синтеза тироксина:

Гипотиреоз — состояние, связанное с гипофункцией щитовидной железы (табл. 36).

Проявления недостаточности йодсодержащих гормонов зависят от возраста, в котором возникает гипотиреоз.

Кретинизм (врожденный гипотиреоз) — заболевание, связанное с нарушением синтеза тироксина у плода и новорожденных. Нарушается дифференцировка клеток, тканей, что приводит к задержке роста, непропорциональному развитию тела, глубоким нарушениям психики и умственных способностей.

В раннем выявлении заболевания большую роль играет скрининг новорожденных детей. Лечение — заместительная терапия тироксином.

Микседема (интерстициальный, слизистый отек) — заболевание, связанное с нарушением синтеза тироксина у детей среднего и старшего возраста, а также у взрослых. Происходит снижение основного обмена, нарушение водно-солевого и жирового обменов. Наблюдается выпадение зубов, происходит утолщение кожи вследствие избыточного накопления в ней протеогликанов и воды. Лечение — заместительная терапия тиреоидными гормонами.

Эндемический зоб — болезнь, связанная с недостатком поступления йода в организм, одна из форм недостаточности йодтиронинов. Недостаток йода приводит к увеличению размеров щитовидной железы. Это происходит главным образом за счет разрастания соединительной ткани, продукция тироксина при этом не увеличивается.

Йод — элемент, сравнительно мало распространенный в земной коре, и есть районы, где его содержание в воде и почве недостаточно, чтобы обеспечить потребности организма. Именно в таких местностях часто встречается эндемический зоб (то есть приуроченный к определенному географическому району).

Для предотвращения развития зоба в местностях с малым содержанием йода в воде и почве, соли йода добавляют в пищевые продукты, обычно в поваренную соль (1–2,5 г йодистого калия на 100 кг продукта).

Гипертиреоз (тиреотоксикоз) — состояние, связанное с гиперфункцией щитовидной железы (см. табл. 36).

Базедова болезнь (диффузный токсический зоб, болезнь Грейвса) — наиболее распространенная форма гиперфункции щитовидной железы. В результате этого заболевания повышается основной обмен (на 30–60 % по сравнению с нормой).

Характерными признаками Базедовой болезни являются диффузное разрастание щитовидной железы и экзофтальм (выпячивание глазных яблок).

Таблица 36

Основные проявления гипо- и гипертиреоза

Гипотиреоз	Гипертиреоз
Снижение уровня основного обмена	Повышение уровня основного обмена
Слабо положительный азотистый баланс	Отрицательный азотистый баланс
Снижение аппетита	Повышенный аппетит
Повышение массы тела	Снижение массы тела
Недостаточное теплообразование	Субфебрильная температура
Бледные, холодные, отечные кожные покровы	Теплая, влажная кожа, усиленное потоотделение
Брадикардия	Тахикардия
Сонливость	Бессонница
Заторможенность	Нервозность, эмоциональная лабильность
Гиперхолестеринемия, гипертриглицеринемия	Гипергликемия, гипопроteinемия

Кальцитонин — гормон, синтезирующийся в С-клетках паращитовидных желез и К-клетках щитовидных желез, представляет собою пептид из 32 аминокислот. Передает гормональный сигнал через аденилатциклазную систему.

Биологическая роль кальцитонина: увеличивает содержание Ca^{2+} и уменьшает концентрацию фосфатов в крови. Оказывает прямое действие на остеокласты, в результате чего происходит ингибирование резорбции костей, а также на почечные каналцы — увеличивается выведение кальция и фосфатов с мочой.

В **паращитовидной железе** синтезируется **паратгормон**, состоящий из 84 аминокислотных остатков.

Биологическая роль паратгормона — увеличивает содержание Ca^{2+} и уменьшает концентрацию фосфатов в крови. Паратгормон оказывает:

а) прямое действие на остеокласты (освобождение солей из костной ткани) и почечные каналцы (уменьшение реабсорбции фосфатов);

б) не прямое действие на кишечник (увеличение образования кальцитриола и всасывания Ca^{2+} из полости кишечника).

Гормоны поджелудочной железы

Поджелудочной железой вырабатываются глюкагон и инсулин.

1. **Глюкагон** («гормон голода») — одноцепочечный полипептид с молекулярной массой 3485 Да, содержащий 29 аминокислотных остатков. Синтезируется в α -клетках островков Лангерганса поджелудочной железы в ответ на снижение уровня глюкозы в крови. Основные органы-мишени: печень и жировая ткань.

Проглюкагон → Глюкагон

Mr = 9000 Da Mr = 3485 Da

Биологическая роль глюкагона:

- стимулирует распад гликогена (активирует гликогенфосфорилазу);
- снижает синтез гликогена (ингибирует гликогенсинтазу);
- стимулирует липолиз (активирует тканевые липазы);
- увеличивает образование кетоновых тел.

2. **Инсулин** — простой белок, содержащий 51 аминокислотный остаток. Синтезируется в β -клетках островков Лангерганса. Обладает гипогликемическим действием (табл. 37).

Таблица 37

Влияние инсулина на обменные процессы

Активирует	Ингибирует
<i>Влияние на углеводный обмен (гипогликемический гормон)</i>	
1. Активирует транспорт глюкозы в клетку (увеличивает проницаемость клеточных мембран для глюкозы)	1. Глюконеогенез (репрессия синтеза ФЭП карбоксикиназы)
2. Фосфорилирование глюкозы: глюкоза \rightarrow глюкозо-6-фосфат фермент: гексокиназа	2. Дефосфорилирование глюкозы: глюкозо-6-фосфат \rightarrow глюкоза фермент: глюкозо-6-фосфатаза
3. Синтез гликогена (гликогенсинтаза)	3. Распад гликогена (гликогенфосфорилаза)
4. Энергодающие пути: а) гликолиз б) окислительное декарбоксилирование ПВК	—
5. Пентозо-фосфатный цикл распада глюкозы	
<i>Влияние на липидный обмен</i>	
1. Синтез жирных кислот	1. Липолиз
2. Липогенез	2. Синтез кетоновых тел
<i>Влияние на белковый обмен</i>	
Синтез белков	Распад белков

Сахарный диабет — заболевание, характеризующееся абсолютным или относительным дефицитом инсулина в организме (см. разд. 9.).

Гормоны надпочечников

Надпочечники состоят из двух функционально различных частей: коркового слоя и мозгового вещества.

Гормоны мозгового слоя надпочечников

Около 80 % всех катехоламинов, синтезируемых в мозговом слое надпочечников, приходится на долю адреналина (эпинефрина). Вторым по значимости является норадреналин, выполняющий функцию нейромедиатора.

Основные ткани-мишени для адреналина — мышцы, жировая ткань, печень.

Стимуляция секреции адреналина происходит под действием нервной системы, так как мозговой слой надпочечников, по существу, служит продолжением симпатической нервной системы.

Адреналин является «сигналом тревоги», его задача — обеспечить адаптацию организма к стрессу (табл. 38).

Таблица 38

Биологическая роль адреналина

Активирует	Ингибирует
Распад гликогена в мышцах и печени (активирует фосфорилазу)	Синтез гликогена (ингибирует гликогенсинтазу)
Липолиз (активирует тканевые липазы)	Синтез белка
Увеличивает в крови содержание глюкозы, глицерина и СЖК	—

Гормоны коркового слоя надпочечников (кортикостероиды)

В коре надпочечников синтезируются 3 группы стероидных гормонов (рис. 190):

1. Глюкокортикоиды (кортизол) в пучковой и сетчатой зоне коры надпочечников.
2. Минералокортикоиды в клубочковой зоне коры.
3. Незначительное количество половых гормонов в пучковой и сетчатой зонах.

Глюкокортикоиды (кортизол или гидрокортизон, кортикостерон, кортизон)

Секрецию глюкокортикоидов регулирует АКТГ. Глюкокортикоиды транспортируются в крови с белком транскортином (α -глобулин, синтезируется в печени), небольшое количество — с альбуминами. Механизм действия цитозольный.

Биологическая роль глюкокортикоидов:

- 1) повышают уровень глюкозы в крови путем активации глюконеогенеза;
- 2) уменьшают образование ферментов, катализирующих синтез белков (кроме белков печени, крови), в печени повышают синтез ферментов глюконеогенеза, субстратами для которого являются аминокислоты, не используемые на синтез белков;

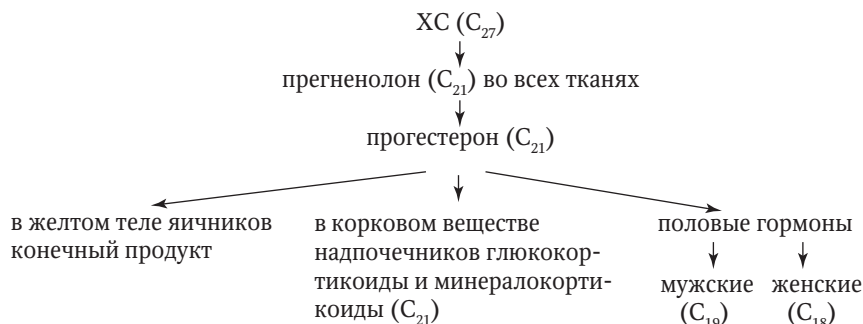


Рис. 190. Схема синтеза стероидных гормонов

- 3) повышают синтез гликогена в печени;
- 4) стимулируют липолиз в одних частях тела (конечности) и липогенез — в других (лицо, туловище);
- 5) повышают уровень СЖК в крови;
- 6) снижают потребление и использование глюкозы жировой тканью;
- 7) оказывают катаболический эффект на соединительную ткань: тормозят рост и деление фибробластов, а также продукцию коллагена и фибронектина.

Минералокортикоиды (альдостерон, дезоксикортикостерон)

Альдостерон — минералокортикоид, синтезируется в коре надпочечников. Клетки мишени — дистальные отделы нефрона (клетки дистальных канальцев и собирательных трубочек).

Биологическая роль альдостерона:

Увеличивает синтез натрий-транспортных белков, активирует работу Na/K-насоса. Повышает реабсорбцию натрия в почечных канальцах и увеличивает концентрацию натрия в крови. Вызывает поступление ионов хлора за натрием из нефрона в кровяное русло.

В результате избыточной задержки Na^+ в организме повышается задержка воды, что может привести к развитию гипертонии.

Изменения продукции альдостерона происходит в результате нарушения функции коры надпочечников.

Гормоны половых желез

Мужские половые гормоны (андрогены) синтезируются из холестерина клетками Лейдига семенников у мужчин, а также в небольших количествах в яичниках у женщин и корой надпочечников у мужчин и женщин.

Биологическая роль андрогенов (тестостерона):

- 1) регулируют рост и развитие организма;
- 2) регулируют развитие вторичных половых признаков;
- 3) увеличивают синтез белков;
- 4) увеличивают липолиз.

Женские половые гормоны (эстрогены) синтезируются клетками яичников и желтого тела.

Биологическая роль эстрогенов (эстрадиола):

- 1) регулируют развитие вторичных половых признаков;
- 2) способствуют повышению концентрации ЛПВП при снижении концентрации ЛПНП;
- 3) увеличивают активность липопротеинлипазы;
- 4) активируют гликолиз;
- 5) активируют пентозофосфатный путь распада глюкозы;
- 6) способствуют кальцификации и росту костей.

Тканевые гормоны

Тканевые гормоны (гистогормоны) — химические посредники, которые вырабатываются в ряде клеток и тканей. Они оказывают свое действие внутри тех клеток, в которых образуются (аутокринно), или распространяются путем диффузии и действуют вблизи места своего синтеза (паракринно).

Одной из групп гистогормонов являются **эйкозаноиды** — производные арахидоновой кислоты и других полиненасыщенных жирных кислот. Они не синтезируются заранее и не хранятся в клетке, а образуются по мере поступления сигнала.

К эйкозаноидам относятся:

- **Тромбоксаны** регулируют функцию тромбоцитов, влияют на свертывание крови.
- **Лейкотриены** действуют на рецепторы плазматической мембраны, вызывая сокращения гладких мышц бронхов, кишечника.
- **Простагландины** — производные простановой кислоты (насыщенной ЖК, содержащей цикlopentanовое кольцо), усиливают воспалительные процессы. Применяются при лечении бронхиальной астмы, гипертонической болезни, родовспоможении. Аспирин угнетает синтез простагландинов и таким образом оказывает противовоспалительный эффект.

Раздел 14

БИОХИМИЯ КРОВИ

Кровь — это жидкая соединительная ткань, осуществляющая интеграцию биохимических процессов в разных органах и тканях.

Объем крови составляет в среднем 5200 мл у мужчин и 3800 мл у женщин. Кровь состоит из плазмы (55 %) и форменных элементов (45 %).

Гематокрит (Ht) — это содержание форменных элементов в единице объема крови. В норме составляет 36–45 %.

Плазма крови, лишенная фибриногена, называется сывороткой.

Функции крови:

1. Дыхательная — транспорт кислорода из легких в ткани и углекислого газа из тканей в легкие.

2. Трофическая — перенос продуктов пищеварения от кишечника в различные органы; перенос глюкозы и кетоновых тел из печени в мышцы, перенос молочной кислоты из мышц в печень и т. д.

3. Выделительная — транспорт мочевины из печени в почки, билирубина из клеток ретикуло-эндотелиальной системы в гепатоциты и т. д.

4. Регуляторная — перенос гормонов и других биологически активных веществ к органам-мишеням.

5. Защитная, выполняемая антителами и фагоцитирующими лейкоцитами.

6. Участие в регуляции водно-солевого и кислотно-основного состояния.

7. Поддержание температуры тела путем теплообмена.

Физико-химические показатели крови:

1. Относительная плотность — для цельной крови составляет 1,050–1,064 г/см³; для плазмы — 1,024–1,030 г/см³;

2. Вязкость цельной крови в 5 раз выше вязкости воды — в среднем 4–5 мПа/сек;

3. pH крови составляет 7,36–7,44 ($7,4 \pm 0,04$);

4. Осмотическое давление — 7,6 атм.

Химический состав плазмы крови в норме относительно постоянен (рис. 191).

Остаточный (небелковый) азот крови — это азот небелковых азотсодержащих веществ, которые остаются в фильтрате после осаждения белков крови. Его содержание в крови здоровых людей составляет 14–28 ммоль/л.

Компоненты остаточного азота крови:

- азот мочевины — 50 %;
- азот аминокислот — 25 %;
- азот эрготионеина (соединение, входящее в состав эритроцитов) — 8 %;
- азот креатина и креатинина — 7,5 %;
- азот мочевой кислоты — 4 %;
- азот аммиака, индикана — 0,5 %;
- азот других азотсодержащих соединений, концентрация которых низка (билирубин, биогенные амины, глутатион, нуклеотиды и др.) — 5 %.



Рис. 191. Химический состав плазмы крови

Азотемия — превышение нормы содержания остаточного азота крови. Типы азотемии представлены на рис. 192.

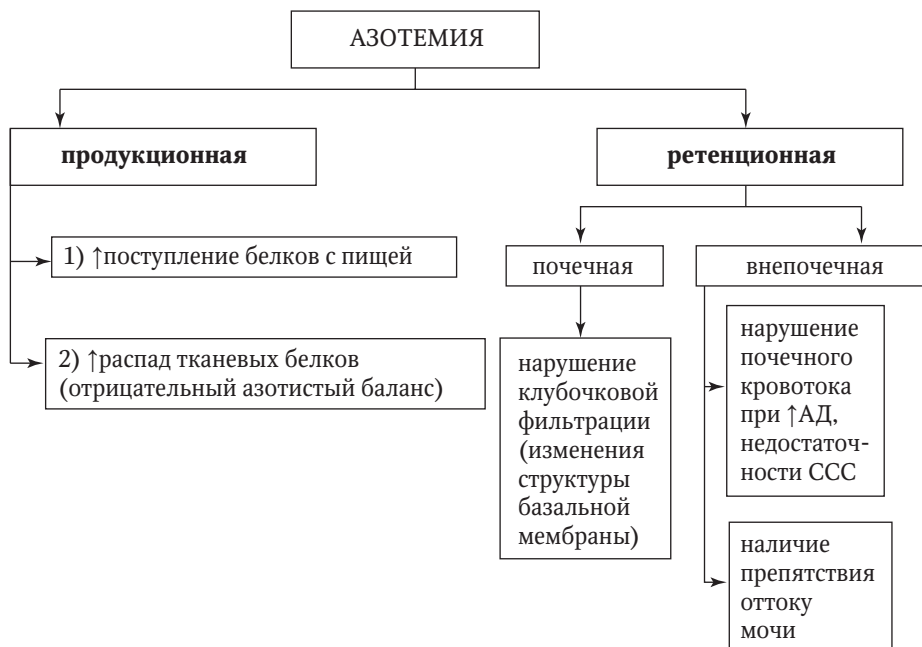


Рис. 192. Типы азотемии

У новорожденных детей наблюдается физиологическая продукционная азотемия.

По содержанию остаточного азота в крови судят о состоянии обмена белков. Важнейший компонент остаточного азота крови — мочевины, отражающая функцию печени и почек. Содержание мочевины в крови составляет 3,3—8,8 ммоль/л.

Причины увеличения концентрации мочевины в крови идентичны причинам ретенционной азотемии. Снижение содержания мочевины в крови наблюдается при нарушении синтеза мочевины в печени, увеличении синтеза белков.

Водно-солевой обмен. Минеральный состав крови

Вода в организме составляет $\frac{2}{3}$ массы тела.

Физико-химические свойства воды

Молекула воды обладает высокой полярностью и имеет высокую диэлектрическую постоянную. Молекулы воды образуют многочисленные водородные связи с самыми разными гидрофильными полярными соединениями, как заряженными, так и незаряженными. Вода слабо ионизирована. Эти свойства воды оказывают влияние на сборку, строение и свойства всех клеточных компонентов: белков, нуклеиновых кислот, липидов.

Вода присутствует в организме в свободной текучей форме (неорганизованная вода), в связанной форме (организованная вода) в виде гелей в цитоплазме клеток и в виде гидратационной воды (гидратные оболочки).

Основные функции воды в организме:

1. Является универсальным растворителем для различных веществ
2. Представляет основную среду существования клеток, тканей, организма
3. Обеспечивает связь между всеми клетками и тканями, между организмом и внешним миром
4. Участвует в теплообмене (испарение воды с поверхности тела обеспечивает охлаждение организма; вода действует как «тепловой буфер», поддерживая температуру тела за счет высокой теплоемкости)
5. Выполняет транспортно-экскреторную функцию
6. Является участницей биохимических реакций (процессы гидролиза сложных веществ, реакции гидратации и дегидратации, конденсации, окислительно-восстановительные реакции)
7. Выполняет защитную функцию, обеспечивая амортизацию поверхностей суставов, сухожилий, связок и т. д. (уменьшает трение и способствует скольжению соприкасающихся поверхностей при движении).

Функции воды в организме выполняются в основном в качестве составных частей водных растворов различных веществ и распределения ее в разных секторах (рис. 193).

Суточная потребность в воде и водный баланс для взрослого человека составляет в среднем 2,5 л (2—3 л или 35—40 г/кг массы). Потребность в воде для детей до года в 3—4 раза выше, чем у взрослых и в возрасте 1 год составляет 100—110 г/кг. В процессе роста эта величина остается высокой, снижаясь к 14 годам примерно до 50—70 г/кг.

Источниками воды в организме являются:

1. Питьевая вода — 1—1,5 л/сут.;
2. Вода в составе твердой пищи — 1—1,5 л/сут.



Рис.193. Распределение воды в организме (водные сектора)

3. Эндогенная вода, образующаяся в результате процессов окисления липидов, углеводов и белков (около 400 мл).

Пути выведения воды:

Ощутимые потери: выведение в составе мочи (1–1,5 л/сут).

Неощутимые потери:

- с выдыхаемым воздухом (около 400 мл/сут.);
- испарение с поверхности кожи (500 мл/сут.);
- в составе каловых масс (100–200 мл/сут).

Количество воды в жидких средах организма относительно постоянно и оказывает влияние на их состав при ее перемещении из одного сектора в другой.

Сила, которую нужно приложить, чтобы противодействовать движению воды через мембрану, называется **осмотическим давлением**. На практике осмотическое давление рассчитывают, как сумму концентраций всех растворенных веществ, выраженную в моль/кг растворителя (**осмоляльность**) или в моль/л (**осмолярность**).

Все водные сектора организма изотоничны, то есть изоосмоляльны, осмоляльность их одинакова и равна 280–300 ммоль/кг. Если осмолярность окружающего раствора выше, чем в клетке, то раствор является гипертоническим, а если ниже — гипотоническим.

Осмотическое давление определяет жизненно важные функции клетки: сохранение формы, объема и способности к транспорту низкомолекулярных веществ через мембрану. В гипертоническом растворе клетка сжимается, вода из нее выходит. Напротив, в гипотоническом растворе клетка увеличивается в объеме, так как вода в нее входит (рис. 194).



Рис. 194. Влияние солевого состава среды на эритроциты

Обмен воды тесно связан с обменом **минеральных веществ**. Из неорганических веществ в организме содержится около 80 природных элементов. Все они могут быть разделены на макроэлементы (Na, K, Ca, Mg, Fe, Al, P, S) и микроэлементы (Zn, Se, Cu, Mn, Li, Co и др.).

Функции минеральных веществ:

Структурная функция. Минеральные вещества входят в состав различных тканей, органических молекул. Больше всего минеральных веществ (Ca^{2+} , Mg^{2+} , P, Na^+) содержится в костной ткани. Медь присутствует в цитохромоксидазе, тирозиназе, железо — в гемоглобине, миоглобине, цитохромах, железо-серопротеинах.

Регуляция активности ферментов. Минеральные вещества — Co^{2+} , Mg^{2+} , Zn^{2+} , Fe^{2+} , являясь кофакторами ферментов (металлоферменты), стабилизируют активный центр фермента, структуру субстрата и облегчают течение ферментативных реакций.

Участие в поддержании осмотического давления, создании биоэлектрического потенциала, транспорте веществ через мембраны. Основными осмотически активными ионами являются Na^+ и K^+ . Они неодинаково распределены в клетке и во внеклеточном пространстве.

Натрий — основной внеклеточный катион. Его концентрация в плазме крови составляет 135–150 ммоль/л, в эритроцитах 17–20 ммоль/л.

В плазме крови натрий всегда связан с анионами хлора и бикарбоната.

Калий — основной внутриклеточный катион. Его концентрация в плазме составляет 3,8–5,4 ммоль/л, в эритроцитах — 80–115 ммоль/л.

Сопутствующие калию анионы — хлор и бикарбонат. Разность между суммой концентраций ионов Na^+ и K^+ и суммой концентраций Cl^- и HCO_3^- — $([\text{Na}^+] + [\text{K}^+]) - ([\text{Cl}^-] + [\text{HCO}_3^-])$ — называют анионным интервалом. Он отражает концентрацию неизмеренных анионов: фосфатов, сульфатов, белков, органических кислот и равен в норме 10–18 ммоль/л.

Распределение натрия и калия жизненно важно для клеток и обусловлено работой фермента Na-K-АТФ-азы, который имеет молекулярную массу 550 кДа и состоит из 4-х субъединиц (2 α и 2 β). Большая часть α -субъединиц находится в цитозольной части мембраны. Они содержат 3 центра для связывания натрия, 2 центра для связывания калия и активный центр, в котором происходит фосфорилирование. Фермент отвечает за образование на внешней мембране клетки электрохимического потенциала, что сопряжено с гидролизом 1 молекулы АТФ, фосфорилированием фермента и удалением 3-х ионов

натрия из клетки в обмен на 2 иона калия и последующим дефосфорилированием (рис. 195).

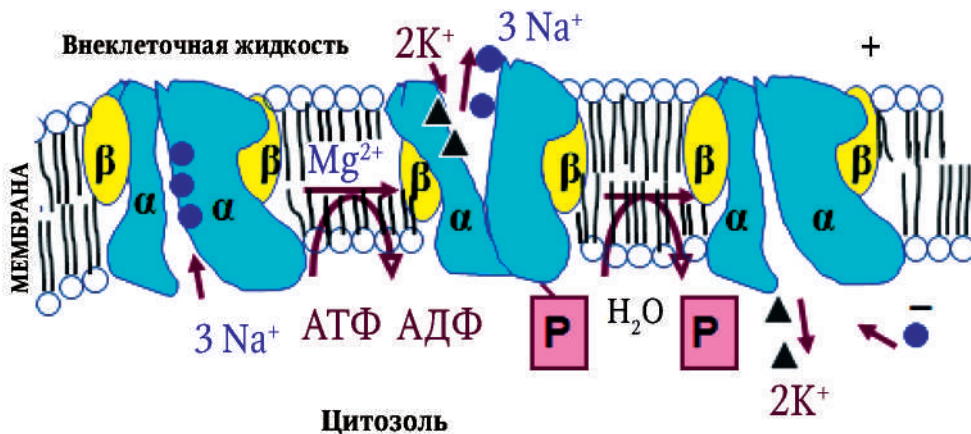


Рис. 195. Схема функционирования Na-K-АТФ-азы

Возникающий на мембране клеток электрохимический потенциал обеспечивает проведение нервного импульса и сокращение мышечного волокна, транспорт глюкозы и аминокислот в кишечнике и почках (котранспорт). У детей внутриклеточное содержание калия ниже, а натрия — выше, что связано с недостаточной мощностью натрий-калиевой АТФ-азы.

Электролитный состав плазмы крови (табл. 39) и других биологических жидкостей электронейтрален, то есть сумма анионов равна сумме катионов.

Таблица 39

Электролитный состав крови

Вещество	Содержание, ммоль/л	
	плазма	эритроциты
Натрий	130–150	17–20
Калий	3,8–5,4	80–115
Хлор	95–110	47,5–50
Фосфат неорганический	0,65–1,6	Следы
Кальций	2,25–2,8	Следы

Регуляция электролитного баланса

В регуляции электролитного баланса участвуют ЖКТ, сердечно-сосудистая система, почки, нейроэндокринная система.

Нейроэндокринная система регуляции представлена ренин-ангиотензин-альдостероновой, гипоталамо-гипофизарной и симпатoadреналовой системами, а также натрийуретическим пептидом.

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система

Ренин — протеолитический фермент, секретирующийся в кровь юкстагломерулярным аппаратом почки в случаях понижения АД, уменьшения содержания натрия и уровня воды в организме. В крови ренин действует на ангиотензиноген с образованием декапептида **ангиотензина-I**, который превращается в октапептид **ангиотензин-II** под действием ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Ангиотензин-II вызывает вазоконстрикцию и стимулирует высвобождение альдостерона из коры надпочечников (рис. 196).

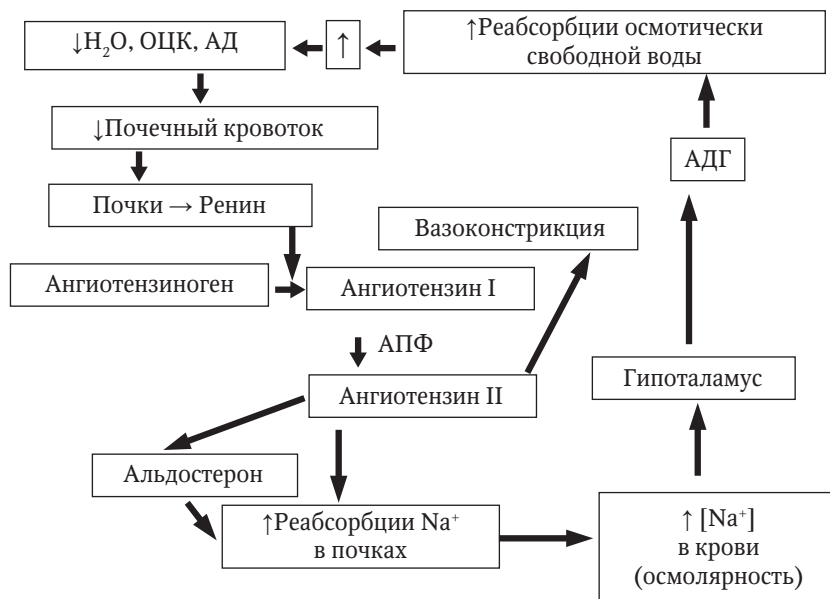


Рис. 196. Схема регуляции водно-солевого обмена

Альдостерон — минералокортикоид, который увеличивает реабсорбцию натрия в дистальных канальцах почки путем действия на синтез белков-переносчиков — натриевые каналы. Альдостерон и ангиотензин-II обеспечивают также связывание натрия в осмотически неактивной форме в тканевое депо (костная ткань). В нем находится $\frac{1}{4}$ – $\frac{1}{5}$ часть всего натрия, называемая «избыточный натрий». Часть его прочно связана с минеральными компонентами скелета, а часть, связанная с сульфатированными ГАГ, легко обменивается на другие ионы внеклеточной жидкости и плазмы. Тканевое депо принимает участие в поддержании нормального уровня натрия в крови при дефиците его поступления или при избытке в организме. У детей в крови чаще возникают колебания натрия из-за несовершенства канальцевого аппарата почек и относительного гиперальдостеронизма.

Нарушения продукции альдостерона происходят в результате нарушения функции коры надпочечников.

Хроническая недостаточность надпочечников (гипокортицизм) или болезнь Аддисона характеризуется сниженной продукцией всех кортикостероидов (минерало- и глюкокортикоидов).

Гиперфункция коры надпочечников — гиперкортицизм (синдром Кушинга) является следствием опухоли коры надпочечников (карцинома) или гипофиза (аденома). Изолированное повышение продукции альдостерона (гиперальдостеронизм) обусловлено аденомой коры надпочечников (синдром Конна) (рис. 197).

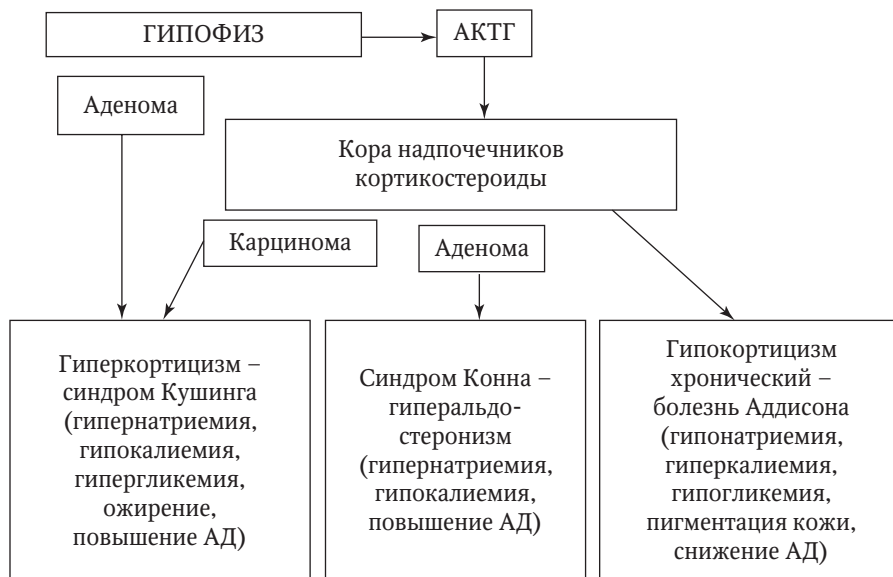


Рис. 197. Причины изменения продукции кортикостероидов

Гипоталамо-гипофизарная система. Повышение осмолярности крови вызывает раздражение центров осмолярности в гипоталамусе, что сопровождается изменением питьевого режима и образованием вазопрессина (АДГ).

Вазопрессин — нонапептид, секретирующийся в кровоток задней долей гипофиза. Гормон реализует свой эффект через цАМФ в клетках эпителия дистальных почечных канальцев, вызывая реакцию фосфорилирования белка аквапорина, участвующего в реабсорбции осмотически свободной воды.

Вазопрессин вызывает также вазоконстрикцию. Недостаточная продукция вазопрессина является причиной несахарного диабета центрального генеза, а нарушения рецепции в почках приводят к развитию нефрогенного несахарного диабета. Эти состояния сопровождаются полиурией.

Натрийуретический пептид — гормон предсердий, образуемый в момент их растяжения при повышении объема циркулирующей крови. Он подавляет образование ангиотензина-II, альдостерона и АДГ. В результате из организма выводится натрий и вода.

Симпатоадреналовая система. Адреналин повышает АД и ускоряет кровоток, что сопровождается увеличением выведения воды. Адреналин активирует Na-K-насос, способствуя повышению содержания калия в клетке.

Водно-электролитные нарушения (дисгидрии)

Выделяют 2 основные группы нарушений: **дегидратация** (обезвоживание) и **гипергидратация** (водная интоксикация), которые могут сопровождаться сдвигами осмолярности (гипотонические и гипертонические) или протекают без изменения осмотического давления (изотонические). Основные причины дисгидрий представлены в таблице 40.

Таблица 40

Причины водно-электролитных нарушений

Дегидратация (обезвоживание)	Гипергидратация (водная интоксикация)
1. Ограничение поступления воды.	1. Избыточное поступление воды (вливание больших объемов осмотически свободной воды).
2. Потери воды (диарея, рвота, ожоги, почечная недостаточность, несахарный диабет, болезнь Аддисона).	2. Нарушения выведения воды (почечная недостаточность, недостаточность сердечно-сосудистой системы, гиперпродукция АДГ).
3. Сопровождается повышением осмолярности внеклеточного водного сектора и перемещением воды из клетки с последующим ее сморщиванием	3. Внутриклеточная гипергидратация чаще всего характеризуется увеличением объема внеклеточного водного сектора и снижением его осмолярности

Фосфорно-кальцевый обмен

Кальций — внеклеточный элемент, наибольшее его количество (99 %) находится в костях. В плазме крови содержание кальция составляет 2,0–2,8 ммоль/л. Кальций присутствует в крови в трех формах: метаболически активный — ионизированное состояние (50 %), связанный с белками (40 %) и связанный с низкомолекулярными соединениями (10 %). Кальций необходим для минерализации костей и зубов, проведения нервно-мышечного возбуждения, свертывания крови, он является вторичным мессенджером для ряда гормонов.

Фосфаты содержатся внутри клеток в виде остатка ортофосфорной кислоты в составе белков, нуклеиновых кислот, липидов, коферментов, сахаров и макроэргических соединений. Фосфаты в плазме крови присутствуют в составе фосфатного буфера и составляют 0,65–1,6 ммоль/л.

Уровни кальция и фосфора в крови регулируются согласованным действием гормонов — паратгормоном и кальцитонином и гормоном витамина D₃. Для этих гормонов мишенями являются клетки кишечной стенки, клетки костной ткани и эпителий почечных канальцев. Паратгормон и кальцитонин являются антагонистами по действию на концентрацию кальция в крови и синергистами по влиянию на уровень фосфатов. Секреция в кровь паратгормона повышает концентрацию кальция и понижает количество фосфатов в ней, а секреция кальцитонина понижает содержание и кальция, и фосфатов.

Витамин D₃ (холекальциферол) обладает гормоноподобным действием. Его активные метаболиты 1,25(OH)₂D₃, 24,25(OH)₂D₃ индуцируют синтез Са-связывающих белков кальбайдинов в клетках мишенях.

Кисотно-основное состояние

Кисотно-основным состоянием (КОС) называется соотношение концентраций ионов H^+ к OH^- .

В организме кислотообразование преобладает над образованием соединений основного характера.

Источниками ионов водорода являются:

1. Летучая кислота H_2CO_3 , в сутки образуется 10 000–20 000 ммоль CO_2 при окислении белков, жиров, углеводов.

2. Нелетучие минеральные кислоты, в сутки образуется около 70 ммоль:

— фосфорная кислота (фосфаты (H_2PO_4^-)) высвобождаются при расщеплении нуклеотидов, фосфолипидов, фосфопротеинов);

— серная кислота (H_2SO_4), соляная кислота (HCl) (при окислении белков).

3. Органические кислоты: молочная, ацетоуксусная.

Несмотря на высокую скорость кислотообразования, pH крови удерживается на постоянном слабощелочном уровне (7,36–7,44). В регуляции pH принимают участие буферные системы крови и органы физиологического контроля — почки, легкие и ЖКТ.

Буферные системы состоят из сопряженной кислотно-основной пары — донора и акцептора протонов. Уравнение Гендерсона—Хассельбаха позволяет определить поведение буферных растворов при разных значениях pH:

$$\text{pH} = \text{pK}_a + \log \frac{[\text{акцептор протонов}]}{[\text{донор протонов}]},$$

где K_a — константа диссоциации донора протонов.

Количественной характеристикой любого буфера служит буферная емкость, которая зависит от абсолютных концентраций его компонентов.

В крови различают 4 буферные системы: бикарбонатную, фосфатную, белковую и гемоглобиновую.

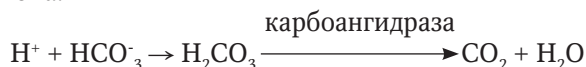
1. **Бикарбонатная буферная система** составляет 10 % всей буферной емкости крови и состоит из кислотно-основной пары: бикарбоната и угольной кислоты, или соответствующего ей объема CO_2 .

Соотношение компонентов бикарбонатного буфера следующее:

$$\frac{[\text{HCO}_3^-]}{[\text{H}_2\text{CO}_3] \text{ либо } \text{CO}_2} = \frac{20}{1},$$

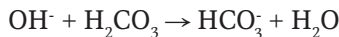
при pH = 7,4, согласно уравнению Гендерсона—Хассельбаха.

Система в основном нейтрализует кислые продукты с участием бикарбонатного иона:



Избыток углекислого газа удаляется путем увеличения вентиляции легких, а бикарбонатный ион задерживается почками путем его реабсорбции, при этом сохраняется соотношение компонентов и pH.

Противоположные процессы происходят при нейтрализации основных продуктов обмена:

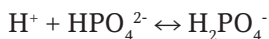


Избыток бикарбоната удаляется через почки, а выведение угольной кислоты уменьшается вследствие снижения вентиляции легких.

2. Фосфатная буферная система составляет 1 % буферной емкости крови и состоит из сопряженной кислотно-основной пары: дву- и однозамещенных фосфатов в соотношении 4 : 1 при pH = 7,4 согласно уравнению Гендерсона—Хассельбаха:

$$\frac{[\text{HPO}_4^{2-}]}{[\text{H}_2\text{PO}_4^-]} = \frac{4}{1}$$

Механизм действия также основан на нейтрализации кислых продуктов основным компонентом буфера и наоборот:



Избыток концентраций компонентов буфера выводится через почки.

Бикарбонатная и фосфатная буферные системы получили название выводящие, так как избытки их компонентов выводятся из организма либо через легкие, либо через почки.

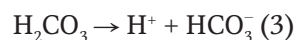
3. Белковая буферная система составляет 2 % буферной емкости крови и состоит из альбуминов и глобулинов. Буферные свойства обусловлены присутствием кислых и основных аминокислот в их составе.

4. Гемоглибиновая буферная система вместе с бикарбонатной составляет 75 % буферной емкости крови. Ее действие связано с дыхательной функцией крови. Она состоит из дезокси- и оксигемоглобина и их солей с калием, и ее работа сопряжена с функционированием бикарбонатной системы эритроцитов:

$$\frac{[\text{Knb}]}{[\text{Hnb}]}, \frac{[\text{KHCO}_3]}{[\text{H}_2\text{CO}_3]}, \frac{[\text{KNbO}_2]}{[\text{HnbO}_2]}$$

Самая сильная кислота оксигемоглобин, а слабая — дезоксигемоглобин.

В тканях создаются условия низкого парциального давления кислорода и высокого парциального давления углекислого газа. При этом происходит диссоциация гемоглобина с отдачей тканям кислорода (1) и образование угольной кислоты под действием карбоангидразы (2). Угольная кислота легко диссоциирует (3), подкисляя среду:

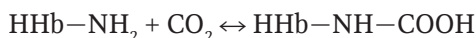


KNb нейтрализует кислоту, присоединяя сразу 2 протона (4) к гистидину двух β-цепей с образованием положительного заряда.

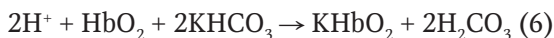
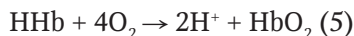


Происходит стабилизация Т-конформации гемоглобина за счет образования двух солевых мостиков между положительно заряженными остатками гистидина и отрицательно заряженными радикалами аспартата.

Образующаяся слабая кислота (HHb) способствует дальнейшей диссоциации угольной кислоты, бикарбонатный ион диффундирует в плазму, таким способом происходит транспорт углекислого газа в легкие. Другая форма транспорта CO₂ осуществляется свободными аминными группами гемоглобина с превращением его в карбаминогемоглобин:



В легких гемоглобин насыщается кислородом в условиях высокого парциального давления кислорода. Оксигенация гемоглобина сопровождается изменением его конформации, что приводит к разрыву солевых мостиков между двумя β-цепями и высвобождению протонов, образуется очень сильная кислота (5). В ее нейтрализации участвует основной компонент бикарбонатной буферной системы (KHCO₃) (6).



Угольная кислота в присутствии более сильной кислоты оксигемоглобина не подвергается диссоциации, а разлагается карбоангидразой на углекислый газ и воду (7), которые удаляются из легких при дыхании. Легким достаточно 1–3 мин для регуляции КОС путем изменения вентиляции, почкам для этого необходимо 2–3 сут (см. разд. 15).

Показатели КОС

Ряд показателей КОС (рН, рСО₂, рО₂) определяют прямым измерением с использованием анализаторов КОС, приборов типа «микроАstrup». Другие показатели (AB, BB, SB, NBB, BE) определяют расчетным путем по специальным графикам номограммам (табл. 41).

Таблица 41

Показатели кислотно-основного состояния крови

Показатель	Принятое обозначение	Характеристика	Нормальные величины
Актуальный рН	рН	Водородный показатель — отрицательный логарифм концентрации ионов водорода в крови при 38 °С	7,36–7,44
Парциальное давление углекислого газа	рСО ₂	Напряжение углекислого газа. Повышение или понижение рСО ₂ по сравнению с нормальным уровнем служит признаком респираторного нарушения КОС	Артериальная кровь — 36–44 мм рт. ст., венозная кровь — 46–58 мм рт. ст.

Окончание табл. 41

Показатель	Принятое обозначение	Характеристика	Нормальные величины
Парциальное давление кислорода	pO_2	Парциальное давление кислорода в газовой смеси, находящейся в равновесии с кровью при 38 °С. Снижение этого показателя свидетельствует о дефиците кислорода в тканях (гипоксии)	Артериальная кровь — 80—108 мм рт. ст., венозная кровь — 38—40 мм рт. ст.
Актальный бикарбонат крови	AB (Actual bicarbonate)	Отражает концентрацию бикарбонатов (HCO_3^-) в плазме крови при физиологических условиях	21—25 ммоль/л
Стандартный бикарбонат	SB (Standart bicarbonate)	Концентрация бикарбоната в плазме крови, приведенная к стандартным условиям ($pH = 7,40$; $pCO_2 = 40$ мм рт. ст.; 38 °С; [оксиНв] = 100 %). SB = AB — нарушений нет, SB > AB — респираторный алкалоз, SB < AB — респираторный ацидоз	21—25 мм рт. ст.
Буферные основания	BB (buffer bases)	Сумма всех анионов с буферным действием в крови, полностью насыщенной O_2 . По величине BB судят о метаболических нарушениях КОС	40—60 ммоль/л
Нормальные буферные основания	NBB (normal buffer bases)	Сумма всех основных (анионных) буферов в крови, но приведенных к стандартным условиям ($pH = 7,40$; $pCO_2 = 40$ мм рт. ст.; 38 °С; [оксиНв] = 100 %)	40—60 ммоль/л
Избыток или дефицит буферных оснований	BE (base excess)	Смещение буферных оснований по отношению к стандартным условиям, $BE = BB - NBB$. В случае ацидоза отмечается дефицит BB за счет связывания их нелетучими кислотами. При алкалозе содержание BB возрастает за счет снижения нелетучих кислот	$\pm 2,5$ ммоль/л

Нарушения КОС

Нарушения КОС чаще наблюдаются в клинике неотложных состояний. Их классифицируют на компенсированные (без сдвига pH) и некомпенсированные (со сдвигом pH). Сдвиг pH в кислую сторону ($pH \leq 7,35$) называется ацидозом. Сдвиг pH в щелочную сторону ($pH \geq 7,45$) — алкалозом. Пограничные с жизнью значения — $pH = 6,8$ и $pH = 7,8$. В зависимости от причины нарушения различают респираторные, метаболические и смешанные ацидозы и алкалозы.

Респираторный ацидоз связан с гиповентиляцией легких при бронхиальной астме, пневмониях. Задержка выведения CO_2 приводит к повышению актуального бикарбоната крови (Actual bicarbonate, АВ).

Респираторный алкалоз обусловлен усилением вентиляции легких в условиях разреженной атмосферы, при одышке, он характеризуется потерей CO_2 и снижением АВ.

Метаболический ацидоз характеризуется снижением в крови АВ и pCO_2 , увеличивается вентиляция легких и выведение почками кислых и аммонийных солей, что является компенсаторной реакцией.

В зависимости от причин различают 2 варианта метаболического ацидоза:

- 1) гиперхлоремический;
- 2) с высоким анионным интервалом.

Гиперхлоремический ацидоз обусловлен накоплением HCl в крови. Причиной его являются:

- увеличение продукции H^+ ;
- дополнительное введение H^+ с медикаментами;
- нарушение выведения H^+ при поражении почек,
- потеря бикарбонатов из ЖКТ (диарея) или через почки.

Ацидоз с высоким анионным интервалом рассчитывают по формуле $([\text{Na}^+] + [\text{K}^+]) - \{[\text{Cl}^-] + [\text{HCO}_3^-]\}$. В норме он равен 10–18 ммоль/л и показывает концентрацию неизмеренных анионов: фосфатов, сульфатов, белков, органических кислот.

Такой вариант ацидоза обусловлен снижением концентрации бикарбоната за счет накопления органических кислот (лактата, ацетоацетата). Он наблюдается при сахарном диабете, голодании, гипоксии, отравлении метанолом, этиленгликолем.

У новорожденных наблюдается метаболический ацидоз, обусловленный накоплением недоокисленных продуктов, pH крови = 7,2–7,3.

Метаболический алкалоз характеризуется повышением АВ и повышением pCO_2 . Компенсаторными процессами являются снижение вентиляции легких и увеличение выведения бикарбонатов с мочой.

Причины метаболического алкалоза:

- потери H^+ с желудочным содержимым при рвоте;
- избыточное введение щелочных растворов;
- дефицит калия;
- альдостеронизм и назначение стероидных гормонов.

Белки плазмы крови

В плазме крови содержится 7 % всех белков организма, а также разнообразные низкомолекулярные вещества. Общее содержание белков в плазме крови взрослого человека составляет 65–85 г/л.

Белки плазмы — это сложная гетерогенная смесь, включающая не только простые белки, но и сложные, конъюгированные молекулы.

Современные высокоразрешающие методы разделения, такие как электрофорез в полиакриламидном геле, иммуноферментный анализ, изотахофорез, аффинная хроматография позволили выделять более 200 белков плазмы крови. Эти белки различаются по молекулярной массе, заряду, родству к носителю и др.

Основные белки плазмы — альбумины, их концентрация составляет 40—50 г/л. Концентрация глобулинов — 20—30 г/л; фибриногена — 2—4 г/л.

Белки плазмы крови выполняют следующие функции:

1. Поддерживают онкотическое давление крови. Содержание белков в плазме выше, чем в тканевой жидкости. Белки связывают воду и задерживают ее, не позволяя выходить из кровяного русла. Снижение онкотического давления сопровождается развитием отеков.

2. Регулируют и поддерживают КОС крови, благодаря работе гемоглобиновой и белковым буферным системам.

3. Связывают и транспортируют катионы Cu^{2+} , Fe^{2+} , Ca^{2+} , Mg^{2+} и препятствуют их выведению с мочой.

4. Иммуноглобулины участвуют в реакциях гуморального иммунитета.

5. При белковом голодании различной этиологии белки плазмы служат резервом аминокислот.

6. Специализированные белки связывают и транспортируют углеводы, липиды, гормоны, витамины, лекарственные и токсические вещества.

В крови присутствуют 5 протеолитических систем:

- 1) система свертывания крови;
- 2) система фибринолиза и противосвертывающая система;
- 3) ангиотензин-рениновая система, участвующая в регуляции АД;
- 4) система комплемента, осуществляющая лизис клеток и активирующая систему свертывания;

5) калликреин-кининовая система, контролирующая все 5 протеолитических систем.

Протеолитические системы многокомпонентны, их активация идет по каскадному механизму, что имеет большое биохимическое значение, так как на каждом этапе возможен контроль (действует принцип электронного фотоумножителя), главные протеолитические ферменты являются сериновыми протеиназами трипсिनородного ряда (кроме ренина — это аргининовая протеиназа). Они гидролизуют пептидные связи, образованные аргинином или лизином со стороны аминокрупп.

Калликреин — это уникальная протеиназа, которая выполняет роль «переключателя» с одного метаболического пути на другой.

Белки острой фазы (БОФ) являются маркерами повреждения и воспаления.

К БОФ относят до 30 белков, в том числе кислый α_1 -гликопротеин (серомукоид), α_1 -антитрипсин, фибриноген, α_2 -макроглобулин, гаптоглобин, церулоплазмин, СРБ и др.

Содержание БОФ увеличивается в течение первых 24—48 ч (СРБ увеличивается в первые 6—12 ч) при бактериальной, вирусной, паразитарной инфекции, физической или химической травме, токсической или аутоиммунной реакции, злокачественных новообразованиях. Характеризуются неспецифичностью, зависимостью от активности заболевания, стадии процесса и массивности повреждения. Тест на БОФ важен для мониторинга течения заболевания и контроля эффективности лечения.

Наиболее доступным и поэтому широко используемым методом разделения белков является электрофорез на бумаге или ацетат-целлюлозной пленке (см. рис. 18). Этот способ позволяет разделить белки на фракции, определить их процентное содержание и абсолютное количество (табл. 42).

Таблица 42

Абсолютное и относительное содержание белков в белковых фракциях

Название	Единица измерения	
	%	г/л
Альбумины	59–60	42–51
Глобулины:		
α_1	3–7	2–5
α_2	5–8	4–7
β	11–13	5–9
γ	15–22	8–17

Возможные нарушения содержания и состава белков плазмы крови представлены в табл. 43.

Таблица 43

Нарушения содержания и состава белков плазмы крови

Нарушения	Причины развития	
Гипопротеинемия: концентрация белка снижается до 30–40 г/л.	Абсолютная: – потеря белка с мочой при патологии почек (нефротический синдром); – при поражении ЖКТ, – алиментарного происхождения (белковое голодание); – увеличение проницаемости стенок капилляров; – нарушение синтеза белков плазмы крови при поражении печени и других органов	Относительная: увеличение ОЦК (гипергидратация), задержка воды в организме при поражении сердца
Гиперпротеинемия: Концентрация общего белка может достигать 100–160 г/л	Абсолютная, связана с появлением патологических белков: – моноклональная γ -патия (процентное содержание γ -глобулинов ~ 80 %, что наблюдается при лейкозе, вирусных заболеваниях, хроническом активном гепатите); – поликлональная γ -патия отмечается при аутоиммунных заболеваниях, хронической патологии печени; болезни Вальдестрема	Относительная, связана с потерей организмом жидкости при поражении ЖКТ, тяжелых травмах, неукротимой рвоте
Парапротеинемия: состояние, связанное с увеличением содержания общего белка и обнаружением неспецифических белков	Причины: – Миеломная болезнь (генерализованное поражение костной системы и почек). На протеинограмме обнаруживают М-градиент, в моче – белки Бенс–Джонса. – Во фракции α -глобулинов может появиться γ -фетоглобулин (α -фетопротеин), карциноэмбриональный антиген. α -Фетоглобулин циркулирует в крови примерно у 70 % больных с первичной гепатомой, у пациентов с раком желудка, предстательной железы и примитивными опухолями яичка	

Окончание табл. 43

Нарушения	Причины развития
Дефектпротеинемии являются лабораторными находками. Они связаны с полным или частичным отсутствием специфического белка	Известны анальбуминемия, анальфаipopотеинемия, абетапротеинемия, атрансферринемия, агаммаглобулинемия
Диспротеинемия: нарушение процентного соотношения отдельных белковых фракций сыворотки крови при нормальном содержании общего белка	Причины развития: острые воспалительные заболевания верхних дыхательных путей, панкреатиты, острый инфаркт миокарда, механическая желтуха и др.

Возрастные особенности содержания белков в плазме крови

Содержание белка в плазме новорожденных составляет 47—65 г/л. К моменту рождения наблюдается максимальный уровень синтеза альбумина, в то время как синтез α -, β -, γ -глобулинов снижен.

На первом году жизни на протеинограмме отмечают повышение альбуминов и снижение глобулинов.

У новорожденных отмечается снижение церулоплазмينا, снижение уровня гаптоглобина, снижение активности свертывающей и повышение активности противосвертывающей систем, что может являться причиной частых геморрагий у детей.

Ферменты плазмы крови

Ферменты плазмы крови — специализированные белки, определение активности которых проводится с целью:

- постановки топического диагноза;
- проведения дифференциальной диагностики;
- проверки эффективности лечения;
- определения прогноза для пациента.

Диагностическое значение при определении активности ферментов имеет как состояние гиперферментемии, так и гипоферментемии (табл. 44).

Ферменты плазмы крови условно можно разделить на плазмоспецифические (секреторные), экскреторные и индикаторные ферменты (клеточные).

1. Плазмоспецифические (секреторные) ферменты синтезируются в печени и постоянно секретируют в плазму крови, где и реализуется их биохимическая роль. Диагностическое значение при определении активности этих ферментов имеет только снижение активности.

К плазмоспецифическим ферментам относятся лецитин-холестерин-ацилтрансфераза, печеночная липопротеинлипаза (фактор просветления плазмы), лизоцим, церулоплазмин, псевдохолинэстераза (сывороточная холинэстераза).

Таблица 44

Причины гипо- и гиперферментемий

Причины гиперферментемии	Причины гипоферментемии
<ol style="list-style-type: none"> 1. Увеличение проницаемости клеточных мембран. 2. Деструкция клеточных мембран. 3. Активация синтеза ферментов в тканях, например, путем ковалентной модификации. 4. Активация ферментов в сосудистом русле, зависящая от присутствия активаторов. 5. Нарушение выведения ферментов с желчью, с панкреатическим соком в кишечник. 6. Нарушение выведения ферментов через почки. 7. Влияние физиологических факторов: беременность, новорожденность (определенные периоды развития организма). 8. Прием лекарственных препаратов 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Уменьшение клеток, синтезирующих и секретирующих ферменты. 2. Поглощение ферментов клетками РЭС. 3. Недостаточность синтеза ферментов связанная с гипо- или гипервитаминозами, микроэлементами, белковой недостаточностью. 4. Инактивация ферментов в сосудистом русле, зависящая от присутствия ингибиторов

2. Экскреторные ферменты синтезируются в печени, поджелудочной железе, слюнных железах, далее секретируют в полость ЖКТ, где выполняют свою биохимическую функцию. Диагностическое значение при определении активности этих ферментов имеет повышение и снижение активности.

К экскреторным ферментам относятся лейцинаминопептидаза, щелочная фосфатаза (фосфомоноэстераза 1 типа), α -амилаза, липаза, фосфолипаза A_2 .

Повышение активности экскреторных ферментов в крови отмечается при острых панкреатитах, при закупорке протоков поджелудочной железы, заболеваниях слюнных желез.

Понижение активности экскреторных ферментов в крови может быть при остром и хроническом гепатите, недостаточности поджелудочной железы, у детей до 1 года.

3. Индикаторные ферменты (клеточные) выполняют свою функцию в цитоплазме клеток или в субклеточных структурах. При физиологическом состоянии активность этих ферментов в плазме крови очень низкая, что обусловлено постоянным обновлением клеточных структур в результате апоптоза и физиологической проницаемостью клеточных мембран.

Диагностическое значение имеет повышение активности этих ферментов в плазме крови.

Механизмы появления индикаторных ферментов в крови различны:

1) при начальных стадиях повреждения органа в кровь выводятся ферменты цитозоля — ЛДГ, АЛТ, креатинкиназа и др.;

2) при глубоких повреждениях органов и тканей в кровь выходят ферменты, связанные с органеллами (митохондриями, лизосомами, эндоплазматической се-

тью) — АСТ, ГГТ, глутаматдегидрогеназа, цитохромоксидаза, кислая фосфатаза и др.

Энзимные профили некоторых органов

Известно, что многие ферменты обладают высокой органоспецифичностью (имеют свой **энзимный профиль**), поэтому определение активности нескольких ферментов крайне важно для правильной топической диагностики, то есть для выявления органа с дисфункцией (табл. 45).

Таблица 45

Энзимные профили органов и тканей

Органы и ткани	Определяемые ферменты
Сердце	Общая активность КФК, ЛДГ и их изоферменты, активность АСТ, АЛТ (расчет коэффициента де Ритиса)
Печень	Активность АЛТ, АСТ, глутаматдегидрогеназы, щелочной фосфатазы, ЛДГ и ее изоферментов, сорбитолдегидрогеназы, орнитинкарбамойлтрансферазы, альдолазы, псевдохолинэстеразы
Поджелудочная железа	Активность α -амилазы, липазы, трипсина, фосфолипазы A_2
Костная ткань	Активность щелочной фосфатазы
Предстательная железа	Активность кислой фосфатазы
Мышечная ткань	Общая активность КФК, ЛДГ и их изоферментный спектр, активность альдолазы
ЦНС	Общая активность КФК и ее изоферментов
Ротовая полость	Активность лизоцима (муромидазы)

Характеристика некоторых ферментов плазмы крови

Фосфатазы — ферменты класса гидролаз, катализируют гидролиз сложных эфирных связей в моноэфирах фосфорной кислоты и органических соединений (рис. 198).

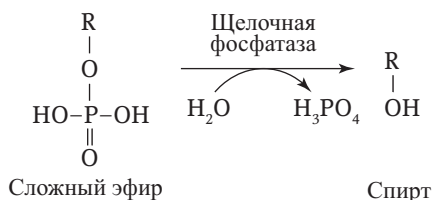


Рис. 198. Схема реакции дефосфорилирования

В зависимости от pH, при которой действует фермент, различают кислую и щелочную фосфатазу.

Щелочная фосфатаза (фосфомоноэстераза 1, $\text{pH opt} = 8,0-10$) широко распространена в тканях организма. Наиболее богаты щелочной фосфатазой костная ткань, печень, кишечник. Существуют изоферменты щелочной фосфатазы: плацентарная, костная, печеночная, кишечная, почечная.

Повышение активности щелочной фосфатазы отмечается при:

- рахите и других заболеваниях костной системы (остеосаркома и др.);
- деформирующем остите (болезнь Педжета);
- при заболеваниях печени, желчных путей, закупорке желчевыводящих протоков, гиперпаратиреозе.

Понижение активности отмечается при остановке роста костей, связанных с нарушением процессов окостенения.

Кислая фосфатаза проявляет оптимальную активность при $\text{pH} = 5,0-5,5$. Известно несколько типов фосфатаз с оптимумом pH в кислой среде — это фосфомоноэстеразы 2, 3, 4 типов. Кислая фосфатаза является высокоорганоспецифичной для предстательной железы, но обнаруживается также в почках, селезенке. При поражении данных тканей активность этих ферментов в крови возрастает.

Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа относится к классу оксидоредуктаз, катализирует первую реакцию пентозо-фосфатного пути. Наибольшая активность фермента определяется в эритроцитах, надпочечниках, селезенке.

Коферментом является НАДФ, который в своей восстановленной форме предохраняет гемоглобин от окислительной инактивации.

Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы приводит к развитию гемолитических анемий, которые при недостаточности фермента могут развиваться на фоне приема противомалярийных препаратов, сульфаниламидов.

Холинэстераза (ХЭ) относится к классу гидролаз. Различают 2 типа ХЭ: ацетилхолинэстеразу (истинную ХЭ) и псевдохолинэстеразу (сывороточную ХЭ).

Истинная холинэстераза (рис.199) обнаруживается в эритроцитах, нервной ткани, мышцах. В клинической практике она используется как маркер эритроцитарных мембран, так как прочно с ними связана. Нарушение целостности эритроцитарной мембраны приводит к выходу гемоглобина в кровь.

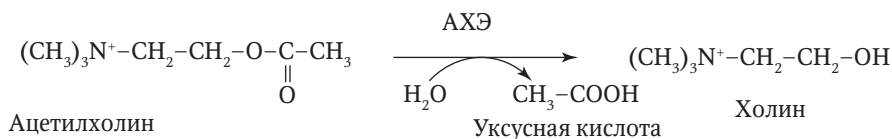


Рис. 199. Схема действия ацетилхолинэстеразы

Псевдохолинэстераза относится к секреторным ферментам, в качестве субстрата использует не только ацетилхолин, но и бутирилхолин, сукцинилхолин. В частности, она предохраняет от инактивации ацетилхолинэстеразу, поскольку с большой скоростью гидролизует ингибитор данного фермента бутирилхолин, образующийся в процессе метаболизма жирных кислот.

При поражении печени активность этого фермента в крови снижается, особенно при гепатитах. Понижается активность и при отравлении фосфорорганическими соединениями.

Введение в кровь животным сывороточной холинэстеразы лошади или рекомбинантной холинэстеразы человека на 100 % защищает их от смертельных доз зарина, зомана и Vx-газов, а также карбаматов. Псевдохолинэстераза является главным ферментом, который метаболизирует кокаин и его производные с образованием нетоксичных продуктов распада. Извлеченная из плазмы крови человека псевдохолинэстераза или препараты на ее основе используются при лечении передозировки этого психоактивного вещества.

Глутаматдегидрогеназа относится к классу оксидоредуктаз, является анаэробной дегидрогеназой. Катализирует реакцию окислительного дезаминирования глутамата.

Глутаматдегидрогеназа является митохондриальным ферментом, локализуется в печени, сердечной мышце, почках и др. Активность резко увеличивается при заболеваниях почек, печени, связанных с нарушением структуры их клеток.

Лактатдегидрогеназа (ЛДГ) — оксидоредуктаза, анаэробная дегидрогеназа, фермент 11-й реакции гликолиза, катализирует превращение пирувата в лактат. Коферментом ЛДГ является НАД (НАДН).

Лактатдегидрогеназа локализована в сердце, скелетных мышцах, печени, почках, эритроцитах, легких.

Повышение общей активности ЛДГ отмечается при поражении миокарда, паренхимы печени, мышечной дистрофии и др.

Большое значение в клинической практике имеет определение изоферментного спектра ЛДГ. Известно 5 изоформ ЛДГ (ЛДГ₁, ЛДГ₂, ЛДГ₃, ЛДГ₄, ЛДГ₅).

При инфаркте миокарда повышается уровень ЛДГ₁, ЛДГ₂. Изоферменты могут преобладать в крови в течение двух недель после инфаркта.

При поражении печени, мышечной ткани в крови повышается активность ЛДГ₅, так как этот изофермент широко представлен в данных тканях.

Сорбитолдегидрогеназа относится к классу оксидоредуктаз. Катализирует реакцию превращения сорбитола во фруктозу.

Содержится главным образом в печени (в цитоплазме гепатоцитов), поэтому повышение активности данного фермента специфично отражает поражение печени. Однако нормальные значения активности сорбитолдегидрогеназы еще не говорят об отсутствии нарушений работы печени, так как в минимальном количестве этот фермент присутствует также в почках и селезенке.

Наибольшая активность сорбитолдегидрогеназы отмечается в первые 10 дней развития любых форм гепатита и нормализуется быстрее, чем активность АЛТ и альдолазы.

Аминотрансферазы относятся к классу трансфераз, катализируют межмолекулярный перенос NH₂-группы от аминокислоты на кетокислоту. Коферментом их служит пиридоксальфосфат. Наибольшее клиническое значение имеют 2 вида аминотрансфераз: АЛТ и АСТ.

Аспаратаминотрансфераза катализирует реакцию трансаминирования аспартата в оксалоацетат. Она максимально содержится в сердечной мышце, незначительно в печени, скелетной мускулатуре. Известно 2 изофермента АСТ: 79 % составляет митохондриальный, 21 % — цитоплазматический.

Повышение активности АСТ в крови отмечается через 6–12 ч после инфаркта миокарда. Максимальное повышение — через 24–28 ч, к норме уровень АСТ возвращается через 4–5 сут. При болевом синдроме без нарушения ткани миокарда активность фермента остается в норме.

Аланинаминотрансфераза максимально содержится в печени, сердце, поджелудочной железе, скелетной мускулатуре. Этот фермент катализирует реакцию трансаминирования аланина в пируват.

Повышение активности АЛТ отмечается при инфекционных гепатитах (максимальная активность в крови на 6–10-й день заболевания), увеличение активности отмечается даже в инкубационном периоде. При инфаркте миокарда повышение активности АЛТ не столь значительно, как для АСТ.

Важное диагностическое значение имеет расчет коэффициента **де Ритиса**, соотношение АСТ/АЛТ:

— у больных инфекционным гепатитом происходит понижение этого коэффициента;

— при обширном инфаркте миокарда он повышается.

Креатинфосфокиназа относится к классу трансфераз и катализирует обратимую реакцию превращения креатина в креатинфосфат.

Максимальную активность КФК проявляет в скелетной мускулатуре, сердечной мышце, головном мозге.

Известно 3 изофермента КФК:

- КФК-ММ (КФК III типа) — мышечный изофермент, находящийся в скелетных мышцах;
- КФК-МВ (КФК II типа) — сердечный изофермент, изменяющийся при повреждении клеток миокарда;
- КФК-ВВ (КФК I типа) — мозговой изофермент, отражающий патологию клеток головного мозга.

Повышение общей активности КФК в крови отмечается при:

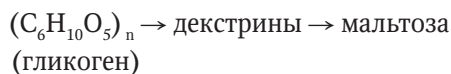
- поражении мышечной ткани (миопатии);
- при обширном инфаркте миокарда через 3–4 ч после возникновения болевого синдрома, максимальное повышение — через 18–24 ч;
- у больных гипотиреозом уровень КФК всегда повышен, так как этот фермент ингибируется тироксином;
- при поражении ЦНС (шизофрения, маниакально-депрессивный психоз).

Альдолаза относится к лиазам, фермент гликолиза. Катализирует реакцию превращения фруктозо-1,6-дифосфата в диоксиацетонфосфат и глицеральдегид-3-фосфат. Играет важнейшую роль в энергетическом обмене.

Обнаруживается в эритроцитах, мышечной ткани, печени. В эритроцитах активность фермента в 100 раз выше, чем в сыворотке крови. Генетически обусловленная недостаточность альдолазы является причиной наследственной **непереносимости фруктозы**.

Повышение активности отмечается при мышечной дистрофии, инфаркте миокарда, активном ревматизме, поражении печени. Активность в крови повышается тем значительнее, чем тяжелее протекает заболевание.

α -Амилаза относится к классу гидролаз. Катализирует расщепление α -1,4-гликозидных связей крахмала, гликогена.



Наибольшую активность проявляет в слюне и секрете поджелудочной железы. Экскретируется с мочой.

Повышение активности фермента отмечается при:

- острых панкреатитах, при закупорке протока поджелудочной железы;
- заболеваниях слюнных желез (паротит).

Понижение активности α -амилазы может быть при:

- острым и хроническом гепатите;
- недостаточности поджелудочной железы;
- у детей до 1 года.

Фосфолипаза A_2 — гидролаза, фермент поджелудочной железы. Катализирует реакцию гидролиза фосфатидилхолина (лецитина) до лизофосфатидилхолина (лизолецитина) и ЖК (рис. 200). Под действием фосфолипазы A_2 в клетке может образовываться арахидоновая кислота, предшественник эйкозаноидов, к которым относятся лейкотриены и простагландины.

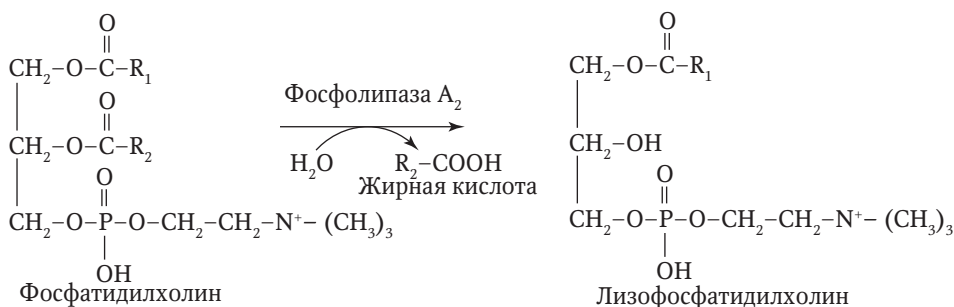


Рис. 200. Схема реакции гидролиза фосфатидилхолина

Панкреатическая фосфолипаза A_2 — липолитический фермент, расщепляющий жиры пищи (фосфолипиды) в присутствии Ca^{2+} . Секретируется в виде про-фосфолипазы, которая активируется в тонкой кишке трипсином. Оптимальная активность панкреатической фосфолипазы отмечается при $\text{pH} = 7,5\text{--}9$.

Увеличение активности фосфолипазы A_2 в крови отмечается при панкреатитах.

Лизоцим (мурамидаза) — гидролаза, фактор неспецифической антибактериальной защиты организма. Гидролизует гликозидную связь в полисахаридах клеточных мембран микроорганизмов. Снижение активности отмечается при пародонтите, тонзиллите и может служить показателем хронической инфекции в ротовой полости.

Механизм выведения ферментов из плазмы крови до конца неизвестен. Ферменты с низкой молекулярной массой удаляются через почки (α -амилаза, ЛДГ и др.). В плазме крови ферменты подвергаются инактивации и распаду с участием протеаз. Все ферменты имеют свой период полураспада от нескольких минут до нескольких дней.

Раздел 15

БИОХИМИЯ ПОЧЕК И МОЧИ

Почки играют важную роль в поддержании постоянства внутренней среды организма. Нарушение функции почек приводит к развитию азотемии, гипертонии, нарушению водно-солевого обмена. В связи с этим анализ мочи имеет значение в диагностике функционального состояния почек, нарушений процессов обмена веществ в различных органах и в организме в целом.

Функции почек

Почки выполняют в организме целый ряд важных функций.

1. **Экскреторная функция.** Почки участвуют в выведении из внутренней среды организма конечных продуктов обмена и чужеродных веществ, а также избытка воды, минеральных и органических соединений.

2. **Гомеостатическая функция.** Она реализуется:

а) регуляцией водно-солевого гомеостаза, участием в поддержании постоянного количества воды путем влияния на ионный состав внутри- и внеклеточных жидкостей;

б) поддержанием КОС;

в) стабилизацией АД.

С гомеостатической функцией тесно связана инкреторная функция почек.

3. **Инкреторная функция** заключается в синтезе в почках биологически активных соединений, как регулирующих функцию самих почек, так и оказывающих влияние на метаболизм в целом. К ним относят:

- *Эритропоэтин* — гормон (по химическому строению гликопротеин), который воздействует на стволовые клетки красного костного мозга и стимулирует образование эритроцитов. Скорость его секреции зависит от обеспечения почек кислородом. Если количество поступающего кислорода снижается, то увеличивается выработка эритропоэтина, что ведет к увеличению количества эритроцитов в крови и улучшению снабжения кислородом, поэтому при заболеваниях почек иногда наблюдается анемия.
- *Кальцитриол и другие активные метаболиты витамина D₃* оказывают влияние на фосфорно-кальциевый обмен в организме. При заболеваниях почек, когда нарушаются процессы гидроксилирования витамина D₃, может развиться остеодистрофия.
- *Ренин* — протеолитический фермент, инициирующий работу ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, участвующий в регуляции водно-солевого обмена, объема циркулирующей крови, АД. Образование ренина зависит от кровоснабжения почек. При снижении АД выработка ренина увеличивается, а при повышении снижается. При патологии почек иногда наблюдается повышенная выработка ренина и может развиваться стойкая гипертензия.

- *Компоненты системы гемостаза*: тромбопластин (фактор свертывания крови) и урокиназа (активатор плазминогена, система фибринолиза). Эти белки запускают каскад реакций свертывания крови и фибринолиза.
- *Белок кининоген* (компонент калликреин-кининовой системы), который в крови под действием сериновых протеиназ калликреинов превращается в вазоактивные пептиды кинины — брадикинин и каллидин. Они обладают сосудорасширяющим эффектом, понижают АД.
- *Простагландины* — тканевые гормоны, обладающие широким спектром действия. Влияют на почечный кровоток, водно-солевой обмен, тонус сосудов.

4. Метаболическая функция.

Метаболические процессы в почках характеризуются некоторыми особенностями:

- Образование аммиака и бикарбоната.
- Способность к глюконеогенезу, его скорость значительно возрастает при ацидозе, при голодании. Ключевой фермент процесса — почечная пируват-карбоксилаза, наиболее активна в кислой среде в отличие от печеночной формы. При ацидозе почечный фермент активируется. Органические кислоты (лактат, пируват, кетоновые тела) интенсивно превращаются в глюкозу, не обладающую кислыми свойствами. Этот механизм особенно важен при ацидозе, связанном с голоданием. Одновременно осуществляется регуляция КОС и снабжение организма глюкозой. При полном голодании в почках образуется до 50 % глюкозы крови.
- Высокая активность протеолитических ферментов и катаболизм профильтрованных пептидов и низкомолекулярных белков. Эти белки реабсорбируются из ультрафильтрата в клетки эпителия проксимальных канальцев и в них подвергаются гидролизу под действием лизосомальных протеолитических ферментов до аминокислот, которые поступают в кровь и реутилизируются клетками других тканей.

Катаболизм профильтрованных пептидов и белков обеспечивает:

- удаление белков, утративших нативную структуру;
- выведение избытка биоактивных белков (гормонов — инсулина, глюкагона, паратгормона и ферментов — амилазы, лизоцима);
- предотвращение потери аминокислот.

Этапы мочеобразования

Почки образуют мочу из компонентов плазмы крови и эффективно могут регулировать ее состав.

Основные процессы образования мочи:

1. Ультрафильтрация.
2. Секреция.
3. Реабсорбция.

Ультрафильтрация осуществляется пассивно путем просачивания жидкой части крови через капилляры с образованием первичной мочи (ультрафильтрата). В сутки образуется около 180 л ультрафильтрата. По химическому составу первичная моча не отличается от плазмы крови, за исключением содержания белков. В норме свободно фильтруются пептиды и белки с молекулярной массой

менее 50–60 кДа. За сутки профильтровывается 2–4 г белка. К ним относятся ферменты и белки (амилаза, лизоцим, альбумины, α_1 , α_2 -глобулины, легкие цепи иммуноглобулинов).

Клубочковый фильтр является препятствием для прохождения белков. Это обусловлено небольшим диаметром пор почечного фильтра, а также его отрицательным зарядом в связи с высоким содержанием гепарансульфатов (электростатический барьер для отрицательно заряженных белков плазмы).

Количественной характеристикой фильтрации является скорость клубочковой фильтрации (СКФ). Это основной показатель функции почек у здоровых и больных людей. В норме СКФ составляет 80–120 мл/мин, понижена у лиц старшего возраста. Снижение СКФ меньше 60 мл/мин считается началом хронической почечной недостаточности. Измерения СКФ проводят по клиренсу ряда нереабсорбирующихся соединений, таких как инулин и креатинин.

Для расчета клиренса используют формулу:

$$C = \frac{C_u}{C_p} \cdot V,$$

где C — клиренс; C_u — концентрация вещества в моче; C_p — концентрация вещества в плазме; V — минутный диурез ($V = V_u / T$, где V_u — объем мочи за данное время; T — время сбора мочи в минутах).

Клиренс эндогенного креатинина получил название **пробы Реберга**. Нормальные показатели пробы Реберга — 90–140 мл/мин.

Процессы реабсорбции и секреции связаны с переносом различных веществ через мембраны.

Реабсорбция — обратное всасывание в кровь из просвета канальцев воды, электролитов, глюкозы, аминокислот и других соединений.

Процесс происходит двумя путями:

- трансцеллюлярным, через мембраны клетки;
- парацеллюлярным, через плотные межклеточные контакты. Так реабсорбируется большое количество натрия, хлора, магния, кальция и воды.

Транспорт веществ через мембраны осуществляется пассивно (осмос, диффузия по электрохимическому градиенту) и активно (первично-активный и вторично-активный транспорт с участием белков-переносчиков).

Пассивный транспорт происходит без затраты энергии по электрохимическому, концентрационному или осмотическому градиентам. Диффузия ионов натрия внутрь клетки через апикальную мембрану обеспечивается за счет электрохимического градиента, поддерживаемого Na^+/K^+ -насосом, который расположен на базолатеральной стороне мембраны. За ионом натрия пассивно следует ион хлора. Вода всегда реабсорбируется пассивно с помощью механизма, называемого осмосом.

Активный транспорт.

Первично-активный транспорт осуществляется против электрохимического градиента с помощью Na^+/K^+ -насоса, обладающего АТФ-азной активностью (натрий транспортируется через базолатеральную мембрану в межклеточную жидкость, а калий — в эпителий канальца). Таким же образом происходит перенос ионов кальция с участием Ca^{2+} -АТФ-азы.

Вторично-активный транспорт (котранспорт) — второе вещество переносится против концентрационного градиента. Используется энергия, нако-

пленная в форме электрохимического градиента для натрия. Участвуют белки-переносчики котранспортеры или транслоказы (рис. 201). Если всасывание осуществляется в одном направлении — это симпорт, в противоположном — антипорт.

Путем симпорта всасываются вместе с ионами натрия глюкоза, аминокислоты, органические анионы, фосфаты, калий и 2 иона хлора (Na^+ , K^+ , Cl^- котранспортер в петле Генли), хлор в дистальных канальцах (Na^+ , Cl^- -котранспортер), бикарбонаты.

Примером антипорта является сочетанный перенос ионов натрия в клетку и протонов в просвет канальцев с помощью Na^+ , H^+ -антипорта.

Вода реабсорбируется в дистальных канальцах с помощью белков водной поры (аквапоринов), которые в почках представлены семейством белков AQP1, AQP2, AQP3.

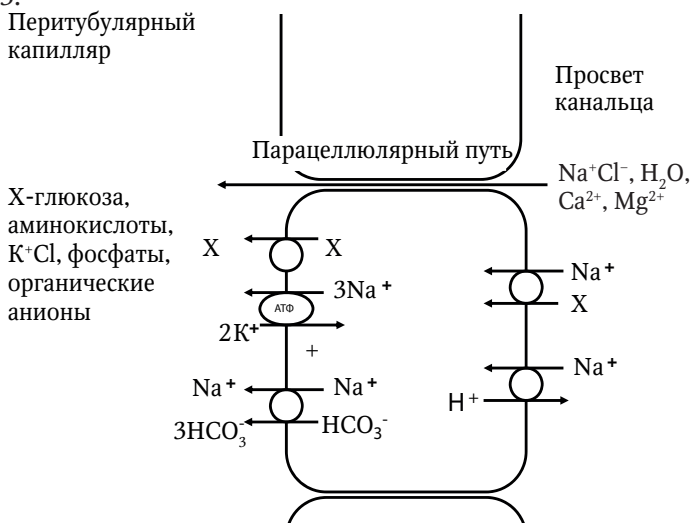


Рис.201. Механизмы транспорта веществ в почечных канальцах

Эндоцитоз — рецептор-опосредованный процесс, используемый для транспорта белков. Белки связываются с рецепторами, формируется окаймленная ямка, погружающаяся в клетку, и образуется вакуоль. Она сливается с другими пузырьками, в которых происходит гидролиз белков до пептидов и аминокислот.

Трансцитоз может осуществляться как на апикальной, так и базолатеральной мембранах. Образующаяся вакуоль достигает противоположной мембраны и далее подвергается **экзоцитозу**. Белок остается интактным. Экзоцитозу подвергаются иммуноглобулины, что является защитным механизмом, предупреждающим воспаление в мочевыводящих путях.

В проксимальных канальцах всасываются глюкоза, аминокислоты, витамины, белки и до 65 % воды, натрия, хлоридов. В дистальных канальцах всасываются осмотически свободная вода, электролиты, кальций и фосфаты. Регуляция процесса в этой части нефрона осуществляется с участием вазопрессина, альдостерона, паратормона, кальцитонина и кальцитриола.

Все фильтрующиеся в почках вещества условно делят на 2 группы: беспороговые и пороговые.

Беспороговые вещества — нереабсорбируемые (креатинин, инулин) и слабореабсорбируемые (мочевая кислота, мочеви́на) соединения, их концентрация в моче пропорциональна накоплению в крови.

Пороговые вещества хорошо реабсорбируются с помощью транслоказ — белков-переносчиков, которые имеют предел работоспособности, называемый уровнем насыщаемости белка. Он определяется предельной концентрацией реабсорбируемого из первичной мочи вещества. Эта величина называется почечным порогом реабсорбции или выведения (ППВ).

К пороговым соединениям относятся глюкоза, аминокислоты, билирубин, креатин, фосфаты, бикарбонаты и белки.

Секреция — процесс, протекающий с затратой АТФ (активный транспорт), происходит в трех разных направлениях:

1. *Из крови в просвет канальцев.* В этом направлении в мочу секретируются ксенобиотики, органические кислоты и основания, ионы калия.

2. *Из эпителия канальцев в просвет канальцев.* Такое направление секреции характерно для ионов водорода и аммиака.

3. *Из эпителия канальцев в кровь* секретируется бикарбонат.

Химический состав мочи

В результате вышеперечисленных процессов, протекающих в нефроне, образуется конечная моча, которая по своему химическому составу отличается от плазмы крови и ультрафильтрата (рис. 202). Конечная моча содержит около 97 % воды. Сухой остаток конечной мочи (около 50–70 г/сут.) представлен как органическими, так и неорганическими веществами.



Рис. 202. Химический состав мочи

Участие почек в регуляции КОС

Участие почек в регуляции КОС заключается в:

1. Поддержании нормальной концентрации бикарбоната в крови.
2. Избирательной экскреции с мочой кислот или оснований.

Концентрация бикарбоната в крови поддерживается за счет:

- а) полной реабсорбции HCO_3^- ;
- б) образования дополнительных количеств HCO_3^- (в сутки образуется 10–50 ммоль нового бикарбоната).

В эпителии канальцев из углекислого газа и воды под действием карбоангидразы синтезируется угольная кислота. Угольная кислота диссоциирует на бикарбонатный ион, который секретируется в кровь, и ион водорода, секретирующийся в просвет канальцев. Там он замещает ион натрия в профильтровавшихся бикарбонатах. Натрий реабсорбируется и поступает в кровь. В просвете канальцев образуется угольная кислота, которая под действием карбоангидразы щеточной каймы разлагается на CO_2 и воду (рис. 203). Вторичная моча практически не содержит бикарбонатный ион, который полностью реабсорбируется и пополняет щелочной резерв крови.

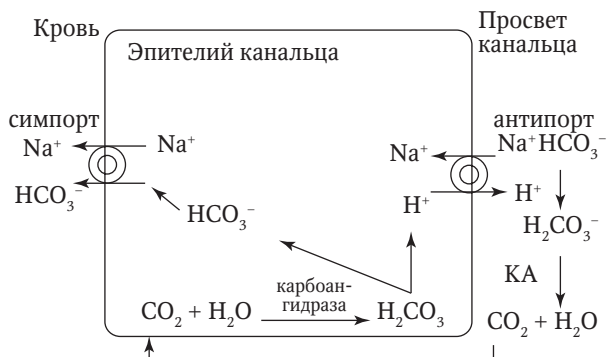


Рис. 203. Реабсорбция и синтез бикарбоната в почечных канальцах

Избирательная экскреция кислот происходит:

- в форме титруемых кислот (10–40 ммоль/сут.),
- в форме аммонийных солей (30–50 ммоль/сут.).

Титруемые кислоты образуются в ходе ацидогенеза, который представляет собой процесс образования кислот (H^+) в эпителии канальцев и секретиции их в просвет канальца при одновременной реабсорбции Na^+ . Ион водорода замещает ион натрия в профильтровавшихся солях — фосфатах и сульфатах. В результате экскретируются кислые фосфаты и сульфаты, которые называют титруемыми кислотами. Экскреция их составляет 10–40 ммоль/сут. (рис. 204).

Образование аммонийных солей происходит в результате аммониогенеза, представляющего собой процесс образования аммиака, сопряженный с ацидогенезом.

Источниками аммиака в почках являются глутамин, от которого аммиак отщепляется под действием глутаминазы, и глутамат, дезаминирование которого катализирует глутаматдегидрогеназа. Аммиак является буферным основанием, связывающим ион водорода с образованием аммонийного иона. Он замещает

в профильтровавшихся солях ион натрия, который реабсорбируется, а аммонийные соли выводятся (рис. 205).

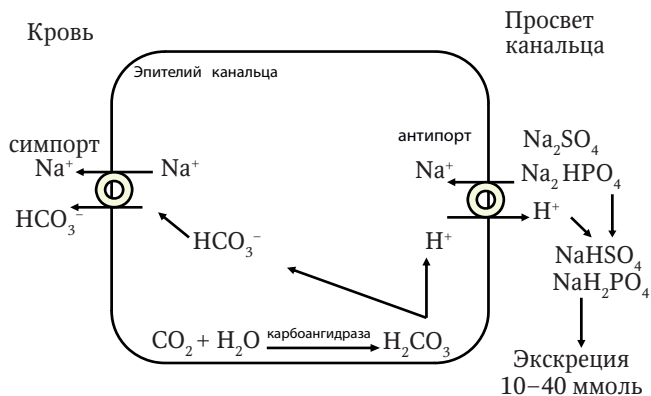


Рис. 204. Образование титруемых кислот в почках (ацидогенез)

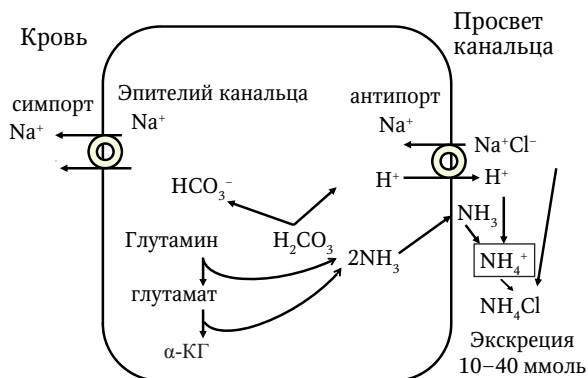


Рис. 205. Образование аммонийных солей в почках (аммониогенез)

Преимущественное выведение кислот наблюдается как при ацидозе, так и при обычном смешанном и белковом питании. В норме pH мочи составляет 5,5–6,5 (слабокислая). Увеличение содержания белков в рационе приводит к резкому сдвигу pH в более кислую сторону. Это объясняется образованием сильных кислот (серной, фосфорной, соляной) при катаболизме пищевых белков. Нейтрализация их в крови происходит с участием основных компонентов буферных систем крови и превращением их в кислые сопряженные пары, избыток которых фильтруется в почках. Механизмы ацидо- и аммониогенеза в почках дополнительно обеспечивают образование кислых и аммонийных солей, что приводит к резкому сдвигу pH мочи в кислую сторону (рис. 206).

Избирательная экскреция оснований осуществляется в форме бикарбонатов и двузамещенных фосфатов. Наблюдается при алкалозах и у вегетарианцев. Это объясняется тем, что растительная пища богата органическими солями натрия и калия. Кислоты полностью окисляются, а катионы нейтрализуются в орга-

низме кислыми компонентами буферных систем крови, превращаясь в основные, которые и фильтруются в почках. В сохранении анионов важных кислот принимает участие менее ценный бикарбонатный ион, который экскретируется; pH мочи сдвигается в щелочную сторону (рис. 207).



Рис. 206. Влияние белковой пищи на pH мочи

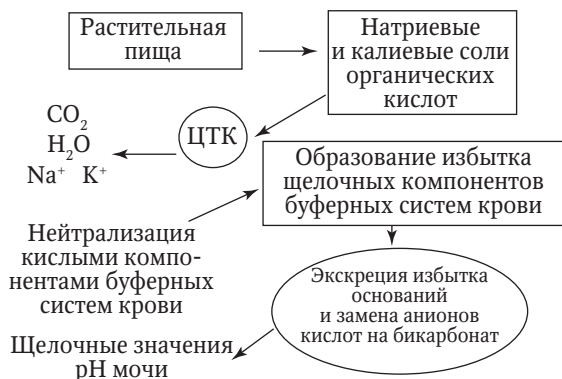


Рис. 207. Влияние растительной пищи на pH мочи

Физико-химические показатели мочи

1. Объем. Объем мочи зависит от количества потребляемой организмом жидкости и режима питания, от возраста, температуры окружающего воздуха, режимов работы и отдыха. Соотношение дневного и ночного диуреза колеблется в норме в пределах 3—4 : 1. Суточное выделение мочи у взрослых составляет 1—1,5 л.

Термином *олигурия* обозначают выведение мочи менее 500 мл/сут. Данное состояние развивается вследствие обезвоживания организма.

Полиурией называют суточный объем мочи более 2 л. Она отмечается при приеме больших количеств жидкости, в стрессовых ситуациях, при приеме мочегонных средств, при сахарном и несахарном диабете, нефритах.

Анурия — отсутствие мочи, является грозным симптомом острой почечной недостаточности.

2. **Цвет.** В норме цвет мочи обусловлен наличием в ней пигментов урохрома, стеркобилина, урозеина, уроэритрина, порфиринов.

3. **Прозрачность.** Нормальная свежевыпущенная моча прозрачна (в мочевом пузыре моча стерильна). Мутность мочи чаще всего связана с присутствием в ней высокой концентрации солей, клеточных элементов, бактерий, слизи, липидов (липурия).

4. **Реакция мочи.** pH мочи в норме имеет слабокислую реакцию (5,5–6,5) и зависит от характера питания. Изменения pH мочи наблюдаются при заболеваниях почек и нарушениях КОС. Ацидоз приводит pH мочи к сдвигу в кислую сторону, а алкалоз — в щелочную.

5. **Относительная плотность (удельный вес) мочи** характеризует концентрационную способность почек. Для взрослых удельный вес мочи в норме составляет 1,015–1,025 г/см³. Плотность мочи у детей несколько отличается от показателей взрослых. Самые низкие цифры фиксируются у новорожденных детей — 1,002–1,020 г/см³.

Гипостенурия — снижение относительной плотности до 1,005–1,010 г/см³, наблюдается при физиологической полиурии или может указывать на снижение концентрационной способности почек.

Изостенурия — не изменяющийся в течение суток удельный вес мочи, равный 1,010 г/см³, показатель тяжелой патологии почек. У новорожденных детей отмечается физиологическая изостенурия.

Гиперстенурия — повышение относительной плотности мочи, отмечается при обезвоживании организма (ограничение приема жидкости, потери воды).

Патологические компоненты мочи

Глюкоза в норме в отдельных порциях мочи не определяется. Экскреция с мочой глюкозы называют **глюкозурией**. Различают 2 вида глюкозурии — почечную и внепочечную.

Почечная глюкозурия связана с нарушением механизма реабсорбции глюкозы в почечных канальцах вследствие врожденного или приобретенного дефекта белка-переносчика; ППВ для глюкозы снижается, и глюкоза появляется в моче на фоне нормо- и гипогликемии (**ренальный диабет**).

Внепочечная глюкозурия обусловлена гипергликемией, различают два ее вида:

1) *диабетическая* (сахарный диабет);

2) *недиабетическая* (избыток контринсулярных гормонов, раздражение ЦНС, алиментарная глюкозурия). Появление в моче других сахаров (фруктозы, галактозы, лактозы) называют **мелитурией**.

Белок. В норме в отдельных порциях мочи белок не обнаруживают. Появление белка в моче называется **протеинурией**. Различают почечную и внепочечную протеинурию.

Почечная протеинурия подразделяется на функциональную и органическую.

Функциональная протеинурия обусловлена преходящими функциональными нарушениями почечного фильтра.

Виды функциональной протеинурии:

а) **физиологическая** — у новорожденных детей из-за высокой проницаемости почечного фильтра, исчезает к 4–10 дню.

б) **ортостатическая** — наблюдается у детей 6—12 лет, выявляется в дневное время. Связана с преходящими изменениями гемодинамики почки вследствие аномалии осанки, статическими и динамическими нагрузками;

в) **инсультная** — наблюдается у детей раннего возраста, связана с повышенной раздражимостью почечного фильтра под действием различных факторов (пальпация, перегрев, охлаждение, дегидратация, испуг).

Виды **органической протеинурии**:

а) **гломерулярные протеинурии** наблюдаются при повреждении почечного фильтра. В зависимости от степени его повреждения различают **селективную протеинурию** (фильтруются альбумины, трансферрин, антитрипсин) и **неселективную** (фильтруются все белки);

б) **тубулярные протеинурии** наблюдаются при нарушении реабсорбции вследствие патологии канальцевого аппарата почек.

Внепочечные протеинурии:

1. **Преренальная (перегрузочная) протеинурия** обусловлена повышением концентрации общего белка или появлением парапротеинов в плазме крови.

2. **Постренальная протеинурия** объясняется попаданием белка в мочу из мочевыводящих путей при воспалении, опухолях.

Кровь. Наличие крови в моче называют гематурией. Выделяют микро- и макрогематурию.

Аминокислоты являются нормальными компонентами мочи, если их количество не превышает 1 г/сут. Увеличение их экскреции называется **гипераминоацидурией**. Различают две ее формы:

- **аминоацидурия перегрузки** (энзимопатии обмена аминокислот — фенилкетонурия, болезнь Хартнупа, цистинурия);
- **почечная гипераминоацидурия** (приобретенный или врожденный дефект белков-переносчиков).

Кетоновые тела. Содержание их в моче в норме не более 0,01 г/сут, в отдельных порциях не обнаруживаются. Появление кетоновых тел в моче обусловлено кетонемией при сахарном диабете, голодании, исключении углеводов из пищи, при гликогенозах.

Пигменты мочи подразделяют на **порфирины**, которые появляются в моче при наследственных и приобретенных (отравление тяжелыми металлами, барбитуратами) порфириях, а также **желчные пигменты** — обнаруживают при гипербилирубинемиях (прямой билирубин и уробилин).

Раздел 16

БИОХИМИЯ МЫШЕЧНОЙ ТКАНИ

Группы мышц и строение саркомера

Мышечная ткань составляет 40—42 % от массы тела. Основная функция мышечной ткани состоит в обеспечении подвижности путем сокращения и последующего расслабления. Различают 3 основные группы мышц (рис. 208).

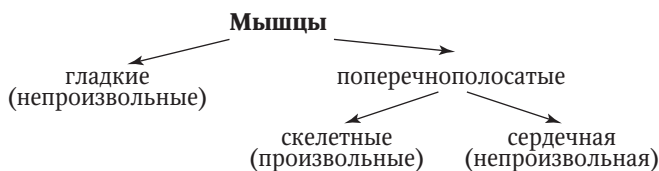


Рис. 208. Основные группы мышц

Гладкие мышцы медленно самопроизвольно сокращаются и иннервируются вегетативной нервной системой. Они находятся в стенках трубчатых органов тела и обеспечивают передвижение содержимого этих органов (кишечный тракт, кровеносные сосуды, мочевой пузырь, матка, мочеточники, семявыводящий проток).

Гладкомышечные клетки одноядерные, веретенообразные, соединены коллагеном. Актин (А) расположен продольными тяжами, формируя многочисленные тонкие нити. Миозин (М) отличается от миозина поперечнополосатых мышц гораздо большей степенью укорочения. В расслабленной гладкой мышце М находится в неполимеризованной форме, полимеризация М (образование толстых нитей) происходит в процессе сокращения.

Скелетные мышцы обеспечивают передвижение, сокращаются с высокой скоростью и быстро утомляются. Иннервируются соматической нервной системой.

Сердечная мышца сокращается самопроизвольно и не подвержена утомлению. За жизнь она осуществляет около 3 миллиардов циклов сокращения-расслабления. Иннервируется вегетативной нервной системой. Клетки сердечной мышцы не являются многоядерными в отличие от скелетных, они соединены с помощью вставочных дисков (функции которых близки Z-дискам).

Механизм сокращения гладких и поперечнополосатых мышц в основе одинаков, хотя регуляция разная.

Мышечная клетка может достигать 50 мм в длину и иметь толщину около 50 мкм. Это многоядерная клетка, так как в онтогенезе образуется при слиянии множества отдельных клеток (причем ядра располагаются под плазматической мембраной, называемой сарколеммой). В цитоплазме (саркоплазме) располагается большое количество миофибрилл (эти органеллы отвечают за сокращение). В саркоплазме находятся цистерны саркоплазматического ретикулула (в них де-

понируется Ca^{2+}), содержится гликоген, АТФ, КФК и гликолитические ферменты. Элементом цитоскелета является белок стержневидной формы дистрофин.

Повторяющимся элементом миофибриллы является саркомер, границами которого служат Z-линии. При большом увеличении в миофибрилле можно увидеть темные и светлые полосы (диски). Светлые — изотропные полосы (I-диски содержат актин) не обладают двойным лучепреломлением, а темные полосы отличаются двойным лучепреломлением и называются А-дисками (анизотропными), в них включен и актин и миозин. На представленной ниже схеме строения саркомера (рис. 209) видно, что в центральной части А-диска имеется менее темный участок — Н-зона. В середине этой зоны проходит темная полоса — линия М.

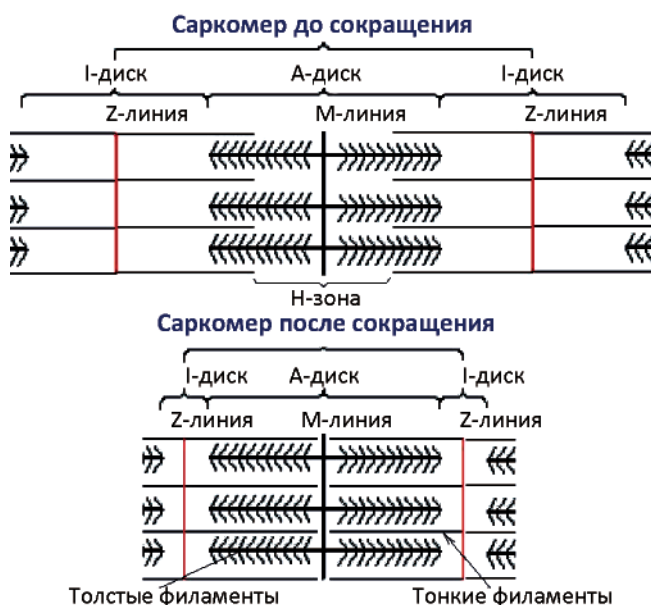


Рис. 209. Схема строения саркомера и скольжения нитей при мышечном сокращении

Миофибриллы содержат филаменты 2-х типов:

- толстые — диаметром 15 нм, содержат М;
- тонкие — диаметром 7 нм, содержат А, ТМ (тропомиозин), Тн (тропонин).

К Z-пластинке присоединяются концы ТМ, титина (белка, соединяющего толстые филаменты с Z-дисками) и α -актинина, к которому присоединяются концы F-актина.

На рисунке 209 представлены в виде схемы основные компоненты миофибрилл и скольжение толстых филаментов относительно тонких при сокращении.

В основе модели скольжения лежат следующие факты:

1) при сокращении мышцы длина ни толстых, ни тонких нитей саркомера не изменяется;

2) саркомер сокращается за счет перекрывания толстых и тонких нитей, которые скользят друг относительно друга во время сокращения мышцы. Это проявляется в том, что при сокращении мышцы полосы Н и I укорачиваются, длина А-диска (анизотропного) не меняется.

Химический состав мышечной ткани

В мышечной ткани 75–80 % состава приходится на долю воды, 20–25 % на сухой остаток (рис. 210).

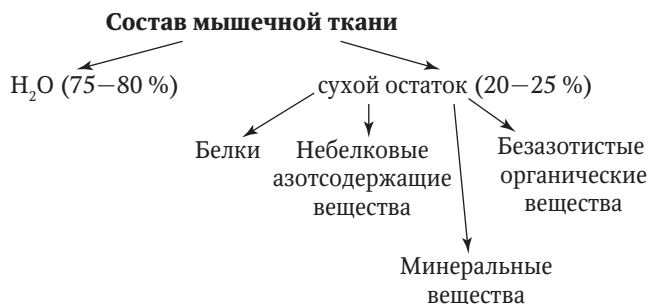


Рис. 210. Химический состав мышечной ткани

На долю белков приходится 85 % сухого остатка, в том числе:

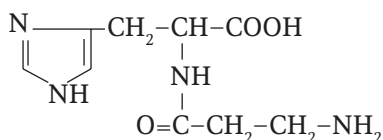
1. Белки стромы (коллаген и эластин).
2. Саркоплазматические белки (миоальбумин, миоглобулин, миоглобин, ферменты гликолиза и гликогенолиза).

3. Сократительные белки: актин, миозин, тропомиозин, тропонин.

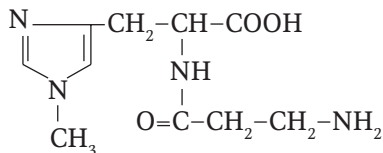
От сухого остатка 15 % составляют:

1. Азотсодержащие вещества (глутамин, карнозин, ансерин, креатин, креатинин, свободные аминокислоты).
2. Фосфосодержащие вещества (КФ, АТФ и другие нуклеотиды).
3. Липиды (фосфоглицерины, холестерол).
4. Углеводы (основной гликоген).
5. Минеральные вещества.

Следует отметить высокое содержание в скелетных мышцах дипептидов карнозина и ансерина (100–200 мг на 100 г) (рис. 211).



Карнозин (β-аланил-L-гистидин)



Ансерин (N-метилкарнозин)

Рис. 211. Строение карнозина и ансерина

Данные дипептиды стимулируют АТФазную активность миозина, тем самым повышая работоспособность утомленной мышцы; они увеличивают амплитуду сокращения скелетных мышц, выполняют роль внутриклеточного антиоксиданта, защищают белки от гликирования, влияют на гомеостаз кальция, создают до 40 % буферной емкости скелетных мышц, предотвращают апоптоз. Содержание данных дипептидов в гладких мышцах и мозге во много раз меньше.

Белки мышечной ткани

Миозин (молекулярная масса 520 кДа) составляет 50 % от всех миофибриллярных белков, является основным компонентом толстых нитей. Строение миозина представлено на рис. 212.

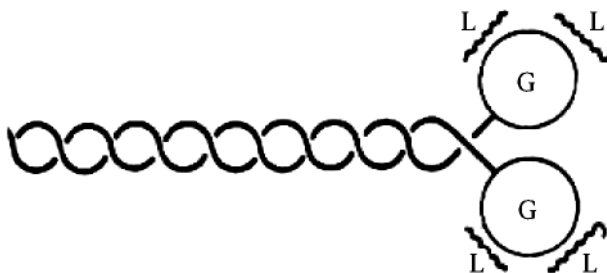


Рис. 212. Строение миозина

Молекула миозина включает в себя 6 попарно идентичных субъединиц: 2 тяжелые цепи и 4 легкие. Головки (G) тяжелых цепей имеют центры связи с АТФ, нитями актина и 2-мя легкими цепями миозина (L). В филаменте головки миозина обращены наружу от Н-зоны, а хвосты стыкуются по линии М (рис. 205).

Свойства миозина:

1. При физиологических значениях ионной силы, рН, концентрации кальция молекулы миозина способны спонтанно объединяться в толстый филамент (рис. 213).

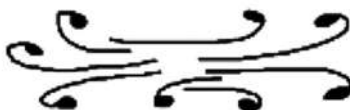


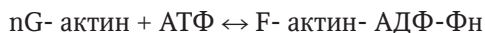
Рис. 213. Строение толстого миофиламента

2. Обладает АТФазной активностью:



Миозин связывает F-актин, что приводит к мышечному сокращению.

Актин имеет молекулярную массу 42 кДа. На долю актина приходится 20 % всех белков мышц, это основной белок тонких нитей. Находится в миофибриллах в форме F-актина с молекулярной массой 1 млн и более дальтон (рис. 214). Это полимер, мономером которого является глобулярный белок G-актин, связанный нековалентно с АТФ. В присутствии Mg^{2+} происходит полимеризация, сопровождающаяся гидролизом АТФ без выделения неорганического фосфата:



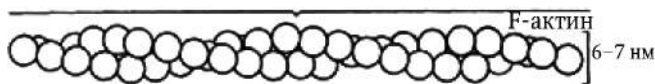


Рис. 214. Строение актина

Тропомиозин является белком с молекулярной массой 65 кДа и связан с F-актином (рис. 215). Каждая молекула тропомиозина охватывает 7 G-актиновых глобул, причем соседние молекулы немного перекрываются так, что образуется непрерывная тропомиозиновая цепь, стабилизирующая и придающая жесткость филаменту.

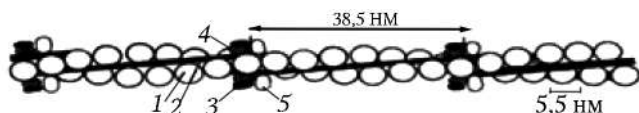


Рис. 215. Структура тонкого филамента

1 — актин; 2 — тропомиозин; 3 — тропонин С; 4 — тропонин I; 5 — тропонин Т

Тропонин — регуляторный глобулярный белок, состоящий из трех субъединиц. На каждые 7 молекул актина в актиновом филаменте приходится 1 тропониновый комплекс, который включает белки:

- Тн Т — обеспечивает связь с тропомиозином;
- Тн I — ингибирует АТФазную активность миозина;
- Тн С — связывает ионы Ca^{2+} .

Миоглобин — саркоплазматический белок с молекулярной массой около 17 кДа (содержит 1 молекулу гема и 1 молекулу глобина).

Роль миоглобина: создает депо O_2 в мышцах (обладает большим сродством к O_2 , чем Hb). На долю скелетных мышц в покое приходится 15 % потребления O_2 , при работе — 90 %.

Энергетический обмен мышечной ткани

Источники АТФ для работы мышц:

1. Креатинфосфокиназная реакция

КФК



2. Аденилаткиназная (миокиназная) реакция

Mg^{+2}



3. Гликолиз и гликогенолиз (в белых скелетных мышцах преобладает анаэробный гликолиз).

4. Аэробные процессы, связанные с окислительным фосфорилированием (преобладают в красных мышцах): аэробный гликолиз, ЦТК, окисление ЖК, использование кетоновых тел.

Основные субстраты энергетического обмена, используемые для работы мышц:

- 1) в покое мышцах — свободные ЖК и кетоновые тела;
- 2) при умеренной мышечной нагрузке — глю → ПВК → ацетил-КоА → ЦТК;
- 3) при максимальной мышечной нагрузке — гликоген (путем анаэробного гликогенолиза до лактата).

При интенсивной мышечной нагрузке повышается температура тела, увеличивается накопление лактата, снижается pH.

Метаболизм глюкозы в мышечной ткани представлен на рис. 216.

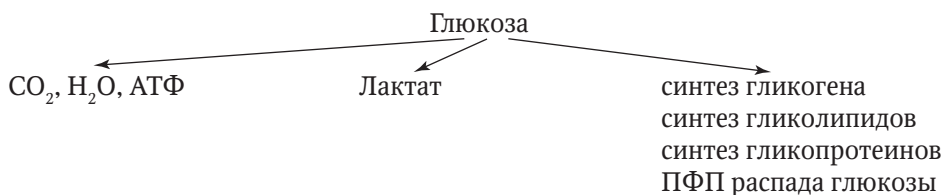


Рис. 216. Основные направления использования глюкозы в мышцах

Механизм мышечного сокращения и его регуляция

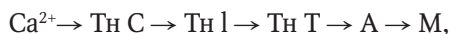
Механизм мышечного сокращения включает (рис. 217):

1. Взаимодействие АТФ с миозиновой головкой.
2. Гидролиз АТФ до АДФ и неорганического фосфата (они остаются связанными с головкой миозина).
3. Образование прочного комплекса актина с миозином, сопровождается выделением неорганического фосфата. Актимиозиновый комплекс связан с АДФ, в нем головка миозина прикреплена к актину под углом 90°.
4. Конформационные изменения в головке миозина, в результате которых происходит поворот головки миозина на 45°, высвобождение АДФ, смещение толстой миозиновой нити относительно тонкой актиновой.
5. Взаимодействие с новой молекулой АТФ разъединяет актин и миозин.

Таким образом, АТФ нужен не только для сокращения, но и для расслабления мышц.

Регуляция мышечного сокращения:

- «Актиновая» регуляция — через освобождение у актина участка для связывания миозина (в скелетных мышцах) осуществляется в следующей последовательности:



где А — актин; М — миозин.

- «Миозиновая» регуляция — через освобождение на миозиновых головках участков для взаимодействия с актином.

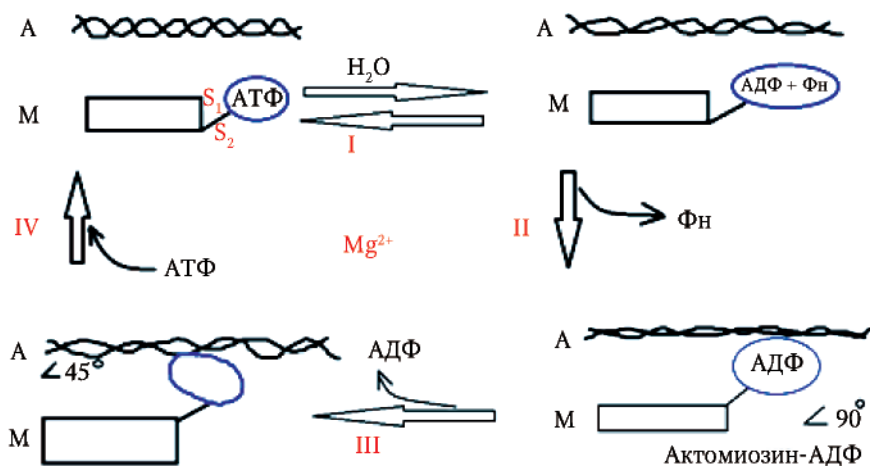


Рис. 217. Стадии мышечного сокращения

Важная роль в регуляции мышечного сокращения принадлежит ионам кальция, которые депонируются в саркоплазматическом ретикулуме с помощью специального белка кальсеквестрина. Основная функция саркоплазматического ретикулума заключается в регуляции содержания кальция в пространстве между актином и миозином, уровень которого изменяется при сокращении — расслаблении от 10^{-5} М до 10^{-7} М. Под воздействием нервного импульса происходит деполяризация мембраны, открываются Ca^{2+} -каналы, саркоплазматический ретикулум выбрасывает Ca^{2+} . Кальций связывается с ТnC, вызывая в нем конформационные изменения. Модификация передается далее через ТnI и ТnT на тропомиозин. В результате тропомиозин меняет свое положение на актиновой нити так, что ее связывающие участки становятся доступными для головок миозина. Начинается их взаимодействие, которое приводит к сокращению мышцы (рис. 218).

Расслабление мышцы происходит после того, как нервные импульсы перестают к ней поступать и ионы Ca^{2+} быстро перекачиваются в саркоплазматический ретикулум Ca^{2+} -АТФазой. В нем концентрация Ca^{2+} становится выше 10^{-3} М. Перенос 2 ионов Ca^{2+} внутрь саркоплазматического ретикулума происходит за счет гидролиза 1АТФ, т. е. на расслабление скелетной мышцы тратится почти столько же энергии, сколько на ее сокращение. В сердечной мышце основным источником Ca^{2+} для возбуждения служит внеклеточная жидкость. Если Ca^{2+} во внеклеточной жидкости отсутствует, сокращение сердечной мышцы прекращается в течение 1 мин, скелетная мышца в таких условиях может сокращаться часами.

Роль Ca^{2+} в мышечном сокращении:

1. Оттягивает тропонин-тропомиозиновый комплекс от актина.
2. Активирует миозиновую АТФазу.
3. Оказывает непрямой эффект через Ca^{2+} -зависимую протеинкиназу: осуществляет фосфорилирование легкой цепи миозина, что ускоряет взаимодействие актина и миозина.

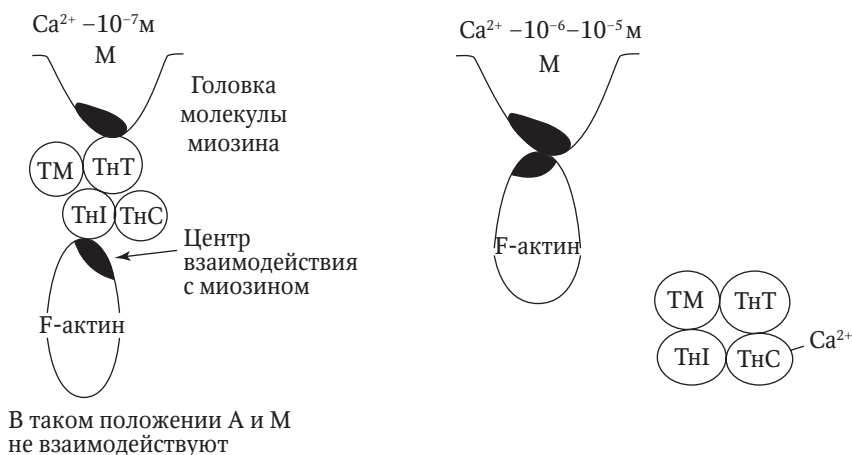


Рис. 218. Влияние ионов кальция на мышечное сокращение

В табл. 46 представлена последовательность эффектов Ca^{2+} на работу гладкой и скелетной мускулатуры.

Таблица 46

Последовательность процессов при сокращении мышц

Гладкая мускулатура	Скелетная мускулатура
$\uparrow [\text{Ca}^{2+}]$ в цитоплазме	$\uparrow [\text{Ca}^{2+}]$ в цитоплазме
4 Ca^{2+} связывается с кальмодулином	4 Ca^{2+} присоединяется к ТnC
Ca^{2+} кальмодулин активирует киназу легкой цепи миозина	Конформационные изменения в тропониновом комплексе передаются на тропомиозин
Киназа легкой цепи миозина фосфорилирует с помощью АТФ легкую цепь миозина	Тропомиозин меняет свое положение на актиновой нити
Фосфорилированная легкая цепь миозина смещается относительно головки миозина, открывая участок на головке миозина для взаимодействия с F-актином (F-актин активирует АТФазу)	Открывается участок на актине для взаимодействия с миозином (F-актин активирует АТФазу)
Сокращение и укорочение	Сокращение и укорочение

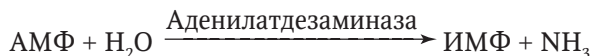
Влияние оксида азота на сократительную функцию миокарда

Эндогенно продуцируемый в кардиомиоцитах и других клетках миокарда оксид азота (NO) может непосредственно регулировать сократительную функцию миокарда. Под действием NO повышается поток Ca^{2+} из клетки, уменьшается фосфорилирование легких цепей миозина протеинкиназой С (которая становится неактивной). Это приводит к нарушению взаимодействия миозина, актина и АТФ. В итоге происходит мышечная релаксация, и в этом заключается воздействие

нитроглицерина, используемого в качестве лекарственного препарата при болях в сердце.

Источники аммиака в мышечной ткани

1. Гидролитическое дезаминирование АМФ



2. Непрямое дезаминирование аминокислот, через систему α -кетоглутарата.

Нарушения метаболизма в мышечной ткани

1. Первичные миопатии, например дистрофия Дюшена, поражающая лиц любого возраста, сопровождающаяся мышечной слабостью, атрофией мышц, недостаточностью синтеза белка дистрофина, повышением проницаемости мембран. В результате наступает гиперферментемия (активность КФК увеличивается в 10–100 раз), нарушается фиксация креатина и возникает креатинурия. Происходит замена мышечного волокна соединительной тканью.

2. Вторичные миопатии, связанные с травмами, нарушением проводимости мышечного волокна. При этом снижается доля аэробных процессов, что приводит к снижению содержания АТФ и КФ.

В сердечной мышце появляется лактат, усиливается синтез ТАГ, что приводит к жировой инфильтрации и слабости мышцы. Наблюдается выход креатина, КФК, ЛДГ_{1,2}, снижается содержание циклических нуклеотидов. Для своевременной диагностики инфаркта миокарда используют ряд биохимических показателей, которые приведены в табл. 47.

Таблица 47

Маркеры гибели кардиомиоцитов

Маркер	Появление в крови	Длительность
Тн Тс	3,5–10 ч (max 12–72 ч)	1–3 недели
Тн Ic	5 ч (\uparrow в 100 раз) (max 24 ч)	5–9 дней
Миоглобин	2–4 ч (\uparrow в 10–20 раз) (max 6–10 ч)	24–32 ч
КФК (МВ – изофермент)	4–8 ч (max 12–24 ч)	2–3 дня
АсАТ	6–12 ч (max 32 ч)	5–6 дней
ЛДГ _{1,2}	После 12 ч (ЛДГ ₁ /ЛДГ ₂ > 1) (max 48–72 ч)	10–14 дней
Гликогенфосфоорилаза (ВВ)	3–4 ч	2 дня

Раздел 17

БИОХИМИЯ НЕРВНОЙ ТКАНИ

Функции нервной системы — это накопление, обработка, хранение и передача информации через синаптические связи клеток.

Главным элементом нервной системы является нейрон. Проводником нервного импульса является нейрональная мембрана. Прохождение нервного импульса ускоряется специальной мембранной системой — миелиновой оболочкой. Другие структурные элементы нейрона — это афферентные дендриты, эфферентный аксон, сома (которая с помощью своего клеточного ядра интегрирует и регулирует метаболизм клетки) и синапс (осуществляет коммуникационную связь как между нейронами и их клетками-мишенями другой природы).

Особенности химического состава нервной ткани

К особенностям химического состава нервной ткани относятся:

- высокое содержание липидов: в сером веществе мозга — 25 %, в белом веществе — 40 %, в периферических нервах — до 50 %;
- Относительно меньшее по сравнению с клетками других тканей содержание белков;
- малые запасы гликогена и АТФ.

Белки нервной ткани

На долю белков приходится 50 % сухой массы в сером веществе мозга и 35 % в белом веществе. В нервной ткани содержатся как простые, так и сложные белки (табл. 48).

Таблица 48

Классификация белков нервной ткани

Простые белки	Сложные белки:
Нейроальбумины	Нуклеопротейины
Нейроглобулины	Липопротейины
Гистоны	Фосфопротейины
Опорные белки-нейросклеропротейины (нейроколлагены и нейроэластины)	Гликопротейины
	Липонуклеопротейины
	Липогликопротейины
	Липогликонуклеопротейины

Значительная часть белков нервной системы идентична белкам других органов и тканей. Но имеются и **нейроспецифические белки** (НСБ), то есть преи-

мущественно обнаруживаемые в нервной ткани и количественно в ней преобладающие. Это условный, но общепринятый критерий. В настоящее время обнаружено более 200 НСБ.

Нейроспецифические белки можно распределить по группам:

1. Кальций-связывающие: белок S-100 (60 % состава — глутамат и аспартат) и белок В-50.

2. НСБ, ответственные за адгезию и межклеточное узнавание: белок β -APP.

3. НСБ-ферменты: белок 14—3—2-енолаза ($\gamma\gamma$ -изоэнзим), КФК (изофермент ВВ), альдолаза (C_4) и др.

4. Секретируемые НСБ: нейрофизины.

5. Регуляторные белки: фактор роста нервов (ФРН = NGF), Pcl.

Белок S-100 обнаружен в мозге (глии) в количестве в 100 000 раз больше, чем в каком-либо другом органе. Это кислый гликопротеин, так как 60 % его состава приходится на глутамат и аспартат. Он хорошо растворим и не осаждается при 100 % концентрации сульфата аммония (отсюда название S-100). Появляется в эмбриогенезе на 10—15 неделе, его содержание увеличивается при обучении, выработке рефлексов. Молекула S-100 при связывании 2 Ca^{2+} меняет свою конформацию (на поверхности появляются гидрофобные группы), и это влияет на проницаемость мембран.

Белок В-50 — основной фосфорилируемый белок плазматических мембран синапсов. При старении интенсивность фосфорилирования снижается, что приводит к снижению пластичности мембран.

Белок 14—3—2 получил свое название по хроматографическим характеристикам — это фермент енолаза ($\gamma\gamma$ -изоэнзим), локализован в цитоплазме нейронов (в сером веществе больших полушарий).

К группе секретируемых НСБ, выполняющих функции транспорта и защиты от разрушений пептидных регуляторов, вырабатываемых в ЦНС, относятся **нейрофизины (НФ)**. Они переносят окситоцин и вазопрессин в соотношении:

НФ: окситоцин = 1 : 10

НФ: вазопрессин = 1 : 14.

Фактор роста нервов (ФРН) встречается в некоторых периферических тканях, однако его содержание и функции в нервной ткани чрезвычайно специфичны. Фактор роста нервов выделяется клетками-мишенями, а на аксоне есть для него рецепторы. На 12—15-й день эмбрионального развития судьба нейронов определяется тем фактом, достигли ли их аксоны клеток-мишеней: если достигли, значит выжили. Рецептор на нейронах образует с ФРН комплекс, который путем эндоцитоза и дальнейшего ретроградного транспорта, поступает по аксону в тело клетки. В нейроне ФРН может деградировать и выполнять трофическую функцию либо взаимодействовать с нуклеиновой кислотой, что приведет к образованию транскрипционных факторов. Фактор роста нервов индуцирует тирозиноксидазу (ключевой фермент синтеза катехоламинов), стимулирует поглощение уридина, образование полисом, синтез белка, липидов, РНК и потребление глюкозы.

Белок β -APP — гликопротеин, участвующий в синаптической передаче, рецепторных функциях, формировании и хранении памяти. Особое внимание уделяется данному белку в связи с участием в патогенезе тяжелой старческой патологии мозга — болезни Альцгеймера, сопровождающейся утратой интеллектуальных функций и изменением личности. В здоровом организме β -APP фиксирован на мембранах и участвует в межнейрональных контактах. Под действием специ-

фических протеиназ (секретаз) внешняя часть β -APP отщепляется. Отщепленный белок-регулятор индуцирует образование новых отростков, участвуя в формировании памяти. При болезни Альцгеймера этот процесс искажается, отщепляется меньший пептид и на поверхности нейрона остается β -амилоидный пептид, который при взаимодействии с компонентами межклеточного матрикса образует амилоидные отложения.

Особенности азотистого обмена в нервной ткани

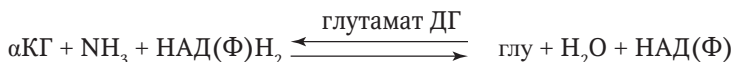
Метаболизм белков и аминокислот в головном мозге происходит интенсивнее, чем в других органах (причем в сером веществе выше, чем в белом). В нервной ткани аминокислоты вовлекаются в процессы синтеза белков, пептидов, аминов, подвергаются трансаминированию (АСТ — самая активная из всех аминотрансфераз), декарбоксилированию, дезаминированию. Более интенсивно идет здесь синтез из глюкозы аминокислот (прежде всего дикарбоновых), могут образовываться также следующие аминокислоты: глицин, аланин, серин и др. Быстро происходит обмен между свободными аминокислотами мозга и крови.

От всех свободных аминокислот мозга 75 % составляют аспартат, глутамат и их производные (глутамин, глутатион, ГАМК и др.). Центральная роль в метаболизме мозга принадлежит глутамату (рис. 219), так как глутамат является одним из немногих соединений (в дополнение к глюкозе), которые служат источником энергии для мозговой ткани:



Источники глутамата

- 1) Восстановительное аминирование



- 2) Реакция трансаминирования



- 3) В процессе метаболизма ГАМК:

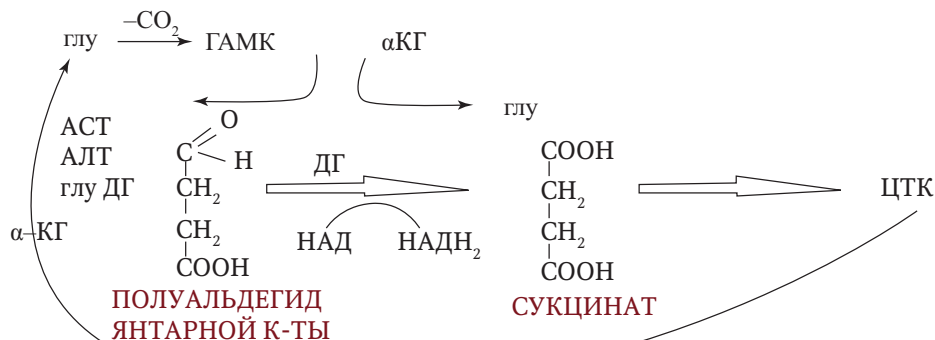


Рис. 219. Источники глутамата в нервной ткани

Образование аммиака в нервной ткани

Источником аммиака служат аминокислоты и их производные биогенные амины. Общим процессом являются реакции трансаминирования с образованием аспартата, который в митохондриях и в цитоплазме переносит свою аминогруппу на разные промежуточные субстраты, что видно из схем, представленных на рис. 220.



Рис. 220. Трансаминирование аминокислот с образованием аспартата

В митохондриях образование аммиака связано с дезаминированием НАД (рис. 221).

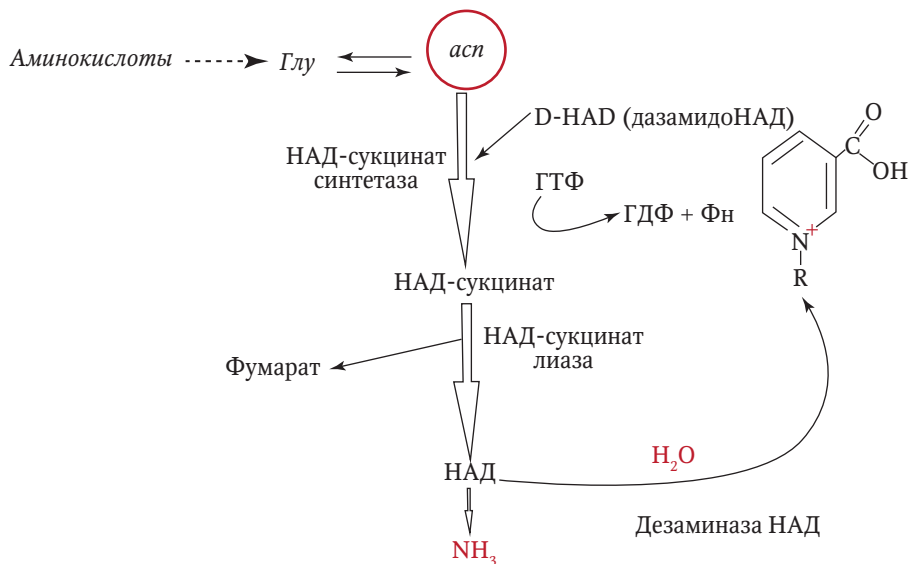


Рис. 221. Образование NH₃ в митохондриях нейронов

В цитоплазме образование аммиака связано с дезаминированием АМФ (рис. 222).

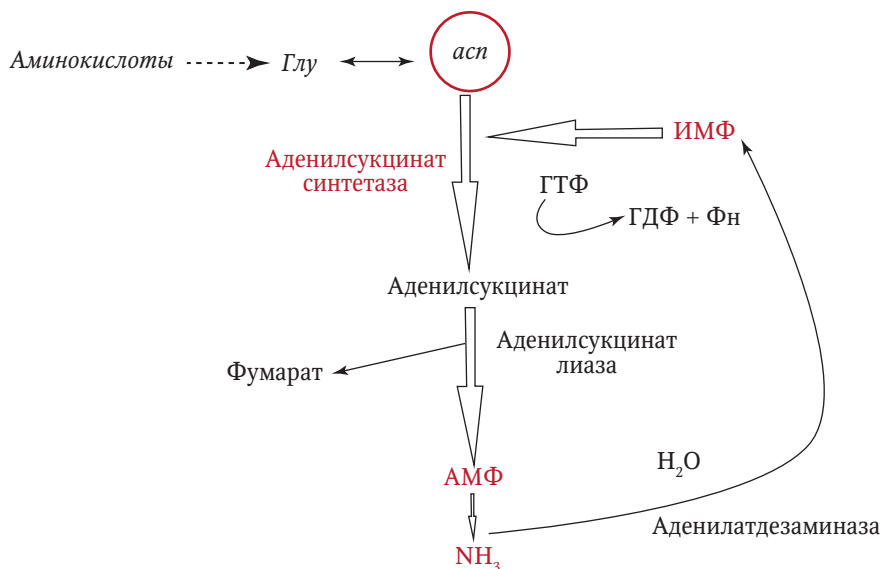


Рис. 222. Образование NH_3 в цитоплазме нейронов

Обезвреживание аммиака в ЦНС

Накопление аммиака может привести к коматозному состоянию. Для обезвреживания он может связываться с α -кетоглутаратом путем восстановительного аминирования с образованием глутамата, который способен дополнительно присоединить молекулу NH_3 , синтезируя глутамин (рис. 223).

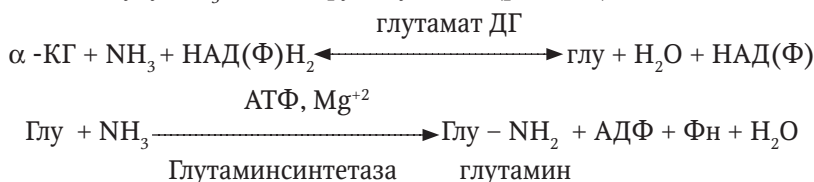


Рис. 223. Обезвреживание аммиака в ЦНС

Активность глутаминазы, катализирующей обратную реакцию, в головном мозге низкая. Глутамин проникает через ГЭБ в кровь, а глутамат — нет, поэтому удаление аммиака за счет глутамата невозможно.

Обмен липидов в нервной ткани

Липидный состав в нервной ткани уникален: нейтральные липиды в ткани мозга практически отсутствуют, а преобладают сложные липиды. Среди них: фосфолипиды (70 % в сером веществе, 50 % в белом веществе), сфинголипиды — галактоцереброзиды и галактосульфатиды, много холестерина (25 г, что составляет 25 % всех липидов) и практически нет его эфиров. Свободных ЖК в мозге мало, а в составе липидов встречается до 40 разнообразных ЖК.

Липидный состав меняется в онтогенезе: в раннем возрасте отсутствуют цереброзиды. По мере созревания нервной ткани повышается удельный вес длинноцепочечных ЖК с четырьмя и пятью двойными связями.

Синтез липидов в нервной ткани осуществляется по тем же метаболическим путям, что и в других органах. Превращение насыщенных ЖК в ненасыщенные происходит в эндоплазматическом ретикулуме при участии десатураз. Так идет образование олеиновой кислоты из стеариновой. Однако полиненасыщенные ЖК синтезироваться не могут и должны поступать с пищей. Тем не менее было установлено, что в головном мозге имеет место синтез арахидоновой и декозагексаеновой кислот из более коротких жирных кислот путем удлинения цепи и десатурации (образование двойных связей).

Три возможных пути метаболизма арахидоновой кислоты (циклооксигеназный с образованием простагландинов и тромбоксанов; липооксигеназный с образованием лейкотриенов и других эйкозаноидов; с участием цитохрома P₄₅₀) приводят к синтезу биологически активных веществ, которые работают в синапсе как нейромодуляторы.

Сфинголипиды входят в состав миелиновых оболочек, ганглиозиды сосредоточены в мембранах нервных окончаний и дендритов. Ганглиозиды участвуют в связывании катионов (Na⁺, K⁺, Ca²⁺ и др.), в процессах адгезии, в обеспечении иммунохимической специфичности. Нарушение деградации сфинголипидов из-за дефекта ферментов катаболизма приводит к накоплению их в ЦНС (сфинголипидозам) и демиелинизации.

Мозг не может прямо использовать свободные ЖК и липиды крови в качестве клеточного топлива, однако он утилизирует доставленный кровью β-гидроксibuтират.

Особенности энергетического обмена головного мозга

Интенсивность энергетического обмена является одним из ведущих факторов, лимитирующих работу головного мозга. В мозге могут протекать процессы окисления ЖК. В дополнении к классическому β-окислению в мозге может протекать и α-окисление ЖК, особенно важное для галактоцереброзидов.

Основным энергетическим субстратом окисления в головном мозге является глюкоза. Несмотря на то что доля головного мозга взрослого человека составляет около 2 % массы тела, головной мозг потребляет до 70 % глюкозы, образующейся в печени и выделяющейся из нее в кровь, и до 20–25 % от всего поступающего в кровь кислорода.

В нервной ткани не происходит глюконеогенеза из аминокислот из-за отсутствия соответствующих ферментов.

Собственные запасы глюкозы в головном мозге чрезвычайно малы. Имеется гликоген в нервной ткани, он отличается от гликогена печени и мышц большей разветвленностью, поэтому быстрее мобилизуется. Гликогена мозга достаточно только на 3–6 с функционирования нервной ткани. Поэтому работоспособность головного мозга зависит от поступления глюкозы с кровью (это инсулиннезависимый процесс, осуществляется с участием транспортеров глюкозы Glut-1 и Glut-3).

Поскольку основной энергетический процесс — это аэробное окисление глюкозы (85—95 % глюкозы используется с этой целью) (рис. 224), то мозг чрезвычайно чувствителен к гипогликемии и гипоксии. Прекращение снабжения мозга кислородом всего на 5—7 мин (не более 10 мин) приводит к необратимым последствиям.

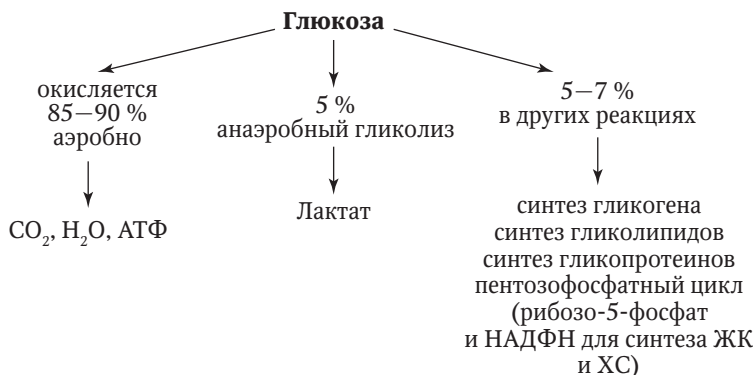


Рис. 224. Метаболизм глюкозы в нервной ткани

Медиаторы ЦНС

Все контакты между клетками и нервными волокнами осуществляются с помощью сигнальной системы и медиаторов (табл. 49).

Таблица 49

Классификация медиаторов

Медиаторы возбуждения	Медиаторы тормозные
Ацетилхолин	Глицин ГАМК
Адреналин	
Норадреналин	
Серотонин	
ДОФАмин	
Глутамат	
Аспартат	

Такое деление условно, так как некоторые медиаторы в зависимости от места приложения их действия могут проявлять противоположный эффект. Самую большую группу нейромедиаторов образуют нейропептиды (их несколько сотен), содержащие от 2 до 40—50 аминокислот.

Было установлено, что тиролиберин активирует эмоциональное поведение, бодрствование и дыхательный центр; опиоиды (энкефалин, β-эндорфины) влияют на ощущение боли, тревоги, эмоций, а также регулируют систему внутреннего подкрепления; вазопрессин влияет на обучение и память.

Раздел 18

БИОХИМИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Соединительные ткани широко распространены в организме человека. Они заполняют пространство между основными функциональными элементами органов, соединяя их в единое целое, и формируют фасции, сухожилия, хрящи, кости, скопления жировой клетчатки. Внеклеточный матрикс вместе с клетками различного типа (фибробласты, остеобласты, тучные клетки, макрофаги и волокнистые структуры) называют **соединительной тканью**.

Соединительные ткани можно условно разделить на 3 группы:

1. Скелетные ткани — хрящевая, костная и разновидность костной ткани — зубы.
2. Соединительные ткани со специфическими свойствами — ретикулярная, пигментная, жировая (белая и бурая), слизистая (в том числе муцины слюны).
3. Собственно соединительная ткань.

Общими свойствами для всех соединительных тканей являются:

1. Происхождение: соединительные ткани происходят из мезенхимы.
2. Выполнение опорных функций.
3. Структурное сходство.

Скелетные ткани (костная и хрящевая) имеют ряд специфических признаков, среди которых можно выделить следующие:

- ограниченность набора клеточных элементов, в частности, в них отсутствуют клетки защиты (макрофаги),
- высокая плотность межклеточного вещества, которая обеспечивает твердость ткани и механическую прочность (в костях и зубах это усилено минерализацией).

В этой группе отдельно выделяются 4 минерализованные ткани; кость, дентин, эмаль, цемент.

Клеточный состав соединительной ткани

Главными клетками собственно соединительной ткани являются **фибробласты**. Это основные структурные клетки, обеспечивающие построение компонентов внеклеточного матрикса и его обновление с участием гидролитических ферментов, выделяемых фибробластами. Фибробласты осуществляют синтез основных белков соединительной ткани — коллагена и эластина, ферментов, протеогликанов.

Кроме фибробластов соединительная ткань содержит клетки **неспецифической защиты**. Неспецифическую защитную функцию выполняют макрофаги (гистиоциты), а также нейтрофилы. Защитные клетки имеют рецепторный аппарат с широким спектром чувствительности к микроорганизмам, продуктам деградации различных макромолекул и даже к минеральным элементам. В процессе фагоцитоза возрастает общая метаболическая активность клеток, которая выражается в «оксидативном стрессе», что ведет к образованию активных форм кислорода, участвующих в уничтожении микроорганизмов. Другим способом не-

специфической защиты является **неферментативная бактерицидность**. Она реализуется **дефенсинами** — это небольшие пептиды, локализующиеся в гранулах нейтрофилов и макрофагов. Катионный фрагмент этих пептидов сорбируется на клеточной мембране микроорганизмов, связываясь с ее анионными компонентами, а гидрофобная зона дефенсинов внедряется в неполярный отдел бислойной мембраны микроорганизмов. Это ведет к деградации мембраны микробной клетки, к образованию сквозных пор в мембране и вытеканию содержимого клетки, что лежит в основе ее гибели.

Бактерицидная роль дефенсинов так велика, что их обозначают как «антибиотические пептиды животных».

Клетки иммунной защиты обеспечивают специфический иммунитет в соединительной ткани. Эту роль выполняют в основном лимфоциты. Они делятся на различные популяции: клетки, обеспечивающие гуморальный иммунитет (В-лимфоциты, созревающие в костном мозге) и обеспечивающие клеточный иммунитет (Т-лимфоциты, их размножение и специализация происходят в вилочковой железе — тимусе).

Плазматические клетки представляют собою конечный этап развития В-лимфоцитов. В основном функция плазмоцитов заключается в синтезе антител. Каждая клетка может синтезировать до трех классов иммуноглобулинов одновременно. Чаще всего исходный синтез IgM сменяется на продукцию IgA или IgG.

Тучные клетки локализуются в основном в рыхлой соединительной ткани, около мелких сосудов. Их цитоплазма богата различными гранулами, в которых аккумулированы многие ферменты, протеогликаны, гликопротеины, фосфолипиды. Наиболее высокой активностью обладают гистамин, дофамин, гепарин. Эти соединения выделяются постоянно малыми дозами из гранул тучных клеток и обеспечивают поддержание тонуса сосудов и проницаемость капиллярной стенки.

Фундаментальным свойством иммунной системы является нейтрализация чуждого материала без ущерба собственным нормальным клеткам. В реализации этого механизма важная роль принадлежит межклеточным взаимодействиям посредством химических сигналов. К таким сигнальным молекулам относится группа **цитокинов**. Они представляют небольшие гликопротеиновые молекулы с молекулярной массой 5—30 кДа, называемые обычно по их основному эффекту: интерлейкины, интерфероны, различные факторы роста и др. Основная роль цитокинов сводится к управлению дифференцировкой клеток-мишеней, то есть к регуляции экспрессии различных генов. Ряд цитокинов вызывает стимуляцию фибробластов с одной стороны, а с другой стороны — их активация приводит к выработке цитокинов, регулирующих функцию клеток защиты.

Таким образом, клетки защиты, кооперируясь между собою, активируют репаративную деятельность фибробластов.

Структура внеклеточного матрикса

Внеклеточный (межклеточный) матрикс соединительной ткани (ВКМ, МКМ) — это гелеобразная среда, заполняющая промежутки между клетками, состоящая из основного вещества и погруженных в него волокон разного типа (Строев Ю. А [и др.] 2014).

Функции внеклеточного матрикса:

1. Образует каркас органов и тканей.
2. Является универсальным «биологическим клеем».
3. Образует высокоспециализированные структуры (кости, зубы, хрящи, сухожилия, базальные мембраны).
4. Придает тканям механическую прочность (коже, сухожилиям, связкам).
5. Участвует в регуляции водно-минерального обмена.
6. Участвует в пролиферации и дифференцировке клеток и образовании тканей.
7. Выполняет трофические и защитные функции.

Основными компонентами ВКМ являются:

1. Белки коллаген и эластин, образующие соответствующие волокна;
2. Гликопротеины и протеогликаны участвуют в формировании гелеобразной среды соединительной ткани.
3. Неколлагеновые структурные белки — фибронектин, ламинин, тенасцин, остеонектин и др.

Коллаген, эластин

Коллаген — это фибриллярный, нерастворимый в воде, основной структурный белок внеклеточного матрикса. Составляет 25—33 % от общего количества белка, 6 % от массы тела.

В настоящее время известно более 20 основных типов коллагена, которые отличаются друг от друга по первичной структуре пептидных цепей, локализации в организме, выполняемым функциям.

Структурной единицей коллагена является молекула тропоколлагена, содержащая 1000 аминокислотных остатков, из которых:

- 30 % — глицин (обеспечивает высокую плотность укладки из-за небольшого радикала);
- 20—25 % — пролин и гидроксипролин;
- 10 % — аланин;
- 1 % — гидроксизин;
- отсутствуют цистеин и триптофан.

Таким образом, первичная структура коллагена — это повторяющиеся участки Гли-Х-У, где Х и У могут быть любыми аминокислотами, но чаще в положении Х стоит пролин, а в положении У — гидроксипролин или оксизин.

Оксиаминокислоты (оксипролин, оксизин) образуются в процессе синтеза коллагена (котрансляционно).

Синтез и созревание коллагена представляет собой сложный и многостадийный процесс, который начинается в клетке, а завершается во внеклеточном пространстве (рис. 225).

В фибробластах образуется пре-про- α -полипептидная цепь коллагена на рибосомах, которая содержит N-концевой сигнальный пептид, способствующий транспорту его в эндоплазматический ретикулум.

В эндоплазматическом ретикулуме отщепляется сигнальный пептид и образуется про- α -цепь коллагена, имеющая в своем составе N- и C-концевые домены.

Затем происходит гидроксилирование остатков пролина и лизина (рис. 226) в составе пре-про- α -коллагена на этапе котрансляционного процессинга.

1-й этап. В фибробластах:

Образование пре-про- α -полипептидной цепи коллагена на рибосомах (содержит N-концевой сигнальный пептид, который транспортирует его в ЭПР)

в ЭПР ↓ отщепляется сигнальный пептид

Образование про- α -цепи коллагена, имеющей N- и C-концевые домены

↓
Гидроксилирование остатков пролина и лизина

↓
Гликозилирование остатков гидроксилизина

↓
Образование тройной спирали проколлагена (спирализация)

↓
Секреция тройной спирали проколлагена в ВКМ

2-й этап. В ВКМ:

Поступление проколлагена в ВКМ

↓ удаление N- и C-концевых доменов
(N- и C-проколлагеновые пептидазы)

Образование тропоколлагена

↓
Образование незрелого коллагенового волокна

↓ образование поперечных сшивок

Образование зрелого коллагенового волокна

Рис. 225. Этапы синтеза и созревания коллагена



Рис. 226. Гидроксилирование пролина

Пролилгидроксилаза – это диоксигеназа со смешанной функцией.

Пролил-4-гидроксилаза обладает высокой субстратной специфичностью, осуществляет внедрение атома кислорода только в положении 4 с образованием ОН-группы в составе оксипролина. Освобожденный из С4 водород выделяется в виде протона. Второй атом кислорода внедряется в α -кетоглутарат с образованием сукцината. CO_2 в реакции гидроксилирования происходит из α -кетогруппы α -кетоглутаровой кислоты.

Гидроксилирование остатков пролина является основой для дальнейших модификаций, так как ОН-группы гидроксипролина участвуют в образовании водородных связей.

Дефицит витамина С в организме приводит к развитию цинги. При данном заболевании нарушается гидроксилирование остатков пролина и лизина в составе коллагена и это приводит к нарушению следующего этапа в синтезе коллагена –

гликозилирования. В результате образуются менее прочные и стабильные коллагеновые волокна, что приводит к большой хрупкости и ломкости кровеносных сосудов, связок. Клиническая картина цинги характеризуется кровоточивостью десен, выпадением зубов, возникновением множественных точечных кровоизлияний под кожу и слизистые оболочки, анемией.

После завершения стадии гидроксирования в состав молекулы пре-про- α -коллагена при участии специфических гликозилтрансфераз к гидроксильной группе гидроксизина с образованием О-гликозидной связи присоединяются углеводные остатки. Чаще всего этими углеводами служат галактоза или дисахарид галактозилглюкоза. В результате нарушения гликозилирования остатков гидроксизина образуется также неполноценный коллаген.

После гидроксирования и гликозилирования каждая про- α -цепь соединяется водородными связями с двумя другими про- α -цепями, образуя тройную спираль проколлагена. Эти процессы происходят еще в просвете эндоплазматического ретикулума и начинаются после образования межцепочечных дисульфидных мостиков в области С-концевых пропептидов. Из эндоплазматического ретикулума молекулы проколлагена перемещаются в аппарат Гольджи, включаются в секреторные пузырьки и поступают в межклеточное пространство.

Далее в ВКМ под действием N- и С-проколлагеновых пептидаз удаляются N- и С-концевые домены проколлагена и образуется тропоколлаген.

Располагаются тропоколлагены в коллагеновом волокне со сдвигом на $1/4$ часть относительно друг друга, между ними имеются промежутки.

Дальнейшее созревание коллагенового волокна происходит за счет образования поперечных сшивок. Они формируются между альдегидными группами аллизина и гидроксизина. Катализирует этот процесс фермент лизилоксидаза.

Лизилоксидаза — это Cu^{2+} -содержащий фермент, катализирующий окислительное дезаминирование лизина и гидроксизина в присутствии витаминов PP и B_6 (рис. 227).

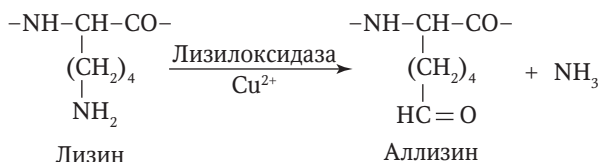


Рис. 227. Образование аллизина

Образование поперечных сшивок идет в результате реакции альдольной конденсации между альдегидными группами остатков аминокислот аллизина и гидроксизина, образуяющиеся дополнительные связи являются стабилизаторами молекулы коллагена (рис. 228).

Суперспирализация 3-х нитей коллагена определяет его форму, которая напоминает структуру каната и является очень прочной. Известно, что коллагеновое волокно толщиной в 1 мм выдерживает груз в 10 кг.



Рис. 228. Образование поперечных сшивок

Катаболизм коллагена

Катализирует этот процесс тканевая коллагеназа, синтезирующаяся фибробластами и содержащая Zn^{2+} в активном центре. Образующиеся после ее действия фрагменты коллагена растворимы в воде и становятся доступными для действия других протеолитических ферментов.

Свободный гидроксипролин, освобождающийся в результате катаболизма коллагена, не используется повторно и выводится из организма с мочой. Поэтому для определения скорости распада коллагена используют в качестве маркера определение содержания гидроксипролина в моче.

Уменьшение скорости катаболизма коллагена ведет к фиброзу органов и тканей (в основном печени и легких).

Наиболее активно катаболизм коллагена происходит при аутоиммунных заболеваниях в результате избыточного синтеза коллагеназы при иммунном ответе, при ревматоидном артрите, гиперсекреции паратгормона.

Регуляция синтеза коллагена происходит по типу обратной связи: повышение количества коллагена приводит к уменьшению скорости его синтеза.

Гормональная регуляция:

- кортизол уменьшает синтез коллагена, ингибирует гидроксилирование остатков пролина и лизина в его составе;
- половые гормоны в менопаузе уменьшают синтез коллагена в дерме.

Витамин С способствует активации синтеза коллагена.

Изменения в строении коллагена и ВКМ при старении организма:

1. Увеличение количества поперечных связей в коллагене.
2. Уменьшение доступности коллагена для коллагеназы.
3. Изменение соотношения протеогликаны / коллаген в сторону увеличения коллагеновых волокон.

4. Уменьшение количества связанной воды (1 г гиалуроновой кислоты связывает 1 л воды).

5. Снижение тургора кожи из-за уменьшения связанной воды.

Среди наследственных нарушений обмена коллагена наиболее распространенными являются следующие:

1. Несовершенный остеогенез (врожденная ломкость костей, болезнь «хрустального мужчины») — это группа генетически обусловленных заболеваний, при которых наблюдается недостаточный синтез или нарушение структуры коллагена I типа.

Ребенок с самого рождения подвержен частым переломам костей, которые происходят при минимальных воздействиях или даже при отсутствии травм.

2. Синдром Элерса-Данло (гиперэластическая кожа) — группы наследственных системных заболеваний соединительной ткани. Разные виды синдрома Элерса-Данлоса различаются по биохимическим и молекулярным аномалиям и по типу наследования. Вне зависимости от вида основной причиной развития этого нарушения является генная мутация, определяющая количественные либо структурные аномалии синтеза коллагена. Причиной могут являться дефект лизилоксидазы, нарушение активности лизилгидроксилазы. Симптомы в значительной степени варьируют в зависимости от типа болезни. У больных наблюдаются гиперподвижность суставов, эластичная, легко повреждающаяся кожа, хрупкие кровеносные сосуды.

Эластин является основным структурным компонентом эластических волокон, которые содержатся в тканях, обладающих значительной эластичностью (кровеносные сосуды, связки, легкие).

Эластин — это гликопротеин с молекулярной массой 70 кДа, который содержит около 30 % глицина, много аминокислот с гидрофобными радикальными группами (ала, вал, лей). В основе структуры эластина лежит «паучья» структура, представленная десмозином или изодесмозином, обеспечивающая основное свойство эластических волокон — растяжимость (стреч-свойство).

Десмозин (рис. 229) образуется из 4-х остатков лизина, при этом 3 аминокислоты окисляются до аллизинов (образуются альдегидные группы) и конденсируются с 4-й аминокислотой — лизином.

В межклеточном матриксе молекулы эластина связаны множеством сшивок. В отличие от большинства белков, пептидные цепи эластина не приобретают характерную третичную структуру, а сохраняют гибкую случайную конформацию (рис. 230).

При снижении образования десмозинов не образуются поперечные сшивки и утрачиваются резиноподобные (стреч) свойства эластина.

Основными причинами нарушений синтеза эластина являются:

- снижение активности лизилоксидазы, наблюдающееся при дефиците витамина B₆ и меди;
- наследственные причины.

Клинически это проявляется кардиоваскулярными изменениями, такими как аневризмы, разрывы аорты, дефекты клапанов сердца, а также частыми пневмониями и развитием эмфиземы легких.

Катаболизм эластина происходит при участии эластазы нейтрофилов. Освобождаемый десмозин при катаболизме служит маркером распада эластина. Ингибитором эластазы является α_1 -антитрипсин, который используется при лечении эмфиземы легких.

Гликопротеины и протеогликаны

Гликопротеины делятся на 2 группы: собственно гликопротеины и протеогликаны. Материал, представляющий их строение и функции изложен в разд. 2.

Протеогликаны — это высокомолекулярные соединения, состоящие из белка (около 5–10 %) и ГАГ (90–95 %).

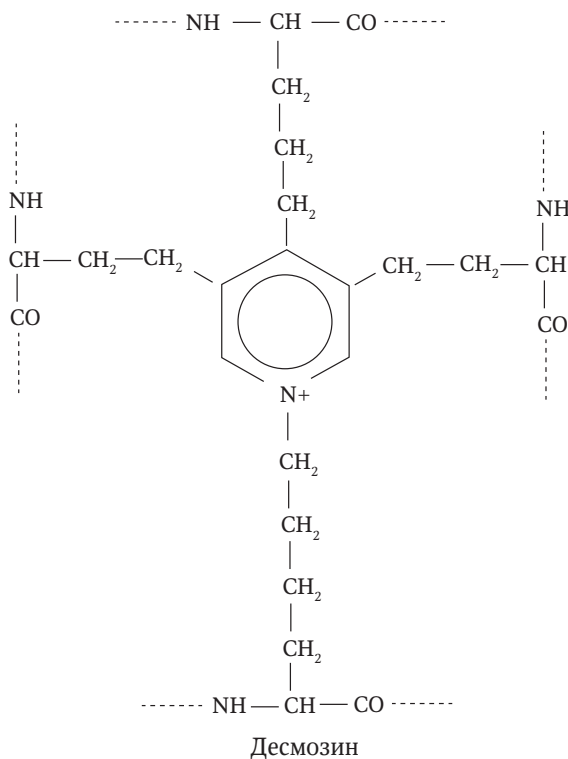


Рис. 229. Строение десмозина

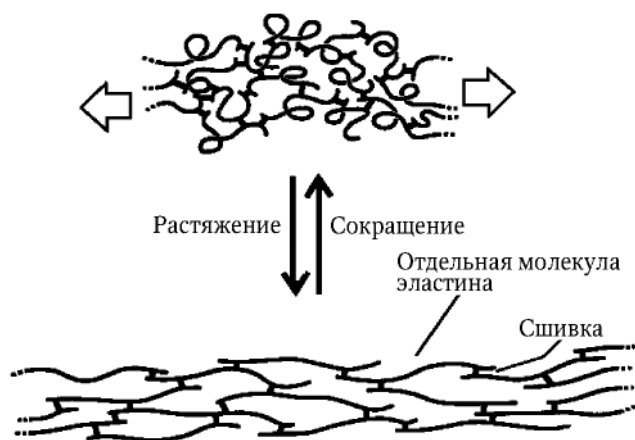


Рис. 230. Строение эластина

Синтез ГАГ катализируют ферменты семейства трансфераз, локализованных на мембранах аппарата Гольджи. Синтезированный на рибосомах коровий белок по каналам эндоплазматического ретикулума поступает в аппарат Гольджи, где к нему присоединяются моносахариды связующей области и затем наращивается вся полисахаридная цепь. Сульфатирование углеводной части происходит здесь с помощью сульфотрансферазы, донором сульфатной группы выступает ФАФС.

Катаболизм ГАГ осуществляется экзо- и эндогликозидазами и сульфатазами, к которым относят гиалуронидазу, глюкуронидазу, галактозидазу и др. С помощью эндоцитоза ГАГ поступают в лизосомы клеток, где постепенно происходит полное их расщепление до мономеров.

Наследственный дефект синтеза каких-либо лизосомальных гидролаз, участвующих в катаболизме ГАГ, приводит к развитию тяжелых заболеваний — мукополисахаридозов. Они характеризуются избыточным накоплением ГАГ в тканях, что приводит к деформации скелета, тяжелым поражениям опорно-двигательного аппарата, увеличению органов, поражению сосудов, помутнению роговицы, значительным нарушениям в умственном развитии детей, уменьшению продолжительности жизни.

Неколлагеновые структурные гликопротеины

К неколлагеновым структурным гликопротеинам относятся фибронектин, ламинин, остеонектин, нидоген. Эти сложные белки обеспечивают структурную организацию межклеточного матрикса, способствуют межклеточному взаимодействию.

Фибронектин построен из 2 полипептидных цепей, соединенных дисульфидными мостиками. Каждая цепь фибронектина содержит 7—8 доменов, на которых расположены специфические центры для связывания многих веществ: коллагена, протеогликанов, эластина, углеводов плазматических мембран (рис. 231).

Фибронектин выполняет интегрирующую роль в организации межклеточного вещества и способствует адгезии клеток.

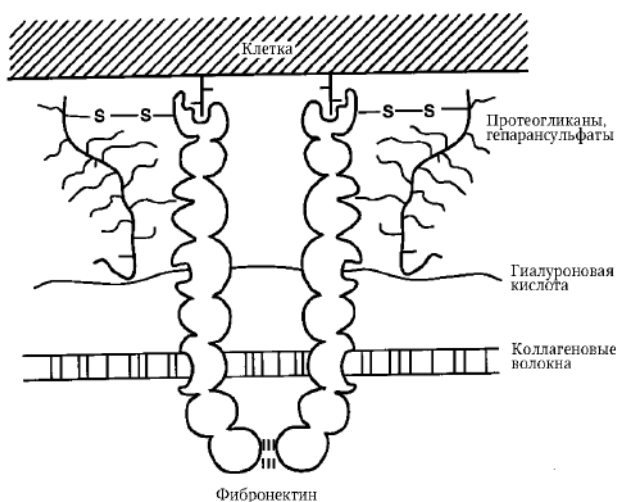


Рис. 231. Строение фибронектина

Ламинин — наиболее распространенный гликопротеин базальных мембран. Имеет центры связывания с клетками и влияет на рост, морфологию, дифференцировку и подвижность клеток.

Остеонектин является сиалогликопротеином. Регулирует морфогенез, ремоделирование и репарацию костной ткани.

Раздел 19

ФЕРМЕНТЫ

Особенности ферментов как биокатализаторов

Ферменты — биологические катализаторы белковой природы.

Слово «фермент» происходит от латинского *fermentum* — «закваска», другое название «энзим» происходит от древнегреческого «enzyme» — в дрожжах.

Наука о ферментах (энзимах) называется энзимологией.

Общие черты ферментов с другими катализаторами:

- катализируют только энергетически выгодные реакции;
- не смещают равновесие обратимой реакции, а лишь ускоряют течение прямой и обратной реакций;
- не расходуются в ходе реакции.

Особенности ферментов как биокатализаторов:

1. Обладают высокой эффективностью, ускоряя реакции в 10^5 — 10^{17} раз.
2. Их присутствие не влияет на природу и свойства конечного продукта.
3. Малое количество фермента вызывает превращение большого количества субстрата.
4. Реакции протекают в мягких условиях.
5. Активность фермента меняется в зависимости от pH, температуры, давления, концентрации как субстрата, так и самого фермента.
6. Обладают специфичностью.
7. Активность ферментов регулируется рядом факторов.

Химическая природа и строение ферментов

По строению ферменты можно разделить на простые и сложные.

Простые ферменты при гидролизе распадаются только на аминокислоты. К ним относятся гидролазы пепсин, трипсин, химотрипсин.

Сложные ферменты (холоферменты) состоят из белковой части (апофермента) и небелковой части (кофактора). По прочности связи с белковой частью кофакторы делят на **коферменты** (легко отделяются от белковой части, например НАД) и **протетические группы** (прочно связанные с апоферментом, например ФАД).

Для осуществления катализа у сложных ферментов необходим комплекс апофермента и кофактора, по отдельности они не обладают каталитической активностью.

Центральная роль в ферментативной реакции принадлежит **активному центру** — уникальной комбинации аминокислотных остатков в молекуле фермента, обеспечивающей непосредственное взаимодействие с молекулой субстрата и прямое участие его в акте катализа.

У простых ферментов он формируется на уровне третичной структуры радикалами аминокислот, сближенными в пространстве. У сложных по строению ферментов в состав активного центра обязательно включаются кофакторы.

В активном центре выделяют 2 участка:

- **якорный (субстрат связывающий, контактный)**, отвечающий за связывание субстрата в активном центре;
- **каталитический**, отвечающий за осуществление реакции.

Некоторые ферменты имеют еще **аллостерический центр** (*allos* — другой, иной) — это центр регуляции активности фермента. Он пространственно удален от активного центра. Присоединение к нему низкомолекулярных веществ может повлиять на конформацию фермента, включая активный центр. Данные вещества называют эффекторами. Если присоединение эффекторов привело к увеличению активности, то их называют аллостерическими активаторами, а если к снижению активности фермента, то аллостерическими ингибиторами.

Классификация и номенклатура ферментов

Международная классификация ферментов (КФ) основана на различии в типах катализируемых реакций. По этой классификации выделяют 7 классов:

1-й класс. Оксидоредуктазы — это ферменты, катализирующие окислительно-восстановительные реакции с участием двух субстратов, лежащие в основе биологического окисления. Например: лактатдегидрогеназа (ЛДГ), ГМГ-КоА-редуктаза.

2-й класс. Трансферазы. К классу трансфераз относят ферменты, катализирующие реакции межмолекулярного переноса различных атомов, групп атомов и радикалов. Например: аминотрансферазы, фосфотрансферазы и др.

3-й класс. Гидролазы. В класс гидролаз входит большая группа ферментов, катализирующих расщепление внутримолекулярных связей органических веществ при участии молекулы воды. К ним относятся: эстеразы – ферменты, катализирующие реакции гидролиза и синтеза сложных эфиров (липазы); гликозидазы, ускоряющие разрыв гликозидных связей, пептидгидролазы, катализирующие гидролиз пептидных связей (пепсин, трипсин).

4-й класс. Лиазы. К классу лиаз относят ферменты, катализирующие разрыв связей C—O, C—C, C—N и других, а также обратимые реакции отщепления различных групп от субстратов не гидролитическим путем. Эти реакции сопровождаются образованием двойной связи или присоединением функциональных групп к месту разрыва двойной связи. Например, фумарат-гидратаза (систематическое название «L-малат-гидролаза») катализирует обратимое отщепление молекулы воды от яблочной кислоты с образованием фумаровой кислоты. В эту же группу входят декарбоксилазы и др.

5-й класс. Изомеразы. К классу изомераз относят ферменты, катализирующие взаимопревращения оптических и геометрических изомеров. Если изомеризация включает внутримолекулярный перенос группы, фермент получает название «мутаза». Например, триозофосфатизомераза, фосфоглюкомутаза.

6-й класс. Лигаза (синтетаза). К классу лигаз относят ферменты, катализирующие синтез органических веществ из двух исходных молекул с использованием энергии распада АТФ (или другого нуклеозидтрифосфата). В качестве примера можно назвать глутаминсинтетазу, при участии которой из глутаминовой кислоты и аммиака в присутствии АТФ синтезируется глутамин.

7-й класс. Транслоказы – это отдельный класс ферментов, катализирующих перенос ионов или молекул через мембраны или их разделение в мембранах, сопряженный с другими реакциями. Этот класс сформировался из ранее принадлежавших другим классам ферментов и утвержден Международным союзом по биохимии и молекулярной биологии в 2018 г. К ферментам этого класса не относятся каналы (поры), изменяющие конформацию между открытым и закрытым состоянием в ответ на какое-либо воздействие, а также транспортеры, которые не зависят от фермент-катализируемых реакций. За ферментами, перемещенными в класс транслоказ, сохраняется прежнее систематическое название, указывающее на их прежний класс. Например, АТФ-синтаза, катализирующая реакцию переноса ионов водорода из межмембранного пространства в матрикс с образованием при этом молекулы АТФ из АДФ и неорганического фосфата.

Каждый класс подразделяется на **подклассы** по природе атакуемой группы. Подклассы делятся на **подподклассы** по характеру атакуемой связи или по природе акцептора. Каждому ферменту по Международной классификации присваивается четырехзначный номер, включающий класс, подкласс, подподкласс и порядковый номер в подподклассе. Сокращение КФ обозначает «классификация ферментов».

Например, лактатдегидрогеназа — КФ 1.1.1.27, действует на ОН-группу донора с НАД в качестве акцептора с порядковым номером 27 в своем подподклассе. Такое название с использованием Международной классификации называется **систематическим**. При работе с ферментами используют также тривиальные (исторически сложившиеся) или рабочие названия, например пепсин, амилаза, липаза.

Кинетика ферментативных реакций

Механизм ферментативного катализа

Основной подход к изучению механизма ферментативной реакции заключается в определении скорости ферментативной реакции в зависимости от ее условий.

Скорость ферментативной реакции (**активность фермента**) определяется изменением количества субстрата или продукта за единицу времени. Ферменты способны катализировать только самопроизвольные реакции.

В ходе реакции происходит изменение свободной энергии. Поскольку только небольшая часть молекул вещества обладает значительной энергией, достаточной для преодоления энергетического барьера, то скорость реакции без фермента незначительна. Увеличить ее можно, например, нагреванием. Благодаря участию ферментов реакция может протекать на более низком энергетическом уровне, поэтому большее число молекул может в нее вступить. График изменения свободной энергии ферментативной и неферментативной реакции представлен на рис. 232.

В ходе ферментативной реакции можно выделить следующие стадии:



Взаимодействие исходного субстрата (S) с ферментом (E) происходит с образованием фермент-субстратного комплекса (ES), далее преобразование в переходный комплекс (EX), который распадается на продукт реакции (P) и исходный фермент (E). На этих этапах происходит взаимодействие радикалов или коферментов активного центра с субстратом за счет ионных связей (кислотно-основной катализ) или через образование более прочных ковалентных связей (ковалентный катализ).

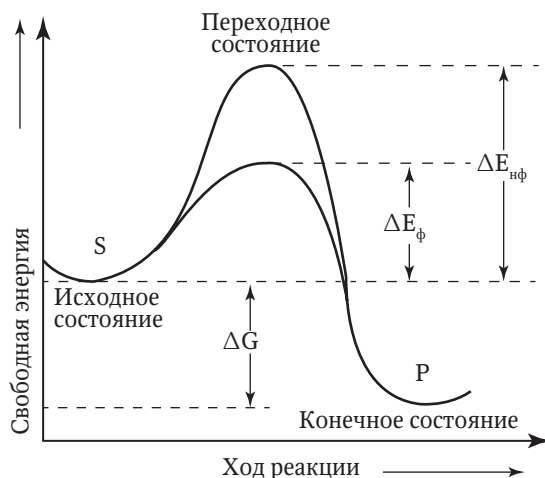


Рис. 232. Изменение свободной энергии в ходе ферментативных и неферментативных химических реакций (Березов Т. Т., Коровкин Б. Ф., 2008):

S — исходный субстрат; P — продукт реакции; $\Delta E_{\text{нф}}$ — энергия активации неферментативной реакции; $\Delta E_{\text{ф}}$ — энергия активации ферментативной реакции; ΔG — стандартное изменение свободной энергии

Факторы, влияющие на скорость ферментативной реакции

Среди факторов, влияющих на скорость ферментативной реакции, имеют значение:

1. Температура. График влияния температуры на активность ферментов носит куполообразный характер (рис. 233). Для большинства ферментов организма наибольшая активность ферментов наблюдается при 37 °С. Всемирной Комиссией по Ферментам принята стандартная температура измерений равная 25 °С.

Данная зависимость активности ферментов используется в медицине при определении уровня активности ферментов крови, при проведении операций, хранении ферментов, в пищевой промышленности.

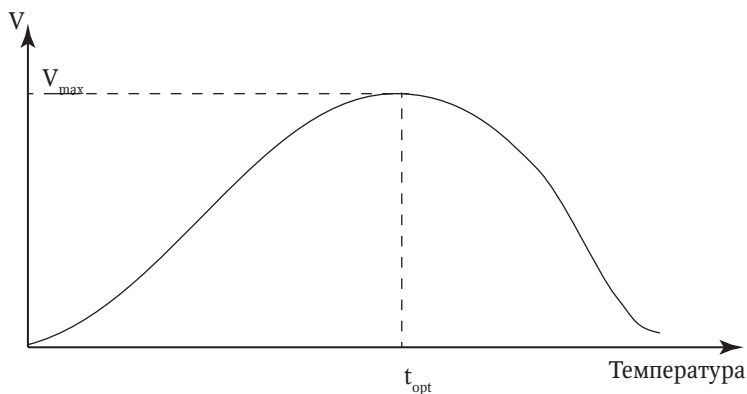


Рис. 233. Зависимость скорости ферментативной реакции от температуры

2. Влияние pH. При взаимодействии активного центра фермента с субстратом важная роль принадлежит заряженным группировкам, участвующим в формирова-

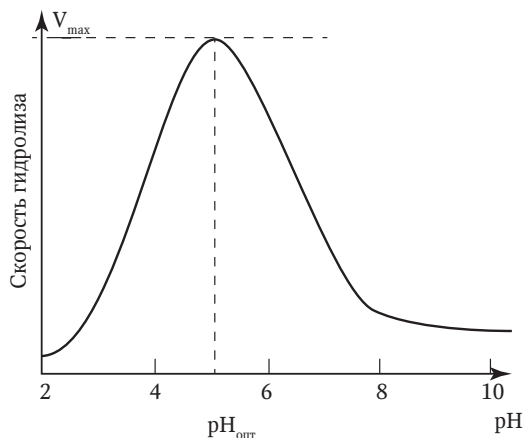


Рис.234. Зависимость скорости ферментативной реакции (V) от pH среды

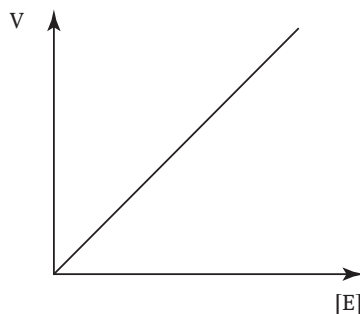


Рис. 235. Влияние концентрации фермента $[E]$ на скорость реакции (V)

нии ионных связей между ферментом и субстратом, поэтому значение pH отражается на активности фермента. График данной зависимости представлен на рис. 227 (в данном случае скорость реакции оценивалась по скорости гидролиза). У каждого фермента есть свой pH оптимум, при котором и следует производить измерения.

3. Влияние концентрации фермента носит прямо пропорциональный характер: чем больше концентрация фермента, тем выше скорость реакции, так как большее количество молекул фермента превращает большее количество молекул субстрата (рис. 235).

4. Влияние концентрации субстрата. При увеличении концентрации субстрата скорость реакции увеличивается, а при высоких (насыщающих) концентрациях субстрата уже не меняется и достигает своей максимальной величины. График напоминает гиперболу (рис. 236).

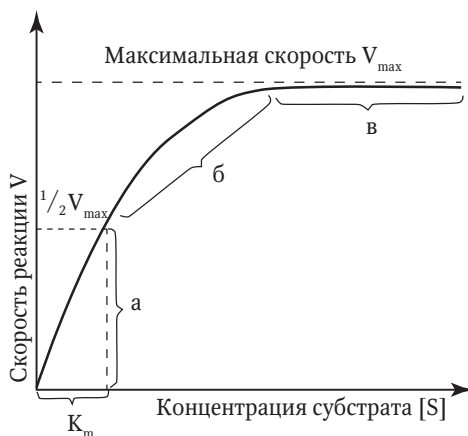
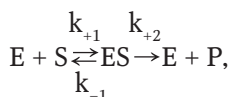


Рис. 236. Влияние концентрации субстрата $[S]$ на скорость ферментативной реакции (V): a — реакция первого порядка (при $[S] < K_m$ скорость реакции пропорциональна концентрации субстрата); $б$ — реакция смешанного порядка; $в$ — реакция нулевого порядка, когда $V = V_{max}$ и скорость не зависит от концентрации субстрата

Л. Михаэлис и М. Ментен предложили для рассмотрения влияния концентрации субстрата простую модель, которая легла в основу дальнейшего изучения кинетики ферментативных реакций. В реакции, представленной на схеме:



где K_{+1} — константа образования ES комплекса;

K_{-1} — константа распада ES комплекса на исходный субстрат и фермент;

K_{+2} — константа распада ES комплекса на продукт и исходный фермент.

Для данной модели авторы вывели зависимость скорости реакции от концентрации субстрата. Однако отдельно эти константы сложно измерять, и последователи ученых предложили ввести константу, учитывающую константы образования ES комплекса и его распада и назвали ее константой Михаэлиса K_m . Она отражает сродство фермента к данному субстрату:

$$K_m = \frac{k_{-1} + k_{+2}}{k_{+1}},$$

Константу Михаэлиса легко определить по графику зависимости скорости реакции от концентрации субстрата: K_m численно равна концентрации субстрата, при которой скорость реакции составляет половину максимальной. Чем K_m меньше, тем сродство фермента к субстрату выше. Уравнение Михаэлиса—Ментен выглядит следующим образом:

$$V = V_{\max} \frac{[S]}{[S] + K_m}$$

Для построения графика в двойных обратных координатах Лайнуивер и Берк преобразовали эту формулу:

$$\frac{1}{v} = \frac{K_m + [S]}{V_{\max} \cdot [S]} \quad \frac{1}{v} = \frac{K_m}{V_{\max} \cdot [S]} + \frac{1}{V_{\max}}$$

Данная форма записи уравнения Михаэлиса—Ментен называется уравнением Лайнуивера—Берка, которому соответствует на графике в двойных обратных координатах прямая линия, отсекающая от вертикальной оси отрезок, равный $1/V_{\max}$, а от горизонтальной оси $-1/K_m$ (рис. 237).

5. Влияние активаторов и ингибиторов. Ионы металлов выступают чаще всего в роли активаторов, так как, входя в активный центр, облегчают связь фермента с субстратом. Активаторы

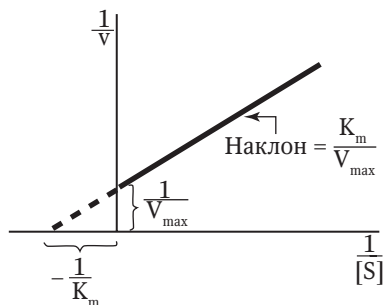


Рис. 237. График зависимости скорости реакции от концентрации субстрата в обратных координатах

торами также могут быть гормоны и различные метаболиты. Они взаимодействуют с аллостерическим центром фермента, изменяя пространственную конформацию фермента так, что активный центр фермента становится более доступным для взаимодействия с субстратом. Виды ингибирования представлены на схеме:



Ингибирование бывает **обратимым** (при определенных условиях ингибитор может быть легко удален и активность фермента восстанавливается) и **необратимым** (активность фермента не восстанавливается после удаления ингибитора).

Необратимое ингибирование может быть **неспецифическим** (под действием факторов, которые приводят к денатурации) и **специфическим** (под действием определенных реагентов, связывающих функциональные группы каталитического центра фермента (так цианиды ингибируют цитохромы с Fe^{+3})).

Обратимое ингибирование может быть **конкурентным** и **неконкурентным**.

Конкурентный ингибитор похож на субстрат и связывается с якорной площадкой фермента, что приводит к увеличению K_m ; V_{\max} не меняется, так как измеряется при высоких концентрациях субстрата, который вытесняет ингибитор (рис. 238). Примером такого ингибитора служит малоновая кислота для фермента сукцинатдегидрогеназы.

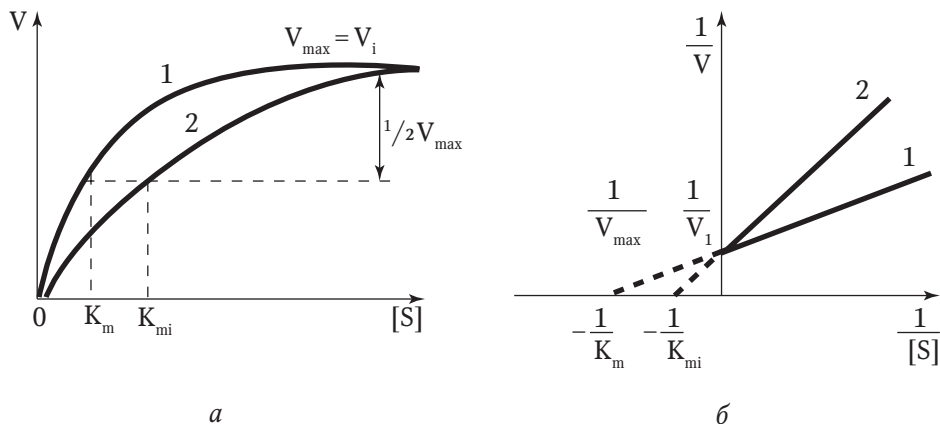
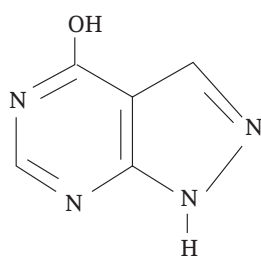
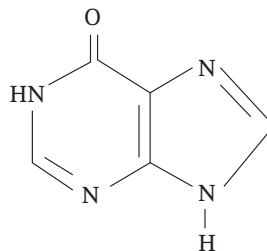


Рис.238. График зависимости скорости ферментативной реакции от концентрации субстрата без ингибитора (1) и в присутствии конкурентного ингибитора (2) (а – в прямых координатах; б – в обратных координатах)

Конкурентное ингибирование нашло широкое применение в медицине. Аллопуринол, структурный аналог гипоксантина (рис. 239), используется для лечения подагры, являясь конкурентным ингибитором ксантиноксидазы.



Аллопуринол



Гипоксантин

Рис. 239. Строение аллопуринола и гипоксантина

При неконкурентном ингибировании ингибитор не похож на субстрат, поэтому связывается с другим участком (K_m не меняется в присутствии неконкурентного ингибитора). Чаще всего такой ингибитор взаимодействует с каталитическим участком, комплексом ES, либо с аллостерическим центром (V_{\max} становится меньше, рис. 240).

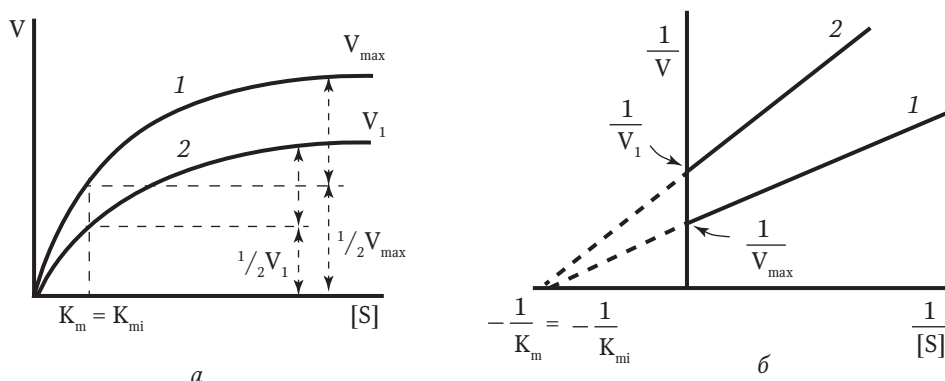


Рис. 240. График зависимости скорости ферментативной реакции от концентрации субстрата в присутствии неконкурентного ингибитора:
а – в прямых координатах; б – в обратных координатах

К неконкурентному ингибированию относится ингибирование конечным продуктом многоступенчатого процесса (называемое ретроингибированием или ингибированием по принципу отрицательной обратной связи). Конечный продукт чаще присоединяется к аллостерическому центру одного из ферментов начальных стадий процесса (рис. 241).

Примером может служить ингибирование под действием ЦТФ (конечного продукта биосинтетического многостадийного процесса) первого фермента (аспартаткарбамоилтрансферазы), начинающего цепь реакций его синтеза. Или ингибирование холестерином и его производными ГМГ-КоА-редуктазы, ключевого фермента в длинной цепи реакций синтеза холестерина.

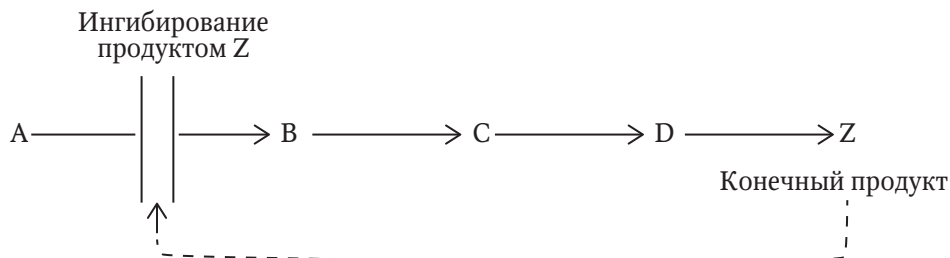


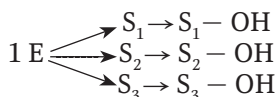
Рис. 241. Ингибирование по принципу обратной связи (ретроингибирование)

Специфичность действия ферментов

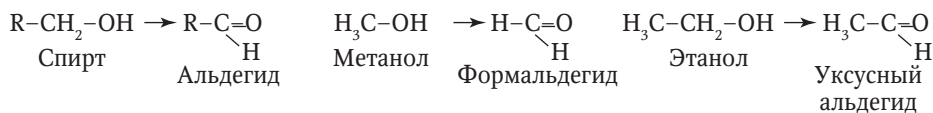
Различают 5 видов специфичности в работе ферментов:

1. **Абсолютная субстратная специфичность:** $1\text{ E} \rightarrow 1\text{ S}$. Одному ферменту соответствует только 1 субстрат. Встречается редко. Примерами могут служить уреаза, разлагающая мочевины на аммиак и углекислый газ; аргиназа, катализирующая превращение аргинина в орнитин и мочевины.

2. **Относительная субстратная специфичность.** Фермент катализирует превращение субстратов, принадлежащих к разным классам соединений. Например, цитохром P_{450} катализирует реакции гидроксирования субстратов различных классов соединений.



3. **Абсолютная групповая специфичность.** Ферменты катализируют превращение только определенных функциональных групп, то есть ферменты проявляют специфичность к определенному классу соединений. Алкогольдегидрогеназа дегидрирует не только этанол, но и другие спирты, превращая в соответствующие альдегиды.



4. **Относительная групповая специфичность.** Протеолитические ферменты гидролизуют пептидные связи (групповая специфичность), но не все, а образованные определенными аминокислотами. Специфичность действия определяется структурой радикалов аминокислот, участвующих в образовании пептидной связи. Например, пепсин расщепляет пептидные связи, образованные ароматическими аминокислотами. Различные липазы гидролизуют сложноэфирные связи в α - или в β -положении.

5. **Стереохимическая специфичность.** Фермент катализирует превращение только одного стереоизомера (D- или L-ряда; цис- или транс-изомера). Напри-

мер, фумаратгидратаза действует только на транс-изомер — фумаровую кислоту, превращая ее в яблочную, и не действует на цис-изомер — малеиновую кислоту. Все ферменты в организме человека действуют на аминокислоты L-ряда и не действуют на аминокислоты D-ряда.

Модели взаимодействия фермента с субстратом

Фермент способен отличать свой истинный субстрат от других родственных молекул. Такая избирательность обусловлена высокой специфичностью фермент-субстратных взаимодействий. Были предложены следующие модели взаимодействий фермента и субстрата:

1. **Модель Фишера** (модель «ключ-замок»). Согласно этой модели активный центр фермента строго соответствует конфигурации субстрата и не изменяется при его присоединении. Данная модель хорошо объясняет абсолютную субстратную специфичность, но не объясняет другие виды специфичности.

2. **Модель Кошланда** (модель «рука-перчатка»). По этой модели связывание ферментом субстрата индуцирует в белке-ферменте небольшие конформационные изменения, затрагивающие каталитический участок таким образом, что становится возможным превращение субстрата в продукт.

3. **Модель индуцированного соответствия**. Дальнейшее развитие гипотезы Кошланда показало, что при взаимодействии фермента с субстратом каждый из них оказывает влияние друг на друга. Изменения касаются не только активного центра фермента, но и молекулы субстрата, которая также изменяет свою конформацию, что обеспечивает более высокую эффективность ферментативной реакции. В дальнейшем модель индуцированного соответствия получила экспериментальное подтверждение.

Изоферменты

Изоферменты — это генетически детерминированные множественные формы одного и того же фермента.

Другими словами, термином **изоферменты** обозначают группу или семейство ферментов, катализирующих одну и ту же реакцию, но отличающихся по аминокислотному составу, аминокислотной последовательности, иммунологическим и некоторым физико-химическим свойствам (электрофоретической подвижности, рН оптимуму, термостабильностью, чувствительностью к ингибиторам и др.).

В организме человека в разных органах и тканях обнаружены 5 изоферментов ЛДГ, катализирующей обратимое превращение пирувата в лактат. В миокарде реакция идет преимущественно в сторону образования пирувата, и там преобладает ЛДГ₁, а в мышцах — в направлении образования лактата, и там преобладает изофермент ЛДГ₅.

Лактатдегидрогеназа состоит из 4 субъединиц двух типов: М и Н. По набору субъединиц, входящих в состав фермента, различают:

$\left. \begin{array}{l} \text{ЛДГ}_1 - \text{H}_4 \\ \text{ЛДГ}_2 - \text{H}_3\text{M} \end{array} \right\}$ в сердце, эритроцитах, почках

$\text{ЛДГ}_3 - \text{H}_2\text{M}_2$ в селезенке, поджелудочной железе, надпочечниках

$\left. \begin{array}{l} \text{ЛДГ}_4 - \text{HM}_3 \\ \text{ЛДГ}_5 - \text{M}_4 \end{array} \right\}$ в печени и скелетных мышцах

Единицы ферментативной активности

О скорости ферментативной реакции судят по убыли субстрата или по приросту продукта в единицу времени. Так как измерить абсолютное количество фермента часто не удается, то пользуются условными единицами:

1. За 1 МЕ (международную единицу), или U, принимают такое количество фермента, которое катализирует превращение 1 микромоля субстрата или образование 1 микромоля продукта за 1 мин в оптимальных условиях: $1 \text{ МЕ} = 1 \text{ мкмоль} / (\text{мин} \cdot \text{л}) = 16,67 \text{ нмоль} / (\text{сек} \cdot \text{л})$.

2. Удельная активность — число единиц международной активности, отнесенное к 1 мг белка.

3. Молярная активность или число оборотов определяется числом молекул субстрата, превращенных 1 молекулой фермента за 1 с. Для выражения ее нужно знать молекулярную массу фермента.

4. 1 катал (кат) — каталитическая активность, способная осуществлять реакцию со скоростью, равной 1 моль в 1 с (1 моль субстрата/с).

$1 \text{ МЕ} = 16,67 \text{ нкат}$

Регуляция активности ферментов

В отличие от неорганических катализаторов, активность ферментов регулируется. Эта регуляция может происходить быстро (меняется активность уже синтезированного фермента либо осуществляется переход от предшественника к зрелому ферменту) или медленно (при этом затрагивается экспрессия данного фермента на генетическом уровне).

Многие протеолитические ферменты исходно синтезируются как неактивные предшественники (зимогены = проферменты), активируемые путем **протеолитического расщепления предшественника** с удалением небольшого пептидного фрагмента. Примером могут служить превращения пепсиногена, трипсиногена, химотрипсиногена в зрелые активные ферменты пепсин, трипсин, химотрипсин. Специфическое расщепление вызывает конформационные изменения, в результате которых активный центр этих ферментов становится доступен для субстрата.

Аллостерическая регуляция характерна для «ключевых» ферментов (катализирующих самую медленную реакцию процесса). Как правило, данные ферменты стоят в начале метаболического процесса. Помимо активного центра они имеют аллостерический центр, взаимодействующий с низкомолекулярными веществами, называемыми **эфффекторами**. Фермент энергетического распада глюкозы фосфофруктокиназа регулируется промежуточными и конечными продуктами данного распада: АТФ, фруктозо-1,6-бифосфат являются ингибиторами, а фруктозо-6-фосфат и АМФ — активаторами фермента. Ингибирование конечным продуктом процесса носит название **ретроингибирование** (ингибирование по типу отрицательной обратной связи).

Белок-белковое взаимодействие, меняющее активность фермента, можно наблюдать при активации аденилатциклазы с помощью мембранного G-белка, который сам активируется при действии на клетку адреналина и глюкагона.

Одним из самых распространенных способов регуляции активности ферментов является **ковалентная (химическая) модификация** одного или нескольких аминокислотных остатков в молекуле фермента. В роли модифицирующих

групп часто выступают фосфатная, ацетильная, метильная, карбоксильная, сульфатная и ряд других. Соответствующие группы обычно присоединяются к молекуле регуляторного белка и снимаются с нее под воздействием разных ферментов. Так присоединение фосфатной (= фосфорильной) группы к аминокислотным остаткам белка катализируется протеинкиназами, а удаление данной группировки — фосфатазами. Ферменты могут быть активны как в фосфорилированном, так и дефосфорилированном состоянии. Например, ферменты гликогенфосфорилаза и гликогенсинтаза при потребности организма в глюкозе **фосфорилируются**, при этом гликогенфосфорилаза становится активной и начинает расщепление гликогена, а гликогенсинтаза неактивна. При необходимости синтеза гликогена оба фермента дефосфорилируются, при этом гликогенсинтаза становится активной, а фосфорилаза неактивной.

На активность ферментов оказывают влияние различные факторы: pH, концентрация субстрата (его доступность), продукта и другие (рассмотрено выше в подразделе «Кинетика ферментативных реакций»).

Медленная регуляция, затрагивающая **изменение количеств фермента**, может происходить в результате увеличения или снижения его синтеза. Регуляция синтеза белка может происходить на любой стадии образования белковой молекулы. Наиболее изучен механизм на стадии транскрипции, который осуществляется рядом метаболитов, гормонов и рядом биологически активных молекул.

Для гликогенфосфорилазы установлено переключение быстрой регуляции активности фермента на медленную регуляцию. При потребности в глюкозе вырабатываемые гормоны адреналин и глюкагон через аденилатциклазную систему активируют данный фермент. Если этого оказывается недостаточно для метаболизма, то уровень цАМФ становится значительным. В таком случае цАМФ начинает связываться с цАМФ-рецепторным белком, данный комплекс поступает в ядро и усиливает транскрипцию мРНК для гликогенфосфорилазы. Процесс требует времени, но он более эффективен.

Ферменты, действующие на пересечениях важных метаболических путей, могут регулироваться путем сложной комбинации воздействий.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ (ЗАДАЧИ)

Раздел 1. Структура, свойства аминокислот и белков

Аминокислоты

Задача 1. Единственное отличие в первичной структуре HbA от аномального HbS обнаружено в N-концевой области β-цепи гемоглобина.

1	2	3	4	5	6	7	8
HbA: Вал–Гис–Лей–Тре–Про–Глу–Глу–Лиз–							

1	2	3	4	5	6	7	8
HbS: Вал–Гис–Лей–Тре–Про–Вал–Глу–Лиз–							

Какими аминокислотами отличаются N-концевые области HbA и HbS, сравните свойства этих аминокислот (полярность, заряд). Какое влияние такое различие будет оказывать на растворимость этих белков?

Задача 2. Крысам скормливали белковую смесь, состоящую из олигопептида Ала-тре-тир-сер-арг-иле-вал. Могут ли быть нарушения в развитии молодых крыс, длительное время находящихся на такой диете, и почему? Что необходимо добавить в корм, чтобы белковая смесь была полноценной?

Задача 3. Метионин обладает липотропными свойствами, которые предотвращают жировое перерождение печени. Для предупреждения и лечения заболеваний печени используют метионин в виде пероральных лекарственных форм. В какой ионной форме преимущественно существует метионин в растворенном состоянии в биологических жидкостях — слюне и желудочном соке?

Физико-химические свойства белков

Задача 1. Изоэлектрические точки белков: пепсина — 1,0; химотрипсина — 9,5. Какой заряд получают эти белки при $pH = 7,0$ и к какому электроду они будут перемещаться в электрическом поле?

Задача 2. Какие известны химические реакции обнаружения белка в биологических жидкостях?

Задача 3. От чего зависит коллоидно-осмотическое давление раствора белка: от его молекулярной массы или от количества растворенных частиц?

Раздел 3. Нуклеопротеины: строение, метаболизм

Задача 1. Напишите различия в синтезе пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов. Укажите общий субстрат.

Задача 2. Структурным аналогом глутамина и ингибитором синтеза пуриновых нуклеотидов, который используется в химиотерапии онкопатологий, является антибиотик азасерин. Какие реакции синтеза АМФ и ГМФ будут ингибированы при его введении?

Задача 3. Перечислите ферменты, активация которых может приводить к гипериурикемии. Какой лекарственный препарат используется для снижения содержания в крови мочевой кислоты? С чем связан его механизм действия?

Раздел 4. Гемопротейны

Задача 1. Объясните, почему фетальный гемоглобин HbF имеет повышенное сродство к кислороду по сравнению с гемоглобином А. Какие полипептидные цепи входят в структуру этих гемоглобинов?

Задача 2. Какие аллостерические эффекты проявляются у гемоглобина?

Задача 3. Перечислите известные вам гемоглобинопатии.

Задача 4. В плазме крови у пациента обнаружено увеличение общего билирубина за счет прямого билирубина. Кал пациента светлый, ахоличный, моча окрашена в интенсивный темный цвет. Какому типу желтухи могут соответствовать результаты исследования крови, мочи, кала? Объясните, почему при данном типе желтухи будет кал светлым, а моча темной. Какая фракция общего билирубина чаще обнаруживается при этом типе желтухи?

Задача 5. У пациента выявлено наличие обтурационной желтухи. Какие лабораторные исследования могут подтвердить данный симптом?

Задача 6. Длительный прием сульфаниламидных, противомаларийных препаратов может приводить к усиленному гемолизу эритроцитов. Какому типу желтухи соответствует усиленный гемолиз эритроцитов. Какие лабораторные исследования могут подтвердить данный тип желтухи?

Раздел 5. Нормы белка в питании

Задача 1. По каким показателям оценивается биологическая ценность белков?

Задача 2. Как образуется соляная кислота, какие функции она выполняет?

Задача 3. Как классифицируются ферменты ЖКТ и каков механизм их активации?

Раздел 6. Превращения аминокислот в тканях

Задача 1. Что такое фосфагены и как они используются в организме?

Задача 2. Назовите пути обезвреживания и использования аммиака.

Задача 3. Как образуются и обезвреживаются биогенные амины?

Раздел 7. Обмен отдельных аминокислот

Задача 1. Как изменится количество нейромедиатора серотонина в головном мозге при фенилкетонурии I типа?

Задача 2. Больные фенилкетонурией I типа часто имеют светлый цвет волос и кожи. Объясните, с чем это связано.

Задача 3. Почему при недостатке витамина B₆ нарушается синтез пиридиновых нуклеотидов?

Раздел 9. Углеводы

Задача 1. Объясните, с чем связаны основные симптомы сахарного диабета I типа — полиурия, полидипсия, полифагия.

Задача 2. В приемное отделение больницы привезли больную, которая потеряла на улице сознание. При обследовании обнаружен запах ацетона изо рта.

Какой предварительный диагноз можно поставить? Какие анализы необходимы для подтверждения диагноза?

Задача 3. У больного ребенка первого года жизни обнаружена непереносимость молока, развитие катаракты, отставание умственного развития. В крови и в моче выявлены галактоза, аминокислотурия и протеинурия.

Раздел 10. Липиды

Задача 1. Указать причины стеатореи: а) если присутствуют продукты расщепления жиров, такие как жирные кислоты и моноацилглицерины; б) если в кале находятся нерасщепленные липиды.

Задача 2. У больного с склонностью к гиперхолестеринемии прием даже умеренных доз углеводов с пищей может привести к гиперхолестеринемическому кризу. Объясните, почему это происходит?

Задача 3. При выписке из санатория пациента с ожирением диетолог рекомендовал ему употреблять с пищей большое количество творога. Чем продиктована эта рекомендация?

Раздел 11. Биологическое окисление

Задача 1. Какие существуют способы образования АТФ?

Задача 2. Какие варианты дыхательной цепи вам известны?

Задача 3. Перечислите основные активные формы кислорода. Назовите антиоксидантные ферменты и витамины.

Раздел 12. Витамины

Задача 1. У пациента наблюдается поражение слизистой глаз (конъюнктивит), носогубной складки, длительно незаживающие трещины в уголках рта, выпадение волос. Питание нерациональное, несбалансированное. Дефицит какого витамина может спровоцировать перечисленные симптомы?

Задача 2. У ребенка 8 месяцев отсутствуют признаки прорезывания зубов, мягкий, без признаков окостенения родничок, «лягушачий» живот, беспокойство. В сыворотке крови ребенка обнаружено понижение содержания неорганического фосфата. С каким заболеванием связаны перечисленные симптомы? Каков механизм возникновения этих симптомов? Как должна проводиться профилактика этого заболевания?

Задача 3. К терапевту обратился больной с жалобами на кровоточивость мелких сосудов, десен, выпадение волос. Врач рекомендовал ему длительный прием отвара шиповника. Обоснуйте назначение врача.

Раздел 13. Гормоны

Задача 1. У женщины средних лет наблюдается базедова болезнь. Содержание общего белка в плазме крови составляет 59 г/л, уровень остаточного азота соответствует 45 ммоль/л. Дайте заключение о состоянии белкового обмена и объясните механизм обнаруженных сдвигов.

Задача 2. Ребенок стал капризным, отказывается от пищи и требует только воды. Наблюдается потеря веса, сухость кожи. Отмечается полиурия (моча выде-

ляется часто и большими порциями), гипостенурия (низкий удельный вес мочи), отсутствие в моче белка и глюкозы. Объясните появление данных симптомов у больного несахарным диабетом.

Задача 3. Объясните причину снижения содержания глюкозы в крови после введения в организм инсулина.

Раздел 14. Биохимия крови

Задача 1. У больного с диагнозом нефротический синдром содержание альбумина в сыворотке крови снижено до 15 г/л. Клинически выявляются сильные отеки конечностей. Объясните происхождение этих симптомов.

Задача 2. После удаления щитовидной железы у больного появились судороги. Какая железа была повреждена во время операции? Чем объясняется возникновение судорог?

Задача 3. У обследуемого пациента в крови обнаружена высокая активность костной щелочной фосфатазы. О чем свидетельствует изменение ее активности в крови? Какие клетки костной ткани ответственны за синтез фермента?

Белки плазмы крови

Задача 1. У пациента с алкогольным циррозом печени появляются отеки, асцит. С чем связано их развитие? Содержание какой белковой фракции необходимо контролировать при данном заболевании?

Задача 2. У пациента гипотиреоз. Определение содержания какой белковой фракции может подтвердить данный диагноз?

Задача 3. У пациента отмечается значительное увеличение концентрации общего белка, на протеинограмме обнаруживается М-градиент в γ -фракции. С какой патологией это может быть связано? Какой белок может быть обнаружен в моче при этой патологии?

Ферменты плазмы крови

Задача 1. При заболеваниях внутренних органов (сердца и печени) наряду с другими биохимическими показателями исследуют активность ЛДГ. Объясните, почему? К какому классу ферментов по Международной классификации 1961 года относится этот фермент? Какой тип реакций он катализирует?

Задача 2. У больного резкая слабость, бледность кожных покровов, температура тела 36,8 °С, боли в области сердца. В крови повышены активность АСТ, ЛДГ_{1,2}, креатинкиназы. О каких патологических процессах может идти речь?

Задача 3. У больного слабость, недомогание, плохой аппетит, тошнота, боли в суставах. В крови повышена активность АЛТ, ЛДГ_{4,5}. С патологией какого органа перечисленное может быть связано?

Раздел 15. Биохимия почек и мочи

Задача 1. Пациенту рекомендована вегетарианская диета, которой он придерживается в течение последнего времени.

1. Будут ли наблюдаться изменения в значении рН мочи?
2. Каково значение рН мочи у здоровых людей при смешанном питании?
3. Какие причины приводят к сдвигу рН мочи?

Задача 2. Группа подростков-спортсменов совершила большой лыжный переход. После похода у одного из них обнаружена протеинурия.

1. Что такое протеинурия?

2. Какая причина могла привести к протеинурии у подростка?

Задача 3. В моче больного определяется высокое содержание мочевой кислоты.

1. Как называется повышенное выведение мочевой кислоты с мочой?

2. Какие причины приводят к этому?

3. Норма суточного выведения мочевой кислоты?

Задача 4. Как изменится суточный диурез и плотность мочи у больных с сахарным и несахарным диабетом?

Раздел 16. Биохимия мышечной ткани

Задача 1. Какие биохимические изменения в организме происходят после интенсивной мышечной нагрузки (например, у спринтера)?

Задача 2. При болезни Дюшена происходит разрушение мышечного волокна. Объясните повышение уровня креатина в крови при данном заболевании.

Задача 3. При экспериментальном миокардите у кроликов наблюдается угнетение активности процессов в центральной реакции гликолиза вследствие снижения содержания НАД. Назовите ключевой НАД-содержащий фермент гликолиза и его субстрат?

Раздел 18. Биохимия соединительной ткани

Задача 1. Офтальмологи используют коллагеновые пленки в форме линзы в качестве биологической повязки. Эти пленки проницаемы для кислорода, инертные и эластичные, не нарушают зрительные функции. Они способствуют созданию эффективной терапевтической концентрации лекарственных препаратов в тканях переднего отдела глаза. К какому классу органических соединений относится коллаген? Назовите особенности его строения.

Задача 2. Содержание какой аминокислоты определяют для оценки состояния обмена коллагена в плазме крови и моче? Назовите маркер нарушения обмена коллагена и объясните причину его диагностической ценности.

Задача 3. Первый биомедицинский продукт гиалуроновой кислоты был разработан в 1970–1980-х годах компанией «Pharmacia» и был предназначен для использования в хирургии глаза для пересадки роговицы, операций по удалению катаракты, операций при глаукоме и операций по восстановлению отслоившейся сетчатки. Укажите химическую природу данного вещества.

Раздел 19. Ферменты

Задача 1. Какое применение в медицинской практике нашли знания о том, что ферменты — это белки?

Задача 2. На каком уровне структурной организации белковой молекулы — фермента — формируется активный центр фермента?

Задача 3. К какому классу ферментов (по Международной классификации 1961 года) относится фермент пируваткарбоксилаза?

ОТВЕТЫ

Раздел 1. Структура, свойства аминокислот и белков

Аминокислоты

Задача 1. В 6-м положении β -цепи HbS вместо полярной отрицательно заряженной глутаминовой кислоты находится аминокислота валин с неполярным незаряженным боковым радикалом. Такая замена ухудшает растворимость HbS в водных растворах, так как валин не способен к образованию водородных и ионных связей с диполями воды. Гидрофобный радикал валина за счет способности к гидрофобным взаимодействиям способствует агрегации молекул HbS и выпадению в осадок в эритроците.

Задача 2. В скормливаемой крысам белковой смеси неполный набор незаменимых аминокислот, отсутствуют триптофан, фенилаланин, метионин, лейцин. Длительное их отсутствие в рационе крыс, особенно молодняка, приведет к отрицательному азотистому балансу, остановке роста и нарушениям физического развития. Необходимо добавление незаменимых аминокислот или белков, их содержащих.

Задача 3. Метионин является серосодержащей α -аминокислотой, имеющей неполярный радикал. Изoeлектрическая точка метионина находится в слабоионной области, $pI = 5,8$. Обладая амфотерными свойствами, метионин в твердом состоянии имеет строение биполярного иона, а в растворах существует в виде равновесной смеси биполярного иона с катионной и анионной формами. В зависимости от pH среды в смеси преобладает одна из ионных форм.

В порошках и таблетках метионин существует в виде биполярного иона. При растворении в слюне (pH слюны = 6,5–7,0) равновесие смещается в сторону анионной формы, поскольку pH слюны больше значения изoeлектрической точки метионина. В кислой среде желудочного сока при $pH = 1,5$ в равновесной смеси преобладает катионная форма метионина.

Физико-химические свойства белков

Задача 1. При $pH = 7,0$ пепсин получит отрицательный заряд и будет передвигаться к аноду (положительно заряженный электрод), а химотрипсин зарядится положительно и переместится от линии старта в сторону катода (отрицательно заряженный электрод).

Задача 2. В избытке всех минеральных кислот, кроме азотной кислоты, белки растворяются вследствие гидролиза. Избыток азотной кислоты участвует в реакции нитрования, и осадок белка сохраняется, указывая на его присутствие в моче.

Задача 3. Коллоидно-осмотическое давление раствора белка зависит от количества растворенных частиц. Чем больше частиц, тем выше коллоидно-осмотическое давление раствора.

Раздел 3. Нуклеопотеины: строение, метаболизм

Задача 1. Пуриновые нуклеотиды формируются на остатке рибозо-5-фосфата с образованием ФРПФ, а затем ИМФ. На его основе образуются АМФ, ГМФ. Пиримидиновые нуклеотиды собираются из простых соединений — глутамина, аспартата, CO_2 , и только после образования оротата взаимодействуют с ФРПФ. В результате формируется ОМФ, а затем УМФ.

Задача 2. Так как азасерин — аналог глутамина, то нарушится образование 3-го и 9-го атомов азота пуринового кольца, а следовательно, блокируется образование ИМФ, а затем ГМФ.

Задача 3. Высокая активность ФРПФ-редуктазы, полная или частичная потеря активности аденинфосфорилтрансферазы, ксантиноксидазы. Для снижения содержания мочевой кислоты используется аллопуринол, который ингибирует не только ксантиноксидазу, но и ФРПФ-синтазу.

Раздел 4. Гемопотеины

Задача 1. Фетальный гемоглобин в меньшей степени связывает 2,3-бисфосфолицерат (2,3-БФГ), чем HbA. Это объясняется более низким положительным зарядом HbF, возникшим в результате различия в аминокислотном составе. В частности, замена аминокислоты гистидина в γ -цепях на серин снижает положительный заряд и 2,3-БФГ (отрицательно заряженная) слабее связывается с HbF, что и определяет повышенное сродство к кислороду. Известно, что 2,3-ДФГ и кислород ведут конкурентную борьбу за связь с гемоглобином.

Фетальный гемоглобин имеет строение HbF- $\alpha_2\gamma_2$, HbA- $\alpha_2\beta_2$.

Задача 2. 1. Кривая связывания кислорода у гемоглобина имеет сигмоидную форму, что свидетельствует о кооперативности. Присоединение атома кислорода к первому гему облегчает его присоединение к остальным гемам той же молекулы.

2. Протоны водорода и углекислота способствуют отщеплению кислорода от гемоглобина. Это имеет большое значение для тканей с активным метаболизмом. Обратный эффект — кислород способствует отщеплению протонов и углекислоты в капиллярах легких. Эти аллостерические взаимодействия называют «эффектом Бора».

3. Сродство гемоглобина к кислороду регулируется 2,3-БФГ.

Задача 3. Гемоглобинопатии могут быть качественными, связанными с нарушением первичной структуры, и количественными, зависящими от скорости синтеза полипептидных цепей. Примером качественных гемоглобинопатий является серповидно-клеточная анемия, которая возникает при замене аминокислот. Так, замена глутаминовой кислоты в 6-м положении β -цепей на валин приводит к развитию серповидно-клеточной анемии. При данном заболевании в крови преобладает HbS, плохо растворимый, полимеризующийся в эритроцитах, вследствие чего они гемолизуются.

Количественные гемоглобинопатии характеризуются скоростью синтеза — угнетение синтеза α -цепей приводит к α -талассемии, β -цепей — к β -талассемии.

Задача 4. Результаты исследования соответствуют печеночной желтухе, так как отмечается увеличение общего билирубина за счет прямого билирубина, чаще за счет фракции БМГ (активность УДФ-глюкуронилтрансферазы снижена). Светлая окраска кала говорит о нарушении выхода БМГ в ЖКТ, а следовательно,

о незначительном образовании стеркобилиногена. Моча интенсивно окрашена за счет прямого билирубина и уробилиногена.

Задача 5. Для подтверждения диагноза необходимо исследовать кровь, мочу и кал. В плазме крови будет отмечаться увеличение общего билирубина за счет прямого билирубина (чаще за счет БДГ), Моча интенсивно окрашена за счет прямого билирубина (БДГ). Кал обесцвечен, так как нарушен отток желчи в ЖКТ, а следовательно, не образуется пигмент кала стеркобилиноген.

Задача 6. Усиленный гемолиз эритроцитов может привести к гемолитической желтухе. Для подтверждения диагноза исследуют кровь, кал, мочу. В крови отмечается увеличение карбоксигемоглобина, общего билирубина за счет непрямого билирубина. В моче и кале много стеркобилиногена, что придает им интенсивное окрашивание.

Раздел 5. Нормы белка в питании

Задача 1. Биологическую ценность белков определяют следующие факторы:

1. Соотношение белков: 55 % белков животного происхождения и 45 % белков растительного происхождения.

2. Сбалансированность белков — в пище должны присутствовать незаменимые аминокислоты. Дефицит незаменимых аминокислот отрицательно сказывается на здоровье человека: может быть слабость, потеря веса, снижение сопротивляемости к заболеваниям. В связи с этим необходимо соблюдать разнообразный характер пищи в сочетании белков растительного и животного происхождения.

3. Способность к усвоению. Коэффициент усвоения 100 имеет яичный белок, 98 — белки мяса. Белки растительного происхождения усваиваются хуже (кукуруза имеет индекс усвоения 36, содержит мало лизина), бобы богаты лизином, но мало содержат триптофана. Поэтому для полноценного питания необходима полноценная смесь продуктов.

Задача 2. Соляная кислота выполняет в организме следующие функции:

- 1) осуществляет превращение пепсиногена в активный пепсин;
- 2) создает pH оптимум для функционирования пепсина (1,5–2,0);
- 3) осуществляет денатурацию пищевых белков, подготавливая субстраты для расщепления;
- 4) осуществляет антибактериальную защиту содержимого желудка;
- 5) способствует всасыванию железа и витамина B_{12} ;
- 6) стимулирует выработку энтероцитами гормонов, регулирующих процессы пищеварения.

Синтез HCl в желудке активируется гистамином по аденилатциклазному механизму. Ионы хлора поступают из плазмы крови в обмен на бикарбонат, а протоны образуются в результате карбоангидразной реакции при диссоциации угольной кислоты. Активация карбоангидразы осуществляется путем фосфорилирования карбоангидразы под действием активированной цАМФ-протеинкиназы.

Задача 3. Все ферменты ЖКТ относятся к классу гидролаз и делятся на 2 группы: эндо- и экзопептидазы. Эндопептидазы выделяются в неактивном виде: пепсиноген, трипсиноген, хомотрипсиноген, проэластаза, пропептидазы. Активация этих ферментов происходит в 2 стадии: первая — частичный протеолиз, вторая — аутокатализ.

Раздел 6. Превращения аминокислот в тканях

Задача 1. Фосфагены — это высокоэнергетические соединения, которые являются источниками фосфатов для ресинтеза АТФ. К таким соединениям относится фосфокреатин, который является формой запасаания энергии, например при мышечном сокращении. Кроме того, они являются хранителями энергии в сердечной мышце, мозговой ткани.

Задача 2. Локально в тканях аммиак обезвреживается путем образования амидов аминокислот (глутамина), который используется по нескольким направлениям: транспортируется в печень для использования на синтез мочевины; является источником атомов азота для синтеза пуринов, пиримидинов; в почках используется на аммиониогенез.

Задача 3. Чаще всего амины образуются в результате α -декарбоксилирования аминокислот. При этом образуются амины, многие из которых относятся к биологически активным соединениям. Так, триптофан путем гидроксилирования превращается в окситриптофан и далее путем α -декарбоксилирования — в серотонин. Серотонин стимулирует сокращение гладких мышц, имеет сосудосуживающий эффект, регулирует АД, температуру тела, является антидепрессантом. Глутамат превращается в ГАМК. Гистидин превращается в гистамин. Для предотвращения избыточного накопления биогенных аминов происходит их обезвреживание путем окислительного дезаминирования.

Раздел 7. Обмен отдельных аминокислот

Задача 1. Фенилаланин тормозит транспорт 5-гидрокситриптофана через гематоэнцефалический барьер, поэтому количество серотонина уменьшится.

Задача 2. Фенилаланин и его «токсические метаболиты» (фениллактат, фенилацетат) ингибируют тирозиназу — фермент, катализирующий реакцию превращения ДОФА в ДОФА-хинон и дальнейшее превращение в меланин.

Задача 3. Витамин В₆ является коферментом кинурениназы, и в случае его недостатка превращение триптофана в никотиновую кислоту нарушается. Поэтому в тканях накапливаются ксантуреновая кислота, кинуреновая кислота и другие.

Раздел 9. Углеводы

Задача 1. Основные симптомы сахарного диабета связаны с недостаточной продукцией инсулина и высоким содержанием глюкозы в крови.

Увеличение глюкозы в крови приводит к увеличению осмотического давления, а, следовательно, к полиурии и полидипсии. Недостаток инсулина приводит к тому, что глюкоза не поступает в ткани и клетки, а следовательно, нарушается образование энергии и пациент испытывает чувство голода, начинает много есть (полифагия).

Задача 2. Запах ацетона изо рта свидетельствует о кетонемии, что характерно для больных сахарным диабетом. У пациентки диабетический кетоацидоз. В первую очередь у больной необходимо взять кровь для определения концентрации глюкозы. При показателях выше 6,1 ммоль/л можно предполагать наличие сахарного диабета.

Задача 3. У ребенка нарушено превращение галактозы в глюкозу. Возможен дефект фермента галактозо-1-фосфат-уридилтрансферазы. В крови накапливает-

ся галактоза, которая выводится с мочой. Галактоза превращается в осмотически активное вещество — спирт галактиол. Накопление его в хрусталике вызывает гидратацию и развитие катаракты. Галактоза оказывает токсическое действие на клетки. У ребенка развиваются гепатомегалия, нарушения функции почек. С мочой выводятся аминокислоты, белок. Для лечения необходима строгая диета, исключение молока (источником галактозы является дисахарид лактоза) и всех молочных продуктов. В качестве замены назначают миндальное молоко, соевое молоко, воду с добавлением кукурузного крахмала.

Раздел 10. Липиды

Задача 1. а) продукты расщепления жиров оказываются в кале при нарушении их всасывания из-за недостаточной выработки желчных кислот; б) причиной появления нерасщепленных жиров является нарушение образования панкреатической липазы.

Задача 2. Обмен углеводов связан с обменом и синтезом холестерина. Ацетил-КоА — промежуточный продукт обмена углеводов — может использоваться для синтеза холестерина, особенно в тех случаях, когда активность окислительных процессов в организме невелика.

Задача 3. В творге много липотропных веществ.

Раздел 11. Биологическое окисление

Задача 1. Существуют 2 способа образования АТФ: субстратное и окислительное фосфорилирование. Определение субстратного фосфорилирования можно представить следующим образом: возникновение макроэргической связи в момент окисления субстрата с дальнейшей активацией неорганического фосфата и его переносом на АДФ с образованием АТФ. В процессе окислительного фосфорилирования субстрат участия не принимает, а активирование неорганического фосфата и АДФ сопряжено с переносом электронов и протонов водорода с коферментов дегидрогеназ к молекулярному кислороду. Таким образом, сопряжение окисления водорода с фосфорилированием АДФ и образованием АТФ называют окислительным фосфорилированием.

Задача 2.

1. Полная дыхательная цепь, включающая все компоненты (НАДН-оксидазная система).

2. Укороченная дыхательная цепь (начальное звено со 2-го цикла, ФАДН₂).

3. Максимально укороченная цепь: О-цикл (цитохромоксидаза).

4. Удлиненная дыхательная цепь. При окислительном декарбоксилировании альфа-кетокислот образуется ФАДН₂ и идет транспорт водорода не в дыхательную цепь, а на НАД с образованием НАДН и далее в дыхательную цепь, где образуется 6 молекул АТФ.

Задача 3. Соединения, в которых О₂ имеет промежуточную степень окисления и в структуре дополнительный электрон, высокореакционны и называются активными формами кислорода. К активным формам кислорода относятся:

1. Диоксид (супероксидный анион-радикал): $O_2 + e \rightarrow O_2^{\cdot -} + H^+ \rightarrow HO_2^{\cdot -}$

2. Пероксид водорода (H₂O₂) образуется в пероксисомах при окислении L- и D-аминокислот, токсический эффект проявляется через образование гидроксильных радикалов.

3. Гидроксильный радикал: $\text{H}_2\text{O}_2 + \text{Fe}^{2+} \rightarrow \text{HO}\cdot$

Наибольший повреждающий эффект оказывают $\text{HO}\cdot$ -R (гидроксильные радикалы). Они запускают реакции ПОЛ, модифицируют пентозы ДНК и РНК (мутационный эффект), модифицируют азотистые основания (мутации).

Существуют антиоксидантные защитные системы, которые делятся на ферментные и неферментные. В первую группу входят супероксиддисмутаза, каталаза и пероксидаза. Во вторую — неферментные соединения, выполняющие в основном роль ловушек электронов: токоферол (витамин Е), витамин С, мочевиная кислота, β -каротин и др.

Раздел 12. Витамины

Задача 1. Данное состояние может быть связано с дефицитом витамина B_2 , так как отмечается недостаточное употребление животных продуктов — пищевых источников рибофлавина. Биохимический механизм действия рибофлавина связан с его участием в процессах биологического окисления и энергетического обмена. В слизистой оболочке кишечника после всасывания витамина B_2 образуются кофакторы ФМН и ФАД, входящие в состав флавиновых ферментов. Они принимают участие в окислительно-восстановительных реакциях обмена белков, липидов и углеводов.

Задача 2. Перечисленные симптомы и изменения в сыворотке крови свидетельствуют о рахите (дефиците витамина D). Дополнительными симптомами являются также рахитические «четки» на 5–8 ребрах, «куриная грудь» и запоры вследствие гипотонии мышц, нарушение осанки.

Витамин D индуцирует синтез иРНК, кодирующей кальций-связывающий белок. При авитаминозе витамина D нарушается всасывание солей кальция в кишечнике, что сопровождается снижением содержания неорганического фосфата в крови. Это нарушает отложение фосфата кальция в костной ткани. Поэтому основные симптомы рахита связаны с нарушением процесса остеогенеза и развитием остеомалиции. Для профилактики заболевания рекомендуется ультрафиолетовое облучение, пребывание ребенка на солнце, употребление пищи, богатой витамином D (сливочное масло, яйца, молоко, печень морских рыб).

Задача 3. У больного симптомы гиповитаминоза витамина С, который является коферментом пролингидроксилазы, катализирующей гидроксилирование пролина. Гидроксипролин входит в состав коллагена, который является основным веществом соединительной ткани. В шиповнике содержится максимальное количество витамина С, что позволяет в короткие сроки восполнить его недостаток в организме.

Раздел 13. Гормоны

Задача 1. При данном заболевании повышается распад собственных белков, в том числе белков плазмы крови. Поэтому уменьшается содержание общего белка крови и наблюдается продукционная азотемия.

Задача 2. Причиной несахарного диабета является недостаток в организме вазопрессина (АДГ), который увеличивает реабсорбцию воды в почечных канальцах.

Задача 3. Инсулин является гипогликемическим гормоном, так как он увеличивает проницаемость клеточных мембран для глюкозы и скорость процессов утилизации глюкозы в клетках.

Раздел 14. Биохимия крови

Задача 1. Количество циркулирующего альбумина зависит от общего объема плазмы. Потеря альбумина у больных с патологией почек приводит к разнице онкотического давления между плазмой крови и внеклеточной жидкостью, что обуславливает отток воды из клеток во внеклеточное пространство.

Задача 2. При удалении щитовидной железы произошло повреждение паращитовидных желез, что привело к нарушению образования паратгормона. Недостаток паратгормона приводит к гипокальциемии и гиперфосфатемии, что сопровождается судорогами.

Задача 3. Костная щелочная фосфатаза секретируется остеобластами, она участвует в созревании матрикса и его минерализации. Синтез костной ЩФ возрастает в процессе дифференцировки остеобластов при ускоренном формировании кости. Значительное увеличение активности данного фермента в сыворотке крови наблюдается при повышенной деятельности остеобластов. Это наблюдается при росте костей (у детей активность выше, чем у взрослых), в последнем триместре беременности, при возобновлении движений после длительного постельного режима, переломах, деформирующем остите, болезни Педжета, рахите, гиперпаратиреозе, остеомалации (злокачественные опухоли костей, миелома), костном туберкулезе, лейкозах.

Белки плазмы крови

Задача 1. При циррозе печени происходит постепенное замещение паренхиматозной ткани на соединительную (жировую), вследствие чего нарушается синтез многих белков, в том числе и альбуминов, следовательно, в крови снижается их содержание. Вода, которая в норме связывается с альбуминами, задерживается в тканях, что приводит к развитию отеков, асцита.

Задача 2. Для подтверждения данного диагноза наряду с определением содержания гормонов T_3 и T_4 необходимо определить содержание тироксин-связывающего глобулина. Оно может быть повышено.

Задача 3. Можно предположить, что это миеломная болезнь (генерализованная патология костной системы и почек). В моче при этой патологии обнаруживается белок Бенс—Джонса (легкие цепи иммуноглобулинов).

Ферменты плазмы крови

Задача 1. Лактатдегидрогеназа состоит из 5 изоферментов — маркерных ферментов, находящихся в определенных органах. Так ЛДГ_{1,2} содержится в сердечной мышце, ЛДГ_{4,5} — в печени. Лактатдегидрогеназа относится к I классу по Международной классификации 1961 года (оксидоредуктазы) и катализирует окислительно-восстановительные реакции.

Задача 2. Можно предположить, что у данного больного инфаркт миокарда. Вследствие некроза клеток сердечной мышцы данные ферменты поступают в кровь, и активность этих ферментов в крови резко повышается (гиперферментемия).

Задача 3. Можно предположить, что у больного поражение печени (безжелтушная форма гепатита). Вследствие некроза гепатоцитов большое количество АЛТ и ЛДГ_{4,5} поступает в кровь, где резко повышается их активность (гиперферментемия).

Раздел 15. Биохимия почек и мочи

Задача 1. При переходе на вегетарианскую диету рН мочи сдвигается в щелочную сторону. При обычном смешанном питании с присутствием мясной пищи моча имеет кислые значения рН. Кислотность мочи отражает изменения кислотно-основного состояния организма. Почки компенсируют сдвиги рН крови. При ацидозе рН мочи находится в кислых значениях, а при алкалозе – в щелочных.

Задача 2. Протеинурия – появление белка в моче. У здоровых людей в разовой порции мочи белок не определяется. В данном случае у подростка возможна циклическая (ортостатическая или «маршевая») протеинурия, которая обусловлена длительной статической нагрузкой.

Задача 3. Повышенное выведение с мочой мочевой кислоты обозначается термином урикозурия. Мочевая кислота – беспороговое вещество, накопление ее в крови прямо пропорционально увеличению выведения с мочой. Урикозурия является следствием гиперурикемии. У больного может быть подагра.

Задача 4. Причиной сахарного диабета является снижение секреции или нарушение рецепции гормона поджелудочной железы инсулина, в то время как несхарный диабет возникает вследствие уменьшения секреции гормона задней доли гипофиза – антидиуретического гормона (АДГ, или вазопрессина). Недостаток инсулина, наблюдаемый при сахарном диабете, приводит к развитию гипергликемии. При гипергликемии, превышающей почечный порог (11,0 ммоль/л), глюкоза обнаруживается в моче (глюкозурия). Являясь осмотически активным веществом, глюкоза способствует усилению выведения воды с мочой (полиурии). При этом относительная плотность мочи повышается, подобное состояние называется гиперстенурией. Недостаток АДГ также имеет следствием увеличение суточного диуреза из-за нарушения реабсорбции воды с участием белка аквапорина в дистальных отделах канальцев нефрона и собирательных трубочках. При несхарном диабете снижается реабсорбция осмотически свободной воды, что приводит к снижению относительной плотности мочи – гипостенурии.

Раздел 16. Биохимия мышечной ткани

Задача 1. Образованная молочная кислота окисляется до пировиноградной кислоты.

Задача 2. В результате разрушения мышечного волокна фиксация креатина в мышечных клетках нарушена.

Задача 3. Дегидрогеназа 3-фосфоглицеринового альдегида; субстратом для этого фермента является 3-фосфоглицериновый альдегид.

Раздел 18. Биохимия соединительной ткани

Задача 1. Коллаген – фибриллярный, нерастворимый в воде, основной структурный белок внеклеточного матрикса.

Задача 2. Свободный гидроксипролин, освобождающийся в результате катаболизма коллагена, не используется повторно, поступает в кровь и выводится из организма с мочой.

Задача 3. Гиалуроновая кислота относится к гликозаминогликанам (линейным гетерополисахаридам) и может содержать до 25 000 повторяющихся дисаха-

ридных фрагментов. Природная гиалуроновая кислота имеет молекулярную массу от 5000 до 20 000 000 Да.

Раздел 19. Ферменты

Задача 1. При проведении стерилизации медицинских инструментов путем кипячения или автоклавирования; ультрафиолетовое облучение помещений; хранение ферментов (медицинских препаратов) или образцов крови при низких температурах в холодильниках.

Задача 2. На уровне третичной структуры белковой молекулы за счет участия радикалов аминокислот, сближенных в пространстве.

Задача 3. Класс лигаз.

ЛИТЕРАТУРА

1. Березов Т. Т., Коровкин Б. Ф. Биологическая химия. — М. : Медицина, — 3-е изд., — перераб. и доп. — 2012. — 704 с.
2. Биологическая химия : учебник / В. К. Кухта, Т. С. Морозкина, Э. И. Олецкий [и др.] ; под ред. А. Д. Тагановича. — Минск : Асар, М. : БИНОМ, 2008. — 688 с.
3. Биохимия в схемах и таблицах : учебное пособие / С. Р. Трофимова, И. В. Вольхина, Н. Г. Наумова [и др.] ; под ред. Е. Г. Бутолина. — Ижевск, 2014. — 152 с.
4. Биохимия минерализованных тканей и соединительнотканного матрикса : учебное пособие / сост. Н. В. Савинова [и др.] ; под ред. проф. Е. Г. Бутолина (гриф УМО). — Ижевск, 2012. — 110 с.
5. Биохимия мозга / под ред. И. П. Ашмарина, В. П. Стукалова, Н. Д. Ещенко. — СПб. : Изд-во СПбУ, 1999. — 328 с.
6. Биссвангер Х. Практическая энзимология. — М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015, 328 с.
7. Данилова Л. А., Чайка Н. А. Соединительные ткани. Биохимия полости рта. — СПб. : СпецЛит. 2016. — 99 с.
8. Ещенко Н. Д., Путилина Ф. Е., Галкина О. В. Биохимия развивающегося мозга / под ред. Н. Д. Ещенко. — СПб. : Изд-во СПбГУ, 2013. — 252 с.
9. Зайгик А. Ш., Чурилов Л. П. Основы патохимии. — СПб. : ЭЛБИ-СПБ. 2000. — 688 с.
10. Кнорре Д. Г. Биологическая химия : учебник для хим., биол. и мед. спец. вузов. — Изд. 3-е. — М. : Высшая школа, 2000. — 457 с.
11. Кольман Я, Рём К.-Г. Наглядная биохимия. — М. : Мир, 2000. — 469 с.
12. Марри Р. [и др.]. Биохимия человека. — М. : Мир. 1993. Т. 2. — 415 с.
13. Мартынова А. Е. Участие гомоцистеина в метаболизме (рис. 56). Яндекс Дзен (zen. Yandex. ru, 30.07.20 ц.)
14. Нельсон Д., Кокс М. Основы биохимии Ленинджера. в 3 х т. : М. : БИНОМ. Лаборатория знаний. — 2012. Т. 1, — 694 с.
15. Нельсон Д., Кокс М. Основы биохимии Ленинджера. В 3 т. Т. 2 Пер. с англ., М: Бином. Лаборатория знаний, 2014. — 636 с.
16. Николаев А. Я. Биохимия. — Т. 1 — учебник. — 3-е изд. перераб. и допол. — М. : Медицинское информационное агентство. 2004. — 556 с.
17. Раменская Н. П. Ферменты в медицине. — учеб.-метод. пособие. — СПб. : Издание ППМИ, 1996. — 40 с.
18. Северин Е. С. Биохимия : учебник для вузов. — М. : ГЭОТАР — Медицина, 2016. — 768 с.
19. Северин Е. С. Биохимия с упражнениями и задачами. — М. : ГЭОТАР — Медицина, 2014. — 624 с.
20. Системная патология соединительной ткани : руководство для врачей / под редакцией Ю. И. Строева, Л. П. Чурилова. — СПб. : ЭЛБИ-СПб. 2014. — 368 с.
21. Старостина В. К., Дёгтева С. Д. Холинэстераза: методы анализа и диагностическое значение. — Новосибирск : Вектор-Бест, 2008. — 14 с.

22. Чайка Н. А., Данилова Л. А. Коферментные функции витаминов : методическое пособие. — СПб. : ГПМА, 2007. — 64 с.
23. Чиркин А. А., Дангенко Е. О. Биохимия. — М. : Медицинская литература, 2010. — 615 с.
24. Щербак И. Г. Биологическая химия : учебник для мед. вузов. — СПб. : Изд-во СПбГМУ, 2005. — 480 с.
25. Яковлева О. В., Яковлев А. В., Ситдикова Г. Ф. Аденилатциклазная и гуанилатциклазная системы внутриклеточных вторичных посредников : Учебное пособие. — Казань : Изд-во КГУ, 2009. — 48 с.

БИОХИМИЯ

Под редакцией Л. А. Даниловой

Учебник для вузов

Редактор *Евграфова Ю. М.*

Корректор *Полушкина В. В.*

Дизайн и компьютерная верстка *Габерган Е. С.*

Подписано в печать 15.09.2020. Формат 70 × 100¹/₁₆.
Объем 21 л. Тираж 2000 экз. Зак. №

ООО «Издательство „СпецЛит“».
190103, Санкт-Петербург, 10-я Красноармейская ул., 15—17, литер В, пом. 231.
Тел./факс: (812) 495-36-09, 495-36-12,
<http://www.speclit.su>

Отпечатано в типографии ООО «ЛД-ПРИНТ»
196644, Санкт-Петербург, Колпинский р-н, пос. Саперный,
территория предприятия «Балтика», д. б/н, лит. Ф.
Тел. (812) 462-83-83, e-mail: office@ldprint.ru

ДЛЯ ЗАМЕТОК

ДЛЯ ЗАМЕТОК