

**КОНСПЕКТ ЛЕКЦИЙ
ПО БИООРГАНИЧЕСКОЙ
ХИМИИ**

Публикуется с разрешения правообладателя —
Литературного агентства «Научная книга»

Доцент, к.м.н. О. В. Осипова, А. В. Шустов

Конспект лекций по биохимии представлен в соответствии с современными стандартами. Является альтернативой для студентов при подготовке к экзаменам. Благодаря четким определениям основных понятий студент может сформулировать ответ, за короткий срок усвоить и переработать важную часть информации, успешно сдать экзамен. Курс лекций будет полезен не только студентам, но и преподавателям.

ЛЕКЦИЯ № 1. Функции белков, аминокислотный состав белков

1. Функции белков, содержание белков в органах и тканях

Белки (протеины) — это высокомолекулярные органические вещества, построенные из остатков аминокислот. Белки представляют собой основу структуры и функции всех живых организмов. Белки могут выполнять самые разнообразные функции.

К основным функциям белков относятся следующие.

1. Каталитическая функция. В настоящее время большинство ферментов, или биологических катализаторов, является белками. От этой функция белков зависит скорость химических реакций в биологических системах.

2. Транспортная функция. Перенос кислорода крови осуществляется молекулами гемоглобина, являющегося белком эритроцитов. Альбумины сыворотки крови принимают участие в транспорте липидов, образуют комплексы с органическими и неорганическими веществами и обеспечивают их доставку к органам-мишеням.

3. Защитная функция. В ответ на поступление в организм веществ, несущих на себе отпечаток генетической чужеродности, синтезируются специфические защитные белки-антитела. Защитная функция белков проявляется также в способности их к свертыванию (фибриногену), что защищает организм от потери крови при ранениях.

4. Сократительная функция. Специфические белки мышечной ткани (актин и миозин) играют главную роль в акте мышечного сокращения и расслабления. Сократительной способностью обладают также белки цитоскелета, обеспечивающие расхождение хромосом в процессе митоза.

5. Структурная функция. Первое место по количеству среди белков тела человека занимают структурные белки (коллаген, кератин, эластин и др.). Белки участвуют в образовании клеточ-

ных мембран, межклеточного вещества соединительной ткани, в комплексе с углеводами входят в состав ряда секретов (муцина, мукоидов и др.).

6. Гормональная функция. Гормональная регуляция занимает важное место в регуляции обмена веществ, а ряд гормонов представлен белками, полипептидами или производными аминокислот.

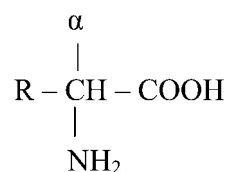
7. Питательная (резервная) функция. Существуют специальные резервные белки, осуществляющие питание плода (овальбумины) и ребенка (альбумины и казеин).

Кроме того, белки участвуют в экспрессии генетической информации, передаче нервных импульсов, поддерживают онкотическое давление крови и клеток, обеспечивают гомеостаз рН внутренней среды организма.

В органах и тканях животных содержится большое количество белков. На долю белков в человеческом теле приходится 45% от сухой массы. Наиболее богаты белком поперечно-полосатые мышцы, легкие, селезенка и почки (72—84%). К органам с умеренным содержанием белка относятся кожа, мозг и нервная ткань, сердце, органы пищеварительной системы (47—63%). В твердых тканях костей, зубов и в жировой ткани белки содержатся в небольшом количестве (14—20%).

2. Аминокислотный состав белков, классификация аминокислот

Основными структурными единицами белков являются **аминокислоты**. Природные белки построены из 20 α -аминокислот. α -аминокислоты представляют собой производные карбоновых кислот, у которых водородный атом у α -углерода замещен на аминогруппу:



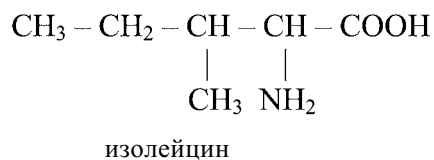
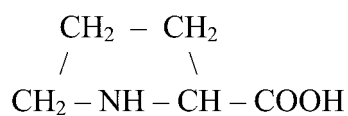
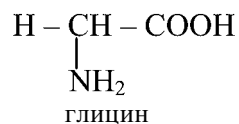
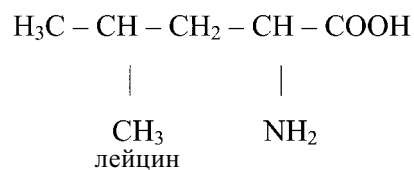
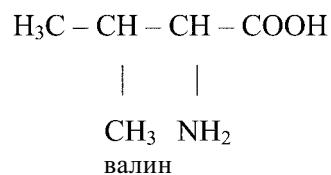
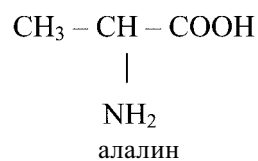
Радикал R представляет собой группу атомов, не участвующих в образовании пептидной связи. Все особенности структу-

ры и функции белковых молекул определяются химической природой радикала R.

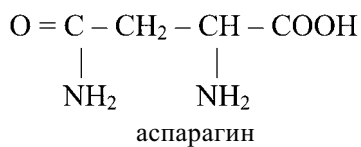
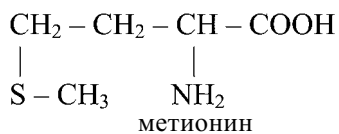
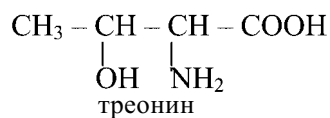
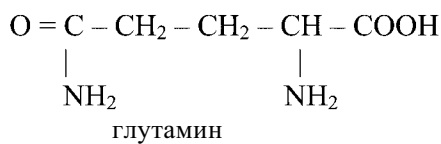
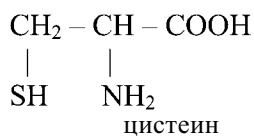
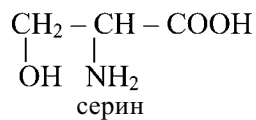
Классификация аминокислот основана на химическом строении радикалов аминокислот. Современная рациональная классификация основана на полярности радикалов.

Различают пять классов аминокислот.

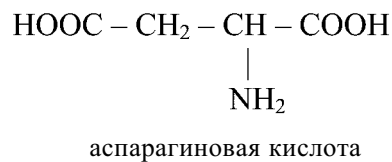
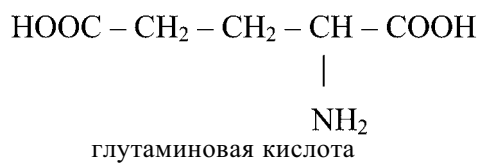
1. Аминокислоты с неполярными (гидрофобными) радикалами:



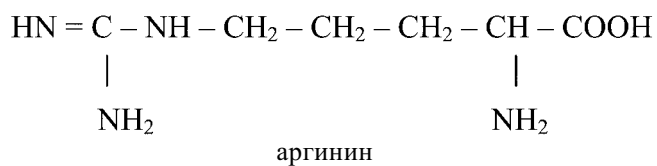
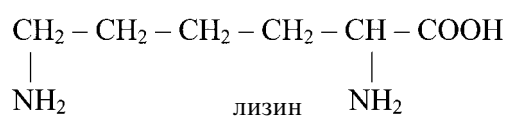
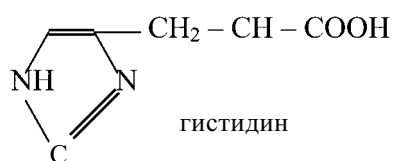
2. Аминокислоты с полярными (гидрофильными) радикалами:



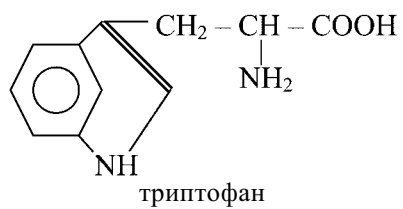
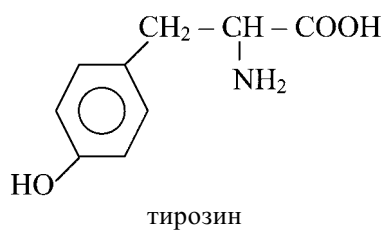
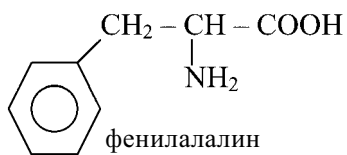
3. Аминокислоты с отрицательно заряженными радикалами:



4. Аминокислоты с положительно заряженными радикалами:



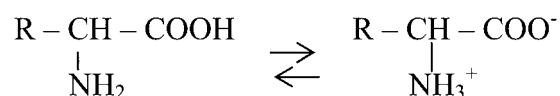
5. Аминокислоты с ароматическими радикалами:



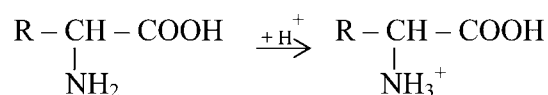
3. Общие свойства аминокислот

Кислотно-основные свойства

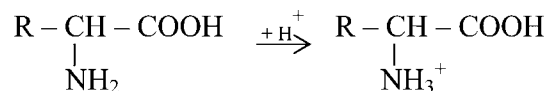
Аминокислоты — амфотерные вещества, легко растворимы в воде, в водных растворах диссоциируют с образованием биполярных ионов (цвиттерионов):



В кислой среде аминокислоты реагируют как основания, аминогруппа является акцептором протона:



В щелочной среде аминокислоты реагируют как кислоты, карбоксильная группа является донатором протона:



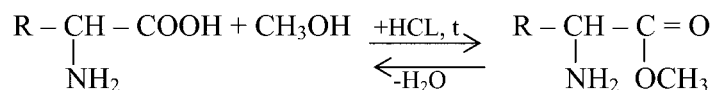
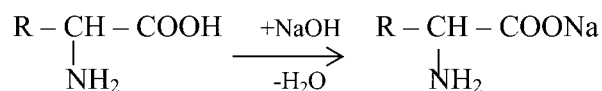
Как амфотерные соединения аминокислоты способны образовывать соли при взаимодействии как с кислотами, так и с основаниями.

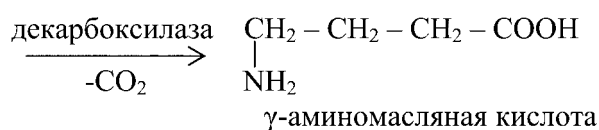
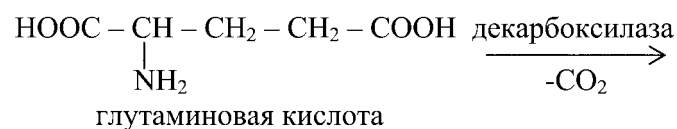
Значение pH раствора, при котором средний заряд аминокислоты равен нулю, называется ее изоэлектрической точкой.

Изоэлектрическая точка аминокислот зависит от кислотности и основности радикалов этих аминокислот.

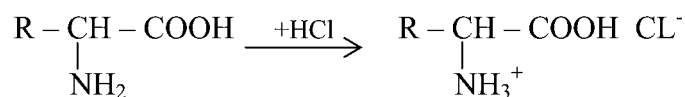
Химические реакции аминокислот

1. Реакции по COOH-группе (реакции солеобразования, этерификации и декарбоксилирования):

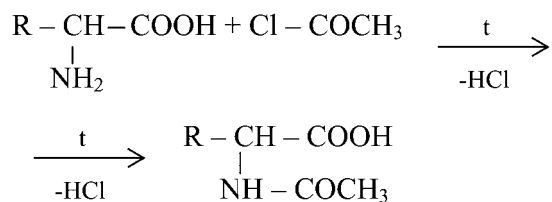




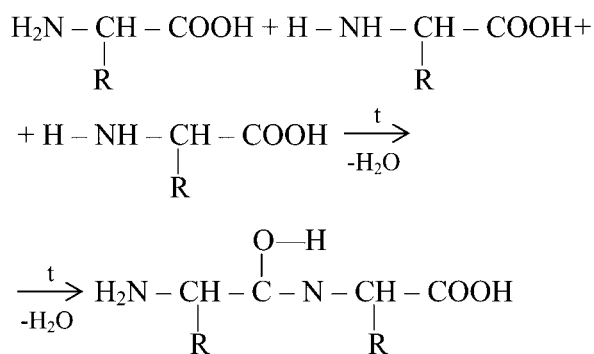
2. Реакции по NH-группе (реакции солеобразования, дезаминирования, ацилирования);



(Реакции дезаминирования см. в соответствующем разделе).



3. Реакции образования ди- и полипептидов;



4. Реакции по радикалу — реакции с аминокислотами, содержащими бензольное кольцо (реакции замещения по бензольному кольцу).

ЛЕКЦИЯ № 2. Физико-химические свойства белков, их структурная организация

1. Физико-химические свойства белков. Понятие структурной организации белков

Характерными физическими свойствами белков являются высокая вязкость растворов, ограниченная способность к диффузии, способность к значительному набуханию, оптическая активность, подвижность в электрическом поле. Белки обладают большой гидрофильностью, чем обусловлено высокое онкотическое давление белков. Растворы белков имеют низкое осмотическое давление.

Белки способны к поглощению ультрафиолетового излучения с длиной волны менее 280 нм.

Белковые молекулы обладают большой молекулярной массой (6000—1 000 000) и не способны проникать через полупроницаемые искусственные мембраны и биомембраны здоровых живых организмов.

Форма белковых молекул

В природе существует два вида белковых молекул: нитевидные (фибрилярные) и шарообразные (глобулярные). Физико-химические и биологические свойства белков в свободном или связанном состоянии определяются их пространственной структурой.

Денатурация белков — нарушение общего плана строения белковой молекулы, приводящее к потере характерных для нее свойств под влиянием различных физических и химических факторов. Внешне денатурация проявляется потерей растворимости, повышением вязкости, резким снижением биологической активности белка.

Ренатурация белка (обратный процесс с полным восстановлением структуры и функции молекулы белка) возможна при непродолжительном действии денатурирующего агента. Денатурация необратима при нарушении первичной структуры белка.

Изоэлектрическая и изоионная точки белков

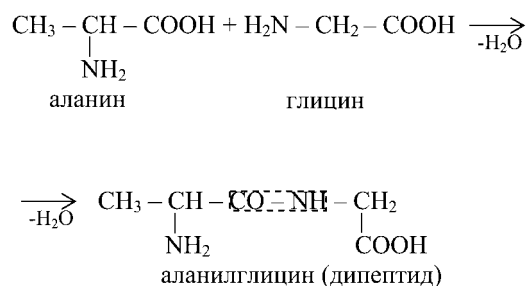
Значение pH раствора, при котором суммарный заряд белковых молекул равен нулю, — это изоэлектрическая точка белка (pI). Она определяется аминокислотным составом белка. В изоэлектрической точке белки наименее устойчивы в растворе, легко осаждаются.

Изоионный раствор белка — раствор, содержащий только ионизированные остатки аминокислот и ионы, образующиеся при диссоциации воды.

Изоионной точкой белка называется значение pH изоионного раствора этого белка.

Понятие о структурной организации белка

Белки представляют собой сложные полипептиды, аминокислоты в которых связаны пептидными связями, образующимися при взаимодействии α -карбоксильных и α -аминогрупп аминокислот.



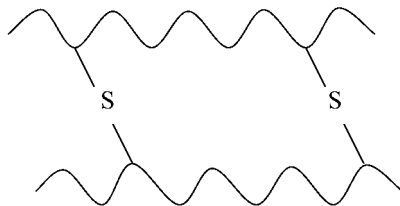
К дипептиду могут присоединяться другие аминокислоты, образуя три-, тетра-, пентапептид и так далее вплоть до образования крупного полипептида. Последовательность расположения аминокислот в полипептиде представляет собой первичную структуру белка.

Всего существует четыре уровня структурной организации белка — первичная, вторичная, третичная и четвертичная структура. Структура большинства белков состоит из трех уровней.

2. Первичная и вторичная структура белка

Первичная структура белка — последовательность расположения аминокислотных остатков в полипептиде.

Некоторые белки представлены не одной, а несколькими полипептидными цепями, связанными между собой дисульфидными связями.



Для определения первичной структуры белка с помощью гидролиза выясняют количественное соотношение аминокислот в молекуле белка. Затем определяют химическую природу концевых аминокислот полипептидной цепи, которая содержит по одной свободной NH_2 - и COOH -группе. Для определения N-концевой аминокислоты используются метод Сэнджера и фенилгидантоиновый метод, для определения C-концевой аминокислоты — метод Акабори.

Первичная структура белка характеризуется рядом особенностей.

1. Первичная структура белка генетически детерминирована и уникальна, замена аминокислот внутри полипептидной цепи приводит к изменению структуры и функции белка.

2. Первичная структура белка стабильна, что обеспечивается дипептидными и в меньшей степени дисульфидными связями.

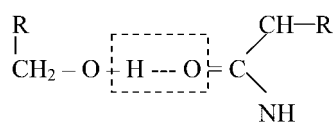
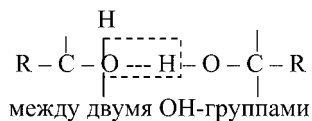
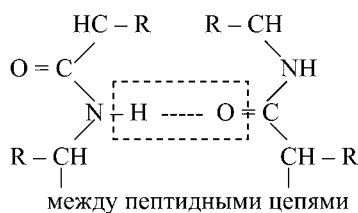
3. Число комбинаций аминокислот в полипептиде очень велико, повторяющиеся последовательности аминокислот редки. Идентичные последовательности аминокислот могут встречаться в области активных центров ферментов.

4. Первичная структура белка детерминирует вторичную, третичную и четвертичную структуру белковой молекулы.

Вторичная структура белка — конфигурация полипептидной цепи, более компактная ее упаковка в спиральную или какую-либо другую конформацию. Процесс конфигурации идет в соответствии с программой, заложенной в первичной структуре белка. Существует две основных конфигурации полипептидной цепи: α -спираль и β -сладчатый слой.

Действующим началом образования α - и β -структуры является способность аминокислот образовывать водородные связи. Стабильность вторичной структуры обеспечивается в основном

водородными и в меньшей степени пептидными и дисульфидными связями. Водородная связь — слабое электростатическое взаимодействие между электроотрицательным атомом (О или N) и атомом водорода, ковалентно связанным с другим электроотрицательным атомом. Основные типы водородных связей:



между OH-группой серина и пептидной связью

Структуре α -спирали присущ ряд закономерностей. На каждый шаг спирали приходится 3,6 аминокислотных остатка, шаг спирали равен 0,54 нм на виток и 0,15 нм на один аминокислотный остаток. Угол подъема спирали 26° , через каждые пять витков повторяется структурная конформация полипептида. При образовании β -структуры две или более линейные полипептидные цепи, расположенные параллельно либо антипараллельно, связываются между собой водородными связями между пептидными связями. В природе встре-

чаются белки, вторичная структура которых не является ни α -, ни β -структурой (например, коллаген). В настоящее время доказано существование двух промежуточных уровней организации белковой молекулы между вторичной и третичной структурой — надвторичные структуры и структурные домены.

3. Третичная и четвертичная структура белка

Третичная структура белка — это пространственная ориентация полипептидной спирали, следующий за вторичной структурой способ компактизации белковой молекулы. Процесс укладки полипептидной цепи — **фолдинг**.

Пространственная структура белков зависит от ионной силы и pH раствора, температуры и иных факторов. В стабилизации пространственной структуры белков наряду с ковалентными связями (пептидными и дисульфидными) принимают участие так называемые нековалентные связи, к которым относятся водородные связи, электростатические взаимодействия заряженных групп, вандерваальсовы силы, взаимодействия неполярных боковых радикалов аминокислот, гидрофильно-гидрофобные взаимодействия и др. При этом нековалентные связи играют основную роль. Третичная структура белка формируется самопроизвольно и полностью детерминируется первичной структурой белка. Основным движущим моментом в возникновении трехмерной структуры является взаимодействие радикалов аминокислот с молекулами воды, состоящее в том, что гидрофобные радикалы аминокислот ориентируются внутрь молекулы белка, в то время как гидрофильные радикалы ориентируются наружу. В результате образуется термодинамически наиболее выгодная конформация молекулы белка, характеризующаяся наименьшей свободной энергией. Конформации белков стабильны, основные формы конформаций — Т-форма (*tensed* — «напряженная») и R-форма (*relaxed* — «расслабленная»). Трехмерная структура белка содержит функциональную информацию, определяющую все биологические свойства белков. Нарушение третичной структуры белка влечет за собой потерю его биологических свойств.

Четвертичная структура белка — пространственная ориентация нескольких полипептидных цепей, обладающих собственной первичной, вторичной или третичной структурой, с образованием макромолекулярного образования.

Отдельные полипептидные цепи — **протомеры** (мономеры, субъединицы) — не обладают биологической активностью и приобретают ее при определенном способе пространственного объединения. Образовавшаяся молекула является олигомером (мультимером).

Четвертичная структура стабилизируется за счет нековалентных связей между контактными площадками протомеров, комплементарных друг другу. Четвертичная структура обнаружена у нескольких сотен белков. Молекула гемоглобина представляет собой **тетрамер** — состоит из двух α - и двух β -цепей. Фермент фосфоорилаза а состоит из двух идентичных субъединиц по две пептидные цепи. Фермент лактатдегидрогеназа содержит два типа полипептидных цепей — М (*muscle* — «мышца») и В (*brain* — «мозг») и может существовать в пяти формах, называемых изоферментами, или множественными формами ферментов.

4. Классификация белков, химия простых белков, природные пептиды

Классификация белков

В соответствии с выполняемыми функциями выделяют 12 главных классов белков:

- 1) каталитически активные белки (ферменты);
- 2) белки — ингибиторы ферментов;
- 3) белки — регуляторы активности генома;
- 4) защитные белки: белки иммунной и свертывающей системы;
- 5) токсические белки;
- 6) транспортные белки;
- 7) мембранные белки;
- 8) сократительные белки;
- 9) рецепторные белки;
- 10) белки-гормоны;
- 11) белки — оболочки вирусов;
- 12) белки с другими функциями.

В зависимости от особенностей вторичной и третичной структуры выделяют:

- 1) α -белки (содержат не менее 60% α -спирали);
- 2) β -белки (содержат только β -структуры);
- 3) $\alpha + \beta$ -белки (содержат оба типа структуры в пределах одной полипептидной цепи);
- 4) α / β -белки (содержат множество структур обоих видов, чередующихся в пределах одной полипептидной цепи).

В зависимости от химического состава белки подразделяются на:

- 1) простые белки (построены только из остатков аминокислот) — протамины, гистоны, альбумины, глобулины, проламини, глютелины и др.;
- 2) сложные белки (состоят из белка и небелкового компонента — протетической группы) — фосфо-, хромо-, нуклео-, глико-, липо- и металлопротеины.

Химия простых белков.

1. Протамины и гистоны — белки с небольшой молекулярной массой. **Протамины** содержат 60—85% аргинина, обладают выработанными основными свойствами, хорошо растворимы в воде, изоэлектрическая точка их водных растворов находится в щелочной среде. Протамины входят в состав ряда сложных белков. **Гистоны** — белки основного характера, содержат лизин и аргинин (20—30%), содержатся в основном в ядрах клеток в составе нуклеопротеинов.

2. Альбумины и глобулины — глобулярные белки, различные по растворимости, с молекулярной массой соответственно 40 000—70 000 и 150 000 и выше, широко распространены в органах и тканях животных.

На **альбумины** приходится 75—80% осмотического давления белков сыворотки крови, их основная функция — транспортная.

Глобулины подразделяются на фракции — α_1 -, α_2 -, β - и γ -глобулины, выполняют транспортную и защитную функции.

Природные пептиды — встречающиеся в организме в свободном состоянии низкомолекулярные пептиды. Они делятся на четыре группы:

- 1) пептиды, обладающие гормональной активностью (кортикотропин, вазопрессин, окситоцин, глюкагон, кальцитонин, меланотропин, релизинг-факторы гипоталамуса и др.);
- 2) пептиды, принимающие участие в процессе пищеварения (гастрин и секретин);
- 3) пептиды α_2 -глобулиновой фракции сыворотки крови (ангиотензин, брадикинин и каллидин);
- 4) нейропептиды.

Активные пептиды образуются из неактивных предшественников в результате посттрансляционной модификации.

Природные пептиды высокоактивны, но нестабильны и быстро распадаются при физиологических рН среды.

ЛЕКЦИЯ № 3. Особенности белкового обмена, переваривание белков

1. Особенности белкового обмена

Существуют некоторые особенности белкового обмена:

- 1) осуществление пластической функции (белки определяют микро- и макроструктуру отдельных субклеточных образований, специфику клеток, органов и целостного организма);
- 2) способность определять динамическое состояние между организмом и окружающей средой;
- 3) строгая специфичность;
- 4) обеспечение каталитической функции;
- 5) обеспечение энергетической функции;
- 6) разветвленность белкового обмена;
- 7) интегрированность белкового обмена с обменом углеводов, липидов, нуклеиновых кислот через аминокислоты или α -кетокислоты.

Факторы, определяющие состояние белкового обмена:

- 1) физиологическое состояние организма;
- 2) деятельность ЦНС;
- 3) синтез белка (осуществляется по закону «все или ничего» при условии наличия в клетке всех 20 аминокислот);
- 4) обмен белков (регулируется гормонами, определяющими направление синтеза, распада и интенсивность белкового обмена).

Принято считать, что для правильной оценки состояния обмена белков достаточно определение азотистого баланса — количественной разницы между введением с пищей азота и выведением его в виде конечных продуктов азотистого обмена. Различают положительный и отрицательный баланс, азотистое равновесие. При положительном азотистом балансе количество выводимого из организма меньше количества азота, вводимого с пищей, часть азота остается в организме и расходуется главным образом для биосинтеза высокомолекулярных белковых веществ, синтетические процессы преобладают.

дают над процессами распада белков. При отрицательном азотистом балансе количество выделяемого азота превышает количество поступившего азота. Состояние белкового обмена целостного организма зависит не только от количества принимаемого с пищей белка, но и от качественного его состава. Чем ближе аминокислотный состав принимаемого пищевого белка к аминокислотному составу белков тела, тем выше его биологическая ценность. Степень усвоения пищевого белка зависит также от эффективности его распада под влиянием ферментов ЖКТ. В организме человека синтезируется только 10 из 20 необходимых аминокислот, остальные 10 являются незаменимыми. Недостаток в пище одной незаменимой аминокислоты ведет к неполному усвоению других аминокислот. Белковые резервы — легко мобилизуемые при необходимости тканевые белки, которые после гидролиза под действием тканевых протеиназ служат поставщиками аминокислот, необходимых для синтеза ферментов, гормонов и т. д. В качестве резервных белков рассматриваются белки плазмы крови, печени, мышц.

2. Особенности переваривания белков, эндопептидазы

Главный источник белков — пищевые продукты животного и растительного происхождения. Суть процесса переваривания пищевых белков — лишить белки пищи видовой и тканевой специфичности путем последовательного действия протеолитических ферментов и придать продуктам распада способность всасываться в кровь через стенку кишечника. 95—97% белков пищи всасываются в виде свободных аминокислот. В ЖКТ осуществляется поэтапное ферментативное избирательное расщепление пептидных связей белковой молекулы до конечных продуктов гидролиза белков — свободных аминокислот. Гидролиз заключается в разрыве пептидных связей —СО—NH—белковой молекулы. Протеинкиназы обладают широкой специфичностью. Гидролазы часто называют **пептидазами**:

- 1) экзопептидазы, катализирующие разрыв концевой пептидной связи с освобождением одной какой-либо концевой аминокислоты;
- 2) эндопептидазы, преимущественно гидролизующие пептидные связи внутри полипептидной цепи. Пепсин вырабатывается в клетках слизистой оболочки желудка в неактивной

форме — в виде пепсиногена, превращающегося в активный пепсин под действием кислой среды желудочного сока. Гидролизует в белках пептидные связи, образованные карбоксильными группами ароматических аминокислот. Из-за непродолжительного нахождения пищи в желудке белки гидролизуются пепсином в основном до смеси полипептидов.

3. Переваривание белков в желудке и кишечнике

Панкреатический сок имеет слабощелочную реакцию, содержит неактивные предшественники протеаз: трипсиноген, химотрипсиноген, прокарбокситрипсидазы А, В и проэластазу. Слизистая кишечника вырабатывает энтеропептидазу, которая превращает трипсиноген в трипсин. Трипсин обеспечивает аутокатализ и активирует все неактивные предшественники протеаз панкреатического сока. Энтеропептидаза выделяется в виде предшественника киназогена. Активация трипсиногена происходит путем отщепления N-концевого гексапептида, активация химотрипсина — путем расщепления одной пептидной связи с последующей перестройкой молекулы и формированием активного центра в ней. Трипсин гидролизует в полипептидах пептидные связи, образованные гидроксильными группами аргинина и лизина, химотрипсин расщепляет пептидные связи, образованные карбоксильными группами фенилаланина, тирозина и триптофана. Пепсин усиливает действие и приводит к более глубокому расщеплению белков. Экзопептидазы (экзопептидазы) принимают активное участие в переваривании белков в тонком кишечнике. Карбокситрипсидаза А быстро расщепляет C-концевые аминокислоты с ароматическими или алифатическими боковыми цепями; карбокситрипсидаза В действует на пептиды, имеющие C-концевые остатки аргинина и лизина.

Эластаза — эндопептидаза, синтезируется в поджелудочной железе, превращение профермента катализируются трипсином, преимущественно гидролизует пептидные связи, образованные аминокислотами с небольшими гидрофобными радикалами, в частности глицином, аланином, серином. Ферменты, гидролизующие пептиды, функционируют преимущественно внутриклеточно. Конечный результат действия протеолитических ферментов желудка и кишечника — расщепление пищевых белков до свободных аминокислот.

ЛЕКЦИЯ № 4. Всасывание продуктов гидролиза белков и промежуточный обмен аминокислот

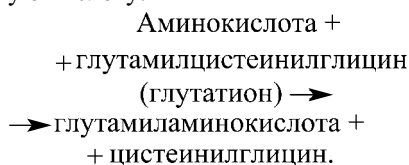
1. Всасывание продуктов гидролиза белков

Конечный результат действия протеолитических ферментов желудка и кишечника — расщепление практически всей массы пищевых белков до свободных аминокислот.

Всасывание свободных аминокислот из кишечника происходит достаточно быстро — максимальный прирост их содержания в крови происходит через 30—50 мин после приема в пищу белка. Всасывание происходит главным образом в тонком кишечнике, это активный процесс с потреблением энергии.

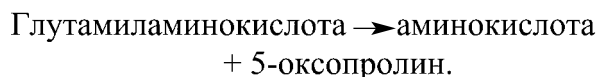
Основной механизм транспорта аминокислот через клеточные мембраны — гамма-глутамильный цикл с участием шести ферментов (один из них мембрано-связанный, остальные находятся в цитозоле) и трипептид глутатион (гамма-глутамилцистеинилглицин).

Ключевой фермент процесса — гамма-глутамилтрансфераза, катализирующая перенос глутамильного остатка глутатиона на транспортируемую кислоту:



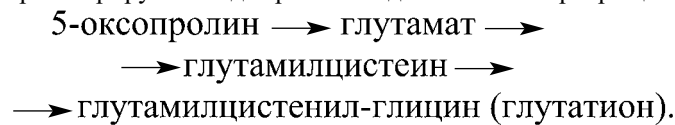
Свободная аминокислота, участвующая в этой реакции, поступает с наружной поверхности клетки, глутатион находится внутри. После реакции глутамиламинокислота оказывается в клетке вместе с цистеинилглицином.

Далее эта кислота расщепляется ферментом цитозоля глутамиламинотрансферазой:



Одновременно происходит гидролиз цистеинилглицина на цистеин и глицин. В итоге молекула аминокислоты оказывается в цитозоле. Поступление энергии, необходимой для переноса, обеспечивается за счет гидролиза двух пептидных связей в глутатионе на первой и второй стадии процесса.

Перенос одной молекулы сопровождается потреблением одной молекулы глутатиона. Для продолжения процесса глутатион регенерирует в ходе трех последовательных превращений:



Первую реакцию катализирует оксопролиназа, вторую — глутамилцистеинсинтетаза, третью — глутатион-синтетаза. В реакции используются три молекулы АТФ. Всасываемые аминокислоты попадают в портальный кровоток, печень, общий кровоток. Особо интенсивно поглощают аминокислоты печень и почки, а мозг избирательно быстро — метионин, цистидин, глицин, аргинин, глутамин, тирозин. Микрофлора кишечника располагает набором ферментных систем, катализирующих разнообразные превращения пищевых аминокислот, не свойственных организму человека, благодаря чему создаются оптимальные условия для образования ядовитых продуктов распада аминокислот — фенола, индола, крезола, скатола, сероводорода, метилмеркаптана.

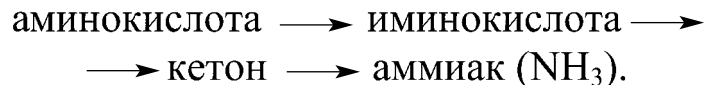
Все эти превращения аминокислот называются гниением. Распад серосодержащих аминокислот (аминокислотцистеина, метионина) приводит к образованию сероводорода, метилмеркаптана. Диаминокислоты (орнитин, лизин) подвергаются декарбоксилированию с образованием аминов, соответственно путресцина и кадаверина. Из ароматических аминокислот — фенилаланина, тирозина, триптофана при бактериальном декарбоксилировании образуются амины: фенилэтиламин, тирамин, триптамин. Микробные ферменты кишечника разрушают боковые цепи циклических аминокислот, тирозина и триптофана с образованием ядовитых продуктов обмена, соответственно крезола и фенола, скатола, индола.

После всасывания эти продукты через воротную вену попадают в печень, где подвергаются обезвреживанию путем химического связывания с серной или глюкуроновой кислотой с образованием нетоксичных кислот.

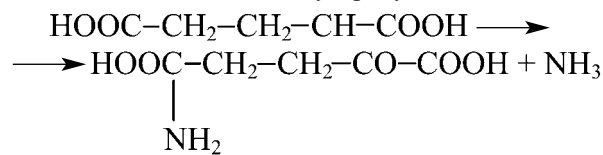
2. Промежуточный обмен аминокислот

Расщепление аминокислот, не используемых в процессе биосинтеза, дезаминирование, трансаминирование, декарбок-силирование.

Дезаминирование, или отщепление, аминогруппы катализи-руется оксидазами аминокислот, эти ферменты катализируют дезаминирование, сопровождающееся окислением (окислитель-ное дезаминирование).

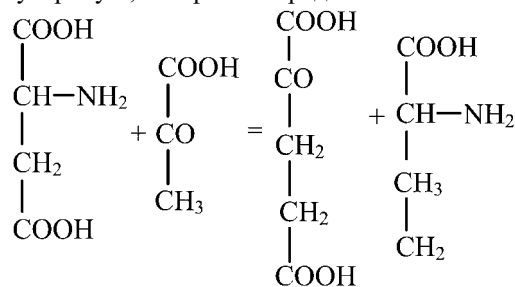


Аминооксидазы специфичны и малоактивны, единственный высокоактивный фермент — глутаматдегидрогеназа, широко представленная в печени и мозге, катализирует превращение глутаминовой кислоты в α -кетоглутаровую.



Переаминирование аминокислот — реакция, в которой проис-ходит обмен аминогруппы на кетогруппу между аминокислотой и кетокислотой.

Так, глутаминовая кислота, взаимодействуя с пировиноград-ной без промежуточного образования аммиака, превращается в α -кетоглутаровую, а пировиноградная — в аланин.



Ферменты, катализирующие эту реакцию, содержатся в мыш-цах, мозге, сердце, печени, они специфичны, главные из них — глутамат-пируваттрансаминаза и аспаргат-пируваттрансаминаза.

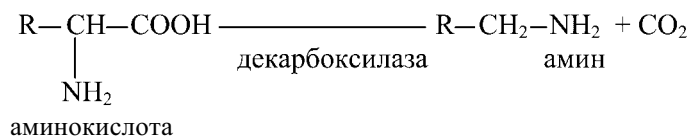
Кофермент трансаминаз — производное пиридоксаля (витамина В₆) — пиридоксальфосфат, который, взаимодействуя в составе трансаминазы с аминокислотой, принимает на себя аминогруппу. Затем он превращается в пиридоксаминфосфат, который передает аминогруппу α-кетокислоте, превращая ее в аминокислоту и восстанавливаясь в виде пиридоксальфосфата. Прореагировавшая аминокислота, теряя аминогруппу, переходит в кетокислоту. Имеют значение две реакции переаминирования:

- 1) аминокислота + α-кетоглутаровая кислота — α-кетокислота + глутаминовая кислота, которая активно вовлекается в дезаминирование с преобразованием в кетоглутаровую кислоту, и высвобождается аммиак;
- 2) аминокислота + щавелево-уксусная кислота — α-кетокислота + аспарагиновая кислота, которая. Как и аммиак, участвует в образовании мочевины.

Кетокислоты, образующиеся при переаминировании, в зависимости от структуры, служат предшественниками глюкозы и гликогена или кетоновых тел. В результате переаминирования из аминокислот образуются кетокислоты — углеродные скелеты аминокислот, которые вовлекаются в цикл трикарбоновых кислот: аланин, глицин, лейцин, серин, треонин, лизин, триптофан — через ацетил-КоА; фенилаланин и тирозин — через ацетил-КоА непосредственно в фумарат; аргинин, гистидин, глутамин, глутаминовая кислота, пролин — в 2-оксоглутарат; аспарагин и аспарагиновая кислота — в оксалоацетат; валин и метионин — в сукцинил-КоА.

Расщепляясь в ЦТК до углекислоты и воды, аминокислоты высвобождают столько же энергии, сколько глюкоза. При интенсивном распаде аминокислот за счет усиленного образования ацетил-КоА ускоряется синтез кетоновых тел в печени. Промежуточный продукт распада аминокислотных радикалов (оксалоацетат) может использоваться в процессе глюконеогенеза.

Декарбоксилирование аминокислот — реакция, катализируемая декарбоксилазами:



3. Амины

Амины (продукты декарбоксилирования) обладают высокой биологической активностью, к этой группе соединений относятся многие медиаторы.

Гамма-аминомасляная кислота образуется в результате декарбоксилирования глутаминовой кислоты, катализируемой глутаматдекарбоксиазой, кофермент которой (фосфопиридоксаль) в основном образуется в ткани головного мозга. Она является тормозным медиатором в нервной системе. Она вызывает переход ионов хлора в постсинаптическую мембрану, что влечет гиперполяризацию постсинаптической мембраны, и сигнал от возбуждающего нерва не достигает порогового уровня.

Устраняется гамма-аминомасляная кислота в реакции переаминирования с α -кетоглутаратом, что ведет к образованию сукцината, включающегося в ЦТК.

Гистамин — продукт декарбоксилирования гистидина, катализируемого специфической декарбоксилазой, которая распространена в тучных клетках, устраняется гистамин диаминооксидазой, превращающей его в альдегид и аммиак.

В тучных клетках гистамин связан с белками, высвобождается под действием либераторов. В слизистой желудка гистамин активирует секрецию пепсиногена и соляной кислоты, в больших количествах высвобождается из депо при шоке, в зоне воспаления. Это сильный сосудорасширяющий агент, медиатор аллергических реакций.

Серотонин (5-окситриптамин) образуется из триптофана в результате его гидроксирования триптофан-5-монооксигеназой (кофактор — тетрагидроптеридин) в 5-окситриптофан с последующим декарбоксилированием под действием 5-окситриптофан-декарбоксилазы. Образуется преимущественно нейронами гипоталамуса и ствола мозга. Функционирует как медиатор этих нейронов, аксоны которых заканчиваются на нейронах многих других отделов головного и спинного мозга, на проводящих путях. Они имеют отношение к процессам сна и сенсорного восприятия. Серотонин взаимодействует с α -рецепторами пре- и постсинаптической мембран. Его антагонист на уровне постсинаптической мембраны — диэтиламид лизергиновой кислоты — сильный галлюциноген. Серотонин — сильный сосудосуживающий агент, по-

вышает свертывание крови. Устраняется под действием моноаминооксидазы: происходит окисление до альдегида и далее до оксииндолуксусной кислоты.

Дофамин (3,4-диоксифенилэтиламин) — производное тирозина. Под действием тирозиназы тирозин гидроксилируется в положении С-3, превращаясь в 3,4-диоксифенилаланин (ДОФА). Он декарбоксилируется декарбоксилазой ароматических аминокислот, превращаясь в дофамин — медиатор ингибирующего типа одного из крупных проводящих путей (тела нейронов, образующих эти пути, находятся в черной субстанции верхнего отдела ствола мозга, а аксоны образуют густую сеть в полосатом теле).

Дофамин — также медиатор нейронов, аксоны которых заканчиваются в лимбических структурах переднего мозга и зонах, контролирующих высвобождение некоторых гипоталамических гормонов. Дофамин — предшественник меланина, норадреналина, адреналина.

Таурин — амин, образующийся из цистеина, участвует в образовании конъюгированных желчных кислот, возможно, выполняет медиаторную функцию на уровне синапсов.

Норадреналин образуется из дофамина под действием дофамин- β -монооксигеназы, катализирующей гидроксирование β -углеродного атома боковой цепи (в реакции участвуют аскорбиновая кислота и молекулярный кислород). Норадреналин выполняет роль медиатора в постганглионарных волокнах симпатической нервной системы, что приводит к накоплению цАМФ и активации киназы, катализирующей фосфорилирование белка в постсинаптической ткани, изменяя активность ферментов.

Адреналин — продукт N-метилирования норадреналина фенилэталонамин-N-метилтрансферазой.

Как и норадреналин, адреналин активирует аденилатциклазу, запуская расщепление гликогена и липолиз.

Трансметилирование — перенос одноуглеродного фрагмента ($-\text{CH}_3$).

Подвижная CH_3 -группа метионина, донором которой служит производное метионина (S-аденозилметионин, образующийся из метионина и АТФ), который участвует в метилировании ряда субстратов, обеспечивает синтез биологически активных соединений.

ЛЕКЦИЯ № 5. Обезвреживание аммиака в организме, специфические пути обмена аминокислот, патология азотистого обмена

1. Обезвреживание аммиака в организме

Обезвреживание аммиака в организме, образующегося при дезаминировании аминокислот (главным образом глутаминовой), в меньшей степени при дезаминировании пуриновых оснований, биогенных аминов, амидов аминокислот, распаде пиримидиновых оснований, происходит следующим путем:

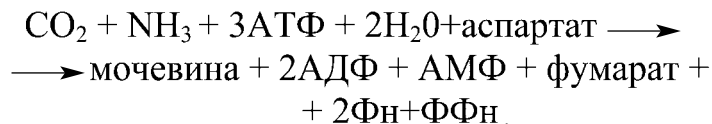
- 1) восстановительное аминирование происходит в малом объеме аммиака, но обеспечивает образование глутаминовой кислоты;
- 2) образование амидов аспарагиновой и глутаминовой кислот (аспарагина и глутамина) протекает преимущественно в нервной ткани, катализаторами являются аспарагинатсинтаза и глутаминсинтаза;
- 3) образование аммонийных солей происходит в почечной ткани, куда аммиак доставляется в виде амидов аспарагиновой и глутаминовой кислот.

Амиды гидролизуются глутаминазой и аспарагиназой, образуя аспартат, глутамат и аммиак, который нейтрализуется с образованием солей аммония (они удаляются с мочой);

4) синтез мочевины — основной путь обезвреживания и удаления аммиака — осуществляется в печени. Начальная стадия синтеза мочевины — синтез карбамоил-фосфата, который, взаимодействуя с орнитином, образует цитрулин. Далее цитрулин взаимодействует с аспартатом, образуя аргининсукцинат. Последний расщепляется на фумарат и аргинин.

Аргинин под действием аргиназы расщепляется гидролитически на мочевину и аргинин.

Суммарная реакция синтеза мочевины:



Синтез мочевины происходит в печени, это циклический процесс (орнитиновый цикл), в который вовлекаются 1 молекула аммиака и 1 — аспарагиновой кислоты, а высвобождается по 1 молекуле мочевины, фумарата и орнитина.

2. Специфические пути обмена аминокислот

Существуют следующие пути обмена аминокислот:

- 1) обмен глицина и серина. Глицин — единственная из аминокислот, в молекуле которой отсутствует асимметричный атом углерода. Глицин играет незаменимую роль в образовании белков, пуриновых нуклеотидов, гемоглобина, желчных кислот, креатина, глутатиона. Основным путем катаболизма глицина в животных тканях считается распад его при участии митохондриальной глицинрасщепляющей ферментной системой. Биологический смысл реакции заключается в образовании активного одноуглеродного фрагмента, используемого в уникальных реакциях синтеза метионина, пуриновых нуклеотидов. Серин играет важную роль в биосинтезе сложных белков — фосфопротеинов, а также фосфолипидов. Серин легко превращается в пируват под действием сериндегидрогеназы;
- 2) обмен серосодержащих аминокислот (метионина, цистеина, цистина). Цистеин является составной частью трипептида глутатиона. Одной из главных функций глутатиона является сохранение ферментов, содержащихся в активном центре SH-группы в активной восстановленной форме. Окисленный глутатион может вновь восстанавливаться под действием глутатионредуктазы, используя НАДФН₂. Глутатион может оказывать ингибирующее действие на некоторые белки: известна реакция инактивации инсулина под действием глутатионинсулинтрансгидрогеназы, в которой SH-глутатион является донором водородных атомов, разрывающих

дисульфидные связи между двумя полипептидными цепями молекулы инсулина. Поскольку в процессе катаболизма сера метионина в тканях в основном переходит в серу цистеина, а взаимопревращение цистина в цистеин легко осуществляется, проблема окисления серы всех аминокислот практически сводится к окислению цистеина. Главным путем оказался окислительный, включающий в себя окисление цистеина в цистеинсульфиновую кислоту. Трансаминирование последней с α -кетоглутаратом приводит к образованию пирувата и сульфита; сульфит затем быстро окисляется и выводится с мочой;

3) обмен фенилаланина и тирозина. Фенилаланин — незаменимая аминокислота, но полностью заменим при достаточном поступлении с пищей фенилаланина. Это происходит за счет того, что основной путь превращения фенилаланина начинается с его окисления (гидроксилирования) в тирозин при катализе специфической фенилаланин-4-монооксигеназой, затем тирозин в процессе последовательных реакций превращается в фумаровую и ацетоуксусную кислоты;

4) обмен триптофана, являющегося незаменимой аминокислотой. Основной путь обмена триптофана приводит к синтезу НАД, уменьшая потребность организма в витамине РР. Через ряд промежуточных продуктов триптофан превращается в хинолиновую кислоту, т. е. в непосредственный предшественник рибонуклеотида никотиновой кислоты;

5) обмен дикарбоновых кислот. Система дикарбоновых аминокислот, к которой относят также соответствующие α -кетокислоты, связана не только с азотистым метаболизмом, но и обменом липидов и углеводов. Аспарагиновая кислота принимает участие в орнитиновом цикле мочевинообразования, реакции трансаминирования, биосинтезе углеводов (гликогенной аминокислоты), пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов. Глутаминовая кислота, являющаяся гликогенной и заменимой аминокислотой, включается в синтез глутатиона и глутамина. Помимо участия в транспорте аммиака и регуляции кислотно-основного равновесия, глутамин является незаменимым источником азота в синтезе пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов, аминсахаров, обезвреживании фенилуксусной кислоты, синтезе витамина фолиевой кисло-

ты. Глутамин и аспарагин подвергаются сочетанному трансминированию и дезаминированию под влиянием специфических трансаминаз амидов и неспецифической амидазы. Глутаминовая кислота является одним из немногих соединений в дополнение к глюкозе, которые служат энергетическим материалом для ткани мозга: α -кетокислота + L-аспарагин = L-аминокислота + α -кетосукнамовая кислота; α -кетосукцинамовая кислота \longrightarrow оксалоацетат + аммиак.

3. Патология азотистого обмена

Врожденные нарушения обмена аминокислот сопровождаются токсическим действием аминокислот и их метаболитов вследствие высокой чувствительности нервной ткани к дисбалансу аминокислот.

Врожденные нарушения обмена аминокислот:

- 1) гипераминоацидемии, сопровождающиеся аминоацидурией, обусловлены дефектом ферментов в обмене аминокислот: фенилкетонурия, пролинемия, цитруллинемия, болезнь «кленового сиропа», гистидинемия, лизинемия, метионинемия;
- 2) наследственные нарушения транспорта аминокислот, вызванные угнетением канальцевой транспортной системы;
- 3) вторичные аминоацидурии, обусловленные действием различных факторов на систему почечного транспорта аминокислот, сопровождают почечные и внепочечные заболевания, ведущие к нарушению синтеза или активности ферментов белкового обмена (некроз печени, тяжелые ожоги, гиповитаминозы).

Фенилкетонурия (фенилпировиноградная олигофрения) — нарушение обмена фенилаланина, который при этом дефекте не вовлекается в окислительно-восстановительный распад, накапливается в высоких концентрациях.

Тирозинемия — результат нарушения превращения p-гидроксипирувата в гомогентизированную кислоту, в крови накапливается тирозин и метионин.

Алкаптонурия — результат нарушенных превращений гомогентизированной кислоты, продукты окисления которой накапливаются в мезенхимальных тканях, моча при этом окрашивается в черный цвет.

Цистинурия — усиленное выделение цистина с мочой, обусловленное нарушением его обратного всасывания. Цистин плохо растворим, поэтому появление его в моче ведет к образованию камней.

Цистиноз имеет в основе дефект системы окисления цистина в тканях, дефект резорбции аминокислот и фосфатов в почечных канальцах.

Гомоцистинурия есть проявление нарушения метаболизма метионина.

Глицинурия обусловлена дефицитом ферментов, обеспечивающих превращение глицина, что ведет к усиленной продукции оксалата. Избыточное выведение оксалата с мочой в присутствии кальция вызывает формирование кристалликов в почках и мочевыводящих путях.

Альбуминизм характеризуется отсутствием пигментов в коже, волосах, сетчатке, связан с потерей способности меланоцитов синтезировать тирозиназу, катализирующую окисление тирозина в предшественники меланина.

Болезнь Хартнупа имеет в своей основе нарушение всасывания триптофана в кишечнике и реабсорбции в почках (характерны пеллагроподобные кожные поражения, психические расстройства, атаксия, гипераминоацидурия, моча имеет запах кленового сиропа).

ЛЕКЦИЯ № 6. Обмен нуклеиновых кислот

1. Общие представления об обмене нуклеопротеидов

Переваривание нуклеопротеидов начинается в желудке. Под влиянием соляной кислоты и пепсина разрушаются связи между белковым компонентом нуклеопротеидов и их простетической группой. Нуклеиновые кислоты в кишечнике гидролизуются под действием ДНКазы и РНКазы панкреатического сока, продукты гидролиза — олиго- и моонуклеотиды. Фосфатазы в кишечнике гидролизуют моонуклеотиды до нуклеозидов и фосфорной кислоты. В тканях нуклеотиды служат предшественниками и составными элементами нуклеиновых кислот, участвуют в кумуляции энергии и ее транспорте (АДФ-АТФ), являются структурными компонентами коферментов (НАД, НАДФ, ФАД, КоА, ГТФ, ЦТФ), посредниками при передаче гормональных сигналов (3,5-цАМФ, 3,5-цГМФ) на внутриклеточные системы.

Биосинтез пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов осуществляется клетками большинства тканей. Пуриновый скелет образуется из фрагментов разных соединений: аспартата формила, глутамина, углекислоты и глицина.

Синтез начинается с образования 5-фосфорибозил-1-амин, далее к аминогруппе присоединяется остаток глицина. Затем в образовании пуринового ядра участвуют метенил-Н4-фолат, глутамин, диоксид углерода, аспарагиновая кислота, формильный остаток формил-Н4-фолата.

Эта совокупность реакций ведет к образованию инозиновой кислоты (ИМФ), которая является предшественником АМФ и ГМФ. Специфические киназы превращают нуклеозидмонофосфаты в нуклеозидди- и трифосфаты. Высвобождающиеся в процессе превращения нуклеотидов в тканях пуриновые основания (аденин и гуанин) могут использоваться повторно для синтеза нуклеотидов.

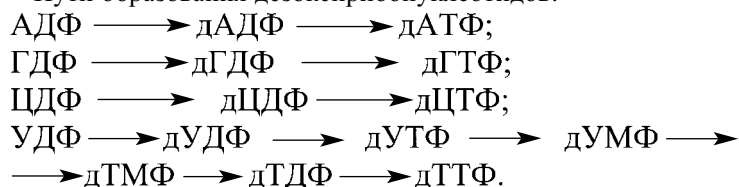
Пиримидиновое ядро пиримидиновых нуклеотидов синтезируется из диоксида углерода, амидной группы глутамина и аспарагиновой кислоты.

Первый этап синтеза — образование карбамоилфосфата, поставщиком аминогруппы для которого является глутаминовая кислота, затем из него образуются карбамоиласпартат, дигидрооротат, оротат, оротидиловая кислота, уридила кислота (УМФ).

Цитидиловые нуклеотиды образуются по следующему пути: УМФ + АТФ —→ УДФ + АДФ, затем УДФ + АТФ —→ УТФ + АДФ. УТФ затем аминирован в ЦДФ за счет аминогруппы глутамина. Тимидиловые нуклеотиды происходят из дезоксиуридилатной кислоты (дУМФ), реакция катализируется тимидилатсинтетазой, донор одноуглеродистого фрагмента — метил-Н₄-фолат.

Дезоксирибонуклеотиды образуются из рибонуклеотидов за счет восстановления остатка рибозы: донором водорода служит низкомолекулярный белок тиоредоксин, содержащий две тиогруппы. За счет водорода этих групп кислород рибозы в положении С-2 восстанавливается до молекулы воды, а другой фермент (тиоредоксинредуктаза) восстанавливает окисленный тиоредоксин за счет водорода НАДФ*Н.

Пути образования дезоксирибонуклеотидов:



Активация синтеза дезоксирибонуклеотидов наблюдается на стадиях, предшествующих делению клетки. Катаболизм пуриновых нуклеотидов завершается образованием мочевой кислоты. На первом этапе АМФ, теряя гидролитически рибозофосфат и аминогруппу, превращается в гипоксантин, затем в ксантин. ГМФ, теряя рибозофосфатный остаток и аминогруппу, также превращается в ксантин, окисление последнего приводит к образованию мочевой кислоты, которое катализирует ксантиоксидаза. Катаболизм пиримидиновых нуклеотидов. Цитозин в результате дезаминирования превращается в урацил. Затем после гидролитического раскрытия пиримидинового кольца, дезами-

нирования и декарбоксилирования в качестве конечного продукта образуется β -аланин. Тимин подвергается тем же превращениям, что и урацил, конечный продукт его превращений — β -аминомасляная кислота. Нарушение обмена пуриновых и пиримидиновых оснований: основной конечный продукт пуринового обмена — мочевая кислота — транспортируется кровью в комплексе с уратсвязывающим протеином и полностью фильтруется в клубочке. Нарушения обмена мочевой кислоты могут быть связаны с ее избыточным образованием, снижением содержания уратсвязывающего протеина или нарушением выделения почками. Классическим проявлением патологии является подагра, это результат генетически обусловленных энзимодефектов.

Синдром Леша-Нихана сопровождается клиническими признаками подагры у мальчиков от полугода до 16 лет. На первый план выступают неврологические симптомы, в основе чего лежит дефект трансминазы, превращающей гипоксантин и гуанин в инозинмонофосфат. В результате гипоксантин и гуанин полностью превращаются в мочевую кислоту, а не используются повторно в синтезе мононуклеотидов.

Вторичные гиперурикемии обусловлены действием лекарственных средств, замедляющих выведение мочевой кислоты (хлоротиазида, фуросемида), ускоренным распадом нуклеопротеидов или возникают при некоторых заболеваниях (лейкозах). Нарушение пиримидинового обмена проявляется в виде наследственной оротацидурии: недостаток пиримидинов ведет к отставанию в физическом и умственном развитии.

ЛЕКЦИЯ № 7. Химия нуклеиновых кислот. Обмен хромопротейнов

1. Биосинтез ДНК

Различают три основных этапа реализации генетической информации.

Репликация ДНК является ключевой функцией делящейся клетки и частью таких биологических процессов, как рекомбинация, транспозиция и репарация. На втором этапе, названном **транскрипцией**, генетическая информация, записанная в первичной структуре ДНК, переписывается в нуклеотидную последовательность РНК (т. е. синтез молекулы РНК на матрице ДНК). На третьем этапе, называемом **трансляцией**, генетическая информация, содержащаяся уже в нуклеотидной последовательности молекулы РНК, переводится в аминокислотную последовательность белка.

ДНК представляет собой две длинные спиральные полинуклеотидные цепи, закрученные вокруг одной оси, цепи ориентированы в противоположных направлениях. Сахарофосфатный остов лежит снаружи двойной спирали, а азотистые (пуриновые и пиримидиновые) основания — внутри. Цепи удерживаются вместе водородными связями между парами оснований: аденин — тимин, гуанин — цитозин, т. е. цепи комплементарны. Генетическая информация закодирована последовательностью азотистых оснований вдоль цепи.

Этапы биосинтеза ДНК

Условно механизм синтеза может быть подразделен на три этапа.

1. Инициация биосинтеза ДНК является началом синтеза дочерних нуклеотидных цепей и сводится к ферментативному биосинтезу на матрице ДНК необычного затравочного олигорибонуклеотида (праймера) со свободной гидроксильной группой у С-3' рибозы. При инициации к цепям ДНК последовательно присоединяются ДНК-связывающие и ДНК-раскручивающие белки, а затем комплексы ДНК-полимераз и ДНК-полимераза (праймаза).

2. Элонгация синтеза ДНК включает стадию репликации обеих материнских цепей ДНК и стадию связывания друг с другом фрагментов новообразуемых цепей ДНК. Первая стадия осуществляется при помощи ДНК-полимеразы III, причем синтез на одной цепи идет непрерывно, на другой — фрагментарно. Фрагменты синтезируются раздельно, начиная с праймера, который может переноситься с готового фрагмента при помощи одного из белковых факторов репликации в точку старта биосинтеза последующего фрагмента, направляемого противоположно по биспиральной молекуле ДНК. Второй этап завершается отделением олигорибонуклеотидных праймеров, объединением отдельных фрагментов ДНК при помощи ДНК-лигаз и формированием дочерней цепи ДНК.

3. Этап терминации синтеза ДНК наступает скорее всего, когда исчерпана ДНК-матрица и трансферазные реакции прекращаются. Точность репликации ДНК чрезвычайно высока.

2. Биосинтез РНК, биогенез мРНК

РНК по структуре напоминает ДНК, отличие заключается в содержании дезоксирибозы, а не рибозы, а вместо тимина присутствует урацил. Молекулы РНК, как и ДНК, — это полимерные цепи, состоящие из нуклеотидов, связанные через остатки фосфорной кислоты. Степень упорядоченности молекул РНК ниже, чем ДНК. Существуют три основных типа РНК. Три более тяжелые РНК происходят из рибосом и являются рибосомальными (рРНК), две из них принадлежат большей субчастице рибосомы, третья входит в состав малой частицы. В рибосомах молекулы РНК связаны с белком. Информационная или матричная РНК (мРНК) служит матрицей для синтеза белка. Каждому работающему гену или группе генов соответствует своя молекула мРНК. Транспортная РНК (тРНК) переносит аминокислоты в активированной форме к рибосомам, где они соединяются в пептидные цепи в определенной последовательности, которую задает РНК-матрица (мРНК). Для каждой из 20 аминокислот имеется по крайней мере одна тРНК.

На матрице ДНК комплементарно строится полирибонуклеотид, являющийся копией первичной структуры ДНК, с той только разницей, что у тимидилового нуклеотида ДНК в РНК включается УМФ. Процесс образования молекулы мРНК на матрице ДНК — биогенез мРНК — представляется относительно

простым и включает главным образом транскрипцию соответствующего гена при участии РНК-полимеразы. Последовательность нуклеотидов в молекуле мРНК начинается с пары ГУ (гуанин — урацил) и заканчивается парой АГ (аденин — гуанин). Эти последовательности служат сайтами (местами) узнавания для ферментов сплайсинга (созревания). Почти во всех эукариотических клетках синтезированные на структурных генах первичные транскрипты подвергаются процессингу, прежде чем выполняют свои уникальные функции в белковом синтезе. Процессинг включает в себя следующие основные процессы:

- 1) образование шапочки (кэпирование), химический смысл которого в присоединении остатка 7-метилгуанозина к концу молекулы мРНК;
- 2) нуклеолитические и лигазные реакции (сплайсинг);
- 3) терминальные реакции полиаденилирования;
- 4) химические модификации остатков нуклеозидов (метилование).

3. Биогенез тРНК и рРНК, синтез РНК на матрице РНК

Транспортные РНК в клетке выполняют адапторную функцию при трансляции информационной мРНК в первичную структуру белка. В процессе модификации происходит образование акцепторного участка на 3'-конце молекулы, к которому присоединяется аминокислота. Помимо акцепторного и антикодонного участков, тРНК содержат специфические участки узнавания ферментов — аминоацил-тРНК-синтетаз и участки связывания с большими субчастицами рибосом.

Биогенез рибосомных РНК осуществляется из предшественника прерибосомной РНК. Под действием специфических нуклеаз и метилаз из этого общего предшественника в результате процессинга сначала образуются промежуточные рибосомные РНК, которые, подвергаясь дальнейшей нуклеазной атаке и метилированию, превращаются в зрелые молекулы.

Синтез РНК на матрице РНК. ДНК-зависимая РНК-полимераза может осуществлять транскрипцию ДНК нормальных клеток и клеток ДНК-вирусов. В случаях, когда в геноме вируса вместо ДНК содержится РНК, вирусная РНК индуцирует образование в клетках хозяина РНК-зависимой РНК-полимеразы, которая

участвует в репликации вирусной РНК (РНК-репликаза). На первой стадии РНК-репликаза на матрице РНК-вируса специфически строит комплементарную с противоположной полярностью цепь РНК. Последняя на второй стадии служит матрицей для синтеза РНК, совершенно однотипной исходной вирусной РНК. Обе стадии катализируются одним и тем же ферментом.

4. Распад нуклеиновых кислот

Полимерные молекулы нуклеиновых кислот расщепляются в тканях преимущественно гидролитическим путем при участии специфических ферментов, относящихся к нуклеазам. Различают эндонуклеазы, разрывающие внутренние межнуклеотидные связи в молекуле ДНК, и РНК, вызывающие деполимеризацию нуклеиновых кислот с образованием олигонуклеотидов, а также экзонуклеазы, катализирующие гидролитическое отщепление концевых мононуклеотидов от ДНК и РНК или олигонуклеотидов.

Помимо гидролитических нуклеаз, имеются ферменты, катализирующие распад нуклеиновых кислот (например, посредством трансферазной реакции). Дезоксикрибонуклеазы I катализируют разрыв внутренних фосфодиэфирных связей, дезоксирибонуклеазы II вызывают деполимеризацию молекулы ДНК в результате парных разрывов фосфодиэфирных связей обеих цепей ДНК. Рибонуклеазы I катализируют гидролитический распад РНК, они гидролизуют фосфодиэфирные связи внутри молекулы РНК. Группа ДНК-гликозидаз участвует в отщеплении модифицированных пуриновых и пиримидиновых оснований.

5. Биосинтез гемоглобина

Биосинтез гемоглобина включает в себя:

- 1) синтез полипептидных цепей глобина, который общим механизмом синтеза белков α - и β -цепи синтезируются порознь на полисомах, содержащих по пять рибосом. Особенность процесса состоит в том, что по окончании сборки α -цепь высвобождается и присоединяется к β -цепи;
- 2) синтез гема; предшественники гема — глицин и сукцинил-КоА, фермент аминолевулинасинтетаза, аминолевулиновая кислота — порфобилиноген — уропофириноген, который модифи-

цируется в протопорфирин IX. Заключительный этап — присоединение железа — ведет к образованию гема. Гем — регулятор синтеза полипептидных цепей гемоглобина. При низком содержании гема в ретикулоцитах активизируется ингибитор инициации синтеза белка этих клеток, и образование гемоглобина замедляется.

Функции гемоглобина — транспорт кислорода и диоксида углерода.

Распад гемоглобина

Средняя продолжительность жизни эритроцитов у человека 120 дней, в нормальных условиях ежедневно 1/120 часть эритроцитов и гемоглобина разрушается и заменяется новыми эритроцитами и молекулами гемоглобина. Эритроциты разрушаются в ретикулоэндотелиальной системе. Высвободившийся гемоглобин транспортируется при участии гаптоглобина в селезенку, печень, костный мозг, где и разрушается. Последовательность разрушения гемоглобина:

- 1) раскрытие пирольного кольца с образованием вердоглобина;
- 2) удаление железа с получением биливердоглобина;
- 3) отщепление глобина с образованием биливердина;
- 4) восстановление гамма-метиновой группы с получением билирубина.

Высвободившееся железо поступает в костный мозг и используется повторно в синтезе гемоглобина. Билирубин током крови доставляется в печень в составе комплекса с альбумином и отчасти в комплексе с металлами, аминокислотами, пептидами. В гепатоцитах билирубин эстерифицируется при участии УДФ-глюкуронил-трансферазы, превращаясь в моно- и диглюкурониды. Неэстерифицированный билирубин называется свободным, эстерифицированный — связанным, или прямым.

Билирубинглюкурониды выделяются гепатоцитами в желчные ходы в составе желчи, в двенадцатиперстной кишке под влиянием микрофлоры и последовательных реакций восстановления преобразуются в мезобилиноген, часть которого удаляется с калом в виде стеркобилиногена, который окисляется кислородом воздуха в стеркобилин.

Остальной мезобилиноген всасывается отчасти в общий кровоток и выделяется с мочой в виде уробилиногена, отчасти — в капилляры портальной вены, извлекается гепатоцитами и секретируется в желчные ходы.

ЛЕКЦИЯ № 8. Общие требования к синтезу белка

1. Составные части белоксинтезирующей системы, рибосомы и аминоацил-тРНК-синтетазы

В синтезе белка в рибосомах (трансляции) последовательность расположения нуклеотидов в мРНК определяет первичную структуру белка, т. е. строго упорядоченную последовательность расположения отдельных аминокислот в молекуле синтезируемого белка. Составляющей частью биосинтеза белка является белоксинтезирующая система:

- 1) 20 аминокислот, входящих в состав белковых молекул;
- 2) как минимум, 20 разных тРНК, обладающих специфичностью к определенному ферменту и аминокислоте;
- 3) набор как минимум, 20 различных ферментов — аминоацил-тРНК-синтетаз, также обладающих двойной специфичностью к какой-либо определенной аминокислоте и одной тРНК;
- 4) рибосомы (полисомы), состоящие из 4—12 монорибосом с присоединенной к ним матричной мРНК;
- 5) АТФ и АТФ-генерирующая система ферментов;
- 6) ГТФ, принимающий специфическое участие в инициации и элонгации синтеза белка в рибосомах;
- 8) мРНК в качестве главного компонента системы, несущей информацию о структуре белка, синтезирующего в рибосоме;
- 9) белковые факторы, участвующие в синтезе на разных уровнях трансляции.

Рибосомы химически представляют собой нуклеопротеины, состоящие только из РНК и белка, пространственная структура трехмерная, рРНК происходит из общего предшественника всех клеточных РНК, синтезирующегося на матрице ДНК в ядре, рибосомальные белки имеют цитоплазматическое происхождение, затем они транспортируются в ядрышки, где происходит спонтанное образование рибосомальных субчастиц. Аминоацил-тРНК-син-

тетазы — специфические ферменты, катализирующие активирование аминокислот и связывание последних с определенными тРНК. Ферменты обладают абсолютной специфичностью действия, узнают только одну аминокислоту, в белковом синтезе узнавание аминоацил-тРНК основано не на природе аминокислоты, а на химической природе антикодона тРНК. Аминоацил-тРНК-синтетазы в активном центре содержат гистидин, имидазольное кольцо которого участвует в связывании АТФ посредством ионов магния.

2. Транспортные и матричные РНК, природа генетического кода

В настоящее время известно 60 различных тРНК. Для каждой аминокислоты в клетке имеется по крайней мере одна специфическая РНК. Аминокислоты присоединяются к свободной 3'-ОН-группе концевой адениловой мононуклеотида путем образования эфирной связи, имеют первичную структуру. Тимидин-псевдоуридин-цитидиловая петля обеспечивает связывание аминоацил-тРНК с поверхностью рибосомы. Матричная РНК обеспечивает перенос информации от ДНК в ядре, где она синтезируется под действием ДНК-зависимой РНК-полимеразы до цитоплазмы, соединяется с рибосомами и служит матрицей, на которой происходит синтез белка. Природа генетического кода. Генетическая информация, закодированная в первичной структуре ДНК, переводится еще в ядре в нуклеотидную последовательность мРНК, но каким образом эта информация передается на белковую молекулу, долго было неясно. В нуклеотидной последовательности молекулы мРНК имеются кодовые слова для каждой аминокислоты — генетический код, который заключается в определенной последовательности расположения нуклеотидов в молекуле ДНК. Для кодирования всех аминокислот белковой молекулы достаточно взять триплетный код, тогда число возможных комбинаций составит 64. Представлены не только состав, но и последовательность триплетов всех кодонов, ответственных за включение каждой из 20 аминокислот белковой молекулы.

Генетический код для аминокислот — вырожденный, т. е. подавляющее большинство аминокислот кодируется несколькими кодонами.

Генетический код непрерывен. Нет сигналов, указывающих на конец одного кодона и начало другого, т. е. код линеен.

ЛЕКЦИЯ № 9. Синтез и постсинтетическая модификация белка

1. Синтез белка и его транспорт через мембраны

Синтез белка (трансляция) представляет собой циклический энергозависимый многоступенчатый процесс, в котором свободные аминокислоты полимеризуются в генетически детерминированную последовательность с образованием полипептидов.

Процесс состоит из двух этапов:

- 1) активирования аминокислот. Аминокислоты для синтеза белка должны располагать своим внутренним запасом энергии, активация свободных аминокислот осуществляется при помощи специфических ферментов аминоацил-тРНК-инте-таз в присутствии АТФ;
- 2) собственно процесса трансляции.

Собственно трансляция. Второй этап матричного синтеза белка условно разделяется на три стадии:

- 1) инициацию;
- 2) элонгацию;
- 3) терминацию.

Инициация трансляции требует наличия в системе, помимо рибосом, инициаторной аминоацил-тРНК, иницирующих кодонов в составе мРНК и белковых факторов инициации. N-формилметионил-тРНК является первой aa-тРНК, которая определяет включение N-концевого остатка аминокислоты и тем самым начало трансляции. Процесс формилирования имеет важный химический и биологический смысл, предотвращая участие NH_2 -группы аминокислоты в образовании пептидной связи и обеспечивая тем самым синтез белка в направлении NH_2 -СООР. Образовавшаяся формилметионил-тРНК первой связывается в определенном участке с субчастицей рибосомы и с мРНК.

Элонгация начинается со связывания следующей aa-тРНК (аминокислотный остаток которой является вторым с конца после формилметионина) с белковыми факторами и присоединения всего комплекса к аминоацильному центру в соответствии с кодовым триплетом на мРНК, энергия обеспечивается гидролизом ГТФ. В процессе дальнейшей реакции остаток формилметионина переносится на свободную NH₂-группу aa-тРНК, и замыкается первая пептидная связь в будущей цепи, параллельно высвобождается тРНК в цитозоль. На стадии элонгации происходит последовательное наращивание полипептидной цепи по одной аминокислоте в строгом соответствии с порядком триплетов (кодонов) в молекуле мРНК. Терминация трансляции. После того как терминирующий кодон мРНК займет свое место в аминоацильном центре рибосомы, к нему не присоединяется тРНК. Отсутствуют антикодоны, узнающие этот терминальный сигнал, а присоединяется один из белковых факторов терминации, и блокируется дальнейшая элонгация цепи.

2. Транспорт синтезированных белков через мембраны

Экспортируемые белки, которые функционируют вне клетки, переносятся через клеточную мембрану при помощи особых низкомолекулярных пептидов, получивших название сигнальных. Их особенность состоит в преимущественном содержании гидрофобных радикалов, что позволяет им легко проникать через бислойную липидную мембрану или встраиваться в мембрану. Сигнальные последовательности в рибосомах легко узнаются рецепторными участками мембраны эндоплазматической сети, образуется комплекс между мРНК, рибосомой и мембранными рецепторными белками, формируя канал в мембране, через который сигнальный пептид проникает внутрь цистерны эндоплазматической сети, увлекая за собой синтезируемую молекулу секреторного белка.

Постсинтетическая модификация белков

Синтезированная на рибосоме в строгом соответствии с генетической программой линейная полипептидная цепь уже содержит конформационную информацию. У биологически неактивных молекул функциональная активность проявится позднее в результате постсинтетической или посттрансляционной модификации. Подобные модификации структуры поли-

пептидов начинаются еще до окончания формирования третичной структуры белковой молекулы и включают:

- 1) протеолитическое удаление сигнального пептида;
- 2) отщепление начального N-концевого метионина;
- 3) посттрансляционную химическую модификацию белков, затрагивающую радикалы аминокислот: ковалентное присоединение простетической группы к молекуле белка, гликозилирование, гидроксилирование остатков пролина, метилирование, карбоксилирование, ацетилирование ряда N-концевых аминокислот, фосфорилирование.

Матричный механизм синтеза лежит в основе синтеза почти всех белков живых организмов, но синтез ряда низкомолекулярных пептидов может осуществляться не только без участия нуклеиновых кислот, но даже при отсутствии рибосом.

3. Регуляция синтеза белка

Количество и разнообразие белков (в частности, ферментов) определяются степенью их участия в метаболизме. Интенсивность обмена регулируется скоростью синтеза белка и параллельно контролируется аллостерическим путем. Сущность общей теории регуляции синтеза белка сводится к «выключению» или «включению» генов как функционирующих единиц в процесс передачи закодированной в структурных генах ДНК генетической информации для синтеза специфических белков. В биосинтезе белка у бактерий участвуют:

- 1) структурные гены;
- 2) ген-регулятор;
- 3) ген-оператор.

Структурные гены определяют первичную структуру синтезируемого белка, именно эти гены в цепи ДНК являются основой для биосинтеза мРНК, которая затем поступает в рибосому и служит матрицей для биосинтеза белка.

Синтез мРНК на структурных генах молекулы ДНК непосредственно контролируется определенным участком, называемым геном-оператором, который служит пусковым механизмом для функционирования структурных генов, локализован на крайнем отрезке структурного гена. Считывание генетического кода, т. е. формирование мРНК, начинается с промотора — участка ДНК,

являющегося точкой инициации для синтеза мРНК, и далее распространяется последовательно вдоль оператора и структурных генов. Кодированный одним оператором одиночный ген или группа структурных генов образуют оперон. Деятельность оперона находится под контролем другого участка цепи ДНК, получившего название гена-регулятора. Связь между структурным геном и геном-регулятором осуществляется белком-посредником, названным репрессором. Образование репрессора происходит в рибосомах ядра на матрице специфической мРНК, синтезированной на гене-регуляторе. Репрессор имеет сходство с геном-оператором и обратимо соединяется с ним в комплекс. Образование такого комплекса приводит к блокированию синтеза мРНК, следовательно, к синтезу белка, т. е. функция гена-регулятора состоит в том, чтобы через белок-репрессор прекращать деятельность структурных генов, синтезирующих мРНК. Репрессор также обладает способностью строго специфически связываться с определенными низкомолекулярными веществами, называемыми индукторами, или эффекторами. Когда такой индуктор соединяется с репрессором, последний теряет способность связываться с геном-оператором, который таким образом выходит из-под контроля гена-регулятора, и начинается синтез мРНК.

Синтез мРНК, контролирующей синтез белка в рибосомах, зависит от функционального состояния репрессора. Концентрация ряда ферментов в клетках резко снижается при увеличении концентрации отдельных конечных продуктов. Такой эффект называется репрессией ферментов, конечный продукт выступает в качестве ко-репрессора. Им является не свободная аминокислота как конечный продукт биосинтетической реакции, а комплекс ее с тРНК-aa-тРНК.

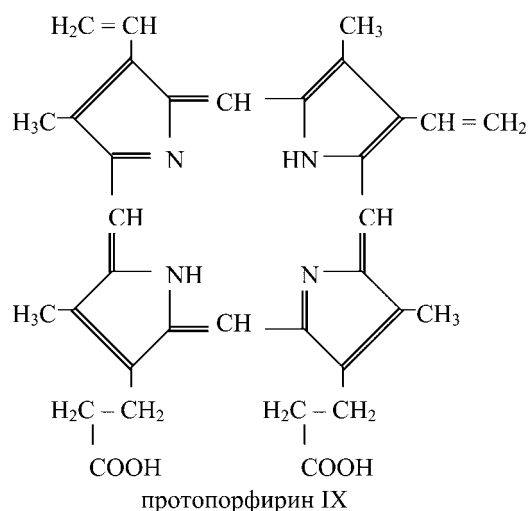
В регуляции экспрессии структурных генов специфическое участие принимает особый белок — ген-активирующий белок (CAP), который взаимодействует с цАМФ, образуя комплекс, способствующий прикреплению РНК-полимеразы к промоторному участку генома. В присутствии комплекса CAP-цАМФ фермент может начать транскрипцию оперона, включая структурные гены, т. е. в клетках имеется дополнительный CAP-цАМФ регулятор, действующий в качестве положительного регулятора, поскольку его присутствие необходимо для начала экспрессии гена. Нарушение или выпадение любого звена, участвующего в синтезе белка, почти всегда приводит к патологии.

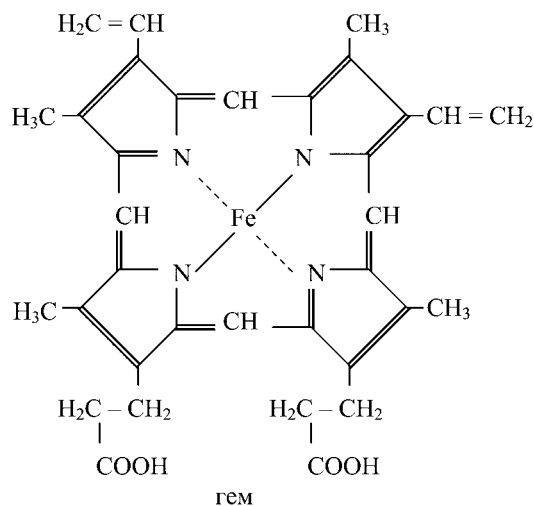
ЛЕКЦИЯ № 10. Хромопротеины и нуклеопротеины

1. Определение хромопротеинов. Гемо- и флавопротеины

Хромопротеины — сложные белки, состоящие из простого белка и окрашенного небелкового компонента. Среди них выделяют гемопротеины, магнийпорфирины и флавопротеины. Хромопротеины участвуют в фотосинтезе, клеточном дыхании, окислительно-восстановительных реакциях, обеспечивают перенос кислорода и углекислого газа, свето- и цветовосприятие и др.

Гемопротеины — это хромопротеины, содержащие в качестве простетической группы железо. К ним относятся гемоглобин и его производные, миоглобин, ферменты (система цитохромов, каталаза и пероксидаза) и хлорофиллсодержащие белки. Гемоглобин — сложный белок, содержащий в качестве белкового компонента глобин, а в качестве простетической группы — гем. Гем одинаков у всех видов гемоглобина, его основу составляет порфириновое кольцо.





Железо связано с двумя атомами азота молекулы протопорфирина ковалентно и с двумя — координационными связями.

Гем в виде гем-порфирина является простетической группой гемоглобина и его производных, миоглобина, каталазы, пероксидазы и цитохромов b , c и c_1 . В цитохромах a и a_3 гем содержится в виде формилпорфирина. На каждые четыре молекулы гема приходится 1 полипептидная цепь. В молекуле гемоглобина взрослого человека HbA (с англ. adult — «взрослый») содержатся четыре полипептидных цепи, составляющих белковую часть молекулы — глобин: две β -цепи по 141 аминокислотному остатку и две α -цепи по 146 аминокислотных остатков. В крови взрослого человека также содержится HbA₂, состоящий из двух δ -цепей и двух α -цепей, а в крови новорожденного — HbF (80%), состоящий из двух α -цепей и двух γ -цепей.

Существует ряд аномальных гемоглобинов, возникающих вследствие мутаций генов: HbC, HbD _{α} , HbD _{β} , HbE, HbG, HbG_pH, HbI, HbM, HbO и HbS. Болезни гемоглобинов — гемоглобинозы — подразделяются на гемоглобинопатии (в основе лежит наследственное нарушение структуры цепи гемоглобина) и талассемии (обусловлены наследственным нарушением синтеза цепи гемоглобина). Классический пример наследственной гемоглобинопатии — серповидно-клеточная анемия, при которой HbS деформирует эритроциты, принимающие форму серпа, и приводит к массивному гемолизу. В результате соединения молекулярного кислорода с гемоглобином образуется оксигемоглобин. Кислород присоединяется к гему при

помощи координационной связи железа. Присоединение одной молекулы кислорода к гемю облегчает присоединение последующей. Гемоглобин также легко связывается с угарным газом с образованием карбоксигемоглобина и с оксидами азота с образованием метгемоглобина, содержащего ионы Fe. Накопление этих видов гемоглобина в крови приводит к снижению снабжения тканей кровью. Метод качественного определения производных гемоглобина — исследование их спектров поглощения. Трансферрины (сидерофилины) — сложные белки, характеризующиеся способностью специфично, прочно и необратимо связывать ионы Fe и других переходных металлов. Трансферрин сыворотки крови транспортирует ионы Fe в ретикулоциты, где происходит синтез гемоглобина.

Флавопротеины — сложные белки, простетические группы которых представлены изоаллоксазиновыми производными — флавиномононуклеотидом (ФМН) и флавинадениндинуклеотидом (ФАД). Флавопротеины входят в состав ферментов, катализирующих окислительно-восстановительные реакции в клетке (оксидоредуктаз). К ним относятся ксантиноксидазы, альдегидоксидазы, сукцинатдегидрогеназы, дигидрооротатдегидрогеназы, ацил-КоА-дегидрогеназы и транспортирующего электроны флавопротеина.

2. Нуклеопротеины и липопротеины

Нуклеопротеины — сложные белки, содержащие в качестве простетической группы нуклеиновые кислоты. В природе существует два типа нуклеопротеинов — рибонуклеопротеины (РНП) и дезоксирибонуклеопротеины (ДНП). Названия их отражают природу углевода, входящего в состав нуклеиновых кислот, — у РНП это рибоза, у ДНП — дезоксирибоза. Преимущественная локализация ДНП — в ядре клетки, РНП — в цитоплазме.

ДНК входит в состав моноклеосом — составных частей хромосомы. ДНК и белковые молекулы образуют филаменты (нити), толщина которых определяется белками, а длина — молекулярной массой ДНК. Всего в хромосомах содержатся ДНК, пять классов белков-гистонов и негистоновые белки. Количество ДНК в ядре составляет до 6×10^{12} г на одну клетку. Гистоны нуклеопротеинов представлены следующими классами:

- 1) H1 — богатые лизином;
- 2) H2A — богатые аргинином и лизином;

- 3) H2B — умеренно богатые аргинином и лизином;
- 4) H3 — богатые аргинином;
- 5) H4 — богатые аргинином и глицином.

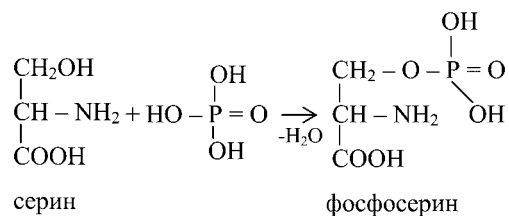
Негистоновые белки — кислые белки, в их состав входят сложные белки, ферменты и регуляторные белки. Количество нуклеиновой кислоты в нуклеопротеинах колеблется в пределах 40—65% у про- и эукариот и не превышает 2—5% от общей массы нуклеопротеинов у вирусов. Важной особенностью нуклеопротеинов является их способность к полному восстановлению структуры и функции после разъединения белка и нуклеиновой кислоты.

Липопротеины — сложные белки, простетическая группа которых представлена каким-либо липидом (нейтральными жирами, жирными кислотами, фосфолипидами или холестеридами).

Липопротеины входят в состав клеточной мембраны, биомембран ядра и митохондрий, микросом, присутствуют в свободном состоянии в плазме крови. Липопротеины участвуют в организации миелиновых оболочек, нервной ткани, хлоропластов, фоторецепторной и электронно-транспортной систем и др. Липопротеины синтезируются в печени и в слизистой оболочке кишечника. Они состоят из гидрофобного липидного ядра, покрытого гидрофильными липидами, и белковой оболочки, состоящей из апобелков (апо-АI, АII, В, СI, СII, СIII, D и E). Могут содержать до 5% белков (таких как глюкоза, галактоза, гексозамины, фукоза, сиаловая кислота). В зависимости от плотности при ультрацентрифугировании различают липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), низкой плотности (ЛПНП), высокой плотности (ЛПВП) и очень высокой плотности (ЛПОВП). При электрофорезе выделяется также фракция хиломикронов. Белковый компонент связывается с липидами посредством нековалентных сил различной природы. Если простетической группой являются фосфолипиды, то они связываются с белком ионной связью.

3. Фосфопротеины и гликопротеины

Фосфопротеины — сложные белки, содержащие в качестве простетической группы остаток фосфорной кислоты. К ним относятся казеиноген молока, вителлин, втиеллин и фосвитин желтка куриного яйца, овалбумин белка куриного яйца, икры рыб и др. Фосфорная кислота связывается с белком сложноэфирной связью через OH-группы β -оксиаминокислот (серина и треонина).



Фосфопротеины содержат органически связанный фосфат, необходимый для нормальной жизнедеятельности клетки. Они также являются энергетическим и пластическим материалом клетки.

Гликопротеины — сложные белки, содержащие в качестве простетической группы гетероолигосахариды.

Гликоконъюгат — ковалентно связанные углеводный компонент (гликановая фракция) и белковый компонент (агликановая фракция).

Гликановая фракция состоит из 2—15 мономеров гексоз (галактозы, маннозы или глюкозы) или пентоз (ксилозы, арабинозы) и конечного углевода (N-ацетилгалактозамина, L-фукозы или сиаловой кислоты).

Белки с гликановой фракцией соединены посредством O-гликозидных (с OH-группами серина, треонина и оксализина), N-гликозидных (с амидными группами аспарагина, глутамина или ω-NH₂-группами лизина и аргинина) и эфирных гликозидных связей (со свободными COOH-группами глутаминовой и аспарагиновой кислот).

Синтез гликопротеинов происходит в рибосомах эндоплазматической сети, затем идет постсинтетическое гликозилирование, при котором олигосахаридная часть, соединенная с липидным переносчиком долихолфосфатом, переносится на полипептидную цепь.

Интерфероны — гликопротеины, ингибирующие размножение вирусов.

Различают α-, β-, и γ-интерфероны, образующиеся в клетке в ответ на внедрение вирусов. Иммуноглобулины — это гликопротеины, выполняющие защитную функцию: они обезвреживают антигены любой химической природы. Синтезируются в плазмочитах.

Различают пять классов иммуноглобулинов: IgG, IgM, IgA, IgD и IgE.

Таблица 1

Свойства иммуноглобулинов человека

Свойство	IgG	IgM	IgA	IgD	IgE
Коэффициент седиментации	6,5—7	19	7	8	8,2
Молекулярная масса	150 000	950 000	180 000	175 000	200 000
Углеводный состав, %	2—3	10—12	8—10	12,7	10—12
Концентрация в крови, мг%	1300	140	210	3	0,1
Период полужизни, дни	8—21	5,1	5,8	2,8	2—3

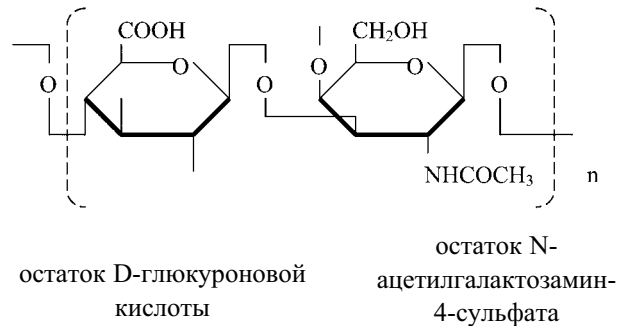
К гликопротеинам относятся все белки плазмы крови, кроме альбуминов, трансферрин, церулоплазмин, гонадотропные гормоны, некоторые ферменты, гликопротеины в составе слюны (муцин), хрящевой, костной ткани и яичного белка (овомукоид).

4. Протеогликаны и металлопротеины

Протеогликаны — сложные белки, состоящие из белка и гликозаминогликанов (мукополисахаридов). Гликозаминогликаны — линейные неразветвленные полимеры, состоящие из дисахаридных единиц. В организме в свободном состоянии не встречаются. Существует шесть основных классов гликозаминогликанов.

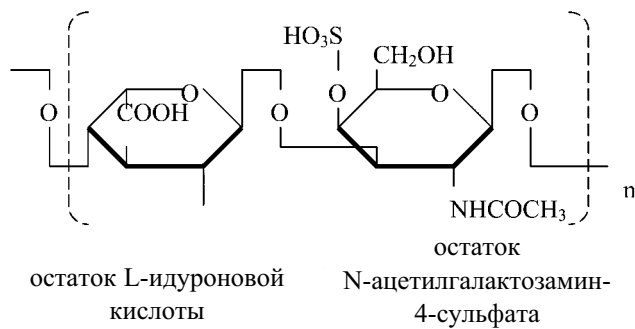
1. Гиалуроновая кислота.

Содержится в матриксе соединительной ткани.



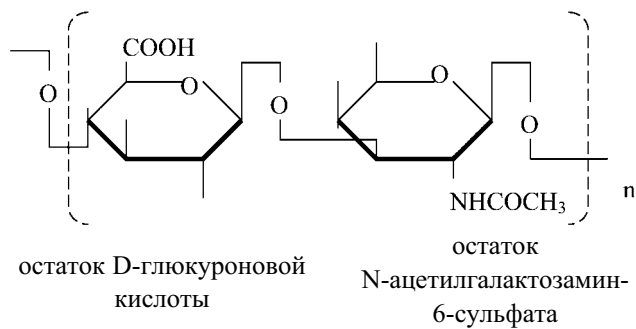
2. Хондроитин-4-сульфат.

Содержится в матриксе соединительной ткани.



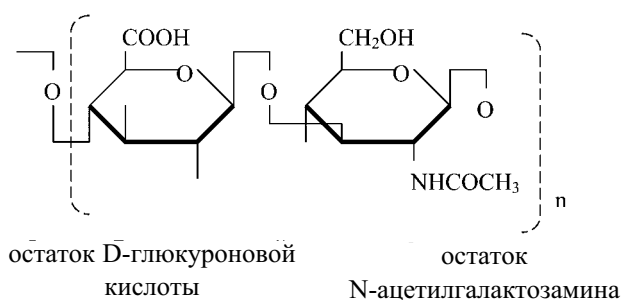
3. Хондроитин-6-сульфат.

Содержится в матриксе соединительной ткани.



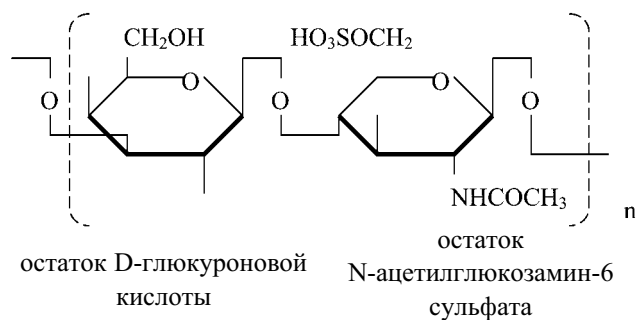
4. Дерматансульфат.

Содержится в коже.



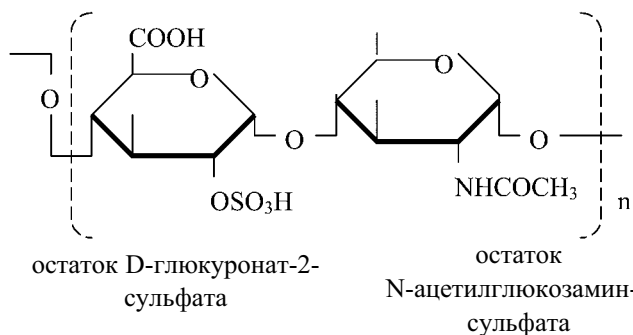
5. Кератансульфат.

Содержится в роговице глаза и хрящевой ткани.



6. Гепарин.

Гликозаминогликан-антикоагулянт.



Металлопротеины — биополимеры, содержащие, помимо белка, ионы металла. К ним относятся белки, содержащие негемовое железо, и белки, координационно связанные с ионами металлов в составе ферментов (табл. 2).

Таблица 2

Металлопротеины

Металл	Тип биомолекулы	Лиганд	Биологическая функция
Fe ²⁺ , Fe ³⁺	Гемоглобин, миоглобин, каталаза, пероксидаза, металлофлавопротеины, цитохромы, железосерные белки, трансферрин, ферритин, нитрогеназа	Гемопорфирины, S, изоаллоксазин	Транспорт O ₂ и CO ₂ , окислительно-восстановительные реакции, транспорт и депонирование железа, восстановление N ₂ в NH ₃

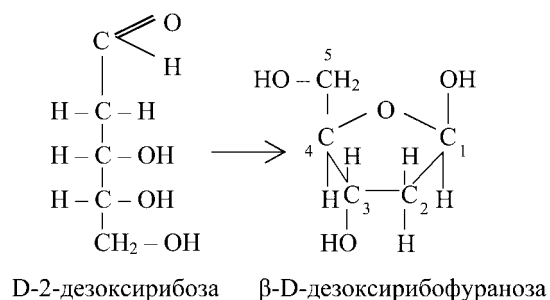
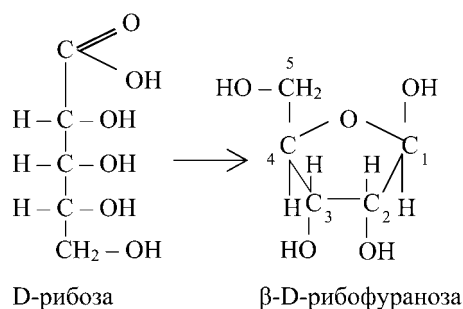
Окончание табл. 2

Металл	Тип биомолекулы	Лиганд	Биологическая функция
Cu^+ , Cu^{2+}	Цитохромоксидаза, церулоплазмин и др.	Азотистые основания	Окисление, депонирование и транспорт меди
Co^{2+}	Витамин B_{12} и его коферменты	Коррин, бензимидазол, метильная группа	Перенос метильной группы, синтез метионина
Mn^{2+}	Аргиназа, декарбоксилазы аминокислот, фосфотрансферазы и др.	Фосфат, имидазол	Декарбоксилирование, перенос фосфатных групп
Mo^{2+}	Нитрогеназа, нитратредуктаза, ксантиноксидаза	Не идентифицирован	Восстановление N_2 в NH_3 , окисление пуринов
Zn^{2+} , Mg^{2+} , Ca^{2+}	Карбоангидраза, пептидазы, фосфатазы, НАДФ-ферменты, инсулин	Имидазол, НАД	Связывание субстратов, разрыв пептидной цепи
K^+ , Na^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+}	Фосфоенолпируваткарбоксикиназы, АТФазы		Транспорт и освобождение фосфатных групп

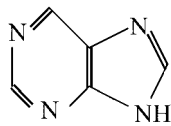
ЛЕКЦИЯ № 11. Химический состав и структура нуклеиновых кислот

1. Химический состав нуклеиновых кислот

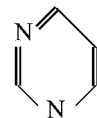
Нуклеиновые кислоты — сложные высокомолекулярные соединения, обеспечивающие хранение, передачу наследственной информации и реализацию этой информации. Их структурные компоненты выполняют функции кофакторов, аллостерических эффекторов, входят в состав коферментов, принимают участие в обмене веществ и энергии. При полном гидролизе нуклеиновых кислот образуются пуриновые и пиримидиновые основания, углеводы (рибоза и дезоксирибоза) и фосфорная кислота. Углеводы — рибоза и дезоксирибоза — в молекулах нуклеиновых кислот находятся в β -D-рибофуранозной форме:



Углевод в молекуле РНК представлен рибозой, а в молекуле ДНК — дезоксирибозой, откуда и их названия. Основой структуры азотистых оснований являются пурин и пиримидин:

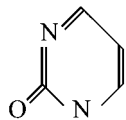


пурин

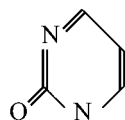


пиримидин

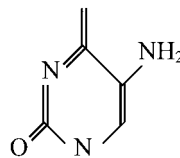
В составе нуклеиновых кислот встречаются три главных пиримидиновых основания: цитозин, урацил и тимин:



цитозин

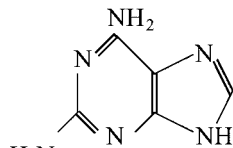


урацил

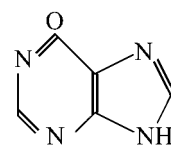


тимин

Существуют также минорные пиримидиновые основания: 5-метил и 5-оксиметилцитозин, дигидроурацил, псевдоурацил, 1-метилурацил, оротовая кислота, 5-карбоксиурацил, 4-тиоурацил и др. Главные пуриновые основания, входящие в состав нуклеиновых кислот, — это аденин и гуанин:



аденин

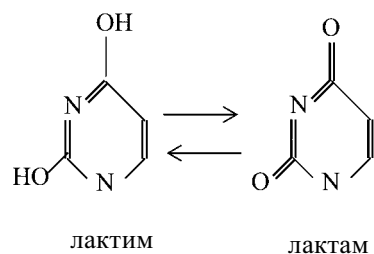


гуанин

К минорным пуриновым основаниям относятся инозин, N6-метил-аденозин, N2-метилгуанозин, ксантин, гипоксантин, 7-метилгуанозин и др.

Азотистые основания способны существовать в двух таутомерных формах: лактимной и лактамной (при pH 7,0 они находятся в лактамной форме, при снижении pH переходят в лактимную форму).

Все оксипроизводные природных нуклеиновых кислот находятся в лактамной форме.



2. Особенности структуры нуклеиновых кислот

Существует ряд закономерностей состава и количественного содержания азотистых оснований в нуклеиновых кислотах (правила Чаргаффа).

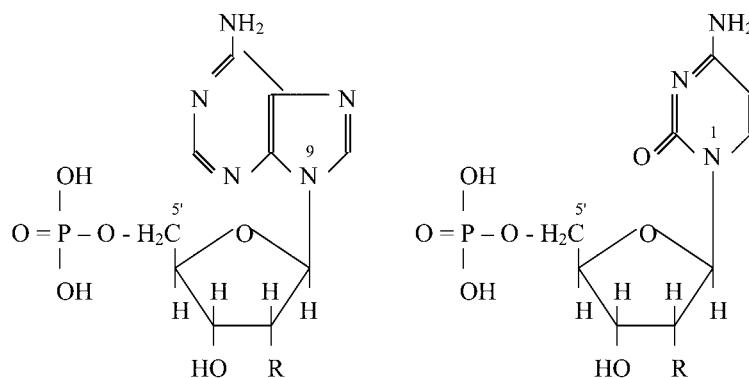
1. Молярная доля пуринов равна молярной доле пиримидинов: $A + Г = Ц + Т$ или $(A + Г) / (Ц + Т) = 1$.

2. Количество аденина и цитозина равно количеству гуанина и тимина: $A + Ц = Г + Т$ или $(A + Ц) / (Г + Т) = 1$.

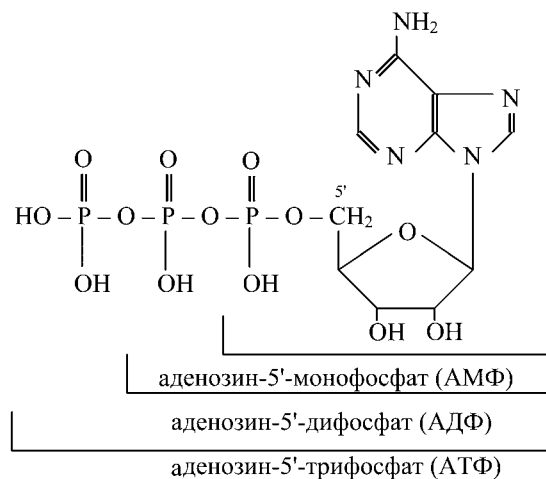
3. Количество аденина равно количеству тимина, а количество гуанина равно количеству цитозина: $A = Т$ и $Г = Ц$ или $A / Т = 1$ и $Г / Ц = 1$.

4. Коэффициент специфичности $(Г + Ц) / (A + Т)$ для животных и большинства растений ниже 1 (0,54—0,94), у микроорганизмов он может быть выше 1 (0,45—2,57).

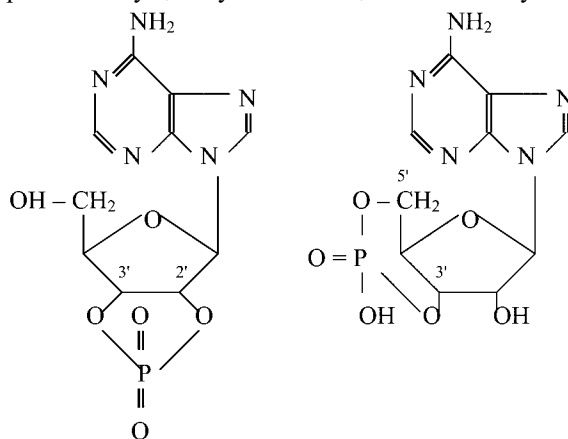
Структурными единицами нуклеиновых кислот являются нуклеотиды, состоящие из азотистого основания, углевода и фосфорной кислоты, причем углевод занимает центральное место:



Пентоза соединена с остатком фосфорной кислоты сложноэфирной связью, а с азотистым основанием — N-гликозидной связью. При отщеплении фосфорной кислоты образуются нуклеозиды. В качестве радикала R может выступать H- либо OH-группа. Различают пять типов мононуклеотидов в зависимости от азотистого основания — АМФ, ГМФ, УМФ, ЦМФ и ТМФ. Мононуклеотиды, присоединив к себе еще один остаток фосфорной кислоты, образуют нуклеозиддифосфаты. При присоединении еще одного остатка фосфорной кислоты образуются нуклеозидтрифосфаты. Только нуклеозидтрифосфаты используются для синтеза нуклеиновых кислот.



В организме существуют также циклические нуклеотиды:



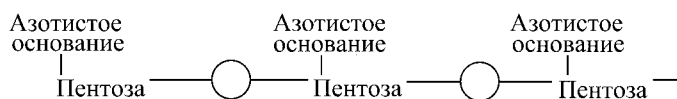
Циклический 2', 3'-АМФ образуется в качестве промежуточного продукта распада РНК, а циклический 3', 5'-АМФ встречается в свободном состоянии, играя роль медиатора внеклеточных сигналов у животных. Аналогичная функция у цГМФ, производных УДФ и ЦТФ и нуклеотидов в составе кофакторов и коферментов.

Синтетические аналоги азотистых оснований, нуклеозидов и нуклеотидов используются в медицине (в онкологии). Встраиваясь в клеточные компоненты, они оказывают цитотоксическое действие. К ним относятся 5-фторурацил, 6-тио и 6-меркаптопурин, 8-азагуанин, 6-азауридин и 6-азацитидин, 5-йодпроизводное дезоксиуридина.

3. Первичная структура нуклеиновых кислот

Первичная структура нуклеиновых кислот — это последовательность расположения мононуклеотидов в полинуклеотидной цепи.

Структура стабилизируется 3', 5'-фосфодиэфирными связями. В общем виде структура нуклеиновой кислоты выглядит следующим образом:

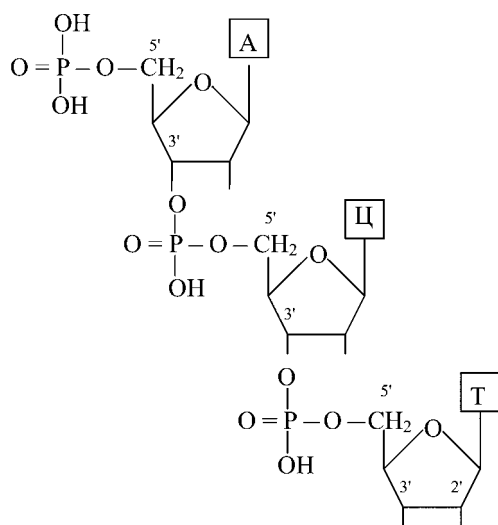


Межнуклеотидные связи образуют гидроксильные группы в 3'- и 5'-положениях пентоз. Молекула РНК состоит из одной полинуклеотидной цепи, молекулы большинства ДНК двухцепочечны.

Большинство клеточных РНК представлены одиночной полинуклеотидной цепочкой: 5'—Г—У—Г—Ц—А—А—...—У—Ц—Г—Ц—Ц—Ц—А—3'. На одном конце РНК обнаруживается свободный монофосфорный эфир, этот конец принято обозначать как 5'-конец. На противоположном конце цепи (3'-конец) располагается нуклеотид со свободными 2'- и 3'-гидроксильными группами. тРНК обладает рядом особенностей: 5'-концом ее всегда является гуаниловая или цитидиловая кислота с остатком фосфорной кислоты, на 3'-конец последовательность остатков мононуклеотидов всегда постоянна — ЦЦА. На долю минорных нуклеотидов в структуре тРНК приходится 10%.

мРНК переносит генетическую информацию от ДНК на белоксинтезирующий аппарат клетки и определяет первичную

структуру синтезируемого белка. На 5'-конце мРНК содержится определенную нуклеотидную последовательность, называемую шапочкой (кэпом), на 3'-конце — полиадениловая последовательность (поли-А).



Первичная структура ДНК аналогична таковой у РНК, однако в силу большой молекулярной массы молекул ДНК определение последовательности нуклеотидов затруднено. В настоящее время продолжается работа по расшифровке первичной структуры генома человека.

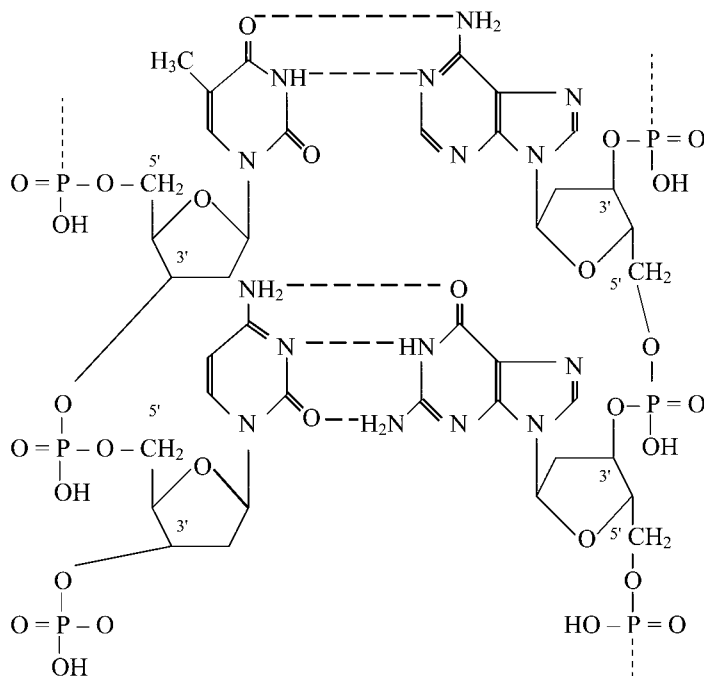
4. Вторичная и третичная структура нуклеиновых кислот

Вторичная структура нуклеиновых кислот — первый уровень компактизации нуклеотидной цепи. Установлено, что две цепи молекулы ДНК образуют правовращающуюся спираль, в которой обе цепи вращаются вокруг одной и той же оси. Азотистые основания в такой структуре находятся внутри, а фосфорные и углеводные компоненты — снаружи (модель Уотсона—Крика).

Азотистые основания в двухспиральной молекуле ДНК уложены парами: пуриновому основанию из одной цепи соответству-

ет пиримидиновое из другой, аденину соответствует тимин, а гуанину — цитозин. Такое избирательное взаимодействие называется комплементарным, а соответствующие азотистые основания — комплементарными. Стабильность пары А — Т обеспечивается двумя водородными связями, а пары Г — Ц — тремя. Длина связей между основаниями около 0,3 нм.

Полинуклеотидные цепи в молекуле ДНК имеют противоположную полярность: одна цепь идет в направлении 3' — 5', а другая — в направлении 5' — 3'. Шаг спирали молекулы ДНК равен 3,4 нм, диаметр двухспиральной молекулы составляет 1,8 нм.



В зависимости от количественного содержания воды и ионной силы окружающей среды конфигурация двойной спирали ДНК может меняться. Доказано существование шести форм ДНК, названных А, В, С, D, Е и Z-формами. У А-формы отмечается смещение пар оснований от центра к периферии, шаг спирали у этой формы меньше (2,8 нм), а диаметр спирали и количество нуклеотидов на витке больше, чем у В-формы, считающейся классической формой молекулы ДНК. В структуре А- и В-форм

параллельно фосфодиэфирному остову идут малая и большая бороздки — места присоединения белков. Z-форма имеет левозакрученную конфигурацию, фосфодиэфирный остов расположен зигзагообразно вдоль оси молекулы. Вторичная структура матричных и рибосомных РНК изучена незначительно. Предполагается, что вторичная структура тРНК представляет собой образование наподобие клеверного листа. Укладка РНК во вторичную структуру всегда идет в соответствии с программой ДНК.

Третичная структура нуклеиновых кислот — второй уровень компактизации нуклеиновых кислот. Двойная спираль ДНК на некоторых участках может подвергаться суперспирализации с образованием суперспирали или кольцевой формы. Образование супервитков катализируется специфическими ферментами — топоизомеразами. Суперспирали соединяются с белками-гистонами, располагающимися в бороздках, этим обеспечивается стабильность третичной структуры ДНК.

Существует третичная структура тРНК, которая имеет большую компактность по сравнению с вторичной структурой. Существуют природные двухцепочечные РНК, обладающие сходной с ДНК-структурой (у реовирусов).

В стабилизации третичной структуры нуклеиновых кислот большое значение имеют вандерваальсовы силы.

ЛЕКЦИЯ № 12. Понятие о ферментах, их химическая природа и строение

1. Понятие о ферментах, их химическая природа и строение

Ферменты (энзимы) — класс высокоспециализированных веществ белковой природы, катализирующих большое число химических реакций. Ферменты обеспечивают реализацию генетической информации, обмен веществ и энергии.

Ферменты отличаются от неорганических катализаторов значительно большей активностью и высокой специфичностью действия. Один фермент катализирует в основном только одну химическую реакцию. Активность ферментов в клетках контролируется на генетическом уровне, а также посредством концентраций субстрата и продуктов реакций, катализируемых ими.

Химическая природа ферментов

Большинство ферментов является белками, что подтверждается потерей их биологической активности под действием различных денатурирующих факторов, образованием аминокислот при гидролизе, а также их выделением в виде кристаллов белка.

Ферменты амфотерны (могут существовать в растворе в виде анионов, катионов и амфионов), обладают электрофоретической подвижностью благодаря наличию в них положительных и отрицательных зарядов, неспособны к диализу через полупроницаемые мембраны, легко осаждаются из водных растворов методами высаливания. Молекулярная масса ферментов колеблется от десятков тысяч до нескольких миллионов. Оптимальная температура для большинства ферментов равна температуре человеческого тела, оптимальное значение pH — 6,0—8,0.

Строение ферментов

Различают простые и сложные ферменты. Простые ферменты представлены аминокислотными цепями и при гидролизе распадаются только на аминокислоты. К ним относятся гидролитические ферменты — пепсин, трипсин, папаин, уреаса, лизоцим, ри-

бонуклеаза, фосфатаза и др. Большая часть природных ферментов является сложными белками и, помимо полипептидных цепей, содержит небелковый компонент (кофактор), являющийся абсолютно необходимым для белковой активности. Кофакторы имеют различную химическую природу и различаются по прочности связи с полипептидной цепью. Если при выделении и очистке кофактор не отделяется от полипептидной цепи, то такой фермент называется холоферментом (холоэнзимом), а кофактор — простетической группой. Полипептидная часть фермента называется апоферментом. Простетическая группа может быть связана с апоферментом ковалентными и нековалентными связями. Кофермент — дополнительная группа, легко отделяющаяся от апофермента при диссоциации.

Простетические группы и коферменты активно участвуют в химических реакциях, играя роль переносчиков протонов, электронов или различных функциональных групп.

Кофактором называется любой фактор, абсолютно необходимый для выполнения белком его биологической роли. Им могут быть любые небелковые органические молекулы или ионы металлов. Кофактором может быть простетическая группа фермента, если она не вовлечена в акт катализа, но является функционально существенной для фермента.

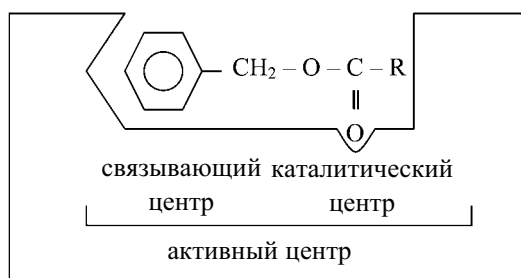
Кофактор и апофермент по отдельности не наделены биологической активностью, только их объединение в единое целое, протекающее в соответствии с программой их структурной организации, обеспечивает быстрое протекание химической реакции.

2. Активный центр ферментов

Молекулы субстратов, участвующих в химических реакциях, значительно меньше молекул ферментов. При образовании комплекса «субстрат — фермент» во взаимодействие с субстратом вовлекается ограниченная часть молекулы фермента.

Активный центр фермента — уникальная комбинация аминокислотных остатков в молекуле фермента, которая обеспечивает непосредственное ее связывание с субстратом и участвует в акте катализа. У сложных ферментов в состав активного центра входят простетические группы. В активном центре различают каталитический центр (участок, непосредственно вступающий в хи-

мическое взаимодействие с субстратом) и связывающий центр, или контактную площадку (участок, обеспечивающий специфическое сродство к субстрату и образование его комплекса с ферментом). В молекуле субстрата также есть функционально различные участки — участок, избирательно связываемый ферментом, и участок, атакуемый ферментом:



химотрипсин

Для идентификации аминокислотных остатков, входящих в состав активного центра, используют специфические ингибиторы ферментов (субстратоподобные вещества или аналоги коферментов), методы ограниченного гидролиза в сочетании с химической модификацией (включает избирательное окисление, связывание, замещение остатков аминокислот и др.). Установлено, что ферменты, сходные по типу действия, могут иметь почти одинаковую аминокислотную последовательность в участках, примыкающих к функционально активным остаткам аминокислот.

Формирование активного центра фермента начинается на ранних этапах его синтеза, когда линейная полипептидная цепь превращается в трехмерное тело с определенной конфигурацией. Белок со сформированной третичной структурой приобретает функциональную (в частности, каталитическую) информацию. Любые воздействия, приводящие к денатурации фермента (нарушению его третичной структуры), нарушают структуру активного центра и ведут к потере ферментом каталитических свойств. При восстановлении нативной трехмерной структуры белка фермента (ренатурации) восстанавливается и его каталитическая активность.

Наряду с активным центром в молекуле фермента может присутствовать аллостерический центр (от гр. *allos* — «иной» и *ste-*

ros — «пространственный, структурный») — участок молекулы фермента для связывания определенных, обычно низкомолекулярных веществ — эффекторов, или модификаторов, структура которых отличается от структуры субстратов. Эффектор при соединении с аллостерическим центром фермента изменяет третичную или даже четвертичную структуру фермента и структуру активного центра фермента, что ведет к изменению каталитической активности фермента. Ферменты, активный центр которых способен изменять свою структуру и активность под действием аллостерических эффекторов, связывающихся с аллостерическим центром, называются аллостерическими.

3. Изоферменты и мультимолекулярные ферментные системы

Изоферменты (изоэнзимы) — множественные формы фермента, катализирующие одну и ту же реакцию, но отличающиеся друг от друга физико-химическими свойствами (сродством к субстрату, максимальной скоростью катализируемой реакции, электрофоретической подвижностью или регуляторными свойствами). Существуют ферменты, состоящие из двух и более субъединиц, обладающих собственной первичной, вторичной и третичной структурой. Субъединицы таких ферментов называют протомером, а всю олигомерную молекулу — мультимером. Процесс олигомеризации способствует повышению стабильности фермента к действию денатурирующих агентов (нагреванию, действию протеиназ и др.). Протомеры соединены между собой нековалентными связями и легко диссоциируют. Активность всего комплекса зависит от способа упаковки между собой отдельных субъединиц. Если субъединицы могут существовать более чем в одной форме, то и фермент, полученный при объединении этих субъединиц, может существовать в нескольких сходных, но не одинаковых формах. Такие формы фермента называются изоферментами, или изоэнзимами.

Фермент лактатдегидрогеназа состоит из четыре субъединиц двух типов: Н (*heart* — «сердце») и М (*muscle* — «мышца»). Существует пять его изоферментов — НННН (ЛДГ₁), НННМ (ЛДГ₂), ННММ (ЛДГ₃), НМММ (ЛДГ₄) и ММММ (ЛДГ₅). Синтез Н- и М-субъединиц запрограммирован разными генами и в разных органах идет по-разному. Изоферменты ЛДГ обладают почти одинаковой катали-

тической активностью, но разными физико-химическими свойствами (молекулярной массой, электрофоретической подвижностью, отношением к активаторам и ингибиторам и др.).

Субъединицы могут иметь почти идентичную структуру и содержать по одному каталитически активному участку (β -галактозидаза, состоящая из четырех субъединиц), а могут быть неидентичными и проявлять ферментативную активность только в объединенном состоянии (триптофансинтаза).

Множественные формы фермента — белки, катализирующие одну и ту же реакцию и встречающиеся в организмах одного вида. Изоферменты — множественные формы ферментов, образующиеся вследствие генетически обусловленных различий в первичной структуре белка.

Мультимолекулярные (надмолекулярные) ферментные системы — комплексы, состоящие из различных по строению ферментов, катализирующих последовательные ступени превращения определенного субстрата. Их особенностями является прочность ассоциации ферментов и определенная последовательность прохождения промежуточных стадий во времени, определяемая порядком расположения ферментов в пространстве. Молекулярная масса таких комплексов колеблется от $2,3 \times 10^6$ до 10×10^6 . Образование подобных систем резко сокращает расстояния, на которые перемещаются молекулы субстратов. Мультимолекулярные ферментные системы могут быть структурно связанными с какой-либо органеллой (рибосомой, митохондрией) или с биомембраной, такие системы обеспечивают жизненно важные для клетки функции (например, тканевое дыхание). К мультиферментным системам относятся пируватдегидрогеназный и α -кетоглутаратдегидрогеназный комплексы.

ЛЕКЦИЯ № 13. Механизм действия ферментов

1. Механизм действия ферментов

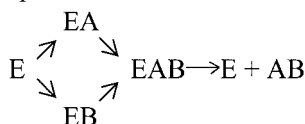
В химической реакции, катализируемой ферментом, фермент E соединяется с субстратом S, образуя нестойкий промежуточный фермент-субстратный комплекс E-S, который в результате химической реакции распадается с образованием фермента и продуктов реакции P:



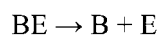
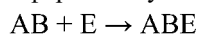
В процессе реакции выделяют несколько стадий:

- 1) присоединение молекулы субстрата к ферменту;
- 2) преобразование промежуточного соединения;
- 3) отделение конечных продуктов реакции от фермента.

В реакциях анаболизма ($A + B = AB$) фермент может взаимодействовать с субстратами по отдельности или вместе:



Реакции катаболизма также протекают с образованием промежуточного фермент-субстратного комплекса:

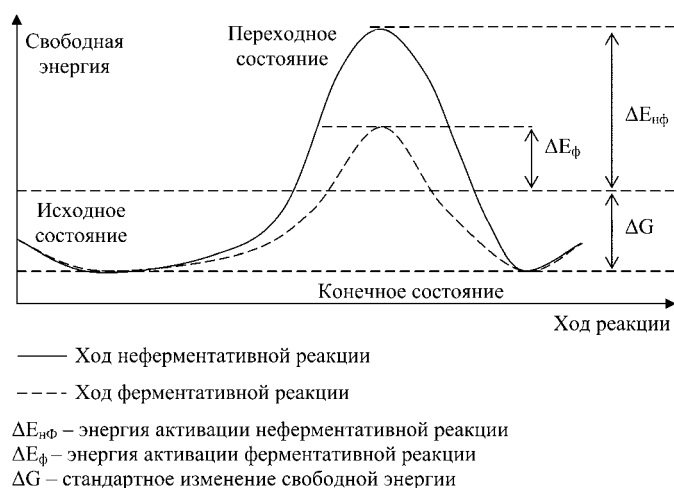


В образовании фермент-субстратных комплексов участвуют нековалентные (водородные, координационные связи, гидрофильно-гидрофобные взаимодействия) и ковалентные связи.

Большое значение в теории ферментативного катализа придается динамическим изменениям третичной структуры фермента при взаимодействии его с субстратом. Теория «индуцированного соответствия» Кошленда в противоположность жесткой модели

«ключа и замка» Фишера допускает высокую конформационную лабильность молекулы фермента и гибкость его активного центра. При образовании фермент-субстратного комплекса субстрат индуцирует изменение конформации молекулы фермента так, чтобы активный центр принял определенную пространственную ориентацию, необходимую для взаимодействия с субстратом. Только в момент присоединения субстрата фермент будет находиться в активной Т-форме, все остальное время он пребывает в неактивной R-форме. Существенное значение имеют точное соответствие между ферментом и субстратом, а также каталитические и термодинамические преимущества подобного соответствия. Предполагается наличие не только пространственной или геометрической комплементарности между ферментом и субстратом, но и электростатического соответствия, обусловленного спариванием полярных групп субстрата и активного центра фермента. Чем выше соответствие, тем более эффективен фермент в отношении данного субстрата.

С термодинамической точки зрения ферменты ускоряют химические реакции за счет снижения энергии активации. Энергия активации — энергия, необходимая для перевода всех молекул вещества в активированное состояние при данной температуре, или энергия, необходимая для запуска химической реакции. Фермент снижает энергию активации путем увеличения активированных молекул, которые на более низком энергетическом уровне уже становятся способными вступить в реакцию.

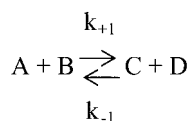


Величина стандартного изменения свободной энергии одинакова как для ферментативной, так и для неферментативной реакции, ферменты не изменяют равновесия между прямой и обратной реакциями и не влияют на величину свободной энергии реакции. Они лишь ускоряют наступление химического равновесия.

2. Кинетика ферментативных реакций

Живые организмы способны кинетически регулировать химические реакции, подавляя стремление к достижению термодинамического равновесия. Ферментативная кинетика изучает закономерности влияния химической природы реагентов (ферментов и субстратов) и условий реакции (таких как pH среды, температура, концентрация действующих веществ, присутствие активаторов или ингибиторов) на скорость ферментативной реакции.

Любая химическая реакция характеризуется константой термодинамического равновесия K_p . В реакции:



Константа равновесия:

$$K_p = \frac{[C] + [D]}{[A] + [B]} = \frac{k_{+1}}{k_{-1}},$$

где $[A]$, $[B]$, $[C]$, и $[D]$ — концентрации действующих веществ;

k_{+1} — константа скорости прямой реакции;

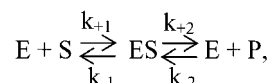
k_{-1} — константа скорости обратной реакции.

Величина, обратная константе равновесия, — константа диссоциации фермент-субстратного комплекса K_s .

$$K_s = \frac{[A] + [B]}{[C] + [D]} = \frac{k_{-1}}{k_{+1}}$$

Константа диссоциации фермент-субстратного комплекса зависит от химической природы фермента и субстрата и определяет степень их сродства — чем ниже K_s , тем выше сродство фермента к субстрату. При низкой концентрации субстрата скорость реакции прямо пропорциональна концентрации субстрата и подчиняется кинетике первого порядка. При высокой концентрации субстрата скорость реакции, достигнув своего максимума,

становится постоянной, не зависящей от концентрации субстрата и подчиняется кинетике нулевого порядка. Скорость реакции в этом случае целиком определяется концентрацией фермента. Общая теория ферментативной кинетики, разработанная Л. Михаэлисом и М. Ментеном, предполагает, что если ферментативный процесс протекает в виде реакции:



где E — фермент;

S — субстрат;

P — продукт реакции,

то количественное соотношение между концентрацией субстрата и скоростью ферментативной реакции выражается уравнением:

$$v = \frac{V_{\max} \times [S]}{K_s + [S]},$$

где v — наблюдаемая скорость реакции при данной концентрации субстрата [S];

K_s — константа диссоциации фермент-субстратного комплекса;

V_{\max} — максимальная скорость реакции при полном насыщении фермента субстратом.

При высокой концентрации субстрата и низком значении K_s скорость реакции максимальна, при низкой концентрации субстрата скорость реакции прямо пропорциональна концентрации субстрата. Уравнение Бриггса—Холдейна учитывает влияние продуктов реакции на скорость ферментативного процесса:

$$K_m = \frac{k_{-1} + k_{+2}}{k_{+1}} = \frac{k_{-1}}{k_{+1}} + \frac{k_{+2}}{k_{+1}} = K_s + \frac{k_{+2}}{k_{+1}},$$

где K_m — константа Михаэлиса, определяемая опытным путем:

$$v = \frac{V_{\max} \times [S]}{K_m + [S]},$$

Константа Михаэлиса численно равна концентрации субстрата в моль/л, при которой скорость данной ферментативной реакции составляет половину от максимальной. Она всегда больше константы диссоциации фермент-субстратного комплекса на k_{+2} / k_{+1} .

ЛЕКЦИЯ № 14. Основные свойства ферментов и факторы, определяющие их активность

1. Основные свойства ферментов, влияние концентраций субстрата и фермента на скорость ферментативной реакции

Ферменты (как и неорганические катализаторы) имеют ряд особенностей:

- 1) остаются неизменными после реакции: освобождаясь, способны вновь реагировать с субстратами;
- 2) способны оказывать эффективное действие в ничтожно малых концентрациях;
- 3) не сдвигают точку термодинамического равновесия, а лишь увеличивают скорость достижения этого равновесия.

Экзергонические химические реакции — реакции с высокой константой равновесия и отрицательной ΔG .

Эндергонические химические реакции — реакции с низкой константой равновесия и положительной ΔG . Такие реакции обычно не протекают спонтанно, для их начала и завершения необходим приток энергии извне.

Скорость реакций, катализируемых ферментами, зависит от температуры. При повышении температуры на 10 °C скорость большинства биохимических реакций повышается в 2 раза. При повышении температуры до 50 °C эффективная концентрация фермента и скорость реакции будут снижаться вследствие тепловой денатурации белкового компонента фермента. При температуре 100 °C почти все ферменты утрачивают свою активность. При низких температурах ферменты не разрушаются, но активность их снижается почти до нуля. Оптимальной температурой для действия большинства ферментов теплокровных является температура 40 °C.

Ферменты наиболее активны в пределах pH 6,0—8,0. Значение pH, при котором фермент проявляет максимальную актив-

ность, называется оптимумом рН среды для действия данного фермента. Значение рН воздействует на состояние и степень ионизации кислотных и основных групп, при сдвигах рН от оптимума возникают конформационные изменения молекулы фермента, приводящие к потере его активности вследствие денатурации или изменения заряда. Ферменты обладают высокой специфичностью действия. Различают ферменты с относительной (групповой) и абсолютной специфичностью. Ферменты с относительной специфичностью воздействуют на определенную химическую связь, содержащуюся в группе веществ, — ферменты пищеварительного тракта (пепсин, трипсин, химо tripsин, липаза, пептидаза), некоторые внутриклеточные ферменты (гексокиназа) и др. Ферменты с абсолютной специфичностью способны катализировать превращение единственного субстрата — аргиназа, уреазы и др. Стереохимическая специфичность — специфичность действия фермента в отношении цис- и транс-изомеров (например, бактериальная аспартатдегидрогеназа катализирует отщепление карбоксильной группы только от L-аспарагиновой кислоты с превращением ее в L-аланин).

Влияние концентраций фермента и субстрата на скорость ферментативной реакции

Скорость ферментативной реакции прямо пропорциональна концентрации фермента. При постоянной концентрации фермента повышение концентрации субстрата ведет к увеличению скорости реакции до тех пор, пока не будет достигнуто полное насыщение фермента (состояние, в котором все молекулы фермента связаны с субстратом), после чего дальнейшее увеличение концентрации субстрата не будет оказывать влияния на скорость ферментативной реакции. В таких условиях производят определение максимальной скорости реакции и значение константы Михаэлиса.

2. Активирование и ингибирование ферментов

Скорость ферментативной реакции зависит от присутствия в среде активаторов и ингибиторов.

Активаторы — вещества органической и неорганической природы, повышающие скорость реакции. Соляная кислота повышает активности пепсина желудочного сока, желчные кисло-

ты активируют липазу панкреатического сока и т. д. Наиболее часто активаторами являются ионы металлов. Они могут играть роль простетических групп ферментов, выступать в качестве акцепторов или донаторов протонов, электро- или нуклеофилов, сохраняя ориентацию реактивных групп. Ионы металлов способствуют присоединению субстрата к активному центру и образованию фермент-субстратного комплекса. Металл при соединении с субстратом может образовывать истинный субстрат, с которым реагирует фермент. Ионы металлов могут участвовать в формировании и стабилизации активного центра фермента, а также выступать в роли аллостерических модуляторов.

Ингибиторы — вещества, вызывающие частичное или полное торможение ферментативных реакций. Они подразделяются на обратимые и необратимые. Антиферменты — белки, действующие как ингибиторы ферментов. Неспецифическое ингибирование ферментов происходит под действием любых денатурирующих агентов. Специфическое ингибирование происходит в отношении одного фермента или группы ферментов.

Различают обратимое и необратимое ингибирование. Необратимое ингибирование происходит, когда ингибитор вызывает стойкие изменения третичной структуры фермента или модификацию его функциональных групп. Обратимое ингибирование не вызывает структурных изменений фермента, оно подразделяется на конкурентное и неконкурентное. Конкурентное ингибирование вызывается веществами, структура которых сходна со структурой субстрата, но несколько отличается от нее. Такое ингибирование основано на связывании ингибитора с активным центром. Субстрат и ингибитор конкурируют за связывание с активным центром, степень торможения реакции определяется соотношением концентраций фермента и ингибитора.

Неконкурентное ингибирование вызывается веществами, структура которых отлична от структуры субстрата, ингибиторы связываются как в активном центре, так и в другом месте молекулы фермента путем образования ковалентной связи. Степень ингибирования часто определяется продолжительностью действия ингибитора на фермент. Неконкурентное ингибирование может быть обратимым и необратимым. Необратимое ингибирование возникает при образовании стабильной ковалентной связи, фермент подвергается полной инаktivации. Примером

является действие йодацетата, ДФФ и солей синильной кислоты, заключающееся в связывании и выключении функциональных групп в молекуле фермента.

При обратимом неконкурентном ингибировании ингибитор I и субстрат S связываются с разными центрами, и появляется возможность образования тройного комплекса EIS, который, как и комплекс ES, способен распадаться с образованием продуктов реакции, но с меньшей скоростью. Такой тип ингибирования встречается у ферментов, катализирующих превращение нескольких субстратов. Существует также бесконкурентное ингибирование, когда ингибитор связывается с некаталитическим центром фермента уже после образования фермент-субстратного комплекса.

3. Регуляция активности ферментов, определение активности ферментов

Регуляция активности ферментов

Основными механизмами регуляции синтеза и каталитической активности ферментов являются следующие.

1. В катализируемой ферментом обратимой химической реакции концентрация компонентов реакции и ее направление регулируются законом действия масс.

2. Существуют ферменты, концентрация которых в клетке определяется наличием или отсутствием субстрата, который способствует индуцированному синтезу этих ферментов. Продукты реакции вызывают торможение синтеза фермента в результате репрессии. Ферменты, концентрация которых не зависит от наличия индуктора в клетке, — это конститутивные ферменты.

3. Ряд ферментов пищеварительного тракта синтезируется в виде проферментов (зимогенов), регуляция их активности сводится к превращению в активные формы ферментов под действием специфических агентов или протеиназ. При переходе ферментов из неактивных в активные формы формируются или демаскируются активные центры ферментов.

4. Активность некоторых ферментов определяется постсинтетической химической модификацией при формировании третичной структуры. Активность ряда ключевых ферментов обмена углеводов контролируется путем фосфорилирования и дефосфорилирования, осуществляемых ферментами протеинкиназой

и протеинфосфокиназой. Постсинтетическая модификация включает в себя также процессы ограниченного протеолиза, метилирования, гликозилирования, уридилирования, аденилирования, АДФ-рибозилирования и др.

5. В многоступенчатых ферментативных системах регуляция осуществляется за счет ингибирования по принципу обратной связи (ретроингибирования): конечный продукт биосинтетической цепи подавляет активность фермента, катализирующего первую стадию синтеза, являющуюся ключевой для данной цепи реакции. Конечный продукт связывается с аллостерическим центром молекулы субстрата и ингибирует всю цепь химической реакции.

Для амфиболических процессов характерным типом регуляции является активация предшественником, когда первый метаболит в многоступенчатом пути активирует фермент, катализирующий последнюю стадию. Гомотропные ферменты — ферменты, для которых субстрат и модулятор имеют одинаковую структуру. Гетеротропные ферменты — ферменты, в которых субстрат и модулятор имеют разную структуру.

6. К другим регуляторным механизмам относятся регулирование абсолютного количества присутствующего в клетке фермента временем его синтеза и распада, конкуренция ферментов за общий субстрат, выключение активности одного из ферментов, влияние концентраций кофакторов, явление компартиментализации (пространственное разъединение фермента с субстратом посредством биомембран).

Определение активности ферментов

Стандартная международная единица активности фермента (Е или U) — то количество его, которое в оптимальных условиях катализирует превращение 1 микромоля субстрата или образование 1 микромоля продукта в минуту (мкмоль/мин).

1 катал (кат) — каталитическая активность, способная осуществлять химическую реакцию со скоростью 1 моль/с. $1 \text{ кат} = 6 \times 10^7 \text{ U}$, $1 \text{ U} = 16,67 \text{ нкат}$. Удельная активность фермента — число единиц ферментативной активности на 1 мг белка (или число каталов на 1 кг белка). Число оборотов фермента (молярная активность) — количество молекул субстрата, подвергающееся превращению в продукт одной молекулой фермента в единицу времени при полном насыщении фермента субстратом (выражается в каталах на 1 г-моль фермента).

ЛЕКЦИЯ № 15. Классификация и номенклатура ферментов

1. Классификация и номенклатура ферментов, список ферментов

Классификация ферментов

В основу принятой классификации ферментов положен принцип типа катализируемой реакции. Согласно Международной классификации ферменты делят на шесть главных классов.

1. Оксидоредуктазы — ферменты, катализирующие окислительно-восстановительные реакции. Систематические названия составляются по схеме: «донор: акцептор оксидоредуктаза» (например, лактат: НАД⁺ оксидоредуктаза). Среди оксидоредуктаз различают аэробные дегидрогеназы, или оксидазы (катализируют перенос протонов или электронов на кислород), анаэробные дегидрогеназы (катализируют перенос протонов или электронов на промежуточный субстрат), цитохромы (катализируют перенос только электронов). К оксидоредуктазам относятся гемсодержащие ферменты каталаза и пероксидаза.

2. Трансферазы — ферменты, катализирующие реакции межмолекулярного переноса атомов, групп атомов и радикалов. Систематические названия составляются по схеме: «донор: транспортируемая группа — трансфераза». Среди трансфераз выделяют катализирующие перенос одноуглеродных остатков, ацильных, гликозильных, альдегидных или кетонных, нуклеотидных остатков, азотистых групп, остатков кислот и иные трансферазы.

3. Гидролазы — ферменты, катализирующие расщепление внутримолекулярных связей при участии молекул воды. Систематические названия составляются по схеме: «субстрат — гидролаза». К гидролазам относятся эстеразы (катализируют реакции гидролиза и синтеза сложных эфиров), гликозидазы (катализируют разрыв гликозидных связей), фосфатазы, пептидгидразы и амидазы (катализируют разрыв фосфоангидридных, пептидных и амидных связей).

4. Лиазы — ферменты, катализирующие разрыв связей С—О, С—С, С—N и других и обратимые реакции негидролитического отщепления различных групп от субстратов. Реакции сопровождаются образованием двойной связи или присоединением к месту разрыва двойной связи. Систематические названия составляют по схеме: «субстрат — лиаза».

5. Изомеразы — ферменты, катализирующие геометрическую и оптическую изомеризацию. Систематические названия составляют по схеме: «субстрат-цис-транс-изомераза». При внутримолекулярном переносе группы фермент называется «мутаза». К этому же классу относятся рацемазы и эпимеразы (действуют на аминокислоты, углеводы и их производные), внутримолекулярные оксидоредуктазы и трансферазы и др.

6. Лигазы (синтегазы) — ферменты, катализирующие синтез органических веществ из двух исходных молекул с использованием энергии макроэрга (АТФ или др.). Систематические названия составляют по схеме: «X : Y лигаза», где X и Y — исходные вещества.

Список ферментов содержит для каждого фермента кодировый номер (шифр), систематическое (рациональное) название, рекомендуемое (рабочее) название, химическую реакцию, катализируемую им, и примечания о специфичности действия. Код каждого фермента состоит из четырех цифр, разделенных точками: номер главного класса фермента, номер подкласса, номер подгруппы в подклассе и порядковый номер фермента.

ЛЕКЦИЯ № 16. Углеводы

1. Биологическая роль углеводов, их классификация, моносахариды

Биологическая роль углеводов

Углеводы выполняют важные функции: энергетическую (представляют собой главный вид клеточного топлива), структурную (являются обязательным компонентом большинства внутриклеточных структур) и защитную (углеводные компоненты иммуноглобулинов).

Углеводы рибоза и дезоксирибоза входят в состав нуклеиновых кислот.

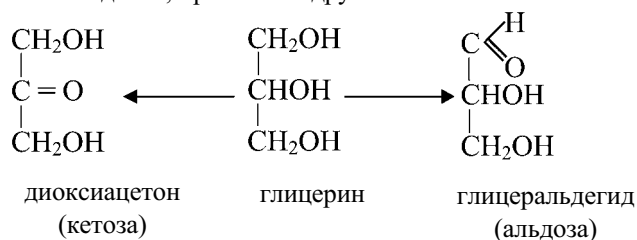
В растениях углеводы составляют до 80% сухой массы, в животных организмах на их долю приходится не более 2% сухой массы.

Классификация углеводов

Углеводы подразделяются на три основные группы: моносахариды, олигосахариды и полисахариды.

Моносахариды — производные многоатомных спиртов, имеющие карбонильную (альдегидную или кетонную) группу в своем составе.

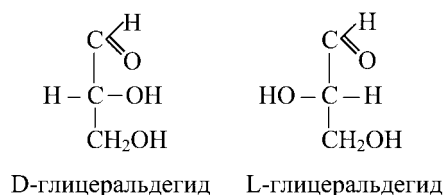
При положении карбонильной группы в конце цепи углеводов называется альдозой, при любом другом положении — кетозой.



Все моносахариды (кроме диоксиацетона) содержат асимметричные атомы углерода и могут существовать в виде стереоизомер-

ров. Общее число стереоизомеров для любого моносахарида выражается формулой $N = 2^n$, где n — число асимметричных атомов.

Изомер глицеральдегида, у которого при проекции на плоскость гидроксильная группа у асимметричного атома водорода расположена справа, считается D-глицеральдегидом, а его зеркальное отражение — L-глицеральдегидом:



Все изомеры моносахаридов по аналогии с глицеральдегидом подразделяются на D- и L-формы. Природные гексозы (глюкоза, фруктоза, манноза и сахароза) принадлежат к соединениям D-ряда.

Природные моносахариды обладают оптической активностью — свойством вращать плоскость поляризованного луча света. Любой моносахарид с конкретными физическими свойствами характеризуется специфической величиной удельного вращения $[\alpha]$. При длительном стоянии растворов сахаров величина удельного вращения меняется. Углеводы могут существовать в открытой (альдегидной и кетонной) и закрытой (циклической, полуацетальной) форме. Шестичленные циклы сахаров называют пиранозами, а пятичленные — фуранозами. При образовании полуацеталей возникает новый асимметричный центр. У α -изомеров полуацетальный гидроксил расположен с той же стороны, что и гидроксил, определяющий принадлежность к D- или L-ряду, у β -изомеров — с другой стороны. В водных растворах глюкоза находится главным образом в виде α - и β -глюкопираноз, в меньшей степени — в виде α - и β -глюкофураноз, и в очень малом количестве — в альдегидной форме.

2. Основные реакции моносахаридов

Реакции с участием карбонильной группы характерны для открытых форм углеводов. Окисление моносахаридов в мягких условиях приводит к образованию альдоновых кислот, в жестких условиях — аровых кислот. В организме моносахариды под действием ферментов окисляются до альдурановых, или урановых, кислот.

Восстановление моносахаридов идет путем их гидрирования по связи $C = O$, при этом они превращаются в многоатомные спирты.

Реакции с участием полуацетального гидроксила характерны для циклических форм моносахаридов. При действии на моносахарид спирта, фенола или карбоновой кислоты водород полуацетального гидроксила замещается на радикал с образованием O-гликозида.

Выделяют также N-гликозиды, у которых гликозидная часть молекулы связана через атом азота с радикалом органического соединения, не являющегося азотом.

Существуют также S-гликозиды, представляющие собой производные циклических форм тиосахаров, у которых атом водорода в меркаптогруппе (SH-) замещен радикалом. Гликозиды являются составными частями многих лекарственных растений (например, сердечные гликозиды, выделенные из наперстянки, ландыша и др.), к гликозидам относятся антибиотики — аминокликозиды. Все ди- и полисахариды являются O-гликозидами.

Реакции по спиртовым гидроксилам могут протекать как в открытой, так и в циклической форме, при взаимодействии с металлами и их гидроксидами образуются сахараты, с минеральными и органическими кислотами — сложные эфиры, с амиаком — аминсахара.

В виде фосфорных эфиров соединения глюкозы и фруктозы участвуют в обмене веществ, рибоза и дезоксирибоза входят в состав нуклеиновых кислот.

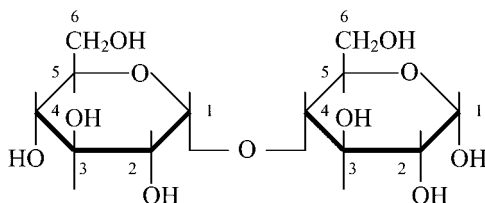
Аминсахара входят в состав животных, растительных и бактериальных мукополисахаридов, являются углеводными компонентами гликопротеинов и гликолипидов.

Дезоксисахара — моносахариды, у которых одна из гидроксильных групп заменена атомом водорода. Примером дезоксисахарида является дезоксирибоза, входящая в состав нуклеиновых кислот.

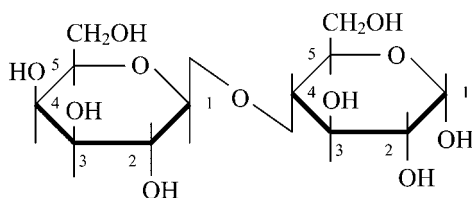
ЛЕКЦИЯ № 17. Олиго- и полисахариды

1. Олигосахариды

Олигосахариды — углеводы, содержащие в своей молекуле от двух до десяти остатков моносахаридов, соединенных гликозидными связями. В зависимости от количества моносахаридных остатков в полисахариде различают дисахариды, трисахариды, тетрасахариды и т. д. Дисахариды — сложные сахара, молекулы которых при гидролизе распадаются на две молекулы моносахаридов. Наряду с полисахаридами дисахариды являются одними из основных источников углеводов в пище человека и животных. По своему строению дисахариды являются гликозидами, в которых две молекулы моносахаридов соединены гликозидной связью. Обязательным компонентом дисахаридов является α -D-глюкоза. Наиболее известные дисахариды — мальтоза, лактоза, сахароза и целлобиоза. Мальтоза состоит из двух остатков α -D-глюкозы, образуется при действии амилаза на крахмал или гликоген в качестве промежуточного продукта.

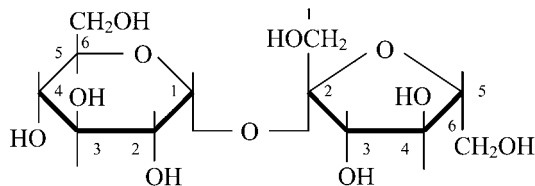


Лактоза (β -галактопиранозил-(1 \rightarrow 4)- β -глюкопираноза) содержится только в молоке, состоит из D-галактозы и D-глюкозы.



Сахароза (β -глюкопиранозил-(1 \rightarrow 2)- β -фруктофуранозид) является одним из самых распространенных дисахаридов и представляет собой пищевой сахар.

Молекула сахарозы состоит из D-глюкозы и D-фруктозы.



Химические свойства олигосахаридов

Мальтоза, лактоза и целлобиоза относятся к восстанавливающим сахарам, поскольку у них имеется свободный полуацетальный гидроксил. Наряду с моносахаридами они способны вступать в качественные реакции — реакции Толленса и Троммера. Сахароза не обладает восстанавливающими свойствами, поскольку при ее образовании оба моносахарида участвуют своими полуацетальными гидроксильными группами, оксоформа (открытая) не образуется. При гидролизе сахарозы образуется фруктоза, дающая качественную реакцию — реакцию Селиванова.

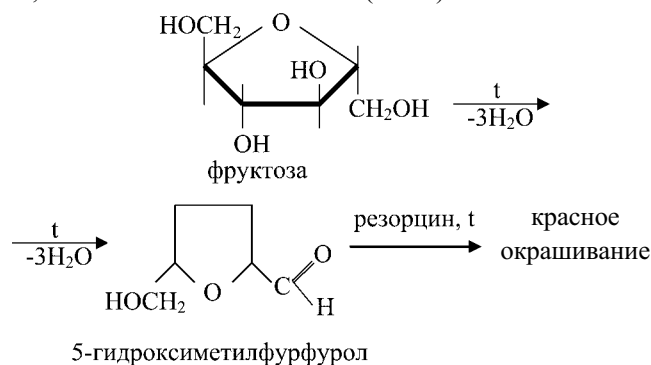
При гидролизе сахарозы происходит изменение угла вращения поляризованного света. Сахароза — правовращающий дисахарид (+66,5°), при гидролизе образуются фруктоза (−92°) и глюкоза (+52,5°). Разница между углом вращения поляризованного света сахарозы и ее гидролизата составляет −0°. Это явление называется инверсией сахара, а смесь глюкозы и фруктозы — инвертным сахаром. Природные инвертные сахара содержатся в меде. Сладость сахарозы принята за 1, тогда фруктоза имеет сладость 1,73, глюкоза — 0,74, сорбит — 0,6, манит — 0,4. Наиболее известный природный трисахарид — рафиноза, состоящая из остатков фруктозы, глюкозы и галактозы. Рафиноза в большом количестве содержится в сахарной свекле. Олигосахариды растительных тканей более разнообразны по своему составу, чем олигосахариды животных тканей.

2. Полисахариды

Полисахариды — высокомолекулярные углеводы, состоящие из большого числа моносахаридных остатков, соединенных гликозидными связями и образующими линейные или разветв-

ленные молекулы. Моносахариды, входящие в их состав, находятся в пиранозной или фуранозной форме и соединяются друг с другом через любые гидроксильные группы. Различают линейные и разветвленные полисахариды, гомополисахариды (состоят из моносахаридов одного типа) и гетерополисахариды (состоят из моносахаридов двух и более типов).

Гомополисахариды разделяют на структурные и резервные. Крахмал является резервным материалом растений. Представляет собой смесь двух гомополисахаридов — линейного (амилозы) и разветвленного (амилопектина). Содержание амилозы в крахмале — 10—30 %, амилопектина — 70—90 %. Мономерами являются остатки D-глюкозы, соединенные в линейных цепях α -(1 → 4)-связями, а в точках ветвления — α -(1 → 6)-связями.



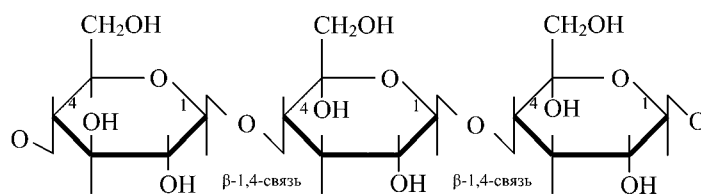
Молекула амилозы содержит в среднем около 1000 остатков глюкозы. Отдельные участки молекулы амилопектина состоят из 20—30 звеньев. Амилоза и амилопектин не дают истинного раствора, а образуют гидратированные мицеллы разной формы. При добавлении йода амилоза окрашивается в синий цвет, амилопектин — в красно-фиолетовый.

Молекулярная масса молекулы крахмала — 10^5 — 10^7 , при его частичном гидролизе образуются полисахариды с меньшей молекулярной массой — декстрины, а при полном гидролизе — глюкоза. Содержание крахмала в муке составляет 75—80%, в картофеле — 25%.

Гликоген является главным резервным полисахаридом высших животных и человека, мономерами его являются остатки D-глюкозы. По строению гликоген сходен с амилопектином, но имеет более разветвленную структуру. Молекула его состоит из

ветвящихся полигликозидных цепей, соединенных α -(1 → 4)-связями, а в точках ветвления — α -(1 → 6)-связями. Молекулярная масса гликогена — 105—108. При гидролизе расщепляется с образованием декстранов, затем мальтозы и, наконец, глюкозы.

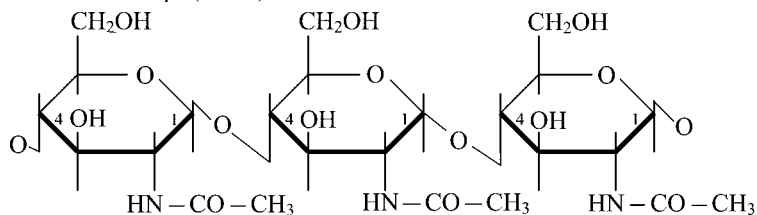
Целлюлоза (клетчатка) — самый распространенный структурный полисахарид животного мира. Мономерами его являются остатки глюкозы в β -пиранозной форме, соединенные β -(1 → 4)-гликозидными связями.



участок молекулы целлюлозы

Молекулярная масса целлюлозы составляет $(1—2) \times 10^6$. При ее частичном гидролизе образуется дисахарид целлобиоза, а при полном гидролизе — β -глюкоза. Клетчатка не переваривается ферментами пищеварительного тракта человека, однако присутствие оптимальных ее количеств (2—3%) в пище способствует формированию кала. Целлюлоза является основным источником глюкозы у травоядных животных, в кишечнике которых присутствуют микроорганизмы, расщепляющие β -гликозидные связи. Целлюлоза и ее производные используются для производства хлопчатобумажных тканей и бумаги, искусственных волокон, пластмассы и др.

Хитин — основной структурный компонент беспозвоночных животных (в основном членистоногих), полностью замещает целлюлозу в клеточных стенках сапрофитных растений. Мономерами его являются остатки N-ацетил-D-глюкозамина, соединенные β -(1 → 4) гликозидными связями:



участок молекулы хитина

ЛЕКЦИЯ № 18. Переваривание и всасывание углеводов, обмен гликогена, гликолиз, глюконеогенез

1. Обмен углеводов

Обмен углеводов в организме человека включает следующие процессы:

- 1) расщепление в желудочно-кишечном тракте поступающих с пищей полисахаридов и дисахаридов до моносахаридов, всасывание моносахаридов из кишечника в кровь;
- 2) синтез и распад гликогена в тканях;
- 3) анаэробное и аэробное расщепление глюкозы (анаэробный путь гликолиза без потребления кислорода и аэробный путь прямого окисления глюкозы или пентозофосфатный путь (пентозный цикл));
- 4) взаимопревращение гексоз;
- 5) аэробный метаболизм пирувата (завершающая стадия углеводного обмена — окисление продукта гликолиза — пирувата);
- 6) глюконеогенез (образование углеводов из неуглеводных продуктов (пировиноградной и молочной кислот, глицерина, аминокислот)).

Переваривание и всасывание углеводов

Расщепление глюкозы и гликогена начинается в ротовой полости под действием амилазы слюны. Амилаза слюны является α -амилазой, под ее влиянием происходят первые фазы расщепления крахмала или гликогена с образованием декстринов и небольшого количества мальтозы. Затем пища, смешанная со слюной, проглатывается и перемещается в желудок, где действие амилазы прекращается из-за кислого содержимого желудка (рН 1,5—2,5). Но в глубоких слоях пищевого комка, где среда не такая кислая, действие амилазы некоторое время продолжается, что обеспечивает расщепление полисахаридов с образованием

декстринов и мальтозы. Наиболее важная фаза распада крахмала и гликогена происходит в двенадцатиперстной кишке под действием α -амилазы поджелудочного сока, где рН примерно нейтральная, что обеспечивает максимальную активность α -амилазы. Фермент завершает превращение крахмала и гликогена в мальтозу, начатое амилазой слюны. α -амилаза расщепляет α -1,4-связи. Имеющиеся в молекулах аминопектина α (1—6)-гликозидные связи гидролизуются в кишечнике другими ферментами: амило-1,6-гликозидазой и олиго-1,6-гликозидазой.

Образующаяся мальтоза быстро гидролизуется под влиянием фермента мальтазы на две молекулы глюкозы. Кишечный сок также содержит активную сахарозу, под влиянием которой из сахарозы образуются глюкоза и фруктоза.

Лактоза, которая содержится только в молоке, под действием лактазы кишечного сока расщепляется на глюкозу и галактозу.

В конечном итоге углеводы пищи распадаются на составляющие их моносахариды (преимущественно глюкозу, фруктозу, галактозу), которые всасываются кишечной стенкой и попадают в кровь. Скорость всасывания отдельных моносахаридов различна. Глюкоза и галактоза всасываются быстрее, чем другие моносахариды. Всасывание большинства моносахаридов происходит за счет активного транспорта. Для всасывания простых углеводов необходимо присутствие ионов Na, комплексное соединение которых транспортируется внутрь клетки, где он распадается. Ион Na активирует АТФ-азу, благодаря чему ускоряется распад АТФ, всасывание обеспечивается энергией АТФ.

Свыше 90% всосавшихся моносахаридов через капилляры кишечных ворсинок попадает в кровеносную систему и с током крови через воротную вену в печень; остальное количество моносахаридов поступает по лимфатическим путям в венозную систему. В печени всосавшаяся глюкоза превращается в гликоген, используемый для поддержания физиологической концентрации глюкозы в крови. Метаболизм глюкозы начинается с ее фосфорилирования при участии АТФ и фермента гексокиназы, далее глюкозо-6-фосфат под влиянием фермента фосфо-глюкомутазы переходит в глюкозо-1-фосфат.

Глюкозо-6-фосфат не способен переходить через мембраны, т. е. фосфорилирование глюкозы обеспечивает ее сохранение в клетке.

Глюкозо-6-фосфат претерпевает следующие превращения:

- 1) под действием фосфатазы расщепляется до глюкозы и фосфата;
- 2) под действием фосфоглюкомутазы Г-6-Ф превращается в Г-1-Ф — промежуточный продукт синтеза гликогена;
- 3) под действием Г-6-Ф дегидрогеназы окисляется в глюконолактон и далее претерпевает превращения по пентозофосфатному пути;
- 4) изомеризуется в фруктозу-6-фосфат и далее вовлекается в превращения, ведущие к окислению до CO_2 и H_2O — основной путь катаболизма глюкозы.

2. Распад и синтез гликогена. Гликолиз

Гликоген — депонированная форма глюкозы, высвобождает эту гексозу при участии гликогенфосфорилазы. Фермент катализирует фосфоролиз (расщепление с присоединением компонентов фосфорной кислоты) 1,4-гликозидной связи с высвобождением остатков глюкозы в виде Г-6-Ф.

Его возможные **пути превращения**:

- 1) в мышцах, где нет Г-6-Ф фосфатазы, по основному пути (аэробному или анаэробному);
- 2) в жировой ткани и других, где идет интенсивный восстановительный синтез, по пентозофосфатному пути (для накопления $\text{НАДФ}\cdot\text{H}_2$);
- 3) в печени, где много Г-6-Ф, расщепляется на глюкозу и фосфат, глюкоза поступает в кровь. Синтезируется гликоген за счет Г-1-Ф, который, взаимодействуя с УТФ (уридин-три-фосфатом), образует уридиндифосфат-глюкозу, а последняя играет роль донатора остатков глюкозы, акцептором которых являются олигосахариды: $\text{УДФ-глюкоза} + (\text{Глюкоза})_n \longrightarrow \text{УДФ} + (\text{глюкоза})_{n+1}$.

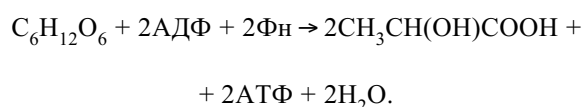
Катализирует эту реакцию гликогенсинтетаза — фермент обеспечивает образование линейных участков гликогена. Образование ветвлений обеспечивает фермент амило-1,4-1,6-гликозилтрансфераза.

Гликолиз — анаэробный распад глюкозы, существует наряду с основным путем ее превращения, является альтернативным, способен обеспечить клетки энергией в отсутствие кисло-

рода. Этот путь совпадает с отрезком основного пути до стадии пирувата, этот его участок обеспечивают цитозольные ферменты, катализирующие превращение глюкозы в пируват. Далее вместо окислительного декарбоксилирования пируват может подвергнуться реакции восстановления, приняв на себя пару атомов водорода от дегидрогеназы НАД*Н2, образовавшейся при окислении 3-фосфоглицеринового альдегида.

Продукт восстановления — молочная кислота. Реакцию превращения пирувата в молочную кислоту (лактат) катализирует лактатдегидрогеназа — фермент, широко распространенный в клетках. При ограниченном обеспечении кислородом лактатдегидрогеназа катализирует преимущественно реакцию восстановления, при достаточном — равновесие реакции сдвигается влево и происходит окисление молочной кислоты в пируват. Пируват в этих условиях вовлекается в окислительное карбоксилирование.

В процессе гликолиза образуется АТФ. Суммарное уравнение гликолиза можно изобразить следующим образом:



Биологическое значение процесса гликолиза прежде всего заключается в образовании богатых энергией фосфорных соединений. На первых стадиях гликолиза затрачиваются две молекулы АТФ (гексокиназная и фосфофруктокиназная реакции). На последующих образуются четыре молекулы АТФ (фосфоглицераткиназная и пируваткиназная реакции).

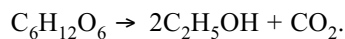
Таким образом, энергетическая эффективность гликолиза в анаэробных условиях составляет две молекулы АТФ на одну молекулу глюкозы. Известно, что изменение свободной энергии при расщеплении глюкозы до двух молекул молочной кислоты составляет около 210 кДж/моль. Из этого количества энергии около 126 кДж рассеивается в виде тепла, а 84 кДж накапливается в форме богатых энергией фосфатных связей АТФ.

Анаэробный гликолиз — источник АТФ в интенсивно работающих мышцах, когда окислительное фосфорилирование не справляется с обеспечением клетки АТФ. В эритроцитах, не

имеющих митохондрий, а следовательно, и ферментов цикла Кребса, потребность в АТФ удовлетворяется только за счет анаэробного распада.

3. Спиртовое брожение

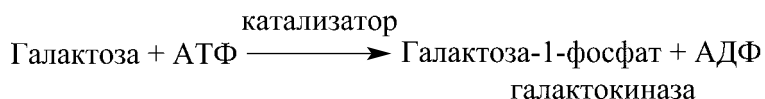
Осуществляется дрожжеподобными организмами, некоторыми плесневыми грибами. Суммарное изображение реакции:



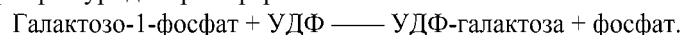
Реакция спиртового брожения близка к гликолизу, некоторое расхождение после этапа образования пирувата: при гликолизе пируват восстанавливается в лактат с участием фермента ЛДГ и кофермента НАДН₂. При спиртовом брожении этот конечный этап заменен другими ферментативными реакциями: пируватдекарбоксилазной и алкогольдегидрогеназной. При спиртовом брожении происходит декарбоксилирование пирувата с образованием ацетальдегида при участии фермента пируватдекарбоксилазы ионов Mg, кофермента тиаминпирофосфата. Образовавшийся ацетальдегид присоединяет к себе водород, отщепляемый от НАДН₂, восстанавливаясь при этом в этанол с участием фермента алкогольдегидрогеназы.

Обмен фруктозы и галактозы

Фруктоза присутствует в свободном виде во многих тканях, образуется в тонком кишечнике из сахарозы, в печени превращается по фруктозо-1-фосфатному пути. В жировой ткани фруктоза может метаболизировать в фруктозо-6-фосфат — промежуточный продукт основного пути окисления глюкозы. Основным источником галактозы является лактоза пищи, которая в пищеварительном тракте расщепляется до галактозы и глюкозы. Галактоза вступает на путь гликолиза.



Затем следует обменная реакция, катализируемая галактозо-1-фосфат-уридилтрансферазой:

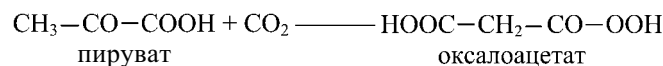


Далее галактоза в составе УДФ под действием эписимеразы меняет конфигурацию ОН-группы при С-4, инвертируется в глюкозо-1-фосфат, освобождаясь одновременно от УДФ:



Глюконеогенез — синтез глюкозы из неуглеводных предшественников: основные — пируват и лактат, промежуточные — метаболиты цикла трикарбоновых кислот, глюкогенные аминокислоты и глицерин. Ключевая точка синтеза глюкозы — превращение пирувата в фосфорнолпируват (ФЕП).

Пируват карбоксилируется пируваткарбоксилазой за счет энергии АТФ, реакция осуществляется в митохондриях.



Далее происходит фосфорилирующее декарбоксилирование, катализируемое фосфорнолпируваткарбоксилазой.

Дальнейший путь образования Г-6-Ф представляет обратный путь гликолиза, катализируемый теми же ферментами, но в обратном направлении, за исключением, превращения фруктозо-1,6-дифосфата в фруктозо-6-фосфат, катализируемого фруктозодифосфатазой. Аминокислоты (аспарагин, аспарагиновая кислота, тирозин, фенилаланин, треонин, валин, метионин, изолейцин, глутамин, пролин, гистидин, аргинин) тем или иным путем превращаются в метаболит цикла трикарбоновых кислот (ЦТК) — фумаровую кислоту, последняя — в оксалоацетат. Другие аминокислоты (аланин, серин, цистин, глицин) превращаются в пируват.

Глицерин вливается в процессы глюконеогенеза на стадии 3-ФГА, лактат окисляется в пируват. Регуляция глюконеогенеза осуществляется реакцией, катализируемой пируваткарбоксилазой. Роль положительного аллостерического модулятора этого фермента выполняет ацетил-КоА. Когда в клетке накапливается митохондриальный ацил-КоА, биосинтез глюкозы из пирувата усиливается.

Вторым важным моментом в регуляции глюконеогенеза является реакция, катализируемая фруктозо-1,6-бифосфатазой, ферментом, который ингибируется АМФ.

При низкой концентрации АМФ и высоком уровне АТФ происходит стимуляция глюконеогенеза.

ЛЕКЦИЯ № 19. Аэробный метаболизм пировиноградной кислоты, цикл Кребса

1. Аэробный метаболизм пировиноградной кислоты

Аэробный распад глюкозы — это основной путь катаболизма глюкозы.

Он включает в себя три последовательных этапа:

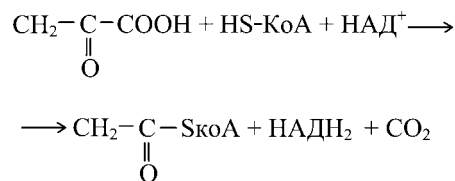
- 1) специфический, свойственный только глюкозе, этап превращений, завершающийся образованием пирувата;
- 2) окислительное декарбоксилирование пирувата (участок, общий для глюкозы, глицерола, некоторых аминокислот);
- 3) цитратный цикл (участок, общий для глюкозы, липидов, аминокислот).

Первый этап включает в себя три последовательные стадии:

- 1) изомеризацию и фосфорилирование глюкозы с образованием фруктозо-1, 6-дифосфата;
- 2) образование из молекулы фруктозо-1, 6-дифосфата двух молекул 3-фосфоглицеринового альдегида (3-ФГА);
- 3) окислительно-восстановительные превращения 3-ФГА до пирувата, ведущие к синтезу АТФ. На этой стадии последовательно протекает 3-ФГА с восстановлением НАД-дегидрогеназы, а образующийся 1,3-дифосфоглицерофосфат содержит макроэргическую связь за счет энергии окисления. Далее происходит перефосфорилирование с АДФ и образование АТФ (субстратное фосфорилирование). В следующей реакции остаток фосфата из положения 3 переносится в положение 2, а затем осуществляется дегидратация 2-фосфоглицерата. Это приводит к образованию фосфоенолпирувата с макроэргической связью, появление которой обусловлено электронной перестройкой. В завершение вновь происходит реакция субстратного фосфорилирования — перенос макроэргического остатка фосфата с фосфоенолпирувата на АДФ, в результате чего образуется еще одна молекула АТФ.

Второй этап — окислительное декарбоксилирование пирувата — многостадийный процесс. Он катализируется сложным комплексом, включающим пируватдекарбоксилазу, ацетилтрансферазу и дегидрогеназу дигидролипоевой кислоты. Также участвуют пять коферментов: НАД, ФАД, тиаминдифосфат (ТДФ), липоевая кислота (ЛК) и кофермент А (КоА).

Суммарный результат взаимодействия этого сложного комплекса с пируватом:



Выделяют **три реакции**, ведущие к образованию ацетил-КоА:

1) декарбоксилирование пирувата (катализатор — пируватдегидрогеназа, кофермент — ТДФ).

В реакции участвует кофермент ТДФ, который превращается в оксиэтил-ТДФ;

2) окисление оксиэтила до ацетата и перенос ацетила на КоА (катализатор — ацетилтрансфераза). Кофермент — окисленная форма ЛК — принимает оксиэтил от ТДФ на один из атомов серы. При этом один из атомов водорода присоединяется к другому атому серы, в завершение ацетальдегид переходит в ацетил.

Это окисление сопровождается появлением макроэргической связи. Далее ацетиллипоевая кислота взаимодействует с КоА-Н и ацетил переносится на КоА с образованием ацетил-КоА;

3) окисление дегидролипоевой кислоты дегидрогеназой дигидролипоевой кислоты (дигидролипоилдегидрогеназа, ФАД-зависимый фермент, передающий водород на НАД с образованием НАД*Н₂).

Третий этап — цитратный цикл Кребса, цикл трикарбоновых кислот, в который включается ацетил-КоА и щавелевоуксусная кислота, образуя лимонную кислоту, которая в результате ряда превращений преобразуется в щавелевоуксусную кислоту, теряя два атома углерода, принадлежащих ацетилу, в виде двух молекул СО₂.

2. Реакции цикла Кребса

1. Синтез лимонной кислоты. Ацетил-КоА — продукт окислительного декарбоксилирования пирувата — конденсируется с щавелево-уксусной кислотой. Реакция синтеза осуществляется за счет энергии макроэргической связи в ацетил-КоА, реакция необратима.

2. Изомеризация в изолимонную кислоту протекает при участии аконитазы в два этапа: дегидратации и гидратации в другой позиции.

3. Дегидрирование и декарбоксилирование изоцитрата катализируют два фермента (НАД-дегидрогеназа и декарбоксилаза щавелево-янтарной кислоты), приводит к образованию α -кетоглутаровой кислоты.

4. Окислительное декарбоксилирование α -кетоглутарата катализирует ферментный комплекс, сходный с пируватдекарбоксилазным. Реакция протекает при участии ТДФ, НАД, ФАД, ЛК и КоА с образованием сукцинил-КоА.

5. Деацилирование сукцинил-КоА катализирует сукцинил-тиокиназа при участии ГДФ и H_3PO_4 . Энергия макроэргической связи сукцинил-КоА затрачивается на образование ГТФ, которая, в свою очередь, используется на синтез АТФ из АДФ и фосфата.

6. Дегидрирование сукцината (янтарной кислоты) катализирует сукцинатдегидрогеназа с образованием фумаровой кислоты (фумарата).

7. Присоединение к фумарату молекулы воды катализирует фумаразу, превращая ее в яблочную кислоту (малат).

8. Дегидрирование малата катализирует малатдегидрогеназа, превращая его в оксалоацетат, который в первой реакции цикла, соединяясь с ацетил-КоА, образовал лимонную кислоту.

Этой реакцией цикл замыкается, высвободившаяся молекула оксалоацетата может вводить в цикл очередную молекулу ацетил-КоА. Цикл происходит в матриксе митохондрий.

Реальная эффективность использования энергии составляет около 25 ммоль АТФ/моль глюкозы.

ЛЕКЦИЯ № 20. Пентозофосфатный шунт, регуляция углеводного обмена, нарушения углеводного обмена

1. Пентозофосфатный путь превращения глюкозы

Пентозофосфатный путь превращения глюкозы представлен двумя последовательными ветвями: окислительной и неокислительной.

Окислительная ветвь:

- 1) глюкозо-6-Ф + НАДФ → 6-фосфоглюконолактон + НАДФ*Н (фермент — Г-6-Ф-дегидрогеназа);
- 2) 6-фосфоглюконолактон + H₂O → 6-фосфоглюконат + Н + (фермент — лактоназа);
- 3) 6-фосфоглюконат + НАДФ → рибозо-5-фосфат + СО₂ + НАДФ*Н₂ (фермент — 6-фосфоглюконатдегидрогеназа).

Неокислительная ветвь:

- 1) рибозо-5-фосфат → рибозо-5-фосфат (фермент — пентозофосфатизомераза);
- 2) рибозо-5-фосфат → ксилулозо-5-фосфат (фермент — пентозофосфатепимераза);
- 3) ксилулозо-5-фосфат + рибозо-5-фосфат → седогептулозо-7-фосфат + глицеральдегин-3-фосфат (фермент -транскетолаза);
- 4) седогептулозо-7-фосфат + глицеральдегид-3-фосфат → → фруктозо-6-фосфат + эритрозо-4-фосфат (фермент — транскетолаза);
- 5) ксилулозо-5-фосфат + эритрозо-4-фосфат → фруктозо-6-фосфат + глицеральдегид-3-фосфат (фермент — транскетолаза).

Биологическая роль пентозофосфатного пути:

- 1) образование НАДФ*Н₂;
- 2) синтез рибозо-5-фосфата, который используется в реакциях синтеза РНК, ДНК, АТФ, КоА, НАД, ФАД.

2. Регуляция углеводного обмена

Обмен углеводов регулируется факторами, влияющими на активность ферментов, участвующих в реакциях углеводного обмена. К этим факторам относятся концентрация субстратов, содержание продуктов отдельных реакций, кислородный режим, температура, проницаемость биологических мембран, концентрация коферментов, необходимых для отдельных реакций.

Содержание глюкозы в крови регулируют многочисленные гормоны:

- 1) инсулин обеспечивает поступление глюкозы в клетки, активируя транспорт через клеточные мембраны и ускоряя ее окислительный распад (активацию фосфогеоксикиназы, ферментов цикла Кребса), ускоряет гликогенообразование в печени и мышечной ткани, синтез липидов из продуктов распада сахаров и синтез аминокислот, тормозит гликогенолиз, липолиз и глюконеогенез;
- 2) панкреатический глюкагон ускоряет гликогенолиз, глюконеогенез в печени, ограничивает активацию гликогенсинтетазы инсулином, активирует процессы, ведущие к увеличению содержания глюкозы в крови, тормозит синтез белка, ускоряет протеолиз, уменьшает использование глюкозы в синтезе аминокислот;
- 3) глюкокортикостероиды ускоряют глюконеогенез, индуцируя образование ферментов, катализирующих процесс, активируют гликогенолиз, способствуют гипергликемии;
- 4) адреналин активирует гликогенолиз;
- 5) соматотропный гормон стимулирует секрецию глюкагона и инсулина, что ускоряет выход в кровь глюкозы и приводит к ее депонированию в виде гликогена.

3. Нарушения углеводного обмена

Сахарный диабет возникает при недостаточности инсулина. Выявляются гипергликемия, глюкозурия, уменьшается содержание гликогена в печени, мышечная ткань теряет способность утилизировать глюкозу крови. В печени при общем снижении интенсивности процессов биосинтеза (белков, жирных кислот из продуктов распада глюкозы) усиливается синтез ферментов глюко-

неогенеза. Инсулин контролирует эти процессы на генетическом уровне как индуктор синтеза ключевых ферментов гликолиза: гексокиназы, фосфофруктокиназы, пируваткиназы. Инсулин действует и как репрессор синтеза ключевых ферментов глюконеогенеза, индуктором синтеза ферментов служат глюкокортикоиды. Развитие гипергликемии при диабете есть также результат возбуждения метаболических центров в ЦНС импульсами и хеморецепторов клеток, испытывающих энергетический голод.

Гипергликемия может возникнуть при гипофизарных заболеваниях, опухолях коркового вещества надпочечников, гиперфункции щитовидной железы, органических поражениях ЦНС, нарушениях мозгового кровообращения, беременности.

Гипогликемия нередко связана с понижением функции эндокринных желез. Но особо следует оценивать гипогликемию как результат введения больным диабетом больших доз инсулина.

Глюкозурия является результатом нарушения углеводного обмена при патологических изменениях в поджелудочной железе (при сахарном диабете, остром панкреатите), реже глюкозурия имеет почечное происхождение и бывает связана с недостаточностью резорции глюкозы в почечных канальцах; временным явлением при некоторых острых инфекционных и нервных заболеваниях, после приступов эпилепсии, сотрясения мозга, при отравлении морфином; может быть стрессового и алиментарного происхождения. При гипоксических состояниях происходит отставание скорости окисления пирувата от интенсивности гликолиза. При усилении гликолиза происходит накопление пирувата и лактата в крови, что сопровождается нарушениями кислотно-основного равновесия.

Первичное нарушение всасывания глюкозы и галактозы проявляется профузной диареей, дегидратацией, ацидозом и гипогликемией. Прием раствора фруктозы ликвидирует признаки диареи.

Врожденная недостаточность лактазы приводит к непереносимости этого дисахарида и проявляется устойчивой диареей и гипотрофией.

Безлактозная диета ликвидирует эти симптомы.

Недостаточность сахаразы-изомальтазы проявляется диареей, раздражительностью, отставанием в росте, что появляется после добавления в пищу сахарозы или крахмала; После нагрузки сахарозой гипергликемии не наблюдается.

О непереносимости лактозы свидетельствуют диарея, рвота, ацидоз, лактозурия, протеинурия. Заболевание связано не с дефицитом фермента, а с токсичностью лактозы для организма больного.

Галактоземия — результат дефицита галактокиназы, проявляется ухудшением зрения за счет образования катаракты; в моче определяются галактоза и сахарный спирт, в который превращается галактоза. Для диагноза важно установление низкой активности фермента в эритроцитах, галакто-1-фосфатемии.

Эссенциальная фруктозурия обусловлена недостаточностью фосфофруктокиназы, которая катализирует превращение фруктозы в фруктозо-1-фосфат. Клинические проявления отсутствуют. Эссенциальная фруктозурия выявляется при гипергликемии и одновременном отсутствии в моче редуцирующих сахаров.

Наследственная непереносимость фруктозы связана с дефицитом фруктозо-1-фосфатальдолазы, обеспечивающей включение фруктозы в основной путь превращения глюкозы. Ее лабораторные признаки: фруктоземия, фруктозурия, лактемия, гиперурикемия, гипогликемия после нагрузки фруктозой.

Недостаточность фруктозо-1,6-фосфатальдолазы имеет такие же проявления, но без поражения печени.

Гликогенозы — состояния, обусловленные дефицитом или полным отсутствием ферментов, катализирующих процессы распада и синтеза гликогена, который проявляется необычной структурой гликогена или его избыточным накоплением. Описаны шесть типов гликогенозов.

Агликогеноз — наследственное заболевание, вызванное дефектом гликогенсинтетазы, ответственной за синтез гликогена. В печени отсутствует гликоген, выражена гипогликемия, характерными симптомами являются судороги. Их можно предупредить частым кормлением ребенка ночью.

ЛЕКЦИЯ № 21. Биологическая роль липидов, их классификация. Глицериды и воски

1. Биологическая роль и классификация липидов. Жирные кислоты

Липиды — большая группа природных органических соединений, широко распространенных среди живых организмов, характеризующихся нерастворимостью в воде, растворимостью в неполярных растворителях (эфире, хлороформе и бензоле) и содержанием высших алкильных радикалов. Липиды играют важную роль в процессах жизнедеятельности. Они входят в состав клеточных мембран, влияют на их проницаемость, участвуют в образовании межклеточных контактов и передаче нервного импульса. Жиры являются очень эффективными источниками энергии. В натуральных жирах содержатся жирорастворимые витамины и незаменимые жирные кислоты. Липиды создают термоизоляционные покровы животных и защищают органы и ткани от механических повреждений.

Классификация липидов основана на их структурных особенностях. Различают следующие классы липидов.

1. Простые липиды — сложные эфиры жирных кислот и различных спиртов:

1) глицериды (ацилглицериды или ацилглицеролы по международной номенклатуре) — сложные эфиры трехатомного спирта глицерина и высших жирных кислот;

2) воски — сложные эфиры высших жирных кислот и одно- или двухатомных спиртов.

2. Сложные липиды — сложные эфиры жирных кислот и спиртов, содержащие дополнительные группы, такие как:

1) фосфолипиды — липиды, содержащие остаток фосфорной кислоты. Часто они содержат азотистые основания и другие компоненты. Различают глицерофосфолипиды (роль спирта выполняет глицерол) и сфинголипиды (роль спирта выполняет сфингозин);

- 2) гликолипиды (гликосфинголипиды);
- 3) стероиды;
- 4) другие сложные липиды (сульфолипиды, аминоклипиды, липопротеины и др).

3. Предшественники и производные липидов — жирные кислоты, глицерол, стеролы и другие спирты, альдегиды жирных кислот, углеводороды, жирорастворимые витамины и гормоны.

Жирные кислоты — алифатические карбоновые кислоты. Они могут находиться в организме в свободном состоянии либо входить в состав липидов. Жирные кислоты с числом углеродных атомов больше 12 называют высшими жирными кислотами.

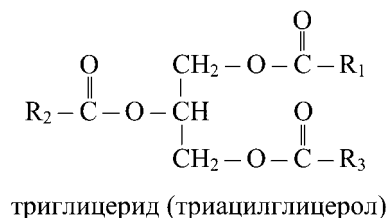
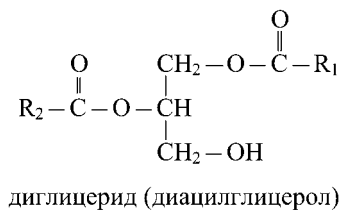
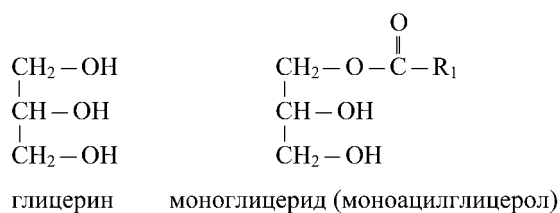
В тканях человека и животных присутствует около 70 разных жирных кислот, практическое значение имеют немногим более 20 из них. Все они содержат четное число углеродных атомов, преимущественно от 12 до 24, преобладают кислоты, имеющие 16 и 18 углеродных атомов. Около 3/4 всех жирных кислот являются непредельными (ненасыщенными) — содержат двойные связи. Количество и положение двойных связей в соответствии с систематической номенклатурой обозначают с помощью цифровых символов (например, олеиновая кислота обозначается как 18: 1; 9, где первая цифра — число углеродных атомов, вторая — число двойных связей, следующие цифры — номера ближайших к карбоксильной группе атомов углерода, вовлеченных в образование двойной связи). Физиологически важные насыщенные жирные кислоты — капроновая (C₆), каприловая (C₈), каприновая (C₁₀), лауриновая (C₁₂), миристиновая (C₁₄), пальмитиновая (C₁₆), стеариновая (C₁₈), арахидоновая (C₂₀), бегеновая (C₂₂) и лигноцерининовая (C₂₄).

Физиологически важные ненасыщенные жирные кислоты — пальмитиновая (16: 1; 9), олеиновая (18: 1; 9), эруковая (22: 1; 13), линолевая (18: 2; 9, 12), линоленовая (18: 3; 9, 12, 15), арахидоновая (20: 4; 5, 8, 11, 14) и клупанодоновая (22: 5; 7, 10, 13, 16, 19).

Наличие двойной связи в цепи жирной кислоты ограничивает вращение углеродных атомов друг относительно друга, что обеспечивает существование ненасыщенных жирных кислот в виде геометрических (цис- и транс-) изомеров. Природные ненасыщенные жирные кислоты почти всегда имеют цис-конфигурацию.

2. Глицериды и воски

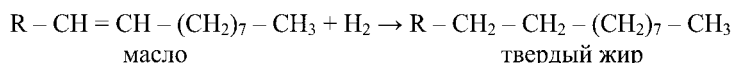
Глицериды (ацилглицериды или ацилглицеролы) — сложные эфиры трехатомного спирта глицерина и высших жирных кислот. При этерификации жирными кислотами всех трех гидроксильных групп молекулы глицерина образуются триглицериды триацилглицеролы, при этерификации двух или одной гидроксильной группы — ди- и моноглицериды (диацил- и моноацилглицеролы) соответственно.



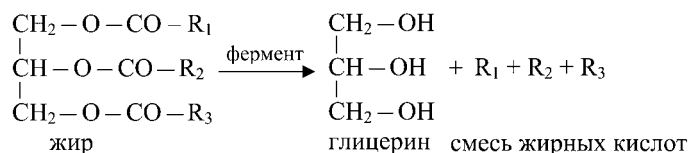
Триглицериды составляют основную массу нейтральных жиров. Нейтральные жиры находятся в организме в двух формах — в форме протоплазматического жира (внутриклеточного жира) и в форме запасного, резервного, жира, количество которого постоянно меняется.

Жирные кислоты в триглицеридах могут быть насыщенными и ненасыщенными. Чаще всего встречаются пальмитиновая, стеариновая и олеиновая кислоты. Простыми триглицеридами являются те, у которых все кислотные радикалы представлены одной жирной кислотой, смешанные триглицериды имеют разные жирные кислоты

в радикалах. Названия смешанных триглицеридов составляют в зависимости от входящих в их состав жирных кислот, при этом связь остатка жирной кислоты с соответствующей гидроксильной группой глицерина обозначают цифрами 1, 2 и 3. Физико-химические свойства триглицеридов определяются входящими в их состав жирными кислотами. Температура плавления триглицеридов повышается по мере увеличения числа и длины остатков насыщенных жирных кислот и снижается по мере укорочения цепей насыщенных и увеличения содержания ненасыщенных жирных кислот. Животные жиры содержат большое количество насыщенных жирных кислот, благодаря чему они твердые при комнатной температуре. Растительные жиры (масла) содержат много ненасыщенных жирных кислот, поэтому при комнатной температуре они жидкие. В промышленности широко используется реакция гидрогенизации жирных кислот с целью получения маргарина.



В клинике используется реакция с йодом для определения степени насыщенности жирных кислот, входящих в состав триглицеридов. Йодное число — масса йода в граммах, присоединяющегося к 100 г жира. Чем оно больше, тем выше степень ненасыщенности жирных кислот. Норма йодного числа — 64 г. Гидролиз триглицеридов (омыление) может происходить под действием ферментов, кислот или щелочей и приводит к образованию глицерина и смеси жирных кислот.



Гидролиз жиров в организме идет под действием ферментов тонкого кишечника, которые активируются желчными кислотами.

Воски — сложные эфиры высших жирных кислот и высших одно- или двухатомных спиртов с числом углеродных атомов более 16.

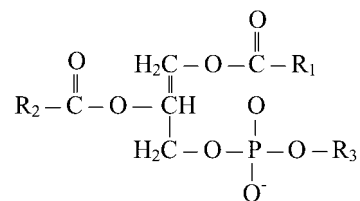
Воски образуют защитную смазку на коже человека и животных, предохраняют растения от высыхания, являются нормальными метаболитами некоторых микроорганизмов.

ЛЕКЦИЯ № 22. Фосфолипиды, гликолипиды и стероиды

1. Определение и классификация фосфолипидов. Глицерофосфолипиды и сфингофосфолипиды

Фосфолипиды — сложные эфиры многоатомных спиртов глицерина или сфингозина и высших жирных кислот и фосфорной кислоты. В их состав входят также азотсодержащие вещества — холин, этаноламин и серин. Фосфолипиды подразделяются на глицерофосфолипиды и сфингофосфолипиды (в зависимости от многоатомного спирта, входящего в их состав). Наиболее широко распространены в животных тканях глицерофосфолипиды.

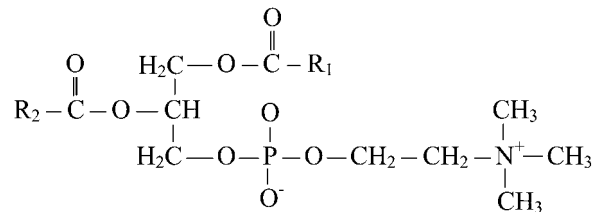
Глицерофосфолипиды являются производными фосфатидной кислоты, состоят из глицерина, жирных кислот, фосфорной кислоты и обычно азотсодержащих соединений.



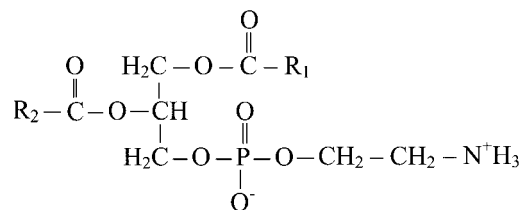
R_1 и R_2 — радикалы жирных кислот, а R_3 — радикал азотистого соединения. Глицерофосфолипиды обладают выраженными полярными свойствами за счет того, что часть их молекул (радикалы жирных кислот) гидрофобна, а другая (фосфорная кислота и радикал азотистого соединения) — гидрофильна.

При помещении в воду глицерофосфолипиды образуют мицеллы. Глицерофосфолипиды подразделяются в зависимости от характера азотистого основания на фосфатидилхолины (лецитины), фосфатидилэтаноламины (кефалины) и фосфатидилсерины. Вместо азотистого основания глицерофосфолипиды могут содержать шестиуглеродный циклический спирт — инозит, такие липиды называют фосфатидилинозитолами.

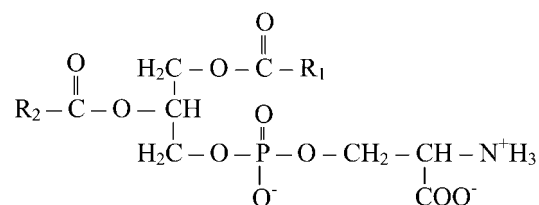
1. Фосфатидилхолины (лецитины) — глицерофосфолипиды, состоящие из глицерина, остатков жирных кислот и фосфорной кислоты, азотистого основания — холина.



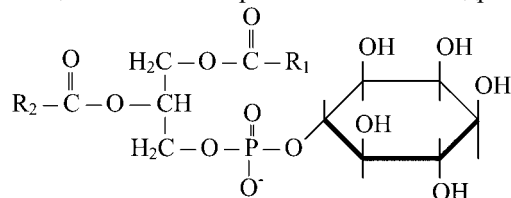
2. Фосфатидилэтанолламины содержат азотистое основание — этаноламин. Фосфатидилхолины и фосфатидилэтанолламины встречаются в организме человека и животных в наибольшем количестве, они метаболически связаны друг с другом и являются главными липидными компонентами мембран клеток.



3. Фосфатидилсерины содержат остаток аминокислоты серина. Они участвуют в синтезе фосфатидилэтанолламинов.

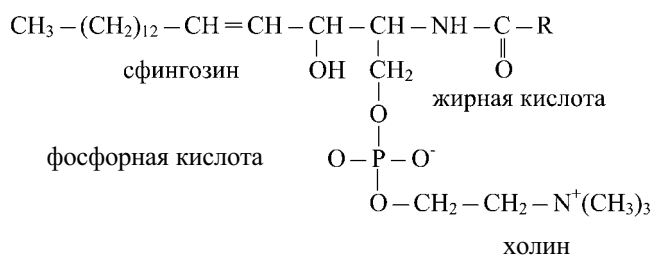


4. Фосфатидилинозитолы в качестве радикала R₃ содержат шестиуглеродный циклический спирт инозитол. Их гидролиз приводит



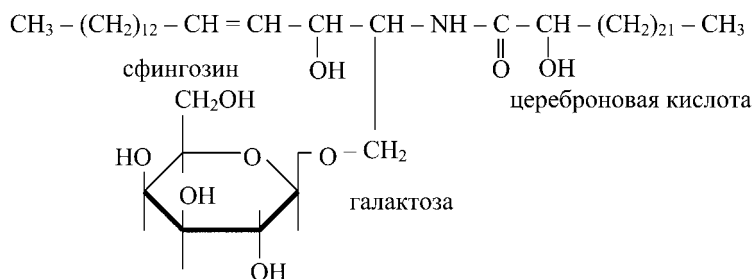
к отщеплению жирной кислоты в положении 2 с образованием лизофосфолипидов, оказывающих сильное гемолитическое действие.

Наиболее широко распространены **сфинголипиды** — сфингомиелины, находящиеся в мембранах клеток. Особенно богата ими нервная ткань. Сфингомиелины образуют жирная кислота, двухатомный ненасыщенный спирт сфингозин, азотистое основание и фосфорная кислота.



2. Гликолипиды и стероиды

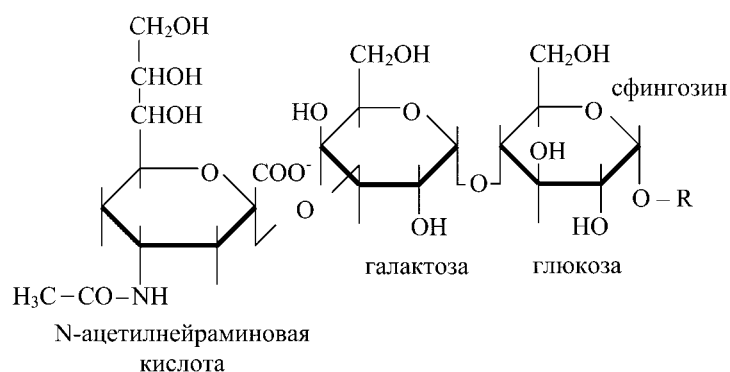
Гликолипиды — сложные липиды, содержащие углеводный фрагмент. В животных тканях гликолипиды представлены в основном глико-сфинголипидами, состоящими из церамида, построенного из спирта сфингозина и остатка жирной кислоты, остатков сахаров. К гликолипидам относятся галактозилцерамиды глюкозилцерамиды. Галактозилцерамиды встречаются в основном в нервной ткани, содержат гексозу и жирные кислоты с 24 углеродными атомами (лигноцериновую, нервоновую или цереброновую).



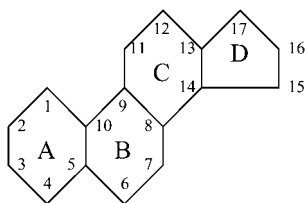
Структура галактозилцерамида

Сульфогалактозилцерамиды имеют в своем составе остаток серной кислоты, присоединенный к третьему углеродному атому гексозы. Сульфогалактозилцерамиды содержатся в белом ве-

шестве мозга. Глюкозилцерамиды содержат вместо остатка галактозы остаток глюкозы. Они находятся в тканях, отличных от нервной. Из глюкозилцерамидов образуются ганглиозиды, содержащие дополнительно одну или несколько молекул сиаловой кислоты. Вместо остатка глюкозы они чаще содержат сложный олигосахарид. Ганглиозиды содержатся в больших количествах в нервной ткани, выполняют рецепторные функции.

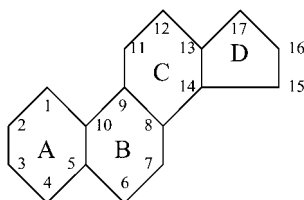


Стероиды — широко распространенные в природе соединения, относящиеся к неомыляемым жирам. К стероидам относятся гормоны коркового вещества надпочечников, желчные кислоты, витамины группы D, сердечные гликозиды и др. В основе структуры стероидов лежит циклопентанпергидрофенантрен.



Стероиды имеют много потенциальных стереоизомеров. Каждое из колец A, B и C может принимать пространственные конформации «лодки» либо «кресла». В природных стероидах все кольца находятся в форме «кресла», являющейся более устойчивой. По отношению друг к другу кольца могут находиться в цис- и трансположении. Среди стероидов выделяется группа соединений, называемых стеринами. Для них характерно наличие гидроксильной группы в положении 3 и боковой цепи в положении 13. Важнейший представитель

стеринов — холестерин — является ненасыщенным спиртом, все кольца которого находятся в трансположении.



Кольцевая структура холестерина отличается большой жесткостью, в то время как боковая цепь относительно подвижна. Гидроксильная группа при С-3 может быть этерифицирована жирной кислотой с образованием эфиров холестерина — холестеридов.

Холестерин содержится во всех клетках млекопитающих, вместе с фосфолипидами и белками обеспечивает избирательную проницаемость клеточной мембраны, оказывает регулирующее влияние на состояние мембраны и активность связанных с ней ферментов. Холестерин — источник образования желчных кислот и половых гормонов. Продукт его окисления — 7-дегидрохолестерин — под действием солнечных лучей в коже превращается в витамин D₃.

3. Переваривание и всасывание липидов

Липиды поступают в организм с пищей животного и растительного происхождения (ежесуточно около 90 г), имеют важное энергетическое значение, участвуют в образовании клеточных мембран, являются растворителями витаминов. С жирами вводятся некоторые полиненасыщенные кислоты, которые относятся к категории незаменимых (линолевая, линоленовая, арахидоновая). Триацилглицериды содержатся в пищевых жирах, мясе, богатый источник жиров — куриное яйцо, особенно желток (до 31%). Фосфатидами и холестерином богаты желток куриного яйца, икра, печень, мозги. Переваривание липидов происходит в двенадцатиперстной кишке, где сосредоточены липаза (сок поджелудочной железы) и конъюгированные желчные кислоты в составе желчи. Желчные кислоты, являясь амфифильными соединениями, ориентируются на границе раздела жира и воды, погружаясь гидрофобной частью молекулы в каплю жира, а гидрофильной оставаясь в водной среде, что приводит к снижению поверхностного натяже-

ния и к дроблению капель жира. На поверхности мельчайших мицел сорбируется липаза, гидролизующая эфирные связи в молекуле липидов. В результате триацилглицерид теряет остатки жирных кислот, последние усиливают эмульгирование липидов. Всасываться могут негидролизованные жиры и продукты их гидролиза. Около 3/4 липидов всасываются в виде моноацилглицеридов.

Желчные кислоты образуют мицеллы с жирными кислотами и моноацилглицеридами, что позволяет проникать в клетки слизистой оболочки. В толще слизистой оболочки желчные кислоты высвобождаются, поступают в портальный кровоток, с током крови — в печень, затем секретируются в желчные капилляры, используя повторно. Потери желчных кислот с калом компенсируются их синтезом в печени. Нарушение желчеобразования или поступления желчи в кишечник приводит к выделению жиров в переваренном виде с калом (стеаторея).

В клетках кишечника продукты переваривания жиров вступают в процесс ресинтеза, образуя липиды, свойственные данному организму. Ресинтезированный жир и частично продукты переваривания жира поступают в лимфатические капилляры и в капилляры портальной системы. Липиды нерастворимы в жидкостях организма, их транспорт кровью происходит только после включения в состав липопротеидов, в которых белки играют роль солюбилизатора.

Всего существуют четыре вида липопротеинов: две — хиломикроны и липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), образуются в кишечнике и представляющие собой транспортные формы липидов.

4. Окисление жирных кислот

Жирные кислоты (ЖК) вовлекаются в процесс β -окисления, который происходит в митохондриях скелетных мышц и миокарде. Превращения жирных кислот начинаются с их активации, т. е. образования ацил-КоА. $\text{RCOOH} + \text{HSCoA} + \text{ATP} \rightarrow \text{RCO} - \text{CoA} + \text{AMP} + \text{фосфат}$. Реакция катализируется ацил-КоА-синтетазой.

Мембрана митохондрий непроницаема для жирных кислот, их перенос обеспечивается карнитином.

Карнитинацилтрансфераза катализирует присоединение ацил-КоА к карнитину с образованием ацилкарнитина, который прони-

кает в митохондрии, где вновь преобразуется в ацил-КоА, а карнитин высвобождается. Дальнейшие этапы β -окисления:

- 1) дегидрирование при участии ФАД-зависимой дегидрогеназы;
- 2) присоединение воды (гидроксил — в β -положение) с образованием гидроксиацил-КоА;
- 3) дегидрирование НАД-зависимой дегидрогеназой у β -углеродного атома с образованием β -кетоацил-КоА.

Реакцию катализирует тиолаза, расщепляющая тиосвязь, что приводит к образованию ацетил-КоА и ацил-КоА с укороченной на два углеродных атома цепью.

Ацетильный остаток ацетил-КоА окисляется в лимонно-кислом цикле, укороченная жирная кислота вовлекается в повторный цикл. В реакциях дегидрирования (1,2) восстанавливаются коферменты, они передают атомы водорода на дыхательную цепь, что сопровождается синтезом АТФ. Полный выход АТФ при окислении ЖК больше, чем при окислении глюкозы, и зависит от длины цепи жирной кислоты. При окислении ЖК с нечетным числом углеродных атомов на последнем цикле β -окисления образуется одна молекула пропионил-КоА, который превращается в результате карбоксилирования и изомеризации в сукцинил-КоА, затем в фумарат, сгорающий в цикле Кребса.

5. Метаболизм кетоновых тел

Под кетоновыми телами подразумевают ацетоуксусную кислоту (ацетоацет), β -оксимасляную кислоту и ацетон. Ацетон в крови в норме присутствует в крайне низких концентрациях. Он образуется в результате спонтанного декарбоксилирования ацетоуксусной кислоты. Кетоновые тела образуются в печени из ацетил-КоА. В крови здорового человека кетоновые тела содержатся лишь в небольших количествах. У лиц с тяжелым сахарным диабетом, при голодании концентрация кетоновых тел в крови значительно увеличивается. Кетонемия возникает в случаях, когда скорость образования кетоновых тел превышает способность периферических тканей их утилизировать. В периферических тканях β -оксимасляная кислота окисляется до ацетоуксусной кислоты, а последняя активируется с образованием соответствующего КоА-эфира (ацетоацетил-КоА). Существует два фермента-

тивных механизма активации ацетоуксусной кислоты. Первый путь — использование АТФ и HS-KoA, второй путь — перенос KoA от сукцинил-KoA на ацетоуксусную кислоту.

Данная реакция катализируется ферментом 3-кетоацил-KoA-трансферазой.

Образовавшийся в ходе этих реакций ацетоацетил-KoA подвергается далее тиолитическому расщеплению в митохондриях с образованием двух молекул ацетил-KoA, который окисляется затем в цикле трикарбоновых кислот.

ЛЕКЦИЯ № 23. Биосинтез липидов

1. Биосинтез жирных кислот

Синтез ЖК протекает в цитозоле и включает следующие реакции:

- 1) карбоксилирование ацетил-КоА карбоксилазой, содержащей биотин;
- 2) перенос ацетильной и малонильной групп на ацилпереносящий белок при участии ацетил- и малонил-трансацилаз;
- 3) конденсацию ацетила и малонила с образованием ацетоацетила-ацилпереносящего белка;
- 4) восстановление кетона в спирт;
- 5) отщепление воды;
- 6) насыщение двойной связи.

Синтез сложных липидов

Наряду с жирными кислотами и глицерином в состав сложных липидов входят компоненты, которые используются как строительные блоки в синтезе сложных соединений.

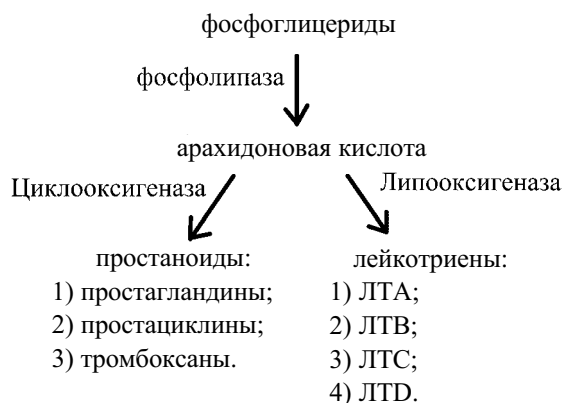
Эйкозаноиды

Ткани животных обладают ограниченной способностью превращать насыщенные жирные кислоты в ненасыщенные, поэтому в их пище должны присутствовать полиненасыщенные жирные кислоты.

Они являются предшественниками эйкозановых жирных кислот, из которых затем и образуются эйкозаноиды (простагландины, тромбоксаны и лейкотриены).

Арахидоновая кислота

Арахидоновая кислота (полиненасыщенная жирная кислота) после освобождения из фосфоглицеридов (фосфолипидов) биомембран (в зависимости от ферментативного пути превращения) дает начало простагландинам и лейкотриенам по следующей схеме.



Первый путь называется циклооксигеназным путем превращения арахидоновой кислоты. Центральным химическим процессом биосинтеза является включение молекулярного кислорода в структуру арахидоновой кислоты, осуществляемое специфическими оксигеназами, которые, помимо окисления, катализируют и циклизацию с образованием промежуточных продуктов простагландин-эндоперекисей. Последние под действием изомераз превращаются в первичные простагландины, которые синтезируются во всех клетках, кроме эритроцитов, действуют на гладкую мускулатуру ЖКТ, репродуктивной и респираторных тканей, сосудов, автономно регулируют нервное возбуждение, процессы воспаления. Их действие опосредовано цАМФ и цГМФ. Тромбоксан А синтезируется в ткани мозга, селезенке, легких, тромбоцитах. Он вызывает агрегацию тромбоцитов, способствуя тромбообразованию, обладает мощным сосудосуживающим действием.

Второй путь превращения арахидоновой кислоты — липооксигеназный. Он дает начало синтезу биологически активных веществ — лейкотриенов, у них отсутствует циклическая структура, все они содержат по четыре двойные связи, некоторые из них образуют пептидолипидные комплексы с глутатионом. Лейкотриены способствуют сокращению гладкой мускулатуры

2. Биосинтез триглицеридов и фосфолипидов

Триглицериды и фосфатидные кислоты синтезируются на основе глицерофосфата. Эти соединения образуются из глицерина в результате переаминирования с АТФ (катализатор — ли-

церикиназа) или диоксиацетонфосфата (образуется в ходе гликолиза) в результате восстановления за счет НАДФ*Н₂, катализируемого глицеролфосфат дегидрогеназой.

Глицеролфосфат реагирует с двумя молекулами ацил-КоА, образуя фосфатидные кислоты. Фосфатидная кислота под действием фосфатазы теряет остаток фосфата. Высвободившийся диглицерид реагирует с третьей молекулой ацил-КоА, образуя триглицерид.

Биосинтез холестерина

На долю холестерина приходится основная масса липоидов человека. Наиболее богаты им миелиновые мембраны. Часть холестерина содержится в форме эфиров жирных кислот.

Функции холестерина:

- 1) структурный компонент клеточных мембран;
- 2) предшественник в синтезе других стероидов (гормонов, витамина D, желчных кислот).

Биосинтез холестерина осуществляется на основе ацетил-КоА, промежуточными продуктами являются β-гидрокси-β-метилглутарил-КоА, сквален, ланостерин. 80% холестерина синтезируются в печени, около 10% — в клетках кишечника, 5% — в клетках кожи. Синтез холестерина регулируется по принципу обратной отрицательной связи: холестерин угнетает синтез фермента, катализирующего образование мевалоновой кислоты. Желчные кислоты (хенодесоксихолевая и холевая) образуются в клетках печени непосредственно из холестерина. После выделения в кишечник под действием микрофлоры из них образуется литохолевая и дезоксихолевая кислоты. Они образуют конъюгированные желчные кислоты, которые составляют основную массу желчных кислот в желчи. Одна из функций желчных кислот — эмульгирование липидов в кишечнике — обеспечивается за счет амфифильных свойств.

ЛЕКЦИЯ № 24. Регуляция и нарушения липидного обмена

1. Регуляция липидного обмена

При физиологических условиях депонирование липидов, их мобилизация, синтез и распад жирных кислот уравниваются друг друга по скорости протекания.

1. При ограниченном потреблении углеводов или нарушении их использования (дефиците инсулина) усиливаются мобилизация жирных кислот и их транспорт кровью в печень. Происходит снижение скорости потребления ацетил-КоА путем:

- 1) вовлечения в цикл трикарбоновых кислот;
- 2) синтеза жирных кислот в печени.

Скорость потребления ацетил-КоА в ЦТК падает в связи с уменьшением количества промежуточных продуктов обмена углеводов, которые в норме активируют начальные процессы ЦТК. Торможение синтеза жирных кислот в печени вызвано замедлением скорости образования продуктов ЦТК и снижением активности ацетил-КоА-карбоксилазы, которая катализирует превращение ацетила-КоА в малонил-КоА — первый продукт синтеза жирных кислот. В результате больше ацетил-КоА направляется на синтез ацето-ацетил-КоА, который используется для образования кетоновых тел и синтеза холестерина.

2. При достаточном поступлении углеводов с пищей и нормальном поступлении глюкозы в клетки (что обеспечивается инсулином) увеличивается содержание метаболитов ЦТК. Два из них (цитрат и изоцитрат) стимулируют ацетил-КоА-карбоксилазу, которая катализирует образование малонил-КоА — первого продукта на пути синтеза жирных кислот, т. е. ускоряется и синтез последних. Накопление ацетил-КоА тормозит декарбоксилирование пирувата. В связи с этим повышается использование Г-6-Ф по пентозофосфатному пути, ведущему к накоплению НАДФ*Н₂, необходимого для синтеза липидов. Накопление ацетил-КоА — результат интенсивного распада глюкозы и накопления достаточного количества АТФ.

Избыток АТФ тормозит в ЦТК дегидрогеназу изоцитрата, при этом накапливается его предшественник — цитрат, который переходит из митохондрий в цитоплазму, где распадается до ацетил-КоА. Контроль скорости мобилизации и липогенеза происходит под влиянием гормонов. Активация липолиза происходит под воздействием адреналина и норадреналина, кортикостероидов, глюкагона и гормонов гипофиза — вазопрессина, АКТГ, липотропинов. Одновременно эти гормоны ограничивают стимуляцию липогенеза инсулином, результатом является повышение содержания жирных кислот в крови.

Обратный процесс — накопление липидов в депо — стимулирует инсулин. Он также активирует липогенез, обеспечивает транспорт глюкозы в клетку и ее окисление по основному пути. Избыточное поступление углеводов с пищей, не компенсируемое энергозатратами, сопровождается чрезмерным накоплением липидов. Недостаточное поступление углеводов с пищей или не компенсируемые углеводами энергозатраты сопровождаются мобилизацией липидов и появлением кетоза. Синтез ацилтриглицеридов и фосфолипидов основывается на одинаковых предшественниках — глицерофосфате и жирных кислот, что определяет конкуренцию за эти компоненты. Холин может лимитировать синтез фосфолипидов. При дефиците холина или донаторов метильных групп затрудняется синтез фосфатидилхолина. В этом случае чрезмерно усиливается синтез ацилтриглицеридов, что может привести к жировому перерождению печени.

2. Нарушения липидного обмена

Нарушения переваривания и всасывания липидов могут быть результатом:

- 1) процессов в поджелудочной железе с дефицитом панкреатической липазы;
- 2) дефицита желчи в кишечнике;
- 3) снижения метаболической активности слизистой оболочки кишечника, где локализованы ферменты ресинтеза триацилглицеридов.

В связи с этим выделяют панкреатогенную, гепатогенную, энтерогенную стеаторею.

Нарушение метаболизма липидов

Гидрофобные липиды транспортируются кровью в виде надмолекулярных образований — липопротеинов, в состав которых входят триацилглицериды, холестерин, фосфолипиды и протеины. Основная транспортная форма триглицеридов — ЛПОНП, ресинтезированные липиды (триацилглицериды) встраиваются в хиломикроны. При недостаточной активности липопротеинлипазы крови нарушается переход жирных кислот из хиломикронов плазмы в жировые депо, не расщепляются триглицериды.

Кетонемия и кетонурия

При голодании и сахарном диабете содержание кетоновых тел в крови может значительно повышаться, что сопровождается увеличением содержания кетоновых тел в моче. Кетонемия имеет следующее объяснение: за счет энергетического голода при недостатке инсулина глюкоза не может с достаточной скоростью поступать в клетку, при этом резко усиливаются липолиз и мобилизация большого количества жирных кислот из жирового депо в печень, где происходит усиленное образование кетоновых тел. Последние в огромных количествах транспортируются к периферическим тканям и полностью не могут быть использованы в качестве энергетического материала.

3. Атеросклероз и липопротеины

Плазменные липопротеины — сложные комплексные соединения, в состав которых, кроме белка, входит липидный компонент. Внутри липопротеиновой частицы находится жировая капля, содержащая неполярные липиды (триглицериды, этерифицированный холестерин). Жировая капля окружена оболочкой, в состав которой входят фосфолипиды, белок и свободный холестерин. Из всех липопротеинов плазмы атерогенностью обладают в первую очередь ЛПНП и ЛПОНП. Начальный пусковой механизм развития атеросклеротического процесса — проникновение липопротеидов или продуктов их деградации, богатых холестерином или его эфирами, через эндотелий в субэндотелиальное пространство. Главная причина отложений — гиперхолестеринемия на фоне поврежденного эндотелия, последнее вызывается артериальной гипертензией, воспалительными процессами, гиперкоагуляцией, воздействием токсических веществ. Липопротеины, проникшие в сосудистую стенку,

поглощаются фагоцитами. Все их составные части разрушаются ферментами лизосом. Исключение составляет холестерин: в клетках имеется ферментная система, обеспечивающая этерификацию холестерина, но нет ферментов, катализирующих его распад. Поэтому эфиры холестерина накапливаются в клетках в больших количествах, клетки разрушаются. Эфиры холестерина оказываются в межклеточном пространстве, инкапсулируются за счет разрастания соединительной ткани и отложения солей, образуя атеросклеротические бляшки. Основным источником холестерина для несинтезирующих его тканей — ЛПНП. Если в клетке накоплен избыток холестерина, новые рецепторы плазматической мембраны клеток не образуются, и клетки теряют способность поглощать холестерин из крови. При наследственном отсутствии или дефиците рецепторов общее содержание холестерина и ЛПНП возрастает, холестерин откладывается в различных тканях.

4. Желчные кислоты

Появление в крови конъюгированных желчных кислот указывает на заболевание печени. С мочой выделяются главным образом сульфатированные желчные кислоты, повышение их содержания в моче является признаком гепатоцеллюлярной или холестатической желтухи.

Гиперлиппротеинемии:

- 1) тип I — результат нарушения лизиса хиломикронов, связанного с дефицитом липопротеинлипазы, встречается крайне редко;
- 2) тип IIa — результат замедления распада ЛПНП, проявляется ранним атеросклерозом, может быть результатом избытка жиров в пище. Диагностируется на основании повышения уровня β -липопротеинов и общего холестерина. Уровень триглицеридов нормальный;
- 3) тип IIb напоминает IIa тип, диагностируется при повышении содержания холестерина и триглицеридов, β -липопротеинов, сниженной толерантности к глюкозе;
- 4) тип III вызывается замедленным распадом ЛПОНП, проявляется ранним атеросклерозом и ксантоматозом. Диагноз основывается на повышенном содержании триглицеридов и холестерина, ЛПОНП, повышенной толерантности к глюкозе;

5) тип IV характеризуется гиперинсулинемизмом, избытком углеводов в питании, индуцирующим интенсивный синтез триглицеридов в печени. Проявляется ранним атеросклерозом, снижением толерантности к глюкозе, гиперурикемией, встречается часто. Как вторичная форма сопровождает алкоголизм, синдром Иценко—Кушинга, диабетический ацидоз, гликогенозы, подагру;

6) тип V проявляется ожирением, панкреатитом, ангиопатией. Лабораторно выявляется увеличение содержания хиломикронов, триглицеридов, пре- β -липопротеинов, уровень холестерина нормален или слегка повышен. Может сопровождать в качестве вторичной формы алкоголизм, диабетический ацидоз и панкреатит.

ЛЕКЦИЯ № 25. Общие представления о витаминах, методы определения и классификация витаминов

1. Общие представления о витаминах, понятие авитаминозов, методы определения витаминов

Витамины — незаменимые пищевые факторы, которые, присутствуя в пище в небольших количествах, обеспечивают нормальное развитие организма животных и человека и адекватное протекание биохимических и физиологических процессов. Витамины отличаются от всех других органических веществ тем, что они не используются организмом в качестве источника питания и не включаются в структуру тканей. Недостаточное поступление витаминов в организм, полное отсутствие их в пище или нарушение их всасывания и транспорта вызывают нарушение процессов обмена и развитие патологии. Авитаминозы — болезни, возникающие при полном выключении из рациона или полном нарушении усвоения какого-либо витамина. Гиповитаминозы — болезни, обусловленные недостаточным поступлением витаминов с пищей или неполным ее усвоением. Гиповитаминозы встречаются у человека значительно чаще, чем авитаминозы. Гипервитаминозы — патологические состояния, связанные с поступлением избыточного количества витаминов в организм. Описаны случаи гипервитаминозов А, D, К и др.

При авитаминозах многие расстройства обмена веществ обусловлены нарушениями деятельности или активности ферментных систем, так как многие витамины входят в состав простетических групп ферментов. Академик Н. Д. Зелинский считал, что витамины регулируют обмен веществ не непосредственно, а опосредованно, через ферменты, в состав которых они входят.

Антивитамины — структурные аналоги витаминов, способные блокировать активные центры ферментов, вытесняя из них соответствующие производные витаминов (коферменты) и вы-

зывая конкурентное ингибирование ферментов. К авитаминам относятся соединения, после введения которых в организм развивается классическая картина гипо- или авитаминоза. Анти-витамины используют для подавления роста и размножения бактерий, нуждающихся в них. Причины гипо- и авитаминозов человека и животных подразделяются на экзо- и эндогенные. К экзогенным причинам относится недостаточное поступление витаминов в организм. Недостаточное или неполноценное питание чаще всего влечет развитие экзогенных авитаминозов.

Эндогенными причинами являются:

- 1) повышенная потребность в витаминах при некоторых физиологических и патологических состояниях (беременности, лактации, тиреотоксикозе, кахексии и др.);
- 2) усиленный распад витаминов в кишечнике вследствие деятельности микрофлоры;
- 3) нарушение процесса всасывания витаминов вследствие нарушения моторной и секреторной функций кишечника;
- 4) болезни печени, поджелудочной железы, вызывающие закупорку желчных путей и нарушение всасывания жиров и жирорастворимых витаминов.

Методы определения витаминов в биологических объектах подразделяются на физико-химические и биологические. К физико-химическим методам относятся фотоколориметрические, спектрофотометрические, флюорометрические и титриметрические методы. Биологические методы основаны на определении минимального количества витамина, которое при добавлении к авитаминизированной диете предохраняет животное от развития авитаминоза или излечивает его от развившейся болезни, что условно является («голубиной», «крысиной») единицей. Количество витамина выражают также в миллиграммах, микрограммах, международных единицах (МЕ или IU).

2. Классификация витаминов

Современная классификация витаминов основана на физико-химических свойствах или на химической природе витаминов. В зависимости от растворимости в воде или в неполярных органических растворителях различают водо- и жирорастворимые витамины. К жирорастворимым относятся витамины А, D, Е и К, остальные витамины — водорастворимые (см. табл. 3).

Таблица 3

Витамины

Витамин	Биологический эффект	Активная (коферментная) форма	Биохимическая функция (тип катализируемой реакции)	Рекомендуемая суточная доза для человека, мг
Жирорастворимые витамины				
А (ретинол)	Антиксерофтальмический	Ретиналь	Зрительный процесс	2,7
Д (кальциферолы)	Антирахитический	1,25-диоксикальциферол	Обмен кальция и фосфора	0,01—0,025
Е (токоферол)	Антистерильный, витамин размножения	—	Транспорт электронов (защита мембранных липидов)	5,0
К (филлохинон)	Антигеморрагический	—	Перенос электронов (кофактор в реакциях карбоксилирования)	1,0
Водорастворимые витамины				
В ₁ (тиамин)	Антиневритический	Тиаминпиррифосфат, тимидиндифосфат	Декарбоксилирование α -кетокислот, перенос активного альдегида (транскетолаза)	1,2
В ₂ (рибофлавин)	Витамин роста	Флавинадениндинуклеотид, флавиномононуклеотид	Дыхание, перенос водорода	1,7
В ₃ (пантотеновая кислота)	Антидерматитный	Коэнзим А (кофермент А)	Транспорт кислотных групп	3—5
В ₆ (пиридоксин)	Антидерматитный	Пиридоксальфосфат	Обмен аминокислот, перенос аминогрупп	2

Окончание табл. 3

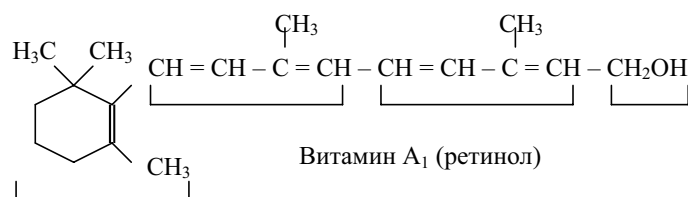
Витамин	Биологический эффект	Активная (коферментная) форма	Биохимическая функция (тип катализируемой реакции)	Рекомендуемая суточная доза для человека, мг
В ₁₂ (кобаламин)	Антианемический	Дезоксиаденозилкобаламин	Кофермент метаболических реакций переноса алкильных групп, метилирование гомоцистеина)	0,003
Вс (фолиевая кислота)	Антианемический	Тетрагидрофолиевая кислота	Транспорт одноуглеродных групп	1—2,2
РР (никотинамид, никотиновая кислота)	Антипеллагрический	НАД, НАДФ	Дыхание, перенос водорода	18
Н (биотин)	Антисеборейный, фактор роста бактерий, дрожжей и грибов	Биоцитин (ε-N-биотиниллизин)	Кофермент реакций карбоксилирования	0,25
С (аскорбиновая кислота)	Антискорбутный	—	Восстанавливающий кофактор для группы монооксигеназ, гидроксילирование пролина, катаболизм тирозина	75

Помимо водо- и жирорастворимых витаминов, выделяют группу химических веществ, частично синтезируемых в организме, но обладающих свойствами витаминов — витаминоподобные вещества. К ним относятся холин, липоевая кислота, витамин В₁₅ (пангамовая кислота), оротовая кислота, инозит, убихинон, парааминобензойная кислота, карнитин, линолевая и линоленовая кислоты, витамин U (противоязвенный фактор), ряд факторов роста птиц, крыс, цыплят, тканевых культур и недавно открытый фактор пирролохинолинохинон с известными коферментными и кофакторными свойствами, но нераскрытыми пока витаминными свойствами.

ЛЕКЦИЯ № 26. Жирорастворимые витамины

1. Витамины группы А

Витамин А (ретинол, антиксерофтальмический витамин) существует в трех формах: как транс- и цис-формы витамина А₁, А₂ и цис-форма витамина А₁ (неовитамин А). Ретинол представляет собой циклический непредельный одноатомный спирт, состоящий из первичной спиртовой группы, соединенной через два остатка изопрена с шестичленным кольцом (β -иононом).



Витамин А₂ отличается от витамина А₁ наличием дополнительной двойной связи в молекуле β -ионона. Существует большое количество стереоизомеров витаминов группы А, однако лишь некоторые из них обладают биологической активностью.

Витамины группы А хорошо растворяются в жирах и жирорастворителях (бензоле, хлороформе, эфире, ацетоне и др.), легко окисляются в организме при участии специфических ферментов с образованием цис- и транс-альдегидов, называемых ретиналями (ретинаями), могут откладываться в печени в более устойчивой форме сложных эфиров с уксусной или пальмитиновой кислотами.

Витамин А оказывает влияние на проницаемость клеточных мембран и биосинтез их компонентов (в частности, гликопротеинов), а также на барьерную функцию кожи и слизистых оболочек. Вероятна причастность витамина А к синтезу белка. Благодаря наличию двойных связей в молекуле витамин А может участвовать в окислительно-восстановительных реакциях (образует перекиси, повышающие скорость окисления других соединений).

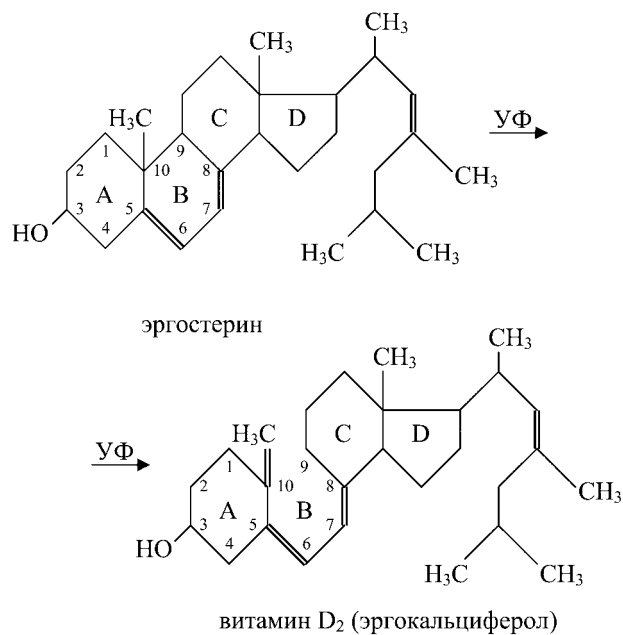
Витамин А играет важную роль в процессе светоощущения. Сложный белок родопсин (зрительный пурпур), являющийся одним из двух основных светочувствительных пигментов, состоит из липопротеина опсина и простетической группы, представленной альдегидом витамина А₁ (ретиналем). На свету родопсин распадается на белок опсин и ретиналь, который после серии конформационных изменений превращается в транс форму. С этим превращением связан процесс трансформации энергии световых лучей в зрительное возбуждение. В темноте происходит обратный процесс — синтез родопсина, требующий наличия активной формы альдегида — 11-цис ретиналя, который может синтезироваться из цис ретинола, транс ретиналя или транс формы витамина А при участии ферментов дегидрогеназы и изомеразы.

Симптомами недостаточности витамина А являются торможение роста, снижение массы тела, специфические поражения кожи, слизистых оболочек и глаз. Поражение эпителия проявляется пролиферацией и его патологическим ороговением. Характерно развитие сухости роговой оболочки глаза (ксерофтальмии) вследствие закупорки слезного канала, эпителий которого подвергается ороговению. Ксерофтальмия влечет за собой размягчение роговицы (кератомалацию) с последующим ее изъязвлением. Наиболее ранним и специфическим симптомом гиповитаминоза А является куриная, или ночная, слепота (гемералопия), выражающаяся в потере способности различать предметы в сумерках при нормальном дневном зрении. Витамин А в наибольшем количестве содержится в печени крупного рогатого скота и свиней, яичном желтке, цельном молоке, масле, сметане, сливках. Особенно много свободного витамина А в жирах печени морских рыб. Красномякотные овощи (морковь, томаты, перец и др.) содержат большое количество витамина А в виде провитаминов — каротинов α , β и γ . Наибольшей биологической активностью обладает β -каротин, при распаде которого образуются две молекулы витамина А. При распаде α и γ -каротина образуется по одной молекуле витамина А.

2. Витамины группы D

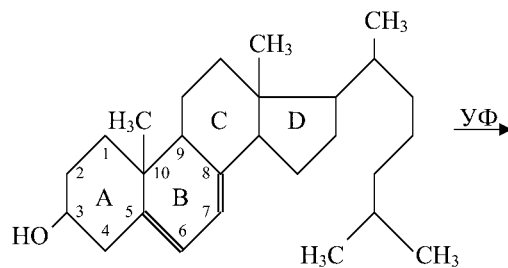
Витамин D (кальциферол, антирахитический витамин) существует в природе в виде нескольких соединений (различающихся по химическому составу и биологической активности) витаминов D₂

(эргокальциферола) и D₃ (холекальциферола). Известен также витамин D₄ (дигидроэргокальциферол). Предшественником витамина D₂ является провитамин D₂ (эргостерин) — одноатомный ненасыщенный циклический спирт, в основе структуры которого лежит циклопентанпергидрофенантрен. Под действием УФ-излучения эргостерин через ряд промежуточных продуктов превращается в витамин D₂.

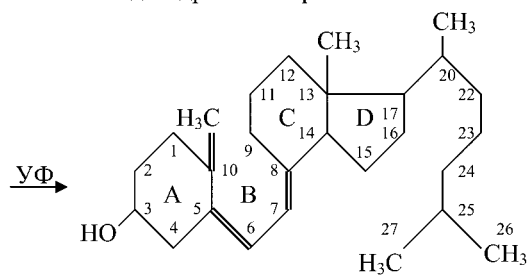


Предшественником витамина D₃ является провитамин D₃ (7-дегидрохолестерин), который при УФ-облучении превращается в активный витамин D₃. Благодаря наличию холестерина и 7-дегидрохолестерина в составе липидов кожи человека возможен синтез витамина D₃ при солнечном или УФ-облучении. Витамины D₂ и D₃ представляют собой бесцветные кристаллы с температурой плавления 115—117 °С, нерастворимые в воде, но растворимые в жирорастворителях. Витамин D выполняет свои биологические функции в организме в форме активных метаболитов — 1,25-дихолекальциферола [1,25(OH)₂D₃] и 24,25-дихолекальциферола [24,25(OH)₂D₃]. Процесс гидроксирования в положениях 2, 5 осуществляется в печени, в положении 1 — в почках. Эти метаболиты функционируют в системе регуляции обмена

кальция и минерализации костной ткани. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ регулирует всасывание кальция и фосфора в кишечнике, резорбцию костной ткани и реабсорбцию кальция и фосфора в почечных канальцах.



7-дегидрохолестерин



витамин D_3 (холекальциферол)

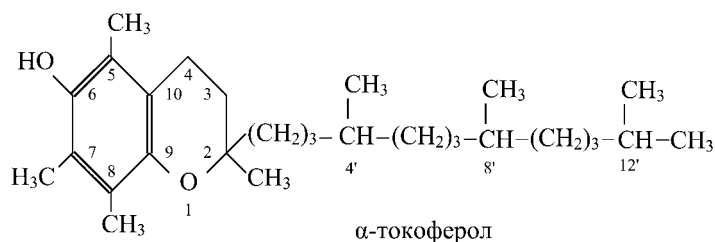
$24, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ регулирует процессы остеогенеза и ремоделирования костной ткани. Недостаток витамина D в детском возрасте приводит к возникновению рахита, в основе развития которого лежат изменения фосфорно-кальциевого обмена. Симптомы рахита обусловлены нарушением нормального процесса остеогенеза: развивается остеомаляция (размягчение костей), кости под тяжестью тела принимают X- и O-образные формы, на границе костной и хрящевой частей ребер образуются утолщения («рахитические четки»).

Задерживаются появление первых зубов и формирование дентина. Развивается гипотония мышц. Недостаток витамина D у взрослых приводит к остеопорозу: кости становятся хрупкими вследствие вымывания отложившихся солей, что часто приводит к переломам. В наибольшем количестве витамин D_3 содержится в продуктах животного происхождения — сливочном мас-

ле, яичном желтке, печени и жирах (особенно рыбьем). В растительных продуктах (растительных маслах и дрожжах) содержится витамин D₂.

3. Витамины группы E

Витамин E, или токоферол (от гр. *tokos* — «потомство», *phero* — «несу»), — активное вещество, предохраняющее от бесплодия животных и человека. Впервые витамин E был выделен из масла пшеничных зародышей и хлопкового масла. Существует пять природных соединений, обладающих биологической активностью витамина E, — α , β , γ , δ -токоферолы и 8-метилтокоτριенол. Все токоферолы являются производными 2-метил-2(4', 8', 12'-триметилтридецил)-хроман-6-ола, или токола.



Разные виды токоферола отличаются друг от друга числом и расположением метильных групп в бензольном кольце. Токоферолы представляют собой бесцветные маслянистые жидкости, хорошо растворимые в жирах и жирорастворителях, устойчивые к нагреванию и легко разрушающиеся под действием УФ-излучения.

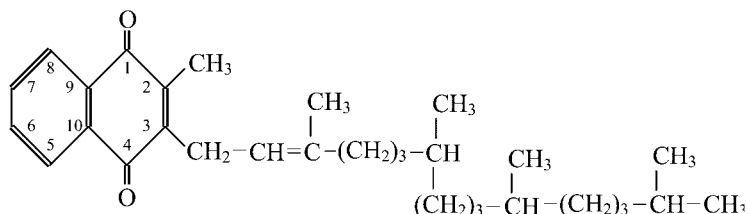
Между витамином E и тканевым дыханием существует прямая связь, а между витамином E и степенью окисления липидов — обратная. Токоферолы являются наиболее активными природными жирорастворимыми антиоксидантами: они разрушают наиболее активные формы кислорода, предохраняя таким образом от окисления полиненасыщенные жирные кислоты. Кроме того, токоферолы играют специфическую роль в обмене селена, который является составной частью фермента глутатионпероксидазы, обеспечивающего защиту мембран от повреждающего действия пероксидных радикалов. Таким образом, биологическая роль токоферолов сводится к предотвращению окисления мембранных липидов и снижению потребности клеток в глутатионпероксидазе, разру-

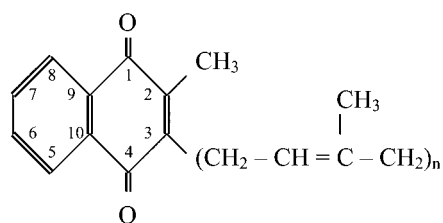
шающей образующиеся в клетке перекиси. Предполагается участие токоферолов в транспорте электронов и протонов, регуляции процесса транскрипции и метаболизме убихинона. Недостаточность витамина Е у экспериментальных животных (в частности, крыс) вызывает нарушение эмбриогенеза и дегенеративные изменения репродуктивных органов, что в конечном счете ведет к стерильности. У самок плацента поражается сильнее, чем яичники, процесс оплодотворения яйца не нарушается, но оно вскоре рассасывается. У самцов атрофируются половые железы, что влечет полную или частичную стерильность. Специфическими проявлениями недостаточности витамина Е являются мышечная дистрофия, жировая инфильтрация печени, дегенерация спинного мозга. Следствием этого является резкое ограничение подвижности. В мышцах снижается содержание миозина, гликогена, калия, магния, фосфора и креатинина и повышается содержание липидов и хлорида натрия. Наиболее ценные источники витамина Е — растительные масла (подсолнечное, хлопковое, соевое, кукурузное и др.), салат, капуста и семена злаков. Также витамин Е содержится в мясе, сливочном масле и яичном желтке. Витамин Е способен откладываться во многих тканях (мышцах, жировой ткани, поджелудочной железе), поэтому авитаминозы и гиповитаминозы Е встречаются редко.

4. Витамины группы К

Согласно номенклатуре биологической химии к витаминам группы К относятся два типа хинонов с боковыми цепями, состоящими из изопреноидных звеньев, — витамин К₁ (филлохинон) и К₂ (менахинон).

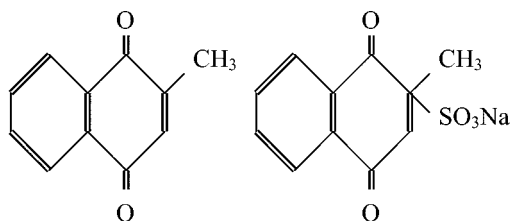
В основе их химической структуры лежит кольцо 1,4-нафтохинона. Витамин К является компонентом дыхательной цепи у некоторых бактерий вместо убихинона.





витамин K_2 (менахинон, $n = 6, 7$ или 9)

Витамин K_1 представляет собой светло-желтую жидкость, распадается при нагревании в щелочной среде и при облучении. Витамин K_2 представляет собой желтые кристаллы; он также неустойчив. Витамины группы К нерастворимы в воде, но растворимы в полярных растворителях. Некоторые производные нафтохинона, помимо витаминов K_1 и K_2 , обладают витаминными свойствами и высокой активностью. Синтетический аналог витамина К, лишенный боковой цепи в положении 3, называется витамином K_3 (менадиол, или 2-метил-1,4-нафтохинон). По своей сути это провитамин К. Наиболее широкое применение в медицинской практике нашел именно витамин K_3 в виде растворимого в воде бисульфитного производного — викасола.



витамин K_3

викасол

Витамин К является антигеморрагическим фактором, существенно укорачивающим время свертывания крови. Он принимает участие в синтезе протромбина в печени и стимулирует биосинтез в печени витамин К-зависимых плазменных факторов свертывания крови — II, VII, IX, X. Активность этих факторов и протромбина определяется количеством остатков карбоксиглутаминовой кислоты в их молекулах. Посттрансляционное γ -декарбоксилирование остатков глутаминовой кислоты в молекулах протромбина и плазменных факторов свертывания идет с участием γ -глутамилдекарбоксилазы,

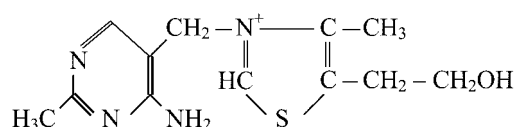
для работы которой необходим витамин К, играющий роль кофактора. Постсинтетическое карбоксилирование глутаминовой кислоты играет важную роль в связывании молекулой белка ионов кальция за счет образования дополнительных отрицательно заряженных ионов карбоксильных групп. При авитаминозе витамина К развиваются самопроизвольные паренхиматозные и капиллярные кровотечения (носовые кровотечения, кровоизлияния во внутренние органы и др.). При недостаточности витамина К любые повреждения сосудов (включая повреждения при хирургических операциях) могут приводить к значительным кровотечениям. У человека авитаминоз витамина К встречается редко, так как смешанная пища богата витамином К, и он дополнительно синтезируется кишечной микрофлорой. Авитаминоз развивается при нарушении всасывания жиров в кишечнике. К антивитаминам К относятся природное вещество дикумарол (дикумарин) и синтетический аналог витамина К варфарин (действует как конкурентный ингибитор тромбообразования). Дикумарол и варфарин используются для лечения болезней, характеризующихся повышенной свертываемостью крови (например, коронарных тромбозов и тромбофлебитов).

Наиболее богаты витамином К зеленые листья каштана, крапивы, люцерны. В большом количестве витамин К содержится в капусте, шпинате, тыкве, зеленых томатах, арахисовом масле, ягодах рябины и других растительных продуктах. В животных продуктах витамин К содержится в незначительном количестве.

ЛЕКЦИЯ № 27. Водорастворимые витамины

1. Витамин В₁

Витамин В₁ (тиамин, антиневритический витамин) был первым кристаллическим витамином, выделенным К. Функом в 1912 г. Химическая структура его состоит из двух колец (пиримидинового и тиазолинового), соединенных метиленовой связью. Оба кольца синтезируются отдельно в виде фосфорилированных форм, а затем объединяются через четвертичный атом азота.

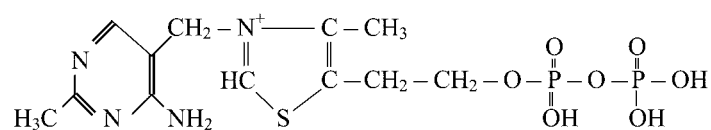


витамин В₁

Витамин В₁ (тиамин) хорошо растворим в воде, его водные растворы в кислой среде выдерживают нагревание до высоких температур без снижения биологической активности. В нейтральной или щелочной среде при нагревании витамин В₁ быстро разрушается. При окислении тиамин образует тиохром, дающий синюю флюоресценцию при УФ-облучении (на этом основано количественное определение витамина В₁). В кишечнике витамин В₁ легко всасывается, однако не накапливается в тканях и не обладает токсическим эффектом. Его избыток быстро выводится с мочой. Активная форма тиамин — тиаминпирофосфат, или тиаминдифосфат (ТПФ или ТДФ) — образуется при участии специфического АТФ-зависимого фермента тиаминпирофосфокиназы (содержится в основном в печени и ткани мозга).

Если витамин В₁ поступает в организм с пищей в виде ТПФ, то пирофосфат отщепляется от него под действием пирофосфатазы кишечника. Витамин В₁ в виде ТПФ является составной частью по меньшей мере пять ферментов, участвующих в промежуточном об-

мене веществ. ТПФ входит в состав важнейших ферментных систем — пируват- и α -кетоглутаратдегидрогеназных комплексов (катализируют окислительное декарбоксилирование пируватной и α -кетоглутаровой кислот). ТПФ в составе фермента транскетолазы участвует в переносе гликоальдегидного радикала от кетосахара на альдосахара, является коферментом дрожжевой пируватдекарбоксилазы (при алкогольной ферментации) и дегидрогеназы γ -оксикетоглутаровой кислоты.



гиаминпирофосфат (тиаминдифосфат)

Кроме того, ТПФ участвует в окислительном декарбоксилировании α -кетокислот и гликозиловой кислоты, образующихся при распаде аминокислот с разветвленными радикалами, является эссенциальным кофактором в составе фермента ацетолаттатсинтетазы при синтезе валина и лейцина у растений.

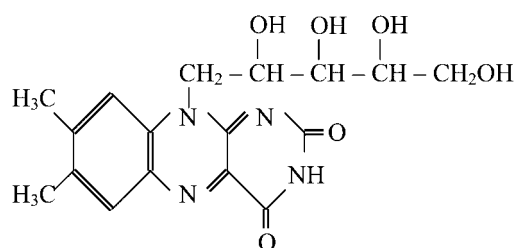
При недостаточности или отсутствии витамина B_1 развивается тяжелое заболевание — бери-бери (симптом Вернике, синдром Вейса), специфические симптомы которого связаны с нарушением деятельности сердечно-сосудистой, нервной и пищеварительной систем. В зависимости от преобладания тех или иных симптомов выделяют полиневритическую (сухую), отечную и остропротекающую кардиальную (пернициозную) формы бери-бери.

Ранними симптомами недостаточности витамина B_1 являются нарушения моторной и секреторной функций пищеварительного тракта, изменения психики и нарушения деятельности сердечно-сосудистой системы. При прогрессировании заболевания выявляются симптомы поражения периферической нервной системы (вплоть до параличей конечностей), а также явления сердечной недостаточности. Основное количество витамина B_1 человек получает с растительной пищей (дрожжами, пшеничным хлебом из муки грубого помола, соей, фасолью, горохом).

Наиболее богаты витамином B_1 продукты животного происхождения — печень, почки, мозг. Некоторое количество тиамин синтезируется кишечной микрофлорой животных (например, коров).

2. Витамин В₂

Витамин В₂ (рибофлавин) в основе своей молекулы имеет гетероциклическое соединение изоаллоксазин (сочетание бензольного, пиразинового и пиримидинового колец), к которому в положении 9 присоединен пятиатомный спирт рибитол. Рациональное название рибофлавина — 6,7-диметил-9-D-рибителизоаллоксазин.



рибофлавин

В зависимости от источника получения рибофлавин может иметь разные названия: лактофлавин (из молока), гепатофлавин (из печени), овофлавин (из яичного белка), вердофлавин (из растений). Витамин В₂ хорошо растворим в воде, его растворы имеют оранжево-желтую окраску и характеризуются желто-зеленой флюоресценцией. Рибофлавин устойчив в кислых растворах, но легко разрушается в нейтральной и щелочной средах. Он высокочувствителен к видимому и УФ-облучению, легко подвергается обратимому восстановлению, присоединяя водород по месту двойных связей, превращаясь в результате в бесцветную лейкоформу. Свойство рибофлавина легко окисляться и восстанавливаться имеет принципиальное значение для его биологического действия в клеточном метаболизме.

Рибофлавин входит в состав флавиновых коферментов — флавинмононуклеотида (ФМН) и флавинадениндинуклеотида (ФАД), которые являются простетическими группами ферментов флавопротеинов. В дополнение к ФМН или ФАД некоторые флавопротеины содержат прочносвязанные неорганические ионы (Fe²⁺ или Mo²⁺), способные катализировать транспорт электронов. Флавопротеины катализируют два типа реакций:

- 1) реакции прямого окисления субстрата с участием кислорода — дегидрирование (отщепление протона и электрона)

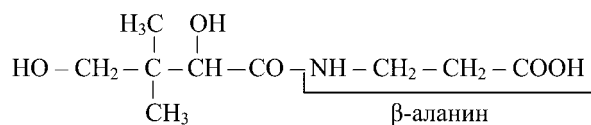
исходного субстрата или промежуточного метаболита. К ферментам этой группы относятся оксидазы L- и D-аминокислот, глициноксидаза, альдегидоксидаза, ксантиноксидаза и др.;

2) реакции переноса протонов и электронов от восстановленных пиридиновых коферментов: изоаллоксазиновый остаток ФМН или ФАД подвергается обратимому восстановлению с присоединением протонов и электронов к N1 и N10. Эта группа ферментов играет главную роль в биологическом окислении.

В организме животных ФМН синтезируется из свободного рибофлавина и АТФ при участии фермента рибофлавинкиназы. ФАД образуется из ФМН при участии фермента ФМН-аденилилтрансферазы. При недостаточности витамина В₂ наблюдаются остановка роста и выпадение волос (алопеция), как и при большинстве авитаминозов. Специфичными для авитаминоза В₂ являются воспалительные изменения слизистой оболочки языка (глоссит), губ, роговицы (вплоть до образования катаракты), эпителия кожи и др. У людей развиваются мышечная гипотония и слабость сердечной мышцы. Рибофлавин содержится в большом количестве в хлебе из муки грубого помола, семенах злаков, яйцах, молоке, мясе, свежих овощах и др. В молоке рибофлавин содержится в свободном состоянии.

3. Витамин В₃

Витамин В₃ (пантотеновая кислота) чрезвычайно широко распространен в живых объектах, откуда и его название (от гр. *panhoten* — «повсюду»). По своей структуре он является комплексным соединением α-аланина и 2,4-диокси-3,3-диметилмасляной кислоты.



пантотеновая кислота

Пантотеновая кислота представляет собой вязкую светло-желтую жидкость, легко растворимую в воде. Витамин В₃ малоустойчив и под действием слабых кислот и щелочей легко гидролизуется по месту пептидной связи.

Пантотеновая кислота входит в состав кофермента (коэнзима) А (КоА) — кофермента ацилирования. Этот кофермент участвует в ферментативных реакциях, катализирующих активирование или перенос ацетильного радикала (CH_3CO), а также способен активировать и переносить другие кислотные остатки. В результате образования ацил-КоА происходит активация карбоновой кислоты: она поднимается на более высокий термодинамический уровень, что создает выгодные термодинамические условия для использования ее в реакциях, протекающих с потреблением энергии. В основе структуры КоА лежит остаток 3'-фосфоаденозин-5'-дифосфата (отличается от АТФ наличием у 3'-гидроксильной группы фосфата), соединенный с остатком пантотеновой кислоты, связанной через карбонильную группу с остатком β -меркаптоэтиламина (тиоэтиламина). Реакционноспособной группой молекулы КоА в биохимических реакциях является SH-группа. КоА непосредственно участвует в основных биохимических процессах — окислении и биосинтезе высших жирных кислот, окислительном декарбоксилировании пировиноградной и α -кетоглутаровой кислот, биосинтезе нейтральных жиров, фосфолипидов, стероидных гормонов, гема гемоглобина, ацетилхолина, гиппуровой кислоты и др.

При недостаточности пантотеновой кислоты у человека и животных развиваются дерматиты, воспаления слизистых оболочек, дистрофические изменения эндокринных желез (в частности, надпочечников) и нервной системы с развитием невритов и параличей. Наблюдаются также изменения в сердце и почках, потеря аппетита, истощение, прекращение роста, депигментация волос и алопеция. Пантотеновая кислота распространена повсеместно. Основными источниками ее для человека являются печень, яичный желток, дрожжи и зеленые части растений. В небольшом количестве пантотеновая кислота синтезируется микрофлорой кишечника.

4. Витамин В₆

Витамин В₆ (пиридоксин) по химической структуре является производным 3-оксипиридина — 2-метил-3-окси-4,5-диоксиметилпиридином. Существует три производных 3-оксипиридина, обладающих одинаковой витаминной активностью и обозначающихся термином «витамин В₆» — пиридоксин, пиридоксаль и пиридоксамин.



Витамин В₆ хорошо растворим в воде и этиловом спирте. Водные растворы его устойчивы к действию кислот и щелочей, но чувствительны к влиянию света при нейтральном значении рН.

Все три производных 3-оксипиридина обладают одинаковыми витаминными свойствами, однако коферментные функции выполняют только фосфорилированные производные пиридоксала и пиридоксамина — пиридоксальфосфат и пиридоксаминофосфат. Фосфорилирование пиридоксала и пиридоксамина является ферментативной реакцией, протекающей с участием специфических ферментов — киназ. Пиридоксальфосфат синтезируется из пиридоксала и АТФ.

Фосфорилирование пиридоксаминофосфата протекает аналогичным образом при участии фермента пиридоксаминокиназы. Пиридоксальфосфат и пиридоксаминофосфат способны к взаимопревращению. Фосфорилированные производные витамина В₆ входят в состав пиридоксальных ферментов, катализирующих ключевые реакции азотистого обмена у всех живых организмов. Пиридоксальфосфат является простетической группой аминотрансфераз (катализируют обратимый перенос аминогрупп от аминокислот на α-кетокислоту) и декарбоксилаз аминокислот (осуществляют необратимое отщепление СО₂ от карбоксильной группы аминокислот, образуя биогенные амины). Пиридоксальфосфат в качестве кофермента участвует в ферментативных реакциях неокислительного дезаминирования серина и треонина, окисления триптофана, кинуренина, превращения серосодержащих аминокислот, взаимопревращения серина и глицина, синтеза δ-аминолевулиновой кислоты (предшественника гема гемоглобина) и др.

Недостаточность витамина В₆ у людей проявляется в виде пеллагроподобных дерматитов.

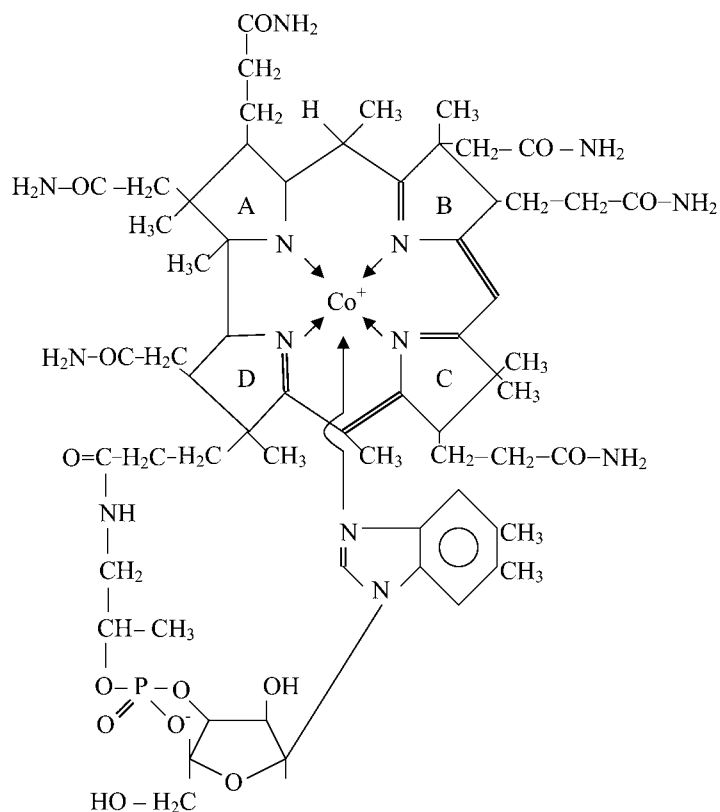
У детей грудного возраста вследствие недостаточного содержания пиридоксина в искусственной пище возможно развитие дерматитов и поражение нервной системы (вплоть до развития

эпилептиформных припадков). Недостаточность пиридоксина может наблюдаться у больных туберкулезом, получающих с лечебной целью изониазид (изоникотилгидразид), являющийся антагонистом витамина В₆. Для человека основными источниками витамина В₆ являются хлеб, горох, фасоль, картофель, мясо, почки, печень и др. В некоторых продуктах животного происхождения пиридоксин связан с белком, но легко освобождается от него под действием ферментов пищеварительного тракта.

Микрофлора кишечника синтезирует витамин В₆ в количествах, частично покрывающих потребности организма в нем.

5. Витамин В₁₂

Витамин В₁₂ (кобаламин) имеет следующую структуру.



Витамин В₁₂ (кобаламин)

Витамин B_{12} является единственным витамином, содержащим в своей структуре металл. Центральный атом кобальта соединен с четырьмя атомами азота восстановленных пиррольных колец, образующих корриновое ядро, представляющее собой плоскостную структуру. Перпендикулярно к ней расположен нуклеотидный лиганд, состоящий из 5,6-диметилбензимидазола и рибозы с остатком фосфорной кислоты у С-3.

Витамин B_{12} содержится в ферментных системах в виде B_{12} -коферментов, или кобамидных коферментов, — метилкобаламина (содержит дополнительную метильную группу) и дезоксиаденозинкобаламина (содержит 5'-дезоксиаденозинкобаламин). Витамин B_{12} превращается в кобамидные коферменты при участии специфических ферментов в присутствии в качестве кофакторов ФАД, восстановленного НАД, АТФ и глутатиона. В соответствии с химической природой кобамидных коферментов химические реакции, в которых они принимают участие, делятся на две группы:

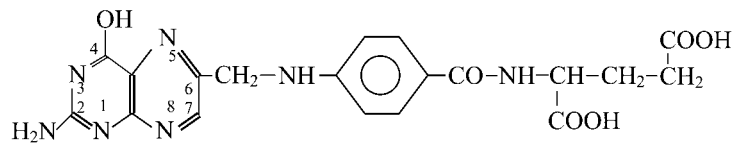
- 1) реакции трансметилирования (метилкобаламин играет роль промежуточного переносчика метильной группы) — реакции синтеза метионина и ацетата. Синтез метионина требует наличия гомоцистеина, N5-метилтетрагидрофолиевой кислоты и восстановленного ФАД. Метилкобаламин входит в состав фермента татрагидроптероилглутамат-метилтрансферазы;
- 2) реакции внутримолекулярного переноса водорода в реакциях изомеризации. В этих реакциях водород от субстрата переносится на 5-дезоксикобаламин, а затем обратно на субстрат, меняя свое местоположение.

Недостаток витамина B_{12} у человека и животных приводит к развитию злокачественной макроцитарной или мегалобластической анемии. Для авитаминоза B_{12} также характерны нарушения деятельности нервной системы и резкое снижение кислотности желудочного сока. Обязательным условием для активного всасывания витамина B_{12} в тонком кишечнике является наличие в желудочном соке особого белка — гастромукопротеина — внутреннего фактора Касла. Этот белок обладает способностью специфически связывать витамин B_{12} в особый сложный комплекс, который поступает в клетки слизистой оболочки подвздошной кишки, откуда витамин B_{12} переходит в кровь портальной системы, а внутренний фактор подвергается гидролизу. Витамин B_{12} поступает в кровь портальной систе-

мы в комплексе с двумя белками — транскобаламинами I и II, причем транскобаламин I выполняет функцию депо V_{12} за счет прочного связывания с ним. Нарушение синтеза внутреннего фактора в слизистой оболочке приводит к развитию авитаминоза V_{12} даже при достаточном количестве витамина, поступающего с пищей. В клинике витамин V_{12} используется для лечения пернициозной анемии, а также мегалобластических анемий с неврологическими нарушениями. Синтез витамина V_{12} осуществляется исключительно микроорганизмами. Для человека основными источниками витамина V_{12} являются мясо, говяжья печень, почки, рыба, молоко, яйца. Основное депо витамина V_{12} в организме человека — печень, содержащая до нескольких миллиграммов этого витамина.

6. Фолиевая кислота

Фолиевая кислота (фолацин, витамин V_c) состоит из трех структурных единиц — остатка 2-амино-4-окси-6-метилптеридина, парааминобензойной и L-глутаминовой кислот.

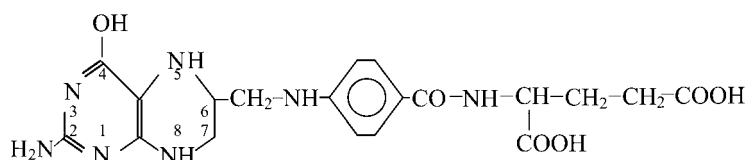


Фолиевая (птероилглутаминовая)кислота

Фолиевая кислота плохо растворима в воде, однако хорошо растворима в разбавленных растворах спирта. Она обладает характерными спектрами поглощения в УФ области спектра.

Функции фолиевой кислоты как кофермента связаны с ее восстановленным птеридиновым производным — тетрагидрофолиевой кислотой (ТГФК).

Восстановление фолиевой кислоты сводится к разрыву двух двойных связей и присоединению четырех водородных атомов в положениях 5, 6, 7 и 8. В животных тканях оно протекает в 2 стадии при участии специфических ферментов, содержащих восстановленный НАДФ. На первой стадии под действием фолатредуктазы образуется дигидрофолиевая кислота (ДГФК), которая во вторую стадию под действием дигидрофолатредуктазы восстанавливается в ТГФК.



5, 6, 7, 8-тетрагидрофолиевая кислота

Коферментные функции ТГФК связаны с переносом одноуглеродных групп — формильной ($-\text{CHO}$), метильной ($-\text{CH}_3$), метиленовой ($-\text{CH}_2-$), метенильной ($-\text{CH}_2=$), оксиметильной ($-\text{H}_2\text{OH}$), и форминовой ($-\text{CH}=\text{NH}$). Первичными источниками их в организме являются β -углеродный атом серина, α -углеродный атом глицина, углерод метильных групп метионина и холина, второй углеродный атом индольного кольца триптофана, второй углеродный атом имидазольного кольца гистидина, а также формальдегид, муравьиная кислота и метанол. Связывание этих фрагментов с ТГФК является ферментативной реакцией, заключающейся в их ковалентном связывании с пятым или десятым атомом азота или обоими атомами вместе.

Производные ТГФК принимают участие в переносе одноуглеродных фрагментов при биосинтезе метионина и тимина (в переносе метильной группы), серина (в переносе оксиметильной группы), образовании пуриновых нуклеотидов (в переносе формильной группы) и др. Эти вещества играют ключевую роль в синтезе белков и нуклеиновых кислот. Синтетические аналоги (антагонисты) фолиевой кислоты используются в медицинской практике в качестве препаратов, тормозящих синтез нуклеиновых кислот, и используются в комплексной терапии опухолевых поражений.

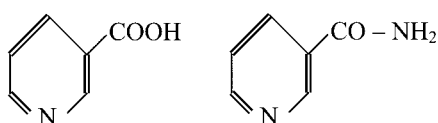
Авитаминоз фолиевой кислоты наблюдается при подавлении в кишечнике роста микроорганизмов, синтезирующих ее (при массивной антибиотикотерапии), наряду с отсутствием ее в рационе.

Наблюдается клиническая картина макроцитарной анемии, сходная с проявлениями пернициозной анемии. Возможно развитие диареи.

Источниками фолиевой кислоты являются зеленые листья растений и дрожжи. Фолиевая кислота содержится также в печени, почках и мясе. Микроорганизмы кишечника здорового человека синтезируют фолиевую кислоту в количествах, достаточных для удовлетворения потребностей организма в ней.

7. Витамин РР

Витамин РР (никотиновая кислота, никотинамид, ниацин) называется также антипеллагрическим витамином (от ит. *preventive pellagra* — «предотвращающий пеллагру»), поскольку его отсутствие вызывает заболевание — пеллагру. По своей химической структуре никотиновая кислота представляет собой соединение пиридинового ряда, содержащее карбоксильную группу. Никотинамид отличается от никотиновой кислоты наличием амидной группы.



никотиновая кислота

никотинамид

Витамин РР плохо растворяется в воде (примерно на 1%), но хорошо растворим в водных растворах щелочей. Никотиновая кислота способна к кристаллообразованию в виде белых игл.

Витамин РР входит в состав никотинамидадениндинуклеотида (НАД) и никотинамидадениндинуклеотидфосфата (ФАД), которые являются коферментами большого числа дегидрогеназ, участвующих в окислительно-восстановительных реакциях. Некоторые дегидрогеназы могут использовать только НАД или НАДФ (малатдегидрогеназа и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа соответственно), другие (глутаматдегидрогеназа) могут катализировать окислительно-восстановительные реакции в присутствии любого из них. НАД и НАДФ в процессе биологического окисления играют роль промежуточных переносчиков протонов и электронов между окисляемым субстратом и флавиновыми ферментами.

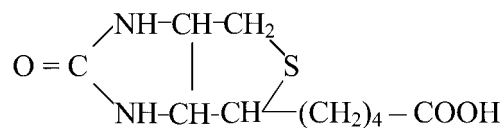
При недостаточности витамина РР развивается пеллагра (от ит. *pelle agra* — «шершавая кожа»), проявляющаяся в виде синдрома «трех Д» как то поражения кожи (дерматиты), пищеварительного тракта (диарея) и нарушение нервной деятельности (деменция). Дерматиты обычно поражают участки кожи, подвергающиеся воздействию солнечных лучей (тыльную поверхность кистей рук, шею, лицо), кожа становится красной, затем коричневой и шершавой; поражение кожи чаще всего симметричное. Нарушение деятельности пищеварительной системы проявляется в виде анорексии, тошноты, болей в области живото-

та и диареи. Диарея приводит к обезвоживанию организма; развивается воспаление, а в дальнейшем и изъязвление слизистой оболочки толстой кишки. Для пеллагры характерны специфические стоматиты, гингивиты, глосситы со вздутием и трещинами языка. Поражение центральной нервной системы при пеллагре проявляется головными болями, головокружением, повышенной раздражимостью, депрессией; возможно развитие психозов, психоневрозов и появление галлюцинаций.

Особенно резко выражены симптомы пеллагры у больных с недостаточным белковым питанием, что объясняется недостатком триптофана (он является предшественником никотинамида, частично синтезируемого в организме человека) и ряда других витаминов. Витамин РР широко распространен в растительных и животных организмах. Основными его источниками для человека являются рис, хлеб, картофель, мясо, печень, почки и морковь.

8. Биотин (витамин Н)

Витамин Н (биотин, коэнзим R) был впервые выделен в 1935 г. из яичного желтка. Его молекула является циклическим производным мочевины, боковая цепь представлена валериановой кислотой.



биотин

Карбонильная группа биотина при связывании амидной связью с ϵ -аминогруппой лизина образует ϵ -N-биотиниллизин (биоцитин), обладающий биологической активностью. Сложные природные белки, содержащие биотин, при попадании в организм подвергаются гидролизу. Образовавшийся при этом свободный биоцитин под действием биоцитиназы печени и сыворотки крови гидролизуется с образованием биотина и лизина. Биотиновые ферменты (ферменты, содержащие в качестве кофермента биотин) катализируют реакции двух типов.

1. Реакции карбоксилирования (с участием CO_2 или HCO_3^-), протекающие с расходом АТФ. К реакциям этого типа относятся

ацетил-КоА- и пируваткарбоксилазные реакции. Сущность реакции карбоксилирования пировиноградной кислоты сводится к пополнению запасов щавелево-уксусной кислоты в лимоннокислом цикле — синтезе ее из пировиноградной кислоты и CO_2 .

На первой стадии реакции CO_2 подвергается активированию (ковалентному связыванию с биотином) в активном центре фермента. Эта стадия протекает с затратой энергии АТФ. На второй стадии реакции CO_2 из комплекса с биотином переносится на пировиноградную кислоту с образованием щавелево-уксусной кислоты и освобождением фермента.

2. Реакции транскарбоксилирования, при которых субстраты обмениваются карбоксильной группой без участия АТФ. К этому типу реакций относится метилмалонил-оксалоацетат-транскарбоксилазная реакция, катализирующая обратимое превращение пировиноградной и щавелево-уксусной кислот.

Реакции карбоксилирования и транскарбоксилирования играют важную роль при синтезе высших жирных кислот, белков, пуриновых нуклеотидов и др.

Клинические проявления недостаточности витамина Н у человека возникают редко, поскольку бактерии кишечника способны синтезировать биотин в необходимых количествах. Однако при приеме большого количества сырого яичного белка, содержащего гликопротеин авидин, образуется нерастворимый в воде комплекс биотина с авидином, и биотин не всасывается в кишечнике, что ведет к его авитаминозу. Массивная антибиотикотерапия способна подавить рост кишечных бактерий и также вызвать авитаминоз витамина Н. При недостаточности витамина Н развиваются воспалительные процессы в коже (дерматиты), сопровождающиеся усиленной деятельностью сальных желез, выпадением волос и поражением ногтей.

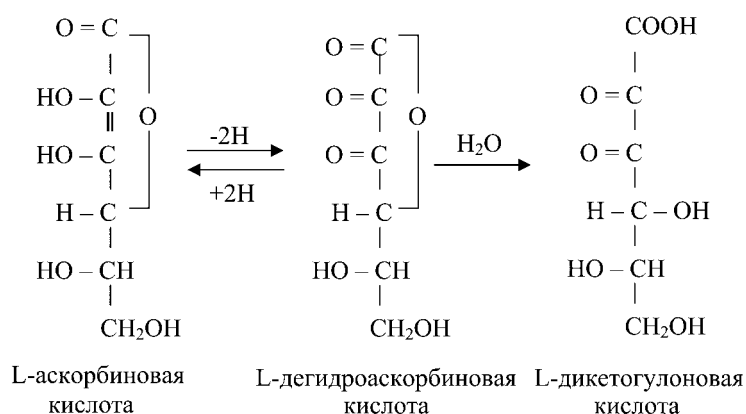
Возможно развитие мышечной гипотонии, усталости, сонливости, депрессии, анорексии и анемии.

Биотин в связанной форме содержится почти во всех продуктах животного и растительного происхождения. Особенно богаты им печень, почки, молоко, яичный желток.

В растительных продуктах (картофеле, луке, томате, шпинате) биотин содержится в связанном и свободном состоянии. Кишечная микрофлора способна синтезировать биотин в необходимых человеку количествах.

9. Витамин С и витамин Р

Витамин С (аскорбиновая кислота) также называется антискорбутным (антицинготным) фактором, т. е. предохраняет от развития цинги. По своей химической структуре аскорбиновая кислота представляет собой лактон кислоты со структурой, близкой к L-глюкозе.



Кислотный характер аскорбиновой кислоты обусловлен наличием двух обратимо диссоциирующих енольных гидроксильных групп у C-2 и C-3.

Аскорбиновая кислота содержит два асимметричных углеродных атома (C-4 и C-5), что позволяет ей образовывать четыре оптических изомера.

Природные изомеры с витаминной активностью относятся к L-ряду.

Аскорбиновая кислота хорошо растворима в воде, умеренно растворима в этаноле и почти нерастворима в других органических растворителях.

Аскорбиновая кислота способна обратимо окисляться в дегидроаскорбиновую кислоту, образуя окислительно-восстановительную систему, связанную с отщеплением и присоединением протонов и электронов.

В слабощелочной (или нейтральной) среде происходит гидролиз лактонового кольца дегидроаскорбиновой кислоты с образованием лишенной биологической активности дикетоглуоновой кислоты.

Поэтому при кулинарной обработке продуктов питания в присутствии окислителей часть витамина С разрушается.

Витамин С участвует в окислительно-восстановительных процессах, реакциях гидроксилирования пролина и лизина при синтезе коллагена, синтезе гормонов коры надпочечников и триптофана.

Аскорбиновая кислота необходима для окислительного распада тирозина и гемоглобина в тканях.

При недостаточности витамина С у человека отмечаются снижение массы тела, общая слабость, одышка, боли в сердце, сердцебиение.

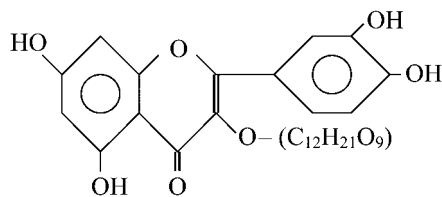
В первую очередь поражается кровеносная система: сосуды становятся хрупкими и легкопроницаемыми, что приводит к множественным кровоизлияниям и кровотечениям во внутренних органах, коже и слизистых оболочках.

Наблюдаются кровоточивость десен, расшатывание, разламывание и выпадение зубов, а также отеки нижних конечностей и боли при ходьбе.

Наиболее важными источниками витамина С являются продукты растительного происхождения (шиповник, черная смородина, перец, салат, зеленый лук, капуста, хрен, ягоды рябины, цитрусовые и др.).

Витамин Р (рутин, цитрин, витамин проницаемости) — группа веществ со сходной биологической активностью: катехины, халконы, дигидрохалконы, флавины, флавононы, изофлавоны, флавонолы и др.

В основе их структуры лежит дифенилпропановая углеродная основа хромона или флавона.



рутин

Биофлавоноиды стабилизируют основное вещество соединительной ткани за счет ингибирования гиалуронидазы. Вита-

мины С и Р образуют единую систему в окислительно-восстановительных системах организма.

При недостаточности биофлавоноидов повышается проницаемость кровеносных сосудов, сопровождающаяся кровоизлияниями и кровотечениями.

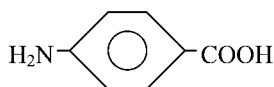
Также отмечаются общая слабость, быстрая утомляемость и боли в конечностях.

Основными источниками витамина Р являются те же растительные продукты, которые содержат много витамина С.

ЛЕКЦИЯ № 28. Витаминоподобные вещества

1. Парааминобензойная кислота, витамин B_{15} , инозит, коэнзим Q

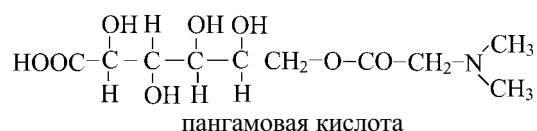
Парааминобензойная кислота имеет следующую структуру.



п-аминобензойная кислота

Парааминобензойная кислота представляет собой кристаллы, плохо растворимые в воде и хорошо растворимые в спирте и эфире. При кипячении в кислой и щелочной среде или при автоклавировании не разрушается. Витаминные свойства ее определяются тем, что она входит в состав молекулы фолиевой кислоты. Парааминобензойная кислота необходима для нормального процесса пигментации волос, шерсти, перьев и кожи, так как она активирует тирозиназу — ключевой фермент при биосинтезе меланинов кожи. В медицине структурные аналоги парааминобензойной кислоты — сульфаниламиды — используются в качестве антибактериальных средств. Источниками парааминобензойной кислоты для человека являются мясо, печень, почки, дрожжи. В умеренном количестве она содержится в молоке, куриных яйцах, картофеле, хлебе, шпинате и моркови.

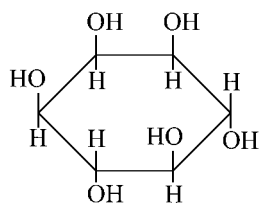
Витамин B_{15} (пангамовая кислота) с химической точки зрения представлена эфиром глюконовой кислоты и диметилглицина.



Предположительно пангамовая кислота участвует в биосинтезе холина, метионина и креатинина в качестве источника метиль-

ных групп. Препараты пангамовой кислоты дают хороший лечебный эффект при жировом перерождении печени и некоторых формах гипоксии. Пангамовая кислота содержится в печени, семенах растений и дрожжах. Суточная потребность в ней не установлена.

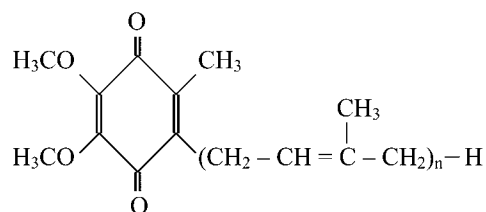
Инозит (инозитол) представляет собой циклический шестиатомный спирт циклогексана.



инозит

Инозитол обнаружен в составе фосфолипидов, является компонентом фосфатидилинозитола. Биологическая роль его связана с обменом фосфолипидов и образованием вторичного мессенджера внутриклеточных сигналов (инозитол-1, 4, 5-трифосфата). Инозитол оказывает значительный липотропный эффект и тормозит развитие дистрофии печени. У животных при отсутствии этого фактора в пище наблюдались остановка роста, своеобразная потеря шерстяного покрова и жировая инфильтрация печени с отложением холестерина. Много инозитола содержится в печени, мясе, молоке, хлебе из муки грубого помола, овощах и фруктах.

Коэнзим Q (убихинон) относится к чрезвычайно широко распространенным коферментам. По химической структуре он представляет собой 2,3-диметокси-5-метил-1,4-бензохинон с изопреновой цепью в положении 6.



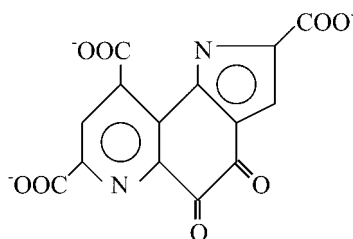
убихинон

Число остатков изопрена в боковой цепи убихинона варьирует от 6 до 10 (КоQ₆, КоQ₇ и т. д.). Убихинон нерастворим в воде.

КоQ является обязательным компонентом дыхательной цепи, осуществляя в митохондриях перенос электронов от мембранных дегидрогеназ (НАД — Н-дегидрогеназы, СLU и др.) на цитохромы. В организме человека убихинон может синтезироваться из мевалоновой кислоты и продуктов обмена фенилаланина и тирозина, поэтому не может быть отнесен к классическим витаминам. Препараты КоQ эффективны при лечении анемии у детей, находящихся на малобелковой диете, мышечной дистрофии (в том числе генетической формы) и сердечной недостаточности.

2. Пирролохинолинохинон, витамин U, липоевая кислота, холин

Пирролохинолинохинон (PQQ) — витаминоподобный кофактор, содержащийся в белках относительно нового класса — хинопротеинах (PQQ-ферментах). Он имеет следующую структуру.



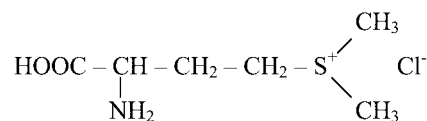
пирролохинолинохинон (PQQ)

PQQ в качестве кофермента входит в состав бактериальных ферментов метанолдегидрогеназы и алкогольдегидрогеназы. Животные и растительные хинопротеины, содержащие PQQ в качестве кофермента, входят в состав оксидаз и декарбоксилаз (аминоксидаз, диаминооксидаз, монооксигеназ, диоксигеназ). Некоторые декарбоксилазы аминокислот (глутаматдекарбоксилаза и ДОФА-декарбоксилаза) предположительно имеют в своем составе два кофермента — пиридоксальфосфат и PQQ.

Механизм действия PQQ-дегидрогеназ и оксидаз аналогичен флавопротеинам, катализирующим перенос двух электронов и протонов на убихинон. PQQ-декарбоксилазы по механизму действия аналогичны пиридоксальвым ферментам, поскольку также содержат карбонильную группу. Предполагается, что коферментом является не свободный PQQ, а его предшественник — Pro-PQQ (со-

держит остатки PQQ, индола и глутаминовой кислоты), ковалентно связанный с белковой молекулой.

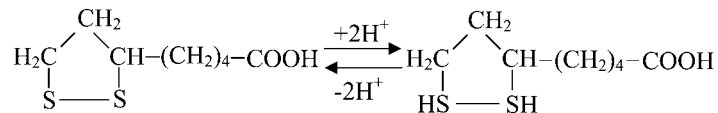
Витамин U (S-метилмалонин, противоязвенный фактор) был впервые обнаружен в 1950 г. в сырых овощах, парном молоке и печени. Он имеет следующую структуру.



метилметионинсульфония хлорид
(витамин U)

Витамин U хорошо растворим в воде, легко разрушается при температуре 100 °С (особенно в нейтральной и щелочной среде), устойчив в кислой среде. У крыс витамин U полностью заменяет потребность в метионине как незаменимой аминокислоте. Он участвует в синтезе метионина, холина и креатина, используется бактериями в качестве донатора метильных групп. При недостаточности витамина U повышается риск развития язвы желудка. Источниками витамина U для человека являются свежая капуста, зелень петрушки, репа, морковь, лук, перец и др.

Липоевая кислота по своей структуре представляет α-липоевую (1,2-дителиолан-3-валериановую) кислоту:



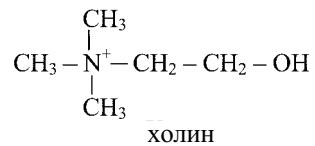
липоевая кислота

дигидролипоевая кислота

Коферментные функции липоевой кислоты реализуются за счет того, что она может существовать в окисленной и восстановленной формах. Липоевая кислота играет важную роль в окислении и переносе ацильных групп в составе многокомпонентных ферментных систем.

Основная ее функция — прямое участие в окислительном декарбоксилировании в тканях α-кетокислот (пировиноградной и α-кетоглутаровой). Наряду с ТПФ и КоА липоевая кислота служит простетической группой в пируват- и кетоглутаратдегидрогеназных системах.

Холин по своей структуре представляет аминоэтиловый спирт, содержащий три метильные группы у атома азота.



Холин хорошо растворим в воде и спирте. В организме животных холин синтезируется в составе фосфолипидов. Донорами метильных групп являются метионин, серин или глицин. Холин является составной частью ацетилхолина — медиатора нервного импульса. Он также принимает участие в реакциях трансметилирования при синтезе метионина, пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов, фосфолипидов и др. Симптомы холиновой недостаточности обычно развиваются при дефиците белка в диете — жировая инфильтрация печени, геморрагическая дистрофия почек, нарушение процесса свертывания крови.

Основными источниками холина для человека являются печень, почки, мясо, рыбные продукты и капуста.

ЛЕКЦИЯ № 29. Общее понятие о гормонах, их номенклатура и классификация, гормоны гипоталамуса

1. Общее понятие о гормонах, их номенклатура и классификация

Учение о гормонах выделено в самостоятельную науку — эндокринологию. **Гормоны** — биологически активные вещества органической природы, вырабатываемые в специальных клетках желез внутренней секреции, поступающие в кровь и оказывающие регулирующее действие на физиологические функции и обмен веществ. Гормоны определяют состояние физиологических функций целостного организма, макро- и микроструктуру органов и тканей, а также скорость биохимических процессов.

Гормоны занимают в последовательности протекания реакций организма промежуточное место между нервной системой и действием ферментов. Гормоны могут вызывать быструю ответную реакцию организма путем увеличения активности уже существующих в тканях ферментов (гормоны пептидной и белковой природы) либо медленную ответную реакцию путем интенсификации синтеза ферментов (стероидные гормоны). Стероидные гормоны оказывают опосредованное через генетический аппарат клетки действие на биосинтез белка. Для биологического действия гормонов характерен ряд особенностей.

1. Гормоны проявляют свое биологическое действие в ничтожно малых количествах.
2. Эффект от действия гормонов реализуется через клеточные рецепторы и внутриклеточные вторичные посредники (мессенджеры).
3. Гормоны осуществляют свое действие путем увеличения скорости синтеза ферментов либо путем изменения скорости ферментативного катализа.
4. В целостном организме действие гормонов контролируется влиянием ЦНС.

5. Железы внутренней секреции связаны с продуцируемыми ими гормонами механизмами прямой и обратной связи.

Под влиянием различных раздражителей возникают импульсы в специализированных рецепторах, направляющиеся в ЦНС. В гипоталамусе в ответ на получение импульсов синтезируются биологически активные гормональные вещества — рилизинг-факторы, которые через портальную систему сосудов достигают гормоносинтезирующих клеток гипофиза, изменяя их активность и соответственно стимулируют или тормозят синтез тропных гормонов гипофиза. Тропные гормоны с током крови поступают к эндокринным железам и способствуют выработке необходимых гормонов. Гормоны оказывают действие на специализированные органы и ткани (органы-мишени), вызывая ответные реакции на действие раздражителей. Различают три группы истинных гормонов.

1. Пептидные и белковые гормоны состоят из 3-250 аминокислотных остатков. К ним относятся гормоны гипоталамуса и гипофиза (тиролиберин, соматолиберин, соматостатин, гормон роста, кортикотропин, тиреотропин, гонадотропины и др.) и гормоны поджелудочной железы (инсулин и глюкагон).

2. Гормоны — производные аминокислот — в основном представлены производными тирозина (как то адреналин, норадреналин, гормоны щитовидной железы).

3. Стероидные гормоны (кортикостероиды, половые гормоны, гормональная форма витамина D).

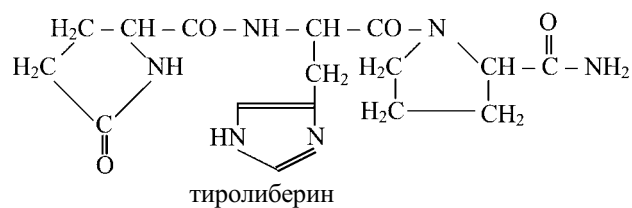
Эйкозаноиды — производные арахидоновой кислоты (простагландины, лейкотриены и тромбоксаны) — нестабильные соединения, оказывающие действие на клетки вблизи от своего места синтеза.

2. Гормоны гипоталамуса

Гипоталамус является местом сопряжения высших отделов ЦНС и эндокринной системы. В нейронах гипоталамуса образуются вещества, регулирующие освобождение гормонов гипофиза — рилизинг-факторы (от англ. *release* — «освободить»), или либерины, и ингибирующие факторы, или статины. Либерины и статины достигают гипофиза по системе портальных капилляров. Существует семь либеринов (кортиколиберин, тиролиберин, люлиберин, фоллилиберин, соматолиберин, пролактолиберин

и меланолиберин) и три статина (соматостатин, пролактостатин и меланостатин). По химическому строению все гормоны гипоталамуса являются низкомолекулярными пептидами.

Тиролиберин представляет собой трипептид, состоящий из пироглутаминовой (циклической) кислоты, гистидина и пролинамида. В отличие от классических пептидов он не содержит свободных NH_2 - и COOH -групп у концевых аминокислот.



Тиролиберин оказывает стимулирующее влияние на высвобождение тиреотропного гормона гипофиза.

Гонадолиберин представляет собой декапептид, состоящий из 10 остатков аминокислот следующей последовательности: Пиро—Глу—Гис—Трп—Сер—Тир—Гли—Лей—Арг—Про—Гли— NH_2 . С-концевая аминокислота представлена глицинамидом.

Гонадолиберин способствует высвобождению гонадотропных гормонов аденогипофиза.

Соматостатин представляет собой циклический тетрадекапептид, состоящий из 14 аминокислотных остатков.

Соматостатин синтезируется в гипоталамусе, нейронах центральной и периферической нервной системы, S-клетках островков Лангерганса поджелудочной железы и клетках кишечника.

Он оказывает ингибирующее действие на синтез гормона роста в аденогипофизе и биосинтез инсулина и глюкагона в островковых клетках поджелудочной железы.

Соматолиберин состоит из 44 аминокислотных остатков. Биологической активностью соматолиберина наделен также химически синтезированный декапептид следующей последовательности: Н—Вал—Гис—Лей—Сер—Ала—Глу—Глн—Лиз—Глу—Ала—ОН. Соматолиберин стимулирует синтез и секрецию соматотропного гормона гипофиза.

Меланолиберин представляет собой гексапептид следующего строения: Н—Цис—Тир—Иле—Гли—Асн—Цис—ОН.

Меланостатин (меланотропинингибирующий фактор) может быть представлен либо трипептидом Пиро—Глу—Лей—Гли—NH₂, либо пентапептидом следующей последовательности: Пиро—Глу—Гис—Фен—Арг—Гли—NH₂.

Меланолиберин оказывает стимулирующее, а меланостатин — ингибирующее действие на синтез и секрецию меланотропина в аденогипофизе.

Местом синтеза гормонов гипоталамуса являются нервные окончания — синапсосомы гипоталамуса. Гипоталамические гормоны непосредственно влияют на освобождение уже синтезированных гормонов и биосинтез гормонов *de novo*. В передаче гормонального сигнала участвуют специфические аденогипофизарные рецепторы и цАМФ.

ЛЕКЦИЯ № 30. Гормоны гипофиза

1. Классификация гормонов гипофиза. Вазопрессин и окситоцин

В гипофизе синтезируются гормоны белковой и пептидной природы, которые оказывают стимулирующий эффект на физиологические и биохимические процессы в органах-мишенях. В зависимости от локализации синтеза различают гормоны передней, задней и промежуточной долей гипофиза. В передней доле гипофиза (аденогипофизе) синтезируются гормоны, обладающие стимулирующим действием на другие эндокринные железы — тропные гормоны, или тропины.

Таблица 4

Основные клинические синдромы, развивающиеся при нарушении секреции гормонов гипофиза

Гормон	Клинические синдромы при избытке гормона	Клинические синдромы при недостатке гормона
Гормоны передней доли гипофиза		
Гормон роста	Акромегалия (чрезмерный рост)	Гипофизарный наннизм, или карликовость (низкорослость)
Кортикотропин (АКТГ)	Синдром Иценко—Кушинга	Вторичная гиподисфункция коры надпочечников
Тиротропин	Гипертиреоз	Вторичный гипотиреоз
Пролактин	Аменорея, бесплодие, галакторея	Отсутствие лактации

Окончание табл. 4

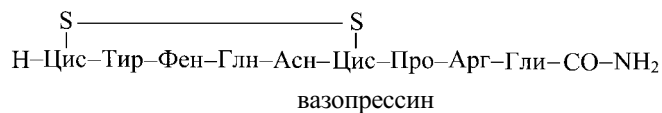
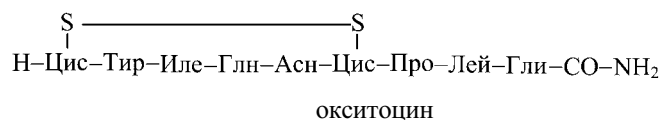
Гормон	Клинические синдромы при избытке гормона	Клинические синдромы при недостатке гормона
Фолликулостимулирующий гормон (фоллитропин)	Преждевременное половое созревание	Вторичная гиподисфункция половых желез, бесплодие
Лютеинизирующий гормон (лютропин)	То же	То же
Гормоны задней доли гипофиза		
Вазопрессин	—	Несахарный диабет
Окситоцин	—	—

Вазопрессин и **окситоцин** синтезируются в рибосомах. В гипоталамусе синтезируются белки нейрофизин I, II и III, способные связывать вазопрессин и окситоцин и транспортировать их в нейросекреторные гранулы гипоталамуса.

Из гранул гипоталамуса комплексы «нейрофизин — гормон» мигрируют вдоль аксона и достигают задней доли гипофиза, где формируют резерв гормонов.

При диссоциации комплекса свободный гормон секретируется в кровь.

По химическому строению вазопрессин и окситоцин представляют собой нонапептиды следующего строения:



Основной биологический эффект окситоцина у млекопитающих состоит в стимуляции сокращения гладких мышц матки при родах и циркулярных параальвеолярных мышечных воло-

кон молочных желез, сокращение которых вызывает выделение молока. Действие вазопрессина проявляется стимуляцией сокращения гладких мышечных волокон сосудов, что приводит к значительному повышению артериального давления.

Основная роль вазопрессина в организме сводится к регуляции водного обмена, поэтому его еще называют антидиуретическим гормоном.

В небольших количествах (0,1 нг на кг массы тела) вазопрессин оказывает мощное антидиуретическое действие путем стимуляции обратного тока воды через мембраны почечных канальцев.

Антидиуретический гормон в норме контролирует осмотическое давление плазмы крови и водный баланс человеческого организма.

При патологии (атрофии задней доли гипофиза) развивается несахарный диабет (несахарное мочеизнурение) — заболевание, характеризующееся выделением очень больших количеств жидкости с мочой за счет нарушения процесса обратного всасывания воды в канальцах почек (табл. 4).

Гормональные эффекты нейрогипофизарных гормонов реализуются в основном через аденилатциклазную мессенджерную систему.

2. Соматотропин, кортикотропин и меланотропины

Соматотропный гормон (СТГ, гормон роста, соматотропин) синтезируется в ацидофильных клетках передней доли гипофиза. Концентрация его в гипофизе в 1000 раз превышает концентрацию других гормонов и составляет 5—15 мг на 1 г ткани. СТГ человека состоит из 191 аминокислоты и содержит две дисульфидные связи.

Его концевые аминокислоты представлены фенилаланином. СТГ определяет интенсивность биологического обмена белков, липидов, углеводов и минеральных веществ во всех клетках организма.

Под действием СТГ усиливаются синтез белка, ДНК, РНК и гликогена, мобилизация жиров из депо и распад высших жирных кислот и глюкозы в тканях.

Процессы ассимиляции, активирующиеся СТГ, сопровождаются увеличением размеров тела и ростом скелета. СТГ также координирует и регулирует скорость протекания обменных процессов.

У человека и приматов СТГ обладает лактогенной активностью.

Многие биологические эффекты соматотропного гормона реализуются через особый белковый фактор — соматомедин (медиатор действия СТГ в организме).

При гипофизарной карликовости (пангипопитуитаризме) отмечается пропорциональное развитие всех частей тела, существенных отклонений в развитии психики не наблюдается.

Гиперпродукция СТГ у взрослых приводит к развитию акромегалии (от гр. *acros* — «конечность», *tegas* — «большой»), при которой идут непропорционально интенсивный рост отдельных частей тела (рук, ног, подбородка, надбровных дуг, носа, языка) и разрастание внутренних органов.

Кортикотропин (адренкортикотропный гормон, АКТГ) вырабатывается базофильными клетками аденогипофиза. Основное его действие — стимуляция синтеза и секреции гормонов коры надпочечников, дополнительное — жиромобилизующее и меланостимулирующее.

Молекула АКТГ у всех видов животных состоит из 39 аминокислотных остатков: Н—Сер—Тир—Сер—Мет—Глу—Гис—Фен—Арг—Трп—Гли—Лиз—Про—Вал—Гли—Лиз—Лиз—Арг—Арг—Про—Вал—Лиз—Вал—Тир—Про—Асп—Ала—Гли—Глу—Асп—Глн—Сер—Ала—Глу—Ала—Фен—Про—Лей—Глу—Фен—ОН.

В молекуле АКТГ предполагается наличие двух активных участков пептидной цепи, один из которых отвечает за связывание с соответствующим рецептором, а другой — за гормональный эффект.

Действие АКТГ на синтез стероидных гормонов реализуется посредством аденилатциклазной мессенджерной системы.

Меланотропины (меланоцитстимулирующие гормоны, МСГ) вырабатываются промежуточной долей гипофиза. Существует два типа гормона — α - и β -МСГ.

α -МСГ состоит из 13 аминокислотных остатков, расположенных в следующей последовательности: $\text{CH}_3\text{—CO—NH—Сер—Тир—Сер—Мет—Глу—Гис—Фен—Арг—Трп—Гли—Лиз—Про—Вал—CO—NH}_2$.

Молекула β -МСГ состоит из 22 аминокислотных остатков, расположенных в следующей последовательности: $\text{Н—Ала—Глу—Лиз—Лиз—Асп—Глу—Гли—Про—Тир—Арг—Мет—Глу—Гис—Фен—Арг—Трп—Гли—Сер—Про—Лиз—Асп—ОН}$.

Функция меланотропинов состоит в стимулировании меланогенеза у млекопитающих и увеличении количества меланоцитов (пигментных клеток) в кожных покровах у земноводных.

МСГ у животных также влияет на окраску меха и секреторную активность сальных желез.

3. Пролактин, тиротропин, гонадотропины и липотропины

Пролактин (лактотропный гормон, лютеотропный гормон) представляет собой крупный белок, состоящий из одной полипептидной цепи с тремя дисульфидными связями, насчитывающей 199 аминокислотных остатков.

Основное его действие состоит в стимуляции развития молочных желез и лактации.

Кроме того, пролактин стимулирует рост внутренних органов, секрецию желтого тела, оказывает ренотропное, эритропоэтическое и гипергликемическое действие.

Уровень пролактина в крови у женщин резко повышается перед родами (до 0,2 нг/л против 0,01 нг/л в норме). При гиперсекреции пролактина наблюдаются прекращение менструаций (аменорея) и увеличение молочных желез у женщин и импотенция у мужчин.

Тиротропин (тиреотропный гормон, ТТГ) по своей химической структуре является сложным гликопротеином и содержит по две α - и β -субъединицы, не обладающие по отдельности биологической активностью.

Молекулярная масса тиротропина около 30 000. Функция тиротропина состоит в контроле развития и функции щитовидной железы, а также регуляции биосинтеза и секреции в кровь тиреоидных гормонов.

α -субъединица тиротропина состоит из 96 аминокислотных остатков, β -субъединица — из 112.

Специфические и иммунологические свойства тиротропина объясняются наличием именно α -субъединицы в комплексе с β -субъединицей.

Действие тиротропина осуществляется посредством связывания со специфическими мембранными рецепторами и активации аденилатцикласной мессенджерной системы.

Гонадотропные гормоны (гонадотропины) представлены фолликулостимулирующим гормоном (ФСГ, фоллитропином) и лютеинизирующим гормоном (ЛГ, лютропином, гормоном, стимулирующим интерстициальные клетки).

Эти гормоны синтезируются в передней доле гипофиза и по своей химической структуре являются сложными белками (гликопротеинами) с молекулярной массой 25 000.

Лютропин состоит из двух α - и β -субъединиц, лишенных биологической активности по отдельности.

Гонадотропины регулируют стероидо- и гаметогенез в половых железах.

Фоллитропин стимулирует созревание фолликулов в яичниках у самок и сперматогенез у самцов.

Лютропин у самок стимулирует секрецию эстрогенов и прогестерона, а также разрыв фолликула с образованием желтого тела.

У самцов лютропин стимулирует секрецию тестостерона и развитие интерстициальной ткани. Биосинтез гонадотропинов находится под контролем гипоталамического гормона гонадолиберина.

Липотропины (липотропные гормоны, ЛТГ) вырабатываются в передней доле гипофиза.

Спектр их биологического действия включает жиромобилизующий эффект, кортикотропную, меланоцитстимулирующую и гипокальциемическую активность, а также инсулиноподобный эффект.

Липотропный эффект липотропинов осуществляется через систему «аденилатциклаза — цАМФ — протеинкиназа», завершающей стадией действия которой является фосфорилирование триацилглицерол-липазы и ее активирование.

Активная триацилглицерол-липаза расщепляет нейтральные жиры на диацилглицерол и высшую жирную кислоту.

β -липотропин не обладает гормональной активностью (в отличие от продуктов его распада, образующихся при активном протеолизе).

В ткани мозга и промежуточной доле гипофиза из β -липопротеина синтезируются биологически активные пептиды, наделенные опиатоподобным действием (эндорфины и энкефалины).

ЛЕКЦИЯ № 31. Гормоны щитовидной и паращитовидных желез, поджелудочной железы

1. Гормоны щитовидной железы

Щитовидная железа активно участвует в обмене веществ, что подтверждается обильным ее кровоснабжением, несмотря на небольшую массу (20—30 г).

Гормоны щитовидной железы:

- 1) трийодтиронин (Т3);
- 2) тетраiodтиронин (Т4, тироксин) — основной гормон фолликулярной части щитовидной железы;
- 3) кальцитонин — гормон пептидной природы, синтезируется в парафолликулярных или С-клетках, обеспечивает постоянную концентрацию кальция в крови.

Тиреоглобулин служит предшественником тироксина и трийодтиронина.

Отличительная особенность тиреоидных гормонов — необходимость микроэлемента йода для их биологической активности.

Биосинтез. Предшественник тироксина и трийодтиронина является тиреоглобулин — большой йодированный гликозированный белок, который содержит 115 остатков тирозина, представляет собой форму хранения Т3 и Т4 в коллоиде и при нормальной функции щитовидной железы обеспечивает поступление этих гормонов в кровь.

Ежедневная секреция гормонального йода щитовидной железой составляет 50 мкг. Йодид составляет 0,2—1% от массы тиреоглобулина.

Этапы метаболизма йодида:

- 1) концентрирование (I⁻). Щитовидная железа способна концентрировать I⁻ против высокого электрохимического градиента, что требует затрат энергии, процесс связан с зависимым от АТФазы Na⁺/K⁺-насосом. Активность насоса

регулируется тиреотропином. Очень малые количества йода поступают в щитовидную железу путем диффузии;

2) окисление I. Щитовидная железа способна окислять I до состояния с более высокой валентностью, что необходимо для органификации I и биосинтеза тиреоидных гормонов. В этом процессе участвует содержащая гем пероксидаза, перекись водорода выступает окисляющим агентом. Способность соединений группы тиомочевины на данном этапе биосинтеза гормонов щитовидной железы используется в качестве анти-тиреоидных препаратов;

3) йодирование тирозина;

4) конденсация йодтирозинов.

В крови гормоны щитовидной железы находятся в связанной форме с белками, преобладающей метаболически активной молекулярной формой является Т3, поскольку он связывается с рецепторами клеток-мишеней со средством, в 10 раз превышающим средство Т4.

Катаболизм гормонов щитовидной железы протекает по двум направлениям:

1) по пути распада гормонов с освобождением йодидов;

2) по пути дезаминирования — отщепления аминогруппы — боковой цепи гормонов. Продукты обмена или неизмененные гормоны выделяются с мочой или калом.

Регуляция синтеза и высвобождения гормонов щитовидной железы — главные компоненты, составляющие петлю отрицательной обратной связи — Т4, Т3, тиреотропин, тиролиберин. Т3 и Т4 тормозят свой собственный синтез по механизму обратной связи.

Стимулом для повышенной секреции тиролиберина и тиреотропина служит снижение содержания тиреоидных гормонов в крови.

Механизм действия тиреоидных гормонов:

1) повышение поглощения кислорода. Эффект наблюдается во всех органах, кроме головного мозга, ретикулоэндотелиальной системы и гонад. Они повышают эффективность работы Na^+/K^+ -АТФазного насоса, что приводит к повышенной утилизации АТФ и к повышенному потреблению кислорода в процессе окислительного фосфорилирования;

- 2) индукция синтеза белков путем активации механизма генной транскрипции;
- 3) регуляция скорости основного обмена, рост и дифференцировка тканей, обмен белков, углеводов и липидов, водно-электролитный обмен.

Патофизиология

Эндемический зоб — компенсаторное увеличение щитовидной железы при недостатке йода в пище и воде, при котором происходит разрастание соединительной ткани щитовидной железы, но без увеличения секреции тиреоидных гормонов.

Лечение заключается в обогащении продуктов питания неорганическим йодом.

Гипертиреоз — повышенная функция щитовидной железы (зоб диффузный токсический, базедова болезнь).

Обусловлен избыточным образованием тиреоидных гормонов.

Резкое повышение обмена веществ сопровождается усиленным распадом тканевых белков, что приводит к развитию отрицательного азотистого баланса, общему истощению организма. Характерные симптомы болезни:

- 1) резкое увеличение числа сердечных сокращений — тахикардия;
- 2) пучеглазие — экзофтальм;
- 3) зоб — увеличение в размерах щитовидной железы.

Лечением является оперативное удаление всей щитовидной железы или введение антагонистов тироксина, тормозящих синтез тиреоидных гормонов.

Кальцитонин секретируется парафолликулярными клетками щитовидной железы, реже — паращитовидной железы или тимуса.

Уровень его секреции регулируется концентрацией ионизированного кальция, стимул к секреции — глюкагон и пентагастрин.

Механизм действия

Роль в физиологии не совсем ясна, увеличивает содержание сАМР в кости, оказывает значительный эффект на метаболизм фосфата.

Клинических проявлений недостаточности нет.

2. Гормоны паращитовидных желез

Паратгормон (ПТГ) содержит 84 аминокислотных остатка и состоит из одной полипептидной цепи.

Участие паратиреоидного гормона в минеральном гомеостазе

1. Кальциевый гомеостаз:

- 1) ПТГ повышает скорость растворения кости (вымывание как органических, так и неорганических компонентов), что обеспечивает переход ионов кальция во внеклеточную жидкость;
- 2) снижает почечный клиренс, т. е. экскрецию кальция, тем самым способствует повышению его концентрации во внеклеточной жидкости;
- 3) посредством стимуляции образования кальцитриона увеличивает эффективность всасывания ионов кальция в кишечнике.

Таким образом, ПТГ предотвращает развитие гипокальциемии при недостаточности кальция в пище, но этот эффект достигается за счет вещества кости.

2. Гомеостаз фосфата.

Парным кальцию ионом обычно является фосфат.

Когда ПТГ стимулирует растворение минерального матрикса кости, фосфат высвобождается вместе с кальцием. ПТГ повышает также почечный клиренс фосфата.

В итоге суммарный эффект ПТГ на кости и почки сводится к увеличению концентрации кальция и снижению концентрации фосфата во внеклеточной жидкости.

Регуляция синтеза и метаболизма

Скорость образования и секреции ПТГ значительно возрастает при снижении концентрации ионов кальция, распад на первоначальном этапе не зависит от концентрации ионов кальция.

Протеолиз ПТГ проходит в основном в паращитовидной железе. Периферический протеолиз происходит главным образом в купферовских клетках печени. Секреция ПТГ находится в обратной зависимости от концентрации ионов кальция и магния в среде.

Механизм действия:

- 1) ПТГ связывается с мембранным рецептором. Взаимодействие гормона с рецептором инициирует типичный

каскад событий: активацию аденилатциклазы — увеличение клеточной концентрации сАМР — увеличение содержания кальция в клетке — фосфорилирование специфических внутриклеточных белков киназами — активацию определенных внутриклеточных ферментов или белков, определяющих в конечном итоге биологическое действие гормона;

2) влияние ПТГ на кости проявляется множественными эффектами, суммарный эффект — деструкция кости, сопровождающаяся высвобождением кальция, фосфора и элементов органического матрикса. Клетки, ответственные за этот процесс, — остеокласты или остеоциты. Внутриклеточным посредником ПТГ служит ион кальция. Первое проявление эффекта ПТГ — снижение концентрации ионов кальция в перипеллюлярном пространстве и возрастание его внутриклеточно. Увеличение внутриклеточного кальция стимулирует синтез РНК в клетках кости и высвобождение ферментов, участвующих в резорбции кости.

В отсутствие внеклеточного кальция ПТГ по-прежнему повышает концентрацию сАМР, но уже не стимулирует резорбцию кости;

3) влияние ПТГ на почки: влияет на транспорт ионов в виде увеличения резорбции кальция из клубочкового фильтрата, торможения резорбции фосфатов, ингибирования транспорта ионов натрия, калия и бикарбоната;

4) влияние ПТГ на слизистую кишечника: не оказывает прямого эффекта на транспорт ионов кальция через слизистую кишечника, но служит решающим фактором регуляции биосинтеза кальцитриона.

Патофизиология

Недостаток ПТГ приводит к гипопаратиреозу: возникают снижение уровня ионизированного кальция и повышение уровня фосфата в сыворотке крови.

Симптомы

Высокая нейромышечная возбудимость, вызывающая судороги и тетанические сокращения мышц.

Тяжелая острая гипокальциемия ведет к тетаническому параличу дыхательных мышц, ларингоспазму, сильным судорогам и смерти.

Причина гипопаратиреоза — случайное удаление или повреждение паращитовидных желез при операциях на шее или аутоиммунная деструкция паращитовидных желез.

Псевдогипопаратиреоз — резистентность органов-мишеней к биологически активному ПТГ.

Биохимические сдвиги сопряжены с дефектами развития: малый рост, укорочение пястных и плюсневых костей, задержка умственного развития.

Гиперпаратиреоз (избыточная продукция ПТГ) возникает вследствие аденомы паратиреоидных желез либо их гиперплазии.

Биохимические критерии гипопаратиреоза: повышенные уровни ионизированного кальция и ПТГ и сниженный уровень фосфатов в сыворотке крови.

В ряде случаев наблюдаются выраженная резорбция костей скелета и различные повреждения почек, включая камни в почках, частое инфицирование мочевых путей, снижение функции почек.

Вторичный паратиреоз, характеризующийся гиперплазией паращитовидных желез и гиперсекрецией ПТГ, наблюдается у пациентов с почечной недостаточностью, сопровождается нарушением всасывания кальция в кишечнике и компенсаторным возрастанием высвобождения ПТГ.

3. Гормоны поджелудочной железы

Поджелудочная железа представляет собой два разных органа, объединенных в единую морфологическую структуру.

Ацинарная часть выполняет экзокринную функцию, секретирова в просвет двенадцатиперстной кишки ферменты и ионы, необходимые для кишечного пищеварения.

Эндокринная часть железы представлена островками Лангерганса, состоящими из клеток разного типа и секретирующими инсулин, глюкагон, соматостатин и панкреатический полипептид, которые высвобождаются в панкреатическую вену, впадающую в воротную.

Инсулин — первый белок с доказанной гормональной активностью, впервые получен в кристаллическом виде. Молекула инсулина — полипептид, состоящий из двух цепей, свя-

занных между собой дисульфидными мостиками. Между инсулином человека, свиньи и быка существует большое сходство. Биосинтез: предшественники инсулина.

Инсулин синтезируется в виде препрогормона.

Синтез инсулина и его упаковка в гранулы происходит в определенном порядке: проинсулин синтезируется на рибосомах шероховатого эндоплазматического ретикулума, затем происходит ферментативное отщепление и складывание молекулы, после чего молекула проинсулина переносится в аппарат Гольджи, где начинаются протеолиз и упаковка в секреторные гранулы.

Проинсулин и инсулин соединяются с цинком. Ген человеческого инсулина локализован в коротком плече хромосомы 11.

Регуляция секреции инсулина

Поджелудочная железа человека секретирует до 40—50 единиц инсулина в сутки. Секреция инсулина — энергозависимый процесс.

Стимулы синтеза инсулина:

- 1) повышение концентрации глюкозы в крови. Это главный физиологический стимул секреции инсулина. Секреция инсулина в ответ на повышение концентрации глюкозы имеет двухфазный характер. Первая фаза реакции начинается в пределах 1 мин после повышения концентрации глюкозы и продолжается 5—10 мин. Вторая фаза (более медленная и более продолжительная) наступает после удаления глюкозного стимула; α -клетки реагируют и на скорость изменения концентрации глюкозы в плазме;
- 2) гормональные факторы. На высвобождение инсулина влияет множество гормонов:
 - а) α -адренергические агонисты (адреналин) — подавляют секрецию инсулина;
 - б) β -адренергические агонисты — стимулируют секрецию инсулина путем повышения концентрации внутриклеточного cAMP;
- 3) фармакологические агенты. Секрецию инсулина стимулируют многие лекарственные препараты — производные сульфонилмочевины;
- 4) внутриклеточные медиаторы секреции. При стимуляции секреции инсулина глюкозой возрастает потребление кис-

лорода и использование АТР, что сопряжено с индуцированной ионами калия деполяризацией мембраны с быстрым проникновением в клетку ионов кальция по потенциалзависимому каналу. Слияние инсулинсодержащих секреторных гранул с плазматической мембраной и происходящая в результате секреция инсулина — процессы, зависящие от кальция.

В процессе секреции инсулина участвует и сАМР, который потенцирует эффекты глюкозы и аминокислот. Этот нуклеотид стимулирует высвобождение ионов кальция из внутриклеточных органелл.

Метаболизм инсулина

Инсулин не имеет белка-носителя в плазме, поэтому в норме период его полужизни не более 5 мин. Метаболические превращения инсулина происходят в основном в печени, почках, плаценте.

Около 50% инсулина исчезает из плазмы за один пассаж через печень. В метаболизме инсулина участвуют две ферментные системы:

- 1) инсулин-специфическая протеиназа;
- 2) глутатион-инсулин-трансгидрогеназа.

Физиологические эффекты инсулина. Последствием инсулиновой недостаточности является сахарный диабет, основным признаком которого является гипергликемия, развивающаяся в результате:

- 1) пониженного проникновения глюкозы в клетки;
- 2) снижения утилизации глюкозы различными тканями;
- 3) повышения образования глюкозы (глюконеогенеза) в печени.

Влияние на транспорт глюкозы через мембрану

Внутриклеточная концентрация свободной глюкозы значительно ниже ее внеклеточной концентрации. Скорость транспорта глюкозы через плазматическую мембрану мышечных и жировых клеток определяет интенсивность фосфорилирования глюкозы и ее дальнейший метаболизм.

Глюкоза проникает в клетки путем облегченной диффузии, опосредованной переносчиком.

Инсулин усиливает этот процесс, увеличивая число переносчиков, но это не касается печеночных клеток. Инсулин усиливает приток глюкозы в гепатоциты, индуцируя глюкокина-

зу — фермент, превращающий глюкозу в глюкозо-6-фосфат. В результате быстропротекающего фосфорилирования концентрация свободной глюкозы в гепатоцитах низкая, проникновение глюкозы в гепатоцит обеспечивается простой диффузией по градиенту концентрации.

Инсулин оказывает влияние на внутриклеточную утилизацию глюкозы.

Половина глюкозы через гликолиз превращается в энергию, вторая половина запасается в виде жиров. В отсутствие инсулина ослабевает интенсивность гликолиза и замедляются процессы гликогенеза и липогенеза.

Образование глюкозы из предшественников неуглеводной природы осуществляется в результате ферментативных реакций, многие из которых стимулируются глюкагоном, глюкокортикоидными гормонами, в меньшей степени ангиотензином II и вазопрессинном.

Инсулин подавляет эти ферментативные реакции. Ключевой фермент глюконеогенеза в печени — ФЕПКС, под действием инсулина количество этого фермента снижается. Влияние на метаболизм глюкозы.

Результирующее действие всех перечисленных выше эффектов инсулина сводится к снижению содержания глюкозы в крови.

Влияние инсулина на метаболизм липидов

Кроме оказания липогенного действия, инсулин является мощным ингибитором липолиза в печени и жировой ткани, оказывая не прямое анаболическое действие.

Это может быть следствием способности инсулина снижать содержание сАМР и ингибировать активность гормончувствительной липазы. В результате инсулин снижает содержание жирных кислот в крови, которые, в свою очередь, подавляют гликолиз и стимулируют глюконеогенез.

У больных с инсулиновой недостаточностью активность липазы повышается, что приводит к усилению липолиза и увеличению концентрации жирных кислот в плазме и печени. Содержание глюкагона у таких больных также повышается, и это усиливает выход свободных жирных кислот в кровь. Часть свободных жирных кислот метаболизируется до ацетил-СоА и затем в лимонном цикле до CO_2 и H_2O . При инсулиновой не-

достаточности ацетил-СоА превращается в ацетоацетил-СоА, затем в ацетоуксусную и β -гидроксимасляную кислоты. Инсулин влияет на клиренс липопротеинов очень низкой и низкой плотности, что ускоряет развитие атеросклероза у больных диабетом.

На метаболизм белков инсулин оказывает анаболическое действие, стимулируя синтез белков и уменьшая их распад. Инсулин стимулирует пролиферацию клеток.

Механизм действия инсулина.

1. Рецептор инсулина — специфический гликопротеиновый рецептор на поверхности клетки-мишени, синтезируется в виде одноцепочечного пептида в шероховатом эндоплазматическом ретикулуме. Концентрация рецепторов — 20 000 на клетку.

2. Внутриклеточные медиаторы. Предполагают, что глюкоза действует в качестве сигнала для активирования аденилатциклазы, образовавшейся сАМР (в качестве сигнала для секреции инсулина).

3. Многие из метаболических эффектов инсулина опосредованы его влиянием на реакции фосфорилирования и дефосфорилирования белка, что, в свою очередь, влияет на ферментативную активность этого белка.

4. Инсулин влияет на трансляцию мРНК.

5. Инсулин влияет на транскрипцию генов.

Патофизиология

При недостаточности инсулина или устойчивости к его действию развивается сахарный диабет, чаще инсулинонезависимый диабет II типа. Для таких больных характерны ожирение, повышенное содержание в плазме инсулина и сниженное количество инсулиновых рецепторов.

Диабет I типа — инсулинозависимый. Клинически выявляемые симптомы — полиурия, полидипсия, полифагия. Выявляются гипергликемия и глюкозурия, нарушения обмена белков, липидов, углеводов.

Глюкагон — одноцепочечный полипептид, основное место синтеза — А-клетки островкового аппарата поджелудочной железы и другие места ЖКТ. В плазме находится в свободном состоянии, не связывается с транспортным белком, инактивация его происходит в печени. Секреция глюкагона подавляется

глюкозой. Физиологический эффект, как правило, противоположен эффектам инсулина, стимулирует гликогенолиз и липолиз, вызывает быструю мобилизацию источников потенциальной энергии с образованием глюкозы и жирных кислот, наиболее активный стимулятор глюконеогенеза. Связываясь со своими рецепторами на плазматической мембране гепатоцитов, глюкагон активирует аденилатциклазу. Генерируемый при этом сАМР активирует фосфоорилазу, которая ускоряет распад гликогена, индуцирует ряд ферментов глюконеогенеза, стимулируя превращение аминокислот в глюкозу. Глюкагон — мощный липолитический агент, активирует липазу. При инсулиновой недостаточности содержание глюкагона всегда повышено.

Соматостатин — циклический пептид, синтезируемый в D-клетках островков поджелудочной железы. Подавляет действие других гормонов островковых клеток, действуя паракринным путем. В фармакологических количествах значительно уменьшает кетоз при сахарном диабете за счет способности тормозить секрецию глюкагона. Другие влияния:

- 1) замедляет опорожнение желудка;
- 2) тормозит секрецию гастрина, соляной кислоты;
- 3) подавляет экзокринную функцию поджелудочной железы;
- 4) уменьшает кровообращение в брюшной полости.

Панкреатический полипептид — продукт F-клеток поджелудочной железы. Соматостатин и глюкоза снижают его секрецию. Его функция неизвестна.

ЛЕКЦИЯ № 32. Гормоны надпочечников, половые гормоны, простагландины и гормоны тимуса

1. Гормоны надпочечников

Надпочечники состоят из двух различных в морфологическом и функциональном отношении частей — мозгового и коркового вещества.

Корковое вещество состоит из эпителиальной ткани и секретирует гормоны стероидной природы; мозговое вещество относится к хромоаффинной или адреналовой системе и вырабатывает гормоны, относящиеся к производным аминокислот.

Стероидные гормоны

Кора надпочечников состоит из трех зон: это субкапсулярная — клубочковая, где продуцируются минералокортикоиды; в пучковой и сетчатой зонах вырабатываются глюкокортикоиды и андрогены.

Глюкокортикоиды — стероиды, состоящие из 21 углеродного атома, важнейший эффект которых — стимуляция глюконеогенеза. Основной глюкокортикоид человека — кортизол, образующийся в пучковой зоне.

Первичное действие минералокортикоидов (альдостерон) состоит в задержке Na^+ и выделении K^+ и H^+ главным образом через почки. В пучковой и сетчатой зонах вырабатываются предшественник андрогенов — дигидроэпиандростерон и слабый андроген — андростендион, которые превращаются в более активные андрогены в тканях вне надпочечников.

Все стероидные гормоны построены на основе 17-углеродной структуры циклопентанпергидрофенантрена, включающей в себя четыре кольца.

Биосинтез стероидных гормонов надпочечников

Стероидные гормоны образуются из холестерина, поступающего главным образом из крови, через промежуточное образова-

ние прегненолона в ходе последовательных реакций, которые протекают либо в митохондриях, либо в эндоплазматической ретикулуле клеток надпочечников.

Прегненолон превращается в прогестерон, который далее подвергается гидроксигированию и образует дезоксикортикостерон.

Последующее гидроксигирование приводит к образованию кортикостерона, обладающего глюкокортикоидной активностью и в малой степени — минералокортикоидной. Из кортикостерона образуется альдостерон.

Для синтеза кортизола (самого мощного из природных глюкокортикоидных гормонов) необходимы гидроксилазы, действующие либо на прогестерон, либо на прегненолон.

Для синтеза андрогенов субстратом является 17-гидроксипрегненолон под действием фермента лиазы, выявленного в надпочечниках и гонадах.

Восстановление андростендиола приводит к образованию тестостерона (самого мощного андрогена надпочечников), но в очень небольшом количестве.

Стероидные гормоны практически не накапливаются в клетках надпочечников, а высвобождаются в плазму по мере образования.

Транспорт в крови.

1. Глюкокортикоиды.

Кортизол в плазме находится в связанной с белками (α -глобулином, транскортином) и в свободной форме. Транскортин вырабатывается в печени, стимулируется эстрогенами. Свободный кортизол составляет 8% общего количества этого гормона в плазме крови и представляет собой биологически активную форму.

2. Минералокортикоиды (альдостерон).

Не имеет специфического транспортного белка в плазме, но образует слабые связи с альбумином.

Метаболизм и экскреция.

1. Глюкокортикоиды.

Кортизол и продукты его метаболизма составляют около 80 % 17-гидроксикортикоидов плазмы крови, остальные 20% приходятся на кортизон и 11-дезоксикортизол. Липофильные молекулы стероида подвергаются модификации, образуя конъю-

югатные связи с глюкуронидом и сульфатом, благодаря чему липофильные молекулы стероида становятся водорастворимыми и способными экскретироваться.

Большая часть конъюгированных стероидов подвергаются обратному всасыванию из кишечника, поступая в кишечно-печеночный кровоток.

Около 70% конъюгированных стероидов экскретируются с мочой.

2. Минералокортикоиды.

Альдостерон очень быстро удаляется из крови печенью.

3. Андрогены.

Выводятся из организма в виде 17-кетостероидов.

Регуляция синтеза стероидных гормонов надпочечников

Глюкокортикоидные гормоны. Секреция кортизола зависит от АКТГ, выделение которого, в свою очередь, регулируется кортикотропин-рилизинг-гормоном (КРГ) по классической петле отрицательной обратной связи. Повышение уровня свободного кортизола тормозит секрецию КРГ.

Падение уровня свободного кортизола ниже нормы активирует систему, стимулируя высвобождение КРГ гипоталамусом. Этот пептид, состоящий из 41 аминокислотного остатка, усиливает синтез и высвобождение АКТГ.

В коре надпочечников АКТГ повышает скорость отщепления белковой цепи от холестерина — реакции, лимитирующей скорость стероидогенеза в целом. По мере нормализации уровня свободного кортизола в крови происходит снижение секреции КРГ гипоталамусом, что ведет к снижению выработки АКТГ гипофизом, а соответственно, и кортизола надпочечниками. Высвобождение АКТГ (и секреция кортизола) регулируется нервными импульсами, поступающими из различных отделов нервной системы.

Существует эндогенный ритм, определяющий секрецию КРГ, а следовательно, и АКТГ. Этот ритм существует, чтобы обеспечить увеличение кортизола в крови вскоре после засыпания.

Во время сна уровень кортизола продолжает возрастать, достигая пика вскоре после просыпания, затем постепенно падает до минимальных величин к концу дня. Исчезновение суточной периодичности секреции стероидов обычно связано с патологией

гипофизарно-адреналовой системы, некоторыми видами депрессивных состояний, на секрецию кортизола влияют также физические и эмоциональные стрессы. Эти реакции могут нивелировать воздействия системы отрицательной обратной связи и суточного ритма.

2. Минералокортикоидные гормоны

Продукция альдостерона клетками клубочковой зоны регулируется совершенно иначе: основными регуляторами служат система «ренин—ангиотензин» и калий, но в этом процессе также участвуют натрий, АКТГ и нейрональные механизмы.

Система «ренин — ангиотензин»

Эта система участвует в регуляции артериального давления и электролитного обмена. Основным гормоном при этом является ангиотензин II — октапептид, образующийся из ангиотензиногена.

Ангиотензиноген — α_2 -глобулин, синтезируемый печенью, он служит субстратом для ренина — фермента, продуцируемого юкстагломерулярными клетками зоны почечных афферентных артериол.

Локализация этих клеток делает их особо чувствительными к изменениям артериального давления. Факторы, стимулирующие высвобождение ренина:

- 1) пониженное артериальное давление;
- 2) перемена положения тела от вертикального к горизонтальному;
- 3) потеря соли организмом;
- 4) β -адренергические агенты;
- 5) простагландины.

Факторы, ингибирующие высвобождение ренина:

- 1) повышенное артериальное давление;
- 2) перемена положения тела от вертикального к горизонтальному;
- 3) солевая нагрузка;
- 4) β -адренергические антагонисты;
- 5) ингибиторы простагландинов;
- 6) калий;
- 7) вазопрессин;
- 8) ангиотензин II.

Ренин воздействует на свой субстрат — ангиотензин, превращая его в декапептид ангиотензин I. Глюкокортикоиды и эстрогены активируют синтез ангиотензиногена в печени.

Ангиотензинпревращающий фермент — глюкопротеид, выявленный в легких, эндотелиальных клетках, плазме крови — отщепляет от ангиотензина I два аминокислотных остатка, превращая его в ангиотензин II.

Превращающий фермент расщепляет также брадикинин, мощное сосудорасширяющее средство.

Ангиотензин II увеличивает артериальное давление, вызывая сужение артериол, являясь самым сильнодействующим из известных вазоактивных агентов. Кроме того, он тормозит высвобождение ренина юкстагломерулярными клетками и оказывает сильное стимулирующее действие на выработку альдостерона.

Секреция альдостерона зависит от изменения уровня калия в плазме: увеличение калия симулирует секрецию альдостерона, снижение тормозит синтез и секрецию гормона.

Ион калия не влияет на биосинтез кортизола. Хроническая недостаточность АКТГ может ослаблять действие других регуляторов (ангиотензина II, Na^+ , K^+) на содержание альдостерона в крови.

Недостаточность Na^+ усиливает продукцию альдостерона, а нагрузка ими снижает продукцию.

Воздействие стероидных гормонов надпочечников на метаболизм

Избыточное либо недостаточное содержание в крови глюко- или минералокортикоидов вызывает целый ряд серьезных осложнений, непосредственно обусловленных влиянием этих гормонов на обмен веществ.

1. Глюкокортикоидные гормоны:

1) глюконеогенез увеличивается за счет его ускорения, стимуляции высвобождения аминокислот (субстратов глюконеогенеза) из периферических тканей через активацию катболических процессов, стимуляции метаболических процессов другими гормонами, торможения потребления глюкозы во внепеченочных тканях, путем повышения количества и активности ключевых ферментов в печени;

2) глюкокортикоиды увеличивают запасы гликогена в печени;

3) избыточное количество глюкокортикоидов стимулирует липолиз в конечностях и липогенез на лице и туловище, приводит к возрастанию уровня свободных жирных кислот в плазме крови, усиливает липолитическое действие катехоламинов и гормона роста;

4) глюкокортикоиды в целом оказывают анаболическое действие на обмен белков и нуклеиновых кислот в печени и катаболическое — в других органах, что обеспечивает оптимальные условия для глюконеогенеза;

5) глюкокортикоиды в высоких концентрациях тормозят иммунологический ответ организма-хозяина, вызывают гибель лимфоцитов, влияют на выработку антител В-лимфоцитами, супрессорную и хелперную функцию Т-лимфоцитов, метаболизм антител;

6) противовоспалительный ответ подавляется глюкокортикоидами за счет уменьшения количества циркулирующих лимфоцитов, моноцитов, торможения накопления лимфоцитов в участках воспаления, но глюкокортикоиды стимулируют высвобождение из лейкоцитов веществ, участвующих в воспалительной реакции (кининов, плазминоген-активирующего фактора, простагландинов, гистамина), ингибируют пролиферацию фибробластов;

7) глюкокортикоиды необходимы для поддержания нормального артериального давления и минутного объема сердца;

8) при недостаточности глюкокортикоидов нарушается экскреция воды, падает скорость клубочковой фильтрации. Как и минералокортикоиды, они увеличивают выработку ангиотензиногена;

9) рост и развитие соединительной ткани. Глюкокортикоиды в высоких концентрациях оказывают катаболическое действие, тормозят рост и деление фибробластов, а также продукцию коллагена и фибронектина. Это ведет к ослаблению структурной основы кожи, ее истончению. За счет торможения синтеза белков происходит тяжелая атрофия мышц. Прием глюкокортикоидов приводит к уменьшению массы костей — остеопорозу;

10) глюкокортикоиды участвуют в физиологическом ответе на острый стресс.

Минералокортикоидные гормоны воздействуют на почки, стимулируют активный транспорт Na^+ в дистальных извитых канальцах

и собирательных трубочках. Конечный результат состоит в задержке натрия в организме, выделении почками ионов калия, водорода и аммония. Именно альдостерон обеспечивает минералокортикоидные эффекты в организме человека. Однако кортизол, хотя и гораздо менее активный, вырабатывается со значительно большей скоростью и поэтому вносит существенный вклад в задержку натрия и экскрецию калия. Воздействие альдостерона на транспорт катионов в почках не связано с какими-либо изменениями почечного кровотока или скорости клубочковой фильтрации.

Механизм действия глюкокортикоидных гормонов

Биологический эффект стероида определяется как способностью связываться с рецептором, так и концентрацией свободного гормона в крови. Эти гормоны влияют на специфические внутриклеточные процессы путем изменения содержания в клетке критически важных белков (как правило, ферментов). Последнее определяется тем, что глюкокортикоиды способны регулировать в клетках-мишенях транскрипции специфических генов.

Механизм действия альдостерона: клетки-мишени содержат специфические рецепторы, связывающие альдостерон. Образовавшийся гормон-рецепторный комплекс связывается с хроматином и регулирует скорость транскрипции специфических генов. Na^+ из жидкости, содержащейся в канальцах и омывающей апикальную поверхность почечных клеток, пассивно входит в клетки по Na^+ -каналам. Далее происходит перенос этого иона в интерстициальную жидкость Na^+/K^+ -зависимой АТФазой, т. е. за счет расходования энергии. Альдостерон увеличивает число Na^+ -каналов, что ведет к повышению уровня внутриклеточного натрия. Кроме того, альдостерон увеличивает активность ряда митохондриальных ферментов, что способствует выработке АТФ.

Патофизиология коры надпочечников

Первичная недостаточность надпочечников (аддисонова болезнь) проявляется гипогликемией, крайне высокой чувствительностью к инсулину, непереносимостью стресса, анорексией, потерей веса, тошнотой, резко выраженной слабостью, гипотензией, уменьшением скорости клубочковой фильтрации, тягой к соленому. Уровень натрия в плазме снижен, уровень калия повышен, увеличено число лимфоцитов в крови, усилена пигментация кожи, что обусловлено компенсаторно повышенной секрецией АКТГ. Вторичная недостаточность надпочечников вызывается дефици-

том АКТГ, возникающим вследствие опухоли, инфаркта или инфекции. При этом гиперпигментация отсутствует. Состояние, связанное с избытком глюкокортикоидов, называется синдромом Иценко—Кушинга. Как правило, оно возникает в результате фармакологического использования стероидов, но может быть обусловлено секреторирующей АКТГ аденомой гипофиза, аденомой или карциномой надпочечников и характеризуется:

- 1) исчезновением суточного ритма секреции АКТГ/кортизола;
- 2) гипергликемией за счет ускорения глюконеогенеза;
- 3) резким усилением катаболизма белков;
- 4) уменьшением мышечной массы;
- 5) развитием остеопороза;
- 6) своеобразным перераспределением жира (ожирением туловища);
- 7) ослаблением сопротивляемости к инфекциям.

Расстройства, связанные с минералокортикоидными гормонами:

- 1) гипертензия;
- 2) гипернатриемия;
- 3) алкалоз.

Эти симптомы развиваются при первичном альдостеронизме (синдроме Иценко—Кушинга), причиной которых являются небольшие аденомы клубочкового слоя. Избытка глюкокортикоидных гормонов при этом не наблюдается, снижен уровень ренина и ангиотензина II. При стенозе почечных артерий могут развиваться гиперплазия и гиперфункция юстагломерулярных клеток, что ведет к повышению уровня ренина и ангиотензина II, в конечном итоге развивается вторичный альдостеронизм.

Врожденная гиперплазия надпочечников. Недостаточность стероидогенных ферментов приводит к недостаточности конечных продуктов и накоплению промежуточных продуктов стероидогенеза, активации альтернативных путей синтеза стероидов. Общая характеристика: недостаточность продукции кортизола на фоне гиперпродукции АКТГ и гиперплазия надпочечников; вторая общая характеристика — гиперпродукция андрогенов. Признаки избытка андрогенов (адреногенитальный синдром):

- 1) усиление роста тела;
- 2) вирилизация;
- 3) нарушение формирования наружных половых органов.

3. Гормоны мозгового вещества надпочечников

Мозговой слой надпочечников служит продолжением симпатической нервной системы, поскольку преганглионарные волокна червного ствола оканчиваются на хромаффинных клетках мозгового слоя надпочечников, продуцирующих катехоламины: дофамин, норадреналин, адреналин, которые обеспечивают адаптацию к острым и хроническим стрессам.

Биомедицинское значение катехоламинов:

- 1) мозг — усиление кровотока, повышение обмена глюкозы;
- 2) сердечно-сосудистая система — увеличение частоты и силы сердечных сокращений, сужение периферических сосудов;
- 3) легочная система — повышение снабжения кислородом, расширение бронхов, увеличение вентиляции;
- 4) мышцы — повышение гликогенолиза, повышение сократимости;
- 5) печень — повышение продукции глюкозы, повышение глюконеогенеза, гликогенолиза, снижение синтеза гликогена;
- 6) жировая ткань — повышение липолиза, увеличение уровня жирных кислот и глицерола;
- 7) кожа — снижение кровотока;
- 8) скелетные мышцы — снижение поглощения и утилизации глюкозы;
- 9) желудочно-кишечный тракт и мочеполовая система — снижение синтеза белка;
- 10) лимфоидная ткань — повышение протеолиза.

Биосинтез катехоламинов

Непосредственный предшественник катехоламинов — тирозин. Превращение тирозина в адреналин происходит в четыре этапа. Адреналин — главный продукт хромаффинных клеток мозгового слоя надпочечников. Вне мозгового вещества адреналин не образуется, норадреналин образуется преимущественно *in situ*.

Секреция

Нервная стимуляция мозгового слоя надпочечников приводит к слиянию хромаффинных гранул с плазматической мембраной.

Этот процесс зависит от кальция, стимулируется холинэргическими и β -адренергическими агентами.

Метаболизм катехоламинов. Катехоламины быстро метаболизируются под влиянием ферментов, и лишь менее 5 % адреналина выводится с мочой.

Механизм действия катехоламинов

Катехоламины действуют через два главных класса рецепторов: α -адренергические и β -адренергические. Эффекты, опосредуемые различными адренергическими рецепторами:

- 1) α -1:
 - а) повышение гликогенолиза;
 - б) сокращение гладких мышц сосудов и мочеполовой системы;
- 2) α -2:
 - а) расслабление гладких мышц, желудочно-кишечного тракта;
 - б) сокращение гладких мышц, некоторых сосудов;
 - в) ингибирование липолиза, секреции ренина, агрегации тромбоцитов, секреции инсулина;
- 3) β -1 рецепторы:
 - а) стимуляция липолиза;
 - б) сокращение миокарда (увеличение амплитуды, увеличение силы сокращения);
- 4) β -2 рецепторы:
 - а) повышение глюконеогенеза в печени;
 - б) повышение гликогенолиза в печени, мышцах;
 - в) повышение секреции инсулина, глюкагона, ренина;
 - г) расслабление гладких мышц бронхов, сосудов, мочеполовой системы, желудочно-кишечного тракта.

Гормоны, связывающиеся с β -рецепторами, активируют аденилатциклазу, с α -рецепторами — ингибируют ее.

Патофизиология мозгового слоя надпочечников

Феохромоцитомы, являющиеся опухолями, продуцируют и секретируют адреналин и норадреналин, что проявляется гипертоническими кризами. Гормоны надпочечников используются с лечебной целью. Половые гормоны синтезируются в основном в половых железах женщин (яичники и желтое тело вырабатывают эстрогены и прогестерон) и мужчин (в семенниках), некоторое их количество вырабатывается в плаценте, корковом веществе надпочечников. Секреция эстрогенов (эстрадиола) и прогестерона носит циклический характер: в первой фазе полового цикла вырабатываются в основ-

ном эстрогены, во второй — преимущественно прогестерон. Предшественником этих гормонов является холестерин, который подвергается последовательным реакциям гидроксирования, окисления и отщепления боковой цепи с образованием прегненолона. Завершается синтез эстрогенов ароматизацией первого кольца, включающей три оксидазные реакции, зависящие от цитохрома Р-450. Во время беременности гормоны образуются и в фетоплацентарном комплексе. Значительная часть эстрогенов образуется путем периферической ароматизации андрогенов. У женщин важным источником эстрогенов служат андрогены надпочечников. Основные эффекты эстрогенов и прогестина обусловлены их способностью присоединяться к внутриклеточным рецепторам, образующийся гормон-рецепторный комплекс связывается со специфическими участками хроматина или ДНК, что приводит к изменению скорости транскрипции специфических генов. Регуляция синтеза эстрогенов и прогестерона осуществляется гонадотропными гормонами гипофиза (фоллитропином и лютропином), которые опосредованно (через рецепторы клеток яичника и систему аденилатциклаза-сАМР, синтез специфического белка) контролируют синтез гормонов. Основная биологическая роль эстрогенов и прогестерона — обеспечение репродуктивной функции организма женщины. Функции прогестерона:

- 1) подготовка слизистой оболочки матки к имплантации яйцеклетки в случае ее оплодотворения;
- 2) сохранение беременности при наступлении беременности;
- 3) торможение овуляции;
- 4) стимулирование развития молочной железы.

Эстрогены оказывают анаболическое действие. Распад эстрогенов и прогестерона происходит в печени путем конъюгации.

Патофизиология женской репродуктивной системы

Первичный гипогонадизм обусловлен недостаточностью яичников (ослабленной овуляцией, пониженным образованием гормонов). Вторичный гипогонадизм — это результат выпадения гонадотропной функции гипофиза. Дисгенезия гонад (синдром Тернера) — наследственное заболевание, характеризующееся кариотипом XO, наличием женских внутренних и наружных половых признаков, некоторыми аномалиями развития и задержкой полового развития. Синдром поликистозных яичников (синдром Штейна—Левенталя) — гиперпродукция андрогенов, приводящая к гирсутизму, ожирению, нерегулярности менструаций и по-

нижению фертильности. Остаточная трофобластная ткань может обуславливать доброкачественный пузырьный занос или при его злокачественном перерождении — хориокарциному.

Мужские половые гормоны (андростерон, тестостерон, дигидроэпиандростерон), в отличие от эстрогенов, имеют две метильные группы и в противоположность ароматическому характеру кольца А эстрогенов тестостерон, кроме того, содержит кетонную группу (как и кортикостероиды). Биосинтез андрогенов осуществляется главным образом в семенниках, частично в яичниках и надпочечниках.

Основными предшественниками андрогенов являются уксусная кислота и холестерин.

Путь биосинтеза тестостерона со стадии холестерина включает несколько последовательных ферментативных реакций через прегненолон и 17- α -оксипрегненолон.

Регуляция биосинтеза андрогенов в семенниках осуществляется гонадотропными гормонами гипофиза.

Андрогены регулируют секрецию гонадотропинов по механизму отрицательной обратной связи, блокируя соответствующие центры в гипоталамусе.

Биологическая роль андрогенов в мужском организме в основном связана с дифференцировкой и функционированием репродуктивной системы.

В отличие от эстрогенов андрогенные гормоны уже в эмбриональном периоде оказывают существенное влияние на дифференцировку мужских половых желез. Во взрослом организме андрогены:

- 1) регулируют развитие мужских вторичных половых признаков;
- 2) регулируют сперматогенез;
- 3) обладают значительным анаболическим действием.

Распад мужских половых гормонов осуществляется в основном в печени по пути образования 17-кетостероидов.

Механизм действия андрогенов

Свободный тестостерон проникает в клетки через плазматическую мембрану путем пассивной или облегченной диффузии. Клетки-мишени удерживают тестостерон.

Аналогично другим стероидным гормонам комплекс тестостерон/ДГТ-рецептор активирует специфические гены, белковые

продукты которых опосредуют эффекты соответствующего гормона.

Эффект стимулирования синтеза белка в мужских половых органах сопряжен с накоплением общей клеточной РНК.

Патофизиология репродуктивной системы у мужчин

Гипогонадизм (снижение уровня синтеза тестостерона) недоразвитие или обратное развитие вторичных половых признаков.

Первичный гипогонадизм является результатом процессов, которые непосредственно влияют на семенники и вызывают их недостаточность.

В основе вторичного гипогонадизма лежит нарушение секреции гонадотропинов.

Степень нарушения дифференцировки зависит от тяжести дефицита тестостерона.

Список использованной литературы

1. Ашмарин И. П. Молекулярная биология. Л.: Издательство ЛГУ, 1977.
2. Березов Т. Т., Коровкин Б. Ф. Биологическая химия. М.: Медицина, 1998.
3. Браунштейн А. Е. На стыке химии и биологии. М.: Наука, 1987.
4. Мардашев С. Р. Биохимические проблемы медицины. М.: Медицина, 1975.
5. Овчинников Ю. А. Биоорганическая химия. М.: Просвещение, 1987.
6. Строев Е. А. Биологическая химия. М.: Высшая школа, 1986.
7. Филлипович Ю. Б. Основы биохимии. М.: Высшая школа, 1994.

Содержание

ЛЕКЦИЯ № 1. Функции белков, аминокислотный состав белков.	3
1. Функции белков, содержание белков в органах и тканях	3
2. Аминокислотный состав белков, классификация аминокислот	4
3. Общие свойства аминокислот	8
ЛЕКЦИЯ № 2. Физико-химические свойства белков, их структурная организация	10
1. Физико-химические свойства белков. Понятие структурной организации белков	10
2. Первичная и вторичная структура белка	11
3. Третичная и четвертичная структура белка	14
4. Классификация белков, химия простых белков, природные пептиды	15
ЛЕКЦИЯ № 3. Особенности белкового обмена, переваривание белков	17
1. Особенности белкового обмена	17
2. Особенности переваривания белков, эндопептидазы	18
3. Переваривание белков в желудке и кишечнике	19
ЛЕКЦИЯ № 4. Всасывание продуктов гидролиза белков и промежуточный обмен аминокислот	20
1. Всасывание продуктов гидролиза белков	20
2. Промежуточный обмен аминокислот	22
3. Амины	24
ЛЕКЦИЯ № 5. Обезвреживание аммиака в организме, специфические пути обмена аминокислот, патология азотистого обмена	26
1. Обезвреживание аммиака в организме	26
2. Специфические пути обмена аминокислот	27
3. Патология азотистого обмена	29

ЛЕКЦИЯ № 6. Обмен нуклеиновых кислот	31
1. Общие представления об обмене нуклеопротеидов	31
ЛЕКЦИЯ № 7. Химия нуклеиновых кислот. Обмен хромопротеинов	34
1. Биосинтез ДНК	34
2. Биосинтез РНК, биогенез мРНК	35
3. Биогенез тРНК и рРНК, синтез РНК на матрице РНК	36
4. Распад нуклеиновых кислот	37
5. Биосинтез гемоглобина	37
ЛЕКЦИЯ № 8. Общие требования к синтезу белка	39
1. Составные части белоксинтезирующей системы, рибосомы и аминоацил-тРНК-синтетазы	39
2. Транспортные и матричные РНК, природа генетического кода	40
ЛЕКЦИЯ № 9. Синтез и постсинтетическая модификация белка.	41
1. Синтез белка и его транспорт через мембраны	41
2. Транспорт синтезированных белков через мембраны	42
3. Регуляция синтеза белка	43
ЛЕКЦИЯ № 10. Хромопротеины и нуклеопротеины	45
1. Определение хромопротеинов. Гемо- и флавопротеины	45
2. Нуклеопротеины и липопротеины	47
3. Фосфопротеины и гликопротеины	48
4. Протеогликаны и металлопротеины	50
ЛЕКЦИЯ № 11. Химический состав и структура нуклеиновых кислот.	54
1. Химический состав нуклеиновых кислот	54
2. Особенности структуры нуклеиновых кислот	56
3. Первичная структура нуклеиновых кислот	58
4. Вторичная и третичная структура нуклеиновых кислот	59
ЛЕКЦИЯ № 12. Понятие о ферментах, их химическая природа и строение.	62
1. Понятие о ферментах, их химическая природа и строение	62
2. Активный центр ферментов	63

3. Изоферменты	
и мультимолекулярные ферментные системы	65
ЛЕКЦИЯ № 13. Механизм действия ферментов	67
1. Механизм действия ферментов	67
2. Кинетика ферментативных реакций	69
ЛЕКЦИЯ № 14. Основные свойства ферментов	
и факторы, определяющие их активность	71
1. Основные свойства ферментов,	
влияние концентраций субстрата и фермента	
на скорость ферментативной реакции	71
2. Активирование и ингибирование ферментов	72
3. Регуляция активности ферментов,	
определение активности ферментов	74
ЛЕКЦИЯ № 15. Классификация и номенклатура	
ферментов	76
1. Классификация и номенклатура ферментов, список	
ферментов	76
ЛЕКЦИЯ № 16. Углеводы	78
1. Биологическая роль углеводов, их классификация,	
моносахариды	78
2. Основные реакции моносахаридов	79
ЛЕКЦИЯ № 17. Олиго- и полисахариды	81
1. Олигосахариды	81
2. Полисахариды	82
ЛЕКЦИЯ № 18. Переваривание и всасывание	
углеводов, обмен гликогена, гликолиз, глюконеогенез.	85
1. Обмен углеводов	85
2. Распад и синтез гликогена. Гликолиз	87
3. Спиртовое брожение.	
ЛЕКЦИЯ № 19. Аэробный метаболизм	
пировиноградной кислоты, цикл Кребса	91
1. Аэробный метаболизм пировиноградной кислоты	91
2. Реакции цикла Кребса	93
ЛЕКЦИЯ № 20. Пентозофосфатный шунт, регуляция	
углеводного обмена, нарушения углеводного обмена.	94
1. Пентозофосфатный путь превращения глюкозы	94
2. Регуляция углеводного обмена	95
3. Нарушения углеводного обмена	95

ЛЕКЦИЯ № 21. Биологическая роль липидов, их классификация. Глицериды и воски	98
1. Биологическая роль и классификация липидов. Жирные кислоты	98
2. Глицериды и воски	100
ЛЕКЦИЯ № 22. Фосфолипиды, гликолипиды и стероиды	102
1. Определение и классификация фосфолипидов. Глицерофосфолипиды и сфингофосфолипиды	102
2. Гликолипиды и стероиды	104
3. Переваривание и всасывание липидов	106
4. Окисление жирных кислот	107
5. Метаболизм кетоновых тел	108
ЛЕКЦИЯ № 23. Биосинтез липидов	110
1. Биосинтез жирных кислот	110
2. Биосинтез триглицеридов и фосфолипидов	111
ЛЕКЦИЯ № 24. Регуляция и нарушения липидного обмена	113
1. Регуляция липидного обмена	113
2. Нарушения липидного обмена	114
3. Атеросклероз и липопротеины	115
4. Желчные кислоты	116
ЛЕКЦИЯ № 25. Общие представления о витаминах, методы определения и классификация витаминов.	118
1. Общие представления о витаминах, понятие авитаминозов, методы определения витаминов	118
2. Классификация витаминов	119
ЛЕКЦИЯ № 26. Жирорастворимые витамины	122
1. Витамины группы А	122
2. Витамины группы D	123
3. Витамины группы E	126
4. Витамины группы K	127
ЛЕКЦИЯ № 27. Водорастворимые витамины	130
1. Витамин В ₁	130
2. Витамин В ₂	132
3. Витамин В ₃	133
4. Витамин В ₆	134
5. Витамин В ₁₂	136
6. Фолиевая кислота	138

7. Витамин PP	140
8. Биотин (витамин H)	141
9. Витамин C и витамин P	143
ЛЕКЦИЯ № 28. Витаминоподобные вещества	146
1. Парааминобензойная кислота, витамин B ₁₅ , инозит, коэнзим Q	146
2. Пирролохинолинохинон, витамин U, липовая кислота, холин	148
ЛЕКЦИЯ № 29. Общее понятие о гормонах, их номенклатура и классификация, гормоны гипоталамуса	151
1. Общее понятие о гормонах, их номенклатура и классификация	151
2. Гормоны гипоталамуса	152
ЛЕКЦИЯ № 30. Гормоны гипофиза	155
1. Классификация гормонов гипофиза. Вазопрессин и окситоцин	155
2. Соматотропин, кортикотропин и меланотропины	157
3. Пролактин, тиротропин, гонадотропины и липотропины	159
ЛЕКЦИЯ № 31. Гормоны щитовидной и паращитовидных желез, поджелудочной железы	162
1. Гормоны щитовидной железы	162
2. Гормоны паращитовидных желез	165
3. Гормоны поджелудочной железы	167
ЛЕКЦИЯ № 32. Гормоны надпочечников, половые гормоны, простагландины и гормоны тимуса	173
1. Гормоны надпочечников	173
2. Минералокортикоидные гормоны	176
3. Гормоны мозгового вещества надпочечников	181
Список использованной литературы	186

Доцент, к.м.н. Осипова О. В., Шустов А. В.

КОНСПЕКТ ЛЕКЦИЙ
ПО БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ

Завредакцией медицинской литературы: *Е. Е. Демченко*

Выпускающий редактор: *Ю. А. Громова*

Корректор: *Т. А. Серикова*

Технические редакторы: *О.В. Куриленко, Е.Д. Серова*

Компьютерная верстка: *А. К. Черепанова*

Формат: 84 × 108/32

Гарнитура: «Таймс»