

ВЫСШЕЕ

ОБРАЗОВАНИЕ

Ю. А. Ершов

БИОХИМИЯ ЧЕЛОВЕКА

Учебник
2-е издание

УМО ВО
РЕКОМЕНДУЕТ

 **юрайт**
ИЗДАТЕЛЬСТВО

Ю. А. Ершов

БИОХИМИЯ ЧЕЛОВЕКА

УЧЕБНИК ДЛЯ ВУЗОВ

2-е издание, переработанное и дополненное

*Рекомендовано Учебно-методическим отделом высшего образования в качестве
учебника для студентов высших учебных заведений, обучающихся
по естественнонаучным направлениям*

**Книга доступна на образовательной платформе «Юрайт» urait.ru,
а также в мобильном приложении «Юрайт.Библиотека»**

Москва • Юрайт • 2021

УДК 577+796.01(075.8)

ББК 75.0я73

Е80

Автор:

Ершов Юрий Алексеевич, доктор химических наук, заслуженный деятель науки Российской Федерации, профессор кафедры медико-технических информационных технологий факультета биомедицинской техники Московского государственного технического университета имени Н. Э. Баумана.

Рецензенты:

Белобородов В. Л. — доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой органической химии Первого Московского государственного медицинского университета имени И. М. Сеченова;

Саврасов Г. В. — доктор химических наук, профессор факультета биомедицинской техники Московского государственного технического университета имени Н. Э. Баумана.

Ершов, Ю. А.

Е80

Биохимия человека : учебник для вузов / Ю. А. Ершов. — 2-е изд., перераб. и доп. — Москва : Издательство Юрайт, 2021. — 466 с. — (Высшее образование). — Текст : непосредственный.

ISBN 978-5-534-07769-8

При подготовке настоящего учебника автор учитывал возросшие требования к теоретической подготовке студентов, а также предусмотрел соответствие и интеграцию с курсами общетеоретических и специальных дисциплин. Особое внимание уделено количественным физико-химическим методам оценки роли биохимических процессов при обычной жизнедеятельности и повышенных нагрузках для разработки методов контроля и управления состоянием организма. В связи с поставленной целью изложены разделы общей химии, на основе которых проводятся: идентификация веществ, входящих в состав организма, и их функциональных групп; оценка свойств буферных растворов и буферных систем организма; описание строения полипептидов, полисахаридов, липидов и нуклеотидов; анализ метаболических путей в организме; описание кинетики биохимических и физиологических процессов; описание функций витаминов и гормонов; оценка биохимического состава тест-проб в норме и патологии; описание биохимических принципов функционирования организма. На этой основе сформулированы биохимические принципы функционирования организма человека.

Соответствует актуальным требованиям Федерального государственного образовательного стандарта высшего образования.

Для студентов, бакалавров и аспирантов биологических, медицинских, фармацевтических, экологических высших учебных заведений, а также для специалистов в области физической культуры и спорта.

УДК 577+796.01(075.8)

ББК 75.0я73

Разыскиваем правообладателей и наследников Ершова Ю. А.:

<https://www.urait.ru/inform>

Пожалуйста, обратитесь в Отдел договорной работы: +7 (495) 744-00-12; e-mail: expert@urait.ru

ISBN 978-5-534-07769-8

© Ершов Ю. А., 2016

© Ершов Ю. А., 2016, с изменениями

© ООО «Издательство Юрайт», 2021

Оглавление

Предисловие	7
Введение.....	11

Часть I ВВЕДЕНИЕ В БИОХИМИЮ

Глава 1. Теория химических свойств вещества	15
1.1. История развития представлений о строении вещества	15
1.2. Химическая связь, ее экспериментальные характеристики и природа.....	18
Глава 2. Классы и номенклатура органических соединений	27
2.1. Классификация по структуре углеводородного скелета	27
2.2. Химические формулы веществ — язык химии.....	31
Глава 3. Методы исследования биоорганических соединений.....	35
3.1. Общие принципы исследования биоорганических соединений	35
3.2. Методы разделения и очистки.....	36
Глава 4. Основные реакции биоорганических соединений, протекающие в организме.....	39
4.1. Реакции гидролиза	39
4.2. Реакции этерификации.....	42
4.3. Окислительно-восстановительные (red/ox) реакции.....	43
Глава 5. Биоэнергетика	46
5.1. Взаимосвязь между процессами обмена веществ и энергии в организме.....	46
5.2. Химическое и физическое равновесие	61
<i>Вопросы и задания к гл. 5</i>	70

Часть II СОСТАВ И ВНУТРЕННЯЯ СРЕДА ЖИВЫХ ОРГАНИЗМОВ

Глава 6. Составные части живых организмов	75
6.1. Иерархия составных частей живых организмов	75
6.2. Клетка — структурная и функциональная основа жизни	77
Глава 7. Состав живых организмов	80
7.1. Органические и неорганические компоненты организмов. Учение В. И. Вернадского о биосфере и биогеохимия.....	80
7.2. Распределение важнейших биогенных элементов в организме человека	87

7.3. Биологическая роль химических элементов в организме	90
7.4. Человек и биосфера. Технический прогресс и окружающая среда. Экология	92
7.5. Связь эндемических заболеваний с особенностями биогеохимических провинций.....	94
Вопросы и задания к гл. 7	95

Часть III БИОХИМИЧЕСКИЕ КОМПОНЕНТЫ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА

Глава 8. Основные биохимические компоненты организма человека	99
8.1. Жидкие среды организма.....	100
Вопросы и задания к параграфу 8.1	137
8.2. Аминокислоты. Пептиды. Белки.....	138
Вопросы и задания к параграфу 8.2	165
8.3. Углеводы (сахара).....	167
Аспекты углеводного обмена в восстановительной медицине.....	188
Вопросы и задания к параграфу 8.3	192
8.4. Липиды (жиры) и мембраны	193
8.5. Нуклеотиды. Нуклеиновые кислоты	208

Часть IV МЕТАБОЛИЗМ

Глава 9. Основные метаболические пути	229
9.1. Гликолиз.....	232
9.2. Цикл лимонной кислоты (цикл Кребса).....	238
9.3. Метаболизм белков и аминокислот.....	243
Аспекты азотистого обмена в восстановительной медицине.....	257
9.4. Метаболизм углеводов (сахаров).....	260
Аспекты гликолиза в восстановительной медицине	274
9.5. Метаболизм липидов (жиров)	275
Аспекты обмена липидов в восстановительной медицине	298
9.6. Метаболизм нуклеотидов и нуклеиновых кислот	303
Аспекты метаболизма нуклеотидов и нуклеиновых кислот в восстановительной медицине	322
Методы идентификации индивидуальных биополимеров — ДНК, РНК.....	324
Вопросы и задания к гл. 9	328

Часть V БИОКИНЕТИКА И РЕГУЛИРОВАНИЕ БИОХИМИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ

Глава 10. Введение в биокинетику	333
10.1. Основные понятия и экспериментальные методы биокинетики	333
10.2. Влияние концентрации реагентов на скорость реакции	337

10.3. Кинетика сложных реакций. Фармакокинетика	342
10.4. Зависимость скорости реакций от температуры	349
Глава 11. Кинетика ферментативных реакций	353
11.1. Катализ	353
11.2. Уравнение Михаэлиса — Ментен	354
Вопросы и задания к гл. 10, 11	357
Глава 12. Биохимия нервной и гуморальной регуляции жизнедеятельности организма	359
12.1. Витамины	361
Вопросы и задания к параграфу 12.1	385
12.2. Гормоны	386
Вопросы и задания к параграфу 12.2	408
Часть VI	
БИОХИМИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ФИЗИЧЕСКОЙ ПОДГОТОВКИ	
Глава 13. Биохимические пределы рекордов	411
13.1. Биохимические факторы спортивных успехов	411
Вопросы и задания к параграфу 13.1	419
13.2. Биохимические основы работы мышц	419
Вопросы и задания к параграфу 13.2	430
13.3. Биохимические реакции организма при нагрузках	430
Вопросы и задания к параграфу 13.3	436
13.4. Роль питания в жизнедеятельности	436
Вопросы и задания к параграфу 13.4	443
Рекомендуемая литература	446
Новые издания по биохимии и смежным дисциплинам	447

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1. Лабораторный практикум (компьютерное выполнение)	451
Лабораторная работа № 1. Состав живой материи. Функциональные группы биомолекул и их химические свойства. Аминокислоты и пептиды. Буферные системы организма	451
Лабораторная работа № 2. Моносахариды: альдозы и кетозы. Циклическая структура моносахаридов. Полисахариды. Нуклеотиды. Термодинамика биосистем	452
Лабораторная работа № 3. Пути катаболические и анаболические. Липиды и мембраны. Биокинетика	453
Приложение 2. Самостоятельная работа (курсовое задание)	455
Приложение 3. Таблицы. Питание, пищеварение, выделение	459

Памяти чемпиона СССР, призера Олимпийских игр,
основателя факультета медтехники
МГТУ имени Н. Э. Баумана, профессора
Лощилова Владимира Ивановича
посвящаю

Предисловие

Курс входит в цикл «Общие математические и естественнонаучные дисциплины».

Основные **цели** дисциплины: формирование количественных физико-химических методов оценки роли биохимических процессов при проектировании и эксплуатации биотехнических систем для разработки методов контроля, диагностики, терапии и управления состоянием организма в норме и патологии.

Задачи дисциплины — формирование умений и навыков по следующим направлениям деятельности: идентификация функциональных групп, оценка свойств буферных растворов, описание с помощью формул строения полипептидов, полисахаридов, липидов и нуклеотидов, анализ метаболических путей, описание динамики биохимических и физиологических процессов, оценка биохимического состава тест-проб в норме и патологии.

В результате изучения материалов курса студент должен:

знать

- закономерности кислотно-основных свойств буферных систем организма; структуры аминокислот, пептидов и белков; функционирования ферментов, фармакокинетики; структур моно-, олиго- и полисахаридов; структур липидов и мембран; структур и функций ДНК и РНК; метаболизма основных биокomпонентов организма; биоэнергетики;
- величины, характеризующие кислотность буферных систем организма; динамику функционирования ферментов и фармакокинетику; биоэнергетику метаболических и физиологических процессов; биохимический состав тест-проб в норме и патологии;
- понятия: биомолекулы, биологические растворы, аминокислоты и пептиды, белки, углеводы, липиды мембраны, пиримидиновые основания, ДНК и РНК, витамины и микроэлементы, АТФ-цикл, гликолиз,

цикл лимонной кислоты, константа Михаэлиса, константы поступления, всасывания и элиминации лекарственных веществ;

- методики построения структурных формул основных биохимических компонентов организма; описания основных биохимических реакций в организме; расчета энергетики биохимических превращений; расчета кинетики биохимических превращений; построения метаболических путей;

уметь

- рассчитывать кислотность буферных смесей инъекционных растворов и жидких сред организма;
- характеризовать первичную, вторичную, третичную и четвертичную структуру белков, входящих в состав организма;
- классифицировать углеводы, липиды, нуклеотиды;
- описывать центральные метаболические пути;
- количественно описывать динамику биохимических и физиологических процессов с помощью дифференциальных уравнений биокинетики;
- согласовывать параметры медицинских систем для хирургии, терапии и диагностики с биохимическими характеристиками организма;

владеть

- навыками написания химических формул и реакций;
- навыками расчета энергетики и кинетики химических реакций;
- навыками описания кинетики химических реакций с помощью дифференциальных уравнений;
- навыками анализа кинетических кривых протекания химических реакций во времени.

Для изучения дисциплины необходимы некоторые исходные профессиональные и интеллектуальные навыки, умения, знания. Основными из них являются следующие:

- навыки написания химических формул и реакций; расчета энергетики и кинетики химических реакций; описания кинетики химических реакций с помощью дифференциальных уравнений; анализа кинетических кривых протекания химических реакций во времени;

- умения классифицировать химические вещества, определять химические свойства веществ по функциональным группам, рассчитывать константы кислотно-основных равновесий и pH растворов, вычислять константы скорости реакций 1-го и 2-го порядка и энергию активации;

- знание основных законов химии (в том числе закона действующих масс, закона Аррениуса), основных принципов и понятий термодинамики (в том числе 1, 2, 3-е начала термодинамики), основных понятий химической кинетики;

- владение основными элементами математического анализа, в частности методами исследования функций и построения их графиков, методами решения систем обыкновенных дифференциальных уравнений;

- знание основ биологии (клетки, прокариоты (*Escherichia coli*) и эукариоты (инфузория), растительные клетки, вирусы — надмолекулярные паразиты, иерархия структур в организации клеток, органеллы клеток: ядро, митохондрии, эндоплазматический ретикулум, цитозоль, мембрана).

Высокий уровень базовых знаний по химии и биологии — необходимое условие эффективной подготовки специалистов для работы в смежных областях физической культуры и спорта.

Такая постановка задачи в приложении к практике работы биологических, медицинских, фармацевтических, экологических высших учебных заведений означает, с одной стороны, необходимость дальнейшего повышения научного уровня и усиления профилизации при преподавании фундаментальных дисциплин, а с другой — необходимость более широкого привлечения к преподаванию биолого- и медико-технических дисциплин научных обобщений и новейших методов исследования, почерпнутых из арсенала фундаментальных наук. Более широко должно практиковаться разъяснение физико-химической сущности и механизма на молекулярном уровне тех явлений, с которыми приходится встречаться в биологической, медицинской, фармацевтической, экологической практике. Более целенаправленным, более тесно связанным с задачами улучшения профессиональной подготовки специалистов для работы в этих областях должно быть преподавание фундаментальных дисциплин, в частности химии.

Химико-биологическая профилизация курсов «Биохимия» для разных специальностей вузов должна выражаться:

- в более тщательном отборе и интеграции именно того учебного материала по общей и органической химии, который особенно необходим для подготовки специалистов;

- в более тесной увязке этого материала с содержанием обучения на теоретических и специальных кафедрах.

В лекционном курсе на строгой научной основе должны излагаться теоретические основы биохимической структуры и динамики организма.

Особое внимание в учебнике уделяется количественной стороне рассматриваемых закономерностей, с тем чтобы студенты при изучении курса получили представление о порядке величин и характере их изменений в зависимости от условий. Иллюстрации и примеры носят медико-биологический характер.

Рассмотрена также роль биохимии в решении прикладных задач питания. Показаны возможности решения этих задач на основе современных методик.

Лабораторно-практические занятия курса «Биохимия» своей основной задачей имеют научить студента принципам биохимического анализа и составлять на основе лекционного курса формулы строения биомолекул, характеризовать их химические свойства, строить схемы биохимических процессов по следующим темам.

1. Аминокислоты и пептиды.
2. Моносахариды: альдозы и кетозы. Циклическая структура моносахаридов. Полисахариды.
3. Нуклеотиды.
4. Липиды и мембраны.
5. Пути катаболические и анаболические.
6. Биоэнергетика.
7. Биокинетика.

Самостоятельная (курсовая) работа курса ставит своей основной задачей научить студента ориентироваться в современных методах биохимии, используемых в лабораториях, и делать оценку роли различных биохимических процессов на основе литературной базы данных.

Введение

Химия — наука о превращениях одних веществ в другие. Эти превращения записывают в виде химических реакций.

Биология (от гр. *bios* — жизнь и *logos* — учение) — наука о живом (жизни).

Биологическая химия (биохимия) — наука о химических превращениях биологических веществ. Иными словами, биохимия — органическая химия биогенных веществ, т. е. веществ, синтезируемых живой природой.

Жизнь с точки зрения химии — это процесс, включающий тысячи упорядоченно протекающих химических реакций, а человеческий организм — не более чем собрание органических веществ, которые взаимодействуют друг с другом, чтобы обеспечить структуру и функции организма.

Структура организма важна: она определяет рост, массу, внешний вид и другие физические характеристики человека. Функции организма еще более важны, поскольку они определяют силу, скорость, выносливость и навыки индивидуума.

Природа мышления или даже такого более простого атрибута человека, как память, до конца не поняты, но, несомненно, имеют биохимическую основу.

Физиология и патология — так же не более чем физические проявления внутренней биохимии. В конечном счете и психология попадает в ту же категорию.

Понимание реакции организма при осуществлении упражнения необходимо для атлета, чтобы выполнить это упражнение как можно лучше. Такое понимание очень важно и в развитии различных программ физической культуры, которые направлены на борьбу с возрастающей распространенностью болезней, обусловленных гиподинамией — нарушением функций организма, вызванным «сидячим» образом жизни.

Знание биохимии как химии жизни фундаментально для всех перечисленных аспектов. Такое знание станет еще более важным в связи с тем, что наука развивается от простого описания явлений, основанного на наблюдении, к детальному пониманию механизмов, которые контролируют функции организма в целом.

Часть I

ВВЕДЕНИЕ В БИОХИМИЮ



Глава 1

ТЕОРИЯ ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ВЕЩЕСТВА

1.1. История развития представлений о строении вещества

Вся окружающая нас природа подразделяется на живую и неживую.

Живая природа — это разнообразные растения и животные, населяющие нашу планету.

Неживая природа состоит из веществ небиогенного (неорганического) происхождения, которые содержатся в земной коре и атмосфере. Биогенные вещества получаются в результате деятельности живых организмов или извлекаются из живых объектов физико-химическим путем.

Соответственно, химия делится на органическую и неорганическую. Органическая химия на начальном этапе своего развития изучала вещества животного и растительного — органического (биогенного) происхождения, откуда и получила свое название.

В дальнейшем химики-органики доказали идентичность веществ биогенного происхождения и веществ, полученных путем синтеза в лаборатории. В 1828 г. Ф. Вёлер синтезировал мочевины из неорганических веществ, в 1854 г. П. Бертло получил жир из глицерина и жирных кислот, а в 1861 г. А. М. Бутлеров впервые осуществил синтез глюкозы из CO_2 и воды.

Наблюдаемые свойства разнообразных объектов окружающего мира определяются в конечном счете свойствами атомов — мельчайших частиц вещества. Эта идея была высказана еще учеными древности и до настоящего времени является одним из важнейших положений научного познания природы.

По мере накопления информации о свойствах объектов природы менялись представления о строении атомов. Вплоть до открытия радиоактивного распада А. Беккерелем в 1896 г. атомы считались неделимыми частицами вещества. Само слово «атом» переводится с греческого языка как «неделимый».

Развитие классической физики и химии завершилось в конце XIX в. открытием периодического закона элементов Д. И. Менделеевым и законов электродинамики К. Максвеллом. Эти законы использовал в 1913 г. датский физик Н. Бор для построения планетарной теории атома. Незадолго до этого (1911) английский физик Э. Резерфорд осуществил опыты, из которых сделал вывод, что атомы — мельчайшие планетарные системы.

Согласно Э. Резерфорду около 99,9 % массы атома сосредоточено в ядре — положительно заряженной частице. Вокруг ядра подобно планетам движутся электроны — легкие, отрицательно заряженные частицы, составляющие менее 0,1 % массы атома. Заряд одного электрона равен $1,6 \cdot 10^{-19}$ Кл, масса $9,1 \cdot 10^{-31}$ кг. Ядро самого простого атома водорода — протон — имеет массу $1,66 \cdot 10^{-27}$ кг и положительный заряд $1,6 \cdot 10^{-19}$ Кл.

Закон периодичности свойств элементов — один из важнейших законов природы — открыл в 1869 г. великий русский ученый Д. И. Менделеев (1834—1907). К этому времени были получены сотни разнообразных веществ, изучены тысячи химических реакций. Но весь этот громадный объем информации был малоупорядочен. Химики плохо умели предсказывать возможные реакции и их направление, особенно когда это касалось новых веществ.

Д. И. Менделеев, сопоставляя свойства различных элементов и их соединений, обнаружил систематическую повторяемость этих свойств при увеличении атомной массы элемента. Все известные в то время элементы он представил в виде таблицы, столбцы которой образуют группы сходных по свойствам элементов. Так была создана периодическая система элементов. С ее помощью на основе типичных реакций можно предсказывать химическое поведение неорганических и био-неорганических веществ в разных условиях. Особенно эффективно использование периодической системы в прогнозировании биологической активности, в частности токсичности, неорганических веществ.

В современной формулировке периодический закон элементов Д. И. Менделеева гласит:

► **свойства элементов и их однотипных соединений находятся в периодической зависимости от заряда атомных ядер элементов.**

На практике заряд протона $1,6 \cdot 10^{-19}$ Кл принимают равным единице и вместо абсолютного значения заряда ядра $q_{\text{я}}$ используют относительную величину z , равную числу протонов в ядре.

Зарядовое число z атома данного элемента равно номеру этого элемента в периодической системе. Атом в целом электронейтрален. Поэтому число электронов в атоме также равно номеру этого элемента.

При изучении периодического закона необходимо уточнить содержание понятий «элемент» и «однотипные соединения элементов».

► **Элементом называют совокупность атомов с одинаковым зарядом ядра.**

Наглядное представление об элементе дают, например, одиночные атомы газообразной серы в некотором объеме при высокой температуре (рис. 1.1, а). Снижение температуры приводит к соединению одиноч-

ных атомов S в молекулы дисеры S_2 (рис. 1.1, б). При еще более низкой температуре (ниже 350 К) из молекул дисеры образуются кольцевые молекулы октасеры S_8 (рис. 1.1, в). Молекулы S_2 и S_8 представляют собой аллотропные разновидности простых веществ — элементарной серы.

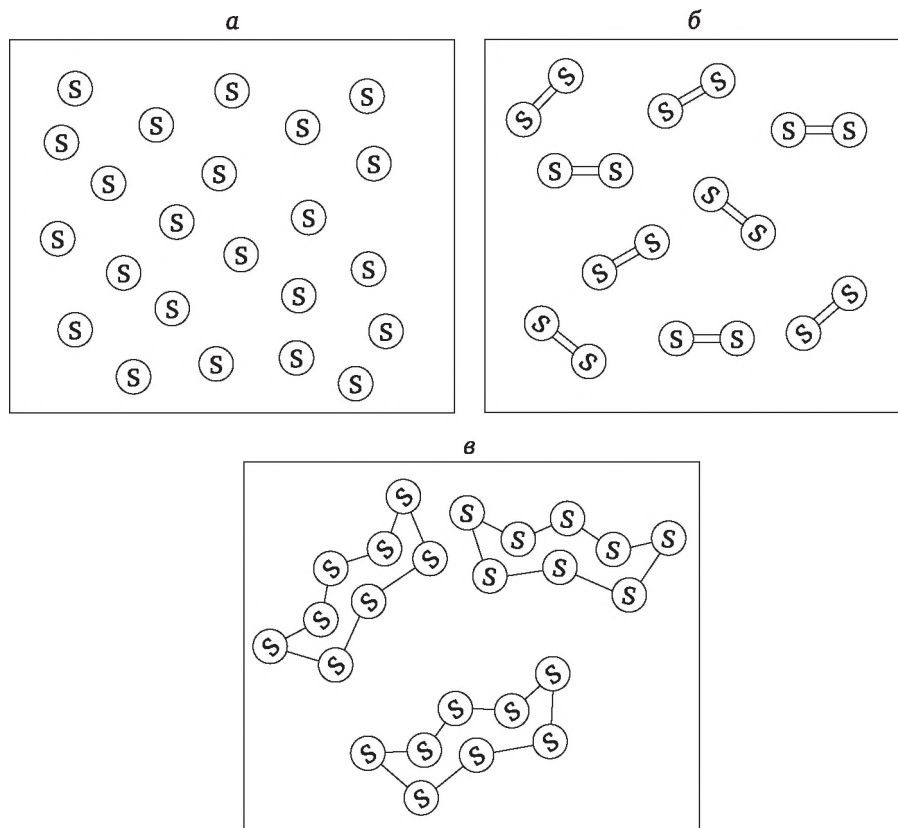


Рис. 1.1. Разные химические формы элементарной серы:

а — элемент (изолированные атомы S); *б* — дисера S_2 (двухатомные молекулы);
в — октасера S_8 (восьмиатомные молекулы)

Следует иметь в виду, что в некоторых учебниках, особенно переводных, элементами нередко называют простые вещества. Это может привести к недоразумениям.

В 1-й половине прошлого века (1926—1928) были открыты новые законы движения электронов и других микрочастиц Э. Шрёдингером (1887—1961), В. Гейзенбергом (1901—1976) и П. Дираком (1902—1984). Эти законы легли в основу одного из разделов современной физики — квантовой механики. Ученые исходили из волновых свойств электронов. Представление об электронных волнах легло в основу квантовой механики и квантовой химии. Квантовая механика обосновала периодический закон элементов. С помощью квантовой химии можно рассчитывать свойства молекул и химические свойства вещества.

Долгое время периодический закон элементов считался эмпирическим, т. е. утверждением, сформулированным на основе обобщения экспериментальных данных об элементах и их соединениях. На основе периодического закона были сделаны важные открытия и предсказания. Этот закон послужил одной из предпосылок создания квантовой механики. Но, после того как была создана квантово-механическая теория атома, оказалось, что периодический закон может быть выведен из этой теории.

Ход познания свойств элементов схематически можно изобразить в виде цепочки:

экспериментальные свойства веществ → периодический закон →
→ квантовая теория атома → вывод периодического закона →
→ синтез новых веществ с заданными свойствами.

Подобная схема характерна для диалектического процесса научного познания в любой области, в том числе биологии и медицине.

Например, молекулярная генетика основана на квантовой теории наследственности. Неудивительно, что одним из основоположников молекулярной генетики стал Э. Шрёдингер, создавший квантовую механику. Основываясь на радиобиологических данных русского биофизика Н. В. Тимофеева-Ресовского (1900—1981) и исходя из квантовых представлений, Шрёдингер в 1943 г. смог рассчитать размеры гена. В конечном счете это привело к синтезу гена и к дальнейшему развитию генной инженерии. Интересно, что схема диалектического познания здесь та же, что и в химии:

сведения о наследовании признаков → законы наследственности Менделя — Моргана → квантово-генетическая теория строения хромосом → вывод законов Менделя — Моргана → синтез гена → создание новых организмов с заданными наследственными признаками.

Здесь особенно наглядно выступает глубокая связь химии и современной биологии.

1.2. Химическая связь, ее экспериментальные характеристики и природа

Разработка современной модели атома и предсказание на ее основе свойств индивидуальных атомов — очень важное достижение квантовой механики. Однако в земных условиях редко встречаются изолированные атомы. Окружающие нас тела неживой и живой природы построены из молекул.

Молекулы — наименьшие частицы вещества, которые состоят из двух и более атомов и определяют химические свойства вещества.

Основная задача квантовой механики — расшифровка электронного строения молекул и прогнозирование их свойств.

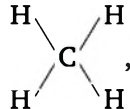
Живые организмы построены из самых разных молекул. Это и многочисленные низкомолекулярные соединения — аминокислоты, сахара, жиры, неорганические вещества, и высокомолекулярные соединения — очень сложные молекулы белков, нуклеиновых кислот, составляющих основу жизни.

Химиков всегда интересовали вопросы: почему одни атомы соединяются в молекулы, а другие нет? Почему одни вещества устойчивы, а другие быстро распадаются? Почему все молекулы даже самого сложного вещества одинаковы? Ответы на эти вопросы важно знать и биологам, и медикам. Например, идентичность всех молекул ДНК (дезоксирибонуклеиновая кислота) в организме животного — необходимое условие устойчивости наследственных свойств и причина генетических болезней.

На многие из этих вопросов ответил выдающийся русский химик А. М. Бутлеров (1828—1886), создавший теорию химического строения органических веществ (1861). С этого времени в химию начинают постепенно входить понятия «валентность» и «химическая связь».

Валентностью называют способность атома присоединять определенное число других атомов с образованием молекулы. Валентность обозначают черточками у символа элемента. Водород (H—) — одновалентный, кислород (O=) — двухвалентный. Число валентных черточек определяет число химических связей, которые данный атом может образовать с другими атомами. Так, один атом кислорода соединяется с двумя атомами водорода, образуя воду H—O—H. При соединении ато-

ма углерода с четырьмя атомами водорода получается метан



а с двумя атомами кислорода — диоксид углерода O=C=O. Представления о валентности и химической связи, разработанные в XIX в., широко используют до настоящего времени.

Однако классическая теория валентности носит эмпирический характер. Непонятно, например, почему валентность кислорода равна двум, а водорода — единице. Почему не образуются молекулы гелия? Почему валентность атомов может быть переменной? Природа химической связи была установлена лишь после открытия законов квантовой механики и расчета атомных орбиталей. Только тогда удалось ответить на поставленные и многие другие вопросы.

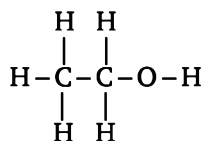
► **Химической связью называют совокупность взаимодействий между электронами и ядрами, приводящих к соединению атомов в молекулу.**

Свойства химической связи изучают различными методами. С помощью химических методов определяют число связей атомов (валентность) и их реакционную способность.

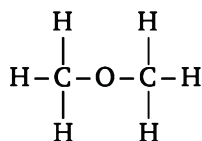
Бутлеров создал теорию строения, согласно которой химические и физические свойства веществ зависят не только от элементной формулы вещества, но и от строения его молекул — порядка соединения атомов в молекуле в соответствии с их валентностью. Вещества, имеющие одинаковую элементную формулу, но различное строение, были названы *изомерами*. Например, этиловый спирт и диметиловый эфир (применяют для наркоза при операциях) — изомеры, так как имеют одинаковый элементный состав, выражаемый формулой C_2H_6O . Но их химические и физические свойства сильно различаются.

Под действием света хлор Cl_2 , реагируя с этиловым спиртом, замещает пять, а с эфиром — шесть атомов водорода. Натрий замещает в спирте один атом водорода, а с эфиром не взаимодействует. На основе таких опытов можно сделать вывод, что пять атомов водорода спирта и шесть атомов водорода эфира связаны с углеродом, а один атом водорода спирта связан с кислородом. Молекулы имеют одинаковое число атомов С, Н и О, но различаются положением атома кислорода О. Это приводит к весьма различным свойствам веществ-изомеров.

Очевидно, что строение молекул определяется тем, как связаны между собой атомы элементов, из которых состоят эти молекулы. С помощью различных реакций были установлены формулы строения рассматриваемых веществ-изомеров:



Этиловый спирт



Диметиловый эфир

Данные формулы показывают, что валентность атомов углерода, водорода и кислорода в разных соединениях одинакова и равна соответственно 4, 1, 2. В рассматриваемых молекулах имеются химические связи одного вида: С–Н, С–О, но есть и разные: С–С, О–Н. Этим и объясняется различие реакционной способности рассматриваемых веществ по отношению к хлору и натрию.

С помощью физических методов определяют длину, прочность, ориентацию и полярность химических связей. Перечисленные характеристики химической связи удобно проиллюстрировать на примере двух простых молекул: водорода H_2 и воды H_2O (рис. 1.2).

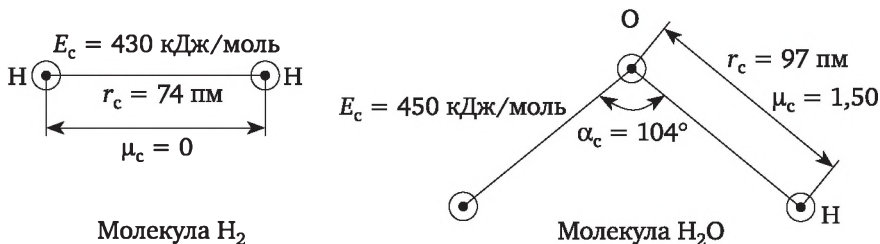


Рис. 1.2. Характеристики химической связи на примере молекул H_2 и H_2O

Длиной химической связи r_c называют величину, измеряемую расстоянием между ядрами связываемых атомов. В качестве единицы измерения длины химической связи r_c удобно использовать пикометр (пм): $1 \text{ пм} = 10^{-12} \text{ м}$. Характерное значение для одинарной связи $r_c = 100 \text{ пм}$. Для молекулы воды $r_{\text{O-H}} = 97 \text{ пм}$. Длина связи определяется рентгеноструктурным анализом и другими физическими методами.

Прочность химической связи E_c — величина, измеряемая энтальпией ΔH образования связи. В качестве единицы измерения прочности химической связи E_c используют кДж/моль. Характерное значение для одинарной связи $E_c = 400 \text{ кДж/моль}$. Для водорода $E_{\text{H-H}} = 430$, а для воды $E_{\text{O-H}} = 450 \text{ кДж/моль}$. Прочность химической связи определяют с помощью закона Гесса на основе энтальпий реакций, при которых образуется или разрывается изучаемая связь.

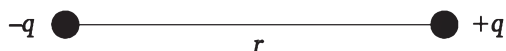
Ориентация химической связи α_c — величина, измеряемая углом между направлениями связей данного атома с соседними атомами молекулы. Угол α_c называют валентным.

Единица измерения валентного угла α_c — градус. Значение α_c может меняться в пределах от 80° до 180° . Для воды $\alpha_c = \alpha_{\text{H-O-H}} = 104^\circ$. Для диоксида углерода $\alpha_{\text{O-C-O}} = 180^\circ$.

Валентные углы определяют на основе данных рентгеноструктурного анализа и других физических методов.

Полярность химической связи μ_c — величина, измеряемая электрическим моментом данной связи.

Электрический момент для двух электрических зарядов $+q$ и $-q$, равных по абсолютному значению и противоположных по знаку, составляет $\mu = qr$, где r — расстояние между зарядами. Такие два заряда образуют электрический диполь:



Химическая связь поляризуется, когда связываются два атома с разной относительной электроотрицательностью. В результате на атоме с большим значением относительной электроотрицательности возникает избыточный отрицательный заряд $-\delta$, а на атоме с меньшим значением — избыточный положительный заряд $+\delta$. Полярность связи рассчитывают по формуле

$$\mu_c = \delta r_c.$$

В качестве единицы измерения полярности химической связи удобно использовать внесистемную единицу дебай (Д): $1 \text{ Д} = 3,3 \cdot 10^{-30} \text{ Кл} \cdot \text{м}$. Полярность связи O-H в молекуле воды равна $\mu_{\text{O-H}} = 1,5 \text{ Д}$.

Изучение химической связи показало, что в большинстве случаев длина, прочность, ориентация, полярность одной и той же химической связи в разных соединениях имеют приблизительно одинаковые значения. Отсюда следует, что взаимодействия, приводящие к образованию данной связи между атомами, имеют одинаковую природу в разных мо-

лекулах. Квантово-механические теории химической связи дают объяснение этому факту.

Э. Шрёдингер вывел уравнение, связывающее энергию электрона и характер его движения в атоме.

На основе расчетов с помощью уравнения Шрёдингера установлено, что электрон движется в определенной области пространства около ядра. Эту область пространства называют *атомной орбиталью* (АО). Форма и размеры атомных орбиталей определяются энергией электронов в атоме (рис. 1.3). В зависимости от формы атомные орбитали называют *s*-АО (сфера), *p*-АО (гантель) и *d*-АО (скрещенные гантели).

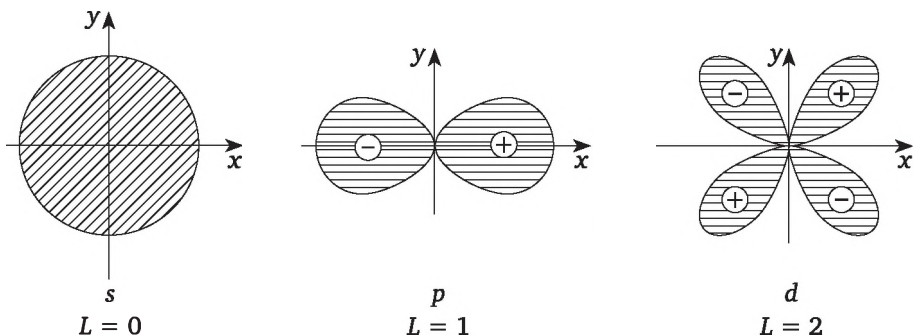


Рис. 1.3. Пространственная форма *s*-, *p*- и *d*-атомных орбиталей

В атоме в целом z (номер элемента) электронов движутся по своим орбитальям, образуя единое электронное «облако» атома. Описание движения электронов в атомах и молекулах с помощью АО составляет содержание квантовой механики.

Одинарные связи. Образование химической связи в молекуле удобно проиллюстрировать на примере молекулы водорода H_2 .

Рассматривают два атома водорода, находящихся на расстоянии r_{H-H} , гораздо большем, чем радиус r_{op} сферической *s*-орбитали изолированного атома H, $r_{H-H} \gg r_{op}$ (рис. 1.4, а). На таком расстоянии электроны и ядра разных атомов взаимодействуют очень слабо и атомы существуют независимо друг от друга.

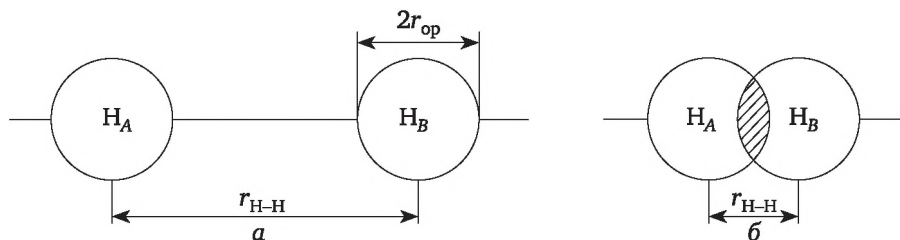


Рис. 1.4. Атомы водорода H_A и H_B при разных межъядерных расстояниях r_{H-H} :

а — расстояние r_{H-H} много больше удвоенного орбитального радиуса $2r_{op}$ атома;

б — расстояние r_{H-H} меньше $2r_{op}$

При постепенном сближении атомов взаимодействие возрастает и становится особенно большим, когда расстояние r_{HH} между ядрами оказывается меньше $2r_{\text{ор}}$ (рис. 1.4, б). На этом расстоянии атомные орбитали атомов перекрываются. При таком сближении электроны двух атомов водорода $\text{H}_\text{А}$ и $\text{H}_\text{Б}$ уже не могут двигаться независимо.

При попадании электрона из атома $\text{H}_\text{А}$ в область перекрывания он не всегда возвращается к атому $\text{H}_\text{А}$, а переходит на s -орбиталь атома $\text{H}_\text{Б}$. То же может происходить с электроном атома $\text{H}_\text{Б}$.

Таким образом, вследствие перекрывания орбиталей атомы постоянно обмениваются электронами.

Квантово-механические расчеты показывают, что в результате обмена электронами между атомами возникает сильное притяжение. Такой тип взаимодействия называется *обменным*. Соответствующую этому взаимодействию обменную энергию обозначают $E_{\text{об}}$. Для молекулы водорода обменная энергия составляет примерно 90 % всей энергии связи $E_{\text{с}}$. По своей сущности обменное взаимодействие электрическое.

Наглядной иллюстрацией обменного взаимодействия могут служить два футболиста в нападении. Продвигаясь, они постоянно обмениваются мячом и поэтому находятся в связке, так же как атомы, обменивающиеся электроном.

Помимо обменного взаимодействия, определенный вклад в энергию химической связи вносят кулоновские силы, действующие между электронами и ядрами, как и между любыми точечными зарядами q_1 и q_2 . Энергию электрического взаимодействия таких зарядов рассчитывают по закону Кулона:

$$E_{12} = K_Q \frac{q_1 q_2}{r_{12}},$$

где q_1, q_2 — заряды; r_{12} — расстояние между ними; K_Q — коэффициент пропорциональности.

В результате рассмотренных взаимодействий образуется химическая связь между атомами водорода $\text{H}_\text{А}$ и $\text{H}_\text{Б}$. Такая связь называется одинарной σ -связью (σ — греческая буква «сигма»). Связи такого типа встречаются в молекулах как неорганических, так и органических веществ.

► **σ -Связью называют химическую связь, которая образуется в результате перекрывания валентных орбиталей на прямой, соединяющей ядра этих атомов.**

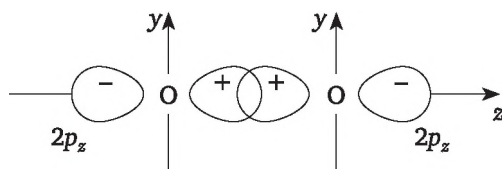
Квантово-механические расчеты характеристик различных химических связей позволяют сформулировать следующие два основных положения о природе химической связи.

1. Химическая связь между двумя атомами различных элементов возникает в результате перекрывания внешних атомных орбиталей путем обобщения (обмена) электронов, находящихся на этих орбиталях.

2. Характеристики химической связи (E_c , r_c , α_c , μ_c) и ее природа определяются типом перекрывающихся орбиталей атомов.

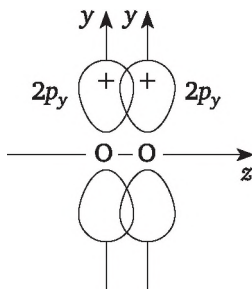
Кратные связи. Образование кратных (двойных и тройных) связей, например связей в молекуле кислорода O_2 , с точки зрения квантовой химии объясняется следующим образом.

При взаимодействии двух атомов кислорода O одна связь возникает в результате перекрывания их p -АО вдоль оси z (σ -связь):

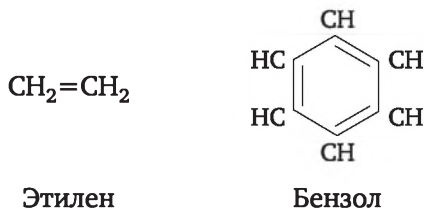


Такая связь тоже называется σ -связью. Связи такого же типа встречаются в молекулах F_2 , HCl .

Вторая связь между атомами кислорода образуется в результате бокового перекрывания p -АО:



Такая химическая связь называется π -связью (π — греческая буква «пи»). Тот же тип связи в молекулах этилена и бензола:



► **π -Связью называют химическую связь между атомами, которая образуется в результате перекрывания внешних атомных орбиталей вне прямой, проходящей через ядра этих атомов.**

Таким образом, две химические связи в молекуле кислорода, обозначаемые традиционно двумя черточками ($O=O$), с точки зрения квантовой химии имеют разную природу. Одна из связей σ , другая π (рис. 1.5). Прочность двойной связи $E_{O=O} = 490$ кДж/моль существенно выше прочности одинарной связи $E_{H-H} = 430$ кДж/моль.

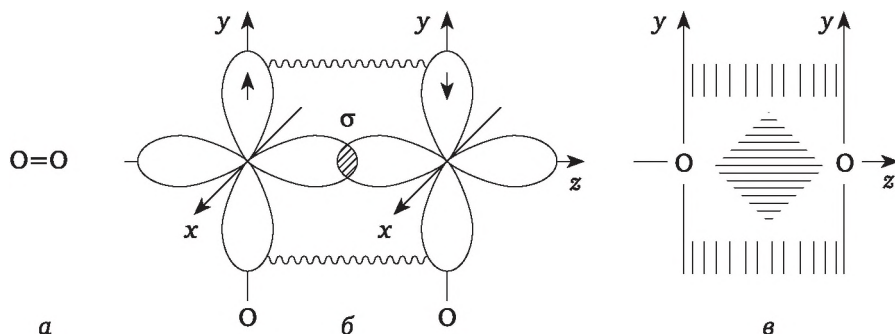


Рис. 1.5. Кратные связи, возникающие при образовании молекулы кислорода O_2 : а — традиционное изображение двойной связи в молекуле O_2 ; б — образование двойной связи в результате перекрывания s -АО и p -АО атомов кислорода О; в — пространственное распределение электронной плотности в молекуле O_2

Необходимо иметь в виду, что с увеличением кратности длина химической связи уменьшается. Длина $C-C$ -связи в этане $r_{C-C} = 153$ пм, в этилене $r_{C=C} = 134$ пм, в ацетилене $r_{C\equiv C} = 121$ пм. Прочность этих связей соответственно возрастает: 370, 720, 760 кДж/моль.

Помимо расчета прочности E_c и длины связи r_c , важным результатом квантовой химии является также предсказание валентных углов.

Водородная связь. Межмолекулярная и внутримолекулярная водородная связь. Химические связи в молекулах обычно очень прочны, их энергия находится в пределах 100—150 кДж/моль. Кроме этого, существуют так называемые водородные связи, прочность которых составляет 10—40 кДж/моль. Длина этих связей соответственно 270—230 пм.

Водородной связью между атомами \mathcal{E}_A и \mathcal{E}_B называют взаимодействие, осуществляемое атомом водорода, соединенным с \mathcal{E}_A или \mathcal{E}_B химической связью.

Изображение водородной связи в общем случае имеет вид $\mathcal{E}_A-H\cdots\mathcal{E}_B$.

Очевидно, что водородная связь трехцентровая, так как в ее образовании принимают участие три атома. Для возникновения такой связи необходимо, чтобы атомы \mathcal{E}_A и \mathcal{E}_B обладали большой электроотрицательностью.

Электроотрицательность элемента — способность атомов этого элемента притягивать к себе электроны.

Наиболее электроотрицательные элементы — азот, кислород, фтор и хлор. Водородная связь образуется в результате перекрывания s -АО водорода и двух p -АО атомов \mathcal{E}_A и \mathcal{E}_B , образующих водородную связь. p -Орбитали ориентированы вдоль одной прямой, поэтому водородная связь линейная.

Водородную связь называют: 1) внутримолекулярной, если атомы \mathcal{E}_A и \mathcal{E}_B , соединенные этой связью, принадлежат одной и той же молекуле; 2) межмолекулярной, если атомы \mathcal{E}_A и \mathcal{E}_B находятся в разных молекулах.

Внутримолекулярные водородные связи играют важнейшую биологическую роль, так как определяют, например, спиральную структуру полимерных молекул белков. В белках это связи $N-H \dots O$ между аминокислотными остатками (рис. 1.6).

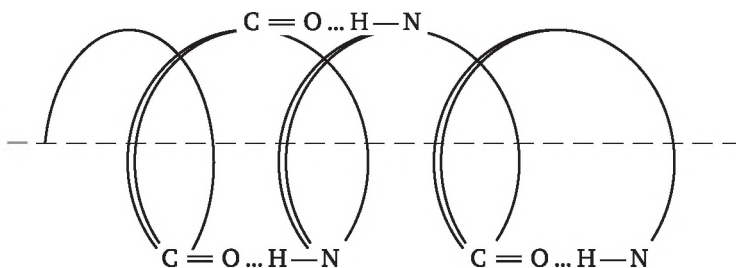


Рис. 1.6. Спиральная структура белковой молекулы

Не менее важны межмолекулярные водородные связи. С их помощью соединены цепи нуклеиновых кислот, образующих двойную спираль. Здесь имеются два типа межмолекулярных водородных связей между атомами азота $N-H \dots N$ и атомами азота и кислорода $N-H \dots O$ нуклеиновых оснований.

Средняя кинетическая энергия теплового движения молекул имеет значение порядка $3/2RT$. При температуре человеческого тела 37°C (310 K) это составляет около 4 кДж/моль. Прочность водородных связей находится в пределах 1040 кДж/моль. Поэтому они достаточно прочны, чтобы выдерживать постоянные удары окружающих молекул и обеспечивать неизменность формы полимерных биологических структур. Вместе с тем при ударах активных молекул водородные связи периодически разрываются, затем вновь восстанавливаются, обеспечивая протекание различных процессов жизнедеятельности.

Глава 2

КЛАССЫ И НОМЕНКЛАТУРА ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

2.1. Классификация по структуре углеводородного скелета

В основе классификации органических соединений лежит строение наиболее простой группы веществ — насыщенных (алифатических) углеводородов. Общая элементная формула насыщенных углеводородов C_nH_{2n+2} , где $n = 1, 2, 3, \dots$.

Молекулы углеводородов, как говорит само название этих веществ, состоят из n атомов углерода C и $(2n + 2)$ атомов водорода H .

Атомы углерода C в молекулах предельных углеводородов соединены между собой одинарными химическими связями в цепь, с которой связаны атомы водорода H (табл. 2.1).

Таблица 2.1

Молекулы предельных углеводородов

Углеводород	Формула
Метан (C_1)	CH_4
Этан (C_2)	CH_3-CH_3
Пропан (C_3)	$CH_3-CH_2-CH_3$
Бутан (C_4)	$CH_3-CH_2-CH_2-CH_3$
...	...
Октан (C_8)	$CH_3-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_3$
Декан (C_{10})	$CH_3-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_3$
...	...
Полиэтилен (C_{1127})	$CH_3-(CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2)_{125}-CH_3$

Углеводороды с двойной связью в цепи образуют класс ненасыщенных углеводородов с общей формулой C_nH_{2n} , где $n = 1, 2, 3, \dots$. Примеры: этилен $CH_2=CH_2$, пропилен $CH_3-CH=CH_2$, бутилен $CH_3-CH_2-CH=CH_2$.

Большое количество углеводородов содержится в нефти. Самый простой углеводород — газ метан CH_4 ($n = 1, 2n + 2 = 4$). Молекулы всем

хорошо известного полимера полиэтилена (пленки, пакеты) могут состоять из тысячи и более атомов ($n \geq 1000$).

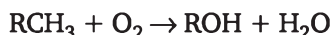
В общем виде молекулы углеводородов представляют в виде RH , где R — углеводородный радикал $R-$, часть молекулы углеводорода (табл. 2.2). Черта рядом с символом радикала обозначает свободную связь (валентность), к которой могут присоединиться разные функциональные группы (гидроксильные $-OH$, карбоксильные $-COOH$, аминные $-NH_2$ и др.) путем соответствующих реакций. В результате получают различные производные углеводородов: спирты, альдегиды, кислоты и др.

Таблица 2.2

Радикалы углеводородов

Углеводород RH	Углеводородный радикал $R-$
Метан (C_1)	CH_3-
Этан (C_2)	CH_3-CH_2-
Пропан (C_3)	$CH_3-CH_2-CH_2-$
Бутан (C_4)	$CH_3-CH_2-CH_2-CH_2-$
Октан (C_8)	$CH_3-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$
Декан (C_{10})	$CH_3-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$
Полиэтилен (C_{1127})	$CH_3-(CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2)_{125}-CH_2-$

Примером могут служить реакции окисления углеводородов кислородом, приводящие к образованию алифатических спиртов RON (табл. 2.3):



или карбоновых кислот $RCOOH$ (табл. 2.4):



Таблица 2.3

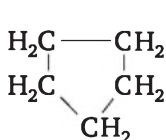
Алифатические спирты

Алифатический спирт	RON
Метановый (метанол)	CH_3OH
Этановый (этанол)	CH_3-CH_2-OH
Пропановый (пропанол)	$CH_3-CH_2-CH_2-OH$
Бутановый (бутанол)	$CH_3-CH_2-CH_2-CH_2-OH$
Пентановый (пентанол)	$CH_3-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-OH$

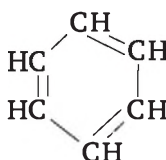
Карбоновые кислоты

Карбоновая кислота	RCOOH
Метановая (муравьиная)	H-COOH
Этановая (уксусная)	CH ₃ -COOH
Пропановая (пропионовая)	CH ₃ -CH ₂ -COOH
Бутановая (масляная)	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -COOH
Пентановая (валерьяновая)	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -COOH

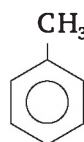
Углеводороды с замкнутой цепью образуют класс циклических углеводородов. Примером могут служить



Циклопентан



Бензол



Толуол

Высокомолекулярные соединения и полимеры. Белки относятся к классу высокомолекулярных соединений — полимеров.

По числу атомов, входящих в молекулу, все вещества подразделяют на низкомолекулярные соединения (НМС) и высокомолекулярные соединения (ВМС).

Условно считают, что молекулы НМС содержат не более 1000 атомов.

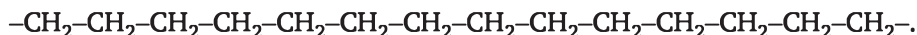
ВМС — это вещества, молекулы которых состоят из очень большого числа (более 1000) химически связанных атомов. Такие молекулы называют *макромолекулами*. Их молярные массы находятся в пределах 10^4 — 10^6 г/моль.

Полимеры — это ВМС, молекулы которых представляют собой длинные цепи химически связанных небольших молекул — мономерных звеньев (М).

Мономерное звено М — повторяющаяся структурная единица полимерной цепи:



где М повторяется *n* раз. Например, в полиэтилене мономерным звеном М является группа атомов $-CH_2-CH_2-$. Соответственно, формула строения макромолекулы полиэтилена запишется в виде



Очевидно, что полиэтилен является высокомолекулярным гомологом непредельных углеводородов. Полимеры образуются в ходе реак-

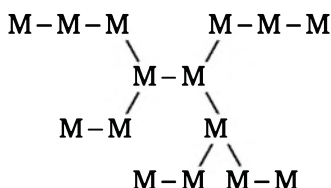
ции полимеризации — последовательного соединения мономерных звеньев в полимерную цепь. В растительных и животных организмах при этом образуются природные (нативные) биополимеры: крахмал, белки, нуклеиновые кислоты. В лаборатории полимеризацией получают синтетические полимеры. К этому классу относятся полибутадиены (каучук), полиэтилен, поливинилхлорид, полиамиды (капрон).

По пространственной структуре полимеры подразделяют на следующие группы.

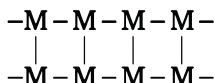
Линейные полимеры, например натуральный каучук, желатин, целлюлоза. Представляют собой одиночные цепи мономерных звеньев:



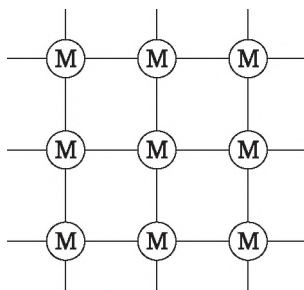
Разветвленные полимеры, в частности крахмал (гликоген):



Лестничные полимеры, к которым относятся некоторые целлюлозные и искусственные волокна:



Сетчатые (сшитые) полимеры, например резины (вулканизированный каучук). Это трехмерные полимеры, звенья которых образуют единую химически связанную пространственную сетку:



Плоская сеть

По элементам, входящим в главную полимерную цепь, различают также *гомоцепные* и *гетероцепные* полимеры. К гомоцепным относится полиэтилен $-(CH_2-CH_2)_n-$, к гетероцепным — белки, полиамиды $-NH-H-CO-(CH_2)_n-$.

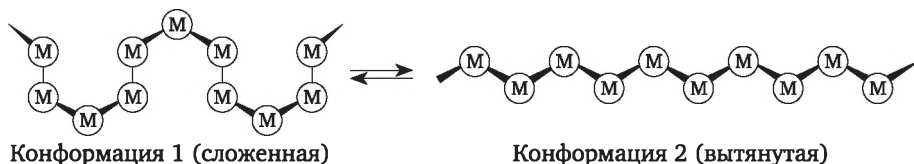
Полимеры, содержащие в одной макромолекуле несколько типов мономерных звеньев $(-M_1-M_2-M_3-M_1-)$, называются *сополимерами*. Чередование мономерных звеньев может происходить по-разному. В связи

с этим различают *регулярные* и *нерегулярные сополимеры*. Целлюлоза представляет собой регулярный сополимер. Белки являются полимерами различных аминокислот, т. е. нерегулярными сополимерами.

Для молекул полимеров (макромолекул) важной характеристикой является *гибкость цепи* — способность макромолекул изменять пространственную форму путем перехода от одной конформации к другой (конформация — от лат. *conformatio* — форма, расположение).

- **Конформации макромолекул высокомолекулярных соединений (ВМС) — энергетически равноценные пространственные формы, возникающие при повороте мономерных звеньев полимерных цепей без разрыва химической связи.**

Например, молекула ВМС может переходить из сложенной в вытянутую конформацию:



Вследствие теплового движения звеньев наиболее вероятной конформацией молекулы ВМС является клубок, или *глобула* (от лат. *globulus* — шарик).

На рис. 2.1 представлена глобула ВМС. Линии химических связей напоминают путь частиц при броуновском движении.

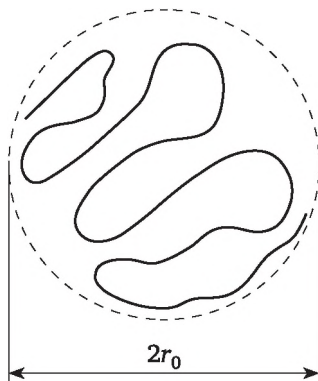


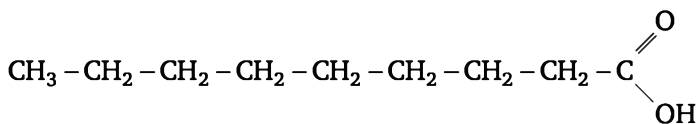
Рис. 2.1. Глобула ВМС (r_0 — радиус сферы, описывающей глобулу)

2.2. Химические формулы веществ — язык химии

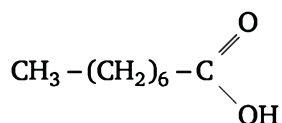
В основе изображения строения молекул лежат формулы строения (структурные). Степень подробности зависит от контекста, в котором

используется формула. При этом должна сохраняться функция наглядности. Допускается возможность совмещения различных степеней подробности при изображении одной и той же биоорганической макромолекулы.

Например, подробная формула молекулы октановой кислоты имеет вид



Более краткая запись формулы той же молекулы:



Краткая запись формулы молекулы октановой кислоты с выделенной функциональной (карбоксильной) группой:



Во всех рассмотренных формах записи выделяется кислотная (функциональная) группа $-\text{COOH}$, которая определяет характерное свойство веществ данного класса — кислотность.

Аналогичным образом при записи формул химических веществ, даже очень сложных, выделяют те функциональные группы, которые участвуют в рассматриваемой реакции. Такая запись подчеркивает важное правило: функциональные группы проявляют свои типичные (функциональные) свойства независимо от того, в какой молекуле они находятся. В табл. 2.5 приведены наиболее важные функциональные группы биоорганических веществ.

Таблица 2.5

Функциональные группы биоорганических веществ

Функциональная группа	Строение	Семейство
Гидроксильная	$\text{R} - \text{O} - \text{H}$	Спирты
Альдегидная	$\text{R}^1 - \text{C} - \text{H}$ \parallel O	Альдегиды
Карбонильная	$\text{R}^1 - \text{C} - \text{R}^2$ \parallel O	Кетоны
Карбоксильная	$\text{R}^1 - \text{C} - \text{OH}$ \parallel O	Кислоты

Функциональная группа	Строение	Семейство
Аминогруппа	$\text{R}^1 - \text{N} \begin{array}{l} \text{H} \\ \diagup \\ \text{H} \end{array}$	Амины
Амидогруппа	$\text{R}^1 - \text{C} \begin{array}{l} \text{H} \\ \diagup \\ \text{O} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$	Амиды
Сульфгидрильная	$\text{R}^1 - \text{S} - \text{H}$	Тиолы
Сложноэфирная	$\text{R}^1 - \text{C} \begin{array}{l} \text{O} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} - \text{R}^2$	Сложные эфиры
Эфирная	$\text{R}^1 - \text{O} - \text{R}^2$	Простые эфиры

Вещества с одинаковой функциональной группой, различающиеся длиной углеводородного радикала R, называются *гомологами*. Гомология — это явление существования веществ, имеющих одинаковое строение и отличающихся на группу $-\text{CH}_2-$. Вещества-гомологи образуют гомологические ряды. Примером такого ряда могут служить спирты (см. табл. 2.3): метанол CH_3-OH — этанол $\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{OH}$ — пропанол $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_2-\text{OH}$ — бутанол $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_3-\text{OH}$.

Гомологи характеризуются близкими химическими, но различными биологическими свойствами.

Спирт этанол — слабая кислота, горюч, летуч, хорошо растворим в воде. Физиологическое действие: оказывает влияние на центральную нервную систему (в малых количествах вызывает возбуждение, в больших — подавление обменных процессов и угнетение нервных импульсов).

Спирт метанол — более сильная кислота, горюч, летуч, хорошо растворим в воде. Физиологическое действие: атрофирует нервную систему (яд, в малых количествах приводит к слепоте, в больших — к смерти).

Возможна замена названий конкретных функциональных групп или молекулярных структур на буквенные обозначения в соответствии с номенклатурными правилами. Например, аминокислота аланин (аминобутановая)



записывается как Ala (от латинского написания *alanin*).

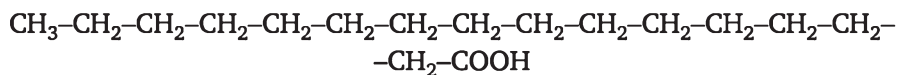
По сравнению с органической химией в биохимии используют более абстрактное изображение молекул, что связано со сложностью структур биогенных веществ. Например, спирт деканол



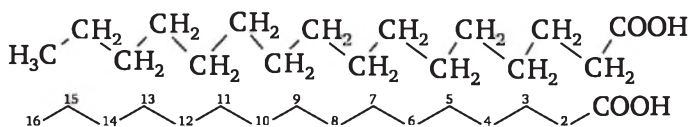
изображают в виде 

где зигзагообразная линия обозначает углеводородный радикал R.

Молекулу жирной пальмитиновой кислоты $C_{15}H_{31}COOH$ также можно представить в разных видах:



или



Глава 3

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ БИООРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

3.1. Общие принципы исследования биоорганических соединений

Биохимия изучает процессы, протекающие в организме как *in vitro* (в колбе), так и *in vivo* (в живых системах). Фундамент биохимии — данные о составе организма, которые получают с помощью различных методов анализа.

Методы анализа (определения) состава организма подразделяются на физические и химические. Физические методы — это методы, не разрушающие изучаемый объект. Используются в основном спектральные свойства вещества. Термодинамика, кинетика, строение вещества — разделы физической химии, применяющиеся при биохимических исследованиях.

Химический анализ подразделяется на качественный (с его помощью определяют, из чего состоит данная биологическая проба или объект) и количественный (сколько этих веществ в объекте или пробе). Например, методами качественного анализа установлено, какие вещества входят в состав организма. При помощи количественного химического анализа было определено, что в «среднем» человеке содержится около 10 кг сухого вещества и 60 кг воды.

В качестве биологической пробы используют кровь, слюну, мочу, частицу ткани. Для анализа биологической пробы необходимо провести ряд процедур.

1. Очистить пробу от примесей неорганического характера (фильтрация, флотация, осаждение, выпаривание, перегонка, перекристаллизация, конденсация).

2. Разделить на фракции¹ путем связывания химическими реагентами (используют индивидуальные реакции, позволяющие выделить каждую фракцию в определенном агрегатном состоянии) или центрифугированием.

3. Идентифицировать вещества фракций качественно и количественно.

¹ Фракция — часть пробы, обладающая характеристиками, лежащими в более узких границах, нежели те же самые характеристики для всей пробы (состав, молекулярная масса).

4. Определить элементные формулы и формулы строения веществ. Для этого используют методы титрования, потенциометрии (рис. 3.1), фотоколориметрии, спектрофотометрии, рентгеноструктурного анализа, ядерного магнитного резонанса.

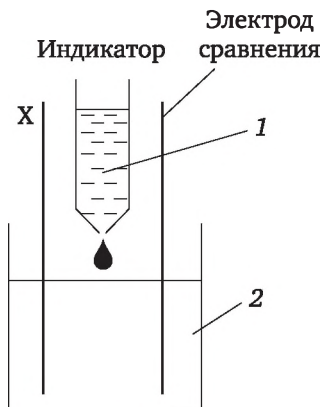


Рис. 3.1. Схема потенциометрического определения кислотности — pH растворов:

1 — титрант (щелочь для определения кислотности); 2 — анализируемый раствор, например раствор аминокислоты — аланина $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{COOH}$; X — измерительный электрод

3.2. Методы разделения и очистки

Методы разделения (табл. 3.1) предполагают получение индивидуальных веществ или веществ в форме соединений, не содержащих примесей. Методы идентификации предусматривают лишь обнаружение веществ с помощью качественных реакций и являются частью анализа пробы.

Таблица 3.1

Методы разделения

Физические	Химические	Физико-химические
Дистилляция Сублимация Перекристаллизация Центрифугирование	Осаждение Переосаждение	Экстракция Транспортные реакции Метод молекулярных сит Хроматография Электрофорез

Дистилляция (перегонка) — превращение жидкого вещества в пар с последующей конденсацией. Данный метод позволяет очистить вещество от примесей, температура кипения которых ниже, чем основного вещества.

Сублимация (возгонка) — переход из твердого состояния в пар без перехода в жидкую стадию. Например, кристаллы йода в пробирке сублимируются, образуя пары фиолетового цвета.

Осаждение — использование реакций, когда одно из веществ выпадает в осадок или остается в надосадочной фракции. Смесь после осаждения разделяют фильтрованием.

Переосаждение — повторное растворение и осаждение, используется, если в осадок выпадает не одно, а несколько веществ. В этом случае подбирают реагент таким образом, чтобы в результате реакции в осадке или в надосадочной жидкости осталось только одно соединение.

Перекристаллизация — растворение вещества в горячем растворителе с последующей кристаллизацией. По мере остывания основное вещество и примеси кристаллизуются в разное время вследствие разной температуры кристаллизации.

Центрифугирование — разделение веществ в гравитационном поле по молекулярной массе.

Экстракция — извлечение вещества из пробы с помощью растворителя, в котором хорошо растворяется это вещество (так получают различные настойки).

Транспортные реакции — метод, основанный на разделении компонентов пробы в разные зоны реактора в ходе протекания химической реакции.

Электрофорез — разделение заряженных молекул пробы под действием электрического поля в неподвижном растворителе (рис. 3.2).

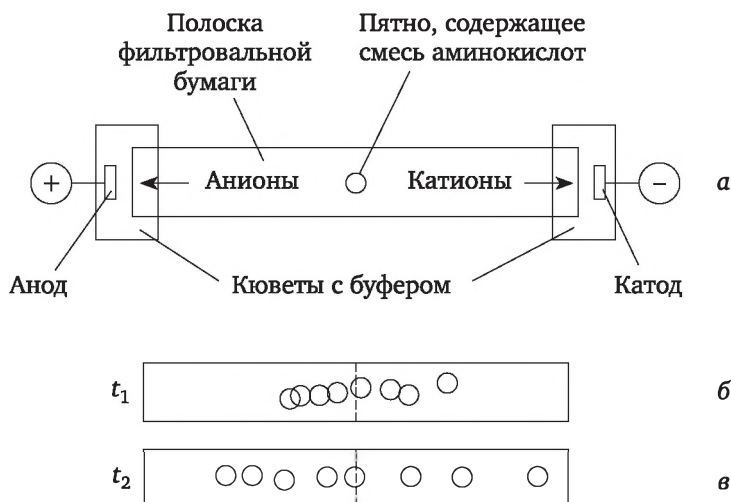


Рис. 3.2. Схема электрофореза на влажной полоске фильтровальной бумаги:

а — начало электрофореза; б, в — вид анализируемого пятна через время t_1 и t_2

Хроматография — метод разделения и анализа веществ, основанный на избирательной сорбции (поглощении) веществ пробы при пропускании ее раствора через сорбент (активированный уголь, силикагель, фильтровальная бумага).

Хроматография включает две стадии: связывание веществ сорбентом и их последовательное смывание. Через эти стадии может прохо-

дить как одно вещество, так и несколько. В случае связывания нескольких веществ используют фракционное вымывание, когда вещества, различающиеся по составу, вымываются в разное время. Это достигается за счет применения различных элюентов (смывателей) или разных концентраций одного и того же элюента.

Широко используют следующие методы хроматографии.

Метод молекулярных сит — пропускание раствора вещества через молекулярный сорбент. При этом первыми проходят молекулы с минимальной массой, последними — с максимальной (сито наоборот).

Гельхроматография — метод, основанный на принципе молекулярного сита: происходит разделение молекул по размерам и массам.

Распределительная хроматография (одномерная, двумерная) — метод, основанный на диффузии анализируемого раствора по поверхности фильтровальной бумаги.

Адсорбционная хроматография — метод, основанный на пропускании раствора через колонну с адсорбентом.

Ионообменная хроматография — обратимый обмен катионов и анионов на соответствующих смолах, которые подразделяются на катиониты и аниониты (рис. 3.3).

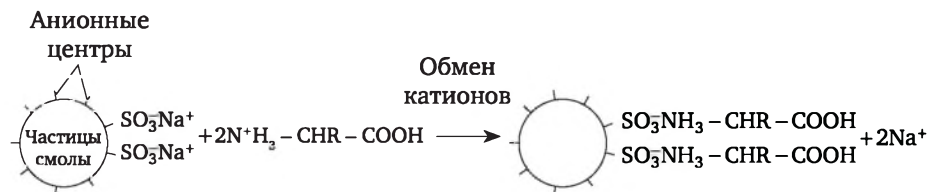
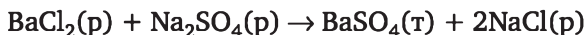


Рис. 3.3. Принцип ионообменной хроматографии — обмен ионами аминокислот на смолах

Реакции осаждения (реакции, идущие с выпадением осадка) и растворения относятся к обменным реакциям, протекающим в растворе.

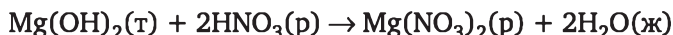
Например, при смешении растворов хлорида бария BaCl_2 и сульфата натрия Na_2SO_4 выпадает осадок сульфата бария BaSO_4 :



Эту реакцию используют для определения сульфатов.

Реакции, сопровождающиеся растворением осадка, называются реакциями растворения.

Например, при добавлении к кристаллическому гидроксиду магния $\text{Mg}(\text{OH})_2$ азотной кислоты происходит растворение осадка:



Глава 4

ОСНОВНЫЕ РЕАКЦИИ БИООРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ, ПРОТЕКАЮЩИЕ В ОРГАНИЗМЕ

4.1. Реакции гидролиза

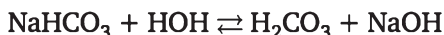
В общем случае под гидролизом понимают реакции разложения вещества водой (от греч. *hydor* — вода и *lysis* — разрушение).

Гидролиз — частный случай сольволиза (взаимодействия растворенного вещества и растворителя).

Гидролизу могут подвергаться химические соединения различных классов: белки, жиры, углеводы, эфиры, соли.

В неорганической химии чаще всего встречаются с гидролизом солей.

Например, при гидролизе NaHCO_3 (питьевая сода):



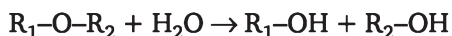
процесс заключается в переходе протона от H_2O к аниону HCO_3^- и защелачивании среды. Этот эффект используют для уменьшения кислотности желудочного сока (при изжоге).

При гидролизе NH_4Cl (нашатырь):



протон переходит от катиона NH_4^+ к H_2O .

В общем виде гидролиз биоорганических соединений описывается уравнением



где R_1 , R_2 — фрагменты (радикалы) биоорганической молекулы, связанные через кислород (эфирная связь). В результате молекула расщепляется на два энольных соединения: $\text{R}_1\text{—OH}$ и $\text{R}_2\text{—OH}$.

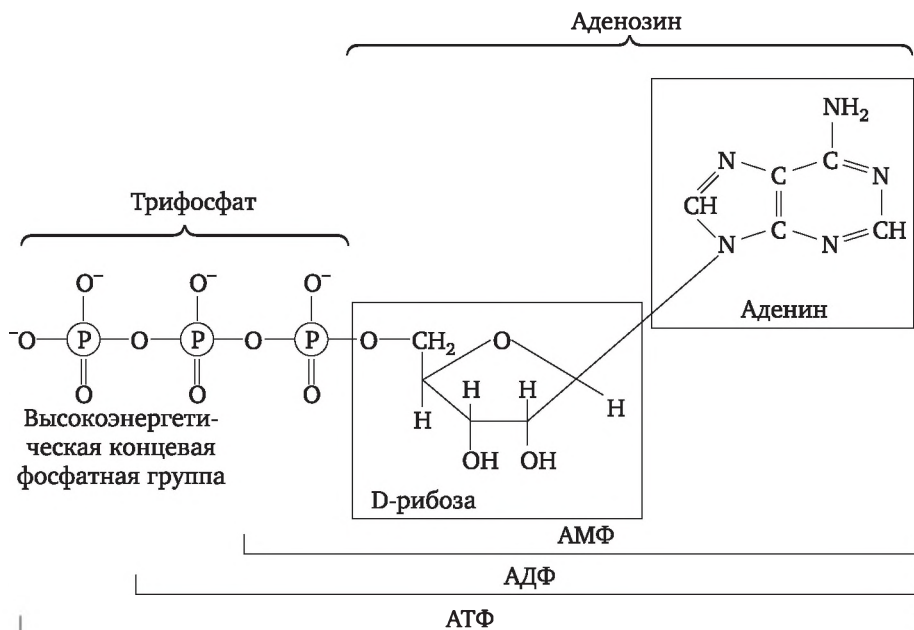
Роль гидролиза в процессах жизнедеятельности трудно переоценить. Прежде всего необходимо отметить ферментативный гидролиз, благодаря которому три основных компонента пищи — жиры, белки, углеводы — в желудочно-кишечном тракте расщепляются водой на более мелкие фрагменты. Без этого процесса не было бы возможно усвоение

пищевых продуктов, так как всасываться в кишечнике способны только относительно небольшие молекулы.

Например, усвоение полисахаридов и дисахаридов становится возможным лишь после полного их гидролиза ферментами до моносахаридов. Точно так же белки и липиды гидролизуются до веществ, которые лишь потом могут усваиваться.

Гидролиз АТФ. Для роста и нормального функционирования всем животным необходима энергия. Человек получает энергию как за счет многостадийного процесса окисления пищи — белков, жиров и углеводов, так и за счет гидролиза некоторых сложных эфиров, амидов, пептидов и гликозидов. Однако главным источником энергии для многих биологических процессов — биосинтеза белка, ионного транспорта, сокращения мышц, электрической активности нервных клеток — является аденозинтрифосфат (АТФ).

АТФ принадлежит к бионеорганическим соединениям, так как состоит из органической части — аденозина и неорганической части — трех связанных в цепь фосфатных групп:



Энергия, необходимая для жизнедеятельности, высвобождается вследствие гидролиза АТФ. При $\text{pH} > 7,0$ АТФ существует в виде аниона АТФ^{4-} , так как все фосфатные группы при этом значении pH ионизированы. Гидролиз АТФ записывают в виде кислотно-основного равновесия:



где АДФ^{3-} — анион аденозиндифосфата.

Реакция сопровождается убылью энергии, запасенной в АТФ. Гидролиз может идти и дальше, до образования аденозинмонофосфата (АМФ) и, наконец, до аденозина (в дальнейшем будет также употребляться латинское написание: АТР, АДР, АМР и т. д.).

Освобождение значительной энергии при гидролизе дало основание ввести специальный термин для фосфорорганических веществ — «макроэргические». В табл. 4.1 представлены значения стандартной энергии Гиббса гидролиза некоторых органических фосфатов. Из данных, приведенных в таблице, очевидно, что по величине энергии, высвобождающейся при гидролизе, АТФ занимает промежуточное положение среди других фосфорилированных соединений. Почему же, несмотря на это, АТФ является главной энергетической «валютой» для живых организмов? Оказывается, именно такое значение ΔG^0 позволяет АТФ служить эффективным переносчиком фосфатных групп от соединений, которые при гидролизе выделяют больше энергии, чем АТФ, к фосфорилированным соединениям, выделяющим при гидролизе меньше свободной энергии.

Таблица 4.1

Стандартные энергии Гиббса гидролиза бионеорганических соединений (при pH 7)

Соединение	ΔG^0 , кДж/моль
Фосфоенолпируват	–61,9
Ацетилфосфат	–43,1
Креатининфосфат	–43,1
Пирофосфат	–33,5
Аденозинтрифосфат (АТФ)	–30,5
Аденозиндифосфат (АДФ)	–30,5
Глюкозо-1-фосфат	–20,9
Аденозинмонофосфат (АМФ)	–14,2
Глюкозо-6-фосфат	–13,8
Глицеро-1-фосфат	–9,2

Следовательно, АТФ функционирует в клетках как промежуточный продукт, переносящий энергию и связывающий реакции, которые сопровождаются выделением и потреблением энергии.

При расщеплении сложных органических соединений, например при окислении глюкозы — клеточного топлива, в клетках выделяется большое количество энергии. Значительная часть этой энергии запасается благодаря сопряженному синтезу АТФ и АДФ и неорганического фосфата (рис. 4.1). При участии специфического фермента — фосфотрансферазы — фосфатная группа от фосфорорганического соединения R_1 -фосфата с более высокой, чем у АТФ, энергией переносится через АДФ. Это приводит к образованию АТФ:



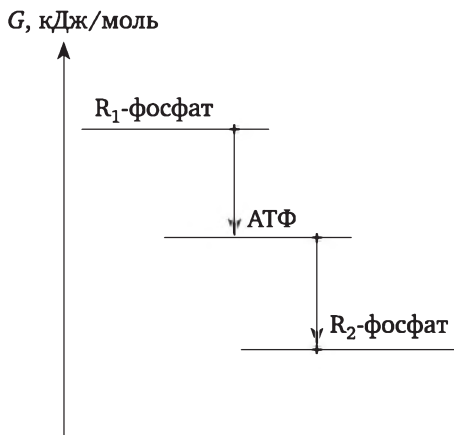
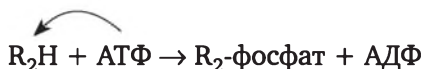


Рис. 4.1. Энергетическая диаграмма превращения энергии Гиббса в клетке

АТФ, в свою очередь, под действием другого фермента переносит концевую фосфатную группу на молекулы органических соединений с меньшей энергией, чем АТФ, тем самым запасая в них энергию. При этом вновь образуется АДФ:



где R₂-фосфат — фосфорорганическое соединение с более низкой энергией, чем у АТФ.

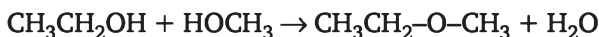
В таких реакциях переноса фосфатных групп практически всегда посредником является АТФ, так как в клетках нет специфичных ферментов, способных сразу произвести перенос фосфатных групп от высокоэнергетических соединений к низкоэнергетическим.

Таким образом, промежуточное значение свободной энергии гидролиза АТФ очень важно для его биологической функции и делает это соединение незаменимым переносчиком энергии, обеспечивающим круговорот энергии в клетке.

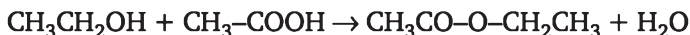
4.2. Реакции этерификации

В общем случае под этерификацией понимают реакции, связанные с образованием более сложных молекул — эфиров (от греч. *aither* — эфир).

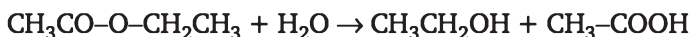
При взаимодействии двух спиртов — R₁–ОН и R₂–ОН — образуются простой эфир R₁–О–R₂ и вода H₂O. Например:



При взаимодействии спирта R₁–ОН и кислоты R₂–COOH образуются сложный эфир R₁CO–O–R₂ и вода H₂O. Например:

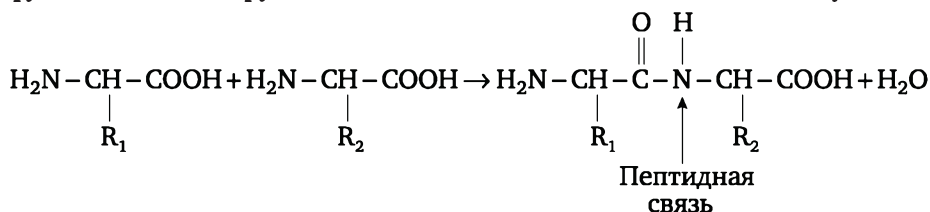


Очевидно, что этерификация — реакции, обратные гидролизу. Это легко видеть, если записать их в обратном направлении. Например, в предыдущем случае:



Этерификация является частным случаем реакций конденсации — взаимодействия веществ с образованием кислородной связи $\text{R}_1\text{Э}_1\text{--O--Э}_2\text{R}_2$, где Э_1 , Э_2 — атомы элементов C, N, P, S и др.

В результате последовательного осуществления реакций конденсации образуются биоорганические олигомеры и полимеры. Например, в цепи реакций аминокислот синтезируются биополимеры — белки (полипептиды). Название «пептиды» эти вещества получили по характерной функциональной группе с пептидной связью --C(O)--NH-- в молекуле:

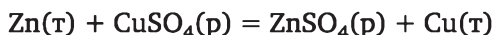


В обратной реакции гидролиза белка (с участием ферментов) образуются пептиды — расщепленный белок. Эта реакция протекает в желудке при переваривании белковой пищи (мясо, бобовые) с участием фермента пепсина, недостаток которого приводит к гастропатологии — диспепсии.

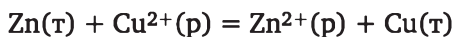
4.3. Окислительно-восстановительные (red/ox) реакции

Окислительно-восстановительными реакциями называют химические процессы, сопровождающиеся переносом электронов от одних молекул или ионов к другим.

Например, при вытеснении меди из раствора CuSO_4 цинком



электроны от атомов цинка переходят к ионам меди:



При окислительно-восстановительных реакциях протекают два взаимосвязанных процесса: окисление и восстановление.

► **Окислением называется процесс потери электронов, восстановлением называется процесс присоединения электронов.**

Вещества, атомы или ионы которых отдают электроны, называют восстановителями (red) (от лат. *reductio* — возвращение). Вещества, атомы или ионы которых присоединяют электроны (или оттягивают к себе общую пару электронов), называют окислителями (Ox) (от греч. *oxys* — кислый).

В реакции цинка с CuSO_4 ионы Cu^{2+} присоединяют электроны:



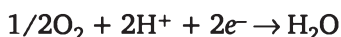
атомы цинка отдают электроны:



Соответственно, CuSO_4 — окислитель, Zn — восстановитель.

Важными процессами в жизнедеятельности организма являются ферментативные окислительно-восстановительные реакции расщепления пищевых веществ — субстратов: углеводов, жиров, аминокислот. В результате этих реакций организм получает большое количество энергии. Приблизительно 90 % всей потребности взрослого мужчины в энергии покрывается за счет энергии, вырабатываемой в тканях при окислении углеводов и жиров. Остальную часть энергии (~10 %) дает окислительное расщепление аминокислот.

Биологическое окисление протекает по сложным механизмам при участии большого числа ферментов (см. биоокисление глюкозы, параграф 9.4). В митохондриях окисление происходит в результате переноса двух электронов e^- от органических субстратов — интермедиатов — на элементный кислород O_2 , который при этом восстанавливается до воды:



В качестве переносчиков электронов в дыхательную цепь митохондрий входят различные белки, содержащие разнообразные функциональные группы, которые предназначены для переноса электронов. По мере продвижения по цепи от одного интермедиата к другому электроны теряют свободную энергию. На каждую пару электронов, переданных по дыхательной цепи кислороду, синтезируются три молекулы АТФ. Свободная энергия, выделяющаяся при переносе двух электронов на кислород, составляет 220 кДж/моль.

На синтез одной молекулы АТФ в стандартных условиях расходуется 30,5 кДж. Отсюда ясно, что довольно значительная часть свободной энергии, выделяющейся при переносе одной пары электронов, запасается в молекулах АТФ. Из этих данных становится понятной и роль многостадийной передачи электронов от исходного восстановителя к кислороду. Большая энергия (220 кДж), выделяемая при переносе одной пары электронов к кислороду, разбивается на ряд порций, соответствующих отдельным стадиям окисления. На трех таких стадиях

количество выделяющейся энергии примерно соответствует энергии, необходимой для синтеза одной молекулы АТФ.

Окислительно-восстановительные реакции лежат в основе методов оксидиметрии, которые применяют в клинических, а также в санитарно-гигиенических анализах. Эти методы используют для определения в крови ионов кальция, мочевой кислоты, ферментов — каталазы и пероксидазы, глюкозы. В санитарно-гигиенических целях определяют окисляемость воды, содержание «активного» хлора в хлорной извести, остаточный хлор в хозяйственно-питьевой воде.

Глава 5

БИОЭНЕРГЕТИКА

5.1. Взаимосвязь между процессами обмена веществ и энергии в организме

Процессы жизнедеятельности на Земле обусловлены в значительной мере накоплением солнечной энергии в биогенных веществах — белках, жирах, углеводах — и последующими превращениями этих веществ в живых организмах — растениях и животных с выделением энергии.

Особенно отчетливо понимание взаимосвязи химических превращений и энергетических процессов в организме было осознано после исследований, проведенных совместно великими французскими естествоиспытателями Антуаном Лавуазье (1743—1794) и Пьером Лапласом (1749—1827). Эти ученые с помощью придуманного ими калориметра прямыми измерениями на животных показали, что энергия жизнедеятельности определяется окислением продуктов питания кислородом воздуха, вдыхаемым животными.

Бурное развитие машиностроения в XIX—XX вв. привело к созданию новой науки — термодинамики (от греч. *therme* — тепло и *dynamikos* — сильный).

► **Термодинамика — наука о взаимопревращениях теплоты и энергии.**

Биоэнергетика — раздел термодинамики, изучающий взаимосвязь между обменом веществ и энергии в живых системах.

С помощью методов термодинамики стало возможно количественно строго рассчитывать превращения энергии не только в тепловых машинах, но и в биохимических реакциях и физиологических процессах, предсказывать их направление.

Термодинамические методы основаны на ряде строгих понятий: «система», «состояние системы», «внутренняя энергия системы», «функция состояния системы».

► **Термодинамической системой называют любой объект природы, состоящий из достаточно большого числа молекул (структурных единиц) и отделенный от других объектов природы реальной или воображаемой граничной поверхностью (границей раздела).**

Из данного определения следует, что к термодинамическим системам могут быть отнесены и такие огромные объекты природы, как звезды, и самые маленькие живые существа — микроорганизмы. Отсюда понятно, насколько важно знать законы термодинамики.

► **Объекты природы, не входящие в систему, называют средой.**

Средой для нашей планеты является Вселенная. Средой для микроорганизма в чашке Петри является агар с питательной смесью веществ.

Наиболее общими характеристиками самых различных систем являются масса m вещества, содержащегося в системе, и внутренняя энергия E системы.

► **Масса m вещества системы есть величина, измеряемая суммой масс m_i молекул (структурных единиц), из которых она состоит:**

$$m = \sum_i m_i.$$

Внутренняя энергия E системы есть величина, измеряемая суммой энергий теплового движения E_{ti} молекул и энергий E_{pi} взаимодействия между ними:

$$E = \sum_i (E_{ti} + E_{pi}).$$

Системы по характеру обмена веществом и энергией с окружающей средой (внешними объектами природы) подразделяют на три типа: *изолированные* (рис. 5.1, а), *закрытые* (рис. 5.1, б) и *открытые* (рис. 5.1, в).

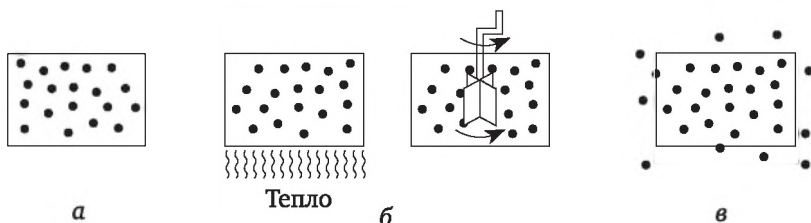


Рис. 5.1. Типы термодинамических систем:

а — изолированные; б — закрытые; в — открытые

► **Изолированной системой называется такая система, которая не обменивается со средой ни веществом, ни энергией ($\Delta m = 0$, $\Delta E = 0$).**

Примерами практически изолированных систем могут служить бытовой термос, сосуды Дьюара для длительного хранения при низких температурах жизнеспособных организмов.

- **Закрытой системой называют такую систему, которая не обменивается со средой веществом, но может обмениваться энергией ($\Delta m = 0$, $\Delta E \neq 0$).**

Обмен энергией в закрытых системах может осуществляться путем передачи теплоты Q или совершения работы W .

Примером закрытой системы может служить герметически закрытый сосуд с мешалкой для выращивания микроорганизмов в термостате, поддерживающем заданную температуру.

- **Открытой системой называют такую систему, которая может обмениваться со средой и веществом, и энергией ($\Delta m \neq 0$, $\Delta E \neq 0$).**

Примерами открытой системы являются живая клетка, организм человека. Примером из быта может служить стиральная машина.

Одно из важнейших понятий — «состояние системы».

- **Под состоянием системы понимают совокупность свойств системы, позволяющих определить эту систему с точки зрения термодинамики.**

Количественно состояния различают с помощью термодинамических переменных (или параметров).

- **Термодинамическими переменными называют такие свойства системы, значения которых характеризуют состояние системы в целом.**

Важнейшими термодинамическими переменными являются: давление p , температура T , объем системы V или общая масса системы m , масса химических веществ (компонентов) m_k , из которых состоит система, или концентрация этих веществ c_k .

Следует отметить, что аналогичные характеристики (температура и масса тела, состав биологических жидкостей организма — анализы, артериальное давление) используются в медицине для определения состояния пациента.

- **Процессом называется переход системы из одного состояния в другое.**

В результате процесса состояние системы и термодинамические переменные изменяются. Эти изменения количественно характеризуются разностью термодинамических переменных в начальном и конечном состояниях, между которыми осуществляется переход в рассматриваемом процессе.

В термодинамике для определения изменения энергии системы в тех или иных условиях применяют различные энергетические характеристики.

Внутренняя энергия системы E — одна из энергетических функций состояния. Изменение внутренней энергии системы ΔE может быть обусловлено работой W , которая совершается при взаимодействии системы со средой, и передачей теплоты Q между средой и системой. Соотношение между этими величинами составляет содержание 1-го начала термодинамики.

-
- **Приращение внутренней энергии системы ΔE в некотором процессе равно теплоте Q , полученной системой, плюс работа W , совершенная над системой в этом процессе:**

$$\Delta E = Q + W. \quad (5.1)$$

В биологических системах теплота обычно отдается системой во внешнюю среду, а работа совершается системой за счет убыли внутренней энергии. Поэтому математическую запись 1-го начала термодинамики удобно представить в виде

$$-\Delta E = -Q - W, \quad (5.2)$$

а 1-е начало термодинамики формулируется следующим образом.

-
- **Убыль внутренней энергии системы ($-\Delta E$) в некотором процессе равна теплоте ($-Q$), отданной системой, плюс работа ($-W$), совершенная системой в этом процессе.**
-

Все величины в приведенных формулах измеряются в джоулях (Дж).

В качестве иллюстрации, дающей представление о применении 1-го начала термодинамики, удобно рассмотреть связь между теплотой, работой и внутренней энергией при многократном поднятии груза человеком (рис. 5.2).

Задача. Известно, что максимальная механическая работа, которая может быть совершена человеком в результате окисления 1 г глюкозы кислородом (с учетом КПД живого организма $\eta \approx 40\%$), равна 6,5 кДж/г. При этом выделяется теплота, равная $Q_p = 9,5$ кДж/г. Какая масса глюкозы должна окислиться в мышцах, чтобы человек мог поднять 25 раз груз массой $m = 20$ кг на высоту $h = 2$ м?

Решение. В соответствии с законами физики механическая работа по поднятию груза $W = vmgh$, где v — число поднятий, т. е. $W = 10$ кДж. Следовательно, для совершения этой работы в мышцах окисляется примерно $\frac{10 \text{ кДж}}{6,5 \text{ кДж} \cdot \text{г}^{-1}} = 1,5$ г глюкозы и выделяется теплота $Q = 9,5 \text{ кДж/г} \cdot 1,5 \text{ г} = 14,3 \text{ кДж}$. Таким образом, в соответствии с 1-м началом термодинамики убыль внутренней энергии организма в результате окисления глюкозы составляет $-\Delta E = -14,3 \text{ кДж} - 10 \text{ кДж} = -24,3 \text{ кДж}$.

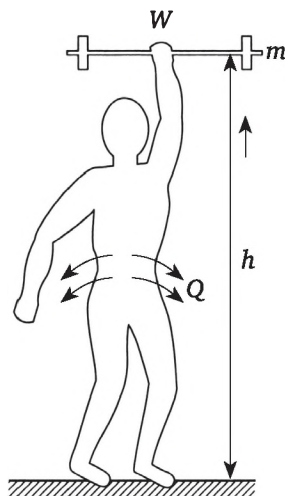


Рис. 5.2. Термодинамика процессов при совершении человеком механической работы поднятия тяжести:

W — механическая работа; Q — теплота при поднятии человеком гантели массой m на высоту h

Этот простой пример показывает, что на основе 1-го начала термодинамики с помощью несложных расчетов можно получить важные сведения о процессах обмена веществ и энергии в организме.

Немецкий врач Ю. Р. Майер впервые сформулировал 1-е начало термодинамики (1840), исходя из наблюдений таких процессов у человека. Исходными работами, послужившими основой применения этого закона к химическим реакциям, явились исследования русского ученого Г. И. Гесса (1840), а окончательным его подтверждением стали экспериментальные исследования английского физика Д. Джоуля (1850).

Первое начало термодинамики относится к числу фундаментальных законов природы, которые не могут быть выведены из каких-то других законов. Справедливость 1-го начала термодинамики доказывают многочисленные эксперименты. К ним относятся эксперименты с отрицательным результатом — неудачные попытки построить вечный двигатель первого рода, т. е. такую машину, которая смогла бы как угодно долго совершать работу без подвода энергии извне. Следует помнить также, что 1-е начало термодинамики является количественным выражением одного из важнейших законов природы о неуничтожимости материи и ее движения.

Организм совершает работу, затрачивая внутреннюю энергию, запасенную в виде энергии химического взаимодействия атомов составляющих его веществ. Математическое выражение (5.2) 1-го начала термодинамики определяет точное соотношение между расходом внутренней энергии системы ΔE , работой W , совершаемой системой, и энергией Q , которая теряется в виде теплоты. Однако из 1-го начала термодинамики нельзя определить часть расходуемой внутренней

энергии, которая может быть преобразована в работу. Правда, при расчете, например, затрат энергии при совершении механической работы (см. рис. 5.2) учитывались тепловые потери. Но откуда берется значение этих потерь?

Наиболее общим методом экспериментального определения эффективности затрат внутренней энергии организмом являются калориметрические измерения, применяемые физиологами, а также эргометрические.

Теоретические оценки затрат осуществляются на основе 2-го начала термодинамики. Этот закон накладывает строгие ограничения на эффективность преобразования энергии в работу и, кроме того, позволяет ввести критерии возможности самопроизвольного протекания того или иного процесса.

► **Процесс называется самопроизвольным, если он осуществляется без каких-либо воздействий, когда система предоставлена самой себе.**

Человек, знающий общий закон сохранения энергии из физики, но не знакомый с термодинамикой, может предположить, что химические и физические процессы могут протекать самопроизвольно лишь с уменьшением внутренней энергии системы. Таким образом, предполагается, что критерием самопроизвольности служит отрицательное значение приращения внутренней энергии ($\Delta E < 0$).

Такое предположение может быть основано, в частности, на наблюдениях за движением предметов у земной поверхности. Все хорошо знают, что предметы падают сверху вниз, а не наоборот. Из физики известно, что при этом уменьшается потенциальная энергия $E_{\text{пот}}$ тела, т. е. имеет место убыль потенциальной энергии ($\Delta E_{\text{пот}} < 0$). Однако изучение различных процессов, в том числе химических реакций, показало, что правило уменьшения внутренней энергии ($\Delta E < 0$) не всегда применимо.

Во-первых, существуют процессы, при которых внутренняя энергия системы не меняется ($\Delta E = 0$). К таким процессам относится, например, ионизация уксусной кислоты в воде.

Во-вторых, ряд самопроизвольных процессов протекает с увеличением внутренней энергии ($\Delta E > 0$). К ним относятся, в частности, типичные реакции образования бионеорганических соединений альбумина (белок плазмы крови) с ионами металлов, например Cu^{2+} .

Существует, конечно, множество самопроизвольных процессов, происходящих с уменьшением внутренней энергии ($\Delta E < 0$), например реакции окисления органических соединений, в том числе реакция окисления глюкозы при клеточном дыхании.

Таким образом, изменение внутренней энергии ΔE для закрытых систем не может служить критерием самопроизвольного протекания

процессов. Следовательно, 1-го начала термодинамики, из которого получен этот критерий, недостаточно для решения вопроса о самопроизвольности, равно как и об эффективности процессов. Решение этих вопросов достигается с помощью 2-го начала термодинамики.

Для формулировки 2-го начала термодинамики необходимо ввести понятия обратимого и необратимого в термодинамическом смысле процессов.

При изменении внешних условий состояние системы может меняться, т. е. в системе может протекать процесс. Если, например, система заключена в цилиндр, то изменение внешнего давления вызывает процесс, приводящий к изменению объема системы, и система переходит из состояния 1 с объемом V_1 в состояние 2 с объемом V_2 .

Процесс называется *термодинамически обратимым*, если при переходе из начального состояния 1 в конечное состояние 2 все промежуточные состояния оказываются равновесными.

Обратимый процесс на любом этапе можно заставить идти в обратном направлении, изменив внешние условия на очень малую величину. Например, при обратимом расширении газа можно начать сжатие в произвольный момент путем увеличения давления p на бесконечно малую величину dp .

Процесс называется *термодинамически необратимым*, если хоть одно из промежуточных состояний неравновесно.

Обратимый процесс можно осуществить лишь при достаточно медленном изменении параметров системы — температуры, давления, концентрации веществ и др. Скорость изменения параметров должна быть такой, чтобы возникающие в ходе процесса отклонения от равновесия были пренебрежимо малы. Следует отметить, что с обратимостью связана важная проблема медицины — консервация тканей при низких температурах.

Обратимые процессы являются предельным случаем реальных процессов, происходящих в природе и осуществляемых в промышленности или в лабораториях.

Максимальная работа W_{\max} , которая может быть получена при данной убыли внутренней энергии ΔE в процессе перехода из состояния 1 в состояние 2, достигается лишь в том случае, если этот процесс обратимый. В соответствии с выражением (5.1) для 1-го начала термодинамики при этом выделяется минимальная теплота Q_{\min} :

$$Q_{\min} = \Delta E - W_{\max}.$$

Максимально достижимый коэффициент полезного действия, характеризующий эффективность затрат внутренней энергии системы, соответственно равен

$$\eta_{\max} = W_{\max}/\Delta E.$$

При необратимом процессе перехода из состояния 1 в состояние 2 производимая системой работа меньше W_{\max} . Чтобы рассчитать η_{\max} при известном значении ΔE , необходимо знать величину W_{\max} или Q_{\min} .

Величину Q_{\min} определяют на основе 2-го начала термодинамики с помощью термодинамической функции состояния, называемой энтропией.

Понятие энтропии ввел (1865) немецкий физик Р. Ю. Клаузиус (1822—1888) — один из основателей термодинамики и молекулярно-кинетической теории тепловых процессов. На основе этого понятия Р. Ю. Клаузиус одновременно с У. Томсоном в 1850 г. дал первую формулировку 2-го начала термодинамики. В соответствии с Клаузиусом,

- **энтропия — это функция состояния, приращение которой ΔS равно подведенной к системе в обратимом изотермическом процессе теплоте Q_{\min} , деленной на абсолютную температуру T , при которой осуществляется процесс:**

$$\Delta S = Q_{\min}/T. \quad (5.3)$$

Из формулы (5.3) следует, что единица СИ измерения энтропии — [Дж/К].

Примером обратимого изотермического процесса может служить медленное таяние льда в термосе с водой при 273 К (рис. 5.3). Экспериментально установлено, что для плавления 1 моля льда (18 г) необходимо подвести по крайней мере 6000 Дж теплоты. При этом энтропия системы «лед — вода» в термосе возрастает на $\Delta S = 6000 : 273 \approx 22$ Дж/К.

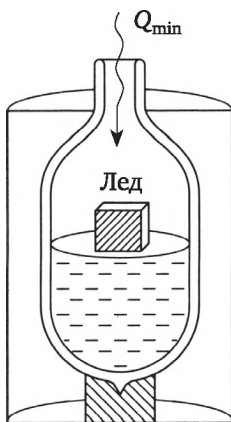


Рис. 5.3. Обратимое плавление (таяние) льда в термосе с водой при $T_{\text{пл}} = 273$ К

При охлаждении воды в термосе при 273 К можно медленно отвести 6000 Дж теплоты. В результате происходящей при этом кристаллизации воды образуется 1 моль льда. Для этого процесса величина Q_{\min} в формуле (5.3) имеет отрицательное значение. Соответственно, энтропия

системы «лед — вода» при образовании 1 моля льда убывает на $\Delta S = -22$ Дж/К.

Аналогичным образом можно рассчитать изменение энтропии при любых изотермических физических и химических процессах, если известна теплота Q_{\min} , подводимая к системе или отводимая от нее при этих процессах. Как известно из физики, эта теплота может быть определена с помощью калориметрических измерений.

Таким образом, изменение энтропии, как и двух других функций состояния системы — внутренней энергии и энтальпии, представляет собой экспериментально определяемую величину. Физический смысл энтропии, как и внутренней энергии, отчетливо выявляется при рассмотрении с молекулярно-кинетической точки зрения процессов, протекающих в изолированных системах.

Изолированные системы, по определению, не обмениваются с внешней средой ни веществом, ни энергией. Конечно, реально таких систем в природе не существует. Однако очень хорошая изоляция может быть осуществлена, если поместить систему в термос с закрытой пробкой.

В качестве примера теплоизолированной системы рассмотрим термос с двумя слоями жидкостей. Нижний слой — окрашенный сироп, а верхний, бесцветный слой — газированная вода (рис. 5.4, а). Хорошо известно, что по прошествии достаточно большого промежутка времени граница между слоями исчезнет и в термосе получится однородный по цвету раствор — «коктейль». Очевидно, что в результате теплового движения частиц происходит диффузия компонентов и они равномерно распределяются по системе. После этого в системе устанавливается равновесие, которое сохраняется до тех пор, пока поддерживается изоляция.

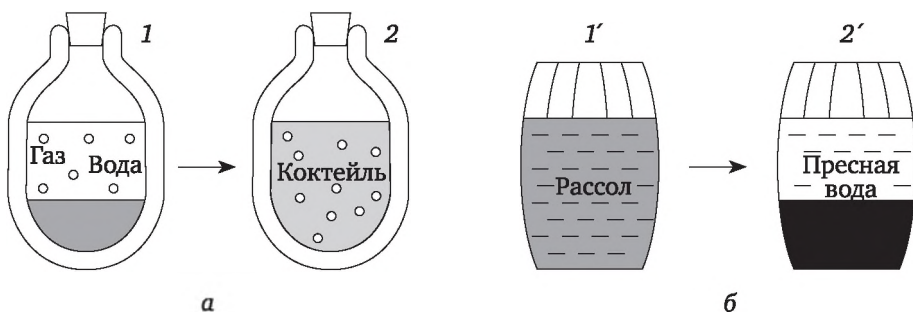


Рис. 5.4. Процессы перераспределения вещества:

а — самопроизвольный процесс выравнивания концентраций в изолированной двухслойной системе; б — самопроизвольное гипотетическое опреснение;
1, 1' — исходные состояния; 2, 2' — конечные состояния

Поскольку система изолированная, обмен энергией путем передачи теплоты, вещества и совершение работы не происходит. Следовательно, термодинамическая функция — внутренняя энергия E системы — не меняется. В то же время очевидно, что состояние системы изменилось,

так как компоненты внутри нее перераспределились. Это изменение — самопроизвольный переход из двухслойного состояния 1 с энтропией S_1 в состояние 2 однородного раствора с энтропией S_2 (см. рис. 5.4, а) — как раз и характеризуется увеличением энтропии: $\Delta S = S_2 - S_1$.

-
- **Любой самопроизвольный процесс может протекать в изолированной системе лишь в том случае, если он характеризуется увеличением энтропии; в равновесии энтропия системы постоянна:**

$$\Delta S \geq 0. \quad (5.4)$$

Это утверждение, основанное на экспериментальных наблюдениях, является одной из возможных формулировок 2-го начала термодинамики.

Процесс, обратный самопроизвольному, согласно 2-му началу термодинамики в изолированной системе протекать не может, поскольку такой процесс характеризуется уменьшением энтропии. В частности (см. рис. 5.4, а), из повседневного опыта хорошо известно, что обратный процесс перехода от равномерно окрашенного раствора — «коктейля» (состояние 2) к двухслойной системе (состояние 1) не происходит. Осуществление такого процесса означало бы, например, возможность самопроизвольного опреснения в бочке с соленой водой (рис. 5.4, б). Хотя в принципе такой процесс не противоречит 1-му началу термодинамики, нетрудно представить, что в результате теплового движения ионы солей соберутся в одной половине сосуда.

В молекулярных системах число возможных расположений молекул огромно и быстро возрастает с увеличением количества вещества и размеров системы. Весьма существенно, что любому из этих расположений отвечает одно и то же значение внутренней энергии E системы. Внутренняя энергия, по определению, складывается из энергий индивидуальных молекул, или, как говорят в физике, внутренняя энергия распределяется по отдельным молекулам и разным расположениям.

Каждому расположению молекул отвечают различные распределения внутренней энергии E системы по составляющим ее частицам. Очевидно, что чем больше вариантов распределения данной энергии, тем более неупорядоченна, хаотична система. На этом основании австрийский физик Л. Больцман в 1872 г. предложил статистическую трактовку понятия энтропии системы.

-
- **Энтропия системы есть мера неупорядоченности, хаотичности системы.**
-

На основе статистической трактовки Больцмана можно теоретически рассчитать абсолютные значения энтропии кристаллизующихся веществ, в отличие от внутренней энергии E , для которой можно определить лишь относительные значения.

Важное значение понятия энтропии связано с тем, что на основе этой величины можно прогнозировать направление самопроизвольного протекания процессов. Однако применимость изменения энтропии как критерия направленности процессов ограничивается изолированными системами в соответствии с формулировкой 2-го начала термодинамики (5.4).

Для неизолированных, т. е. закрытых и открытых, систем изменение энтропии, как и изменение внутренней энергии, уже не является критерием самопроизвольности.

Пример 1. При кристаллизации воды с образованием льда в закрытом сосуде (см. рис. 5.3) вода в результате теплоотдачи во внешнюю среду переходит из неупорядоченного жидкого состояния в упорядоченное кристаллическое. При этом образование каждых 18 г (1 моль) льда сопровождается уменьшением энтропии системы $\Delta S = -22$ кДж/К, т. е. хотя процесс самопроизвольный, энтропия убывает на $\Delta S < 0$. Однако убыль энтропии не противоречит формулировке 2-го начала термодинамики (5.4), поскольку она справедлива только для изолированных систем.

В качестве критерия самопроизвольности процессов в открытых и закрытых системах вводится функция состояния — энергия Гиббса. Эта функция получила название в честь великого американского физика Д. У. Гиббса (1839—1903), который использовал ее для описания свойств термодинамических систем.

Энергия Гиббса G определяется через внутреннюю энергию E и энтропию S с помощью соотношения

$$G = E + pV - TS. \quad (5.5)$$

Если процесс протекает обратимо при постоянных давлении p и температуре T (такие процессы называют изобарно-изотермическими), соответствующее приращение энергии Гиббса равно

$$\Delta G = \Delta E + p\Delta V - T\Delta S. \quad (5.6)$$

На основе энергии Гиббса 2-е начало термодинамики можно сформулировать следующим образом.

-
- **В изобарно-изотермических условиях ($p, T = \text{const}$) в системе самопроизвольно могут осуществляться только такие процессы, в результате которых энергия Гиббса системы уменьшается ($\Delta G < 0$). В состоянии равновесия энергия Гиббса системы не меняется ($G = \text{const}, \Delta G = 0$):**

$$\Delta G \leq 0, p, T = \text{const}. \quad (5.7)$$

В рассмотренных выше примерах ионизации уксусной кислоты, реакциях альбумина и окисления органических соединений энергия

Гиббса системы уменьшается ($\Delta G < 0$) и процессы осуществляются самопроизвольно. Изменение внутренней энергии ΔE имеет при этом различные знаки. Исходя из выражения (5.6), можно сделать вывод, что в первых двух случаях энтропия системы возрастает ($\Delta S > 0$).

Энергия Гиббса позволяет решить вопрос о расчете максимальной работы W_{\max} , которую может совершить система, расходуя внутреннюю энергию ΔE , и рассчитать теоретический коэффициент полезного действия $\eta_{\max} = W_{\max}/\Delta E$. Это особенно важно для оценки нагрузок, рациона питания при физических упражнениях и прогнозирования направления самопроизвольных процессов в организме.

Исходя из математических выражений (5.1) и (5.4) для 1-го и 2-го начал термодинамики, можно доказать следующее положение.

-
- В изобарно-изотермических условиях ($p, T = \text{const}$) максимальная работа $-W_{\max}$, которая может быть осуществлена системой в данном процессе сверх работы расширения, равна убыли энергии Гиббса $-\Delta G$, если процесс обратимый, и меньше $-\Delta G$, если процесс необратимый:

$$-W_{\max} \leq -\Delta G. \quad (5.8)$$

Величина W_{\max} по абсолютному значению равна полной работе, которая может быть совершена системой при данном процессе, за вычетом работы расширения, равной $p\Delta V$. С учетом неравенства (5.8) максимально достижимый при обратимом процессе коэффициент полезного действия равен

$$\eta_{\max} = \Delta G/\Delta E \quad (p, T = \text{const}), \quad (5.9)$$

где ΔG и ΔE — изменения энергии Гиббса и внутренней энергии системы при нагрузке.

Коэффициент полезного действия при произвольном изобарно-изотермическом процессе подчиняется неравенству

$$\eta \leq -\Delta G/\Delta E. \quad (5.10)$$

Неравенство (5.10) может служить еще одним математическим выражением 2-го начала термодинамики для неизолированных систем.

Из изложенного вытекает, что энергия Гиббса G играет большую роль для изучения биоэнергетических процессов. С помощью этой функции состояния можно прогнозировать направление самопроизвольных процессов в биологических системах и рассчитывать максимально достижимый КПД.

Энергия Гиббса G является функцией (энергетической) состояния системы, поэтому ее изменение ΔG может использоваться для характеристики химических превращений. Уравнения реакций, для которых

указывается соответствующее этим реакциям изменение энергии Гиббса, называются термохимическими.

Химические реакции, при протекании которых происходит уменьшение энергии Гиббса системы ($\Delta G < 0$) и совершается работа, называются *экзергоническими*. Реакции, в результате которых энергия Гиббса возрастает ($\Delta G > 0$) и над системой совершается работа, называются *эндергоническими*. Экзергонические реакции лежат в основе энергетического обеспечения жизнедеятельности организма, в том числе физических нагрузок.

Пример 2. Окисление глюкозы $C_6H_{12}O_6$ диоксигородом O_2 сопровождается уменьшением энергии Гиббса $\Delta G = -2880$ кДж/моль, т. е. этот процесс экзергонический. Именно в результате этой реакции осуществляются различные виды работы в организме человека. С помощью формулы (5.9) можно рассчитать максимальный коэффициент полезного действия данного процесса.

Убыль внутренней энергии системы в результате окисления глюкозы примерно равна убыли энтальпии: $\Delta E \approx Q_{\text{сгор}} = -2880$ кДж/моль ($Q_{\text{сгор}}$ — теплота сгорания глюкозы). Следовательно, в соответствии с формулой (5.9) максимальный коэффициент полезного действия равен

$$\eta_{\text{max}} = -2880 / -2880 = 1,0 \quad (p, T = \text{const}).$$

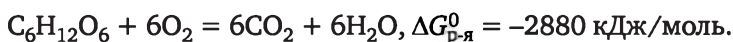
В действительности η равен примерно 0,4, т. е. приблизительно 60 % энергии, запасенной в глюкозе, рассеивается в виде теплоты (см. рис. 5.2).

Поскольку выведенная на основе 2-го начала термодинамики энергия Гиббса является функцией состояния, то на основе 1-го начала термодинамики может быть сформулирован закон Гесса для энергии Гиббса в следующей форме.

-
- **Изменение энергии Гиббса в реакции ΔG_{p-T} образования заданных продуктов из данных реагентов при постоянных давлении и температуре не зависит от числа и вида реакций, в результате которых образуются эти продукты.**
-

Именно на этом законе основан теоретический расчет «калорийности» — энергоотдачи различных продуктов питания с помощью таблиц термодинамических данных по теплоте сгорания и образования различных веществ (см. приложение 3).

Важный пример применения закона Гесса — расчет энергии Гиббса реакции окисления глюкозы $C_6H_{12}O_6$ диоксигородом O_2 . Изменение энергии Гиббса в этой реакции при $p = 101$ кПа и $T = 298$ К, определенное вне организма, равно $\Delta G^0 = -2880$ кДж/моль. Соответствующее термохимическое уравнение записывается в виде



В клетках организма эта реакция осуществляется через ряд последовательных стадий, изученных биохимиками. Можно предсказать, исходя из закона Гесса, что сумма изменений энергий Гиббса во всех промежуточных реакциях равна $\Delta G_{\text{р-я}}^0$:

$$\Delta G_1 + \Delta G_2 + \Delta G_3 + \dots + \Delta G_n = \Delta G_{\text{р-я}}^0.$$

Это предсказание хорошо согласуется с экспериментальными данными, что иллюстрируется диаграммой Гиббса (рис. 5.5, а). На этой диаграмме отложены уровни энергии Гиббса, соответствующие исходным реагентам — глюкозе и диоксигену, а также промежуточным продуктам — интермедиатам: фруктозофосфату, лактату, пирувату и др. Расстояние между уровнями определяется величинами $\Delta G_1, \Delta G_2, \Delta G_3, \dots$.

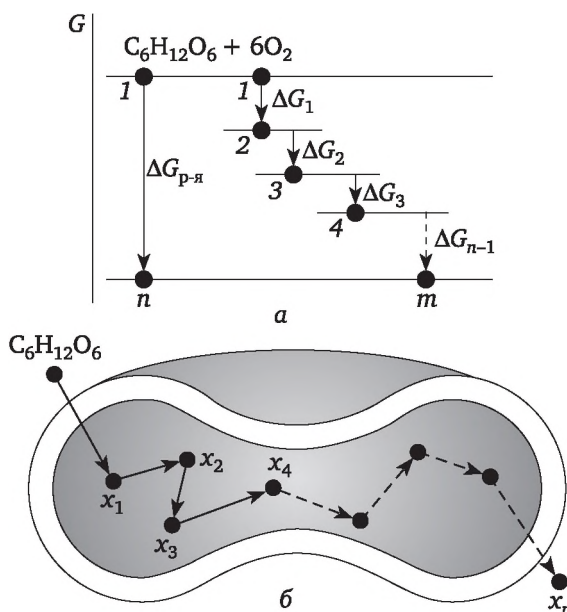


Рис. 5.5. Диаграмма изменений энергии Гиббса (а) в последовательных стадиях биоокисления глюкозы в эритроците (б) (1—4 — уровни энергии системы)

Суммарная высота энергетических ступеней между начальным и конечным уровнями (высота лестницы между нижним и верхним «этажами») одинакова независимо от числа ступеней. Отсюда можно сделать вывод, что для реакции $aA + bB = cC + dD$ справедливо следствие закона Гесса для энергии Гиббса.

- Изменение энергии Гиббса реакции $\Delta G_{\text{р-я}}$ равно алгебраической сумме энергий Гиббса образования стехиометрического количества продуктов за вычетом алгебраической суммы энергий Гиббса образования стехиометрического количества реагентов:

$$\Delta G_{\text{р-я}} = (n_{\text{C}}\Delta G_{\text{C}} + n_{\text{D}}\Delta G_{\text{D}}) - (n_{\text{A}}\Delta G_{\text{A}} + n_{\text{B}}\Delta G_{\text{B}}).$$

Экспериментально определенные энтальпии образования Q_i^0 и энергии Гиббса ΔG_i^0 различных биогенных веществ X_i в стандартных условиях ($p = 101$ кПа, $T = 298$ К) сведены в таблицы (табл. 5.1). С помощью этих табличных данных на основе закона Гесса можно проводить биоэнергетические расчеты для большого числа биохимических реакций и прогнозировать их протекание.

Таблица 5.1

Стандартные значения теплоты образования Q^0 , энергии Гиббса образования ΔG^0 и абсолютной энтропии S^0 различных веществ при 298,1 К

Вещество	Q^0 , кДж/ моль	ΔG^0 , кДж/ моль	S^0 , Дж/ (моль·К)	Вещество	Q^0 , кДж/ моль	ΔG^0 , кДж/ моль	S^0 , Дж/ (моль·К)
H ⁺ (водн.)	0,0	0,0	0,0	C ₂ H ₂ (г)	227	209	201
H ₃ O ⁺ (водн.)	-286	-237	69,9	C ₂ H ₄ (г)	52,3	68,1	220
H ₂ (г)	0,0	0,0	131	C ₂ H ₆ (г)	-84,7	-32,9	230
Li(т)	0,0	0,0	28,0	C ₆ H ₆ (ж)	49,0	124	173
Li ⁺ (водн.)	-278	-294	14	HCOOH(водн.)	-410	-356	164
LiCl(т)	-409	-384	55,2	HCOO ⁻ (водн.)	-410	-335	92
Na(т)	0,0	0,0	51,0	H ₂ CO ₃ (водн.)	-699	-623	191
Na ⁺ (водн.)	-240	-262	60,2	HCO ₃ ⁻ (водн.)	-691	-587	95
Na ₂ O(т)	-416	-377	75	CO ₃ ²⁻ (водн.)	-676	-528	-53
NaCl(т)	-411	-384	72,4	CH ₃ COOH(водн.)	-488	-400	—
K(т)	0,0	0,0	63,6	CH ₃ COO(водн.)	-486	-369	88
K ⁺ (водн.)	-251	-282	103	CH ₃ OH(ж)	-239	-166	127
KCl(т)	-436	-408	82,7	C ₂ H ₅ OH(ж)	-278	-175	161
Mg(т)	0,0	0,0	32,5	CH ₃ CHO(т)	-166	-134	266
Mg ²⁺ (водн.)	-462	-456	-118	C ₆ H ₁₂ O ₆ (т)	-1260	-919	289
MgCl ₂ (т)	-642	-542	89,5	Pb ²⁺ (водн.)	1,6	-24,3	21
Ca(т)	0,0	0,0	41,6	NH ₃ (г)	-46,2	-16,6	192
Ca ²⁺ (водн.)	-543	-553	-55,2	NH ₃ (водн.)	-80,8	26,6	110
CaCl ₂ (т)	-795	-750	114	NH ₄ ⁺ (водн.)	-133	-79,5	113
CaCO ₃ (т)	-1207	-1129	92,9	NH ₄ Cl(т)	-315	-204	95
Fe ²⁺ (водн.)	-87,9	-84,9	-113	NH ₂ CONH ₂ (т)	-333	-197	105
Fe ³⁺ (водн.)	-47,7	-10,6	-293	O ₂ (г)	0,0	0,0	205
Cu ²⁺ (водн.)	64,4	65,0	-98,7	O ₃ (г)	142	163	238
CuSO ₄ (т)	-770	-662	113	OH ⁻ (водн.)	-230	-157	-10,5
Al ³⁺ (водн.)	-525	-481	-313	H ₂ O(ж)	-286	-237	70

Окончание табл. 5.1

Вещество	Q^0 , кДж/ моль	ΔG^0 , кДж/ моль	S^0 , Дж/ (моль·К)	Вещество	Q^0 , кДж/ моль	ΔG^0 , кДж/ моль	S^0 , Дж/ (моль·К)
$\text{AlCl}_3(\text{г})$	-653	-637	167	$\text{H}_2\text{O}_2(\text{ж})$	-188	-114	92
$\text{C}(\text{т})$, графит	0,0	0,0	5,69	F^- (водн.)	76,6	59,4	159
$\text{C}(\text{т})$, алмаз	1,83	2,83	2,36	Cl^- (водн.)	-167	-131	55
$\text{CO}(\text{г})$	-110	-137	198	$\text{HCl}(\text{водн.})$	-167	-131	55
$\text{CO}_2(\text{г})$	-393,5	-394,4	213,6	I^- (водн.)	-56	-52	109
$\text{CO}_2(\text{водн.})$	-413	-386	121	SO_4^{2-} (водн.)	-909	-744	18,2
$\text{CH}_4(\text{г})$	-74,8	-50,8	186	$\text{S}(\text{т})$, ромбич.	0,0	0,0	31,9

5.2. Химическое и физическое равновесие

Законы термодинамики позволяют решать важные задачи при исследовании метаболизма в биологических системах. В частности, по известным концентрациям питательных веществ и продуктов их превращения в тканях организма можно не только рассчитывать энергетику, но и предсказывать преимущественное направление биохимических превращений. Такие расчеты и предсказания очень важны для разработки методов медицинской диагностики, восстановительной медицины и адекватного питания. При этом удобно пользоваться не 1-м и 2-м началами термодинамики непосредственно, а их следствиями, выведенными для химического равновесия. Такими следствиями являются уравнение изотермы химической реакции и закон действующих масс для химического равновесия.

Обратимые и необратимые по направлению реакции. Рассмотрим несколько примеров химических реакций.

- I. $\text{H}_2(\text{г}) + \text{I}_2(\text{т}) \rightleftharpoons 2\text{HI}(\text{г})$, $\Delta G^0 = +1,6$ кДж/моль.
- II. $\text{Hb}(\text{р-р}) + \text{O}_2(\text{г}) \rightleftharpoons \text{HbO}_2(\text{р-р})$, $\Delta G^0 = -11$ кДж/моль.
- III. $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6(\text{т}) + 6\text{O}_2(\text{г}) \rightarrow 6\text{CO}_2(\text{г}) + 6\text{H}_2\text{O}(\text{ж})$,
 $\Delta G^0 = -2880$ кДж/моль.

Для реакций даны изменения энергии Гиббса ΔG^0 в стандартных условиях: $p = 101,3$ кПа, $T = 298$ К. В этих условиях в реакции I газообразный водород $\text{H}_2(\text{г})$ и твердый иод $\text{I}_2(\text{т})$ взаимодействуют лишь незначительно и в небольшом количестве образуется иодид водорода $\text{HI}(\text{г})$. Более того, если в реакционный сосуд ввести вначале только HI — почти бесцветный газ, то через некоторое время он практически полностью превратится в пары иода фиолетового цвета и водород.

В реакции II кислород, введенный в реакционный сосуд с раствором гемоглобина Hb , реагирует с Hb неполностью. То же происходит и в легких человека и различных животных. Если в качестве исходного

взять раствор оксигемоглобина $\text{HbO}_2(\text{p-p})$, то через некоторое время в растворе обнаружатся Hb и O_2 .

Таким образом, при стандартных условиях реакции I и II протекают как в прямом, так и в обратном направлении (обозначают двумя стрелками).

В реакции III твердая глюкоза $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6(\text{т})$ окисляется практически полностью до диоксида углерода $\text{CO}_2(\text{г})$ и воды, если в системе имеется достаточное количество кислорода. В тех же условиях диоксид углерода, как хорошо известно, не реагирует с водой с образованием глюкозы. В таких случаях принято считать, что реакция идет в стандартных условиях в одном направлении.

На основе исследований различных химических превращений, протекающих как в неживой природе, так и в живых организмах, можно сформулировать следующее определение.

► **Обратимыми по направлению называются такие химические реакции, которые при данных внешних условиях могут самопроизвольно протекать как в прямом, так и в обратном направлении.**

Важно понимать, что обратимость реакции по направлению нельзя отождествлять с термодинамической обратимостью процесса осуществления этой реакции. Например, при быстром протекании реакции I водорода с иодом происходит разогрев системы, процесс термодинамически необратим, хотя реакция может быть обращена по направлению при изменении условий.

Если при некоторых условиях прямая и обратная реакции идут, а количество реагентов и продуктов в системе не меняется, это означает, что *в системе установилось химическое равновесие.*

В соответствии со 2-м началом термодинамики при равновесии энергия Гиббса системы постоянна. Это значит, что в реакции энергия Гиббса $G_{\text{р-я}}$ не меняется, т. е. $\Delta G_{\text{р-я}} = 0$. Если в данных условиях энергия Гиббса реакции близка к нулю, это означает, что в этих условиях реакция обратима по направлению.

Таким образом, изменение энергии Гиббса $\Delta G_{\text{р-я}}$ может служить термодинамическим критерием обратимости реакции. Можно считать, что если $\Delta G_{\text{р-я}}$ по абсолютному значению не превышает 10 кДж/моль, т. е. $|\Delta G_{\text{р-я}}| \leq 10$ кДж/моль, реакция обратима в данных условиях. Если $|\Delta G_{\text{р-я}}| \gg 10$ кДж/моль, реакция необратима по направлению.

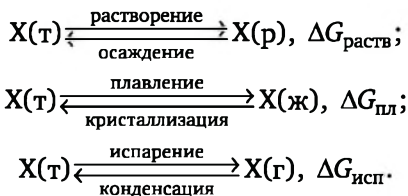
В соответствии с данным критерием реакции I водорода с иодом ($|\Delta G_{\text{р-я}}| = 1,6$ кДж/моль) и II гемоглобина с кислородом ($|\Delta G_{\text{р-я}}| \approx 10$ кДж/моль) обратимые, а реакция III глюкозы с кислородом ($|\Delta G_{\text{р-я}}| = 3000$ кДж/моль) необратима в стандартных условиях.

Следует иметь в виду, что реакции, необратимые в одних условиях, могут стать обратимыми при изменении условий. Так, например, реакция III глюкозы с кислородом становится обратимой в листьях растений при освещении (фотосинтез).

Обратимые по направлению физические процессы (фазовые переходы). Термодинамические критерии применимы не только к химическим, но и к физическим процессам.

К обратимым по направлению физическим процессам относятся растворение, испарение и плавление веществ, а также осаждение, конденсация и кристаллизация веществ — процессы, им обратные. Такие процессы называют *фазовыми переходами*. При этом вещество из одного агрегатного состояния (г, ж, т) переходит в другое (г, ж, т), не меняя своего химического состава.

Фазовые переходы удобно изображать в виде схем (квазихимических уравнений) перехода вещества X из одной фазы в другую:



По мере приближения к равновесию энергия Гиббса системы уменьшается, а при достижении равновесия становится минимальной и перестает изменяться. Состав фаз также перестает меняться, и изменение энергии Гиббса в процессе $\Delta G = 0$, следовательно, в рассмотренных выше процессах при равновесии $\Delta G_{\text{раств}} = 0$, $\Delta G_{\text{пл}} = 0$, $\Delta G_{\text{исп}} = 0$.

Химический потенциал. Энергия Гиббса системы в целом может быть рассчитана как сумма энергий Гиббса составляющих систему веществ — компонентов системы. Для таких расчетов используется химический потенциал вещества.

- **Химическим потенциалом вещества X в данной системе называется величина, которая определяется энергией Гиббса системы, приходящейся на 1 моль этого вещества при заданных условиях:**

$$\mu(X) = \frac{G(X)}{n(X)}, \quad (5.11)$$

где $\mu(X)$ — химический потенциал вещества X, Дж/моль; $G(X)$ — энергия Гиббса вещества X в системе, Дж; $n(X)$ — количество вещества X в системе, моль.

Таким образом, если вещество X содержится в системе в количестве n , то энергия Гиббса этого вещества равна

$$G(X) = n(X)\mu(X). \quad (5.12)$$

Если система состоит из нескольких веществ X_1, X_2, X_3 в количествах n_1, n_2, n_3 , то энергия Гиббса системы определяется суммой

$$G = n(X_1)\mu(X_1) + n(X_2)\mu(X_2) + n(X_3)\mu(X_3), \quad (5.13)$$

где $\mu(X_1)$, $\mu(X_2)$, $\mu(X_3)$ — химические потенциалы веществ X_1 , X_2 , X_3 .

Если вещество X находится в растворе, химический потенциал этого вещества зависит от концентрации и природы растворителя. Анализ экспериментальных данных показывает, что такая зависимость носит логарифмический характер и имеет следующий вид:

$$\mu(X) = \mu^0(X) + RT \ln c(X), \quad (5.14)$$

где $\mu(X)$ — химический потенциал вещества X , Дж/моль; $\mu^0(X)$ — стандартный химический потенциал, постоянная для данного вещества X величина, не зависящая от концентрации; \ln — логарифм натуральный (при основании $e = 2,72$); $c(X)$ — концентрация вещества X , моль/л.

На рис. 5.6 изображен график зависимости химического потенциала $\mu(X)$ вещества X от его концентрации в растворе $c(X)$. График наглядно показывает, что химический потенциал вещества монотонно возрастает с увеличением концентрации этого вещества в системе. При этом по мере увеличения концентрации скорость возрастания химического потенциала уменьшается. Стандартный химический потенциал $\mu^0(X)$ равен химическому потенциалу вещества X при концентрации $c(X) = 1$ моль/л, как это следует из формулы (5.14) и показано на рис. 5.6.

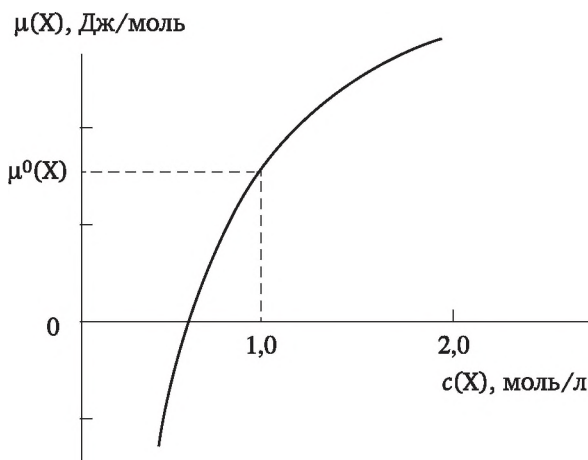


Рис. 5.6. Зависимость химического потенциала $\mu(X)$ вещества X от его концентрации $c(X)$ в растворе

Свойства химического потенциала в некотором отношении сходны со свойствами электрического потенциала. Из физики известно, что при переносе положительного электрического заряда q из точки с потенциалом φ_1 в точку с потенциалом φ_2 система совершает работу $-W = q(\varphi_1 - \varphi_2)$, если $\varphi_1 > \varphi_2$ (рис. 5.7, а). Аналогично, в соответствии с определением энергии Гиббса, при переносе количества $n(X)$ вещества

X из раствора с химическим потенциалом $\mu_1(X)$ в раствор с химическим потенциалом $\mu_2(X)$ система совершает работу $-W = n(\mu_1 - \mu_2)$ (рис. 5.7, б). Кроме того, вещество самопроизвольно диффундирует из области с большим химическим потенциалом μ_1 (концентрация $c(X)$ больше) в область с меньшим потенциалом μ_2 (концентрация $c(X)$ меньше). Так же самопроизвольно движется положительный заряд в электрическом поле от большого потенциала ϕ_1 к меньшему ϕ_2 .

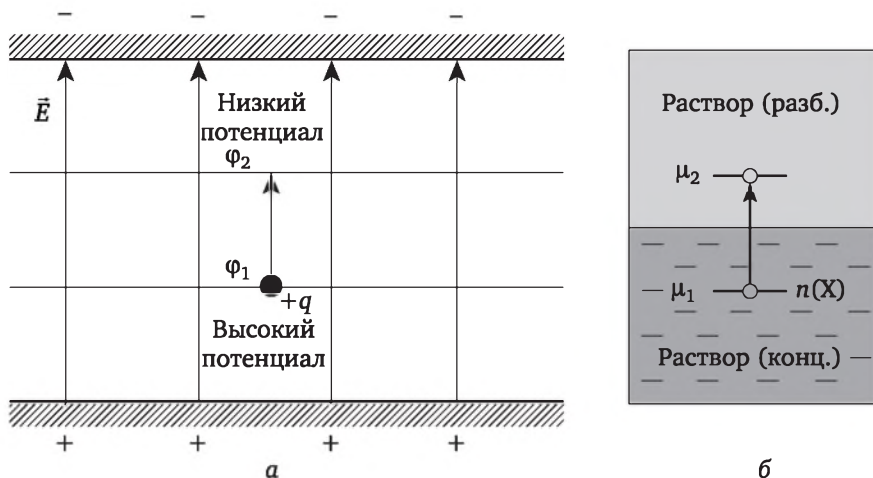
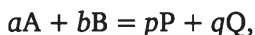


Рис. 5.7. Аналогия между потенциалом ϕ электрического поля E (а) и химическим потенциалом μ концентрационного поля $c(X)$ (б)

Закон действующих масс для химического равновесия. В ходе химической реакции количество реагентов уменьшается, а количество продуктов возрастает. Соответственно изменяются концентрации реагентов и продуктов. При достижении химического равновесия концентрации веществ в системе перестают изменяться и остаются постоянными как угодно долго при неизменных внешних условиях. Эти концентрации называют равновесными.

Норвежские физикохимики К. Гульдберг и П. Вааге установили (1864) на основе анализа экспериментальных данных закон действующих масс для химического равновесия. Этот закон определяет соотношение между равновесными концентрациями реагентов и продуктов реакции.

Закон действующих масс является следствием 2-го начала термодинамики, так как выводится из соответствующего термодинамического условия равновесия. Чтобы вывести закон действующих масс, рассматривают обратимую по направлению реакцию общего вида



где A, B — реагенты; P, Q — продукты; a, b, p, q — соответствующие стехиометрические коэффициенты.

На основе выражения химических потенциалов (5.14) для реагентов и продуктов реакции через концентрации после алгебраических преобразований приходят к следующему выражению для изменения энергии Гиббса рассматриваемой реакции:

$$\Delta G_{\text{р-я}} = \Delta G_{\text{р-я}}^0 + RT \ln \Pi_c. \quad (5.15)$$

Здесь $\Delta G_{\text{р-я}}^0 = p\mu^0(\text{P}) + q\mu^0(\text{Q}) - a\mu^0(\text{A}) - b\mu^0(\text{B})$ — постоянная для данной реакции величина, равная изменению энергии Гиббса этой реакции при стандартных условиях.

Величина

$$\Pi_c = \frac{c^p(\text{P})c^q(\text{Q})}{c^a(\text{A})c^b(\text{B})} \quad (5.16)$$

называется *стехиометрическим соотношением начальных концентраций веществ* A, B, P, Q, участвующих в реакции при заданных условиях.

Как следует из 2-го начала термодинамики, при равновесии $\Delta G = 0$ из равенства (5.15) получают

$$\Delta G_{\text{р-я}}^0 = -RT \ln K_c, \quad (5.17)$$

где K_c — значение Π_c при химическом равновесии.

Очевидно, что K_c выражается через концентрации аналогично Π_c . Но вместо произвольных начальных концентраций $c(\text{A})$, $c(\text{B})$, $c(\text{P})$, $c(\text{Q})$ надо брать равновесные концентрации, которые обозначают с помощью квадратных скобок соответственно $[\text{A}]$, $[\text{B}]$, $[\text{P}]$, $[\text{Q}]$. Тогда K_c для реакции $a\text{A} + b\text{B} = p\text{P} + q\text{Q}$ записывается в виде

$$K_c = \frac{[\text{P}]^p [\text{Q}]^q}{[\text{A}]^a [\text{B}]^b}.$$

Изменение энергии Гиббса реакции $\Delta G_{\text{р-я}}^0$ при стандартных условиях — величина постоянная. Поэтому из уравнения (5.15) следует, что K_c для данной реакции при данных температуре и давлении — величина постоянная при любых начальных концентрациях веществ A, B, P, Q, участвующих в реакции:

$$K_c = \text{const}. \quad (5.18)$$

Величину K_c называют *константой равновесия* реакции $a\text{A} + b\text{B} = p\text{P} + q\text{Q}$.

Соотношение (5.18) является математической записью закона действующих масс, который формулируется следующим образом.

-
- Для обратимой химической реакции общего вида $a\text{A} + b\text{B} = p\text{P} + q\text{Q}$ при постоянных внешних условиях в равновесии отношение произведения концентраций продуктов к произведению концентраций реагентов с учетом стехиометрии есть величина постоянная, не зависящая от химического состава системы:

$$K_c = \frac{[P]^p [Q]^q}{[A]^a [B]^b} = \text{const при } p, T = \text{const.} \quad (5.19)$$

Как следует из выражения (5.19), единицы измерения константы равновесия определяются стехиометрией реакции. Например, для рассмотренной выше реакции I водорода $H_2(g)$ с иодом $I_2(g)$ константа равновесия записывается в виде

$$K_I = \frac{[HI]^2}{[H_2][I_2]}$$

и является величиной безразмерной.

Для реакции II кислорода O_2 с гемоглобином Hb константа равновесия равна

$$K_{II} = \frac{[HbO_2]}{[Hb][O_2]}$$

и ее единица измерения — [л/моль].

Изменение энергии Гиббса реакции $\Delta G_{p-я}$ и константа равновесия K_c при данных условиях связаны между собой. Если подставить выражения $\Delta G_{p-я}^0$ и Π_c из равенств (5.17) и (5.16) в уравнение (5.15), получится простое соотношение

$$\Delta G_{p-я} = RT \ln \frac{\Pi_c}{K_c}, \quad (5.20)$$

где $\Pi_c = \frac{c^p(P)c^q(Q)}{c^a(A)c^b(B)}$; $K_c = \frac{[P]^p [Q]^q}{[A]^a [B]^b}$.

Соотношение (5.19) называют *уравнением изотермы* химической реакции $aA + bB = pP + qQ$. С помощью уравнения изотермы можно рассчитать изменение энергии Гиббса химической реакции $\Delta G_{p-я}$ при заданном значении Π_c , если известна константа равновесия реакции K_c . И наоборот, если известно изменение энергии Гиббса реакции $\Delta G_{p-я}$ при заданном Π_c , т. е. заданных концентрациях реагентов и продуктов, можно рассчитать константу равновесия K_c .

При стандартных условиях концентрации реагентов и продуктов принимают равными 1 моль/л. Следовательно, в соответствии с выражением (5.19) получают, что $\Pi_c = 1$ и уравнение изотермы реакции (5.20) для стандартных условий переходит в уравнение (5.17). Из уравнения (5.17) следует, что константа равновесия K_c связана со стандартной энергией Гиббса реакции соотношением

$$K_c = e^{-\Delta G_{p-я}^0/(RT)}. \quad (5.21)$$

Подстановка в уравнение (5.21) значений $\Delta G_{p-я}^0$ для рассмотренных реакций I—III дает следующие константы равновесия:

для реакции I водорода с иодом $K_c = 0,52$;

для реакции II гемоглобина с кислородом $K_c = 86$ л/моль;

для реакции III окисления глюкозы $K_c = 10\,500$ моль⁵·л⁻⁵.

Небольшие значения констант равновесия для реакций I и II позволяют сделать вывод, что при 298 К заметно идут как прямая, так и обратная реакция. Очень большое значение K_c для реакции III окисления глюкозы указывает на практически необратимое ее протекание в стандартных условиях. Эти выводы согласуются со сделанными ранее по значениям стандартных энергий Гиббса реакций.

Качественную оценку направления изучаемой реакции при заданных концентрациях легко сделать, если известна константа равновесия. Для этого по заданным концентрациям рассчитывают значение P_c и определяют отношение P_c/K_c . Если $P_c/K_c \ll 1$, реакция идет в прямом направлении, так как в соответствии с уравнением (5.20) энергия Гиббса реакции отрицательна.

С помощью уравнения изотермы (5.20) можно определить направление реакции общего вида $aA + bB = pP + qQ$ для заданных исходных концентраций $c(A)$, $c(B)$, $c(P)$, $c(Q)$ веществ A, B, P и Q при постоянной температуре T.

Если заданные концентрации реагентов $c(A)$, $c(B)$ и продуктов $c(P)$, $c(Q)$ таковы, что $P_c < K_c$ (равновесие сдвинуто влево), то отношение $P_c/K_c < 1$, $\ln(P_c/K_c) < 0$ и $\Delta G_{p-я} < 0$. В соответствии со 2-м началом термодинамики это означает, что реакция должна идти самопроизвольно в прямом направлении, т. е. вправо.

Если заданные концентрации реагентов и продуктов таковы, что $P_c > K_c$ (равновесие сдвинуто вправо), отношение $P_c/K_c > 1$, $\ln(P_c/K_c) > 0$ и $\Delta G_{p-я} > 0$. В соответствии со 2-м началом термодинамики реакция должна идти самопроизвольно в обратном направлении, т. е. влево.

Если при заданных концентрациях реагентов и продуктов $P_c = K_c$, отношение $P_c/K_c = 1$, $\Delta G_{p-я} = 0$, то по 2-му началу термодинамики имеет место равновесие.

Влияние различных факторов на химическое равновесие. Принцип Ле Шателье. Уравнение изотермы реакции (5.20) позволяет прогнозировать изменение константы скорости реакции и, соответственно, смещение равновесия при изменении концентрации какого-либо вещества или температуры.

Если в систему с установившимся химическим равновесием добавить какой-либо из реагентов, например A, то концентрация этого реагента станет больше равновесной: $c(A) > [A]$. Соответственно, P_c становится меньше K_c , отношение $P_c/K_c < 1$ и в системе будет идти реакция вправо, пока снова не установится равновесие. При этом концентрация $c(A)$ будет уменьшаться и приближаться к исходному равновесному значению $[A]$. При добавлении в равновесную систему какого-нибудь из продуктов P или Q отношение $P_c/K_c > 1$ и в системе реакция пойдет влево. При этом концентрации $c(P)$ и $c(Q)$ станут уменьшаться, приближаясь к исходным равновесным значениям $[P]$ и $[Q]$.

В общем случае на основе уравнения изотермы (5.20) можно показать, что при изменении концентрации какого-либо из веществ, находящихся в химическом равновесии, в системе стимулируется протекание

реакции в таком направлении, которое способствует восстановлению первоначального значения измененной концентрации.

Уравнение изотермы реакции позволяет также прогнозировать смещение химического равновесия, т. е. изменение равновесных концентраций, при изменении температуры системы. Температурную зависимость константы равновесия в явном виде удобно представить с помощью соотношения (5.21), ранее полученного из уравнения изотермы:

$$K_c = e^{-\Delta G^0/(RT)}.$$

Подставляя в это соотношение выражение энергии Гиббса $\Delta G^0 = \Delta H^0 - T\Delta S^0$ для стандартных условий, получают

$$K_c = e^{\Delta S^0/R} e^{-\Delta H^0/(RT)}.$$

Поскольку стандартные величины ΔS^0 и ΔH^0 не зависят от температуры, можно ввести обозначения $A = \Delta S^0/R$ и $B = \Delta H^0/R$, где A и B — константы. Тогда температурная зависимость для K_c представится в виде

$$K_c = Ae^{-B/T}. \quad (5.22)$$

При эндотермическом процессе ($\Delta H > 0$) константа B положительна и с увеличением температуры K_c возрастает, т. е. с увеличением температуры равновесие смещается вправо. При этом происходит дополнительное поглощение теплоты, что должно приводить к снижению температуры системы.

При экзотермическом процессе ($\Delta H < 0$) константа B в выражении (5.22) отрицательна и с увеличением температуры K_c убывает. Следовательно, концентрация продуктов падает, равновесие смещается влево и также происходит поглощение теплоты, приводящее к снижению температуры системы.

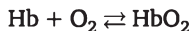
Таким образом, при изменении температуры в системе стимулируется смещение равновесия, способствующее восстановлению первоначальной температуры.

Французский физико-химик А. Ле Шателье (1850—1936), обобщая данные по влиянию различных факторов на равновесные системы, сформулировал общий принцип, позволяющий качественно прогнозировать наблюдаемое при этом смещение равновесия.

-
- **Воздействие какого-либо фактора на равновесную систему стимулирует смещение равновесия в таком направлении, которое способствует восстановлению первоначальных характеристик системы.**
-

Очевидно, что полученные на основе 2-го начала термодинамики выводы о влиянии температурного и концентрационного факторов на равновесие находятся в полном согласии с принципом Ле Шателье.

Пример 3. Рассмотрим влияние изменений парциального давления кислорода на процесс переноса кислорода в организме. В основе внешнего дыхания человека и других млекопитающих лежит равновесие между гемоглобином Hb и оксигемоглобином HbO₂:

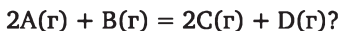


Венозная кровь поступает в легкие, где оказывается при повышенном давлении кислорода. В соответствии с принципом Ле Шателье рассматриваемое равновесие сдвигается вправо, в сторону HbO₂. В результате кровь насыщается кислородом. Артериальная кровь, поступающая в ткани, оказывается при пониженном парциальном давлении кислорода. Согласно принципу Ле Шателье равновесие смещается в сторону Hb. В результате кровь отдает кислород тканям.

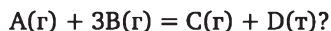
Изучение физиологии различных организмов показывает, что регулирование многих биологических процессов основано на компенсирующем смещении того или иного равновесия в соответствии с принципом Ле Шателье. В частности, постоянство показателя кислотности pH внутренней среды организма при внешних воздействиях основано на смещении равновесий буферных систем (см. ниже). Умение пользоваться принципом Ле Шателье позволяет прогнозировать многие изменения в организме, вызываемые внешними воздействиями.

Вопросы и задания к гл. 5

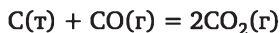
1. Какое значение имеет константа равновесия при 298 К, если $\Delta G^0 = 0$?
2. Какое значение имеет ΔG^0 , если константа равновесия при 298 К равна единице?
3. Возможно ли понижение энтропии в процессе превращения для неизолированной системы?
4. Каким уравнением выражается константа равновесия для реакции



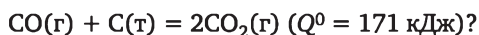
5. Каким уравнением выражается константа равновесия для реакции



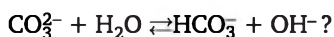
6. Запишите закон действующих масс для равновесия



7. В каком направлении сместится равновесие при повышении температуры:



8. В каком направлении сместится равновесие при прибавлении к раствору щелочи:



9. В организме человека реакция окисления этилового спирта протекает в две стадии. Первая — окисление этилового спирта до уксусного альдегида:



Вторая — уксусный альдегид окисляется до уксусной кислоты:



Рассчитайте ΔG^0 реакции окисления этанола до уксусной кислоты, используя закон Гесса, а также ответьте на следующие вопросы:

а) уксусный альдегид является довольно ядовитым веществом. Какие выводы можно сделать о вреде употребления алкоголя, если учесть, что окисление уксусного альдегида в уксусную кислоту протекает во времени;

б) благоприятствует ли энтропийный фактор самопроизвольному протеканию реакции окисления спирта?

Вычислите ΔG^0 реакции окисления этилового спирта и проанализируйте полученное значение.

10. Какую работу можно получить при полном окислении 9 г фруктозы?

11. Какую работу выполняет человек массой $m = 80 \text{ кг}$, который поднимается по лестнице на высоту 1 м (сила земного притяжения $F = mg$, где $g = 9,81 \text{ м/с}^2$)?

12. В организме человека в результате метаболизма образуется глицерин $(\text{CH}_2\text{OH})_2\text{CHOH}$, который далее превращается в $\text{CO}_2(\text{г})$ и $\text{H}_2\text{O}(\text{г})$. Вычислите ΔG^0 реакции, если $\Delta G_{\text{обр}}^0$ (глицерин) = -480 кДж/моль .

13. Какое количество теплоты поглотится при растворении в воде 23,8 г бромида калия, если $\Delta H_{\text{раств}} = 17 \text{ кДж/моль}$?

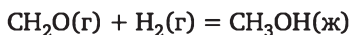
14. При растворении в воде 27,6 г нитрита натрия поглотилось 4,52 кДж теплоты. Рассчитайте стандартную теплоту растворения нитрита натрия.

15. Сколько теплоты выделится при взрыве 16,8 л гремучего газа ($\text{H}_2 + \text{O}_2$) при нормальных условиях?

16. Как меняется (возрастает или убывает) энтропия в реакции

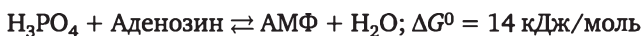


17. Рассчитайте ΔG^0 реакции



18. При сжигании 1 м³ метана (н. у.) выделяется 39 800 кДж теплоты. Рассчитайте стандартную теплоту Q^0 сгорания метана (кДж/моль).

19. В каком направлении реакция



идет самопроизвольно при стандартных условиях? Каково значение константы равновесия?

Часть II

СОСТАВ И ВНУТРЕННЯЯ СРЕДА ЖИВЫХ ОРГАНИЗМОВ



Глава 6

СОСТАВНЫЕ ЧАСТИ ЖИВЫХ ОРГАНИЗМОВ

6.1. Иерархия составных частей живых организмов

Одна из фундаментальных особенностей живых организмов — иерархическая структура.

Иерархия — тип построения объекта, при котором компоненты и связи объекта упорядочены от сложных компонентов к простым.

Организм человека можно представить в виде иерархии структур (рис. 6.1). Более 90 % биохимических реакций, обеспечивающих жизнедеятельность организма, протекает внутри клеток. Поэтому связь жизнедеятельности организма с биохимическими процессами рассматривают от нижних уровней иерархии к высшим:

клеточные популяции \subset ткани \subset органы \subset
 \subset системы органов \subset организм.

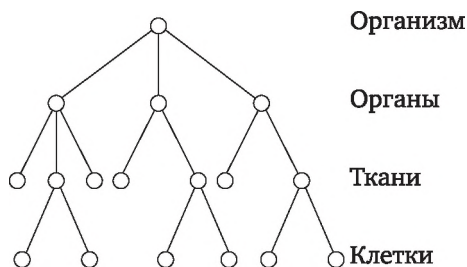


Рис. 6.1. Иерархия составных частей организма

Все, что происходит на уровне клеток, в конечном счете отражается на организме.

В химических и физических исследованиях иерархичность выявляется при членении объектов на фазы, молекулы веществ, образующих эти фазы, атомы, из которых состоят молекулы. В биологии биоценоз подразделяют на популяции, популяции состоят из организмов, организмы — из совокупности тканей и клеток, клетки образуются из субклеточных структур, которые состоят из молекул.

Организм человека в целом может рассматриваться как совокупность популяций (от лат. *populus* — народ, население) клеток разных типов.

- **Популяцией в биологии называют совокупность биологических особей одного вида разного возраста, занимающих (населяющих) некоторую область и живущих в определенных условиях.**

Если под биологическими особями подразумеваются клетки, то имеет место клеточная популяция, если многоклеточные организмы — то популяция этих организмов.

Наиболее известными клеточными популяциями организма человека (область этих популяций) являются: клетки мышц — миоциты, клетки крови — эритроциты, лимфоциты, лейкоциты, клетки печени — гепатоциты, клетки костной ткани — остеоциты.

В организме насчитывают более 200 типов клеток. Все они развиваются из одной оплодотворенной яйцеклетки в результате многообразных биохимических реакций. Несмотря на разнообразие клеток, их строение однотипно (рис. 6.2).

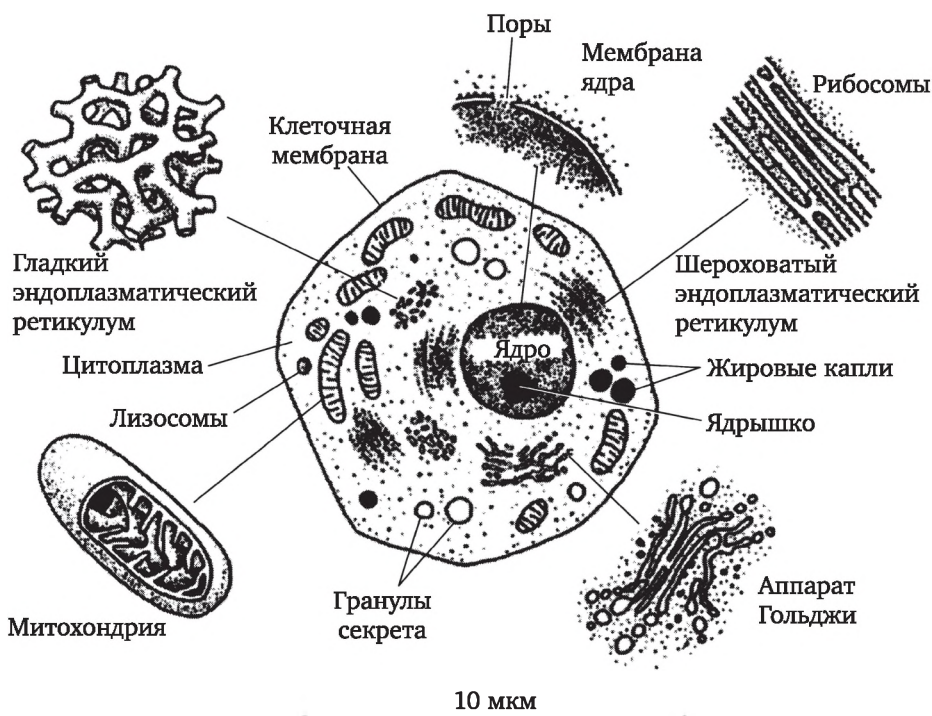


Рис. 6.2. Строение эукариотической клетки (увеличение приблизительно $\times 10\,000$)

Клеточными популяциями являются полезные и болезнетворные микробы, которые «поселяются» в организме (микрофлора). Организм становится для них тем самым пространством, в котором они живут.

Всего в организме человека около 10 трлн (10^{13}) различных клеток (для сравнения: на Земле проживает около 8 млрд ($7,7 \cdot 10^9$) человек). И в каждой из этих клеток протекают тысячи различных биохимиче-

ских реакций. Это удивительный факт, если учесть, что размеры клеток составляют 5—10 мкм ($1 \text{ мкм} = 10^{-6} \text{ м}$).

6.2. Клетка — структурная и функциональная основа жизни

Современная клеточная теория включает следующие основные положения.

1. Клетка — основная единица строения и развития всех живых организмов, наименьшая единица живого.

2. В сложных многоклеточных организмах клетки дифференцированы (различаются) по выполняемой функции и образуют ткани; из тканей состоят органы, связанные между собой и управляемые нервными и гуморальными системами регуляции.

3. Клетки всех одноклеточных и многоклеточных организмов сходны по строению, химическому составу, проявлениям жизнедеятельности и обмену веществ.

4. Размножение клеток происходит путем их деления и передачи наследственной информации, записанной на молекулах нуклеиновых кислот, следующему поколению.

5. Многоклеточный организм представляет собой систему, сложный ансамбль из множества клеток, объединенных в ткани и органы, связанные с помощью химических факторов.

6. Клетки многоклеточных организмов тотипотентны, т. е. равнозначны по генетической информации, но отличаются разной экспрессией (работой) генов. Это определяет дифференцировку — морфологическое и функциональное разнообразие клеток организма.

7. Составом клеток определяется состав организма. Превращения, которые протекают в клетке, определяют жизнедеятельность организма.

В общем смысле *структура* — это совокупность элементов, связанных между собой. Например, совокупность клеток определяет структуру организма и осуществляет биоэнергетический процесс в организме.

Клеточная структура — это совокупность элементов (органелл), входящих в состав клетки. Современная клеточная теория исходит из того, что клеточная структура — важнейшая форма существования жизни, присущая и растениям, и животным. Совершенствование клеточной структуры явилось главным направлением эволюционного развития как у растений, так и у животных, и клеточное строение прочно сохранилось у большинства современных организмов.

Клетки подразделяются на два больших класса: прокариотические — безъядерные и эукариотические — с ядром (от греч. *karyon* — орех, зерно, ядро). Организм человека состоит из эукариотических клеток. Эукариотические клетки структурированы (компоненты клетки отделены мембранами).

Основные компоненты (органеллы) животной клетки приведены в табл. 6.1.

Клеточные органеллы, их строение и функции

Органеллы	Строение	Функции
Ядро	Органелла, имеющая мембрану, которая отделяет ядерное содержимое от остальной клетки. Содержит хромосомы, в которых упакованы молекулы нуклеиновых кислот (ДНК)	Универсальная органелла, служит центром передачи генетической информации
Митохондрии	Микроскопические органеллы, имеющие две мембраны — внешнюю и внутреннюю. Содержат ферменты, рибосомы, ДНК, РНК	Универсальные органеллы, являются дыхательным и энергетическим центром
Цитоплазма	Среда органелл клетки	Обеспечивает связь органелл и транспорт веществ
Аппарат Гольджи	Стопки уплощенных цистерн	Сортирует и рассылает синтезированные в ретикулуме белки
Эндоплазматический ретикулум	Сеть мембранных трубочек и цистерн	Осуществляет синтез мембранных белков
Лизосомы	Содержат гидролитические ферменты	Разрушают нежелательные для клетки вещества
Пероксисомы	Пузырьки с ферментами	Катализируют различные окислительные реакции
Органоиды движения	Реснички — многочисленные цитоплазматические выросты на поверхности мембраны	Удаляют частички пыли (реснитчатый эпителий верхних дыхательных путей)
	Миофибриллы — тонкие нити	Служат для сокращения мышечных волокон, вдоль которых они расположены

Разным видам клеток в разной мере необходимы те или иные органеллы. Например, мышечные клетки богаты митохондриями, так как нуждаются в большом количестве АТФ, а зрелые эритроциты вообще лишены органелл.

Реакции в живых клетках протекают в объемах, строго ограниченных размерами клетки или ее органеллы, стенки которых имеют толщину порядка нескольких молекул. Объемы этих «реакционных сосудов» чрезвычайно малы (табл. 6.2). Например, объем клетки *Escherichia coli* (*E. coli*) составляет порядка $2 \cdot 10^{-12}$ мл (геометрическая форма — вытянутый цилиндр длиной около 2 мкм, толщина защитной клеточной стенки 10 нм).

Размеры большинства клеток животных организмов (в том числе и человека) на порядок больше.

Самыми мелкими из всех известных клеток являются сферические клетки диаметром около 0,33 мкм — микоплазмы (один из видов микоплазм *Mycoplasma pneumoniae* может вызывать первичную (атипичную) пневмонию). Малые размеры позволяют микоплазмам легко проходить через фильтры, задерживающие более крупные бактерии.

Таблица 6.2

Примерные размеры некоторых биологических объектов

Биологический объект	Размер, нм
Молекула глюкозы	0,7
Белковая молекула малых размеров (например, миоглобин)	3,5
Белковая молекула средних размеров (например, гемоглобин)	6,8
Рибосома <i>Escherichia coli</i>	18
Вирус полиомиелита	30
Вирус табачной мозаики	300
Клетка <i>Escherichia coli</i>	2000
Клетка печени млекопитающего	20 000

Малые размеры клеток создают оптимальные соотношения между площадью поверхности клетки и ее объемом, позволяющие обеспечивать поступление необходимого количества питательных веществ внутрь клетки для протекания метаболических процессов. Например, клетки, основная функция которых состоит в поглощении питательных веществ из окружающей среды (клетки, выстилающие просвет тонкого кишечника или клетки корневых волосков растений), для оптимального выполнения своей роли увеличивают площадь поверхности, соприкасающейся с питательными веществами, за счет микроворсинок.

Глава 7

СОСТАВ ЖИВЫХ ОРГАНИЗМОВ

7.1. Органические и неорганические компоненты организмов.

Учение В. И. Вернадского о биосфере и биогеохимия

Химический состав Земли, законы распространения и распределения, способы сочетания, пути миграции и превращения химических элементов на Земле изучает геохимия. Эта наука тесно связана с геологией, минералогией. Она опирается на химические законы и имеет большое практическое значение для прогнозирования местонахождения в земной коре полезных ископаемых. В создание геохимии большой вклад внесли американский исследователь Ф. Кларк (1847—1931) и отечественные ученые В. И. Вернадский (1863—1945) и А. Е. Ферсман (1883—1945).

Раздел геохимии, изучающий химические процессы в земной коре с участием живых организмов, называют *биогеохимией*. Часть земной оболочки, занятую растительными и животными организмами, называют *биосферой*.

По В. И. Вернадскому, биосфера — это определенным образом организованная среда, переработанная живыми организмами и космическими излучениями и приспособленная к жизни. Ее верхняя граница (тропосфера) находится на высоте 12—15 км, а нижняя (литосфера) — на глубине до 5 км. Следовательно, биосфера включает в себя нижнюю часть атмосферы, всю гидросферу и верхнюю часть литосферы (рис. 7.1).

Распространенность химических элементов в земной коре различна. Ее составляет сравнительно небольшое число элементов. Около 50 % массы земной коры приходится на кислород, более 25 % — на кремний. Восемнадцать элементов — кислород, кремний, алюминий, железо, кальций, натрий, калий, магний, водород, титан, углерод, хлор, фосфор, сера, азот, марганец, фтор, барий — составляют 99,8 % массы земной коры. На долю всех остальных элементов приходится лишь 0,2 %.

Согласно В. И. Вернадскому живые организмы (живое вещество) принимают активное участие в перераспределении химических элементов в земной коре. Минералы, природные химические вещества образуются в биосфере в различных количествах благодаря деятельности живых организмов.

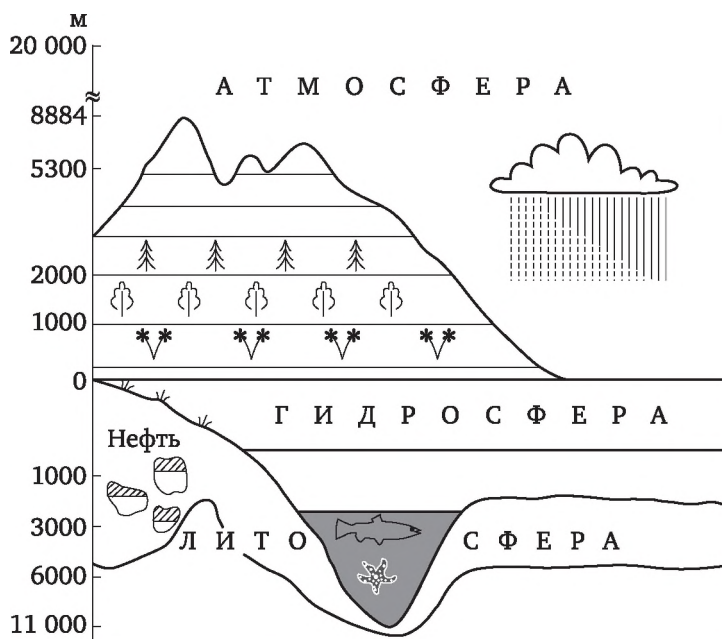


Рис. 7.1. Составные части биосферы

Примером геохимической роли живого вещества является кальциевая функция, характерная для всех организмов, имеющих кальций-фосфатный (или карбонатный) скелет. Концентрируя кальций в своих телах, живые организмы энергично извлекают его из окружающей среды. Другим примером геохимической роли живого вещества служит образование горных пород, например железных руд, в результате деятельности микроорганизмов.

Изучая геохимические превращения в земной коре, В. И. Вернадский установил, что изменения, происходящие в верхних слоях земной коры, оказывают определенное влияние на химический состав живых организмов. Исследования химического состава земной коры, почвы, морской воды, растений, животных, человека показали, что в результате обмена в живых организмах, в том числе и у человека, можно обнаружить почти все элементы, которые есть в земной коре и морской воде (рис. 7.2). Таким образом, были подтверждены предположения В. И. Вернадского о сходстве химического состава земной коры и живых организмов.

В процессе эволюции основой использования тех или иных химических элементов при развитии биосистем является естественный отбор.

В табл. 7.1 приведены данные о среднем содержании химических элементов в земной коре, морской воде, растительных, животных организмах. Из таблицы очевидно, что большую долю вещества живых организмов составляют элементы, которые имеют довольно высокую распространенность в земной коре (рис. 7.3). Однако эта закономер-

ность соблюдается не всегда. Например, в земной коре содержится много кремния (27,6 %), а в живых организмах его мало. То же относится и к алюминию, который в больших количествах содержится в земной коре (7,45 %) и в очень незначительных ($1 \cdot 10^{-5}$ %) — в живых организмах.

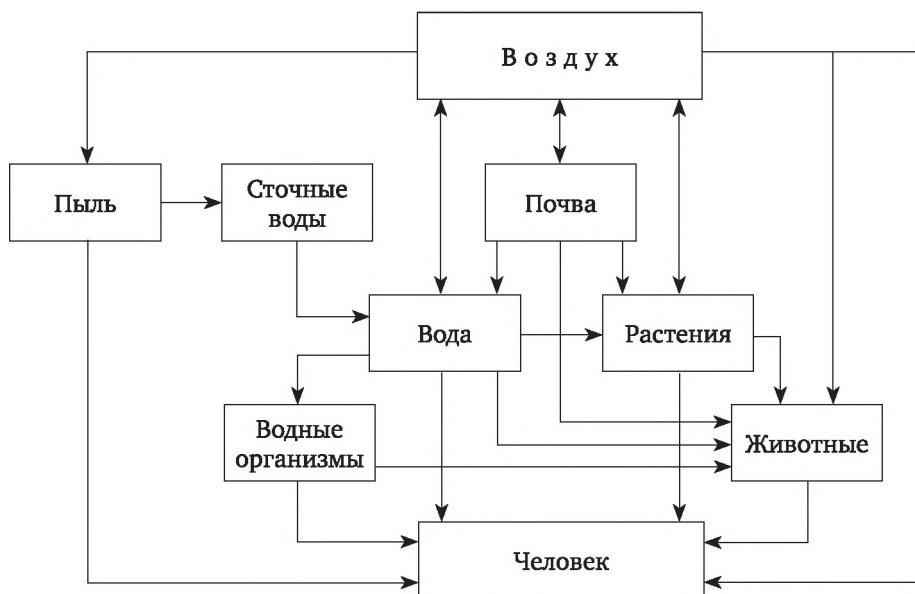


Рис. 7.2. Пути поступления химических элементов в организм человека

Таблица 7.1

**Среднее содержание химических элементов (масс. доля, %) в окружающей среде
(по А. П. Виноградову)**

Элемент	Земная кора	Почва	Морская вода	Растения	Животные
O	49,4	49,0	85,82	70,0	62,4
Si	27,6	33,0	$5 \cdot 10^{-5}$	0,15	$1 \cdot 10^{-5}$
Al	7,45	7,12	$1 \cdot 10^{-6}$	0,02	$1 \cdot 10^{-5}$
Fe	5,0	3,8	$5 \cdot 10^{-6}$	0,02	0,01
C	0,15	2,0	0,002	18	21
Ca	3,5	1,37	0,04	0,3	1,9
K	2,5	1,36	0,038	0,3	0,27
Na	2,6	0,63	1,06	0,02	0,1
Mg	2,0	0,6	0,14	0,07	0,03
Ti	0,6	0,46	$1 \cdot 10^{-7}$	$1 \cdot 10^{-7}$	$1 \cdot 10^{-6}$ — $1 \cdot 10^{-5}$
N	0,02	0,1	$1 \cdot 10^{-5}$	0,3	3,1

Окончание табл. 7.1

Элемент	Земная кора	Почва	Морская вода	Растения	Животные
H	1,0	—	10,72	10	9,7
P	0,08	0,08	$5 \cdot 10^{-6}$	0,07	0,95
S	0,05	0,05	0,09	0,05	0,16
Mn	0,09	0,085	$4 \cdot 10^{-7}$	$1 \cdot 10^{-3}$	$1 \cdot 10^{-5}$
Zr	0,04	0,62	—	$5 \cdot 10^{-4}$	—
Sr	0,04	0,03	$1 \cdot 10^{-3}$	$1 \cdot 10^{-4}$	$1 \cdot 10^{-3}$
Ba	0,04	0,04	$5 \cdot 10^{-6}$	$1 \cdot 10^{-4}$	$1 \cdot 10^{-5}$
Ce	0,02	0,02	$1 \cdot 10^{-7}$	—	$1 \cdot 10^{-6}$
Cr	0,02	0,019	—	$5 \cdot 10^{-4}$	$1 \cdot 10^{-5}$
F	0,027	0,02	$1 \cdot 10^{-4}$	$1 \cdot 10^{-5}$	$1 \cdot 10^{-5}$ — $1 \cdot 10^{-4}$
V	0,03	0,01	$5 \cdot 10^{-8}$	$1 \cdot 10^{-4}$	$1 \cdot 10^{-5}$
Cl	0,048	0,01	1,89	$1 \cdot 10^{-2}$	0,08
Rb	0,03	$5 \cdot 10^{-3}$	$2 \cdot 10^{-5}$	$5 \cdot 10^{-4}$	$1 \cdot 10^{-5}$
Zn	$5 \cdot 10^{-3}$	$5 \cdot 10^{-3}$	$5 \cdot 10^{-6}$	$3 \cdot 10^{-4}$	$1 \cdot 10^{-3}$
Ni	$1 \cdot 10^{-2}$	$5 \cdot 10^{-3}$	$3 \cdot 10^{-7}$	$5 \cdot 10^{-5}$	$1 \cdot 10^{-6}$
Cu	$1 \cdot 10^{-2}$	$2 \cdot 10^{-3}$	$2 \cdot 10^{-6}$	$2 \cdot 10^{-4}$	$1 \cdot 10^{-4}$
Co	$4 \cdot 10^{-3}$	$1 \cdot 10^{-3}$	$1 \cdot 10^{-7}$	$2 \cdot 10^{-5}$	$1 \cdot 10^{-6}$ — $1 \cdot 10^{-5}$
Li	$6,5 \cdot 10^{-3}$	$3 \cdot 10^{-3}$	$1,5 \cdot 10^{-5}$	$1 \cdot 10^{-5}$	$1 \cdot 10^{-4}$
Pb	$1,5 \cdot 10^{-4}$	$5 \cdot 10^{-4}$	$5 \cdot 10^{-5}$	$1 \cdot 10^{-5}$	$1 \cdot 10^{-6}$
B	$3 \cdot 10^{-4}$	$5 \cdot 10^{-4}$	$5 \cdot 10^{-4}$	$1 \cdot 10^{-4}$	$1 \cdot 10^{-5}$
I	$3 \cdot 10^{-5}$	$5 \cdot 10^{-4}$	$1 \cdot 10^{-5}$	$1 \cdot 10^{-5}$	$1 \cdot 10^{-5}$ — $1 \cdot 10^{-4}$
Mo	$1,5 \cdot 10^{-2}$	$3 \cdot 10^{-4}$	$1 \cdot 10^{-7}$	$2 \cdot 10^{-5}$	$1 \cdot 10^{-6}$ — $1 \cdot 10^{-5}$
As	$5 \cdot 10^{-4}$	$4 \cdot 10^{-4}$	$1,5 \cdot 10^{-6}$	$3 \cdot 10^{-5}$	$1 \cdot 10^{-6}$ — $1 \cdot 10^{-5}$
Br	$1,5 \cdot 10^{-4}$	$2 \cdot 10^{-4}$	$7 \cdot 10^{-3}$	—	$1 \cdot 10^{-4}$
Cd	$5 \cdot 10^{-5}$	$5 \cdot 10^{-6}$	—	$1 \cdot 10^{-6}$	$1 \cdot 10^{-4}$
Th	$1 \cdot 10^{-3}$	$6 \cdot 10^{-4}$	$4 \cdot 10^{-8}$	$6 \cdot 10^{-4}$	$1 \cdot 10^{-7}$
W	—	$1 \cdot 10^{-4}$	—	—	—
U	$2 \cdot 10^{-4}$	$1 \cdot 10^{-4}$	$2 \cdot 10^{-7}$	—	$1 \cdot 10^{-8}$
Se	$6 \cdot 10^{-5}$	$1 \cdot 10^{-6}$	$4 \cdot 10^{-7}$	$1 \cdot 10^{-7}$	—
Bi	$1,7 \cdot 10^{-6}$	$2 \cdot 10^{-8}$	$2 \cdot 10^{-8}$	—	$2 \cdot 10^{-6}$
Hg	$7 \cdot 10^{-6}$	$1 \cdot 10^{-6}$	$3 \cdot 10^{-9}$	$1 \cdot 10^{-7}$	$1 \cdot 10^{-6}$ — $1 \cdot 10^{-7}$
Ag	$1 \cdot 10^{-5}$	—	$1 \cdot 10^{-9}$	—	$3 \cdot 10^{-6}$ — $5 \cdot 10^{-6}$
Au	$5 \cdot 10^{-7}$	—	$4 \cdot 10^{-10}$	—	$1 \cdot 10^{-7}$
Ra	$2 \cdot 10^{-10}$	$8 \cdot 10^{-11}$	$1 \cdot 10^{-14}$	$1 \cdot 10^{-14}$	$1 \cdot 10^{-12}$

Непропорциональное содержание элементов в организме и среде связано с тем, что на усвоение элементов влияет растворимость их природных соединений в воде.

Природные соединения кремния SiO_2 и алюминия Al_2O_3 практически нерастворимы, поэтому они не усваиваются живыми организмами. Наблюдается и обратная картина: например, углерод содержится в земной коре в незначительных количествах (0,35 %), а по содержанию в живых организмах занимает 2-е место (21 %).

- www.chemistry-chemists.com**

В результате естественного отбора в основе живых систем лежит только шесть элементов: углерод, водород, кислород, азот, фосфор, сера. Они составляют в организме 97,4 % и получили название *органогенов*.

Органогеном номер 1, несомненно, является углерод. Он способен образовывать прочные ковалентные связи. Кислород и водород, скорее, следует рассматривать как носители окислительных и восстановительных свойств органических соединений углерода.

В среднем химический состав объектов природы определяется усреднением элементного состава разных объектов. Состав удобно выражать в массовых долях: $W_i = m_i/m$, где m_i — масса i -го элемента; m — суммарная масса элементов в объекте. Массовые доли выражают в долях единицы или в процентах.

Соотношение кислорода и водорода в биомолекулах определяет тенденцию этих соединений к диспропорционированию и взаимодействию с водой — средой обитания живых организмов. Остальные три органогена — азот, фосфор и сера, а также некоторые другие элементы — железо, магний, составляющие активные центры ферментов, как и углерод, очень лабильны. Для органогенов характерно образование водорастворимых соединений, что способствует их концентрированию в живых организмах.

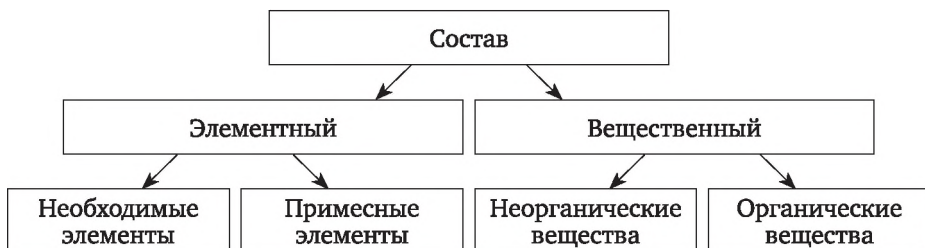
Органогенам, а также некоторым металлам — железу, магнию и др. — свойственно исключительное разнообразие образуемых ими связей. Это в значительной мере определяет разнообразие биомолекул в живых организмах. В состав живых организмов входят атомы тех же элементов, что и в состав неживой природы, но их содержание иное.

Поступление элементов в живой организм из окружающей среды обусловлено следующими факторами:

- 1) нахождением элемента в природе в доступной (обычно водорастворимой) форме;
- 2) способностью организма поглощать элемент;
- 3) способностью организма накапливать элемент.

С химической точки зрения отбор элементов при формировании живых организмов сводится к отбору тех из них, которые способны к образованию достаточно прочных, но в то же время лабильных химических связей. Эти связи должны легко подвергаться как гомолитическому, так и гетеролитическому разрыву, а также циклизации.

Состав живого организма можно разделить на вещественный (химические вещества; табл. 7.2) и элементный (химические элементы):



Вещественный (химический) состав живых организмов

Вода	70 %
Органические вещества: низкомолекулярные (липиды, углеводы и т. п.) и высокомолекулярные (белки, полисахариды, нуклеиновые кислоты)	20 %
Неорганические вещества	10 %

В живых организмах обнаружено около 80 химических элементов, но достоверно известно о функциях в организмах лишь примерно 30 элементов.

Установление жизненной необходимости (эссенциальность) того или иного элемента для организма начинается с проведения элементарного анализа. Для этого используются абсорбционные спектрометры. Предварительно исследуемая ткань озолается. Обычно используется «мокрое озоление» (в токе газообразного Cl или в сильных кислотах).

Российский ученый В. В. Ковальский, исходя из значимости для жизнедеятельности, подразделил химические элементы на три группы.

1. **Жизненно необходимые (незаменимые) элементы.** Они постоянно содержатся в организме человека, входят в состав ферментов, гормонов и витаминов: H, O, Ca, N, K, P, Na, S, Mg, Cl, C, I, Mn, Cu, Co, Fe, Zn, Mo, V. Их дефицит приводит к нарушению нормальной жизнедеятельности человека.

2. **Примесные элементы,** постоянно содержащиеся в организме животных и человека: Ga, Sb, Sr, Br, F, B, Be, Li, Si, Sn, Cs, Al, Ba, Ge, As, Rb, Pb, Ra, Bi, Cd, Cr, Ni, Ti, Ag, Th, Hg, U, Se. Биологическая роль их мало выяснена или неизвестна.

3. **Примесные элементы,** обнаруженные в организме человека и животных: Sc, Tl, In, La, Pr, Sm, W, Re, Tb и др. Данные о количестве и биологическая роль не выяснены.

► **Элементы, жизненно необходимые для построения и жизнедеятельности различных клеток и организмов, называют биогенными элементами.**

Биогенные — рождающие жизнь (органогенные, биофильные) элементы, концентрация каждого из них в организме превышает 1 %. Точно перечислить все биогенные элементы в настоящее время еще невозможно из-за сложности определения очень низких концентраций микроэлементов и установления их биологических функций. Для 24 элементов биогенность установлена надежно. Это элементы 1-й и некоторые элементы 2-й группы по Ковальскому.

Необходимые макроэлементы — те, без которых не может осуществляться нормальная жизнедеятельность организма. В первую очередь к ним относят C, H, N, O (98 % элементного состава всех живых организмов) и K, Ca, Cl, P, S, Fe, Mg (концентрация более 0,001 %).

Микроэлементы (диапазон концентраций 10^{-3} — 10^{-5} %) — Cu, Zn, Co, Mn, I, F, Mo и др. (по Вернадскому, Cu, Zn, Co, Mn, I).

Кроме того, выделяют *примесные элементы*, которые поступают из окружающей среды и постепенно откладываются в разных тканях.

Иными словами, если массовая доля элемента в организме $W_i \geq 0,001$ %, то данный элемент относится к макроэлементам (органогенам); если $W_i < 0,001$ % — к микроэлементам.

В составе клеток, из которых состоят ткани человека, преобладают следующие элементы:

органогены: O_2 (65—75 %); C (15—18 %); H (8—10 %); N (1,5—3 %);

макроэлементы: Mg, Na, Ca, Fe, K, S, P, Cl (суммарно 4—5 %);

микроэлементы: Zn, Cu, Co, I, F, Mn (суммарно около 0,1 %).

Сходный элементный состав имеют клетки большинства животных; отличаются лишь клетки растений и микроорганизмов.

Даже те элементы, которые в клетках содержатся в ничтожно малых количествах, ничем не могут быть заменены и совершенно необходимы для жизни. Так, содержание иода в клетках не превышает 0,01 %. Однако при недостатке его в почве (в пищевых продуктах) задерживается рост и развитие организма.

7.2. Распределение важнейших биогенных элементов в организме человека

Органы человека по-разному концентрируют в себе различные химические элементы, т. е. микро- и макроэлементы неравномерно распределяются между разными органами и тканями. Большинство микроэлементов накапливается в печени, костной и мышечной тканях. Эти ткани являются основным депо (запасником) для многих микроэлементов.

Элементы могут проявлять специфическое сродство по отношению к некоторым органам и содержаться в них в высоких концентрациях. Хорошо известно, что цинк концентрируется в поджелудочной железе, иод — в щитовидной, фтор — в эмали зубов, алюминий, мышьяк, ванадий накапливаются в волосах и ногтях, кадмий, ртуть, молибден — в почках, олово — в тканях кишечника, стронций — в предстательной железе, костной ткани, барий — в пигментной сетчатке глаза, бром, марганец, хром — в гипофизе и т. д. Данные по распределению (топографии) некоторых макро- и микроэлементов в организме человека приведены на рис. 7.4.

В организме микроэлементы могут находиться как в связанном состоянии, так и в виде свободных ионных форм. Установлено, что кремний, алюминий, медь и титан в тканях головного мозга присутствуют в виде комплексов с белками, тогда как марганец — в ионном виде.

Водород и кислород — макроэлементы. Они входят в состав воды, которой в организме взрослого человека в среднем содержится около

65 %. Вода неравномерно распределена по органам, тканям и биологическим жидкостям человека. Так, в желудочном соке, слюне, плазме крови, лимфе вода составляет от 90 до 99,5 %; в моче, сером веществе головного мозга, почках — 80 %, в белом веществе головного мозга, печени, коже, спинном мозге, мышцах, легких, сердце — 70—80 %. Меньше всего воды (40 %) содержится в скелете.

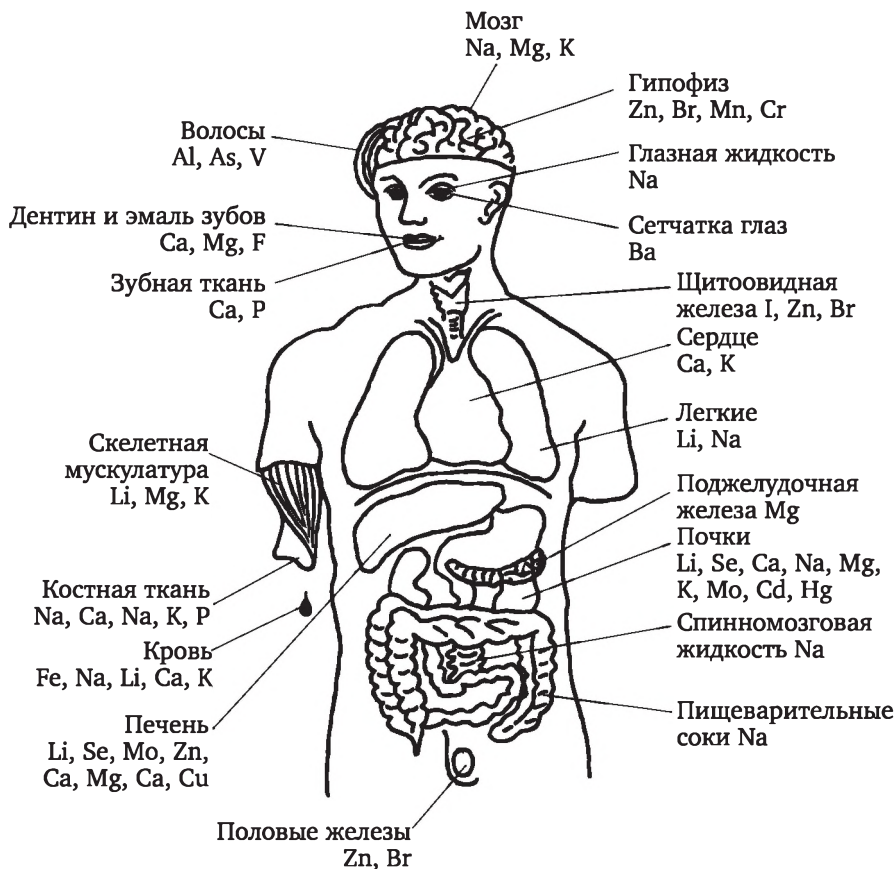


Рис. 7.4. Концентрирование некоторых химических элементов в органах, тканях и биожидкостях человека

Макроэлементы — углерод, водород, кислород, азот, сера, фосфор — входят в состав белков, нуклеиновых кислот и других биологически активных соединений организма. Содержание углерода в белках составляет от 51 до 55 %, кислорода — от 22 до 24, азота — от 15 до 18, водорода — от 6,5 до 7, серы — от 0,3 до 2,5, фосфора — около 0,5 %. О содержании белков в различных тканях и органах животных и человека, а следовательно, и о примерном содержании элементов С, Н, N, S, Р можно судить на основании данных, приведенных в табл. 7.3. Из них следует, что максимальное количество белков (~80 %) содержится в селезенке, легких, мышцах, минимальное (~25 %) — в костях и зубах.

Таблица 7.3

Содержание белков в тканях различных органов животных и человека (w, % от сухой массы)

Органы и ткани	Массовая доля w, %	Органы и ткани	Массовая доля w, %
Селезенка	84	Головной мозг	45
Легкие	82	Кишечник	63
Мышцы	80	Кожа	63
Почки	72	Кости	28
Сердце	60	Зубы	24
Печень	57		

Углерод, водород и кислород входят также в состав углеводов, содержание которых в тканях животных и человека невелико (примерно 2 %), и липидов (жиров). Кроме того, в состав фосфолипидов входит фосфор в виде фосфатных групп. В наибольшей степени липиды концентрируются в головном мозге (12 %), затем в печени (5 %), молоке (2—3 %) и сыворотке крови (0,6 %). Однако основная часть фосфора — 600 г — содержится в костной ткани. Это 85 % массы всего фосфора, находящегося в организме человека. Концентрируется фосфор и в твердых тканях зубов, в состав которых он входит вместе с кальцием, хлором, фтором в виде гидроксил-, хлор-, фторапатитов (общая формула $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{X}$, где X = OH, Cl, F соответственно).

Кальций преимущественно концентрируется в костной, а также в зубной ткани. Натрий и хлор в основном содержатся во внеклеточных жидкостях, а калий и магний — во внутриклеточных. В виде фторидов натрия и калия входят в состав костной и зубной ткани. Магний в виде фосфата $\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2$ содержится в твердых тканях зубов.

Десять металлов, жизненно необходимых для живого организма, получили название «металлы жизни». Так, установлено, что в организме человека массой 70 кг содержание «металлов жизни» составляет (в г): кальция — 1700, калия — 250, натрия — 70, магния — 42, железа — 5, цинка — 3, меди — 0,2, марганца, молибдена и кобальта, вместе взятых, — менее 0,1. В теле взрослого человека содержится около 3 кг минеральных солей, причем 5/6 этого количества (2,5 кг) приходится на долю костных тканей.

Некоторые макроэлементы (магний, кальций) и большинство микроэлементов содержатся в организме в виде комплексов с биолигандами — аминокислотами, белками, нуклеиновыми кислотами, гормонами, витаминами и т. д. Так, ион Fe^{2+} в качестве комплексообразователя входит в состав гемоглобина, Co^{2+} — в витамин B_{12} , Mg^{2+} — в хлорофилл. Известны многочисленные биоконплексы и других элементов (Cu, Zn, Mo и др.), играющие важную биологическую роль в организме.

На изменение содержания химических элементов в организме влияют различные заболевания. Так, при рахите происходит нарушение

фосфорно-кальциевого обмена, что приводит к снижению количества кальция. При нефрите из-за нарушения электролитного обмена содержание кальция, натрия, хлора уменьшается, а магния и калия повышается.

В поддержании определенной концентрации макро- и микроэлементов в организме участвуют гормоны.

7.3. Биологическая роль химических элементов в организме

Биологическая роль химических элементов в организме человека чрезвычайно разнообразна.

Главная функция *макроэлементов* состоит в построении тканей, поддержании постоянства осмотического давления, ионного и кислотно-основного состава.

Микроэлементы, входя в состав ферментов, гормонов, витаминов, биологически активных веществ в качестве комплексообразователей или активаторов, участвуют в обмене веществ, процессах размножения, тканевом дыхании, обезвреживании токсических веществ. Микроэлементы активно влияют на процессы кроветворения, окисления-восстановления, на проницаемость сосудов и тканей. Макро- и микроэлементы — кальций, фосфор, фтор, иод, алюминий, кремний — определяют формирование костной и зубной тканей.

Имеются данные, что содержание некоторых элементов в организме человека меняется с возрастом. Так, концентрация кадмия в почках и молибдена в печени к старости повышается. Максимальное содержание цинка наблюдается в период полового созревания, затем оно понижается и в старости доходит до минимума. Уменьшается с возрастом и количество других микроэлементов, например ванадия и хрома.

Выявлено немало заболеваний, связанных с недостатком или избыточным накоплением различных микроэлементов. Дефицит фтора вызывает кариес зубов, дефицит иода — эндемический зоб, избыток молибдена — эндемическую подагру. Такого рода закономерности связаны с тем, что в организме человека поддерживается баланс оптимальных концентраций биогенных элементов — химический гомеостаз. Нарушение этого баланса вследствие недостатка или избытка элемента может приводить к различным заболеваниям.

Кроме шести основных макроэлементов (органогенов) — углерода, водорода, азота, кислорода, серы и фосфора, из которых состоят углеводы, жиры, белки и нуклеиновые кислоты, для нормального питания человека и животных необходимы «неорганические» макроэлементы — кальций, хлор, магний, калий, натрий — и микроэлементы — медь, фтор, иод, железо, молибден, цинк, а также, возможно (для животных доказано), селен, мышьяк, хром, никель, кремний, олово, ванадий.

Анализ содержания и соотношения микроэлементов в организме человека находит применение и в судебно-медицинской экспертизе.

Например, в случае алкогольного отравления под влиянием этилового спирта в печени повышается содержание кальция, а натрия и калия становится меньше. При этом в сердце и почках, наоборот, содержание кальция снижается.

Недостаток в пищевом рационе таких элементов, как железо, медь, фтор, цинк, иод, кальций, фосфор, магний, и некоторых других приводит к серьезным последствиям для здоровья человека. Однако необходимо помнить, что для организма вреден не только недостаток, но и избыток биогенных элементов, так как при этом нарушается химический гомеостаз. Например, при поступлении избытка марганца с пищей в плазме повышается уровень меди (синергизм Mn и Cu), а в почках он снижается (антагонизм). Повышение содержания молибдена в продуктах питания приводит к увеличению количества меди в печени. Избыток цинка в пище вызывает угнетение активности железосодержащих ферментов (антагонизм Zn и Fe).

Минеральные компоненты, которые в ничтожно малых количествах являются жизненно необходимыми, при более высоких концентрациях становятся токсичными. Жизненная необходимость, дефицит, токсичность химического элемента представлены в виде кривой зависимости «концентрация элемента в пищевых продуктах — реакция организма» (рис. 7.5).

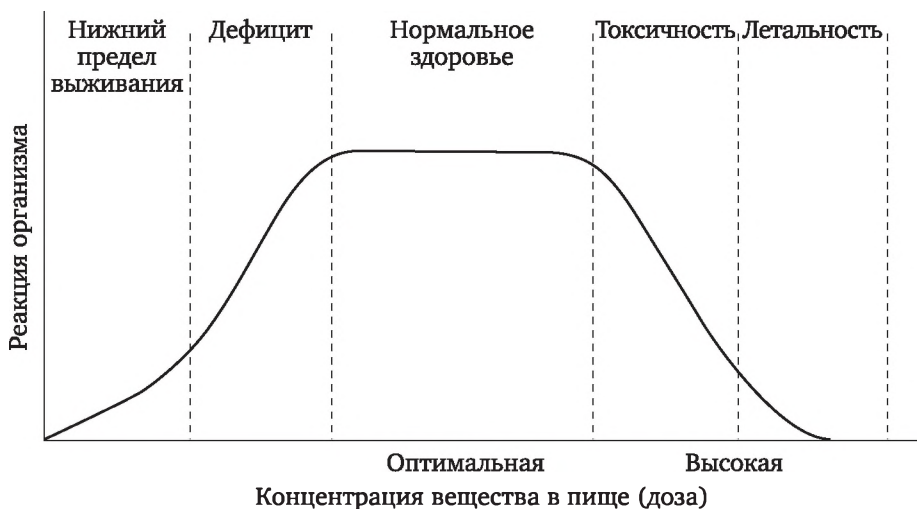


Рис. 7.5. Кривая зависимости реакции организма от концентрации веществ в пище

Приблизительно горизонтальный участок кривой (плато) описывает область концентраций, соответствующих оптимальному росту, здоровью, воспроизведению. Большая протяженность плато указывает не только на малую токсичность элемента, но также на большую способность организма к адаптации по отношению к значительным изменениям содержания этого элемента. Наоборот, узкое плато свидетельствует о значительной токсичности элемента и резком переходе

от необходимых организму количеств к опасным для жизни. При выходе за плато (увеличение концентрации микроэлемента) все элементы становятся токсичными. В конечном счете существенное увеличение концентрации микроэлементов может привести к летальному исходу.

Ряд элементов (серебро, ртуть, свинец, кадмий и др.) считаются токсичными, так как попадание их в организм уже в микроколичествах приводит к тяжелым патологическим явлениям. Химический механизм токсического воздействия некоторых микроэлементов будет рассмотрен ниже.

Биогенные элементы нашли широкое применение в сельском хозяйстве. Добавление в почву незначительных количеств микроэлементов — бора, меди, марганца, цинка, кобальта, молибдена — резко повышает урожайность многих культур. Оказывается, что микроэлементы, увеличивая активность ферментов в растениях, способствуют синтезу белков, витаминов, нуклеиновых кислот, сахаров и крахмала. Некоторые из химических элементов положительно действуют на фотосинтез, ускоряют рост и развитие растений, созревание семян. Микроэлементы добавляют в корм животным, чтобы повысить их продуктивность.

Широко используют различные элементы и их соединения в качестве лекарственных средств.

Таким образом, изучение биологической роли химических элементов, выяснение взаимосвязи обмена этих элементов и других биологически активных веществ — ферментов, гормонов, витаминов — способствует созданию новых лекарственных препаратов и разработке оптимальных режимов их дозирования как с лечебной, так и с профилактической целью.

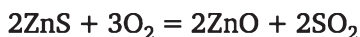
7.4. Человек и биосфера. Технический прогресс и окружающая среда. Экология

Согласно В. И. Вернадскому биосфера не только среда, в которой происходит жизнедеятельность, она сама является результатом этой жизнедеятельности. Специфика биосферы состоит в том, что в ней постоянно происходит обусловленный деятельностью различных организмов круговорот элементов и имеют место связанные с этим круговоротом потоки энергии. Реальные зоны, в которых в результате жизнедеятельности осуществляется круговорот элементов, называются *экосистемами* или, согласно академику В. Н. Сукачеву (1880—1967), *биогеоценозами*.

Положение человека в биосфере противоречиво. С одной стороны, он как биологический вид является составной частью экосистем на нашей планете. Человек не способен создавать в своем организме органические вещества из неорганических, он их получает с растительной и животной пищей. Это означает, что экологические системы, с которыми связан человек в смысле питания, должны быть продуктивными. Воздушная среда для жизни человека должна быть чистой. С другой

стороны, в своей деятельности человек может нарушать ход естественного биогенного круговорота. Окружающую среду загрязняют многие отрасли промышленности и даже отходы домашнего хозяйства, а также химические предприятия. Воздух над ними насыщен мельчайшими твердыми частицами и ядовитыми газами.

Загрязнение атмосферного воздуха происходит, например, в результате газовых выбросов при получении оксидов металлов из сульфидных руд:



В этих выбросах кроме диоксида серы содержится и диоксид азота. При их взаимодействии с водой в облаках образуются кислоты (кислотные дожди). Как правило, pH дождевой воды равен 5,7. Однако при сильных выбросах значение pH достигает 4,3 и даже 1,7. Повышение уровня кислотности озер и прудов в результате выпадения таких осадков делает невозможным разведение в них рыбы. Предполагается, что кислотные дожди оказывают неблагоприятное влияние также на урожайность зерновых культур и состояние лесов (рис. 7.6). Особенно опасны кислые осадки на безызвестняковых почвах, которые не обладают буферным действием. Кислотность воды в озерах таких местностей повышается ($\text{pH} < 5$).

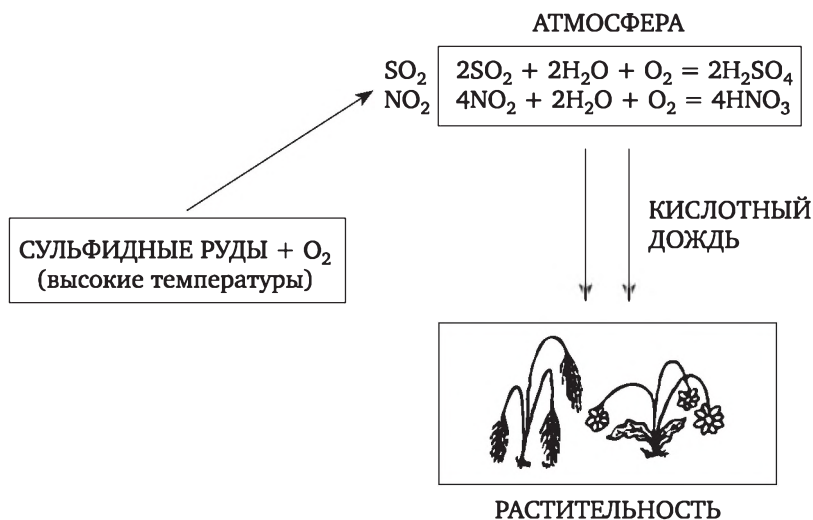
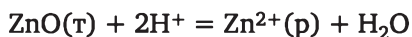


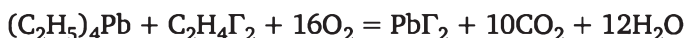
Рис. 7.6. Неблагоприятное влияние на урожайность кислотных дождей

Пагубное действие кислотных дождей проявляется и в том, что они переводят в раствор металлы из твердых оксидов, в том числе и токсичные металлы:



При работе двигателей внутреннего сгорания выделяются оксиды азота, которые загрязняют атмосферу, и образуется озон: $N_2 + O_2 + 2NO$ (в цилиндре двигателя); $2NO + O_2 = 2NO_2$; $NO_2 + h\nu = NO + O$; $O + O_2 = O_3$. Образующийся в избытке в результате этого процесса сильный окислитель озон обладает раздражающим действием.

Для повышения эффективности сгорания горючего для автомобилей используют алкильные соединения свинца. Чтобы избежать образования нелетучих соединений, загрязняющих двигатель, к бензину добавляют дибромэтан и дихлорэтан:



($\Gamma = Cl$ или Br).

Образующиеся в результате реакции летучие галогениды свинца создают в атмосфере аэрозоли в концентрации 10—50 мкг/м³. В атмосфере некоторых районов содержание свинца в 1000 раз превышает естественный уровень.

Большую опасность представляют и другие токсичные металлы, например ртуть, кадмий. Известно, что ртуть в небольших количествах остается в электролизерах при производстве гидроксида натрия и хлора. Сточные воды, содержащие ртуть, загрязняют водоемы, происходит накопление этого токсичного металла на дне рек, морей, океанов.

Внедрение в химическое производство и сельское хозяйство реагентов, способных закомплексовывать ионы металлов, вызывает нежелательные сдвиги природных равновесий. К таким реагентам относятся, например, комплексоны, сбрасываемые в больших количествах в природные водоемы предприятиями, применяющими эти вещества для снижения жесткости воды.

Таким образом, деятельность человека изменяет окружающую среду и становится опасной для самого человека.

7.5. Связь эндемических заболеваний с особенностями биогеохимических провинций

Наряду с заболеваниями, вызванными загрязнением окружающей среды, существуют заболевания, связанные с аномальным содержанием некоторых элементов в почве, водоемах той или иной географической зоны. Такие заболевания называются *эндемическими*.

А. П. Виноградов, развивая идеи В. И. Вернадского о роли элементного состава почвы в эволюции живых организмов, создал учение о биогеохимических провинциях.

► **Биогеохимические провинции — это территории, в почве которых содержание химических элементов отличается от среднего.**

В живых организмах, в том числе и в организме людей, проживающих в этих провинциях, протекают специфические биохимические реакции. Существуют биогеохимические провинции с пониженным или повышенным содержанием в них какого-либо элемента, например геохимические провинции с повышенным содержанием стронция (река Уров, Восточная Сибирь), меди (Башкортостан), молибдена (некоторые районы Армении), с пониженным содержанием иода (западные области Украины), кобальта (Ярославская область).

В настоящее время твердо установлено, что недостаток определенных химических элементов в почве приводит соответственно к пониженному уровню этих элементов в организме людей, проживающих в данной местности, и к тем или иным заболеваниям.

Таким образом, существует тесная связь между живой и неживой природой. Обычно содержание элемента в живых организмах соответствует его содержанию в земной коре. Макроэлементы обладают оптимальными ионными и атомными радиусами, электронным строением для образования биомолекул. Их природные соединения хорошо растворимы в воде. Большую роль в жизнедеятельности организмов играют и микроэлементы. Так же как и химические свойства, биологическая роль элементов зависит от их положения в периодической системе элементов Менделеева. В живых организмах постоянно происходит обмен химических элементов. В таком обмене в основном принимают участие элементы с близкими физико-химическими характеристиками, такими как ионные радиусы, энергия ионизации, координационные числа, устойчивость однотипных комплексных соединений с биолигандами. При этом наблюдаются случаи как синергизма, так и антагонизма.

Макро- и микроэлементы и их соединения широко используют в медицинской практике, сельском хозяйстве.

Вопросы и задания к гл. 7

1. В земной коре массовая доля алюминия составляет 7,45 %. Почему в живых организмах алюминий содержится в очень незначительных количествах?
2. Какие существуют классификации химических элементов, входящих в живые организмы?
3. В земной коре меди содержится значительно меньше, чем титана, а в живом организме меди содержится в десятки раз больше. Как это можно объяснить?
4. При судебно-медицинской экспертизе было установлено повышенное содержание кальция и пониженное содержание натрия и калия в печени. Отравление каким веществом могло иметь место?
5. Какова биогенная роль щелочных и щелочноземельных элементов 1-й и 2-й групп Периодической системы элементов (ПСЭ)?
6. В каком состоянии большинство элементов 3—6-й групп ПСЭ находится в организме?
7. Кислотные дожди — это атмосферные осадки с $\text{pH} < 5,6$. Почему нельзя просто указать, что осадки имеют $\text{pH} < 7$?

8. Приведите примеры отрицательного экологического влияния кислотных дождей.

9. В некоторых районах Армении в почве имеется повышенное содержание молибдена. Какое эндемическое заболевание встречается у населения этих районов?

Часть III

БИОХИМИЧЕСКИЕ

КОМПОНЕНТЫ ОРГАНИЗМА

ЧЕЛОВЕКА

Глава 8

ОСНОВНЫЕ БИОХИМИЧЕСКИЕ КОМПОНЕНТЫ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА

Методами качественного и количественного химического анализа (см. гл. 3) определяют, какие вещества и элементы и в каком количестве входят в состав организма человека. Установлено, что состав разных органов, тканей и организма в целом зависит от пола, возраста, расы и меняется от индивидуума к индивидууму. Имеет место так называемая биохимическая индивидуальность человека.

Исследованиями установлено, что качественные и количественные показатели состава организма меняются в некоторых интервалах, которые принято считать нормой. В частности, рассчитана масса «среднего», или «стандартного», человека, равная 70 кг. В расчете на эту массу в литературе приводятся различные «нормальные» биохимические и физиологические данные. Усредненные биохимические данные по вещественному составу «среднего» человека приведены в табл. 8.1.

Таблица 8.1

Вещественный состав организма человека ($M = 70$ кг)

Вещество X_i	w_i , %	m_i , кг
Вода	60	42
Белки	15	10,7
Жиры (липиды)	19	13,3
Углеводы (сахара)	0,4	0,3
ДНК, РНК	0,01	0,01
Витамины, гормоны, микроэлементы	0,25	0,15
Зола (общая)	5,3	3,7
Зола (ткани)	0,4	0,3

Содержание неорганических компонентов определяют по массе золы, образовавшейся от сжигания образцов ткани при такой температуре, когда все органические вещества превращаются в летучие продукты.

В табл. 8.2 приведены основные биохимические компоненты организма человека, каждый из которых выполняет в организме свои специфические функции.

Основные биохимические компоненты организма человека

Макрокомпоненты	Микрокомпоненты
Водные растворы Белки Липиды (жиры) Полисахариды (углеводы)	Витамины Гормоны Нуклеиновые кислоты и основания Микроэлементы

Водные растворы — это среда, в которой протекают биохимические реакции.

Белки являются структурными элементами, функционируют в качестве катализаторов (ферментов), а также «реализаторов» действия генов.

Липиды — главные структурные компоненты мембран, а также депонированная (запасенная) форма химической энергии, обеспечивающей жизнедеятельность организма.

Полисахариды являются структурными компонентами клеток, а также одной из депонированных форм химической энергии.

Нуклеиновые кислоты служат носителями и трансляторами генетической информации.

Микрокомпоненты выступают в качестве функциональных компонентов, принимающих участие в различных взаимодействиях.

Все живые организмы состоят из однотипных белков, что говорит об их общем происхождении. Идентичность организмов каждого вида сохраняется благодаря свойственному только этому виду набору нуклеиновых кислот и белков.

8.1. Жидкие среды организма

Организм человека в среднем на 60 % от массы тела состоит из воды. Вода заполняет все составные части клеток и внеклеточного пространства и представляет собой среду, в которой осуществляются биохимические реакции, перенос веществ и химической энергии. Биохимические реакции протекают в водной среде организма при постоянной температуре.

Вода является средой, в которой растворены или диспергированы различные вещества, входящие в состав организма. В ней содержатся основные макрокомпоненты организма — белки, углеводы, липиды, нуклеиновые кислоты, а также микроэлементы и другие микрокомпоненты. Вода является основой циркулирующих в организме жидкостей, а также принимает участие в обменных процессах.

Очевидно, что знание свойств растворов необходимо для понимания биохимических превращений в организме человека. Растворы имеют большое значение как в повседневной жизни, так и в медицине.

По современным представлениям, жизнь возникла в океане, который, по сути, являлся водным раствором неорганических и органических веществ. В ходе эволюции живые организмы развивались и изменялись. Многие из них покинули океан и перешли на сушу и в воздух. Однако животные и растения, покинув морскую колыбель, сохранили в своих организмах водные растворы, содержащие различные неорганические ионы и органические вещества. Растворами являются плазма крови, спинномозговая жидкость и лимфа. Лекарственные вещества эффективны лишь в том случае, если они принимаются в виде раствора или переходят в растворенное состояние в организме.

-
- **Раствором называют находящуюся в состоянии равновесия гомогенную систему переменного состава из двух или более веществ. Вещества, составляющие раствор, называют компонентами раствора.**
-

Любой раствор состоит из растворенных веществ и растворителя, хотя эти понятия в известной степени условны. Например, в зависимости от соотношения количества спирта и воды эта система может быть раствором спирта в воде или воды в спирте.

Обычно растворителем считают тот компонент, который в растворе находится в том же агрегатном состоянии, что и до растворения. Например, в водном растворе глюкозы (твердое вещество) растворителем считается вода.

Учение о растворах представляет для биохимии и физиологии спорта особый интерес, потому что важнейшие биологические жидкости — кровь, лимфа, моча, слюна, пот — являются растворами солей, белков, углеводов, липидов в воде. Усвоение пищи связано с переходом питательных веществ в растворенное состояние. Биохимические реакции в живых организмах протекают в растворах.

Биожидкости участвуют в транспорте питательных веществ (жиров, аминокислот, кислорода), лекарственных препаратов к органам и тканям, а также в выведении из организма метаболитов (мочевины, билирубина, углекислого газа и т. д.). Плазма крови является средой для клеток — лимфоцитов, эритроцитов, тромбоцитов. Состав некоторых биологических жидкостей приведен в табл. 8.3.

Способы выражения концентрации растворов. Важной характеристикой раствора является концентрация. От этой величины зависят свойства растворов.

-
- **Концентрацией вещества — компонента раствора называют величину, измеряемую количеством растворенного вещества, содержащегося в определенной массе или объеме раствора либо растворителя.**
-

Ионный состав некоторых биожидкостей, ммоль/л

Биожидкость	Na ⁺	K ⁺	Ca ²⁺	Cl ⁻	HCO ₃ ⁻	Массовая доля белка, %
Плазма крови	140	5	2,5	105	27	6—8
Цереброспинальная жидкость	140	3	1,3	120	21	0,03
Синовиальная жидкость	140	4	—	120	25	0,03
Асцитическая жидкость	135	3,5	1,8	105	30	—
Пот	75	5	2,5	75	—	—
Слезы	140	5	—	115	20	0,8
Слюна	60—100	7—20	1,5—4	60—80	10—20	0,5
Желудочный сок	20—60	6—7	—	145	—	0,5
Панкреатический сок	150	7	3	80	80	1,2
Моча	150	36	5	160	—	—

Наиболее часто применяемые способы выражения концентрации: массовая доля, молярная, моляльная концентрация эквивалента, молярная доля, объемная доля, титр.

Массовая доля $w(X)$ выражается в долях единицы, процентах (%), промилле (‰, тысячная часть числа) и в миллионных долях (млн⁻¹). Массовую долю рассчитывают по формулам

$$w(X) = \frac{m(X)}{m(p-p)},$$

$$w(X) = \frac{m(X)}{m(p-p)} \cdot 100 \%,$$

где $w(X)$ — масса данного компонента X (растворенного вещества), кг (г); $m(p-p)$ — масса раствора, кг (г).

Молярная концентрация $c(X)$ выражается в [моль/м³], [моль/дм³], [моль/см³], [моль/л], [моль/мл]. В медицине предпочтительнее применение единицы [моль/л]. Молярную концентрацию рассчитывают по формуле

$$c(X) = \frac{n(X)}{V(p-p)} = \frac{m(X)}{M(X) \cdot V(p-p)},$$

где $n(X)$ — количество растворенного вещества системы, моль; $M(X)$ — молярная масса растворенного вещества, кг/моль или г/моль; $m(X)$ — масса растворенного вещества, соответственно кг или г; $V(p-p)$ — объем раствора.

Моляльная концентрация $b(X)$ выражается в единицах [моль/кг]. Форма записи, например: $b(\text{HCl}) = 0,1$ моль/кг. Рассчитывают моляльную концентрацию по формуле

$$b(X) = \frac{n(X)}{m(\text{р-ль})} = \frac{m(X)}{M(X) \cdot m(\text{р-ль})},$$

где $m(\text{р-ль})$ — масса растворителя, кг.

Важной характеристикой растворяемого вещества является растворимость.

► **Растворимостью называют способность вещества растворяться в том или ином растворителе. Численно растворимость вещества равна концентрации его насыщенного раствора.**

Растворимость может быть выражена в тех же единицах, что и концентрация, например через количество растворенного вещества, содержащегося в 1 л насыщенного раствора (моль/л) или через массу (г) растворенного вещества в 100 г насыщенного раствора. Довольно часто растворимость выражают через массу растворенного вещества (г), насыщающего 100 г растворителя. Соответствующую величину называют *коэффициентом растворимости*.

Растворимость зависит от природы растворяемого вещества и растворителя, температуры, давления, присутствия в растворе других веществ.

Вещества с ионным типом связи и вещества, состоящие из полярных молекул, лучше растворяются в полярных растворителях, таких как вода, спирты. Эти растворители характеризуются высокой диэлектрической проницаемостью.

Высокая растворимость веществ довольно часто обусловлена образованием межмолекулярных, в частности водородных, связей. Так, неограниченная взаимная растворимость воды и спирта объясняется образованием водородных связей между молекулами воды и спирта.

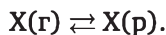
Биологическая роль растворимости веществ прежде всего связана со способностью их проходить через биологические мембраны. При переносе чужеродных для живых организмов соединений — лекарственных препаратов и их метаболитов — с помощью простой диффузии только жирорастворимые неионизированные молекулы легко проходят через мембраны клеток. Вследствие этого неэлектролиты транспортируются в соответствии с их растворимостью в липидах (главный компонент мембран), а электролиты — в соответствии со степенью их диссоциации и растворимостью в липидах недиссоциированных молекул.

Растворимость газов в жидкостях. Законы Генри, Дальтона и Сеченова. Растворение газов в жидкостях почти всегда сопровождается выделением теплоты (энтальпия $\Delta H_{\text{раств}} < 0$). Поэтому с повышением температуры растворимость газов, согласно принципу Ле Шателье, понижается. Эту закономерность часто используют для удаления из воды растворенных газов, например CO_2 , кипячением.

Иногда растворение газа сопровождается поглощением теплоты, например растворение благородных газов в некоторых органических

растворителях. В этом случае повышение температуры увеличивает растворимость газа.

Газ, как и многие другие вещества, не растворяется в жидкости бес-
предельно. При некоторой концентрации газа X устанавливается рав-
новесие:



При растворении газа в жидкости происходит значительное умень-
шение объема системы. Поэтому повышение давления, согласно прин-
ципу Ле Шателье, должно приводить к смещению равновесия вправо,
т. е. к увеличению растворимости газа. Если газ малорастворим в дан-
ной жидкости и давление невелико, то растворимость газа пропорцио-
нальна его давлению. Эта зависимость выражается **законом Генри**
(1803).

-
- **Количество газа, растворенного при данной температуре в опре-
деленном объеме жидкости, при равновесии прямо пропорцио-
нально давлению газа.**
-

Закон Генри может быть записан в следующей форме:

$$c(X) = K_T(X)p(X), \quad (8.1)$$

где $c(X)$ — концентрация газа X в насыщенном растворе, моль/л;
 $p(X)$ — давление газа X над раствором, Па; $K_T(X)$ — постоянная Генри
для газа X , моль·л⁻¹·Па⁻¹.

Константа Генри зависит от природы газа, растворителя и темпера-
туры. В табл. 8.4 представлены константы Генри для некоторых газов,
растворенных в воде, при 298 К.

Таблица 8.4

Константы Генри для газов, растворенных в воде (298 К)

Газ	$K_T(X)$, моль·л ⁻¹ ·Па ⁻¹	Газ	$K_T(X)$, моль·л ⁻¹ ·Па ⁻¹
N ₂	6,13	H ₂	7,53
O ₂	12,8	He	3,73
CO ₂	337	Ar	14,9

Закон Генри справедлив лишь для сравнительно разбавленных рас-
творов, при невысоких давлениях и отсутствии химического взаимо-
действия между молекулами растворяемого газа и растворителя. Так,
CO₂ и NH₃ вступают в химическое взаимодействие с водой, а HCl дис-
социирует в воде, что резко повышает растворимость этих газов. При
очень высоких давлениях растворимость газа может достигнуть макси-
мума, поскольку в этом случае изменение объема жидкости вследствие
растворения в ней газа становится соизмеримым с объемом растворен-
ного газа.

Закон Генри является частным случаем общего закона Дальтона. Если речь идет о растворении не одного газообразного вещества, а смеси газов, то растворимость каждого компонента подчиняется **закону Дальтона**.

- **Растворимость каждого из компонентов газовой смеси при постоянной температуре пропорциональна парциальному давлению компонента над жидкостью и не зависит от общего давления смеси и индивидуальных свойств других компонентов.**

Иначе говоря, в случае растворения смеси газов в жидкости в математическое выражение закона Генри (8.1) вместо $p(X)$ подставляют парциальное давление p_i данного компонента (рис. 8.1, а).

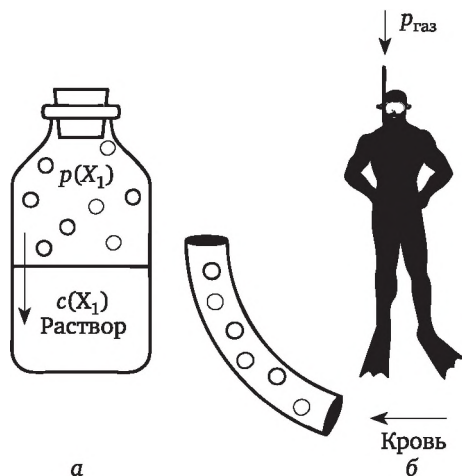


Рис. 8.1. Роль закона Генри в жизнедеятельности:

а — растворение газа в жидкости; б — растворение газа в крови; $p(X_1)$ — парциальное давление вещества X_1 в газе; $c(X_1)$ — концентрация этого вещества в растворе; $p_{\text{газ}}$ — давление газовой дыхательной смеси

Под парциальным давлением p_i компонента понимают часть общего давления $p_{\text{общ}}$ газовой смеси, которая обусловлена этим компонентом:

$$p_{\text{общ}} = p_1 + p_2 + p_3 + \dots + p_n.$$

Пример. Воздух представляет собой смесь, состоящую в основном из трех газов: 78 % азота, 21 % кислорода и 1 % аргона (по объему). Определите концентрацию азота в воде при 298 К, если постоянная Генри равна $6,13 \cdot 10^{-4}$ моль·л⁻¹·Па⁻¹.

Так как воздух содержит 78 % азота по объему, парциальное давление азота в воздухе при 101 325 Па составляет 79 033,5 Па (объемная доля азота равна молярной доле азота, отсюда $p(N_2) = p_{\text{общ}} \cdot 0,78$). Из закона Дальтона следует, что $c(N_2) = K_H(N_2) \cdot p(N_2)$, отсюда $c(N_2) = 6,13 \cdot 10^{-4} \cdot 79\,033,5 = 4,84 \times 10^{-4}$ моль/л.

Изучая растворимость газов в жидкостях в присутствии электролитов, русский врач-физиолог И. М. Сеченов (1829—1905) установил следующую закономерность (**закон Сеченова**).

► **Растворимость газов в жидкостях в присутствии электролитов понижается; происходит высаливание газов.**

Математическое выражение закона Сеченова имеет следующий вид:

$$c(X) = c_0(X) \cdot e^{-K_C c_3}, \quad (8.2)$$

где $c(X)$ — растворимость газа X в присутствии электролита; $c_0(X)$ — растворимость газа X в чистом растворителе; c_3 — концентрация электролита; K_C — константа Сеченова, зависящая от природы газа, электролита и температуры.

Одной из причин, приводящей к уменьшению растворимости газов в присутствии электролитов, является гидратация (сольватация) ионов электролитов молекулами растворителя. В результате этого процесса уменьшается число свободных молекул растворителя, а следовательно, понижается его растворяющая способность.

Физиологическое значение законов Генри — Дальтона и Сеченова. Законы Генри — Дальтона и Сеченова имеют большое практическое значение как в медицине, так и в спорте. Изменение растворимости газов в крови при изменении давления может вызывать тяжелые заболевания.

Кессонная болезнь, от которой обычно страдают водолазы и аквалангисты, — проявление закона Генри. На глубине, например, 40 м ниже уровня моря общее давление повышается примерно в 4 раза и составляет около 400 кПа. Растворимость азота в плазме крови при таком давлении в соответствии с законом Генри в 4 раза больше, чем на поверхности моря.

Если водолаз или аквалангист (рис. 8.1, б) поднимается слишком быстро на поверхность, то давление в легких резко понижается и соответственно значительно понижается растворимость газов в плазме крови. Вследствие этого часть газов выделяется из крови в виде пузырьков. Эти пузырьки закупоривают мелкие сосуды в различных органах и тканях (эмболия), что может привести к тяжелому поражению тканей и даже к гибели.

Аналогичная картина может возникнуть и в результате резкого уменьшения давления при разгерметизации скафандров летчиков-высотников, кабин самолетов и спускаемых аппаратов.

В последнее время при лечении газовой гангрены и ряда других заболеваний, при которых накапливаются микробы в омертвевших тканях, применяют гипербарическую оксигенацию, т. е. помещают больных в барокамеры с повышенным давлением кислорода в воздухе. При

этом улучшается снабжение тканей кислородом, и во многих случаях такой способ лечения дает хорошие результаты.

Наглядной моделью эмболии как проявления закона Генри — Дальтона является образование обильной пены при откупоривании бутылки шампанского или газированной воды. Здесь имеют место понижение растворимости и выделение диоксида углерода CO_2 при резком снижении его парциального давления.

Многочисленные исследования показали, что не только электролиты, но и белки, липиды и другие вещества, содержание которых в крови может меняться в известных пределах, оказывают существенное влияние на растворимость кислорода и диоксида углерода в крови в соответствии с законом Сеченова.

Коллигативные свойства растворов. В жидких средах организма поддерживается постоянство кислотности, концентрации солей и органических веществ. Такое постоянство называется *концентрационным гомеостазом*.

Физико-химические свойства растворов отличаются от свойств чистой воды. В частности, с увеличением концентрации растворенного вещества наблюдаются: 1) понижение давления пара над раствором; 2) повышение температуры кипения; 3) понижение температуры замерзания; 4) повышение осмотического давления.

Так, чистая вода при атмосферном давлении замерзает при 273,16 К и кипит при 373,16 К. При растворении в воде какого-либо вещества давление ее пара понизится, и для того чтобы раствор закипел, необходимо его нагреть до более высокой температуры, при которой давление пара станет равным атмосферному. На этом явлении основано действие антифризов.

Перечисленные изменения связаны с количеством растворенных частиц и не зависят от химического строения и размера молекул растворенного вещества. Эти свойства называют *коллигативными*.

Например, 0,1 М раствор глицерина и 0,1 М раствор глюкозы имеют одинаковую температуру замерзания $-0,186^\circ\text{C}$. В то же время температура замерзания 0,1 М раствора NaCl в 2 раза ниже, а именно $-0,372^\circ\text{C}$. Это связано с полной диссоциацией NaCl в воде. Поэтому 0,1 М раствор NaCl содержит в 2 раза больше частиц по сравнению с 0,1 М раствором глицерина.

Способность воды изменять свои свойства под влиянием растворенных в ней веществ имеет важное биологическое значение. Например, благодаря наличию в крови растворенных веществ, в частности белков, которые не могут проходить сквозь капиллярные мембраны, в крови создается более высокое осмотическое давление, чем в межклеточной жидкости. В результате вода диффундирует из межклеточной жидкости в кровеносные капилляры, что способствует заполнению сосудистой системы и предохраняет ее от коллапса.

Биологические жидкости и ткани содержат много различных электролитов: NaCl , KCl , HCl , CaCl_2 , NaH_2PO_4 , NaHCO_3 . Устойчивость био-

логических высокомолекулярных соединений и скорость многих биохимических реакций в значительной мере зависят от природы и концентрации присутствующих в жидкостях и тканях ионов.

Водный обмен тесно связан с солевым, и поддержание водно-солевого *гомеостаза* (постоянство содержания солей) жизненно необходимо для регуляции осмотического давления биологических жидкостей. За регуляцию осмотического давления путем поддержания концентрации ионов Na^+ и K^+ отвечает специальная группа гормонов. Главные гормоны этой группы у позвоночных — антидиуретический гормон, гипоталамо-гипофизарный комплекс, а также вазопрессин и альдостерон.

Вазопрессин у млекопитающих тормозит выделение мочи почками (диурез), способствует задержанию воды в организме и тем самым регулирует осмотическое давление крови. Альдостерон регулирует осмотическое давление крови, избирательно влияя на обмен ионов Na^+ , K^+ и H^+ , поддерживает их нормальную концентрацию в меж- и внутриклеточном пространстве.

Электролитическая диссоциация. Электрические свойства растворов веществ зависят от природы растворенного вещества. Вещества, растворы которых хорошо проводят электрический ток, называют *электролитами*. Вещества, растворы которых слабо проводят электрический ток, называют *неэлектролитами*.

Шведский ученый С. Аррениус (1859—1927) показал экспериментально, что в растворах типичных электролитов — солей, кислот и оснований — уже в процессе растворения происходит распад молекул этих веществ на ионы.

Например, диссоциация поваренной соли NaCl на ионы Na^+ и Cl^- выражается следующим уравнением:



► **Распад молекул вещества в растворителях на ионы называется электролитической диссоциацией (ионизацией).**

Электролиты, которые практически полностью диссоциируют на ионы (ионизируются), называются *сильными*, а электролиты, которые не полностью ионизируются, — *слабыми*.

Например, NaCl и другие соли — сильные электролиты, уксусная кислота CH_3COOH и другие органические кислоты — слабые.

Процесс диссоциации обратим (справедливо для слабых электролитов). Наряду с распадом электролитов на ионы идет обратный процесс рекомбинации — образование из ионов молекул. В растворе устанавливается ионное равновесие.

Например, диссоциация уксусной кислоты CH_3COOH на ионы CH_3COO^- и H^+ описывается следующим уравнением:



Двойная стрелка \rightleftharpoons обозначает обратимость процесса диссоциации слабого электролита CH_3COOH в отличие от диссоциации сильного электролита NaCl (односторонняя стрелка \rightarrow).

Диссоциация зависит от природы растворителя. Чем полярнее растворитель (чем больше его диэлектрическая проницаемость), тем сильнее диссоциация.

Теория Аррениуса не учитывала химического взаимодействия растворенного вещества с растворителем. Поэтому количественно эта теория не могла объяснить различную степень диссоциации одного и того же электролита в разных растворителях. Например, NaCl хорошо растворяется и проводит ток в воде и плохо — в спирте.

Степень диссоциации (ионизации). Сила электролитов. В растворе слабых электролитов наряду с ионами существуют неионизированные молекулы.

Для количественной характеристики полноты диссоциации введено понятие степени диссоциации (ионизации).

► **Степенью диссоциации (ионизации) электролита $\alpha_{\text{и}}$ называется отношение числа молекул, распавшихся на ионы, к общему числу его молекул, введенных в раствор.**

Иначе говоря, $\alpha_{\text{и}}$ — доля молекул электролита, распавшихся на ионы. Степень диссоциации $\alpha_{\text{и}}$ выражается в процентах или долях единицы:

$$\alpha_{\text{и}} = N_{\text{и}}/N_{\text{р}},$$

где $N_{\text{и}}$ — число молекул электролита, распавшихся на ионы; $N_{\text{р}}$ — число молекул электролита, введенных в раствор (растворенных).

Так, для $c(\text{CH}_3\text{COOH}) = 0,1$ моль/л степень диссоциации $\alpha_{\text{и}} = 0,013$ (или 1,3 %). По степени диссоциации электролиты условно подразделяют на сильные ($\alpha_{\text{и}} > 30$ %) и слабые ($\alpha_{\text{и}} < 3$ %). В диапазоне значений $\alpha_{\text{и}}$ от 3 до 30 % электролиты считаются средней силы.

К сильным электролитам относят почти все соли. Из наиболее важных кислот и оснований к ним принадлежат H_2SO_4 , HCl , HBr , HI , HNO_3 , NaOH , KOH , $\text{Ba}(\text{OH})_2$.

К слабым электролитам причисляют большинство органических кислот, а также некоторые неорганические соединения: H_2S , HCN , H_2CO_3 , HClO , H_2O , H_3BO_3 , Hg_2Cl_2 , $\text{Fe}(\text{SCN})_3$ и др.

Для сильных электролитов степень диссоциации является кажущейся, так как они диссоциируют на ионы практически полностью. Отклонение изотонического коэффициента i от целочисленных значений объясняется для них не присутствием в растворе недиссоциированных молекул, а другими причинами.

Диссоциация сопровождается выделением или поглощением теплоты. Следовательно, степень диссоциации должна зависеть от температуры. Влияние температуры можно оценить по принципу Ле Шателье.

Если электролитическая диссоциация протекает с поглощением теплоты ($\Delta H > 0$), то при повышении температуры $\alpha_{\text{и}}$ увеличивается, если с выделением теплоты ($\Delta H < 0$), то $\alpha_{\text{и}}$ уменьшается.

На степень электролитической диссоциации влияет концентрация раствора. Из табл. 8.5 очевидно, что при разбавлении раствора степень диссоциации значительно возрастает. В связи с этим указанная классификация силы электролитов по степени диссоциации $\alpha_{\text{и}}$ справедлива только для растворов с концентрацией $c(X)$ порядка 0,1 моль/л.

Таблица 8.5

Степень ($\alpha_{\text{и}}$) и константа ($K_{\text{д}}$) диссоциации уксусной кислоты CH_3COOH при различных концентрациях $c(X)$ в воде (291 К)

$c(X)$, моль/л	$\alpha_{\text{и}}$	$K_{\text{д}}$, моль/л
0,000028	0,539	$1,77 \cdot 10^{-5}$
0,000111	0,328	$1,78 \cdot 10^{-5}$
0,000218	0,248	$1,78 \cdot 10^{-5}$
0,001030	0,124	$1,80 \cdot 10^{-5}$
0,050000	0,019	$1,84 \cdot 10^{-5}$
0,100000	0,0135	$1,85 \cdot 10^{-5}$

Константа диссоциации. Закон разведения Оствальда. Количество электролитическую диссоциацию как равновесный обратимый процесс можно охарактеризовать константой диссоциации (ионизации), определяемой законом действующих масс. Если рассматривать электролитическую диссоциацию как равновесный обратимый процесс, диссоциацию электролита Kt_nAn_m (Kt^+ — катион, An^- — анион) можно представить в виде



Согласно закону действующих масс константу равновесия, называемую константой диссоциации, записывают следующим образом:

$$K_{\text{д}} = \frac{[\text{Kt}^{n+}]^n [\text{An}^{n-}]^m}{[\text{Kt}_n\text{An}_m]}, \quad (8.3)$$

где $[\text{Kt}^{n+}]$ и $[\text{An}^{n-}]$ — молярные равновесные концентрации ионов электролита; $[\text{Kt}_n\text{An}_m]$ — молярная равновесная концентрация недиссоциированных молекул электролита; $K_{\text{д}}$ — константа диссоциации, моль/л.

Например, для диссоциации уксусной кислоты CH_3COOH



константа диссоциации равна

$$K_{\text{д}} = \frac{[\text{H}^+][\text{CH}_3\text{COO}^-]}{[\text{CH}_3\text{COOH}]}.$$

Уравнение (8.3) справедливо лишь для разбавленных растворов слабых электролитов. При использовании его для концентрированных растворов и растворов сильных электролитов уравнение (8.3) нужно видоизменить.

Чем больше константа диссоциации K_d , тем сильнее диссоциирует электролит. В отличие от степени диссоциации K_d зависит только от природы растворителя, электролита и температуры, но практически не зависит от концентрации раствора (см. табл. 8.5). Таким образом, и константа K_d , и степень электролитической диссоциации α_i — количественные характеристики диссоциации. Естественно, что между ними существует связь.

Пусть имеется диссоциирующий на два иона слабый бинарный электролит $KtAn$, молярная концентрация которого $c(X)$, а степень диссоциации α_i . В растворе этого электролита установится равновесие.

Применив закон действующих масс к ионному равновесию



получают выражение для K_d :

$$K_d = \frac{[Kt^+][An^-]}{[KtAn]}.$$

Подставив выражения для концентраций через степень диссоциации α_i , получают:

$$K_d = \frac{\alpha_i^2 c(X)}{1 - \alpha_i}. \quad (8.4)$$

Это соотношение называют **законом разведения Оствальда** (1888).

Уравнение (8.4) выражает зависимость степени диссоциации от концентрации раствора. Если электролит очень слабый, $\alpha_i \ll 1$. Следовательно, величиной α_i в знаменателе можно пренебречь и уравнение (8.4) примет вид

$$K_d \approx \alpha_i^2 c(X), \text{ или } \alpha_i \approx \sqrt{\frac{K_d}{c(X)}}. \quad (8.5)$$

Соответственно, закон Оствальда может быть сформулирован следующим образом.

► **Степень диссоциации слабого электролита возрастает с разбавлением раствора.**

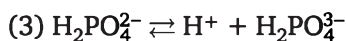
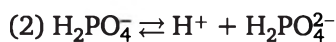
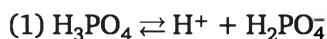
Сильные электролиты не подчиняются этому закону. Для них K_d не является постоянной величиной и зависит от концентрации раствора (сильные электролиты не подчиняются закону действующих масс). Поэтому применимость закона разведения Оствальда является одним из признаков слабых электролитов. В табл. 8.6 приведены значения констант диссоциации некоторых слабых электролитов.

Константы диссоциации некоторых слабых электролитов при 298 К

Соединение	K_d , моль/л		Соединение	K_d , моль/л	
	K_1	K_2		K_1	K_2
HCN	$4,9 \cdot 10^{-10}$	—	НСООН (муравьиная кислота)	$1,76 \cdot 10^{-4}$	—
H ₂ S	$8,9 \cdot 10^{-8}$	$1,3 \cdot 10^{-13}$	CH ₃ COOH (уксусная кислота)	$1,76 \cdot 10^{-5}$	—
H ₂ SO ₃	$1,3 \cdot 10^{-2}$	$6,3 \cdot 10^{-8}$	CH ₃ CH ₂ COOH (пропионовая кислота)	$1,35 \cdot 10^{-5}$	—
H ₂ CO ₃	$4,5 \cdot 10^{-7}$	$4,7 \cdot 10^{-11}$	CH ₃ —CH(OH)—COOH (молочная кислота)	$1,4 \cdot 10^{-4}$	—
H ₃ PO ₄	$7,6 \cdot 10^{-3}$	$6,2 \cdot 10^{-8}$	CH ₃ CO—COOH (пировиноградная кислота)	$3,2 \cdot 10^{-3}$	—
NH ₄ OH	$1,8 \cdot 10^{-5}$	—	(HOOC—CH ₂) ₂ C(OH)(COOH) (лимонная кислота)	$1,2 \cdot 10^{-3}$	$7,3 \cdot 10^{-5}$
Pb(OH ₂)	$9,6 \cdot 10^{-4}$	$3 \cdot 10^{-8}$	H ₂ C ₂ O ₄ (щавелевая кислота)	$5,6 \cdot 10^{-2}$	$5,1 \cdot 10^{-5}$
			CO(NH ₂) ₂ (мочевина)	$1,5 \cdot 10^{-14}$	—

Примечание. K_3 для H₃PO₄ равна $3,3 \cdot 10^{-13}$ моль/л, для лимонной кислоты — $1,6 \cdot 10^{-6}$ моль/л.

Многоосновные кислоты диссоциируют ступенчато. Например, диссоциация фосфорной кислоты происходит в три ступени:



Диссоциация по ступеням характеризуется константами

$$K_1 = \frac{[\text{H}^+][\text{H}_2\text{PO}_4^-]}{[\text{H}_3\text{PO}_4]}, \quad K_2 = \frac{[\text{H}^+][\text{H}_2\text{PO}_4^{2-}]}{[\text{H}_3\text{PO}_4^-]}, \quad K_3 = \frac{[\text{H}^+][\text{H}_2\text{PO}_4^{3-}]}{[\text{H}_3\text{PO}_4^{2-}]}$$

Суммарное равновесие



определяет суммарная константа диссоциации:

$$K_{\text{сум}} = \frac{[\text{H}^+]^3[\text{PO}_4^{3-}]}{\text{H}_3\text{PO}_4}$$

Легко убедиться, что суммарная константа и константы диссоциации отдельных ступеней связаны друг с другом соотношением

$$K_{\text{сум}} = K_1 \cdot K_2 \cdot K_3.$$

Ступенчатая диссоциация характеризуется тем, что распад электролита по каждой последующей ступени происходит в меньшей степени, чем по предыдущей, т. е. $K_1 > K_2 > K_3$.

Силу электролита можно выразить другим, более удобным способом. Вместо константы диссоциации K_d часто используют ее десятичный логарифм, взятый с обратным знаком: $pK_d = -\lg K_d$.

Например, для уксусной кислоты CH_3COOH константа диссоциации $K_d = 1,76 \cdot 10^{-5}$ моль/л. Соответственно, $pK_d(\text{CH}_3\text{COOH}) = 4,76$.

Роль электролитов в жизнедеятельности. Биологические жидкости и ткани содержат много различных электролитов: NaCl , KCl , HCl , CaCl_2 , NaH_2PO_4 , NaHCO_3 и др. Устойчивость биологических высокомолекулярных соединений и скорость многих биохимических реакций в значительной мере зависят от природы и концентрации присутствующих в жидкостях и тканях ионов. Поведение ионов в сложных биологических системах, какими являются живые организмы, определяется изложенными выше закономерностями.

Организм человека постоянно теряет воду: частично с потом, частично через легкие, но в основном путем выделения мочи. При этом с мочой и потом теряется значительное количество электролитов (в основном неорганических солей). Концентрация ионов в тканях поддерживается примерно постоянной (ионный гомеостаз), поэтому поступление и выделение солей тесно связаны с обменом воды.

При длительной жажде объем внеклеточного пространства тканей уменьшается за счет уменьшения количества воды. Это приводит к увеличению концентрации ионов. Для компенсации повышения осмотического давления с мочой удаляются ионы Na^+ и Cl^- . Если и в дальнейшем вода не поступает в организм, в моче появляются ионы K^+ . Это указывает на сокращение внутриклеточного пространства, вследствие чего клетки отдают свои ионы. Параллельно уменьшается объем плазмы крови, повышается концентрация электролитов и происходит «сгущение» крови.

Если в результате каких-то заболеваний выделяется моча с повышенным содержанием солей, то вместе с солью организм теряет и воду. При этом уменьшается концентрация ионов в плазме крови, что приводит к снижению осмотического давления крови.

Процессы ресорбции (обратное всасывание) воды и ионов (Na^+ , K^+ , Cl^-) независимы друг от друга. Поэтому сдвиги концентраций, возникающие в результате непостоянства соотношения введенного количества воды и солей, устраняются почками путем изменения ресорбции соответствующих ионов или воды.

При недостатке солей в организме объем внеклеточного пространства также уменьшается, поскольку организм не в состоянии заполнить

его изотоническим раствором. Поэтому для поддержания постоянства осмотического давления во внеклеточном пространстве потеря солей сопровождается выведением воды.

Таким образом, концентрация ионов регулирует распределение воды между внеклеточным пространством и клетками тканей, а также между внеклеточным пространством и мочой.

Кислотно-щелочное равновесие в крови и биожидкостях определяется содержанием слабых и сильных электролитов: Na_2HPO_4 , NaH_2PO_4 , H_2CO_3 , NaHCO_3 . Для понимания механизма действия этих веществ необходимо знание их констант диссоциации. Особенно существенно это для расчета фосфатного баланса при нагрузках.

Ионы играют определяющую роль в создании осмотического давления различных биологических жидкостей. Особенности метаболического обмена ионов имеют большое значение для жизнедеятельности организма. Так, например, обмен ионов K^+ важен для работы нервных и мышечных клеток. Поступление этих ионов при нормальном питании происходит постоянно. Но, так как они удаляются почками, их концентрация в плазме не повышается, пока почки работают нормально. Уменьшение концентрации ионов K^+ внутри клеток может привести к заболеванию, известному под названием периодического паралича. Сущность заболевания заключается в периодическом появлении параличей вследствие снижения уровня ионов K^+ в крови и, следовательно, в клетках. При восстановлении нормального содержания ионов калия в крови паралич проходит.

К многокомпонентным растворам высокомолекулярных соединений (ВМС), которые содержатся в живых организмах, применима теория сильных электролитов. Так, например, можно использовать непосредственно для определения растворимости белков предельный закон Дебая — Хюккеля.

Для выделения и очистки белков используют метод осаждения путем добавления к раствору белка соли (высаливание). Оказалось, что осаждение (высаливание) ВМС в концентрированных растворах солей хорошо описывается на основе закона Дебая — Хюккеля, математическое выражение которого в этом случае имеет следующий вид:

$$\lg \frac{c_s}{c_s^0} = 0,5z^2\sqrt{I},$$

где c_s и c_s^0 — растворимость ВМС в солевом и бессолевом ($I = 0$) растворах соответственно; I — ионная сила раствора.

Ионная сила раствора равна

$$I = 1/2[b(X_1)z_1^2 + b(X_2)z_2^2 + \dots + b(X_n)z_n^2],$$

где I — ионная сила раствора; $b(X_1)$, $b(X_2)$ и т. д. — моляльные концентрации ионов X_1 , X_2 и т. д.; z_1 , z_2 , ... — заряды ионов X_1 , X_2 и т. д.

Очевидно, что уравнение (8.6) для растворов ВМС является аналогом закона Сеченова (8.2) для растворимости газов, так как из соотношения (8.6) следует

$$c_s = c_s^0 e^{1,15z^2\sqrt{I}}.$$

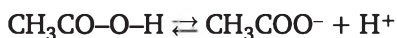
Кислотно-основные свойства жидких сред организма. Многие электролиты, в частности гидроксиды различных элементов Э, проявляют свойства кислот или оснований.

Диссоциация гидроксида ЭОН может протекать по двум типам:



т. е. разрыв может происходить по обеим связям группы Э-O-H.

Например, уксусная кислота



щелочь



При сравнимой прочности связей О-H и Э-O диссоциация одновременно может протекать по кислотному и основному типам:



Гидроксиды такого типа называются *амфолитами*. К амфолитам относится вода H_2O :



В настоящее время не существует однозначного определения понятий кислоты и основания, которое в равной мере можно было бы использовать для характеристики кислотно-основных свойств вещества в любых растворителях.

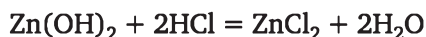
Для характеристики многих электролитов в водных растворах и в настоящее время можно использовать понятия кислоты, основания, данные Аррениусом.

-
- **Кислотой называют электролит, диссоциирующий в растворах с образованием водород-ионов H^+ ; основанием называют электролит, диссоциирующий в растворах с образованием гидроксид-ионов OH^- ; амфолитом (амфотерным гидроксидом) называют электролит, диссоциирующий в растворе с образованием как водород-ионов, так и гидроксид-ионов.**
-

К амфолитам относят аминокислоты, белки, нуклеиновые кислоты, а также гидроксиды цинка, алюминия, хрома и других амфотерных элементов.

В кислой среде амфолит проявляет основной, а в щелочной среде — кислотный характер.

Например, гидроксид цинка при взаимодействии с кислотами ведет себя как основание:



а при взаимодействии со щелочами — как кислота H_2ZnO_2 :



Таким образом, согласно теории Аррениуса свойства кислот обусловлены наличием в их растворах водород-ионов, а свойства оснований — присутствием в их растворах гидроксид-ионов. Однако такой взгляд на кислоты и основания применим только для водных растворов.

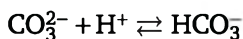
Ограниченность понятий кислоты и основания, данных Аррениусом, можно проиллюстрировать примерами. Молекула NH_3 не содержит иона OH^- , а молекула CO_2 — иона H^+ , однако в водном растворе первая проявляет свойства основания, а вторая — кислоты.

Исследования подобного типа реакций, и в особенности реакций, протекающих в неводных растворителях, привело к созданию более общих теорий кислот и оснований.

В 1923 г. И. Бренстед и Т. Лоури разработали протонную теорию кислот и оснований. Согласно этой теории

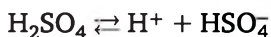
-
- **кислотой называют всякое вещество, молекулярные частицы которого (в том числе и ионы) способны отдавать протон, т. е. быть донором протонов; основанием называют всякое вещество, молекулярные частицы которого (в том числе и ионы) способны присоединять протоны, т. е. быть акцептором протонов.**
-

Такие определения кислот и оснований позволяют включать в их число не только молекулы, но и ионы. Например, карбонат-ион согласно протонной теории является основанием, так как в водном растворе он присоединяет протон:



В соответствии с протонной теорией кислоты подразделяют на три типа:

- 1) нейтральные кислоты, например HCl , H_2SO_4 , H_3PO_4 :



2) катионные кислоты, представляющие собой положительные ионы, например NH_4^+ , H_3O^+ :



3) анионные кислоты, представляющие собой отрицательные ионы, например HSO_4^- , H_2PO_4^- , HPO_4^{2-} :

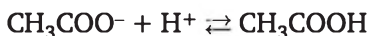


Подобного типа классификация имеется и для оснований:

1) нейтральные основания, например NH_3 , H_2O , $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$:



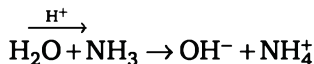
2) анионные основания, представляющие собой отрицательные ионы, например Cl^- , CH_3COO^- , OH^- :



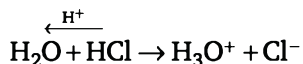
3) катионные основания, представляющие собой положительные ионы, например $\text{H}_2\text{N}-\text{NH}_3^+$.

Растворители типа воды, жидкого аммиака, а также анионы многоосновных кислот, которые могут быть и донорами, и акцепторами протонов, являются *амфолитами*.

Так, в реакции



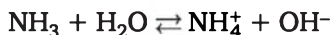
молекула воды отдает протон и является кислотой. Однако в реакции



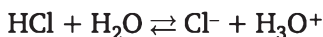
молекула воды присоединяет протон и является основанием. Таким образом, вода — типичный амфолит.

Процесс диссоциации (ионизации) вещества происходит в контакте с растворителем. При этом растворитель выполняет или функцию кислоты, или функцию основания.

Например, при растворении аммиака вода — кислота:



при растворении HCl вода — основание:

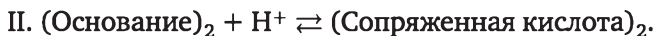


Согласно протонной теории, отдавая протон, кислота превращается в основание, которое называют сопряженным этой кислоте. Таким образом, имеются следующие варианты.



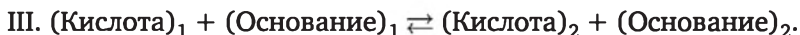
т. е. каждой кислоте соответствует сопряженное основание.

Наоборот, основание, присоединяя протон, превращается в сопряженную кислоту.



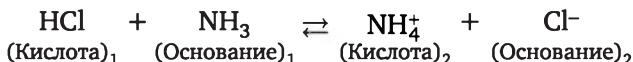
Например, кислоте CH_3COOH соответствует сопряженное основание CH_3COO^- , основанию Cl^- — сопряженная кислота HCl .

Так как протон в растворах не существует в свободном виде, кислота может отдать протон только основанию, которое, приняв протон, становится кислотой. Поэтому согласно протонной теории имеет место кислотно-основное (КО) равновесие, обусловленное переносом протона.



Для краткости обратимый процесс кислотно-основного взаимодействия называют КО-равновесием.

Например:

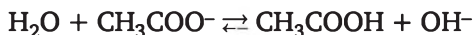


Реакции нейтрализации, ионизации, гидролиза с точки зрения протонной теории являются частными случаями КО-равновесий.

Реакция I типа $\text{CH}_3\text{COOH} + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{CH}_3\text{COO}^- + \text{H}_3\text{O}^+$, протекающая в прямом направлении, представляет собой ионизацию уксусной кислоты, в обратном же направлении — нейтрализацию какого-либо ацетата, например ацетата натрия, сильной кислотой.

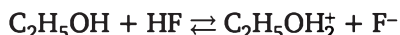
Реакция II типа $\text{NH}_4^+ + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{NH}_3 + \text{H}_3\text{O}^+$, протекающая в прямом направлении, показывает гидролиз какой-либо соли аммония, а в обратном направлении — нейтрализацию аммиака сильной кислотой.

В этих кислотно-основных равновесиях вода играет роль основания. Но, будучи амфолитом в других кислотно-основных равновесиях, она может выполнять и роль кислоты, например:

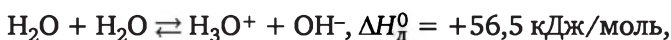


Здесь прямая реакция кислотно-основного равновесия представляет собой гидролиз ацетата, а обратная — реакцию нейтрализации уксусной кислоты сильным основанием.

Протолитические кислотно-основные равновесия III типа могут иметь место не только в воде, но и в других растворителях, например в безводном HF :



Диссоциация воды согласно теории Бренстеда протекает по уравнению



т. е. одна молекула воды отдает, а другая — присоединяет протон, происходит автоионизация воды.

Константа диссоциации воды при 298 К, определенная методом электрической проводимости, равна:

$$K_d(\text{H}_2\text{O}) = [\text{H}^+][\text{OH}^-]/[\text{H}_2\text{O}] = 1,8 \cdot 10^{-16} \text{ моль/л},$$

где $[\text{H}^+]$, $[\text{OH}^-]$, $[\text{H}_2\text{O}]$ — концентрации ионов H^+ , OH^- и воды (для краткости вместо H_3O^+ в кислотно-основных равновесиях пишут H^+).

Степень диссоциации воды очень мала (очень слабый электролит), поэтому активность водород- и гидроксид-ионов в чистой воде практически равна их концентрации. Так как вода присутствует в большом избытке, ее концентрация может считаться постоянной. Она составляет 55,6 моль/л (1000 г : 18 г/моль = 55,6 моль). Подставляя в выражение для константы диссоциации $K_d(\text{H}_2\text{O})$ это значение, получают новое выражение:

$$K(\text{H}_2\text{O}) = [\text{H}^+][\text{OH}^-] = 10^{-14} \text{ моль}^2/\text{л}^2 \text{ при } 298 \text{ К}. \quad (8.6)$$

Константа $K(\text{H}_2\text{O})$ называется *ионным произведением* или *константой автоионизации воды*.

Согласно выражению (8.6)

► **в чистой воде или любом водном растворе при постоянной температуре произведение концентраций (активностей) водород- и гидроксид-ионов есть величина постоянная, называемая ионным произведением воды.**

Константа $K(\text{H}_2\text{O})$ зависит от температуры. При повышении температуры она увеличивается, так как процесс диссоциации воды эндотермический: $\Delta H_d^0 = +56,5 \text{ кДж/моль}$ (принцип Ле Шателье). Так, при температуре тела человека (310 К) константа $K(\text{H}_2\text{O}) = 3,13 \cdot 10^{-14}$, а при температуре 373 К возрастает до $5,9 \cdot 10^{-13}$.

В чистой воде при 298 К концентрации ионов H^+ , OH^- равны: $[\text{H}^+] = [\text{OH}^-] = 1 \cdot 10^{-7} \text{ моль/л}$, как это следует из равенства (8.6).

В растворах разных веществ в соответствии с законом действующих масс константа $K(\text{H}_2\text{O})$ имеет то же значение, что и для чистой воды.

Растворы, в которых $[\text{H}^+] = [\text{OH}^-]$, называют нейтральными.

Если к чистой воде добавить столько щелочи, чтобы концентрация гидроксид-ионов повысилась, например, до 10^{-4} моль/л , то, по Ле Шателье, равновесие диссоциации воды сместится и концентрация $[\text{H}^+]$ понизится до 10^{-10} моль/л , так что по закону действующих масс ионное произведение воды останется равным $10^{-14} \text{ моль}^2/\text{л}^2$.

Наоборот, если к чистой воде добавить столько кислоты, чтобы концентрация водород-ионов повысилась, например, до 10^{-3} моль/л , то концентрация гидроксид-ионов понизится до 10^{-11} моль/л и ионное произведение воды опять станет равным $10^{-14} \text{ моль}^2/\text{л}^2$.

Из этих примеров очевидно, что концентрации (точнее, активности) гидроксид- и водород-ионов взаимозависимы. Зная концентрацию одного из этих ионов, всегда можно рассчитать концентрацию другого. Поэтому кислотность и щелочность раствора можно оценить количественно концентрацией одного из этих ионов.

В качестве характеристики кислой реакции среды часто используют концентрации водород-ионов, но на практике это не очень удобно. Поэтому обычно для данной цели используют отрицательный десятичный логарифм концентрации водород-ионов, называемый *водородным показателем* рН среды (рН от англ. *power Hydrogene* — сила водорода):

$$\text{pH} = -\lg[\text{H}^+].$$

Например, если $[\text{H}^+] = 10^{-3}$ моль/л (кислая среда), то $\text{pH} = 3$, а если $[\text{H}^+] = 10^{-9}$ моль/л (щелочная среда), то $\text{pH} = 9$. В нейтральной среде $[\text{H}^+] = 10^{-7}$ моль/л и $\text{pH} = 7$.

Из этих примеров следует, что:

- в нейтральной среде $[\text{H}^+] = 10^{-7}$ моль/л, $\text{pH} = 7,0$;
- в кислой среде $[\text{H}^+] > 10^{-7}$ моль/л, $\text{pH} < 7,0$;
- в щелочной среде $[\text{H}^+] < 10^{-7}$ моль/л, $\text{pH} > 7,0$.

Реакцию среды можно охарактеризовать и гидроксильным показателем, т. е. отрицательным десятичным логарифмом концентрации гидроксид-ионов:

$$\text{pOH} = -\lg[\text{OH}^-].$$

Если взять отрицательный десятичный логарифм выражения ионного произведения воды, получим

$$-\lg K(\text{H}_2\text{O}) = -\lg[\text{H}^+][\text{OH}^-] = -\lg 10^{-14},$$

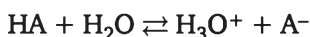
или

$$\text{pH} + \text{pOH} = 14.$$

В растворах сильных кислот и оснований рН показатели кислотности и основности могут быть рассчитаны по формулам

$$\text{pH} = -\lg c(\text{кислота}); \text{pOH} = -\lg c(\text{основание}).$$

В растворах слабых кислот НА кислотно-основное равновесие III типа имеет вид



или



Константа кислотной диссоциации K_a равна

$$K_a = \frac{[H^+][A^-]}{[HA]}.$$

Здесь $[H^+] = [A^-]$, потому что в соответствии с реакцией при диссоциации HA образуется один ион H^+ и один ион A^- . $[HA] = c(HA) - [H^+]$, где $c(HA)$ — исходная концентрация кислоты при ее растворении. Подставляя это значение в уравнение для K_a , при $c(HA)$, равной или больше 0,01, получают выражение для расчета концентрации водород-ионов в растворе слабой кислоты:

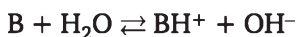
$$[H^+] = \sqrt{K_a(HA)}.$$

Взяв отрицательный десятичный логарифм обеих частей этого уравнения, получают

$$pH = 1/2pK_a - \lg c(HA)], \quad (8.7)$$

где $pK_a = -\lg K_a$.

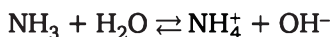
В растворе слабых оснований В кислотно-основное равновесие III типа имеет вид



где В — основание, а BH^+ — сопряженная В кислота. Константа основности K_b равновесия в этом случае в соответствии с законом действующих масс равна

$$K_b = \frac{[BH^+][OH^-]}{[B]} \quad (8.8)$$

Константу K_b называют константой диссоциации основания В. Например, когда при диссоциации образуются гидроксид-ионы



то

$$K_b = \frac{[NH_4^+][OH^-]}{[NH_3]}$$

Согласно теории Бренстеда основанию В соответствует сопряженная кислота BH^+ . Поэтому сила основания в водном растворе может определяться и константой кислотной диссоциации сопряженной кислоты.

Действительно, константа кислотной диссоциации K_a для сопряженной кислоты BH^+ равна

$$K_a = \frac{[H^+][B]}{[BH^+]} \quad (8.9)$$

Например, для диссоциации аммоний-иона



$$K_a = \frac{[\text{H}^+][\text{NH}_3]}{[\text{NH}_4^+]}$$

Перемножая выражения для K_a и K_b , получают

$$K_a K_b = \frac{[\text{H}^+][\text{B}]}{[\text{BH}^+]} \cdot \frac{[\text{BH}^+][\text{OH}^-]}{[\text{B}]} = [\text{H}^+][\text{OH}^-] = K(\text{H}_2\text{O}).$$

Таким образом, величины K_a и K_b для сопряженной кислотно-основной пары связаны простым соотношением ($T = 298 \text{ K}$):

$$K_a K_b = 10^{-14},$$

или

$$\text{p}K_a + \text{p}K_b = 14,$$

отсюда

$$\text{p}K_b = 14 - \text{p}K_a. \quad (8.10)$$

Таким образом, сила кислот и оснований может быть выражена в общей шкале значений $\text{p}K_a$, подобно тому как реакция среды характеризуется водородным показателем pH.

Кислотно-основной гомеостаз человеческого организма в норме и патологии. Одним из удивительных свойств живых организмов является постоянство pH биологических жидкостей, тканей и органов.

Из данных табл. 8.7 следует, что pH различных жидкостей в организме человека изменяется в довольно широких пределах в зависимости от их местонахождения. Так, например, pH сыворотки крови 7,4, тогда как pH желудочного сока — жидкости, выделяемой клетками слизистой стенки желудка, — составляет около единицы.

Таблица 8.7

Значения pH различных биожидкостей и тканей организма человека

Биожидкость	pH (в норме)
Сыворотка крови	$7,40 \pm 0,05$
Слюна	6,35—6,85
Чистый желудочный сок	0,9—1,1
Моча	4,8—7,5
Спинномозговая жидкость	$7,40 \pm 0,05$
Сок поджелудочной железы	7,5—8,0
Содержимое тонкого кишечника	7,0—8,0
Жёлчь в протоках	7,4—8,5
Жёлчь в пузыре	5,4—6,9

Окончание табл. 8.7

Биожидкость	pH (в норме)
Молоко	6,6—6,9
Водянистая влага глаза (слезная жидкость)	7,4 ± 0,1
Кожа (внутриклеточная жидкость, различные слои)	6,2—7,5
Печень (внутриклеточная жидкость):	
купфферовские клетки	6,4—6,5
клетки по периферии долек	7,1—7,4
клетки в центре долек	6,7—6,9

Значения pH крови, спинномозговой жидкости, слезной жидкости, желудочного сока практически постоянны. Это постоянство поддерживается их буферными системами (свойства буферных систем будут разобраны ниже), и необходимо, чтобы обеспечить нормальную деятельность ферментов, регулировать осмотическое давление и другие показатели.

Активность ферментов и особенности протекающих в тканях биохимических реакций связаны с узким интервалом значений pH.

Например, оптимальная активность пепсина — фермента желудочного сока ($\text{pH} \approx 1,0$), расщепляющего пептидные связи в белках, — находится при $\text{pH} = 1,5$. Ферменты кишечного сока поджелудочной железы ($\text{pH} = 7,5 \div 8,0$) — трипсин и химотрипсин, катализирующие гидролиз белков и пептидов, — имеют максимальную активность в слабощелочной среде. Амилаза — фермент слюны, под действием которого крахмал и гликоген распадаются до мальтозы, имеет оптимальную активность при $\text{pH} = 6,7$, что соответствует pH слюны.

Смещение значения pH крови в кислую область от нормальной величины $\text{pH} = 7,4$ называется *ацидозом*, а в щелочную область — *алкалозом*.

При некоторых заболеваниях в организме образуются кислоты, которые удаляются очень медленно. Эти кислоты вытесняют CO_2 из присутствующего в крови водородкарбонат-иона HCO_3^- . Дioxid углерода выводится через легкие. При этом концентрация иона HCO_3^- в крови уменьшается, но изменения pH практически не происходит, так как образующиеся кислоты нейтрализуются, а диоксид углерода удаляется.

Пока концентрация иона HCO_3^- в крови достаточна, образование кислот не приводит к существенному изменению pH. Имеет место компенсированный ацидоз (наблюдается, например, при сахарном диабете). Но когда концентрация HCO_3^- сильно понижается, ацидоз уже не компенсируется, и в этом случае сдвиг pH крови в кислую сторону возрастает со временем. При pH крови ниже 7,0 появляются тяжелые симптомы. Подобный по масштабу ацидозу сдвиг в щелочную область — алкалоз (образование в организме большого количества щелочи) — встречается редко.

Большое значение имеет клиническое исследование на кислотность желудочного сока: активную (обусловленную содержанием сильной соляной кислоты, слабой молочной кислоты, кислых фосфатов, муцина и других белков) и резервную (представляющую собой разность общей и активной кислотности).

Активная кислотность измеряется концентрацией свободных водород-ионов в растворе.

Потенциальная (резервная) кислотность измеряется количеством водород-ионов, связанных в молекулах кислоты, т. е. представляет собой «запас» недиссоциированных молекул кислоты.

Сумма активной и резервной кислотности составляет *общую кислотность*, которая определяется общей (аналитической) концентрацией кислоты и устанавливается титрованием. Активная кислотность определяет pH данного раствора.

Кисотно-основные буферные системы и растворы. В ходе титрования слабой кислоты щелочью (NaOH) (кисотно-основное титрование) производят регистрацию pH. График зависимости pH от количества добавленной щелочи называется кривой титрования (рис. 8.2).

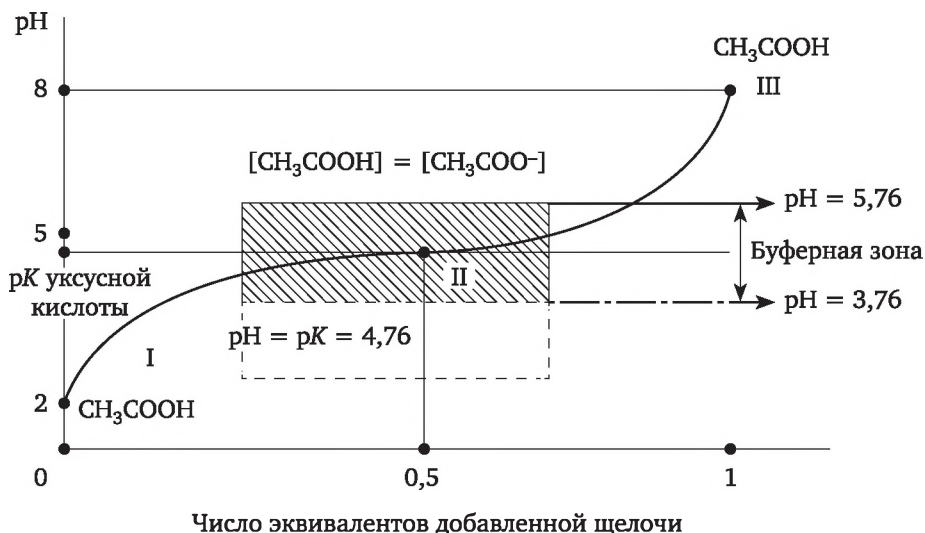


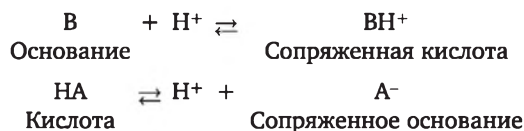
Рис. 8.2. Кривая титрования слабой (уксусной) кислоты щелочью (пояснения см. в тексте)

Наиболее важные точки на графике обозначены римскими цифрами I, II, III. Точка I определяет pH исходного раствора слабой кислоты, точка III — точка эквивалентности (определяет количество кислоты в растворе). Существенная особенность графика — точка перегиба II. В окрестности этой точки pH_{II} наблюдается интересное явление: кислая реакция среды меняется медленно при добавлении больших количеств щелочи. Это явление называют *буферным действием*. Область pH_{II} ± 1, в которой кислая реакция среды меняется незначительно, называют *буферной зоной*.

- **Кислотно-основными буферными растворами называют такие растворы, pH которых сохраняется практически постоянным при разбавлении или добавлении небольших количеств сильной кислоты или сильного основания.**

В точке II в соответствии с уравнением Гендерсона — Гассельбаха $\text{pH}_{\text{II}} = \text{pK}_a$. Кислотно-основное титрование применяют для определения pK_a аминокислот и диссоциирующих групп, входящих в белки. По кривым титрования белков, полученным при двух различных температурах, можно определить число карбоксильных, имидазольных и других групп. Титрование аминокислот и белков дает возможность определить их изоэлектрические точки.

С точки зрения протонной теории буферное действие растворов обусловлено наличием кислотно-основного равновесия общего типа:



- **Сопряженные кислотно-основные пары В/ВН⁺ и А⁻/НА называют буферными системами.**

Буферные растворы играют большую роль в жизнедеятельности. К числу исключительных свойств живых организмов относится их способность поддерживать постоянство pH биологических жидкостей, тканей и органов — кислотно-основной гомеостаз. Это постоянство обусловлено наличием нескольких буферных систем, входящих в состав тканей.

Классификация кислотно-основных буферных систем. Буферные системы могут быть четырех типов.

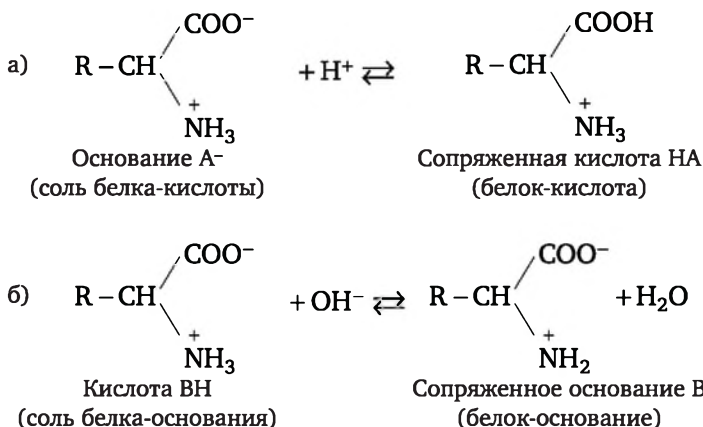
1. *Слабая кислота и ее анион А⁻/НА.* Например, ацетатная буферная система $\text{CH}_3\text{COO}^-/\text{CH}_3\text{COOH}$ в растворе CH_3COONa и CH_3COOH , область действия — интервал $\text{pH} = 3,8 \div 5,8$; водород-карбонатная система $\text{HCO}_3^-/\text{H}_2\text{CO}_3$ в растворе NaHCO_3 и H_2CO_3 , область действия — $\text{pH} = 5,4 \div 7,4$.

2. *Слабое основание и его катион В/ВН⁺.* Например, аммиачная буферная система $\text{NH}_3/\text{NH}_4^+$ в растворе NH_3 и NH_4Cl , область ее действия — $\text{pH} = 8,2 \div 10,2$.

3. *Анионы кислой и средней соли или двух кислых солей.* Например, карбонатная буферная система $\text{CO}_3^{2-}/\text{HCO}_3^-$ в растворе Na_2CO_3 и NaHCO_3 , область ее действия — $\text{pH} = 9,3 \div 11,3$; фосфатная буферная система $\text{HPO}_4^{2-}/\text{H}_2\text{PO}_4^-$ в растворе Na_2HPO_4 и NaH_2PO_4 , область действия — $\text{pH} = 6,2 \div 8,2$. Эти солевые буферные системы можно отнести к 1-му типу, так как одна из солей в них выполняет функцию слабой

кислоты. Так, в фосфатной буферной системе анион H_2PO_4 является слабой кислотой.

4. *Ионы и молекулы амфолитов.* К ним относят аминокислотные и белковые буферные системы. Если аминокислоты или белки находятся в изoeлектрическом состоянии (суммарный заряд молекулы равен нулю), то растворы этих соединений не являются буферными. Они начинают проявлять буферное действие, когда к ним добавляют некоторое количество кислоты или щелочи. Тогда часть белка (аминокислоты) переходит из изoeлектрического состояния в форму «белок-кислота» или соответственно в форму «белок-основание». При этом образуется смесь двух форм белка: а) слабая «белок-кислота» + соль этой слабой кислоты; б) слабое «белок-основание» + соль этого слабого основания:



где R — макромолекулярный остаток белка.

Таким образом, и этот тип буферных систем может быть отнесен соответственно к буферным системам 1-го и 2-го типов.

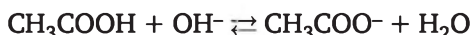
Механизм буферного действия. Механизм буферного действия можно понять на примере ацетатной буферной системы $\text{CH}_3\text{COONa}/\text{CH}_3\text{COOH}$, в основе действия которой лежит кислотно-основное равновесие:



Главный источник ацетат-ионов — соль натрия ацетата CH_3COONa , сильный электролит:



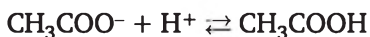
При добавлении щелочи NaOH протоны уксусной кислоты (резервная кислотность) высвобождаются и нейтрализуют добавочные ионы OH^- , связывая их в молекулы воды:



(кислотно-основное равновесие смещается вправо, по Ле Шателье). В этом случае также происходит небольшое изменение в соотношении

концентраций слабой кислоты и ее соли, а следовательно, и незначительное изменение pH. Уменьшение концентрации слабой кислоты CH_3COOH точно уравнивается повышением концентрации анионов CH_3COO^- .

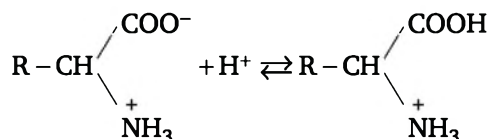
При добавлении сильной кислоты сопряженное основание CH_3COO^- связывает добавочные ионы H^+ , превращаясь в слабую уксусную кислоту:



(кислотно-основное равновесие смещается влево, по Ле Шателье).

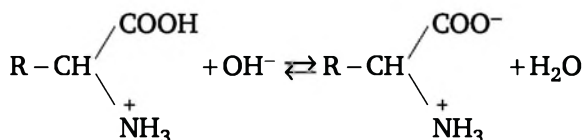
Уменьшение концентрации анионов CH_3COO^- уравнивается повышением концентрации молекул CH_3COOH . В результате происходит небольшое изменение в соотношении концентраций слабой кислоты и ее соли, а следовательно, и незначительно изменяется pH.

Аналогичен механизм действия и других буферных систем. Например, для белкового буферного раствора, образованного кислой и солевой формами белка, при добавлении сильной кислоты ионы H^+ связываются солевой формой белка:



Количество слабой кислоты при этом незначительно увеличивается, а солевой формы белка эквивалентно уменьшается. Поэтому pH остается практически постоянным.

При добавлении щелочи к этому буферному раствору ионы H^+ , связанные в «белке-кислоте», высвобождаются и нейтрализуют добавленные ионы OH^- :



Количество солевой формы белка при этом незначительно увеличивается, а «белка-кислоты» эквивалентно уменьшается. И поэтому pH практически не меняется.

Таким образом, рассмотренные системы показывают, что буферное действие раствора обусловлено смещением кислотно-основного равновесия за счет связывания добавляемых в раствор ионов H^+ и OH^- в результате реакции этих ионов и компонентов буферной системы с образованием малодиссоциированных продуктов.

В основе расчета pH буферных систем лежит закон действующих масс для кислотно-основного равновесия. Для буферной системы 1-го типа, например ацетатной, концентрацию ионов H^+ в растворе

легко вычислить, исходя из константы кислотно-основного равновесия уксусной кислоты:



$$K_a = \frac{[\text{H}^+][\text{CH}_3\text{COO}^-]}{[\text{CH}_3\text{COOH}]}.$$

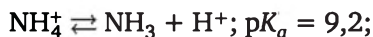
Отсюда следует, что концентрация водород-ионов равна

$$[\text{H}^+] = K_a \frac{[\text{CH}_3\text{COOH}]}{[\text{CH}_3\text{COO}^-]}.$$

В присутствии второго компонента буферного раствора — сильно-го электролита CH_3COONa — кислотно-основное равновесие уксусной кислоты CH_3COOH сдвинуто влево (принцип Ле Шателье). Поэтому концентрация недиссоциированных молекул CH_3COOH практически равна концентрации кислоты, а ионов CH_3COO^- — концентрации соли. В таком случае уравнение для концентрации H^+ принимает следующий вид:

$$[\text{H}^+] = K_a \frac{c(\text{кислота})}{c(\text{соль})}.$$

Для буферной системы 2-го типа, например аммиачной, концентрацию ионов H^+ в растворе можно рассчитать исходя из константы кислотно-основного равновесия сопряженной кислоты NH_4^+ :



$$K_a = \frac{[\text{NH}_3][\text{H}^+]}{[\text{NH}_4^+]}$$

Отсюда, логарифмируя, получают уравнение Гендерсона — Гассельбаха для буферных систем 2-го типа:

$$\text{pH} = pK_a + \lg \frac{c(\text{основание})}{c(\text{соль})}. \quad (8.11)$$

Значения pH буферных растворов других типов также можно рассчитывать по уравнениям буферного действия. Например, для фосфатной буферной системы $\text{HPO}_4^{2-} / \text{H}_2\text{PO}_4^-$, относящейся к 3-му типу, pH можно рассчитывать по уравнению (8.11):

$$\text{pH} = pK_a(\text{H}_2\text{PO}_4^-) + \lg \frac{c(\text{HPO}_4^{2-})}{c(\text{H}_2\text{PO}_4^-)},$$

где $pK_a(\text{H}_2\text{PO}_4^-)$ — отрицательный десятичный логарифм константы диссоциации фосфорной кислоты по второй ступени (H_2PO_4^- — слабая кислота); $c(\text{HPO}_4^{2-})$ и $c(\text{H}_2\text{PO}_4^-)$ — соответственно концентрации соли и кислоты.

Уравнение Гендерсона — Гассельбаха позволяет сформулировать ряд важных выводов.

1. pH буферных растворов зависит от отрицательного десятичного логарифма константы диссоциации слабой кислоты pK_a или основания pK_b и от отношения концентраций компонентов КО-пары, но практически не зависит от разбавления раствора водой.

Следует отметить, что постоянство pH хорошо выполняется при малых концентрациях буферных растворов. При концентрациях компонентов выше 0,1 моль/л необходимо учитывать коэффициенты активности ионов системы.

2. Значение pK_a любой кислоты и pK_b любого основания можно вычислить по измеренному pH раствора, если известны молярные концентрации компонентов.

Пример 1. Вычислить pK_a молочной кислоты, если pH раствора, в 1 л которого содержится 0,01 моль молочной кислоты и 0,0139 моль лактат-иона (анион молочной кислоты), равен 4,0.

В соответствии с уравнением Гендерсона — Гассельбаха (8.11)

$$pH = pK_a + \lg \frac{[\text{лактат}]}{[\text{молочная кислота}]}$$

Отсюда

$$pK_a = pH - \lg \frac{[\text{лактат}]}{[\text{молочная кислота}]} = 4,0 - \lg \frac{0,0139}{0,01} = 4,0 - 0,14 = 3,86.$$

Кроме того, уравнение Гендерсона — Гассельбаха позволяет рассчитать pH буферного раствора, если известны значение pK_a и молярные концентрации компонентов.

3. Уравнение Гендерсона — Гассельбаха можно использовать и для того, чтобы узнать, в каком соотношении нужно взять компоненты буферной смеси, чтобы приготовить раствор с заданным значением pH.

Пример 2. Вычислить соотношение концентраций CH_3COONa и CH_3COOH в буферном растворе, чтобы pH равнялся 5,8 (pK_a для CH_3COOH равен 4,8).

В соответствии с уравнением Гендерсона — Гассельбаха (8.11)

$$pH = pK_a + \lg \frac{c(\text{соль})}{c(\text{кислота})}$$

Отсюда

$$\lg \frac{c(\text{соль})}{c(\text{кислота})} = pH - pK_a = 5,8 - 4,8 = 1,0.$$

Тогда $\frac{c(\text{соль})}{c(\text{кислота})} = \text{antlg } 1,0 = 10$, где antlg — антилогарифм по основанию 10.

4. Уравнение Гендерсона — Гассельбаха можно использовать для расчета теоретической кривой титрования. При титровании кислоты щелочью $c(\text{соль})$ равна концентрации добавленной щелочи x , а $c(\text{кислота})$ равна, соответственно, $c_0(\text{кислота}) - x$. Подставляя эти

значения в уравнение Гендерсона — Гассельбаха, получают удобную для оценки буферных возможностей системы теоретическую кривую титрования (рис. 8.3).

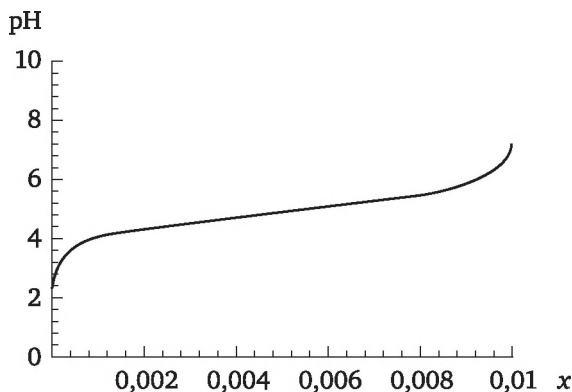


Рис. 8.3. Теоретическая кривая титрования уксусной кислоты
(x — концентрация добавленной щелочи)

Буферная емкость. Способность буферных растворов сохранять постоянство pH ограничена. Прибавлять кислоту и щелочь, существенно не меняя pH буферного раствора, можно лишь в ограниченных количествах.

- Величину, характеризующую способность буферного раствора противодействовать смещению реакции среды при добавлении сильных кислот или сильных оснований, называют **буферной емкостью раствора**.

Буферная емкость B измеряется количеством кислоты или щелочи (моль или ммоль эквивалентов), добавление которого к 1 л буферного раствора изменяет pH на единицу.

Математически буферная емкость определяется следующим образом. Буферная емкость по кислоте (моль/л):

$$B_{\kappa} = \frac{n(1/z \text{ HA})}{|pH - pH_0|V(\text{бр})} = \frac{c(1/z \text{ HA})V(\text{HA})}{|pH - pH_0|V(\text{бр})},$$

буферная емкость по щелочи (моль/л):

$$B_{\text{щ}} = \frac{n(1/z \text{ B})}{|pH - pH_0|V(\text{бр})} = \frac{c(1/z \text{ B})V(\text{B})}{|pH - pH_0|V(\text{бр})},$$

где $V(\text{HA})$, $V(\text{B})$ — объемы добавленных кислоты HA или щелочи B соответственно, л; $n(1/z \text{ HA})$, $n(1/z \text{ B})$ — количество кислоты или щелочи, моль; $c(1/z \text{ HA})$, $c(1/z \text{ B})$ — молярные концентрации кислоты и щелочи соответственно; $V(\text{бр})$ — объем буферного раствора, л; pH_0 , pH — зна-

чения pH буферного раствора до и после добавления кислоты или щелочи; $|pH - pH_0|$ — разность pH по модулю.

Буферная емкость, как следует из ее определения, зависит от ряда факторов.

1. Чем больше количества компонентов кислотно-основной пары основание / сопряженная кислота в растворе, тем выше буферная емкость этого раствора (следствие закона эквивалентов).

2. Буферная емкость зависит от соотношения концентраций компонентов буферного раствора, а следовательно, и от pH буферного раствора.

На рис. 8.4 показан типичный график зависимости буферной емкости от pH на примера ацетатной кислотно-основной системы CH_3COO^-/CH_3COOH . Из рисунка следует, что максимальная буферная емкость, т. е. наибольшая способность этой системы противостоять изменению pH , соответствует значению $pH = pK_a = 4,76$. Это следует из уравнения Гендерсона — Гассельбаха. При $pH = pK_a$ отношение $c(\text{соль})/c(\text{кислота}) = 1$, т. е. в растворе имеется одинаковое количество соли и кислоты. При таком соотношении концентраций pH раствора изменяется в меньшей степени, чем при других. Следовательно, буферная емкость максимальна при равных концентрациях компонентов буферной системы и уменьшается с отклонением от этого соотношения.

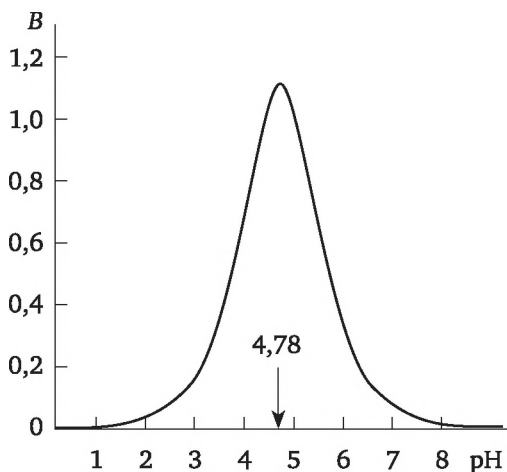


Рис. 8.4. Зависимость буферной емкости B от pH

Рисунок 8.4 демонстрирует и другой важный момент. В пределах рабочего участка буферная система противодействует изменению pH при добавлении кислот и щелочей. Этот участок лежит в интервале $pH = pK_a \pm 1$ и называется *зоной буферного действия*. Вне этого интервала буферная емкость быстро падает до нуля.

Особенно большое значение буферные системы имеют в поддержании кислотно-основного равновесия организмов. Внутриклеточные и внеклеточные жидкости всех живых организмов, как правило, харак-

теризуются постоянным значением pH, которое поддерживается с помощью различных буферных систем. Значение pH большей части внутриклеточных жидкостей находится в интервале от 6,8 до 7,8.

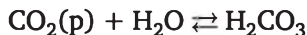
Буферные системы крови. Кровь человека представляет собой взвесь клеток в жидкой среде. Кислотно-основное равновесие в крови обеспечивается совместным участием буферных систем плазмы и клеток: водородкарбонатной, фосфатной и белковой буферными системами.

Нормальное значение pH плазмы крови составляет $7,40 \pm 0,05$. Этому соответствует интервал значений активной кислотности $\alpha(\text{H}^+)$ $(3,7—4,0) \cdot 10^{-8}$ моль/л. Так как в крови присутствуют различные электролиты — HCO_3^- , H_2CO_3 , H_2PO_4^- , HPO_4^{2-} , белки, аминокислоты, это означает, что они диссоциируют в такой степени, чтобы концентрация $c(\text{H}^+)$ находилась в указанном интервале. На этом основан кислотно-основной гомеостаз — постоянство кислой реакции крови.

В связи с тем что содержание неорганических и органических веществ в плазме и клетках крови неодинаково, целесообразно рассмотреть эти составляющие крови отдельно.

Плазма крови. В плазме крови функционирует несколько буферных систем.

Водородкарбонатная буферная система $\text{HCO}_3^- / \text{H}_2\text{CO}_3$ состоит из угольной кислоты H_2CO_3 и сопряженного основания HCO_3^- . Это наиболее важная буферная система крови. Ее особенность в том, что один из компонентов — угольная кислота H_2CO_3 — образуется при взаимодействии растворенного в плазме CO_2 с водой:

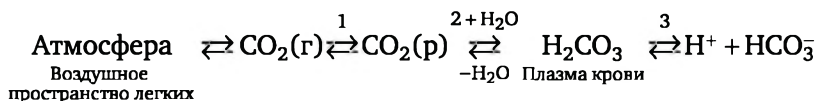


Константа равновесия этой реакции равна

$$K = \frac{[\text{H}_2\text{CO}_3]}{[\text{CO}_2]_{\text{p}}},$$

где $[\text{CO}_2]_{\text{p}}$ — концентрация растворенного CO_2 .

Между CO_2 в альвеолах и водородкарбонатным буфером в плазме крови, протекающей через капилляры легких, устанавливается цепочка равновесий:



В соответствии с уравнением Гендерсона — Гассельбаха типа (8.11) pH водородкарбонатного буферного раствора определяется отношением концентраций кислоты H_2CO_3 и соли NaHCO_3 :

$$\text{pH} = \text{p}K_{\text{a1}}(\text{H}_2\text{CO}_3) + \lg \frac{c(\text{NaHCO}_3)}{c(\text{H}_2\text{CO}_3)}.$$

Согласно цепочке равновесий содержание H_2CO_3 определяется концентрацией растворенного CO_2 , которая, по закону Генри, пропорциональна парциальному давлению CO_2 в газовой фазе:

$$[\text{CO}_2]_p = K_r(\text{CO}_2).$$

В конечном счете оказывается, что $c(\text{H}_2\text{CO}_3)$ пропорциональна $p(\text{CO}_2)$, и выражение Гендерсона — Гассельбаха принимает вид

$$\text{pH} = 6,36 + \lg c(\text{NaHCO}_3) - \lg p(\text{CO}_2),$$

где 6,36 — отрицательный десятичный логарифм константы диссоциации угольной кислоты $\text{p}K_a(\text{H}_2\text{CO}_3)$ с поправкой на константу Генри; $p(\text{CO}_2)$ — парциальное давление CO_2 в альвеолах легких.

Водородкарбонатная буферная система действует как эффективный физиологический буферный раствор вблизи $\text{pH} = 7,4$.

При поступлении в кровь кислот — доноров H^+ — равновесие 3 в цепочке, по принципу Ле Шателье, смещается влево в результате того, что ионы HCO_3^- связывают ионы H^+ в молекулы H_2CO_3 . При этом концентрация H_2CO_3 повышается, а концентрация ионов HCO_3^- соответственно понижается. Повышение концентрации H_2CO_3 , в свою очередь, приводит к смещению равновесия 2 влево (принцип Ле Шателье). Это вызывает распад H_2CO_3 и увеличение концентрации CO_2 , растворенного в плазме. В результате смещается равновесие 1 влево и повышается давление CO_2 в легких. Избыток CO_2 выводится из организма.

При поступлении в кровь оснований — акцепторов H^+ — сдвиг равновесий в цепочке происходит в обратной последовательности.

В результате описанных процессов водородкарбонатная система крови быстро приходит в равновесие с CO_2 в альвеолах и эффективно обеспечивает поддержание постоянства pH плазмы крови.

Вследствие того что концентрация NaHCO_3 в крови значительно превышает концентрацию H_2CO_3 , буферная емкость этой системы будет значительно выше по кислоте. Иначе говоря, водородкарбонатная буферная система особенно эффективно компенсирует действие веществ, увеличивающих кислотность крови. К числу таких веществ прежде всего относят молочную кислоту HLac , избыток которой образуется в результате интенсивной физической нагрузки. Этот избыток нейтрализуется в следующей цепочке реакций:



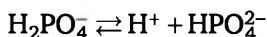
Таким образом, эффективно поддерживается нормальное значение pH крови при слабо выраженном сдвиге pH , обусловленном ацидозом. В замкнутых помещениях часто испытывают удушье — нехватку кислорода, учащение дыхания. Однако удушье связано не столько с недостатком кислорода, сколько с избытком CO_2 . Избыток CO_2 в атмосфере согласно закону Генри приводит к дополнительному растворению CO_2

в крови. А это в соответствии с уравнением Гендерсона — Гассельбаха приводит к понижению рН крови (т. е. к ацидозу):

$$\text{pH} = 6,36 + \lg \frac{c(\text{NaHCO}_3)}{c(\text{H}_2\text{CO}_3)} = 6,36 + \lg c(\text{NaHCO}_3) - \lg p(\text{CO}_2) < 7,4.$$

Водородкарбонатная буферная система наиболее быстро отзывается на изменение рН крови. Ее буферная емкость по кислоте составляет $B_k = 40$ ммоль/л плазмы крови, а буферная емкость щелочи значительно меньше и равна примерно $B_{щ} = 1 \div 2$ ммоль/л плазмы крови.

Фосфатная буферная система $\text{HPO}_4^{2-} / \text{H}_2\text{PO}_4^-$ состоит из слабой кислоты H_2PO_4^- и сопряженного основания HPO_4^{2-} . В основе ее действия лежит кислотно-основное равновесие:



Фосфатная буферная система способна сопротивляться изменению рН в интервале величин 6,2—8,2, т. е. обеспечивает значительную долю буферной емкости крови.

Из уравнения Гендерсона — Гассельбаха для этой буферной системы следует, что в норме при $\text{pH} = 7,4$ отношение концентраций соли (HPO_4^{2-}) и кислоты (H_2PO_4^-) составляет примерно 1,6. Это вытекает из равенства

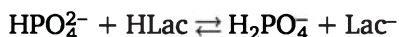
$$\text{pH} = 7,4 = 7,2 + \lg \frac{c(\text{HPO}_4^{2-})}{c(\text{H}_2\text{PO}_4^-)},$$

где $7,2 = \text{pK}_a(\text{H}_2\text{PO}_4^-)$.

Отсюда

$$\lg \frac{c(\text{HPO}_4^{2-})}{c(\text{H}_2\text{PO}_4^-)} = 7,4 - 7,2 = 0,2 \quad \text{и} \quad \frac{c(\text{HPO}_4^{2-})}{c(\text{H}_2\text{PO}_4^-)} = 1,6.$$

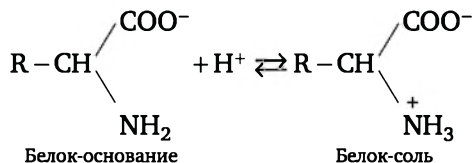
Фосфатная буферная система имеет более высокую емкость по кислоте, чем по щелочи. Поэтому она эффективно нейтрализует кислые метаболиты, поступающие в кровь, например молочную кислоту НЛас:



Роль этой системы особенно важна при интенсивных мышечных нагрузках, сопровождающихся выделением лактата.

Однако различия буферной емкости данной системы по кислоте и щелочи не столь велики, как у водородкарбонатной: $B_k = 1 \div 2$ ммоль/л; $B_{щ} = 0,5$ ммоль/л. Поэтому фосфатная система участвует в нейтрализации как кислых, так и основных продуктов метаболизма. В связи с малым содержанием фосфатов в плазме крови она менее мощная, чем водородкарбонатная буферная система.

Белковая буферная система состоит из «белка-основания» и «белка-соли». Соответствующее кислотно-основное равновесие



в средах, близких к нейтральным, смещено влево, и «белок-основание» преобладает.

Основную часть белков плазмы крови (~90 %) составляют альбумины и глобулины. Изoeлектрические точки этих белков (число катионных и анионных групп одинаково, заряд молекулы белка равен нулю) находятся в области значений $\text{pH} = 4,9 \div 6,3$ (слабокислая среда), поэтому в физиологических условиях при $\text{pH} = 7,4$ белки находятся преимущественно в формах «белок-основание» и «белок-соль».

Буферная емкость, определяемая белками плазмы, зависит от концентрации белков, их вторичной и третичной структуры и числа свободных протон-акцепторных групп. Эта система может нейтрализовать как кислые, так и основные продукты. Однако вследствие преобладания формы «белок-основание» ее буферная емкость значительно выше по кислоте и составляет для альбуминов $B_k = 10$ ммоль/л, а для глобулинов $B_k = 3$ ммоль/л.

Буферная емкость свободных аминокислот плазмы крови незначительна как по кислоте, так и по щелочи. Это связано с тем, что почти все аминокислоты имеют значения pK_a , очень далекие от $\text{pK}_a = 7$. Поэтому при физиологическом значении pH их мощность мала. Практически только одна аминокислота — гистидин ($\text{pK}_a = 6,0$) — обладает значительным буферным действием при pH , близких к pH плазмы крови.

Таким образом, мощность буферных систем плазмы крови уменьшается в направлении



Эритроциты. Во внутренней среде эритроцитов (см. рис. 5.5, б) в норме поддерживается постоянное значение pH , равное 7,25. Здесь также действуют водородкарбонатная и фосфатная буферные системы. Однако их мощность отличается от таковой в плазме крови. Кроме того, в эритроцитах белковая система «гемоглобин — оксигемоглобин» играет важную роль как в процессе дыхания (транспортная функция по переносу кислорода к тканям и органам и удалению из них метаболической CO_2), так и в поддержании постоянства pH внутри эритроцитов, а в результате и в крови в целом. Необходимо отметить, что эта буферная система в эритроцитах тесно связана с водородкарбонатной системой.

Так как pH внутри эритроцитов равен 7,25, то соотношение концентраций соли (HCO_3^-) и кислоты (H_2CO_3) здесь несколько меньше, чем в плазме крови. Действительно, из уравнения Гендерсона — Гассельбаха для буферных систем I типа следует

$$7,25 = 6,4 + \lg \frac{c(\text{HCO}_3^-)}{c(\text{H}_2\text{CO}_3)},$$

откуда

$$\lg \frac{c(\text{HCO}_3^-)}{c(\text{H}_2\text{CO}_3)} = 0,85$$

и отношение концентраций равно

$$\frac{c(\text{HCO}_3^-)}{c(\text{H}_2\text{CO}_3)} = 7.$$

Хотя буферная емкость этой системы по кислоте внутри эритроцитов несколько меньше, чем в плазме, она эффективно поддерживает постоянство pH.

Фосфатная буферная система играет в клетках крови гораздо более важную роль, чем в плазме. Прежде всего это связано с большим содержанием в эритроцитах неорганических фосфатов. Кроме того, большое значение в поддержании постоянства pH имеют эфиры фосфорных кислот, главным образом фосфолипиды, составляющие основу мембран эритроцитов. Фосфолипиды являются относительно слабыми кислотами. Значения pK_d диссоциации фосфатных групп лежат в пределах от 6,8 до 7,2, поэтому при физиологическом $pH = 7,25$ фосфолипиды мембран эритроцитов находятся в виде как неионизированных, так и ионизированных форм, иначе говоря — в виде слабой кислоты и ее соли. При этом соотношение концентраций соли и слабой кислоты составляет примерно (1,5—4)/1. Следовательно, сама мембрана эритроцитов обладает буферным действием, поддерживая постоянство pH внутренней среды эритроцитов.

Гемоглобиновая буферная система на 75 % обеспечивает буферную емкость крови. Оксигемоглобин является более сильной кислотой, чем восстановленный гемоглобин. Оксигемоглобин обычно бывает в виде калиевой соли. В капиллярах тканей в кровь поступает большое количество кислых продуктов распада. Одновременно в тканевых капиллярах при диссоциации оксигемоглобина происходят отдача кислорода и появление большого количества щелочно реагирующих солей гемоглобина. Последние взаимодействуют с кислыми продуктами распада, например угольной кислотой. В результате образуются бикарбонаты и восстановленный гемоглобин. В легочных капиллярах гемоглобин, отдавая ионы водорода, присоединяет кислород и становится сильной кислотой, которая связывает ионы калия. Ионы водорода используются для образования угольной кислоты, в дальнейшем выделяющейся из легких в виде H_2O и CO_2 .

Таким образом, в поддержании постоянства кислотно-щелочного равновесия в крови участвует ряд буферных систем, обеспечивающих кислотно-основной гомеостаз в организме (табл. 8.8).

Соотношение буферных систем крови

Буферная система	Доля системы, %
Водородкарбонаты плазмы	35
Водородкарбонаты эритроцитов	18
Гемоглобин — оксигемоглобин эритроцитов	39
Белки плазмы	7
Органические фосфаты	4
Неорганические фосфаты	2

Вопросы и задания к параграфу 8.1

1. Что называют растворами?
2. Какой раствор называют насыщенным, ненасыщенным, пересыщенным?
3. Что называют растворимостью веществ?
4. Как изменяется растворимость газов в воде при изменении температуры и давления?
5. Сформулируйте законы Генри, Дальтона, Сеченова.
6. При растворении в воде сульфата натрия и сульфата меди (безводных) наблюдается повышение температуры раствора, при растворении же их кристаллогидратов ($\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$, $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$) и многих других веществ (NH_4Cl , NaNO_3) температура растворов понижается. Объясните это явление.
7. Рассчитайте молярную концентрацию 0,9%-ного раствора хлорида натрия (физиологический раствор) ($\rho = 1 \text{ г/мл}$).
8. В 200 г воды растворили 3 г мочевины. Вычислите молярную концентрацию полученного раствора.
9. Вычислите молярную долю хлорида натрия в системе, которая состоит из 0,2 моля NaCl и 8 молей H_2O .
10. Какие термодинамические факторы определяют возможность самопроизвольного растворения веществ?
11. Общая масса азота в суточной моче в норме равна 7—25 г. Выразите количество азота в суточной моче в молях.
12. При растворении NaCl в воде поглощается теплота ($\Delta H^0 = 3,84 \text{ кДж/моль}$). Пользуясь принципом Ле Шателье, установите, как влияет температура на растворимость этой соли.
13. Какие свойства растворов называют коллигативными и почему?
14. Что происходит с клеткой в гипо- и гипертоническом растворах?
15. Что называется степенью диссоциации? Какие факторы влияют на степень диссоциации?
16. Что называется константой диссоциации? Напишите выражения констант диссоциации H_2S и H_2CO_3 по первой и второй ступеням.
17. Какая взаимосвязь существует между степенью и константой диссоциации слабых электролитов?
18. Константа диссоциации азотистой кислоты равна $5 \cdot 10^{-10} \text{ моль/л}$. Вычислите степень диссоциации кислоты в растворе с $c(\text{HNO}_2) = 0,05 \text{ моль/л}$.
19. Вычислите ионную силу 0,01-молярного раствора соли Na_3PO_4 .

20. Что такое кислота и основание с точки зрения протонной теории Бренстеда?
21. Укажите сопряженную кислоту для следующих оснований: H_2O , NH_3 , HPO_4^{2-} .
22. Концентрация ионов $[\text{OH}^-]$ в растворе равна $6,5 \cdot 10^{-8}$ моль/л. Вычислите pH этого раствора.
23. Содержание соляной кислоты в желудочном соке человека составляет 0,4—0,5 %. Рассчитайте примерную величину pH желудочного сока, приняв его плотность за 1 г/мл.
24. Вычислите $[\text{H}^+]$ для следующих растворов: а) моча, pH = 6,0; б) слюна, pH = 6,7; в) кровь, pH = 7,4.
25. Что такое активная, потенциальная и общая кислотность? Приведите примеры.
26. При каких значениях pH желудочного сока имеет место пониженная кислотность?
27. Какие типы буферных систем известны?
28. Напишите математическое выражение уравнения Гендерсона — Гассельбаха.
29. От чего зависит pH буферной системы?
30. Вычислите концентрацию водород-ионов в буферном растворе, содержащем 0,01 моль/л уксусной кислоты и 0,1 моль/л ацетата натрия.
31. Что называется буферной емкостью системы? От чего зависит буферная емкость системы?
32. Разберите механизм действия водородкарбонатной, гемоглобиновой, белковой и фосфатной буферных систем. Какова их биологическая роль в обеспечении нормальной жизнедеятельности человека?
33. Дайте сравнительную характеристику мощности буферных систем крови.
34. Какова роль фосфатной буферной системы крови при интенсивных мышечных нагрузках?
35. Какие типы веществ подвергаются гидролизу?
36. Какова реакция среды водных растворов следующих солей: NH_4Cl , CH_3COONa , NH_4CN ?
37. Рассчитайте степень гидролиза карбоната натрия по первой ступени в растворе с концентрацией $c(\text{Na}_2\text{CO}_3) = 0,5$ моль/л.
38. Вычислите pH 0,1 моль/л раствора CH_3COONa , если $K_a(\text{CH}_3\text{COOH}) = 1,85 \cdot 10^{-5}$ моль/л.
39. Какую биологическую роль играют процессы гидролиза в жизнедеятельности человека?
40. Напишите уравнение гидролиза АТФ. Какова биологическая роль этого процесса в организме человека?
41. Какие реакции называются окислительно-восстановительными?
42. Что такое окислитель и восстановитель?
43. Какова биологическая роль окислительно-восстановительных процессов в организме человека? Приведите примеры.

8.2. Аминокислоты. Пептиды. Белки

Белки являются структурными и силовыми элементами, функционируют в качестве катализаторов (ферментов), а также «реализаторов» действия генов. Средняя массовая доля белков в организме человека

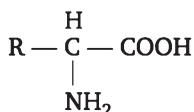
составляет 15 %, или 10,7 кг (см. табл. 8.1). Это главным образом различные мышцы.

Белки относятся к классу высокомолекулярных соединений — полимеров (см. гл. 2). Физические и химические свойства полимеров определяются свойствами мономеров, из которых состоит полимерная цепь. Поэтому перед рассмотрением белков необходимо изучить свойства аминокислот — мономеров, из которых состоят полимерные цепи белков.

Аминокислоты. Первая аминокислота — глицин — выделена А. Браконно в 1820 г. из продуктов кислотного гидролиза белка. Однако полностью аминокислотный состав белков был определен лишь 100 лет спустя, к 1930-м гг.

Установлено, что при гидролизе чистых белков, не содержащих примесей, освобождаются 20 различных α-аминокислот (рис. 8.5). Все другие открытые в тканях животных, растений и микроорганизмов аминокислоты (более 300) существуют в природе в свободном состоянии либо в виде коротких пептидов или комплексов с другими органическими веществами.

Аминокислоты представляют собой гомологический ряд (см. гл. 2) соединений общей формулы



где R — радикал, определяющий индивидуальность аминокислоты.

Аминокислоты являются аминокарбоновыми кислотами — производными карбоновых кислот, у которых один водородный атом при углероде замещен на аминогруппу (–NH₂). Примером может служить аланин CH₃–CH(NH₂)–COOH.

Свое название аминокислоты получили по двум функциональным группам, входящим в состав молекулы: аминной –NH₂ и кислотной –COOH. Следует подчеркнуть, что все аминокислоты, входящие в состав природных белков, являются α-аминокислотами, хотя аминогруппа в свободных аминокарбоновых кислотах может находиться в β-, γ-, δ- и ε-положениях (см. ниже).

Классификация аминокислот основана на химическом строении радикалов R (R-групп). Различают ароматические и алифатические аминокислоты, а также аминокислоты, содержащие серу или гидроксильные группы. В современной классификации аминокислот учитывают полярность радикалов R, т. е. способность к взаимодействию с водой при физиологических значениях pH = 7,0.

Различают пять классов аминокислот:

- 1) неполярные (гидрофобные);
- 2) полярные (гидрофильные);
- 3) ароматические (большой частью неполярные);
- 4) отрицательно заряженные;
- 5) положительно заряженные.

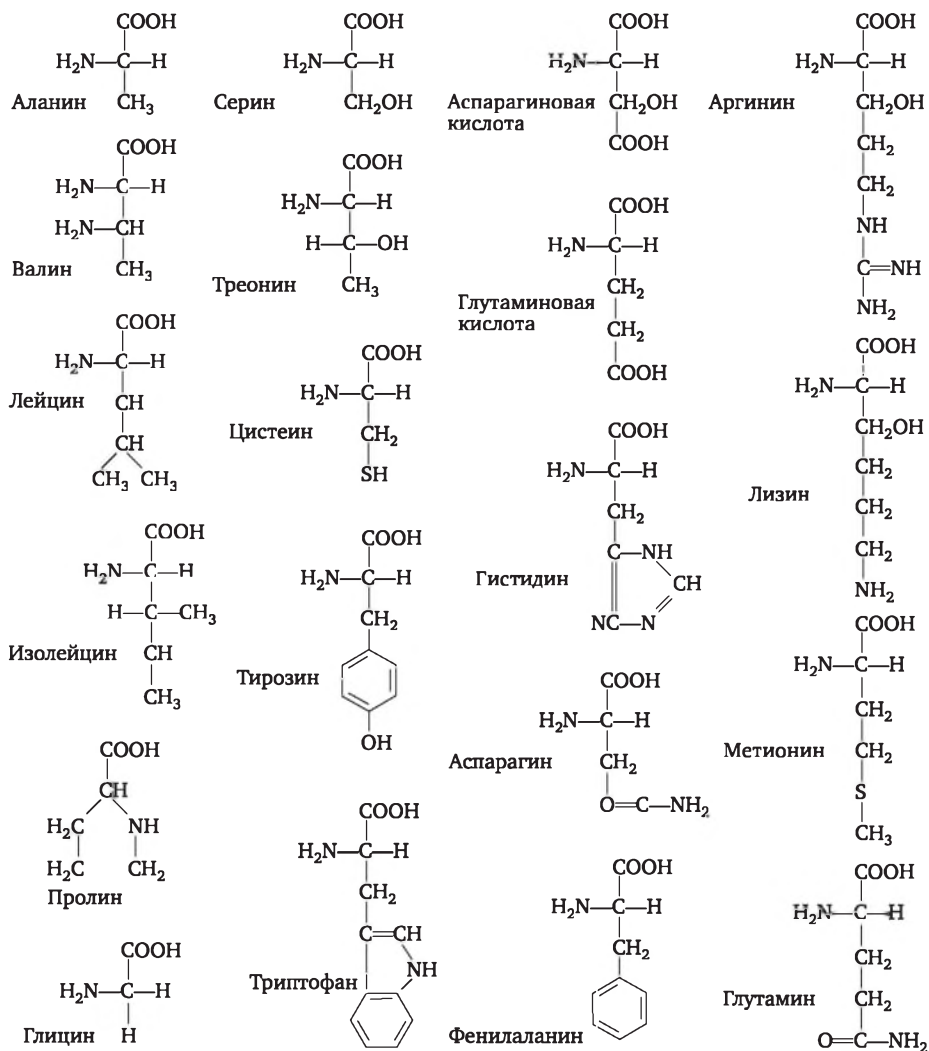


Рис. 8.5. 20 аминокислот — строительных блоков белков

В представленной классификации аминокислот (табл. 8.9) приведены наименования, сокращенные латинские и русские символы, значения изоэлектрической точки (pI).

Таблица 8.9

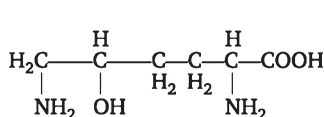
Классы аминокислот

Аминокислота	Сокращенные обозначения		Изоэлектрическая точка pI	Масс. доля в белках, %
	лат.	рус.		
I. Неполарные R-группы				
Глицин	Gly	Гли	5,97	7,5
Аланин	Ala	Ала	6,02	9,0

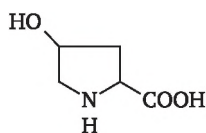
Окончание табл. 8.9

Аминокислота	Сокращенные обозначения		Изоэлектрическая точка pI	Масс. доля в белках, %
	лат.	рус.		
Валин	Val	Вал	5,97	6,9
Лейцин	Leu	Лей	5,97	7,5
Изолейцин	Ile	Иле	5,97	4,6
Пролин	Pro	Про	6,10	4,6
II. Полярные, незаряженные R-группы				
Серин	Ser	Сер	5,68	7,1
Треонин	Thr	Тре	6,53	6,0
Цистеин	Cys	Цис	5,02	2,8
Метионин	Met	Мет	5,75	1,7
Аспарагин	Asn	Асн	5,41	4,4
Глутамин	Gln	Глн	5,65	3,9
III. Ароматические R-группы				
Фенилаланин	Phe	Фен	5,98	3,5
Тирозин	Tyr	Тир	5,65	3,5
Триптофан	Trp	Трп	5,88	1,1
Гистидин	His	Гис	7,6	2,5
IV. Отрицательно заряженные R-группы				
Аспарагиновая кислота	Asp	Асп	2,97	5,5
Глутаминовая кислота	Glu	Глу	3,22	6,2
V. Положительно заряженные R-группы				
Лизин	Lys	Лиз	9,74	7,0
Аргинин	Arg	Арг	10,76	4,7

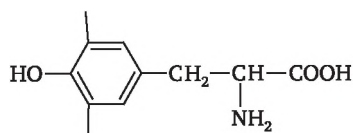
Помимо 20 основных аминокислот, в некоторых белках обнаружены оксипролин, оксилизин, диодтирозин, фосфосерин и фосфотреонин:



Оксилизин



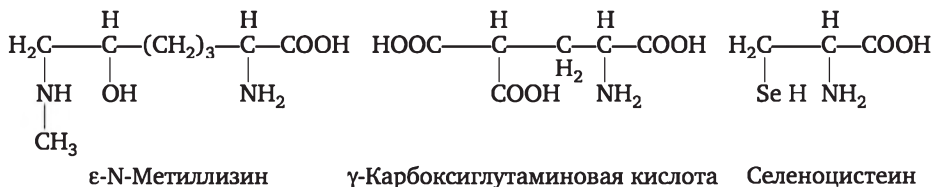
Оксипролин



3,5-Диодтирозин

Первые две аминокислоты содержатся в белке соединительной ткани коллагене. Диодтирозин — основа гормонов щитовидной железы.

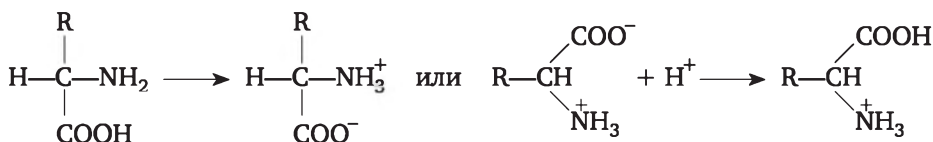
В мышечном белке миозине обнаружен N-метиллизин. В состав протромбина (белок свертывания крови) входит γ-карбоксиглутаминовая кислота. Селеноцистеин, в котором OH-группа серина заменена на селен Se, содержится в глутатионпероксидазе:



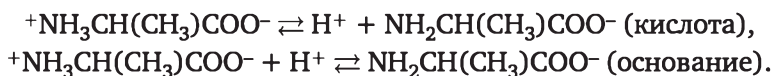
Ряд аминокислот выполняет важные функции в обмене веществ, хотя и не входит в состав белков. К ним относятся орнитин, цитруллин, гомосерин, гомоцистеин, цистеинсульфиновая кислота, диоксифенилаланин.

Кислотно-основные свойства аминокислот определяют многие физико-химические и биологические свойства белков. На этих свойствах основаны методы выделения и идентификации аминокислот.

Аминокислоты хорошо растворимы в воде. Все аминокислоты при физиологических значениях pH переходят в форму биполярного иона — цвиттериона $^+\text{NH}_3\text{CH}(\text{R})\text{COO}^-$:



В водных растворах аминокислоты, являясь амфолитами, могут диссоциировать как кислота (донор протона) или как основание (акцептор протона). Например, аланин:



Если радикалы аминокислот нейтральны, то они оказывают незначительное влияние на диссоциацию карбокси- и аминогрупп. Поэтому константы диссоциации K_1 и K_2 практически одинаковы для разных аминокислот. Вследствие этого кривые титрования нейтральных аминокислот сходны.

В качестве примера на рис. 8.6 приведена кривая титрования аланина.

Если к водному раствору аланина (например, 0,1 М) постепенно добавлять щелочь (0,1 М раствор NaOH), получают кривую титрования, типичную для всех нейтральных аминокислот (см. рис. 8.6).

Значения pK_1 для карбоксильной группы и pK_2 для аминогруппы (они равны значениям pH раствора, при которых эти группы наполовину диссоциированы) существенно различаются: $pK_1 = 2,34$, $pK_2 = 9,69$. При низких значениях pH $< pK_1$ почти все молекулы аланина полностью протонированы и несут положительный заряд.

На кривой титрования видно, что точка перехода между ветвями кривой находится в области pH = 6,02. При этом суммарный (или средний) электрический заряд молекулы аланина равен нулю. Такое зна-

чение рН называют изоэлектрической точкой и обозначают рI. В этой точке молекулы аминокислот не перемещаются в электрическом поле ни к аноду, ни к катоду (изоэлектрическое состояние).

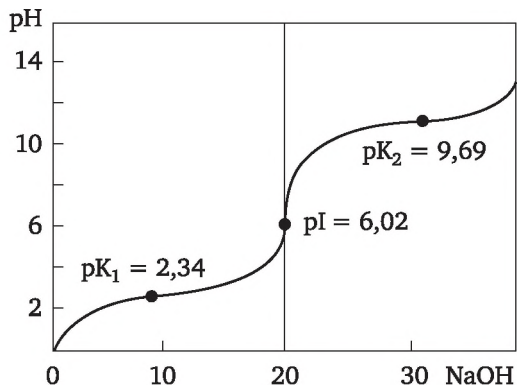


Рис. 8.6. Кривая титрования водного раствора аланина щелочью

Изоэлектрическая точка аминокислот, не содержащих дополнительных NH_2 - или COOH -групп, равна среднеарифметическому значению рК:

$$\text{pI} = (\text{pK}_1 + \text{pK}_2)/2.$$

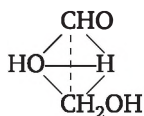
Для аланина $\text{pI} = (2,34 + 9,69)/2 = 6,02$.

Важным свойством аминокислот является их оптическая активность.

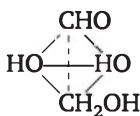
В водных растворах аминокислот наблюдается вращение плоскости поляризации света (исключение составляет глицин). Это свойство связано с наличием асимметрического атома углерода (т. е. атома, все четыре валентные связи которого заняты различными заместителями) в α -положении молекулы.

Стереοизомерия аминокислот определяется исходя из абсолютной конфигурации четырех замещающих групп, расположенных вокруг асимметрического атома углерода в вершинах модели тетраэдра. Стереοизомерию аминокислот принято соотносить с глицириновым альдегидом, также содержащим асимметрический атом углерода.

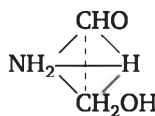
Ниже представлены L- и D-стереοизомеры глициринового альдегида. Рядом показаны пространственные конфигурации L- и D-аланина:



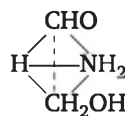
L-глицеральдегид



D-глицеральдегид



L-аланин

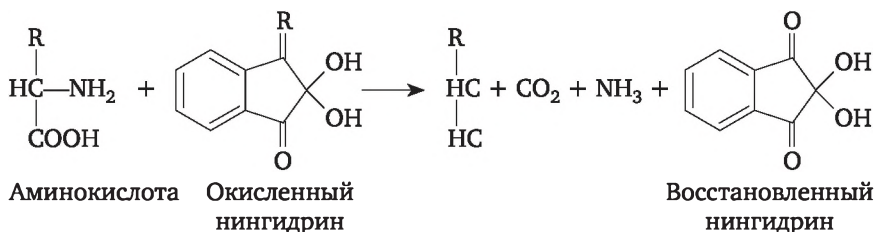


D-аланин

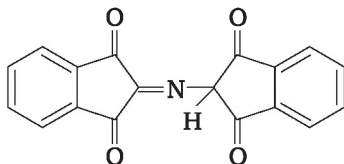
Все аминокислоты, образующиеся при гидролизе природных белков в условиях, исключающих рацемизацию, принадлежат к L-ряду. Таким образом, природные аминокислоты имеют пространственное расположение, аналогичное конфигурации L-глициринового альдегида.

Символы L и D в названии означают принадлежность данной аминокислоты по стереохимической конфигурации к L- или D-ряду, знак «+» или «-» указывает на направление вращения плоскости поляризации светового луча.

Для качественного и количественного определения аминокислот в биообъектах применяется реакция с нингидрином. На I стадии реакции образуется восстановленный нингидрин:



На II стадии аммиак NH_3 реагирует с окисленной и восстановленной формой нингидрина. При этом образуется продукт сине-фиолетового цвета:



Количество этого продукта и соответственно аминокислоты определяют спектрофотометрическим методом на длине волны 570 нм.

Нингидриновая реакция благодаря своей высокой чувствительности используется в современных автоматических анализаторах аминокислот.

Полипептиды. Белки. «Во всех растениях и животных присутствует вещество, которое, без сомнения, является наиболее важным из всех известных веществ живой природы и без которого жизнь была бы на нашей планете невозможна. Это вещество я наименовал “протеин”», — так писал в 1838 г. голландский биохимик Жерар Мюльдер. Он впервые открыл существование в природе белковых тел и сформулировал свою теорию протеина.

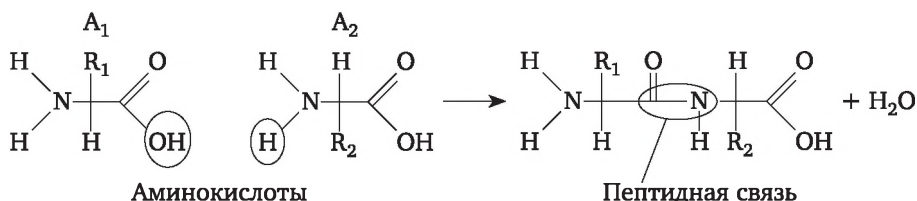
Слово «протеин» происходит от греческого слова *protos*, что означает «первый». И в самом деле, все живое на земле содержит белки. Они составляют около 50 % сухой массы тела всех организмов. У вирусов содержание белков колеблется от 45 до 95 %.

Белки являются одним из четырех основных органических веществ живой материи (белки, нуклеиновые кислоты, углеводы, жиры), но по своему значению и биологическим функциям они занимают особое место. Около 30 % всех белков человеческого тела находится в мышцах, около 20 % — в костях и сухожилиях и около 10 % — в коже.

Белки образуются в результате последовательных реакций конденсации аминокислот. Вначале реагируют две аминокислоты (A_1 и A_2) и образуется дипептид



Например,



Затем с дипептидом реагирует еще одна аминокислота, образуя трипептид:



В результате последовательного присоединения аминокислот образуется *полипептид* — полимерная молекула (см. гл. 2), мономерами которой являются аминокислоты, соединенные пептидными связями (отсюда название полимеров).

Число аминокислот (степень полимеризации) в полипептиде может достигать нескольких тысяч. В реакцию полимеризации могут вступать 20 аминокислот (см. рис. 8.5) в различных комбинациях, поэтому число полипептидов весьма велико. Но лишь некоторые из них относятся к белкам.

► **Белки — это полипептиды, которые были отобраны в ходе биологической эволюции и вошли в состав различных живых организмов.**

В каждой клетке человека функционируют тысячи молекул различных белков.

С точки зрения химического строения между полипептидами и белками различия нет. Белки — полипептиды, созданные клеткой. Они уникальны.

Белки могут состоять из нескольких полипептидных цепей. Пептидные цепи в таком белке могут быть связаны как слабыми молекулярными связями, так и прочными ковалентными непептидными связями.

Второе название белков — «протеины» — говорит о важнейшей роли белков в жизнедеятельности организма. Их основные функции — каталитическая и структурно-силовая. Белки-биокатализаторы называются *ферментами*. Основная масса структурно-силовых белков находится в мышечных тканях.

Белки различаются: 1) по качественному составу (состоят из разных аминокислот); 2) по молярной массе (различное число аминокислот в молекуле); 3) по порядку соединения аминокислот в цепи (табл. 8.10). Порядок расположения аминокислот в полипептиде называют *амино-*

кислотной последовательностью. Процедуру установления этой последовательности называют *секвенированием* (от англ. *sequence* — последовательность). Секвенирование играет важную роль в изучении химии белка.

Таблица 8.10

Содержание (масс. доля, %, или г/100 г) аминокислот в белках

Аминокислота	Миоглобин (мышцы)	Гемоглобин (эритроциты)	Альбумин (яичный белок)
Аланин	5,7	9,0	6,7
Глицин	6,3	4,2	3,1
Валин	5,3	10,3	7,1
Лейцин	12,2	14,0	9,2
Изолейцин	5,0	0	7,0
Пролин	4,6	4,8	3,6
Фенилаланин	6,2	7,3	7,7
Тирозин	2,4	2,9	3,7
Треонин	3,6	1,9	4,0
Серин	4,6	4,4	8,2
Триптофан	2,9	5,2	3,7
Цистеин	1	1	1,9
Метионин	2,5	1,2	5,2
Аргинин	2,7	3,3	5,7
Гистидин	8,2	8,8	2,4
Лизин	16,1	9,6	6,3
Аспарагин	9,2	9,6	9,3
Глутамин	17,3	6,0	16,5

Например, протомин молока и белок лососевых рыб сальмин содержат 81 % Arg, 9 % Ser, 10 % приходится на остальные аминокислоты.

Первый полипептид, аминокислотная последовательность которого была установлена, — инсулин, играющий важную роль в регулировании уровня глюкозы в крови. На рис. 8.7 аминокислотная последовательность этого низкомолекулярного белка обозначена цепью из трех-или однобуквенных символов соответствующих аминокислот.

Ионизированные группы в боковых цепях полипептида обуславливают электролитную природу белков. Доля ионизированных концевых групп полипептидной цепи чрезвычайно мала. Степень ионизации боковых групп зависит от pH среды.

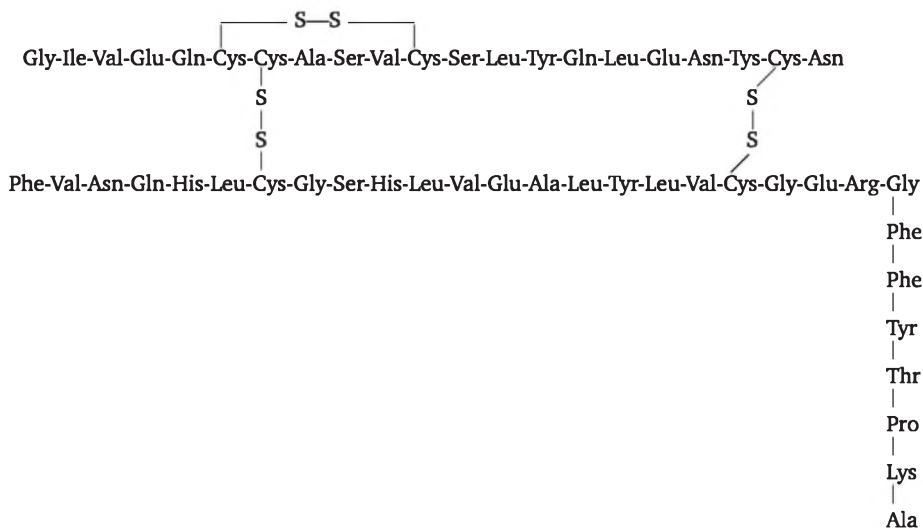


Рис. 8.7. Аминокислотная последовательность низкомолекулярного белка инсулина

- **Изоэлектрической точкой белка (ИЭТ)** называется значение pH, при котором белковая молекула имеет одинаковое число положительных и отрицательных ионизированных групп (заряд молекулы равен нулю).

Каждому белку свойственно свое значение изоэлектрической точки (табл. 8.11). ИЭТ белков характеризуется тем, что при таком pH среды растворимость белка минимальна и молекула белка остается неподвижной в постоянном электрическом поле.

Таблица 8.11

Значения $pI = pH$ изоэлектрических точек для некоторых белков

Белок	Молярная масса, г/моль	pI (ИЭТ)
Миоглобин кашалота	17 600	7,0
Пепсин	35 000	1,1
Альбумин яйца	40 000	4,6
Гемоглобин лошади	68 000	6,6
Уреаза мочи животных	483 000	4,9
Антипневмококковый белок лошади	660 000	4,7

При добавлении кислоты снижается pH среды и белок вследствие подавления диссоциации карбоксильных групп переходит в форму катиона, при добавлении щелочи повышается pH — заряд белковой молекулы меняется на отрицательный и молекула белка переходит в форму аниона. На основе этого белки относят к полиамфолитам. Данное

свойство белков используют для их анализа методом электрофореза (см. гл. 3).

Аминокислотная последовательность в развернутой конформации молекулы определяет первичную структуру белка (см. рис. 8.7).

Первичная структура белка — порядок соединения аминокислот в макромолекулу (аминокислотная последовательность). Эта последовательность воспроизводится в процессе биосинтеза. Каждый индивидуальный белок обладает строгим постоянством состава и первичной структурой. Изменения в первичной структуре белка ведут к нарушению его функций в процессе обмена веществ.

Концевой участок цепи, на котором находится NH_2 -группа, называют N-концевым, а противоположный участок с COOH -группой — С-концевым. Основную цепь без аминокислотных радикалов называют полипептидным скелетом молекулы, радикалы R — боковыми цепями.

На ранних стадиях изучения белков о величине и форме белковых молекул судили по данным ультрацентрифугирования, двойного лучепреломления и диффузии. Эти данные указывали на существование глобулярных (шарообразных) и фибриллярных (нитевидных) белков.

В настоящее время эти представления о форме белковых молекул в основном подтвердились. Однако только современные методы исследования позволили установить детали пространственной конфигурации (трехмерной структуры) белковых молекул.

С помощью сканирующей микроскопии и рентгеноструктурного анализа (высокое разрешение, порядка 0,2—0,3 нм) удалось в деталях расшифровать не только полную пространственную структуру, форму, но и степень асимметрии белковых молекул во всех трех измерениях. Оказалось, что даже глобулярные белки крови (гемоглобин, альбумины и глобулины) асимметричны.

Особенно важно, что не только физико-химические, но и биологические свойства белков как в свободном, так и в связанном с другими биополимерами состоянии определяются их пространственной структурой.

Развернутая конформация молекулы белка неустойчива, и в результате теплового движения первичная структура белка переходит во вторичные структуры — α -спираль, β -слои (складки), беспорядочный клубок (coil-участки) и затем в третичные структуры (рис. 8.8). В результате молекулы белка приобретают различные формы — конформации.

Под *вторичной структурой белка* подразумевают способ свертывания, скручивания (складывание, упаковка) полипептидной цепи в спиральную или какую-либо другую конформацию. Процесс этот протекает не хаотично, а в соответствии с программой, заложенной в первичной структуре. α -Спирали и β -слои — наиболее изученные конфигурации полипептидных цепей.

Благодаря исследованиям Л. Полинга α -спираль принято считать наиболее вероятным типом строения глобулярных белков. Закручивание полипептидной цепи происходит по часовой стрелке (правый ход

спирали), что обусловлено аминокислотным составом природных белков. Движущей силой в возникновении α -спиралей и β -слоев является способность аминокислот к образованию водородных связей.

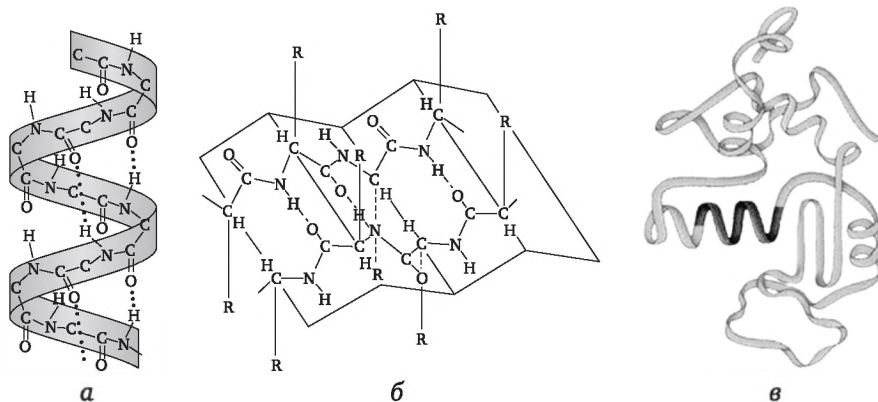


Рис. 8.8. Структуры белка:

а — вторичная структура — α -спираль; б — вторичная структура — β -слой (складки); в — третичная структура

На каждый виток (шаг) α -спирали приходится 3,6 аминокислотного остатка. Шаг спирали (расстояние вдоль оси) равен 0,54 нм на виток, а на один аминокислотный остаток приходится 0,15 нм. Угол подъема спирали 26° , через пять витков спирали (18 аминокислотных остатков) структурная конфигурация полипептидной цепи повторяется. Это означает, что период повторяемости (или идентичности) спиральной структуры составляет 2,7 нм.

Для каждого белка характерна определенная степень спирализации его полипептидной цепи.

Устойчивость конформаций вторичных структур молекулы белка обеспечивается в основном водородными связями между различными участками молекулы.

Водородная связь обусловлена электростатическим притяжением между одним электроотрицательным атомом (например, кислородом или азотом) и водородным атомом, ковалентно связанным со вторым электроотрицательным атомом (см. гл. 1).

Водородные связи обладают малой прочностью. Для разрыва химических межатомных связей необходимо затратить от 84 до 8400 кДж/моль, а для разрыва одной водородной связи — всего лишь 6,3 кДж/моль. Но в белковой молекуле число водородных связей очень велико (в образование водородных связей вовлечены все пептидные группы), и в сумме они, обеспечивая скручивание полипептидной цепи в спиральную структуру, сообщают ей компактность и стабильность.

Третичная структура белка образуется в результате упорядоченной укладки α -спиралей и β -слоев. Примерами являются нитевидная (фибрилярная) и сферическая (глобулярная) третичные структуры белка.

Четвертичная структура белка образуется в результате упорядоченной укладки третичных структур — глобул или фибрилл — нескольких белковых молекул. Примерами являются мышечные белки — миозин, коллаген (фибрилярная структура) и белок крови — гемоглобин (глобулярная структура) (рис. 8.9).

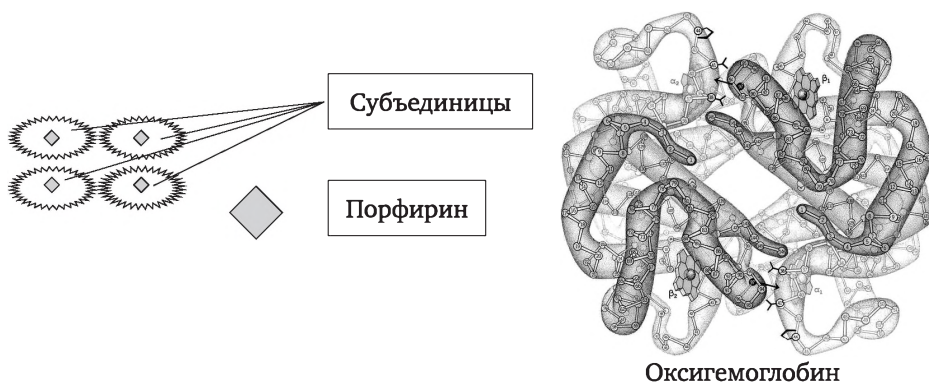


Рис. 8.9. Четвертичная структура гемоглобина

Четвертичная структура — надмолекулярное, мультимерное образование взаимодействующих между собой белковых молекул — субъединиц. Четвертичная структура предусматривает комплементарное взаимодействие белковых молекул за счет водородных связей. Эти комплексы из белковых молекул имеют постоянный состав и число субъединиц (см. рис. 8.9).

Структура белков может претерпевать изменения (денатурацию) при внешних воздействиях (рис. 8.10). Например, всем хорошо известно свертывание куриного белка альбумина при варке яйца и молочного белка казеина при закисании молока.

В общем случае *денатурацией* называют нарушение структуры нативной молекулы белка, преимущественно ее третичной структуры, приводящее к потере характерных свойств (растворимость, электрофоретическая подвижность, биологическая активность).

Большинство белков денатурирует при нагревании их растворов выше 50—60 °С. Внешние проявления денатурации сводятся к потере растворимости, особенно в изoeлектрической точке, повышению вязкости белковых растворов, увеличению количества свободных функциональных SH-групп и изменению характера рассеивания рентгеновских лучей. Наиболее характерным признаком денатурации является резкое снижение или полная потеря белком его биологической активности (каталитической, антигенной или гормональной).

Виды белков. Белки подразделяют на фибриллярные (миозин, коллаген, кератин, фиброин шелка) и глобулярные (гемоглобин, ферменты, глобулины крови).

Глобулярные (сферообразные) белки принимают участие в катализе, транспорте, регуляции.

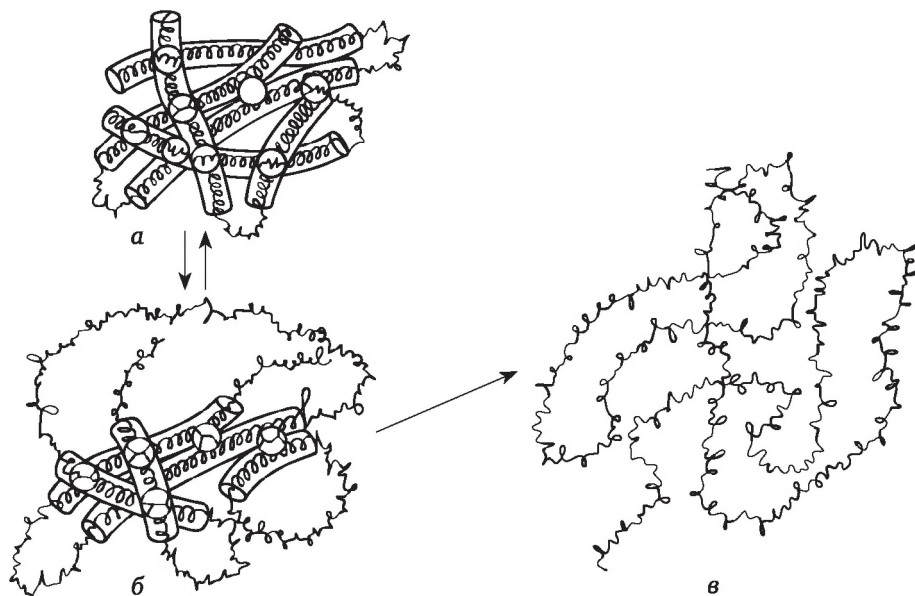


Рис. 8.10. Денатурация белковой молекулы:

а — исходная структура; б — частично денатурированная структура;
в — полностью денатурированная структура

Фибриллярные (нитевидные) белки — структурные и силовые. Они составляют основу нерастворимых в воде и прочных тканей, таких как рога, копыта, шерсть, волосы, кожа, сухожилия.

Волосы — длинные прочные волокна, основой которых является белок α -кератин. Основа сухожилий — другой белок — коллаген. Эластичность и упругость стенкам артерий или легочных альвеол придает эластин.

Коллаген образуется вне клеток из секретируемого ими белка — проколлагена, который превращается в коллаген в результате взаимодействия соответствующих ферментов. Молекула коллагена имеет вид тройной суперспирали, образованной тремя скрученными полипептидами. Примерно треть аминокислотных остатков в коллагене представлена пролином, а каждый третий остаток — глицином.

Гидроксирование пролина требует в качестве кофактора аскорбиновую кислоту (витамин С), которая нужна для поддержания в восстановленном состоянии иона Fe^{2+} в активном центре фермента пролилгидроксилазы. При недостатке витамина С нарушается образование соединительных тканей, и это вызывает цингу.

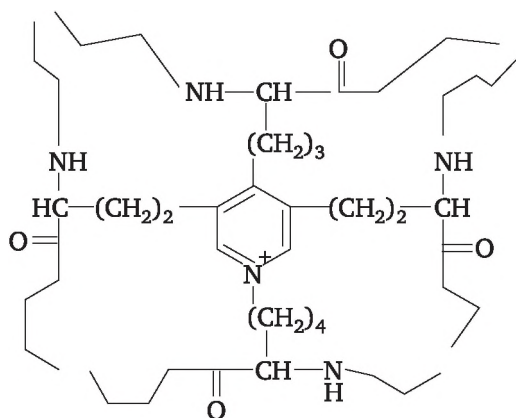
Три спирально навитые друг на друга молекулы коллагена ковалентно связаны между собой, образуя прочную структуру. Дополнительная стабилизация структуры осуществляется водородными связями гидроксированных остатков лизина и пролина.

Молекулы коллагена представляют собой цепь примерно из 1000 аминокислот. Они собираются в коллагеновые фибриллы, стыкуясь «голо-

ва к хвосту». Пустоты в этой структуре при необходимости могут служить местом первоначального отложения кристаллов гидроксиапатита $\text{Ca}_5(\text{OH})(\text{PO}_4)_3$, играющего важную роль в минерализации костей.

В сухожилиях collagen подвергается ферментативной модификации: в концевых частях коллагеновых цепей ковалентно сшиваются остатки лизина. Сухожилия представляют собой пучки параллельно ориентированных фибрилл. В отличие от сухожилий коллагеновые фибриллы кожи образуют подобие неупорядоченной сетки.

Эластин по своему строению отличается от коллагена и α -кератина. Он содержит обычные α -спирали. Эластин образует сеть, высокая эластичность которой обусловлена ковалентным связыванием боковых цепей лизина: четырех сближенных лизиновых остатков. В результате в один узел объединяются четыре пептидные цепи:



Большинство белковых молекул в организме имеет глобулярное строение. Пептидная цепь в глобулярных белках в естественном состоянии свернута в компактную структуру — *глобулу*, в отличие от фибриллярных белков, где длинные цепи вытянуты вдоль одной оси.

Глобулы устойчивы в водных системах, вследствие того что полярные группы основной и боковых цепей сосредоточены на поверхности в контакте с водой, а неполярные обращены в глубь молекулы и защищены от этого контакта.

Термодинамическая стабильность свернутой в глобулу молекулы белка в водной среде невелика. Основной движущей силой сворачивания цепи является энтропийный гидрофобный эффект, вследствие которого неполярные группы стремятся выйти из водного окружения и оказаться внутри глобулы. Существует и обратный энтропийный эффект, препятствующий сворачиванию. Он обусловлен тем, что у свернутой молекулы белка число разрешенных конформаций основной и боковых цепей меньше, чем у развернутой.

Гемоглобин Hb — белок, переносящий кислород от легких к тканям и осуществляющий транспорт углекислого газа от тканей обратно к легким. Hb локализован в красных кровяных клетках — эритроцитах.

Молекула Hb состоит из четырех полипептидных цепей (из двух идентичных α - и двух идентичных β -цепей), каждая из которых содержит гемовую группу.

Функциональная взаимосвязь четырех цепей такова, что присоединение O_2 к одному из атомов железа повышает сродство к кислороду у трех других остатков.

Наряду с нормальным гемоглобином в организме человека встречаются аномальные HbS, HbG, HbC, HbH. Общность всех гемоглобинов — в способе укладки полипептидных цепей вокруг большого плоского железосодержащего кольца гема, идентичного для всех.

Миоглобин — мышечный белок, переносящий кислород в мышечных клетках. Он состоит из одной полипептидной цепи, содержит только α -спирали, соединенные петлями, и имеет один гем. Аминокислотная последовательность миоглобина отличается от последовательностей как α -, так и β -цепей гемоглобина. Однако третичная структура α - и β -цепей гемоглобина и цепи миоглобина идентична.

Гем состоит из атомов углерода, азота и водорода, образующих плоское кольцо, называемое порфирином. В центре кольца находится атом Fe, связанный с атомами кольца четырьмя координационными связями (из шести возможных). К гему примыкают два остатка гистидина (His). Имидазольная группа гистидина связана координационной связью с атомом Fe через пятую координационную связь. По шестой связи присоединяется молекула кислорода $O=O$ (рис. 8.11).

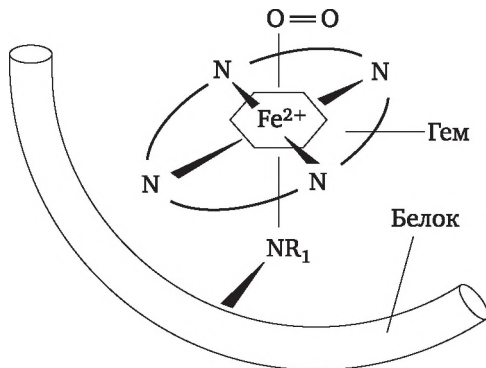


Рис. 8.11. Молекула оксигемоглобина

Ферменты — белки-катализаторы. Ферменты — это биологические катализаторы, вещества, ускоряющие протекание биохимических реакций в организме. Подавляющее большинство реакций, протекающих в живых организмах, осуществляется при их участии.

Термин «фермент» (от лат. *fermentum* — закваска) предложил в начале XVII в. голландский ученый Ван Гельмонт для веществ, участвующих в спиртовом брожении. Второе название ферментов — *энзимы* — также связано с дрожжевыми клетками (от греч. *en* — в, внутри и *zyme* — закваска).

Лишь в 1897 г. пивовар Бухнер впервые выделил из дрожжей (в виде водного экстракта) набор ферментов, катализирующих расщепление сахара в процессе брожения. Тем самым было доказано, что выделенные из клетки ферменты сохраняют способность функционировать вне клетки.

Белковая природа ферментов окончательно признана только в 1930-е гг. после работ Джона Нортропа с сотрудниками. Они выделили в чистом виде ферменты желудочного сока *пепсин* и *трипсин* и установили, что молекулы этих ферментов относятся к белкам.

Однако даже в настоящее время на многие вопросы, касающиеся ферментов, еще нет точного ответа. Например, почему молекулы ферментов намного крупнее молекул субстратов, на которые они действуют? Каким образом аминокислоты, сами по себе неспособные ускорять химические реакции, после соединения в специфические последовательности создают мощные каталитические системы?

Все ферменты состоят из собственно белковых частей и связанных с ними активных центров (рис. 8.12). В молекуле фермента различают *активный центр* А, т. е. место в пространственной структуре фермента, с которым связывается субстрат S, и белковую часть фермента, которую называют *апоферментом* или *апоэнзимом*.

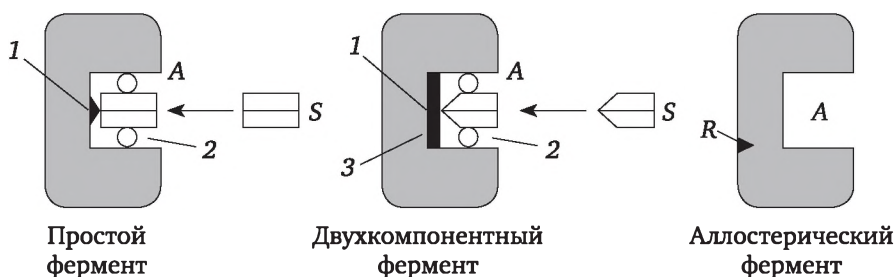


Рис. 8.12. Ферментные структуры:

А — активный центр; S — субстрат; R — регуляторный, или аллостерический, центр; 1 — каталитические участки; 2 — контактные участки; 3 — кофактор

Селективность действия фермента определяется высокоизбирательной способностью субстрата узнавать его активный центр. Часть активного центра, ответственную за селективное связывание, иногда называют *адсорбционным центром* фермента, а ту часть, которая принимает непосредственное участие в каталитическом процессе, называют *каталитическим центром*. Эти два центра могут перекрываться.

В катализе принимают участие следующие функциональные группы ферментов:

- COOH-группы дикарбоновых аминокислот и концевые COOH-группы полипептидной цепи;
- NH₂-группы лизина и концевые NH₂-группы полипептидной цепи;
- гуанидиновые группы аргинина;

- индольные группы триптофана;
- имидазольные группы гистидина;
- OH-группы серина и треонина;
- SH-группы цистеина и дисульфидные группы цистина;
- тиоэфирные группы метионина;
- фенольные группы тирозина;
- гидрофобные цепи алифатических аминокислот и ароматическое кольцо фенилаланина.

Например, фермент панкреатическая рибонуклеаза катализирует двустадийный гидролиз фосфодиэфирных связей в РНК, сходный в общих чертах со щелочным гидролизом этих связей.

Белок, который в данном случае сам по себе является ферментом и не требует участия дополнительных кофакторов, «узнает» специфичный субстрат, ориентируя его нужным образом, и осуществляет общий кислотный и основной катализ на двух стадиях гидролиза. Эти две функции — наиболее общие для всех белков, являющихся ферментами или входящих в их состав.

Молекулярные массы ферментов лежат в пределах от 12 000 до 1 000 000, что намного превышает молекулярные массы их субстратов.

Ферменты действуют только при прямом контакте с превращающимся субстратом, поэтому необходимой стадией процесса, катализируемого ферментом (ферментативного превращения), является образование комплекса фермента с субстратом или субстратами.

Ферменты действуют по принципу «ключ-замок», вырезы и выступы «бородки» ключа — субстрата — должны соответствовать замку — активному центру (рис. 8.13). Этим и определяется селективность действия ферментов.

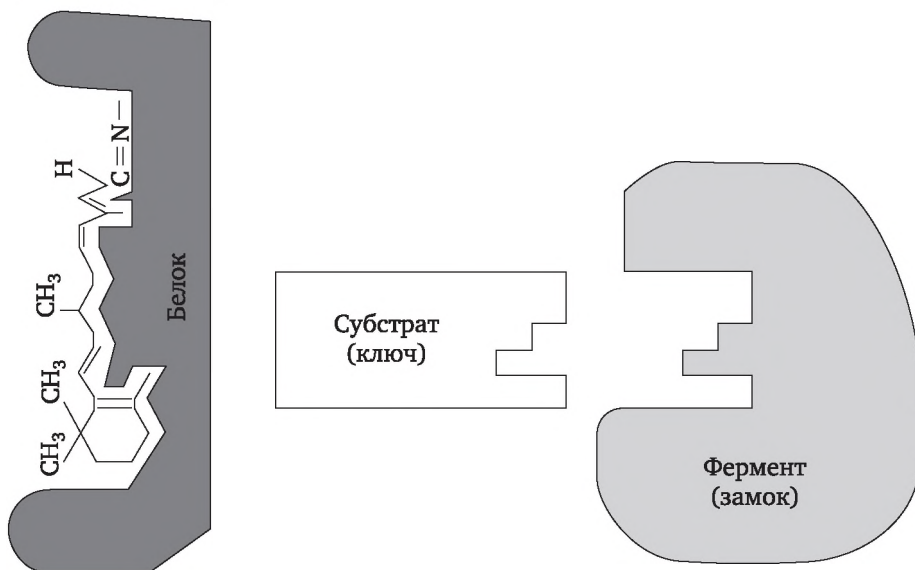


Рис. 8.13. Действие активного центра фермента по принципу «ключ-замок»

Кроме активного центра у ферментов имеется регуляторный (аллостерический) центр, который в молекуле фермента пространственно разделен с активным центром.

Вещества, связывающиеся с аллостерическим центром, называют *аллостерическими эффекторами*, либо положительными (активаторы), либо отрицательными (ингибиторы). Они влияют через аллостерический центр на функцию активного центра.

Обычно активный центр фермента образуют 12—16 аминокислотных остатков полипептидной цепи. Аминокислоты, формирующие активный центр, находятся в разных местах полипептидной цепи, нередко на противоположных концах. При пространственной укладке они сближаются и образуют активный центр.

У простых ферментов роль функциональных групп контактного и каталитического участков активного центра выполняют только боковые радикалы аминокислот. У сложных ферментов главную роль в этих процессах играют *кофакторы*.

-
- **Кофактор — молекула, соединенная с ферментом и активизирующая его работу.**
-

Характерной особенностью ферментов является их специфичность.

-
- **Под специфичностью фермента понимается его свойство изменять скорость реакций одного типа и не влиять на многие другие реакции, протекающие в клетке.**
-

Для каталитической активности многих ферментов необходим дополнительный химический компонент — *кофактор*. Роль кофакторов играют неорганические вещества, например ионы Fe^{3+} , Mn^{2+} , Zn^{2+} , или сложные органические вещества, которые в этом случае носят названия *коферментов*. Коферменты и ионы металлов связываются с белком фермента, иногда временно и непрочно, а иногда — прочно и постоянно. В последнем случае небелковую часть фермента называют *простетической группой*.

В табл. 8.12 приведен список некоторых ферментов, для которых необходимы ионы или атомы металлов в качестве кофакторов.

Каталаза является типичным металлоферментом, поэтому целесообразно остановиться подробнее на механизме ее действия.

Кислородное дыхание приводит к образованию пероксида водорода H_2O_2 . Это вещество обладает высокой окислительной способностью. Оно является побочным промежуточным продуктом в процессе внутреннего дыхания клеток. При его взаимодействии с биоорганическими соединениями клеток образуются радикалы — очень активные молекулярные частицы с ненасыщенной валентностью — и инициируется пероксидное окисление. Под действием радикалов разрушаются важнейшие составные части клетки — мембраны и ДНК.

Ферменты с ионами или атомами металлов

Fe ²⁺ или Fe ³⁺	Цитохромоксидаза; каталаза; пероксидаза
Cu ²⁺	Цитохромоксидаза
Zn ²⁺	ДНК-полимераза; карбоангидраза; алкогольдегидрогеназа
Mg ²⁺	Гексокиназа; глюкозо-6-фосфатаза
Mn ²⁺	Аргиназа
K ⁺	Пируваткиназа (совместно с Mg ²⁺)
Ni ²⁺	Уреаза
Mo	Нитратредуктаза
Se	Глутатионпероксидаза

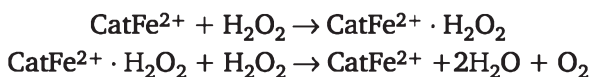
В ходе биологической эволюции природа выработала особый белок — фермент каталазу, которая разрушает H₂O₂. Тем самым ограничивается избыточное накопление этого вещества и предотвращается разрушение клетки.

В отсутствие каталазы пероксид водорода разлагается медленно и накапливается в значительных количествах. Это приводит к отрицательным последствиям: H₂O₂ взаимодействует с биоорганическими веществами клетки, окисляет их, что в конечном счете приводит к гибели клетки. Это свойство пероксида используется для уничтожения патогенных микроорганизмов при обработке свежих ран.

В состав каталазы, как и в состав большинства ферментов, входит ион металла. Поэтому такие биологические катализаторы называются *металлоферментами*. Химический анализ показывает, что в каждой молекуле каталазы имеется ион железа Fe²⁺. Этот факт не является неожиданным, поскольку выше было показано, что именно ионы Fe²⁺ ускоряют разложение H₂O₂. Но существенное отличие заключается в том, что в присутствии каталазы H₂O₂ разлагается гораздо быстрее, чем при таком же количестве соли железа(II).

Строение активного центра каталазы аналогично таковому гемоглобина и миоглобина (рис. 8.14).

Действие каталазы CatFe²⁺ может быть представлено в виде каталитического цикла из двух последовательных реакций:



В результате разрушаются две молекулы H₂O₂, а молекула биокатализатора CatFe²⁺ освобождается и может вступать в следующий каталитический цикл. Этот процесс очень быстрый. В течение секунды одна молекула каталазы может осуществлять до 20 000 циклов.

Каталитическая активность фермента зависит от сохранности нативной структуры белка. Каталитическая активность исчезает при

нагревании белка в результате тепловой денатурации или при воздействии денатурирующими агентами и растворами с экстремальными значениями pH.

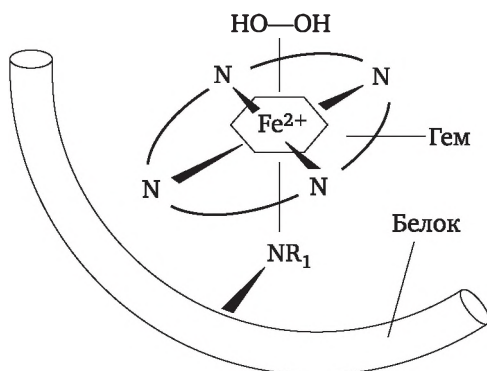


Рис. 8.14. Активный центр каталазы CatFe²⁺

Таким образом, для сохранения каталитической активности фермента важно сохранение их первичной, вторичной и третичной структур.

Действие большинства ферментов высокоизбирательно — специфично. Понятие специфичности относится не только к типам каталитических реакций (реакционная специфичность), но и к природе соединений — субстратов (субстратная специфичность).

Различают абсолютную, относительную (групповую) и стереохимическую специфичность.

Большинство ферментов обладает абсолютной специфичностью — ускоряют какую-либо одну реакцию. Примерами абсолютной специфичности могут служить: фермент *сахараза* (инвертаза), расщепляющая только дисахарид сахарозу, *мальтаза*, действующая лишь на мальтозу, *лактаза* — только на лактозу. Указанные выше дисахариды — мальтоза, лактоза и сахароза — хотя и имеют одинаковую эмпирическую формулу C₁₂H₂₂O₁₁, но расщепляются только под влиянием трех разных ферментов, так как различаются по структуре и составу входящих в них моносахаридов.

Примером относительной (групповой) специфичности может служить действие фермента *пепсина*. Дефицит пепсина приводит к несварению желудка. Этот фермент расщепляет самые различные белковые вещества пищи: белки мяса, молока, растений. В желудке белковые вещества расщепляются пепсином, независимо от качества и количества входящих в них аминокислот, благодаря тому что аминокислоты соединены пептидной связью, которую и расщепляет пепсин (этот фермент расщепляет пептидные связи между ароматическими аминокислотами). Следовательно, действие пепсина *относительно* специфично.

Примером стереохимической специфичности служат ферменты, расщепляющие какой-либо изомер α- или β-сахаров. Сюда относятся α- и β-гликозидазы.

Активность ферментов зависит от кислотности (pH) среды: одни ферменты способны ускорять химическую реакцию, если среда кислая, другие — если щелочная, третьи — если среда нейтральная. Каждый фермент имеет оптимум pH, при котором он наиболее активен. Так, оптимум pH пепсина — 1,5—2,0, трипсина — 7,0—8,0, амилазы — 6,8—7,2, липазы — 7,0—7,5, тканевой протеазы — 4,7—5,0.

Благодаря тому что каждый фермент проявляет свое действие при определенном pH, в клетках и тканях организма возможно сохранение строгой последовательности химических превращений различных веществ.

Ферменты термолабильны. Под *термолабильностью* ферментов понимают их неустойчивость к высокой температуре. Инактивирование исследуемого раствора при нагревании до 100 °C является одним из доказательств того, что вещество, содержащееся в растворе, является ферментом. Термолабильность обусловлена наличием в молекуле фермента белковой части (*апофермента*, *апоэнзима*).

Классификация ферментов. Известно более 2000 различных реакций, катализируемых ферментами. Международным союзом по биохимии (*International Union Of Biochemistry, IUB*) создана и рекомендована к повсеместному использованию систематика ферментов, позволяющая ориентироваться в этом множестве биохимических соединений.

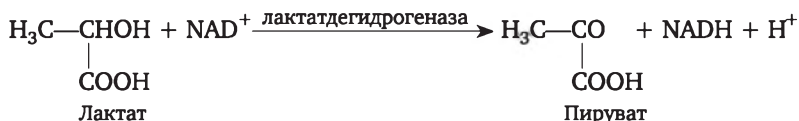
Все ферменты включены в Каталог ферментов под своим классификационным номером (КФ), состоящим из четырех цифр. В рамках этой классификации ферменты подразделены на шесть классов.

Они классифицируются не как индивидуальные вещества, а как катализаторы определенных химических превращений или групп химических превращений. Ферменты, выделенные из разных биологических источников и катализирующие идентичные реакции, могут довольно существенно различаться по своей первичной структуре, тем не менее все они в классификации имеют одинаковый шифр.

Первая цифра шифра указывает на принадлежность к одному из шести главных классов. Следующие две определяют подкласс и подподкласс, а последняя — номер фермента в данном подподклассе. Например, *лактатдегидрогеназа* имеет номер КФ 1.1.1.27 (класс 1 — оксидоредуктазы; подкласс 1.1 — донор электрона (группа —CH—OH); подподкласс 1.1.1 — акцептор NAD⁺).

В настоящее время приняты два типа названий ферментов: рабочее, или тривиальное, и систематическое. Рабочее складывается из названия субстрата, типа катализируемой реакции и окончания *-аза*.

Например:



Лактат + дегидрогенизация (процесс отщепления H⁺) + -аза = *лактатдегидрогеназа*.

Оставлены рабочие (тривиальные) названия для ряда давно известных ферментов: *пепсин*, *трипсин*, *химотрипсин* и т. д.

Систематическое название фермента образуется сложнее. Оно складывается из названий субстратов химической реакции, на которые действует фермент, названия типа катализируемого химического превращения и окончания *-аза*.

Например, систематическое название фермента лактатдегидрогеназы пишется так:

L-лактат : NAD^+ -оксидоредуктаза.

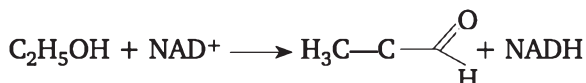
Субстрат I	Субстрат II	Тип химического превращения
------------	-------------	-----------------------------

Как сказано выше, все ферменты разделены на шесть классов, в каждом из которых объединены ферменты, обладающие одинаковой реакционной специфичностью.

К 1-му классу **оксидоредуктазы** относятся практически все ферменты, катализирующие окислительно-восстановительные превращения.

Оксидоредуктазы подразделяются на 17 подклассов. Субстрат, подвергающийся окислению оксидоредуктазами, рассматривается как донор водорода. Поэтому ферменты этого класса называют дегидрогеназами или, реже, редуктазами. Их систематическое название складывается из названия восстановителя (донора электронов), окислителя (акцептора электронов) и названия класса.

Например, фермент, катализирующий окисление этанола до ацетальдегида с использованием NAD^+ в качестве окислителя, по систематической номенклатуре называется алкоголь: NAD^+ -оксидоредуктаза (шифр 1.1.1):



Подклассы оксидоредуктаз по большей части определяются типами соединений, выступающих в качестве доноров электронов.

Ферменты, катализирующие окисление:

- гидроксигрупп до карбонильных — подкласс 1;
- карбонильных групп до карбоксильных — подкласс 2;
- групп $\text{CH}-\text{CH}$ до $\text{C}-\text{C}$ — подкласс 3;
- групп $\text{CH}-\text{NH}_2$ (приводящее обычно к образованию карбонильных групп и иона NH^+) — подкласс 4;
- групп $\text{CH}-\text{NH}$ — подкласс 5

...

и действующие:

- на содержащие серу группы доноров — подкласс 8;

...

- на дифенолы и родственные группы доноров — подкласс 10 и т. д.

В отдельные подклассы выделены ферменты (оксигеназы), катализирующие реакции введения в окисляемое вещество одного атома кис-

лорода — подкласс 14 (монооксигеназы) или двух атомов кислорода — подкласс 13 (диоксигеназы).

Ко 2-му классу **трансферазы** относят ферменты, которые катализируют реакции переноса различных групп от одного субстрата (донор) к другому (акцептор), не являющиеся гидролизом. Трансферазы подразделяются на восемь подклассов в зависимости от строения переносимых ими групп. Ферменты, катализирующие перенос металлических групп, называют метилтрансферазами, аминных — аминотрансферазами и т. д. В принципе, к трансферазам можно отнести и оксидоредуктазы, если считать главным не процесс окисления-восстановления, а перенос группы от донора к акцептору, сопровождающийся окислением-восстановлением. Эти ферменты можно назвать протонтрансферазами, электронтрансферазами и т. д.

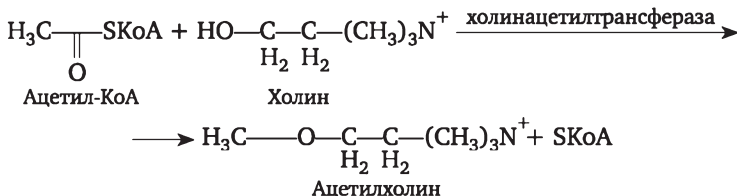
Ферменты, катализирующие реакции переноса:

- одноуглеродных остатков — подкласс 1;
- гликозильных остатков — подкласс 2;
- ацильных групп (например, -КоА, шифр 2.3.1) — подкласс 3;

...

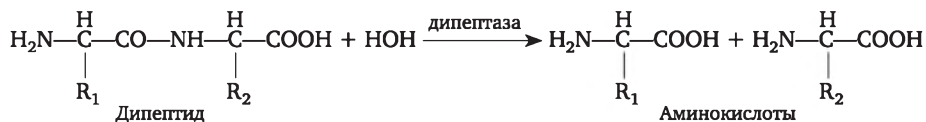
- нуклеотидных остатков — подкласс 6;
- остатков фосфорной кислоты, ее ангидридов и эфиров — подкласс 7 и т. д.

Часто донором в реакциях, катализируемых трансферазами, является кофактор ацетил-КоА (в латинском написании CoA), содержащий группу, подлежащую переносу, например:



Ферменты 3-го класса — **гидролазы** — катализируют различные реакции гидролиза. Гидролазы подразделяются на 11 подклассов. Тривиальное их название образуется путем присоединения к названию субстрата окончания **-аза**. Систематическое название обязательно содержит термин «гидролаза». В принципе, они также могут быть отнесены к трансферазам, поскольку гидролиз можно рассматривать как перенос специфической группы субстрата, являющегося донором, на молекулу воды, служащей акцептором. Однако роль воды как акцептора считается главной в действии этих ферментов, поэтому данные ферменты выделены в отдельный класс гидролаз.

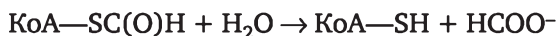
Например:



Подклассы выделяют в соответствии с типом гидролизуемых связей. Ферменты, катализирующие гидролиз:

- эфиров карбоновых кислот — подкласс 1;
- гликозидных связей — подкласс 2;
- простых эфиров и тиоэфиров — подкласс 3;
- пептидных связей — подкласс 4;
- связей C–N, отличных от пептидных, — подкласс 5;
- ангидридных связей — подкласс 6 и т. д.

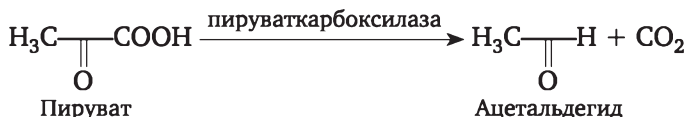
Например, катализатор формил-КоА-гидролаза (шифр 3.1.2):



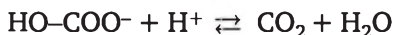
Функцией большего числа гидролаз является гидролиз биополимеров — белков, нуклеиновых кислот, полисахаридов. В основном это пищеварительные ферменты, например *пепсин* — протеаза, расщепляющая белки на большие фрагменты.

Ферменты 4-го класса, *лиазы*, в одном направлении катализируют негидролитическое расщепление субстрата с образованием кратной связи, а в другом — присоединение кратной связи.

Например:



При разрыве связи C–O возникает вторая кратная связь и образуется молекула CO₂ (фермент карбоангидраза, шифр 4.2.1):



Лиазы подразделяются на четыре подкласса и классифицируются по типу разрываемой связи:

- C–C-лиазы — подкласс 1;
- C–O-лиазы — подкласс 2;
- C–N-лиазы — подкласс 3 и т. д.

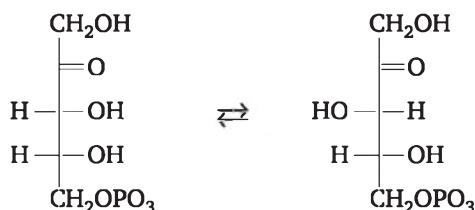
Систематическое название составляется по принципу субстрат-группа-лиаза. В тривиальных названиях лиаз указывается особенность участия групп в реакциях — карбоксилаза (присоединение карбоксильной группы), дегидратаза (отнятие молекулы воды от субстрата).

Если необходимо подчеркнуть образование субстрата из двух субстратов более простого строения, то в названии лиаз употребляется термин «синтаза», например *цитратсинтаза*.

К 5-му классу относят *изомеразы* — ферменты, катализирующие превращения в пределах одной молекулы, иными словами, катализирующие различные процессы изомеризации.

Изомеразы подразделяются на пять подклассов. Названия ферментов складываются в зависимости от типа реакции изомеризации: мутазы, таутомеразы, рацемазы, эпимеразы, изомеразы.

К подклассу 1 относятся различные ферменты, с помощью которых осуществляется обращение конфигурации при асимметричном атоме С:



(катализатором является D-рибулозо-5-фосфат-3-эпимераза, шифр 5.1.3); к подклассу 2 — ферменты, катализирующие цис-транс-изомеризацию; к подклассу 3 — катализирующие внутримолекулярные процессы окисления-восстановления (взаимопревращение альдегидов и кетоз); к подклассу 4 — катализирующие внутримолекулярный перенос различных фрагментов и т. д.

В 6-й класс объединены *лигазы* (синтетазы), катализирующие реакции конденсации или присоединения, сопряженные с гидролизом и использованием энергии фосфатной связи.

Источником энергии в реакциях, катализируемых синтетазами, является АТР (АТФ) или другие нуклеозидтрифосфаты.

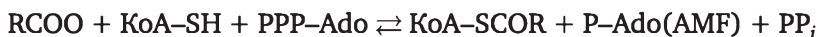
Например:



Разделение лигаз на подклассы связано с типом образуемой связи. Это ферменты, катализирующие образование связей:

- C—O — подкласс 1;
- C—S — подкласс 2;
- C—N — подкласс 3;
- C—C — подкласс 4;
- P—O — подкласс 5.

Например, в реакции



катализатор — *ацил-KoA-синтетаза* (6.2.1).

Активаторы и ингибиторы ферментов. Вещества, ускоряющие ферментативные реакции, получили название *активаторы*, а замедляющие — *ингибиторы*.

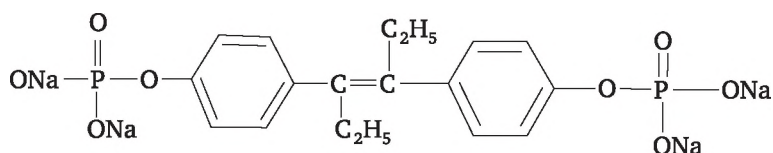
Например, активатором *пепсиногена* (предшественника пепсина) в желудочном соке является соляная кислота, та же соляная кислота является ингибитором для *амилазы слюны*.

На активность ферментов влияет присутствие различных веществ. Так, некоторые катионы повышают, а другие снижают активность ферментов. Большинство тяжелых металлов — Fe, Hg, Cd — относятся к ингибиторам ферментов. Активаторами являются Mg, Mn, K, Zn, Mo. Этим во многом объясняется экологическая нагрузка тяжелых металлов.

Некоторые ферменты выделяются в неактивном состоянии в виде проферментов. Так, *пепсин желудочного сока* выделяется клетками в виде *пепсиногена* и активируется соляной кислотой в желудке во время приема пищи. *Трипсин поджелудочной железы* выделяется в неактивном состоянии в виде трипсиногена и активируется в кишечнике под влиянием фермента *энтерокиназы кишечного сока*.

В том и в другом случае активация заключается в отщеплении от пепсиногена и трипсиногена полипептидов, после чего ферменты становятся активными.

Большинство лекарственных препаратов являются ингибиторами ферментных систем. Эти свойства медикаментов используются для лечения различных заболеваний. Например, лекарственное вещество фосфэстрол — тетранатриевая соль дифосфорного эфира диэтилстильбэстрола:



Фосфэстрол применяют при лечении рака предстательной железы, его можно рассматривать как соединение, обладающее «транспортной» функцией, т. е. доставляющее активное вещество в опухоль.

В организме реализуются два типа ингибирования (торможения) активности ферментов — *субстратное*, или конкурентное, и *аллостерическое*.

При субстратном ингибировании молекула субстрата и ее аналог присоединяются к одному и тому же активному центру, так как их структуры очень близки. В результате между ними возникает «конкуренция».

«Конкурент» субстрата взаимодействует с активным центром фермента, и субстрат не может вступить в контакт с ферментом. Чтобы вытеснить «конкурента», необходимо увеличить концентрацию субстрата.

Ферменты могут ассоциировать в мультиферментные системы и функционировать совместно в форме ферментных комплексов. Такие мультиферментные системы обладают способностью автоматически поддерживать требуемую скорость суммарной реакции. В этих системах конечный продукт последовательных реакций оказывает ингибирующее действие на первый фермент. Такой фермент называют *аллостерическим* или *регуляторным*. Скорость процесса в целом определяется стационарной концентрацией конечного продукта. Такой

тип ингибирования конечным продуктом называется ингибированием по типу обратной связи или *ретроингибированием*.

Чаще всего действие аллостерических ферментов проявляется в уменьшении сродства фермента к субстрату.

Вопросы и задания к параграфу 8.2

1. Перечислите аминокислоты, имеющие в боковой цепи карбоксильные группы.

2. Напишите уравнение КО-равновесия и уравнение Гендерсона — Гассельбаха для вещества R-COOH, имеющего карбоксильную группу с $pK_1 = 4,76$. Изобразите кривую титрования этого вещества.

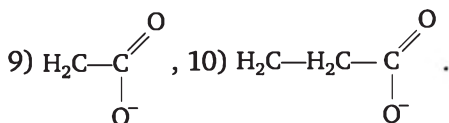
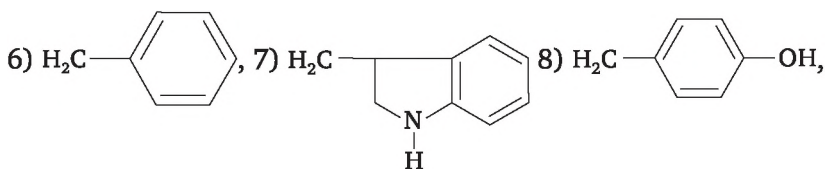
3. Определите, какие количества (в граммах) первичного кислого фосфата натрия ($NaH_2PO_4 \cdot H_2O$; молярная масса (M) 138 г/моль) и вторичного кислого фосфата натрия (Na_2HPO_4 ; M = 142) необходимы для приготовления 1 л стандартного буфера с $pH = 7,00$, в котором суммарная концентрация фосфатов равна 0,100 М (величина pK первичного кислого фосфата при 25 °C равна 6,86).

4. При определении кислотности желудочного сока было оттитровано до нейтральной реакции 10,0 мл желудочного сока раствором NaOH с концентрацией 0,1 н. На титрование потребовалось 7,2 мл раствора NaOH. Какова величина pH желудочного сока?

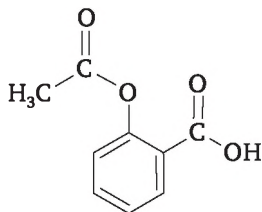
5. Исходя из выражения для константы равновесия, подтвердите правильность тезиса, что pK — это такой pH , при котором кислота ионизирована на 50 %, т. е. представляет собой смесь недиссоциированных молекул кислоты и сопряженного с ней основания в соотношении 50 : 50.

6. Ниже приведены структурные формулы боковых цепей (R-групп) 16 аминокислот (Ala, Arg, Asp, Cys, Glu, Gly, His, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Trp, Tyr и Val). Назовите аминокислоты, которым принадлежат изображенные здесь R-группы:

1) $-H$, 2) $-CH_3$, 3) $-CH(CH_3)-CH_3$, 4) $-CH_2OH$, 5) $-CH_2-CH_2-CH_2-$,

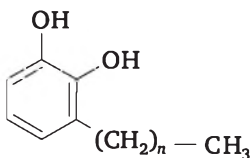


7. Широко используемый лекарственный препарат аспирин представляет собой слабую кислоту с $pK' = 3,5$:



Укажите, где аспирин легче всасывается в кровяной поток — в желудке или в тонком кишечнике, если pH желудочного сока в желудке близок к единице, а в тонком кишечнике pH = 6 и известно, что ионизированные (заряженные) и сильно полярные молекулы проходят сквозь мембраны медленно, тогда как нейтральные гидрофобные молекулы — быстро.

8. Содержащиеся в тканях сумаха производные пирокатехина с длинными цепями алкильных групп ($pK' = 8$):



вызывают характерную зудящую сыпь. Какой способ обработки пораженного участка кожи из перечисленных ниже будет наиболее эффективным и почему? Промывание поверхности кожи: а) холодной водой; б) разбавленным уксусом или лимонным соком; в) мылом и водой; г) мылом, водой и пищевой (питьевой) содой (бикарбонатом натрия).

9. Напишите с помощью формул строения уравнение образования тетрапептида Ala-Cys-Gln-His. Выделите пептидные связи.

10. Сколько различных трипептидов можно приготовить из трех аминокислот — глицина, аланина и серина — при условии, что каждая из них может занимать любое из трех возможных положений, причем каждую аминокислоту можно использовать более одного раза? Сколько различных трипептидов можно приготовить, если использовать каждую аминокислоту только один раз?

11. Рассчитайте минимальную молярную массу сывороточного альбумина быка, если по данным количественного аминокислотного анализа в нем содержится 0,58 % (по массе) триптофана, молярная масса которого равна 204 г/моль.

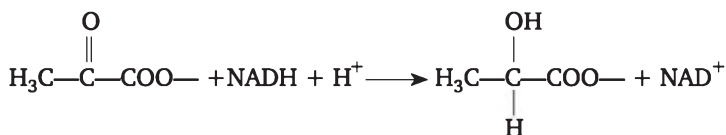
12. Объясните, какие свойства белков лежат в основе их физиологической активности.

13. Рассчитайте среднюю молярную концентрацию ферментов в гипотетической клетке, исходя из следующих условий: в бактериальной клетке (которая представляет собой цилиндр диаметром 1 мкм и высотой 2 мкм) цитозоль (удельная масса 1,20) содержит 20 % (по массе) растворимого белка. Весь этот белок полностью состоит из различных ферментов. Клетка содержит 1000 разных ферментов, растворенных в цитозоле; молекулярная масса каждого фермента составляет 100 000; все ферменты присутствуют в одинаковой концентрации.

14. Фермент уреазы повышает скорость гидролиза мочевины при pH = 8,0 и 20 °C в 10^{14} раз. Если данное количество уреазы может полностью гидролизовать данное количество мочевины за 5 мин, то сколько времени потребовалось бы для полного гидролиза мочевины в тех же условиях без уреазы?

15. Рассчитайте число оборотов фермента карбоангидразы, катализирующего реакцию $H_2O + CO_2 \rightarrow H_2CO_3$, если 10 мкг чистой карбоангидразы катализируют гидратацию 0,30 г CO_2 за 1 мин при 37 °C.

16. Лактатдегидрогеназа катализирует реакцию



В отличие от NAD^+ раствор NADH поглощает свет при 340 нм. Объясните, как эти свойства NADH можно использовать для количественного определения лактатдегидрогеназы.

8.3. Углеводы (сахара)

В организме человека содержится 0,4 % (300 г) углеводов. Это балансовая величина. Углеводы постоянно расходуются на энергообеспечение организма, и, соответственно, их количество пополняется из различных источников.

Углеводы — одна из основ существования большинства организмов. В сахарах и крахмале содержится основная энергия, получаемая с пищей человеком, животными и микроорганизмами. Центральное место углеводы занимают в метаболизме растений и других фотосинтезирующих организмов, утилизирующих солнечную энергию для синтеза углеводов из CO_2 и H_2O . Образующиеся в результате фотосинтеза огромные количества крахмала и других углеводов играют роль главных источников энергии и углерода для других, неспособных к фотосинтезу организмов.

Крахмал и гликоген используются как временные депо глюкозы. Нерастворимые полимеры углеводов выполняют функции структурных и опорных элементов в клеточных стенках бактерий и растений, а также в соединительной ткани и оболочках клеток животных. Углеводы других типов служат в качестве смазки в суставах, обеспечивают взаимосвязь клеток и придают биологическую специфичность поверхности клеток животных.

Свое название углеводы получили на основе эмпирического состава. Химические формулы большинства веществ этого класса можно представить в виде соединений углерода с водой: $\text{C}_x(\text{H}_2\text{O})_y$ (уголь + вода). Например, эмпирическая формула глюкозы — $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$. По-другому ее можно записать в виде $\text{C}_6(\text{H}_2\text{O})_6$. Большинство распространенных углеводов имеют эмпирическую формулу $\text{C}_n(\text{H}_2\text{O})_n$. Однако существуют углеводы, не удовлетворяющие этому соотношению, а некоторые содержат также атомы азота, фосфора или серы.

Углеводы — гомологические ряды полигидроксикальдегидов или полигидроксикетонов. Они делятся на *моносахариды* (один альдегидный или кетонный остаток); *олигосахариды* (несколько моносахаридных остатков) и *полисахариды* (линейные или разветвленные полимеры, содержащие большое число моносахаридных остатков).

Моносахариды (от греч. *monos* — один), или простые сахара (табл. 8.13), содержат только одну структурную единицу полигидроксикальдегида или полигидроксикетона.

Физиологически важные моносахариды

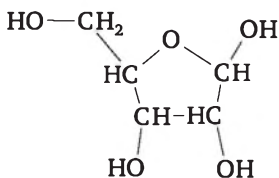
Моносахарид	Локализация	Биологическое значение
D-рибоза	Нуклеиновые кислоты	Структурный элемент нуклеиновых кислот и коферментов (АТФ, НАД, НАДФ)
D-рибулоза	Различные ткани	Промежуточное соединение пентозофосфорного пути
D-арабиноза	Гуммиарабик, мякоть сливы и вишни	Компонент гликопротеинов
D-ксилоза	Древесная смола, протеоглики, гликозаминогликаны	То же
D-лихсоза	Сердечная мышца	Компонент миксофлавина, выделяемого сердечной мышцей человека
D-ксилулоза	Различные ткани	Нарушение пентозофосфатного метаболизма
D-глюкоза	Фруктовые соки, гидролизат крахмала, сахарозы, мальтозы, лактозы	Энергообеспечение клеточного метаболизма. Нарушение метаболизма глюкозы, приводящее к диабету
D-фруктоза	Фруктовые соки, мед, тростниковый сахар, инсулин	Исходный компонент пентозофосфатного цикла. Наследственная нетолерантность к фруктозе, приводящая к накоплению фруктозы и гипогликемии
D-галактоза	Гидролактозы	Исходный компонент лактозы молока, гликолипидов и гликопротеинов. Нарушение метаболизма галактозы, приводящее к галактогении и образованию катаракты
D-манноза	Растительные маннаны и камеди	Компонент многих гликопротеинов

К моносахаридам (монозам) относят полиоксиальдегиды (альдозы) и полиоксикетоны (кетозы).

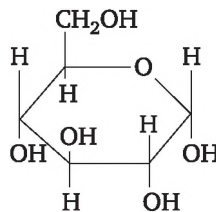
По числу углеродных атомов моносахариды делят на триозы (C₃), тетразы (C₄), пентозы (C₅), гексозы (C₆), гептозы (C₇), октозы (C₈), нонозы (C₉). Наиболее важными являются пентозы (рибоза) и гексозы (глюкоза, фруктоза).

Для моносахаридов характерна стереоизомерия. Распространенные в природе моносахариды относятся главным образом к D-ряду.

В твердом состоянии моносахариды находятся в виде циклических молекул — пятичленных (фуранозы) и шестичленных (пиранозы):

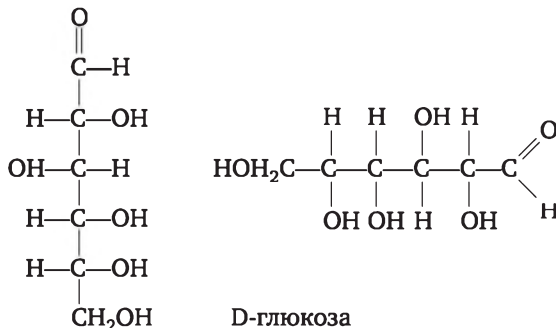


D-фруктоза



D-глюкоза

В растворе моносахаридов, кроме их циклических форм, присутствуют наиболее реакционноспособные ациклические формы:



D-глюкоза

Глюкоза (виноградный сахар) — наиболее распространенный в природе моносахарид. Она содержится в свободном виде в сладких фруктах, является обязательным компонентом крови человека и других млекопитающих, входит в качестве основного звена в состав многих природных олиго- и полисахаридов. Из остатков глюкозы построены важнейшие полисахариды — целлюлоза, гликоген, крахмал.

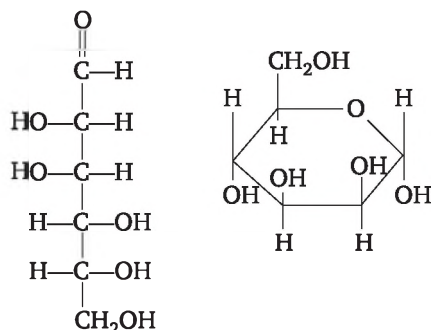
Глюкоза — наиболее легко утилизируемый источник энергии для человека. Она особенно необходима для нормального функционирования центральной нервной системы.

Глюкоза играет исключительно важную роль в выработке инсулина — основного анаболического и антикатаболического гормона человека. Как и гормон роста соматотропин, инсулин увеличивает скорость проникновения аминокислот в клетки мышц. Содержание глюкозы в крови человека в норме составляет от 80 до 120 мг в 100 мл крови.

Глюкоза служит непосредственным предшественником гликогена (в основном мышечного) — запасного углевода организма. Она также легко превращается в жиры — триглицериды. Этот процесс особенно усиливается при избыточном поступлении сахаров с пищей, при недостаточных физических нагрузках сопровождается ожирением.

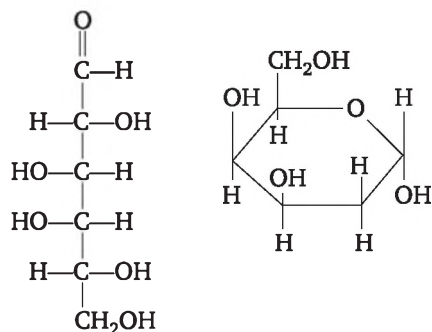
В природе распространены также другие гексозы — манноза и галактоза.

Манноза может встречаться в свободном виде, содержится в ячмене, корке апельсина. Чаще вместе с другими моносахаридами образует длинные полисахаридные цепи или входит в состав гликопротеидов.



D-манноза

Галактоза не встречается в свободном виде. Она входит вместе с глюкозой в состав лактозы (молочного сахара), а также является компонентом многих полисахаридов и гликопротеидов. Нарушение обмена галактозы, утрата организмом способности перерабатывать ее приводят к тяжелому наследственному заболеванию — галактоземии.



D-галактоза

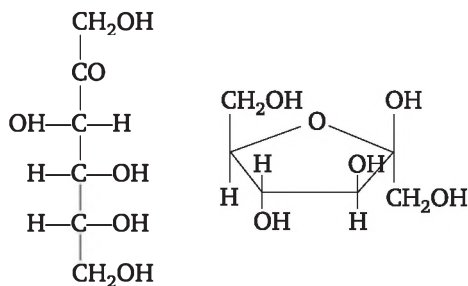
Питаясь молоком матери, ребенок получает большое количество галактозы (составной части лактозы); нарушение ее усвоения выражается в постепенной потере массы тела, отставании в физическом и умственном развитии, увеличении печени (в ряде случаев в ее циррозе) и появлении катаракты (помутнения хрусталика).

Галактоземия может привести к смертельному исходу в грудном возрасте. Большинство патологических изменений, сопровождающих галактоземию, объясняется накоплением в тканях и органах большого количества продуктов обмена галактозы, токсичных для организма. При своевременной постановке диагноза и полном исключении молочных продуктов из пищи рост и развитие ребенка проходят нормально.

Фруктоза содержится в свободном виде в меде, некоторых фруктах (39—40 %) и образует вместе с глюкозой наиболее существенный для питания углевод — сахарозу (тростниковый сахар).

Как и глюкоза, фруктоза служит быстро утилизируемым источником энергии. Ферменты, участвующие в превращениях фруктозы, не требуют для проявления своей активности инсулина. Этим обстоятельством,

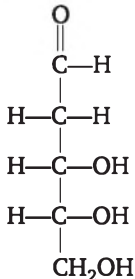
а также значительно более медленным всасыванием фруктозы (по сравнению с глюкозой), объясняется лучшей ее переносимостью больными сахарным диабетом. Фруктоза примерно в 2 раза слаще пищевого сахара и в 3 раза слаще глюкозы.



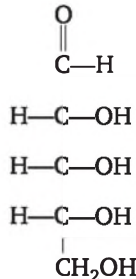
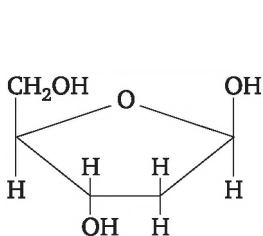
D-фруктоза

Фруктоза усиливает биологическую активность аминокислот, необходимых для синтеза белка мышц. Кроме того, она увеличивает всасываемость глюкозы и других питательных веществ. Фруктоза наиболее приемлема при занятии умственным трудом, а также в зрелом и пожилом возрасте, является лучшим видом сахара при атеросклерозе, при нарушениях жирового и холестеринового обмена.

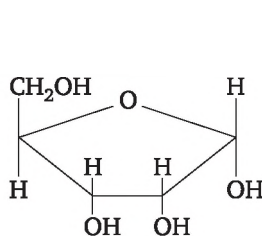
Пентозы (пять углеродных атомов) — весьма важные для жизнедеятельности моносахариды. Это *рибоза* и *дезоксирибоза*, которые входят в состав рибонуклеиновой и дезоксирибонуклеиновой кислот:



D-рибоза

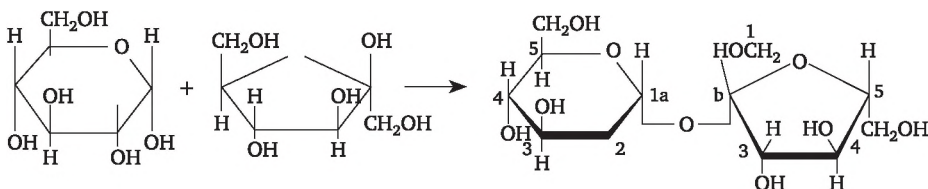


D-дезоксирибоза



Олигосахариды (от греч. *oligos* — малый, немногочисленный) — соединения, молекулы которых построены из моносахаридов, соединяемых эфирными кислород-гликозидными связями, причем число остатков моносахаридов в молекулах олигосахаридов не превышает 10.

Образуются в реакции этерификации с отщеплением воды. Например, сахароза образуется в реакции



Олигосахариды делят по числу входящих в них моносахаридов на ди-, три-, тетрасахариды.

Большинство олигосахаридов, содержащих три и более остатков, встречаются не в свободной форме, а в виде боковых цепей, присоединенных к полипептидам, входящим в состав *гликопротеинов* и *протеогликанов*, что будет рассмотрено несколько ниже.

Если молекула олигосахаридов построена из остатков одного и того же моносахарида, то этот олигосахарид называют гомоолигосахаридом, если же такая молекула построена из остатков разных моносахаридов — гетероолигосахаридом.

Олигосахариды бывают линейными, циклическими, разветвленными, редуцирующими и нередуцирующими (в зависимости от того, свободна или занята карбонильная группа в каком-либо остатке моносахарида соответственно). Моносахариды и олигосахариды объединяют под общим названием «сахара».

Наиболее часто встречаются *дисахариды* (табл. 8.14), состоящие из двух моносахаридных единиц. *Мальтоза* содержит два остатка глюкозы, образуется при частичном гидролитическом расщеплении крахмала и гликогена — основных резервных (запасных) углеводов растений и животных.

Таблица 8.14

Физиологически важные дисахариды

Дисахарид	Источник	Клиническое значение
Мальтоза	Продукт распада крахмала (при переваривании амилазой или гидролизе), проростки злаков, солод	При нарушении активности амилазы нарушается энергетический обмен
Лактоза	Молоко, в период беременности может содержаться в моче	При понижении активности лактазы усвоение лактозы нарушается, что приводит к диарее и метеоризму
Сахароза	Тростниковый и свекловичный сахар, сорго, ананасы, морковь	При понижении активности сахаразы усвоение сахарозы нарушается и в связи с этим наблюдаются диарея и метеоризм

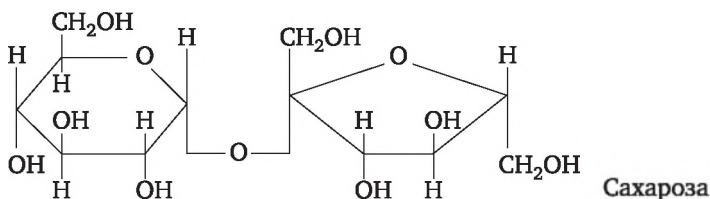
Мальтоза расщепляется в желудочно-кишечном тракте до двух остатков глюкозы. Некоторые люди страдают врожденной непереносимостью мальтозы и родственной ей изомальтозы из-за отсутствия в кишечном соке ферментов, расщепляющих эти дисахариды.

Лактоза, менее сладкая, чем обычный сахар, состоит из остатка галактозы и остатка глюкозы. В большом количестве она содержится в молоке млекопитающих. Являясь основным углеводом женского молока (5,5—8,4 %), лактоза служит важным компонентом пищи грудного ребенка.

При врожденном отсутствии в кишечном соке фермента *лактазы*, расщепляющего лактозу в кишечнике, развивается заболевание, кото-

рое проявляется очень рано и сопровождается рвотой, поносом, вздутием живота, обезвоживанием, постепенным исхуданием. С мочой выводятся значительные количества лактозы, а также многие аминокислоты. Лечение состоит в исключении из питания лактозы и замене ее сахарозой, глюкозой и другими сахарами.

Сахароза, состоящая из остатков глюкозы и фруктозы, чрезвычайно широко распространена в растительном мире и является основным пищевым углеводом. В пищу употребляется сахароза, получаемая из сахарной свеклы и сахарного тростника.



Сахароза гидролитически распадается на глюкозу и фруктозу и легко превращается в триглицериды (жиры), что способствует образованию значительных жировых отложений.

Существует заболевание, заключающееся в наследственной непереносимости сахарозы из-за отсутствия в кишечном соке фермента *сахаразы*. Оно проявляется у детей при переходе на смешанное вскармливание. Развивается понос, ребенок теряет в массе. Сахароза не усваивается организмом больного, а выводится через кишечник, в моче появляются значительные количества сахарозы. Лечение состоит в исключении из рациона сахара из тростника и свеклы или введении с пищей препаратов недостающих ферментов.

Полисахариды (гликаны) представляют собой высокомолекулярные продукты поликонденсации моносахаридов, иногда содержащие десятки и сотни тысяч остатков моносахаридов, соединенных гликозидными связями. Полисахариды делят на гомо- и гетерополисахариды в зависимости от того, построены их молекулы из остатков моносахаридов одного вида или из остатков различных моносахаридов, а также на линейные и разветвленные; полисахариды различают также по типу связи между моносахаридными остатками.

Число встречающихся в природе полисахаридов чрезвычайно велико, но самые важные из них — целлюлоза, крахмал, гликоген.

Наиболее важный резервный полисахарид в клетках растений — крахмал, а в клетках животных — гликоген. И крахмал, и гликоген содержатся внутри клеток в виде крупных кластеров, или гранул. Их молекулы имеют много гидроксильных групп и поэтому сильно гидратированы. При экстрагировании крахмала и гликогена горячей водой из гранул образуются мутные коллоидные растворы или взвеси.

Крахмалом богаты клубни (например, картофеля) и семена (особенно кукурузы), однако способностью синтезировать крахмал обладают почти все клетки растений.

Молекулы крахмала представляют собой разветвленные цепи из двух полимеров глюкозы: амилозы и амилопектина (рис. 8.15). Амилоза состоит из длинных неразветвленных цепей остатков глюкозы. Молекулярная масса таких цепей колеблется от нескольких тысяч до 500 000.

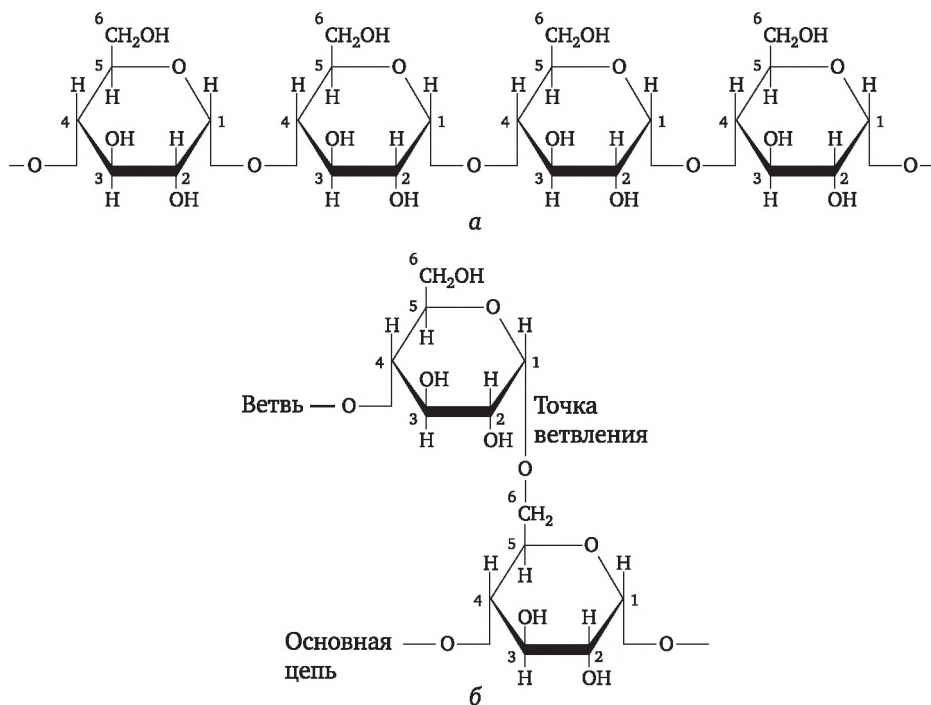


Рис. 8.15. Составные элементы крахмала:

a — амилоза, линейный полимер, состоящий из остатков D-глюкозы;
б — строение точки ветвления цепи амилопектина

Амилопектин также имеет большую молекулярную массу, но в отличие от α -амилозы его цепи сильно разветвлены.

При варке картофеля происходит экстракция амилозы горячей водой, в результате чего вода начинает опалесцировать и приобретает молочный оттенок. В вареном картофеле основную часть крахмала составляет оставшийся амилопектин.

Гликоген — основной резервный полисахарид в клетках животных. Его роль аналогична роли крахмала в клетках растений. Подобно амилопектину, гликоген — разветвленный полисахарид, состоящий из остатков D-глюкозы, связанных друг с другом. Но по сравнению с амилопектином он значительно более разветвлен и компактен. В наибольшем количестве гликоген содержится в печени, где на его долю приходится до 7 % общей массы органа. В клетках печени гликоген присутствует в виде крупных гранул, состоящих из меньших гранул. Последние образованы единичными, сильно разветвленными молекулами гликогена со средней молекулярной массой в несколько миллио-

нов. С этими же гранулами прочно связаны ферменты, ответственные за синтез и распад гликогена.

Гликоген имеется также в скелетных мышцах.

В желудочно-кишечном тракте гликоген и крахмал расщепляются *амилазами*. Слюна и секрет поджелудочной железы содержат α -амилазы, гидролизующие эфирные связи в расположенных снаружи ветвях гликогена и амилопектина. При этом высвобождаются D-глюкоза, небольшое количество мальтозы и остается устойчивое по отношению к амилазам «ядро», которое называют остаточным декстрином. Декстрины — клейкие вещества. Они составляют основу для приготовления различных клеев.

α -Амилаза не способна атаковать связи в точках ветвления и потому не гидролизует остаточный декстрин. Это делает специальный фермент — α -глюкозидаза. После гидролиза связей в точках ветвления этим ферментом для действия α -амилазы становится доступной еще одна группа α -связей. После их расщепления обнажается следующий набор точек ветвления, которые подвергаются новой атаке α -глюкозидазы. Так, в результате совместного действия α -амилазы и α -глюкозидазы гликоген полностью расщепляется с образованием глюкозы и небольших количеств мальтозы.

В клетках животных гликоген расщепляется под действием другого фермента, а именно гликогенфосфорилазы, которая расщепляет гликоген с образованием не глюкозы, а глюкозо-1-фосфата.

Содержащийся в солоде фермент β -амилаза отличается от α -амилазы тем, что гидролизует α -связи крахмала не подряд, а через одну, с образованием главным образом мальтозы и лишь небольших количеств глюкозы. Следует иметь в виду, что индексы α и β в названиях амилаз не имеют никакого отношения к индексам α и β в обозначениях гликозидных связей, а используются просто для различения двух типов амилаз.

Многие полисахариды служат внеклеточными опорными элементами в стенках клеток одноклеточных микроорганизмов и высших растений, а также на внешней поверхности клеток животных.

Другие полисахариды входят в состав соединительной ткани позвоночных и внешнего скелета (экзоскелета) членистоногих. Структурные полисахариды защищают клетки, ткани и органы, придают им форму и поддерживают ее.

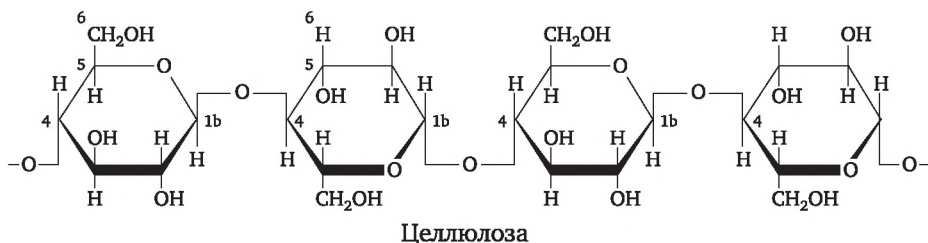
Существует большое число различных структурных полисахаридов. На примере одного из них — целлюлозы — можно видеть, как специфическая молекулярная организация вещества приспособлена для выполнения определенной биологической функции.

Целлюлоза — прочное волокнистое водонерастворимое вещество — содержится в стенках клеток растений, главным образом в ветвях, стеблях, а также в стволах и других деревянистых частях растений.

Древесина состоит в основном из целлюлозы и других полимерных веществ, хлопок — почти целиком из целлюлозы. Целлюлоза — самый

распространенный внеклеточный структурный полисахарид в растительном мире и самый распространенный в природе биополимер.

Целлюлоза является линейным, неразветвленным гомополисахаридом, состоящим из 10 000 и более остатков D-глюкозы, связанных друг с другом (1→4)-гликозидными связями; в этом отношении она сходна с амилозой и линейными участками цепей гликогена.



Но между этими полисахаридами существует одно очень важное различие: в целлюлозе эфирные связи имеют β-конфигурацию, а в амилозе, амилопектине и гликогене — α-конфигурацию. Это, казалось бы, незначительное различие в строении целлюлозы и амилозы приводит к весьма существенным различиям в их свойствах.

Благодаря геометрическим особенностям α-связей линейные участки полимерных цепей в молекулах гликогена и крахмала стремятся принять скрученную, спиральную конформацию, что способствует образованию плотных гранул, которые и обнаруживаются в большинстве животных и растительных клеток. α-Связи гликогена и крахмала легко гидролизуются α-амилазой желудочно-кишечного тракта позвоночных, а образующаяся при этом D-глюкоза попадает в кровь и далее используется в энергетическом обмене.

В целлюлозе из-за α-конфигурации связей ее полимерные цепи сильно вытянуты и соединяются друг с другом бок о бок, образуя длинные нерастворимые нити — фибриллы. β-Связи в молекуле целлюлозы не гидролизуются α-амилазами.

Поскольку в кишечнике позвоночных нет фермента, способного гидролизовать целлюлозу, она не переваривается и ее D-глюкозные остатки не могут служить пищей для большинства высших организмов.

Среди позвоночных только крупный рогатый скот и другие жвачные (овцы, козы, верблюды, жирафы и т. д.) могут использовать целлюлозу в качестве пищи. Однако делают они это весьма необычным способом.

Большая часть желудочно-кишечного тракта коровы, составляющая 15 % общей массы ее тела, приходится на долю четырех последовательно соединенных друг с другом отделов. Первый из них, самый большой, называется рубец. Рубец наполнен микроорганизмами, которые обеспечивают первичную переработку пищи. Содержащиеся в нем микроорганизмы секретируют целлюлазу — гидролизующий целлюлозу фермент — и расщепляют целлюлозу до глюкозы. Глюкоза сбраживается до жирных кислот, диоксида углерода и газообразного метана CH_4 . Образовавшиеся жирные кислоты всасываются в кровоток коровы, проникают в ткани

и используются как топливо. Метан и CO_2 , которые вырабатываются со скоростью 2 л/мин, постоянно выводятся посредством непроизвольного процесса, напоминающего едва уловимую на слух отрыжку.

В последнем отделе, сычуге, жвачных микроорганизмы, сделавшие свое дело, перевариваются ферментами, секретируемыми слизистой желудка. При этом образуются аминокислоты, сахара и другие продукты, которые всасываются и используются в организме в качестве питательных веществ. Таким образом, между коровой и населяющими ее рубец микроорганизмами устанавливаются отношения симбиоза.

Ежегодно огромные количества целлюлозы синтезируются растениями, причем не только дикорастущими, но и культурными. Расчеты показывают, что на долю каждого живущего на Земле человека растения ежедневно нарабатывают приблизительно 50 кг целлюлозы.

Целлюлоза находит широкое применение в промышленности. Древесина, хлопок, бумага и картон почти полностью состоят из целлюлозы. Целлюлоза используется также для получения искусственного шелка, изоляционных, строительных и упаковочных материалов.

Большое значение для жизнедеятельности организмов имеют гибридные (смешанные) углеводсодержащие биополимеры, называемые также *гликоконъюгатами*. Соотношение компонентов в молекулах разных гликоконъюгатов может колебаться в широких пределах.

Среди этих биополимеров различают *гликопротеиды* (содержат пептидные и полисахаридные или олигосахаридные цепи), *гликолипиды* (построены из полисахаридных или олигосахаридных цепей и липидного компонента), *гликолипопротеиды* (содержат углеводные, липидные и белковые компоненты), *теиховые кислоты* (в молекулах к цепи полиспиртов присоединены аминокислоты и моносахариды), *нуклеиновые кислоты* (см. параграф 8.5).

Полисахариды клеточных стенок организмов. Большинство клеток растений окружено жесткой и очень прочной полисахаридной оболочкой, которую можно сравнить с пластиком, армированным стекловолокном.

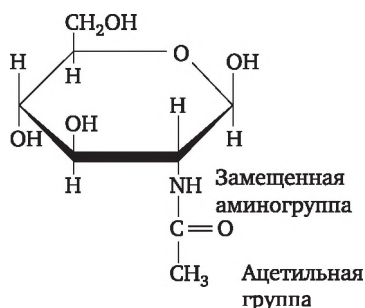
Каркас клеточных стенок растений состоит из перекрещивающихся слоев длинных, вытянутых целлюлозных волокон. Прочность этих волокон превышает прочность стальной проволоки того же диаметра. Волокнистый каркас усилен цементирующим полимером — *лигнином*, образованным из структурных полисахаридов другого типа. Толстые клеточные стенки в стволах деревьев позволяют им выдерживать чрезвычайно большие нагрузки.

Прочные нерастворимые панцири, или экзоскелеты, омаров, крабов, а также многих насекомых построены в основном из полисахарида *хитина*.

Хитин — линейный полимер, образованный остатками N-ацетил-О-глюкозамина, которые соединяются друг с другом эфирными β -связями.

N-ацетил-О-глюкозамин — важный строительный блок хитина и многих других структурных полисахаридов. В молекуле аминсахара

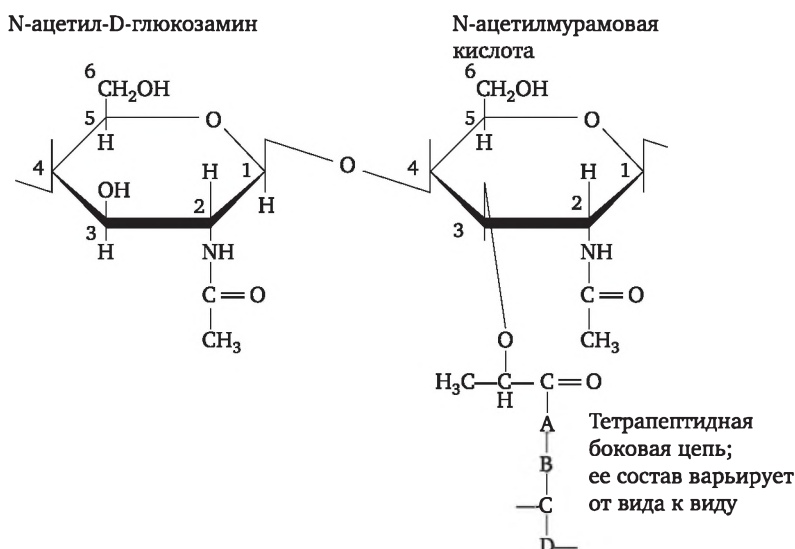
D-глюкозамина ко второму атому углерода вместо гидроксильной группы присоединена аминогруппа:



Хитиновый каркас у омаров и крабов усилен за счет включений карбоната кальция.

Клеточная стенка бактерий образует вокруг клетки жесткую сетчатую оболочку, защищающую клеточную мембрану и цитоплазму клетки. Внутренний слой клеточной стенки состоит из пептидогликана. Он образует каркас, который почти целиком окружает клетку. Пептидогликан представляет собой сеть из длинных, параллельно расположенных полисахаридных цепей, связанных между собой через определенные интервалы поперечными сшивками из коротких полипептидных цепочек.

Пептидогликан в химическом отношении представляет собой гетерополимер, содержащий мураминовую, мезодиаминопимелиновую и D-глутаминовую кислоты и D-аланин, не входящие в состав других организмов. Полисахаридные цепи состоят из чередующихся моносахаридных остатков N-ацетил-D-глюкозамина и N-ацетилмурамовой кислоты (сложного девятиатомного сахара), соединенных друг с другом эфирными связями. К каждому остатку N-ацетилмурамовой кислоты присоединена боковая тетрапептидная цепочка:



Клеточные стенки бактерий получают либо при механическом разрушении клетки, либо при обработке ее сильными детергентами. В бактериальных оболочках содержатся также липополисахариды, проявляющие антигенные свойства при попадании бактерий в организм позвоночных. Сильный антибиотик пенициллин, ингибируя синтез клеточной стенки бактерий, оказывает эффект только на бактерии, но не влияет на клетки высших животных.

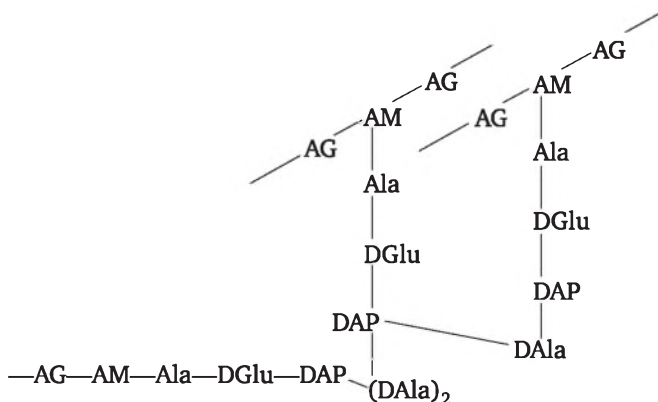
У бактерий *Staphylococcus aureus* (золотистый стафилококк), вызывающих развитие фурункулов и нагноение ран, остатки ацетилмуравьей кислоты в соседних полисахаридных цепях связаны друг с другом пептидными цепочками, состоящими из пяти остатков глицина.

Пептидогликан, или муреин (от лат. *murus* — стенка), — скрепленная поперечными связями структура, окружающая клетку. Второе название подчеркивает гибридную природу структуры, представляющей собой сочетание пептидных и полисахаридных элементов. Муреин — это трехмерный полимер, состоящий из полисахаридных цепей с присоединенным к ним тетрапептидом необычного состава.

Нерастворимый в воде муреин может быть выделен после экстракции из клеточной стенки тейхоевой и тейхуроновой кислот, полисахаридов, белков. Оказалось, что он состоит из параллельно расположенных полисахаридных цепей, связанных друг с другом короткими поперечными пептидными цепями. Полисахаридная цепь построена на основе дисахарида и пептида.

Пептидогликан можно рассматривать как одну гигантскую сетевидную молекулу, покрывающую бактериальную клетку.

У грамположительных бактерий пептидогликан образует вокруг клетки несколько концентрических слоев, пронизанных другими макромолекулами. У грамотрицательных бактерий, например у *E. coli*, пептидогликановый каркас покрыт богатой липидами внешней оболочкой, содержащей гидрофобные белки:



Морфологической функцией пептидогликана является сохранение формы бактериальных клеток. Его крупные молекулы образуют ячейки с эффективным диаметром около 0,9 нм, способные пропускать моле-

кулы, имеющие размер дисахарида. Углеводные цепи пептидогликана гидролизуются лизоцимом и N-ацетилглюкозаминидазой, в результате чего образуются нитевидные водорастворимые соединения.

Целостность клеточных стенок жизненно важна для защиты, роста и деления бактерии. Действие пенициллина — антибиотика, используемого для борьбы с бактериальными инфекциями, основано на том, что он подавляет последний этап ферментативного синтеза пептидогликанов. Это приводит к формированию неполноценных клеточных стенок и подавлению роста чувствительных к антибиотику микроорганизмов.

В грамположительных бактериях кроме пептидогликана в большом количестве содержатся полимеры из остатков глицерина и рибита, соединенных фосфодиэфирными мостиками. Так как эти соединения выделены из клеточной стенки (*teichos*), их называют *тейхоевыми кислотами*.

Тейхоевые кислоты составляют 40—60 % клеточной стенки золотистых стафилококков и бацилл. В молочнокислых бактериях их содержание достигает 60 %. У золотистых стафилококков в состав тейхоевых кислот в качестве повторяющейся структурной единицы входит молекула рибитфосфата. У белых стафилококков тейхоевые кислоты содержат галактозамин, связанный с фосфатным эфиром глицерина, а у бацилл (*Bacillus subtilus*) имеются *тейхуроновые кислоты*, образованные из N-ацетилгалактозамина и глюкуроновой кислоты.

Тонкий слой пептидогликана бактериальной клетки покрыт снаружи многокомпонентным слоем, в состав которого входят липополисахариды, белки, фосфоглицерид. Периферическая часть липополисахаридов — *полисахариды* — определяет серологическую специфичность O-антигена грамотрицательных бактерий. Эти специфичные полисахариды являются гетерополисахаридами, состоящими из гексозаминов, гептоз, гексоз, 6-дезоксигексоз, пентоз, 3,6-диоксигексоз.

В соответствии со специфичностью и агглютинирующими свойствами углеводов бактерии различаются между собой. Только у сальмонеллы серологически обнаружено 700 видов углеводов. Многие из них содержат тетра- и пентасахаридные повторяющиеся единицы.

Помимо вышеперечисленных компонентов, в состав клеточной стенки бактерий входят слизистые соединения, вещества мембранных контактов и многие другие. Клеточная стенка является не только механическим каркасом клетки. Она также предохраняет клетку от проникновения в цитоплазму вредных жирорастворимых веществ.

Гликопротеины. Важные биологические функции выполняют гликопротеины, которые представляют собой *гликоконъюгаты* — углеводсодержащие гетероцепные биополимеры.

Гликопротеины — это белки, которые содержат ковалентно присоединенные углеводы — отдельные моносахариды или сравнительно короткие олигосахариды. Углеводная часть в молекуле гликопротеина составляет от 1 до 30 % и более. Почти все белки на внешней поверхности животных клеток — гликопротеины. К ним относится большая часть секретируемых клеткой белков, а также белков плазмы крови.

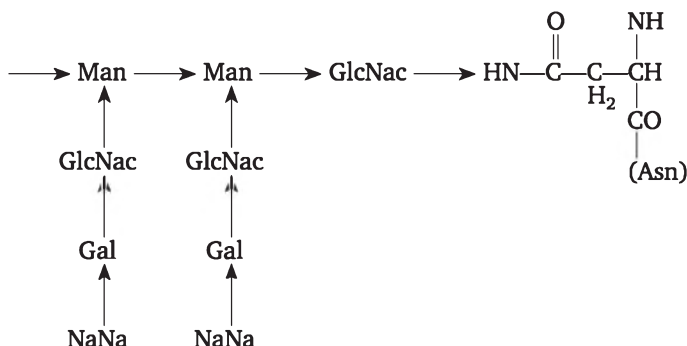
Очень интересным представителем внеклеточных гликопротеинов является так называемый *антифризный белок*, обнаруженный в крови арктических камбаловых и тресковых рыб. Эти вещества снижают температуру замерзания воды в тканях, подавляя образование кристаллов льда. Наличие в крови рыб антифризных белков в сочетании с очень высокой концентрацией соли NaCl, которая также понижает температуру замерзания воды, позволяет им переносить низкие температуры полярных морей, при которых кровь наземных позвоночных застывает.

Наиболее изученный антифризный белок имеет полипептидный скелет, образованный повторяющимся до 50 раз трипептидом Ala-Ala-Thr. К каждому остатку треонина присоединен дисахарид D-галактозил-N-ацетил-D-галактозамин.

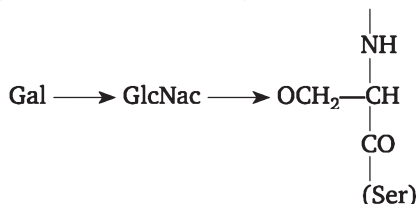
Гликопротеины мембран эукариотической клетки. Клетки животных окружены мягкой, гибкой структурой — клеточной мембраной (см. рис. 6.2). Она состоит из веществ, полностью отличающихся по составу от мембран в твердой клеточной стенке растений и микроорганизмов. В клеточной оболочке эукариотических клеток углеводы связаны с мембранными белками, состав и структура которых специфичны для каждого вида клеток.

В настоящее время принята следующая классификация сложных углеводовсодержащих соединений.

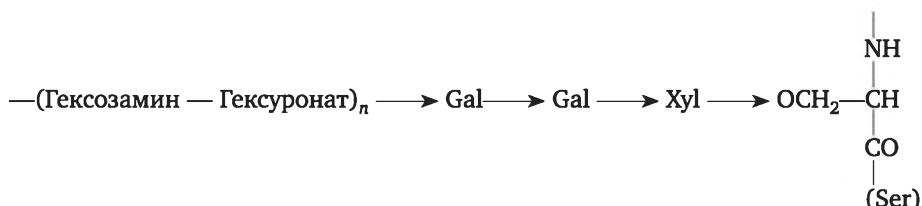
1. N-гликозидная форма — олигосахаридные цепи присоединены к белку N-гликозидной связью: а) нейтральные олигосахаридные цепи, образованные только из маннозы и N-ацетил-O-глюкозамина; б) кислые олигосахаридные цепи, которые образованы из галактозы, фруктозы, глюкозамина, сиаловых кислот (сиалогликопротеины):



2. O-гликозидная форма — олигосахаридные цепи присоединены к белку через O-гликозидную связь (например, олигосахарид простетической группы муцина слюны свиньи):



3. Кислые мукополигликопротеины — олигосахаридные цепи в кислых мукополигликопротеинах (например, сульфогликопротеины), содержащие О-гликозидную связь:



Соединения 1-й группы образованы за счет гликозидной связи между амидным азотом аспарагина в белках и ацетил-О-глюкозамином углеводной цепи.

В соединениях 2-й группы содержится гликозидная связь между гидроксильной группой треонина или серина белка и ацетил-О-галактозамином углеводной цепи.

В соединениях 3-й группы *p*-гликозидная связь находится между серином белка и ксилозой углеводной цепи, которая построена из повторяющихся дисахаридных единиц. Существуют белки, содержащие одновременно структуры 1-й и 2-й групп. Кроме того, известны *S*-гликозидные гликопротеины.

В клеточной мембране содержатся олигосахаридные цепи различных типов.

Клетки, выстилающие кишечник, окружены очень толстой, богатой углеводами оболочкой, получившей название гликокаликса, или пушистой оболочки (*fuzzy coat*). Олигосахариды таких клеточных оболочек относятся в основном к специфическим гликопротеинам клеточных мембран. Помимо гликопротеинов в этих мембранах имеются и другие гибридные молекулы с углеводными группами, а именно *гликолипиды*.

В цитоплазматической мембране клеток печени содержится шесть видов гликопротеинов. Основными компонентами являются два гликопротеина с относительными молекулярными массами 130 000 и 96 000.

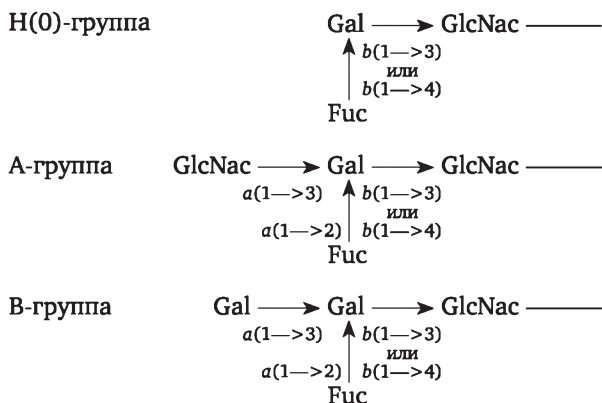
Во внутриклеточных мембранах (см. рис. 6.2) содержится мало гликопротеинов по сравнению с цитоплазматическими мембранами. При этом среди гликопротеинов внутриклеточных мембранных систем велико содержание соединений 1-й группы.

Все углеводные цепи гликопротеинов цитоплазматических мембран включают кислые группы. Во внутриклеточных мембранах возрастает содержание нейтральных углеводных остатков в последовательности: гладкий эндоплазматический ретикулум, шероховатый эндоплазматический ретикулум, ядерная мембрана. В ядерной мембране почти нет кислых углеводных цепей. В мембранах митохондрий обнаруживаются оба вида углеводных цепей. Остатки моно- и полисахаров являются ярко выраженными гидрофильными соединениями, они всегда располагаются на поверхности мембраны, обеспечивая контакт клетки с водными средами организма (см. параграф 8.1).

Подобное явление отмечено при описании свойств углеводных цепей гликолипидов. Значение этих углеводных цепочек гликопротеинов полностью еще не ясно, но предполагают, что они играют существенную роль в процессах специфического узнавания клеток, так как благодаря большому числу сахаров и разнообразию связей между ними эти макромолекулы способны нести обширную информацию. Расположенные на поверхности мембраны остатки сахаров создают гидрофильность на отдельных участках мембраны.

Выделенный из мембран эритроцитов белок *гликофорин* составляет 80 % общего количества гликопротеинов цитоплазматической мембраны эритроцитов. Молекула гликофорина богата сиаловыми кислотами. Он имеет относительную молекулярную массу 50 000 и состоит из 205 аминокислот. Гидрофобные остатки аминокислот погружены в мембрану, а углеводные цепи, связанные с N-концевым участком белка гликозидными связями, располагаются на внешней поверхности клетки. Очищенный гликофорин обладает антигенной активностью к группам крови А, В, 0 и MN, а также является рецептором вируса гриппа и растительных агглютининов.

Химическая структура цепей полисахаридов, используемых для определения групп крови А, В, 0, имеет следующий вид (Gal — галактоза, GlcNac — N-ацетил-глюкозамин, GalNac — N-ацетил-галактозамин):



Помимо гликофорина, в эритроцитах человека найдены еще четыре вида белка, содержащих углеводы. Эти белки обозначили PAS1, PAS2, PAS3 и PAS4 по их окрашиванию реагентом PAS (в его состав входит иодная кислота), который применяют для обнаружения углеводов. Предполагают, что PAS3, участвующий в транспорте неэлектролитов, представляет собой димер, а гликофорин является субъединицей PAS1.

К мембранным гликопротеинам относится также *фибронектин* (от лат. *fibra* — волокно и *nectere* — связывать, присоединять). Фибронектин способствует связыванию клеток друг с другом.

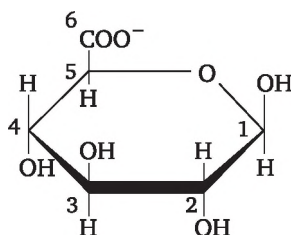
Полисахариды соединительных тканей. К гетерополисахаридам, имеющим важное значение для формирования и нормального функционирования соединительной ткани, можно отнести гиалуроновую кис-

лоту (полимерная цепь с чередующимися остатками D-глюкуроновой кислоты и N-ацетил-D-глюкозамина).

Еще одну группу структурных и защитных полисахаридов составляют *гликозаминогликаны*, или *кислые мукополисахариды*. Обычно они присоединяются к белкам, образуя *протеогликаны*, т. е. состоящие из полисахаридов и белков соединения, в которых на долю полисахарида приходится основная часть молекулы — обычно более 95 %. В отличие от протеогликанов в гликопротеинах, также состоящих из полисахаридов и белков, большую часть молекулы составляет белок.

Гликозаминогликаны образуются из повторяющихся дисахаридных остатков, каждый из которых представляет собой производное аминоксехозы — обычно D-глюкозамина или D-галактозамина. По меньшей мере один из сахаров в повторяющемся дисахаридном остатке гликозаминогликана содержит кислотную карбоксильную или сульфатную группу, несущую при $\text{pH} = 7$ отрицательный заряд.

Примером кислой гексозы может служить D-глюкуронат, образующийся из D-глюкозы путем ее окисления по шестому атому углерода. Карбоксильная группа в положении 6 диссоциирует при pH , близких к 7:



Гликозаминогликаны относятся к гетерополисахаридам, так как они состоят из чередующихся остатков моносахаридов двух разных типов (табл. 8.15, рис. 8.16).

Таблица 8.15

Моносахаридные компоненты полисахаридов соединительной ткани

Полисахарид	Компоненты
Гиалуроновая кислота	D-глюкуронат + N-ацетил-D-глюкозамин
Хондроитин	D-глюкуронат + N-ацетил-D-галактозамин
Дерматансульфат	D-идуронат + N-ацетил-D-галактозамин-4-сульфат

В названии «мукополисахариды» приставка *муко-* указывает на то, что эти полисахариды были получены впервые из *муцина* — смазывающего протеогликана, содержащегося в слизистых выделениях. Впоследствии термин «кислые мукополисахариды» стал использоваться применительно к кислым полисахаридам различных тканей позвоночных.

Протеогликаны присутствуют в гелеобразном основном веществе («межклеточном цементе»), заполняющем в большинстве тканей про-

странство между клетками. Кроме того, они содержатся в хрящах, сухожилиях и коже, а также в синовиальной жидкости, выполняющей функцию смазки в суставах.

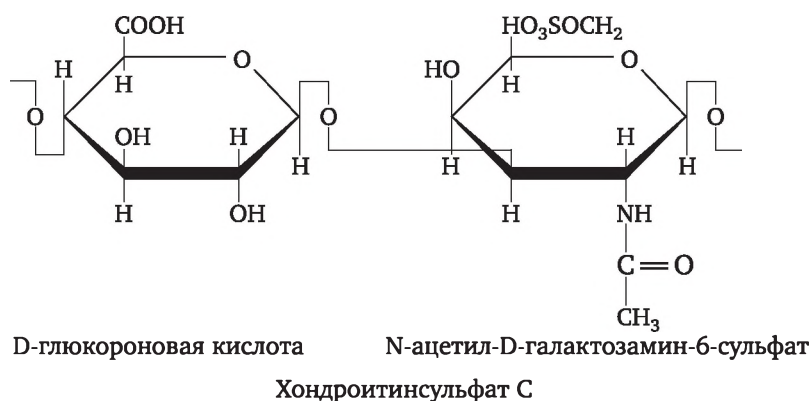
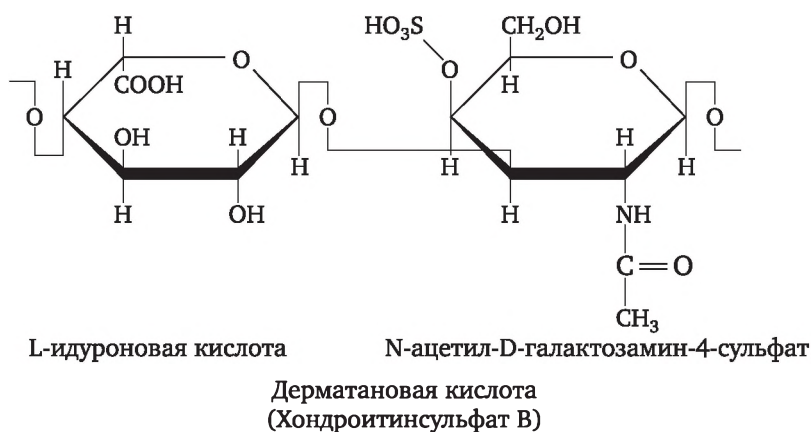
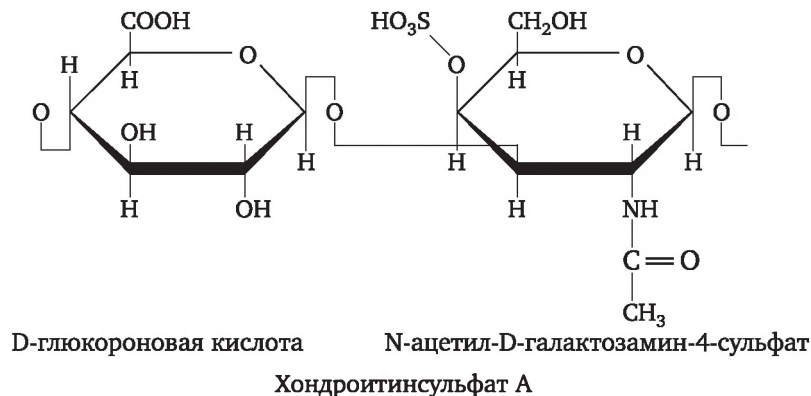
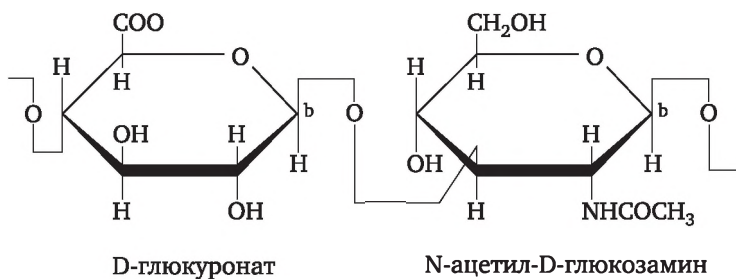


Рис. 8.16. Моносахаридные компоненты полисахаридов соединительной ткани

Мукополисахариды делят на *нейтральные*, которые состоят из N-ацетил-D-глюкозамина и маннозы, и *кислые* — содержащие большое

количество уроновых кислот и сульфатов. В слизи всегда содержится много мукополисахаридов. Они образуются в результате многократного повторения структурных единиц из дисахаридов, полученных соединением гексозных аминсахаров с уроновыми кислотами.

Гиалурионовая кислота — это гликозаминогликан межклеточного основного вещества тканей животных, она обнаружена в подкожном слое и стекловидном теле. Состоит из повторяющихся единиц дисахарида, в котором D-глюкуроновая кислота образует с N-ацетил-D-глюкозамином гликозидные связи:



Гиалурионовая кислота образует очень вязкие, гелеобразные растворы. Она часто встречается в сочетании с другими гликозаминогликанами. В качестве лекарственного препарата гиалурионовая кислота используется при лечении артритов — заболеваний суставов.

Секретируемый некоторыми патогенными бактериями фермент гиалуронидаза способен гидролизовать гликозидные связи гиалурионовой кислоты и тем самым облегчать проникновение бактерий в ткани.

Фермент *гиалуронидаза* позвоночных в процессе оплодотворения гидролизует гликозаминогликаны внешней оболочки яйцеклетки, делая ее проницаемой для сперматозоида.

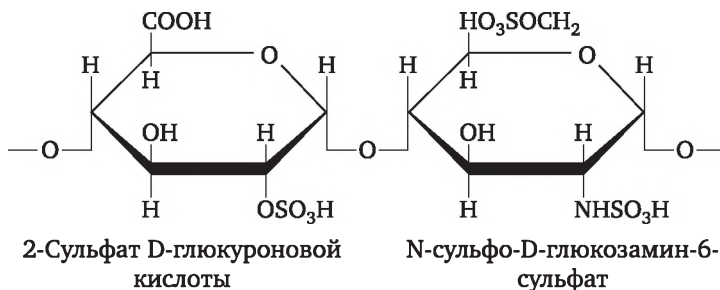
В протеогликах хрящей молекулы гликозаминогликанов ковалентно связаны с белком.

Типичный протеогликан хрящевой ткани содержит около 150 полисахаридных цепей с молекулярной массой 20 000 каждая; они (в виде боковых цепей) ковалентно присоединены к «сердцевинным» полипептидам. Такие протеоглики представляют собой сильно гидратированные структуры.

Мукополисахарид *хондроитин* — основной полисахарид протеогликанов хряща. По составу почти идентичен гиалурионовой кислоте, но вместо остатков N-ацетил-D-глюкозамина он содержит N-ацетил-D-галактозамин. В его состав входят сернокислые эфирные группы — хондроитинсульфаты А, В и С. Хондроитинсульфаты А и С содержат D-глюкуроновую кислоту, а хондроитинсульфат В (дерматансульфат) — L-идуоновую кислоту.

Дерматансульфат кожи также содержит чередующиеся остатки двух разных сахаров (см. табл. 8.15).

Еще один важный гликозаминогликан — *гепарин*:



Гепарин образуется лишь в клетках, присутствующих в выстилающем слое стенок артерий. В его состав входят повторяющиеся единицы из остатков шести сахаров, каждая из которых представляет собой последовательность чередующихся остатков сульфопроизводных N-ацетил-D-глюкозамина и D-идуроната. Он содержит большое количество сульфатов.

Гепарин — мощный ингибитор свертывания крови; он предотвращает образование тромбов в циркулирующей крови. Выделенный из легочной ткани гепарин используется в медицине для предотвращения свертывания донорской крови, а также для предупреждения свертывания крови в сосудах при различных патологических состояниях, например после приступов стенокардии и тяжелых травм.

Большинство углеводов содержит сиаловые кислоты, сульфаты, урновые кислоты, благодаря чему клеточная поверхность в нейтральной среде имеет отрицательный электрический заряд. При возникновении межклеточных связей, по-видимому, важную роль играют ионы Ca^{2+} , которые могут связывать две отрицательно заряженные группы на поверхности соседних клеток. Поэтому при разделении клеток их обрабатывают реагентом ЭДТА, связывающим Ca^{2+} . Однако только действием ионов Ca^{2+} невозможно объяснить, с чем связана тканевая специфичность клеток при образовании контактов.

В нормальных клетках печени поверхностный слой содержит гепарансульфат как основной компонент. При злокачественной опухоли в печени повышается содержание хондроинтинсульфата, а содержание гепарансульфата падает. Сцепление клеток при этом уменьшается, что, возможно, связано с различным распределением в нормальных и раковых клетках мукополисахаридов, которые являются центрами инициации слипания клеток под действием фактора конканавалина А.

В табл. 8.16 отображены общие биологические функции углеводов.

Таблица 8.16

Биологические функции углеводов

Углеводы	Функция
Моносахариды	Восстановительные химические реакции и клеточное топливо
Полисахариды: лактоза и мальтоза	Восстанавливающие сахара

Углеводы	Функция
сахароза	Основной промежуточный объект фотосинтеза. У многих растений сахара транспортируются из листьев к другим частям растения в форме сахарозы
крахмал	Форма запасания топлива в клетках растений
гликоген	Форма запасания топлива в клетках животных
целлюлоза	Несущий скелет растений (стебли, ветви, стволы). Жвачные животные могут использовать целлюлозу как топливо, поскольку в их желудках вырабатывается целлюлаза
гликозаминогликаны	Образование протеогликанов путем присоединения белков
гепарин	Мощный ингибитор свертывания крови
протеогли-каны	Роль смазки в суставах
Гликопротеины:	
фибронектин	Обеспечение связи клеток друг с другом
антифриз-ный белок	Понижение температуры замерзания водной среды организма, что позволяет переносить рыбам низкую температуру полярных морей
гликофорин	Фактор антигенной активности, рецептор вируса гриппа
пептидогликан	Структурный компонент клеточных стенок бактерий

Аспекты углеводного обмена в восстановительной медицине

Актуальной задачей медицины является терапия патологии метаболизма углеводов при одновременной патологии липидного метаболизма. Это обусловлено резким ростом числа диабетических пациентов с признаками ожирения. Таким образом, регуляция концентрации глюкозы в крови (гликемии) у больных сахарным диабетом является одной из важных проблем современной медицины. В настоящее время для решения этой задачи все больше используются технические средства, такие как носимые электронные дозаторы инсулина и стационарные микрокомпьютерные системы типа «Искусственная бета-клетка».

Создание системы управления гликемией, обеспечивающей снижение аномально повышенной концентрации глюкозы в крови (КГК) до физиологической нормы 4—6 ммоль/л (70—110 мг/100 мл) и ее поддержание в течение необходимого времени в заданных пределах, связано с разработкой алгоритмов управления, средств программного и аппаратного обеспечения.

Различаются два типа сахарного диабета:

- 1-й тип (СД 1) — следствие абсолютной недостаточности инсулина;
- 2-й тип (СД 2) — результат развития тканевой резистентности к инсулину и нарушения физиологических механизмов регуляции его секреции.

Количество больных диабетом увеличивается во всех странах, и, по данным ВОЗ, в настоящее время в мире их насчитывается более 400 млн. Специальные расчеты экспертов ВОЗ показывают, что к 2030 г. количество больных сахарным диабетом в мире превысит 600 млн человек.

В Российской Федерации, по данным обращаемости за медпомощью, в 1993—1996 гг. было зарегистрировано около 2 млн больных сахарным диабетом, из которых около 300 тыс. приходилось на больных, страдающих СД 1, и около 1 млн 700 тыс. — на больных сахарным диабетом 2-го типа. В настоящему времени общее количество больных диабетом увеличилось до 4,5 млн человек (по данным обращаемости) в основном за счет больных, страдающих СД 2. Однако истинная заболеваемость сахарным диабетом значительно выше, и, по проведенным расчетам, реальное количество больных должно составлять порядка 10 млн человек. Эти данные базируются на основе эпидемиологических исследований, проведенных в Москве, Санкт-Петербурге и других городах Российской Федерации.

Большая социальная значимость поисков методов лечения сахарного диабета заключается в том, что он может приводить к ранней инвалидности и летальности, которые обусловлены сосудистыми осложнениями диабета: микроангиопатией (ретинопатия и нефропатия), макроангиопатией (инфаркт миокарда, инсульт, гангрена нижних конечностей) и нейропатией.

Хронические осложнения диабета являются следствием постоянно повышенного уровня глюкозы в крови. Риск развития макрососудистых поражений существенно возрастает уже на стадии предиабета. Роль гипергликемии как основного фактора риска возникновения и прогрессирования диабетических осложнений достаточно наглядно подтверждена эпидемиологическими исследованиями.

Для диагностики диабета используют кривые сахарной нагрузки (рис. 8.17). Пациенту дают выпить стакан водного раствора глюкозы или сахарозы (25 г) и определяют изменение содержания глюкозы в плазме крови со временем.

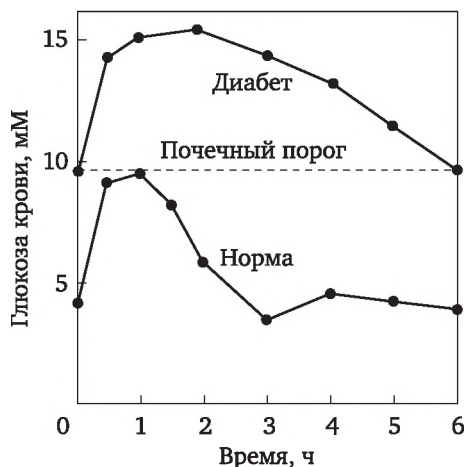


Рис. 8.17. Кривые сахарной нагрузки у здоровых и больных диабетом людей (норма 4—6 мМ (70—110 мг/100 мл))

У здорового человека после потребления стандартного количества глюкозы содержание глюкозы в крови может возрасти вдвое, но оно быстро снижается по мере того, как увеличивается секреция инсулина в ответ на повышение содержания глюкозы в крови. В течение некоторого времени содержание глюкозы в крови остается несколько более низким, чем исходное, что обусловлено лаг-периодом (задержка), когда количество инсулина в крови все еще остается повышенным, а содержание глюкозы уже нормализовалось. При этом кривые сахарной нагрузки имеют колебательный характер — результат авторегулирования гомеостаза глюкозы (см. параграф 12.2).

У больного диабетом исходное содержание глюкозы в крови очень велико (в приведенном случае почти на уровне почечного порога). У такого больного после потребления стандартного количества глюкозы ее содержание в крови сразу же возрастает, но в отличие от здорового человека из-за недостаточной секреции инсулина оно долго остается повышенным и лишь постепенно возвращается к исходному. При максимальном уровне глюкозы в крови у больного диабетом значительные количества глюкозы выводятся с мочой (сахар в моче).

Среди больных сахарным диабетом наблюдают высокую распространенность сердечно-сосудистой патологии. Это обусловлено тем, что нарушение углеводного обмена у них часто способствует развитию других метаболических нарушений, являющихся общепризнанными факторами риска сердечно-сосудистых поражений, таких как гиперлипидемия (ожирение), гипертония, нарушения со стороны свертывающей системы крови, системы фибринолиза. Сочетание этих факторов в 2—4 раза увеличивает риск возникновения сердечно-сосудистых поражений у больных диабетом.

В США проведено 12-летнее наблюдение за пациентами, страдающими диабетом 2-го типа, в процессе реализации программы «Исследование роли множественного фактора риска». Результаты подтвердили более высокую частоту сердечно-сосудистой патологии среди больных диабетом по сравнению с теми, кто данным заболеванием не страдает. При этом среди мужчин, больных сахарным диабетом, риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний увеличивается в 2—3 раза, а среди женщин — в 5 раз.

Особенно показателен анализ результатов, полученных в ходе исследования эпидемиологии диабетической ретинопатии (поражение сетчатки глаз) в Висконсине. Установлено, что при повышении уровня гликозилированного гемоглобина всего на 1 % по отношению к исходному уровню частота ретинопатии увеличивается на 50 %, частота случаев протеинурии — на 20 %, летальность от ишемической болезни сердца — на 10 %.

Доказано, что уже на ранней стадии развития диабета даже незначительное повышение резистентности тканей к инсулину, в частности в печени, ведет к развитию гипергликемии после приема пищи, так называемой постпрандиальной гипергликемии.

Анализ результатов исследований, проведенных на большом клиническом материале (под наблюдением находились 95 000 человек на протяжении 12 лет), показал, что существует отчетливая взаимосвязь между уровнем глюкозы натощак, уровнем постпрандиальной гликемии и риском развития сердечно-сосудистой патологии. Согласно результатам этого анализа уровень глюкозы натощак, равный 6,1 ммоль/л, увеличивает риск возникновения сердечно-сосудистой патологии в 1,33 раза, а при уровне постпрандиальной гликемии, равном 7,8 ммоль/л, этот риск увеличивается в 1,58 раза.

Сопоставление влияния уровня гликемии натощак, определяемого согласно критериям Диабетической ассоциации Америки, и уровня гликемии через 2 ч после нагрузки, определяемого согласно критериям ВОЗ, показывает, что высокая концентрация глюкозы через 2 ч после приема пищи, как правило, коррелирует с повышенным уровнем смертности независимо от показателей гликемии натощак.

Риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний при диабете 2-го типа за период наблюдения 3,5 года увеличивается в 4,3 раза среди больных, у которых средний уровень гликозилированного гемоглобина превышает 7 %, по сравнению с теми, у кого данный показатель ниже 7 %.

Исследователи пришли к выводу, что как фактор риска смертности от сердечно-сосудистой патологии постпрандиальная гипергликемия по своему значению сопоставима с такими общественными факторами риска, как гипертриглицеридемия и гипертония.

Установлено, что даже развитие бессимптомной гипергликемии после приема пищи достоверно увеличивает риск смерти от ишемической болезни сердца. Это дало право отдельным исследователям утверждать, что кратковременные, но повторяющиеся эпизоды повышения уровня глюкозы крови после приема пищи — более значимый фактор риска развития кардиоваскулярной патологии, чем гипергликемия натощак.

По современным представлениям, патогенез хронических осложнений сахарного диабета рассматривается с позиций теории глюкозотоксичности, согласно которой хронически повышенный уровень глюкозы крови является ведущим фактором, инициирующим многообразные биохимические и структурные изменения в клетках и тканях. Согласно этим представлениям можно выделить три патогенетических механизма.

I. Активация альтернативного пути обмена глюкозы через повышение активности альдозоредуктазы, что ведет к избыточному накоплению сорбитола внутри клеток и нарушению их функции.

II. Повышение активности процессов неэнзиматического гликозилирования белков, липопротеинов. Это ведет к нарушению функции кле-

точных и базальных мембран, изменению функциональной активности компонентов сосудистой стенки, в первую очередь клеток эндотелия. В результате нарушается их нормальное взаимодействие с клетками крови, а это способствует развитию гиперкоагуляционного синдрома, извращает механизмы регуляции сосудистого тонуса, приводя к развитию сосудистой патологии.

III. Активация протеинкиназы-С (ПК-С), вследствие чего нарушается функция клеток сосудистых стенок и других тканей.

Из перечисленных факторов риска неэнзиматическое гликозилирование и внутриклеточное накопление сорбитола являются прямым следствием длительно существующей гипергликемии. В то же время активность ПК-С может значительно изменяться даже при возникновении кратковременных, преходящих эпизодов гипергликемии, как это имеет место в начальной фазе развития сахарного диабета, клинически проявляющейся нарушенной толерантностью к глюкозе.

Известно также, что гипергликемия существенно увеличивает предрасположенность к развитию атеросклероза, хотя реальные механизмы возникновения и прогрессирования атеросклеротического процесса у человека известны только отчасти.

Данные о состоянии углеводного обмена в норме и патологии могут быть рассчитаны по параметрам различных моделей. На основе этих моделей сконструирован аппаратно-программный комплекс по управлению гликемией.

Для терапии диабета в любой момент времени реальное значение концентрации глюкозы в крови (КГК), определенное медперсоналом и отличающееся от расчетного, может быть введено через клавиатуру в блок управления аппарата, регулирующего гликемию. Тем самым в системе замыкается обратная связь. Происходит пересчет данных, поиск новой расчетной КГК и выдача новой скорости введения (инфузии) инсулина (или глюкозы), соответствующей реальному значению КГК. Это обеспечивает гибкость системы регулирования — ее приспособляемость к конкретным случаям гипер- или гипогликемии. В частности, аппарат «Искусственная бета-клетка», регулирующей гликемию, контролирует концентрацию глюкозы в крови (c_1), инсулина в крови (c_2), глюкозы во внесосудистой жидкости (c_3), инсулина во внесосудистой жидкости (c_4).

Вопросы и задания к параграфу 8.3

1. Напишите с помощью формул строения уравнение образования дисахарида $\alpha\text{Glc}-\beta\text{Fru}$ (сахароза). Выделите эфирные связи. Рассчитайте массовые и молярные доли элементов в дисахариде.

2. Напишите с помощью формул строения уравнение образования дисахарида $\alpha\text{Glc}-\alpha\text{Glc}$ (мальтоза). Выделите эфирные связи. Рассчитайте массовые и молярные доли элементов.

3. Какой углевод является наиболее легко утилизируемым источником энергии для человека?
4. Каким образом фруктоза усиливает синтез белка мышц?
5. Какой основной углевод женского молока служит важным компонентом пищи грудного ребенка?
6. При отсутствии какого фермента в кишечном соке развивается заболевание, которое проявляется очень рано и сопровождается рвотой, поносом, вздутием живота, обезвоживанием, постепенным исхуданием?
7. Какое существует заболевание, заключающееся в наследственной непереносимости сахарозы? Какова биохимическая причина этого заболевания?
8. Какой основной резервный полисахарид содержится в клетках животных?
9. Какой полимер является основой нерастворимых в воде панцирей омаров, крабов, а также многих насекомых?
10. В соответствии с какими свойствами углеводов бактерии различаются между собой?
11. На чем основано действие пенициллина — антибиотика, используемого для борьбы с бактериальными инфекциями?
12. Что представляет собой антифризный белок, обнаруженный в крови арктических камбаловых и тресковых рыб?
13. Какова химическая структура цепей полисахаридов, используемых для определения групп крови А, В, О?
14. Какое вещество является ингибитором свертывания крови и предотвращает образование тромбов в крови при травмах?
15. Какой гликозаминогликан используется в качестве препарата при лечении артритов — заболеваний суставов?
16. Какой фермент позвоночных в процессе оплодотворения гидролизует гликозаминогликаны внешней оболочки яйцеклетки и делает ее проницаемой для сперматозоида?
17. Какой фермент патогенных бактерий способен гидролизовать гликозидные связи гиалуроновой кислоты и тем самым обеспечивать проникновение бактерий в ткани?

8.4. Липиды (жиры) и мембраны

Структура и функции липидов. Липиды (от греч. *lipos* — жир) — общее название для всех известных жиров и жироподобных веществ с различной структурой, обладающих типичным свойством — гидрофобностью (нерастворимость в воде) — и общими биологическими функциями.

Липиды объединены в одну группу по физико-химическим свойствам. Животные жиры — твердые легкоплавкие вещества легче воды (плотность 0,91—0,94 г/см³), плохо проводят тепло. Большинство растительных масел — жидкости, застывающие при температуре ниже 0 °С (подсолнечное — от –16 до –19 °С, а оливковое — от –2 до –6 °С, поэтому оно легко замерзает), но известны и твердые (кокосовое, пальмовое, ядропальмовое, масло какао). Кипят масла при атмосферном давлении лишь при высокой температуре (порядка 300 °С) и при этом разлагаются; их можно перегонять только в вакууме. Жиры и масла нерастворимы в воде, а в присутствии поверхностно-активных веществ

могут давать с ней эмульсию. Они хорошо растворяются в эфире, бензоле, хлороформе и других неполярных и малополярных органических растворителях (CCl_4 , CHCl_3 , $\text{CCl}_2=\text{CHCl}$ и др.). Именно такими растворителями выводят жировые пятна в химчистке.

Липиды важны для пластического и энергетического обмена. Пластическая роль их состоит в том, что они входят в состав клеточных мембран и в значительной мере определяют их свойства. Велика энергетическая роль жиров. Их энергоёмкость более чем в 2 раза превышает таковую углеводов или белков.

Большая часть жиров в организме находится в жировой ткани, меньшая входит в состав клеточных структур. В жировой ткани жир, находящийся в клетке в виде включений (липосом) (см. рис. 6.2), легко выявляется при микроскопическом и микрохимическом исследованиях. Жировые капельки в клетках — это запасной жир, используемый для энергетических потребностей. Больше всего его содержится в жировой ткани, которой особенно много в подкожной основе (клетчатке), вокруг некоторых внутренних органов, в частности почек (в околопочечной клетчатке), а также в некоторых органах, например в печени и мышцах.

Липиды образуют множество семейств, но во всех имеются углеводородные цепи, которые и определяют общие отличительные свойства этих веществ.

В организме человека содержится 10—20 % липидов от массы тела, и все они могут быть разделены на два вида: конструктивные и резервные.

Конструктивные (протоплазматические) входят в состав всех структур клеток органов и тканей (клеточные мембраны), и их содержание практически остается на одном уровне в течение всей жизни, составляя примерно 25 % от общего количества липидов организма.

Резервные липиды запасаются в организме, и количество их меняется в зависимости от возраста, пола, условий питания, характера деятельности.

По биологическим функциям липиды подразделяются на три основные группы.

1. *Пластическая функция:* структурные и рецепторные компоненты мембран и клеточных поверхностей. Основные компоненты — жирные кислоты.

2. *Энергетическая функция:* депо энергии обеспечивают 25—30 % всей энергии организма, при их полном распаде выделяется примерно в 2 раза больше энергии, чем при распаде углеводов и белков. Основные компоненты — жирные кислоты.

3. *Передаточная функция:* «передатчики» биологических сигналов. В эту группу входят стероидные гормоны и витамины.

Липиды принимают участие в процессах терморегуляции, предохраняют кожу от высыхания, защищают органы от сотрясений (образуя своего рода жировую «подушку» вокруг почек, глаз), обеспечивают

всасывание из кишечника жирорастворимых витаминов, являются потенциальным резервом эндогенной воды в организме (при окислении 100 г жира образуется 10 мл воды), а также источником ненасыщенных жирных кислот.

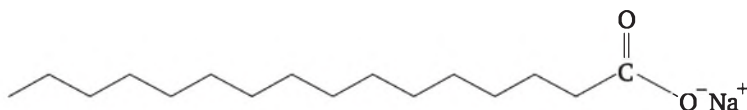
Жирные кислоты — это длинные углеводородные цепи, несущие на одном из концов карбоксильную ($-\text{COOH}$) группу (табл. 8.17). Углеводородные цепи могут быть насыщенными и частично ненасыщенными (см. также гл. 2).

Таблица 8.17

Наиболее распространенные жирные кислоты

Число атомов углерода	Структура	Название
Насыщенные кислоты		
12	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{COOH}$	Лауриновая
14	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{12}\text{COOH}$	Миристиновая
16	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{COOH}$	Пальмитиновая
18	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{COOH}$	Стеариновая
Ненасыщенные кислоты		
16	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$	Пальмитоолеиновая
18	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$	Олеиновая
18	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$	Линолевая
18	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$	Линоленовая
20	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3(\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH})_4(\text{CH}_2)_3\text{COOH}$	Арахидоновая

Соли жирных кислот — поверхностно-активные вещества, обладают моющим действием. Их называют мылами по бытовому применению. К ним относится, например, лаурат натрия $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{COONa}$:



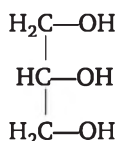
В пищу человека жирные кислоты входят в основном в виде нейтральных жиров — это производные трехатомного спирта глицерина, который этерифицирован жирными кислотами по всем трем гидроксильным группам. Такие сложные эфиры называют *триацилглицеридами* (или *триацилглицеролами*). Триацилглицериды составляют основную массу липидов в организме.

Большинство жирных кислот может быть получено с пищей, но они не являются незаменимыми: клетки могут сами их синтезировать. Од-

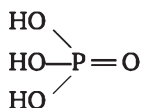
нако есть два исключения — это линолевая и линоленовая жирные кислоты. При их отсутствии в пище у человека может развиваться заболевание, характеризующееся шелушением кожи, выпадением волос и замедлением роста.

Жирные кислоты запасаются (депо липидов) в организме, как правило, в форме триацилглицеридов, так как свободные жирные кислоты при высоких концентрациях токсичны.

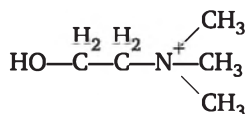
Жирные кислоты являются специфическими функциональными группами (строительными блоками) липидов. В качестве других функциональных групп-блоков выступают глицерин, фосфорная кислота, холин и др.:



Глицерин



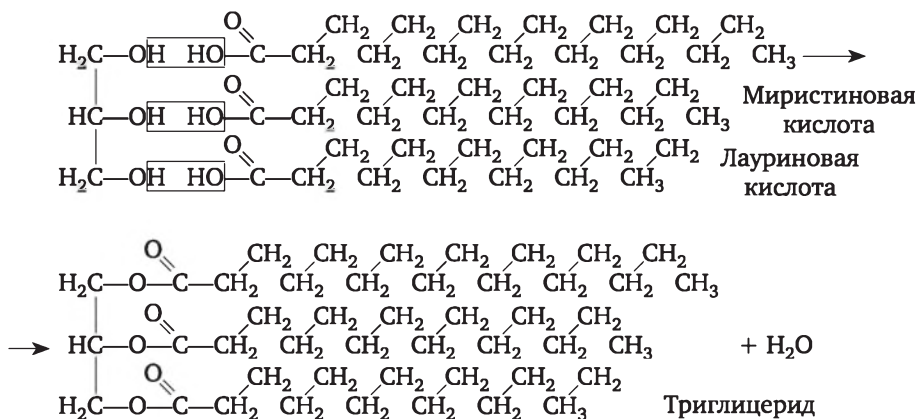
Фосфорная кислота



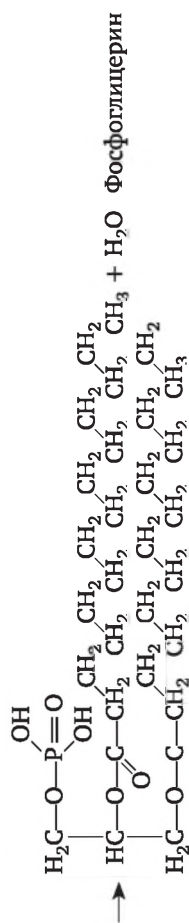
Холин

Триацлглицерид образуется в результате последовательных реакций этерификации глицерина жирной кислотой (рис. 8.18).

Триацлглицериды могут образоваться при взаимодействии с различными жирными кислотами:



Фосфоглицерин образуется в реакции этерификации с фосфорной кислотой:



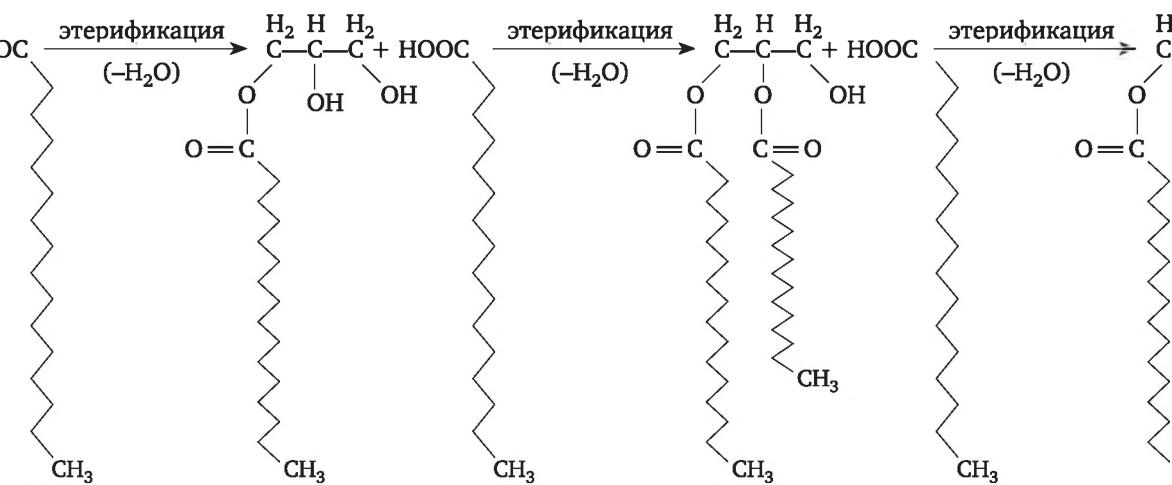
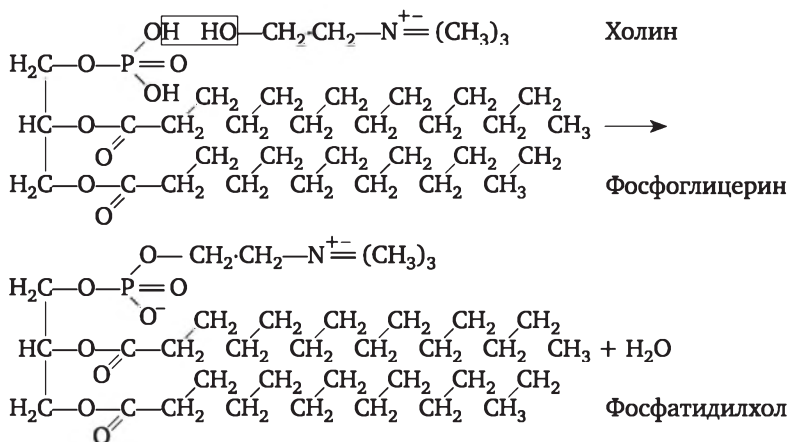
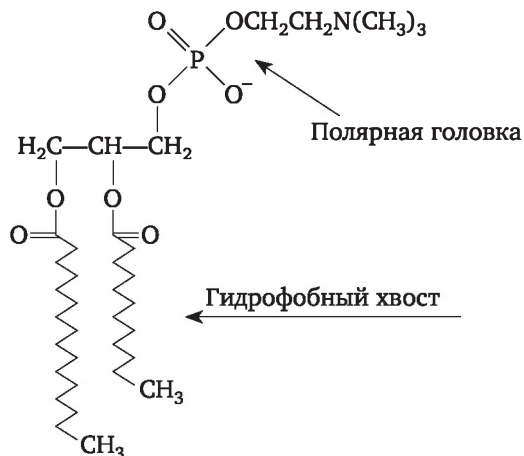


Рис. 8.18. Последовательные стадии синтеза триацилглицерида



Нейтральные жиры не имеют полярной группы, поэтому не выполняют структурных функций в организме, а являются только «энергетическими депо».

К одному из трех углеродных атомов глицерина может быть присоединена полярная группа (полярная «головка»), которая несет заряд или не заряжена. Для молекул таких липидов характерно наличие длинного гидрофобного «хвоста» –R и полярной «головки» (табл. 8.18):

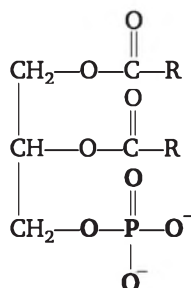


Распространенные полярные головные группы в фосфолипидах

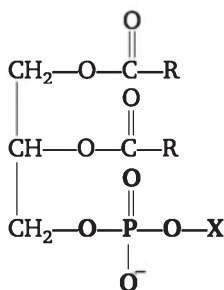
Фосфолипид	Головная группа	Фосфолипид
Фосфорилхолин	$-P(O_2)OCH_2CH_2N^+(CH_3)_3$	Лецитин (фосфатидилхолин)
Фосфорилэтанол-ламин	$-P(O_2)OCH_2CH_2NH_3^+$	Кефалин (фосфатидилэтанол-ламин)
Фосфорилсерин	$-P(O_2)OCH_2CH(NH_3^+)(COO^-)$	Фосфатидилсерин

Специфическая способность этих соединений вступать как в гидрофильные, так и в гидрофобные взаимодействия делает их идеальными компонентами биологических мембран. Производные глицерин-3-фосфата, называемые *глицерофосфолипидами* (или *фосфоглицеридами*), являются наиболее распространенными мембранными липидами.

Простейший представитель фосфоглицеридов — *фосфатидная кислота*



В мембранах часто встречаются производные фосфатидной кислоты, в которой к фосфорильному остатку присоединены различные полярные радикалы (X):



Чем более полярнен радикал X, тем полярнее «головка» фосфолипидной молекулы.

В качестве полярных радикалов выступают остатки холина и фосфорной кислоты. Холин обычно относят к витаминам группы В, хотя животные и микроорганизмы способны его синтезировать. Холин — это одно из важнейших веществ, основная задача которых состоит в переработке, разжижении и транспортировке молекул жира в печени и в других частях организма. Холин помогает контролировать накопле-

ние холестерина, способствует передаче нервных импульсов, которые используются мозгом для формирования памяти.

Источники холина — желток яйца, мозги, сердце, печень, зеленые листовые овощи, дрожжи. При недостатке холина появляются забывчивость, подавленность, состояние страха, раздражительность. Наблюдаются бессонница, сердечная аритмия, нарушение кровообращения, головные боли, шум в ушах, запоры.

К полярным радикалам, не несущим заряд, относятся остатки шестиатомного спирта — инозита, образующего фосфатидилинозит (рис. 8.19).

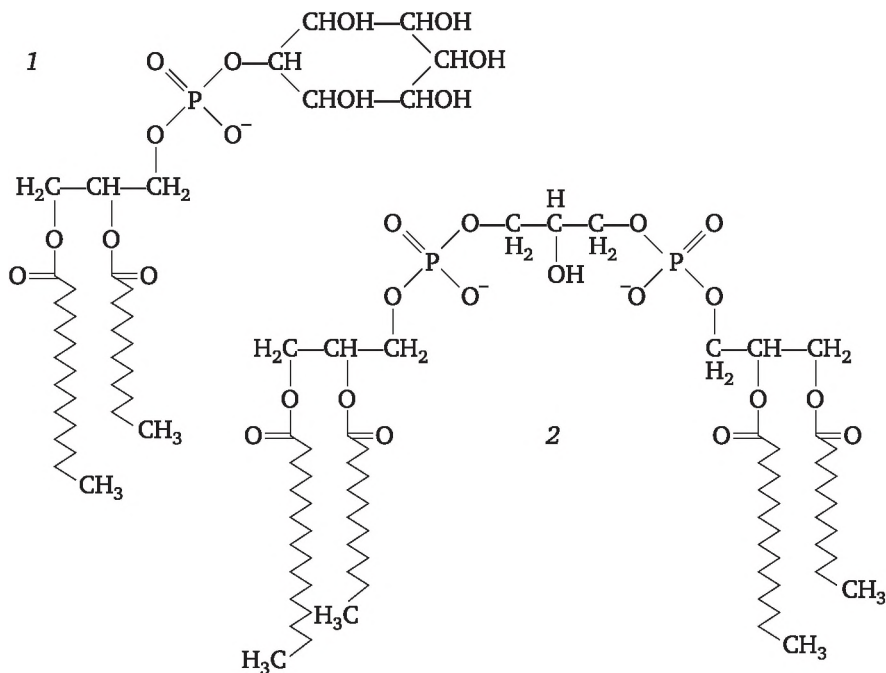


Рис. 8.19. Формулы строения фосфатидилинозита (1) и кардиолипина (2)

Во внутренних мембранах митохондрий и в мембранах бактериальных клеток встречается дилипид, образованный из двух соединенных глицерином остатков фосфатидной кислоты, — кардиолипин (или дифосфатидилглицерин) (см. рис. 8.19).

По мере накопления липидов формируется клеточная мембрана. В мембране молекулы липидов выстраиваются рядами в двойной слой (бислой) гидрофильными полярными «головками» наружу (к водной среде), липофильными «хвостами» внутрь мембраны (жировая прослойка) (рис. 8.20).

Благодаря своим бифильным свойствам фосфолипиды не только являются основой всех клеточных мембран, но и выполняют другие функции. Они образуют поверхностный гидрофильный слой глобул липопротеинов крови, выстилают поверхность альвеол, предотвращая

слипание стенок во время выдоха. Некоторые фосфолипиды участвуют в передаче сигнала в клетки.

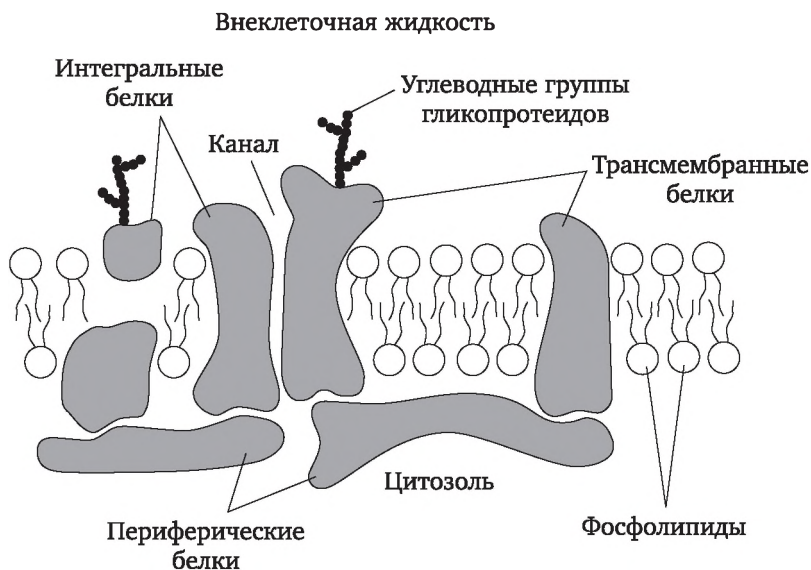
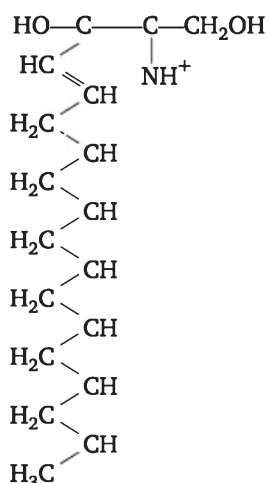


Рис 8.20. Бислойная структура липидной мембраны клетки. В центре мембраны канал для проведения различных веществ

Кроме фосфоглицеридов во многих типах мембран имеются липиды, образованные присоединением жирной кислоты и полярного радикала к сфингозину. Особенно богаты ими нервные ткани, в частности мозг.

Сфингозин — это аминспирт с длинной углеводородной цепью:



Установлено, что при патологических состояниях организма, в частности при злокачественных образованиях, изменяется метаболизм и состав сфинголипидов, особенно гликосфинголипидов, что приводит к нарушению структуры мембран и биологических функций клеток.

Сфинголипиды — обязательные компоненты всех эукариот. Они представляют собой один из наиболее разнообразных по химическому строению и биологической активности классов липидных молекул.

Многочисленными исследованиями установлено, что сфинголипиды влияют на структурные свойства биологических мембран и липопротеинов, являются мембранными «якорями» некоторых белков, участвуют в процессах клеточного узнавания, регуляции роста, дифференцировки и апоптоза клеток, рецепции гормонов, факторов роста, цитокинов, являются антигенами, иммуномодуляторами и вторичными мессенджерами (передатчиками сигнала).

Класс «сфинголипиды» объединяет сотни соединений липидной природы, различающихся химической структурой и биологическими функциями, но имеющих общий фрагмент — сфингоидное (сфингозиновое) основание, представляющее собой аминокспирт с длинной алифатической цепью. Сфинголипиды делят на две основные группы:

1) сфингофосфолипиды, содержащие остатки фосфорной кислоты и холина (сфингомиелины) или фосфорной кислоты и инозитилгликозида (фитосфинголипиды);

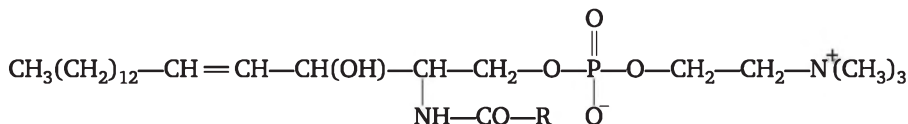
2) сфингогликолипиды, содержащие моносахариды (обычно галактозу) или олигосахариды (цереброзиды) и остатки сиаловых кислот (ганглиозиды).

Сфингомиелины (от греч. *spingo* — сжимаю, сдавливаю, связываю и *myelos* — мозг) являются наиболее распространенными сфинголипидами. Они в основном находятся в мембранах животных и растительных клеток. Особенно богата ими нервная ткань; сфингомиелины обнаружены также в тканях почек, печени, легких, селезенки, эритроцитах. Особенно много их в сером и белом веществе мозга, а также в оболочке аксонов периферической нервной системы.

Сфингомиелин может накапливаться в клетках нервной системы и других органах в количествах, в десятки раз превышающих норму. Это приводит к психическим расстройствам (болезнь Ниманна — Пика) и невралгии.

Сфингомиелин выделяют из мозга крупного рогатого скота или синтезируют.

При гидролизе молекулы сфингомиелина образуются одна молекула жирной кислоты, одна молекула двухатомного ненасыщенного аминокспирта сфингозина, одна молекула азотистого основания (чаще это холин) и одна молекула фосфорной кислоты. Именно поэтому сфингомиелины относятся к классу фосфолипидов. Общая структура сфингомиелинов выглядит так:

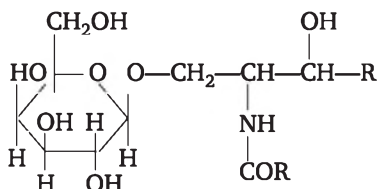


Конформация молекулы сфингомиелина в определенном отношении сходна с конформацией глицерофосфолипидов.

Гликолипиды (гликосфинголипиды) — сложные липиды, содержащие в составе молекулы углеводные группы (чаще остаток D-галактозы). Гликолипиды играют существенную роль в функционировании биологических мембран. Они содержатся преимущественно в ткани мозга, но имеются также и в кровяных клетках и других тканях. Известны четыре основные группы гликолипидов: цереброзиды, сульфатиды, глобозиды и ганглиозиды.

Цереброзиды (от лат. *cerebrum* — мозг) — природные органические соединения из группы сложных липидов. Впервые были обнаружены в составе мозга (отсюда название). Не содержат ни фосфорной кислоты, ни холина. В их состав входит гексоза (обычно это D-галактоза), которая связана эфирной связью с гидроксильной группой аминоспирта сфингозина. Кроме того, цереброзиды содержат жирные кислоты, среди которых чаще всего встречаются лигноцериновая, нервоновая и цереброновая кислоты, т. е. жирные кислоты, имеющие 24 углеродных атома.

Формула строения цереброзидов имеет вид



Наиболее изученными представителями цереброзидов являются нервон, содержащий нервоновую кислоту, цереброн, в состав которого входит цереброновая кислота, и керазин, содержащий лигноцериновую кислоту.

Цереброзиды содержатся главным образом в нервной ткани, особенно в миелиновой оболочке нервных волокон, встречаются в селезенке, легких и других органах.

При нарушениях обмена цереброзидов возникает болезнь Гоше (по имени французского врача Э. Гоше, описавшего болезнь в 1882 г.), которая сопровождается накоплением цереброзидов в клетках ретикуло-эндотелиальной системы мозга. У больных, страдающих болезнью Гоше, 6—8 % сухой массы печени и селезенки составляют цереброзиды, содержащие в качестве остатка сахара глюкозу вместо галактозы.

Синтез цереброзидов осуществлен в 1961 г. на базе производных сфингозиновых оснований и ацетобромгексозы.

При взаимодействии сфингозина с олеиновой кислотой получается **церамид** — первичный сфинголипид, из которого образуются три класса неглицероловых липидов (цереброзиды, фосфосфинголипиды, ганглиозиды).

Цереброзиды — это церамиды, к которым присоединен моносахарид, например галактоза. При этом возникает гликозидная связь между группой C¹-(кислород сахара) и атомом углерода —CH₂OH-группы

сфингозина. Цереброзиды являются членами большой группы, названной *гликолипидами* (см. параграф 8.3). Цереброзиды обнаруживаются в высоких концентрациях в мозге и нервной ткани.

Глобозиды отличаются от цереброзидов тем, что имеют в своем составе несколько углеводных остатков, связанных церамидом:

церамид — глюкоза — галактоза — галактоза — N-ацетилгалактоза.

Цереброзиды и глобозиды относят к нейтральным сфинголипидам, так как они не содержат заряженных групп.

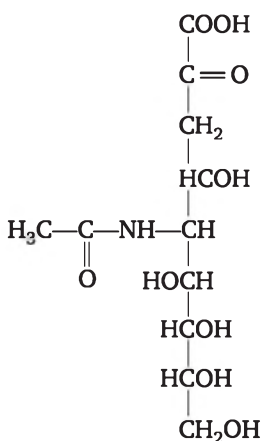
Фосфосфинголипиды — это церамиды, у которых оставшаяся спиртовая гидроксильная группа этерифицирована фосфатной производной, например фосфорилхолином. Наиболее типичным среди них является сфингомиелин, который входит в состав большинства мембран.

Ганглиозиды — наиболее сложные по составу липиды. Они содержат несколько углеводных остатков, среди которых присутствует N-ацетилнейраминная кислота.

В тканях человека аминокетильная группа всегда ацетилирована (радикал ацетил $\text{CH}_3\text{CO}-$), при этом сахар превращается в N-ацетилнейраминную (сиаловую) кислоту. Сиаловая кислота представляет особый интерес тем, что участвует в инфицировании клеток вирусом гриппа.

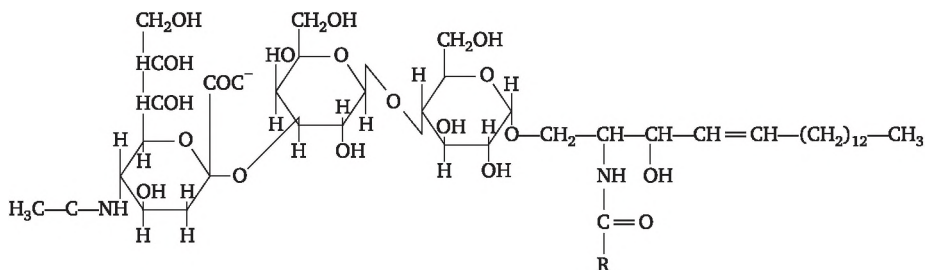
Нейраминная кислота — углевод, состоящий из девяти атомов углерода и входящий в группу сиаловых кислот. При гидролизе ганглиозидов можно обнаружить высшую жирную кислоту, спирт сфингозин, D-глюкозу и D-галактозу, а также производные аминокетильных кислот: N-ацетилглюкозамин и N-ацетилнейраминную кислоту.

Последняя синтезируется в организме из глюкозамина и имеет следующую формулу:



В структурном отношении ганглиозиды в значительной мере сходны с цереброзидами, с той только разницей, что вместо одного остатка галактозы они содержат сложный олигосахарид.

Одним из простейших ганглиозидов является гематозид, выделенный из эритроцитов:



Ганглиозиды содержатся в основном в ганглиозных клетках нервной ткани, откуда они и получили свое название. Однако ганглиозиды находятся и в плазматических мембранах многих клеток — эритроцитов, гепатоцитов, клеток селезенки и других органов. Главная роль ганглиозидов определяется их участием в осуществлении межклеточных контактов. Некоторые ганглиозиды служат своеобразными детекторами бактериальных токсинов — антигенов.

Веточки олигосахаридов образуют пушистый покров клеток, защищая их от антигенов. Ганглиозиды определяют группы крови (0, А, В) у человека (см. выше).

Ганглиозиды — это церамиды, у которых спиртовая группа связана с коротким, как правило разветвленным, олигосахаридом. Углеводные части ганглиозидов обладают антигенными свойствами и различаются концевыми остатками в олигосахаридных цепях.

Обычно линейная часть сахаридной цепи содержит связанные последовательно N-ацетилгалактозамин (GalNac), галактозу (Gal) и глюкозу (Glc).

Обобщая, можно сказать, что к фосфолипидам относятся все фосфорсодержащие липиды. При этом, если в основе структур находится глицерин, их называют *фосфоглицеридами*, а если производные сфингозина — *сфингомиелинами*.

Функции гликофинголипидов можно объединить в классы:

- 1) по взаимодействию:
между клетками,
клетками и межклеточным матриксом,
клетками и микробами;
- 2) по модуляции:
активности протеинкиназ,
активности рецептора фактора роста,
антипролиферативного действия (апоптоза, клеточного цикла);
- 3) по обеспечению:
структурной жесткости мембран,
конформации белков мембран.

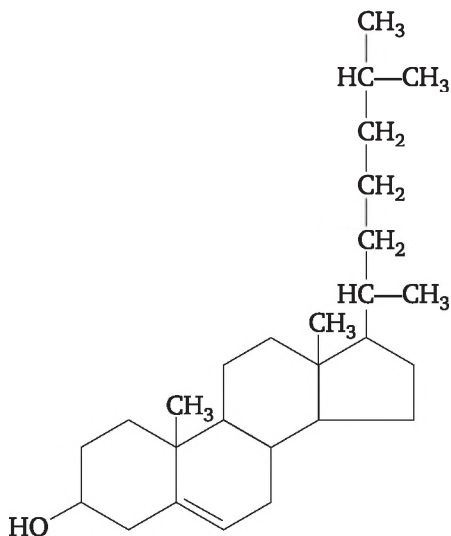
Стероидные липиды. Липиды, не содержащие жирных кислот, относят к «простым липидам». Иногда их называют «неомыляемыми»

липидами, так как при щелочном гидролизе они не образуют мыла. К этой группе относятся жирорастворимые витамины, стероидные гормоны и некоторые другие жирорастворимые вещества. В основе всех простых липидов лежат стероиды и терпены.

Стероиды являются производными насыщенного полициклического углеводорода. Наиболее распространенный стероид у животных — холестерин (от греч. *chole* — жёлчь и *stereos* — твердый). Он открыт в XVIII в.

Холестерин входит в состав тканей и клеток живого организма как обязательный структурный элемент клеточных мембран и липопротеидных комплексов. Помимо этого он выполняет роль предшественника жёлчных кислот и стероидных гормонов, в частности мужского гормона тестостерона и женского — эстрогена. Холестерин присутствует в крови и тканях в виде свободной (неэтерифицированной) и этерифицированной формы.

Формула строения холестерина имеет вид



Кристаллический холестерин представляет собой белое, оптически активное вещество, плавящееся при 150 °С. Он нерастворим в воде, но легко, как и другие липиды, экстрагируется из клеток хлороформом, эфиром, бензолом или горячим спиртом.

Холестерин — этобиполярный липид, являющийся компонентом клеточных мембран. Например, в мембранах эритроцитов он составляет от 40 до 60 % всех липидов. Холестерин увеличивает жесткость структуры бислоя в мембранах.

Нарушение обмена холестерина приводит к развитию атеросклероза.

Нормальный уровень холестерина в плазме крови колеблется в пределах 150—200 мг/100 мл. Возникновение ненормально высокого уровня (200—300 мг/100 мл) может привести к отложению холестериновых бляшек в аорте и мелких артериях; это состояние известно

под названием *атеросклероза* (или *артериосклероза*). В конечном счете оно способствует нарушению сердечной деятельности.

Поддержание нормального уровня холестерина осуществляется путем организации правильного режима питания, а также *in vivo* регуляцией метаболического пути ацетил-кофермент-А-холестерин.

Исследования последних лет позволяют предположить, что холестерин ингибирует синтез редуктазы на этом пути, а не активность уже существующего фермента.

Один из способов снижения высокого уровня холестерина в крови заключается в приеме внутрь соединений, уменьшающих способность организма синтезировать холестерин. Одно из таких соединений — *пара-хлорофеноксизомасляная кислота*. Предполагается, что главный эффект этого соединения сводится к ингибированию редуктазы.

Продолжаются исследования с целью:

- 1) разработать лекарственные средства, которые были бы более эффективны и обладали бы минимумом побочных эффектов;
- 2) определить различные факторы (помимо пищевого рациона), увеличивающие уровень холестерина в крови;
- 3) лучше понять процесс образования бляшек.

Последние исследования позволяют связать высокий уровень холестерина в крови с биохимическими процессами транспорта холестерина на внутрь клеток.

Холестерин синтезируется в печени и в плазме крови, упаковывается в *липопротеиновые комплексы*, которые переносятся в другие клетки. Проникновение холестерина в клетку зависит от наличия мембранных рецепторов, связывающих такие комплексы. После связывания с рецептором комплекс проникает в клетку путем эндоцитоза, и затем лизосомные ферменты освобождают холестерин внутри клетки.

У пациентов с высоким уровнем холестерина в крови обнаружены дефектные мембранные рецепторы. Имеются данные, что это генетический дефект. Возможно, в будущем лечение подобного состояния будет предусматривать повышение эффективности дефектных рецепторов или увеличение транспорта холестерина через клеточную мембрану каким-то другим способом.

Терпены — это простые стероиды, в основе структуры которых лежит пятиуглеродный углеводород — *изопрен*. Терпены — это, как правило, «душистые» масла растений.

8.5. Нуклеотиды. Нуклеиновые кислоты

Все живые организмы содержат в качестве обязательных компонентов нуклеиновые кислоты, которые хранят информацию об аминокислотной последовательности набора белковых молекул, присущих данному организму. Нуклеиновые кислоты — один из основных признаков жизни и индивидуальности биологической особи.

Впервые ДНК была выделена из клеточных ядер лейкоцитов, и поэтому носит название «нуклеиновая» (от лат. *nucleus* — ядро). В 1868 г. швейцарский биолог Мишер обнаружил вещество, обладающее кислыми свойствами, в экстракте из ядер клеток гноя (лейкоцитов) и назвал его нуклеином. Имеется два класса нуклеиновых кислот: дезоксирибонуклеиновые (ДНК) и рибонуклеиновые (РНК).

Содержание ДНК и РНК различно в разных органах и клеточных структурах.

В расчете на сухое вещество содержание нуклеиновых кислот в организме исчисляется несколькими процентами. Наибольший интерес представляет сопоставление количества ДНК и РНК на одну клетку организма, а также оценка того, в каких субклеточных структурах локализованы ДНК и разные виды РНК.

Выяснено, что содержание ДНК в клетках одного и того же организма отличается высоким постоянством. Например, в клетках различных тканей крысы обнаружены следующие количества ДНК (пикограмм (10^{-12} г) на клетку):

Печень	9,1	Сердце	6,3
Поджелудочная железа	7,1	Зобная железа	7,2
Кишечник тонкий	7,4	Селезенка	6,3
Легкие	6,5	Костный мозг	6,7
Почки	6,5		

В то же время в клетках разных организмов количество ДНК сильно различается. Ниже приведено несколько примеров (пикограмм на клетку):

Человек	6,8	Дрожжи	0,05
Крокодил	5,0	Кишечная палочка	0,014
Карп	3,5	Вирус оспы	$2,7 \cdot 10^{-4}$
Курица	2,3	Вирус фХ174	$2,6 \cdot 10^{-6}$

Локализована ДНК в основном в ядре клетки. Однако несколько процентов общей клеточной ДНК сосредоточено в митохондриях, хлоропластах и базальных тельцах жгутиков. Недавно показано, что ДНК митохондрий и хлоропластов автономна и отличается от ядерной ДНК.

Содержание в клетках РНК не отличается ни однообразием, ни стабильностью. Замечено, что в клетках тех тканей, где идет интенсивный синтез белка, содержание РНК в несколько раз выше, чем ДНК. Так, например, в печени крысы РНК в 4 раза больше, чем ДНК, в поджелудочной железе крысы — в 2—4 раза. Но там, где интенсивность синтеза белка мала, содержание РНК ниже, чем ДНК. Например, в легких и кишечнике крысы РНК в 2 раза меньше, чем ДНК.

Что касается соотношения в клетке разных видов РНК, то 85 % приходится на долю рибосомной рРНК, примерно 10 % — на долю транс-

портной тРНК и всего 5 % — на долю информационной иРНК. рРНК сосредоточена в рибосомах, тРНК — в гиалоплазме (бесструктурной части клеток), а иРНК — частично в ядре, частично в цитоплазме.

Важным ключом к разгадке структуры ДНК стало открытие, сделанное в конце 1940-х гг. Было установлено, что молекулы ДНК различных видов организмов содержат только четыре вида азотистых оснований и что между основаниями существует количественная связь.

Нуклеиновые кислоты являются линейными гетерополимерами (см. гл. 2), состоящими из мономерных единиц — нуклеотидов. С химической точки зрения нуклеиновые кислоты являются полинуклеотидами.

Нуклеотиды состоят из азотистого основания, сахара и фосфорной кислоты. Кислотные свойства ДНК и РНК обусловлены наличием в составе их молекул фосфорной кислоты. Углеводный компонент (сахар) молекулы ДНК — дезоксирибоза. Присутствие в составе молекулы дезоксирибозы и фосфорной кислоты определило название ДНК. В молекуле РНК углеводным компонентом является рибоза.

Таким образом, различий между структурой мономерных компонентов ДНК (дезоксирибонуклеотидов) и РНК (рибонуклеотидов) мало и оба класса нуклеиновых кислот обладают многими общими свойствами. Однако такие различия очень значительны для проявления функциональных особенностей этих полимерных молекул.

И ДНК, и РНК построены из четырех разных нуклеотидов. Нуклеиновые кислоты отличаются числом мономерных компонентов, количеством каждого из четырех нуклеотидов и их последовательностью.

ДНК входит в состав хромосом, отвечает за хранение, передачу, трансформацию и реализацию наследственной (генетической) информации. Прямое доказательство того, что ДНК — носитель генетической информации, получено в 1943 г. учеными Рокфеллеровского института Эвери, Мак-Леодом и Мак-Карти.

В ДНК содержится информация, необходимая для синтеза всего набора белков, присущего данному организму. Аминокислотная последовательность белков записана в ДНК с помощью специального кода. Ген — это участок ДНК, кодирующий информацию о конкретном признаке.

Количество информации, которая заложена в ДНК, определяется длиной нуклеотидной последовательности цепи ДНК.

Однако ДНК не принимает непосредственного участия в управлении образованием новых полипептидных цепей. Эту роль выполняет РНК.

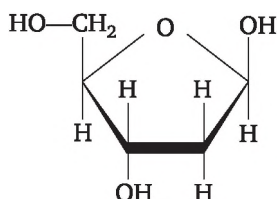
Биологической функцией РНК является считывание информации с ДНК для последующего биосинтеза белка. Такая РНК называется матричной. Транспортная РНК осуществляет транспорт аминокислот из цитоплазмы к рибосоме — месту биосинтеза белка. Рибосомальная РНК входит в состав рибосом и контролирует биосинтез белка.

Образование новых эфирных связей и присоединение нуклеотида к растущей полимерной цепи нуклеиновой кислоты сопровождается увеличением энергии Гиббса системы. Соответственно биосинтез био-

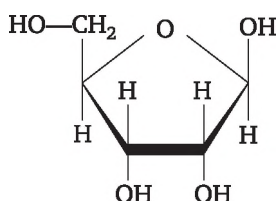
полимеров должен обеспечиваться энергией. Получение и потребление энергии базируется на ряде химических превращений и является одной из главных задач метаболизма.

Нуклеотиды — строительные блоки нуклеиновых кислот. Нуклеотиды состоят из трех компонентов: углевода, азотистого основания и фосфорной кислоты.

В молекуле ДНК углевод представляет собой дезоксирибозу $C_5H_{10}O_4$:



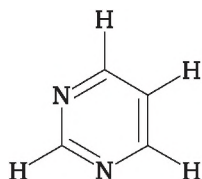
В состав молекулы РНК входит рибоза $C_5H_{10}O_5$:



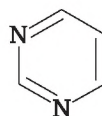
Таким образом, у рибозы на один атом кислорода больше, чем у дезоксирибозы.

Азотистые основания, входящие в состав ДНК и РНК, делятся на два класса гомологов, производных пиримидина и пурина. Для обозначения оснований приняты сокращения: аденин — Ade, гуанин — Gua, тимин — Thu, цитозин — Cyt (более кратко А, G, T, C, или А, Г, Т, Ц соответственно).

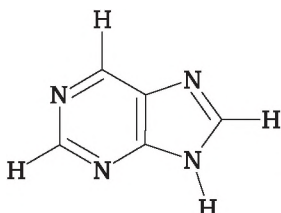
Формула строения пиримидина:



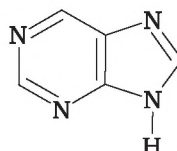
или сокращенно



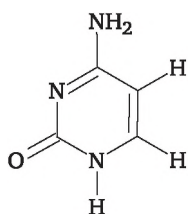
Формула строения пурина:



или сокращенно

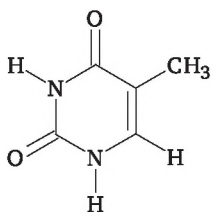
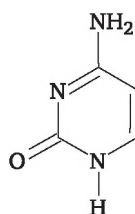


К производным пиридина относятся следующие азотистые основания, блоки ДНК и РНК:



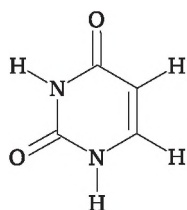
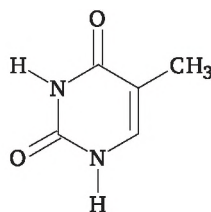
Цитозин (Cyt)

или сокращенно



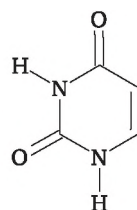
Урацил (Ura)

или сокращенно



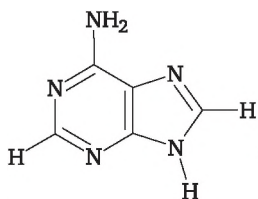
Тимин (Thy)

или сокращенно



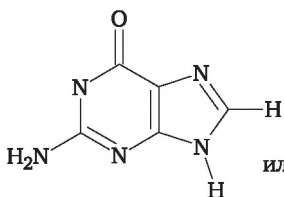
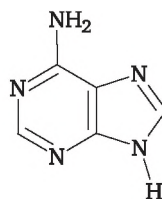
Важное различие нуклеотидов РНК и ДНК состоит в том, что вместо тимина, содержащегося в ДНК, в РНК входят урацил и цитозин.

К производным пурина относятся следующие азотистые основания, блоки ДНК и РНК:



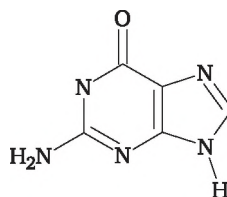
Аденин (Ade)

или сокращенно

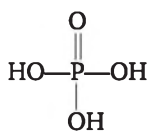


Гуанин (Gua)

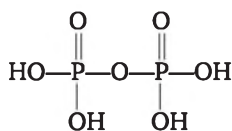
или сокращенно



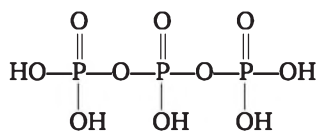
Производные фосфорной кислоты (фосфаты), входящие в состав ДНК и РНК:



Монофосфат



Дифосфат

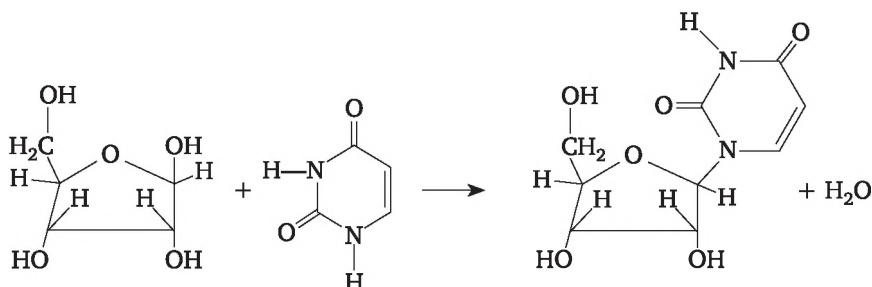


Трифосфат

Нуклеотиды — мономеры цепей ДНК и РНК — образуются в результате последовательных реакций этерификации рибозы азотистыми основаниями и фосфатами.

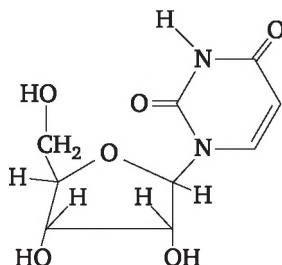
Мононуклеотиды представляют собой сильные кислоты. Именно мононуклеотидные остатки определяют кислые свойства нуклеиновых кислот. Значения pK' для двух способных к диссоциации ОН-групп остатка фосфорной кислоты соответствуют приблизительно 1,0 и 6,2. Поэтому при $pH = 7,0$ свободные нуклеотиды находятся главным образом в форме $R-O-PO_3^{2-}$, где R — остаток нуклеотида.

Реакции этерификации оснований и рибозы идут с образованием соответствующих нуклеозидов. Реакция этерификации урацила и рибозы дает нуклеозид уридин:

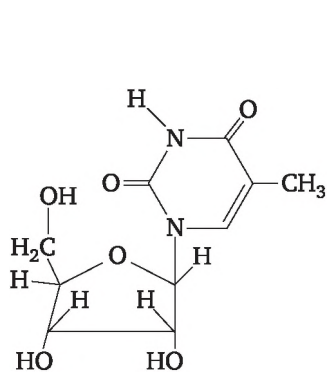


Аналогично получают нуклеозиды с участием дезоксирибозы и других азотистых оснований.

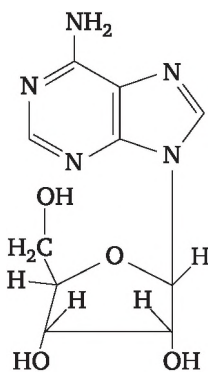
Например, при этерификации урацила и дезоксирибозы образуется нуклеозид дезоксиуридин:



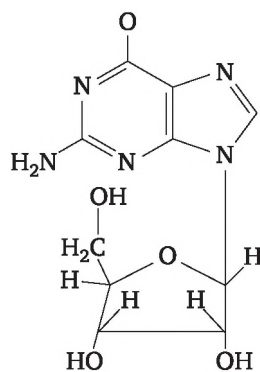
Нуклеозиды, входящие в состав ДНК, синтезируются аналогично. К ним относятся



Уридин



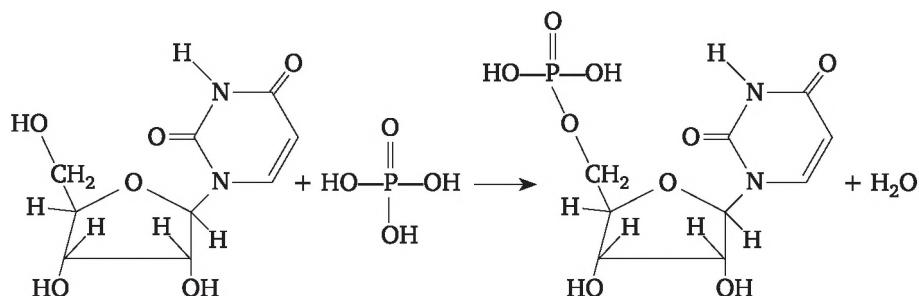
Аденозин



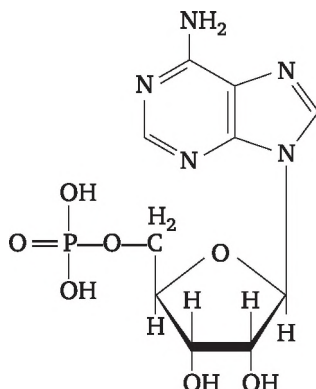
Гуанозин

Третий компонент нуклеиновых кислот — фосфорная кислота — при этерификации нуклеозидами образует сложноэфирные связи с рибозой или дезоксирибозой. При этом синтезируются мономерные компоненты полимерных цепей ДНК и РНК — нуклеотиды.

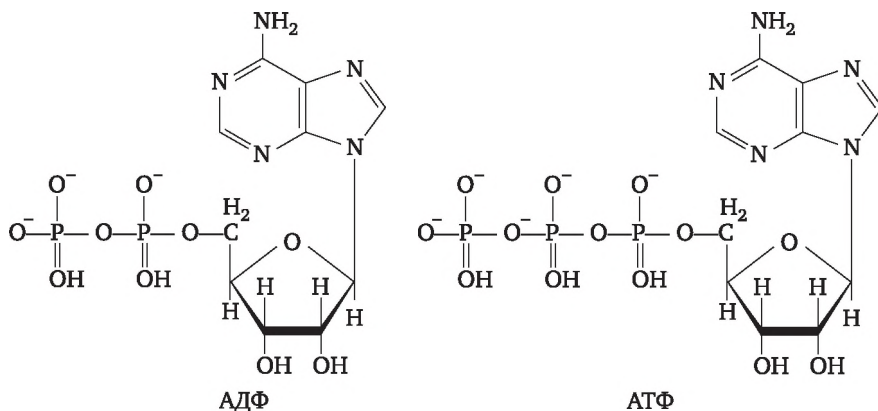
В качестве примера можно привести образование мононуклеотида — уридилмонофосфата:



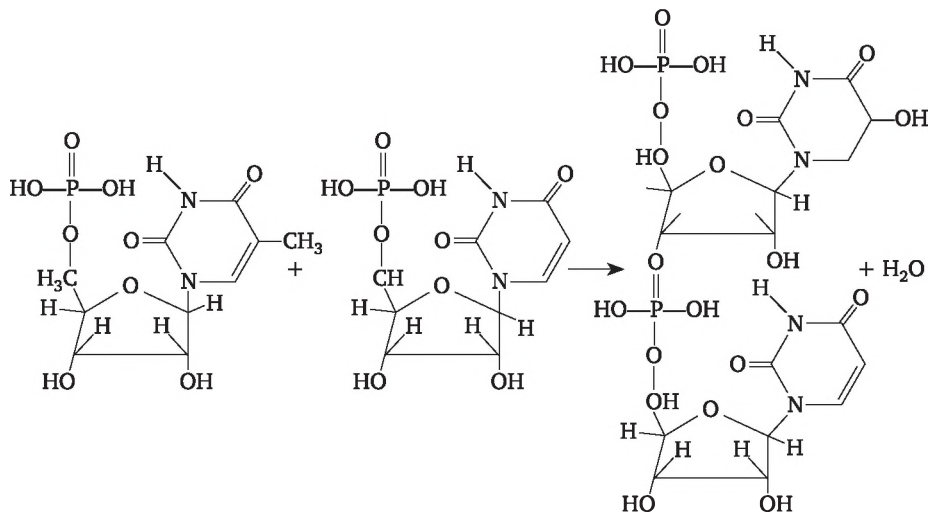
Аналогичным путем этерифицируется аденозин, образуя аденозин-монофосфат (АМФ, или AMP) — важный компонент энергообеспечения организма:



Дополнительное фосфорилирование АМФ приводит к синтезу еще двух компонентов энергообеспечения организма: аденозиндифосфата (АДФ) и аденозинтрифосфата (АТФ):



После накопления достаточного количества нуклеотидов осуществляется полимеризация — соединение нуклеотидов в полимерную цепь и в конечном счете образуется нуклеиновая кислота. Начинается полимеризация с образования димеров — динуклеотидов. Например, образование диуридила протекает в результате соединения двух нуклеотидов:



Полинуклеотиды. Дальнейшее последовательное присоединение моонуклеотидов приводит к образованию полинуклеотидов, частным случаем которых являются ДНК и РНК (рис. 8.21).

Синтез нуклеиновых кислот можно записывать кратко, обозначая нуклеотид i через Nu_i , где $i = 1, 2, 3, 4$.

Образование динуклеотида, например для реакции $(AMP) + (GMP) \rightarrow AG + H_2O$:



Образование тринуклеотида:



и т. д.

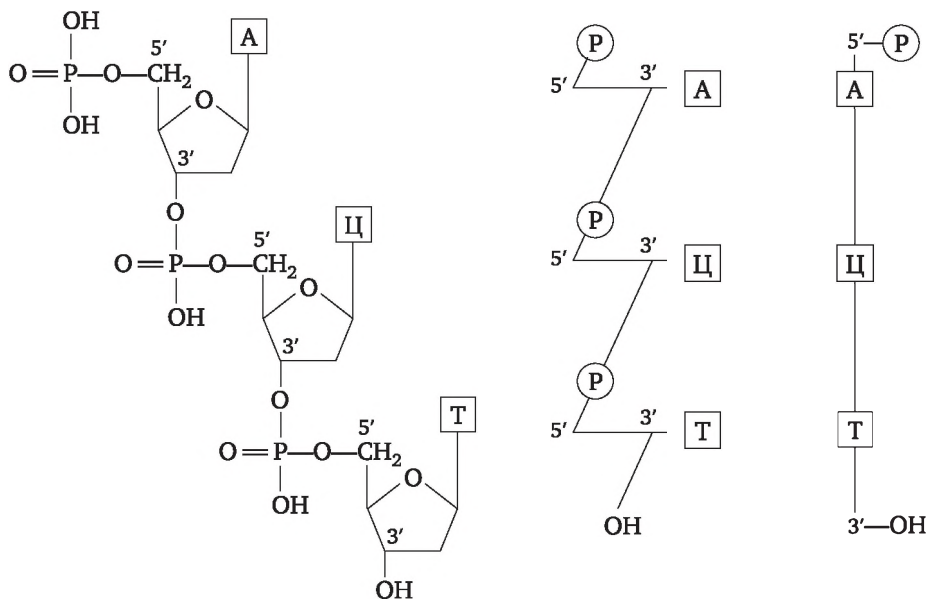


Рис. 8.21. Структура отрезков развернутой цепи ДНК (первичная структура)

Число нуклеотидов в цепи ДНК может достигать миллиона (10^6), и длина развернутой цепи составляет порядка 1 м.

► Последовательность связанных между собой нуклеотидов называется **первичной структурой нуклеиновой кислоты**.

Размер ядра клетки, в котором находятся молекулы ДНК, порядка 1 мкм (10^{-6} м), т. е. в миллион раз меньше длины развернутой цепи ДНК. Поэтому цепь ДНК, подобно швейной нитке в клубке или на катушке, сворачивается, укладывается (упаковывается) определенным образом, принимая различные конформации. Этот процесс называется конденсацией ДНК.

Первая стадия укладки — соединение двух одинаковых цепей ДНК в двойную нить через водородные связи между парами нуклеотидов (рис. 8.22).

Сокращенную запись последовательности нуклеотидов в цепи нуклеиновых кислот делают путем обозначения оснований латинскими буквами А, Т, Г, С или русскими А, Т, Г, Ц соответственно, а фосфатных групп — символом Р.

Приведенные на рис. 8.22, б последовательности нуклеотидов можно записать буквенным кодом: в левой цепи рАрГрСрГ, в правой рТрСрГрС (здесь р — фосфат).

На второй стадии двойная нить сворачивается во вторичную структуру ДНК — двойную спираль (биспираль), аналогичную спиральям белков (рис. 8.23). Биспираль подвергается дальнейшей укладке. В результате получается компактная ядерная структура — хромосома.

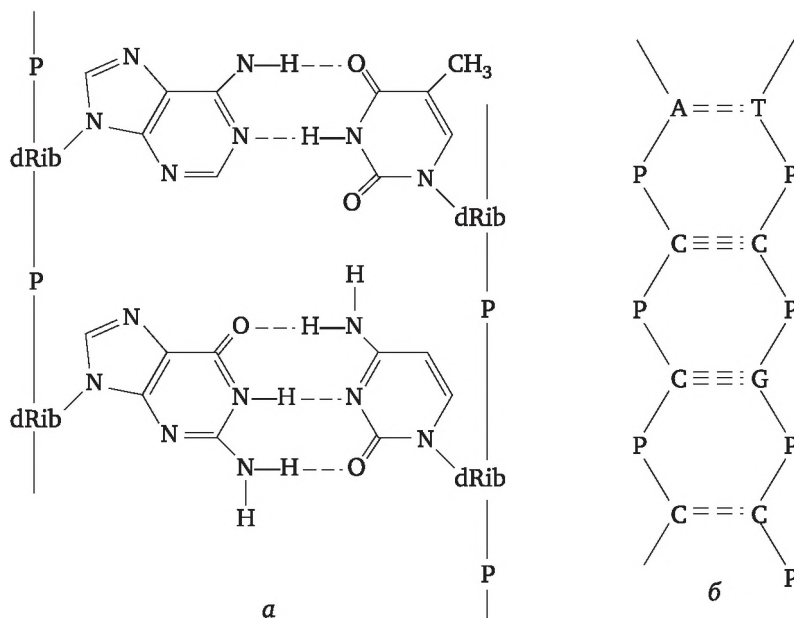


Рис. 8.22. Структура участков двойной спирали ДНК:

а — отрезок двойной спирали с четырьмя нуклеотидами, соединенными водородными связями; *б* — отрезок двойной спирали с 14 нуклеотидами, соединенными водородными связями

Способность двойной спирали принимать различные конформации называется полиморфизмом ДНК.

Третичная и четвертичная структуры — это способы упаковки ДНК в клетках.

Третичная структура — конденсация двухцепочечной ДНК, в результате которой линейные размеры молекул ДНК уменьшаются в 10 000 раз.

Существует два способа конденсации — сфероидальная намотка (имеет место только в вирусах) и образование сверхспирали ДНК.

Сверхспирализация — это закручивание в спираль оси двойной спирали (образование сверхвитков).

Следующий уровень упаковки ДНК в клетках — это ассоциация сверхспиральной ДНК с различными специфическими белками — гистонами. Гистоны обладают основными свойствами, состоят главным образом из аргинина и лизина. Аминокислотная последовательность гистонов отличается высоким постоянством структуры и практически одинакова у организмов разных видов. Гистоновые белки, входящие в структуру ДНК, характеризуются щелочной реакцией.

Таким образом, в неактивном состоянии для клетки ДНК характерны четыре уровня спирализации: двойная спираль нуклеотидной последовательности, скручивание двойной спирали, наматывание двойной спирали на гистоновые белки (как нить на катушку), скручивание белково-нуклеотидной структуры.

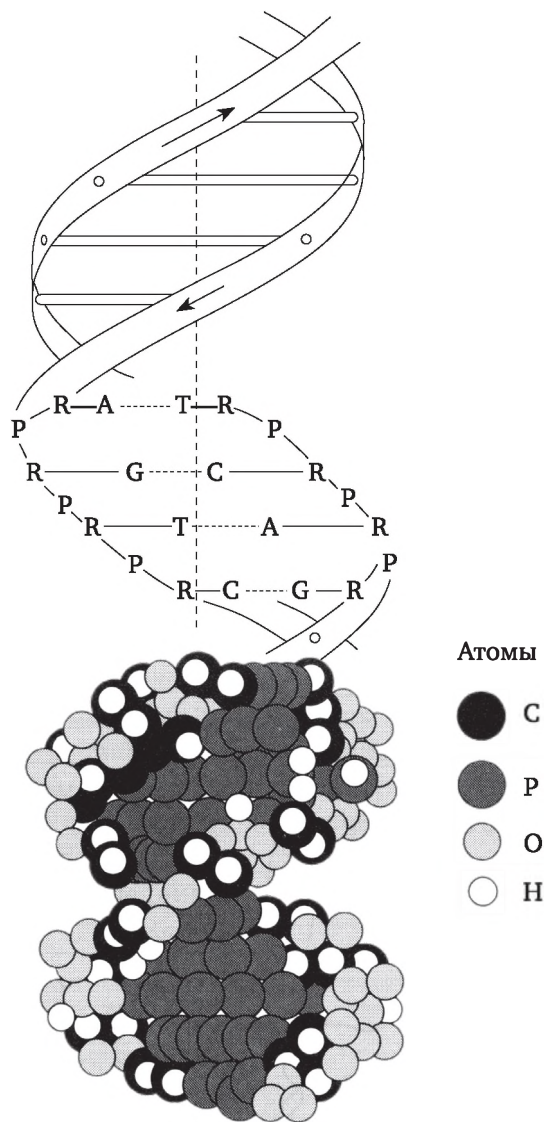


Рис. 8.23. Структура спирали ДНК. Нуклеозиды обозначены символами А, Т, Г, С

В клеточном цикле развития и деления идут обратные процессы, приводящие к разворачиванию спирали, с тем чтобы ДНК была доступной для считывания записанной на ней генетической информации.

Двойная спираль ДНК состоит из двух полинуклеотидных цепей, которые образуют правую спираль относительно одной оси, отсюда и название — двойная спираль. Направление цепей взаимно противоположное.

Сахарофосфатный остов располагается по периферии двойной спирали. Азотистые основания находятся внутри, и их плоскости перпендикулярны оси спирали. Между основаниями образуются специфические

водородные связи, в результате чего осуществляется так называемое уотсон-криковское спаривание.

Согласно Уотсону и Крику аденин А образует водородные связи с тиминам Т (АТ-пара), а гуанин G — с цитозином С (GC-пара). Более объемные молекулы пуринов всегда спариваются с молекулами меньшего размера — пиримидинами. Это приводит к тому, что расстояния между углеродными атомами C₁ дезоксирибозы в спаренных цепях оказываются одинаковыми для АТ- и GC-пар и составляют 1,085 нм.

При наблюдении в микроскоп за ядром делящихся эукариотических клеток обнаруживается, что молекулы их ДНК, несущие генетический материал, распределены по хромосомам, число которых зависит от рода организма. В клетке человека в норме находится 46 хромосом (23 пары).

Химические и физические свойства ДНК. Структура ДНК определяет ее свойства. Молекулярную структуру ДНК установили физики методом рентгеноструктурного анализа, биохимики определили химический состав ДНК и сформулировали принцип спаривания комплементарных оснований.

В результате исследований структуры были сформулированы следующие выводы.

1. Препараты ДНК, выделенные из разных тканей одного и того же организма, имеют одинаковый нуклеотидный состав.
2. Нуклеотидный состав ДНК разных видов различен.
3. Нуклеотидный состав ДНК у данного биологического вида не меняется с возрастом организма, не зависит от его питания и изменений окружающей среды.
4. Число адениновых остатков в любой ДНК независимо от вида организма равно числу тиминовых остатков, а число гуаниновых — числу цитозиновых. Таким образом, число пуриновых остатков равно числу пиримидиновых остатков.

Водные растворы ДНК при pH = 7,0 и комнатной температуре (20—25 °C) обладают высокой вязкостью. Если раствор нагреть до 80 °C или сильно изменить pH, то вязкость раствора резко понизится. Этот факт указывает на изменение конформации ДНК.

Высокие температуры и значения pH вызывают денатурацию ДНК, подобную денатурации белков (см. параграф 8.3).

Денатурация ДНК приводит к расплетанию двуцепочечной структуры, разрушая водородные связи между спаренными основаниями и гидрофобные взаимодействия, закрепляющие структуру двойной спирали. В результате образуются одноцепочечные хаотические клубки (рис. 8.24). Денатурацию в литературе не совсем корректно называют также *плавлением* ДНК.

Обратный процесс сборки в двойную цепь (*ренатурация*, или *отжиг*), если расхождение цепей полностью завершено, осуществляется в два этапа. Сначала в результате случайных столкновений образуются короткие комплементарные участки двойной спирали. Затем наступает быстрый этап «схлопывания» двойной спирали.

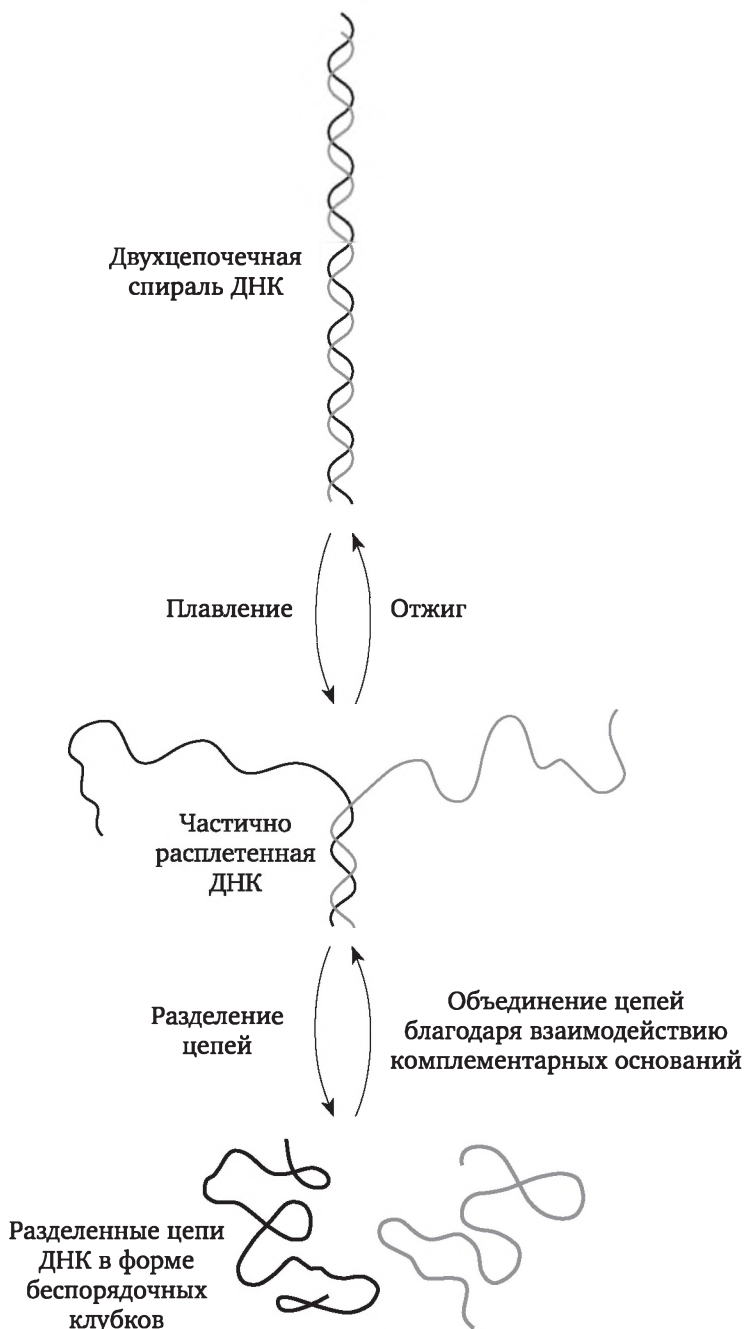
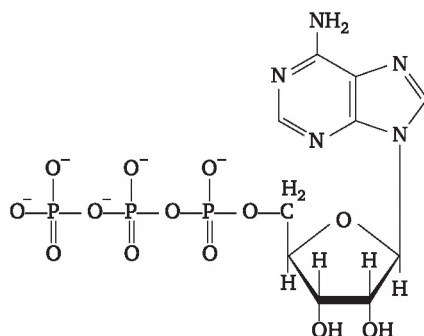


Рис. 8.24. Схема процессов денатурации и ренатурации ДНК

Свободные нуклеотиды. АТФ и NADPH. Кроме связанных в ДНК и РНК нуклеотидов в организме функционирует большое количество свободных нуклеотидов: нуклеозидфосфаты и никотинсодержащие нуклеотиды.

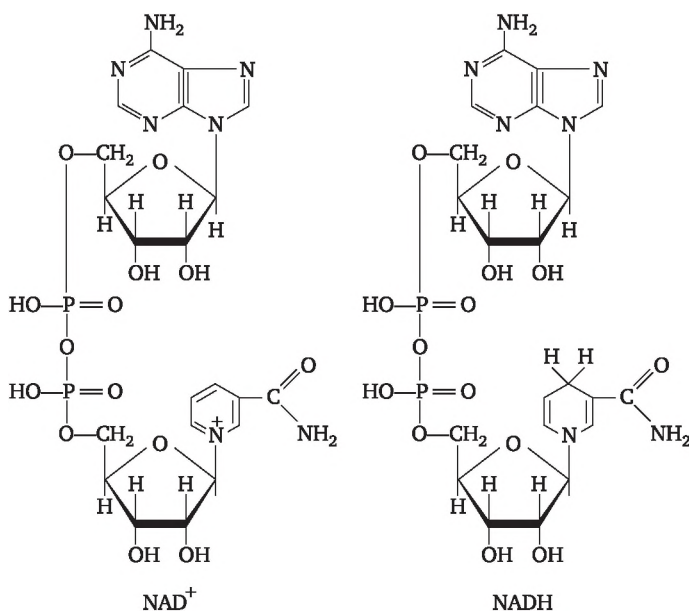
Свободные нуклеотиды содержатся в значительных количествах во всех клетках. Они образуются либо в результате синтеза, либо в результате частичного гидролиза нуклеиновых кислот. В нуклеозидах имеется несколько свободных гидроксильных групп. Поэтому существует более чем одно положение, по которому фосфатная группа может присоединяться к кольцу сахара.

Аденозинтрифосфат АТР (АТФ в русском написании)

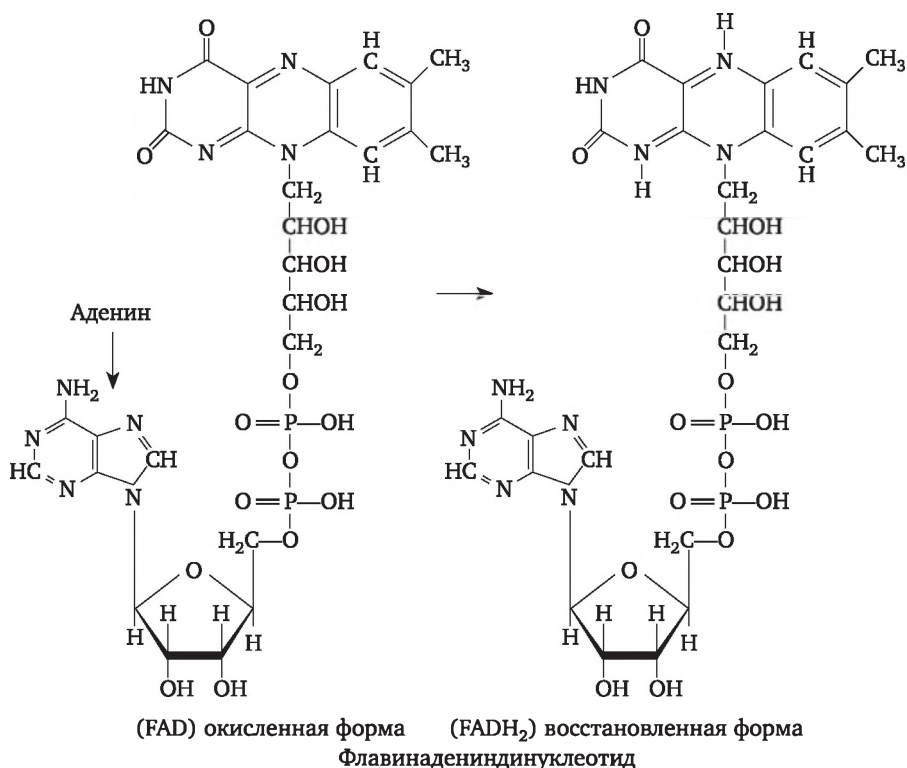


является переносчиком химической энергии, запасенной в высокоэнергетических фосфатных группах. Это связующее звено между процессами метаболизма, сопровождающимися выделением энергии, и процессами, протекающими с потреблением энергии.

Для переноса или распределения энергии в окислительно-восстановительных реакциях биосинтеза используются и другие нуклеозидфосфаты. К ним относятся никотинсодержащие нуклеозидфосфаты никотинамид-адениндинуклеотидфосфат NADP (НАДФ), NADPH (НАДФ(водород)), а также никотинамидадениндинуклеотид NAD^+ (НАД⁺, окисленная форма) и NADH (НАД(водород), восстановленная форма):

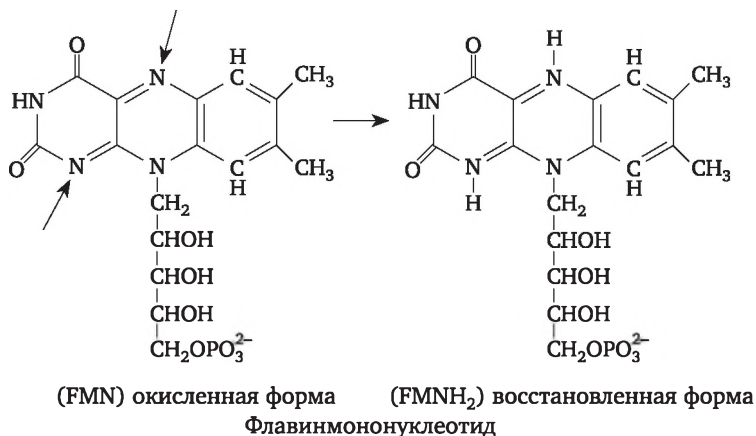


К окислительно-восстановительным переносчикам энергии относятся также FAD — флавинадениндинуклеотид — и рибофлавинфосфат:



FAD является производным витамина B₂ (рибофлавина). Его номенклатурное название «рибофлавиндифосфатрибозиладенин». Восстанавливаясь, FAD присоединяет два атома водорода и превращается в FADH₂.

Еще один переносчик электронов, относящийся к данной группе, FMN — флавинмоноклеотид, также является производным витамина B₂ и имеет следующее строение (отличается от витамина B₂ только наличием фосфатной группы):



Оба флавиновых кофермента могут существовать и в форме свободных радикалов — семихинонов, которые образуются в результате переноса только одного электрона на FAD или FMN.

Общее обозначение различных флавопротеидов, различающихся белковой составляющей фермента, — FP_n .

Динуклеотиды и тринуклеотиды выполняют и другие функции. Они являются переносчиками некоторых строительных блоков. Например, уридилдифосфат (UDP) — специфический переносчик остатков сахара при синтезе полисахаридов. В форме уридилдифосфатглюкозы он выступает как донор остатка глюкозы при биосинтезе гликогена. Аналогичным образом цитидилдифосфатхолин служит донором холина при биосинтезе холинсодержащих фосфолипидов.

Тринуклеотиды являются также высокоэнергетическими предшественниками моонуклеотидных единиц при ферментативном синтезе ДНК и РНК. В ходе этих реакций различные тринуклеотиды передают свою концевую пирофосфатную группу различным метаболитам, превращаясь в нуклеозидмонофосфаты.

ДНК — хранитель наследственной информации. Наследственная информация записана (закодирована) в строго определенной последовательности нуклеотидов цепи ДНК. Любые изменения этой последовательности (мутации) ведут к нарушению закодированной первичной структуры белков в процессе их биосинтеза. В результате мутации нарушаются функции белка, что и влияет на жизнедеятельность организма в целом.

Количество информации, записанной в ДНК, возрастает с удлинением нуклеотидной цепи, подобно тому как возрастает количество информации с объемом магнитного носителя — пленки, диска и т. п.

Например, нуклеотидная последовательность ДНК маленького вируса фХ174 содержит 5386 пар оснований; нуклеотидная последовательность единственной хромосомы кишечной палочки *E. coli* содержит 4 млн пар оснований. Нуклеотидная последовательность ДНК в 46 хромосомах человека почти в миллион раз превышает число пар оснований в ДНК вируса фХ174.

Структура генов. Ген представляет собой последовательность нуклеотидов ДНК размером от нескольких сотен до миллиона пар нуклеотидов, в которых закодирована генетическая информация (число и последовательность аминокислот) о первичной структуре белка.

Для правильного считывания информации в гене должны присутствовать: кодон инициации, множество смысловых кодонов и кодон терминации.

В последовательности нуклеотидов двухцепочечной ДНК каждые три пары нуклеотидов кодируют одну из 20 аминокислот. Эти три пары подряд расположенных нуклеотидов являются ключевыми «словами» для аминокислот и называются *кодонами*.

Каждый кодон соответствует одному аминокислотному остатку в белке (табл. 8.19). Кодон определяет, какая аминокислота будет располагаться в данной позиции в белке.

Генетический код

Кодон	Аминокислота	Кодон	Аминокислота	Кодон	Аминокислота	Кодон	Аминокислота
UUU UUC	Phe	UCU UCC UCA UCG	Ser	UAU UAC	Tyr	UGU UGC	Cys
UUA UUG	Leu			UAA UAG	—	UGA UGG	Trh
CUU CUC CUA CUG	Leu	CCU CCC CCA CCG	Pro	CAU CAC	His	CGU CGC CGA CGG	Arg
				CAA CAG	Gln		
AAU AUC AUA	Ile	ACU ACC ACA ACG	Thr	AAU AAC	Asn	AGU AGO	Ser
AUG	Met			AAA AAG	Lys	AGA AGG	Arg
GUU GUC GUA GUG	Val	GCU GCC GCA GCG	Ala	GAU GAG	Asp	GGU GGC	Gly
				GAA GAG	Glu	GGA GGG	Gly

Например, в молекуле ДНК последовательность оснований AUG является кодоном для аминокислоты метионина (Met), а последовательность UUU кодирует фенилаланин Phe. В молекуле иРНК вместо тимина (Т) присутствует основание урацил (U).

Из 64 возможных вариантов кодонов смысловыми являются 61, а триплеты UAA, UAG, UGA не кодируют аминокислоты и поэтому были названы бессмысленными. Однако они представляют собой знаки окончания (терминации) трансляции ДНК.

Знания нуклеотидной последовательности в молекулах ДНК недостаточно без знания принципов кодирования и программирования, лежащих в основе транскрипции, трансляции и регуляции экспрессии генов.

Для прокариот характерна относительно простая структура генов. Так, структурные гены бактерии, фага или вируса, как правило, контролируют синтез одного белка (одну ферментативную реакцию).

Специфичным для прокариот является оперонная система организации нескольких генов. Оперон — несколько генов, расположенных в кольцевой хромосоме бактерии рядом. Они контролируют синтез ферментов, осуществляющих последовательные или близкие реакции синтеза (лактозный, гистидиновый опероны).

Структура генов бактериофагов и вирусов в основном схожа со структурой генов бактерий, но более усложнена и сопряжена с геном хозяев.

Например, у фагов и вирусов обнаружено перекрывание генов. Полная зависимость вирусов эукариот от метаболизма клетки-хозяина привела к появлению экзон-интронной структуры генов.

Эукариотические гены, в отличие от бактериальных, имеют прерывистое мозаичное строение.

Кодирующие последовательности (экзоны) перемежаются с некодирующими (интронами). В результате структурные гены эукариот имеют более длинную нуклеотидную последовательность, чем соответствующая зрелая информационная иРНК. Последовательность нуклеотидов в иРНК соответствует экзонам.

В процессе транскрипции информация о гене списывается с ДНК на промежуточную иРНК (про-иРНК), состоящую из экзонов и интронов-вставок. Затем специфические ферменты — рестриктазы — разрезают эту про-иРНК по границам экзон-интрон. После этого экзонные участки соединяются (сплайсинг), образуя зрелую иРНК. Число интронов может варьировать в разных генах от нуля до многих десятков, а длина меняется в пределах от нескольких пар до нескольких тысяч оснований.

Наряду со структурными и регуляторными генами обнаружены участки повторяющихся нуклеотидных последовательностей, функции которых изучены недостаточно. Обнаружены также мигрирующие (мобильные) гены, способные перемещаться по геному.

Геном организма называется полный одинарный набор генетического материала этого организма. В геном входят все последовательности нуклеотидов ДНК хромосом, ДНК митохондрий и хлоропластов растений.

Величина генома, выраженная в парах нуклеотидов, сильно варьирует у разных организмов. Геном эукариот значительно больше, чем у прокариот.

Например, геном самого маленького микроорганизма микоплазмы содержит миллион (10^6) пар нуклеотидов, у амфибий и цветковых растений он составляет сто миллиардов (10^{11}) пар нуклеотидов. Однако даже у организмов одной и той же таксономической группы наблюдается высокая вариабельность размера генома.

С 1990 г. интенсивно разрабатывалась международная программа «Геном человека». Ее основными задачами являлись идентификация генов человека и выяснение первичных нуклеотидных последовательностей (секвенирование) человеческого генома. Секвенирование всего генома человека в 2000 г. в основном завершено.

В настоящее время активно ведется работа над интерпретацией данных генома. Ожидается, что детальное знание человеческого генома откроет новые пути к успехам в медицине и биотехнологии.

Ряд компаний, например *Myriad Genetics* предлагают простые способы проведения генетических тестов, которые могут показать предрасположенность к различным заболеваниям. Особые перспективы исследования генома человека открывают методы секвенирования нового поколения. Удешевление методов секвенирования уже сейчас позволяет определять последовательность генома отдельного человека в терапевтических целях.

Однако определение первичных нуклеотидных последовательностей само по себе не обеспечивает понимания функциональной значимости этих последовательностей, а является лишь предпосылкой для дальнейшего изучения молекулярных механизмов функционирования генов и генома в целом.

В настоящее время составлена генетическая и физическая карта генома человека высокого разрешения. Число определенных генов около 50 тыс., что близко к теоретически рассчитанному числу генов человека.

Расшифрована полная структура нуклеотидных последовательностей хромосом и митохондриального генома человека, а также многих тысяч генов, контролирующих наследственные особенности физиологии и болезни. Использование индивидуальных особенностей генома имеет большие перспективы в *планировании физической подготовки*.

В данной главе рассматривались макрокомпоненты организма человека (см. табл. 8.1) — жидкие среды, белки, углеводы, липиды, нуклеотиды. Микрокомпоненты организма человека — витамины, гормоны, микроэлементы, функционирующие главным образом как эффекторы, рассмотрены в соответствующих разделах.

Часть IV

МЕТАБОЛИЗМ



Глава 9

ОСНОВНЫЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПУТИ

Метаболизм (от греч. *metabole* — изменение, превращение) — совокупность биохимических превращений веществ, поступающих в организм, и взаимопревращения веществ, из которых состоит организм.

Превращения (обмен) веществ в процессах метаболизма осуществляются через цепи последовательных реакций, которые называются *метаболическими путями*.

Характер метаболизма в тканях во многом определяется питанием.

У человека и других млекопитающих метаболическим превращениям подвергаются продукты, абсорбируемые после переваривания содержащихся в пище белков, жиров и углеводов. У жвачных животных (и в меньшей степени у других травоядных) целлюлоза переваривается симбиотическими микроорганизмами с образованием низших гомологов органических кислот (уксусной, пропионовой, масляной); тканевый метаболизм у этих животных адаптирован к утилизации в качестве основного субстрата низших жирных кислот.

При экспериментальном изучении метаболического пути, во-первых, идентифицируют реагирующие компоненты, выясняют стехиометрию и механизм для каждой из последовательных стадий процесса. На заключительном этапе воспроизводятся ферментативные реакции в пробирке. Во-вторых, идентифицируют генетические, аллостерические и гормональные механизмы, при помощи которых осуществляется регуляция скорости данного метаболического процесса.

Метаболические пути в целом организме изучают либо методом определения вводимых в организм и выводимых из него веществ (в норме, а также в условиях стресса и патологии), либо методом перфузии (промывки) отдельных органов, либо методом срезов ткани. Очень перспективными являются метод, основанный на изучении полученных мутантных организмов с генетическими дефектами, а также метод меченых атомов.

Метаболизм включает в себя катаболизм и анаболизм.

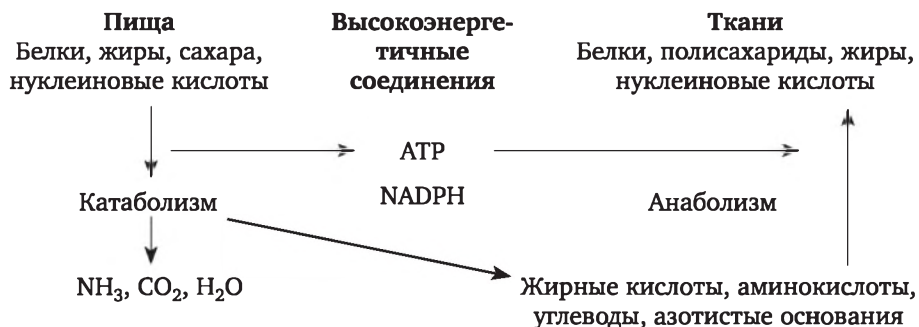
Катаболизм — фаза распада, ферментативное расщепление сложных молекул на более простые, метаболический путь от сложного к простому.

Анаболизм — синтез сложных молекул из малых, метаболический путь от простого к сложному.

В свою очередь, каждый из этих процессов состоит из двух одновременно протекающих взаимосвязанных процессов: промежуточного

метаболизма — последовательности ферментативных реакций распада или синтеза, промежуточные продукты которой называются *метаболитами*; энергетического сопряжения — превращений энергии в реакциях метаболизма, в результате которых энергия либо запасается в высокоэнергетических соединениях (ATP, NADPH), либо расходуется при распаде этих соединений.

Взаимосвязь общего катаболизма (расщепления) и анаболизма (синтеза) представлена на следующей схеме.



Конечные продукты

Малые молекулы

Процессы общего катаболизма можно разбить на три основные стадии (рис. 9.1).

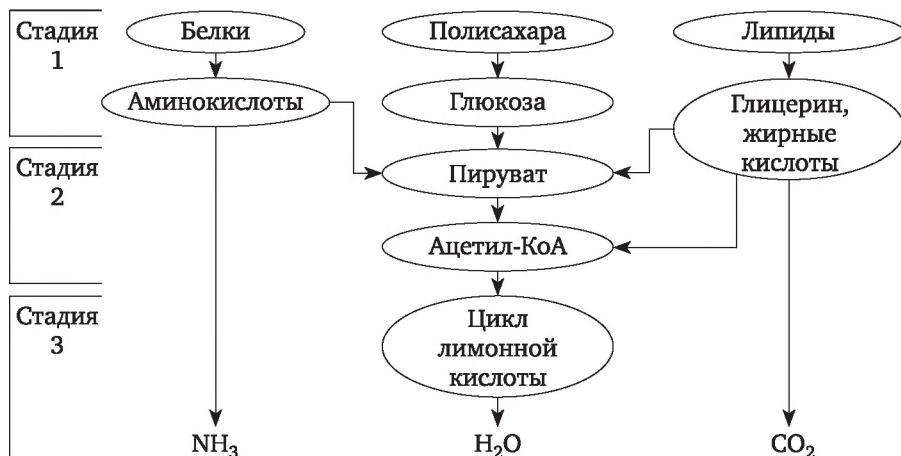


Рис. 9.1. Три основные стадии катаболизма

Первые две стадии катаболизма — расщепление белков, полисахаров и липидов до пирувата и ацетилкофермента-А (ацетил-КоА). Третья стадия — цикл лимонной кислоты, основной процесс, обеспечивающий организм энергией и различными метаболитами.

Процессы анаболизма также включают три стадии. Исходными веществами, или «строительными блоками», для анаболизма служат соединения, поставляемые процессами катаболизма.

Катаболические и анаболические пути не совпадают между собой.

Метаболизм пищевых веществ. В настоящее время под питанием понимается сложный процесс поступления, переваривания, всасывания и усвоения в организме пищевых веществ (нутриентов), необходимых для удовлетворения энергетических и пластических потребностей организма, в том числе регенерации клеток и тканей, регуляции различных функций организма.

Пищеварением называется совокупность биохимических и физиологических процессов, обеспечивающих расщепление поступающих в организм сложных пищевых веществ на простые химические соединения, способные всасываться и усваиваться в организме.

Поступающая в организм пища, в значительной мере состоящая из белков, углеводов и жиров, должна быть деструктурирована до таких компонентов, как аминокислоты, гексозы, жирные кислоты, которые непосредственно участвуют в процессах метаболизма. Превращение исходных веществ в резорбируемые субстраты протекает поэтапно в результате процессов катаболизма, в которых принимают участие различные ферменты.

Многоуровневая система пищеварения человека состоит из ряда этапов.

1. Поступление пищи в ротовую полость, ее измельчение, смачивание пищевого комка и начало полостного гидролиза. Преодоление ею глоточного сфинктера и выход в пищевод.

2. Поступление пищи из пищевода через кардиальный сфинктер в желудок и временное ее депонирование. Активное перемешивание, перетирание и измельчение пищи. Гидролиз полимеров желудочными ферментами.

3. Поступление пищевой смеси через входной (антральный) сфинктер в двенадцатиперстную кишку. Перемешивание пищи с желчными кислотами и ферментами поджелудочной железы. Формирование пищеварительного сока (химуса) с участием кишечной секреции. Гидролиз в полости кишки.

4. Транспорт поли-, олиго- и мономеров через пристеночный слой тонкой кишки. Гидролиз в пристеночном слое, осуществляемый панкреатическими и энтероцитарными ферментами. Транспорт нутриентов в зону гликокаликса, сорбция-десорбция на гликокаликсе, связывание с акцепторными гликопротеидами и активными центрами панкреатических и энтероцитарных ферментов. Гидролиз нутриентов в щеточной кайме энтероцитов (мембранное пищеварение). Доставка продуктов гидролиза к основанию микроворсинок энтероцитов в зону образования эндоцитозных инвагинаций (с возможным участием сил полостного давления и капиллярных сил).

5. Перенос нутриентов в кровеносные и лимфатические капилляры путем микропиноцитоза, а также диффузии через эндотелиальные клетки капилляров и через межклеточное пространство. Поступление нутриентов через портальную систему в печень. Доставка пищевых веществ лимфотоком и кровотоком в ткани и органы.

6. Транспорт нутриентов через мембраны клеток, их включение в пластические, энергетические и внутриклеточные процессы.

Таким образом, процессы клеточного метаболизма протекают на последнем уровне системы пищеварения.

9.1. Гликолиз

Гликолиз (от греч. *glykys* — сладкий и *lysis* — расщепление) — центральный метаболический путь общего катаболизма, в результате которого глюкоза превращается в ацетил-КоА.

Гликолиз протекает без участия кислорода (анаэробный процесс).

Стадии гликолиза представлены на рис. 9.2. Данный метаболический путь состоит из 11 стадий, каждая из которых показана на рисунке вертикальной стрелкой и представляет собой соответствующую реакцию.

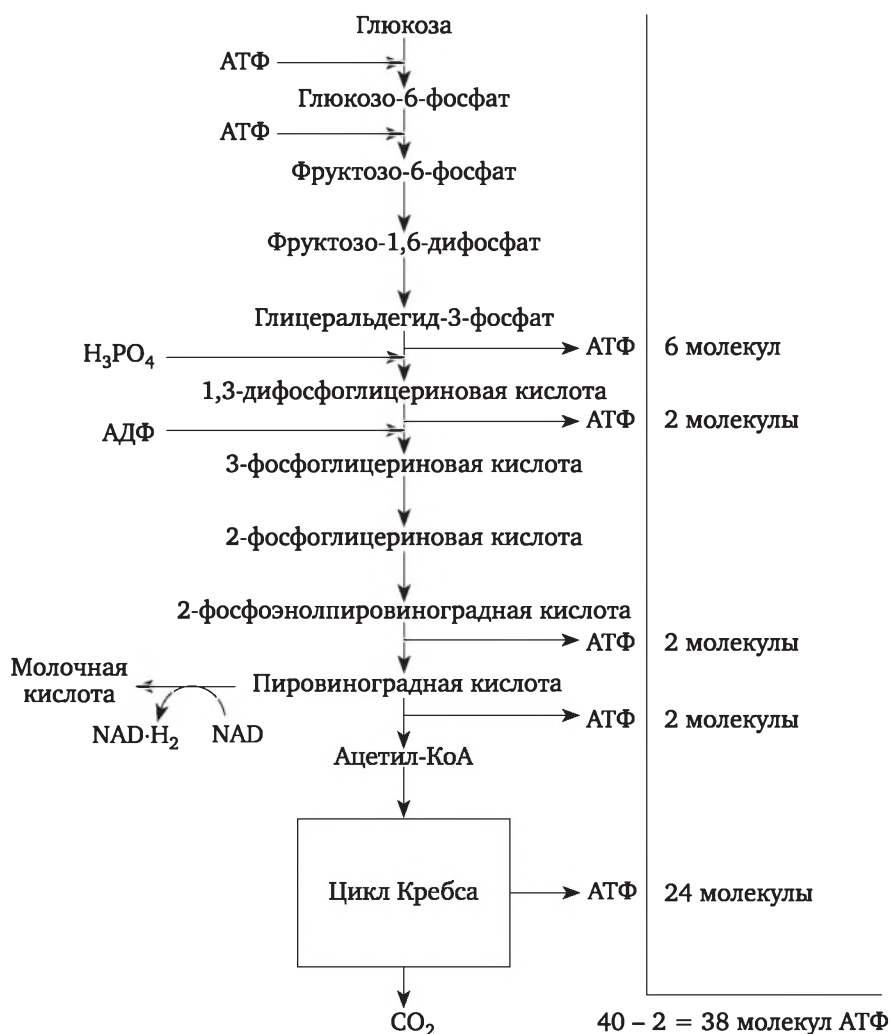
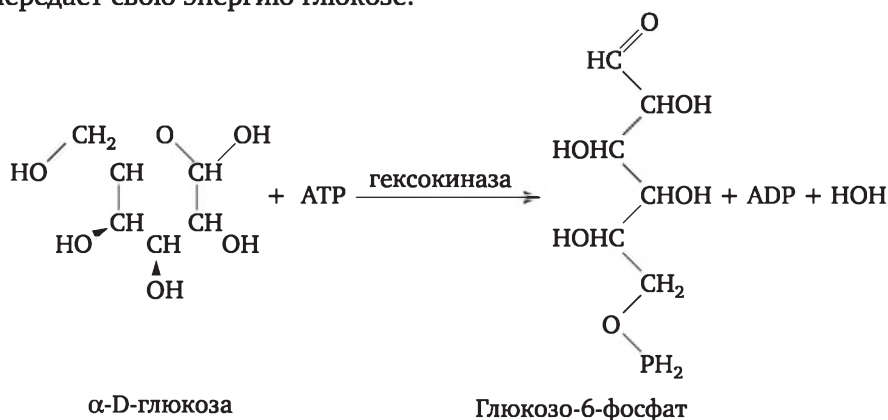
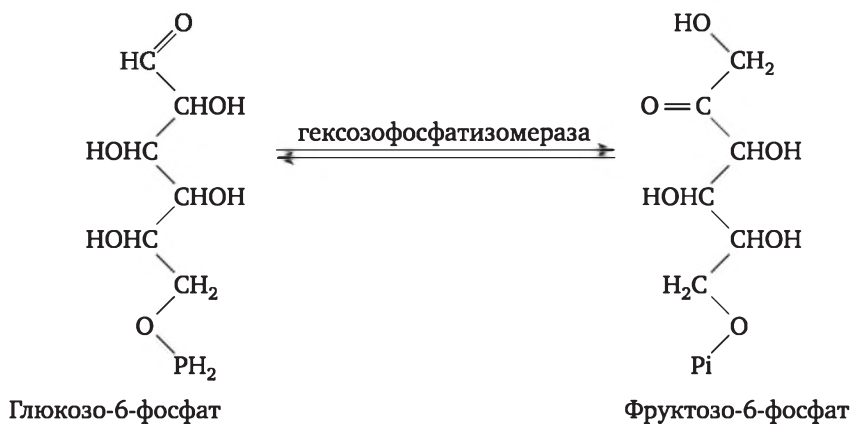


Рис. 9.2. Гликолиз: метаболический путь «глюкоза — ацетил-КоА»

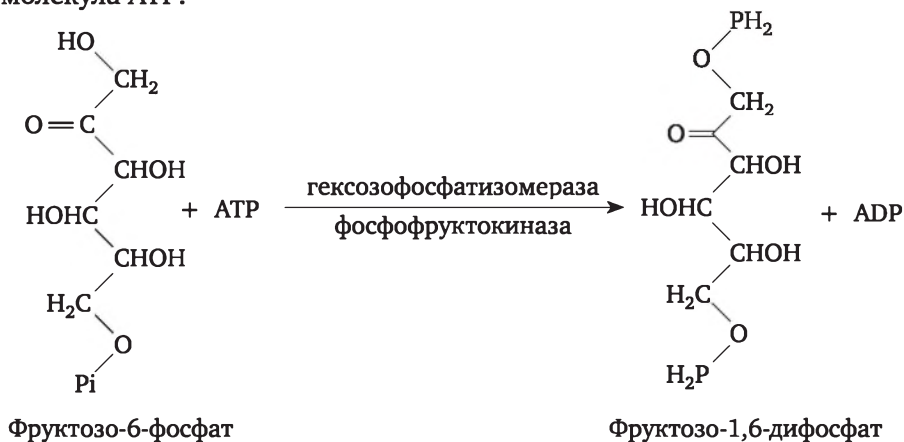
1. Фосфорилирование (этерификация) глюкозы при участии АТФ (горизонтальная стрелка на рис. 9.2). На этой стадии молекула АТФ передает свою энергию глюкозе:



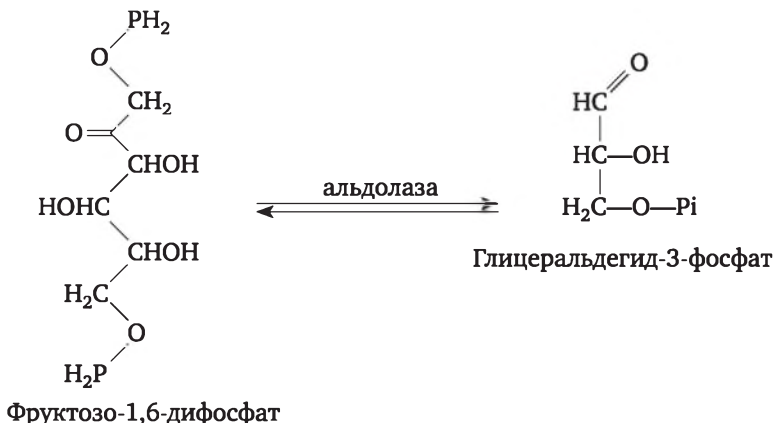
2. Образование фруктозо-6-фосфата — изомеризация, превращение альдегида в кетон:



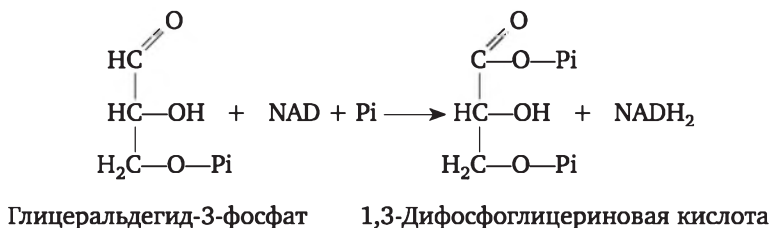
3. Фосфорилирование фруктозо-6-фосфата. Расходуется еще одна молекула АТФ:



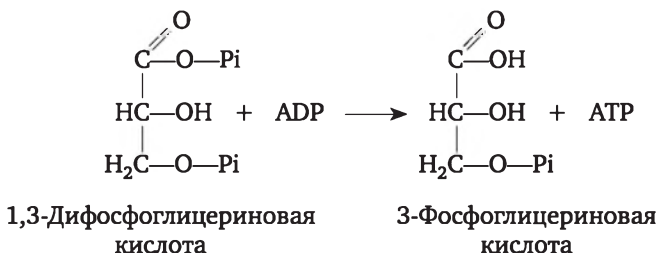
4. Образование глицеральдегид-3-фосфата. Расщепление 6-углеродного скелета глюкозы на 3-углеродные фрагменты, производные глицерина:



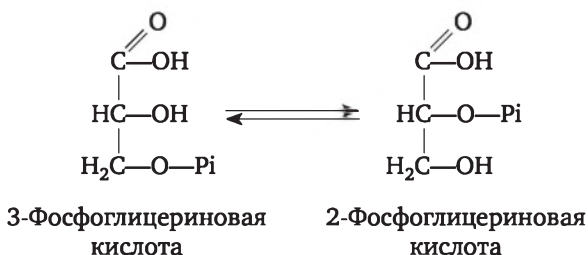
5. Образование 1,3-дифосфоглицериновой кислоты:



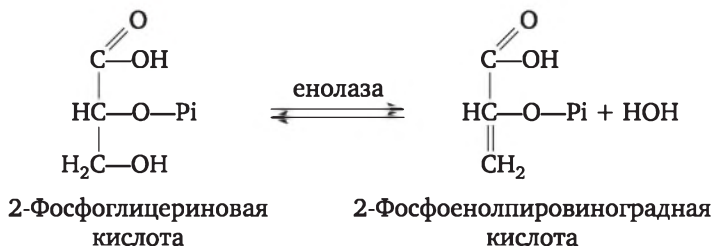
6. Образование 3-фосфоглицериновой кислоты:



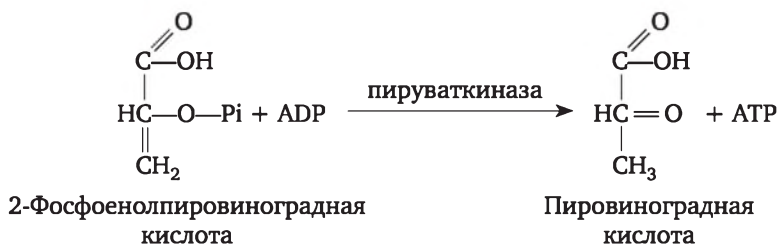
7. Образование 2-фосфоглицериновой кислоты:



8. Дегидратация 2-фосфоглицериновой кислоты:



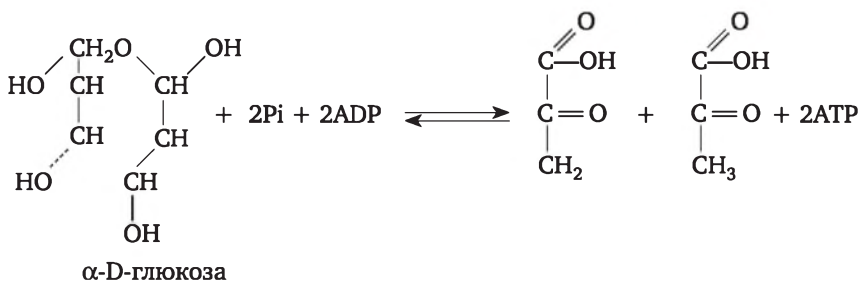
9. Разрыв высокоэнергетической связи фосфатного остатка и синтез АТФ:



10, 11. Превращение пировиноградной кислоты в ацетил-КоА и в молочную кислоту.

Реакции на каждой стадии катализируются ферментами: на 1-й стадии — гексокиназой; на 2-й — гексозо-6-фосфатизомеразой; на 3-й — 6-фосфофруктокиназой; на 4-й — фруктозодифосфатальдолозой; на 5-й — триозофосфатизомеразой; на 6-й — глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназой; на 7-й — фосфоглицераткиназой; на 8-й — енолазой; на 9-й — пируваткиназой.

Суммарное уравнение реакций гликолиза:



В результате гликолиза образуются две молекулы АТФ и тем самым запасается примерно 60 кДж энергии на каждый моль (180 г) расщепленной глюкозы.

Гликолиз имеет ряд отличительных особенностей. Все реакции гликолиза протекают в жидкой среде клетки — цитоплазме (см. рис. 6.2). Здесь находятся все белки-ферменты гликолиза.

Большинство реакций обратимо, за исключением реакций 1 и 3. Все метаболиты находятся в фосфорилированной форме. Источником фос-

фатной группы в реакциях фосфорилирования являются АТФ (реакции 1, 3) или неорганический фосфат (реакция 6). Регенерация NAD^+ происходит при аэробном гликолизе в дыхательной цепи, потому что мембрана митохондрий непроницаема для протонов (при анаэробном гликолизе регенерация NAD^+ осуществляется независимо от дыхательной цепи). Образование АТФ при гликолизе идет либо путем субстратного фосфорилирования (реакции 7, 9), либо путем окислительного фосфорилирования АДФ, сопряженного с дыхательной цепью (реакция 6).

Клетки молочнокислых бактерий восстанавливают пировиноградную кислоту до молочной кислоты:



Так получают простокваша, квашеная капуста, а суммарный процесс превращения глюкозы в молочную кислоту называют *молочнокислым брожением*.

Анаэробный гликолиз, несмотря на небольшой энергетический эффект, является основным источником энергии для скелетных мышц в начальном периоде интенсивной работы, т. е. в условиях, когда снабжение кислородом ограничено. При интенсивных нагрузках, когда поступление кислорода недостаточно, в мышцах накапливается избыток лактата, что приводит к болевым ощущениям.

Интересно отметить, что превращение глюкозы в молочную кислоту постоянно протекает в эритроцитах (рис. 9.3). Этот процесс обеспечивает жизнедеятельность клеток крови человека, снабжающих кислородом все органы.

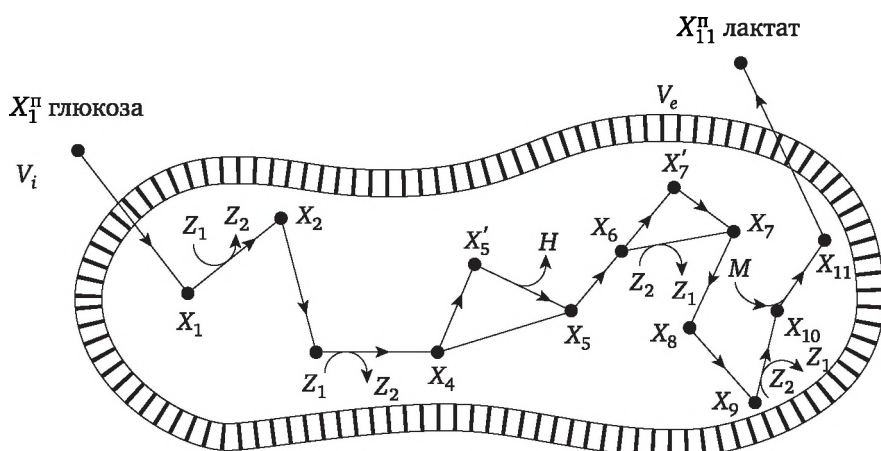


Рис. 9.3. Превращения глюкозы в соль молочной кислоты (лактат) в эритроцитах:
 $X_1, X_2, X_3, \dots, X_n$ — промежуточные продукты гликолиза, V_i, V_e — скорости поступления глюкозы в клетку и вывода лактата из клетки

Еще одно разветвление пути гликолиза — восстановление пириновинной кислоты до этилового спирта — называют *спиртовым брожением*. Этот процесс осуществляют клетки дрожжей. Так получают вино из виноградного сока, пиво из растворов сахара, крахмала. Эти процессы относятся к самым древним биотехнологиям.

Пентозофосфатный путь. О. Варбург в ходе выяснения механизма гликолиза обнаружил в красных кровяных клетках — эритроцитах — новый фермент. Этот фермент, названный промежуточным ферментом (*Zwischenferment*), катализирует окисление глюкозы, но не входит в путь гликолиза.

Дальнейшие исследования позволили выявить новый путь расщепления глюкозы, названный пентозофосфатным путем (циклом) или гексозомонофосфатным шунтом.

Сущность пути была установлена, когда определили природу промежуточного фермента Варбурга. Оказалось, что этим ферментом является глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа. Коферментом для нее служит NADP.

Пентозофосфатный цикл не приводит к синтезу АТФ, он выполняет две главные функции: 1) образование NADPH для восстановительных синтезов, таких как синтез жирных кислот и стероидов; 2) обеспечение рибозой синтеза нуклеотидов и нуклеиновых кислот.

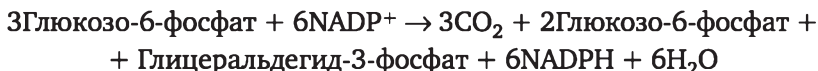
Пентозофосфатный путь является альтернативным путем окисления глюкозы. Этот обходной путь (шунт) включает восемь стадий:

- 1) дегидрирование глюкозо-6-фосфата;
- 2) окислительное декарбоксилирование 6-фосфоглюконата;
- 3) изомеризация рибулозо-5-фосфата в ксилулозо-5-фосфат;
- 4) изомеризация рибулозо-5-фосфата в рибозо-5-фосфат;
- 5) первая реакция переноса кетогруппы (транскетолазная реакция);
- 6) превращение продукта 5-й стадии во фруктозо-6-фосфат (трансальдолазная реакция);
- 7) вторая транскетолазная реакция;
- 8) изомеризация фруктозо-6-фосфата в глюкозо-6-фосфат.

На 8-й, заключительной стадии пентозофосфатного пути фосфогексоизомераза преобразует две молекулы фруктозо-6-фосфата в глюкозо-6-фосфат. На этой стадии пентозофосфатный путь пересекается с путем гликолиза (шунт замыкается).

В результате из трех молекул глюкозо-6-фосфата образуются три молекулы CO_2 и три молекулы пентоз — рибозы и ксилозы. Они используются для регенерации двух молекул глюкозо-6-фосфата и одной молекулы глицеральдегид-3-фосфата. Особенно важное значение имеет образование рибозы, которая необходима для синтеза нуклеиновых кислот.

Поскольку из двух молекул глицеральдегид-3-фосфата можно регенерировать молекулу глюкозо-6-фосфата, глюкоза может быть полностью окислена при превращении по пентозофосфатному пути:



Пентозофосфатный путь существенно отличается от гликолиза: на первой стадии осуществляется дегидрирование (окисление) глюкозо-6-фосфата. В качестве окислителя выступает не NAD, как в гликолизе, а NADP. Одним из продуктов пентозофосфатного пути является углекислый газ CO_2 , который в реакциях гликолиза не образуется. Наконец, пентозофосфатный путь не генерирует АТФ.

Пентозофосфатный путь протекает в печени, жировой ткани, коре надпочечников, щитовидной железе, эритроцитах, семенниках и в молочных железах в период лактации. Этот путь метаболизма углеводов не действует в нелактирующих молочных железах и малоактивен в скелетных мышцах.

Все ткани, в которых активность данного пути высока, используют в реакциях восстановительного синтеза NADPH, например в реакциях синтеза жирных кислот, стероидных гормонов, аминокислот (с участием глутаматдегидрогеназы) или восстановленного глутатиона в эритроцитах.

При интенсивном синтезе жиров (липогенезе) и при функционировании систем с участием NADPH возрастает скорость деградации глюкозы по пентозофосфатному пути. Это связано с увеличением отношения концентраций NADP/NADPH. После приема пищи может индуцироваться синтез глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и 6-фосфоглюконатдегидрогеназы.

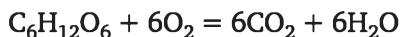
Рибоза из пентозофосфатного пути поступает в систему синтеза нуклеотидов и нуклеиновых кислот. Источником рибозы является интермедиат рибозо-5-фосфат.

Мышечная ткань содержит малые количества глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и 6-фосфоглюконатдегидрогеназы. Тем не менее скелетная мышца способна синтезировать рибозу. Синтез, по-видимому, осуществляется при обращении неокислительной фазы пентозофосфатного пути, утилизирующей фруктозо-6-фосфат.

Таким образом, синтез рибозы может осуществляться в ткани, если в ней протекает часть реакций пентозофосфатного пути.

9.2. Цикл лимонной кислоты (цикл Кребса)

Биоорганические вещества, такие как глюкоза, обладают большим запасом энергии. При окислении глюкозы кислородом



высвобождается энергия Гиббса ($\Delta G = -2880$ кДж/моль). Эта энергия может запасаться в клетке в форме химической энергии фосфатных связей аденозинтрифосфата АТФ. Образующиеся молекулы АТФ диф-

фундируют в различные участки клетки, где используется энергия. АТФ — это переносчик энергии. Клетка использует эту энергию для выполнения работы. Однако при гликолизе тратится лишь незначительная часть энергии, запасенной в глюкозе (несколько процентов). Основная ее часть передается в цикле Кребса (рис. 9.4), сопряженном с клеточным дыханием.

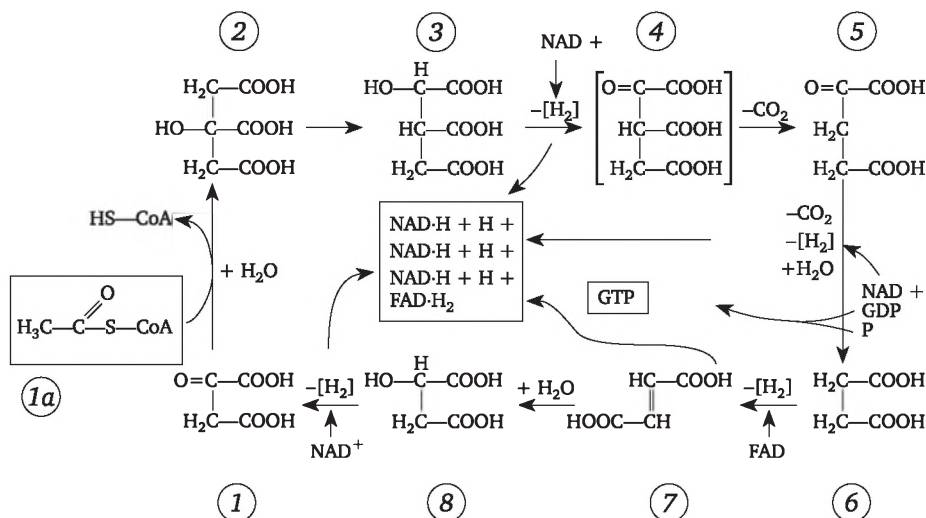


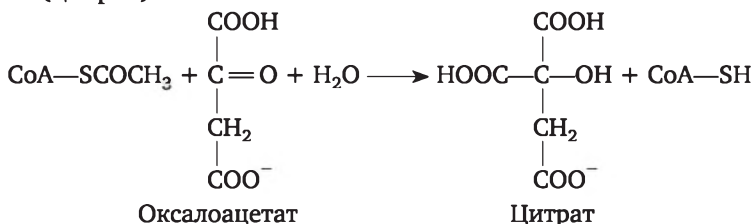
Рис. 9.4. Цикл Кребса (цикл лимонной кислоты):

- 1 — оксалоацетат; 1a — ацетил-КоА; 2 — лимонная кислота (цитрат);
3 — изоцитрат; 4 — оксалосукцинат; 5 — кетоглутарат; 6 — янтарная кислота (сукцинат); 7 — фумарат; 8 — яблочная кислота (малат)

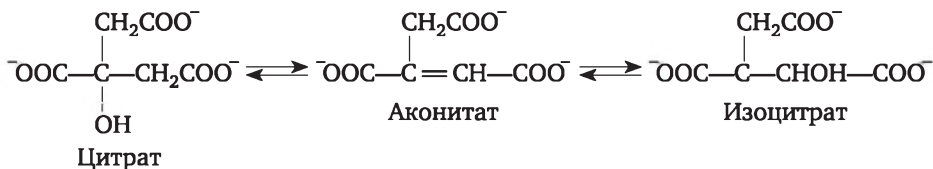
Цикл Кребса, или цикл лимонной кислоты, или цикл 3-карбоновых кислот, представляет собой ряд последовательных реакций, протекающих в митохондриях. В ходе этих реакций осуществляется катаболизм ацетильных групп CH₃CO—, передаваемых от пирувата, конечного продукта гликолиза. Пируват вступает в реакции цикла Кребса, предварительно превращаясь в ацетил-КоА.

Цикл Кребса, как и гликолиз, представляет собой метаболический путь, состоящий из последовательных стадий — реакций. В отличие от гликолиза этот путь замкнутый, циклический.

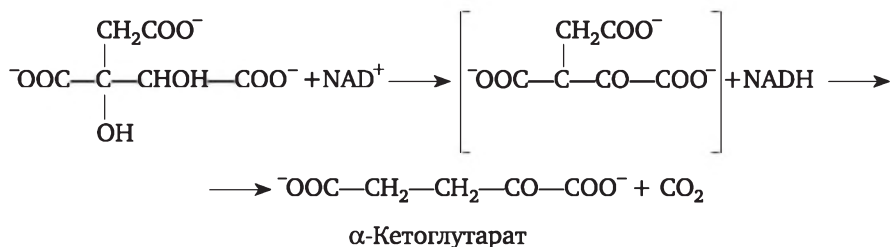
1. Ацетил-КоА — продукт катаболизма углеводов, белков и липидов — вступает в цикл, реагируя (конденсируется) с солью щавелевоуксусной кислоты (оксалоацетатом). При этом образуется соль лимонной кислоты (цитрат):



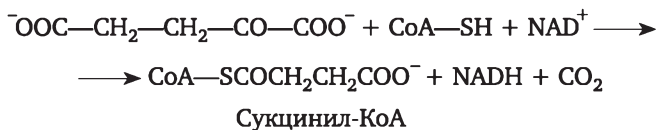
2. Цитрат изомеризуется в изоцитрат. Реакция катализируется ферментом аконитазой и проходит через образование аконитата с последующим его превращением в изоцитрат:



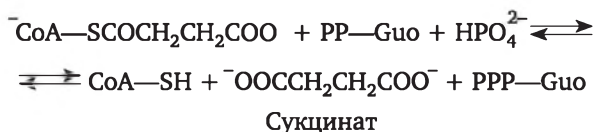
3. Изоцитрат окисляется до α -кетоглутарата. Реакция катализируется ферментом изоцитратдегидрогеназой:



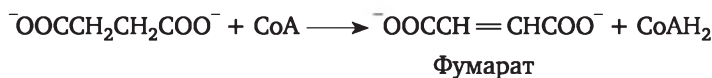
4. α -Кетоглутарат подвергается окислительному декарбоксилированию с образованием сукцинил-КоА. Катализируется α -кетоглутарат дегидрогеназой:



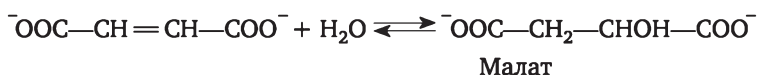
5. Сукцинил-КоА превращается в сукцинат. Реакция катализируется ферментом сукцинат-КоА-лигазой:



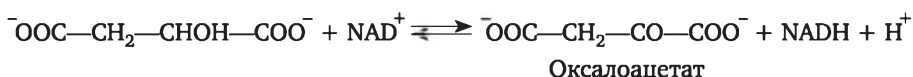
6. Сукцинат превращается в фумарат. Реакция катализируется ферментом дегидрогеназой:



7. Фумарат гидратируется по двойной связи с образованием малата (соль яблочной кислоты). Катализируется фумаратгидратазой:



8. Малат окисляется до оксалоацетата. Катализируется малатдегидрогеназой:



На восьмой стадии цикл замыкается и начинается его новое прохождение.

Все стадии цикла лимонной кислоты протекают во внутренней среде митохондрий — матриксе (рис. 9.5). Здесь находятся все ферменты этого метаболического пути.

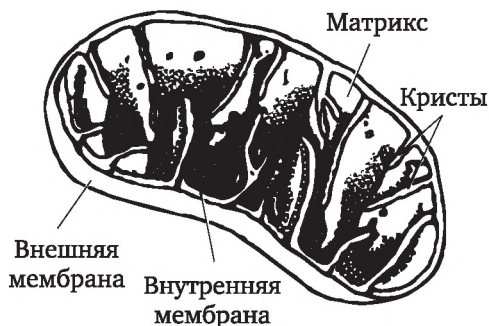


Рис. 9.5. Строение митохондрий (увеличение примерно $\times 25\,000$)

Митохондрия (от греч. *mitos* — нить и *chondrion* — зернышко) имеет вытянутую форму; длина 1,5—2 мкм, диаметр 0,5—1 мкм. Органеллы клеток животных находятся в жидкой среде клетки — цитоплазме (см. рис. 6.2).

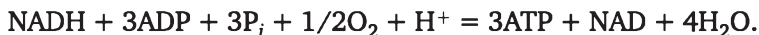
Внутреннее пространство митохондрий окружено двумя непрерывными мембранами. При этом наружная мембрана гладкая, а внутренняя образует многочисленные складки, или кристы. Внутримитохондриальное пространство ограничено внутренней мембраной, заполнено жидкой средой — матриксом, который примерно на 50 % состоит из белка и имеет очень тонкую структуру. Удлиненная форма митохондрий не универсальна. В некоторых тканях, например в поперечно-полосатых скелетных мышцах, митохондрии иногда принимают самые причудливые очертания.

В митохондриях сосредоточено большое количество ферментов.

В клетке может находиться от нескольких сотен до нескольких десятков тысяч митохондрий. Для одного и того же типа клеток число митохондрий более или менее постоянно. Однако следует помнить, что количество митохондрий может меняться в зависимости от стадии развития клетки и ее функциональной активности, а в целом от интенсивности нагрузок на организм.

Митохондрии — энергетические станции, вырабатывающие энергию для жизнедеятельности организма. Особенно много митохондрий в мышечных клетках, где требуются большие затраты энергии.

Образованные в цикле Кребса высокоэнергетические вещества NADH и FADH₂ (см. рис. 9.4) передают свою энергию в реакции ресинтеза АТФ из АДФ:



В результате на каждую молекулу NADH образуются три молекулы АТФ. Эта реакция окислительно-восстановительная, т. е. сопровождается переносом электронов от восстановителя NADH к окислителям (см. параграф 4.3). В качестве окислителя выступает кислород O₂. Эта реакция называется *окислительным фосфорилированием* АДФ в АТФ.

Окислительное фосфорилирование происходит во внутренней митохондриальной мембране. В трех участках дыхательной цепи запасается энергия в результате синтеза АТФ из АДФ и P_i.

Реакция протекает в несколько стадий на внутренних мембранах митохондрий (см. рис. 9.5), в системе ферментов, называемой *дыхательной цепью*. Сюда из клеточной плазмы поступают молекулы АДФ. Соответствующий окислительно-восстановительный процесс называется *клеточным дыханием*. Именно здесь расходуется кислород, которым мы дышим.

Молекулы АТФ, образованные в матриксе, выходят из митохондрий в плазму клетки, где участвуют в различных биохимических реакциях, протекающих с расходом энергии.

Таким образом, энергия, высвобождающаяся в процессе переноса электронов от восстановителей, используется для окислительного фосфорилирования АДФ в АТФ.

Предполагают, что энергия, высвобождающаяся в дыхательной цепи, затрачивается непосредственно на перевод внутренней мембраны в новое, богатое энергией конформационное состояние, которое, в свою очередь, становится движущей силой окислительного фосфорилирования, приводящего к образованию АТФ. В настоящее время наиболее серьезное обоснование получила гипотеза *хемоосмотического сопряжения* Митчела.

Таким образом, биосинтез АТФ в животном организме осуществляется из АДФ и неорганического фосфата P_i при активировании последнего за счет энергии окисления органических соединений при метаболических процессах.

Окисление органических соединений в живых системах не всегда сопряжено с фосфорилированием, и фосфорилирование не обязательно должно быть окислительным.

Известно несколько сотен реакций окисления. Не менее десятка из них сопряжено с одновременным активированием неорганического фосфата. Такие реакции называют реакциями *субстратного фосфорилирования*. Здесь реакции расщепления субстрата сопровождаются передачей энергии непосредственно неорганическому фосфату. В результате образуется другой фосфорилированный субстрат с макроэр-

гической связью. В этом случае в процессе не участвует дыхательная цепь ферментов и не происходит превращение энергии, выделяемой при переносе электронов на кислород, в энергию фосфатной связи АТФ.

В качестве примера субстратного фосфорилирования можно привести реакцию превращения сукцинил-КоА в янтарную кислоту с образованием GTP из GDP и фосфата P_i в лимоннокислом цикле.

В растениях источником энергии для активирования неорганического фосфата и обеспечения синтеза АТФ служит энергия солнечного света, улавливаемая фотосинтетическим аппаратом клетки. Такое фосфорилирование называют *фотосинтетическим*.

Для удовлетворения потребностей человеческого организма в энергии молекулы АТФ на протяжении суток тысячи и тысячи раз расщепляются до молекул АДФ и P_i с последующим ресинтезом АТФ. Кроме того, скорость ресинтеза АТФ должна меняться в широких пределах — от минимальной во время сна до максимальной в периоды напряженной мышечной работы.

Из сказанного можно сделать вывод, что окислительное фосфорилирование — не просто непрерывный жизненно важный процесс. Он должен регулироваться в широких пределах, что достигается путем тренировки.

Суммарное уравнение реакций гликолиза и цикла лимонной кислоты записывается следующим образом:



Стандартная энергия Гиббса окисления 1 моля глюкозы $C_6H_{12}O_6$ равна $\Delta G^{0'} = -2880$ кДж (см. параграф 5.1). Стандартная энергия Гиббса гидролиза 38 молей АТФ (запасенная энергия) равна $\Delta G^{0'} = -38 \cdot 30 = -1140$ кДж, т. е. запасается лишь 40 % энергии глюкозы (коэффициент полезного действия дыхания). Остальная энергия выделяется из организма в виде тепла Q . Этим объясняется разогрев и повышение температуры тела при интенсивной работе (см. рис. 5.2).

Глюкоза выполняет функцию клеточного топлива в нашем организме. Она получается главным образом либо в процессе пищеварения из углеводов, либо путем синтеза из резервных жиров.

9.3. Метаболизм белков и аминокислот

Роль белков и аминокислот в жизнедеятельности. Одно из определений гласит: «Жизнь — это способ существования белковых тел». Тем самым подчеркивается, что белки и их обмен незаменимы для нормального функционирования организма и всех процессов, протекающих в нем (рис. 9.6).

Роль аминокислот в организме определяется в первую очередь тем, что они служат предшественниками при синтезе белков и других биологически активных соединений.

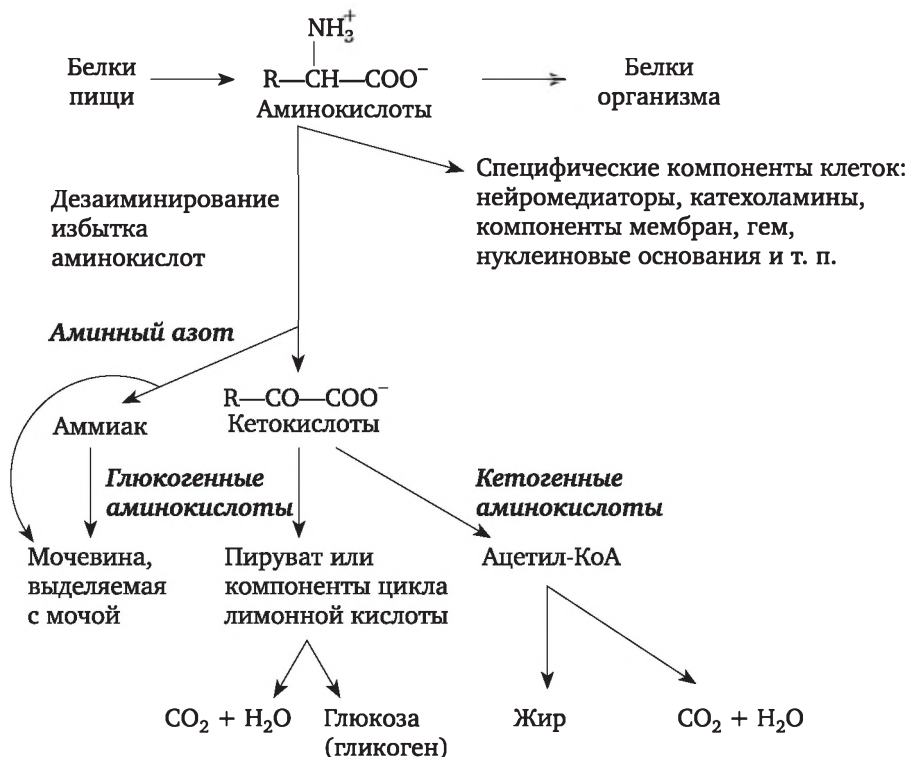


Рис. 9.6. Общая схема метаболизма аминокислот

Стабильность химического состава (гомеостаз) здорового организма является результатом равновесия между скоростями синтеза и распада его составляющих. Организм высших животных активно окисляет как экзогенные аминокислоты, источником которых служат перевариваемые пищевые белки, так и эндогенные аминокислоты, образующиеся в процессе метаболического обновления белков самого организма.

Направленность и интенсивность обмена белков определяются физиологическим состоянием организма и регулируются, как и все другие виды обмена, деятельностью центральной нервной системы (ЦНС).

Наиболее интенсивно обмен белков протекает в детском возрасте, при беременности и лактации, а также при активной мышечной работе, т. е. в тех случаях, когда резко повышается потребность в белках.

Существенное влияние на белковый обмен оказывает характер питания, и в частности количественный и качественный состав пищи.

Таким образом, уровень белкового обмена определяется множеством факторов, как экзогенных, так и эндогенных. Любые отклонения от нормального физиологического состояния организма отражаются на азотистом обмене.

Знание закономерностей изменений метаболизма белков — важная предпосылка для выбора рациона питания и схемы тренировок для достижения высоких результатов.

Знание закономерностей изменений обмена белков при различных болезнях — также необходимая предпосылка для правильной диагностики и выбора тактики терапевтических мероприятий по устранению нарушений процесса обмена.

Молекулы белка и большинства олигопептидов не могут проходить через мембраны клеток слизистой оболочки кишечника. В то же время аминокислоты свободно проходят через них. Поэтому, чтобы аминокислоты белков могли включиться в метаболизм, белки должны гидролизоваться до аминокислот.

У млекопитающих гидролиз белков начинается под действием желудочного сока, рН которого лежит в пределах 1,0—1,5. Активным началом при этом является протеолитический фермент пепсин, выделяемый клетками слизистой оболочки желудка в форме неактивного предшественника (зимогена) пепсиногена. Пепсиноген (молярная масса 40 000 г/моль) под действием соляной кислоты HCl , содержащейся в желудочном соке, превращается в пепсин (молярная масса 32 700 г/моль). Из желудочного сока выделен также еще один протеолитический фермент — гастриксин.

Образующиеся в результате гидролиза полипептиды из желудка попадают в тонкий кишечник. Показатель кислотности среды кишечника поддерживается в пределах $\text{pH} = 7 \div 8$.

В кишечнике полипептиды подвергаются действию нескольких протеолитических ферментов (табл. 9.1). Некоторые из них выделяются поджелудочной железой и попадают в кишечник (через проток поджелудочной железы) в виде неактивных предшественников — трипсиногена, химоотрипсиногена, прокарибоксипептидаз и проэластазы. В кишечнике эти зимогены превращаются в активные формы соответствующих ферментов.

Трипсиноген состоит из одной полипептидной цепи, содержащей 249 аминокислотных остатков. Превращение трипсиногена в активный трипсин катализируется энтерокиназой или самим трипсином. Трипсин максимально активен при $\text{pH} = 7$ и специфически расщепляет пептидные связи остатков аргинина или лизина в полипептидной цепи.

В тонком кишечнике химоотрипсин гидролизует пептидные связи остатков триптофана, фенилаланина и тирозина. Таким образом, химоотрипсин и трипсин дополняют друг друга в смысле субстратной специфичности.

Помимо химоотрипсина и трипсина в тонком кишечнике содержатся ферменты карбоксипептидаза А, карбоксипептидаза В, а также проэластаза.

Карбоксипептидазы содержат Zn^{2+} и гидролизуют все COOH -концевые пептидные связи. Карбоксипептидаза В атакует только COOH -концевые остатки лизина или аргинина. Проэластаза, которая выделяется поджелудочной железой и превращается в эластазу под действием трипсина, атакует пептидные связи остатков различных нейтральных аминокислот.

Протеолитические ферменты желудочно-кишечного тракта человека

Фермент	Среда	Функция
Пепсин*	Желудочный сок	Протеиназа
Гастриксин (пепсиноподобный фермент)	То же	То же
Трипсин	Панкреатический сок	—»»—
Химотрипсин	То же	—»»—
Коллагеназа	—»»—	—»»—
Карбоксипептидазы	—»»—	Пептидазы
Эластаза	—»»—	Пептидаза
Аминопептидаза	Кишечный сок	То же
Лейцинаминопептидаза	То же	—»»—
Аланинаминопептидаза	—»»—	—»»—
Энтеропептидаза	—»»—	Гликопротеин
Трипептидазы	—»»—	Пептидазы
Дипептидазы	—»»—	То же
Пролил-дипептидаза	—»»—	Пептидаза
Пролин-дипептидаза	—»»—	То же

Примечание. * Пепсин найден также в желудочном соке птиц, рептилий и рыб.

Стенки тонкого кишечника секретируют также лейцинаминопептидазу, гидролизующую NH_2 -концевые пептидные связи. Вопреки своему названию, этот фермент обладает слабо выраженной специфичностью и отщепляет NH_2 -концевые остатки не только лейцина, но и большинства аминокислот.

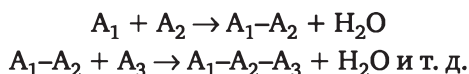
В результате комбинированного действия различных протеолитических ферментов, выделяемых стенкой желудка, поджелудочной железой и стенкой тонкого кишечника, поступающие с пищей белки подвергаются в конце концов полному гидролизу до аминокислот. Свободные аминокислоты всасываются эпителиальными клетками, выстилающими внутреннюю поверхность тонкого кишечника. Из эпителиальных клеток аминокислоты поступают в кровь и разносятся по всем тканям. Проникнув в клетки этих тканей, они подвергаются различным метаболическим превращениям. Одна часть аминокислот идет на синтез белков, другая часть — на энергообеспечение жизнедеятельности (см. рис. 9.1).

Синтез (анаболизм) белков. Белки, функционирующие в организме, постоянно разрушаются в результате окисления входящих в них аминокислот. Такие белки подвергаются деполимеризации, и окисленные аминокислоты выводятся из организма.

Убыль разрушенных белков составляет примерно 100 г в сутки в расчете на «среднего» человека (см. табл. 8.1). Это всего около 1 % от общей массы белка (~10 кг) в организме, но для поддержания нормальной жизнедеятельности убыль разрушенных белков должна восполняться эквивалентным количеством вновь синтезированных белков той же природы. Это значит, что с пищей в организм должно поступать примерно такое же количество белков для ресинтеза утраченных.

Сигнал о необходимости образования недостающего белка поступает в клетку на соответствующий ген нуклеиновой кислоты, кодирующий этот белок, и начинается многостадийный процесс синтеза.

Синтез индивидуальных белков представляет собой соединение A_1 , A_2 , A_3 и т. д. в полипептидную цепь (см. параграф 8.2) в генетически заданной последовательности:



Аналогично происходит образование белка после травм и ранений в регенерируемых тканях.

Энергетическая функция аминокислот. Аминокислоты, поступающие в ткани организма, используются клетками не только для биосинтеза белка. Они включаются также в процессы энергообеспечения жизнедеятельности. Через ряд превращений аминокислоты подключаются к циклу Кребса (рис. 9.7), и запасенная в них энергия передается клетке.

Катаболизм аминокислот — основная часть азотистого обмена в организме. Его пути часто оказываются сложными и длинными, с большим числом промежуточных продуктов. Это объясняется тем, что многие из промежуточных продуктов выполняют в клетке другие функции. Пути катаболизма аминокислот полифункциональны, т. е. переплетаются с другими путями и дают начало многочисленным ответвлениям.

У млекопитающих реакции расщепления аминокислот протекают в основном в печени. Активными в этом отношении являются также почки, а скелетные мышцы малоактивны.

Общие пути превращения аминокислот включают реакции *дезаминирования*, *трансаминирования*, *декарбоксилирования* и биосинтеза (см. выше).

Под трансаминированием аминокислот подразумевают реакции межмолекулярного переноса аминогруппы $-NH_2$ от аминокислоты на α -кетокислоту без промежуточного образования аммиака.

Теоретически реакции трансаминирования возможны между любой аминокислотой и кетокислотой, однако наиболее интенсивно они протекают в том случае, когда один из реагентов представлен дикарбоновой аминокислотой или кетокислотой.

На определенной стадии катаболизма по меньшей мере у 11 аминокислот (аланина, аргинина, аспарагина, аспарагиновой кислоты,

цистеина, изолейцина, лизина, фенилаланина, триптофана, тирозина и валина) α -аминогруппа отщепляется в результате ферментативной реакции трансаминирования. При этом α -аминогруппа аминокислоты переносится к α -углеродному атому одной из трех α -кетокислот — пировиноградной, α -кетоглутаровой или щавелевоуксусной.

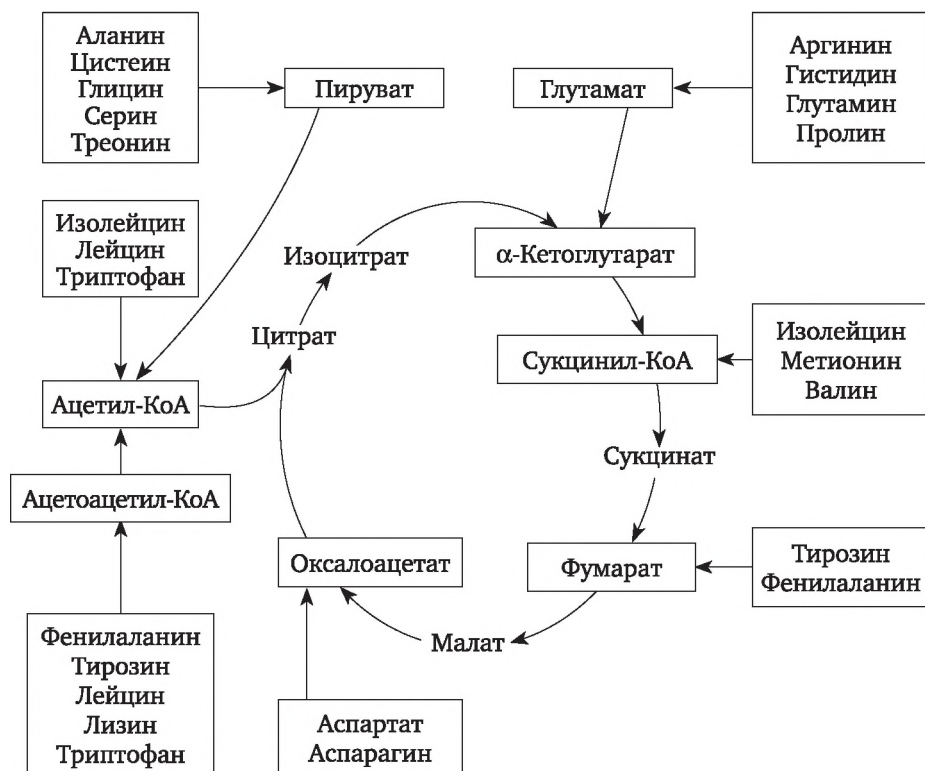
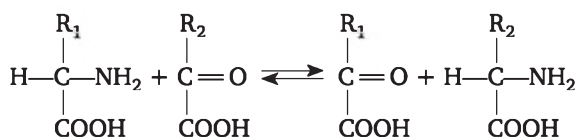


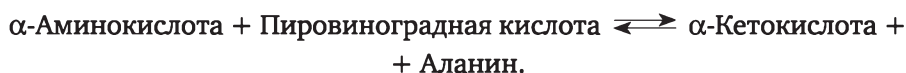
Рис. 9.7. Пути введения углеродных скелетов аминокислот в цикл Кребса

Общий итог трансаминирования различных аминокислот состоит в том, что все их аминогруппы собираются в общий фонд в виде одной аминокислоты (обычно в виде глутаминовой):

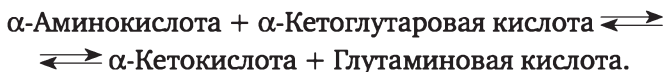


Известны два наиболее важных фермента-трансаминазы: *аланин-трансаминаза* и *глутаматтрансаминаза*, катализирующие реакцию переноса аминогруппы $-NH_2$.

Аланин-трансаминаза катализирует реакцию



Глутаматтрансаминаза катализирует реакцию



В организмах, в которых доминирующей является аланинтрансаминаза и α -аминогруппы всех аминокислот, следовательно, накапливаются в форме аланина, происходит в дальнейшем перенос этих аминогрупп от аланина к α -кетоглутаровой кислоте, катализируемый ферментом аланинглутаматтрансаминазой.

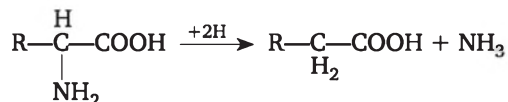
Таким образом, независимо от первой стадии трансаминирования конечным акцептором аминогрупп большинства аминокислот является α -кетоглутаровая кислота, которая превращается в глутаминовую кислоту. Следовательно, глутаминовая кислота служит передатчиком аминогрупп в заключительную цепь реакций, ведущую к образованию конечных продуктов азотистого обмена.

Все трансаминазы содержат один и тот же кофермент — пиридоксальфосфат. Для реакций, катализируемых им, характерен общий механизм.

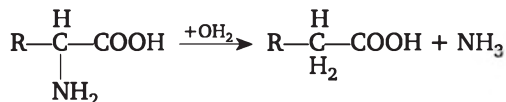
Пиридоксальфосфат действует в основном как переносчик аминогрупп, а в некоторых случаях — и как переносчик аминокислот. Непрерывно переходя из альдегидной формы в аминированную и обратно, кофермент действует, таким образом, в качестве переносчика аминогрупп от аминокислоты к кетокислоте.

Важной стадией катаболизма аминокислот является дезаминирование — отщепление аминогруппы $-\text{NH}_2$. Доказано существование четырех типов дезаминирования аминокислот. Во всех случаях NH_2 -группа аминокислоты высвобождается в виде аммиака:

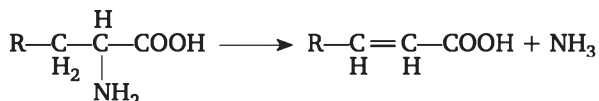
- 1) восстановительное дезаминирование



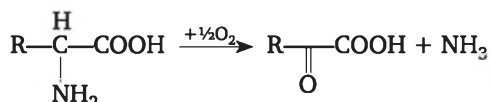
- 2) гидролитическое дезаминирование



- 3) внутримолекулярное дезаминирование

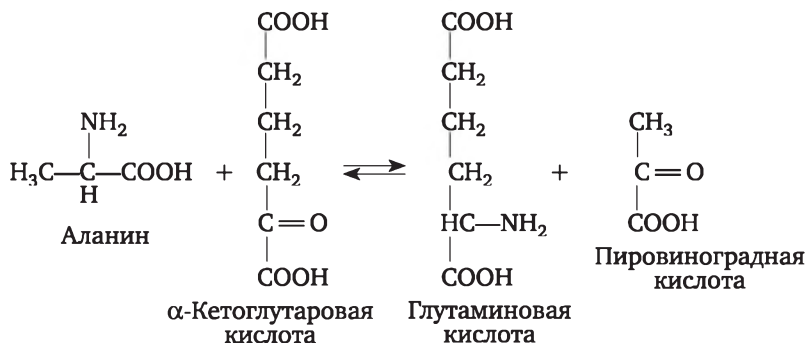


- 4) окислительное дезаминирование

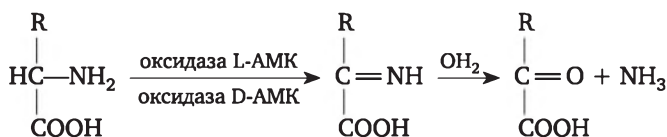


Наиболее распространена реакция окислительного дезаминирования аминокислот.

Аминогруппы, перенесенные из разных аминокислот, оказываются в конечном счете α-аминогруппами L-глутаминовой кислоты:



Окислительное дезаминирование протекает в две стадии:

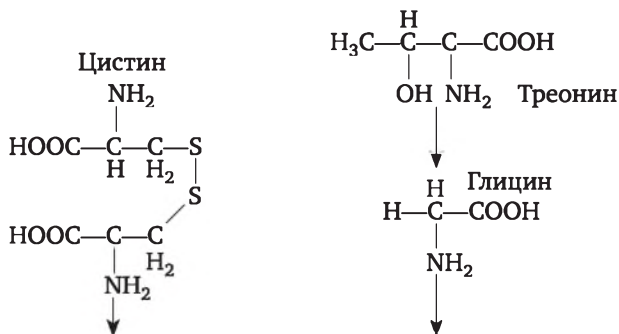


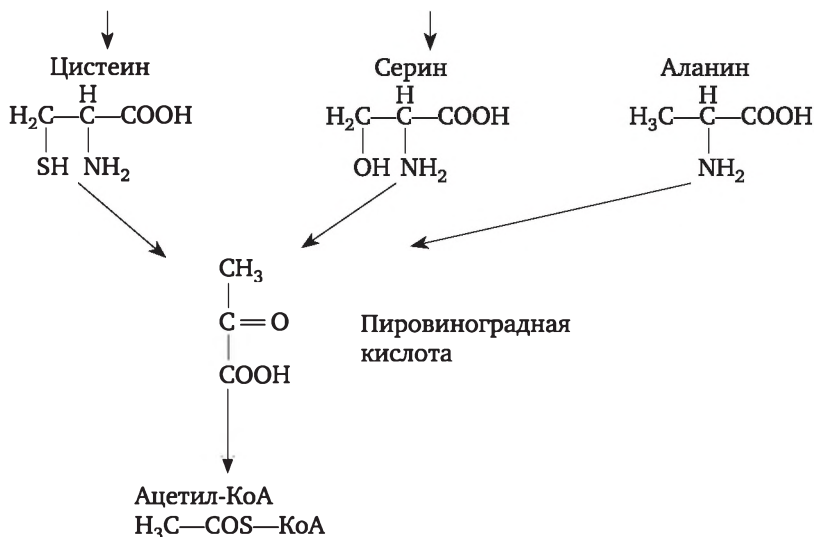
Первая стадия является ферментативной и завершается образованием неустойчивого промежуточного продукта — иминокислоты $\text{R}-\text{C}(\text{NH})-\text{COOH}$. Иминокислота на второй стадии спонтанно, без участия фермента, распадается на аммиак и α-кетокислоту.

Окислительное дезаминирование катализируется НАД-зависимой глутаматдегидрогеназой или оксидазами L-, D-аминокислот.

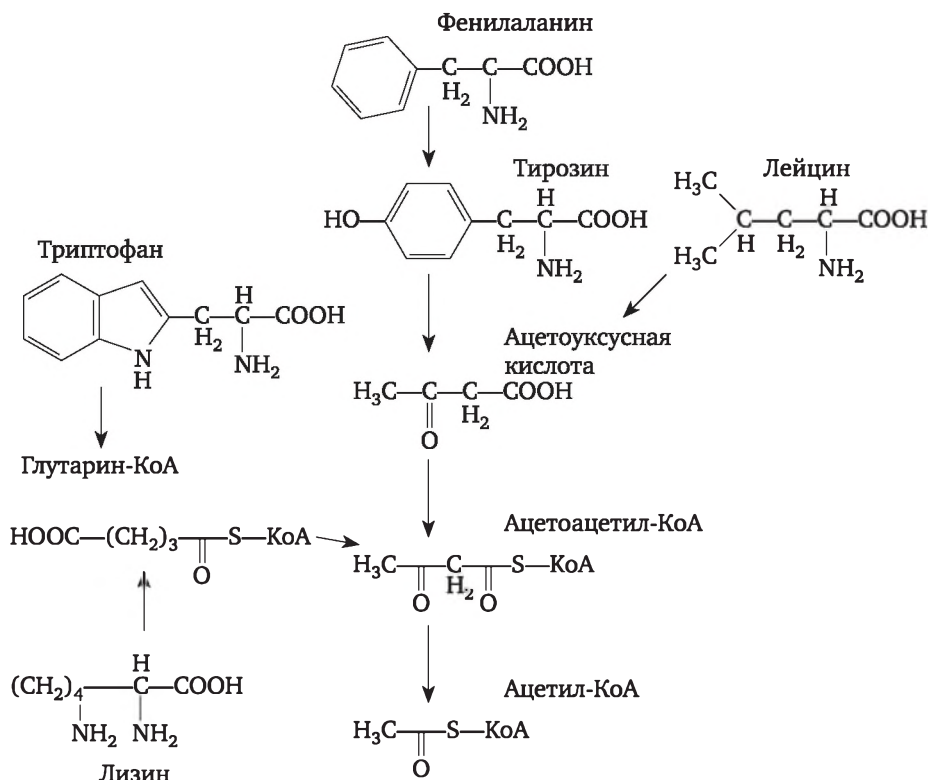
Пути катаболизма всех 20 аминокислот можно разделить на несколько типов, в зависимости от того, как эти аминокислоты вступают в цикл карбоновых кислот (см. рис. 9.6).

Включение продуктов расщепления аминокислот в цикл трикарбоновых кислот происходит в основном через ацетил-КоА. Этим путем вступают в цикл 10 аминокислот, пять из них (цистин, треонин, глицин, серин и аланин) проходят в цикл через стадию пировиноградной кислоты (пирувата):



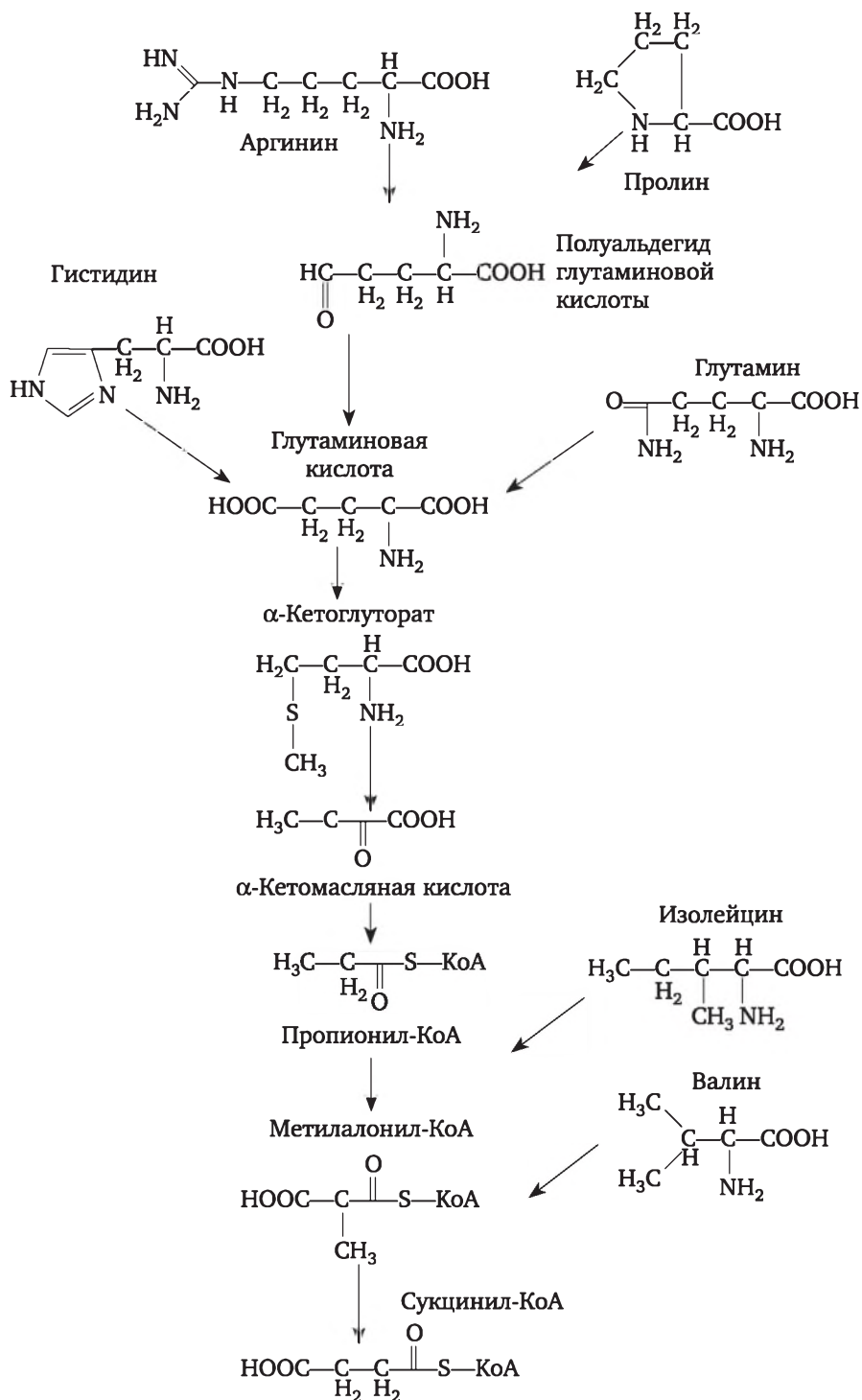


Еще пять аминокислот (фенилаланин, тирозин, лейцин, триптофан и лизин) проходят в цикл трикарбоновых кислот через ацетоацетил-КоА:



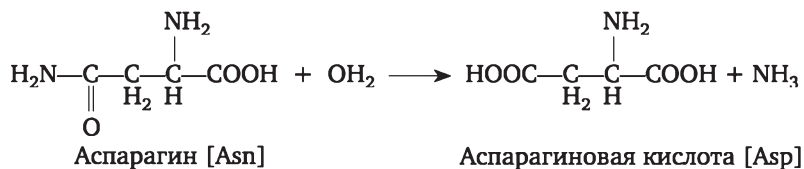
Углеродные скелеты пяти аминокислот (аргинина, гистидина, глутаминовой кислоты, глутамина и пролина) включаются в цикл трикар-

боновых кислот через α -кетоглутаровую кислоту, непосредственным предшественником которой является глутаминовая кислота:

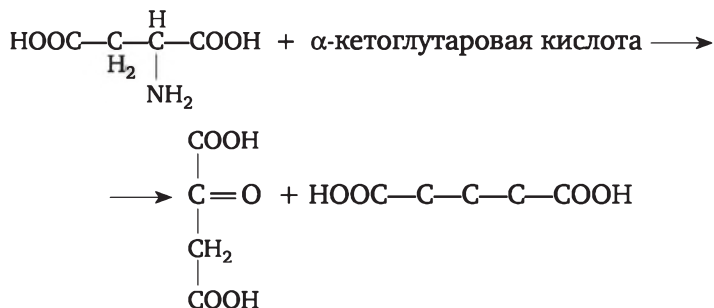


Расщепление углеродных скелетов метионина, изолейцина и валина протекает через промежуточное образование пропионил-КоА и метил-малонил-КоА. Этот путь приводит к образованию сукцинил-КоА и далее янтарной кислоты, участвующей в цикле трикарбоновых кислот.

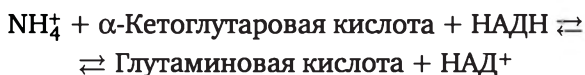
Аспарагин и аспарагиновая кислота включаются в цикл трикарбоновых кислот в форме соли щавелевоуксусной кислоты (оксалата). На первой стадии аспарагин гидролизуется до аспарагиновой кислоты и аммиака (фермент аспарагиназа):



Аспарагиновая кислота затем вступает в реакцию трансаминирования с α -кетоглутаровой кислотой. В результате получается щавелевоуксусная и глутаминовая кислоты:



Продукт дезаминирования аминокислот аммиак высокотоксичен. Это обусловлено тем, что он участвует в реакции восстановительного аминирования α -кетоглутаровой кислоты в митохондриях (фермент глутаматдегидрогеназа):

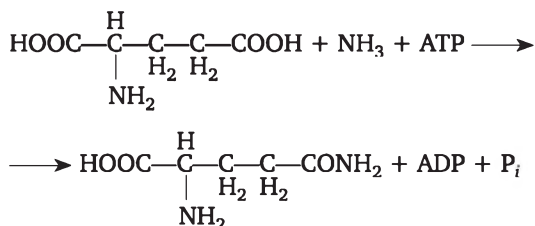


Поскольку равновесие этой реакции сильно смещено вправо, наличие аммиака способствует удалению α -кетоглутаровой кислоты из цикла трикарбоновых кислот. При этом подавляется клеточное дыхание. Кроме того, образуется избыточное количество кетоновых тел из ацетил-КоА в печени. Поэтому концентрация свободного аммиака строго регулируется. Аммиак в тканях связывается с образованием нетоксичных соединений, легко выделяемых с мочой.

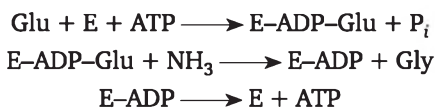
Одним из путей связывания и обезвреживания аммиака в организме, в частности в мозге, сетчатке, почках, печени и мышцах, является биосинтез глутамина (или аспарагина).

Поскольку глутамин и аспарагин с мочой выделяются в небольшом количестве, было высказано предположение, что они выполняют скорее транспортную функцию переноса аммиака в нетоксичной форме.

Суммарное уравнение синтеза глутамина, катализируемого глутаминсинтетазой:



Механизм синтеза глутамина в присутствии глутаминсинтетазы может быть представлен в следующем виде:



где E — фермент глутаминсинтетаза.

Суммарная реакция соответственно запишется в виде



У большинства наземных позвоночных аммиак связывается и выводится в виде мочевины. Такие организмы носят название *уреотелических*.

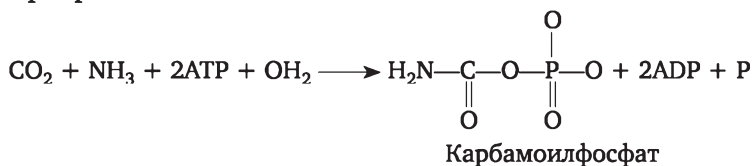
Животные, обитающие в воде, например костные рыбы, выделяют непосредственно аммиак; их называют *аммониотелическими*.

У птиц и наземных рептилий, потребляющих ограниченные количества воды, моча представляет собой полужидкую массу, содержащую кристаллы мочевой кислоты; такие организмы называют *урикотелическими*.

Основным механизмом обезвреживания аммиака в организме человека и наземных позвоночных является биосинтез мочевины в орнитинном цикле, называемом также орнитиновым циклом мочевинообразования Кребса (открыт в 1932 г.).

Цикл мочевинообразования (рис. 9.8) может быть представлен следующим образом.

На первой стадии синтезируется макроэргическое соединение карбамоилфосфат:



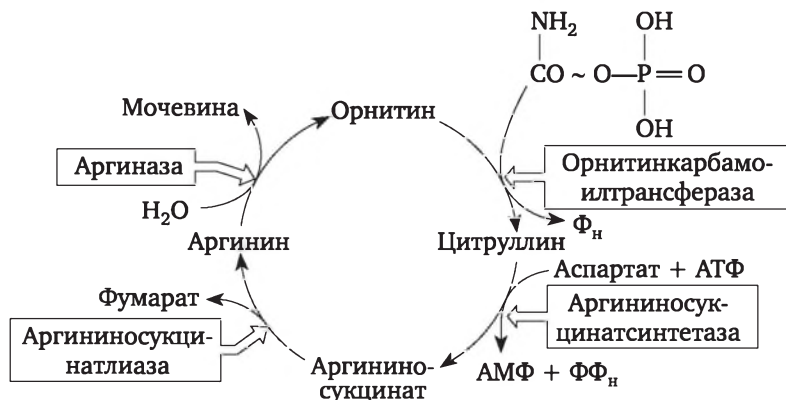
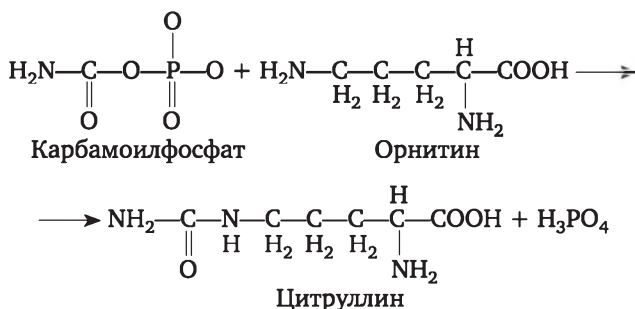


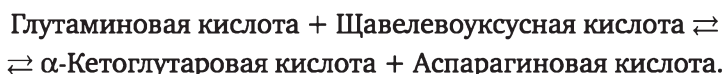
Рис. 9.8. Цикл мочевинообразования

Реакция катализируется ферментом карбамоилфосфатсинтетазой. Для образования одной молекулы карбамоилфосфата в этой практически необратимой реакции требуются две молекулы АТФ.

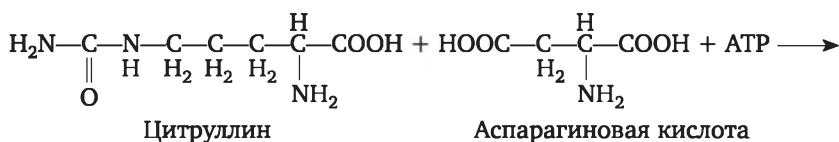
На второй стадии цикла происходит конденсация карбамоилфосфата и орнитина. В результате этой реакции, катализируемой ферментом орнитинтранскарбамилазой, получаются цитруллин и фосфорная кислота:

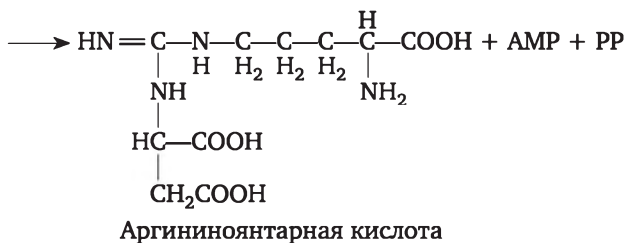


Второй аминогруппой, вступающей в цикл мочевины, является аминогруппа аспарагиновой кислоты, происходящая из глутаминовой кислоты:

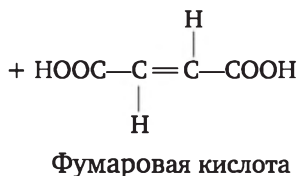
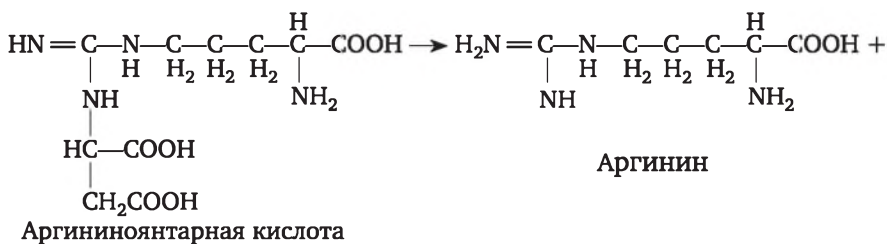


Аминогруппа аспарагиновой кислоты конденсируется затем с карбонильным атомом углерода молекулы цитруллина в присутствии АТФ. В результате получается аргининоянтарная кислота. Реакция катализируется ферментом аргининосукцинатсинтетазой:





Далее аргининоянтарная кислота подвергается ферментативному расщеплению с образованием аргинина и свободной фумаровой кислоты:

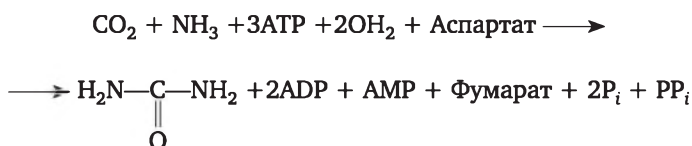


На последнем этапе аргинин расщепляется на мочевины и орнитин под действием аргиназы:



Далее орнитин реагирует с карбамоилфосфатом (см. вторую стадию) и цикл замыкается.

Суммарная реакция синтеза мочевины без учета промежуточных продуктов:



Данная реакция сопровождается снижением свободной энергии $\Delta G^0 = -40$ кДж, поэтому процесс всегда протекает в направлении синтеза мочевины.

Пирофосфат PP_i в дальнейшем гидролизуеться до фосфата. Поэтому на образование одной молекулы мочевины расходуется в общей сложности четыре высокоэнергетические фосфатные связи.

Аспекты азотистого обмена в восстановительной медицине

Одним из характерных нарушений азотистого обмена является белковая недостаточность — следствие не только дефицита белка, но и ряда заболеваний даже при достаточном поступлении белка с пищей.

Белковая недостаточность у человека развивается как при полном и частичном голодании, так и при приеме однообразного белкового питания, когда в диете преобладают белки растительного происхождения, биологическая ценность которых значительно ниже ценности белков животного происхождения. Результатом является развитие отрицательного азотистого баланса — гипопроотеинемии (снижение концентрации белков в сыворотке крови до 30—50 г/л при норме 65—85 г/л). При этом наблюдаются нарушения коллоидно-осмотического и водно-солевого обмена (развитие «голодных» отеков).

Часто встречаются наследственные дефекты реабсорбции (всасывания) аминокислот в почках. В результате аминокислоты уходят из сыворотки крови в мочу и развивается гипопроотеинемия. В медицине известно большое число врожденных нарушений аминокислотного обмена (табл. 9.2)

Таблица 9.2

Врожденные болезни, связанные с нарушениями аминокислотного обмена

Болезнь	Затронутый фермент или процесс
Альбинизм	Тирозиназа
Алкаптонурия	Оксидаза гомогентизиновой кислоты
Аргининосукцината-цидемия	Аргининосукциназа
Цистиноз	Утилизация цистина
Цистинурия	Обмен серосодержащих аминокислот цистина, лизина и аргинина
Синдром Фанкони	Повышенное выделение аминокислот
Болезнь Гартнапа	Триптофанпирролаза
Гистидинемия	Гистидаза
Гомоцистинурия	Цистатионинсинтетаза
Изовалератацидемия	Изовалерил-KoA-дегидрогеназа

Болезнь	Затронутый фермент или процесс
Лейциноз	Ферменты, декарбоксилазы разветвленных α -кетокислот
Фенилкетонурия	Фенилаланингидроксилаза

Одним из хорошо известных заболеваний считается цистиноз, который иногда отождествляется с синдромом Абдергальдена — Фанкони как по клиническим и биохимическим проявлениям, так и по характеру наследственной передачи болезни. Основной метаболический дефект в обоих случаях связан с врожденным нарушением реабсорбции почти всех аминокислот. При цистинозе образования камней почти не происходит, в отличие от другого врожденного нарушения обмена — цистинурии, при которой всегда образуются цистиновые камни. Сущность дефекта реабсорбции аминокислот при цистинозе не выяснена.

Цистинурия относится к довольно распространенным наследственным заболеваниям. Метаболический дефект выражается в выделении с мочой в 50 раз больше нормы четырех аминокислот: цистина, лизина, аргинина и орнитина. Уровень цистина в крови обычно не выше нормальных величин. Люди, страдающие цистинурией, вполне здоровы за исключением тенденции к образованию в организме камней. Эта врожденная аномалия обмена связана с полным блокированием реабсорбции цистина и частичным нарушением всасывания трех других аминокислот в почках. Нарушений в промежуточном обмене данных аминокислот при этом не выявлено.

При другом наследственном пороке обмена — гепатоцеребральной дистрофии (болезни Вильсона), помимо общей гипераминоацидурии, отмечается снижение концентрации медьсодержащего белка — церулоплазмينا — в сыворотке крови и отложение меди в мозге, печени, почках. Возможно, что свободная медь образует комплексы с аминокислотами, которые не всасываются в канальцах почек.

Пристальное внимание ученых привлекают некоторые наследственные заболевания человека, являющиеся результатом первичного дефекта обмена отдельных аминокислот. Развитие специфического патологического синдрома при этих заболеваниях обусловлено полным или частичным отсутствием некоторых ферментов. Организм теряет способность синтезировать белок таких ферментов из-за недостаточного количества необходимых аминокислот.

Подобные наследственные заболевания вызывают увеличение содержания в тканях нормальных промежуточных или побочных (неспецифических) продуктов обмена, оказывающих токсическое влияние на организм, и в первую очередь на ЦНС.

Фенилкетонурия (фенилпировиноградная олигофрения) развивается как результат потери способности организма синтезировать фенилаланин-4-монооксигеназу, катализирующую превращение фенилаланина в тирозин.

Алкаптонурия характеризуется экскрецией (выделением) с мочой больших количеств (до 0,5 г/сут) гомогентизиновой кислоты, окисление которой кислородом воздуха придает моче темную окраску.

Альбинизм выражается во врожденном отсутствии пигментов в коже, волосах и сетчатке. Метаболический дефект связан с потерей меланоцитами способности синтезировать тирозиназу — фермент, катализирующий окисление тирозина в диоксифенилаланин и диоксифенилаланинхинон, являющиеся предшественниками меланина.

Болезнь Гартнапа характеризуется специфическими нарушениями обмена триптофана. Основным проявлением болезни, помимо пеллагроподобных кожных поражений, психических расстройств и атаксии, служит гипераминоацидурия. Поскольку с мочой выделяются в повышенных количествах индолилацетат, индолилацетилглутамин и индикан, но нормальные количества индолилмолочной кислоты, то, очевидно, метаболический блок связан с первой реакцией нормального пути обмена триптофана и обмен преимущественно идет по пути декарбоксилирования.

При другом наследственном пороке обмена триптофана — болезни «моча с запахом кленового сиропа» и при фенилкетонурии также экскретируется индолилацетат, но в этих случаях он имеет своим источником индолилпируват, так как параллельно с мочой выделяется в больших количествах индолилмолочная кислота, которая может образоваться только из фенилпирувата.

Таким образом, первичные нарушения обмена отдельных аминокислот обычно наступают вследствие блокирования действия какого-либо фермента.

В этом разделе были рассмотрены основные пути расщепления белков, а также приведены основные реакции, протекающие при их катаболизме. Показано, что помимо пластической роли белки выполняют уникальную каталитическую функцию, которой не наделены ни углеводы, ни жиры, ни какие-либо другие вещества органической природы.

Белки и аминокислоты принимают непосредственное участие в биосинтезе ряда гормонов, регулирующих процессы обмена веществ в организме.

Таким образом, именно белковый обмен координирует, регулирует и интегрирует многообразие химических превращений в целостном живом организме, подчиняя его задачам сохранения вида, обеспечивая тем самым непрерывность жизни.

Характерной особенностью белкового обмена является его разветвленность. В метаболизме 20 аминокислот, входящих в состав белковых молекул, в организме животных участвует несколько сотен промежуточных продуктов, тесно связанных с метаболитами обмена углеводов и липидов.

Число ферментов, катализирующих химические реакции расщепления белков, также исчисляется сотнями. Если к этому добавить, что блокирование одного какого-либо специфического пути обмена даже одной аминокислоты может привести к появлению совершенно неизвестных продуктов обмена, то становятся понятными трудности интерпретации данных о регуляции процессов азотистого обмена в норме и особенно при патологиях. Из сказанного следует вывод, что белки и аминокислоты (в частности, их катаболизм) играют исключительно важную роль в жизнедеятельности живого организма.

9.4. Метаболизм углеводов (сахаров)

Роль углеводов в жизнедеятельности. Углеводный метаболизм (обмен) — совокупность процессов превращения моносахаридов и их производных, а также гомополисахаридов, гетерополисахаридов и различных углеводсодержащих биополимеров в организме животных, в том числе человека. В результате углеводного обмена происходит снабжение организма энергией, осуществляются процессы передачи биологической информации и межмолекулярные взаимодействия, обеспечиваются резервные, структурные, защитные и другие функции углеводов. Синтез цепей углеводных полимеров часто приводит к образованию ветвистых и крайне разнообразных структур. Эти структуры могут быть ответственными за процессы морфогенеза, специфической адгезии и контактного торможения клеток и определяют особенности детерминант различных группоспецифических веществ. Углеводные компоненты многих веществ, например гормонов, ферментов, транспортных гликопротеидов, являются маркерами, благодаря которым эти соединения «узнаются» специфическими рецепторами плазматических и внутриклеточных мембран.

Переваривание углеводов начинается в ротовой полости при участии гидролитических ферментов слюны. В желудке продолжается гидролиз углеводов ферментами слюны (сбраживание углеводов пищевого комка предотвращается соляной кислотой желудочного сока). В двенадцатиперстной кишке под действием сока поджелудочной железы полисахариды пищи (крахмал, гликоген и др.) и сахара (олиго- и дисахариды) расщепляются при участии α -гликозидазы и других гликозидаз до моносахаридов, которые и всасываются в тонкой кишке в кровь с разной скоростью. Быстрее всего всасываются глюкоза и галактоза, медленнее — фруктоза, манноза и другие сахара.

Прохождение всасываемых углеводов через эпителиальные клетки кишечника и поступление в клетки периферических тканей осуществляются с помощью особых транспортных систем, функция которых заключается в переносе молекул сахаров через поверхностные клеточные мембраны. Существуют особые белки-переносчики — пермеазы, специфические по отношению к сахарам и их производным. Пермеазы

называют также транслоказами (например, транслоказа глюкозо-6-фосфата УДФ-глюкуроновой кислоты).

В организме человека и животных существует много различных механизмов, ответственных за превращение одних углеводов в другие, как в процессах гликолиза и глюконеогенеза, так и в отдельных звеньях пентозофосфатного пути.

На начальном этапе обмена углеводов (см. рис. 9.2) олигосахариды и полисахариды расщепляются до моносахаридов — глюкозы, фруктозы и др.

У всех млекопитающих глюкоза в клетках превращается в пируват и лактат по метаболическому пути гликолиза (см. параграф 9.1).

Ткани, которые потребляют кислород (аэробные условия), осуществляют превращение пирувата в ацетил-КоА, который далее вступает в цикл лимонной кислоты. В этом цикле ацетил-КоА полностью окисляется до CO_2 и H_2O . Большая часть энергии Гиббса процесса запасается в форме АТФ в результате окислительного фосфорилирования. Таким образом, глюкоза служит главным топливом для многих тканей.

Глюкоза, а также ее метаболиты участвует и в других процессах (рис. 9.9). Глюкоза превращается в животный крахмал гликоген, который запасается в тканях, в особенности в скелетных мышцах и печени.

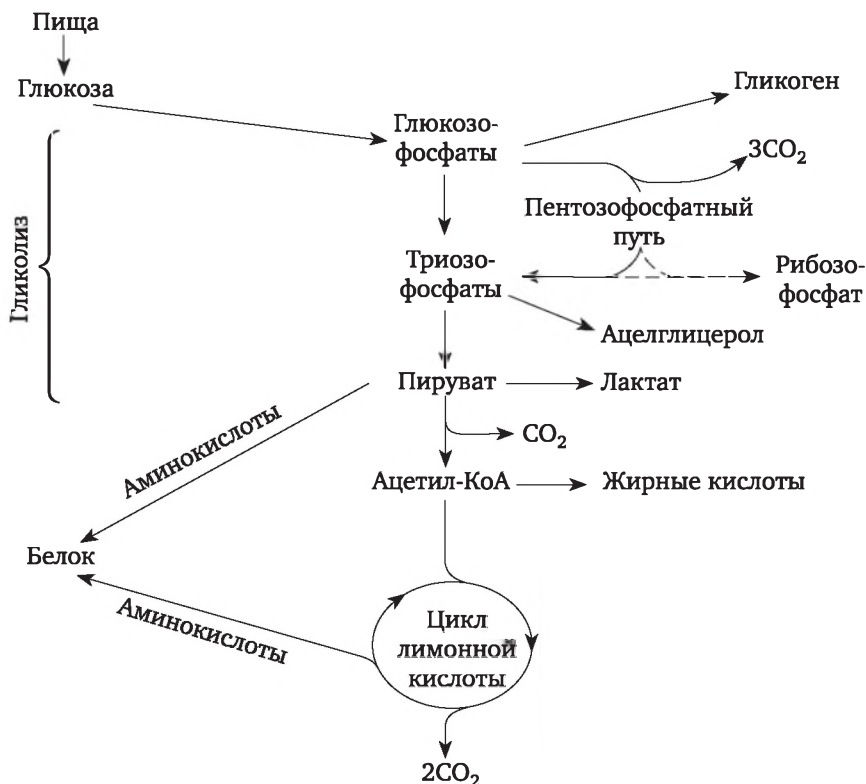


Рис. 9.9. Общая схема метаболизма углеводов с указанием главных конечных продуктов

Пентозофосфат, субстрат пентозофосфатного пути превращения глюкозы, является одним из промежуточных продуктов гликолиза. На этом пути образуются восстановительные эквиваленты, используемые в биосинтезе, например, жирных кислот. Кроме того, пентозофосфат — источник рибозы, необходимой для синтеза нуклеотидов и нуклеиновых кислот.

Триозофосфат, образующийся на одной из стадий гликолиза, может превращаться в глицерин, участвующий в синтезе жиров. Пируват и ряд промежуточных соединений цикла лимонной кислоты — это источники углеродных скелетов, используемых в синтезе аминокислот.

Ацетил-КоА служит основным строительным блоком в синтезе длинноцепочечных жирных кислот и холестерина — предшественника всех синтезируемых в организме стероидных гормонов.

Глюкоза и ее метаболиты циркулируют по организму и участвуют в различных процессах, обеспечивающих жизнедеятельность (рис. 9.10). Таким образом функционируют межсистемные метаболические пути глюкозы и продуктов гликолиза.

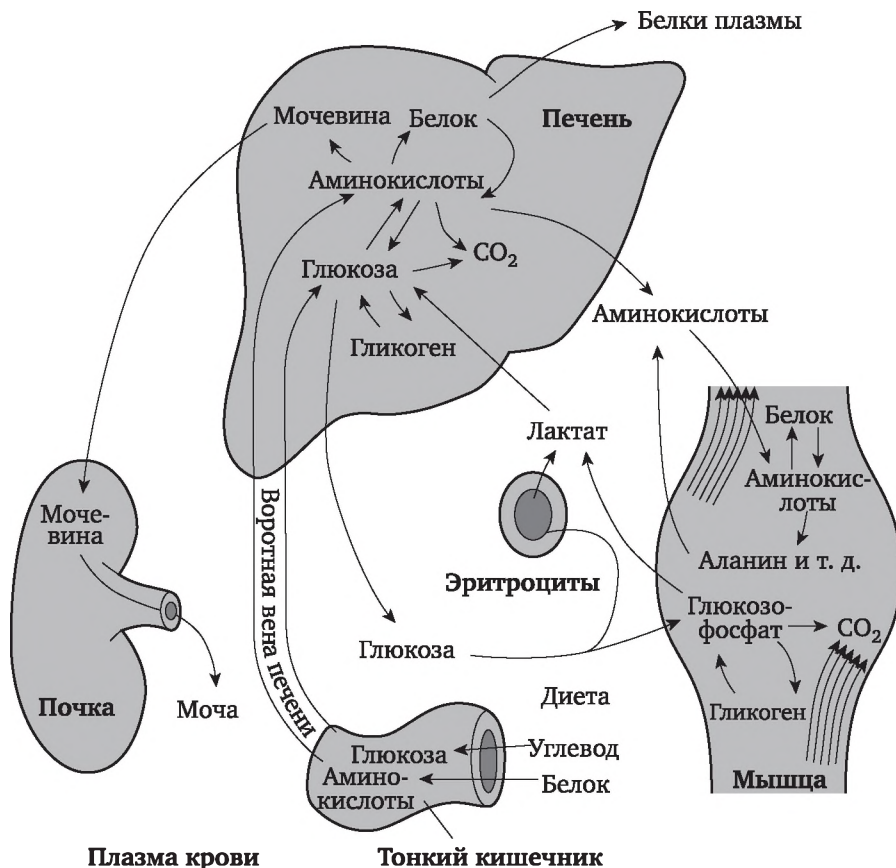


Рис. 9.10. Глюкоза и ее метаболиты в процессах жизнедеятельности

При недостатке глюкозы в организме протекают процессы синтеза глюкозы и гликогена — *глюконеогенез*.

Метаболический путь глюконеогенеза от пирувата к глюкозе. Превращение глюкозы в пировиноградную кислоту, катализируемое ферментами гликолиза, является центральным путем катаболизма углеводов в большинстве клеток, как в аэробных, так и в анаэробных условиях (см. параграф 9.1). Точно так же обратный процесс превращения пирувата в глюкозу является центральным путем биосинтеза моносахаридов и полисахаридов.

В центральный путь глюконеогенеза вливаются два пути, начинающиеся с различных наборов неуглеводных предшественников.

Один из этих путей состоит из ряда последовательных реакций, в которых промежуточные продукты цикла трикарбоновых кислот превращаются в пировиноградную кислоту.

Второй путь состоит из ряда реакций, приводящих к восстановлению CO_2 до глюкозы. Этот путь отсутствует у гетеротрофных организмов и является отличительной особенностью автотрофов, в особенности фотосинтезирующих клеток.

Расходящиеся пути, которые начинаются с глюкозо-6-фосфата (см. рис. 9.9), приводят к образованию свободной глюкозы, запасных полимеров (крахмала и гликогена) и других моносахаридов и их производных.

Еще один важный путь глюконеогенеза начинается с аминокислот. Все организмы могут превращать аминокислоты в различные промежуточные продукты цикла трикарбоновых кислот и затем в глюкозу. Однако количества образуемой при этом глюкозы могут значительно варьировать в зависимости от потребности организма в аминокислотах для синтеза белка и от доступности других видов клеточного топлива.

У человека и высших животных в период восстановления после интенсивной мышечной работы особенно активно происходит синтез глюкозы из молочной кислоты (лактата) крови, осуществляющийся главным образом в печени.

Пути, ведущие от глюкозо-6-фосфата к другим продуктам, различаются у разных организмов. Способность к образованию свободной глюкозы сравнительно ограничена; ею обладают лишь некоторые растения, а также клетки печени, почек и тонкого кишечника позвоночных. В то же время пути, ведущие к синтезу крахмала и гликогена, по-видимому, почти универсальны, но используются в разной степени в зависимости от потребностей обмена и ресурсов питания. Следует отметить, что пути, ведущие к образованию внеклеточных гликогена и крахмала, сильно дифференцированы и отличаются высокой специфичностью.

Центральный путь, ведущий от пирувата к глюкозе, — образование фосфоенолпирувата из пирувата. Большинство реакций биосинтетического пути образования глюкозы из пирувата катализируется ферментами гликолитического цикла. Таким образом, эти реакции обратны

реакциям, реализующимся в процессе гликолиза (см. рис. 9.2). Однако в нормальном гликолитическом пути, т. е. в пути «вниз», имеются три стадии, которые не могут использоваться при превращении пирувата в глюкозу, т. е. в пути «вверх».

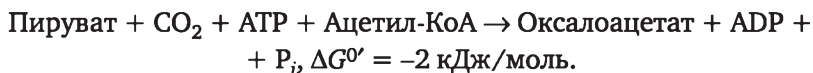
Глюконеогенез идет в обход необратимых стадий, используя альтернативные реакции, которые термодинамически выгодны. Первая из них — превращение пирувата в фосфоенолпируват:



Эта реакция не идет путем прямого обращения пируваткиназной реакции вследствие большого положительного изменения стандартной энергии Гиббса ($\Delta G^{\circ'} = +30$ кДж/моль).

Фосфорилирование пирувата достигается обходным путем последовательности реакций, катализируемых как ферментами цитоплазмы, так и ферментами митохондрий. В результате многочисленных исследований были установлены ферменты этой последовательности.

В первой реакции ферментом является митохондриальная пируваткарбоксилаза, которая катализирует реакцию образования промежуточных продуктов цикла трикарбоновых кислот из пирувата:



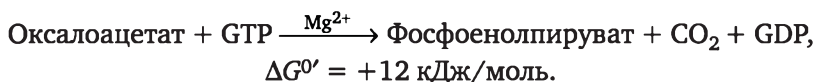
Пируваткарбоксилаза — регуляторный фермент, который неактивен в отсутствие ацетил-КоА. Оксалоацетат, образующийся в этой реакции, восстанавливается затем в митохондриях в малат — реакция, идущая с участием NADH:



Затем малат диффундирует из митохондрий в цитоплазму, где он окисляется цитоплазматической NAD-зависимой формой малатдегидрогеназы с образованием немитохондриального оксалоацетата:

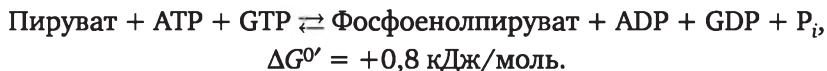


Хотя, как очевидно из уравнения, эта реакция является сильно эндергонической, тем не менее ее равновесие сдвинуто вправо, поскольку ее конечный продукт быстро удаляется. Под действием фосфопируваткарбоксилазы из оксалоацетата образуется фосфоенолпируват. Донором фосфата в этой реакции служит GTP:



Этот фермент обнаружен в цитоплазме клеток печени крысы и мыши, в митохондриях кролика и цыпленка, а также в цитоплазме и митохондриях морской свинки.

Суммарное уравнение для этого обходного пути образования фосфоенолпирувата получают, суммируя все реакции и изменения энергии Гиббса:



Эта суммарная реакция обратима, поскольку общее изменение стандартной энергии Гиббса невелико. При высоком отношении концентраций $[\text{ATP}]/[\text{ADP}]$ и в присутствии избытка пирувата равновесие будет смещено вправо.

Можно разделить этот процесс на эндергонические и экзергонические реакции.

Энדרгонической (идущей с потреблением энергии) реакцией является превращение пирувата в фосфоенолпируват:



Гидролиз АТФ представляет собой экзергоническую реакцию:



Ясно, что на фосфорилирование одной молекулы пирувата расходуется в конечном счете энергия двух высокоэнергетических фосфатных связей АТФ и GTP, каждой из которых соответствует величина $\Delta G^{\circ'}$, равная -30 кДж/моль .

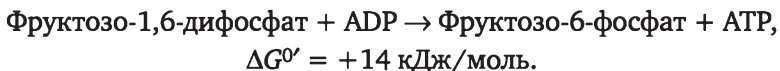
Обходной путь, ведущий к образованию фосфоенолпирувата, основан на том, что в митохондриях отношение концентраций NADH/NAD^+ относительно велико. Поэтому митохондриальный оксалоацетат легко восстанавливается в малат.

В цитоплазме отношение концентраций NADH/NAD^+ очень мало, и вне митохондрий малат вновь окисляется в оксалоацетат. Малат, легко проходящий через митохондриальную мембрану, служит переносчиком восстановительных эквивалентов между двумя отсеками клетки.

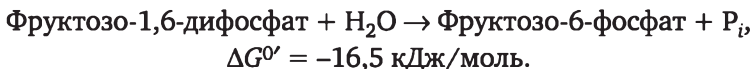
Фосфоенолпируват, образованный из пирувата в результате описанных выше реакций, легко превращается в фруктозо-1,6-дифосфат в последовательности реакций, которые представляют собой реакции гликолиза, идущие в обратном направлении.

Свободный глицерин, образованный при гидролизе жиров — триацилглицеридов, и глицерил-3-фосфат служат предшественниками глюкозы. Они включаются в последовательность реакций, ведущих от пирувата к глюкозе, после превращения в диоксиацетонфосфат.

Реакция образования фруктозо-6-фосфата не идет в направлении синтеза глюкозы:

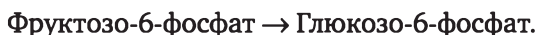


Биосинтез глюкозы идет в обход этой эндергонической реакции при помощи фермента гексозодифосфатазы. Этот фермент осуществляет необратимый гидролиз 1,6-дифосфатной группы:



Установлено, что гексозодифосфатаза представляет собой регуляторный фермент, активность которого сильно подавляется АТР. Этот фермент имеет три или более центра связывания АМР. Фермент наиболее активен в направлении синтеза глюкозы, когда концентрация АМР мала, а концентрация АТР велика.

На следующей (обратимой) стадии биосинтеза глюкозы фруктозо-6-фосфат превращается в глюкозо-6-фосфат при участии фосfogексоизомеразы:



В большинстве клеток глюкозо-6-фосфат, образующийся в процессе глюконеогенеза, используется как предшественник запасных полимеров, различных моносахаридов (кроме глюкозы), дисахаридов и структурных полимеров.

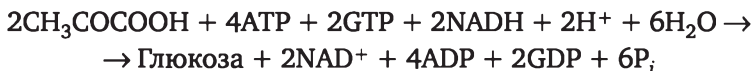
В клетках ряда органов позвоночных, например печени, почек и кишечного эпителия, глюкозо-6-фосфат может отщепить фосфорную группу (дефосфорилироваться) с образованием свободной глюкозы.

Свободная глюкоза получается при действии глюкозо-6-фосфатазы, катализирующей конечную реакцию глюконеогенеза:



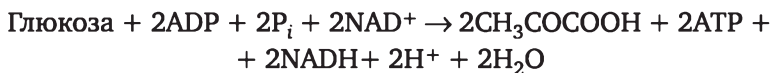
В кровь синтезированная глюкоза поступает главным образом из печени. Глюкозо-6-фосфатаза не содержится в мышцах и в мозге, соответственно, из этих тканей свободная глюкоза в кровь не поступает.

Суммарное уравнение метаболического пути глюконеогенеза, ведущего от пирувата к свободной глюкозе, имеет вид



На образование каждой молекулы глюкозы расходуется шесть высокоэнергетических фосфатных связей АТР и GTP, и две молекулы NADH используются в качестве восстановителей.

Суммарная реакция протекает с выделением энергии. Легко видеть, что это уравнение сильно отличается от уравнения обратной реакции превращения глюкозы в пировиноградную кислоту, которая также является экзергонической:



Синтез глюкозы из пирувата контролируется содержанием «топлива» для дыхания (ацетил-КоА), а также содержанием энергетического заряда системы АТР. Синтез глюкозы ускоряется при образовании избыточного количества митохондриального ацетил-КоА, превышающего то количество, которое клетка может использовать в данный момент в качестве топлива.

Описанный выше путь синтеза глюкозы из пирувата открывает также возможность для образования глюкозы из различных предшественников пирувата или фосфоенолпирувата. Главными из них являются промежуточные продукты цикла трикарбоновых кислот, которые могут окисляться в малат. Затем малат может выходить из митохондрий и окисляться в цитоплазме в оксалоацетат с последующим образованием фосфоенолпирувата под действием цитоплазматической фосфоенолпируваткарбоксикиназы.

В тканях животных имеется альтернативный путь образования фосфоенолпирувата из α -кетоглутарата и предшествующих ему 6-углеродных кислот цикла Кребса.

В конечном счете при любой последовательности реакций три атома углерода разных промежуточных продуктов цикла трикарбоновых кислот превращаются в три атома углерода фосфопирувата.

С помощью различных экспериментов установлено также, что у позвоночных промежуточные продукты цикла трикарбоновых кислот используются для глюконеогенеза. Например, в одной серии опытов крысы голодали 24 ч или более. При этом уровень гликогена в печени снизился примерно от 7 до 1 % сырой массы. Последующее скормливание янтарной кислоты или других промежуточных продуктов цикла трикарбоновых кислот голодавшим крысам вызывало увеличение общего количества гликогена, главным образом благодаря повышению уровня гликогена в печени.

Превращение промежуточных продуктов цикла трикарбоновых кислот в глюкозу наблюдали также у животных, получавших токсичный гликозид флоридзин. Флоридзин блокирует реабсорбцию глюкозы из почечных канальцев, вследствие чего глюкоза крови почти полностью выводится с мочой. Оказалось, что скормливание янтарной кислоты или других промежуточных продуктов цикла трикарбоновых кислот животным, получившим флоридзин, приводит к выделению глюкозы в количествах, почти точно эквивалентных содержанию углерода в этих промежуточных продуктах, полученных животными.

В тканях высших животных истинный синтез глюкозы из двух атомов углерода ацетильной группы ацетил-КоА не происходит. Одна из причин этого заключается в том, что цитрат — шестиуглеродный продукт конденсации ацетил-КоА и оксалоацетата — в цикле Кребса при окислении в фосфоенолпируват теряет три атома углерода в виде CO_2 . Следовательно, цитрат не может служить источником добавочных количеств глюкозы сверх того, что образуется из оксалоацетата. Кроме того, в животных тканях ацетил-КоА не может непосредственно пре-

вращаться ни в пируват, ни в сукцинат. У высших животных метаболический путь, в котором атомы углерода жирных кислот могли бы использоваться для глюконеогенеза, *отсутствует*.

Напротив, растения и многие микроорганизмы могут синтезировать углеводы из жирных кислот через ацетил-КоА при помощи реакций глиоксилатного цикла. Для такого превращения необходимы два специфичных фермента — изоцитратлиаза и малатсинтаза. Оба эти фермента отсутствуют у высших животных.

Сукцинат, образующийся в глиоксилатном цикле, превращается в оксалоацетат, который, в свою очередь, служит предшественником фосфоенолпирувата. Именно с помощью этого пути запасные жиры превращаются в глюкозу в прорастающих семенах.

Глюконеогенез из аминокислот. При дефиците иных источников, например при длительном голодании, осуществляется синтез глюкозы из аминокислот, при этом мышечная масса уменьшается.

Атомы углерода различных аминокислот в конечном счете могут давать или ацетил-КоА, или промежуточные продукты цикла трикарбоновых кислот. Аминокислоты, которые могут служить предшественниками фосфоенолпирувата и, следовательно, глюкозы, называются *гликогенными* аминокислотами. Примером служат глутаминовая и аспарагиновая кислоты, которые непосредственно превращаются в α -кетоглутарат и в оксалоацетат соответственно.

Лейцин и другие аминокислоты, образующие при катаболизме ацетил-КоА, могут давать начало ацетоацетату, особенно у голодающих животных. Поэтому их называют *кетогенными* аминокислотами.

Фенилаланин и тирозин служат примером аминокислот, являющихся и гликогенными, и кетогенными одновременно, поскольку при деградации они расщепляются с образованием гликогенной фумаровой кислоты и кетогенного ацетил-КоА.

Таким образом, имеется три группы из 20 аминокислот млекопитающих.

Гликогенные: аланин, аргинин, аспарагиновая кислота, аспарагин, цистеин, глутаминовая кислота, глутамин, глицин, гистидин, метионин, пролин, серин, треонин, триптофан, валин.

Кетогенные: лейцин.

Гликогенные и кетогенные: изолейцин, лизин, фенилаланин, тирозин.

У растений и многих микроорганизмов нет различия между гликогенными и кетогенными аминокислотами, поскольку в конечном счете все аминокислоты могут вносить вклад в образование глюкозы посредством реакций цикла трикарбоновых кислот и глиоксилатного цикла.

Синтез гликогена и роль нуклеозиддифосфатов. К образованию запасного полимера гликогена ведет хорошо исследованный биосинтетический путь, начинающийся с глюкозо-6-фосфата.

На первой стадии происходит превращение глюкозо-6-фосфата в глюкозо-1-фосфат, катализируемое фосфоглюкомутазой:

Глюкозо-6-фосфат \rightleftharpoons Глюкозо-1-фосфат.

Обнаружен и другой путь превращения глюкозо-1-фосфата в гликоген, основанный на принципе, который важен также для биосинтеза ди-, олиго- и полисахаридов. В работах Л. Лелуара и его коллег установлено, что в большинстве таких биосинтетических реакций донором гликозильных групп служат нуклеозиддифосфаты, образующиеся из нуклеозидтрифосфатов и сахарофосфатов под действием ферментов, известных под общим названием «пирофосфорилазы»:

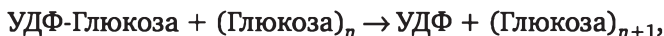


Эта реакция обратима, поскольку сопровождается очень небольшим изменением стандартной энергии Гиббса. Но последующий гидролиз пирофосфата PP_i пирофосфатазами делает ее необратимой в направлении образования нуклеозиддифосфатов (суммарная величина ΔG^0 порядка -30 кДж/моль). Образующиеся при этом нуклеозиддифосфаты являются переносчиками гликозильных групп. У высших животных переносчиком гликозильных групп служит обычно уридилдифосфат, тогда как в клетках растений и микроорганизмов эту функцию осуществляют АДФ, ЦДФ и ГДФ.

Первая стадия синтеза гликогена у животных катализируется глюкозофосфатуридилтрансферазой:



На второй стадии, приводящей к образованию гликогена, глюкозная группа УДФ-глюкозы переносится на концевой остаток глюкозы цепи полисахарида. При этом образуется гликозидная эфирная связь между первым атомом углерода добавляемого глюкозного остатка и концевым глюкозным остатком цепи (реакция катализируется гликогенсинтетазой):



где $(\text{Глюкоза})_n$ и $(\text{Глюкоза})_{n+1}$ — полиглюкозные цепи из n и $(n + 1)$ остатков глюкозы.

Величина ΔG^0 этой реакции составляет приблизительно -13 кДж/моль. Если предполагать, что неорганический пирофосфат гидролизуется полностью, то общая величина ΔG^0 для включения одного глюкозильного остатка, начиная с глюкозо-1-фосфата, составляет приблизительно -41 кДж/моль. Таким образом, общее равновесие таково, что процесс протекает в направлении синтеза гликогена.

В качестве «затравки» для гликогенсинтетазы необходима цепь полиглюкозы, имеющая не меньше четырех остатков глюкозы, к которым фермент добавляет последующие глюкозные группы.

Регулирование синтеза гликогена. Скорость синтеза и распада гликогена находится под гормональным контролем и изменяется при

различных эндокринных нарушениях. У животных возникают изменения углеводного обмена при удалении эндокринных желез или при введении гормона роста (передняя доля гипофиза), инсулина и глюкагона (поджелудочная железа), кортикостероидов (кора надпочечников) и адреналина (мозговой слой надпочечников). Эти гормоны действуют на разных стадиях обмена глюкозы.

Адреналин по-разному влияет на гликогенфосфорилазную реакцию в печени (см. рис. 9.10). Циклический АМФ, генерируемый аденилициклазой, активирует киназу фосфорилазы, которая, в свою очередь, фосфорилирует неактивную гликогенфосфорилазу (*b*-форма). В результате образуется фосфорилированная, или активная, форма (*a*-форма) гликогенфосфорилазы, которая катализирует распад гликогена с образованием глюкозо-1-фосфата.

Таким образом, адреналин оказывает двойное действие: он ускоряет распад гликогена и ингибирует его синтез из УДФ-глюкозы. Суммарный результат состоит в ускорении превращения гликогена печени в глюкозу, которая поступает в кровь.

Аналогичные изменения адреналин вызывает в мышцах. Однако, поскольку мышцы не могут выделять глюкозу в кровь, конечный эффект адреналина в этом случае состоит в стимуляции гликолиза и дыхания при интенсивной мышечной работе.

Глюкагон — полипептидный гормон, секретируемый α -клетками поджелудочной железы, стимулирует распад гликогена печени и также повышает уровень глюкозы в крови. На углеводный обмен в мышцах он не оказывает влияния. Механизм действия глюкагона заключается в стимуляции аденилициклазы печени. В результате ускоряется распад гликогена до глюкозы и подавляется синтез гликогена из УДФ-глюкозы. Однако в других отношениях глюкагон и адреналин совершенно различны: глюкагон не приводит к повышению артериального давления и не вызывает многих других реакций, характерных для адреналина.

Скорость синтеза и распада гликогена в мышцах изменяется не только под воздействием гормонов, она зависит также от концентрации ионов кальция, электрической стимуляции и некоторых других неэндокринных факторов. В покое мышцах доминируют активная *a*-форма гликогенсинтетазы и относительно неактивная *b*-форма гликогенфосфорилазы. В интенсивно сокращающихся мышцах преобладают относительно неактивная форма гликогенсинтетазы и активная *a*-форма гликогенфосфорилазы.

Ферменты печени генетически и структурно отличаются от ферментов мышц, и их поведение при воздействии различных эффекторов различно в количественном отношении.

У людей встречаются наследственные нарушения обмена гликогена (гликогенозы), при которых накапливаются аномально высокие количества гликогена, особенно в печени. При исследовании ткани, полученной путем биопсии у людей, страдающих гликогенозами, обнаружены генетически дефектные ферменты. При одном из типов гли-

когенозов — болезни фон Гирке — отсутствует активность глюкозо-6-фосфатазы. При болезни Андерсена обнаруживается аномальный фермент ветвления гликогена. В результате образуются молекулы гликогена с избыточно длинными неветвящимися цепями. При болезни Мак-Арда подавляется активность мышечной гликогенфосфорилазы, что приводит к избыточному отложению гликогена в мышцах.

Синтез и распад гликогена не только катализируются различными ферментами, но и регулируются независимо. При введении глюкагона или адреналина быстро уменьшается содержание гликогена в печени и повышается уровень глюкозы в крови.

Метаболизм фруктозы и галактозы. Метаболизм фруктозы — составная часть метаболизма глюкозы (рис. 9.11). Превращения этих соединений могут идти различными путями, которые завершаются образованием фосфотриоз, а в некоторых случаях фруктозодифосфата.

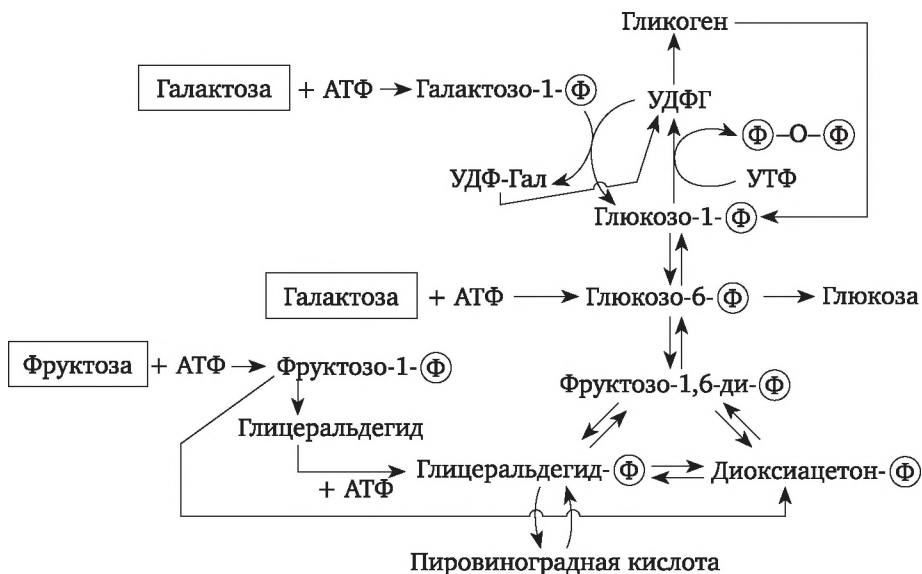


Рис. 9.11. Метаболизм глюкозы, фруктозы и галактозы в печени

Метаболизм фруктозы (рис. 9.12) протекает в основном в печени. Сначала в присутствии фермента *фруктокиназы* фруктоза фосфорилируется в положение 1:



Затем фруктозо-1-фосфат подвергается воздействию *альдолазы*:



Альдолаза печени, в отличие от строго специфичной для фруктозо-1,6-дифосфата альдолазы мышцы, хорошо работает и с фруктозо-1-

фосфатом, и с фруктозо-1,6-дифосфатом. Однако уровень активности альдолазы печени в 10 раз ниже, чем в мышцах.

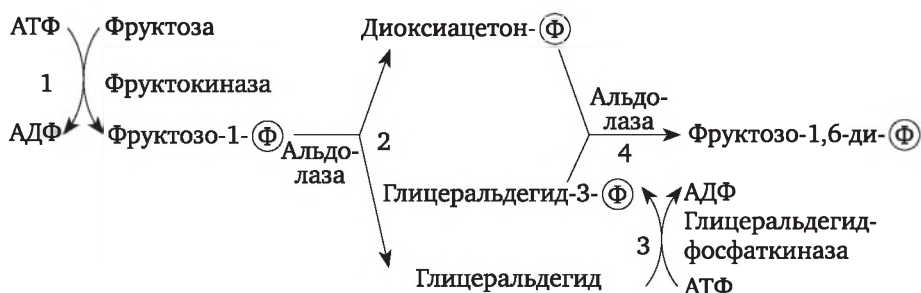


Рис. 9.12. Метаболизм фруктозы

Последующие стадии метаболизма фруктозы представляют собой стадии гликолиза (см. рис. 9.2).

В метаболизме галактозы участвует группа коферментов, производных урацила. Галактоза представляет большой интерес с точки зрения процессов, протекающих в организме грудных детей, поскольку основным сахаром молока является лактоза.

Метаболический путь галактозы включает ряд реакций (рис. 9.13).

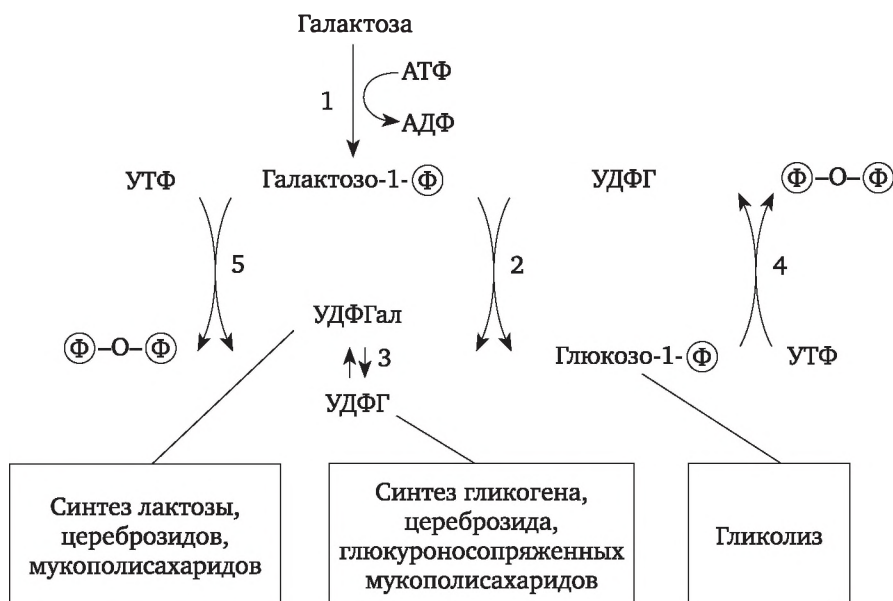


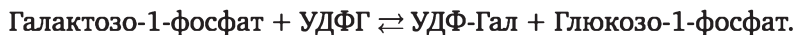
Рис. 9.13. Метаболизм галактозы

Галактоза фосфорилируется:



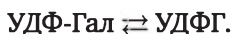
Реакция катализируется ферментом печени галактокиназой. Этого фермента много у грудных детей. Его содержание увеличивается в случае питания, богатого лактозой.

Галактозо-1-фосфат реагирует с УДФГ, и образуется УДФ-Гал (на коферменте глюкоза заменяется галактозой):



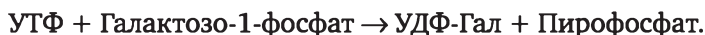
Глюкозо-1-фосфат может далее использоваться в гликолизе или для синтеза гликогена.

УДФ-Гал под действием УДФ-глюкозоэпимеразы может превращаться в УДФГ. При этом изомеризация галактозы в глюкозу происходит непосредственно на коферменте:



УДФГ является предшественником гликогена, цереброзидов, глюкуроновых кислот.

В печени взрослых обнаружен фермент УДФ-галактозопирофосфорилаза, который непосредственно образует УДФ-Гал в реакции с участием УТФ:



Углеводсодержащие смешанные биополимеры. Полисахариды (полиозы, гликаны), как уже отмечалось, представляют собой высокомолекулярные продукты поликонденсации моносахаридов, иногда содержащие десятки и сотни тысяч остатков моносахаридов, соединенных гликозидными связями. Олигосахариды и полисахариды, при полном гидролизе которых образуются только моносахариды, часто называют просто сахарами.

Углеводсодержащие смешанные биополимеры (гликоконъюгаты) выполняют очень важные биологические функции (см. табл. 8.16), однако их классификация окончательно не разработана.

Среди гликоконъюгатов различают гликопротеиды (содержат пептидные и полисахаридные или олигосахаридные цепи), гликолипиды (построены из полисахаридных или олигосахаридных цепей и липидного компонента), гликолипопротеиды (содержат углеводные, липидные и белковые компоненты), тейхоевые кислоты (в их молекулах к цепи из остатков спиртовых производных полиоз — полиспиртов — присоединены аминокислоты и моносахариды), нуклеиновые кислоты.

Соотношение различных компонентов в молекулах отдельных смешанных углеводсодержащих биополимеров может колебаться в широких пределах.

Число встречающихся в природе полисахаридов чрезвычайно велико, но самые важные из них — целлюлоза и крахмал. Полисахариды выполняют две основные функции: структурную и питательную.

Аспекты гликолиза в восстановительной медицине

Пентозофосфатный путь в эритроцитах поставляет NADPH для восстановления окисленного глутатиона $G-S-S-G$ до восстановленного глутатиона $2G-SH$.

Пентозофосфат, субстрат пентозофосфатного пути превращения глюкозы, является одним из промежуточных продуктов гликолиза. На этом пути образуются восстановительные эквиваленты, используемые в биосинтезе, например, жирных кислот. Кроме того, пентозофосфат — источник рибозы, необходимой для синтеза нуклеотидов и нуклеиновых кислот. Для понимания механизма в целом нам удобнее начать с трех молекул глюкозо-6-фосфата, образованных действием АТФ на глюкозу в присутствии гексокиназы или глюкокиназы (см. рис. 9.9).

Определение содержания глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы представляет интерес с медицинской точки зрения. Было замечено, что у некоторых пациентов прием примаксина (антималарийного препарата) и сульфамидов, а также употребление в пищу определенных продуктов вызывают острые нарушения, обусловленные уменьшением числа эритроцитов за счет внезапного гемолиза красных кровяных телец, в результате которого гемоглобин вытекает в плазму крови.

Оказалось, что для людей, предрасположенных к такого рода нарушениям, характерен пониженный уровень глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в красных кровяных тельцах. Этот фермент ответствен за образование $NADPH_2$ и поэтому необходим для восстановления окисленного глутатиона, катализируемого глутатионредуктазой. Восстановленный же глутатион, по-видимому, нужен для сохранения целостности красных кровяных телец: в его отсутствие они становятся хрупкими и уязвимыми для агрессивного действия некоторых соединений, в частности указанных выше медикаментов. Весьма вероятно, хотя это и не доказано, что снижение ферментативной активности происходит в результате мутации, которая затрагивает один из нуклеотидов ДНК, отвечающий функционально важной аминокислоте фермента, входящей обычно в состав его активного центра. Это хороший пример молекулярной интерпретации старинного медицинского понятия «конституция» или «предрасположенность». Он показывает, что если какой-то пациент плохо реагирует на медикаменты или на сами заболевания, то причина этого может состоять в пониженной активности или даже в полном отсутствии у него определенного фермента, который необходим для защиты от агрессивного вмешательства.

Непереносимость фруктозы — наследственное заболевание, при котором прием в пищу фруктозы или ягод и фруктов, ее содержащих, вызывает различного рода расстройства: снижение уровня глюкозы в крови, нарушения функций пищеварительного тракта и печени. Это заболевание является следствием пониженной альдолазной активности в печени (альдолаза мышц остается в норме). В печени таких больных обнаруживается белок, очень схожий с альдолазой, но лишенный за-

метной ферментативной активности. Этот белок получил название CRM (от англ. *crossreacting material* — сшивающий материал). Он появляется, вероятно, в результате мутации, когда замена всего лишь одной аминокислоты лишает белок ферментативной активности.

Наследственное заболевание детей грудного возраста — галактоземия — проявляется в замедленном психическом развитии и в катаракте (помутнении хрусталика). Причина болезни — почти полное отсутствие активной галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы, особенно в красных кровяных тельцах и в печени новорожденных. Содержание глюкозы в крови иногда оказывается пониженным. Механизм токсического действия галактозы неизвестен. Терапия лечения проста: достаточно исключить из питания все источники галактозы, в частности молочные продукты.

9.5. Метаболизм липидов (жиров)

Роль липидов в жизнедеятельности. Животные жиры и растительные масла наряду с белками и углеводами — одна из главных составляющих нормального питания человека. Они являются основным источником энергии. Один грамм нейтральных жиров при полном окислении с участием кислорода дает около 38 кДж энергии. Это вдвое больше, чем можно получить из гликогена или крахмала, при окислении 1 г которых выделяется 17 кДж свободной энергии. Кроме того, жировые запасы в организме практически не содержат воду, тогда как молекулы белков и углеводов всегда окружены молекулами воды. В результате 1 г жира дает почти в 6 раз больше энергии, чем 1 г животного крахмала — гликогена. Таким образом, жиры являются высокоэнергетичным «топливом».

У человека жиры в основном расходуются на поддержание нормальной температуры тела, а также на работу различных мышц. Даже когда человек ничего не делает (например, спит), ему каждый час требуется на покрытие энергетических расходов около 350 кДж энергии. Это затраты на так называемый основной обмен. Примерно такую мощность имеет электрическая 100-ваттная лампочка.

Для обеспечения организма энергией в неблагоприятных условиях в нем создаются жировые запасы, которые откладываются в подкожной клетчатке, в жировой складке брюшины — так называемом сальнике, ягодицах. Подкожный жир предохраняет организм от переохлаждения. Эта функция жиров особенно важна для морских животных.

Примерно половина энергии, потребляемой клетками печени, почек, сердечных и скелетных мышц в состоянии покоя, получается за счет окисления жирных кислот, которые освобождаются при гидролизе триглицеридов.

У перелетных птиц и у животных в состоянии спячки жир — практически единственный источник энергии. Следует отметить, что жирные

кислоты не используются клетками мозга в качестве источника энергии и углеродного материала. В мозге доминирующую роль играют процессы, связанные с превращениями глюкозы.

Накопление жировых запасов в виде нейтральных липидов характерно не только для клеток позвоночных, но также и для клеток растений и микроорганизмов. Это запас на случай возможных периодов голодания.

Для покрытия минимальной суточной потребности человека в энергии достаточно всего 50 г жира. Однако даже при умеренной физической нагрузке взрослый человек должен получать с продуктами питания гораздо больше жиров, но не более 100 г. Это количество составляет треть энергетических расходов при диете, обеспечивающей около 1200 кДж.

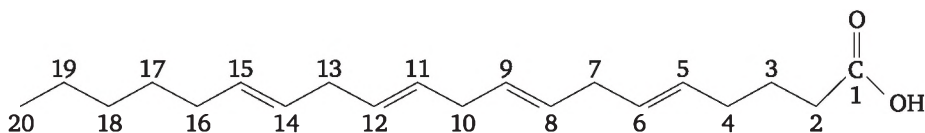
Следует отметить, что половина из этих 100 г содержится в продуктах питания в виде так называемого скрытого жира. Жиры содержатся почти во всех пищевых продуктах: в небольшом количестве они есть даже в картофеле (там их 0,4 %), в хлебе (1—2 %), в овсяной крупе (6 %). В молоке обычно содержится 2—3 % жира. Но есть и специальные сорта обезжиренного молока. Довольно много скрытого жира в постном мясе — от 2 до 33 %. Скрытый жир присутствует в продуктах в виде отдельных мельчайших частиц. Сало и растительное масло — это жиры почти в чистом виде. В сливочном масле около 80 % жира, в топленом — 98 %.

Физиологи установили, что при жировой диете человек выдерживает физическую нагрузку, в 10 раз превышающую обычную, не более 1,5 ч. При углеводной диете он может выдерживать ту же нагрузку в течение 4 ч. Объясняется этот на первый взгляд парадоксальный результат особенностями биохимических процессов.

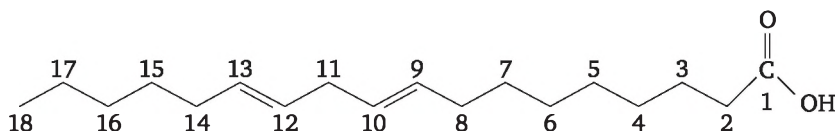
Несмотря на высокую «энергоемкость» жиров, получение из них энергии в организме — процесс медленный. Это связано с малой скоростью метаболизма жиров, особенно углеводородных цепей молекул.

Углеводы хотя и дают меньше энергии, чем жиры, выделяют ее намного быстрее. Поэтому перед физической нагрузкой, например перед спортивными состязаниями, предпочтительнее съесть сладкую, а не жирную пищу.

Значительную долю потребляемого жира должны составлять растительные масла. Они содержат важные для организма соединения — полиненасыщенные жирные кислоты с двойными связями. Эти кислоты относятся к незаменимым нутриентам. Как и витамины, они должны поступать в организм в готовом виде, поскольку не синтезируются в организме. Из полиненасыщенных жирных кислот наибольшей активностью обладает арахидоновая кислота



Наименьшей активностью обладает линоленовая кислота

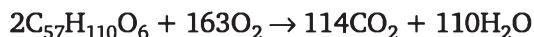


Есть в природных маслах и другие полезные компоненты. Например, растительные масла, и прежде всего подсолнечное, исключительно богаты витамином Е (токоферолом). Они содержат также β -ситостерин — антагонист холестерина. Сливочное масло, особенно из «летнего» молока, — существенный источник витамина А, витамина D и β -каротина. Поэтому чистые триглицериды бесцветны, а натуральное сливочное масло имеет желтый цвет.

В нерафинированных (неочищенных) растительных маслах выпадает осадок, который состоит в основном из фосфолипидов. Фосфолипиды способствуют лучшему усвоению жиров, препятствуют ожирению печени, играют важную роль в профилактике атеросклероза. Поэтому рафинированные растительные масла менее полезны, чем нерафинированные.

Помимо энергетической функции жиры играют важную структурную роль в организме. Они входят в состав клеточных структур, в том числе мембран. Служат основой синтеза очень важных для организма соединений — простагландинов, которые принимают участие чуть ли ни во всех биологических процессах. При отсутствии в пище жира нарушается деятельность центральной нервной системы, ослабляется иммунитет. Жиры делают кожу гладкой и эластичной, а волосы здоровыми и блестящими. У детей жиры — главный строительный материал для развивающейся центральной нервной системы.

Запасенные в организме жиры могут служить также источником воды в случае ее нехватки. Известно, что верблюды могут подолгу не пить. При этом вода в их организм поступает из жировых отложений в горбе. Запас жира у верблюда может достигать 120 кг. Почти весь верблюжий жир состоит из тристеарина $C_{57}H_{110}O_6$ — эфира глицерина — и самой распространенной жирной кислоты — стеариновой. В результате полного окисления этого количества жира в соответствии с уравнением реакции



выделится 133 кг воды. Помимо воды, окисление жира дает верблюду много энергии. Поэтому верблюды могут долго обходиться без воды в жаркой пустыне и очень выносливы.

Превращения липидов в пищеварительном тракте являются начальным этапом их обмена. На этом этапе происходят преобразование более сложных молекул липидов в менее сложные и последующее их всасывание слизистой оболочкой кишечника (рис. 9.14).

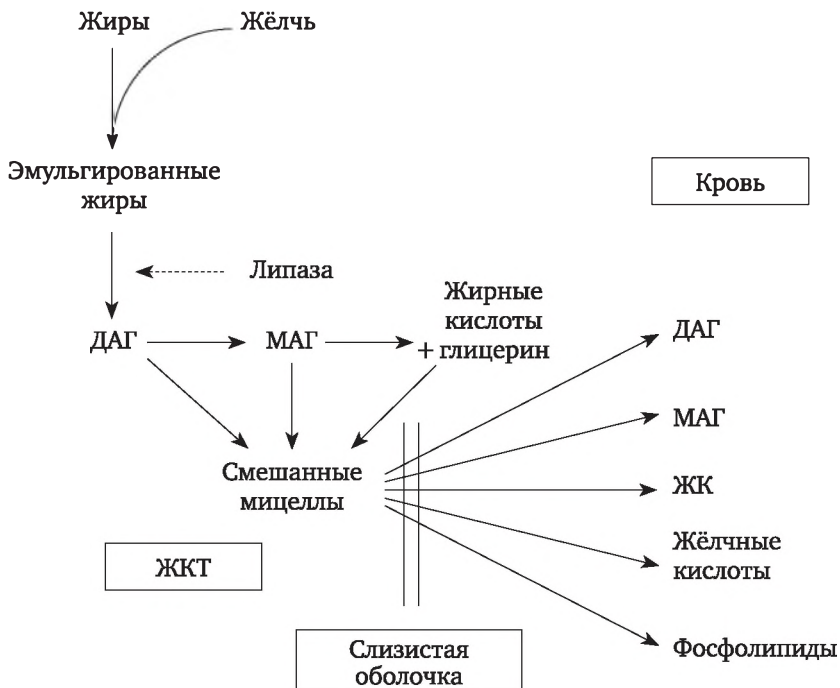


Рис. 9.14. Переваривание и всасывание жиров:

ДАГ, МАГ — диацил- и моноацилглицериды; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт;
ЖК — жирные кислоты

Начальная стадия переваривания жиров — гидролиз. В полости рта триглицериды не подвергаются изменениям, так как слюна не содержит расщепляющих их ферментов.

Гидролиз жира начинается только в желудке под действием липазы (от греч. *lipos* — жир) — фермента, расщепляющего липиды.

Липаза получила название желудочного фермента, однако роль ее в гидролизе пищевых триглицеридов у взрослых людей невелика. Во-первых, в желудочном соке взрослого человека и других млекопитающих содержание липазы крайне низкое. Во-вторых, pH желудочного сока отличается от оптимального для действия этого фермента значения (оптимальное значение pH для желудочной липазы находится в пределах 5,5—7,5). В-третьих, в желудке отсутствуют условия для эмульгирования триглицеридов, а липаза может активно действовать только на триглицериды, находящиеся в форме эмульсии. Поэтому у взрослых людей неэмульгированные триглицериды, составляющие основную массу пищевого жира, проходят через желудок без особых изменений. В кишечнике в действие вступает панкреатическая липаза, вырабатываемая поджелудочной железой.

Из желудка жир периодически выбрасывается в тонкий кишечник. Этот процесс регулируется продуктами гидролиза — моноглицеридами и жирными кислотами, которые из кишечника «сигнализируют» желу-

ку, что пора пропустить очередную порцию жира или, наоборот, замедлить этот процесс, чтобы облегчить переваривание жира в кишечнике.

Жиры нерастворимы в воде, а липазы являются водорастворимыми белками. Следовательно, реакция гидролиза может идти только на поверхности частиц жира. Поэтому процесс гидролитического расщепления начинается с адсорбции липаз на поверхности жировых капель — липосом.

Увеличение площади поверхности раздела достигается за счет эмульгирования пищевых липидов — разделения крупных липидных капель пищевого комка на мелкие.

В качестве поверхностно-активных веществ, способствующих эмульгированию в тонком кишечнике, выступают соли жирных кислот, продукты неполного гидролиза триацилглицеридов и фосфолипидов. Однако основную роль в этом процессе играют жёлчные кислоты, вырабатываемые печенью. Они поступают в двенадцатиперстную кишку с жёлчью в виде конъюгатов с глицином или таурином (гликохолевая, таурохолевая, гликохенодезоксихолевая, таурохенодезоксихолевая кислоты). У человека отношение глициновых конъюгатов к тауриновым составляет примерно 3 : 1.

В присутствии поверхностно-активных веществ жир дробится на мельчайшие капельки — хиломикроны (размер капель 0,5 мкм и меньше), с которыми липаза легко взаимодействует. Ферментативный процесс осуществляется на границе раздела фаз «липид — вода». Затем пути превращения глицерина и жирных кислот расходятся.

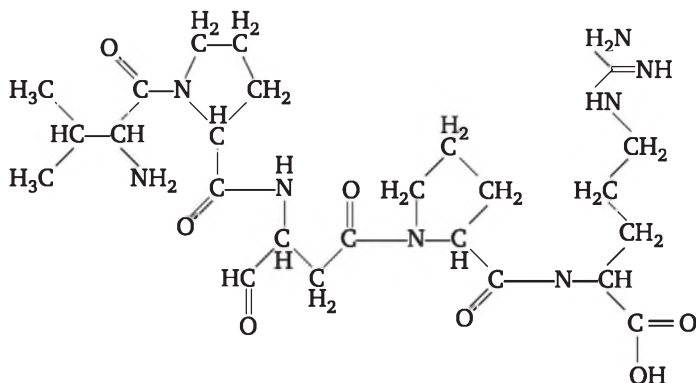
В двенадцатиперстную кишку вместе с пищевой массой заносится некоторое количество желудочного сока, содержащего соляную кислоту. В двенадцатиперстной кишке соляная кислота нейтрализуется в основном бикарбонатами панкреатического сока и жёлчи. Образующиеся при разложении бикарбонатов пузырьки углекислого газа разрыхляют пищевую кашицу и способствуют более полному перемешиванию ее с пищеварительными соками.

Панкреатическая липаза, как и другие пищеварительные ферменты (пепсин, трипсин и химотрипсин), поступает в верхний отдел тонкой кишки в виде неактивной пролипазы. Превращение пролипазы в активную липазу происходит при участии жёлчных кислот и колипазы — белка панкреатического сока.

Колипаза секретируется в виде неактивной формы — проколипазы. Ее превращение в активную колипазу происходит в результате гидролиза пептидных связей белка под действием трипсина поджелудочного сока. Активная колипаза образует с липазой комплекс в молярном отношении 1 : 1 за счет формирования ионных связей Lys–Glu и Asp–Arg. Образование такого комплекса приводит к тому, что липаза становится устойчивой к действию трипсина.

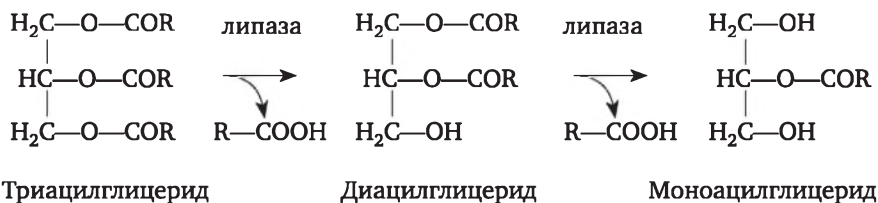
На скорость катализируемого липазой гидролиза триглицеридов не оказывают существенного влияния степень ненасыщенности жирной кислоты и длина ее цепи (C_{12} — C_{18}).

При гидролизе проколипазы освобождается пентапептид Val-Pro-Asp-Pro-Arg, названный энтеростатином, формула строения которого имеет вид



Функция энтеростатина до конца не выяснена, но установлено, что, всасываясь в кровь, он угнетает аппетит. Другими словами, энтеростатин можно рассматривать как своеобразный «кишечный гормон», вызывающий чувство сытости при приеме и переваривании жирной пищи.

Жиры в пищеварительном тракте гидролизуются не до конца. Гидролизу подвергаются только две эфирные связи в молекуле триацилглицерида. Центральная эфирная связь остается неизменной. В результате образуются две молекулы жирных кислот и одна молекула моноацилглицерида:



Далее продукты гидролиза — моноглицериды и жирные кислоты — должны пройти через стенки клеток кишечника, чтобы потом попасть в кровь. Мембраны клеток кишечника пропускают только водные растворы веществ. Поэтому жирные кислоты, моноглицериды и жёлчные кислоты собираются в мицеллы размером менее $1 \cdot 10^{-5}$ мм. В этой форме продукты гидролиза проникают в клетки кишечника. Здесь они взаимодействуют и образуют новые молекулы триглицеридов. Далее эти молекулы собираются в мелкие жировые капельки, покрытые снаружи белком, и в такой форме переносятся потоком крови в различные части организма. В организме животных из глицерина и жирных кислот вновь могут синтезироваться жиры различного строения.

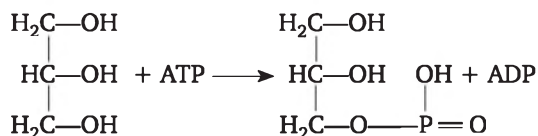
Всасывание продуктов расщепления липидов и небольшой части нерасщепленных жиров в эпителии кишечника начинается через 10—30 мин после приема пищи. Максимум накопления липидов в крови до-

стигается через 4—6 ч, нормализация уровня липидов в крови — через 9 ч после приема пищи.

Липиды, подобно углеводам, являются основным топливом клетки.

Жирные кислоты поступают в цитоплазму из внеклеточной жидкости или из липидных запасов самой клетки в липосомах (см. рис. 6.2).

Глицерин, синтезирующийся при гидролизе, фосфорилируется через АТФ с образованием глицерофосфата (фермент фосфотрансфераза):



Глицерофосфат включается в гликолиз (см. параграф 9.1). Затем он расходуется в основном на синтез новых молекул триглицеридов, но часть его окисляется с образованием диоксиацетонфосфата.

Жирные кислоты через ацетил-КоА подключаются к циклу Кребса (рис. 9.15).

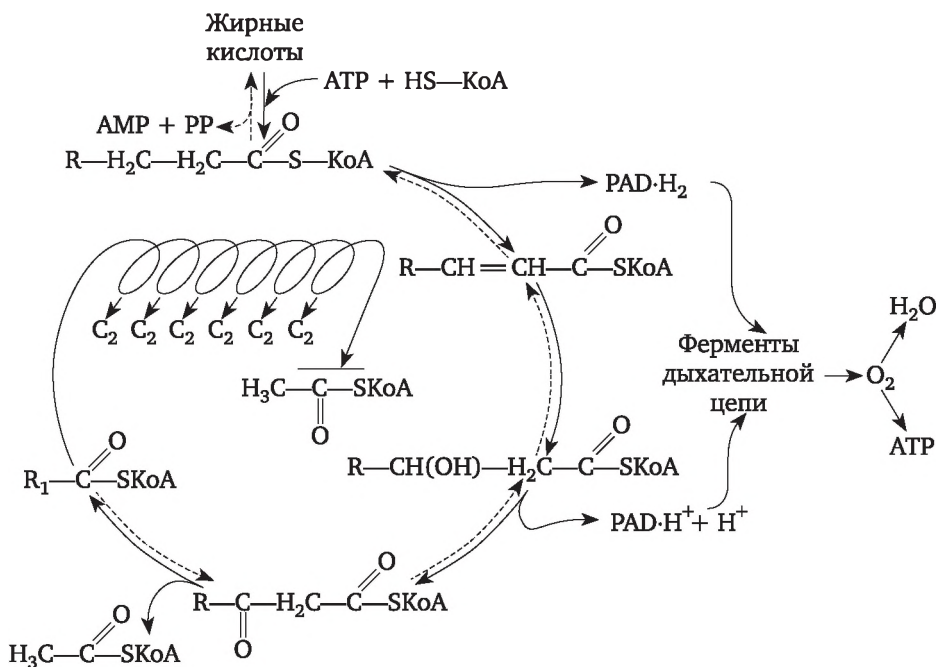


Рис. 9.15. Подключение жирных кислот к циклу Кребса

Катаболизм (расщепление) жирных кислот. Катаболизм высших жирных кислот осуществляется преимущественно путем окисления. Ненасыщенные высшие жирные кислоты предварительно восстанавливаются до предельных кислот. Предельные (насыщенные) жирные кислоты окисляются ступенчато, путем отщепления от их молекул ациль-

ных 2-углеродных фрагментов $\text{CH}_3\text{—CO—}$ (см. рис. 9.15). Распад высших жирных кислот происходит в несколько стадий. Все стадии окисления ускоряются специфическими ферментами.

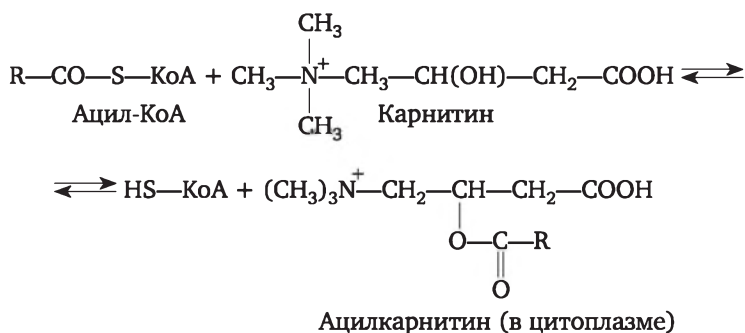
Начальная стадия катаболизма жирных кислот заключается в активации. Свободная жирная кислота независимо от длины углеводородной цепи химически инертна и не может подвергаться биохимическим превращениям, пока не будет активирована. Активация жирной кислоты R—COOH протекает на наружной поверхности мембраны митохондрий при участии АТФ, кофермента-А (HS—CoA) и ионов Mg^{2+} . Реакция катализируется ферментом ацил-КоА-синтетазой:



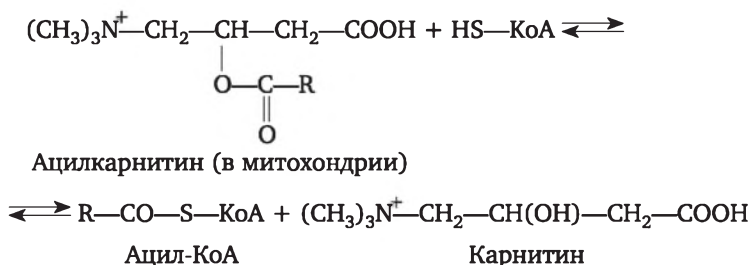
В результате образуется ацил-КоА (R—CO—S—CoA) — активная коэнзимная форма кислоты.

Дальнейшее окисление жирных кислот происходит на внутренней стороне мембраны митохондрий.

Коэнзимные формы кислот ацил-КоА, как и свободные жирные кислоты, не обладают способностью проникать внутрь митохондрий. Из цитоплазмы к внутренней стороне мембраны митохондрий ацил-КоА переносится карнитином. Вначале карнитин реагирует с ацил-КоА:

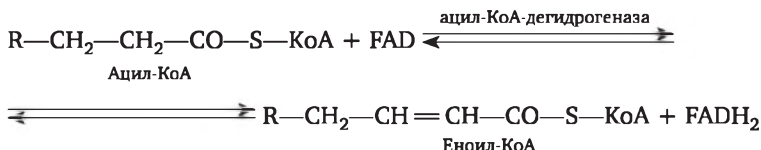


В результате в цитоплазме образуется ацилкарнитин, который проходит через мембрану внутрь митохондрии, где распадается, высвобождая ацил-КоА:



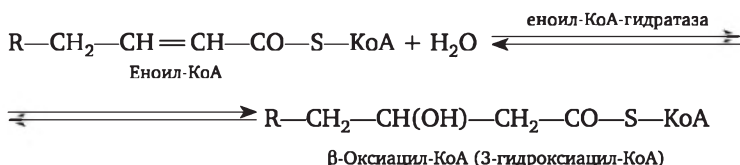
Окисление жирных кислот внутри митохондрий протекает через несколько последовательных стадий.

Первая стадия. Ацил-КоА реагирует с FAD и подвергается ферментативному отщеплению водорода — дегидрированию. При этом ацил-КоА теряет два атома водорода (окисляется), превращаясь в КоА-эфир ненасыщенной кислоты еноил-КоА, соединение с двойной связью:

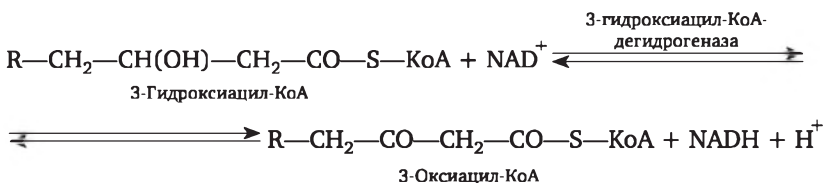


Следует отметить, что существует несколько ацил-КоА-дегидрогеназ, каждая из которых обладает специфичностью по отношению к ацил-КоА с определенной длиной углеродной цепи.

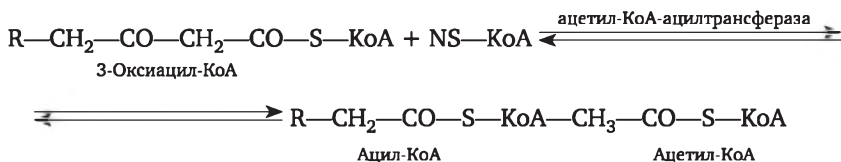
Вторая стадия. Еноил-КоА (при участии фермента еноил-КоА-гидратазы) присоединяет молекулу воды. Происходит гидратация двойной связи. В результате образуется β-оксиацил-КоА:



Третья стадия. β-Оксиацил-КоА дегидрируется с образованием 3-оксиацил-КоА (катализируется ферментом NAD⁺-зависимой дегидрогеназой):



Четвертая стадия — тиолазная реакция. В ходе тиолазной реакции происходит расщепление 3-оксиацил-КоА с образованием укороченной на два углеродных атома молекулы ацил-КоА и ацильного 2-углеродного фрагмента CH₃-CO-, связанного в ацетил-КоА (реакция катализируется ацетил-КоА-ацилтрансферазой):



Образовавшийся ацетил-КоА включается в цикл трикарбоновых кислот. Укороченный на два углеродных атома ацил-КоА снова проходит весь путь Р-окисления вплоть до образования 4-углеродного соединения бутирил-КоА. Бутирил-КоА затем окисляется до двух молекул

ацетил-KoA, которые также включаются в цикл трикарбоновых кислот. На этой стадии катаболизм жирной кислоты завершается.

В каждом цикле расщепления жирных кислот образуется β -кетоацил-KoA со все более укороченной углеводородной цепью, поэтому рассмотренный процесс в целом можно называть β -окислением жирных кислот. NADH и $FADH_2$, образующиеся при β -окислении, затем отдают свои электроны митохондриальной дыхательной цепи.

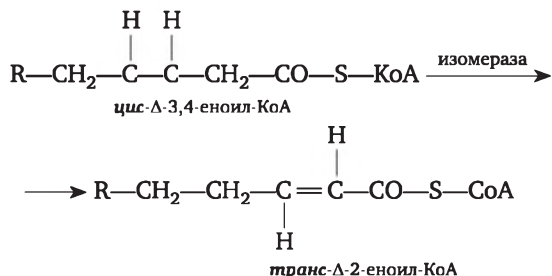
При окислении жирной кислоты, содержащей n углеродных атомов, происходит $(n/2 - 1)$ цикл β -окисления. Например, при окислении пальмитиновой кислоты (C_{16}) повторяется семь циклов β -окисления. Следовательно, суммарное уравнение β -окисления активированной пальмитиновой кислоты имеет вид



Молекула пальмитиновой кислоты превращается в 8 молекул ацетил-KoA и дополнительно семь молекул NADH и семь молекул $FADH_2$. Затем при окислении NADH синтезируются 2,5 молекулы АТФ, а при окислении $FADH_2$ — 1,5 молекулы АТФ. Таким образом, окисление одной молекулы пальмитиновой кислоты приводит к синтезу 106 молекул АТФ из АДФ и P_i (с учетом затраты двух молекул АТФ на образование одной молекулы пальмитоил-KoA и синтеза одной молекулы GTP на каждую молекулу ацетил-KoA в цикле лимонной кислоты). Это означает, что энергетический выход биоокисления пальмитиновой кислоты составляет 33 %.

Следует отметить, что если окончательным продуктом β -окисления высших жирных кислот с четным числом углеродных атомов является ацетил-KoA, то с нечетным — пропионил-KoA.

Окисление ненасыщенных жирных кислот, в принципе, происходит так же, как и окисление насыщенных, но имеет ряд особенностей. До двойной связи цепь такой кислоты укорачивается в результате обычного β -окисления с образованием *цис*-еноил-KoA. Далее фермент изомераза отодвигает двойную связь и образует трансизомер активированной кислоты *транс*-еноил-KoA:



При β -окислении жирных кислот, имеющих две и более ненасыщенные связи, требуется еще один дополнительный фермент.

Природные масла содержат главным образом жирные кислоты с четным числом углеродных атомов. Однако в маслах многих расте-

ний и некоторых морских организмов присутствуют жирные кислоты с нечетным числом атомов углерода. Кроме того, у жвачных животных при переваривании углеводов в рубце образуется большое количество пропионовой кислоты $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COOH}$ с тремя углеродными атомами. Пропионат всасывается в кровь и окисляется в печени и других тканях.

Жирные кислоты с нечетным числом углеродных атомов окисляются таким же образом, как и жирные кислоты с четным числом, с той лишь разницей, что на последнем этапе расщепления (β -окисления) образуется одна молекула пропионил-KoA и одна молекула ацетил-KoA, а не две молекулы ацетил-KoA.

Активированный 3-углеродный фрагмент — пропионил-KoA — включается в цикл трикарбоновых кислот после превращения в сукцинил-KoA.

В реакции изомеризации метилмалонил-KoA участвует кофермент дезоксиадеинозилкобаламин, производное витамина B_{12} .

Пропионат образуется также при расщеплении четырех аминокислот — валина, изолейцина, метионина, треонина — и из холестерина.

Биосинтез (анаболизм) жирных кислот. В биосинтезе липидов *de novo* (липогенез) используется значительная часть жирных кислот, моноглицеридов и глицерин, который освобождается при гидролизе жиров, поступающих с пищей. Это связано с тем, что липиды каждого организма, так же как белки и углеводы, имеют индивидуальный состав и строение.

Синтез жирных кислот протекает в цитоплазме клетки. В митохондриях в основном происходит удлинение цепей жирных кислот (рис. 9.16).

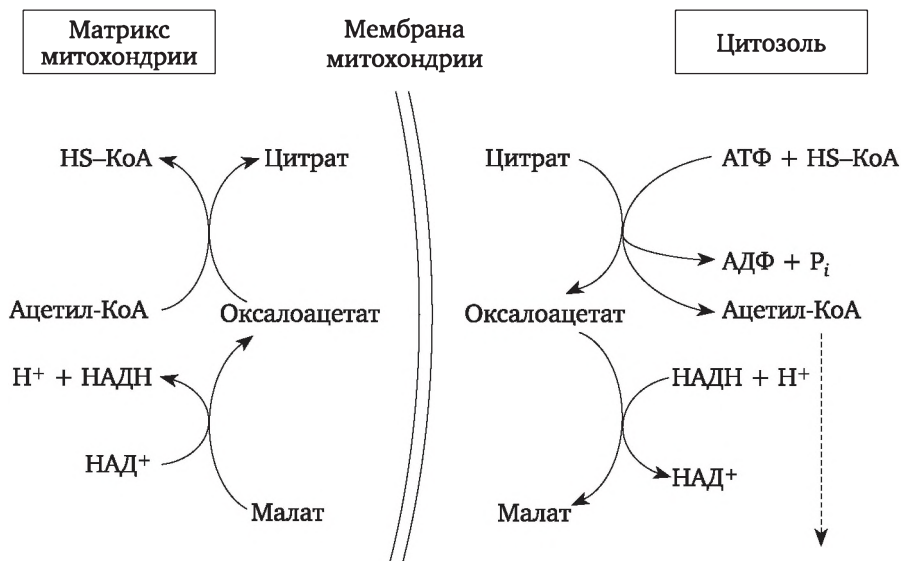


Рис. 9.16. Взаимодействие митохондриальной и внемитохондриальной систем биосинтеза *de novo* жирных кислот

Установлено, что в цитоплазме печеночных клеток синтезируется пальмитиновая кислота (16 углеродных атомов). Из нее или из жирных кислот экзогенного происхождения (т. е. поступающих из кишечника) в митохондриях печеночных клеток образуются жирные кислоты, содержащие 18, 20 и 22 углеродных атома.

Митохондриальная система биосинтеза жирных кислот осуществляет только удлинение существующих в организме среднецепочечных жирных кислот. Полный биосинтез пальмитиновой кислоты из ацетил-КоА активно протекает вне митохондрий в цитозоле по другому пути.

Внемитохондриальная система биосинтеза *de novo* жирных кислот находится в растворимой (цитозольной) фракции клеток многих органов, в частности печени, почек, мозга, легких, молочных желез, а также в жировой ткани. Биосинтез жирных кислот протекает с участием NADPH, АТФ (на рисунке в русском написании НАДФН, АТФ и т. д.), ионов марганца Mn^{2+} и бикарбоната HCO_3^- (в качестве источника CO_2); субстратом является ацетил-КоА, конечным продуктом — пальмитиновая кислота.

Строительным блоком для синтеза жирных кислот в цитозоле клетки служит ацетил-КоА, который в основном поступает из митохондрий. Вначале внутримитохондриальный ацетил-КоА взаимодействует с оксалоацетатом, в результате чего образуется цитрат. Реакция катализируется ферментом цитратсинтазой. Образовавшийся цитрат переносится через мембрану митохондрий в цитозоль при помощи специальной транспортирующей системы.

В цитозоле цитрат реагирует с $HS-CoA$ и АТФ, вновь распадаясь на ацетил-КоА и оксалоацетат. Эта реакция катализируется АТФ-цитратлиазой.

Первой реакцией биосинтеза жирных кислот является карбоксилирование ацетил-КоА, для чего требуются бикарбонат, АТФ, ионы марганца. Катализирует эту реакцию фермент ацетил-КоА-карбоксилаза. Фермент содержит в качестве простетической группы биотин. Авидин — ингибитор биотина — угнетает эту реакцию, как и синтез в целом. Реакция протекает в два этапа: карбоксилирование биотина с участием АТФ и перенос карбоксильной группы на ацетил-КоА, в результате чего образуется малонил-КоА:



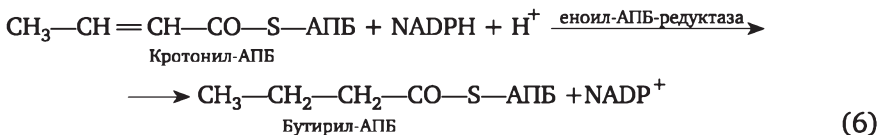
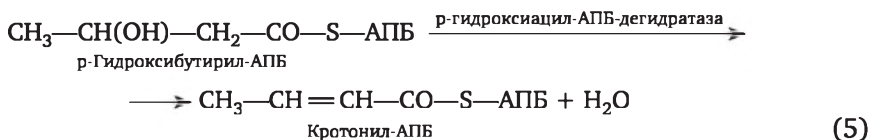
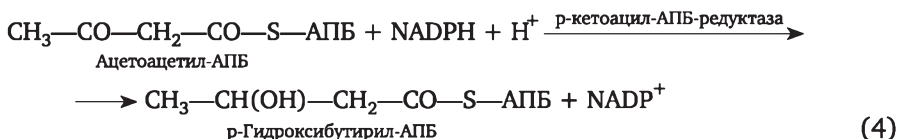
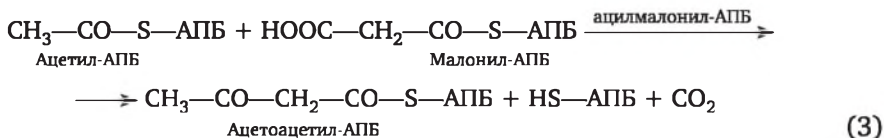
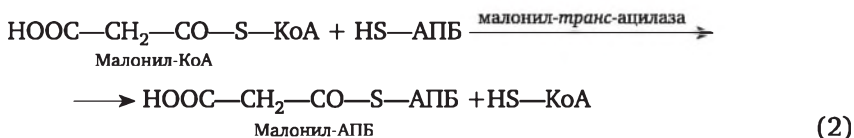
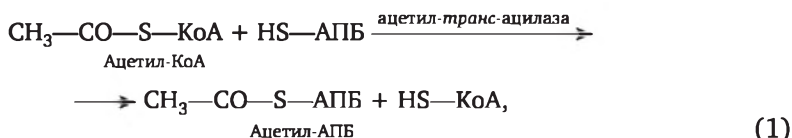
Малонил-КоА представляет собой первый специфический продукт биосинтеза жирных кислот. В присутствии соответствующей ферментной системы он быстро превращается в жирные кислоты.

Ферментные системы, осуществляющие синтез жирных кислот, называются жирнокислотными синтетазами и делятся на две группы.

К первой группе относятся полиферментные синтетазы (животные ткани и дрожжи). Вторая группа включает собственно жирнокислотные синтеты. Они встречаются у ряда микроорганизмов и растений.

Полиферментный комплекс, участвующий в синтезе высших жирных кислот, состоит из шести ферментов, связанных с так называемым ацил-переносящим белком (АПБ). Этот белок термостабилен, имеет две свободные HS-группы и вовлекается в процесс синтеза высших жирных кислот практически на всех этапах. Молярная масса АПБ около 10 000 г/моль. Данный белок в синтетазной системе выполняет роль КоА.

Последовательность реакций, происходящих при синтезе жирных кислот, состоит из шести стадий:

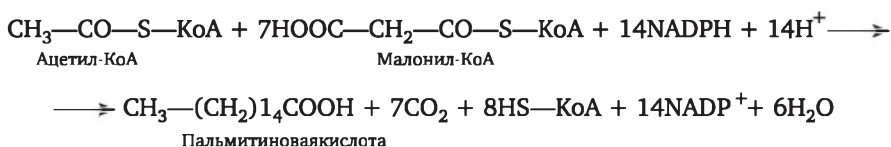


Далее цикл реакций повторяется. Завершается синтез жирной кислоты отщеплением HS-АПБ от ацил-АПБ под влиянием фермента диацетилазы.

Например, в случае пальмитиновой кислоты:



Суммарное уравнение синтеза пальмитиновой кислоты можно записать так:



Учитывая, что на образование одной молекулы малонил-KoA и ацетил-KoA расходуются одна молекула АТФ и одна молекула CO_2 , которая затем отщепляется, суммарное уравнение можно представить и в таком виде:

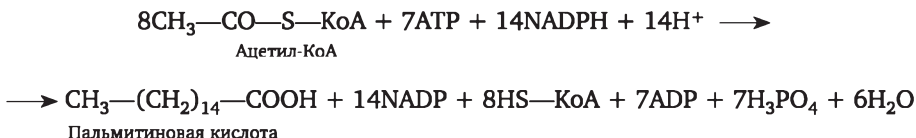


Схема синтеза жирных кислот в кишечной палочке *E. coli* представлена на рис. 9.17.

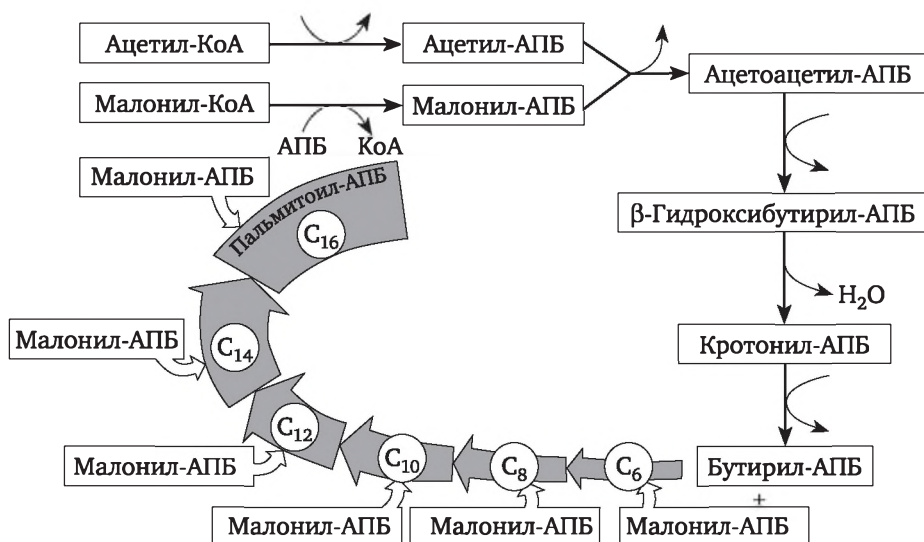


Рис. 9.17. Синтез пальмитиновой кислоты в кишечной палочке *E. coli* (АПБ — ацилпереносный белок)

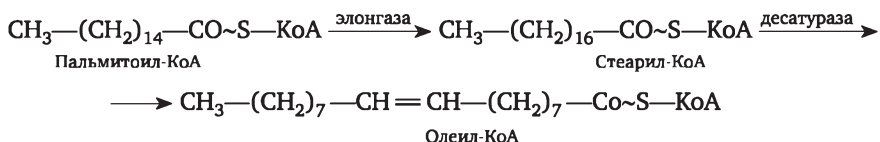
Ткани животных, в отличие от растительных тканей, обладают весьма ограниченной способностью превращать насыщенные жирные кислоты в ненасыщенные. Это превращение называется десатурацией (образование двойных связей).

Наиболее распространенные мононенасыщенные жирные кислоты — пальмитоолеиновая и олеиновая — синтезируются из пальмитиновой и стеариновой кислот. Этот синтез протекает в микросомах клеток печени и жировой ткани при участии молекулярного кислорода.

Превращению подвергаются только активированные формы пальмитиновой и стеариновой кислот. Ферменты, участвующие в превращении насыщенных жирных кислот в ненасыщенные, называют десатуразами.

Наряду с десатурацией жирных кислот в микросомах происходит и удлинение их цепей (элонгация), причем оба эти процесса могут сочетаться и повторяться. Удлинение цепи жирной кислоты происходит путем последовательного присоединения 2-углеродных фрагментов к соответствующему ацил-КоА при участии малонил-КоА и NADPH. Энзиматическая система, катализирующая удлинение жирных кислот, получила название элонгазы.

Например, превращения пальмитиновой кислоты в реакциях элонгации и десатурации происходят следующим образом:



Незаменимые жирные кислоты. В настоящее время показано, что в микросомах клеток млекопитающих образование двойных связей может происходить только на участке цепи жирной кислоты от 9-го до 1-го углеродного атома, ибо в микросомах отсутствуют десатуразы, которые могли бы катализировать образование двойных связей в цепи далее 9-го углеродного атома.

У животных и растений двойные связи могут образоваться лишь в определенных положениях углеродной цепи. Поэтому в организме млекопитающих, в том числе и человека, не могут образоваться, например, из стеариновой кислоты линолевая и линоленовая кислоты, которые относятся к категории незаменимых жирных кислот.

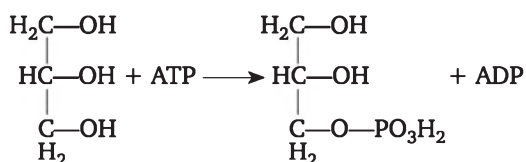
К незаменимым жирным кислотам обычно причисляют также арахидоновую кислоту. У большинства млекопитающих она может синтезироваться из линолевой кислоты.

Биосинтез (анаболизм) триацилглицеридов. Триацилглицериды (триглицериды) играют в организме роль запасных липидов. Они активно образуются в печени и в жировой ткани, а также в стенке кишечника, где активность фермента глицеролкиназы высока. Триглицериды синтезируются из глицерина и жирных кислот (в основном стеариновой, пальмитиновой и олеиновой).

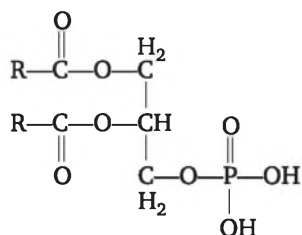
Глицерофосфатный путь биосинтеза триглицеридов в тканях проходит через образование глицерофосфата (глицерол-3-фосфата) и КоА-производного жирной кислоты как промежуточных соединений. Глицерофосфат образуется из двух различных источников.

В почках первая стадия синтеза триглицеридов состоит в ацилировании свободных гидроксильных групп глицерофосфата двумя молекулами КоА-производного жирной кислоты с образованием фосфатидной кислоты.

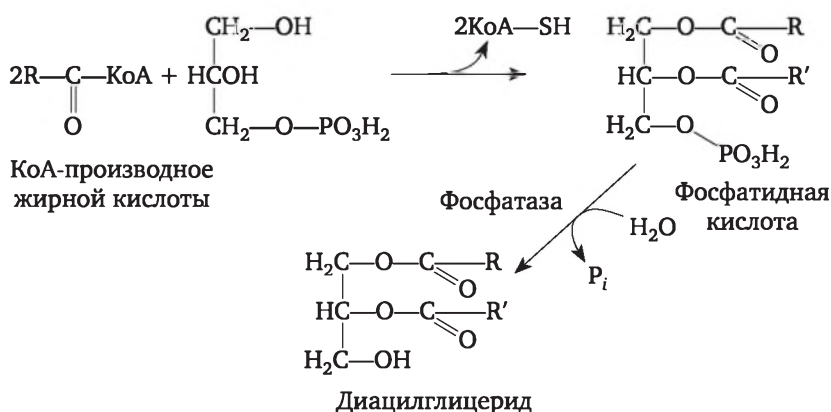
Глицерофосфат может образоваться из глицерина при действии глицеролкиназы:



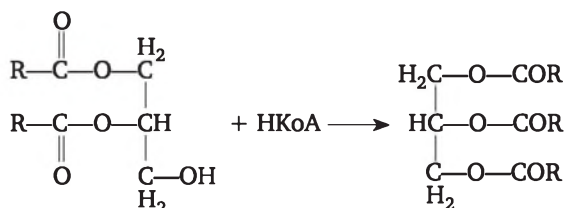
Затем при последовательном переносе двух ацильных остатков получается фосфатидная кислота:



Далее от фосфатидной кислоты гидролитически отщепляется фосфорная кислота с образованием диацилглицеридов. В этой реакции участвуют преимущественно насыщенные и ненасыщенные C_{16} - и C_{18} -производные КоА:



К образовавшемуся диацилглицериду присоединяется остаток высшей жирной кислоты:



В результате образуется триацилглицерид (триглицерид).

Протекание того или иного пути ресинтеза триглицерида зависит от состава продуктов расщепления пищевых липидов, поступивших в кишечную стенку.

Клетки кишечного эпителия человека и высших животных активно синтезируют триглицериды в процессе всасывания жирных кислот в тонком кишечнике. Здесь имеет место другой тип реакции ацилирования. Моноацилглицериды, образующиеся в кишечнике уже при переваривании пищевых жиров, могут ацилироваться непосредственно, минуя стадию фосфатидной кислоты.

Глицерофосфатный путь приобретает большое значение, когда в стенку кишечника поступили преимущественно одни жирные кислоты. Если жирные кислоты поступили в стенку с моноглицеридами, запускается моноглицеридный путь. При этом избыток моноглицеридов в эпителиальных клетках тормозит протекание глицерофосфатного пути.

Эпителиальные клетки кишечника способны синтезировать фосфолипиды и из поступающих с пищей свободных жирных кислот, глицерина и аминокспиртов. Этот процесс можно разбить на три этапа:

а) образование диацилглицерида;

б) активация аминокспирта: аминокспирт, например этаноламин, подвергается при участии этаноламинкиназы энергозависимому фосфорилированию. Затем при взаимодействии фосфорилированного аминокэтанола с цитозилтрифосфатом СТР идет образование активированной формы аминокспирта — CDP-этаноламина;

в) образование диаглицерофосфолипида.

В жировой ткани и мышцах вследствие очень низкой активности глицеролкиназы образование глицерол-3-фосфата в основном связано с процессами гликолиза и гликогенолиза. Обычным предшественником глицеролфосфата здесь служит диоксиацетонфосфат, образующийся в процессе гликолиза в результате реакции, которая катализируется цитоплазматической NAD-зависимой глицерофосфатдегидрогеназой:



Отмечено, что если содержание глюкозы в жировой ткани понижено (например, при голодании), то образуется лишь незначительное количество глицерол-3-фосфата и освободившиеся в ходе липолиза свободные жирные кислоты не могут быть использованы для биосинтеза триглицеридов. Поэтому жирные кислоты уходят из жировой ткани. Напротив, активация гликолиза в жировой ткани способствует накоплению в ней триглицеридов, а также входящих в их состав жирных кислот. В печени наблюдаются оба пути образования глицерол-3-фосфата.

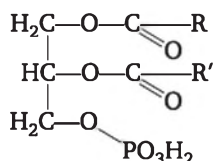
Установлено, что большинство ферментов, участвующих в биосинтезе триглицеридов, находятся в эндоплазматическом ретикулуле и только некоторые, например глицерол-3-фосфат-ацилтрансфераза, в митохондриях.

Биосинтез (анаболизм) фосфолипидов. В отличие от триглицеридов и жирных кислот фосфолипиды не являются существенным энергетическим компонентом метаболизма. Фосфолипиды играют важную роль в структуре и функции клеточных мембран, активации мембранных и лизосомальных ферментов, в проведении нервных импульсов, свертывании крови, иммунологических реакциях, процессах клеточной пролиферации и регенерации тканей, в переносе электронов в цепи «дыхательных» ферментов. Особую роль фосфолипиды выполняют в формировании липопротеидных комплексов.

Интенсивный биосинтез фосфолипидов происходит в печени, стенке кишечника, семенниках, яичниках, молочных железах и других тканях. Наиболее важные фосфолипиды синтезируются главным образом в эндоплазматической сети клетки (см. рис. 6.2).

Центральная роль в биосинтезе фосфолипидов принадлежит 1,2-диглицеридам, фосфатидной кислоте и сфингозину. Цитидилтрифосфат (СТР) участвует в синтезе практически всех фосфолипидов. В качестве примера рассмотрим синтез отдельных представителей фосфолипидов.

Биосинтез фосфоглицеридов. Наиболее важные фосфоглицериды являются компонентами мембран, а также липопротеидов, выполняющих транспортную функцию. Эти фосфоглицериды образуются по разветвленному метаболическому пути, начинающемуся с фосфатидной кислоты



Реакции путей биосинтеза фосфоглицеридов (рис. 9.18) локализованы главным образом в эндоплазматической сети. Сначала фосфатидная кислота в результате обратимой реакции с СТР превращается в цитидилдифосфатдиацилглицерин, который служит общим предшественником всех фосфоглицеридов, образующихся по этому пути.

Цитидилдифосфатная часть CDP-диацилглицерида может рассматриваться как переносчик фосфатидной кислоты. В последующих реакциях, каждая из которых катализируется специфичным ферментом, цитидилмонофосфат вытесняется из молекулы CDP-диацилглицерида одним из трех спиртов: глицерофосфатом, серином или инозитом — с образованием 3-фосфатидилглицерол-1'-фосфата, фосфатидилсерины или фосфатидилинозита соответственно.

Ферментативное декарбоксилирование остатка серина в молекуле фосфатидилсерины приводит к образованию фосфатидилэтаноламина, который служит предшественником фосфатидилхолина, образующегося в результате последовательного переноса трех металльных групп от трех молекул донора металльных групп S-аденозилметионина к аминогруппе остатка этаноламина.

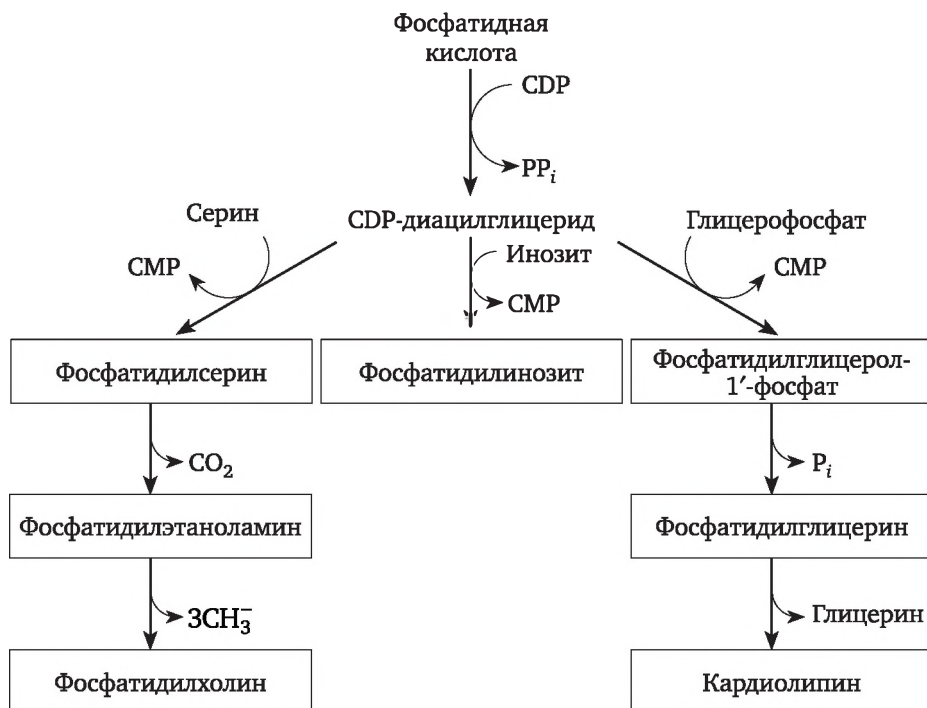
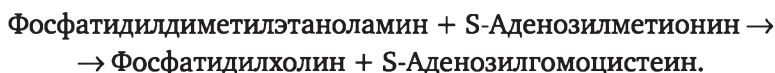
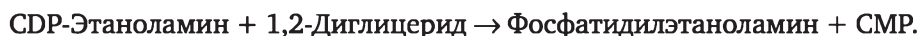


Рис. 9.18. Метаболические пути биосинтеза фосфолипидов

Продуктами этих трех последовательных реакций метилирования являются фосфатидилмонометилэтаноламин, фосфатидилдиметилэтаноламин и фосфатидилхолин. Образование фосфатидилхолина из фосфатидилдиметилэтанолamina описывается уравнением



Первоначально этаноламин при участии соответствующей киназы фосфорилируется с образованием фосфоэтаноламина. Затем фосфоэтаноламин взаимодействует с CTP, в результате чего образуются цитидилдифосфатэтаноламин (CDP-этаноламин) и пиррофосфат (PP_i). В следующей реакции CDP-этаноламин, взаимодействуя с 1,2-диглицеридом, образующимся при дефосфорилировании фосфатидной кислоты, превращается в фосфатидилэтаноламин. Реакция, катализируемая ферментом этаноламинфосфотрансферазой, записывается следующим образом:

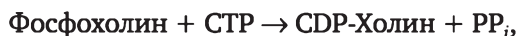


Как показано выше, фосфатидилхолин (лецитин) может синтезироваться в результате последовательного переноса трех метильных групп от трех молекул S-аденозилметионина к аминогруппе остатка этаноламина.

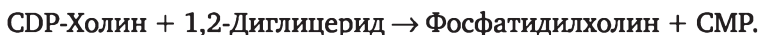
Существует еще один путь синтеза фосфатидилхолина в клетках животных. В этом случае, как и при синтезе фосфатидилэтанолamina, используется СТР в качестве переносчика, но уже не фосфоэтанолamina, а фосфохолина. На первом этапе синтеза свободный холин активируется под действием холинкиназы с образованием фосфохолина:



Затем фосфохолин реагирует с СТР, образуя цитидиндифосфатхолин (CDP-холин):



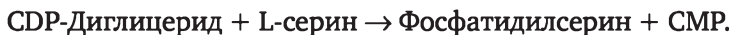
после чего CDP-холин взаимодействует с 1,2-диглицеридом и в результате получается фосфатидилхолин:



Фосфатидилсерин у млекопитающих синтезируется в реакции обмена этанолamina на серин следующим путем (с участием ионов Ca^{2+}):



Существует и второй путь образования фосфатидилсерина, который связан с предварительным вовлечением фосфатидной кислоты в синтез фосфоглицеридов. Происходит перенос серина на фосфатидильный остаток с образованием фосфатидилсерина:



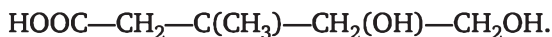
Таким же путем получается фосфатидилинозитол.

Сфингомиелин синтезируется в результате взаимодействия церамида с CDP-холином. Интермедиатом в биосинтезе сфингомиелина является церамид (N-ацилсфингозин), который образуется при взаимодействии сфингозина с ацил-КоА:

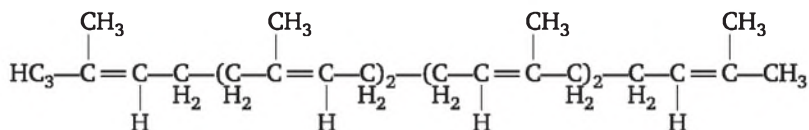


Биосинтез холестерина. Метаболический путь ферментативного синтеза холестерина насчитывает более 35 энзиматических реакций (рис. 9.19). На этом пути можно выделить три основные стадии.

1. Превращение активного ацетата $\text{CH}_3\text{—CO—S—КоА}$ в мевалоновую кислоту (C_6):



2. Образование из мевалоновой кислоты сквалена (C_{30}):



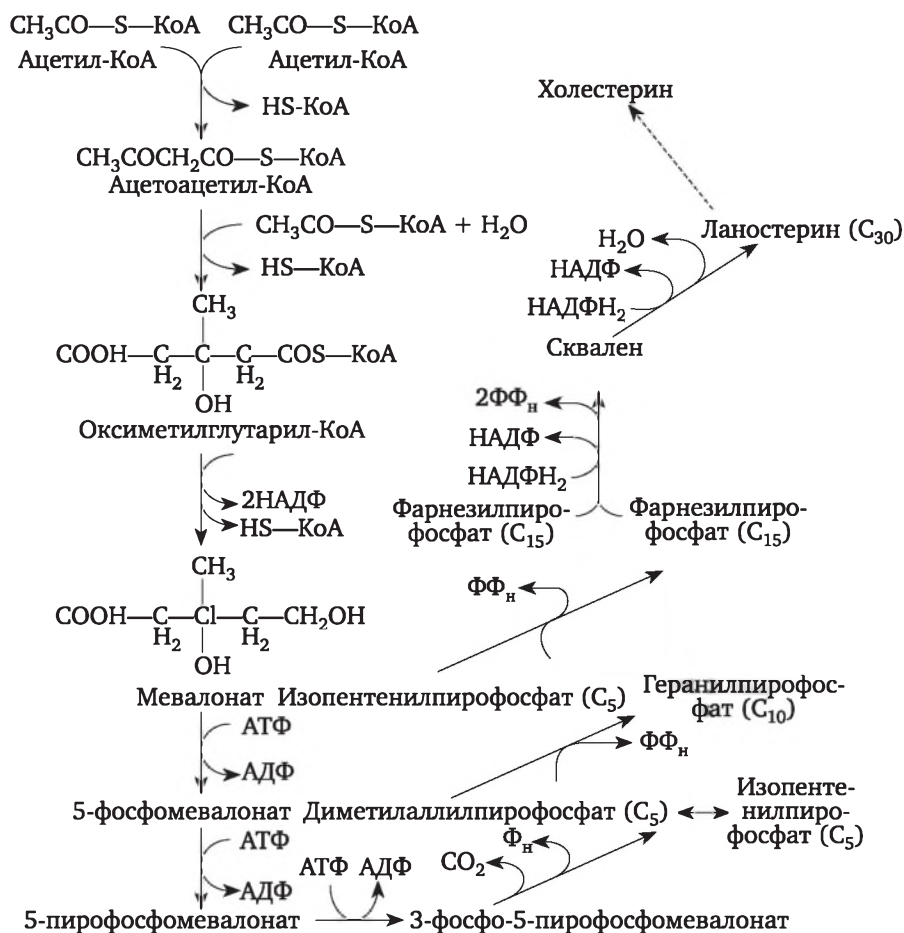
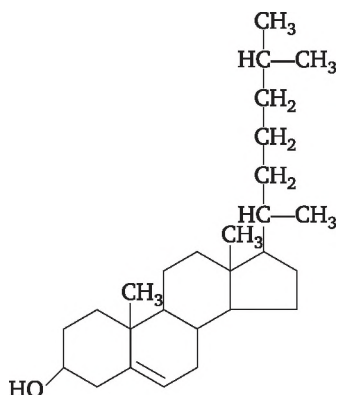


Рис. 9.19. Метаболический путь биосинтеза холестерина

3. Циклизация сквалена в холестерин — тетрациклический липид (не глицерид):



Физиологическая роль холестерина описана в параграфе 8.4. Холестерин выполняет в организме структурную функцию — входит в качестве компонента в состав клеточных мембран — и метаболическую функцию — служит предшественником при синтезе стероидов — жёлчных кислот, стероидных гормонов, витамина D₃.

В организм взрослого человека с пищей в зависимости от ее рода вводится ежедневно 300—500 мг холестерина, частично в свободном виде, частично в виде эфиров жирных кислот. Эфиры гидролизуются на холестерин и жирные кислоты ферментом панкреатического сока холестеринэстеразой. Активность фермента проявляется при воздействии жёлчных кислот.

Источником холестерина в тонкой кишке являются: пища (0,3—0,5 г/сут, у вегетарианцев значительно меньше); жёлчь (с жёлчью в тонкую кишку выделяется 1—2 г/сут эндогенного холестерина); слущенный эпителий желудочно-кишечного тракта и кишечные соки (до 0,5 г/сут).

В общей сложности в кишечник поступает 1,8—2,5 г/сут эндогенного и экзогенного холестерина. Из этого количества около 0,5 г/сут холестерина выделяется с фекалиями в виде восстановленного продукта — капростерина и небольшая часть в виде окисленных продуктов — холестеренонов.

Восстановление и окисление холестерина происходят в толстой кишке под воздействием ферментов микробной флоры. Основная часть холестерина в свободной форме подвергается всасыванию в тонкой кишке в составе смешанных жировых мицелл.

Начиная со сквалена все промежуточные продукты биосинтеза холестерина (как и сам холестерин) нерастворимы в водной среде. Поэтому они участвуют в конечных реакциях биосинтеза холестерина, будучи связанными со стеринпереносящими белками (СПБ). Это обеспечивает их растворимость в цитозоле клетки и протекание соответствующих реакций. Данный факт имеет важное значение и для поступления холестерина в клеточные мембраны, окисления в жёлчные кислоты, превращения в стероидные гормоны.

Как отмечалось выше, реакцией, регулирующей скорость биосинтеза холестерина в целом, является восстановление гидроксида метилглутарил-КоА в мевалоновую кислоту, катализируемое ГМГ-КоА-редуктазой. Данный фермент испытывает регуляторное воздействие ряда факторов. В частности, скорость синтеза редуктазы в печени подвержена четким суточным колебаниям: максимум ее приходится на полночь, а минимум — на утренние часы.

Гормональная регуляция метаболизма триацилглицеридов. Кроме аллостерической регуляции коферментами существует гормональный контроль активности ацетил-КоА-карбоксилазы.

Адреналин и глюкагон путем увеличения концентрации сАМР и активности протеинкиназы фосфорилируют ацетил-КоА-карбоксилазу

и переводят ее в неактивное состояние. Эти гормоны также путем фосфорилирования переводят *липазу* в жировой ткани в активное состояние.

Следовательно, синтез жирных кислот прекращается и начинается мобилизация триацилглицеридов, окисление жирных кислот и синтез кетоновых тел, т. е. включаются процессы, которые поставляют клеткам *энергодативные* вещества.

Процессы обмена жира в организме регулируются также *нейрогормональным* путем.

Нервная система влияет на жировую ткань, стимулируя распад (мобилизацию) жира и доставку его к органам, главным образом в печень. Одновременно центральная нервная система и ее высший отдел — кора головного мозга — осуществляют согласованность различных гормональных влияний.

Например, *инсулин* усиливает биосинтез жирных кислот, превращение углеводов в жиры и подавляет процесс β -окисления. *Адреналин*, *тироксин* и *гормон роста* активируют распад (липолиз) жира. Снижение выработки гормонов гипофиза и половых гормонов приводит к стимуляции процессов синтеза жиров и торможению липолиза, в результате чего происходит ожирение организма.

В клетках печени, мозга, половых желез, коры надпочечников и других органов постоянно синтезируется *холестерин* в количестве 0,8—1,5 г/сут. В организме холестерин подвергается разнообразным превращениям и служит источником важнейших соединений (гормоны, витамин D₃, жёлчные кислоты).

Переключение процессов синтеза жирных кислот на их окисление происходит при смене периода пищеварения на период распределения продуктов расщепления пищи по тканям и осуществляется с помощью регуляторных механизмов.

Синтез малонил-КоА — ключевая реакция в регуляции синтеза и окисления жирных кислот. В период пищеварения в цитозоле увеличивается концентрация цитрата — переносчика ацетильных групп из митохондрий.

Цитрат аллостерически активирует ацетил-КоА-карбоксилазу, чем ускоряет синтез малонил-КоА и тем самым синтез жирных кислот. Малонил-КоА, в свою очередь, ингибирует ацилкарнитилтрансферазу, катализирующую перенос жирных кислот из цитозоля в митохондрии и «запускающую» механизм β -окисления.

Таким образом, в период пищеварения малонил-КоА «включает» процесс синтеза жирных кислот и «выключает» β -окисление и синтез кетоновых тел. Ацетил-КоА-карбоксилаза также аллостерически ингибируется длинноцепочечными ацил-КоА, если они накапливаются, не успевая вступить в реакцию этерификации (ингибирование конечным продуктом процесса).

Аспекты обмена липидов в восстановительной медицине

В организм с пищей должны поступать незаменимые жирные кислоты. При длительном их отсутствии в пище у животных наблюдается отставание в росте, развиваются характерные поражения кожи и волосяного покрова. Описаны случаи недостаточности незаменимых жирных кислот и у человека. Так, у детей грудного возраста, получающих искусственное питание с незначительным содержанием жиров, может развиваться чешуйчатый дерматит, который поддается лечению препаратом линолевой кислоты.

Нарушения, обусловленные недостатком незаменимых жирных кислот, наблюдаются также у больных, жизнедеятельность которых в течение длительного времени поддерживается только за счет внутривенного питания, почти лишенного жирных кислот. Принято считать, что во избежание этих нарушений необходимо, чтобы на долю незаменимых жирных кислот приходилось не менее 1—2 % от общей потребности в калориях. Следует отметить, что незаменимые жирные кислоты содержатся в значительных количествах в растительных маслах.

Нарушения обмена липидов имеют различную природу.

1. Недостаточное поступление жира с пищей, являющееся основной причиной разнообразных нарушений обменных процессов. Оно также вызывает развитие авитаминозов (поскольку для всасывания жирорастворимых витаминов необходим жир), снижение против нормы количества ненасыщенных жирных кислот, которые, как известно, не синтезируются в организме.

2. Нарушение процессов переваривания и всасывания липидов, связанное с недостаточной выработкой липолитических ферментов в пищеварительном тракте и секрецией жёлчи. Это нарушение приводит к выделению нерасщепившегося жира с калом, который приобретает характерный серовато-белый цвет (ахолический стул).

3. Недостаток в организме липотропных веществ типа холина, метионина, витамина F, которые предохраняют печень от повышенного отложения жира (жировой инфильтрации) путем участия в синтезе фосфолипидов.

4. Кетонурия и кетонемия (ацетонурия и ацетонемия) — нарушения, проявляющиеся повышенным накоплением в моче и крови кетонных тел, к которым относятся нормальные конечные продукты распада жирных кислот: ацетон, ацетоуксусная и гидроксимасляная кислоты.

Избыток ацетоновых тел наблюдается в случаях сахарного диабета и голодания.

5. Ожирение — патология, характеризующаяся повышенным отложением жира во всем организме. Люди с избыточной массой живут в среднем на 7 лет меньше, чем люди, имеющие нормальную для своего возраста и рода деятельности массу. Наряду с этим смертность среди ожиревших в 3—4 раза выше в случае сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета и рака.

В основе ожирения лежит, во-первых, энергетический дисбаланс, возникающий тогда, когда количество энергии, поступающей в организм в виде пищи, намного больше того, которое человек расходует; во-вторых, нарушения липидного обмена, развивающиеся в случае высокой активности процессов синтеза жиров, что наблюдается при различных гормональных нарушениях. Ожирение — это сложный процесс, патогенез которого до конца не выяснен и связан, по-видимому, с нарушением сопряженных процессов превращения белков, жиров и углеводов и деятельностью гормонов.

6. Нарушения обмена холестерина, представляющие значительный интерес в связи с некоторыми заболеваниями, которые возникают на этой почве. Хроническая гиперхолестеринемия приводит к атеросклерозу. До настоящего времени этиология и патогенез атеросклероза не выяснены, но большинство ученых считают его болезнью не только артерий, но и всего обмена веществ и нервного аппарата, регулирующего кровообращение и питание сосудистых стенок.

При атеросклерозе в крови повышается уровень холестерина, достигающий в отдельных случаях 5 г/л вместо 1,5—2,5 г/л в норме, а также β -липопротеидов, которые являются основной транспортной формой липидов и холестерина. Причина гиперхолестеринемии состоит в нарушении равновесия между количеством распавшегося и синтезированного холестерина в организме. С пищей его поступает около 0,2—0,5 г/сут, и это количество практически не влияет на уровень холестерина в организме. Поэтому основная роль принадлежит эндогенному холестерину, количество которого в организме достигает 0,8—1,5 г/сут. Отмечено, что увеличение его содержания наблюдается при избыточном потреблении жиров и углеводов и нарушении процессов использования ацетил-КоА. Лечение должно быть направлено на нормализацию энергетического обмена и торможение эндогенного синтеза холестерина в организме.

В клинике проводится определение уровня общих жиров и жировых фракций, свободных жирных кислот (СЖК), фосфатидов и холестерина.

В норме количество общего жира в плазме крови составляет 5,6 г/л, из них нейтрального жира 1,4 г/л. Эти величины через 1—4 ч после приема пищи могут возрасти соответственно до 7,8 и 2 г/л. Такое физиологическое состояние называется алиментарной (пищевой) гиперлипемией. Патологическая гиперлипемия обнаруживается при сахарном диабете, панкреатитах (воспаление поджелудочной железы), острых гепатитах (воспаление паренхимы печени), лихорадочных состояниях.

Повышенное содержание в плазме крови α - и β -липопротеидов обнаружено при атеросклерозе, а снижение уровня α -липопротеидов — при циррозе печени.

Общее содержание в плазме крови СЖК, которое в норме находится в пределах 2,9—3,4 г/л, значительно повышается при нефрозах (заболевания почек) и диабете.

Увеличение концентрации фосфолипидов (в норме 2,2 г/л) отмечается при диабете, нефрозах, желтухах. При пониженной функции щитовидной железы количество фосфолипидов ниже нормы.

Концентрация холестерина возрастает при атеросклерозе, диабете, микседеме, а при острых инфекционных заболеваниях, легочном туберкулезе, острых воспалениях печени и поджелудочной железы снижается.

При нарушении синтеза пропионил-КоА из витамина В₁₂ накапливается пропионат и развивается смертельно опасный ацидоз вследствие закисления жидких сред организма.

Если организм получает энергию лишь за счет окисления жирных кислот, например при голодании или при сахарном диабете, то скорость образования ацетил-КоА превышает скорость его окисления в цикле трикарбоновых кислот. В этом случае избыточные молекулы ацетил-КоА реагируют друг с другом. В результате образуются ацетоуксусная и гидроксимасляная кислоты. Их накопление служит причиной патологического состояния — кетоза, который при тяжелом диабете может вызвать кому и смерть.

Важными регуляторными механизмами обмена жиров являются факторы внешней среды. Непосредственно влияют на содержание жира в организме питание, пол, возраст, характер работы, режим дня, организация отдыха. Нерегулярное питание, избыточное потребление углеводов, сидячий характер работы, отсутствие физической нагрузки в период отдыха способствуют отложению повышенного количества жира, что в дальнейшем приводит к нарушению обмена веществ и развитию заболеваний.

Нарушение процессов всасывания жиров. Нарушения липидного обмена возможны уже в процессе переваривания и всасывания жиров. Одна группа расстройств связана с недостаточным поступлением панкреатической липазы в кишечник, вторая обусловлена нарушением поступления в кишечник желчи. Кроме того, нарушения процессов переваривания и всасывания липидов могут быть связаны с заболеваниями пищеварительного тракта (при энтеритах, гиповитаминозах и некоторых других патологических состояниях). Образовавшиеся в полости кишечника моноглицериды и жирные кислоты не могут нормально всасываться вследствие повреждения эпителиального покрова кишечника. Во всех этих случаях кал содержит много нерасщепленного жира или невсосавшихся высших жирных кислот и имеет характерный серовато-белый цвет.

Нарушение процессов перехода жира из крови в ткань. При недостаточной активности липопротеинлипазы крови нарушается переход жирных кислот из хиломикронов (ХМ) плазмы крови в жировые депо (не расщепляются триглицериды). Чаще это наследственное заболевание, обусловленное полным отсутствием активности липопротеинлипазы. Плазма крови при этом имеет молочный цвет в результате чрезвычайно высокого содержания ХМ. Наиболее эффективным лечением

заболевания является замена природных жиров, содержащих жирные кислоты с 16—18 углеродными атомами, синтетическими, в состав которых входят короткоцепочечные жирные кислоты с 8—10 углеродными атомами, способные всасываться из кишечника непосредственно в кровь без предварительного образования ХМ.

Кетонемия и кетонурия. В крови здорового человека кетоновые (ацетоновые) тела содержатся в очень небольших концентрациях. Однако при голодании, а также у лиц с тяжелой формой сахарного диабета содержание кетоновых тел в крови может повышаться до 20 ммоль/л. Это состояние носит название кетонемии, оно обычно сопровождается резким увеличением содержания кетоновых тел в моче (кетонурия). Например, если в норме за сутки с мочой выводится около 40 мг кетоновых тел, то при сахарном диабете содержание их в суточной порции мочи может достигать до 50 г и более.

В настоящее время явления кетонемии и кетонурии при сахарном диабете или голодании можно объяснить следующим образом. И диабет, и голодание сопровождаются резким сокращением запасов гликогена в печени. Многие ткани и органы, в частности мышечная ткань, находятся в состоянии энергетического голода (при недостатке инсулина глюкоза не может с необходимой скоростью поступать в клетки). В этой ситуации благодаря возбуждению метаболических центров в ЦНС импульсами с хеморецепторов клеток, испытывающих энергетический голод, резко усиливаются липолиз и мобилизация большого количества жирных кислот из жировых депо в печень. В печени происходит интенсивное образование кетоновых тел (ацетоуксусная и β -гидроксимасляная кислоты), которые с током крови транспортируются из печени к периферическим тканям. Периферические ткани при диабете и голодании сохраняют способность использовать в качестве энергетического материала кетоновые тела, однако ввиду необычно высокой их концентрации в притекающей крови мышцы и другие органы не справляются с их окислением и, как следствие, возникает кетонемия.

Атеросклероз и липопротеины. В настоящее время доказана ведущая роль определенных классов липопротеинов в патогенезе атеросклероза. Известное положение академика Н. Н. Аничкова «без холестерина нет атеросклероза» с учетом современных знаний можно выразить иначе: «без атерогенных липопротеинов не может быть атеросклероза».

Напомним, что плазменные липопротеины — это сложные комплексные соединения, в состав которых, кроме белка, входит липидный компонент. Плазменные липопротеины имеют характерное строение: внутри липопротеиновой частицы находится жировая капля (ядро), содержащая неполярные липиды (триглицериды, этерифицированный холестерин). Жировая капля окружена оболочкой, в состав которой входят фосфолипиды, белок и свободный холестерин. Толщина этой оболочки 2,0—2,5 нм, что соответствует половине толщины фосфолипидного бислоя клеточной мембраны.

Различают несколько классов липопротеинов: α -липопротеины, или липопротеины высокой плотности (ЛПВП); β -липопротеины, или липопротеины низкой плотности (ЛПНП); пре- β -липопротеины, или липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП); хиломикроны (ХМ). Установлено, что атеросклероз и связанные с ним заболевания протекают при значительном повышении содержания в плазме крови фракции ЛПНП, а во многих случаях и фракции ЛПОНП.

Исследования 2011—2015 гг. показали, что сами по себе нативные ЛПНП и ЛПОНП атерогенностью не обладают. Атерогенность у этих классов липопротеинов появляется только тогда, когда их частицы подвергаются химическому изменению, и прежде всего пероксидному окислению. При этом сначала в их составе образуются такие продукты пероксидного окисления липидов, как диеновые и триеновые конъюгаты, гидропероксиды, малоновый диальдегид и др., а затем уже происходит взаимодействие с белковыми компонентами ополипопротеинами. Синтезируются химически измененные липопротеины, которые стали называть пероксидно-модифицированными.

Переокисленная модификация липопротеинов может в определенной степени протекать в кровяном русле, но главным местом их образования является артериальная стенка.

Переокисленно-модифицированные ЛПНП, образовавшись в артериальной стенке, быстро и бесконтрольно захватываются здесь макрофагами. Иногда модифицированные изменения липопротеинов заходят настолько глубоко, что липопротеины приобретают аутоантигенные свойства, к ним вырабатываются антитела и в конечном счете образуются аутоиммунные комплексы «липопротеины — антитела». Последние также обладают высокой атерогенностью и также бесконтрольно захватываются артериальными макрофагами. Макрофаги, захватившие модифицированные липопротеины или иммунные комплексы («липопротеин — антитело»), накапливают в цитоплазме чрезвычайно высокие концентрации этерифицированного и свободного холестерина (в них нет энзимов, которые расщепляли бы холестерин) и трансформируются в так называемые пенистые клетки. Последние в результате цитотоксического действия высоких концентраций холестерина погибают, при их разрушении во внутреннюю оболочку артерий изливается ими же накопленный холестерин. Поэтому пенистая клетка рассматривается как главная «виновница» атеросклеротического процесса на морфологическом уровне.

Последующие события: пролиферация гладких мышечных клеток, синтез ими коллагена и эластина — направлены на изоляцию холестериновых отложений путем образования соединительнотканной (фиброзной) капсулы. Так в упрощенном виде можно представить образование фиброзной бляшки — основного элемента атеросклеротического поражения артерий.

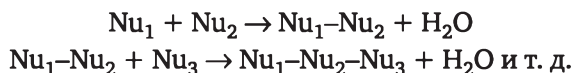
В отличие от липопротеинов низкой и очень низкой плотности ЛПВП рассматриваются как антиатерогенные. Они осуществляют «обратный»

транспорт холестерина — от периферических тканей в печень, где холестерин окисляется в жёлчные кислоты. Кроме того, ЛПВП обладают еще одним важным свойством: они задерживают перекисную модификацию липопротеинов низкой и очень низкой плотности. Поэтому чем выше уровень ЛПВП в крови, тем меньше вероятность развития атеросклероза.

9.6. Метаболизм нуклеотидов и нуклеиновых кислот

Метаболизм рибонуклеотидов и дезоксирибонуклеотидов — основа всех форм жизни. Эти биомолекулы служат прямыми предшественниками нуклеиновых кислот РНК и ДНК, а также нуклеотидных коферментов.

Мононуклеотиды синтезируются в цитоплазме. Синтез индивидуальных нуклеиновых кислот представляет собой соединение мононуклеотидов Nu_1 , Nu_2 , Nu_3 и т. д. в полинуклеотидную цепь (см. параграф 8.5) в генетически заданной последовательности:

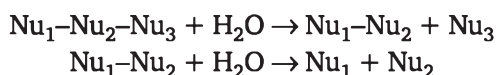


Полинуклеотидные цепи нуклеиновых кислот могут состоять из сотен тысяч нуклеотидов.

Для метаболических путей биосинтеза мононуклеотидов характерно то, что они находятся под непосредственным контролем аллостерических регулирующих агентов.

Четыре рибонуклеотида: аденозинмонофосфат (AMP), цитозилмонофосфат (CMP), гуанозилмонофосфат (GMP), урацилмонофосфат (UMP) — и четыре дезоксирибонуклеотида: dAMP, dCMP, dGMP, dUMP (см. параграф 8.5) — соединяются в РНК и ДНК клеток в строго определенных соотношениях, различных для разных биологических видов. Поэтому регуляторные механизмы должны обеспечивать образование депо, или «фонда», с необходимым количеством нуклеотидов, соответствующим потребностям данного типа клеток. Эти механизмы способствуют также наиболее экономичному использованию азотсодержащих предшественников и промежуточных продуктов (как это характерно для биосинтеза аминокислот, см. параграф 8.2).

Катаболизм (расщепление) нуклеотидов и нуклеиновых кислот. Мононуклеотиды постоянно образуются в клетке в результате расщепления нуклеиновых кислот, имеющих в организме, а также поступающих с пищей (см. рис. 9.1), т. е. протекает реакция гидролиза, обратная реакции этерификации:



Свободные нуклеотиды идут на синтез новых нуклеиновых кислот или подвергаются дальнейшему распаду.

Рассмотрим метаболический путь распада пуриновых нуклеотидов на примере аденозина (рис. 9.20).

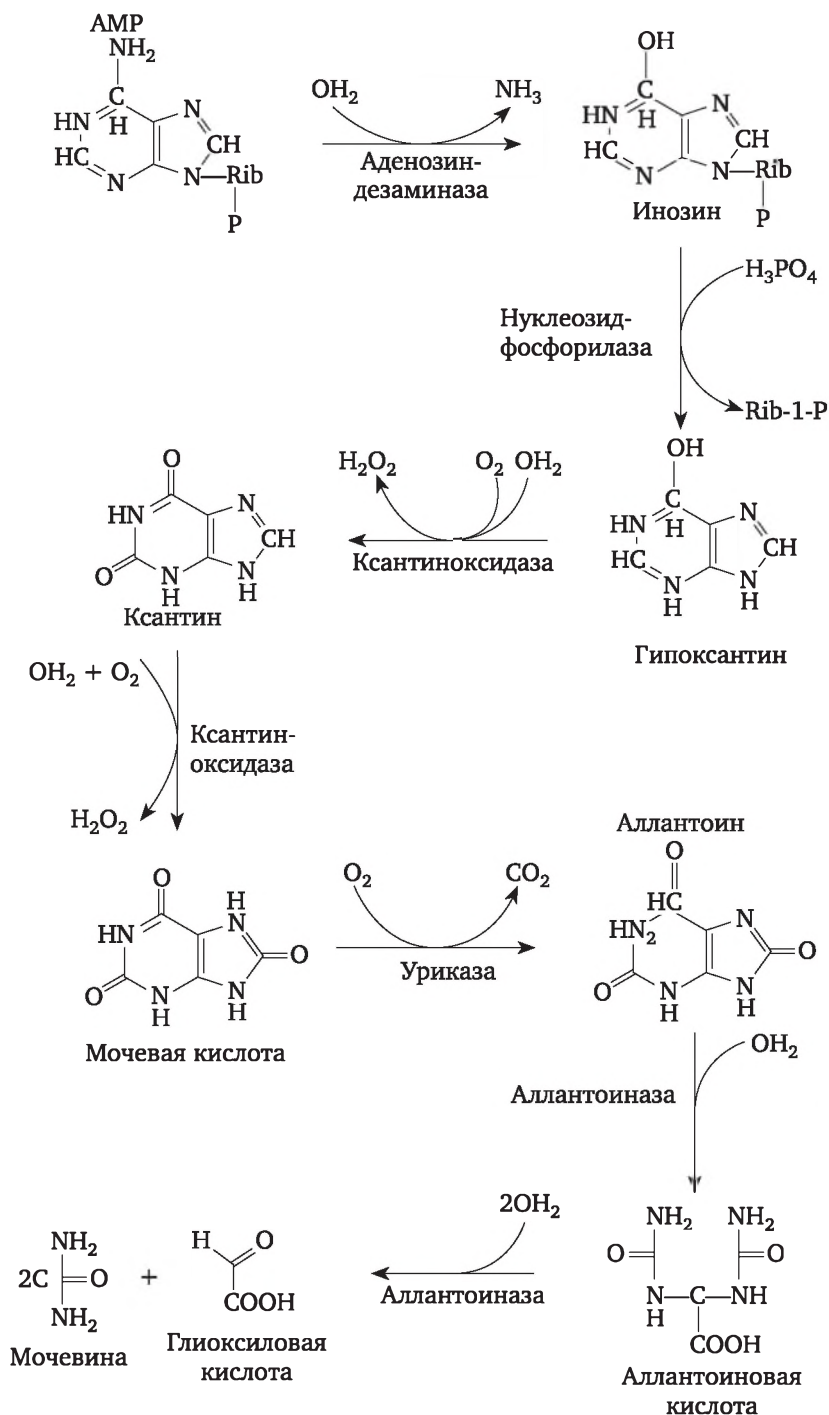


Рис. 9.20. Метаболический путь распада пуриновых нуклеотидов на примере аденозина

Первый этап распада — отщепление фосфатной группы под действием фермента нуклеотидазы, в результате чего из аденилата образуется аденозин. Затем начинается метаболический путь распада из семи последовательных реакций.

1. Аденозин, дезаминируясь, превращается в инозин.
2. Инозин подвергается гидролизу до пуринового основания гипоксантина и D-рибозы.
3. Гипоксантин окисляется до ксантина.
4. Ксантин окисляется до мочевой кислоты под действием ксантиноксидазы. Акцептором водорода в этой реакции служит молекулярный кислород.

В организме человека, приматов, большинства животных, птиц и некоторых рептилий конечным продуктом пуринового обмена является мочевая кислота, которая выводится из организма с мочой.

5—7. У других рептилий и некоторых млекопитающих мочевая кислота расщепляется до аллantoина, а у рыб — до аллantoиновой кислоты и мочевины.

На рис. 9.21 на примере цитидина приведен метаболический путь распада пиримидиновых нуклеотидов. Он представляет собой последовательность из пяти реакций гидролиза. Конечными продуктами реакции распада пиримидиновых оснований являются CO_2 , NH_3 , мочеви́на, алани́н, аминoизомасляная (карбамоилпропионовая) кислота.

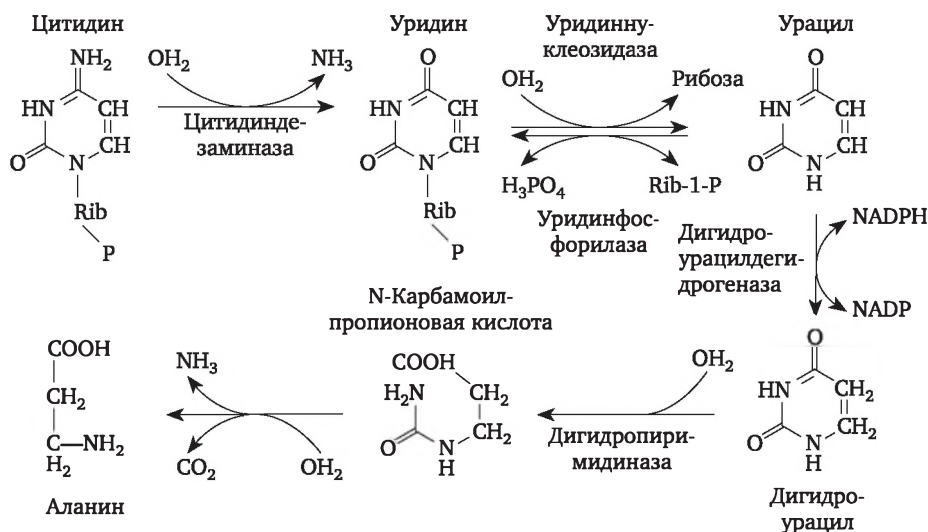


Рис. 9.21. Метаболический путь распада пиримидиновых нуклеотидов на примере цитидина

Гидролитический путь распада пиримидинов — главный путь образования аланина. В тканях животных аланин подвергается дальнейшему распаду путем трансаминирования до пировиноградной кислоты под воздействием катализирующей реакцию специфической аминотрансферазы (см. параграф 9.3).

Биосинтез (анаболизм) рибонуклеотидов. Рибонуклеотиды и дезоксирибонуклеотиды являются мономерами ДНК, которая находится в хромосомах и митохондриях и отвечает за хранение, передачу, трансформацию и реализацию наследственной информации.

Практически все живые организмы, за исключением некоторых видов бактерий, обладают способностью синтезировать нужные им нуклеиновые кислоты. Синтез нуклеиновых кислот в организме определяется скоростью синтеза пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов. Синтез нуклеотидов, в свою очередь, зависит от наличия всех составляющих их компонентов — рибозы, фосфорной кислоты, оснований.

Источником рибозы и дезоксирибозы являются продукты превращения глюкозы в пентозофосфатном цикле. Фосфорная кислота поступает в достаточном количестве с пищей.

Синтез пуриновых рибонуклеотидов аденозинмонофосфата АМР (аденилат) и гуанозилмонофосфата GMP (гуанилат) начинается с рибозо-5-фосфата, на котором последовательно в несколько стадий строится пуриновое ядро.

Сначала образуется ациклический предшественник рибонуклеотида, а из него после замыкания цепи — пуриновый рибонуклеотид.

На первых двух стадиях в рибозо-5-фосфат переносится аминогруппа от глутамина и получается 5-фосфо-D-рибозиламин (рис. 9.22).

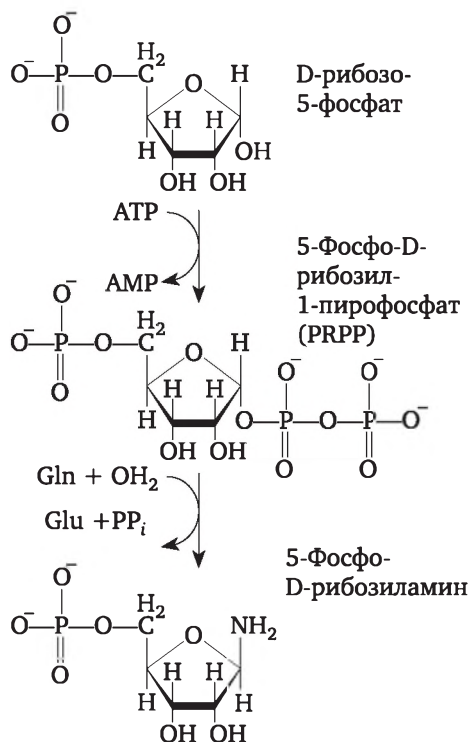


Рис. 9.22. Превращение D-рибозо-5-фосфата в 5-фосфо-D-рибозиламин

Следующие стадии начинаются с присоединения глицина к 5-фосфо-D-рибозиламину и заканчиваются замыканием имидазольного кольца пуринового ядра и образованием инозиновой кислоты (рис. 9.23).

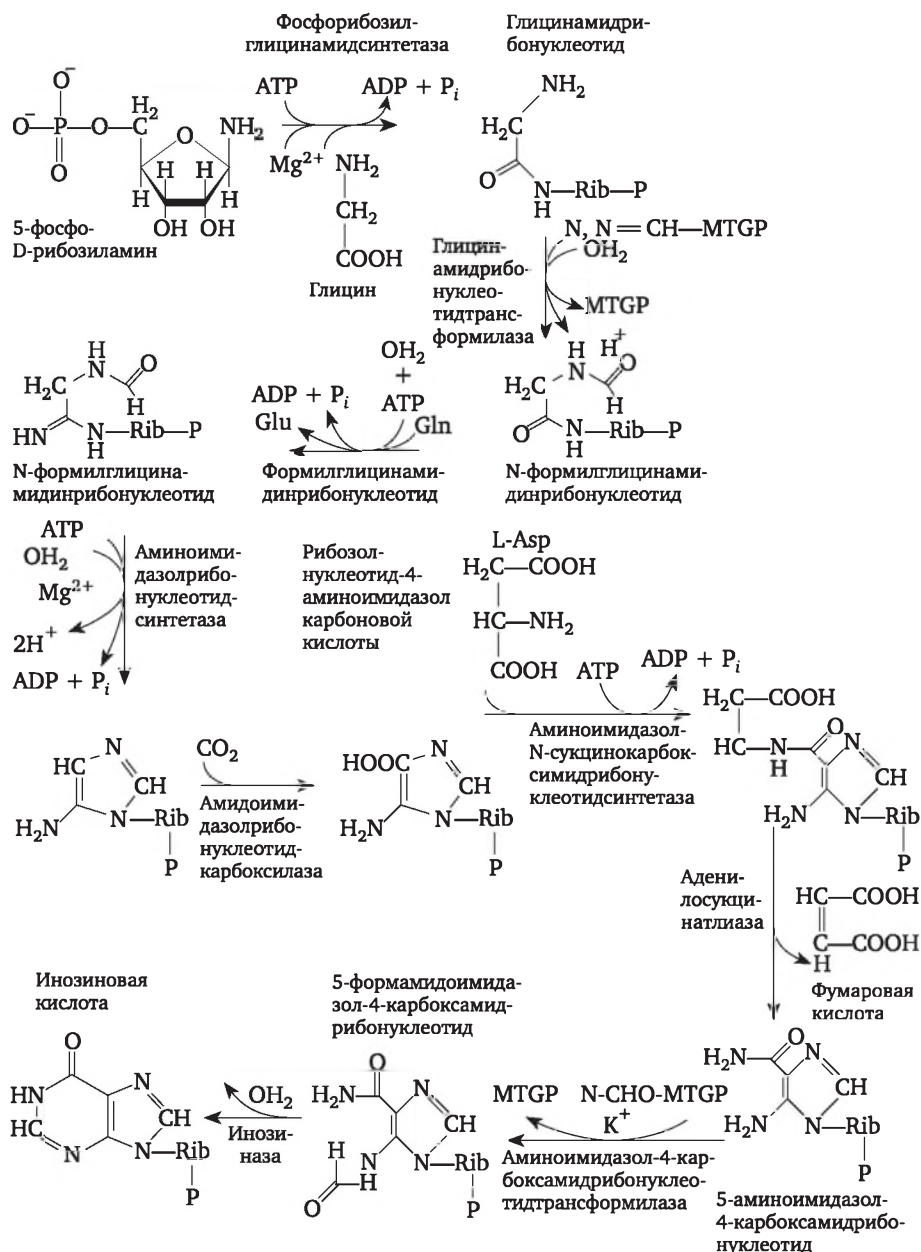


Рис. 9.23. Превращение 5-фосфо-D-рибозиламина в инозиновую кислоту

Сначала к свободной NH₂-группе 5-фосфорибозиламина (реакция нуждается в доставке энергии через ATP) присоединяется молекула глицина с образованием глицинамидрибонуклеотида. На следующей

стадии цепь удлиняется за счет присоединения формильной группы из N,N-метилтетрагидрофолиевой кислоты и образования формилглицинамидрибонуклеотида. Затем к формильной группе последнего присоединяется амидная группа глутамина и синтезируется формилглицинамидинрибонуклеотид (реакция идет также с потреблением энергии АТФ).

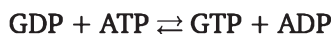
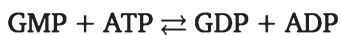
На следующей стадии замыкается пятичленное имидазольное кольцо с образованием 5-аминоимидазол-4-карбоновой кислоты. Далее при участии аспарагиновой кислоты и АТФ в двухступенчатом процессе образуются 5-аминоимидазол-4-карбоксамидрибонуклеотид и фумаровая кислота.

При этих реакциях азот аспарагиновой кислоты включается в первое положение будущего пуринового ядра. Последний углеродный атом кольца пурина присоединяется к 5-NH-группе в виде формильного остатка (источник — N-формилтетрагидрофолиевая кислота). Затем происходит замыкание второго кольца при отщеплении молекулы воды. На этом заканчивается образование предшественника пуриновых нуклеотидов — инозинмонофосфата IMP (инозиновой кислоты).

Для превращения инозиновой кислоты в адениловую (АМР) необходимо введение еще одной аминогруппы, донором которой также является аспарагиновая кислота (рис. 9.24). Источником энергии служит ГТФ. Промежуточный продукт реакции — аденилоянтарная кислота.

Биосинтез GMP начинается с дегидрогеназной реакции IMP, в результате которой получается ксантиловая кислота. В ее аминировании используется только амидный атом глутамина. Образование GMP катализируют IMP-дегидрогеназа и GMP-синтетаза. Образование АМР катализируется последовательным действием аденилсукцинатсинтетазы и аденилсукцинатлиазы.

Превращение АМР и GMP в нуклеозидди- и нуклеозидтрифосфаты протекает в две стадии при участии нуклеозидмонофосфаткиназы и нуклеозиддифосфаткиназы:



Нужно заметить, что в клетках существует весьма тонкий механизм регуляции синтеза пуриновых нуклеотидов. Их синтез тормозится конечными продуктами по принципу обратной связи, т. е. ингибированием первой стадии переноса аминогруппы глутамина на PRPP. Другая особенность механизма регуляции заключается в том, что избыток GMP тормозит только свой синтез, не влияя на синтез АМР, и наоборот.

Биосинтез пиримидиновых рибонуклеозидов. Пиримидиновые рибонуклеотиды — это цитидин-5-монофосфат (СМР), или цитидилат, и уридин-5-монофосфат (УМР), или уридилат.

Биосинтез пиримидиновых рибонуклеотидов отличается от синтеза пуриновых тем, что в случае пиримидинов образуется сначала шестич-

ленное пиримидиновое кольцо, а затем к нему присоединяется рибозофосфат. Механизм синтеза пиримидиновых рибонуклеотидов расшифрован в исследованиях Рейхарда. Рассмотрим последовательность химических реакций синтеза на примере UMP (рис. 9.25).

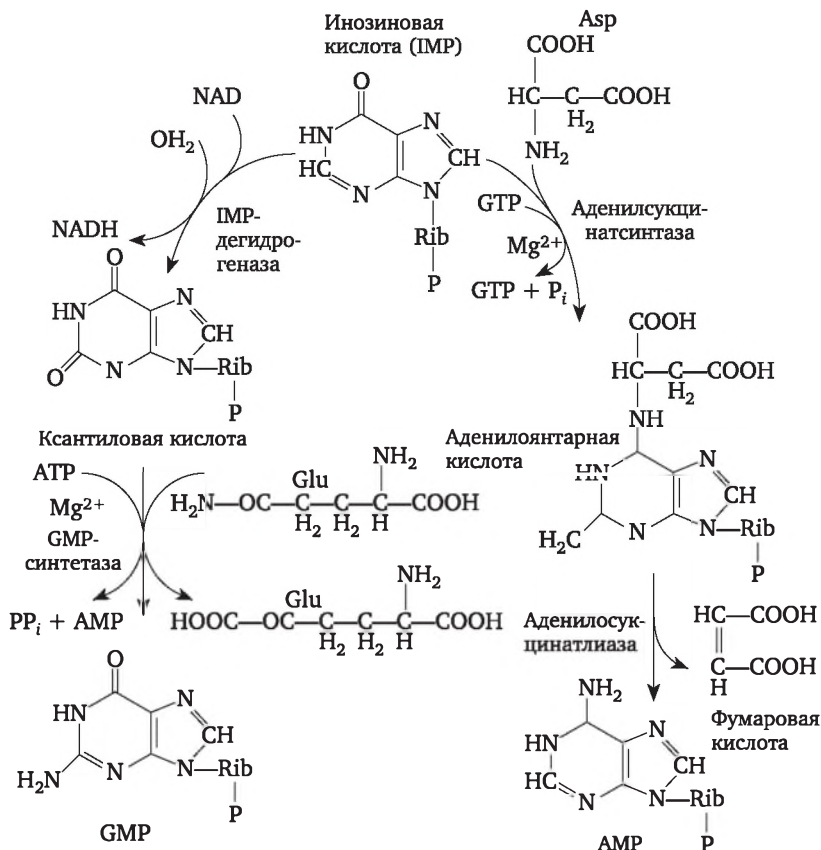


Рис. 9.24. Биосинтез пуриновых рибонуклеотидов из инозиновой кислоты

Как очевидно из метаболического пути, первая стадия синтеза UMP включает катализируемое цитоплазматической карбамоилфосфатсинтетазой образование карбамоилфосфата из глутамина.

На второй стадии карбамоилфосфат реагирует с аспаратом с образованием N-карбамоиласпарагиновой кислоты. Она подвергается циклизации (под действием дигидрооротазы) с отщеплением молекулы воды. Здесь образуется дигидрооротовая кислота, которая при дигидрировании превращается в оротовую кислоту. В этой реакции участвует специфический окисленный NAD-содержащий фермент дигидрооротат-дегидрогеназа.

Затем оротовая кислота обратимо реагирует с PRPP, который является донором рибозофосфата, с образованием OMP. Наконец, его декарбоксилирование приводит к образованию пиримидинового нуклеотида UMP.

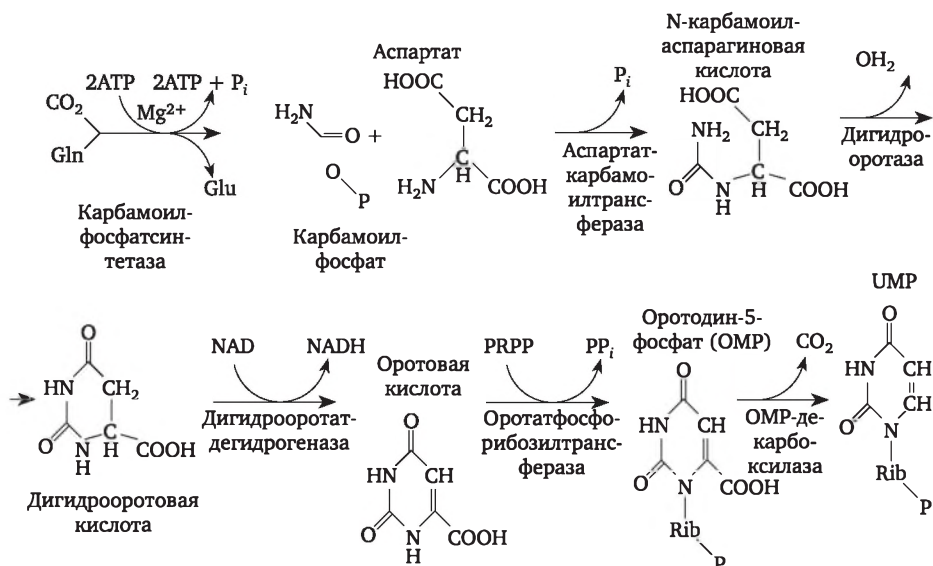
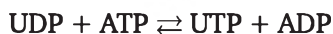
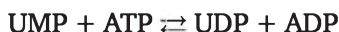


Рис. 9.25. Биосинтез пиримидиновых рибонуклеотидов из глутамина (Gln)

Превращение UMP в UDP и UTP осуществляется, как и в случае пуриновых нуклеотидов, путем фосфорилирования:



Предшественником цитидиловых нуклеотидов является UTP, который преобразуется в CTP:



У прокариот в этой реакции используется свободный аммиак, а в клетках животных CTP-синтетаза катализирует включение амидной группы глутамина в четвертое положение пиримидинового кольца UTP.

Скорость биосинтеза пиримидиновых нуклеотидов регулируется аспартаттранскарбамоилазой (АТКазой), которая катализирует первую реакцию этого метаболического пути. АТКаза ингибируется конечным продуктом данной последовательности реакций — CTP. Молекула АТКазы состоит из шести каталитических и регуляторных субъединиц. Каталитические субъединицы связывают молекулы субстрата, а регуляторные субъединицы — молекулы аллостерического ингибитора CTP. Вся ферментная молекула в целом, так же как и отдельные субъединицы фермента, существует в двух формах — активной и неактивной.

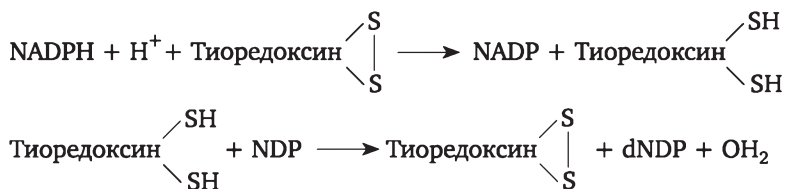
Фермент обладает максимальной активностью, когда его регуляторные субъединицы свободны. Однако, когда CTP накапливается, он присоединяется к регуляторным субъединицам и изменяет их конформацию. Это изменение передается каталитическим субъединицам,

которые также переходят в неактивную форму. АТФ препятствует такому действию СТР.

Биосинтез дезоксирибонуклеотидов. Строительные блоки ДНК, т. е. дезоксирибонуклеотиды, образуются из рибонуклеотидов в реакции восстановления рибонуклеотида до соответствующего дезоксипроизводного.

Все четыре рибонуклеозиддифосфата восстанавливаются в дезоксирибонуклеозиддифосфаты dADP, dGDP, dCDP, dUDP при участии сложной ферментной системы, состоящей по меньшей мере из четырех разных ферментов.

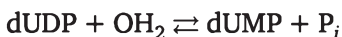
Смысл превращения рибонуклеотидов в дезоксирибонуклеотиды сводится к восстановлению рибозы в 2-дезоксирибозу, требующему наличия двух атомов водорода. Их источником является восстановленный никотинамидадениннуклеотидфосфат NADPH. В передаче атомов водорода участвует термостабильный белок — тиоредоксин, содержащий две свободные SH-группы, при помощи которых и происходит перенос водородных атомов от NADPH к рибонуклеозиддифосфату. Тиоредоксин легко окисляется, превращаясь в дисульфидную S-S-форму. Его восстановителем служит фермент тиоредоксинредуктаза, содержащий окисленный флавинадениндинуклеотид PAD. Затем восстановленный тиоредоксин восстанавливает нуклеозиддифосфат NDP до дезоксирибонуклеозиддифосфата dNDP:



Реакция катализируется рибонуклеотидредуктазой.

На рис. 9.26 превращения рибонуклеотидов в дезоксирибонуклеотиды показаны на примере нуклеотидов — производных аденина $\text{ADP} \rightarrow \text{dADP}$.

В ДНК содержатся остатки тимидиловой кислоты dTMP вместо остатков уридиловой кислоты UMP, которые присутствуют в РНК. Путь синтеза dTMP начинается с образования из уридилдифосфата UDP дезоксиуридилдифосфата dUDP. Затем dUDP гидролизуются с образованием дезоксиуридилмонофосфата:



Потом dUMP в результате реакции метилирования при помощи N,N-метилентетрагидрофолата MTGP превращается в дезокситимидилат dTMP (реакция катализируется тимидилатсинтетазой). Вторым продуктом реакции служит дигидрофолат DGP:



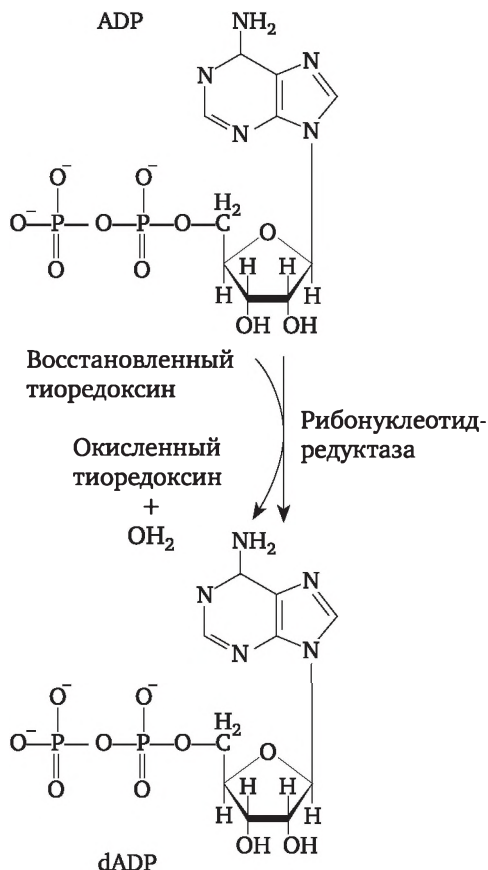
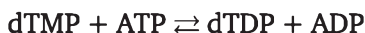
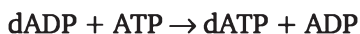


Рис. 9.26. Биосинтез дезоксирибонуклеотида — дезоксиаденозиндифосфата dADP из рибонуклеотида аденозиндифосфата ADP

Фосфорилирование dTMP приводит к образованию dTDP:



Синтез дезоксирибонуклеозид-5-трифосфатов завершается в результате следующих реакций, которые катализируются соответствующими киназами:



Биосинтез ДНК и РНК. Синтез нуклеиновых кислот ДНК и РНК из нуклеотидов происходит в ядре клетки и митохондриях.

Синтез ДНК носит название *репликация*, т. е. создание «дочерних» копий-реplik, идентичных «родительской» ДНК.

Синтез РНК носит название *транскрипция* — «переписывание» информации с матрицы ДНК на матричную РНК (мРНК). Матричная РНК является исходной молекулой для передачи информации о структуре белков, которые синтезируются в плазме. Поэтому ее называют также информационной РНК (иРНК).

В клетке имеется несколько видов РНК. Все они участвуют в синтезе белка. Один из видов РНК носит название транспортной (тРНК). Она осуществляет транспорт аминокислот из цитоплазмы к рибосомальной РНК. Рибосомальная РНК (рРНК) входит в состав рибосом и контролирует биосинтез белка. рРНК имеет более вариабельный состав, чем матричная или транспортная.

Практически все живые организмы, за исключением некоторых видов бактерий, обладают способностью синтезировать нужные им нуклеиновые кислоты.

Матричные, или информационные, РНК синтезируются на одном из участков молекулы ДНК. Такие участки ДНК называют генами. Ген — это участок ДНК, кодирующий информацию о конкретном признаке через последовательность нуклеотидов.

Роль матриц играют разделенные цепи двунитевой материнской ДНК. Репликация представляет собой реакцию полимеризации мононуклеотидов Nu_1 , Nu_2 , Nu_3 и т. д. в дочернюю полинуклеотидную цепь (см. параграф 8.5 и начало параграфа 9.6).

Основную роль в репликации ДНК играет фермент ДНК-полимераза, который соединяет (полимеризует) мононуклеотиды в цепь дочерней ДНК-реплики.

Полимеризационный процесс репликации родительских ДНК включает следующие стадии (рис. 9.27).

1. Узнавание места начала процесса в нити ДНК.
2. Начало расплетания двойной нити родительских цепей ДНК и образование репликационной вилки.
3. Расплетание родительских цепей ДНК в репликационной вилке.
4. Начало (инициация) биосинтеза дочерних цепей.
5. Рост (элонгация) дочерних цепей.
6. Окончание (терминация) процесса репликации ДНК.

Для любого синтеза органических полимеров, осуществляемого *in vitro* или *in vivo*, требуется энергия. На реакции полимеризации мононуклеотидов идет энергия, освобождаемая всеми типами дезоксирибонуклеозидтрифосфатов, участвующих в синтезе ДНК. Образующийся пирогосфат PP_i под действием пирогосфатазы также расщепляется на две молекулы ортофосфата P_i , давая дополнительную энергию для биосинтеза ДНК. После репликации дочерние спирали закручиваются обратно уже без затрат энергии и каких-либо ферментов.

Помимо ДНК-полимеразы в репликации участвует более 40 ферментов и белковых факторов, объединенных в общую ДНК-репликационную систему, называемую реплисомой. Ферменты хеликаза, топоизомеразы и ДНК-связывающие белки расплетают ДНК, удерживают матрицу в разведенном состоянии и вращают молекулу ДНК.

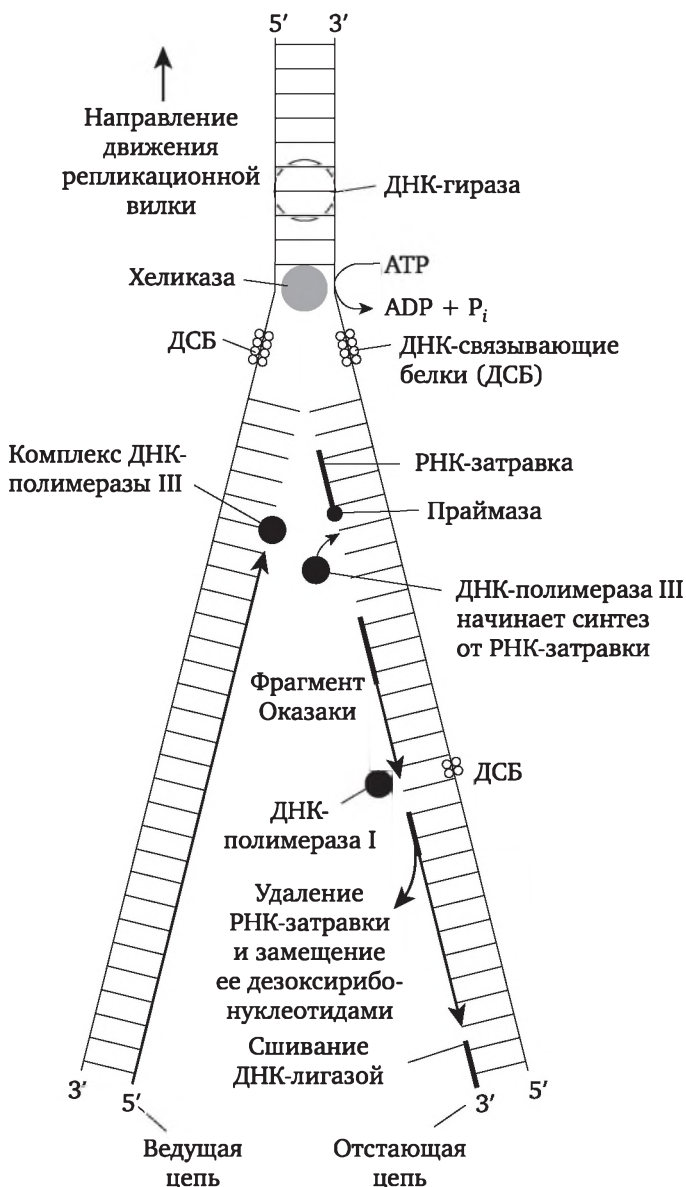


Рис. 9.27. Стадии репликации ДНК (репликативная вилка)

Имеется несколько видов ДНК-полимераз, катализирующих репликацию.

Первой была открыта ДНК-полимераза I в кишечной палочке *E. coli*. Позже был открыт мутант *E. coli*, лишенный ДНК-полимеразы I, но способный синтезировать ДНК с помощью ДНК-полимеразы II. Оказалось, что для репликации ДНК *E. coli* необходимо участие нескольких ферментов. ДНК-полимераза I не наделена способностью инициировать синтез цепей ДНК *de novo*.

Одним из хорошо изученных ферментов, участвующих в стадии инициации репликации ДНК, является специфическая клеточная РНК-полимераза, названная праймазой. Праймаза катализирует синтез короткого олигорибонуклеотида (от 10 до 60 нуклеотидов), т. е. праймера, с которого начинается синтез ДНК. Праймазы различаются как по структуре, так и по специфичности действия.

Открыт также комплекс белков dna B и dna C, который вблизи репликационной вилки периодически участвует в формировании специфической вторичной структуры ДНК, подходящей для узнавания праймазой.

Основным ферментом, катализирующим биосинтез новообразованной ДНК (точнее, стадию элонгации репликации ДНК), является ДНК-полимераза III, которая представляет собой мультимерный комплекс ДНК-полимеразы (молекулярная масса около 900 000) и ряда других белков. ДНК-полимераза III из *E. coli* состоит минимум из 10 субъединиц.

Имеются доказательства, что в димерной форме ДНК-полимераза III катализирует сопряженный синтез ведущей (лидирующей) и отстающей цепей ДНК при репликации. Более точно выяснена также роль ДНК-полимеразы I: она катализирует отщепление затравочного олигорибонуклеотидного праймера и заполнение образующихся после этого пробелов (ниш) дезоксирибонуклеотидами. Известно, что ДНК-полимераза II из *E. coli* (молекулярная масса 88 000) выполняет «ремонтные» функции, исправляя повреждения цепей ДНК.

Существенно, что ДНК-полимераза I в качестве матрицы использует одноцепочечные участки, в то время как ДНК-полимераза III — двухцепочечные, в которых имеются короткие одноцепочечные последовательности.

Важную функцию соединения двух цепей ДНК или замыкания двух концов одной цепи ДНК в процессе репликации либо репарации ДНК выполняет особый фермент — ДНК-лигаза, катализирующая за счет энергии АТФ образование фосфодиэфирной связи между ОН-группой дезоксирибозы одной цепи и фосфатной группой другой цепи ДНК.

Функцию раскручивания (расплетения) двойной спирали ДНК в репликационной вилке выполняет специфический белок, названный хеликазой (молекулярная масса 300 000). Одноцепочечные участки ДНК служат в качестве матрицы при репликации. Они стабилизируются при помощи особых белков (ДНК-связывающие белки, молекулярная масса 75 600), препятствующих обратному комплементарному взаимодействию цепей ДНК, в связи с чем эти белки иногда называют дестабилизирующими двойную спираль белками.

Особую роль в сверхспирализации играют ферменты топоизомеразы, которые обеспечивают как репликацию, так и транскрипцию ДНК. Эти ферменты наделены способностью не только создавать супервитки, но и уничтожать суперспирализацию путем сшивания образующихся разрывов или разрезания ДНК.

Наконец, открыты специальные ферменты, «редактирующие» ДНК. Они осуществляют вырезание и удаление ошибочно включенных нуклеотидов или устраняют (репарируют) повреждения ДНК, вызванные физическими или химическими факторами (рентгеновское излучение, УФ-лучи, химический мутагенез).

К настоящему времени в клетках животных, как и у бактерий, открыто несколько ДНК-полимераз. В репликации ДНК эукариот участвуют два главных типа полимераз — α и β . Показано, что ДНК-полимераза α состоит из четырех субъединиц и идентична по структуре и свойствам во всех клетках млекопитающих, причем одна из субъединиц оказалась наделенной праймазной активностью. Самая крупная субъединица ДНК-полимеразы (молекулярная масса 180 000) катализирует реакцию полимеризации, в основном синтез отстающей цепи ДНК, являясь составной частью праймасы. ДНК-полимераза β состоит из двух субъединиц и преимущественно катализирует синтез ведущей цепи ДНК (см. далее). Открыта также ДНК-полимераза γ , которая в ряде случаев заменяет β -фермент, в частности при репарации ДНК (исправление нарушений ДНК, вызванных ошибками репликации или повреждающими агентами).

Следует отметить, что в эукариотических клетках имеется два белковых фактора репликации: RFA и RFC. Фактор репликации RFA связывает одноцепочечную ДНК (наподобие белковых факторов связывания разъединенных цепей ДНК при репликации у *E. coli*), фактор RFC — стабилизатор всего репликационного комплекса.

На первом этапе транскрипции ДНК-полимераза начинает расплетать двойную нить ДНК и образуется репликационная (репликативная) вилка (см. рис. 9.27).

Синтез ДНК в клетках человека и животных происходит в период клеточного цикла, называемого S-фазой.

Репликация ДНК начинается сразу в нескольких тысячах молекул в затравочных участках ДНК — праймерах, синтезируемых специальными ферментами. Затравка синтезируется из рибонуклеозидфосфатов, соответственно ДНК заканчивает синтез новой цепи, дойдя до РНК-затравки. Следствием этого является образование фрагментов Оказаки.

Чтобы обеспечить направленный синтез цепи ДНК, в действие вступает особая система репараций, удаляющая РНК-затравку путем гидролиза и восстанавливающая правильную структуру ДНК. Фрагмент завершает ДНК-лигаза, которая соединяет конец 3' нового фрагмента с концом 5' предыдущего.

В ходе транскрипции двойная нить ДНК продолжает расплетаться и вилка перемещается от одного конца молекулы ДНК к другому концу нуклеотид за нуклеотидом: $Nu_i \rightarrow Nu_{i+1}$.

Цепи молекулы ДНК расходятся, и каждая из них становится матрицей, на которой синтезируется новая комплементарная цепь. В результате образуются новые двухспиральные молекулы ДНК, идентичные родительской молекуле.

Новые двуспиральные молекулы ДНК состоят из одной цепи исходной родительской молекулы и одной вновь синтезированной цепи.

Состав и последовательность расположения нуклеотидов в родительской ДНК «переписываются» на дочернюю ДНК по тому же принципу комплементарности, на основе которого образуется двухспиральная молекула ДНК.

Согласно принципу комплементарности свободные нуклеотиды А, Г, Т, Ц (в латинском написании соответственно A, G, T, C) присоединяются к нити ДНК через водородные связи по схеме А---Т, Г---Ц, Т---А, Ц---Г (рис. 9.28). Напротив каждого нуклеотида одной из родительских цепей ДНК располагается комплементарный нуклеотид синтезируемой ДНК. В результате образующаяся цепочка ДНК представляет собой точную копию исходной цепи.

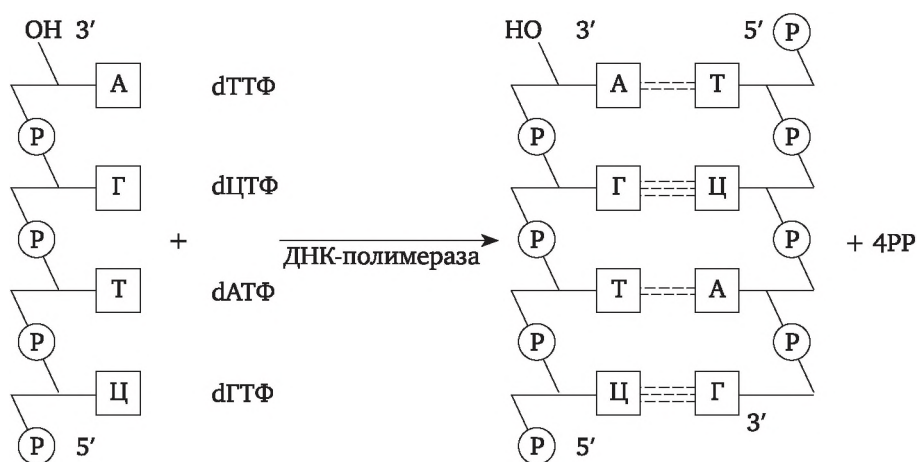


Рис. 9.28. Полимеризация дочерней цепи ДНК по принципу комплементарности

Полимеразы в ходе транскрипции связывают присоединенные нуклеотиды в новую цепь ДНК.

Инициация биосинтеза дочерних цепей ДНК требует предварительного синтеза на матрице ДНК затравочного олигорибонуклеотида — праймера. Праймер имеет свободную гидроксильную группу рибозы. Этот короткоцепочечный олигорибонуклеотид синтезируется комплементарно на матрице ДНК при участии фермента праймазы с полимеразной активностью.

С концевой гидроксильной группы рибозы праймера начинается синтез дочерней цепи ДНК. Синтез осуществляется в результате реакции этерификации между ОН-группой концевой рибонуклеотида праймера и ОН-группой фосфата первого дезоксирибонуклеотида Nu_1 в строгом соответствии с принципом комплементарности (рис. 9.29). При этом освобождается пиррофосфат PP_i .

В дальнейшем этот фрагмент РНК, комплементарно присоединенный к новообразованной цепи ДНК, разрушается под действием ДНК-

полимеразы I и возникшая брешь застраивается олигодезоксирибонуклеотидом при помощи той же ДНК-полимеразы I. Вполне допустимо предположение, что синтез праймера из олигорибонуклеотида имеет глубокий биологический смысл, поскольку в этом случае могут устраняться ошибки, неизбежно возникающие при инициации репликации ДНК.

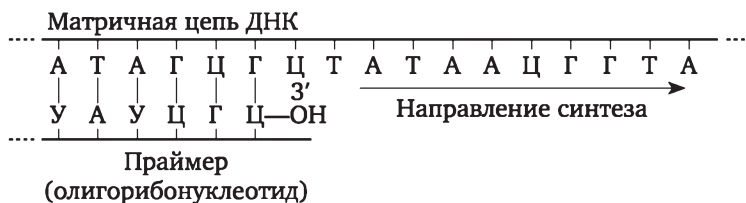


Рис. 9.29. Синтез дочерней цепи ДНК с концевым гидроксильным группам праймера

Предложены различные механизмы биосинтеза ДНК с участием известных ферментов и белковых факторов. Эти механизмы основаны главным образом на данных, полученных в опытах *in vitro* (в колбе).

На основе изучения кишечной палочки *E. coli* в механизме синтеза ДНК выделяют инициацию (начало), элонгацию (продолжение) и терминацию (прекращение) синтеза. Каждая из этих стадий требует участия специфических ферментов и белковых факторов.

Инициация является началом синтеза дочерних нуклеотидных цепей ДНК. В ней участвует как минимум восемь хорошо изученных ферментов и белков. Инициации предшествует синтез праймера на матрице ДНК. В ходе инициации к цепям ДНК последовательно присоединяются ДНК-раскручивающие и ДНК-связывающие белки, а затем комплексы ДНК-полимераз и праймаз (см. рис. 9.29).

Инициация представляется единственной стадией репликации ДНК, которая точно регулируется. Однако ее детали не раскрыты и интенсивно исследуются.

Элонгация синтеза ДНК включает два различных по механизму процесса синтеза лидирующей и отстающей цепей на расплетенных родительских цепях ДНК. Лидирующая цепь начинается с синтеза праймера (при участии праймазы) в точке начала репликации. Затем к праймеру присоединяются дезоксирибонуклеотиды под действием ДНК-полимеразы III. Далее синтез протекает непрерывно, следуя за перемещением репликационной вилки.

Синтез отстающей цепи на второй цепи ДНК протекает в направлении, обратном движению репликационной вилки, и начинается фрагментарно. Фрагменты синтезируются отдельно, начиная с синтеза праймера. Праймер может переноситься с готового фрагмента в точку старта биосинтеза последующего фрагмента при помощи одного из белковых факторов репликации. Элонгация завершается отделением олигорибонуклеотидных праймеров, объединением отдельных фрагментов ДНК при помощи ДНК-лигаз и формированием дочерней цепи ДНК.

Предполагается, что может осуществляться сопряженный и согласованный механизм синтеза лидирующей и отстающей цепей ДНК при участии полимераз и всего комплекса праймаз.

Терминация синтеза ДНК наступает, когда ДНК-матрица пройдена до конца.

Точность репликации ДНК чрезвычайно высока. Возможна одна ошибка на 1000 звеньев цепи, однако и эта ошибка обычно исправляется за счет процессов репарации. Правильность репликации обеспечивается принципом комплементарности и активностью ДНК-полимеразы, способной распознать и исправить ошибку.

Принцип комплементарности, на основе которого построена двухспиральная молекула ДНК, действует и при синтезе иРНК. Так же как и при синтезе ДНК, с каждым нуклеотидом одной из цепей ДНК связывается водородными связями комплементарный нуклеотид иРНК. Следует отметить, что в иРНК вместо нуклеотида Т присутствует нуклеотид У. Таким образом, напротив $G_{\text{ДНК}}$ располагается $C_{\text{иРНК}}$, напротив $C_{\text{ДНК}}$ — $G_{\text{иРНК}}$, напротив $A_{\text{ДНК}}$ — $U_{\text{иРНК}}$, напротив $T_{\text{ДНК}}$ — $A_{\text{иРНК}}$.

В результате синтезированная цепь иРНК представляет собой точную копию цепи ДНК. Таким путем информация, содержащаяся в гене, переписывается на иРНК. Поэтому этот процесс и назвали транскрипцией (лат. *transcriptio* — переписывание).

По завершении транскрипции молекулы иРНК перемещаются к месту синтеза белка, т. е. к рибосомам. Туда же из цитоплазмы поступают аминокислоты, из которых строится белок. Каждая аминокислота переносится в рибосому специализированной транспортной РНК (тРНК). Так как в состав природных белков входит 20 разных аминокислот, очевидно, существует не менее 20 разных тРНК.

В цепи тРНК имеются 4—7 последовательных нуклеотидных звеньев, комплементарных друг другу. На рис. 9.30 они обозначены буквами А, Б, В, Г. В этих участках между комплементарными нуклеотидами образуются водородные связи.

В результате возникает сложная петлистая структура, похожая по форме на листок клевера. В верхней части молекулы тРНК (Е на рис. 9.30) расположен триплет нуклеотидов, который по генетическому коду соответствует определенной аминокислоте. Этот триплет называют кодовым триплетом.

У ножки «листка клевера» (Д на рис. 9.30) находится участок, связывающий аминокислоту. Нуклеотидный состав кодовых триплетов тРНК комплементарен нуклеотидному составу триплетов иРНК.

Например, у аланиновой тРНК кодовый триплет ЦГА (в иРНК ему комплементарен триплет ГЦУ), у валиновой тРНК кодовый триплет ЦАА (в иРНК ему комплементарен триплет ГУУ) (табл. 9.3). У тРНК, изображенной на рисунке, кодовый триплет УУУ, соответствующий аминокислоте лизину, — лизиновая тРНК. Она присоединяет и транспортирует в рибосому аминокислоту лизин.

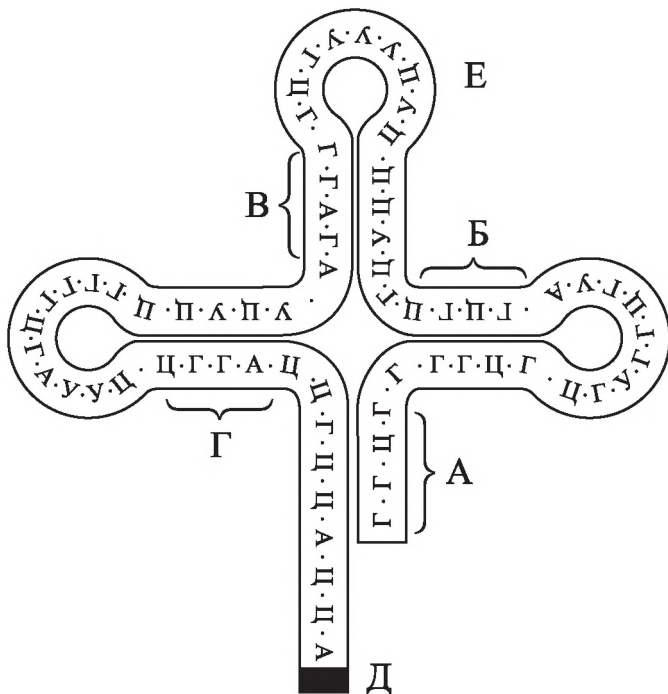


Рис. 9.30. Структура тРНК

В табл. 9.3 приведен состав триплетов, которыми закодированы все 20 аминокислот (названия аминокислот сокращены).

Пользоваться таблицей просто. Первый нуклеотид в триplete берет-ся из левого вертикального ряда, второй — из верхнего горизонтально-го и третий — из правого вертикального. Там, где пересекутся линии, идущие от всех трех нуклеотидов, и находится искомая аминокислота. Допустим, нужно узнать, о какой аминокислоте несет информацию триплет УГГ в иРНК. Слева по вертикали берем У, сверху — Г, спра-ва по вертикали — Г. Линии пересекаются на «Три», т. е. триптофан. В ДНК эта аминокислота закодирована триплетом АЦЦ.

Синтез дочерней молекулы дезоксирибонуклеиновой кислоты происходит в процессе деления клетки на матрице родительской молекулы ДНК. При этом генетический материал, зашифрованный в ДНК, удваивается и делится между дочерними клетками. В клеточном цикле время синтеза и удвоения ДНК называется S-стадией. За ней следуют стадии G₂ и M — митоз (деление клетки).

Синтез ДНК на матрице РНК. Выдающимся достижением биохимии нуклеиновых кислот является открытие в составе онковирусов (вирусы, вызывающие рак) фермента обратной транскриптазы или ревертазы. Ревертаза (РНК-зависимая ДНК-полимераза) катализирует обратный синтез ДНК на матрице РНК.

Многие РНК-содержащие онкогенные вирусы содержат ревертазу в составе покровных белков. Фермент открыт также во многих клет-

ках прокариот и эукариот, в частности в лейкозных клетках, растущих тканях, включая эмбриональные ткани. Ревертаза онкогенных вирусов содержит ионы Zn^{2+} и активируется катионами Mn^{2+} и Mg^{2+} .

Таблица 9.3

Генетический код

Первое основание	Второе основание				Третье основание
	У(А)	Ц(Г)	А(Т)	Г(Ц)	
У(А)	Фен	Сер	Тир	Цис	У(А)
	Фен	Сер	Тир	Цис	Ц(Г)
	Лей	Сер	—	—	А(Т)
	Лей	Сер	—	Три	Г(Ц)
Ц(Г)	Лей	Про	Гис	Арг	У(А)
	Лей	Про	Гис	Арг	Ц(Г)
	Лей	Про	Глн	Арг	А(Т)
	Лей	Про	Глн	Арг	Г(Ц)
А(Т)	Иле	Тре	Аси	Сер	У(А)
	Иле	Тре	Аси	Сер	Ц(Г)
	Иле	Тре	Лиз	Арг	А(Т)
	Мет	Тре	Лиз	Арг	Г(Ц)
Г(Ц)	Вал	Ала	Асп	Тли	У(А)
	Вал	Ала	Асп	Тли	Ц(Г)
	Вал	Ала	Глу	Тли	А(Т)
	Вал	Ала	Глу	Тли	Г(Ц)

Синтез ДНК на матрице РНК происходит в три этапа.

На первом этапе фермент ревертаза синтезирует на матрице вирусной РНК комплементарную цепь ДНК, что приводит к формированию гибридной молекулы.

Второй этап — разрушение исходной вирусной РНК из комплекса гибридной молекулы под действием РНКазы.

На третьем этапе на матрице цепи ДНК комплементарно синтезируются новые цепи ДНК.

Ревертазной активностью обладают и ДНК-полимеразы: например, фермент из *E. Coli* способен катализировать синтез ДНК на матрице рРНК.

Открытие обратной транскриптазы имеет большое значение не только для выяснения закономерностей процесса возникновения рака, но и для всей науки о живом. Обратная транскрипция показывает, что передача наследственной информации от РНК к ДНК может про-

исходить, не подчиняясь постулату: «Поток информации идет в одном направлении», т. е.



В настоящее время эту основную схему передачи генетической информации в живой клетке можно дополнить и представить в более полной форме (рис. 9.31).

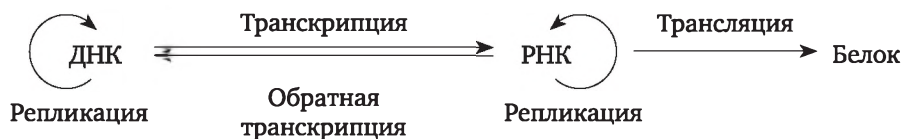


Рис. 9.31. Обратная транскрипция (круговые стрелки около ДНК и РНК указывают на возможность этих молекул копировать самих себя)

Аспекты метаболизма нуклеотидов и нуклеиновых кислот в восстановительной медицине

Нуклеотиды играют в основном роль элементарных единиц в биохимии наследственности. Нуклеотиды кодируют нуклеиновые кислоты, служат для хранения и передачи информации от родителей к потомкам. Кроме этого, нуклеотиды выполняют и другие функции.

Моно-, ди- и трифосфатнуклеозиды в качестве продуктов обмена между нуклеиновыми кислотами контролируют биоэнергетику клетки и регулируют скорость метаболических процессов. Нарушения нуклеотидного обмена в организме человека приводят к различным патологиям.

Особенно существенно влияние образовавшихся в результате метаболического распада нуклеотидов свободных пуриновых и пиримидиновых оснований. Значительная их часть не подвергается дальнейшему распаду, а реутилизируется (используется опять для синтеза пуриновых нуклеотидов). Но метаболический путь в этом случае проще, короче и энергетически выгоднее рассмотренного выше.

Биосинтез нуклеотидов из готовых продуктов состоит из одной лишь реакции. В ходе этой реакции свободный аденин взаимодействует с 5-фосфоребозил-1-пирофосфатом (PRPP). В результате образуется адениновый нуклеотид. Свободный гуанин реутилизируется тем же путем, но при участии другого фермента — гипоксантингуанинфосфорибозилтрансферазы:



У детей встречаются генетические отклонения, связанные с отсутствием этого фермента. Такая недостаточность (синдром Леша — Ниха-

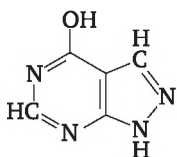
на) бывает только у мальчиков. Синдром обычно проявляется в возрасте около двух лет в виде комплекса таких симптомов, как умственная отсталость, нарушение координации движений, агрессивность по отношению к самим себе. При этой патологии отсутствует синтез нуклеотидов из свободных составляющих, но синтез по рассмотренному пути идет нормально.

Осложнения возникают не из-за недостатка пуриновых нуклеотидов, а, наоборот, из-за их избыточного синтеза. На данном этапе развития медицины делают пункцию — извлечение пробы ткани для изучения отдельно взятых клеток этих больных и постановки точного диагноза, чтобы определить режим питания.

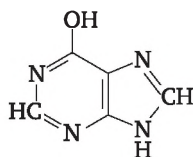
Избыток пуриновых нуклеотидов приводит к чрезмерному образованию и накоплению мочевой кислоты и PRPP. Например, из-за повышенного содержания мочевой кислоты в сыворотке крови и в тканях развивается (преимущественно у мужчин) воспалительная болезнь суставов — подагра. Предполагается, что ее причиной может быть наследственная недостаточность какого-либо из ферментов, участвующих в обмене пуринов.

В курс лечения подагры входит исключение из рациона продуктов, содержащих в больших количествах нуклеотиды и нуклеиновые кислоты. К ним, в частности, относятся чай и кофе, в которых содержатся пурины кофеин и теобромин.

Один из путей лечения подагры — применение аллопуринола. Аллопуринол имеет одинаковый элементный состав с гипоксантином (субстратом ксантиноксидазы), но отличается формулой строения:



Аллопуринол



Гипоксантин

Таким образом, он является ингибитором ксантиноксидазы, ответственной за синтез мочевой кислоты из пуринов, и применяется в качестве лекарственного средства.

Предположительно стадию, на которой происходит нарушение пути распада пуриновых нуклеотидов, приводящее к развитию подагры, можно изобразить так, как показано на рис. 9.32.

Некоторая часть свободных составляющих для синтеза нуклеотидов попадает в организм человека с пищей. Так, полученные с пищей нуклеопротеины распадаются сначала на полипептиды и нуклеиновые кислоты. Затем происходит полный гидролиз нуклеиновых кислот до моонуклеотидов. В отношении их дальнейшей судьбы существует два предположения. Согласно первому они под действием неспецифических фосфатаз в кишечнике разлагаются до нуклеозидов и фосфорной кислоты и в таком виде всасываются. В соответствии со вторым

предположением мононуклеотиды всасываются и распад их осуществляется уже внутри клеток слизистой оболочки преимущественно фосфорилитическим путем.

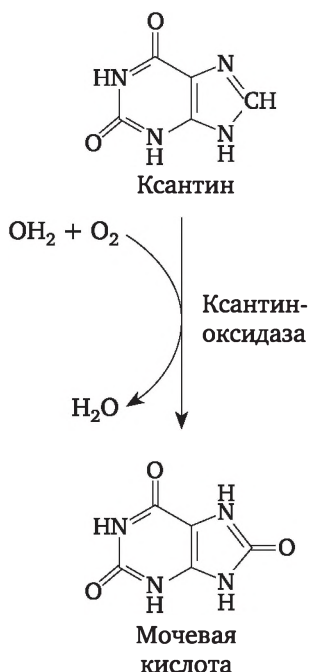


Рис. 9.32. Окисление ксантина в мочевую кислоту

Всасываются в основном нуклеозиды, и в таком виде часть азотистых оснований может быть использована для синтеза нуклеотидов. Если же распад происходит до свободных пуриновых и пиримидиновых оснований, то в этом случае гуанин не используется для синтетических целей.

Методы идентификации индивидуальных биополимеров — ДНК, РНК

Все более широкое применение в восстановительной медицине находят методы клинической диагностики ДНК. Достижения в области молекулярной биологии углубили знания об экспрессии генов и причинах многих болезней, способствовали разработке новых подходов к диагностике и лечению таких болезней.

Установлено, что вариабельность (полиморфизм) генов широко распространена в популяции людей. Показана взаимосвязь между изменениями в структуре ДНК и многими болезнями. Идентификация генов, нарушение работы которых приводит к развитию наследственных заболеваний, создала предпосылки для подробного анализа генетических

и биохимических основ патогенеза этих заболеваний и разработки наиболее эффективных методов лечения.

Методами молекулярной медицины получены вакцины для предотвращения гепатитов, инсулин человека — для лечения сахарного диабета, фактор VIII — для восстановления нормального свертывания крови и лечения гемофилии, а также многие другие препараты.

С помощью генной терапии оказалось возможным вводить в организм больного полноценно работающие гены для восстановления метаболических нарушений, вызванных мутантными генами. Этим способом осуществляется лечение детей с иммунодефицитом, вызванным дефектом структуры фермента аденозиндезаминазы. На стадии клинических испытаний находятся методы генокоррекции таких наследственных болезней, как семейная гиперхолестеринемия, гемофилия В и некоторые другие заболевания.

Для выявления дефектов в структуре ДНК она должна быть выделена из соответствующей биопробы (биологической жидкости, биоптата, культуры клеток) и «наработана» в количествах, достаточных для исследования. Для генотерапии необходимо выделение нормальных генов и введение их в дефектные клетки таким образом, чтобы они экспрессировались, позволяя восстановить здоровье пациента.

ДНК может быть выделена из любого вида тканей и клеток, содержащих ядра. Этапы выделения ДНК включают быстрый лизис клеток, удаление фрагментов клеточных органелл и мембран с помощью центрифугирования, ферментативное разрушение белков протеиназами и экстрагирование ДНК из раствора с помощью фенола и хлороформа. Затем ДНК осаждают, как правило, этанолом и после удаления надосадочной жидкости растворяют в буферном растворе.

Оценку качества экстрагированной ДНК проводят спектрально на основании измерения оптической плотности раствора ДНК в области белкового и нуклеинового спектров поглощения, т. е. при длине волны 280 и 260 нм соответственно. Для чистых образцов ДНК соотношение оптических плотностей, полученных при 260 и 280 нм, должно быть порядка двух.

Молекула ДНК одной хромосомы среднего размера содержит 150 млн ($150 \cdot 10^6$) пар нуклеотидов и имеет длину около 4 см. Молекулярные нити такого размера чувствительны к механическим воздействиям при выделении из раствора и часто фрагментируются — расщепляются на фрагменты. В ходе выделения получают молекулы ДНК значительно меньше исходных, но все равно содержащие тысячи или десятки тысяч пар нуклеотидов. Такие молекулы неудобны для исследования, и их приходится дополнительно фрагментировать.

Для фрагментирования ДНК используют ферменты, расщепляющие ДНК, рестриктазы или рестрикционные эндонуклеазы, выделенные из бактериальных клеток. В бактериальных клетках (*in vivo*) эти ферменты определяют (узнают) и разрушают чужеродные ДНК, расщепляя их на небольшие фрагменты.

Рестриктазы распознают специфические последовательности из 4—6, реже 8—12 нуклеотидов в двухцепочечной молекуле ДНК (сайты рестрикции) и «разрезают» ее в местах локализации этих последовательностей. Количество рестрикционных фрагментов ДНК при использовании одной рестриктазы зависит от числа сайтов рестрикции, а размер фрагмента определяется положением этих сайтов по всей длине исходной молекулы ДНК.

Известно более 500 различных типов рестриктаз бактериального происхождения, причем каждый из этих ферментов распознает свою специфическую последовательность. С помощью набора рестриктаз можно разрезать молекулу ДНК на фрагменты нужной длины.

Например, для изучения первичной структуры ДНК (метод секвенирования) удобны фрагменты, состоящие примерно из 300 пар нуклеотидов. Следовательно, молекулу ДНК одной хромосомы, содержащую $150 \cdot 10^6$ пар нуклеотидов, нужно разрезать на 500 000 фрагментов и каждый из фрагментов изучать отдельно.

Полученные при рестрикции фрагменты ДНК могут быть исследованы методом электрофореза в агарозном или полиакриламидном геле. Определяют ДНК в геле по ультрафиолетовым спектрам после обработки бромидом этидия, связывающимся с фрагментами молекулы и дающим специфическое розовое окрашивание.

При обработке геномной эукариотической ДНК, в частности ДНК человека, рестриктазами образуется много фрагментов различной длины. Идентификацию специфических последовательностей во фрагментах ДНК в геле проводят после разделения с помощью электрофореза путем гибридизации с мечеными ДНК-зондами, которые представляют собой фрагменты однонитевой ДНК длиной свыше 100 нуклеотидных звеньев со строго определенной первичной структурой. Синтез ДНК-зондов осуществляется в автоматизированных машинах. Такие молекулы можно использовать для специфического связывания с исследуемыми участками фрагментов.

Высококочувствительным методом идентификации участков ДНК является метод блот-гибридизации по Саузерну. Суть метода заключается в том, что сплошной ряд полосок из фрагментов ДНК, полученный в результате их разделения по молекулярной массе в гелях, подвергается денатурации и переносится с геля на нитроцеллюлозный фильтр или нейлоновую мембрану. Перенос, или блоттинг, осуществляется за счет капиллярных сил, электрического поля или вакуума. Фиксированную на фильтре ДНК гибридизируют с ДНК- или РНК-зондом. Затем методом радиоавтографии определяют положение искомого фрагмента геномной ДНК на электрофореграмме.

Для установления первичной структуры ДНК (секвенирование ДНК) разработаны эффективные и экономичные методы. В одном из них из четырех нуклеозидтрифосфатов (dATФ, dГТФ, dCTФ, dTTФ) синтезируют набор олигонуклеотидов (например, октонуклеотидов), включающих все возможные варианты последовательностей. Эти ок-

тонуклеотиды иммобилизуют путем связывания с носителем. В результате создается олигонуклеотидная матрица. Секвенируемый фрагмент ДНК метят радиоактивной меткой по фосфатному остатку и добавляют в ячейки с разными матрицами. Изучаемый фрагмент ДНК связывается (гибридизируется) только с теми октонуклеотидами, последовательности которых комплементарны этому фрагменту. Таким образом определяется набор всех возможных октонуклеотидов, присутствующих в исследуемом фрагменте ДНК. Далее при помощи специальной компьютерной обработки упорядочивается расположение октомеров во фрагменте ДНК.

Все методы разделения смесей основаны на том, что разделяемые компоненты в результате каких-либо манипуляций оказываются в разных участках системы и могут быть механически отделены друг от друга.

Наиболее производительные процедуры разделения основаны на различном распределении веществ между двумя фазами. Любая такая процедура приводит к разделению исходной смеси на две части (фракции), в одну из которых преимущественно или полностью переходит выделяемый компонент.

Ввиду исключительной сложности смесей, с которыми имеют дело биохимики, на первых этапах разделения в подавляющем большинстве случаев фракция, содержащая выделяемое вещество, содержит множество других компонентов, т. е. происходит лишь частичная очистка (обогащение смеси искомым компонентом).

Выделение индивидуальных биополимеров — ДНК, РНК, белков — является поэтому многоступенчатым процессом. На каждой ступени разделения должна получаться фракция, более богатая выделяемым веществом, чем на предыдущей ступени, и содержащая меньшее число побочных компонентов. Такой процесс часто называют *фракционированием*.

На каждой стадии разделения, включая начальную, биополимер находится либо в виде раствора, либо в виде осадка.

К методам разделения смесей относятся осаждение, фильтрование, экстракция, сорбция, гель-фильтрация, диализ, ультрафильтрация, хроматография, высаливание.

Как при выделении и очистке биополимеров, так и при проведении разнообразных исследований необходимо количественное определение содержания биополимера в полученной фракции, в выделенном или исследуемом образце. Биохимические исследования проводятся, как правило, с очень небольшим количеством материала и поэтому требуют высокочувствительных методов измерения. Наиболее широко распространенные методы основаны на измерении оптического поглощения (спектрофотометрия), радиоактивности (радиохимические методы) или свечения образцов (люминесцентные методы).

Особенно революционизирующее влияние на экспериментальные возможности биохимии оказало применение ферментов матричного

биосинтеза, в первую очередь ДНК-полимераз. Аналитические возможности в биохимии нуклеиновых кислот неизмеримо возросли с появлением метода амплификации, т. е. размножения молекул ДНК с определенной последовательностью нуклеотидов с помощью ДНК-полимеразы. Благодаря применению прямой и обратной транскрипции многие методы, разработанные для ДНК, перенесены на рибонуклеиновые кислоты.

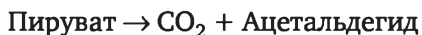
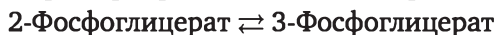
Способность живых организмов и самих молекул ДНК к размножению позволила привлечь селекционные методы для решения биохимических задач. Возможность вырезания из ДНК определенных генов, получения их путем обратной транскрипции матричных РНК и разработка методов искусственного химико-ферментативного синтеза генов позволили манипулировать генами, в том числе вставлять их в плазмиды или вирусы, а затем вносить их в микроорганизмы для последующего размножения.

С помощью микробиологических методов разработаны методы селекции тех популяций микроорганизмов (клонов), которые выросли из отдельных клеток, несущих желаемые признаки, например способных продуцировать определенные белки, не свойственные этим организмам. Так родилась геновая инженерия, которая не только открыла новые горизонты в биотехнологии, но и стала важнейшим инструментом биохимических исследований.

Селекция ДНК или РНК из искусственно созданной смеси огромного числа различных молекул нуклеиновых кислот с последующим размножением отобранных ДНК методом амплификации открыла путь к созданию нуклеиновых кислот с самыми разнообразными заданными свойствами.

Вопросы и задания к гл. 9

1. Используя уравнения, записанные в словесной форме, и зная химическую структуру каждого промежуточного продукта, запишите последовательность химических превращений (метаболический путь), из которых состоит процесс расщепления глицеральдегид-3-фосфата до этанола.



Изобразите данный метаболический путь. Укажите, как связаны между собой отдельные части этого пути.

2. Напишите уравнения химического баланса для последовательности реакций, в ходе которых происходит расщепление D-глюкозы на две молекулы D-глицеральдегид-3-фосфата (первая стадия гликолиза).

3. Напишите уравнения химического баланса для последовательности реакций в процессе превращения глицеральдегид-3-фосфата в лактат (вторая стадия гликолиза). Напишите также суммарное уравнение для второй стадии гликолиза и укажите суммарное изменение стандартной энергии Гиббса для этой стадии.

4. Скелетные мышцы почти полностью обеспечиваются энергией за счет распада глюкозо-1-фосфата (см. параграф 9.1), который образуется при расщеплении накопленного в мышцах гликогена. Скорость выработки энергии (в форме АТФ) во время физической работы лимитируется скоростью распада гликогена с образованием глюкозо-1-фосфата. Скорость распада гликогена составляет 20—50 мкг/мин на 1 г мышечной ткани. Рассчитайте, как долго может бежать спортсмен, если известно, что в его мышцах содержится 1 % гликогена.

5. Чем объясняется разогрев и повышение температуры тела при интенсивной работе?

6. Как зависит количество митохондрий в клетках от интенсивности нагрузок на организм?

7. Каким путем идет биосинтез белка после травм и ранений в регенерируемых тканях?

8. Из какого вещества активно синтезируется глюкоза в период восстановления после интенсивной мышечной работы?

9. В результате каких процессов катаболизма уменьшается мышечная масса при длительном голодании?

10. В чем заключается конечный эффект действия адреналина при интенсивной мышечной работе?

11. Каков механизм действия глюкагона при физических нагрузках?

12. Почему перед физической нагрузкой, например перед спортивными состязаниями, предпочтительнее съесть сладкую, а не жирную пищу?

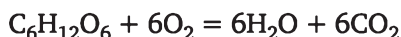
Часть V
БИОКИНЕТИКА
И РЕГУЛИРОВАНИЕ
БИОХИМИЧЕСКИХ
ПРОЦЕССОВ

Глава 10

ВВЕДЕНИЕ В БИОКИНЕТИКУ

Биоэнергетика, основанная на законах термодинамики, позволяет предсказывать направление и глубину самопроизвольного протекания процессов в зависимости от условий (см. гл. 5). Для этого достаточно рассчитать с помощью таблиц термодинамических данных изменение энергии Гиббса ΔG в процессе. Однако термодинамика не может предсказать, как быстро будет протекать рассматриваемый процесс. В этом проявляется *ограниченность термодинамического подхода*.

Наглядным примером может служить лежащая в основе жизнедеятельности реакция окисления глюкозы кислородом



Стандартная энергия Гиббса этой реакции велика: $\Delta G_{\text{гл}} = -2880$ кДж/моль, т. е. $\Delta G_{\text{гл}} \ll 0$.

С термодинамической точки зрения данная реакция очень выгодна. Недаром в процессе биологической эволюции эта реакция была отображена в качестве основного источника энергии для обеспечения жизнедеятельности высших организмов. Однако из повседневного опыта хорошо известно, что чистая глюкоза как в твердом состоянии, так и в растворах в присутствии кислорода воздуха сохраняется весьма долго без заметного изменения исходного количества, т. е. реакция практически не идет.

Например, очень долго может сохраняться физиологический раствор глюкозы, который вводится внутривенно в кровь для питания ослабленного организма.

Таким образом, термодинамика предсказывает лишь возможность протекания процесса. На вопрос о том, как быстро осуществится эта возможность, отвечает кинетика.

10.1. Основные понятия и экспериментальные методы биокинетики

Характер и время протекания химического превращения при различных условиях существенно зависят от механизма, по которому осуществляется это превращение.

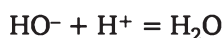
-
- **Механизмом реакции называется совокупность взаимодействий молекул (частиц) реагирующих веществ, в результате которых образуются другие вещества — конечные продукты.**
-

Например, различные метаболические пути, рассмотренные в гл. 5, представляют собой механизмы превращения одних биогенных веществ в другие.

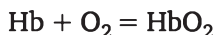
По механизму все реакции подразделяют на простые и сложные.

-
- **Реакция называется простой, если продукт образуется в результате непосредственного взаимодействия молекул реагентов.**
-

Например, в реакции гидроксид-ионов HO^- и ионов водорода H^+ образование молекул воды (реакция нейтрализации) осуществляется в акте непосредственного взаимодействия ионов:



Простой является и реакция гемоглобина с кислородом:



Простые реакции называются также *одностадийными*, т. е. они протекают в одну стадию. Часто такая стадия называется элементарным актом.

-
- **Реакция называется сложной, если конечный продукт получается в результате осуществления двух и более простых реакций (элементарных актов) с образованием промежуточных продуктов.**
-

Все биохимические реакции сложные. Типичной сложной реакцией является реакция взаимодействия глюкозы $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$ с кислородом O_2 при клеточном дыхании. В этом процессе диоксид углерода CO_2 и вода H_2O образуются из глюкозы в результате более двух десятков простых реакций с таким же числом промежуточных продуктов (см. параграф 9.1).

Механизм процесса и его кинетика в значительной мере зависят от состояния среды.

При рассмотрении биохимических превращений, протекающих в живом организме, не всегда просто решить, *гомогенной* или *гетерогенной* является эта реакция. Например, жизненно необходимая реакция образования оксигемоглобина $\text{Hb} + \text{O}_2 = \text{HbO}_2$ обеспечивает снабжение тканей животных кислородом, поступающим в легкие при вдохе в газообразном состоянии. Эта реакция *гомогенная*, так как и гемоглобин, и кислород находятся в одной и той же клеточной жидкости — цитоплазме эритроцитов — в растворенном состоянии.

Большое число биохимических превращений протекает внутри биологических мембран или на их поверхности. В частности, отдельные стадии биоокисления глюкозы связаны с мембранами клеточных оргanelл — митохондрий. Здесь решение вопроса о гомогенности или гетерогенности реакций зависит от того, к какой фазе относятся мембраны.

Одним из основных понятий биологической кинетики является скорость химической реакции.

► **Скорость химической реакции — мера быстроты протекания химических превращений.**

Пусть вещество X (реагент) превращается в вещество Y (продукт). Реакция записывается в виде



В моменты времени t_1, t_2, \dots от начала реакции количества вещества X (в молях) равны $n_1(X), n_2(X)$. Количество $\Delta n(X)$ реагента X, превратившегося в Y за время $\Delta t = t_2 - t_1$, равно

$$\Delta n(X) = n_2(X) - n_1(X).$$

Тогда средняя скорость химической реакции $v_{\text{ср}}$ равна

$$v_{\text{ср}} = -\Delta n(X) / \Delta t \text{ (моль/с)}.$$

Очевидно, что расчет средней скорости химической реакции аналогичен расчету средней скорости движения спортсмена по дистанции. Пусть за время Δt пройдена дистанция Δs . Средняя скорость спортсмена равна

$$v_{\text{ср}} = \Delta s / \Delta t \text{ (м/с)}.$$

Изучение различных реакций показывает, что скорость превращения может меняться в ходе реакции, т. е. скорость является функцией времени: $v = v(t)$, так же как и количество реагента является функцией времени: $n = n(t)$. Поэтому вместо средней скорости применяют точную характеристику быстроты химического превращения — *мгновенную скорость*, или просто *скорость химической реакции*:

$$v = \pm dn/dt \text{ (моль/с)}, \quad (10.1)$$

где dn/dt — производная по времени t от функции $n(t)$.

Данные определения скорости справедливы как для гомогенных, так и для гетерогенных реакций. Однако быстроту гомогенных превращений удобнее характеризовать изменением концентрации c реагента:

$$v = \pm \frac{dc}{dt}, \quad (10.2)$$

где концентрация $c = n/V$ (моль/л) (V — объем системы, л).

Единица измерения скорости реакции v в единицах СИ — [моль/(л·с)].

В практике биохимических исследований наряду с молярной концентрацией (моль/л) применяют концентрации по массе (мг/100 мл), по массовой доле (%/100 мл) и др. Единицы измерения скорости соответственно [мг/(100 мл·с)], [%/(100 мл·с)].

Например, число осевших эритроцитов $N_{\text{эр}}$ из исследуемой пробы крови можно измерить, определяя их массу $m_{\text{эр}}$. Однако в клинике удобнее измерять высоту столбика h (мм) осевших в капилляре эритроцитов. Очевидно, что при прочих равных условиях масса осевших эритроцитов $m_{\text{эр}}$ пропорциональна высоте h . Поэтому важная характеристика состояния организма — скорость оседания эритроцитов (СОЭ) — измеряется соответственно в [мм/ч].

Таким образом, в зависимости от конкретного метода измерения скорость процесса может выражаться в различных единицах. Но всегда надо уметь перевести их в единицы СИ.

На основе рассмотренных понятий *биологическая кинетика* может быть определена как *наука о скоростях протекания биологических превращений и механизмах этих превращений*.

Экспериментальные методы биокинетики. Для экспериментального измерения скорости химических реакций необходимо иметь данные о количестве или концентрации участвующих в реакции веществ в различные моменты времени.

Полученные данные представляют в виде таблиц или в виде графиков — кинетических кривых (рис. 10.1).

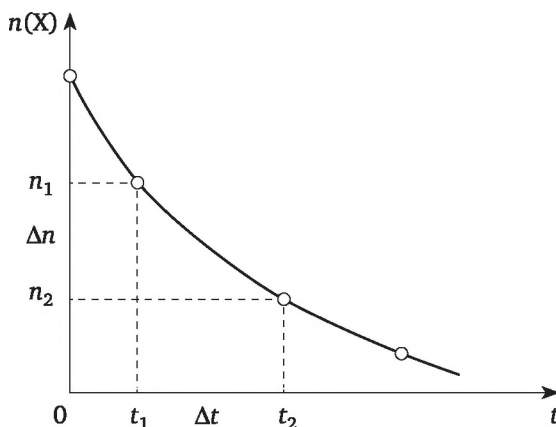


Рис. 10.1. Типичная кинетическая кривая химической реакции:

○ — экспериментальные точки; $n(X)$ — количество реагента X ; t — время

Экспериментальные методы химической кинетики подразделяют на химические, физические и биохимические в зависимости от способа измерения количества вещества или его концентрации в ходе реакции.

В современной экспериментальной кинетике к числу наиболее широко применяемых *физических* методов относятся различные спектральные методы, которые основаны на измерениях спектров поглощения реагентов или продуктов в ультрафиолетовой, видимой и инфракрасной областях.

Часто используют также спектры электронного парамагнитного резонанса (ЭПР) и ядерного магнитного резонанса (ЯМР).

Существенным преимуществом спектральных методов перед химико-аналитическими является то, что измерения количества вещества или концентрации проводятся непосредственно в ходе реакции. В цитологии спектральные методы используются для кинетических исследований даже на живых культурах клеток.

На рис. 10.2 приведены ультрафиолетовые спектры солей мочевой кислоты — уратов — в пробе крови. На оси ординат отложена оптическая плотность A , на оси абсцисс — длина волны λ . Максимум оптической плотности, в соответствии с законом Ламберта — Бэра, пропорционален концентрации солей мочевой кислоты.

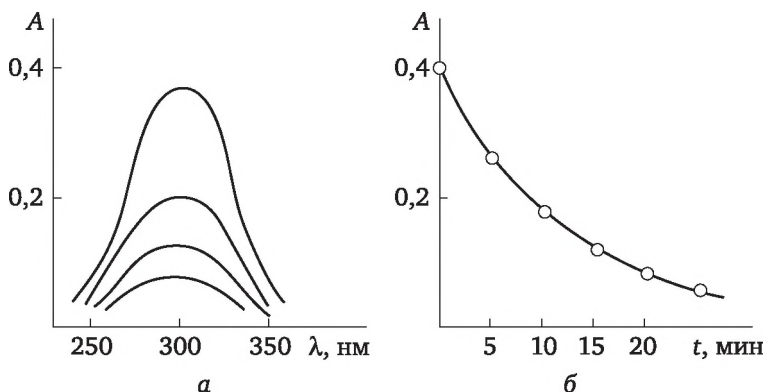


Рис. 10.2. Изменение спектра поглощения раствора уратов в реакции с уриказой (а) и зависимость поглощения от времени (в мин) (б)

В раствор, содержащий пробу крови, добавляют фермент уриказу. Под действием этого фермента в присутствии кислорода воздуха мочевая кислота окисляется и соответственно со временем уменьшается максимум оптической плотности в спектре поглощения. По скорости изменения максимума определяют содержание мочевой кислоты.

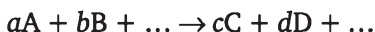
Повышенное содержание уратов в крови является одним из диагностических признаков подагры — тяжелого заболевания суставов (см. параграф 9.5).

10.2. Влияние концентрации реагентов на скорость реакции

Закон действующих масс для скорости. Изучение различных кинетических кривых (см. рис. 10.2) показывает, что скорость уменьшения

концентрации реагента со временем падает. Действительно, тангенс наклона касательной к кривым со временем уменьшается, а следовательно, уменьшается пропорциональная ему скорость. Наблюдаемое падение скорости, очевидно, связано с уменьшением концентрации реагентов. Кинетические исследования подтверждают правильность этого предположения, выражаемого в наиболее общем виде с помощью закона действующих масс для скорости.

Для реакции общего вида



зависимость скорости от концентрации реагирующих веществ А, В, ... может быть представлена выражением

$$v = kc_A^{\nu_A} \cdot c_B^{\nu_B}. \quad (10.3)$$

Здесь v — скорость реакции; c_A, c_B — концентрации реагентов А и В; k — коэффициент, не зависящий от концентрации реагирующих веществ, называемый *константой скорости*; ν_A и ν_B — постоянные, не зависящие от концентрации числа, называемые *показателями порядка реакции* по реагентам А и В. Сумма $\nu_A + \nu_B = \nu$ называется *суммарным (общим) порядком реакции*.

Зависимость (10.3) выражает закон действующих масс для скорости. Особо следует отметить, что в отличие от закона действующих масс для равновесия в данном случае показатели порядка ν_A и ν_B по реагентам равны стехиометрическим коэффициентам a и b лишь для простых реакций. Для сложных реакций показатели $\nu_A + \nu_B$ могут быть определены только экспериментально. Обычно показатели порядка имеют значения в пределах от 0 до 2 и могут быть целыми, дробными и даже отрицательными.

При представлении концентрационной зависимости скорости в виде закона действующих масс (10.3) предполагается, что скорость реакции обусловлена только концентрацией реагентов А, В, ... и не зависит от концентрации продуктов.

Из рассмотренных выше примеров реакция глюкозы с кислородом сложная. Она имеет первый порядок по концентрации глюкозы Gl и кислорода O_2 ($\nu_{Gl} + \nu_{O_2} = 1$).

Реакция гемоглобина с кислородом $Hb + O_2 = HbO_2$ простая и тоже имеет первый порядок и по Hb, и по O_2 , а общий порядок $\nu = \nu_{Hb} + \nu_{O_2} = 2$.

Для простых реакций суммарный порядок равен числу молекул, участвующих в элементарном акте, и называется *молекулярностью реакции*. Для простой реакции гемоглобина с диоксидом молекулярность равна двум. Для сложной реакции глюкозы с кислородом, как и для других сложных реакций, нельзя говорить о молекулярности.

Уравнения кинетики реакций. Зависимость концентрации участвующих в реакции веществ от времени $c(t)$ может быть получена в аналитическом виде, если известно выражение закона действующих

масс для данной реакции. Соответствующая временная зависимость называется *уравнением кинетики* рассматриваемой реакции. Наиболее простой вид имеет уравнение кинетики реакции первого порядка.

Например, экспериментальное изучение реакции гидролиза сахарозы под действием соляной кислоты HCl в водном растворе позволяет представить полученные данные в виде уравнения

$$\frac{dc}{dt} = -k_1 c, \quad (10.4)$$

где c — концентрация сахарозы, моль/л; k_1 — константа скорости.

Выражение (10.4) представляет собой линейное дифференциальное уравнение первого порядка. Его интегрирование дает уравнение кинетики реакции первого порядка

$$c = c_0 e^{-k_1 t}. \quad (10.5)$$

Таким образом, зависимость концентрации реагента от времени описывается в данном случае показательной (экспоненциальной) функцией. График этой функции представляет собой теоретическую кинетическую кривую реакции первого порядка.

Очень важно для практических применений, что теоретическая зависимость (10.5) позволяет заранее рассчитать концентрацию реагента в любой интересующий исследователя момент времени, если известны константа скорости k_1 и начальная концентрация c_0 . Следовательно, имеется возможность *прогнозировать протекание реакции во времени*.

Экспериментальные кинетические кривые также дают возможность предсказывать протекание реакции, но лишь для изученных начальных концентраций и интервалов времени. В этом проявляется одно из преимуществ теоретического описания. Кроме того, теоретическое уравнение (10.5) подсказывает удобный способ обработки экспериментальных данных для определения порядка реакции и расчета константы скорости.

Логарифмируя выражение (10.5), получают

$$\ln c = \ln c_0 - k_1 t, \quad (10.6)$$

или, после перехода к десятичным логарифмам,

$$\lg c = \lg c_0 - k_1 t / 2,3.$$

Из выражения (10.6) следует, что график зависимости логарифма концентрации реагента $\lg c$ от времени t (полулогарифмические координаты) для реакции первого порядка представляет собой прямую линию. Тангенс наклона прямой равен $k_1/2,3$, откуда нетрудно рассчитать значение константы k_1 . По аналогичной схеме находят уравнение кинетики реакции произвольного порядка.

Ниже приведены экспериментальные данные по изучению скорости оседания эритроцитов (СОЭ):

$t, \text{ мин}$	0	10	20	30	50	60
$c_{\text{эп}} \cdot 10^{-12}, \text{ л}^{-1}$	1,00	0,50	0,33	0,25	0,17	0,14

Из этих данных следует, что агглютинация (слипание) эритроцитов описывается уравнением кинетики второго порядка

$$-\frac{dc_{\text{эп}}}{dt} = k_2 c_{\text{эп}}^2, \quad (10.7)$$

где $c_{\text{эп}}$ — концентрация эритроцитов в плазме, л^{-1} ; k_2 — константа скорости.

На рис. 10.3 данные по кинетике оседания эритроцитов представлены в виде кривой.

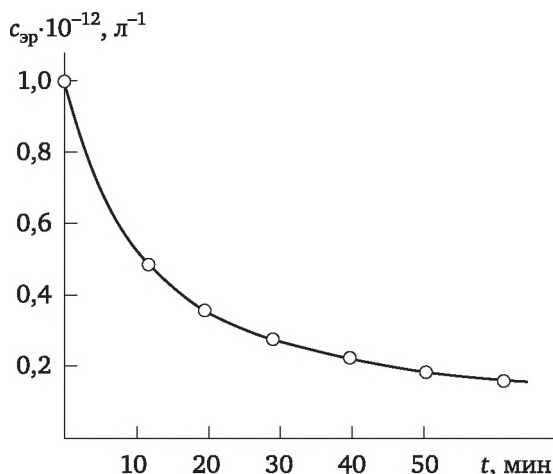


Рис. 10.3. Кинетическая кривая оседания (реакция агглютинации) эритроцитов

Выражение (10.7) представляет собой линейное дифференциальное уравнение первого порядка второй степени по концентрации $c_{\text{эп}}$. Его интегрирование дает уравнение кинетики реакции второго порядка

$$c_{\text{эп}} = \frac{c_{\text{эп}0}}{1 + k_2 c_{\text{эп}0} t}, \quad (10.8)$$

где $c_{\text{эп}0}$ — начальная концентрация эритроцитов.

На основе теоретического уравнения кинетики (10.8) получают удобный способ графической обработки экспериментальных данных для реакции второго порядка. С этой целью уравнение (10.8) преобразуют к виду

$$1/c = 1/c_0 + k_2 t. \quad (10.9)$$

Из выражения (10.9) следует, что график зависимости обратной концентрации реагента $1/c$ от времени t для реакции второго порядка — прямая линия.

Для реакции агглютинации эритроцитов экспериментальные точки графика зависимости $1/c$ от времени t находятся на одной прямой, что согласуется с законом второго порядка для СОЭ. Константа скорости $k_2 = 10^{-13}$ (л/мин) равна тангенсу наклона прямой.

Таким образом, зависимость концентрации эритроцитов в плазме от времени описывается рациональной дробной функцией (уравнение гиперболы). Очевидно, что, как и в рассмотренном выше примере, график этой функции представляет собой теоретическую кинетическую кривую реакции второго порядка.

Реакция агглютинации эритроцитов представляет собой частный случай кинетики второго порядка (см. уравнение (10.8)), когда начальные концентрации реагентов равны.

В общем случае согласно закону действующих масс для скорости (10.3) дифференциальное уравнение, описывающее реакцию второго порядка, имеет следующий вид:

$$\frac{dc_1}{dt} = -kc_1c_2, \quad (10.10)$$

где c_1, c_2 — концентрации реагентов X_1, X_2 .

В качестве примера можно привести реакцию взаимодействия анилина (реагент X_1) и уксусной кислоты (реагент X_2):



В результате интегрирования получают аналитическое решение кинетического уравнения (10.10):

$$c_1 = 1 - \frac{c_{20}(e^{-k \cdot \Delta c_0 t} - 1)}{c_{20}e^{-k \cdot k_0 t} - c_{10}},$$

где $\Delta c_0 = c_{20} - c_{10}$ — разность начальных концентраций реагентов X_1, X_2 .

Важной количественной характеристикой протекания реакций во времени является *время полупревращения* $t_{1/2}$ реагента, определяемое промежутком времени, в течение которого начальное количество реагента n_0 или его начальная концентрация c_0 уменьшается в ходе реакции вдвое.

Если уравнение кинетики реакции известно, время полупревращения нетрудно выразить через константу скорости. Для этого в уравнение кинетики подставляют значения $t = t_{1/2}$ и $c = c_0/2$. В результате из уравнения кинетики реакции первого порядка (10.5) получают время полупревращения, равное

$$t_{1/2} = 0,69/k_1. \quad (10.11)$$

Из уравнения кинетики реакции второго порядка (10.8) соответственно получают

$$t_{1/2} = \frac{1}{c_0 k_2}. \quad (10.12)$$

В метаболических превращениях, как правило, участвуют несколько реагентов: субстраты, ферменты, коферменты, кофакторы. Не всегда известны все участвующие в реакции вещества, поэтому за ходом превращения следят по изменению количества или концентрации одного, реже двух реагентов или продуктов. В таких случаях выражение скорости через концентрацию неизвестно и время полупревращения используют как удобную кинетическую характеристику изучаемого вещества. Но при этом необходимо иметь в виду, что в отличие от константы скорости эта кинетическая характеристика может зависеть от начальной концентрации вещества.

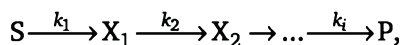
Этот факт наглядно демонстрируется выражением для времени полупревращения реакции второго порядка (10.12). В этом случае время полупревращения зависит не только от константы скорости, но также и от концентрации реагента.

10.3. Кинетика сложных реакций. Фармакокинетика

При изучении биохимических превращений в первую очередь необходимо знать, какие продукты C, D, ... образуются из данных реагентов A, B, ..., также должны быть известны стехиометрические числа a, b, c, d, \dots в химическом уравнении реакции $aA + bB + \dots = cC + dD + \dots$. Но если реакция сложная, для предсказания зависимости ее скорости от концентрации реагентов знать химическое уравнение недостаточно. Нужно знать также кинетический механизм, т. е. элементарные стадии, через которые осуществляется изучаемое превращение.

По кинетическому механизму все сложные химические реакции подразделяют на два больших класса: последовательные реакции и параллельные (конкурирующие) реакции.

-
- **Последовательными называются сложные реакции, в которых продукт X_1 первой элементарной стадии вступает в реакцию второй стадии, продукт X_2 второй стадии вступает в третью и т. д., пока не образуется конечный продукт P:**
-



где k_1, k_2, \dots — константы скорости первой, второй и последующих стадий; S — исходный реагент (субстрат).

Практически все процессы метаболизма являются последовательными реакциями. Примером может служить катаболизм глюкозы, рассмотренный выше (см. параграф 9.2).

В биохимии реагент S, вступающий в реакцию, называется *субстратом*. Вещества, образующиеся в промежуточных стадиях, называются *промежуточными продуктами* или *интермедиатами*. Очевидно, что

интермедиаты X_1, X_2, \dots стадий 1, 2, ... — это одновременно субстраты последующих стадий.

Таким образом, при катаболизме глюкозы (см. рис. 9.2) исходным субстратом является глюкоза, интермедиатами X_1, X_2, X_3, \dots — глюкоза-6-фосфат, фруктоза-1,6-дифосфат и т. д., конечными продуктами P — диоксид углерода CO_2 и вода H_2O .

Простейшую последовательную реакцию, состоящую из двух мономолекулярных стадий, записывают в виде



Кинетика этой реакции описывается системой из трех дифференциальных уравнений, которые составляются для скорости простых реакций на основе закона действующих масс (10.3):

$$\begin{aligned} dc_S / dt &= -k_1 c_S, \\ dc_X / dt &= k_1 c_S - k_2 c_X, \\ dc_P / dt &= k_2 c_X, \end{aligned} \quad (10.13)$$

где c_S, c_X, c_P — концентрации веществ S, X, P .

Интегрирование системы уравнений (10.13) дает решение в виде зависимости концентраций c_S, c_X, c_P от времени. Графики этих зависимостей, т. е. кинетические кривые, приведены на рис. 10.4. Они отражают наиболее характерные особенности последовательных реакций. Концентрация c_S исходного субстрата монотонно уменьшается со временем. Концентрация c_X интермедиата вначале возрастает, достигает максимума, затем падает. Концентрация c_P конечного продукта монотонно возрастает со временем.

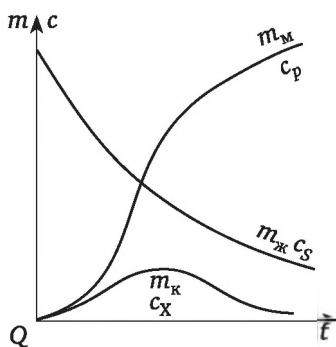


Рис. 10.4. Кинетические кривые субстрата (c_S), интермедиата (c_X) и продукта (c_P) в последовательной реакции $S \rightarrow X \rightarrow P$

Анализ решения системы (10.13) показывает, что скорость превращений сложных последовательных реакций определяется *наиболее медленной стадией*. Существенно, что решение системы (10.13) может служить математической моделью кинетики самых разнообразных биологических превращений.

В фармакокинетике, например, закономерностями подобного типа описывается кинетика прохождения лекарственного вещества через организм.

Обычный путь лекарственного вещества в организме (рис. 10.5) можно рассматривать как последовательность двух процессов: всасывания из желудка в кровь (характеризуется константой всасывания k_i) и выведения (элиминация) из крови в мочу (характеризуется константой выведения k_e).

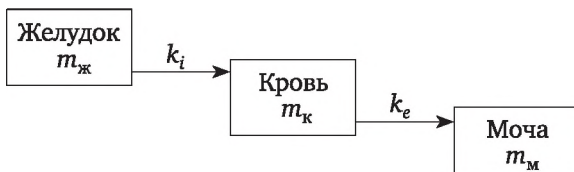


Рис 10.5. Фармакокинетическая модель прохождения лекарственного вещества через организм

Кинетика изменения массы лекарственного вещества в желудке $m_{ж}$, крови $m_{к}$ и моче $m_{м}$ описывается системой трех дифференциальных уравнений. Эта система уравнений аналогична системе для двух рассмотренных выше последовательных реакций $S \rightarrow X \rightarrow P$.

Соответственно, и уравнения кинетики, и кинетические кривые для этих, по существу, разных процессов будут качественно сходны.

Так, графики, приведенные на рис. 10.4, отображают кинетику изменения массы лекарственного вещества в желудке, крови и моче, если вместо концентраций c_s , c_x , c_p рассматривать массы $m_{ж}$, $m_{к}$, $m_{м}$ соответственно, а вместо констант k_1 , k_2 взять константы всасывания и выведения k_i , k_e .

Согласно рис. 10.4 содержание лекарственного вещества в крови в зависимости от времени описывается кривой с максимумом, соответствующим максимальному содержанию этого вещества в крови.

Максимальное содержание лекарственного вещества в крови должно быть больше некоторого минимального (действующего) значения, но не выше некоторого максимального (токсичного) значения. Только при этом условии обеспечивается лечебное действие лекарства.

На основе графика зависимости содержания лекарственного вещества в крови от времени можно прогнозировать вводимую дозу этого вещества m_0 и время приема очередной дозы.

Научная дисциплина, изучающая изменение содержания лекарственного вещества в разных частях организма от времени, называется *фармакокинетикой* (от греч. *farmakon* — лекарство). Это одна из наиболее молодых и быстро развивающихся медицинских дисциплин. Она представляет собой учение о кинетических закономерностях распределения инородных веществ, в частности лекарственных препаратов, во внутренней среде организма.

В отличие от биохимии фармакокинетика не занимается механизмами превращения инородных веществ. Ее главная задача — количественное описание с помощью уравнений кинетики протекания во времени процессов всасывания, распределения, метаболизма и экскреции препаратов. На этой основе устанавливается связь между концентрацией инородного вещества в области его действия и величиной эффекта.

Фармакокинетика широко использует приемы математического моделирования, хорошо известные из биологической кибернетики. Наиболее простой моделью организма с введенной в него дозой лекарства является сосуд с раствором этого лекарства (рис. 10.6, а). Объем сосуда можно считать примерно равным объему жидкой среды организма, в среднем около 7,5 л. Одна из стенок сосуда полупроницаемая: пропускает наружу лекарственное вещество и не пропускает растворитель. Так моделируется система выведения вещества из организма. Предполагается, что скорость выведения описывается законом первого порядка, т. е. пропорциональна массе вещества m в организме в данный момент:

$$\frac{dm}{dt} = -k_e m. \quad (10.14)$$

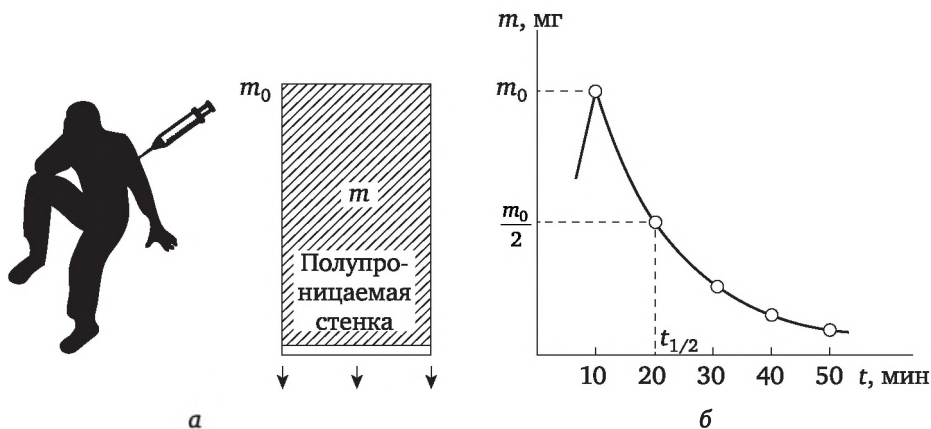


Рис. 10.6. Простая модель фармакокинетики введения и выведения лекарства из организма: а — сосуд, моделирующий жидкую среду организма с введенным лекарством (доза m_0); б — кинетическая кривая введения и выведения лекарства из организма; $t_{1/2}$ — время полувыведения (20 мин)

Очевидно, что с математической точки зрения данное выражение совершенно идентично закону первого порядка (10.4). Различие состоит в том, что зависящей от времени переменной здесь является масса m лекарства в организме, а не концентрация реагента, и вместо константы скорости реакции k_1 используется константа элиминации (выведения) этого лекарства из организма k_e . Следовательно, уравнение кинетики выведения препарата аналогично уравнению кинетики реакции первого порядка (10.5):

$$m = m_0 e^{-k_e t}, \quad (10.15)$$

где m_0 — начальная доза препарата.

Константа элиминации k_e является характеристикой препарата и для разных препаратов имеет различные значения порядка 10^{-3} — 10^{-5} с $^{-1}$.

Время полувыведения инородного вещества из организма рассчитывают с помощью выражения, аналогичного уравнению (10.11):

$$t_{1/2} = 0,69/k_e. \quad (10.16)$$

В соответствии с указанными выше значениями констант элиминации k_e рассчитанные по формуле (10.16) значения времени полувыведения различных лекарств из организма лежат в пределах порядка 10^2 — 10^4 с. Это значит, что в организме лекарство может находиться в течение промежутка времени от нескольких десятков минут до десятков часов. Очевидно, насколько важно врачу знать время полувыведения лекарств, поскольку именно эта величина позволяет определить дозировку и время (частоту) приема лекарства.

Следует отметить, что временным зависимостям, аналогичным фармакокинетическим, подчиняется прохождение через организм самых различных веществ, в том числе пищевых и ядовитых.

Наука, изучающая изменение содержания токсичного вещества в разных частях организма от времени его приема, называется *токсикокинетикой* (от греч. *toxikon* — яд).

Наука, изучающая изменение содержания пищевого вещества в разных частях организма от времени его приема, называется *нутриентокинетикой* (от греч. *nutrient* — пища).

Важным случаем последовательных реакций являются обратимые по направлению реакции, когда продукт прямой реакции является субстратом обратной. Это наглядно видно, если обратимую реакцию



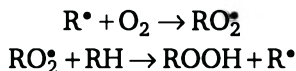
представить в две стадии:



Обратимые по направлению реакции лежат в основе механизмов регулирования вещественного состава организма.

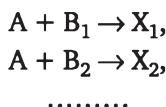
Частным случаем последовательных реакций являются также цепные радикальные реакции, в которых превращение исходного субстрата в продукты осуществляется многократным повторением одних и тех же стадий.

Таким образом развивается цепь реакций. К цепным реакциям относится пероксидное окисление липидов, играющее важную роль в жизнедеятельности организма. Основными стадиями этого процесса являются следующие элементарные реакции с участием радикалов:



где R^{\bullet} — органический радикал, образованный в окислительно-восстановительных метаболических реакциях липида RH ; RO_2^{\bullet} — пероксидный радикал; $ROOH$ — органический пероксид. Радикал R^{\bullet} , образованный во второй стадии, снова вступает в первую стадию и т. д. Эти две стадии являются звеном цепи реакций.

Многие субстраты и интермедиаты метаболизма участвуют в *конкурирующих реакциях*. Конкурирующими называются сложные реакции, в которых одно и то же вещество A одновременно взаимодействует с одним или несколькими реагентами B_1, B_2, \dots и т. д., участвуя в одновременно протекающих реакциях:

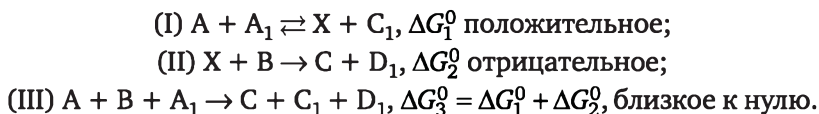


Таким образом, эти реакции «конкурируют» друг с другом за реагент A . Использование в зависимости от условий различных конкурирующих путей метаболизма позволяет организму осуществлять регулирование процессов жизнедеятельности.

Помимо двух основных классов — последовательных и конкурирующих реакций — встречаются смешанные классы сложных реакций, например последовательно-конкурирующие. К смешанным классам можно отнести сопряженные реакции. Этот класс превращений широко распространен в процессах метаболизма, обеспечивающих жизнедеятельность организма.

Одним из основных положений биотермодинамики является вывод о том, что при постоянном давлении в данных условиях самопроизвольно неосуществимы реакции, сопровождающиеся увеличением энергии Гиббса, т. е. $\Delta G > 0$. При указанных условиях нельзя получить продукт в концентрации, заметно превышающей равновесную.

Однако термодинамически невыгодная реакция может осуществиться путем сопряжения с другой реакцией, характеризующейся достаточно большим отрицательным значением энергии Гиббса, т. е. $\Delta G < 0$. Такое сопряжение осуществляется через интермедиат X :



Реакция (I) обратима. Отсюда следует, что, хотя энергия Гиббса ΔG_1^0 этой реакции положительна, численное значение ΔG_1^0 невелико. Поэтому в системе имеется небольшое количество интермедиата X . Этот интермедиат вступает в термодинамически выгодную реакцию (II)

с $\Delta G_2^0 < 0$. Таким образом, за X конкурируют обратная реакция (I) и реакция (II). Поскольку реакция (II) выгодна, может идти эффективное образование продукта C, который в прямой реакции $A + B = C$ не образуется вследствие положительного значения ΔG^0 этой реакции.

Поскольку интермедиат X не фигурирует в результирующей реакции (III), эту реакцию удобно представить в виде суммы двух других реакций:



При этом говорят, что превращение (IV) сопряжено термодинамически с превращением (V).

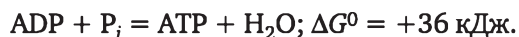
Возрастание энергии Гиббса в реакции (IV) компенсируется соответствующим падением в реакции (V). В результате энергия Гиббса системы в целом не меняется или уменьшается в соответствии со 2-м началом термодинамики.

► **Сопряженными называются такие две реакции, из которых одна вызывает протекание в системе другой реакции, неосуществимой в отсутствие первой.**

Следует иметь в виду, что такое представление сопряженных реакций формально и не отражает кинетического механизма.

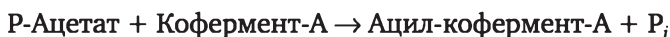
Большинство биохимических превращений в организме осуществляется в результате сопряжения с процессом метаболического окисления глюкозы в цикле Кребса (см. параграф 9.2). Именно это имеют в виду, когда говорят, что глюкоза является источником энергии, обеспечивающим жизнедеятельность организма.

Один из основных результатов окисления глюкозы в организме — сопряженный с этим процессом синтез аденозинтрифосфата АТФ из аденозиндифосфата АДФ и неорганического фосфата P_i :

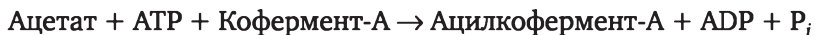


Теоретически при полном окислении 1 моля глюкозы кислородом в организме может образоваться 38 молей АТФ. Синтезированный АТФ затем участвует в различных сопряженных реакциях метаболизма, обеспечивая протекание термодинамически невыгодных процессов.

По механизму, описываемому реакциями (I) и (II), осуществляется ацилирование кофермента-А. Если в реакциях (I) и (II) ввести обозначения: А — ацетат, A_1 — АТФ, Х — Р-ацетат, D_1 — неорганический фосфат P_i , В — кофермент-А, С — ацилкофермент-А, C_1 — АДФ, получают хорошо известные реакции (см. параграф 5.1):



В сумме получают

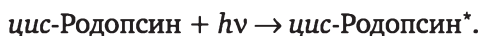


Особый класс сложных реакций представляют *фотохимические процессы*. К этому классу относятся реакции, происходящие под действием света. Закономерности и механизмы действия света на биологические системы изучает фотобиология.

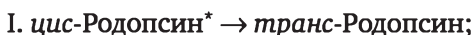
Фотохимические реакции протекают, например, при фотосинтезе, зрительном процессе, образовании загара кожи.

У человека сетчатка глаза содержит два типа светочувствительных клеток — палочки и колбочки. Палочки содержат родопсин — высокомолекулярное соединение, состоящее из белка опсина и органического вещества *цис*-ретиная.

При попадании света на сетчатку *цис*-родопсин поглощает квант света $h\nu$ и переходит в возбужденное состояние:



В возбужденной молекуле *цис*-родопсина происходит *цис*-транс-изомеризация ретиная и молекула распадается:



Изменения пространственной формы белковой молекулы опсина, связанные с *цис*-транс-превращением ретиная, приводят к изменению величины ионного тока в светочувствительной клетке — палочке. А это, в свою очередь, приводит к возникновению нервного импульса, воспринимаемого мозгом как ощущение света.

10.4. Зависимость скорости реакций от температуры

При обсуждении закона действующих масс для скорости (10.3) специально было оговорено, что константа скорости есть постоянная величина, не зависящая от концентрации реагентов. При этом предполагалось, что все химические превращения протекают при постоянной температуре.

Вместе с тем хорошо известно, что быстрота химического превращения может существенно изменяться при понижении или повышении температуры. С точки зрения закона действующих масс это изменение скорости обусловлено температурной зависимостью константы скорости, так как концентрации реагирующих веществ лишь незначительно меняются вследствие теплового расширения или сжатия жидкости.

Наиболее хорошо известным фактом является возрастание скорости реакций с увеличением температуры. Такой тип температурной зависимости скорости называется *нормальным* (рис. 10.7, а). Этот тип за-

висимости характерен для всех простых реакций. Однако в настоящее время хорошо известны химические превращения, скорость которых падает с увеличением температуры. В качестве примера можно привести газофазную реакцию оксида азота(II) с бромом (рис. 10.7, б). Такой тип температурной зависимости скорости называется *аномальным*.

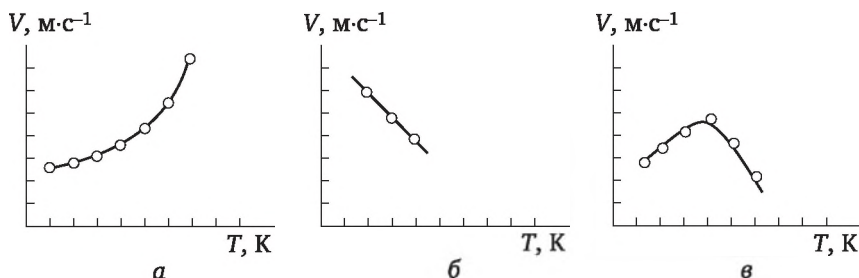


Рис. 10.7. Типы температурной зависимости скорости химических реакций:
 а — нормальная; б — аномальная; в — ферментативная

Особый интерес для восстановительной медицины представляет зависимость от температуры скорости ферментативных реакций, т. е. реакций с участием ферментов. Практически все реакции, протекающие в организме, относятся к этому классу.

Например, при разложении пероксида водорода в присутствии фермента каталазы скорость разложения зависит от температуры. В интервале 273—320 К температурная зависимость имеет нормальный характер. С увеличением температуры скорость возрастает, с уменьшением — падает. При подъеме температуры выше 320 К наблюдается резкое аномальное падение скорости разложения пероксида. Сходная картина имеет место и для других ферментативных реакций. Для некоторых реакций этого класса аномалия температурной зависимости скорости обнаруживается также при $T < 273 \text{ К}$ в области замерзания водных растворов (рис. 10.7, в).

Падение скорости ферментативных реакций начиная с некоторой температуры обусловлено снижением активности фермента в результате денатурации белка при нагревании (см. параграф 8.2). Например, всем известна температурная денатурация яичного белка.

Нормальное температурное поведение скорости различных реакций определяется следующей зависимостью константы скорости от температуры:

$$k = A \cdot e^{-E_a/(RT)}, \quad (10.17)$$

где E_a и A — постоянные, не зависящие от температуры величины; R — универсальная газовая постоянная, равная 8,13 Дж/(моль·К); T — абсолютная температура.

Выражение (10.17) называется *уравнением Аррениуса* для константы скорости.

Величина E_a называется *энергией активации реакции*. Единица ее измерения — [Дж/моль].

Величина A называется *предэкспонентой*. Ее размерность совпадает с размерностью константы скорости и, следовательно, зависит от суммарного порядка реакции.

Для реакций первого порядка единица измерения предэкспоненты — [с], для реакций второго порядка — [л/(моль·с)].

Как уже отмечалось, для многих химических реакций закон действующих масс для скорости неизвестен. Особенно часто это имеет место при изучении биохимических превращений. В таких случаях уравнение Аррениуса для описания температурной зависимости скорости превращения может применяться, но в несколько измененной форме:

$$v = A_c \cdot e^{-E_a/(RT)}, \quad (10.18)$$

где множитель A_c также называется *предэкспонентой*, как и в формуле (10.17). Предэкспонента не зависит от температуры.

Сравнение закона действующих масс для скорости (10.3) с уравнениями (10.17) и (10.18) показывает, что имеет место соотношение

$$A_c = A_A^{\nu_A} c_B^{\nu_B}. \quad (10.19)$$

Отсюда следует, что соотношение (10.17) можно рассматривать как частный случай более общего вида уравнения (10.18).

Уравнения (10.17) и (10.18) указывают способ обработки экспериментальных данных для определения энергии активации и предэкспоненты.

Для иллюстрации можно взять более общий вид уравнения Аррениуса (10.18). Логарифмируя это уравнение, получают

$$\lg v = \lg A_c - E_a/(2,3RT). \quad (10.20)$$

Графики зависимости $\lg v$ от $1/T$ в соответствии с уравнением (10.20) получаются в виде прямых линий. Тангенс наклона прямых равен $E_a/(2,3R)$, откуда нетрудно рассчитать значение энергии активации E_a . Отрезок, отсекаемый на оси ординат, равен предэкспоненте A_c .

Для различных реакций значения энергии активации находятся обычно в интервале примерно от 10 до 100 кДж/моль.

В практических целях для приближенной оценки величины изменения скорости реакций можно использовать температурный коэффициент скорости Вант-Гоффа $\gamma_{\Delta T}$. Этот коэффициент показывает, во сколько раз изменяется скорость реакции при изменении температуры на определенную величину, например на ΔT , равную 5 или 10 К. Из уравнения Аррениуса следует:

$$\gamma_{\Delta T} = \frac{v_2}{v_1} = e^{\frac{E_a}{R} \left(\frac{1}{T_1} - \frac{1}{T_2} \right)} \approx e^{\frac{E \Delta T}{RT}}, \quad (10.21)$$

где v_1, v_2 — скорости изучаемой реакции при температурах T_1 и T_2 ; $\Delta T = T_2 - T_1$ — приращение температуры.

С медицинской точки зрения важно знать температурное влияние на скорость биохимических процессов в области нормальной температуры жизнедеятельности человеческого организма $T = 310 \text{ K}$ (37°C). В диапазоне $T_1 \pm \Delta T = (310 \pm 5) \text{ K}$ из уравнения получают

$$\gamma_{\Delta T} \approx 1 + \frac{\Delta T}{RT_1^2} E_a. \quad (10.22)$$

Из полученной формулы (10.22) следует, что коэффициент γ_5 при данной температуре практически линейно возрастает с возрастанием энергии активации E_a . По этой формуле рассчитаны значения коэффициентов Вант-Гоффа γ_5 и γ_{10} для интервала энергий активации от 10 до 100 кДж/моль:

E_a , кДж/моль	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
γ_5	1,06	1,13	1,20	1,27	1,35	1,43	2,12	1,62	1,72	1,82
γ_{10}	1,13	1,28	1,46	1,65	1,87	1,52	2,40	2,73	3,09	3,50

Очевидно, что в указанном интервале энергий активации температурный коэффициент γ_5 возрастает от 1,06 до 1,82. Это значит, что при энергии активации $E_a = 10 \text{ 000 Дж}$ повышение температуры тела до 315 K (42°C) приводит к увеличению скорости соответствующих биохимических превращений всего лишь на 6 %. Такое незначительное возрастание скорости мало сказывается на состоянии систем организма в целом.

При энергии активации $E_a = 100 \text{ 000 Дж}$ то же самое повышение температуры на 5° приводит к увеличению скорости соответствующих этой энергии реакций уже на 82 %, т. е. почти в два раза. Температурное ускорение таких реакций может существенно влиять на патологическое состояние организма в результате, например, изменения уровня участвующих в этих реакциях веществ. Вполне возможно, что организм использует температурный эффект соответствующих реакций в целях регулирования скорости реакций для ликвидации патологических изменений своего состояния.

В лабораторной практике реакции могут проводиться в более широких температурных интервалах, чем это имеет место в организме человека. Поэтому здесь удобнее использовать температурный коэффициент γ_{10} , характеризующий изменение скорости при изменении температуры на 10 K. Этот коэффициент можно рассчитать также по формуле (10.22), подставляя в нее значение $\Delta T = 10 \text{ K}$. Коэффициент γ_{10} существенно превышает величину γ_5 и при изменении энергии активации от 10 до 100 кДж возрастает от 1,13 до 3,50.

Глава 11

КИНЕТИКА ФЕРМЕНТАТИВНЫХ РЕАКЦИЙ

11.1. Катализ

подавляющее большинство реакций, протекающих в живых организмах, являются каталитическими. Они осуществляются при участии белков — катализаторов, которые имеют общее название *ферменты*.

-
- **Катализом называется селективное изменение скорости химической реакции веществом, которое участвует в реакции, но количество и состав которого не меняются к моменту образования конечных продуктов.**
-

Вещество, обладающее указанными свойствами, называется *катализатором*. Характерной особенностью биокатализаторов — ферментов является их специфичность. Под специфичностью фермента понимается его свойство изменять скорость реакций одного типа и не влиять на многие другие реакции, протекающие в клетке.

Различают два типа катализа:

- 1) *положительный*, когда скорость реакции возрастает;
- 2) *отрицательный*, когда скорость реакции уменьшается.

Реакции, скорость которых изменяется под действием продукта, называются *автокаталитическими*.

Обычно термин «катализ» относят к положительному катализу, и в этом смысле данный термин будет применяться ниже.

В частности, пероксид водорода H_2O_2 , образующийся как побочный интермедиат при внутреннем дыхании клеток, разрушается типичным ферментом *каталазой*. В отсутствие каталазы H_2O_2 разлагается медленно и накапливается в значительных количествах. Пероксид водорода взаимодействует с биоорганическими веществами клетки, окисляет их, что в конечном счете приводит к гибели клетки. Это свойство пероксида используется для уничтожения патогенных микроорганизмов при обработке свежих ран.

В состав каталазы, как и в состав большинства ферментов, входит ион металла. Поэтому такие биологические катализаторы называются *металлоферментами*. Химический анализ показывает, что в каждой

молекуле каталазы имеется ион железа Fe^{2+} . Этот факт не является неожиданным, поскольку выше было показано, что именно ионы Fe^{2+} ускоряют разложение пероксида водорода. Но существенное отличие состоит в том, что в присутствии каталазы пероксид разлагается гораздо быстрее, чем при таком же количестве соли железа(II).

Разложение пероксида



как в присутствии указанных катализаторов, так и в их отсутствие протекает по закону первого порядка относительно H_2O_2 . В табл. 11.1 приведены соответствующие значения констант скорости первого порядка k_1 при комнатной температуре и концентрации катализаторов 1 ммоль/л.

Таблица 11.1

Влияние катализатора на кинетику реакции $2\text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow 2\text{H}_2\text{O} + \text{O}_2$

Катализатор	Концентрация $c_{\text{кат}}$, моль/л	Константа скорости k_1 , с^{-1}	Энергия активации E_a , кДж/моль
Нет	0,00	$1 \cdot 10^{-6}$	75
Fe^{2+}	0,01	$6 \cdot 10^{-2}$	40
Каталаза	0,01	$4 \cdot 10^{-4}$	7

При данных условиях разложение пероксида водорода в присутствии ионов Fe^{2+} протекает примерно в 10^5 раз, а в присутствии каталазы — в 10^{10} раз быстрее, чем некаталитическое разложение.

Изучение температурной зависимости скорости превращения субстрата показывает, что ускоряющее действие катализаторов связано с существенным уменьшением энергии активации E_a соответствующего превращения.

Так, например, в случае H_2O_2 (см. табл. 11.1) при некаталитическом разложении величина $E_a = 75$ кДж/моль. В присутствии ионов Fe^{2+} величина $E_a = 7$ кДж/моль, т. е. уменьшается более чем в 10 раз по сравнению с разложением пероксида в отсутствие катализаторов. Уменьшение энергии активации, как это следует из уравнения Аррениуса (10.18), приводит к увеличению скорости реакции. При комнатной температуре изменение величины E_a на 6 кДж/моль соответствует изменению скорости примерно в 10 раз.

Возникает естественный вопрос: чем обусловлено уменьшение энергии активации в присутствии катализатора? Чтобы ответить на этот вопрос, необходимо более подробно рассмотреть особенности кинетики каталитического превращения веществ, в частности ферментативного катализа.

11.2. Уравнение Михаэлиса — Ментен

Если изобразить кинетические превращения субстрата в присутствии фермента в виде кривой, то можно выделить три участка: I, II и III

(рис. 11.1, б). На начальный участок I приходится лишь незначительная часть общего времени протекания реакции, порядка нескольких миллисекунд. Этот участок называется переходным: здесь скорость меняется от нуля до некоторого значения $v_{ст}$.

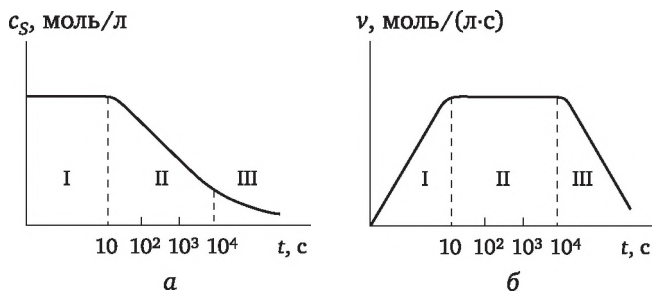


Рис. 11.1. Кинетика ферментативной реакции:

a — кинетическая кривая субстрата; *б* — скорость убыли субстрата

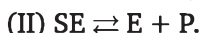
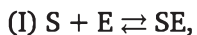
На участке II скорость остается примерно постоянной, равной $v_{ст}$ в течение нескольких минут. Участок II называется стационарным, ему соответствует приблизительно прямолинейный отрезок кинетической кривой.

На участке III скорость превращения субстрата монотонно падает до нуля вследствие расхода субстрата. На этот участок приходится наибольшая часть времени протекания реакции, порядка нескольких десятков минут, в связи с чем участок III называется основным.

Общая форма кинетической кривой (рис. 11.1, *a*), описывающей ферментативный катализ, имеет S-образный характер, типичный для реакций последовательного превращения (см. рис. 10.4). Такое сходство наводит на мысль, что в ходе ферментативной реакции субстрат образует некоторый промежуточный продукт — интермедиат.

Изучение кинетики различных ферментативных реакций подтверждает высказанное предположение. Во всех ферментативных реакциях субстрат *S* образует с молекулой фермента *E* соединение *ES*, которое называется фермент-субстратным комплексом. Фермент-субстратный комплекс может распадаться по двум путям. При распаде по одному пути образуются исходная молекула субстрата и молекула фермента *E*. При распаде по другому пути образуется молекула продукта *P* и регенерируется молекула фермента *E*.

Таким образом, механизм ферментного катализа описывается следующими стадиями:



Строгие экспериментальные доказательства рассмотренного механизма действия ферментов впервые получили Л. Михаэлис и М. Ментен (1913). Эти же ученые вывели формулу зависимости стационарной ско-

рости $V_{\text{ст}}$ ферментативной реакции от концентрации субстрата (уравнение Михаэлиса — Ментен):

$$V_{\text{ст}} = \frac{V_M c_S}{k_M + c_S}, \quad (11.1)$$

где c_S — концентрация субстрата в начале участка II кинетической кривой (см. рис. 11.1, а); k_M и c_M — постоянные для данных фермента и субстрата величины. Графически зависимость стационарной скорости $V_{\text{ст}}$ от концентрации субстрата c_S изображена на рис. 11.2. Особенности этой зависимости можно установить следующим образом.

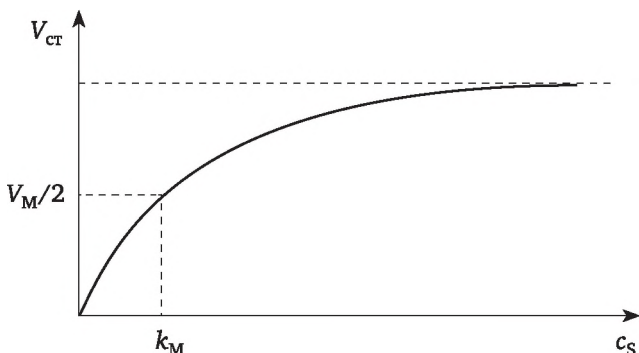


Рис. 11.2. График зависимости стационарной скорости $V_{\text{ст}}$ ферментативной реакции от концентрации субстрата c_S

При малых концентрациях субстрата, когда выполняется неравенство $c_S \ll k_M$, величиной c_S в знаменателе выражения (11.1) можно пренебречь. Зависимость стационарной скорости $V_{\text{ст}}$ от c_S принимает вид

$$V_{\text{ст}} = -\frac{V_M}{k_M} c_S, \quad (11.2)$$

т. е. величина $V_{\text{ст}}$ пропорциональна концентрации c_S .

В соответствии с таким характером зависимости начальный участок графика при малых концентрациях субстрата представляет собой прямую линию с тангенсом наклона, равным V_M .

При больших концентрациях субстрата, когда выполняется неравенство $c_S \gg k_M$, в знаменателе выражения (11.1) можно пренебречь величиной k_M . В этом случае зависимость (11.1) преобразуется к виду

$$V_{\text{ст}} = V_M. \quad (11.3)$$

Из выражения (11.3) следует, что при больших концентрациях субстрата скорость достигает максимального значения V_M и не зависит от величины c_S . Соответственно, участок графика на рис. 11.2 при больших значениях c_S представляет собой прямую, параллельную оси абсцисс.

Если для некоторого фермента экспериментально изучена зависимость стационарной скорости $V_{\text{ст}}$ ферментного превращения данного

субстрата от концентрации c_S этого субстрата (см. рис. 11.2), нетрудно определить числовые значения постоянных k_M и V_M .

Величина V_M , как это было показано выше, равна *максимально возможной скорости* превращения субстрата при данной концентрации фермента.

Величина k_M , как следует из выражения (11.1), численно равна такой концентрации субстрата, при которой стационарная скорость равна половине максимальной. Эта величина *называется константой Михаэлиса*.

Наблюдаемую концентрационную зависимость стационарной скорости $V_{ст}$ ферментативной реакции нетрудно объяснить, исходя из механизма ферментного катализа.

Очевидно, что скорость превращения субстрата с образованием продукта Р пропорциональна концентрации фермент-субстратного комплекса Р (стадия II).

При малых концентрациях субстрата в растворе имеется некоторое число свободных молекул фермента Е, не связанных в комплекс SE. Поэтому при увеличении концентрации субстрата концентрация комплексов растет (стадия I) и, соответственно, возрастает скорость реакции.

При больших концентрациях субстрата практически все молекулы фермента связаны в комплексы SE. Поэтому дальнейшее увеличение концентрации субстрата практически не увеличивает концентрацию комплексов и, следовательно, скорость реакции остается постоянной.

Образование фермент-субстратных комплексов позволяет объяснить также снижение энергии активации превращения субстрата. Связывание в комплекс приводит к перераспределению электронов в молекуле субстрата, что, в свою очередь, уменьшает прочность разрываемых связей и, соответственно, энергию активации.

Рассмотренные в данном параграфе примеры наглядно показывают, как на основе кинетических закономерностей с привлечением термодинамики можно прогнозировать протекание во времени химических реакций, в том числе и таких сложных, как биохимические превращения.

Вопросы и задания к гл. 10, 11

1. От каких факторов зависит скорость химической реакции?
2. Во сколько раз уменьшится скорость реакции второго порядка при уменьшении концентрации реагентов в 2 раза?
3. Могут ли реакции, имеющие различную энергию активации, при одинаковой температуре идти с одинаковой скоростью?
4. От каких факторов зависит константа скорости химической реакции?
5. От каких факторов зависит энергия активации реакции?
6. Можно ли теоретически предсказать зависимость скорости химической реакции от концентрации?
7. Когда скорость химической реакции действительно пропорциональна произведению концентраций реагирующих веществ в степени их стехиометрических коэффициентов?

8. Какие требуются экспериментальные данные для определения порядка реакций?
9. Реакция имеет нулевой порядок. Как изменяется во времени концентрация продукта реакции?
10. Перечислите возможные объяснения влияния температуры на скорость реакции.
11. Как изменяется скорость химической реакции при уменьшении энергии активации? Какова скорость реакции, когда энергия активации равна нулю?
12. Напишите кинетическое уравнение реакции гемоглобина с кислородом $\text{Hb} + \text{O}_2 = \text{HbO}_2$, имеющей первый порядок по концентрации обоих реагирующих веществ.
13. Чем обусловлено уменьшение энергии активации реакции в присутствии фермента?
14. Каковы особенности зависимости стационарной скорости ферментативной реакции от концентрации субстрата?

Глава 12

БИОХИМИЯ НЕРВНОЙ И ГУМОРАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ ОРГАНИЗМА

Быстрота, темп различных процессов в организме, в том числе выполнения физических упражнений, определяется в конечном счете скоростью процессов метаболизма в соответствующих тканях, т. е. ферментативной кинетикой.

Реакции в разнообразных метаболических путях должны быть согласованы между собой посредством регулирования скоростей этих реакций. В частности, метаболизм должен приспосабливаться к темпу и величине внешних нагрузок, что особенно важно для физической культуры и спорта. Ферменты играют в этом регулировании ключевую роль, как катализаторы обменных реакций.

Нормальное функционирование клетки находится под контролем многочисленных и разнообразных регуляторных систем. Клетка должна осуществлять упорядоченные последовательности химических реакций, точно отслеживая накопление одних и потребление других веществ. Клетке необходимо с определенной периодичностью делиться, а дочерним клеткам — специализироваться на выполнении строго определенных функций. Помимо того клетке необходимо воспринимать сигналы от соседних клеток и адекватно реагировать на них.

Существует несколько видов внутриклеточного регулирования скорости метаболизма.

1. Регулирование через концентрации метаболитов в соответствии с уравнением Михаэлиса — Ментен.
2. Регулирование активности ферментов через факторы без изменения количества ферментов в клетках.
3. Генное регулирование, при котором регулирующие факторы влияют на количество ферментов в клетках.

Важным видом внутриклеточного регулирования активности ферментов является молекулярное взаимодействие фермента с небольшими молекулами — эффекторами.

Присоединение эффектора к ферменту может повышать активность фермента. Такой внутриклеточный регулирующий фактор называется активатором или промотором. Например, фруктозодифосфат активирует пируваткиназу в процессе гликолиза.

Присоединение эффектора к ферменту может понижать активность фермента. Такой эффектор называется ингибитором. В частности, аденозинтрифосфат АТФ ингибирует фосфофруктокиназу в процессе гликолиза.

Активность ферментов клетки может регулироваться внешними факторами, например витаминами и гормонами.

Витамины (от лат. *vita* — жизнь) — биоорганические вещества, которые, присутствуя в пище в небольших количествах, участвуют в регуляции обмена во всем организме и тем самым обеспечивают нормальное протекание биохимических и физиологических процессов.

Гормоны — биоорганические вещества, которые синтезируются в клетках специализированных органов (железы внутренней секреции), выделяются (секретируются) в малых количествах и переносятся к другим органам. Там, на расстоянии, гормоны взаимодействуют с клетками-мишенями и регулируют их функции.

У человека и высших животных имеются следующие железы внутренней секреции: гипофиз-гипоталамус, эпифиз, щитовидная железа, паращитовидные железы, островки Лангеранса, надпочечники, яичники, семенники, плацента.

Например, гормоны адреналин и глюкагон активируют фермент аденилатциклазу. Этот фермент находится в клеточной мембране и катализирует образование циклического аденозинмонофосфата сАМР в реакции



Далее сАМР диффундирует в цитоплазму и активирует там различные ферменты. В клетках надпочечников сАМР стимулирует синтез кортизола, в клетках мышц и печени — фосфоорилазу.

Объединение частей организма животных в единое целое осуществляется с помощью двух коммуникационно-регуляторных систем — нервной и гуморальной.

В нервной системе сигналы передаются с помощью электрических импульсов и гормонов.

В гуморальной системе (от лат. *humor* — жидкость) сигналы передаются с помощью гормонов через жидкие среды организма — кровь, межклеточную жидкость, лимфу.

Регуляторная система организма имеет иерархическое строение: низшие составные части организма подчиняются высшим. Соответственно, элементарные регуляторные системы отдельных клеток связываются и подчиняются системам регуляции тканей и органов. Последние регулируются нервной и гуморальной системами организма в целом. Каждая система имеет вид замкнутой цепи с обратной связью.

Схема на рис. 12.1 отображает регуляторную систему высших организмов. Стрелками на схеме обозначены связи между различными частями. Каждая связь требует для своего функционирования материальных и энергетических затрат.

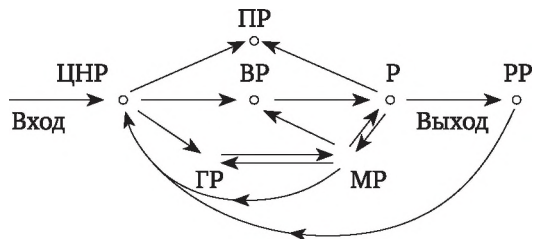


Рис. 12.1. Схема регуляторной системы высших организмов:

ЦНР — центральная нервная регуляция; ПР — поведенческая регуляция; ВР — вегетативная регуляция; ГР — гуморальная регуляция; МР — метаболическая регуляция; Р — результат; РР — рецепция результата

Материальными носителями управляющих сигналов в живых регуляторных системах являются гормоны и другие продукты метаболизма этих систем, т. е. потоки информационных сигналов сопряжены с метаболическими потоками.

Энергетика и кинетика метаболических потоков (см. гл. 5 и 11) позволяет рассчитать материальную и энергетическую стоимость регуляторных взаимодействий в различных биосистемах — от клетки до экосистем. Затраты вещества и энергии на перенос количества информации ΔI определяют по формулам

$$\Delta m = K_m \Delta I, \quad (12.1)$$

$$\Delta E = K_E \Delta I, \quad (12.2)$$

где Δm , ΔE — масса и энергия, затраченные на перенос информации ΔI ; K_m , K_E — вещественная и энергетическая затраты в расчете на перенос единицы информации.

С помощью уравнений (12.1) и (12.2) можно определить затраты на информационное обеспечение жизнедеятельности организмов. Например, расчет показывает, что у человека на нервную деятельность (регулирование нервной системой) уходит порядка 30 % энергии, поступающей с пищей.

12.1. Витамины

В самостоятельную научную дисциплину витаминология выделилась примерно век назад. История путешествий указывала на существование особых болезней, связанных с неполноценным питанием. Наиболее известны цинга, бери-бери, которые в свое время носили характер эпидемий.

Первое вещество, выделенное из экстрактов оболочек риса в чистом кристаллическом виде, которое предохраняло от развития бери-бери, содержало аминокруппу. Такие вещества было предложено называть витаминами.

Витамины отличаются от других биоорганических веществ тем, что не включаются в химическую структуру тканей и не используются организмом в качестве источников энергии.

В табл. 12.1 приведены важнейшие витамины, их номенклатура, групповые характеристики и суточная потребность.

Таблица 12.1

Витамины и их номенклатура

Номенклатура			Потреб- ность человека, мг/сут.
символ	химическая (официальная международная)	физиологическая (по отношению к чело- веку)	
Жирорастворимые			
A	Ретинол	Антиксерофтальмиче- ский	2,5
D	Кальциферол	Антирахитический	0,0025
E	Токотриенол (токоферол)	Антистерильный	15,0
K	Филлохинон	Антигеморрагический	0,25
Q	Убихинон	—	—
F	Комплекс ненасыщенных жирных кислот (линолевая, линоленовая и арахидоновая кислоты)	—	1000
Водорастворимые			
B ₁	Тиамин	Антиневритный	2,0
B ₂	Рибофлавин	Витамин роста	2,0
B ₃	Пантотеновая кислота	Антидерматитный	12
PP (B ₅)	Никотиновая кислота (нико- тинамид)	Антипеллагрический	25
B ₆	Пиридоксин	Антидерматитный	2,0
B ₁₂	Цианкобаламин	Антианемический	0,003
B ₁₅	Глюконодиметиламиноацетат	Антианоксический	2,0
B _C	Птероилглутаминовая кислота	Антианемический	0,2
B _T	Карнитин	—	—
C	Аскорбиновая кислота	Антискорбутный	75,0
H	Биотин	Антисеборейный	0,15
P	Рутин, биофлавоноид	Капилляроукрепляющий	50
U	S-метилметионин	Противоязвенный	—

Болезни, возникающие в организме на фоне полного отсутствия или полного нарушения всасывания витаминов, называются *авитаминозами*. Болезни, возникающие на фоне недостаточного поступления витаминов в организм, называются *гиповитаминозами*.

Причины авитаминозов делят на внешние и внутренние. К первым относят недостаточное содержание витаминов в пище. К числу более существенных, внутренних причин принадлежат повышенная потребность в витаминах (при беременности, лактации); усиленный распад витаминов в микрофлоре кишечника; нарушение процесса всасывания витаминов; болезни печени, поджелудочной железы, препятствующие всасыванию жиров.

По лечебно-профилактическому действию на человека витамины принято делить на несколько групп (табл. 12.2).

Таблица 12.2

Классификация витаминов по лечебно-профилактическому действию

Группа витаминов	Клинико-физиологическая характеристика	Витамины группы
Повышающие общую реактивность организма	Регулируют функциональное состояние центральной нервной системы, обмен веществ и трофику тканей	B ₁ , B ₂ , PP, A, C
Антигеморрагические	Обеспечивают нормальную проницаемость и устойчивость	C, P, K
Антианемические	Нормализуют и стимулируют кроветворение	B ₁₂ , B _C , C
Антиинфекционные	Повышают устойчивость организма к инфекции: стимулируют выработку антител, усиливают защитные свойства эпителия	C, A
Регулирующие зрение	Усиливают остроту зрения, расширяют поле цветового зрения	A, B ₂ , C

Витамины относятся к химическим веществам разной природы. Поэтому их классификации несовершенны. Одна из классификаций исходит из растворимости витаминов. В соответствии с ней витамины делятся на жирорастворимые и водорастворимые.

I. Витамины, растворимые в жирах:

- 1) витамин А (антиксерофтальмический);
- 2) витамин D (антирахитический);
- 3) витамин Е (витамин размножения);
- 4) витамин К (антигеморрагический).

II. Витамины, растворимые в воде:

- 1) витамин B₁ (антиневритный);
- 2) витамин B₂ (рибофлавин);

- 3) витамин В₆ (антидерматитный);
- 4) витамин В₁₂ (антианемический);
- 5) витамин РР (антипеллагрический);
- 6) фолиевая кислота (антианемический);
- 7) пантотеновая кислота (витамин В₃, антидерматитный);
- 8) витамин Н (биотин, антисеборейный, фактор роста дрожжей);
- 9) витамин С (антискорбутный);
- 10) витамин Р (витамин проницаемости).

Отличительная особенность витаминов, растворимых в воде, состоит в том, что они являются коферментами, а коферменты, как известно, это низкомолекулярные органические вещества небелковой природы, называемые также простетическими группами и принимающие вместе с белковым компонентом (апоферментом) непосредственное участие в химических реакциях. К настоящему времени коферментная роль доказана для следующих витаминов и витаминоподобных веществ: В₁, В₂, В₆, В₁₂, РР, биотина, фолиевой, парааминобензойной, пантотеновой и липоевой кислот. Поскольку все они в организме человека и животных не синтезируются, недостаточное содержание или полное отсутствие этих витаминов в пище приводит к существенным нарушениям процессов обмена веществ и к развитию соответствующего симптомо-комплекса, характерного для данного вида гипо- или авитаминоза.

Существует также ряд других витаминоподобных веществ. К ним относят: холин, пангамовую кислоту (витамин В₁₅), оротовую кислоту, инозит, убихинон, парааминобензойную кислоту, карнитин, линолевую и линоленовую кислоты, витамин U, факторы роста (витамины В₅, В₁₁, В₁₄).

Жирорастворимые и некоторые водорастворимые витамины обладают свойством *витамерии*.

Витамерами называют витамины, обладающие сходным физиологическим действием. Обычно это вещества, близкие по химическому строению.

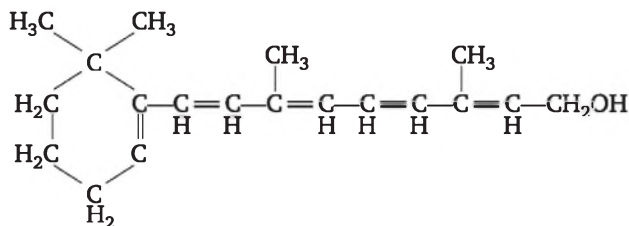
Отсутствие или недостаток витаминов в пище приводят к нарушению нормального развития, замедлению роста и другим нежелательным последствиям.

Химическая структура и механизмы влияния витаминов на обмен веществ

Витамины группы А (жирорастворимые). Витамин А (ретинол) хорошо изучен. Известны три витамина группы А: А₁, А₂ и неовитамин А (цис-форма витамина А₁).

Эти витамины хорошо растворимы в жирах и органических растворителях: бензоле, хлороформе, эфире, ацетоне.

С химической точки зрения ретинол представляет собой циклический непредельный одноатомный спирт, состоящий из 6-членного кольца, двух остатков изопрена и первичной спиртовой группы:

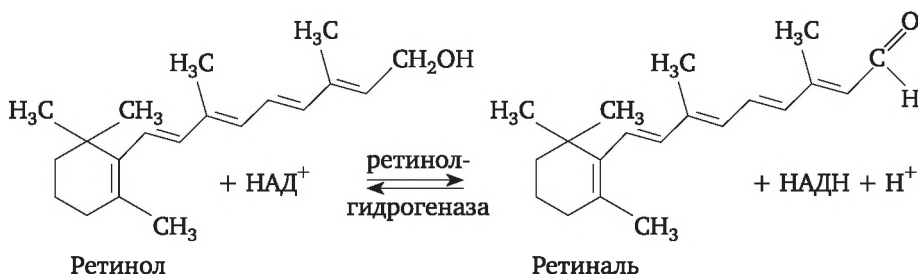


Витамин А₂ отличается от А₁ добавочной двойной связью между 3-м и 4-м углеродными атомами 6-членного цикла (содержится в печени пресноводных рыб).

Обе формы (А₁ и А₂) существуют в виде ряда геометрических изомеров, но лишь некоторые из них физиологически активны.

Таким образом, витамин А состоит из смеси циклических ненасыщенных спиртов с большим числом сопряженных двойных связей. Это кристаллические вещества лимонно-желтого цвета с температурой плавления от 59 до 64 °С (в зависимости от вида изомера).

Витамины группы А легко окисляются как в лабораторных условиях (посредством МnО₂), так и в организме. Окисляясь в организме при участии ретинолдегидрогеназы, ретинол (спирт) превращается в ретиналь (альдегид), тоже обладающий активностью витамина А:



Витамин А участвует в различных биохимических процессах. Он влияет на барьерную функцию кожи, слизистых оболочек, на проницаемость клеточных мембран и биосинтез их компонентов, в частности гликопротеидов.

Действие витамина А в этих случаях связывают с его участием в синтезе белка. Предполагается, что благодаря наличию двойных связей в молекуле витамин А может участвовать в окислительно-восстановительных реакциях, поскольку он способен образовывать пероксиды, которые, в свою очередь, повышают скорость окисления других соединений.

Роль витамина А в поддержании остроты зрения выяснена. Окисленная форма витамина А (ретиналь) в виде *цис*-изомера является простетической группой белка опсина, образуя с последним хромопротеин родопсин, или зрительный пурпур, — основное светочувствительное вещество сетчатки (ретины) глаза (отсюда и название «ретинол»). Родопсин открыт почти полтора столетия тому назад (1876) Ф. Боллом.

Белок опсин имеет молекулярную массу 38 850, содержит два олигосахаридных фрагмента, соединенных с полипептидной цепью из 347 аминокислотных остатков. Ретиналь соединен с опсином иминной связью, возникающей при взаимодействии его альдегидной группы с NH_2 -группой лизинового остатка полипептидной цепи. Под действием света происходит расщепление родопсина на белок (опсин) и *транс*-ретиноаль. Эти процессы связаны с преобразованием энергии световых лучей в зрительное возбуждение. В темноте происходит обратный процесс — синтез родопсина.

Этапы обмена витамина А при участии ряда оксидоредуктаз и изомераз представлены на рис. 12.2.

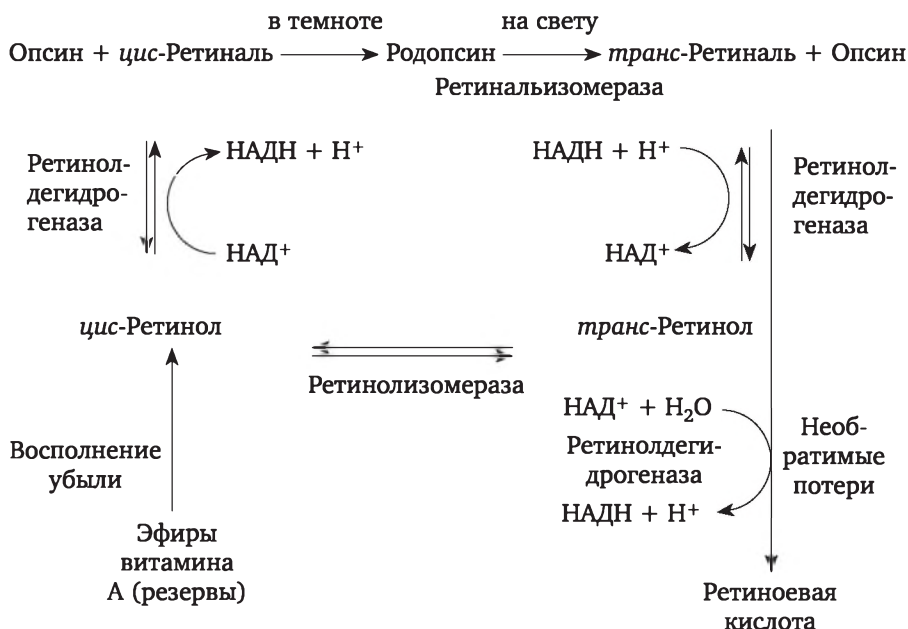


Рис. 12.2. Метаболические превращения витамина А в процессе светоощущения

Витамин А играет важную роль в восстановительной медицине. Характерными симптомами недостаточности витамина А у человека и животных помимо торможения роста, снижения массы тела и общего истощения организма являются специфические поражения кожи, слизистых оболочек и глаз. В первую очередь поражается эпителий кожи, что сопровождается пролиферацией эпителия и патологическим его ороговением. Развивается гиперкератоз, кожа становится сухой. Следствием этого являются вторичные гнойные и гнилостные процессы. При А-авитаминозе поражается также эпителий слизистой оболочки всего желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы и дыхательного аппарата. Специфично для А-авитаминоза поражение глазного яблока — ксерофтальмия, т. е. развитие сухости роговой оболочки глаза. Вследствие этого развиваются воспаления конъюнктивы, отек, изъ-

язвление и размягчение роговой оболочки. Этот комплекс поражений обозначают термином *кератомалация*; она развивается очень быстро.

К наиболее ранним и специфическим симптомам авитаминоза А (гиповитаминоза А) относится куриная, или ночная, слепота (гемералопия). Она выражается в потере способности различать предметы в сумерках, хотя больные днем видят нормально.

Сухость кожи и слизистых оболочек, способствующая проникновению в организм болезнетворных микробов, ведет к возникновению дерматитов, бронхитов и катаров дыхательных путей. Витамин А, предохраняющий от этих инфекционных заболеваний, относят поэтому к группе антиинфекционных витаминов.

Помимо гипо- и авитаминозов, описаны случаи *гипервитаминоза А*. Его характерные проявления — воспаление глаз, гиперкератоз, выпадение волос, общее истощение организма. Этому сопутствуют, как правило, потеря аппетита, головные боли, диспепсические явления (тошнота, рвота), бессонница.

Витамин А широко распространен в природе. Наиболее богаты им печень крупного рогатого скота и свиней, яичный желток, цельное молоко, сметана, сливки. Особенно много свободного витамина А в жирах печени морского окуня, трески, палтуса. В жире печени морского окуня содержание витамина А доходит до 35 %.

Источниками витамина А для человека являются также красномякотные овощи (морковь, томаты, перец), в которых витамин А содержится в виде провитаминов — каротинов, выделенных впервые из моркови (от лат. *carota* — морковь).

Известны три типа каротинов: альфа-, бета- и гамма-каротины, отличающиеся друг от друга как по химическому строению, так и по биологической активности. Наибольшей биологической активностью обладает β -каротин, поскольку он содержит два β -иононовых кольца и при распаде в организме из него образуются две молекулы витамина А.

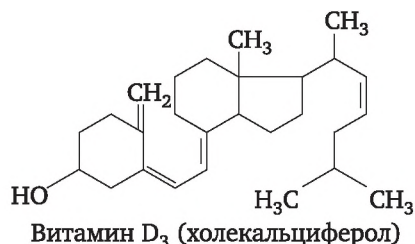
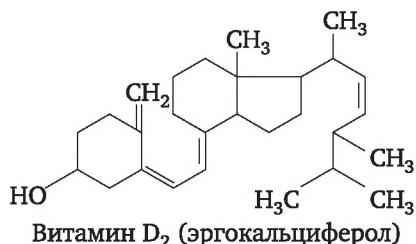
Расщепление каротинов на молекулы витамина А преимущественно происходит в кишечнике под действием специфического фермента каротиндиоксигеназы.

Суточная потребность в витамине А для взрослого человека составляет от 1 до 2,5 мг витамина А или от 2 до 5 мг β -каротина. Основной тканью, в которой накапливается витамин А у человека, является печень, содержащая в норме около 20 мг этого витамина на 100 г сырой ткани.

Витамин А может откладываться в печени в форме более устойчивых сложных эфиров с уксусной или пальмитиновой кислотой.

Витамины группы D (жирорастворимые). Витамин D — кальциферол, как и витамин А, существует в виде нескольких витамеров.

С химической точки зрения витамин D представляет собой одноатомный ненасыщенный циклический спирт, в основе структуры которого лежит кольцо циклопентанпергидрофенантрена:



Наиболее распространены витамины D₂ и D₃. Провитаминами D₂ и D₃ являются соответственно эргостерол и холестерол (холестерин). Они переходят в активную форму в результате размыкания кольца В под действием солнечного света. Следовательно, при наличии соответствующих провитаминов (например, 7-дегидрохолестерола у человека) витамин D₃ может синтезироваться в организме и его поступление с пищей необязательно.

Витамины D₂ и D₃ — бесцветные кристаллы, плавящиеся при температуре 115—116 °С, нерастворимые в воде, но хорошо растворяющиеся в жирах и органических растворителях (хлороформ, бензол, серный и уксусно-этиловый эфир, ацетон, спирты). Оба вещества нестабильны и быстро разрушаются под действием окислителей и минеральных кислот.

При отсутствии в рационе витамина D у детей развивается широко известное заболевание — рахит. Причина его состоит в расстройстве фосфорно-кальциевого обмена и нарушении нормального отложения фосфата кальция в костной ткани.

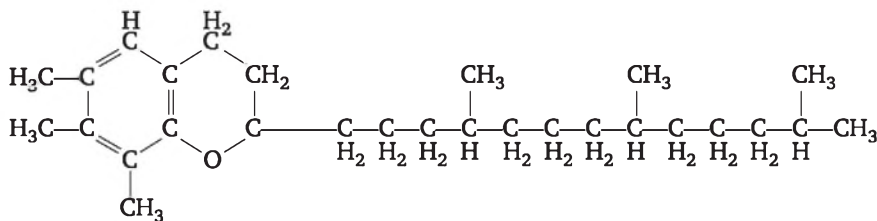
Предполагают, что при D-авитаминозе нарушается всасывание Са и Р в желудочно-кишечном тракте и образование фосфорных эфиров ряда органических соединений. Показано, что всасывание, перенос Са и кальцификация костей регулируются не витамином D₃ непосредственно, а его гормонально-активным метаболитом, содержащим оксигруппы. Этот метаболит, связываясь с ядерными рецепторами, обеспечивает биосинтез информационной РНК для наработки Са-связывающих белков и гормонов (кальцитонина и паратгормона), регулирующих обмен кальция.

Источником витамина D для человека являются рыбий жир, сливочное масло, желток яйца, печень животных, молоко. Из животных витамин D особенно важен для кур-несушек и дойных коров. Подсчитано, что в скорлупу куриного яйца переходит 10 % всего Са, содержащегося в организме курицы, а с каждым литром молока из организма коровы выносятся более 1 г Са. Даже малейшее нарушение всасывания Са в кишечнике животных при D-авитаминозе пагубно сказывается на их состоянии и продуктивности.

Суточная потребность в витамине D для детей колеблется от 12 до 25 мкг (500—1000 МЕ) в зависимости от возраста и физиологического состояния организма. Для взрослого человека достаточно минимального количества витамина D.

Витамин Е (жирорастворимый). Витамин Е — токоферол (от греч. *tokos* — потомство, *phero* — несу и лат. *oleum* — масло) — регулиру-

ет процесс размножения. Впервые из масла пшеничных зародышей и хлопкового масла были выделены три производных бензопирана, которые оказались витаминами витамина Е: α -, β - и γ -токоферол. Формула строения витамина Е имеет вид



Позже были выделены еще четыре токоферола, отличающиеся числом и расположением метальных групп в бензольном ядре.

Токоферолы — бесцветные маслянистые жидкости, хорошо растворимые в растительных маслах, спиртах, серном и петролейном эфирах. Химически весьма устойчивы. Выдерживают нагревание до 100 °С с концентрированной HCl и до 170 °С на воздухе, разрушаются под действием ультрафиолетовых лучей; оптически активны.

Витамин Е может окисляться до α -токоферилхинона, структура которого очень близка к структуре витаминов К и Q (см. ниже). Близость химического строения витаминов Е, К и Q обуславливает сходство механизмов их действия в организме.

Долгое время считали, что значение витамина Е исчерпывается лишь его влиянием на процесс размножения, так как при отсутствии или недостатке витамина Е у человека и животных нарушается развитие плода в организме матери (эмбриогенез) и наблюдаются дегенеративные изменения репродуктивных органов.

У растений витамин Е способствует прорастанию пыльцы.

Более глубокое изучение Е-авитаминоза показало, что он проявляется также в нарушении нормального функционирования и структуры многих тканей. Развиваются мышечная дистрофия, дегенерация спинного мозга и паралич конечностей, происходит жировое перерождение тканей.

В организме витамин Е функционирует как структурный компонент клеточных мембран. Его углеводородный радикал образует молекулярные комплексы с ненасыщенными высшими жирными кислотами фосфолипидов и стабилизирует, защищая от окисления, мембраны. Кроме того, витамин Е — важнейший внутриклеточный агент, предохраняющий от окисления липиды и другие легкоокисляемые соединения.

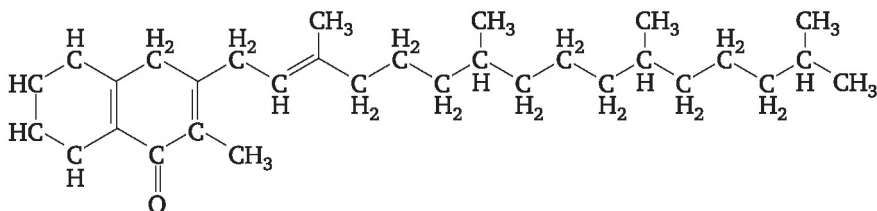
Токоферолы — одни из самых сильных природных антиоксидантов. Реагируя с пероксидными радикалами ROO•, образующимися при окислении липидов (см. гл. 10), токоферолы замедляют пероксидное окисление липидов. Так как это препятствует нарушению нормального протекания биохимических процессов, то понятны множественные нарушения функций, которые наблюдаются при Е-авитаминозе.

Существует еще одна точка зрения на механизм действия витамина Е, указывающая на его участие в регуляции биосинтеза некоторых ферментов при их транскрипции на матричных РНК.

Источником витамина Е для человека являются растительные масла (подсолнечное, кукурузное, хлопковое, соевое, конопляное и др.), салат, капуста и зерновые.

Потребность в этом витамине ничтожна, так что Е-авитаминозы и гиповитаминозы — явление очень редкое. Витамин Е откладывается во многих тканях (мышцы, поджелудочная железа, жировая ткань), поэтому развитие авитаминоза при отсутствии этого витамина в пище может не наблюдаться в течение нескольких месяцев. По тем же причинам трудно точно определить суточную потребность в витамине Е. Предположительно она составляет 20—30 мг/сут.

Витамины группы К (жирорастворимые). Витамин К₁ — филлохинон (производное 2-метил-1,4-нафтохинона)



регулирует свертывание крови (антигеморрагический фактор).

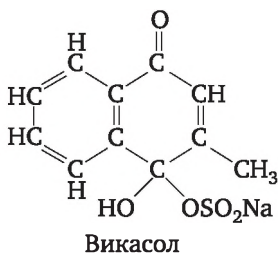
Витамин К₂ — также производное нафтохинона. Отличается от К₁ строением боковой цепи, содержащей от 30 до 45 углеродных атомов и несущей соответственно от шести до девяти двойных связей. Он специфичен для бактерий и также получен синтетически.

Витамин К₁ впервые был изолирован из люцерны. Витамин К₂ (МК-6) впервые был выделен из гниющей рыбной муки, где он синтезируется микроорганизмами.

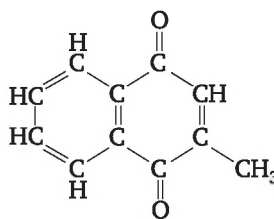
Витамин К₁ представляет собой светло-желтую жидкость с температурой кипения 115—145 °С, неустойчивую при нагревании в щелочной среде и при облучении. Витамин К₂ — кристаллы желтого цвета с температурой плавления 54 °С, он еще более неустойчив, чем витамин К₁.

Оба вещества нерастворимы в воде, но хорошо растворимы в органических растворителях: бензоле, хлороформе, ацетоне, гексане.

Кроме витаминов К₁ и К₂ многие производные нафтохинона обладают аналогичным физиологическим действием. К ним относятся викасол и витамин К₃:



Викасол



Витамин К₃

Викасол — бесцветный, мелкокристаллический порошок. Витамин К₃ — кристаллический порошок желтого цвета с температурой плавления 106 °С, нерастворим в воде, но растворим в спирте и эфире.

Витамин К способствует синтезу компонентов, участвующих в свертывании крови, и положительно влияет на состояние эндотелиальной оболочки кровеносных сосудов.

При недостатке витамина К в пище могут возникать самопроизвольные кровотечения (носовые кровотечения, кровавая рвота, внутренние кровоизлияния). Витамин К принимает участие в синтезе протромбина и ряда других белковых факторов, необходимых для свертывания крови. Протромбин переходит в тромбин, а последний вызывает превращение фибриногена в фибрин, т. е. непосредственно обеспечивает коагуляцию крови.

Источниками витамина К для человека являются томаты, капуста, тыква, зеленые части каштана, крапивы, люцерны, шпината, печень животных. Кроме того, витамин К синтезируется микробами, нормально обитающими в кишечнике. Кишечная микрофлора — постоянный поставщик витамина К для человека и животных.

Суточная потребность витамина К не установлена, поскольку он синтезируется микрофлорой кишечника.

Витамин Q (жирорастворимый) — убихинон (от лат. *ubique* — везде). Витамин Q очень близок по строению к витаминам Е и К. Впервые выделен из жира животных.

Убихинон — кофермент, входит в дыхательную цепь митохондрий.

Витамины группы Q распространены повсеместно. Они найдены в микроорганизмах, растениях, тканях человека и животных, в пищевых продуктах. Поэтому чрезвычайно трудно установить их незаметность в пище и доказать, что они синтезируются самим животным организмом.

Источником витамина Q являются растительные и животные ткани, в которых протекают интенсивные окислительно-восстановительные процессы. Например, высокой концентрацией убихинона отличаются сердечная мышца, печень и бурая жировая ткань животных, впадающих в зимнюю спячку.

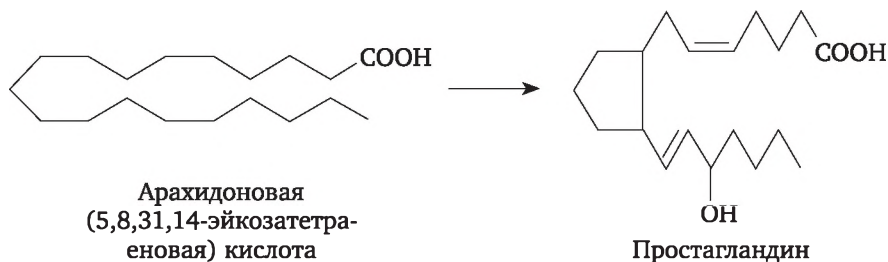
Витамины группы F (жирорастворимые). Витамины F — группа ненасыщенных жирных кислот. В эту группу входят линолевая, линоленовая, арахидоновая и, возможно, некоторые другие ненасыщенные высшие кислоты. Биологически наиболее активны арахидоновая и линоленовая кислоты; линоленовая кислота усиливает действие линолевой кислоты.

Принадлежность высших ненасыщенных жирных кислот к витаминам признается не всеми, так как у человека отсутствуют явные признаки авитаминозов. Однако при исключении линолевой, линоленовой и арахидоновой кислот из корма животных появляются симптомы авитаминоза: сухость и шелушение кожи, выпадение шерсти, омертвление кончика хвоста, задержка роста и потеря массы тела.

Витамин F участвует в регуляции обмена липидов. Особенно важно, что непредельные высшие жирные кислоты способствуют выведению из организма животных и человека холестерина, что препятствует развитию атеросклероза. Отмечено также положительное действие витамина на состояние кожного и волосного покровов.

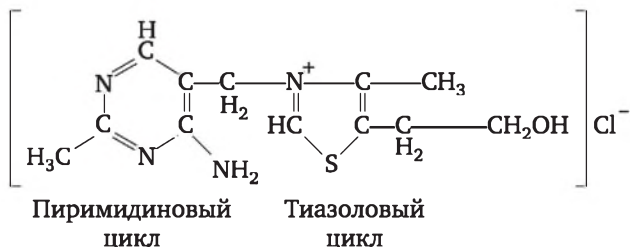
Механизм действия витамина F неизвестен. В специальном исследовании с применением ряда синтетических непредельных кислот выявлено, что биологическая активность ненасыщенных жирных кислот связана с наличием двойных связей между 6—7-м и 9—10-м углеродными атомами.

Арахидоновая кислота является предшественником в биосинтезе гормонов — простагландинов:



Из арахидоновой и других полиеновых кислот синтезируется около 20 различных простагландинов, оказывающих мощное влияние на обмен веществ и физиологические функции у человека и животных. Простагландины влияют на деятельность гладких мышц сосудов, матки и других органов и тканей. В связи с этим их используют для лечения гипертонической болезни, облегчения родов, прерывания беременности.

Витамины группы В (водорастворимые). Витамин В₁ — тиамин — был выделен из дрожжей, и установлено его строение в виде соли тиаминхлорида:



Витамин В₁ наряду с аминогруппой содержит в молекуле атом серы S. Отсюда название — тиамин (от греч. *teion* — сера).

В форме тиаминхлорида витамин В₁ существует в кислой среде. Для нейтральной и щелочной среды характерна иная структура — с разомкнутым тиазоловым кольцом; при этом в молекуле тиамина появляются свободные альдегидная и сульфгидрильная группы.

Тиамин представляет собой мелкие бесцветные кристаллы, горькие на вкус, хорошо растворимые в воде. Растворы его в кислой среде устойчивы и выдерживают нагревание до высоких температур. В нейтральной и особенно в щелочной среде тиамин быстро разрушается. При окислении он переходит в тioxром — соединение, характеризующееся ярко-синей флуоресценцией в ультрафиолетовом свете, благодаря чему его легко определить количественно.

При B_1 -авитаминозе развивается заболевание, получившее название полиневрита (болезнь бери-бери). Оно состоит в прогрессирующей дегенерации нервных окончаний и проводящих пучков, следствием чего являются потеря кожной чувствительности, нарушение нормальной моторики желудочно-кишечного тракта, сердечные боли. В конце наступает паралич и смерть.

Заболеванию бери-бери кроме человека подвержены также птицы, кролики, собаки, крысы, морские свинки и многие другие животные.

Механизм действия витамина B_1 заключается в переносе тиаминпирозофоскиназой пирозофата с АТФ на тиамин, который превращается в тиаминпирозофат, являющийся коферментом декарбоксилаз кетокислот в окислительных метаболических путях (рис. 12.3).

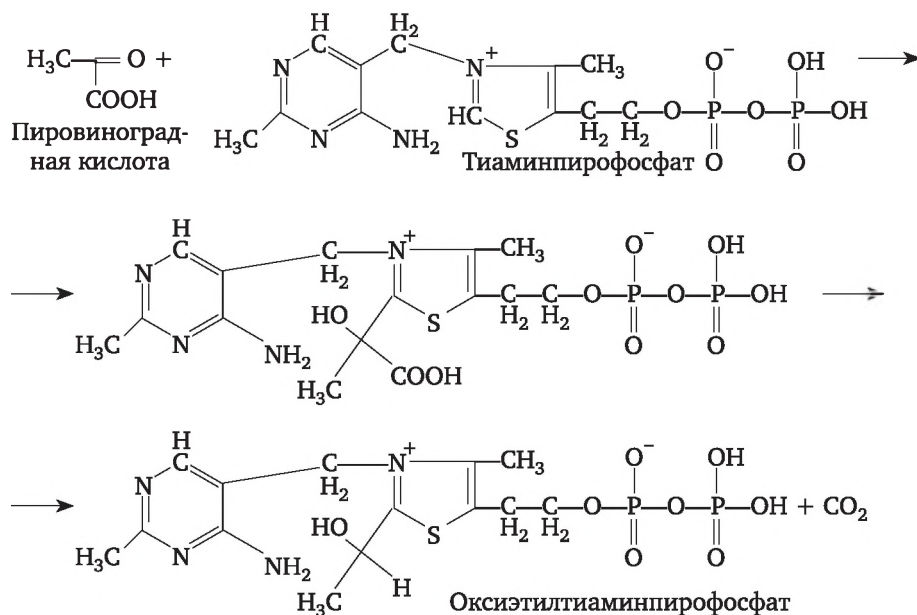


Рис. 12.3. Механизм взаимодействия пирозата с тиаминпирозофатом

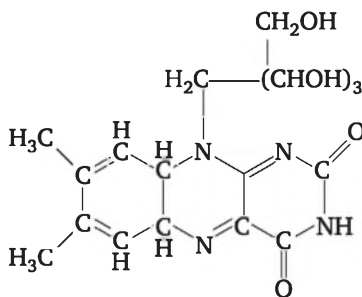
Оксиэтилтиаминпирозофат, в свою очередь, распадается с высвобождением тиаминпирозофата и продукта деструкции пирозоградной кислоты либо в виде ацетальдегида, который далее превращается в этиловый спирт, либо в виде ацетил-КоА. При этом устраняется пирозоградная кислота, возникающая в больших количествах при

распаде углеводов и аминокислот. Пировиноградная кислота является сильным ядом для нервной системы. Ее действие приводит к тяжелым последствиям, которые имеют место при В₁-авитаминозе.

Тиаминпирофосфат катализирует также реакции переноса двух углеродных фрагментов, будучи коферментом соответствующих ферментов. Нарушение этих процессов при недостатке витамина В₁ сказывается на состоянии организма и тоже проявляется как В₁-авитаминоз.

Источником витамина В₁ для человека служат главным образом хлеб и крупы в тех случаях, когда зерно при обработке не теряет зародышей и оболочек, которые в основном и содержат тиамин (ржаная мука, неполированный рис). Велико содержание витамина В₁ в пекарских и пивных дрожжах.

Витамин В₂ — рибофлавин. Растворы этого витамина ярко-желтого цвета, характеризуются желто-зеленой флуоресценцией. В полициклической молекуле рибофлавина



сочетаются бензольный, пиразиновый и пиримидиновый циклы. В пиразиновом цикле присоединен остаток пятиатомного спирта — рибит.

Название «рибофлавин» отражает наличие в молекуле остатка рибита и желтый цвет (от лат. *flavor* — желтый) окисленной формы.

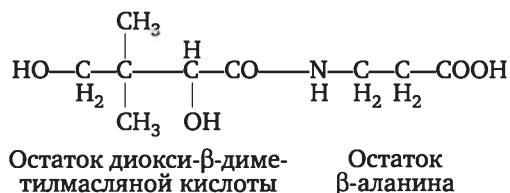
Рибофлавин химически неустойчив, легко разрушается при кипячении и на свету. Под действием света он распадается на спирт рибит и 6,7-диметилизоаллоксазин (люмихром).

В основе биологического действия этого витамина лежит способность легко окисляться и восстанавливаться. Наибольшей способностью присоединять атомы Н обладают атомы N, находящиеся в молекуле изоаллоксазина.

В₂-авитаминоз у человека вызывает ряд нарушений: остановку роста, выпадение волос, поражение слизистых оболочек (особенно в уголках рта), быструю утомляемость зрения, понижение работоспособности, нарушение нормального синтеза гемоглобина. Патологические изменения возникают и в нервной системе.

Источником витамина В₂ для человека являются молоко и зеленые овощи; много витамина В₂ в печени и почках животных, в пивных и пекарских дрожжах. Потребность в нем человека составляет 2 мг/сут.

Витамин В₃ — пантотеновая кислота, α,γ-диокси-β,β-диметилбутирил-β-аланин:



Пантотеновая кислота содержится во многих животных, растительных и микробных объектах (от греч. *pantoten* — отовсюду). Это вязкая светло-желтая маслянистая жидкость, смешивающаяся с водой и уксусной кислотой. Биологической активностью обладает только правовращающий оптический изомер. Пантотеновая кислота легко окисляется и гидролизуется в присутствии кислот и щелочей по пептидной (—CO—NH—)-связи.

При недостатке пантотеновой кислоты в организме человека и животных развиваются разнообразные патологические явления: поражение кожных покровов и слизистых оболочек внутренних органов, дегенеративные изменения ряда органов и тканей (особенно страдают железы внутренней секреции), потеря и депигментация волос.

Наиболее яркий симптом В₃-авитаминоза у человека — онемение пальцев ног, сопровождающееся покалыванием; затем возникает жгучая боль в пальцах и подошвах, распространяющаяся до голени. Все это объясняется тем, что пантотеновая кислота входит в состав коэнзима А (рис. 12.4), который является ключевым компонентом метаболизма в синтезе и расщеплении жирных кислот и обеспечивает осуществление реакций, необходимых для взаимопревращения углеводов и жиров (см. гл. 9).

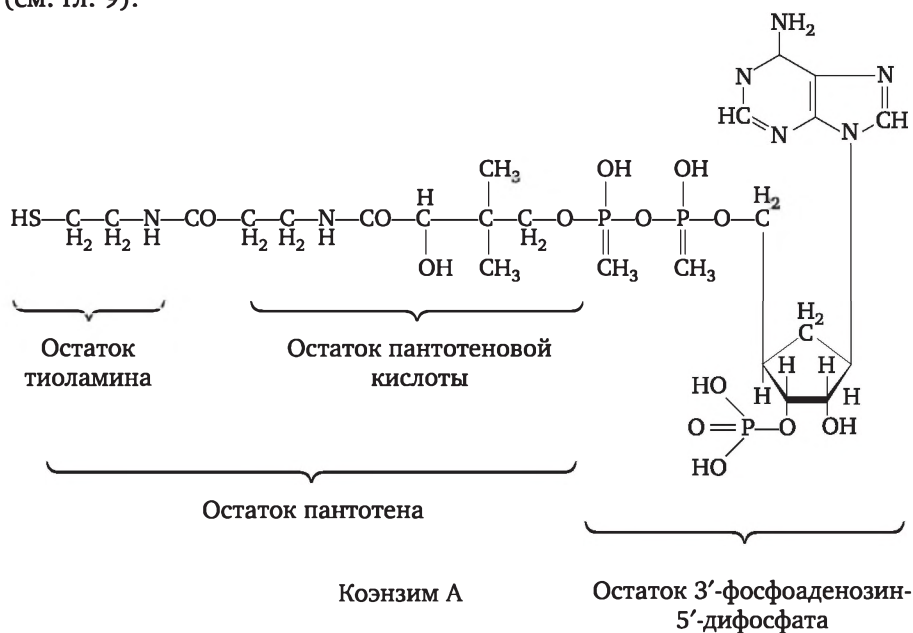
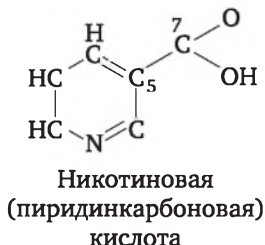


Рис. 12.4. Структура молекулы коэнзима А

Богатым источником пантотеновой кислоты служат дрожжи, печень, яичный желток, зеленые части растений; в небольших же количествах она содержится во всех пищевых продуктах. Кроме того, пантотеновая кислота синтезируется микрофлорой кишечника. Потребность в ней человека — 12 мг/сут.

Витамин PP (B_5) — никотиновая кислота и никотинамид:



Никотиновая (пиридинкарбоновая) кислота (белые кристаллы с $t_{пл} = 131\text{ }^{\circ}\text{C}$) и ее амид (никотинамид, ниацин) известны очень давно. Эти вещества предохраняют от заболевания пеллагрой (от итал. *pellagra* — жесткая, шершавая кожа) и излечивают ее. Собственно антипеллагрическим действием обладает только амид никотиновой кислоты, а сама она является провитамином.

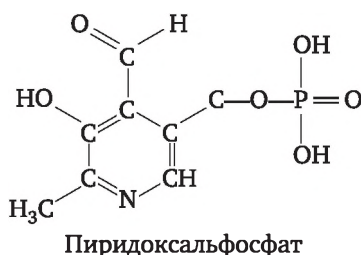
Начинается пеллагра с воспаления слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта. Затем воспаляется кожа (дерматит) на участках тела, подверженных освещению солнцем. Отсюда название витамина PP — по начальным буквам слов *preventive pellagra* (итал.), что означает «предотвращающий пеллагру».

Никотинамид входит в состав никотинамидадениндинуклеотида НАДН и его производного никотинамидадениндинуклеотидфосфата НАДФ. НАДН и НАДФ — важнейшие коферменты дегидрогеназ в различных метаболических процессах (см. гл. 9). Отсюда ясен механизм действия витамина PP — он восполняет дефицит одного из ключевых компонентов метаболизма.

Некоторое количество никотиновой кислоты синтезируется в организме животных и человека из аминокислоты — триптофана. Этот синтез протекает при участии витамина B_6 . Таким образом, PP-авитаминоз развивается при неполноценном белковом питании (мало триптофана) и недостатке витамина B_6 . Поэтому пеллагру характеризуют как полиавитаминоз, т. е. заболевание, вызванное отсутствием нескольких витаминов в диете.

Никотиновая кислота и ее амид широко распространены в растительных и животных объектах. Источником витамина PP для человека служат пшеничный хлеб, печень и почки животных, картофель и многие другие продукты. Потребность человека — 25 мг/сут.

Витамин B_6 — пиридоксин. Витамин B_6 сейчас рассматривают как сочетание трех индивидуальных веществ: пиридоксола, пиридоксала и пиридоксамина:



Каждое из них обладает свойствами витамина, ибо в организме способно перейти в пиридоксальфосфат, который, собственно, и участвует в химических реакциях, связанных с действием данного витамина.

Пиридоксальфосфат — важнейший компонент в метаболических превращениях аминокислот (см. гл. 9). Он является коферментом в реакциях декарбоксилирования ряда аминокислот, а также в реакциях переаминирования аминокислот с кетокислотами.

Отсутствие в пище пиридоксина сопровождается резким нарушением обмена белков, так как реакции переаминирования аминокислот обеспечивают запас свободных аминокислот, необходимых для биосинтеза белковых тел. Отсюда ясен механизм действия витамина B_6 : он восполняет дефицит метаболизма аминокислот.

Основным симптомом B_6 -авитаминоза является нарушение кроветворения и развитие различного рода дерматитов, которые не поддаются лечению никотиновой кислотой. У детей прекращается рост. Обнаружено также, что B_6 -авитаминоз может сопровождаться нарушением обмена липидов, что ведет к развитию атеросклероза.

Источником витамина B_6 для человека служат говядина, рыба, горох, яичный желток и зеленые части растений. Так как витамин B_6 очень широко распространен в продуктах питания, то в обычных условиях B_6 -авитаминоз у человека не наблюдается. Потребность в нем человека — 2 мг/сут.

Витамин B_{12} — цианкобаламин. По своей химической структуре (рис. 12.5) витамин B_{12} относится к комплексным соединениям — корринам, сходным с порфиринами, к которым принадлежит гем, входящий в состав гемоглобина (см. параграф 8.2).

Общая масса кобальта в организме взрослого человека составляет примерно 1,2 мг, т. е. менее $2 \cdot 10^{-6} \%$. Около 1 мг из этой массы находится в форме цианкобаламина и его аналогов.

Витамин B_{12} — необходимый компонент кроветворения. Его дефицит приводит к анемии.

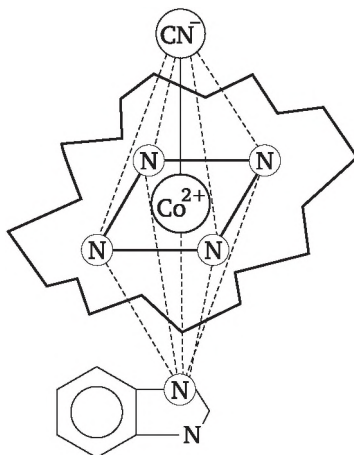


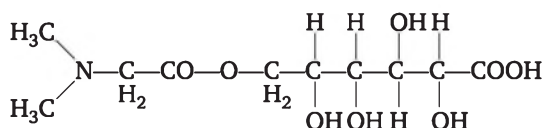
Рис. 12.5. Структура молекулы витамина B₁₂

Растения не содержат витамина B₁₂. Основным его источником для человека служат мясо, молоко, яйца, но синтезируется он только микроорганизмами.

Депо витамина B₁₂ у человека находится в печени, где цианкобаламин накапливается в количестве нескольких миллиграммов. Перенос витамина B₁₂ через кишечную стенку осуществляет белок — так называемый внутренний фактор. Поэтому нарушение синтеза этого фактора приводит к B₁₂-авитаминозу даже при наличии достаточного количества витамина в пище. Часть его поступает в организм человека и животных в результате деятельности микробов-симбионтов кишечного тракта. Потребность человека в цианкобаламине составляет 0,006 мг/сут.

Витамин B₁₅ — пангамовая кислота. Указанное соединение было выделено в кристаллическом состоянии из проростков риса, пивных дрожжей, печени и других источников. Это вещество очень широко распространено в природе, особенно в семенах растений, откуда и произошло его название (от греч. *pan* — все, *garni* — семя).

Формула строения витамина B₁₅ имеет вид



Пангамовая (N,N-диметилглицил-6-глюконовая) кислота — гигроскопичный кристаллический белый порошок, хорошо растворимый в воде, но нерастворимый в эфире, хлороформе и бензоле.

Пангамовая кислота оказывает положительное влияние на переносимость кислородного голодания и может быть охарактеризована как антианоксический витамин. Кроме того, она предохраняет от жирового перерождения печени. Однако до сих пор неизвестно, синтезируется

пангамовая кислота в организме или она должна обязательно поступать извне.

Механизм действия пангамовой кислоты состоит в каталитическом ускорении переноса металльных групп в биохимических реакциях метилирования различных соединений. В частности, пангамовая кислота обеспечивает биосинтез холина, метионина, креатина и креатинфосфата. Креатинфосфат активно разрушается при интенсивных мышечных нагрузках, поэтому при перегрузке сердца пангамат кальция применяют для лечения предынфарктного и послеинфарктного состояний.

Витамин В_с — птероилглутаминовая кислота. Этот витамин более известен под названием фолиевой кислоты, так как он содержится в значительных количествах в листьях (от лат. *folium* — лист). Выделено несколько фолиевых кислот, и каждому представителю этой группы витаминов дают название в соответствии с его химической структурой. Структура одной из фолиевых кислот — птероилмоноглутаминовой — представлена на рис. 12.6.



Рис. 12.6. Структура птероилмоноглутаминовой кислоты

Остальные фолиевые кислоты отличаются от птероилмоноглутаминовой кислоты наличием большего или меньшего числа (от 3 до 6) остатков глутаминовой кислоты, присоединенных к концевому остатку глутаминовой кислоты в виде γ-глутамилпептида.

Фолиевая кислота представляет собой игольчатые кристаллы желтого цвета, содержащие 2 моля кристаллизационной воды на 1 моль кислоты. Они стабильны на воздухе, не могут быть охарактеризованы по температуре плавления, так как разлагаются при 250 °С. Ограниченно растворимы в воде (25 мг/л), ледяной уксусной кислоте и спиртах, нерастворимы в эфире, ацетоне, хлороформе. При длительном освещении фолиевая кислота разрушается.

В экспериментах установлено, что, если в пище животных (например, цыплят) недостает фолиевой кислоты, у них задерживается рост и нарушается кроветворение.

Очень чувствительны к недостатку витамина В_С молочнокислые бактерии, для которых он является незаменимым ростовым фактором.

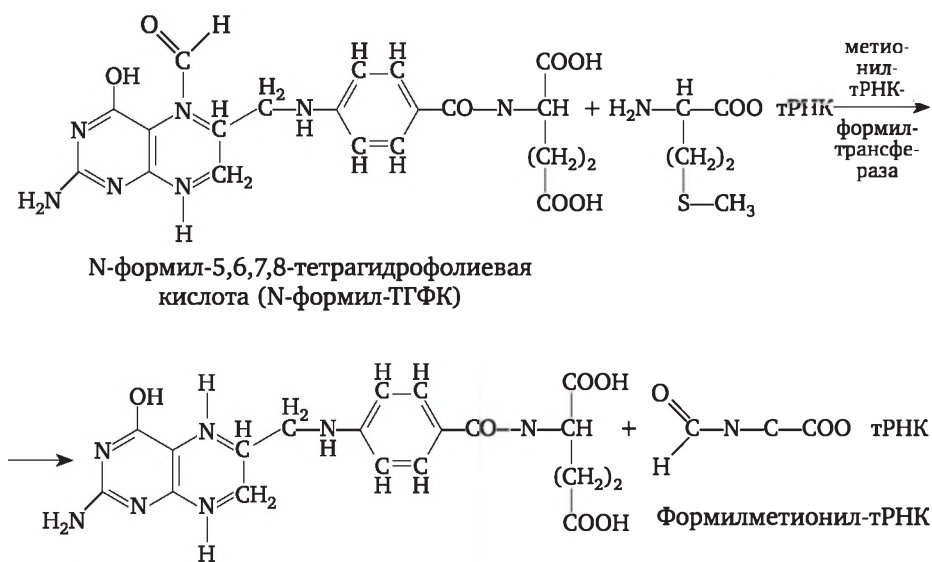
Человек мало страдает от В_С-авитаминоза, так как фолиевая кислота синтезируется микрофлорой желудочно-кишечного тракта и всегда поступает в организм в достаточном количестве. В случае этого авитаминоза у человека развиваются анемия и множественные нарушения деятельности органов пищеварения.

Фолиевая кислота — кофермент ряда ферментов, которые переносят одноуглеродные фрагменты при биосинтезе многих соединений. В частности, важной стадией при биосинтезе метионина и тимина является перенос металльных групп. Эти соединения играют ведущую роль в обмене белков и нуклеиновых кислот (см. гл. 9). Недостаток метионина и серина лимитирует синтез белковых тел. Отсутствие тимина и соответствующего ему нуклеотида лимитирует биосинтез ДНК и всех видов РНК. В связи с этим понятны нарушения жизнедеятельности, которые наблюдаются при В_С-авитаминозе.

Фолиевая кислота переносит одноуглеродные фрагменты в восстановленном состоянии, в виде тетрагидрофолиевой кислоты (ТГФК). Присоединение фрагментов происходит при участии фермента — формилметенилметилентетрагидрофолатсинтетазы. Молекулярная масса фермента из разных источников находится в пределах от 150 000 до 225 000.

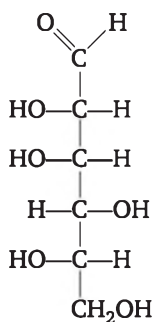
При переносе формильного радикала ТГФК взаимодействует с витамином В₁₂.

Примером может служить перенос формильной группы $\text{O}=\text{C}-\text{H}$ при биосинтезе формилметионил-тРНК, с присоединения которой к рибосоме начинается биосинтез белков (рис. 12.7).

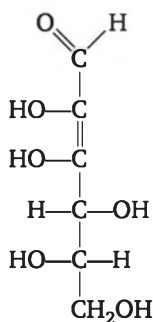


Источниками фолиевых кислот для человека являются многие продукты, в том числе шпинат, цветная капуста, печень животных, хлеб. Особенно высоко содержание фолиевой кислоты в пивных и пекарских дрожжах.

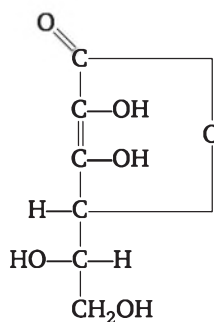
Витамин С (водорастворимый) — аскорбиновая кислота. Аскорбиновую кислоту можно рассматривать как производное углевода L-гулозы, поэтому ее называют также лактоном 2,3-дегидро-L-гулоновой кислоты:



L-гулоза



2-3-Дегидро-
L-гулоновая кислота



Лактон 2-3-дегидро-
L-гулоновой кислоты,
или L-аскорбиновая кислота

Аскорбиновая кислота не имеет, как очевидно из формулы, свободной карбоксильной группы. Ее кислотные свойства определяются диссоциацией водорода от гидроксильной группы, расположенной у 2-го углеродного атома.

Витамин С — бесцветные кристаллы ($t_{\text{пл}} = 192^\circ\text{C}$), кислые на вкус, хорошо растворимые в воде и спирте, но нерастворимые в бензоле, хлороформе, эфире и других растворителях жиров.

В бескислородной среде кристаллы аскорбиновой кислоты сохраняются годами, но в присутствии кислорода или в растворе, особенно щелочном, витамин С быстро окисляется. Окисление ускоряется ионами Fe и Cu.

Аскорбиновая кислота легко отдает и принимает два атома H, переходя, соответственно, в дегидроаскорбиновую кислоту и наоборот. Это важнейшее свойство лежит в основе механизма действия аскорбиновой кислоты в организме. Она участвует в окислительно-восстановительных реакциях (см. гл. 1) и обеспечивает протекание жизненно важных процессов в тканях.

Окисление L-аскорбиновой кислоты в L-дегидроаскорбиновую кислоту сопровождается потерей двух протонов и двух электронов (рис. 12.8).

Промежуточные продукты, особенно радикал монодегидроаскорбиновой кислоты, исключительно реакционноспособны и взаимодействуют со многими другими коферментами оксидоредуктаз: глутатионом, НАД, ФАД, цитохромами. Непосредственно процесс окисления аскорбиновой кислоты ускоряется аскорбатоксидазой.

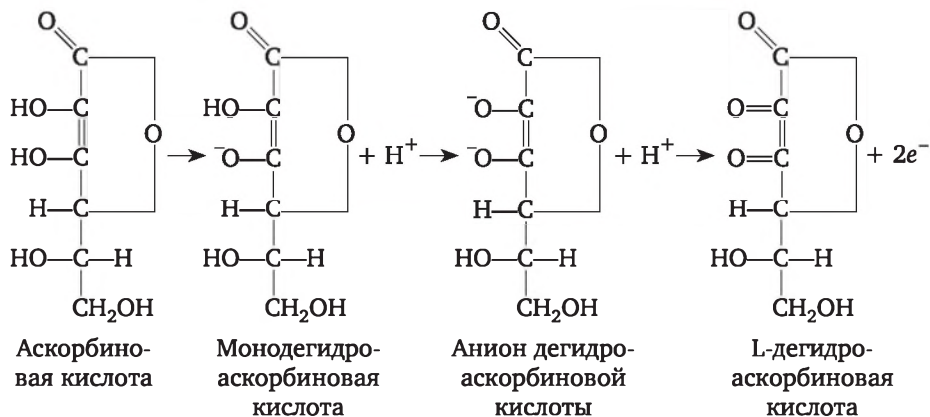


Рис. 12.8. Механизм окисления L-аскорбиновой кислоты в L-дегидроаскорбиновую кислоту

Аскорбиновая кислота очень широко распространена в природе, присутствует буквально во всех тканях и органах животных, растений, а также в микроорганизмах. Чаще всего она находится в окисленной форме или в виде связанной аскорбиновой кислоты, так называемого аскорбигена. Аскорбиген обладает более слабым физиологическим действием, но более устойчив к различным физико-химическим воздействиям.

Аскорбиновая кислота не синтезируется в организме человека. Биосинтез аскорбиновой кислоты не происходит также у некоторых птиц (семейство воробьиных) и у ряда видов летучих мышей.

При недостаточном поступлении витамина С с пищей человек заболевает цингой. Возникают спонтанные кровоизлияния и характерные изменения костей и зубов. Зубы быстро разрушаются, расшатываются и выпадают. Эти аномалии обусловлены повышением проницаемости и хрупкости кровеносных сосудов. Прием витамина С позволяет восстановить нормальную жизнедеятельность. Отсюда название витамина С (от греч. *a* — приставка, выражающая отрицание и *scorbut* — цинга).

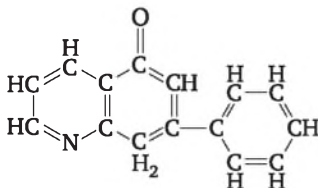
В основе заболевания цингой лежат нарушения синтеза склеивающего межклеточного белка — коллагена. При дефиците аскорбиновой кислоты ослабляется посттрансляционная модификация коллагена вследствие торможения окисления остатков пролина и лизина в остатках оксипролина и оксилизина соответственно. В результате синтезируется нефибриллярный коллаген. Это и вызывает патологические изменения сосудистых стенок и опорных тканей.

Как один из механизмов действия аскорбиновой кислоты рассматривают ее участие в защите от окисления активных HS-групп белков, в том числе белков, обладающих биокаталитической активностью. Антиоксидантную функцию выполняет восстановленная форма аскорбиновой кислоты.

Аскорбиновая кислота выполняет также роль донора электронов в некоторых монооксигеназных реакциях.

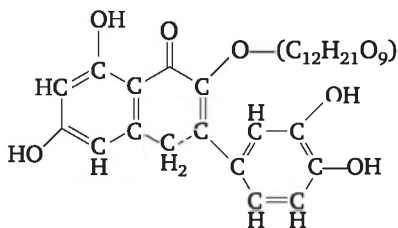
Источником витамина С для человека служат самые разнообразные продукты растительного происхождения. Особенно много его содержат плоды шиповника, черная смородина, облепиха, рябина, красный перец, лимоны, капуста. Потребность человека составляет 75 мг/сут.

Витамин Р (водорастворимый) — рутин. Витамин Р, который в последнее время условно обозначают как рутин, представляет семейство соединений, близких по химической структуре. В качестве ядра всех этих веществ выступает скелет флавона:



Известно свыше десятка производных флавона, обладающих Р-витаминным действием. Их называют биофлавоноидами. Эти соединения — полифенолы — отличаются числом гидроксильных групп у бензольных колец, входящих в состав флавонового ядра, а также различными углеводными заместителями в пирановом цикле.

Примером может служить структурная формула рутина, содержащего в качестве углеводного заместителя остаток дисахарида $C_{12}H_{21}O_9$ — рутинозы:



В молекуле рутина имеется четыре гидроксильные группы в ароматических кольцах.

Химически чистые препараты витаминов Р-группы представляют собой кристаллические вещества желтой или оранжевой окраски, труднорастворимые в воде.

При отсутствии витамина Р в пище у животных и человека повышается проницаемость капилляров, что сопровождается внезапными кровоизлияниями после сдавливания ткани, болью в конечностях, общей слабостью и быстрой утомляемостью.

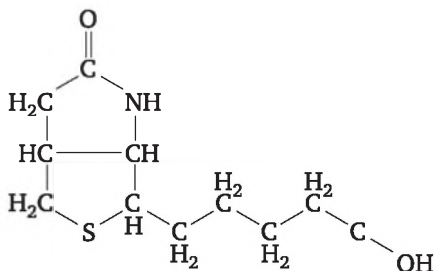
Предполагают, что витамины группы Р участвуют в окислительно-восстановительных реакциях, обеспечивая таким образом нормальный ход процессов биологического окисления в организме.

Действие витаминов Р и С взаимосвязано. При совместном действии они обладают гораздо более высоким терапевтическим эффектом, чем по отдельности. Эти витамины функционируют в окислительно-вос-

становительных процессах вместе, образуют окислительно-восстановительную пару. Установлено, что аскорбинген представляет комплекс витамина С с флавоноидами-полифенолами.

Источником витамина Р для человека являются те же продукты, в которых много витамина С. К ним относятся, например, черная смородина и лимоны. Кроме того, витамин Р содержится в значительных количествах в бруснике, чернике, клюкве, сливе, вишне, винограде и других фруктах, а также в гречихе и перце.

Витамин Н (водорастворимый) — биотин. По своей химической природе биотин является монокарбоновой кислотой гетероциклического строения:



Гетероциклическая часть молекулы состоит из имидазольного (А) и тиюфенового (В) циклов, а боковая цепь представлена остатком валериановой кислоты.

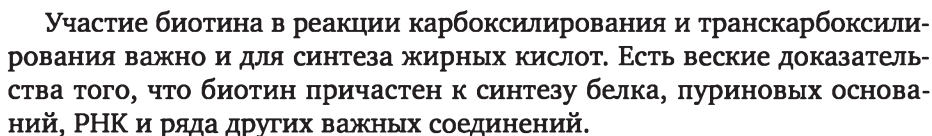
Бесцветные, игольчатые кристаллы биотина ($t_{пл} = 220\text{ }^{\circ}\text{C}$) хорошо растворяются в воде, ограниченно — в спиртах и трудно — в серном эфире. Биотин устойчив к действию молекулярного кислорода и H_2SO_4 , но разрушается под влиянием H_2O_2 , бромной воды, HCl , HNO_3 и щелочей.

Необходимость биотина для нормальной жизнедеятельности отражена в самом его названии (от греч. *bios* — жизнь). При недостатке этого витамина у человека происходит ряд патологических изменений: воспаление кожных покровов, выпадение волос, усиленное выделение жира сальными железами кожи.

Механизм действия биотина многообразен. Главная роль биотина заключается в том, что в качестве кофермента он входит в состав фермента, ускоряющего реакции карбоксилирования. Нормальный ход биохимических процессов определяется карбоксилированием пировиноградной кислоты, связывающим взаимопревращение углеводов и белков в организме (см. гл. 9).

В процессе действия этой лигазы возникает специфический комплекс биотина с CO_2 , где оксид углерода(IV) переходит в активное состояние, в котором он способен внедриться в металлическую группу пировиноградной кислоты. Соединение биотина с белком осуществляется через $\epsilon\text{-NH}_2$ -группу радикала лизина белковой молекулы и COOH -группу боковой цепи молекулы биотина. CO_2 присоединяется по атому N имидазольного цикла:

Биотин не только участвует в фиксации CO_2 , но и осуществляет реакцию транскарбоксилирования, т. е. передачу карбоксильной группы от одного соединения к другому:



Методы определения витаминов. Современные методы определения витаминов делят на физико-химические и биологические.

Многие витамины определяются фотокolorиметрически, поскольку дают с некоторыми соединениями характерные цветные реакции.

Ряд витаминов обладает способностью поглощать свет определенной длины волны. Витамин А, например, имеет полосу поглощения 328—330 нм. Витамины В₁, В₂ и др. определяют флуорометрическими методами. Используют также титриметрические методы, например для витамина С.

Биологические методы основаны на определении того минимального количества витамина, добавленного к пище, которое предохраняет от развития авитаминоза.

1. Перечислите основные группы витаминов.
2. Какие патологии в организме человека может вызвать авитаминоз?
3. Как влияют на обмен известные сейчас витамины?
4. Опишите несколько механизмов влияния витаминов на обмен веществ.

12.2. Гормоны

В 1905 г. английский физиолог Старлинг предложил называть вещества, относящиеся к секретам, термином «гормоны» (от греч. *hormao* — привожу в движение, побуждаю).

В настоящее время выделены и химически охарактеризованы десятки гормонов. Наука вплотную подошла к пониманию механизма их действия на молекулярном уровне.

Существует несколько признаков, позволяющих выделить гормоны в отдельную группу биологически активных соединений. Согласно классической точке зрения гормоны — это биологически активные регуляторы эндогенного происхождения, т. е. синтезируются в организме, а не вносятся извне. Они образуются в клетках желез внутренней секреции и переносятся кровью к другим органам, удаленным от эндокринных желез. В этих органах они взаимодействуют с клетками-мишенями и регулируют их функции.

В табл. 12.3 дана общая классификация гормонов. Железы внутренней секреции и синтезируемые ими гормоны представлены на рис. 12.9.

Таблица 12.3

Общая классификация гормонов

Класс Свойства	Группа 1	Группа 2
	Стероиды, иодтиронины, кальцитриолы	Полипептиды, белки, гликопротеины, катехоламины
Растворимость	Липофильные	Гидрофильные
Транспортные белки	Имеются	Не имеются
Период жизни в плазме крови	Продолжительный (часы, дни)	Короткий (минуты)
Рецепторы	Внутриклеточный	На плазматической мембране
Медиатор	Гормон-рецепторный комплекс	Кальций, магний, метаболиты фосфоинозитов

Для реализации биологического действия гормона необходимо, чтобы его «узнавала» клетка-мишень, т. е. в клетке должны быть структуры, специфически связывающие данный гормон. Компонент клетки, узнающий и передающий информацию о взаимодействии с гормоном, называется рецептором. Рецепторы должны обладать большим сродством к гормону.

Константы ассоциации для большинства гормоно-рецепторных комплексов составляют величины порядка 10^8 — 10^{10} л/моль. Само взаимодействие должно осуществляться быстро и высокоспецифично. Кроме того, поскольку белковые гормоны не могут свободно пересекать клеточную мембрану, рецепторы этих гормонов должны быть компонентами плазматической мембраны клеток, локализованными на его внеш-

ней поверхности. Наконец, при связывании гормона рецептор должен обеспечить передачу гормонального сигнала клетке.

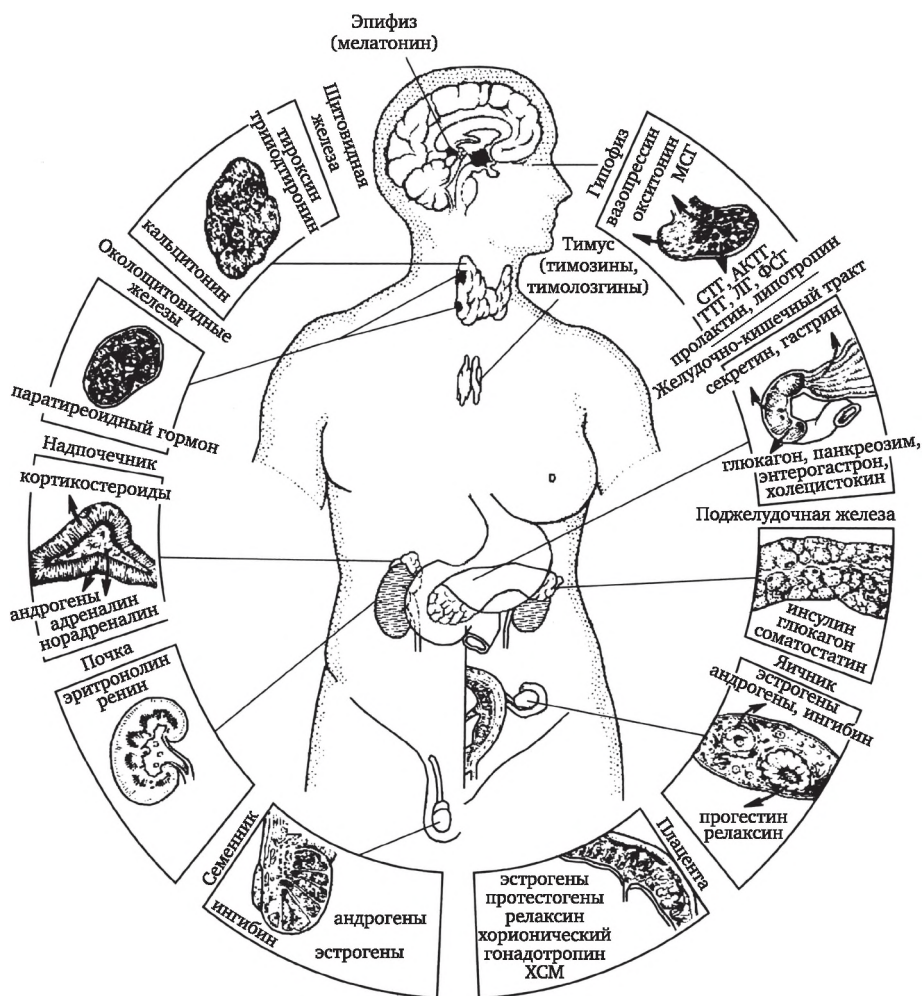


Рис. 12.9. Железы внутренней секреции и секретируемые ими гормоны

Представление о химической природе рецептора на первых этапах получают на основании косвенных данных. Например, анализ влияния структурной модификации гормона на его биологическую активность позволяет сделать определенные выводы о свойствах участка связывания в молекуле-рецепторе.

В последнее время широкое распространение получил радиационно-лигандный метод изучения взаимодействия между гормоном и рецептором. Этот метод основан на использовании меченных радиоактивными изотопами гормонов и их структурных аналогов.

Радиационно-лигандный метод дает возможность определять такие параметры, как сродство к гормону, число и локализация рецепторов

в клетке, взаимосвязь между процессами связывания гормона с рецептором и индукцией им биологического ответа клетки.

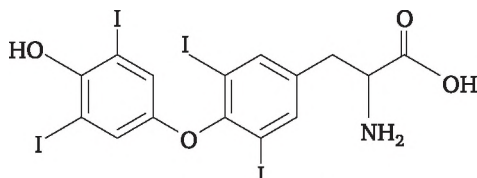
Биологически активные соединения, которые взаимодействуют с рецепторами, подразделяют на агонисты и антагонисты.

Агонистами называют вещества, которые связываются с рецепторами и индуцируют биологический объект.

Антагонистами называют вещества, которые связываются с рецепторами и препятствуют связыванию действия агонистов.

Использование радиационно-лигандного метода позволило выделить рецепторы гормонов из клеточных мембран и очистить их. В настоящее время рецепторы получены в гомогенной форме, определены их коэффициенты седиментации, молекулярная масса, радиусы Стокса, степени гидрофобности. Удалось показать, что в большинстве случаев гормональные рецепторы — это гликопротеины.

Гормоны щитовидной железы (тиреоидные гормоны). Щитовидная железа вырабатывает иодпроизводные аминокислоты тирозина — трийодтиронин и тетраиодтиронин (тироксин):



Тетрайодтиронин

Биосинтез этих гормонов осуществляется из тироглобулина, состоящего из последовательно соединенных остатков тирозина, который в процессе синтеза отделяется и иодируется.

Трийодтиронин и тетраиодтиронин давно известны как важные регуляторы общего метаболизма, развития и дифференцировки тканей. Наиболее изучены они на уровне регулирования экспрессии генов. Эти соединения регулируют экспрессию генов по механизму, сходному с механизмом действия стероидных гормонов.

Гормоны щитовидной железы являются модуляторами процесса развития. Например, у амфибий трийодтиронин способствует развитию головастика в лягушку. Трийодтиронин регулирует общий биосинтез и положительный азотный баланс. Он связан с гормоном роста, регулирует его синтез. Однако высокая концентрация трийодтирозина в крови подавляет синтез белков и обуславливает отрицательный азотный баланс.

Тетрайодтиронин модулирует митохондриальную фосфатгидрогеназу, что связано с поглощением кислорода. У человека гормоны щитовидной железы обеспечивают нормальное развитие головного мозга. Гипотиреоз, т. е. низкое содержание гормонов щитовидной железы, в детстве приводит к кретинизму (отставание в умственном развитии).

Механизм действия гормонов щитовидной железы — активное связывание с ядерными рецепторами клеток-мишеней. Степень связыва-

ния триидтиронины примерно в 10 раз превышает степень связывания тетраидтиронины.

Гормоны гипофиза. Гипофиз — шишковидная железа в головном мозге, делится на переднюю и заднюю доли. Гормоны гипофиза имеют белковую структуру (пептиды с молекулярной массой от 4500 до 34 000 г/моль).

Передняя доля гипофиза синтезирует гормоны, которые регулируют рост и функцию эндокринных желез и оказывают влияние на метаболизм тканей-мишеней. Задняя доля продуцирует гормоны, регулирующие выделение жидкостей, водный баланс организма, кальциевый обмен, лактацию.

Гормоны, регулирующие уровень кальция, — внутриклеточные С-связывающие белки. Ионы кальция являются универсальным регулятором жизнедеятельности клетки. Связывание кальция вызывает изменение структуры этих белков и регулирует их активность.

Функции кальция в организме многообразны: нервно-мышечное возбуждение, свертывание крови, обеспечение процессов лактации, поддержание структуры мембран и транспорт через мембраны, активация ферментов, регулирование высвобождения гормонов и нейромедиаторов, обеспечение функций гормонов, проникающих в клетку, минерализация костей.

В плазме крови кальций присутствует в трех формах. Это соединения с органическими кислотами, неорганическими кислотами и комплексы с белками и ферментами. Организм человека обладает очень малой устойчивостью к отклонениям от нормы кальция в плазме крови, составляющей 1,1—1,3 ммоль/л. Повышение содержания кальция в крови приводит к смерти из-за паралича мышц и коматозных состояний. Регулируют уровень кальция в крови паратиреоидный гормон, кальцитриол и кальцитонин.

Паратиреоидный гормон стимулирует переход кальция из фосфатов в кровь, а также выброс фосфата почками. В норме за сутки с мочой выделяется 0,5 г кальция и 2,6 г гидрофосфата. Кроме того, паратиреоидный гормон стимулирует образование кальциферола — активной формы витамина D.

Кальцитонин — гормон, снижающий концентрацию ионов кальция в крови. Синтезируется в парафолликулярных клетках щитовидной железы в форме прогормона. Эти секреторные клетки резко отличаются по морфологии от фолликулярных клеток щитовидной железы, где синтезируются иодсодержащие гормоны.

Известна первичная структура кальцитонинов нескольких видов животных. В состав кальцитонина входит 32 аминокислотных остатка.

Основная функция этого гормона состоит в регуляции обмена кальцием. Он стимулирует аденилатциклазу в костных клетках.

При возрастании уровня внеклеточного кальция усиливается функция внеклеточного кальцитонина и функции щитовидной железы.

Дисфункция передней доли гипофиза приводит к атрофии щитовидной железы, надпочечников и половых желез. Патология затрагивает важные процессы: углеводный обмен, обмен жидкости, ионный обмен, белковый и жировой баланс.

Дисфункция задней доли гипофиза приводит к нарушению лактации и водного обмена.

Гормоны гипоталамуса. Гипоталамус — часть мозга, выполняющая нервную и эндокринно-гормональную регуляцию. Синтез гормонов в гипоталамусе определяется общей нервной активностью и обеспечивает адаптацию и связь с окружающей средой через нервную систему и непосредственную связь нервной и эндокринной систем, а также иммунной системы через вилочковую железу.

Под контролем гормонов гипоталамуса находится выделение гормонов железами внутренней секреции и образование гипофизарных гормонов.

Гормоны гипоталамуса синтезируются и выделяются нейронами — клетками нервной системы. Гипоталамические гормоны высвобождаются в пульсирующем режиме, и изолированные клетки-мишени передней доли гипофиза лучше реагирует на пульсовое введение этих гормонов, чем на их длительное воздействие. Они выделяются из окончаний гипоталамических нервных волокон, окружающих капилляры гипоталамо-гипофизарной системы в ножке гипофиза. Затем достигают передней его доли через специальную портальную систему сосудов, соединяющую гипоталамус и эту долю.

Гипоталамические гормоны кортиколиберин, соматостатин и тиреолиберин обнаруживаются в других тканях и отделах нервной системы. Кроме того, соматостатин является частью более 40 пептидов, синтезируемых центральной и периферической нервной системой.

Гормоны коры надпочечников. Из ткани коры надпочечников выделено и получено в кристаллической форме около 50 стероидных гормонов — стероидов. Глюкокортикоиды — стероиды со скелетом из 21 углеродного атома. Они вызывают разнообразные эффекты, особенно важный из которых — стимуляция глюконеогенеза. Основной глюкокортикоид человека — это кортизол, образующийся в пучковой зоне коры надпочечников.

В пучковой и сетчатой зонах коры надпочечников вырабатываются в значительных количествах предшественник андрогенов — дегидроэпиандростерон и слабый андроген — андростендион. Эти стероиды превращаются в более активные андрогены в тканях вне надпочечников и в случаях недостаточной активности ферментов стероидогенеза оказываются патологическим источником андрогенов.

Что касается эстрогенов, то в норме они не продуцируются надпочечниками в заметных количествах, однако при некоторых опухолях надпочечников они могут вырабатываться.

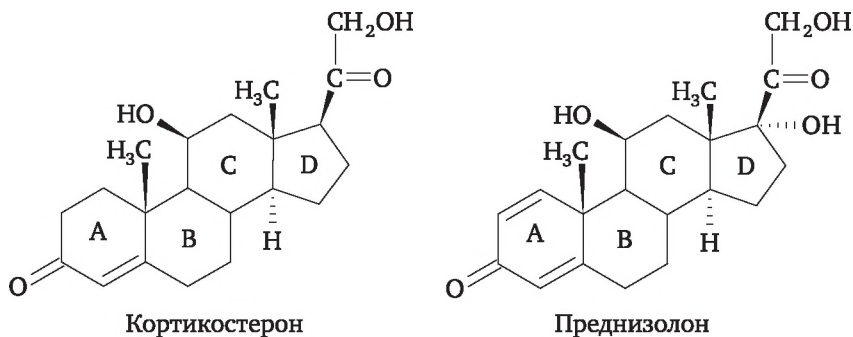
В коре надпочечников синтезируются стероиды, составляющие три класса гормонов: глюкокортикоиды, минералокортикоиды и андрогены.

Глюкокортикоиды активизируют общий обмен веществ в организме и стимулируют обмен углеводов.

Основные глюкокортикоиды — глюкокортизон, кортикостерон.

Кортикостерон действует как антагонист инсулина, повышая содержание сахара в крови.

Преднизолон — синтетический кортикостероид, превосходящий природные аналоги. По строению близок к кортикостерону:



Преднизолон используется для лечения аллергических реакций и воспалительных процессов организма человека.

Минералокортикоиды относятся к 21-углеродным стероидам. Первичное действие этих гормонов состоит в том, что они способствуют задержке Na^+ и выделению K^+ и H^+ , главным образом через почки. Самый активный гормон этого класса — альдостерон, синтезируемый только в клубочковой зоне.

Андрогены надпочечников служат основными предшественниками эстрогенов (превращение осуществляется путем периферической ароматизации) у женщин в постменопаузе. Андрогены — стероиды, которые приобретают свою активность не в надпочечниках и являются предшественниками половых гормонов.

В общем виде механизм действия этих гормонов включает несколько этапов: проникновение в клетку, соединение с внутриклеточными рецепторами, экспрессия генов, активация ферментов, усиление обмена веществ (рис. 12.10).

Гормоны мозгового вещества надпочечников. Мозговой слой надпочечников связан с вегетативной нервной системой и продуцирует катехоламины: адреналин, норадреналин, дофамин — основные элементы реакции «борьбы или бегства». При реакции «борьбы или бегства» происходят различные физиологические сдвиги: в мозге — усиление кровотока; в сердечно-сосудистой системе — увеличение частоты и силы сердечных сокращений, сужение периферических сосудов; в легочной системе — повышение снабжения кислородом; в мышцах — повышение гликогенолиза, усиление сократимости; в печени — повышение продукции глюкозы; в жировой ткани — повышение липолиза; в коже — снижение кровотока; в желудочно-кишечном тракте и мочеполовой системе — снижение синтеза белка.

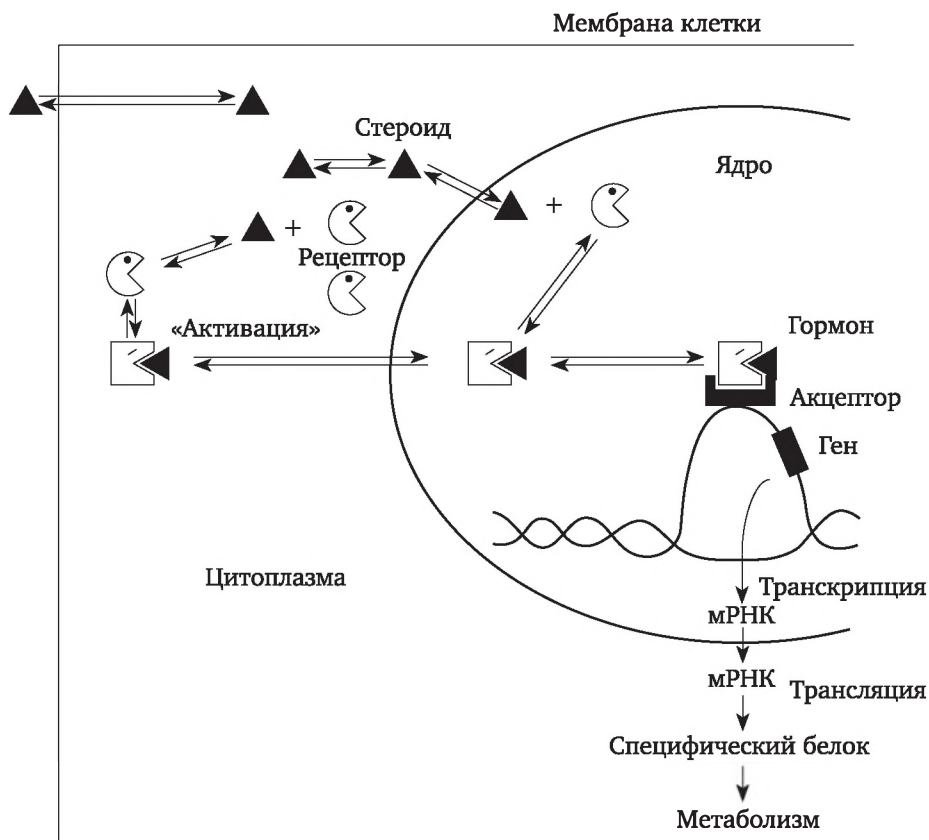


Рис. 12.10. Механизм действия стероидов (черные треугольники)

Главный продукт мозгового слоя надпочечников — адреналин. На долю этого соединения приходится примерно 80 % всех катехоламинов мозгового слоя.

Адреналин является нейромедиатором (возбудителем нервной системы на химическом уровне), норадреналин — его антагонист.

При выбросе в кровь адреналина включаются различные механизмы. Усиливается мышечная активность за счет повышения уровня жирных кислот в крови. Активизируется распад глюкозы, использующейся в качестве источника питания мозга и мышц. Снижается высвобождение инсулина, что предотвращает поглощение глюкозы периферическими тканями.

Эксперименты показали, что добавление адреналина к свежим срезам печени в буферной среде увеличивает скорость распада гликогена и способствует высвобождению свободной глюкозы в среду. Активность гликогенфосфорилазы, катализирующей распад гликогена до глюкозы, в этой среде возрастает более резко, чем в опытах с экстрактом intactных срезов печени. Оказалось, что стимулирующий эффект адреналина на фосфорилазу не прямой, он реализуется в две стадии.

На первой стадии, требующей присутствия АТФ и ионов Mg^{2+} , адреналин воздействует на мембраны клеток печени, вызывает образование в них стимулирующего фактора. На второй стадии также с участием АТФ под действием очень небольшого количества этого стимулирующего фактора неактивная форма фосфоорилазы — фосфоорилаза *b* — превращается в активную фосфоорилазу *a*:



Установлено, что этот фактор является циклической адениловой (аденозинмонофосфорной) кислотой сАМР (рис. 12.11).

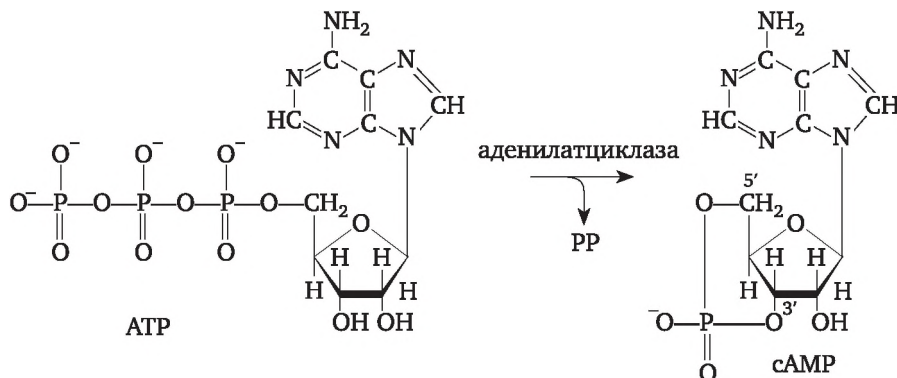


Рис. 12.11. Образование циклического аденозинмонофосфата (сАМР) из АТФ, катализируемое ферментом аденилатциклазой

В циклическом аденозинмонофосфате фосфатная группа образует эфирные связи с двумя гидроксильными группами рибозы. Следовательно, это соединение представляет собой циклический фосфодиэфир.

Как показали исследования, адреналин резко стимулирует Mg^{2+} -зависимое превращение



с отщеплением неорганического пирофосфата PP_i .

Фермент, катализирующий эту реакцию, — аденилатциклаза — обнаружен во многих животных тканях. Он прочно связан с внутренней поверхностью плазматической мембраны и поэтому с трудом поддается экстракции и переходу в растворенную форму.

Адреналин связывается с рецепторными участками на поверхности клетки и играет роль первичного передатчика. Он передает сигнал к образованию в клетке сАМР (вторичного передатчика сигнала), который, в свою очередь, способствует активации гликогенфосфоорилазы и отщеплению глюкозы от гликогена.

Ключевую роль в активации фосфоорилазы под влиянием сАМР играет протеинкиназа. Она является аллостерическим ферментом (очень крупный белок с молярной массой свыше 1 млн г/моль). В неактив-

ной форме протеинкиназа состоит из двух каталитических субъединиц С и двух регуляторных субъединиц R, объединенных в комплекс состава C_2R_2 . Когда все эти субъединицы соединены, фермент неактивен. Аллостерическим стимулятором протеинкиназы служит сАМР, который снимает торможение протеинкиназной активности в комплексе.

Далее оказалось, что сАМР опосредует действие на клетку не только адреналина, но и многих других гормонов.

Протеинкиназа, активированная сАМР, может фосфорилировать ряд важных ферментов в разнообразных клетках-мишенях. К ним относятся кортикотропин, тиротропин, липотропин, вазопрессин и паратиреоидный гормон.

Последовательность стадий, в результате которых адреналин стимулирует в печени распад гликогена до глюкозы, поступающей в кровь, приведена на рис. 12.12.

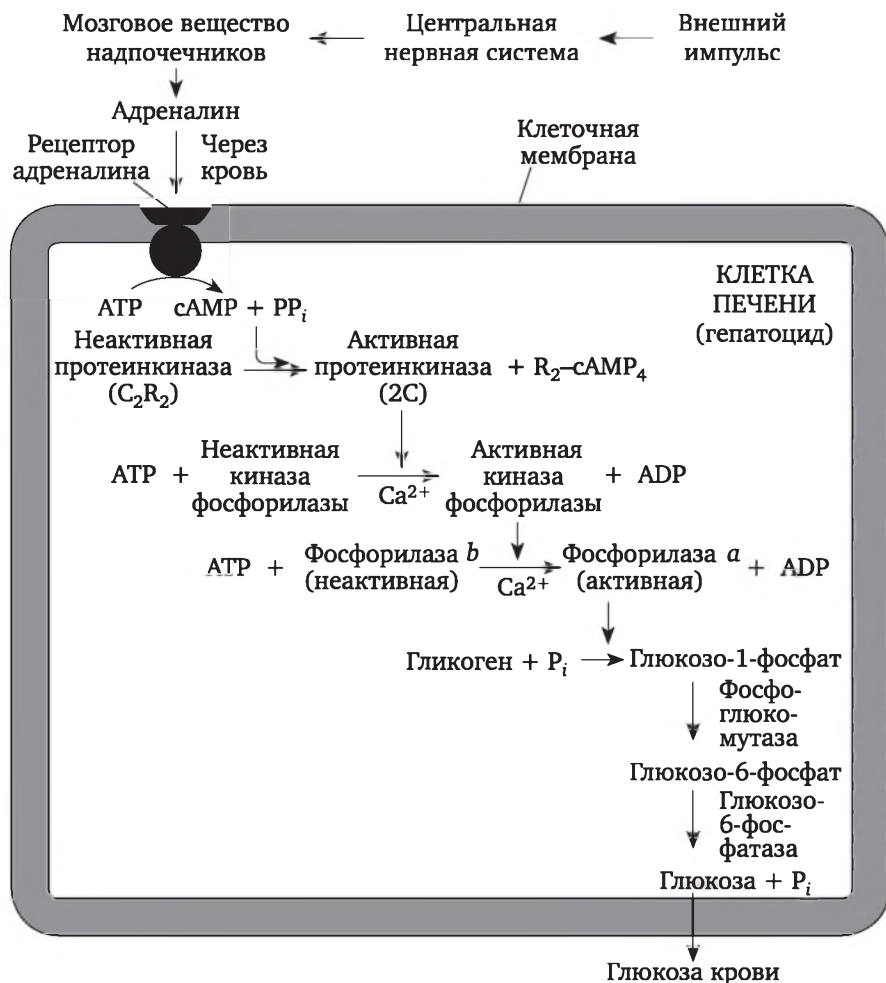


Рис. 12.12. Последовательность стадий (каскад), в результате которых адреналин стимулирует в печени распад гликогена до глюкозы

1. Внешнее воздействие на организм (импульс) по нервным волокнам передается в центральную нервную систему.
 2. Центральная нервная система, получив сигнал, активирует мозговое вещество надпочечников.
 3. В результате активации надпочечники выбрасывают (секретируют) адреналин в кровь.
 4. Адреналин достигает внешней поверхности клеточной мембраны и связывается со специфическим белковым адренорецептором.
 5. Связывание адреналина (он не входит внутрь клетки) вызывает изменение адренорецептора.
 6. Это изменение передается через мембрану и активирует («включает») аденилатциклазу, связанную с внутренней поверхностью клеточной мембраны.
 7. Активированная аденилатциклаза начинает превращать АТФ в сАМР-вторичный передатчик. При этом концентрация сАМР в цитозоле быстро достигает максимума, равного приблизительно 10^{-6} моль/л.
 8. сАМР, в свою очередь, связывается с регуляторными субъединицами С и R протеинкиназы. Это приводит к высвобождению активных ферментативных субъединиц протеинкиназы.
 9. Затем активированная протеинкиназа катализирует фосфорилирование неактивной дефосфорилированной киназы фосфорилазы с образованием активной фосфорилированной формы этого фермента.
 10. Далее активная киназа фосфорилазы с ионами Ca^{2+} катализирует фосфорилирование относительно неактивной фосфорилазы *b* с помощью АТФ. Это приводит к образованию активной фосфорилазы *a*.
 11. В свою очередь, фосфорилаза *a* с большой скоростью расщепляет гликоген с образованием глюкозо-1-фосфата.
 12. Глюкозо-1-фосфат превращается далее в глюкозо-6-фосфат.
 13. Глюкозо-6-фосфат превращается в свободную глюкозу (см. параграф 9.4).
 14. На этой последней стадии свободная глюкоза поступает в кровь.
- Несмотря на большое число стадий в этой последовательности взаимодействий, активность гликогенфосфорилазы достигает максимума через несколько минут после связывания адреналина рецепторами на внешней поверхности клеточной мембраны.
- Последовательность стадий, приведенную на рис. 12.12, можно рассматривать как каскад воздействий одних ферментов на другие (аналог разветвленной цепной реакции). Каждый фермент в этом каскаде активирует множество молекул следующего фермента. Таким путем достигается большое и быстрое усиление поступающего сигнала. Это усиление составляет примерно 25 млн раз. В итоге связывание всего лишь нескольких молекул адреналина адренорецепторами клеток печени приводит к быстрому выбросу в кровь нескольких граммов глюкозы.
- Рассмотренный каскадный процесс в печени (см. рис. 12.12) протекает и в скелетных мышцах вплоть до образования глюкозо-6-фосфата.

Но в мышцах нет глюкозо-6-фосфатазы, поэтому в них не образуется свободная глюкоза.

Повышение концентрации глюкозо-6-фосфата в мышцах приводит к увеличению скорости гликолиза с образованием молочной кислоты. В ходе этого процесса вырабатывается АТФ, необходимый для сокращения мышц при их нагрузке.

Установлено, что адреналин может тормозить распад гликогена в печени через каскад усиления (рис. 12.13), параллельный рассмотренному. В параллельном каскадном процессе, который в определенных условиях оказывается преобладающим, роль вторичного внутриклеточного посредника играют ионы Ca^{2+} .

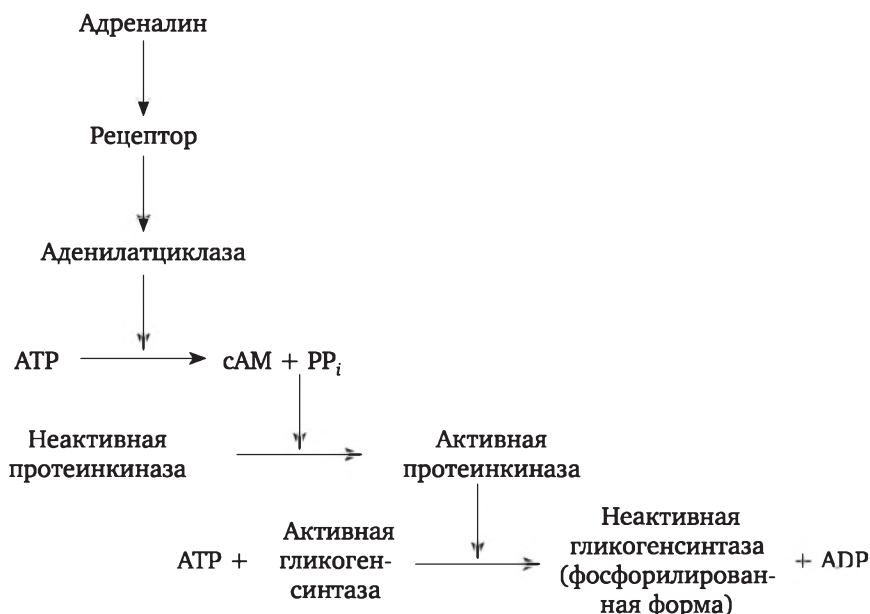


Рис. 12.13. Торможение синтеза гликогена адреналином путем дезактивации активной гликогенсинтазы

Показанный на рис. 12.12 каскад в печени запускается как адреналином, так и гормоном поджелудочной железы — глюкагоном.

Таким образом, адреналин не только стимулирует распад гликогена, но и одновременно тормозит его синтез в печени из глюкозы. Это способствует максимальному поступлению глюкозы в кровь.

Связывание адреналина на поверхности клеток печени и последующее образование cAMP (см. рис. 12.12) стимулирует катализируемый протеинкиназой процесс фосфорилирования гликогенсинтазы. В результате активная дефосфорилированная форма гликогенсинтазы превращается в неактивную фосфорилированную форму.

Таким образом, цепь реакций, которая приводит к уменьшению гликогенсинтазной активности, имеет тот же пусковой механизм, что и распад гликогена с образованием свободной глюкозы в крови.

В конечном счете весь доступный гликоген и глюкозо-6-фосфат идут на образование глюкозы. Глюкоза поступает в кровь. В результате достигается максимальное обеспечение мышц энергией и тем самым организм готовится к большим нагрузкам.

Адреналин действует не только на печень, но и на сердечные и скелетные мышцы. В мышцах он стимулирует распад гликогена путем воздействия на мышечную фосфорилазу через сАМР. В мышцах отсутствует глюкозо-6-фосфатаза. Поэтому продуктом расщепления гликогена здесь является не глюкоза, а молочная кислота, которая образуется из глюкозо-6-фосфата в ходе гликолиза.

Таким образом, стимуляция адреналином распада гликогена в мышцах ведет к увеличению скорости гликолиза и образования АТФ. Это обеспечивает активную работу мышц.

Мозговой слой надпочечников секретирует адреналин в кровь до тех пор, пока человек или животное чувствуют себя в опасности (состояние стресса). При этом аденилатциклазная система печени остается активированной. В результате концентрация сАМР в клетках-мишенях поддерживается на высоком уровне, что обеспечивает большую скорость распада гликогена.

Когда опасность исчезает, секреция адреналина прекращается. Его содержание в крови быстро падает в результате ферментативного расщепления в печени. Рецепторы адреналина становятся незанятыми, аденилатциклаза возвращается в неактивное состояние и образование сАМР прекращается.

Циклоаденозинмонофосфат сАМР, оставшийся в цитозоле клетки, гидролизует под действием фосфодиэстеразы, активированной ионами Ca^{2+} (рис. 12.14), с образованием свободного аденозинмонофосфата АМР:

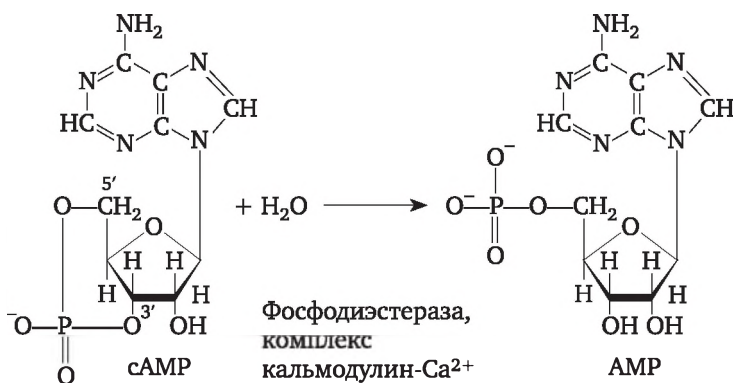


Рис. 12.14. Гидролиз сАМР под действием фосфодиэстеразы, активированной ионами Ca^{2+}

Фосфодиэстераза многих тканей активируется ионами Ca^{2+} . Этот эффект не прямой: сначала ионы Ca^{2+} образуют комплекс с регуля-

торным белком кальмодулином, затем этот комплекс присоединяется к фосфодиэстеразе и активирует ее.

По ходу уменьшения содержания cAMP в цитозоле высвобождается cAMP, связанный с регуляторными C- и R-субъединицами протеинкиназы. В результате эти субъединицы соединяются в комплекс C_2R_2 и протеинкиназа переходит в неактивную форму. Фосфорилированная форма киназы фосфорилазы далее подвергается дефосфорилированию так же, как фосфорилаза α , под действием фосфатазы фосфорилазы. Все это возвращает систему гидролиза гликогена в исходное состояние. Одновременно восстанавливается активность гликогенсинтазы путем ее дефосфорилирования. Последовательность стадий, приведенных на рис. 12.13, осуществляется в противоположном направлении.

cAMP участвует в реализации биологического действия большого числа гормонов. К ним помимо адреналина и глюкагона относятся: паратгормон, тиротропин, лютропин, фоллитропин, кальцитонин, кортикотропин, β -меланотропин, серотонин, вазопрессин.

Кальмодулин представляет собой Ca^{2+} -связывающий белок, широко распространенный во всем животном мире. Почти у всех видов животных кальмодулин имеет одну и ту же аминокислотную последовательность, т. е. это один из древних и не измененных в ходе эволюции животных белков.

Ионы Ca^{2+} в цитозоле регулируют многие функции клетки, поэтому они, подобно cAMP, играют важную регуляторную роль как вторичный посредник.

Алкалоиды кофеин и теин, содержащиеся в кофе и чае соответственно, ингибируют фосфодиэстеразу. В результате эти алкалоиды усиливают и продлевают действие адреналина путем снижения скорости распада cAMP.

Гормоны головного мозга — нейропептиды. Нейропептидами называют пептиды, обнаруженные в головном мозге и способные влиять на функцию центральной нервной системы. К этой же группе относятся пептиды гипоталамуса и гипофиза, обладающие широким спектром биологического действия. Число нейропептидов значительно, но лишь немногие из них изучены в достаточной мере. В основном нейропептиды синтезируются нервными клетками.

Энкефалины и эндорфины. Энкефалины и эндорфины — представители опиоидных (от слова «опиум») пептидов, т. е. пептидов, действующих на морфиновые (опиатные) рецепторы головного мозга. Интерес к их изучению связан со способностью этих соединений, аналогичных морфину, подавлять боль и вызывать состояние эйфории («кайф»). Биологическое действие опиоидных пептидов связано с регуляцией болевых ощущений (анальгезии), эмоционального поведения, памяти, обучаемости.

Подобно своим растительным аналогам, эти пептиды способны вызывать также явления, характерные для наркотиков: привыкание, физическую зависимость, угнетение дыхания и сердечной деятельности.

Не исключено, что механизм действия опиоидов основан на их участии в секреции нейромедиаторов мозга — дофамина, ацетилхолина, норадреналина. Все биологические эффекты опиоидов подавляются одним антагонистом — налоксоном.

Синтезировано несколько сотен аналогов опиоидных пептидов. Среди них, в частности, энкефалин и динарфин. Многие из синтетических опиоидов обладают высокой активностью, пролонгированным действием и находят применение в медицинской практике.

Относительно механизма взаимодействия этих соединений с их рецепторами можно лишь утверждать, что большинство нейропептидов данной группы имеют весьма подвижные конформации в растворах и их взаимодействие с рецепторами объясняется на основе концепции динамического фармафора (взаимные индуцированные соответствия лиганда и рецепторов).

Окситоцин и вазопрессин — первые биологически активные пептиды, выделенные из нервной ткани.

Окситоцин и вазопрессин отличаются весьма широким спектром биологического действия. Они влияют на сокращение гладкой мускулатуры (сосуды, кишечник, матка) (окситоцин от греч. *oxys* — здесь быстрый и *tokos* — роды). Кроме того, окситоцин стимулирует лактацию, а вазопрессин оказывает заметное действие на водный обмен, так как является антидиуретическим гормоном, т. е. задерживает мочеиспускание и способствует распаду гликогена в печени.

Вазопрессин сокращает периферические микрососуды — артериолы и капилляры — и тем самым обуславливает повышение давления крови.

Окситоцин и вазопрессин так же, как и их многочисленные аналоги, широко используются в медицинской и сельскохозяйственной практике и производятся на основе химического синтеза в промышленных масштабах.

Имеются данные об участии вазопрессина в механизмах памяти. В частности, он стимулирует долговременную память.

У животных с генетическими нарушениями синтеза вазопрессина обнаружен дефицит обучаемости.

Адренокортикотропный гормон (АКТГ), или кортикотропин. Это полипептид, состоящий из 39 аминокислот. Вырабатывается клетками передней доли гипофиза.

АКТГ обладает широким спектром биологического действия. Основной из вызываемых им эффектов заключается в стимуляции коры надпочечников, которые продуцируют гормоны адаптации — кортикостероиды. Кроме того, АКТГ проявляет липотропную активность, стимулируя синтез жирных кислот в жировых клетках, снижает содержание глюкозы в крови, влияет на белковый обмен, нервную систему и поведение животных.

Меланоцестимулирующие гормоны (МСГ), или меланотропины. Выделяются из промежуточной доли гипофиза. Эти соединения спо-

собны стимулировать пигментные клетки (меланоциты), что приводит к усилению биосинтеза пигмента меланина и потемнению кожи (загар). Существенно, что меланотропины обнаружены и в других отделах мозга, например в гипоталамусе. Поэтому предполагают, что их основной биологической функцией является регуляция деятельности центральной нервной системы.

Либерины и статины. Установлено, что экстракты гипоталамуса и нейрогипофиза стимулируют секрецию кортикотропина из фрагментов гипофиза. Показано, что эти экстракты гипоталамуса влияют на секрецию тиротропина, соматотропина, лютропина, фоллитропина и пролактина. Эти факторы гипоталамуса были выделены и названы рилизинг-факторами. Позднее их стали называть либеринами и статинами.

Одной из разновидностей либерина является тиролиберин, один из самых низкомолекулярных природных пептидов, в нем всего три аминокислотных остатка. Особенностью его структуры является наличие остатка пироглутаминовой кислоты. Этот гормон стимулирует секрецию тироотропина и пролактина, вероятно, путем активации аденилатциклазы (механизм воздействия см. выше). Аналогичной активностью обладает люлиберин, стимулирующий секрецию лютропина аденогипофизом.

Соматостатин. Замедляет синтез гормона роста соматотропина. Как и окситоцин, представляет собой циклический дисульфид.

Соматостатин ингибирует секрецию не только соматотропина, но и других гормонов: тиротропина, инсулина, глюкагона, гастрина и секретина.

Соматостатин, влияющий на секрецию гормонов поджелудочной железы, не переносится в этот орган из гипоталамуса, а образуется непосредственно в других органах и тканях организма: поджелудочной железе, спинном мозге, секреторных клетках вдоль всего желудочно-кишечного тракта. Это перспективное средство для лечения акромегалии (гигантизма), связанной с избыточным образованием соматотропина в гипофизе. Применяется также для лечения некоторых форм диабета.

Широкий спектр и кратковременность действия соматостатина пока препятствуют его использованию в медицине. Работа ученых-синтетиков направлена на получение аналогов этого гормона, обладающих большей специфичностью действия.

В настоящее время известны и другие пептиды класса либеринов и статинов. Помимо их основной тропной активности они действуют также на кору больших полушарий, мозжечок, влияют на поведение и двигательную активность и перспективны для лечения нервно-психических расстройств.

Вещество Р. Такое название носит один из пептидных гормонов. Это олигопептид из 11 аминокислот. Он стимулирует сокращение гладкой мускулатуры, расширение сосудов и слюноотделение.

Вещество Р содержится в большом количестве в гипоталамусе и других отделах головного и спинного мозга. Регулирует двигательную активность и болевые ощущения, влияет на эмоции и поведение, например подавляет агрессию. Широкий спектр фармакологической активности вещества Р связывают с его нейромодуляторными и нейромедиаторными функциями.

Среди синтетических аналогов вещества Р, находящихся практическое применение, наиболее известны препараты с сильным антистрессорным действием.

Пептиды-коннекторы. Как следует из названия, эти вещества связывают условные рефлексы в мозге с реакцией организма на внешние воздействия. При введении таких пептидов рефлексы воспроизводятся.

Пептиды, действующие на сон. Большое внимание уделяется изучению нейропептидов, влияющих на сон, так как проблемы понимания природы сна и выяснения механизмов его регуляции постоянно находятся в поле зрения нейрофизиологов и медиков.

Установлено строение одного из снотворных пептидов DSIP, который выделен из церебральной венозной крови кроликов, подвергнутых электрочастотной стимуляции сна. Этот пептид при введении вызывает поведенческие и энцефалографические изменения, характерные для медленного волнового δ -сна. Установлено, что он действует на нарушенный сон, улучшает его характеристики, способствует повышению устойчивости к стрессам.

По химическому строению DSIP представляет собой нонопептид, состоящий из девяти аминокислотных остатков. Циклический аналог этого нейропептида — цикло-DSIP — обладает значительной гипногенной и антистрессорной активностью.

Липотропины. Липотропины — белковые гормоны, стимулируют липолиз (расщепление жира) жировой ткани. Установлено, что β -липотропин, содержащий 91 аминокислотный остаток, подвергается ферментативному расщеплению в мозге с образованием α -липотропина и эндорфина.

Тканевые пептидные гормоны. Наряду с нейропептидами мозга имеется большое число тканевых пептидных гормонов, которые образуются из неактивных предшественников в плазме крови. Они оказывают регулирующее действие и способствуют сокращению гладкой мускулатуры. Другое их название — «кининовые гормоны». К ним относятся ангиотензин, каллидин и брадикинин.

Ангиотензин. Хорошо известно, что почки участвуют в регуляции артериального кровяного давления. Из коры почек выделено вещество, названное ренином, которое при внутривенном введении вызывает повышение артериального давления. Характерно, что клетки почек выделяют в кровь ренин в ответ на понижение кровяного давления, уменьшение эффективного объема крови, снижение концентрации ионов натрия в крови. Определение содержания ренина в крови используется в диагностике инфаркта миокарда и других заболеваний.

Ренин представляет собой термостабильную пептидазу. Механизм его действия связан с расщеплением сывороточного γ -глобулина (или ангиотензиногена) с образованием ангиотензина I — декапептида. Последний отщепляет концевой дипептид и превращается в ангиотензин II, который и повышает артериальное давление.

Ангиотензин II действует на гладкие мышцы кровеносных сосудов. Кроме того, он стимулирует секрецию клетками коры надпочечников стероидного гормона альдостерона, влияющего на солевой обмен в организме. Синтетические аналоги ангиотензина используются в медицинской практике.

Коллидин и брадикинин. Эти гормоны в отличие от ангиотензина снижают кровяное давление. Они образуются из киногена.

Калидин и брадикинин обладают во многом сходным действием. Они увеличивают проницаемость капилляров, проявляют мощный гипотензивный эффект. В низких концентрациях брадикинин стимулирует сокращение гладкой мускулатуры кишечника, а в более высоких — сокращение мышц матки (аборт). Введение в организм брадикинина очень болезненно.

Все компоненты ренин-ангиотензиновой системы были обнаружены и в головном мозге. Установлено, что ангиотензин и брадикинин участвуют в функционировании центральной нервной системы. Брадикинин является одним из медиаторов боли. Ангиотензин II вызывает ощущение жажды.

Гормоны желудочно-кишечного тракта. Из тканей желудочно-кишечного тракта выделено более 10 пептидов, обладающих специфическим действием.

Гастрин продуцируется так называемыми G-клетками. Эти клетки локализованы в слизистой оболочке антральной (входной) части желудка и, в меньшем количестве, в слизистой двенадцатиперстной кишки. Гастрин более гетерогенен по размерам молекул и числу форм, чем другие гормоны. Его секреция стимулируется приемами пищи. Главное биологическое действие гастрина связано с выделением соляной кислоты желудком. Кроме того, он влияет на сократимость желудка, замедляет адсорбцию воды в подвздошной кишке, стимулирует выделение пищеварительных ферментов.

Гастрин I представляет собой пептид из 16 аминокислотных остатков. Гастрин II, в отличие от гастрина I, имеет сульфатированный остаток тирозина. С-концевая пентапептидная группа гастрина обладает биологическим действием, аналогичным действию гастрина. Этот аналог и его синтетическая форма выпускаются в промышленных масштабах и широко применяются в медицине.

Холецистокинин, или панкреозимин (ХЦК-ПЗ), — 33-членный пептид, проявляющий два основных эффекта — сокращение жёлчного пузыря и стимуляцию выделения пищеварительных ферментов поджелудочной железой. Отсюда двойное название гормона.

Секретин вызывает выделение сока поджелудочной железой и, кроме того, стимулирует выделение жёлчи. По своей химической структуре сходен с глюкагоном, однако не влияет на уровень глюкозы в крови.

Секретин — пептид из 27 аминокислотных остатков. Он секретируется клетками двенадцатиперстной кишки и регулирует кислотность кишечника.

Мишенью гормона могут быть клетки одной или нескольких тканей. В организме человека имеется около 200 типов клеток. Лишь немногие из них продуцируют гормоны, но все 10 трлн клеток организма человека служат мишенями одного или нескольких из 50 известных гормонов.

Мотилин — пептид из 22 аминокислотных остатков с последовательностью Phe-Val-Pro-Ile-Phe-Thr-Tyr-Gly-Glu-Leu-Gln-Arg-Met-Gln-Glu-Lys-Glu-Arg-Asn-Lys-Gly-Gln.

Мотилин секретируется клетками слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Он повышает секрецию соляной кислоты и пепсина и регулирует моторику кишечника (сокращение гладких мышц кишечника) при переваривании пищи.

Установлено, что гормоны желудочно-кишечного тракта образуются и в нервной ткани и, очевидно, имеют более широкий спектр биологического действия.

Гормоны поджелудочной железы. Поджелудочная железа синтезирует ферменты, необходимые для пищеварения. Эндокринная часть железы (островки Лангеранса) секретирует по крайней мере четыре гормона: инсулин, глюкагон, соматостатин и панкреатический полипептид.

Структура и роль инсулина были рассмотрены выше. Глюкагон — 29-членный пептид, вызывающий повышение уровня глюкозы в крови за счет стимуляции расщепления гликогена в печени, увеличивает содержание глюкозо-6-фосфата в мышцах и обладает липолитическим (жирорасщепляющим) действием.

Эти гормоны высвобождаются в панкреатическую вену, впадающую в воротную вену печени, что имеет важное значение, поскольку для инсулина и глюкагона печень служит главной мишенью.

Основная роль инсулина и глюкагона сводится к регуляции углеводного обмена, однако гормоны поджелудочной железы оказывают влияние и на многие другие процессы. Например, соматостатин подавляет секрецию гормона роста. Он участвует в локальной регуляции секреции инсулина и глюкагона.

На рис. 12.15 приведена схема регулирования содержания глюкозы СН в плазме крови человека.

В соответствии с этой схемой мозг (Cr), поджелудочная железа (Pn), печень (Hr) и другие ткани (Tl) находятся в потоке крови, через который осуществляется гуморальная связь между различными органами. Схема отражает одну из специфических особенностей взаимосвязи метаболических путей в организме — пространственное разделение взаимодействующих компонентов.

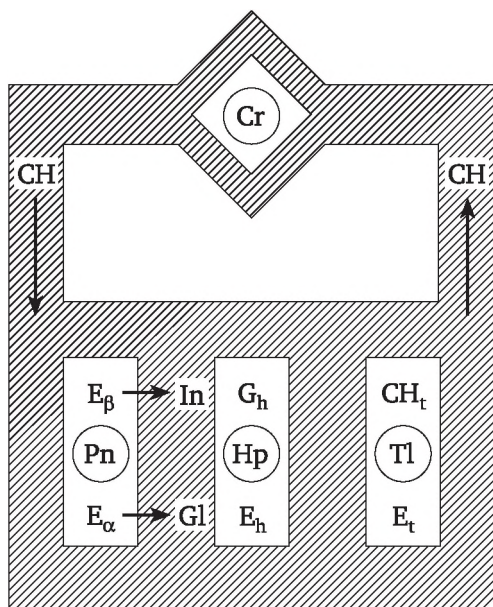


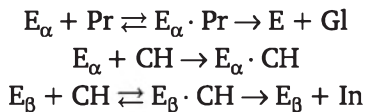
Рис. 12.15. Схема регулирования концентрации глюкозы СН в крови человека:

Cr — мозг; Pn — поджелудочная железа; Hp — печень; Tl — ткани;
In — инсулин; Gl — глюкагон; E_α , E_β — ферменты поджелудочной железы;
 E_h — гликогенфосфорилаза; E_t — фермент тканей; G_h — гликоген печени;
 CH_t — глюкоза тканей

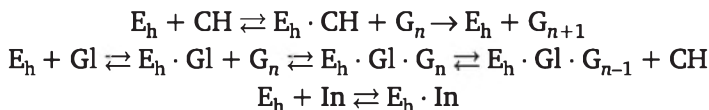
Большинство химических превращений в организме, а также активный транспорт через клеточные мембраны осуществляются с помощью ферментов и белковых молекул (E).

В схеме на рис. 12.15 учтены только два гормона, синтезируемые в поджелудочной железе, — инсулин (In) и глюкагон (Gl).

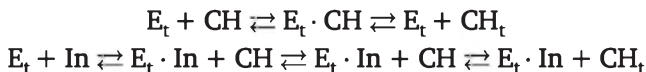
Реакции в поджелудочной железе:



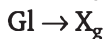
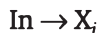
Реакции в печени:



Реакции в тканях:



Реакции в крови (деактивация гормонов):



В приведенных здесь реакциях E_v , E_h , E_α , E_β — ферменты, функционирующие в соответствующих органах или тканях; Pr — протеин; In , Gl — гормоны инсулин и глюкагон; CH , CH_i — глюкоза в крови и тканях G_n — гликоген со степенью полимеризации n ; X_i , X_g — продукты дезактивации гормонов.

Роль инсулина и глюкагона в жизнедеятельности организма хорошо изучена. Инсулин активирует фермент E_i и ускоряет переход глюкозы в ткани скелетных мышц и жировую ткань. В результате такой активации уровень глюкозы в крови быстро падает. Глюкагон активирует фермент E_h — гликогенфосфорилазу — и ускоряет процесс деполимеризации полисахарида гликогена в печени и мышцах с отщеплением глюкозы. В результате концентрация глюкозы в крови возрастает.

Увеличение содержания глюкозы в крови является стимулом для клеток поджелудочной железы к увеличению активности фермента E_β , что приводит к активации секреции инсулина. Уменьшение содержания глюкозы в крови приводит к активации фермента E_α в α -клетках этой железы и увеличению секреции глюкагона.

На рис. 12.16 приведен типичный пример автоколебательного характера уменьшения содержания глюкозы в крови человека после перорального введения различных доз этого вещества.

Схему регулирования уровня глюкозы в крови нетрудно описать с помощью кинетических уравнений. Анализ этих уравнений позволяет сделать вывод, что автоколебательный характер возвращения биохимического состава организма к исходному состоянию после импульсного возмущения связан с наличием по крайней мере одной автокаталитической реакции в метаболическом пути. Такие реакции имеются в рассмотренной здесь схеме реакций регулирования уровня сахара в крови.

Например, увеличение концентрации глюкозы в соответствии с реакцией $E_\beta + \text{CH} \rightleftharpoons E_\beta \cdot \text{CH} \rightarrow E_\beta + \text{In}$ приводит к увеличению содержания инсулина в крови, а это вызывает увеличение абсорбции глюкозы тканями мышц ($E_i + \text{In} \rightleftharpoons E_i \cdot \text{In} + \text{CH} \rightleftharpoons E_i \cdot \text{In} + \text{CH} \rightleftharpoons E_i \cdot \text{In} + \text{CH}_i$).

Помимо автоколебаний следует обратить внимание на другие особенности регулирования сахара, которые иллюстрирует рис. 12.16.

Во-первых, максимальное количество глюкозы в крови возрастает непропорционально дозе: дозы различаются в 4 раза, максимальные количества — примерно лишь в 1,5 раза. Эти максимальные значения в несколько раз ниже предельно возможных при данных дозах 25 и 100 г. Максимальное значение при меньшей дозе достигается значительно быстрее, чем при большой. Кроме того, наблюдается «проскакивание» исходного количества глюкозы в крови к концу периода релаксации до стационарного значения.

Перечисленные особенности адаптационного регулирования в той или иной мере проявляются и для других биогенных веществ, вводи-

мых в организм. Они связаны с характером всасывания или введения в кровь, с одной стороны, и характером реакционной цепи превращений — с другой. Практическое отсутствие периода задержки указывает на быстрое включение компенсационного механизма адаптации внутренней среды.

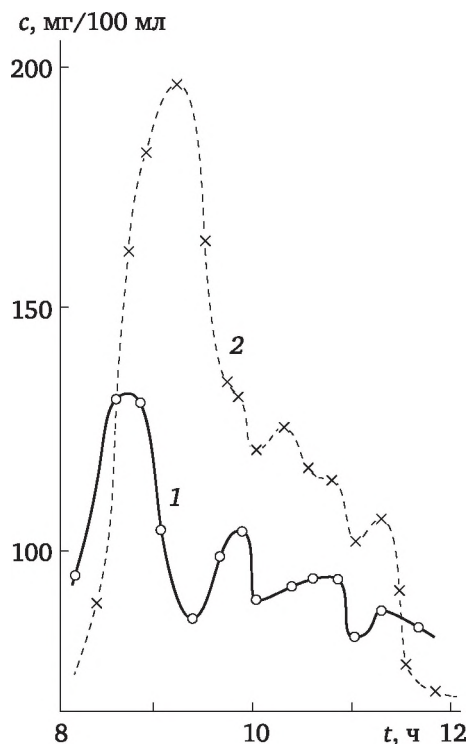


Рис. 12.16. Изменение концентрации глюкозы c (мг/100 мл) от времени в крови здорового человека после перорального приема внутрь:
 1 — 25 г и 2 — 100 г глюкозы (норма 70—110 мг/100 мл (4—6 мМ))

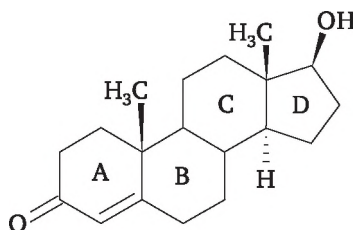
Экспериментальное исследование регулирования концентраций ионов OH^- , Cl^- , аминокислот и других веществ в организме показывает, что регулирование и этих компонентов носит автоколебательный характер. Это общее свойство процессов регулирования уровня различных веществ в крови, очевидно, отражает общность механизмов регулирования, в основе которых лежат реакционные цепи типа схемы регулирования уровня глюкозы.

Приведенные выше факты позволяют сделать заключение, что регулирование температуры тела также должно демонстрировать автоколебательный характер достижения равновесного значения. Этот вывод подтверждается экспериментальными данными.

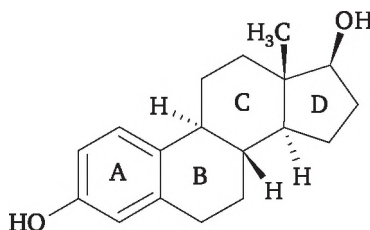
Изменение температуры в организме гомойотермных (теплокровных) животных вызывает соответствующую реакцию терморецепторов. Охлаждение тканей приводит к увеличению расхода энергии для

поддержания температуры на необходимом уровне, что, в свою очередь, интенсифицирует процессы поглощения глюкозы тканями и соответствующее уменьшение концентрации глюкозы в крови. В результате включается механизм компенсации, отображаемый реакциями регулирования уровня глюкозы.

Гормоны половых желез. Гормоны мужских половых желез — андрогены. К ним относится тестостерон:



Гормоны женских половых желез — эстрогены. К ним относится эстрадиол:



И андрогены, и эстрогены — стероиды, производные холестерина, подобно гормонам коры надпочечников. Половые признаки определяются соотношением андрогенов и эстрогенов в организме.

Половые железы (гонады) — бифункциональные органы, продуцирующие зародышевые клетки, половые гормоны и гормоны, регулирующие протекание беременности и развитие плода. Функции взаимосвязаны, так как для развития зародыша клетке требуется большая концентрация половых гормонов. Активность биосинтеза этих гормонов жестко зависит от функционирования гипофиза и гипоталамуса.

Функции гормонов половых желез осуществляются по механизму обратной связи.

В яичниках образуются эстрогены, простогены, прогестерон, в семенниках — тестостерон.

Андрогены регулируют рост, созревание и репродуктивные функции мужского организма. Эстрогены регулируют активность женской репродуктивной системы. Вместе с тем половые гормоны оказывают значительное влияние на разные ткани.

Например, прием андрогенов стимулирует рост скелетных мышц. Поэтому их называют также анаболическими, т. е. веществами, ускоряющими анаболизм — усвоение пищевых веществ. В настоящее время их использование при тренировках и во время соревнований запре-

щено спортивными правилами. Кроме того, прием анаболиков имеет побочные эффекты. В частности, у женщин развиваются мужские признаки (маскулинизация).

Вопросы и задания к параграфу 12.2

1. Назовите места биосинтеза и секреции гормонов в организме человека.
2. Чем различаются гормоны по химической структуре?
3. Перечислите гормоны, синтезируемые передней и задней долей гипофиза, укажите их функции.
4. Каким образом гипоталамус регулирует деятельность эндокринной системы организма?
5. Перечислите функции гормонов каждой из желез внутренней секреции организма: поджелудочной железы; щитовидной железы; надпочечников; половых желез.

Часть VI

БИОХИМИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ

ФИЗИЧЕСКОЙ ПОДГОТОВКИ

Глава 13

БИОХИМИЧЕСКИЕ ПРЕДЕЛЫ РЕКОРДОВ

13.1. Биохимические факторы спортивных успехов

Все спортивные действия связаны с мышечной деятельностью. При этом у каждого человека имеется верхний предел способности выполнить ту или иную задачу, связанную с мышечным усилием. При попытке сделать больше мешает усталость. Поэтому приходится замедлять или прекращать выполнение элемента. Соответственно, и качество, и координация движения ухудшаются. На различиях в физических способностях участников основаны спортивные соревнования, когда каждый участник стремится достигнуть предельных результатов.

Этот вывод применим ко всем действиям, связанным с усилием, скоростью, выносливостью и умением.

Ограничения в осуществлении того или иного элемента многообразны. Но каждый может улучшить выполнение необходимого элемента на своем уровне при соответствующем обучении.

Ключами к успеху в спорте являются врожденный уровень способностей (генетика) и способность обучаться — отвечать усовершенствованием отрабатываемого движения в результате тренировок.

Генетический материал, заложенный в организме, диктует формирование белков-ферментов, а они в свою очередь управляют метаболизмом (см. гл. 12).

Эти два фактора — генетика и способность обучаться, по существу, определены биохимической структурой организма.

Генетический материал — дезоксирибонуклеиновые кислоты (ДНК) — диктует формирование ферментов. Ферменты, в свою очередь, управляют метаболизмом всех других химических веществ, из которых состоят наши клетки и ткани.

С позиций биохимии человеческий организм не более чем собрание органических веществ, которые взаимодействуют друг с другом, чтобы обеспечивать структуру и функции тела.

Структура определяет рост, массу, внешний вид и другие физические характеристики каждого человека. Функция не менее важна, поскольку она определяет силу, скорость, выносливость и навыки индивидуума.

Природа мышления или даже такого более простого атрибута человека, как память, несомненно, имеет биохимическую основу.

Физиология и патология также не более чем физические проявления внутренней биохимии. В конечном счете и психология попадает в ту же категорию.

Понимание реакции организма при выполнении того или иного элемента важно для атлета, который стремится выполнить его наилучшим образом.

Существует множество различных видов спорта. Это дает много возможностей как для тех, кто просто хочет участвовать в местных соревнованиях, так и для тех, кто хочет конкурировать на самом высоком уровне.

Участник на местных соревнованиях получает не только пользу в результате совершенствования физического и умственного состояния, но и эмоциональное удовольствие от непосредственного участия.

Понимание реакции организма при осуществлении упражнений также очень важно в развитии успешных программ физической культуры, которые направлены на борьбу с возрастающей распространенностью болезней, обусловленных гиподинамией — сидячим образом жизни.

Знание биохимии как химии жизни фундаментально для всех перечисленных аспектов. Оно станет еще более необходимым в связи с тем, что наука развивается от простого описания явлений, основанных на наблюдении, к детальному пониманию механизмов, которые контролируют функции организма в целом.

Прогноз будущих рекордов. В командных спортивных состязаниях мало возможностей устанавливать рекорды. Стандарты, по которым проводится оценка достижений участников в таких состязаниях, скорее относительные, чем абсолютные.

Цель командных состязаний — победить противника. Однако даже для таких состязаний сохраняются подробные отчеты о действиях команды в целом и индивидуальных действиях игроков. Исключительные способности выдающихся игроков имеют общее признание.

Хоккеист Старшинов, футболист Пеле всемирно известны по статистике забитых ими голов. Но гораздо более они знамениты благодаря своей блестящей технике. Молодое поколение знает выдающихся игроков прошлого только по фильмам или телевизионным передачам. Со времен, когда не было кино, сохранились лишь фотографии чемпионов при выполнении ими отдельных приемов.

В беговых видах мировые рекорды начали регистрировать с 1886 г. Одна миля была преодолена за 4 мин и 12 с. Это невысокий результат по сравнению с сегодняшними достижениями. Но техника бега первого рекордсмена заслуживает высокой оценки, учитывая низкое качество дорожек того времени.

Для спортивных соревнований, где результат может быть измерен, можно зафиксировать рост мировых рекордов за весь период развития соответствующего вида спорта.

Однако и здесь прошлые и современные рекорды не всегда сравнимы, так как в некоторых видах спорта изменились правила или оборудование, что делает невозможным сравнение достижений разных лет.

Например, длина и вес копья были изменены, когда расстояния, достигнутые копьеметателями, настолько возросли, что стали превышать пределы стадиона.

Замена в прыжках с шестом деревянного шеста на алюминий а затем на стеклопластиковый также сделала непригодными сравнение рекордов разных лет.

Однако во многих видах спорта не произошло фундаментальных изменений. Хотя предметом обсуждения могло бы быть появление синтетических беговых дорожек и улучшенных моделей спортивной обуви. Возникает вопрос, насколько это изменило скорость бега при прочих равных условиях.

В спринте на 100 м мужской рекорд всегда был выше, чем женский. На старте спринта на 100 м участники должны быстро реагировать на выстрел стартера и развивать высокую мощность, отталкиваясь от колодок. Во время бега по дорожке они должны максимально долго поддерживать пиковую скорость и замедляться насколько возможно позже в конце бега.

Время пробега дистанции может сокращаться при более быстрой реакции, лучшей способности развивать мощность в активных мускулах, повышенной выносливости (сопротивление усталости) и при сочетании этих качеств.

На рис. 13.1 показано, как улучшались достижения в спринте на 100 м для мужчин и женщин с 1912 г. (начало официальной регистрации рекордов в этом виде).

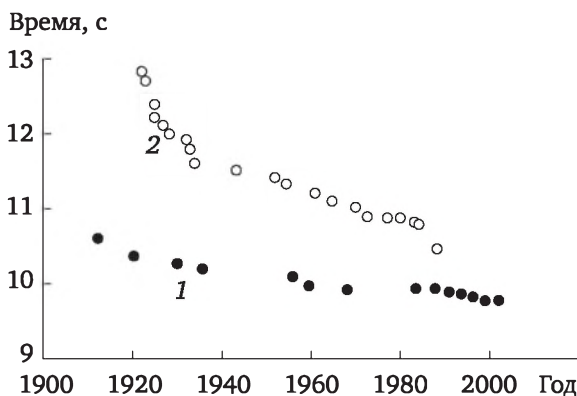


Рис. 13.1. Рост мировых рекордов в спринте на 100 м для мужчин (1) и женщин (2) с 1912 по 2000 г.

Изучение графиков на рис. 13.1 позволяет сделать ряд выводов.

1. Техника непрерывно совершенствовалась даже в периоды, когда рекорды оставались неизменными.

2. Мужской рекорд всегда был выше женского. И, несмотря на то что разрыв сократился, все еще имеется существенное различие.

3. По-видимому, должен существовать предел, при достижении которого дальнейших улучшений не будет. Количественное изучение графиков типа изображенных на рис. 13.1 дает возможность рассчитать будущие рекорды. Соответствующий метод называется линейным регрессионным анализом.

Такой анализ данных для мужчин показывает, что не имеется никаких признаков снижения темпа улучшения рекордов (с коэффициентом корреляции (достоверности) 0,944). Из этого анализа следует, что мировые рекорды мужчин на 100 м будут 9,56 с в 2020 г. и 8,95 с в 2100 г.

Однако эти данные можно анализировать по-другому, применяя нелинейное приближение, чтобы более точно описать рекордные результаты. Из такого анализа следует, что имеет место постепенное замедление темпа улучшения результатов.

Только время покажет, которое из этих предсказаний окажется ближе к истине. Большинство предыдущих прогнозов оказались неправильными, как показали последующие достижения. Но с большой вероятностью можно утверждать, что никакой мужчина или женщина не будет когда-либо бежать 100 м за 8 с. Если это так, то окончательный предел должен находиться где-нибудь между текущим рекордом и 8-секундной отметкой.

Широко распространено мнение, что улучшения рекордов будут прогрессивно уменьшаться. Однако в ряде случаев это не подтверждается. Дело в том, что даже если темп роста достижений замедляется, методы измерения становятся более точными и время пробега может быть измерено в сотых или даже тысячных долях секунды.

Например, 100 лет назад судьи не могли определить победителя в академической гребле, если даже первая лодка была примерно на 2 м впереди, когда они пересекли финишную черту. Современная автоматическая регистрация времени электронным прибором и анализ замедленной видеосъемки позволяют судьям объявлять победителем команду при разнице финиша в 30 см.

Факторы, которые ограничивают физические возможности человека, представляют интерес для ученых, изучающих спорт.

На некоторые из вопросов отвечают ученые-социологи, которые рассматривают эти факторы с позиций возможности участия в спорте. Имеет место ослабление социальных давлений, которые исключали большинство женщин из участия в напряженной физической деятельности. Это объясняет низкую отправную точку и более быстрый прогресс женских достижений в спорте (см. рис. 13.1).

Однако глубокое понимание и решение проблем спорта достигается при совместной работе биологов, физиологов, биохимиков, специалистов по питанию. При этом каждый из специалистов имеет различное представление о причинах, которые ограничивают физические возможности человека.

В марафоне, где дистанции многократно превышают спринтерские, достижения также существенно улучшились за прошедшие годы. Здесь сравнение проводить проще, так как расстояние давно было стандартизировано и рекорды фиксировались (рис. 13.2).

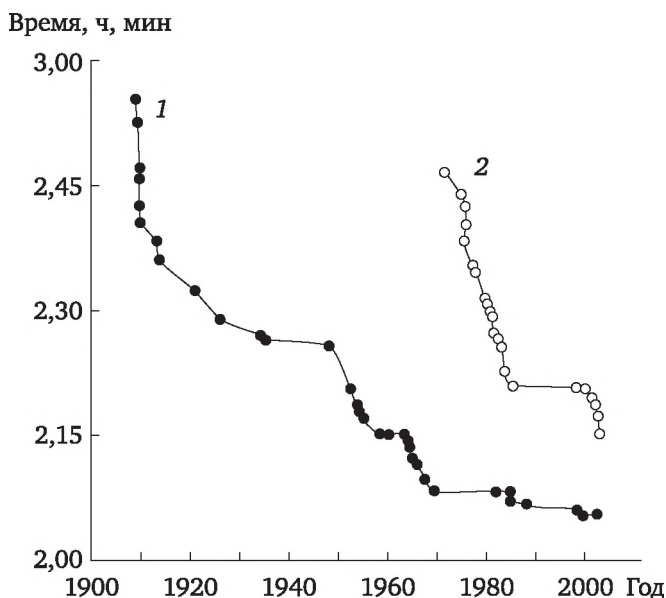


Рис. 13.2. Рост мировых рекордов в марафоне для мужчин (1) и женщин (2) со времени их официальной регистрации

В этом виде соревнований сила и мощность спортсмена играют незначительную роль по сравнению с выносливостью. Под выносливостью понимают способность упорно трудиться в течение длительных периодов времени, не поддаваясь усталости. В соревнованиях на длинные дистанции выносливость является ключевым фактором. Скорость в марафоне может быть существенна в рывке на финише, но она мала по сравнению со спринтом.

Для выносливости во всех случаях важны такие физиологические характеристики, как способность сердечно-сосудистой системы обеспечить снабжение кислородом рабочих мышц, а также способность регулировать температуру тела, чтобы предотвратить перегревание.

Энергетический метаболизм на длинных дистанциях остается жизненно необходимым процессом для успешного пробега, как и в спринте.

Углеводы — особенно важные вещества-энергоносители (биотопливо) при физических нагрузках. Поэтому организм должен сохранять ограниченные запасы этого важного ресурса, используя, где возможно, жир как топливо вместо углеводов для энергообеспечения жизнедеятельности.

Мышцы спортсменов, работающих на выносливость, особенно приспособлены к обеспечению энергией и выносливости за счет окисления (сжигания) жиров. Эта способность возрастает в результате тренировок.

Усталость может быть связана с кинетикой биохимических процессов энергообеспечения жизнедеятельности, когда скорость образования переносчиков энергии (АТФ, НАДН и др.) меньше скорости ее потребления работающими мышцами.

На спринтерских дистанциях даже лучшие достижения женщин посредственны по сравнению с лучшими достижениями мужчин. Но лучшие атлеты-женщины были бы впереди мужского населения на открытых соревнованиях. Однако маловероятно, что женщины-чемпионки будут когда-либо побеждать чемпионов-мужчин. Это, по крайней мере частично, обусловлено действием мужского гормона тестостерона на рост мышц и агрессивность. Оба эти фактора важны при необходимости проявления мощности и силы.

Имеются также другие физиологические и биохимические различия между мужчинами и представительницами женского пола, позволяющие утверждать, что мужчины-чемпионы всегда будут побеждать женщин-чемпионок.

В тяжелой атлетике, связанной с подъемом тяжестей, используется простое оборудование. Рост рекордов, несомненно, указывает на большую производительность и силу мышц современных чемпионов, чем у их предшественников (рис. 13.3).

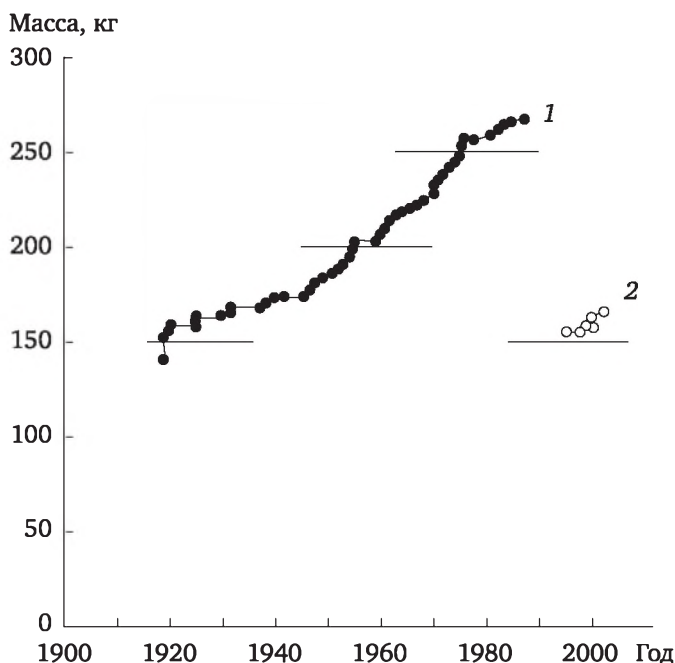


Рис. 13.3. Рост мировых рекордов в поднятии тяжестей у мужчин (1) и женщин (2) с начала их официальной регистрации

При решении проблем, связанных с улучшением спортивных достижений, возникает естественный вопрос относительно пределов человеческих возможностей в различных спортивных дисциплинах.

В основе силы, мощности, выносливости и техники исполнения физических упражнений лежат биохимические процессы, протекание которых определяется главным образом генетикой человека и его адаптацией к обучению в ходе тренировок. Большую роль играют и другие факторы: психологическое состояние, способность воспринимать указания тренера, график состязаний, боязнь травмирования. Следует учитывать также, что улучшение рекордов могло быть связано с применением запрещенных препаратов — наркотиков, анаболиков (стероиды, гормон роста, эритропоэтин) и различных стимуляторов.

Лимитирующий фактор при выполнении того или иного элемента зависит от вида спорта. В видах, требующих силы и мощности, критическим фактором является способность мышц создавать необходимое усилие. Эта способность зависит в значительной степени от биохимических взаимодействий между молекулами двух белков актина и миозина в мышечном элементе — саркомере. В результате этих взаимодействий мышечные волокна сжимаются или растягиваются. Чем больше этих сокращающихся белков в мышце, тем большее силовое усилие может быть выполнено.

Для выполнения работы мышцы должны снабжаться энергией. Источником этой энергии является аденозинтрифосфат АТФ, запасенный в клетках мышцы — миоцитах. Чем быстрее выполняется работа, тем больше должен быть запас АТФ. С точки зрения биохимика усталость — результат недостаточной скорости поступления энергии от АТФ к мышечным волокнам.

Очевидно, что в спринте скорость совершаемой работы (мощность) должна быть больше, чем на средних дистанциях. При этом максимально достижимая мощность снижается по мере преодоления дистанции. Мышцы имеют выбор оптимума для расхода запасов АТФ между достижением максимальной мощности и способностью поддерживать скорость на всей дистанции.

Знание биохимии спорта позволяет проследить метаболические пути накопления и расхода АТФ, понять, где находится оптимум предела достижений в разных видах состязаний и как достичь оптимума с помощью тренировок, диеты и других методик.

Биохимические процессы в организме в конечном счете определяют все факторы, которые ограничивают выполнение того или иного элемента, но эти процессы не должны рассматриваться по отдельности.

Чтобы улучшить результаты в спорте, сначала необходимо понять все факторы, которые определяют предел возможных достижений.

Возможно, что недостаточное поступление АТР — фундаментальная причина усталости. Но способность производить АТР может быть ограничена также физиологическими механизмами, например способностью сердечно-сосудистой системы снабжать рабочие мышцы кисло-

родом и питательными веществами. Поэтому биохимические ограничения и не могут рассматриваться бессистемно.

В тех видах спорта, где техника исполнения является ключевым фактором, важную роль играет центральная нервная система. Мозг должен управлять действиями мышц координированно, так как техника исполнения включает передачу сигналов от мозга по нервным волокнам непосредственно к мышцам. Но все эти процессы — также, по существу, биохимические реакции.

Тренировка может улучшать физиологические функции. Это осуществляется направленной стимуляцией синтеза и расщепления белков в различных тканях. Физиологический эффект, в частности, проявляется в увеличенной способности сердца прокачивать кровь по кругам кровообращения. Такой эффект также обусловлен биохимическими изменениями в сердце и кровеносных сосудах.

Специальные диеты также могут улучшать спортивные результаты. Но и это воздействие снова осуществляется через биохимию организма. Спецпитание может стимулировать увеличение доставки энергии для мышц и увеличение поставки молекул, существенно необходимых для клеточной функции или модуляции изменений в синтезе новых белков в ответ на тренировки.

Понимание научных основ достижения высоких спортивных результатов позволяет лучше планировать тренировки и соревнования, с тем чтобы достичь лучших результатов с уменьшенным риском травмирования и заболевания.

По мере того как спортивные достижения улучшались, быстро росло научное понимание основ этих успехов. В наше время ведущие атлеты и команды поддерживаются медиками и учеными разных профилей, включая физиологов, биомехаников, биохимиков и специалистов в области питания.

Среди медиков, обеспечивающих поддержку команды, есть врачи общей практики, кардиологи, физиотерапевты, травматологи и др. Каждому из этих специалистов понимание научных основ спортивных достижений позволяет лучше планировать тренировки и соревнования.

Многие факторы внесли вклад в развитие нашего понимания пределов спортивных достижений, и работа многочисленных ученых обеспечила устойчивое продвижение в этом направлении.

Иногда происходят рывки благодаря внедрению новых идей или новой техники, которая дает новую информацию. Но обычно имеет место медленное и устойчивое накопление новой информации. Спортивному ученому теперь доступен широкий диапазон биохимических методов. Применение этих методов, разработанных для использования в биохимических лабораториях и в клинической медицине, гарантирует, что спортивная наука будет и дальше развиваться. Чтобы улучшить результаты в спорте, сначала необходимо понять все факторы, которые определяют предел возможных достижений.

Вопросы и задания к параграфу 13.1

1. Оцените биохимические факторы, которые определяют успех в спорте.
2. Опишите факторы, которые внесли вклад в усовершенствование мировых рекордов в спорте в течение прошлого столетия.
3. Назовите факторы, которые ограничивают выполнение различных упражнений и определяют успех в спорте.
4. Опишите суть дефицита аденозинтрифосфата как биохимической причины усталости.

13.2. Биохимические основы работы мышц

Сила мышц определяется главным образом их размером и способностью полностью и координированно мобилизовать усилие. Для успешного выполнения того или иного вида требуются большая мышечная масса и способность развивать высокую мощность в ограниченный интервал времени порядка нескольких секунд. Очень важна техника исполнения, например при поднятии тяжестей, поскольку атлет должен не только поднять, но и зафиксировать вес.

Рассмотрение биохимических основ работы мышц естественно начинать с уровня белковых молекул, входящих в состав миоцитов — набора клеток, из которых состоит мышечная ткань. В данном параграфе рассмотрена структура и основные закономерности функционирования мышцы как системы, включающей молекулярный, клеточный и популяционный уровни.

Одно из известных определений *жизни* формулируется следующим образом: «жизнь — это движение». В основе движения высших живых организмов лежит *саркомер* — мономерная единица мышечного двигателя (от греч. *sarx* — мясо).

Системный подход позволяет последовательно рассмотреть устройство и функции мышц. Наиболее очевидным методом анализа (от греч. *analysis* — расчленение) биологических объектов является *анатомия* (от греч. *anatome* — рассечение) — рассечение биологического объекта на составляющие его части — подсистемы, как это делают анатомы при окончательном диагнозе.

Чтобы понять биохимическую сущность мышечной работы, необходимо рассмотреть структуру и функции скелетных мышц.

По данным анатомии, тело человека содержит приблизительно 500 типов скелетных мышц (рис. 13.4). Кроме них есть еще кардио-мышцы, которые устроены в основном так же, как скелетные, и гладкая мускулатура кровеносных сосудов и кишечника.

Более мелкими частями мышечной системы (рис. 13.5, а) являются фрагменты мышцы — крупные нити, которые хорошо видны в лупу, да и просто невооруженным глазом. Эти фрагменты представляют собой связку мышечных клеток — *миоцитов* (от греч. *mys* — мышца) (рис. 13.5, б).

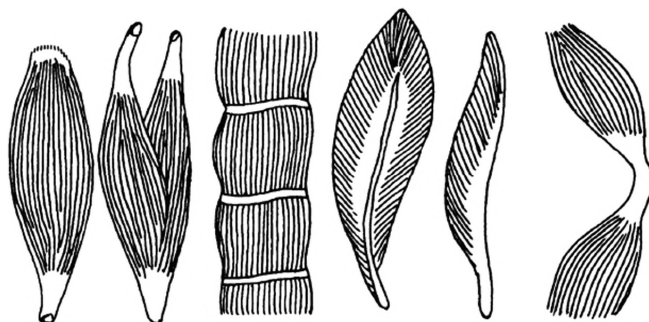


Рис. 13.4. Скелетные мышцы различных типов

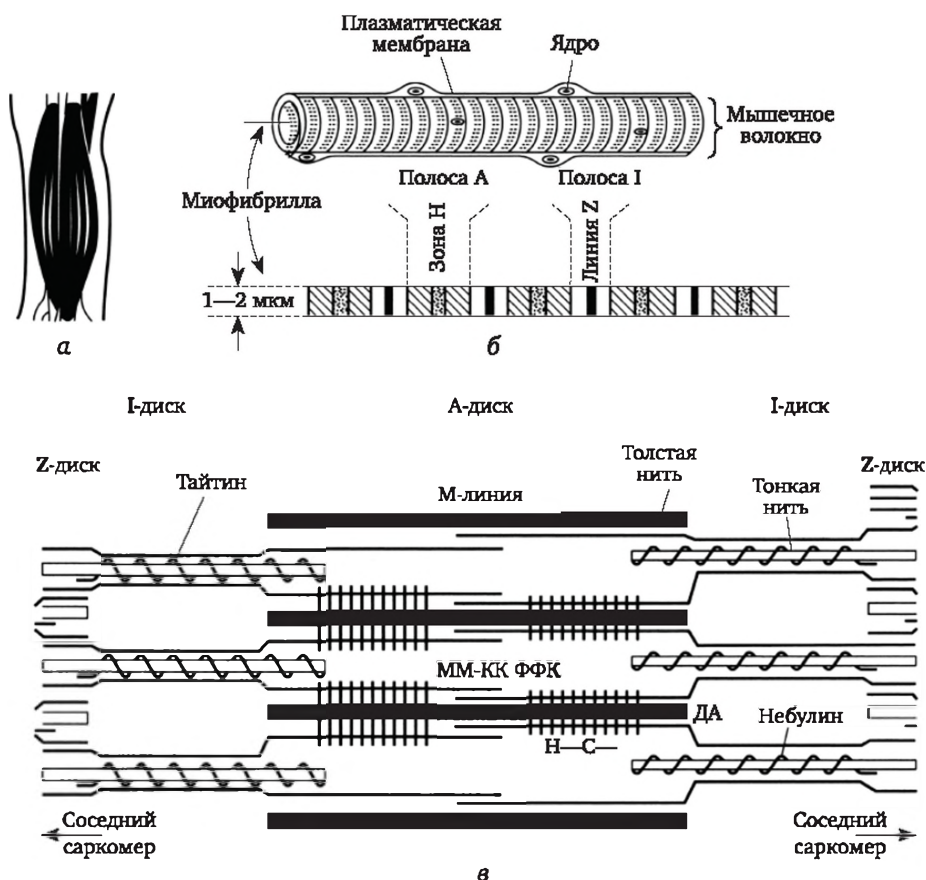


Рис. 13.5. Строение скелетной мышцы:

а — двуглавая мышца плеча; б — миоцит и миофибрилла; в — саркомер.
 Несколько систем нитей: миозин — толстая нить, актин — тонкая нить;
 тайтиновые и небулиновые — тонкие нити; А-диск — толстые нити;
 I-диск — тонкие нити (перекрываются с толстыми в А-диске);
 ДА — АМФ-деаминаза; ФФК — фосфофруктокиназа; ММ-КК — креатинкиназа;
 диаметр саркомера ~1 мкм, длина 1,5—3,5 мкм

Миоцит из-за особенностей его строения называют также мышечным волокном. Данный фрагмент представляет собой *синтиций* — сросшуюся цепочку из сотен клеток. Ядра этих соединенных клеток видны в микроскопе. Мышечные волокна — миоциты, в свою очередь, состоят из *миофибрилл*.

Каждая миофибрилла представляет собой цепь субклеточных звеньев — *саркомеров* (см. рис. 13.5, а). Саркомер — образование, наблюдаемое в оптическом микроскопе между Z-линиями (см. рис. 13.5, б). Саркомеры образуют длинную цепь, соединяясь через Z-пластинки.

Мышечное сокращение обеспечивается миозином — белком мышечных клеток. Поэтому необходимо понять структуру и функции этих биомолекул, в частности их ферментативную активность.

Особенно важно понимать роль АТФ как энергетической «валюты» мышечных клеток, обеспечивающей поднятие тяжестей.

Каждый вид спорта (теннис, метание копья, футбол) требует определенного уровня мощности, и здесь работают одни и те же закономерности.

Функции и структура мышц. Мышцы — один из четырех типов первичных тканей. К другим важным тканям относятся нервы, связки и эпителиальные ткани.

В организме различают три типа мышц — скелетные (поперечно-полосатые), сердечные (мышцы сердца) и гладкие (кровеносные сосуды, кишечник). Из них только скелетные мышцы находятся под непосредственным контролем человека, определяющим характер движения и позу.

Каждая мышца состоит из многих параллельных мышечных волокон.

Скелетные мышцы отделены от других тканей мембраной (фасцией) соединительной ткани. Соединительная ткань пронизывает также мышцы, разделяя их на сектора. Наименьшими из них являются фасцикулы, которые состоят из связанных между собой миофиламентов и более рыхлой соединительной ткани.

На концах мышцы этот соединительно-тканый скелет переходит в связки. Связки представляют собой малоэластичные полосы плотно упакованных коллагеновых волокон, которые соединяют мышцы и кости. Внешняя коллагеновая оболочка кости (периостениум) неразрывно связана с сухожилиями. Это очень важная связь для при различных динамических нагрузках. Она обеспечивает движение суставов при сокращении мышцы.

Внутри мышцы соединительная ткань обволакивает крупные кровеносные сосуды и нервные волокна, которые обеспечивают работу мышцы. Большинство мышечных волокон связано (иннервировано) с одним нервом примерно в середине волокна (рис. 13.6). Специализированный синапс (контакт) между нервом и мембраной миоцита называется концевой моторной пластинкой. Через него передается нейромедиатор — ацетилхолин, который вызывает сокращение мышцы.

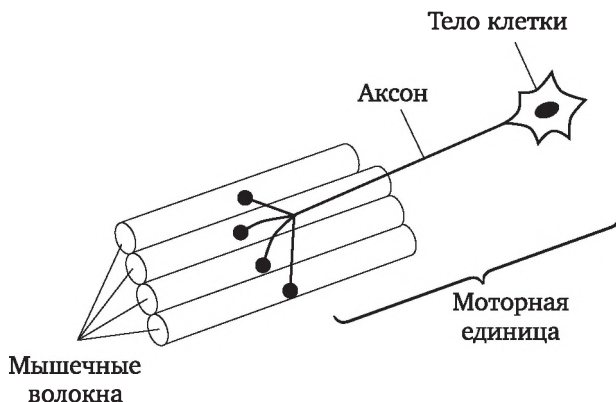


Рис. 13.6. Иннервация мышечных волокон

Кровеносные сосуды, как правило, идут вдоль мышечных волокон и через сеть микрокапилляров обеспечивают кровоснабжение отдельных мышечных клеток. Сосудистая сеть мышцы может сжиматься и расширяться по сигналам нервной и гуморальной систем, тем самым регулируя приток крови в зависимости от нагрузок.

При силовых динамических упражнениях поток крови через мышцы может возрастать в 100 раз по сравнению с покоем. Это наглядно проявляется в интенсивном покраснении кожных покровов спортсмена, выполняющего упражнение.

Для тяжелоатлетов важны также статические (изометрические) нагрузки, при которых создается большое внутримышечное давление. Когда оно превышает артериальное давление крови в сосудах, происходит увеличение притока крови к активно работающим миоцитам в результате ее выдавливания из сосудов. При этом энергообеспечение напряженной мышцы может осуществляться без притока кислорода за счет гликолиза (анаэробный метаболизм).

Повторное выполнение высоконагрузочных упражнений в течение месяца может привести к гипертрофии мышечных волокон: каждое волокно сильно увеличивается в размерах.

Диаметр и поперечное сечение мышцы зависят от степени тренированности. Мышечные волокна представляют собой пучки вытянутых клеток — миоцитов (длинные нити с большим числом ядер: от 10 до 3000). Длина нитей колеблется в пределах от миллиметров до 30 см. Они тянутся от одного конца мышцы до другого. Диаметр нитей составляет от 10 до 100 мкм.

Каждое мышечное волокно окружено однородной мембраной (сарколеммой), в состав которой входят коллагеновые волокна. Они соединяют мышечные волокна в единую сеть со связками. Внутренний слой сарколеммы представляет собой клеточную мембрану, отвечающую за возникновение и прохождение электрического возбуждения по волокну.

Выпячивания сарколеммы (Т-трубочки) обеспечивают передачу потенциала действия от нервного окончания внутрь мышечного волокна.

Клеточная мембрана миоцита представляет собой длинный цилиндр, вдоль которого расположены нити белков — миозина ($M = 500\,000$ г/моль) и актина ($M = 42\,000$ г/моль) (рис. 13.7). Каждый грамм ткани мышцы содержит около 100 мг этих белков.

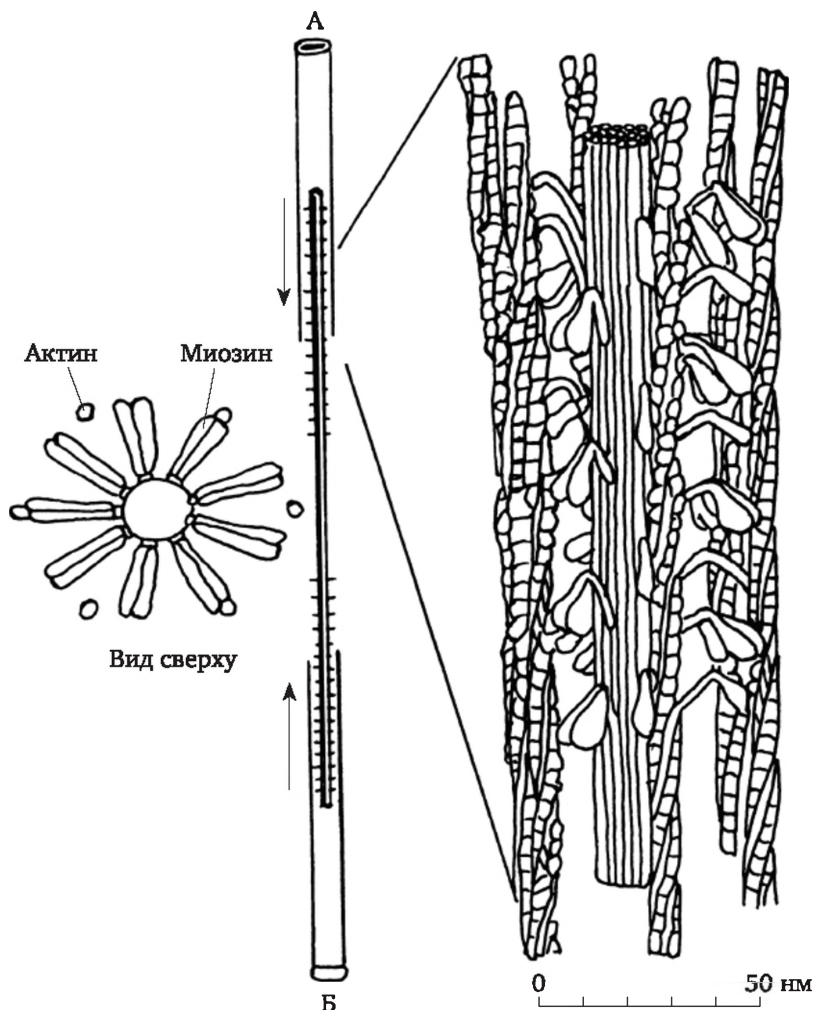


Рис. 13.7. Пространственная структура миозин-актинового комплекса:

АБ — общий вид саркомера, справа — фрагмент саркомера в увеличенном виде

В оптическом микроскопе миоциты выглядят как полоски с равномерно расположенными черточками (отсюда название — «поперечно-полосатые мышцы»).

Установлено, что в миоцитах имеются тонкие нити, которые представляют собой белок **актин**, а также толстые нити, по виду напоминающие двусторонние щетки — **ерши**, которыми чистят химическую

посуду и бутылки (см. рис. 13.7). Впоследствии выяснилось, что эти «щетки» состоят из белка *миозина* (миозин — мышечный белок). «Щетинки», выступающие из «щетки», могут зацепляться за актин. Эти зацепления образуют так называемые *саркомерные мостики* (*саркомеростики*).

Миозин («щетка») состоит из сборки большого числа отдельных белковых молекул, а точнее — из двойных скрученных белковых молекул. Одна скрутка образует характерную структуру, напоминающую цветок с двумя лепестками. Затем, когда эти структуры складываются, образуются своеобразные букеты, направленные в разные стороны (см. рис. 13.7).

Основными физиологическими *состояниями* мышцы являются напряжение под нагрузкой, расслабление и окоченение.

Детали молекулярной структуры мышечной системы и механизм работы поперечно-полосатой мышцы определяют методами биохимического анализа. Вначале получают актин и миозин путем гидролиза препарата мышечной ткани. Мышечный препарат — выделенную из мышцы смесь белков актина и миозина — растворяют в воде.

Если добавить в этот раствор аденозинтрифосфат (АТФ) и соль кальция, то оказывается, что образовавшаяся в растворе гелеобразная (студнеобразная) масса *сжимается*. В этом простом опыте обнаруживается биохимическая реакция, в результате которой происходит сокращение мышцы — та функция, которая реализуется в движении различных частей организма.

Если в мышечный препарат добавляется аденозинтрифосфат, то наблюдается *расширение*. При добавлении кальция происходит сжатие (состояние *напряжения*).

Окоченение — одно из самых известных состояний мышцы («ногу свело»). Оно соответствует полному сжатию саркомеров. Окоченение отвечает наиболее плотному состоянию мышцы, достигаемому при наименьшем объеме. Было установлено, что для состояния окоченения характерен недостаток кальция и АТФ.

Из комбинации перечисленных состояний и формируется механизм работы поперечно-полосатой мышцы.

Белок миозин, расположенный на «щетке», можно представить как «многоножку», имеющую «голову» посередине, а «ножки» по концам. На актиновой нити имеются впадины. «Ножки», цепляясь за актин, продвигаются по нему. В результате миозин начинает двигаться и подтягивать за собой остальную часть. Когда такая «многоножка» доползает до конца саркомера, достигается полное сокращение мышцы.

Актин представляет собой цепочку из G-актина (глобулина). Структура G-актина состоит из шариков, соединенных в длинные цепочки. Длина таких цепочек составляет примерно 0,75 мкм. Можно подсчитать, сколько таких шариков — глобул G-актина — требуется для того, чтобы сформировать одну тонкую нить актина, учитывая, что макси-

мальная длина саркомера в растянутом состоянии составляет примерно 3,5 мкм (данные получены с помощью электронной микрофотографии). Минимальная длина цепочки составляет 1,5 мкм.

Таким образом,

► **общее сокращение мышцы представляет собой результат сокращения многочисленных саркомеров, составляющих эту мышцу.**

Работа мышцы как совокупность переходов между дискретными состояниями саркомерных мостиков. В предыдущем разделе представлена описательная модель работы скелетных мышц. Следующий этап системного анализа мышцы — исследование структурных состояний отдельных элементов саркомерных мостиков.

Выделяют шесть основных состояний саркомерного мостика. Эти состояния определяют по времени пребывания в них системы. При этом выделяются наиболее стабильные (длительно существующие) состояния. В основе работы мостика лежит реакция гидролиза аденозинтрифосфата-субстрата:



где АТФ, АДФ — аденозинтри- и аденозиндифосфат; P_i — фосфат (неорганический фосфор); $\Delta G'$ — энергия Гиббса реакции при физиологических условиях.

Чтобы саркомерный мостик работал, нужно добавить кальций. Кроме того, необходимы актин и миозин.

Гидролиз протекает при наличии трех химических компонентов: кальция, актина и миозина. Ферментом Е в этой реакции является миозин. Актин — аллостерический эффектор. Это означает, что в отсутствие актина миозин работает очень неэффективно — медленно разлагает аденозинтрифосфат. И, в свою очередь, актин «не работает» без кальция.

В результате биохимической реакции этих веществ получаются АДФ и P_i .

АТФ — это *субстрат* фермента Е. Субстрат поступает в активный центр фермента (ключ в замок, см. рис. 8.13), в котором этот субстрат гидролизует. Энергия Гиббса данной реакции при стандартных биологических условиях составляет примерно -30 кДж/моль .

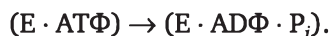
Как уже отмечалось, саркомерный мостик может находиться в шести различных состояниях.

Состояние 1. На миозине нет ни субстрата АТФ, ни продуктов — АДФ и фосфата P_i . Мостик разомкнут, зацепления-замыкания нет.

Состояние 2. Миозин Е соединяется с субстратом АТФ, замыкания нет:



Состояние 3. Субстрат АТФ распадается, миозин Е соединен с продуктами:



В состояниях 1—3 мостик разомкнут.

Состояние 4. К миозину не присоединен ни субстрат, ни продукт.

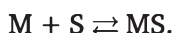
Состояние 5. К миозину присоединен субстрат АТФ.

Состояние 6. С миозином связаны АТФ и неорганический фосфат P_i , происходит замыкание.

В состояниях 4—6 мостик замкнут.

Результатом этих биохимических реакций является совокупность переходов между стабильными состояниями саркомерного мостика.

Переход из состояния 1 в состояние 2. Для перехода из состояния 1 в состояние 2 необходимо, чтобы миозин присоединил субстрат:



В результате реакции образуется миозин-субстратный комплекс MS. Эта реакция обратима — возможен процесс, протекающий в обратном направлении. Миозин-субстратный комплекс может распадаться (об этом напоминает двойная стрелка в первом столбце табл. 13.1). Здесь константа скорости прямой реакции (переход $1 \rightarrow 2$) обозначена α_{12} , константа скорости обратной реакции (переход $2 \rightarrow 1$) обозначена α_{21} .

Таблица 13.1

Переходы между дискретными состояниями саркомерных мостиков

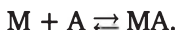
Переход	Реакция	Константы скорости реакции	Примечания
$1 \rightleftharpoons 2$	$M + S \rightleftharpoons MS$	α_{12}, α_{21}	
$1 \rightleftharpoons 3$	$M + P \rightleftharpoons MP$	α_{13}, α_{31}	
$1 \rightleftharpoons 4$	$M + A \rightleftharpoons MA$	α_{14}, α_{41}	
$2 \rightleftharpoons 3$	$MS \rightleftharpoons MP$	α_{23}, α_{32}	При добавлении ингибитора — холостой ход мостика
$2 \rightleftharpoons 5$	$MS + A \rightleftharpoons MSA$	α_{25}, α_{52}	
$3 \rightleftharpoons 6$	$MP + A \rightleftharpoons MPA$	α_{36}, α_{63}	
$4 \rightleftharpoons 5$	$MA + S \rightleftharpoons MSA$	α_{45}, α_{54}	
$4 \rightleftharpoons 6$	$MA + P \rightleftharpoons MPA$	α_{46}, α_{64}	
$5 \rightleftharpoons 6$	$MSA \rightleftharpoons MPA$	α_{56}, α_{65}	Рабочий ход мостика: ножка миозина сгибается, миозин «защелкивается» на актине, субстрат распадается
Примечание: М — миозин; А — актин; S — субстрат АТФ; Р — продукт ADP + P_i .			

Переход из состояния 1 в состояние 3. Миозин присоединяет продукт:



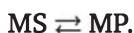
Реакция $M + P$ и обратная реакция: распад комплекса «миозин — продукт» на свободный миозин и на продукт. Константа скорости прямой реакции — α_{13} , константа скорости обратной реакции — α_{31} .

Переход из состояния 1 в состояние 4. Миозин реагирует с актином:



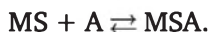
Мостик замыкается, но работа не совершается. Константы скорости прямой и обратной реакций — α_{14} , α_{41} .

Переход из состояния 2 в состояние 3:



Переход обусловлен распадом субстрата на миозине. Реакция протекает без замыкания, что соответствует так называемому холостому ходу мостика. Этот переход наблюдается в тех случаях, когда происходит распад АТФ, однако мышца при этом не работает. Константы скорости прямой и обратной реакций — α_{23} , α_{32} .

Переход из состояния 2 в состояние 5. Миозин захватывает субстрат и замыкается на актин:



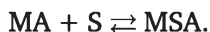
Происходит замыкание мостика. Константы скорости прямой и обратной реакций — α_{25} , α_{52} .

Переход из состояния 3 в состояние 6. Миозин с продуктами замыкается на актин и обратно



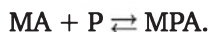
Константы скорости прямой и обратной реакций — α_{36} , α_{63} .

Переход из состояния 4 в состояние 5. Миозин соединен с актином, присоединяет субстрат, образуется тройной комплекс — миозин, субстрат, актин:



Начинается работа мостика. Возможна обратная реакция — тройной комплекс может распадаться. Константы скорости прямой и обратной реакций — α_{45} , α_{54} .

Переход из состояния 4 в состояние 6. Миозин-актиновый комплекс присоединяет продукт, возможна обратная реакция:



Константы скорости прямой и обратной реакций — α_{46} , α_{64} .

Переход из состояния 5 в состояние 6. В реакции участвуют миозин, продукт, актин:



Константы скорости прямой и обратной реакций — α_{56} , α_{65} .

Эта последняя, самая важная реакция, и является тем переходом, во время которого миозин замкнут на актин.

На миозине есть субстрат. Субстрат распадается. Энергия $\Delta G' \approx -30$ кДж/моль этого распада выделяется. Происходит рабочее движение саркомерного мостика (см. рис. 13.7). Именно из переходов множества саркомерных мостиков складывается работа мышцы.

Динамику переходов в биохимической системе с конечным набором стабильных состояний наглядно представляет *кинетический граф* (рис. 13.8).

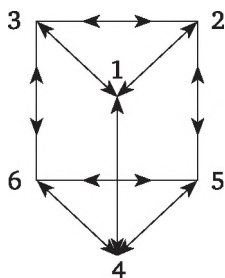


Рис. 13.8. Кинетический граф саркомерного мостика

Граф — совокупность точек (*вершины*) и соединяющих их линий. Если линии ориентированы, то их называют *ветвями*; если линии не ориентированы, то их называют *ребрами*. Каждой ветви кинетического графа приписывается числовое значение — *вес* ветви, который соответствует константе скорости реакции α_{ij} (см. табл. 13.1).

Вершины кинетического графа соответствуют состояниям системы 1—6 и соединены в соответствии с возможными переходами (первый переход 1 → 2, второй переход 2 → 3 и т. д.). Каждой дуге на графе соответствует свой вес, определяемый кинетическими коэффициентами α_{ij} .

Таким образом, для полного количественного описания динамики переходов необходимо решить систему шести обыкновенных дифференциальных уравнений

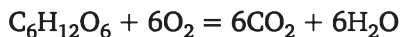
$$\frac{dN_k}{dt} + \sum_i (\alpha_{ki} N_k - \alpha_{ik} N_i) = 0.$$

где $N_k(t)$, $N_i(t)$ — заселенности состояний саркомерного мостика.

В общем случае решения такого рода могут быть получены с использованием *численных методов*.

Стационарные состояния описывают *равновесие* между всеми совокупностями переходов как в одном, так и в другом направлении (замыкания и размыкания саркомерного мостика).

Расчет удельной мощности поперечно-полосатой мышцы. Известно, что затраты энергии определяются количеством глюкозы $C_6H_{12}O_6$, поступающей к мышцам. Эта глюкоза «сгорает» в миоцитах, образуя воду H_2O и CO_2 :



Расход кислорода может быть измерен, а расходы глюкозы можно рассчитать. Строго говоря, в расчеты должен быть введен так называемый *дыхательный коэффициент*, однако в грубых оценках эту деталь можно не учитывать. Коэффициент полезного действия составляет величину примерно 50 %. Тогда нетрудно получить, что 180 г глюкозы соответствуют энергии 2880 кДж. Отсюда могут быть определены затраты на мышечную работу.

Для расчета работы саркомерного мостика необходимо знать приложенную к мостику силу и перемещение мостика под действием этой силы.

Перемещение можно оценить на основе молекулярных соображений. Известна характерная длина l_s сгиба «лапки» саркомера — это величина порядка $l_s \approx 10$ нм (10^{-8} м). Число элементарных актов сжатий «крючков» саркомера в результате распада АТФ можно получить, зная суммарную работу $\Delta G' \approx 30$ кДж/моль) и число Авогадро $N_A = 6 \cdot 10^{23}$ моль $^{-1}$.

Отсюда следует, что работа за один цикл саркомерного мостика составляет примерно $W = -\Delta G' / N_A \approx 5 \cdot 10^{-20}$ Дж. Необходимо, кроме того, сделать поправку на эффективность — учесть КПД ≈ 50 %.

Итак, работа саркомерного мостика составляет $W \approx 10^{-19}$ Дж. Тогда сила, приложенная к лапке саркомерного мостика, оценивается как $F = W / l_s = 10^{-11}$ Н, что приблизительно соответствует подъему массы 1 пг (10^{-12} г).

Задача расчета числа саркомерных мостиков мышцы формулируется следующим образом: найти, какое число саркомерных мостиков требуется для того, чтобы за 1 с поднять на высоту 2 м груз массой 5 кг.

При выполнении таких сравнительно небольших нагрузок может развиваться мощность до 100 Вт. Один саркомерный мостик в течение секунды совершает примерно 10 замыканий с интервалом в $1/10$ с. Мощность для саркомерного мостика составляет величину порядка 10^{-19} Вт. Отсюда нетрудно получить, что число саркомерных мостиков, совершающих заданную работу, будет составлять примерно 10^{21} .

С чем можно сопоставить полученное число, много это или мало? Известно, что в саркомере находится около нескольких десятков «щеток» с подвижными зацеплениями — «крючками». На каждой такой «щетке» имеется приблизительно 100 крючков. Иными словами, число этих крючков на один саркомер составляет величину порядка 10^2 . Каждый саркомерный мостик имеет 10 «крючков». Тогда для совершения указанной работы потребуется примерно 10^{19} саркомеров. Линейные размеры саркомера таковы: ~ 3 мкм в высоту и ~ 10 мкм в диаметре. Плотность мышечной ткани составляет величину примерно 1 г/мл. После определения объема (или массы) мышцы, способной совершить

данную работу, можно получить значение удельной мощности: 1 Вт/кг. Это значение удельной мощности достаточно универсально. Оно характерно для энергетики мягких тканей организма.

Таким образом, после несложных оценок, проведенных на основе данных о биохимическом механизме переходов между состояниями, можно определить «силу мышцы». Это значение силы задает *масштаб биоадекватного воздействия* технических устройств биотехнических систем (БТС).

Если воздействия (например, ультразвуковые или электромагнитные) на биосистему могут привести к тому, что к каждому саркомерному мостику оказывается приложенная сила порядка 10^{-11} Н, то не исключена вероятность *повреждения* мышечного волокна. Этот простой, но важный результат должен учитываться при расчете и конструировании технических устройств для тренировок — велоэргометров, различных тренажеров.

Вопросы и задания к параграфу 13.2

1. Опишите структуру и функции скелетных мышц.
2. Охарактеризуйте подробно молекулярный состав миофиламентов и структуру саркомеров.
3. Опишите механизм мышечного сокращения и факторов, определяющих силу мышц.
4. Дайте описание биохимических характеристик волокон типа I и II.
5. Охарактеризуйте различные типы мышечного сокращения
6. В чем состоит опасность высоких внецентрических нагрузок и причины мышечных повреждений?
7. Каково влияние тренировок и старения на состав и функции мышц?
8. Охарактеризуйте структуру и функцию белковых молекул.
9. Каковы принципы метаболизма белков и факторы, определяющие синтез и расщепление белков?
10. Опишите механизм действия ферментов и факторы, определяющие их активность.
11. Охарактеризуйте роль АТФ как источника энергии для сокращения мышц.
12. Охарактеризуйте вклад белков в энергетическое обеспечение организма в работе и на отдыхе.
13. Каково влияние нагрузок и питания на синтез и расщепление белков?
14. Сформулируйте общие рекомендации для увеличения силы спортсмена.
15. В чем состоит опасность избыточного белкового питания для здоровья?
16. Опишите эффекты употребления аминокислот в чистом виде.
17. Охарактеризуйте опасное воздействие анаболических стероидов и других веществ, применяемых для увеличения мышечной массы и силы.

13.3. Биохимические реакции организма при нагрузках

Соотношение видов метаболизма при нагрузках. Атлеты при высокоинтенсивных нагрузках используют в основном анаэробный метаболизм.

Спринтеру, например, необходимо развивать очень высокую мощность за короткие промежутки времени (3—20 с).

Поскольку запаса АТФ хватает примерно на 2 с, возникает необходимость его ресинтеза. Это достигается за счет внутриклеточного расщепления фосфокреатина PCr быстрой активации гликолиза. Эти процессы не требуют O_2 и обеспечиваются анаэробным ресинтезом.

Однако спринт не полностью анаэробный. Имеется еще вклад окисления углеводов, который возрастает с увеличением длительности спринта.

Средняя скорость спринтера выше, чем это позволяет сделать даже 100%-ное максимальное поглощение кислорода (VO_{2max}). Такой эффект достигается за счет анаэробного метаболизма, который позволяет осуществлять ресинтез АТФ без кислорода.

Свойства системы энергообеспечения мышц хорошо изучены на изолированных мышцах животных.

Из опытов на изолированных мышцах животных было установлено, что помимо АТФ энергообеспечение мышц осуществляется через фосфокреатин PCr. АТФ и PCr называется фосфагенной системой.

Анаэробный ресинтез АТФ помимо фосфагенной системы может осуществляться за счет гликолиза. Система гликолиза зависит от накопления лактата и называется лактатной. Фосфагенная система не зависит от лактата и называется алактатной. Следует заметить, что названия «молочная кислота» и «лактат» часто используют как равнозначные. Но «лактат» — более правильный термин.

Наиболее важное свойство фосфагенов АФР и PCr состоит в том, что они могут передавать запасенную энергию мышцам почти мгновенно.

АФР используется при высокоинтенсивных нагрузках, и его концентрация быстро падает, например, при рывке штанги. При длительных подпредельных нагрузках внутримышечная концентрация АТФ существенно уменьшается в течение 10—60 с, как, например, при беге на короткие дистанции. Нарастающая мышечная усталость в ходе нагрузок является следствием того, что уменьшаются сократительные и механические свойства миофибрилл.

Фосфокреатин PCr может быть очень быстро использован в мышцах для ресинтеза АТФ, значительно быстрее, чем гликолиз или окисление жиров. Такая высокая скорость энергопередачи необходима для обеспечения большой мощности.

Недостатком фосфокреатина является его ограниченный запас в мышцах. При отсутствии другого источника энергии очень быстро наступала бы мышечная усталость.

Запаса фосфагенов хватает для поддержания скорости бега на короткие дистанции и в рывках. На более длинных дистанциях скорость падает, так как запас фосфагенов исчерпывается. После коротких рывков запас быстро восстанавливается (примерно через 3 мин). При спринте на 100 м и более нужно гораздо больше времени для восстановления.

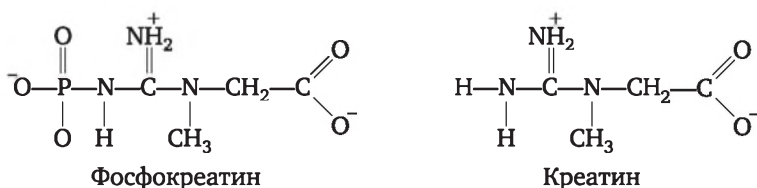
Отмеченные моменты важны также для игровых видов — баскетбола, хоккея, футбола и др., где постоянно приходится делать спринтовые рывки.

При высокоинтенсивных нагрузках скорости гидролиза PCr и образования лактата велики по сравнению с периодами отдыха. Чем больше интенсивность нагрузок, тем выше скорость расщепления PCr и накопления лактата.

С точки зрения физиологии анаэробный анаболизм АТФ проявляется как дефицит кислорода при высокоинтенсивных нагрузках.

Количество фосфокреатина в скелетных мышцах в 3—4 раза выше, чем количество АТФ. Фосфокреатин находится главным образом в цитоплазме миоцитов с концентрацией порядка 20 ммоль/кг сырой ткани.

Строение молекул фосфокреатина и креатина следующее:



Концентрация креатина в покое скелетных мышц равна примерно 12—25 ммоль/кг сырой ткани. Но креатин в мышцах не синтезируется. Он поступает в организм с пищей.

Поскольку 95 % креатина организма животных находится в скелетных мышцах, мясная диета очень полезна для пополнения запаса креатина. При обычной западной диете в организм поступает примерно 1 г креатина в сутки.

Креатин может синтезироваться из аминокислот (рис. 13.9). Начальная стадия биосинтеза — реакция аргинина с глицином. В результате образуется гуанидилуксусная кислота. Затем гуанидилуксусная кислота реагирует с S-аденозилметионином и образуется креатин. Этот анаболический процесс осуществляется в печени и почках. В мышцах креатин распадается до креатинина, который выделяется с мочой.

В печени креатин может синтезироваться из аминокислот и затем также переносится кровью к мышцам. Поскольку концентрация креатина в мышцах гораздо выше, чем в плазме крови, для его прохождения через сарколемму против концентрационного градиента внутрь миоцита требуется энергия. Такое поступление веществ через мембрану в клетки называется активным транспортом.

Для транспорта электрически заряженных частиц (ионов) дополнительно требуется разность потенциалов на мембране клетки порядка 70 мВ. В случае креатина транспорт сопряжен с ионами Na^+ .

Эти процессы обеспечиваются энергией распада АТФ до АДФ и P_i .

Быстрый распад PCr по сравнению с АТФ при нагрузках средней и высокой интенсивности обусловлен большей энергией Гиббса гидролиза (~ 43 кДж/моль), чем у АТФ (~ 31 кДж/моль).



Рис. 13.9. Биосинтез креатина из аминокислот

В результате обратимая реакция



идет в сторону ресинтеза АТФ. Эта реакция поддерживает гомеостаз PCr при сокращении мышц. Участие в ней ионов H^+ определяет ее зависимость от кислотности среды.

Данная реакция называется *креатинкиназой*, так как она катализируется ферментом креатинкиназой. Существенно, что креатинкиназная реакция обратима. Отсюда следует, что во время отдыха, когда АТФ регенерируется в результате окислительного фосфорилирования, креатинкиназа восстанавливает запас PCr.

Следует отметить, что креатинкиназа выполняет и другие функции в жизнедеятельности мышц. В частности, креатинкиназа осуществляет временную и пространственную задержку при отклонениях содержания АТФ в мышцах от нормы.

Из сказанного ясно, насколько важна роль PCr для жизнедеятельности. Возникает вопрос: почему эволюция не обеспечила большой запас этого вещества в организме?

В дикой природе для многих животных жизненно необходимо быстро двигаться, чтобы схватить добычу или, наоборот, уйти от преследования. У эволюции большие возможности, но нет ни одного животного с большим содержанием PCr в мышцах. Скорее всего это связано с тем, что молекулы PCr относительно малы. Большая концентрация таких молекул сильно повышает осмотическое давление и, как следствие, приток жидкости. В результате масса мышц и, соответственно, тела должна была сильно возрасти, с проистекающими отсюда отрицательными последствиями для подвижности животных.

Ресинтез АТФ из гликогена. Распад гликогена и гликолиз быстро активируются уже в первые секунды интенсивных нагрузок. Если нагрузка продолжается, начинает расти вклад гликолиза в ресинтез АТФ.

Распад гликогена до глюкозо-6-фосфата и затем до лактата проходит через ряд стадий (см. гл. 4). При этом продукты гидролиза АТФ и PCr (АДФ, АМФ, ИМФ, NH_3 и P_i), образованные в результате мышечной работы, стимулируют распад гликогена. Тем самым ускоряется подпитка анаэробной работы.

Анаэробный гликолиз осуществляется через большее число стадий, чем гидролиз PCr. Поэтому образование АТФ при анаэробном гликолизе идет медленнее, чем при гидролизе PCr, но гораздо быстрее, чем при окислительном фосфорилировании.

Долгое время предполагали, что PCr — единственное биотопливо, которое обеспечивает начальные этапы мышечной работы до тех пор, пока концентрация PCr не станет низкой и не подключится утилизация гликогена.

В действительности катаболизм гликогена может быть основой для энергообеспечения для максимальных усилий, длящихся от 20 с до примерно 2 мин. За это время расходуется существенная доля мышечного гликогена (около 25 ммоль глюкозных ед/кг).

Оказывается, что количество АТФ, образованного за счет глюкозы из мышечного гликогена, гораздо выше, чем за счет гидролиза всего запаса PCr.

В спринте запас гликогена быстро истощается с образованием лактата. Часть этого лактата уходит из мышц в кровь.

Выход мощности, который может обеспечить фосфагеновая система, ниже, чем обеспечивает гидролиз гликогена. Поэтому максимальная скорость гидролиза при выполнении того или иного вида работы не может поддерживаться более нескольких секунд.

Скелетные мышцы человека состоят по крайней мере из двух типов метаболически и функционально различных волокон.

Тип I волокон характеризуется медленным сокращением, способностью к длительной работе без усталости, относительно низкой выходной мощностью и преимущественным анаэробным ресинтезом АТФ при сокращении.

Тип II волокон характеризуется относительно быстрой сократимостью, быстрой усталостью, высокой выходной мощностью и преимущественным анаэробным ресинтезом АТФ.

Комбинированное взаимодействие волокон разного типа обеспечивает выполнение разнообразных мышечных нагрузок.

Дополнительным путем регенерации АТФ, когда запасы АТФ и PCr истощаются, является миокиназная реакция. В миокиназной реакции взаимодействуют две молекулы АДФ с образованием одной молекулы АТФ и одной молекулы аденозинмонофосфата АМФ:



Миокиназная реакция катализируется ферментом миокиназой. Эта реакция становится важной во время высокоинтенсивных движений,

когда поставка энергии через АТФ крайне ограничена. АМФ является аллостерическим фактором для многих ферментов реакций гликолиза и расщепления гликогена.

Окислительный метаболизм также дает вклад в ресинтез АТФ за 10 с спринта на 100 м. Хотя это всего 10 % общего ресинтеза АТФ, они очень важны для увеличения времени быстрого бега.

При метаболическом кризисе во время больших нагрузок большое значение приобретает распад АМФ до аденина и инозилмонофосфата (ИМФ).

Уменьшение содержания АМФ в мышцах может показаться контр-продуктивным. Но этот процесс начинается лишь при малых значениях отношения концентраций АТФ/АДФ, предотвращая избыточное накопление АДФ и АМФ. Это обеспечивает возможность протекания аденилатциклазной реакции и работы мышц путем повышения отношения АТФ/АДФ.

Концентрации АТФ, АДФ и АМФ могут быть использованы для расчета энергетического заряда E_q (запаса) клетки по Аткинсону. Эта величина измеряется степенью фосфорилирования аденилнуклеотидного запаса клетки и рассчитывается по формуле

$$E_q = \{[ATP] + 0,5[ADP]\} / \{[ATP] + [ADP] + [AMP]\}.$$

Энергетический заряд является хорошим индикатором энергетического статуса клетки. Например, если энергетический заряд равен 1,0, это означает, что весь находится в форме АТФ и клетка максимально готова к работе. В другом крайнем случае, если энергетический заряд равен нулю, это означает, что АТФ полностью гидролизована до АМФ.

Рассмотренные случаи теоретические. В действительности аденилнуклеотидный запас не бывает полностью в форме АТФ и не опускается ниже значения 0,6.

В норме на отдыхе энергетический заряд находится в пределах значений 0,90—0,95. При заболеваниях он может уменьшаться до 0,85, при работе на выносливость (длинные дистанции) — до 0,7. Если энергетический заряд продолжает снижаться ниже значения 0,7, когда мышцы начинают устать, распад АТФ ингибируется продуктами его распада АДФ и АМФ.

Даже в спринте на 100 м бегуны замедляют движение на финишной трети дистанции. Начинает сказываться усталость мышц. У спринтеров высокого класса испытания на велоэргометре показывают, что фаза ускорения — максимум мощности — находится в пределах от 3 до 4 с, после чего мощность падает. На дорожке за это время атлет преодолевает примерно треть дистанции. После этого скорость падает.

Наступление усталости зависит от многих факторов, но один из главных — снижение анаэробной продукции АТФ и накопление АДФ в результате распада PCr. На усталость влияют также накопление метаболитов и изменение переноса кальция.

Во время отдыха после нагрузок идет ресинтез фосфокреатина в соответствии с реакцией



Чем выше были нагрузки, тем больше времени нужно для восстановления, так как реакция идет с ограниченной скоростью.

Механизмы энергообеспечения мышц при различных нагрузках и соответствующий выход мощности представлены на рис. 13.10.

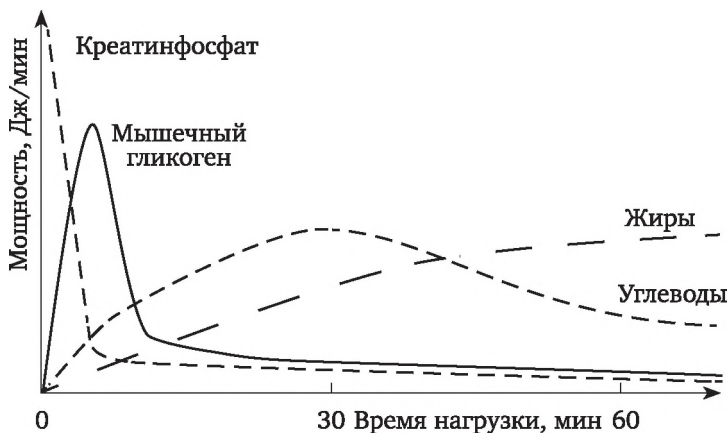


Рис. 13.10. Механизмы энергообеспечения мышц при различных нагрузках

Вопросы и задания к параграфу 13.3

1. Каковы пути анаэробного метаболизма?
2. Охарактеризуйте вклад PCr в энергообеспечение высокоинтенсивных нагрузок.
3. Охарактеризуйте вклад PCr и гликогена в анаэробный ресинтез АТФ в спорте.
4. Определите концепцию энергозапаса клетки и причины потери АТФ при высокоинтенсивных нагрузках.
5. Каковы причины усталости в спринте?
6. Охарактеризуйте диету, необходимую для успешных тренировок в спорте.

13.4. Роль питания в жизнедеятельности

Высокие достижения в различных видах спорта зависят от состава пищи.

Спринтерам необходимо развивать высокую мощность, поэтому их успехи во многом определяются большими и мощными мышцами. В связи с этим режим тренировок и питания у спринтеров почти такой же, как у тяжелоатлетов. В частности, и те и другие употребляют пищу с высоким содержанием белка в количествах нередко гораздо больших,

чем это требуется для оптимального выполнения тех или иных упражнений. Успехам в спорте может способствовать применение биологически активных добавок (БАД), например добавка креатина в пищу.

У спринтеров добавка креатина особенно популярна. Эту БАД широко использовали, например, победители в спринте на Олимпиаде в Барселоне (1992).

Когда впервые стали использовать креатин, спортсмены принимали его лишь за несколько дней до соревнований, чтобы достичь быстрого увеличения содержания фосфокреатина в мышцах. Но в последнее время они часто используют добавку креатина и в повседневных тренировках, чтобы добиться лучших результатов. Очевидной выгодой увеличения содержания креатина в мышцах является возрастание количества быстро доступных для интенсивных нагрузок высокоэнергетичных фосфатных групп, которые превращаются в АДФ.

Добавка креатина широко использовалась спортсменами, занимающимися игровыми видами спорта. Однако по поводу применения креатина существуют противоречивые мнения.

Метаболический синдром Х. Болезнь, названная метаболическим синдромом Х, впервые описана в 1988 г. как состояние, повышающее риск развития сахарного диабета 2-го типа. Отличительным признаком диабета 2-го типа является торможение поступления глюкозы в клетки из-за снижения чувствительности тканей к инсулину — инсулинорезистентности клеточных мембран. При этом повышается уровень инсулина в крови (компенсаторная гиперинсулинемия). Инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия приводят к формированию взаимосвязанных нарушений углеводного и жирового обмена, а также механизмов регуляции артериального давления.

Клиническими симптомами метаболического синдрома Х являются гиперинсулинемия, нарушение толерантности к углеводам, ожирение, артериальная гипертензия, гиперурикемия и нарушения системы фибринолиза, а также развитие иммунодефицита.

Давно известна взаимосвязь между ожирением у мужчин и сердечно-сосудистыми факторами риска (гипергликемией, гиперлипидемией и нарушением обмена мочевой кислоты), а также более высокие концентрации инсулина у больных артериальной гипертензией по сравнению с нормотониками.

У 50 % больных сахарным диабетом 2-го типа отмечается повышение артериального давления, а заболеваемость как артериальной гипертензией, так и сахарным диабетом возрастает при увеличении массы тела. Принимая во внимание частое сочетание нарушенной толерантности к глюкозе, гиперинсулинемии, дислипидемии и артериальной гипертензии, указанные состояния объединили в понятие метаболического синдрома Х. Было установлено, что основой развития этого комплекса симптомов является нарушение чувствительности тканей к инсулину — инсулинорезистентность. Позже к метаболическому син-

дрому X были также отнесены изменения системы фибринолиза и гиперурикемия (рис. 13.11).

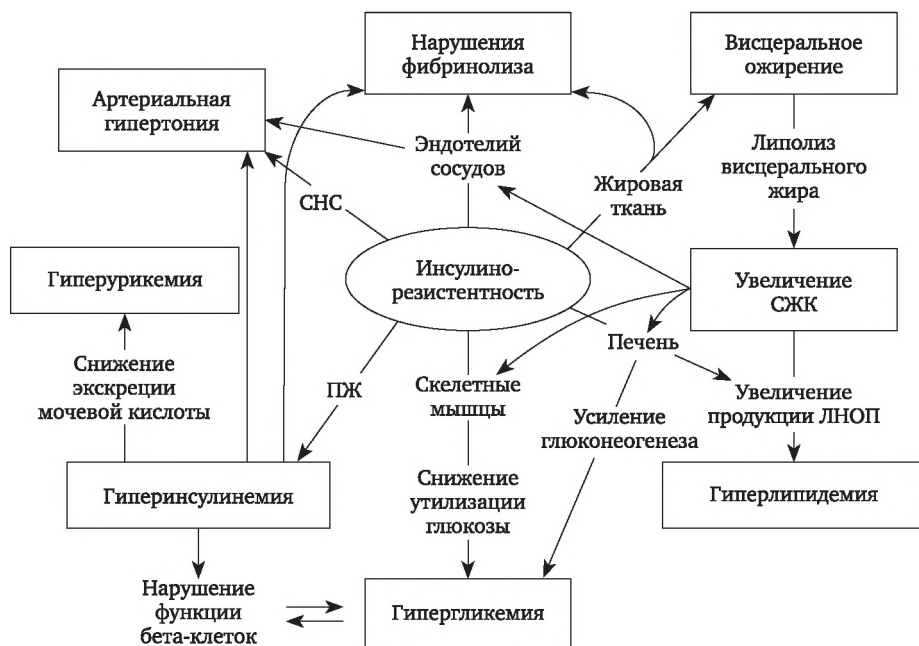


Рис. 13.11. Основные механизмы развития метаболического синдрома X:

ПЖ — поджелудочная железа; СНС — симпатическая нервная система; СЖК — свободные жирные кислоты; ЛНП — липопротеиды очень низкой плотности

В развитии метаболического синдрома X имеют значение как генетическая предрасположенность, так и особенности образа жизни.

Для объяснения возникновения синдрома X выдвинута гипотеза «экономного» генотипа. В соответствии с этой гипотезой в условиях дефицита пищи инсулинорезистентность обеспечивает преимущества для выживания. Она способствует сохранению нормогликемии и более экономному расходованию энергии в периоды голодания за счет снижения скорости утилизации глюкозы мышечной тканью, усиления глюконеогенеза и липогенеза.

В современном обществе в условиях пищевого изобилия, сочетающегося с малоподвижным образом жизни, инсулинорезистентность утратила свое приспособительное значение и предрасполагает к развитию ожирения, сахарного диабета 2-го типа и атеросклероза.

Одна из главных биологических функций инсулина заключается в усилении транспорта глюкозы внутрь клетки. В связи с этим при инсулинорезистентности в первую очередь появляются более или менее выраженные признаки нарушения углеводного обмена. В результате снижения чувствительности клеток-мишеней к действию инсулина нарушается усвоение глюкозы инсулинзависимыми тканями (печенью, мышцами и жировой тканью) и создаются предпосылки к развитию

гипергликемии — повышенному уровню глюкозы в крови. Однако благодаря компенсаторному увеличению секреции инсулина бета-клетками поджелудочной железы концентрация глюкозы в сыворотке крови в течение длительного времени может оставаться нормальной. Таким образом, компенсаторная гиперинсулинемия является наиболее ранним и постоянным симптомом инсулинорезистентности.

В течение длительного времени, а иногда пожизненно компенсаторная гиперинсулинемия способствует сохранению нормогликемии и предотвращает развитие нарушения толерантности к глюкозе и сахарного диабета 2-го типа. Однако при нарастании инсулинорезистентности секреция инсулина бета-клетками оказывается недостаточной для преодоления резистентности к гормону и поддержания нормогликемии, т. е. развивается относительный дефицит инсулина.

Неспособность бета-клеток поджелудочной железы обеспечивать необходимый уровень гиперсекреции инсулина служит основой для перехода от инсулинорезистентности к гипергликемии (сначала натощак, затем после пищевой нагрузки) и, наконец, к явному сахарному диабету 2-го типа. При наличии сопоставимой инсулинорезистентности у больных сахарным диабетом 2-го типа способность бета-клеток поддерживать компенсаторную гиперинсулинемию ниже, чем у людей с нарушением толерантности к глюкозе, и снижается по мере прогрессирования заболевания.

Наиболее ранние изменения функции бета-клеток, наблюдающиеся у больных с нарушением толерантности к глюкозе, затрагивают в основном первую фазу секреции инсулина — фазу быстрого высвобождения. Эти нарушения могут быть следствием десенситизации бета-клеток поджелудочной железы — обратимой их рефрактерности к глюкозе, которая развивается при повторных эпизодах гипергликемии и характеризуется снижением способности быстро реагировать на повышение концентрации глюкозы в крови.

По мере роста нарушений углеводного обмена и развития сахарного диабета появляются необратимые изменения островкового аппарата поджелудочной железы, сопровождающиеся усугублением нарушений инсулиносекреторной функции (эффект глюкозотоксичности).

Таким образом, возникает «порочный круг», состоящий из повышения уровня глюкозы крови и снижения функции бета-клеток.

Другим ключевым элементом патогенеза метаболического синдрома Х является висцеральное ожирение, характеризующееся избыточным накоплением жировой ткани в брюшной полости. Распределение жировой ткани можно оценить на основании отношения окружности талии к окружности бедер. Измерение проводят с помощью сантиметровой ленты, накладываемой циркулярно под краем реберной дуги и на уровне тазобедренных суставов соответственно. При наличии преимущественного накопления жировой ткани в абдоминальной области этот показатель превышает 1,0 у мужчин и 0,8 у женщин.

Развитие висцерального ожирения связывают с изменением метаболизма глюкокортикостероидов в жировой ткани при инсулинорезистентности. Усиливается превращение кортизона в кортизол под действием β -гидроксистероидредуктазы-1, активность которой стимулируется инсулином.

Вследствие одновременного повышения экскреции кортизола с мочой его уровень в плазме крови не повышается, а гормон оказывает только местное действие на жировую ткань, стимулируя дифференцировку стромальных клеток в адипоциты и внутриклеточное накопление липидов. Кроме того, стимулируется перераспределение жировой ткани по андроидному (мужскому) типу с преимущественным накоплением жировой клетчатки в области верхней половины туловища и в брюшной полости (в жировой ткани сальника и брыжейки).

Висцеральное ожирение вносит существенный вклад в развитие и усугубление инсулинорезистентности.

Чувствительность β -адренорецепторов к катехоламинам и активность липопротеидлипазы в висцеральной жировой ткани выше, чем в подкожном жировом слое, поэтому процессы липолиза здесь протекают быстрее.

Образующиеся в результате липолиза свободные жирные кислоты в большом количестве поступают по воротной вене в печень, а затем в системный кровоток.

Повышение уровня свободных жирных кислот в портальном и системном кровотоке вызывает ряд нарушений углеводного и жирового обмена, а также изменения системы фибринолиза и функции эндотелия (см. рис. 13.11).

В печени свободные жирные кислоты активизируют глюконеогенез, что приводит к увеличению продукции глюкозы печенью и развитию гипергликемии натощак. В кровотоке они снижают активность фосфатидилинозитол-3-киназы инсулинового рецептора и угнетают транспорт глюкозы внутрь клеток, что также способствует развитию гипергликемии (эффект липотоксичности).

Показано, что при увеличении отношения окружности талии и бедер, косвенно характеризующего количество жировой ткани в области живота, чувствительность скелетных мышц к инсулину и связывание инсулина с рецепторами прогрессивно ухудшаются. Таким образом, увеличение этого индекса является клиническим признаком инсулинорезистентности.

Повышенное поступление свободных жирных кислот в печень и инсулинорезистентность гепатоцитов приводят к увеличению синтеза триглицеридов (ТГ) и продукции печенью липопротеидов очень низкой плотности (ЛОНП). Нарушается также клиренс ЛОНП и липопротеидов низкой плотности (ЛНП) вследствие снижения активности липопротеидлипазы, которая контролируется инсулином.

Повышение секреции и нарушение клиренса ЛОНП является первичным звеном в цепи нарушений обмена липопротеидов при инсули-

норезистентности. В частности, нарушение клиренса ЛОНП приводит к снижению уровня липопротеидов высокой плотности (ЛВП), так как они образуются в результате перехода апопротеинов и фосфолипидов из ЛОНП и ЛНП в процессе их липолиза.

Считается также, что повышение уровня ЛОНП является основной причиной появления структурных изменений ЛНП у больных с инсулинорезистентностью. В результате обмена между эфирами холестерина, ЛНП и триглицеридами ЛОНП происходит насыщение ЛНП триглицеридами, а затем, в результате липолиза, содержание триглицеридов в составе ЛНП снижается, что приводит к формированию более мелких и плотных ЛНП с высоким содержанием белка ароВ-100 и низким содержанием эфиров холестерина.

Таким образом, основными характеристиками дислипидемии при синдроме инсулинорезистентности являются гипертриглицеридемия, повышение уровня ЛОНП и ЛНП, снижение уровня ЛВП и изменение структуры ЛНП.

Метаболические нарушения при инсулинорезистентности не ограничиваются изменениями углеводного и жирового обмена и затрагивают также систему фибринолиза и механизмы регуляции артериального давления.

Для инсулинорезистентности характерно снижение фибринолитической активности крови. Это связано с увеличением под действием инсулина уровня проинсулина, а также фактора α некроза опухоли и трансформирующего фактора β роста. Эти факторы в большом количестве синтезируются в жировой ткани при ожирении. Растет продукция ингибитора тканевого активатора плазминогена 1-го типа в эндотелии, гепатоцитах и жировой ткани. Развитие артериальной гипертензии при инсулинорезистентности может быть результатом нарушения равновесия между прогипертензивным и гипотензивным эффектами инсулина.

Инсулинорезистентность характеризуется тканевой специфичностью и затрагивает только определенные органы и клетки-мишени (скелетная мускулатура, эндотелий и гладкомышечные клетки сосудов, жировая ткань, печень). В других органах и системах стимулируемые инсулином процессы могут даже активироваться вследствие компенсаторной гиперинсулинемии.

Гиперинсулинемия способствует повышению артериального давления за счет увеличения реабсорбции натрия и воды почками, стимуляции центров симпатической нервной системы и активации обмена ионов натрия и водорода в гладкомышечных клетках сосудов. Это приводит к накоплению в клетках ионов натрия и кальция и повышению чувствительности к прессорному действию катехоламинов и ангиотензина II. Кроме того, инсулин, действующий на локальную ренин-ангиотензиновую систему сосудов, стимулирует рост и пролиферацию гладкомышечных клеток и способствует развитию гипертрофии меди и сужению внутреннего диаметра сосудов, что приводит к постоянно повышенному артериальному давлению.

Влияние инсулина на артериальное давление неоднозначно. В ряде клинических и экспериментальных исследований было показано, что инсулин может давать значимые вазодилатирующий и гипотензивный эффекты. Полагают, что инсулин вызывает релаксацию сосудов путем прямого влияния на гладкомышечные клетки сосудов либо высвобождения медиаторов из эндотелия.

Кроме того, считается, что инсулин является стимулятором синтеза и секреции эндотелиального фактора релаксации — оксида азота (NO), который играет важную роль в регуляции системной и почечной гемодинамики. При инсулинорезистентности продукция NO эндотелием снижается, в результате чего нарушаются процессы эндотелий-зависимой вазодилатации. Данное обстоятельство может быть связано как с уменьшением стимулирующего влияния инсулина на синтез и секрецию NO вследствие инсулинорезистентности сосудистой стенки, так и с угнетающим влиянием свободных жирных кислот на активность МО-синтетазы.

Инсулин вызывает также высвобождение из эндотелия эндотелина-1, обладающего вазоконстрикторными свойствами. При инсулинорезистентности может нарушиться равновесие между индуцируемой инсулином секрецией NO и эндотелина-1 со сдвигом в сторону последнего. NO помимо вазодилатирующего действия обладает также антиатерогенными свойствами, а эндотелин-1, напротив, дает вазоконстрикторный и митогенный эффекты, поэтому нарушение этого равновесия может способствовать развитию не только артериальной гипертензии, но и атеросклероза.

Перечисленные выше изменения углеводного, жирового обмена и функции эндотелия, выявляемые у больных с метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2-го типа, имеют важное клиническое значение, так как приводят к формированию целого комплекса факторов риска, создающих предпосылки для развития атеросклероза, артериальной гипертензии и их сердечно-сосудистых осложнений.

У больных сахарным диабетом 2-го типа риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) повышен в 3 раза, а у больных с нарушением толерантности к глюкозе — в 2 раза. Однако даже при отсутствии нарушения толерантности к глюкозе, когда единственным признаком затруднения утилизации глюкозы тканями является компенсаторная гиперинсулинемия, риск развития сердечно-сосудистых осложнений уже значительно повышен. В этот период формируется комплекс факторов риска атеросклероза, обусловленных инсулинорезистентностью: гипертензия, гиперурикемия, нарушения липидного спектра и системы фибринолиза.

Нарушение толерантности к глюкозе сопровождается резким увеличением частоты макрососудистых осложнений, а к моменту развития хронической гипергликемии, позволяющей диагностировать сахарный диабет, у многих пациентов уже имеется ИБС, в том числе инфаркт миокарда в анамнезе. Данное обстоятельство подчеркивает необходи-

мость своевременной диагностики метаболического синдрома X и коррекции связанных с ним метаболических нарушений.

Вопросы и задания к параграфу 13.4

1. *Рекомендации по ежедневному рациону питания.* Почему нормы в ежедневном рационе питания, рекомендованном Отделом пищевых продуктов и питания (см. приложение), отличаются от минимальных ежедневных потребностей?

2. *АТФ, образованный из глюкозы или жирной кислоты.* Рассчитайте, сколько молей АТФ синтезируется при окислительном фосфорилировании из 1 г глюкозы и 1 г пальмитиновой кислоты в стандартных условиях. Сравните ваши результаты с количеством тепла, выделяющимся при сжигании 1 г глюкозы и 1 г пальмитиновой кислоты в калориметре (см. приложение).

3. *Потеря массы при голодании.* Когда человек использует «ударную» строгую диету, сначала он теряет массу в основном за счет обезвоживания организма. Почему при продолжительном голодании потеря массы за день меньше, чем в начальный период? Как вы это объясните?

4. *Связь между питанием и ожирением.* Потребление в течение продолжительного периода продуктов, калорийность которых превышает рекомендуемые дозы, может привести к ожирению. Диета какого типа, богатая сахарами или жирами, способствует ожирению? Поясните ваш ответ.

5. *Калориметрия пищевых продуктов.* Пробу пшеничных хлопьев массой 9,5 г подвергли полному окислению до CO_2 и H_2O путем сжигания в калориметрической бомбе. При этом 2500 г воды, заполняющей калориметр, нагрелись от 15 до 27 °C.

а) Рассчитайте энергосодержание пшеничных хлопьев в кДж/г.

б) Если начальное содержание влаги в пшеничных хлопьях составляло 25 %, то каково энергосодержание сухих хлопьев?

в) Исходя из приведенных выше данных и из других соображений, сформулируйте предположение о том, что является основным компонентом пшеничных хлопьев: углеводы, белки или жиры. Обоснуйте ваш ответ.

г) Если человек съедает пшеничные хлопья, выделяется ли при этом такое же количество энергии, как в калориметре? Если нет, то почему?

6. *Баланс энергии.* Студентка старшего курса института обнаружила, что она слишком поправилась за последний год. Ее диета содержала 9900 кДж/сут. Таблицы стандартных корреляций роста, телосложения, возраста и массы показывали, что излишек ее массы составляет ~20 %. Для постоянного поддержания массы на нормальном уровне она должна в день получать в среднем 8700 кДж/сут. Используя табличные данные (см. приложение), предложите шесть разных видов пищи, которые

следует употреблять этой девушке в ограниченном количестве, чтобы поддерживать нормальную массу.

7. *Баланс азота и пищевые белки.* У здорового юноши, который придерживается диеты, содержащей сбалансированное количество незаменимых аминокислот, наблюдается положительный баланс азота, т. е. общее количество поглощенного в сутки азота превышает общее количество выделяемого. В отличие от этого у человека, придерживающегося диеты с дефицитом одной (или большего числа) незаменимой аминокислоты, наблюдается отрицательный баланс азота, т. е. общее количество поглощенного в сутки азота меньше общего количества азота, выделяемого в сутки. Объясните, почему это происходит.

8. *Экспериментальное определение потребности в аминокислотах.* Опишите схему эксперимента, который позволил бы определить минимальную суточную потребность белой крысы в аминокислоте фенилаланине.

9. *Питание и болезнь почек.* Люди с почечной недостаточностью теряют способность выводить из организма шлаковые продукты с достаточной скоростью. Они должны регулярно подвергаться диализу. В процессе диализа кровь фильтруют через мембрану, чтобы вымыть такие продукты, как мочевины и мочевая кислота. Кроме того, их рацион должен содержать ограниченное количество определенных белков. Объясните, почему. Какой источник белка предпочтительнее для их питания — яйца или кукуруза? Почему?

10. *Потребность в витамине В и пищевой рацион.* Когда человек переходит на рацион с высоким содержанием белка, у него возрастает потребность в витамине В. Дайте возможные объяснения этому явлению.

11. *Питание и кишечные бактерии.* Одной из трудностей при исследованиях питания человека является неопределенность, связанная с влиянием экспериментальной диеты на кишечные бактерии. Почему следует учитывать это соображение?

12. *Необходимость в особой пище.* Распространено мнение, что молоко — это превосходная пища и для правильного питания оно должно быть включено в рацион каждого человека. Верно ли это? Предложите биохимическое обоснование своего ответа.

13. *Пища для альпинистов.* Предположим, что нужно составить список продуктов для альпиниста, собирающегося в 48-часовое восхождение на одну из вершин Гималаев.

а) Какие характеристики и требования вы считали бы главными в рационе для такого случая?

б) Какие особые виды продуктов вы бы включили?

в) Какие продукты вы сочли бы ненужными?

г) Какие витамины и минеральные вещества вы бы предложили в дополнение к рациону? Дайте объяснение своим ответам.

14. *Этиловый спирт — предшественник жиров и углеводов.* Этанол полностью превращается в триацилглицеролы, но не может быть превращен в глюкозу или гликоген. Почему?

15. *Калорийность пива.* Студент старшего курса института, поддерживающий свою массу постоянной на рационе, соответствующем потреблению 2900 ккал/сут, приобрел также привычку выпивать одну банку пива объемом 0,5 л в день. Насколько возрастет у него масса жировых отложений через 3 года, если все другие факторы, например физическая нагрузка, останутся постоянными? (Фактическое увеличение его массы будет больше, так как отложение жира в жировой ткани требует увеличения объема крови и внеклеточной жидкости.)

16. *Мясо как источник энергии.* В нескольких районах земного шара с легкодоступными источниками природных ресурсов принято во время каждой еды потреблять большое количество мяса. Если любители мяса едят его в количестве, превышающем их потребности (в перерасчете на джоули), они могут приобрести «лишнюю» массу.

а) Каким метаболическим путем мясо, богатое белком, может привести к отложению триацилглицеридов?

б) Какие другие метаболические изменения могут произойти в результате такого питания?

Рекомендуемая литература

Основная

1. Ершов, Ю. А. Основы биохимия для инженеров / Ю. А. Ершов, Н. И. Зайцева. — Москва : Изд-во МГТУ, 2010.
2. Ершов, Ю. А. Общая биохимия и спорт / Ю. А. Ершов. — Москва : Изд-во МГУ, 2012.
3. Ершов, Ю. А. Общая химия / Ю. А. Ершов [и др.]. — Москва, 2011—2013.
4. Ленинджер, А. Основы биохимии / А. Ленинджер. — Москва : Мир, 1985.
5. Николаев, А. Я. Биологическая химия / А. Я. Николаев. — Москва : Медицинское информационное агентство, 2004.
6. Биохимия с упражнениями и задачами / под редакцией Е. С. Северина. — Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2008.
7. Строев, Е. А. Биологическая химия / Е. А. Строев. — Москва : Высшая школа, 1986.
8. Флорентьев, В. Л. Биохимия / В. Л. Флорентьев. — Москва, 2004.
9. Березов, Т. Т. Биологическая химия / Т. Т. Березов, Б. Ф. Коровкин. — Москва : Медицина, 1998.

Дополнительная

1. Доусон, Р. Справочник биохимика / Р. Доусон [и др.]. — Москва : Мир, 1991.
2. Ершов Ю. А. Общая химия / Ю. А. Ершов [и др.]. — 8-е изд. — Москва : Высшая школа, 2009.
3. Ершов Ю. А. Кинетика и термодинамика биохимических и физиологических процессов / Ю. А. Ершов [и др.]. — Москва : Медицина, 1990.
4. Кольман, Я. Наглядная биохимия / Я. Кольман, К.-Г. Рем. — Москва : Мир, 2004.
5. Основы общей биологии / под редакцией Э. Либберта. — Москва : Мир, 1982.
6. Румянцев, Е. В. Химические основы жизни / Е. В. Румянцев, Е. В. Антипа, Ю. В. Чистяков. — Москва : Химия, 2007.
7. Хмелевский, Ю. В. Основные биохимические константы человека в норме и при патологии / Ю. В. Хмелевский, О. К. Усатенко. — Киев : Здоровье, 1987.
8. Публичная электронная библиотека. — URL: <http://www.plib.ru/library>.
9. Bohler et al. BMC Bioinformatics (2015) 16:267.

Новые издания по биохимии и смежным дисциплинам

1. Биоорганическая химия : учебное пособие для вузов / Н. Н. Мо-
чульская, Н. Е. Максимова, В. В. Емельянов ; под научной редакцией
В. Н. Чарушина. — 2-е изд., испр. и доп. — Москва : Издательство
Юрайт, 2019. — 108 с. — (Университеты России).
2. Биохимия растений: вторичный обмен : учебное пособие для ву-
зов / Г. Г. Борисова, А. А. Ермошин, М. Г. Малева, Н. В. Чукина ; под
общей редакцией Г. Г. Борисовой. — Москва : Издательство Юрайт,
2019. — 128 с. — (Университеты России).
3. Биохимия человека : учебное пособие для вузов / Л. В. Капиле-
вич, Е. Ю. Дьякова, Е. В. Кошельская, В. И. Андреев. — Москва : Изда-
тельство Юрайт, 2019. — 151 с. — (Университеты России).
4. Бутлеров, А. М. Введение к полному изучению органической
химии / А. М. Бутлеров. — Москва : Издательство Юрайт, 2019. —
440 с. — (Антология мысли).
5. Ершов, Ю. А. Биохимия : учебник и практикум для академическо-
го бакалавриата / Ю. А. Ершов, Н. И. Зайцева ; под редакцией С. И. Щу-
кина. — 2-е изд., испр. и доп. — Москва : Издательство Юрайт, 2019. —
323 с. — (Бакалавр. Академический курс).
6. Ершов, Ю. А. Биохимия человека : учебник для академического
бакалавриата / Ю. А. Ершов. — 2-е изд., перераб. и доп. — Москва : Из-
дательство Юрайт, 2019. — 374 с. — (Бакалавр. Академический курс).
7. Ершов, Ю. А. Общая химия. Биофизическая химия. Химия био-
генных элементов в 2 кн. Книга 1 : учебник для вузов / Ю. А. Ер-
шов, В. А. Попков, А. С. Берлянд. — 10-е изд., испр. и доп. — Москва :
Издательство Юрайт, 2019. — 215 с. — (Бакалавр. Академический
курс).
8. Ершов, Ю. А. Общая химия. Биофизическая химия. Химия био-
генных элементов в 2 кн. Книга 2 : учебник для вузов / Ю. А. Ер-
шов, В. А. Попков, А. С. Берлянд. — 10-е изд., испр. и доп. — Москва :
Издательство Юрайт, 2019. — 360 с. — (Бакалавр. Академический
курс).
9. Каминский, В. А. Органическая химия : в 2 частях. Ч. 1 : учебник
для академического бакалавриата / В. А. Каминский. — 2-е изд., испр.
и доп. — Москва : Издательство Юрайт, 2019. — 287 с. — (Авторский
учебник).

10. Каминский, В. А. Органическая химия : в 2 частях. Ч. 2 : учебник для академического бакалавриата / В. А. Каминский. — 2-е изд., испр. и доп. — Москва : Издательство Юрайт, 2019. — 314 с. — (Авторский учебник).

11. Капилевич, Л. В. Физиология человека. Спорт : учебное пособие для прикладного бакалавриата / Л. В. Капилевич. — Москва : Издательство Юрайт, 2019. — 141 с. — (Университеты России).

12. Комов, В. П. Биохимия : в 2 частях Ч. 1 : учебник для академического бакалавриата / В. П. Комов, В. Н. Шведова ; под общей редакцией В. П. Комова. — 4-е изд., испр. и доп. — Москва : Издательство Юрайт, 2019. — 333 с. — (Бакалавр. Академический курс).

13. Комов, В. П. Биохимия : в 2 частях Ч. 2 : учебник для академического бакалавриата / В. П. Комов, В. Н. Шведова ; под общей редакцией В. П. Комова. — 4-е изд., испр. и доп. — Москва : Издательство Юрайт, 2019. — 315 с. — (Бакалавр. Академический курс).

14. Кривенцев, Ю. А. Биохимия: строение и роль белков гемоглобинового профиля : учебное пособие для академического бакалавриата / Ю. А. Кривенцев, Д. М. Никулина. — 2-е изд., перераб. и доп. — Москва : Издательство Юрайт, 2019. — 73 с. — (Университеты России).

15. Новокшанова, А. Л. Биохимия для технологов : в 2 частях. Ч. 1 : учебник и практикум для академического бакалавриата / А. Л. Новокшанова. — 2-е изд., испр. — Москва : Издательство Юрайт, 2019. — 211 с. — (Бакалавр. Академический курс).

16. Новокшанова, А. Л. Биохимия для технологов : в 2 частях. Ч. 2 : учебник и практикум для академического бакалавриата / А. Л. Новокшанова. — 2-е изд., испр. — Москва : Издательство Юрайт, 2019. — 302 с. — (Бакалавр. Академический курс).

17. Общая и неорганическая химия. Лабораторный практикум : учебное пособие для вузов / И. Б. Аликина [и др.]. — Москва : Издательство Юрайт, 2019. — 477 с. — (Бакалавр. Академический курс).

18. Стефанов, В. Е. Биоинформатика : учебник для академического бакалавриата / В. Е. Стефанов, А. А. Тулуб, Г. Р. Мавропуло-Столяренко. — Москва : Издательство Юрайт, 2019. — 252 с. — (Бакалавр. Академический курс).

19. Фоминых, В. Л. Органическая химия и основы биохимии. Практикум : учебное пособие для вузов / В. Л. Фоминых, Е. В. Тарасенко, О. Н. Денисова. — Москва : Издательство Юрайт, 2019. — 145 с. — (Университеты России).

ПРИЛОЖЕНИЯ



Лабораторный практикум (компьютерное выполнение)

Введение

Выполнение лабораторных работ в рамках курса биохимии поможет студентам развить и закрепить знания теоретического материала, а также, наряду с усвоением теоретического материала курса, ознакомиться с возможностями программы Isis Draw, позволяющей изображать структурные формулы химических соединений в плоскости и давать их пространственное отображение.

Каждая лабораторная работа включает вопросы для домашней подготовки, теоретическую часть и задания практической части.

При подготовке к лабораторной работе необходимо изучить теорию раздела по материалам лекций и учебникам (см. список рекомендуемой литературы), ответить на все поставленные в лабораторной работе вопросы.

Каждая лабораторная работа выполняется в компьютерном классе в рамках учебных часов.

Лабораторная работа должна быть оформлена в текстовом виде.

Лабораторная работа № 1. Состав живой материи. Функциональные группы биомолекул и их химические свойства. Аминокислоты и пептиды. Буферные системы организма

Вопросы для домашней подготовки

1. Биомолекулы. Состав живого организма. Биогенные элементы. Органические и неорганические, макро- и микрокомпоненты организмов. Функциональные группы биомолекул и их химические свойства. Полимерные макромолекулы. Образование макромолекул из небольших молекул-блоков (мономеры).

2. Понятия молекулярной массы, мольной и массовой доли вещества или элемента.

3. Аминокислоты. Общие структурные свойства аминокислот. D- и L-стереоизомеры аминокислот. Классификация аминокислот на основе R-групп. Кривые титрования аминокислот. Белки. Методы выде-

ления и анализа белков. Первичная, вторичная и третичная структура белков. Конфигурация и конформация белковых молекул. Классификация белков. Биологические функции белков.

4. Водные растворы. Коллигативные свойства растворов. Плазмолиз, гемолиз. Гомеостаз. Ионизационное равновесие воды. Реакции гидролиза. Реакции этерификации. Буферные смеси слабых кислот и сопряженных с ними оснований. Буферные системы крови. Ацидоз, алкалоз.

Теоретическая часть

См. гл. 2 «Классы и номенклатура органических соединений».

Практическая часть

Задание 1. Изобразить в Isis Draw функциональные группы основных классов химических соединений, входящих в состав живого организма, указать название данной функциональной группы, привести примеры веществ, содержащих эти группы (функциональные группы указываются преподавателем по вариантам). Привести примеры реакций гидролиза и этерификации.

Задание 2. Изобразить в Isis Draw все аминокислоты, входящие в состав белковых молекул, указать название данной аминокислоты, сокращенное буквенное обозначение. Изобразить в Isis Draw реакцию образования пептидной связи. Представить цепочку из четырех аминокислот (тетрапептид), выделить пептидные группы (набор составляющих аминокислот указывается преподавателем по вариантам).

Задание 3. Провести в Isis Draw расчет молекулярной массы тетрапептида (см. задание 2), массовых и мольных долей элементов, входящих в состав данного тетрапептида.

Лабораторная работа № 2.

Моносахариды: альдозы и кетозы. Циклическая структура моносахаридов. Полисахариды. Нуклеотиды. Термодинамика биосистем

Вопросы для домашней подготовки

1. Углеводы: классификация, строение и биологические функции. Моносахариды: альдозы и кетозы. Циклическая структура моносахаридов. Дисахариды.

2. Полисахариды — запас «клеточного топлива». Целлюлоза — структурный и защитный полисахарид клеточной стенки.

3. Структура и функции ДНК и РНК. Пиримидиновые основания: тимин, цитозин и урацил. Пуриновые основания: аденин и гуанин. Нуклеотиды и их функции. Первичная, вторичная, третичная и четвертичная структура ДНК. Денатурация ДНК. Генетический код.

4. Типы термодинамических систем. Специфические особенности биосистем. Термодинамические величины и функции. Законы термодинамики. Направленность биохимических процессов. Изотерма химической реакции. Константа равновесия. Специфические особенности термодинамических процессов, протекающих в живых организмах. Основные специфические термодинамические особенности биосистем.

5. Энергетическая взаимосвязь анаболизма и катаболизма. АТФ и NADPH.

Теоретическая часть

См. гл. 8 «Основные биохимические компоненты организма человека».

Практическая часть

Задание 1. Изобразить в Isis Draw химические структуры пяти- и шестиуглеродных моносахаров (рибоза, дезоксирибоза, глюкоза, манноза, галактоза, фруктоза), указать их название (в названии не забыть указать расположение полуацетального гидроксила, принадлежность к стехиометрическому ряду).

Привести реакцию синтеза полисахарида на примере образования дисахарида, выделить гликозидную связь (дисахарид указывается преподавателем по вариантам).

Задание 2. Изобразить в Isis Draw азотистые основания, входящие в состав молекул ДНК и РНК, указать название каждого азотистого основания, их сокращенное буквенное обозначение.

Задание 3. Привести примеры образования нуклеотидов через образование нуклеозидов. Изобразить цепочку из двух нуклеотидов, выделить гликозидную, фосфоэфирные связи (динуклеотид указывается преподавателем по вариантам).

Лабораторная работа № 3.

Пути катаболические и анаболические. Липиды и мембраны.

Биокинетика

Вопросы для домашней подготовки

1. Внутренние и межсистемные метаболические пути. Пути катаболические (распад) и анаболические (синтез), их отличительные особенности. АТФ-цикл и биоэнергетика клетки. Гликолиз — центральный метаболический путь катаболизма глюкозы. Цикл лимонной кислоты (Кребса) — путь повышения энергетической эффективности катаболизма глюкозы. Роль ацетил-КоА. Вторичные пути катаболизма глюкозы. Метаболизм жирных кислот.

2. Липиды и мембраны. Структура и функции липидов. Триацилглицериды — депо липидов. Воски. Фосфолипиды и сфинголипиды —

структурные компоненты мембран. Мицеллы. Строение и схема биосинтеза мембран.

3. Кинетика биологических процессов. Зависимость скорости ферментативной реакции от условий: концентрации субстрата, среды, температуры. Уравнение Михаэлиса — Ментен и его параметры. Определение активности фермента. Фармакокинетика.

Теоретическая часть

См. гл. 9 «Основные метаболические пути» и гл. 10 «Введение в биокинетику».

Практическая часть

Задание 1. Изобразить в Isis Draw схему и последовательность реакций в цикле Кребса (или синтеза жирных кислот, или гликолиза и т. п., по заданию преподавателя).

Задание 2. Изобразить в Isis Draw схему образования липидной мембраны, структуру мембраны.

Задание 3. Решить по заданию преподавателя кинетическую задачу. Представить графическое решение: кинетическую кривую, анаморфозу кинетической кривой, определить параметры процесса (порядок реакции, константу скорости, период полупревращения).

Самостоятельная работа (курсовое задание)

Темы

1. Локализация биохимических превращений в органеллах клеток. Связь с метаболизмом организма.
2. Интеграция биохимических превращений в клетках различных органов как основа метаболизма и жизнедеятельности организма.
3. Образование органелл клетки как результат протекающих в ней биохимических превращений.
4. Буферные системы организма, заболевания, связанные с отклонением буферных систем организма от нормы, и их биохимическая сущность.
5. Метаболические сети аминокислот. Заболевания, связанные с нарушениями метаболизма аминокислот, и их биохимическая сущность, протеомика плазмы крови.
6. Заболевания, связанные с нарушениями метаболизма пептидов, и методы диагностики этих заболеваний в клинической протеомике.
7. Фибриллярные белки — коллаген, кератин, эластин. Заболевания, связанные с нарушениями метаболизма фибриллярных белков, и методы диагностики этих заболеваний в клинической протеомике.
8. Глобулярные белки. Их строение, свойства. Метаболические сети глобулярных белков. Заболевания, связанные с нарушениями метаболизма глобулярных белков.
9. Заболевания, связанные с нарушениями метаболизма глобулярных белков, и методы диагностики этих заболеваний в клинической протеомике.
10. Транскриптомика и протеомика плазмы крови.
11. Метаболические пути ферментов. Заболевания, связанные с нарушениями метаболизма ферментов, и методы диагностики этих заболеваний в клинической протеомике.
12. Метаболические сети углеводов. Заболевания, связанные с нарушениями метаболизма углеводов.
13. Углеводы клеточных мембран. Холестерин. Заболевания, связанные с нарушениями метаболизма углеводов клеточных мембран.
14. Метаболические сети гликопротеинов. Заболевания, связанные с нарушениями метаболизма гликопротеинов.
15. Метаболические сети гликозаминогликанов и протеогликанов. Их роль в функционировании соединительной ткани.

16. Метаболические сети триацилглицеридов. Заболевания, связанные с нарушениями метаболизма триацилглицеридов.
17. Метаболические сети фосфолипидов. Заболевания, связанные с нарушениями метаболизма фосфолипидов.
18. Метаболические сети сфинголипидов. Заболевания, связанные с нарушениями метаболизма сфинголипидов.
19. Мононуклеотиды. Их строение, свойства. Метаболические сети мононуклеотидов и их роль в жизнедеятельности организма.
20. Метаболические сети ДНК. Заболевания, связанные с нарушениями метаболизма ДНК. Транскриптомика.
21. Метаболические сети РНК. Заболевания, связанные с нарушениями метаболизма РНК. Транскриптомика.
22. Витамины. Их строение, свойства и роль в биохимических превращениях.
23. Микроэлементы. Их свойства и роль в биохимических превращениях. Элементный метаболит.
24. Пищеварение. Биохимические превращения белковой компоненты пищи как источника аминокислот для жизнедеятельности организма (нутриномика белков).
25. Пищеварение. Биохимические превращения жировой компоненты пищи как источника липидов для жизнедеятельности организма (нутриномика липидов).
26. Пищеварение. Биохимические превращения углеводной компоненты пищи как источника углеводов для жизнедеятельности организма (нутриномика углеводов).
27. Гликолиз и цикл лимонной кислоты (Кребса). Заболевания, связанные с нарушениями гликолиза и цикла лимонной кислоты.
28. Окислительное фосфорилирование и биорегулирование синтеза АТФ.
29. Окисление жирных кислот в тканях организма. Заболевания, связанные с нарушениями окисления жирных кислот.
30. Окислительное расщепление аминокислот. Цикл мочевины. Заболевания, связанные с нарушениями окисления аминокислот.
31. Биохимические превращения лекарственных веществ, фармакокинетика и фармакогеномика.
32. Биохимические превращения токсикантов, токсикокинетика и токсикогеномика.
33. Биохимические превращения в биотехнологии витаминов.
34. Биохимические превращения в биотехнологии гормонов.
35. Биохимические превращения в биотехнологии лекарственных веществ.
36. Кардиоваскулярная метаболомика.

Mathsoft-тематика

37. Квазихимическая модель кинетики микробной популяции как основа оптимизации биотехнологии лекарственных веществ.

38. Квазихимическая модель кинетики роста микробной популяции как основа прогноза течения заболевания и его лечения.

39. Квазихимическая модель и программа расчета длительности инфекционного заболевания.

40. Программа определения кинетических коэффициентов квазихимической модели роста микробной популяции по экспериментальным данным.

41. Диагностические компьютерные модели протеомики.

42. Диагностические компьютерные модели липидомики.

43. Модель и программа kinetiks для популяционного роста.

44. Фазовое и параметрическое пространства популяционной кинетики.

45. Модель и программа по ядрам сворачивания белковых глобул.

46. Модель и программа по кинетике роста высших организмов как множества клеточных популяций.

47. Модель и программа расчета длительности жизни высших организмов по кинетике роста множества клеточных популяций.

48. Модель и программа иерархической кинетики болезни и старения организма.

49. Программа визуализации данных по метаболизму (Visualisation data on biopathways). Примеры визуализации данных.

Требования к оформлению самостоятельной работы

Обязательно наличие:

- оглавления, вступления и заключения;
- четких выводов (резюме);
- наглядных материалов (таблиц, иллюстраций, графиков, диаграмм, схем);
- списка использованной литературы;
- 15—20 страниц текста объемом 18 тыс. знаков (из расчета 30 строк по 60 знаков через 2 интервала на странице). Химические формулы должны быть набраны в редакторе Isis Draw или Chem Draw.

Последовательность выполнения самостоятельной работы

1. Выбор и утверждение темы по списку.
2. Изучение и анализ литературы и периодики по теме.
3. Структурирование материала в последовательности, соответствующей программе курса.
4. Сдача работы на бумажной основе и на электронном носителе в формате rtf.
5. Защита работы — изложение основных положений и ответы на вопросы по теме.

Показатели оценки работы (по шкале 100 баллов)

Знание	
Умение	
Литература	
Оформление	
Объем	
Запись на диске	
Доклад	
Сумма	
Средняя оценка	

Приложение 3

Таблицы. Питание, пищеварение, выделение

Таблица 1

Стандартная потребность в питании у взрослых людей (25 лет)*

Группа	Масса, кг	Витамины							Минеральные вещества	
		Калории	Белок, г/сут	Тиамин, мг/сут	Рибофлавин, мг/сут	Ниацин, мг/сут	Витамин С, мг/сут	Витамин А, мг/сут	Са, г/сут	Fe, мг/сут
ФРГ										
Мужчины	72	2550	72	1,7	1,8	18	75	5000	0,8	10
Женщины	60	2200	60	1,5	1,8	14	75	5000	0,8	12
ФАО										
Мужчины	65	3200	46	1,3	1,8	21,1	—	—	0,4	—
Женщины	55	2300	39	0,9	1,3	15,2	—	—	0,5	—

* Указаны значения для ФРГ и по данным ФАО (Продовольственная и сельскохозяйственная организация ООН), относятся к людям в возрасте 25 лет.

Таблица 2

Рекомендуемое суточное потребление с пищей белка и энергии взрослыми людьми и детьми*

Группа	Суточная норма белка на 1 кг массы тела ($\pm 20\%$), г/кг		Суточная норма энергии, ккал (кДж)	
	мужчины	женщины	мужчины	женщины
Взрослые				
25 лет	0,9	1,0	2600 (10 900)	2200 (9200)
45 лет	0,9	0,9	2400 (10 000)	2200 (8400)
65 лет	1,0	0,9	2200 (9200)	1800 (7500)

Окончание табл. 2

Группа	Суточная норма белка на 1 кг массы тела ($\pm 20\%$), г/кг		Суточная норма энергии, ккал (кДж)	
	мужчины	женщины	мужчины	женщины
Беременные женщины до конца первых 5 месяцев		0,9		22 000 (9200)
Беременные женщины с 6-го месяца		1,5		2600 (10 900)
Кормящие матери**		0,9		2800 (11 700)
Дети				
6 мес.	2,5		600 (2500)	
6—12 мес.	2,2		900 (3800)	
1 — < 4 года	2,2		1200 (5000)	
4 — < 7 лет	2,0		1600 (6700)	
7 — < 10 лет	1,8		2000 (8400)	
10 — < 13 лет	1,5	1,4	2400 (10 000)	2100 (8800)
13 — < 15 лет	1,5	1,4	2400 (11 300)	2400 (10 000)
15 — < 19 лет	1,2	1,0	3100 (13 000)	2500 (10 500)

* В расчете на преобладание сидячего образа жизни.

** Для кормящих матерей в дополнение к указанным значениям следует добавлять 5 г белка на 100 г массы ребенка.

Таблица 3

Составные части искусственного рациона, достаточного для питания человека*

Элемент	Количество
Аминокислоты	
L-изолейцин (незаменимая)	0,275 г
L-лейцин (незаменимая)	0,435 г
L-лизин-HCl (незаменимая)	0,327 г
L-метионин (незаменимая)	0,282 г
L-фенилаланин (незаменимая)	0,313 г
L-треонин (незаменимая)	0,275 г
L-триптофан (незаменимая)	0,085 г
L-валин (незаменимая)	0,303 г
L-аланин	0,293 г
L-аргинин-HCl	0,537 г

Продолжение табл. 3

Элемент	Количество
L-аспарагиновая кислота	0,625 г
L-глутамин	1,032 г
Гликокол, глицин	0,478 г
L-гистидин-HCl · H ₂ O	0,133 г
L-пролин	0,329 г
L-серин	0,202 г
L-тирозин-HCl (в виде этилового эфира)	0,343 г
<i>Всего</i>	6,330 г
Углеводы	
Глюкоза	24,0 г
Олигосахариды (из гидролизата кукурузного крахмала, полученного ферментативным путем)	45,5 г
<i>Всего</i>	69,5 г
Незаменимые жирные кислоты	
Сафлоровое масло	0,22 г
Витамины и прочие вещества	
Витамин А (ацетат)	0,287 мг (834 МЕ**)
Витамин С, аскорбиновая кислота	11,7 мг
Витамин D ₂	1,67 мг (67 МЕ)
Витамин Е, токоферол (ацетат)	3,33 мг
Витамин В ₁ , аневрин, тиамин (гидрохлорид)	0,2 мг
D-биотин, витамин Н	0,033 мг
D-пантотенат кальция, витамин В ₅	1,67 мг
Холингидротартрат	14,17 мг
Витамин В ₁₂ , цианкобаламин	0,83 мг
Фолацин, витамин В _с (в виде фолиевой кислоты)	0,017 мг
Миоинозит, мезоинозит	19,42 мг
Никотинамид, витамин РР	2,22 мг
Витамин В ₆ , пиридоксин (гидрохлорид)	0,33 мг
Витамин В ₂ , рибофлавин (натриевая соль 5-фосфорного эфира)	0,2 мг

Окончание табл. 3

Элемент	Количество
Витамин К ₁ , фитоменадион	0,02 мг
Глицерофосфат натрия	430,0 мг
σ-Лактон глюконовой кислоты	1,06 г
Сорбиновая кислота	150,0 мг
Минеральные вещества и микроэлементы	
Хлорид натрия	978,0 мг
Хлорид калия	672,0 мг
Хлорид кальция	489,0 мг
Оксид магния	43,2 мг
Сульфат железа(II)	8,26 мг
Ацетат меди(II)	1,03 мг
Ацетат марганца(II)	2,09 мг
Хлорид цинка	0,14 мг
Иодид калия	0,03 мг

* Приведенные здесь количества соответствуют образованию 300 ккал (= 1225 кДж).

** МЕ — международные единицы.

Таблица 4

Расход энергии человеком при различной физической деятельности*

Деятельность	Потребление энергии в течение 10 ч	
	ккал	кДж
Пешеходная прогулка	50—200	200—800
Езда на велосипеде	100—300	400—1200
Поднятие тяжестей	200—400	800—1600
Бег на длинные дистанции	200—400	800—1600
Танцы	300—400	1200—1600
Футбол	400—500	1600—2000
Теннис	400—500	1600—2000
Плавание	200—600	800—2400
Тренировочный бег	500—1000	2000—4000
Бег на лыжах	400—800	1600—3200

* Основной обмен 7200 кДж/сут (300 кДж/ч).

Таблица 5

Состав различных продуктов питания и их энергетическая ценность*

Продукт	Вода, г	Белки, г	Жиры, г	Угле- воды, г	Энерге- тическая ценность	
					ккал	кДж
Апельсины	87,1	1,0	0,2	12,2	49	205
Арбузы	92,6	0,5	0,2	6,4	26	109
Бананы	75,7	1,1	0,2	22,2	85	356
Виноград	81,4	0,6	0,3	17,3	67	280
Вишни	83,4	1,2	0,4	14,6	60	251
Земляника	89,9	0,7	0,5	8,4	37	155
Изюм	18,0	2,5	0,2	77,4	289	1210
Ревень	94,9	0,5	0,1	3,8	16	67
Сливы	85,7	0,7	0,1	12,3	50	210
Яблоки (сладкие)	84,0	0,3	0,6	15,0	58	243
Капуста белокочанная	92,1	1,4	0,2	5,7	25	105
Капуста брюссельская	84,8	4,7	0,4	8,7	47	197
Капуста квашеная	92,8	1,0	0,2	4,0	18	75
Капуста цветная	91,0	2,7	0,2	5,2	27	113
Картофель	79,8	2,1	0,1	17,7	76	318
Лук репчатый	87,8	2,0	0,3	9,4	44	184
Луковые овощи	89,1	1,5	0,1	8,7	38	159
Морковь	88,6	1,1	0,2	9,1	40	167
Огурцы	95,6	0,8	0,1	3,0	13	55
Перец (зеленый)	92,8	1,2	0,2	5,3	24	100
Помидоры	93,5	1,1	0,2	4,7	22	92
Редис	93,7	1,1	0,1	3,6	18	75
Салат кочанный	95,1	1,3	0,2	2,5	14	59
Свекла столовая	87,3	1,6	0,1	9,9	43	180
Сельдерей	88,4	1,8	0,3	8,5	40	167
Спаржа	92,9	2,1	0,2	4,1	21	88
Фасоль белая	11,6	21,3	1,6	61,6	338	1415
Шпинат	90,7	3,2	0,3	4,3	26	109
Белые грибы	88,6	2,8	0,4	5,9	31	130
Дрожжи пекарские	71,0	12,1	0,4	11,0	87	360

Продолжение табл. 5

Продукт	Вода, г	Белки, г	Жиры, г	Угле- воды, г	Энерге- тическая ценность	
					ккал	кДж
Шампиньоны	90,8	2,8	0,2	3,7	22	92
Грецкие орехи	3,5	14,8	64,0	15,8	651	2725
Земляные орехи (жареные)	1,8	26,2	48,7	20,6	582	2436
Кокосовые орехи	48,0	4,2	34,0	12,8	351	1469
Лесные орехи	6,0	12,7	60,9	18,0	627	2624
Миндаль	4,7	18,6	54,2	19,5	598	2503
Булочки	34,0	6,8	0,5	58,0	269	1126
Овсяные хлопья	10,3	13,8	6,6	67,6	387	1620
Пшеничная мука	12,6	12,1	2,1	71,5	331	1385
Пшеничные проростки	11,5	26,6	10,9	46,7	363	1519
Ржаная мука	14,3	10,8	1,5	71,8	310	1297
Ржаной хлеб	38,5	6,4	1,0	52,7	227	950
Спагетти	10,4	12,5	1,2	75,2	369	1544
Виноградный сахар (глюкоза)	0,0	0,0	0,0	99,5	385	1611
Марципан	8,8	8,0	18,0	64,0	428	1792
Мед	17,2	0,3	0,0	82,3	304	1272
Молочный шоколад	0,9	7,7	32,3	56,9	520	2176
Маргарин	19,7	0,5	78,4	0,4	698	2921
Масло сливочное	17,4	0,6	81,0	0,7	716	1996
Рыбий жир	0,0	0,0	99,9	0,0	901	3771
Свиное сало	1,0	0,0	99,0	0,0	901	3771
Яйца куриные	74,0	12,8	11,5	0,7	162	678
Йогурт	86,1	4,8	3,8	4,5	71	297
Камамбер	51,3	18,7	22,8	1,8	287	1201
Молоко коровье	88,5	3,2	3,7	4,6	64	268
Сбитые сливки	64,1	2,2	30,4	2,9	288	1205
Творог нежирный	79,4	17,2	0,6	1,8	86	360
Эмментальский сыр	34,9	27,4	30,5	3,4	398	1666
Баранья котлета	52,0	14,9	32,0	0,0	352	1473
Говядина (филейная часть)	75,1	19,2	4,4	0,0	122	511
Заяц	73,0	22,3	0,9	0,2	103	431

Окончание табл. 5

Продукт	Вода, г	Белки, г	Жиры, г	Угле- воды, г	Энерге- тическая ценность	
					ккал	кДж
Колбаса любительская	65,2	11,1	21,7	0,0	241	1009
Курица жареная	72,7	20,6	5,6	0,0	138	578
Свиная котлета	53,9	15,2	30,6	0,0	341	1427
Свинина	71,2	18,6	9,9	0,0	168	703
Сервелат	55,6	12,5	27,6	1,8	256	1072
Телячья котлета	70,0	19,5	9,0	0,0	164	686
Телячья печень	70,7	19,2	4,7	4,1	140	586
Утка	54,0	16,0	28,6	0,0	326	1365
Пикша	80,5	18,3	0,1	0,0	79	331
Сазан, карп	72,4	18,9	7,1	0,0	145	607
Селедка	62,8	17,3	18,8	0,0	243	1017
Тунец	52,5	23,8	20,9	0,0	290	1214
Форель (пресноводные фор- мы лососевых)	77,6	19,2	2,1	0,0	101	423
Виноградные улитки	82,0	15,0	0,8	2,0	75	314
Кальмары	82,2	15,3	0,8	0,0	73	306
Мидии	84,1	11,7	1,9	2,2	76	318
Устрицы	83,0	9,0	1,2	4,8	68	285
Креветки	78,2	18,7	2,2	0,0	97	406
Омары	78,5	16,9	1,9	0,5	91	381

* В расчете на 100 г продукта.

Таблица 6

Суточная потребность человека в витаминах

Символ	Витамин	Суточная норма
A	Ретинол	1,5—2 мг
D	Кальциферол	0,02 мг
E	Токоферол	20 мг
K	Менахинон	1 мг ^{1,2}
B ₁	Тиамин, аневрин	1,4 мг
B ₂	Рибофлавин	1,7 мг
PP	Никотинамид	20 мг ^{1,2}

Окончание табл. 6

Символ	Витамин	Суточная норма
B _c	Фолиевая кислота	0,4 мг ¹
B ₅	Пантотеновая кислота	10 мг ¹
B ₆	Пиридоксин	2 мг ¹
B ₁₂	Кобаламин	0,005 мг
C	Аскорбиновая кислота	60 мг
H	Биотин	0,25 мг ¹

1 — расчетные значения.

2 — собственный синтез микрофлорой кишечника.