

БИООРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ
шпаргалка

СОДЕРЖАНИЕ

1. Функции белков. Содержание белков в органах и тканях	1аб	26. Классификация и номенклатура ферментов, список ферментов	26аб
2. Аминокислотный состав белков. Классификация аминокислот	2аб	27. Биологическая роль углеводов, моносахаридов и их классификация	27аб
3. Физико-химические свойства белков. Понятие структурной организации белков	3аб	28. Олигосахариды. Их свойства	28 аб
4. Первичная и вторичная структура белка	4аб	29. Полисахариды. Их свойства	29аб
5. Третичная и четвертичная структура белка.	5аб	30. Особенности обмен углеводов	30аб
6. Особенности белкового обмена	6аб	31. Распад и синтез гликогена. Гликолиз	31аб
7. Всасывание продуктов гидролиза белков	7аб	32. Спиртовое брожение, его сущность	32аб
8. Промежуточный обмен аминокислот	8аб	33. Аэробный метаболизм пировиноградной кислоты	33аб
9. Амины	9аб	34. Пентозофосфатный путь превращения глюкозы.	34аб
10. Обезвреживание аммиака в организме. Спицифические пути обмена аминокислот	10аб	35. Регуляция углеводного обмена	35аб
11. Патология азотистого обмена	11аб	36. Нарушения углеводного обмена	35аб
12. Общие представления об обмене нуклеопротеидов	12аб	37. Биологическая роль и классификация липидов	36аб
13. Биосинтез ДНК, РНК	13аб	38. Глицериды и воски, их свойства	37аб
14. Составные части белоксинтезирующей системы, природа генетического кода	14аб	39. Определение и классификация фосфолипидов	38аб
15. Синтез белка и его транспорт через мембраны	15аб	40. Гликолипиды и стероиды. Их свойства	39аб
16. Регуляция синтеза белка	16аб	41. Переваривание, всасывание липидов и жирных кислот	40аб
17. Определение хромопротеинов, гемо- и флавопротеины	17аб	42. Биосинтез жирных кислот	41аб
18. Свойства нуклеопротеинов, липопротеинов, фосфопротеинов и гликопротеинов	18аб	43. Регуляция липидного обмена	42аб
19. Протеогликаны и металлопротеины	19аб	44. Нарушения липидного обмена и обмена жирных кислот	43аб
20. Химический состав нуклеиновых кислот	20аб	45. Общие представления о витаминах, понятие авитаминозов	44аб
21. Первичная и вторичная структура нуклеиновых кислот	21аб	46. Классификация витаминов	45аб
22. Изоферменты и мультимолекулярные ферментные системы	22аб	47. Жирорастворимые витамины. Их свойства	46аб
23. Механизм действия ферментов	23аб	48. Водорастворимые витамины. Их свойства	47аб
24. Кинетика ферментативных реакций	24аб	49. Витаминоподобные вещества. Их свойства	48аб
25. Регуляция активных ферментов	25аб	50. Общее понятие о гормонах их номенклатура и классификация	49аб
		51. Гормоны гипоталамуса. Свойства	50аб
		52. Классификация гормонов гипофиза и их функция	51аб
		53. Пролактин, тиротропин, гонадотропины и липотропины. Их функции	52аб
		54. Гормоны щитовидной железы. Их свойства	53аб
		55. Гормоны паращитовидных желез	54аб
		56. Гормоны поджелудочной железы. Их свойства	55аб
		57. Гормоны надпочечников. Их свойства	56аб

<p>1а 1. Функции белков. Содержание белков в органах и тканях</p> <p>Белки (протеины) — это высокомолекулярные органические вещества, построенные из остатков аминокислот.</p> <p>1. Каталитическая функция. В настоящее время большинство ферментов, или биологических катализаторов, является белками. От этой функция белков зависит скорость химических реакций в биологических системах.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>5. Структурная функция. Первое место по количеству среди белков тела человека занимают струк-</p>	<p>2а 2. Аминокислотный состав белков. Классификация аминокислот</p> <p>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:</p> $\begin{array}{c} \alpha \\ \\ R - CH - COOH \\ \\ NH_2 \end{array}$ <p>Радикал R представляет собой группу атомов, не участвующих в образовании пептидной связи. Все особенности структуры и функции белковых молекул определяются химической природой радикала R.</p> <p>Классификация аминокислот основана на химическом строении радикалов аминокислот. Современная рациональная классификация основана на полярности радикалов.</p> <p>Различают пять классов аминокислот.</p> <p>1. Аминокислоты с неполярными (гидрофобными) радикалами:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) аланин; 2) валин; 3) лейцин; 4) глицин; 5) изолейцин.
<p>3а 3. Физико-химические свойства белков. Понятие структурной организации белков</p> <p>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.</p> <p>Форма белковых молекул В природе существует два вида белковых молекул: нитевидные (фибриллярные) и шарообразные (глобулярные).</p> <p>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.</p> <p>Ренатурация белка (обратный процесс с полным восстановлением структуры и функции молекулы белка) возможна при непродолжительном действии денатурирующего агента.</p> <p>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.</p>	<p>4а 4. Первичная и вторичная структура белка</p> <p>Первичная структура белка — последовательность расположения аминокислотных остатков в полипептиде.</p> <p>Первичная структура белка характеризуется рядом особенностей.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Первичная структура белка генетически детерминирована и уникальна. 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. 4. Первичная структура белка детерминирует вторичную, третичную и четвертичную структуру белковой молекулы. <p>Вторичная структура белка — конфигурация полипептидной цепи, более компактная ее упаковка в спиральную или какую-либо другую конформацию.</p> <p>Существует две основных конфигурации полипептидной цепи: α-спираль и β-сладчатый слой.</p> <p>Действующим началом образования α- и β-структуры является способность аминокислот образовывать водородные связи.</p> <p>Водородная связь — слабое электростатическое взаимодействие между электроотрицательным атомом (O или N) и атомом водорода, ковалентно связанным с другим электроотрицательным атомом.</p>

26 2. Аминокислоты с полярными (гидрофильными) радикалами:

- 1) серин;
- 2) цистеин;
- 3) глутамин;
- 4) треонин;
- 5) метионин;
- 6) аспарагин.

3. Аминокислоты с отрицательно заряженными радикалами:

- 1) глутаминовая кислота;
- 2) аспарагиновая кислота.

4. Аминокислоты с положительно заряженными радикалами:

- 1) гистидин;
- 2) лизин;
- 3) аргинин.

5. Аминокислоты с ароматическими радикалами:

- 1) фенилаланин;
- 2) тирозин;
- 3) триптофан.

16 турные белки (коллаген, кератин, эластин и др.). Белки участвуют в образовании клеточных мембран, межклеточного вещества соединительной ткани, в комплексе с углеводами входят в состав ряда секретов (муцина, мукоидов и др.).

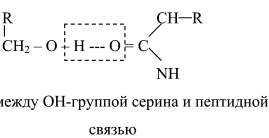
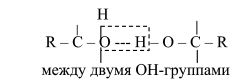
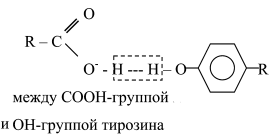
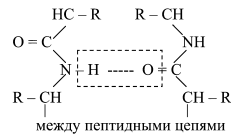
6. Гормональная функция. Гормональная регуляция занимает важное место в регуляции обмена веществ, а ряд гормонов представлен белками, полипептидами или производными аминокислот.

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 клеточек, обеспечивают гомеостаз pH 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%).

46 Основные типы водородных связей:

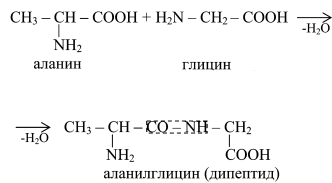


36 Изоионный раствор белка — раствор, содержащий только ионизированные остатки аминокислот и ионы, образующиеся при диссоциации воды.

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, образуя 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.

5а 5. Третичная и четвертичная структура белка. Классификация белков

Третичная структура белка — это пространственная ориентация полипептидной спирали. 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 принимают участие водородные связи, электростатические взаимодействия заряженных групп, вандерваальсовы силы, взаимодействия неполярных боковых радикалов аминокислот, гидрофильно-гидрофобные взаимодействия и др. Третичная структура белка формируется самопроизвольно и полностью детерминирована первичной структурой белка. Основным движущим моментом в возникновении трехмерной структуры является взаимодействие радикалов аминокислот с молекулами воды.

Четвертичная структура белка — пространственная ориентация нескольких полипептидных цепей с образованием макромолекулярного образования.

Отдельные полипептидные цепи — **протомеры** (мономер, субъединица) — 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.

6а 6. Особенности белкового обмена

Существуют некоторые особенности белкового обмена:

- 1) осуществление пластической функции;
- 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).

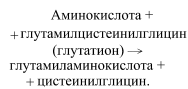
Для правильной оценки состояния обмена белков достаточно определение азотистого баланса. Различают положительный и отрицательный баланс, азотистое равновесие. При положительном азотистом балансе количество выводимого из организма меньше количества азота, вводимого с пищей, часть азота остается в организме и расходуется главным образом для биосинтеза высокомолекулярных белковых веществ, синтетические процессы преобладают

7а 7. 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.

Основной механизм транспорта аминокислот через клеточные мембраны — гамма-глутамильный цикл с участием шести ферментов (один из них мембраносвязанный, 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.

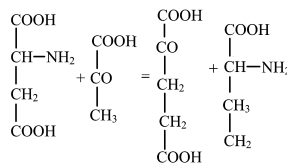
8а 8. Промежуточный обмен аминокислот

Расщепление аминокислот, не использующихся в процессе биосинтеза, дезаминирование, трансаминирование, декарбоксилирование.

Дезаминирование, или отщепление, аминогруппы катализируется оксидазами аминокислот, эти ферменты катализируют дезаминирование, сопровождающееся окислением (окислительное дезаминирование).

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

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



Ферменты, катализирующие эту реакцию, содержатся в мышцах, мозге, сердце, печени главные из них — глутамат-пируваттрансаминаза и аспартат-пируваттрансаминаза. Кофермент трансаминаз — производное пиридоксалия (витамина В₆) — пиридоксаль-

66 над процессами распада белков. При отрицательном азотистом балансе количество выделяемого азота превышает количество поступившего азота. Чем ближе аминокислотный состав принимаемого пищевого белка к аминокислотному составу белков тела, тем выше его биологическая ценность. 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, в качестве резервных белков рассматриваются белки плазмы крови, печени, мышц.

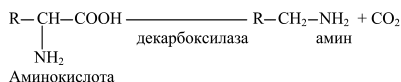
Главный источник белков — пищевые продукты животного и растительного происхождения. Суть процесса переваривания пищевых белков — лишить белки видовой и тканевой специфичности путем последовательного действия протеолитических ферментов и придать продуктам распада способность всасываться в кровь через 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 —CO—NH—белковой молекулы. Протеинкиназы обладают широкой специфичностью.

86 фосфат, 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.

Кетокислоты, образующиеся при переаминировании, в зависимости от структуры, служат предшественниками глюкозы и гликогена или кетонных 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 сукцинол-КоА.

При интенсивном распаде аминокислот за счет усиленного образования ацетил-КоА ускоряется синтез кетонных тел в печени.

Декарбоксилирование аминокислот — реакция, катализируемая декарбоксилазами:



56 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) α + β-белки;
- 4) α / β-белки.

В зависимости от химического состава белки подразделяются на:

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

76 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.

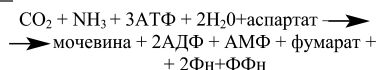
Перенос одной молекулы сопровождается потреблением одной молекулы глутатиона. Для продолжения процесса глутатион регенерирует в ходе трех последовательных превращений.

В реакции используются три молекулы АТФ. Всасываемые аминокислоты попадают в порталный 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 и др.

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.

<p>9a</p> <p>9. Амины</p> <p>Амины (продукты декарбоксилирования) обладают высокой биологической активностью, к этой группе соединений относятся многие медиаторы.</p> <p>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.</p> <p>Гистамин — продукт декарбоксилирования гистидина, катализируемого специфической декарбоксилазой, которая распространена в тучных клетках, устраняется гистамин диаминооксидазой, превращающей его в альдегид и аммиак.</p> <p>В тучных клетках гистамин связан с белками, высвобождается под действием либераторов. В слизистой желудка гистамин активирует секрецию пепсиногена и соляной кислоты.</p> <p>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. Серото-</p>	<p>10a</p> <p>10. Обезвреживание аммиака в организме. Специфические пути обмена аминокислот</p> <p>Обезвреживание аммиака в организме, образующегося при дезаминировании аминокислот, в меньшей степени при дезаминировании пуриновых оснований, биогенных аминов, амидов аминокислот, распаде пиримидиновых оснований, происходит следующим путем:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) восстановительное аминирование происходит в малом объеме аммиака; 2) образование амидов аспарагиновой и глутаминовой кислот (аспарагина и глутамина) протекает преимущественно в нервной ткани; 3) образование аммонийных солей происходит в почечной ткани. Амиды гидролизуются глутаминазой и аспарагиназой, образуя аспарат, 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 орнитинном, образует цитрулин. Далее цитрулин взаимодействует с аспаратом, образуя аргинин-сукцинат. Последний расщепляется на фумарат и аргинин. Аргинин под действием аргиназы расщепляется гидролитически на мочевины и аргинин.
<p>11a</p> <p>11. Патология азотистого обмена</p> <p>Врожденные нарушения обмена аминокислот сопровождаются токсическим действием аминокислот и их метаболитов вследствие высокой чувствительности нервной ткани к дисбалансу аминокислот.</p> <p>Врожденные нарушения обмена аминокислот:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) гипераминоацидемии, сопровождающиеся аминокацидурией, 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 аминокацидурии, обусловленные действием различных факторов на систему почечного транспорта аминокислот, сопровождаются почечные и внепочечные заболевания. <p>Фенилкетонурия (фенилпировиноградная олигофрения) — нарушение обмена фенилаланина, который при этом дефекте не вовлекается в окислительно-восстановительный распад, накапливается в высоких концентрациях.</p> <p>Тирозинемия — результат нарушения превращения p-гидроксипирувата в гомогентизированную кислоту, в крови накапливается тирозин и метионин.</p> <p>Алкаптонурия — результат нарушенных превращений гомо-гентизированной кислоты, продукты окисления которой накапливаются в мезенхимальных тканях, моча при этом окрашивается в черный цвет.</p>	<p>12a</p> <p>12. Общие представления об обмене нуклеопротеидов</p> <p>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 мононуклеотиды. Фосфатазы в кишечнике гидролизуют мононуклеотиды 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.</p> <p>Биосинтез пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов осуществляется клетками большинства тканей. Пуриновый скелет образуется из фрагментов разных соединений: аспарата формила, глутамина, углекислоты и глицина.</p> <p>Синтез начинается с образования 5-фосфорибозил-1-амина, далее к аминогруппе присоединяется остаток глицина. Затем в образовании пуринового ядра участвуют метенил-N4-фолат, глутамин, диоксид углерода, аспарагиновая кислота, формильный остаток формил-N4-фолата.</p> <p>Эта совокупность реакций ведет к образованию инозиновой кислоты (ИМФ), которая является предшественником АМФ и ГМФ. Специфические киназы</p>

106 Суммарная реакция синтеза мочевины:



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. Серин играет важную роль в биосинтезе сложных белков — фосфопротеинов, а также фосфолипидов;
- 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;
- 3) обмен фенилаланина и тирозина. Фенилаланин — незаменимая аминокислота, но полностью заменяем при достаточном поступлении с пищей фенилаланина;
- 4) обмен триптофана, являющегося незаменимой аминокислотой. Основной путь обмена триптофана приводит к синтезу НАД, уменьшая потребность организма в витамине PP;
- 5) обмен дикарбоновых кислот.

126 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, уридилловая кислота, уридилловая кислота (УМФ).

Дезоксирибонуклеотиды образуются из рибонуклеотидов за счет восстановления остатка рибозы: донором водорода служит низкомолекулярный белок тиоредоксин, содержащий две тиогруппы.

Активация синтеза дезоксирибонуклеотидов наблюдается на стадиях, предшествующих делению клетки. Катаболизм пуриновых нуклеотидов завершается образованием мочевой кислоты.

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 трансаминазы, превращающей гипоксантин и гуанин в инозинмонофосфат.

Вторичные гиперурикемии обусловлены действием лекарственных средств, замедляющих выведение мочевой кислоты (хлоротиазид, фуросемид), ускоренным распадом нуклеопротеидов или возникают при некоторых заболеваниях (лейкозах).

96 нин — сильный сосудосуживающий агент, повышает свертываемость крови. Устраняется под действием моноаминоксидазы: 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.

Дофамин — также медиатор нейронов, аксоны которых заканчиваются в лимбических структурах переднего мозга и зонах, контролируемых высвобождением 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. Норадреналин выполняет роль медиатора в постганглионарных волокнах симпатической нервной системы.

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

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

116 **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).

<p>13a 13. Биосинтез ДНК, РНК</p> <p>Различают три основных этапа реализации генетической информации.</p> <p>Репликация ДНК является ключевой функцией делящейся клетки и частью таких биологических процессов, как рекомбинация, транслокация и репарация. На втором этапе, названном транскрипцией, генетическая информация, записанная в первичной структуре ДНК, переписывается в нуклеотидную последовательность РНК. На третьем этапе, называемом трансляцией, генетическая информация, содержащаяся уже в нуклеотидной последовательности молекулы РНК, переводится в аминокислотную последовательность белка.</p> <p>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.</p> <p>Условно механизм синтеза может быть подразделен на три этапа.</p> <ol style="list-style-type: none"> 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. 2. Элонгация синтеза ДНК включает стадию репликации обеих материнских цепей ДНК и стадию 	<p>14a 14. Составные части белоксинтезирующей системы, природа генетического кода</p> <p>В синтезе белка в рибосомах (трансляции) последовательность расположения нуклеотидов в мРНК определяет первичную структуру белка. Составляющей частью биосинтеза белка является белоксинтезирующая система:</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 АДФ-генерирующая система ферментов; 6) ГТФ, принимающий специфическое участие в инициации и элонгации синтеза белка в рибосомах; 7) мРНК в качестве главного компонента системы, несущей информацию о структуре белка, синтезирующего в рибосоме; 8) белковые факторы, участвующие в синтезе на разных уровнях трансляции. <p>Рибосомы химически представляют собой нуклеопротеины, состоящие только из РНК и белка, пространственная структура трехмерная, рРНК происходит из общего предшественника всех клеточных</p>
<p>15a 15. Синтез белка и его транспорт через мембраны</p> <p>Синтез белка (трансляция) представляет собой циклический энергозависимый многоступенчатый процесс, в котором свободные аминокислоты полимеризуются в генетически детерминированную последовательность с образованием полипептидов.</p> <p>Процесс состоит из двух этапов:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) активирования аминокислот. Активация свободных аминокислот осуществляется при помощи специфических ферментов аминоацил-тРНК-интетаз в присутствии АТФ; 2) собственно процесса трансляции. <p>Собственно трансляция. Второй этап матричного синтеза белка условно разделяется на три стадии:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) инициацию; 2) элонгацию; 3) терминацию. <p>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. Образовавшаяся формилметионил-тРНК первой связывается в определенном участке с субчастицей рибосомы и с мРНК.</p> <p>Элонгация начинается со связывания следующей aa-тРНК (аминокислотный остаток которой является вторым с конца после формилметионина) с белковыми факторами и присоединения всего комплекса</p>	<p>16a 16. Регуляция синтеза белка</p> <p>Количество и разнообразие белков определяют степень 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:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) структурные гены; 2) ген-регулятор; 3) ген-оператор. <p>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.</p> <p>Синтез мРНК на структурных генах молекулы ДНК непосредственно контролируется определенным участком, называемым геном-оператором, который служит пусковым механизмом для функционирования структурных генов. 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.</p>

146 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-синтетазы — специфические ферменты, катализирующие активирование аминокислот и связывание последних с определенными тРНК. Ферменты обладают абсолютной специфичностью действия, узнают только одну аминокислоту.

В настоящее время известно 60 различных тРНК. Для каждой аминокислоты в клетке имеется по крайней мере одна специфическая РНК. 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. Для кодирования всех аминокислот белковой молекулы достаточно взять триплетный код, тогда число возможных комбинаций составит 64.

Генетический код для аминокислот — вырожденный.

166 Связь между структурным геном и геном-регулятором осуществляется белком-посредником, названным репрессором. Он 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.

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 корепрессора. 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 (САР), который взаимодействует с цАМФ, образуя комплекс, способствующий прикреплению РНК-полимеразы к промоторному участку генома.

136 связывания друг с другом фрагментов новообразуемых цепей ДНК.

3. Этап терминации синтеза ДНК наступает скорее всего, когда исчерпана ДНК-матрица и трансферные реакции прекращаются.

РНК по структуре напоминает ДНК, отличие заключается в содержании дезоксирибозы, а не рибозы, а вместо тимина присутствует урацил. Существуют три основных типа РНК. Три более тяжелых 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.

Процесс образования молекулы мРНК на матрице ДНК — биогенез мРНК включает 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).

156 к аминокислотному центру в соответствии с кодовым триплетом на мРНК, энергия обеспечивается гидролизом ГТФ. 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 аминокислотном центре рибосомы, к нему не присоединяется тРНК.

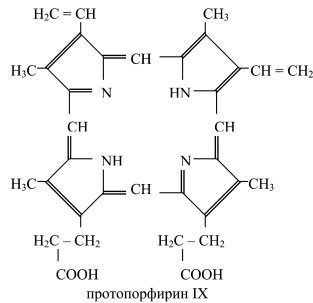
Экспортируемые белки, которые функционируют вне клетки, переносятся через клеточную мембрану при помощи особых низкомолекулярных пептидов, получивших название сигнальных. Их особенность состоит в преимущественном содержании гидрофобных радикалов, что позволяет им легко проникать через бислою lipidную 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.

Синтезированная на рибосоме в строгом соответствии с генетической программой линейная полипептидная цепь уже содержит конформационную информацию.

17a 17. Определение хромопротеинов, гемо- и флавопротеинов

Хромопротеины — сложные белки, состоящие из простого белка и окрашенного небелкового компонента. Среди них выделяют хромопротеины, магний-порфирины и флавопротеины.

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. Основу гема составляет порфириновое кольцо.



18a 18. Свойства нуклеопротеинов, липопротеинов, фосфопротеинов и гликопротеинов

Нуклеопротеины — сложные белки, содержащие в качестве простетической группы нуклеиновые кислоты. Существует два типа нуклеопротеинов — рибонуклеопротеины (РНП) и дезоксирибонуклеопротеины (ДНП). Преимущественная локализация ДНП — в ядре клетки, РНП — в цитоплазме.

ДНК входит в состав мононуклеосом — составных частей хромосомы. ДНК и белковые молекулы образуют филаменты (нити), толщина которых определяют белками, а длина — молекулярной массой ДНК.

Негистоновые белки — кислые белки, в их состав входят сложные белки, ферменты и регуляторные белки. 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).

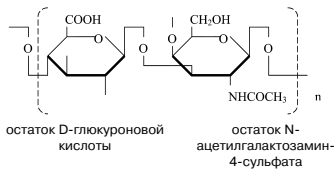
Липопротеины входят в состав клеточной мембраны, биомембран ядра и митохондрий, микросом, присутствуют в свободном состоянии в плазме крови. Липопротеины синтезируются в печени и в слизистой оболочке кишечника. Они состоят из гидрофобного липидного ядра, покрытого гидрофильными липидами, и белковой оболочки, состоящей из апобелков (апо-АI, АII, В, СI, СII, СIII, D и E). В зависимости от плотности при ультрацентрифугировании различают липопротеины

19a 19. Протеогликианы и металлопротеины

Протеогликианы — сложные белки, состоящие из белка и гликозаминогликанов (мукополисахаридов). Гликозаминогликаны — линейные неразветвленные полимеры, состоящие из дисахаридных единиц. В организме в свободном состоянии не встречаются. Выделим некоторые группы гликозаминогликанов.

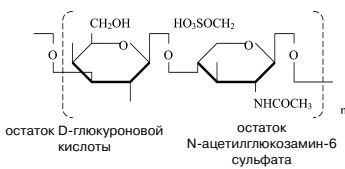
1. Гиалуроновая кислота.

Содержится в матриксе соединительной ткани.



2. Кератансульфат.

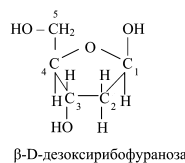
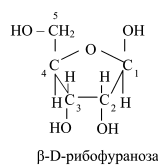
Содержится в роговице глаза и хрящевой ткани.



20a 20. 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 и др.

Углеводы — рибоза и дезоксирибоза — в молекулах нуклеиновых кислот находятся в β-D-рибофуранозной форме:



186 очень низкой плотности (ЛПОНП), низкой плотности (ЛПНП), высокой плотности (ЛПВП) и очень высокой плотности (ЛПОВП).

Фосфопротеины — сложные белки, содержащие в качестве простетической группы остаток фосфорной кислоты. К ним относятся казеиноген молока, вителлин, втиеллин и фосвитин желтка куриного яйца, и др.

Фосфопротеины содержат органически связанный фосфат, необходимый для нормальной жизнедеятельности клетки.

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

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

Белки с гликановой фракцией соединены посредством O-гликозидных N-гликозидных и эфирных гликозидных связей.

Синтез гликопротеинов происходит в рибосомах эндоплазматической сети, затем идет постсинтетическое гликозилирование.

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.

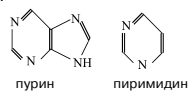
176 Железо связано с двумя атомами азота молекулы протопорфирина ковалентно и с двумя — координационными связями.

Гем в виде гем-порфирина является простетической группой гемоглобина и его производных, миоглобина, каталазы, пероксидазы и цитохромов b, c и c_1 . В молекуле гемоглобина взрослого человека HbA содержатся четыре полипептидных цепи, составляющих белковую часть молекулы — глобин: две β -цепи по 141 аминокислотному остатку и две α -цепи по 146 аминокислотных остатков.

Существует ряд аномальных гемоглобинов, возникающих вследствие мутаций генов: HbC, HbD_α, HbD_β, HbE, HbG, HbG_βH, HbI, HbM, HbO и HbS. В результате соединения молекулярного кислорода с гемоглобином образуется оксигемоглобин. Присоединение одной молекулы кислорода к гему облегчает присоединение последующей. Гемоглобин также легко связывается с угарным газом с образованием карбоксигемоглобина и с оксидами азота с образованием метгемоглобина, содержащего ионы Fe. Трансферрины (сидерофилины) — сложные белки, характеризующиеся способностью специфично, прочно и необратимо связывать ионы Fe и других переходных металлов.

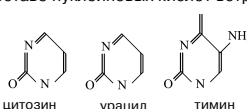
Флавопротеины — сложные белки, простетические группы которых представлены изоаллоксазиновыми производными — флавиномононуклеотидом (ФМН) и флавинаденидинуклеотидом (ФАД). Флавопротеины входят в состав ферментов, катализирующих окислительно-восстановительные реакции в клетке.

206 Основой структуры азотистых оснований являются:



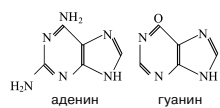
пури́н пири́мидин

В составе нуклеиновых кислот встречаются:



цитозин урацил тимин

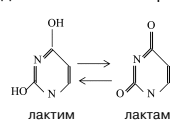
Главные пуриновые основания, входящие в состав нуклеиновых кислот:



аденин гуанин

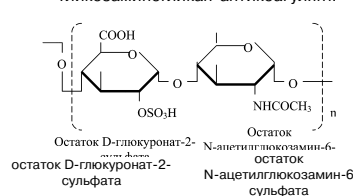
К минорным пуриновым основаниям относятся инозин, N₆-метил-аденозин, N₂-метилгуанозин, ксантин, гипоксантин, 7-метилгуанозин и др.

Все оксипроизводные природных нуклеиновых кислот находятся в лактамной форме.



лакти́м лакта́м

196 3. Гепарин. Гликозаминогликан-антикоагулянт.



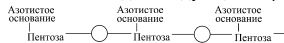
Остаток D-глюкуроват-2-остаток D-глюкуроват-2-сульфата Остаток N-ацетилглюкозамин-6-остаток N-ацетилглюкозамин-6-сульфата

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

21a 21. Первичная, вторичная и третичная структура нуклеиновых кислот. Ферменты

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:



Большинство клеточных РНК представлены одной 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.

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.

Азотистые основания в двухспиральной молекуле ДНК уложены парами: пуриновому основанию из одной цепи соответствует пиримидиновое из другой,

22a

22. 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 четырех субъединиц двух типов: Н (*heart* — «сердце») и М (*muscle* — «мышца»). Изоферменты ЛДГ обладают почти одинаковой каталитической активностью, но разными физико-химическими свойствами (молекулярной массой, электрофоретической подвижностью, отношением к активаторам и ингибиторам и др.).

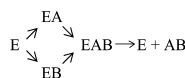
23a 23. Механизм действия ферментов

В химической реакции, катализируемой ферментом, фермент Е 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:

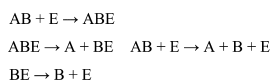


В процессе реакции выделяют несколько стадий: 1) присоединение молекулы субстрата к ферменту; 2) преобразование промежуточного соединения; 3) отделение конечных продуктов реакции от фермента.

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



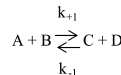
Реакции катаболизма также протекают с образованием промежуточного фермент-субстратного комплекса:



24a

24. Кинетика ферментативных реакций

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



Константа равновесия:

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

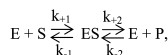
где [A], [B], [C], и [D] — концентрации действующих веществ;

K₊₁ — константа скорости прямой реакции; K₋₁ — константа скорости обратной реакции.

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

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

Чем ниже K_s, тем выше сродство фермента к субстрату. Скорость реакции в этом случае целиком определяется концентрацией фермента. Общая теория ферментативной кинетики предполагает, что если ферментативный процесс протекает в виде реакции:



226 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 расстояние, на которые перемещаются молекулы субстратов. Мультимолекулярные ферментные системы могут быть структурно связанными с какой-либо органеллой (рибосомой, митохондрией) или с биомембраной. К мультиферментным системам относятся пируватдегидрогеназный и α -кетоглутаратдегидрогеназный комплексы.

246 где E — фермент;
S — субстрат;
P — продукт реакции,
то количественное соотношение между концентрацией субстрата и скоростью ферментативной реакции выражается уравнением:

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

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.

Основные свойства ферментов, активирование и ингибирование ферментов

Активаторы — вещества органической и неорганической природы, повышающие скорость реакции. Соляная кислота повышает активности пепсина желудочного сока, желчные кислоты активируют липазу панкреатического сока и т. д. Наиболее часто активаторами являются ионы металлов.

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.

216 аденину соответствует тимин, а гуанину — цитозин. Такое избирательное взаимодействие называется комплементарным, а соответствующие азотистые основания — комплементарными. Стабильность пары A — T обеспечивается двумя водородными связями, а пары G — Ц — тремя. Длина связью между основаниями около 0,3 нм.

Третичная структура нуклеиновых кислот — второй уровень компактизации нуклеиновых кислот. Двойная спираль ДНК на некоторых участках может подвергаться суперспирализации с образованием суперспирали или кольцевой формы.

Понятие о ферментах, их химическая природа строения

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

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 химическое взаимодействие с субстратом) и связывающий центр, или контактную площадку (участок, обеспечивающий специфическое сродство к субстрату и образование его комплекса с ферментом).

236 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. При образовании фермент-субстратного комплекса субстрат индуцирует изменение конформации молекулы фермента так, чтобы активный центр принял определенную пространственную ориентацию, необходимую для взаимодействия с субстратом. 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.

С термодинамической точки зрения ферменты ускоряют химические реакции за счет снижения энергии активации. Энергия активации — энергия, необходимая для перевода всех молекул моля 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 вступать в реакцию.

25а

25. Регуляция активных 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.

4. Активность некоторых ферментов определяет 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.

27а

27. Биологическая роль углеводов, моносахаридов и их классификация

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.

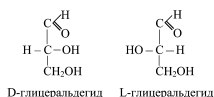
Углеводы подразделяются на три основные группы: моносахариды, олигосахариды и полисахариды.

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

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

Все моносахариды (кроме диоксиацетона) содержат асимметричные атомы углерода и могут существовать в виде стереоизомеров. 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:



26а

26. Классификация и номенклатура ферментов, список 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 составляют 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.

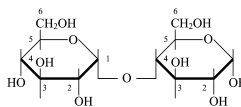
2. Трансферазы — ферменты, катализирующие реакции межмолекулярного переноса атомов, групп атомов и радикалов. Систематические названия составляют по схеме: «донор: транспортируемая группа — трансфераза». Среди трансфераз выделяют катализирующие перенос одноуглеродных остатков, ацильных, гликозильных, 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

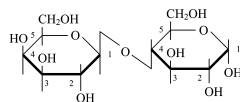
28а

28. Олигосахариды. Их свойства

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. 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 амилаз 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.



266 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 C—O, C—C, C—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 составляются по схеме: «субстрат — лиаза».

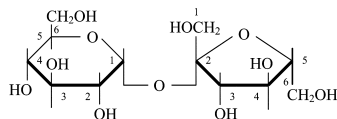
5. Изомеразы — ферменты, катализирующие геометрическую и оптическую изомеризацию. Систематические названия составляются по схеме: «субстрат: транс-изомераза». При внутримолекулярном переносе группы фермент называется «мутаза». К этому же классу относятся рацемазы и эпимеразы внутримолекулярные оксидоредуктазы и трансферазы и др.

6. Лигазы (синтетазы) — ферменты, катализирующие синтез органических веществ из двух исходных молекул с использованием энергии макроэргы (АТФ или др.).

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.

286 Сахароза (β -D-глюкопиранозил-(1 \rightarrow 2)- β -D-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, оксоформами (открытая) не образуется. При гидролизе сахарозы образуется фруктоза, дающая качественную реакцию — реакцию Селиванова.

256 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.

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 компартментализации.

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

Удельная активность фермента — число единиц ферментативной активности на 1 мг белка (или число каталов на 1 кг белка).

276 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 $[\alpha]$.

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 — ароматических кислот. В организме моносахариды под действием ферментов окисляются до альдуроновых, или уроновых, кислот.

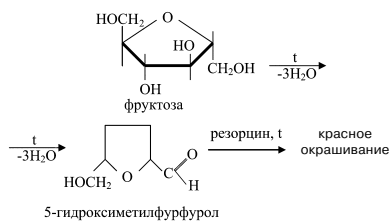
Восстановление моносахаридов идет путем их гидрирования по связи C = O, при этом они превращаются в многоатомные спирты.

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

29а 29. Полисахариды. Их свойства

Полисахариды — высокомолекулярные углеводы, состоящие из большого числа моносахаридных остатков, соединенных гликозидными связями и образующими линейные или разветвленные молекулы. Различают линейные и разветвленные полисахариды, гомополисахариды и гетерополисахариды.

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



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

30а 30. Особенности 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;
- 4) взаимопревращение гексоз;
- 5) аэробный метаболизм пирувата;
- 6) глюконеогенез образование углеводов из неуглеводных продуктов аминокислот).

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 содержания 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.

Образующаяся мальтоза быстро гидролизует под влиянием фермента мальтазы на две молекулы

31а 31. Распад и синтез гликогена. Гликолиз

Гликоген — депонированная форма глюкозы, высвобождает эту гексозу при участии гликогенфосфорилазы. Фермент катализирует фосфоролит 1,4-гликозидной связи с высвобождением остатков глюкозы в виде Г-6-Ф.

Возможные пути превращения гликогена:

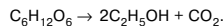
- 1) в мышцах, где нет Г-6-Ф фосфатазы, по основному пути (аэробному или анаэробному);
- 2) в жировой ткани и других, где идет интенсивный восстановительный синтез, по пентозофосфатному пути (для накопления НАДФ⁺Н₂);
- 3) в печени гликоген расщепляется на глюкозу и фосфат, глюкоза поступает в кровь. 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: УДФ-глюкоза + (Глюкоза) n — УДФ + + (глюкоза) n + 1.

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

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

32а 32. Спиртовое брожение, его сущность

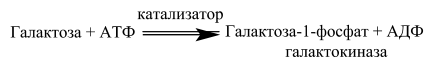
Осуществляется дрожжеподобными организмами, некоторыми плесневыми грибами. Суммарное изображение реакции:



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.

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. Основным источником галактозы является лактоза пищи, которая в пищеварительном тракте расщепляется до галактозы и глюкозы. Галактоза вступает на путь гликолиза.



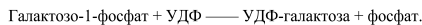
306 глюкозы. Кишечный сок также содержит активную сахарозу, под влиянием которой из сахарозы образуются глюкоза и фруктоза.

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

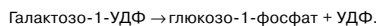
В конечном итоге углеводы пищи распадаются на составляющие их моносахариды (преимущественно глюкозу, фруктозу, галактозу), которые всасываются кишечной стенкой и попадают в кровь. Скорость всасывания отдельных моносахаридов различна. Глюкоза и галактоза всасываются быстрее, чем другие моносахариды. Всасывание большинства моносахаридов происходит за счет активного транспорта. Для всасывания простых углеводов необходимо присутствие ионов Na .

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, использующийся для поддержания физиологической концентрации глюкозы в крови.

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



Далее галактоза в составе УДФ под действием эпимеразы меняет конфигурацию OH -группы при C-4 , инвертируется в глюкозо-1-фосфат, освобождаясь одновременно от УДФ:



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

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



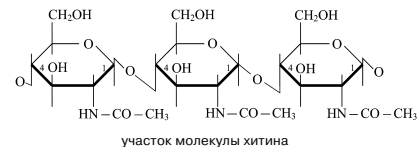
Далее происходит фосфорилирующее декарбокислирование, катализируемое фосфоэнолпируваткарбоксилазой.

Дальнейший путь образования $\Gamma\text{-6-Ф}$ представляет обратный путь гликолиза.



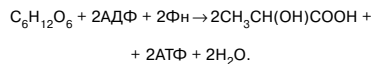
При ее частичном гидролизе образуется дисахарид целлобиоза, а при полном гидролизе — β -глюкоза.

Хитин — основной структурный компонент беспозвоночных животных (в основном членистоногих), полностью замещает целлюлозу в клеточных стенках сапротитных растений. Мономерами его являются остатки N -ацетил- D -глюкозамина, соединенные $\beta\text{-(1} \rightarrow 4\text{)}$ гликозидными связями:



316 реакции сдвигается влево и происходит окисление молочной кислоты в пируват.

В процессе гликолиза образуется ATP . 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 ATP (гексокиназная и фосфофруктокиназная реакции). На последующих образуются четыре молекулы ATP (фосфоглицераткиназная и пируваткиназная реакции).

Анаэробный гликолиз — источник ATP в интенсивно работающих мышцах, когда окислительное фосфорилирование не справляется с обеспечением клетки ATP . В эритроцитах, не имеющих митохондрий, а следовательно, и ферментов цикла Кребса, потребность в ATP удовлетворяется только за счет анаэробного распада.

33а

33. Аэробный метаболизм пировиноградной кислоты

Аэробный распад глюкозы — это основной путь катаболизма глюкозы.

Он включает в себя три последовательных этапа:

- 1) специфический этап превращений, завершающийся образованием пирувата;
- 2) окислительное декарбоксилирование пирувата;
- 3) цитратный цикл.

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). 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.

34а

34. Пентозофосфатный путь превращения глюкозы. Регуляция углеводного обмена

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

Окислительная ветвь:

- 1) глюкозо-6-Ф + НАДФ → 6-фосфоглюконолактон + НАДФ[•]H (фермент — Г-6-Ф-дегидрогеназа);
- 2) 6-фосфоглюконолактон + H₂O → 6-фосфоглюконат + H + (фермент — лактоназа);
- 3) 6-фосфоглюконат + НАДФ → рибозо-5-фосфат + CO₂ + НАДФ[•]H₂ (фермент — 6-фосфоглюконат-дегидрогеназа).

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 + глицеральдегид-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[•]H₂;
- 2) синтез рибозо-5-фосфата, который используется в реакциях синтеза РНК, ДНК, АТФ, КоА, НАД, ФАД.

35а

35. 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 глюконеогенеза. Инсулин контролирует эти процессы на генетическом уровне как индуктор синтеза ключевых ферментов гликолиза: гексокиназы, фосфофруктокиназы, пируваткиназы.

Гипергликемия может возникнуть при гипопитарных 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 большим 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.

36а

36. Биологическая роль и классификация липидов

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. 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. 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 и сфинголипиды;
- 2) гликолипиды (гликосфинголипиды);

346 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 фосфогеосокиназы, 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 гликогенсинтазы 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.

366 3) стероиды;

4) другие сложные липиды (сульфолипиды, аминокислоты, 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.

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. Физиологически важные насыщенные жирные кислоты — капроновая (C_6), каприловая (C_8), каприновая (C_{10}), лауриновая (C_{12}), миристиновая (C_{14}), пальмитиновая (C_{16}), стеариновая (C_{18}), арахидоновая (C_{20}), бегеновая (C_{22}) и лигноцериновая (C_{24}).

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).

336 **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).

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

- 1) декарбоксилирование пирувата (катализатор — пируватдегидрогеназа, кофермент — ТДФ). В реакции участвует кофермент ТДФ, который превращается в оксизитил-ТДФ;
- 2) окисление оксизтила до ацетата и перенос ацетилла на КоА (катализатор — ацетилтрансфераза). Кофермент — окисленная форма ЛК — принимает оксизитил от ТДФ на один из атомов серы. 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.

Третий этап — цитратный цикл Кребса, цикл трикарбоновых кислот, в который включается ацетил-КоА и щавелево-уксусная кислота, образуя лимонную кислоту, которая в результате ряда превращений преобразуется в щавелево-уксусную кислоту.

356 **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.

Недостаточность сахарозы-изомальтазы проявляется диареей, раздражительностью, отставанием в росте, что появляется после добавления в пищу сахарозы или крахмала.

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

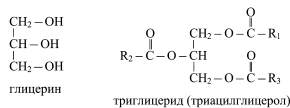
Галактоземия — результат дефицита галактокиназы, проявляется ухудшением зрения за счет образования катаракты; в моче определяются галактоза и сахарный спирт, в который превращается галактоза.

Эссенциальная фруктозурия обусловлена недостаточностью фосфофруктокиназы, которая катализирует превращение фруктозы в фруктозо-1-фосфат. Клинические проявления отсутствуют.

Наследственная непереносимость фруктозы связана с дефицитом фруктозо-1-фосфатальдолазы, обеспечивающей включение фруктозы в основной путь превращения глюкозы.

37а 37. Глицериды и воски, их свойства

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.



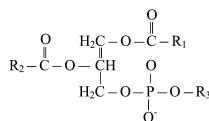
Триглицериды составляют основную массу нейтральных жиров. Нейтральные жиры находятся в организме в двух формах — в форме протоплазматического жира (внутриклеточного жира) и в форме запасного, резервного, жира, количество которого постоянно меняется.

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

38а 38. Определение и классификация фосфолипидов

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.

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



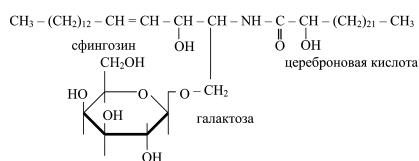
R_1 и R_2 — радикалы жирных кислот, а R_3 — радикал азотистого соединения.

При помещении в воду глицерофосфолипиды образуют мицеллы. Глицерофосфолипиды подразделяются в зависимости от характера азотистого основания на фосфатидилхолины (лецитины), фосфатидилэтанолламины (кефалины) и фосфатидилсерины.

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

39а 39. Гликолипиды и стероиды. Их свойства

Гликолипиды — сложные липиды, содержащие углеводный фрагмент. В животных тканях гликолипиды представлены в основном гликофинголипидами, 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 (лигноцероновую, нервоновую или цереброновую).



Сульфогалактозилцерамиды имеют в своем составе остаток серной кислоты, присоединенный к третьему углеродному атому гексозы. Сульфогалактозилцерамиды содержатся в белом веществе мозга. Глюкозилцерамиды содержат вместо остатка галактозы остаток глюкозы. Ганглиозиды содержатся в больших количествах в нервной ткани, выполняют рецепторные функции.

Стероиды — широко распространенные в природе соединения, относящиеся к неомыляемым жи-

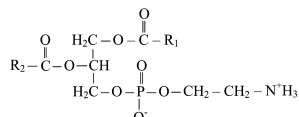
40а 40. Переваривание, всасывание липидов и жирных кислот

Липиды поступают в организм с пищей животного и растительного происхождения (ежедневно 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, арахионовая). Триацилглицериды содержатся в пищевых жирах, мясе, богатый источник жиров — куриное яйцо. 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 натяжения и к дроблению капель жира. Всасываются могут негидролизированные 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 порталный кровоток, с током крови — в печень, затем секретируются в желчные капилляры, используя повторно.

В клетках кишечника продукты переваривания жиров вступают в процесс ресинтеза, образуя липиды,

386 2. Фосфатидилэтаноламины содержат азотистое основание — этаноламин. Фосфатидилхолины и фосфатидилэтаноламины 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 фосфатидилэтаноламинов.

4. Фосфатидилинозитолы в качестве радикала R_3 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.

406 свойственные данному организму. Ресинтезированный жир и частично продукты переваривания жира поступают в лимфатические капилляры и в капилляры портальной системы.

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

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. $\text{RCOOH} + \text{HSCoA} + \text{ATP} \rightarrow \text{RCO}-\text{CoA} + \text{AMF} + \text{P}$ фосфат. Реакция катализируется ацил-КоА-синтазой.

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

Карнитинацилтрансфераза катализирует присоединение ацил-КоА к карнитину с образованием ацилкарнитина, который проникает в митохондрии, где вновь преобразуется в ацил-КоА, а карнитин высвобождается.

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.

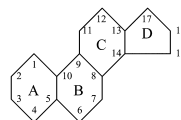
376 обозначают цифрами 1, 2 и 3. Физико-химические свойства триглицеридов определяются входящими в их состав жирными кислотами. Температура плавления триглицеридов повышается по мере увеличения числа и длины остатков насыщенных жирных кислот и снижается по мере укорочения цепей насыщенных и увеличения 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.

Гидролиз триглицеридов (омыление) может происходить под действием ферментов, кислот или щелочей и приводит к образованию глицерина и смеси жирных кислот.

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.

396 рам. К стероидам относятся гормоны коркового вещества надпочечников, желчные кислоты, витамин группы D, сердечные гликозиды и др. В основе структуры стероидов лежит циклопентанпергидрофенантрен.



Стероиды имеют много потенциальных стереоизомеров. Каждое из колец А, В и С 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 стерина — холестерин — является ненасыщенным спиртом, все кольца которого находятся в трансположении.

<p>41a</p> <p>41. Биосинтез жирных кислот</p> <p>Синтез ЖК протекает в цитозоле и включает следующие реакции:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) карбоксилирование ацетил-КоА карбоксилазой, содержащей биотин; 2) перенос ацетильной и малонильной групп на ацилпереносящий белок при участии ацетил- и малонил-трансацилазы; 3) конденсацию ацетила и малонила с образованием ацетоацетила-ацилпереносящего белка; 4) восстановление кетона в спирт; 5) отщепление воды; 6) насыщение двойной связи. <p>Наряду с жирными кислотами и глицерином в состав сложных липидов входят компоненты, которые используются как строительные блоки в синтезе сложных соединений.</p> <p>Эйкозаноиды</p> <p>Ткани животных обладают ограниченной способностью превращать насыщенные жирные кислоты в ненасыщенные, поэтому в их пище должны присутствовать полиненасыщенные жирные кислоты.</p> <p>Арахидоновая кислота</p> <p>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.</p>	<p>42a</p> <p>42. Регуляция липидного обмена</p> <p>При физиологических условиях депонирование липидов, их мобилизация, синтез и распад жирных кислот уравниваются друг друга по скорости протекания.</p> <p>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:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) вовлечения в цикл трикарбоновых кислот; 2) синтеза жирных кислот в печени. <p>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 кетонных тел и синтеза холестерина.</p> <p>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</p>
<p>43a</p> <p>43. Нарушения липидного обмена и обмена жирных кислот</p> <p>Нарушения переваривания и всасывания липидов могут быть результатом:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) процессов в поджелудочной железе с дефицитом панкреатической липазы; 2) дефицита желчи в кишечнике; 3) снижения метаболической активности слизистой оболочки кишечника, где локализованы ферменты синтеза триацилглицеридов. <p>В связи с этим выделяют панкреатогенную, гепатогенную, энтерогенную стеаторею.</p> <p>Нарушение метаболизма липидов</p> <p>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.</p> <p>Кетонемия и кетонурия</p> <p>При голодании и сахарном диабете содержание кетонных тел в крови может значительно повышаться, что сопровождается увеличением содержания кетонных тел в моче.</p> <p>Плазменные липопротеины — сложные комплексы соединения, в состав которых, кроме белка, входит липидный компонент. Внутри липопротеиновой частицы находится жировая капля, содержащая</p>	<p>44a</p> <p>44. Общие представления о витаминах, понятие авитаминозов</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

426 декарбоксилирование пирувата. 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. Холестин может лимитировать синтез фосфолипидов.

446 **Антивитамины** — структурные аналоги витаминов, способные блокировать активные центры ферментов, вытесняя из них соответствующие производные витаминов (коферменты) и вызывая конкурентное ингибирование ферментов. К антивитаминам относятся соединения, после введения которых в организм развивается классическая картина гипо- или авитаминоза. Антивитамины используются 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.

416



Первый путь называется циклооксигеназным путем превращения арахидоновой кислоты. Центральным химическим процессом биосинтеза является включение молекулярного кислорода в структуру арахидоновой кислоты, осуществляемое специфическими оксигеназами. Последние под действием изомераз превращаются в первичные простагландины. Их действие опосредовано цАМФ и цГМФ.

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.

436 неполярные липиды (триглицериды, этерифицированный 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. Эфиры холестерина оказываются в межклеточном пространстве, инкапсулируются за счет разрастания соединительной ткани и отложения солей, образуя атеросклеротические бляшки.

Появление в крови конъюгированных желчных кислот указывает на заболевание печени.

Гиперлиппротеинемии:

- 1) тип I — результат нарушения лизиса хиломикрон;
- 2) тип IIa — результат замедления распада ЛПНП;
- 3) тип IIb напоминает IIa тип, диагностируется при повышении содержания холестерина и триглицеридов;
- 4) тип III вызывается замедленным расходом ЛПОНП;
- 5) тип IV характеризуется гиперинсулинизмом;
- 6) тип V проявляется ожирением, панкреатитом, ангиопатией.

45a

45. Классификация витаминов

Таблица 1

Витамин	Биологический эффект	Активная (коферментная) форма	Биохимическая функция (тип катализируемой реакции)	Рекомендуемая суточная доза для человека
Жирорастворимые витамины				
A (ретинол)	Антиоксифторфальмический	Ретиналь	Зрительный процесс	2,7
D (кальциферол)	Антирахитический	1,25-дигидроксиолекальциферол	Обмен кальция и фосфора	0,01—0,025
E (токоферол)	Антиоксидантный, витамин разжискования	—	Транспорт электронов (защита мембранных липидов)	5,0
K (филлохинон)	Антигеморрагический	—	Перенос электронов (кофактор в реакциях карбоксилирования)	1,0
Водорастворимые витамины				
B ₁ (тиамин)	Антиневритический	Тиамин-пиритфосфат, тиамидинди фосфат	Декарбоксилированное α-кетокислота, перенос активного альдегида (транскетолаза)	1,2
B ₂ (рибофлавин)	Витамин роста	Флавинадениндинуклеотид, флавиномононуклеотид	Дыхание, перенос водорода	1,7
B ₃ (пантотеновая кислота)	Антидерматитный	Кожзим A (кофермент A)	Транспорт кислотных групп	3—5
B ₆ (пиридоксин)	Антидерматитный	Пиридоксаль фосфат	Обмен аминокислот, перенос аминогрупп	2

46a

46. Жирорастворимые витамины. Их свойства

Витамины группы A

Витамин A (ретинол, антиоксифторфальмический витамин) существует в трех формах: как то витамин A₁, A₂ и цис форма витамина A₁ (неовитамин A). Ретинол представляет собой циклический непредельный одноатомный спирт, состоящий из первичной спиртовой группы, соединенной через два остатка изопрена с шестичленным кольцом (β-иононом).

Витамин A оказывает влияние на проницаемость клеточных мембран и биосинтез их компонентов а также на барьерную функцию кожи и слизистых оболочек. Вероятна причастность витамина A к синтезу белка.

Витамин A играет важную роль в процессе световосприятия.

Симптомами недостаточности витамина A являются торможение роста, снижение массы тела, специфические поражения кожи, слизистых оболочек и глаз.

Витамины группы D

Витамин D (кальциферол, антирахитический витамин) существует в природе в виде нескольких соединений (различающихся по химическому составу и биологической активности) витаминов D₂ (эргокальциферол) и D₃ (холекальциферол). Известен также витамин D₄ (дигидроэргокальциферол). Под действием УФ-излучения эргостерин через ряд промежуточных продуктов превращается в витамин D₂.

Недостаток витамина D в детском возрасте приводит к возникновению рахита, в основе развития которого лежат изменения фосфорно-кальциевого

47a

47. Водорастворимые витамины. Их свойства

Витамин B₁

Витамин B₁ (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 B₁ быстро разрушается. При окислении тиамина образуется тиохром.

Витамин B₂

Витамин B₂ (рибофлавин) в основе своей молекулы имеет гетероциклическое соединение изоаллоксазин к которому в положении 9 присоединен пятиатомный спирт рибитол.

Специфичными для авитаминоза B₂ являются воспалительные изменения слизистой оболочки языка (глоссит), губ, роговицы эпителия кожи и др.

Витамин B₃

Витамин B₃ (пантотеновая кислота) чрезвычайно широко распространен в живых объектах, откуда и его название (от гр. *pantofen* — «повсюду»).



48a

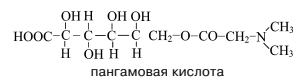
48. Витаминоподобные вещества. Их свойства

Парааминобензойная кислота имеет следующую структуру.

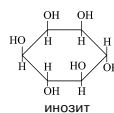


Парааминобензойная кислота необходима для нормального процесса пигментации волос, шерсти, перьев и кожи, так как она активизирует тирозиназу — ключевой фермент при биосинтезе меланинов кожи.

Витамин B₁₅ (пангамовая кислота) с химической точки зрения представлена эфиром глюконовой кислоты и диметилглицина.



Инозит (инозитол) представляет собой циклический шестиатомный спирт циклогексана.



Инозит оказывает значительный липотропный эффект и тормозит развитие дистрофии печени.

466 обмена. Симптомы рахита обусловлены нарушением нормального процесса остеогенеза.

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 δ-метилтокотриенол.

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.

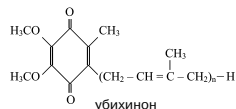
Витамины группы K

Согласно номенклатуре биологической химии к витаминам группы K относятся два типа хинонов с боковыми цепями, состоящими из изопреноидных звеньев, — витамин K₁ (филлохинон) и K₂ (менахинон). В основе их химической структуры лежит кольцо 1,4-нафтохинона.

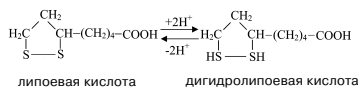
Наиболее широкое применение в медицинской практике нашел именно витамин K₃ в виде растворимого в воде бисульфитного производного — викасола.

Витамин K является антигеморрагическим фактором, существенно укорачивающим время свертывания крови. Он принимает участие в синтезе протромбина в печени и стимулирует биосинтез в печени витамин K-зависимых плазменных факторов свертывания крови — II, VII, IX, X.

486 Коззим Q (убихинон) относится к чрезвычайно широко распространенным коферментам.

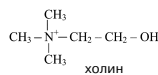


Липоевая кислота по своей структуре представляет α-липоевую (1,2-дителилан-3-валериановую) кислоту.



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

Холин является составной частью ацетилхолина — медиатора нервного импульса.



456 Окончание табл. 1

Витамины	Биологический эффект	Активная (коферментная) форма	Биохимическая функция (тип катализируемой реакции)	Рекомендуемая суточная доза для человека, мг
B ₁₂ (кобаламин)	Антианемический	Дезоксиаденозилкобаламин	Кофермент метаболических реакций переноса алкильных групп, метилирование гомоцистеина	0,003
B ₆ (фолиевая кислота)	Антианемический	Тетрагидрофолиевая кислота	Транспорт одноуглеродных групп	1—2,2
PP (никотинамид, ниацин, никотиновая кислота)	Антипеллагрический	НАД, НАДФ	Дыхание, перенос водорода	18
H (биотин)	Антисеборейный, фактор роста бактерий, дрожжей и грибов	Биоцитин (ε-N-Биотинилизин)	Кофермент реакций карбоксилирования	0,25
C (аскорбиновая кислота)	Антискорбутный	—	Восстанавливающий кофактор для группы миксоксигеназ, гидроксимирование пролина, катаболизм тирозина	75

476 Витамин B₆ (пиридоксин) по химической структуре является производным 3-оксипиридина — 2-метил-3-окси-4,5-диоксиметилпиридином. Существует три производных 3-оксипиридина — пиридоксин, пиридоксаль и пиридоксамин.

Витамин B₁₂

Витамин B₁₂ содержится в ферментных системах в виде B₁₂-коферментов, или кобаламинов, — метилкобаламина (содержит дополнительную метильную группу) и дезоксиаденозилкобаламина (содержит 5'-дезоксиаденозилкобаламин).

Фолиевая кислота

Фолиевая кислота (фолатин, витамин B₉) состоит из трех структурных единиц — остатка 2-амино-4-окси-6-метилптеридина, парааминобензойной и L-глутаминовой кислот.

Витамин PP

Витамин PP (никотиновая кислота, никотинамид, ниацин) называется также антипеллагрическим витамином.

Витамин C и витамин P

Витамин C (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.

49а 49. Общее понятие о гормонах, их номенклатура и классификация

Гормоны — биологически активные вещества органической природы, вырабатывающиеся 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.

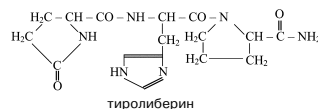
Гормоны занимают в последовательности протекания реакций организма промежуточное место между нервной системой и действием ферментов. Гормоны могут вызывать быструю ответную реакцию организма путем увеличения активности уже существующих в тканях ферментов (гормоны пептидной и белковой природы) либо медленную 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.

50а 50. Гормоны гипоталамуса. Свойства

Гипоталамус является местом сопряжения высших отделов ЦНС и эндокринной системы. В нейронах гипоталамуса образуются вещества, регулирующие освобождение гормонов гипофиза — рилизинг-факторы, 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 статины (соматостатин, пролактостатин и меланостатин).

Тиролиберин представляет собой трипептид, состоящий из пироглутаминовой (циклической) кислоты, гистидина и пролинамида. В отличие от классических пептидов он не содержит свободных NH₂- и COOH-групп у концевых аминокислот.



Тиролиберин оказывает стимулирующее влияние на высвобождение тиреотропного гормона гипофиза.

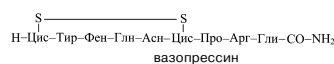
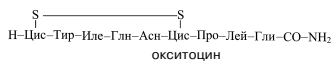
Гонадолиберин представляет собой декапептид, состоящий из 10 остатков аминокислот следующей последовательности: Пиро—Глу—Гис—Трп—Сер—Тир—Гли—Лей—Арг—Про—Гли—NH₂. C-концевая аминокислота представлена глицинамидом.

51а 51. Классификация гормонов гипофиза и их функция

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.

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.

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 парааальвеолярных мышечных волокон молочных желез, сокращение которых вызывает выделение молока. Действие вазопрессина проявляется стимуляцией

52а 52. Пролактин, тиротропин, гонадотропины и липотропины. Их функции

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.

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

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

Гонадотропные гормоны (гонадотропины) представлены фолликулостимулирующим гормоном

506 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—Гли—Лиз—Глу—Ала—ОН. Соматолиберин стимулирует синтез и секрецию соматотропного гормона гипофиза.

Меланолиберин представляет собой гексапептид следующего строения: Н—Цис—Тир—Иле—Гли—Асп—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 — синапсомы гипоталамуса.

526 (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 гамето-генез 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.

Липотропины (липотропные гормоны, ЛПГ) 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 триацилглицероллипазы и ее активирование.

Активная триацилглицерол-липаза расщепляет нейтральные жиры на диацилглицерол и высшую жирную кислоту. β -липотропин не обладает гормональной активностью.

496 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 порталную систему сосудов достигают гормонсинтезирующих клеток гипофиза, изменяя их активность и соответственно стимулируя или тормозя 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).

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).

516 сокращения гладких мышечных волокон сосудов, что приводит к значительному повышению артериального давления.

Основная роль вазопрессина в организме сводится к регуляции водного обмена.

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.

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.

Гиперпродукция СТГ у взрослых приводит к развитию акромегалии при которой идут непропорционально интенсивный рост отдельных частей тела и разрастание внутренних органов.

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

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

Функция меланотропинов состоит в стимуляции меланогенеза у млекопитающих.

53а 53. Гормоны щитовидной железы. Их свойства

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.

Предшественник тироксина и трийодтиронина является тиреоглобулин — большой йодированный гликозирванный 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.

Этапы метаболизма йодида:

- 1) концентрирование (I⁻);
- 2) окисление (I⁻);
- 3) йодирование тирозина;
- 4) конденсация йодтирозидов.

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 сродством, в 10 раз превышающим сродство Т4.

54а 54. 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;
- 2) снижает почечный клиренс;
- 3) посредством стимуляции образования кальцитриона увеличивает эффективность всасывания ионов кальция в кишечнике.

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.

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.

55а 55. Гормоны поджелудочной железы. Их свойства

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

Ацинарная часть выполняет экзокринную функцию, секретируя 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, связанных между собой дисульфидными мостиками. Биосинтез: предшественники инсулина.

Инсулин синтезируется в виде препрогормона. Проинсулин и инсулин соединяются с цинком. Секреция инсулина — энергозависимый процесс. Стимулы синтеза инсулина:

- 1) повышение концентрации глюкозы в крови;
- 2) гормональные факторы;
- 3) фармакологические агенты;
- 4) внутриклеточные медиаторы секреции.

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.

56а 56. Гормоны надпочечников. Их свойства

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 хромаффинной или адреналовой системе и вырабатывает гормоны, относящиеся к производным аминокислот.

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 предшественники 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.

Стероидные гормоны образуются из холестерина, поступающего главным образом из крови, через промежуточное образование прегненолона в ходе

546 Клетки, ответственные за этот процесс, — остеокласты или остеоциты;

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.

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

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.

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.

566 последовательных реакций, которые протекают либо в митохондриях, либо в эндоплазматической ретикулеуме 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, воздействующие либо на прогестерон, либо на прегненолон.

Для синтеза андрогенов субстратом является 17-гидроксипрегненолон под действием фермента лиаза, выявленного в надпочечниках и гонадах.

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.

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.

536 Катаболизм гормонов щитовидной железы протекает по двум направлениям:

1) по пути распада гормонов с освобождением йодидов;

2) по пути дезаминирования — отщепления аминокруппы — боковой цепи гормонов.

Механизм действия тиреоидных гормонов:

1) повышение поглощения кислорода. Эффект наблюдается во всех органах, кроме головного мозга, ретикулоэндотелиальной системы и гонад;

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.

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.

556 Около 50% инсулина исчезает из плазмы за один пассаж через печень.

Последствием инсулиновой недостаточности является сахарный диабет, основным признаком которого является гипергликемия.

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.

Механизм действия инсулина.

1. Рецептор инсулина — специфический гликопротеиновый рецептор на поверхности клетки-мишени, синтезируется в виде одноцепочечного пептида в шероховатом эндоплазматическом ретикулеуме. Концентрация рецепторов — 20 000 на клетку.

2. Внутриклеточные медиаторы. Предполагают, что глюкоза действует в качестве сигнала для активирования аденилатциклазы, образовавшейся сAMP (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.

О. В. ОСИПОВА
БИООРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

Шпаргалки

Зав. редакцией: *Рослякова О. С.*
Редактор: *Анохина Я. С.*

ООО «Издательство «Эксмо»
127299, Москва, ул. Клары Цеткин, д. 18/5. Тел.: 411-68-86, 956-39-21
Home page: www.eksmo.ru E-mail: info@eksmo.ru

Формат 60×90 1/16.