



---

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«СЕВЕРО-ОСЕТИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ  
АКАДЕМИЯ» ФЕДЕРАЛЬНОГО АГЕНТСТВА ПО ЗДРАВООХРАНЕНИЮ  
И СОЦИАЛЬНОМУ РАЗВИТИЮ

**УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ**

**БИОХИМИЯ ОСНОВНЫХ  
ПРОЦЕССОВ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ  
И ГОРМОНАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ**

**Рекомендовано**

**учебно-методическим объединением  
по медицинскому и фармацевтическому  
образованию вузов России в качестве  
учебного пособия по биологической  
химии для студентов медицин-  
ских вузов**

**Владикавказ 2007**

Учебное пособие разработано сотрудниками кафедры биологической химии Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию: зав. кафедрой — доктором медицинских наук, профессором Дзугкоевой Фирой Соломоновной, доцентом — кандидатом медицинских наук Каряевой Эммой Алексеевной, ассистентом — кандидатом медицинских наук Гуриной Аллой Евгеньевной; ассистентом Ампарцумянц Ниной Мирановной; ассистентом Дзугкоевым Сергеем Гавриловичем

**Рецензенты:**

Заведующая кафедрой биологической химии Российской медицинской академии постдипломного образования, доктор медицинских наук, профессор **Г. А. Яровая**

Заведующая кафедрой зоологии Северо-Осетинского государственного университета им. К.Л.Хетагурова, доктор биологических наук, профессор **Л. В. Чопикашвили**

ISBN 5-88734-029-0

## **РАЗДЕЛ I. ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ И ОБЩИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ В ОРГАНИЗМЕ ЧЕЛОВЕКА**

Живой организм характеризуется высокой степенью упорядоченности составляющих его ингредиентов и уникальной структурной организацией, обеспечивающей как фенотипические признаки, так и многообразие биологических функций. В этом структурно-функциональном единстве организма, составляющем сущность жизни, белки играют важную роль, незаменимую другими веществами.

Белки высокомолекулярные азотсодержащие вещества, которые являются носителями жизни клеток. Жизнь характеризуется рядом свойств:

- разнообразием белковой структуры и их высокой упорядоченностью;

- удивительной способностью к самовоспроизведению;

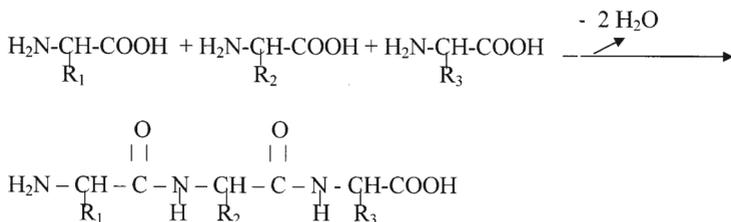
- сократимостью — непременным атрибутом живых систем, имеющем прямое отношение к белковым структурам мышечного аппарата.

Жизнь немислима без обмена веществ, без постоянного обновления составляющих компонентов живого организма, без анаболизма и катаболизма, в основе которого лежит деятельность каталитически активных белков — ферментов. Таким образом, белки являются основой структуры и функции живой системы. По образному выражению одного из основоположников молекулярной биологии Ф. Крика, белки важны потому, что они могут выполнять самые разнообразные функции. Подсчитано, что в природе существует от  $10^{10}$  до  $10^{12}$  различных белков, обеспечивающих существование  $1,2 \times 10^8$  видов живых организмов. По мнению Ю. Овчинникова белки являются «законодателями мод» в организме человека.

Белковая молекула имеет четыре уровня организации: первичный, вторичный, третичный, если количество полипептидных цепей 2 и более, то молекула приобретает четвертичную структуру. Структурными единицами являются аминокислоты, которые образуют полипептидные цепи.

Согласно полипептидной теории Фишера  $\alpha$ -карбоксильная группа одной аминокислоты взаимодействует с  $\alpha$ -аминогруппой другой аминокислоты с выделением элементов молекул воды и образуется амидная или пептидная связь ( $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\underset{\text{H}}{\text{N}}-$ ).

Неподеленная пара электронов атома азота вступает в сопряжение с  $\pi$  электронами карбонильной группы  $\text{C}=\text{O}$ , атомы N, C, O образуют сопряженную систему, находящуюся в одной плоскости. В составе пептидной группы  $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\underset{\text{H}}{\text{N}}-$  атом углерода находится в гибридованном состоянии. Электронное строение предопределяет плоскую, жесткую структуру пептидной связи. Поэтому биосинтез пептидной связи требует притока свободной энергии, тогда как гидролиз идет с высвобождением энергии.



Полипептидная цепь имеет остов или скелет, состоящий из повторяющихся функциональных групп  $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}-$ , а переменные части включают боковые радикалы, которые и определяют физико-химические свойства белковой молекулы. Помимо пептидной связи иногда встречаются дисульфидные.

**Первичная структура** — это уникальная аминокислотная последовательность, детерминированная генетически и образованная пептидными или амидными связями.

В первичной структуре заложен весь план дальнейшей пространственной укладки белковой молекулы.

Правильность полипептидной теории строения белковой молекулы доказана следующими факторами.

В природных белках мало титруемых карбоксильных и аминогрупп, поскольку они участвуют в образовании пептидных связей.

В процессе кислотного или щелочного гидролиза образуются свободные amino- или карбоксильные группы, то же самое происходит под влиянием ферментативного гидролиза, реакция биурета положительна на пептидные связи.

Рентгеноструктурный анализ подтверждает полипептидную структуру белка; то же самое доказывается возможностью лабораторного синтеза белка.

Последовательность аминокислот в первичной структуре определяется методами Сенгера, Эдмана.

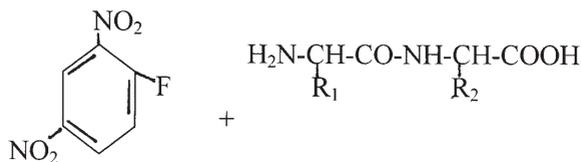
В 1953 г. Сенгер в Кембридже впервые открыл последовательность аминокислотных остатков в инсулине (молекулярная масса 5700), спустя несколько лет Мур и Стейн (Нью-Йорк) других белков, в частности, рибонуклеазы с молекулярной массой 13700. Исследование аминокислотной последовательности важно, так как она определяет видовую специфичность белка, то есть, одни и те же белки разных видов животных имеют разную аминокислотную последовательность.

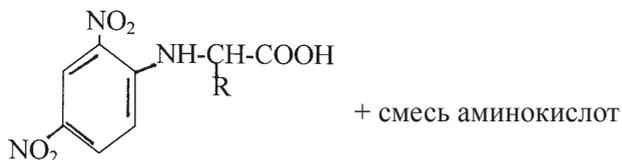
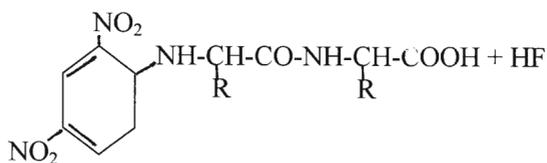
Например: инсулин человека в А цепях в положениях

	- 8	9	10
человека	тре	сер	лей
свиньи	тре	сер	лей
лошади	тре	гln	лей
крупного рогатого скота	ала	сер	вал
барана	ала	гln	вал

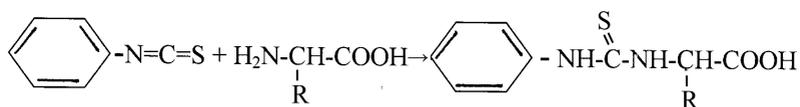
### Метод Сенгера

Ароматическое кольцо динитрофторбензола (ДНФБ) присоединяется к свободной NH<sub>2</sub> группе. Белок подвергается полному гидролизу, при этом освобождаются все аминокислоты, кроме связанных с ДНФБ. Затем удаляются ДНФ-производные аргинин и лизин и ДНФБ производная концевая аминокислота подвергается идентификации хроматографически.



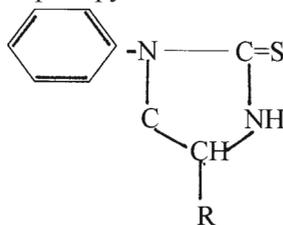


2) реакция с фенилизотиоцианатом (реакция Эдмана)



фенилтиокарбоамиламинокислота

Фенилизотиоцианат в слабощелочной среде реагирует с NH<sub>2</sub> группой, который циклизуется в кислой среде, с образованием фенилтиогидантионового производного отделенного от белка без гидролиза и идентифицируется.



В белках, имеющих сходную аминокислотную последовательность можно проводить анализ с помощью Фингер-принт (то есть отпечатков пальцев), этим методом выделены гемоглобины А и S, последний имеет различие в β-цепях в 6 положении имеет остаток валина вместо глутамата. Это определяет отличительные свойства Hb S, который вызывает серповидно-клеточную анемию.

Оба белка подвергают протеолизу, например, трипсином, а затем наносят в угол листа гидролизат и проводят хроматографи-

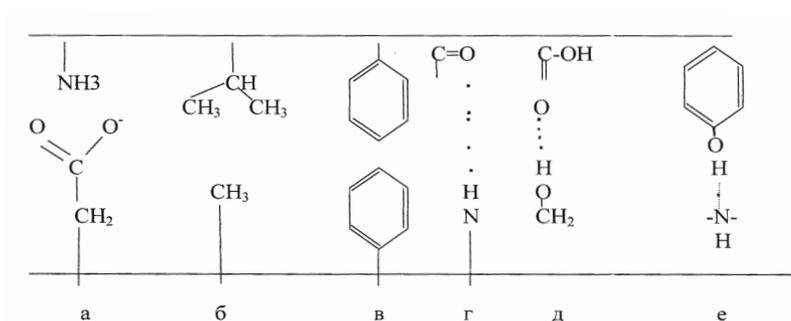
ческое определение в одном направлении и электрофорез в перпендикулярном. Бумагу высушивают и окрашивают пептиды, сравнивают; большинство пятен располагается одинаково, лишь небольшое число пептидов обнаруживает различия. Они происходят из неидентичных пептидов. Этим методом Ингрэм разделил гемоглобины А и S.

Полипептидная цепь претерпевает конформационные изменения в пространстве. Конформация — это геометрическое строение, расположение в пространстве полипептидных цепей белка.

**Вторичная структура** — это конфигурация полипептидных цепей, которые стремятся уменьшить свободную энергию, то есть, способ скручивания полипептидных цепей в пространстве. Различаем  $\alpha$ -спирализацию и  $\beta$ -структуру.  $\alpha$ -спирализация — это закручивание полипептидной цепи вокруг мнимого цилиндра по ходу часовой стрелки, поскольку аминокислоты являются L-изомерами. Шаг спирали — 5,3 А и на каждом витке располагается 3,6 аминокислотных остатка, то есть, происходит взаимодействие между 1 и 4 аминокислотным остатком и образование большого числа водородных связей



Некоторые фибриллярные белки образуют конформацию  $\beta$ -структуры — структуры складчатого листа, то есть, последовательный ряд листков, расположенных под углом друг к другу.



Слабые связи: а) электростатическое взаимодействие;  
 б, в) гидрофобные взаимодействия неполярных групп;  
 г, д, е) водородные связи.

Она может сформироваться между отдельными полипептидными цепями и может быть параллельной и антипараллельной. Вторичная структура поддерживается большим числом слабых связей, энергия которых мала от 1 до 7 кал. Слабые связи: водородные, электростатические, гидрофобные, ван-дер-ваальсовы.

**Третичная структура** — это способ укладки полипептидной цепи в определенном объеме пространства. Она прежде всего зависит от характера боковых групп аминокислотных остатков — радикалов. Каждая из этих групп стремится к наиболее выгодным энергетически взаимодействиям с другими группами и атомами. Каждая специфическая последовательность аминокислот в полипептидной цепи всегда занимает определенное нативное положение в пространстве, обеспечивающее образование максимально выгодного числа связей между атомами полимера и его окружением. Силы, которые способствуют формированию — это все разновидности слабых связей, но поддерживается третичная структура ковалентными дисульфидными связями. Дисульфидные связи не определяют характер свертывания полипептидной цепи, но несомненно стабилизируют конформацию молекулы, после завершения процесса свертывания. Например: фермент рибонуклеаза состоит из одной полипептидной цепи (124 аминокислотных остатка) содержит 4 дисульфидных мостика. В положениях 26-84, 72-65, 40-95, 58-110.

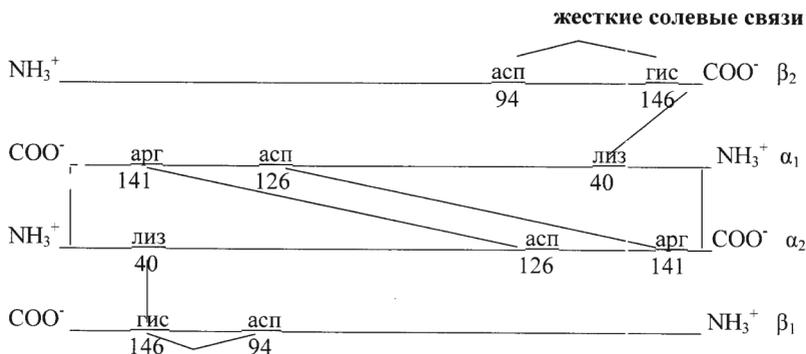
При формировании третичной структуры гидрофобные группировки располагаются во внутренней области молекулы, они создают устойчивость, а гидрофильные группы расположены на поверхности молекулы.

Некоторые белки имеют **четвертичную структуру**. Белковая молекула состоит из отдельных протомеров или субъединиц, то есть, это комбинация идентичных и неидентичных субъединиц, каждая из которых имеет свою первичную, вторичную и третичную структуры. Четвертичная структура — это способ укладки в пространстве отдельных полипептидных цепей, обладающих одинаковой или разной первичной, вторичной, третичной структурой и формирующих единое макромолекулярное образование в структурном и функциональном отношении. Субъединицы соединяются

друг с другом слабыми связями, диссоциация белка на субъединицы осуществляется с помощью агентов, действующих на слабые связи, такие, как мочевины, солевые растворы, детергенты.

В качестве примера белка с четвертичной структурой может служить фермент глутаматдегидрогеназа, молекула которой состоит из 8 идентичных субъединиц, диссоциация которых достигается разбавлением среды. Другим примером является лактатдегидрогеназа, состоящая из 4 субъединиц, одна из которых Н, другая М субъединица, поэтому различаем 5 изоферментов ЛДГ.

Четвертичная структура изучена на примере белка гемоглобина, который состоит из 4 субъединиц — 2  $\alpha$  и 2  $\beta$ , взаимодействие между субъединицами происходит по принципу комплементарности и присутствует множество слабых связей, наиболее значимые из которых являются электростатические. Молекула дезоксигемоглобина имеет 8 электростатических связей.



В процессе выполнения гемоглобином транспортной (дыхательной) функции, взаимодействие между  $\alpha_1$  и  $\beta_1$  не меняется, а  $\alpha_1$  и  $\beta_2$  претерпевает структурные изменения. В результате присоединения кислорода одна пара субъединиц поворачивается относительно другой на 15 градусов, область контакта  $\alpha_1, \beta_2$  функционирует как переключатель с одной структуры на другую. Каждая из форм похожая на «ласточкин хвост» контакта стабилизирована собственным набором водородных связей.

По мнению Перутца взаимодействие гема обусловлено в результате перехода его в одну из возможных структур: в окси струк-

туре гем находится в состоянии релаксации, следствием чего является высокое сродство к кислороду, а в дезокси структуре — в системе напряжения, когда сродство к кислороду падает.

При напряжении (в жесткой структуре) атом двухвалентного железа характеризуется высокоспиновым состоянием, а при релаксации низкоспиновым.

**Денатурация** — это нарушение нативной структуры с сохранением первичной.

Важными денатурирующими агентами являются:

- высокое повышение температуры, при котором разрываются водородные и гидрофобные связи;
- кислоты и основания, принося повышенные заряды, дестабилизируют общую структуру, действуя в основном на электростатические связи;
- органические растворители — влияют на гидрофобные связи;
- мочевины и гуанидин — образует с белком многочисленные водородные связи и дезорганизует его структуру.

Различают обратимую и необратимую денатурацию.

## РАЗДЕЛ II. БИОЛОГИЧЕСКИЙ КАТАЛИЗ

### ФЕРМЕНТЫ

#### Глава 1. Строение и свойства ферментов

Ферменты — высокоспециализированный класс веществ, белковой природы, используемые живыми организмами, для осуществления многих тысяч взаимосвязанных химических реакций, включая синтез, распад, взаимопревращение огромного множества разнообразия химических соединений.

Ферменты обеспечивают катализ химических реакций и процессов обмена веществ в живых системах, а также существование различных типов обмена у разных организмов и разных тканей. Изменяя свою активность, биокатализаторы регулируют процессы метаболизма. Ферменты как белковые молекулы обладают следующими свойствами: высокая молекулярная масса, электрофоретическая подвижность, недиализуемость, инактивация сильными воздействиями, осаждаемость из раствора без потери активности при определенных воздействиях, положительные реакции на белки, расщепляемость протеолитическими ферментами.

Ферменты отличаются от неорганических катализаторов следующими свойствами:

- а) действуют в мягких условиях (нормальное давление (7,4 атм), нормальная температура (37-40 °С), оптимальное значение рН = 6-8;
- б) обладают высокой каталитической способностью в сравнении с неорганическими катализаторами;
- в) ферменты снижают энергетический барьер и уровень энергии активации для молекул субстрата;
- г) обладают высокой специфичностью действия;
- д) имеют широкий спектр действия;
- е) характерна кооперативность (совместность) и определенная последовательность реакций, что обеспечивает обмен веществ;

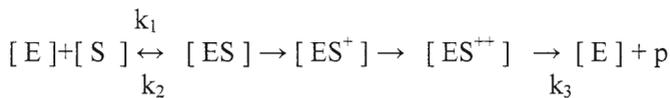
ж) в живых системах активность ферментов регулируется, а также регулируется концентрация ферментов (биосинтез белка);

з) ферменты, как белковые молекулы, обладают термолabileностью, не диализуемостью и способностью перемещаться в электрическом поле.

Внутренняя энергия системы представляет собой сумму всех видов энергии, которыми обладают молекулы этих веществ: энергия поступательного и вращательного движения молекул, энергия движения электронов по орбите, ядерная энергия. Внутренняя энергия состоит из связанной и свободной.

Энергетическим барьером реакции является тот минимальный запас энергии у молекул системы, который обеспечивает протекание реакции. Энергетический барьер зависит от природы реагирующих веществ. Энергией активации называют разность между величинами энергетического барьера реакции и средним уровнем энергии системы. Под энергией активации понимаем ту энергию, которую необходимо сообщить молекулам системы для достижения уровня энергетического барьера ее, для преодоления и начала реакции.

Современная теория действия ферментов — теория фермент-субстратных комплексов или промежуточных соединений. Она предполагает присоединение субстрата к ферменту, активирование субстрата, его деформацию, формирование и отделение продуктов реакции.



Суть действия ферментов по теории промежуточных веществ заключается в том, что очень медленно текущая благодаря высокому энергетическому барьеру реакция с участием фермента начинает протекать по иному: вместо одной прямой реакции с высоким энергетическим барьером в фермент-субстратном комплексе начинает протекать несколько новых реакций, каждая из которых имеет более низкий энергетический барьер, и запаса энергии у реагирующих молекул вполне хватает для превращения в продукты реакции. При этом сумма энергии активации промежуточных ре-

акций меньше энергии активации не катализируемых реакций. Таким образом, с участием ферментов реакции протекают по побочному пути, то есть в обход высокого энергетического барьера прямой реакции.

Ферменты, как катализаторы белковой природы, обладают следующими свойствами: термолабильность, зависимость активности от рН среды, нормального давления, ферменты имеют высокую молекулярную массу, обладают высокой специфичностью, электрофоретической подвижностью.

Ферменты бывают простыми и сложными. Молекулы простых ферментов — протеинов состоят из аминокислотных остатков. Если молекула фермента состоит из одной полипептидной цепи, то фермент имеет первичную, вторичную, третичную структуру, если фермент состоит из 2-х и более полипептидных цепей, то фермент имеет четвертичную структуру. Протеиды имеют в своей структуре небелковую часть.

Сложные ферменты (*холоферменты*) состоят из белковой и небелковой частей. Белковая часть именуется *апоферментом*, а небелковая — *кофактором*. *Кофактор* — общее название небелковой части фермента. *Кофермент* — это органическое соединение, а термин *простетическая группа* — это органическое соединение, прочно связанное с белковой частью.

Коферменты по химической структуре делятся на алифатические (глутатион, амид липоевой кислоты), ароматические (производные витамина К и убихинон), гетероциклические (КоА, производные нуклеотидов и нуклеозидов, производные витамина В, фолиевой кислоты).

Витаминами коферментами являются следующие: НАД (РР), НАДФ (РР), ФМН (В<sub>2</sub>), ФАД (В<sub>2</sub>), ТДФ (В<sub>1</sub>), липоевая кислота, коэнзим А (пантотеновая кислота), 4-фосфопантетеин (пантотеновая кислота), бицитин (биотин), ТГФК (фолиевая кислота), пиридоксальфосфат (В<sub>6</sub>), метилкобаламин (В<sub>12</sub>), дезоксиаденозилкобаламин (В<sub>12</sub>), аскорбиновая кислота, возможно также ретинолпирофосфат (А), филлохинонпирофосфат (К)

К невитаминным коферментам относятся АДФ, ГДФ, УДФ, ЦДФ, гем и его производные, убихинон (КоQ), глутатион, аде-

нозилгомоцистеин, фосфоаденозинфосфат, дигидробиоптерин, 2-оксоглутарат, карнитин, глюкозо-1,6-бисфосфат, 2,3-бисфосфоглицерат, иногда коферментами считают и т-РНК, циклические нуклеотиды (цАМФ, цГМФ).

Коферменты и ионы металлов в ферментах — сложных белках участвуют в формировании активного центра, в стабилизации структуры апофермента, в фиксации субстрата, в превращении субстрата в продукты реакции.

Роль кофакторов могут выполнять ионы железа, меди, молибдена, марганца и т.д.

Белковая часть фермента — апофермент обеспечивает взаимодействие с субстратом, его превращение в продукты реакции, его специфичность, формирование аллостерического и аллотопического центра, обеспечивает существование изоферментов, видовую специфичность.

*Активный центр фермента* — реагирующая часть молекулы, к которому присоединяется субстрат и в котором обеспечивается катализ. Под *активным центром* понимаем уникальную комбинацию аминокислотных остатков, разноудаленных в первичной структуре, сближенных в пространстве, обеспечивающих взаимодействие с субстратом и последующий катализ. Активный центр простых ферментов формируется из функциональных групп определенных аминокислотных остатков. В состав же активного центра сложных ферментов помимо аминокислотных остатков входит кофермент или простетическая группа или ионы металлов (кофактор).

В формировании активного центра могут принимать участие функционально активные группы дикарбоновых, диаминомонокарбоновых кислот, «ОН» оксосодержащих аминокислот (сериновые протеиназы), «SH» серусодержащих аминокислот (тиоловые ферменты), имидазольное кольцо гистидина, индольная структура триптофана и гидрофобные участки различных аминокислот.

Активный центр ферментов является трехмерной структурой, которая располагается в гидрофобном кармане (за исключением гидролаз, использующих при катализе элементы молекулы воды), обладает специфичностью (абсолютной, относительной, стерео-

специфичность). Активный центр не является жесткой структурой. По представлениям Кошланда структура активного центра и субстрата не обладают полной комплементарностью друг к другу. Комплементарность возникает в процессе контакта фермента с субстратом за счет гибкости полипептидной цепи фермента и конформационных сдвигов в молекуле субстрата, то есть возникающая комплементарность фермента и субстрата является индуцированной.

Микроокружение активного центра, как правило, гидрофобно. Оно обуславливает дегидратацию субстрата, уменьшает объем, вступающих в реакцию соединений, способствует образованию гидрофобных связей и повышает реакционную способность полярных группировок. Исключение составляют гидролазы, для каталитического действия которых требуются элементы молекулы воды.

При взаимодействии фермента с субстратом происходит многоточечное связывание субстрата, то есть возникает много, не менее 3 связей между субстратом, функциональными группами аминокислот активного центра, коферментом, ионами металла, а также связанными молекулами воды. Образуется масса связей: водородных, гидрофобных, электростатических, ковалентных, координационных. Эти связи подвижны. Они легко могут изменять структуру субстрата, обеспечивают электронно-конформационные перестройки при переходе из одного нестабильного промежуточного состояния к другому.

Не всегда топография молекулы фермента соответствует молекуле субстрата. Такая комплементарность реагирующих веществ возникает в процессе взаимодействия, так как активный центр — динамичная структура, способная изменять свою конформацию соответственно топографии молекулы субстрата (индуцированное соответствие).

В механизме ферментативного катализа различаем кислотно-основной и ковалентный катализ. Сущность *кислотно-основного катализа* заключается в следующем: аминокислотные остатки активного центра фермента являются донорами или акцепторами ионов водорода, при этом образуются водородные связи.

*Ковалентный катализ* делится на нуклеофильный и электрофильный. При *нуклеофильном катализе* аминокислотные остатки активного центра способны отдавать электроны, вызывая образование неустойчивых ковалентных связей, вызывая деформацию субстрата. При *электрофильном катализе* активный центр оттягивает на себя электроны и дестабилизирует структуру субстрата.

В каталитическом акте основными механизмами, ускоряющими превращение субстрата в продукты реакции, являются механизмы кислотно-основного и ковалентного катализа. Однако, действие этих механизмов становится возможным лишь в случае предварительного осуществления эффектов оптимальной ориентации реагирующих групп друг по отношению к другу, их сближения до необходимого расстояния и их удержания в таком положении в течение определенного времени. Осуществление всех этих антиэнтропических эффектов обусловлено соединением субстрата с ферментами, возникновением фермент-субстратного комплекса.

Существует понятие «Мультиферментная система», которая представляет собой совокупность ряда ферментов, осуществляющих ряд последовательных биохимических реакций. Различаются диссоциированные мультиферментные системы (ферменты гликолиза и т.д.) и мультиферментные комплексы, представляющие ассоциированные комплексы, имеющие много общего с образованием четвертичной структуры белков. Например: пируватдегидрогеназный,  $\alpha$ -кетоглутаратдегидрогеназный комплексы и синтетаза высших жирных кислот. Ферментные надмолекулярные комплексы, связанные с мембранами — это высокоспециализированные и организованные ферментные системы, примером которых является цепь транспорта электронов (ЦТЭ).

Скорость ферментативной реакции зависит от концентрации фермента и субстрата, концентрации кофактора, продуктов реакции, pH среды, температуры, присутствия ингибиторов и активаторов.

Скорость ферментативной реакции зависит от концентрации субстрата. При низких значениях концентрации субстрата активация ферментативных реакций прямо пропорционально возрас-

тает. Однако, по мере насыщения фермента субстратом — эта зависимость прекращается и, наконец, кривая изменения скорости реакции идет параллельно оси абсцисс, то есть не изменяется в зависимости от повышения концентрации субстрата. Эта зависимость скорости реакции и концентрации субстрата выражается кривой.

Константа Михаэлиса  $K_m$  представляет собой ту концентрацию субстрата, при которой скорость реакции составляет половину максимальной. Величина  $K_m$  характеризует сродство фермента к субстрату: чем меньше  $K_m$ , тем выше способность фермента реагировать с субстратом.

Для большинства ферментов скорость ферментативной реакции возрастает при повышении температуры от 0 до оптимума. При этом скорость реакции увеличивается приблизительно в 2 раза на каждые  $10^\circ\text{C}$ . При дальнейшем повышении температуры (выше оптимальной) скорость реакции падает вследствие тепловой денатурации белков. Эффект температуры на кинетику ферментативных реакций объясняется ее влиянием на кинетическую энергию молекулы, на колебательные движения молекул и их частей, на состояние ионизации всех компонентов реакции. Температурный оптимум для большинства ферментов животного происхождения лежит в области  $40\text{-}50^\circ\text{C}$ , для растительных ферментов в интервале  $50\text{-}60^\circ\text{C}$ .

Термолабильностью обозначают чувствительность ферментов к температуре, их быструю инактивацию при превышении оптимальной величины.

На активность фермента влияет значение pH среды. Активность фермента может снижаться при отклонении величины pH в обе стороны от оптимальной величины. Эффект pH среды в отношении скорости ферментативной реакции объясняется ее влиянием на ионизацию функциональных групп в активном центре фермента, а также в молекуле субстрата, оптимальный pH для пепсина составляет  $1,5\text{-}2,5$ , для трипсина —  $7,5\text{-}8,5$ , для амилазы слюны  $6,8\text{-}7,0$ , для панкреатической липазы —  $7,0\text{-}8,5$ .

Все ферменты делят на классы по типу катализируемой ими реакции:

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

Каждый фермент имеет свой официальный индекс (шифр). Первая цифра означает номер класса, которому принадлежит фермент, второй — номер подкласса, третий — номер подподкласса, четвертый номер — указывает порядковый номер фермента в подподклассе.

Первый класс ферментов — оксидоредуктазы. Катализируют окислительно-восстановительные реакции, окисляя субстраты путем дегидрирования (анаэробно), либо путем присоединения кислорода одного или двух атомов (аэробно). Все ферменты этого класса являются сложными белками, коферментами могут быть НАД, НАДФ, ФМН, ФАД, гем, ионы металла. Важнейшие группы ферментов этого класса — дегидрогеназы аэробные, оксидазы: монооксигеназы, диоксигеназы. Представители: ЛДГ, СДГ, ксантинооксидаза, ГМГ — КоА редуктаза.

Второй класс ферментов — трансферазы, катализируют перенос атомных групп или молекулярных остатков с одного субстрата на другой. Обычно происходит обмен группами, а иногда обмен на атом водорода, возможен и односторонний перенос. Среди ферментов этого класса — большинство сложные ферменты, но есть и простые. Коферментами могут быть КоА, ТГФК, ПФ, все динуклеотиды (АДФ, УДФ и т.д.), S-аденозилгомоцистеин, биоцитин, метилкобаламин. Важнейшие группы в этом классе — аминотрансферазы, сульфотрансферазы, гликозилтрансферазы, ацилтрансферазы, фосфотрансферазы, переносчики одноуглеродных групп, переносчики альдегидных и кетонных остатков. Представители: аланинаминотрансферазы, гексокиназа, фосфоорилаза, гликогенсинтетаза, транскетолаза и т.д.

Третий класс ферментов — гидролазы. Катализируют разрыв связи с присоединением элементов молекулы воды. Демполимеризуют сложные биохимические структуры до низко-

молекулярных веществ. Особенно важна их роль в процессах переваривания в желудочно-кишечном тракте, в клетках содержатся главным образом в лизосомах. Большинство ферментов этого класса простые белки, лишь некоторые содержат ионы металла. Важнейшие группы ферментов в этом классе — эстеразы (карбоксииэстеразы, фосфоэстеразы или фосфатазы, сульфоестеразы), гликозидазы, пептидгидролазы (пептидазы) — эндопептидазы, экзопептидазы, амидазы, полифосфатазы. Представители: липаза, глюкозо-6-фосфатаза, амилаза, пепсин, глутаминаза, АТФаза.

Четвертый класс ферментов — лиазы. Катализируют негидролитические и неокислительные реакции распада, которые могут сопровождаться замыканием двойной связи и выделением простейших веществ ( $\text{CO}_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{NH}_3$ ), а также некоторые обратные реакции синтеза. В последнем случае эти ферменты называются «синтазами» (в отличие от «синтеаз» — ферментов 6-го класса). Часть ферментов этого класса является простыми белками, другая же часть — сложными. Коферментами могут быть ПФ, ТДФ. Важнейшие группы ферментов в этом классе — декарбоксилазы, дегидратазы, гидратазы, альдолазы, циклазы, различные синтазы. Представители: пируватдекарбоксилаза, аконитатгидратаза, цитратсинтеаза, аденилатциклаза, аргининосукцинатлиаза и т.д.

Пятый класс — изомеразы. Катализируют внутримолекулярные превращения: перенос водорода и атомных группировок, изменение их пространственного расположения, перемещение двойных связей и т.п. Большая часть ферментов этого класса является простыми белками, однако, среди них есть и сложные белки, в этом случае они в качестве коферментов содержат ПФ, дезоксиаденозилкобаламин, НАД. Представители: глюкозофосфатизомераза, триозофосфатизомераза, УДФ-глюкоза-эпимераза и т.д.

Шестой класс ферментов — лигазы или синтеказы. Катализируют реакции синтеза (соединения) субстратов, особенностью этих реакций является необходимость для их протекания источника энергии, в качестве которого обычно выступают нуклеозидтрифосфаты (АТФ, ГТФ, ЦТФ). Большинство ферментов

этого класса — простые белки, некоторые же содержат биоцитин. Представители: пируваткарбоксилаза, глутаминсинтетаза, аргининосукцинатсинтетаза и т.д.

## Глава 2. Регуляция активности ферментов

Конститутивными ферментами называют такие, концентрация которых в клетках всегда примерно постоянна. Следовательно, их синтез не регулируется. Адаптивные же (индуцируемые, индуцибельные) ферменты подвержены, при необходимости, регулировке. Синтез их стимулируется соответствующим индуктором. Репрессируемыми (репрессибельными) называются такие ферменты, синтез которых подавляется при накоплении в клетке корепрессоров (продуктов процессов).

*Активаторами* называются вещества, усиливающие каталитическую активность фермента, увеличивающие скорость протекания реакции. Механизм действия различных активаторов различен. Это может быть активирование ионами металлов (участвует в формировании активного центра и связывании субстрата) или активирование восстановителями типа глутатиона, аскорбиновой кислоты (предохраняют от окисления важные для каталитической функции SH-группы), активирование ряда проферментов происходит путем их частичного протеолиза (удаляются участки, мешающие возникновению активного центра), многие аллостерические ферменты активируются при воздействии на их аллостерический центр положительных эффекторов (происходят конформационные изменения, затрагивающие активный центр ферментов), активирование некоторых ферментов достигается путем ковалентного присоединения к ним определенной группировки (фосфорильной), иногда активирование происходит благодаря диссоциации неактивного комплекса фермент-белок, как это бывает в случае определенных протеинкиназ, либо активирование наступает при диссоциации ферментов олигомеров.

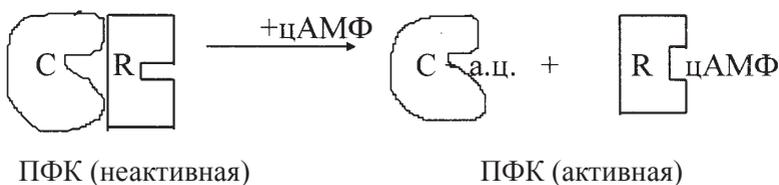
Проферментами или зимогенами называют неактивные предшественники ряда ферментов (чаще протеолитических), функционирующих внеклеточно. Сюда относятся пепсиноген, трипсино-

ген, химоотрипсиноген, прокарибоксипептидаза, проэластаза, профосфолипаза А<sub>2</sub>, некоторые факторы гемокоагуляции и система комплемента.

*Зимогены или проферменты* неактивны, так как в их молекуле содержится дополнительный пептид. Играющий роль специфического ингибитора полипептидной природы, отщепление которого происходит путем частичного протеолиза.

Таким образом, активирование проферментов происходит в процессе их частичного протеолиза. Выделение указанных ферментов в неактивной форме представляет собой своеобразный механизм защиты клеток, их продуцирующих, от разрушения путем самопереваривания.

Иногда активирование происходит благодаря диссоциации неактивного комплекса фермент-белок, как это имеет место в случае определенных протеинкиназ. Например, протеинфосфокиназа (ПФК) неактивная состоит из 2-х субъединиц: каталитической, несущей активный центр, и регуляторной, на которой расположен центр фиксации цАМФ, с участием активатора — внутриклеточного мессенджера ц 3,5АМФ, который взаимодействует с регуляторной субъединицей, происходит диссоциация молекулы фермента, освобождается каталитическая субъединица, открывается ее активный центр и фермент становится функционально активным.



Активирование фермента наступает и при ассоциации мономеров в единую макромолекулу.

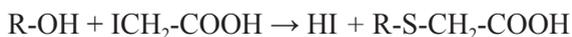
*Ингибирование* — это снижение каталитической активности фермента под влиянием ингибиторов, то есть веществ, угнетающих каталитическую активность фермента. Различают ингибирование обратимое и необратимое. При *обратимом* ингибировании ингибитор соединяется с ферментом не слишком прочно, он мо-

жет диссоциировать из образующегося комплекса, или же может быть вытеснен из него. *Необратимое* же ингибирование характеризуется прочным связыванием ингибитора с ферментом.

Необратимое ингибирование характеризуется прочным (необратимым) ковалентным связыванием ингибитора и ферментом, такое соединение может происходить в области активного центра и вне его. Присоединение ингибитора может вести к значительной модификации структуры фермента. Необратимым является ингибирование ряда ферментов диизопропилфторфосфатом, йодацетамидом.

При *необратимом ингибировании* ингибитор прочно связывается с ферментом, чаще всего с его активным центром. Например, при применении ДФФ (принадлежащего к типу, так называемых, «нервных ядов») имеет место полное выключение активного центра холинэстеразы — фермента, катализирующего гидролиз ацетилхолина на холин и уксусную кислоту. Оказалось, что этот ингибитор имеет близкое структурное сходство с Aсh и подобно ему взаимодействует с ОН-группой остатка серина в активном центре. Вызывая фосфорилирование серина в активном центре ряда ферментов, ДФФ также инактивирует их действие.

Известны вещества, специфически связывающие ту или иную группировку в молекуле фермента, выключая ее из сферы химической реакции. Например, йодацетамид  $\text{ICH}_2\text{-COOH}$ , его амид и этиловый эфир, парахлормеркурибензоат  $\text{ClHg-C}_6\text{H}_4\text{-COOH}$  и другие реагенты сравнительно легко вступают в химическую связь с некоторыми SH-группами ферментов. Если такие группы существуют для акта катализа, то добавление подобных ингибиторов приводит к полной потере активности фермента.



Ряд других ферментов (холинэстераза, трипсин, химотрипсин) сильно тормозится некоторыми фосфорорганическими соединениями, в частности, ДФФ, вследствие блокирования ключевой гидроксильной группы серина в активном центре.

Обратимое ингибирование фермента по своему механизму может быть различным: конкурентное, неконкурентное, бесконкурентное. *Конкурентное* ингибирование вызывается действием веществ, являющихся структурными аналогами субстрата.

Конкурентный ингибитор соединяется с активным центром фермента, подменяя свой субстрат. Степень ингибирования при этом зависит от соотношения концентраций субстрата и ингибитора, повышением концентрации субстрат может вытеснить ингибитор и, тем самым, снять торможение реакции. Примером конкурентного ингибирования может быть торможение активности СДГ такими структурно сходными с ее субстратом соединениями, как малоновая кислота, оксалоацетат, оксалаат.

*Неконкурентное* ингибирование характеризуется тем, что ингибитор не имеет структурного сходства с субстратом и присоединяется к ферменту одновременно с субстратом, при этом возникает тройной комплекс E-S-I. Ингибитор, присоединяясь к области активного центра или вне его, изменяет конформацию ферментной молекулы (особенно активного центра), что ведет к потере каталитической активности. Повышением концентрации субстрата вернуть эту активность не удастся. Реактивации можно добиться лишь действием связывающих ингибитор веществ. Неконкурентными ингибиторами являются, например, ионы тяжелых металлов, цианиды.

С участием ионов тяжелых металлов происходит неконкурентное ингибирование. Ионы тяжелых металлов присоединяются к SH группам фермента, изменяют конформацию ферментативной молекулы (особенно активного центра), что и ведет к потере каталитической активности.

*Бесконкурентное* ингибирование отличается тем, что ингибитор не может реагировать с ферментом, он соединяется лишь с фермент-субстратным комплексом (ES), подавляя протекание реакции, при этом образуется комплекс EIS. Этот вид ингибирования (более редкий, чем другие) встречается обычно в случаях, когда в реакции принимает участие два и большее количество субстратов.

*Регуляторные (аллостерические) ферменты* имеют в своей молекуле помимо активного центра особый аллостерический центр, подверженный воздействию определенных эффекторов (модуляторов), изменяющих каталитическую активность фермента вследствие конформационных перестроек в его молекуле. Регуляторные ферменты имеют больше одной полипептидной

цепи, то есть обладают четвертичной структурой. Эти ферменты локализованы обычно в начале биохимического мультиферментативного процесса.

*Аллостерическим центром* регуляторных ферментов, называют часть молекулы вне активного центра, способную присоединить вещества — регуляторы (эффекторы), вследствие чего каталитическая активность фермента меняется — происходит либо активирование фермента, либо угнетение его активности. Иногда у ферментов может быть несколько аллостерических центров, обладающих специфичностью связывания определенных эффекторов, одни из которых могут активировать фермент, а другие ингибировать (поливалентность ферментов).

Сущность *аллостерической регуляции* заключается в том, что к аллостерическому центру могут присоединяться эффекторы, вследствие чего изменяется конформация данного фермента, это выражается в резком изменении его активности. Аллостерическими оказались ферменты, находящиеся в начале биохимических путей синтеза или распада соединений, в местах разветвления метаболических путей, ключевые ферменты энергетического обмена. Существует модель согласованного аллостерического взаимодействия (Моно, Уайтман), согласно которой все субъединицы олигомерного фермента одновременно переходят из жесткой формы (Т-форма) в релаксированное состояние — R-форма. Однако, существуют ферменты, регуляция которых осуществляется согласно модели последовательного аллостерического взаимодействия Кошланда. Согласно этой модели допускается существование TR формы олигомерного фермента.

Термин «*эффектор*» («*модулятор*»), означает наличие у вещества способности изменять каталитическую активность фермента, регулировать ее. Аллостерическим эффектором называют изменение активности регулируемого фермента (увеличение ее или угнетение) при присоединении к его аллостерическому центру молекулы вещества регулятора (аллостерического эффектора). Положительные аллостерические эффекторы активируют регуляторные ферменты, отрицательные же — ингибируют.

Активирование некоторых ферментов достигается путем ковалентного присоединения к ним определенной группировки (фосфорильной), благодаря чему происходит ковалентная модификация структуры фермента, конформация активного центра изменяется таким образом, что повышается каталитическая активность фермента. Например, фосфорилаза «а» является результатом ковалентной модификации фосфорилазы «в» в реакции фосфорилирования.

Активирование некоторых ферментов достигается путем ковалентного присоединения к ним определенной группировки (фосфорильной) или наоборот реакция дефосфорилирования является активирующей. Активность фосфорилазы и гликогенсинтетазы контролируется путем фосфорилирования и дефосфорилирования, осуществляемого специфическими ферментами — протеинкиназой и протеинфосфатазой. Уровень активности ключевых ферментов и соответственно интенсивность процессов обмена углеводов будут определяться соотношением фосфорилированных и дефосфорилированных форм этих ферментов.

Регуляторы ферментов обозначают как *гетеротропные*, если аллостерическими эффекторами для них служат определенные метаболиты, но не субстраты этих ферментов. Для *гомotropных* аллостерических ферментов их субстраты являются положительными модуляторами (активируют их). Существуют аллостерические ферменты, которые являются одновременно и гомотропными и гетеротропными.

Функционированием структурных генов оперона, содержащих генетическую информацию о синтезе ферментов, управляет ген-оператор, который «включает» или «выключает» их. Если этот ген свободен, то работа структурных генов разрешена, если же он связывается с репрессором, то работа этих генов прекращается. Синтез особого белка-репрессора обеспечивается геном-регулятором. Репрессор обладает очень сильным сродством к гену-оператору и может легко присоединяться к нему.

*Корепрессор* — продукты процессов, накопление которых подавляет синтез фермента. Такие ферменты называются репрессируемыми.

Активность ферментов определяется либо по убыли субстрата, либо по появлению и приросту продуктов реакции. Международной единицей активности фермента является то его количество, которое катализирует превращение 1 моля субстрата за 1 сек при стандартных условиях протекания реакции (слюдения определенной рН среды, температуры, концентрации субстрата). Называется эта единица «*катал*» (сокращенно «*кат*»). Поскольку катал является очень большой величиной, в большинстве случаев каталитическая активность ферментов выражается в микрокаталах (мккат), нанокаталах (нкат) и пикокаталах (икал).

Удельная активность фермента представляет собой количество единиц активности (кат) в расчете на 1 кг белка. Концентрация фермента в растворе выражается в ед активности на 1 л. раствора.

Высшим уровнем регуляции ферментативной активности у высокоорганизованных организмов является воздействие на ферментный акт клеток гуморальных факторов эндокринной системы (гормоны). Такая регуляция координирует функционирование отдельных клеток в интересах целостного организма. Под влиянием гормонов может изменяться интенсивность синтеза ферментов в клетках, в то же время определенные ферменты могут активироваться или ингибироваться путем их ковалентной модификации (например, фосфорилированием), гормоны могут выступать в роли аллостерических эффектов.

Интенсивность протекания биохимических процессов определяется функционированием ферментных систем клетки. Регуляция же деятельности ферментного аппарата клетки осуществляется либо изменением каталитической активности ферментных молекул (быстрый механизм регуляции), либо путем изменения концентрации фермента (более медленный механизм регуляции).

Различают следующие уровни регуляции биохимических процессов через ферментные системы клетки:

1. Изменение каталитической активности ферментов вследствие изменения свойств окружающей их среды.
2. Изменение каталитической активности регулирующих ферментов.

3. Изменение интенсивности синтеза ферментной молекулы под влиянием метаболитов (в основном у прокариот).

4. Изменение функционирования ферментативной активности клетки под влиянием гормональной эндокринной системы у высших организмов.

**Антиметаболиты** — это конкуренты природных субстратов. В организме последние приводят к появлению аномальных соединений, тормозящих протекание определенных процессов метаболизма. Например, аналоги нуклеиновых оснований могут приводить к синтезу таких нуклеиновых кислот, дальнейший метаболизм которых оказывается заблокированным либо в силу искажения самой структуры этих соединений, либо из-за отсутствия ферментов, способных катализировать их метаболизм. Таким путем удается задержать развитие некоторых злокачественных новообразований, заставляя клетку, включающую аналог, синтезировать ДНК, которая оказывается в результате такого включения не способной к репликации.

Сульфамиды представляют собой производные, похожие на парааминобензойную кислоту, входящую в состав коферментов фолиевой кислоты. Конкурентное торможение синтеза фолиевой кислоты препятствует синтезу определенных микроорганизмов. Это свойство лежит в основе их бактерицидного действия.

Ферменты в медицине используются для энзимодиагностики и энзимотерапии. Дефект ферментов может быть причиной молекулярной патологии.

**Энзимопатология** — раздел медицины, изучающий заболевания, связанные с нарушением функционирования ферментов, то есть нарушением синтеза или изменением активности ферментов.

Различают следующие типы **энзимопатий**:

1. **Наследственные энзимопатии.** Имеет место врожденная, генетически обусловленная недостаточная активность фермента или полное выпадение синтеза фермента (например, фенилкетонурия, галактоземия, алкаитонурия, нарушения свертывания крови, гликогенозы и др.)

2. *Токсические энзимопатии.* Развиваются при воздействии на организм токсинов инфекционных агентов, при передозировке лекарственных препаратов.

3. *Алиментарные (пищевые) энзимопатии.* Возникают при недостаточном поступлении в организм витаминов, микроэлементов.

4. *Энзимопатии, связанные с нарушением организации ферментных процессов клетки* (например, вследствие нарушения кровоснабжения тканей)

Термином «энзимодиагностика» обозначают определение активности ферментов в биологических объектах (крови, моче, желудочном соке, биоптическом материале) с целью постановки диагноза заболевания, а также использования ферментных препаратов в качестве реактивов при проведении различных биохимических анализов.

Энзимодиагностика основана на неравномерном, иногда специфическом распределении ферментов (изоферментов) среди различных органов и тканей, в клетках которых они функционируют, при этом в норме их активность в крови бывает низкой или совсем не определяется. Повышение активности ферментов в крови указывает на патологию органа, который этим ферментом особенно богат или который его продуцирует. В сыворотку крови ферменты поступают из клеток органов, а из крови в некотором количестве и в мочу.

При патологии в сыворотке крови могут наблюдаться следующие изменения в содержании ферментов:

а) гиперферментемия — возникает вследствие усиленного поступления ферментов в кровь из клеток пораженной ткани;

б) гипоферментемия — наблюдается при нарушении синтеза определенных ферментов;

в) появление в сыворотке крови ферментов в норме отсутствующих — возникает при нарушении гистогематических барьеров или вследствие усиленного адаптивного синтеза ферментов.

Под ферментными (изоферментными) спектрами подразумеваются группы ферментов (изоферментов), которые одновременно определяют у больных в диагностических целях. Определение

ферментных спектров в сравнении с отдельными ферментами увеличивают возможности энзимодиагностики.

При рахите в сыворотке крови увеличивается активность фермента щелочной фосфатазы, при поражении поджелудочной железы — амилазы, при инфаркте миокарда — креатинфосфокиназы (изофермент MB), АсАТ, ЛДГ, при заболеваниях скелетных мышц — креатинфосфокиназы (изофермент MM).

При раке предстательной железы увеличивается в сыворотке крови активность кислой фосфатазы, при поражении слюнных желез — амилазы, при заболеваниях печени — АлАТ, ЛДГ<sub>5</sub>, орнитинкарбоамилтрансферазы и др., при патологии почек — глицинамидинотрансферазы.

Механизмы ингибирования лекарственными веществами различны. Это может быть конкурентное ингибирование вследствие структурного сходства лекарственного препарата с субстратом фермента или неконкурентное ингибирование. Например, комплексобразователь, связывая ионы металлов, лишает ферменты влияния активаторов.

Производные витаминов (их структурные аналоги) препятствуют образованию естественных коферментов, снижая активность соответствующих ферментов. Этот механизм с успехом используется для подавления метаболизма микробной клетки, например, при применении производных парааминобензойной кислоты (сульфаниламиды) или изоникотиновой кислоты (противотуберкулезные препараты). Лекарственные вещества могут ингибировать биосинтез ферментов, вмешиваясь в этот процесс на стадиях транскрипции, процессинга или трансляции, подобным действием обладают антибиотики.

Лекарственные вещества могут способствовать усилению катаболической активности ферментов, оказывая свое действие через различные механизмы. Так, витамины, в качестве лекарственных средств, стимулируют образование коферментов, включающихся в ферментные молекулы. Готовые коферменты и микроэлементы так же способствуют формированию ферментов — сложных белков. Гормоны активируют ферменты через воздействие на них протеинкиназы, как аллостерического эффек-

тора или усиливают биосинтез ферментных молекул, влияя на генетический аппарат ядра клеток. Возможны и иные механизмы активирования ферментов, например, при активировании пепсиногена соляной кислотой.

Ферментная теория лекарственных веществ исходит из того, что лекарственные препараты, поступая в организм, воздействуют на ферментный аппарат клетки, следствием чего являются определенные сдвиги в обменных процессах, способствующие выздоровлению. Действие лекарственных средств на ферментные системы может выражаться в активировании или ингибировании.

*Энзимотерапией* называется использование в лечебных целях ферментов и лекарственных средств, влияющих на активность ферментов. Для энзимотерапии применяют ферментные препараты, коферменты, активаторы и ингибиторы ферментов. При этом используют ферментные препараты, выполняющие заместительную роль.

Многие лекарственные вещества могут ингибировать активность ферментов. Это может быть конкурентное ингибирование вследствие структурного сходства лекарственного препарата со структурой фермента. Вещества, являющиеся конкурентами естественных субстратов называются антиметаболитами

## «ВИТАМИНЫ»

### Глава 1. Водорастворимые витамины

*Витамины* — это органические низкомолекулярные биологически активные вещества, не синтезирующиеся в клетках организма человека (за исключением нескольких), поступающие из внешней среды и принимающие участие в биологическом катализе, процессах роста и воспроизведения.

Источниками витаминов являются пищевые продукты, а также синтез их микрофлорой кишечника.

В организме человека синтезируются: витамин РР в печени из триптофана и витамин Д<sub>3</sub> (в печени и коже) из холестерина, в печени из каротиноидов возникает ретинол, а также в неболь-

шом количестве (приблизительно 20%) образуется холин (в составе лецитинов), В<sub>1</sub> В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, РР, фолиевая кислота, пантотеновая кислота, К, биотин.

Провитаминами называются предшественники витаминов. Провитамином является для ретинола — каротиноиды, для витамина Д<sub>3</sub> — 7-дегидрохолестерин, для витамина Д<sub>2</sub> — эргостерин.

Незаменимыми факторами питания являются: витамины, эссенциальные аминокислоты и жирные кислоты, минеральные вещества, микроэлементы, вода.

Суточная потребность измеряется миллиграммами и даже микрограммами. Так, взрослому в сутки необходимо 50-100 мг витамина С, 1-2,5 мг фолиевой кислоты, 150-250 мкг биотина, 2-5 мкг кобаламина. Потребность человека в витаминах зависит от возраста, качества питания, состояния организма, условий жизни и деятельности.

В номенклатуре витаминов используется обозначение и к буквами латинского алфавита, применяются также наименования, отражающие их клиническое действие, иногда в названии отражают химическое строение и распространенность витамина. Например, В<sub>12</sub> — кобаламин — антианемический витамин, В<sub>1</sub> — тиамин — антинеуритный, РР (В<sub>5</sub>) — никотиновая кислота (ниацин) — антипеллагрический витамин.

Витамины делятся на водорастворимые и жирорастворимые. К *водорастворимым* относятся В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, В<sub>15</sub>, РР, С, биотин, пантотеновая кислота, фолиевая кислота, липоевая кислота, иногда также холин, инозит и др, к *жирорастворимым* — А, Д, Е, К, F.

Витаминоподобными веществами считают холин, инозит, липоевую кислоту, витамин В<sub>15</sub>, витамин U, карнитин, убихинон, оротовую кислоту.

*Гиповитаминозы* — недостаточная обеспеченность организма витаминами, *авитаминоз* — состояние, возникающее при полном прекращении поступления витаминов в организм, *гипервитаминоз* — состояние, возникающее при чрезмерно большом поступлении витаминов, *полиавитаминозом* называется состояние, развивающееся вследствие прекращения поступления в организм нескольких витаминов одновременно.

Недостаточность витаминной функции в организме может возникать вследствие недостаточности поступления витамина с пищевыми продуктами, изменения нормальной микрофлоры кишечника (заболевания желудочно-кишечного тракта, подавление нормальной микрофлоры лекарственными препаратами, нарушения всасывания, например, жирорастворимые витамины при патологии печени, нарушение транспортировки витаминов кровью, нарушение превращения витаминов в активную форму (коферменты), нарушение взаимодействия кофермента с белком, нарушение синтеза белковой части фермента, а также вследствие воздействия антивитаминов.

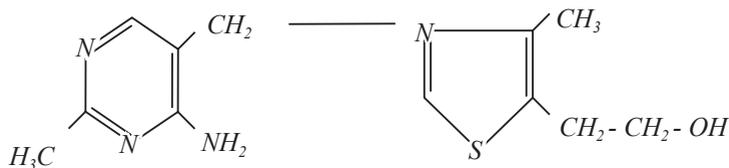
Содержание витамина выражается в ед. или межд. ед (МЕ), иногда в условных единицах.

В организме большинство витаминов превращаются в свои активные формы — коферменты, соединяющиеся со специальными белками с образованием биологических катализаторов — ферментов.

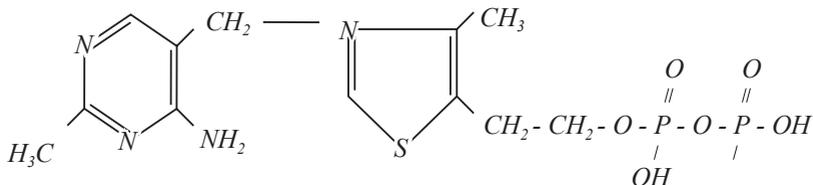
Из организма с мочой постоянно выделяются продукты метаболизма (деградации) ферментов и витаминов, в некотором количестве и свободном состоянии.

Антивитаминами называются вещества, уменьшающие биологическую активность витаминов. Одни антивитамины являются структурными аналогами витаминов и конкурентно препятствуют образованию активных ферментов (окситиамин, изоникотиновая кислота, дезоксипиридоксин, оксибиотин, аминоп-терин, сульфаниламидные препараты). Другие антивитамины являются ферментами и могут разрушать витамины (тиаминаза, аскорбатоксидаза) или же антивитамины (например: белок авидон может связывать витамин (биотин), предотвращая тем самым образование соответствующего фермента).

Тиамин, антиневритный, аневрин, анейрин



В организме превращается в кофермент — ТДФ — тиаминдифосфат), ТПФ — тиаминпирофосфат

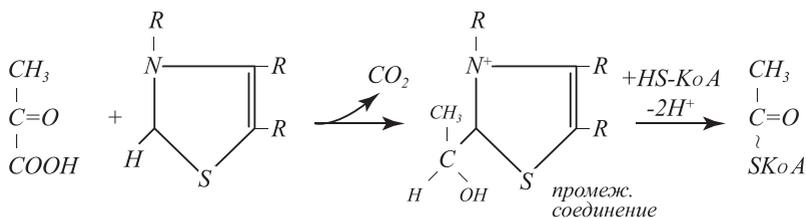


Витамин  $\text{B}_1$  в составе ТДФ (ТПФ) участвует в окислительном декарбоксилировании  $\alpha$ -кетокислот (пировиноградной кислоты (ПВК),  $\alpha$ -кетоглутаровой кислоты), а так же в транскетолазной реакции, в неокислительном декарбоксилировании пирувата.

При  $\text{B}_1$  авитаминозе (бери-бери) наблюдается полиневрит, атрофия мышечной ткани, нарушение деятельности сердца, желудочно-кишечного тракта, могут быть судороги, параличи, в крови содержание  $\alpha$ -кетокислот и пировиноградной кислоты (ПВК) повышено.

Богаты витамином  $\text{B}_1$  дрожжи, неочищенный рис, мука грубого помола, печень. Суточная потребность 1-3 мг.

Декарбоксилирование и окисление  $\alpha$ -кетокислоты при участии ТПФ.



ТДФ в качестве кофермента входит в состав ферментов пируватдегидрогеназы, оксоглутаратдегидрогеназы, транскетолазы, пируватдекарбоксилазы.

Рибофлавин

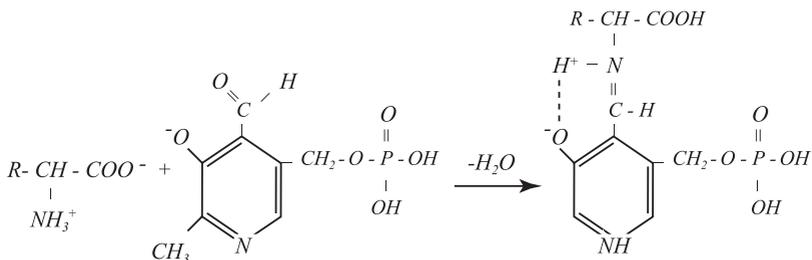


Богаты рибофлавином дрожжи, печень, сыр, молоко и другие. Суточная потребность 2 мг.

Разновидностями витамина В<sub>6</sub> являются пиридоксин (пиридоксол), пиридоксаль, пиридоксамин.

Витамин В<sub>6</sub> (пиридоксин, антидерматитный) предшественник кофермента пиридоксальфосфат (ПФ).

В реакциях трансминирования аминокислот, декарбоксилирования аминокислот, взаимопревращении D и L — форм аминокислот.



Богаты витамином В<sub>6</sub> дрожжи, зерновые и бобовые продукты, печень. Суточная потребность 2-3 мг.

Поражение кожи и нервной системы. Увеличивается выделение с мочой ксантуреновой кислоты.

Витамин В<sub>12</sub> иначе называется кобаламин или антианемический витамин. Основу молекулы оксикобаламина (природная форма В<sub>12</sub>) составляет корриновый цикл, состоящих из четырех восстановленных пиррольных колец, имеющих различные боковые радикалы. В центре корринового цикла находится двухвалентный Со, соединенный с корриновой структурой одной ковалентной связью и тремя координационными. Еще одной координационной связью Со соединен со структурой, аналогичной нуклеотидам. Вторая ковалентная связь к Со присоединяет гидроксил.

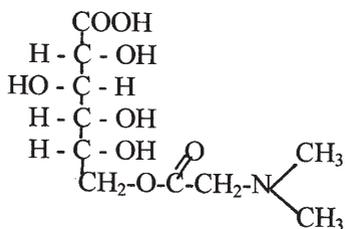
Из витамина В<sub>12</sub> возникает 2 кофермента, имеющие групповое название «кобаламид» кофермент метилкобаламин, в его структуре гидроксил у Со замещен на металльную группу (поступает от 5-метил — ТГФК). Этот кофермент участвует в метилировании гомоцистеина и превращении его в метионин. Второй кофермент — 5-дезоксаденозилкобаламин, в его молекуле гидроксил у Со замещен на 5-дезоксаденозин, данный кофермент участву-

ет в превращении метилмалоновой кислоты в янтарную, и в процессе превращения валина в лейцин.

Внешним фактором Кастла является кобаламин. Внутренний фактор Кастла (транскорин) — это гликопротеид желудочного сока, вырабатывается в обкладочных клетках слизистой желудка. Внутренний фактор образует комплекс с витамином В<sub>12</sub>, обеспечивая в дальнейшем всасывание витамина.

В<sub>12</sub> — авитаминоз представляет собой пернициозную мегалобластическую анемию Аддисона-Бирмера, нарушения кроветворения сходны при этом с таковыми при недостаточности фолиевой кислоты, так как из-за дефицита кобаламина происходит блокада фолиевой кислоты метильными группами и повышение выделения метилмалоновой кислоты. Наблюдается поражение нервной системы. Данный авитаминоз может возникать не только из-за недостаточности витамина В<sub>12</sub> в пище, но и вследствие патологии желудка (нарушение продукции внутреннего фактора Кастла).

Витамином В<sub>12</sub> богаты печень, мясо, рыба, икра. Суточная потребность 2-5 мг.



Витамин В<sub>15</sub> является в организме источником метильных групп в реакциях трансметилирования, по-видимому участвует в синтезе креатина и возможно других соединений. Препарат В<sub>15</sub> применяют при жировой инфильтрации печени, так как он обладает липотропным действием.

Пангамовой кислотой богаты дрожжи, печень, семена растений. Суточная потребность не установлена.

Разновидностями витамина РР являются никотиновая кислота и никотинамид.

Из витамина РР возникают НАД и НАДФ

В составе НАД и НАДФ витамин РР участвует в окислительно-восстановительных реакциях. Соответствующие ферменты

дегидрогеназы, редуктазы. Ниацин переносит водород с субстрата на акцептор при участии НАД иНАДФ.

Важнейшие проявления РР авитаминоза (пеллагры): дерматит, диарея, психические расстройства (деменция).

Витамином РР богаты дрожжи, печень, отруби, мука грубого помола. Суточная потребность 15-25 мг.

Восстановленной формой аскорбиновой кислоты и окисленной (дегидроаскорбиновая кислота).

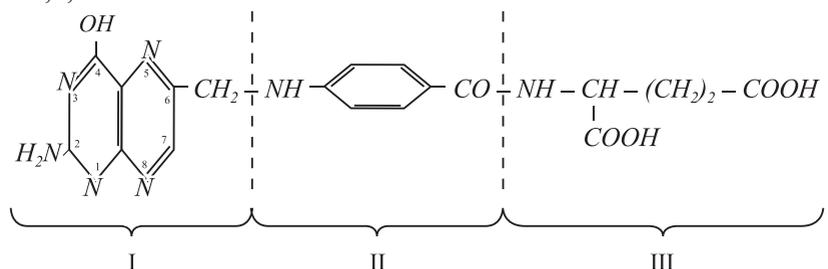
Витамин С как кофактор совместно с железом участвует в гидроксировании лизина и пролина, необходимых для созревания коллагена.

При недостаточности витамина С развивается цинга (скорбут). Сосуды становятся хрупкими и проницаемыми, отмечаются кровоизлияния на коже, во внутренних органах, отек конечностей, кровоточивость десен, выпадение зубов, снижение сопротивляемости к инфекциям.

Название витамина фолиевой кислоты происходит от лат. «фолиум» (лист), что подчеркивает богатство этим витамином листьев растений. Витамин фолиевая кислота называется так же фолацин или птероилглутаминовая кислота.

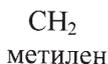
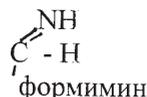
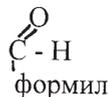
В состав молекулы витамина входят производное птеридина (птерин I) парааминобензойная кислота (II), глутаминовая кислота (III).

Превращение витамина происходит путем его восстановления 4 атомами H<sup>+</sup>, присоединяющимися к птеридиновому ядру в 5,6,7 и 8 положениях.



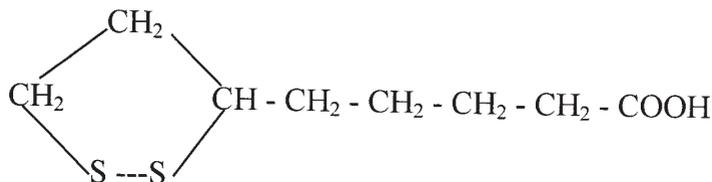
Фолацин — его коферментная форма участвует в переносе одноуглеродных фрагментов, а именно — в процессе биосинтеза пуринов, тимина, метионина (из гомоцистеина), серина.

Кофермент ТГФК переносит следующие одноуглеродные фрагменты молекул



При фолиевой недостаточности развивается мегалобластическая анемия со снижением в крови эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, что является результатом угнетения пролиферации кроветворных клеток из-за торможения синтеза ДНК, вследствие нарушения образования пуриновых оснований и может поражаться желудочно-кишечный тракт, кожа, репродуктивный аппарат.

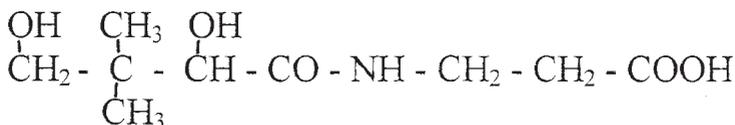
Данный авитаминоз возникает при тяжелом поражении кишечника и длительном лечении антибиотиками, так как организм обеспечивается фолиевой кислотой во многом за счет синтеза ее кишечной микрофлорой. Фолацином богаты листья растений, особенно шпинат, дрожжи, печень. Суточная потребность 1-2,5 мг.



Липоевая кислота является витамином, выполняет функцию кофермента, соединяясь с ε-аминогруппой лизина фермента.

Липоевая кислота участвует в окислительном декарбоксилировании α-кетокислот.

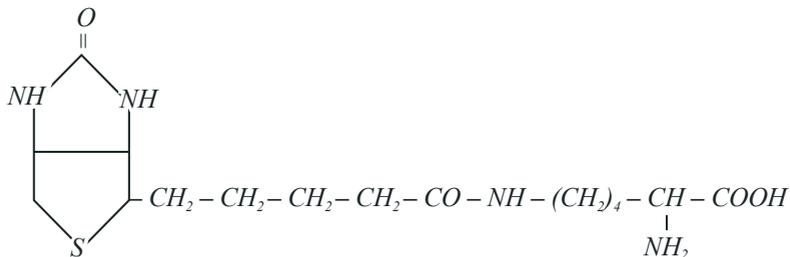
Ею богаты дрожжи, печень. Суточная потребность 1-2 мг.



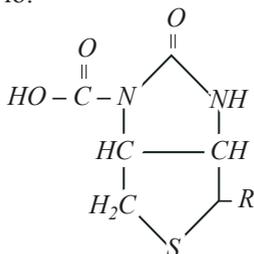
Пантотеновая кислота (α, γ дигидрокси-β,β-диметил-бутирил β-аланин). Предшественник коэнзима А, 4-фосфотетраина.



Кофермент биоцитин возникает при взаимодействии витамина биотина с  $\epsilon$ -аминогруппой лизина апофермента.



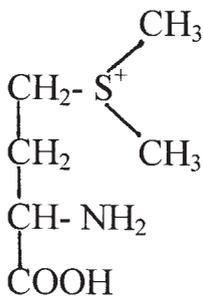
Участвует в активации и переносе  $\text{CO}_2$ , реакциях карбоксилирования и транскарбоксилирования. С его участием протекает биосинтез жирных кислот, ЩУК — щавелевоуксусной кислоты (из ПВК — пировиноградной кислоты), превращении пропионо-вой кислоты в янтарную.



Кофермент биоцитин входит главным образом в состав коферментов карбоксилаз.

Основными проявлениями биотиновой недостаточности являются дерматит, поражение ногтей, волос, себоррея.

Богаты — дрожжи, печень, яичные желтки, злаки.



Он является донором метильных групп, которые могут использоваться для синтеза креатинина, метионина, холина, он может обладать липотропным действием.

Много данного витамина в листьях капусты, в сырых овощах (спаржа, сельдерей) и зеленом горошке. С успехом применяется при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Витамин Р (рутин, цитрин, витамин проницаемости) представляет собой группу веществ, обозначающих общее название «биофлавоноиды». Это растительные полифенольные соединения. К ним относятся рутин, кверцетин, пепердин, эпикатехин и др.

Считается, что биофлавоноиды понижают проницаемость и ломкость капилляров, участвуют вместе с аскорбиновой кислотой в образовании коллагена, а также, ингибируя гиалуронидазу, повышают стабильность основного вещества соединительной ткани.

При их отсутствии возникают кровоизлияния и кровотечения.

Богаты — черноплодная рябина, черная смородина, листья чая, шиповник. Суточная потребность 25-50 мг.

## Глава 2. Жирорастворимые витамины

Большое количество витамина А содержат сливочное масло, молоко, яичный желток, печень трески.

Провитамины витамина А —  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  — каротины. В большом количестве они содержатся в моркови.

Под действием каротиндиоксигеназы (каротиназы)  $\beta$ -каротин превращается в 2 молекулы витамина А.

К витамину А относят ретинол, ретиналь, ретиноевая кислота. Биологическая роль витамина А:

- 1) участвует в темновом зрении;
- 2) регулирует дифференцировку эпителия;
- 3) необходим для стабилизации клеточных мембран;
- 4) регулируя синтез хондроэтинсульфата, влияет на рост костей, зубов, сперматогенез;

5) влияет на образование Т- и В-лимфоцитов.

Симптомы гиповитаминоза А.

1) нарушение сумеречного зрения (гемералопия или куриная слепота);

2) сухость роговицы (ксерофтальмия);

3) снижение сопротивляемости организма к инфекциям;

4) развитие кератита, бронхитов, циститов и др.

Витамины группы D:

1) Витамин D<sub>2</sub>- эргокальциферол;

2) Витамин D<sub>3</sub>-холекальциферол.

Провитаминами витаминов группы D являются:

1) эргостерол — провитамин D<sub>2</sub>, содержится в грибах, растениях;

2) 7-дегидрохолестерол — провитамин D<sub>3</sub>, содержится в животных продуктах.

Активные формы витамина D — кальцитриолы: 1,25 (ОН)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> - 1,25 дигидроксихолекальциферол, 24,25 (ОН)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> - 24,25 дигидроксихолекальциферол. 25 (ОН) D<sub>3</sub> образуется в печени, 1,25 (ОН)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> и 24,25 (ОН)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> — в начале в печени, затем в почках. В почках участвует в образовании 1,25 (ОН)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 1- α-гидроксилаза.

Кальцитриолы поддерживают постоянство концентрации кальция и фосфата в крови несколькими путями:

а) в стенке тонкого кишечника 1,25 (ОН)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> индуцирует синтез кальцийсвязывающих белков, необходимых для всасывания кальция в кишечнике;

б) усиливает действие паратирина на реабсорбцию кальция в почках;

в) влияет на образование гидроксиапатитов на коллагеновых волокнах минерализованных тканей.

Гиповитаминоз D — у детей — рахит, у взрослых — остеомаляция. При гипervитаминозе D появляются:

1) кальцинация сосудов и мягких тканей внутренних органов;

2) деминерализация диафизов трубчатых костей, что сопровождается переломами;

3) усилена минерализация костей черепа и эпифизов трубчатых костей у детей и взрослых.

К витаминам группы К относят:

1. Витамин К<sub>1</sub> — филлохинон, содержится в растениях;
2. Витамин К<sub>2</sub> — метакхинон, содержится в тканях животных.

Витамин К является кофактором  $\gamma$ -глутаматкарбоксилазы, замещающей водород у  $\gamma$ -углерода глутамата на карбоксил в белках:

- а) свертывающей системы крови Ф-II, Ф-УП, Ф-IX, Ф-X;
- б) костей и дентина — остеокальцина и матриксного  $\gamma$ -карбоксилглутаматсодержащего белка, участвующих в процессах минерализации этих тканей.

Для гиповитаминоза К характерны:

- 1) кровоизлияние;
- 2) удлинение времени свертывания крови.

Для гипервитаминоза К характерны: тромбозы сосудов.

Водорастворимый аналог витамина К — викасол.

Антивитамины К — дикумарин, салициловая кислота и др.

К витаминам Е относят  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ -токоферолы. Наиболее распространен и активен  $\alpha$ -токоферол.  $\alpha$ -токоферол является антиоксидантом, то есть прерывает перекисное окисление липидов. Антиоксидантную функцию витамин Е выполняет совместно с селеном и цистеином. При гиповитаминозе Е наблюдается анемия у недоношенных младенцев, у взрослых известных симптомов нет.

К витаминам F относят полиненасыщенные эссенциальные жирные кислоты: линолевая, линоленовая, арахидоновая.

Суточная потребность витамина F — 1-2 г в сутки, или 1-2 столовые ложки растительного масла.

Для физиологических процессов необходимы полиненасыщенные эссенциальные жирные кислоты, которые:

- 1) являются компонентами глицерофосфолипидов мембран;
- 2) участвуют в образовании этерифицированного холестерина в ЛПВП (антиатерогенное действие).

Из арахидоновой кислоты образуются:

- а) простаноиды — простагландины, простациклины и тромбоксаны;
- б) лейкотриены.

## РАЗДЕЛ III. БИОЭНЕРГЕТИКА

### Глава 1. Энергетический обмен. Биологическое окисление

В зависимости от вида использования энергии все организмы делятся на фототрофные (использование энергии солнечного излучения) и хемотрофные (использование энергии химических веществ). К фототрофам относят все растения, к хемотрофам — животных и человека.

Энергия необходима для поддержания температуры тела, выполнения химической работы (синтез органических соединений, усложнения химической структуры), активного транспорта веществ через мембраны, механической работы (мышечное сокращение), а так же для генерирования электрического тока и иногда света (биолюминесценция)

Носителями энергии являются электроны, формирующие связи между атомами в органических субстратах. Для использования этой энергии необходимо расщепление молекул субстрата и освобождение энергии электронов.

Освобождение энергии — многоступенчатый процесс, включает три основных этапа:

1. Расщепление полимеров (углеводов, белков, липидов) в желудочно-кишечном тракте до мономеров: моносахаридов, жирных кислот и глицерина, аминокислот и других веществ.

2. Превращение мономеров в промежуточные соединения, которое происходит в клетках тканей, то есть специфические пути катаболизма: глюкоза, глицерин, аминокислоты превращаются в пируват, а пируват окисляется до ацетил КоА. Жирные кислоты в процессе  $\beta$ -окисления продуцируют ацетил КоА, аминокислоты распадаются до следующих метаболитов:  $\alpha$ -кетоглутарата, оксалоацетата, фумарата, сукцинила КоА.

3. Общие пути катаболизма: биологическое окисление сопряженное с окислительным фосфорилированием и ЦТК, в которых полностью окисляется ацетил КоА до  $2\text{CO}_2$  и  $\text{H}_2\text{O}$ . При этом в реакциях окисления отщепляются протоны и электроны, переносящиеся в дыхательной цепи и генерирующие энергию АТФ.

Схема унификации энергетических субстратов. (рис. 1).

Биологическое окисление — это окисление ионов водорода молекулярным кислородом с образованием эндогенной воды.

Что представляет собой основной энергодающий процесс в клетках высших организмов?

Основным источником энергии является соединение  $H^+$  отщепляемого от распадающегося субстрата с  $O_2$  в дыхательной цепи. По сути этот процесс представляет собой реакцию горения водорода в  $O_2$ , протекающую со взрывом и ведущую к образованию  $H_2O$ .

Однако в живых системах энергия освобождается не взрывом, а постепенно, ступенчато, так как вместо прямой реакции соединения  $H^+$  с  $O_2$  происходит целая серия реакций переноса протонов и электронов и на каждом этапе переноса выделяется своя порция энергии.

ЦТЭ (дыхательная цепь) представляет собой биохимическую систему во внутренней мембране митохондрий, состоящую из ряда переносчиков электронов и протонов, транспортирующих электроны от окисляющегося субстрата к вдыхаемому  $O_2$ . В каждой митохондрии содержится от 5000 до 20000 дыхательных ансамблей, общее количество может достигать сотен тысяч и миллионов.

Дыхательная цепь в процессе миграции по ней электронов обеспечивает постепенную (порциями, ступенчато) отдачу им своей избыточной энергии, которая частично (40-50%) сначала переходит в энергию трансмембранного электрохимического потенциала, а затем аккумулирует в синтезирующиеся молекулы АТФ. В дальнейшем энергия молекулы АТФ используется для всех процессов жизнедеятельности клеток. Часть энергии электронов (50-60%) расходуется в виде тепла, что необходимо для поддержания температуры тела.

Протоны, отщепляющиеся от субстрата при их дегидрировании, либо используются в качестве строительного материала для процессов синтеза новых соединений, либо поступают в дыхательную цепь —  $2 H^+$ ,  $2e^-$  одновременно. В процессе миграции по дыхательной цепи электроны постепенно отдают свою избыточную энергию, часть которой (50-60%) рассеивается в виде

# СХЕМА УНИФИКАЦИИ ЭНЕРГЕТИЧЕСКИХ СУБСТРАТОВ

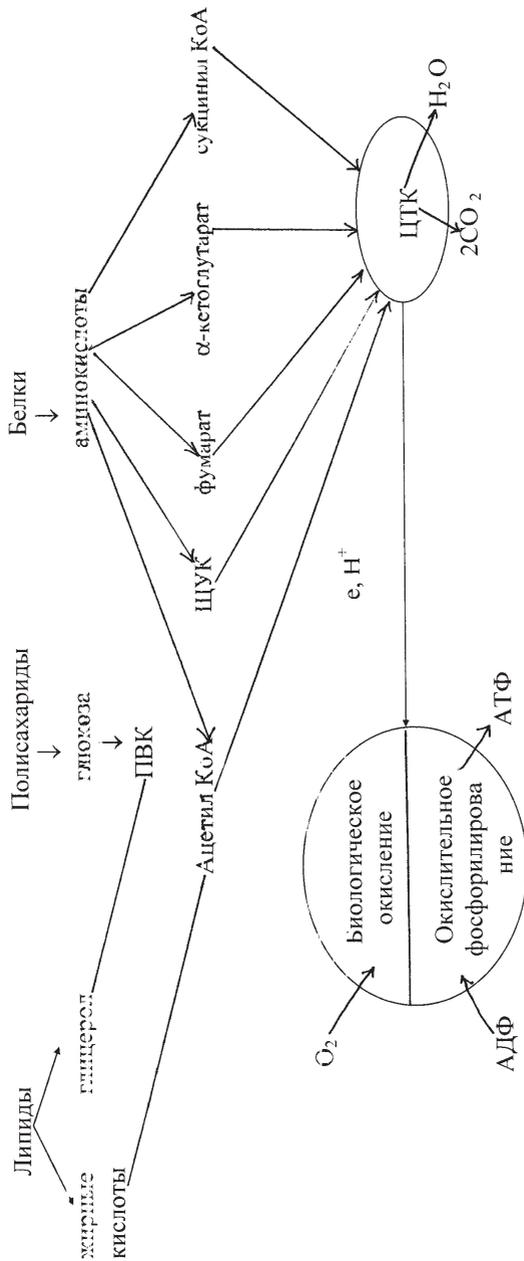


Рис. 1

тепла, остальная же часть (40-50%) расходуется на создание трансмембранного электрохимического потенциала путем перекачки протонов из матрикса в межмембранное пространство создавая протонный градиент. В дальнейшем протоны возвращаются в матрикс, проходя по каналам в сопрягающем устройстве, энергия мембранного потенциала аккумулируется в синтезе молекул АТФ. Активный  $O_2$ , соединяясь с  $H^+$  образует эндогенную воду. Для синтеза 1 моля АТФ необходимо приблизительно 50 кДж (приблизительно 12 ккал) энергии.

Основной путь переноса электронов и протонов (полная дыхательная цепь) включает в себя 4 ферментных комплекса:

1. Комплекс 1 - называется НАДН — КоQ (убихинон) — оксидоредуктаза и обеспечивает передачу электронов от НАДН  $H^+$  к КоQ.

2. Комплекс 2 - сукцинат — КоQ — оксидоредуктаза — катализирует перенос электронов от сукцината (ацилов жирных кислот) на КоQ.

3. Ферментный комплекс 3 называется КоQ  $H_2$  — цитохром с — оксидоредуктаза (комплекс *bc*) и передает электроны от КоQH<sub>2</sub> на цитохром с.

4. Ферментный комплекс 4 — цитохромоксидаза, катализирует перенос электронов от цитохрома с на кислород. В этот комплекс входят цитохром а и а<sub>3</sub>, содержащие два гема и два иона Cu, которые, меняя валентность с  $Cu^{2+}$  на  $Cu^{1+}$  и обратно, принимают и отдают электроны на цитохром а<sub>3</sub>, электроны присоединяются к ионам  $Cu^{2+}$ , а от них на  $O_2$ .

Локализуется во внутренней мембране митохондрий и располагается ассиметрично.

Последовательность расположения компонентов дыхательной цепи определяется большей или меньшей выраженностью у них окислительной и восстановительной способности, которая характеризуется окислительно-восстановительным потенциалом (редокс-потенциал). Чем отрицательнее редокс-потенциал, тем сильнее восстанавливающая способность, то есть способность отдавать электроны, тем большей энергией эти электроны обладают. Наибольшей окислительной способностью (принимать электроны) обладает  $O_2$ , и его редокс-потенциал имеет наибольшую величину.

Она достигает в ЦПЭ. — 1,2 в, что соответствует освобождению 220 кДж энергии в расчете на 1 моль  $H^+$  (52,7 ккал/моль) в стандартных условиях измерения. В физиологических же условиях в клетке эти величины составляют 380 кДж или 90 ккал/моль.

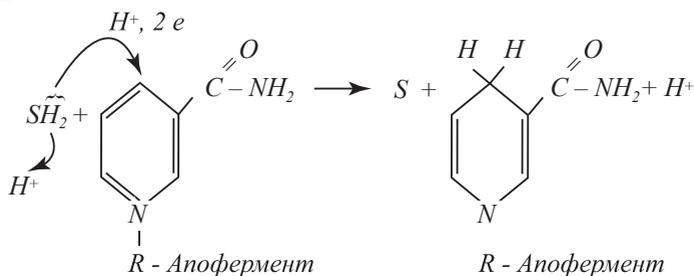
Митохондриальная дыхательная цепь укорачивается в том случае, если субстрат дегидрируется сразу флавиновым ферментом (с коферментом ФАД). При этом электроны и протоны с такого субстрата сразу передаются через ФАД убихинону.

Редокс-потенциал у подобных субстратов выше, чем у тех, которые окисляются НАД<sup>+</sup>-зависимой дегидрогеназой, запас энергии у электронов меньше, поэтому трансмембранный потенциал возникает меньшей величины и вследствие этого синтезируется меньшее количество АТФ (2 молекулы)

Короткие нефосфорилированные цепи транспорта электронов и протонов локализируются в мембранах ЭПР (эндоплазматического ретикуллюма) или в цитоплазме, обычно включают редуктазу (НАДФ<sup>+</sup>), флавопротеид (ФАД, ФМН), железосерный белок, цитохром P<sub>450</sub> (иногда цитохром v<sub>5</sub>). Они обеспечивают окисление субстрата путем внедрения в его молекулу кислорода. Энергия переносимых электронов при этом рассеивается в виде тепла. Некоторые флавопро-теины окисляют субстраты, передавая отщепляющийся от них  $H^+$  сразу на  $O_2$  с образованием пероксида водорода. Подобные реакции в основном протекают в пероксисомах.

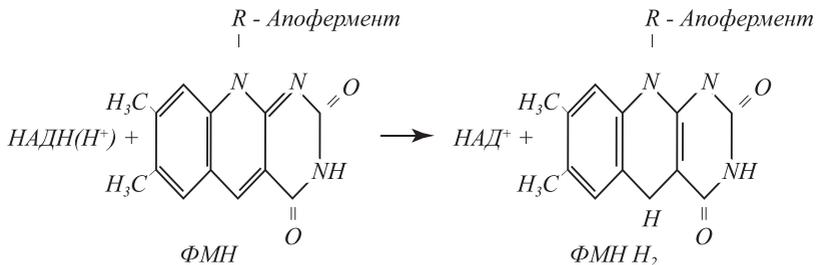
Схемы полной дыхательной цепи и места выбрасывания протонов на наружную поверхность мембраны (рис. 2).

Реакция окисления субстрата НАД<sup>+</sup> — зависимой дегидрогеназой.



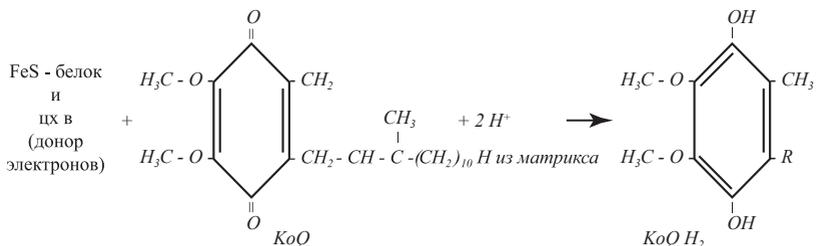


Затем происходит перенос  $2e^-$  и  $2H^+$  на флавиновый фермент.  
 Реакция окисления НАДН флавиновым ферментом.



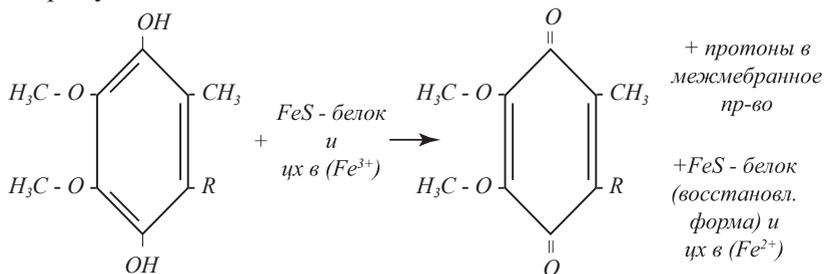
$2H^+$  выталкиваются в межмембранное пространство, а  $2e^-$  переходят на FeS — белок.

Реакция окисления ФМН  $H_2$  с помощью убихинона.



Окисление восстановленного убихинона.

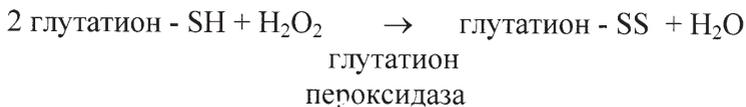
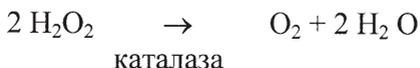
Восстановленный убихинон мигрирует к наружной поверхности мембраны, протоны выталкиваются в межмембранное пространство, а электроны передаются железосерному белку и цитохрому в.



Цитохромы — это гемсодержащие белки, которые способны транспортировать электроны, благодаря изменению валентности Fe гема и меди. Различают цитохромы в,  $c_1$ , с, а,  $a_3$ .

Цитохромоксидаза представляет собой комплекс из 7 субъединиц, среди которых находится цитохром а, цитохром а<sub>3</sub> и протонная транслоказа. Цитохромоксидаза — аутооксидабельный фермент, то есть способный восстанавливать молекулу O<sub>2</sub> с последующим образованием эндогенной воды.

Эндогенной называется вода, образующаяся в клетках в основном при функционировании цепи транспорта электронов в митохондриях. Некоторое количество воды образуется при микросомальном окислении и при разложении пероксида водорода. За сутки образуется приблизительно 400 мл эндогенной воды.



Окислительным фосфорилированием называется синтез АТФ путем фосфорилирования АДФ, используя энергию трансмембранного электрохимического потенциала, возникающего при освобождении энергии электронов в процессе миграции их по дыхательной цепи к вдыхаемому O<sub>2</sub>

Коэффициент фосфорилирования (Р/О) — это соотношение количеств израсходованного на синтез АТФ фосфора H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> и поглощенного O<sub>2</sub>. Он выражает эффективность функционирования цепи транспорта электронов: чем выше коэффициент, тем больше синтезируется АТФ в расчете на пару переносимых электронов. В полной дыхательной цепи коэффициент равен 3, в случае же укороченной — равен 2.

Согласно химиосмотической гипотезе Митчела-Скулачева, основным фактором сопряжения окисления и фосфорилирования является протонный градиент. Часть энергии электронов окисленного субстрата в процессе их миграции по дыхательной цепи трансформируется в энергию трансмембранного электрохимического потенциала, создаваемого путем перекачки протонов из матрикса митохондрий в межмембранное пространство.

В дальнейшем протоны через канал сопрягающего устройства возвращаются в матрикс (закрывается протонный цикл), концентрация протонов выравнивается, мембрана разряжается, а энергия трансмембранного электрохимического градиента используется для синтеза АТФ.

Трансмембранный электрохимический потенциал и протонный потенциал, протон — движущая сила ( $\Delta\mu\text{H}$ ) — это градиент концентрации ионов водорода и электрических зарядов по обе стороны внутренней мембраны митохондрий. Этот потенциал складывается из разности электрических зарядов ( $\Delta\psi$ ) равной около 0,206 и градиента ионов водорода ( $\Delta\text{pH}$ ) — около 0,056. Общая величина  $\Delta\mu\text{H} = 0,25$  в. Протонный потенциал возникает путем перекачки  $\text{H}^+$  из матрикса в межмембранное пространство за счет энергии транспорта электронов. В каждой точке сопряжения и фосфорилирования в межмембранное пространство поступает не менее 2  $\text{H}^+$ .

Под сопряжением понимают превращение энергии транспорта электронов в промежуточную форму — в энергию трансмембранного потенциала с последующим использованием ее для фосфорилирования АДФ, то есть синтеза АТФ. Протонный градиент создается путем выталкивания ионов водорода в трех участках дыхательной цепи: при переходе электронов с ФМН  $\text{H}_2$  через FeS-белок на КоQ, при переходе электронов с КоQH<sub>2</sub> через FeS-белок на цитохром  $c_1$  и при транспорте электронов от цитохрома  $a_3$  к  $\text{O}_2$ . Эти участки обозначены как пункты сопряжения.

Сопрягающее устройство является биохимической системой, осуществляющей фосфорилирование АДФ (синтез АТФ) за счет энергии протонного потенциала. Локализовано оно в грибовидных выпятках внутренней мембраны митохондрий. Одна часть — это белковый канал ( $F_0$ ), другая — ( $F_1$ ) — это фермент  $\text{H}^+$ АТФ-синтетаза. Поток протонов через сопрягающее устройство сопровождает разрыв мембраны и выделение свободной энергии, обуславливает синтез АТФ из АДФ и  $\text{H}_3\text{PO}_4$ . При этом происходит либо активирование фосфата, либо конформационные изменения белка.

Разобщителями называются вещества, нарушающие аккумуляцию энергии трансмембранного потенциала в синтезе

молекул АТФ, вследствие чего энергия потенциала рассеивается в виде тепла. Большинство разобщителей являются липофильными веществами, переносящими протоны в матрикс через липидную фазу мембраны вне сопрягающего комплекса. К ним относятся свободные жирные кислоты, прогестерон, 2,4-динитрофенол, некоторые антибиотики.

Действие разобщителей приводит к отключению механизма фосфорилирования АДФ (синтез АТФ), в то время как окисление субстрата и генерирование мембранного потенциала продолжается. При этом энергия рассеивается в виде тепла и называется свободным окислением. Свободное окисление усиливается в условиях охлаждения организма или при действии веществ — разобщителей.

## Глава 2. Цикл трикарбоновых кислот

Общий метаболит образуется из аминокислот, глюкозы и жирных кислот



Ацетил КоА может поступить в ЦТК (цикл трикарбоновых кислот, цикл Кребса, лимоннокислый цикл), использоваться в синтезе холестерина, жирных кислот и кетоновых тел.

ЦТК — центральный метаболический путь углерода, входящего в состав всех основных классов биомолекул и основной источник метаболической энергии в форме АТФ. Это циклический процесс, так как он начинается с конденсации оксалоацетата и ацетил КоА и заканчивается образованием оксалоацетата. Протекает ЦТК в матриксе митохондрий и состоит из 8 стадий (8 отдельных ферментов).

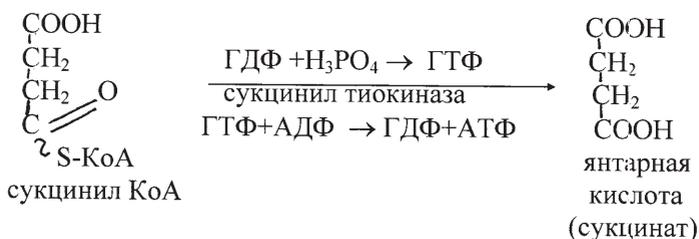
Катаболическая роль ЦТК заключается в том, что в результате взаимодействия ацетил КоА с оксалоацетатом в серии реакций освобождается 2 молекулы  $\text{CO}_2$  и генерируется оксалоацетат,

а так же образуются восстановленные эквиваленты в виде 3 молекул НАДН<sup>+</sup> и 1 молекулы ФАДН<sub>2</sub>.

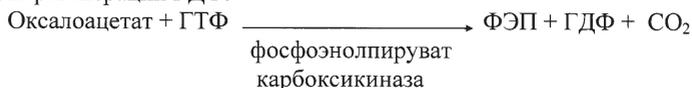
НАД<sup>+</sup> и ФАД регенерируются путем транспорта электронов в цепи реакций, в которой терминальным акцептором электронов служит кислород. Именно поэтому цикл лимонной кислоты представляет собой аэробный (кислородзависимый) путь.

Сукцинатдегидрогеназа (ФАД-зависимый) фермент среди ферментов ЦТК локализован на внутренней митохондриальной мембране.

Стадия ЦТК, в ходе которой прямо выделяется энергия метаболизма (субстратное фосфорилирование).



Второй путь регенерации ГДФ.



Реакцию окислительного декарбоксилирования α-оксоглутарата катализирует мультиферментный α-оксоглутарат-дегидрогеназный комплекс, состоящий из трех ферментов:

- α-оксоглутарат декарбоксилирующая дегидрогеназа
- дигидролипоилтрансацетилаза
- дигидролипоилдегидрогеназа

И пяти коферментов:

- тиаминдифосфат (ТДФ)
- липоевая кислота (ЛКС<sub>2</sub>)
- HS КоА
- ФАД
- НАД

В реакциях ЦТК принимают участие витамины В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, РР (В<sub>5</sub>), В<sub>3</sub>.

К регуляторным ферментам в ЦТК относятся:

- а) цитратсинтаза;
- б) изоцитратдегидрогеназа;
- в)  $\alpha$ -оксоглутаратдегидрогеназный комплекс.

К положительным аллостерическим эффекторам (активаторам этих ферментов) относят — НАД<sup>+</sup>, АДФ и АМФ.

Ингибиторами этих ферментов являются НАДНН<sup>+</sup>, АТФ, сукцинил КоА.

Энергоценность ЦТК 12 молекул АТФ, из них 11 молекул образуется в результате окислительного фосфорилирования и 1 молекула АТФ путем субстратного фосфорилирования.

Донорами атомов водорода для функционирования дыхательной цепи являются изолимонная кислота,  $\alpha$ -оксоглутаровая кислота, янтарная и яблочная кислоты.

Амфиболическая роль ЦТК заключается в следующем:

1. Цитрат,  $\alpha$ -оксоглутарат, сукцинил-КоА, фумарат в ЦТК превращаются в оксалоацетат, а из оксалоацетата может образоваться глюкоза.

2. Цитрат участвует в процессах синтеза жирных кислот.

3. Цитрат способен связывать ионы кальция и участвовать в процессах его переноса и отложения (минерализации).

4. Путем трансаминирования из оксалоацетата образуется аспарагиновая кислота, а из  $\alpha$ -оксоглутарата — глутаминовая кислота.

5. Сукцинил КоА участвует в синтезе порфиринов (гема).

6. Сукцинил КоА является донором HS КоА в реакции образования активной формы ацетоацетата (кетонное тело).

Сукцинил КоА + ацетоацетат → Сукцинат + ацетоацетилКоА

7. Аспарагиновая кислота, которая образуется из оксалоацетата используется в биосинтезе пиримидинов.

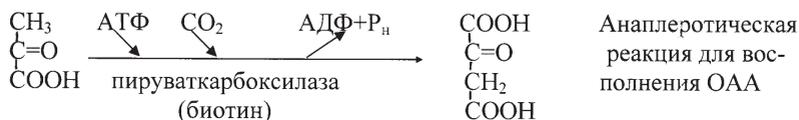
8. АцетилКоА представляет собой метаболический источник всех атомов углерода, используемых в синтезе жирных кислот, каротиноидов и стероидов.

9. Энергия АТФ используется в реакциях анаболизма. Использование интермедиатов в реакциях синтеза может привести к прерыванию цикла и падению синтеза оксалоацетата, кото-

рый конденсируясь с ацетилКоА обеспечивает приток углерода в цикл. Поскольку ЦТК находится в центре всех метаболических процессов, вся метаболическая активность клетки будет снижена.

Для предотвращения этой возможности существуют анаплеротические реакции, основная задача которых служить источником необходимых интермедиатов ЦТК, когда этот интермедиат выводится для использования в других метаболических путях.

Одна из наиболее важных реакций такого типа — превращение пирувата в оксалоацетат.



## РАЗДЕЛ IV. ОБМЕН УГЛЕВОДОВ

В химическом понятии углеводы можно определить как альдегидные или кетонные производные полиатомных (содержащие более одной ОН-группы) спиртов, или, как соединения, при гидролизе которых они образуются.

Известны следующие классы углеводов:

1) Моносахариды — углеводы, которые не могут быть гидролизованы до более простых форм. В зависимости от числа углеродных атомов моносахариды подразделяются на триозы, тетрозы, пентозы, гексозы, гептозы.

2) Дисахариды — при гидролизе дают две молекулы моносахаридов (одинаковых или различных).

3) Олигосахариды — при гидролизе дают 3-6 молекул моносахаридов.

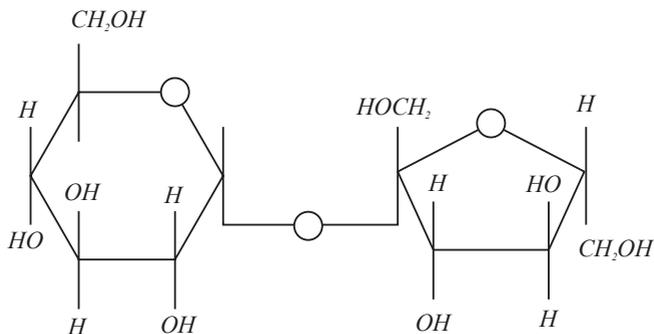
4) Полисахариды — соединения с высокой молекулярной массой, содержащие от 100 до нескольких тысяч мономеров.

В организме человека в обменных процессах участвуют следующие моносахариды: триозы ( $C_3$ ) — глицероальдегид и дигидроксиацетон, тетрозы ( $C_4$ ) — эритроза; пентозы ( $C_5$ ) — рибоза, дезоксирибоза, рибулоза, ксилулоза, гексозы ( $C_6$ ) — глюкоза, фруктоза, галактоза, манноза; гептозы ( $C_7$ ) — седогептулоза. С пищевыми продуктами в организм человека поступают дисахариды: мальтоза, лактоза и сахароза, а также гомополисахариды — крахмал, гликоген, клетчатка и гетерополисахариды.

Изомерия моносахаридов обусловлена наличием альдегидной и кетонной группы (альдозы и кетозы), присутствием хиральных центров (возникновение оптически активных стереоизомеров, D и L-форм), образование циклических структур (пиранозы и фуранозы), появление аномерного хирального центра в процессе циклизации ( $\alpha$  и  $\beta$  аномеры), возможностью вращения атомных групп вокруг одинарных связей.

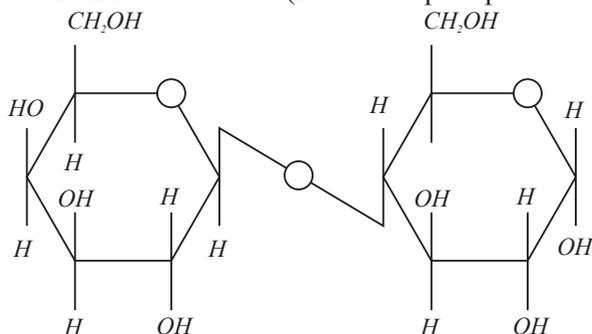
Сахароза состоит из остатков  $\alpha$  D глюкопиранозы и  $\beta$  D-фруктофуранозы, связанных  $\alpha$   $\beta$  (1-2) гликозидной связью. Повсеместно распространённая в растительном мире сахароза в наибольшем количестве присутствует в сахарном тростнике,

сахарной свекле и кленовом соке, из которых и вырабатывается кристаллический продукт — сахар.



**Сахароза**

Лактоза состоит из остатков  $\beta$ -D-галактозы и  $\alpha$ -D-глюкозы, связанных между собой  $\beta$  (1-4) гликозидной связью. Основным источником лактозы является молоко (в молоке примерно 5% лактозы).



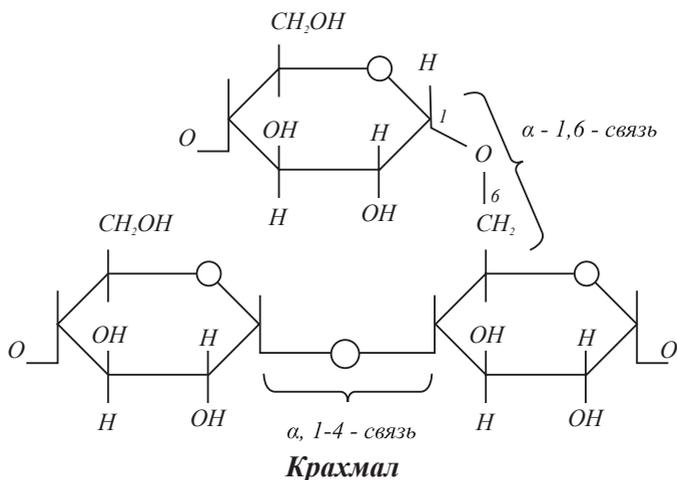
**Лактоза**

К дисахаридам также относятся целлобиоза, мальтоза и изомальтоза, которые состоят только из остатков D-глюкозы. Однако они различаются природой гликозидной связи: в целлобиозе —  $\beta$  1-4 — связь (повторяющееся звено целлюлозы), в мальтозе —  $\alpha$  (1-4) — связь (повторяющееся звено амилозной фракции крахмала), в изомальтозе  $\alpha$  (1-6) — связь (входит в состав амилпектиновой фракции крахмала и гликогена).

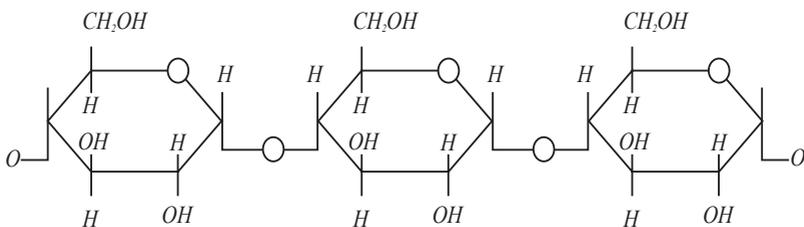
Все полисахариды можно классифицировать как гомополисахариды (все остатки идентичны) и гетерополисахариды (различные остатки).

К гомополисахаридам относятся: крахмал, гликоген, целлюлоза (клетчатка).

Крахмал представляет собой гомополисахарид, построенный из остатков  $\alpha$  D глюкозы. Двумя главными компонентами крахмала являются амилоза (15-20%), имеющая линейную спиральную структуру, в которой все остатки глюкозы соединены посредством  $\alpha$  (1-4)-гликозидной связи и амилопектин (80-85%), образованный разветвленными цепями: каждая ветвь состоит из 24-30 остатков глюкозы, соединенных  $\alpha$  (1-4)-связями, а в точках ветвления остатки глюкозы соединены  $\alpha$  (1-6) гликозидными связями. Крахмал — это наиболее важный вид пищевых углеводов: он содержится в злаках, картофеле, бобовых и других растениях.



В структурном отношении гликоген представляет собой разветвленную молекулу полиглюкозы, аналогичную амилопектиновой фракции крахмала, но характеризуется более разветвленной структурой, чем амилопектин. В гликогене точки ветвления встречаются примерно через каждые 11-18 остатков  $\alpha$  D глюкозы вдоль  $\alpha$  (1-4) цепи. Гликоген является формой хранения углерода и энергии. У высших животных больше всего гликогена в виде гранул содержат клетки печени и мышц.



**Гликоген**

Целлюлоза — главный компонент структурной основы растений. Она не растворима в различных растворителях и состоит из  $\beta$  D глюкопиранозных звеньев, соединенных  $\beta$  (1-4) связями и образующих длинные вытянутые цепи, стабилизированные поперечными водородными связями. Многие млекопитающие, в том числе, и человек, не способны переваривать целлюлозу, так как их пищеварительная система не содержит ферментов, расщепляющих  $\beta$ - связи.

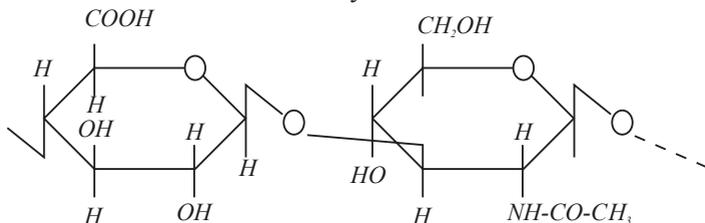
Гликозаминогликаны (старое название мукополисахариды) представляют собой полисахариды, построенные из повторяющихся дисахаридных компонентов, которые обычно содержат аминсахара (глюкозамин и галактозамин в сульфированном или несульфированном виде) и уоновую кислоту (глюкуроновую или идуроновую).

К гликозаминогликанам относятся: гиалуриновая кислота, хондроитинсульфат, дерматансульфат, кератансульфат, гепарансульфат, гепарин.

В структурном отношении молекула гиалуриновой кислоты представляет собой в основном линейный полимер, образованный дисахаридными повторяющимися звеньями, состоящими из остатков  $\beta$ -D-глюкуроновой) кислоты и N-ацетилглюкозамина, соединенных  $\beta$ -(1-3)- связью. Соседние повторяющиеся дисахаридные звенья соединены  $\beta$ -(1-4)- связью. Таким образом,  $\beta$ -(1-3) и  $\beta$ -(1-4)- связи чередуются

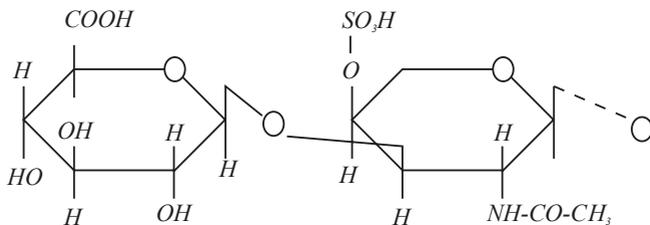
Гиалуриновая кислота — гетерополисахарид, имеющий важное значение для высших организмов. В соединительной ткани — это основной компонент внеклеточного вещества, заполняющего межклеточное пространство тканей. Она содержится в больших количествах в синовиальной жидкости, окружающей суставы,

которая служит смазкой и амортизатором. Богаты гиалуроновой кислотой стекловидное тело и пуповина.

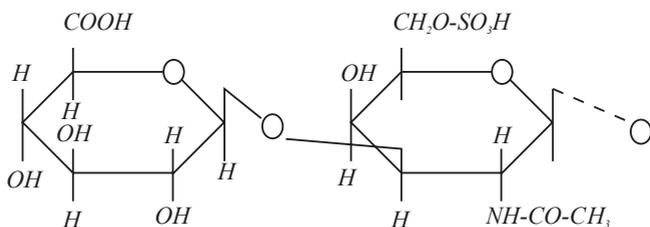


**Гиалуроновая кислота**

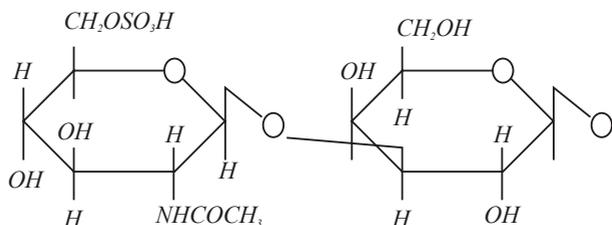
Хондроитинсульфаты (хондроитин-4-сульфат, хондроитин-6-сульфат, дерматансульфаты) состоят из чередующихся N- ацетил-галактозамина, глюкуроновой и идуроновой кислот, соединенных  $\beta$ -(1-3) и  $\beta$ -(1-4) — гликозидными связями. Обязательно наличие серной кислоты. Кератансульфаты включают в свою структуру ацетилглюкозамин, серную кислоту, галактозу, сиаловые кислоты. Общее количество мономерных единиц от нескольких десятков до нескольких сотен.



**Хондроитин-4-сульфат**



**Хондроитин-6-сульфат**

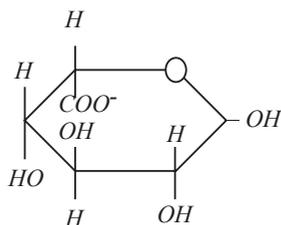


***N*-ацетил-глюкозамин-6-сульфат    *D*-галактоза  
Кератансульфат**

Содержащие серную кислоту кислые гликозаминогликаны распространены в хрящах, костях, сухожилиях, коже, артериальной стенке, роговице глаза. Участвуют в образовании протеогликановых агрегатов, выполняют структурную функцию.

Молекула гепарина состоит из повторяющегося дисахаридного компонента, содержащего глюкозамин и уоновую кислоту.

Большинство аминогрупп остатков глюкозамина присутствует в *N*-сульфированной форме, но имеется и небольшое количество ацетилированных аминогрупп. Глюкозамин содержит также  $C_6$ -сульфатный эфир. Около 90% уоновой кислоты — это идуроновая и лишь 10% приходится на глюкуроновую кислоту.



***D*-идуоновая кислота**

Гепарин обнаруживается во многих тканях, особенно в тучных клетках эндотелия сосудов. Высвобождаясь в кровоток, гепарин действует как антикоагулянт, активируя антитромбин III. Он также является активатором липопротеидлипазы.

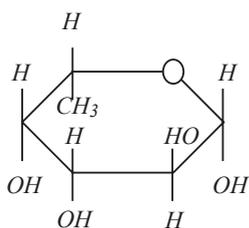
Гликоконъюгаты — молекулы, которых содержат углеводные цепи (одну или более), ковалентно связанные с белком или липидом. К этому классу соединений относятся гликопротеиды, протеогликаны и гликолипиды.

В протеогликанах углеводные компоненты являются полисахаридами (кислые гликозаминогликаны), причем на долю угле-

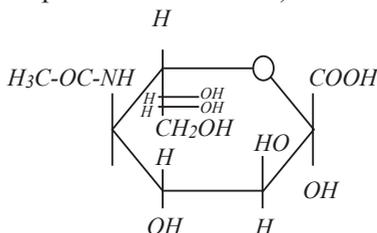
водного компонента приходится до 95 % их массы. Связь с белком может быть ковалентной или электростатической.

Протеогликановые агрегаты связаны с коллагеном, фибропектином и ламенином. Эти агрегаты принимают участие в формировании тканевого каркаса, они связывают большое количество воды, обуславливают тургор тканей, влияют на транспорт ионов, придают свойства смазки синовиальной жидкости и слизи.

Углеводный компонент, который состоит из коротких или длинных разветвленных или неразветвленных олигосахаридных цепей содержит: гексозы (манноза, галактоза, глюкоза); ацетилгексозамины (N-ацетилглюкозамин, N-ацетилгалактозамин); пентозы (арабиноза, ксилоза); метилпентозы (L-фукоза); сиаловые кислоты (ацилпроизводные нейраминовой кислоты, преобладающими среди них являются N ацетилнейраминовая кислота).



**L фукоза**



**N ацетилнейраминовая кислота**

Содержание углеводов может быть меньше 1 % и доходит до 80%. Гликопротеины с содержанием  $\geq 4\%$  углеводов называют муко-протеинами из-за того, что их растворы обладают очень высокой вязкостью.

Ковалентная связь с полипептидом осуществляется путем образования гликозидной связи с боковой цепью остатка серина, треонина, аспарагина или гидроксипролина.

Присоединение сахаров к белку происходит в аппарате Гольджи и приводит к химическому изменению структуры белков, которые должны быть использованы снаружи клетки или мембранной оболочке клетки, то есть, углеводный фрагмент выполняет роль дополнительного фактора узнавания белка. Это означает, что специфическое связывание гликопротеина с другой молекулой может основываться на специфическом связывании углеводного фрагмента.

К гликопротеидам относятся: гормоны (тиреотропин, лютропин, фоллитропин, хорионический гонадотропин), иммуноглобулины, рецепторы, транспортные белки (трансферрин, орозомукоид, церрулоплазмин и др.)

### **Переваривание углеводов в желудочно-кишечном тракте**

Источником углеводов является преимущественно пища растительного происхождения. Мучные изделия, крупы и картофель поставляют крахмал, пищевой сахар и свекла — сахарозу, злаки — мальтозу, фрукты и мед — фруктозу и глюкозу. Из продуктов животного происхождения источником углеводов является молоко, содержащее лактозу. Суточная потребность составляет 400-500 г.

Пищевые углеводы — поли- и дисахариды гидролизуются гликозидазами (ферментами, гидролизующими гликозидные связи) пищеварительного тракта до мономеров. К ним относятся: панкреатическая  $\alpha$ -амилаза, амило-1,6-гликозидаза и олиго 1,6-гликозидаза (девятящие ферменты). Мальтоза, сахароза и лактоза гидролизуются собственно мальтазой, сахаразой и лактазой, синтезируемыми клетками кишечника, гидролизующими дисахариды на поверхности клеточных мембран (пристеночное пищеварение) или внутриклеточно.

Продуктами полного переваривания углеводов пищи в итоге являются: глюкоза, фруктоза, галактоза.

Всасывание моносахаридов осуществляется с помощью двух механизмов: активного транспорта против градиента концентрации и простой диффузии с участием специализированных переносчиков — облегченная диффузия. Пассивно диффундируют молекулы пентоз (кроме ксилозы), а также спирты. Вторично-активный транспорт с использованием энергии АТФ характерен для галактозы, глюкозы, фруктозы, маннозы и ксилозы.

При поступлении моносахаридов в клетки печени они фосфорилируются, присоединяют остаток молекулы АТФ и образуется галактозо-1-фосфат, глюкозо-6-фосфат и фруктозо-6-фосфат. Затем фосфорные эфиры гексоз превращаются в глюкозо-6-фосфат.



1. Аэробный распад глюкозы до 2 молекул ПВК с последующим ее окислением до  $\text{CO}_2$  и  $\text{H}_2\text{O}$ .
2. Пентозо-фосфатный путь.
3. Гликолиз (анаэробный гликолиз).
4. Синтез гликогена.
5. Образование заменимых аминокислот.
6. Синтез липидов.
7. Синтез гетерополисахаридов.
8. Синтез нуклеопротеидов.

Распад углеводов в клетках является основным (до 56%) источником энергии для процессов жизнедеятельности. В зависимости от доступности и участия кислорода распад углеводов может быть аэробным и анаэробным. По характеру расщепления молекулы глюкозы различают распад углеводов дихотомический (дробление пополам) и апотомический (с отщеплением лишь одного углеродного атома).

В организме человека протекают следующие виды анаэробного распада углеводов: гликолиз, гликогенолиз и брожение.

Анаэробный гликолиз протекает без участия кислорода и заключается в расщеплении глюкозы до ПВК, которая превращается в молочную кислоту (лактат).

Брожением называется разложение углеводов микроорганизмами в анаэробных условиях, и протекает оно в толстом кишечнике.

Гликогенолизом обозначается анаэробный процесс распада гликогена до лактата.

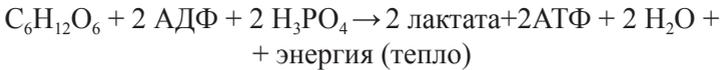
Реакции гликолиза протекают с участием ферментов, локализующихся в цитоплазме. В гликолизе можно выделить подготовительный и окислительный этапы.

Подготовительный этап включает в себя активирование гексозы с образованием фруктозо-1,6-бисфосфата, дихотомический распад активированной гексозы пополам с возникновением двух фосфотриоз и их взаимопревращение.

Окислительный этап включает реакции окисления и фосфорилирования 3-ФГА, сопровождающийся перераспределением энергии и образование макроэргической связи, с последующим

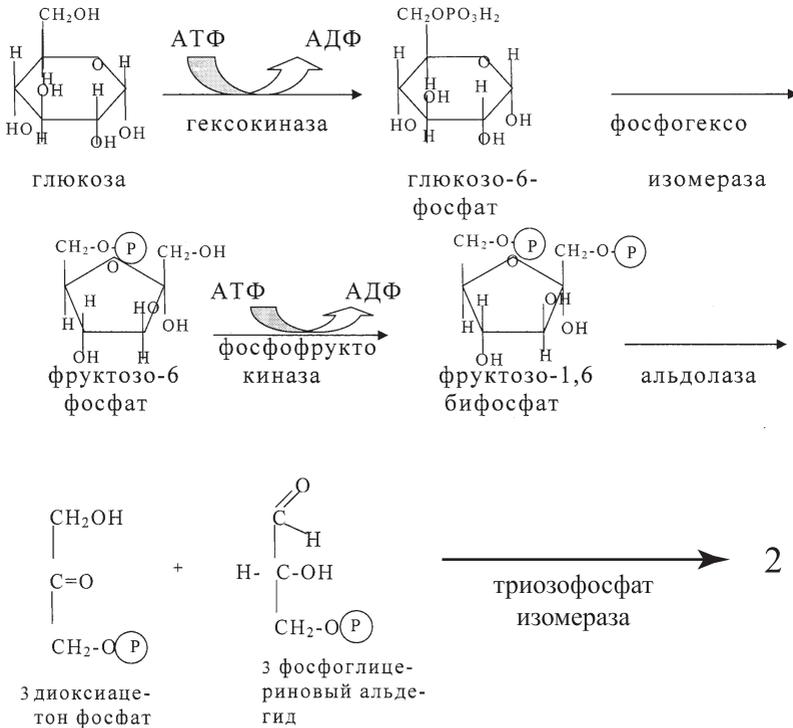
синтезом двух АТФ путем первого субстратного фосфорилирования; внутримолекулярное окисление фосфоглицерата (енолазная реакция), ведущее к возникновению макроэргической связи и второму субстратному фосфорилированию с синтезом еще двух АТФ; восстановлением ПВК в лактат (конечный продукт гликолиза).

Суммарное уравнение гликолиза.

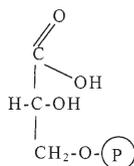
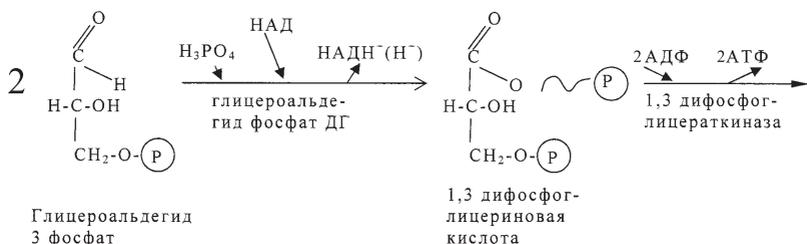


Энергии при этом освобождается около 10 кДж/моль.

Реакции гликолиза, включая образование 3 фосфоглицеринового альдегида.

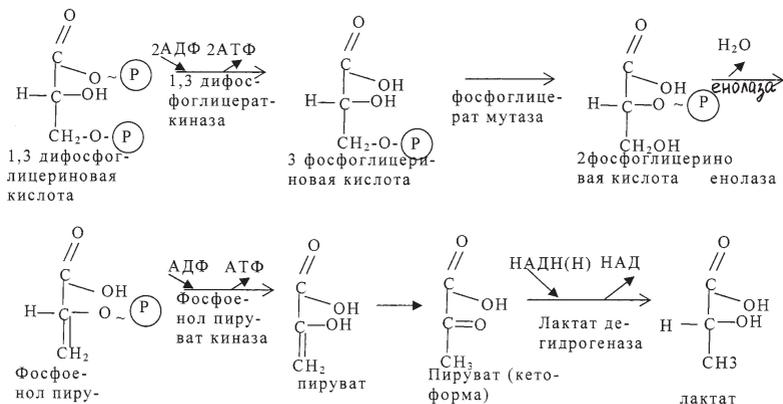


Реакции гликолиза, начиная 3 дифосфоглицеринового альдегида, включая образование фосфоенолпировиноградной кислоты.



### 3 фосфоглицериновая кислота

Реакции гликолиза, начиная с 1,3 дифосфоглицерата, включая образование лактата.



Распад углеводов (глюкозы, гликогена) в анаэробных условиях называют окислительно-восстановительным процессом, потому что в нем одни из промежуточных метаболитов (глицероальдегид-3-фосфат) окисляется путем дегидрирования, а другой (пируват) восстанавливается, акцептируя водород. Эти реакции окисления — восстановления взаимно обуславливающие одна другую и называют гликолитической оксидоредукцией.

Стадии накопления энергии — реакции субстратного фосфорилирования: фосфоглицераткиназная, фосфоенолпируваткиназная.

Необратимыми реакциями гликолиза являются реакции, катализируемые ферментами: гексокиназа, фосфофруктокиназа, пируваткиназа.

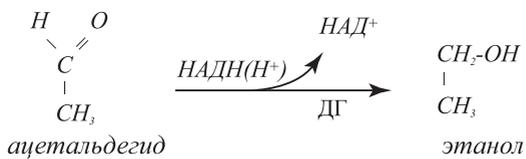
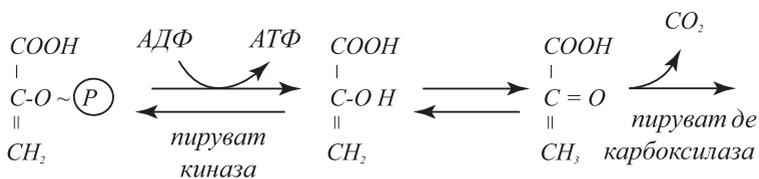
В процессе анаэробного гликолиза путем субстратного фосфорилирования синтезируется 4 молекулы АТФ. Так как в начале процесса 2 АТФ расходуется на активирование гексозы, то накопление (чистый прирост) составляет 2 молекулы АТФ на каждую молекулу распадающейся глюкозы.

В процессе гликогенолиза путем субстратного фосфорилирования синтезируется 4 молекулы АТФ. В начале процесса расходуется одна АТФ, поэтому накопление составляет 3 АТФ на 1 молекулу, подвергающейся распаду глюкозы.

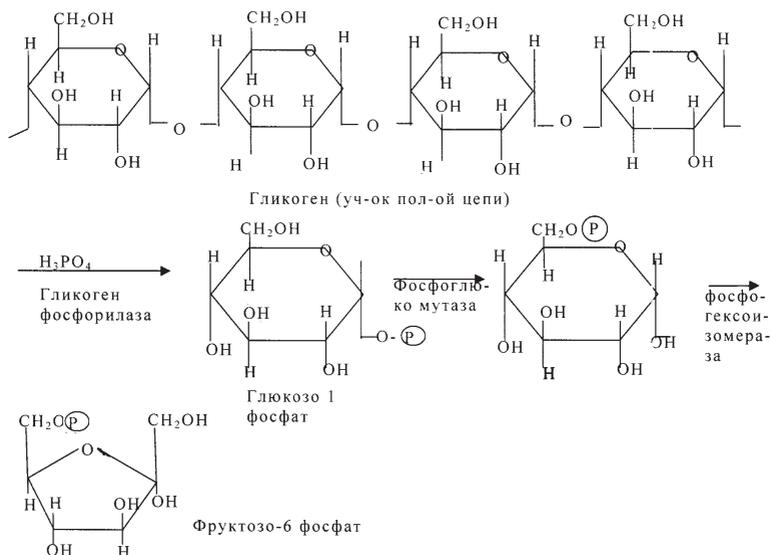
В большом количестве лактат образуется и накапливается в мышцах при интенсивной физической нагрузке. В дальнейшем молочная кислота поступает в кровь, из которой ее поглощают сердечная мышца и печень. Сердечная мышца окисляет лактат в пировиноградную кислоту, которая затем сгорает в ЦЛК, поставляя энергию для выполнения сократительной работы. Печень может подвергать молочную кислоту не только окислительному распаду, но и превращать ее в глюкозу и гликоген (процесс глюконеогенеза).

Процесс мобилизации гликогена в печени (глюкогенез) и гликогенолиз протекают идентично, начиная с фосфорилиза гликогена и включая образование глюкозо-6-фосфата. С этого момента пути их расходятся: при мобилизации гликогена действует глюкозо-6-фосфатаза, возникает свободная глюкоза, которая поступает в кровоток, при гликогенолизе же глюкозо-6-фосфат вступает на путь дихотомического распада, завершающегося образованием лактата.

Реакции спиртового брожения, начиная с фосфоенолпирувата.



Реакции гликогенолиза, включая образование фруктозо-6-фосфата.



2,3 ДФГ образуется в эритроцитах из 1,3 ДФГ в результате шунтирования гликолиза. Содержание 2,3 ДФГ в эритроцитах здоровых людей высоко —  $17 \pm 2$  мкмоль/г гемоглобина. Главная роль 2,3 ДФГ в эритроцитах — регуляция сродства гемоглобина к кислороду. Образую комплекс с аминокруппами  $\alpha$  и  $\beta$  цепей гемоглобина, 2,3 ДФГ понижает сродство гемоглобина к кислороду и сдвигает

кривую диссоциации оксигемоглобина вправо. В результате происходит более полная отдача кислорода кровью в тканях. Содержание 2,3 ДФГ в эритроцитах возрастает в условиях гипоксии. Оказалось, что развитие скрытой дыхательной недостаточности сопровождается увеличением содержания 2,3 ДФГ в эритроцитах более 23 мк/моль/г гемоглобина. Это позволяет диагностировать скрытую дыхательную недостаточность и начинать ее своевременную терапию с целью недопущения прогрессирования.

Эффектом Пастера называют торможение анаэробного распада углеводов (гликолиза), при переключении условий в клетке на аэробные. Аэробный распад глюкозы во много раз эффективнее анаэробного, он продуцирует в 19 раз больше АТФ, поэтому в условиях аэробноза клетка может получить нужное ей количество АТФ, расщепляя минимальное количество глюкозы. Снижение интенсивности гликолитической стадии и образование лактата происходит благодаря ингибирующему действию образующегося АТФ на ключевой фермент дихотомического распада — фосфофруктокиназу. По-видимому, играет также роль создающийся в цитоплазме дефицит АДФ и  $H_3PO_4$ , необходимых для протекания гликолиза.

***Непрямой дихотомический путь аэробного окисления*** углеводов представлен тремя процессами:

1. Окисление глюкозы или гликогена до ПВК;
2. Окисление ПВК до ацетил-КоА;
3. Окисление ацетил-КоА до  $CO_2$  и  $H_2O$ .

Образующийся в цитоплазме НАДН ( $H^+$ ) способен переносится в митохондрии в ходе особых процессов, называемых челночными, которые обеспечивают опосредованный перенос молекул через мембрану митохондрий, которая непроницаема для НАДН ( $H^+$ ).

Существует два типа челночных механизмов: малат-аспартатный (в печени) и глицерол-фосфатный (мышечная и мозговая ткань). В цитоплазме НАДН ( $H^+$ ), зависящая малатдегидрогеназа восстанавливает оксалоацетат в малат, который проникает в митохондрии. НАД<sup>+</sup> зависимое окисление малата внутри митохондрий завершает процесс переноса НАДН ( $H^+$ ) и включает протоны и электроны

в ЦПЭ. Оксалоацетат, необходимый для синтеза малата, в цитоплазме может образовываться в ходе трансаминирования.

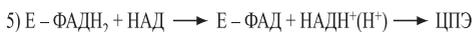
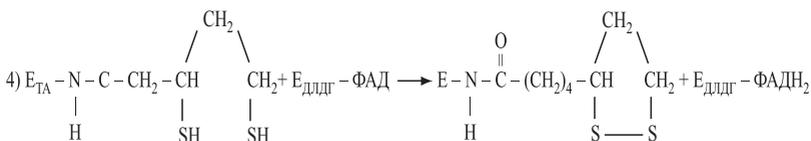
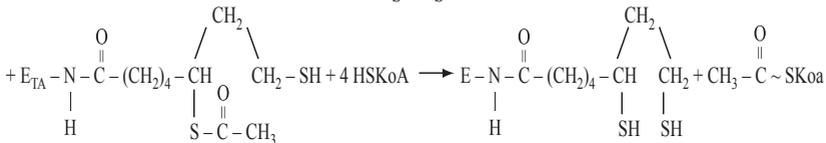
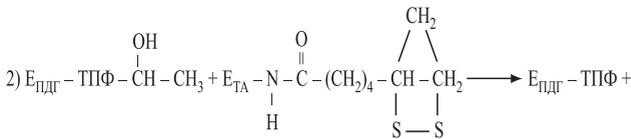
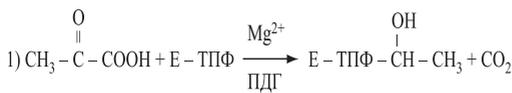
В случае глицерол-фосфатного челночного механизма в цитоплазме НАДН (Н<sup>+</sup>) зависимая глицерол-3-фосфат дегидрогеназа восстанавливает фосфодиоксиацетон в глицерол-3-фосфат, проникающий через мембраны митохондрий и окисляется ФАД<sup>+</sup> зависимой глицерол-3-фосфат дегидрогеназой с включением атомов водорода в ЦПЭ (цепь переноса электронов).

Пировиноградная кислота транспортируется специальным переносчиком в митохондрию, где подвергается окислительному декарбоксилированию с образованием ацетил КоА.

Процесс окислительного декарбоксилирования пирувата катализируется несколькими ферментами, работающими в определенной последовательности, и объединенные в мультиферментный пируватдегидрогеназный комплекс: пируват декарбоксилирующая дегидрогеназа, дигидролипоилтрансацетилаза, дигидролипоил-дегидрогеназа.

Коферменты:

Тиаминпирофосфат (метаболически активная форма витамина В<sub>1</sub> — ТПФ), амид липоевой кислоты, коэнзим А, ФАД и НАД:



Гликолиз, ферментивное действие пируватдегидрогеназного комплекса и цикл лимонной кислоты — всего в сумме 19 реакций — определяют полное разложение молекулы глюкозы до 6  $\text{CO}_2$ . Выход метаболической энергии в виде АТФ происходит на уровне субстрата в процессе гликолиза (2 АТФ) и в цикле лимонной кислоты (2 ГТФ), а остальное количество — 34 АТФ получается в ходе кислородзависимой регенерации НАДН ( $\text{H}^+$ ) и ФАДН<sub>2</sub> при окислительном фосфорилировании. В итоге полное окисление 1 молекулы глюкозы дает 38 или 36 молекул АТФ, в зависимости от типа челночного механизма.

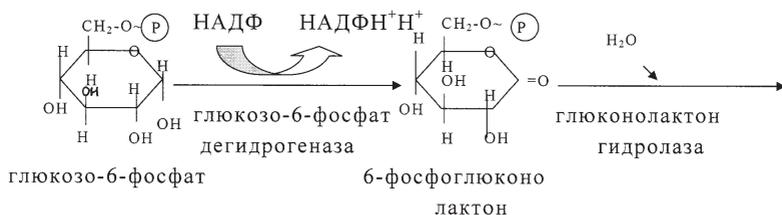
Пентозофосфатный цикл выполняет две главные функции:

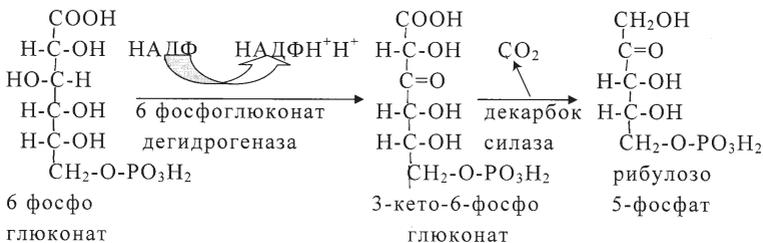
- 1) образование НАДФН для восстановительных синтезов, таких как синтез жирных кислот и стероидов;
- 2) обеспечение пентозами (рибозой и дезоксирибозой) синтеза нуклеотидов и нуклеиновых кислот;
- 3) Энергетическая роль у детей раннего возраста.

Пентозофосфатный путь активно протекает в печени, жировой ткани, коре надпочечников, щитовидной железе, эритроцитах, семенниках, молочных железах в период лактации, в эмбриональных тканях, он малоактивен в скелетных мышцах.

Последовательность реакций можно разделить на две фазы: окислительную и неокислительную. В реакциях первой фазы глюкозо-6-фосфат дегидрируется и декарбоксилируется с образованием рибулозо-5-фосфата. В ходе второй фазы рибулозо-5-фосфата превращается снова в глюкозо-6-фосфат в серии реакций, в которых главную роль играют два фермента: транскетолаза и трансальдолаза.

Окислительная фаза





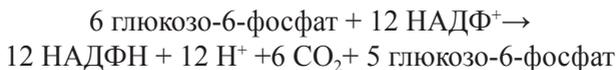
Сущность неокислительной фазы

Суть процесса в обратном превращении пентоз в гексозы.

Последовательность реакций следующая:

1. Из двух пентоз образуются триоза и гептоза
2. Реагируя между собой, они образуют тетрозу и гексозу (фруктозо-6-фосфат).
3. Тетроза, реагируя с одной пентозой, образуя гексозу (фруктозо-6-фосфат) и триозу (фосфоглицериновый альдегид). Таким образом, из 3 молекул пентоз получили 2,5 молекулы гексоз. Следовательно, из 6 молекул пентоз образуются 5 молекул глюкозо-6-фосфата, а одна молекула глюкозо-6-фосфата окисляется до  $\text{CO}_2$  и  $\text{H}_2\text{O}$ .

Суммарное уравнение пентозного цикла:



Образуемый в неокислительной фазе фосфоглицериновый альдегид не превращается в глюкозо-6-фосфат, а распадается до  $\text{CO}_2$  и  $\text{H}_2\text{O}$  с одновременной генерацией энергии.

В эритроцитах образование НАДФН в ходе пентозного пути необходимо для поддержания высокого уровня восстановленного глутатиона, который, в свою очередь, необходим для сохранения структурной целостности эритроцита, предотвращая окисление SH-содержащих белков и мембранных липидов.

Из аэробных процессов окисления глюкозы первым включается апотомический путь. Активность ферментов этого процесса отмечается у плода, значительно возрастает с конца первой недели у новорожденного и нормализуется к концу 3-4 месяца.

Половина всей глюкозы, окисляемой в пентозо-фосфатном цикле используется на образование энергии, а другая половина

на обеспечение синтетических процессов (синтез жирных кислот, нуклеиновых кислот и т.д.)

С 3-4 месяцев начинает функционировать основной путь обеспечения энергией — аэробный дихотомический.

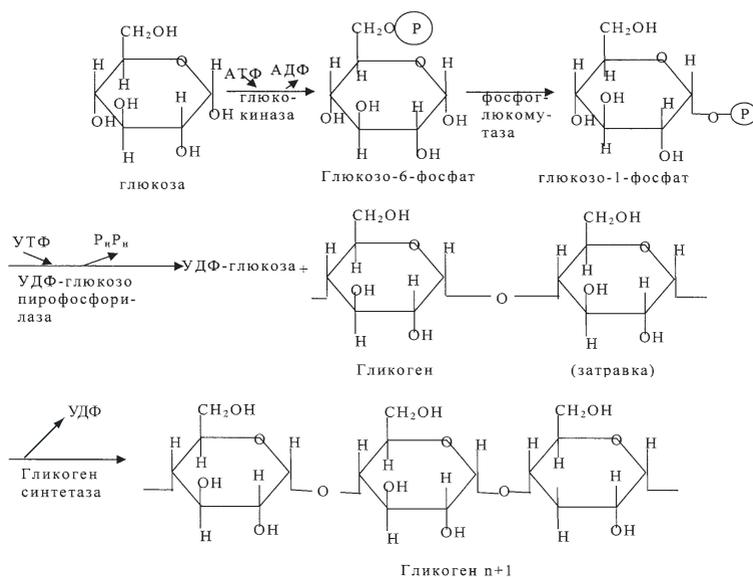
Максимальная активность глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы отмечается у плода, у новорожденного она снижается вдвое, но остается более высокой, чем у детей старшего возраста.

### Роль печени в регуляции уровня глюкозы в крови.

В печени интенсивно протекает процесс мобилизации гликогена и образования свободной глюкозы, которая поступает в кровь и поддерживает концентрацию глюкозы крови. В принципе он возможен и в почках, и в слизистой кишечника, но не в других тканях, так как в них нет фермента глюкозо-6-фосфатазы.

Обмен гликогена состоит из процесса синтеза и распада. Гликоген синтезируется из глюкозы при участии АТФ, УТФ, заправки гликогена и соответствующих ферментов. В наибольших количествах гликоген синтезируется в печени и мышцах. В мышцах гликоген является запасным энергетическим материалом,

Последовательность реакций синтеза гликогена:

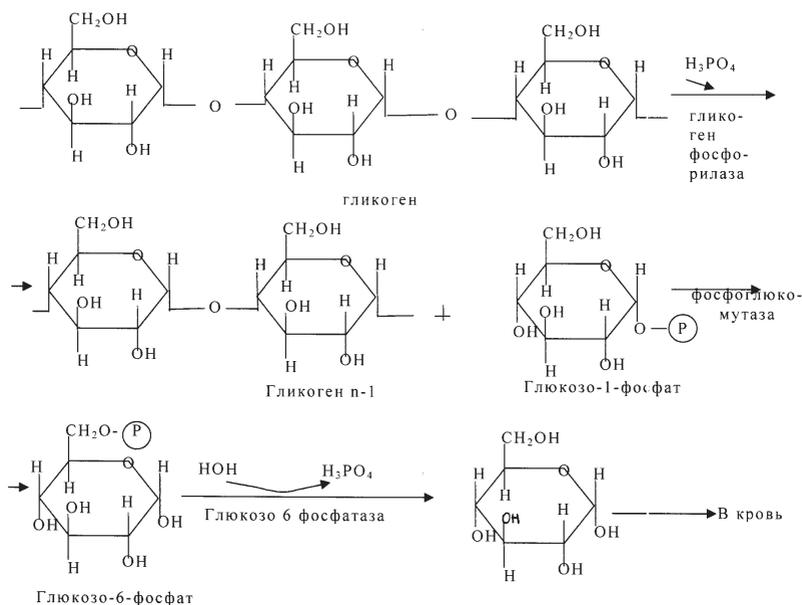


продуцирующим в процессе распада метаболиты для синтеза АТФ. В печени же запасы гликогена используются, в основном, для поддержания концентрации глюкозы в крови на определенном уровне. Общее количество гликогена в печени взрослого человека может достигать 100 граммов.

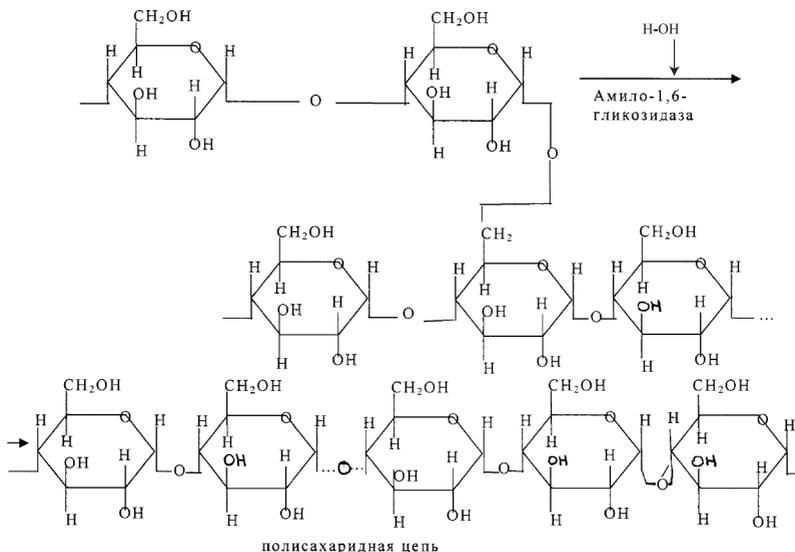
Реакция с участием гликоген-синтетазы определяет скорость синтеза гликогена и является регулируемой. Стимулируется эта реакция инсулином, который активирует фосфодиэстеразу, разрушающую цАМФ, вследствие чего прекращается действие протеинкиназ, вызывающих активирование гликоген-фосфорилазы и ингибирование гликоген-синтетазы. Последний переходит в активное состояние.

Синтез гликогена стимулируется инсулином, который активирует следующие ферменты: гексокиназа, гликогенсинтетаза.

Мобилизацией гликогена называют процесс распада гликогена до свободной глюкозы, которая поступает в кровоток. Назначение этого процесса — поддерживать концентрацию глюкозы в крови на постоянном уровне.



При мобилизации гликогена 1,6 гликозидные связи расщепляются ферментом – 1,6-амило-гликозидаза.



Мобилизация гликогена в печени (глюкогенез) стимулируется глюкагоном и катехоламинами (адреналин, норадреналин), которые активируют мембранную аденилатциклазу, что ведет к появлению 3,5 цАМФ и активированию протеинфосфокиназ, протеинкиназа активирует киназу фосфорилазы (путем ее фосфорилирования), которая, в свою очередь, путем фосфорилирования активирует неактивную гликогенфосфорилазу «в». Активная гликогенфосфорилаза «а» катализирует фосфоролит гликогена.

Активирование киназы фосфорилазы возможно и ионами  $\text{Ca}^{++}$ , концентрация которых возрастает в гепатоцитах при воздействии на них вазопрессина или ангиотензина.

Гликоген в печени распадается до свободной глюкозы, которая поступает в кровоток, а в мышечной клетке гликоген распадается до лактата, при этом синтезируется АТФ, необходимый для процесса мышечного сокращения.

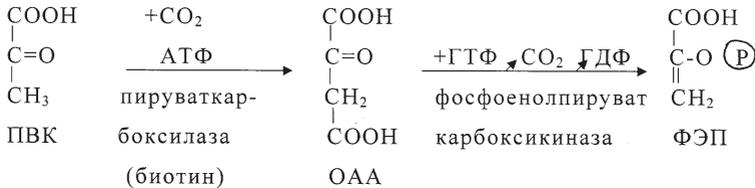
Понятие «сахар» крови — это глюкоза + редуцирующие вещества; концентрация сахара крови — 4,4-6,7 ммоль/л (80-120 мг%), а концентрация глюкозы крови — 3,3-5,5 ммоль/л (70-90 мг%).

Концентрация глюкозы в крови поддерживается следующими источниками: поступление ее из кишечника при всасывании; мобилизация гликогена и глюконеогенез в печени, реабсорбция глюкозы в почках.

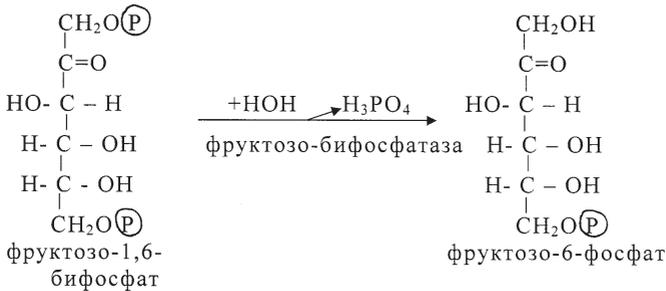
**Глюконеогенез** — это образование глюкозы из неуглеводных компонентов — из гликогенных аминокислот, пирувата, лактата, глицерина. Стимулируется глюконеогенез глюкагоном, глюкокортикоидами, которые ответственны за синтез ферментов глюконеогенеза: пируваткарбоксилазы, фосфоенолпируваткарбоксикиназы, фруктоза-1,6-бисфосфатазы и глюкозо-6-фосфатазы.

Необратимые реакции гликолиза в обратном направлении возможны лишь с помощью обходных путей.

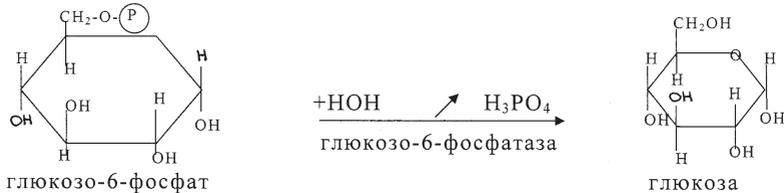
1. Обходной путь, обратный пируваткиназной реакции:



2. Обходной путь, обратный фосфофруктокиназной реакции:



3. Обходной путь, обратный гексокиназной реакции:



Основными гормонами, регулирующими глюконеогенез являются глюкокортикоиды, ответственные за синтез ферментов этого процесса и обеспечивающие поступление субстратов в виде углеродных скелетов аминокислот при тканевом катаболизме белков.

На концентрацию глюкозы в крови влияют следующие гормоны: инсулин, катехоламины (адреналин, норадреналин}, глюкагон, АКТГ, глюкокортикоиды, СТГ.

Инсулин понижает уровень сахара в крови, так как стимулирует проникновение глюкозы, аминокислот, ионов калия в клетки жировой ткани, мышц, печени, в лейкоциты и фибробласты. Способствует задержке глюкозы в клетках (возрастает активность гексокиназы и тормозится активность глюкозо-6-фосфатазы). Стимулирует утилизацию глюкозы клетками путем усиления синтеза гликогена (растет активность гликоген-синтазы и — снижается активность гликоген-фосфорилазы), а также путем активации ее дихотомического распада (возрастает активность ФФК, пируваткиназы, пируват ДГ). В то же время в печени тормозится образование глюкозы путем глюконеогенеза (угнетение синтеза пируваткарбоксилазы, ФЭП-карбоксихиназы, фруктозобифосфатазы).

Адреналин и глюкагон повышают концентрацию сахара крови, так как активируют фосфоролитическое расщепление гликогена (мобилизация гликогена) и свободная глюкоза из клеток поступает в кровь.

**При инсулиновой недостаточности** активность гексокиназы (глюкокиназы) падает, а глюкозо-6-фосфатазы растет, поэтому улавливание глюкозы клетками мышц и жировой ткани понижается, а из гепатоцитов глюкоза переходит в кровоток, что и приводит к гипергликемии. Этому способствует усиленный распад гликогена в печени, вследствие увеличения активности гликогенфосфорилазы и уменьшения активности гликогенсинтазы, а также более активный глюконеогенез, благодаря торможению ключевых ферментов дихотомического распада и активированию ферментов обратных обходных путей.

При тяжелой форме сахарного диабета **гипергликемия** может достигать 17-30 ммоль/л (300-500 мг%) и даже больше.

Другими возможными причинами гипергликемии являются возбуждение центральной нервной системы (эмоциональная гипергликемия), гиперфункция аденогипофиза (избыточное выделение СТГ, АКТГ, при акромегалии, болезни Иценко-Кушинга), гиперпродукция кортизола (при опухоли коры надпочечников) феохромоцитомы (опухоль мозгового вещества надпочечников). При поступлении углеводов с пищей может развиваться кратковременная алиментарная гипергликемия.

**Гипогликемия** возникает при гипопитарной кахексии (пангипопитуитаризм), Аддисоновой болезни (разрушение ткани надпочечников), опухолевом поражении островкового аппарата поджелудочной железы (избыток инсулина), при передозировке инсулина, при болезни Гирке (дефицит глюкозо-6-фосфатазы), при длительном голодании, почечной глюкозурии и при иных состояниях.

При сахарном диабете нарушается дихотомическое расщепление глюкозы, то есть, использование ее в качестве источника энергии, возникает энергетическое голодание тканей, несмотря на избыток глюкозы в крови. В этих условиях усиливается мобилизация жира из жировых депо, и в кровоток поступают жирные кислоты, интенсивно утилизируемые тканями (кроме мозговой) в энергетических целях путем их  $\beta$ -окисления с последующим поступлением ацетилКоА в цикл Кребса. Однако, вследствие неадекватного окисления глюкозы в клетках образуется мало ПВК, являющейся субстратом для образования оксалоацетата (ОАА). Дефицит оксалоацетата ограничивает функционирование цикла Кребса, вследствие чего накапливается ацетилКоА, избыток которого в печени перерабатывается в ацетоацетат, поступающий в — кровь — развивается кетонемия, создается состояние ацидоза. Метаболический ацидоз усугубляется потерей с мочой щелочных эквивалентов (ионов натрия и калия). В тяжелых случаях происходит сдвиг рН крови в кислую сторону и развивается диабетическая кома.

При сахарном диабете повышается почечный порог для глюкозы, концентрация ее в крови становится выше 8,9-10 ммоль/л. Профильтрованная в первичную мочу глюкоза полностью не реабсорбируется, так как система ее переноса насыщается и глюкоза появляется в дефинитивной моче. Она увлекает воду, что приводит к полиурии.

**Диабетической (кетоацидотической) комой** называют тяжелое состояние больного сахарным диабетом, сопровождающееся высокой гипергликемией, кетонемией, повышенным выделением с мочой глюкозы и кетоновых тел, резким запахом ацетона в выдыхаемом воздухе, снижением содержания в крови щелочных эквивалентов, сдвигом рН крови в кислую сторону, нарушением дыхания и потерей сознания.

**Гиперосмолярная кома** — тяжелое осложнение сахарного диабета, характеризуется повышением осмотического давления крови, нарушением транспорта воды, дегидратацией, высокой концентрацией в крови глюкозы, калия, конечных продуктов азотистого обмена, потерей сознания. При этом значительного кетоацидоза не бывает.

**Гипогликемическая кома** — угрожающее для жизни состояние, характеризующееся гипогликемией (иногда очень сильной до 40 мг%), ведущей к нарушению деятельности ЦНС, вплоть до потери сознания и арефлексии. Запах ацетона отсутствует. Развитие гипогликемической комы связано с передозировкой инсулина при лечении сахарного диабета, что ведет к быстрой диффузии глюкозы из крови в ткани.

Явный сахарный диабет характеризуется гипергликемией натощак, глюкозурией. При скрытом же диабете уровень сахара в крови натощак находится в пределах нормальных величин, а глюкозурия может быть непостоянной.

Для диагностики скрытого сахарного диабета используют пробу на толерантность к глюкозе с построением сахарных кривых, которые сравниваются с сахарными кривыми, характерными для здорового человека, вычисляется коэффициент Бодуэна.

**Гликогенозами** называют наследственные заболевания, связанные с нарушением обмена гликогена и избыточным накоплением его в клетках определенных органов и тканей. Идентифицировано 11 различных гликогенозов. Причиной гликогенозов являются генетически обусловленный недостаток того или иного фермента, участвующего в обмене гликогена.

**Болезнь Гирке** является гликогенозом, при котором происходит накопление больших количеств гликогена нормальной структуры в печени и почках, вследствие отсутствия глюкозо-6-фосфатазы.

Заболевание проявляется на первом году жизни и характеризуется увеличением живота (гепатомегалия, спленомегалия), гипогликемией натошак, ацидозом, мышечной слабостью, судорогами, задержкой роста.

**Агликогенозами** называют наследственные заболевания, в основе которых лежит отсутствие фермента гликоген-синтетаза печени. Следствием этого является очень малое содержание гликогена в печени, резкая гипогликемия натошак, возможно судороги, задержка умственного развития.

**Мукополисахаридозы** — наследственные заболевания, характеризующиеся недостаточностью лизосомальных ферментов, расщепляющих гликозаминогликаны, вследствие чего в клетках накапливаются такие гетерополисахариды, как: дерматансульфат, гепарансульфат, хондроитинсульфаты. Выявлено 8 типов мукополисахаридозов. При этих заболеваниях нарушается физическое и умственное развитие организма.

**Галактоземия** — наследственное нарушение, метаболизма галактозы, причиной которого является недостаточная активность в печени фермента гексозо-1-фосфат уридилтрансферазы, приводящее к повышению концентрации галактозы в крови, а затем в тканях. В тканях глаза она восстанавливается альдозоредуктазой в токсичный спирт галактитол, накопление которого способствует развитию катаракты. В печени происходит накопление галактозо-1-фосфата, что снижает концентрацию неорганического фосфата. В результате возникает нарушение функции печени, а затем расстройство психики. Заболевание особенно серьезно для детей, когда основным источником углеводов служит материнское молоко (лактоза). Однако, всех клинических проявлений можно избежать, устранив галактозу из диеты.

**Фруктозурия** — наследственное заболевание, связанное с недостаточной активностью фермента фруктокиназы в печени, вследствие чего фруктоза не может быть в достаточной степени фосфорилирована и поэтому долго циркулирует в крови. Так как для фруктозы почти не существует почечного порога экскреции, большая часть ее не усваивается и выделяется с мочой. Лабораторными исследованиями устанавливается фруктозурия и фруктоземия.

## РАЗДЕЛ V. ОБМЕН ЛИПИДОВ

Гидрофобные органические соединения — **липиды** являются наиболее компактной формой хранения метаболического топлива. Депонируется жир в адипоцитах, образуя жировую ткань (белая и бурая). Располагаясь вокруг висцеральных органов, жировая ткань осуществляет неспецифическую защиту, предотвращая механические воздействия на внутренние органы. Жиры плохо проводят тепло, сохраняя постоянную температуру тела. Сложные липиды — это структурные липиды. Они включаются в построение клеточных и субклеточных биомембран. Кроме того, жиры выполняют роль субстратов для синтеза биологически активных веществ. Необходимы для усвоения жирорастворимых витаминов, необходимых организму. Промежуточные продукты расщепления липидов, в частности, глицерин, используются на глюконеогенез.

Пищевые липиды на 90% представлены нейтральными жирами (ТАГ). Меньший процент приходится на сложные липиды: глицерофосфолипиды, гликолипиды, холестерин и его эфиры, жирорастворимые витамины, полиеновые жирные кислоты. Суточная потребность липидов колеблется 80-110 г/сутки. Колебания зависят от возраста, пола, тяжести выполняемой работы.

Поскольку липиды гидрофобные соединения, переваривание и всасывание продуктов гидролиза требует включения дополнительных процессов: эмульгирование, мицеллообразование, ресинтез липидов, формирование транспортных форм липидов. Указанные процессы способствуют более полноценному гидролизу липидов и усвоению продуктов гидролиза.

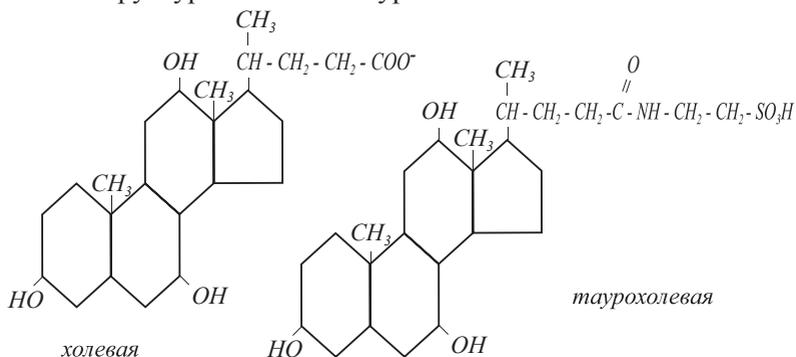
Максимальная активность панкреатической липазы проявляется при воздействии колипазы и факторов окружающей среды. Оптимальная среда, т.е. pH создается желчными кислотами и ее солями  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ , равна pH — 7,8-8,4.

Основные этапы гидролиза и усвоения экзогенных липидов.

Процессы расщепления и усвоения продуктов гидролиза осуществляются в несколько этапов:

1. Эмульгирование липидов.

2. Ступенчатый гидролиз.
3. Мицеллообразование, всасывание продуктов гидролиза.
4. Активация и ресинтез липидов в энтероцитах.
5. Образование транспортных форм липидов (хиломикроны — ХМ) Эмульгирование — это физический процесс, увеличивающий дисперсность жировой капли. Способствуют диспергированию жировой капли поверхностно-активные вещества (ПАВ). В нашем организме к ПАВ относятся желчные кислоты, их соли, поступающие в 12-перстную кишку. Основные желчные кислоты, которые синтезируются в печени (первичные) — холевая, хенодезоксихолевая; вторичные образуются в кишечнике — дезоксихолевая, литохолевая, аллохолевая. Чаще все желчные кислоты находятся в конъюгированном виде с гликоколом и таурином. Структура холевой и таурохолевой кислот.

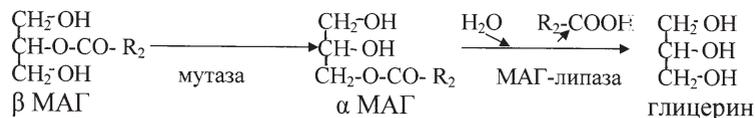
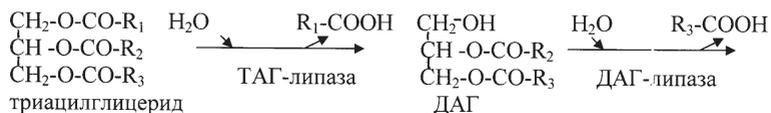


Желчные кислоты амфифильные соединения — гидрофобная часть представлена стероидным циклом, а гидрофильная — боковым углеводородным радикалом, имеющим карбоксильную группу и азотистые основания. При эмульгировании желчные кислоты своей гидрофобной частью погружаются в жировую каплю, снижая поверхностное натяжение. Гидрофильный радикал ориентирован наружу, поддерживая каплю во взвешенном состоянии. Каждая капля приобретает отрицательный заряд, что не способствует их слиянию. Капли эмульсии быстрее и лучше контактируют с ферментом. Роль ПАВ могут выполнять и бикарбонаты поджелудочного сока, соли желчных кислот — мыла, фосфолипиды.

Ферменты, осуществляющие гидролиз простых и сложных липидов, относятся к III классу (гидролазы), подклассу — эстераз, подподклассу — карбоксиэстеразы, фосфоэстеразы. Наибольшей активностью обладают липазы, поступающие в кишечник с соком поджелудочной железы.

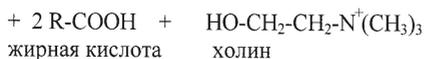
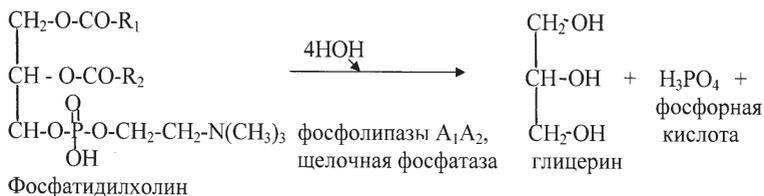
Ступенчатый частичный гидролиз триацилглицеринов осуществляется ТАГ-липазой, которая расщепляет эфирные связи в  $\alpha$  и  $\gamma$  положениях, поэтому основными продуктами переваривания нейтральных жиров являются  $\beta$ -моноглицериды и свободные жирные кислоты. Процесс ферментативного гидролиза ТАГ:

Полному гидролизу подвергаются 40% ТАГ. Фосфолипиды — сложные липиды и подвергаются расщеплению ферментами поджелудочного сока- фосфолипазами:



Полному гидролизу подвергаются 40% ТАГ.

Фосфолипиды — сложные липиды и подвергаются расщеплению ферментами поджелудочного сока — фосфолипазами:

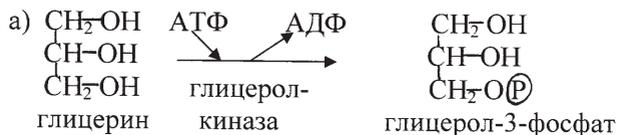


Стериды расщепляются специфическим ферментом — холестеринэстеразой до холестерина и жирной кислоты:

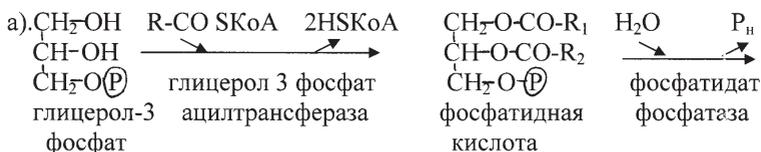


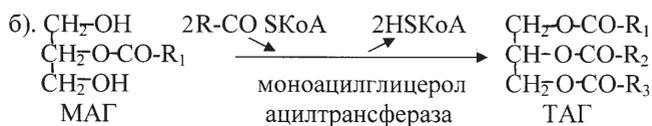
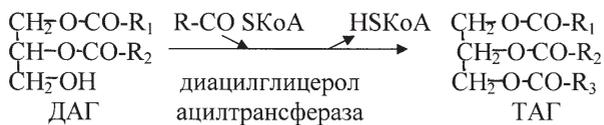
Процесс усвоения гидрофобных продуктов гидролиза происходит с участием желчных кислот. Желчные кислоты образуют с продуктами переваривания липидов смешанные мицеллы, которые проникают через апикальную мембрану энтероцита. В энтероцитах мицеллы распадаются на желчные кислоты, которые вновь всасываются в печень и затем секретируются в кишечник. Продукты гидролиза в слизистой кишечника активируются и включаются в процесс ресинтеза.

Продукты полного гидролиза подвергаются активации: глицерин- фосфорилированию с использованием энергии АТФ; жирная кислота — ацилированию с образованием тиоэфира и использованием энергии АТФ:



Ресинтез осуществляется двумя путями: а) глицеролфосфатный (в процесс включаются активные продукты полного гидролиза); б) синтез жира из продуктов неполного гидролиза и активированных жирных кислот (ацил-КоА):





В слизистой кишечника ресинтезируются и сложные липиды.

Ресинтезированные простые и сложные липиды, холестерин, его эфиры, жирорастворимые витамины комплексируются с белком — апо В<sub>48</sub>. Формируются липопротеидные комплексы — незрелые хиломикроны, имеющие диаметр 100-500 нмк — они являются транспортной формой экзогенных липидов. Липидный комплекс представлен: 85% ТАГ — ядро хиломикрона, 6% — холестерином и его эфирами, 7% фосфолипидами, белком (апо В<sub>48</sub>) — 2%. Транспортные формы попадают через грудной лимфатический проток в кровь, где получают от ЛПВП Апо-С<sub>II</sub> и Апо-Е, становятся зрелыми хиломикронами.

Хиломикроны, попадая в кровь, подвергаются воздействию фермента липопротеидлипазы, которая узнает свой субстрат по Апо-С<sub>II</sub>. Липопротеидлипаза локализуется в эндотелии сосудов. Освобождается и активируется фермент под действием гепарина (фактор просветления). Активный фермент подвергает гидролизу ТАГ в хиломикронах. 50% хиломикронов подвергаются утилизации в легочной ткани, где используются на обогрев вдыхаемого воздуха и синтез сурфактантов (дипальмитоилфосфатидилхолина). Другая часть поступает в большой круг кровообращения и к адипоцитам. Хиломикроны, в которых ТАГ расщепились, образуют ремнантные частицы и окончательному лизису они подвергаются в печени. Рецепторы гепатоцитов узнают эти частицы по Апо Е. Продукты же расщепления ТАГ липопротеинлипазой доставляются к клеткам различных органов и тканей. Так, образовавшие НЭЖК, комплексируются с транспортным альбумином крови, образуя ЛПОВП, на уровне клеток тканей

и органов они окисляются, образуя энергию или депонируются в виде ТАГ. Глицерин в основном окисляется в печени.

У детей раннего детского возраста липиды являются основными источниками энергии. Так, у детей первых дней жизни потребности в энергии покрываются на 80-90% за счет жиров. Поэтому ребенок, находящийся на естественном вскармливании, должен получать в первом полугодии на 1 кг веса 6-6,5 г/кг веса, во втором 6,0-5,0 г/кг. Оптимальное соотношение белков, жиров и углеводов при естественном вскармливании соответствует 1: 3: 6. Оптимальное количество жира в рационе обеспечивает полное использование белка пищи и выведение азота из организма, предупреждает использование белка в энергетических целях. Снижение необходимого количества жира пищи на 1 кг массы приводит к снижению его усвоения. Избыток жира в рационе также вреден, т.к. вызывает развитие ацидоза, кетоза, угнетение инсулярного аппарата поджелудочной железы, нарушение функции желудочно-кишечного тракта. Очень важен и качественный состав жиров. Полноценность жира определяется содержанием биологически активных компонентов: Вит А, К, Д, Е, фосфолипидов, полиеновых жирных кислот, стероидов. Оптимальный количественный состав пищевых липидов достигается сочетанием в рационе липидов животного происхождения на 60-70% и растительного — на 30-40%. Особенно важно содержание полиеновых кислот (линолевой, линоленовой и арахидоновой), обеспечивающих нормальный рост и развитие детского организма, функционирование сосудистой и нервной системы, кожи, слизистых оболочек, синтез простагландинов, лейкотриенов и тромбоксанов. Они стимулируют неспецифический иммунитет, играют роль в обмене витамина В<sub>6</sub>.

Гидролитическое расщепление липидов у детей грудного возраста осуществляется в желудке под действием триацилглицеринлипазы желудочного сока. Она активна, поскольку у детей раннего возраста рН желудочного сока =5 из-за содержания молочной кислоты. Но расщепляет фермент только эмульгированные липиды (липиды молока). С возрастом активность липазы невелика, т.к. кислая реакция инактивирует фермент, а также разрушает жировую эмульсию.

У детей раннего возраста слизистая тонкого кишечника более проницаема, что способствует всасыванию коротко- и среднецепочечных жирных кислот.

Обмен жирных кислот подразумевает их окисление в клетках тканей и биосинтез *de novo*. Окисление жирных кислот называется  $\beta$ -окислением.  $\beta$ -окисление — это специфический путь катаболизма жирных кислот до ацетилКоА.

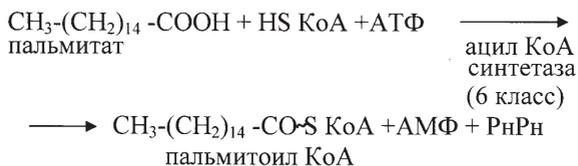
Термин «бета-окисление» означает, что в процессе распада жирной кислоты на молекулы ацетил КоА происходит окисление (трижды подряд) именно бета-углеродного атома кислоты. Этот процесс происходит в матриксе митохондрий. Он является источником ацетилКоА для цикла лимонной кислоты и генератором водорода для цепи переноса электронов. В результате окисления ацетилКоА и  $H^+$  в дыхательной цепи клетка синтезирует АТФ и обеспечивает энергетическое функционирование клетки.

Различают 3 этапа:

- I. Подготовительный этап: 1) реакция активирования жирной кислоты.  
2) транспорт ацил-КоА в митохондрии.
- II.  $\beta$ -окисление ацил КоА в митохондриях путем отщепления двууглеродного фрагмента — ацетил КоА.
- III. Окисление ацетил КоА завершается в ЦТК до  $CO_2$  и  $H_2O$ .

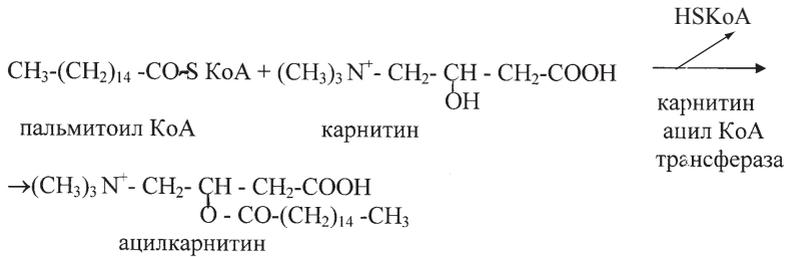
### ***Подготовительный этап $\beta$ -окисления жирных кислот***

Реакция активации жирной кислоты происходит под действием фермента ацил-КоА-синтетазы:

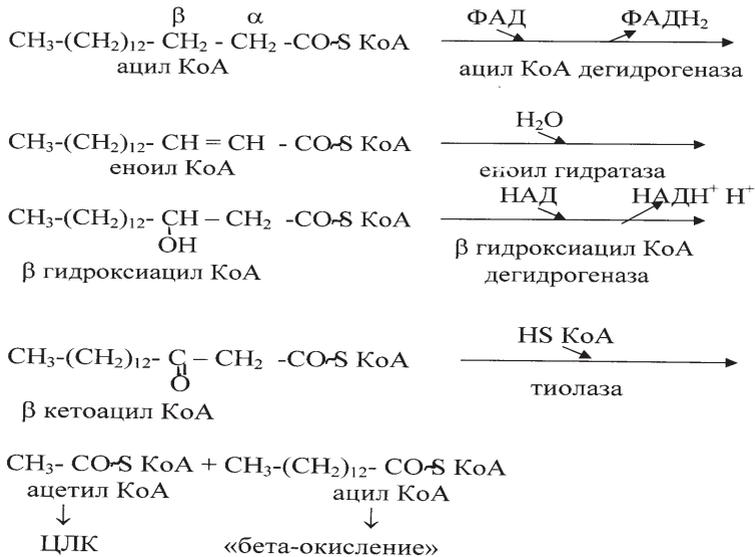


Поскольку ацил производное жирных кислот не проникает через мембрану митохондрий кофермент карнитин обеспечивает транспорт кислот (ацильных остатков) через митохондриальную мембрану.

Во внешней мембране митохондрий имеется фермент карнитинацилтранс-фераза I, который катализирует перенос ацил КоА на молекулу карнитина. Затем ацилкарнитин с помощью транслоказы переносится через внутреннюю мембрану митохондрий, где фермент карнитинацилтрансфераза II переносит ацил на внутримитохондриальный HS КоА с образованием ацил КоА



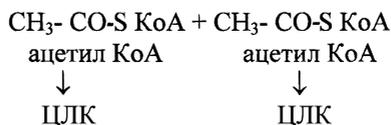
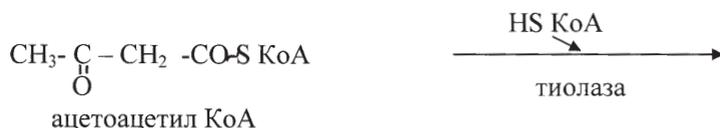
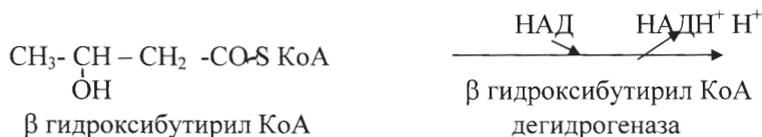
В матриксе митохондрий начинается *процесс β-окисления*, представляющий собой 4 последовательные реакции, которые повторяются. Эти 4 реакции β-окисления (дегидрирования, гидратации, дегидрирования, отщепления ацетил КоА) называют циклом β-окисления, так как одни и те же реакции повторяются до тех пор, пока вся кислота не превратится в ацетильные остатки.



Протоны НАДН<sup>+</sup> Н<sup>+</sup> и ФАДН<sub>2</sub> вводятся в ЦПЭ и генерируют соответственно 3 и 2 молекулы АТФ, а ацетил КоА окисляется в ЦЛК и соответственно образуется 12 молекул АТФ. Следовательно, в одном обороте окисления жирной кислоты образуется 17 молекул АТФ.

Завершающий этап β-окисления жирной кислоты с четным и нечетным количеством атомов углерода.

При окислении жирных кислот с четным количеством атомов углерода на завершающем этапе окисляется бутирил КоА, а жирных кислот с нечетным количеством — образуется пропионил КоА.



Жирные кислоты с нечетным числом углеродных атомов при распаде подвергаются многократному бета-окислению, при этом образуется ряд молекул ацетил КоА и одна молекула пропионил КоА. Пропионил КоА сначала карбоксилируется (присоединяет

CO<sub>2</sub>, фермент пропионил КоА карбоксилаза, кофермент биотин), превращаясь в D-метилмалонил КоА. Это соединение под влиянием метил-малонил-КоА — рацемазы переходит в L форму и подвергается воздействию фермента метилмалонил-КоА-мутазы (коферментом является 5-дезоксаденозилкобаламин), превращающего его в сукцинил КоА, последний субстрат окисляется в ЦТК.

### **Особенности окисления ненасыщенных жирных кислот**

Ненасыщенные жирные кислоты распадаются на молекулы ацетил КоА также, как и насыщенные — путем бета окисления, однако, при этом необходимо действие дополнительных ферментов (в случае полиненасыщенных — двух). Это связано с тем, что ферменты β-окисления действуют лишь на трансконфигурацию двойной связи и на L-форму гидроксикислоты, в то же время ненасыщенные жирные кислоты содержат цис-конфигурацию двойной связи, а в процессе бета-окисления на стадии гидратации возникает D-гидроксикислота. Дополнительные ферменты:

- 1) Δ<sup>3,4</sup>-цис- Δ<sup>2,3</sup>-трансеноил КоА-изомераза
- 2) 3-гидроксиацилКоАэпимераза, превращает D-гидроксикислоту в ее эпимер (L-гидроксикислоту).

### **Энергетический выход пальмитиновой кислоты**

Для подсчета энергетического выхода необходимо знать число образующихся молекул ацетил КоА —  $n/2$ , где  $n$  — число атомов углерода. Каждая молекула ацетил КоА окисляясь в ЦТК продуцирует 12 молекул АТФ —  $n/2 \times 12$  - количество молекул АТФ.

В одном цикле β-окисления происходит 2 реакции дегидрирования, в которых восстанавливается 1 молекула убихинона и 1 молекула НАД, поэтому один оборот в ЦПЭ образует 5 молекул АТФ. Число циклов соответствует  $n/2-1$ , так как на последнем этапе окисления бутирил КоА расщепляется до 2 молекул ацетил КоА.

Суммарный выход АТФ при окислении жирной кислоты можно рассчитать по формуле:

$$\left(\left(\frac{n}{2} \times 12\right) + \left(\frac{n}{2} - 1\right) \times 5\right) - 1$$

### **Регуляция активности β-окисления жирных кислот**

Скорость β-окисления зависит от доступности субстрата.

1) Активируется бета-окисление в постабсорбтивном периоде, на фоне липолиза, в условиях длительной физической нагрузки, стрессовых ситуациях. В этих условиях повышается концентрация в крови жирных кислот, используемых мышцами, миокардом, печени как источник энергии.

2) Активность  $\beta$ -окисления зависит от энергетического заряда клетки. Чем интенсивнее идет распад АТФ, тем быстрее окисляются жирные кислоты, обеспечивая синтез новых молекул АТФ.

3) Регулируемым является фермент — карнитин-ацил-трансфераза I. Ингибируется малонилом КоА, который образуется при биосинтезе жирных кислот. В постабсорбтивном периоде, прекращается поступление ацетильных остатков из митохондрий в цитозоль и их превращение в малонил-КоА, поэтому  $\beta$ -окисление активируется.

**Биосинтез жирных кислот** происходит в цитоплазме клеток из ацетил КоА и водорода, переносимого коферментом НАДФ, необходим  $\text{CO}_2$  и энергия, ферментная система: синтетаза высших жирных кислот, связанная с АПБ. Ацетил КоА транспортируется в цитоплазму цитратным механизмом:



НАДФН<sup>+</sup> Н<sup>+</sup> используется для синтеза высших жирных кислот.

Синтетаза жирных кислот состоит из двух полипептидных цепей, каждая из которых связана с SH-группами, представляет собой мультиферментный комплекс, содержащий АПБ-SH и обладает активностью 6 ферментов: АПБ — ацетилтрансфераза, АПБ — малонилтрансфераза, 3 оксоацил-АПБ-синтетаза, 3 оксоацил

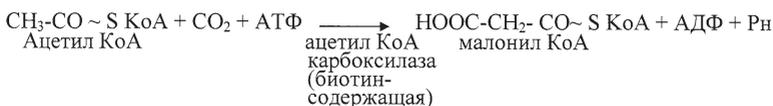
— АПБ-редуктаза, 3 гидроксиацил-АПБ-дегидратазы и еноил — АПБ-редуктаза. Продуктом действия данного мультиферментного комплекса является пальмитиновая кислота (6С-атом)

° - SH

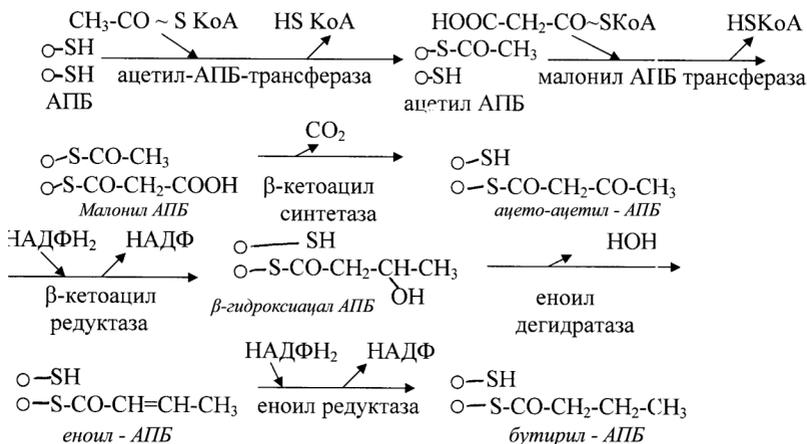
° - SH — краткое обозначение

Пусковая реакция синтеза высших жирных кислот.

Первая реакция синтеза жирных кислот (пусковая) — превращение ацетил КоА в малонил КоА.

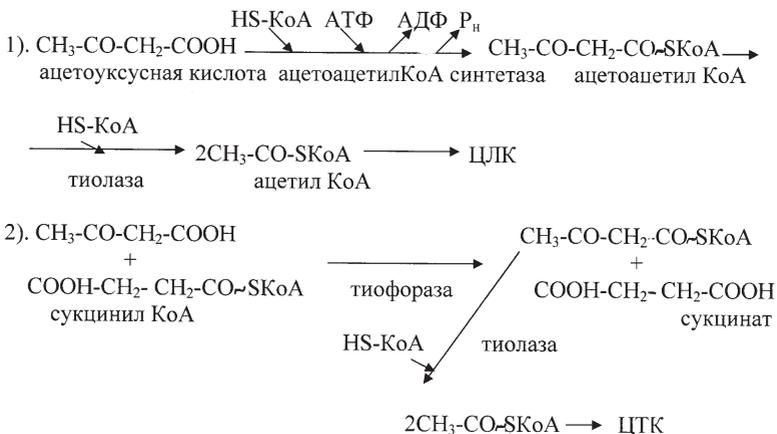


Реакции биосинтеза жирных кислот (1 цикл).



Удлинение жирных кислот сверх 16 углеродных атомов может происходить в митохондриях (при этом используется малонил-КоА вместо малонил-АПБ, причем, процесс наращивания углеродной цепи аналогичен тому, который происходит при действии синтетазы жирных кислот в цитоплазме. Ненасыщенные жирные кислоты пальмитоолеиновая и олеиновая возникают путем окисления насыщенных пальмитиновой и стеариновой кислот при действии ацил-КоА-десатуразы, входящей в состав цитохром в<sub>5</sub>-оксидазного комплекса микросом.





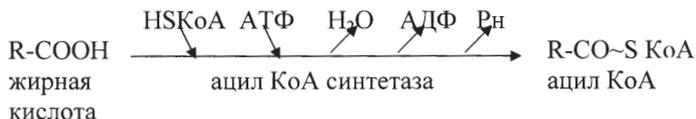
Поскольку в условиях длительного голодания и при сахарном диабете ЦЛК функционирует неадекватно, кетоновые тела не успевают окисляться и накапливаются в крови — кетонемия, вызывающая метаболический ацидоз. Экскретируются с мочой — кетонурия. Будучи умеренно сильными кислотами они диссоциируют и присоединяют ионы Na и K, следовательно, вызывают потерю жидкости и экскреция кетоновых тел вызывает повышение выделения ионов и воды. Развивается обезвоживание и нарушение гидроионного баланса.

**Нейтральные жиры — триацилглицеролы**, являются эфирами трехатомного спирта глицерина и высших жирных кислот. Депонируются они в основном в подкожной жировой клетчатке, брыжейке, сальнике, желтом костном мозге. Многие животные во время зимней спячки в период миграций и других ситуаций, требующих приспособительных реакций, используют в качестве энергии запас жира. Верблюды, например, могут даже использовать воду, образованную при окислении жира. Нейтральные жиры представляют собой наиболее компактную форму запаса энергетического материала. Поэтому на их образование используются и метаболиты углеводного обмена.

**Биосинтез триацилглицеролов** осуществляется практически во всех органах и тканях, наиболее интенсивно протекает он в клетках печени и жировой ткани.

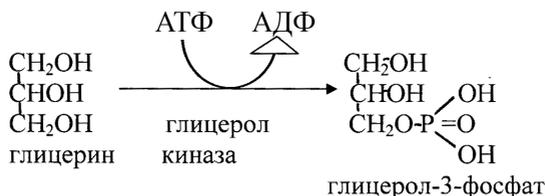
В животных тканях биосинтез ТАГ и фосфолипидов (фосфатидилэтаноламина и фосфатидилхолина) начинается с 2-х общих предшественников и имеет несколько общих этапов. Общими предшественниками служат КоА-эфиры жирных кислот и глицерол-3-фосфата.

Активация жирных кислот — энергозависимый процесс, осуществляется ферментом — ацил КоА синтетазой.



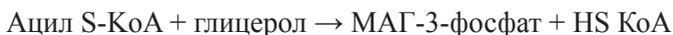
### Глицерол-3-фосфат образуется двумя путями:

А) фосфорилирование свободного глицерина ферментом глицеролкиназой. В почках и в стенке кишечника активность глицеролкиназы высока.



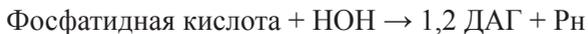
Б) из фосфодиоксиацетона (ФДОА) — метаболита гликолиза под действием цитоплазматической — НАД-зависимого фермента глицерол-3-фосфат дегидрогеназы.

На первом этапе биосинтеза ТАГ — происходит ацилирование двух свободных гидроксильных групп глицерол-3-фосфата двумя молекулами КоА-производных жирных кислот с образованием ДАГ-3-фосфата.

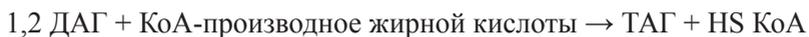


ДАГ — 3- фосфат называется фосфатидной кислотой, встречается в клетках в следовых количествах, так как является промежуточным продуктом в биосинтезе липидов.

В ходе синтеза ТАГ — фосфатидная кислота гидролизуется фосфатидат-фосфатазой с образованием 1,2 ДАГ.



ДАГ взаимодействуя с третьей молекулой КоА — производного жирной кислоты, превращается в ТАГ.



Установлено, что большинство ферментов биосинтеза ТАГ локализованы не только в цитоплазме, но и в ЭПР, и некоторые, например — глицерол-3-фосфат-ацилтрансфераза в митохондриях.

Формирование каждой эфирной связи ТАГ требует значительного количества свободной энергии. Для этого, жирная кислота сначала активируется путем образования эфира с КоА: для этой реакции необходима энергия двух высокоэнергетических фосфатных связей, так как она протекает благодаря пирофосфатному расщеплению АТФ и последующему гидролизу образующихся пирофосфатов.

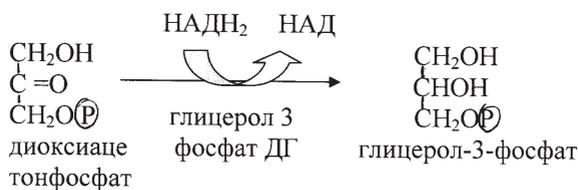
В норме у взрослых людей и животных биосинтез и окисление ТАГ протекает одновременно и для этих процессов установлено стационарное состояние, так что количество жира в организме сохраняется в течение сравнительно длительного времени на относительно постоянном уровне, хотя при изменении калорийности пищевого рациона могут возникнуть незначительные отклонения. Однако, в тех случаях, когда углеводы, жиры и белки, употребляемые клетками превосходят энергетические потребности организма — излишки калорий запасаются в виде ТАГ.

Источниками ацил-КоА, необходимого для биосинтеза жирных кислот и ТАГ, могут служить углеводы и углеводородные цепи аминокислот. Накопление жира используется для получения энергии, что позволяет организму приспособиться к голоду.

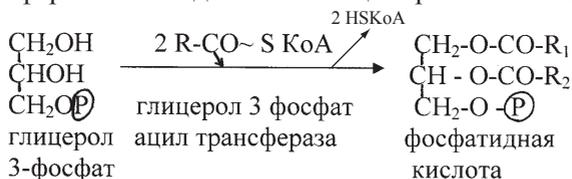
### **Второй путь образования глицерол-3-фосфата**

В жировой ткани, мышцах активность глицерол-киназы очень низка, поэтому источником глицерол-3-фосфата может быть только диоксиацетон-фосфат (промежуточный продукт гликолиза).

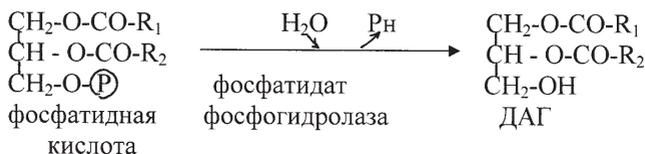
Восстановление диоксиацетонфосфата (метаболита глюкозы) ферментом глицерол-фосфат дегидрогеназой, в основном, происходит в жировой ткани и мышцах.



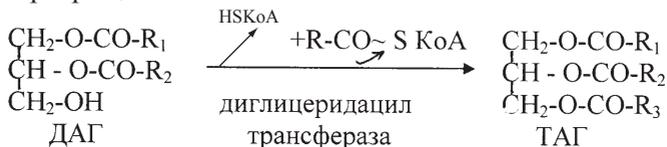
Образовавшийся глицерол-3-фосфат последовательно ацилируется двумя молекулами жирных кислот (активные формы) и через фосфативную кислоту образуются триацилглицерины. Фермент, осуществляющий этерификацию, глицерол-фосфат-ацилтрансфераза. Последовательно ацилирование изображено.



Образовавшаяся фосфатидная кислота гидролизуется фосфатидатфосфогидролазой до диацилглицеролов.



Затем диацилглицерол ацилируется третьей молекулой ацил-КоА и превращается в ТАГ.



ТАГ, синтезированные в печени, образуют ЛПОНП с Apo B<sub>100</sub> и путем экзоцитоза секретируется в кровь. В клетках органов и тканей, в частности, адипоцитах депонируются, а в клетках мышечной системы, помимо этого, расщепляясь, освобождают жирные кислоты и глицерол, который окисляется. Поэтому со-

держание ТАГ в печени не превышает 5%. Увеличивается при нарушении формирования транспортных форм (нарушение синтеза апопротеинов и фосфолипидов при отсутствии липотропных веществ). В этом случае наблюдается жировой гепатоз и содержание жира достигает 50% в печени.

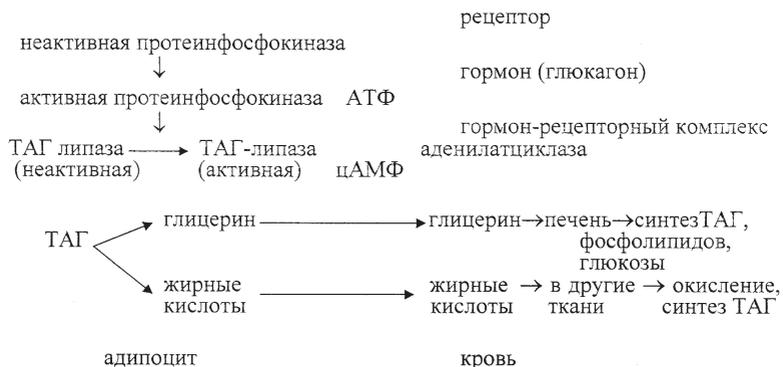
Липогенез стимулируется гормоном поджелудочной железы инсулином, который:

— улучшает транспорт глюкозы в клетки, ее окисление. В адипоцитах межучотный продукт окисления глюкозы (диоксиацетонфосфат) является источником глицерол-3-фосфата.

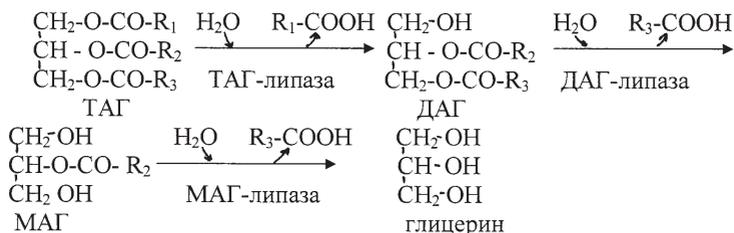
— активирует липопротеидлипазу, которая гидролизует нейтральные жиры хиломикрон. Образовавшийся глицерин и жирные кислоты печенью и адипоцитами используются на синтез ТАГ.

Значительная часть депонированных липидов ежедневно используется как метаболическое топливо организмом. Процесс **мобилизации (гидролиз)** нейтрального жира из депо регулируется определенными гормонами — катехоламинами, глюкагоном, тироксином, СТГ и другими. Концентрация указанных гормонов может повышаться при стресс-ситуациях, голодании, длительной физической работе, в период роста организма. Указанные регуляторы воздействуют на гормон чувствительный фермент (ТАГ-липазу), которая активируется путем фосфорилирования и последующей ковалентной модификации через аденилатциклазную систему. Другие тканевые липазы (ДАГ-липаза и МАГ-липаза) чувствительности к гормонам не проявляют, хотя активность их много выше.

**Механизм активации ТАГ-липазы представлен схемой:**



Активная тканевая липаза осуществляет ступенчатый гидролиз с образованием глицерина и высших жирных кислот.



В результате мобилизации жира концентрация жирных кислот в крови увеличивается приблизительно в 2 раза, однако, абсолютная концентрация их невелика из-за короткого периода полужизни (менее 5 минут) и существует быстрый поток жирных кислот из жировой ткани к другим органам. Большинство тканей, кроме нервной ткани, эритроцитов и мозгового слоя надпочечников используют жирные кислоты как источники энергии.

### Нарушение обмена ТАГ

**Ожирение** — отложение жира в адипоцитах по сравнению с нормой. В норме у человека весом 70 кг количество жира приблизительно 10-12 кг. Оно наблюдается у 50% людей старше 50 лет. Увеличение количества жирных кислот у плода начинается в последнем триместре беременности, заканчивается в пре-пубертатном периоде.

После этого жировые клетки увеличиваются или уменьшаются в размерах, но количество их не изменяется в течение жизни.

Первичное ожирение — развивается в результате алиментарного дисбаланса — избыточного калорийного питания по сравнению с расходом энергии. Количество потребляемой пищи зависит от многих факторов, в том числе, и регуляторов чувства голода, и насыщения. «Голод и насыщение» определяется концентрацией в крови глюкозы и гормонов желудочно-кишечного тракта: холецистокинин, нейротензин, бомбезин, лептин, которые инициируют чувство насыщения.

### Генетические факторы в развитии ожирения

Метаболические различия между тучными и худыми людьми до настоящего времени не могут быть определены однозначно. Имеется несколько теорий:

1. Генетически детерминированная разница в функции бесполезных циклов.

Эти циклы состоят из пары метаболитов, которые, превращаются, друг в друга с помощью двух ферментов. Одна из реакций происходит с затратой энергии АТФ. Если прямая и обратная реакции протекают одновременно, то происходит бесполезный расход энергии АТФ и соответственно источников энергии, что ингибирует синтез жиров.

2. У людей, склонных к ожирению, имеется более прочное сопряжение дыхания и окислительного фосфорилирования, то есть более эффективен метаболизм.

3. У людей возможно разное соотношение аэробного и анаэробного гликолиза. Анаэробный гликолиз, как менее эффективный путь сжигает гораздо больше глюкозы, в результате чего снижается ее переработка в жиры.

4. У человека и животных имеется ген ожирения «obese gen». Одиночные мутации этого гена приводят к развитию ожирения. Продуктом экспрессии гена ожирения является белок — тривиальное название «Лептин» (от греч. — тонкий, худой). Он состоит из 145 аминокислотных остатков и секретируется адипоцитами. Лептин действует, как гормон, контролирующий массу жировой ткани. Описаны 5 одиночных мутаций в гене лептина, ассоциированных с фенотипом ожирения. Для этого фенотипа характерно повышенное отложение жира в жировой ткани, чрезмерное потребление пищи, небольшая физическая активность, развитие сахарного диабета II типа.

Патобиохимия следующая: низкий уровень лептина в крови является сигналом недостаточного запаса жиров, и он включает механизмы, повышающие аппетит и соответственно массу тела.

Однако, ожирение — полигенное заболевание. Если даже жировые клетки продуцируют достаточное количество лептина, может развиваться ожирение в силу индивидуальных особенностей организма и повышение порога концентрации лептина. На синтез лептина влияют и другие гормоны.

В настоящее время изучаются свойства белка лептина и возможности его применения для регуляции массы тела.

Тотальный уровень холестерина в организме человека — 140 г (2 мг холестерина на 1 г массы тела).

Основные фонды холестерина.

Фонд А — быстрообменивающийся (около 30 г холестерина) — печень и другие паренхиматозные органы, кишечная стенка и плазма крови. Обновление этого фонда — 30 суток. Фонд В — очень медленно обменивающийся (около 60 г) — холестерин головного и спинного мозга, нервов и соединительной ткани, обновление этого фонда — месяцы и годы. Фонд Б — медленнообменивающийся (около 50 г холестерина) — это холестерин остальных органов и тканей.

Хотя в целом в организме млекопитающих НЭХС преобладает над ЭХС, есть органы и ткани, в которых преимущественно содержится последний: надпочечники (75-83%), плазма крови (75%), спинномозговая жидкость (более 50%>), а также кожа, соединительная ткань, атеросклеротически пораженные артерии, ксантомы.

Ежесуточный расход холестерина.

Около 1,2 г: 500 мг холестерина окисляется в желчные кислоты; 500 мг экскретируется с фекалиями; 100 мг удаляется со слущивающимся эпителием кожи и секретом сальных желез; 100 мг используется на образование стероидных гормонов.

Организм синтезирует в сутки около 800 мг холестерина и примерно 400 мг получает с пищей.

Синтез холестерина осуществляется в клетках почти всех органов и тканей (кроме зрелых эритроцитов), но в значительных количествах — в печени (80%>), стенке тонкой кишки (10%) и коже (5%).

В цитоплазме клеток образуются мевалоновая кислота и сквален, в эндоплазматическом ретикулуме происходит циклизация сквалена и образование холестерина.

Основные этапы синтеза холестерина.

Их 3: I- биосинтез мевалоновой кислоты; II — образование сквалена; III- циклизация сквалена и образование холестерина.

Основным источником образования мевалоновой кислоты являются: в печени — ацетил КоА и малонил КоА, а в мышечной ткани — лейцин. Все эти соединения в результате ряда ферментативных реакций образуют β-гидрокси-β-метилглутарил КоА

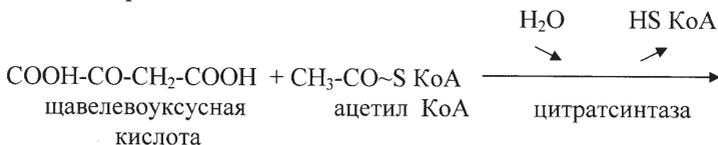
(ГМГ КоА), который затем восстанавливается в мевалоновую кислоту.

На синтез холестерина расходуется 18 молекул ацетил КоА, 10 протонов и один из атомов молекулярного кислорода. Процесс необратим, т.к. идет с затратой большого количества энергии ( $8 \times 18 = 144$  ккал/моль холестерина).

Пути поступления ацетил КоА из митохондрий в цитоплазму клеток.

Первый из них — диффузия цитрата из митохондрий. Это основной путь для клеток печени.

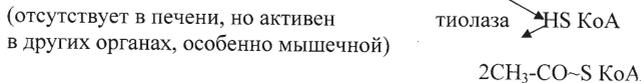
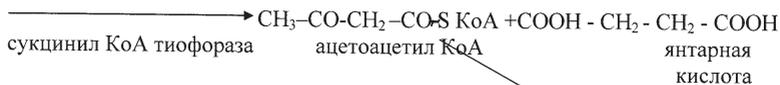
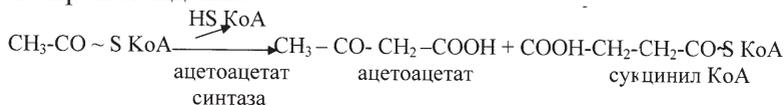
### Митохондрии



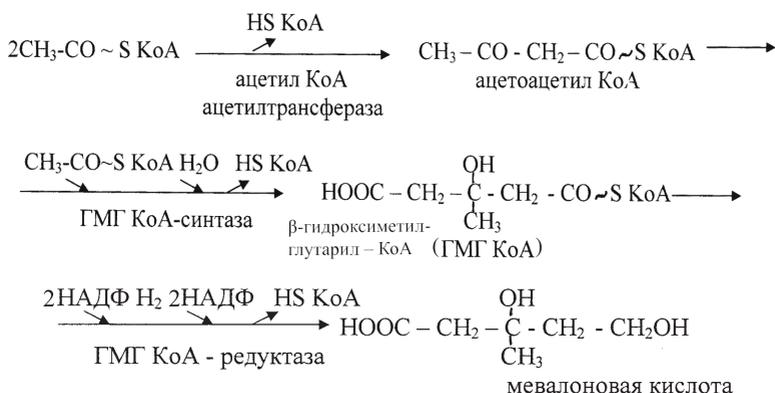
### Цитоплазма



Второй — диффузия внеклеточных субстратов, таких, как ацетон, образовавшийся в кишечном тракте, и ацетоацетат печеночного происхождения:



## Образование мевалоновой кислоты



Реакция, регулирующая скорость биосинтеза холестерина.

Реакция восстановления ГМГ-КоА в мевалоновую кислоту, катализируемая ГМГ-КоА редуктазой. Именно ГМГ-КоА редуктаза подвержена регуляторным воздействиям со стороны ряда факторов. Активность ГМГ-КоА редуктазы (или содержание ее в клетках печени) возрастает при действии ионизирующей радиации, введении инсулина и тиреоидных гормонов. Угнетение синтеза холестерина отмечается при голодании, тиреоидэктомии, а также пищевой холестерин угнетает синтез собственного холестерина. Лекарственные ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы внедрены в клиническую практику, известны под названием статинов (левастатин, правостатин, симвастатин и др.). Они эффективно снижают уровень холестерина в крови.

Основной транспортной формой холестерина являются липопротеиды низкой плотности, в которых содержание его достигает 45-50%.

Пути катаболизма холестерина.

Катаболизм холестерина протекает в печени (окисление в желчные кислоты в надпочечниках и плаценте (образование стероидных гормонов), в тестикулярной ткани и яичниках (образование стероидных половых гормонов), коже (образование 7-дегидрохолестерина и затем витамина D<sub>3</sub>), в толстом кишечнике (образование копростерина).

Липиды не растворяются в водных фазах организма, поэтому их транспорт кровью и лимфой осуществляется в виде комплексов с белками и фосфо-липидами, которые называются **липопротеинами**.

Методом ультрацентрифугирования различают транспортные формы в зависимости от плотности: хиломикроны (ХМ), липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липопротеины высокой плотности (ЛПВП), липопротеины очень высокой плотности. (ЛПОВП) существуют также промежуточные формы в метаболизме липопротеинов: остаточные хиломикроны (ХМост) и липопротеины промежуточной (средней) плотности (ЛППП).

По электрофоретической подвижности по отношению к глобулинам липопротеины различаются:  $\alpha$ ,  $\beta$ , пре- $\beta$  липопротеины. Хиломикроны остаются на старте, подобно  $\gamma$ -глобулинам. Таким образом, липопротеины имеют двойное обозначение — ЛПОНП — пре- $\beta$  липопротеины, ЛПНП —  $\beta$  липопротеины, ЛПВП —  $\alpha$  липопротеины.

**Липопротеины** — сложные комплексные соединения, имеющие характерное строение: внутри липопротеиновой частицы находится жировая капля (ядро), содержащая неполярные липиды (триглицериды, эстерифицированный холестерин); они окружены оболочкой, в состав которой входят фосфолипиды, белок, свободный холестерин. Фосфолипиды и неэстерифицированный холестерин расположены в наружной оболочке таким образом, что полярные группы фиксированы наружу, а гидрофобные жирно-кислотные «хвосты» — внутрь частицы, и какая-то их часть даже погружена в липидное ядро. Кроме фосфолипидов на поверхности находятся белки — апопротеины.

Апопротеины синтезируются в процессе формирования структуры липопротеина и могут передаваться от одного типа липопротеинов к другим, определяя дальнейшее превращение и выполняя разнообразные функции: помогают солубилизировать эфиры холестерина и триглицериды, взаимодействуя с фосфолипидами; регулируют реакции липидов липопротеинов с ферментами, такими, как: ЛХАТ (лецитинхолестеринацилтрансфераза),

липопротеинлипаза, печеночная липаза; связываются с рецепторами на поверхности клеток, определяя место захвата и скорость деградации компонентов липопротеинов, в частности, холестерина.

Различают: апопротеины AI, AII, B — B<sub>100</sub> и B<sub>48</sub>, C — CI, CII, C III, E. Они отличаются по молекулярной массе, строению, выполняемым функциям.

Транспортной формой ТАГ экзогенного происхождения из кишечника в ткани являются **хиломикроны**, которые образуются в эпителии тонкого кишечника. Это самые крупные ( $d =$  более 120 нм), но самые легкие частицы — их плотность колеблется от 0,92 до 0,98 г/мл. Белковая часть представлена ароB<sub>48</sub>, AI, AII, C<sub>II</sub>, E. Концентрация в плазме — 0,8-1,5 г/л. Они содержат около 85% ТАГ, 8% холестерина и его эфиров, 2% белка и 5% фосфолипидов.

Ресинтезированные в эпителиальных клетках кишечника триглицериды и фосфолипиды, а также поступивший в эти клетки холестерин (здесь он частично этерифицируется), соединяются с основным белком хиломикрон арo B<sub>48</sub> и AI, AII, которые синтезируются в энтероцитах и образуются незрелые хиломикроны. Они из-за своих больших размеров не способны проникать в кровеносные капилляры и диффундируют в лимфатическую систему, а затем в кровоток. В крови незрелые ХМ получают от ЛПВП апопротеины C<sub>II</sub>, E, и отдают липопротеинам высокой плотности AI, AII, превращаясь в зрелые. Аро C<sub>II</sub>, входящий в состав ХМ, взаимодействует с липопротеинлипазой, локализующейся на поверхности эндотелия сосудов, активирует ее и гидролизует ТАГ в составе ХМ до глицерина и свободных жирных кислот. Глицерин переносится в печень, СЖК окисляются в тканях или депонируются в виде ТАГ. Остаточные хиломикроны (структуры, образовавшиеся из ХМ после удаления основной части ТАГ) захватываются печенью через рецепторы, связывающие ароE. В гепатоцитах они подвергаются гидролитическому действию лизосомальных ферментов, в результате освобождаются холестерин, жирные кислоты, аминокислоты.

**ЛПОНП** — синтезируются в клетках печени и транспортируют эндогенные ТАГ. Белковая часть представлена аро B<sub>100</sub>, C<sub>II</sub>, E

(следы);  $d = 30-100$  нм, плотность 0,96-1,006 г/мл. Они содержат около 55 % ТАГ, 7% холестерина, 10% эфиров холестерина, 10% белка и 18% фосфолипидов.

В печени холестерин, синтезированный гепатоцитами и поступивший из остаточных ХМ, вместе с другими липидами, включается в ЛПОНП, которые образуются с участием апо  $V_{100}$  (синтезируется в печени). В эндоплазматическом ретикулуме и аппарате Гольджи липопротеины упаковываются в покрытые мембраной пузырьки и выводятся с помощью экзоцитоза. В кровь секретируются незрелые ЛПОНП, и получая от ЛПВП апо  $C_{II}$  и апо  $E$ , становятся зрелыми, способными взаимодействовать с липопротеинлипазой. Липопротеинлипаза способствует гидролизу ТАГ, в липопротеинах возрастает относительное содержание холестерина и его эфиров, увеличивается плотность и уменьшаются линейные размеры. В результате ЛПОНП превращаются в ЛППП, а затем в ЛПНП.

**ЛППП** — синтезируются в плазме крови из ЛПОНП; являются транспортной формой холестерина в ткани. Концентрация в плазме — 3,2-4,5 г/л. Белок представлен апо  $V_{100}$ ,  $d = 21-100$  нм, удельный вес 1,019-1,063 г/мл. Они содержат около 7% ТАГ, 8% холестерина, 42% эфиров холестерина, 22% белка и 21% фосфолипидов.

Именно ЛПНП и ЛПОНП распознаются рецепторами клеток — «ЛПНП-рецепторами», которые связываются с апо  $E$  и апо  $V_{100}$  и обеспечивают эндоцитоз. Клетки способны регулировать поступление холестерина путем увеличения, либо уменьшения количества свободных рецепторов. В норме взаимоотношение рецепторов эндотелиальных клеток с ЛПНП осуществляется по принципу обратной связи: активность рецепторов и, как следствие, количество холестерина, поступающего обратно пропорционально его концентрации в клетках. Внутри клетки ЛПНП сливаются с лизосомой с образованием вторичных лизосом. Белки, ТАГ, ФЛ и ЭХ (компоненты ЛПНП и ЛПОНП) расщепляются, а продукты распада используются для нужд клетки.

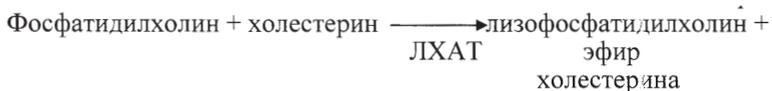
Холестерин может накапливаться в цитозоле клеток печени в виде капель эфиров холестерина (этерификацию холестерина

катализирует фермент ацилхолестеринацилтрансфераза), он откладывается на мембране клетки, принимая участие в ее формировании, является ингибитором ключевого фермента синтеза холестерина — ОМГ-КоА-редуктазы. Из-за большого содержания холестерина ЛПОНП и ЛПНП могут участвовать в формировании атеросклеротического повреждения артерий, поэтому они названы «атерогенными».

Антиатерогенными являются ЛПВП. Они содержат около 3% ТАГ, 4% холестерина, 16% эфиров холестерина, 50% белка и 27% фосфолипидов.

Белок, представлен ароА I, II, C<sub>II</sub>, E, d их колеблется от 7 до 15 нм (это самые маленькие, но самые тяжелые липопротеины), удельный вес — 1,063-1,21. Синтезируются как предшественники в печени, обогащаются холестерином в крови, возвращают избыточный холестерин в печень и поставляют апопротеины в другие ЛП. (Например, ароC<sub>II</sub>, E в хиломикроны). Концентрация в плазме — 1,3-4,2 г/л.

В печени происходит синтез ЛПВП, который начинается преимущественно в аппарате Гольджи клеток, где образуются дискообразные насцентные формы. В кровотоке они частично перераспределяются апопротеинами с другими транспортными формами липидов и поступают в различные органы. ЛПВП, имеющие примерно в 10 раз меньшую молекулярную массу, чем ЛПНП, легко проходят между клетками эндотелия и через стенку сосудов и активно «захватывают холестерин» (снимают его с поверхности клетки). ХС ЛПВП подвергаются действию лецитинхолестеринацилтрансферазы (ЛХАТ), активируемой ароА<sub>1</sub>, и происходит его этерификация. ЛХАТ катализирует перенос остатков жирных кислот с лецитина, присутствующего в ЛПВП, на холестерин.



Образовавшиеся эфиры холестерина, накапливаются в ядре частиц и ЛПВП превращаются в зрелые. С ЛПВП эфиры холестерина переносятся на остаточные хиломикроны, ЛПОНП, ЛПНП, ЛППП с помощью особого белка-переносчика (белка, богатого

аргинином). В их составе эфиры холестерина транспортируются в печень, где происходит катаболизм холестерина (используется на синтез желчных кислот). Таким образом, ЛПВП, освобождая ткани и кровь от избытка холестерина, оказывают антиатерогенное действие и получили название «антиатерогенные». Антиатерогенность ЛПВП связана также с высоким содержанием в них ФЛ, которые работают как антиоксиданты.

В норме концентрация общего холестерина = 3,9-6,5 ммоль/л

ХС ЛПНП — 3,5-4,0 ммоль/л

ХС ЛПВП у мужчин — 0,9-1,8 ммоль/л

у женщин — 1,0-2,1 ммоль/л

Повышение концентрации липопротеинов в плазме крови приводит к развитию гиперлипопротеидемии (ГЛП). В 1970 г экспертами ВОЗ была предложена классификация ГЛП, разработанная Frederickson et al. Различают 5 типов:

I — гиперхиломикронемия — наблюдается избыток хиломикронов, концентрация холестерина и триглицеридов в плазме крови повышена. Клинически проявляется ксантомаатозом.

II гипер-β-липопротеидемия.

IIa — отмечается избыток ЛПНП, отмечается высокое содержание холестерина в плазме крови. Содержание ТАГ может быть нормальным. Клинически проявляется атеросклеротическими нарушениями, ИБС.

IIb — увеличивается концентрация ЛПНП и ЛПОНП, концентрация холестерина и триглицеридов в плазме крови повышена.

III тип — флотирующая — гиперлипопротеидемия или дис β-липопротеидемия — в сыворотке крови появляются липопротеины с необычно высоким содержанием холестерина и высокой электрофоретической подвижностью. Этот тип часто сочетается с различными проявлениями атеросклероза, в том числе, с ИБС и поражением сосудов ног.

IV тип — гипер пре β-липопротеидемия. Наблюдается увеличение ЛПОНП, увеличение уровня триглицеридов при нормальном или слегка повышенном уровне холестерина. Клинически этот тип сочетается с ожирением, сахарным диабетом, ишемической болезнью сердца.

V тип — гипер пре  $\beta$ -липопротеидемия и хиломикронемия — отмечается избыток содержания ЛПОНП и хиломикронов. Клинически проявляется ксантоматозом, иногда сочетается со скрытым диабетом.

Нарушение обмена холестерина приводит к атеросклерозу. Это патологическое утолщение внутренней и частично средней оболочки артерий за счет формирования склерозированных бляшек, заполненных эфиром холестерина. Повышение концентрации холестерина в крови является основным патогенетическим фактором в развитии атеросклероза, что приводит к инфаркту-миокарда, ИБС, инсультам и т.д. В развитии данной патологии играет роль не только гиперлипопротеинемия, но и изменение соотношения ЛПНП и ЛПВП.

В клинике используется коэффициент атерогенности, он рассчитывается по формуле:

$$\text{КаК} = \frac{\text{ХС}_{\text{Общий}} - \text{ХС}_{\text{ЛВП}}}{\text{ХС}_{\text{ЛВП}}}$$

показывает соотношение ХС в ЛПНП, которые его доставляют к тканям, к ХС в ЛПВП, которые совершают обратный процесс. В норме КаК  $\leq 3$ . У больных атеросклерозом он  $\geq 5$ .

Развитию атеросклероза способствуют различные факторы, такие как: гиперлипопротеинемии IIa, IIb, III типы, а, следовательно, повышение концентрации ЛПНП и ЛПОНП в крови; гиподинамия; вредные привычки (курение); гипертоническая болезнь; стрессовые состояния (отрицательные эмоции, психологическое перенапряжение); характер питания (употребление пищи, богатой липидами), недостаточное потребление продуктов, богатых ненасыщенными жирными кислотами (линолевой, линоленовой, арахидоновой), клетчаткой, витамином Е и С; гормональные нарушения (сахарный диабет) — это модель ускоренного развития атеросклероза у человека; гипотиреоз, нарушение в функционировании половых гормонов (мужские половые гормоны являются фактором риска, а женские — антифактором). Тестостерон повышает уровень холестерина в ЛПНП и понижает в ЛПВП, а эстрогены оказывают противоположное действие). Наиболее подвержен атеросклерозу пожилой возраст.

Существует несколько теорий развития атеросклероза:

— Плазменная липидная концепция происхождения атеросклероза: повышение концентрации атерогенных липопротеинов (ЛПНП и их предшественников ЛПОНП) в плазме крови приводит к развитию заболевания. Сформулирована английским ученым Муант и отечественным биохимиком Климовым.

— Аутоиммунная теория: мЛПНП (модифицированные ЛПНП) приобретают антигенные свойства (выступают в качестве антигена), на них вырабатываются антитела, образуется комплекс антиген (ЛПНП) — антитело, который повреждает сосудистую стенку. Модифицированные ЛПНП — в них гликопротеины подвергаются десиалированию, белок — гликозилированию, жирные кислоты — перекисному окислению липидов, происходит частичный протеолиз, агрегация или другие изменения.

**Фосфолипиды** бывают глицерофосфолипиды, сфинголипиды. К глицерофосфолипидам относятся: фосфатидилхолины, фосфатидилэтаноламины, фосфатидилсерины, фосфатидилинозиты, плазмалогены, кардиолипиды.

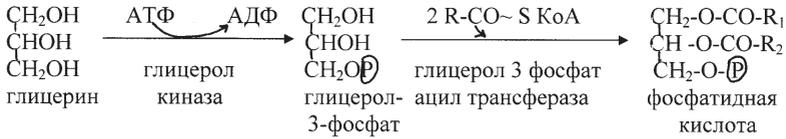
К сфинголипидам относится сфингомиелин.

Биологические функции:

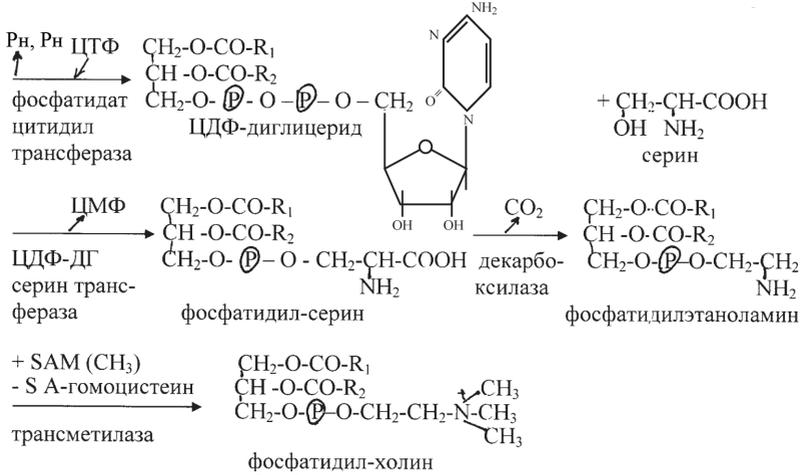
- пластическая, то есть являются компонентами клеточных мембран;
- их полиненасыщенные жирные кислоты — предшественники простагландинов;
- определяют проницаемость клеточных мембран (участвуют в процессе мембранного транспорта);
- являются антиоксидантами;
- снижают поверхностное натяжение альвеол — противоагглютинативное действие сурфактанта — дипальмитоилфосфатидилхолина;
- оказывает липотропное действие.

**Биосинтез фосфолипидов** наиболее активен в печени и в слизистой оболочке тонкого кишечника, но синтезируется и в других тканях: нервная ткань, почки, легкие, мышцы.

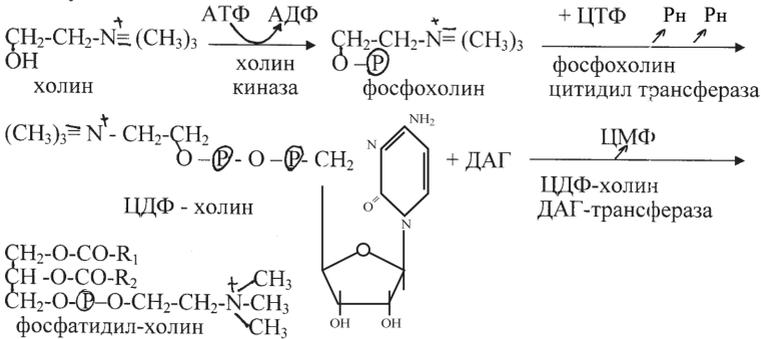
Биосинтез осуществляется преимущественно в микросомах, частично в митохондриях. Центральную роль играет фосфатидная кислота и цитидил трансфераза.



Высоким содержанием фосфолипидов отличаются мозг, нервы, сердце, почки.

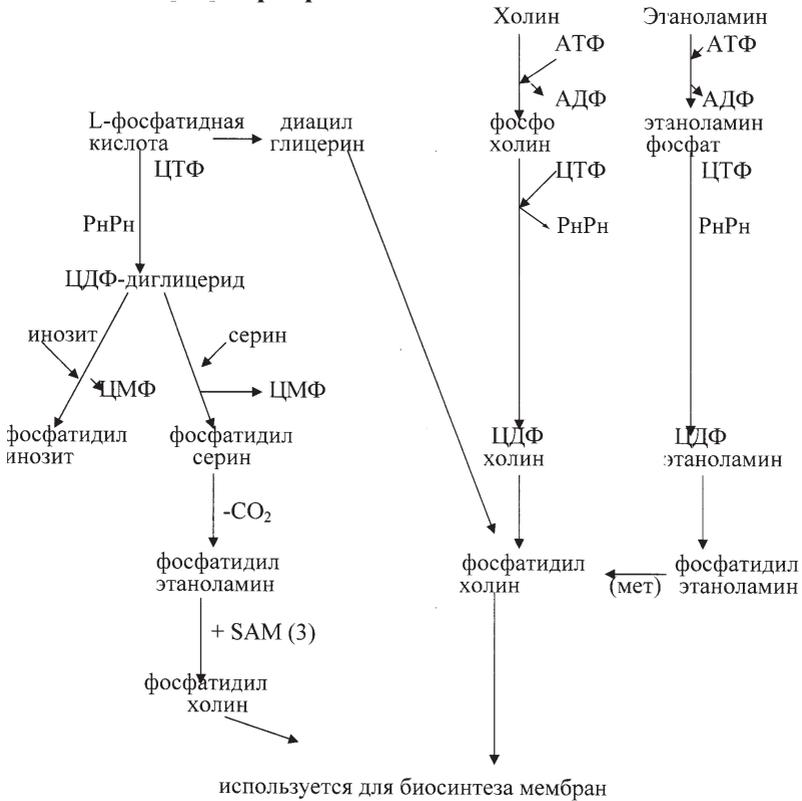


### 2-ой путь

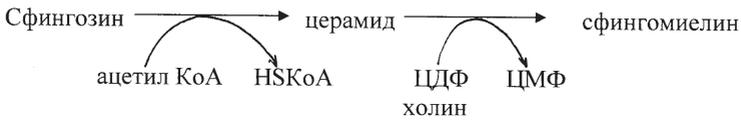


Фосфолипиды в  $\alpha$  положении содержат насыщенные жирные кислоты: пальмитиновую, стеариновую, а в  $\beta$  - ненасыщенные (олеиновую, линолевую, арахидоновую).

## Схема синтеза фосфолипидов



Сфингомиелин — основной компонент миелиновых оболочек, коры головного мозга



Отщепление фосфатидилхолина происходит сфингомиелиназой. Дефицит этого фермента ведет к болезни Нимана-Пика.



Обновление в клеточных мембранах различных типов, их наличие важно для обеспечения межклеточного взаимодействия и формирования свойств клеток.

Гликолипиды: цереброзиды, ими наиболее богато белое вещество, содержатся в миелиновых оболочках и в других органах: селезенке → почках → плаценте → сыворотке → эритроцитах. Цереброзиды миелина — моногликозилцерамиды, цереброзиды серого вещества (ди-, три-, тетрагликозилцерамиды).

Ганглиозиды находятся в основном в сером веществе и в органах: мозговом веществе надпочечников, плаценте → эритроцитах → селезенке → легких → почках → печени → мышцах.

Располагаясь на поверхности мембран олигосахаридная часть — тетрасахарид, обеспечивает разветвленность, полианионность, гидрофильность, поляризованность (создает отрицательный заряд), высокую метаболическую активность, необходим для транспорта натрия, калия, процесса возбуждения.

В регуляции транспорта катионов принимает участие взаимопревращение с участием фермента — нейроминидазы, ее активность в нервной ткани высока.

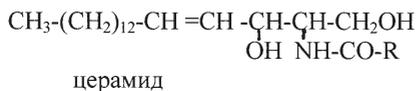
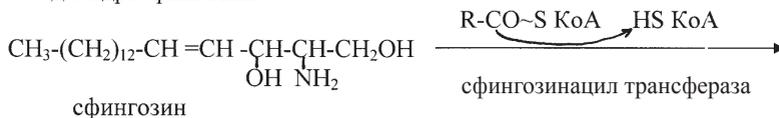
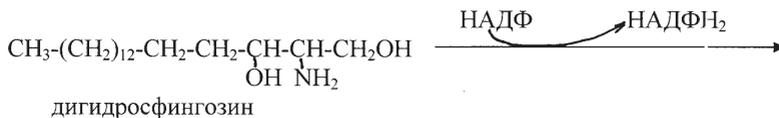
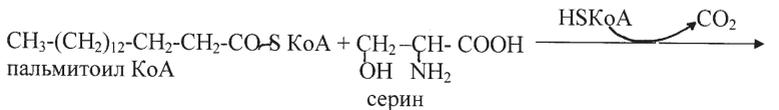
Связывает токсины столбняка, инактивирует некоторые бактериальные яды (дифтерийный токсин, связывает вирусные частицы). Ганглиозиды придают мембране эритроцита характерную функциональную особенность.

Полярные липиды: фосфоглицеролы, сфинголипиды и гликолипиды не запасаются в жировых клетках, а встраиваются в клеточные мембраны. Фосфоглицеролы, синтезирующиеся ферментами ЭПР, встраиваются в основном в липидный бислой ретикулума. Мембраны ЭПР служат предшественниками мембран аппарата Гольджи. От аппарата Гольджи постоянно отшнуровываются мембранные пузырьки, в которых продуцируемый секрет транспортируется к плазматической мембране. Фосфоглицеролы мембран переносятся из ЭПР в митохондрии при помощи транспортных белков. Таким образом, в клетках существует поток вновь синтезированных липидов, направленных к различным типам клеточных мембран.

Все полярные липиды в мембранах постоянно обновляются в процессе метаболизма. При нормальных условиях в клетке

устанавливается динамическое стационарное состояние, при котором скорость синтеза липидов равна скорости их распада.

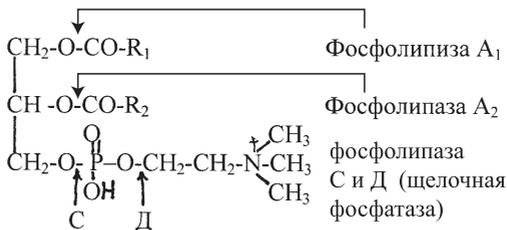
**Схема биосинтеза сфинголипидов, цереброзидов и ганглиозидов:**



Затем последующее присоединение:

- а) холина — с образованием сфингомиелинов;
- б) Сахаров с образованием цереброзидов;
- в) Сахаров и сиаловой кислоты с образованием ганглиозидов (компоненты биомембран).

Расщепление липидов катализируется гидролитическими ферментами, способными расщеплять строго определенные ковалентные связи.



В тканях происходит постоянное обновление фосфолипидов клеточных мембран. Полиненасыщенные жирные кислоты подвергаются ПОЛ, участвуют в синтезе ПГ, повышают проницае-

мость. Большие количества лизофосфолипидов обладают мембранотоксическим действием.

Активные формы  $O_2$  инициируют СРО, которое приводит к повреждению липидов мембраны клетки. При окислении полиненасыщенных жирных кислот образуются перекиси, гидроперекиси и МДА. Это химически очень активное вещество, своими альдегидными группами взаимодействуют с  $NH_2$  группами белков, вызывая их необратимую денатурацию. Результатом ПОЛ является увеличение проницаемости для кальция, натрия и воды, они входят в клетку и субклеточные частицы, вызывая их набухание и разрушение. Свободные радикалы проникают в ядро и митохондрии, окисляя ДНК, вызывая разрыв цепей ДНК и другие изменения. Повреждение тканей в результате СРО может быть причиной заболевания, усиливает развитие осложнений, может быть следствием повреждения клеток другими факторами. Свободно радикальный процесс в норме происходит в клетках постоянно, но с низкой активностью, так как имеются различные системы защиты от активных форм кислорода (антиоксидантная система).

Метаболизм мембранных сфинголипидов, к которым относятся сфингомиелин, цереброзиды, ганглиозиды особенно подвержен нарушениям, обусловленным генетическими дефектами ферментов, их деградации. При этом сфинголипиды или продукты их частичного распада накапливаются в ткани в больших количествах. Сфинголипидозами называются заболевания, связанные с накоплением в клетках организма сфингосодержащих липидов, что обусловлено нарушением распада этих соединений в лизосомах, вследствие врожденной недостаточности соответствующих ферментов. Накопление сфинголипидов нарушает нормальное функционирование клетки.

К сфинголипидозам относятся **болезнь Гоше** (накопление глюкоцереброзидов), **болезнь Тея-Сакса** (накопление ганглиозидов), **болезнь Нимана-Пика** (накопление сфингомиелина) и др. Данные заболевания характеризуются разнообразными симптомами, часты психические и неврологические симптомы.

**Болезнь Гоше** — При **болезни Нимана-Пика** сфингомиелин накапливается в мозгу, селезенке, печени. Болезнь проявля-

ется у детей уже вскоре после рождения и приводит к задержке умственного развития и смерти в раннем возрасте. Причиной болезни Нимана-Пика является генетический дефект, обусловленный нарушением процессов расщепления сфингомиелина ферментом сфинго-миелиназой, который отщепляет холин от сфингомиелина. Значительно чаще встречается **болезнь Тея-Сакса**, при которой из-за отсутствия лизосомального фермента N-ацетилгексозаминидазы, осуществляющего гидролиз связи между остатками N-ацетил-D-галактозамина и D-галактозу в полярной головке молекулы ганглиозида — в мозгу и селезенке накапливаются ганглиозиды определенного типа. Развивается дегенеративный процесс в нервной системе, что приводит к задержке умственного развития, слепоте и смерти в раннем возрасте.

## РАЗДЕЛ VI. ОБМЕН БЕЛКОВ И НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ

Белки — незаменимые вещества, поскольку выполняют уникальные функции, важнейшими из которых являются пластическая, каталитическая, участие в репродуктивной функции. Поддержание динамического равновесия белкового метаболизма возможно, постоянно пополняя пул аминокислот экзогенными (пищевыми) белками. Пищевые белки могут быть животного (сыр, мясо, рыба, яйца) и растительного (горох, соя, кукуруза) происхождения.

Потребляемые белки должны быть полноценными: во-первых, включать полный набор аминокислот, особенно незаменимых (эссенциальных), во-вторых, белки должны быть легко усвояемые, что определяется соответствием аминокислотного состава пищевого белка и собственных белков организма. Более полноценными для человека являются белки животного происхождения, содержащие незаменимые аминокислоты.

К незаменимым аминокислотам относятся: валин, лейцин, изолейцин, метионин, треонин, аргинин, лизин, гистидин, триптофан, фенилаланин.

«Резервные белки» — это легко мобилизуемые тканевые белки, которые служат пулом аминокислот в экстремальных условиях. Образующиеся аминокислоты служат пластическим материалом для синтеза иммуноглобулинов, гормонов, ферментов и др. Белки плазмы крови, печени, мышц служат «резервом» аминокислот.

Суточная потребность белка 80-100г в сутки. Потребность в белке зависит от тяжести выполняемой физической нагрузки, т.е. от профессиональных групп. У лиц, выполняющих тяжелую физическую работу, норма белка достигает 150 г в сутки. Потребность белка у детей определяется возрастом и массой. В раннем детстве норма — 55-72г. От 12-15 лет — норма взрослого человека. Суточная потребность увеличивается при беременности, лактации, тяжелых инфекциях, при заболеваниях, сопровождающихся потерей белков.

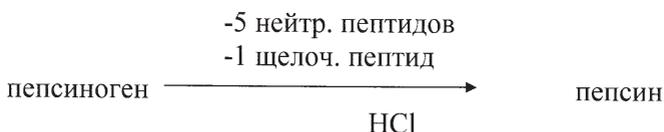
О состоянии белкового обмена судим по азотистому балансу, который бывает следующих видов: азотистое равновесие, положительный и отрицательный азотистый баланс. Для азотистого равновесия характерно стационарное состояние азотистого обмена, при этом поступление азота с пищей и его экскреция с мочой равны. При положительном азотистом балансе — азот задерживается в организме, в норме это характерно для растущего организма, состояния беременности, выздоровления. При отрицательном азотистом балансе — больше экскретируется азота сравнительно с поступлением в организм с пищевыми веществами. Встречается отрицательный азотистый баланс в старческом возрасте, на фоне длительного приема глюкокортикоидов, при тканевом распаде.

Расщепление белков в желудочно-кишечном тракте является гидролитическим процессом, при этом белки лишаются видовой специфичности, а продукты расщепления — аминокислоты абсорбируются. Ферменты, осуществляющие процессы ферментативного расщепления белков, относятся к классу гидролаз (III класс), подклассу пептидаз, т.е. действуют на пептидные связи, подподклассу эндо- и экзопептидаз. Эндопептидазы разрывают внутримолекулярные пептидные связи, а экзопептидазы — концевые пептидные связи. К эндопептидазам относятся ферменты желудочного сока: пепсины, гастриксин, реннин (в желудочном соке детей), а также в соке поджелудочной железы: трипсин, химотрипсин, эластаза, коллагеназа, нуклеаза. К экзопептидазам относятся: аминопептидазы, ди-, трипептидазы (кишечного сока), карбоксипептидаза (панкреатического сока).

Все протеолитические ферменты синтезируются в виде проферментов (зимогенов), не способных расщеплять собственные клетки органов их вырабатывающих. Активация проферментов осуществляется путем частичного протеолиза в полости желудка и кишечника.

Профермент пепсиноген синтезируется главными клетками слизистой желудка. Превращение пепсиногена в пепсин протекает в присутствии соляной кислоты в несколько этапов по механизму аутокаталитического действия самого пепсина. Активация связана с последовательным отщеплением 5 нейтральных и одно-

го щелочного пептида, при этом молекулярный вес пепсина снижается до 32700 Да. Активный пепсин отличается высокой устойчивостью в сильноокислой среде и обладает низким значением изоэлектрической точки. Сильнокислую среду создает HCl, которая синтезируется и секретируется париетальными клетками слизистой желудка.



Высокая активность пепсина поддерживается резко кислой средой (pH 1,5-2,5). Гастрин активен при менее кислой реакции среды (pH 3,2-3,5).

Синтез HCl осуществляется в париетальных клетках слизистой желудка, в которых из CO<sub>2</sub> в реакции гидратации образуется угольная кислота (H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) с последующей диссоциацией на H<sup>+</sup> и HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>. HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> всасывается в кровь для пополнения щелочного резерва, а в обмен из крови в клетки диффундируют анионы хлора (Cl<sup>-</sup>), которые соединяются с ионами H<sup>+</sup>, образуя соляную кислоту (HCl). Соляная кислота создает оптимальную реакцию среды, превращая пепсиноген в пепсин, денатурирует белки пищи, способствует всасыванию железа, оказывает бактерицидное действие, обеспечивает формирование химуса и переход пищи в 12-ти-перстную кишку, способствует выработке секретина.

Пепсин гидролизует связи, образованные остатками ароматических аминокислот.

**-х-фен-, -х-тир-,                      связь лей-глу**

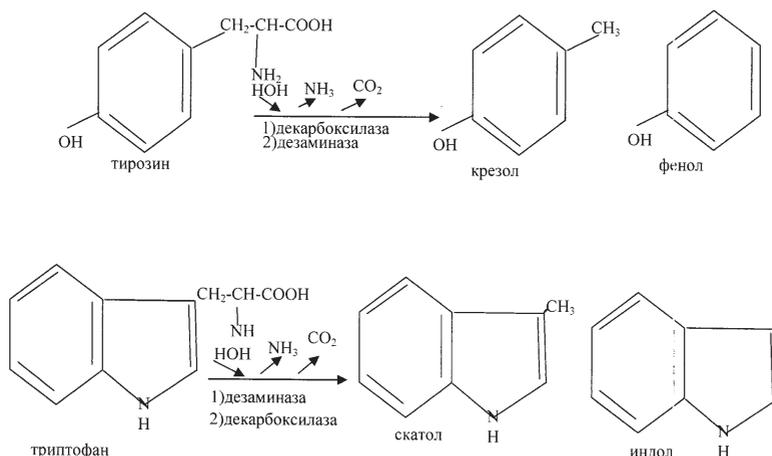
В желудке пищевые белки расщепляются до полипептидов, а часть белка может остаться нерасщепленной.

Протеолитические ферменты поджелудочной железы активируются частичным протеолизом. Каскадный механизм активации ферментов начинается активацией трипсиногена при участии кишечной энтеропептидазы. Последняя отщепляет от N-конца трипсиногена гексапептид, что способствует изменению конформации фермента и формированию активного центра.



разованием свободных аминокислот, которые подвергаются абсорбции. Всасывание аминокислот осуществляется путем активного транспорта за счет градиента концентрации Na (симпорт). В процессах всасывания некоторых аминокислот большая роль принадлежит мембранному ферменту  $\gamma$ -глутамилтранспептидазе (кофактор — глутатион).

Аминокислоты, полипептиды, не подвергшиеся всасыванию в толстом кишечнике, при участии ферментов микрофлоры кишечника могут использоваться как пластический материал, или подвергаться деградации: дезаминированию, декарбоксилированию, окислению, называемые термином «гниение белков». Процессам распада подвергаются циклические и ациклические аминокислоты, при этом образуются токсические вещества пурресцин, кадаверин, фенол, индол и др. Например:



Токсические вещества по воротной вене попадают в печень (гепатоциты), где обезвреживаются.

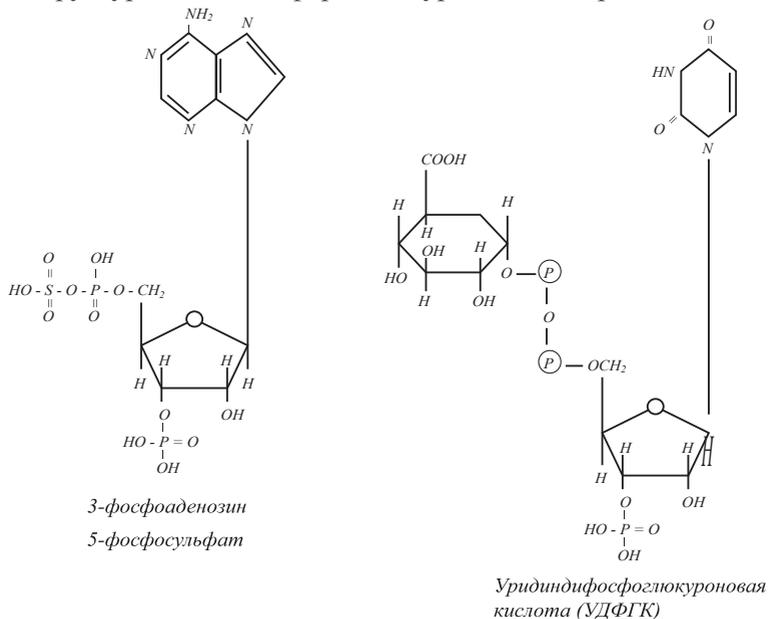
Обезвреживание токсических веществ, образующихся при «гниении белков» осуществляется в три этапа:

- а). Окисление токсических веществ;
- б). Глюкуронирование или сульфирование с использованием активных форм глюкуроновой и серной кислот с образованием эфиров;

в). Образование солей щелочных или щелочно-земельных металлов.

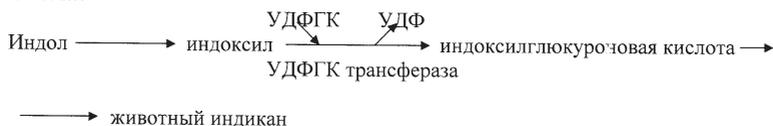
Обезвреженные продукты поступают в большой круг кровообращения и через почки экскретируются.

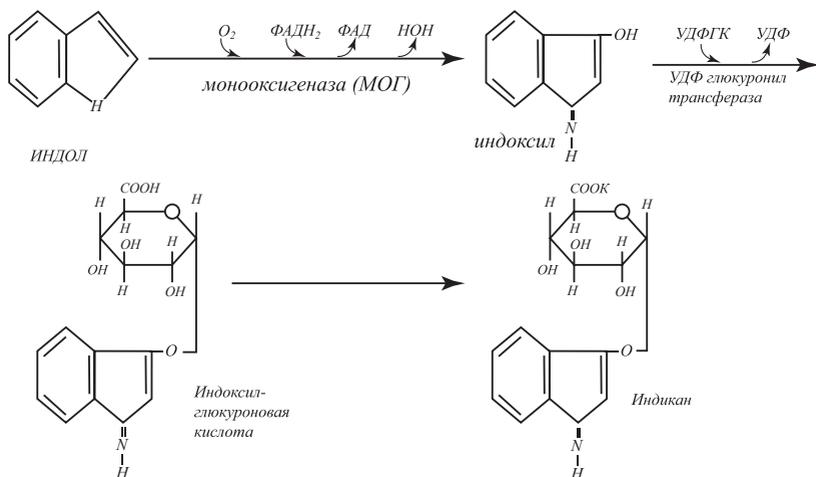
Структура активных форм глюконовой и серной кислот.



Токсическое вещество индол подвергается прежде всего окислению в индоксил, который взаимодействует с активной глюконовой кислотой (УДФГК) с образованием эфира глюконовой кислоты. Катализирует процесс УДФГК-трансфераза. Затем, эфир глюконовой кислоты, присоединяя  $K^+$ , образует калиевую соль — животный индикан, попадающий в кровь, и через почки удаляется из организма.

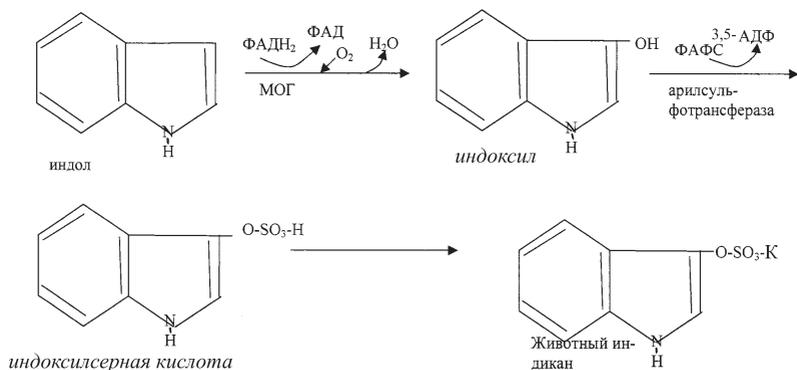
Схема:





### Процесс обезвреживания индола ФАФСом.

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



Аминокислоты током крови через портальную вену транспортируются в печень и разносятся кровью по всему организму. В печени аминокислоты используются для синтеза собственных белков и белков плазмы крови, нуклеотидов, гема, НАД<sup>+</sup>, креатина и др.

Промежуточный обмен аминокислот — это совокупность превращений аминокислот в организме человека от момента поступления их в клетки до выведения из организма в виде мочевины, углекислого газа и воды.

Условно промежуточный обмен аминокислот делят на:

- а) общие пути обмена аминокислот;
- б) специфические (индивидуальные) пути превращения аминокислот.

К общим путям катаболизма относят:

1. Трансаминирование (переаминирование).
2. Прямое окислительное дезаминирование.
3. Непрямое окислительное дезаминирование.
4. Неокислительное дезаминирование.
5. Внутримолекулярное дезаминирование.
6. Декарбоксилирование.

Трансаминирование — это перенос аминогруппы с  $\alpha$ -аминокислот, имеющих в избытке в данный момент на  $\alpha$ -кетокислоту с образованием новой  $\alpha$ -аминокислоты и  $\alpha$ -кетокислоты без промежуточного образования аммиака.

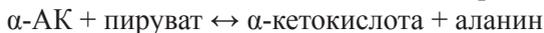
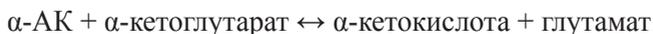
В процессе трансаминирования принимают участие основные кетокислоты: пировиноградная (ПВК), щавелевоуксусная (ЩУК),  $\alpha$ -кетоглутаровая ( $\alpha$ -оксоглутаровая кислота).

Реакции трансаминирования катализируют ферменты трансаминазы (аминотрансферазы), которые состоят из белка, определяющего специфичность фермента и фосфопиридоксаля (метаболически активная форма витамина В<sub>6</sub>), осуществляющего перенос аминогруппы.

Процесс трансаминирования происходит в цитозоле и митохондриях печени, мышц, мозга и других тканей.

Биологическое значение реакций трансаминирования заключается в следующем:

1. Синтез заменимых аминокислот:



2. Первая стадия в реакции непрямого окислительного дезаминирования.

3. Доставка аминогруппы АК из мышц в печень в цикле «аланин-глюкоза»

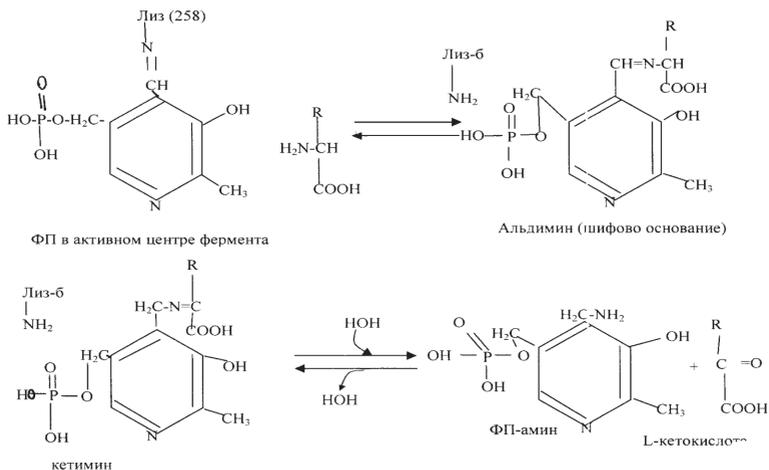
4. Доставка аминогруппы АК печени через аспартат в биосинтезе мочевины.

Реакции трансаминирования протекают в две фазы (полу-реакции).

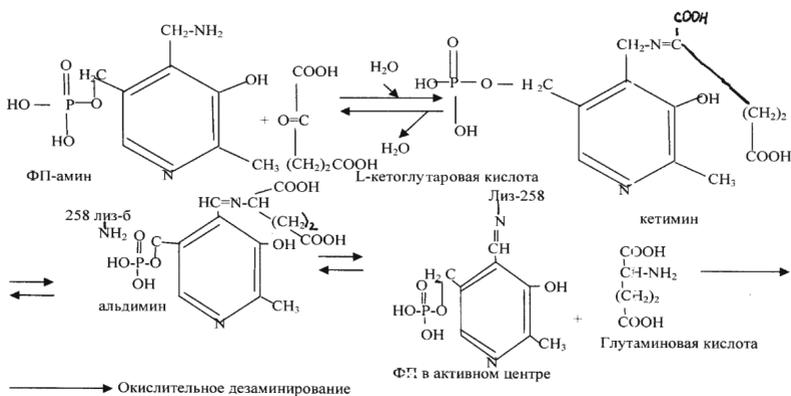
Первая:  $\alpha$ -АК присоединяется к фосфопиридоксалу (ФП) в активном центре аминотрансферазы и отдает ему  $\text{NH}_2$ -группу. ФП становится ФП-амином, а  $\alpha$ -АК —  $\alpha$ -кетокислотой.

Вторая полуреакция: ФП-амин присоединяет  $\alpha$ -кетокислоту (чаще  $\alpha$ -оксоглутаровую), отдает ей  $\text{NH}_2$ -группу и возвращается в исходное состояние, т.е. в ФП, а  $\alpha$ -кетокислота в  $\alpha$ -АК.

Первая полуреакция:



Вторая полуреакция:



Для клинических целей наибольшее значение имеет аспаргатаминотрансфераза (АсАТ) и аланинаминотрансфераза (АлАТ), активность которых в клетках значительно выше, чем в крови. Эти ферменты появляются в сыворотке крови при повреждении тканей. При поражении сердца преимущественно повышается активность АсАТ в сыворотке крови, а при повреждении гепатоцитов — АлАТ.

Для дифференциальной диагностики патологии печени и сердца необходимо использовать коэффициент де Ритиса ( $\text{АсАТ/АлАТ}=1,33$ ); если  $> 1,33$  — можно думать о поражении мышцы сердца; если  $< 1,33$  — о поражении печеночной паренхимы.

Дезаминирование аминокислот — это отщепление аминокислотной группы в виде аммиака ( $\text{NH}_3$ ).

Существует 4 вида дезаминирования:

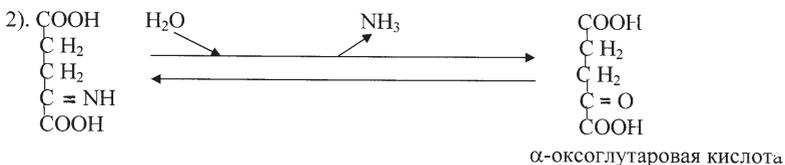
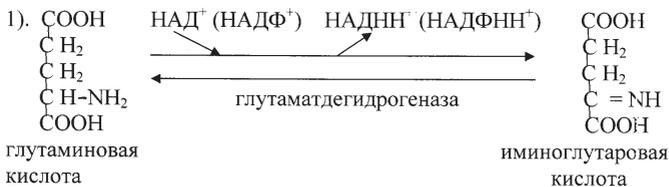
- а) внутримолекулярное;
- б) окислительное;
- в) гидролитическое;
- г) восстановительное.

Основным видом дезаминирования аминокислот в организме человека и животных является окислительное дезаминирование, которое может быть прямым и непрямым.

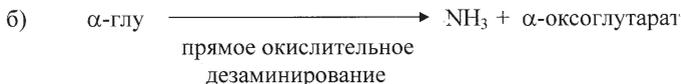
Прямому окислительному дезаминированию подвергается только глутаминовая аминокислота ( $\alpha$ -кетоглутаровая кислота), так как фермент, катализирующий эту реакцию — глутаматдегидрогеназа,  $\text{НАД}^+$  ( $\text{НАДФ}^+$ ) — зависимый, локализованный в митохондриях, активен при физиологическом значении рН (7,4). Оксидазы других  $\alpha$ -АК активны при рН= 10.

Реакция прямого окислительного дезаминирования протекает с образованием иминоглутаровой кислоты, которая спонтанно с участием  $\text{H}_2\text{O}$  дезаминируется.  $\text{НАДН}^+\text{H}^+$  переносит протоны и электроны в цепь тканевого дыхания.

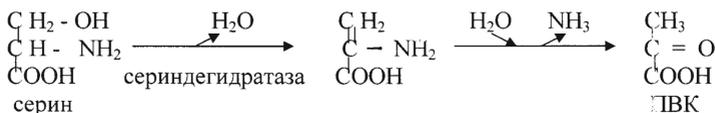
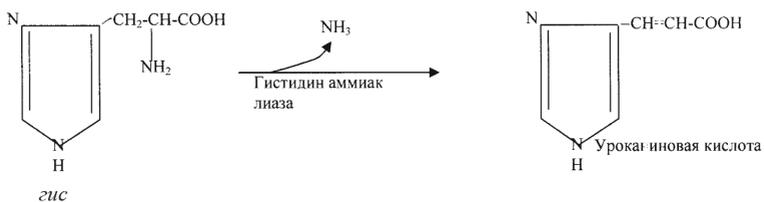
Главным для большинства аминокислот является путь непрямого окислительного дезаминирования или трансдезаминирование. Он состоит из двух реакций: трансаминирования, когда происходит перенос  $\text{NH}_2$ -группы от любой АК на  $\alpha$ -оксоглутарат

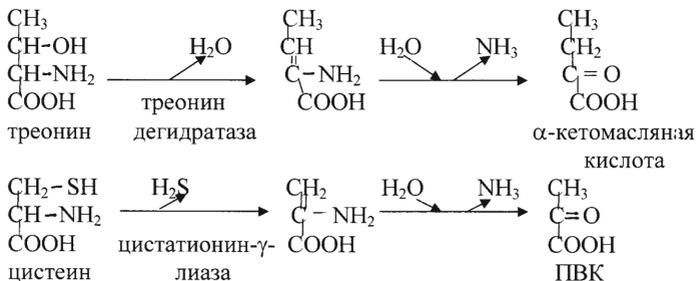


ФП-зависимыми аминотрансферазами с образованием глутаминовой кислоты и прямого окислительного дезаминирования глутаминовой кислоты в α-оксоглутарат:



В животных тканях и печени человека открыты специфические ферменты (гистидин-аммиак-лиаза, серин- и треонин-дегидратазы и цистатионин-γ-лиаза), катализирующие неокислительное дезаминирование гистидина, серина, треонина и цистеина:





$\alpha$ -кетокислоты, образующиеся в результате реакций дезаминирования, вступая в реакции глюконеогенеза, могут превращаться в жирные кислоты и окисляться до углекислоты и воды с образованием энергии.

Углеродные скелеты аминокислот могут включаться в цикл трикарбоновых кислот через ацетил-КоА, пируват, оксалоацетат,  $\alpha$ -оксoglутарат и сукцинил-КоА.

Существуют кетогенные и гликогенные аминокислоты.

Аминокислоты, которые являются предшественниками кетонных тел называются «кетогенными». Истинно «кетогенной» аминокислотой является только лейцин.

Аминокислоты, которые являются источником глюкозы называются «гликогенными». Это те, из которых образуется пируват или оксалоацетат (две трети аминокислот).

Одновременно и гликогенными и кетогенными аминокислотами являются: фенилаланин, тирозин, изолейцин, лизин, триптофан.

Основные источники аммиака:

- 1) поступление аммиака из кишечника в портальную вену;
- 2) окислительное дезаминирование аминокислот;
- 3) трансдезаминирование аминокислот;
- 4) дезаминирование биогенных аминов;
- 5) дезаминирование пуриновых и пиримидиновых оснований;
- 6) дезамидирование глутамина и аспарагина;
- 7) дезаминирование порфобилиногена;
- 8) дезаминирование аминсахаров.

Аммиак в тканях находится в виде катиона аммония  $\text{NH}_4^+$  в равновесии с небольшим количеством неионизированного аммиака.

Аммиак токсичен, особенно для клеток цнс, если его уровень повышается. Одной из главных причин токсичности аммиака на молекулярном уровне является его способность восстановительно аминировать  $\alpha$ -оксоглутаровую кислоту в глутаминовую:



В результате  $\alpha$ -оксоглутаровая кислота отвлекается от ЦТК, что может привести к замедлению регенерации оксалоацетата, накоплению ацетил-КоА, кетонемии и ацидозу. Кроме того, ослабляется поток протонов и электронов в митохондриальную дыхательную цепь, снижается продукция АТФ, что приводит к нарушению функции мозга и развитию комы.

1. Аммиак обладает сильными основными свойствами и может вызвать сдвиг рН в щелочную сторону.

2. Аммиак усиливает синтез глутамина из глутаминовой кислоты в нервной ткани, что может привести к повышению осмотического давления и вызвать отек мозга.

3. Снижение глутаминовой кислоты нарушает образование ГАМК — основного тормозного медиатора и может вызвать судороги.

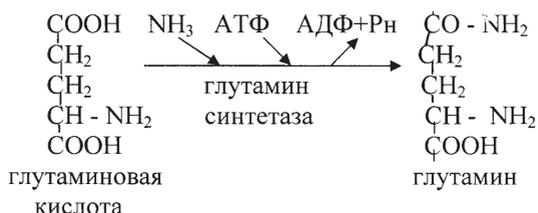
4. Аммиак контактирует с ионами натрия и калия в процессе трансмембранного переноса и может влиять на генерацию процесса возбуждения, что также способствует развитию коматозного состояния.

В цельной крови в норме аммиака содержится менее 65 мкмоль/л (25-40 мкмоль/л).

#### **Пути обезвреживания аммиака**

Существует 5 путей обезвреживания аммиака: 1. Связывание аммиака с глутаминовой и реже аспарагиновой кислотами свобод-

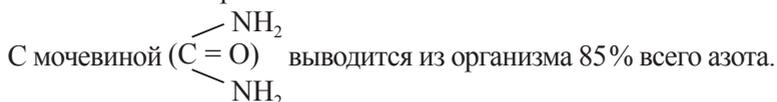
ными и в составе белков с образованием соответствующих амидов — глутамина и аспарагина (транспортные формы аммиака).



2. Восстановительное аминирование  $\alpha$ -оксоглутарата и оксалоацетата. Этот процесс особенно активен в скелетных мышцах и печени.

3. Биосинтез мочевины в печени.
4. Образование аммонийных солей в почках.
5. Синтез креатина и креатинина.

Основным путем обезвреживания аммиака в организме является цикл мочевинообразования (орнитиновый цикл), который был постулирован в 1932 году, Г. Кребсом и К. Гензелейтом. Это окончательное обезвреживание аммиака.



Первая аминогруппа — из свободного аммиака, образовавшегося при окислительном дезаминировании глутамата. Вторая аминогруппа поставляется аспаратом, образовавшимся в реакции трансаминирования оксалоацетата с аминокислотами. Углерод — из молекулы  $\text{CO}_2$ , образовавшегося в митохондриях в процессе цикла лимонной кислоты. Кислород — из молекулы воды.

Синтез мочевины протекает исключительно в печени и разделен на два компартмента: митохондрии и цитоплазму.

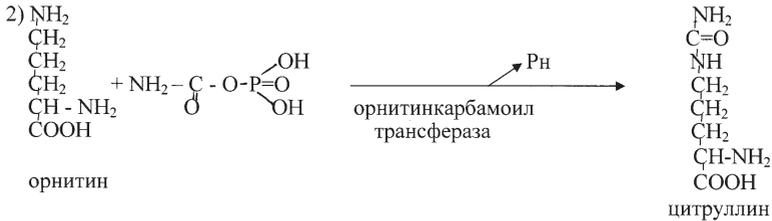
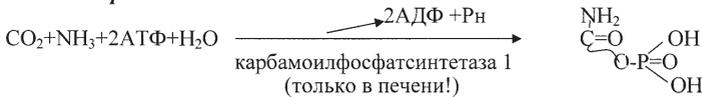
Прохождение через мембрану промежуточных соединений цитруллина и орнитина возможно только с помощью переносчиков. Первые две реакции протекают в митохондриях гепатоцитов, а третья, четвертая и пятая — в цитозоле клеток.

Ферменты, катализирующие реакции цикла мочевинообразования:

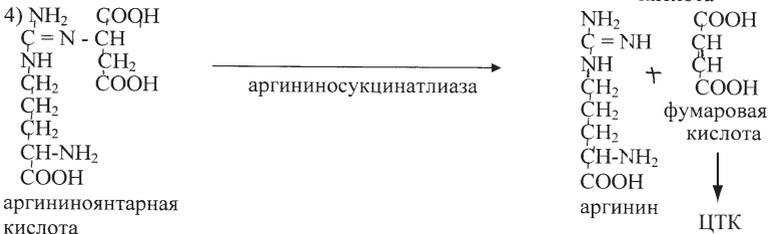
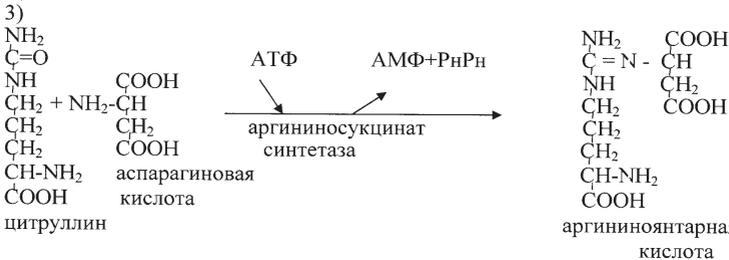
1. Аммиакзависимая карбамоилфосфатсинтетаза 1.
2. Орнитинкарбамоилтрансфераза.
3. Аргининосукцинатсинтетаза.
4. Аргининосукцинатлиаза.
5. Аргиназа.

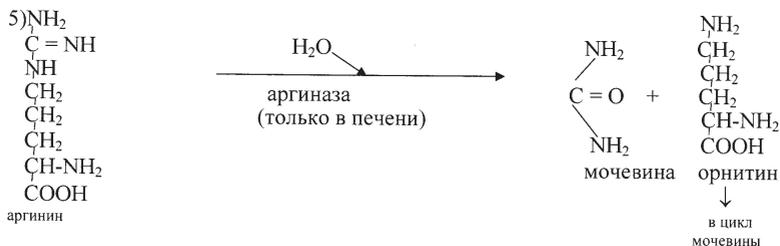
Синтез мочевины протекает следующим образом:

**Митохондрии**



**Цитоплазма !**





Мочевина, образовавшаяся в печени, простой диффузией по градиенту концентрации выходит из клеток в кровь, где содержание ее в сыворотке 2,5-8,3 ммоль/л и выделяется с мочой в количестве 333-583 ммоль/сут (20-35 г/сут). Часть ее поступает в интерстиций почечной ткани для поддержания высокой осмолярности.

На синтез одной молекулы мочевины расходуется три молекулы АТФ, которые образуются следующим образом:

Фумаровая кислота является общим метаболитом цикла мочевинообразования и цикла трикарбоновых кислот. При превращениях в ЦТК — фумарат → малат → ОАА на стадии окисления малата малатдегидрогеназой образуется НАДН<sup>+</sup>Н<sup>+</sup>, который в митохондриальной ЦПЭ обеспечивает образование трех молекул АТФ.



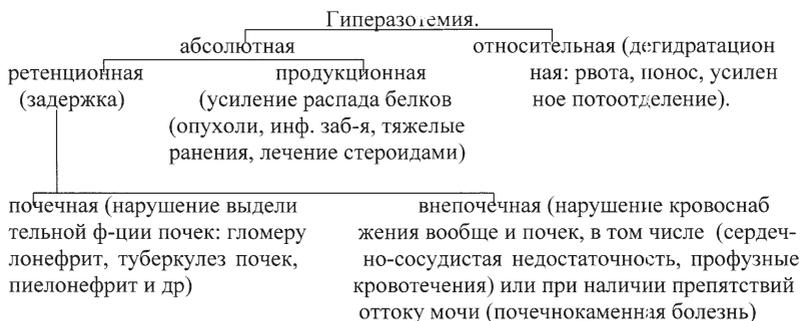
Цикл мочевины переводит токсичный аммиак в нетоксичную мочевины, нарушение этого процесса может привести к повышению концентрации аммиака в крови (гипераммониемии). Причины следующие:

1. Врожденная недостаточность хотя бы одного из ферментов биосинтеза мочевины
2. Печеночная недостаточность
3. Избыточное потребление белков
4. Катаболические состояния (травмы, опухоли, кахексия)
5. Кишечные кровотечения.

Клиническими проявлениями гипераммониемии (аммонийной интоксикации), характерными для всех нарушений биосинтеза мочевины, являются рвота, отвращение к белковой пище,

нарушение координации движений, раздражительность, сонливость и др.

Уровень мочевины в крови и моче зависит от соотношения процессов ее синтеза и выведения из организма. Повышение концентрации мочевины в крови называется гиперазотемией, к ней приводят следующие факторы:



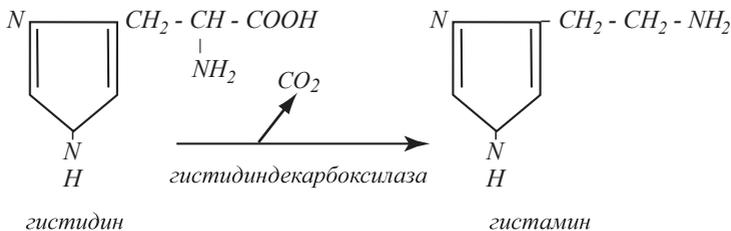
Декарбоксилирование аминокислот — процесс отщепления карбоксильной группы в виде углекислого газа. Реакции катализируются декарбоксилазами, работающими с фосфопиридоксалем (ФП) и являются необратимыми. Декарбоксилированию подвергаются не только аминокислоты, но и их производные (5-гидрокситриптофан, 3,4-дигидроксифенилаланин, цистеиновая кислота и др.). Продуктами декарбоксилирования являются биогенные амины, которые обладают разнообразной биологической и фармакологической активностью.

Процесс декарбоксилирования аминокислот происходит в тканях незначительно, основное место локализации — кишечник, где процесс катализируется декарбоксилазами непатогенных бактерий. При кишечных заболеваниях (холера, дизентерия и др.) повышается активность декарбоксилаз патогенных бактерий и образующиеся амины создают картину инфекционного кишечного заболевания.

Фармакологическим действием обладают продукты реакций декарбоксилирования аминокислот: гистамин (продукт декарбоксилирования гистидина), серотонин (продукт декарбоксилирования 5-окситриптофана), диоксифенилаланинамин (продукт де-

карбоксилирования 3,4-диоксифенилаланина),  $\gamma$ -аминомасляная кислота (производное глутаминовой кислоты).

**Гистамин** образуется в реакции декарбоксилирования аминокислоты гистидина, катализируемой специфической гистидиндекарбоксилазой:



Его роль:

- 1) стимулирует секрецию HCl в желудке (через H<sub>2</sub>-рецепторы);
- 2) стимулирует сокращение гладкой мускулатуры бронхов, легких (через H<sub>1</sub> — рецепторы) и кишечника;
- 3) оказывает сосудорасширяющее действие;
- 4) вызывая расширение системных сосудов в очаге воспаления, гистамин ускоряет приток лейкоцитов, способствуя активации защитных сил организма;
- 5) понижает артериальное давление;
- 6) повышает проницаемость сосудов;
- 7) является медиатором боли;
- 8) медиатор начальной фазы воспаления;
- 9) участвует в сенсibilизации организма.

Все эффекты гистамина реализуются через гистаминовые рецепторы 1 и 2 типа (H<sub>1</sub> и H<sub>2</sub>). Он депонируется в тучных клетках, лейкоцитах (базофилах, эозинофилах) крови. К высвобождению гистамина приводят факторы внешней и внутренней среды (гипоксия, травма, эмоциональное напряжение, ионизирующее излучение и др.) Выделение гистамина из клеток наблюдается в реакциях антиген-антитело, под влиянием либераторов белковой природы (яйца, молока, вакцины), повреждающих факторов (токсины), протеолитических ферментов и др. Разрушение гистамина

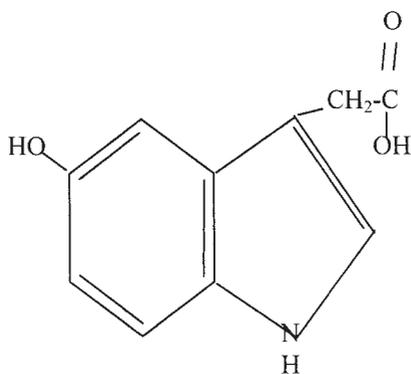


9. Способствует защелачиванию желудочного сока за счет выделения значительного количества слизи.

10. Является предшественником гормона эпифиза — мелатонина, который регулирует суточные биоритмы.

11. В почках серотонин оказывает антидиуретическое действие, вызывая задержку натрия, калия и воды в организме.

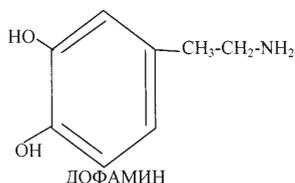
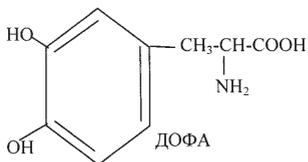
В норме в серотонин превращается лишь 1% триптофана. Образование серотонина повышается при злокачественной карциноме (аргентаффиноме) При этом заболевании резко увеличивается образование опухолевых серотонин-образующих клеток в аргентаффинной ткани брюшной полости. При карциноиде на образование серотонина расходуется до 60% аминокислоты триптофана. Появляются симптомы пеллагры, так как в норме большая часть триптофана в организме используется для синтеза витамина В<sub>3</sub> (РР) и отрицательный азотистый баланс. Серотонин под влиянием ФАД-зависимой моноаминокси-дазы (МАО) окисляется до 5- индолилуксунной кислоты (5-ОИУК);



которая экскретируется с мочой, значительно возрастая при карциноидном синдроме.

### **3,4-диоксифенилэтиламин (ДОФ-амин)**

ДОФ-амин образуется в реакции декарбоксилирования 3,4-диоксифенилаланина (ДОФА), катализируемой декарбоксилазой, активность которой обнаружена в почках, печени, надпочечниках, синаптических образованиях и стрио-паллидарной системе.



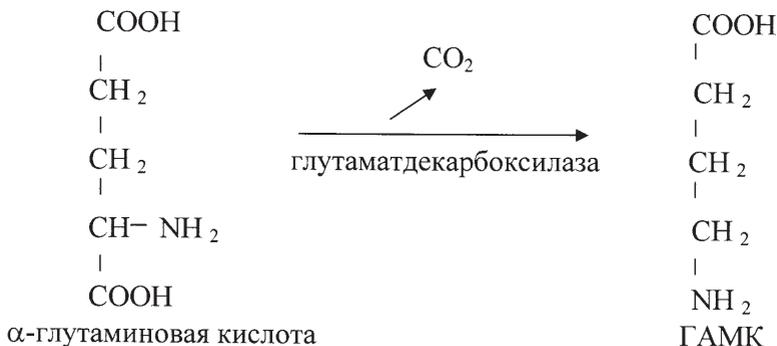
Роль ДОФ-амина заключается в следующем:

1. Предшественник норадреналина и адреналина.
2. Является медиатором ингибирующего типа одного из крупных проводящих путей (тела нейронов, образующих эти пути, находятся в черной субстанции (базальных ганглий), а аксоны образуют сеть в полосатом теле).

При болезни Паркинсона — хроническом заболевании головного мозга, связанном с дегенерацией ДОФ-аминэргического nigrostriарного пути наблюдается повышение тонуса скелетных мышц, тремор конечностей, гипокинезия, дезорганизация движений. В качестве заместительной терапии применяется а-ДОФА, т.к. ДОФ-амин не проходит гемато-энцефалический барьер.

### γ-аминомасляная кислота (ГАМК)

ГАМК является продуктом декарбоксилирования α-глутаминовой кислоты. Процесс катализируется высокоспецифичной глутаматдекарбоксилазой.



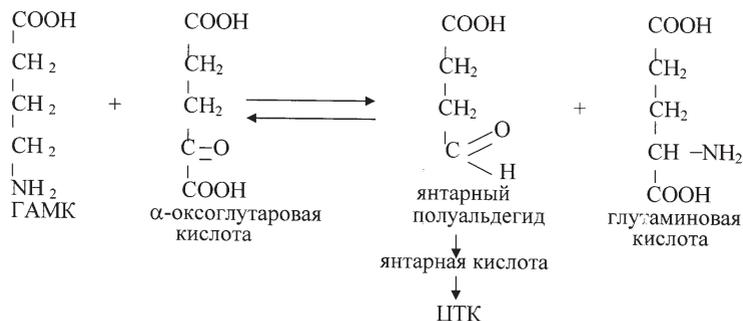
и протекает интенсивно в тормозных синапсах ЦНС.

## Биологическая роль ГАМК

1. Медиатор, который оказывает тормозящее действие на процессы проведения возбуждения в синаптических образованиях ЦНС. Образование ГАМК сопровождается переходом ионов  $Cl^-$  в постсинаптическую мембрану, что ведет к ее гиперполяризации, из-за чего приходящий импульс по нервному окончанию не достигает порогового уровня и оказывается неспособным вызвать ВПСП, а генерируется ТПСП.

2. Применяется в психиатрии для снятия возбуждения при судорожных состояниях (эпилепсия).

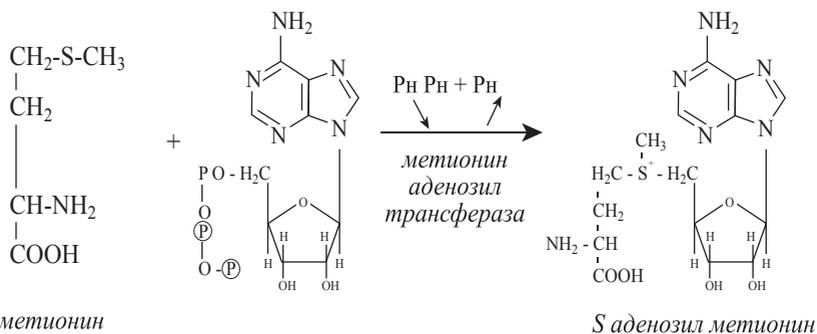
ГАМК устраняется в реакции переаминирования с α-оксоглутаровой кислотой, что ведет к образованию в конечном счете сукцината, который окисляется в ЦТК (ГАМК-шунт).



## Биологическая роль метионина

Метионин — незаменимая аминокислота, должна поступать в организм с пищей. Используется активно в процессах синтеза белка, в реакциях трансметилирования при синтезе биологически активных веществ: адреналина, креатина, фосфотидилхолина, карнитина.

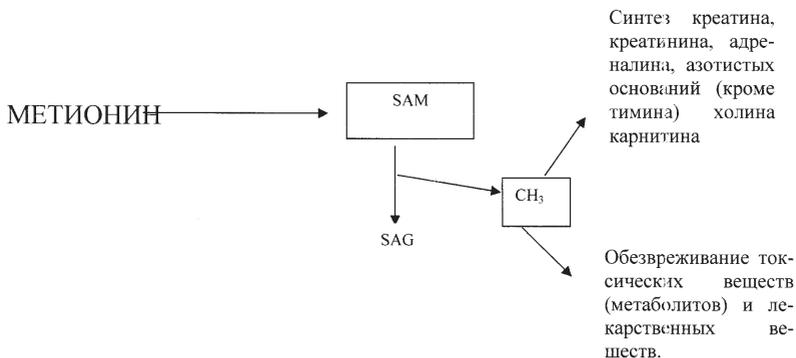
Активная форма метионина — S — аденозил метионин (SAM), присутствует во всех типах клеток и синтезируется из метионина и АТФ при участии фермента — метионин-аденозил-трансферазы:



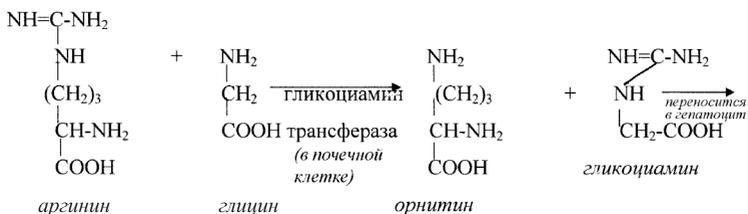
В SAM структура  $\boxed{\text{— S}^+ \text{— CH}_3 \text{—}}$  — является нестабильной и определяет высокую активность метильной (CH<sub>3</sub>) группы.

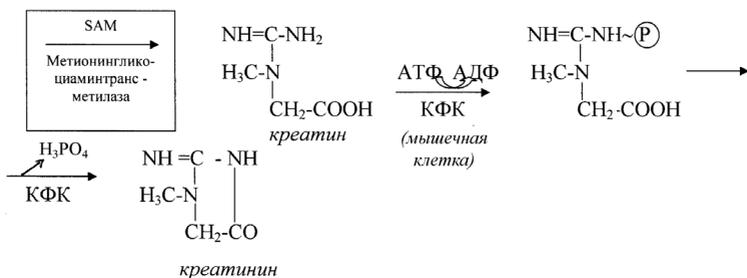
Активная форма метионина (SAM) используется в реакциях трансметилирования в синтезе определенных биологических веществ и при обезвреживании некоторых токсических веществ.

### Схема



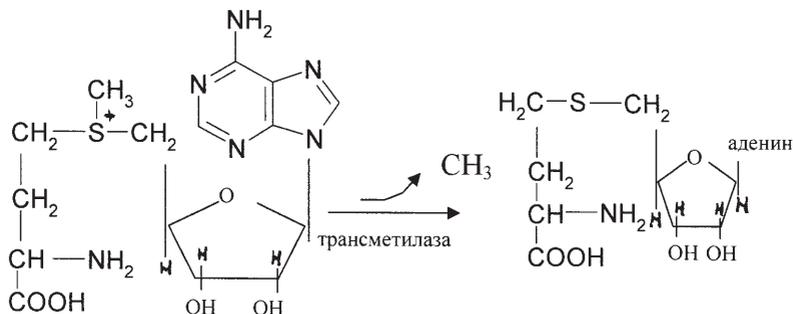
Процесс синтеза креатинина и реакция трансметилирования с участием SAM





Реакцию трансметилирования осуществляет фермент метионингликоциамин-трансметилаза. Донором  $\text{CH}_3$  группы является активная форма метионина (SAM).

В реакциях трансметилирования SAM превращается в S-аденозилгомоцистеины (САГ).

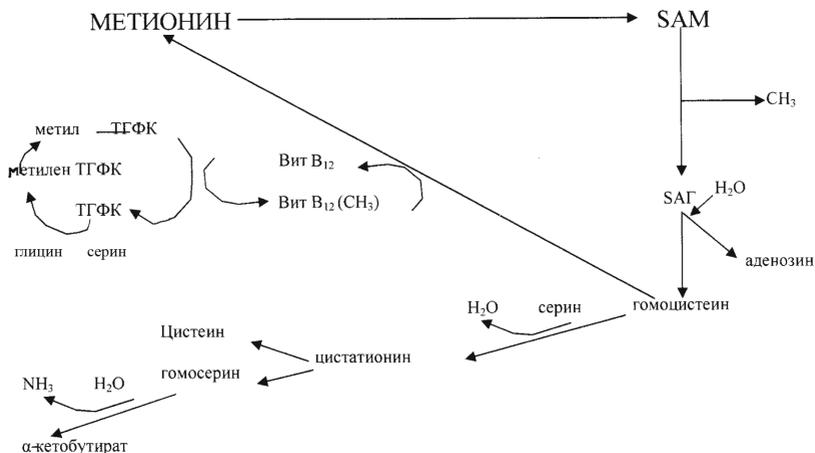


S-аденозилметионин

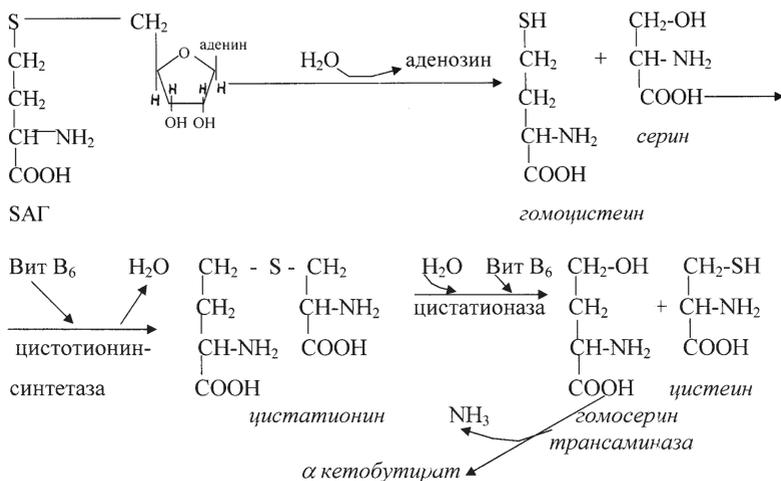
S-аденозилгомоцистеин

S-аденозилгомоцистеин подвергается расщеплению с образованием аденозина и гомоцистеина. Гомоцистеин может снова превращаться в метионин с участием метилтетрагидрофолата (метил-ТГФК), витамина  $\text{B}_{12}$  и бетанина; а может включаться в другой путь превращения. Гомоцистеин взаимодействует с серином, образуя промежуточное вещество — цистатионин, который гидролитически расщепляется на цистеин и гомосерин, превращающийся через трансаминирование в  $\alpha$ -кетобутират.

Схема:

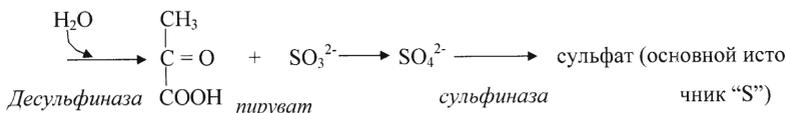
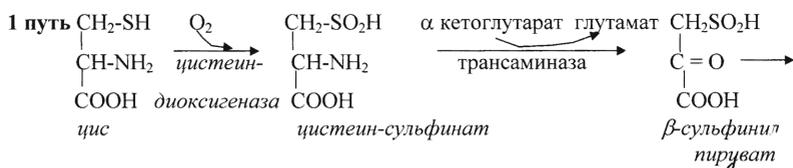


А процесс записывается:



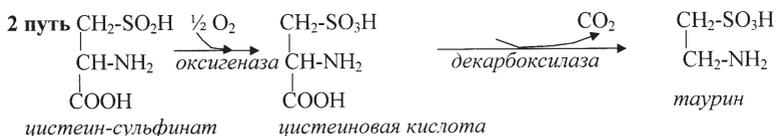
Дефект фермента цистотионазы ведет к накоплению цистатионина, который выводится из организма с мочой. Называется — цистатиониурией.

Цистеин подвергается дальнейшему окислению с образованием сульфитов, которые в тканях окисляются до сульфатов. Схема метаболизма цистеина:



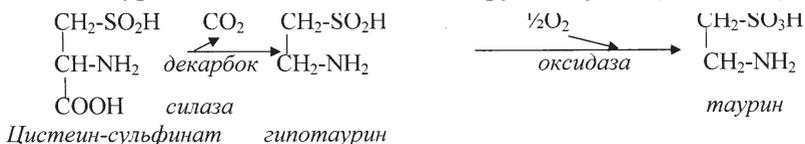
Используется на образование:

- 1) сульфатов и эфиросульфатов;
- 2) сульфатов в виде ФАФС.



Таурин необходим для построения парных желчных кислот.

Синтез таурина в печени может идти другим путем (основной):



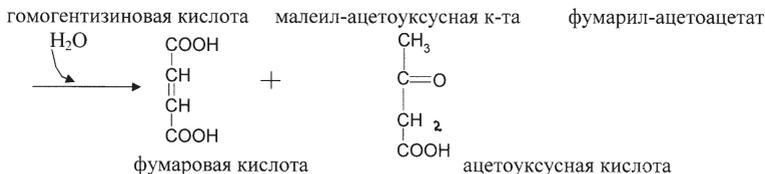
Из цистеина или с его участием синтезируются таурин, глутатион тиоэтаноламин, ФАФС.

Активная серная кислота используется для синтеза сульфатов, кислых мукополисахаридов, а также обезвреживания токсических веществ.

### Обмен фенилаланина и тирозина

Фенилаланин, тирозин — гомоциклические аминокислоты. Фенилаланин — незаменимая АК, поскольку в организме не синтезируется бензольное кольцо. Тирозин — условно заменимая АК, так как является окисленным производным фенилаланина. Эти кислоты необходимы для синтеза белка и некоторых биологически активных веществ: гормоны щитовидной железы и мозгового слоя надпочечников, катехоламины.





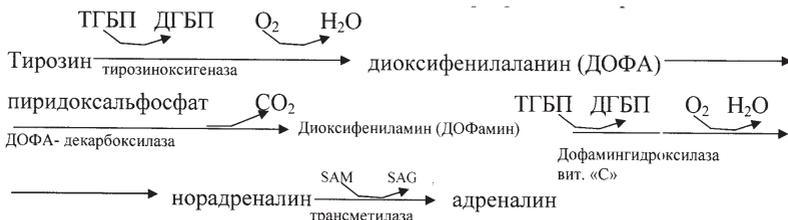
Ароматическое кольцо гомогентизиновой кислоты и другие производные бензольного кольца расщепляются диоксигеназами, для работы которых требуются кофакторы  $Fe^{2+}$  или гем (для некоторых  $Cu^{2+}$ ), а также витамин С.

Конечные продукты распада тирозина: фумарат и ацетоацетат используются клеткой как источники энергии, сгорая в ЦТК с образованием конечных продуктов ( $H_2O$ ,  $CO_2$ ) и энергии. Фумарат, кроме того, может использоваться на синтез глюкозы (глюконеогенез).

Тирозин окисляется под действием специфической монооксигеназы — тирозингидроксилазы, превращаясь в диоксифенилаланин (ДОФА). Для окисления тирозина необходимы  $O_2$ , тетрагидробиоптерин,  $Fe^{2+}$ . Обнаружен этот фермент только в надпочечниках и катехоламинергических нейронах.

Тирозингидроксилаза — регуляторный фермент, который определяет скорость синтеза катехоламинов. Последние регулируют процессы обмена веществ и деятельность сердечно-сосудистой системы.

Превращение тирозина в катехоламины осуществляется в мозговом веществе надпочечников и нервной ткани. Схема превращения тирозина:



В щитовидной железе тирозин в составе белка тиреоглобулина подвергается йодированию с образованием йодтиронинов (тироксина, трийодтиронина) ( $T_3$ ,  $T_4$ )

В меланоцитах — пигментных клетках кожи, сетчатки глаз — тирозин является предшественником пигментов меланинов.

Фенилкетонурия — врожденная патология, при которой выделяется с мочой фенилпировиноградная кислота. Установлено, что накапливающийся фенилпируват необратимо, особенно у младенцев, повреждает мозг, что ведет к умственному недоразвитию, а в некоторых случаях, к гибели ребенка. Развивается эта патология при недостаточной активности или полном блоке синтеза фермента — фенилаланин 4-МОГ.

Алкаптонурия — врожденная патология, при которой с мочой выделяется пигмент алкаптон (образующийся из гомогентизиновой кислоты), придающий моче темный цвет. Причина — недостаточная активность фермента оксидазы гомогентизиновой кислоты.

Альбинизм — молекулярная патология, обусловленная нарушением синтеза меланинов (нарушение пигментации). Причина — отсутствие в меланоцитах одного из ферментов — тирозиназы, участвующих в синтезе меланинов.

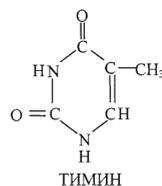
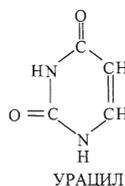
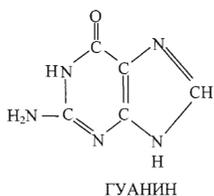
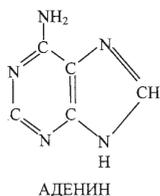
### ***Обмен нуклеопротеидов***

Нуклеопротеиды — сложные белки, состоящие из простых белков (протаминов, гистонов) и простетических групп — нуклеиновых кислот (РНК, ДНК). Локализуются, в основном, в ядре, меньше в митохондриях, цитоплазме. Функция дезоксирибонуклеопротеинов — хранение, передача и воспроизведение наследственной информации.

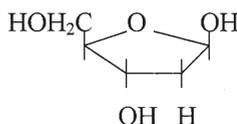
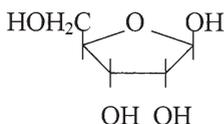
Нуклеиновые кислоты — высокомолекулярные биополимеры, построенные из мононуклеотидов, соединенных между собой 3<sup>1</sup>-5<sup>1</sup> — фосфодиэфирными связями. Мономеры построены по следующей схеме:



Азотистые основания могут быть производными пурина и пиримидина. Азотистые основания пуринового ряда: аденин (А), гуанин (Г); пиримидинового ряда: урацил (У), тимин (Т), цитозин (Ц).

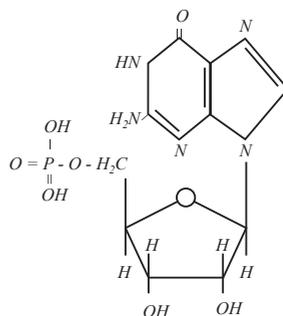
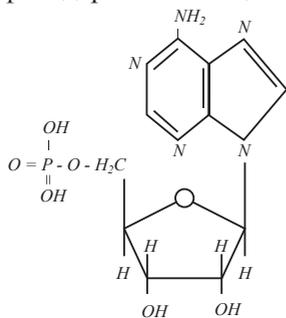


Углеводный компонент представлен пентозами:  $\beta$ -рибозой и дезоксирибозой.

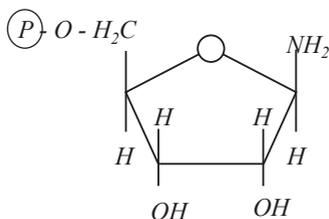


Соответственно мононуклеотиды, используемые в биосинтезе РНК и ДНК следующие: АМФ, ГМФ, УМФ, ЦМФ, ТМФ.

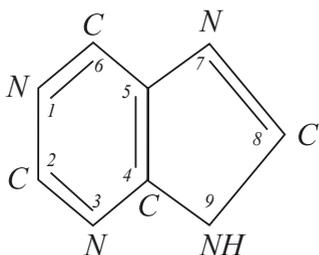
В синтез ДНК включаются: d АМФ, dГМФ, dТМФ, dЦМФ, а РНК — АМФ, ГМФ, УМФ, ЦМФ. Активный синтез пуриновых нуклеотидов осуществляется в печени. Она снабжает пуринами некоторые ткани, где синтез их идет медленно (эритроциты, полиморфноядерные лейкоциты).



Основной путь синтеза пуриновых нуклеотидов начинается с синтеза 5-фосфорибозил-1 пиррофосфата (ФРПФ), который подвергается амидированию с участием фермента ФРПФ-амидотрансферазой и образованием 5-фосфорибозил-1 - амин.:

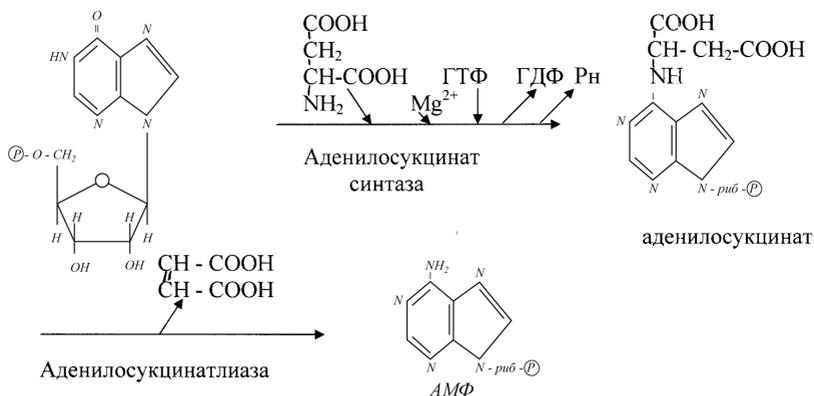


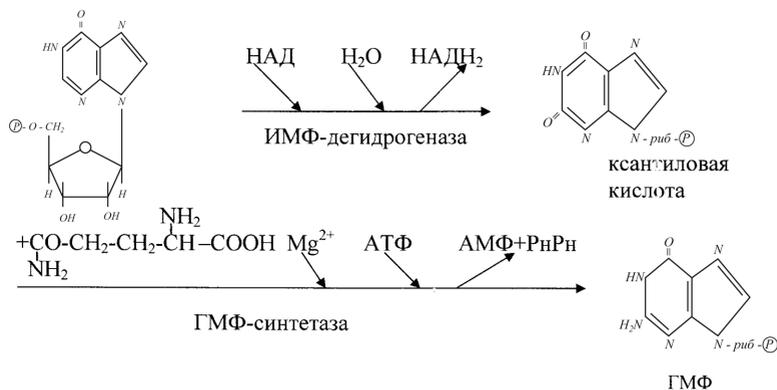
В дальнейшем синтезе пуринового кольца используются следующие соединения.



- $N_1$  — аспаргат
- $C_2C_8$  — метенил-формил-производные ТГФК
- $N_3N_9$  — амидный азот глутамина
- $C_4C_5N_7$  — глицин
- $C_6$  —  $CO_2$

В процессе синтеза образуется первый нуклеотид ИМФ, который путем определенных последовательных реакций превращается в АМФ и ГМФ. Процесс превращения ИМФ в АМФ и ГМФ:





Пуриновые нуклеотиды синтезируются «запасным путем» из азотистых оснований и нуклеозидов. Используются также азотистые основания, образующиеся в процессе катаболизма нуклеиновых кислот. Катализируют эти реакции ферменты:

- а) гипоксантинфосфорибозилтрансфераза;
- б) гуанинфосфорибозилтрансфераза;
- в) реже аденозинфосфорибозилтрансфераза.

Второй «запасный путь» синтеза нуклеотидов включает процесс фосфорилирования нуклеозидов с помощью АТФ. Аденозин с участием фермента аденозинкиназы превращается в АМФ. Указанные пути реутилизации нуклеотидов снижают образование конечного продукта распада последних — мочевой кислоты.

Регулируется синтез нуклеотидов пуринового ряда собственно продуктами синтеза (АМФ, ГМФ, ИМФ) по механизму отрицательной обратной связи.

Механизм реутилизации свободных пуриновых оснований выгоден, так как ограничивает синтез *de novo*, требующий значительных энергетических затрат. Кроме того, некоторые клетки (эритроциты, клетки мозга) не способны к синтезу *de novo* пуриновых нуклеотидов и используют только имеющиеся готовые основания.

Экзогенные (пищевые) нуклеопротеиды подвергаются катаболическим процессам в желудочно-кишечном тракте. В желудке ферментативному гидролизу подвергается белковая часть спец-

ифическими протеазами. РНК и ДНК расщепляются в тонком кишечнике специфическими нуклеазами (РНК-аза, ДНК-аза), нуклеотидазами (щелочными фосфатазами), нуклеозидазами кишечного сока. Конечные продукты ферментативного расщепления (нуклеозиды, свободные азотистые основания, пентозы, фосфорная кислота) абсорбируются энтероцитами. Последние могут включаться в процесс синтеза поли-, олиго-нуклеотидов, ибо подвергаются дальнейшему разрушению.

Тканевые нуклеопротеиды подвергаются распаду с участием специфических экзо- и эндо- ДНК и РНК-аз до мононуклеотидов. АМФ, ГМФ с участием фермента нуклеотидазы лишаются остатка фосфорной кислоты, превращаясь в нуклеозиды. Дальнейшие процессы катаболизма включают: дезаминирование, фосфоэрическое отщепление рибозо-1-фосфата, многократное окисление пуринового ядра до мочевого кислоты.

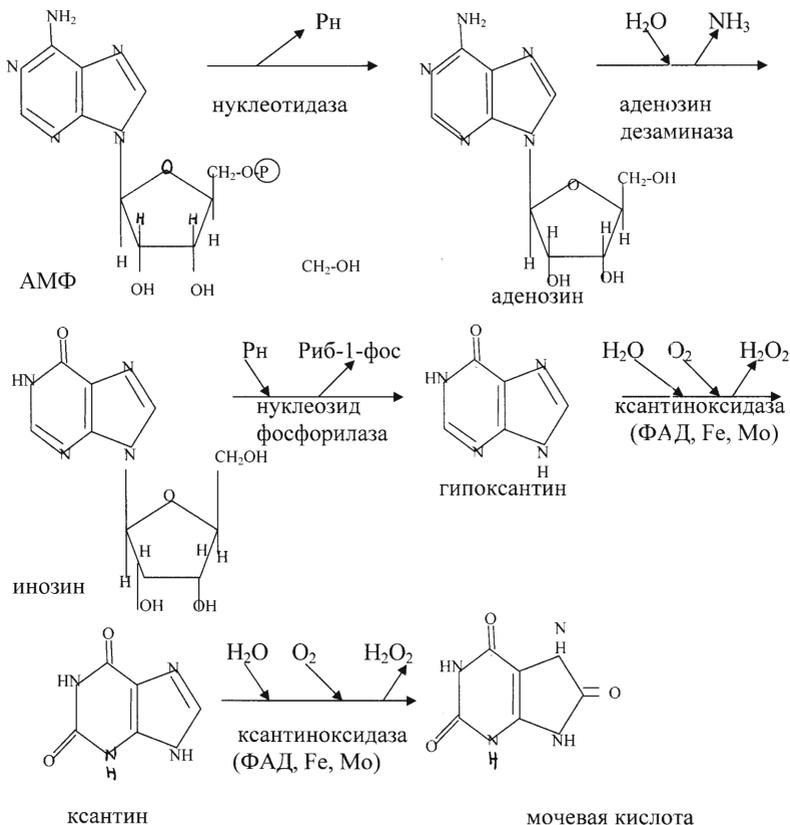
Конечным продуктом катаболизма пуриновых нуклеотидов в организме человека является мочевая кислота, которая выводится с мочой. Содержание мочевого кислоты в сыворотке крови колеблется 0,15-0,47 ммоль/л в норме, а в суточной моче 400-600 мг. Мочевая кислота — слабая органическая кислота, плохо растворимая в плазме крови. Повышение ее концентрации до 0,47-1,1 ммоль/л (гиперурикемия) способствует кристаллизации уратов в синовиальных оболочках суставов, связках, а также в почечной лоханке.

Причины повышения концентрации мочевого кислоты в крови и развития соответственно подагры и Синдрома Леша-Нихана:

- а) повышение активности фермента ксантиноксидазы;
- б) несостоятельность процессов реутилизации, связанной с малой активностью или полным отсутствием фермента гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансферазы.

Низкая активность ферментов «запасных путей» синтеза пуриновых нуклеотидов приводит к высокой активности фермента — амидофосфорибозилтрансферазы, катализирующей образование фосфорибозил-фосфоамина. Последний дает начало синтезу *de novo* нуклеотидов, при распаде которых образуется мочевая кислота и ее концентрация становится более 1,1 ммоль/л. Это спо-

## Процесс катаболизма АМФ

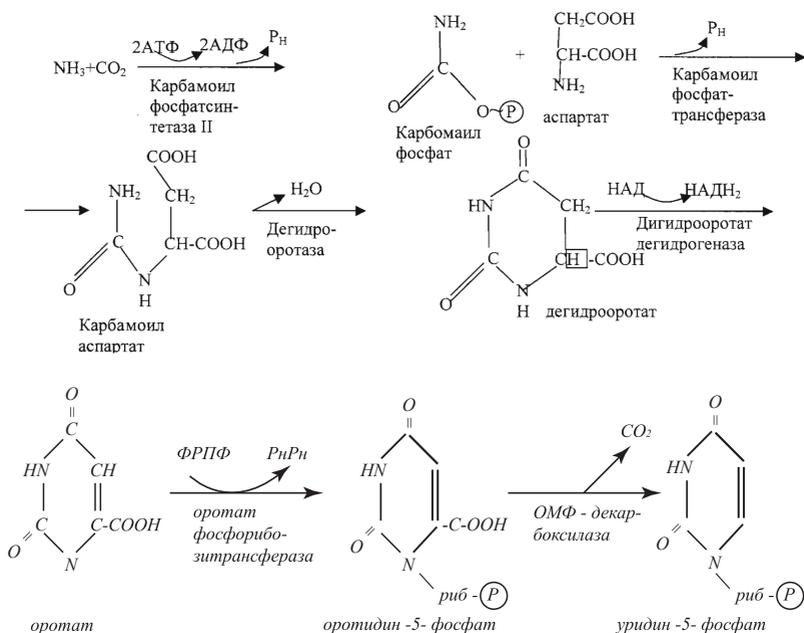


собствует образованию кристаллов мочевой кислоты и ее солей в области суставов и внутренних органов с замедленным кровотоком. Указанные симптомы характерны для подагры. Отсутствие фермента гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансферазы (молекулярная патология) ведет у детей к развитию заболевания — синдрома Леша-Нихана. Заболевание проявляется нарушением неврологического и психического статуса. У детей нарушается координация движений, появляется агрессивность, часто направленная против себя.

Лечение подагры основано на ограничении в пищевом рационе продуктов, содержащих много пуриновых нуклеотидов (мясо и мясные продукты), употреблении щелочных питьевых вод и солей лития, дающих растворимые соли мочевой кислоты, назначении лекарственного препарата аллопуринола, сходного по структуре с гипоксантином. Под действием ксантиноксидазы аллопуринол в организме превращается в аллоксантин, ингибирующий фермент ксантиноксидазу. Рекомендуется назначать и гормоны (кортизол, кортизон, АКТГ), способствующие выделению мочевой кислоты с мочой.

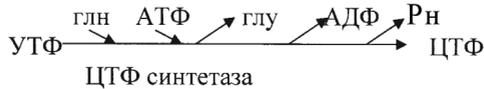
Синтез пириимидиновых нуклеотидов отличается тем, что идет в основном *de novo*. Локализуется процесс в цитоплазме и завершается образованием оротата, на который ферментом оротатфосфорибозилтрансферазы переносится ФРПФ. Образуется нуклеотид с дальнейшим декарбоксилированием и дальнейшим образованием УМФ.

### Путь синтеза УМФ



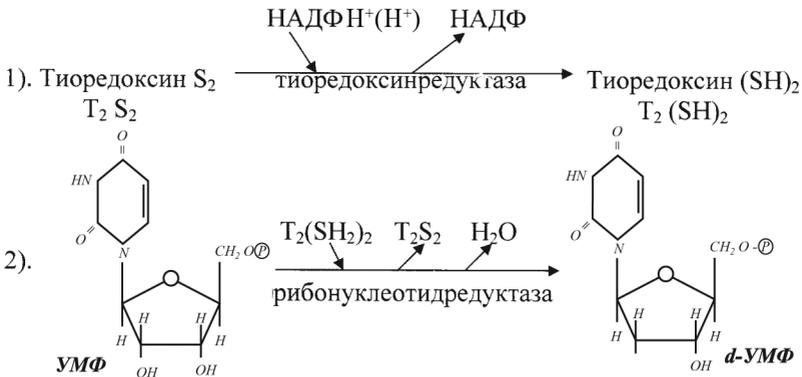
УМФ под действием соответствующих киназ превращается в УДФ → УТФ.

Синтез ЦТФ осуществляется с участием фермента ЦТФ синтетазы, который превращает УТФ с использованием амидной группы глутамина и энергии АТФ.



Восстановление всех нуклеотидов катализирует рибонуклеотид редуктазный комплекс, включающий три белка: тиоредоксин, тиоредоксинредуктаза, рибонуклеотидредуктаза.

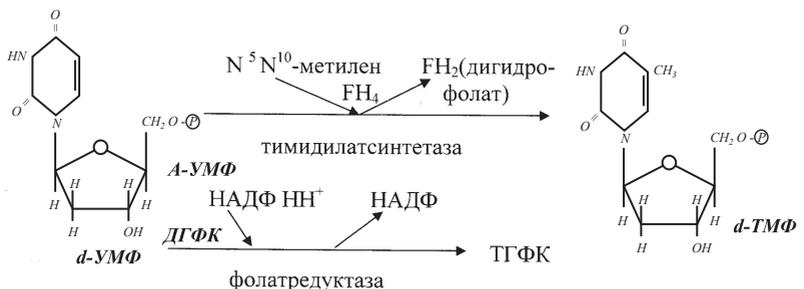
Тиоредоксин — термостабильный белок, содержащий две свободные SH (сульфгидрильные) группы. Он легко переходит в окисленную S-S форму. Восстанавливает этот белок ФАД-содержащий фермент — тиоредоксинредуктаза, требующий наличия восстановленного НАДФ Н<sup>+</sup>(Н<sup>+</sup>)



Для синтеза ТМФ необходимо метилированное производное урацила — тимин. В клетках имеется фермент тимидилатсинтетазы, катализирующий метилирование несвободного урацила, а d УМФ. Донором метильной группы в этой реакции является метилпроизводное тетрагидрофолиевой кислоты (ТТФК).

Ключевыми ферментами синтеза пиримидиновых нуклеотидов являются карбамоилфосфатсинтетаза II и аспараттранскарбамоилаза. Регуляция этих ферментов осуществляется: 1 — ин-

гибируется УТФ и активируется ФРПФ, 2 — ингибируется ЦТФ, но активируется АТФ.

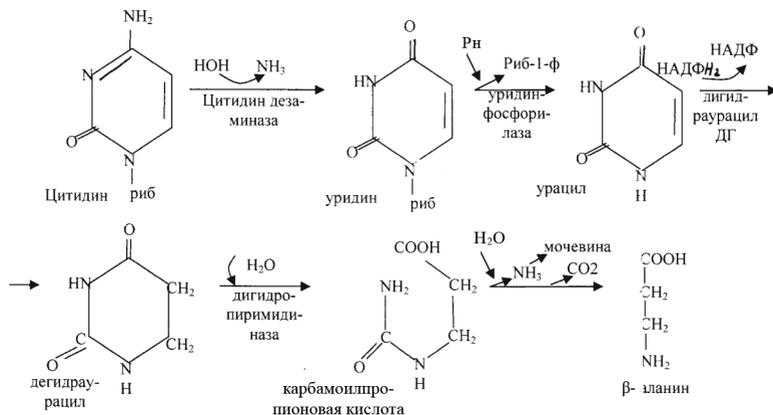


**Оротатацидурия** — наследственная патология, при которой обнаруживается дефект оротат ФРПФ-трансферазы, при этом нарушается процесс превращения оротата в УМФ. У таких больных с мочой выделяется до 1,5 г оротата и развивается недостаточность пиримидиновых нуклеотидов.

Пиримидиновые азотистые основания могут превращаться в нуклеотиды «запасными путями». Ферменты, участвующие в этом процессе: пириимидин-фосфорибозилтрансфераза и уридин-цитидинкиназа.

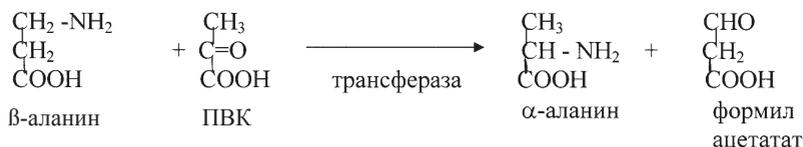
В организме пиримидиновые нуклеотиды разрушаются до простейших соединений: мочевины, углекислый газ,  $\beta$ -аланин или  $\beta$ -аминоизобутират, пентозы, неорганический фосфор.

Схема представлена:



При катаболизме ТМФ — конечные продукты: аммиак (мочевина),  $\text{CO}_2$ ,  $\beta$ -аминоизобутират, пентозы, остаток фосфора. Все соединения, образующиеся в процессе катаболизма растворимы в воде.  $\beta$ -аланин находится в свободном состоянии в крови и тканях, а может включаться в состав мышечных пептидов карнозина и ансерина. Бактериальные клетки используют  $\beta$ -аланин на синтез пантотеновой кислоты, входящей в состав HS-КоА.  $\beta$ -аминоизобутират может выделяться с мочой, но может превращаться в метилмалонил Ко-А, а затем в сукцинил-КоА  $\rightarrow$  в ЦТК сгорает.

Кроме того,  $\beta$ -аланин может включаться в процесс трансаминирования с пировиноградной кислотой, превращаясь в  $\alpha$ -аланин и формилацетат.



$\alpha$ -аланин включается в синтез белка, а формилацетат подвергается окислительному декарбоксилированию с образованием  $\text{CO}_2$  и ацетил-КоА.

### ***Обмен гемопротеидов***

**Гемопротеиды** — сложные белки, которые состоят из простого белка и небелкового компонента (простетической группы), представленной гемом.

К гемопротеидам относятся гемоглобин, миоглобин, цитохромы, каталаза, пероксидаза. Гемоглобин и миоглобин выполняют дыхательную функцию (транспортируют  $\text{O}_2$  и  $\text{CO}_2$ ), цитохромы — обеспечивают транспорт электронов в дыхательной цепи, каталаза и пероксидаза защищают клетку от избытка  $\text{H}_2\text{O}_2$ .

Синтез гемоглобина происходит во всех клетках, но наиболее активно он идет в печени и красном костном мозге.

Для процесса синтеза гемоглобина необходимы аминокислоты, обеспечивающие синтез белка (глобина), для синтеза простетической группы — гема — сукцинил Ко А, глицин и ионизированное железо.

В организме человека содержится 4,5-5,0 г железа. Оно поступает экзогенно и эндогенно. Содержание железа в организме регулируется главным образом интенсивностью всасывания в кишечнике, поступающего с пищей железа. Обычно всасывается не более 10% железа пищи. Железо, освобождающееся при по-

стоянном распаде эритроцитов (25 мг в сутки), может повторно использоваться для синтеза гемоглобина.

Железо в кишечнике всасывается в виде неорганического двухвалентного иона, но прежде оно освобождается из органических солей пищи в присутствии аскорбиновой кислоты (витамина С), которая является оксидазой и способствует превращению  $\text{Fe}^{3+}$  и  $\text{Fe}^{2+}$ . В энтероците железо связывается с белком апо-ферритином и образуется стабильный комплекс — ферритин, являющийся депо железа в организме. Железо поступает в кровь, где фермент феррооксидаза окисляет его, железо связывается с белком  $\beta$ -глобулиновой фракции — трансферрином и транспортируется в печень, где связывается с апоферритином и депонируется в виде ферритина. Железо ферритина в дальнейшем может быть использовано в клетках РЭС для процесса биосинтеза гема.

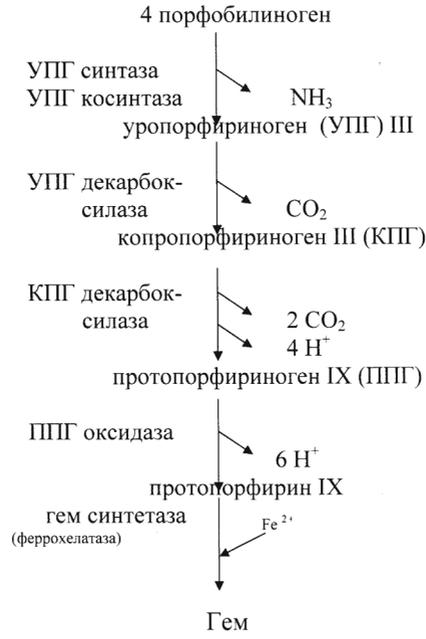
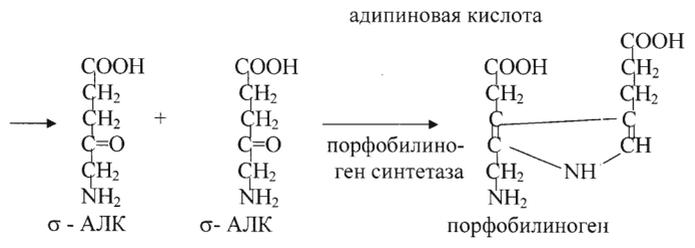
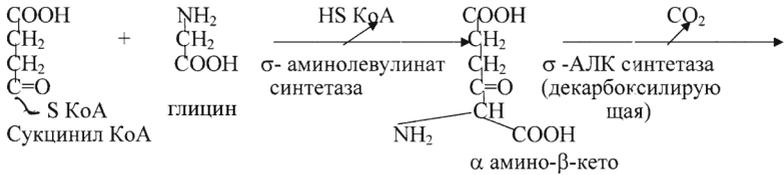
Ферритин — это высокомолекулярный водорастворимый белок, в котором содержание железа составляет от 17 до 23% (в среднем 20%). Он сосредоточен, главным образом, в селезенке, красном костном мозге, печени, выполняя роль депо железа в организме. Железо в ферритине находится в окисленной форме в составе неорганического железосодержащего соединения, причем, цепи неорганического полимера находятся между пептидными цепями белковой части (апоферритина).

Гемосидерин образуется при некоторых заболеваниях (например, гемохроматозе). Избыток железа откладывается в клетках системы макрофагов (в ретикулоэндотелиоцитах печени и селезенки) в виде гемосидерина, который в отличие от ферритина является водонерастворимым железосодержащим белковым комплексом и в своей структуре содержит 25% нуклеотидов и углеводов.

### ***Синтез гема***

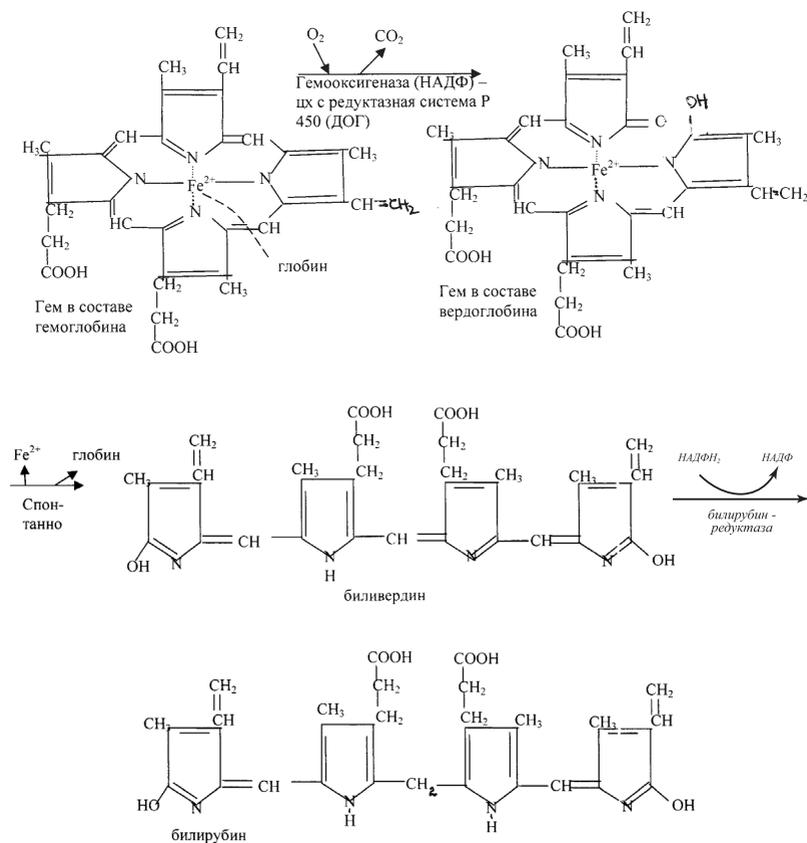
Синтез гема начинается в аэробных условиях (в митохондриях). Происходит конденсация сукцинил Ко А и глицина с образованием  $\sigma$ -аминолевулиновой кислоты ( $\sigma$ -АЛК). Катализирует данную реакцию фермент  $\sigma$ -аминолевулинат синтетаза, кофермент пиридоксальфосфат (активная форма витамина  $\text{B}_6$ ). Это ключевой фермент синтеза гема. Он аллостерический, отрицательным эффектором является гем. Активируется с участием стероидов и препаратами барбитуровой кислоты.

$\sigma$ -аминолевулиновая кислота поступает в цитоплазму, где происходит конденсация двух молекул  $\sigma$ -АЛК с образованием порфобилиногена. Катализирует данную реакцию фермент — порфобилиногенсинтетаза.



Ежесуточно подвергается распаду около 1% эритроцитов и выделяется 7,5 г гемоглобина в клетках ретикулоэндотелиальной системы (красный костный мозг, селезенка, клетки Купфера в печени).

Гемоглобин окисляется в присутствии фермента гемоксигеназы. В аэробных условиях в микросомах с участием НАДФ-цитохром с редуктазной системы и  $P_{450}$ . В результате реакции происходит разрыв  $\alpha$ -метинового мостика между I и II пиррольными кольцами, выделяется CO и образуется вердоглобин (холеглобин) — пигмент зеленого цвета. Вердоглобин спонтанно распадается на белок — глобин, железо и биливердин. Биливердин восстанавливается в присутствии НАДФ зависимой биливердинредуктазы и образуется непрямой билирубин (основной желчный пигмент у человека).

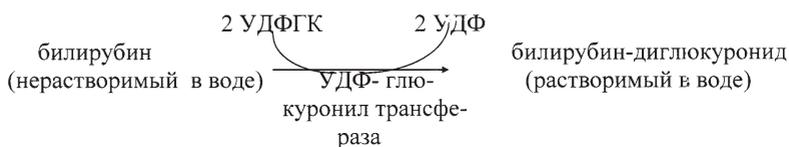


Образовавшийся в клетках системы макрофагов билирубин выделяется в кровь, где соединяется с **альбумином** и транспортируется к гепатоциту. Это свободный билирубин-гемический, прегепатический, неконъюгированный, он гидрофобный, высокотоксичный, непрямой — дает непрямую реакцию с диазореактивом Эрлиха. Он хорошо растворяется в липидах, проникает через гемато-энцефалический барьер и клеточные мембраны, но не фильтруется в почечных клубочках.

Реакции, обеспечивающие обезвреживание билирубина:

1. Захват билирубина гепатоцитом.
2. Транспорт в микросомы (ЭПС).
3. Конъюгация с УДФ-глюкуроновой кислотой.
4. Экскреция из гепатоцита в желчные капилляры.

Обезвреживание билирубина происходит в гепатоцитах. Свободный билирубин отщепляется от альбумина, захватывается гепатоцитом, в цитоплазме связывается с транспортными белками лигандинами и доставляется в микросомы, где происходит его конъюгация с УДФ глюкуроновой кислотой (одной или двумя молекулами). Катализирует данную реакцию фермент УДФ глюкуронил трансфераза.



Билирубин-диглюкуронид — это конъюгированный билирубин, прямой (дающий прямую реакцию с диазореактивом Эрлиха), связанный, гепатический, он гидрофильный, нетоксичный, **пороговое** вещество (порог — **15 мкмоль/л**).

Прямой билирубин выводится вместе с желчью в тонкий кишечник, где от него отщепляется глюкуроновая кислота (катализирует реакцию фермент —  $\beta$  — глюкуронидаза), и происходит его восстановление с последовательным образованием мезобилирубина и мезобилиногена (уробилиногена). Незначительная часть уробилиногена всасывается в кровь и по системе воротной вены с током крови заносится в печень, где окисляется до моно- и ди-

пироллов. Основная часть уробилиногена поступает в толстый кишечник, где восстанавливается до стеркобилиногена с участием ферментов микрофлоры, выделяется с калом и на воздухе окисляется до стеркобилина (с калом в сутки выделяется от 280 до 300 мг), часть стеркобилиногена всасывается в нижнем отделе прямой кишки и по системе геморроидальных вен попадает в почки и выделяется с мочой (1-4 мг в сутки).

В крови содержится общий билирубин — 1,7-20,5 мкмоль/л, на долю непрямого приходится 75 % — 1,7-17,1 мкмоль/л, а 25 % на долю прямого — 0,86-4,3 мкмоль/л.

С калом в сутки выделяется от 280 до 300 мг стеркобилиногена, а с мочой 1-4 мг в сутки.

**Желтухи** — это симптомокомплекс заболеваний, который характеризуется повышенной концентрацией билирубина в сыворотке крови — гипербилирубинемией и появлением желтухи.

Гипербилирубинемия может появляться в результате увеличения концентрации билирубина вследствие усиленной его продукции (повышенного гемолиза эритроцитов), нарушения функциональной способности печени и нарушения оттока желчи по желчным капиллярам.

По классификации Блюгера желтухи делятся на:

1. Надпеченочные (гемолитические).
2. Печеночные (паренхимитозные, гепатоцеллюлярные).
  - А. премикросомальные;
  - Б. микросомальные;
  - В. постмикросомальные.
3. Подпеченочные (механические, обтурационные).

Гемолитические желтухи развиваются в результате повышенного гемолиза эритроцитов. Причины развития могут быть врожденные (ферментопатии, связанные с дефектом ферментов глюкозо-6-фосфат ДГ и ферментов гликолиза, гемоглобинопатии (гемоглобинозы, талассемии, серповидно-клеточная анемия), (нарушения в структуре мембран эритроцитов) и приобретенные, развиваются при действии гемолитических ядов (нитриты, инфекции), при использовании некоторых лекарственных пре-

паратом, снижающих резистентность эритроцитов, при болезни Аддисона-Бирмера.

Среди гемолитических желтух выделяют физиологическую желтуху новорожденных — она чаще всего связана со сменой фетального гемоглобина (HbF) на гемоглобин взрослого HbA, меньшей резистентностью эритроцитов, содержащих HbF; несовместимостью по резус-фактору и основным агглютиногенам; недостаточным образованием УДФ-глюкуронилтрансферазы, снижением бактериальной деградации на уровне кишечника. Проходит она к концу 2-ой недели после рождения.

При гемолитической желтухе наблюдается гипербилирубинемия за счет фракции непрямого, свободного. В результате усиленного гемолиза эритроцитов образуется большое его количество, он доставляется к гепатоцитам в повышенном количестве, где происходит его обезвреживание и образование прямого билирубина. Однако не весь билирубин успевает конъюгировать и повышается содержание непрямого билирубина в крови).

— наблюдается нарушение морфологии периферической крови — могут быть обнаружены в ней молодые формы эритроцитов, следовательно, понижается концентрация гемоглобина.

Печеночная премикросомальная желтуха связана с нарушением проницаемости гепатоцита для непрямого билирубина (нарушается захват билирубина гепатоцитом) или его связывание с лигандами. В результате отмечается гипербилирубинемия за счет фракции непрямого билирубина. Однако понижается экскреция пигментов (стеркобилиногена) с мочой и калом, так как в гепатоците не происходит конъюгация билирубина.

Болезнь Криглера Найяра — является наиболее распространенной формой проявления печеночной микросомальной желтухи. Это тяжелая врожденная желтуха, которая связана с полным отсутствием фермента УДФ-глюкуронилтрансферазы. Она носит семейный характер. Клинические проявления состоят в резко выраженной желтухе с тяжелыми неврологическими нарушениями — судороги, параличи. Дети отстают в своем физическом и пси-

хическом развитии и быстро погибают. В результате нарушения конъюгации билирубина наблюдается резкое повышение концентрации общего билирубина за счет фракции непрямого.

Постмикросомальная печеночная желтуха:

Различают врожденную и приобретенную формы.

Врожденная — синдром Ротора (хроническая семейная негемолитическая желтуха) и болезнь Дубина — Джонсона — хроническая идиопатическая желтуха. Предполагают, что они связаны с энзимным дефектом в транспортной системе, которая обеспечивает секрецию билирубинглюкуронидов через клеточную мембрану в желчные капилляры.

Приобретенная развивается при гепатитах различной этиологии, чаще при вирусных (холестатическая форма).

В результате цитолиза прямой билирубин забрасывается в кровь из-за повышенной проницаемости клеточной мембраны, то есть отмечается гипербилирубинемия. Она приводит к билирубинурии (моча приобретает темно-коричневый оттенок). В результате нарушения целостности гепатоцита изменяется процесс окисления уробилиногена до моно- и дипироллов, и он выделяется с мочой — отмечается уробилиногенурия. В кале понижается содержание стеркобилиногена, он становится светлым. Для более точной диагностики в крови проводят исследование органоспецифических ферментов — энзимодиагностику.

Подпеченочная желтуха развивается при дисфункции желчного протока, сдавлении общего желчного протока опухолью печени, головки поджелудочной железы, 12 перстной кишки, закупорке общего желчного протока при желчно-каменной болезни, лямблиозе. Отмечается повышение концентрации общего билирубина за счет фракции прямого, но ранее увеличивается концентрация в крови желчных кислот, в результате у больных появляется кожный зуд. Прямой билирубин выделяется с мочой — билирубинурия. В моче и кале отсутствует стеркобилиноген (ахоличный стул).

## **РАЗДЕЛ VII. ОБМЕН ВОДЫ И МИНЕРАЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ**

В организме взрослого человека на воду приходится 2/3 (58-67%) массы тела. Около половины ее объема сосредоточено в мышцах. Потребность в воде составляет 2,5-3 л. в сутки и покрывается за счет поступления ее в виде питья (700-1700 мл), преформированной воды, входящей в состав пищи (800-1000 мл) и воды, образовавшейся в организме при обмене веществ — 200-300 мл.

Благодаря постоянно происходящим обязательным водным потерям внутренний объем жидкости в организме сохраняется неизменным. К числу таких потерь относят ренальные (1,5 л) и экстраренальные, связанные с выделением жидкости через желудочно-кишечный тракт (50-300 мл), дыхательные пути и кожу (850-1200 мл). В целом объем обязательных потерь воды составляет 2,5-3 л.

Участие воды в процессах жизнедеятельности разнообразно: она является растворителем многих соединений, непосредственным компонентом ряда физико-химических и биохимических превращений, транспортером эндо- и экзогенных веществ; она выполняет механическую функцию, участвует в терморегуляции; поддерживает гомеостаз.

В организме человека выделяют:

- свободную (мобильную) воду — составляет основную часть внутриклеточной жидкости, крови, лимфы, интерстициальной жидкости;
- воду, связанную гидрофильными коллоидами;
- конституциональную, входящую в структуру молекул белков, жиров и углеводов.

В организме взрослого человека имеется внутриклеточная вода, составляющая внутриклеточный сектор (свободная вода и вода, связанная гидрофильными коллоидами) и внеклеточная вода, составляющая внеклеточный сектор (внутрисосудистая жидкость, вода полостей — брюшной, плевральной, перикарда и т.д.). Внутрисосудистый сектор образован плазмой (2,8 л)

и лимфой. Интерстициальная вода включает в себя собственно межклеточную воду (свободная межклеточная жидкость) и организованную внеклеточную жидкость (вода связок, сухожилий, фасций, хрящей и т.д.)

Внутренняя среда организма человека представлена кровью, лимфой, протоплазмой клеток, мочой, слюной и др.

### ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ ПЛАЗМЫ КРОВИ

H <sub>2</sub> O	-90-91 %
Сухого вещества	-9-10 %
Общий белок	- 65-85 г/л
Альбумины	- 40-50 г/л
Глобулины	- 20-30 г/л
Фибриноген	- 2-4 г/л
Остаточный азот	- 15-20 ммоль/л
Мочевина	- 3,3-6,6 ммоль/л
Мочевая кислота	- 0, 18-0,24 ммоль/л
Креатинин	- 0,06-0,16 ммоль/л
Креатин	- 0, 08-0,11 ммоль/л
Азот аминокислот	- 2, 9-4,3 ммоль/л
Индикан	- 0,001-0,004 ммоль/л
Глюкоза	- 3,6-5,5 ммоль/л
Общие липиды	-3,8-6,7 г/л
Холестерин	- 3,9-6,5 ммоль/л
Триацилглицерины	- 1,2-2,8 ммоль/л
Кетоновые тела	- 0,2-0,6 ммоль/л в пересчете на ацетон
Билирубин общий	- 1,7-20,5 мкмоль/л

#### Минеральный состав крови

Среди макроэлементов особого внимания заслуживает исследование содержания натрия и калия в плазме и в эритроцитах крови.

**Калий** — основной внутриклеточный катион.

*Гипокалиемия*- уменьшение концентрации калия в плазме крови ниже 3,5 ммоль/л — приводит к тяжелым нарушениям в организме человека. Основные клинические симптомы гипока-

лиемии: общая мышечная слабость, легкое утомление, тахикардия, экстрасистолия. Гипокалиемия отмечается при недостаточном приеме калия с пищей, хроническом голодании, длительном, в больших количествах введении растворов с недостаточным содержанием этого иона; усиленном выделении калия с мочой — под влиянием диуретиков, при канальцевом ацидозе, недостаточности функции почечных канальцев и т.д.

*Гиперкалиемия* — увеличение концентрации калия в плазме крови выше 5,6 ммоль/л. Сопровождается ощущением «ползания мурашек», исчезновением сухожильных рефлексов, «одревенением» конечностей, параличом дыхательных мышц, сердечными симптомами: тахи- и брадикардией, часто аритмиями.

**Натрий** — основной внеклеточный катион.

*Гипонатриемия* — уменьшение концентрации натрия ниже 134 ммоль/л — обуславливает симптомокомплекс, характеризующийся появлением апатии, потерей аппетита, тошнотой, рвотой, нарушением рефлексов, тахикардией, анурией, гипотензией, психозами.

Различают *абсолютную и относительную* гипонатриемию.

*Абсолютная*, или синдром солевой недостаточности, возникает при уменьшении поступления натрия в организм и потерями натрия через желудочно-кишечный тракт, с мочой, кровью, большим количеством удаляемой асцитической или отечной жидкости; гипернатриурия наблюдается у больных, страдающих первичным и вторичным гипокортицизмом, гипоальдостеронизмом, нефропатиями с потерями солей. Она может быть результатом депонирования натрия в так называемом «третьем пространстве» (при массивном выпоте в плевру, быстром развитии асцита, отеков). К снижению содержания натрия приводят и связанный с глубокими метаболическими нарушениями синдром «усталости клеток» при котором истощается мембранный натриевый насос, и ионы натрия по градиенту концентрации направляются внутрь клетки.

*Относительная* гипонатриемия формируется при введении в организм жидкостей, не содержащих электролиты, что способствует разведению. К относительной гипонатриемии приводит и синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона.

*Гипернатриемия* — увеличение концентрации ионов натрия выше 169 ммоль/л — сопровождается тяжелым общим состоянием больных, повышением температуры тела, тахикардией.

*Абсолютная* гипернатриемия может быть обусловлена задержкой ионов электролита в плазме крови у больных с повышенной функцией коры надпочечников (при гиперальдостеронизме, синдроме и болезни Иценко-Кушинга), усилением выделения натрия из тканей в плазму в процессе активации метаболизма у лиц, страдающих гнойно-септическими заболеваниями, судорогами, лихорадкой; при избыточной терапии солевыми растворами.

*Относительная* гипернатриемия вызывается повышенной потерей воды через кожу (профузный пот), легкие (длительная гипервентиляция), желудочно-кишечный тракт (тяжелая рвота), почки (полиурические состояния)

**Кальцию** принадлежит весьма важная роль в осуществлении процессов жизнедеятельности. Он влияет на проницаемость биологических мембран, возбудимость нервов и мышц, участвует в нервно-мышечной передаче, сокращении и расслаблении мускулатуры, формировании кости и хряща, воздействует на обмен веществ в клетках, секрецию гормонов, секреторную деятельность желудка, является важным фактором свертывания крови.

Уровень кальция в плазме крови зависит от:

- 1) количества кальция, поступающего в организм;
- 2) величины экскреции;
- 3) состояния процессов обмена кальция между кровью и костной тканью.

В норме концентрация общего кальция в плазме колеблется в пределах: 2,25-2,75 ммоль/л (эритроциты содержат — около 0,5 ммоль/л  $\text{Ca}^{2+}$ , лейкоциты — около 2,5 ммоль/л). Большая часть кальция (44-46%) связана с белками плазмы, преимущественно с альбумином.

Содержащийся в сыворотке крови кальций по своему составу неоднороден:

- 1) связанный с белками (преимущественно альбумином): коллоидальный, недиффундирующий, составляющий около 0,9 ммоль/л;

2. диализирующийся кальций — 1,6 ммоль/ л. В его состав входит ионизированный и связанный с гидрокарбонатом, цитратом и другими анионами;

Наибольшее физиологическое значение имеет ионизированный кальций, составляющий 50% всего количества кальция крови.

*Гиперкальциемия* бывает физиологической и патологической.

Физиологическая гиперкальциемия имеет место у новорожденных (после 4-го дня жизни), у недоношенных, а также у некоторых лиц после принятия пищи.

В патологических условиях гиперкальциемия наблюдается при гиперпаратиреозе (до 7,25 ммоль/ л) вследствие мобилизации ионов кальция и фосфата из костей; стимулировании реабсорбции кальция и торможении обратного всасывания фосфат-ионов клетками канальцевого эпителия почек.

*Гипокальциемия* отмечается гораздо чаще, чем гиперкальциемия. Особенно большое значение имеет в детском возрасте гипокальциемия при спазмофилии (тетании). При явной спазмофилии уровень кальция в крови падает до 1,5 ммоль/ л и ниже. При скрытой форме заболевания он варьирует в пределах 1,5-2,0 ммоль/ л. Гипокальциемией сопровождаются и некоторые заболевания почек, особенно хронические. Она возникает при хронической почечной недостаточности, поражении проксимальных и дистальных канальцев почек, циррозе печени, цистинозе, лепре, остеомалации.

**Магний** — электролит, метаболизм которого тесно связан с обменом кальция. Общее содержание магния в организме взрослого человека 20-30 г, 1/3 из которого сосредоточена в костях, зубах, 1/5 - в мышцах. Магний поступает в организм человека с растительной пищей, мясными продуктами. Много его в бананах, апельсинах, шоколаде, миндале. Подобно калию магний является внутриклеточным катионом.

Среди заболеваний, сопровождающихся снижением уровня магния в крови различают:

1) желудочно-кишечные (потребление пищи с низким уровнем белка, длительная диарея, синдром нарушенного всасывания магния в кишечнике, опухоли кишечника);

- 2) сердечно-сосудистые;
- 3) почечные;
- 4) эндокринные расстройства.

Клиническая симптоматика *гипомагниемии* (проявляется при концентрации магния 0,5 ммоль/л и менее) — мышечные подергивания, судороги, конвульсии и психические расстройства.

*Гипермагниемия* обуславливает сонливость, которая снимается введением ионов кальция. При повышенном (более 1,2 ммоль/л) содержании ионов магния в крови могут наступить угнетение дыхательного центра, кома, нарушение проводимости миокарда, блокада и остановка сердца. Гипермагниемия наблюдается при острой и хронической почечной недостаточности, анурии, уремии, гипотиреозе.

**Хлорид-ион** — главный внеклеточный анион. Хлор находится в организме в ионизированной форме: в виде анионов солей натрия, калия, кальция, магния. Хлориды выводятся из организма в основном (почти на 90%) с мочой, а также с потом и калом. *Гипохлоремия* развивается при уменьшении концентрации ионов хлора в плазме ниже 95 ммоль/л. Она встречается при формах обезвоживания, связанных с избыточным потоотделением, часто повторяющимися поносами, длительной рвотой.

*Гиперхлоремия* (относительная и абсолютная) возникает при концентрации хлорид-ионов в плазме свыше 105 ммоль/л и тесно связана с гипернатриемией. Она возникает при обезвоживании, вызванном недостаточным поступлением жидкости, нарушением концентрационной способности почек.

**Неорганический фосфор** плазмы (сыворотки) крови представляет собой компоненты кислоторастворимой фракции фосфора, включающей в себя также пирофосфаты (АТФ, АДФ и др.), гексо-, глицерофосфаты и т.д. Кислоторастворимый фосфор вместе с кислотонерастворимым (фосфор нуклеопротеинов и липидов) образует так называемый общий фосфор плазмы крови. Концентрация неорганического фосфора в сыворотке крови во многом зависит от функции паращитовидных, щитовидных желез, влияния на его обмен витамина D, функции почек.

*Гиперфосфатемия* встречается при почечной недостаточности, гипопаратиреозидизме, акромегалии, сахарном диабете, кетозе, приеме больших доз витамина D, УФ-облучении, спазмофилии. Гиперфосфатемия свойственна периоду заживления костных переломов (благоприятный признак). Мышечная работа сопровождается повышением содержания неорганического фосфора в результате расщепления органических фосфорных соединений (АТФ, креатинфосфат).

*Гипофосфатемия* в детском возрасте наблюдается при рахите. Важно отметить, что снижение уровня неорганического фосфора в сыворотке крови отмечается в ранней стадии рахита (0,19-0,97 ммоль/л), когда клинические симптомы ещё недостаточно выражены.

Запасы **железа** в организме сосредоточены в депонирующих органах, где оно накапливается в виде железосодержащего белка **ферритина**, а также в виде гемосидерина. Ферритин представляет собой универсальный депонирующий железо белок, присутствующий во всех клетках и тканях организма. Концентрация ферритина 1 мкг/л соответствует содержанию 8 мг резервного (запасного) железа в организме.

*Снижение* содержания ферритина сыворотки отмечается при:

- железо дефицитных состояниях и заболеваниях, связанных с нарушением метаболизма железа;
- анемиях, сопровождающих беременность.

*Повышение* содержания ферритина сыворотки наблюдается:

- 1) вследствие перераспределения фондов железа при:
  - заболеваниях, связанных с нарушением кровообращения: инсультах, инфаркте миокарда;
  - острых и хронических заболеваниях, связанных с поражением печеночных клеток: гепатитах, циррозах различной этиологии, алкогольных поражениях печени;
  - системной красной волчанке, ревматоидном полиартрите;
  - онкологических заболеваниях: раке молочной железы, лимфогранулематозе и др.
- 2) вследствие некротических и некробиотических процессов.

**Железо** — один из важнейших олигоэлементов.

*Снижение* количества железа в организме и плазме крови может быть вызвано:

- 1) недостаточным поступлением с пищей, например, при длительном молочно-растительном питании;
- 2) плохим усвоением в желудочно-кишечном тракте: при анацидных и гипацидных гастритах, резекции желудка и кишечника, при глистных инвазиях;
- 3) усиленной утилизацией органами и тканями: при беременности, быстром росте организма, повышенной физической активности;
- 4) потере железа: при кровотечениях, дисфункциональных маточных кровотечениях, фибромиомах, вследствие активации клеточных элементов системы фагоцитирующих мононуклеаров;
- 5) временным перераспределением железа в организме: при системных заболеваниях соединительной ткани; злокачественных новообразованиях;

*Дефицит* железа может быть:

- скрытым — характеризуется уменьшением содержания или отсутствием резервного железа, нормальным уровнем гемоглобина и железа в какой-то промежуток времени;
- относительным, обусловленным перераспределением железа при воспалительных процессах, инфекционных заболеваниях, некрозах и опухолях;
- абсолютным, характеризующимся отсутствием резервного железа, снижением уровня сывороточного железа, гипогемоглобинемией;

Содержание сывороточного железа крови значительно уменьшено при железо дефицитной анемии.

**Медь** содержится как в эритроцитах, так и в плазме крови. Около 90% меди плазмы входит в состав церулоплазмينا (Сн-альфа-2-глобулинового комплекса), незначительная часть ионов меди находится в свободном состоянии. Медь играет важную биологическую роль, так как является составной частью ряда ферментов, участвуя в обмене витаминов, гормонов, белков, углеводов, а также в некоторых иммунных процессах.

*Возрастание* концентрации меди (а также церулоплазмينا) отмечается при состояниях, связанных с распадом клеточных элементов: пернициозной, мегалобластической и апластической анемии, осложнениях гемодиализа, большой и малой талассемии, лейкозах, лимфогранулематозе, злокачественных новообразованиях желудочно-кишечного тракта.

*Снижение* содержания меди и активности церулоплазмينا в плазме (сыворотке) крови отмечается при болезни Вильсона-Коновалова (гепатолентикулярной дегенерации), нефротическом синдроме, ожогах, хронической ишемической болезни сердца и некоторых железодефицитных анемиях.

## **РАЗДЕЛ VIII. ВЗАИМОСВЯЗЬ И РЕГУЛЯЦИЯ ПРОЦЕССОВ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ В ОРГАНИЗМЕ**

### **МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ БЕЛКОВО- ПЕПТИДНЫХ ГОРМОНОВ**

Роль липидов в регуляции активности мембранных ферментов.

Биологические мембраны, являясь чрезвычайно активными, постоянно функционирующими ферментными комплексами, обеспечивают протекание и регуляцию ряда метаболических путей, а также основные проявления жизнедеятельности клетки и организма в целом.

Прежде всего существенное значение для течения обменных процессов имеет пространственное разделение или компартментализация субстратов, кофакторов, эффекторов и ферментов внутри клетки, включающее механизмы проницаемости клеточных мембран.

Будучи кооперативными системами, для которых характерна связь структуры и функции, а структурная организация, в свою очередь, определяется физико-химическими свойствами составных компонентов, биомембраны регулируют активность ферментов не только путем компартментализации, но и состояния липидного матрикса, рецептивных и контактных свойств клеточных поверхностей и др.

Переменными параметрами липидного матрикса являются длина углеводородных цепей жирных кислот, степень их разветвленности, природа связи с полярной частью липидной молекулы, степень окисленности жирнокислотных остатков (ПОЛ), а также степень метилированности, фосфорилированности и других постсинтетических модификаций. Поскольку липиды участвуют в закреплении ферментов в мембране и служат неполярной средой для жирорастворимых субстратов, носителей и кофакторов, то они могут определять ориентацию, обуславливать конформационные изменения ферментов, и выступать

в качестве модуляторов или регуляторов ферментативной активности. Выдвинута гипотеза о роли липидов как материала, передающего вдоль поверхности мембран возбуждение, которое возникает при изменении конформации белков. Для отдельных ферментов существуют почти специфические фосфолипиды, которые обеспечивают проявления функций ферментов. Так,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ - АТФаза почек и мозга кроликов, полученная в делипидированной растворимой дезоксихолате натрия форме, практически неактивна и реактивируется фосфатидилсеринном. Фосфатидилинозитолы меняют чувствительность аденилатциклазы к норадреналину, а фосфатидилсерин восстанавливает ее реактивность к глюкагону. Следовательно, мембраны оказывают существенное влияние на кинетические параметры мембраносвязанных ферментов.

### Гормоны и медиаторы

В организмах животных существуют две системы передачи химической информации между клетками и тканями. Нервная система обеспечивает передачу сигналов на значительные расстояния за короткие промежутки времени и гормональная, которая характеризуется более низкой скоростью передачи сигнала, однако эффекты, вызываемые этой системой регуляции, являются значительно более длительными. Функционирование нервной и гормональной систем регуляции характеризуется тесным взаимодействием и является иерархичным. Под контролем нервной системы находится синтез гормонов высокого уровня, а те в свою очередь контролируют биосинтез других гормонов.

Термин «гормон» от греческого *hormao* — побуждаю, был введен в 1905 г. У. Бейлиссом и Э. Старлингом при изучении ими секретина. Специфическими особенностями являются:

- 1) гормоны проявляют свое биологическое действие в ничтожно-малых концентрациях (от  $10^{-6}$  до  $10^{-12}$  моль);
- 2) гормональные эффекты реализуются через белковые рецепторы и внутриклеточные вторичные посредники (мессенджеры);
- 3) гормоны осуществляют свое действие путем увеличения скорости синтеза ферментов *de novo* или изменением скорости ферментативного катализа;

4) действие гормонов в человеческом организме определяется в известной степени контролирующим влиянием ЦНС;

5) живой организм и продуцируемые им гормоны составляют единую систему, тесно связанную при помощи механизмов прямой и обратной связей.

В нервных клетках синтезируются гормоноподобные вещества, которые выполняют функцию нейромедиаторов или нейрогормонов. В ряде случаев между нейрогормонами и нейромедиаторами сложно провести границу, хотя функцией первых является передача химического сигнала на расстояние от места образования и выделения, а вторые обеспечивают передачу нервного импульса соседней клетке.

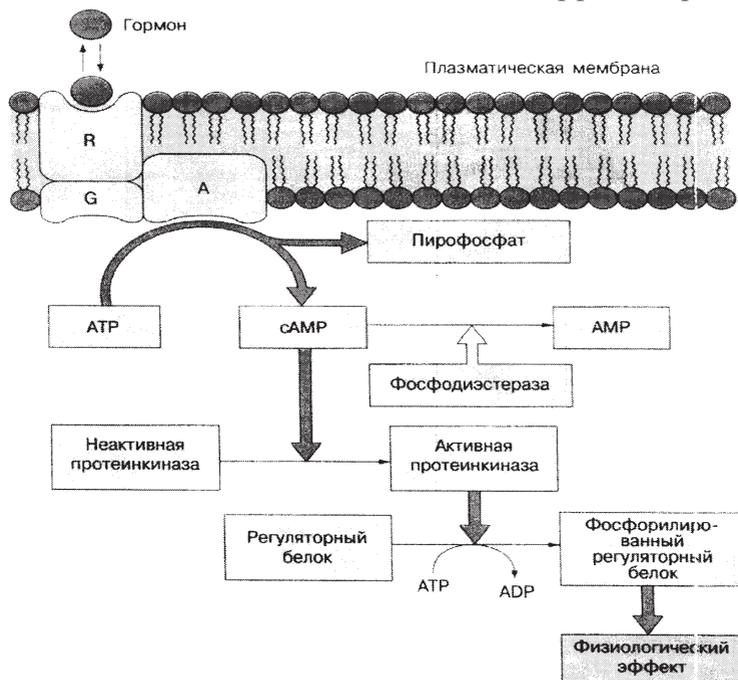
Гормональные сигналы распознаются только теми клетками, которые содержат специфические молекулы — рецепторы. Клетки могут одновременно обладать рецепторами для нескольких различных гормонов, в этом случае метаболические процессы в клетке будут находиться под множественным гормональным контролем. Наличие рецепторов к гормону в нескольких различных типах клеток делает возможным контроль метаболических процессов одним и тем же гормоном в различных клетках.

Рецепторы гормонов представляют собой белковые молекулы, в структуре которых имеются участки, специфически связывающие гормон. Локализация рецепторов не является однотипной. Так, рецепторы для катехоламинов и белково-пептидных гормонов расположены на внешней поверхности мембраны клетки, а рецепторы, связывающие стероидные и тиреоидные гормоны, локализованы во внутриклеточном объеме (соответственно в цитозоле и ядерной фракции).

Следовательно, действие белково-пептидных гормонов и катехоламинов на клетки-мишени осуществляется через рецепторы, локализованные на поверхностной мембране клетки.

Реализация эффектов рассматриваемых гормонов возможна с помощью нескольких механизмов, вызывающих образование внутриклеточных медиаторов гормонального сигнала — 3,5 цАМФ,  $Ca^{2+}$  (вторичных посредников). Среди таких механизмов аденилатциклазный (Ац) и гуанилатциклазный (Гц), где в качестве вторичных посредников выступают молекулы циклического

3,5 аденозинмонофосфата (цАМФ) и (или) гуанозинмонофосфата (цГМФ); кальциевый, работающий с использованием хемочувствительных  $\text{Ca}^{2+}$ -каналов (в кальциевом механизме вторым посредником выступают ионы кальция). Рецепторы обеспечивают специфичность гормонального сигнала, т.е. при взаимодействии с рецептором достигается отбор молекулы конкретного гормона среди множества химических сигналов (молекул-регуляторов). В результате специфического взаимодействия гормона и рецептора (переносчика П) образуется гормон-рецепторный комплекс, существование которого необходимо для активации молекулярных образований (ГТФ, связывающих N белков; кальмодулина CaM, протеинфосфокиназ ПФК), обеспечивающих проведение гормонального сигнала. Следовательно, рецептор необходим не только для распознавания гормона, но также является важным элементом механизма, обеспечивающего биологические эффекты гормона.



Механизм действия гормонов, опосредованный сАМР.  
 R — наружный клеточный рецептор; А — аденилатциклаза;  
 G — GTP-связывающий белок.

Хотя гормоны могут связываться с различными белковыми молекулами, однако, их взаимодействие с рецепторами уникально, поскольку характеризуется высоким сродством и избирательностью по отношению к гормону, а также ограниченной связывающей емкостью. Сродство рецепторов к гормонам в 1000-10000 раз выше по сравнению со сродством к гормонам, проявляющимся со стороны неспецифических белковых молекул. Концентрация рецепторных молекул в клетке невысока. Этим обусловлена низкая емкость связывания гормонов рецепторами и быстрое полное насыщение рецепторов гормонами. Быстрое насыщение рецепторов является важным элементом механизма быстрого биологического ответа на повышение концентрации гормона в крови.

### ***Нейромедиаторы***

Нейромедиаторы — это химические соединения, с помощью которых осуществляется химическая передача в синапсах. Биосинтез нейромедиатора происходит в пресинаптическом окончании нейрона. Существует механизм, обеспечивающий накопление нейромедиатора в синаптических пузырьках. Выделение нейромедиатора из пресинаптического нейрона в синаптическую щель пропорционально силе электрического стимула. В действии синаптического контакта существуют механизмы, обеспечивающие эффективную инактивацию нейромедиаторов.

Нейромедиаторы, взаимодействуя с постсинаптической мембраной, изменяют ее электрические свойства. Возбуждающие нейромедиаторы вызывают деполяризацию, а тормозящие — гиперполяризацию постсинаптической мембраны. Деполяризация мембраны связана с увеличением проводимости для ионов натрия, а гиперполяризация — для ионов калия и хлора. Ацетилхолин — возбуждающий медиатор для преганглионарных нейронов, мотонейронов скелетных мышц и некоторых отделов центральной нервной системы. Нервные окончания, содержащие ацетилхолин, называют холинергическими. Помимо ацетилхолина, холинергические нервные окончания богаты ферментами метаболизма ацетилхолина — холин-ацетилтрансферазой и ацетилхолинэстеразой.

Инактивация ацетилхолина в синаптической щели осуществляется с помощью процесса активного обратного транспорта

с высоким сродством к расщеплению контролируемого ацетилхолинэстеразой.

Обратный транспорт является высокоспецифическим активным процессом и может быть полностью ингибирован при использовании метаболических ядов и соединений, тормозящих транспорт ионов натрия через пресинаптическую мембрану. В процессе обратного транспорта ацетилхолин вновь поступает в пресинаптическое нервное окончание.

В постсинаптической мембране ацетилхолинэстераза катализирует расщепление ацетилхолина до холина и уксусной кислоты.

Норадреналин, образующийся из аминокислоты тирозин, медиатор в постганглионарных волокнах симпатической нервной системы и в различных отделах ЦНС.

В постсинаптической мембране локализованы специфические рецепторы для норадреналина. Адренорецепторы были разделены на два типа:  $\alpha$  и  $\beta$  — адренорецепторы.

При активации  $\alpha$ -адренорецепторов увеличивается проницаемость клеточной мембраны для ионов кальция. Активация  $\beta$ -адренорецепторов связана с активацией аденилатциклазы и увеличением внутриклеточной концентрации циклических нуклеотидов.

Серотонин (5-окситриптамин). Функционирование нейромедиаторов серотонина связывают с ВНД. Источник серотонина — аминокислота триптофан. Последний подвергается окислительным превращениям с образованием 5-окситриптофана, который, в свою очередь, подвергается ферментативному декарбоксилированию с образованием 5-окситриптамина (серотонина).

В эпифизе серотонин является предшественником биосинтеза гормона мелатонина.

Нервные клетки, содержащие медиатор дофамин, участвуют в центральном контроле тонких двигательных функций.

Дофаминовый рецептор в постсинаптической мембране сопряжен с аденилатциклазой. При взаимодействии дофамина с рецептором происходит активация аденилатциклазы и повышается концентрация цАМФ в постсинаптическом нейроне, вслед за которым фосфорилируются белки постсинаптической мембраны.

В организме животных источником медиатора гистамина является незаменимая аминокислота гистидин. Гистамин образуется при  $\alpha$  — декарбоксилировании гистидина, является медиатором ноцицепции и реакций сенсibilизации организма к различным аллергенам.

$\gamma$ -аминомасляная кислота (ГАМК) — основной тормозной медиатор в ЦНС позвоночных. Образование этого соединения происходит при метаболических превращениях  $\alpha$ -кетоглутаровой кислоты в  $\gamma$ -аминобутиратном шунте. Образование ГАМК может осуществляться также и из диамина путресцина. ГАМК вызывает в постсинаптической мембране возникновение ТПСР в результате гиперполяризации.

Глицин — медиатор тормозного действия в спинном мозге и в стволе головного мозга. Глицин оказывает тормозное действие, стимулируя проницаемость постсинаптической мембраны для ионов хлора, что вызывает гиперполяризацию постсинаптической мембраны.

Для многих нейромедиаторов характерно изменение метаболизма в клетках, на которые осуществляется химическая передача нервного импульса, за счет изменения внутриклеточной концентрации цАМФ. В нервной ткани аденилатциклазу активируют норадреналин, дофамин, гистамин и серотонин.

## СТЕРОИДНЫЕ ГОРМОНЫ

Стероидные гормоны секретируются несколькими железами: кортикостероиды — в корковом слое надпочечников, мужские и женские *половые гормоны* — в половых железах. Стероидные гормоны — соединения липидной природы.

*Холестерол* — предшественник стероидных гормонов как в надпочечниках, так и в других железах. Для биосинтеза стероидных производных, в том числе, и обладающих гормональной активностью, холестерол должен проникнуть в митохондрии, в которых локализован десмолазный ферментативный комплекс, необходимый для катализа начальных стадий превращений.

*Кортикостероиды*. В корковом слое надпочечников синтезируются кортикостероиды, контролирующие широкий круг обмен-

ных процессов: обмен углеводов, липидов, белков, минеральных веществ.

По действию на обмен веществ кортикостероиды разделяют на две группы: *глюкокортикоиды* и *минералокортикоиды*. Глюкокортикоиды влияют главным образом на обмен углеводов, белков, липидов и нуклеиновых кислот. Основные представители первой группы — кортизол, кортизон, кортикостерон, 11-дезоксикортизол, 11-дегидрокортикостерон. Наиболее активны кортизол и кортикостерон.

Минералокортикоиды регулируют водно-солевой обмен. Их представители — альдостерон, 11-дизоксикортикостерон, кортикостерон, 18-оксидезоксикортикостерон. Наиболее активный — альдостерон.

Биологический эффект минералокортикостероидов проявляется в регуляции уровня электролитов в биологических жидкостях организма. Альдостерон и дезоксикортикостерон стимулируют обратное всасывание ионов натрия, хлора, бикарбоната в почках, потовых и слюнных железах, в слизистой желудочно-кишечного тракта.

При всем многообразии метаболических эффектов действие кортикостероидов специфично. Это обусловлено взаимодействием гормонов со специфическими рецепторами. Рецепторные белки для кортикостероидов находятся в цитоплазме клетки, и гормоны связываются с ними после проникновения через плазматическую мембрану.

Комплексы глюкокортикостероид-рецептор после активации проникают в ядро и, взаимодействуя с хроматином, вызывают изменение его активности. Взаимодействие комплексов со специфическими участками молекул ДНК делает их доступными для РНК-полимеразы, что проявляется в активации биосинтеза мРНК. Глюкокортикоиды, как полагают, не являются первичными индукторами генов. В ядре существует значительный избыток акцепторов для комплексов глюкокортикоид-рецептор.

Ядерные акцепторы остаются незаполненными даже при насыщении гормонами цитоплазматических рецепторов. Ядерные акцепторы, очевидно, представляют собой специфические по-

следовательности молекул ДНК, имеющие определенную пространственную ориентацию. Взаимодействие глюкокортикоид-рецептора с ядерными рецепторами приводит к активации хроматина за счет увеличения числа мест связывания для молекул РНК-полимеразы.

Связывание с ядерными акцепторами комплексов глюкокортикоид-рецептор вызывает ковалентные модификации белков хроматина за счет их фосфорилирования, метилирования, ацетилирования, АДФ-рибозилирования.

Глюкокортикоиды способствуют снижению проницаемости мембран клеток кожи, жировой ткани, лимфоидных органов, соединительной ткани для глюкозы и аминокислот. Таким образом, в периферических тканях снижается поглощение глюкозы. Глюкокортикостероиды обладают ярко выраженным катаболическим действием в мышечной, жировой и соединительной тканях, проявляющемся в отрицательном азотистом балансе, усилении экскреции с мочой аминокислот, аммиака, мочевины, уменьшении массы тела.

Глюкокортикоиды способствуют интенсификации катаболических процессов в периферических тканях, в результате чего в них происходит образование аминокислот и глицерина, то есть, соединений, из которых при глюконеогенезе образуется глюкоза. Одновременно с этим под влиянием глюкокортикоидов возрастает проницаемость мембран клеток печени для глюкозы и субстратов глюконеогенеза. В жировой ткани интенсифицируется липолиз, что приводит к росту концентрации свободных жирных кислот, окисление которых способствует сохранению запасов глюкозы. Общая направленность метаболических процессов в тканях организма под контролем глюкокортикоидов способствует гипергликемии.

Действие глюкокортикоидов различно по метаболической направленности в печени и периферических тканях. В печени глюкокортикостероиды оказывают анаболическое действие, в то время как, в периферических тканях — катаболическое.

*Андрогены* — мужские половые гормоны. Основной представитель андрогенов — тестостерон. Непосредственное место био-

синтеза тестостерона в семенниках — клетки Лейдига интерстициальной ткани.

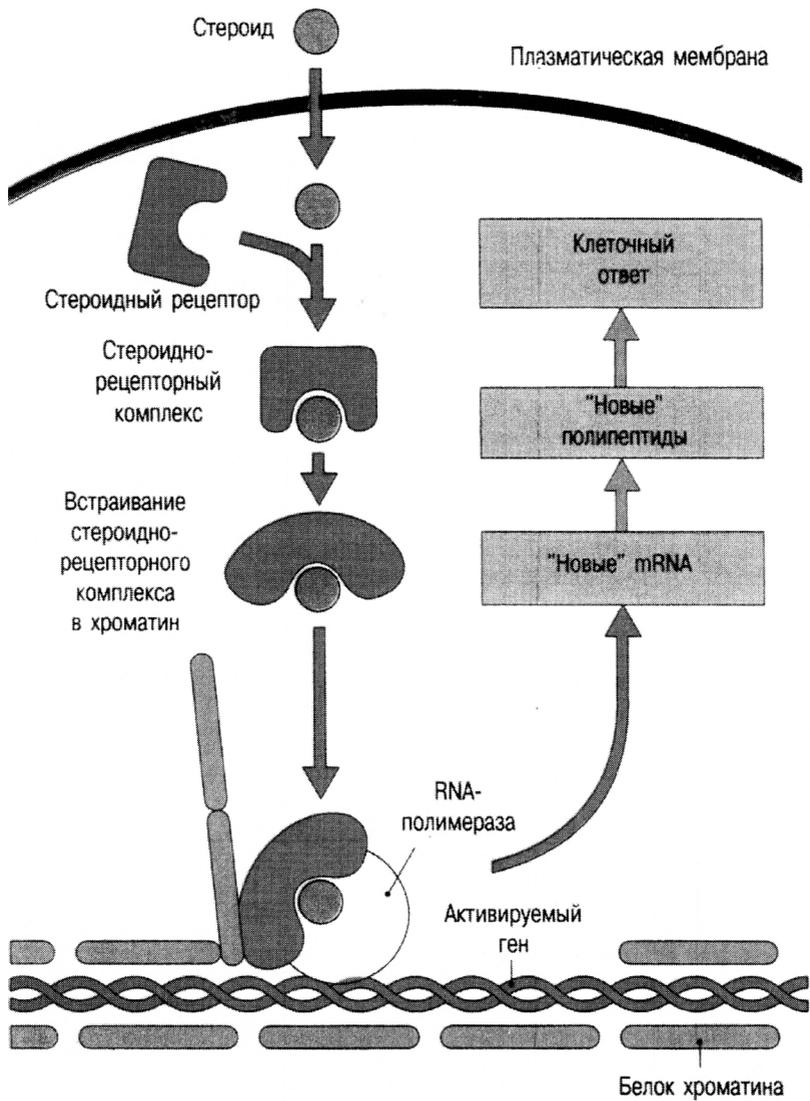
Способность андрогенов метаболизировать в тканях-мишенях является их характерным свойством. Тестостерон и его метаболиты могут в значительной степени различаться степенью биологической активности, хотя способность поддерживать проявления мужского пола характерна только для одного тестостерона.

Метаболические превращения андрогенов приводят как к повышению активности, так и к инаktivации. Андрогены ответственны за формирование, развитие и функционирование репродуктивной системы в мужском организме.

Гормональную активность проявляет не сам тестостерон *T*, а наиболее активный его метаболит 5-дигидротестостерон. Считается, что в механизме проявления биологического действия андрогенов, важная роль отводится реакциям фосфорилирования ядерных белков и регуляции активности хроматина.

Особенностью биологического действия андрогенов является способность вызывать эффекты, которые развиваются через несколько дней после воздействия андрогенов. Указанная способность последних отличает их от других стероидных гормонов. К биохимическим проявлениям действия андрогенов такого рода следует отнести индукцию ряда ферментов.

В крови тестостерон циркулирует в комплексе с белком-переносчиком. После проникновения через мембрану клетки в цитоплазме тестостерон подвергается метаболическим превращениям. Активный метаболит тестостерона — 5 $\alpha$ -дигидротестостерон способен образовывать комплекс с цитоплазматическими рецепторами. Комплекс андрогена с цитоплазматическим рецептором активируется, что сопровождается конформационными изменениями структуры комплекса. После активации комплекс андроген-рецептор приобретает способность транслоцироваться в ядро. Поступление комплекса андроген-рецептор в ядро стимулирует матричную активность хроматина. За счет связывания с акцепторными местами комплекс андроген-рецептор удерживается в ядре 16-18 ч. Взаимодействие комплексов андроген-рецептор с акцепторами в ядре может быть непосредственным и косвен-



Механизм действия стероидных гормонов.

ным. В первом случае взаимодействие гормон-рецепторных комплексов с ДНК приводит к активации специфической последовательности нуклеиновой кислоты. При непосредственном взаимодействии гормон-рецепторных комплексов с акцепторами вероятно также изменение структуры белков хроматина, приводящее к тканеспецифической активации последовательности ДНК в клетках-мишенях. При косвенном взаимодействии возможны также два механизма. Так, акцептором может служить тканеспецифический негистоновый белок, конформационные изменения которого служат основой специфического ответа клетки-мишени. Кроме того, в качестве акцептора может выступать тканеспецифическая область хроматина, активация которой достигается взаимодействием комплекса андроген-рецептор с гистоном.

*Эстрогены и прогестины* — женские половые гормоны. К ним относятся: эстрогены — эстрадиол, эстрон, эстриол и гормон желтого тела или беременности — прогестерон.

Биосинтез эстрогенов осуществляется в яичниках и надпочечниках. В этом случае биосинтез — циклический процесс, тесно связанный с половым циклом. Во время последнего происходят циклические изменения в строении яичников, сопровождающиеся изменением в спектре синтезируемых гормонов.

Функция желез, секретирующих эстрогены, контролируется *гонадотропными* гормонами. *Фолликулостимулирующий* гормон гипофиза вызывает увеличение скорости роста фолликула. Для проявления фолликулами стероидогенной функции необходимо воздействие лютеинизирующего гормона. *Лютеинизирующий* гормон стимулирует образование эстрогенов.

Основное биологическое действие женских половых гормонов состоит в обеспечении репродуктивной функции организма.

Цитоплазматические рецепторы эстрадиола способствуют удержанию эстрогенов в клетке-мишени и взаимодействию гормонов с рецепторами высокого сродства, способных транслоцироваться в составе комплекса эстроген-рецептор в ядро. Через некоторое время после поступления комплекса эстрадиол-рецептор

в ядро там наблюдается активация РНК-полимеразы, при этом значительно возрастает число мест инициации транскрипции.

Считается, что эстроген, проникший в клетку ткани-мишени, связывается со специфическим внеядерным белком эстрофиллином, в результате чего образуется гормон-рецепторный комплекс; после активации последний транслоцируется в ядро, где вследствие связывания с хроматином происходят изменения в биосинтезе РНК, характерные для гормончувствительной ткани.

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>РАЗДЕЛ I.</b> ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ И ОБЩИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ В ОРГАНИЗМЕ ЧЕЛОВЕКА.....	3
<b>РАЗДЕЛ II.</b> БИОЛОГИЧЕСКИЙ КАТАЛИЗ.....	11
<b>РАЗДЕЛ III.</b> БИОЭНЕРГЕТИКА.....	44
<b>РАЗДЕЛ IV.</b> ОБМЕН УГЛЕВОДОВ.....	57
<b>РАЗДЕЛ V.</b> ОБМЕН ЛИПИДОВ.....	83
<b>РАЗДЕЛ VI.</b> ОБМЕН БЕЛКОВ И НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ.....	119
<b>РАЗДЕЛ VII.</b> ОБМЕН ВОДЫ И МИНЕРАЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ.....	164
<b>РАЗДЕЛ VIII.</b> ВЗАИМОСВЯЗЬ И РЕГУЛЯЦИЯ ПРОЦЕССОВ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ В ОРГАНИЗМЕ .....	173



Учебное пособие

**БИОХИМИЯ ОСНОВНЫХ ПРОЦЕССОВ ОБМЕНА  
ВЕЩЕСТВ И ГОРМОНАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ**

Компьютерная верстка *Е.Н.Маслов*

Сдано в набор 18.11.07. Пописанов в печать 13.12.07.

Формат бумаги 60×84 <sup>1</sup>/<sub>8</sub>. Гарнитура шрифта “Times”.

Печать на ризографе. Усл. п. л. 19,75.

Тираж 100 экз. Заказ № 13.

Отпечатано в издательско-полиграфическом комплексе

СОИГСИ им.В.И.Абаева,

362040, г.Владикавказ, пр.Мира, 10.