

## ЛЕКЦИЯ № 8

### Тема. Биохимические основы работы дыхательной системы

#### План:

1. Функции легких. Особенности обмена веществ в легких
2. Потребление кислорода легкими. Вклад аэробного метаболизма в энергообеспечение легких
3. Энергозависимые процессы в легких. Система сурфактанта (фосфолипиды, белки, полисахариды)
4. Метаболизм ксенобиотиков. Принцип работы монооксигеназной системы. Метаболизм биологически активных веществ и лекарственных соединений

#### 1. Функции легких. Особенности обмена веществ в легких

Любой современный человек, даже весьма далекий от биологии и медицины, без колебания скажет, что роль легких в организме человека и животных связана с поглощением кислорода воздуха и выведением из организма углекислоты. Значительно меньше людей знают что-либо о процессах использования кислорода тканями, несмотря на то, что именно эти процессы раскрывают роль кислорода, как окислителя, выбранного живой природой для извлечения энергии из молекул органических веществ.

Единственным источником энергии для организмов аэробов является окисление поступающих с пищей углеводов, жиров и белков. Этот процесс может протекать и в отсутствие кислорода, т. е. в анаэробных условиях. Однако, анаэробный распад энергетически малоэффективен, поскольку его продукты еще не полностью окислены и в их молекулах сохраняется большое количество энергии. В частности, при анаэробном распаде глюкозы, завершающемся образованием молочной кислоты, количество выделяющейся энергии позволяет запасти 2 моля АТФ, а аэробный распад глюкозы до полностью окисленных продуктов  $\text{CO}_2$  и  $\text{H}_2\text{O}$  позволяет синтезировать 36 молей АТФ на моль глюкозы.

В отличие от реакции горения в неживой природе, например сгорания входящих в состав бензина углеводородов в двигателе автомобиля, при аэробном распаде веществ у живых организмов кислород не включается в состав окисляемых органических молекул. Ни одна из реакций распада ацетил КоА в цикле Кребса не сопряжена с поглощением кислорода, несмотря на то, что в условиях дефицита кислорода работа цикла замедляется. Для чего же нужен кислород при аэробном распаде веществ, если он не взаимодействует непосредственно с окисляемыми молекулами? В живой клетке кислород используется для окисления атомов водорода, подхваченных коферментами дегидрогеназ (НАД<sup>+</sup>, ФАД) от метаболитов сахаров, жирных кислот и аминокислот. Окисление водорода молекулярным кислородом протекает в дыхательной цепи внутренней мембраны

митохондрий и представляет оксидазный путь утилизации кислорода в клетке. Оксидазный путь имеет энергетическое значение поскольку выделяющаяся при окислении водорода в дыхательной цепи энергия запасается в ходе окислительного фосфорилирования в виде богатых энергией фосфатных связей АТФ и используется клеткой для различных проявлений жизнедеятельности.

Таким образом, *в многостадийном процессе утилизации кислорода живыми организмами легкие участвуют на начальном этапе, поглощая кислород из атмосферного воздуха, и на конечной этапе выводя из организма углекислоту*, являющуюся продуктом протекающего в тканях окислительного распада органических молекул.

*Дыхательная функция* легких, связанная с газообменом между атмосферным воздухом и кровью, без сомнения, важнейшая, но далеко не единственная. Важная функция легких состоит в *поддержании постоянства состава внутренней среды организма*. В частности, легкие обезвреживают попадающие с вдыхаемым воздухом чужеродные для организма вещества – *ксенобиотики*, участвуют в реакциях *клеточного иммунитета* и в поддержании постоянства *кислотно-основного состояния*. В легких синтезируются вещества, необходимых для функционирования самих легких (*компоненты системы сурфактанта*) и *биологически активные вещества*, обладающие регуляторным действием на чувствительные к ним клетки различных органов и тканей. Легкие захватывают из крови и разрушают или модифицируют *вазоактивные гормоны*.

Указанные функции называют *нереспираторными функциями легких*. Рассмотрению нереспираторных функций и особенностей обмена веществ в легких посвящена настоящая глава. Процессы же транспорта газов в легких подробно изложены в главе «Биофизические основы дыхания».

В любом органе, любой ткани протекают процессы обмена веществ. Основные пути метаболизма к настоящему времени достаточно полно выяснены. В обмене веществ в разных органах и тканях есть как общие, так и специфические черты. *Процессы распада веществ (катаболизма) обеспечивают выделение энергии из органических молекул и ее запасание в виде веществ-макроэргов или градиентов ионов на клеточных мембранах*.

С точки зрения сопутствующих химическим реакциям изменениям энергии процессы катаболизма это экзергонические процессы. В экзергонических процессах энергия выделяется. В ходе процессов синтеза (анаболизма) образуются необходимые клеткам и организму в целом вещества. Синтез сложных веществ из более простых (анаболизм) сопряжен с поглощением энергии.

Такие процессы являются эндогоническими. *Анаболические реакции обеспечивают клетки веществами, необходимыми для поддержания их структуры и функциональной активности*. Некоторые из синтезируемых

в клетках веществ секретируются наружу и выполняют свою роль вдалеке от места образования.

Долгое время сведения об особенностях метаболизма в легких были весьма ограничены. Причины отставания в развитии наших представлений о роли легких в метаболизме связаны с особенностями их строения. Легкие занимают большую часть грудной клетки, и в то же время масса легких составляет лишь 1% от массы целого организма. Легкие – единственный орган, через который проходит весь объем циркулирующей крови за один кругооборот. Около 30 % массы легких приходится на содержащуюся в них кровь.

Следовательно, масса легких пренебрежительно мала по отношению к объему протекающей через них крови. Поэтому исследование разницы в концентрациях метаболитов в притекающей к легким крови и в крови, оттекающей от легких (артерио-венозная разница) мало что дает для понимания биохимических процессов в этом органе поскольку различия крайне незначительны. Исключением является разница в газовом составе крови, но она характеризует не метаболизм легких, а их роль в газообмене.

Для исследования метаболизма легких потребовалось создание экспериментальных моделей *in vitro*

Перфузия органа искусственной средой позволяет добиться полной отмывки от крови. Поэтому разница в содержании веществ в притекающей и вытекающей из легких жидкости всецело обусловлена биохимическими превращениями этих веществ в клетках легких. Другими моделями для исследования процессов метаболизма в легочной ткани являются срезы ткани легкого, фракции субклеточных органелл и культуры клеток легких. Использование культуры изолированных альвеолоцитов II типа позволила детально охарактеризовать роль этих клеток в продукции сурфактанта.

## **2. Потребление кислорода легкими. Вклад аэробного метаболизма в энергообеспечение легких**

Зная скорость потребления кислорода тем или иным органом, можно сразу же судить об интенсивности обмена веществ в этом органе, и в целом об интенсивности его функционирования. Метаболически активные органы потребляют значительные количества кислорода, а неактивные органы, напротив потребляют значительно меньше кислорода. Через легкие в кровь поступает большое количество кислорода. Однако, на протяжении долгого времени оставалось неясно – сколько кислорода утилизируется самими легкими?

Ответ на этот вопрос дали результаты экспериментов с перфузируемыми срезами ткани легких. Скорость поглощения ими кислорода составляет 30-150 мкл  $O_2$  мин<sup>-1</sup>/г<sup>-1</sup> сухого веса ткани, что существенно ниже, чем у метаболически активных органов, таких как сердце, почки, головной мозг,

щитовидная железа. В то же время, эти величины выше, чем у скелетных мышц в состоянии покоя и у метаболически менее активных органов.

Таким образом, **скорость потребления кислорода легкими можно расценивать как среднюю**. Это согласуется с тем, что на легкие приходится 1% массы организма и легкие утилизируют 1% поступающего в организм кислорода. Следует иметь в виду, что ткань легких неоднородна и представлена различными типами клеток, которые могут существенно отличаться по потреблению  $O_2$ . В частности, высокое потребление кислорода характерно для альвеолоцитов II типа.

В физиологических условиях главным видом клеточного топлива для большинства органов является глюкоза. Ткани, использующие в качестве топлива только глюкозу, называются облигатными потребителями глюкозы. Примером таких тканей являются нервная ткань, эпителий кишечника, мозговое вещество почек, эритроциты.

Большинство тканей может использовать в качестве источников энергии наряду с глюкозой и другие субстраты – жирные кислоты, кетоновые тела, аминокислоты. Использование этих субстратов увеличивается в условиях, когда клеткам не хватает глюкозы - при голодании, усиленной физической работе, в холодных климатических условиях, при некоторых гормональных расстройствах (сахарный диабет). Такие ткани называют факультативными потребителями глюкозы.

К факультативным потребителям глюкозы относятся и **легкие, для которых глюкоза является главным энергетическим субстратом для легких в обычных условиях**. В опытах с перфузируемыми легкими скорость утилизации глюкозы составляет  $40 \text{ мкмоль ч}^{-1}/\text{г}^{-1}$  сухого веса ткани в условиях аэробноза. При переходе на неэффективный анаэробный метаболизм поглощение глюкозы легкими возрастает более чем в 2 раза.

Из всех органов организма легкие наиболее интенсивно снабжаемый кислородом орган. В этой связи несколько неожиданной представляется высокая интенсивность анаэробного гликолиза в ткани легких. На рисунке 2 представлена «судьба» атомов углерода глюкозы, метаболизируемой перфузируемыми легкими.

Около половины метаболизируемой глюкозы превращается в лактат, свидетельствуя о важной роли гликолиза и ограниченной роли цикла Кребса.. Лишь 22% глюкозы подвергается в легких аэробному распаду до  $CO_2$  и  $H_2O$ . Из этого количества 1/4 часть углекислоты образуется в цитоплазме в реакциях пентозного цикла и 3/4 в митохондриях в реакциях окислительного декарбоксилирования изоцитрата и альфа-кетоглутарата в цикле трикарбоновых кислот. Возможное объяснение высокой интенсивности гликолиза в легких состоит в том, что ткань легких сильно гетерогенна по клеточному составу и во многих типах клеток количество митохондрий, в которых протекают реакции цикла Кребса, невелико.

Довольно значительная часть атомов углерода глюкозы включаются в состав белков и нуклеиновых кислот (18%). Небольшая часть глюкозы

превращается в жирные кислоты (4%), другие липиды (3%) и полисахариды (гликоген) (5%).

Наряду с глюкозой легкие способны окислять жирные кислоты. Описанные выше результаты свидетельствуют, что большая часть глюкозы в легких подвергается анаэробному распаду с образованием лактата. Из этого можно было бы предполагать, что вклад аэробного метаболизма в энергообеспечение легких должен быть не очень существенным. Однако, результаты экспериментов с влиянием ингибиторов аэробного метаболизма и разобщителей дыхания и фосфорилирования в митохондриях на содержание АТФ и отношение АТФ/АДФ в перфузируемых легких не подтверждают подобное заключение и, напротив, однозначно свидетельствуют о важной роли аэробного метаболизма в энергообеспечении жизнедеятельности легких. В перфузируемых изолированных легких содержание АТФ (~ 10 мкмоль/г сухого веса ткани) аналогично таковому во многих тканях, функционирующих за счет аэробного метаболизма, а отношение АТФ/АДФ составляет 8,5. В присутствии ингибитора дыхания СО содержание АТФ и отношение АТФ/АДФ в легких уменьшаются в 2-3 раза. Воздействие разобщителем дыхания и фосфорилирования динитрофенолом также приводит к уменьшению содержания АТФ и индекса АТФ/АДФ в ткани легкого, хотя и в меньшей степени, чем при действии СО.

### **3. Энергозависимые процессы в легких. Система сурфактанта (фосфолипиды, белки, полисахариды)**

В легких не протекают энергозависимые процессы, подобные мышечному сокращению, всасыванию веществ в эпителии кишечника или почечных канальцев, проведению нервного импульса. Главная функция легких – газотранспортная не требует энергообеспечения. В главе «Биофизические основы дыхания» говорилось, что перенос газов между альвеолярным воздухом и кровью представляет из себя простой диффузионно-контролируемый процесс. Тем не менее, ряд протекающих в легких процессов, такие как *цилиарный транспорт в бронхах, фагоцитарная активность альвеолярных макрофагов, сокращение гладкомышечных элементов бронхов, синтез главного компонента сурфактанта - дипальмитоилфосфатидилхолина и его секреция в просвет альвеол требуют интенсивного энергообеспечения* и замедляются в условиях гипоксии.

**Сурфактант** - поверхностно-активное вещество липопротеидной природы, находящееся на границе вода-воздух, выстилающее изнутри альвеолы и препятствующее спадению альвеол при выдохе за счет снижения поверхностного натяжения. Сурфактант секретируется специальной разновидностью клеток легких - альвеолоцитами II типа. Врожденный дефицит сурфактанта проявляется нераскрытием легкого у новорожденных - респираторным дистресс-синдром (РДС). Главными компонентами

сурфактанта являются фосфолипиды, белки и отчасти полисахариды. В таблице 1 приведены сведения о химическом составе сурфактанта.

Липиды составляют более 90% массы сурфактанта и половина этого количества приходится на насыщенный глицерофосфолипид – **дипальмитоилфосфатидилхолин**. Вторым компонентом сурфактанта является другой глицерофосфолипид – **фосфатидилглицерин**, в состав которого входят остатки преимущественно ненасыщенных жирных кислот. Фосфолипиды сурфактанта образуют поверхностный монослой на внутренней стенке альвеол (рисунок 4). Благодаря ориентации полярных головок фосфолипидов в водную фазу, а гидрофобных жирнокислотные хвостов в воздух, происходит уменьшение поверхностного натяжения на границе раздела вода-воздух. В меньших количествах в состав сурфактанта входят нейтральные липиды и холестерин. Все липиды сурфактанта синтезируются альвеолоцитами II типа, в которых они накапливаются в секреторных органеллах, получивших название ламеллярных телец.

На долю белков приходится 10% массы сурфактанта. Из этого количества половина белков это белки плазмы крови, а вторая половина **собственные белки сурфактанта – аполипопротеины А (SP-A), В (SP-B), С (SP-C) и Д (SP-D)**. Английская аббревиатура SP происходит от сочетания слов surfactant protein, т. е. белок сурфактанта. SP-A и SP-D участвуют в реакциях врожденного иммунитета благодаря способности узнавать и связывать углеводные домены на поверхности бактерий. Связывание сопровождается фагоцитозом микроорганизмов макрофагами. SP-A также участвует в регуляции синтеза сурфактанта по механизму отрицательной обратной связи. SP-B и SP-C - гидрофобные мембранные белки, способствующие правильному заполнению сурфактантом поверхности альвеол и обеспечивающие биофизические механизмы функционирования легких. Врожденный дефицит этих белков сопутствует тяжелым нарушениям в работе легких: дефицит SP-B сопровождается явлениями легочной недостаточности, а дефицит SP-C способствует развитию интерстициальной пневмонии. Аполипопротеины сурфактанта продуцируются альвеолоцитами II типа. В результате посттрансляционных модификаций происходит обретение этими белками трехмерной структуры (рисунок.5) и упаковка их в клетке в виде ламеллярных телец – концентрических колец липопротеидной природы с диаметром 1 мкм.

**Функции сурфактанта** Увеличение эластичности легких; Предупреждение ателектаза (спадения легкого при выдохе); Участие в иммунной защите. Альвеолы можно рассматривать как пузырьки воздуха в воде. Силы поверхностного натяжения на границе раздела вода-воздух стремятся сжать альвеолы.

Эластичность легочной ткани можно рассматривать как способность легкого занимать весь объем грудной клетки. Ключевая роль в эластичности легких принадлежит сурфактанту. В заключительной фазе выдоха сжатие пленки сурфактанта сопровождается падением поверхностного натяжения на

поверхности альвеол почти до нулевых значений. В результате раскрытие легких при вдохе происходит намного легче. Уменьшение поверхностного натяжения сурфактантом также препятствует скоплению жидкости в альвеолах. При вдохе происходит увеличение размеров альвеол. Это сопровождается растяжением пленки сурфактанта и увеличением поверхностного натяжения, что препятствует дальнейшему увеличению альвеол. Увеличение поверхностного натяжения сурфактанта также способствует равномерному увеличению просвета альвеол. Если размеры отдельных альвеол увеличиваются в большей мере, чем остальных, то большее увеличение поверхностного натяжения в этих альвеолах создает препятствия для дальнейшего увеличения их размеров. В результате просвет альвеол при вдохе увеличивается равномерно. Аналогичная закономерность проявляется и при выдохе – если отдельные альвеолы сжимаются в большей мере, то большее снижение в них поверхностного натяжения способствует их раскрытию. Силы поверхностного натяжения усиливают выход жидкости из капилляров в просвет альвеол, но пленка сурфактанта, уменьшая эти силы, предупреждает выход жидкости.

Участие в иммунной защите. Легкие весьма уязвимый орган. Располагаясь на границе внутренней среды организма и окружающей среды, легкие имеют очень большую поверхность для контакта с воздухом, обильный приток крови и очень тонкий слой эпителия, пронизанный кровеносными капиллярами. Ежедневно через легкие проходят около 11000 литров атмосферного воздуха. Нетрудно представить какое количество микроорганизмов, патогенов, аллергенов и загрязняющих воздух веществ может попасть через легкие во внутреннюю среду организма. К счастью легкие располагают мощными защитными механизмами, позволяющими выводить или обезвреживать микроорганизмы и вредные вещества. Среди этих механизмов важная роль принадлежит реакциям врожденного и приобретенного иммунитета. В этих защитных механизмах значительная роль отводится белкам сурфактанта. Аполипротеины сурфактанта SP-A и SP-D входят в семейство коллектинов, включающих синтезируемые в печени лектины, способные узнавать остатки маннозы. Коллектины с N-конца цепи содержат область, схожую по строению с коллагеном, а с C-конца домен, связывающий углеводы поверхности бактерий.

Узнавая углеводные детерминанты поверхности бактерий, SP-A и SP-D убивают микроорганизмы либо непосредственно, либо путем фагоцитоза макрофагами и моноцитами. SP-A и SP-D также регулируют продукцию провоспалительных цитокинов.

#### **4.Метаболизм ксенобиотиков. Принцип работы монооксигеназной системы. Метаболизм биологически активных веществ и лекарственных соединений**

С вдыхаемым воздухом в организм попадает большое число токсичных соединений. Эти вещества чужеродны для живого и получили название *ксенобиотиков*. Ксенобиотики образуются в результате промышленной деятельности человека и загрязняют окружающую среду. Многие ксенобиотики по химической природе являются ароматическими углеводородами или их производными.

*Специфическими ксенобиотиками, попадающими в организм человека через легкие, являются компоненты дыма сигарет, например бензпирен, выхлопных газов автомобилей, дыма котельных труб и т.д.* По физико-химическим свойствам такие ксенобиотики – гидрофобные соединения. При попадании в организм они накапливаются в гидрофобной фазе клетки, т. е. в биологических мембранах и оказывают неблагоприятное действие на организм - канцерогенное, мутагенное, аллергогенное, тератогенное и др. В силу плохой растворимости в воде ксенобиотики не могут быть выведены из организма с током биологических жидкостей, т. е. обладают кумулятивным эффектом.

Для того чтобы вывести ксенобиотик из организма нужно увеличить полярность его молекулы. Добиться этого можно путем окисления ксенобиотика и присоединения к образовавшимся в результате окисления полярным кислородсодержащим группам гидрофильных молекул – адьювантов.

На сочетании этих двух реакций окисления и конъюгации основана детоксикационная функция печени.

Окисление ксенобиотиков (первая фаза детоксикации) осуществляет *монооксигеназная система мембран эндоплазматического ретикулума*. Главным компонентом монооксигеназной системы является гемопротейд – *цитохром Р-450*. Этот белок осуществляет активацию молекулярного кислорода и внедряет один из атомов молекулы кислорода в состав молекулы ксенобиотика. Подобные реакции называют реакциями гидроксилирования, поскольку в результате их в составе гидрофобной молекулы появляются полярные гидроксигруппы.

Цитохром Р-450 активирован молекулярный кислород и внедряет один атом кислорода в состав гидрофобной молекулы. Второй атом кислорода идет на окисление водорода с образованием молекулы воды.

На второй фазе детоксикации ферменты *трансферазы* осуществляют реакцию конъюгации окисленного ксенобиотика с гидрофильной молекулой адьюванта, роль которого выполняют глюкуроновая и серна кислота, аминикислоты и некоторые другие вещества.

Для различных ксенобиотиков имеются специфичные формы цитохрома Р-450 и при попадании в организм ксенобиотика происходит экспрессия соответствующего гена и синтез специфичной для данного ксенобиотика формы цитохрома Р-450. Суперсемейство цитохромов Р-450 объединяет несколько семейств, которые кодируются несколькими десятками генов. Наиболее мощная монооксигеназная система присутствует в клетках печени.

В легких также есть монооксигеназная система и ее мощность составляет примерно 25% от мощности монооксигеназной системы печени. Следовательно, вклад легких в обезвреживание ксенобиотиков в организме также весьма существенный. Легкие активно участвуют в метаболизме биологически активных веществ (БАВ) и лекарственных соединений посредством двух механизмов: захватывают циркулирующие в крови БАВ и лекарственные препараты и подвергают их химическим превращениям, сопровождающимся изменениями биологической активности; § синтезируют ряд БАВ.

Роль легких в метаболизме БАВ и лекарств суммирована в таблице 2. Установлено, что ряд БАВ и лекарственных средств инактивируются легкими. Некоторые БАВ, напротив, активируются в результате метаболических превращений в легких. Легкие синтезируют биорегуляторы липидной природы – простагландины. Наконец, у некоторых БАВ биологическая активность не изменяется после прохождения через легкие.

Таблица 2. Участие легких в метаболизме ряда БАВ

<b>Вещества, инактивируемые легкими</b>	<b>Гормоны и негормональные БАВ:</b>
Серотонин	
Ацетилхолин	
Норадреналин	
Брадикинин	
Простагландины E1, E2 и E2 $\alpha$	
<b>Лекарственные препараты:</b>	
Аминазин	
Имипрамин	
Нортриптилин	
Пропранол	
Сульфаниламиды	
Циклизин и хлорциклизин	
Димедрол	
<b>Галлюциногены:</b>	

---

Диетиламид лизергиновой кислоты

---

<b>Вещества, активируемые или синтезируемые легкими</b>	Ангиотензин I (превращается в активный ангиотензин II)
---	--

---

Простагландины A1 и A2

---

<b>Вещества, неметаболизируемые легкими</b>	Адреналин
---	-----------

---

Гистамин

---

Дофамин

---

Изопротеренол

---

Простагландины

---

Наиболее полно выяснена роль легких в метаболизме биогенных аминов, и в первую очередь *серотонина*. Изолированные легкие быстро поглощают серотонин из перфузируемой жидкости с помощью механизма активного транспорта за счет энергии градиента ионов  $\text{Na}^+$ . Захват серотонина легкими ингибируется конкурентными ингибиторами, ингибиторами клеточного дыхания и ингибитором  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  - АТФазы – убаином.

Концентрация серотонина представлена в логарифмической зависимости от времени перфузии. Имипрамин (конкурентный ингибитор транспорта аминов), KCN (ингибитор дыхания), йодоацетат натрия (ингибитор гликолиза) и убаин (ингибитор  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  - АТФазы) подавляют выведение серотонина из перфузируемой жидкости. Захваченный легкими из крови серотонин окисляется в легких ферментом моноаминоксидазой с образованием 5-гидроксииндолуксусной кислоты.

Скорость этой реакции значительно выше скорости проникновения серотонина в легкие из крови и поэтому лимитирующей стадией в выведении серотонина из кровотока является стадия захвата этого амина легкими. Результаты автордиографических исследований указывают на важную роль эндотелия в поглощении серотонина. В отличие от серотонина, другой биогенный амин – гистамин, не поглощается легкими из крови и не метаболизируется со сколько-нибудь существенной скоростью. Аналогично легкие поглощают и метаболизируют *норадреналин*, но не поглощают и не метаболизируют адреналин. Таким образом, легкие проявляют специфичность в поглощении и метаболизме биогенных аминов. Захват из крови и окисление БАВ, не единственный механизм, посредством которого легкие трансформируют вазоактивные соединения.

Другой механизм связан с протеолитическим расщеплением БАВ полипептидной природы специфичными протеазами, локализованными на поверхности эндотелия. Посредством органического протеолиза происходит превращение неактивного **ангиотензина I** в активный **ангиотензин II**. Путем протеолитической деградации инактивируется другой вазоактивный пептид - брадикинин. Протеолитическая модификация биологически активных пептидов легкими не требует их поглощения из крови и происходит на поверхности эндотелия. Говоря о процессах протеолиза, протекающих в легких, следует упомянуть важную роль белка альбуминовой фракции плазмы крови ингибитора протеаз  $\alpha_1$ -антитрипсина.  **$\alpha_1$ -антитрипсин** относится к семейству ингибиторов сериновых протеаз, получивших название серпинов.  $\alpha_1$ -антитрипсин секретируется в кровь печенью. Важнейшая физиологическая роль этого белка реализуется в легких и состоит в предотвращении чрезмерного действия фермента эластазы, секретируемой нейтрофильными лейкоцитами, в просвет воздухоносных путей. Переваривая белок эластин, фермент может вызвать повреждение ткани легкого. Врожденная недостаточность  $\alpha_1$ -антитрипсина проявляется развитием эмфиземы у взрослых вследствие уменьшения эластических свойств легочной ткани.

Легким принадлежит важная роль в захвате, метаболизме, синтезе, хранении и секреции БАВ липидной природы - **простагландинов**. Простагландины это БАВ, образующиеся в результате окисления полиненасыщенных жирных кислот в циклооксигеназном пути.

Характерными чертами строения простагландинов являются цепь из 20 атомов углерода, расположенный в середине цепи цикл из 5 атомов углерода, наличие двойных связей, гидроксильной - и оксо-групп. На рисунке 10 представлена структура синтезируемых легкими простагландинов и вещества, лежащего в основе их строения – простановой кислоты. Простагландины обнаруживаются практически во всех органах и тканях, но именно для легких характерна наиболее высокая концентрация простагландинов. В тканях дыхательных путей образуются простагландины F<sub>2</sub> и E<sub>2</sub> (цифрой обозначается число двойных связей в молекуле простагландина), причем первый из них синтезируется в легочной ткани и способен вызывать сокращение мышцы бронхов, а второй – в бронхах, но оказывает прямо противоположное действие, т. е. расслабляет их. В легких концентрация PgF<sub>2</sub> в 10-20 раз выше концентрации PgE<sub>2</sub>. В бронхах наблюдается обратная закономерность – концентрация PgE<sub>2</sub> в 3 раза выше концентрации PgF<sub>2</sub>. В то же время, PгА, обладающий гипотензивным и натрийуретическим эффектами, не обнаруживается в легких. Усиление синтеза ПГF<sub>2</sub> и понижение концентрации ПГE<sub>2</sub> приводят к возникновению разных форм бронхиальной астмы. Изменение уровня этих простагландинов зафиксировано и у больных пневмонией и бронхитом.

В биосинтезе простагландинов ключевая роль принадлежит ферменту мембран эндоплазматического ретикулума **простагландинсинтетазе**.

Синтез простагландинов стимулируется гистамином, брадикинином и серотонином. Противовоспалительные лекарственные средства, например аспирин, подавляют синтез простагландинов из чего можно заключить, что простагландины оказывают провоспалительное действие.

После секреции в кровь простагландины быстро поглощаются различными органами и время циркулирования их в крови очень незначительно. Так полупериод циркулирования  $PgF_2\alpha$  не превышает 1-5 мин. Легкие очень эффективно поглощают простагландины из кровотока, превосходя в этом отношении другие органы. В опытах с изолированными легкими 85-95%  $PgE$  или  $PgF$  поглощаются и метаболизируются легкими за один пассаж перфузируемой жидкости. При инактивации простагландинов в легких ключевая реакция состоит во введении гидроксигруппы в 15 положение цепи, сопровождающейся потерей 90% биологической активности соединения.

Реакция катализируется ферментом *простагландиндегидрогеназой*. Активность дегидрогеназы в легких очень высока и уступает таковой только в почках и селезенке. Сродство дегидрогеназы к  $PgE$  выше, чем к  $PgF$ , что может иметь отношение к большему содержанию  $PgF$  в легких по отношению к  $PgE$ . Простагландины обладают выраженными биологическими эффектами, причем в разных тканях эффекты одного и того же простагландина могут отличаться (таблица 3). Различие эффектов определяется тем с каким рецептором связывает простагландин.

На легкие оказывают влияние преимущественно простагландины E и F, причем  $PgE_2$  вызывает релаксацию гладкомышечных элементов бронхов и кровеносных сосудов легких, а  $PgF_2\alpha$  – сокращение. Важная роль легких в метаболизме простагландинов позволяет предполагать возможность использования простагландинов в лечении заболеваний легких.

В частности, представляется логичным купировать приступы бронхиальной астмы введением  $PgE$ . Ингаляционный способ введения простагландинов более эффективен в указанных целях нежели внутривенный. Одна из жизненно важных функций легких, теснейшим образом связанная с их дыхательной функцией, состоит в участии легких в регуляции кислотно-основного состояния организма (КОС). Под КОС принято понимать соотношение концентраций водородных ( $H^+$ ) и гидроксильных ( $OH^-$ ) ионов в жидких средах организма. Отличительная черта КОС заключается в поддержании относительного постоянства реакции среды (pH) в тканях и большинстве биологических жидкостей. Постоянство pH создает оптимальные условия для функционирования молекул белков, имеющих оптимум pH для своей активности. В первую очередь это относится к белкам-ферментам, но работа и других белков: рецепторов, гормонов, антител, переносчиков и др. также зависит от pH среды. Поэтому поддержание постоянства реакции среды тканей и биологических жидкостей является жизненно важным.

Физиологические значения реакции среды в крови расположены в очень узком интервале значений рН: 7,37-7,44, а снижение рН крови ниже 7,2 и увеличение выше 8,2 могут быть несовместимы с жизнью. Из чего исходит угроза постоянству реакции среды? КОС зависит от состояния клеточного метаболизма, газотранспортной функции крови, внешнего дыхания и водно-солевого обмена. Нарушения в любой из этих систем сопровождаются изменениями КОС, отражающими степень тяжести возникающих нарушений.

В то же время, как ни странно **главная угроза постоянству показателей КОС исходит от естественного протекания обмена веществ**. Окислительный распад углеводов, жиров и белков в тканях приводит к образованию большого количества органических и минеральных кислот. За сутки у взрослого человека в ходе обмена веществ образуется 20000 мэкв кислот. В пересчете на сильную соляную кислоту это соответствует 20л 1М раствора HCl, или 2 л дымящей HCl. При столь сильном кислотообразовании организму удается сохранять реакцию среды тканей и биологических жидкостей в узких границах. Это достигается наличием мощной системы регуляции КОС, включающей буферные системы крови и тканей и механизмы физиологического контроля:

#### ***Буферные системы крови и тканей***

***(физико-химические механизмы регуляции КОС):***

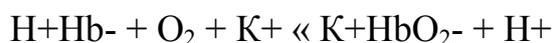
1. Бикарбонатная:  $\text{NaHCO}_3 + \text{H}_2\text{CO}_3$
2. Гемоглобиновая:  $\text{HbO}_2\text{K}^+ + \text{Hb-K}^+$
3. Фосфатная:  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 + \text{NaH}_2\text{PO}_4$
4. Белковая: протеин- $\text{Na}^+$  + протеин- $\text{H}^+$

#### ***Физиологический контроль:***

1. Дыхательная функция легких.
2. Выделительная функция почек.

Буферные системы поддерживают постоянство рН биологических жидкостей при поступлении в них кислых ( $\text{H}^+$ ) и основных ( $\text{OH}^-$ ) продуктов. Буферное действие объясняется связыванием свободных  $\text{H}^+$ ; и  $\text{OH}^-$  ионов компонентами буфера и переводом их в недиссоциированную форму слабой кислоты или воды. Для устранения сдвига рН буферным системам достаточно 30 секунд, дыхательному контролю – 1-3 минуты, а работа почек займет 10-20 часов. Однако, буферные системы устраняют только сдвиг рН и не удаляют из организма кислые продукты метаболизма. Без физиологического контроля буферные системы не смогут поддерживать постоянство показателей КОС, поскольку их мощность будет быстро исчерпана. В отличие от буферных систем, накапливающих в себе кислоты, легкие и почки осуществляют окончательное выведение из организма кислых продуктов. С учетом задач настоящего учебного пособия мы не будем

останавливаться на работе буферных систем и почек и рассмотрим только роль легких в регуляции КОС, заключающуюся в удалении из организма летучих кислот. При увеличении в крови концентрации ионов  $H^+$  происходит увеличение легочной вентиляции, из организма удаляется большее количество  $CO_2$ , и значение рН крови возвращается к исходному уровню. Если же в крови увеличивается содержание оснований, то легочная вентиляция уменьшается, что влечет задержку в организме углекислоты и увеличение в крови напряжения  $CO_2$  и концентрации  $H^+$  ионов (уменьшение рН). В результате возникший сдвиг рН в щелочную сторону частично компенсируется. Первичная функция дыхательной системы – поддержание оптимального уровня напряжения кислорода ( $pO_2$ ) и углекислоты ( $pCO_2$ ) в артериальной крови. Эта функция обеспечивается тремя ключевыми процессами – 1) вентиляцией; 2) кровотоком и 3) диффузией газов в легких. Нарушение каждого из них может привести к дыхательной недостаточности, определяемой как снижение  $pO_2$  ниже 60 мм рт. ст. и повышение  $pCO_2$  выше 60 мм рт. ст. при спокойном дыхании. В легких происходит оксигенация гемоглобина, сопровождающаяся усилением его кислотных свойств. **Оксигемоглобин** – более сильная кислота по сравнению с **дезоксигемоглобином** и легче отдает протоны. Поэтому присутствующие в эритроцитах в больших количествах катионы калия вытесняют протоны из оксигемоглобина с образованием его калиевой соли ( $K+HbO_2^-$ ):



Освобождающиеся протоны связываются гидрокарбонатным анионом с образованием угольной кислоты. Имеющийся в эритроцитах фермент **карбоангидраза** разлагает угольную кислоту на воду и углекислоту, удаляемую с выдыхаемым воздухом:

$H_2CO_3 \rightleftharpoons H_2O + CO_2$  карбоангидраза в тканях оксигемоглобин отдает кислород и переходит в форму дезоксигемоглобина. Кислотные свойства у дезоксигемоглобина выражены слабо, и поэтому протоны вытесняют катионы калия из комплекса с гемоглобином:



Калиевая соль оксигемоглобина и дезоксигемоглобин представляют сопряженную кислотно-основную пару, в которой первый компонент является основанием, а второй кислотой. На долю гемоглобинового буфера приходится 2/3 буферной емкости крови.

Образующаяся в тканях углекислота входит в эритроциты и здесь частично связывается гемоглобином с образованием **карбогемоглобина**. Большая же часть углекислоты гидратируется карбоангидразой с образованием угольной кислоты:



Угольная кислота диссоциирует по первой ступени, и образующиеся гидрокарбонатные анионы переходят в плазму крови, где преобладают катионы натрия. Таким образом, большая часть углекислоты переносится из тканей в легкие в виде гидрокарбоната натрия плазмы крови.