

БИОХИМИЯ



БИОХИМИЯ

Шпаргалка

**МОСКВА
РИОР**

УДК 577.1(075.8)

ББК 28.072я73

Б63

Б63 Биохимия: Шпаргалка. — М.: РИОР, 2010. — 34 с.

ISBN 978-5-369-00253-7

В шпаргалке в краткой и удобной форме приведены ответы на все основные вопросы, предусмотренные государственным образовательным стандартом и учебной программой по дисциплине «Биохимия».

Книга позволит быстро получить основные знания по предмету, повторить пройденный материал, а также качественно подготовиться и успешно сдать зачет и экзамен.

Рекомендуется всем изучающим и сдающим дисциплину «Биохимия»

УДК 577.1(075.8)

ББК 28.072я73

ISBN 978-5-369-00253-7

© РИОР

Справочное издание

Оригинал-макет подготовлен в Издательском Доме РИОР

Идентификационный № 260707.

Формат 60x88/16. Печать офсетная. Бумага типографская.

Гарнитура «Pragmatica». Усл. печ. л. 2,21. Уч.-изд. л. 4,9.

Тираж 3000 экз. Заказ №

Цена свободная

Издательский Дом РИОР

127282, Москва, ул. Полярная, д. 31в

E-mail: info@rior.ru

www.rior.ru

1. БИОХИМИЯ КАК НАУКА. ПРИНЯТЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

Биохимия — наука, изучающая химическую природу веществ, входящих в состав живого организма, превращение веществ в организме, их взаимодействие между собой и связь процессов жизнедеятельности органов и тканей. Биохимия изучает: химические процессы обмена веществ, идущие в организме; нарушения биохимических процессов.

Главные задачи биохимии:

1) изучение закономерностей биологической формы движения материи;

2) обоснование молекулярных механизмов патогенеза болезней.

Принятые сокращения:

АДФ — аденозиндифосфат;

АМФ — аденозинмонофосфат;

АТФ — аденозинтрифосфат;

ГАГ — гликозаминогликаны;

ГАМК — гамма-аминомасляная кислота;

ГБФ-путь — гексозобифосфатный путь распада углеводов;

ГМФ-путь — гексозомонофосфатный путь распада углеводов;

ГДФ — гуанизиндифосфат;

ГМФ — гуанизинмонофосфат;

ГТФ — гуанизинтрифосфат;

ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота;

МтО — митохондриальное окисление;

НАД — никотинамидадениндинуклеотид;

НАДФ — никотинамидадениндинуклеотидфосфат;

ПАБК — парааминобензойная кислота;

РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система;

РНК — рибонуклеиновая кислота;

СМ — сфингомиелин;

ТДФ — тиаминдифосфат;

ТМФ — тиаминмонофосфат;

ТТФ — тиаминтрифосфат;

УДФ — уридиндифосфат;

УМФ — уридинмонофосфат;

УТФ — уридинтрифосфат;

ФАД — флавинадениндинуклеотид;

ФГА — фосфоглицериновый альдегид;

ФМН — флавинмононуклеотид;

ФС — фосфатидилсерин;

ФФК — фосфофруктокиназа;

ФЭА — фосфатидилэтаноламин;

ЦДФ — цитидиндифосфат;

ЦМФ — цитидинмонофосфат;

ЦНС — центральная нервная система;

ЦТК — цикл трикарбоновых кислот;

ЦТФ — цитидинтрифосфат;

ЩУК — щавеливо-уксусная кислота;

ЭПР — эндоплазматический ретикулум;

ЮГА — юкстагломерулярный аппарат.

2. ФУНКЦИИ БЕЛКОВ В ОРГАНИЗМЕ. ИХ СВОЙСТВА

Белки (протеины) — высокомолекулярные органические полимеры, построенные из аминокислот, связанных между собой пептидными связями. Белки — основа жизни. С ними связаны следующие **свойства живого организма**:

- 1)** разнообразие белков и их высокая упорядоченность;
- 2)** способность к воспроизведению себе подобных;
- 3)** сократимость и движение;
- 4)** обмен веществ (распад и обновление составных частей живого организма) с участием белков-ферментов.

Функции белков:

- 1)** каталитическая (ферментативная). Все ферменты, участвующие в любой реакции в организме, — белки (химотрипсин, рибонуклеаза, лизоцим);
- 2)** транспортная. Пример: перенос кислорода и углекислого газа гемоглобином, перенос глюкозы и аминокислот через клеточные мембраны особыми белками;
- 3)** пищевая и запасная (резервная). Пример: яичный альбумин, казеин молока и глиадин пшеницы;
- 4)** рецепторная. Пример: белки биомембран;
- 5)** сократительная и двигательная. Пример: актин и миозин — белки мышечной ткани;
- 6)** структурная. Пример: кератин волос, ногтей, коллаген (соединительная ткань), эластин (связки), фосфолиппротеины (белки биологических мембран);
- 7)** защитная. Пример: антитела сыворотки крови;
- 8)** регуляторная. Пример: регуляция содержания глюкозы в крови инсулином;

9) когенетическая. Участие в хранении и передаче наследственной информации совместно с нуклеиновыми кислотами, сохранение онкотического давления в клетках крови, поддержание физиологического значения pH внутренней среды организма.

Основное свойство белков — возможность связывания с различными веществами при помощи активных центров, состоящих из аминокислот. Вещества, которые присоединяются к белкам (белки, углеводы, липиды, нуклеиновые кислоты), — **лиганды**.

Физико-химические свойства белков:

- 1)** высокий молекулярный вес 16 000–1 000 000;
- 2)** заряд белковой молекулы. Все белки имеют хотя одну свободную –NH и –COOH группы;
- 3)** низкая скорость диффузии белков;
- 4)** аномальная вязкость, так как за счет взаимодействия с ионогенными группами, находящимися в белковых молекулах, молекулы растворителя становятся структурированными, т.е. ориентированными определенным образом в пространстве, поэтому для их разрушения требуется большая сила.

Осмотические свойства белков — способность удерживать молекулы растворителя, обусловленная наличием зарядов белковых молекул.

3. СТРОЕНИЕ БЕЛКОВ

Белки — высокомолекулярные азотосодержащие органические полимеры, мономерами которых являются α -аминокислоты (основные 20, см. таблицу).

Название белка	Заместитель
Глицин (<i>Gly</i>)	—H
Аспарагин (<i>Asn</i>)	—CH ₂ CONH ₂
Лейцин (<i>Leu</i>)	—CH ₂ —CH(CH ₃) ₂
Изолейцин (<i>Ile</i>)	$\begin{array}{c} \text{—CH—CH}_2\text{—CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$
Метионин (<i>Met</i>)	—(CH ₂) ₂ —S—CH ₃
Аспарагиновая кислота (<i>Asp</i>)	—CH ₂ COOH
Триптофан (<i>Trp</i>)	$\text{—H}_2\text{C—} \begin{array}{c} \text{C}_5\text{H}_4\text{N} \\ \text{Indole ring} \end{array}$
Аргинин (<i>Arg</i>)	$\text{—(CH}_2\text{)}_3\text{NHCNH}_2 \\ \parallel \\ \text{NH}$
Глутаминовая кислота (<i>Glu</i>)	—(CH ₂) ₂ COOH
Тирозин (<i>Tyr</i>)	$\text{—H}_2\text{C—} \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_4 \\ \text{Benzene ring} \end{array} \text{—OH}$
Аланин (<i>Ala</i>)	—CH ₃
Валин (<i>Val</i>)	—CH(CH ₃) ₂
Фенилаланин (<i>Phe</i>)	—CH ₂ C ₆ H ₅

Название белка	Заместитель
Треонин (<i>Thr</i>)	$\begin{array}{c} \text{—CH—CH}_3 \\ \\ \text{OH} \end{array}$
Цистеин (<i>Cys</i>)	$\text{—CH}_2\text{SH}$
Серин (<i>Ser</i>)	$\text{—CH}_2\text{OH}$
Гистидин (<i>His</i>)	$\text{—H}_2\text{C} \begin{array}{c} \diagup \text{N} \\ \diagdown \text{N} \\ \text{H} \end{array}$
Глутамин (<i>Gln</i>)	$\text{—(CH}_2\text{)}_2\text{CONH}_2$
Пролин (<i>Pro</i>)	$\text{—H}_2\text{C} \begin{array}{c} \diagup \text{N} \\ \diagdown \text{N} \\ \text{H} \end{array}$
Лизин (<i>Lys</i>)	$\text{—(CH}_2\text{)}_4\text{NH}_2$

4. КЛАССИФИКАЦИЯ АМИНОКИСЛОТ

Классификация аминокислот.

1. По способности радикалов к взаимодействию с H_2O :

- неполярные (гидрофобные) — плохо растворимые;
- полярные (гидрофильные) незаряженные — хорошо растворимые;
- отрицательно заряженные;
- положительно заряженные.

2. По биологическому и физиологическому значению:

- незаменимые — не могут синтезироваться организмом из других соединений и целиком поступают с пищей (валин, лейцин, изолейцин, треонин, метионин, лизин, фенилаланин, триптофан);
- полузаменимые — образуются в недостаточном количестве в организме, поэтому частично поступают с пищей (аргинин, тирозин, гистидин);
- заменимые — синтезируются в организме (все остальные).

3. По функциональной принадлежности:

- алифатические монокарбоновые кислоты: глицин, аланин, валин, лейцин, изолейцин;
- алифатические оксиаминокислоты: серин, треонин;
- серосодержащие: цистеин, метионин;
- диаминомонокарбоновые: лизин, аргинин;
- моноаминодикарбоновые: глутаминовая кислота, глутамин;
- ароматические: фенилаланин, тирозин;
- гетероциклические: гистидин, триптофан;
- аминокислота: пролин.

В белковой цепочке первая аминокислота имеет свободную NH_2 -группу — это начало (N-конец), а конечная аминокислота имеет С-конец.

Пептидная (амидная) связь — это ковалентная, очень прочная связь. Ее разрыв происходит при жестком гидролизе (катализатор H_2SO_4 или щелочь). Обнаруживается биуретовой реакцией. **Пептиды** отличаются от белков меньшим молекулярным весом. Некоторые из них являются биологически активными веществами (гормоны — вазопрессин, окситоцин; глутатион, эндорфины).

Белковые растворы — коллоидные растворы с разными свойствами. Каждая молекула белка в водном растворе окружена гидратной оболочкой за счет своих гидрофильных группировок ($-\text{COOH}$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{SH}$). В водных растворах белковая молекула имеет заряд, который может меняться в зависимости от pH.

5. ОСАЖДЕНИЕ БЕЛКОВ. СТРУКТУРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ БЕЛКОВ

Осаждение белков — процесс снятия гидратной оболочки и заряда.

Два вида реакций осаждения:

- высаливание белков — обратимый процесс; снимается только гидратная оболочка, белок сохраняет структуру и нативные свойства;
- осаждение с потерей нативных свойств белка — процесс необратимый; снимаются гидратная оболочка и заряд. Реакции осаждения и цветные реакции применяются для обнаружения белков в растворе.

Методы выделения и очистки белков:

- гомогенизация — клетки растираются до однородной массы;
- экстракция белков водными или водно-солевыми растворами;
- диализ;
- высаливание;
- электрофорез;
- хроматография: адсорбция, расщепление;
- ультрацентрифугирование.

Структурная организация белков:

1) **первичная структура** — последовательность аминокислот в пептидной цепочке, стабилизированная ковалентными пептидными связями, она задана генетически (инсулин, пепсин, химотрипсин);

2) **вторичная структура** — пространственная структура белка, когда остатки аминокислот внутри большой структуры достигают повторяющейся зависимости одна от другой — α -спираль либо β -складчатость. Создаются водородные связи;

3) **третичная структура** — глобулярные и фибриллярные белки. Стабилизируются водородными связями, электростатическими силами (COO^- , NH_3^+), гидрофобными силами, сульфидными мостиками, определяются первичной структурой. Глобулярные белки — все ферменты, гемоглобин, миоглобин. Фибриллярные белки — коллаген, миозин, актин;

4) **четвертичная структура** — построена из нескольких пептидов (протомеров), каждый из которых имеет свою первичную, вторичную, третичную структуру. Несколько протомеров соединяются вместе в одну молекулу и функционируют только в совокупности (гемоглобин = α -глобула + β -глобула).

Денатурация — нарушение пространственной структуры белка под воздействием определенных агентов. Первичная структура сохраняется, но изменяются нативные свойства белка и нарушается функция.

Факторы, приводящие к денатурации белков:

- термические (кипячение);
- химические (кислоты, щелочи);
- радиоактивное излучение.

Ренатурация — восстановление пространственной структуры, нативных свойств и функций белка при очень коротком воздействии агентов.

6. КЛАССИФИКАЦИЯ СЛОЖНЫХ БЕЛКОВ

Классификация сложных белков по строению простетической группы.

1. **Гликопротеины.** Простетические группы представлены углеводами и их производными (1–30%), связанными с белковой частью ковалентно-гликозидной связью через ОН-группы (серин, треонин) или NH-группу (лизин, аспарагин, глутамин).

Состав простетической группы гликопротеинов: моносахариды (альдозы, кетозы); олигосахариды (дисахариды, трисахариды и т.д.); полисахариды (гомополисахариды, гетерополисахариды).

Функции гликопротеинов:

- рецепторы клеточных мембран;
- интерфероны;
- белки плазмы крови (кроме альбуминов);
- иммуноглобулины;
- групповые вещества крови;
- фибриноген, протромбин;
- гаптоглобин, трансферин;
- церулоплазмин;
- мембранные ферменты;
- гормоны (гонадотропин, кортикотропин).

2. **Липопротеины** — содержат липиды нескольких классов в качестве простетической группы, связаны с липидами и холестерином за счет различных нековалентных сил.

3. **Фосфопротеины** — сложные белки. Простетическая группа представлена фосфорной кислотой. Остатки фосфата соединяются с белковой частью молекулы сложноэфирными связями через гидроксигруппы аминокислот серина и треонина. Включают казеины — белки молока, вителлины — белки яичного

желтка, овальбумин — белок куриного яйца. Большое количество содержится в ЦНС. Многие важные ферменты клетки активны только в фосфорилированной форме. Фосфопротеины — источник энергетического и пластического материала.

4. Хромопротеины (ХП) — сложные белки, простетическая группа которых придает им окраску. Гемопроотеины — простетическая группа, имеет геминую структуру. Флавопротеины — простетическая группа — ФАД или ФМН.

5. Металлопротеины — содержат ионы одного или нескольких металлов, соединенных координационными связями с функциональными группами белка. Часто являются ферментами.

Содержание металла в металлопротеинах: ферритин, трансферрин — Fe; алкогольдегидрогеназа — Zn; цитохромоксидаза — Cu; протеиназы — Mg, K; АТФ-аза — Na, K, Ca, Mg.

Функции ионов металлов:

- являются активным центром фермента;
- служат мостиком между активным центром фермента и субстратом, сближают их;
- служат акцепторами электронов на определенной стадии ферментативной реакции.

6. Нуклеопротеины — сложные белки, в которых небелковый компонент — нуклеиновые кислоты — ДНК или РНК связаны многочисленными ионными связями с белковыми компонентами положительно заряженных аминокислот — аргинина и лизина. Поэтому нуклеопротеины относятся к поликатионам (гистоны). Белковые компоненты подвергаются обмену, как простые белки.

7. НУКЛЕИНОВЫЕ КИСЛОТЫ, ИХ БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ И ФУНКЦИИ МОНОНУКЛЕОТИДОВ

Нуклеиновые кислоты — линейные (реже — циклические) гетерополимеры, мономеры которых — мононуклеотиды. Нуклеотиды — это фосфорные эфиры нуклеозидов.

Строение мононуклеотида: азотистое основание (у всех нуклеиновых кислот); пентоза (рибоза у РНК, дезоксирибоза у ДНК); остаток фосфорной кислоты. Азотистое основание и пентоза составляют нуклеозид.

Номенклатура нуклеотидов

Азотистое основание	Нуклеозид	Нуклеотид
Аденин	Аденозин	Аденозинмонофосфат (АМФ)
Гуанин	Гуанизин	Гуанизинмонофосфат (ГМФ)
Урацил	Уридин	Уридинмонофосфат (УМФ)
Тиамин	Тиамидин	Тиамидинмонофосфат (ТМФ)
Цитозин	Цитидин	Цитидинмонофосфат (ЦМФ)

ТМФ встречается только в ДНК, УМФ — только в РНК. Если в составе мононуклеотида дезоксирибоза, то в начало его названия добавляется приставка «дезокси-». **В составе нуклеиновых кислот** мононуклеотиды связаны 3, 5-фосфодиэфирными связями между рибозами (дезоксирибозами) соседних мононуклеотидов через остаток фосфорной кислоты. Если молекула нуклеиновой кислоты не циклическая, концы ее различны. Один из них обозначается как 3'-конец, а другой — 5'-конец. Начальный — 5'-конец. Молекулярная масса нуклеиновых кислот сильно варьирует.

Биологическая роль нуклеиновых кислот и функции мононуклеотидов.

1. ДНК: хранение генетической информации.

2. РНК:

- хранение генетической информации (информосомы, некоторые РНК-вирусы);
- реализация генетической информации: и-РНК (м-РНК) — информационная (матричная), т-РНК (транспортная), р-РНК (рибосомальная). Участвуют в процессе синтеза белка;
- каталитическая функция: некоторые молекулы РНК катализируют реакции гидролиза 3',5'-фосфодиэфирной связи в самой молекуле РНК-«самосплайсинг».

Функции мононуклеотидов:

1) **структурная** — построение нуклеиновых кислот, некоторых коферментов и простетических групп ферментов;

2) **энергетическая** — аккумуляторы энергии за счет имеющихся макроэргических связей. **АТФ** — универсальный аккумулятор энергии, энергия **УТФ** используется для синтеза гликогена, **ЦТФ** — для синтеза липидов, **ГТФ** — для движения рибосом в ходе трансляции (биосинтез белка) и передачи гормонального сигнала (G-белок);

3) **регуляторная**: мононуклеотиды — аллостерические эффекторы многих ключевых ферментов, цАМФ и цГМФ — посредники в передаче гормонального сигнала при действии многих гормонов на клетку (аденилатциклазная система), активируют протеинкиназы.

8. ОБМЕН НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ

Нуклеиновые кислоты в организме постоянно обновляются. В норме синтез и распад находятся в состоянии динамического равновесия.

Катаболизм нуклеиновых кислот начинается с гидролиза 3', 5'-фосфодиэфирной связи под действием ферментов **нуклеаз**:

- ДНКазы — расщепляют ДНК;
- РНКазы — расщепляют РНК.

Среди ДНКаз и РНКаз различают:

1) **эксонуклеазы (5' и 3')** отщепляют концевые мононуклеотиды:

- 3'-эксонуклеазы — отщепляют мононуклеотид с 3'-конца молекулы;
- 5'-эксонуклеазы — отщепляют 5'-концевой мононуклеотид;

2) **эндонуклеазы** — расщепляют внутренние 3, 5-фосфодиэфирные связи, специфичны к мононуклеотидной последовательности, есть высокоспецифичные: рестриктазы — используются в генной инженерии.

Далее происходит отщепление фосфата от мононуклеотида с участием нуклеотидаз и образованием нуклеозидов.

Нуклеозид может расщепляться путем гидролиза под действием нуклеозидазы на азотистое основание и пентозу, но чаще происходит **фосфоролиз** — нуклеозид расщепляется на азотистое основание и фосфорибозу.

Пищеварительные и лизосомальные нуклеазы низкоспецифичны, имеют упрощенное строение активного центра. У высокоспецифичных нуклеаз (рестриктазы) сложное строение активного центра. Они способ-

ны «узнавать» целую последовательность нуклеотидов из 4–10 пар и расщеплять одну-единственную связь в строго определенном месте.

Пентозы, образующиеся в ходе катаболизма нуклеиновых кислот, утилизируются во 2-м этапе ГМФ-пути. Азотистые основания в зависимости от их типа подвергаются катаболизму по-разному. Синтез мононуклеотидов *de novo* происходит с затратой АТФ из CO_2 , рибозо-5-фосфата и заменимых аминокислот.

Роль аминокислот в синтезе мононуклеотидов: **аспарагин** — донор амидной группы; **аспарагиновая кислота**:

1) донор аминогруппы;

2) участвует в синтезе всей молекулой; **глицин**:

- донор активного C_1 ;
- участвует в синтезе всей молекулой;
- может видоизменяться в **серин** — донор активного C_1 .

9. ФУНКЦИЯ ГЕМОГЛОБИНА

Гемоглобин (Hb) — сложный белок с четвертичной структурой, состоящий из четырех субъединиц. Каждая субъединица состоит из небелковой части — гема и белка глобина (всего 4 гема и 4 глобина в молекуле гемоглобина).

Структура из четырех замещенных пиррольных колец, соединенных между собой метиновыми мостиками, — **порфирин** (без железа). Протопорфирин, в который включено железо, — **гем**.

Железо имеет степень окисления «+2» и координационное число 6. Двумя ковалентными связями Fe связано с азотами пиррольных колец. Две координационные связи идут на связь с остатками гистидина в молекулах глобина. Белковая часть Hb состоит из четырех попарно одинаковых протопорфириновых циклов.

Молекула HbA (Hb взрослого человека) содержит две α - и две β -полипептидные цепи. Составляет около 95–97% от всего количества гемоглобина в крови. Установлено 5 видов HbA. Все они имеют 2 α - и 2 β -цепи, но в минорных формах к HbA присоединяются остатки простых сахаров (глюкозы) — гликозилированные формы гемоглобина. Их больше у больных сахарным диабетом.

HbA₂ (2 α - и 2 δ -цепи) у взрослого примерно 2%.

HbF — фетальный гемоглобин (2 α - и 2 γ -цепи) — примерно 2% у взрослого. В крови новорожденного составляет около 80%. В отличие от HbA имеет гораздо большее сродство к кислороду.

Основная функция гемоглобина — перенос кислорода. В легких происходит связывание с O₂ — из

дезоксигемоглобина (Hb) образуется **оксигемоглобин (HbO₂)**:



Присоединение кислорода идет за счет образования координационных связей и не меняет валентности железа.

Hb способен присоединять CO₂, образуя **карбгемоглобин (HbCO₂)**. Форма нестойкая, гемоглобин легко отдает CO₂. Образование соединения с оксидом углерода (II) — угарным газом (CO) — **карбоксигемоглобин (HbCO)**. CO обладает высоким сродством к Hb, и Hb теряет способность переносить кислород. Вытеснить CO из комплекса с Hb можно только при повышении концентрации кислорода в крови (путем вдыхания чистого кислорода или усиленной вентиляции легких воздухом).

При отравлении парами нитробензола, окислами азота, а также при поступлении в организм других окислителей образуется **метгемоглобин (HbOH)**. При этом Fe⁺² переходит в Fe⁺³, а Hb — в HbOH (MetHb). Эта форма Hb неспособна переносить кислород, и реакция перехода в метгемоглобин необратима.

Еще одним переносчиком кислорода является **миоглобин** — белок мышечной ткани. По строению похож на одну субъединицу Hb, т.е. состоит из 1 гема и 1 глобина. Имеет очень высокое сродство к кислороду, гораздо больше, чем Hb, поэтому более эффективно связывает и запасает кислород для обеспечения им митохондрий в работающей мышце.

10. ОБМЕН ГЕМОГЛОБИНА

Hb содержится в эритроцитах, составляет 95% от их сухой массы. Эритроциты живут 100–120 дней. Ежедневно образуется 250 млрд эритроцитов. **Синтез гемоглобина** происходит в кроветворных органах, причем гем и глобин синтезируются по отдельности. Затем соединяются, и образуется третичная и четвертичная структура гемоглобина. Источник железа для синтеза гема — белок **ферритин**, в комплексе с которым оно депонируется в организме.

Распад гемоглобина происходит в мононуклеарных фагоцитах (в селезенке и печени). Сначала происходит разрыв связи между I-м и II-м кольцами, катализируемый НАД-зависимой оксигеназой. Образуется пигмент зеленого цвета — **вердоглобин**, в составе которого сохраняются и железо, и белок. В дальнейшем вердоглобин распадается на составные части: белок, железо и пигмент-биливердин. Железо образует комплекс с белком трансферрином, и этот комплекс поступает в ткани, где железо снова может быть использовано для синтезов или депонироваться в виде комплекса с белком ферритином.

Билирубин плохо растворим в воде, поэтому он адсорбируется на альбумине крови, образуя свободный, или непрямой, билирубин. Он свободный, потому что не связан ни с каким другим веществом ковалентными связями; непрямой, потому что не дает прямой реакции с диазореактивом Эрлиха (для определения этого вида билирубина необходимо предварительно осадить альбумины). В печени непрямой билирубин обезвреживается путем связывания с глюкуроновой кислотой с затратой УТФ. При этом к мо-

лекуле билирубина присоединяются две молекулы глюкуроновой кислоты — образуется **билирубиндиглюкуронид**, или прямой связанный билирубин. Он малотоксичен и хорошо растворяется в воде, поступает в желчь и с ней выводится из организма. Диазо-реактив Эрлиха дает розовую окраску с билирубином, и по ее интенсивности судят о концентрации билирубина в крови. В крови человека около 75% непрямого билирубина от его общего количества. Общее содержание билирубина в норме (прямой + непрямой) 8–20 мкмоль/л.

Билирубин — конечный продукт распада гемоглобина у человека. Поступая с желчью в кишечник, он превращается под действием ферментов микрофлоры кишечника. Сначала от него отщепляется глюкуроновая кислота, затем происходит частичное восстановление и образуется **мезобилиноген**, а затем **стеркобилиноген**. Стеркобилиноген выводится с калом и на воздухе (в кале) превращается в стеркобилин, а мезобилиноген частично всасывается из кишечника по системе *v. portae*, попадает в печень и там разрушается. Небольшая часть стеркобилиногена всасывается из кишечника через систему геморроидальных вен, попадает сразу в большой круг кровообращения, минуя печень, поэтому часть его выводится с мочой.

Нарушение обмена гемоглобина вызывает накопление его в слизистых оболочках, коже, склерах — возникает желтуха. Она наблюдается при желчно-каменной болезни, гемолизе, инфекционном или токсическом гепатитах.

11. УСВОЕНИЕ УГЛЕВОДОВ

Углеводы поступают с пищей в основном в виде полисахаридов (растительного крахмала, клетчатки, гликогена), в меньших количествах в виде дисахаридов и моносахаридов.

Переваривание начинается в ротовой полости α -**амилазой** слюны, которая расщепляет 1,4- α -гликозидные связи в молекулах растительного крахмала (смесь полисахаридов амилозы и амилопектина) и гликогена (животного крахмала).

Амилоза имеет линейную структуру, в составе которой только 1,4- α -гликозидные связи. Молекулы амилопектина и гликогена разветвлены. Связи в точках ветвления — 1,6- α -гликозидные.

α -амилаза слюны успевает расщепить только некоторые 1,4- α -гликозидные связи, образуя промежуточные продукты расщепления — **декстрины** — полисахаридные фрагменты различной протяженности. Затем полупереваренные полисахариды, находящиеся в составе пищевого комка, проглатываются и попадают в желудок. Здесь эффективного переваривания углеводов не происходит, так как кислая среда полости желудка далека от pH-оптимума амилазы, и фермент теряет свою активность. Переваривание может продолжаться только внутри пищевого комка.

Процесс возобновляется при поступлении пищевых масс из желудка в тонкий кишечник, где кислый химус нейтрализуется щелочными солями (бикарбонатами), поступающими в двенадцатиперстную кишку вместе с соком поджелудочной железы. Панкреатическая α -амилаза завершает расщепление полисахаридов и олигосахаридов до дисахарида мальтозы.

Дисахарид мальтоза и остальные дисахариды, поступившие с пищей, расщепляются ферментами пристеночного переваривания углеводов до моносахаридов. Эти ферменты выделяются слизистой оболочкой кишечника в составе кишечного сока.

После всасывания глюкоза по системе воротной вены поступает в печень. Там основное количество глюкозы запасается в виде гликогена, а оставшая глюкоза идет в общий кровоток для питания других клеток. Так происходит после принятия пищи на высоте пищеварения.

В состоянии натощак (вне приема пищи) гликоген в печени постепенно распадается до глюкозы, уходящей в общий кровоток к другим тканям.

В крови поддерживается постоянная концентрация глюкозы на уровне 3,9–6,1 ммоль/л.

Глюкоза проникает в клетки тканей под действием инсулина. Первая реакция, в которую вступает глюкоза в клетке, является единственной. Это реакция фосфорилирования глюкозы за счет АТФ. Фермент, катализирующий эту реакцию (**гексокиназа**), есть в любой клетке.

12. ГЕКСОКИНАЗНАЯ РЕАКЦИЯ. СИНТЕЗ И РАСПАД ГЛИКОГЕНА

Биологический смысл гексокиназной реакции:

- сделать молекулу глюкозы более способной к химическим реакциям, ослабить в ней химические связи;
- препятствовать выходу глюкозы обратно в кровь (глюкозо-6-фосфат не способен проходить через клеточную мембрану).

Для выхода молекулы из клетки глюкозо-6-фосфат должен превратиться обратно в глюкозу при участии **глюкозо-6-фосфатазы**. Она гидролизует глюкозо-6-фосфат до глюкозы и H_3PO_4 (**Фн**), т.е. катализирует обходной обратный путь гексокиназной реакции. Глюкозо-6-фосфатаза есть в печени, почках и слизистой оболочке кишечника.

После образования глюкозо-6-фосфата существуют **три главных пути**:

- синтез гликогена;
- гексозомонофосфатный путь распада углеводов (ГМФ-путь);
- гексозобифосфатный путь распада углеводов (ГБФ-путь).

Синтез гликогена протекает в печени, мышцах и лейкоцитах. После образования глюкозо-6-фосфата (гексокиназная реакция) происходит внутримолекулярный перенос остатка фосфорной кислоты из 6-го положения в 1-е. При этом образуется глюкозо-1-фосфат. Затем протекает дополнительная активация глюкозного фрагмента. При этом расходуется одна молекула УТФ, что эквивалентно расходованию 1-й молекулы АТФ. В результате образуется активированная форма — **УДФ-глюкоза**.

УДФ-глюкозный остаток переносится на молекулу гликогена. Удлинение цепи гликогена катализирует **гликогенсинтетаза**. Таким образом, цепь гликогена становится на 1 глюкозный фрагмент длиннее. Молекула гликогена сильно разветвлена. Формирование ответвлений обеспечивает специальный гликогенветвящий фермент.

Синтез молекулы гликогена — постепенное удлинение уже имеющегося кусочка цепи — затравки. Распад молекул также никогда не происходит полностью. Для включения одного остатка глюкозы в молекулу гликогена клетка расходует две молекулы АТФ. При распаде гликогена эта АТФ не регенерирует, освобождается только **Фн** (неорганический фосфат).

Ключевой фермент синтеза гликогена — **гликогенсинтетаза**, активируемая избытком глюкозо-6-фосфата. Катализируемая реакция необратима.

Для распада гликогена существует обходной обратный путь, ключевой фермент которого — **гликогенфосфорилаза** (фосфорилаза). Фермент расщепляет молекулу гликогена с участием Фн (неорганического фосфата) до глюкозо-1-фосфата и гликогена, укороченного на один глюкозный фрагмент: $(C_6H_{10}O_5)_n + H_3PO_4 \longrightarrow (C_6H_{10}O_5)_{n-1} + \text{глюкозо-1-фосфат}$.

Гликогенфосфорилаза угнетается избытком АТФ, активируется избытком АДФ.

13. ГБФ-ПУТЬ (ГЕКСОЗОБИФОСФАТНЫЙ ПУТЬ РАСПАДА УГЛЕВОДОВ)

Три этапа ГБФ-пути. **1-й этап** протекает в цитоплазме, дает 8 молекул АТФ при распаде 1 молекулы глюкозы или 9 АТФ при распаде одного глюкозного фрагмента гликогена. Заканчивается образованием 2 молекул **пирувата** (ПВК), 2-й и 3-й этапы (исключительно аэробные) — в митохондриях с обязательным участием кислорода, дают 30 АТФ на одну молекулу глюкозы. **2-й этап** — окислительное декарбоксилирование пирувата, катализируется пируватдегидрогеназным комплексом. От молекулы пирувата отнимаются 2 атома водорода, и пируват превращается в ацетил-кофермент А (АцКоА), одновременно происходит отщепление CO_2 . 2 атома водорода идут на НАД, а затем по цепи митохондриального окисления передаются на O_2 с образованием H_2O и 3 молекул АТФ. В расчете на 1 молекулу исходной глюкозы 2-й этап дает 6 АТФ. **3-й этап** — цикл трикарбоновых кислот (ЦТК) — вступает молекула АцетилКоА, образовавшегося в результате 2-го этапа. АцКоА полностью расщепляется до CO_2 и H_2O . При этом образуется 12 АТФ в расчете на 1 молекулу АцКоА, вступившую в цикл. Если рассчитать на 1 молекулу глюкозы, то на 3-м этапе образуется 24 АТФ.

Последовательность реакций 1-го этапа ГБФ-пути. **1-я реакция** — гексокиназа (ГК) работает, чтобы ослабить прочную молекулу глюкозы. **2-я реакция** — изомеризации. **3-я реакция** — фруктозо-6-фосфат еще более ослабляется фосфофруктокиназой (ФФК) и образуется фруктозо-1,6-бисфосфат. **Фосфофруктокиназа** — ключевой фермент ГБФ-пути. Избыток АТФ и избыток цитрата сильно ингибируют ФФК.

В этих условиях лимитирующим ферментом ГДФ-пути вместо гексокиназы становится ФФК. Если нет избытка АТФ и цитрата, а есть избыток АДФ (аденозиндифосфата), то АДФ активирует ФФК (фосфофруктокиназой), и тогда скорость всего ГДФ-пути лимитируется гексокиназой. В результате фосфофруктокиназной реакции молекула фруктозо-1,6-бисфосфата ослабляется настолько, что сразу распадается на 2 триозы при участии альдолазы (**4-я реакция**). **5-я реакция:** переход ФДА в ФГА (фосфоглицериновый альдегид) с помощью триозофосфатизомеразы. В **6-ю реакцию** ГДФ-пути вступает только ФГА. В результате уменьшается его концентрация и равновесие 5-й реакции сдвигается в сторону образования ФГА. Постепенно весь ФДА переходит в ФГА, и поэтому количество АТФ, синтезированное в последующих реакциях ГДФ-пути, мы учитываем в расчете на 2 молекулы ФГА и других промежуточных метаболитов, которые из него образуются. **7-я реакция:** субстратное фосфорилирование. Фосфат с макроэргической связью передается на АДФ с образованием АТФ. В результате в молекуле фосфоглицериновой кислоты остается один остаток фосфорной кислоты. **8-я реакция:** фосфат переносится из 3-го во 2-е положение, и образуется 2-фосфоглицериновая кислота. **9-я реакция:** от 2-фосфоглицериновой кислоты отнимается H_2O . Получается **фосфоенолпируват (ФЕП)**. **10-я реакция:** субстратное фосфорилирование. Фосфат переносится на АДФ с образованием АТФ. Фосфоенолпируват переходит в пировиноградную кислоту.

14. ГЛИКОЛИЗ, ГЛИКОГЕНОЛИЗ. ОБРАЩЕНИЕ ГЛИКОЛИЗА

В условиях интенсивной мышечной работы кислород не успевает поступать в клетку. При этом распад углеводов временно протекает в анаэробных условиях. Молекулам НАДН₂ некуда отдавать свой водород, так как не работают дыхательные цепи в митохондриях и челночные механизмы. Это не мешает протеканию первых 5 реакций 1-го этапа ГБФ-пути. После того как весь НАД превратится в НАДН₂ в 6-й реакции, новые молекулы ФГА не могут окисляться до фосфоглицериновой кислоты, и тогда все последующие реакции 1-го этапа ГБФ-пути должны прекратиться. Но этого не происходит. В цитоплазме хороший акцептор водорода — пируват — конечный продукт 1-го этапа. Возникает сопряжение между двумя реакциями — **гликолитическая оксидоредукция**.

Реакции гликолитической оксидоредукции полностью обратимы. В отсутствие кислорода сколько НАДН₂ образуется на 6-й стадии, столько же НАДН₂ и отдаст свой водород на пируват. Поэтому в анаэробных условиях конечный продукт распада глюкозы — **лактат**.

Процесс распада глюкозы до лактата в анаэробных условиях — **гликолиз**, гликогена — **гликогенолиз**.

Гликолитическая оксидоредукция — сопряжение между **6-й реакцией** (окисление ФГА) и **11-й реакцией** (восстановление пирувата до лактата) гликолиза.

В состоянии покоя после интенсивной мышечной работы в клетку поступает кислород, запуская митохондриальные дыхательные цепи. Запускаются окислительное декарбоксилирование пирувата, ЦТК и

челночный механизм переноса водорода в митохондрии, следовательно, и ГБФ-путь распада глюкозы (гликогена). Процесс гликолиза автоматически тормозится. Торможение гликолиза поступившим в клетку кислородом есть **эффект Пастера**.

В раковых клетках одновременно могут протекать сразу два процесса: и ГБФ-путь, и гликолиз. Отсутствие эффекта Пастера в тканях, пораженных злокачественными опухолями, есть **эффект Крэбтри**.

Накопившийся в ходе гликолиза лактат при поступлении кислорода в клетку постепенно превращается обратно в пируват. Часть этого пирувата окисляется с образованием АТФ, которая используется для синтеза из оставшегося количества пирувата глюкозы или гликогена (в условиях покоя). Процесс синтеза глюкозы или гликогена из лактата — **обращение гликолиза**.

15. ГЛИКОНЕОГЕНЕЗ. АВТОНОМНАЯ САМОРЕГУЛЯЦИЯ ГБФ-ПУТИ

Гликонеогенез — образование углеводов (глюкозы или гликогена) из веществ неуглеводного происхождения. Некоторые промежуточные метаболиты ГБФ-пути могут образоваться из веществ других классов — аминокислот, липидов. Например: пируват может получиться в ходе реакции трансаминирования из аланина.

Далее из пирувата синтезируется глюкоза (в печени) или гликоген (в печени и мышцах). Для обходных реакций необратимых стадий 1-го этапа ГБФ-пути существуют специальные ферменты: для 1-й — глюкозо-6-фосфатаза (только в печени), для 3-й — фруктозо-1,6-бисфосфатаза, для 10-й реакции — пируваткарбоксилаза. Ключевой фермент гликонеогенеза из пирувата — пируваткарбоксилаза. В состав его кофермента входит витамин Н — биотин. Этот фермент обычно малоактивен, но сильно активируется даже при небольшом накоплении АцКоА (ацетил-кофермента А) в цитоплазме. Тогда обходной обратный путь 10-й стадии и весь процесс синтеза углеводов из пирувата протекает быстрее, чем их распад.

Автономная саморегуляция ГБФ-пути на примере мышечной ткани.

Интенсивная мышечная работа: резко падает количество АТФ и возрастает АДФ. Происходит активация ключевых ферментов ЦТК — цитратсинтетазы и изоцитратдегидрогеназы. ЦТК работает интенсивнее, что приводит к снижению концентраций его начальных продуктов: ацетил-КоА и цитрата. В итоге ацетил-КоА прекращает активировать ключевой фермент гликонеогенеза — пируваткарбоксилазу, т.е. синтез

углеводов резко замедляется. Снижение концентраций цитрата и АТФ прекращает их угнетающее действие на ФФК, а накопление АДФ активирует ФФК — 3-я стадия 1-го этапа ГБФ-пути идет быстрее и понижается концентрация метаболитов-предшественников, в том числе глюкозо-6-фосфата. При этом снимается тормозящее действие глюкозо-6-фосфата на гексокиназу (поэтому глюкоза утилизируется быстрее) и его активирующее действие на гликогенсинтазу (прекращается синтез гликогена). Уменьшение АТФ снимает ее ингибирующее действие на фосфорилазу (ключевой фермент распада гликогена), а накопление АДФ активирует этот фермент, поэтому усиливается распад гликогена и его продукты окисляются в ГБФ-пути. Эти механизмы приводят к увеличению синтеза АТФ.

Переход от интенсивной мышечной работы к состоянию покоя: действуют все те же механизмы, но в обратном направлении, что приводит к уменьшению продукции АТФ.

16. ГМФ-ПУТЬ (ГЕКСОЗОМОНОФОСФАТНЫЙ ПУТЬ РАСПАДА УГЛЕВОДОВ)

ГБФ-путь протекает в цитоплазме в два этапа: 1) окислительный; 2) неокислительный.

Окислительный этап: 2 реакции окисления гексозофосфата без участия кислорода. H_2 переносится на НАДФ. Затем отщепляется CO_2 .² Образуется молекула пентозо-фосфата, $НАДФН_2$ и молекула CO_2 .

Биологическое значение 1-го этапа ГМФ-пути: 1) происходит прямое окисление глюкозофосфата без участия кислорода; 2) один из главных источников $НАДФН_2$ для клетки.

$НАДФН_2$ образуется в цитоплазме, поэтому не передает свой водород по системе митохондриального окисления на кислород и АТФ не образуется. Водород идет на синтез жирных кислот, холестерина и других стероидов, на монооксигеназные реакции. Образуется CO_2 — один из конечных продуктов метаболизма без участия кислорода. Образуются пентозы — строительный материал для синтеза нуклеотидов, коферментов.

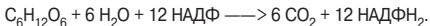
Неокислительный этап: совокупность большого количества обратимых реакций. Каждая из них — перенос 2- или 3-углеродного фрагмента с одного моносахарида на другой. Между моносахаридами происходит взаимный обмен частями своих молекул. При этом из пентозофосфатов, вступающих в реакцию, образуются моносахариды с разным числом углеродных атомов — триозы (фосфоглицериновый альдегид), тетрозы, гексозы, гептозы. Реакции катализируются **трансальдолазами** и **транскетолазами**. В состав кофермента транскетолаз входит витамин B_1 (тиамин). В результате 6 молекул рибозо-5-фосфата

превращаются в 5 молекул глюкозо-6-фосфата.

Биологическое значение 2-го этапа ГМФ-пути:

1) обеспечивает завершение 1-го этапа (утилизирует продукты 1-го этапа); **2)** является источником моносахаридов с разным числом углеродных атомов — строительного материала для разных синтезов, в том числе для синтезов олигосахаридов клеточных рецепторов. Образующийся ФГА — точка сопряжения между ГМФ-путем и некоторыми другими путями метаболизма. Например, ФГА может восстанавливаться до фосфоглицерина, необходимого для синтеза жиров. Фосфоглицерин может окисляться до ФГА. Таким образом, в ходе ГМФ-пути молекулы глюкозы превращаются в молекулы глюкозо-6-фосфата, каждая из которых 2 раза окисляется и дает молекулу рибозо-5-фосфата, 2 молекулы НАДФН₂ и 1 молекулу СО₂. Затем из каждых 6 молекул рибозо-5-фосфата получается 5 молекул глюкозо-6-фосфата. Эти 5 молекул глюкозо-6-фосфата вместе с еще 1, поступающей дополнительно, опять вступают в ГМФ-путь. Получается цикл. На каждом его «обороте» происходит частичное окисление 6 молекул глюкозо-6-фосфата, т.е. 5 молекул глюкозо-6-фосфата остаются нетронутыми, а 1 молекула полностью расщепляется до СО₂ и Н₂О.

Итоговое уравнение ГМФ-пути:



ГМФ-путь протекает без участия кислорода, при этом половина молекулы кислорода в составе СО₂ получается из Н₂О. Половина молекулы водорода, попадающей в состав НАДФН₂, получается не из глюкозы, а из Н₂О, которая вступает в ГМФ-путь на 1-м этапе.

17. ФЕРМЕНТЫ КАК БИОЛОГИЧЕСКИЕ КАТАЛИЗАТОРЫ

Ферменты (энзимы) — высокоспецифичные белки, выполняющие функции биологических катализаторов.

Катализатор — вещество, которое ускоряет химическую реакцию, но само в ходе этой реакции не расходуется.

Энергетический уровень реакции — запас энергии, которым должны обладать молекулы, чтобы их столкновение стало эффективным (чтобы произошла химическая реакция).

Средний энергетический уровень молекул — энергия, которой обладает большинство молекул системы в данный момент времени. Эта средняя величина энергетического запаса, характеризующая совокупность данных молекул в данных конкретных условиях (таких как температура, давление и др.). Разность между средним энергетическим уровнем молекул и энергетическим уровнем реакции — энергетический барьер, или **энергия активации**. Чем больше энергия активации, тем медленнее идет химическая реакция. Катализатор направляет реакцию по такому обходному пути, на котором энергетические барьеры ниже. **Энергетический итог реакции** — разность между энергетическим уровнем исходных веществ (субстратов) и энергетическим уровнем продуктов реакции. Энергетический итог реакции не зависит от пути, по которому идет реакция (он одинаков и для реакции с участием катализатора, и для реакции без его участия), и от величины энергии активации — от нее зависит только скорость протекания каждого из путей этой реакции.

Уравнение Аррениуса:

$$k = Ae^{-E/(RT)},$$

где k — константа скорости реакции, A — предэкспоненциальный множитель, E — энергия активации, R — сопротивление, T — температура. **Вывод из уравнения Аррениуса:** так как энергия активации в этом уравнении входит в показатель степени, то даже маленькое изменение энергии активации приводит к большим изменениям скорости реакции.

Ферменты как биологические катализаторы обладают всеми общими свойствами обычных катализаторов. **Общие свойства катализаторов:** **1)** сами не вызывают химическую реакцию, а только ускоряют реакцию, которая протекает и без них; **2)** не влияют на энергетический итог реакции; **3)** в обратимых реакциях ускоряют как прямую, так и обратную реакцию, причем в одинаковой степени. Все ферменты — белки, поэтому имеют свои особенности. **Общие свойства ферментов:** **1)** высокая эффективность действия — ускоряют реакцию в 10^8 – 10^{12} раз; **2)** высокая избирательность ферментов к субстратам (субстратная специфичность) и к типу катализируемой реакции (специфичность действия); **3)** высокая чувствительность к неспецифическим физико-химическим факторам среды — температуре, pH, ионной силе раствора; **4)** высокая чувствительность к химическим реагентам; **5)** высокая и избирательная чувствительность к физико-химическим воздействиям тех или иных химических веществ, которые благодаря этому могут взаимодействовать с ферментом, улучшая или затрудняя его работу.

18. СТРОЕНИЕ ФЕРМЕНТОВ

Субстрат (S) — вещество, химические превращения которого в продукт (P) катализирует фермент (E).

$S + E \longrightarrow P$, фермент снижает энергию активации; за счет этого реакция ускоряется.

Активный центр фермента — участок поверхности молекулы фермента, непосредственно взаимодействующий с молекулой субстрата. Образован из остатков аминокислот, находящихся в составе различных участков полипептидной цепи или различных полипептидных цепей, пространственно сближенных. Возникает на уровне третичной структуры белка-фермента.

В его пределах различают три области:

1) **каталитический центр** — область (зона) активного центра фермента, непосредственно участвующая в химических преобразованиях субстрата. Формируется за счет радикалов 2–3 аминокислот, расположенных в разных местах полипептидной цепи фермента, но пространственно сближенных между собой за счет изгибов этой цепи. Если фермент — сложный белок, то в формировании каталитического центра нередко участвует простетическая группа молекулы фермента — кофермент (например, все водорастворимые витамины и жирорастворимый витамин K);

2) **адсорбционный центр** — участок активного центра молекулы фермента, на котором происходит сорбция (связывание) молекулы субстрата. Формируется 1, 2, чаще 3 радикалами аминокислот, расположенными рядом с каталитическим центром. Главная функция — связывание молекулы субстрата и передача этой молекулы каталитическому центру в

наиболее удобном положении (для каталитического центра). Сорбция происходит только за счет слабых типов связей и потому обратима. По мере формирования этих связей происходит конформационная перестройка адсорбционного центра, которая приводит к более тесному сближению субстрата и активного центра фермента, более точному соответствию между их пространственными конфигурациями. Именно структура адсорбционного центра определяет субстратную специфичность фермента;

3) **аллостерические центры** — такие участки молекулы фермента вне его активного центра, которые способны связываться слабыми типами связей (значит — обратимо) с тем или иным веществом (лигандом). Это связывание приводит к такой конформационной перестройке молекулы фермента, которая распространяется и на активный центр, облегчая либо затрудняя (замедляя) его работу. Соответственно такие вещества называются аллостерическими активаторами, или аллостерическими ингибиторами данного фермента. Аллостерические центры найдены не у всех ферментов.

19. СПЕЦИФИЧНОСТЬ И КЛАССИФИКАЦИЯ ФЕРМЕНТОВ

Специфичность ферментов: субстратная; действия.

Субстратная специфичность — способность фермента катализировать превращения только одного определенного субстрата или же группы сходных по строению субстратов. Определяется структурой адсорбционного участка активного центра фермента.

Типы субстратной специфичности:

- абсолютная — способность фермента катализировать превращение только одного, строго определенного субстрата;
- относительная — способность фермента катализировать превращения нескольких сходных по строению субстратов;
- стереоспецифичность — способность фермента катализировать превращения определенных стереоизомеров.

Специфичность действия — способность фермента катализировать только определенный тип химической реакции. В соответствии со специфичностью действия все ферменты делятся на 6 классов. Классы ферментов обозначаются латинскими цифрами. Название каждого класса ферментов соответствует этой цифре.

Классификация ферментов.

I класс — оксидоредуктазы — ферменты, катализирующие окислительно-восстановительные реакции. При окислении происходит либо отнятие водорода от окисляемого вещества, либо присоединение кислорода к окисляемому веществу. В зависимости

от способа окисления различают следующие подклассы:

1) дегидрогеназы — катализируют реакции, при которых происходит отнятие водорода от окисляемого вещества;

2) оксигеназы — катализируют включение кислорода в окисляемое вещество:

- монооксигеназы — включают 1 атом кислорода в окисляемое вещество;
- диоксигеназы — включают 2 атома кислорода в окисляемое вещество. Часто это сопровождается разрывом циклической структуры. По месту разрыва связи присоединяются атомы кислорода.

II класс — трансферазы — катализируют реакции переноса химических групп с молекулы одного вещества на молекулу другого вещества.

III класс — гидролазы — катализируют реакции разрушения химических связей с участием воды.

IV класс — лиазы — катализируют реакции разрушения химических связей без участия воды.

V класс — изомеразы — катализируют реакции изомерных превращений.

VI класс — лигазы (сингазы, синтетазы) — катализируют реакции синтеза.

20. ЭТАПЫ ФЕРМЕНТАТИВНОГО КАТАЛИЗА. ИНГИБИТОРЫ ФЕРМЕНТОВ. ЗНАЧЕНИЕ ФЕРМЕНТОВ В МЕДИЦИНЕ

Этапы ферментативного катализа. **1-й.** Ориентировочная сорбция субстрата на активном центре фермента с образованием обратимого E-S комплекса (фермент-субстратного). Происходит взаимодействие адсорбционного центра фермента с молекулой субстрата, и субстрат подвергается конформационной перестройке за счет возникновения слабых типов связей с адсорбционным центром фермента. В результате молекула субстрата подается на каталитический центр в наиболее удобном для него положении. **2-й.** Химические превращения молекулы субстрата в составе фермент-субстратного комплекса с образованием комплекса фермента с химически преобразованным субстратом. Разрываются одни ковалентные связи и возникают новые. Поэтому этот этап протекает значительно медленнее, чем 1-й и 3-й этапы, и его скорость определяет скорость всей ферментативной реакции в целом. **3-й.** Десорбция готового продукта из его комплекса с ферментом. Протекает легче, чем 2-й. Как и 2-й этап, необратим. Исключение — обратимые ферментативные реакции.

Ингибиторы ферментов — вещества, замедляющие ферментативные реакции.

Классификация ингибиторов:

1. а) специфические — способны к специфическому взаимодействию с функциональными центрами ферментов; **б)** неспецифические — различные неспецифические физические, физико-химические, химические воздействия, обычно вызывающие денатурацию белка-фермента (высокие температура или давле-

ние, некоторые виды облучения, действие сильных кислот или щелочей, солей тяжелых металлов).

II. а) необратимые — прочно связываются с ферментом ковалентными связями, и фермент теряет активность навсегда; **б)** обратимые — связываются с ферментом слабыми типами связей и при определенных условиях могут от него отделяться.

III. а) конкурентные; **б)** неконкурентные.

Медицинская энзимология развивается по трем направлениям: энзимология, или ферментопатия; энзимодиагностика; энзимотерапия.

Энзимология, или ферментопатия. Некоторые болезни человека, особенно генетически обусловленные наследственные заболевания, связаны с недостатком или полным отсутствием ферментов в тканях:

- ферментопатии обмена аминокислот (фенилкетонурия, альбинизм);
- ферментопатии обмена углеводов (болезнь Гирке, болезнь Херса, агликогеноз);
- ферментопатии обмена липидов (болезнь Ниман-Пика, болезнь Вольмана).

Энзимодиагностика — использование ферментов для количественного определения глюкозы, белка и многих других веществ в крови, моче. Активность многих ферментов и изоферментов исследуют для диагностики многих заболеваний. Например, при диабете в крови повышена активность амилазы, липазы, трипсина.

Энзимотерапия — использование ферментов в качестве лекарственных средств. Например, пепсин, трипсин используют для обработки ран, лидазу — для растворения рубцов и сгустков крови.

21. ВИТАМИНЫ. КЛАССИФИКАЦИЯ ВИТАМИНОВ. АВИТАМИНОЗЫ

Витамины — низкомолекулярные органические вещества разнообразного строения.

Общие признаки витаминов:

- абсолютно необходимы организму в небольших количествах;
- не синтезируются в организме и должны поступать извне или синтезироваться микрофлорой кишечника.

Классификация витаминов:

- водорастворимые (С, Р, В₁, В₂, В₃, В_с, В₆, В₁₂, РР, Н);
- жирорастворимые (А, Д, Е, К).

Большинство водорастворимых витаминов быстро выводятся или разрушаются в организме.

Жирорастворимые витамины депонируются в организме и плохо выводятся. Возникают **гипервитаминозы** — заболевания, связанные с интоксикацией организма высокими дозами жирорастворимых витаминов (А и Д).

Авитаминоз — заболевание, которое развивается при полном отсутствии того или иного витамина в организме. Чаще встречаются **гиповитаминозы** при недостатке витамина в организме.

Причины развития гипо- и авитаминозов.

Внешние:

- недостаточное содержание витамина в пище (при неправильном хранении и обработке пищевых продуктов);
- нерациональное питание (отсутствие в рационе овощей и фруктов);
- недоучет потребности в том или ином витамине (увеличение потребности в витамине В₆ и снижение

потребности в витамине РР при повышенном потреблении белка);

- социальные причины: урбанизация населения, питание исключительно высокоочищенной и консервированной пищей; наличие авитаминов в пище.

Внутренние:

- физиологическая повышенная потребность в витаминах в период беременности, при тяжелом физическом труде;
- длительные тяжелые инфекционные заболевания, период выздоровления;
- нарушение всасывания витаминов при некоторых заболеваниях ЖКТ (желудочно-кишечного тракта);
- дисбактериоз кишечника, так как некоторые витамины синтезируются только микрофлорой кишечника (В₃, В₆, Н, В₁₂, К);
- генетические дефекты некоторых ферментативных систем.

22. ЖИРОРАСТВОРИМЫЕ ВИТАМИНЫ

Витамин А (ретинол, антиксерофтальмический) поддерживает в здоровом состоянии кожу, слизистые оболочки желудка, кишечника, бронхов. Запасается в печени. Источники — печень морских рыб и млекопитающих, желток яиц, цельное молоко, рыбий жир. Овощи и фрукты красно-оранжевого цвета (томаты, морковь) содержат много каротина — водорастворимого предшественника витамина А. Признаки гиповитаминоза: гемералопия (куриная слепота) — нарушение сумеречного зрения из-за недостатка зрительного пигмента родопсина; патологическое ороговение кожи и слизистых. Ксерофтальмия — сухость роговой оболочки глаза в связи с закупоркой слезного канала в результате ороговения эпителия. Проявления гипервитаминоза — воспаление глаз, гиперкератоз, выпадение волос, диспептические явления. Суточная потребность в витамине А — 1–2,5 мг, в каротине — в 2 раза больше.

Витамин Д (холекальциферол, антирахитный) играет важную роль в процессе обмена кальция и фосфора. Сам витамин Д не обладает витаминной активностью, а служит предшественником 1,25-дигидроксихолекальциферола (1,25-дигидроксивитамина D_3). Пищевые источники — рыба, рыбий жир, печень, сливочное масло, желток яиц. Может синтезироваться в организме человека из предшественника — 7-дегидрохолестерина под действием ультрафиолетовых лучей. При гиповитаминозе возникают нарушения фосфорно-кальциевого обмена и процессов окостенения. У детей развиваются рахит («размягчение» костей), запаздывание закрытия родничков, деформации грудной клетки, позвоночника, конечностей,

снижен мышечный тонус, наблюдаются раздражительность, потливость, выпадение волос. У взрослых возникает остеопороз — разрежение костной ткани в результате вымывания солей кальция. При гипервитаминозе возникают интоксикация, отложение гидроксиапатита в некоторых внутренних органах (кальцификация почек, кровеносных сосудов). Суточная доза витамина D_3 — 10–20 мкг.

Витамин Е (антиоксидант) предохраняет от окисления жиры, способствует нормальному формированию структуры и функционированию многих тканей организма. Пищевые источники — растительные масла, семена пшеницы и других злаков, сливочное масло. При гиповитаминозе возникают дегенеративные изменения в печени, нарушение функций биологических мембран, шелушение кожи, мышечная слабость, стерильность — нарушение функции размножения. Суточная потребность — около 10–30 мг.

Витамин К (филлохинон) повышает свертываемость крови и способствует заживлению ран. Пищевые источники — ягоды рябины, капуста, арахисовое масло и другие растительные масла. Также синтезируется микрофлорой кишечника. Признаки гиповитаминоза — самопроизвольные паренхиматозные и капиллярные кровотечения (участвует в синтезе протромбина). Суточная потребность около 1 мг.

23. ВОДОРАСТВОРИМЫЕ ВИТАМИНЫ. ВИТАМИНЫ ГРУППЫ В: В₁

Витамин С (аскорбиновая кислота, антицинготный, антискорбутный):

- является кофактором в реакциях окислительного гидроксилирования пролина и лизина в оксипролин и в оксилизин в процессе биосинтеза коллагена;
- участвует в синтезе стероидных гормонов надпочечников;
- участвует во всасывании железа;
- участвует в неспецифической иммунной защите организма.

Основные источники: свежие зеленые овощи и фрукты. При отсутствии витамина С возникает цинга. Проявления: болезненность, рыхлость и кровоточивость десен, расшатывание зубов, подкожные кровоизлияния, отеки и болезненность суставов, нарушение заживления ран, анемия. При гиповитаминозе — повышенная утомляемость, понижение иммунитета. Суточная потребность — около 100 мг. Лечебная доза — до 1–2 г в сутки.

Витамин Р (рутин, витамин проницаемости) стабилизирует основные вещества соединительной ткани путем ингибирования гиалуронидазы. Пищевые источники: зеленые овощи и фрукты, кожура лимона. При гиповитаминозе повышается проницаемость кровеносных сосудов, возникают кровоизлияния и кровотечения. Витамин Р усиливает действие витамина С (снижает потребность в нем). Суточная потребность не установлена.

Витамин РР (никотинамид, антипеллагрический) входит в состав НАД и НАДФ, т.е. коферментов никотинамидных дегидрогеназ. Участвует в окислительно-

восстановительных реакциях. Источники: мясо, бобовые, орехи, рыба и вообще продукты, богатые белком. При недостатке развивается пеллагра: дерматит, диарея, деменция (поражение центральной нервной системы). Суточная потребность — 15–25 мг.

Витамин Н (биотин) входит в состав ферментов карбоксилаз: ацетил-КоА-карбоксилазы, пируваткарбоксилазы и др. Синтезируется микрофлорой кишечника. При авитаминозе — дерматиты, поражения ногтей, анемия. Суточная потребность не установлена.

Витамины группы В.

Витамин В₁ (тиамин, антиневритный). Производное — ТДФ (ТПФ) — кофермент пируватдегидрогеназного комплекса (фермента пируваткарбоксилазы), α -кетоглутаратдегидрогеназного комплекса и фермента транскетолазы (фермента α -тотаратдекарбоксилазы), также входит в состав кофермента транскетолаз — ферментов неокислительного этапа ГМФ-пути. Пищевые источники витамина В₁ — ржаной хлеб. В кукурузе, рисе, пшеничном хлебе практически отсутствует, так как в зерне ржи тиамин распределен по всему зерну, а в других злаках он содержится только в оболочке зерен. При гиповитаминозе возникает болезнь бери-бери, характерная для тех стран Востока, где основным продуктом питания служат очищенный рис и кукуруза. Симптомы: мышечная слабость, нарушение моторики кишечника, потеря аппетита, истощение, периферический неврит, спутанность сознания, нарушения работы сердечно-сосудистой системы. Суточная потребность — 1,5 мг.

24. ВИТАМИНЫ ГРУППЫ В: В₂, В₃, В_с, В₆, В₁₂

Витамин В₂ (рибофлавин) входит в состав флавиномононуклеотида (ФМН) и флавинадениндинуклеотида (ФАД) — простетических групп флавиновых ферментов. Участвует в окислительно-восстановительных реакциях в составе флавопротеидов (ФП). Пищевые источники: ржаной хлеб, молоко, печень, яйца, овощи желтого цвета, дрожжи. Проявления гиповитаминоза: ангулярные дерматиты в углах рта («заеда»), глаз, кератиты, в тяжелых случаях — анемия. Часто встречаются сочетанные гиповитаминозы витаминов В₂ и РР, так как эти витамины содержатся в одних и тех же продуктах. Суточная потребность — 2–4 мг.

Витамин В₃ (пантотеновая кислота) входит в состав HS-КоА (кофермента ацилирования). Участвует в β-окислении жирных кислот, окислительном декарбоксилировании α-кетокислот, биосинтезе нейтрального жира, липоидов, стероидов, гема, ацетилхолина. Пищевые источники: яичный желток, печень, дрожжи, мясо, молоко. При гиповитаминозе возникают дерматиты, депигментация волос, истощение, в тяжелых случаях — изменения со стороны желез внутренней секреции, в том числе надпочечников. Суточная потребность — 10 мг.

Витамин В_с (фолиевая кислота) входит в состав 3 структурных единиц: птеридин, ПАБК (парааминобензойная кислота) и глутаминовая кислота. Фолиевая кислота в виде тетрагидрофолиевой кислоты — кофермент, участвующий в ферментативных реакциях, связанных с переносом активных одноуглеродных радикалов (биосинтез пуриновых и пиримидиновых мононуклеотидов). Пищевые источники: зеленые листья овощей, дрожжи, мясо, шпинат. При авитами-

нозе возникают макроцитарная анемия, потеря веса. Суточная потребность — 0,2–0,4 мг.

Витамин В₆ (пиридоксин). В форме пиридоксальфосфата является простетической группой трансаминаз и декарбоксилаз аминокислот, участвует в некоторых реакциях их обмена, в синтезе гема гемоглобина. Пищевые источники: ржаной хлеб, горох, картофель, мясо, печень, почки. При авитаминозе возникают нарушения обмена аминокислот, анемия, дерматиты. Суточная потребность взрослого человека — 0,15–0,20 мг.

Витамин В₁₂ (кобаламин) — (антианемический витамин) необходим для синтеза нуклеиновых кислот, так как обеспечивает переход оксирибонуклеотидов в дезоксирибонуклеотиды (РНК в ДНК). Единственный витамин, который синтезируется только микрофлорой кишечника. При гиповитаминозе возникают злокачественная тромбоцитарная анемия, нарушения функции центральной нервной системы. Как правило, встречается сочетанный недостаток витамина В₁₂ и фолиевой кислоты. Единственный водорастворимый витамин, который депонируется в организме (в печени). Суточная потребность — 2,5–5 мкг.

25. ОБЩИЕ СВОЙСТВА И МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ГОРМОНОВ

Гормоны — биологически активные вещества, которые синтезируются в малых количествах в специализированных клетках эндокринной системы и через циркулирующие жидкости доставляются к клеткам-мишеням, где оказывают свое регулирующее действие.

Общие свойства гормонов:

- выделяются из вырабатывающих их клеток во внеклеточное пространство;
- не являются структурными компонентами клеток и не используются как источник энергии;
- способны специфически взаимодействовать с клетками, имеющими рецепторы для данного гормона;
- обладают высокой биологической активностью — эффективно действуют на клетки в очень низких концентрациях (около 10^{-6} – 10^{-11} моль/л). Гормоны оказывают влияние на клетки-мишени.

Клетки-мишени — клетки, специфически взаимодействующие с гормонами с помощью специальных белков-рецепторов, расположенных на наружной мембране клетки, в цитоплазме, на ядерной мембране и других органеллах клетки. Любой белок-рецептор состоит минимум из двух доменов (участков), выполняющих две функции: узнавание гормона; преобразование и передачу полученного сигнала в клетку. Гормоны взаимодействуют со своими рецепторами физико-химическим путем. Между молекулой гормона и рецептором формируются электростатические и гидрофобные взаимодействия. При связывании рецептора с гормоном происходят конформационные изменения белка-рецептора, и комплекс

сигнальной молекулы с белком-рецептором активируется. В активном состоянии он вызывает специфические внутриклеточные реакции в ответ на принятый сигнал. В случае нарушения синтеза или способности белков-рецепторов связываться с сигнальными молекулами возникают заболевания — эндокринные нарушения.

Три типа эндокринных нарушений:

- недостаточность синтеза белков-рецепторов;
- изменение структуры рецептора — генетические дефекты;
- блокирование белков-рецепторов антителами.

Два типа взаимодействия гормонов и клеток-мишеней.

1. Если молекула гормона липофильна (стероиды), она может проникать через липидный слой наружной мембраны клеток-мишеней.

2. Если молекула имеет большие размеры или полярна, ее проникновение внутрь клетки невозможно. Поэтому для липофильных гормонов рецепторы находятся внутри клеток-мишеней, а для гидрофильных — в наружной мембране.

Для получения клеточного ответа на гормональный сигнал в случае гидрофильных молекул действует внутриклеточный механизм передачи сигнала с участием **вторых посредников** — циклических нуклеотидов (цАМФ, цГМФ), инозитолтрифосфата, кальций-связывающего белка — кальмодулина, ионов кальция, ферментов, участвующих в синтезе циклических нуклеотидов, а также протеинкиназ — ферментов фосфорилирования белков. Все эти вещества участвуют в регуляции активности отдельных ферментных систем в клетках-мишенях.

26. СТРУКТУРА ГОРМОНОВ. ЭФФЕКТЫ В КЛЕТКАХ-МИШЕНЯХ ПОД ВЛИЯНИЕМ ГОРМОНОВ

Три класса гормонов по химическому строению: **1)** белково-пептидные — гормоны гипоталамуса, гипофиза, поджелудочной, паращитовидной желез и один из гормонов щитовидной железы; **2)** производные аминокислот — амины, синтезируемые в мозговом слое надпочечников и в эпифизе, а также йодсодержащие гормоны щитовидной железы; **3)** стероидные, синтезируемые в коре надпочечников и в половых железах. **По количеству углеродных атомов стероиды отличаются друг от друга:** C_{21} — гормоны коры надпочечников и прогестерон; C_{19} — мужские половые гормоны — андрогены и тестостерон; C_{18} — женские половые гормоны — эстрогены. Общее для всех стероидов — наличие стеранового ядра. В результате передачи гормонального сигнала в клетке-мишени происходит включение или выключение клеточных реакций, обеспечивающих клеточный ответ.

Эффекты в клетках-мишенях под влиянием гормонов: **1)** изменение скорости биосинтеза отдельных белков (в том числе белков-ферментов); **2)** изменение активности уже существующих ферментов; **3)** изменение проницаемости мембран в клетках-мишенях для отдельных веществ или ионов (например, для Ca^{+2}). Гормон взаимодействует с клеткой-мишенью только при наличии специального белка-рецептора. Связывание гормона с рецептором зависит от физико-химических параметров среды — pH и концентрации различных ионов. Особое значение имеет количество молекул белка-рецептора на наружной

мембране или внутри клетки-мишени. Оно изменяется в зависимости от физиологического состояния организма, при заболеваниях или под влиянием лекарственных средств, т.е. при разных условиях реакция клетки-мишени на действие гормона будет различной. Разные гормоны обладают различными физико-химическими свойствами, и от этого зависит местонахождение рецепторов для определенных гормонов.

Два механизма взаимодействия гормонов с клетками-мишенями: **1)** мембранный — гормон связывается с рецептором на поверхности наружной мембраны клетки-мишени; **2)** внутриклеточный — рецептор для гормона находится внутри клетки, т.е. в цитоплазме или на внутриклеточных мембранах.

Гормоны, обладающие мембранным механизмом действия: все белковые и пептидные гормоны; амины (адреналин, норадреналин).

Гормоны, обладающие внутриклеточным механизмом действия: стероидные гормоны; производные аминокислот — тироксин и трийодтиронин. Передача гормонального сигнала на клеточные структуры происходит по одному из механизмов. Через аденилатциклазную систему или с участием Ca^{2+} и фосфоинозитидов действуют все гормоны с мембранным механизмом действия. Однако стероидные гормоны с внутриклеточным механизмом действия, которые обычно регулируют скорость биосинтеза белков и имеют рецептор на поверхности ядра клетки-мишени, не нуждаются в дополнительных посредниках в клетке.

27. БИОСИНТЕЗ И СЕКРЕЦИЯ БЕЛКОВО-ПЕПТИДНЫХ ГОРМОНОВ

В процессе образования белковых и пептидных гормонов в клетках эндокринных желез происходит образование полипептида, не обладающего гормональной активностью. Такая молекула имеет в своем составе фрагмент(ы), содержащий(е) аминокислотную последовательность данного гормона, и называется пре-про-гормоном. На ее N-конце находится лидерная структура, или сигнальная последовательность (пре-), которая представлена гидрофобными радикалами и нужна для прохождения этой молекулы от рибосом через липидные слои мембран внутрь цистерн ЭПР. Во время перехода молекулы через мембрану в результате ограниченного протеолиза лидерная (пре-) последовательность отщепляется и внутри ЭПР оказывается про-гормон. Затем через систему ЭПР про-гормон транспортируется в комплекс Гольджи, и здесь заканчивается созревание гормона. Вновь в результате гидролиза под действием специфических протеиназ отщепляется оставшийся (N-концевой) фрагмент (про-участок). Образованная молекула гормона, обладающая специфической биологической активностью, поступает в секреторные пузырьки и накапливается до момента секреции.

Гормоны — производные аминокислот. Из тирозина синтезируются гормоны мозгового слоя надпочечников **адреналин** и **норадреналин**, а также **йодсодержащие гормоны щитовидной железы**. В ходе синтеза адреналина и норадреналина тирозин подвергается гидроксилированию, декарбоксилированию и метилированию с участием активной формы аминокислоты метионина. В щитовидной железе про-

исходит синтез йодсодержащих гормонов трийодтиронина и тироксина (тетрайодтиронина). В ходе синтеза происходит йодирование фенольной группы тирозина. Особый интерес представляет метаболизм йода в щитовидной железе. Молекула гликопротеина **тиреоглобулина (ТГ)** имеет молекулярную массу более 650 кДа. При этом в составе молекулы ТГ около 10% массы — углеводы и до 1% — йод. Это зависит от количества йода в пище. В полипептиде ТГ — 115 остатков тирозина, которые йодируются окисленным с помощью специального фермента — тиреопероксидазы — йодом. Эта реакция называется органификацией йода и происходит в фолликулах щитовидной железы. В результате из остатков тирозина образуются моно- и ди-йодтирозин. Из них примерно 30% остатков в результате конденсации могут превратиться в три- и тетраiodтиронины. Конденсация и йодирование идут с участием одного и того же фермента — тиреопероксидазы. Дальнейшее созревание гормонов щитовидной железы происходит в железистых клетках — ТГ (тиреоглобулина) поглощается клетками путем эндоцитоза и образуется вторичная лизосома в результате слияния лизосомы с поглощенным белком ТГ.

28. СЕКРЕЦИЯ И ТРАНСПОРТ ГОРМОНОВ. КАТАБОЛИЗМ ГОРМОНОВ

Секреция гормонов регулируется со стороны ЦНС (центральной нервной системы). Синтезированные гормоны накапливаются в секреторных гранулах. Под действием нервных импульсов или под влиянием сигналов из других эндокринных желез (тропные гормоны) в результате экзоцитоза происходят дегрануляция и выход гормона в кровь.

Транспорт гормонов определяется их растворимостью. Гормоны гидрофильной природы (белково-пептидные гормоны) обычно транспортируются кровью в свободном виде. Стероиды и йодсодержащие гормоны щитовидной железы транспортируются в виде комплексов с белками плазмы крови. Это могут быть специфические транспортные белки (транспортные низкомолекулярные глобулины, тироксинсвязывающий белок, транспортирующий кортикостероиды белок транскортин) и неспецифический транспорт (альбумины).

Концентрация гормонов в кровяном русле очень низка и изменяется в соответствии с физиологическим состоянием организма. При снижении содержания отдельных гормонов развивается **гипофункция** соответствующей железы. Повышение содержания гормона — **гиперфункция**.

Постоянство концентрации гормонов в крови обеспечивается также процессами **катаболизма гормонов**:

1) **белково-пептидные гормоны** подвергаются протеолизу, распадаются до отдельных аминокислот, которые вступают дальше в реакции дезаминирова-

ния, декарбоксилирования, трансаминирования и распадаются до конечных продуктов: NH_3 , CO_2 и H_2O ;

2) **гормоны — производные аминокислот** подвергаются окислительному дезаминированию и дальнейшему окислению до CO_2 и H_2O ;

3) **стероидные гормоны** распадаются иначе. В организме нет ферментных систем, которые обеспечили бы их распад.

В основном происходит модификация боковых радикалов. Вводятся дополнительные гидроксильные группы. Гормоны становятся более гидрофильными. Образуются молекулы, представляющие собой структуру стерана, у которого в 17-м положении находится кетогруппа. В таком виде продукты катаболизма стероидных половых гормонов выводятся с мочой — 17-кетостероиды. Определение их количества в моче и крови показывает содержание в организме половых гормонов.

29. МИКРОСОМАЛЬНОЕ ОКИСЛЕНИЕ

Происходит без образования АТФ. **Два типа внемитохондриального окисления:** **1)** оксидазный; **2)** оксигеназный.

1. Окисление оксидазного типа. Ферменты (оксидазы) — металлофлавопротеины. Содержат металлы с переменной валентностью — железо (Fe), медь (Cu), молибден (Mo). Находятся в наружной мембране митохондрий и пероксисомах — особых образованиях эндоплазматического ретикулума. Отнимают водород от субстрата и передают его на кислород с образованием H_2O_2 .

Типы оксидаз: **1)** моноаминоксидазы (MAO) — окисляют гормон адреналин и некоторые биогенные амины; **2)** диаминоксидазы (DAO) — окисляют гистамин и другие диамины и полиамины; **3)** оксидаза L-аминокислот; **4)** оксидаза D-аминокислот; **5)** ксантиноксидаза — окисляет пуриновые азотистые основания (аденин и гуанин) с участием воды.

Значение окисления по оксидазному типу: **1)** окисление трудноокисляемых циклических веществ; **2)** быстрая инактивация биологически активных веществ; **3)** бактерицидное действие образующихся веществ (разрушение мембран фагоцитированных бактериальных клеток).

2. Окисление оксигеназного типа происходит на мембранах эндоплазматического ретикулума и во внутренней мембране митохондрий. Ферменты (оксигеназы) активируют молекулу кислорода, а затем внедряют 1 или 2 атома кислорода в молекулу окисляемого вещества. Оксигеназы работают в составе мультиферментного комплекса, встроенного в мембрану и состоящего из трех компонентов, таких как:

1) флавиновые дегидрогеназы. Содержат ФАД. Субстрат для них — НАДФН₂; **2)** железо-серный белок. Содержит негеминовое железо с переменной валентностью; **3)** цитохром P₄₅₀.

Моноксигеназы (гидроксилазы) включают в окисляемое вещество 1 атом кислорода из молекулы O₂, а другой атом кислорода соединяется с 2 атомами водорода, отнятыми у какого-либо восстановителя (обычно — НАДФН₂, реже — у других, например у витамина С). Источник водорода — НАДФН₂.

Аскорбиновая кислота (витамин С) как восстановитель участвует в работе **пролингидроксилазы**, включающей гидроксильные группы в аминокислотные остатки пролина в молекуле проколлагена. Поэтому зрелый коллаген приобретает большую механическую прочность.

Высокоспецифичные гидроксилазы, включающие ОН-группу в молекулу холестерина, участвуют в образовании стероидных гормонов (половых, коры надпочечников) во внутренней мембране митохондрий.

Малоспецифичные гидроксилазы окисляют циклические гидрофобные вещества, чужеродные для организма, — ксенобиотики (лекарственные препараты, компоненты растений, загрязнители окружающей среды). Биологический смысл реакций окисления: гидроксилирование ксенобиотика делает его более растворимым, ускоряется его выведение из организма. Большинство реакций протекают в печени (детоксикация).

Диоксигеназы включают оба атома молекулы кислорода в окисляемое вещество. Таким путем окисляются циклические трудноокисляемые структуры, реакции идут с разрывом цикла.

30. АНТИОКСИДАНТНАЯ СИСТЕМА. ПОНЯТИЕ О МЕТАБОЛИЗМЕ

Ферментативные компоненты антиоксидантной системы:

1) **каталаза** — геминовый фермент, содержащий Fe^{3+} , катализирует реакцию разрушения перекиси водорода. При этом образуются вода и молекулярный кислород: $2H_2O_2 \longrightarrow H_2O + O_2$. Большое количество каталазы содержится в эритроцитах для защиты гема гемоглобина от окисления;

2) **супероксиддисмутаза (СОД)** катализирует реакцию обезвреживания двух молекул супероксиданиона, превращая одну из них в молекулярный кислород, а другую — в перекись водорода (менее сильный окислитель, чем супероксиданион): $O_2^{\cdot-} + O_2^{\cdot-} + 2H^+ \longrightarrow H_2O_2 + O_2$. Работает в паре с каталазой и содержится во всех тканях;

3) **пероксидаза (глутатионпероксидаза)** — геминовый фермент, восстанавливает перекись водорода до воды, но при этом обязательно идет окисление другого вещества — восстановителя. В организме человека это **глутатион — трипептид: γ -глутамилцистеил-глицин**. SH-группа цистеина, входящего в состав глутатиона, может отдавать всего 1 атом водорода, а для пероксидазной реакции необходимы 2 атома. Поэтому молекулы глутатиона работают парами. Реакция: $2H_2O_2 + 2\Gamma-SH \longrightarrow H_2O + \Gamma-S-S-\Gamma$, где $\Gamma-SH$ — глутатион, $-S-S-$ дисульфидный мостик.

Регенерация глутатиона идет с участием НАДФН₂ и глутатионредуктазы.



Глутатион постоянно поддерживается в восстановленном состоянии в эритроцитах для защиты гема гемоглобина от окисления.

Неферментативные компоненты антиоксидантной системы: **1)** витамины Е (токоферол) и А (ретинол) в составе клеточных мембран; **2)** церулоплазмин — белок плазмы крови, принимающий участие в транспорте меди; **3)** мочевая кислота. Компоненты принимают неспаренные электроны от активных форм кислорода, при этом образуется радикал антиоксиданта, который малоактивен.

Метаболизм — совокупность химических реакций, протекающих в организме. Метаболизм — двуединый процесс, складывающийся из катаболизма и анаболизма. В ходе **катаболизма** происходит разрушение, расщепление сложных веществ до более простых. В процессе **анаболизма** организм синтезирует собственные сложные органические вещества из простых. Оба процесса связаны между собой большим числом реакций, хотя в клетке часто пространственно разделены.

Этапы катаболизма:

1) образование мономеров из полимеров.

Полимеры —> Мономеры;

Белки —> Аминокислоты;

Крахмал —> Глюкоза;

Жиры —> Глицерин + Жирные кислоты;

2) превращение мономеров в ПВК (полимеры высокой концентрации) **и Ацетил-КоА;**

3) превращение Ацетил-КоА в конечные продукты катаболизма: CO_2 и H_2O .

Для всех классов веществ последний этап катаболизма одинаков: на 3-м этапе образуется большинство субстратов митохондриального окисления — 4 вещества из 9 основных и 5-й субстрат — ПВК (полимеры высокой концентрации).

31. СОВРЕМЕННАЯ ТЕОРИЯ БИООКИСЛЕНИЯ

Два способа биоокисления:

1) отнятие водорода от окисляемого субстрата (митохондриальное окисление и внемитохондриальное окисление оксидазного типа);

2) присоединение кислорода к окисляемому субстрату (внемитохондриальное окисление оксигеназного типа — микросомальное окисление).

Митохондриальное окисление (МтО). Система митохондриального окисления — мультиферментная система, постепенно транспортирующая протоны и электроны на кислород с образованием молекулы воды.

Все ферменты митохондриального окисления встроены во внутреннюю мембрану митохондрий. Только первый переносчик протонов и электронов — никотинамидная дегидрогеназа — расположена в матриксе митохондрии. Этот фермент отнимает водород от субстрата и передает его следующему переносчику. Полный комплекс таких ферментов образует **«дыхательный ансамбль» («дыхательную цепь»)**, в пределах которого атомы водорода отнимаются от субстрата, затем передаются последовательно от одного переносчика к другому и, наконец, передаются на кислород воздуха с образованием воды.

Существует строгая последовательность работы каждого звена в цепочке переносчиков, определяемая величиной **редокс-потенциала (окислительно-восстановительного потенциала — ОВП)** каждого звена. ОВП — химическая характеристика способности вещества принимать и удерживать электроны. Выражается в вольтах (V). Вещества с положительным ОВП окисляют водород (отнимают от него элект-

роны), вещества с отрицательным ОВП окисляются самим водородом. Самый низкий ОВП имеет начальное звено цепи, самый высокий — у кислорода в конце цепочки переносчиков. Таким образом, передача водорода идет от более низкого к более высокому ОВП. Перенос водорода и электронов возможен только в порядке возрастания их ОВП. На одной из стадий происходит разделение атомов водорода на H^+ и электроны. Протоны временно остаются в окружающей среде, электроны идут дальше по цепи и в ее конце используются для активации O_2 . Кислород — конечный акцептор электронов.

$O_2 + 4e \longrightarrow 2O^{2-}$ (полное восстановление кислорода).

Все реакции, происходящие в дыхательной цепи, сопряжены. Переносчики водорода и электронов расположены в строгом порядке, в соответствии с величиной их редокс-потенциала.

32. ДЫХАТЕЛЬНАЯ ЦЕПЬ: ГЛАВНАЯ, СОКРАЩЕННАЯ И МАКСИМАЛЬНО СОКРАЩЕННАЯ

1. **Главная дыхательная цепь** — три мультиферментных комплекса, встроенных во внутреннюю мембрану митохондрии. Обозначаются римскими цифрами — I, III и IV.

Комплекс I — **НАДН-КоQ-редуктаза**, комплекс III — **КоQH₂-редуктаза**, комплекс IV — **цитохромоксидаза**. Есть еще комплекс II — **сукцинат-КоQ-редуктаза**, существующий отдельно от остальных комплексов и не входящий в состав главной цепи.

Электрохимический градиент концентраций протонов — $\Delta\mu\text{H}^+$, возникающий на внутренней мембране митохондрий между матриксом и межмембранным пространством при переносе комплексами водорода от никотинамидных дегидрогеназ на кислород воздуха, рассчитывается по формуле: $\Delta\mu\text{H}^+ = \Delta\psi - k \cdot \Delta\text{pH}$, где $\Delta\psi$ — электрический мембранный потенциал, ΔpH — осмотический или химический градиент, k — коэффициент.

$\Delta\mu\text{H}^+$ — положительная величина, выражается в вольтах (V) или в единицах энергии (кДж/моль). Изменение значения pH на единицу соответствует 0,06V или 5,7 кДж/моль. **Энергия $\Delta\mu\text{H}^+$ используется для:**

- 1) синтеза АТФ (аденозинтрифосфата);
- 2) получения тепла (бурый жир и мышечная ткань птиц);
- 3) выполнения осмотической работы (транспорт фосфата в матрикс митохондрии);
- 4) мышечной работы (в некоторых случаях).

Для человека наиболее важен синтез АТФ. Все переносчики встроены во внутреннюю мембрану митохондрий, кроме никотинамидных дегидрогеназ.

Никотинамидные дегидрогеназы (НАДГ) — коферменты. Небелковая часть представляет собой динуклеотид: никотинамидадениндинуклеотид (НАД^+) или никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАДФ^+).

2. **Сокращенная дыхательная цепь.** Известны два субстрата. Главным из них является **сукцинат (янтарная кислота)**. **Сукцинат-КоQ-редуктаза** — комплекс II, который в укороченном варианте цепи является начальным звеном окисления. В составе комплекса — протетическая группа ФАД и FeS_{II} . От $\text{ФАД}\cdot\text{H}_2$ 2 атома водорода переносятся на КоQ. Значит, первое звено, которое имеется в полной цепи — исключается. Перепад окислительно-восстановительного потенциала между ФАД и КоQ невелик. Поэтому переноса H^+ в межмембранное пространство в этой точке не происходит. DmH^+ также создается, но меньший, чем в полной цепи. Значит, меньше и эффективность фосфорилирования. Аналогичным образом окисляется и второй субстрат — **ацил-КоА** (активная форма любой жирной кислоты).

3. **Максимально сокращенная дыхательная цепь.** Представлена только цитохромной частью. Экспериментально окисляется только один субстрат — аскорбиновая кислота, восстановленные эквиваленты включаются в цепь на уровне цитохрома С цитохромоксидазы (цитохром aa_3), но в реальных условиях такого окисления практически не происходит. Образуется вода и 1 молекула АТФ. В живой клетке аскорбиновая кислота обычно используется как донор водорода в системе окисления оксигеназного типа.

33. ОСНОВНЫЕ ПРОЦЕССЫ, ДЛЯ КОТОРЫХ ИСПОЛЬЗУЕТСЯ ЭНЕРГИЯ АТФ

Активный транспорт (транспорт веществ через мембрану против градиента их концентраций). 30% от общего количества расходуемого АТФ приходится на Na^+ , K^+ -АТФ-азу. **Механическое движение** (мышечная работа). Во внутренней мембране митохондрий расположен интегральный белковый комплекс — **H^+ -зависимая АТФ-синтаза**, или **H^+ -зависимая АТФ-аза** (два разных названия связаны с полной обратимостью катализируемой реакции), обладающий значительной молекулярной массой. Состоит из двух субъединиц: F_0 и F_1 . F_1 — грибовидный вырост на матриксной поверхности внутренней митохондриальной мембраны, F_0 же пронизывает эту мембрану насквозь. В толще F_0 расположен протонный канал, позволяющий протонам возвращаться обратно в матрикс по градиенту их концентраций. F_1 способна связывать АДФ и фосфат на своей поверхности с образованием АТФ — без затраты энергии, но обязательно в комплексе с ферментом. Энергия необходима лишь для освобождения АТФ из этого комплекса. Эта энергия выделяется в результате тока протонов через протонный канал F_0 . В дыхательной цепи сопряжение абсолютно: ни одно вещество не может окисляться без восстановления другого вещества. Но при синтезе АТФ сопряжение одностороннее: окисление может идти без фосфорилирования, а фосфорилирование без окисления никогда не идет. Это означает, что система МтО может работать без синтеза АТФ, но АТФ не может быть синтезирована, если не работает система МтО. **Специфические ингибиторы тканевого дыхания** — вещества, пре-

кращающие работу того или иного комплекса дыхательной цепи. Ингибитор комплекса I — яд растительного происхождения **ротенон**. Ингибиторы комплекса IV — **цианиды, угарный газ (CO), сероводород (H₂S)**.

Вещества — разобщители процессов окисления и фосфорилирования — не прекращают процессов окисления, но снижают синтез АТФ. Дыхательная цепь работает, а АТФ при этом синтезируется в меньшем количестве, чем в норме. Энергия, получаемая при переносе электронов по цепи МтО, выделяется в виде тепла. Состояние, при котором происходит окисление субстратов, а фосфорилирование (образование АТФ из АДФ и Фн) не идет, — разобщение окисления и фосфорилирования. Возникает под действием веществ-разобщителей, например, 2,4-динитрофенол при введении в организм повышает температуру тела и понижает синтез АТФ. Механизм действия веществ-разобщителей понятен с точки зрения хемоосмотической теории. **Разобщители** — слабые кислоты, растворимые в жирах. В межмембранном пространстве они связывают протоны и затем диффундируют в матрикс, тем самым снижая $\Delta\mu_{\text{H}^+}$. Подобным действием обладают йодсодержащие гормоны щитовидной железы — **тироксин** и **трийодтиронин**. При состояниях, сопровождающихся гиперфункцией щитовидной железы (Базедова болезнь), больным не хватает энергии АТФ: они много едят (нужно большое количество субстратов для окисления), но при этом теряют в весе. Большая часть энергии выделяется в виде тепла.

34. ТЕОРИЯ СОПРЯЖЕНИЯ ОКИСЛЕНИЯ И ФОСФОРИЛИРОВАНИЯ МИТЧЕЛЛА

Через мембрану митохондрии могут свободно проникать только небольшие незаряженные молекулы и гидрофобные молекулы. Энергия, которая выделяется при переносе электронов по цепи МтО, приводит к переносу протонов (H^+) из матрикса митохондрии в межмембранное пространство. Поэтому на внутренней мембране митохондрий образуется градиент концентраций протонов: в межмембранном пространстве H^+ становится много, а в матриксе остается мало. Образуется разность потенциалов $0,14V$ — наружная часть мембраны заряжена положительно, а внутренняя — отрицательно. Накопившиеся в межмембранном пространстве H^+ стремятся выйти обратно в матрикс по градиенту концентраций, но митохондриальная мембрана для них непроницаема. Единственный обратный путь в матрикс для протонов — через протонный канал фермента АТФ-синтетазы, которая встроена во внутреннюю мембрану митохондрий. Для транспорта АТФ из митохондрий в цитоплазму используется специфический для АТФ транспортный белок — АТФ/АДФ-транслоказа. Это интегральный белок, локализованный во внутренней мембране митохондрий. Имеет 2 центра связывания: со стороны матрикса для АТФ, снаружи — для АДФ. При изменении конформации АТФ/АДФ-транслоказы АДФ переносится в матрикс, а АТФ — в межмембранное пространство, а затем в цитоплазму, где используется. Для образования АТФ в матрикс все время должен поступать неорганический фосфат (Фн). Для этого во внутренней мембране митохондрий есть транспортная система, которая обеспечивает перенос фосфата

в матрикс сопряженно с переносом H^+ . Это белок-переносчик, имеющий 2 центра связывания: для Фн и H^+ . Фн и H^+ вместе переносятся из межмембранного пространства в матрикс. Вещества-разобщители окисления и фосфорилирования могут образовывать собственные протонные каналы во внутренней мембране митохондрий. Поэтому часть протонов, вместо того чтобы идти обратно в матрикс по протонному каналу АТФ-синтетазы, уходит туда по каналам веществ-разобщителей. Если клетка организма находится в условиях покоя, то АТФ мало используется и накапливается. Поэтому снижается концентрация АДФ и Фн. В этих условиях АТФ-синтетаза уже не получает из цитоплазмы достаточно фосфата и АДФ для синтеза АТФ. Ее активность понижается, и скорость движения протонов из межмембранного пространства в матрикс по протонному каналу этого фермента тоже падает. Поэтому сохраняется высокий градиент концентраций протонов на внутренней мембране митохондрий. В таких условиях энергии переноса водорода по цепи митохондриального окисления уже не хватает для выталкивания H^+ из матрикса в межмембранное пространство. Перенос водорода по цепи МтО тормозится, и прекращается окисление субстратов. Метаболизм в клетке регулируется отношением АТФ/АДФ, которое характеризует **энергетический заряд клетки (ЭЗК)**. В норме ЭЗК = 0,85 – 0,90. Может изменяться от 0 до 1. **Главная функция митохондриального окисления** — обеспечение организма запасами энергии в форме АТФ.

35. ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ ИТОГ УДЛИНЕННОЙ ЦЕПИ. ЦИКЛ ТРИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Образуются 3 молекулы АТФ путем окислительного фосфорилирования. Продукты окислительного декарбоксилирования (Ацетил-КоА и Сукцинил-КоА) содержат макроэргическую связь.

Энергия макроэргической связи Сукцинил-КоА используется 2 способами:

- субстратное фосфорилирование в ЦТК (так расходуется большая часть этого вещества);
- реакции синтеза гема (меньшая часть Сукцинил-КоА).

Энергия макроэргической связи Ацетил-КоА используется только в реакциях синтеза:

- лимонной кислоты (цитрата);
- кетоновых тел;
- жирных кислот;
- холестерина.

Среди субстратов МтО почти нет веществ, которые организм получает с пищей (кроме глутаминовой кислоты). Субстраты МтО — в основном органические кислоты, которые образуются в организме в процессе катаболизма. В процессе катаболизма из большого количества разнообразных пищевых веществ образуется всего 2 вида общих метаболитов: Ацетил-КоА и ПВК.

Цикл трикарбонных кислот (ЦТК, лимонно-кислый цикл, цикл Кребса): ЦТК, как и реакции митохондриального окисления, протекает в митохондриях. Представляет собой серию реакций, замкнутых в цикл. Образовавшиеся молекулы ЦУК реагируют с новой молекулой Ацетил-КоА, и цикл повторяется вновь от образования цитрата до его превращения в

ЩУК. В реакциях ЦТК участвуют 4 из 9 субстратов МтО. Происходит серия дегидрогеназных реакций. Из них **3-я**, **4-я** и **8-я** происходят с участием НАД-зависимых дегидрогеназ, и каждая из этих реакций позволяет получить 3 молекулы АТФ. В **6-й** реакции происходит ФАД-зависимая дегидрогеназная реакция, которая сопряжена с образованием 2 молекул АТФ ($P/O = 2$). В **5-й** реакции 1 молекула АТФ образуется путем субстратного фосфорилирования.

За один оборот ЦТК образуется 12 молекул АТФ. Смысл ЦТК заключается в том, чтобы остатки уксусной кислоты расщепились с образованием большого количества АТФ. Кроме того, из ацетатных остатков образуются CO_2 и H_2O как конечные продукты обмена веществ.

CO_2 образуется в ходе ЦТК дважды:

- 1) в 3-й реакции** (окисление изоцитрата);
- 2) в 4-й реакции** (окисление α -кетоглутарата).

Если прибавить еще 1 молекулу CO_2 , которая образуется до начала ЦТК — при превращении ПВК в Ацетил-КоА, то можно говорить о 3 молекулах CO_2 , образующихся при распаде ПВК. Суммарно эти молекулы, образующиеся при распаде ПВК, составляют до 90% углекислоты, которая выводится из организма.

36. БИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЦТК. ЧЕЛНОЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПЕРЕНОСА ВОДОРОДА

Главная роль ЦТК — образование большого количества АТФ. **Значения ЦТК:**

1) главный источник АТФ. Энергию для образования большого количества АТФ дает полный распад Ацетил-КоА до CO_2 и H_2O ;

2) универсальный терминальный этап катаболизма веществ всех классов;

3) играет важную роль в процессах анаболизма (промежуточные продукты ЦТК): **а)** из цитрата \longrightarrow синтез жирных кислот; **б)** из α -кетоглутарата и ЩУК (щавеливо-уксусная кислота) \longrightarrow синтез аминокислот; **в)** из ЩУК \longrightarrow синтез углеводов; **г)** из Сукцинил-КоА \longrightarrow синтез гема гемоглобина.

Автономная саморегуляция ЦТК. В ЦТК два ключевых фермента: цитратсинтаза (1-я реакция) и изоцитратдегидрогеназа (3-я реакция). Оба фермента аллостерически ингибируются избытком АТФ и НАДН_2 . Изоцитратдегидрогеназа сильно активируется АДФ. Если АДФ нет, то этот фермент неактивен.

Челночные механизмы переноса водорода. Никотинамидные дегидрогеназы находятся не только в матриксе митохондрий, но и в цитозоле. Митохондриальная мембрана непроницаема для НАД, поэтому НАДН_2 , который образуется в цитозоле, может передать свой водород в митохондрию только с помощью специальных субстратных челночных механизмов. В митохондрию из цитозоля передается не сам НАДН_2 , а только водород, отнятый от него. Переносимый водород включается в молекулу вещества-челнока, способного проникать через митохондриальную

мембрану. В митохондриях вещество-челнок отдает водород на митохондриальный НАД или ФАД и возвращается обратно в цитозоль. **Два типа челночных механизмов:** **1) малат-аспартатный** (наиболее универсален для клеток организма). С высокой скоростью работает в миокарде, почечной ткани, печени. В этой транспортной системе водород от цитоплазматического НАД передается на митохондриальный НАД, поэтому в митохондриях образуется 3 молекулы АТФ и не происходит потери энергии при переносе водорода. Для ткани печени малат-аспартатная система особенно важна, так как из митохондрии выводится Ацетил-КоА (в виде цитрата), а водород попадает в митохондрию (в составе малата). Таким образом происходит не только челночный транспорт водорода от цитоплазматического НАД к митохондриальному, но и обратный транспорт Ацетил-КоА из митохондрий в цитоплазму в виде цитрата. В цитоплазме Ацетил-КоА может быть использован для синтеза жирных кислот; ЩУК может вернуться в цитоплазму и другим способом, вступив в реакцию трансаминирования с глутаминовой кислотой; **2) глицерофосфатный** (встречается реже). Водород от цитоплазматического НАД передается на митохондриальный ФАД, и в митохондриях образуется 2 молекулы АТФ вместо 3 — происходит потеря энергии при переносе водорода. В клетке существует не только челночный транспорт водорода от цитоплазматического НАД к митохондриальному. Происходит и обратный транспорт Ацетил-КоА из митохондрий в цитоплазму в виде цитрата. В цитоплазме Ацетил-КоА может быть использован для синтеза жирных кислот.

37. ОПРЕДЕЛЕНИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ ЛИПИДОВ

Липиды — органические вещества, характерные для живых организмов, нерастворимые в воде, но растворимые в органических растворителях и друг в друге.

Структурная классификация липидов. Простые (неполярные):

- омыляемые: жиры (триацилглицерины) и воска (эфиры);
- неомыляемые: стероиды (холестерин).

Ложные (полярные):

- глицерофосфолипиды;
- сфингофосфолипиды;
- гликолипиды.

Обязательный структурный компонент всех классов липидов (кроме холестерина) — **жирные кислоты** — длинноцепочечные органические кислоты, содержащие 1 карбоксильную группу COOH и длинный неполярный гидрофобный хвост. **Триацилглицерины (ТАГ)** — сложные эфиры трехатомного спирта глицерина с высшими жирными кислотами. В организме находятся в форме протоплазматического жира и в форме запасного, резервного жира. ТАГ — омыляемые липиды, т.е. подвергаются гидролитическому расщеплению. Ферменты, расщепляющие жиры, — **липазы**. **Воска** — сложные эфиры высших жирных кислот и высших одно- и двухатомных спиртов с числом атомов углерода от 16 до 22. Образуют водоотталкивающие покрытия кожи, волос у человека, шерсти у животных, перьев у птиц, листьев и плодов растений. В основе структуры **стероидов** лежит углеводный скелет стерина. Главный представитель — хо-

лестерин. В тканях он находится в свободном виде или в форме эфира с высшими жирными кислотами (стериды). Холестерин — обязательный компонент биологических мембран.

Жирные кислоты, характерные для организма человека. Кислота называется **жирной**, если число углеродных атомов в ее молекуле больше 4. Преобладают длинноцепочечные жирные кислоты (число атомов углерода 16 и выше). Количество углеродных атомов и двойных связей обозначается двойным индексом. Например, С18:1 (9–10). В данном случае 18 — число атомов углерода и 1 — количество двойных связей. В скобках указывается местоположение двойных связей (по номерам углеродных атомов).

Количество углеродных атомов и двойных связей в молекулах следующих жирных кислот:

- С 16:0 — пальмитиновая;
- С 18:0 — стеариновая;
- С 18:1 — олеиновая (9:10);
- С 18:2 — линолевая (9–10, 12–13);
- С 18:3 — линоленовая (9–10, 12–13, 15–16);
- С 20:4 — арахидоновая (5–6, 8–9, 12–13, 15–16).

Общие черты строения жирных кислот, входящих в состав организма человека: **1)** четное число атомов углерода; **2)** линейная (неразветвленная) углеродная цепь.

Формы существования липидов в организме человека: **1)** жировые включения, которых больше всего в адипоцитах, — форма существования триглицеридов; **2)** биомембраны. Содержат фосфолипиды, гликолипиды и холестерин, триглицериды отсутствуют; **3)** липопротеины. Могут включать в себя липиды всех классов.

38. ЛИПОПРОТЕИНЫ

Лipoproteины — сферические частицы, в которых можно выделить гидрофобную сердцевину, состоящую из **триглицеридов (ТРГ)** и **эфиров холестерина (ЭХС)**, и амфифильную оболочку, в составе которой — **фосфолипиды, гликолипиды и белки**. Белки оболочки — апобелки. Холестерин (ХС) обычно занимает промежуточное положение между оболочкой и сердцевиной. Компоненты частицы связаны слабыми типами связей и находятся в состоянии постоянной диффузии — способны перемещаться относительно друг друга. **Основная роль липопротеинов** — транспорт липидов, поэтому обнаружить их можно в биологических жидкостях. Липиды плазмы крови можно разделить на группы, так как они отличаются друг от друга по соотношению компонентов. У разных липопротеинов наблюдается различное соотношение липидов и белка в составе частицы, поэтому различна и плотность.

Лipoproteины разделяют по плотности методом ультрацентрифугирования, при этом они не осаждаются, а всплывают (флотируют). Мера всплывания — **константа флотации**, обозначаемая S_f (сведберг флотации).

Группы липопротеинов:

- 1) хиломикроны;
- 2) ЛОНП (липопротеины очень низкой плотности);
- 3) ЛПП (липопротеины промежуточной плотности);
- 4) ЛНП (липопротеины низкой плотности);
- 5) ЛВП (липопротеины высокой плотности).

Все липопротеины отличаются по своей функции. **Хиломикроны (ХМ)** — образуются в клетках кишечника, их функция — перенос экзогенного жира из ки-

шечника в ткани (в основном в жировую ткань), а также транспорт экзогенного холестерина из кишечника в печень. **Липопротеины очень низкой плотности (ЛОНП)** — образуются в печени, их роль — транспорт эндогенного жира, синтезированного в печени из углеводов, в жировую ткань. **Липопротеины низкой плотности (ЛНП)** — образуются в кровеносном русле из ЛОНП через стадию образования **липопротеинов промежуточной плотности (ЛПП)**. Их роль — транспорт эндогенного холестерина в ткани. **Липопротеины высокой плотности (ЛВП)** — образуются в печени, основная роль — транспорт холестерина из тканей в печень, т.е. удаление холестерина из тканей, а дальше холестерин выводится с желчью.

При определении содержания в крови липопротеинов различной плотности их обычно разделяют методом электрофореза. При этом ХМ остаются на старте, ЛОНП оказываются во фракции пре β -глобулинов, ЛНП и ЛПП находят во фракции β -глобулинов, а ЛВП — α_2 -глобулинов. Если в крови повышено содержание β -глобулинов (ЛНП), это означает, что холестерин откладывается в тканях (развивается атеросклероз).

Роль апобелков в составе липопротеинов: **1)** выполняют функцию эмульгаторов, потому что являются амфифильными веществами; **2)** некоторые аполипопротеины — регуляторы активности ферментов липидного обмена; **3)** могут обладать собственной ферментативной активностью; **4)** могут выступать в качестве лигандов клеточных рецепторов для липопротеинов; **5)** осуществляют транспорт липидов из одного липопротеина в другой.

39. ФУНКЦИИ ЖИРА

Функции жира:

- энергетическая;
- защитная.

Энергетическая функция. В отличие от углеводов жиры составляют энергетический резерв организма. Преимущество жира в качестве энергетического резерва заключается в том, что жиры являются более восстанавливаемыми веществами по сравнению с углеводами (в молекулах углеводов при каждом углеродном атоме есть кислород — группы СНОН-; у жира имеются длинные углеводородные радикалы, в которых преобладают группы CH_2 — в них нет кислорода). От жира можно отнять больше водорода, который затем проходит по цепи митохондриального окисления с образованием АТФ.

Калорийность углеводов и белков: ~ 4 ккал/грамм. Калорийность жира: ~ 9 ккал/грамм. Преимущество жира как энергетического резерва, в отличие от углеводов, — гидрофобность — он не связан с водой. Это обеспечивает компактность жировых запасов — они хранятся в безводной форме, занимая малый объем.

Защитная функция жировой ткани:

- защищает органы от механических повреждений;
- участвует в терморегуляции.

Образование запасов жира в организме человека и некоторых животных рассматривается как приспособление к нерегулярному питанию и к обитанию в холодной среде. Особенно большой запас жира у животных, впадающих в длительную спячку (медведей, сурков) и приспособленных к обитанию в условиях холода (моржей, тюленей). У плода жир практически отсутствует и появляется только перед рождением.

Два источника жира в организме:

- эндогенный жир, синтезируемый в печени из углеводов;
- пищевой жир (экзогенный).

Переваривание экзогенного жира обязательно требует предварительного **эмульгирования**. Некоторые пищевые жиры поступают в организм уже в эмульгированной форме (молочный жир). Для остальных необходимо эмульгирование с помощью специальных веществ — эмульгаторов (детергентов).

40. ЭМУЛЬГАТОРЫ

Эмульгаторы — вещества амфифильной природы. Снижают поверхностное натяжение и стабилизируют эмульсию. Общее в строении эмульгаторов — наличие гидрофильных и гидрофобных участков. Гидрофильным участком молекула эмульгатора растворяется в воде, гидрофобным — в жире. Благодаря этому создается большая площадь контакта жира с водной фазой, в которой находится фермент. Белки могут выступать в роли эмульгаторов.

В организме человека эмульгаторами являются **желчные кислоты** — вещества стероидной природы. Синтезируются в печени из холестерина путем окисления по монооксигеназному типу в две первичные желчные кислоты: холевую и хенодезоксихолевую, которые затем связываются с аминокислотными остатками глицина и таурина. Образуются конъюгированные желчные кислоты — **гликохолевая** (гидрофильный участок представлен остатком глицина) и **таурохолевая** (гидрофильный участок представлен таурином). Гидрофобный компонент всех желчных кислот — производное холестерина. Образуются и другие желчные кислоты. В составе желчи желчные кислоты поступают в двенадцатиперстную кишку и аллостерически активируют панкреатическую липазу. Собственно переваривание жиров — гидролиз сложноэфирных связей.

Существует три фермента:

1) **язычная липаза**. Вырабатывается клетками слизистой оболочки задней части языка. Действует только в желудке. Переваривает уже эмульгированный жир. pH-оптимум — 4–5, поэтому в желудке взрослого человека язычная липаза неактивна. Ре-

ально жиры перевариваются язычной липазой только у младенцев. У взрослых людей переваривание жира идет только в кишечнике по схеме: «выделение желчи \Rightarrow эмульгирование жира \Rightarrow действие панкреатической липазы»;

2) **панкреатическая липаза.** Самостоятельно обладает очень низкой активностью, но в поджелудочной железе вырабатывается белок (**колипаза**), который, попадая в кишечник, активирует панкреатическую липазу. Колипаза вырабатывается в виде неактивного предшественника — проколипазы, которая активируется трипсином в кишечнике. Колипаза не является классическим активатором, она лишь связывает субстрат и приближает его к активному центру липазы. Образовавшиеся жирные кислоты и моноацилглицерины могут всасываться в кишечную стенку;

3) **эстераза липидов.** Под действием этого фермента часть моноацилглицеринов может подвергаться гидролизу с образованием глицерина и жирных кислот. Таким образом, продуктами переваривания жира являются глицерин, жирные кислоты и моноацилглицерины. Всасываются продукты переваривания путем предварительного образования смешанных **мицелл** с желчными кислотами.

Желчные кислоты выполняют 2 функции:

- 1) эмульгирование жира;
- 2) всасывание жирных кислот.

Мицеллы попадают в энтероциты. Там из компонентов мицелл снова образуются триацилглицерины, а желчные кислоты по системе воротной вены возвращаются в печень и могут снова поступать в желчь. Этот процесс — **рециркуляция желчных кислот.**

41. ХИЛОМИКРОНЫ

Процесс синтеза жира в энтероцитах из компонентов мицелл — **ресинтез жира**. В процессе ресинтеза происходит образование жиров, близких по составу к жирам организма. Затем из ресинтезированного жира, других липидов и апобелков формируются липопротеиновые частицы — **хиломикроны**.

Хиломикрон построен так же, как и остальные липопротеины. Это небольшая жировая капля: в центре ее находятся триацилглицерины, являющиеся преобладающим компонентом частицы и составляющие 80% массы хиломикрона. По периферии располагаются слои фосфолипидов (8% массы) и слои апобелков (2% массы), два из которых — А и В₄₈ синтезируются на рибосомах энтероцита, которые чередуются. Остальные 10% массы приходятся на холестерин и его эфиры. Поверхность хиломикрона гидрофильна: гидрофильные части белков и фосфолипидов находятся на поверхности частицы.

Размеры хиломикрона настолько велики, что он не может пройти через поры в стенках кровеносных капилляров путем экзоцитоза. Поэтому путем экзоцитоза хиломикроны поступают в лимфу, а через нее попадают в большой круг кровообращения, минуя печень. После употребления в пищу жира в крови отмечается повышенное содержание хиломикронов. В кровеносном русле происходит перенос на хиломикроны еще 2 апобелков: «С» и «Е». Стенки капилляров жировой, мышечной и других клеток, а также мембраны таких клеток содержат фермент — липопротеинлипазу. Он гидролизует триацилглицерины хиломикрона. АпоС — мощный активатор липопротеинлипазы. После этого взаимодействия количество

триацилглицеринов в хиломикроне снижается, он теряет апобелок «С», а апоЕ при этом становится хорошим лигандом для рецепторов печени. Масса хиломикрона уменьшается, конформация изменяется, и он превращается в «остаточный хиломикрон». Остаточный хиломикрон взаимодействует с рецепторами печени и поглощается гепатоцитами путем эндоцитоза. Печень в составе остаточного хиломикрона получает пищевой (экзогенный) холестерин.

Функции хиломикронов:

1) доставка пищевого (экзогенного) жира из кишечника в другие ткани (главным образом в жировую ткань);

2) транспорт экзогенного холестерина из кишечника в печень.

Хиломикроны — транспортная форма экзогенного жира и экзогенного холестерина. В жировой ткани из продуктов гидролиза триацилглицеринов снова происходит ресинтез жира (второй), и он депонируется там, пока не будет востребован.

42. ЛИПОГЕНЕЗ

АТФ необходим для синтеза активных форм субстратов, используемых в процессе синтеза жира.

Для синтеза нейтрального жира необходим глицерин в активной форме — **глицерол-3-фосфат (фосфоглицерин)**.

Глицерол-3-фосфат может быть получен 2 способами:

- активацией глицерина с помощью глицеринкиназы;
- восстановлением фосфодиоксиацетона, полученного при распаде глюкозы.

Кроме глицерина для синтеза нейтрального жира необходимы жирные кислоты в активной форме. Активная форма любой жирной кислоты — Ацил-КоА, образующийся при участии фермента Ацил-КоА-синтазы.

Здесь наблюдается глубокий распад АТФ до АМФ. АМФ не может вступить в окислительное фосфорилирование, поэтому существует реакция: $АТФ + АМФ \Rightarrow 2АДФ$. Затраты на активацию молекулы жирной кислоты эквивалентны затрате 2 АТФ. Следующий этап на пути синтеза жира — **реакция образования фосфатидной кислоты**. Реакция катализируется ключевым ферментом липогенеза — **глицерол-3-фосфатацилтрансферазой**. Для этого фермента нет аллостерических эффекторов, но обнаружен адипсин (ацилстимулирующий белок), который облегчает взаимодействие Ацил-КоА с ферментом. **Адипсин** — продукт протеолиза одного из компонентов системы комплемента. Относится к гормонам местного действия, так как вырабатывается в жировой ткани и действует там же.

Две последующие реакции являются завершающими в синтезе триацилглицерина. Реакции синтеза не зависят от происхождения веществ — участников реакций.

Жир может синтезироваться как из продуктов распада жира, так и из углеводов. Синтез эндогенного жира из углеводов протекает в печени и в жировой ткани. Ацил-КоА синтезируется из Ацетил-КоА. ГДФ-путь распада углеводов обеспечивает синтез энергией. Образование Ацетил-КоА происходит в матриксе митохондрий. Синтез жирных кислот идет в цитоплазме на мембранах эндоплазматического ретикулума путем постепенного удлинения Ацетил-КоА на 2 углеродных атома за каждый цикл. Удлинение высших жирных кислот, содержащих более 16 углеродных атомов, идет путем реакций, обратных β -окислению. Однако реакции синтеза жирных кислот до 16 углеродных атомов принципиально отличаются от реакций, обратных β -окислению. Они протекают обходным обратным путем.

43. ТРАНСПОРТ ЭНДОГЕННОГО ЖИРА И ХОЛЕСТЕРИНА ИЗ ПЕЧЕНИ В ДРУГИЕ ТКАНИ

Транспортная форма эндогенного жира и холестерина из печени в другие ткани — липопротеины очень низкой плотности (ЛОНП). Ядро этих частиц состоит из эндогенных триацилглицеринов и холестерина, а оболочка — из фосфолипидов и белка апоВ₁₀₀ (образуется в печени).

Из печени ЛОНП поступают в кровь, где к ним присоединяются белки апоЕ и апоС.

АпоС — активатор липопротеин-липазы капилляров, расщепляет триглицериды с образованием глицерина и жирных кислот, поступающих в ткань. Затем ЛОНП теряют апоС, превращаясь в ЛПП — липопротеины промежуточной плотности. ЛПП, теряя апоЕ, превращаются в липопротеины низкой плотности (ЛНП). ЛПП содержит мало триглицеридов и много холестерина. Его функция — перенос холестерина из печени в ткани.

При **катаболизме жира** протекают следующие процессы:

- липолиз (в основном в жировой ткани);
- β -окисление жирных кислот (с максимальной скоростью — в печени);
- превращение Ацетил-КоА в кетоновые тела, а затем его утилизацию в других тканях.

Процесс липолиза — **мобилизация жира** — реакция гидролиза жира до глицерина и жирных кислот. Это ферментативный процесс, осуществляемый двумя ферментами: **1)** липазой жировой ткани; **2)** моноглицеридлипазой. **Ключевой фермент — липаза жировой ткани.** Она регулируется гормонами, поэто-

му называется **гормончувствительной липазой**. Это небольшой белок (молекулярная масса 82–88 кДа), находится в жировых клетках. Существует в 2 формах: фосфорилированной — активной и дефосфорилированной — неактивной. Фосфорилирование липазы происходит под действием протеинкиназы А. Липаза жировой ткани — цАМФ-зависимый фермент. Гормоны, увеличивающие концентрацию цАМФ, усиливают липолиз.

Продукты липолиза — глицерин и жирные кислоты — выходят из жировой клетки, попадают в кровь и поступают в клетки других тканей. Глицерин как вещество гидрофильное растворяется в плазме крови. Жирные кислоты — гидрофобные вещества. Поэтому для транспорта в кровяном русле для них необходимы переносчики. Транспорт жирных кислот обеспечивают белки плазмы крови альбумины, образующие с ними комплексы. Такие комплексы образуются путем формирования слабых типов связей: гидрофобного взаимодействия радикалов жирных кислот и ионных связей COOH -групп жирных кислот с радикалами лизина молекулы альбумина. Следовательно, жирные кислоты в составе комплекса химически свободны. Жирные кислоты, находящиеся в комплексе с альбуминами, — **неэстерифицированные жирные кислоты (НЭЖК)**. Уровень НЭЖК в крови — показатель степени мобилизации жира: чем больше в плазме крови НЭЖК, тем интенсивнее идет липолиз. Липолиз происходит в ходе мышечной работы и при голодании, что сопровождается повышением концентрации НЭЖК в крови. Глицерин и жирные кислоты в этой ситуации выступают как источники энергии.

44. ГОРМОНЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА МОБИЛИЗАЦИЮ ЖИРА

Гормоны, влияющие на мобилизацию жира:

1) **адреналин**. Мембраны адипоцитов содержат адренорецепторы 2 типов (α и β). Взаимодействие адреналина рецепторами вызывает разнонаправленное изменение концентрации цАМФ.

α -адренорецептор связан с ингибирующим G-белком (G_i), вызывающим понижение активности аденилатциклазы. Это приводит к уменьшению концентрации цАМФ и в конечном счете торможению липолиза. β -адренорецептор связан со стимулирующим G-белком (G_s) — эффектом будет стимуляция липолиза. Соотношение α - и β -адренорецепторов зависит от индивидуальных особенностей организма, однако в целом у человека преобладают β -адренорецепторы, поэтому суммарное действие адреналина приводит к активации липолиза;

2) **соматотропный гормон** стимулирует липолиз, воздействуя через аденилатциклазную систему;

3) **инсулин** повышает активность внутриклеточной фосфодиэстеразы, что приводит к снижению концентрации цАМФ и угнетению липолиза. Таким образом, инсулин усиливает синтез жира и уменьшает скорость его мобилизации;

4) **глюкокортикостероиды**: рецепторы к этим гормонам присутствуют в адипоцитах и содержат в своем составе белки теплового шока. После взаимодействия гормона с рецептором белки теплового шока отделяются, а сам комплекс транспортируется в ядро клетки, где влияет на синтез белков адипоцита. Конкретные механизмы влияния выяснены не до конца и находятся в стадии изучения. В итоге глюкокор-

тикостероиды оказывают двойное действие: на фоне мышечной работы они стимулируют липолиз, а в состоянии покоя ингибируют его;

5) **половые гормоны**: точный механизм их воздействия на жировой обмен пока не выяснен, но известно, что действие этих гормонов связано со стимуляцией синтеза определенных белков. Действие половых гормонов однонаправленное: стимуляция распада жира. **Лептин** (от лат. *leptos* — «тонкий», «худой») — полипептид, синтезируется в адипоцитах. Лептин — гормон жировой ткани (поэтому жировую ткань можно отнести к эндокринным). Рецепторы к лептину расположены в гипоталамусе и в тканях репродуктивной системы. Лептин снижает выработку нейропептида Y, который вызывает повышение аппетита и усиливает синтез жира (точные механизмы воздействия пока неясны). Лептин также стимулирует выработку разобщающих белков бурого жира. Суммарный эффект лептина: снижение аппетита и усиление липолиза. Концентрация лептина в крови пропорциональна количеству жировых клеток. Лептин также усиливает репродуктивную функцию человека.

45. ПУТИ МЕТАБОЛИЗМА ГЛИЦЕРИНА. РАСПАД ГЛИЦЕРИНА ПО ПУТИ К УГЛЕВОДАМ

Глицерин может быть повторно использован для синтеза жира или других липидов. Глицерин может участвовать в обмене углеводов. В любом случае в первую очередь происходит активация глицерина, сходная с активацией углеводов. Если глицерин распадается по пути к углеводам, то происходит дегидрирование. Митохондриальная фосфоглицериндегидрогеназа содержит в качестве небелковой части ФАД, а цитоплазматическая — НАД. В митохондриях отщепляемый водород переносится по укороченной цепи митохондриального окисления, и образуется 2 молекулы АТФ (фосфоглицерин (ФГА) — субстрат укороченной цепи).

Два варианта дальнейших превращений ФГА:

- ФГА может окисляться в ГДФ-пути до CO_2 и H_2O с образованием 21 молекулы АТФ;
- ФГА может вступить в реакции гликонеогенеза с образованием углеводов — глюкозы или гликогена.

Жирные кислоты могут вступать в реакции только после активации. Активация жирных кислот принципиально отличается от активации углеводов. Реакция начинается с переноса от АТФ не фосфата, а АМФ, с образованием промежуточного продукта — ациладенилата. Затем с участием HS-KoA отщепляется АМФ, и образуется **активная форма любой жирной кислоты — Ацил-KoA.**

Образовавшийся АМФ не может превратиться в АТФ. Поэтому протекает еще одна реакция, тоже с затратой АТФ: $\text{АМФ} + \text{АТФ} \longrightarrow 2 \text{АДФ}$. Распад 1 АТФ до АМФ энергетически равен распаду 2 АТФ до

2 АДФ. Поэтому затраты энергии на активацию жирной кислоты составляют 2 АТФ на 1 молекулу жирной кислоты.

Для активной жирной кислоты, как и для глицерина, возможны **два пути метаболических превращений**:

- синтез жира или других липидов;
- катаболизм до Ацетил-КоА — **β -окисление жирных кислот**.

Активация ЖК происходит в цитоплазме, а β -окисление — в митохондриях.

Ацил-КоА не может проходить через мембрану митохондрий, поэтому имеется специальный механизм транспорта ЖК из цитоплазмы в митохондрию при участии **карнитина**. Во внутренней мембране митохондрий есть специальный транспортный белок, обеспечивающий перенос. Благодаря этому ацилкарнитин легко проникает через мембрану митохондрий.

Цитоплазматическая и митохондриальная карнитинацилтрансферазы отличаются друг от друга строением и кинетическими характеристиками. V_{\max} (скорость) цитоплазматической ацилкарнитинтрансферазы **ниже** V_{\max} митохондриального фермента, а также **ниже** V_{\max} ферментов β -окисления. Поэтому **цитоплазматическая ацилкарнитинтрансфераза** — ключевой фермент распада жирных кислот. Если жирная кислота попадает в митохондрию, то она **обязательно** подвергается катаболизму до Ацетил-КоА.

46. БИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕМБРАНЫ. СОСТАВ БИОЛОГИЧЕСКИХ МЕМБРАН

Биологические мембраны состоят из **фосфолипидов, гликолипидов, белков и холестерина**. Рассматриваются как белково-липидные комплексы. Белки и липиды, входящие в их состав, связаны слабыми типами связей (чаще гидрофобными). Соотношение белков и липидов варьирует, обычно бывает 50% белков и 50% липидов.

1. **Фосфолипиды (ФЛ)** — липиды, содержащие **фосфатный остаток**, составляют основу мембраны. Состоят из 4 компонентов: спирта, жирных кислот, фосфата, полярной группировки. Если это **серин**, то глицерофосфолипид называют **фосфатидилсерин**, если **холин** — **фосфатидилхолин**, если **этаноламин** — **фосфатидилэтаноламин**, если **инозит**, то глицерофосфолипид — **фосфатидилинозит**. **Общая формула фосфолипидов**. В состав входят 2 спирта: глицерин (глицерофосфолипиды) и сфингозин (сфингофосфолипиды, сфингомиелины). Все компоненты соединены эфирными связями. **Классификация фосфолипидов по виду содержащегося спирта:**

1) **глицерофосфолипиды (ГФЛ)** — содержат спирт глицерин. Относятся к L-ряду. Есть асимметрический углеродный атом. Полярная группировка может быть представлена аминокислотой серином (фосфатидилсерин), холином (фосфатидилхолин, другое название — лецитин), этаноламином (фосфатидилэтаноламин), инозитолом (фосфатидилинозитол), глицерином (полиглицерофосфатиды). В природных фосфолипидах R_1 и R_2 — разные. R_1 — насыщенная жирная кислота, R_2 — ненасыщенная жирная кислота;

2) **сфингофосфолипиды (СФЛ)** — содержат спирт сфингозин. Молекула сфингофосфолипида включает сфингозин, жирную кислоту, фосфорную кислоту и полярную группировку. **Сфингозин** — 2-атомный непредельный аминспирт. **Жирная кислота** присоединена пептидной связью к аминогруппе сфингозина.

2. **Гликолипиды (ГЛ)** состоят из сфингозина, жирной кислоты и молекулы какого-либо углевода. Также имеют гидрофильную «головку» и 2 гидрофобных «хвоста».

Классификация гликолипидов по строению углеводного компонента:

1) **цереброзиды.** В качестве углеводного компонента содержат какой-либо моносахарид (глюкозу, галактозу) либо дисахарид или нейтральный небольшой олигосахарид;

2) **ганглиозиды.** Углеводный компонент — кислый олигосахарид (содержит сиаловую кислоту), состоящий из разных мономеров — как самих моносахаридов, так и их производных. Молекула имеет выраженные антигенные свойства;

3) **стероиды:** а) стерины (в составе полициклическая структура стерана); б) стериды (эфиры холестерина и высших жирных кислот).

Свойства стероидов. Стерины содержат гидроксильную группу (-ОН), поэтому несколько гидрофильны. Стериды — полностью гидрофобные вещества.

ФЛ и ГЛ — полярные липиды. Могут взаимодействовать с водой, спонтанно образуя бимолекулярный слой (бислой), где между «головками» — ионные, водородные связи, между «хвостами» — гидрофобное взаимодействие. Липидная часть мембраны состоит из таких липидов.

47. СВОЙСТВА БИСЛОЯ ЛИПИДОВ. ФУНКЦИИ МЕМБРАН

Свойства липидов: маленькая толщина — в 2 молекулы (4–13 нм); высокая эластичность. При 37°C липиды находятся в жидком состоянии, в связи с этим способны перемещаться. **Виды движений:** в пределах своего монослоя; вращательные движения; флуктуация «хвостов». Мембрана рассматривается как жидкокристаллическая структура. Наряду с диффузией имеется упорядоченность. **Другие свойства:** **1)** низкая электропроводность. Липидный бислой — хороший диэлектрик; **2)** избирательная проницаемость. Свободно пропускает небольшие электронейтральные молекулы кислорода, углекислоты, азота, гидрофобные молекулы. Заряженные молекулы через билипидный слой не проникают. Они транспортируются специальными мембранными транспортными белками.

Два типа белков мембран:

1) периферические белки — взаимодействуют с «головками» полярных липидов электростатически;

2) интегральные белки — взаимодействуют как с «головками» липидов, так и с гидрофобными «хвостами». Содержат преимущественно гидрофобные аминокислоты.

Роль углеводных компонентов мембран: участвуют в рецепции; обеспечивают взаимодействие клеток друг с другом; обеспечивают антигенную специфичность клеток. **Важнейший компонент** плазматических мембран — **холестерин**. Холестерин взаимодействует с гидрофобными «хвостами» полярных молекул и ограничивает скорость диффузии липидов — стабилизатор биологических мембран. Липи-

ды синтезируются на мембранах эндоплазматического ретикулума. Наблюдается постоянное передвижение липоидов от мембран ЭПС к другим мембранам.

Свойства биомембран: **1)** асимметричность. Поверхности различаются составом липидов, белков, углеводов. В наружном слое преобладают ФЛ и СМ (сфингомиелин), во внутреннем — ФС (фосфатидилсерин) и ФЭА (фосфатидилэтаноламин); **2)** жидкостность (текучесть) — обусловлена прежде всего липидами за счет диффузии в пределах монослоя; **3)** способность к самосборке.

Функции мембран: **1)** защитная — защита клетки от воздействия внешней среды за счет непроницаемости для большинства водорастворимых молекул; **2)** регуляторная — регуляция химического состава внутренней среды клетки: в клетку поступают питательные вещества, вода, кислород, выводятся продукты жизнедеятельности — CO_2 , ферменты, гормоны; **3)** транспортная. Виды транспорта: **а)** пассивный (простая и облегченная диффузия); **б)** активный; **в)** цитоз.

Путем **простой диффузии** в клетку проникают вода, CO_2 , O_2 , спирт, глицерин, мочеви́на, многие липофильные вещества. Поступление по градиенту концентрации осуществляется без затрат энергии. При **облегченной диффузии** вещества переносятся по градиенту концентрации с помощью специфических белков-переносчиков, имеющих активные центры для комплексного связывания с транспортным веществом. Транспорт высокоизбирателен. **Активный транспорт** — перенос веществ против градиента концентрации, требует затрат энергии (перенос ионов Na , K). Источник энергии — АТФ.

48. СИНТЕЗ И ТРАНСПОРТ ХОЛЕСТЕРИНА

Синтез холестерина протекает в основном в печени на мембранах эндоплазматического ретикулула гепатоцитов (эндогенный холестерин) и транспортируется в ткани. Для построения мембран используется также пищевой (экзогенный) холестерин. Ключевой фермент биосинтеза холестерина — **ГМГ-редуктаза** (β -гидрокси, β -метил, глутарил-КоА редуктаза).

Пищевой холестерин транспортируется хиломикронами и попадает в печень. Печень — источник и пищевого, и эндогенного холестерина для тканей.

В печени синтезируются и затем попадают в кровь ЛОНП — липопротеины очень низкой плотности (75% холестерина) и ЛНП — липопротеины низкой плотности (содержат апобелок апоВ₁₀₀).

Большинство клеток имеют рецепторы для апоВ₁₀₀. Поэтому ЛНП фиксируются на поверхности клеток, и холестерин переходит в клеточные мембраны. ЛНП снабжают холестерином клетки тканей.

Кроме того, происходит освобождение холестерина из тканей и транспорт его в печень с помощью липопротеинов высокой плотности (ЛВП). Они содержат очень мало липидов и много белка, апобелки апоА, апоС и апоЕ. Синтез ЛВП протекает в печени. В кровеносном русле к ЛНП присоединяется белок-фермент **лецитинхолестеринацилтрансфераза (ЛХАТ)**.

АпоС и апоЕ могут переходить от ЛВП на хиломикроны или ЛОНП. Поэтому ЛВП — доноры апоЕ и апоС. АпоА — активатор ЛХАТ. ЛХАТ катализирует следующую реакцию — перенос жирной кислоты из положения R₂ на холестерин.

Образующийся эфир холестерина — очень гидрофобное вещество и сразу переходит в ядро ЛВП —

так при контакте с мембранами клеток ЛВП удаляют из них избыток холестерина. Затем ЛВП идут в печень, там разрушаются, и избыток холестерина удаляется из организма.

Нарушение соотношения между количеством ЛНП, ЛОНП и ЛВП вызывает задержку холестерина в тканях. Развивается атеросклероз. Поэтому ЛНП — атерогенные липопротеины, ЛВП — антиатерогенные липопротеины. При наследственном дефиците ЛВП наблюдаются ранние формы атеросклероза.

49. ФУНКЦИИ И КАТАБОЛИЗМ ЛИПОИДОВ

Функции липоидов:

1) структурная — составляют основу биологических мембран;

2) регуляторная: а) вместе с белковыми компонентами обеспечивают избирательную проницаемость биологических мембран; б) при катаболизме липоидов образуются биологически активные вещества — регуляторы метаболизма.

Цель катаболизма липоидов — образование биологически активных веществ. Катаболизм холестерина происходит без разрушения полициклической структуры, в основном путем реакций микросомального окисления.

Из холестерина образуются: стероидные гормоны; желчные кислоты; в коже под действием ультрафиолетового облучения — витамин D₃. ГФЛ разрушаются путем гидролиза под действием фосфолипаз, в основном фосфолипаз «А₂» и «С». Продукты гидролиза фосфолипазой «С» фосфорилированных фосфатидилинозитолов (диацилглицерин и инозитолфосфат) — внутриклеточные посредники при действии гормонов на клетку. Фосфолипаза А₂ отщепляет ненасыщенные жирные кислоты — предшественники биологически активных веществ.

Общий предшественник биологически активных веществ — **арахидоновая кислота**, из которой путем перекисного окисления образуются ПГ (**простагландины**), Тх (**тромбоксаны**), ЛТ (**лейкотриены**).

Арахидоновая кислота содержит 20 углеродных атомов и 4 двойные связи. Является субстратом для оксигеназ (ферментов, включающих кислород в состав субстрата). Перекисное окисление арахидоно-

вой кислоты заключается в присоединении кислорода и образовании перекиси. **Перекиси** — вещества нестойкие и быстро разрушаются. В липиде появляются ОН-группы или кетогруппы. В тканях человека и животных 2 фермента перекисного окисления: **циклооксигеназа** и **липооксигеназа**. При окислении с участием циклооксигеназы одновременно с окислением происходит циклизация, при действии липооксигеназы окисление идет без циклизации. Продукт действия циклооксигеназы: гидроперекись простагландин G_2 (PGG_2). Затем он преобразуется в другую гидроперекись — PGH_2 . Далее в результате действия других окислительных ферментов из PGH_2 образуются другие простагландины (D, E, F и т.д.). Из PGH_2 образуется еще 2 тромбоксана (Tx).

ПГ и Tx — гормоны местного действия, оказывающие регулирующий эффект там же, где образуются. **Простагландины** влияют на проницаемость клеточных мембран, изменяют проницаемость кровеносных сосудов, влияют на тонус гладкомышечных клеток, на процессы реабсорбции в почках. Одни ПГ вызывают сокращение, другие — расслабление мышечных элементов. **Тромбоксаны** регулируют функции тромбоцитов, стимулируя их агрегацию. В результате действия липооксигеназы образуется лейкотриен A_4 (LTA_4) — предшественник других лейкотриенов. **Лейкотриены** продуцируются лейкоцитами и регулируют функции лейкоцитов — вызывают хемотаксис гранулоцитов, стимулируют фагоцитоз. Влияют на клеточную проницаемость и на тонус гладких мышц. Обладают очень длительным воздействием на клетку.

50. ФУНКЦИИ ПОЧЕК. ЭТАПЫ МОЧЕОБРАЗОВАНИЯ

Почка — парный орган. Основная структурная единица — нефрон. **Функции почек:**

1) **эксcretорная** — выведение из организма: **а)** конечных продуктов катаболизма (мочевины, мочевой кислоты, креатинина, продуктов обезвреживания токсичных веществ); **б)** избытка веществ, всосавшихся в кишечнике или образовавшихся в процессе катаболизма (воды, органических кислот, витаминов, гормонов); **в)** ксенобиотиков — чужеродных веществ (лекарственных препаратов, никотина);

2) **гомеостатическая.** Почки регулируют: водный и солевой гомеостаз; кислотно-основное состояние;

3) **метаболическая:** участие в углеводном, белковом, жировом обменах; синтез ренина, активной формы витамина D₃, эритропоэтина, простагландинов, кининов. **Этапы мочеобразования.**

1. **Ультрафильтрация** — процесс образования первичной мочи путем фильтрации крови в полости клубочка через поры соединительно-тканной капсулы. **Капсула состоит из 3 слоев:** эндотелий кровеносных капилляров; базальная мембрана — состоит из коллагеновых фибрилл, образующих молекулярное «сито». Не пропускает белки с молекулярной массой выше 50 кДа; эпителиоциты капсулы, мембраны которых заряжены отрицательно. В результате ультрафильтрации образуется около 180 л первичной мочи в сутки. Фильтрационную способность почек оценивают путем вычисления **фильтрационного клиренса (ФК)** — это такой объем плазмы крови, который полностью очищается от нереабсорбируемого вещества за 1 мин; рассчитывается по формуле:

$$\text{ФК} = [A] \text{ мочи} \cdot V/[A] \text{ крови},$$

где $[A]$ мочи — концентрация вещества в моче, V — скорость образования мочи (мл/мин), $[A]$ крови — концентрация вещества в крови. Единица измерения клиренса — мл (плазмы крови)/мин. У здорового человека ФК составляет около 125 мл/мин.

2. **Реабсорбция** — процесс обратного всасывания веществ из просвета проксимальных канальцев почек в кровь.

Механизмы реабсорбции: простая диффузия (по градиенту концентраций); активный транспорт — против градиента концентраций с затратой энергии АТФ.

Ионы натрия и калия реабсорбируются с участием натриевого насоса — мембранного фермента Na , K -зависимой АТФ-азы. В комплексе с ионами Na реабсорбируются глюкоза и аминокислоты. Реабсорбция Ca^{2+} и Mg^{2+} проходит с участием Ca^{2+} , Mg^{2+} -зависимой АТФ-азы. Кроме АТФ-аз в процессах активного транспорта участвуют белки-переносчики — **транслоказы**. **За сутки реабсорбируется:** около 179 л воды; примерно 1 кг NaCl ; около 340 г NaHCO_3 ; около 170 г глюкозы и т.д.

3. **Секреция** — процесс образования вторичной мочи в дистальных канальцах почек. Проходит с затратой энергии АТФ. В результате секреции за сутки образуется 1000–2000 мл вторичной мочи, содержащей: 12–36 г мочевины; около 1 г креатинина; около 1 г аммонийных солей; около 0,5–1 г других продуктов азотистого обмена (таких как креатин, гиппуровая кислота, индикан и пигменты); около 5–7 г минеральных солей; продукты обезвреживания токсических соединений (в незначительных количествах).

51. ГОМЕОСТАТИЧЕСКАЯ ФУНКЦИЯ ПОЧЕК

Водно-солевой гомеостаз. Вода в организме распределена между внутриклеточным и внеклеточным пространством. Распределение воды зависит от общего количества растворенных веществ, так как вода движется в направлении осмотического градиента. Почки участвуют в поддержании постоянного количества воды путем влияния на ионный состав внутри- и внеклеточных жидкостей. Около 75% ионов натрия, хлора и воды реабсорбируется из клубочкового фильтрата в проксимальном канальце благодаря АТФ-азному механизму. При этом активно реабсорбируются только ионы натрия, анионы перемещаются благодаря электрохимическому градиенту, а вода реабсорбируется пассивно и изоосмотически.

Участие почек в регуляции кислотно-щелочного равновесия. Поддержание постоянного значения pH крови обеспечивается почками и буферными системами крови. Буферные системы крови регулируют pH крови в значительном диапазоне, но не устраняют нарушений кислотно-щелочного равновесия в организме. Почки обеспечивают удаление кислотных или щелочных компонентов, нормализуют соотношение компонентов буферных систем. Изменение pH крови и мочи может быть связано с особенностями питания человека. Пища животного происхождения, богатая анионами сильных кислот (сульфатами, фосфатами), приводит к образованию кислореагирующих компонентов плазмы крови и выделению более кислой мочи. Пища растительного происхождения содержит сильные катионы (Na^+ , K^+) и приводит к образованию мочи щелочного характера.

В почках имеются **специальные механизмы борьбы с ацидозом**:

1) **секреция H^+** . Включает процесс образования CO_2 в метаболических реакциях, протекающих в клетках дистального канальца; затем образование H_2CO_3 под действием **карбоангидразы**; дальнейшую диссоциацию ее на H^+ и HCO_3^- и обмен ионов H^+ на ионы Na^+ . Затем натрий и бикарбонатные ионы диффундируют в кровь, обеспечивая ее подщелачивание;

2) **аммониогенез**. Ферменты аммониогенеза — **глутаминаза** и **глутаматдегидрогеназа**. Их активность возрастает в условиях ацидоза;

3) **глюконеогенез**. Протекает в печени и в почках. Ключевой фермент — **почечная пируваткарбоксилаза**, наиболее активная в кислой среде. При ацидозе в почках происходит активация карбоксилазы и кислореагирующие вещества (лактат, пируват) более интенсивно превращаются в глюкозу, не обладающую кислыми свойствами.

Механизм важен при ацидозе, связанном с голоданием (при недостатке углеводов или общем недостатке питания). Накопление кетоновых тел, имеющих кислые свойства, стимулирует глюконеогенез. Это способствует улучшению кислотно-щелочного состояния и одновременно снабжает организм глюкозой. При полном голодании до 50% глюкозы крови образуются в почках. При алкалозе тормозится глюконеогенез (в результате изменения pH угнетается пируват-карбоксилаза), тормозится секреция протонов, но одновременно усиливается гликолиз и увеличивается образование пирувата и лактата.

52. СТРУКТУРА И ФУНКЦИИ НЕРВНОЙ ТКАНИ. ОСОБЕННОСТИ ЕЕ СОСТАВА И МЕТАБОЛИЗМА

Структурно-функциональная единица нервной ткани — **нейрон** — связана с помощью дендритов и аксонов с такими же клетками и клетками других типов (секреторными, мышечными), разделенными синаптическими щелями. Связь между клетками осуществляется путем передачи сигнала от тела нейрона по аксону до синапса. В синаптическую щель выделяется вещество-медиатор. Медиатор вступает в связь с рецепторами на другой стороне синаптической щели, что обеспечивает восприятие сигнала и генерацию нового сигнала в клетке-акцепторе.

Функции нервной ткани:

- генерация электрического сигнала (нервного импульса);
- проведение нервного импульса;
- запоминание и хранение информации;
- формирование эмоций и поведения;
- мышление.

Особенности химического состава и метаболизма нервной ткани определяются наличием **гематоэнцефалического барьера (ГЭБ)**, обладающего избирательной проницаемостью для различных метаболитов и способствующего накоплению некоторых веществ в нервной ткани. Например, в нервной ткани на долю глутамата и аспартата приходится примерно 70–75% от общего количества аминокислот.

Функции липидов нервной ткани:

- 1) структурная: входят в состав клеточных мембран нейронов;
- 2) диэлектрическая: обеспечивают надежную электрическую изоляцию;

3) защитная. Ганглиозиды — активные антиоксиданты — ингибиторы перекисного окисления липидов (ПОЛ). При повреждении ткани мозга ганглиозиды способствуют ее заживлению;

4) регуляторная. Фосфатидилинозиты — предшественники БАВ (биологически активные вещества).

Особенность липидного состава нервной ткани: есть фосфолипиды (ФЛ), гликолипиды (ГЛ) и холестерин (ХС), нет нейтральных жиров. Эфиры холестерина встречаются только в участках активной миелинизации. Сам холестерин синтезируется интенсивно только в развивающемся мозге. В мозге взрослого человека низка активность ОМГ-КоА-редуктазы — ключевого фермента синтеза холестерина. Содержание свободных жирных кислот в мозге очень низкое.

Некоторые нейромедиаторы после взаимодействия со специфическими рецепторами изменяют свою конформацию и конформацию фосфолипазы С, катализирующей расщепление связи в фосфатидилинозите между глицерином и остатком фосфата, в результате чего образуются фосфоинозитол и диацилглицерин — регуляторы внутриклеточного метаболизма. **Диацилглицерин** активирует протеинкиназу С, **фосфоинозитол** повышает концентрацию Ca^{2+} . Ионы кальция влияют на активность внутриклеточных ферментов и участвуют в работе сократительных элементов нервных клеток — микрофиламентов, обеспечивая передвижение различных веществ в теле нервной клетки, аксоне и растущем кончике аксона. Протеинкиназа С участвует в реакциях фосфорилирования белков внутри нервных клеток.

53. МЕТАБОЛИЗМ И ОСОБЕННОСТИ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ НЕРВНОЙ ТКАНИ

Основной путь получения энергии — **аэробный распад глюкозы по ГБФ-пути**. Глюкоза — почти единственный энергетический субстрат, поступающий в нервную ткань, который может быть использован ее клетками для образования АТФ. Постоянный и непрерывный приток глюкозы и кислорода из кровеносного русла — **необходимое условие энергетического обеспечения нервных клеток**, так как содержание гликогена в нервной ткани ничтожно (0,1% от массы мозга) и не может обеспечить мозг энергией даже на короткое время.

Высокая скорость потребления глюкозы нервными клетками обеспечивается работой высокоактивной гексокиназы мозга. Здесь гексокиназа не является ключевым ферментом всех путей метаболизма глюкозы. Ключевые ферменты ГБФ-пути в нервной ткани — **фосфофруктокиназа** и **изоцитратдегидрогеназа**. Фосфофруктокиназу ингибируют фруктозо-1,6-бисфосфат, АТФ и цитрат, активируют фруктозо-6-фосфат, АДФ, АМФ и неорганический фосфат. Активность изоцитрат ДГ даже при нормальном уровне утилизации глюкозы в состоянии покоя максимальна. Поэтому при повышенном энергопотреблении нет возможностей ускорения реакций цикла трикарбоновых кислот. Энергия АТФ в нервной ткани используется неравномерно во времени. Резкое повышение энергозатрат происходит при очень быстром переходе от сна к бодрствованию.

Образование креатинфосфата способно удерживать макроэнергетические связи. Реакция полностью об-

ратима, ее направление зависит от соотношения АТФ/АДФ в клетках нервной ткани. Во время сна накапливается фосфокреатин. Переход к бодрствованию приводит к резкому уменьшению концентрации АТФ — равновесие реакции сдвигается влево, т.е. образуется АТФ.

Метаболизм аминокислот и белков. Ткань мозга интенсивно обменивается аминокислотами с кровью. Для этого существуют специальные транспортные системы: две для незаряженных и еще несколько — для аминокислот, заряженных положительно и отрицательно. До 75% от общего количества аминокислот нервной ткани составляют аспартат, глутамат, а также продукты их превращений или вещества, синтезированные с их участием (глутамин, ацетильные производные, ГАМК (гамма-аминомасляная кислота) глутатион).

Функции глутамата в нервной ткани:

1) энергетическая. Глутаминовая кислота связана большим числом реакций с промежуточными метаболитами цикла трикарбоновых кислот;

2) участие (вместе с аспартатом) в реакциях дезаминирования других аминокислот и временном обезвреживании аммиака;

3) образование из глутамата нейромедиатора ГАМК;

4) участие в синтезе глутатиона — одного из компонентов антиоксидантной системы организма. Глутамат с большой скоростью образуется из своего кетоаналога — α -кетоглутаровой кислоты в ходе реакции трансаминирования и используется для образования глутатиона, глутамина и γ -аминомасляной кислоты.

54. ПОНЯТИЕ О СИНАПСАХ. ПЕПТИДЫ

Синапс — функциональный контакт специализированных участков плазматических мембран двух возбудимых клеток. Состоит из пресинаптической мембраны, синаптической щели и постсинаптической мембраны. Мембраны клеток в месте контакта имеют утолщения в виде бляшек — нервных окончаний. Нервный импульс, достигший нервного окончания, не в состоянии преодолеть возникшее перед ним препятствие — синаптическую щель. Здесь электрический сигнал преобразуется в химический. Пресинаптическая мембрана содержит специальные каналные белки, которые реагируют на мембранный потенциал, изменяя свою конформацию, и формируют канал. В результате ионы Ca^{2+} проходят через пресинаптическую мембрану по градиенту концентраций в нервное окончание. Градиент концентраций Ca^{2+} создается работой Ca^{2+} -зависимой АТФазы — кальциевым насосом. Повышение концентрации Ca^{2+} внутри нервного окончания вызывает слияние 200–300 имеющихся там везикул, заполненных ацетилхолином, с плазматической мембраной. Далее ацетилхолин секретируется в синаптическую щель путем экзоцитоза и присоединяется к рецепторным белкам, расположенным на поверхности постсинаптической мембраны. При взаимодействии с ацетилхолином белок-рецептор изменяет свою конформацию, формируя натриевый канал. Катионная селективность канала обеспечивается тем, что ворота канала сформированы отрицательно заряженными аминокислотами. Таким образом повышается проницаемость постсинаптической мембраны для натрия и возникает новый импульс. Деполяризация постсинаптической мембраны

вызывает диссоциацию комплекса «ацетилхолин — белок — рецептор», и ацетилхолин освобождается в синаптическую щель. Как только ацетилхолин оказывается в синаптической щели, он подвергается быстрому гидролизу под действием ацетилхолинэстеразы. Образуется промежуточный фермент-субстратный комплекс, в котором ацетилхолин связан с активным центром фермента через серин.

Пептиды выполняют функцию как нейромедиаторов, так и гормонов. Имеют в своем составе от 3 до нескольких десятков аминокислотных остатков. Функционируют только в высших отделах нервной системы. **Классификация:** **1)** нейрогипофизарные гормоны (вазопрессин, либерины, статины) — одновременно и гормоны, и медиаторы; **2)** гастроинтестинальные пептиды (гастрин, холецистокинин). Гастрин вызывает чувство голода, холецистокинин вызывает чувство насыщения, стимулирует сокращение желчного пузыря и функцию поджелудочной железы; **3)** опиатоподобные пептиды (пептиды обезболивания, эндорфины). Взаимодействуют с теми же рецепторами, что и опиаты (морфин), имитируя их действие; **4)** пептиды сна. Молекулярная природа не установлена. Введение животным вызывает сон; **5)** пептиды памяти (скотофобин). Накапливается в мозге крыс при тренировке на избегание темноты; **6)** пептиды — компоненты ренин-ангиотензиновой системы. Введение ангиотензина-II в центр жажды головного мозга вызывает появление этого ощущения и стимулирует секрецию антидиуретического гормона.

55. СТРУКТУРА ПОПЕРЕЧНО-ПОЛОСАТОЙ МЫШЕЧНОЙ ТКАНИ

Поперечно-полосатая мускулатура состоит из чередующихся толстых и тонких нитей. Функциональная единица — **саркомер**. **Толстая нить** состоит из молекул белка миозина. **Миозин** — крупный олигомерный белок, состоящий из 6 субъединиц, попарно одинаковых. Тяжелая цепь: на С-конце — α -спираль, на N-конце — глобула. При соединении двух тяжелых цепей С-концевыми участками образуется суперспираль. Две легкие цепи входят в состав глобулы (головки). Стержневой участок суперспирали имеет 2 отдела, где спирали оголены, — эти места открыты для действия протеолитических ферментов и имеют повышенную подвижность.

Свойства миозина:

1) в физиологических условиях (оптимальные pH, температура, концентрации солей) молекулы миозина спонтанно взаимодействуют между собой своими стержневыми участками («конец в конец», «бок в бок») с помощью слабых типов связей;

2) молекула миозина обладает ферментативной активностью (АТФ-азная активность: $\text{АТФ} + \text{H}_2\text{O} > > \text{АДФ} + \text{Ф}$). Активные центры расположены на головках миозина.

Стадии ферментативной реакции:

- сорбция субстрата. АТФ фиксируется на адсорбционном участке активного центра головки миозина;
- гидролиз АТФ. Происходит на каталитическом участке активного центра головки. Продукты гидролиза (АДФ и Ф) остаются фиксированными, а выделившаяся энергия аккумулируется в головке;

- миозин способен взаимодействовать с актином тонких нитей. Присоединение актина к миозину увеличивает АТФ-азную активность миозина, в результате скорость гидролиза АТФ возрастает в 200 раз. Ускоряется именно 3-я стадия катализа. Миозин своими головками способен взаимодействовать с актином (сократительным белком), входящим в состав тонких нитей. Актин — аллостерический активатор миозина.

Тонкие нити. Состав:

- актин — сократительный белок;
- тропомиозин — регуляторный белок;
- тропонин — регуляторный белок.

Актин — небольшой глобулярный белок. В физиологических условиях молекулы способны к спонтанной агрегации, образуя F-актин. В состав тонкой нити входят 2 F-актиновые нити, образуется суперспираль (2 перекрученные нити). В области Z-линий актин прикрепляется к актинину.

56. МЕХАНИЗМ МЫШЕЧНОГО СОКРАЩЕНИЯ. РЕГУЛЯЦИЯ СОКРАЩЕНИЯ И РАССЛАБЛЕНИЯ МЫШЦ

Факторы, обеспечивающие мышечное сокращение:

- сродство комплекса «миозин-АТФ» к актину очень низкое;
- сродство комплекса «миозин-АДФ» к актину очень высокое;
- актин ускоряет отщепление АДФ и Ф от миозина, что сопровождается конформационной перестройкой (поворот головки миозина).

Стадии мышечного сокращения:

- фиксация АТФ на головке миозина;
- гидролиз АТФ. Продукты гидролиза (АДФ и Ф) остаются фиксированными, а выделившаяся энергия аккумулируется в головке. Мышца готова к сокращению;
- образование прочного комплекса «актин-миозин», разрушающегося только при сорбции новой молекулы АТФ;
- конформационные изменения молекулы миозина, в результате которых происходит поворот головки миозина. Освобождение продуктов реакции (АДФ и Ф) из активного центра головки миозина.

Белки — регуляторы мышечного сокращения:

1) тропомиозин — фибриллярный белок, имеет вид α -спирали. В тонкой нити на 1 молекулу тропомиозина приходится 7 молекул G-актина. Располагается в желобке между 2 спиральями G-актина. Соединяется «конец в конец», цепочка непрерывная. Молекула тропомиозина закрывает активные центры связывания актина на поверхности глобул актина;

2) тропонин — глобулярный белок, состоящий из 3 субъединиц: тропонина «Т», тропонина «С» и тропонина «I». Располагается на тропомиозине с равными промежутками, длина которых равна длине молекулы тропомиозина. Тропонин Т (ТнТ) — отвечает за связывание тропонина с тропомиозином, через тропонин «Т» конформационные изменения тропонина передаются на тропомиозин. Тропонин С (ТнС) — Ca^{2+} -связывающая субъединица, содержит 4 участка для связывания кальция, по строению похожа на белок кальмодулин. Тропонин I (ТнI) — ингибиторная субъединица — ненастоящий ингибитор, создающий лишь пространственное препятствие, мешающее взаимодействию актина и миозина в момент, когда тропонин «С» не связан с Ca^{2+} .

Регуляция сокращения и расслабления мышц в живой клетке:

- мышечное сокращение начинается с нервного импульса. Под воздействием ацетилхолина развивается возбуждение клеточной мембраны и резко повышается ее проницаемость для Ca^{2+} ;
- Ca^{2+} поступает в цитоплазму мышечной клетки (саркоплазму) из депо — цистерн цитоплазматического ретикулула. Концентрация Ca^{2+} в саркоплазме мгновенно увеличивается;
- кальций связывается с тропонином «С». Возникают конформационные изменения молекулы тропонина, в результате устраняется пространственное препятствие в виде тропонина «I», так как молекула тропомиозина оттягивается в сторону и открывает на поверхности актина миозин-связывающие центры. Далее мышечное сокращение идет по схеме.

57. ФУНКЦИИ И СОСТАВ КРОВИ. АЛЬБУМИНЫ

Функции крови:

- питание тканей и выделение продуктов метаболизма;
- дыхание тканей и поддержание кислотно-щелочного и водно-минерального баланса;
- транспорт гормонов и других метаболитов;
- защита от чужеродных агентов;
- регуляция температуры тела путем перераспределения тепла в организме.

Масса крови в сосудах человека составляет около 20% от массы тела. 55% массы крови составляет плазма, остальная часть — форменные элементы плазмы крови (эритроциты, лейкоциты, лимфоциты, тромбоциты).

Состав плазмы крови: вода (90%); белки (6–8%); органические небелковые соединения (2%); неорганические соли (1%).

Белковые компоненты плазмы крови:

- 1) альбумины (54–62%);
- 2) α_1 -глобулины (2,5–5%);
- 3) α_2 -глобулины (8,5–10%);
- 4) β -глобулины (12–15%);
- 5) γ -глобулины (15,5–21%);
- 6) фибриноген (2–4%).

Количественные соотношения между белковыми фракциями у здорового человека постоянны. При нарушении количественных соотношений между фракциями белка возникает **диспротеинемия**. Содержание общего белка плазмы может оставаться нормальным.

При снижении содержания общего белка плазмы возникает **гипопротеинемия**. Развивается при: дли-

тельном голодании; патологии почек (потери белка с мочой). Реже встречается **гиперпротеинемия** — повышение содержания белка в плазме выше 80 г/л. Встречается при значительной потере жидкости организмом: неукротимой рвоте, профузном поносе (при холере, тяжелой форме дизентерии).

Альбумины — простые низкомолекулярные гидрофильные белки. Молекула содержит 600 аминокислот. Молекулярная масса 67 кДа. Альбумины синтезируются в печени. Около 40% альбуминов находится в плазме крови, остальное количество — в интерстициальной жидкости и в лимфе.

Функции альбуминов (определяются их высокой гидрофильностью и высокой концентрацией в плазме крови): **поддержание онкотического давления плазмы крови**. Обеспечивают около 80% онкотического давления плазмы. При уменьшении содержания альбуминов в плазме (при голодании, заболеваниях почек) падает онкотическое давление, жидкость выходит из кровяного русла в ткани и вызывает образование отеков; **резерв свободных аминокислот в организме**, образующихся в результате протеолитического расщепления белков; **транспорт** веществ, особенно плохо растворимых в воде: свободных жирных кислот, жирорастворимых витаминов, стероидов, некоторых ионов (Ca^{2+} , Mg^{2+}) и лекарственных препаратов (ацетилсалициловая кислота, пенициллин), с которыми образуют комплексы.

58. ГЛОБУЛИНЫ α_1 И α_2

α_1 -глобулины. Имеют высокую гидрофильность и низкую молекулярную массу, поэтому при патологии почек легко теряются с мочой. Их потеря не оказывает существенного влияния на онкотическое давление крови, так как их содержание в плазме крови невелико.

Функции α_1 -глобулинов:

1) транспортная. Транспортируют липиды, образуя с ними комплексы — липопротеины. Выделяют специальный белок, предназначенный для транспорта гормона щитовидной железы тироксина — тироксин-связывающий белок;

2) участие в функционировании системы свертывания крови и системы комплемента;

3) регуляторная. Некоторые α_1 -глобулины — эндогенные ингибиторы протеолитических ферментов, например **α_1 -антитрипсин**. Концентрация в плазме очень высокая, молекулярная масса — 58–59 кДа. Главная функция — угнетение эластазы — фермента, гидролизующего эластин (один из основных белков соединительной ткани). α_1 -антитрипсин также является ингибитором протеаз: тромбина, пламина, трипсина, химотрипсина и некоторых ферментов системы свертывания крови. Количество α_1 -антитрипсина увеличивается при воспалительных заболеваниях, процессах клеточного распада, уменьшается при тяжелых заболеваниях печени (нарушении синтеза).

К фракции α_1 -глобулинов относят также **α_1 -антихимотрипсин**, который угнетает химотрипсин, и некоторые протеиназы форменных элементов крови.

α_2 -глобулины — высокомолекулярные белки. Фракция содержит регуляторные белки, факторы

свертывания крови, компоненты системы комплемента, транспортные белки, в том числе **церулоплазмин** — переносчик меди, который также обеспечивает постоянство содержания меди в различных тканях, особенно в печени. При наследственном заболевании — болезни Вильсона — уровень церулоплазмينا понижается. Вследствие этого повышается концентрация меди в мозге и печени, что проявляется развитием неврологической симптоматики и цирроза печени.

Гаптоглобины — белки, образующие специфические комплексы с гемоглобином, освобождающимся из эритроцитов при внутрисосудистом гемолизе. Вследствие высокой молекулярной массы эти комплексы не могут выводиться почками, что предотвращает потерю железа организмом. Комплексы гемоглобина с гаптоглобином разрушаются клетками ретикуло-эндотелиальной системы (клетки системы мононуклеарных фагоцитов), после чего глобин расщепляется до аминокислот, гем разрушается до билирубина и экскретируется желчью, а железо остается в организме и может быть снова использовано. К этой фракции относится также **α_2 -макроглобулин**. Молекулярная масса 720 кДа, концентрация в плазме крови 1,5–3 г/л. α_2 -макроглобулин — эндогенный ингибитор протеиназ всех классов, также связывает гормон инсулин. Комплексы « α_2 -макроглобулин — фермент» сорбируют на себе иммунные пептиды, например интерлейкины, факторы роста, фактор некроза опухолей, и выводят их из кровотока. **C_1 -ингибитор** — гликопротеид, основное регуляторное звено в классическом пути активации комплемента (КПК), угнетает плазмин, калликреин.

59. СТРОЕНИЕ МОЛЕКУЛЫ ИММУНОГЛОБУЛИНА. ФИБРОНОГЕН. БЕЛКИ-ФЕРМЕНТЫ ПЛАЗМЫ КРОВИ

Молекулы всех классов иммуноглобулинов имеют сходное строение. Разберем их строение на примере молекулы IgG. Иммуноглобулины — сложные белки, гликопротеины, обладают четвертичной структурой.

Белковая часть иммуноглобулина состоит из 4 полипептидных цепей: 2 одинаковых легких (L) и 2 одинаковых тяжелых (H). Молекулярная масса легкой цепи 23 кДа, тяжелой — от 53 до 75 кДа. С помощью дисульфидных (-S-S-) связей (мостиков) тяжелые цепи соединены между собой и с легкими цепями. Легкая цепь, начиная с N-конца, и такой же по длине участок H-цепи формируют вариабельный участок — Fab-фрагмент. Он может связываться с соответствующим антигеном слабыми типами связей. Именно этот участок обеспечивает специфичность связи иммуноглобулина со своим антигеном. В молекуле иммуноглобулина выделяют также Fc-фрагмент — константная (одинаковая) для всех иммуноглобулинов часть молекулы. Формируется за счет H-цепей. Fc-фрагмент обеспечивает прохождение иммуноглобулина через биологическую мембрану, например через плаценту. Взаимодействие Fab-фрагмента с антигеном приводит к значительному изменению конформации всей молекулы иммуноглобулина. При этом становится доступным тот или иной участок в пределах Fc-фрагмента. Взаимодействие этого открывшегося центра с первым компонентом системы комплемента или с рецепторами клетки приводит к образованию иммунного комплекса «антиген — анти-тело».

Фибриноген — белок, на который направлено действие системы свертывания крови. При свертывании крови фибриноген превращается в фибрин, который нерастворим в воде и выпадает в виде нитей. В этих нитях запутываются форменные элементы крови, формируя кровяной сгусток (тромб).

Классификация белков-ферментов плазмы крови: 1) ферменты плазмы — выполняют специфические метаболические функции в плазме. Включают такие протеолитические системы, как система комплемента, система регуляции сосудистого тонуса; 2) ферменты, поступающие в плазму в результате повреждения того или иного органа или ткани в результате разрушения клеток. Представляют интерес в диагностических целях (трансаминазы, лактатдегидрогеназа, креатинфосфокиназа).

Органические небелковые соединения плазмы: I группа — азотсодержащие небелковые компоненты — азот промежуточных и конечных продуктов обмена простых и сложных белков (остаточный азот): азот мочевины (50%); азот аминокислот (25%); низкомолекулярные пептиды (некоторые гормоны); креатин; креатинин; билирубин; индикан; некоторые другие азотсодержащие вещества. При некоторых заболеваниях почек, тяжелых ожогах небелковый азот крови повышается — возникает **азотемия**. II группа — безазотистые органические вещества: углеводы, липиды и продукты их метаболизма; минеральные вещества крови.

60. МЕХАНИЗМЫ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ — ВНЕШНИЙ И ВНУТРЕННИЙ

Внешний механизм запускается с участием внешних (тканевых) факторов, **внутренний** — при участии факторов, источником которых служит сама кровь, плазма, собственно ферменты и форменные элементы крови. Механизмы различаются только начальными стадиями до активации протромбина фII. Последующие стадии протекают одинаково.

Начальные стадии внешнего механизма. Механизм запускается при повреждении тканей (клеток), оказавшихся в контакте с кровью, или эндотелия сосуда. При этом разрушаются клеточные мембраны и из клеток высвобождается тканевой тромбопластин (фIII), который активирует фVII. Активация фVII и все последующие реакции до активации протромбина протекают на матрице из липопротеиновых осколков клеточных мембран. В ходе активации фVII происходит конформационная перестройка его молекулы, в результате формируется активный центр этого белка-фермента. Активный фVIIa образует комплекс с тканевыми фосфолипидами и ионом кальция. Этот комплекс обладает протеолитической активностью и вызывает активацию фактора X.

Начальные стадии внутреннего механизма — «контактная фаза». Происходит контакт фXII с чужеродной поверхностью (иглой шприца и др.). В результате происходит конформационная перестройка фXII и он активируется — переходит в фXIIa. Активация фXII, а также последующие реакции внутреннего механизма протекают на матрице — тромбопластине, который освобождается при разрушении тромбоцитов. XIIa действует на XI, превращая его в XIa. XIa дей-