

Министерство здравоохранения Российской Федерации  
Федеральное государственное бюджетное образовательное  
учреждение высшего образования  
Первый Московский государственный  
медицинский университет имени И.М. Сеченова



С.Е. Северин, Т.Л. Алейникова, Е.В. Осипов, С.А. Силаева

# БИОЛОГИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

**Учебник**

*3-е издание, исправленное*

*Рекомендовано ФГБОУ ВО Первый Московский государственный  
медицинский университет имени И.М. Сеченова в качестве учебника  
для студентов образовательных организаций высшего профессионального  
образования, обучающихся по специальностям «Лечебное дело», «Педиатрия»,  
«Медико-профилактическое дело», «Фармация» по дисциплине  
«Биологическая химия»*



Медицинское информационное агентство  
Москва  
2017

УДК 577.1(075.8)  
ББК 28.707.2я73  
С28

Получена положительная рецензия Экспертного совета  
по рецензированию учебных изданий № ЭСР-708  
Первый МГМУ имени И.М. Сеченова  
ФГАУ «ФИРО» Министерства образования и науки РФ  
№ 154 от 14 апреля 2015 г.

**Северин, С.Е.**

**С28** Биологическая химия : Учебник / С.Е. Северин, Т.Л. Алейникова, Е.В. Осипов, С.А. Силаева. — 3-е изд., испр. — Москва : ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2017. — 496 с. : ил.

ISBN 978-5-9986-0284-9

В учебнике рассматриваются основные положения классической биохимии. Приведены сведения о структуре и свойствах биомолекул, молекулярных основах физиологических функций человека. Цветные рисунки и схемы помогают восприятию и запоминанию сложного для изложения материала. Издание дополнено контролирующими тестами, заданиями и задачами.

Рекомендовано ФГБОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова в качестве учебника для студентов образовательных организаций высшего профессионального образования, обучающихся по специальностям «Лечебное дело», «Педиатрия», «Медико-профилактическое дело», «Фармация» по дисциплине «Биологическая химия».

Для студентов медицинских вузов.

**УДК 577.1(075.8)**  
**ББК 28.707.2я73**

**ISBN 978-5-9986-0284-9**

- © Северин С.Е., Алейникова Т.Л., Осипов Е.В., Силаева С.А., 2017
- © ФГБОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России, 2017
- © Оформление. ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2017

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в какой-либо форме без письменного разрешения владельцев авторских прав.

# Содержание

<b>Предисловие</b> .....	7
<b>Список сокращений</b> .....	9
<b>Раздел 1. Белки. Структура и функции (Т.Л. Алейникова)</b> .....	11
1.1. Структура белка .....	11
1.2. Конформация полипептидных цепей .....	15
1.3. Взаимодействие белков с лигандами .....	20
1.4. Простые и сложные белки .....	21
1.5. Четвертичная структура и кооперативность изменения конформации протомеров .....	22
1.6. Ингибиторы функций белков .....	28
1.7. Физико-химические свойства белков .....	28
1.8. Изофункциональные белки .....	30
Контрольные задания, тесты, задачи .....	31
<b>Раздел 2. Ферменты (Т.Л. Алейникова)</b> .....	38
2.1. Кофакторы ферментов .....	40
2.2. Механизмы действия ферментов .....	42
2.3. Кинетика ферментативных реакций .....	44
2.4. Ингибиторы ферментов .....	46
2.5. Регуляция действия ферментов .....	51
2.6. Изоферменты .....	55
2.7. Применение ферментов в медицине .....	56
Контрольные задания, тесты, задачи .....	58

<b>Раздел 3. Синтез нуклеиновых кислот и белков (С.А. Силаева)</b> .....	66
3.1. Строение нуклеиновых кислот.....	67
3.2. Репликация (синтез ДНК).....	75
3.3. Репарация ошибок и повреждений ДНК.....	79
3.4. Биосинтез РНК (транскрипция).....	83
3.5. Трансляция (биосинтез белка).....	87
3.6. Ингибиторы матричных биосинтезов.....	94
3.7. Регуляция биосинтеза белков.....	97
3.8. Механизмы генетической изменчивости. Полиморфизм белков. Наследственные болезни.....	103
3.9. Образование белков иммунной системы.....	106
3.10. Использование ДНК-технологий в медицине.....	108
Контрольные задания, тесты, задачи.....	113
<b>Раздел 4. Биологические мембраны (С.Е. Северин, Е.В. Осипов)</b> .....	126
Контрольные задания, тесты, задачи.....	133
<b>Раздел 5. Общие аспекты регуляции (Е.В. Осипов, С.А. Силаева)</b> ....	137
Контрольные задания, тесты, задачи.....	149
<b>Раздел 6. Биологическое окисление</b> <b>(Е.В. Осипов, Т.Л. Алейникова)</b> .....	154
Контрольные задания, тесты, задачи.....	164
<b>Раздел 7. Общий путь катаболизма пищевых веществ</b> <b>(Т.Л. Алейникова)</b> .....	170
7.1. Основные этапы общего пути катаболизма.....	172
7.2. Цитратный цикл.....	174
7.3. Регуляция общих путей катаболизма.....	178
7.4. Амфиболическое значение общего пути катаболизма.....	181
7.5. Гипоэнергетические состояния.....	183
Контрольные задания, тесты, задачи.....	183
<b>Раздел 8. Обмен углеводов (Т.Л. Алейникова)</b> .....	195
8.1. Основные углеводы пищи. Строение, переваривание.....	196
8.2. Трансмембранный перенос глюкозы и других моносахаридов в клетки.....	200
8.3. Метаболизм глюкозы в клетках.....	205

8.4. Метаболизм гликогена.....	207
8.5. Регуляция метаболизма гликогена .....	213
8.6. Катаболизм глюкозы.....	223
8.7. Синтез глюкозы (глюконеогенез) .....	235
8.8. Пентозофосфатный путь превращения глюкозы .....	250
Контрольные задания, тесты, задачи .....	255
<b>Раздел 9. Обмен липидов (С.А. Силаева) .....</b>	<b>275</b>
9.1. Строение основных липидов организма.....	276
9.2. Переваривание липидов .....	278
9.3. Всасывание продуктов гидролиза липидов.....	280
9.4. Ресинтез экзогенных ТАГ в клетках слизистой кишечника и их транспорт по крови .....	281
9.5. Эндогенный синтез жиров в период пищеварения .....	283
9.6. Ожирение .....	292
9.7. Использование жиров в качестве источника энергии.....	293
9.8. Синтез и использование кетоновых тел.....	298
9.9. Метаболизм эйкозаноидов .....	301
9.10. Обмен холестерина.....	307
Контрольные задания, тесты, задачи .....	319
<b>Раздел 10. Метаболизм азотсодержащих соединений     (Т.Л. Алейникова, С.А. Силаева) .....</b>	<b>332</b>
10.1. Метаболизм аминокислот .....	332
10.2. Биосинтез аминокислот .....	340
10.3. Катаболизм аминокислот .....	343
10.4. Обмен аммиака .....	346
10.5. Трансметилирование и метаболизм одноуглеродных фрагментов .....	353
10.6. Обмен фенилаланина и тирозина .....	358
10.7. Декарбоксилирование аминокислот и метаболизм биогенных аминов .....	364
10.8. Обмен нуклеотидов.....	366
Контрольные задания, тесты, задачи .....	377
<b>Раздел 11. Интеграция метаболизма     (Т.Л. Алейникова, С.А. Силаева, Е.В. Осипов) .....</b>	<b>396</b>
11.1. Компарментализация и регуляция метаболических путей.....	398
11.2. Сахарный диабет .....	405

11.3. Регуляция водно-солевого обмена .....	413
11.4. Регуляция обмена кальция и фосфатов .....	419
Контрольные задания, тесты, задачи .....	422
<b>Раздел 12. Обезвреживание метаболитов и обмен чужеродных соединений в печени (Е.В. Осипов, Т.Л. Алейникова) .....</b>	<b>431</b>
Контрольные задания, тесты, задачи.....	445
<b>Раздел 13. Биохимия крови (Е.В. Осипов, С.А. Силаева) .....</b>	<b>448</b>
Контрольные задания, тесты, задачи.....	464
<b>Раздел 14. Биохимия соединительной ткани (Е.В. Осипов, С.А. Силаева) .....</b>	<b>469</b>
Контрольные задания, тесты, задачи.....	487
<b>Алфавитный указатель .....</b>	<b>490</b>

# Предисловие

**Б**иологическая химия является одной из фундаментальных дисциплин, обеспечивающих подготовку квалифицированного врача. Восприятие и усвоение биохимии зависит от учебной системы кафедры, в том числе от качества и стиля учебника.

В последнее время создан ряд превосходных учебников, но они, как правило, объемны и излишне подробны. Авторы ставили своей целью написание учебника, который бы не только соответствовал образовательному стандарту, но в то же время отвечал критерию минимальности и достаточности при обучении будущего врача.

В данном учебнике 14 разделов, посвященных основным вопросам биологической химии. При изложении положений классической биохимии авторы стремились использовать минимальное количество формульного материала. Учебник знакомит студента также с новыми научными фактами и обобщениями. Так, в разделе, посвященном матричным биосинтезам, включены сведения по биоинженерии; описаны методы работы с генным материалом, в частности излагается метод полимеразной цепной реакции и его использование в диагностике различных болезней.

Основные разделы иллюстрированы цветными схемами и рисунками, благодаря чему достигается эффект наглядности, которая несомненно обеспечит легкость восприятия и запоминания даже непростого в изложении материала. Схемы процессов помогают создать понятную картину взаимодействия метаболических путей, их согласованности и регуляции. Подобное изложение предмета будет хорошей базой для дальнейшего обсуждения нарушений метаболизма как основных причин заболеваний.

В процессе представления материала авторы использовали сокращения, принятые в современной научной и учебной литературе.

Новое издание дополнено контролирующими заданиями, тестами и задачами, среди которых имеются задачи, созданные студентами, работавшими по

программе «Творческая личность» под руководством доцентов В.А. Голенченко, С.А. Лесничук и Т.А. Титовой.

Авторы надеются, что краткость содержания, доступность изложения и яркие иллюстрации сделают данный учебник полезным не только для студентов медицинских вузов, но также для медицинских работников широкого профиля.

*Член-корреспондент РАН, профессор С.Е. СЕВЕРИН*



# Список сокращений

Ca <sup>2+</sup>	— катион(ы) кальция, ион(ы) кальция: ионизированный (свободный) кальций	PPi	— пиродифосфат неорганический (H <sub>4</sub> P <sub>2</sub> O <sub>7</sub> )
Cl <sup>-</sup>	— анион(ы) хлора	SAG	— S-аденозилгомоцистеин
FAD	— флавинадениндинуклеотид	SAM	— S-аденозилметионин
FMN	— флавиномононуклеотид	2,3-БФГ	— 2,3-бисфосфоглицерат
H <sup>+</sup>	— ион(ы) водорода, протоны	АД	— артериальное давление
Hb	— гемоглобин	АДГ	— антидиуретический гормон (вазопрессин)
HbCO	— карбоксигемоглобин	АДФ	— аденозиндифосфорная кислота, аденозиндифосфат
HbO <sub>2</sub>	— гемоглобин оксигенированный	АКТГ	— адренокортикотропный гормон
[K <sup>+</sup> ]	— концентрация ионов калия	АЛТ	— аланинаминотрансфераза
LT	— лейкотриены	АМФ	— аденозинмонофосфат
MetHb	— метгемоглобин	апоЛП	— аполипопротеин
Na <sup>+</sup>	— катион(ы) натрия	АПФ	— ангиотензинпревращающий фермент
[Na <sup>+</sup> ]	— концентрация ионов натрия	АСТ	— аспаратаминотрансфераза
NAD	— никотинамидадениндинуклеотид	АТ	— антитело, антитела
NADP	— никотинамидадениндинуклеотидфосфат	АТФ	— аденозинтрифосфорная кислота
NO	— оксид азота, вырабатываемый в эндотелии фактор релаксации (вазодилатации)	АТФаза	— аденозинтрифосфатаза
НТФ	— нуклеозидтрифосфаты	АХАТ	— ацетил-КоА-холестерол-ацил-трансфераза
p <sub>a</sub> CO <sub>2</sub>	— парциальное напряжение двуокиси углерода в артериальной крови	АХЭ	— ацетилхолинэстераза
pCO <sub>2</sub>	— парциальное давление двуокиси углерода	АЦ	— аденилатциклаза
PG	— prostaglandins, простагландины	БИФ	— бифункциональный фермент
Pi	— фосфат неорганический (H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> )	ВЖК	— высшие жирные кислоты
pO <sub>2</sub>	— парциальное давление кислорода	ГАМК	— γ-аминомасляная кислота
		ГГФРТ	— гипоксантингуанинфосфорибозилтрансфераза
		ГДФ	— гуанозиндифосфат
		ГЛЮТ	— глюкозные транспортеры
		ГМФ	— гуанозинмонофосфат

ГТ	— глутатионтрансфераза	ПКС	— протеинкиназа С
ГТФ	— гуанозинтрифосфат	ПНФ	— предсердный натрийуретический фактор
Д	— дальтон (после числового значения)	ПОЛ	— перекисное окисление липидов
ДАГ	— диацилглицеролы	ПТГ	— паратиреоидный гормон
ДАФ	— дигидроксиацетонфосфат	ПФ	— пиридоксальфосфат
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота	ПЦР	— полимеразная цепная реакция
дНТФ	— дезоксинуклеозидтрифосфат	ПЯЛ	— полиморфно-ядерные лейкоциты
ДОФА	— дигидроксифенилаланин	РААС	— ренин-ангиотензин-альдостероновая система
дТМФ	— дезокситимидинмонофосфат	РНК	— рибонуклеиновая кислота
ДФФ	— диизопропилфторфосфат	рРНК	— рибосомная РНК
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт	РНР	— рибонуклеотидредуктаза
ИЛ	— интерлейкин, интерлейкины	РЭС	— ретикулоэндотелиальная система
ИМФ	— инозинмонофосфат	СТГ	— соматотропный гормон
ИФ-3	— инозитолтрифосфат	ТАГ	— триацилглицеролы
ИФН	— интерферон, интерфероны	ТГ	— тиреоглобулин
КАТ	— карнитинацилтрансфераза	ТГФК	— тетрагидрофолат
кД	— килодальтон	ТДФ	— тиаминдифосфат
КК	— креатинкиназа	тРНК	— транспортная РНК
КоА	— кофермент (коэнзим) А	ТТГ	— тиреотропный гормон
КоQ	— кофермент (коэнзим) Q	УДФ	— уридиндифосфат
КФС II	— карбамоилфосфатсинтетаза II	УМФ	— уридинмонофосфат
ЛДГ	— лактатдегидрогеназа	УТФ	— уридинтрифосфат
ЛП	— липопротеин	УФО	— ультрафиолетовое облучение
ЛПВП	— липопротеины высокой плотности	ФАФС	— 3-фосфоаденозин-5-фосфосульфат
ЛПНП	— липопротеины низкой плотности	ФКУ	— фенилкетонурия
ЛПОНП	— липопротеины очень низкой плотности	ФРДФ	— фосфорибозилдифосфат
ЛППП	— липопротеины промежуточной плотности	ХМ	— хиломикроны
ЛХАТ	— лецитинхолестеролацилтрансфераза	Хс	— холестерол
МАГ	— моноацилглицеролы	цАМФ	— циклический аденозин-3', 5'-монофосфат
МАО	— моноаминоксидаза	ЦДФ	— цитидиндифосфат
мРНК	— матричная РНК	ЦМФ	— цитидинмонофосфат
мяРНП	— малые ядерные рибонуклеопротеины	ЦНС	— центральная нервная система
НДФ	— нуклеозиддифосфат	ЦПЭ	— цепь переноса электронов
НК	— нуклеиновая кислота	ЦТК	— цикл трикарбоновых кислот, цикл Кребса
НМФ	— нуклеозидмонофосфат	ЦТФ	— цитидинтрифосфат
ОПК	— общий путь катаболизма	ЭР	— эндоплазматический ретикулум
ПДК	— пируватдегидрогеназный комплекс	ЭХс	— эфиры холестерина
ПКА	— протеинкиназа А		

# 1

# Белки. Структура и функции

**Цели изучения.** Знать и уметь объяснять:

- уровни структурной организации белков, роль конформации белков в формировании активного центра и функционирования белков;
- причины развития наследственных и приобретенных протеинопатий;
- влияние экзогенных лигандов (токсинов, ядов) на активность белков, механизмы лечебного действия некоторых лекарств;
- особенности строения олигомерных белков и механизмы адаптивной регуляции их функций;
- причины и следствия денатурации белков, применение денатурирующих агентов как антисептиков в медицине и фармации.

Белки или протеины количественно преобладают над всеми другими макромолекулами живой клетки. Белки участвуют во всех биологических процессах, выполняя разнообразные **функции**. По характеру выполняемых функций белки можно разделить на следующие группы:

- ферменты;
- рецепторные белки;
- регуляторные белки;
- структурные белки;
- транспортные белки;
- защитные белки;
- сократительные белки.

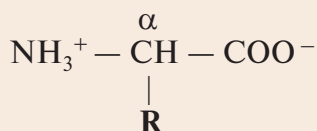
Каждый белок имеет уникальную, свойственную лишь ему структуру, и в такой же мере уникальную функцию, отличающуюся от функций других белков.

## 1.1. Структура белка

**Белки** — это высокомолекулярные соединения (полимеры), состоящие из  $\alpha$ -аминокислот — мономерных звеньев, соединенных между собой пептидными

связями. Все 20 аминокислот, встречающихся в белках, — это  $\alpha$ -аминокислоты, общим признаком которых является наличие аминогруппы  $\text{NH}_2$  и карбоксильной группы  $\text{COOH}$  у  $\alpha$ -углеродного атома. Исключением является пролин, который содержит в  $\alpha$ -положении группу  $\text{NH}$  и называется иминокислотой.  $\alpha$ -Аминокислоты отличаются друг от друга структурой боковой цепи — радикала ( $\text{R}$ ) — и, следовательно, свойствами. Все аминокислоты можно разделить на группы на основе полярности боковых цепей, т.е. способности взаимодействовать с водой при биологических значениях  $\text{pH}$  (рис. 1.1 и табл. 1.1).


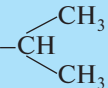
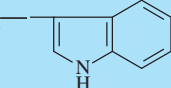
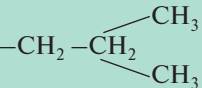
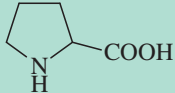
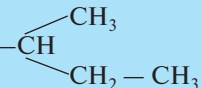
**Пептидные связи** образуются при взаимодействии  $\alpha$ -карбоксильной группы одной аминокислоты и  $\alpha$ -аминогруппы от последующей аминокислоты (рис. 1.2). Пептидная связь — это амидная ковалентная связь, соединяющая



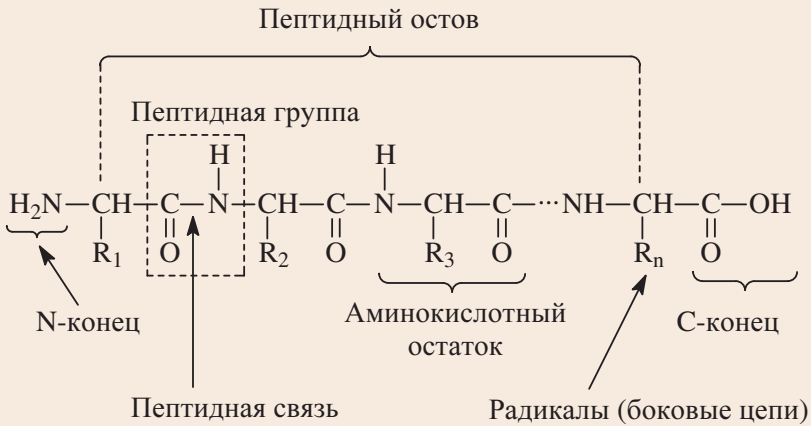
**Рис. 1.1.** Общая структура аминокислот. R — боковая цепь

Таблица 1.1

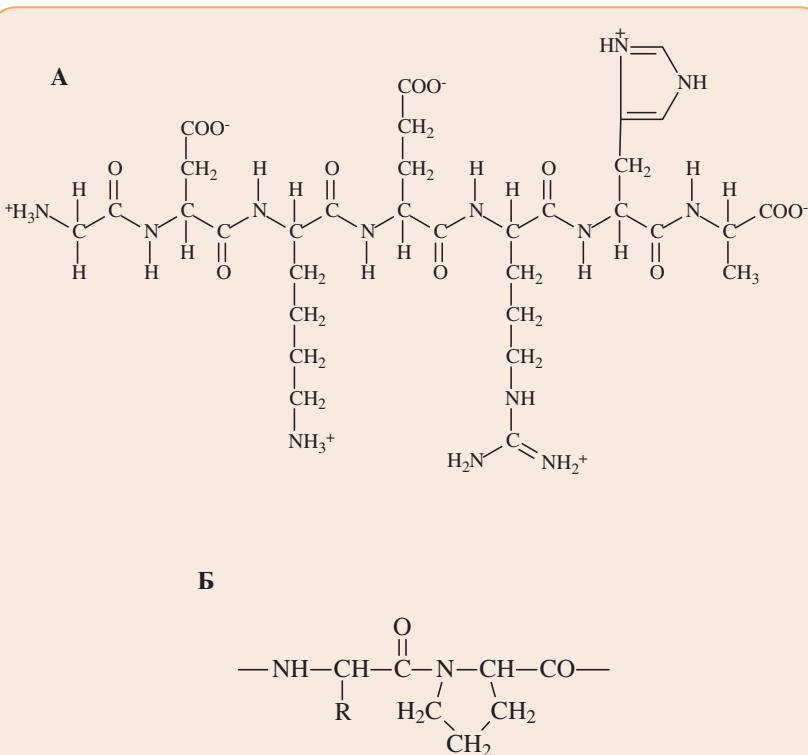
### Свойства радикалов аминокислот

Название аминокислоты	Строение R-группы	Название аминокислоты	Строение R-группы
1. НЕПОЛЯРНЫЕ (гидрофобные) R-группы. В группе R есть неполярные связи C-C, C-H			
Глицин Gly, G	—H	Метионин Met, M	—CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —S—CH <sub>3</sub>
Аланин Ala, A	—CH <sub>3</sub>	Фенилаланин Phe, P	—CH <sub>2</sub> — 
Валин Val, V		Триптофан Trp, W	—CH <sub>2</sub> — 
Лейцин Leu, L	—CH <sub>2</sub> — 	Пролин Pro, P	
Изолейцин Ile, I	—CH— 		





**Рис. 1.3.** Структура пептидной цепи



**Рис. 1.4.** Пример структуры полипептида:

А — Глицил–Аспарагил–Лизил–Глутамил–Аргинил–Гистирил–Аланин;  
 Б — участие пролина в образовании пептидной связи

Эта последовательность формирует пептидный остов. Следовательно, полипептидная цепь состоит из остова (скелета), имеющего регулярную, повторяющуюся структуру, и отдельных боковых групп (R-групп).

Под **первичной структурой** белка понимают порядок (последовательность) чередования аминокислот в полипептидной цепи. Даже одинаковые по длине и аминокислотному составу пептиды могут быть разными веществами, потому что последовательность аминокислот в цепи у них разная. Последовательность аминокислот в белке уникальна и детерминирована генами. Даже небольшие изменения первичной структуры могут серьезно изменять свойства белка. Было бы неправильно заключить, что каждый аминокислотный остаток в белке необходим для сохранения нормальной структуры и функции белка. Например, были выявлены многие варианты аминокислотных последовательностей гемоглобина, функционирующие нормально. Объяснение этого явления заключается в понимании конформации белка.

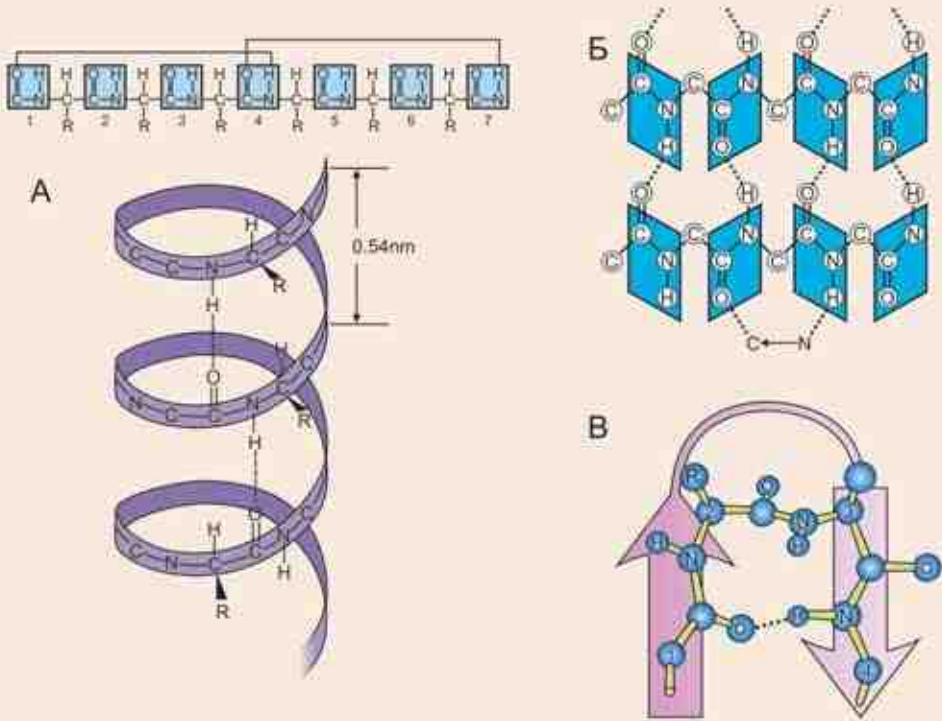
## 1.2. Конформация полипептидных цепей

Функциональные свойства белков определяются **конформацией**, т.е. расположением полипептидной цепи в пространстве. Уникальность конформации для каждого белка определяется его первичной структурой. В белках различают два уровня пространственного строения пептидной цепи — вторичную и третичную структуру.

**Вторичная структура** белков обусловлена способностью групп пептидной связи к водородным взаимодействиям:  $C=O \dots H-N$ . При этом пептид стремится принять конформацию с образованием максимального числа водородных связей. Однако возможность их образования ограничивается тем, что пептидная связь имеет характер частично двойной связи и вращение вокруг нее затруднено, поэтому пептидная цепь приобретает не произвольную, а строго определенную конформацию (рис. 1.5). Известны несколько способов укладки полипептидной цепи в пространстве:

- 1)  **$\alpha$ -спираль** — образуется внутрицепочечными водородными связями между NH-группой одного остатка аминокислоты и CO-группой четвертого от нее остатка (рис. 1.5А);
- 2)  **$\beta$ -структура** (складчатый лист) — формируется водородными связями между пептидными группами полипептидных цепей, расположенными параллельно или антипараллельно (рис. 1.5Б), или связями между участками одной полипептидной цепи, образуя складки (рис. 1.5В);
- 3) беспорядочный клубок — это участки, не имеющие правильной, периодической пространственной организации. Но конформация этих участков также обусловлена аминокислотной последовательностью.

Содержание  $\alpha$ -спиралей и  $\beta$ -структур в разных белках различно: у фибриллярных белков — только спираль или только складчатый лист; а у глобуляр-



**Рис. 1.5.** Конформация полипептидных цепей:

А —  $\alpha$ -спираль; Б —  $\beta$ -структура межцепочечная; В —  $\beta$ -структура в пределах одной пептидной цепи

ных белков — отдельные фрагменты полипептидной цепи: организованы в виде спирали либо складчатого листа, либо беспорядочного клубка.

В одном и том же белке могут присутствовать все три способа укладки полипептидной цепи (рис. 1.6).

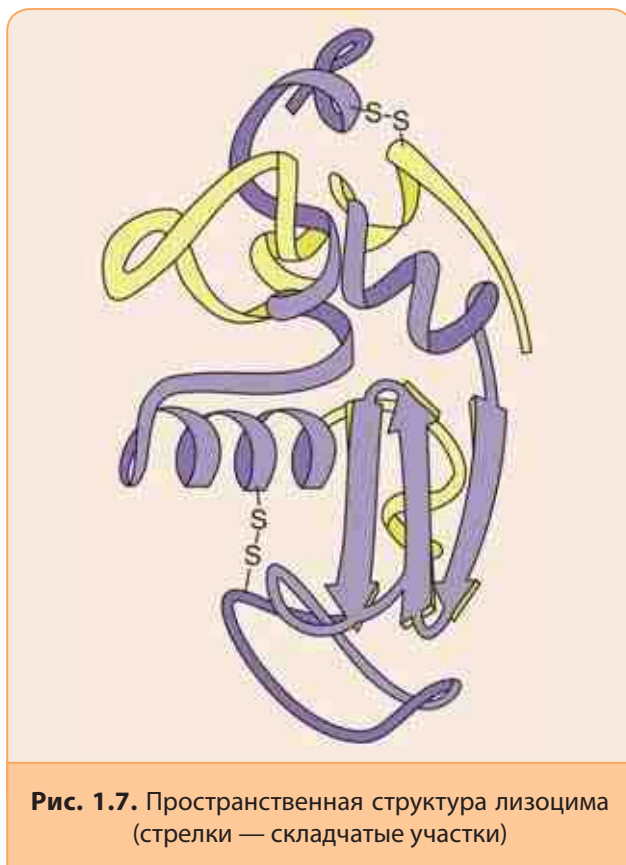


**Рис. 1.6.** Способы укладки пептидной цепи



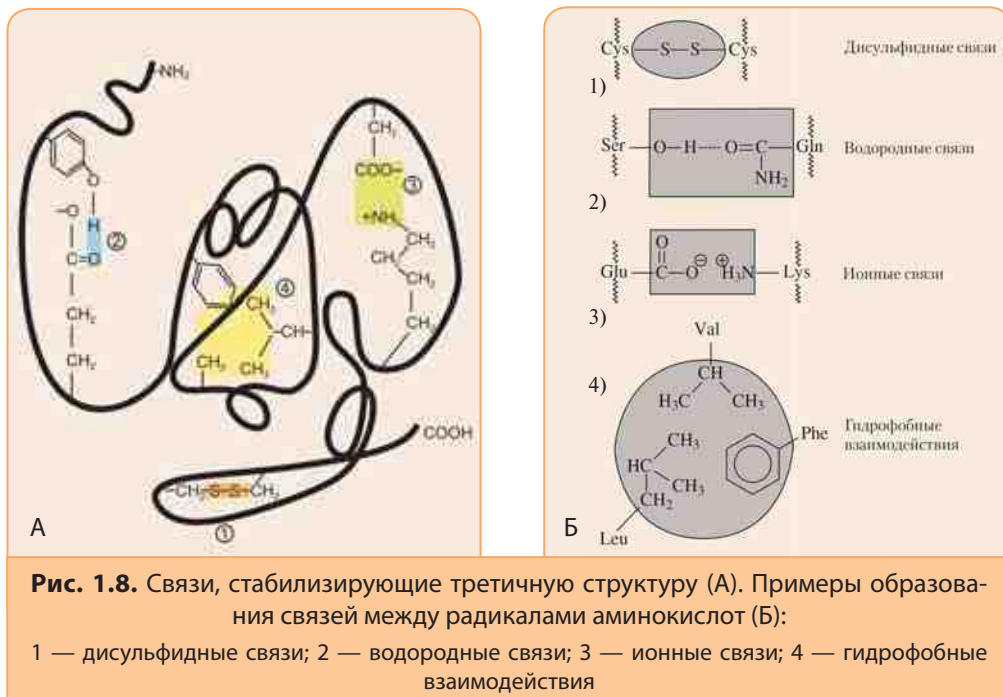
**Третичная структура** глобулярных белков представляет собой укладку в пространстве полипептидной цепи, содержащей  $\alpha$ -спирали,  $\beta$ -структуры и участки без периодической структуры (беспорядочный клубок).

Дополнительное складывание скрученной полипептидной цепи фиксируется связями между боковыми цепями аминокислот (R-группами). Это обеспечивает формирование компактной структуры. Примером может быть пространственная структура лизоцима (рис. 1.7).



Существует несколько видов связей между R-группами, в основном нековалентного характера (рис. 1.8):

- 1) **электростатические силы** притяжения между R-группами, несущими противоположно заряженные ионогенные группы (ионные связи);
- 2) **водородные связи** между полярными (гидрофильными) R-группами;
- 3) **гидрофобные взаимодействия** между неполярными (гидрофобными) R-группами;



4) **дисульфидные связи** между радикалами двух молекул цистеина. Эти связи ковалентные. Они повышают стабильность третичной структуры, но не всегда являются обязательными для правильной укладки молекулы в пространстве. В ряде белков они могут вообще отсутствовать.

**Доменные белки.** Для длинных полипептидных цепей (200 или более аминокислотных остатков) характерна доменная структура. **Домен** — это пространственная структура (глобула), образованная в пределах одной и той же полипептидной цепи белка. Одна такая пептидная цепь может иметь два или больше доменов. Домены соединены пептидными перемычками. Домены одной и той же полипептидной цепи могут отличаться по структуре и функциям, например могут связываться с различными веществами (лигандами). Такие белки называются многофункциональными.

**Денатурация белка** — это нарушение его пространственной структуры. Белковая молекула имеет нативную — энергетически более выгодную (функциональную) — конформацию благодаря наличию большого числа слабых связей и быстро денатурирует при изменении условий среды. Изменение температуры, ионной силы, pH, а также обработка органическими или некоторыми дестабилизирующими агентами могут привести к нарушению нативной конформации. Денатурирующие вещества образуют связи с карбоксильными аминогруппами или карбонильными группами пептидного остова, а также некоторыми боковы-

ми радикалами аминокислот, подменяя собственными связями внутримолекулярные взаимодействия в белке, вследствие чего вторичная и третичная структуры изменяются. Эти изменения не затрагивают первичную структуру, однако при этом биологическая активность белка утрачивается.

Некоторые денатурирующие агенты и механизм их действия приведены в табл. 1.2.

Таблица 1.2

## Денатурирующие агенты белков

Денатурирующие агенты	Действия реагентов
Высокие температуры	Разрушения слабых связей (водородных, ионных гидрофобных)
Кислоты, щелочи	Изменение ионизации ионогенных групп в радикалах аминокислот (Асп, Глу, Лиз, Арг, Гис). Разрушение ионных и водородных связей
Мочевина	Разрушение внутримолекулярных водородных связей в результате образования водородных связей с мочевиной
Спирт, фенол, хлорамин	Разрушение водородных и гидрофобных связей
Соли тяжелых металлов (Pb, Hg и др.)	Образование прочных связей и формирование нерастворимых комплексов

**Применение денатурирующих агентов в медицине и фармации.** Денатурация обычно сопровождается снижением растворимости белков, и это свойство используется для очистки растворов от белковых примесей. При денатурации утрачивается биологическая активность белков, и на этом основаны методы стерилизации медицинских инструментов и материалов в автоклавах (обработка высокими температурами), а также использование денатурирующих агентов как антисептиков. Так спирт, фенол, хлорамин используются для обработки поверхностей, загрязненных патогенной микрофлорой. Вещества, денатурирующие белки, используются для лечения гнойных ран. Примером может быть фенол, который является активным компонентом мази Вишневского. Соли тяжелых металлов (сулема —  $\text{HgCl}_2$ , ляпис —  $\text{AgNO}_3$ ) используются как антисептики при обработке кожных поверхностей.

**Ренативация белка.** При определенных условиях денатурированный белок может быть ренативирован. Это происходит при удалении денатурирующего или дестабилизирующего фактора. Например, в случае рибонуклеазы при удалении денатурирующего вещества — мочевины — диализом полипептид самопроизвольно восстанавливает свою нативную конформацию. То же может происходить при медленном охлаждении денатурированного нагреванием



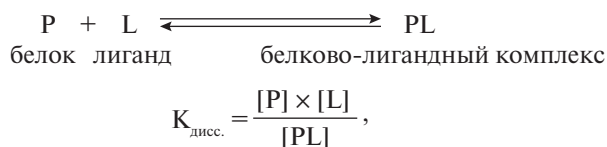
**Рис. 1.9.** Денатурация белка при нагревании и ренативация при медленном охлаждении

белка (рис. 1.9). Это подтверждает тезис о том, что характер укладки пептидной цепи предопределен первичной структурой.

### 1.3. Взаимодействие белков с лигандами

Основным свойством белка, обеспечивающим его функцию, является избирательное взаимодействие с определенным веществом — **лигандом**. Лигандами могут быть вещества разной природы, как низкомолекулярные соединения, так и макромолекулы, в том числе и белки. На белковых молекулах есть участки, к которым присоединяются лиганды — **центры связывания**, или **активные центры**. Центры связывания формируются из аминокислотных остатков, сближенных в результате формирования вторичной и третичной структур. Связи между белком и лигандом могут быть нековалентными и ковалентными. Высокая специфичность взаимодействия («узнавания») белка и лиганда обеспечивается комплементарностью структуры активного центра и лиганда.

Под **комплементарностью** понимают **химическое и пространственное соответствие активного центра белка и лиганда**. Взаимодействие между белком P и лигандом L описывается уравнением:



где  $K_{\text{дисс.}}$  — константа диссоциации комплекса.

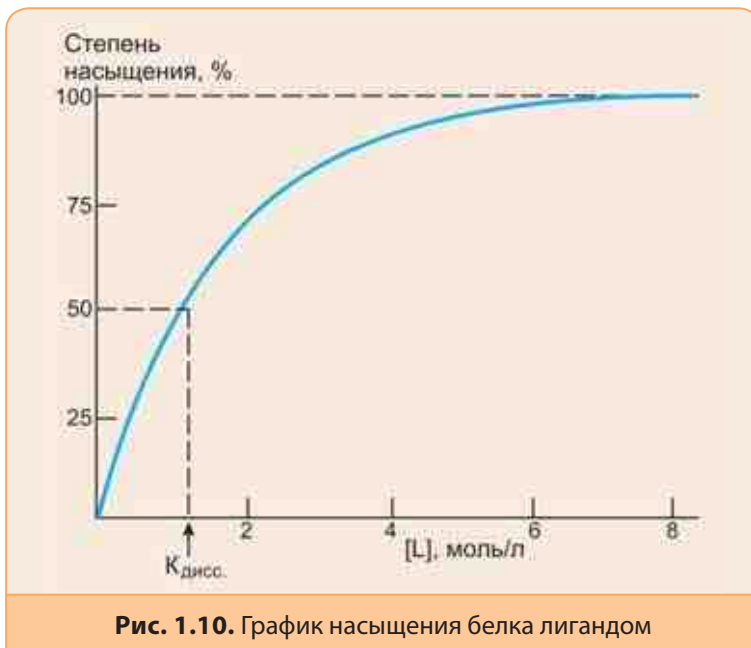


Рис. 1.10. График насыщения белка лигандом

Из уравнения равновесия реакции следует, что если  $[P] = [PL]$ , то  $K_{\text{дисс.}} = [L]$ . Равенство  $[P]$  и  $[PL]$  наступает при полунасыщении белка лигандом, т.е. когда 50% молекул белка связаны с лигандом, а 50% свободны. Значит,  $K_{\text{дисс.}}$  равна такой концентрации  $L$ , при которой достигается насыщение белка на 50%. Изменение концентрации  $PL$  при постоянной концентрации  $P$  и возрастающей концентрации  $L$  описывается гиперболической кривой. Максимальная величина  $PL$  означает, что весь белок связан с лигандом (кривая насыщения) (рис. 1.10). По кривой насыщения можно определить  $K_{\text{дисс.}}$  и, следовательно, оценить сродство лиганда к белку. Чем меньше  $K_{\text{дисс.}}$ , тем больше сродство  $L$  и  $P$ .

## 1.4. Простые и сложные белки

Если белки кроме пептидных цепей содержат еще компоненты неаминокислотной природы, то такие белки называются сложными. Небелковую часть называют простетической группой, а белковую — апопротеином. Сложный белок — холопротеин — может диссоциировать на компоненты: **холопротеин**  $\leftrightarrow$  **апопротеин + простетическая группа**.

Направление реакции зависит от прочности связи компонентов холопротеина. Простетической группой могут быть органические вещества, ионы металлов, нуклеиновые кислоты, углеводы, липиды и другие вещества (см. рис. 1.12, табл. 1.3).

Таблица 1.3

## Некоторые сложные белки

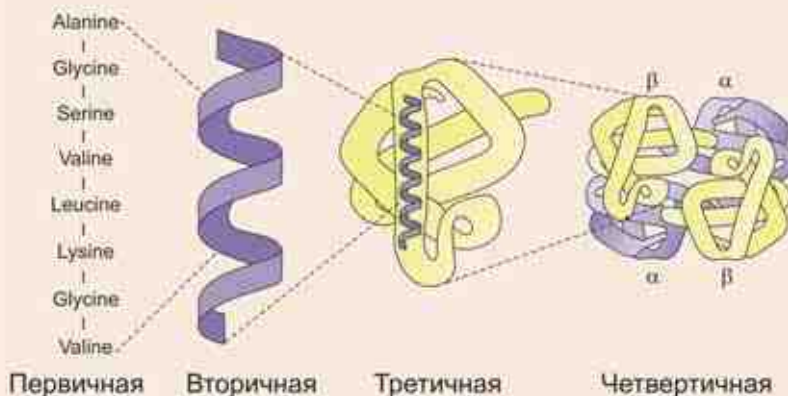
Белки	Простетические группы
Металлопротеины	Ионы металлов
Фосфопротеины	$H_3PO_4$
Гемопроотеины	Гемы
Флавопротеины	Флавиннуклеотиды
Гликопротеины	Моносахариды, олигосахариды
Протеогликаны	Гликозамингликаны
Липопротеины	Триацилглицеролы и сложные липиды
Нуклеопротеины:	
рибонуклеопротеины (рибосомы и др.);	РНК
дезоксирибонуклеопротеины (хроматин)	ДНК

## 1.5. Четвертичная структура и кооперативность изменения конформации протомеров

В белках различают первичную, вторичную, третичную и четвертичную структуры (рис. 1.11). Четвертичная структура характерна для белков, построенных из двух или более пептидных цепей. Белки такого типа называются **олигомерами**.

**Четвертичная структура** — это количество и способ укладки полипептидных цепей (протомеров) в пространстве (рис. 1.12В). Протомеры связаны друг с другом посредством лишь нековалентных связей (ионных, водородных, гидрофобных). Причем протомеры взаимодействуют друг с другом только определенными участками своей поверхности (контактными участками). Взаимное «узнавание» контактных участков происходит по принципу комплементарности. Каждый протомер взаимодействует с другим протомером во многих точках. Следовательно, образование ошибочных комплексов в олигомере практически невозможно.

**Особенности функционирования олигомерных белков.** Олигомерные белки способны взаимодействовать с несколькими лигандами в центрах, удаленных от активного центра. Такие центры называются **аллостерическими**, а лиганды, способные с ними взаимодействовать, **аллостерическими лигандами**. Связывание одного протомера с лигандом изменяет конформацию этого протомера, а также всего олигомера (**кооперативный эффект**) и, кроме того, сродство к другим лигандам. Таким образом, функциональная активность олигомерных белков может регулироваться аллостерическими лигандами.



**Рис. 1.11.** Уровни структурной организации белка

Особенности функционирования олигомерных белков можно рассмотреть на примере двух родственных гемопroteинов: миоглобина и гемоглобина (рис. 1.12). Миоглобин — мономер (состоит из одной полипептидной цепи), основная его функция — запасание кислорода в тканях. Имея высокое сродство к кислороду, миоглобин легко присоединяет его и отдает митохондриям только при интенсивной мышечной работе, когда парциальное давление кислорода падает ниже 10 мм рт. ст. Гемоглобин — тетрамер (состоит из четырех протомеров). Основная функция гемоглобина — транспорт кислорода от легких к тканям. В легких, где парциальное давление кислорода высокое, гемоглобин взаимодействует с четырьмя молекулами кислорода. Транспорт кислорода из

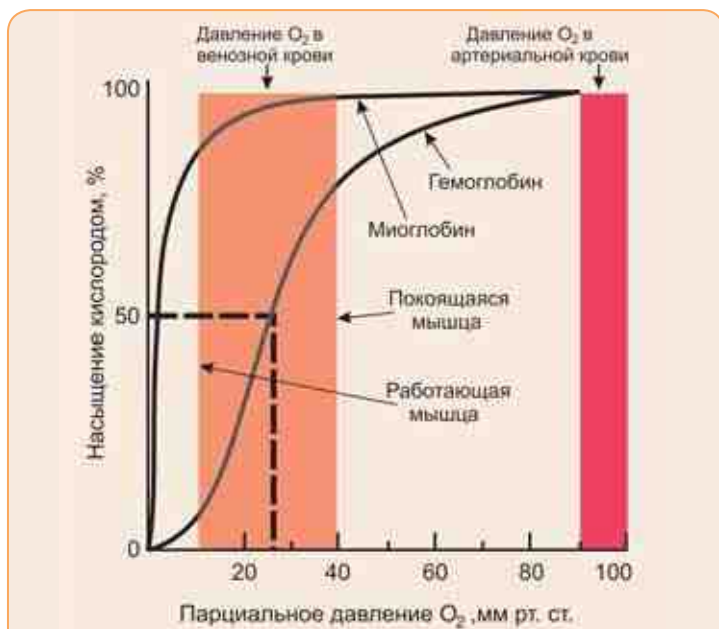


**Рис. 1.12.** Миоглобин и гемоглобин:

А — модель молекулы миоглобина; Б — модель β-цепи гемоглобина; В — четвертичная структура гемоглобина, гем изображен в виде диска

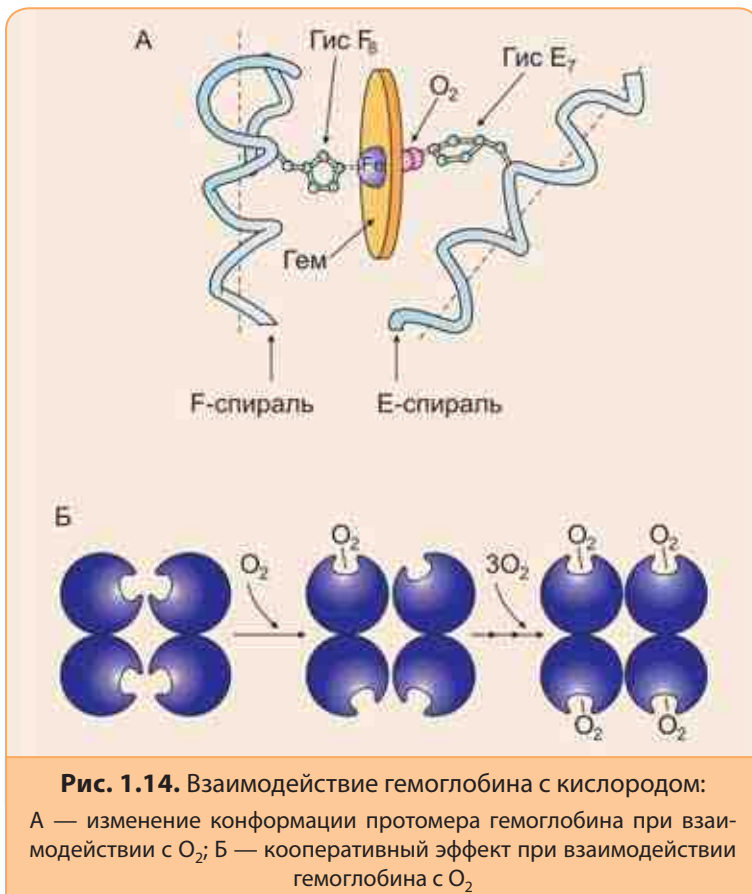
капилляров в ткани происходит в результате снижения парциального давления  $O_2$  и сродства оксигенированного гемоглобина к кислороду. На рис. 1.13 приведены данные о способности миоглобина и гемоглобина связывать кислород.

Гиперболическая форма кривой у миоглобина характерна для процесса связывания одной молекулы лиганда (в данном случае  $O_2$ ) с активным центром в белковой молекуле, состоящей из одной полипептидной цепи. Сигмоидная кривая, полученная для гемоглобина, характерна для белков, содержащих несколько пептидных цепей и имеющих несколько мест связывания. На ход кривой влияет **кооперативный эффект**, который наблюдается при связывании нескольких лигандов с олигомерной молекулой. Центр связывания  $O_2$  в миоглобине и каждом протомере Hb находится между  $\alpha$ -спиралями, обозначаемыми как F и E. В активном центре гем присоединен к белковой части прочной связью между  $Fe^{2+}$  гема и остатком гистидина спирали F. Связывание  $O_2$  с атомом  $Fe^{2+}$  вызывает его перемещение в плоскость гема. А это, в свою очередь, вызывает перемещение остатка гистидина, связанного с атомом  $Fe^{2+}$  (рис. 1.14А). Изменение положения гистидина приводит к разрыву некоторых слабых связей в протомере, вследствие чего несколько изменяется конформация этого протомера, а поскольку все протомеры связаны между собой, то также и других протомеров. Изменение конформации облегчает взаимодействие протомеров с  $O_2$ . В результате присоединение четвертой молекулы  $O_2$  происходит в 300 раз легче, чем первой (рис. 1.14Б).



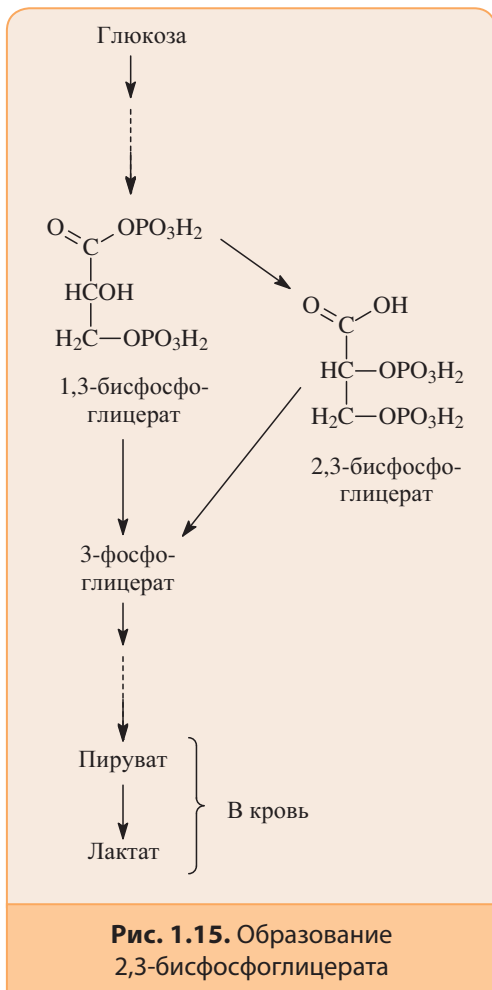
**Рис. 1.13.** Кривая насыщения кислородом миоглобина и гемоглобина





Таким образом, **кооперативный эффект в изменении конформации протомеров олигомерного белка** проявляется в результате взаимодействия одного протомера со специфическим лигандом, ведущего к конформационным изменениям не только данного протомера, но и всего олигомерного белка, что приводит к изменению сродства других протомеров к лигандам.

**Регуляция функции олигомерных белков на примере изменения сродства гемоглобина к кислороду.** Скорость и полнота переноса кислорода из легких в ткани зависит от изменения сродства гемоглобина к кислороду. В легких сродство Hb к кислороду повышается при присоединении каждой из последующих молекул кислорода по сравнению с предыдущими. Эта положительная регуляция описана ранее. Кроме того, существуют вещества: 2,3-бисфосфоглицерат (2,3-БФГ), ионы водорода —  $H^+$  и  $CO_2$ , снижающие сродство Hb к  $O_2$ . Это отрицательная регуляция. С другой стороны,  $O_2$  снижает сродство Hb к этим веществам. Кислород, 2,3-БФГ,  $H^+$  и  $CO_2$  действуют на сродство Hb к  $O_2$  как аллостерические регуляторы.



### Влияние 2,3-бисфосфоглицерата.

2,3-БФГ синтезируется в эритроцитах из 1,3-бисфосфоглицерата — метаболита, образующегося при окислении глюкозы (рис. 1.15). 2,3-БФГ имеет большой отрицательный заряд. В центральной части тетрамерной молекулы Нб имеется полость, содержащая положительно заряженные группы, расположенные на поверхностях обоих  $\beta$ -протомеров, приближенных друг к другу. 2,3-БФГ взаимодействует своими отрицательно заряженными фосфатными и карбоксильными группами с положительно заряженными группами  $\beta$ -цепей в центральной полости молекулы Нб (рис. 1.16). Результатом этого взаимодействия является образование пяти дополнительных ионных связей, что приводит к изменению конформации и снижению сродства Нб к  $\text{O}_2$ , вследствие чего кислород поступает в ткани. В легких взаимодействие Нб с кислородом приводит к изменению конформации белка и вытеснению 2,3-БФГ из центральной полости. 2,3-БФГ реагирует только с дезоксигемоглобином, так как в оксигемоглобине полость с центром связывания 2,3-БФГ закрыта.

**Влияние  $\text{H}^+$  и  $\text{CO}_2$ .**  $\text{CO}_2$  является конечным продуктом катаболизма органических веществ. Окисление органических веществ происходит с использованием кислорода, доставляемого гемоглобином из легких. Образовавшийся  $\text{CO}_2$  поступает из тканей в кровь, и в эритроцитах происходит реакция образования  $\text{H}_2\text{CO}_3$ , катализируемая карбангидразой (рис. 1.17).

Угольная кислота затем диссоциирует на протон и ион бикарбоната. Протоны способны присоединяться к гемоглобину в участках, удаленных от гема. Протонирование гемоглобина изменяет конформацию и снижает его сродство к  $\text{O}_2$ , тем самым способствуя поступлению кислорода в ткани.

После освобождения кислорода в ткани эритроциты с током венозной крови попадают в капилляры легких, где происходят превращения, противоположные тем, которые протекали в тканях (см. рис. 1.17). В легких дезоксигемогло-

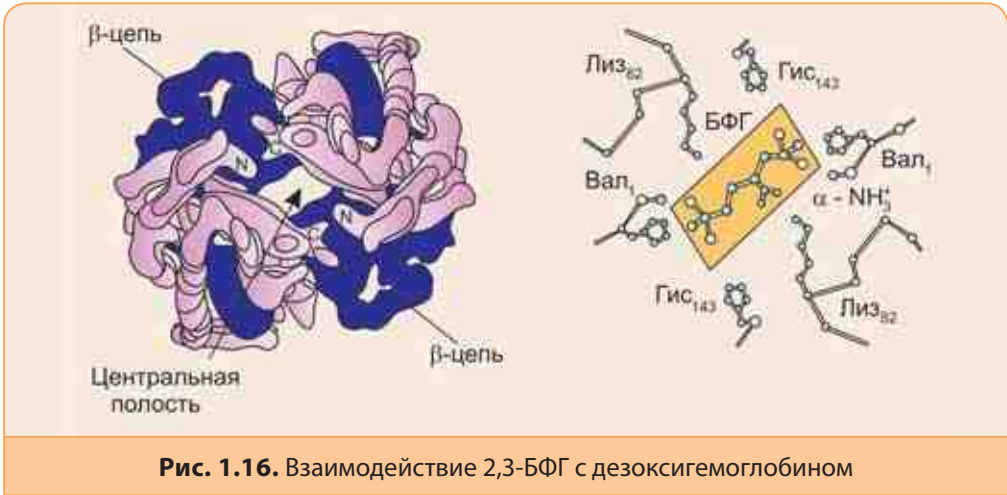


Рис. 1.16. Взаимодействие 2,3-БФГ с дезоксигемоглобином

бин насыщается кислородом, что приводит к уменьшению сродства гемоглобина к протонам. Освобождающиеся  $H^+$  нейтрализуют  $HCO_3^-$  с образованием  $H_2CO_3$ , которая расщепляется карбангидразой на  $CO_2$  и  $H_2O$ . Образующийся  $CO_2$  удаляется с выдыхаемым воздухом.

Равновесие реакции  $CO_2 + H_2O \rightleftharpoons H_2CO_3 \rightleftharpoons H^+ + HCO_3^-$  смещается влево в капиллярах легких и вправо в капиллярах тканей.

Повышение сродства гемоглобина к кислороду в легких и снижение этого свойства гемоглобина в тканях обусловлены конформационными изменениями



Рис. 1.17. Перенос кислорода и  $CO_2$  кровью

в олигомерной молекуле Hb. Эти перестройки являются следствием связывания молекулы Hb с лигандами — O<sub>2</sub> или H<sup>+</sup>.

**Регуляция сродства Hb к кислороду протонами называется эффектом Бора** (датский физиолог). Эффект Бора тесно связан с транспортом CO<sub>2</sub>. Из вышеизложенного можно сделать вывод, что CO<sub>2</sub> вытесняет O<sub>2</sub> из Hb в тканях и обратное явление наблюдается в легких.

Таким образом, продукты катаболизма органических веществ регулируют количество освобождаемого гемоглобином O<sub>2</sub>. Чем интенсивнее катаболизм веществ и выше концентрация ионов водорода и CO<sub>2</sub>, тем больше кислорода освобождается в тканях из оксигемоглобина.

Из рассмотренных примеров следует заключить, что 2,3-БФГ и H<sup>+</sup>, взаимодействующие с Hb в иных по сравнению с O<sub>2</sub> участках (аллостерических центрах), вызывают значительные изменения в белковой молекуле, которые благодаря кооперативному эффекту влияют на активность центров связывания Hb с O<sub>2</sub>.

Кооперативные изменения конформации олигомерных белков составляют основу регуляции активности не только Hb, но и многих других белков.

## 1.6. Ингибиторы функций белков

Лиганд, взаимодействующий с белком и нарушающий его функцию, называют ингибитором. Ингибиторы могут взаимодействовать с белком в активном центре или в другом, удаленном от активного центра участке. С активным центром белка взаимодействуют ингибиторы, по структуре похожие на специфический лиганд. Такие ингибиторы конкурируют с естественным лигандом за активный центр фермента.

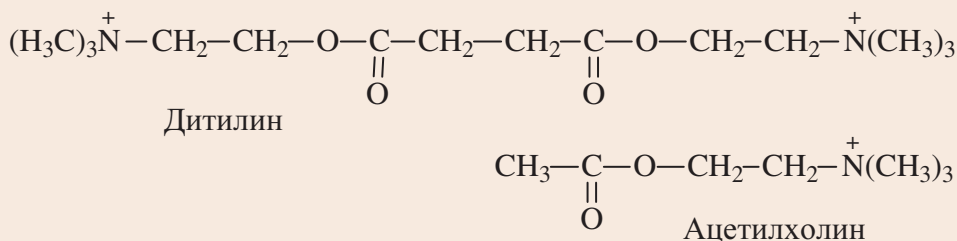
Примером структурного аналога естественного лиганда может быть вещество дитилин. Его применяют в медицине как миорелаксант для расслабления мышц при кратковременных операциях и эндоскопических обследованиях.

Механизм действия дитилина заключается в том, что он, будучи структурным аналогом ацетилхолина, взаимодействует с рецепторами этого нейромедиатора, вследствие чего нарушается передача нервного импульса и возникает расслабление мышц (рис. 1.18).

## 1.7. Физико-химические свойства белков

Различия физико-химических свойств индивидуальных белков обусловлены следующими факторами.

1. **Молекулярная масса, размеры и форма молекул.** В табл. 1.4 приведены значения молекулярной массы некоторых белков. В табл. 1.5 представлены величины, характеризующие размеры и форму некоторых белков. Для сравнения приведены размеры некоторых клеточных органелл.



**Рис. 1.18.** Строение ацетилхолина и дитилина

Таблица 1.4

**Молекулярная масса (М) некоторых белков человека**

Белок	М	Белок	М
Соматотропин	21 500	Церулоплазмин	150 000
Интерферон	26 000	Фибриноген	340 000
Карбоангидраза эритроцитов	29 000	Апоферритин	450 000
Пепсин	35 000	Иммуноглобулин IgM	950 000
Альбумин сыворотки крови	66 500		
Трансферрин	88 000		

Таблица 1.5

**Размеры некоторых молекул, клеточных органелл и клеток**

Частица	Размеры, нм	Отношение короткой оси к длинной
Аланин	0,5 (длина)	—
Миоглобин	4,4 × 4,4 × 2,5	1:1,7
Гемоглобин	6,8 (поперечник)	—
Трансферрин	4 × 5 × 10	1:2,5
Фибриноген	3,8 × 3,8 × 7	1:18
Рибосома (80S)	23 (поперечник)	—
Эритроцит	8000 × 8000 × 1500	—
Гепатоцит	20 000 (поперечник)	—

2. **Суммарный заряд.** Величина суммарного заряда молекулы белка зависит от соотношения положительно и отрицательно заряженных радикалов аминокислот. Изменение рН среды влияет на соотношение этих групп и, следовательно, на суммарный заряд белка. При подкислении раствора белка степень ионизации анионных групп снижается, а катионных повышается. При подщелачивании происходят противоположные изменения. При определенном значении рН (индивидуальном для каждого белка) число положительно и отрицательно заряженных радикалов становится равным, т.е. суммарный заряд молекулы становится равным нулю. Такое состояние называется **изоэлектрическим**. Значение рН, при котором достигается изоэлектрическое состояние, называется **изоэлектрической точкой**.

3. **Соотношение полярных и неполярных радикалов аминокислот в молекуле.** Полярные группы белков, как ионогенные, так и неионогенные, способны взаимодействовать с водой, гидратироваться. Большинство белков имеет гидрофильную поверхность, которая позволяет им находиться в растворимом состоянии в клетке. Но существуют и гидрофобные белки, на поверхности которых находятся преимущественно гидрофобные радикалы. Такие белки характерны для клеточных мембран.

Итак, растворимость белков в водной среде зависит от количества гидрофильных групп, размеров и формы молекулы, величины суммарного заряда. В изоэлектрическом состоянии белки, как правило, теряют растворимость, так как у них отсутствуют гидратная оболочка и заряд. Молекулы образуют агрегаты, которые не могут удерживаться в растворе и выпадают в осадок. Подобный прием используют для разделения белков, имеющих различающуюся изоэлектрическую точку. Растворимость белков зависит также от солевого состава среды, наличия других органических компонентов, температуры.

## 1.8. Изофункциональные белки

Изофункциональные белки, или изобелки, — это семейство белков, выполняющих в организме одинаковую функцию, но имеющих небольшие отличия в структуре. Эти небольшие структурные особенности могут иметь важное физиологическое значение. Например, в эритроцитах человека обнаружено несколько форм гемоглобина: HbA — преобладающая форма для взрослого человека, HbF — фетальный гемоглобин, характерный для плода, HbA<sub>2</sub> — содержащийся в небольшом количестве в крови.

Все формы гемоглобина выполняют одинаковую функцию — присоединяют кислород в легких и транспортируют его к тканям. Все формы гемоглобина — тетрамеры, построенные из разного сочетания протомеров  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  и  $\delta$ . Так, HbA — это тетрамер  $2\alpha, 2\beta$ ; HbF —  $2\alpha, 2\gamma$ ; HbA<sub>2</sub> —  $2\alpha, 2\delta$ . Для всех форм гемоглобина характерен протомер  $\alpha$ , отличающие их протомеры  $\beta$ ,  $\gamma$  и  $\delta$  име-

ют сходство по первичной, вторичной и третичной структурам, но небольшие отличия обуславливают различия в функциональных свойствах. Так, HbF слабее связывается с 2,3-БФГ и отличается большим сродством к кислороду, чем HbA, и поэтому возможно снабжение плода кислородом за счет диффузии кислорода из кровеносных сосудов матери.

## Контрольные задания, тесты, задачи

### Задания

#### 1. Заполните таблицу

Классификация аминокислот в соответствии со свойствами их радикалов

Свойства радикалов	Строение радикалов	Тип межрадикальных связей
Гидрофобные		
Гидрофильные незаряженные		
Гидрофильные заряженные – анионные; – катионные		

#### 2. Напишите формулу пептида и выполните задания

Вал — Асп — Сер — Ала — Про — Глу — Лиз

- определите суммарный заряд пептида при  $\text{pH} = 7$ ;
- укажите, как изменяется заряд этого пептида при  $\text{pH} < 7$ ,  $\text{pH} > 7$ ;
- определите какая среда ( $> 7$  или  $< 7$ ) соответствует изоэлектрической точке этого пептида;
- дайте определение изоэлектрической точки белка и укажите, какими свойствами обладает пептид в изоэлектрическом состоянии.

#### 3. Заполните таблицу

##### Структура белка

Название структуры	Понятие	Связи, участвующие в формировании структуры
Первичная		
Вторичная		
Третичная		
Четвертичная		

## Тестовые задания

### 1. Установите соответствие

Аминокислоты	Характер радикала
А. Три.	1. Гидрофильный катионный.
Б. Арг.	2. Гидрофильный незаряженный.
В. Глн.	3. Гидрофобный.
Г. Асп.	
Д. Глу.	

### 2. Установите соответствие

Пептиды	Характеристика
А. Фен — Арг — Лей — Лиз	1. Содержит все гидрофобные радикалы.
Б. Иле — Гли — Про — Три	2. Изоэлектрическая точка лежит при $pH < 7$ .
В. Про — Глн — Вал — Ала	3. Радикал С-концевой аминокислоты заряжен положительно при $pH = 7$ .
Г. Глн — Фен — Асп — Цис	
Д. Цис — Тир — Сер — Глн	

### 3. Выберите правильный ответ

Заряд глутаминовой кислоты при  $pH \gg 7$ :

- А. +1.
- Б. 0.
- В. -1.
- Г. +2.
- Д. -2.

### 4. Выберите правильный ответ

Три аминокислоты, имеющие положительно заряженные радикалы:

- А. Три, Тир, Гис.
- Б. Лиз, Гис, Арг.
- В. Три, Лиз, Арг.
- Г. Лиз, Арг, Глн.
- Д. Лиз, Гис, Фен.

### 5. Выберите правильный ответ

Ионные связи могут образоваться между радикалами аминокислот:

- А. Ала, Фен.
- Б. Цис, Сер.
- В. Асп, Ала.
- Г. Лиз, Асп.
- Д. Сер, Лиз.



**6. Установите соответствие****Радикалы аминокислот**

- А. Ала, Фен.
- Б. Цис, Сер.
- В. Асп, Ала.
- Г. Цис, Цис.
- Д. Глу, Гис.

**Связи между радикалами**

- 1. Гидрофобные.
- 2. Дисульфидные.
- 3. Ионные.

**7. Выберите правильный ответ**

Тип связи, участвующий в формировании первичной структуры:

- А. Водородная между гидрофильными радикалами.
- Б. Водородная между атомами пептидного остова.
- В. Ионная между заряженными радикалами.
- Г. Гидрофобная между неполярными радикалами.
- Д. Пептидная между  $\alpha$ -амино и  $\alpha$ -карбоксильными группами аминокислот.

**8. Установите соответствие****Характеристика структур белка****Структура белка**

- |  |               |
|--|---------------|
| А. Формирование в пространстве полипептидной цепи в виде $\alpha$ -спирали и $\beta$ -структуры. | 1. Первичная. |
| Б. Ассоциация протомеров в олигомерной структуре.  | 2. Вторичная. |
| В. Конформация полипептидной цепи, фиксируемая связями между радикалами аминокислот.             | 3. Третичная. |
| Г. Порядок чередования остатков аминокислот в полипептидной цепи.                                |               |
| Д. Количество аминокислот, соединенных в полипептидную цепь.                                     |               |

**9. Выберите правильные ответы**

Активный центр белка:

- А. Фрагмент полипептидной цепи.
- Б. Комплементарен специфическому лиганду.
- В. Небелковый компонент.
- Г. Состоит из радикалов аминокислот разных участков полипептидной цепи.
- Д. Сформирован на уровне третичной структуры.

**10. Выберите правильные ответы**

Общие свойства гемоглобина и миоглобина:

- А. Являются олигомерами.
- Б. Имеют простетическую группу — гем.

- В. Транспортируют кислород.
- Г. Снижают сродство к кислороду при повышении содержания протонов в среде.
- Д. Способы изменять степень сродства к кислороду в зависимости от концентрации 2,3-бисфосфоглицерата.

### 11. Выберите правильные ответы

2,3-бисфосфоглицерат:

- А. Взаимодействует с активным центром миоглобина.
- Б. Повышает сродство миоглобина к кислороду.
- В. Уменьшает сродство гемоглобина к кислороду.
- Г. Взаимодействует с аллостерическим центром оксигемоглобина.
- Д. Взаимодействует с радикалами аминокислот дезоксигемоглобина, образуя ионные связи.

### 12. Выберите правильные ответы

Денатурация белка сопровождается:

- А. Гидролизом пептидной связи.
- Б. Уменьшением растворимости.
- В. Нарушением комплементарности активного центра и лиганда.
- Г. Потерей биологических функций.
- Д. Разрушением слабых связей, фиксирующих конформацию.

## Задачи

1. Причиной прионовых болезней являются особые белковые молекулы-прионы, которые при изменении пространственной конформации приобретают патологические свойства, проявляющиеся тяжелыми расстройствами ЦНС. Впервые это смертельное заболевание, названное «куру», обнаружено у аборигенов острова Папуа-Новая Гвинея. Позже оно было названо «бешенство коров», так как его возникновение стали связывать с употреблением в пищу мяса зараженных животных. Известно, что прионовые белки содержатся в организме человека в норме и имеют преобладающую  $\alpha$ -спирализованную структуру. При патологии они приобретают складчатую  $\beta$ -структуру, устойчивую к действию протеаз.

Считают, что мономеры патологической формы прионов, попадая в клетку, взаимодействуют с нормальными формами и «навязывают» им свою конформацию, превращая  $\alpha$ -спиральные структуры в  $\beta$ -структуры, в результате образуется комплекс из двух  $\beta$ -складчатых молекул.

Такие молекулы объединяются в высокоструктурированное амилоидные волокна, заполняющие клетку. Эта цепная реакция постепенно охватывает весь организм.

Приведите причины изменения функций нормальных прионовых белков при этой болезни. Для ответа:

- а) укажите, к какому уровню пространственной конформации относятся  $\alpha$ - и  $\beta$ -структуры белка, как они образуются, какие связи их фиксируют;
- б) приведите причины, объясняющие, почему изменение нативной конформации сопровождается утратой специфической функции белка.

2. Студентка для того, чтобы успокоиться перед посещением стоматолога, начала глубоко и часто дышать. Но вскоре почувствовала головокружение и слабость. Объясните, каким образом снижение концентрации  $\text{CO}_2$  при гипервентиляции приводит к гипоксии тканей. Для этого:

- а) укажите, от чего зависит скорость поступления  $\text{O}_2$  в ткани; опишите эффект Бора;
- б) определите, к какому способу регуляции относится изменение сродства гемоглобина к  $\text{O}_2$  при снижении или повышении концентрации  $\text{CO}_2$ .

3. В начале интенсивной физической работы давление  $\text{O}_2$  в капиллярах мышц падает до 10—12 мм рт. ст. (в капиллярах покоящихся мышц давление составляет 40 мм рт. ст.), при этом наблюдается увеличение в эритроцитах концентрации 2,3-бисфосфолипидата,  $\text{CO}_2$  и снижение рН. Какое значение имеет изменение данных показателей для сродства Hb к  $\text{O}_2$ ? Для ответа:

- а) опишите структуру и функции гемоглобина;
- б) объясните механизм регуляции насыщения гемоглобина кислородом в легких и освобождения  $\text{O}_2$  в ткани.

4. У больных с заболеваниями легких развивается общая гипоксия тканей, так как парциальное давление  $\text{O}_2$  в легких может снижаться до 50 мм рт. ст. При этом в эритроцитах наблюдается увеличение синтеза 2,3-бисфосфолипидата (2,3-БФГ) и его концентрация может повышаться с 4,5 до 7,0 моль/л. Объясните значение наблюдаемых изменений, ответив на следующие вопросы:

- а) какое строение имеет 2,3-БФГ и каков его заряд?
- б) как происходит взаимодействие 2,3-БФГ с молекулой гемоглобина, в каком ее участке и с какой формой (окси- или дезокси-)?
- в) как изменяется сродство Hb к кислороду и доставка  $\text{O}_2$  в ткани при повышении концентрации 2,3-БФГ? По какому механизму 2,3-БФГ регулирует сродство Hb к  $\text{O}_2$ ?

5. Основной формой гемоглобина у плода начиная с шести месяцев развития является фетальный гемоглобин — HbF. После рождения ребенка он интенсивно замещается на HbA (форма, характерная для эритроцитов взрослого человека). Почему возможна передача кислорода от HbA матери на HbF плода, учитывая, что кровь плода и матери не смешивается? Для ответа на вопрос:

- а) укажите, чем определяется сродство Hb к кислороду;
- б) определите, для какой формы гемоглобина сродство к кислороду будет ниже и какое это имеет значение для его функционирования;
- в) объясните, как регулируется сродство Hb к O<sub>2</sub> и какая форма HbA или HbF будет сильнее связываться с 2,3-бисфосфоглицератом.

6. Малярия (средневековый итал. *mala aria* — плохой воздух), ранее известная как «болотная лихорадка», является инфекционным заболеванием, передаваемым человеку при укусах комаров рода *Anopheles*. Малярия сопровождается повышением температуры, лихорадкой, ознобами, спленомегалией, гепатомегалией (увеличением размеров селезенки и печени), анемией.

Однако существуют люди, невосприимчивые к малярии. Симптомы заболевания у них отсутствуют, но при анализе мазка крови обнаруживаются возбудители малярии. Известно, что эти люди являются гетерозиготами по гену HbS (аномальная форма Hb). HbS в эритроцитах образует фибриллярные агрегаты, деформирующие эритроциты и придающие им форму серпа, что приводит к снижению их транспортных свойств, уменьшению срока жизни. Почему люди-гетерозиготы по HbS невосприимчивы к малярии?

При ответе на вопрос задачи:

- а) укажите, какие изменения в структуре Hb приводят к появлению HbS;
- б) объясните, как происходит присоединение O<sub>2</sub> к гемоглобину A и почему изменяются транспортные функции HbS;
- в) приведите причины, объясняющие, почему заболевание серповидноклеточная анемия наиболее распространена в тех же регионах, что и малярия. Почему в этих регионах с осторожностью применяют средства, направленные на лечение малярии?

Отвечая на вопрос задачи, учтите следующую информацию: возбудители малярии попадают в организм человека через укус комаров *Anopheles*. Затем сперматозоиды паразита проникают в гепатоциты человека, где происходит их размножение, а после разрушения гепатоцитов паразиты освобождаются в кровь и проникают в эритроциты. Затем они снова попадают в организм комаров с кровью человека после укуса кровососущего насекомого. Регионы наибольшего риска развития малярии — африканские страны, Юго-Восточная Азия, Южная Америка.

7. Пациенты гематологических клиник с резко сниженным иммунитетом особенно подвержены инфекционным заболеваниям. Поэтому в таких клиниках исключительно высокие требования к антисептике: помещения подвергаются частой УФ-лучевой обработке, медицинские инструменты и одежду автоклавируют (обработка высокой температурой), уборка помещений осуществляется с добавлением детергентов, хлорамина или других антисептиков. Объясните, с какой целью проводится антисептическая обработка. Для этого:

- а) укажите механизм денатурирующего действия ультрафиолетовых лучей, высокой температуры, антисептиков на патогенную микрофлору;
- б) опишите все уровни структурной организации белков и определите, какие структуры белков при этом нарушаются;
- в) объясните, почему нарушения в нативных структурах белков приводят к их инактивации.

8. Березовый деготь — продукт сухой перегонки наружной коры березы, содержит фенол, толуол, ксилол. Березовый деготь является одной из составных частей мази Вишневского, применяемой для лечения ран, язв, пролежней, обладает антисептическими свойствами. Объясните принцип антисептических свойств этой мази. Для этого:

- а) напишите формулу фенола, толуола, ксилола;
- б) укажите, какие структуры белка нарушаются при использовании этих антисептиков.

### Эталоны ответов к тестовым заданиям

1. 1 — Б, 2 — В, 3 — А.
2. 1 — Б, 2 — Г, 3 — А.
3. Д.
4. Б.
5. Г.
6. 1 — А, 2 — Г, 3 — Д.
7. Д.
8. 1 — Г, 2 — А, 3 — В.
9. Б, Г, Д.
10. Б, В.
11. В, Д.
12. Б, В, Г, Д.

# 2

## Ферменты

**Цели изучения.** Знать и уметь объяснять:

- особенности ферментативного катализа, обусловленные белковой природой ферментов;
- строение коферментов и кофакторов, их роль в ферментативном катализе; значение витаминов в питании человека как субстратов для синтеза коферментов;
- виды специфичности ферментов, способы расчета активности ферментов и оценки сродства фермента к субстрату;
- значение и способы регуляции метаболических путей, механизм действия эффекторов-регуляторов на активность ключевых ферментов;
- типы ингибирования активности ферментов; механизм действия ингибиторов на примере некоторых лекарственных препаратов, отравляющих веществ и других экзогенных веществ на метаболические процессы в организме;
- значение использования ферментов для диагностики и лечения заболеваний.

**Ферменты** — это группа белков, обладающих способностью к ускорению химических реакций. Три уникальных свойства отличают ферменты от других катализаторов:

- 1) высокая эффективность действия;
- 2) специфичность действия;
- 3) способность к регуляции.

Название всех ферментов имеет окончание «аза», к которому добавлено название субстрата, подвергающегося действию данного фермента. Например, глутаминаза — фермент, катализирующий гидролиз глутамина. Кроме того, в названии фермента может использоваться название субстрата и действие фер-

мента на него. Например, глутаматдегидрогеназа — фермент, катализирующий дегидрирование глутаминовой кислоты. Некоторые ферменты сохранили тривиальные названия. Например, пепсин, трипсин — протеолитические ферменты, катализирующие гидролиз белков.

## Классификация ферментов

В соответствии с типами катализируемых реакций все ферменты разделены на шесть классов (табл. 2.1). Каждый класс разделен на подклассы и подподклассы, которые уточняют специфичность действия данного фермента.

Таблица 2.1

Классы ферментов

Класс	Тип катализируемой реакции
Оксидоредуктазы	Окислительно-восстановительные реакции
Трансферазы	Перенос отдельных групп атомов от донорной молекулы к акцепторной молекуле
Гидролазы	Гидролитическое (с участием воды) расщепление связей
Лиазы	Расщепление не гидролитическим путем связей С-С, отщепление малых молекул ( $H_2O$ , $H_2S$ ) с образованием двойной связи или их присоединение по двойной связи
Изомеразы	Взаимопревращение различных изомеров
Лигазы (синтетазы)	Взаимодействие двух различных соединений с образованием более сложного вещества (используется энергия АТФ)

**Ферменты и метаболизм.** В живой клетке множество разнообразных соединений, но реакции между ними не беспорядочны, а образуют строго определенные метаболические пути, характерные для данной клетки. Индивидуальность клетки в большой степени определяется уникальным набором ферментов, который она генетически запрограммирована производить. Отсутствие даже одного фермента или дефект, изменяющий его каталитические функции, могут иметь очень серьезные отрицательные последствия для организма.

Нарушения структуры фермента, ведущие к снижению его активности, замедляют скорость метаболического пути, в котором участвует этот фермент. Такие нарушения почти всегда проявляются как болезни (энзимопатии). Повреждения ферментов бывают двух типов: наследственные дефекты строения ферментов и повреждения, вызванные попадающими в организм токсическими веществами или другими внешними воздействиями.

## 2.1. Кофакторы ферментов

Все ферменты относятся к глобулярным белкам, причем каждый фермент выполняет специфическую функцию, обусловленную присущей ему глобулярной структурой. Однако активность многих ферментов проявляется только в присутствии небелковых соединений, называемых **кофакторами**. Молекулярный комплекс белковой части **апофермента** и кофактора называется **холоферментом**. Роль кофактора могут выполнять **ионы металлов** ( $Zn^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$ ,  $Mn^{2+}$ ,  $Fe^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$ ,  $K^+$ ,  $Na^+$ ) или различные по структуре **органические соединения**.

Органические кофакторы обычно называют **коферментами** (табл. 2.2), большинство из них являются производными витаминов. Тип связи между ферментом и коферментом может быть различным. Иногда связь слабая и возникает только во время протекания реакции. В других случаях кофактор и фермент связаны прочно за счет ковалентных связей. В последнем случае небелковую часть фермента называют **простетической группой**.

Таблица 2.2

Некоторые коферменты и их функции

Кофермент	Функция	Витамин-предшественник
$NAD^+$ , $NADP^+$	Перенос водорода (электронов) в окислительно-восстановительных реакциях	Никотиновая кислота — витамин PP
FAD	Перенос водорода (электронов) в окислительно-восстановительных реакциях	Рибофлавин — витамин $B_2$
Кофермент А	Активация и перенос ацильных групп в реакциях, катализируемых лигазами и трансферазами	Пантотеновая кислота
Биотин	Связывание $CO_2$ , активация и включение в молекулы (класс лигазы)	Биотин — витамин Н
Пиридоксальфосфат	Перенос аминогрупп и декарбокисилирование аминокислот (класс трансферазы, лиазы)	Пиридоксин — витамин $B_6$
Тетрагидрофолиевая кислота	Перенос одноуглеродных фрагментов (класс трансферазы)	Фолиевая кислота


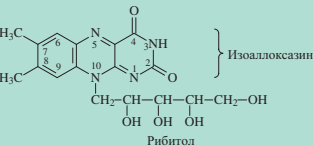
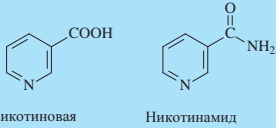
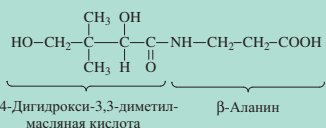
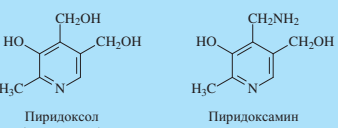
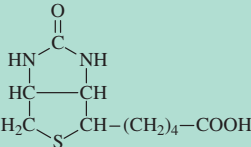
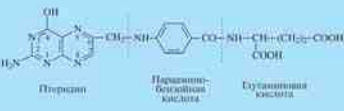
**Кофакторы** в ходе реакций выполняют следующие функции:

- участвуют в формировании третичной структуры белка и обеспечении комплементарности между ферментом и субстратом;
- могут непосредственно вовлекаться в реакции в качестве еще одного субстрата. В этой роли обычно выступают органические коферменты. Их уча-



Таблица 2.3

**Структура некоторых витаминов, их пищевые источники и заболевания, возникающие при дефиците**

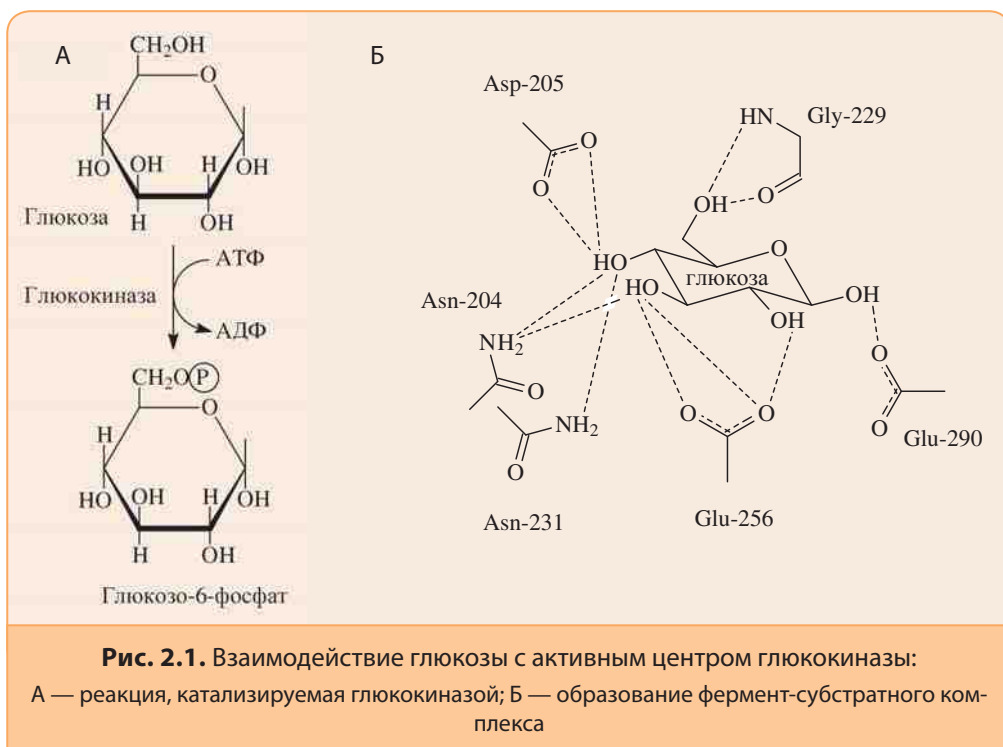
Витамин	Структура	Заболевания	Пищевые источники. Суточная потребность
Тиамин (витамин В <sub>1</sub> )	 <p>Пиримидиновое кольцо      Тиазоловое кольцо</p>	Полиневриты, бери-бери, нарушение сердечной деятельности, функций ЖКТ	Зерна, орехи, овощи, пшеница, мясо постное 2–3 мг
Рибофлавин (витамин В <sub>2</sub> )	 <p>Изоаллоксазин Рибитол</p>	Дерматиты, конъюнктивиты, катаракта, мышечная слабость	Мясо, орехи, овощи 1,8–2,6 мг
Ниацин, никотиновая кислота (витамин В <sub>3</sub> , витамин РР)	 <p>Никотиновая кислота      Никотинамид</p>	Пеллагра, основные признаки: дерматиты, диарея, деменция (нарушение функций ЦНС)	Мясо, орехи, овощи 15–25 мг
Пантотеновая кислота (витамин В <sub>5</sub> )	 <p>2,4-Дигидрокси-3,3-диметил-масляная кислота      β-Аланин</p>	Дерматиты, невриты, параличи, дистрофические изменения сердца, почек, желез внутренней секреции	Дрожжи, зерно, желток яиц, печень 10–12 мг
Пиридоксин, пиридоксаль, пиридоксамин (витамин В <sub>6</sub> )	 <p>Пиридоксаль (пиридоксин)      Пиридоксамин</p>	Неврологические заболевания	Дрожжи, печень, пшеница, орехи, бананы 2–3 мг
Биотин (витамин Н)		Специфические дерматиты, себорея, выпадение волос, поражение ногтей, боли в мышцах, депрессия	Зерно, желток яиц, печень, почки, томаты 0,01–0,02 мг
Фолат (витамин В <sub>9</sub> )	 <p>Птеридин      Параамино-бензойная кислота      Глутаминовая кислота</p>	Нарушение кроветворения, макроцитарная анемия	Дрожжи, печень, листья растений 0,05–0,04 мг

стие в реакции иногда сводится к тому, что они выступают как доноры или акцепторы определенных химических групп.

Дефицит любого витамина ведет к нарушению синтеза определенных коферментов и может проявляться различными заболеваниями, некоторые из них указаны в табл. 2.3.

## 2.2. Механизмы действия ферментов

Первоначальным событием при действии фермента является его специфическое связывание с лигандом — субстратом (S). Это происходит в области **активного центра**, который формируется за счет специфического сближения радикалов аминокислот, определенным образом ориентированных в пространстве (рис. 2.1).



У сложных белков в активном центре расположен кофактор. Одни R-группы активного центра принимают участие в связывании субстрата, другие — в катализе. Некоторые группы могут выполнять обе функции.

Связывание субстрата с ферментом вызывает конформационные изменения в ферменте и субстрате, необходимые для протекания катализа, и тем самым

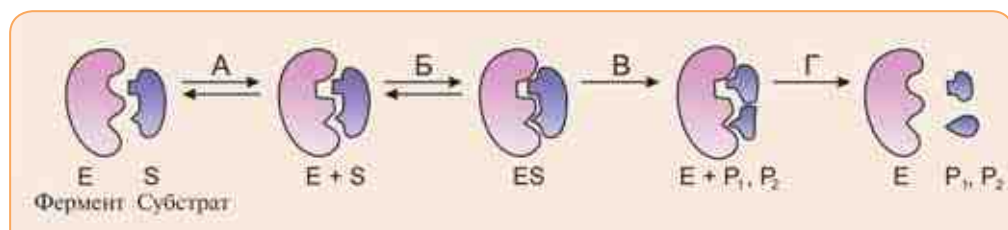
увеличивает специфичность фермент-субстратного взаимодействия (**индуцированное соответствие**).

В общем виде ход ферментативной реакции можно представить следующим образом:



где E — фермент; S — субстрат; P — продукт реакции.

Ферментативная реакция представляет собой многостадийный процесс, на первом этапе которого после установления индуцированного комплементарного соответствия между ферментом и субстратом образуется фермент-субстратный комплекс (ES). Затем в области активного центра происходит химическое превращение субстрата и образование продуктов реакции (рис. 2.2).



**Рис. 2.2.** Механизм действия фермента:

A — установление индуцированного соответствия конформации активного центра фермента и субстрата; Б — образование фермент-субстратного комплекса; В — образование продуктов реакции; Г — освобождение продуктов реакции и переход фермента в исходное состояние

Детальный механизм действия каждого фермента уникален, но есть общие черты в «работе» ферментов, которые заключаются в следующем:

- высокая избирательность действия фермента обеспечивается тем, что субстрат связывается в активном центре фермента в нескольких точках, и это исключает ошибки;
- активный центр располагается в углублении (нише) поверхности фермента и имеет конфигурацию, комплементарную субстрату. В результате субстрат оказывается окруженным функциональными группами активного центра фермента и удаленным от водной среды;
- связывание субстрата со многими точками фермента способствует конформационным изменениям молекулы, «растягиванию» преобразуемой связи в субстрате и облегчает образование продуктов реакции;
- образующиеся продукты реакции теряют комплементарное соответствие ферменту, что обеспечивает их диссоциацию из области активного центра.

Максимальная активность фермента наблюдается при оптимальных условиях протекания реакции и обусловлена оптимальной конформацией молекулы фермента в целом и активного центра в частности, поэтому даже небольшие изменения условий, которые влияют на связывание субстрата или конформацию третичной структуры белка, будут изменять скорость ферментативной реакции. Например, **изменение рН** приводит к изменению степени ионизации ионогенных групп фермента и, следовательно, ведет к перераспределению межрадикальных связей. Это изменяет конформацию фермента и нарушает комплементарное соответствие активного центра и субстрата, что ведет к снижению скорости реакции (рис. 2.3Г). **Изменение температуры** вызывает двоякий эффект: с одной стороны, при повышении температуры до 37–40 °С скорость ферментативной реакции увеличивается в связи с повышением кинетической энергии реагирующих молекул; с другой стороны, при температуре выше 40 °С начинается денатурация фермента (рис. 2.3В) и скорость реакции снижается.

**Специфичность действия ферментов.** Отличительной чертой ферментов от небелковых катализаторов является специфичность их действия. Фермент из множества веществ, имеющихся в клетке, выбирает и присоединяет только свой субстрат, так как только этот субстрат по структуре комплементарен строению активного центра фермента. В этом случае специфичность фермента называют субстратной. Различают абсолютную и групповую субстратную специфичность ферментов. Фермент с **абсолютной специфичностью** катализирует превращение только одного субстрата. Фермент с **групповой специфичностью** взаимодействует с похожими по строению веществами, катализируя однотипные превращения, проявляет более широкую субстратную специфичность. Например, фермент липаза в жирах расщепляет связи между глицеролом и различными жирными кислотами.

Кроме того, один и тот же субстрат может подвергаться различного типа превращениям с образованием разных продуктов. В этом случае каждый путь превращения субстрата катализирует отдельный фермент. Такого типа специфичность называется **специфичностью путей превращения**. Например, гистидин может быть субстратом двух ферментов (эти ферменты имеют одинаковую субстратную специфичность), но один фермент — гистидаза — катализирует отщепление от гистидина аминогруппы, а другой — гистидиндекарбоксилаза — отщепление группы  $\text{CO}_2$ . Таким образом, гистидин включается в два разных пути превращений.

### 2.3. Кинетика ферментативных реакций

Кинетика ферментативных реакций — это раздел энзимологии, изучающий зависимость скоростей реакций, катализируемых ферментами, от различных факторов.

Скорость ферментативных реакций ( $V$ ) измеряют по убыли субстрата ( $S$ ) или приросту продукта ( $P$ ) за единицу времени. Изменение скорости ферментативной реакции находится в прямой пропорциональной зависимости от изменения концентрации фермента при насыщающей концентрации субстрата (рис. 2.3А).

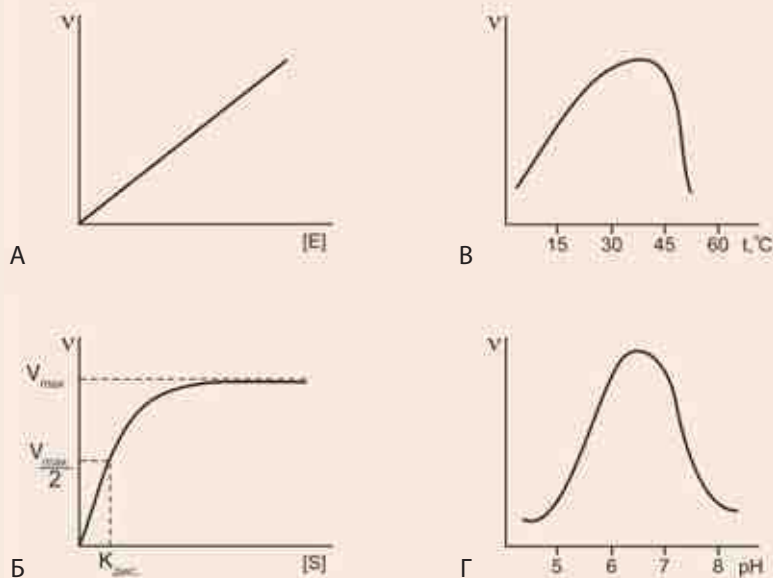
Если концентрация фермента постоянна, то зависимость скорости реакции от концентрации субстрата на графике имеет вид гиперболы (рис. 2.3Б) и напоминает кривую насыщения белка лигандом. При определенной концентрации субстрата (разной для различных ферментов), когда все молекулы фермента включены в фермент-субстратный комплекс, скорость реакции становится максимальной ( $V_{\max}$ ).  $V_{\max}$  достигается при полном насыщении активных центров фермента молекулами субстрата.

Концентрацию субстрата, при которой достигается скорость реакции, равная половине  $V_{\max}$ , называют **константой Михаэлиса** —  $K_m$ .

$K_m$  и  $V_{\max}$  — важные характеристики фермента.

$V_{\max}$  постоянная для каждого фермента и характеризует эффективность его действия.

$K_m$  — различается для разных ферментов и характеризует сродство фермента по отношению к субстрату.



**Рис. 2.3.** Зависимость скорости реакции от концентрации фермента (А), концентрации субстрата (Б), от температуры (В), pH (Г)

При оценке сродства фермента к субстрату следует помнить, что чем ниже  $K_m$ , тем быстрее и предпочтительнее субстрат связывается с ферментом, т.е. тем выше его сродство к данному субстрату.

**Единица активности ферментов.** Скорость ферментативных реакций используют как меру каталитической активности фермента.

За **единицу активности фермента** принимают такое его количество, которое катализирует превращение 1 мкмоль субстрата за 1 мин при оптимальных условиях:

$$E \text{ (стандартная единица активности)} = \frac{\text{количество превращенного субстрата (или образовавшегося продукта), мкмоль}}{\text{время инкубации, мин}}$$

**Удельная активность фермента** равна числу единиц активности фермента, содержащихся в 1 мг ферментного препарата.

## 2.4. Ингибиторы ферментов

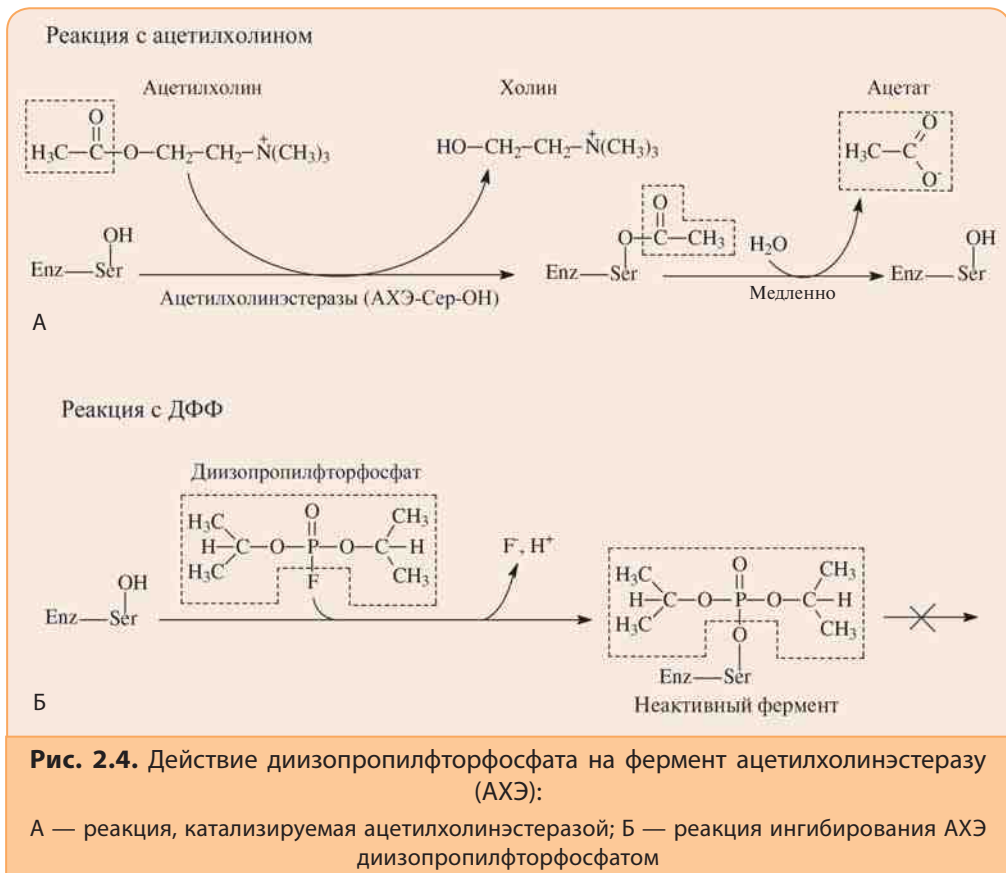
Действие ферментов можно полностью или частично подавить (ингибировать) определенными химическими веществами (ингибиторами). По характеру действия ингибиторы могут быть обратимыми и необратимыми. В основе этого деления лежит прочность соединения ингибитора с ферментом. Другой способ деления ингибиторов основывается на характере и месте их связывания. Одни из них связываются с ферментом в активном центре, а другие — в удаленном от активного центра месте.

**Необратимые ингибиторы** могут прочно связываться и блокировать функциональные группы активного центра фермента, необходимые для проявления его активности. При этом они необратимо, часто ковалентно, присоединяются к ферменту и необратимо изменяют нативную конформацию. Ингибиторы такого рода называются **специфическими** и могут быть полезны при изучении строения активного центра и природы ферментативного катализа. Например, диизопропилфторфосфат ингибирует ферменты, имеющие серин в активном центре (рис. 2.4). Таким ферментом является ацетилхолинэстераза, катализирующая следующую реакцию: ацетилхолин  $\rightarrow$  холин + уксусная кислота.

Эта реакция происходит каждый раз после проведения нервного импульса, прежде чем следующий импульс будет передан через синапс.

Диизопропилфторфосфат — одно из отравляющих веществ нервно-паралитического действия, так как приводит к утрате способности нейронов проводить нервные импульсы.

Другим примером необратимого специфического ингибитора может быть аспирин. Терапевтическое действие аспирина как жаропонижающего и противовоспалительного средства объясняется тем, что аспирин ингибирует один из



ферментов, катализирующий синтез простагландинов (ПГ). Простагландины — вещества, участвующие в развитии воспаления. Ингибирование обусловлено ковалентной модификацией ОН-группы, входящей в активный центр фермента — простагландинсинтетазы (рис. 2.5).

**Обратимые ингибиторы.** Существует два типа подобных ингибиторов — **конкурентные** и **неконкурентные**.

**Конкурентные ингибиторы** конкурируют с субстратом за связывание с активным центром фермента (рис. 2.6). Это происходит потому, что ингибитор и субстрат имеют участки со сходной структурой.



В отличие от субстрата связанный с ферментом конкурентный ингибитор не подвергается ферментативному превращению. Более того, образование комплекса фермент–ингибитор уменьшает число молекул свободного фермента, и скорость реакции снижается.

Так как конкурентный ингибитор обратимо связывается с ферментом, то можно сдвинуть равновесие реакции  $E + I \leftrightarrow EI$  влево простым увеличением концентрации субстрата. Конкурентными ингибиторами являются многие химиотерапевтические средства, например сульфаниламидные препараты, используемые для лечения инфекционных болезней. Сульфаниламиды — это структурные аналоги парааминобензойной кислоты, из которой в клетках микроорганизмов синтезируется кофермент ( $H_4$ -фолат), участвующий в биосинтезе нуклеотидов. Недостаточность нуклеотидов нарушает синтез нуклеиновых кислот и приводит к гибели микроорганизмов (рис. 2.7).

При лечении атеросклероза используют препараты — ингибиторы регуляторного фермента биосинтеза холестерина — гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы). Одним из таких препаратов является ловастатин — структурный аналог субстрата ГМГ-КоА-редуктазы. Ловастатин по механизму конкурентного ингибирования подавляет активность этого фермента и уменьшает синтез холестерина в организме (рис. 2.8).



Субстраты, в том числе парааминобензойная кислота  $\longrightarrow$  Фолиевая кислота  $\longrightarrow$   $H_4$ -фолат Кофермент



Сульфаниламид — конкурентный ингибитор

Рис. 2.7. Сульфаниламиды — конкурентные ингибиторы синтеза  $H_4$ -фолата

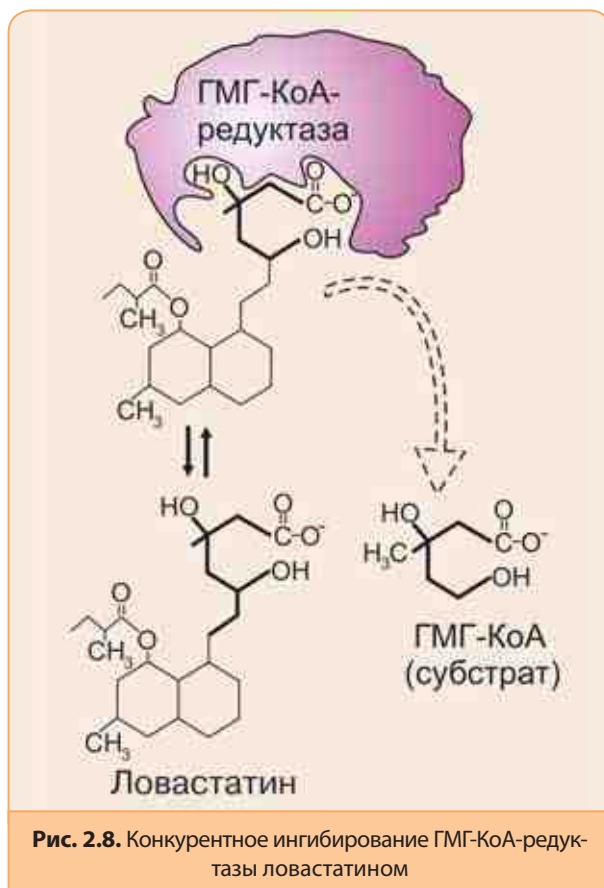
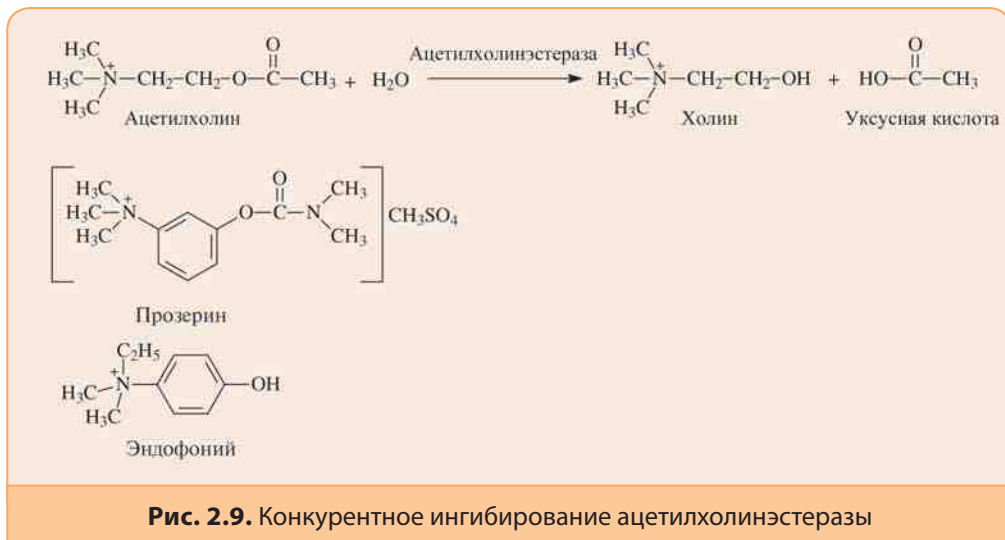


Рис. 2.8. Конкурентное ингибирование ГМГ-КоА-редуктазы ловастатином

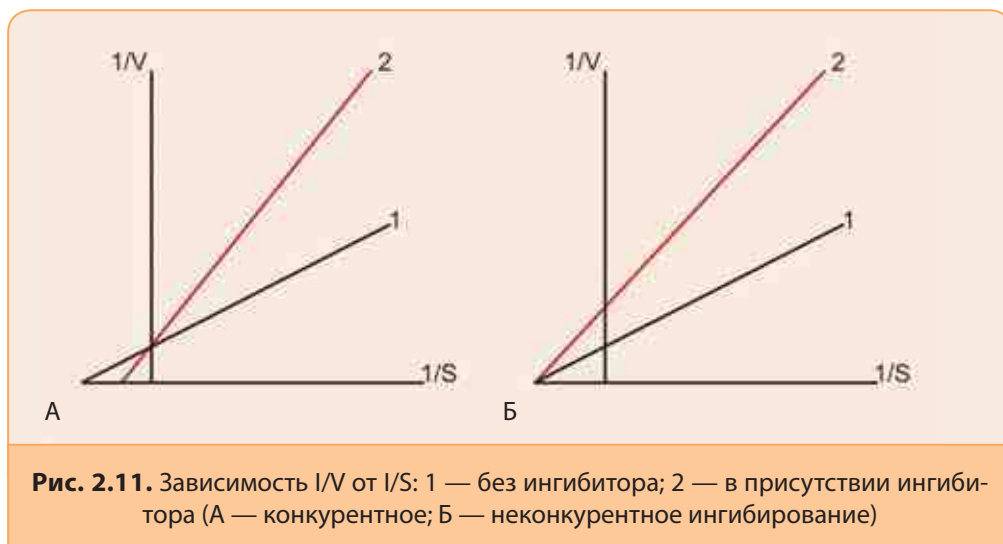
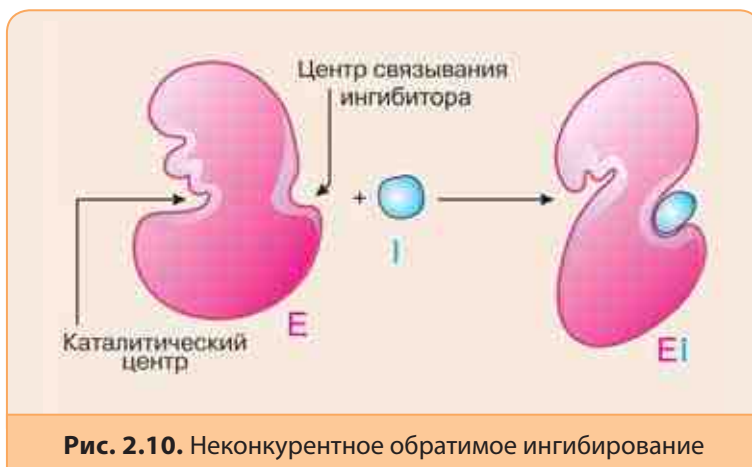
Другим примером использования конкурентных ингибиторов при лечении заболеваний могут быть прозерин и эндофоний, применяемые при лечении мышечных дистрофий. Эти вещества имеют структурное сходство с ацетилхолином — субстратом ацетилхолинэстеразы (АХЭ). Прозерин и эндофоний обратимо снижают активность АХЭ и увеличивают концентрацию ацетилхолина, выполняющего функцию медиатора, что сопровождается усилением проведения нервного импульса (рис. 2.9).



**Рис. 2.9.** Конкурентное ингибирование ацетилхолинэстеразы

**Неконкурентное обратимое ингибирование** не может быть ослаблено или устранено повышением концентрации субстрата, так как эти ингибиторы присоединяются к ферменту не в активном центре, а в другом участке молекулы (рис. 2.10). Связывание приводит к изменению конформации фермента и нарушению комплементарности к субстрату. Неконкурентные ингибиторы могут обратимо связываться как со свободным ферментом, так и с комплексом ES. Наиболее важными неконкурентными ингибиторами являются образующиеся в живой клетке продукты метаболических путей, способные обратимо связываться с определенными участками ферментов (аллостерические центры) и изменять их активность, что является одним из способов регуляции ключевых процессов, протекающих в организме.

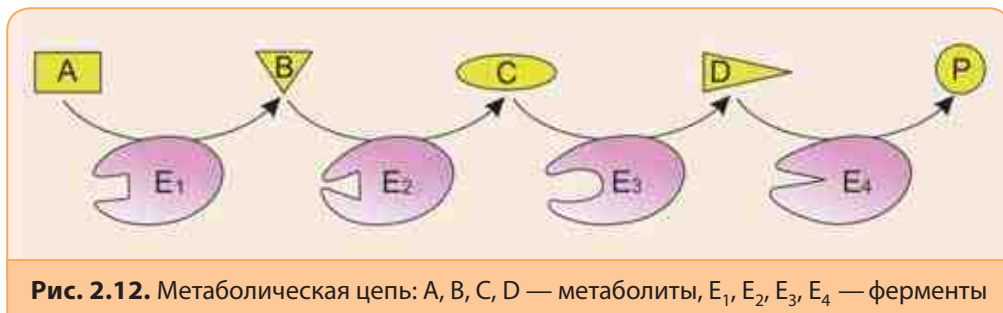
Исследование действия ингибиторов используется при изучении механизма действия фермента, кроме того, помогает в поисках более эффективных лекарственных средств, так как лечебное действие многих лекарств обусловлено тем, что они являются ингибиторами определенных ферментов. Структурные аналоги коферментов тоже могут быть ингибиторами. Исследования  $K_m$  реакции



позволяют отличить конкурентное ингибирование от неконкурентного (рис. 2.11).

## 2.5. Регуляция действия ферментов

В живой клетке скорость ферментативных реакций находится под строгим контролем, что позволяет каждой метаболической цепочке реакций постоянно изменять свою скорость, приспосабливаясь к меняющимся условиям среды и потребностям клетки в продукте (рис. 2.12).



В каждой метаболической цепи есть один или несколько ферментов, которые определяют скорость всей цепи реакций. Они называются **регуляторными ферментами**.

Существует несколько способов регуляции действия ферментов:

- изменение активности фермента при его постоянной концентрации;
- изменение концентрации фермента обычно в результате ускорения (индукции) или торможения (репрессии) синтеза фермента. В настоящем разделе будет рассмотрен только первый способ регуляции, а второй — в разделе 3.

## Регуляция активности ферментов

Рассмотрим основные способы регуляции активности ферментов.

**1. Аллостерическая регуляция.** Фермент может изменять активность в результате нековалентного взаимодействия с эффекторами. Связывание с эффектором происходит в участке, пространственно удаленном от активного (каталитического) центра, и вызывает конформационные изменения в молекуле белка, а следовательно, и в каталитическом центре. Эти изменения могут увеличивать активность фермента, в этом случае эффектор является активатором, или, напротив, уменьшать. В последнем случае эффектор играет роль ингибитора.

«Сообщение» о присоединении аллостерического активатора передается посредством конформационных изменений каталитической субъединицы, которая становится комплементарной субстрату, и фермент «включается» (рис. 2.13). При удалении активатора фермент вновь переходит в неактивную форму и «выключается». Аллостерическая регуляция является основным способом регуляции метаболических путей.

Аллостерические ферменты катализируют особые (ключевые) реакции метаболических цепей:

- необратимые или частично обратимые;
- самые медленные;
- реакции в местах, где происходит разветвление метаболических путей с образованием разных продуктов.



Рис. 2.13. Аллостерическая активация фермента

Аллостерическими эффекторами ферментов часто являются:

- субстраты метаболических путей (действуют как активаторы ферментов);
- конечные продукты метаболических путей (действуют как ингибиторы ферментов).

**2. Регуляция активности ферментов путем фосфорилирования-дефосфорилирования.** При этом способе регуляции фермент изменяет активность в результате ковалентной модификации (рис. 2.14).

В данном случае фосфатная группа  $\text{OPO}_3^{2-}$  присоединяется к гидроксильным группам в остатках серина, треонина или тирозина. В зависимости от природы фермента фосфорилирование может его активировать или, наоборот, инактивировать. Реакция присоединения фосфатной группы и ее отщепление катализируют специальные ферменты — протеинкиназы и протеинфосфатазы.

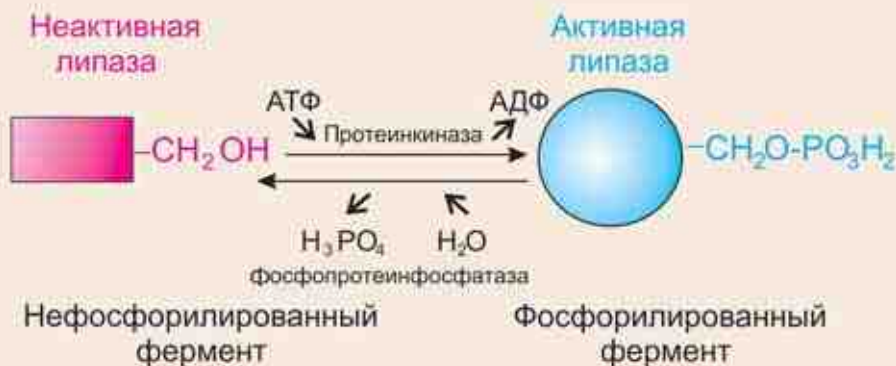
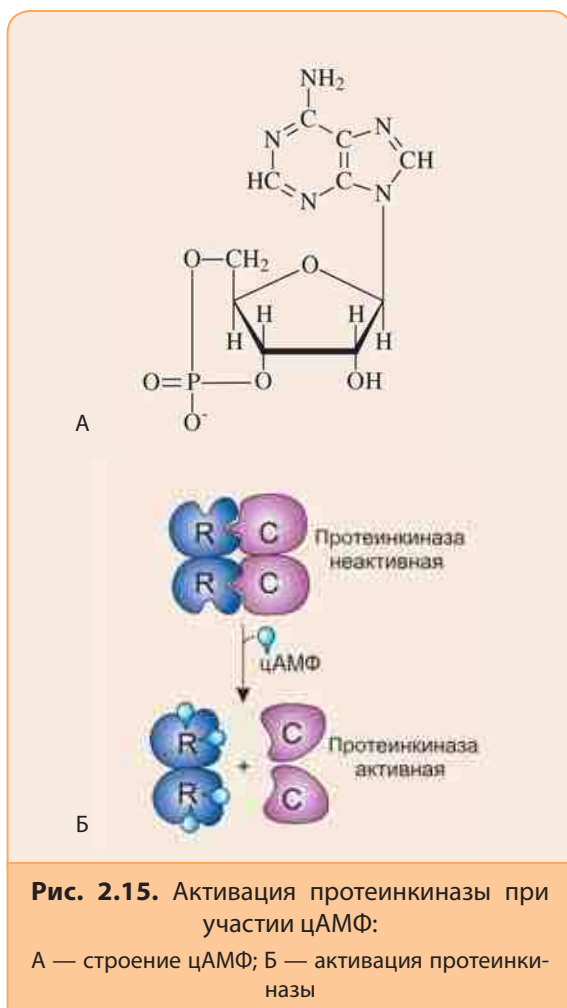
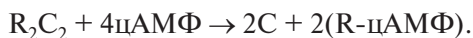


Рис. 2.14. Регуляция активности липазы

**3. Регуляция путем ассоциации-диссоциации субъединиц в олигомерном ферменте.** Этот процесс иногда начинается с ковалентной или нековалентной модификации одной из субъединиц. Например, фермент протеинкиназа в неактивной форме является тетрамером  $R_2C_2$ , состоящим из двух регуляторных (R) и двух каталитических (C) протомеров. Активная протеинкиназа представлена субъединицей C, для освобождения которой необходима диссоциация комплекса. Активация фермента происходит при участии молекул цАМФ (циклической аденозинмонофосфорной кислоты), которые присоединяются к субъединицам R и изменяют конформацию белка, что приводит к нарушению комплементарности субъединиц R и C и диссоциации комплекса (рис. 2.15):



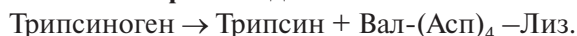
Циклический АМФ образуется из АТФ под воздействием фермента **аденилатциклазы**:



Аденилатциклаза и протеинкиназа катализируют взаимосвязанные реакции, которые составляют единую регуляторную систему, называемую аденилатциклазной системой (см. раздел 5).

**4. Активация ферментов путем частичного протеолиза.** Некоторые ферменты синтезируются первоначально в неактивной форме и лишь после секреции из клетки переходят в активную форму. Неактивный предшественник называется проферментом. Активация профермента включает гидролитическое расщепление молекулы с одновременным изменением конформации. Например, трипсиноген синтезируется в поджелудочной железе, а затем в кишечнике превращается в трипсин путем удаления гексапептида с N-конца. Реакцию катализирует энтеропептидаза — фермент, синтезируемый клетками кишечника:

#### Энтеропептидаза



Изменение первичной структуры фермента «запускает» новые взаимодействия R-групп по всей молекуле, приводя к новой конформации, в которой R-группы активного центра занимают оптимальное положение для катализа.

Путем частичного протеолиза активируются пищеварительные ферменты (пепсин, трипсин, химотрипсин), инсулин (пептидный гормон), белки, участвующие в свертывающей системе крови.

## 2.6. Изоферменты

Подобно изофункциональным белкам изоферменты выполняют одинаковые функции, т.е. катализируют одну и ту же реакцию, но имеют наибольшие различия в первичной структуре, что обуславливает их различия по ряду свойств (степени активности, способам регуляции, стабильности, константе Михаэлиса). Изоферменты, имеющие олигомерную структуру, могут различаться по комбинации неидентичных протомеров. Например, фермент лактатдегидрогеназа (ЛДГ) является тетрамером и имеет пять изоформ, представляющий собой различные комбинации из протомеров двух типов — Н и М:  $\text{H}_4(\text{ЛДГ}_1)$ ,  $\text{H}_3\text{M}_1(\text{ЛДГ}_2)$ ,  $\text{H}_2\text{M}_2(\text{ЛДГ}_3)$ ,  $\text{H}_3\text{M}_1(\text{ЛДГ}_4)$ ,  $\text{M}_4(\text{ЛДГ}_5)$ . ЛДГ<sub>1</sub> и ЛДГ<sub>2</sub> наиболее характерны для сердечной мышцы и почек, ЛДГ<sub>4</sub> и ЛДГ<sub>5</sub> — для скелетных мышц и печени. Все эти изоферменты катализируют реакцию:



Изоформы ЛДГ имеют различия в электрофоретической подвижности, по-разному распределены в органах и поэтому их определение используется в диагностике заболеваний.

## 2.7. Применение ферментов в медицине

Существует несколько аспектов использования ферментов в медицинской практике:

- для диагностики заболеваний;
- в качестве лечебных препаратов;
- в качестве специфических реактивов для определения концентрации некоторых метаболитов.

**Энзимодиагностика** основана на определении активности ферментов в биологических жидкостях и тканях человека (кровь, моча, пот, кусочки тканей при биопсиях).

Выбор ферментов, полезных для диагностики, основан на особенностях распределения ферментов в организме. Ферменты, которые участвуют в процессах жизнеобеспечения клетки (синтезе белков, нуклеиновых кислот, построении органелл, мембран, обеспечении энергией) существуют во всех клетках. В дифференцированных клетках, кроме общего набора ферментов, существуют ферменты, обеспечивающие процессы, характерные для этих клеток.

Например, клетки печени имеют набор ферментов для синтеза мочевины, в надпочечниках ферменты обеспечивают синтез адреналина и т.д. Органоспецифичные (специализированные) ферменты могут быть характерны для одного-двух органов. Например, гистадаза есть только в печени и коже, урокиназа — только в печени (идеальный фермент для диагностики), кислая фосфатаза — преимущественно для предстательной железы. Кроме органоспецифичности ферменты имеют различия в распределении внутри клеток. Разные части клеток (компарменты) могут иметь разный набор ферментов и, следовательно, разный метаболизм.

Активность и количество ферментов в клетке могут изменяться в норме в результате регуляции при адаптации метаболизма к условиям существования, но клеточные ферменты практически не проникают из клеток в кровь. Активность ферментов, их количество и компарментализация изменяются при болезнях, называемых энзимопатиями (частный случай протеинопатий). Повреждение мембран при этих заболеваниях сопровождается выходом ферментов в кровь, поэтому определение активности и количества ферментов в сыворотке крови или других биологических жидкостях используется для диагностики заболеваний. Таким образом, для ферментов, используемых при диагностике, характерны следующие особенности:

- органоспецифичность;
- стабильные изменения активности по сравнению со значениями в норме в течение достаточно длительного времени (примерно сутки);
- соответствие между изменениями активности в крови ферментов, имеющих только цитозольную, митохондриальную или ядерную локализацию и разной степенью повреждения клетки;



- отсутствие или низкое значение активности диагностических ферментов в биологических жидкостях в норме.

*Примеры наиболее распространенных энзимодиагностических тестов*

1. При заболеваниях сердца используется определение в крови активности:

- а) креатинкиназы (КК), катализирующей реакцию образования креатинфосфата:



Фермент состоит из протомеров М и В, образующих три изофермента: ВВ, МВ (находится в сердечной мышце) и ММ (характерен для скелетных мышц). Активность изофермента МВ увеличивается в крови через 4–6 ч после развития острого инфаркта;

- б) изофермента лактатдегидрогеназы — ЛДГ<sub>1</sub>, активность которого увеличивается через 12–24 ч после появления симптомов острого инфаркта;
- в) аспаратаминотрансферазы (АСТ), увеличение активности которой определяется после повышения активности креатинкиназы.

2. При заболеваниях печени увеличивается в крови активность аланинаминотрансферазы (АЛТ), щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы, ацетилхолинэстеразы, уруканиназы.

3. Для заболеваний поджелудочной железы характерно увеличение активности  $\alpha$ -амилазы (фермент, гидролизующий крахмал).

4. Заболевания предстательной железы диагностируются с использованием определения активности кислой фосфатазы.

**Применение ферментов в качестве лекарств.** При некоторых заболеваниях ферменты используются как лечебные средства. Так, в случае желудочно-кишечных заболеваний, а также заболеваний поджелудочной железы, связанных с недостаточностью пищеварительных ферментов, назначают в качестве заместительной терапии препараты пепсина или препараты, содержащие комплекс панкреатических ферментов: амилазу, липазу, трипсин, химотрипсин. Разные протеолитические ферменты применяются для очистки ран от белков разрушенных клеток и способствуют уменьшению воспаления. Нуклеазы используются для лечения вирусного конъюнктивита. ДНКаза, содержащаяся в глазных каплях, разрушает ДНК вирусов. Этот же фермент используется при гнойных бронхитах. Применение гиалуронидазы (фермента, гидролизующего компонент межклеточного матрикса) ускоряет рассасывание рубцов.

Для лечения некоторых форм лейкозов используют фермент аспарагиназу. Он разрушает аспарагин в плазме крови и лишает лейкозные клетки необходимой аминокислоты для синтеза белков. Лейкозные клетки погибают, так как они сами аспарагин не синтезируют, а извлекают его из крови. Существует ряд других примеров, когда с помощью ферментов создается дефицит какого-либо необходимого метаболита для роста опухолевых клеток.

**Применение ферментов для определения концентрации метаболитов.** В биохимических лабораториях кроме аналитических химических методов определения ряда метаболитов организма применяются ферментативные методы, точность и чувствительность которых обеспечивается высокой субстратной специфичностью ферментов.

С помощью ферментов можно точно определить концентрацию его субстрата, несмотря на то что в анализируемой жидкости содержится смесь других веществ. Ферментативным методом определяют содержание глюкозы в сыворотке крови, холестерина, молочной кислоты (лактата), триацилглицеролов мочевины и других веществ.

**Использование ингибиторов ферментов в качестве лечебных препаратов.** Многие лекарственные препараты оказывают свое лечебное действие, ингибируя действие определенного фермента. Подобные ингибиторы часто являются структурными аналогами субстратов и действуют по механизму обратимого конкурентного ингибирования. Так, для лечения двигательных нарушений после травм, параличей, полиомиелита используют прозерин, эндофоний (см. рис. 2.9), которые, ингибируя АХЭ, повышают уровень ацетилхолина и тем самым усиливают проведение нервного импульса.

Снижение содержания холестерина при лечении атеросклероза достигается назначением различных статинов (например, ловастатина) — конкурентных ингибиторов регуляторного фермента синтеза холестерина (см. рис. 2.8). Ранее приводились примеры антибактериального действия сульфаниламидов (см. рис. 2.7) и жаропонижающего и противовоспалительного действия аспирина (см. рис. 2.5). Подобные примеры лечебного действия ингибиторов ферментов будут приведены в разделах, изучаемых далее.

## Контрольные задания, тесты, задачи

### Задания

Суммируйте свои знания, заполнив таблицы.

#### 1. Способы регуляции действия ферментов

Способы регуляции действия ферментов	Описание механизма регуляции
Изменение активности ферментов:	
1.	
2.	
3.	
4.	
Изменение количества ферментов	
1.	
2.	

## 2. Ингибиторы активности ферментов

Тип ингибирования	Пример ингибитора	Механизм действия ингибитора
Обратимое а) конкурентное б) неконкурентное		
Необратимое а) специфическое б) неспецифическое		

## 3. Применение ферментов в диагностике заболеваний

Органы	Ферменты, используемые для диагностики
Сердце Печень Поджелудочная железа Другая патология	

## 4. Применение препаратов — ингибиторов ферментов — для лечения заболеваний

Лекарственный препарат	Фермент-мишень	Механизм лечебного действия
1		
2		
3		

## Тестовые задания

### 1. Выберите правильные ответы

Ферменты:

- А. Обладают специфичностью действия.
- Б. Изменяют направление реакции.
- В. Катализируют только прямую реакцию.
- Г. Уменьшают энергию активации.
- Д. Увеличивают свою активность при температуре  $> 40\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

### 2. Выберите правильные ответы

В ходе катализа:

- А. Сближение фермента и субстрата приводит к индуцированию комплементарности между активным центром фермента и субстратом
- Б. Происходит образование фермент-субстратного комплекса.
- В. Субстрат связывается в активном центре фермента с помощью ковалентных связей.

- Г. После образования и освобождения продукта конформация фермента не изменяется.  
 Д. Количество фермента не изменяется.

### 3. Выберите правильные ответы

Константа Михаэлиса ( $K_m$ ):

- А. Величина, при которой все молекулы фермента связаны с субстратом в комплексе ES.  
 Б. Численно равна  $V_{max}/2$ .  
 В. Характеризует сродство фермента к субстрату.  
 Г. Численно равна концентрации субстрата, при которой достигается скорость, равная  $V_{max}/2$ .  
 Д. Характеризует сродство фермента к кофактору.

### 4. Установите соответствие

Класс фермента	Кофермент
А. Оксидоредуктазы.	1. Биотин.
Б. Изомеразы.	2. NAD.
В. Трансферазы.	3. Пиридоксальфосфат.
Г. Гидролазы.	
Д. Лигазы.	

### 5. Выполните последовательное задание

а) *протеинкиназа относится к классу:*

- А. Оксидоредуктаз.  
 Б. Лиаз.  
 В. Трансфераз.  
 Г. Гидролаз.  
 Д. Лигаз;

б) *ферменты этого класса катализируют реакции:*

- А. Усложнения молекулы с использованием энергии АТФ.  
 Б. Внутримолекулярные превращения.  
 В. Реакции гидролиза с участием  $H_2O$ .  
 Г. Отщепление негидролитическим путем групп  $NH_2$  и  $SH_2$  и др.  
 Д. Переноса функциональных групп —  $PO_3H_2$  на  $OH$ -группы белков.

### 6. Выполните последовательное задание

а) в реакции переноса аминогруппы с аминокислоты на кетокислоту участвует кофермент:

- А. ФАД.  
 Б. NAD.

В. Фосфопиридоксаль.

Г. Тиаминдифосфат.

Д. Кофермент А;

б) *предшественником кофермента является витамин:*

А. В<sub>1</sub>.

Б. В<sub>2</sub>.

В. РР.

Г. В<sub>6</sub>.

Д. Пантотеновая кислота.

### 7. Выберите правильные ответы

Необратимые специфические ингибиторы:

А. Образуют с ферментом ковалентные связи.

Б. Взаимодействуют с группами активного центра фермента.

В. Для взаимодействия с ферментом используют функциональные группы вне активного центра.

Г. Снижают свое действие при увеличении количества субстрата.

Д. Образуют с ферментом слабые связи.

### 8. Выберите правильные ответы

Аллостерические активаторы:

А. Взаимодействуют с функциональными группами регуляторного фермента вне активного центра.

Б. Не являются структурными аналогами субстрата.

В. Необратимо изменяют комплементарность активного центра фермента и субстрата.

Г. Являются конечными продуктами метаболического пути.

Д. Кооперативно изменяют конформацию протомеров в четвертичной структуре фермента.

### 9. Выберите правильные ответы

При активации ферментов путем частичного протеолиза происходит:

А. Изменение первичной структуры.

Б. Изменение вторичной структуры.

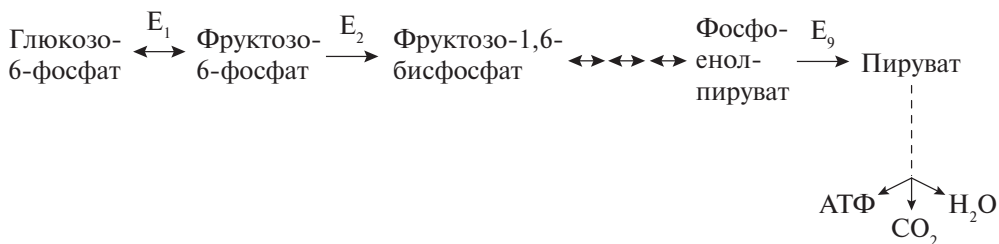
В. Перестройка межрадикальных взаимодействий.

Г. Формирование активного центра.

Д. Установление комплементарного соответствия фермента и субстрата.

## Задачи

1. Катаболизм глюкозы является основным источником АТФ для скелетных мышц. Фрагмент этого процесса может быть представлен следующим образом:



Скорость этого метаболического пути зависит от соотношения АТФ/АДФ, характеризующего энергетический потенциал клетки. При увеличении этого показателя (т.е. уменьшении потребности клетки в энергии) скорость катаболизма глюкозы снижается. Объясните механизм регуляции скорости этого метаболического пути. Для ответа:

- укажите регуляторный фермент данного метаболического пути;
- приведите схему строения этого фермента и укажите субстраты и регуляторы его активности;
- определите способ регуляции активности регуляторного фермента, опишите последовательность и характер изменений в молекуле.

**2.** Препараты контрикал, гордокс — вещества полипептидной природы, используемые для лечения острых панкреатитов. Причиной этих заболеваний является преждевременная активация трипсина и химотрипсина в клетках поджелудочной железы. Эти ферменты синтезируются в клетках железы в неактивной форме и активируются лишь при поступлении в кишечник, где участвуют в переваривании белков. Преждевременная активация этих ферментов может привести к самоперевариванию белков клеток. Объясните лечебное действие указанных препаратов. Для этого:

- опишите способ активации протеолитических ферментов поджелудочной железы;
- укажите класс этих ферментов;
- объясните механизм лечебного действия контрикала и гордокса.

**3.** К стоматологу обратился пациент с сильным воспалением слизистой рта. Причиной воспаления была механическая травма слизистой. Пациенту был предписан курс противовоспалительного нестероидного препарата, в составе которого была ацетилсалициловая кислота (аспирин). При повторном обследовании было отмечено значительное уменьшение признаков воспаления. Объясните механизм противовоспалительного действия аспирина. Для этого:

- укажите, синтез каких веществ, участвующих в развитии воспаления, подавляет аспирин;
- напишите схему реакции и укажите фермент, активность которого ингибирует аспирин;
- приведите механизм ингибирующего действия аспирина.

4. Больной К. поступил в больницу с одышкой и распространенными сильными болями, в том числе и в области сердца, которые начались за несколько часов до поступления. Чтобы подтвердить или исключить инфаркт миокарда, пациенту назначили биохимический анализ крови, включающий определение активности АСТ, АЛТ, изоферментов креатинкиназы (ММ и МВ), изоферментов лактатдегидрогеназы (ЛДГ<sub>1</sub>, ЛДГ<sub>2</sub>, ЛДГ<sub>4</sub>, ЛДГ<sub>5</sub>). Укажите, повышение активности каких ферментов и их изоформ будет указывать на наличие инфаркта миокарда. Для обоснования ответа:

- а) приведите принципы энзимодиагностики;
- б) объясните динамику в изменении активности использованных ферментов, указывающую на наличие инфаркта миокарда.

5. Сероуглерод (CS<sub>2</sub>) — токсичное производное дитиокарбаминовой кислоты — широко применяется в производстве вискозных волокон, целлофана, ядохимикатов. Сероуглерод является ингибитором моноаминоксидазы (МАО) — фермента, окисляющего и таким образом инактивирующего биогенные амины, такие как серотонин, дофамин и др. CS<sub>2</sub> прочно связывается со свободными сульфгидрильными и аминными группами фермента. Инактивация МАО приводит к нарушению обмена этих веществ и проявляется симптомами нейротоксикации. Объясните, почему взаимодействие сероуглерода с ферментом приводит к его инактивации. Укажите, к какому типу ингибиторов относится сероуглерод.

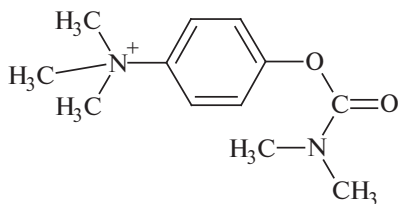
6. К невропатологу обратилась женщина 35 лет с жалобами на повышенную утомляемость скелетных мышц, двоение в глазах, изменения голоса, особенно после длительной речевой нагрузки.

Врач дал направление на анализ крови на предмет выявления антител против рецепторов ацетилхолина. Анализ оказался положительным, причем титр антител был достаточно высоким.

Основываясь на данных анализа, был поставлен диагноз «псевдопаралитическая миастения» — заболевание, при котором в сыворотке крови появляются антитела, направленные против М-холинорецепторов, создающие дефицит функционирующих рецепторов. Больной был назначен длительный курс лечения **прозерин** — синтетическим препаратом, в молекуле которого присутствует четвертичная аммониевая группа. После инъекции прозерина состояние больной заметно улучшилось.

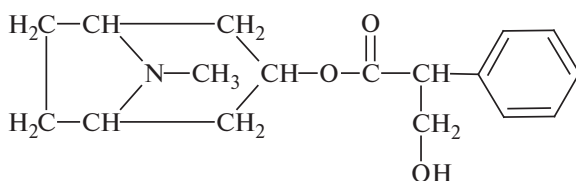
Объясните наблюдаемые явления. Для этого:

- а) напишите реакцию гидролиза ацетилхолина и укажите ее значение для проведения нервного импульса;
- б) приведите причину нарушения проведения импульса от нерва к мышце при миастении;
- в) рассмотрите строение прозерина и опишите механизм его лечебного действия.

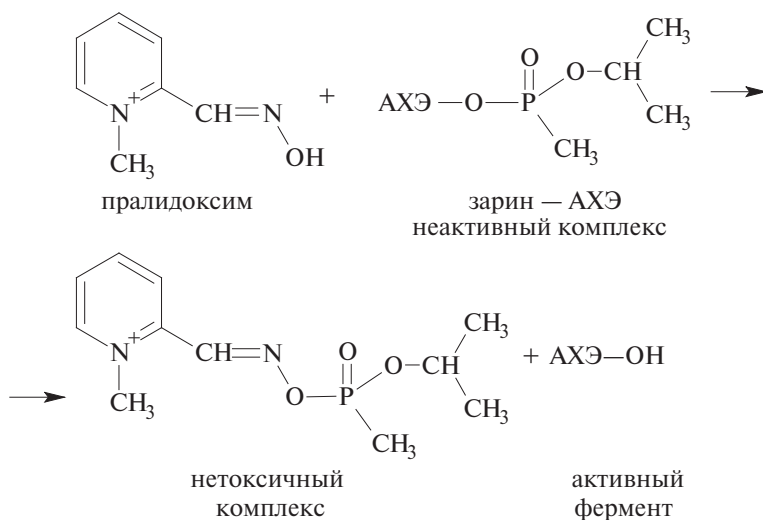


7. Фосфорорганические соединения (ФОС) — это группа отравляющих веществ (инсектициды — производные ДФФ, зарин, заман — яды нервнопаралитического действия и др.), являющихся ингибиторами ацетилхолинэстеразы (АХЭ). Создавая избыток ацетилхолина в организме, они сначала усиливают иннервацию органов, но затем вызывают блокаду дыхательных центров и смерть. Применяемые при поражении ФОС антидоты (от греч. *antidotos* — противоядие) действуют следующим образом:

1) образуют с холинорецептором комплекс, недоступный для ацетилхолина и выключают рецептор из механизма нервной передачи. К таким антидотам относится атропин:



2) восстанавливают (реактивируют) активность АХЭ, разрушая химическую связь между ядом и ферментом. Практическое применение нашли вещества группы оксимов. Примером может быть реакция пралидоксима с заринем:





Рассмотрите приведенные примеры антидотов ФОС и объясните механизмы их действия. Для этого:

- а) приведите реакцию, катализируемую АХЭ, и укажите роль этого фермента в проведении нервного импульса;
- б) предположите, почему атропин способен взаимодействовать с рецепторами к ацетилхолину и к какому типу ингибиторов его можно отнести;
- в) укажите, к какому типу ингибиторов по механизму действия можно отнести зарин;
- г) напишите схему реакции ингибирования АХЭ заринном.

### Эталоны ответов к тестовым заданиям

1. А, Г.
2. А, Б, Д.
3. В, Г.
4. 1 — Д, 2 — А, 3 — В.
5. а) В; б) Д.
6. а) В; б) Г.
7. А, Б.
8. А, Б, Д.
9. А, Б, В, Г, Д.

# 3

## Синтез нуклеиновых кислот и белков

**Цели изучения.** Знать и уметь объяснять, что:

- в основе синтеза молекул ДНК, РНК и белков лежит использование матриц, которые обеспечивают высокую точность воспроизведения и передачи информации;
- в процессе **репликации** (синтеза ДНК) в соответствии с принципом комплементарности образуются новые молекулы на обеих нитях материнской ДНК. При делении дочерние клетки получают одну родительскую, а другую — вновь синтезированную нити;
- устойчивость ДНК к повреждающим воздействиям внешней, внутренней среды и ошибкам репликации обеспечивают **ферменты репарации**, позволяя исправлять ошибки и восстанавливать первоначальную неизменную структуру молекул;
- строение мРНК, тРНК, рРНК, участвующих в синтезе белков, считывается с ДНК в ходе **транскрипции** и окончательно формируется в результате посттранскрипционных модификаций;
- образование белков происходит в процессе **трансляции** при переводе информации с «языка нуклеотидов на язык аминокислот». В онтогенезе за счет дифференцировки клеток в органах и тканях синтезируется разный качественный состав белков, определяя их морфологические и функциональные особенности. Тогда как адаптивная регуляция позволяет клеткам отвечать на меняющиеся условия среды изменением количественного содержания определенных белков;
- у эукариотов в популяциях разных видов наблюдается **полиморфизм белков** — стойкое существование вариантов одного и того же белка, которое является результатом генетической неоднородности, вызванной мутациями, рекомбинациями, альтернативным сплайсингом. Гомозиготное наследование неактивных или малоактивных вариантов белков или ферментов проявляется **наследственными болезнями**;

- ДНК-технологии позволяют диагностировать, а иногда и лечить наследственные и наследственные патологии, устанавливать генетическое родство индивидуумов, получать лекарственные препараты, создавать новые виды растений.

Нуклеиновые кислоты и белки представляют собой информационные молекулы. ДНК является хранителем генетической информации. В геноме — совокупности всех молекул ДНК клетки — зашифровано строение всех белков и молекул РНК данного организма. В процессе **синтеза ДНК**, или **репликации**, количество информационного материала удваивается и при делении поступает в дочерние клетки. **Репарация** (или ограниченная репликация) исправляет изменения в генетическом материале, происходящие в ходе рекомбинаций (обмена генетическим материалом между хромосомами) и нарушений в структуре ДНК.

Поток информации передается от ДНК через РНК на белок. Реализация этой информации в клетках включает два процесса: **транскрипцию**, или **синтез РНК**, и **трансляцию**, или **синтез белков**. С помощью первого процесса в ядре на матрице ДНК синтезируются матричные (м), транспортные (т) и рибосомные (р) РНК, необходимые для синтеза белков. В ходе трансляции информация о структуре белка, переписанная с ДНК на мРНК, переводится в аминокислотную последовательность белков. Таким образом генотип клеток определяет фенотипические характеристики органов и тканей. Матричная природа синтеза нуклеиновых кислот и белков обеспечивает высокую точность воспроизведения информации.

### 3.1. Строение нуклеиновых кислот

ДНК и РНК представляют собой линейные полимеры, построенные из нуклеотидов. Каждый нуклеотид состоит из трех компонентов: азотистого основания, являющегося производным пурина или пиримидина, пентозы (рибозы или дезоксирибозы) и остатка фосфорной кислоты. В состав нуклеиновых кислот входят два производных пурина: аденин и гуанин, и три производных пиримидина: цитозин, урацил (в РНК) и тимин (в ДНК) (рис. 3.1).

Углеродный атом в первом положении пентозы связывается N-гликозидной связью с атомом азота в первом положении пиримидина или 9-м положении пурина. Образующиеся соединения называют **нуклеозидами**. Углеродные атомы пентоз в отличие от атомов азотистых оснований обозначают номерами со штрихами (1', 2', 3', 4', 5'). Присоединение фосфата в 5'-положение пентоз приводит к образованию **нуклеотидов** (табл. 3.1).

**Первичная структура нуклеиновых кислот** (НК) — это порядок чередования нуклеотидов в полинуклеотидной цепи, связанных между собой 3',5'-фосфодиэфирной связью. В результате образуются полимеры с фосфатным остатком на 5'-конце и свободной —ОН группой пентозы на 3'-конце (рис. 3.2).

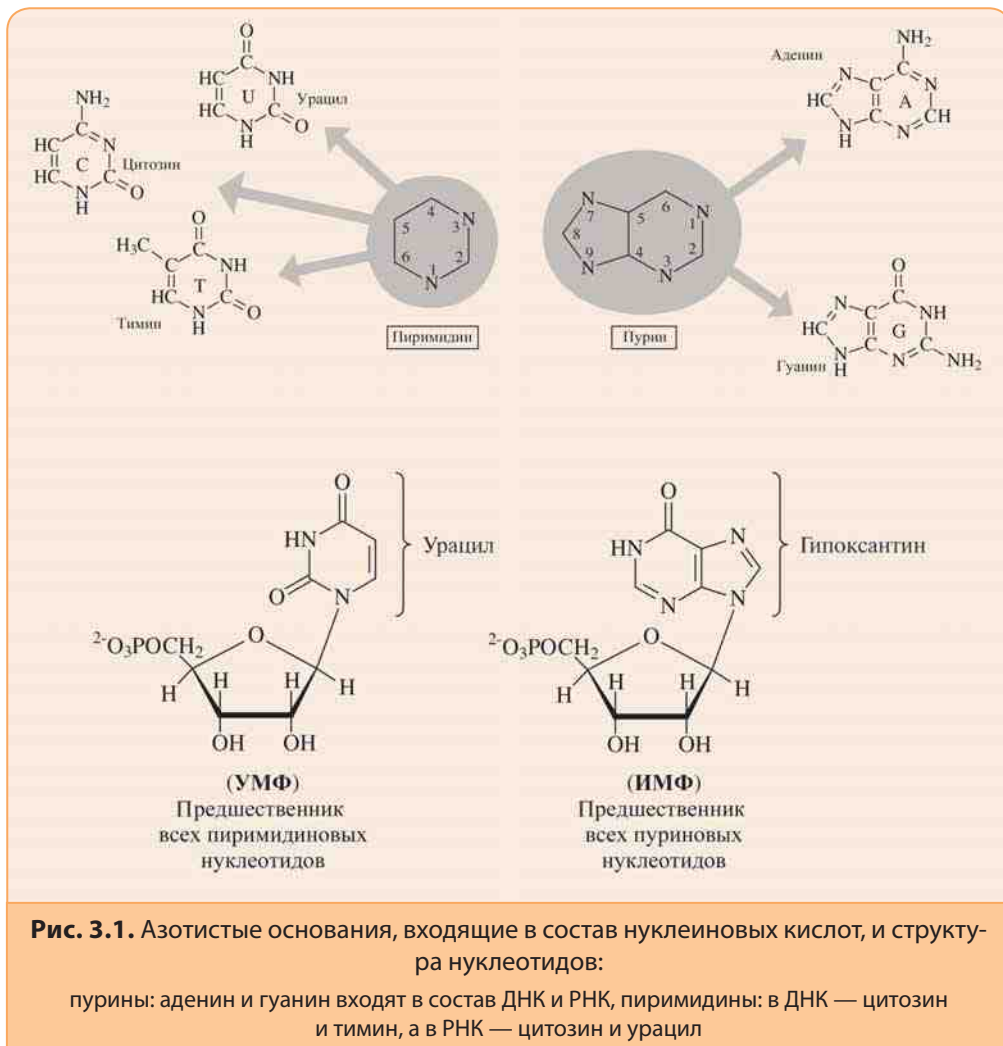
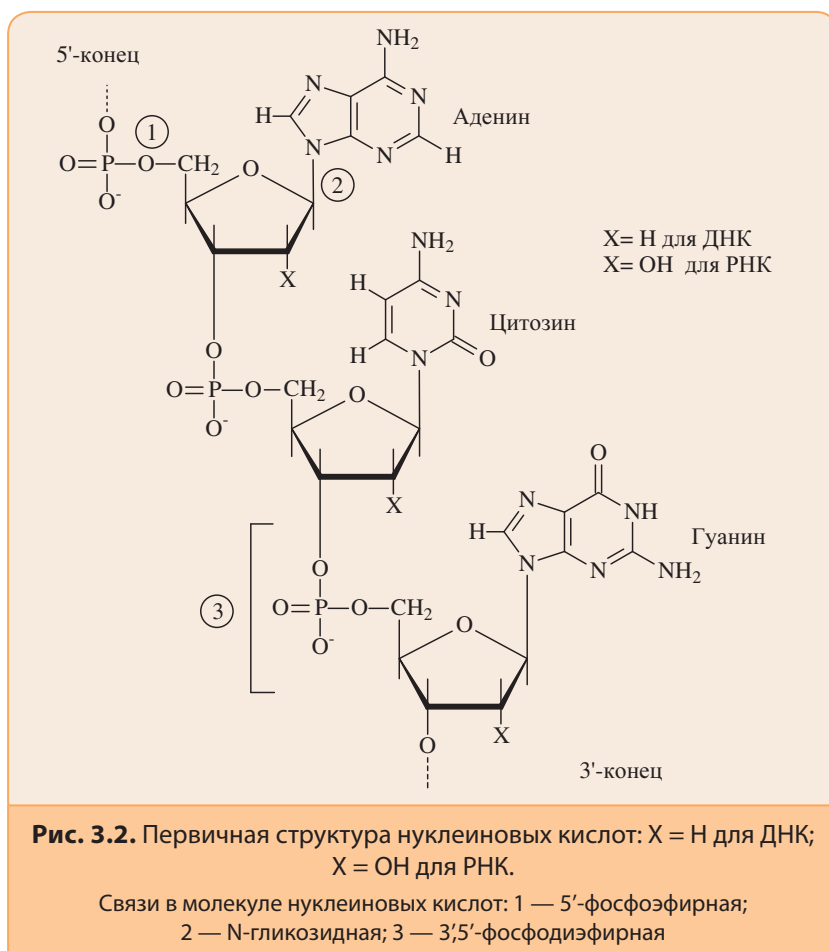


Таблица 3.1

## Номенклатура основных азотистых оснований, нуклеозидов и нуклеотидов

Азотистое основание	Нуклеозид (азотистое основание + пентоза)	Нуклеотид (азотистое основание + пентоза + фосфат)	Обозначения нуклеотидов	Однобуквенный код
В ДНК:				
аденин	Дезоксиаденозин (д-аденозин)	д-аденозин-5'-монофосфат	5'-дАМФ	А
гуанин	Дезоксигуанозин (д-гуанозин)	д-гуанозин-5'-монофосфат	5'-дГМФ	Г

Азотистое основание	Нуклеозид (азотистое основание + пентоза)	Нуклеотид (азотистое основание + пентоза + фосфат)	Обозначения нуклеотидов	Однобуквенный код
цитозин	Дезоксицитидин (д-цитидин)	д-цитидин-5'-монофосфат	5'-дЦМФ	С
тимин	Дезокситимидин (д-тимидин)	д-тимидин-5'-монофосфат	5'-дТМФ	Т
<b>В РНК:</b>				
аденин	Аденозин	Адеозин-5'-монофосфат	5'-АМФ	А
гуанин	Гуанозин	Гуанозин-5'-монофосфат	5'-ГМФ	Г
цитозин	Цитидин	Цитидин-5'-монофосфат	5'-ЦМФ	С
урацил	Уридин	Уридин-5'-монофосфат	5'-УМФ	У



**Рис. 3.2.** Первичная структура нуклеиновых кислот: X = H для ДНК; X = OH для РНК.

Связи в молекуле нуклеиновых кислот: 1 — 5'-фосфоэфирная; 2 — N-гликозидная; 3 — 3',5'-фосфодиэфирная

В состав ДНК и РНК входит четыре основных нуклеотида: два пуриновых и два пиримидиновых (см. табл. 3.1). Для краткого изображения последовательности нуклеотидов в нуклеиновых кислотах пользуются однобуквенным кодом. При этом запись осуществляют слева направо, так что первый нуклеотид имеет свободный 5'-фосфатный конец, а последний —ОН-группу в 3'-положении рибозы или дезоксирибозы. Например, первичная структура ДНК может быть записана следующим образом: CGTAAGTTTCG...

Иногда полинуклеотидная цепь имеет противоположное направление, в этих случаях направление цепей обязательно указывается от 5'- к 3'- или от 3'- к 5'-концу.

Первичную структуру РНК записывают так: CAUUAGGUA...

## Пространственная структура ДНК

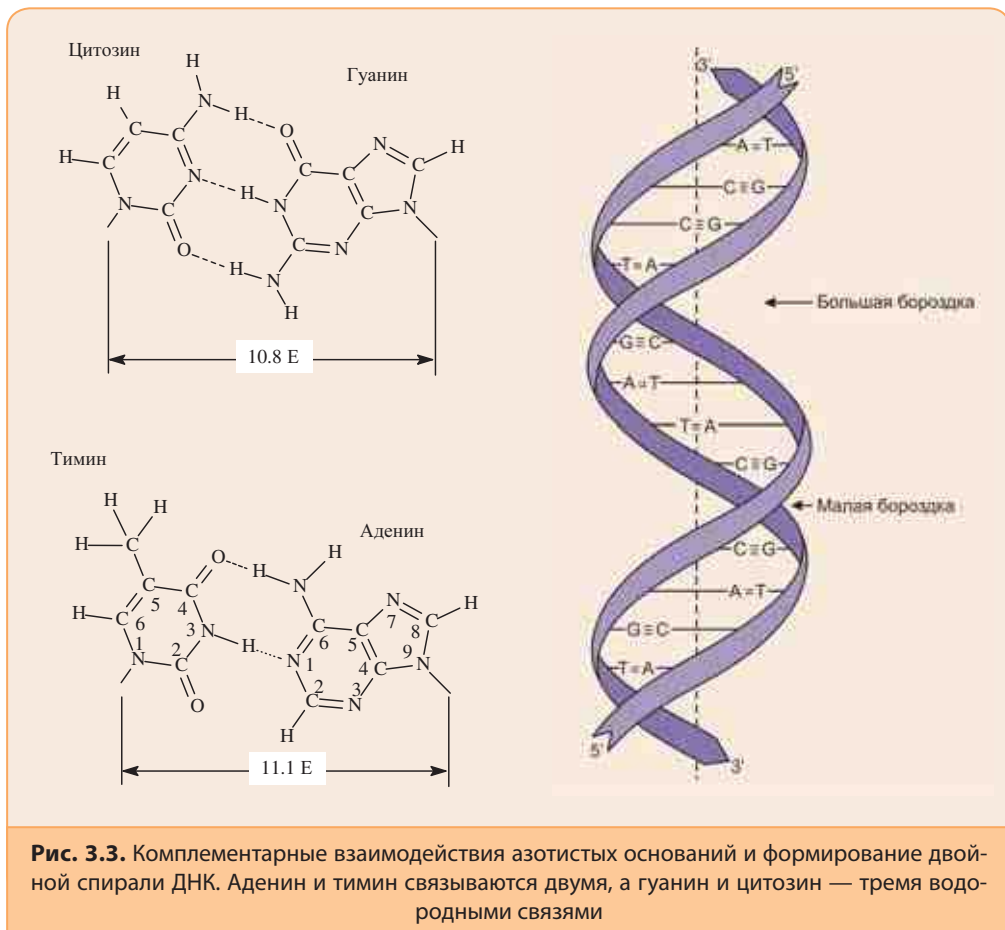
**Вторичная структура ДНК** представлена правозакрученной спиралью (рис. 3.3), в которой две полинуклеотидные **цепи** расположены **антипараллельно** и удерживаются относительно друг друга за счет взаимодействия между элементарными, азотистыми основаниями (см. рис. 3.3).

**Цепи** молекулы ДНК **не идентичны**, но **комплементарны** друг другу: если известна первичная структура одной цепи, то последовательность нуклеотидов другой цепи задается правилом комплементарности оснований: А одной цепи соответствует Т, а С — G в другой цепи. Поэтому в молекуле ДНК количество адениловых нуклеотидов равно количеству тимидиловых нуклеотидов ( $A = T$ ), а количество гуаниловых равно количеству цитидиловых нуклеотидов ( $G = C$ ). Соотношение  $A + T/G + C$  — величина постоянная и является видоспецифической характеристикой организма (правило Чаргаффа).

Комплементарные основания обращены внутрь молекулы и лежат в одной плоскости, которая практически перпендикулярна оси спирали. Между основаниями в стопке возникают **гидрофобные** взаимодействия, обеспечивающие основной вклад в стабилизацию структуры спирали. Рибозофосфатные остатки ограничивают спираль и образуют ее остов. На один виток спирали приходится 10 нуклеотидных пар.

**Третичная структура ДНК** формируется в результате ее взаимодействия с белками. Каждая молекула ДНК упакована в отдельную хромосому, в составе которой разнообразные белки связываются с отдельными участками ДНК и обеспечивают суперспирализацию и компактизацию молекулы (рис. 3.4). Общая длина ДНК гаплоидного набора из 23 хромосом человека составляет  $3,5 \times 10^9$  пар нуклеотидов. Хромосомы образуют компактные структуры только в фазу деления. В период покоя комплексы ДНК с белками распределены равномерно по объему ядра, образуя **хроматин**. Белки хроматина включают две группы: гистоны и негистоновые белки.

**Гистоны** — это небольшие белки с молекулярной массой от 11 000 до 22 000 Д и высоким содержанием лизина и аргинина. Четыре типа гистонов в количестве

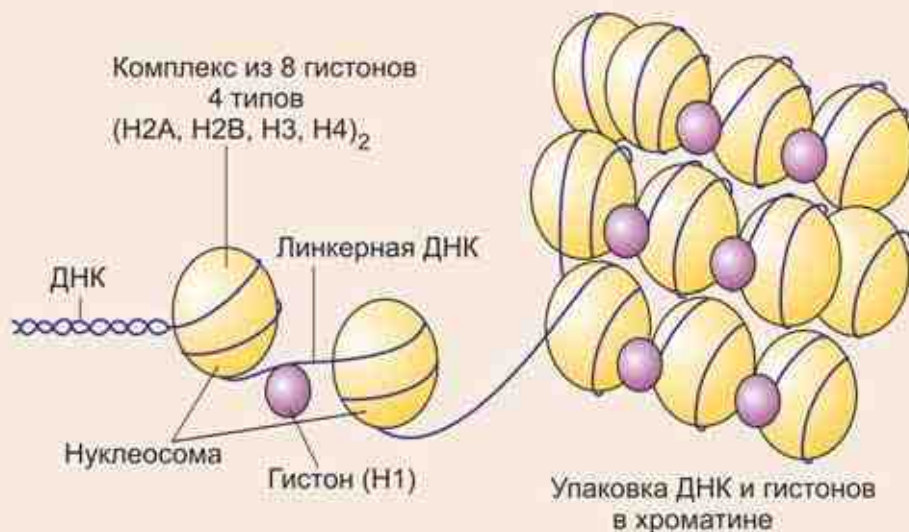


8 молекул (по две каждого вида) образуют комплекс — нуклеосомный кор. Этот комплекс за счет ионных связей взаимодействует с отрицательно заряженными фосфатными группами участка ДНК длиной около 146 нуклеотидных пар (примерно полтора витка вокруг кора) и образует четковидную, компактную структуру, называемую **нуклеосомой**. Между нуклеосомами находится участок ДНК длиной около 30 нуклеотидных пар — **линкерный участок**, к которому присоединяется молекула гистона H1.

**Негистоновые белки** представлены множеством ферментов и белков, участвующих в синтезе ДНК, РНК, регуляции этих процессов и компактизации ДНК.

### Пространственная структура РНК

**Вторичная структура РНК** формируется в результате спирализации отдельных участков одноцепочечной РНК. В спирализованных участках, или **шпиль-**



**Рис. 3.4.** Пространственная структура ДНК.

Нуклеосома состоит из участка ДНК длиной около 146 нуклеотидных пар и 8 молекул гистонов четырех видов, которые в количестве по два каждого вида образуют комплекс — нуклеосомный кор. ДНК и белки удерживаются друг с другом за счет ионных связей. Линкерный участок ДНК связан с гистоном H1

ках, комплементарные пары азотистых оснований А и У, G и C соединены водородными связями. Длина двойных спиралей, как правило, не велика и содержит от 20 до 30 нуклеотидных пар. Двухцепочечные фрагменты чередуются с неспирализованными участками молекулы, образующими петли.

**Третичная структура РНК** образуется за счет дополнительных водородных связей между нуклеотидами, полинуклеотидной цепью и белками, обеспечивает дополнительную компактизацию и стабилизацию пространственной структуры молекулы.

## Основные виды РНК

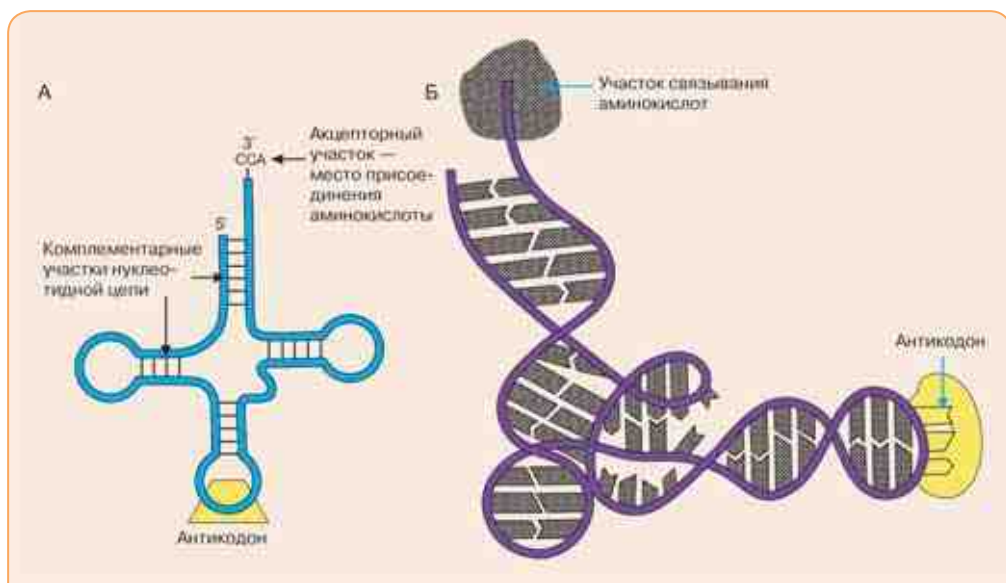
В зависимости от первичной структуры, размера молекул и функций в клетках выделяют три основных вида РНК:

- 1) **матричные РНК (мРНК)**, или информационные, составляют 2–4% всей РНК клетки. Они чрезвычайно разнообразны по первичной структуре и их количество соответствует числу белков в организме, так как каждая молекула мРНК является матрицей в синтезе соответствующего белка;
- 2) **транспортные РНК (тРНК)** являются **молекулами-адапторами**, у которых к 3'-концу присоединяется аминокислота, а к участку антикодона — мРНК. Семейство тРНК включает более 30 различных по первичной



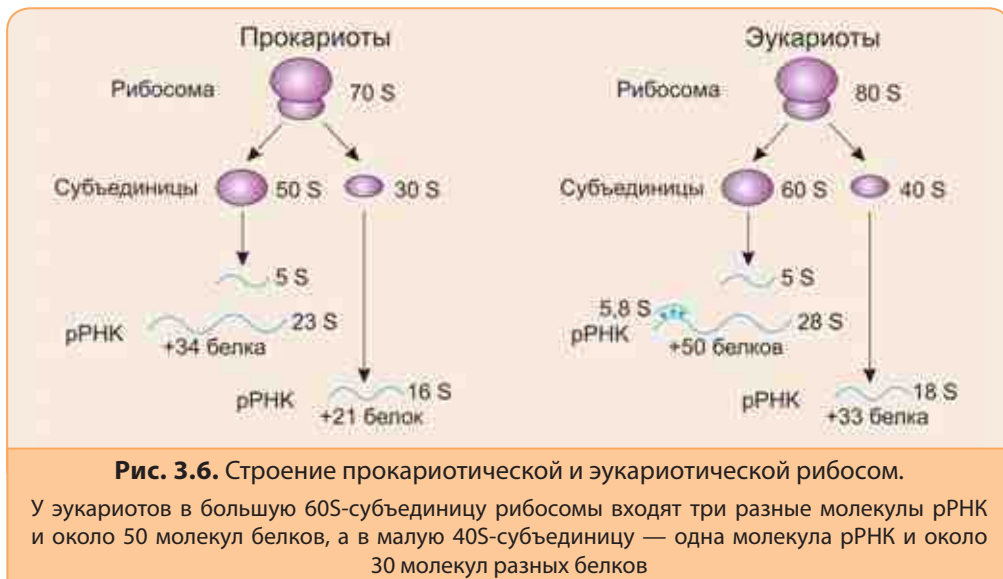
структуре молекул, состоящих примерно из 80 нуклеотидов. тРНК содержат 10–20% модифицированных или минорных нуклеотидов, в состав которых входят метилированные или восстановленные азотистые основания, нуклеотиды со связью С—С между азотистым основанием и рибозой, а также некоторые другие варианты. Вторичная структура тРНК описывается структурой «клеверного листа», где наряду с 70% спирализованных участков цепи имеются одноцепочечные петлеобразные фрагменты (рис. 3.5). Третичная структура молекул за счет дополнительной компактизации приобретает Г-образную конформацию. На долю тРНК приходится около 15% всей РНК клетки;

- 3) **рибосомные РНК (рРНК)** составляют около 80% всей РНК клетки и входят в состав рибосом. В цитоплазматические рибосомы эукариотов входит четыре вида рРНК с разной константой седиментации — скоростью оседания в ультрацентрифуге (КС), которая выражается в единицах Сведберга (S). Комплекс большой и малой субъединиц рибосомы образует компактную частицу с КС 80S. рРНК имеют многочисленные спирализованные участки и специфически связаны с разнообразными белками, каждый из которых входит в определенную субъединицу рибосомы в количестве одной копии. Митохондриальные рибосомы значительно мельче цитоплазматических рибосом (55S) и их структура сходна со структурой рибосом у прокариотов (рис. 3.6).



**Рис. 3.5.** Пространственная структура транспортной РНК:

А — вторичная структура; Б — третичная структура



**Денатурация и ренативация ДНК и РНК.** Пространственная структура нуклеиновых кислот стабилизирована только слабыми водородными и гидрофобными связями. При нагревании до 80–90 °С молекулы денатурируют с разрушением третичной и вторичной структур, образуя однонитчатые молекулы. При медленном охлаждении нити способны ренативировать и приобретать исходную структуру. На этой способности нуклеиновых кислот к денатурации и ренативации основан метод **молекулярной гибридизации** (рис. 3.7).

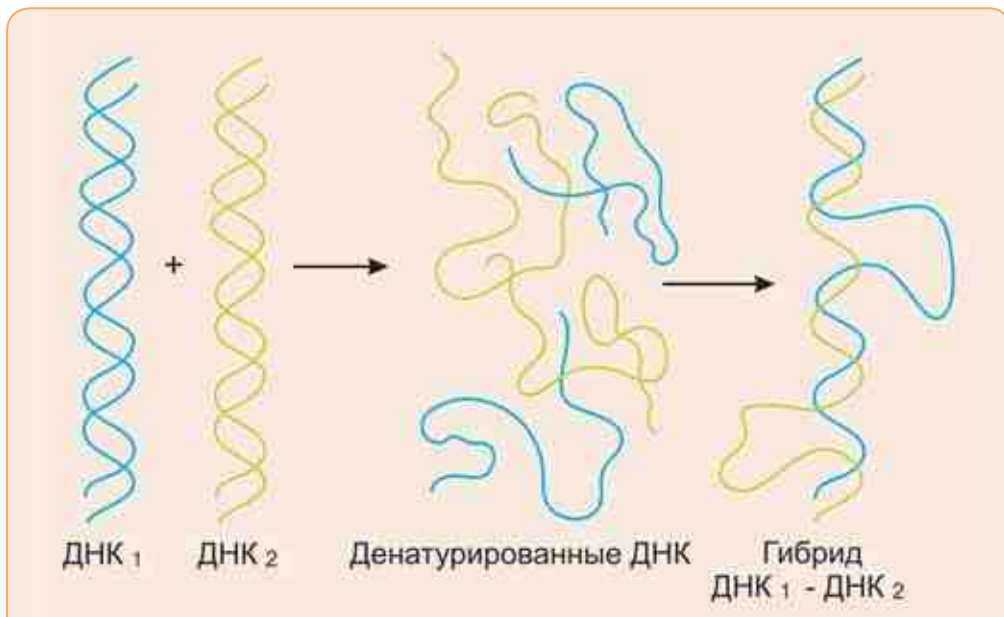
При использовании двух образцов ДНК (один из которых содержал радиоактивную метку) из разных тканей одного организма или разных организмов одного вида процедура денатурации и ренативации позволяла получить гибриды, в которых нити ДНК, принадлежащие разным образцам, были комплементарны и образовывали двойную спираль по всей длине («совершенные гибриды»).

Если проводили такую же процедуру с двумя образцами ДНК разных видов, то наряду с исходными молекулами обнаруживали гибриды, у которых кроме участков двойной спирали наблюдались петли, образованные некомплементарными участками цепей, т.е. формировались «несовершенные гибриды».

При проведении гибридизации ДНК–РНК с молекулами, выделенными из одной и той же ткани, на ДНК обнаруживали участки, комплементарные мРНК, тРНК и рРНК.

Метод молекулярной гибридизации позволил установить следующие закономерности:

- ДНК всех клеток одного организма идентична, а ДНК разных организмов одного вида обнаруживает очень высокое сходство, обеспечивая образование «совершенных гибридов»;



**Рис. 3.7.** Гибридизация ДНК — ДНК.

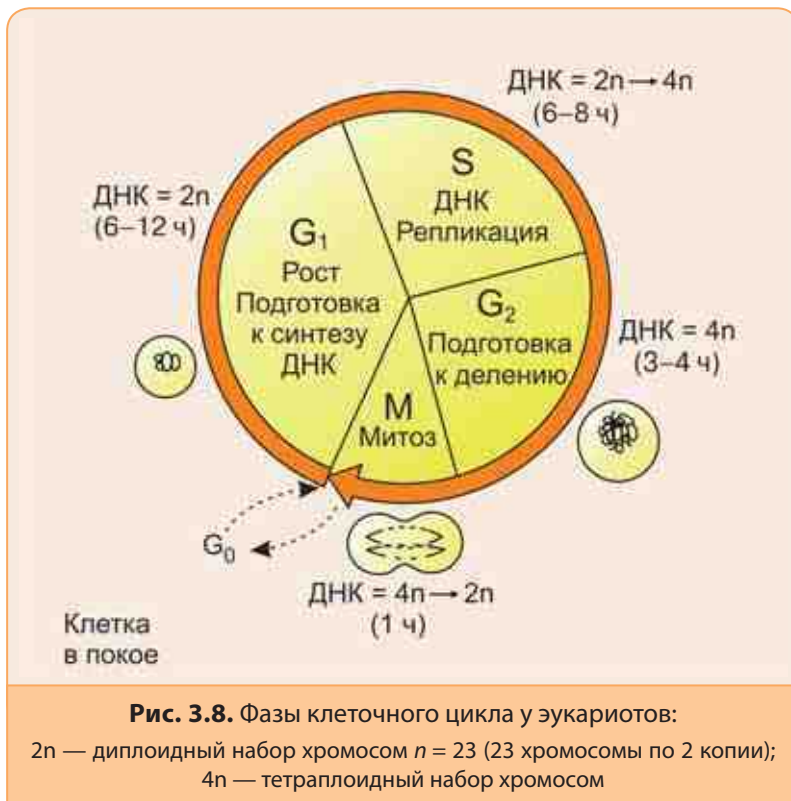
ДНК<sub>1</sub> и ДНК<sub>2</sub> выделены из тканей организмов, принадлежащих разным видам

- ДНК является видоспецифической характеристикой организмов: чем больше филогенетическая дистанция между видами, тем сильнее отличается строение ДНК из тканей особей этих видов;
- ДНК, выделенная из тканей определенного организма, содержит информацию о структуре всех видов РНК данного организма.

## 3.2. Репликация (синтез ДНК)

Синтез ДНК протекает в ядре в S-фазу клеточного цикла и предшествует делению клетки. Процесс стимулируют митогенные сигналы, некоторые гормоны и ростовые факторы. Первоначально клетка из состояния покоя G<sub>0</sub> вступает в G<sub>1</sub>-фазу, в ходе которой синтезируются ферменты и белки, необходимые для синтеза ДНК. В S-фазу идет синтез ДНК и диплоидная клетка (содержащая две копии генома) превращается в тетраплоидную (четыре копии генома), а в ходе митоза она делится, образуя две дочерние диплоидные клетки (рис. 3.8).

В эукариотических клетках синтез ДНК начинается одновременно во многих участках ДНК, которые имеют специфическую нуклеотидную последовательность и называются **ориджинами репликации**. Каждая нить ДНК становится матрицей, и от каждого ориджина в противоположных направлениях движутся



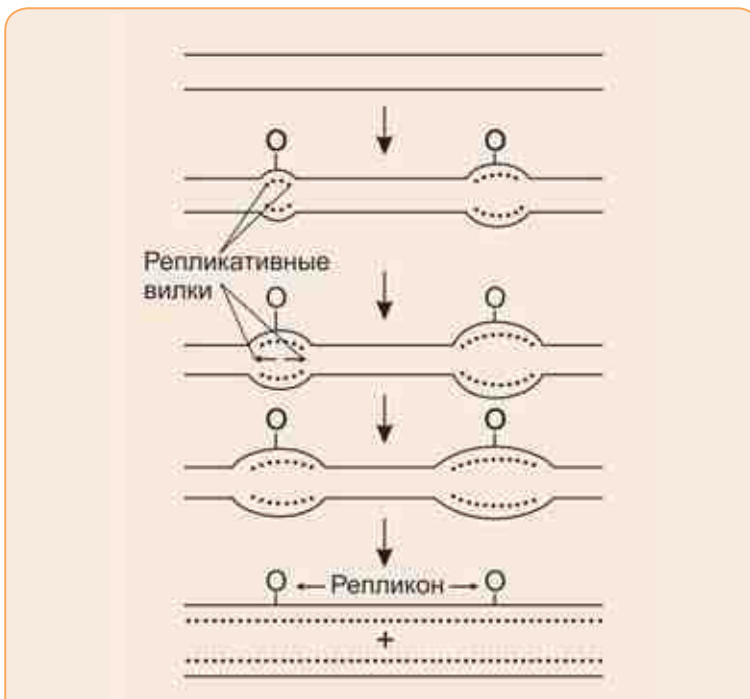
две репликативные вилки. Процесс является **полуконсервативным**, так как по завершении репликации каждая дочерняя молекула ДНК содержит одну родительскую нить и одну вновь синтезированную (рис. 3.9).

Субстратами являются четыре дезоксирибонуклеозидтрифосфата (дНТФ): дАТФ, дТТФ, дЦТФ, дГТФ. Они содержат богатые энергией связи и служат строительным материалом синтеза и донорами энергии.

**Процесс синтеза ДНК включает стадии: инициации, элонгации и терминации.**

В ходе инициации происходит расплетение двойной спирали ДНК матрицы и образование репликативной вилки. Участвуют в этом процессе ферменты ДНК-топоизомераза 1, ДНК-хеликаза и белки, связывающиеся с одноцепочечными участками ДНК (SSB-белки) (рис. 3.10).

ДНК-топоизомераза 1 присоединяется к участку ориджина, расщепляет одну из цепей ДНК и связывается с фосфатным остатком в точке разрыва, происходит сброс супервитков и раскручивание двуцепочечной нити ДНК. В область разрыва присоединяются две молекулы ДНК-хеликазы, которые, используя энергию АТФ, разрывают водородные связи между комплементарными основа-



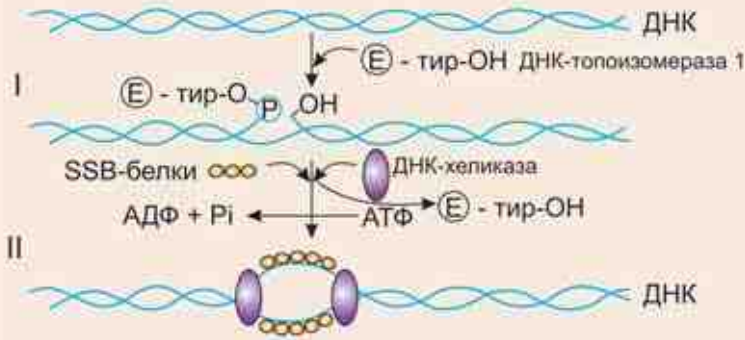
**Рис. 3.9.** Схема репликации эукариотического хромосома.

Синтез начинается в области ориджина (O) и идет в противоположных направлениях. В каждом ориджине образуется две репликационные вилки. Процесс полуконсервативный, и каждая дочерняя молекула ДНК получает одну родительскую и одну вновь синтезированную нить. Участок ДНК между соседними ориджинами называют репликационом. Он синтезируется двумя движущимися навстречу друг другу репликационными вилками

ниями и разделяют цепи ДНК. Затем ДНК топоизомераза восстанавливает фосфодиэфирную связь, которую она первоначально расщепила, и отъединяется от ДНК. SSB-белки присоединяются к одноцепочечным участкам и препятствуют их повторному объединению в двойную спираль.

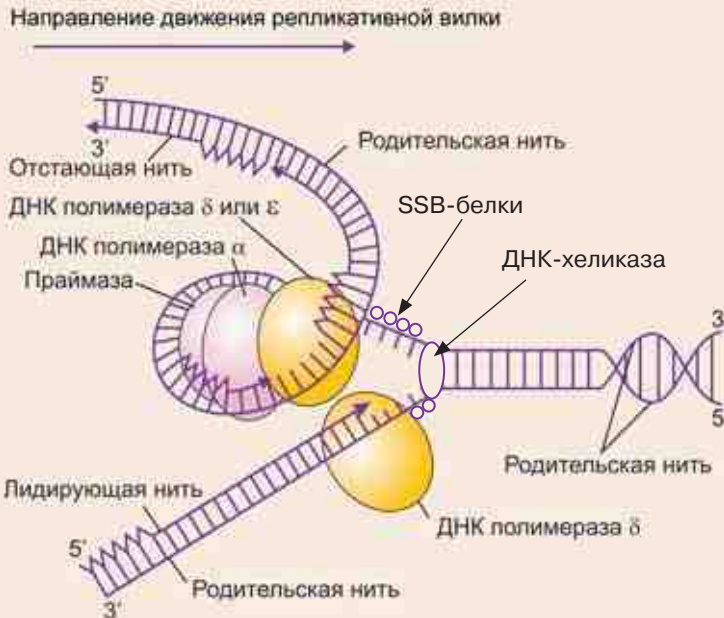
На стадии **элонгации** дочерние нити ДНК образуются на обеих нитях материнской ДНК. Этот процесс катализирует несколько ДНК-полимераз, которые синтезируют полинуклеотидные цепи из дНТФ в направлении от 5'-к 3'-концу на антипараллельной матрице, имеющей направление от 3'-к 5'-концу (рис. 3.11).

Новые цепи синтезируются неодинаково. На матрице ДНК с направлением от 3'→5'-концу цепь растет непрерывно по ходу движения репликационной вилки и называется **лидирующей**. На матрице с направлением 5'→3'-концу вторая



**Рис. 3.10.** Инициация репликации ДНК:

I — ДНК-топоизомераза 1 присоединяется к оридгину, расщепляет одну из цепей ДНК и связывается с фосфатным остатком в месте разрыва. Происходит раскручивание двойной спирали ДНК; II — в область разрыва присоединяются две молекулы ДНК-хеликазы и разделяют цепи ДНК. Затем ДНК-топоизомераза 1 устраняет разрыв, который осуществила первоначально, и отъединяется от ДНК. К одноцепочечным участкам присоединяются SSB-белки



**Рис. 3.11.** Рост новых цепей в области репликативной вилки.

Лидирующая нить растет непрерывно, а отстающая — в виде фрагментов Оказаки, каждый из которых включает: VVVVVVVV — РНК-праймер (~10 нуклеотидов), ————— — участок ДНК, примерно равный длине ДНК в составе нуклеосомы (~150 нуклеотидов)

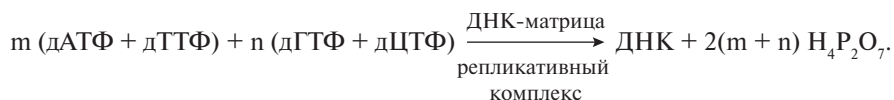
цепь синтезируется против движения репликативной вилки в виде коротких отрезков — **фрагментов Оказаки** (по имени ученого, впервые обнаружившего их образование). Рост этой цепи начинается, только когда на матрице ДНК появляется одноцепочечный участок длиной около 200 нуклеотидов (равный длине фрагмента Оказаки), поэтому ее называют **запаздывающей**, или **отстающей**.

Синтез начинается с образования **праймера** — **олигорибонуклеотида** (РНК), включающего около 10 мононуклеотидов. Его образование катализирует **праймаза** — **субъединица**, входящая в состав **ДНК-полимеразы  $\alpha$** . Далее этот же фермент переключается на образование ДНК и включает во вновь синтезируемую нить около 60 дезоксирибонуклеотидов, после чего заменяется другими ДНК-полимеразами. Продолжают синтез лидирующей цепи **ДНК-полимераза  $\delta$** , а отстающей — **ДНК-полимераза  $\delta$  или  $\epsilon$** . Оба фермента обладают экзонуклеазной активностью и в ходе синтеза могут исправлять допущенную ошибку и отщеплять неправильно включенный нуклеотид. Это обеспечивает высокую точность синтеза ДНК.

В отстающей нити каждый фрагмент Оказаки содержит около 200 нуклеотидов, включающих РНК-праймер и участок ДНК. Праймер удаляется **эндонуклеазой** или **РНказой**, а **ДНК-полимераза  $\beta$**  заполняет образующуюся «брешь» по принципу комплементарности, используя дНТФ в качестве субстратов (рис. 3.12).

**ДНК-лигаза** объединяет фрагменты в полинуклеотидную цепь. Кофактором всех стадий репликации является ион  $Mg^{2+}$ .

В результате образуются дочерние цепи, комплементарные и антипараллельные нитям материнской ДНК. Без учета НТФ, участвующих в синтезе праймеров и объединении фрагментов Оказаки, суммарное уравнение синтеза ДНК может быть записано следующим образом:

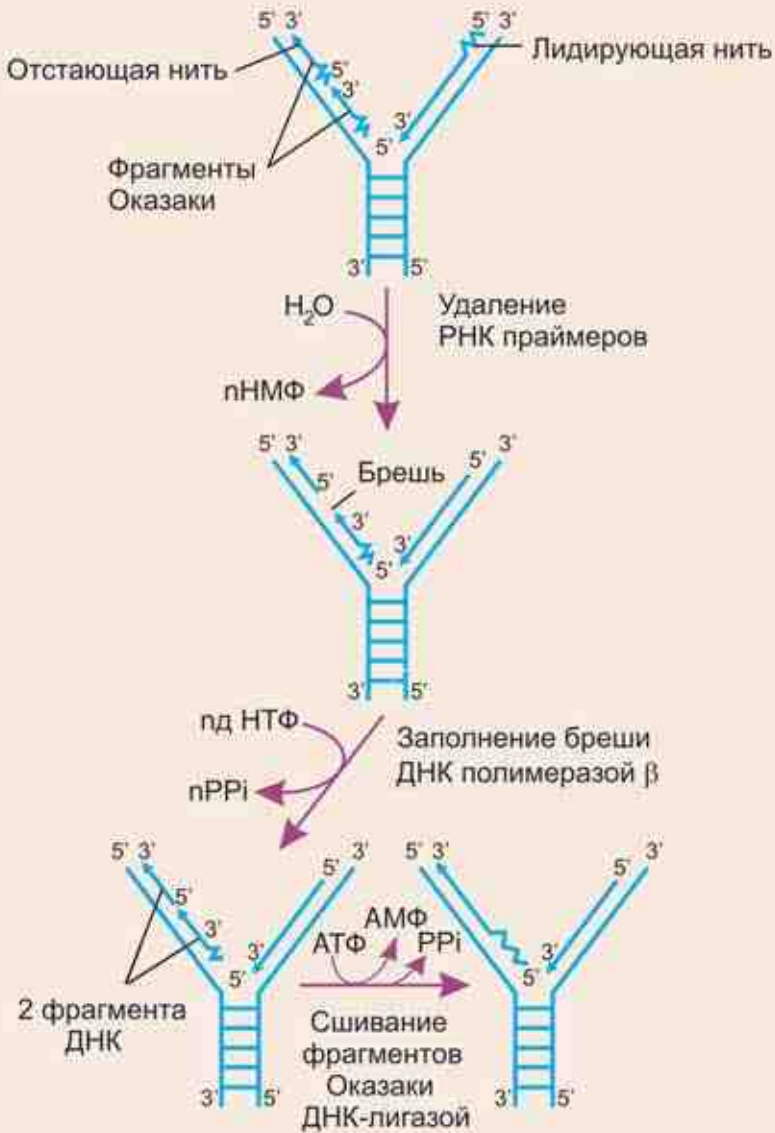


После деления каждая дочерняя клетка получает диплоидный набор хромосом, идентичный материнской клетке.

### 3.3. Репарация ошибок и повреждений ДНК

Несмотря на высокую точность репликации, в молекуле ДНК постоянно происходят повреждения, вызванные УФО, радиационным излучением, действием разнообразных веществ внешней и внутренней среды. Под влиянием этих физических и химических факторов в структуре ДНК происходит:

- дезаминирование оснований (из цитозина образуется урацил);
- депуринизация — гидролитическое отщепление пуриновых оснований;



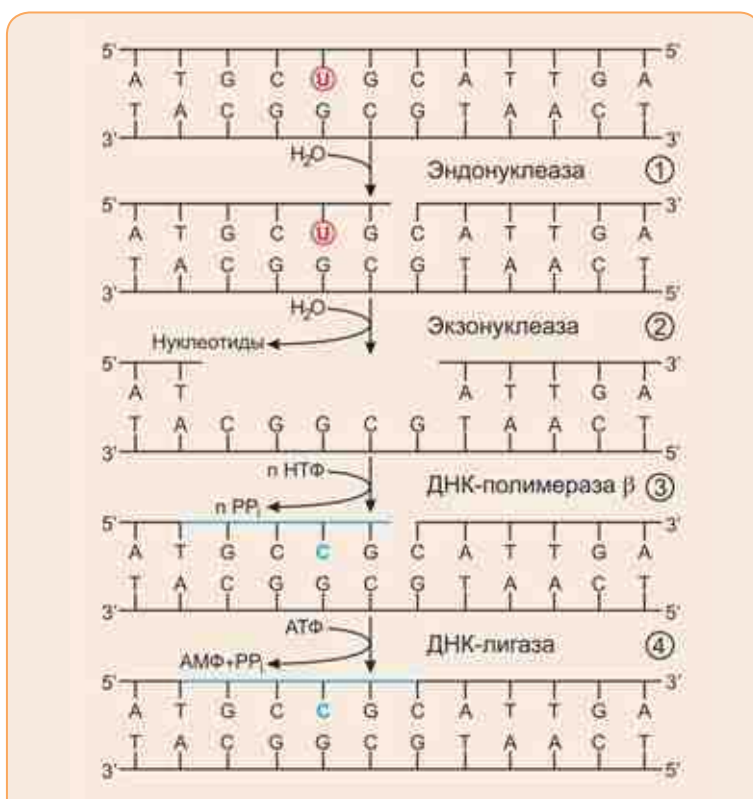
**Рис. 3.12.** Удаление РНК-праймеров из отстающей цепи в ходе синтеза ДНК.

ДНК-полимераза  $\alpha$  синтезирует олигорибонуклеотид, которым начинается каждый фрагмент Оказаки в отстающей нити ДНК. Когда следующий фрагмент Оказаки достигает праймера предыдущего фрагмента, ДНК-полимераза  $\delta$  отделяется, а праймер предыдущего фрагмента удаляют эндонуклеаза или РНКаза. ДНК-полимераза  $\beta$  удлиняет последний фрагмент, заполняя «бреши». ДНК-лигаза сшивает предыдущий и вновь синтезированный фрагменты между собой



- образование пиримидиновых димеров;
- разрыв нуклеотидных цепей;
- появление ковалентных сшивок между цепями или между цепями и гистонами;
- включение некомплементарного основания, вызванное ошибками репликации.

За сутки в каждой клетке происходят тысячи повреждений ДНК. Исправление нарушений в структуре макромолекулы осуществляют системы репарации ДНК, которые функционируют в ядре клеток постоянно вне зависимости от фаз клеточного цикла. Универсальная система репарации работает следующим образом (рис. 3.13).

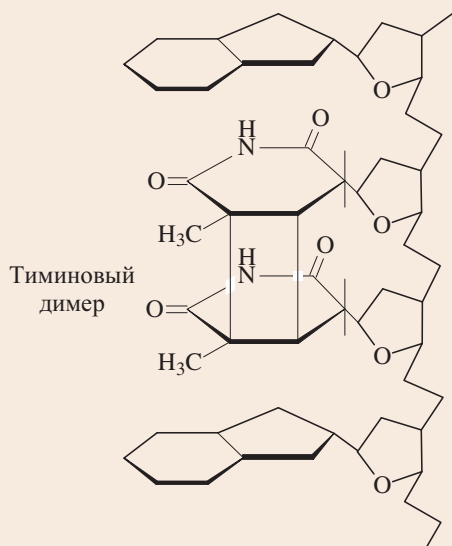


**Рис. 3.13.** Репарация эукариотических ДНК.

Специфическая эндонуклеаза узнает место повреждения и расщепляет 3',5'-фосфодиэфирную связь недалеко от этого места. Эксонуклеаза удаляет участок ДНК, содержащий повреждение. ДНК-полимераза  $\beta$  заполняет «брешь» в поврежденной нити ДНК. ДНК-лигаза соединяет основной и новообразованный участки в нити ДНК.

- Специфическая **эндонуклеаза** обнаруживает нарушение комплементарности и гидролитически расщепляет 3',5'-фосфодиэфирную связь в поврежденной нити ДНК.
- **Эксонуклеаза** удаляет около 30 нуклеотидных остатков по обе стороны от места разрыва.
- К 3'-концу образовавшейся «бреши» присоединятся **ДНК-полимераза  $\beta$**  и, используя дНТФ в качестве субстратов и доноров энергии, заполняют «брешь».
- Одиночный разрыв между вновь синтезированной и основной нитями ДНК устраняет **ДНК-лигаза**, использующая АТФ в качестве источника энергии.

В ряде случаев в репарации участвуют и некоторые другие ферменты. Так, если произошло дезаминирование азотистых оснований (например, цитозин превратился в урацил), то некомплементарное основание может удалять фермент **ДНК-гликозилаза**. Затем участок, лишенный азотистого основания (АП-сайт), обнаруживает **АП-эндонуклеаза**, гидролизующая апуринизированный или апириминизированный сахарофосфатный остов, а далее работает универсальный механизм репарации. Иногда к дезоксирибозе, лишившейся поврежденного основания — АП-сайту, фермент **ДНК-инсертаза** присоединяет основание по принципу комплементарности, ликвидируя повреждение в структуре ДНК.



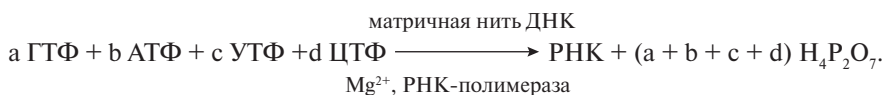
**Рис. 3.14.** Тимин-тиминовые димеры в молекуле ДНК

Под влиянием УФО возникают пиримидиновые димеры (чаще всего тиминовые димеры), за счет связывания двух соседних оснований (рис. 3.14). Это повреждение устраняет фермент **фотолиаза**. Она расщепляет связи между соседними основаниями и восстанавливает нативную структуру ДНК. Свет активирует фермент и таким образом ускоряет этот процесс.

На протяжении жизни человека ферменты репарации устраняют повреждения в структуре ДНК и сохраняют стабильность генетической информации клетки. Снижение активности этих ферментов сопровождается накоплением мутаций в ДНК и является причиной многих заболеваний и преждевременного старения организма.

### 3.4. Биосинтез РНК (транскрипция)

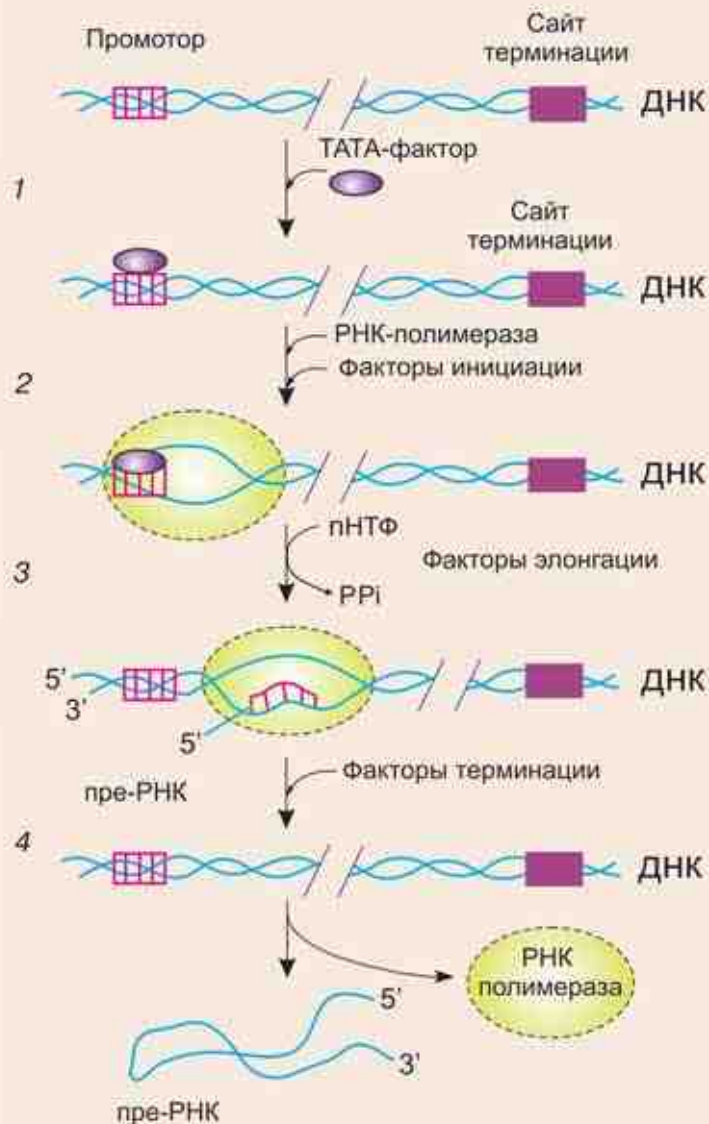
Синтез РНК на матрице ДНК называют транскрипцией. Процесс катализируют **РНК-полимеразы**, которые образуют полирибонуклеотиды в соответствии с принципом комплементарности к матричной нити ДНК, в которой информация о структуре гена записана в направлении от 3'- к 5'-концу. У эукариотов синтез РНК идет в ядре и митохондриях практически постоянно вне зависимости от фаз клеточного цикла. В ядре РНК синтезируются тремя ферментами: **РНК-полимераза I** катализирует образование **рРНК**, **РНК-полимераза II** — синтез **мРНК**, а **РНК-полимераза III** — образование **тРНК**. Транскрипция, как и репликация, — эндэргонический процесс, в котором используются НТФ: АТФ, ГТФ, ЦТФ, УТФ как субстраты синтеза и источники энергии. В основе процесса лежит принцип комплементарного спаривания оснований, когда против А встает U, против G — C, а против T — A. Суммарное уравнение синтеза РНК можно представить следующим образом:



Поскольку РНК является одноцепочечной молекулой, то стехиометрические коэффициенты для всех НТФ различны.

Все РНК-полимеразы осуществляют рост новых цепей РНК в направлении от 5'- к 3'-концу на антипараллельной матрице (рис. 3.15). Процесс транскрипции включает стадии инициации, элонгации и терминации. РНК-полимераза узнает место начала транскрипции — **промотор**, имеющий специфическую последовательность нуклеотидов: —ТАТА.

На стадии **инициации** к —ТАТА-последовательности присоединяется белок **ТАТА-фактор**, который стимулирует связывание с ДНК РНК-полимеразы и **факторов инициации** транскрипции. Образующийся комплекс вызывает расплетение двойной нити ДНК длиной в один виток спирали (около 10 нуклеотидных пар).



**Рис. 3.15.** Стадии транскрипции:

1 — присоединение в область промотора белка, который называется ТАТА-фактор; 2 — включение РНК-полимеразы в промоторный участок, при этом в зоне присоединения РНК-полимеразы происходит локальное расплетение двойной спирали ДНК; 3 — рост нити пре-РНК; 4 — освобождение в сайте терминции пре-РНК и РНК-полимеразы из комплекса с ДНК ускоряют факторы терминции

На этапе **элонгации** происходит синтез РНК в соответствии с информацией, содержащейся в гене ДНК, при этом факторы инициации удаляются, а **фактор элонгации** присоединяется. По мере движения РНК-полимеразы по нити ДНК к освободившемуся промотору присоединяются новые молекулы фермента, поэтому один ген может одновременно транскрибироваться несколькими молекулами РНК-полимеразы.

Этап **терминации** начинается, когда РНК-полимераза достигает специфической последовательности нуклеотидов — **сайта терминации**, расположенного на конце гена. Фактор элонгации отделяется от РНК-полимеразы, а присоединяется **фактор терминации**, который облегчает отделение РНК-продукта и фермента от матрицы ДНК.

### Посттранскрипционные модификации пре-РНК

Молекулы РНК, которые синтезируются РНК-полимеразами, функционально неактивны и являются молекулами-предшественниками, или **пре-РНК**. Они превращаются в зрелые молекулы только после соответствующих посттранскрипционных модификаций. Этот процесс получил название **созревания РНК**.

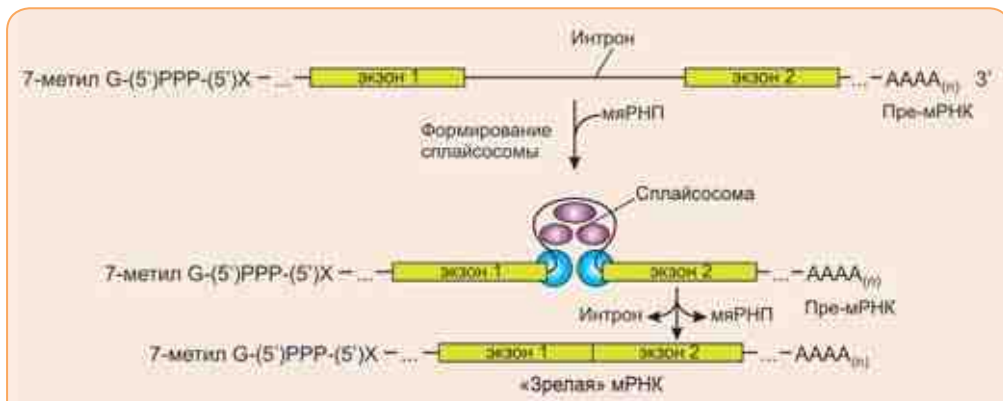
**Образование зрелых молекул мРНК** начинается еще в момент синтеза РНК-полимеразой II новой молекулы на стадии элонгации. К 5'-концу растущей нити РНК с отщеплением ортофосфата присоединяется 5'-концом молекула ГТФ. Затем основание — гуанин в составе ГТФ метилируется с образованием 7-метил-ГТФ. Эту необычную группу в составе мРНК называют «кэп» (колпачок или шапочка): 7-метил-G (5') ppp(5') X...

Кэп защищает 5'-конец мРНК от действия нуклеаз и узнается рибосомами в ходе инициации трансляции.

После того как пре-мРНК освобождается из связи с РНК-полимеразой, поли(А)-полимераза на 3'-конце молекулы синтезирует **поли(А)-«хвост»**, состоящий примерно из 200 остатков АМФ и защищающий мРНК от расщепления РНКазами. Субстратом реакции является АТФ.

Эукариотические ДНК имеют «мозаичное» строение, т.е. содержат участки, кодирующие последовательность аминокислот в отдельных доменах молекулы белка, — **экзоны**, и участки, не содержащие информации о строении белка или РНК, — **интроны**. В ходе транскрипции получают пре-РНК, содержащие участки, комплементарные как экзонам, так и интронам. При созревании мРНК интроны удаляются, а экзоны соединяются между собой с высокой точностью с помощью комплексов из малых ядерных рибонуклеопротеинов — **сплайсо-сом**. Этот процесс получил название **сплайсинга** (рис. 3.16).

Одна и та же молекула пре-мРНК в различных тканях может подвергаться разным схемам сплайсинга (наряду с интронами вырезаются и некоторые экзоны или некоторые интроны сохраняются в зрелой молекуле). Иногда сохраняется интрон, содержащий стоп-кодон, в результате образуется мРНК, кодирующая более короткий белок, или используются в ходе транскрипции аль-



**Рис. 3.16.** Сплайсинг пре-мРНК.

В ядре интроны удаляются при участии малых ядерных рибонуклеопротеинов (мяРНП), которые образуют комплекс, или сплайсосому. Сплайсосомы гидролизуют 3',5'-фосфодиэфирные связи на границе интрон — экзон и связывают экзоны между собой. Ферментативной активностью обладают РНК в составе мяРНП

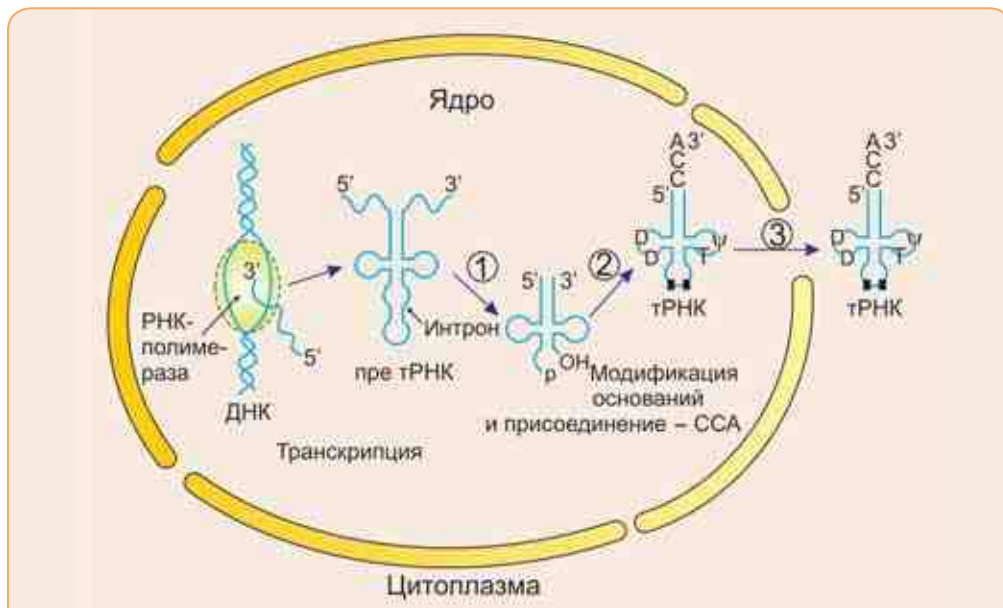
тернативные промоторы (перед экзоном 1 или перед более поздним экзоном). Существование такого механизма получило название **альтернативного сплайсинга**. Оно ведет к получению родственных, но различающихся по первичной структуре молекул мРНК.

## Посттранскрипционные модификации тРНК

У человека синтезируется около 20 семейств тРНК, молекулы которых содержат примерно 100 нуклеотидов. Представители каждого семейства способны связываться только с одной из 20 аминокислот, входящих в состав белков.

В ядре при формировании пространственной конформации зрелых молекул тРНК (рис. 3.17):

- пре-тРНК укорачиваются с 5'- и 3'-концов и вырезается один интрон из центральной части полинуклеотидной цепи с помощью специфических РНКаз;
- 10–15% азотистых оснований модифицируется: урацил метилируется и образует тимин (Т); двойная связь между С4 и С5 атомами урацила восстанавливается, давая дигидроурацил (D), остаток урацила, присоединенный к рибозе N-гликозидной связью, подвергается ротации и его связь с рибозой становится углерод-углеродной, возникает соединение, называемое псевдоуридин (Y);
- к 3'-концу всех тРНК с помощью нуклеотидилтрансферазы последовательно присоединяется триплет нуклеотидов ССА, который необходим для связывания аминокислот;
- зрелые молекулы тРНК выходят из ядра в цитоплазму.



**Рис. 3.17.** Созревание пре-тРНК.

Первоначально в ядре: 1 — удаляются участки полинуклеотидной цепи на 5'- и 3'-концах молекулы пре-тРНК, интрон в центральной области; 2 — модифицируются азотистые основания (♦) и к 3'-концу присоединяется триплет ССА; 3 — зрелые тРНК выходят из ядра в цитоплазму

### Посттранскрипционные модификации пре-рРНК

Пре-рРНК освобождаются из комплекса с ДНК в виде крупного транскрипта с константой седиментации 45S. 1–2% нуклеотидов этой молекулы метилируется по 2'-гидроксильной группе рибозы. Метильные группы служат маркерами для последующего расщепления пре-рРНК на более мелкие молекулы, включающиеся в субъединицы рибосом. Так, 18S-рРНК формирует малую 40S-субъединицу рибосомы, а молекулы с КС 28S и 5,8S включаются в большую субъединицу рибосомы. Самая короткая 5S-рРНК кодируется отдельным геном, транскрибируется РНК-полимеразой III (ответственной за синтез тРНК) и затем поступает в 60S рибонуклеопротеиновую частицу.

Субъединицы рибосомы и все зрелые мРНК и тРНК поступают в цитоплазму клетки и используются в синтезе белков.

## 3.5. Трансляция (биосинтез белка)

**Трансляция** (биосинтез белка) — процесс, в ходе которого информация о структуре белка, записанная в виде линейной последовательности нуклеоти-

дов в молекуле зрелой мРНК, «переводится на язык аминокислот» при участии тРНК и рибосом. В результате образуется молекула белка со строго определенной первичной структурой.

мРНК построена из четырех нуклеотидов, а в состав белков входит 20 аминокислот. Из этого следует, что должен существовать способ шифрования аминокислот в последовательности нескольких нуклеотидов. Способ шифрования, согласно которому в мРНК закодирована последовательность аминокислот в белке, получил название **генетического (биологического или аминокислотного) кода** (рис. 3.18).

Код характеризуется следующими свойствами:

- **триплетен:** каждая аминокислота шифруется в молекуле ДНК или мРНК тремя нуклеотидами — **кодонами**. Кодирующие элементы не могут состоять из двух нуклеотидов, так как их количество ( $4^2 = 16$ ) будет недостаточно для шифрования всех аминокислот. Из четырех нуклеотидов, входящих в мРНК, можно составить 64 триплета ( $4^3 = 64$ ). Из них имеют смысл, т.е. кодируют включение в белок определенной аминокислоты, 61 триплет. Три остальных триплета — UAA, UAG, UGA — сигнализируют о завершении аминокислотной последовательности белка и выполняют функцию точки в записи информации. Их называют **терминирующими**, или **стоп-кодонами**;
- **однонаправлен:** кодоны расположены линейно, не перекрываются и читаются в направлении от 5'- к 3'-концу;
- **специфичен:** каждый кодон шифрует только одну определенную аминокислоту;
- **вырожден:** большинство аминокислот зашифровано в молекулах ДНК и мРНК больше, чем одним кодоном. Исключение у человека составляют две аминокислоты: Мет и Три, каждая из которых шифруется одним кодоном, а всем остальным аминокислотам соответствуют от двух до шести кодонов (табл. 3.2). Шестью кодонами шифруются Лей, Сер, Арг;
- **универсален:** смысл кодонов един почти для всех организмов на Земле. Исключения редки. Основное отклонение обнаружено в митохондриальной мРНК, у которой четыре кодона имеют другой смысл;
- **колинеарен:** последовательность кодонов в зрелой мРНК соответствует последовательности аминокислот в белке, который синтезируется на этой матрице.

Декодирование информации о структуре белка, записанной в виде последовательности кодонов мРНК, возможно благодаря тРНК, выполняющим функции **адапторов** («приспособителей» аминокислот к кодонам мРНК). Выполнению этой функции соответствует пространственная структура тРНК. В центре полинуклеотидной цепи этих молекул имеется антикодоновая петля, в которой находится триплет нуклеотидов — **антикодон**, способный связываться с кодоном мРНК по принципу комплементарности и антипараллельности.



На 3'-конце молекулы все тРНК имеют акцепторный триплет –ССА, к которому аминокислоты присоединяются  $\alpha$ -СООН-группой.

Таблица 3.2

## Генетический код

Первое основание	Второе основание			
	U	C	A	G
U	UUU Фен	UCU Сер	UAU Тир	UGU Цис
	UUC Фен	UCC Сер	UAC Тир	UGC Цис
	UUA Лей	UCA Сер	UAA*	UGA*
	UUG Лей	UCG Сер	UAG*	UGG Три
C	CUU Лей	CCU Про	CAU Гис	CGU Арг
	CUC Лей	CCC Про	CAC Гис	CGC Арг
	CUA Лей	CCA Про	CAA Глн	CGA Арг
	CUG Лей	CCG Про	CAG Глн	CGG Арг
A	AUU Иле	ACU Тре	AAU Асн	AGU Сер
	AUC Иле	ACC Тре	AAC Асн	AGC Сер
	AUA Иле	ACA Тре	AAA Лиз	AGA Арг
	AUG Мет	ACG Тре	AAG Лиз	AGG Арг
G	GUU Вал	GCU Ала	GAU Асп	GGU Гли
	GUC Вал	GCC Ала	GAC Асп	GGC Гли
	CUA Вал	GCA Ала	GAA Глу	GGA Гли
	GUG Вал	GCC Ала	GAG Глу	GGG Гли

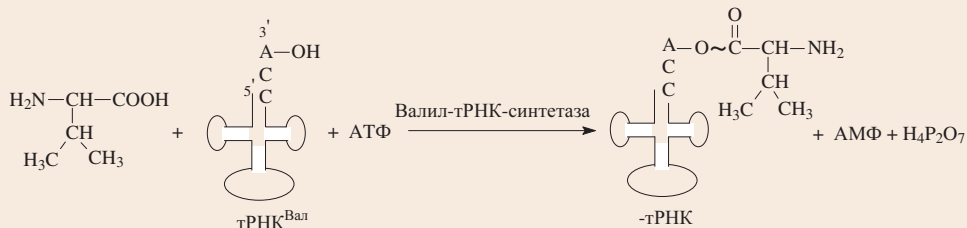
*Примечание:* U — урацил; A — аденин; G — гуанин; C — цитозин, \* — терминирующий кодон.

Для 20 аминокислот, участвующих в синтезе белков, количество тРНК оказалось больше 20, каждой аминокислоте соответствует своя тРНК: для аланина — тРНК<sup>Ала</sup>, глутамата — тРНК<sup>Глу</sup> и т.д. тРНК, отличающиеся по строению антикодона, но связывающиеся с одной и той же аминокислотой, называют **изоакцепторными тРНК**.

Поскольку 61 смысловой кодон содержит информацию о включении аминокислот в белок, то, казалось бы, должно существовать 61 тРНК для связывания с кодонами. Однако оказалось, что число тРНК меньше 61. Первые два основания в кодоне и два последних основания в антикодоне, связываясь друг с другом, образуют обычные комплементарные A = U и G = C пары, а свя-

зывание третьего основания кодона с первым основанием антикодона происходит слабее. Эти основания обладают определенной степенью свободы и как бы «качаются» относительно друг друга. Эта особенность кодон — антикодонных взаимодействий между мРНК и тРНК получила название «**гипотезы качания**» и позволяет антикодону одной и той же тРНК «прочитать» несколько кодонов мРНК.

В цитозоле клеток связывание аминокислоты с тРНК катализируют ферменты **аминоацил-тРНК синтетазы** (aa-тРНК-синтетазы), которые образуют сложноэфирную связь между  $\alpha$ -COOH-группой аминокислоты и 3'-ОН-группой акцепторного триплета —ССА. В ходе реакции используется молекула АТФ, которая расщепляется на АМФ и  $H_4P_2O_7$ , а связь, образуемая между аминокислотой и тРНК, является макроэргической (реакция активации аминокислот) (см. рис. 3.18).



**Рис. 3.18.** Реакция активации валина, катализируемая валил-тРНК-синтетазой

Семейство аминоацил-тРНК-синтетаз включает более 20 ферментов: для каждой аминокислоты имеется фермент, катализирующий ее присоединение к тРНК, хотя активацию некоторых аминокислот катализирует несколько изоферментов. В названиях отдельных aa-тРНК-синтетаз отражаются названия аминокислот, которые активируются в ходе реакции. Так, активацию глутамата катализирует глутамил-тРНК-синтетаза, аланина — аланил-тРНК-синтетаза, гистидина — гистидил-тРНК-синтетаза и т.д.

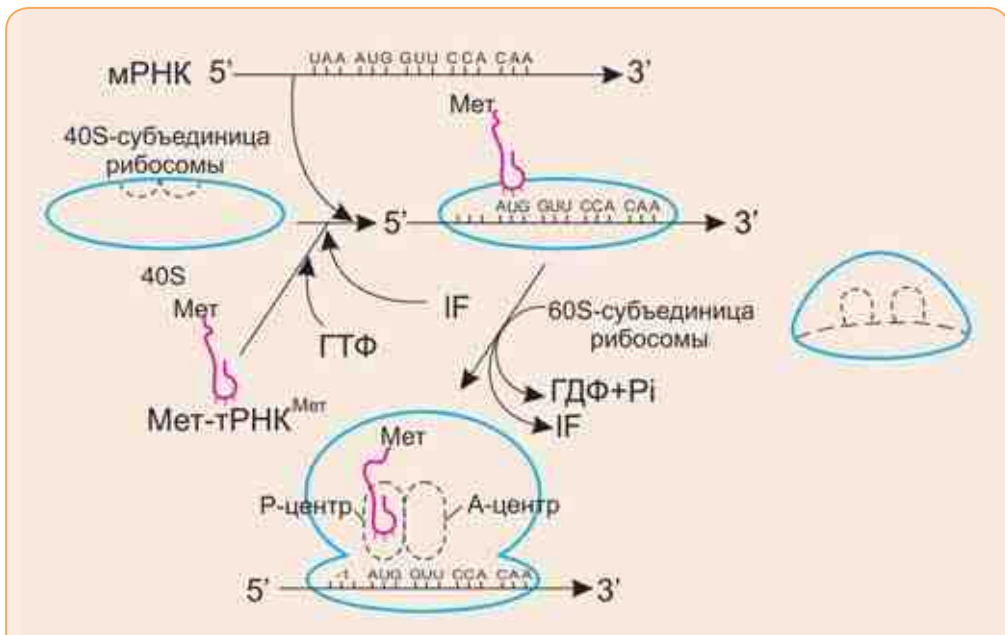
В образовании полипептидных цепей белка участвует большое число компонентов:

- аминокислоты — субстраты синтеза белка;
- мРНК — матрица, содержащая информацию о первичной структуре белка в виде линейной последовательности кодонов;
- тРНК — адапторы аминокислот к кодоном мРНК;
- аминоацил-тРНК синтетазы, катализирующие связывание аминокислот с соответствующими тРНК;
- рибосомы — субклеточные структуры, с помощью которых происходит сборка аминокислот в полипептидные цепи;

- АТФ и ГТФ — источники энергии процесса;
- $Mg^{2+}$  — кофактор, стабилизирующий структуру рибосом;
- факторы инициации, элонгации, терминции — вне ribосомные белки, облегчающие и ускоряющие процесс трансляции.

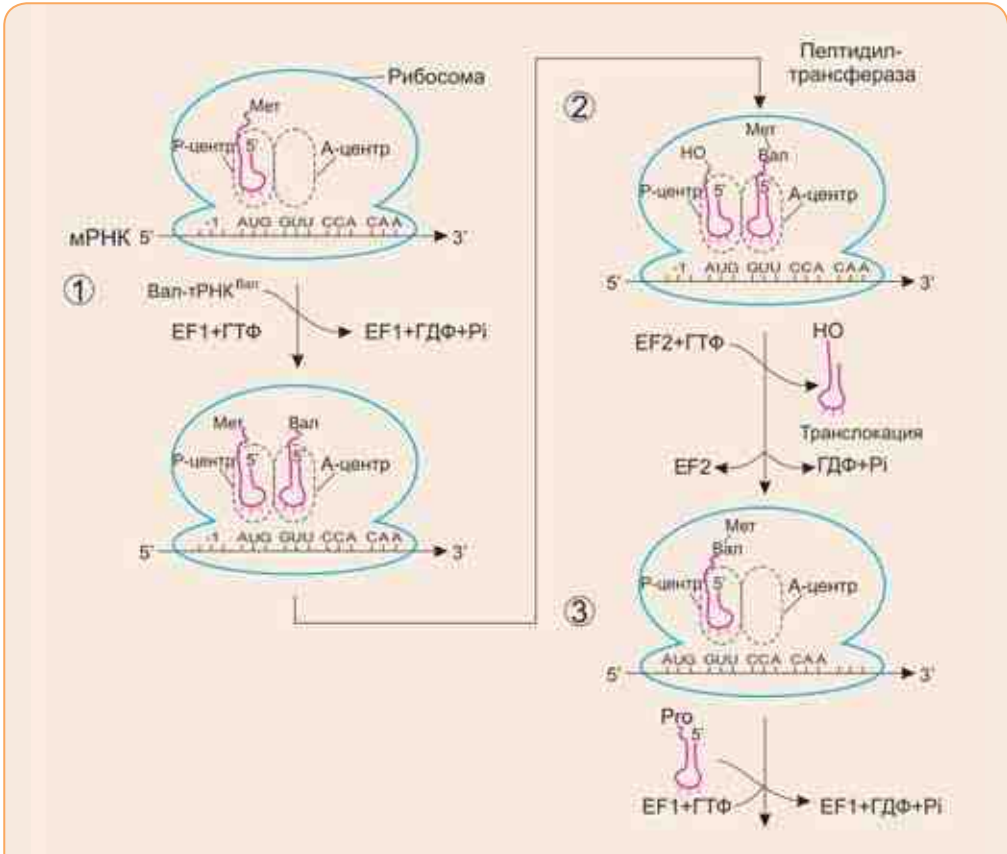
События по сборке аминокислот в полипептидные цепи белка происходят на рибосомах и включают этапы инициации, элонгации и терминции (рис. 3.19–3.21).

**Инициация** начинается с присоединения в область «кэпа» к зрелой мРНК 40S-субъединицы рибосомы, иницирующей aa-тРНК (у эукариотов это всегда Met-тРНК<sup>Met</sup>), факторов инициации и молекулы ГТФ. Образующийся комплекс скользит по мРНК вплоть до встречи с иницирующим кодоном AUG. Когда антикодон Met-тРНК<sup>Met</sup> связывается с кодоном AUG, комплекс останавливается, к нему присоединяется 60S-субъединица рибосомы, при этом ГТФ гидролизуется до ГДФ и  $H_3PO_4$ , а факторы инициации удаляются. Формируется полная 80S-рибосома с двумя активными центрами: Р-центром (пептидильным), в который оказывается включенной Met-тРНК<sup>Met</sup>, и А-центром (аминоацильным), в область которого попадает первый смысловой кодон мРНК.



**Рис. 3.19.** Инициация синтеза белка.

Комплекс, состоящий из 40S-субъединицы рибосомы, Met-тРНК<sup>Met</sup>, факторов инициации (IF) и молекулы ГТФ, присоединяется и скользит по мРНК до встречи с иницирующим кодоном AUG. Антикодон Met-тРНК<sup>Met</sup> связывается с кодоном AUG, к комплексу с затратой энергии ГТФ присоединяется 60S-субъединица рибосомы, а факторы инициации удаляются. На рибосоме формируются А- и Р-центры



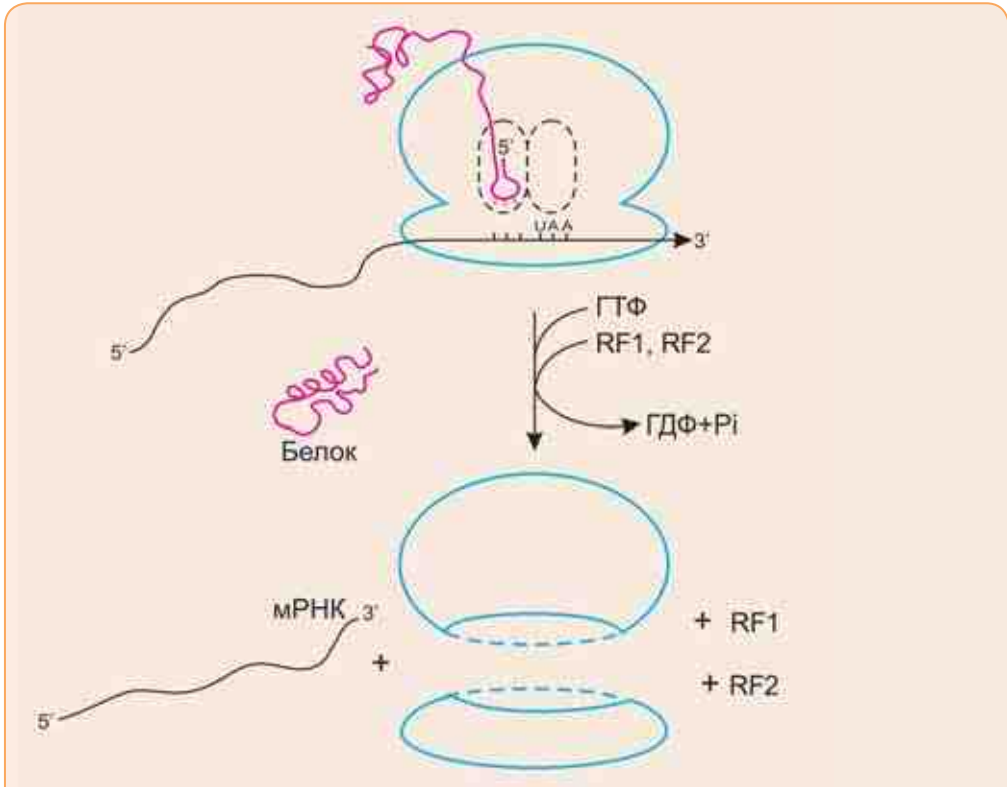
**Рис. 3.20.** Элонгация синтеза белка:

1 — связывание aa-тРНК в А-центре происходит за счет энергии ГТФ и при участии фактора элонгации EF1; 2 — образование пептидной связи катализирует пептидилтрансфераза, активный центр которой формируется рРНК, входящей в состав большой субъединицы рибосомы; 3 — транслокация — перемещение рибосомы по мРНК от 5'-к 3'-концу на один кодон идет с использованием энергии ГТФ

Элонгация включает три последовательные стадии.

1. **Связывание aa-тРНК в А-центре.** К свободному А-центру присоединяется aa-тРНК, у которой антикодон комплементарен кодону мРНК, находящемуся в области этого центра. Для того чтобы это событие стало возможным, в структуре рибосомы происходят конформационные изменения, требующие затраты энергии ГТФ и участия фактора элонгации EF1.

2. **Образование пептидной связи.** Между  $\alpha$ -NH<sub>2</sub>-группой аминокислоты, находящейся в А-центре в составе aa-тРНК, и карбоксильной группой метионина или другой аминокислоты, входящей в растущую полипептидную цепь, которая присоединена к тРНК Р-центра, образуется пептидная связь. Катализирует



**Рис. 3.21.** Терминация синтеза белка.

При попадании в А-центр стоп-кодона вновь синтезированный пептид освобождается из связи с тРНК, субъединицами рибосомы и мРНК с участием факторов терминации и энергии ГТФ

реакцию **пептидилтрансфераза**. Продуктом реакции становится удлиненная на одну аминокислоту пептидил-тРНК, расположенная в А-центре рибосомы.

**3. Транслокация — перемещение рибосомы по мРНК.** Рибосома продвигается по мРНК на один кодон в направлении от 5'- к 3'-концу с использованием энергии ГТФ и при участии фактора элонгации EF2. В результате в рибосоме пептидил-тРНК из А-центра попадает в Р-центр, а в А-центре оказывается следующий кодон мРНК. тРНК, которая на втором этапе (2) передала Мет или растущий пептид на аминокислоту aa-тРНК, теряет связь с Р-центром и уходит в цитозоль клетки.

Рост полипептидной цепи белка продолжается за счет многократного повторения стадий 1 → 2 → 3.

**Терминация.** Когда в А-центр рибосомы попадает один из стоп-кодонов мРНК: UAA, UAG, UGA, белковые факторы терминации RF1, RF3 узнают эти кодоны и освобождают вновь синтезированный пептид из связи с последней

тРНК, субъединицами рибосомы и мРНК. Этот этап энергозависим и сопровождается гидролизом ГТФ.

Каждая рибосома на мРНК занимает участок длиной около 80 нуклеотидов. По мере продвижения рибосомы по мРНК к 3'-концу молекулы 5'-конец освобождается и к нему присоединяются новые рибосомы. Одновременно несколько рибосом могут синтезировать полипептидные цепи на одной и той же мРНК. Комплекс мРНК с несколькими работающими рибосомами называют **полирибосомой**.

Полирибосомы бывают двух типов:

- свободные полирибосомные образования, плавающие в цитоплазме клеток и отвечающие за синтез внутриклеточных белков;
- связанные с эндоплазматическим ретикулумом (ЭР) и обеспечивающие синтез белков на экспорт.

**Посттрансляционные модификации белков.** Полипептиды, являющиеся продуктами трансляции, не всегда функционально активны и требуют дополнительных посттрансляционных преобразований, включающих:

- **фолдинг молекул**, в процессе синтеза полипептидных цепей на рибосоме при участии белков — шаперонов происходит формирование термодинамически наиболее выгодной пространственной конформации;
- **образование дисульфидных связей** между остатками цистеина, эта модификация имеет важное значение для проявления активности многих белков (инсулина, иммуноглобулинов, рибонуклеазы и др.);
- **частичный протеолиз**, который имеет место при синтезе всех белков на экспорт и некоторых внутриклеточных белков;
- **присоединение простетической группы**, обеспечивающее образование сложных белков;
- **сборку протомеров в олигомерные белки**, необходимую для образования молекул с четвертичной структурой;
- **модификацию аминокислотных остатков**, свойственную многим белкам. Так, фосфорилирование гидроксильных групп в остатках Сер, Тре и Тир, гидроксиглирование остатков Про и Лиз в молекулах коллагенов; карбоксилирование остатков Глу в факторах свертывания крови II, VII, IX, X и др., метилирование остатков Арг и Лиз в молекулах гистонов; йодирование остатков Тир в белке щитовидной железы тиреоглобулине и т.д. являются необходимым этапом в синтезе и функционировании биологически активных молекул.

### 3.6. Ингибиторы матричных биосинтезов

Остановка любого из матричных синтезов опасна для клеток и может вызвать их гибель. Описана довольно большая группа разных по структуре природных и синтетических соединений, являющихся ингибиторами матричных

синтезов. Некоторые из них нашли применение в медицине. Наиболее широко используются антибиотики, образующиеся в процессе жизнедеятельности микроорганизмов и способные оказывать избирательное токсическое действие на синтез ДНК, РНК или белка в про- или эукариотических клетках (табл. 3.3).

Таблица 3.3

**Противоопухолевые и антибактериальные препараты — ингибиторы матричных синтезов**

Препарат	Механизм действия
<i>Ингибиторы репликации и транскрипции</i>	
Доксорубицин Даунорубицин Карминомицин	Внедряются («интеркалируют») между основаниями ДНК, вызывают одно- и двуцепочечные разрывы в ДНК, генерируют свободные радикалы: $O_2^{\cdot-}$ , $OH^{\cdot}$ , $H_2O_2$ и усиливают ПОЛ
Мелфалан Цисплатин Циклофосфан	Имеют функциональные группы, способные взаимодействовать с ДНК и образовывать внутри- и межцепочечные поперечные сшивки в двойной спирали ДНК
Фторхинолоны: норфлоксацин ципрофлоксацин	Ингибируют работу бактериальной ДНК-гиразы и нарушают репликацию ДНК у бактерий
Рифамицины	Связываются с ДНК-зависимой РНК-полимеразой бактериальных клеток и препятствуют инициации транскрипции
<i>Ингибиторы трансляции у прокариотов</i>	
Тетрациклин	Связывается с малой субъединицей рибосомы и препятствует присоединению aa-tРНК в А-центр
Эритромицин	Соединяется с большой субъединицей рибосомы и ингибирует транслокацию
Линкомицин	Подавляет синтез белка в микробных клетках и эффективен в отношении грамположительных и анаэробных бактерий
Левомецетин	Присоединяется к большой субъединице рибосомы и ингибирует пептидилтрансферазную реакцию

**Противоопухолевые препараты — ингибиторы репликации.** В молекуле антибиотиков — даунорубицина, доксорубицина содержится циклическая структура, которая встраивается («интеркалирует») между комплементарными основаниями G:::C, нарушая структуру ДНК и ингибируя репликацию и транскрипцию. Избирательность действия этих препаратов невелика и основана на том, что опу-

холевые клетки, как правило, часто делятся, и их мембрана более проницаема, чем у клеток нормальных тканей. В то же время эти препараты токсичны для быстроделющихся клеток организма: стволовых клеток кроветворной системы, клеток слизистой оболочки желудка и кишечника, фолликулов волос.

В лечении онкологических заболеваний используют также **алкилирующие препараты**: мелфалан, цисплатин, циклофосфамид, которые взаимодействуют с азотистыми основаниями ДНК, образуют внутри- и межцепочечные сшивки и нарушают репликацию.

Антибактериальные препараты разнообразны и могут ингибировать у прокариотов любой из матричных биосинтезов.

Так, высокоактивны в отношении большинства грамотрицательных и некоторых грамположительных бактерий **антибиотики из семейства фторхинолонов**: норфлоксацин, ципрофлоксацин и др. Эти препараты нарушают репликацию и являются мощными ингибиторами ДНК-гиразы (фермента, аналогичного топоизомеразам эукариотических клеток), отвечающей за суперспирализацию и раскручивание кольцевой бактериальной ДНК.

К ингибиторам транскрипции относятся **антибиотики из семейства рифамицинов**. Они связываются с  $\beta$ -субъединицей бактериальной ДНК-зависимой РНК-полимеразы и препятствуют инициации транскрипции. Антибиотики этой группы используют в лечении туберкулеза, так как они специфичны и не влияют на работу ядерных РНК-полимераз у человека.

Действие большой группы антибиотиков разных классов направлено на ингибирование трансляции у прокариотов. Все они используются в медицинской практике как антибактериальные препараты. Так:

- **стрептомицин** ингибирует инициацию синтеза белка в клетках патогенной микрофлоры и вызывает ошибки в прочтении информации, закодированной в мРНК;
- **тетрациклины** связываются с 30S-субъединицей и препятствуют присоединению aa-тРНК в А-центр рибосомы, нарушая процесс элонгации;
- **левомецетин** присоединяется к 50S-субъединице рибосомы и подавляет пептидилтрансферазную реакцию;
- **эритромицин** также присоединяется к 50S-субъединице рибосомы и ингибирует транслокацию.

В отличие от ингибиторов репликации антибактериальные препараты отличаются высокой избирательностью и сравнительно мало токсичны для человека. Это объясняется существенными различиями в структуре РНК-полимераз, РНК и белков рибосом у про- и эукариотов.

## **Вирусы и токсины — ингибиторы матричных синтезов у эукариотов**

Течение многих вирусных инфекций сопровождается гибелью зараженных клеток. Попадая в эукариотические клетки, вирусы прекращают синтез нукле-



иновых кислот и белков, характерных для данного организма, и переключают ферментные системы и энергетические ресурсы на воспроизведение вирусных частиц. Продукция вирусных частиц идет вплоть до гибели зараженной клетки.

Причиной гибели людей при отравлении белой поганкой *Amanita phalloides* является токсин —  $\alpha$ -**аманитин**, который содержится в теле гриба и вызывает необратимую дисфункцию печени и почек. Токсичность соединения обусловлена его способностью ингибировать РНК-полимеразы, прежде всего РНК-полимеразу II, катализирующую синтез мРНК.

Энтеротоксин возбудителя дифтерии *Corynebacterium diphtheriae* ингибирует синтез белков в клетках слизистой оболочки зева и гортани, что обуславливает чрезвычайно тяжелое течение болезни. В цитоплазме клеток под влиянием протеолитических ферментов токсин расщепляется на два фрагмента, один из которых является АДФ-рибозилтрансферазой. Этот фермент катализирует реакцию:



Субстратом реакции является фактор элонгации EF2, модификация которого нарушает транслокацию рибосом, прекращает биосинтез белков в инфицированных клетках и вызывает их гибель.

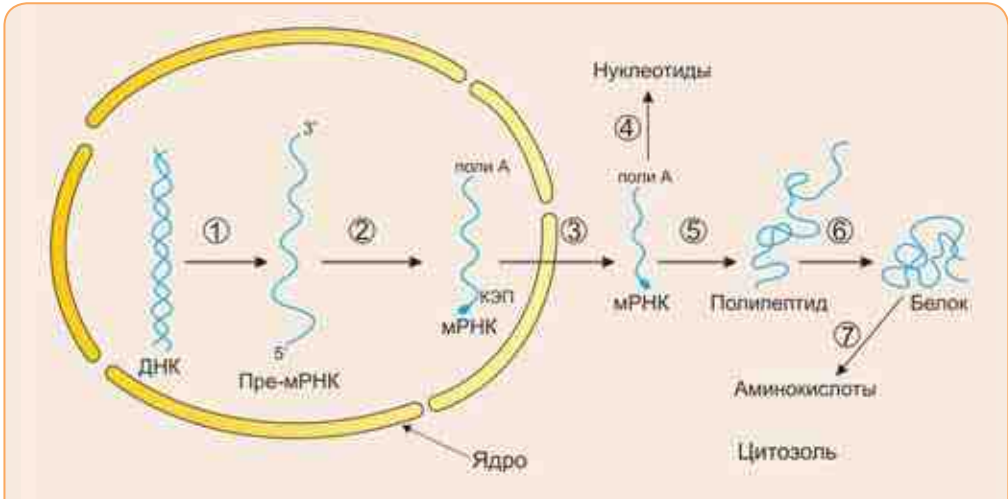
**Интерфероны как противовирусные, противоопухолевые и иммуностимулирующие препараты.** Интерфероны — небольшие белки гликопротеины, секретирующиеся некоторыми клетками позвоночных (макрофагами, В- и Т-лимфоцитами, фибробластами). Связываясь с рецепторами на плазматической мембране зараженных клеток, они индуцируют синтез белков и ферментов, способных разрушать мРНК вирусов и прекращать синтез белков на рибосомах.

Интерфероны:

- индуцируют синтез фермента, катализирующего образование коротких олигоаденилатов: 2',5'-олиго (А), которые активируют РНКазу. Последняя расщепляет мРНК и рРНК, необходимые для образования вирусных белков;
- стимулируют синтез протеинкиназы, которая фосфорилирует фактор инициации трансляции IF2, в результате синтез белков в зараженных клетках останавливается;
- повышают фагоцитарную активность макрофагов и усиливают специфическое цитотоксическое действие лимфоцитов на клетки-мишени.

### 3.7. Регуляция биосинтеза белков

Концентрация многих белков в клетках непостоянна и меняется в зависимости от изменяющихся условий окружающей среды. Регуляция синтеза и распада белков может осуществляться на любой стадии реализации инфор-



**Рис. 3.22.** Регуляция реализации генетической информации в фенотипическую.

Процесс реализации информации может регулироваться на этапах: 1 — транскрипции; 2 — посттранскрипционных модификаций; 3 — транспорта мРНК из ядра в цитоплазму; 4 — продолжительности жизни мРНК; 5 — трансляции; 6 — посттрансляционных превращений полипептидных цепей; 7 — продолжительности жизни белка

мации, содержащейся в структуре гена, начиная от изменения количества генов, их транскрипции и кончая образованием функционально активного белка (рис. 3.22).

В про- и эукариотических клетках обнаружены белки трех типов:

- 1) конститутивные, присутствующие в клетках в постоянных количествах независимо от условий существования организма. Это белки «домашнего хозяйства», которые обеспечивают жизнеспособность клеток (ферменты биологического окисления, синтеза АТФ, мембран и нуклеиновых кислот);
- 2) индуцируемые, их концентрация может возрастать в десятки или тысячи раз при возникновении потребности клетки в этих белках;
- 3) репрессируемые, скорость синтеза которых может ингибироваться при снижении потребности клетки в соответствующих белках.

Наиболее распространенным механизмом регуляции синтеза белков является регуляция транскрипции, которая определяет уровень экспрессии генов. В деталях этот механизм был изучен на бактериях, хотя и эукариотические клетки используют тот же принцип.

### Регуляция экспрессии генов у прокариотов. Теория оперона

В 1961 г. при исследовании индукции синтеза фермента —  $\beta$ -галактозидазы, участвующего в расщеплении лактозы в клетках *E. coli*, было установлено следующее:

когда клетки *E. coli* растут на среде, содержащей глюкозу, то в них содержится менее 10 молекул  $\beta$ -галактозидазы на клетку. Если же в среде выращивания глюкозу заменить на лактозу, то через несколько минут наблюдается **индукция синтеза белков**, и концентрация ферментов утилизации лактозы увеличивается в сотни раз.

Это явление объяснила теория оперона, доказавшая, что на молекуле ДНК можно обнаружить участки — **опероны**, которые содержат информацию о группе функционально взаимосвязанных структурных белков и регуляторную зону (участки оператора и гена регулятора), контролирующую транскрипцию этих генов. Экспрессия структурных генов определяется способностью РНК-полимеразы связываться с промотором, расположенным на 5'-конце оперона. Присоединение фермента зависит от **оператора**, участка ДНК, который находится рядом с промотором и даже частично с ним перекрывается. Оператор может связываться с **белком-репрессором**, который синтезируется в клетке с постоянной скоростью. Строение белка-репрессора кодирует мРНК, транскрибируемая с **гена-регулятора**, расположенного на определенном расстоянии от оперона, работу которого он контролирует. Если белок-репрессор присоединяется к оператору, то РНК-полимераза не может связаться с промотором и транскрипция структурных генов не идет. Белки, участвующие в утилизации лактозы, практически не синтезируются (рис. 3.23).

Когда в среде появляется **индуктор** — лактоза и присоединяется к белку-репрессору, то последний изменяет конформацию и теряет сродство к оператору. РНК-полимераза связывается с промотором, структурные гены транскрибируются, синтезируется одна **полицистронная молекула** мРНК, содержащая информацию о трех белках:  $\beta$ -галактозидазе, пермеазе и галактозидтрансацилазе, необходимых для утилизации лактозы клетками.

При регуляции оперона по механизму репрессии (например, гистидиновый, триптофановый или изолейциновый опероны) белок-репрессор в клетках, выращенных на среде, содержащей  $\text{NH}_4\text{Cl}$  в качестве единственного источника азота, не имеет сродства к оператору. Транскрибируются структурные гены оперонов, которые кодируют ферменты, необходимые для синтеза этих аминокислот. Когда в среду культивирования добавляют **корепрессор** — аминокислоту, за синтез которой отвечает один из этих оперонов, то она связывается с белком-репрессором. Образуется комплекс **белок-репрессор—корепрессор**, который приобретает сродство к оператору, связывается с ним и транскрипция структурных генов прекращается. Принцип регуляции по механизму репрессии сходен с регуляцией по механизму индукции, так как синтез ферментов идет только тогда, когда он необходим для выживания клетки.

### Регуляция экспрессии генов у эукариотов

В организме человека имеется более 200 различных типов клеток, существенно различающихся по структуре и функциям, хотя количество и структура ДНК в них практически одинакова. Разное количество и набор белков

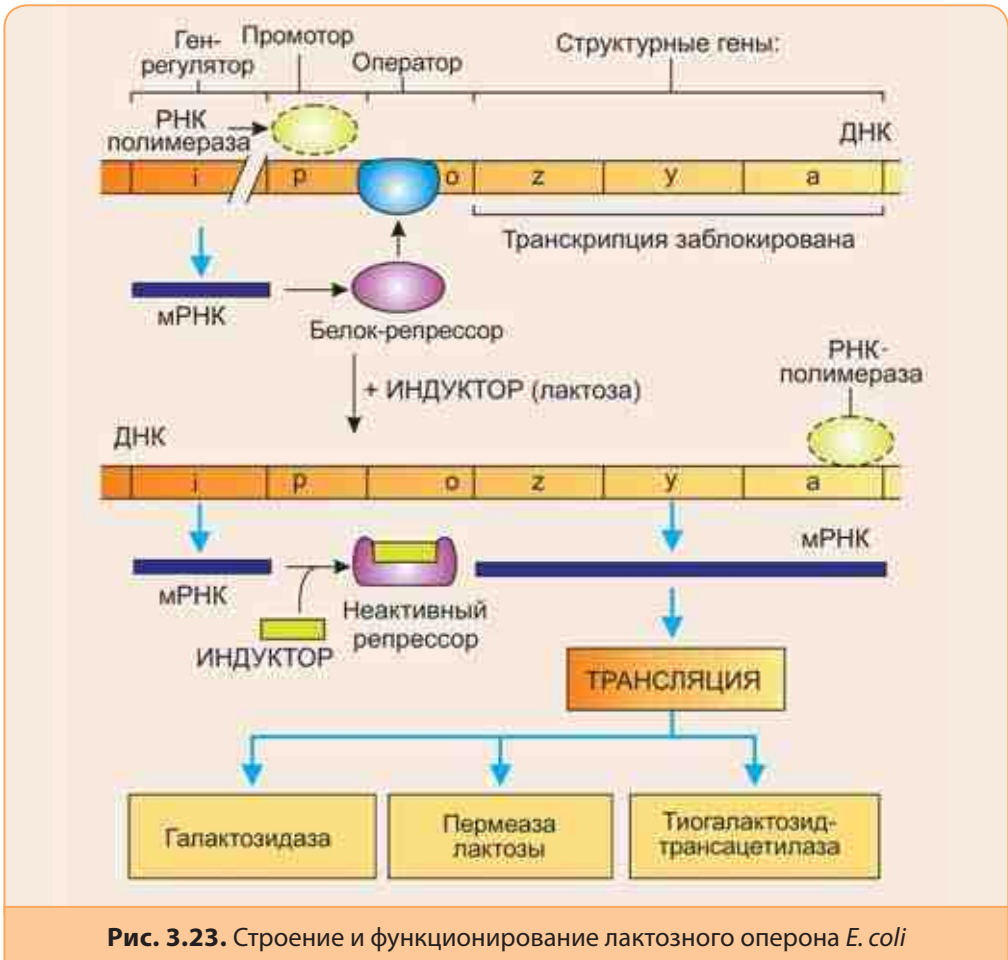


Рис. 3.23. Строение и функционирование лактозного оперона *E. coli*

в дифференцированных клетках различных типов возникает благодаря существованию:

- механизмов **стабильной репрессии транскрипции** одних генов и прочтения (экспрессии) других на протяжении всей жизни организма, причем в разных тканях стабильной репрессии подвергаются разные гены;
- **адаптивной регуляции**, обеспечивающей приспособление организма к меняющимся условиям внутренней и внешней среды.

На определенных стадиях дифференцировки от гамет до взрослого состояния все гены молекулы ДНК в разные периоды времени и в определенной последовательности экспрессируются. Однако в дифференцированных клетках хроматин приобретает такую укладку, что остается небольшое число генов (5–10%), способных транскрибироваться. В геноме различают участки **гетерохроматина**, в которых ДНК упакована очень компактно и не транскрибируется, и участки

**эухроматина**, имеющие более рыхлую укладку и способные связывать РНК-полимеразу. В разных типах клеток в область эухроматина попадают разные гены.

Стойкая репрессия генов в участках гетерохроматина обеспечивается:

- высококонденсированным состоянием ДНК;
- метилированием дезоксицитидина в 5'- —CG- 3'-последовательностях ДНК (эта модификация изменяет конформацию хроматина и препятствует транскрипции),
- связыванием с гистонами и образованием нуклеосом.

В области эухроматина на ДНК расположены транскрибируемые гены. Для этих областей характерно следующее:

- они более чувствительны к действию ДНКаз, чем остальные участки;
- молекулы гистонов в них модифицированы путем метилирования или ацетилирования аминок групп радикалов Лиз и Арг, а остатки Сер фосфорилированы. Это снижает суммарный положительный заряд гистонов и ослабляет связь нуклеосомного ко́ра с ДНК.

Регуляция транскрипции определяет набор и количество белков в клетке. На молекуле эукариотической ДНК на разном расстоянии от стартовой точки транскрипции каждого гена имеются короткие специфические последовательности, которые участвуют в регуляции экспрессии генов. К этим участкам ДНК присоединяются регуляторные белки. Если присоединение белков к регуляторному участку ДНК увеличивает (индуцирует) скорость транскрипции, то такие участки называют **энхансерами** (*enhancer* — усилитель), а если замедляет (репрессирует) транскрипцию, то их называют **сайленсерами** (*silencer* — тушитель). Эти регуляторные участки ДНК могут:

- быть ориентированы на молекуле ДНК в любом направлении;
- связываться с одним или несколькими регуляторными белками;
- располагаться перед или после гена, экспрессию которого они регулируют.

Область, обеспечивающая регуляцию экспрессии генов, включает промоторный участок и дополнительные регуляторные последовательности, в которые входят энхансеры, сайленсеры, гормоночувствительные участки, последовательности GC, СААТ и др. Белки, связывающиеся с ДНК в этих участках, называют специфическими регуляторными белками. Они влияют на скорость транскрипции генов, связываясь с белками-посредниками или **коактиваторами**, передающими сигнал на основные транскрипционные факторы и РНК-полимеразу (рис. 3.24).

Индукторами или корепрессорами, стимулирующими или препятствующими присоединению регуляторных белков к ДНК, могут быть гормоны, ионы металлов, субстраты или продукты метаболических путей. У белков-регуляторов имеется три важнейших участка:

- 1) участок, по которому белки взаимодействуют с энхансерами или сайленсерами;
- 2) участок, к которому присоединяются гормоны, индукторы или корепрессоры;



3) участок, взаимодействующий с транскрипционными факторами и изменяющий сродство промотора к РНК-полимеразе.

Определенное значение в регуляции состава и содержания белков в клетках имеют посттранскрипционные превращения пре-мРНК в процессе альтернативного сплайсинга, изменение стабильности РНК в разные периоды жизни клетки. Описаны примеры влияния факторов среды на сродство рибосом к мРНК, посттрансляционные модификации полипептидных цепей и изменения продолжительности жизни белковых молекул.

Количество синтезируемых белков зависит также от **изменения количества структурных генов**. Число копий отдельных генов может возрастать (**амплифицироваться**), если возникает необходимость увеличить синтез определенного генного продукта. Так, в ответ на повышение концентрации тяжелых металлов в крови в тканях происходит амплификация гена металлотионеина. Продукт экспрессии этого гена — низкомолекулярный белок, способный связывать тяжелые металлы: медь, ртуть, кадмий, цинк и др., и защищать клетки от отравления этими веществами.

Встречаются случаи утраты генетического материала. Они отмечаются в процессе образования В-лимфоцитов разных клонов и классов, в процессе дифференцировки клеток кроветворной системы и образования эритроцитов, когда происходит потеря всего генома за счет разрушения ядра и митохондрий.

У высших организмов обнаружены процессы обмена, перемещения генов внутри хромосомы и между хромосомами, объединение генов с образованием измененной хромосомы. Эти процессы называют **генетическими рекомбинациями**. Они наблюдаются при:

- половом слиянии яйцеклетки и сперматозоида;
- перемещении подвижных генетических элементов — транспозонов;
- формировании в В- и Т-лимфоцитах генов, кодирующих Т-рецепторы и антитела или иммуноглобулины.

### 3.8. Механизмы генетической изменчивости. Полиморфизм белков. Наследственные болезни

Геном клеток постоянно претерпевает разнообразные изменения, и, несмотря на эффективность механизмов репарации, часть ошибок и повреждений в структуре ДНК сохраняется. Эти нерепарированные изменения в первичной структуре ДНК называют **мутациями**. Они возникают в результате ошибок в работе ДНК-полимераз в ходе репликации, ДНК-репарирующих систем и под воздействием факторов внешней или внутренней среды. Соматические мутации не наследуются, но могут вызывать различные функциональные нарушения, трансформацию клеток и образование опухолей. **Мутации в половых клетках** передаются по наследству. Они могут проявляться в фенотипе потомства как **наследственная болезнь**, связанная с низкой активностью или полным отсутствием определенного фермента или белка. Генные или точковые мутации бывают в основном трех видов:

- 1) **замены**, при которых одно азотистое основание в ДНК замещается на другое;
- 2) **вставки**, когда в структуру ДНК внедряется одно или несколько дополнительных нуклеотидов;
- 3) **делеции**, или **выпадения**, одного или нескольких нуклеотидов.

Каждый вид мутаций вызывает разные фенотипические последствия (табл. 3.4), мутации по типу замены изменяют структуру одного из кодонов. В результате:

- мутация может быть **молчашей**, если триплет, в котором находится измененный нуклеотид, из-за вырожденности кода шифрует включение в белок той же аминокислоты, что и исходный кодон. Белковый продукт в этом случае идентичен исходному;
- может произойти замена одной аминокислоты на другую — **миссенс-мутация**. Мутантный белок при этом:
  - полностью либо частично сохраняет функциональную активность, если измененная аминокислота по структуре и свойствам напоминает исходную (эквивалентная замена) и находится в участке, удаленном от активного центра белка;

- может полностью терять активность, если измененная аминокислота располагается в области, важной для проявления функциональной активности белка (например, в активном центре) и/или отличается по структуре и свойствам от исходной (неэквивалентная замена);

Таблица 3.4

## Основные виды генных мутаций

Вид мутации	Изменения в структуре ДНК	Изменения в структуре белка
<b>Замена</b>	Замена одного нуклеотида в кодоне на другой	Белок не изменен
Молчащая — без изменения смысла кодона		
Миссенс-мутация — с изменением смысла кодона		
Нонсенс-мутация — с образованием терминирующего кодона		Синтез пептидной цепи прерывается, белок укорачивается на одну или несколько аминокислот
<b>Вставка</b>	Включение нуклеотидов в структуру ДНК	Удлинение полипептидной цепи белка
Без сдвига рамки считывания информации	Вставка фрагмента ДНК из трех нуклеотидов или с числом нуклеотидов, кратным трем	Происходит удлинение полипептидной цепи белка на одну или несколько аминокислот
Со сдвигом рамки считывания информации	Вставка одного или нескольких нуклеотидов в количестве, не кратном трем	Белок за местом мутации имеет «случайную» последовательность аминокислот
<b>Делеция</b>	Выпадение нуклеотидов и укорочение молекулы ДНК	Укорочение белка
Без сдвига рамки считывания информации	Выпадение фрагмента ДНК, состоящего из трех нуклеотидов или числа нуклеотидов, кратного трем	Происходит укорочение полипептидной цепи белка на одну или несколько аминокислот
Со сдвигом рамки считывания информации	Выпадение одного или нескольких нуклеотидов в количестве, не кратном трем	Белок укорачивается, но за местом мутации имеет «случайную» последовательность аминокислот



— обычно миссенс-мутация делает белок менее эффективным, но в единичных случаях может улучшать его функцию;

- может возникнуть один из терминирующих кодонов: UAA, UAG, UGA — **нонсенс-мутация**, в результате синтез белка прекращается на этом кодоне и образуется укороченный белок. Функциональная активность мутантного белка может варьировать в широких пределах и будет зависеть от места мутации в гене.

**Делеции и вставки** дают также неоднозначные результаты:

- если включается или выпадает один нуклеотид или фрагмент ДНК с числом нуклеотидов, не кратным трем, то происходит сдвиг рамки считывания информации, т.е. при трансляции вся информация, расположенная за местом мутации, читается неверно. Синтезируется белок, который, начиная с места мутации, имеет случайную последовательность аминокислот;
- при выпадении или включении в ДНК участка с длиной цепи, кратной трем, сдвига рамки считывания информации не происходит (делеция или вставка без сдвига рамки считывания информации). Синтезируется укороченный при делеции или удлиненный при вставке мутантный белок.

Большинство клеток человека **диплоидны**, т.е. они содержат две копии каждой хромосомы (гомологичные хромосомы). В ДНК каждой хромосомы содержится более тысячи генов. Соответствующие друг другу гены в гомологичных хромосомах называют **аллелями**: если структура аллелей идентична, то их белковые продукты будут также идентичны, а индивидуум, имеющий такие аллели, будет **гомозиготен** по данному признаку. В результате мутаций и рекомбинаций в структуре одного из аллелей могут возникнуть различия. Если у человека имеется два разных аллеля одного гена, то говорят о **гетерозиготном наследовании** этого гена. В популяции людей может существовать огромное множество вариантов одного аллеля, хотя каждый отдельный человек наследует только два. Белковые продукты, образующиеся при экспрессии вариантов одного и того же гена, называют **полиморфами**. Полиморфные белки могут различаться по функциональной активности. Появление вариантов с сильно сниженной функциональной активностью или полностью неактивных приводит к развитию **наследственных болезней**. Так, дефект в структуре гена гистидазы, катализирующей дезаминирование гистидина, вызывает накопление этой аминокислоты в крови и развитие наследственной патологии — **гистидинемии**, которая проявляется нарушениями в умственном и физическом развитии детей. Низкая активность любого из ферментов, участвующих в синтезе мочевины, сопровождается симптомами накопления аммиака в организме — **гипераммониемией**.

Мутации в копиях генов, изменение положения генов в хромосоме за счет рекомбинаций приводят к появлению новых генов, которые кодируют белки, родственные исходному, но отличающиеся от него определенными свойствами.

Так возникли **семейства родственных белков**, например миоглобин и протоме-ры гемоглобина, группа протеолитических ферментов (трипсин, химотрипсин, плазмин, тромбин и др.).

### 3.9. Образование белков иммунной системы

Иммунная система человека включает молекулы и клетки, ответственные за защитные свойства организма. Они способны распознавать и уничтожать чужеродные макромолекулы, паразитарные организмы и мутантные клетки. Особенно разнообразно семейство иммуноглобулинов. Так, в организме каждого человека образуется около десяти миллионов ( $10^7$ ) различных антител, количества значительно большего, чем все остальные существующие белки. Мономеры антител — доменные белки, состоят из двух идентичных **легких** (L) и двух идентичных **тяжелых** (H) цепей, соединенных между собой дисульфидными связями. Они имеют Y-образную форму. Легкие цепи включают два домена: один **вариабельный** ( $V_L$ ) и один **константный** ( $C_L$ ), а тяжелые: один вариабельный ( $V_H$ ) и три-четыре константных ( $C_H$ ). Разнообразие антител определяют вариабельные области, расположенные на N-конце полипептидных цепей и формирующие активные центры этих молекул. По различиям первичной структуры C-доменов легкие цепи принадлежат двум типам:  $\kappa$  и  $\lambda$ , а на основании различий в структуре константных областей H-цепей, входящих в мономеры, все иммуноглобулины делят на пять классов (табл. 3.5).

Мономерные антитела двухвалентны, т.е. имеют два центра связывания антигена. В то же время к каждой чужеродной молекуле или клетке может присоединиться несколько антител, так как антиген содержит несколько **антигенных детерминант** (участков, к которым образуются антитела). В результате возникают сложные высокомолекулярные комплексы, которые выпадают в осадок. На этом основана **реакция преципитации** для обнаружения антигенов соответствующими антителами (рис. 3.25).

Комплексы антител с антигенами поглощаются фагоцитирующими макрофагами и нейтрофилами, поскольку последние имеют рецепторы к Fc-области антител, либо расщепляются ферментами системы комплемента.

Огромное многообразие белков иммунной системы кодируется ограниченным количеством генетического материала, который образует множество генов за счет рекомбинаций и соматических мутаций. В молекуле ДНК отдельные участки полипептидных цепей иммуноглобулинов кодирует набор сегментов.

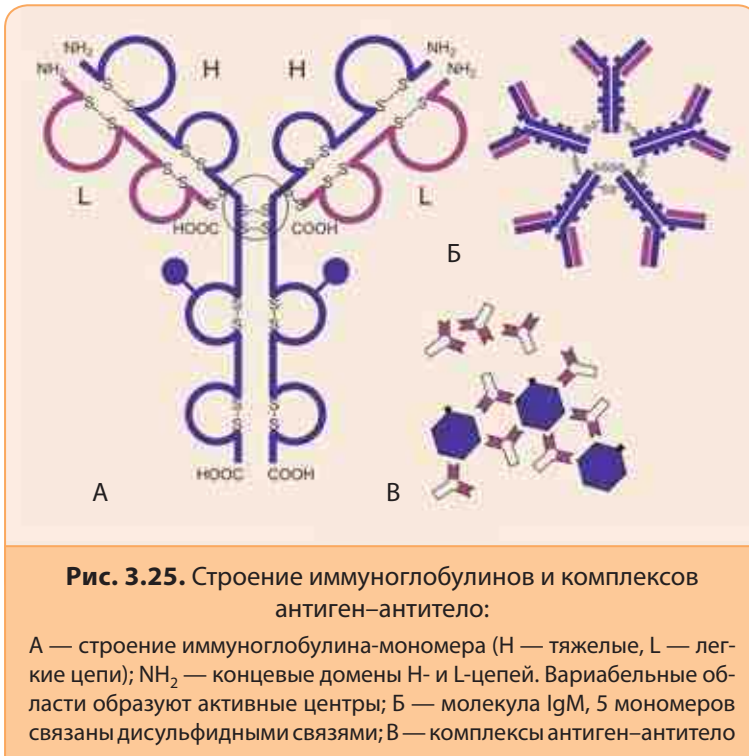
Легкие (L) цепи кодируются тремя сегментами: V-вариабельным, J-соединяющим и C-константным, а каждая тяжелая (H) цепь — четырьмя сегментами: V, D — сегментом разнообразия, J и C. Количество V-сегментов составляет несколько сотен, D-сегментов у человека 15, J-сегментов — 4–5, а C-сегментов от одного для семейства  $\kappa$  до 10 для тяжелых цепей.

Таблица 3.5

## Классы иммуноглобулинов человека

Класс Ig	Тип H-цепи	Строение Ig	Концентрация в крови, мг/дл	Характеристика углеводной компоненты, % от Мм	Характеристика класса Ig
IgG	$\gamma$	$\kappa_2\gamma_2$ или $\lambda_2\gamma_2$	1000–1700	4% (1 олигосахаридная цепь)	Продукт вторичного иммунного ответа, проходит плацентарный барьер, защищает эмбрион от инфекций
IgA	$\alpha$	$(\lambda_2\alpha_2)_{2-4}$	200	10% (2–4 олигосахаридной цепи)	Продукт секреторных желез, обеспечивает защиту эпителиальных клеток
IgM	$\mu$	$(\kappa_2\mu_2)_5$ или $(\lambda_2\mu_2)_5$	120	18% (5 олигосахаридных цепей)	Пентамеры, имеют 10 активных центров, обеспечивают первичный иммунный ответ на вирусную и бактериальную инфекции
IgD	$\delta$	$\kappa_2\delta_2$ или $\lambda_2\delta_2$	3–4	18% (5 олигосахаридных цепей)	Играют роль рецепторов В-лимфоцитов
IgE	$\epsilon$	$\kappa_2\epsilon_2$ или $\lambda_2\epsilon_2$	0,05	18% (5 олигосахаридных цепей)	Связываются с тучными клетками и базофилами и становятся рецепторами антигенов этих клеток

В зародышевых кроветворных и всех соматических клетках, не синтезирующих антител, сегменты, кодирующие V- и C-домены L- и H-цепей, разделены протяженными нуклеотидными последовательностями. В ходе дифференцировки клеток-предшественников в зрелые В-лимфоциты полные гены L-цепей собираются из трех сегментов в результате одной соматической рекомбинации: один из 300 V-сегментов перемещается в область, находящуюся непосредственно перед одним из пяти J-сегментов, с образованием смешанного VJ-экзона, а весь участок ДНК между этими сегментами вырезается. При формировании полного гена H-цепи первоначально собирается смешанный экзон из двух любых D- и J-сегментов в процессе первой рекомбинации. Затем в участок непосредственно перед DJ-экзоном перемещается один из V<sub>H</sub> сегментов в ходе второй рекомбинации и образуется полный ген H-цепи IgM (рис. 3.26), поскольку к смешанному V<sub>H</sub>D<sub>H</sub>J<sub>H</sub>-экзону, кодирующему переменный домен H-цепи бли-



же всех находится C<sub>μ</sub>-сегмент. Десять C<sub>H</sub>-сегментов константной области содержат информацию о строении доменов этой области и определяют классы и подклассы иммуноглобулинов: IgM, IgG, IgA и т.д.

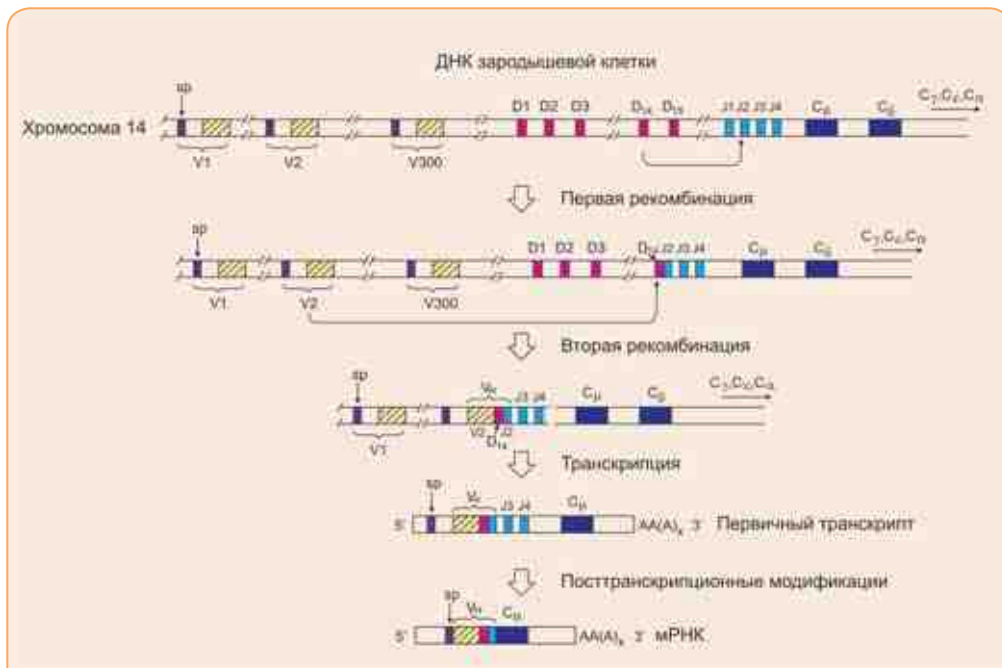
Переключение синтеза антител с одного класса на другой сопровождается дополнительной рекомбинацией, в процессе которой удаляются C<sub>H</sub>-сегменты между полным геном варибельного домена V<sub>H</sub>D<sub>H</sub>J<sub>H</sub> и C<sub>H</sub>-областью синтезируемого класса.

В зрелых В-лимфоцитах помимо рекомбинаций происходят соматические мутации в варибельных участках Н- и L-генов иммуноглобулинов, что делает многообразие антител практически неисчерпаемым.

### 3.10. Использование ДНК-технологий в медицине

В настоящее время интенсивно развиваются методы, позволяющие выделять гены или их фрагменты из гигантских молекул ДНК, получать большое количество копий этого материала и использовать его для выявления:

- мутаций в генах;
- инфицированности человека бактериями или вирусами;



**Рис. 3.26.** Образование мРНК, кодирующей строение одной из Н-цепей иммуноглобулинов.

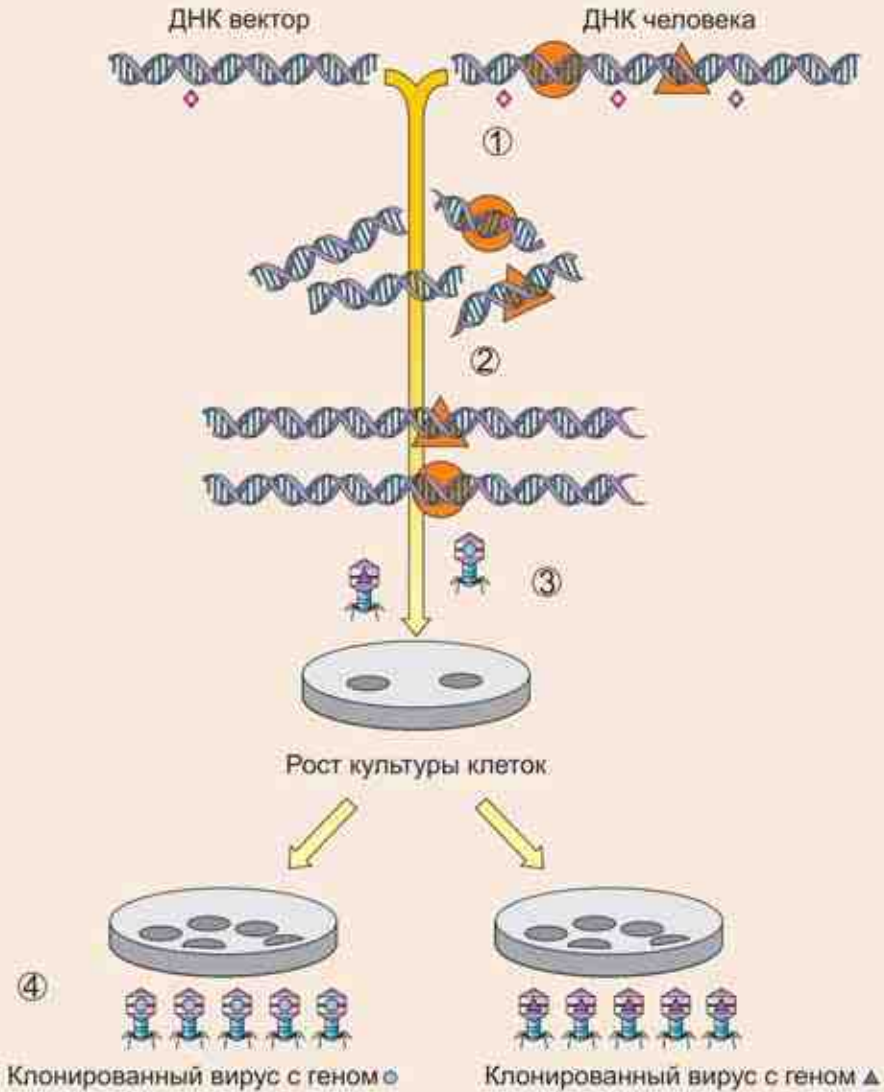
Ген, кодирующий одну из возможных тяжелых цепей Ig, образуется в результате двух последовательных рекомбинаций, которые объединяют сегменты варибельного домена и приближают их к константному сегменту. Удаление лишних J-сегментов и интронов происходит в ходе посттранскрипционной модификации пре-мРНК.

sp — экзон, кодирующий сигнальный пептид

- носительства патологических генов, являющихся причиной наследственных болезней, а также для идентификации личности и установления родства.

С этой целью из тканей и клеток, содержащих ядра лейкоцитов, слюны, мочи, биоптатов, гистологических срезов, выделяют ДНК и фрагментируют с помощью гидролитических ферментов — **рестриктаз**. Рестриктазы узнают определенные короткие последовательности нуклеотидов (4–6 нуклеотидных пар) и расщепляют обе нити ДНК с образованием двуцепочечных («слепых») или одноцепочечных («липких») концов. Количества каждого фрагмента очень мало, поэтому нужный для исследования фрагмент многократно удваивают (амплифицируют) с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) или в составе рекомбинантной ДНК.

**Рекомбинантные ДНК** — ДНК, построенные из участков разного происхождения. Их получают следующим образом: ДНК из двух разных источников, чаще



**Рис. 3.27.** Схема клонирования ДНК в бактериальных клетках:

1 — ДНК человека и вируса, являющегося вектором, расщепляют с помощью одной и той же рестриктазы, образующей фрагменты с «липкими» концами; 2 — фрагменты объединяются за счет комплементарного взаимодействия азотистых оснований и сшиваются ДНК-лигазой; 3 — получают вирусы, в состав которых входят рекомбинантные ДНК, образованные ДНК вируса и генами человека, ими трансформируют бактериальные клетки; 4 — в процессе роста трансформированных клеток получают значительные количества генетического материала человека

всего **ДНК человека** и **ДНК плазмиды** (небольших кольцевых молекул ДНК, способных автономно реплицироваться в бактериальных клетках), или вируса, фрагментируют одной и той же рестриктазой с образованием «липких» концов (рис. 3.27). После денатурации молекул нагреванием и последующего медленно-го охлаждения («отжига») ДНК ренативирует, и наряду с исходными молекулами за счет «липких» концов получают рекомбинантные молекулы, состоящие из участков ДНК человека и плазмиды (вируса). Эти участки сшивают ДНК-лигазой, и гибридную плазмиду (вирус) вводят в бактериальные клетки. При выращивании трансформированных бактерий в культуре экспрессируются «чужие» гены, и из бактериальной массы можно получить значительные количества интересующей нас ДНК, мРНК и белка.

Для получения рекомбинантных ДНК кроме фрагментов ДНК, выделенных из клеток тканей, используют ДНК, синтезированную с помощью **обратной транскриптазы** или РНК-зависимой ДНК-полимеразы. Фермент по принципу комплементарности катализирует синтез ДНК из четырех дНТФ на матрице мРНК. Продукт реакции — ДНК, не содержащая интронов, в отличие от участков ДНК из ядерного материала клеток эукариотов.

Фрагменты ДНК длиной в несколько сотен нуклеотидных пар можно амплифицировать с помощью ПЦР в условиях *in vitro* (в пробирке). Для проведения ПЦР нужно знать нуклеотидную последовательность концевых участков фрагмента. В соответствии с этим химическим путем синтезируют два праймера — одноцепочечных олигодезоксинуклеотида, состоящих из 15–30 нуклеотидов, и комплементарных 3'-концам обеих нитей копируемой ДНК-матрицы.

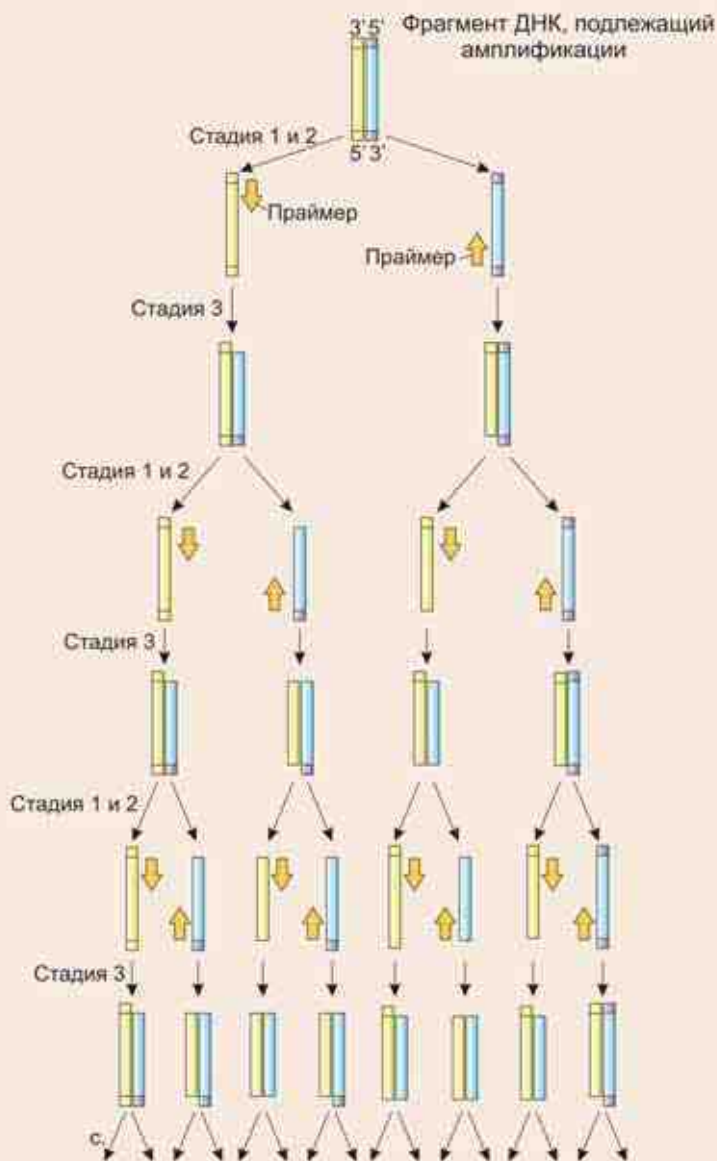
Реакционная смесь для получения копий содержит:

- матрицу — ДНК, выделенную из исследуемого образца;
- субстраты — 4-е дНТФ;
- фермент — термостабильную ДНК-полимеразу (Taq-полимеразу);
- два праймера;
- буфер для создания оптимального рН и ионы  $Mg^{2+}$ , являющиеся кофактором Taq-полимеразы.

Праймеры ограничивают участок ДНК, который должен быть амплифицирован. Каждый цикл получения копий ДНК включает три стадии:

- 1) плавление: реакционную смесь нагревают до 90–95 °С, ДНК денатурирует, образуя одноцепочечные нити;
- 2) гибридизацию ДНК с праймерами: температуру снижают до 50–60 °С и праймеры комплементарно связываются с нитями ДНК;
- 3) элонгацию: присоединение Taq-полимеразы к 3'-концам праймеров и синтез ДНК в направлении от 5'- к 3'-концу комплементарно ДНК-матрице.

Процесс автоматизирован, проводится в приборе — **циклизаторе** или амплификаторе ДНК, который позволяет задавать нужное количество циклов и оптимальные временные и температурные параметры. За 25–30 циклов синтезируется несколько миллионов копий (рис. 3.28).



**Рис. 3.28.** Полимеразная цепная реакция.

Праймеры — полученные химическим синтезом олигонуклеотиды. Стадии 1 и 2 — нагревание до 90–95 °С и денатурация ДНК, охлаждение до 50–60 °С и комплементарное связывание ДНК с праймерами. Стадия 3 — элонгация праймеров с участием Taq-полимеразы и дАТФ, дГТФ, дТТФ и дЦТФ при температуре ~70 °С



Используя указанные технологии и ДНК-конструкции, решаются не только ранее перечисленные задачи, но также:

- выращиваются модифицированные микроорганизмы как продуценты гормонов (инсулина, гормона роста, соматостатина и др.), биологически активных пептидов, факторов, участвующих в свертывании крови;
- создаются новые виды растений и животных;
- пытаются лечить наследственные болезни путем введения в клетки генов, которые у пациентов утрачены или дефектны. Для этих целей все чаще используют полимерные носители — **наночастицы**, осуществляющие направленную доставку необходимых компонентов в поврежденные органы и ткани.

## Контрольные задания, тесты, задачи

### Задания

1. Изобразите строение динуклеотида 5'-dG-dT:

- а) дайте полное название каждого из входящих в него нуклеотидов;
- б) укажите, фрагментом какой нуклеиновой кислоты является этот динуклеотид;
- в) назовите типы химических связей, соединяющих:
  - 1) азотистые основания и пентозу;
  - 2) 5'-фосфатный остаток и пентозу;
  - 3) последующий нуклеотид с предыдущим.

2. На рис. 3.29 изображены комплексы нуклеиновой кислоты (НК) и белка.

а) *подберите к цифрам буквы:*

- А. Альбумины.
- Б. Гистон H1.

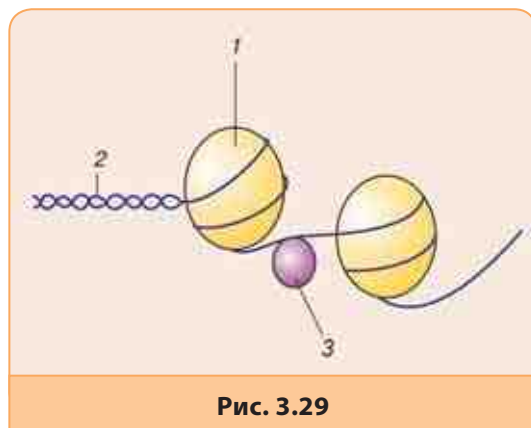


Рис. 3.29

В. РНК.

Г. ДНК.

Д. Нуклеосомный кор;

б) в комплексах между НК и белками возникают связи:

А. Фосфодиэфирные.

Б. Гидрофобные.

В. Ионные.

Г. Водородные.

Д. Ковалентные;

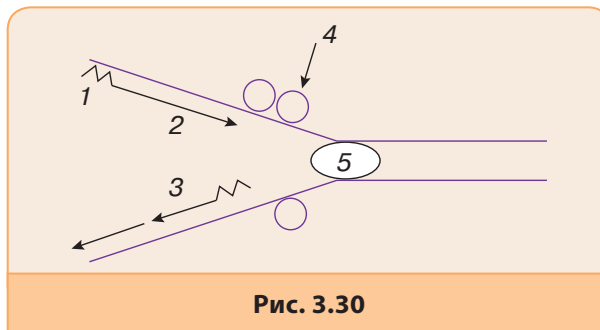
в) эти комплексы участвуют в формировании пространственной структуры НК:

А. Вторичной.

Б. Третичной.

В. Четвертичной.

3. На рис. 3.30 представлена схема роста новых цепей ДНК в области репликативной вилки.



а) к пронумерованным компонентам подберите буквенные названия:

А. Хеликаза.

Б. Праймер.

В. SSB-белки.

Г. Лидирующая нить.

Д. Отстающая нить;

б) укажите 3'- и 5'-концы матричных нитей ДНК и вновь синтезированных фрагментов лидирующей и отстающей цепей;

в) на отдельном рисунке покажите, как идет образование высокомолекулярного фрагмента отстающей цепи ДНК. Назовите ферменты, участвующие в образовании фрагментов Оказаки и их сшивании; объясните роль каждого из них в синтезе.

4. Перенесите в тетрадь и заполните таблицу.

### Матричные синтезы

Процесс	Репликация	Репарация	Транскрипция	Трансляция
Матрица				
Субстраты				
Источники энергии				
Ферменты, кофакторы				
Направление синтеза новых цепей				
Локализация процесса				
Характеристика продукта*				

К пункту, обозначенному «\*», выберите соответствующий ответ:

А — продукт идентичен матрице.

Б — продукт комплементарен матрице.

В — продукт не комплементарен, но колинеарен матрице.

5. Схему синтеза мРНК (рис. 3.31) дополните недостающими компонентами.

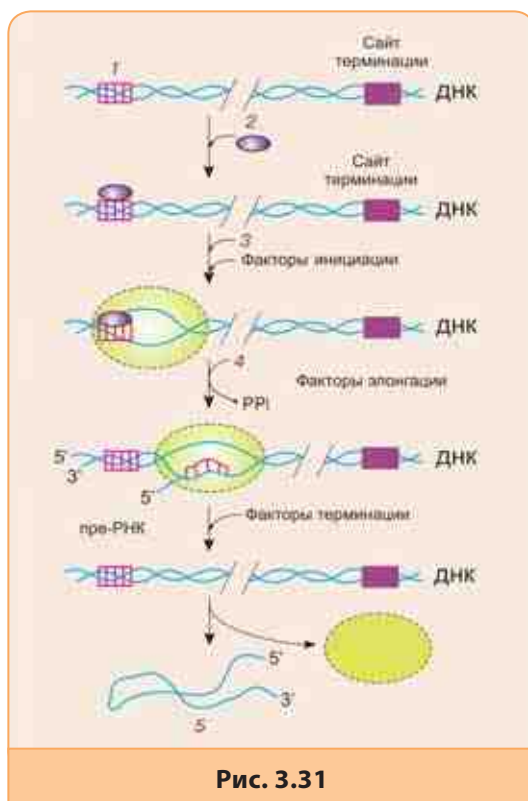


Рис. 3.31

а) к цифрам подберите соответствующие буквы:

А. Пре-мРНК.

Б. РНК-полимераза II.

В. Промотор.

Г. ТАТА-фактор.

Д. нНТФ;

б) перечислите посттранскрипционные модификации, которым подвергается пре-мРНК, прежде чем она станет матрицей для синтеза белка;

в) изобразите схему сплайсинга пре-мРНК, назовите реакции, которые катализируют мРНК, входящие в состав сплайсосом.

6. Напишите реакцию образования Фен-тРНК<sup>Фен</sup>. Укажите название и класс фермента. С помощью однобуквенных обозначений изобразите взаимодействие кодона фенилаланина — UUU — и антикодона в тРНК<sup>Фен</sup>, отметьте 5'- и 3'-концы.

7. Процесс синтеза белка на рибосоме включает стадию, изображенную на рис. 3.32. Как называется этот этап трансляции? Укажите компоненты, которые отсутствуют на представленной схеме. В ходе ответа изобразите по стадиям последующие события процесса до образования дипептидил-тРНК.

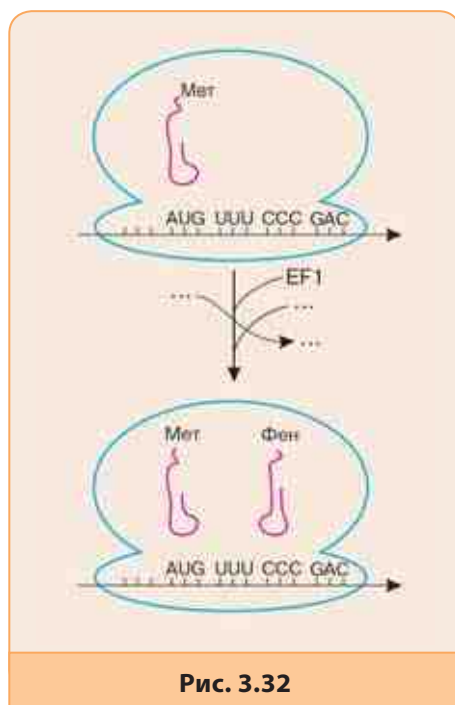


Рис. 3.32

8. Заполните таблицу. В столбцах укажите кратко, к чему приводит та или иная мутация.

Характер мутации	Структура белка не изменена	Структура белка изменена	Характеристика мутантного белка
Замена			
а) молчащая			
б) миссенс-мутация			
в) нонсенс-мутация			
Делеция			
а) со сдвигом «рамки»			
б) без сдвига «рамки»			
Вставка			
а) со сдвигом «рамки»			
б) без сдвига «рамки»			

*Примечание.* «Рамка» — рамка считывания информации, включающая три нуклеотида — триплет.

9. Изобразите схему полимеразной цепной реакции (ПЦР), объясните принцип метода. При проведении ПЦР в амплификаторе реакционная смесь в разные периоды инкубации выдерживается при разных температурах: 55, 72 и 92 °С. Объясните, каким стадиям процесса соответствуют указанные температуры.

## Тестовые задания

### 1. Установите соответствие

#### Нуклеиновые кислоты

- А. мРНК.
- Б. рРНК.
- В. мяРНК.
- Г. ДНК.
- Д. тРНК.

#### Функции

- 1. Структурные компоненты рибосом.
- 2. Матрица для синтеза белка.
- 3. Матрица для синтеза мРНК.

### 2. Выберите правильный ответ

Минорные основания:

- А. Образуются в результате дезаминирования урацила.
- Б. Образуют ковалентные связи, стабилизирующие структуру РНК.
- В. Снижают устойчивость РНК к действию нуклеаз.

- Г. Препятствуют спирализации определенных участков РНК.  
 Д. Участвуют в образовании комплементарных пар.

### 3. Выполните последовательное задание

а) *в репликативной вилке синтез отстающей цепи ДНК начинается:*

- А. Хеликаза.  
 Б. Топоизомераза.  
 В. ДНК-полимераза  $\alpha$ ;

б) *фермент катализирует синтез:*

- А. ДНК-праймера.  
 Б. РНК-праймера.  
 В. Полинуклеотидной цепи длиной в 200 мономеров;

в) *субстратами синтеза являются:*

- А. 4 НТФ: АТФ, ГТФ, УТФ, ЦТФ.  
 Б. 4 дНТФ: дАТФ, дГТФ, дТТФ, дЦТФ.  
 В. 4 НМФ.  
 Г. 4 дНМФ;

г) *между мономерами образуются связи:*

- А. Ангидридные.  
 Б. Фосфодиэфирные.  
 В. Гликозидные;

д) *новообразованная цепь растет в направлении:*

- А.  $3' \rightarrow 5'$ -концу.  
 Б.  $5' \rightarrow 3'$ -концу.  
 В.  $N \rightarrow C$ -концу.

### 4. Установите соответствие

#### Ферменты репликации

#### Катализируемые реакции

- |                                |   |
|--------------------------------|---|
| А. ДНК-полимераза $\delta$ .   | 1. Заполняет бреши между фрагментами Оказаки. |
| Б. Топоизомераза.              | 2. Синтезирует РНК-праймер.                   |
| В. ДНК-лигаза.                 | 3. Удлиняет лидирующую цепь ДНК.              |
| Г. ДНК-полимераза $\beta$ .    |   |
| Д. ДНК — полимераза $\alpha$ . |   |

### 5. Выберите правильные ответы

Репарация в половых клетках:

- А. Локализована в ядре.  
 Б. Обеспечивает стабильность структуры генома.  
 В. Идет в S-фазу клеточного цикла.  
 Г. Протекает при участии ферментов: эндонуклеазы и экзонуклеазы.  
 Д. Возможна при одновременном повреждении комплементарной пары нуклеотидов.

**6. Выполните последовательное задание**

а) к накоплению повреждений в ДНК приводит снижение скорости:

- А. Репликации.
- Б. Репарации.
- В. Транскрипции;

б) в ходе этого процесса:

- А. Вырезаются дезаминированные нуклеотиды из цепей РНК.
- Б. Синтезируются новые цепи ДНК, идентичные матричным.
- В. Устраняются повреждения в ДНК.
- Г. Метилируются остатки аденина в последовательности —GATC—;

в) за счет работы ферментов:

- А. Топоизомеразы.
- Б. ДНК-полимеразы  $\beta$ .
- В. ДНК-полимеразы  $\alpha$ .
- Г. Хеликазы;

г) в качестве субстратов ферменты используют:

- А. 4 НТФ: АТФ, ГТФ, ЦТФ, УТФ.
- Б. 4 дНМФ: дАМФ, дГМФ, дТМФ, дЦМФ.
- В. 4 дНТФ: дАТФ, дГТФ, дТТФ, дЦТФ.
- Г. 4 дНДФ: дАДФ, дГДФ, дТДФ, дЦДФ;

д) субстраты включаются в полинуклеотидную цепь, растущую в направлении:

- А. От 3'-к 5'-концу.
- Б. От N-к С-концу.
- В. От 5'-к 3'-концу;

ж) на матрице с направлением:

- А. От 5'-к 3'-концу.
- Б. От 3'-к 5'-концу.

**7. Выберите правильный ответ**

Транскрипция:

- А. Идет в S-фазу клеточного цикла.
- Б. Начинается с кодона AUG.
- В. Иницируется образованием праймера.
- Г. Не требует локального расплетения двойной спирали ДНК.
- Д. Протекает при участии ТАТА-фактора.

**8. Выберите правильные ответы**

РНК-полимераза:

- А. Присоединяется к промотору.
- Б. Осуществляет расплетение участка ДНК в зоне локализации фермента.
- В. Для начала синтеза требует праймер.
- Г. Синтез начинает с образования «колпачка».
- Д. Синтез продукта осуществляет за счет энергии НТФ.

**9. Выполните последовательное задание**

а) *субстратами для синтеза белков являются:*

- А. мРНК.
- Б. Аминокислоты.
- В. Нуклеотиды.
- Г. тРНК;

б) *их активация происходит в:*

- А. Ядре.
- Б. Цитоплазме.
- В. Митохондриях.
- Г. Лизосомах;

в) *в этом отсеке аминокислота присоединяется к тРНК с образованием связи:*

- А. Пептидной.
- Б. Ангидридной.
- В. Сложноэфирной.
- Г. Гликозидной;

г) *энергия, заключенная в этой связи, затем используется на стадии:*

- А. Включения aa-тРНК в А-центр.
- Б. Образования пептидной связи.
- В. Перемещения пептидил-тРНК из А- в Р-центр;

д) *эта стадия называется реакцией:*

- А. Транспептидации.
- Б. Транслокации.
- В. Терминации.
- Г. Трансаминирования;

ж) *она протекает на стадии:*

- А. Инициации.
- Б. Элонгации.
- В. Терминации;

з) *этот этап завершается, когда в А-центр рибосомы поступает кодон:*

- А. UGG.
- Б. UCC.
- В. UUU.
- Г. UAA.

**10. Выберите правильный ответ**

Энергия АТФ используется в ходе трансляции на стадии:

- А. Элонгации.
- Б. Связывания аминокислоты с тРНК.
- В. Образования пептидной связи.
- Г. Транслокации.
- Д. Терминации.



**11. Установите соответствие**

<b>Препараты</b>	<b>Механизм действия</b>
А. Интерфероны.	1. Нарушает репликацию в быстроделящихся клетках.
Б. Даунорубицин.	2. Ингибирует транскрипцию в бактериальных клетках.
В. Тетрациклин.	3. Разрушает мРНК вирусов и прекращают синтез белков в зараженных клетках.
Г. Фторхинолоны.	
Д. Рифамицин.	

**12. Выберите правильные ответы**

Различия в наборе белков из разных тканей человека объясняются:

- А. Экспрессией различных генов в разных тканях.
- Б. Различием генома в разных типах клеток.
- В. Стойкой репрессией генов, кодирующих белки, несвойственные данной ткани.
- Г. Влиянием факторов среды.
- Д. Снижением скорости репарации.

**13. Выберите правильные ответы**

Зоны стойкой репрессии хроматина формируются путем:

- А. Связывания ДНК с гистонами.
- Б. Образования тиминовых димеров.
- В. Метилирования ДНК.
- Г. Конденсации хроматина.
- Д. Образования ковалентных связей между ДНК и гистонами.

**14. Выберите правильный ответ**

Энхансер — это:

- А. Участок ДНК, связывающийся с регуляторным белком и стимулирующий транскрипцию.
- Б. ДНК-связывающий белок.
- В. Транскрипционный фактор.
- Г. Ген, кодирующий регуляторный белок.
- Д. Участок ДНК, к которому присоединяется РНК-полимераза.

**15. Установите соответствие**

<b>Типы мутаций</b>	<b>Изменения в структуре белка</b>
А. Миссенс-мутация.	1. Замена в белке одной аминокислоты.
Б. Нонсенс-мутация.	2. Укорочение белка и случайная последовательность аминокислот за местом мутации.
В. Делеция без сдвига «рамки».	
Г. Делеция со сдвигом «рамки».	
Д. Вставка без сдвига «рамки».	3. Удлинение белка.

**16. Выберите правильные ответы**

Полиморфные варианты белков:

- А. Являются результатом ошибок транскрипции.
- Б. Имеют общий ген-предшественник.
- В. Возникают при рекомбинациях в процессе мейоза.
- Г. Являются результатом мутаций в копиях одного гена.
- Д. Появляются при снижении активности ферментов репарации.

**17. Выберите правильные ответы**

Каждый цикл ПЦР включает стадии:

- А. Денатурацию ДНК.
- Б. Частичный гидролиз цепей ДНК.
- В. Связывание ДНК с праймерами.
- Г. Элонгацию праймеров Tag-полимеразой.
- Д. Электрофоретическое разделение продуктов реакции.

**Задачи**

1. Ростовые факторы стимулируют клетки к вступлению в  $G_1$ -фазу клеточного цикла. В ходе этой фазы индуцируется синтез ферментов, катализирующих синтез дНТФ. В каком процессе используются эти субстраты в S-фазу клеточного цикла? Для ответа на вопрос:

- а) изобразите схему процесса, в ходе которого дНТФ являются субстратами;
- б) назовите ферменты и объясните биологическое значение выбранного вами процесса.

2. Под действием ионизирующей радиации в молекуле ДНК оказались отщепленными два азотистых основания из комплементарной пары А::Т. Может ли система, обеспечивающая стабильность генетического материала, устранить это повреждение в половых клетках? При ответе на вопрос:

- а) изобразите схему универсального процесса, участвующего в исправлении повреждений ДНК;
- б) укажите, как снижение активности этого процесса может отразиться на функции генома.

3. Лекарственный препарат доксорубин в клетках связывается с молекулой ДНК, внедряясь между азотистыми основаниями. Кроме того, он стимулирует образование активных форм кислорода, которые вызывают разрывы в полинуклеотидных цепях ДНК. Для лечения каких заболеваний используется этот препарат? Отвечая на вопрос задачи:

- а) представьте схему процесса, скорость которого резко снижается под действием этого препарата; назовите субстраты, ферменты и коферменты;
- б) укажите, к каким побочным эффектам приводит применение доксорубина.

4. У ребенка с отставанием в росте и весе диагностировали наследственное заболевание —  $\beta$ -талассемию. Заболевание обусловлено мутацией в ТАТА-последовательности промотора гена  $\beta$ -глобина. Снижение скорости какого процесса вызывает нарушения в развитии ребенка?

Для ответа на вопрос:

- а) представьте схему процесса, который нарушен в результате мутации, и объясните роль в нем ТАТА-последовательности;
- б) укажите, синтез и функционирование какого белка снижены у этого ребенка.

5. В S-фазу клеточного цикла происходит активный синтез гистонов, участвующих в компактизации ядерной ДНК. Какой процесс обеспечивает клетки матрицами для синтеза этих молекул? В ходе ответа:

- а) изобразите схему синтеза матриц, содержащих информацию о структуре этих белков;
- б) укажите субстраты, ферменты, источники энергии, кофактор этого процесса;
- в) назовите модификации, которым подвергаются продукты реакции в ходе превращения в зрелые и функционально активные молекулы.

6. В эукариотических клетках дифтерийный токсин вызывает АДФ-рибозилирование фактора EF2 и нарушает синтез белка. На каком этапе роста полипептидной цепи необходим этот фактор? Для ответа на вопрос задачи:

- а) представьте схему событий на рибосоме и отметьте стадию, на которой остановится синтез белка;
- б) укажите, что произойдет с клетками, на которые подействовал дифтерийный токсин.

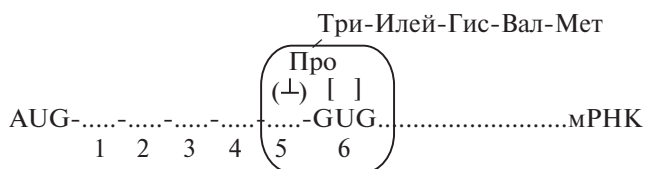
7. Весь набор ферментов, участвующих в синтезе мочевины, присутствует в клетках печени, но его нет в клетках других органов. Как можно объяснить различие в белковом составе органов и тканей? При ответе на вопрос:

- а) приведите механизмы, с помощью которых формируются транскрипционно неактивные участки хроматина;
- б) объясните, когда в хроматине клеток возникают зоны стойкой репрессии и существуют ли различия в их локализации в разных тканях.

8. В яйцеклетке в смысловой части гена, кодирующего фермент диоксигеназу гомогентизинового кислоты, произошла замена 7-го нуклеотида с образованием терминирующего кодона. Определите, какие изменения в структуре фермента произойдут в ходе трансляции мутантного гена. Для ответа на вопрос:

- а) изобразите схему синтеза этого белка на рибосоме;
- б) укажите, какой продукт синтезируется в ходе трансляции мутантной мРНК.

9. На рисунке показаны события на рибосоме на стадии включения 6-й аминокислоты в растущую β-цепь Нб.



Продолжите схематическое изображение стадий синтеза белка на рибосоме и использовав генетический код, определите, какая аминокислота займет 6-е положение в β-протомерах Нб. В ходе ответа:

- укажите 5'- и 3'-концы мРНК;
- изобразите последовательно все этапы удлинения пептидил-тРНК на 6-ю аминокислоту;
- объясните, структура какого Нб имеет полученную вами β-цепь и как это влияет на его сродство к O<sub>2</sub>.

10. Если повреждения структуры ДНК не репарируются, то они могут быть летальны для клетки. Будут ли приводить к столь же тяжелым последствиям повреждения молекулы РНК? В ходе ответа:

- сравните строение и функции этих нуклеиновых кислот у эукариотов;
- опишите механизм, с помощью которого происходит устранение поврежденных молекул.

11. Герпетическая инфекция — одно из самых распространенных заболеваний человека. Она вызывается целым семейством вирусов, поэтому предложить специфическое лечение этой болезни достаточно трудно. С помощью какого метода ДНК-технологий можно установить природу возбудителя вирусного заболевания? Изобразите схему выбранного вами процесса.

12. Установлено, что в клетках *E. coli*, растущих на среде, содержащей глюкозу, имеется 3–5 копий молекул ферментов и белков, участвующих в утилизации лактозы. Как изменится количество этих белков при переносе клеток на среду, в которой лактоза является единственным источником углерода? При ответе на вопрос:

- назовите способ регуляции количества этих белков в клетках *E. coli* и изобразите схему, отражающую влияние лактозы на этот процесс;
- предположите, как изменится его скорость при добавлении тетрациклина в среду культивирования.

13. Интерфероны — семейство белков, синтезирующихся в организме в ответ на заражение вирусными инфекциями. Фармакологическая промышленность выпускает их в качестве лекарственных препаратов. Укажите, ингибито-

рами какого матричного биосинтеза являются интерфероны. Изобразите схему этого процесса, отметив этапы, которые блокируют эти белки и механизм их действия.

**14.** Под действием гормона кортизола в печени усиливается синтез глюкозы из аминокислот. Какой матричный процесс кортизол индуцирует первично? При ответе:

- а) объясните механизм действия гормона и изобразите его схему;
- б) укажите, каким модификациям подвергаются полученные продукты, прежде чем они превратятся в зрелые молекулы.

**15.** Белок  $\alpha$ -фетопротейн вырабатывается только гепатоцитами эмбриона, и его синтез полностью прекращается после рождения. При гепатоцеллюлярном раке в клетках происходит дедифференцировка, и способность к синтезу  $\alpha$ -фетопротейна возобновляется. Какие механизмы обеспечивают включение одних генов и стабильное «выключение» других в дифференцированных клетках? При ответе:

- а) укажите различие в механизмах адаптивной регуляции и стойкой репрессии генов;
- б) объясните, для каких периодов жизнедеятельности организма они характерны.

**16.** В диагностический центр обратилась девушка, собирающаяся в скором времени выйти замуж и завести детей. Она сообщила, что в детстве была прооперирована по поводу ретинобластомы — злокачественной внутриглазной опухоли сетчатки глаза. Девушка хотела узнать, носит ли данное заболевание наследственный характер, для того чтобы в случае положительного ответа более пристально следить за состоянием глаз будущих детей и при необходимости вовремя принять меры по диагностике и лечению ретинобластомы.

Каким образом у девушки методом ДНК-диагностики можно выявить наличие мутаций, вызывающей ретинобластому?

### Эталоны ответов к тестовым заданиям

- |  |                          |
|--|--------------------------|
| 1. 1 — Б, 2 — А, 3 — Г.                      | 10. Б.                   |
| 2. Г.  | 11. 1 — Б, 2 — Д, 3 — А. |
| 3. а) В; б) Б; в) А; г) Б; д) Б.             | 12. А, В.                |
| 4. 1 — Г, 2 — Д, 3 — А.                      | 13. А, В, Г.             |
| 5. А, Б, Г.                                  | 14. А.                   |
| 6. а) Б; б) В; в) Б; г) В; д) В; ж) Б.       | 15. 1 — А, 2 — Г, 3 — Д. |
| 7. Д.  | 16. Б, В, Г, Д.          |
| 8. А, Б, Д.                                  | 17. А, В, Г.             |
| 9. а) Б; б) Б; в) В; г) Б; д) А; ж) Б; з) Г. |                          |

# 4

## Биологические мембраны

**Цели изучения.** Знать и уметь объяснять:

- строение биологических мембран и их роль в обмене веществ и энергии;
- роль мембран в регуляции метаболизма, транспорте веществ в клетку и удалении метаболитов;
- знать основные способы переноса веществ через мембраны.

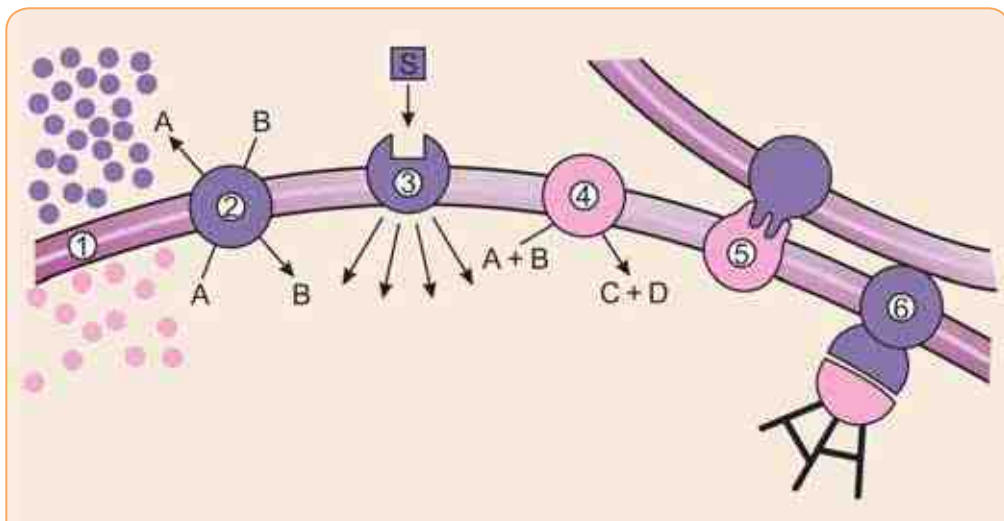
Все живые клетки отделены от окружающей среды поверхностью, называемой **клеточной мембраной**. Кроме того, для эукариотов характерно образование внутри клеток компартментов. Они представлены рядом субклеточных органелл, ограниченных мембранами, например ядро и митохондрии. Мембраны представляют собой не только статически организованные поверхности раздела, но и включают активные биохимические системы, отвечающие за такие процессы, как избирательный транспорт веществ внутрь и наружу клетки, связывание гормонов и других регуляторных молекул, протекание ферментативных реакций, передача импульсов нервной системы и т.д. (рис. 4.1). Существуют различные типы мембран, отличающиеся по выполняемым функциям. Функции мембран обусловлены их строением.

### Химический состав

Мембраны состоят из липидных и белковых молекул, относительное количество которых варьирует (от 1/5 — белок + 4/5 — липиды до 3/4 — белок + 1/4 — липиды) у разных мембран. Углеводы содержатся в форме гликопротеинов, гликолипидов и составляют 0,5–10% вещества мембраны.

### Липиды мембран

Основная часть липидов в мембранах представлена **фосфолипидами**, чаще всего фосфатидилхолином (лецитином), а также **гликолипидами** и **холестеролом**. Строение этих липидов представлено на рис. 4.2.



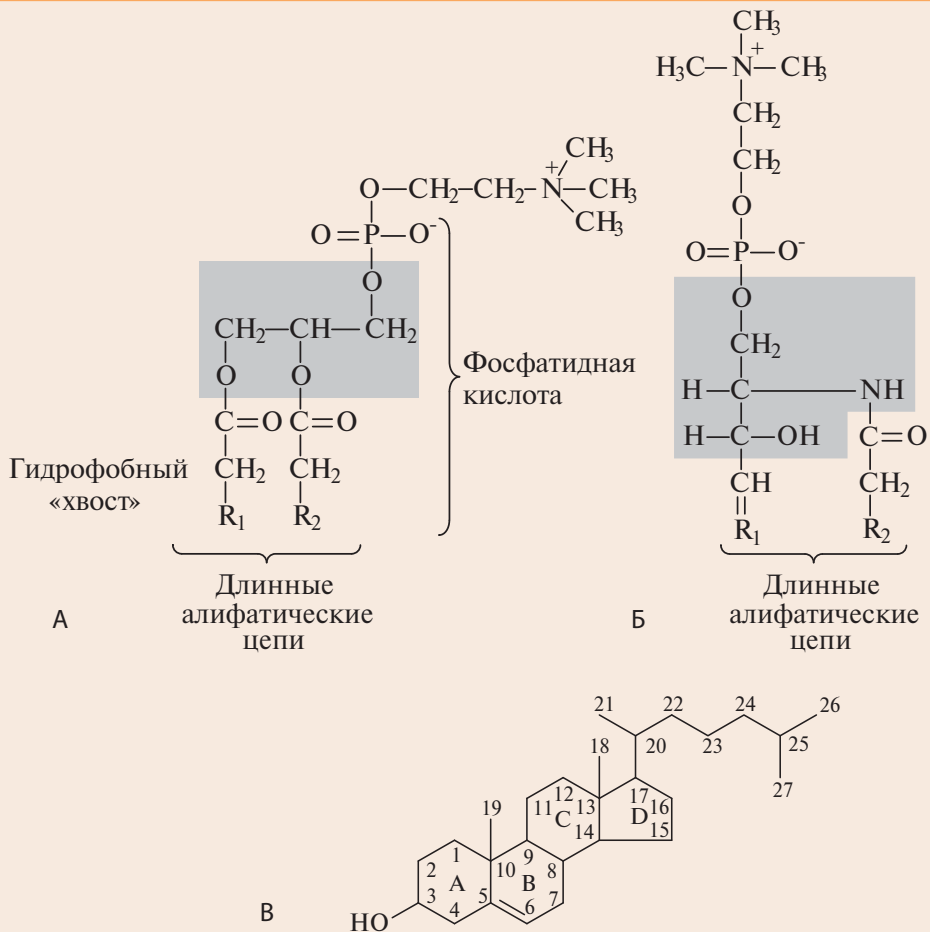
**Рис. 4.1.** Функции мембран:

1 — граница; 2 — контроль транспорта метаболитов; 3 — рецепция сигналов и их передача; 4 — ферментивные реакции; 5 — контакт с другими клетками; 6 — якорь для цитоскелета

Молекулы *липидов мембран* имеют две части: неполярный гидрофобный «хвост» и полярную гидрофильную «голову». Такую двойственную природу соединений называют амфифильной. Липиды мембран образуют двухслойную структуру. Каждый слой состоит из сложных молекул липидов, расположенных таким образом, что неполярные гидрофобные «хвосты» находятся в тесном контакте друг с другом. Так же контактируют гидрофильные части молекул. Все взаимодействия имеют нековалентный характер. Два монослоя ориентируются «хвост к хвосту» так, что образующаяся структура двойного слоя имеет внутреннюю неполярную часть и две полярные поверхности. *Белки мембран* включены в липидный бислой тремя способами:

- 1) связаны с гидрофильной поверхностью липидного бислоя — поверхностные мембранные белки;
- 2) погружены в гидрофобную область бислоя;
- 3) пронизывают мембрану — интегральные мембранные белки.

Поверхностные белки своими гидрофильными радикалами аминокислот образуют нековалентные связи с гидрофильными группами липидного бислоя. Интегральные белки различаются по степени погруженности в гидрофобную часть бислоя. Они могут располагаться внутри мембраны, частично погружаться в мембрану либо прошивать мембрану насквозь. Внутримембранная часть интегральных белков содержит большое количество аминокислот с гидрофобными радикалами, которые обеспечивают гидрофобное взаимодействие с липидами мембран.



**Рис. 4.2.** Строение некоторых липидов, входящих в мембраны:

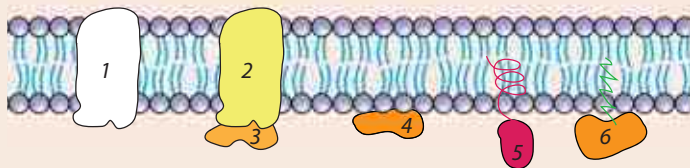
А — фосфатидилхолин; Б — сфингомиелин; В — холестерол

Гидрофобные взаимодействия поддерживают определенную ориентацию белков в мембране. Гидрофильная выступающая часть белка не может переместиться в гидрофобный слой. Часть мембранных белков ковалентно связаны с моносахаридными остатками или олигосахаридными цепями и представляют собой гликопротеины. Примеры расположения белков и липидов в мембране представлены на рис. 4.3 и 4.4.

### Асимметрия мембран

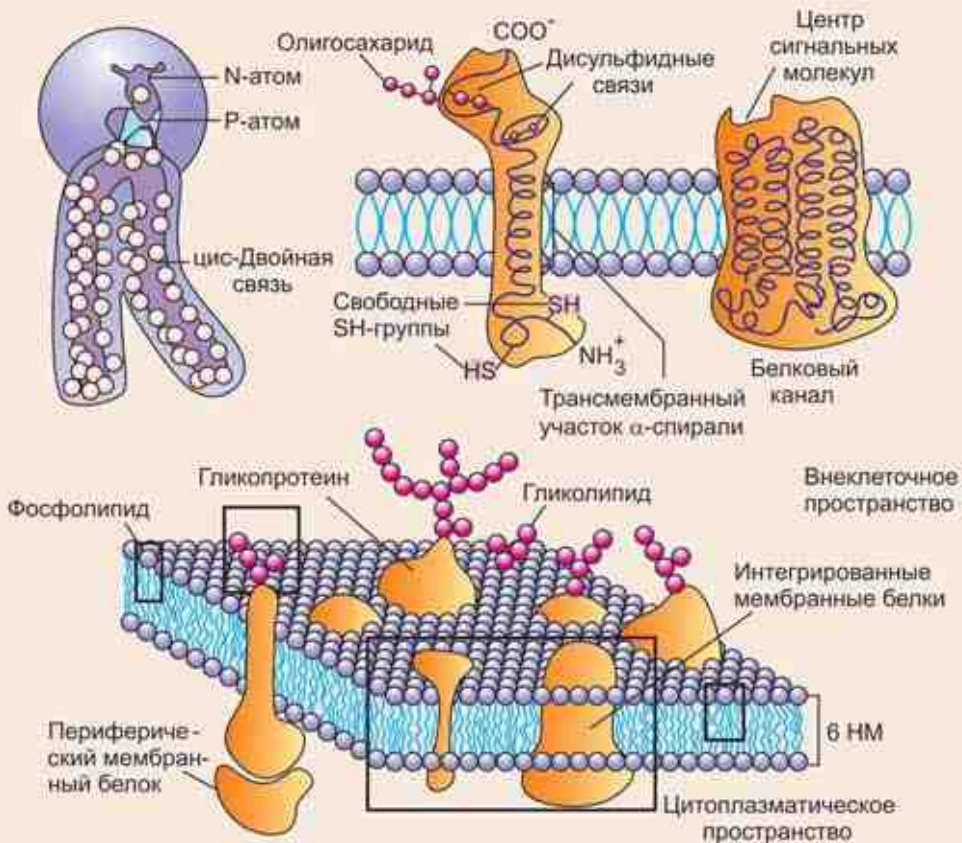
Хотя каждый монослой образован из липидов, ориентированных одинаковым образом, тем не менее липидный состав монослоев различен. Например, в плазм-





**Рис. 4.3.** Белки мембран:

1, 2 — интегральные (трансмембранные) белки; 3–6 — поверхностные белки



**Рис. 4.4.** Расположение белков и липидов в мембране

матической мембране эритроцитов фосфатидилхолины преобладают в наружном слое, а фосфатидилсерин — во внутреннем слое мембраны. Углеводные части белков и липидов располагаются на наружной части мембраны. Кроме того, поверхности мембраны отличаются по составу белков. Степень такой асимметрии различна у разных типов мембран и может меняться в процессе старения и жизнедеятельности клетки.

Жесткость и текучесть мембран также зависят от их состава. Повышенная жесткость обуславливается увеличением соотношения насыщенных жирных кислот к ненасыщенным в составе фосфолипидов, а также содержанием холестерина. Физические свойства мембран зависят от расположения белков в липидном слое. Липиды мембран способны к диффузии в пределах слоя параллельно поверхности мембраны (латеральная диффузия). Поверхностные белки тоже способны к латеральной диффузии. Поперечная диффузия в мембранах сильно ограничена.

## Мембранный транспорт

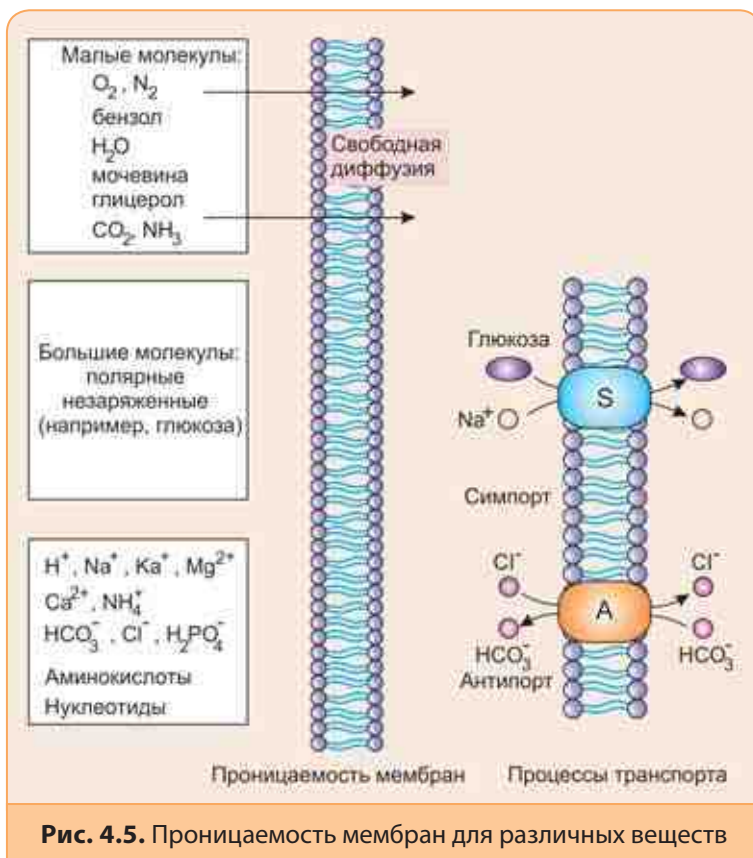
Транспорт веществ внутрь и наружу клетки, а также между цитоплазмой и различными субклеточными органеллами (митохондриями, ядром и т.д.) обеспечивается мембранами. Если бы мембраны были глухим барьером, то внутриклеточное пространство оказалось бы недоступным для питательных веществ, а продукты жизнедеятельности не могли бы быть удалены из клетки. В то же время при полной проницаемости было бы невозможно накопление определенных веществ в клетке. Транспортные свойства мембраны характеризуются полупроницаемостью: некоторые соединения могут проникать через мембраны, а другие — нет (рис. 4.5).

Одна из главных функций мембран — регуляция переноса веществ. Существуют два способа переноса веществ через мембрану: пассивный и активный транспорт (рис. 4.6).

**Пассивный транспорт.** Если вещество движется через мембрану из области с высокой концентрацией в сторону низкой концентрации (т.е. по градиенту концентрации этого вещества) без затраты клеткой энергии, то такой транспорт называется пассивным, или диффузией. Различают два типа диффузии: простую и облегченную.

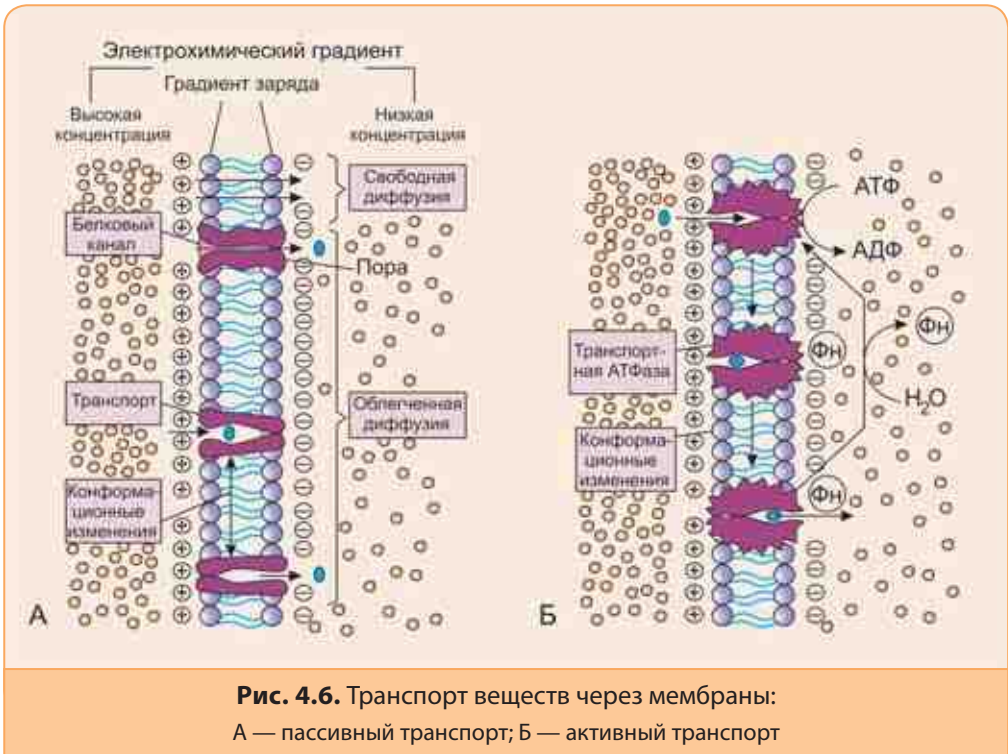
*Простая диффузия* характерна для небольших нейтральных молекул ( $H_2O$ ,  $CO_2$ ,  $O_2$ ), а также гидрофобных низкомолекулярных органических веществ. Эти молекулы могут проходить без какого-либо взаимодействия с мембранными белками через поры или каналы мембраны до тех пор, пока будет сохраняться градиент концентрации.

*Облегченная диффузия* характерна для гидрофильных молекул, которые переносятся через мембрану также по градиенту концентрации, но с помощью специальных мембранных *белков-переносчиков*. Для облегченной диффузии в отличие от простой диффузии характерна высокая избирательность, так как



белок-переносчик имеет центр связывания, комплементарный транспортируемому веществу, и перенос сопровождается конформационными изменениями белка. Один из возможных механизмов облегченной диффузии может быть следующим: **транспортный белок (транслоказа)** связывает вещество, затем сближается с противоположной стороной мембраны, освобождает это вещество, принимает исходную конформацию и вновь готов выполнять транспортную функцию. Малоизвестно о том, как осуществляется передвижение самого белка. Другой возможный механизм переноса предполагает участие нескольких белков-переносчиков. В этом случае первоначально связанное соединение само переходит от одного белка к другому, последовательно связываясь то с одним, то с другим белком, пока не окажется на противоположной стороне мембраны.

**Активный транспорт** имеет место в том случае, когда перенос осуществляется против градиента концентрации. Такой перенос требует затраты энергии клеткой. Активный транспорт служит для накопления веществ внутри клетки. Источником энергии часто является АТФ. Для активного транспорта кроме источника энергии необходимо участие мембранных белков.



**Первично-активный транспорт** отличается одновременным использованием источника энергии — АТФ и транспорт ионов. Поэтому все ионные насосы (транспортные АТФазы) являются одновременно ферментами, гидролизующими АТФ — АТФазами. Одна из активных транспортных систем в клетке животных отвечает за перенос ионов  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$  через клеточную мембрану. Эта система называется  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -насос. Она отвечает за поддержание состава внутриклеточной среды, в которой концентрация  $\text{K}^+$  выше, чем  $\text{Na}^+$  (рис. 4.7).

Градиент концентрации калия и натрия поддерживается путем переноса  $\text{K}^+$  внутрь клетки, а  $\text{Na}^+$  наружу. Оба транспорта происходят против градиента концентрации. Такое распределение ионов определяет содержание воды в клетках, возбудимость нервных клеток и клеток мышц и другие свойства нормальных клеток.  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -насос представляет собой белок — транспортную АТФазу. Молекула этого фермента является олигомером и пронизывает мембрану. За полный цикл работы насоса из клетки в межклеточное вещество переносятся три иона  $\text{Na}^+$ , а в обратном направлении — два иона  $\text{K}^+$ . При этом используется энергия молекулы АТФ. Транспортная АТФаза в этом случае имеет центры связывания для обоих веществ (см. рис. 4.7).

Существуют транспортные системы для переноса ионов кальция ( $\text{Ca}^{2+}$ -АТФазы), протонные насосы ( $\text{H}^+$ -АТФазы) и др. Нередко перенос веществ осу-

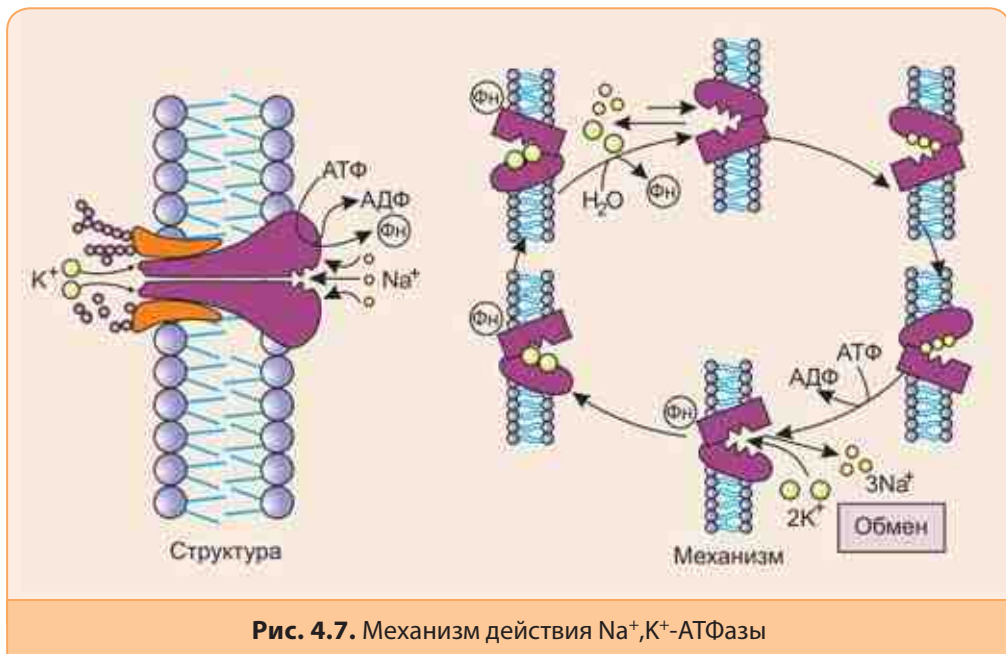


Рис. 4.7. Механизм действия  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -АТФазы

осуществляется по механизму **вторичного активного транспорта** за счет симпорта или антипорта двух веществ. **Симпорт** — это активный перенос вещества через мембрану, осуществляемый за счет энергии градиента концентрации другого вещества, который движется по градиенту концентрации. **Антипорт** — это перемещение вещества против градиента своей концентрации. При этом другое вещество движется в противоположном направлении по градиенту концентрации. Симпорт и антипорт могут происходить при всасывании аминокислот из кишечника и реабсорбции глюкозы из первичной мочи. При этом используется энергия градиента концентрации ионов  $\text{Na}^+$ , создаваемого  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -АТФазой.

## Контрольные задания, тесты, задачи

### Задания

Суммируйте свои знания, заполнив таблицы.

#### 1. Строение мембран

Компоненты мембран	Расположение в мембране и характеристика функций компонентов	Формулы (примеры)

## 2. Транспорт веществ через мембраны

Тип транспорта	Механизм транспорта	Примеры
1. Пассивный транспорт Способы: - -		
2. Активный транспорт Способы: - -		

### Тестовые задания

#### 1. Выберите правильные ответы

Мембраны участвуют в:

- А. Передаче информации сигнальных молекул.
- Б. Регуляции метаболизма в клетках.
- В. Переносе АТФ из цитозоля клеток в митохондриальный матрикс.
- Г. Регуляции потока веществ в клетку и из клетки.
- Д. Межклеточных контактах.

#### 2. Выберите наиболее полный ответ

Мембраны участвуют в:

- А. Транспорте глюкозы в клетку.
- Б. Регуляции переноса  $K^+$  в клетку.
- В. Секреции инсулина  $\beta$ -клетками островков Лангерганса.
- Г. Переносе веществ в клетку и из клетки.
- Д. Поглощении липопротеинов из крови.

#### 3. Выберите правильный ответ

В состав мембран входят:

- А. Гидрофобные белки.
- Б. Эфиры холестерина.
- В. Амфифильные липиды и белки.
- Г. Сфингозин.
- Д. Триацилглицерол.

#### 4. Выберите правильные ответы

Липиды мембран:

- А. Формируют двойной липидный слой.
- Б. Участвуют в активации мембранных ферментов.

- В. Могут служить «якорем» для поверхностного белка.
- Г. Представлены глицерофосфолипидами и сфинголипидами.
- Д. Закрепляются в мембране с помощью дисульфидных связей.

#### 5. Установите соответствие

- |  |                       |
|--|-----------------------|
| А. Находится в мембране в виде эфира.      | 1. Глицерофосфолипид. |
| Б. Построен на основе фосфатидной кислоты. | 2. Сфинголипид.       |
| В. Содержит один остаток жирной кислоты.   | 3. Холестерол.        |
| Г. Относится к группе триацилглицеролов.   |                       |
| Д. Придает мембранам «жесткость».          |                       |

#### 6. Выберите правильные ответы

На конформацию белков-переносчиков может влиять:

- А. Содержание холестерина в бислое мембран.
- Б. Изменение электрического потенциала на мембране.
- В. Присоединение специфических молекул.
- Г. Жирнокислотный состав липидов бислоя.
- Д. Количество переносимого вещества.

#### 7. Установите соответствие

- |                                 |  |
|---------------------------------|--|
| А. Пассивный симпорт.           | 1. Транспорт вещества в клетку происходит вместе с частью плазматической мембраны. |
| Б. Пассивный антипорт.          | 2. Одновременно в клетку по градиенту концентрации проходят два разных вещества.   |
| В. Эндоцитоз.                   | 3. Перенос веществ идет против градиента концентрации.                             |
| Г. Экзоцитоз.                   |  |
| Д. Первично-активный транспорт. |  |

### Задачи

1. Змеиный яд содержит фермент фосфолипазу  $A_2$ , которая отщепляет от лецитина или фосфатидилхолина жирную кислоту в  $\beta$ -положении, поэтому может вызывать гемолиз эритроцитов. Объясните гемолитическое действие змеиного яда.

Для ответа:

- а) вспомните строение мембран;
- б) изобразите строение лецитина и реакцию, которую катализирует фосфолипаза  $A_2$ ;
- в) укажите, какую роль играет лецитин в построении клеточной мембраны.

2. Одной из причин преждевременного старения считается активация перекисного окисления липидов мембран (ПОЛ). Почему это происходит и как можно предотвратить это явление?

Для ответа:

- а) вспомните строение мембран и представьте схему строения клеточной мембраны;
- б) объясните, какие повреждения в структуре мембраны вызывает ПОЛ и с помощью каких препаратов можно повысить их устойчивость.

3. При врожденной глюкозо-галактозной мальабсорбции не всасываются глюкоза и галактоза. Оба вещества транспортируются в энтероциты одними и теми же транслоказами по механизму облегченной диффузии.

Объясните механизм транспорта веществ путем облегченной диффузии и предположите, чем может быть вызвана данная патология.

Для ответа:

- а) вспомните строение мембран;
- б) назовите основные виды транспорта веществ через мембраны;
- в) что такое вторичный активный транспорт по механизму симпорта?

4. Поддержание внутриклеточной среды, содержание воды в клетках, возбудимость нервных и мышечных клеток обеспечивается работой  $K^+/Na^+$ -насоса. Объясните, почему при функционировании этого белка концентрация ионов  $K^+$  внутри клетки будет выше, чем ионов  $Na^+$ .

Для ответа:

- а) на схеме представьте работу  $K^+/Na^+$ -насоса;
- б) назовите механизм транспорта ионов, по которому функционирует этот белок.

### Эталоны ответов к тестовым заданиям

1. А, Б, Г, Д.
2. Г.
3. В.
4. А, Б, В, Г.
5. 1 — Б, 2 — В, 3 — Д.
6. В, Г, Б.
7. 1 — В, 2 — А, 3 — Д.



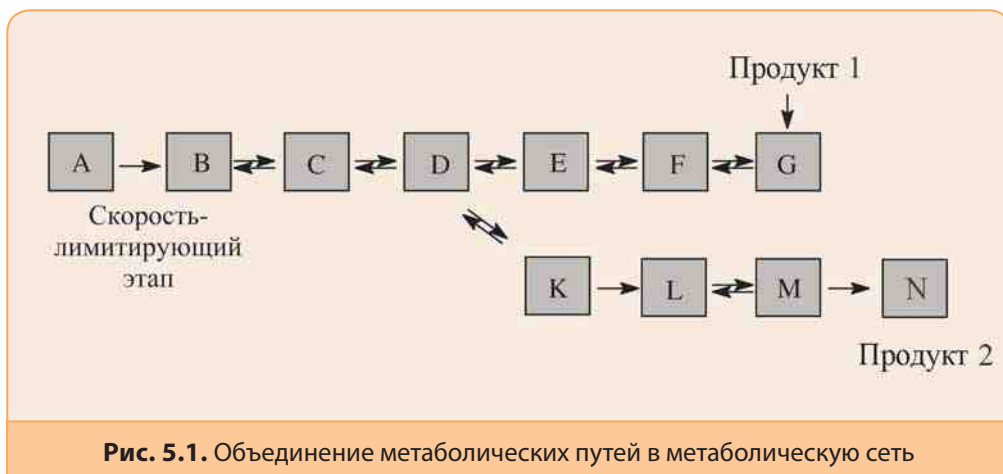
# 5

## Общие аспекты регуляции

**Цели изучения.** Знать и уметь объяснять:

- жизнедеятельность организма как прочное взаимодействие анаболических и катаболических процессов;
- роль АТФ в качестве универсальной энергетической валюты, используемой для выполнения разных видов работ;
- механизмы регуляции активности и количества ферментов и участие гормонов в реализации этих механизмов через разные способы передачи сигналов;
- основные системы передачи сигналов белковыми, пептидными гормонами и адреналином через мембранные рецепторы, активирующие аденилатциклазную, гуанилатциклазную, инозитолфосфатную системы и тирозиную протеинкиназу;
- способность стероидных и тиреоидных гормонов проходить через плазматическую и ядерную мембраны, влиять на экспрессию генов и изменять количество белков и ферментов определенных метаболических процессов.

Метаболизм представляет собой совокупность всех химических реакций, происходящих в организме. Под термином **метаболический путь** подразумевается последовательность реакций, приводящих к образованию определенного продукта. Соединения, образующиеся в ходе превращений, называются **метаболитами**. Изучение отдельных путей выделяют для удобства. В действительности метаболические пути связаны между собой в сети общими промежуточными продуктами и необходимостью обращения коферментов. В клетке коферменты присутствуют в низких фиксированных концентрациях, поэтому для функционирования метаболических путей необходима их постоянная регенерация.



**Анаболизм и катаболизм.** В метаболизме можно выделить пути анаболизма, которые предназначены для биосинтезов, и пути катаболизма, которые ведут к расщеплению сложных молекул. Хотя катаболические и анаболические пути во многом различаются, они тесно связаны друг с другом. Связь между ними обеспечивает оптимальный уровень метаболизма. Катаболизм и анаболизм — это сопряженные взаимодополняющие процессы.

**Энергия и метаболизм.** Живые системы требуют постоянного притока энергии для своей жизнедеятельности. В отсутствие энергии клетку можно сравнить с неработающей машиной. Жизнь, рост, целостность клетки зависят от пищи не только как источника углерода, азота, фосфора и других необходимых элементов, но также как источника энергии.

## Роль АТФ

Процессы, протекающие с потреблением и выделением энергии, связаны между собой. Центральную роль в этой взаимосвязи выполняет АТФ — основное высокоэнергетическое соединение клетки. Роль АТФ в клеточной энергетике можно определить следующим образом:

- химическая энергия, освобождаемая в процессе катаболизма, запасается путем фосфорилирования АДФ с образованием АТФ;
- энергия АТФ затем используется за счет расщепления макроэргических связей АТФ в ходе эндергонических реакций синтеза и других процессов, требующих затрат энергии, например активного транспорта (рис. 5.2).

АТФ часто рассматривается как энергетическая валюта. Важно понимать, что АТФ — это не вид энергии, а форма запасаания энергии, получаемая при деградации сложных молекул. Пример рециркуляции АТФ приведен на рис. 5.3.

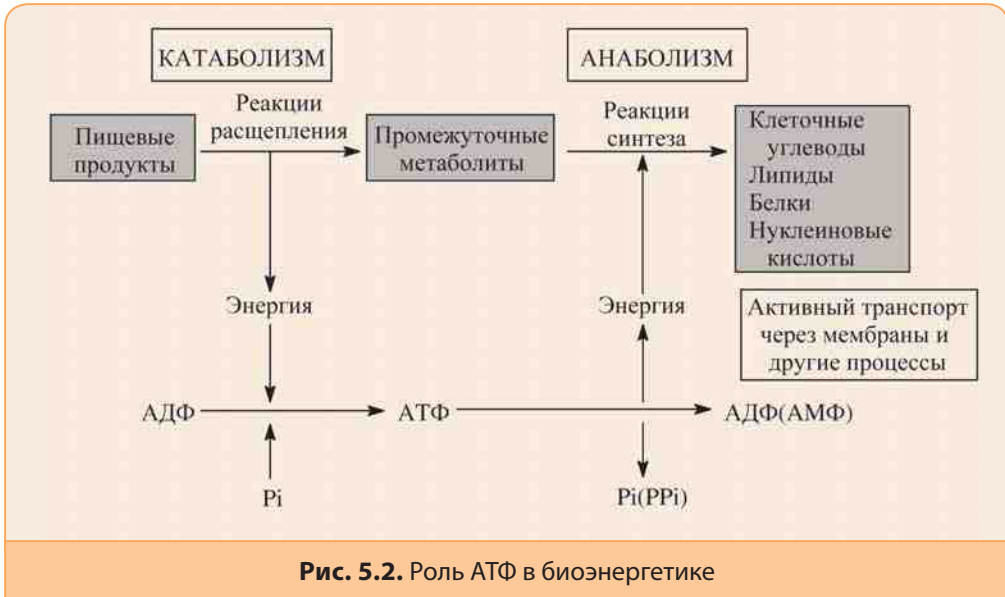


Рис. 5.2. Роль АТФ в биоэнергетике

## Регуляция метаболизма. Общие аспекты

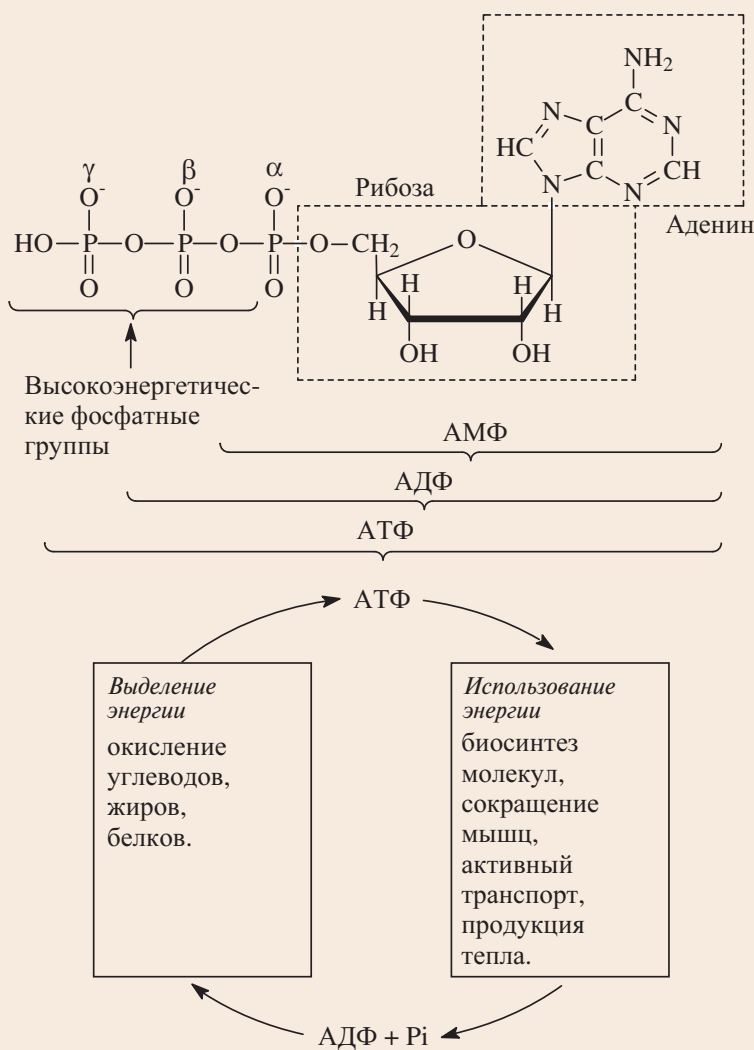
Среди многих ферментов, обеспечивающих протекание того или иного метаболического пути со скоростью, необходимой для удовлетворения физиологических потребностей организма, только некоторые играют ключевую роль в регуляции. Это, во-первых, как правило, ферменты одной из начальных стадий цепи превращений, обязательно необратимой. Во-вторых, регуляторной функцией часто наделены ферменты, находящиеся в точках разветвления метаболических путей.

Кроме того, регуляторные ферменты часто катализируют самые медленные (лимитирующие) стадии метаболического пути. Активность ферментов в этих ключевых точках определяет скорость метаболизма и может регулироваться в основном тремя способами.

**Аллостерическая регуляция** ключевых ферментов позволяет получить немедленный ответ клетки на изменения условий среды, выражающиеся в изменении концентрации промежуточных продуктов или коферментов. Например, увеличение потребности клетки в АТФ приводит к повышению скорости гликолиза в мышечных клетках. Энергетический запас клетки определяется как отношение:

$$\frac{1/2[\text{АДФ}] + [\text{АТФ}]}{[\text{АМФ}] + [\text{АДФ}] + [\text{АТФ}]}$$

Скорость катаболизма глюкозы обратно пропорциональна энергетическому запасу клетки вследствие противоположности влияния АДФ + АМФ или АТФ

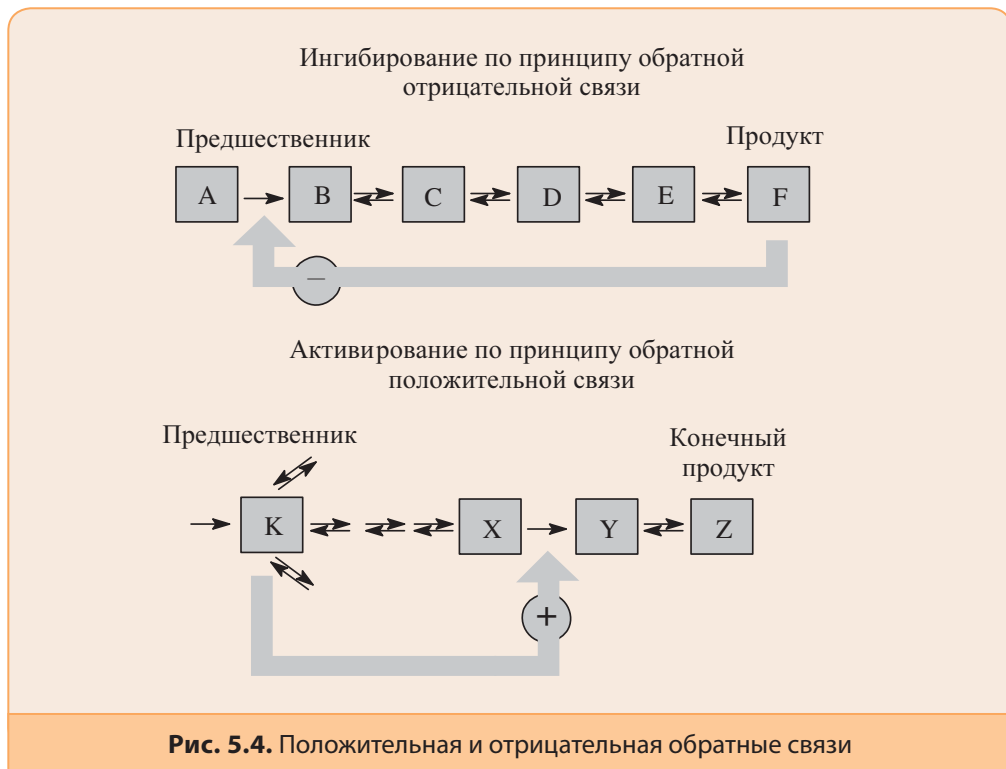


**Рис. 5.3.** Структура и рециркуляция АТФ

на регуляторные ферменты гликолиза. Аллостерическая регуляция ферментов является основным способом регуляции метаболических путей.

**Отрицательная обратная связь.** В простейших саморегулирующихся системах увеличение концентрации конечного продукта подавляет его синтез на ранних стадиях (рис. 5.4).

**Положительная обратная связь** наблюдается, когда метаболит-предшественник активирует стадию, контролирующую его дальнейшее превращение,



**Рис. 5.4.** Положительная и отрицательная обратные связи

например переход в запасные вещества. Вещество запасается только тогда, когда его количество превосходит потребности метаболического пути.

**Ковалентная модификация** ключевых ферментов может осуществляться под влиянием внеклеточных воздействий (гормонов) и приводить как к активации, так и к ингибированию ферментов. В этом случае метаболизм клетки изменяется таким образом, чтобы соответствовать в большей мере потребностям организма, чем потребностям самой клетки. Ковалентная модификация обычно осуществляется путем фосфорилирования/дефосфорилирования. Фосфорилирование катализируют протеинкиназы. Соответствующие им фосфатазы дефосфорилируют фермент и, следовательно, отменяют результаты фосфорилирования. Количество фосфорилированных форм фермента зависит от соотношения активностей киназы и фосфатазы.

**Индукция или репрессия** синтеза ферментов приводит к изменению количества ферментов и, значит, скорости метаболизма. Подобным способом обеспечиваются долговременные, адаптивные изменения метаболизма. Индукция и репрессия синтеза ферментов могут происходить в клетках в результате влияния на них некоторых гормонов (см. раздел 3).

## Механизм действия гормонов на метаболизм

Гормоны — это **межклеточные химические посредники** (мессенджеры). Они секретируются одним типом клеток в ответ на определенные стимулы (сигналы) и оказывают воздействие на метаболизм клеток другого типа. Например, клетки островков Лангерганса поджелудочной железы секретируют гормон глюкагон в ответ на снижение концентрации глюкозы в крови. Глюкагон стимулирует распад гликогена в клетках печени и поступление запасенной глюкозы в кровь.

Гормоны обладают высокой биологической активностью. Их действие проявляется при очень низких концентрациях ( $10^{-6}$ – $10^{-10}$  моль/л). С химической точки зрения гормоны можно разделить на три группы: 1) гормоны — производные аминокислот; 2) белково-пептидные гормоны; 3) стероидные гормоны. Гормоны оказывают свое действие, связываясь со специфическими рецепторами, располагающимися либо на поверхности мембраны клетки, либо в цитозоле. Связывание с рецепторами — обязательный этап в действии гормона. Белково-пептидные гормоны и гормоны — производные аминокислот являются гидрофильными веществами, и проникновение их через плазматическую мембрану, состоящую из липидного бислоя, затруднено или невозможно. Рецепторы таких гормонов находятся на наружной поверхности плазматической мембраны. Гормоны связываются с рецепторными белками тех участков мембран клеток-мишеней, которые контактируют с окружающей средой, что, в свою очередь, активирует ферментную систему, отвечающую за образование вторичного (внутриклеточного) посредника.

**Система вторичных посредников.** Появление в клетке вторичного посредника является пусковым моментом для изменения метаболизма, осуществляемого обычно путем фосфорилирования белков. Роль вторичных посредников могут выполнять цАМФ, цГМФ, инозитол-трифосфат, диацилглицерол,  $\text{Ca}^{2+}$ . Наиболее распространенным и хорошо изученным вторичным посредником является циклический 3',5'-аденозинмонофосфат (цАМФ). Связывание гормона с рецептором активирует аденилатциклазу и, следовательно, ведет к повышению внутриклеточной концентрации цАМФ (рис. 5.5), что сопровождается увели-

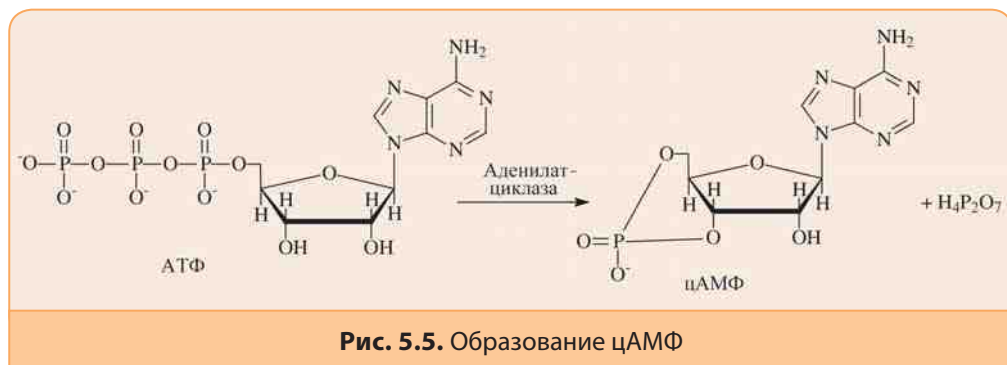
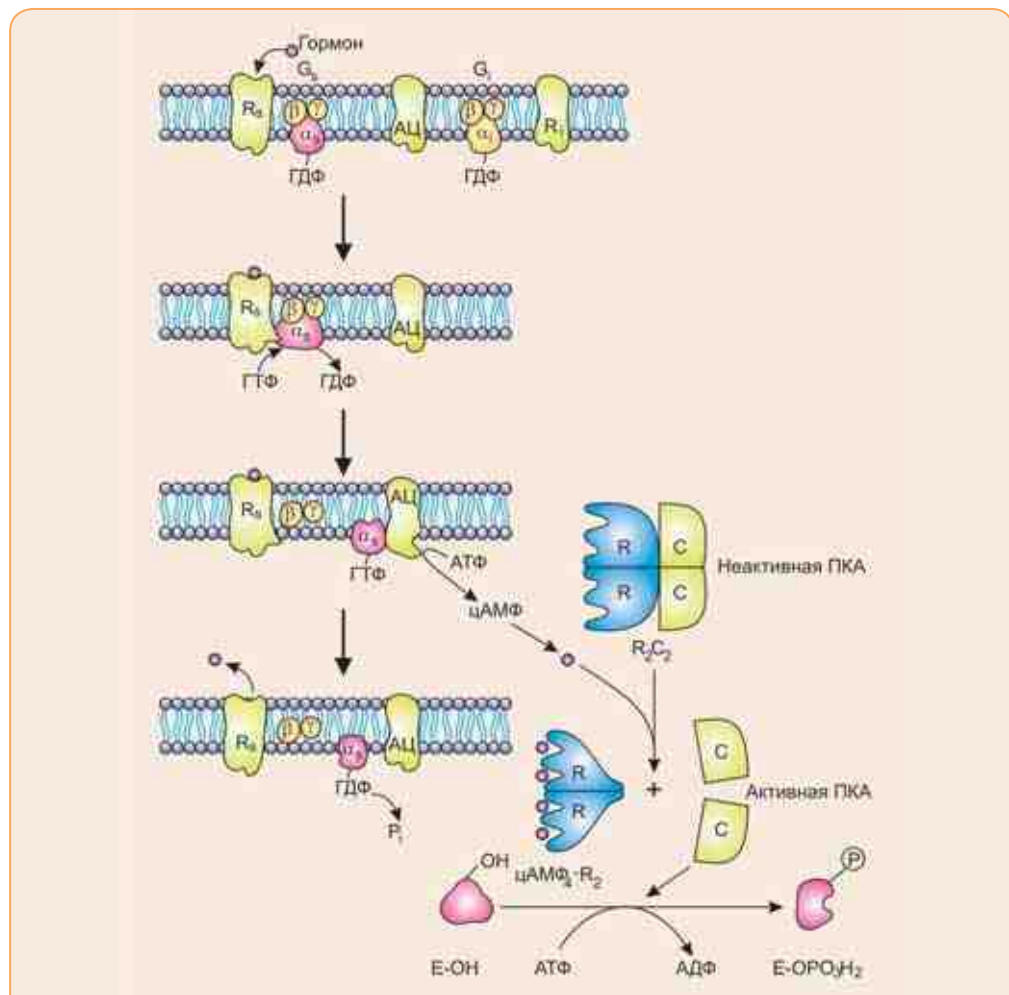


Рис. 5.5. Образование цАМФ

чением скорости фосфорилирования белка (рис. 5.6). Наличие каскада ферментативных реакций между связыванием гормона с рецептором и изменением метаболизма позволяет значительно усилить первичное воздействие гормона. При участии аденилатциклазной системы реализуются эффекты сотни различных по своей природе сигнальных молекул — гормонов, нейромедиаторов, эйкозаноидов.



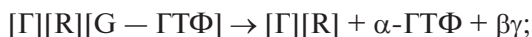
**Рис. 5.6.** Механизм действия гормонов, опосредованный цАМФ:

R<sub>s</sub> — наружный клеточный рецептор; АЦ — аденилатциклаза; G<sub>s</sub> — ГТФ-связывающий белок; PKA — протеинкиназа А (цАМФ-зависимая протеинкиназа). Связывание гормона с R<sub>s</sub> приводит к изменению конформации рецептора и увеличению его сродства к G<sub>s</sub>-белку. В результате образуется комплекс гормон–рецептор–G<sub>s</sub>–ГДФ. Образование этого комплекса снижает сродство α-протомера G<sub>s</sub>-белка к ГДФ и увеличивает сродство к ГТФ. ГДФ заменяется на ГТФ

Функционирование системы трансмембранной передачи сигналов обеспечивают белки:  $R_s$  — рецептор сигнальной молекулы, которая активирует аденилатциклазу,  $R_i$  — рецептор сигнальной молекулы, которая ингибирует аденилатциклазу;  $G_s$  — стимулирующий и  $G_i$  — ингибирующий аденилатциклазу белок; ферменты аденилатциклаза (АЦ) и протеинкиназа А (ПКА) (см. рис. 5.6).

Последовательность событий, приводящих к активации **аденилатциклазы**:

- связывание активатора аденилатциклазной системы, например гормона ( $G$ ) с рецептором ( $R_s$ ), приводит к изменению конформации рецептора и увеличению его сродства к  $G_s$ -белку. В результате образуется комплекс  $[G][R][G-ГДФ]$ ;
- присоединение  $[G][R]$  к  $G-ГДФ$  снижает сродство  $\alpha$ -субъединицы  $G_s$ -белка к  $ГДФ$  и увеличивает сродство к  $ГТФ$ .  $ГДФ$  замещается на  $ГТФ$ ;
- это вызывает диссоциацию комплекса. Отделившаяся субъединица  $\alpha$ , связанная с молекулой  $ГТФ$ , обладает сродством к аденилатциклазе:



- взаимодействие  $\alpha$ -субъединицы с аденилатциклазой приводит к изменению конформации фермента и его активации, увеличивается скорость образования цАМФ из АТФ;
- конформационные изменения в комплексе  $[\alpha-ГТФ][АЦ]$  стимулируют повышение  $ГТФ$  — фосфатазной активности  $\alpha$ -субъединицы. Протекает реакция дефосфорилирования  $ГТФ$ , и один из продуктов реакции — неорганический фосфат ( $P_i$ ) отделяется от  $\alpha$ -субъединицы; скорость гидролиза определяет время проведения сигнала;
- образование в активном центре  $\alpha$ -субъединицы молекулы  $ГДФ$  снижает его сродство к аденилатциклазе, но увеличивает сродство к  $\beta\gamma$ -субъединицам.  $G_s$ -белок возвращается к неактивной форме;
- если рецептор связывается с новой молекулой активатора, например гормоном, цикл функционирования  $G_s$ -белка повторяется.

## Активация протеинкиназы А (ПКА)

Молекулы цАМФ могут обратимо соединяться с регуляторными субъединицами ПКА. Присоединение цАМФ к регуляторным субъединицам ( $R$ ) вызывает диссоциацию комплекса  $C_2R_2$  на комплекс цАМФ<sub>4</sub>  $R_2$  и  $C + C$ . Субъединицы  $C$  представляют собой активную форму протеинкиназы А.

Активная протеинкиназа А фосфорилирует специфические белки по серину и треонину, в результате изменяются конформация и активность фосфорилированных белков, а это приводит к изменению скорости и направления регулируемых процессов в клетке.

Концентрация цАМФ в клетке может изменяться, она зависит от соотношения активностей ферментов аденилатциклазы и фосфодиэстеразы, которая превращает цАМФ в АМФ.



Большую роль в регуляции внутриклеточной сигнальной системы играет белок АКАР<sub>s</sub>. «Заякоренный» белок АКАР<sub>s</sub> участвует в сборке ферментных комплексов, включающих не только протеинкиназу А, но и фосфодиэстеразу и фосфопротеинфосфатазу.

## Инозитолфосфатная система

Инозитолфосфатная система включает три основных мембранных белка: R (рецептор), фосфолипазу С и G<sub>plc</sub> — белок, активирующий фосфолипазу С, а также белки и ферменты мембран цитозоля, участвующие в связывании и транспорте Ca<sup>2+</sup>.

Последовательность событий, приводящих к активации фосфолипазы С:

- связывание гормона с R приводит к изменению его конформации и увеличению сродства к G<sub>plc</sub>;
- образование комплекса [Г][R][G<sub>plc</sub> –ГДФ] приводит к снижению сродства α-протомера G<sub>plc</sub>-белка к ГДФ и увеличению сродства к ГТФ. ГДФ заменяется на ГТФ.

Это вызывает диссоциацию комплекса; α-GTP взаимодействует с фосфолипазой С и активирует ее. Субстратом этого фермента является фосфатидинозитолбисфосфат (ФИФ<sub>2</sub>).

В результате гидролиза ФИФ<sub>2</sub> образуется и выходит в цитозоль гидрофильное вещество инозитолтрифосфат (ИФ-3). Другой продукт реакции, диацилглицерол (ДАГ), остается в мембране и участвует в активации фермента протеинкиназы С (ПКС).

ИФ-3 связывается со специфическими центрами Ca<sup>2+</sup>-канала мембраны ЭР, канал изменяет конформацию и открывается — Ca<sup>2+</sup> поступает в цитозоль. В отсутствие в цитозоле ИФ-3 канал закрыт.

Повышение концентрации Ca<sup>2+</sup> в цитозоле клетки увеличивает скорость взаимодействия Ca<sup>2+</sup> с неактивным цитозольным ферментом протеинкиназой С и белком кальмодулином, таким образом сигнал, принятый рецептором клетки, раздваивается.

Изменение конформации [ПКС][Ca<sup>2+</sup>] увеличивает сродство центров связывания фермента к липидам клеточной мембраны — ДАГ и фосфатидилсерину (ФС). На внутренней стороне мембраны образуется ферментный комплекс — [ПКС][Ca<sup>2+</sup>] [ДАГ] [ФС] — активная протеинкиназа С, которая меняет активность специфических ферментов, фосфорилируя их по серину и треонину.

В клетках тканей присутствует белок кальмодулин, который функционирует как внутриклеточный рецептор Ca<sup>2+</sup>, он имеет 4 центра для связывания Ca<sup>2+</sup>. Комплекс [кальмодулин][4Ca<sup>2+</sup>] не обладает ферментативной активностью, но взаимодействие комплекса с различными белками и ферментами приводит к их активации.

Для снижения концентрации Ca<sup>2+</sup> в клетке до исходного уровня работают системы Ca<sup>2+</sup>-АТФаз и транслоказ (антипорт).

При повышении в клетке концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  увеличивается активность  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФазы (Е):

- это приводит к активации аутофосфорилирования и образованию фосфорилированной формы  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФазы (Е-Р);
- аутофосфорилирование вызывает изменение конформации  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФазы, снижение ее сродства к  $\text{Ca}^{2+}$  и высвобождение ионов по другую сторону мембраны.

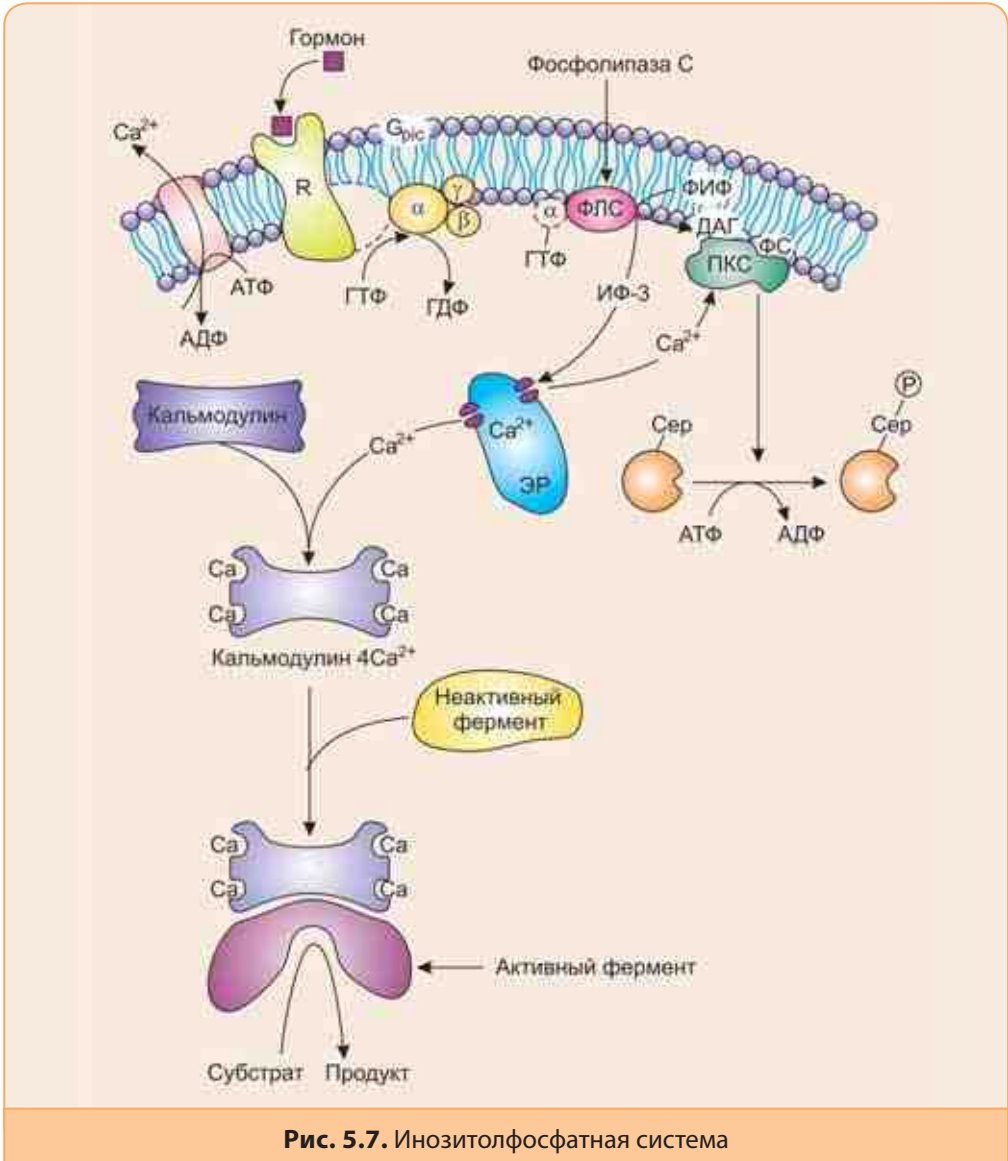


Рис. 5.7. Инозитолфосфатная система

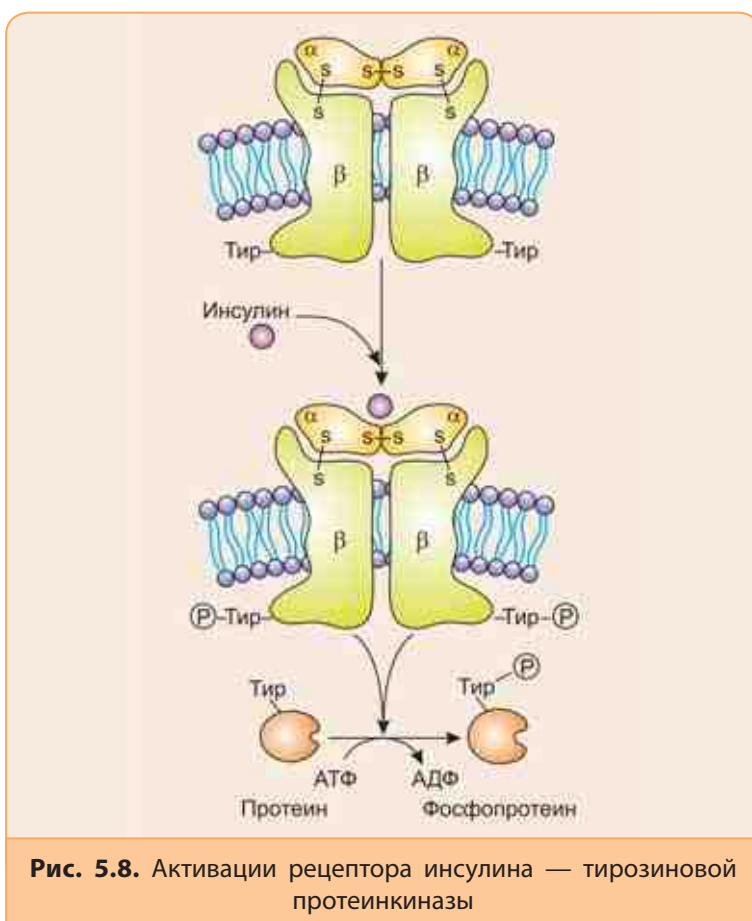
Активность транслоказ  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФаз может регулироваться:

- комплексом [кальмодулин][ $4\text{Ca}^{2+}$ ];
- ПКА (фосфорилированием);
- ПКС (фосфорилированием), а также зависит от структуры и состава липидного бислоя мембраны.

Присутствующие в цитозоле ИФ-3 и ДАГ в мембране могут в результате серии реакций опять превращаться в  $\text{ФИФ}_2$ . Активная ПКС стимулирует образование  $\text{ФИФ}_2$  (рис. 5.7).

### Трансдукция сигнала через инсулиновый рецептор

Рецептор инсулина (рис. 5.8) представляет собой тирозиновую протеинкиназу (ТП), т.е. протеинкиназу, фосфорилирующую белки по ОН-группам тирозина. Рецептор состоит из двух  $\alpha$ - и двух  $\beta$ -субъединиц, связанных дисульфидными связями и нековалентными взаимодействиями,  $\alpha$ - и  $\beta$ -субъединицы



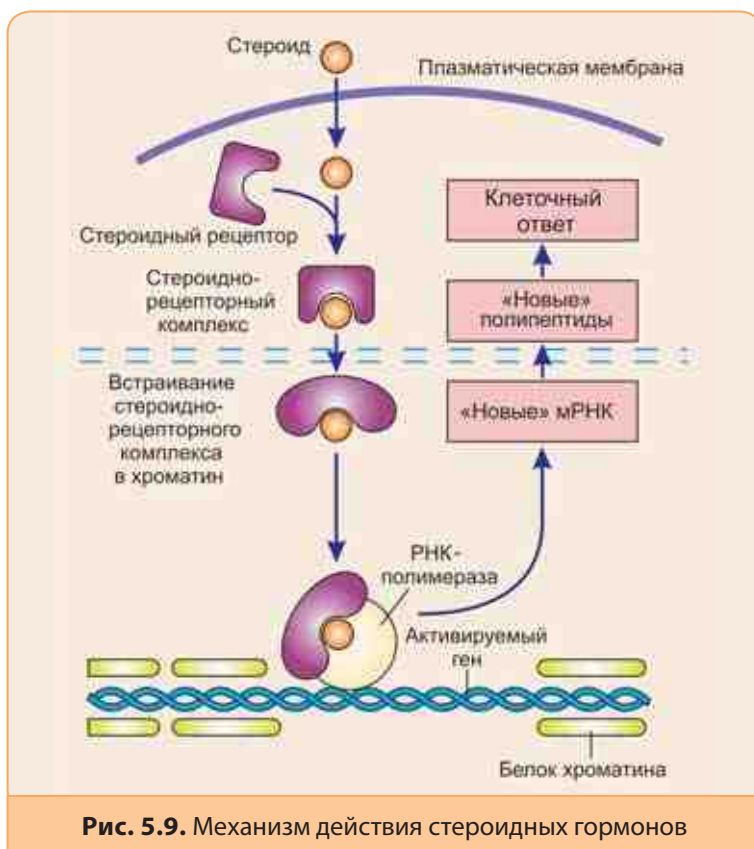
**Рис. 5.8.** Активации рецептора инсулина — тирозиновой протеинкиназы

являются гликопротеинами с углеводной частью на наружной стороне мембраны. Вне мембраны находятся  $\alpha$ -субъединицы. Центр связывания инсулина образуют N-концевые домены  $\alpha$ -субъединиц, а  $\beta$ -субъединицы пронизывают мембранный бислой и не участвуют в связывании инсулина.

Каталитический центр ТП находится на внутриклеточных доменах  $\beta$ -субъединиц. Присоединение инсулина к центру связывания на  $\alpha$ -субъединицах активирует аутофосфорилирование  $\beta$ -субъединиц, причем субстратом служит сама ТП.  $\beta$ -субъединицы фосфорилируются по нескольким тирозиновым остаткам. Это, в свою очередь, приводит к способности ТП фосфорилировать и другие внутриклеточные белки. Активация и изменение специфичности обусловлены конформационными изменениями рецептора инсулина после связывания инсулина и аутофосфорилирования.

Фосфорилирование внутриклеточных белков, участвующих в регуляции клеточных процессов, меняет их активность.

Стероидные гормоны являются веществами гидрофобного характера. Они легко преодолевают фосфолипидный барьер мембран и попадают в цитозоль



**Рис. 5.9.** Механизм действия стероидных гормонов

клетки, где связываются с рецепторами. Образующийся комплекс гормон–рецептор перемещается в ядро, взаимодействует с хроматином и стимулирует или репрессирует транскрипцию определенных генов. Некоторые гормоны взаимодействуют с рецепторами, локализованными в ядре в составе хроматина. Таким образом, эти гормоны регулируют метаболические процессы, изменяя скорость биосинтеза ключевых белков (рис. 5.9).

## Контрольные задания, тесты, задачи

### Задания

1. Заполните таблицы, в которых отражены строение и основные функции компонентов, входящих в основные системы передачи сигнала гормонов в клетку-мишень.

Таблица 5.1

Компоненты аденилатциклазной системы	Строение и локализация в клетке	Функция
Рецептор		
Трансдуктор сигнала — G-белок		
Аденилатциклаза		
Вторичный вестник сигнала		
Протеинкиназа А		

Таблица 5.2

Компоненты инозитолфосфатной системы	Строение и локализация в клетке	Функция
Рецептор		
Трансдуктор сигнала — G-белок		
Активатор фосфолипазы С		
Фосфолипаза С		
Вторичные вестники сигнала гормона		
Кальмодулин		
Протеинкиназа С		

2. Изобразите строение инсулинового рецептора и объясните, что происходит в клетках-мишенях при присоединении к нему инсулина.

3. Представьте схему событий, которые стимулирует стероидный гормон в клетках-мишенях. Укажите, скорость какого матричного биосинтеза изменяется под его влиянием.

## Тестовые задания

### 1. Выберите правильные ответы

Функцию вторичных мессенджеров выполняют:

- А. Адреналин.
- Б.  $\text{Ca}^{2+}$ .
- В. Кальмодулин.
- Г. Диацилглицерол.
- Д. Стероиды.

### 2. Выберите правильный ответ

Протеинкиназа С:

- А. Компонент аденилатциклазной системы.
- Б. Фосфорилирует белки по остаткам тирозина.
- В. Связывается с цАМФ.
- Г. Компонент инозитолфосфатной системы.
- Д. Ингибируется кальмодулином.

### 3. Выберите правильные ответы

Инсулин:

- А. Взаимодействует с  $\alpha$ -субъединицами рецептора.
- Б. Вызывает диссоциацию  $\alpha$ -субъединицы.
- В. Изменяет конформацию рецептора.
- Г. Превращает рецептор в тирозиновую протеинкиназу.
- Д. Повышает концентрацию цАМФ в цитозоле клетки.

### 4. Выберите правильные ответы

Интегральными белками мембран являются:

- А. Рецептор инсулина.
- Б. Кальмодулин.
- В. Рецептор гормона в аденилатциклазной системе.
- Г. Рецептор стероидных гормонов.
- Д. Рецептор гормона в инозитолфосфатной системе.

### 5. Установите соответствие

**Компоненты систем передачи сигнала  
гормона**

**Функция**

- |  |   |
|--|---|
| А. Инсулиновый рецептор.               | 1. Неактивна в форме тетрамера.                                       |
| Б. Рецептор аденилатциклазной системы. | 2. Открывает $\text{Ca}^{2+}$ -каналы эндоплазматического ретикулума. |
| В. Протеинкиназа А.                    | 3. Фосфорилирует белки по остаткам тирозина.                          |
| Г. Протеинкиназа С.                    |   |
| Д. ИФ-3.                               |   |

6. Установите соответствие

Аденилатциклизная система (рис. 5.10)

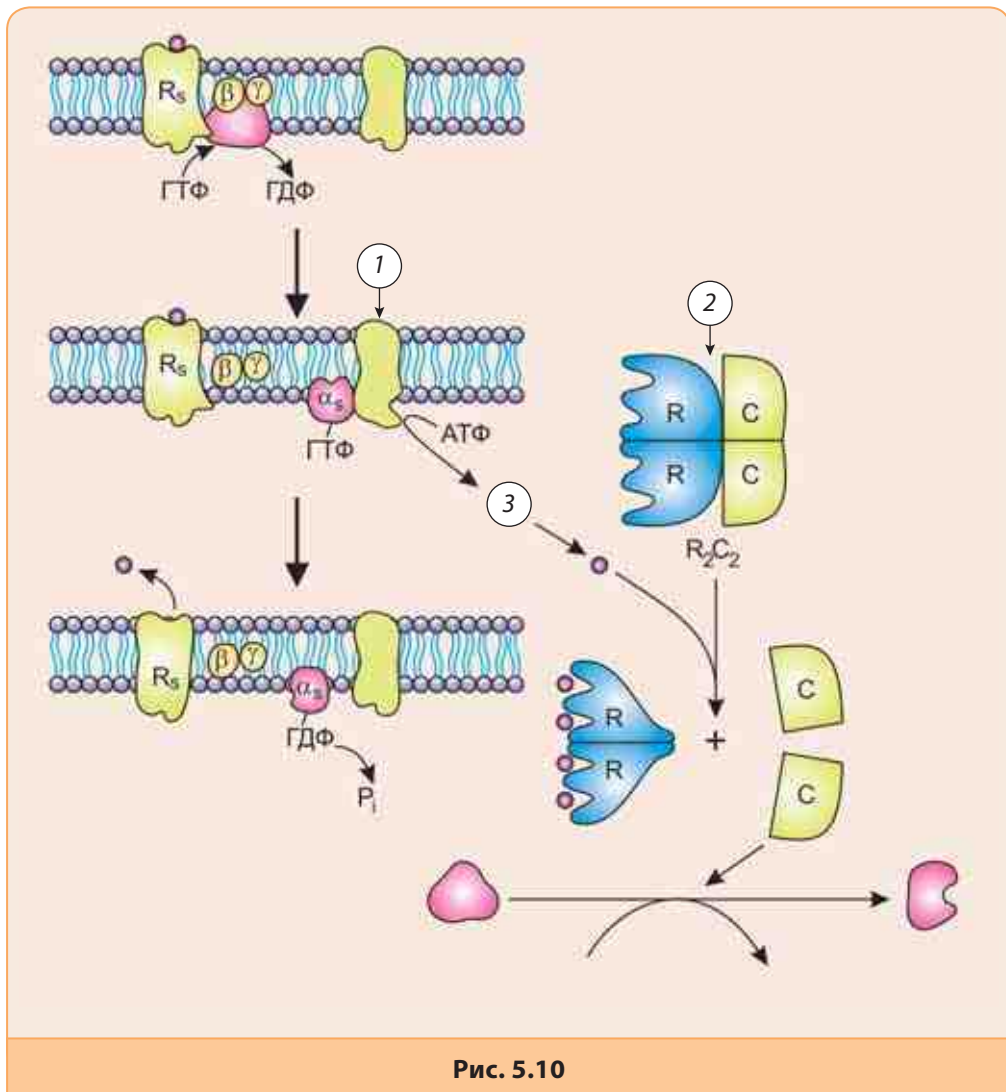


Рис. 5.10

**Компоненты системы**

- А. Рецептор.
- Б. G-белок.
- В. Аденилатциклаза.
- Г. цАМФ.
- Д. Протеинкиназа А.

## 7. Установите соответствие

Компоненты системы	Функции
А. Рецептор.	1. Фосфорилирует белки по остаткам Сер и Тре.
Б. Кальмодулин $4\text{Ca}^{2+}$ .	2. Образует комплексы с ферментами и активирует их.
В. Протеинкиназа С.	3. Гидролизует ФИФ <sub>2</sub> до ИФ-3 и ДАГ.
Г. $\text{Ca}^{2+}$ -депо эндоплазматического ретикулума.	
Д. Фосфолипаза С.	

## Задачи

1. В печени инсулин и глюкагон оказывают противоположное действие на ферменты обмена гликогена: запасной формы глюкозы. Инсулин активирует синтез гликогена, повышает активность гликогенсинтазы и снижает активность фермента расщепления гликогена — гликогенфосфорилазы. Известно, что в клетках инсулин также активирует фосфопроteinфосфатазу. Глюкагон действует на метаболизм гликогена противоположно: снижает активность гликогенсинтазы и повышает активность гликогенфосфорилазы. Вспомнив механизмы передачи сигнала этих гормонов в клетки, объясните эффекты гормонов на обмен гликогена. Для ответа:

- а) представьте схемы передачи сигнала гормонов в клетки;
- б) предположите, через какие механизмы меняют активность ферментов эти гормоны.

2. Кортизол относится к группе гормонов-глюкокортикоидов, синтезирующихся из холестерина. Повышение концентрации гормона в крови стимулирует в печени синтез глюкозы из продуктов катаболизма аминокислот. Объясните эффект гормона, вспомнив механизм действия стероидных гормонов на клетки-мишени. Для этого:

- а) представьте схему действия гормона;
- б) укажите, активация какого процесса лежит в основе ускорения синтеза глюкозы.

3. Увеличение проницаемости (реабсорбция) клеток собирательного канальца почки зависит от взаимодействия гормона вазопрессина с рецептором  $V_2$ , расположенным на мембранах клеток. Через аденилатциклазную систему активируется протеинкиназа А, которая ускоряет фосфорилирование ряда белков, в том числе факторов транскрипции в ядре. Это приводит к увеличению числа белков аквапоринов-2, которые осуществляют транспорт воды (реабсорбцию) из первичной мочи в кровь. В результате этого увеличивается проницаемость клетки для воды. Объясните участие трансмембранной системы передачи сигнала в регуляции реабсорбции воды в почках.



Для ответа:

- а) изобразите схему передачи сигнала вазопрессина в клетки почек;
- б) объясните, почему под действием вазопрессина увеличивается количество переносчиков воды.

### **Эталоны ответов к тестовым заданиям**

1. Б, Г.
2. Г.
3. А, В, Г.
4. А, В, Д.
5. 1 — В, 2 — Д, 3 — А.
6. 1 — В, 2 — Д, 3 — Г.
7. 1 — В, 2 — Б, 3 — Д.

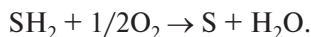
# 6

## Биологическое окисление

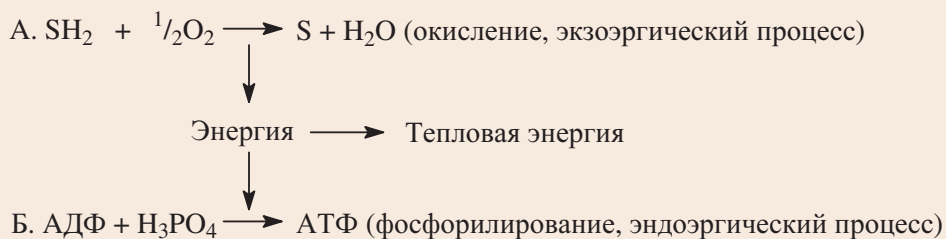
**Цели изучения.** Знать и уметь объяснять:

- значение трансформации пищевых веществ в энергию химических связей АТФ как основного источника энергии в организме;
- этапы переноса электронов и протонов от дегидрируемых субстратов к кислороду в дыхательной цепи, строение компонентов этой цепи, ферментных комплексов и коферментов, участвующих в ее работе;
- механизм сопряжения дыхания и фосфорилирования АДФ, эффективность фосфорилирования АДФ в зависимости от окисления различных субстратов, способы регуляции синтеза АТФ;
- механизм действия некоторых лекарственных веществ и ядов, нарушающих тканевое дыхание и синтез АТФ.

Катаболизм органических веществ в тканях сопровождается потреблением кислорода и выделением  $\text{CO}_2$ . Этот процесс называют **тканевым дыханием**. Кислород в этом процессе используется как акцептор водорода от окисляемых (дегидрируемых) веществ (субстратов), в результате чего синтезируется вода. Процесс окисления можно представить следующим уравнением:



Различные окисляемые органические вещества (S-субстраты) представляют собой метаболиты катаболизма, их дегидрирование является экзергоническим процессом. Энергия, освобождающаяся в ходе реакций окисления, либо полностью рассеивается в виде тепла, либо частично тратится на фосфорилирование АДФ с образованием АТФ. Организм превращает около 40% энергии, выделяющейся при окислении, в энергию макроэргических связей АТФ. Большинство организмов в биосфере использует этот способ или очень сходный с ним (в качестве терминального акцептора водорода может быть не кислород, а другое соединение) как основной источник энергии, необходимый для синтеза внутриклеточной АТФ. Таким путем клетка превращает химическую энергию питательных веществ, поступивших извне, в энергию, утилизируемую на разные виды работы.



**Рис. 6.1.** Окислительное фосфорилирование АДФ

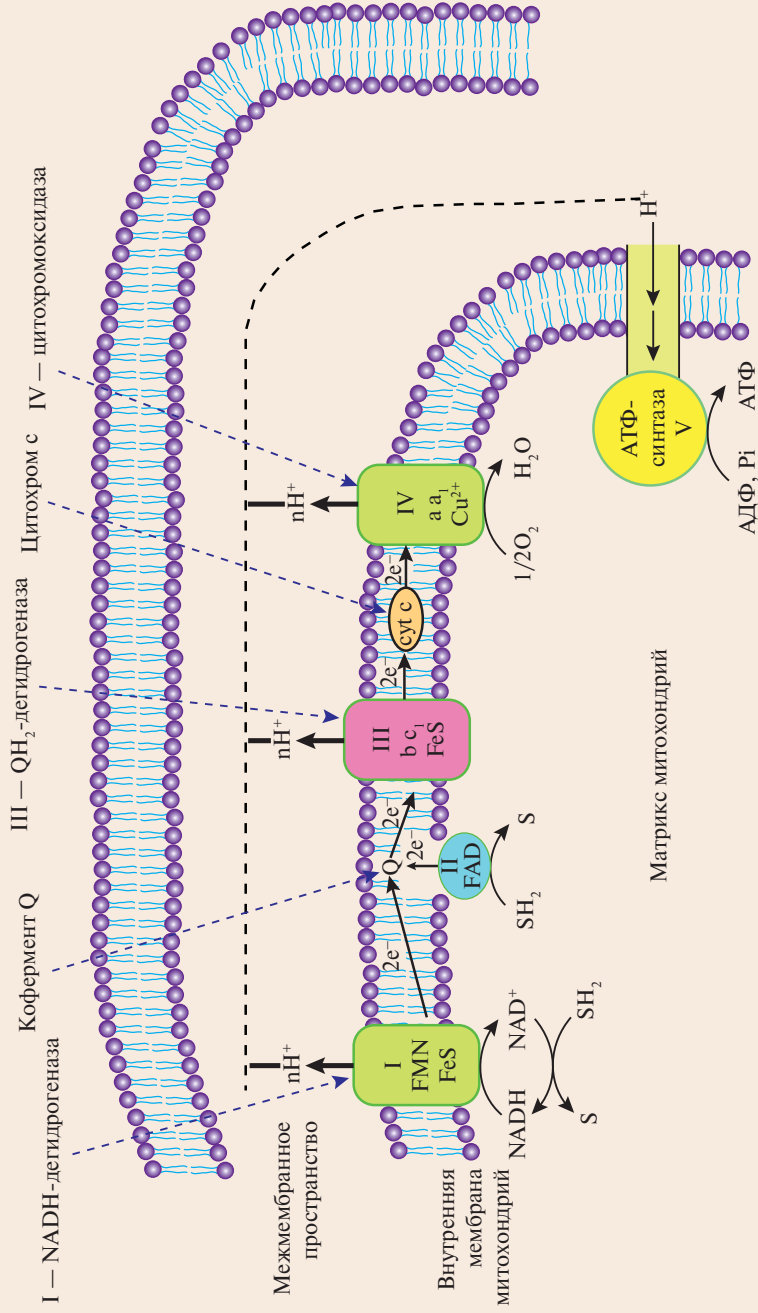
Реакция дегидрирования и способ превращения выделившейся энергии путем синтеза АТФ — это энергетически сопряженные реакции. Синтез АТФ из АДФ и Pi за счет энергии биологического окисления называется **окислительным фосфорилированием АДФ** (рис. 6.1).

### Цепь переноса электронов (ЦПЭ)

Указанное выше уравнение для окислительно-восстановительной реакции представляет собой обобщенную форму, так как изображает процесс окисления субстратов как прямое дегидрирование, причем кислород выступает в роли непосредственного акцептора водорода. На самом деле кислород получает электроны иным образом. Существуют промежуточные переносчики при транспорте электронов от исходного донора электронов  $\text{SH}_2$  к терминальному акцептору —  $\text{O}_2$ . Полный процесс представляет собой цепь последовательных окислительно-восстановительных реакций, в ходе которых происходит взаимодействие между переносчиками. Каждый промежуточный переносчик вначале выступает в роли акцептора электронов и протонов и из окисленного состояния переходит в восстановленную форму. Затем он передает электроны следующему переносчику и снова возвращается в окисленное состояние. На последней стадии переносчик передает электроны кислороду, который затем восстанавливается до воды. Совокупность последовательных окислительно-восстановительных реакций называется **цепью переноса (транспорта) электронов**, или **дыхательной цепью** (рис. 6.2).

Промежуточными переносчиками в дыхательной цепи у высших организмов являются коферменты:  $\text{NAD}^+$  (никотинамид-адениндинуклеотид), FAD и FMN (флавинадениндинуклеотид и флавинмононуклеотид), кофермент Q (CoQ), семейство гемсодержащих белков — цитохромов (обозначаемых как цитохромы b,  $c_1$ , c, a,  $a_3$ ) и белки, содержащие негеминное железо. Все участники этой цепи организованы в четыре окислительно-восстановительных комплекса (см. рис. 6.2), связанные убихиноном (CoQ) и цитохромом c.

Процесс начинается с переноса протонов и электронов от окисляемого субстрата на коферменты  $\text{NAD}^+$  или FAD. Это определяется тем, является ли

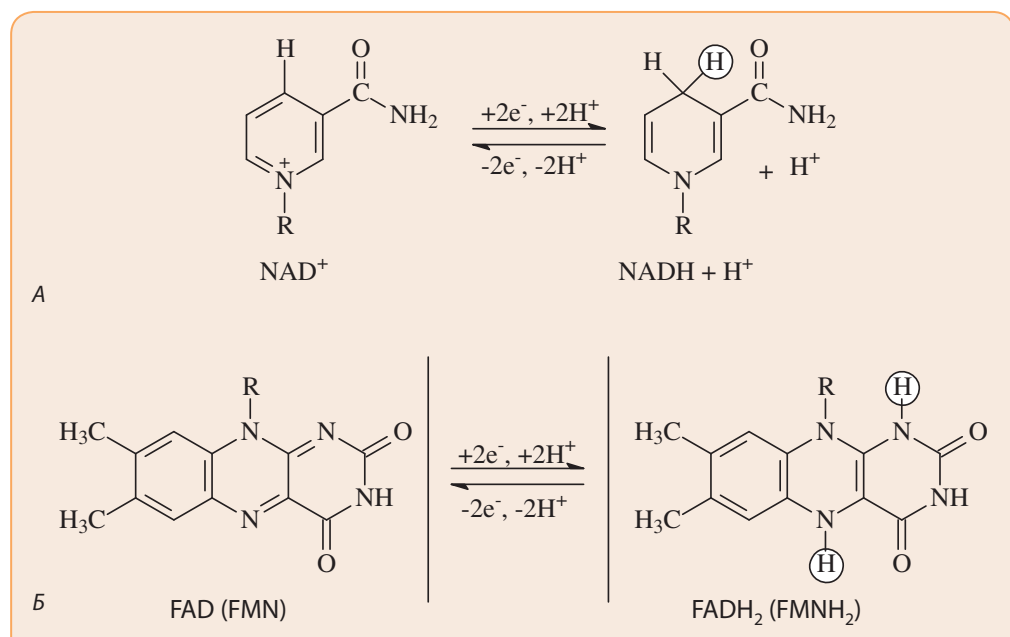


**Рис. 6.2.** Митохондриальная цепь переноса электронов:

I, III и IV — высокомолекулярные комплексы, расположенные во внутренней мембране митохондрий; комплекс II — сукцинатдегидрогеназа, в отличие от других ФАД-зависимых дегидрогеназ локализована во внутренней мембране митохондрий. Цитохром с — низкомолекулярный гемсодержащий белок, обладающий подвижностью в липидном слое мембраны митохондрий. Белки FeS содержат негеминное железо и входят в состав ферментных комплексов I, II и III. Кофермент Q — небелковый компонент ЦПЭ. Места действия ингибиторов ЦПЭ: комплекс I — ротенон, барбитураты, комплекс II — антиномицин; комплекс III — цианиды, CO, H<sub>2</sub>S

дегидрогеназа, катализирующая первую стадию, NAD-зависимой или FAD-зависимой. **NAD-зависимая дегидрогеназа** катализирует реакции окисления непосредственно субстрата (первичная дегидрогеназа). NAD<sup>+</sup> является коферментом и выполняет роль акцептора водорода (рис. 6.3). **FAD-зависимая дегидрогеназа** также выполняет функцию первичной дегидрогеназы. Кофермент FAD является акцептором водорода от субстрата. Если процесс начинается с NAD<sup>+</sup>, то следующим переносчиком будет NADH-дегидрогеназа, коферментом которой является FMN.

Тип участвующей дегидрогеназы зависит от природы субстрата. Но каким бы ни был исходный субстрат, электроны и протоны от флавинов переносятся к коферменту Q, а дальше пути электронов и протонов расходятся. Электроны с помощью системы цитохромов достигают кислорода, который затем, присоединяя протоны, превращается в воду. Чтобы разобраться в системе транспорта электронов, необходимо познакомиться с отдельными ее участниками.



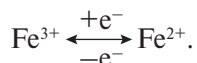
**Рис. 6.3.** Коферменты дегидрогеназ.

Структурные формулы рабочей части коферментов NAD<sup>+</sup> и NADP<sup>+</sup> (А), FAD и FMN (Б). В окисленной форме никотинамидные коферменты обозначают как NAD<sup>+</sup> и NADP<sup>+</sup>, так как они несут положительный заряд на атоме азота пиридинового кольца. В реакциях дегидрирования из двух атомов водорода, отщепляемых от окисляемого субстрата, никотинамидное кольцо присоединяет ион водорода и два электрона в форме гидрид-иона (:H). Второй ион протона переходит в среду. В обратной реакции NADH (NADPH) выступают в качестве доноров электронов и протонов. В ходе реакции FAD и FMN присоединяют два электрона и два протона катализируемых FAD-зависимой и NADH-дегидрогеназами

Символ  $2\text{H}^+$  означает два протона, обычно переносимых в виде гидрида иона. В этом случае вместо терминов «донор электронов» и «акцептор электронов» иногда используют термин «донор или акцептор водорода».

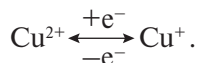
**NADH-дегидрогеназа** катализирует окисление NADH и восстановление убихинона (CoQ). Переносчиком водорода является кофермент — FMN (комплекс I на рис. 6.2). Строение рабочей части FMN представлено на рис. 6.3. В процессе реакции водород сначала присоединяется к FMN, соединенному с ферментом, а затем протоны поступают в межмембранное пространство, а электроны с помощью FeS-белков передаются на убихинон. Флавиновые коферменты (FAD и FMN) содержат производные витамина  $\text{B}_2$  и прочно связаны с ферментом, поэтому ферменты, в состав которых они входят, называются флавопротеинами. Акцептором электронов от комплекса I является убихинон (кофермент Q, рис. 6.2, 6.4) — производное изопрена, его название возникло из-за повсеместной распространенности в природе.

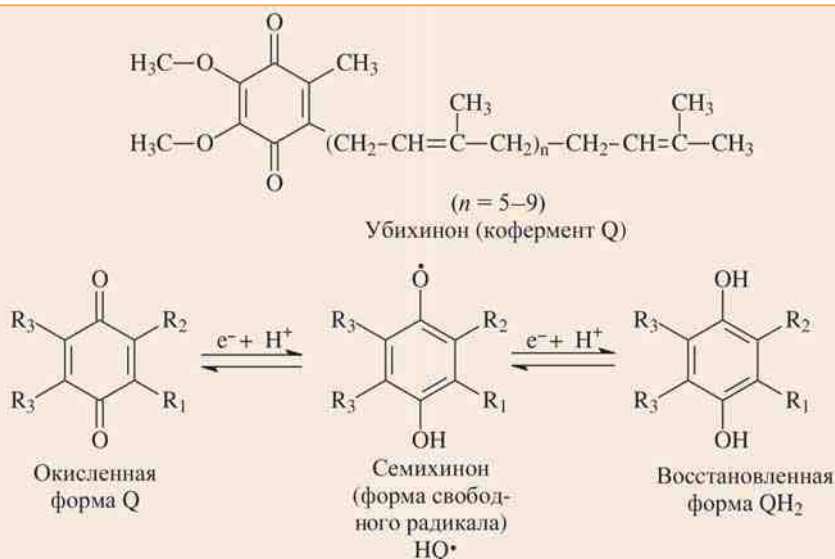
Получая  $2\text{H}^+$  из матрикса митохондрий, он восстанавливается в убинол. Кофермент Q действует как переносчик электронов на цитохромы. Цитохромы — это гемопротеины, содержащие в качестве простетической группы гем, прочно связанный с белковой частью. Атом железа в геме может менять валентность, присоединяя или отдавая электроны:



В дыхательной цепи цитохромы служат переносчиками электронов и располагаются соответственно величине окислительно-восстановительного потенциала следующим образом: b,  $\text{c}_1$ , c, a,  $\text{a}_3$ . Гемовые группы цитохромов связаны с белковой частью координационными связями между ионом железа и соответствующими аминокислотными остатками.

В цитохромах c и  $\text{c}_1$  дополнительные ковалентные связи формируются между тиоловыми группами цистеина и боковыми винильными группами гема. **QH<sub>2</sub>-дегидрогеназа** (комплекс III на рис. 6.2) представляет собой комплекс цитохромов b и  $\text{c}_1$ . Этот фермент катализирует окисление восстановленного кофермента Q и перенос электронов на цитохром c. Электроны последовательно переносятся атомами железа цитохромов b и  $\text{c}_1$ , а затем поступают на цитохром c. В то же время протоны за счет энергии, выделяющейся в процессе транспорта  $e^-$  с цитохрома b на цитохром c, выделяются в межмембранное пространство. Цитохромоксидаза включает комплекс цитохромов a и  $\text{a}_3$  (комплекс IV на рис. 6.2). Цитохромоксидаза кроме гема содержит ионы меди, которые способны менять валентность и таким способом участвовать в переносе электронов:





**Рис. 6.4.** Структура убихинона (кофермента Q):

*n* — число изопреноидных звеньев. Убихинон может принимать один электрон и превращаться в семихинон или два электрона и полностью восстанавливаться в гидрохинон (убихинол)

**Цитохромоксидаза** (комплекс IV на рис. 6.2) переносит электроны с цитохрома с на кислород. В переносе электронов участвуют сначала ионы железа цитохромов а и а<sub>3</sub>, а затем ион меди цитохрома а<sub>3</sub>. Молекула кислорода связывается с железом в геме цитохрома а<sub>3</sub>. Следовательно, переход электронов на кислород с иона меди цитохрома а<sub>3</sub> происходит на молекуле фермента. Каждый из атомов молекулы кислорода присоединяет по два электрона и протона, образуя при этом молекулу воды.

**Белки, содержащие негеминное железо.** Некоторое количество атомов железа в митохондриях связано не в геме цитохромов, а образует комплексы с другими белками. Эти белки называют также железосерными, так как атомы железа связаны с атомами серы цистеиновых остатков. Белки, содержащие негеминное железо, участвуют в переносе электронов в составе комплексов I и III. Хотя не совсем ясен до настоящего времени механизм их действия.

## Окислительное фосфорилирование

Энергия, образующаяся при прохождении потока электронов по дыхательной цепи, используется для сопряженного фосфорилирования АДФ. Эти два процесса взаимозависимы: окисление не может протекать в отсутствие АДФ. Соотношение окисления и фосфорилирования определяется коэффи-

циентом P/O, показывающим, какое количество P<sub>i</sub> используется на образование АТФ при превращении одного грамма атома O<sub>2</sub> в H<sub>2</sub>O (количество молей фосфорилированного АДФ на 1/2 моля кислорода). Коэффициент P/O называется **коэффициентом окислительного фосфорилирования** и зависит от точки вхождения восстановительных эквивалентов в цепь транспорта электронов. Например, для субстратов, окисляемых NAD-зависимой дегидрогеназой, P/O = 3, так как в дыхательной цепи есть три участка, где перенос электронов сопряжен с синтезом АТФ. Не все субстраты передают электроны и протоны на NAD, некоторые окисляются FAD-зависимыми дегидрогеназами, которые переносят протоны и электроны сразу на убихинон, минуя комплекс I. В этом случае P/O = 2. В действительности коэффициент фосфорилирования всегда меньше теоретической величины, потому что часть энергии, высвобождающейся при транспорте электронов, расходуется не на синтез АТФ, а для переноса веществ через митохондриальную мембрану.

В сутки человек потребляет в среднем 27 молей кислорода. Основное его количество (примерно 25 молей) используется в митохондриях в дыхательной цепи. Следовательно, ежедневно синтезируется 125 молей АТФ или 62 кг (при расчете использовали коэффициент P/O = 2,5, т. е. среднее значение коэффициента фосфорилирования). Масса всей АТФ, содержащейся в организме, составляет примерно 20–30 г. Итак, можно сделать вывод, что каждая молекула АТФ за сутки 2500 раз проходит процесс гидролиза и синтеза, что и характеризует интенсивность обмена АТФ.

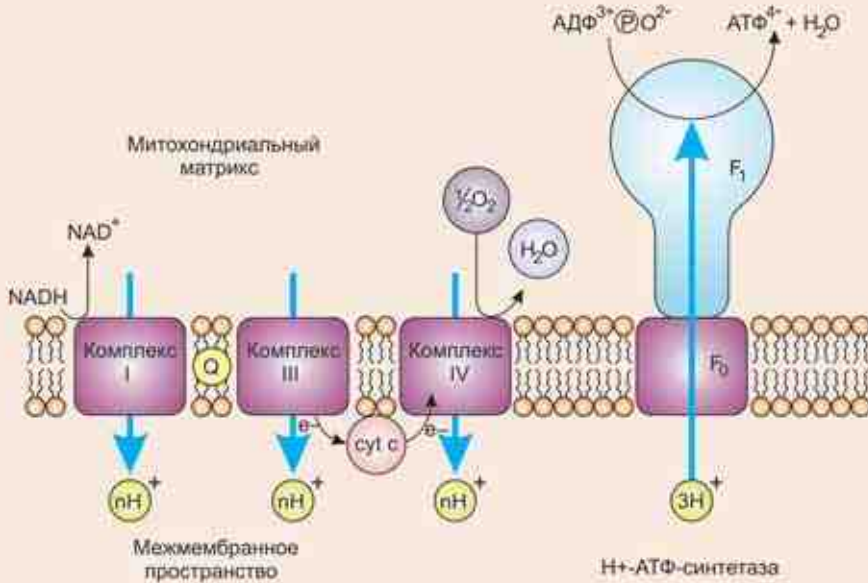
### **Сопряжение работы дыхательной цепи с процессом синтеза АТФ**

Существование такого сопряжения доказывается тем, что можно ингибировать образование АТФ, не нарушая процесса транспорта электронов. Это достигается добавлением химических веществ, названных разобщителями. После удаления разобщителей синтез АТФ восстанавливается. Изучение механизма сопряжения дает ответ на основные вопросы:

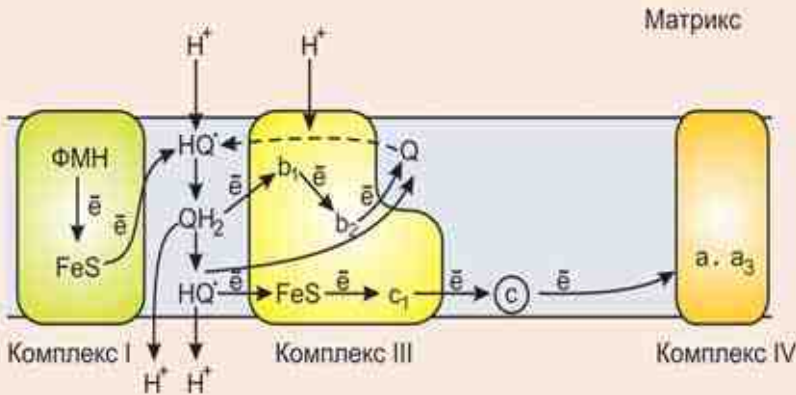
- 1) каким образом транспорт электронов служит источником энергии;
- 2) как эта энергия обеспечивает протекание реакции АДФ + P<sub>i</sub> → АТФ.

Объясняет механизм сопряжения хемоосмотическая теория. Доказано, что комплексы I, III и IV цепи переноса электронов функционируют как протонные (H<sup>+</sup>)-помпы, осуществляя перенос протонов из матрикса через внутреннюю мембрану в межмембранное пространство. Затрата энергии на выброс протонов из матрикса происходит за счет экзергонических окислительно-восстановительных реакций дыхательной цепи. Перенос протонов приводит к возникновению разности концентрации H<sup>+</sup> с двух сторон митохондриальной мембраны: более высокая концентрация будет снаружи и более низкая — внутри (рис. 6.2, 6.5, 6.6). Митохондрия в результате переходит в «энергизованное» состояние, так как воз-





**Рис. 6.5.** Сопряжение цепи транспорта электронов и фосфорилирования АДФ посредством протонного градиента



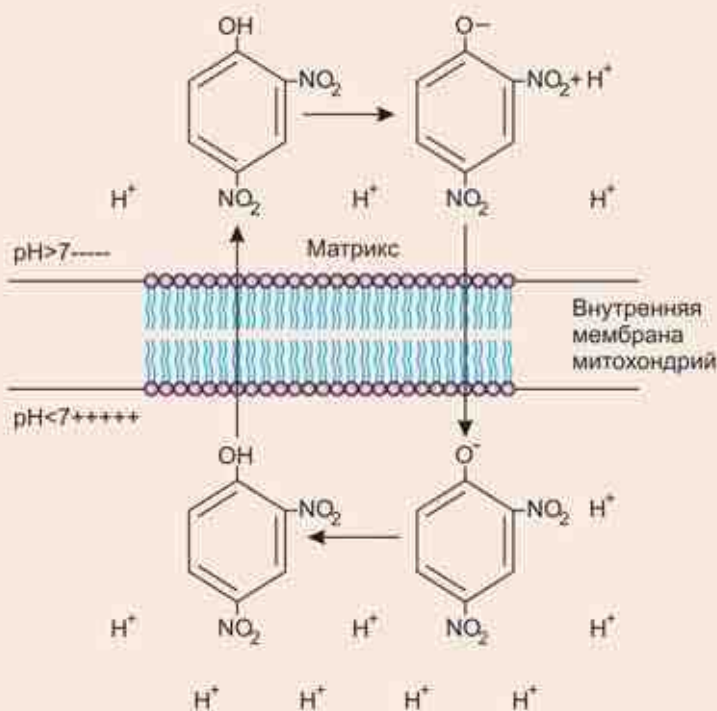
**Рис. 6.6.** Сопряжение переноса электронов через дыхательный комплекс III с транспортом H<sup>+</sup> через мембрану.

Восстановленный убихинон (QH<sub>2</sub>) взаимодействует с Fe<sup>3+</sup> гема b<sub>1</sub> и, восстанавливая его, освобождает протон в водную фазу, превращаясь в семихинон (HQ<sup>\*</sup>). Электрон от гема b<sub>1</sub> переносится на Fe<sup>3+</sup> гема b<sub>2</sub>. HQ<sup>\*</sup> отдает второй электрон на FeS-центр, расположенный ближе к наружной поверхности мембраны; при этом второй протон оказывается в межмембранном пространстве; электрон передается на цитохром c<sub>1</sub>, а далее на цитохром c. Окисленный Q диффундирует к внутренней стороне мембраны, где получает электрон от гема b<sub>2</sub> и протон из матрикса, превращаясь в HQ<sup>\*</sup>. HQ<sup>\*</sup> получает электрон от комплекса I и протон из матрикса; в мембране образуется QH<sub>2</sub>, и весь процесс повторяется сначала

никает градиент концентрации  $H^+$  и одновременно разность электрохимических потенциалов со знаком плюс на наружной поверхности. Электрохимический потенциал стимулирует протоны двигаться в обратном направлении, но мембрана непроницаема для них кроме отдельных участков, называемых протонными каналами. Обратный перенос протонов в матрикс является экзергоническим процессом, высвобождающаяся при этом энергия используется на фосфорилирование АДФ. Катализирует процесс фермент  **$H^+$ -АТФ-синтаза** (комплекс V на рис. 6.2), состоящая из протонных каналов, пронизывающих внутреннюю мембрану митохондрии и обращенной в матрикс «головки», состоящей из субъединиц, участвующих в образовании АТФ (см. рис. 6.2 и 6.5).

### Разобщение дыхания и фосфорилирования

Убедительные экспериментальные доказательства в пользу описанного механизма сопряжения дыхания и фосфорилирования были получены с помощью ионофоров. Молекулы этих веществ, как правило, липофильны и способны переносить



**Рис. 6.7.** Механизм разобщения дыхания и фосфорилирования.

Протонированная форма 2,4-динитрофенола переносит протоны через внутреннюю мембрану митохондрий и препятствует образованию протонного градиента

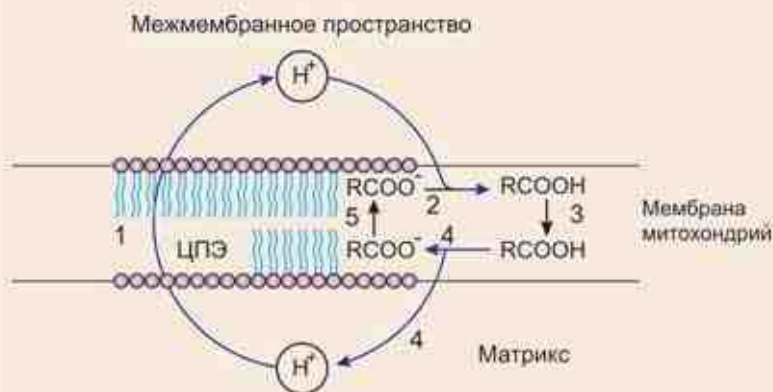
ионы через мембрану. Например, 2,4-динитрофенол (протонофор) легко диффундирует через мембрану в ионизированной и неионизированной форме, перенося протоны в сторону их меньшей концентрации в обход протонных каналов (рис. 6.7 и 6.8).

Таким образом, 2,4-динитрофенол уничтожает электрохимический потенциал и синтез АТФ сильно снижается, хотя окисление субстратов при этом происходит. В этом случае энергия дыхательной цепи в основном рассеивается в виде теплоты. Этим объясняется пирогенное действие разобщителей. Разобщающим действием обладают некоторые антибиотики, такие как валиномицин и грамицидин.

Примером разобщителей могут быть некоторые метаболиты, если они образуются в организме в высоких концентрациях. К таким веществам относятся билирубин — продукт катаболизма гема, тироксин — гормон щитовидной железы. Разобщающим действием обладают некоторые лекарства, например дикумарол — антикоагулянт.

## Дыхательный контроль

Скорость дыхания митохондрий может контролироваться концентрацией АДФ. Это объясняется тем, что окисление и фосфорилирование жестко сопряжены. Энергия, необходимая клетке для совершения работы, поставляется за счет гидролиза АТФ. Концентрация АДФ при этом увеличивается; в результате создаются условия для ускорения дыхания, что и ведет к восполнению запасов



**Рис. 6.8.** Механизм разобщающего действия жирных кислот:

1 — выкачивание протонов дыхательной цепью; 2 — протонирование аниона жирной кислоты; 3 — диффузия протонированной жирной кислоты к внутренней поверхности мембраны; 4 — диссоциация RCOOH с образованием RCOO<sup>-</sup> и иона H<sup>+</sup>; 5 — перенос RCOO<sup>-</sup> посредством АТФ/АДФ-антипортера или разобщающего белка к наружной поверхности митохондриальной мембраны

АТФ. Таким образом повышение концентрации АДФ стимулирует работу ЦПЭ, а увеличение содержания АТФ ее снижает.

## Ингибиторы цепи транспорта электронов и окислительного фосфорилирования

Ингибиторы, блокирующие дыхательную цепь, действуют в определенных местах, препятствуя работе дыхательных ферментов. В результате дыхание снижается и человек впадает в сон (при употреблении барбитуратов) либо дыхание прекращается совсем (ингибиторы комплекса IV, например цианиды) и человек умирает. Примеры ингибиторов приведены в подписи к рис. 6.2.

## Контрольные задания, тесты, задачи

### Задания

1. Заполнить таблицу.

#### Окислительные реакции в ЦПЭ

	Ферменты ЦПЭ	Катализируемая реакция	Кофермент — донор электронов	Кофермент — акцептор электронов
1	NAD-зависимая дегидрогеназа			
2	FAD-зависимая дегидрогеназа			
3	NADH-дегидрогеназа			
4	QH <sub>2</sub> - дегидрогеназа			
5	Цитохромоксидаза			

2. Напишите формулами реакцию дегидрирования сукцината, катализируемую FAD-зависимой дегидрогеназой, представьте путь электронов и протонов от сукцината к кислороду. Определите значение P/O в данных ЦПЭ и укажите, как повлияет на отношение P/O присутствие барбитуратов в реакционной среде, где будет происходить окисление сукцината.

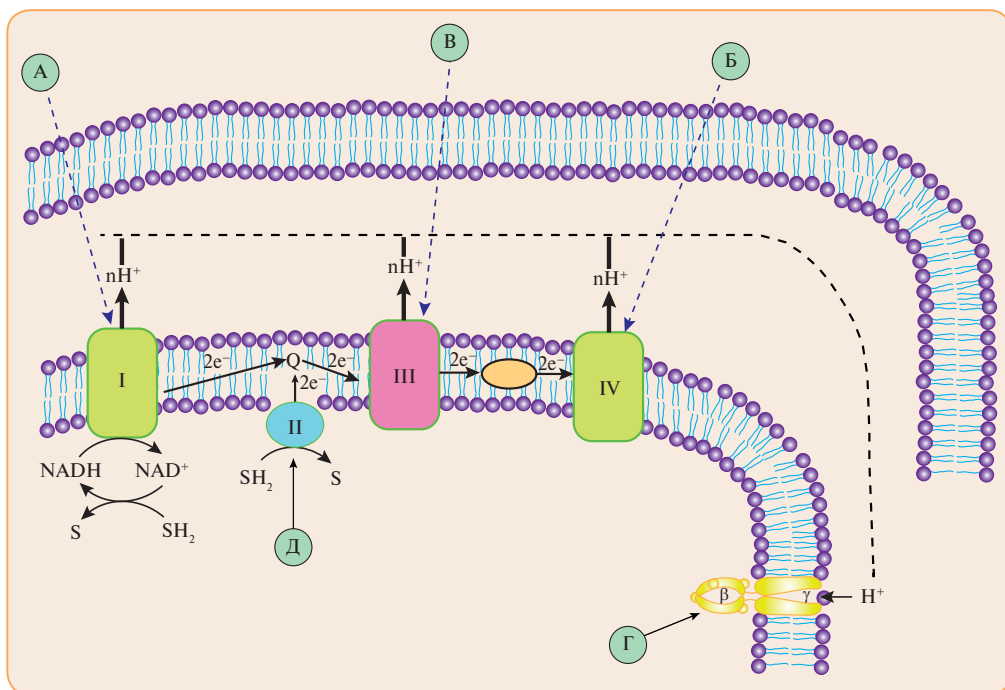
3. Напишите формулами реакцию дегидрирования малата, катализируемую NAD-зависимой дегидрогеназой, представьте путь электронов и протонов от малата к кислороду. Определите значение P/O в данной цепи. Укажите, как изменится отношение P/O, если в реакционной среде, где будет происходить окисления малата, присутствуют:

- 2,4-динитрофенол;
- H<sub>2</sub>S.

## Тестовые задания

### 1а. Установите соответствие

#### Митохондриальная цепь переноса электронов (ЦПЭ)



**Ферменты** (на схеме обозначены буквами)

1. Цитохромоксидаза.
2. NADH-дегидрогеназа.
3. FAD-зависимая дегидрогеназа.

### 1б. Установите соответствие

**Ферменты митохондриальной ЦПЭ**

(на схеме задания 1а обозначены буквами)

**Ферменты катализируют**

1. Фосфорилирование АДФ.
2. Окисление  $QH_2$ .
3. Окисление сукцината.

### 1в. Установите соответствие

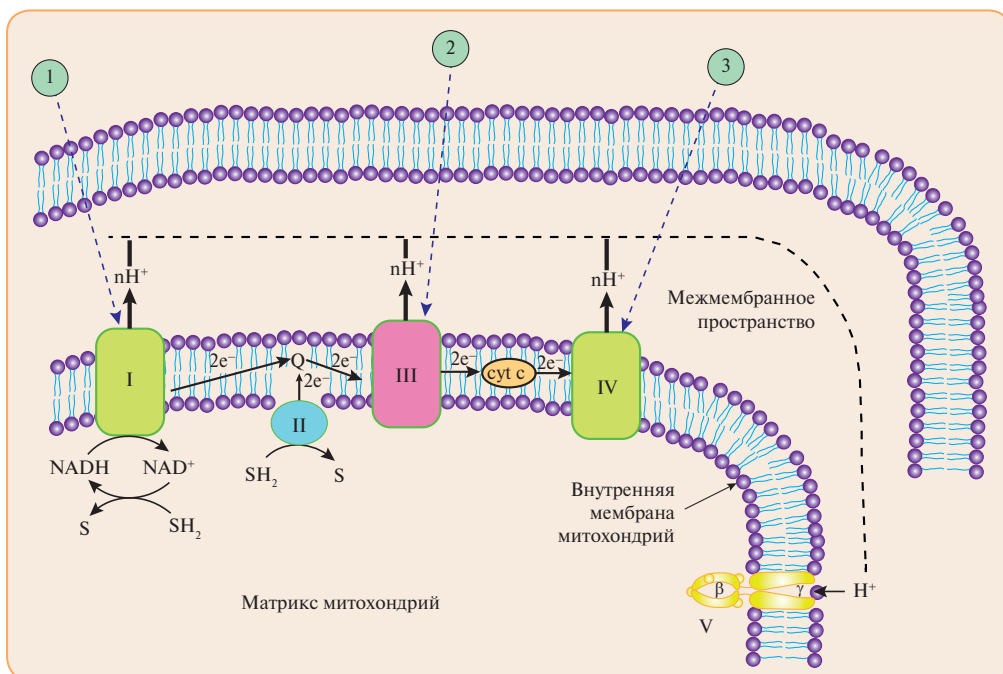
**Ферменты митохондриальной ЦПЭ**

(на схеме задания 1а обозначены буквами)

**Характеристика ферментов**

1. Содержит кофермент FMN.
2. Активируется при повышении концентрации протонов.
3. Восстанавливает кислород.

## 2а. Установите соответствие Митохондриальная ЦПЭ



### Ферменты (на схеме обозначены цифрами)

- |                                  |                                 |
|----------------------------------|---------------------------------|
| А. $\text{QH}_2$ -дегидрогеназа. | Г. FAD-зависимая дегидрогеназа. |
| Б. АТФ-синтетаза.                | Д. Цитохромоксидаза.            |
| В. NADH-дегидрогеназа.           |                                 |

### 2б. Установите соответствие

**Ферменты митохондриальной ЦПЭ**  
(на схеме задания 2а обозначены цифрами)

### Ингибиторы ферментов

- Антиномицин А.
- Барбитураты.
- 2,4-динитрофенол.
- Билирубин.
- Цианистый калий.

### 3. Установите соответствие

#### Коферменты

- Гем.
- FAD.
- FMN.
- $\text{NAD}^+$ .
- Гем и  $\text{Cu}^{2+}$ .

#### Ферменты

- $\text{QH}_2$ -дегидрогеназа.
- Цитохромоксидаза.
- NADH-дегидрогеназа.

**4. Установите соответствие**

Окисляемый субстрат	Фермент, катализирующий окисление
А. Малат.	1. FAD-зависимая дегидрогеназа.
Б. Сукцинат.	2. NADH-дегидрогеназа.
В. Убихинол.	3. QH <sub>2</sub> -дегидрогеназа.
Г. Цитохром с.	
Д. NADH и H <sup>+</sup> .	

**5. Установите соответствие**

Компоненты ЦПЭ (доноры электронов)	Акцепторы электронов
А. NADH-дегидрогеназа.	1. O <sub>2</sub> .
Б. Цитохромоксидаза.	2. Цитохромы а и а <sub>3</sub> .
В. QH <sub>2</sub> -дегидрогеназа.	3. Цитохром с.
Г. Убихинол.	
Д. Цитохром с.	

**6. Выберите правильные ответы**FMNH<sub>2</sub>:

- А. Кофермент QH<sub>2</sub>-дегидрогеназы.
- Б. Акцептор электронов и протонов от NADH и H<sup>+</sup>.
- В. Содержит витамин РР.
- Г. Донор электронов для убихинона.
- Д. Кофермент NADH-дегидрогеназы.

**7. Выберите правильные ответы**

Цитохромоксидаза:

- А. Содержит цитохромы b и с<sub>1</sub>.
- Б. Передает электроны на кислород.
- В. Содержит цитохромы а и а<sub>3</sub>.
- Г. Ингибируется H<sub>2</sub>S.
- Д. Окисляет убихинон.

**8. Выберите правильные ответы**

АТФ-синтаза:

- А. Компонент внутренней мембраны митохондрий.
- Б. Олигомер.
- В. Образует протонный канал.
- Г. Использует энергию градиента концентрации протонов для фосфорилирования АДФ.
- Д. Ингибируется барбитуратами.

**9. Выберите правильный ответ**

Ингибитор NADH-дегидрогеназы:

- А.  $\text{H}_2\text{S}$ .
- Б. 2,4-динитрофенон.
- В. Цианиды.
- Г.  $\text{CO}$ .
- Д. Барбитураты.

**10. Выберите правильные ответы**

2,4-динитрофенол:

- А. Ингибирует ферменты ЦПЭ.
- Б. Нарушает макроэргические связи в АТФ.
- В. Снижает градиент концентрации протонов в митохондриях.
- Г. Разобщает дыхание и окислительное фосфорилирование АДФ.
- Д. Изменяет структуру мембран митохондрий.

**11. Выберите правильные ответы**

Разобщители дыхания и фосфорилирования АДФ:

- А. Барбитураты.
- Б. Ротенон.
- В.  $\text{H}_2\text{S}$ .
- Г. 2,4-динитрофенол.
- Д. Некоторые антибиотики.

**Задачи**

1. В ходе дегидрирования малата два электрона и два протона отщепляются от субстрата и переносятся на  $\text{NAD}^+$ -кофермент малатдегидрогеназы, но к коферменту оказываются присоединенными два электрона и только один протон. Другой протон в виде  $\text{H}^+$  поступает в среду. Объясните, почему так происходит. Для ответа:

- а) напишите реакцию дегидрирования малата;
- б) приведите строение кофермента  $\text{NAD}^+$  и напишите строение его рабочей части в окисленной и восстановленной форме;
- в) опишите дальнейший путь электронов и протонов от дегидрируемого субстрата к кислороду и укажите его значение.

2. У новорожденных детей в области шеи и верхней части спины имеется специальная жировая ткань — бурый жир. Бурю окраску ткани придают митохондрии, которых в ней очень много. Известно, что в митохондриях печени при окислении субстратов NAD-зависимой дегидрогеназой на каждый атом поглощенного кислорода образуются около трех молекул АТФ, а в митохондриях бу-



рого жира при поглощении одной молекулы кислорода образуется менее одной молекулы АТФ. Какое физиологическое значение имеет данная особенность бурой ткани? Чем обуславливается низкое отношение Р/О в буром жире? Для ответа на вопрос:

- а) напишите схему ЦПЭ для субстратов, дегидрируемых с участием NAD-зависимых дегидрогеназ;
- б) приведите понятие окислительного фосфорилирования АДФ и коэффициента фосфорилирования (Р/О);
- в) объясните причины снижения Р/О в бурой ткани и укажите значение этого для организма детей;
- г) назовите вещества, способные снижать коэффициента Р/О при тканевом дыхании.

**3.** На угольной шахте произошел пожар. В числе пострадавших в больницу был доставлен мужчина 45 лет с тахикардией, повышенным артериальным давлением, головокружением, одышкой. Обследование пациента указало на отравление угарным газом. Объясните причины клинических проявлений, которые являются следствием воздействия угарного газа. Для этого:

- а) приведите схему процесса, нарушение которого вызвано отравлением угарным газом, и укажите этап, который ингибирует СО;
- б) определите значение коэффициента фосфорилирования АДФ для данного процесса в нормальных условиях и при действии угарного газа на организм;
- в) укажите, какие еще вещества могут нарушать данный процесс, опишите механизм их действия.

**4.** К врачу обратился пациент с жалобами на снижение веса и постоянную повышенную температуру. В беседе с врачом выяснилось, что пациент работает на химическом заводе и имеет постоянный контакт с 2,4-динитрофенолом. Объясните, с чем могут быть связаны снижение веса и повышение температуры у пациента. Ответ обоснуйте схемой процесса, на который влияет 2,4-динитрофенол.

### Эталоны ответов к тестовым заданиям

1а. 1 — Б, 2 — А, 3 — Д.

1б. 1 — Г, 2 — В, 3 — Д.

1в. 1 — А, 2 — Г, 3 — Б.

2а. 1 — В, 2 — А, 3 — Д.

2б. 1 — Б, 2 — А, 3 — Д.

3. 1 — А, 2 — Д, 3 — В.

4. 1 — Б, 2 — Д, 3 — В.

5. 1 — Б, 2 — Д, 3 — В.

6. Б, Г, Д.

7. Б, В, Г.

8. А, Б, В, Г.

9. Д.

10. В, Г.

11. Г, Д.

# 7

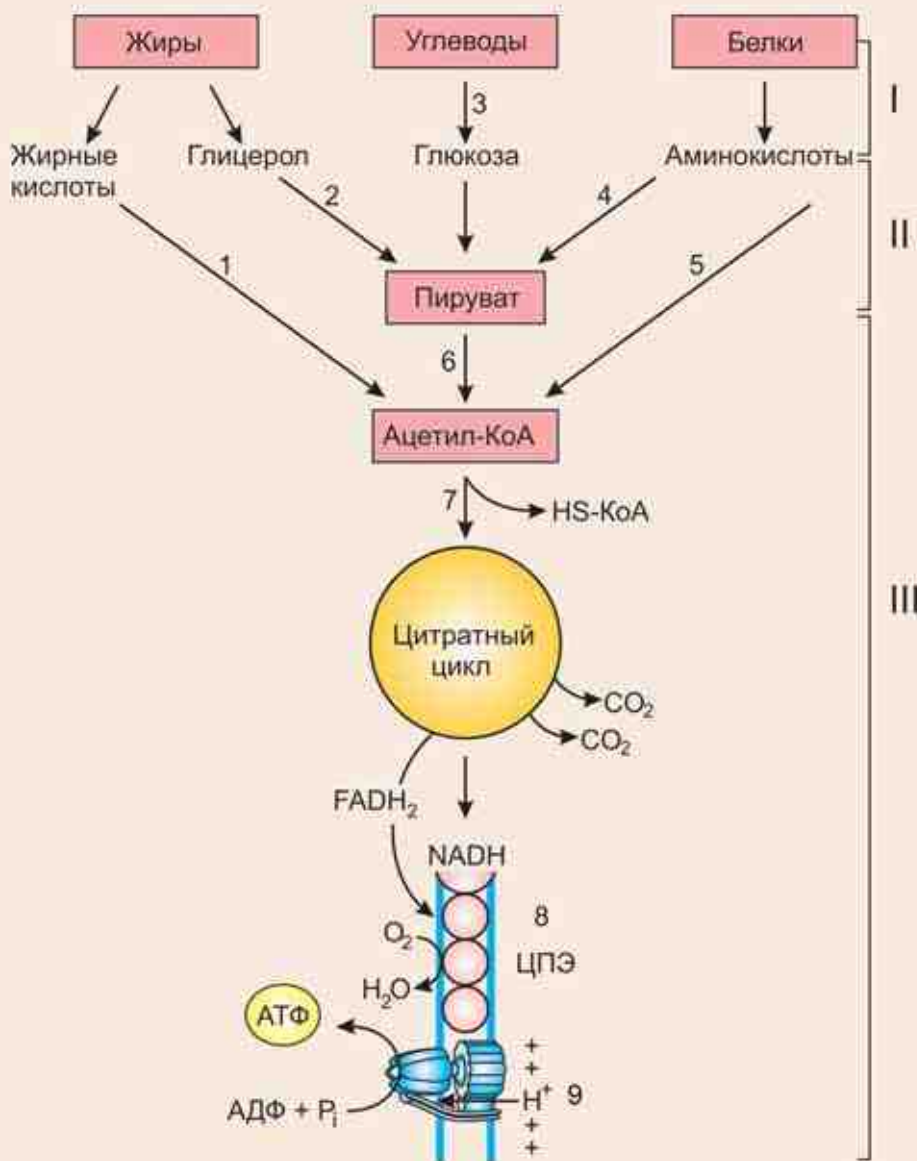
## Общий путь катаболизма пищевых веществ

**Цели изучения.** Знать и уметь объяснять:

- физиологическое значение специфических и общего этапов катаболизма основных пищевых веществ;
- последовательность реакций общего пути катаболизма (ОПК) пищевых веществ, связь ОПК с цепью переноса электронов;
- способы регуляции ключевых ферментов ОПК, связь скорости ОПК с энергетическими потребностями организма;
- значение анаболических функций ОПК;
- характер изменений скорости ОПК при смене физиологических состояний организма в норме и причины изменений ОПК при различных патологических состояниях;
- основные причины гипоксий и последствия гипоэнергетических состояний.

Углеводы, белки и жиры — основные компоненты пищи человека, являются многокомпонентными веществами и, прежде чем включиться в метаболизм, подвергаются гидролизу в желудочно-кишечном тракте. Продукты гидролиза, способные всасываться из кишечника в кровь, затем в ходе катаболизма в клетке полностью окисляются, освобождая энергию, используемую для синтеза АТФ.

Одной из основных характеристик процесса катаболизма является соединение метаболических путей в единый процесс, т.е. образование в ходе катаболизма общих метаболитов, окисление которых до конечных продуктов осуществляется с использованием одних и тех же реакций, составляющих общий этап катаболизма. Таким образом, конечным этапом окисления практически всех веществ в организме, имеющих исходно разное строение, являются реакции общего пути катаболизма, изучение которого позволяет понять основные принципы организации процесса метаболизма в организме человека, в ходе которого субстраты полностью окисляются до  $\text{CO}_2$  и  $\text{H}_2\text{O}$ .



**Рис. 7.1.** Катаболизм основных пищевых веществ:

I — расщепление в пищеварительном тракте; II — специфичные пути катаболизма (1–5); III — общий путь катаболизма: 6 — окислительное декарбоксилирование пирувата; 7 — цитратный цикл; 8 — дыхательная цепь; 9 — АТФ-синтаза

## 7.1. Основные этапы общего пути катаболизма

В процессе катаболизма можно выделить три основные его части (рис. 7.1).

**1. Расщепление в пищеварительном тракте.** Это гидролитические реакции, превращающие сложные пищевые вещества в относительно небольшое число простых метаболитов: глюкозу, аминокислоты, глицерол, жирные кислоты.

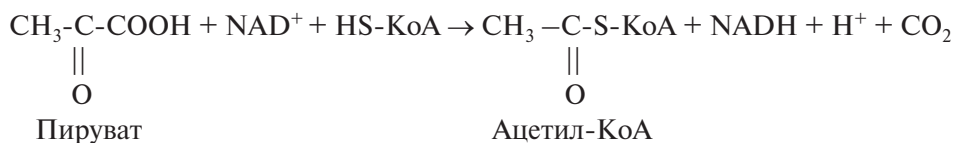
**2. Специфические пути катаболизма.** На этом этапе простые метаболиты подвергаются специфическим реакциям расщепления, в результате которых образуется либо пировиноградная кислота, либо ацетил-КоА. Ацетил-КоА может образоваться из пирувата, а также из жирных кислот и аминокислот. В специфических путях катаболизма могут образоваться соединения, которые непосредственно включаются в цитратный цикл.

**3. Окислительное декарбоксилирование пирувата, цитратный цикл и дыхательная цепь** завершают расщепление пищевых веществ до конечных продуктов —  $\text{CO}_2$  и  $\text{H}_2\text{O}$ .

Следовательно, начиная со стадии образования пирувата происходит унификация путей катаболизма. Из большого числа исходных соединений образуется всего два — пируват и ацетил-КоА. **Процесс, начинающийся с окисления пирувата, называется общим путем катаболизма.** Именно в общем пути катаболизма образуется основное количество субстратов для реакций дегидрирования. Совместно с дыхательной цепью и окислительным фосфорилированием общий путь катаболизма является основным источником энергии в форме АТФ.

### Окислительное декарбоксилирование пировиноградной кислоты

Суммарный результат многостадийной реакции выглядит следующим образом:



Реакцию катализируют три фермента, работающие в определенной последовательности и объединенные в **пируватдегидрогеназный комплекс (ПДК)**, в состав которого входит три фермента и 5 коферментов, содержащих 5 витаминов.

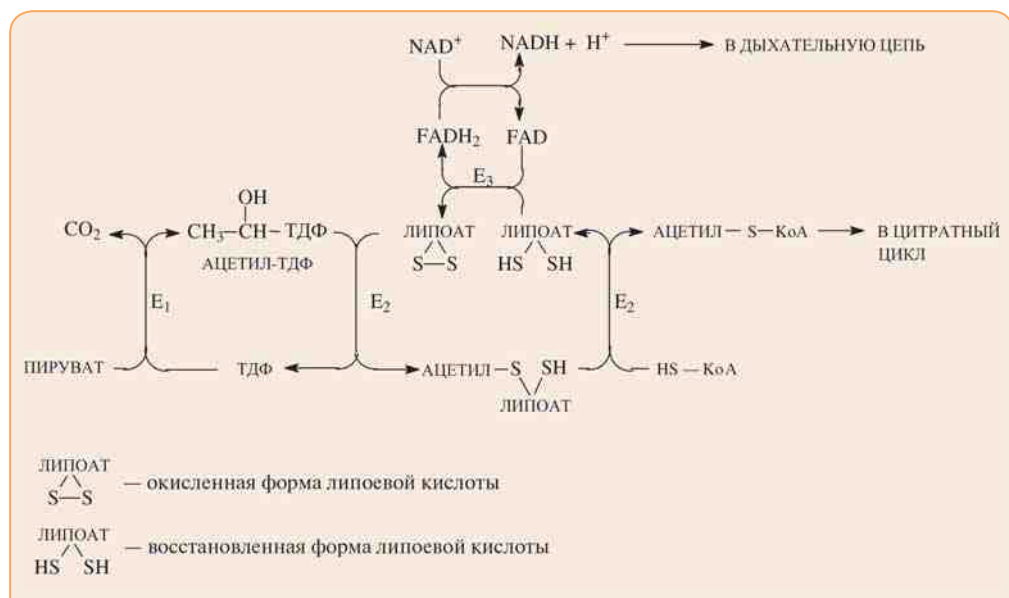
**Пируватдекарбоксилаза ( $E_1$ ).** В качестве кофермента в реакции участвует **тиаминдифосфат (ТДФ)** — производное витамина  $\text{B}_1$ . Фермент катализирует отщепление карбоксильной группы в виде  $\text{CO}_2$  и присоединение ацетильного остатка к коферменту ТДФ.

**Дигидролипоилтрансацетилаза ( $E_2$ )** — второй фермент комплекса. Катализирует окисление гидроксиэтильной группы и перенос ацетильной группы на липоевую кислоту, а затем на  $\text{HS-KoA}$  с образованием ацетил-КоА.

Таким образом, в этой реакции участвуют **два кофермента: липоамид**, прочно соединенный с ферментом, и **кофермент А**, объединяющийся с ферментом в момент реакции. Водород остается связанным с липоевой кислотой, которая превращается в дигидролипоат. Кофермент А содержит пантотеновую кислоту (витамин  $B_5$ ). Липоамид является производным витамина — липоевой кислоты.

**Дигидролипоилдегидрогеназа ( $E_3$ )** — FAD, содержащий флавопротеин, катализирует дегидрирование восстановленной формы липоевой кислоты и перенос водорода на FAD (прочно связанный с ферментом), а затем на свой второй кофермент  $NAD^+$ , который включается в состав комплекса только во время реакции.

Этот комплекс ферментов работает подобно конвейеру, в котором промежуточные продукты передаются от фермента к ферменту. Такой принцип повышает эффективность работы ферментов, так как снижает случайность в контакте реагирующих веществ. На рис. 7.2 и в табл. 7.1 приводятся названия ферментов (ПДК) и характеристика катализируемых реакций.



**Рис. 7.2.** Окислительное декарбоксилирование пировиноградной кислоты:

ТДФ — тиаминдифосфат,  $E_1$  — пируватдекарбоксилаза — катализирует декарбоксилирование пирувата и перенос  $C_2$ -фрагмента на ТДФ.  $E_2$  — трансацетилаза — катализирует окисление гидроксильной группы и перенос  $C_2$ -фрагмента на липоевую кислоту; ацетилированная транс-ацетилаза взаимодействует с  $HS-CoA$  с образованием восстановленной формы липоевой кислоты и ацетил-КоА;  $E_3$  — дигидролипоилдегидрогеназа — FAD-содержащий фермент, окисляет дигидролипоат с образованием  $FADH_2$  в составе фермента, который затем регенерируется при участии  $NAD^+$ . Липоевая кислота, связанная в молекуле фермента  $E_2$  с остатками лизина, функционирует как «поворотный кронштейн», переносящий атомы водорода и ацетильные группы от одного фермента к другому

Таблица 7.1

## Пируватдегидрогеназный комплекс млекопитающих

Фермент	Кофермент	Витамин
Пируватдекарбоксилаза ( $E_1$ )	ТДФ	$B_1$
Дигидролипоилтрансацилаза ( $E_2$ )	Липоамид HS-КоА	Липоевая кислота Пантотеновая кислота
Дигидролипоилдегидрогеназа ( $E_3$ )	FAD NAD	$B_2$ PP

Главные продукты реакций ПДК — это  $NADH + H^+$  и ацетил-КоА.  $NADH + H^+$  далее окисляется в дыхательной цепи, где энергия используется на синтез 3 молей АТФ, а ацетил-КоА окисляется в цитратном цикле. Пируватдегидрогеназный комплекс находится на внутренней мембране митохондрий и соединен с ней со стороны матрикса.

На рис. 7.3, 7.4, 7.5 представлено строение коферментов ПДК.



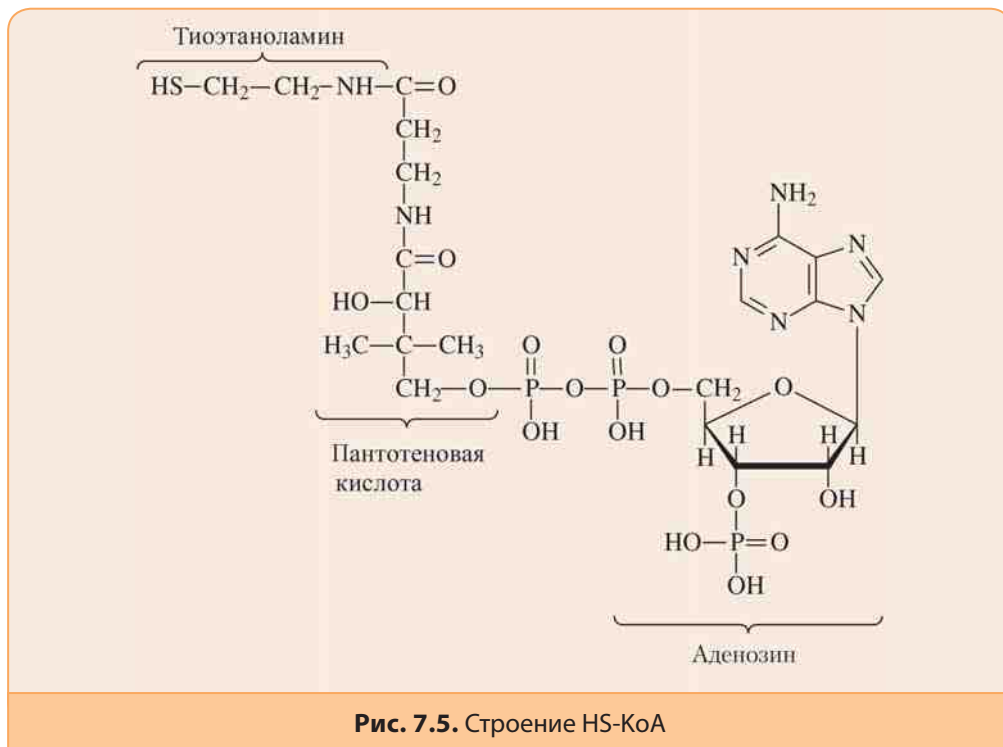
Рис. 7.3. Строение тиаминдифосфата



Рис. 7.4. Строение липоильного остатка в составе дигидролипоилтрансацилазы

## 7.2. Цитратный цикл

Открытие цикла было сделано Тумбергом и Сент-Дьерди (1910–1935 г.). Последовательность реакций была описана Джонсоном и Кребсом (1937 г.) и окончательно подтверждена Кребсом в 1940 г. За это открытие Кребс был удо-



стоен Нобелевской премии (1953 г.). Цикл трикарбоновых кислот, сокращенно ЦТК, часто называют циклом Кребса или цитратным циклом.

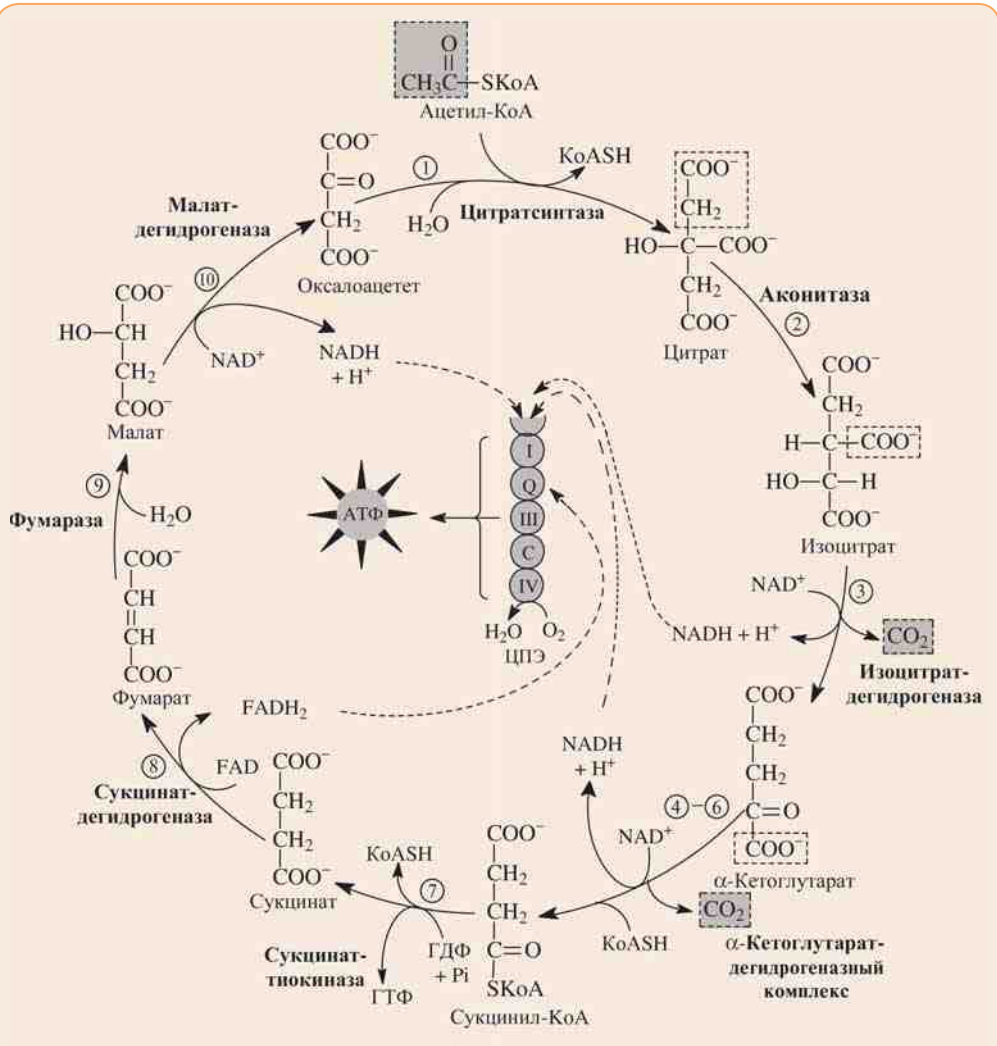
**Цитратный цикл** — это система реакций, приводящая к полному окислению двухуглеродного ацетильного остатка, который мог образоваться в различных метаболических путях. Цитратный цикл является общим конечным путем окисления белков, жиров и углеводов. Все реакции цитратного цикла, как и окислительного декарбоксилирования пирувата, локализованы в митохондриях. В ходе одного полного цикла происходит:

- полное окисление ацетильного остатка до двух молекул  $\text{CO}_2$ ;
  - образование трех молекул восстановленного  $\text{NADH} + \text{H}^+$  и одной молекулы  $\text{FADH}_2$ ;
  - синтез одной молекулы ГТФ в результате субстратного фосфорилирования.
- Реакции цитратного цикла, ферменты приведены на рис. 7.6.

### Характеристика реакций цикла трикарбоновых кислот

Все реакции цикла протекают в матриксе митохондрий.

**Реакция 1** — конденсация ацетильного остатка (из ацетил-КоА) с карбоксильной группой оксалоацетата (щавелевоуксусной кислоты) с образованием цитрата (лимонной кислоты) при участии фермента **цитратсинтазы**. В этой ре-



**Рис. 7.6.** Схема цитратного цикла:

I, III, IV — ферментативные комплексы в ЦПЭ; Q — кофермент Q; C — цитохром c

акции расщепляется тиоэфирная связь в ацетил-КоА и освобождается большое количество энергии, что определяет направление реакции в сторону образования цитрата и дальнейших реакций цитратного цикла.

**Реакция 2** — изомеризация цитрата с образованием изоцитрата. Реакция происходит в две стадии: сначала дегидратация, затем гидратация. В результате происходит перемещение атома водорода и гидроксильной группы между третьим и четвертым углеродными атомами, что создает оптимальные условия для дальнейших превращений. Обе стадии катализируют фермент **аконитаза**.



**Реакция 3** — окислительное декарбоксилирование изоцитрата с образованием  $\alpha$ -кетоглутарата. Реакция катализируется **NAD-зависимой изоцитратдегидрогеназой**. В реакции происходит дегидрирование и одновременное декарбоксилирование с образованием восстановленной формы  $\text{NADH} + \text{H}^+$  и  $\text{CO}_2$ . Это первая в цикле окислительно-восстановительная реакция. Скорость этой реакции наименьшая в цикле, следовательно, фермент играет важную роль в регуляции скорости цитратного цикла.

**Реакции 4–6** — окислительное декарбоксилирование  $\alpha$ -кетоглутарата. Механизм этой реакции сходен с превращением пирувата в ацетил-КоА. Реакция катализируется  **$\alpha$ -кетоглутаратдегидрогеназным** комплексом, похожим по структуре на ПДК, состоящий из комплекса трех ферментов. В обоих случаях в реакции используются одни и те же кофакторы:  $\text{NAD}^+$ , КоА, тиаминпирофосфат, липоамид и FAD.

Продуктами реакции являются  $\text{NADH}$ ,  $\text{CO}_2$  и сукцинил-КоА, имеющий макроэргическую связь (как и ацетил-КоА). На этой стадии завершается распад ацетил-КоА с образованием двух молекул  $\text{CO}_2$ .

**Реакция 7** — превращение сукцинил-КоА в сукцинат (янтарную кислоту), катализируемое **сукцинаттиокиназой**. В реакции происходит гидролиз тиоэфирной макроэргической связи и за счет освобождающейся энергии фосфорилирование гуанозиндифосфата. Такой способ образования нуклеозидтрифосфата называется **субстратным фосфорилированием**, в отличие от окислительного фосфорилирования этот тип фосфорилирования не сопряжен с ЦПЭ.

Энергия ГТФ может быть использована в ряде процессов, например в синтезе белка, а также может трансформироваться в энергию АТФ при участии нуклеозиддифосфаткиназы:  $\text{ГТФ} + \text{АДФ} \rightarrow \text{ГДФ} + \text{АТФ}$ .

Назначение остальных реакций цикла (8–10) заключается в регенерации оксалоацетата.

**Реакция 8** — окисление сукцината под действием **FAD-зависимой сукцинатдегидрогеназы** с образованием фумарата. Акцептором водорода в этой реакции служит FAD, а не  $\text{NAD}^+$ , как в двух предыдущих реакциях цикла. Сукцинатдегидрогеназа частью своей молекулы погружена во внутреннюю мембрану, где контактирует с убихиноном, а в матриксной части фермента находится центр связывания с сукцинатом. Электроны поступают на убихинон и далее через компоненты ЦПЭ на кислород, что сопровождается синтезом двух молекул АТФ (см. рис. 6.2, в разделе 6).

**Реакция 9** — гидратация фумарата с образованием малата при участии **фумаразы**. Молекула  $\text{H}_2\text{O}$  присоединяется по месту двойной связи фумарата. Продукт реакции малат является оксикислотой, способной к дальнейшему окислению.

**Реакция 10** — окисление малата и регенерация оксалоацетата. Реакцию катализирует **малатдегидрогеназа**, а акцептором водорода служит  $\text{NAD}^+$ . Это четвертая окислительная реакция в цикле, сопряженная с ЦПЭ.

Начальным и конечным веществом цитратного цикла является оксалоацетат. Таким образом одна молекула оксалоацетата может использоваться многократно для окисления ацетильных остатков.

### Сопряжение общих путей катаболизма с дыхательной цепью

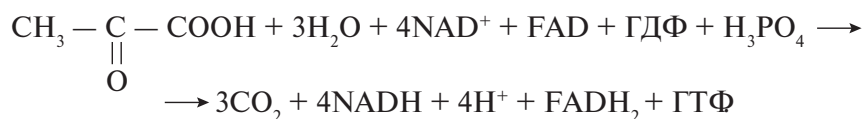
В общих путях катаболизма происходит пять реакций дегидрирования: одна на стадии окислительного декарбоксилирования пирувата и четыре в цитратном цикле. Все 10 атомов водорода переносятся на коферменты дегидрогеназ, которые, в свою очередь, окисляются в дыхательной цепи. Окисленные коферменты возвращаются в реакции общих путей катаболизма. **Регенерация коферментов — это обязательное условие для протекания реакции дегидрирования.** Таким образом, общий путь катаболизма и дыхательная цепь неразрывно связаны между собой и отдельно функционировать не могут.

### Значение общих путей катаболизма в энергетическом обмене

За один оборот цитратного цикла синтезируется **12 молекул АТФ** (см. рис. 7.6). Девять из них образуются за счет энергии транспорта электронов в дыхательной цепи от трех молекул  $\text{NADH} + \text{H}^+$ , образующихся в реакциях 3, 4, 10. Две молекулы АТФ синтезируются при окислении одной молекулы  $\text{FADH}_2$  (реакция 8), так как в дыхательной цепи в данном случае действуют только два пункта сопряжения ЦПЭ с окислительным фосфорилированием АДФ. Кроме того, в цитратном цикле происходит одна реакция субстратного фосфорилирования (реакция 7), дающая 1 моль ГТФ (АТФ).

**В общих путях катаболизма синтезируется 15 молекул АТФ.** Три из них при окислительном декарбоксилировании пирувата и 12 — в цитратном цикле.

Суммарное уравнение окисления пирувата до  $\text{CO}_2$  и  $\text{H}_2\text{O}$  можно представить следующим образом:



## 7.3. Регуляция общих путей катаболизма

Главным фактором, регулирующим скорость дыхания и фосфорилирования, является **потребность организма в энергии**. Синтез АТФ осуществляется в ЦПЭ, но основная масса восстановленных эквивалентов для дыхательной цепи поступает из общих путей катаболизма. Следовательно, **регуляция общих путей катаболизма и дыхательной цепи тесно связана**.

Для оценки энергетического состояния клетки используют величину энергетического заряда, отражающего соотношение концентрации АТФ к продуктам ее распада — АДФ и АМФ.

При увеличении энергетического заряда в клетке (в состоянии покоя) скорость реакций общих путей катаболизма снижается, а при уменьшении энергетического заряда — увеличивается. Это достигается за счет того, что **АТФ действует как аллостерический ингибитор, а АДФ и АМФ — как аллостерические активаторы некоторых ферментов ОПК** (рис. 7.7).

Другой механизм регуляции связан с необходимостью регенерации  $\text{NAD}^+$  в дыхательной цепи. При уменьшении расхода АТФ в клетке скорость дыхания митохондрий снижается (дыхательный контроль), уменьшается также скорость окисления  $\text{NADH}$  в дыхательной цепи и увеличивается концентрация  $\text{NADH}$ . В этом случае  $\text{NADH}$  ингибирует некоторые ферменты общих путей катаболизма, что приводит к замедлению реакций катаболизма и, следовательно, замедлению наработки восстановленных коферментов и уменьшению синтеза АТФ. При увеличении энергетических потребностей организма происходит все наоборот.

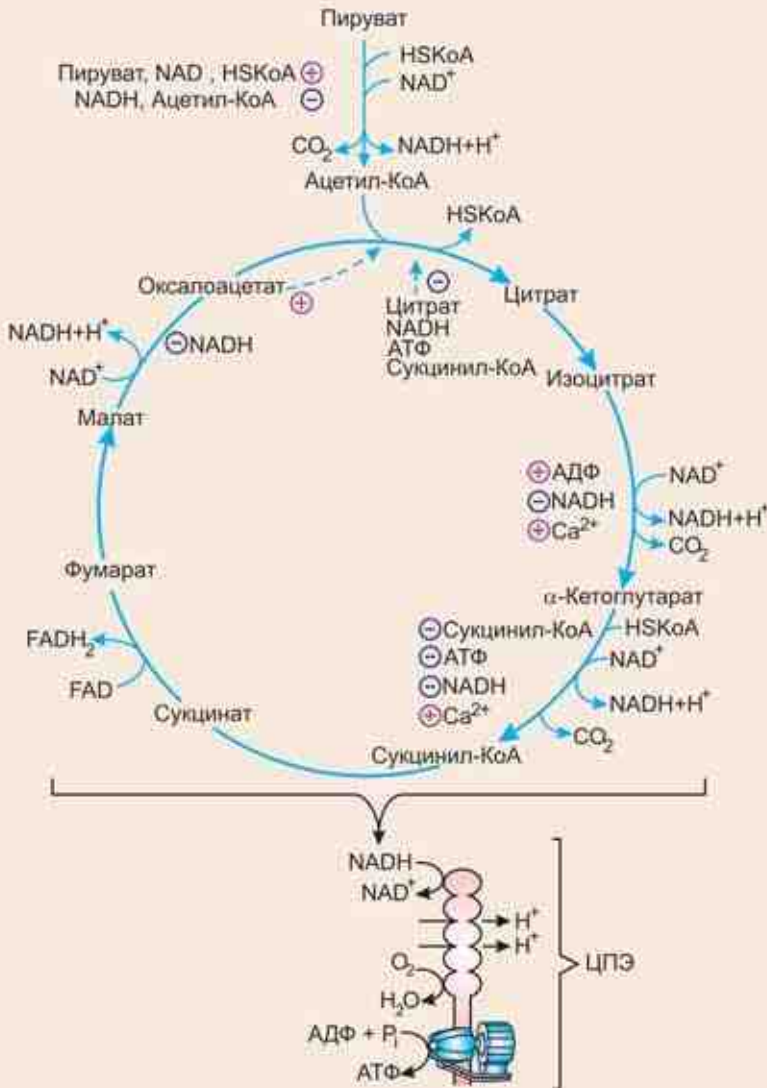
В регуляции скорости ОПК существенную роль играет концентрация субстратов (например, активатором пируватдегидрогеназного комплекса является пируват) и концентрация продуктов реакции, которые оказывают ингибирующее действие на активность некоторых ферментов. К тому же регулирующим действием обладают ионы  $\text{Ca}^{2+}$ , что особенно важно для мышц, так как при мышечном сокращении происходит увеличение концентрации ионов  $\text{Ca}^{2+}$ , которые вместе с другими эффекторами быстро активируют ферменты ОПК и обеспечивают синтез АТФ для работы мышц.

Регуляция ОПК осуществляется на уровне четырех реакций, катализируемых:

- ПДК;
- цитратсинтазой;
- изоцитратдегидрогеназой;
- $\alpha$ -кетоглутаратдегидрогеназным комплексом.

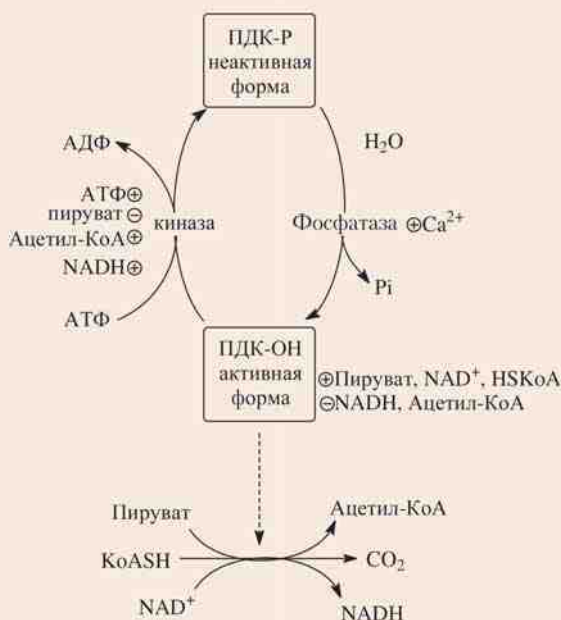
Реакция, катализируемая ПДК, является ключевой реакцией, так как находится в центре пересечения метаболических путей и обеспечивает взаимосвязь таких процессов, как гликолиз, глюконеогенез, синтез и окисление жирных кислот. ПДК обеспечивает цитратный цикл субстратом — ацетил-КоА. Активность ПДК регулируется различными способами (рис. 7.8):

- активацией субстратами;
- ингибированием продуктами;
- соотношением  $\text{NAD}^+/\text{NADH}$  и  $\text{АМФ}/\text{АТФ}$ ;
- путем ковалентной модификации — фосфорилированием и дефосфорилированием.



**Рис. 7.7.** Регуляция общего пути катаболизма.

Цитратный цикл регулируется по механизму отрицательной обратной связи с участием аллостерических ферментов. При уменьшении расхода АТФ активность дыхательной цепи снижается (дыхательный контроль), концентрация NADH в клетке повышается и приводит к снижению активности регуляторных ферментов. NADH ингибирует NAD-зависимые дегидрогеназы. Повышение концентрации цитрата, сукцинил-КоА и ацетил-КоА также приводит к ингибированию регуляторных реакций, тогда как субстраты реакций — пируват и оксалоацетат активируют ферменты ОПК



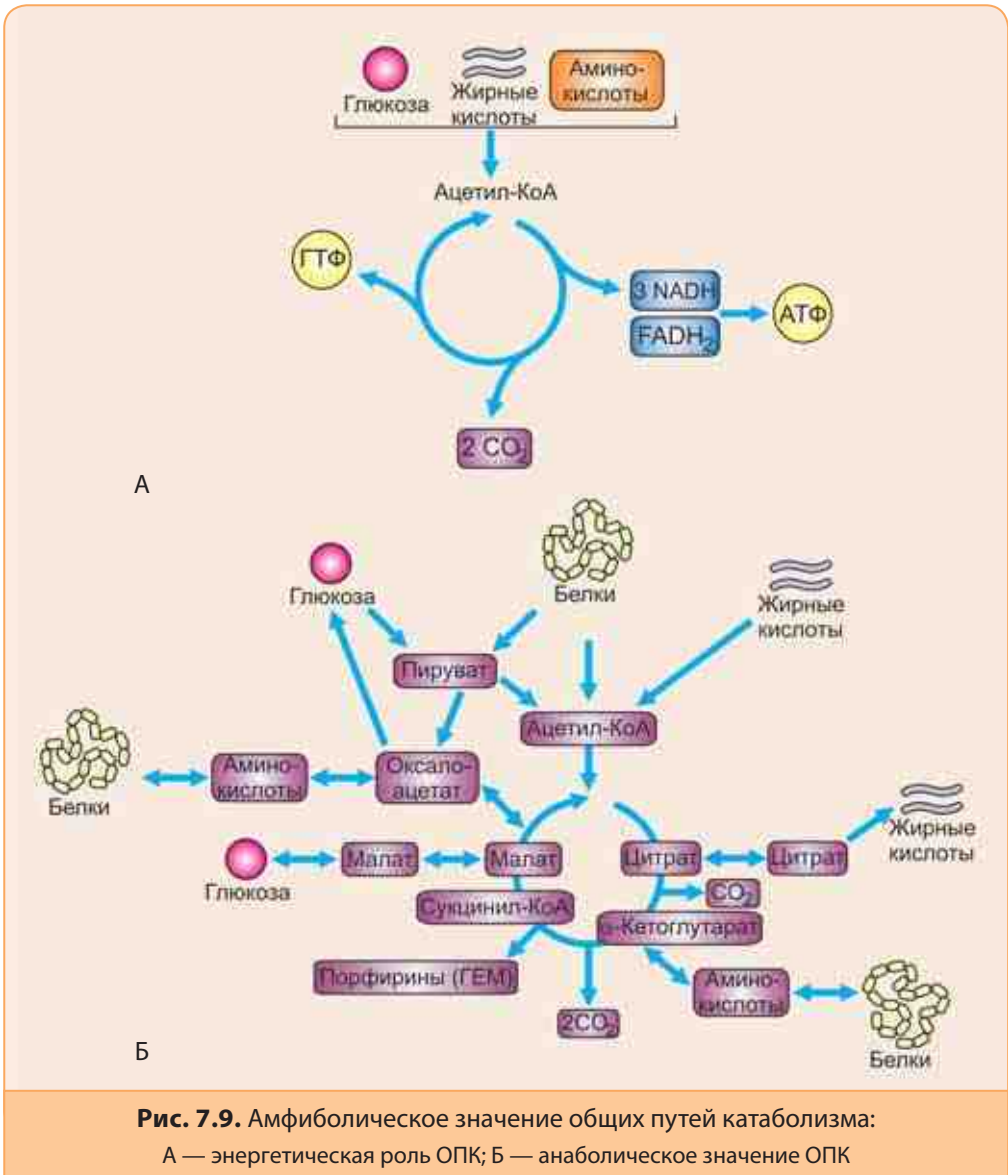
**Рис. 7.8.** Регуляция пируватдегидрогеназного комплекса.

Пируватдегидрогеназный комплекс содержит две регуляторные субъединицы, проявляющие киназную и фосфатазную активность. Киназа фосфорилирует ПДК и переводит его в неактивную форму, фосфатаза отщепляет фосфорный остаток и переводит ПДК в активную форму. Киназа ПДК аллостерически активируется NADH, АТФ и ацетил-КоА, но ингибируется пируватом. При мышечной работе повышение концентрации Ca<sup>2+</sup> активирует фосфатазу ПДК, которая дефосфорилирует и активирует ПДК

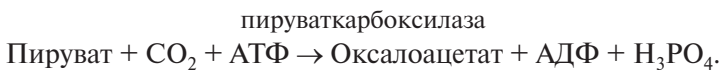
## 7.4. Амфиболическое значение общего пути катаболизма

Общий путь катаболизма выполняет как энергетическую, так и анаболическую функцию (рис. 7.9). Анаболическая функция ОПК проявляется в том, что ряд промежуточных продуктов используется для синтеза необходимых организму веществ. Так, пируват,  $\alpha$ -кетоглутарат и оксалоацетат являются кетокислотами, которые путем трансаминирования могут превращаться в аланин, глутаминовую и аспарагиновую кислоты соответственно. Сукцинил-КоА используется для синтеза гема, а пируват и оксалоацетат могут включаться в процесс синтеза глюкозы.

Очевидно, что выведение хотя бы одного метаболита цикла нарушает его работу, так как уменьшает регенерацию оксалоацетата. Для компенсации убыли метаболитов цикла в митохондриях происходит реакция карбоксилирования пирувата с образованием оксалоацетата. Таким образом, пируват включается в цитратный цикл двумя путями: окислительным декарбоксилированием с об-



разованием ацетил-КоА и карбоксилированием с образованием **оксалоацетата**. Последнюю реакцию катализирует **пируваткарбоксилаза**



Пируваткарбоксилаза содержится только в митохондриях. Фермент построен из четырех субъединиц, каждая из которых содержит прочно связанный ион  $\text{Mn}^{2+}$

и витамин биотин, выполняющий коферментную функцию. Биотин соединен с ферментом амидной связью через  $\epsilon$ -аминогруппу остатка лизина (рис. 7.10).

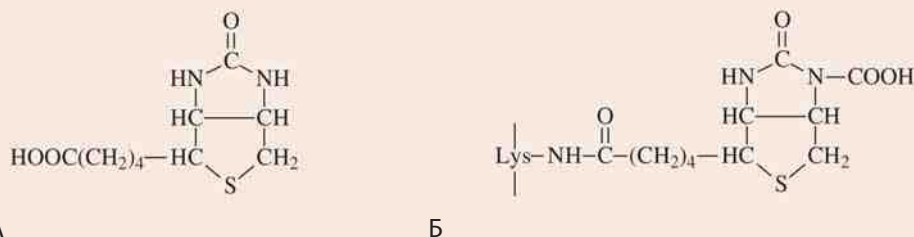


Рис. 7.10. Структура биотина (А) и карбоксибиотина в составе фермента (Б)

## 7.5. Гипоэнергетические состояния

Наиболее частой причиной гипоэнергетических состояний является **гипоксия**, возникновение которой, в свою очередь, связано с нарушением:

- **поступления кислорода в кровь**, что наблюдается при недостаточности  $\text{O}_2$  во вдыхаемом воздухе или недостаточности легочной вентиляции;
- **транспорта кислорода в ткани** при патологии кровообращения или снижении транспортной функции гемоглобина;
- **функций митохондрий**, вызванных действием ядов и разобщителей.

Кроме того, причиной гипоэнергетических состояний могут быть **гиповитаминозы**, так как в реакциях общих путей катаболизма и дыхательной цепи участвуют коферменты, содержащие витамины. Так, витамин  $\text{B}_1$  входит в состав тиаминдифосфата, витамин  $\text{B}_2$  является составной частью FMN и FAD, витамин PP в виде никотинамида входит в состав  $\text{NAD}^+$  и NADP, пантотеновая кислота — в состав кофермента А; биотин выполняет коферментную функцию в реакции карбоксилирования пирувата.

## Контрольные задания, тесты, задачи

### Задания

1. Составьте суммарное уравнение цитратного цикла.
2. Обоснуйте энергетический эффект цитратного цикла. Для этого:
  - а) напишите реакции, сопровождающиеся синтезом АТФ;
  - б) напишите схему ЦПЭ и укажите реакции, с которыми она сопряжена; укажите коэффициент Р/О в этих реакциях;
  - в) назовите способы синтеза АТФ в цитратном цикле.

3. Общий путь катаболизма имеет анаболические функции. Приведите примеры таких превращений. Какие вещества должны быть в избытке, чтобы предотвратить снижение скорости ОПК?

4. В ходе превращения пирувата в ацетил-КоА один ион водорода и два электрона оказываются в составе NADH, а другой протон в виде  $H^+$  поступает в среду. Укажите путь переноса  $H^+$  и электронов от молекулы пирувата на  $NAD^+$  с образованием NADH и объясните, почему в этой реакции один  $H^+$  оказывается неприсоединенным и поступает в среду.

Для этого:

- укажите строение ПДК, название ферментов и коферментов;
- напишите формулы пирувата, рабочей части NAD в окисленной и восстановленной форме;
- опишите цепь реакций, позволяющих проследить путь протонов и электронов в пируватдегидрогеназном комплексе. Ответьте на вопрос задачи.

## Тестовые задания

### 1. Выберите правильные ответы

Общий путь катаболизма включает:

- Превращение глюкозы в пируват.
- Гидролиз белков с образованием аминокислот.
- Цитратный цикл.
- Образование ацетил-КоА из пирувата.
- Цепь переноса электронов.

### 2. Выберите правильные ответы

Цитратный цикл:

- Происходит в цитозоле и митохондриях.
- Имеет анаболические функции.
- Происходит в анаэробных условиях.
- Имеет энергетический эффект, равный 15 молям АТФ.
- Сопряжен в ЦПЭ.

### 3. Установите соответствие

#### Этапы ОПК

#### Энергетический эффект

- |                             |                 |
|-----------------------------|-----------------|
| А. Цитрат → Сукцинил-КоА.   | 1. 1 моль АТФ.  |
| Б. Фумарат → Малат.         | 2. 2 моля АТФ.  |
| В. Пируват → Ацетил-КоА.    | 3. 6 молей АТФ. |
| Г. Сукцинил-КоА → Сукцинат. |                 |
| Д. Сукцинат → Малат.        |                 |



**4. Установите правильную последовательность событий**

В ходе превращения пирувата в ацетил-КоА происходит:

- А. Образование ацетилтиоэфира липоевой кислоты.
- Б. Декарбоксилирование пирувата.
- В. Транспорт водорода от  $FADH_2$  на  $NAD^+$ .
- Г. Образование ацетил-КоА и восстановленной формы липоамида.
- Д. Дегидрирование восстановленной формы липоамида.

**5. Выберите правильный ответ**

Субстратом в реакциях дегидрирования в цитратном цикле является:

- А. Цитрат.
- Б. Оксалоацетат.
- В. Изоцитрат.
- Г. Пируват.
- Д. Сукцинил-КоА.

**6. Установите соответствие****Коферменты**

- А.  $NAD^+$ .
- Б. HS-КоА.
- В. FAD.
- Г. Биотин.
- Д. FMN.

**Ферменты**

- 1. Пируваткарбоксилаза.
- 2. Сукцинатдегидрогеназа.
- 3. Малатдегидрогеназа.

**7. Установите соответствие****Кофермент**

- А. Липоамид.
- Б. ТДФ.
- В. HS-КоА.
- Г. FMN.
- Д.  $NAD^+$ .

**Витамин**

- 1. Рибофлавин.
- 2. Пантотеновая кислота.
- 3. Никотиновая кислота.

**8. Выберите правильный ответ**

Фермент цитратного цикла, обладающий абсолютной субстратной специфичностью к двойной связи субстрата:

- А. Аконитаза.
- Б. Фумараза.
- В.  $\alpha$ -кетоглутаратдегидрогеназа.
- Г. Изоцитратдегидрогеназа.
- Д. NADH-дегидрогеназа.

**9. Выберите правильный ответ**

Фермент, катализирующий образование продукта с макроэргической связью:

- А. Цитратсинтаза.
- Б. Малатдегидрогеназа.
- В. Сукцинатдегидрогеназа.
- Г.  $\alpha$ -кетоглутаратдегидрогеназа.
- Д. Изоцитратдегидрогеназа.

**10. Выполните последовательное задание**

а) витамин *H* является предшественником кофермента:

- А. HS-КоА.
- Б. ТДФ.
- В. Биотина.
- Г. FAD.
- Д. Кофермента Q;

б) этот кофермент участвует в реакции:

- А. Пируват  $\rightarrow$  ацетил-КоА.
- Б. Сукцинат  $\rightarrow$  фумарат.
- В. Пируват  $\rightarrow$  оксалоацетат.
- Г. Малат  $\rightarrow$  оксалоацетат.
- Д. Ацетил-КоА + оксалоацетат  $\rightarrow$  цитрат;

в) эта реакция происходит:

- А. В цитратном цикле.
- Б. В цепи переноса электронов.
- В. При убыли метаболитов цитратного цикла.
- Г. Как реакция дегидрирования.
- Д. С образованием АТФ.

**11. Выполните последовательное задание**

а) витамин, в состав которого входит структура изоаллоксазина, соединенного со спиртом рибитолом:

- А. В<sub>2</sub>.
- Б. Н.
- В. РР.
- Г. В<sub>6</sub>.
- Д. Е;

б) этот витамин является предшественником кофермента:

- А. Пиридоксальфосфата.
- Б. Биотина.
- В. FAD.
- Г. NAD.
- Д. HS-КоА;

в) *данный кофермент входит в состав фермента:*

- А. Цитратсинтазы.
- Б. Аконитазы.
- В. Сукцинаттиокиназы.
- Г. Изоцитратдегидрогеназа.
- Д. Сукцинатдегидрогеназы;

г) *первичным акцептором электронов от кофермента этого фермента является:*

- А. Цитохром С.
- Б. NADH-дегидрогеназа.
- В. Убихинон.
- Г. QH<sub>2</sub>-дегидрогеназа.
- Д. Кислород.

### 12. Выберите правильные ответы

В присутствии барбитуратов нарушаются превращения:

- А. Малат → оксалоацетат.
- Б. Фумарат → малат.
- В. Сукцинат → фумарат.
- Г. Пируват → ацетил-КоА.
- Д. Изоцитрат → α-кетоглутарат.

### 13. Выберите правильные ответы

Регуляторными ферментами ОПК являются:

- А. Цитратсинтаза.
- Б. Пируватдегидрогеназный комплекс.
- В. Изоцитратдегидрогеназа.
- Г. Сукцинаттиокиназа.
- Д. α-Кетоглутаратдегидрогеназный комплекс.

### 14. Выберите правильные ответы

АДФ является активатором:

- А. Изоцитратдегидрогеназы.
- Б. Малатдегидрогеназы.
- В. Фумаразы.
- Г. Ферментов ЦПЭ.
- Д. Пируватдегидрогеназного комплекса.

### 15. Выберите правильные ответы

Активность ПДК уменьшается при:

- А. Дефосфорилирование ПДК.
- Б. Снижении соотношения АДФ/АТФ.
- В. Присутствии барбитуратов.

- Г. Дефиците витамина  $B_1$  (тиамина).  
 Д. Повышении концентрации ацетил-КоА.

### 16. Выберите правильные ответы

Скорость цитратного цикла снижается в условиях:

- А. Повышения соотношения АДФ/АТФ.  
 Б. Снижения соотношения  $NAD^+/NADH$ .  
 В. Уменьшения количества гемоглобина.  
 Г. Интенсивной физической работы.  
 Д. Дефиците витамина — биотина.

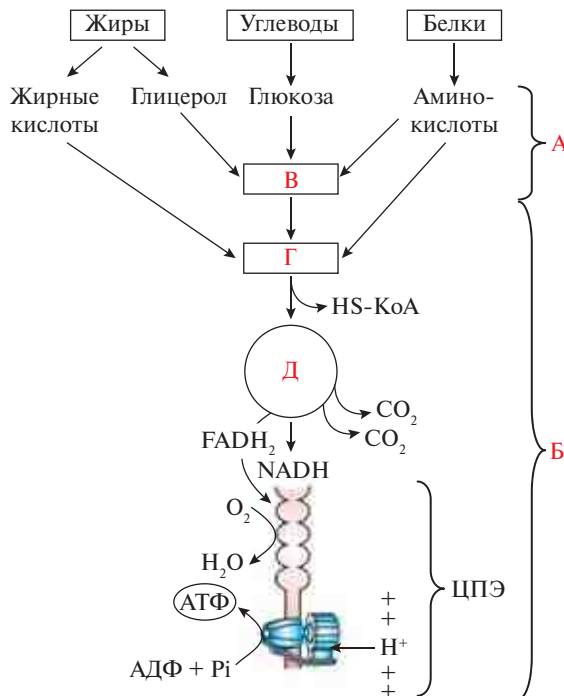
### 17. Выберите правильные ответы

Причинами гипоэнергетических состояний могут быть:

- А. Отравление угарным газом.  
 Б. Уменьшение содержания гемоглобина (анемии).  
 В. Дефекты ферментов ЦПЭ.  
 Г. Гиповитаминозы  $B_1$ ,  $B_2$ , РР.  
 Д. Снижение дыхательной функции легких.

### 18а. Установите соответствие

Этапы катаболизма пищевых веществ (обозначены буквами)



1. Общий путь катаболизма.
2. Цитратный цикл.
3. Специфические пути катаболизма.

**186. Установите соответствие**

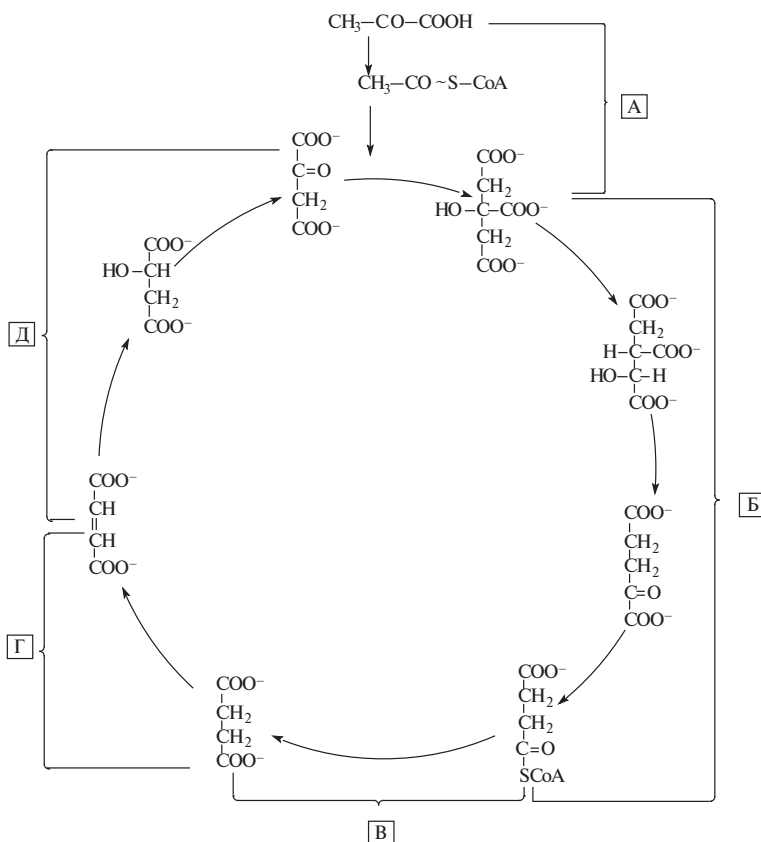
Этапы катаболизма пищевых веществ (на схеме в задании 18а обозначены буквами)

**Характеристика этапов**

1. Метаболит образовался в результате реакции окислительного декарбоксилирования.
2. Окисление метаболита до  $\text{CO}_2$  и  $\text{H}_2\text{O}$  сопровождается синтезом 15 молей АТФ.
3. Окисление метаболита до  $\text{CO}_2$  и  $\text{H}_2\text{O}$  сопровождается синтезом 12 молей АТФ.

**19а. Установите соответствие**

Общий путь катаболизма (этапы ОПК обозначены буквами)



**Этап ОПК сопряжен с синтезом**

1. 6 молей АТФ.
2. 2 молей АТФ.
3. 1 моля АТФ.

**19б. Установите соответствие**

**Общий путь катаболизма** (схема в задании 19а, этапы обозначены буквами)

**На этапе ОПК происходит**

1. Реакция конденсации с использованием энергии макроэнергической связи.
2. Образование метаболита с макроэнергической связью.
3. Ингибирование малонатом.

**19в. Установите соответствие**

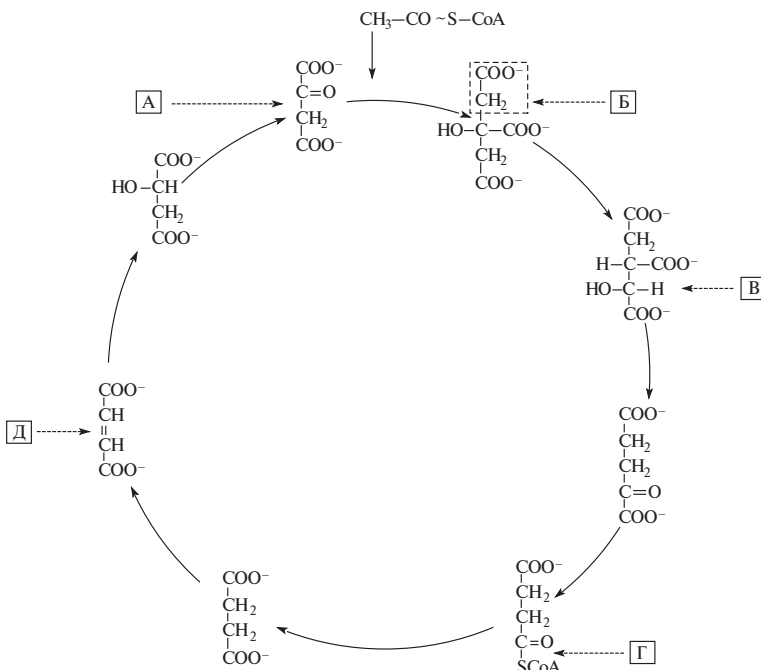
**Общий путь катаболизма** (схема в задании 19а, этапы обозначены буквами)

**Этап включает реакцию**

1. Субстратного фосфорилирования.
2. Окислительного фосфорилирования с участием FAD-зависимой дегидрогеназы.
3. Регенерации оксалоацетата.

**20а. Установите соответствие**

**Цитратный цикл**



**Метаболиты** (обозначены буквами)

1. Фумарат.
2. Изоцитрат.
3. Оксалоацетат.

#### **20б. Установите соответствие**

**Цитратный цикл** (схема в задании 20а, метаболиты обозначены буквами)

**Характеристика метаболитов**

1. Продукт реакции альдольной конденсации.
2. Имеет макроэргическую связь.
3. Продукт реакции, катализируемой FAD-зависимой дегидрогеназой.

#### **20в. Установите соответствие**

**Цитратный цикл** (схема в задании 20а, метаболиты обозначены буквами)

**Характеристика метаболитов**

1. Субстрат реакции дегидрирования и декарбоксилирования.
2. Включается в реакцию гидратации.
3. Субстрат реакции изомеризации.

### **Задачи**

1. У пациентов с ишемической болезнью сердца, при которой кровоток в области миокарда уменьшен, возможно возникновение нарушений сердечного ритма и проводимости. Одной из причин этих нарушений является снижение активности  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -АТФазы, встроенной в мембраны и поддерживающей градиент ионов, необходимый для нормальной работы сердца.

Почему снижается активность  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -АТФазы при ишемической болезни сердца?

Для ответа на вопрос выполните следующие задания:

- а) объясните механизм функционирования  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -АТФазы, способ ее активации и укажите источник энергии для ее работы;
- б) назовите и опишите основной способ синтеза макроэргических молекул, необходимых для функционирования АТФазы;
- в) из схемы общего пути катаболизма выберите и напишите реакции, сопряженные с синтезом этих молекул.

2. Препарат мексидол используется в неврологии и кардиологии для лечения состояний, связанных с гипоксией тканей (шок, нарушение мозгового кровообращения, острые периоды инфаркта миокарда и др.). По химической структуре мексидол является производным соли янтарной кислоты. Объясните, почему этот препарат повышает устойчивость клеток к кислородозависимым патологиям.

Для ответа на вопрос:

- а) напишите схему процесса, метаболитом которого является янтарная кислота и скорость которого снижается при гипоксии;
- б) укажите роль кислорода в этом процессе и ответьте на вопрос задачи.

**3.** Спортсменка, занимающаяся бодибилдингом, для стабилизации своего веса перед соревнованиями в качестве дополнительного средства для похудения по совету друга принимала препараты, содержащие 2,4-динитрофенол (2,4-ДНФ). Но вместе с ожидаемым похудением появилось плохое самочувствие, головные боли, ощущение слабости, головокружение, снижение работоспособности, повышение температуры тела.

Для объяснения причин наблюдаемых симптомов выполните следующие задания:

- а) напишите схему процесса, который нарушается в присутствии 2,4-ДНФ;
- б) укажите, с какими реакциями связан этот процесс в общем пути катаболизма пищевых веществ;
- в) опишите механизм действия 2,4-ДНФ. Объясните причину плохого самочувствия и повышения температуры у спортсменки.

**4.** Бурый медведь (лат. *Ursus arctos*) — хищное млекопитающее, распространенное в России в лесной зоне. Для бурого медведя характерна сезонная цикличность жизни. К зиме медведь нагуливает подкожный жир в бурой жировой ткани (до 180 кг) и с осени залегает в берлогу. Зимний сон длится от 74 до 195 дней. Температура его тела в этот период снижается незначительно. За период зимовки медведь теряет до 80 кг жира. Особую роль в протекании зимней спячки играет бурая жировая ткань, адипоциты которой содержат много митохондрий.

Объясните, как происходит освобождение тепловой энергии для поддержания температуры тела у млекопитающих.

Для ответа:

- а) напишите примеры реакций, протекающих в общем пути катаболизма основных пищевых веществ (в том числе и липидов), сопровождающиеся синтезом АТФ;
- б) приведите схему, объясняющую механизм сопряжения этих реакций с синтезом АТФ;
- в) ответьте на основной вопрос задачи.

**5.** Известно поражение озерных рыб, при поедании которых у животных и людей развивается остропротекающее заболевание (юксовская, сартландская, гаффская болезни, названные по месту возникновения и наблюдения). Болезнь сопровождается угнетением дыхания, потерей в весе, увеличением температуры тела. Наиболее вероятной причиной заболевания является поступление в организм тиаминазы, разрушающей тиамин. Этот фермент обнаружен у больных рыб, питающихся сине-зелеными водорослями, у которых активность и коли-



чество тиаминазы сильно увеличивается при цветении воды. Тиаминаза водорослей поступает в тело рыб, а затем в организм человека (фитотоксическая природа болезни).

Для объяснений причин и проявлений болезни выполните следующее:

- а) укажите кофермент, который является производным тиамин, и ферменты, содержащие этот кофермент;
- б) напишите реакции ОПК, в протекании которых участвуют эти ферменты;
- в) объясните причины и проявления описанной болезни.

**6.** Базедова болезнь (тиреотоксикоз) связана с гиперфункцией щитовидной железы. У лиц с тиреотоксикозом наблюдаются увеличение щитовидной железы, тахикардия, повышенная потливость, резкое повышение температуры тела и учащенное дыхание. Гиперфункция возникает при избыточном синтезе гормона щитовидной железы тироксина, который влияет на энергетический обмен, изменяя сопряжение дыхания и фосфорилирования АДФ. Объясните, с чем связано повышение температуры тела и учащенное дыхание у больных тиреотоксикозом. Для этого:

- а) опишите способы терморегуляции у животных и человека;
- б) объясните механизм влияния тироксина на сопряжение дыхания и фосфорилирования АДФ. Какие еще вещества эндогенного или экзогенного происхождения обладают сходным эффектом?
- в) объясните механизм окислительного фосфорилирования АДФ и приведите пример реакции ОПК, сопряженной с этим процессом;
- г) ответьте на вопрос задачи.

**7.** Ряд синтетических препаратов (семпинон, сенон, убинон) назначают спортсменам для восстановления физической работоспособности. По химической структуре эти препараты являются производными бензохинона, т.е. структурными аналогами кофермента Q, способными пополнять запасы этого хинона в организме. Объясните механизм положительного действия указанных препаратов на работоспособность мышц спортсменов.

Для ответа выполните следующие задания:

- а) напишите схему процесса, протекающего с участием кофермента Q, и укажите его роль в этом процессе;
- б) укажите восстановленные коферменты, которые служат основными источниками электронов и протонов для этого процесса;
- в) приведите схему общего пути катаболизма пищевых веществ и укажите реакции, в которых образуются эти восстановленные коферменты.

**8.** Одна студентка отправилась на прогулку в легкой одежде, быстро замерзла и дрожала. Другая, тепло одетая в шубу, спокойно гуляла на морозе.

Объясните, с одинаковой ли скоростью будут протекать окислительные процессы в мышцах у этих студенток. Можно ли утверждать, что после прогулки

у первой студентке будет желание съесть большее количество пищи, чем у второй?

Для ответа:

- а) напишите схему ОПК, укажите специфические пути катаболизма основных пищевых веществ и их общую стадию;
- б) объясните значение этого процесса в энергообеспечении организма и механизмы его регуляции;
- в) объясните роль дрожания при переохлаждении.

**9.** Применение препарата кокарбоксилазы, которая является фосфорилированной формой тиамина, полезно при недостаточности коронарного кровообращения, легочно-сердечных синдромах и различных патологических состояниях, требующих улучшения энергетического обмена в тканях.

Объясните механизм лечебного действия препарата кокарбоксилазы.

**10.** Биотин (витамин Н) косметологи называют «витамином красоты», так как при его недостаточности в числе многочисленных симптомов наблюдаются ломкость волос и ногтей, дряблость кожи. На этом основании биотин включается в состав многих косметических средств, улучшающих энергетический обмен.

Объясните механизм лечебного действия биотина. Для этого:

- а) напишите реакцию, в которой участвует биотин; укажите значение этой реакции;
- б) напишите схему процесса — основного источника энергии в организме, скорость которого снижается при гиповитаминозе Н.

### Эталоны ответов к тестовым заданиям

- |                             |                           |
|-----------------------------|---------------------------|
| 1. В, Г, Д.                 | 14. А, Г, Д.              |
| 2. Б, Д.                    | 15. Б, В, Г, Д.           |
| 3. 1 — Г, 2 — Д, 3 — А.     | 16. Б, В, Д.              |
| 4. Б, А, Г, Д, В.           | 17. А, Б, В, Г, Д.        |
| 5. В.                       | 18а. 1 — Б, 2 — Д, 3 — А. |
| 6. 1 — Г, 2 — В, 3 — А.     | 18б. 1 — Г, 2 — В, 3 — Г. |
| 7. 1 — Г, 2 — В, 3 — Д.     | 19а. 1 — Б, 2 — Г, 3 — В. |
| 8. Б.                       | 19б. 1 — А, 2 — Б, 3 — Г. |
| 9. Г.                       | 19в. 1 — В, 2 — Г, 3 — Д. |
| 10. а) В; б) В; в) В.       | 20а. 1 — Д, 2 — В, 3 — А. |
| 11. а) А; б) В; в) Д; г) В. | 20б. 1 — Б, 2 — Г, 3 — Д. |
| 12. А, Г, Д.                | 20в. 1 — В, 2 — Д, 3 — Б. |
| 13. А, Б, В, Д.             |                           |

# 8

## Обмен углеводов

**Цели изучения.** Знать и уметь объяснить:

- процессы переваривания и всасывания основных углеводов пищи, причины симптомов, возникающих при их нарушении;
- этапы синтеза и мобилизации гликогена, особенности мобилизации гликогена в печени и мышцах, значение синтеза и распада гликогена для поддержания гомеостаза глюкозы;
- механизмы регуляции обмена гликогена гормонами, причины и клинические проявления гликогеновых болезней;
- этапы аэробного и анаэробного катаболизма глюкозы, значение катаболизма глюкозы при разных физиологических состояниях организма, а также причины и последствия нарушения этого процесса;
- особенности окислительного и неокислительного этапов пентозофосфатного пути окисления глюкозы, причины и последствия нарушений этого процесса для быстропролиферирующих тканей, эритроцитов и тканей с активно протекающими восстановительными реакциями;
- этапы синтеза глюкозы (глюконеогенеза) из лактата, аминокислот и глицерола, регуляцию этого процесса, причины и последствия лактоацидоза;
- связь переключения синтеза глюкозы на ее распад с ритмом питания и физической нагрузкой организма.

Знания о структуре и свойствах углеводов необходимы для понимания их функции в организме человека. Прежде всего углеводы являются основными поставщиками энергии. На их долю приходится более 50% от суточного количества необходимых организму человека калорий. Углеводы составляют почти 75% массы суточного пищевого рациона. В промежутках между едой в качестве легкомобилизуемого резерва организм использует гликоген. В виде гликогена клетки запасают около 500 г этого полисахарида, что соответствует примерно 2000 ккал.

Следует отметить и структурную роль углеводов. В виде гликозамингликанов углеводы входят в состав межклеточного матрикса. Большое число белков (ферменты, белки-транспортёры, белки-рецепторы, гормоны, иммуноглобулины и т.д.) являются гликопротеинами. Углеводы используются для синтеза нуклеиновых кислот и входят в состав коферментов. Глюкуроны участвуют в процессах детоксикации эндогенных ядов и ксенобиотиков. Таким образом, кроме основной энергетической функции («клеточные дрова») углеводы участвуют во многих метаболических процессах.

## 8.1. Основные углеводы пищи. Строение, переваривание

Источником углеводов для организма человека являются углеводы пищи, основным из которых является крахмал. Кроме того, в пище содержатся глюкоза, сахароза, лактоза и другие углеводы, но в меньшем количестве.

### Моносахариды пищи (рис. 8.1А)

**Глюкоза** — это альдогексоза. Она может существовать в линейной и циклической формах. Циклическая форма глюкозы, предпочтительная в термодинамическом отношении, обуславливает химические свойства глюкозы. Наиболее важными стереоизомерами этого моносахарида является D- и L-глюкоза.

**Фруктоза** — кетогексоза (кетогруппа находится у второго углеродного атома). Фруктоза, так же как и глюкоза, существует в циклической форме, образуя  $\alpha$ - и  $\beta$ -аномеры.

### Дисахариды пищи (рис. 8.1Б)

**Сахароза** — дисахарид, состоящий из  $\alpha$ -D-глюкозы и  $\beta$ -D-фруктозы, соединённых  $\alpha, \beta$ -1,2-гликозидной связью. Сахароза — растворимый дисахарид, привлекающий человека своим сладким вкусом. Источником сахарозы служат растения, особенно такие, как сахарная свекла, сахарный тростник. Последнее объясняет возникновение тривиального названия сахарозы — тростниковый или свекловичный сахар, широко используемый людьми в пищевом рационе.

**Лактоза** — молочный сахар, является важнейшим дисахаридом молока млекопитающих. В коровьем молоке содержится до 5% лактозы, в женском молоке — до 8%. В лактозе аномерная OH-группа первого углеродного атома остатка D-галактозы связана  $\beta$ -гликозидной связью с четвертым углеродным атомом D-глюкозы ( $\beta$ -1,4-связь).

**Мальтоза** поступает с продуктами, содержащими частично гидролизованный крахмал, например солод, пиво. Мальтоза также образуется при расщеплении крахмала в кишечнике. Мальтоза состоит из двух остатков D-глюкозы, соединённых  $\alpha$ -1,4-гликозидной связью.

**Изомальтоза** — промежуточный продукт, образующийся при расщеплении крахмала в кишечнике. Состоит из двух остатков D-глюкозы, но соединены эти моносахариды  $\alpha$ -1,6-гликозидной связью.

### Полисахариды пищи (рис. 8.1В)

**Крахмал** является резервным полисахаридом растений и содержится в наибольшем количестве (до 45% от сухого вещества) в зернах злаков (пшеница, кукуруза, рис и т.д.), а также луковицах, стеблях и клубнях растений (в картофеле примерно 65%). Он содержится в клетках растений в виде гранул, практически нерастворим в воде. Крахмал — это разветвленный полисахарид, состоящий из остатков глюкозы (гомогликан).

В местах ветвления остатки глюкозы соединены  $\alpha$ -1,6-гликозидными связями. Линейные участки содержат примерно 20–25 остатков глюкозы. При этом формируется древовидная структура, в которой имеется лишь одна аномерная ОН-группа. Крахмал — это высокомолекулярное соединение с молекулярной массой порядка  $10^5$ – $10^8$  Да.

**Целлюлоза** (клетчатка) — основной структурный полисахарид растений. Это самое распространенное органическое соединение на Земле. Доля целлюлозы в клеточных стенках растений составляет 40–50%.

Целлюлоза — линейный полисахарид гомогликан, построенный из остатков глюкозы, соединенных между собой  $\beta$ -1,4-гликозидными связями. Пищеварительная система человека не имеет ферментов, гидролизующих  $\beta$ -связи в полисахаридах, поэтому целлюлоза является неиспользуемым углеводом, но этот пищевой компонент, как будет описано далее, необходим для нормального протекания процесса переваривания.

**Гликоген** — полисахарид животных и человека. Так же как крахмал в растениях, гликоген в клетках животных выполняет резервную функцию, хотя в пище содержится лишь в небольших количествах.

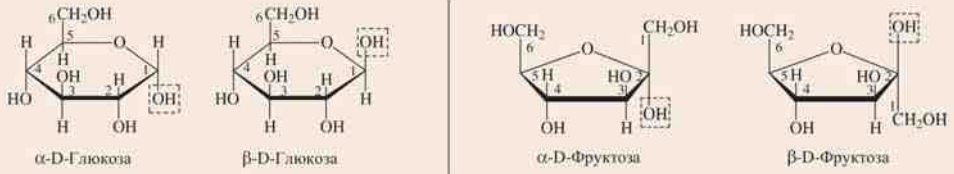
Гликоген представляет собой структурный аналог крахмала, но имеет большую степень ветвления: примерно на каждые 10 остатков глюкозы приходится одна  $\alpha$ -1,6-гликозидная связь.

### Переваривание углеводов

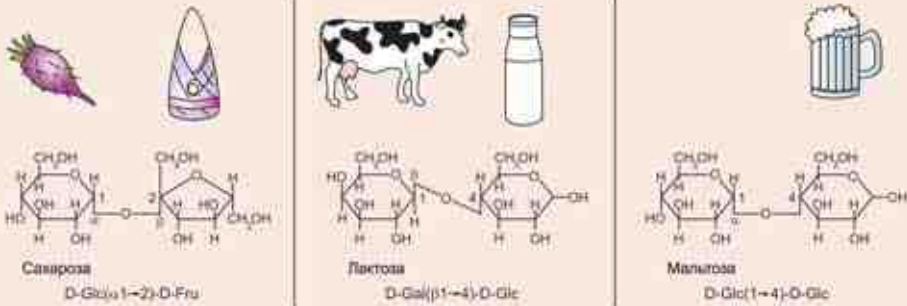
В эпителиальные клетки кишечника способны всасываться только моносахариды. Поэтому процесс переваривания заключается в ферментативном гидролизе гликозидных связей в углеводах, имеющих олиго- или полисахаридное строение.

### Переваривание углеводов в ротовой полости

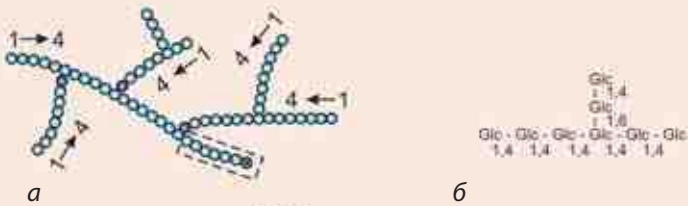
В ротовой полости пища измельчается при пережевывании, смачиваясь при этом слюной. Слюна на 99% состоит из воды и обычно имеет рН 6,8. В слю-



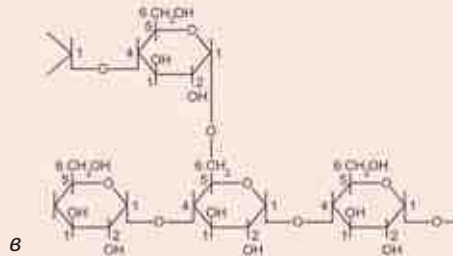
А



Б



В



**Рис. 8.1.** Структура углеводов пищи:

А — моносахариды; Б — дисахариды; В — крахмал и гликоген (а — общая схема; в рамке единственная в молекуле цепь, имеющая глюкозный остаток (обозначен крестиком) со свободным гликозидным гидроксилем — редуцирующий конец; б — фрагмент молекулы, включающий точку ветвления; в — гликозидные связи в молекуле крахмала и гликогена: 1,4 — в линейных участках, 1,6 — в местах разветвления)

не присутствует гидролитический фермент  **$\alpha$ -амилаза ( $\alpha$ -1,4-гликозидаза)**, которая расщепляет в крахмале  $\alpha$ -1,4-гликозидные связи. Полное расщепление крахмала в ротовой полости не происходит, так как действие фермента кратковременно. Кроме того, амилаза слюны не расщепляет  $\alpha$ -1,6-гликозидные связи, поэтому крахмал переваривается лишь частично с образованием крупных фрагментов — **декстринов** и небольшого количества **мальтозы**. Следует отметить, что амилаза слюны не гидролизует гликозидные связи в дисахаридах.

Действие амилазы слюны прекращается в кислой среде содержимого желудка (рН 1,5–2,5). Однако внутри пищевого комка активность амилазы может некоторое время сохраняться. Желудочный сок не содержит ферментов, расщепляющих углеводы. В желудочном содержимом возможен лишь незначительный кислотный гидролиз гликозидных связей.

### Переваривание углеводов в кишечнике

Последующие этапы переваривания нерасщепленного или частично расщепленного крахмала, а также других углеводов пищи происходят в тонком кишечнике в разных его отделах под действием гидролитических ферментов — **гликозидаз**.

В двенадцатиперстной кишке рН среды желудочного содержимого нейтрализуется, так как секрет поджелудочной железы имеет рН 7,5–8,0 и содержит бикарбонаты ( $\text{HCO}_3^-$ ). С секретом поджелудочной железы в кишечник поступает **панкреатическая  $\alpha$ -амилаза**. Этот фермент гидролизует  $\alpha$ -1,4-гликозидные связи в крахмале и декстринах.

Продуктами переваривания крахмала на этом этапе является дисахарид **мальтоза**, содержащая два остатка глюкозы, связанные  $\alpha$ -1,4-связью. Из тех остатков глюкозы, которые в молекуле крахмала находятся в местах разветвления и соединены  $\alpha$ -1,6-гликозидной связью, образуется дисахарид **изомальтоза**. Кроме того, образуется некоторое количество **олигосахаридов**, содержащих **3–8 остатков** глюкозы, связанных  $\alpha$ -1,4- и  $\alpha$ -1,6-связями.

$\alpha$ -амилаза поджелудочной железы, так же как  $\alpha$ -амилаза слюны, действует как **эндогликозидаза**. Панкреатическая  $\alpha$ -амилаза не расщепляет  $\alpha$ -1,6-гликозидные связи в крахмале. Этот фермент также не гидролизует  $\beta$ -1,4-гликозидные связи, которыми соединены остатки глюкозы в молекуле целлюлозы. Целлюлоза, таким образом, проходит через кишечник неизменной. Тем не менее непереваренная целлюлоза выполняет важную функцию балластного вещества, придавая пище дополнительный объем и положительно влияя на процесс переваривания. Кроме того, в толстом кишечнике целлюлоза может подвергаться действию бактериальных ферментов и частично расщепляться с образованием спиртов, органических кислот и  $\text{CO}_2$ . Продукты бактериального расщепления целлюлозы важны как стимуляторы перистальтики кишечника.

Дальнейшее переваривание мальтозы, изомальтозы, сахарозы, лактозы и олигосахаридов происходит под действием специфических ферментов в тонком кишечнике. Активность специфических олиго- и дисахаридаз в просвете кишечника низкая. Но ферменты активно действуют на поверхности эпителиальных клеток кишечника, образуя **ферментативные комплексы**.

**Сахаразо-изомальтазный комплекс** гидролизует сахарозу и изомальтозу, расщепляя  $\alpha$ -1,2- и  $\alpha$ -1,6-гликозидные связи. К тому же этот комплекс имеет мальтазную и мальтотриазную активность, гидролизует  $\alpha$ -1,4-гликозидные связи в мальтозе и мальтотриозе (трисахарид, образующийся из крахмала). На долю сахаразо-изомальтазного комплекса приходится 80% от всей мальтазной активности кишечника.

В тощей кишке содержание сахаразо-изомальтазного ферментативного комплекса достаточно высокое, но оно снижается в проксимальной и дистальной частях кишечника.

**Гликоамилазный комплекс** катализирует гидролиз  $\alpha$ -1,4-связи между глюкозными остатками в олигосахаридах, действуя с восстанавливающего конца. По механизму действия этот фермент относится к экзогликозидазам. Комплекс расщепляет также связи в мальтозе, действуя как мальтаза. Гликоамилазная активность комплекса наибольшая в нижних отделах тонкого кишечника.

**$\beta$ -гликозидазный комплекс (лактаза)** расщепляет  $\beta$ -1,4-гликозидные связи между галактозой и глюкозой в лактозе.

Лактаза, как и другие гликозидазные комплексы, связана с щеточной каемкой и распределена неравномерно по всему тонкому кишечнику. Активность лактазы колеблется в зависимости от возраста. Так, у плода она особенно активна в поздние сроки беременности и сохраняется на высоком уровне до 5–7-летнего возраста. Затем активность фермента снижается, составляя у взрослых 10% от уровня, характерного для детей.

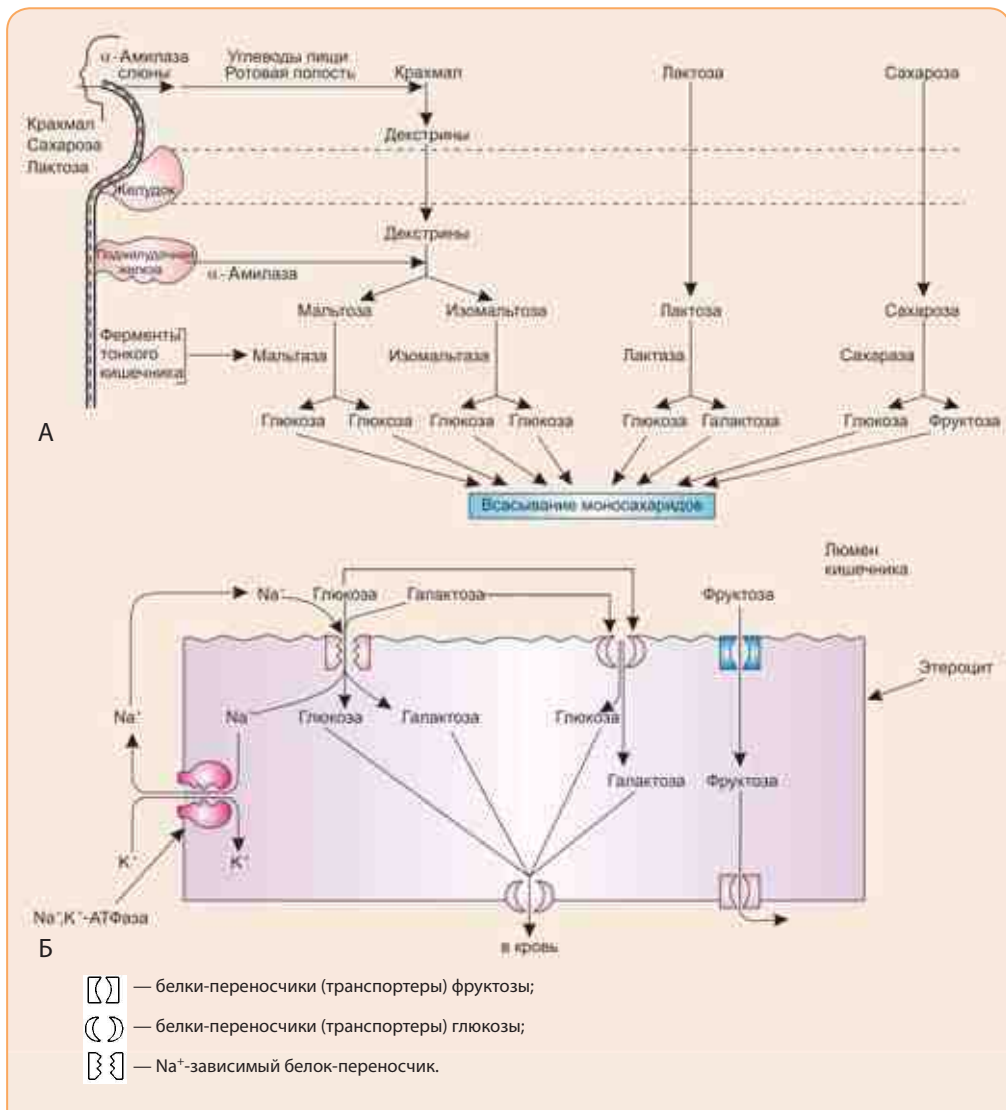
Совместное действие всех перечисленных ферментов завершает переваривание пищевых олиго- и полисахаридов с образованием моносахаридов, основным из которых является глюкоза. Кроме глюкозы из углеводов пищи образуются также фруктоза и галактоза, в меньшем количестве манноза, ксилоза, арабиноза (рис. 8.2).

## 8.2. Трансмембранный перенос глюкозы и других моносахаридов в клетки

### Всасывание моносахаридов в кишечнике (рис. 8.2Б)

Транспорт моносахаридов в клетки слизистой кишечника может осуществляться разными способами: путем **облегченной диффузии и активного транспорта**. В случае активного транспорта глюкоза и  $\text{Na}^+$  проходят через мембраны с люминальной стороны, связываясь с разными участками белка-переносчика.





**Рис. 8.2.** Переваривание (А) и всасывание (Б) углеводов:

А — переваривание углеводов в ротовой полости и кишечнике; Б — всасывание моносахаридов в кишечнике.

Всасывание моносахаридов из кишечника происходит путем облегченной диффузии с помощью специальных белков-переносчиков (транспортеров). Кроме того, глюкоза и галактоза переносятся в энтероцит путем вторично-активного транспорта, зависящего от градиента концентрации ионов натрия. Na-зависимые транспортеры обеспечивают всасывание глюкозы из просвета кишечника в энтероцит против градиента концентрации. Энергию, необходимую для этого транспорта, обеспечивают Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-АТФаза, которая работает как насос, откачивая из клетки Na<sup>+</sup> в обмен на K<sup>+</sup>. В отличие от глюкозы фруктоза транспортируется в любые клетки путем облегченной диффузии

При этом  $\text{Na}^+$  поступает в клетку по градиенту концентрации, и одновременно глюкоза транспортируется против градиента концентрации (вторично-активный транспорт, см. раздел 4). Следовательно, чем больше градиент  $\text{Na}^+$ , тем больше поступление глюкозы в энтероциты. Если концентрация  $\text{Na}^+$  во внеклеточной жидкости уменьшается, транспорт глюкозы снижается. Градиент концентрации  $\text{Na}^+$  создается работой  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФазы (см. раздел 5). Вторично-активный транспорт характерен также для галактозы.

Благодаря активному транспорту эпителиальные клетки кишечника могут поглощать глюкозу при ее очень низкой концентрации в просвете кишечника. Если же концентрация глюкозы в просвете кишечника велика, то она может транспортироваться в клетку путем облегченной диффузии. Таким же способом может всасываться и фруктоза.

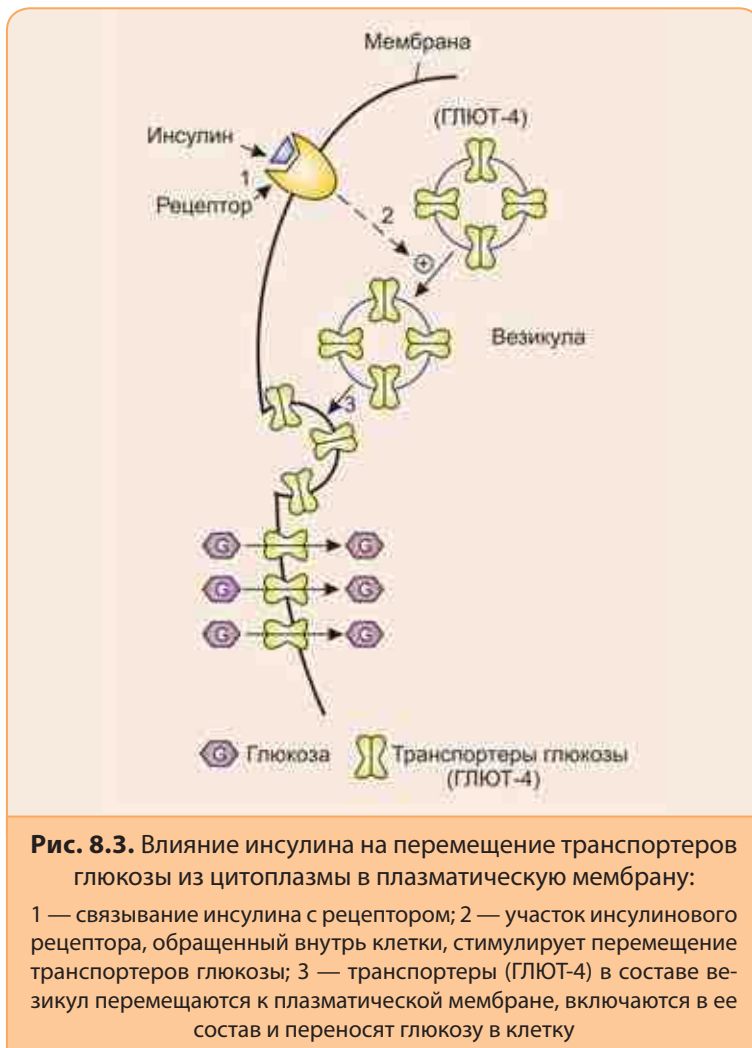
После всасывания моносахариды (главным образом глюкоза) покидают клетки слизистой кишечника через мембрану, обращенную к кровеносному капилляру, с помощью облегченной диффузии. Часть глюкозы (более половины) попадает в кровеносную систему и через воротную вену и доставляется в печень, а остальное количество глюкозы поступает в клетки других тканей.

### Транспорт глюкозы из крови в клетки

Потребление глюкозы клетками из кровотока происходит также путем **облегченной диффузии**. Следовательно, скорость трансмембранного потока глюкозы зависит только от градиента ее концентрации. Исключением являются клетки мышц и жировой ткани, где облегченная диффузия регулируется инсулином (гормон поджелудочной железы). В отсутствие инсулина плазматическая мембрана этих клеток непроницаема для глюкозы, так как она не содержит белки-переносчики (транспортёры) глюкозы. **Глюкозные транспортёры (ГЛЮТ)** называют также рецепторами глюкозы. Транспортёр имеет участок связывания глюкозы на внешней стороне мембраны. После присоединения глюкозы конформация белка изменяется, в результате чего глюкоза оказывается связанной с белком в участке, обращенном внутрь клетки. Затем глюкоза отделяется от транспортёра, переходя внутрь клетки.

Описаны пять типов ГЛЮТ. Они имеют сходную первичную структуру и доменную организацию, но отличаются локализацией и степенью родства к глюкозе.

Все типы ГЛЮТ могут находиться как в плазматической мембране, так и в цитозольных везикулах. ГЛЮТ-4 (и в меньшей мере ГЛЮТ-1) почти полностью находятся в цитоплазме клеток. Влияние инсулина на клетки, содержащие ГЛЮТ-4, приводит к перемещению везикул, содержащих ГЛЮТ, к плазматической мембране, слиянию с ней и встраиванию транспортёров в мембрану. После чего возможен облегченный транспорт глюкозы в эти клетки. После снижения концентрации инсулина в крови транспортёры глюкозы снова перемещаются в цитоплазму и поступление глюкозы в клетку прекращается (рис. 8.3).



Известны различные нарушения в работе транспортеров глюкозы. Наследственный дефект этих белков может лежать в основе инсулиннезависимого сахарного диабета (см. раздел 11).

### Нарушения переваривания и всасывания углеводов

В основе патологии переваривания и всасывания углеводов могут быть причины двух типов:

- 1) дефекты ферментов, участвующих в гидролизе углеводов в кишечнике;
- 2) нарушение всасывания продуктов переваривания углеводов в клетки слизистой кишечника.

В том и другом случае возникает осмотическая диарея, которую вызывают нерасщепленные дисахариды или невсосавшиеся моносахариды. Эти не востребуемые углеводы поступают в дистальные отделы кишечника, изменяя осмотическое давление содержимого кишечника. Оставшиеся в просвете кишечника углеводы частично подвергаются ферментативному расщеплению микроорганизмами с образованием органических кислот и газов. Все это приводит к притоку воды в кишечник, увеличению объема кишечного содержимого, усилению перистальтики, спазмам и болям, а также метеоризму.

Известны **наследственные** и **приобретенные** формы снижения активности ферментов. Симптомы врожденных форм проявляются достаточно рано, например после первых кормлений грудным молоком (при дефиците лактазы), после перехода на искусственное вскармливание или при добавлении в рацион сахара и крахмала (при дефиците  $\alpha$ -амилазы или специфических дисахаридаз). При отсутствии своевременного лечения врожденные формы патологии сопровождаются хроническим дисбактериозом и нарушениями физического развития ребенка.

Приобретенные формы патологии могут наблюдаться при кишечных заболеваниях, например гастритах, колитах, энтеритах. Следует заметить, что в этих случаях особенно часто снижается активность лактазы. Как уже говорилось, активность лактазы в кишечнике ниже, чем других дисахаридаз, поэтому уменьшение ее активности становится заметным в первую очередь.

Дефицит лактазы у взрослых людей может быть результатом снижения экспрессии гена лактазы возрастного характера. У отдельных людей это может проявляться непереносимостью молока.

Нарушения всасывания могут быть следствием дефекта какого-либо компонента (белка или фермента), участвующего в системе транспорта моносахаридов через мембрану. Так, описаны патологии, связанные с дефектом натрий-зависимого переносчика глюкозы.

Для **диагностики** различных нарушений переваривания используют пробы с нагрузкой определенными углеводами. Недостаточность кишечных дисахаридаз можно диагностировать с помощью введения дисахарида и последующего определения концентрации глюкозы в крови. Для большей чувствительности этот тест проводят, вводя сначала дисахарид (50 г), а затем эквивалентное количество составляющих его моносахаридов (по 25 г каждого). После нагрузки концентрация глюкозы в крови увеличивается примерно на 50% относительно нормы. При патологии подъем гликемической кривой незначителен.

Если тест при нагрузке моносахаридом сопровождается адекватным повышением его концентрации в крови, а нагрузка дисахаридом не дает нормальной реакции, то это, скорее всего, указывает на дефект кишечной дисахаридазы, а не системы транспорта.

О недостаточности лактазы можно судить, определяя водород в выдыхаемом воздухе (водородный тест). Водород образуется в результате действия бактериальных ферментов на лактозу.

### 8.3. Метаболизм глюкозы в клетках

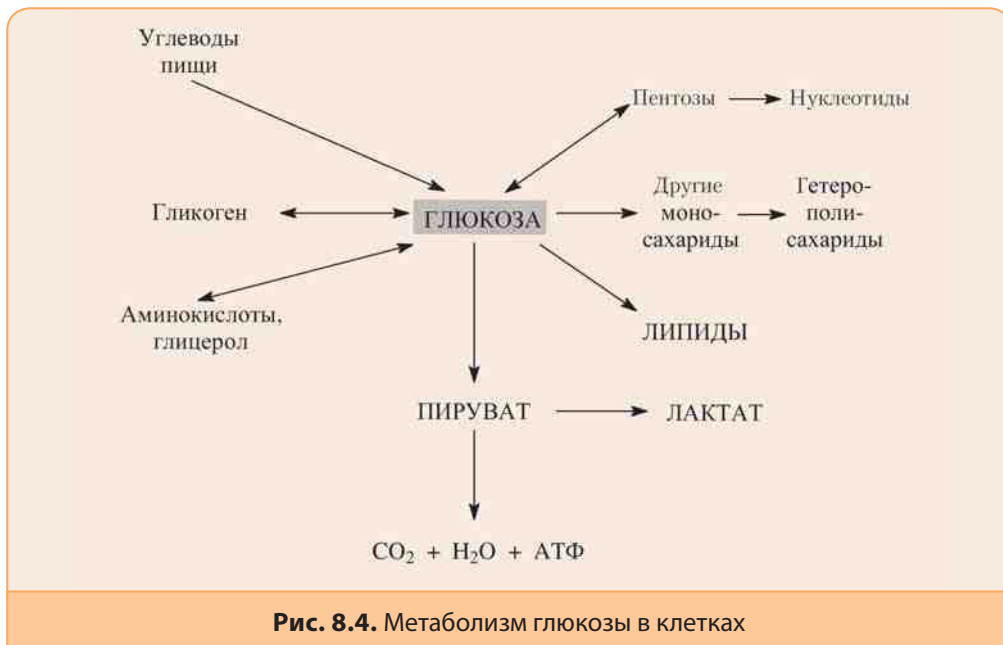
После всасывания в кишечнике моносахариды кровью воротной вены доставляются прежде всего в печень. Поскольку в составе основных углеводов пищи преобладает глюкоза, ее можно считать основным продуктом переваривания углеводов. Другие моносахариды, поступающие из кишечника в процессе метаболизма, могут превращаться в глюкозу или продукты ее метаболизма. Часть глюкозы в печени депонируется в виде гликогена, а другая часть через общий кровоток доставляется и используется разными тканями и органами. В промежутке между приемами пищи концентрация глюкозы в крови поддерживается на уровне 3,3–5,5 ммоль/л (60–100 мг/дл). А в период пищеварения может повышаться примерно до 150 мг/дл (8 ммоль/л).

#### Фосфорилирование глюкозы

В клетках глюкоза и другие моносахариды участвуют только в виде фосфорных эфиров. Фосфорилирование свободных моносахаридов — обязательная реакция на пути их использования, она приводит к образованию более реакционноспособных соединений и поэтому может рассматриваться как реакция активации.

Глюкоза, поступающая в клетки органов и тканей, сразу же подвергается фосфорилированию с использованием АТФ (рис. 8.4). Эту реакцию во многих тканях катализирует фермент **гексокиназа**, а в печени и поджелудочной железе — **глюкокиназа**. Фосфорилирование глюкозы практически **необратимая реакция**, так как протекает с использованием значительного количества энергии. Образование глюкозо-6-фосфата в клетке — это своеобразная «ловушка» для глюкозы, так как мембрана клетки непроницаема для фосфорилированной глюкозы (нет соответствующих транспортных белков). Кроме того, фосфорилирование уменьшает концентрацию свободной глюкозы в цитоплазме. В результате создаются благоприятные условия для облегченной диффузии глюкозы в клетки из крови.

**Глюкокиназа** имеет высокое значение  $K_m = 10$  ммоль/л и катализирует фосфорилирование глюкозы в гепатоцитах в период пищеварения. В этот период концентрация глюкозы в воротной вене больше, чем в других отделах кровяного русла, и может превышать 10 ммоль/л, а следовательно, активность глюкокиназы в гепатоцитах повышается. В отличие от гексокиназы активность глюкокиназы не ингибируется продуктом реакции — глюкозо-6-фосфатом. Поэтому при повышении ее уровня в крови концентрация глюкозы в клетке



**Рис. 8.4.** Метаболизм глюкозы в клетках

в фосфорилированной форме тоже повышается. В гепатоциты глюкоза проникает путем облегченной диффузии при участии транспортера ГЛЮТ-2 (независимого от инсулина). ГЛЮТ-2, так же как глюкокиназа, имеет высокую  $K_m$ , что способствует повышению скорости поступления глюкозы в гепатоциты в период пищеварения.

Преимущественное потребление глюкозы гепатоцитами предотвращает чрезмерное повышение ее концентрации в крови в абсорбтивном периоде. Это, в свою очередь, снижает вероятность протекания нежелательных реакций с участием глюкозы, например гликозилирования белков.

**Гексокиназа** отличается от глюкокиназы высоким сродством к глюкозе и низким значением  $K_m < 0,1$  ммоль/л. Следовательно, этот фермент в отличие от глюкокиназы активен при низкой концентрации глюкозы в крови, что характерно для постабсорбтивного состояния. В этот период гексокиназа обеспечивает потребление глюкозы мозгом, эритроцитами и другими тканями.

### Дефосфорилирование глюкозо-6-фосфата

Превращение глюкозо-6-фосфата в глюкозу возможно в печени, почках и клетках эпителия кишечника. В клетках этих органов имеется фермент **глюкозо-6-фосфатаза**, катализирующая отщепление фосфатной группы гидролитическим путем:



Свободная глюкоза способна диффундировать из этих органов в кровь. В других органах и тканях нет глюкозо-6-фосфатазы, и дефосфорилирование глюкозо-6-фосфата невозможно. Примером подобного необратимого проникновения глюкозы в клетку являются мышцы, где глюкозо-6-фосфат может использоваться только в метаболизме этой клетки.

## Метаболизм глюкозо-6-фосфата

Глюкозо-6-фосфат может использоваться в клетке в различных превращениях, основными из которых являются: синтез гликогена, катаболизм с образованием  $\text{CO}_2$  и  $\text{H}_2\text{O}$  или лактата, синтез пентоз. Распад глюкозы до конечных продуктов служит источником энергии для организма. Вместе с тем промежуточные продукты метаболизма глюкозо-6-фосфата могут использоваться для синтеза аминокислот, нуклеотидов, глицерола и жирных кислот (см. рис. 8.4).

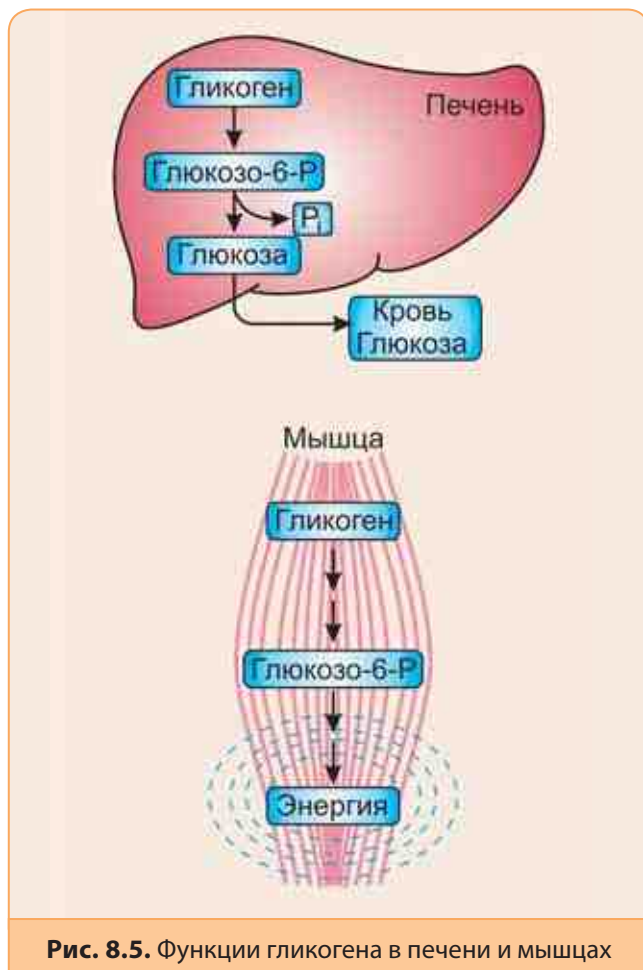
## 8.4. Метаболизм гликогена

Многие ткани синтезируют в качестве резервной формы глюкозы гликоген (рис. 8.5). Синтез и распад гликогена обеспечивают постоянство концентрации глюкозы в крови и создают депо для ее использования тканями по мере необходимости. Молекула гликогена малорастворима и, следовательно, не влияет на осмотическое давление в клетке. Это обстоятельство объясняет, почему в клетке депонируется гликоген, а не свободная глюкоза.

Гликоген хранится в цитозоле клетки в форме гранул диаметром 10–40 нм. С гранулами связаны и некоторые ферменты, участвующие в метаболизме гликогена, что облегчает их взаимодействие с субстратами. Разветвленная структура гликогена обеспечивает появление большого количества концевых участков. Это способствует работе ферментов, отщепляющих или присоединяющих мономеры при распаде или синтезе гликогена, так как молекулы ферментов могут одновременно работать на нескольких ветвях полисахарида.

Гликоген депонируется главным образом в печени и скелетных мышцах. После приема пищи, богатой углеводами, запас гликогена в печени может составлять примерно 5% от ее массы. Мышцы могут запастись до 1% гликогена, но так как масса мышечной ткани значительно больше, чем в печени, то и количество гликогена мышц больше. В организме может содержаться до 450 г гликогена.

Распад гликогена печени служит в основном для поддержания уровня глюкозы в крови в постабсорбтивном периоде. Поэтому содержание гликогена в печени изменяется в зависимости от ритма питания. При длительном голодании оно снижается почти до нуля. Гликоген мышц служит резервом глюкозы, которая является источником энергии при мышечном сокращении. Мышечный гликоген не используется для поддержания уровня глюкозы в крови. Как уже упомина-



**Рис. 8.5.** Функции гликогена в печени и мышцах

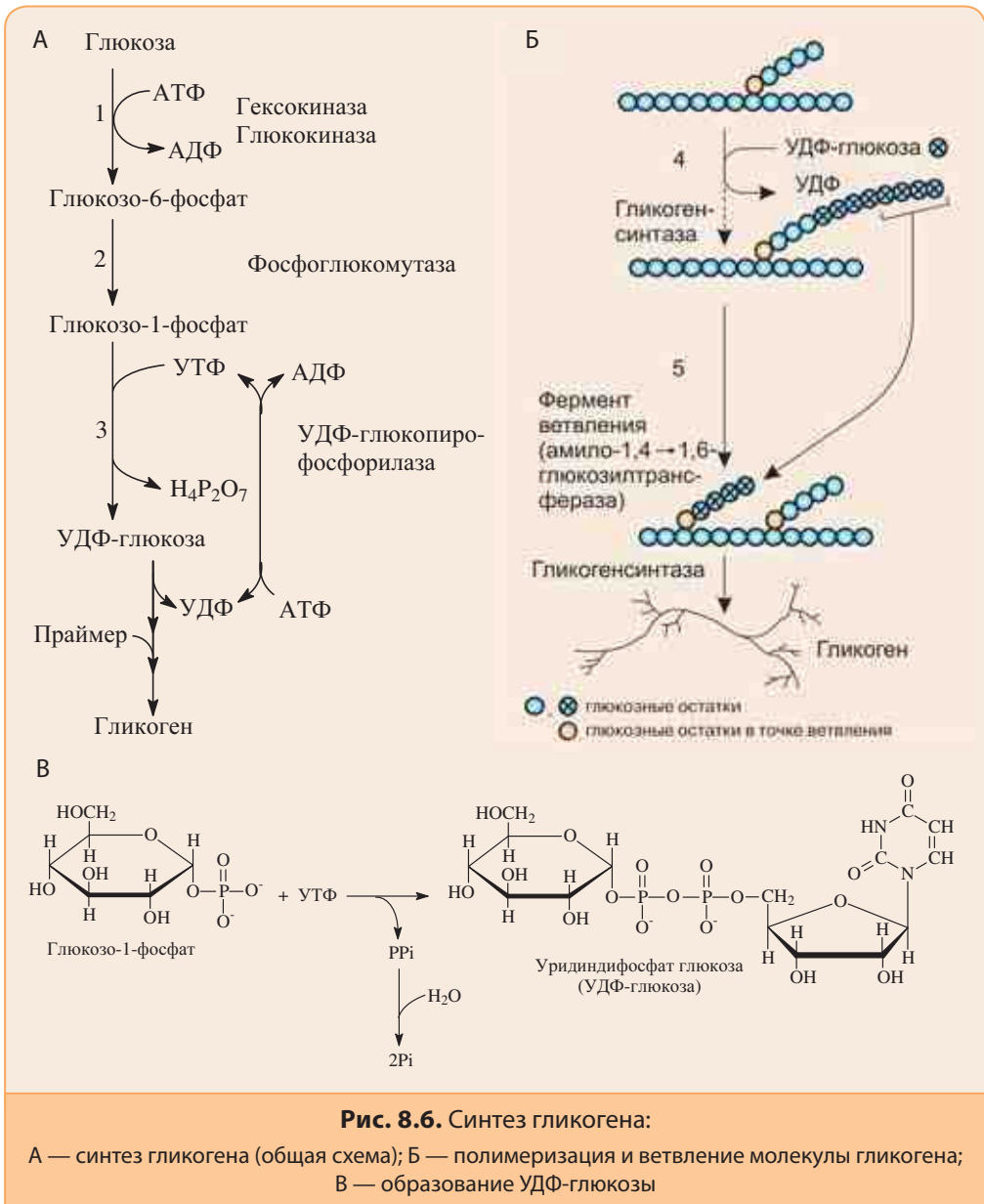
лось ранее, в клетках мышц нет фермента глюкозо-6-фосфатазы, и образование свободной глюкозы невозможно. Расход гликогена в мышцах зависит в основном от физической нагрузки (см. рис. 8.5).

### Синтез гликогена (гликогеногенез)

Гликоген синтезируется в период пищеварения (1–2 ч после приема углеводной пищи). Следует отметить, что синтез гликогена из глюкозы (рис. 8.6), как всякий анаболический процесс, является эндергоническим, т.е. требующим затрат энергии

Глюкоза, поступающая в клетку, фосфорилируется при участии АТФ (реакция 1). Затем глюкозо-6-фосфат в обратимой реакции превращается в глюкозо-1-фосфат (реакция 2) под действием фермента **фосфоглюкомутазы**. Глюкозо-





**Рис. 8.6.** Синтез гликогена:

А — синтез гликогена (общая схема); Б — полимеризация и ветвление молекулы гликогена; В — образование УДФ-глюкозы

1-фосфат по термодинамическому состоянию мог бы служить субстратом для синтеза гликогена. Но в силу обратимости реакции глюкозо-6-фосфат  $\leftrightarrow$  глюкозо-1-фосфат синтез гликогена из глюкозо-1-фосфата и его распад оказались бы также обратимыми и поэтому неконтролируемыми. Чтобы синтез гликогена был термодинамически необратимым, необходима дополнительная стадия

образования уридиндифосфатглюкозы из УТФ и глюкозо-1-фосфата (реакция 3). Фермент, катализирующий эту реакцию, назван по обратной реакции — **УДФ-глюкопирофосфорилаза**. Однако в клетке обратная реакция не протекает, потому что образующийся в ходе прямой реакции пирофосфат очень быстро расщепляется пирофосфатазой на две молекулы фосфата.

Реакция образования УДФ-глюкозы обуславливает необратимость всей последовательности реакций, протекающих при синтезе гликогена. Этим же объясняется невозможность распада гликогена путем простого обращения процесса его синтеза.

УДФ-глюкоза далее используется как донор остатка глюкозы при формировании макромолекулы гликогена. Эту реакцию катализирует фермент **гликогенсинтаза (глюкозилтрансфераза)**. Поскольку в данной реакции не используется АТФ, фермент называется синтазой, а не синтетазой.

Так как гликоген в клетке не расщепляется полностью, синтез гликогена осуществляется путем удлинения уже имеющейся молекулы полисахарида, называемой «затравкой», или **праймером**. К «затравке» последовательно присоединяются молекулы глюкозы. Строением молекулы «затравки» как бы предопределяется тип связи, который возникает в реакции трансгликозилирования. В состав «затравки» может входить белок **гликогенин**, в котором к ОН-группе одного из тирозиновых остатков присоединена олигосахаридная цепочка (примерно 8 остатков глюкозы). Глюкозные остатки переносятся гликогенсинтазой на нередуцирующий конец олигосахарида и связываются  $\alpha$ -1,4-гликозидными связями. По окончании синтеза гликогенин остается включенным в гранулу гликогена.

Разветвления в структуре гликогена образуются при участии **амило-1,4  $\rightarrow$  1,6-глюкозилтрансферазы**, называемой ферментом «ветвления» — branching enzyme. Как только гликогенсинтаза синтезирует линейный участок, примерно до 11 глюкозных остатков (реакция 4), фермент ветвления переносит ее концевой блок, содержащий 6–7 остатков, на внутренний остаток глюкозы этой или другой цепи (реакция 5). В точке ветвления концевой остаток глюкозы олигосахарида соединяется с гидроксильной группой в  $C_6$ -положении с образованием  $\alpha$ -1,6-гликозидной связи. Новая точка ветвления может быть образована на расстоянии не менее четырех остатков от любой уже существующей. Таким образом, по мере синтеза гликогена многократно возрастает число ветвлений. Концы цепей служат точками роста молекулы при ее синтезе и началом при ее распаде.

### **Распад гликогена (гликогенолиз)**

Распад гликогена, или его мобилизация, происходит в ответ на повышение потребности организма в глюкозе. Гликоген печени распадается в основном в интервалах между приемами пищи или этот процесс ускоряется в печени и мышцах во время физической работы.

Распад гликогена (рис. 8.7) происходит путем последовательного отщепления остатков глюкозы в виде глюкозо-1-фосфата. Гликозидная связь расщепляется с использованием неорганического фосфата, поэтому процесс называется **фосфороллизом**, а фермент — **гликогенфосфорилазой**.

Так же как и синтез, расщепление гликогена начинается с нередуцирующего конца полисахаридной цепи. При этом наличие разветвленной структуры гликогена облегчает быстрое высвобождение глюкозных остатков, так как чем больше концов имеет молекула гликогена, тем больше молекул гликогенфосфорилазы могут действовать одновременно.

Гликогенфосфорилаза расщепляет только  $\alpha$ -1,4-гликозидные связи (реакция 1). Последовательное отщепление глюкозных остатков прекращается, когда до точки ветвления остается четыре мономера. Подобная особенность в действии гликогенфосфорилазы обусловлена размером и строением ее активного центра.

Дальнейшее расщепление гликогена требует участия двух других ферментов. Сначала три оставшихся до точки ветвления глюкозных остатка переносятся при участии **олигосахаридтрансферазы** (реакция 2) на нередуцирующий конец соседней цепи, удлиняя ее и, таким образом, создавая условия для действия фосфорилазы. Оставшийся в точке ветвления глюкозный остаток гидролитически отщепляется с помощью  **$\alpha$ -1,6-глюкозидазы** в виде свободной глюкозы (реакция 3), после чего линейный участок гликогена может вновь атаковаться фосфорилазой.

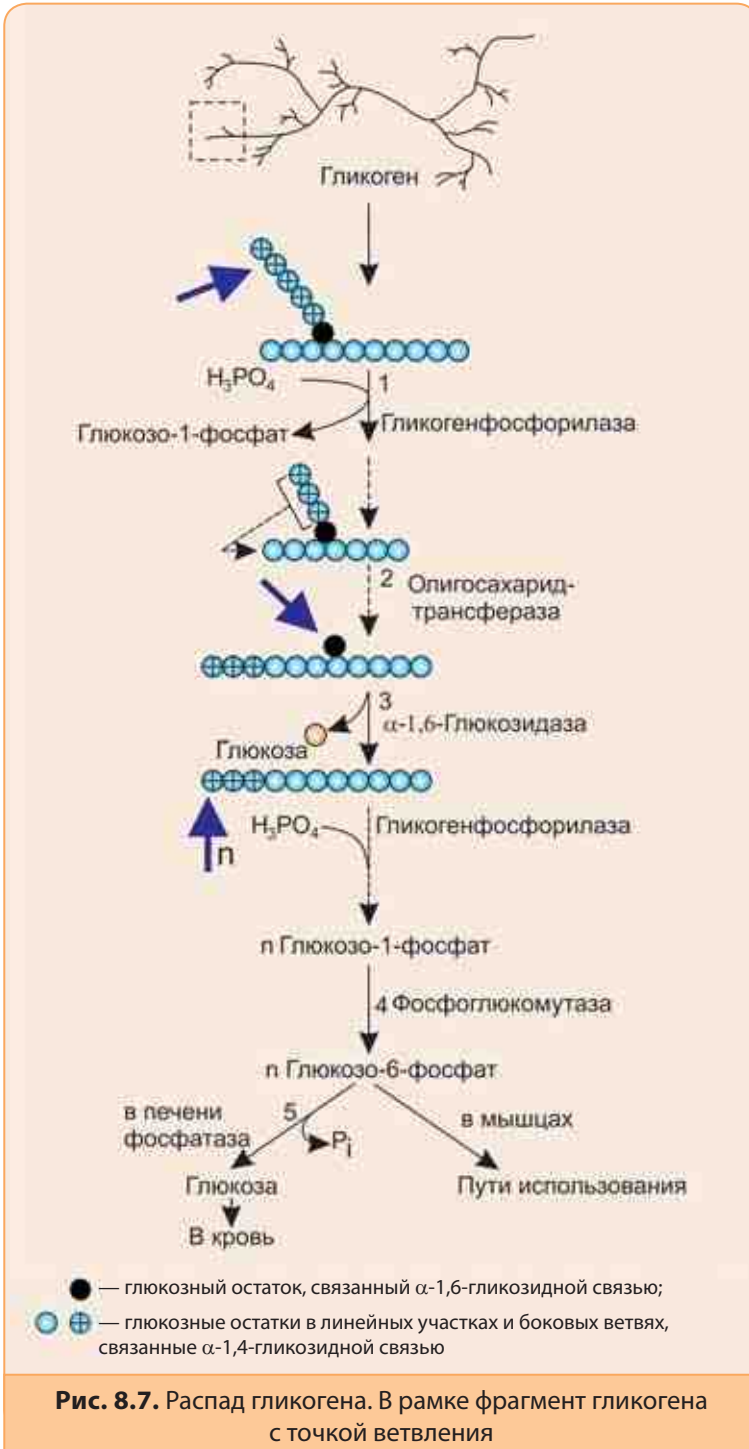
Перенос трех остатков глюкозы и удаление мономера из точки ветвления (реакция 2 и 3) катализирует один и тот же фермент, который обладает двумя разными ферментативными активностями — трансферазной и глюкозидазной. Его называют **деветвящим (debranching enzyme) ферментом**.

Продукт действия гликогенфосфорилазы глюкозо-1-фосфат затем изомеризуется в глюкозо-6-фосфат **фосфоглюкомутазой** (реакция 4). Далее глюкозо-6-фосфат включается в процесс катаболизма или другие метаболические пути. В печени (но не в мышцах) глюкозо-6-фосфат может гидролизироваться с образованием глюкозы, которая выделяется в кровь. Эту реакцию катализирует фермент **глюкозо-6-фосфатаза** (реакция 5).

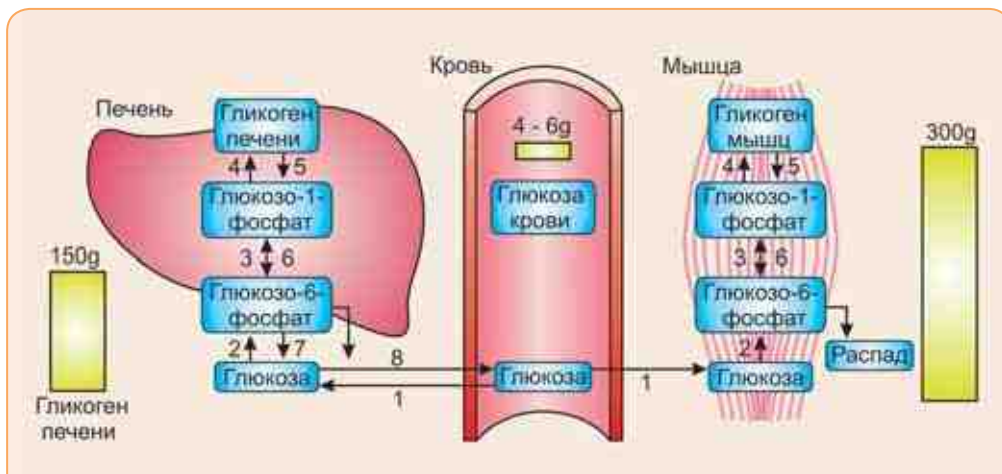
## **Биологическое значение обмена гликогена в печени и мышцах**

На рис. 8.8 приведена общая схема синтеза и распада гликогена. Сравнение этих процессов позволяет сделать следующие выводы:

- синтез и распад гликогена протекают по разным метаболическим путям;
- печень запасает глюкозу в виде гликогена не столько для собственных нужд, сколько для поддержания постоянной концентрации глюкозы в крови и, следовательно, обеспечивает глюкозой другие ткани. Присутствие в печени глюкозо-6-фосфатазы обуславливает эту главную функцию печени;



**Рис. 8.7.** Распад гликогена. В рамке фрагмент гликогена с точки ветвления



**Рис. 8.8.** Синтез и распад гликогена:

1–4 — реакции синтеза гликогена в печени и мышцах; 5–6 — реакции мобилизации гликогена в печень и мышцы; 7–8 — реакции дефосфорилирования глюкозо-6-фосфата и поступление глюкозы в кровь. Реакция происходит в печени в отличие от мышц, в которых отсутствует фермент фосфатаза

- функция мышечного гликогена заключается в освобождении глюкозо-6-фосфата, потребляемого в самой мышце для окисления и получения энергии;
- синтез гликогена — процесс эндергонический. Так, на включение одного остатка глюкозы в полисахаридную цепь используется 1 моль АТФ и 1 моль УТФ;
- распад гликогена до глюкозо-6-фосфата не требует энергии;
- направление процесса в сторону синтеза или распада гликогена обеспечивается регуляцией.

## 8.5. Регуляция метаболизма гликогена

Процессы накопления глюкозы в виде гликогена и его распад должны быть согласованы с потребностями организма в глюкозе как источнике энергии. Одновременное протекание этих метаболических путей невозможно, так как в этом случае образуется холостой цикл, существование которого приведет только к бесполезной растрате АТФ.

Изменение направления процессов в метаболизме гликогена обеспечивают регуляторные механизмы, в которых участвуют гормоны. Переключение процессов синтеза и мобилизации гликогена происходит при смене абсорбтивного периода на постабсорбтивный или состояния покоя организма на режим физи-

ческой работы. В переключении этих метаболических путей в печени участвуют гормоны **инсулин**, **глюкагон** и **адреналин**, а в мышцах — **инсулин** и **адреналин**.

### **Характеристика гормонов, регулирующих обмен гликогена**

Первичным сигналом для синтеза и секреции инсулина и глюкагона является изменение уровня глюкозы в крови. В норме концентрация глюкозы в крови соответствует 3,3—5,5 ммоль/л (60—100 мг/дл).

**Инсулин** — белковый гормон, синтезируется и секретируется в кровь  $\beta$ -клетками островков Лангерганса поджелудочной железы.  $\beta$ -клетки чувствительны к изменениям концентрации глюкозы в крови и секретируют инсулин в ответ на повышение ее содержания после приема пищи. Поступление глюкозы в  $\beta$ -клетки обеспечивает транспортный белок (ГЛЮТ-2), который отличается низким сродством к ней. Следовательно, этот белок транспортирует глюкозу в клетку поджелудочной железы лишь после того, как ее содержание в крови будет выше нормального уровня (более 5,5 ммоль/л).

**Глюкагон** — это гормон «голода», который вырабатывается  $\alpha$ -клетками поджелудочной железой в ответ на снижение уровня глюкозы в крови. По химической природе глюкагон является пептидом.

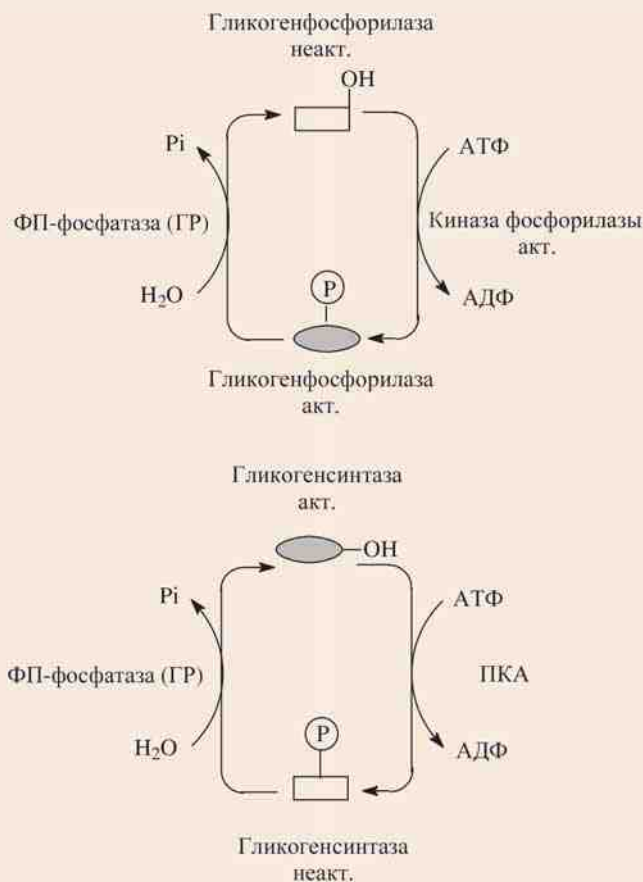
**Адреналин** синтезируется из аминокислоты тирозина и выделяется из клеток мозгового вещества надпочечников в ответ на сигналы нервной системы, идущие из мозга при возникновении экстремальных ситуаций (например, бегство или борьба), требующих срочной мышечной деятельности. Адреналин является сигналом «тревоги». Он должен мгновенно обеспечить мышцы и мозг источником энергии.

### **Регуляция активности гликогенфосфорилазы и гликогенсинтазы**

Поскольку синтез и распад гликогена протекают по различным метаболическим путям, эти процессы могут контролироваться реципрокно. Влияние гормонов на синтез и распад гликогена осуществляется путем изменения в противоположных направлениях активности **двух ключевых ферментов: гликогенсинтазы и гликогенфосфорилазы**, с помощью фосфорилирования и дефосфорилирования (рис. 8.9).

**Гликогенфосфорилаза** существует в двух формах: 1) фосфорилированная — активная; 2) дефосфорилированная — неактивная. Фосфорилирование осуществляется путем переноса фосфатного остатка с АТФ на гидроксильную группу одного из сериновых остатков фермента. Следствием этого являются конформационные изменения молекулы фермента и его активация.

Взаимопревращения двух форм гликогенфосфорилазы обеспечиваются действием ферментов **киназы фосфорилазы и фосфопротеинфосфатазы** (фермент, структурно связанный с молекулами гликогена). В свою очередь активность киназы фосфорилазы и фосфопротеинфосфатазы также регулируется путем фосфорилирования и дефосфорилирования.

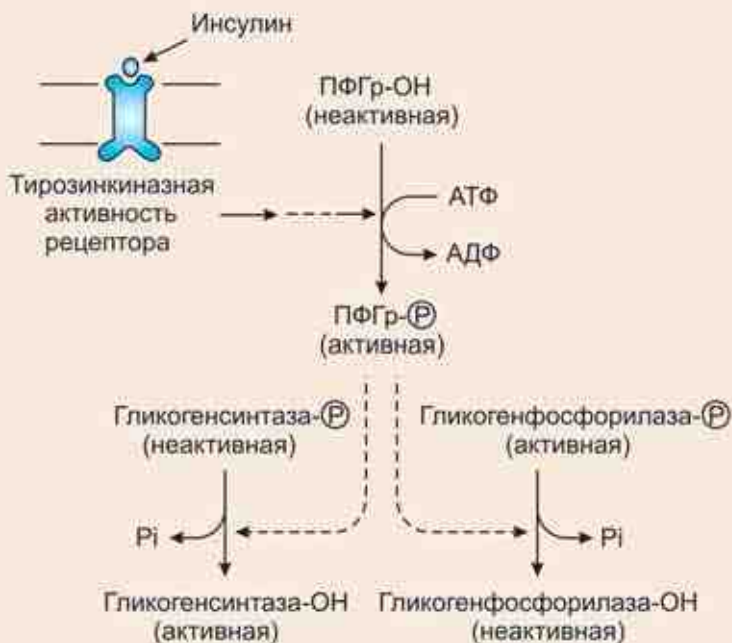


**Рис. 8.9.** Изменение активности гликогенфосфорилазы и гликогенсинтазы.

Кружками обозначены молекулы фермента: активные — черные, неактивные — белые. ФП-фосфатаза (ГР) — фосфопротеинфосфатаза гранул гликогена; ПКА — протеинкиназа А

**Активация киназы фосфорилазы** происходит под действием протеинкиназы А (цАМФ-зависимой). цАМФ сначала активирует протеинкиназу А, которая фосфорилирует киназу фосфорилазы, переводя ее в активное состояние, а та в свою очередь фосфорилирует гликогенфосфорилазу. Синтез цАМФ стимулируется адреналином и глюкагоном (см. раздел 5).

**Активация фосфопротеинфосфатазы** происходит в результате реакции фосфорилирования, катализируемой специфической протеинкиназой, которая, со своей стороны, активируется инсулином. Эта протеинкиназа фосфорилирует и тем самым активирует фосфопротеинфосфатазу, которая дефосфорилирует



**Рис. 8.10.** Влияние инсулина на активность гликогенсинтазы и гликогена фосфорилазы:

ПФГр — фосфопротеинфосфатаза гранул гликогена

и, следовательно, инактивирует киназу фосфорилазы и гликогенфосфорилазу (рис. 8.10).

**Активность гликогенсинтазы** также изменяется в результате фосфорилирования и дефосфорилирования. Однако есть существенные различия в регуляции гликогенфосфорилазы и гликогенсинтазы:

- фосфорилирование гликогенсинтазы катализирует ПКА и вызывает ее инактивацию;
- дефосфорилирование гликогенсинтазы под действием фосфопротеинфосфатазы, наоборот, ее активирует.

## Регуляция метаболизма гликогена в печени

Как уже отмечалось, первичным сигналом для синтеза инсулина и глюкагона является изменение концентрации глюкозы в крови. Инсулин и глюкагон постоянно присутствуют в крови, но при смене абсорбтивного периода на поабсорбтивный изменяется их относительная концентрация, что является главным фактором, переключающим метаболизм гликогена в печени. Отношение



концентрации инсулина в крови к концентрации глюкогона называется **инсулин-глюкагоновым индексом**.

**В постабсорбтивном периоде** инсулин-глюкагоновый индекс снижается и решающим становится влияние глюкогона.

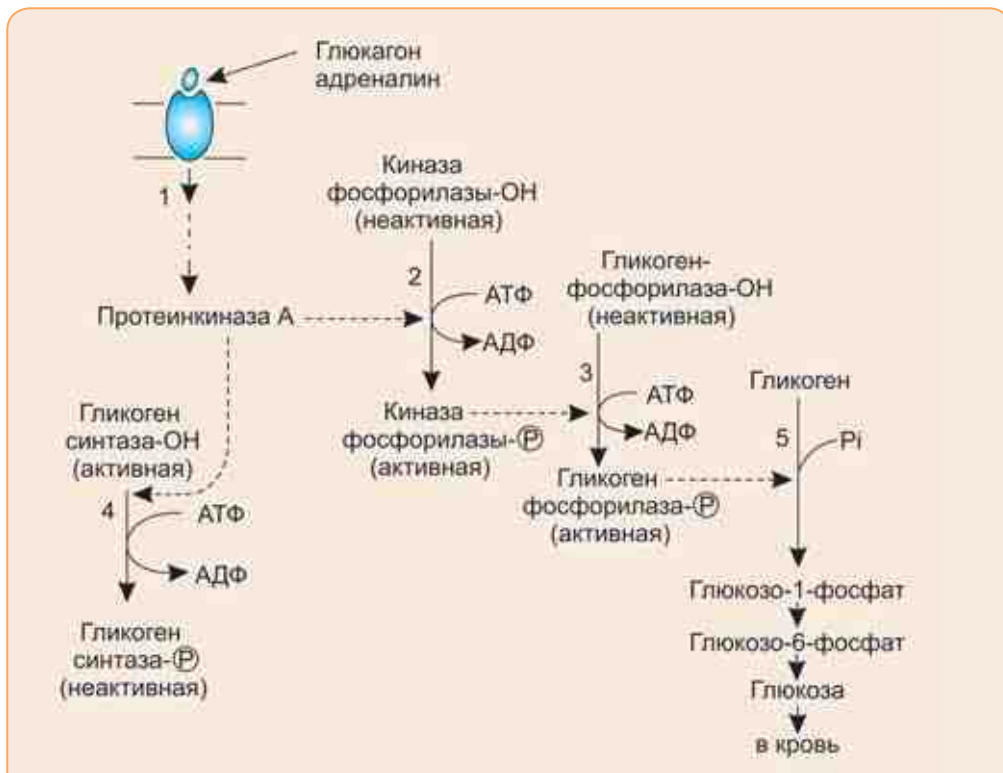
**Глюкагон** является для клетки печени внешним сигналом о необходимости выделения в кровь глюкозы за счет распада гликогена — гликогенолиза или синтеза глюкозы из других веществ — глюконеогенеза (этот процесс будет изложен позднее). Гормон связывается с рецептором на плазматической мембране и активирует при посредничестве G-белка аденилатциклазу, которая катализирует образование цАМФ из АТФ (см. раздел 5). Далее следует каскад реакций, приводящий в печени к активации гликогенфосфорилазы и ингибированию гликогенсинтазы (рис. 8.11). Этот механизм приводит к высвобождению из гликогена глюкозо-1-фосфата, который превращается в глюкозо-6-фосфат. Затем под влиянием глюкозо-6-фосфатазы образуется свободная глюкоза, способная выйти из клетки в кровь. Таким образом, глюкагон в печени, стимулируя распад гликогена, способствует поддержанию глюкозы в крови на постоянном уровне.

**Адреналин** имеет сходный с глюкагоном механизм действия. Но в клетках печени возможно включение и другой эффекторной системы передачи сигнала (рис. 8.12). Результатом действия адреналина в печени являются фосфорилирование и активация гликогенфосфорилазы.

Какая система передачи сигнала в клетку будет использована, зависит от типа рецепторов, с которыми взаимодействует адреналин. Так, взаимодействие адреналина с  $\beta_2$ -рецепторами клеток печени включает аденилатциклазную систему. Взаимодействие же адреналина с  $\alpha_1$ -рецепторами приводит в действие инозитолфосфатный механизм трансмембранной передачи гормонального сигнала. Результатом действия обеих систем является фосфорилирование ключевых ферментов и переключение процессов с синтеза гликогена на его распад.

**В период пищеварения** преобладающим является влияние **инсулина**, так как инсулин-глюкагоновый индекс в этом случае повышается. В целом инсулин влияет на обмен гликогена противоположно глюкагону. Инсулин снижает концентрацию глюкозы в крови в период пищеварения, действуя на клетки печени следующим образом:

- снижает уровень цАМФ в клетках;
- активирует фосфопротеинфосфатазу гранул гликогена, которая дефосфорилирует гликогенсинтазу и таким образом ее активирует. Кроме того, фосфопротеинфосфатаза дефосфорилирует и, следовательно, инактивирует киназу фосфорилазы и гликогенфосфорилазу;
- индуцирует синтез глюкокиназы, тем самым ускоряет фосфорилирование глюкозы в клетке. Следует напомнить, что регуляторным фактором в метаболизме гликогена является также величина  $K_m$  глюкокиназы, которая намного выше, чем  $K_m$  гексокиназы. Смысл этих различий понятен: пе-



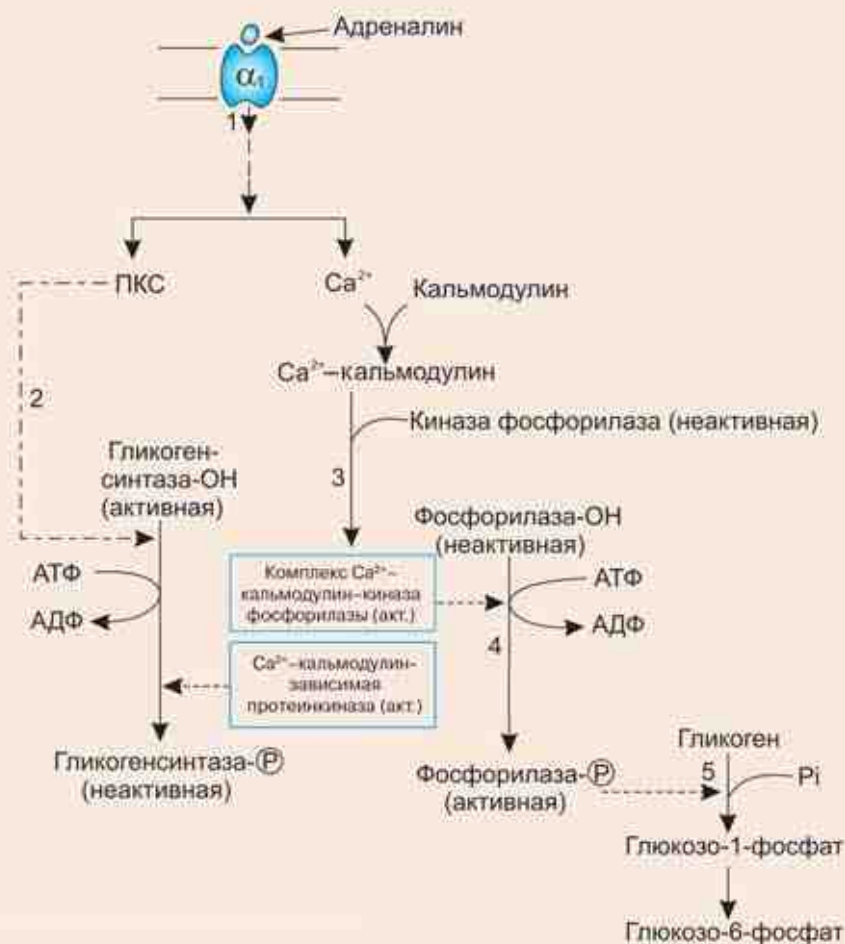
**Рис. 8.11.** Регуляция синтеза и распада гликогена в печени глюкагоном и адреналином:

1 — глюкагон и адреналин взаимодействуют со специфическими мембранными рецепторами. Комплекс гормон–рецептор трансформирует сигнал через аденилатциклязную систему на протеинкиназу А, переводя ее в активное состояние; 2 — протеинкиназа А фосфорилирует и активирует киназу фосфорилазы; 3 — киназа фосфорилазы фосфорилирует гликогенфосфорилазу, переводя ее в активную форму; 4 — протеинкиназа А фосфорилирует также гликогенсинтазу, переводя ее в неактивное состояние; 5 — в результате ингибирования гликогенсинтазы и активации гликогенфосфорилазы гликоген включается в процесс распада

чень не должна потреблять глюкозу для синтеза гликогена, если ее количество в крови в пределах нормы.

Все вместе приводит к тому, что инсулин одновременно активирует гликогенсинтазу и ингибирует гликогенфосфорилазу, переключая процесс мобилизации гликогена на его синтез.

В печени существует и **аллостерическая регуляция гликогенфосфорилазы** за счет изменения в клетке уровня АТФ, АДФ и АМФ. Замедление утилизации АТФ сопровождается снижением активности гликогенфосфорилазы и уменьшением скорости распада гликогена. Напротив, увеличение расхода АТФ



**Рис. 8.12.** Регуляция синтеза и распада гликогена в печени адреналином и  $\text{Ca}^{2+}$ :

1 — взаимодействие адреналина с  $\alpha_1$ -рецептором передает сигнал через инозитолфосфатную систему на фосфолипазу, переводит ее в активное состояние, активирует мобилизацию  $\text{Ca}^{2+}$  из ЭР и активацию протеинкиназы С (ПКС); 2 — протеинкиназа С фосфорилирует гликогенсинтазу и переводит ее в неактивное состояние; 3 — комплекс  $4\text{Ca}^{2+}$ —кальмодулин активирует киназу фосфорилазы и кальмодулинзависимые протеинкиназы; 4 — киназа фосфорилазы фосфорилирует гликогенфосфорилазу и тем самым ее активирует; 5 — гликогенфосфорилаза катализирует распад гликогена

ведет к повышению уровня АМФ, активации гликогенфосфорилазы и ускорению распада гликогена. АТФ и АМФ являются аллостерическими эффекторами по отношению к гликогенфосфорилазе.

## Регуляция метаболизма гликогена в мышцах

Метаболизм гликогена в мышцах обеспечивает энергетическим материалом как интенсивную работу мышц (бег или борьба), так и энергозатраты в состоянии покоя.

В **экстремальных ситуациях** в мышечных клетках мобилизация гликогена ускоряется **адреналином**. Связывание адреналина с  $\beta$ -рецепторами, ассоциированными с аденилатциклазной системой, приводит к образованию цАМФ в клетке и последовательному фосфорилированию и активации киназы фосфорилазы и гликогенфосфорилазы (рис. 8.13, путь 3), стимулирующих распад гликогена.

Образованный из гликогена глюкозо-6-фосфата вовлекается в аэробный и анаэробный распад глюкозы и обеспечивает клетки АТФ.

Инактивация гликогенсинтазы под влиянием адреналина в мышечных клетках проходит так же, как в печени.

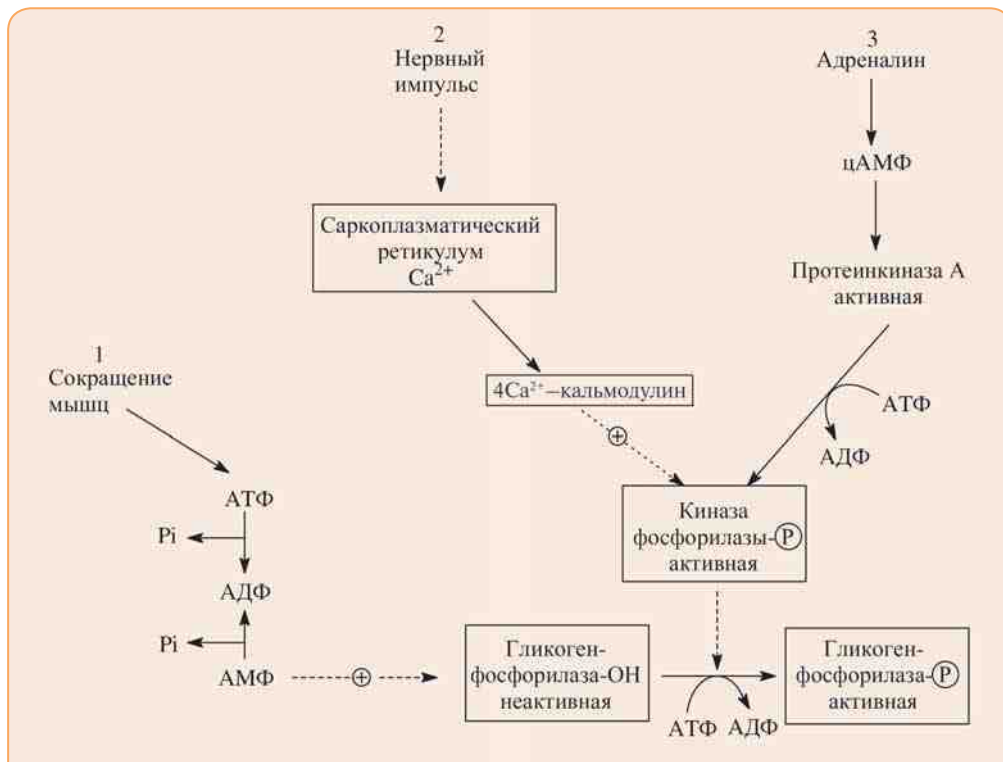
В **состоянии покоя** при низких концентрациях адреналина в крови гликогенфосфорилаза мышц находится в дефосфорилированном — неактивном — состоянии, но распад гликогена все-таки происходит. Это объясняется тем, что гликогенфосфорилаза активируется способом, не связанным с ее фосфорилированием, так как уровень цАМФ в клетке низкий. В данной ситуации происходит аллостерическая активация гликогенфосфорилазы, активаторами фермента являются АМФ и  $H_3PO_4$ , образующиеся в клетке при распаде АТФ (рис. 8.13, путь 1).

При **умеренных мышечных сокращениях**, т.е. в ситуации, не требующей включения аденилатциклазной системы, киназа фосфорилазы активируется аллостерически (рис. 8.13, путь 2). В этом случае аллостерическими эффекторами являются ионы  $Ca^{2+}$ , концентрация которых резко возрастает при сокращении мышц в ответ на сигнал от двигательного нерва. Активность фермента снижается сразу же, как только концентрация  $Ca^{2+}$  в клетке уменьшается после поступления сигнала к расслаблению мышц. Таким образом, роль ионов  $Ca^{2+}$  заключается не только в инициации мышечного сокращения, но также в обеспечении мышц энергией. Активация киназы фосфорилазы мышц с помощью ионов  $Ca^{2+}$  опосредована кальмодулином. Кальмодулин в данном случае является прочно связанной субъединицей фермента.

В **мышцах в период пищеварения**, если он совпадает с состоянием покоя, стимулируется синтез гликогена. Мышечная работа во время пищеварения замедляет процесс синтеза гликогена, так как при этом мышцы используют для окисления глюкозу крови, поступающую из кишечника.

В переключении мобилизации гликогена на запасание глюкозы участвует **инсулин**. Как уже говорилось, глюкоза поступает в мышечные и жировые клетки с помощью глюкозных транспортеров **ГЛЮТ-4**. Инсулин стимулирует перемещение ГЛЮТ-4 и встраивание их в мембрану клеток.

Влияние инсулина на скорость синтеза гликогена в мышцах осуществляется посредством изменения активности гликогенсинтазы и гликогенфосфори-



**Рис. 8.13.** Активация гликогенфосфорилазы мышц:

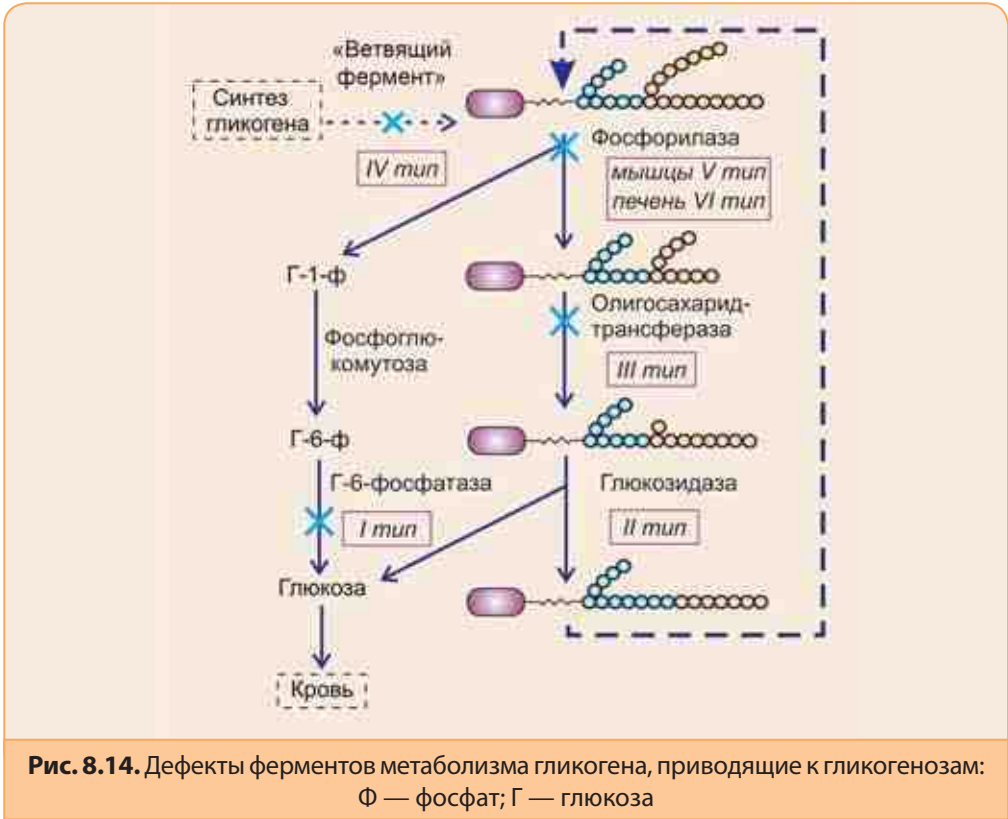
1 — аллостерическая активация гликогенфосфорилазы. В процессе мышечного сокращения происходит использование АТФ с образованием АМФ, который является аллостерическим активатором гликогенфосфорилазы (в дефосфорилированной форме); 2 — нервный импульс инициирует освобождение  $\text{Ca}^{2+}$  из саркоплазматического ретикулума. Ионы  $\text{Ca}^{2+}$  образуют комплекс с кальмодулином, способный активировать киназу фосфорилазы; 3 — активация гликогенфосфорилазы адреналином посредством аденилатциклазной системы

лазы — ключевых ферментов, о чем уже говорилось при обсуждении влияния инсулина на метаболизм гликогена в печени.

## Нарушения обмена гликогена

**Гликогеновые болезни** — это группа наследственных патологий, причиной которых является снижение или отсутствие активности отдельных ферментов, катализирующих реакции синтеза или распада гликогена или нарушение регуляции этих ферментов.

**Гликогенозы** — заболевания, обусловленные дефектом ферментов, участвующих в распаде гликогена (рис. 8.14). Они проявляются или необычной структурой гликогена, или его избыточным накоплением в печени, сердечной или скелетных



**Рис. 8.14.** Дефекты ферментов метаболизма гликогена, приводящие к гликогенозам: Ф — фосфат; Г — глюкоза

мышцах, почках, легких и других органах. В табл. 8.1 описаны некоторые типы гликогенозов, различающихся характером и локализацией энзимдефекта.

Наиболее изучена болезнь Гирке (гликогеноз I типа), при этом заболевании нарушено расщепление гликогена из-за отсутствия фермента глюкозо-6-фосфатазы, структура гликогена сохраняется нормальной. Свободная глюкоза не образуется, а глюкозо-6-фосфат окисляется до лактата. Гипогликемия приводит к активации катаболизма жирных кислот и образованию кетонных тел.

Термин «гликогеноз» был впервые предложен К.Ф. Кори и Г.Т. Кори, они же предложили систему нумерации этих болезней. Однако в настоящее время преобладает деление гликогенозов на две группы: **печеночные и мышечные**.

**Печеночные формы** гликогенозов ведут к нарушению использования гликогена для поддержания уровня глюкозы в крови. Поэтому общим симптомом для них является гипогликемия в постабсорбтивный период.

**Мышечные формы гликогенозов** характеризуются нарушением в энергоснабжении скелетных мышц. Эти болезни проявляются при физических нагрузках и сопровождаются болями и судорогами в мышцах, слабостью и быстрой утомляемостью.

Таблица 8.1

Тип	Болезнь	Дефект фермента	Структурные и клинические проявления дефекта
I	Von Gierke's (Гирке)	Глюкозо-6-фосфатаза	Тяжелая постабсорбционная гипогликемия, лактоацидоз, гиперлипидемия
II	Pompe's (Помпе)	Лизосомальная $\alpha$ -глюкозидаза	Гранулы гликогена в лизосомах
III	Cori's (Кори)	Олигосахарид-трансфераза	Измененная структура гликогена, гипогликемия
IV	Andersen's (Андерсен)	«Ветвящий» фермент	Измененная структура гликогена
V	McArdle's (Мак-Ардл)	Мышечная фосфоорилаза	Отложение гликогена в мышцах, судороги при физической нагрузке
VI	Hers' (Херс)	Фосфоорилаза печени	Гипогликемия, но не такая тяжелая, как при I типе

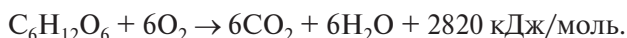
## Агликогенозы

Агликогеноз (**гликогеноз 0** по классификации) — заболевание, возникающее в случае дефекта **гликогенсинтазы**. В печени и других тканях больных наблюдается очень низкое содержание гликогена. Это проявляется резко выраженной гипогликемией в постабсорбтивном периоде. Характерным симптомом являются судороги, проявляющиеся особенно по утрам. Болезнь совместима с жизнью, но больные дети нуждаются в частом кормлении.

## 8.6. Катаболизм глюкозы

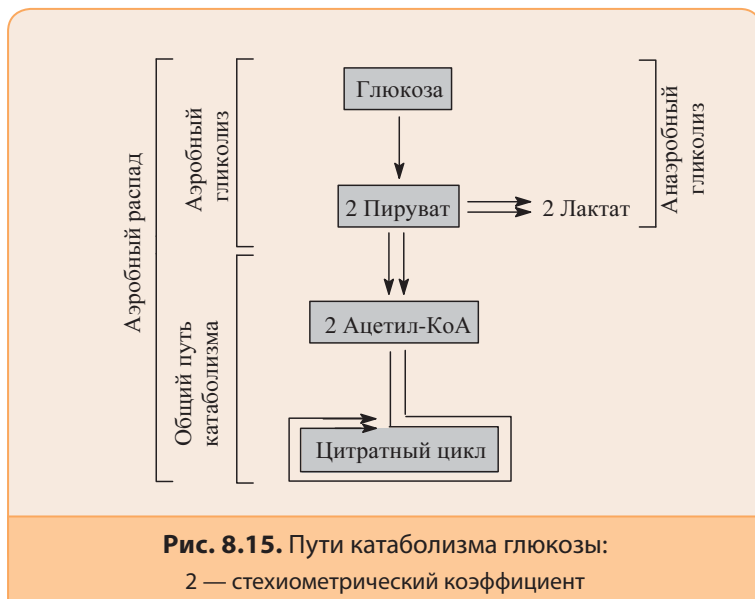
Катаболизм глюкозы является основным поставщиком энергии для процессов жизнедеятельности организма. Пути катаболизма глюкозы представлены на рис. 8.15.

**Аэробный распад** (рис. 8.16) глюкозы — это предельное ее окисление до  $\text{CO}_2$  и  $\text{H}_2\text{O}$ . Этот процесс, являющийся основным путем катаболизма глюкозы у аэробных организмов, может быть выражен следующим суммарным уравнением:



Аэробный распад глюкозы включает несколько стадий:

- аэробный гликолиз — процесс окисления глюкозы с образованием двух молекул пирувата;
- общий путь катаболизма, включающий превращение пирувата в ацетил-КоА и его дальнейшее окисление в цитратном цикле (см. раздел 7);



**Рис. 8.15.** Пути катаболизма глюкозы:  
2 — стехиометрический коэффициент

- цепь переноса электронов на кислород, сопряженная с реакциями дегидрирования, происходящими в процессе распада глюкозы (см. раздел 7);

**Аэробным гликолизом** называют процесс окисления глюкозы до пирувиноградной кислоты, протекающий в присутствии кислорода. Этот процесс составляет специфический для глюкозы путь катаболизма.

Таким образом, **аэробный распад глюкозы** до  $\text{CO}_2$  и  $\text{H}_2\text{O}$  включает реакции аэробного гликолиза и последующее окисление пирувата в общих путях катаболизма.

**Анаэробный гликолиз** включает те же реакции специфического пути распада глюкозы до пирувата, но с последующим превращением пирувата в лактат (см. рис. 8.15), т.е. **термины «анаэробный распад» и «анаэробный гликолиз» совпадают**. Анаэробный гликолиз протекает без использования кислорода, так как в определенных ситуациях обеспечение кислородом тканей может не соответствовать их потребностям.

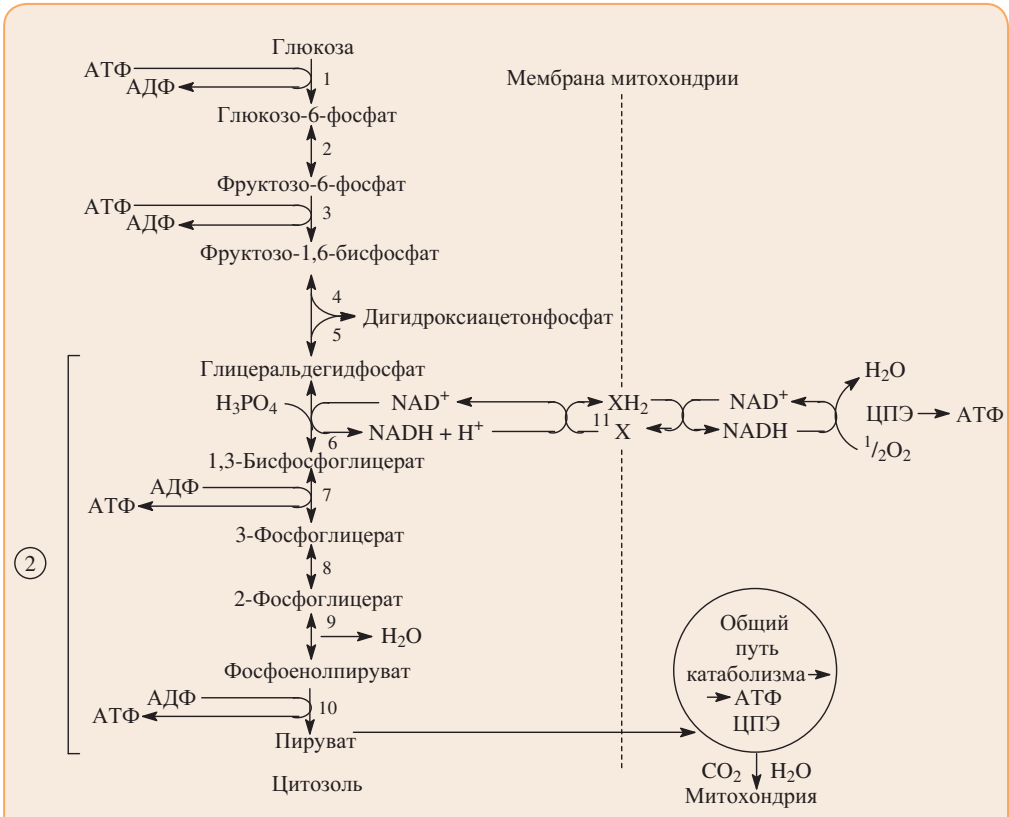
## Аэробный гликолиз

Все ферменты, катализирующие реакции этого процесса, локализованы в цитозоле клетки.

В аэробном гликолизе можно выделить два этапа (рис. 8.17).

**А.** Подготовительный этап, в ходе которого глюкоза фосфорилируется и расщепляется на две молекулы фосфотриоз. Эта серия реакций протекает с использованием двух молекул АТФ. На подготовительном этапе превращениям подвергаются гексозы.





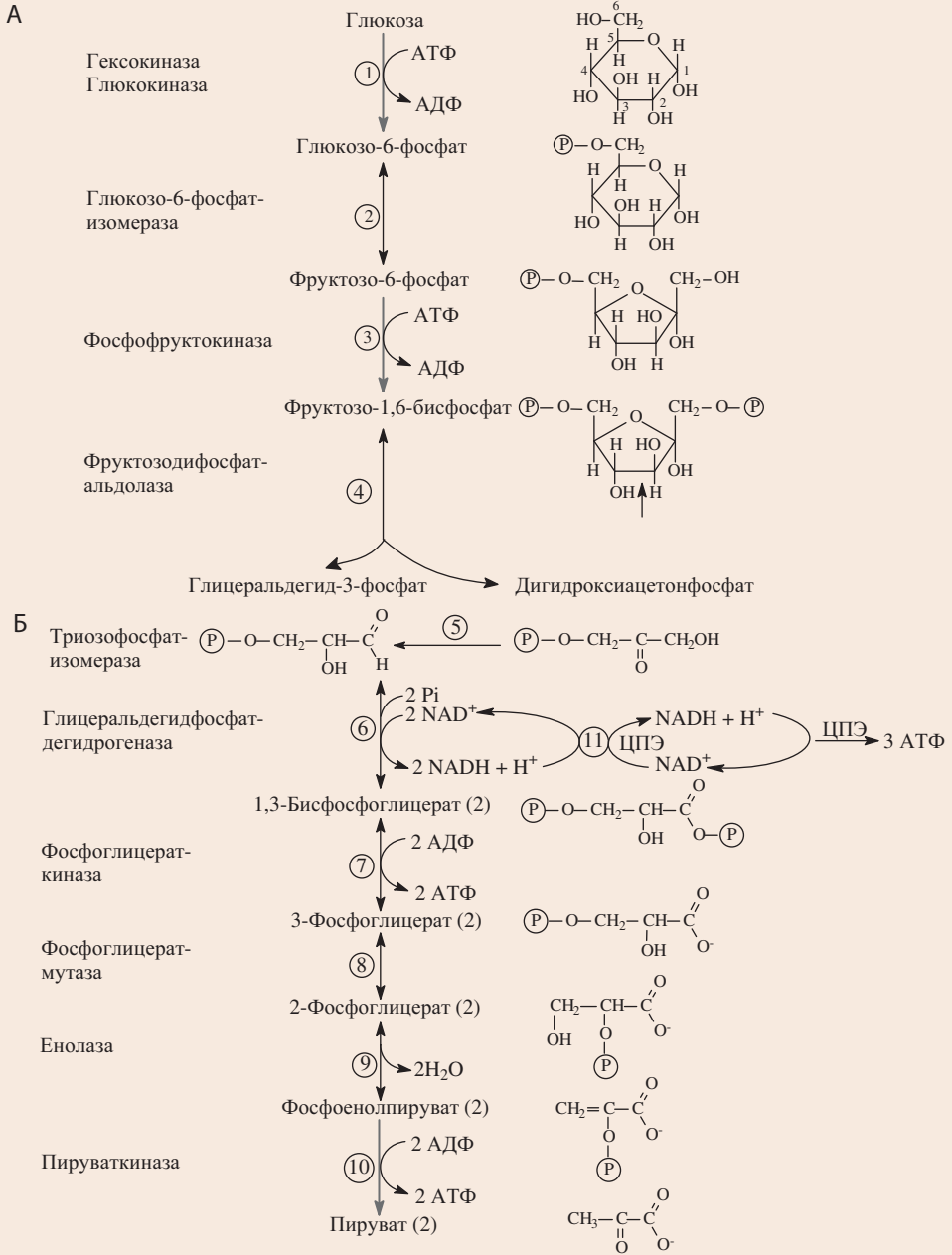
**Рис. 8.16.** Аэробный распад глюкозы:

1–10 — реакции аэробного гликолиза; 11 — челночный механизм транспорта водорода в митохондрии; ② — стехиометрический коэффициент

**Б.** Этап, сопряженный с синтезом АТФ. В результате этой серии реакций фосфотриозы превращаются в пируват. Энергия, высвобождающаяся на этом этапе, используется для синтеза 10 молей АТФ. На этапе превращения подвергаются триозы, а затем карбоновые кислоты.

**Характеристика аэробного гликолиза:**

- большинство реакций обратимо, за исключением трех (реакции 1, 3, 10);
- все метаболиты находятся в фосфорилированной форме;
- источниками фосфатной группы в реакциях фосфорилирования являются АТФ (реакции 1 и 3) или неорганический фосфат (реакция 6);
- регенерация  $NAD^+$  (реакции 6, 11), являющаяся необходимым условием протекания гликолиза, происходит при аэробном гликолизе посредством дыхательной цепи. В этом случае водород транспортируется в митохондрии с помощью челночного механизма при участии переносчиков.



**Рис. 8.17.** Последовательность реакций аэробного гликолиза:

А — подготовительный этап (реакции 1–5); Б — этап, сопряженный с синтезом АТФ (реакции 6–11)

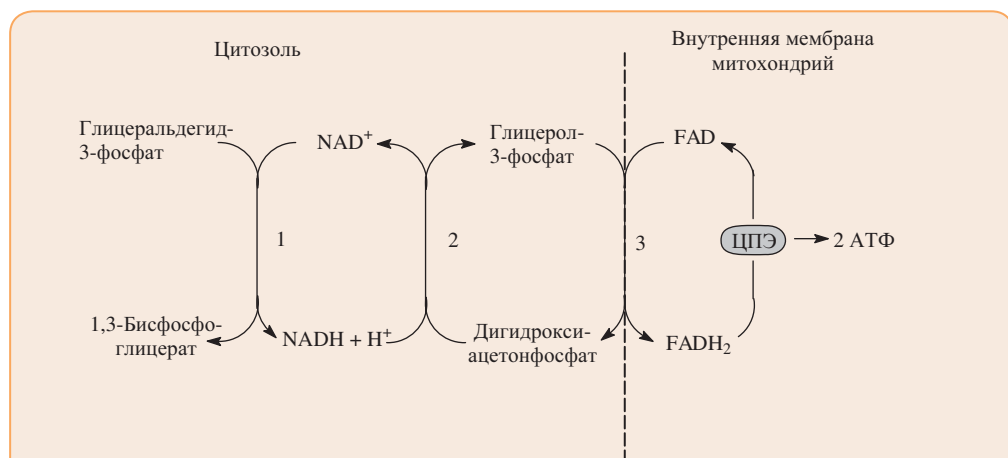
Это происходит потому, что мембрана митохондрий непроницаема для протонов;

- образование АТФ при гликолизе может идти двумя путями: либо субстратным фосфорилированием, когда для фосфорилирования АДФ используется энергия макроэргической связи субстрата (реакции 7, 10), либо путем окислительного фосфорилирования АДФ, сопряженного с дыхательной цепью (реакции 6, 11).

## Окисление цитоплазматического NADH в митохондриальной дыхательной цепи. Челночные системы

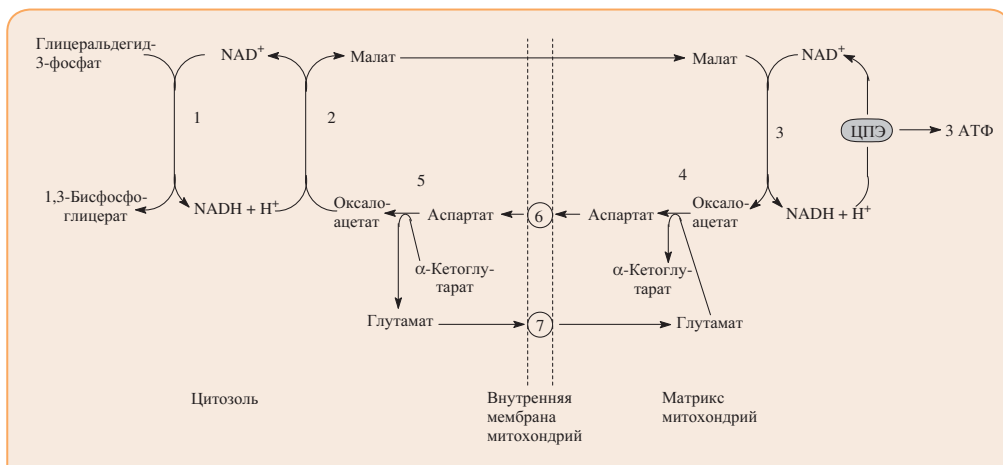
NADH, образующийся при окислении глицеральдегид-3-фосфата в аэробном гликолизе, подвергается окислению путем переноса атомов водорода в митохондриальную дыхательную цепь. Однако цитозольный NADH не способен передавать водород на дыхательную цепь, потому что митохондриальная мембрана для него непроницаема. Перенос водорода происходит с помощью специальных систем, называемых **челночными**. В этих системах водород транспортируется через мембрану при участии пар субстратов, связанных соответствующими дегидрогеназами, т.е. с обеих сторон митохондриальной мембраны находится специфическая дегидрогеназа. Известны две челночные системы: глицеролфосфатная (рис. 8.18) и малат-аспартатная (рис. 8.19).

Глицеролфосфатная челночная система работает в клетках белых мышц, печени. Однако в клетках сердечных мышц митохондриальная глицерол-3-



**Рис. 8.18.** Глицеролфосфатная челночная система:

1 — глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа; 2 — редуктаза дигидроксиацетонфосфата (цитозольный фермент); 3 — глицерол-3-фосфатдегидрогеназа (митохондриальный фермент)



**Рис. 8.19.** Малат-аспаратная челночная система:

1 — глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа; 2, 3 — окислительно-восстановительная реакция, протекающая в цитозоле; и в митохондриях в противоположных направлениях; 4, 5 — реакция трансаминирования, протекающая в цитозоле; и в митохондриях в противоположных направлениях; 6, 7 — транслоказы, обеспечивающие транспорт аспартата, глутамата и  $\alpha$ -кетоглутарата через мембрану митохондрий

фосфатдегидрогеназа отсутствует. Вторая челночная система является более универсальной.

Обе челночные системы существенно отличаются по количеству синтезированного АТФ. В первой системе Р/О равно 2, так как водород вводится в ЦПЭ на уровне КоQ. Вторая система более энергетически эффективна, так как передает водород в ЦПЭ через митохондриальный  $\text{NAD}^+$  и отношение Р/О близко к 3.

### Баланс АТФ при аэробном гликолизе

На образование фруктозо-1,6-бисфосфата из одной молекулы глюкозы требуется 2 молекулы АТФ (реакция 1 и 3 на рис. 8.17). Реакции, связанные с синтезом АТФ, происходят после распада глюкозы на две фосфотриозы, т. е. на втором этапе гликолиза. На этом этапе происходят две реакции субстратного фосфорилирования и синтезируется **две молекулы АТФ** (реакции 7 и 10). Кроме того, 1 молекула глицеральдегид-3-фосфата дегидрируется (реакция 6), а  $\text{NADH}$  передает водород в митохондриальную ЦПЭ, где синтезируется **три молекулы АТФ** путем окислительного фосфорилирования. В данном случае количество АТФ (3 или 2) зависит от типа челночной системы. Следовательно, окисление до пирувата 1 молекулы глицеральдегид-3-фосфата сопряжено с синтезом **пяти молекул АТФ**. Учитывая, что из глюкозы образуется две фосфотриозы, полученную величину нужно умно-

жить на 2 и затем вычесть две молекулы АТФ, затраченные на первом этапе. Таким образом, суммарный эффект аэробного гликолиза составляет  $(5 \times 2) - 2 = 8$  АТФ.

### Выход АТФ при аэробном распаде глюкозы до конечных продуктов

В результате гликолиза образуется пируват, который далее окисляется до  $\text{CO}_2$  и  $\text{H}_2\text{O}$  в общем пути катаболизма. Теперь можно оценить энергетическую эффективность гликолиза и ОПК, которые вместе составляют процесс аэробного распада глюкозы до конечных продуктов (табл. 8.2).

Таблица 8.2

#### Аэробный распад глюкозы

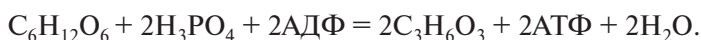
Этап аэробного распада глюкозы	Количество молей использованного АТФ	Количество молей синтезированного АТФ
I. Аэробный гликолиз Глюкоза $\rightarrow$ 2 Пируват	-2	+10
II. Окислительное декарбоксилирование пирувата 2 (Пируват $\rightarrow$ Ацетил-КоА)		+6
III. Цитратный цикл 2 (Ацетил-КоА $\rightarrow$ $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$ )		+24
Суммарный выход АТФ при окислении 1 моля глюкозы		+38

Итак, выход АТФ при окислении 1 моля глюкозы до  $\text{CO}_2$  и  $\text{H}_2\text{O}$  составляет 38 молей АТФ.

В процессе аэробного распада глюкозы происходит 6 реакций дегидрирования. Одна из них протекает в гликолизе и 5 в общем пути катаболизма (см. раздел 6). Субстратами для специфических NAD-зависимых дегидрогеназ являются глицеральдегид-3-фосфат, пируват, изоцитрат,  $\alpha$ -кетоглутарат, малат. Кроме того, в аэробном распаде глюкозы протекает три реакции, сопряженные с субстратным фосфорилированием АДФ (две реакции в гликолизе и одна в цитратном цикле).

### Анаэробный распад глюкозы (анаэробный гликолиз)

Анаэробным гликолизом называют процесс расщепления глюкозы с образованием в качестве конечного продукта лактата. Этот процесс протекает без использования кислорода и поэтому не зависит от работы митохондриальной дыхательной цепи. АТФ образуется за счет реакций субстратного фосфорилирования. Суммарное уравнение процесса:



## Характеристика реакции анаэробного гликолиза

При анаэробном гликолизе в цитозоле протекают все 10 реакций, идентичных аэробному гликолизу (рис. 8.20). Лишь реакция 11, где происходит восстановление пирувата цитозольным NADH, является специфической для анаэробного гликолиза (рис. 8.21). Восстановление пирувата в лактат катализирует **лактатдегидрогеназа** (реакция обратимая и фермент назван по обратной реакции). С помощью этой реакции обеспечивается регенерация  $\text{NAD}^+$  из NADH без участия митохондриальной дыхательной цепи в ситуациях, связанных с недостаточным снабжением клеток кислородом. Роль акцептора водорода от NADH (подобно кислороду в дыхательной цепи) выполняет пируват. Таким образом, значение реакции восстановления пирувата заключается не

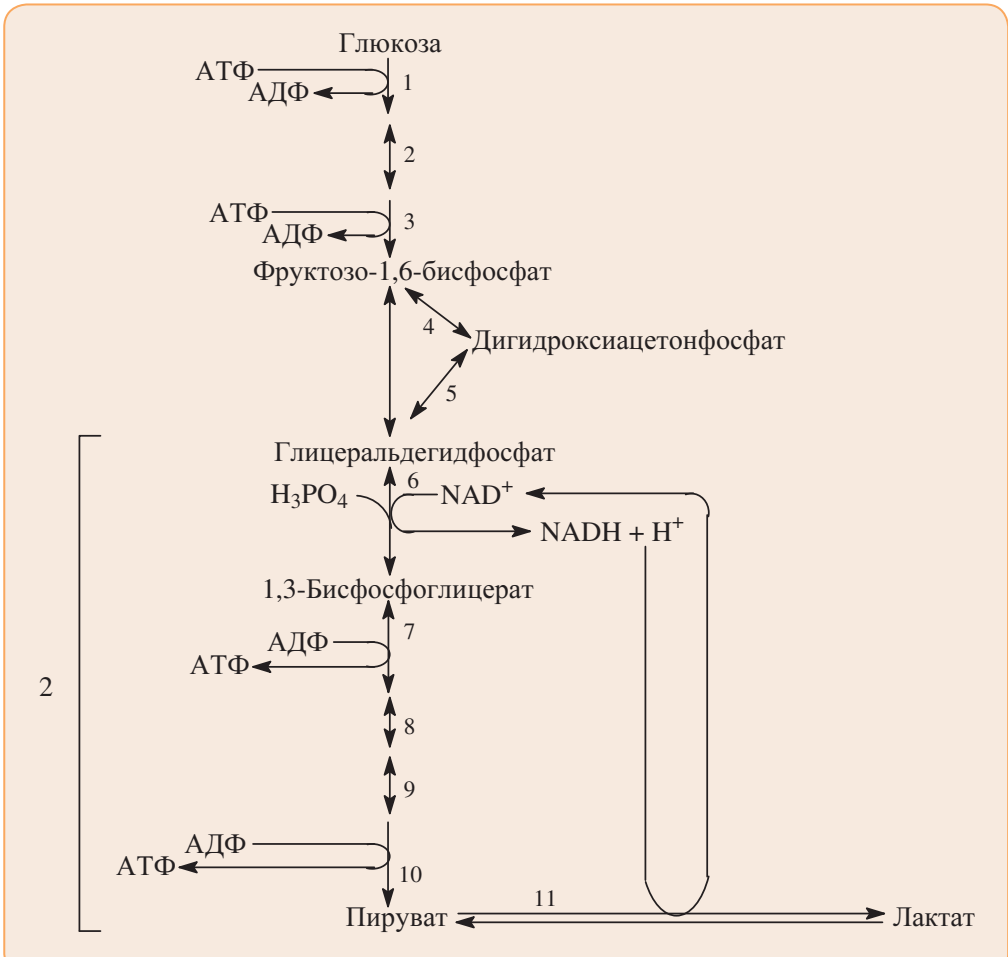
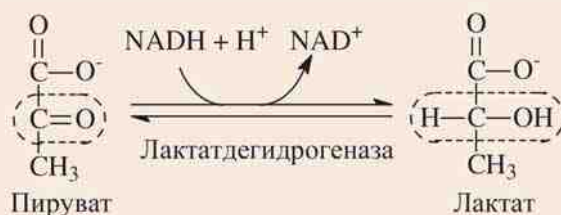


Рис. 8.20. Анаэробный гликолиз



**Рис. 8.21.** Восстановление пирувата в лактат

в образовании лактата, а в том, что данная цитозольная реакция обеспечивает регенерацию  $\text{NAD}^+$ . К тому же лактат не является конечным продуктом метаболизма, удаляемым из организма. Это вещество выводится в кровь и утилизируется, превращаясь в печени в глюкозу, или при доступности кислорода превращается в пируват, который вступает в общий путь катаболизма, окисляясь до  $\text{CO}_2$  и  $\text{H}_2\text{O}$ .

### Баланс АТФ при анаэробном гликолизе

Анаэробный гликолиз по сравнению с аэробным менее эффективен. В этом процессе катаболизм 1 моля глюкозы без участия митохондриальной дыхательной цепи сопровождается синтезом 2 молей АТФ и 2 молей лактата. АТФ образуется за счет двух реакций субстратного фосфорилирования (реакции 7 и 10 на рис. 8.20). Поскольку глюкоза распадается на две фосфотриозы, то с учетом стехиометрического коэффициента, равного 2, количество молей синтезированного АТФ равно 4. Учитывая 2 моля АТФ, использованные на первом этапе гликолиза, получаем конечный энергетический эффект процесса, равный 2 молям АТФ. Итак, 10 цитозольных ферментов, катализирующих превращение глюкозы в пируват вместе с лактатдегидрогеназой, обеспечивают в анаэробном гликолизе синтез 2 молей АТФ (на 1 моль глюкозы) без участия кислорода (табл. 8.3).

Таблица 8.3

**Выход АТФ при анаэробном гликолизе**

Реакции	Используемая АТФ, моль	Синтезированная АТФ, моль
Глюкоза → глюкозо-6-фосфат	-1	
Фруктоза-6-фосфат → фруктозо-1,6-фосфат	-1	
1-Бисфосфоглицерат → 3-фосфоглицерат		$+1 \times 2 = 2$
Фосфоенолпируват → пируват		$+1 \times 2 = 2$
Всего	-2	$4 - 2 = 2\text{АТФ}$

## Значение катаболизма глюкозы

Основное физиологическое назначение катаболизма глюкозы заключается в использовании энергии, освобождающейся в этом процессе для синтеза АТФ.

Энергия, выделяющаяся в процессе полного распада глюкозы до  $\text{CO}_2$  и  $\text{H}_2\text{O}$ , составляет 2880 кДж/моль. Если эту величину сравнить с энергией гидролиза высокоэнергетических связей 38 молей АТФ (50 кДж на моль АТФ), то получим:  $50 \times 38 = 1900$  кДж, что составляет 65% от всей энергии, выделяющейся при полном распаде глюкозы. Аэробный распад глюкозы происходит во многих органах и тканях и служит основным, хотя и не единственным, источником энергии для жизнедеятельности. Некоторые ткани находятся в наибольшей зависимости от катаболизма глюкозы как источника энергии. Например, клетки мозга расходуют до 100 г глюкозы в сутки, окисляя ее аэробным путем. Поэтому недостаточное снабжение мозга глюкозой или гипоксия проявляются симптомами, свидетельствующими о нарушении функций мозга (головокружения, судороги, потеря сознания).

Анаэробный распад глюкозы происходит в мышцах в первые минуты мышечной работы, в эритроцитах (нет митохондрий), а также в разных органах в условиях ограниченного снабжении их кислородом, в том числе в клетках опухолей. Для метаболизма клеток опухолей характерно ускорение как аэробного, так и анаэробного гликолиза. Но преимущественный анаэробный гликолиз и увеличение синтеза лактата являются показателем повышенной скорости деления клеток при недостаточной обеспеченности их системой кровеносных сосудов.

Кроме энергетической функции процесс катаболизма глюкозы может выполнять и **анаболические функции**. Метаболиты гликолиза используются для синтеза новых соединений. Так, фруктозо-6-фосфат и глицеральдегид-3-фосфат участвуют в образовании рибозо-5-фосфата — структурного компонента нуклеотидов; 3-фосфоглицерат может включаться в синтез аминокислот, таких как серин, глицин, цистеин (см. раздел 9). В печени и жировой ткани ацетил-КоА, образующийся из пирувата, используется как субстрат при биосинтезе жирных кислот, холестерина, а дигидроксиацетонфосфат — как субстрат для синтеза глицерол-3-фосфата (см. раздел 9).

## Регуляция катаболизма глюкозы

Поскольку основное значение гликолиза состоит в синтезе АТФ, его скорость должна коррелироваться с затратами энергии в организме.

Большинство реакций гликолиза обратимы, за исключением трех, катализируемых **гексокиназой** (или **глюкокиназой**), **фосфофруктокиназой** и **пируваткиназой**. Регуляторные факторы, изменяющие скорость гликолиза, а значит, и образование АТФ, направлены на необратимые реакции. Показателем потре-



бления АТФ является накопление АДФ и АМФ. Последний образуется в реакции, катализируемой аденилаткиназой:



Даже небольшой расход АТФ ведет к заметному увеличению АМФ. Отношение уровня АТФ к АДФ и АМФ характеризует энергетический статус клетки, а его составляющие служат аллостерическими регуляторами скорости как общего пути катаболизма, так и гликолиза. На рис. 8.22 показана аллостерическая регуляция скорости катаболизма глюкозы в скелетных мышцах.

Существенное значение для регуляции гликолиза имеет изменение активности фосфофруктокиназы, потому что этот фермент, как упоминалось ранее, катализирует наиболее медленную реакцию процесса.

Фосфофруктокиназа активируется АМФ, но ингибируется АТФ. АМФ, связываясь с аллостерическим центром фосфофруктокиназы, увеличивает сродство фермента к фруктозо-6-фосфату и повышает скорость его фосфорилирования. Эффект АТФ на этот фермент — пример гомотропного аллостеризма, поскольку АТФ может взаимодействовать как с аллостерическим, так и с активным центром, в последнем случае как субстрат.

При физиологических значениях АТФ активный центр фосфофруктокиназы всегда насыщен субстратами (в том числе АТФ). Повышение уровня АТФ относительно АДФ снижает скорость реакции, поскольку АТФ в этих условиях действует как ингибитор: связывается с аллостерическим центром фермента, вызывает конформационные изменения и уменьшает сродство к его субстратам.

Изменение активности фосфофруктокиназы способствует регуляции скорости фосфорилирования глюкозы гексокиназой. Снижение активности фосфофруктокиназы при высоком уровне АТФ ведет к накоплению как фруктозо-6-фосфата, так и глюкозо-6-фосфата, а последний ингибирует гексокиназу. Гексокиназа во многих тканях (за исключением печени и  $\beta$ -клеток поджелудочной железы) ингибируется глюкозо-6-фосфатом.

При высоком уровне АТФ снижается скорость цикла лимонной кислоты и дыхательной цепи. В этих условиях процесс гликолиза также замедляется. Следует напомнить, что аллостерическая регуляция ферментов ОПК и дыхательной цепи также связана с изменением концентрации таких ключевых продуктов, как NADH, АТФ и некоторых метаболитов. Так, NADH, накапливаясь в том случае, если не успевает окислиться в дыхательной цепи, ингибирует некоторые аллостерические ферменты цитратного цикла (см. раздел 7).

Физиологическая роль гликолиза в печени и жировой ткани несколько иная, чем в других тканях. В печени и жировой ткани гликолиз в период пищеварения функционирует в основном как источник субстратов для синтеза жиров. Регуляция гликолиза в печени имеет свои особенности и будет рассмотрена позже.

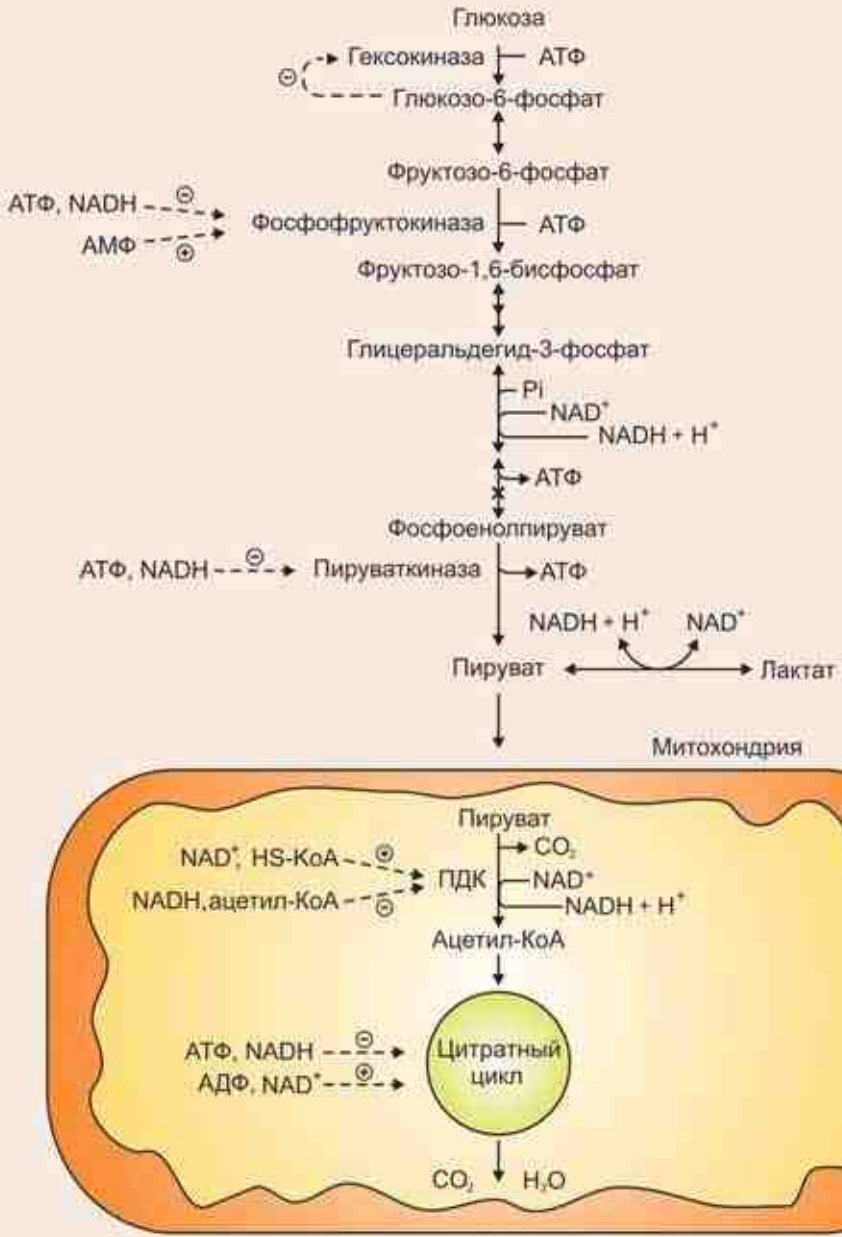
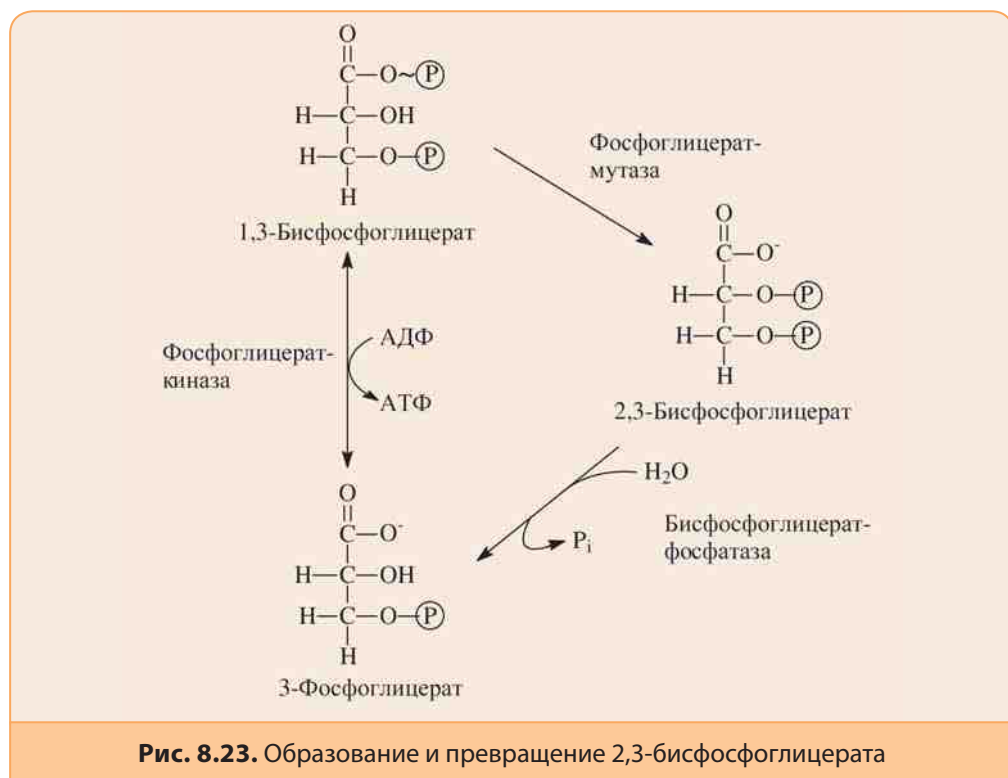


Рис. 8.22. Регуляция катаболизма глюкозы в скелетных мышцах

## 2,3-бисфосфоглицератный цикл

В гликолитическом пути может протекать дополнительная реакция, катализируемая бисфосфоглицератмутазой, превращающей 1,3-бисфосфоглицерат в **2,3-бисфосфоглицерат (2,3-БФГ)**, который может при участии 2,3-бисфосфоглицератфосфатазы превращаться в 3-фосфоглицерат — метаболит гликолиза (рис. 8.23).



**Рис. 8.23.** Образование и превращение 2,3-бисфосфоглицерата

В большинстве тканей 2,3-БФГ образуется в небольших количествах. В эритроцитах этот метаболит образуется в значительных количествах и выполняет роль аллостерического регулятора функции гемоглобина. 2,3-БФГ, связываясь с гемоглобином, понижает его сродство к кислороду, способствует диссоциации кислорода и переходу его в ткани (см. раздел 1).

## 8.7. Синтез глюкозы (глюконеогенез)

Некоторые ткани, например мозг, нуждаются в постоянном поступлении глюкозы. Когда поступление углеводов в составе пищи недостаточно, содержа-

ние глюкозы в крови некоторое время поддерживается в пределах нормы за счет расщепления гликогена в печени. Однако запасы гликогена в печени невелики. Они значительно уменьшаются после 6–10 ч голодания и практически полностью исчерпываются после суточного голодания. В этом случае в печени начинается синтез глюкозы *de novo* — глюконеогенез. **Глюконеогенез — это процесс синтеза глюкозы из веществ неуглеводной природы.** Его основной функцией является поддержание уровня глюкозы в крови в период длительного голодания и интенсивных физических нагрузок. Процесс протекает в основном в печени и менее интенсивно в корковом веществе почек, а также в слизистой оболочке кишечника. Эти ткани могут обеспечивать синтез 80–100 г глюкозы в сутки. На долю мозга при голодании приходится большая часть потребности организма в глюкозе. Это объясняется тем, что клетки мозга не способны в отличие от других тканей обеспечивать потребности в энергии за счет окисления жирных кислот (см. раздел 9).

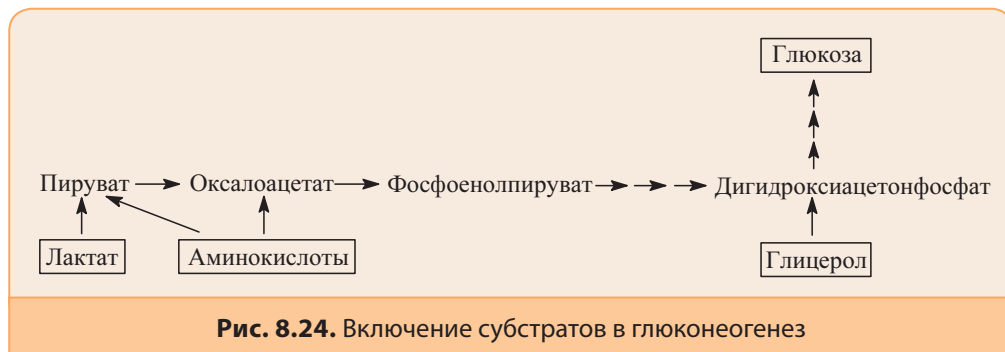
Кроме мозга в глюкозе нуждаются ткани и клетки, в которых аэробный путь распада невозможен или ограничен, например эритроциты (они лишены митохондрий), клетки сетчатки, мозгового слоя надпочечников и др.

Первичными **субстратами** глюконеогенеза являются лактат, аминокислоты и глицерол. Включение этих субстратов в глюконеогенез зависит от физиологического состояния организма.

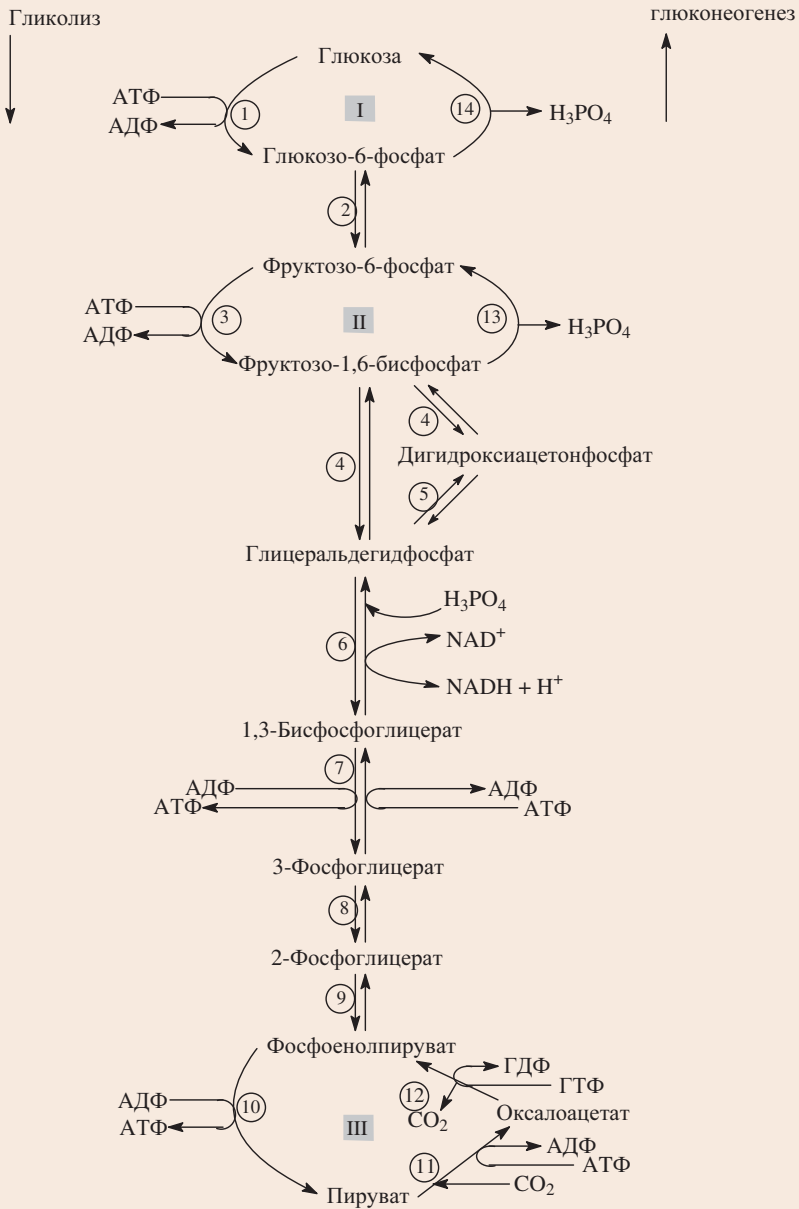
- Лактат является продуктом анаэробного гликолиза. Он образуется при любых состояниях организма (эритроциты, работающие мышцы). Таким образом, лактат используется в глюконеогенезе постоянно.
- Глицерол высвобождается при гидролизе жиров в жировой ткани в период голодания или при длительной физической нагрузке.
- Аминокислоты образуются в результате распада мышечных белков и включаются в глюконеогенез при длительном голодании или продолжительной мышечной работе.

На рис. 8.24 показаны пункты включения первичных субстратов в глюконеогенез.

**Реакции глюконеогенеза.** Большинство реакций глюконеогенеза протекают за счет обратимых реакций гликолиза (рис. 8.25, реакции 9, 8, 7, 6, 5, 4, 2)



**Рис. 8.24.** Включение субстратов в глюконеогенез



**Рис. 8.25.** Гликолиз и глюконеогенез.

Ферменты обратимых реакций гликолиза и глюконеогенеза: 2 — фосфоглюкоизомераза; 4 — альдолаза; 5 — триозофосфатизомераза; 6 — глицеральдегидфосфатдегидрогеназа; 7 — фосфоглицераткиназа; 8 — фосфоглицератмутаз; 9 — енолаза. Ферменты необратимых реакций глюконеогенеза: 11 — пируваткарбоксилаза; 12 — фосфоенолпируваткарбоксикиназа; 13 — фруктозо-1,6-бисфосфатаза; 14 — глюкозо-6-фосфатаза. I–III — субстратные циклы

и катализируются теми же ферментами. Однако три реакции гликолиза термодинамически необратимы. На этих стадиях реакции глюконеогенеза протекают другими путями.

Так, образование фосфоенолпирувата из пирувата происходит в ходе двух реакций (рис. 8.25, реакции 11, 12), первая из которых протекает в митохондриях. Пируват, образующийся из лактата или из некоторых аминокислот, транспортируется в матриксе митохондрий и там карбоксилируется с образованием оксалоацетата. **Пируваткарбоксилаза**, катализирующая данную реакцию, — митохондриальный фермент, коферментом которого является биотин. Реакция протекает с использованием АТФ. Оксалоацетат транспортируется в цитозоль и включается в глюконеогенез, превращаясь в фосфоенолпируват в ходе реакции, катализируемой **фосфоенолпируваткарбоксикиназой** — ГТФ-зависимым ферментом. Название фермента дано по обратной реакции.

Превращение пирувата в фосфоенолпируват происходит с использованием двух молекул с макроэргическими связями (АТФ и ГТФ). В пересчете на синтез одной молекулы глюкозы из двух молекул пирувата расход составляет 2 моля АТФ и 2 моля ГТФ или 4 моля АТФ (для удобства рассуждений предлагается считать, что энергозатраты на синтез АТФ и ГТФ равны).

Отщепление фосфатной группы из фруктозо-1,6-бисфосфата и глюкозо-6-фосфата катализируют ферменты фруктозо-1,6-бисфосфатаза и глюкозо-6-фосфатаза, после чего свободная глюкоза выходит из клетки в кровь.

Итак, в печени существует четыре фермента, которые принимают участие только в глюконеогенезе и катализируют обходные реакции необратимых стадий гликолиза. Это **пируваткарбоксилаза**, **фосфоенолпируваткарбоксикиназа**, **фруктозо-1,6-бисфосфатаза** и **глюкозо-6-фосфатаза**.

**Энергетический баланс глюконеогенеза из пирувата.** В ходе этого процесса расходуется 6 молей АТФ на синтез 1 моля глюкозы из 2 молей пирувата. 4 АТФ расходуется на стадии синтеза фосфоенолпирувата из оксалоацетата и еще 2 молей АТФ на стадиях образования 1,3-бисфосфоглицерата из 3-фосфоглицерата.

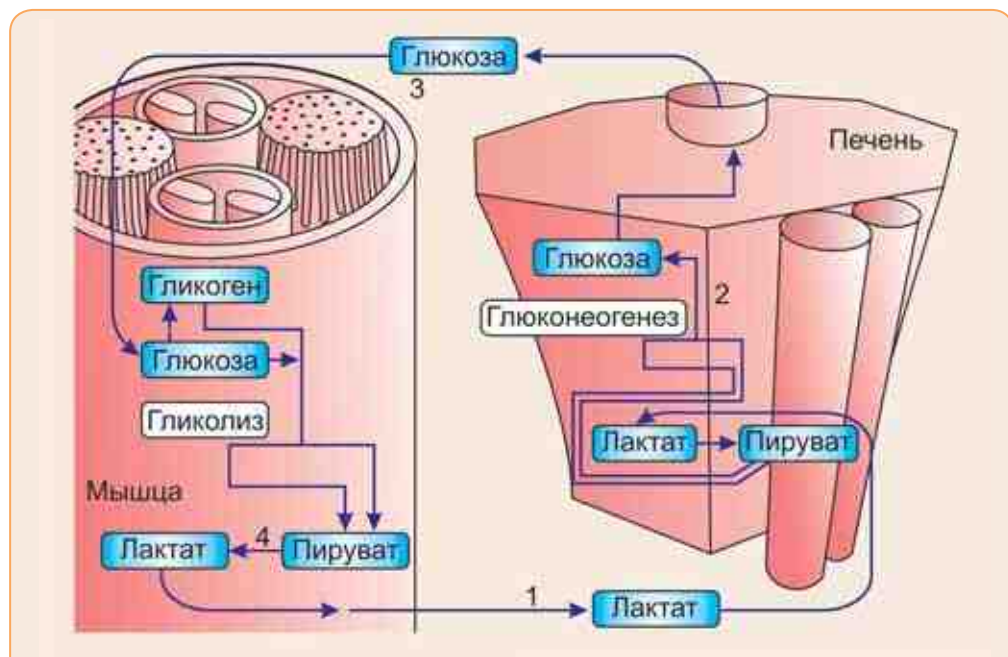
Суммарный результат глюконеогенеза из пирувата выражается следующим уравнением:



## Синтез глюкозы из лактата

**Лактат**, образовавшийся в интенсивно работающих мышцах или в клетках с преобладающим анаэробным способом катаболизма глюкозы, поступает в кровь, а затем в печень. В печени отношение  $\text{NADH}/\text{NAD}^+$  ниже, чем в сокращающейся мышце, поэтому лактатдегидрогеназная реакция протекает в обратном направлении, т.е. в сторону образования пирувата из лактата. Далее пи-

руват включается в глюконеогенез, а образовавшаяся глюкоза поступает в кровь и поглощается скелетными мышцами. Эта последовательность событий называется **глюкозо-лактатным циклом**, или циклом Кори (рис. 8.26).



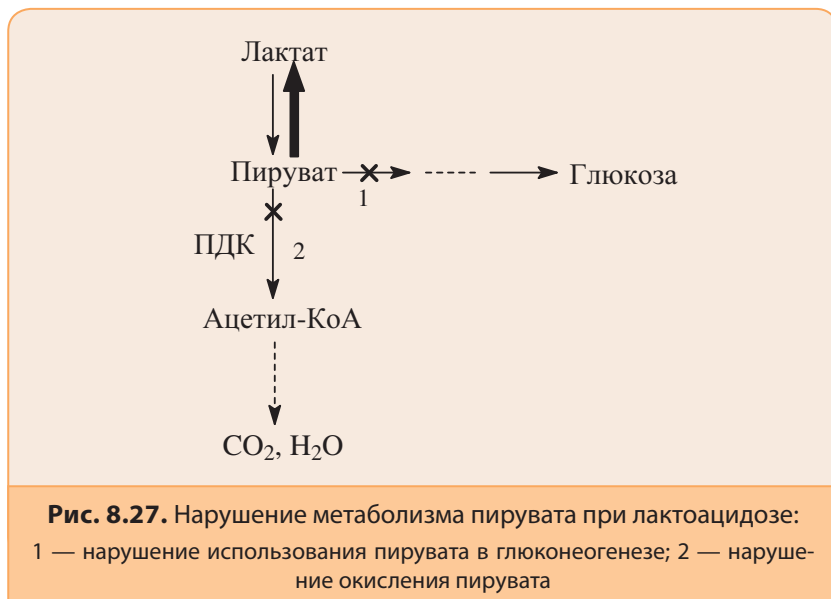
**Рис. 8.26.** Цикл Кори (глюкозо-лактатный цикл):

1 — поступление лактата из сокращающейся мышцы с током крови в печень; 2 — синтез глюкозы из лактата в печени; 3 — поступление глюкозы из печени с током крови в работающую мышцу; 4 — использование глюкозы, как энергетического субстрата; сокращающейся мышцей и образование лактата

Цикл Кори выполняет две важнейшие функции: 1 — обеспечивает утилизацию лактата, часть лактата используется для синтеза глюкозы; 2 — предотвращает накопление лактата и как следствие этого опасное снижение рН (лактоацидоз). Другая часть лактата окисляется печенью до  $\text{CO}_2$  и  $\text{H}_2\text{O}$ . Энергия окисления может использоваться для синтеза АТФ, необходимого для реакций глюконеогенеза.

## Лактоацидоз

При гипоксии, возникающей вследствие нарушения снабжения тканей кислородом или кровью, уменьшается активность ПДК и снижается окислительное декарбоксилирование пирувата. В этих условиях равновесие реакции **пируват** ↔ **лактат** сдвинуто в сторону образования лактата (рис. 8.27). Кроме того,



при гипоксии уменьшается синтез АТФ, что, следовательно, ведет к снижению скорости глюконеогенеза. Повышение концентрации лактата и снижение внутриклеточного рН отрицательно влияет на активность всех ферментов, в том числе и пируваткарбоксилазы, катализирующей начальную реакцию глюконеогенеза.

Возникновению лактоацидоза также способствуют нарушения глюконеогенеза при печеночной недостаточности различного происхождения. Кроме того, лактоацидозом может сопровождаться гиповитаминоз В<sub>1</sub>, так как производное этого витамина — тиаминдифосфат выполняет коферментную функцию в составе ПДК при окислительном декарбоксилировании пирувата (см. раздел 6). Дефицит тиамина может возникать, например, у алкоголиков с нарушенным режимом питания.

### Влияние этанола на глюконеогенез

Метаболизм этанола на 90% происходит в печени (рис. 8.28).

Превращение этанола включает две реакции дегидрирования с образованием ацетил-КоА и его последующее окисление в цитратном цикле. Алкогольдегидрогеназа содержится в основном в печени (95%), а также в других органах (мозге, почках, легких, кишечнике). Для окисления суточной нормы углеводов (500 г) требуется такое же количество NAD<sup>+</sup>, как и для окисления 125 г этанола. Частично окисление этанола протекает под действием микросомальных ферментов окисления.



В результате катаболизма этанола увеличивается количество NADH, что приводит к смещению лактатдегидрогеназной реакции в сторону образования лактата, снижению образования пирувата и замедлению глюконеогенеза.

### Синтез глюкозы из аминокислот

Аминокислоты, которые при катаболизме превращаются в пируват или метаболиты цитратного цикла, могут рассматриваться как потенциальные предшественники глюкозы и гликогена и носят название **гликогенных**. Например, оксалоацетат, образующийся из аспарагиновой кислоты, является промежуточным продуктом как цитратного цикла, так и глюконеогенеза.

Из всех аминокислот, поступающих в печень, примерно 30% приходится на долю аланина. Это объясняется тем, что при расщеплении мышечных белков образуются аминокислоты, многие из которых превращаются в пируват или сначала в оксалоацетат, а затем в пируват. Последний превращается в аланин, приобретая аминогруппу от других аминокислот. Аланин из мышц переносится кровью в печень, где снова преобразуется в пируват, который частично окисляется и частично включается в глюконеогенез. Следовательно, существует следующая последовательность событий, называемая **глюкозо-аланиновым циклом** (рис. 8.29). Весь цикл не приводит к увеличению количества глюкозы в мышцах, но он решает проблемы транспорта аминного азота из мышц в печень и предотвращает лактоацидоз.

### Синтез глюкозы из глицерола

Глицерол могут использовать только те ткани, в которых имеется фермент глицеролкиназа, например печень, почки. Этот АТФ-зависимый фермент катализирует превращение глицерола в  $\alpha$ -глицеролфосфат (глицерол-3-фосфат). При включении глицерол-3-фосфата в глюконеогенез происходит его дегидри-

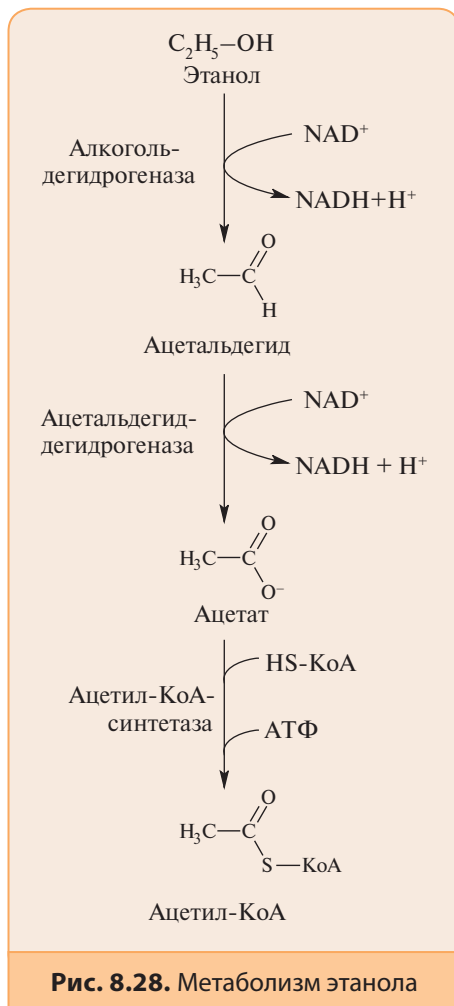
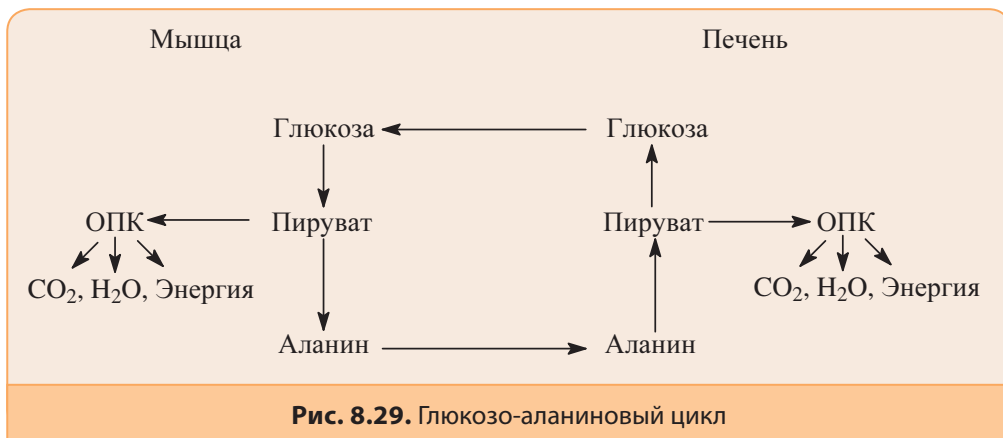


Рис. 8.28. Метаболизм этанола



**Рис. 8.29.** Глюкозо-аланиновый цикл

рование NAD-зависимой дегидрогеназой с образованием дигидроксиацетон-фосфата (рис. 8.30), который далее превращается в глюкозу.

### Регуляция гликолиза и глюконеогенеза в печени

Кроме пары противоположных процессов, синтеза и распада гликогена, в печени могут происходить еще два противоположно направленных процесса — гликолиз и глюконеогенез. В большинстве других органов происходит только гликолиз. Переключение печени с гликолиза на глюконеогенез и обратно происходит с участием инсулина и глюкагона и осуществляется с помощью:

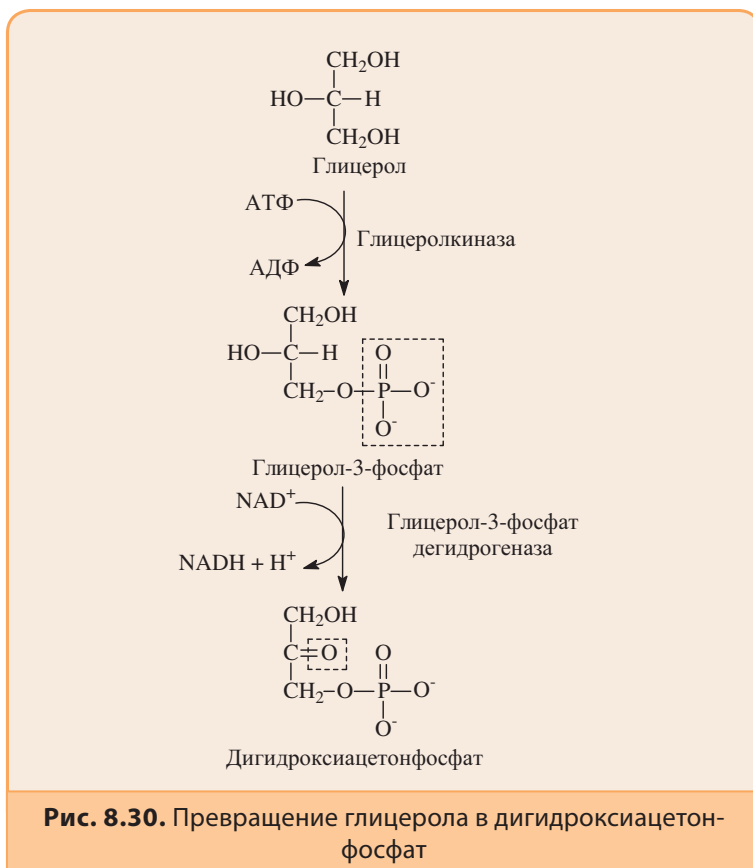
- аллостерической регуляции активности ферментов;
- ковалентной модификации ферментов путем фосфорилирования/дефосфорилирования;
- индукции/репрессии синтеза ключевых ферментов.

Регуляторные воздействия направлены на ферменты, катализирующие **необратимые стадии гликолиза и глюконеогенеза**, сочетание которых называют «**субстратными**» или «**холостыми**» циклами.

Название «субстратный» цикл означает объединение реакций синтеза и распада субстрата. Название «холостой» отражает результат работы подобного цикла, заключающийся в бесполезном расходовании АТФ.

Изменение в печени гликолитического направления на глюконеогенез и обратно происходит при смене абсорбтивного состояния на постабсорбтивное или голодание и осуществляется регуляцией активности ферментов, катализирующих реакции субстратных циклов, обозначенных цифрами I, II, III на рис. 8.31.

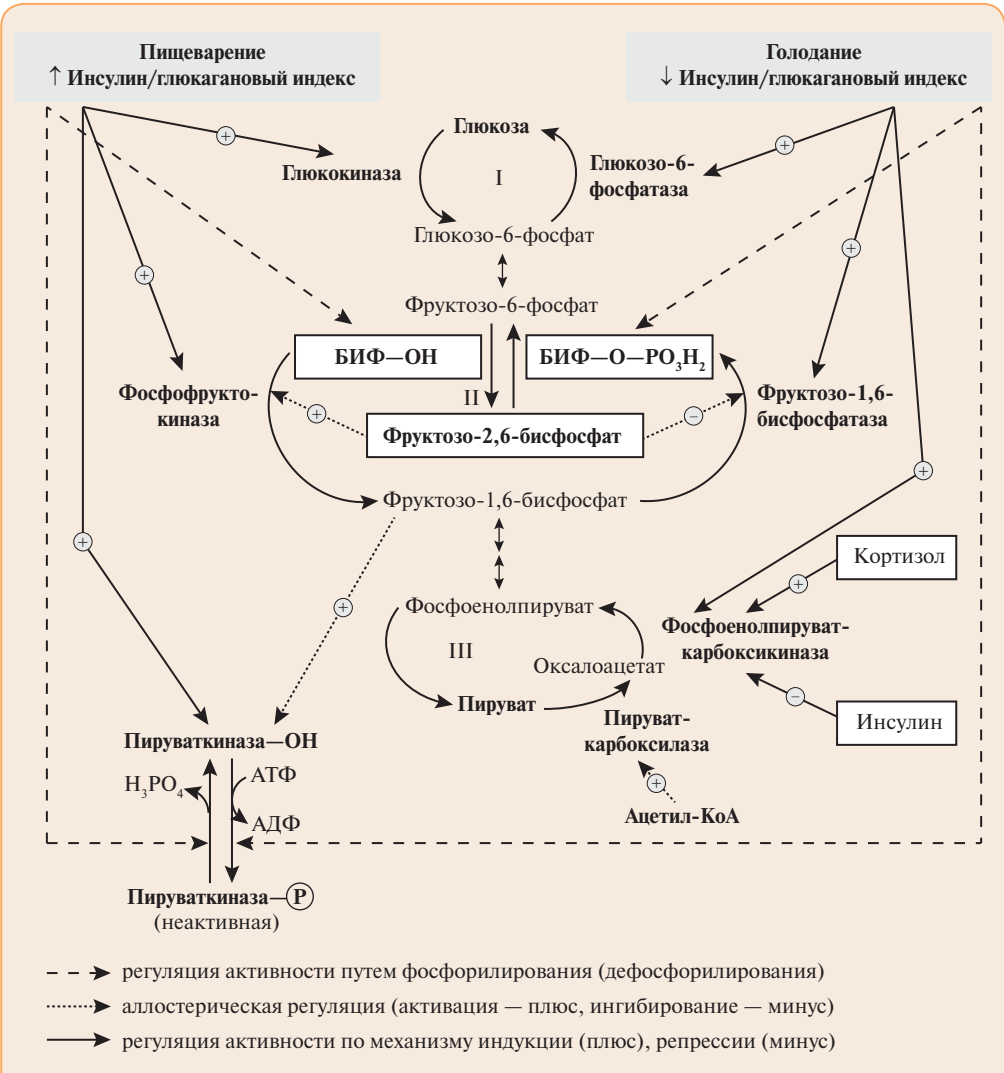
**Направление реакции первого субстратного цикла** регулируется главным образом концентрацией глюкозы. При пищеварении концентрация глюкозы в крови повышается (до 8–10 ммоль/л). Активность глюкокиназы в этих услови-



ях максимальна. Вследствие этого ускоряется гликолитическая реакция образования **глюкозо-6-фосфата**. Кроме того, инсулин индуцирует синтез глюкокиназы и ускоряет тем самым фосфорилирование глюкозы. Поскольку глюкокиназа печени не ингибируется глюкозо-6-фосфатом (в отличие от гексокиназы мышц), то основная часть глюкозо-6-фосфата в абсорбтивном периоде направляется на синтез гликогена и по гликолитическому пути.

**Направление реакций второго субстратного цикла** зависит от активности фосфофруктокиназы и фосфатазы фруктозо-1,6-бисфосфата. Активность этих ферментов зависит от концентрации фруктозо-2,6-бисфосфата. **Фруктозо-2,6-бисфосфат** — это метаболит, образующийся из фруктозо-6-фосфата и выполняющий только регуляторные функции. Образование фруктозо-2,6-бисфосфата путем фосфорилирования фруктозо-6-фосфата катализирует **бифункциональный фермент (БИФ)**, который катализирует также и обратную реакцию (рис. 8.32).

В реакции фосфорилирования фруктозо-6-фосфата с использованием АТФ фермент проявляет киназную активность, а при дефосфорилировании образо-

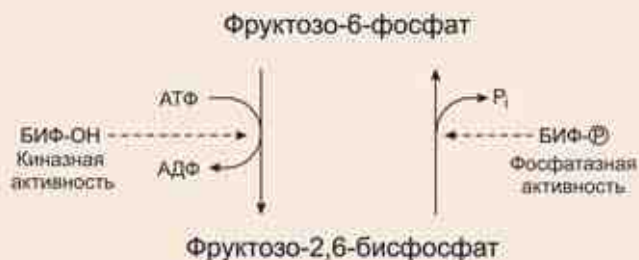


**Рис. 8.31.** Регуляция гликолиза и глюконеогенеза в печени в зависимости от ритма питания. На схеме указаны регуляторные ферменты гликолиза и глюконеогенеза, изменяющие свою активность в зависимости от ритма питания:

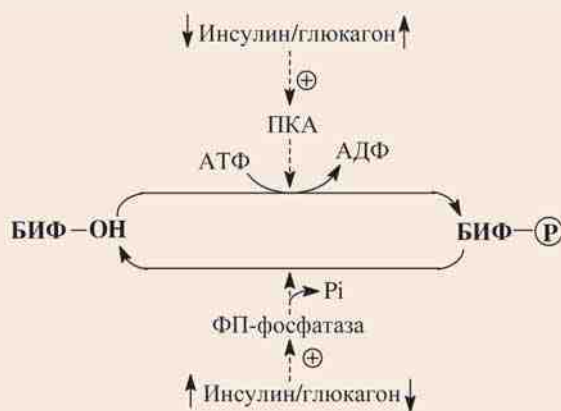
БИФ — бифункциональный фермент; I, II, III — субстратные циклы

ванного фруктозо-2,6-бисфосфата — фосфатазную. Это обстоятельство и определило название фермента — бифункциональный.

Киназная активность БИФ проявляется, когда фермент находится в дефосфорилированной форме (БИФ-ОН). Дефосфорилированная форма БИФ характерна для абсорбтивного периода, когда инсулин/глюкагоновый индекс



**Рис. 8.32.** Реакции, катализируемые бифункциональным ферментом (Биф)

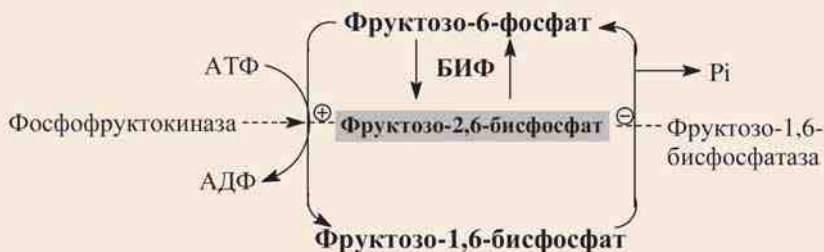


**Рис. 8.33.** Регуляция активности Биф

высокий. В этот период количество фруктозо-2,6-бисфосфата увеличивается (рис. 8.33).

При низком инсулин/глюкагоновом индексе, характерном для периода длительного голодания, происходит фосфорилирование Биф, и он функционирует как фосфатаза. Результатом является снижение количества фруктозо-2,6-бисфосфата.

Фруктозо-2,6-бисфосфата аллостерически активирует фосфофруктокиназу (фермент гликолиза). При этом фруктозо-2,6-бисфосфат снижает ингибирующее действие АТФ на этот фермент в абсорбтивном периоде и повышает его сродство к фруктозо-6-фосфату. В то же время фруктозо-2,6-бисфосфат ингибирует фруктозо-1,6-бисфосфатазу (фермент глюконеогенеза). Итак, в абсорбтивном периоде уровень фруктозо-2,6-бисфосфата повышается, что приводит к активации фосфофруктокиназы и ускорению гликолиза (рис. 8.34).



**Рис. 8.34.** Регуляция активности II субстратного цикла фруктозо-2,6-биофосфатом

Результатом уменьшения количества фруктозо-2,6-бисфосфата в постабсорбтивном периоде будет снижение активности фосфофруктокиназы, замедление гликолиза и переключение гликолиза на глюконеогенез.

В регуляции **третьего субстратного цикла** основная роль принадлежит пируваткиназе, фосфорилированная форма которой неактивна, а дефосфорилированная — активна (рис. 8.35).

В период пищеварения инсулин активирует фосфопротеинфосфатазу, которая дефосфорилирует пируваткиназу, переводя ее в активное состояние. Кроме того, инсулин в печени влияет на количество ферментов, индуцируя синтез пируваткиназы и репрессируя синтез фосфоенолпируваткарбоксикиназы. Следовательно, гликолитическая реакция **фосфоенолпируват** → **пируват** ускоряется при пищеварении. Эта же реакция замедляется в постабсорбтивном состоянии под влиянием глюкагона, который опосредованно через цАМФ-зависимую протеинкиназу фосфорилирует и инактивирует пируваткиназу.

При длительном голодании глюкагон ускоряет глюконеогенез. Это достигается не только путем фосфорилирования пируваткиназы и снижением скорости гликолиза, но и путем индукции синтеза ферментов глюконеогенеза: фосфоенолпируваткарбоксикиназы, фруктозо-1,6-бисфосфатазы и глюкозо-6-фосфатазы. Известно, что глюкагон, фосфорилируя опосредованно транскрипционные факторы, влияет на их активность и таким образом индуцирует синтез этих ферментов глюконеогенеза. Кроме того, синтез фосфоенолпируваткарбоксикиназы при длительном голодании индуцируется кортизолом, однако это происходит в результате включения другого механизма действия, характерного для стероидных гормонов (см. разделы 4, 12).

**Координация скорости реакции II и III субстратных циклов** достигается с помощью **фруктозо-1,6-бисфосфата** — продукта II субстратного цикла (гликолитическое направление), который является **аллостерическим активатором пируваткиназы**. В период пищеварения вследствие ускорения начальных стадий гликолиза концентрация фруктозо-1,6-бисфосфата повышается, что приводит к дополнительной активации пируваткиназы (см. рис. 8.31).

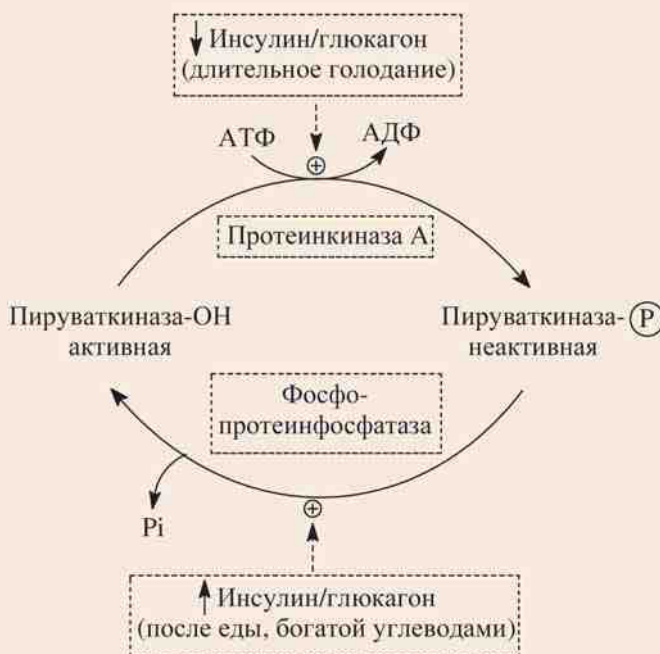


Рис. 8.35. Регуляция пируваткиназы в печени

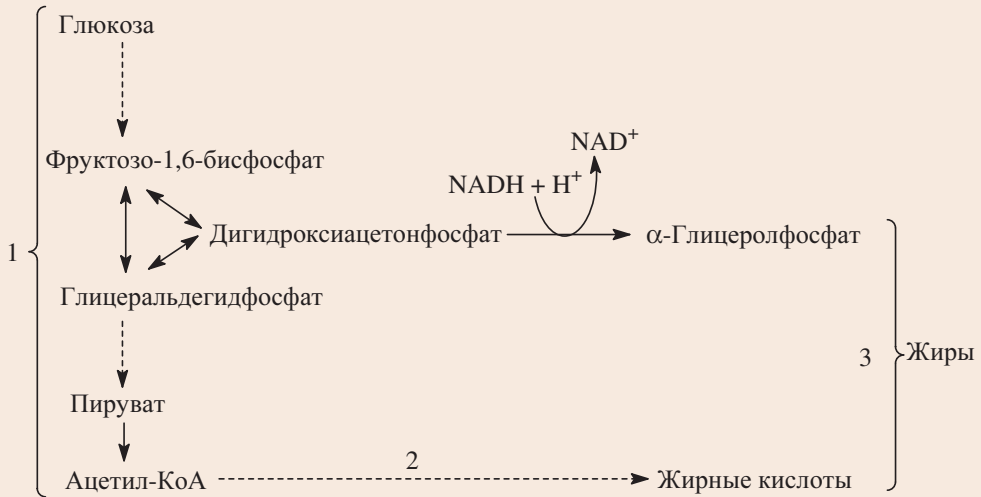
### Значение гликолиза в печени для синтеза жиров

Основным значением ускорения гликолиза в печени в период пищеварения является образование дигидроксиацетонфосфата и ацетил-КоА — исходных веществ для синтеза жира.

В абсорбтивном периоде ПДК находится в дефосфорилированной (активной) форме, следовательно, декарбоксилирование пирувата ускоряется. Образующийся ацетил-КоА используется в основном двумя путями: для синтеза жирных кислот и в цитратном цикле. В период пищеварения ускоряется образование ацетил-КоА и его использование для синтеза жирных кислот. Необходимый для синтеза жира  $\alpha$ -глицеролфосфат образуется в реакции восстановления из дигидроксиацетонфосфата (рис. 8.36). Подробно этот процесс рассматривается в разделе 9.

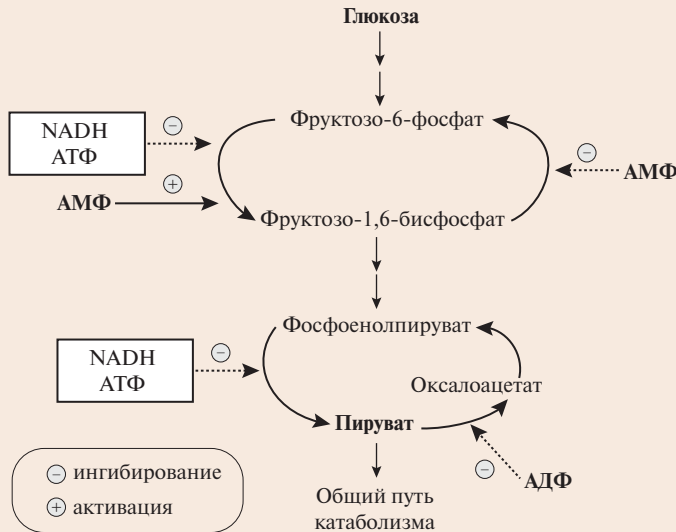
### Аллостерическая регуляция аэробного распада глюкозы и глюконеогенеза в печени энергетическим статусом клетки

Аллостерическая регуляция скорости гликолиза, зависящая от изменения соотношения АТФ/АДФ, направлена на изменение скорости использования глюкозы непосредственно клетками печени (рис. 8.37). Глюкоза в клетках печени используется не только для синтеза гликогена и жиров, но также и как источник



**Рис. 8.36.** Синтез жира из углеводов:

1 — окисление глюкозы до пирувата и окислительное декарбоксилирование пирувата приводят к образованию ацетил-КоА; 2 — ацетил-КоА является строительным блоком для синтеза жирных кислот; 3 — жирные кислоты и  $\alpha$ -глицеролфосфат, образующийся в реакции восстановления дигидроксиацетонфосфата, участвуют в синтезе триацилглицеролов



**Рис. 8.37.** Регуляция аэробного гликолиза и глюконеогенеза в печени энергетическим зарядом клетки



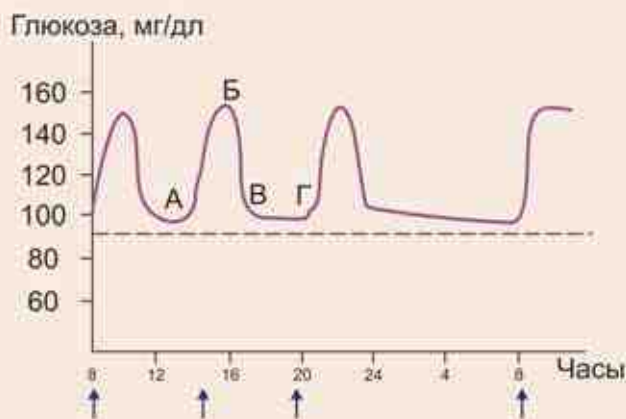
энергии для синтеза АТФ. Основными потребителями АТФ в гепатоцитах являются процессы трансмембранного переноса веществ, синтез белков, гликогена, жиров, глюконеогенез. От скорости утилизации АТФ в этих процессах зависит скорость его синтеза. АТФ, АДФ и АМФ, а также  $NAD^+$  и  $NADH$  являются аллостерическими эффекторами некоторых гликолитических ферментов и ферментов глюконеогенеза. В частности, **АМФ активирует** фосфофруктокиназу и **ингибирует** фруктозо-1,6-бисфосфатазу. **АТФ и  $NADH$  ингибируют** пируваткиназу, а АДФ активирует пируваткарбоксилазу (см. рис. 8.33).

Следовательно, при усилении расходования АТФ и снижении его концентрации с одновременным увеличением концентрации АМФ активируются гликолиз и образование АТФ, а глюконеогенез при этом замедляется. Кроме того, от соотношения АТФ/АДФ, АМФ и  $NAD/NADH$  зависит скорость реакций общего пути катаболизма (см. раздел 7).

### Регуляция содержания глюкозы в крови

Результатом регуляции метаболических путей превращения глюкозы является постоянство концентрации глюкозы в крови.

**Концентрация глюкозы** в артериальной крови в течение суток поддерживается на постоянном уровне **60–100 мг/дл (3,3–5,5 ммоль/л)**. После приема углеводной пищи уровень глюкозы возрастает в течение примерно 1 ч до 150 мг/дл (~8 ммоль/л, алиментарная гиперглюкоземия), а затем возвращается к нормальному уровню (примерно через 2 ч). На рис. 8.38 представлен график изменений концентрации глюкозы в крови в течение суток при трехразовом приеме пищи.



**Рис. 8.38.** Изменение концентрации глюкозы в крови в течение суток:

А–Б — период пищеварения; В, Г — постабсорбтивный период, стрелкой указано время приема пищи, пунктиром показана нормальная концентрация глюкозы

Для предотвращения чрезмерного повышения концентрации глюкозы в крови **при пищеварении** основное значение имеет потребление глюкозы печенью и мышцами, в меньшей мере — жировой тканью. Следует напомнить, что более половины всей глюкозы (60%), поступающей из кишечника в воротную вену, поглощается печенью. Около 2/3 этого количества откладывается в печени в форме гликогена, остальная часть превращается в жиры и окисляется, обеспечивая синтез АТФ. Ускорение этих процессов инициируется повышением инсулин-глюкагонового индекса. Другая часть глюкозы, поступающей из кишечника, попадает в общий кровоток. Примерно 2/3 этого количества поглощается мышцами и жировой тканью. Это обусловлено увеличением проницаемости мембран мышечных и жировых клеток для глюкозы под влиянием высокой концентрации инсулина. Глюкоза в мышцах откладывается в форме гликогена, а в жировых клетках превращается в жиры. Остальная часть глюкозы общего кровотока поглощается другими клетками (инсулиннезависимыми).

При нормальном ритме питания и сбалансированном рационе концентрация глюкозы в крови и снабжение глюкозой всех органов поддерживается главным образом за счет синтеза и распада гликогена. Лишь к концу ночного сна, т.е. к концу самого большого перерыва между приемами пищи, может несколько увеличиться роль глюконеогенеза.

**Как в период покоя**, так и во время **продолжительной физической работы** сначала источником глюкозы для мышц служит гликоген, запасенный в самих мышцах, а затем глюкоза крови. Известно, что 100 г гликогена могут обеспечить бег примерно в течение 15 минут, а запасы гликогена в мышцах после приема углеводной пищи могут составлять 200–300 г.

Итак, изложенные сведения позволяют сделать вывод о том, что координация скоростей гликолиза, глюконеогенеза, синтеза и распада гликогена с участием гормонов обеспечивает:

- предотвращение чрезмерного повышения концентрации глюкозы в крови после приема пищи;
- запасание гликогена и его использование в промежутках между приемами пищи;
- снабжение глюкозой мышц, потребность которых в энергии быстро возрастает при мышечной работе;
- снабжение глюкозой клеток, которые при голодании в качестве источника энергии используют преимущественно глюкозу (нервные клетки, эритроциты, мозговое вещество почек, семенники).

## 8.8. Пентозофосфатный путь превращения глюкозы

**Пентозофосфатный путь** (фосфоглюконатный) — альтернативный путь окисления глюкозо-6-фосфата. Пентозофосфатный путь состоит из двух этапов (частей): окислительного и неокислительного.

Пентозофосфатный путь обеспечивает клетки рибозой для синтеза пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов и гидрированным коферментом NADPH, который используется в восстановительных процессах.

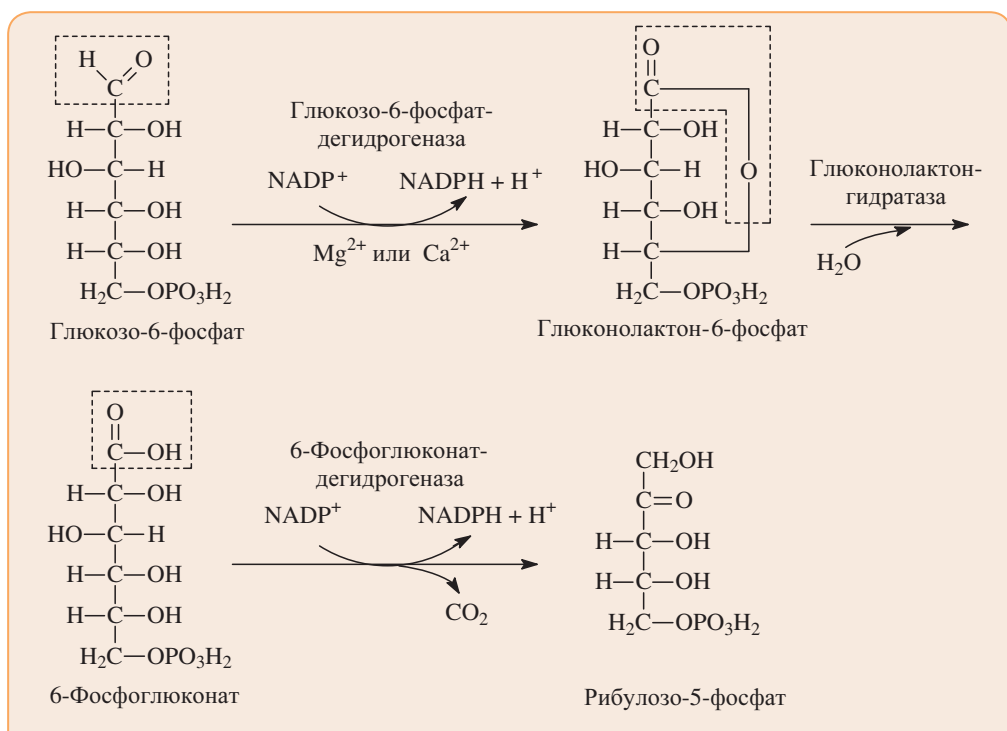
Ферменты пентозофосфатного пути локализованы в цитозоле.

Наиболее активно пентозофосфатный путь протекает в органах, где происходит синтез липидов, — жировой ткани, печени, коре надпочечников, эритроцитах, молочной железе в период лактации, семенниках.

### Окислительный этап

В окислительной части пентозофосфатного пути глюкозо-6-фосфат подвергается дегидрированию NADP<sup>+</sup>-зависимыми дегидрогеназами и декарбоксилированию, в результате которого образуются пентозы (рис. 8.39).

Реакции окислительного этапа являются основным источником NADPH в клетках. NADPH как донор водорода участвует в анаболических процессах, например в синтезе холестерина (см. раздел 9). NADPH — источник восстано-



**Рис. 8.39.** Окислительный этап пентозофосфатного пути.

Окислительный этап включает две реакции дегидрирования. Во второй из этих реакций одновременно происходит декарбоксилирование, углеродная часть укорачивается на один атом углерода, получаются пентозы и восстановленный NADP

вительных эквивалентов для цитохрома P450, катализирующего образование гидроксильных групп при синтезе стероидных гормонов, желчных кислот, при катаболизме лекарственных веществ и других чужеродных соединений (см. разделы 9, 11, 12). Высокая активность фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы обнаружена в фагоцитирующих лейкоцитах, где NADPH-оксидаза использует восстановленный NADPH для образования супероксидного иона из молекулярного кислорода. Супероксидный ион образует другие активные формы кислорода, под действием которых и повреждаются молекулы ДНК, белков, липидов бактериальных клеток. Синтез жирных кислот из углеводов в печени является основным путем утилизации NADPH и обеспечивает регенерацию окисленной формы NADP<sup>+</sup>. В печени глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа индуцируется при увеличении соотношения инсулин/глюкагон после приема богатой углеводами пищи.

Образование NADPH регулируется также по механизму отрицательной обратной связи. Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа ингибируется NADPH. Таким образом, скорость синтеза NADPH соответствует скорости его использования в клетке.

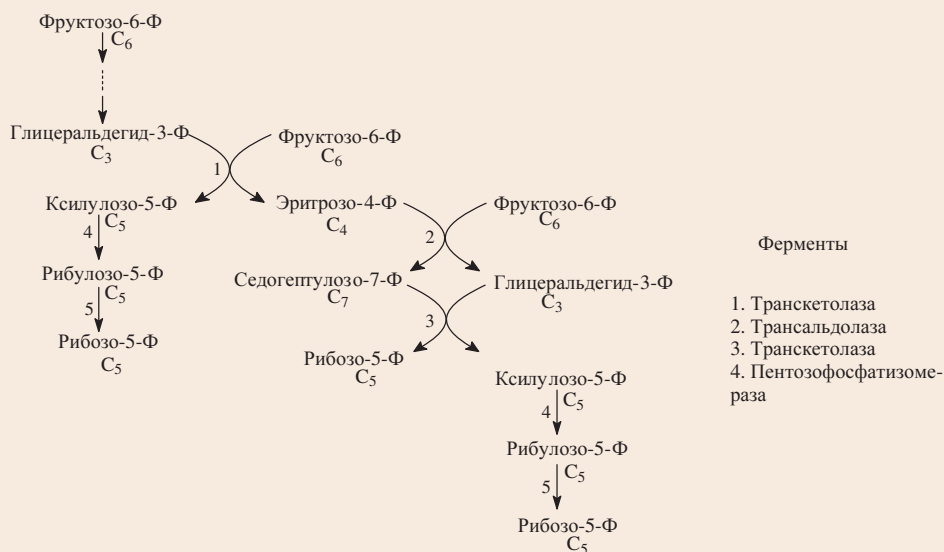
Несмотря на то что NADPH образуется также при окислении малата (при участии NADP<sup>+</sup>-зависимой малатдегидрогеназы) и дегидрирования изоцитрата (при участии NADP<sup>+</sup>-зависимой изоцитратдегидрогеназы), в большинстве случаев потребности клеток в восстановительных эквивалентах удовлетворяются за счет пентозофосфатного пути.

## Неокислительный этап

**Неокислительный этап** пентозофосфатного пути включает серию **обратимых** реакций, в результате которых рибулозо-5-фосфат образуется из фруктозо-6-фосфата и глицеральдегид-3-фосфата. В этих превращениях принимают участие ферменты: **эпимераза**, **изомераза**, **транскетолаза** и **трансальдолаза**. Транскетолаза в качестве кофермента использует тиаминдифосфат. Неокислительный этап пентозофосфатного пути не включает реакции дегидрирования и поэтому используется только для синтеза пентоз (рис. 8.40).

Исходными веществами неокислительного этапа являются пять молекул фруктозо-6-фосфата, в сумме содержащие 30 углеродных атомов. Конечный продукт реакции — шесть молекул рибозо-5-фосфата, в сумме также содержат 30 углеродных атомов. Поскольку исходные вещества (фруктозо-6-фосфат) в свою очередь образуются из глюкозы, можно сказать, что в этом процессе пять молекул глюкозы превращаются в шесть молекул пентозы.

Все реакции неокислительного пути образования пентоз обратимы. Следовательно, можно представить процесс, в котором шесть молекул пентоз превращаются в пять молекул глюкозы, т.е. путь возвращения пентоз в фонд гексоз. Этим способом могут утилизироваться пентозы.



**Рис. 8.40.** Неокислительный этап пентозофосфатного пути:

2 — стехиометрический коэффициент; Ф — фосфат;  $C_3$ – $C_6$  — количество углеродных атомов

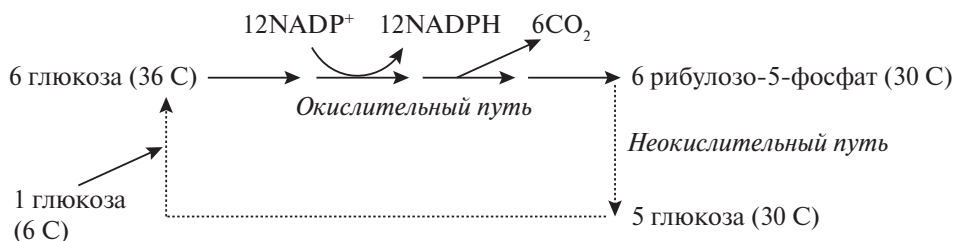
Некоторые метаболиты неокислительного пути являются также и метаболитами гликолиза. Из этого следует, что оба пути тесно связаны и в зависимости от потребности клетки возможны переключения с одного пути на другой. При сбалансированной потребности в NADPH и пентозах в клетке происходит окислительный путь синтеза пентоз. Если потребности в пентозах превышают потребности в NADPH, то образование рибозо-5-фосфата может происходить из метаболитов гликолиза — фруктозо-6-фосфата и глицеральдегид-3-фосфата.

В случае если NADPH необходим в большей степени, чем пентозы, то возможны два варианта:

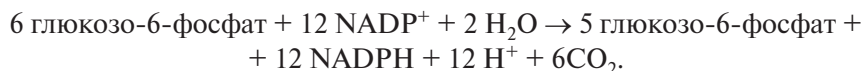
- 1) при высоком энергетическом статусе клетки излишки пентоз путем обратных реакций неокислительного пути превращаются в фруктозо-6-фосфат и глицероальдегидфосфат, из которых в процессе глюконеогенеза образуется глюкоза;
- 2) при низком энергетическом статусе клетки из пентоз также образуются глицероальдегидфосфат и фруктозо-6-фосфат, которые затем включаются в гликолиз.

## Пентозофосфатный цикл

Окислительный этап образования пентоз и неокислительный этап (путь возвращения пентоз в гексозы) составляют вместе **циклический процесс**.



Такой процесс можно описать общим уравнением:



Это означает, что из шести молекул глюкозы образуются шесть молекул рибулозо-5-фосфат (пентозы) и шесть молекул CO<sub>2</sub>. Ферменты неокислительной фазы превращают шесть молекул рибулозо-5-фосфат в пять молекул глюкозы (гексозы). При последовательном проведении этих реакций единственным полезным продуктом является NADPH, образующийся в окислительной фазе пентозофосфатного пути. Такой процесс называется **пентозофосфатным циклом**.

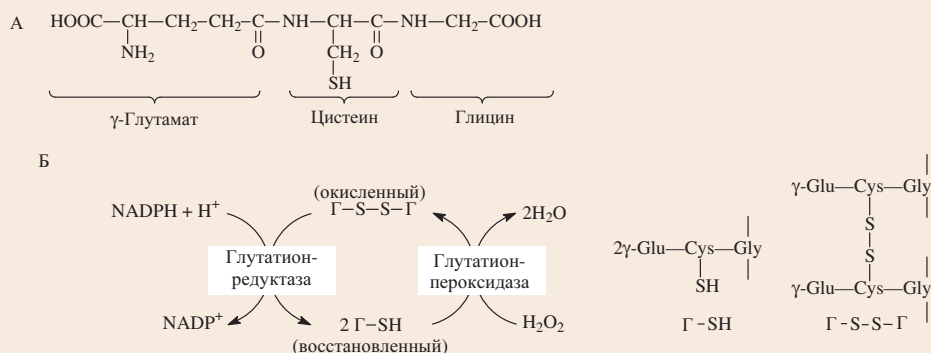
Протекание пентозофосфатного цикла позволяет клеткам продуцировать NADPH, необходимый для синтеза жиров, не накапливая пентозы.

### Дефект глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в эритроцитах

Неферментативное окисление гемоглобина (Fe<sup>2+</sup>) в метгемоглобин (Fe<sup>3+</sup>) приводит к одноэлектронному восстановлению кислорода и появлению супероксида O<sup>2-</sup>, который служит предшественником других активных форм кислорода: пероксида водорода H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> и гидроксильного радикала OH<sup>-</sup>. Активные формы кислорода являются сильнейшими окислителями и поэтому способны вызывать серьезные повреждения молекул ДНК, белков, ненасыщенных липидов.

В эритроцитах, как и в большинстве клеток, присутствует тиолсодержащий трипептид—глутатион (γ-глутамил-цистеинил-глицин). Восстановленная форма глутатиона (GSH) содержит SH-группу (рис. 8.41), которая может служить донором электронов в реакциях восстановления. Под действием фермента глутатионпероксидазы восстановленный глутатион превращает молекулу пероксида водорода в молекулу воды, а сам переходит в окисленное состояние (GSSG). Регенерацию восстановленного глутатиона обеспечивает глутатионредуктаза, используя в качестве донора водорода гидрированный NADPH. Для эритроцитов единственным источником получения NADPH служит пентозофосфатный путь, для других тканей существует альтернативный способ — при участии NADH-зависимой малатдегидрогеназы (малик-фермент).

Взаимодействие восстановленного глутатиона с пероксидом водорода в эритроцитах предохраняет цистеиновые остатки в протомерах гемоглобина



**Рис. 8.41.** Восстановление глутатиона под действием глутатионредуктазы:  
 А — строение глутатиона; Б — восстановление глутатиона

от окисления. При генетическом дефекте глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы концентрация восстановленного кофермента NADPH уменьшается, в результате чего резко снижается концентрация восстановленного глутатиона, а в клетке соответственно увеличивается количество активных форм кислорода. В этом случае окисление SH-групп молекул гемоглобина в эритроцитах приводит к образованию перекрестных дисульфидных связей и агрегации протомеров гемоглобина с формированием тел Хайнца (см. раздел 14). В присутствии тел Хайнца пластичность мембраны нарушается, и она теряет способность к деформации при прохождении эритроцитов через капилляры. Это вызывает нарушение целостности мембраны, что приводит к **гемолизу эритроцитов**. Ряд лекарственных веществ, например антималярийный препарат примахин, сульфаниламиды, также снижают способность эритроцитов бороться с активными формами кислорода.

## Контрольные задания, тесты, задачи

### Задания

1. Ответьте на вопрос: сколько граммов углеводов должен потреблять человек в сутки при условии их полного усвоения? Для ответа на вопрос используйте следующую информацию: энергозатраты человека, ведущего активный образ жизни, составляют примерно 3000 ккал/сут, примерно 40% энергии используется как тепловая, остальное необходимо для обеспечения анаболических процессов, а также других типов работ организма. 2/3 суточных энергозатрат обеспечивается за счет распада углеводов, а 1/3 — жиров и белков. Эффективность 1 г углеводов составляет 4,1 ккал.

## 2. Заполните таблицу

## Переваривание углеводов

Название фермента, место его синтеза	Место действия фермента (отдел желудочно-кишечного тракта)	Химическая реакция, катализируемая ферментом	Связь, которую расщепляет фермент

Ответьте на вопросы:

- почему углеводы не перевариваются в желудке?
- почему в результате действия панкреатической  $\alpha$ -амилазы на крахмал образуются два разных дисахарида?
- какой моносахарид образуется в наибольших количествах при переваривании пищевых углеводов?

3. У пациентов с дефицитом активности лактазы после приема молока наблюдается диарея. Будет ли наблюдаться у этих пациентов непереносимость кисломолочных продуктов?

4. Гликоген является депонированной формой глюкозы в организме человека. Какие особенности строения гликогена обеспечивают выполнение им резервной функции? Почему нельзя депонировать свободную глюкозу?

5. Учитывая, что основным источником АТФ для синтеза гликогена служит аэробный распад глюкозы, определите, во что обходится организму хранение глюкозы в виде гликогена. Рассчитайте, сколько молей глюкозы необходимо окислить до  $\text{CO}_2$  и  $\text{H}_2\text{O}$ , чтобы обеспечить энергией синтез 35 г гликогена (35 г гликогена соответствует примерно 200 молей глюкозных остатков). Энергию УТФ считать эквивалентной АТФ. Ответ обоснуйте необходимыми схемами.

## 6. Заполните таблицу.

## Выход АТФ при аэробном гликолизе (процесс сопряжен с работой малат-аспартатного челнока)

Реакции гликолиза	Использование АТФ (–)	Синтез АТФ (+) Способ синтеза АТФ



7. Катаболизм глюкозы с образованием пирувата может происходить как в аэробных, так и в анаэробных условиях. Сколько молей АТФ будет синтезироваться при распаде глюкозы до пирувата в аэробных и анаэробных условиях? Ответ обоснуйте, написав соответствующие схемы.

8. В опыте к гомогенату мышц добавили глюкозу. Сколько молей АТФ может синтезироваться за счет энергии окисления 1 моля глюкозы, если в опыте использовали:

- а) клетки с разрушенными митохондриями;
- б) нативные клетки с добавлением барбитуратов? Ответ иллюстрируйте соответствующими схемами.

9. При изучении анаэробного гликолиза в опыте инкубировали:

- 1 моль глицеральдегидрофосфата;
- 5 ммоль неорганического фосфата;
- 0,01 ммоль  $\text{NAD}^+$ ;
- глицеральдегидрофосфатдегидрогеназу.

Реакция началась, но очень быстро достигла равновесия. Почему?

10. Будет ли протекать глюконеогенез, если в клетке цитратный цикл и ЦПЭ полностью ингибированы? Ответ поясните.

11. К гомогенату скелетной мышцы добавили 5 ммоль фруктозо-6-фосфата и 10 ммоль АТФ. Начинаясь реакция через некоторое время прекратилась. Если в опытную среду внести фруктозо-1,6-бисфосфатазу, то реакция вновь начнется. Почему?

12. Источником АТФ для синтеза глюкозы из лактата может быть окисление лактата в ОПК. Сколько молей лактата необходимо окислить в печени до  $\text{CO}_2$  и  $\text{H}_2\text{O}$ , чтобы обеспечить энергией АТФ синтез 1 моля глюкозы из лактата? Ответ обоснуйте схемами.

13. Одним из субстратов глюконеогенеза при интенсивной физической нагрузке и голодании является глицерол, образующийся при распаде жиров жировой ткани. Подсчитайте, сколько молей глицерола и АТФ необходимо для синтеза 1 моля глюкозы.

14. При длительном голодании основными субстратами глюконеогенеза служат аминокислоты. Рассчитайте энергетический баланс процесса, в котором для синтеза 1 моля глюкозы используется аланин. Ответ проиллюстрируйте схемой.

15. Заполните таблицу.

**Регуляция гликолиза и глюконеогенеза в печени**

Регуляторные ферменты	Аллостерическая регуляция		Фосфорилирование/дефосфорилирование		Индукция/репрессия	
	Активаторы	Ингибиторы	Активная форма фермента фосфорилирована	Активная форма фермента дефосфорилирована	Индукция (+) Репрессия (-)	Гормон, участвующий в регуляции
Гликолиз						
Глюконеогенез						

**Тестовые задания**

1. Установите соответствие

**Субстрат**

- А. Лактоза в ротовой полости.
- Б. Мальтоза в кишечнике.
- В. Сахароза в желудке.
- Г. Крахмал и декстрины в кишечнике.
- Д. Лактоза в кишечнике.

**Фермент**

- 1. Панкреатическая  $\alpha$ -амилаза.
- 2. Сахарозо-изомальтазный комплекс.
- 3.  $\beta$ -гликозидазный комплекс.

2. Выполните последовательное задание

Человек съел во время обеда 200 г хлеба:

а) *в результате действия панкреатической  $\alpha$ -амилазы образуется дисахарид:*

- А. Глюкоза ( $\alpha$ -1,2) Глюкоза.
- Б. Глюкоза ( $\alpha$ -1,4) Глюкоза.
- В. Галактоза ( $\beta$ -1,4) Глюкоза.
- Г. Глюкоза ( $\beta$ -1,4) Глюкоза.
- Д. Галактоза ( $\alpha$ -1,4) Глюкоза;

б) *полученное вещество в тонком кишечнике подвергается действию:*

- А. Глюкокиназы.
- Б. Фосфоглюкоизомеразы.
- В.  $\beta$ -гликозидазного комплекса.
- Г. Гексокиназы.
- Д. Сахарозо-изомальтазного комплекса;

в) *продукт реакции поступает из крови в клетки мышц с помощью:*

- А. Простой диффузии.
- Б. Первично-активного транспорта.
- В. Белков-переносчиков ГЛЮТ<sub>4</sub>.
- Г. Транспорта, независимого от инсулина.
- Д. Белков-переносчиков ГЛЮТ<sub>2</sub>.

**3. Выполните последовательное задание**

а) у здорового человека в покое через 1 ч после еды, содержащей углеводы, в крови повышается концентрация:

- А. Глюкозо-6-фосфата.
- Б. Глюкозы.
- В. Сахарозы.
- Г. Лактозы.
- Д. Мальтозы;

б) это вещество в клетках печени вступает в первую реакцию, которую катализирует фермент:

- А. УДФ-глюкопирофосфорилаза.
- Б. Глюкозилтрансфераза.
- В. Глюкокиназа.
- Г. Фосфоглюкомутаза.
- Д. Гликогенсинтаза;

в) активность этого фермента регулируется гормоном, действие которого заключается в:

- А. Аллостерической активации.
- Б. Фосфорилировании и активировании.
- В. Индукции синтеза.
- Г. Активации путем отщепления белка-ингибитора.
- Д. Дефосфорилировании.

**4. Выполните последовательное задание**

а) у здорового человека через 4–5 ч в покое после еды увеличивается скорость:

- А. Всасывания глюкозы в клетки кишечника.
- Б. Перемещение ГЛЮТ-4 в мембрану клеток печени.
- В. Транспорт глюкозы в клетки печени.
- Г. Распад гликогена в печени.
- Д. Синтез гликогена в печени и мышцах;

б) в ходе этого процесса в печени происходит реакция:

- А. Фруктозо-1-фосфат → фруктозо-6-фосфат.
- Б. Гликоген → глюкозо-1-фосфат.
- В. Глюкозо-6-фосфат → УДФ-глюкоза.
- Г. Глюкоза → глюкозо-6-фосфат.
- Д. Глюкозо-6-фосфат → глюкозо-1-фосфат;

в) эту реакцию катализирует фермент:

- А. Гексокиназа.
- Б. Глюкозо-6-фосфатаза.
- В. Фосфоглюкомутаза.
- Г. Гликогенфосфорилаза.
- Д. Олигосахаридтрансфераза;

г) этот фермент активируется под влиянием гормона, механизм действия которого включает (выберите все правильные ответы):

- А. Взаимодействие с мембранным рецептором.
- Б. Внутриклеточный каскад реакций, усиливающий действие гормона.
- В. Снижение концентрации цАМФ в клетке.
- Г. Дефосфорилирование фермента.
- Д. Фосфорилирование фермента.

### 5. Установите соответствие

Характеристика фермента	Фермент
А. Активен в фосфорилированной форме.	1. Глюкокиназа.
Б. Катализирует реакцию с участием АТФ.	2. Гликогенсинтаза.
В. Активен в дефосфорилированной форме.	3. Гликогенфосфоорилаза.
Г. Локализован в митохондриях.	
Д. Катализирует образование свободной глюкозы.	

### 6. Выберите правильные ответы

Распад гликогена в мышцах:

- А. Поддерживает постоянную концентрацию глюкозы в крови между приемами пищи.
- Б. Происходит с использованием энергии АТФ.
- В. Стимулируется при интенсивной физической работе адреналином и  $\text{Ca}^{2+}$ .
- Г. Ускоряется в состоянии покоя аллостерически с помощью АМФ.
- Д. Нарушается при дефекте глюкозо-6-фосфатазы.

### 7. Выберите правильные ответы

При присоединении адреналина к  $\alpha_1$ -рецепторам гепатоцитов происходит:

- А. Образование инозитол-3-фосфата и открытие кальциевых каналов эндоплазматического ретикулума.
- Б. Активация фосфолипазы С.
- В. Выход  $\text{Ca}^{2+}$  в цитоплазму и образование комплекса  $4\text{Ca}^{2+}$ —кальмодулин.
- Г. Инактивация киназы фосфоорилазы.
- Д. Дефосфорилирование гликогенфосфоорилазы.

### 8. Выберите правильные ответы

Гликолиз:

- А. Может протекать как в аэробных, так и в анаэробных условиях.
- Б. Локализован только в митохондриях клеток.

- В. Промежуточные продукты используются в анаболических процессах.
- Г. Обеспечивает (максимально) синтез 38 молей АТФ при катаболизме одной молекулы глюкозы.
- Д. Регулируется аллостерически.

**9. Выберите правильные ответы**

Аэробный катаболизм глюкозы до  $\text{CO}_2$  и  $\text{H}_2\text{O}$ :

- А. Включает общий путь катаболизма.
- Б. Обеспечивает синтез 6 молей АТФ путем субстратного фосфорилирования.
- В. Сопряжен с ЦПЭ.
- Г. Угнетается при гиповитаминозах РР,  $\text{B}_2$ ,  $\text{B}_1$ .
- Д. Происходит только в цитозоле клетки.

**10. Выберите правильные ответы**

Специфический путь катаболизма глюкозы до  $\text{CO}_2$  и  $\text{H}_2\text{O}$  включает:

- А. Необратимые реакции.
- Б. Три реакции, требующие затраты АТФ.
- В. Одну окислительно-восстановительную реакцию.
- Г. Три реакции субстратного фосфорилирования.
- Д. Одну реакцию, сопряженную с ЦПЭ.

**11. Выберите правильные ответы**

Окислительный этап синтеза пентоз включает реакции:

- А. Дегидрирования и декарбоксилирования.
- Б. Превращения пентоз в гексозы.
- В. Образования доноров водорода для реакций восстановления и гидроксирования.
- Г. Сопряженные с ЦПЭ.
- Д. С участием ферментов транскетолаз.

**12. Установите соответствие**

- А.  $\text{NADH} + \text{H}^+$ .
- Б.  $\text{NADPH} + \text{H}^+$ .
- В.  $\text{FADH}_2$ .
- Г. Восстановленная форма глутатиона ( $\text{G-SH}$ ).
- Д. Окисленная форма глутатиона ( $\text{G-S-S-G}$ ).

1. Участвует в реакции обезвреживания ксенобиотиков в печени.
2. Окисляется  $\text{NADH}$ -дегидрогеназой в ЦПЭ.
3. Образуется в реакциях защиты гемоглобина от окисления активными формами кислорода.

**13. Выберите правильные ответы**

Пентозофосфатный цикл включает реакции:

- А. Совместного протекания окислительного пути синтеза пентоз и пути вострата пентоз в гексозы.
- Б. С участием витамина В<sub>1</sub>.
- В. С участием витамина РР.
- Г. Необратимые.
- Д. Образования NADPH + H<sup>+</sup>.

**14. Установите соответствие****В обмене углеводов**

- А. Концентрация глюкозы в артериальной крови 140 мг/дл.
- Б. Усилен синтез глюкозы из лактата.
- В. Концентрация глюкозы в артериальной крови 30 мг/дл.
- Г. Возрастает скорость глюконеогенеза из аминокислот и глицерола в печени.
- Д. Преобладает распад гликогена.

**Период после приема пищи**

1. Абсорбтивный.
2. Постабсорбтивный (4 ч после еды).
3. Длительное голодание.

**15. Установите порядок событий**

При снижении инсулин-глюкагонового индекса в гепатоцитах происходит:

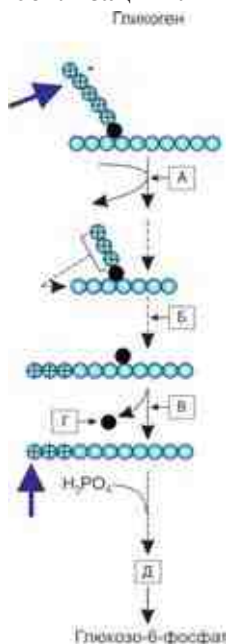
- А. Активация аденилатциклазной системы.
- Б. Фосфорилирование БИФ и проявление его фосфатазной активности.
- В. Понижение концентрации фруктозо-2,6-бисфосфата.
- Г. Активация глюконеогенеза.
- Д. Взаимодействие глюкагона с рецептором.

**16. Выберите правильные ответы**

Накопление молочной кислоты и развитие лактоацидоза может быть вызвано:

- А. Поражением клеток печени (цирроз, токсические гепатиты).
- Б. Нарушением работы ПДК вследствие гиповитаминозов РР, В<sub>2</sub>, В<sub>1</sub>.
- В. Тканевой гипоксин.
- Г. Ускорением превращения лактата в глюкозу.
- Д. Использование бигуанидов при лечении сахарного диабета.

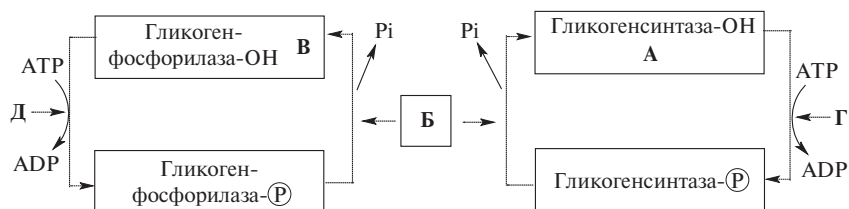
**17. Установите соответствие**  
**Схема мобилизации гликогена**



**Ферменты**

1. 1,6-гликозидаза.
2. Гликогенфосфорилаза.
3. Олигосахаридтрансфераза.

**18а. Установите соответствие**  
**Регуляция гликогенсинтазы и гликогенфосфорилазы**



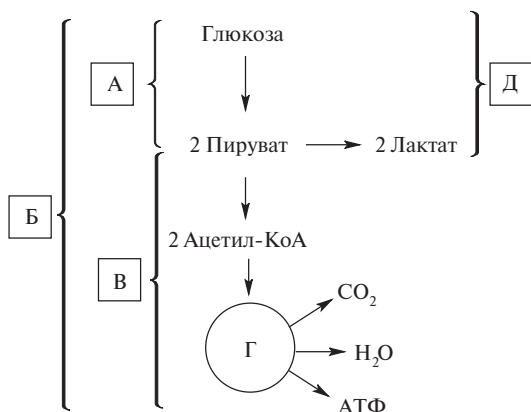
**Ферменты**

1. Гликогенсинтеза активная.
2. Гликогенфосфорилаза неактивная.
3. Фермент, катализирующий реакцию дефосфорилирования.

**18б. Установите соответствие**  
**Регуляция гликогенсинтазы и гликогенфосфорилазы (схема задания 18а)**

**Ферменты**

1. Киназа фосфорилазы.
2. Протеинкиназа А.
3. Фосфопротеинфосфатаза.

**19а. Установите соответствие****Пути катаболизма глюкозы****Этапы катаболизма**

1. Анаэробный гликолиз.
2. Аэробный гликолиз.
3. Аэробный распад.

**19б. Установите соответствие**

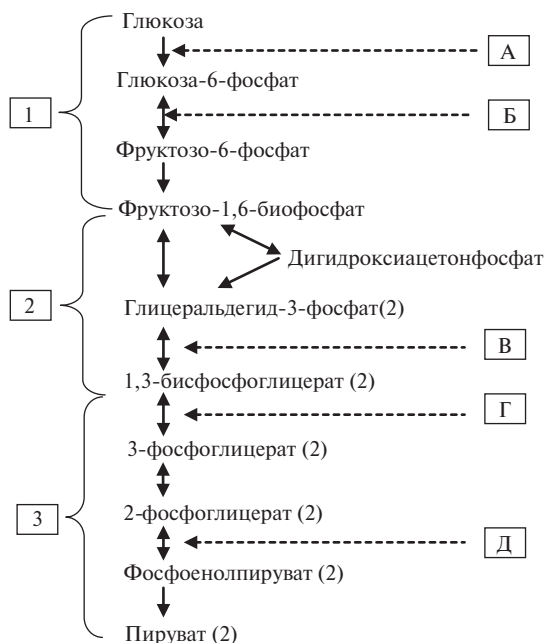
**Пути катаболизма глюкозы** (схема задания 19а, этапы обозначены буквами)

**Энергетический эффект этапа**

1. 30 АТФ.
2. 38 АТФ.
3. 2 АТФ.

**20а. Установите соответствие**

**Аэробный гликолиз** (см. схему)





**Реакции** (на схеме обозначены буквами)

1. Дегидрирование.
2. Дегидратация.
3. Субстратное фосфорилирование АДФ.

**20б. Установите соответствие**

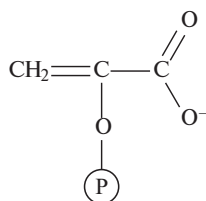
**Аэробный гликолиз** (схема задания 20а)

На этапах аэробного гликолиза (на схеме обозначены цифрами) происходит

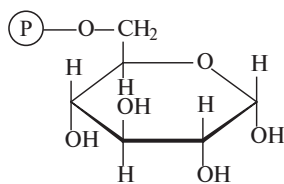
- А. Использование 4 молей АТФ.
- Б. Синтез 5 молей АТФ.
- В. Синтез 4 молей АТФ без участия ЦПЭ.
- Г. Синтез 6 молей АТФ путем окислительного фосфорилирования АДФ.
- Д. Использование 2 молей АТФ.

**21. Установите соответствие**

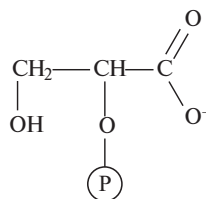
**Структура метаболитов гликолиза**



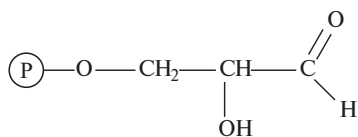
А



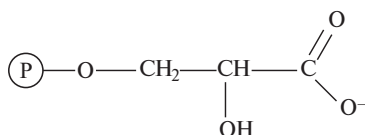
В



Б



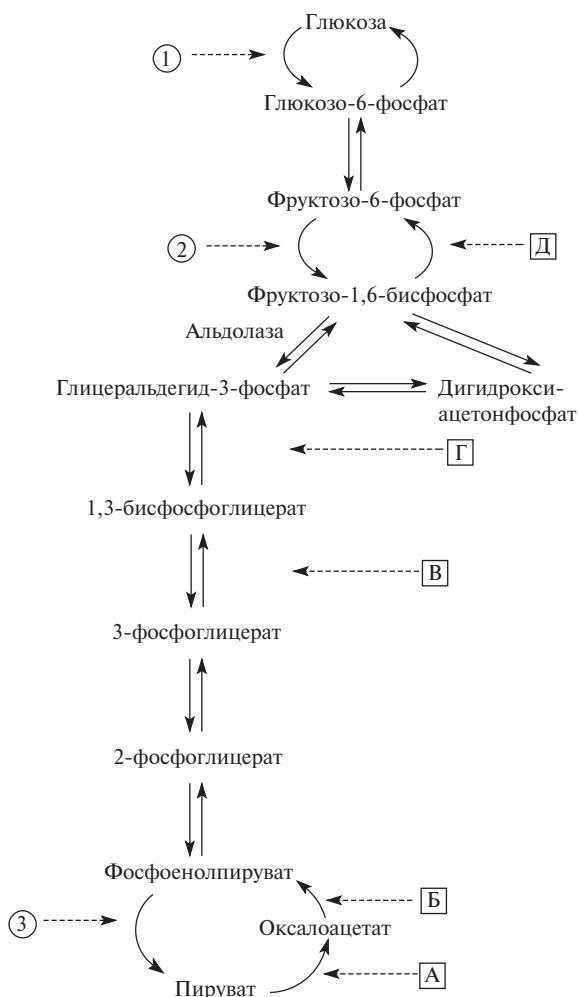
Г



Д

**Метаболиты**

1. Фосфоенолпируват.
2. 3-фосфоглицерат.
3. Глицеральдегид-3-фосфат.

**22а. Установите соответствие****Схема гликолиза и глюконеогенеза в печени****Ферменты глюконеогенеза**

(на схеме обозначены буквами):

1. Фосфоенолпируват-карбоксикиназа.
2. Пируваткарбоксилаза.
3. Глицеральдегидфосфат-дегидрогеназа.

**22б. Установите соответствие****Схема гликолиза и глюконеогенеза (схема задания 22а)****Характеристика ферментов глюконеогенеза (на схеме обозначены буквами)**

1. Кофактором является биотин.
2. Относится к классу гидролаз.
3. Относится к классу оксидоредуктаз.

**22в. Установите соответствие****Схема гликолиза и глюконеогенеза (схема задания 22а)**

**Реакции глюконеогенеза** (на схеме обозначены буквами)

1. Фосфорилирование и декарбоксилирование.
2. Карбоксилирование.
3. Восстановление.

**22г. Установите соответствие**

**Схема гликолиза и глюконеогенеза** (схема задания 22а)

**Ферменты глюконеогенеза**

1. Синтез репрессируется инсулином.
2. Ингибируется фруктозо-2,6-бисфосфатом.
3. Ингибируется при возрастании соотношения АДФ/АТФ.

**22д. Установите соответствие**

**Гликолиз и глюконеогенез в печени** (схема задания 22а)

**Ферменты гликолиза в печени** (на схеме обозначены цифрами)

- А. Активируется фруктозо-1,6-бисфосфатом.
- Б. Ингибируется фруктозо-2,6-бисфосфатом.
- В. Не ингибируется глюкозо-6-бисфосфатом.
- Г. Активируется фруктозо-2,6-бисфосфатом.
- Д. Синтез репрессируется глюкогоном.

**Задачи**

1. Ребенок возраста 10 месяцев с нормальным развитием неохотно ест сладкое. При обследовании обнаружили, что после нагрузки сахарозой отмечается незначительный подъем гликемической кривой. Другие углеводы — крахмал, глюкоза, фруктоза, лактоза — переносятся хорошо. Заболеваний желудочно-кишечного тракта не обнаружено. Объясните наблюдаемые симптомы. Для этого:

- а) напишите схему гидролиза сахарозы в процессе переваривания;
- б) укажите, где происходит эта реакция;
- в) опишите дальнейшую судьбу образовавшихся в ходе гидролиза мономеров;
- г) предположите причину заболевания.

2. Больному с аритмией назначили препарат убаин (сердечный гликозид). Этот препарат подавляет активный антипорт ионов натрия и кальция. Градиент концентрации ионов натрия создается при участии  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФазы, активность которой ингибируется убаином. Результатом применения этого препарата является внутриклеточное накопление ионов кальция и повышение автоматизма миокарда. Но при применении убаина у пациентов могут проявиться нарушения со стороны пищеварительной системы: увеличенный приток воды в кишечник, усиление перистальтики, метеоризм, спазмы и боли в животе.

Объясните причины этих симптомов. К нарушению какого процесса в переваривании углеводов приводит побочное действие убаина? Для ответа на вопрос:

- а) напишите схему переваривания углеводов;
- б) укажите способы транспорта глюкозы в клетки кишечника и значение  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -АТФазы;
- в) ответьте на вопрос задачи.

3. Препарат акарбоза (син.: глюкобай), а также ее пероральные аналоги (гуарем, пигмитол) применяются для лечения сахарного диабета 2-го типа. Акарбоза — препарат микробного происхождения, по химической природе является олигосахаридом. Механизм его действия заключается в ингибировании  $\alpha$ -гликозидаз, участвующих в переваривании углеводов, а также в снижении всасывания образующихся продуктов. Таким образом, акарбоза и ее аналоги являются препаратами, предупреждающими послепищевую гипергликемию. Но они имеют побочные действия, проявляющиеся в том, что у пациентов возникают повышенное газообразование в кишечнике, боли в животе, жидкий стул. Поэтому многие пациенты не переносят лечение акарбозой и ее аналогами. В чем причина этой непереносимости?

Для ответа:

- а) напишите схему переваривания углеводов;
- б) укажите ферменты, активность которых ингибирует акарбоза, назовите тип ингибирования;
- в) объясните причину побочных симптомов, наблюдаемых при лечении акарбозой.

4. Препараты сиофор, глюкофаж, манилин применяются для лечения сахарного диабета 2-го типа. Одно из действий этих препаратов — снижение содержания глюкозы в крови за счет увеличения чувствительности рецепторов к инсулину в периферических тканях, в том числе и в мышцах. В результате повышается потребление глюкозы клетками мышц. Объясните, как влияет инсулин на потребление глюкозы клетками мышечной ткани в норме. Для ответа:

- а) опишите строение рецептора инсулина;
- б) укажите способ транспорта глюкозы в клетки мышечной ткани и его зависимость от инсулина;
- в) приведите пути использования глюкозы в клетках мышц, напишите соответствующие схемы и укажите влияние инсулина на эти процессы.

5. Иприт (дихлордиэтилсульфид) — бесцветная маслянистая жидкость с запахом чеснока или горчицы, названная поэтому «горчичным газом». Иприт был применен Германией в 1917 г. во время боевых действий у бельгийского города Иприт и назван королем отравляющих веществ. Иприт обладает разносторон-

ним физиологическим действием, но его общее отравляющее действие обусловлено необратимым подавлением тканевого дыхания и нарушением углеводного обмена. Наиболее вероятной причиной нарушения углеводного обмена является ингибирование ипритом активности фермента гексокиназы. Почему нарушение функции этого фермента приводит к смерти солдат, попавших под «ипритный дождь»? Для ответа:

- а) напишите схему реакции, катализируемой гексокиназой;
- б) укажите все возможные пути обмена углеводов, которые будут нарушены при ингибировании гексокиназы ипритом;
- в) укажите физиологическое значение этих процессов, в качестве примера напишите схему одного из них.

**6.** Человек совершает срочную физическую работу (например, убегает от опасности) через 30 мин после обеда, состоявшего преимущественно из углеводов. В этой ситуации в скелетных мышцах происходит синтез гликогена или его распад? Для ответа:

- а) напишите схему выбранного процесса, укажите регуляторный фермент и способ его регуляции, назовите гормон, переключающий пути обмена гликогена в описанной ситуации;
- б) приведите схему механизма действия данного гормона.

**7.** Болезнь Херса — довольно редкий тип гликогеноза, который наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Он характеризуется увеличением печени, основной причиной которого является дефект гликогенфосфорилазы. Объясните, почему дефект гликогенфосфорилазы приводит к увеличению печени и гипогликемии.

Ответьте на вопрос, выполнив следующие задания:

- а) напишите схему гликогенолиза, укажите ферменты;
- б) объясните общие причины гликогенозов, приведите их классификацию;
- в) укажите, какой гормон стимулирует распад гликогена, и представьте схему механизма действия этого гормона.

**8.** В 1922 г. неизвестный молодой врач Фредерик Бантинг впервые применил инъекции инсулина для лечения сахарного диабета. Однако одной из проблем при применении инсулина в этом периоде была неправильная постановка диагноза. Известны случаи, когда похожие симптомы, но при других заболеваниях, принимали за сахарный диабет и вводили этот гормон как лекарство. Какие изменения в метаболизме может вызвать введение инсулина человеку, не страдающему сахарным диабетом?

Для ответа на вопрос:

- а) приведите концентрацию глюкозы в крови в норме у здорового человека;

- б) назовите процессы углеводного обмена, которые стимулирует инсулин в мышцах, жировой ткани и печени, объясните механизм действия гормона;
- в) укажите, какими симптомами будет проявляться реакция мозга на изменение содержания глюкозы в крови при ошибочном применении инсулина.

**9.** На дистанции спортсмен-спринтер завершает стометровку. Другой спортсмен-стайер бежит десятый километр. Укажите разницу в обеспечении энергией работы мышц у этих спортсменов. Для решения задачи выполните следующие задания:

- а) напишите схемы катаболизма глюкозы, обеспечивающие энергией АТФ интенсивную кратковременную и длительную работу мышц;
- б) рассчитайте энергетический эффект катаболизма глюкозы в этих условиях;
- в) укажите способы синтеза АТФ, которые реализуются в указанных случаях.

**10.** В хрусталике глаза в качестве источника энергии используется глюкоза. Какой путь катаболизма глюкозы обеспечивает хрусталик энергией АТФ, если известно, что митохондрии в нем отсутствуют. Ответ обоснуйте, выполнив следующие задания:

- а) напишите схему метаболического пути, обеспечивающего хрусталик глаза энергией, укажите ферменты, коферменты реакций;
- б) на схеме отметьте реакции, сопряженные с использованием и синтезом АТФ, рассчитайте выход и назовите способ синтеза АТФ в этом процессе;
- в) перечислите ткани и клетки, в которых синтез АТФ происходит так же, как в хрусталике, укажите причину только такого способа фосфорилирования АДФ в этих клетках.

**11.** У недостаточно тренированных ныряльщиков после глубокого погружения и задержки дыхания на 3–5 мин может возникать ацидоз, сопровождающийся тяжелыми симптомами. Объясните причину появления ацидоза. Для ответа:

- а) укажите, какой процесс обеспечивает энергией физическую активность ныряльщика в условиях гипоксии;
- б) приведите дальнейшие пути использования конечного продукта этого процесса и ответьте на вопрос задачи.

**12.** Известны заболевания, обусловленные различными дефектами фосфофруктокиназы печени: 1) дефект аллостерического центра, приводящий к нарушению его взаимодействия с регуляторами, вследствие чего снижается действие ингибиторов на активность фермента; 2) дефект каталитического центра, приводящий к снижению сродства фермента к субстрату. В каком случае может наблюдаться гликогеноз? Поясните ответ, для этого:

- а) напишите схему процесса, включающего в себя реакцию, катализируемую фосфофруктокиназой;
- б) объясните механизм регуляции этого фермента и ответьте на вопрос задачи.

**13.** Моноиодацетат используется в лабораторных исследованиях в качестве стабилизатора, так как считается метаболическим ядом. Механизм действия моноиодацетата, возможно, сводится к тому, что это вещество ингибирует глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназу. Клетки не получают необходимой для жизнедеятельности энергии и погибают. Объясните, какой процесс нарушает моноиодацетат. Для этого:

- а) напишите процесс, в ходе которого протекает реакция, катализируемая глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназой;
- б) оцените значение этой реакции для синтеза АТФ;
- в) предположите тип ингибирования активности этого фермента моноиодацетатом.

**14.** У пациентов с заболеваниями легких, при которых развивается общая гипоксия тканей, в гликолитическом пути в эритроцитах может протекать дополнительная реакция, катализируемая бисфосфоглицеромутазой. Объясните, почему при этом поступление кислорода в ткани увеличивается, а энергетический эффект гликолиза снижается. Для ответа:

- а) напишите реакцию, катализируемую бисфосфоглицеромутазой, назовите субстрат и продукт. Укажите, способен ли продукт возвращаться в гликолиз;
- б) подсчитайте энергетический эффект гликолиза в эритроцитах с участием бисфосфоглицеромутазы и без нее;
- в) объясните, почему в эритроцитах образуется продукт реакции, катализируемой бисфосфоглицеромутазой, и какую роль он выполняет.

**15.** В последнее время популярны «энергетические напитки» — безалкогольные газированные жидкости, в рекламной компании которых делается акцент на то, что их употребление повышает работоспособность. В состав большинства напитков входят: кофеин, теобромин и теофиллин (алкалоиды растительного происхождения), витамины, легкоусваиваемый сахар (глюкоза, сахароза), таурин, карнитин. «Энергетики» являются сильногазированными жидкостями, что ускоряет их всасывание в кровь. Почему энергетические напитки повышают работоспособность? Для ответа:

- а) назовите процессы в углеводном обмене, ускорение которых может способствовать повышению работоспособности;
- б) приведите способ воздействия кофеина на скорость одного из этих процессов, если известно, что он ингибирует фосфодиэстеразу; напишите его схему;

в) объясните, почему через 3–4 ч после принятия «энергетика» наступает усталость, сонливость.

**16.** У больных алкоголизмом с нарушенным режимом питания нередко возникает дефицит тиамин (витамин  $B_1$ ). При введении таким больным растворов глюкозы может возникать лактоацидоз. Объясните причину развития лактоацидоза у этих людей. К каким последствиям может привести лактоацидоз? Для ответа:

- укажите кофермент, предшественником которого является тиамин;
- напишите схему процесса в обмене углеводов, который нарушается при дефиците витамина  $B_1$ , и схему процесса продуктом которого является лактат.

**17.** В отделении реанимации поступил человек без сознания. Экспресс-анализы показали:

- уровень глюкозы в крови — 50 мг/дл;
- содержание алкоголя в крови — 320 мг/дл (норма — 5 мг/дл);
- содержание лактата — 2 ммоль/л (норма 1 ммоль/л);
- $pH = 7,29$ .

Для оказания помощи пациенту ввели раствор глюкозы и сукцината. Оцените результаты полученных анализов. Объясните причину их изменений. Аргументируйте целесообразность проведения лечебных мероприятий. Для этого:

- напишите схему метаболизма этанола в печени;
- объясните, как при острой алкогольной интоксикации изменяется отношение  $NADH/NAD^+$  и почему этот показатель сопровождается наблюдаемыми изменениями крови;
- напишите схему процесса, метаболитом которого является сукцинат; объясните биологическое значение этого процесса.

**18.** Флоридзин — органическое вещество, относящееся к токсическим гликозидам. Флоридзин содержится в корнях и коре слив, вишен, груш. При введении этого вещества экспериментальным животным блокируется реабсорбция глюкозы в кровь из почечных канальцев, и, как следствие этого, глюкоза выводится с мочой (временная глюкозурия). Этот симптом назван флоридзиновым диабетом. Если экспериментальным животным в состоянии длительного голодания вводится флоридзин и сукцинат, то в моче обнаруживается небольшое количество глюкозы. Это исследование доказывает, что сукцинат используется в организме животных для синтеза глюкозы. Обоснуйте это наблюдение, написав схему синтеза глюкозы из сукцината.

**19.** Препарат метформин (аналоги: глюкофаж, сиофор) относится к группе бигуанидов. Метформин, получаемый из французской сирени, используется



для снижения содержания глюкозы в крови. Одним из действий метформина является подавление синтеза глюкозы в печени. Механизм действия этого препарата, возможно, сводится к подавлению каскада реакций, с помощью которых глюкагон осуществляет свое влияние на синтез глюкозы в клетках печени. Для объяснения действия метформина:

- а) напишите схему синтеза глюкозы в печени из неуглеводных продуктов;
- б) укажите ферменты, активность которых регулирует глюкагон, и объясните механизм действия глюкагона на эти ферменты.

**20.** Побочное действие препаратов, содержащих метформин, проявляется как лактоацидоз. Это состояние является результатом передозировки препаратов или их применения при сочетании сахарного диабета с выраженной сердечной, почечной или печеночной недостаточностью, хроническим алкоголизмом. Объясните причину лактоацидоза в описанных ситуациях. Обоснуйте свои выводы, написав соответствующие схемы.

**21.** Во время обследования у пациента выявлены анемия и наличие в эритроцитах телец Хайнца — результат агрегации протомеров гемоглобина вследствие окисления SH-групп цистеиновых остатков гемоглобина активными формами кислорода и образования дисульфидных связей. Какие нарушения в метаболизме эритроцитов могут быть причиной данной клинической ситуации? Для решения задачи:

- а) укажите, с помощью каких реакций цистеиновые остатки гемоглобина поддерживаются в восстановленном состоянии;
- б) назовите кофермент, который участвует в этом процессе; напишите схему процесса, в котором образуется восстановленная форма этого кофермента;
- в) укажите, дефект работы какого фермента может привести к дефициту необходимого кофермента и быть причиной описанной клинической ситуации.

### Эталоны ответов к тестовым заданиям

1. 1 — Г, 2 — Б, 3 — Д.
2. а) Б; б) Д; в) В.
3. а) Б; б) В; в) В.
4. а) Г; б) Б; в) Г; г) А, Б, Д.
5. 1 — Б, 2 — В, 3 — А.
6. В, Г.
7. А, Б, В.
8. А, В, Д.
9. А, Б, В, Г.
10. А, В, Д.
11. А, В.

12. 1 — Б, 2 — А, 3 — Д.  
13. А, Б, В, Г, Д.  
14. 1 — А, 2 — Д, 3 — Г.  
15. Д, А, Б, В, Г.  
16. А, Б, В, Д.  
17. 1 — В, 2 — А, 3 — Б.  
18а. 1 — А, 2 — В, 3 — Б.  
18б. 1 — Д, 2 — Г, 3 — Б.  
19а. 1 — Д, 2 — А, 3 — Б.  
19б. 1 — В, 2 — Б, 3 — Д.  
20а. 1 — В, 2 — Д, 3 — Г.  
20б. 1 — Д, 2 — Г, 3 — В.  
21. 1 — А, 2 — Д, 3 — Г.  
22а. 1 — Б, 2 — А, 3 — Г.  
22б. 1 — А, 2 — Д, 3 — Г.  
22в. 1 — Б, 2 — А, 3 — Г.  
22г. 1 — Б, 2 — Д, 3 — А.  
22д. 1 — В, 2 — Г, 3 — А.

# 9

## Обмен липидов

**Цели изучения.** Знать и уметь объяснять:

- процессы переваривания и всасывания липидов, роль панкреатической липазы и желчи в усвоении продуктов гидролиза жиров, жирорастворимых витаминов А, D, E, К и полиненасыщенных жирных кислот; причины стеатореи и желчнокаменной болезни;
- переключение процессов запасаения энергии в виде триацилглицеролов (ТАГ) на использование для нужд организма при стрессовых ситуациях, голодании, сахарном диабете, участие гормонов в их регуляции;
- транспорт липидов в виде липопротеинов разной плотности и влияние лекарственных препаратов на их состав и содержание, причины, приводящие к дислипидопроteinемиям и атеросклерозу;
- значение эйкозаноидов в развитии воспалительных реакций, тромбообразовании, бронхоконстрикции или дилатации, а также использование глюкокортикоидов и нестероидных противовоспалительных препаратов для снижения их синтеза;
- участие холестерина в стабилизации мембран и синтезе других стероидов организма, роль гормонов в регуляции синтеза холестерина; выведение холестерина из организма в составе мицелл желчи.

**Липиды** — разнообразные по химической структуре вещества, объединенные в один класс из-за сходства физико-химических свойств. Все представители этого класса — гидрофобные или амфифильные (содержащие гидрофильные и гидрофобные участки) соединения, выполняющие разнообразные функции.

- ТАГ и жирные кислоты являются долговременными поставщиками энергии для организма.
- Фосфолипиды, гликолипиды и холестерол благодаря амфифильности молекул участвуют в образовании клеточных мембран.

- Производные полиненасыщенных жирных кислот — простагландины, тромбоксаны и лейкотриены — являются тканевыми гормонами, участвующими в регуляции концентрации цАМФ, вазо- и бронходилатации и констрикции, свертывании крови, воспалительных и аллергических реакциях.
- Холестерол — не только структурный компонент мембран, но и предшественник стероидных гормонов, желчных кислот и витамина D<sub>3</sub>.





## 9.1. Строение основных липидов организма

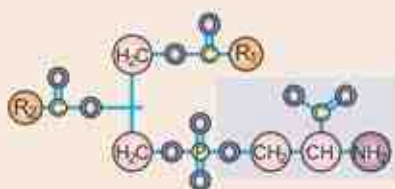
**Жиры**, или **ТАГ**, представляют собой сложные эфиры глицерола и высших жирных кислот (рис. 9.1). У человека жирные кислоты имеют четное число углеродных атомов. Среди них различают:

- **насыщенные**, общая структура которых может быть записана следующим образом:  $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ . Нумерация атомов идет от  $\text{COOH}$ -группы; углеродный атом, входящий в концевую  $\text{CH}_3$ -группу, называют  $\omega$ -углеродным атомом. Основными представителями этой группы являются пальмитиновая (C16:0), содержание которой в жирах человека составляет 23–30%, и стеариновая (C18:0) кислоты.

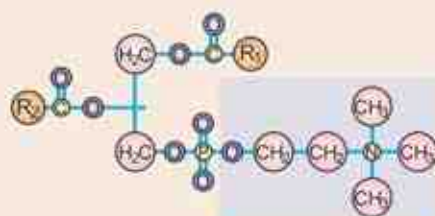
Для краткой записи жирных кислот обычно вводят следующие символы:  $\text{C}_n$  — число углеродных атомов, через двоеточие — число двойных связей, а в скобках с дефисом  $\Delta$  — номера углеродных атомов, при которых находятся двойные связи;

- **мононенасыщенные**: пальмитоолеиновая C16:1 ( $\Delta^9$ ) и олеиновая C18:1 ( $\Delta^9$ ) кислоты. В ТАГ человека содержание олеиновой кислоты составляет 20–25%;
- **полиненасыщенные** (или полиеновые) кислоты почти не синтезируются в организме и являются **незаменимыми** или эссенциальными пищевыми факторами. Запись этих кислот осуществляют двояким способом, используя нумерацию от  $\omega$ -атома с указанием номера атома, при котором находится двойная связь, или от  $\text{COOH}$ -группы, как указывалось выше. Совокупность основных эссенциальных высших жирных кислот обозначают как **витамин F**. К ним относятся:
  - линолевая ( $\omega$ -6) кислота — C18:2 ( $\Delta^9, 12$ ), содержание которой в липидах человека составляет 10–15%, хотя в тканях она совсем не синтезируется;
  - линоленовая ( $\omega$ -3) кислота — C18:3 ( $\Delta^9, 12, 15$ ), способная синтезироваться в организме животных в очень малых количествах;
  - эйкозаполиеновые кислоты, включающие 20 углеродных атомов. Основной представитель — арахидоновая ( $\omega$ -6) кислота — C20:4 ( $\Delta^5, 8, 11, 14$ ), частично синтезирующаяся в организме из линолевой кислоты. Ее содержание в составе липидов составляет около 8% от количества всех жирных кислот человека. В рыбьем жире, растительных маслах

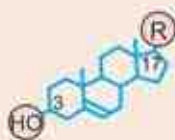
Пальмитиновая 16:0		Т.п. 63 °С
Стеариновая 16:0		Т.п. 70 °С
Олеиновая 18:1(9)		Т.п. 14 °С
Линолевая 18:3(9, 12, 15)		Т.п. 5 °С



Фосфатидилсерин



Фосфатидилхолин



Холестерол



Триацилглицерол

**Рис. 9.1.** Структура основных липидов тканей человека

встречается эйкозапентаеновая ( $\omega$ -3) кислота с пятью двойными связями.

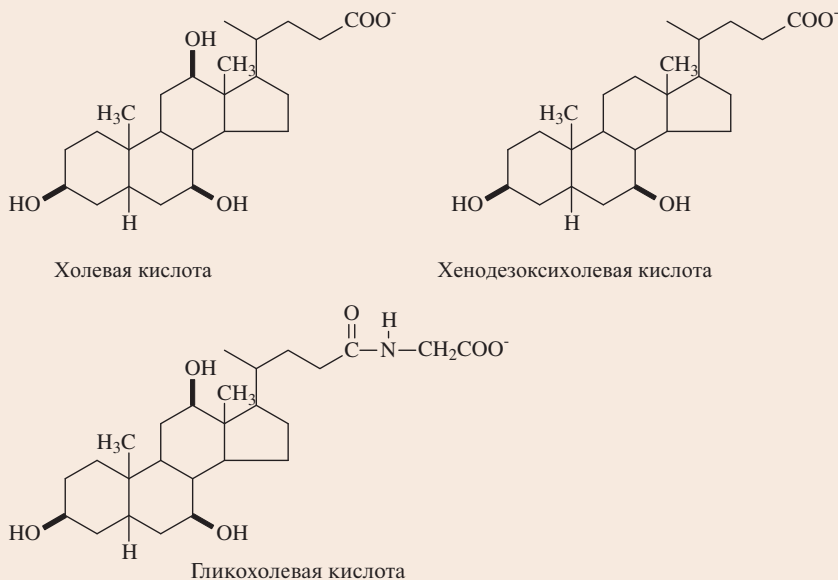
Триацилглицеролы являются высококонцентрированной формой энергии. При окислении 1 г жира выделяется 9,3 ккал, что почти в два раза больше, чем при окислении такого же количества белков или углеводов. Чаще всего ТАГ содержат разные жирные кислоты в  $\alpha$ - и  $\beta$ -положениях, самая ненасыщенная кислота, как правило, присоединяется в  $\beta$ -положение молекулы. В названиях жиров первоначально перечисляются жирные кислоты с заменой окончания -ат на -ил и указанием спирта — глицерола. Например, ТАГ, включающий в  $\alpha$ -положениях

пальмитиновую и стеариновую кислоты, а в  $\beta$ -положении олеиновую кислоту, будет называться пальмитоил-олеил-стеароил глицерол.

Фосфо- и гликолипиды, холестерол являются основными компонентами мембран и их строение было описано ранее в разделе 4.

## 9.2. Переваривание липидов

Суточная потребность человека в жирах составляет 70–80 г, хотя в пищевом рационе их содержание может колебаться от 80 до 130 г. У взрослых людей расщепление пищевых жиров начинается в двенадцатиперстной кишке. Обязательным условием переваривания является **эмульгирование** — снижение поверхностного натяжения на границе раздела вода—жир, так как жиры гидрофобны и содержатся в клетках в виде безводных капель. Основную роль в этом процессе играют желчные кислоты, входящие в состав желчи (рис. 9.2). Будучи амфифильными молекулами, они окружают каплю жира и способствуют ее дроблению на множество мелких капелек. Таким образом молекулы жира становятся доступными для действия липаз, содержащихся в соке поджелудоч-



**Рис. 9.2.** Строение желчных кислот.

Гидрофильный участок в молекулах образуют  $-\text{OH}$ -группы в положениях 3, 7 полициклической структуры и  $\text{COO}^-$ -группа бокового радикала, а в конъюгированных производных — весь участок, начиная с карбонильной группы бокового радикала

ной железы. В эмульгировании пищевого жира помимо **мицелл желчи**, в состав которых входят фосфолипиды, желчные кислоты, холестерол в соотношении 1:12,5:2, участвуют ионы  $K^+$ ,  $Na^+$ , соли высших жирных кислот,  $CO_2$ , бикарбонаты панкреатического сока и перистальтика кишечника. Желчные кислоты, синтезированные в печени, на 2/3 конъюгированы, т.е. образуют производные с молекулами глицина и таурина, что усиливает эмульгирующие свойства этих соединений.

В просвете кишечника происходит активация **панкреатической липазы** за счет присоединения к ферменту белка-активатора **колипазы**, который тоже синтезируется в поджелудочной железе и поступает в кишечник в составе панкреатического сока. Образование комплекса липазы и колипазы изменяет конформацию фермента, активирует его и смещает рН действия с 9,0 до 6,0. Панкреатическая липаза — гидролаза, отщепляющая с высокой скоростью жирные кислоты из  $\alpha$ -положений молекулы, поэтому основными продуктами гидролиза ТАГ являются моноацилглицеролы (2-МАГ) и жирные кислоты (рис. 9.3).

В составе сока поджелудочной железы присутствуют и другие гидролазы, участвующие в расщеплении липидов пищи. Это — **холестеролэстераза**, катализирующая расщепление эфиров холестерола до высших жирных кислот и свободного холестерола, и набор **фосфолипаз**, расщепляющих фосфолипиды на высшие жирные кислоты, глицерол, остаток фосфорной кислоты и азотистое основание — холин, серин или этаноламин (рис. 9.4).

### Переваривание ТАГ молока у грудных детей и детей младшего возраста

В состав ТАГ молока входят жирные кислоты с короткой длиной цепи от 4 до 12 углеродных атомов. В секреторных железах языка и желудка синтезируется липаза, работающая при рН 7,0. Она отщепляет в желудке остаток одной жирной кислоты из  $\alpha$ -положения ТАГ молока. Освободившаяся жирная кислота всасывается в желудке или кишечнике, а диацилглицерол (ДАГ) поступает

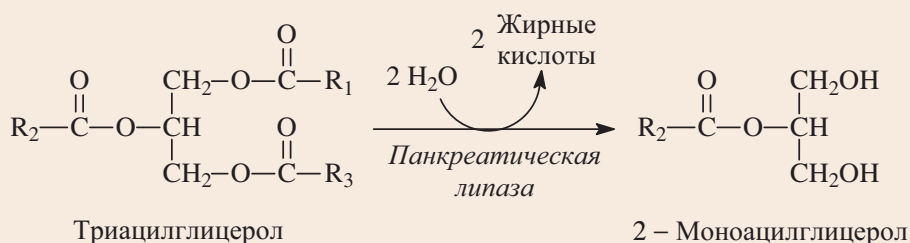
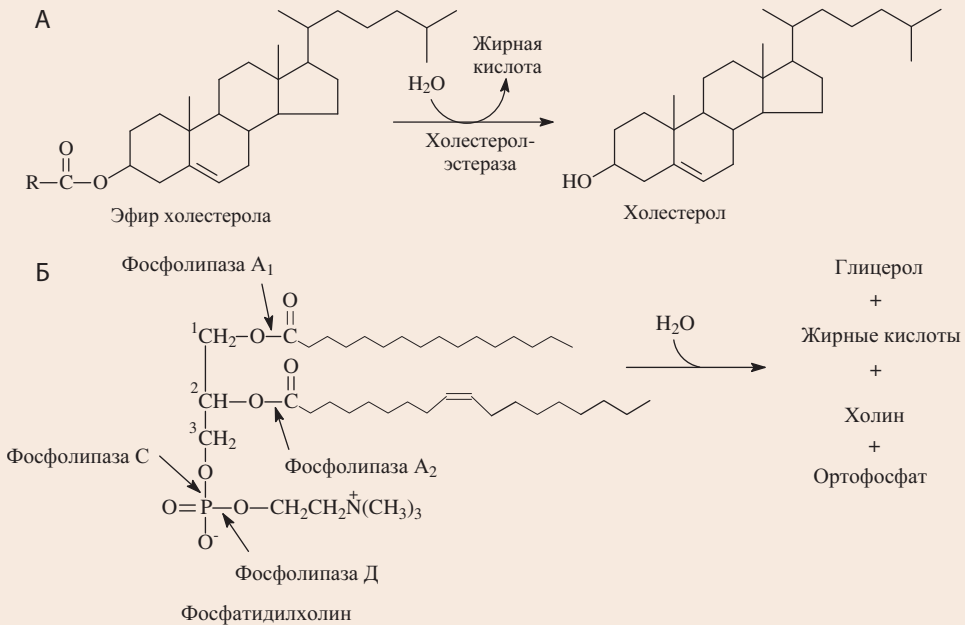


Рис. 9.3. Гидролиз ТАГ панкреатической липазой



**Рис. 9.4.** Гидролиз эфиров холестерина и фосфолипидов:

А — гидролиз эфиров холестерина; Б — гидролиз фосфолипида на примере фосфатидилхолина — лецитина

в кишечник и подвергается гидролизу панкреатической липазой до МАГ и жирной кислоты.

### 9.3. Всасывание продуктов гидролиза липидов

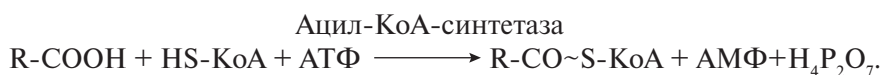
Плохо растворимые в водной среде продукты гидролиза липидов — высшие жирные кислоты, 2-МАГ, холестерол, а также поступившие с пищей жирорастворимые витамины А, D, Е, К — включаются в мицеллы желчи, образуя **смешанные мицеллы**. В такой форме они всасываются клетками слизистой оболочки кишечника. При всасывании этот сложный надмолекулярный комплекс распадается. Желчные кислоты с током крови поступают в печень, а оттуда через желчные протоки в желчный пузырь и затем в составе мицелл желчи снова изливаются в кишечник. Из кишечника около 5% желчных кислот выводится с калом, а основная масса всасывается, циркулируя из печени в желчный пузырь, кишечник и снова в печень. Этот кругооборот желчных кислот получил название **энтерогепатической циркуляции**. Потери желчных кислот в кишечнике восполняются за счет синтеза в печени из холестерола. Глицерол, будучи веществом хорошо растворимым в водных средах, всасывается без участия желчи.



Нарушения, вызванные снижением поступления панкреатической липазы (при панкреатите) или желчи при недостаточном желчеобразовании или закупорке желчных протоков (желчнокаменная болезнь), снижают скорость гидролиза липидов и сопровождаются **стеатореей** — появлением нерасщепленных жиров в составе фекалий. При этом снижается всасывание полиеновых жирных кислот и жирорастворимых витаминов А, D, E, K, что приводит к развитию гиповитаминозов.

#### 9.4. Синтез экзогенных ТАГ в клетках слизистой кишечника и их транспорт по крови

Из продуктов гидролиза жиров в клетках слизистой кишечника идет синтез ТАГ. Предварительно жирные кислоты активируются при участии **ацил-КоА-синтетаза**, специфичных к длине углеводородного радикала. Существует три вида ферментов: один активирует жирные кислоты, включающие 2–3 углеродных атома, другой специфичен к жирным кислотам со средней длиной цепи в 4–12 углеродных атомов, а третий превращает в ацил-КоА длинноцепочечные жирные кислоты, состоящие из 12–24 углеродных атомов.



Далее активированные жирные кислоты достраивают 2-МАГ до ТАГ при участии ферментов — **трансацилаз** или **ацилтрансфераз** (рис. 9.5).

Гидрофобные ТАГ включаются в водорастворимые надмолекулярные комплексы — **хиломикроны** (рис. 9.6), представляющие собой один из видов липопротеинов, обеспечивающих транспорт жиров по крови. Они являются сферическими частицами, внутреннее содержимое которых образуют ТАГ и эфиры холестерина, а наружную оболочку — фосфолипиды, холестерол и белки: интегральные (пронизывающие фосфолипидный слой) и периферические (взаимодействующие с наружным слоем мембраны).

В составе хиломикронов (ХМ) экзогенные жиры через лимфатическую систему поступают в кровоток, где помимо ХМ, основной транспортной формы экзогенного жира, присутствуют и другие липопротеины (табл. 9.1). Так:

- липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП) транспортируют синтезированные в печени эндогенные жиры и холестерол;
- липопротеины промежуточной плотности (ЛППП) образуются из ЛПОНП под действием **ЛП-липазы**, расположенной на стенках сосудов, и являются предшественниками ЛПНП;
- липопротеины низкой плотности (ЛПНП) переносят холестерол к тканям;
- липопротеины высокой плотности (ЛПВП) обеспечивают доставку белков на другие липопротеины и перенос холестерола от тканей в печень.

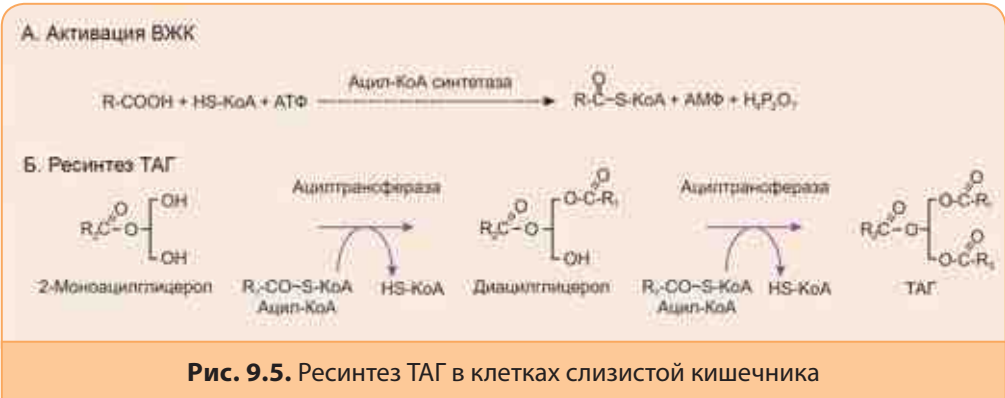


Таблица 9.1

Состав основных липопротеинов крови человека (%)

Липопротеины	Хиломи-кроны	ЛПОНП	ЛПНП	ЛПНП	ЛПВП
ТАГ	85	55	26	7	3
Белки	2	10	11	22	50
Фосфолипиды	3	18	23	21	27
Холестерол (Хс)	2	7	8	8	4
Эфиры Хс	3	10	30	42	10

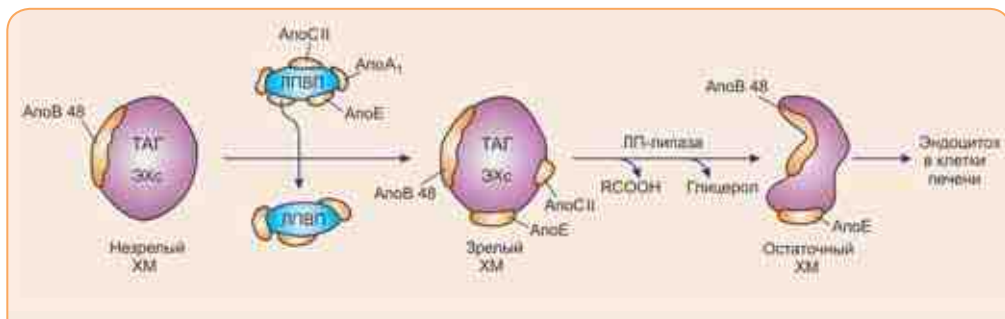


Рис. 9.7. Метаболизм хиломикронов

В кровеносном русле ХМ контактируют с ЛПВП и между ними происходит обмен мембранными белками — **аполипопротеинами**. ХМ получают от ЛПВП АпоС<sub>II</sub> и АпоЕ, а хиломикроны отдают на ЛПВП АпоА<sub>I</sub>. Получив АпоС<sub>II</sub> и АпоЕ, ХМ из незрелой формы превращаются в **зрелые частицы**, так как эти белки обеспечивают дальнейший метаболизм ХМ. АпоС<sub>II</sub> — активатор ЛП-липазы, фермента, локализованного на эндотелии сосудов. С помощью АпоС<sub>II</sub> ХМ связываются с ЛП-липазой, которая гидролизует находящиеся внутри частиц ТАГ на глицерол и высшие жирные кислоты (ВЖК). ХМ на 85–90% состоят из ТАГ, поэтому, теряя жиры, они превращаются в **остаточные ХМ**. Последние возвращают АпоС<sub>II</sub> на ЛПВП и удаляются из кровотока с помощью АпоЕ. Рецепторы клеток печени связываются с этим белком и поглощают частицы по механизму эндоцитоза (рис. 9.7). В клетках печени эндосомы сливаются с лизосомами, и содержимое остаточных хиломикронов гидролизуют лизосомальные ферменты. Образующиеся продукты используются для внутренних нужд органа.

## 9.5. Эндогенный синтез жиров в период пищеварения

В абсорбтивный период или период пищеварения часть энергоносителей, таких как глюкоза и жирные кислоты, запасаются в виде ТАГ в специализированных клетках жировой ткани — адипоцитах. В этот период в крови повышается концентрация глюкозы и увеличивается инсулин/глюкагоновый индекс. Инсулин индуцирует синтез ЛП-липазы и ускоряет поступление экзогенных высших жирных кислот в адипоциты, где они используются на синтез ТАГ.

Утилизация глюкозы печенью, мышцами и жировой тканью активируется инсулином, так как он стимулирует включение переносчиков глюкозы ГЛЮТ-4 в мембраны жировой и мышечной тканей и таким образом делает их проницаемыми для глюкозы.

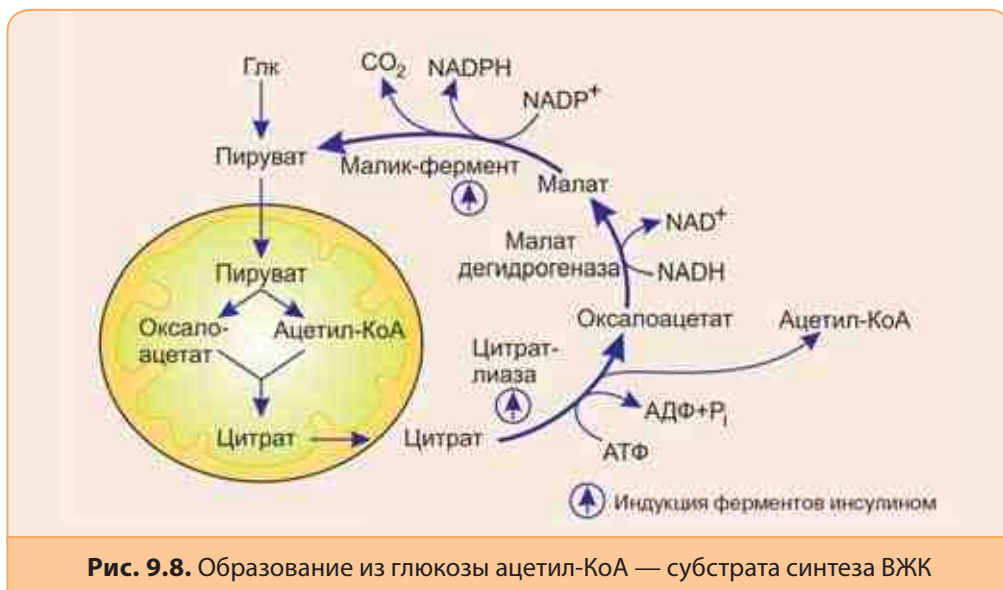
В печени гормон индуцирует синтез глюкокиназы, фосфофруктокиназы и пируваткиназы, которые часть глюкозы, не использованной на синтез гли-

когена, окисляют в гепатоцитах до пирувата в процессе аэробного гликолиза. Процесс ускоряется не только за счет увеличения количества этих ферментов, но и благодаря тому, что инсулин, активируя специфическую фосфопротеинфосфатазу, переводит БИФ-фермент и пируваткиназу в дефосфорилированную форму. В этих условиях ускоряется синтез фруктозо-2,6-фосфата — мощного активатора фосфофруктокиназы и пирувата из фосфоенолпирувата (см. раздел 8).

## Синтез высших жирных кислот

**Пируват** из цитозоля транспортируется в митохондрии, где частично подвергается **окислительному декарбоксилированию** ПДК комплексом с **образованием ацетил-КоА**, и **карбоксилируется пируваткарбоксилазой** с образованием **оксалоацетата**.

Оба продукта в реакции, катализируемой ферментом ЦТК — **цитратсинтазой**, превращаются в цитрат и с помощью соответствующей транслоказы покидают митохондрии (рис. 9.8). Утечка цитрата в цитозоль объясняется тем, что в абсорбтивный период в митохондриях образуются большие количества АТФ и NADH, которые, являясь аллостерическими ингибиторами изоцитратдегидрогеназы и  $\alpha$ -кетоглутаратдегидрогеназного комплекса, снижают использование цитрата в цитратном цикле.

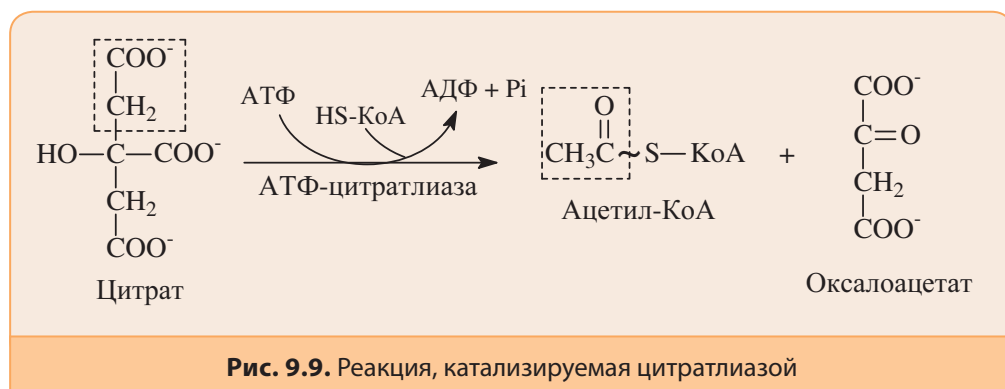


**Рис. 9.8.** Образование из глюкозы ацетил-КоА — субстрата синтеза ВЖК

В цитозоле цитрат распадается на оксалоацетат и ацетил-КоА при участии фермента **цитратлиазы**. Ацетил-КоА вовлекается в синтез высших жирных кислот, а оксалоацетат под действием **цитоплазматической малатдегидроге-**

**назы** восстанавливается в малат, который либо с помощью соответствующей транслоказы возвращается в митохондрии, либо с помощью **малик-фермента** подвергается окислению и декарбоксилированию с образованием пирувата и NADPH-донора водорода в реакциях восстановления при синтезе ВЖК.

Инсулин **индуцирует** синтез **цитратлиазы** и **малик-фермента**. Реакция, катализируемая цитратлиазой, идет с затратой молекулы АТФ, энергия которой затрачивается на образование макроэргической связи между остатком ацетила и HS-KoA (рис. 9.9).



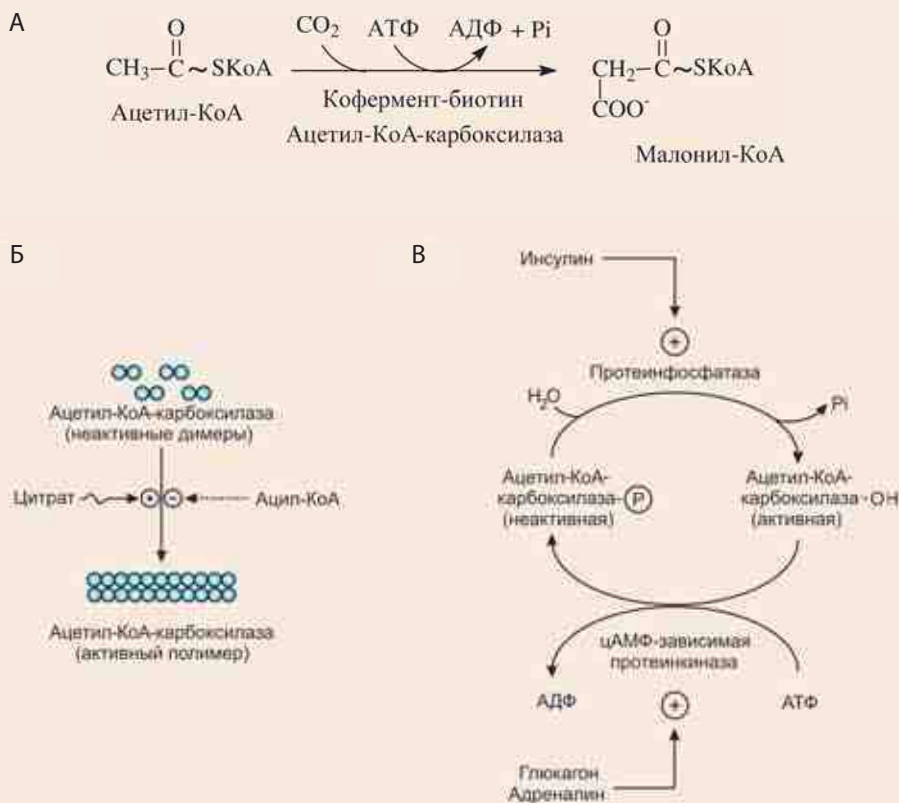
Основную регуляторную реакцию синтеза ВЖК катализирует биотин-содержащий фермент — **ацетил-КоА-карбоксилаза**, в ходе которой ацетил-КоА превращается в малонил-КоА (рис. 9.10).

Благодаря ключевому положению этой реакции в синтезе ВЖК активность ацетил-КоА-карбоксилазы может изменяться в широких пределах путем:

- **ассоциации и диссоциации протомеров.** Цитрат стимулирует ассоциацию и повышает активность фермента, а увеличение концентрации ацил-КоА ускоряет диссоциацию протомеров и снижает активность фермента;
- **фосфорилирования и дефосфорилирования.** Инсулин стимулирует дефосфорилирование и повышает активность фермента, а глюкагон и адреналин — фосфорилирование и его инактивацию;
- **индукции синтеза новых молекул фермента** под влиянием инсулина.

Инсулин индуцирует также синтез полифункционального фермента — **пальмитилсинтазы**, или **синтазы высших жирных кислот**. Семь активных центров этого фермента способны катализировать ряд последовательных реакций. Процесс носит циклический характер, в ходе каждого цикла происходит удлинение жирной кислоты на два углеродных атома. Промежуточные продукты синтеза остаются связанными с ферментом вплоть до образования пальмитиновой кислоты.

Фермент состоит из двух идентичных протомеров, на каждом из которых имеются две функционально активные —SH-группы: одна принадлежит остат-



**Рис. 9.10.** Синтез малонил-КоА и его регуляция:

А — синтез малонил-КоА; Б — ассоциация и диссоциация протомеров ацетил-КоА-карбоксилазы; В — фосфорилирование и дефосфорилирование фермента

ку цистеина —  $\text{S}_1\text{H}$ , а другая — 4-фосфопантетеинтиоэтаноламину —  $\text{P}-\text{S}_2\text{H}$  (рис. 9.11), который содержит производное витамина  $\text{B}_5$  — пантотеновой кислоты и присоединен к радикалу серина в составе фермента.

Процесс начинается с переноса ацетильного остатка от ацетил-КоА на  $\text{N}$   $\text{S}_1$ -группу фермента при участии активного центра, обладающего ацетилтрансферазной активностью (рис. 9.12). Затем центр с активностью малонилтрансферазы присоединяет остаток малонила от малонил-КоА к  $\text{N}$   $\text{S}_2$ -группе того же протомера (реакция 1). В реакции 2 катализируемой кетоацилсинтазным центром ацетильный остаток перебрасывается на малонильный остаток на место  $-\text{COOH}$ -группы, которая вытесняется из молекулы в виде  $\text{CO}_2$ . Образуется первый промежуточный продукт синтеза — ацетоацетил-Е (Е — фермент), связанный с  $\text{S}_2$ -группой фермента тиоэфирной связью.

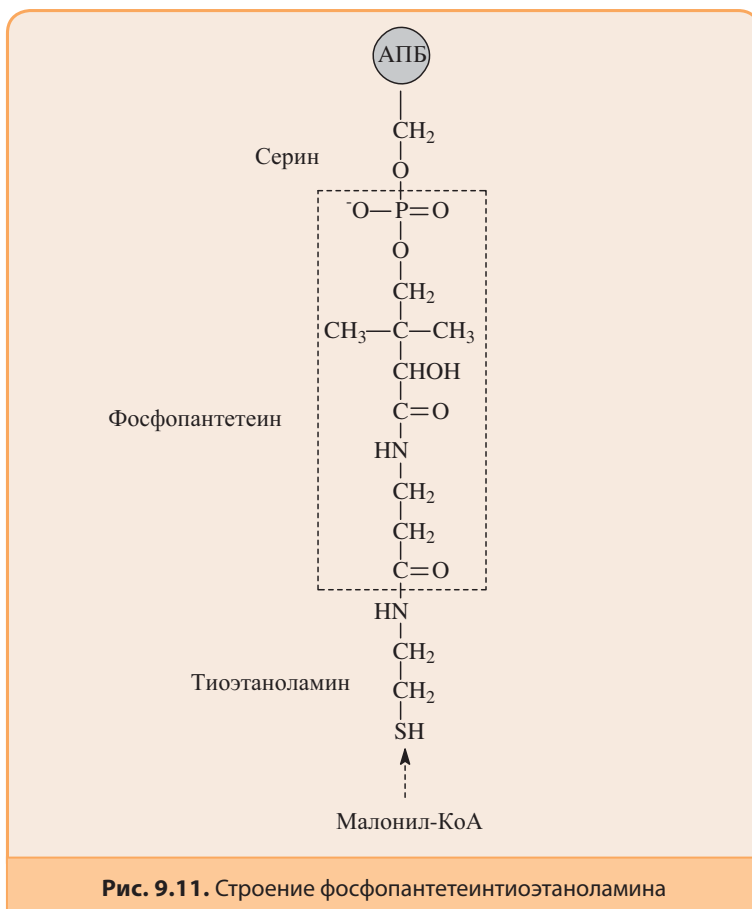
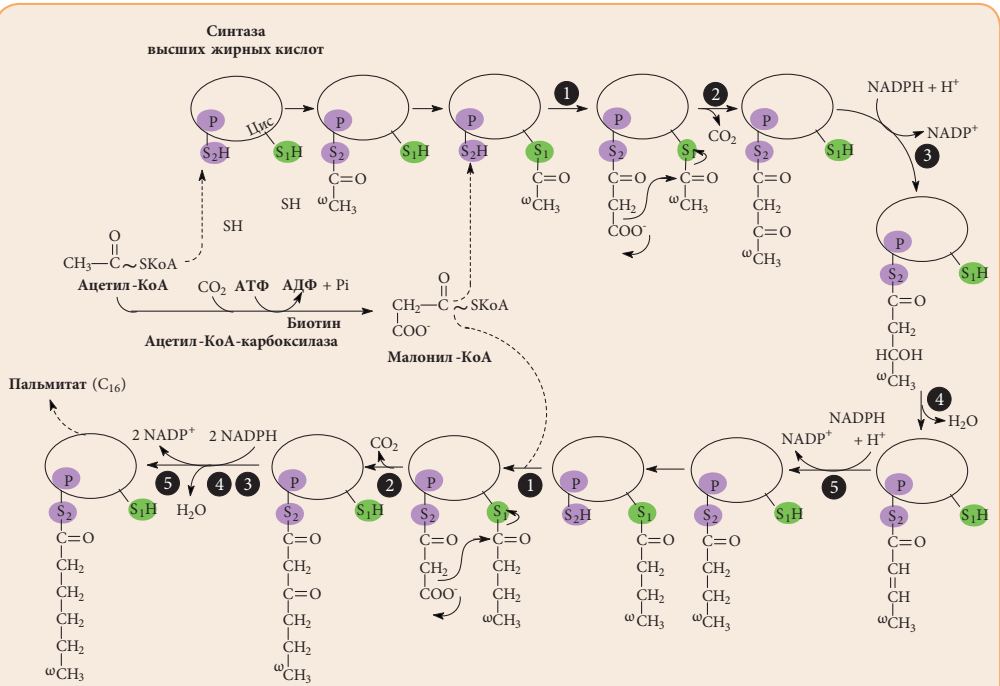


Рис. 9.11. Строение фосфопантетеинтиоэтаноламина

Последующие реакции направлены на восстановление  $\beta$ -кетогруппы и превращение остатка ацетоацетил-Е в бутирил-Е. При этом субстрат, ковалентно связанный с ферментом, с помощью фосфопантетеинтиоэтанолламинной «руки» перемещается из одного активного центра в другой, где подвергается соответствующим превращениям. На стадиях восстановления затрачивается две молекулы  $\text{NADPH} + \text{H}^+$ , которые организм получает частично из пентозофосфатного пути, частично за счет работы малик-фермента. Обеспеченность коферментами достигается благодаря тому, что в абсорбтивный период инсулин индуцирует синтез малик-фермента и глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы — первого  $\text{NADPH}$ -образующего фермента окислительной фазы пентозофосфатного пути.

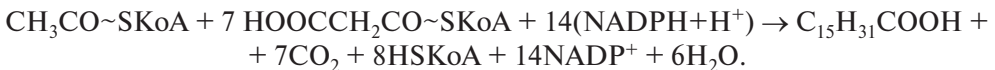
Конечный продукт первого цикла синтеза бутирил-Е, связанный тиоэфирной связью с  $\text{S}_2$ -группой фермента, перемещается на  $\text{H S}_1$ -группу, а к освободившейся  $\text{P} - \text{S}_2\text{H}$ -группе присоединяется новый остаток малонила и начина-



Жирные кислоты могут синтезироваться одновременно на обеих субъединицах фермента, но на схеме представлен процесс, протекающий на одной из них

ется следующий цикл синтеза, в ходе которого остаток бутирила удлиняется еще на два углеродных атома с образованием шестиуглеродной кислоты. В результате семи оборотов цикла получается пальмитил-Е, который гидролитически отщепляется от пальмитилсинтазы при участии **пальмитилдеацилазы**.

Пальмитат — основной продукт данного фермента, хотя в небольших количествах могут синтезироваться жирные кислоты с более короткой углеводородной цепью. Суммарное уравнение синтеза пальмитата можно записать следующим образом:



### Синтез жирных кислот с большим, чем $\text{C}_{16}$ , числом углеродных атомов

Жирные кислоты с числом углеродных атомов больше, чем 16, синтезируются в эндоплазматическом ретикулуме аналогично тому, как это происходит на пальмитилсинтазе. Однако каждую стадию процесса катализируют отдельные



ферменты. Удлинение цепи происходит с помощью малонил-КоА, а в реакциях восстановления используется  $\text{NADPH} + \text{H}^+$ .

Образование **ненасыщенных жирных кислот** — пальмитоолеиновой и олеиновой кислот — происходит на мембране эндоплазматического ретикулума (ЭР), двойные связи между  $\text{C}_9$  и  $\text{C}_{10}$  возникают за счет работы **оксигеназы жирных кислот**, которая требует для своей работы участия  $\text{O}_2$  и  $\text{NADPH}$ .

### Синтез триацилглицеролов

Процесс идет в течение 4–5 ч после приема пищи в печени и жировой ткани с использованием экзогенных и эндогенных ВЖК, а также глицерола, поступившего в составе ТАГ пищи или образующегося из дигидроксиацетонфосфата (ДАФ) — одного из продуктов катаболизма глюкозы. В печени и адипоцитах ДАФ восстанавливается **глицерол-3-фосфатдегидрогеназой** до глицерол-3-фосфата (рис. 9.13).

Свободный глицерол фосфорилируется с помощью АТФ в глицерол-3-фосфат только в печени, кишечнике и почках, поскольку только в этих органах имеется фермент **глицеролкиназа** (рис. 9.14).

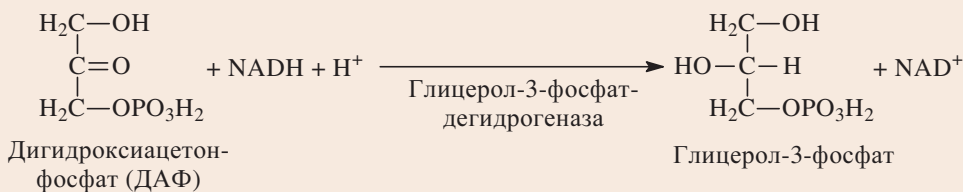


Рис. 9.13. Образование глицерол-3-фосфата из ДАФ

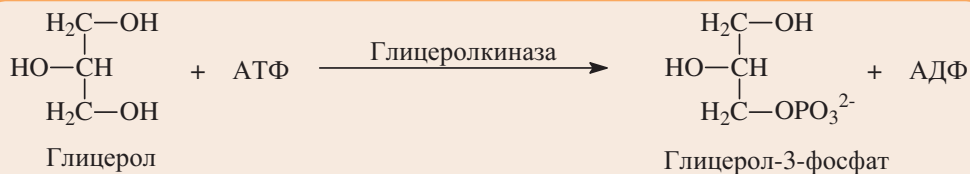


Рис. 9.14. Фосфорилирование глицерола глицеролкиназой печени

Далее глицерол-3-фосфат взаимодействует с активированными формами ВЖК — ацил-КоА с образованием фосфатидной кислоты, которая используется на синтез ТАГ и образование фосфолипидов (рис. 9.15). Причем, если все клетки, за исключением эритроцитов, способны синтезировать фосфолипиды,

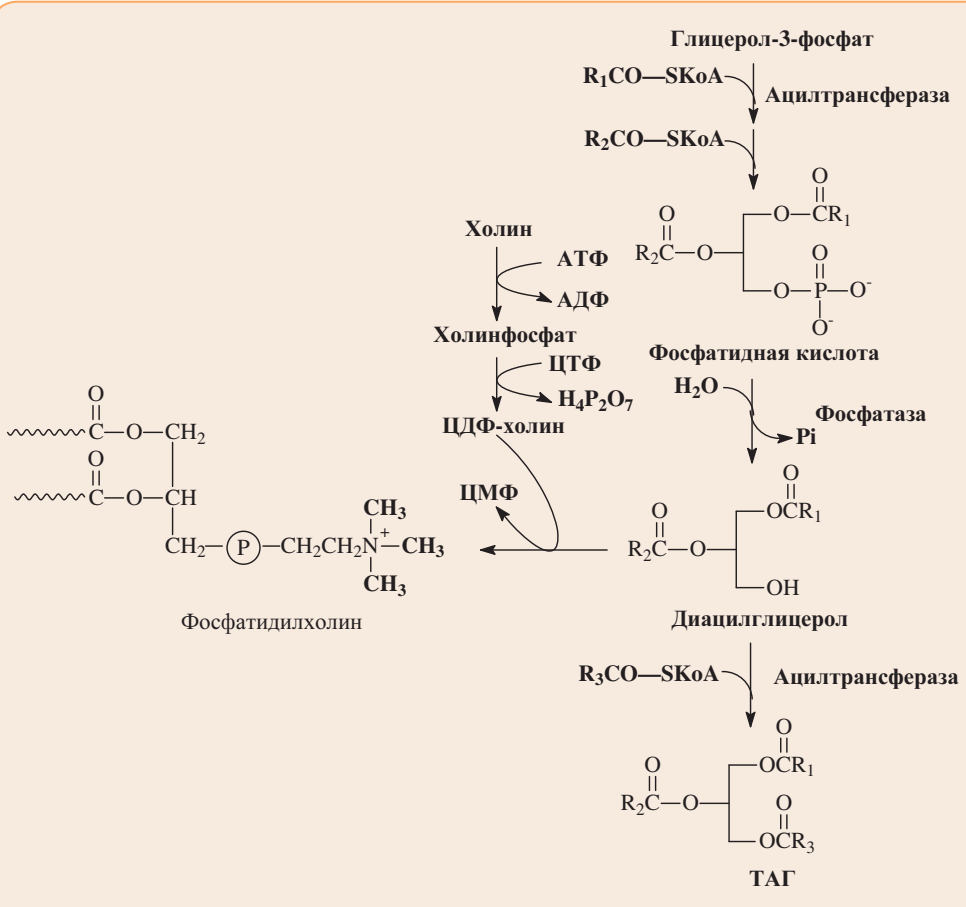


Рис. 9.15. Синтез в печени ТАГ и фосфолипидов

то синтез ТАГ протекает главным образом в печени, жировой ткани, лактирующей молочной железе и кишечнике.

В печени ТАГ упаковываются в ЛПОНП и поступают в кровотока, а в жировой ткани депонируются в виде капелек жира. В крови ЛПОНП подобно хиломикронам контактируют с ЛПВП, получают от них белки Апо $C_{II}$  и АпоЕ и превращаются из незрелой формы в зрелую. Зрелые ЛПОНП взаимодействуют с ЛП-липазой, которая гидролизует в них ТАГ до глицерола и ВЖК (рис. 9.16). ЛПОНП, теряя ТАГ, сначала превращаются в ЛППП, а затем в ЛПНП, основным компонентом которых являются эфиры холестерина (ЭХс).

В абсорбтивный период инсулин индуцирует в адипоцитах синтез ЛП-липазы и таким образом увеличивает поток эндо- и экзогенных ВЖК в жировую ткань для синтеза ТАГ.

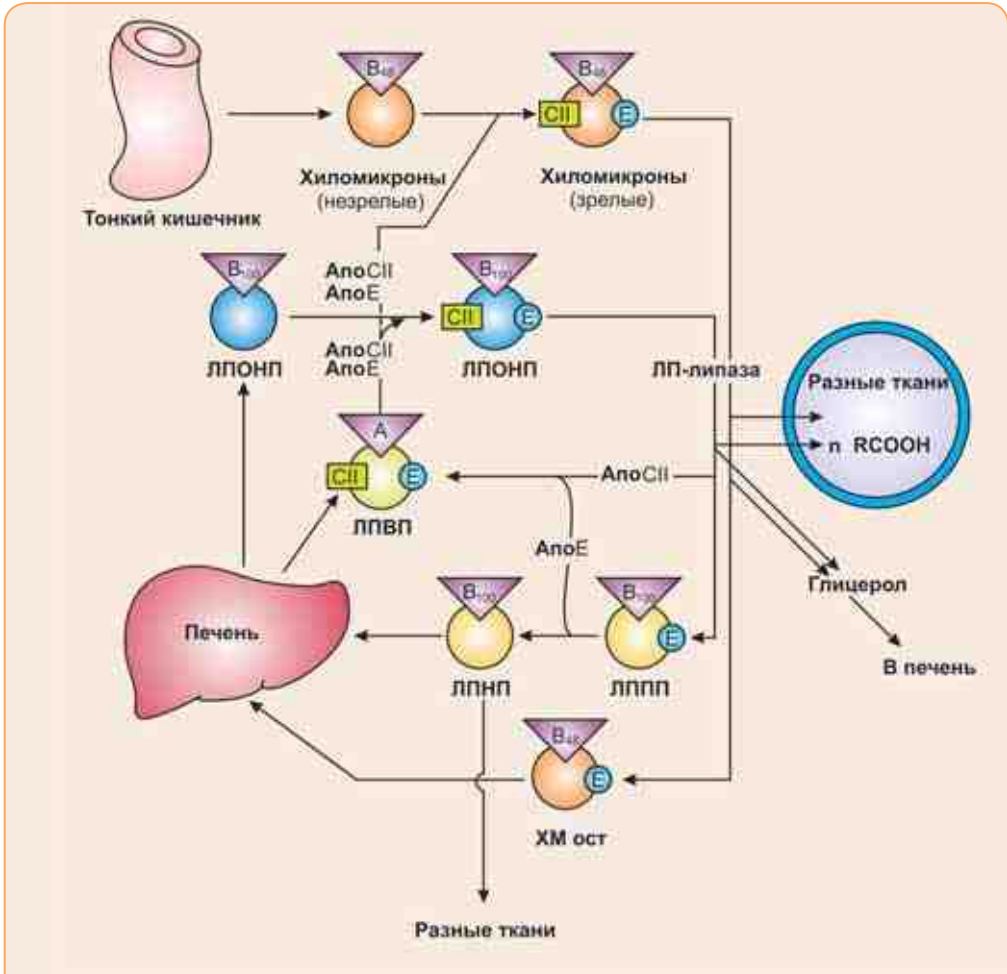
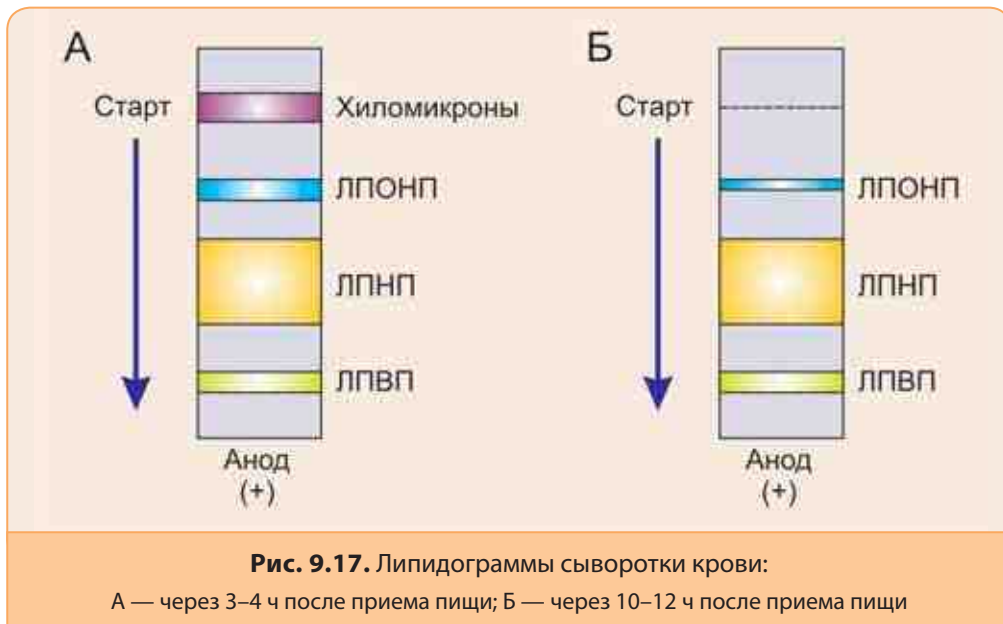


Рис. 9.16. Судьба ТАГ хиломикронов и ЛПОНП:

А — интегральные белки ЛПВП — ApoA

В крови при генетических дефектах в структуре ЛП-липазы или активатора этого фермента — ApoC<sub>II</sub> высокое содержание ХМ и ЛПОНП может сохраняться в течение длительного времени, тогда как в норме их концентрация снижается вдвое за 0,5–2,5 ч после появления в крови. У таких пациентов сыворотка крови при стоянии в холодильнике в течение ночи расслаивается, образуя на поверхности пробирки слой жира.

Содержание разных липопротеинов в сыворотке крови оценивают с помощью электрофореза в полиакриламидном геле. Через 4–5 ч после приема пищи на липидограмме обнаруживаются все виды липопротеинов, а после



ночного голодания — только долгоживущие ( $t_{1/2} = 5-7$  суток) ЛПНП и ЛПВП (рис. 9.17).

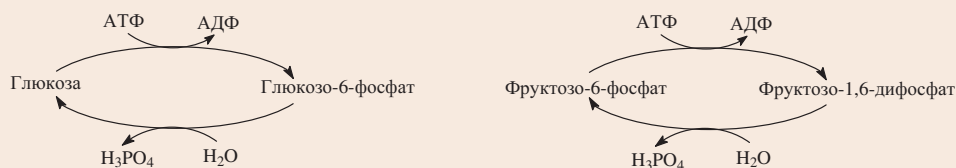
## 9.6. Ожирение

Среди человеческой популяции ожирение представляет собой наиболее частое отклонение в обмене ТАГ. Эту патологию диагностируют у пациентов, масса которых на 20% и более превышает норму. Основными причинами ожирения являются:

- генетические факторы (80% случаев);
- уровень физической активности;
- количество потребляемой пищи;
- эндокринные нарушения.

К генетическим факторам относят:

- слабое функционирование бесполезных циклов, в которых имеет место одновременное протекание реакций гликолиза и глюконеогенеза, благодаря чему происходит нецелевое расходование энергии АТФ (рис. 9.18). В результате осуществляется сбережение и преимущественное депонирование энергоносителей, прежде всего жиров;
- прочное сопряжение дыхания и окислительного фосфорилирования, оно препятствует бесполезной трате энергии и сохраняет коэффициент Р/О на высоком уровне;



**Рис. 9.18.** Холостые циклы обмена углеводов

- высокую эффективность работы  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -АТФазы, на долю которой приходится до 30% потребляемой клеткой энергии, это обеспечивает экономное использование АТФ;
- мутации в гене *obese*, кодирующем строение белка лептина. Этот белок синтезируется в адипоцитах, секретируется в кровь и взаимодействует с рецепторами гипоталамуса. Связывание лептина с рецептором ингибирует секрецию нейропептида Y, ответственного за пищевое поведение, поиск и потребление пищи;
- мутации в рецепторе лептина.

Мутации в генах *obese* и рецептора лептина являются наиболее частой причиной ожирения. В последнем случае отмечается высокое содержание лептина в крови, а центр голода в гипоталамусе продолжает синтезировать и секретировать нейропептид Y.

## 9.7. Использование жиров в качестве источника энергии

Переключение процесса синтеза ТАГ на их окисление происходит при смене периода пищеварения на постабсорбтивное состояние, при стрессовых ситуациях и длительной физической работе. Снижение концентрации глюкозы в крови стимулирует секрецию глюкагона, а стресс и физическая активность сопровождаются выбросом адреналина. Оба гормона, будучи антагонистами инсулина, через аденилатциклазную систему передачи сигнала активируют протеинкиназу А, которая фосфорилирует и таким образом активирует **ТАГ-липазу** или **гормон-чувствительную липазу** адипоцитов. В этих условиях ТАГ-липаза начинает гидролиз жира до глицерола и ВЖК. В расщеплении ТАГ участвуют три липазы:

- 1) первоначально ТАГ-липаза отщепляет одну молекулу жирной кислоты и превращает ТАГ в ДАГ;
- 2) ДАГ-липаза продолжает гидролиз жира и освобождает следующую молекулу ВЖК;
- 3) МАГ-липаза завершает расщепление жира до глицерола и ВЖК.

В адипоцитах скоростью-лимитирующей стадией липолиза является реакция, катализируемая ТАГ-липазой, поскольку ДАГ- и МАГ-липазы присутствуют

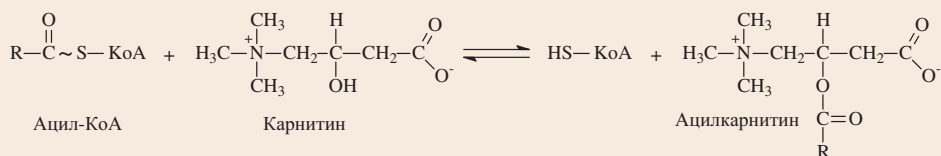
в клетках в большом количестве, и, как только ТАГ-липаза активируется, процесс липолиза идет до конца с большой скоростью.

Глицерол, будучи веществом, хорошо растворимым в плазме крови, транспортируется в печень и используется на синтез глюкозы. Жирные кислоты образуют комплексы с альбумином крови, доставляются в разные органы и ткани: мышцы, печень, почки и др., где окисляются с выделением энергии.

## Окисление ВЖК ( $\beta$ -окисление)

Окисление ВЖК протекает в митохондриальном матриксе только в аэробных условиях, так как тесно связано с функционированием цитратного цикла и цепи переноса электронов. Жирные кислоты с короткой длиной цепи (4–10 углеродных атомов) самостоятельно проходят в митохондрии и там активируются.

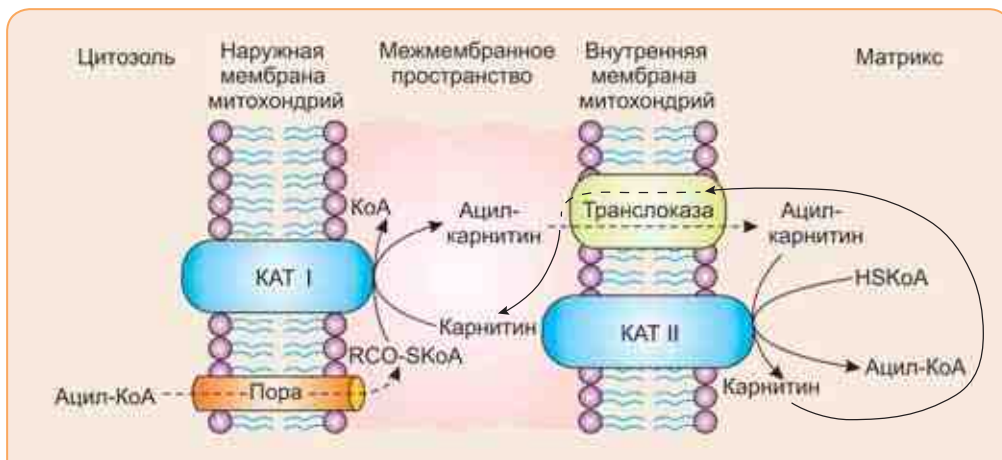
**Ацил-КоА-синтетаза ЭР** или **наружной мембраны митохондрий** превращает ВЖК в ацил-КоА. Затем под действием фермента **карнитинацилтрансферазы I** (КАТ I) ацильный остаток с ацил-КоА переносится на карнитин с образованием ацилкарнитина (рис. 9.19). Специфическая транслоказа пропускает это вещество через внутреннюю мембрану митохондрий. На внутренней поверхности внутренней мембраны митохондрий **карнитинацилтрансфераза II** (КАТ II) расщепляет ацилкарнитин с помощью митохондриального HS-КоА. Ацил-КоА, освобождающийся в матриксе, участвует в реакциях  $\beta$ -окисления (рис. 9.20), а свободный карнитин той же транслоказой возвращается на наружную мембрану.



**Рис. 9.19.** Реакция, катализируемая карнитинацилтрансферазой

Интенсивность поступления ВЖК в матриксы митохондрий зависит от отношения количества малонил-КоА/ацил-КоА. Чем выше в клетке концентрация малонил-КоА, тем ниже скорость переноса жирных кислот в матриксы митохондрий, так как малонил-КоА — аллостерический ингибитор КАТ I, а ацил-КоА — его активатор.

Попав в матриксы митохондрий, ацильный остаток в циклическом процессе с помощью совокупности ферментов окисляется по  $\beta$ -углеродному атому.



**Рис. 9.20.** Транспорт ацил-КоА в матрикс митохондрий.

Примечание: транслоказа осуществляет перенос ацилкарнитина из межклеточного пространства в матрикс митохондрий, а карнитина в обратном направлении

Каждый цикл включает четыре последовательные реакции, в результате которых жирная кислота укорачивается на два углеродных атома, которые отщепляются в виде ацетил-КоА. Ацетил-КоА может вступать в цитратный цикл и окисляться до  $\text{CO}_2$  и  $\text{H}_2\text{O}$ , а укороченный ацильный остаток будет вовлекаться в следующий цикл  $\beta$ -окисления.

В результате  $\beta$ -окисления ВЖК полностью расщепляются до ацетил-КоА, и суммарное уравнение окисления, например пальмитиновой кислоты ( $\text{C}_{16}$ ) (рис. 9.21), имеет следующий вид:



### Выход энергии при $\beta$ -окислении ВЖК

За один цикл  $\beta$ -окисления образуется 1 моль ацетил-КоА, окисление которого в цитратном цикле обеспечивает синтез 12 молей АТФ. Кроме того, в этом процессе образуется 1 моль  $\text{FADH}_2$  и 1 моль  $\text{NADH}$ , окисление которых в дыхательной цепи дает 2 и 3 моля АТФ соответственно.

При окислении пальмитиновой кислоты проходит 7 циклов  $\beta$ -окисления и образуется 8 молей ацетил-КоА, 7 молей  $\text{FADH}_2$  и 7 молей  $\text{NADH} + \text{H}^+$ . Следовательно, выход АТФ составляет 35 АТФ при  $\beta$ -окислении и 96 АТФ в результате цитратного цикла, что в сумме дает 131 моль АТФ. Поскольку активация ВЖК требует затраты 1 АТФ, которая в ходе реакции распадается на АМФ и  $\text{H}_4\text{P}_2\text{O}_7$ , т.е. используются две макроэргические связи молекулы, то из 131 следует вычесть

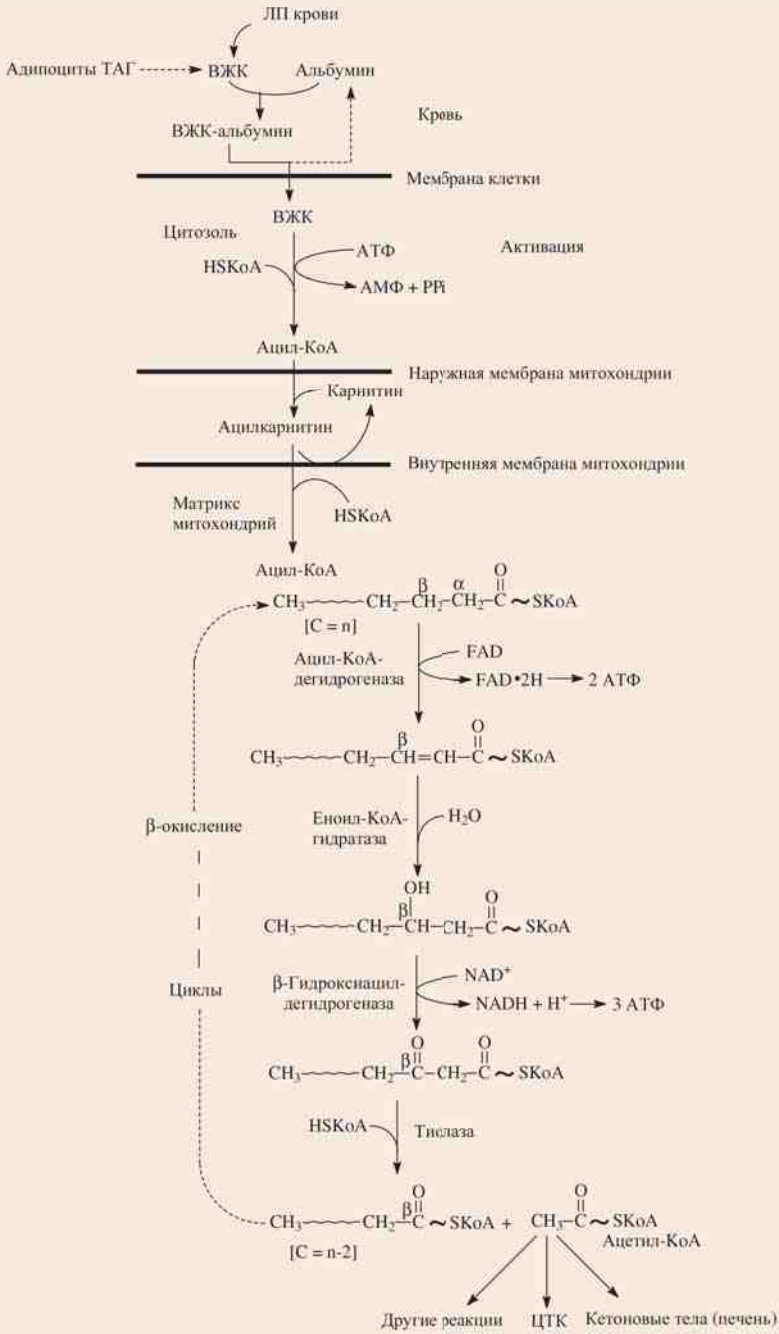


Рис. 9.21. β-окисление ВЖК в митохондриях клеток



2 моля АТФ. Общая формула для подсчета выхода АТФ при полном окислении насыщенных ВЖК записывается следующим образом:

$$[(n/2 - 1) \times 5 + n/2 \times 12] - 2,$$

где  $n$  — число С атомов в молекуле ВЖК;  $n/2 - 1$  — число циклов  $\beta$ -окисления; 5 — выход АТФ в одном цикле  $\beta$ -окисления;  $n/2$  — число ацетильных остатков; 12 — выход АТФ при полном окислении ацетил-КоА в цитратном цикле до  $\text{CO}_2$  и  $\text{H}_2\text{O}$ .

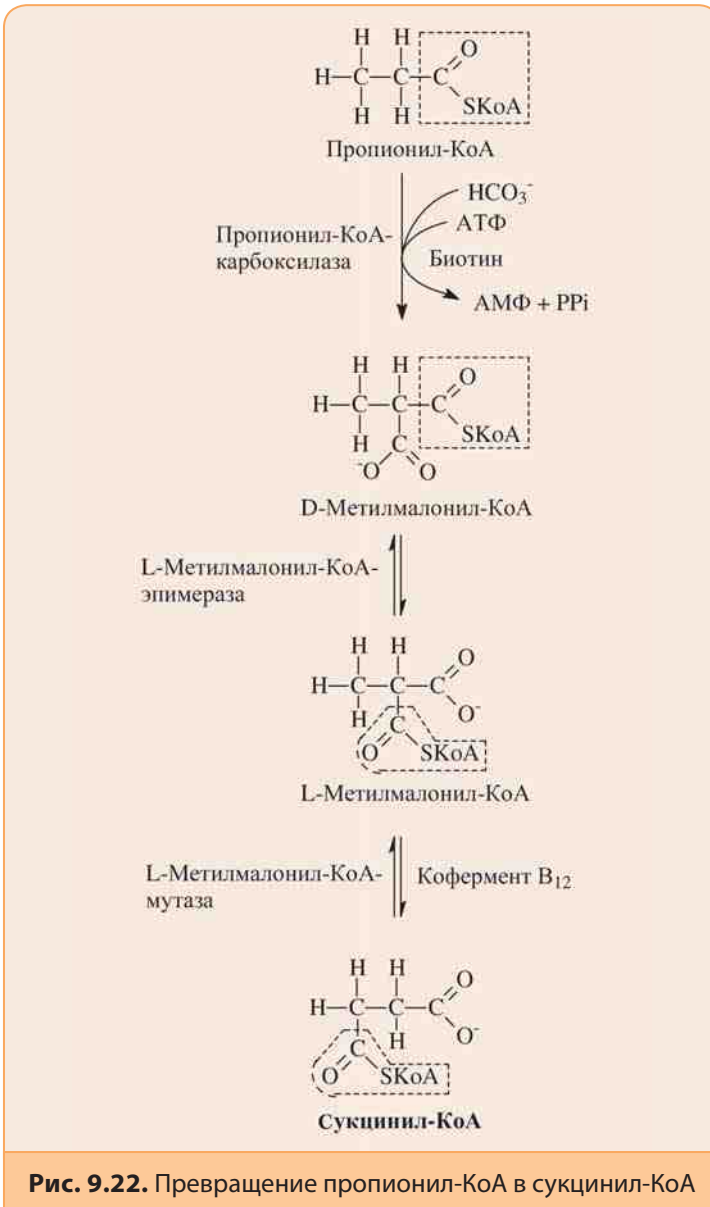
**Окисление ненасыщенных ВЖК** идет по пути  $\beta$ -окисления до получения жирной кислоты с  $-\text{HC}=\text{CH}$ -связью в положении  $\text{C}_3-\text{C}_4$ . Дополнительные ферменты: **еноил-КоА-изомераза** и **трансфераза** перемещают двойную связь в положение 2–3 и цис-изомер превращают в транс-изомер. Далее  $\beta$ -окисление продолжается с участием ферментов, описанных ранее. При расчете выхода АТФ за счет окисления ненасыщенных ВЖК можно пользоваться формулой для расчета выхода энергии при окислении насыщенных ВЖК, вычитая 2АТФ на каждую двойную связь.

**Окисление ВЖК с нечетным числом углеродных атомов** протекает по механизму  $\beta$ -окисления с образованием определенного количества ацетил-КоА и молекулы пропионил-КоА. В метаболизме последнего участвуют дополнительные ферменты: **пропионил-КоА-карбоксилаза** и **метилмалонил-КоА-мутаза**, работающие с участием биотина и витамина  $\text{B}_{12}$ . В результате пропионил-КоА превращается в сукцинил-КоА, который может поступать в цитратный цикл или участвовать в синтезе гема (рис. 9.22).

**Нарушения процесса  $\beta$ -окисления.** Встречаются патологии, связанные со снижением транспорта ВЖК в матрикс митохондрий. Они могут быть вызваны:

- **дефицитом карнитина** в результате снижения его синтеза, потерями этого вещества при гемодиализе или за счет экскреции с кетоновыми телами;
- **низкой активностью КАТ I фермента**, связанной с дефектом в структуре гена этого фермента или его ингибированием некоторыми лекарственными препаратами, например сульфонилмочевинной, которая используется для лечения сахарного диабета.

Среди ферментов  $\beta$ -окисления ацил-КоА-дегидрогеназа представлена несколькими видами, специфичными к длине углеводородного радикала жирной кислоты. Достаточно часто встречается наследственная болезнь, вызванная **дефектами** в структуре гена **ацил-КоА-дегидрогеназы**, окисляющей жирные кислоты со средним числом углеродных атомов  $-\text{C}_4-\text{C}_{12}$ . Установлено, что смерть каждого десятого новорожденного происходит в результате недостаточности этого фермента. В жирах молока содержится много среднецепочечных жирных кислот, которые не могут окисляться у таких детей. Единственным источником энергии для таких больных становятся углеводы, а при сравнительно продолжительных интервалах между кормлениями развивается тяжелая гипогликемия, сопровождающаяся потерей сознания, а иногда и гибелью ребенка.



## 9.8. Синтез и использование кетонových тел

В постабсорбтивный период и при голодании мобилизация ТАГ сопровождается повышением концентрации ВЖК в сыворотке крови, которые окисляются многими тканями (скелетными мышцами, сердцем и печенью) для полу-

чения энергии. Однако мозг и нервная ткань их не используют, так как ВЖК не способны проходить гематоэнцефалический барьер. В этих условиях в печени активно идет  $\beta$ -окисление жирных кислот с образованием восстановленных коферментов  $\text{FADH}_2$  и  $\text{NADH} + \text{H}^+$  и ацетил-КоА. Восстановленные коферменты поступают в ЦПЭ и, окисляясь, используются на синтез АТФ, обеспечивающий энергетические нужды органа, а ацетил-КоА в основном идет на синтез **кетонových тел** (рис. 9.23, 9.24). К кетонovým телам относят: **ацетоацетат**,  **$\beta$ -гидроксibuтират** и **ацетон**. Будучи водорастворимыми веществами они с кровью поступают в мозг, нервную ткань и другие ткани и, окисляясь, снабжают их энергией в условиях голодания.

Синтез кетонových тел осуществляется только в митохондриях гепатоцитов с использованием ацетил-КоА, образующегося при  $\beta$ -окислении ВЖК. Слабое окисление ацетильного остатка в цитратном цикле объясняется тем, что  $\beta$ -окисление дает много АТФ и  $\text{NADH} + \text{H}^+$ , которые ингибируют регуляторные реакции цитратного цикла (изоцитратдегидрогеназу и  $\alpha$ -кетоглутаратдегидрогеназный комплекс). Оксалоацетат — исходный субстрат для синтеза цитрата, в этих условиях поступает из митохондрий в цитозоль на синтез глюкозы в процессе глюконеогенеза.

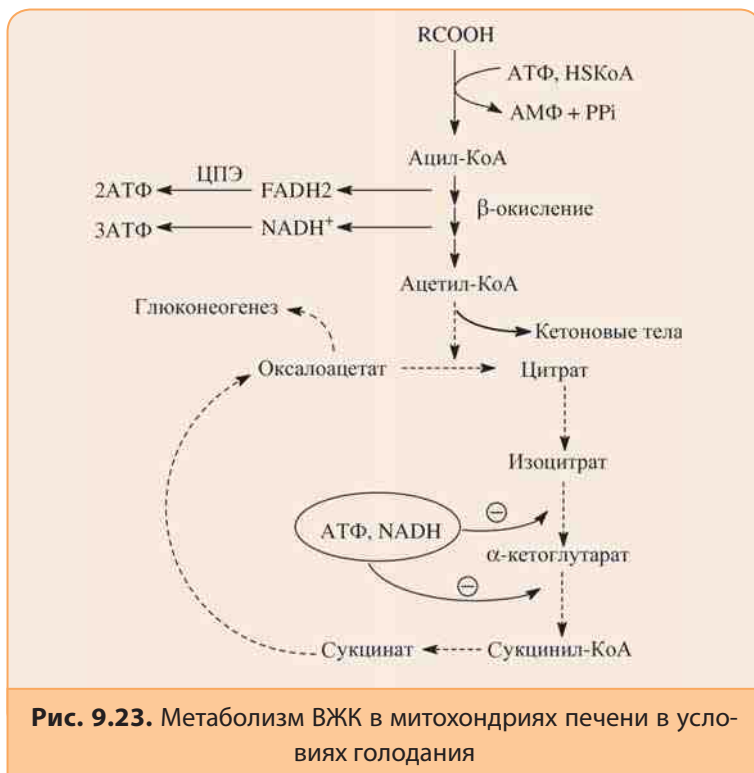
Когда концентрация ацетил-КоА в матриксе митохондрий становится высокой, **тиолаза** катализирует обращение последней реакции  $\beta$ -окисления и образование ацетоацетил-КоА из двух молекул ацетил-КоА. Ацетоацетил-КоА взаимодействует еще с одной молекулой ацетил-КоА и образуется **3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА** (ГМГ-КоА) в реакции, катализируемой **ГМГ-КоА-синтазой**. Затем **ГМГ-КоА-лиаза** расщепляет ГМГ-КоА на ацетоацетат и ацетил-КоА. Ацетоацетат может выходить из митохондрий в кровь или восстанавливаться  **$\beta$ -гидроксibuтиратдегидрогеназой** в  $\beta$ -гидроксibuтират, который также уходит из клеток в кровь. Эта реакция легко обратима, и относительные количества образующихся ацетоацетата и  $\beta$ -гидроксibuтирата зависят от соотношения  $\text{NADH}/\text{NAD}$  в матриксе митохондрий. В норме в сыворотке крови соотношение  $\beta$ -гидроксibuтирата к ацетоацетату приблизительно равно 1:1.

При более чем трехдневном голодании и сахарном диабете ацетоацетат способен неферментативно декарбоксилироваться с образованием ацетона и  $\text{CO}_2$ .

Концентрация кетонových тел повышается после ночного голодания до 1–2 мг/дл, после недельного голодания она составляет 20–30 мг/дл, а при тяжелых формах сахарного диабета может достигать 300–400 мг/дл. Поскольку кетонové тела являются органическими кислотами ( $\text{pK} \sim 3,5$ ), способными к диссоциации:



их накопление может приводить к **кетоацидозу** и сопровождаться уменьшением щелочного резерва крови. Опасная ситуация может возникать при сахарном диабете, когда отмечается высокое содержание кетонových тел, способное вызывать снижение рН крови (некомпенсированный ацидоз).



**Рис. 9.23.** Метаболизм ВЖК в митохондриях печени в условиях голодания

Кетоновые тела используются:

- в период голодания мышцами, почками, кишечником, мозгом и нервной тканью;
- при длительной физической работе мышечной тканью;
- при сахарном диабете всеми инсулинзависимыми тканями, за исключением печени.

Окисление кетоновых тел — аэробный процесс, происходящий в матриксе митохондрий при участии ферментов, указанных на рис. 9.25.

$\beta$ -гидроксibuтират окисляется  **$\beta$ -гидроксibuтиратдегидрогеназой** до ацетоацетата, который активируется, получая остаток  $-\text{CoA}$  от сукцинил-КоА — промежуточного продукта цитратного цикла. Затем ацетоацетил-КоА расщепляется на две молекулы ацетил-КоА, которые вовлекаются в цитратный цикл и полностью окисляются до  $\text{CO}_2$  и  $\text{H}_2\text{O}$ . Печень не способна использовать кетоновые тела, поскольку лишена фермента — **сукцинил-КоА-ацетоацетат-КоА-трансферазы**, катализирующего активацию ацетоацетата.

Кетоновые тела относятся к энергоносителям: при окислении ацетоацетата выход энергии равен 23 молям АТФ на 1 моль субстрата (2 ацетил-КоА → 24 АТФ — 1 АТФ на активацию) и 26 молям АТФ на 1 моль  $\beta$ -гидроксibuтирата за счет участия в процессе окисления  $\beta$ -гидроксibuтиратдегидрогеназы.

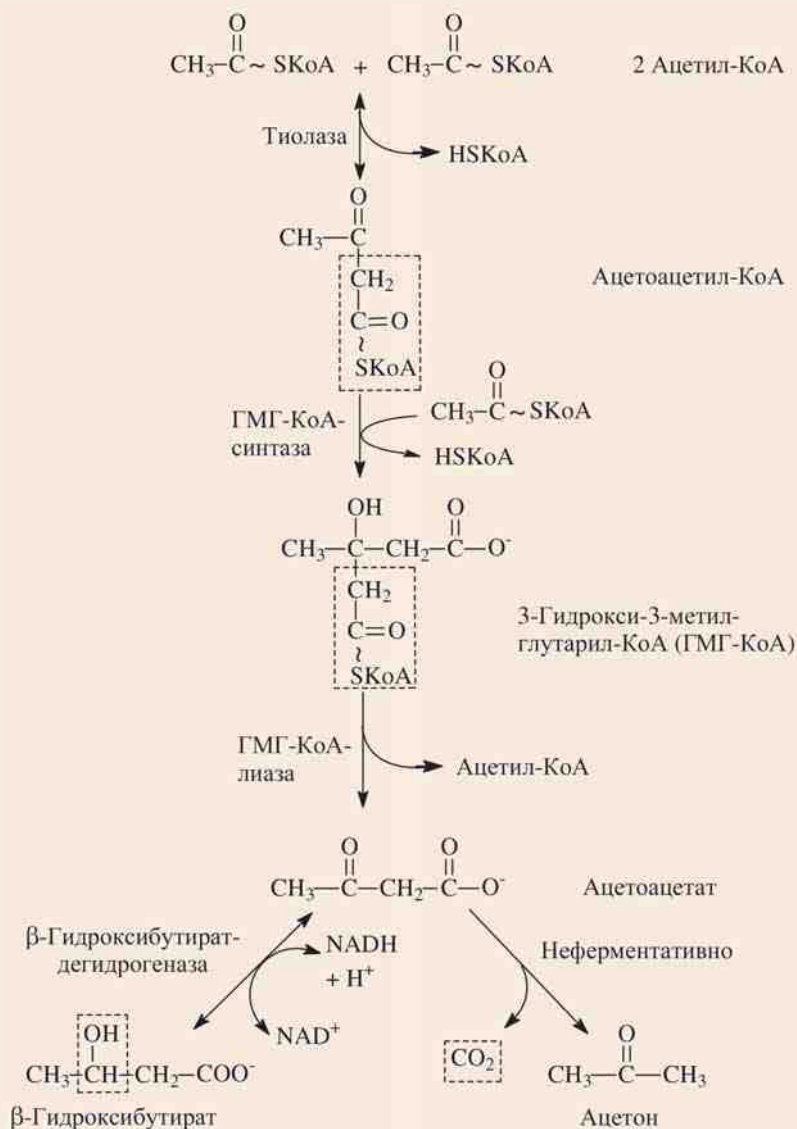


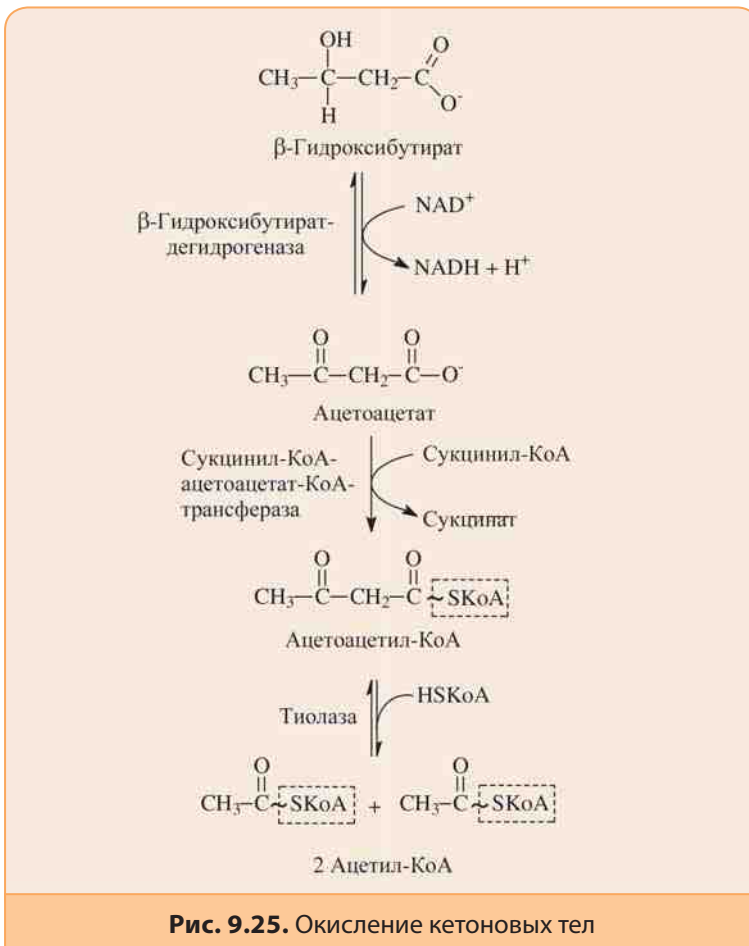
Рис. 9.24. Синтез кетонových тел в митохондриях печени

## 9.9. Метаболизм эйкозаноидов

**Эйкозаноиды** — это группа сигнальных молекул местного действия, которые синтезируются практически во всех дифференцированных клетках из полиненасыщенных жирных кислот с 20 углеродными атомами (*eicosa* в переводе

с греческого означает 20). Они имеют очень короткий полупериод жизни и действуют на продуцирующую их клетку по аутокринному, а на соседние клетки по паракринному механизму. Эйкозаноиды участвуют во многих процессах в организме: в воспалительных реакциях после повреждения ткани или инфекционного поражения, регулируют тонус гладкомышечных клеток, секрецию воды и натрия, бронхоконстрикцию и дилатацию, давление крови, тромбообразование и ряд других функций.

Основным субстратом для синтеза эйкозаноидов является арахидоновая ( $\omega$ -6-эйкозатетраеновая) кислота, содержащая 4 двойные связи при углеродных атомах ( $\Delta$  5, 8, 11, 14). Она может поступать с пищей или синтезироваться из линолевой кислоты. В небольших количествах для синтеза эйкозаноидов могут использоваться  $\omega$ -6-эйкозатриеновая кислота с тремя двойными связями ( $\Delta$  5, 8, 11) и  $\omega$ -3-эйкозапентаеновая кислота, в составе которой имеется



**Рис. 9.25.** Окисление кетонových тел

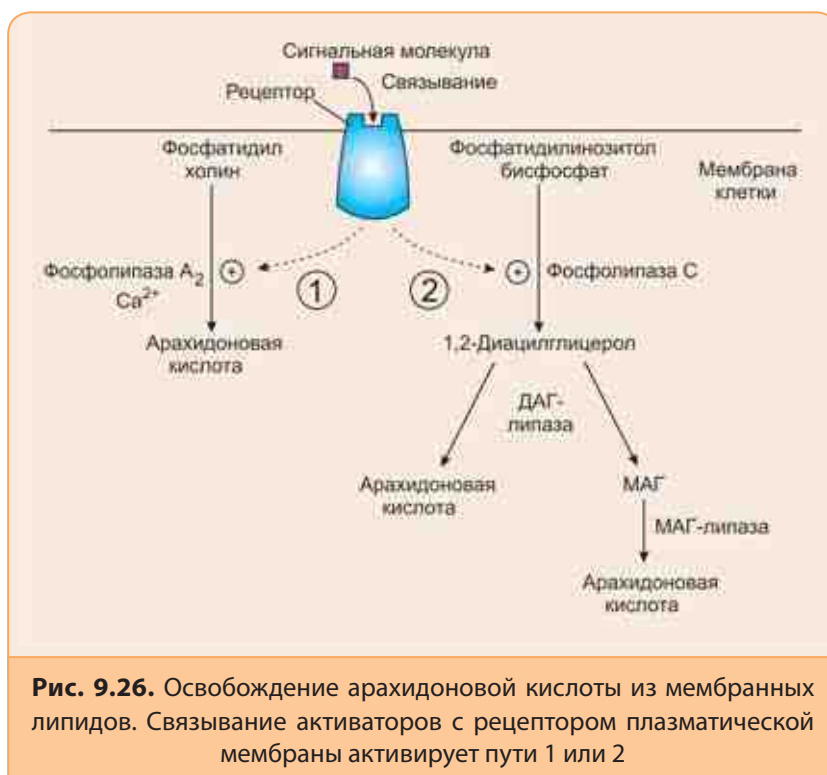
5 двойных связей в положениях  $\Delta$  5, 8, 11, 14, 17. Обе минорные эйкозановые кислоты либо поступают с пищей, либо синтезируются из олеиновой и линоленовой кислот соответственно.

Полиненасыщенные жирные кислоты первоначально включаются в состав мембранных фосфолипидов, а затем освобождаются из них под действием фосфолипазы  $A_2$  или фосфолипазы C, которые активируются при поступлении соответствующего сигнала на рецептор плазматической мембраны (рис. 9.26).

В разных тканях арахидоновая и другие эйкозановые кислоты могут использоваться по трем основным направлениям:

- 1) циклооксигеназный путь ведет к образованию простагландинов и тромбоксанов;
- 2) липоксигеназа превращает арахидоновую кислоту в лейкотриены, липоксины и гидроксикоизокотетраеноаты (ГЭТЕ);
- 3) система окисления с участием цитохрома  $P_{450}$  ответственна за синтез эпоксидов.

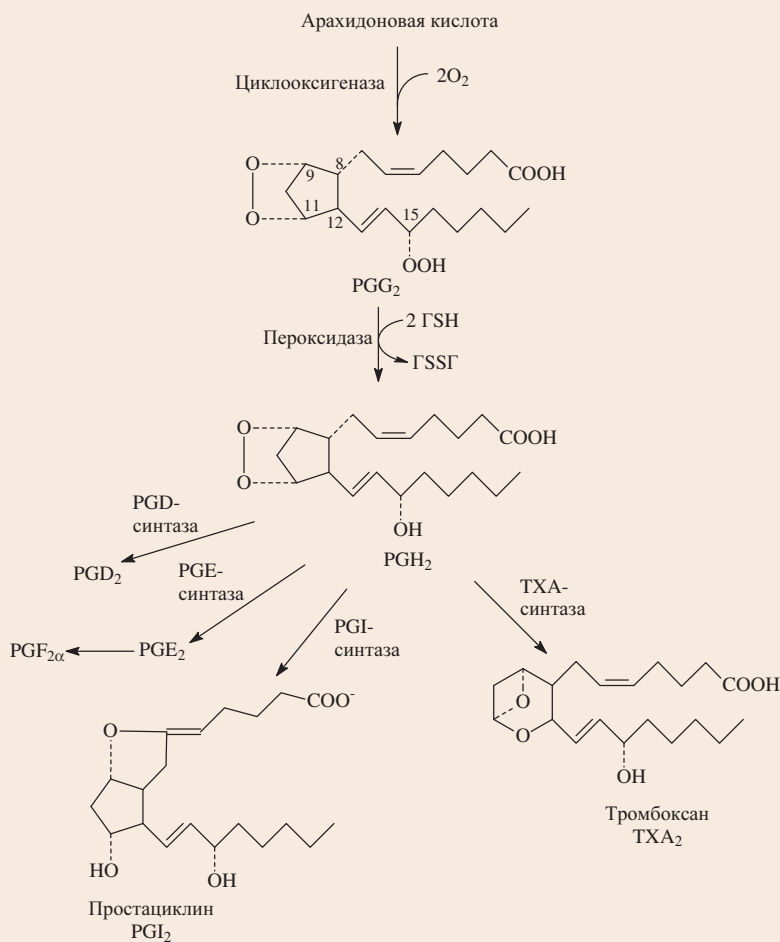
Простагландины, образующиеся под действием циклооксигеназы и пероксидазы, содержат 5-членное кольцо, в состав которого входят атомы углерода



**Рис. 9.26.** Освобождение арахидоновой кислоты из мембранных липидов. Связывание активаторов с рецептором плазматической мембраны активирует пути 1 или 2

с  $C_8$  по  $C_{12}$  эйкозановой кислоты, гидроксильную группу у  $C_{15}$  и от одной до трех двойных связей в боковых цепях (рис. 9.27). В  $C_9$ - и  $C_{11}$ -позициях кольца находятся заместители — это обычно кето- или гидроксильные группы.

Номенклатура простагландинов включает следующие обозначения: PG от слова простагландин, следующие за ними заглавные буквы A, E, D и т.д. указывают на характер заместителей в 5-членном кольце, а нижний индекс — число двойных связей в боковых радикалах. Количество двойных связей зависит от типа эйкозановой кислоты, которая была субстратом для синтеза простагланди-



**Рис. 9.27.** Пути использования арахидоновой кислоты на синтез эйкозаноидов.

PG (от англ. *prostaglandins*) — простагландины, следующие за ними заглавные буквы A, H, E, D, F и т.д. указывают характер заместителей в 5-членном кольце простагландинов, нижний индекс — число двойных связей в боковых радикалах; TX (от англ.) — тромбоксаны



нов. Эйкозатриеновая кислота образует семейство PG с одной двойной связью между  $C_{13}$  и  $C_{14}$  (например,  $PGE_1$ ), арахидоновая — семейство простагландинов с двумя двойными связями в положениях  $C_5 = C_6$  и  $C_{13} = C_{14}$  ( $PGE_2$ ), а эйкозапентаеновая — семейство с 3 двойными связями в участках  $C_5 = C_6$ ,  $C_{13} = C_{14}$  и  $C_{17} = C_{18}$  боковых цепей ( $PGE_3$ ).

Основным общим предшественником простагландинов и тромбоксанов из семейства арахидоновой кислоты является  $PGH_2$ , который синтезируется во всех тканях. Дальнейшие превращения этого соединения тканеспецифичны и зависят от типа клеток. Так, в гладкой мускулатуре  $PGH_2$  может превращаться в  $PGE_2$  или  $PGD_2$ , а в тромбоцитах — под действием  $TXA$ -синтазы в тромбоксан  $TXA_2$ . Тромбоксаны в отличие от простагландинов образуют не 5-, а 6-членное кольцо, в состав которого входит атом кислорода. Дополнительный атом кислорода присоединен к  $C_9$ - и  $C_{11}$ -атомам 6-членного кольца. Будучи физиологически очень активными веществами, тромбоксаны стимулируют агрегацию тромбоцитов, обнаруживают сосудосуживающее и бронхоконстрикторное действие.

В клетках эндотелия сосудов при участии  $PGI$ -синтазы  $PGH_2$  превращается в  $PGI_2$ , или простаглицлин, являющийся антагонистом  $TXA_2$ , он препятствует агрегации тромбоцитов и расширяет сосуды.

Другой путь превращений арахидоновой кислоты катализируют **липоксигеназы** — группа ферментов, присоединяющих молекулу кислорода к углеродному атому, принадлежащему двойной связи. В результате такой оксигенации двойная связь перемещается на один углеродный атом от пероксидной группы и ее конформация изменяется с цис- на трансформу. Затем нестабильная пероксидная группа может:

- восстанавливаться до  $-OH$  группы и образовывать группу 5-, 12- и 15-гидроксиэйкозатетраеновых (ГЭТЕ) кислот;
- превращаться в эпоксиды;
- служить субстратом для получения лейкотриенов — соединений, содержащих последовательность из трех сопряженных двойных связей (отсюда название этой группы), хотя общее количество двойных связей может быть больше 3.

Лейкотриены участвуют в аллергических реакциях, липоксины вызывают хемотаксис и стимулируют продукцию супероксидных ионов в лейкоцитах, которые необходимы для разрушения частиц, попадающих в клетки в результате фагоцитоза.

Под влиянием монооксигеназ, работающих с участием цитохромов P450, образуются эпоксиды, некоторые виды ГЭТЕ, оказывающие воздействие на офтальмологическую, сосудистую, эндокринную и почечную системы организма. Некоторые из них ингибируют  $Na^+, K^+$ -АТФазу.

Все виды эйкозаноидов образуются в очень малых количествах и имеют короткий полупериод жизни, от нескольких секунд до нескольких минут. В разных тканях эйкозаноиды обладают разными, а иногда прямо противоположными свойствами (табл. 9.2).

Таблица 9.2

## Биологические функции эйкозаноидов

Эйкозаноиды	Место синтеза	Основная биологическая активность
PGE <sub>2</sub>	В большинстве тканей (сердце, почки, селезенка)	Вазодилатация, стимуляция родовой деятельности, агрегация тромбоцитов
PGF <sub>2α</sub>	Большинство тканей	Сужение сосудов, бронхо- и вазоконстрикция, сокращение гладкомышечных клеток
PGI <sub>2</sub>	Эндотелий сосудов сердца	Расширяет сосуды, предотвращает агрегацию тромбоцитов, в клетках ↑ цАМФ
TXA <sub>2</sub>	Тромбоциты	Стимулирует агрегацию тромбоцитов, суживает сосуды и бронхи, в клетках ↓ цАМФ
LTB <sub>4</sub>	Моноциты, базофилы, нейтрофилы, тучные клетки, эозинофилы, эпителиальные клетки	Индукцирует хемотаксис и агрегацию лейкоцитов, увеличивает проницаемость сосудов
Лейкотриены: LTC <sub>4</sub> , LTD <sub>4</sub> , LTE <sub>4</sub>	Лейкоциты, макрофаги	Расширяют сосуды и увеличивают их проницаемость, являются компонентами «медленно реагирующей» субстанции анафилаксии

Эйкозаноиды действуют на клетки-мишени по ауто- или паракринному механизму через специфические мембранные рецепторы. Присоединение эйкозаноида к рецептору включает аденилат- или гуанилатциклазную, или инозитол-фосфатную систему передачи сигнала, вызывая повышение внутриклеточной концентрации вторичных вестников сигнала: цАМФ, цГМФ, или ИФ-3 и Ca<sup>2+</sup>.

Одним из центральных эффектов эйкозаноидов является участие в развитии воспалительной реакции, которая иногда становится продолжительной и приносит физические страдания людям. Для уменьшения воспаления используют ингибиторы синтеза простагландинов — **нестероидные противовоспалительные соединения** (НПВС): аспирин, ацетаминофен, индометацин, диклофенак и др. Все препараты этой группы ингибируют циклооксигеназу: аспирин — необратимо, и поэтому для восстановления синтеза простагландинов требуется синтез новых молекул фермента (~ 48 ч), а ипропрофен, индометацин, фенилбутазон — обратимо по конкурентному типу. НПВС не действуют на синтез лейкотриенов, образование которых может увеличиться при ингибировании циклооксигеназного пути использования арахидоновой кислоты, поэтому в ряде случаев использование этих препаратов может вызвать приступ бронхиальной астмы («аспириновую» астму).

Широкое применение в качестве противовоспалительных препаратов нашли кортизол и его синтетические аналоги. В тканях они индуцируют синтез груп-

пы белков **липокортинов**, которые ингибируют фосфолипазу  $A_2$  и снижают скорость отщепления полиеновых кислот из  $C_2$ -положения фосфолипидов плазматической мембраны. В отсутствие субстратов синтез всех типов эйкозаноидов снижается.

## 9.10. Обмен холестерина

Холестерол — основной стероид организма животных. У взрослого человека содержание холестерина составляет 140–150 г. Около 93% стероида входит в состав мембран и 7% находится в жидкостях организма. Холестерол увеличивает микровязкость мембран и снижает их проницаемость для  $H_2O$  и водорастворимых веществ. В крови он представлен в виде свободного холестерина, входящего в оболочку липопротеинов, и его эфиров, которые вместе с ТАГ составляют внутреннее содержимое этих частиц. Содержание холестерина и его эфиров в составе хиломикроннов составляет ~ 5%, в ЛПОНП ~ 10%, в ЛПНП ~ 50–60% и в ЛПВП ~ 20–30%. Концентрация холестерина в сыворотке крови взрослого человека в норме равна ~ 200 мг/дл или 5,2 ммоль/л, что соответствует холестериновому равновесию, когда количество холестерина, поступающего в организм, равно количеству холестерина, выводимому из организма. Если концентрация холестерина в крови выше нормы, то это указывает на задержку его в организме и является фактором риска развития атеросклероза.

Холестерол является предшественником всех стероидов животного организма:

- желчных кислот, содержание которых у взрослого человека составляет около 5 г;
- стероидных гормонов: кортикостероидов, образующихся в корковом слое надпочечников, андрогенов — в семенниках и эстрагенов — в яичниках, синтез общего количества которых не превышает 40 мг/сут;
- витамина  $D_3$ , синтезирующегося в коже под действием УФО в количестве 10 мг/сут.

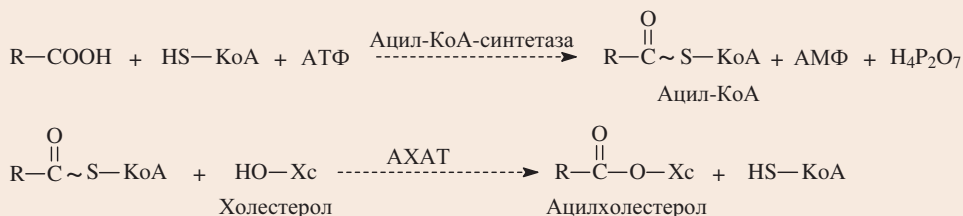
Хolestериновое равновесие поддерживается благодаря тому, что, с одной стороны, холестерол поступает с пищей (~ 0,3–0,5 г/сут) и синтезируется в печени или других тканях (~ 0,5 г/сут), а с другой — выводится с калом в виде желчных кислот, холестерина желчи, продуктов катаболизма стероидных гормонов, с кожным салом, в составе мембран слущенного эпителия (~ 1,0 г/сут).

### Путь поступления экзогенного холестерина

Холестерол содержится только в жирах животного происхождения в свободном виде и в виде эфиров. В растительных маслах его нет. Усвоение экзогенного холестерина происходит аналогично усвоению других липидов пищи через:

- эмульгирование пищи мицеллами желчи;
- гидролиз эфиров холестерина холестеролэстеразой панкреатического сока и кишечника;
- всасывание продуктов гидролиза в составе смешанных мицелл.

В энтероцитах часть холестерина снова этерифицируется. Этот процесс включает две стадии: активацию жирной кислоты под действием ацил-КоА-синтетазы и перенос ацильного остатка с ацил-КоА на  $\text{HO}$ -группу холестерина в реакции, катализируемой **ацил-КоА-холестерол-ацилтрансферазой (АХАТ)** (рис. 9.28).



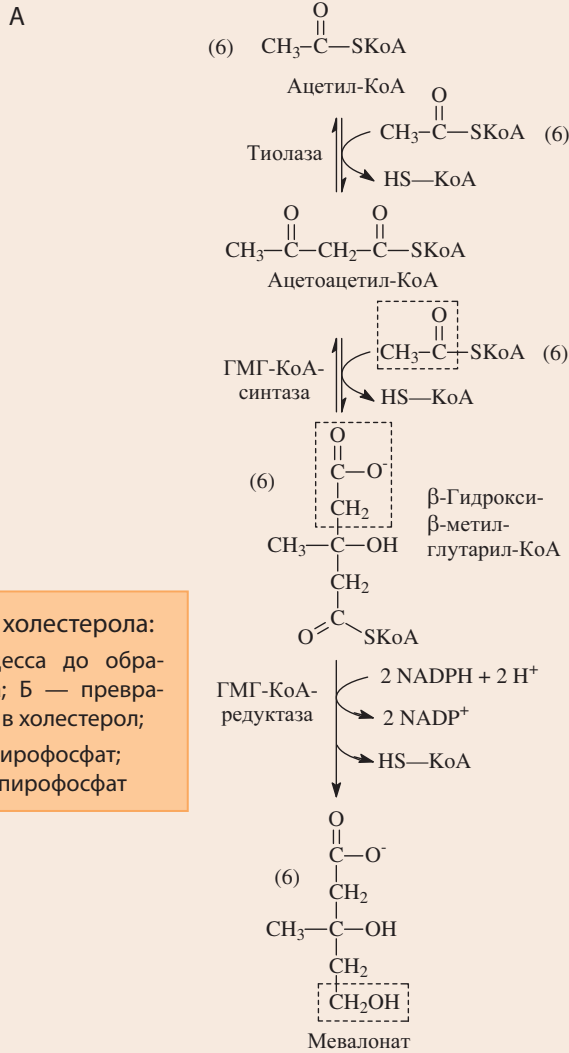
**Рис. 9.28.** Образования эфиров холестерина

В этерификации, как правило, участвуют моно- или полиненасыщенные высшие жирные кислоты. Холестерол и его эфиры включаются в состав хиломикрон: эфиры холестерина — в ядро частиц, а свободный холестерол — в мембрану.

ХМ из энтероцитов через лимфу поступают в кровь, где идет созревание частиц за счет контакта и обмена белками с ЛПВП. ЛПВП передают на ХМ АпоС<sub>II</sub> и АпоЕ, а ХМ на ЛПВП — АпоА<sub>I</sub> и АпоА<sub>2</sub>. АпоС<sub>II</sub> активирует ЛП-липазу, которая гидролизует ТАГ этих частиц. Образуются ХМост, они улавливаются из кровяного русла печенью по механизму эндоцитоза с помощью рецепторов к АпоЕ. Эндосомы сливаются с лизосомами, гидролитические ферменты которых расщепляют все компоненты ХМост кроме холестерина. Последний включается в общий фонд этого стероида в печени, снижая при этом синтез эндогенного холестерина и ЛНП-рецепторов.

### Синтез холестерина *de novo*

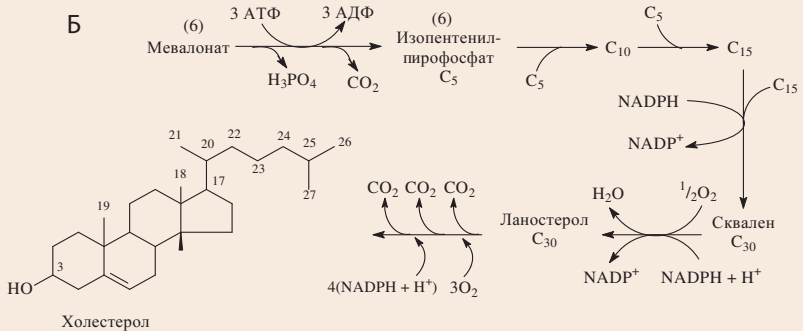
Ферменты синтеза холестерина имеются практически во всех клетках организма, но поскольку его концентрация в крови достаточно высока, а он способен репрессировать свой собственный синтез, то с заметной скоростью образование холестерина идет лишь в печени (~ 80%), слизистой кишечника (~ 10%), коре надпочечников, яичниках, семенниках и коже (~ 10%). В абсорбтивный период субстрат синтеза — ацетил-КоА — поступает в цитозоль из митохондрий в форме цитрата, когда в тканях образуется много АТФ, NADPH и ацетил-КоА



**Рис. 9.29.** Синтез холестерина:

А — реакции процесса до образования мевалоната; Б — превращение мевалоната в холестерол;

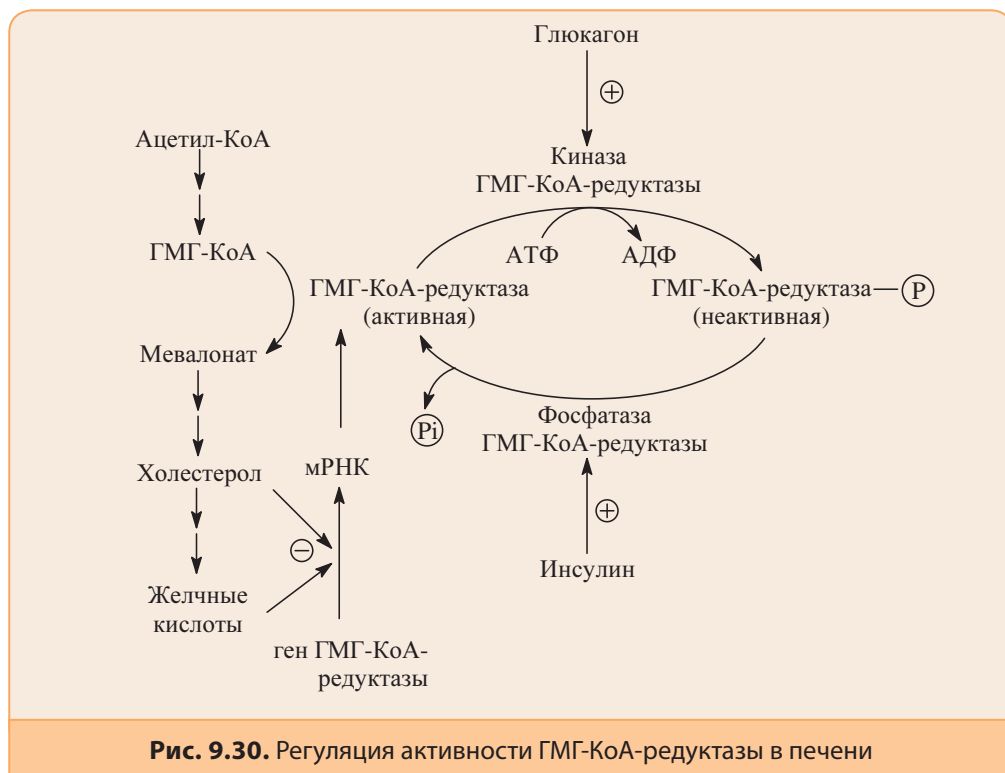
C<sub>10</sub> — геранилпирофосфат;  
C<sub>15</sub> — фарнезилпирофосфат



в результате окисления глюкозы и жирных кислот. Первые стадии синтеза идут в цитозоле клеток, а более поздние на мембранах ЭПР (рис. 9.29).

На первых стадиях процесса 18 молекул ацетил-КоА участвуют в синтезе шести молекул ГМГ-КоА, в реакциях, сходных с реакциями синтеза кетонных тел. Далее фермент ЭПР **ГМГ-КоА-редуктаза** восстанавливает ГМГ-КоА в **мевалоновую кислоту** с затратой двух молекул NADPH на каждый остаток ГМГ-КоА. Молекулы мевалоната фосфорилируются с помощью АТФ, декарбокксилируются и образуют 6 пятиуглеродных производных изопрена — **изопентенилпирофосфаты**. При последовательной конденсации этих соединений возникает симметричная линейная 30-углеродная молекула **скавалена**, которая через ряд стадий приобретает тетрациклическую структуру **ланостерола**. Дальнейшие превращения ланостерола сопровождаются потерей трех метильных групп в виде  $\text{CO}_2$  и образованием холестерина, содержащего 27 углеродных атомов, из которых 8 образуют углеводородную боковую цепь, два входят в метильные группы, а остальные 17 образуют циклопентанпергидрофенантrenoвую структуру.

Ключевой **регуляторный фермент** — **ГМГ-КоА-редуктаза**, активность которого в печени регулируется трояким способом (рис. 9.30):



**Рис. 9.30.** Регуляция активности ГМГ-КоА-редуктазы в печени

- на уровне транскрипции гена ГМГ-КоА-редуктазы. Корепрессорами процесса, снижающими скорость синтеза фермента, являются холестерол, желчные кислоты и кортикостероидные гормоны, а индукторами — инсулин и тиреоидные гормоны —  $T_3$  и  $T_4$ ;
- путем фосфорилирования и дефосфорилирования, которое также регулируется гормонами. Дефосфорилирование стимулирует инсулин, который за счет активации протеинфосфатазы переводит фермент в дефосфорилированную активную форму, а глюкагон через аденилатциклазную систему обеспечивает механизм его фосфорилирования и инактивации;
- уменьшением количества фермента за счет протеолиза молекул, который стимулируют холестерол и желчные кислоты.

Часть вновь синтезированного холестерола этерифицируется с образованием эфиров. Эту реакцию, как и в энтероцитах, катализирует АХАТ, присоединяя к холестеролу остатки линолевой или олеиновой кислот. Эфиры холестерола (ЭХс) — гидрофобны, образуют в цитозоле капли, которые рассматривают как способ запасаения стероида в клетках. Особенно интенсивно синтез и гидролиз эфиров холестерола протекают в коре надпочечников — месте синтеза стероидных гормонов.

Печень — основной поставщик холестерола другим органам и тканям.

### Синтез и функции желчных кислот

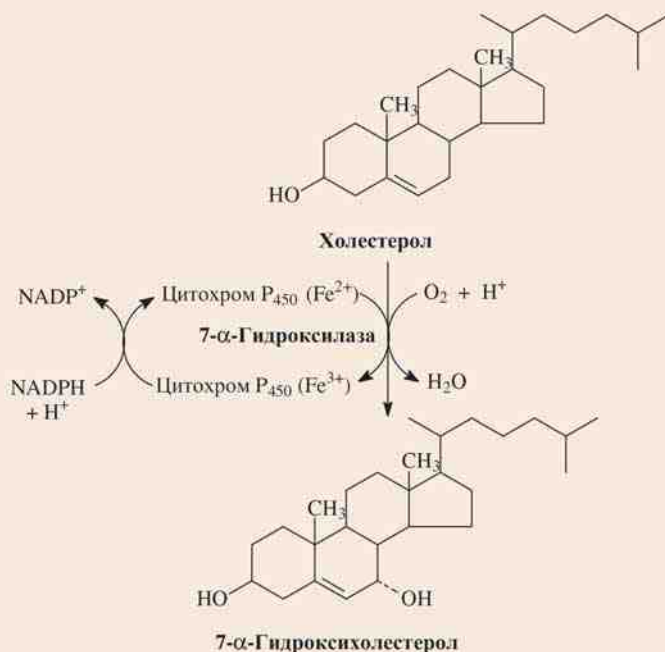
В печени ежедневно около 0,5 г холестерола используется на синтез желчных кислот, которые благодаря амфифильности молекул являются высокоэффективными детергентами. Синтез начинается с введения  $\alpha$ -ОН-группы в 7-е положение В-кольца холестерола. Эта реакция — скорость лимитирующая, регуляторная, катализирует ее фермент **7- $\alpha$ -гидроксилаза** (рис. 9.31).

Затем происходит восстановление двойной связи В-кольца и часть молекул подвергается дополнительному гидроксированию в 12-е положение полицикла. Боковой радикал холестерола окисляется и укорачивается, превращаясь в 5-членный остаток с СООН-группой на конце. Это обеспечивает получение двух видов соединений, один из которых содержит гидроксильные группы в 3, 7, 12-м положениях и представляет собой производные **холевой кислоты**, а другой имеет ОН-группы в положениях 3 и 7 и является производным **хенодезоксихолевой кислоты**.

Активность 7- $\alpha$ -гидроксилазы регулируется:

- фосфорилированием и дефосфорилированием, фермент активен в фосфорилированной форме при снижении индекса инсулин/глюкагон;
- изменением количества фермента, экспрессию гена стимулируют холестерол и тиреоидные гормоны, а репрессируют желчные кислоты и эстрогены.

Желчные кислоты образуют производные с **глицином** или **таурином**. Конъюгация усиливает амфифильность молекул и их эмульгирующие свойства (рис. 9.32).



**Рис. 9.31.** Реакция образования 7- $\alpha$ -гидроксихолестерола

Свободные и парные или конъюгированные желчные кислоты, синтезирующиеся печенью, называют **первичными желчными кислотами**.

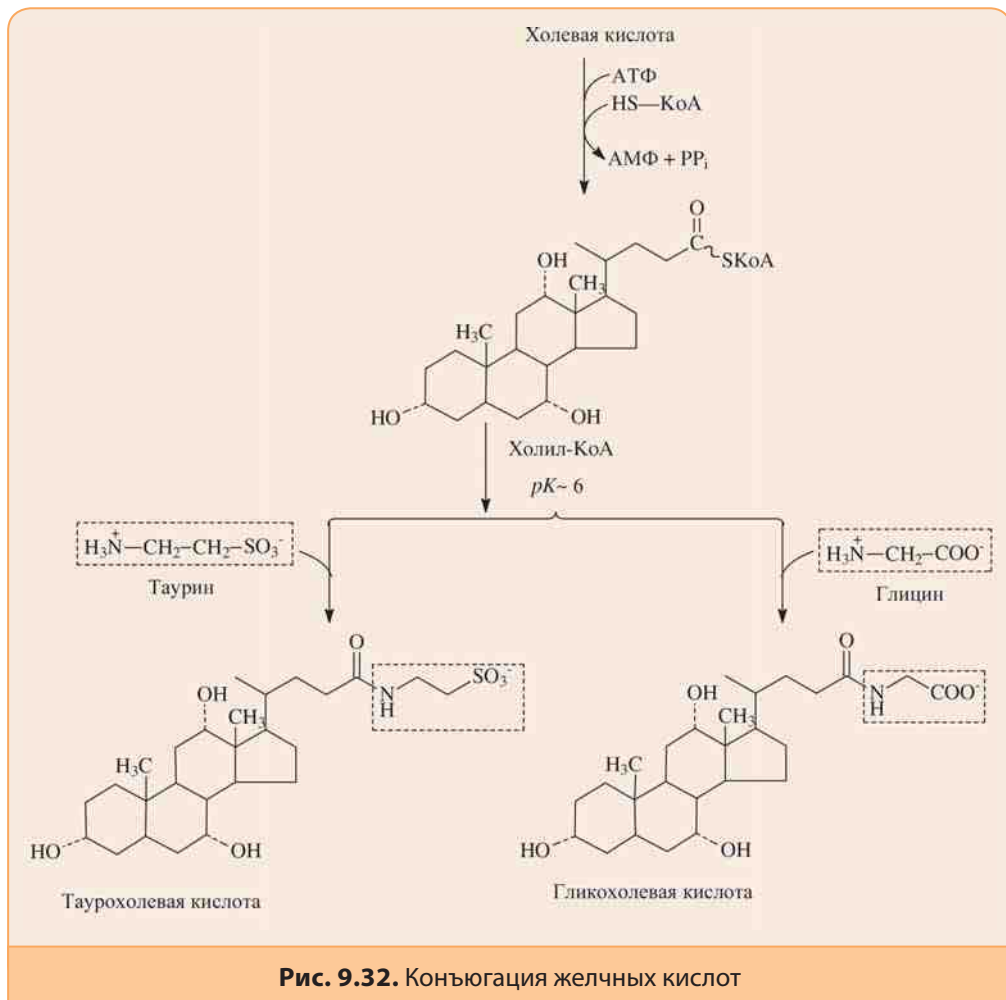
Из печени желчные кислоты поступают в желчные протоки, в составе желчи хранятся в желчном пузыре и изливаются в кишечник в процессе пищеварения. Они участвуют в эмульгировании пищевых жиров и всасывании продуктов переваривания липидов.

Под действием ферментов кишечной микрофлоры первичные желчные кислоты деконъюгируются и отщепляют ОН-группу из 7-го положения. Таким образом возникают **вторичные желчные кислоты**: из холевой — **дезоксихолевая**, а из хенодезоксихолевой — **литохолевая**.

Более 95% желчных кислот всасываются из просвета кишечника, кровью воротной вены доставляются в печень и снова используются на образование желчи, участвуя в **энтерогепатической циркуляции**. Общее количество желчных кислот в организме составляет 2–4 г, за сутки они проходят энтерогепатический круг 6–8 раз. С калом в день выводится 0,2–0,6 г желчных кислот и примерно 0,5–0,6 г холестерина (рис. 9.33).

Снижение синтеза желчных кислот или увеличение образования холестерина в организме может приводить к относительному избытку холестерина в составе

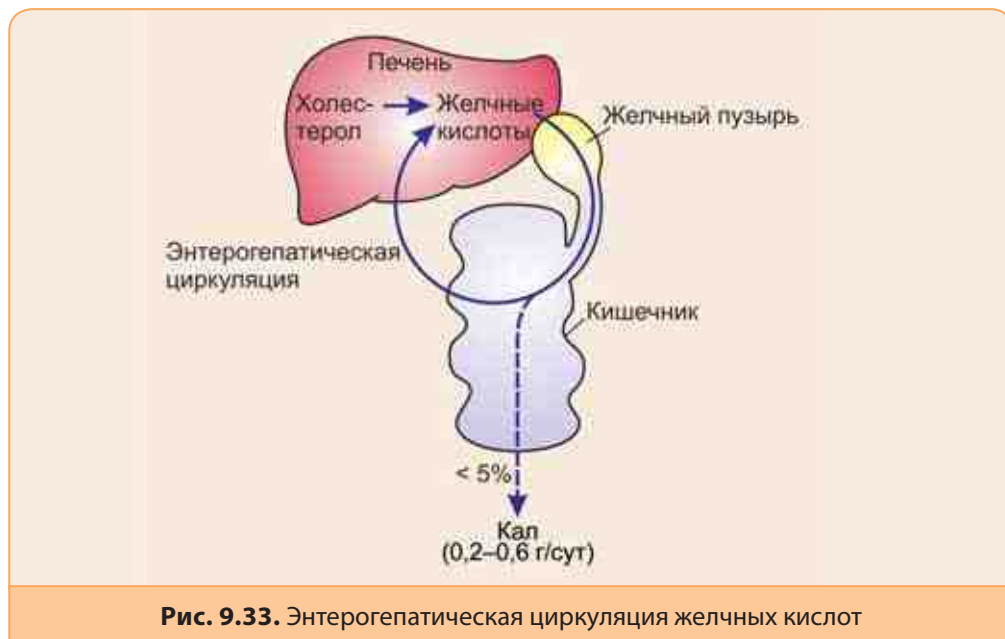




мицелл желчи и стимулировать образование холестериновых камней в желчном пузыре и протоках, т.е. к развитию **желчнокаменной болезни**.

### Транспорт холестерина по крови в составе липопротеинов

В транспорте холестерина и его эфиров по крови участвуют все липопротеины. Так, хиломикроны переносят холестерол из кишечника через кровь в печень в составе ХМост. В печени холестерол вместе с эндогенными жирами и фосфолипидами упаковывается в ЛПОНП и секретируется в кровь. В кровотоке ЛПОНП незрелые получают от ЛПВП мембранные белки АпоС<sub>II</sub> и АпоЕ и становятся зрелыми, т.е. способными взаимодействовать с ЛП-липазой, которая гидролизует ТАГ в составе ЛПОНП до ВЖК и глицерола. Частицы, теряя



**Рис. 9.33.** Энтерогепатическая циркуляция желчных кислот

жиры, уменьшаются в размере, но возрастают по плотности и превращаются сначала в ЛППП, а затем в ЛПНП.

ЛПНП — долгоживущие частицы и, контактируя в крови с липопротеинами, возвращают АпоС<sub>II</sub>, а иногда и АпоЕ на ЛПВП. Основными компонентами этих частиц являются холестерол и его эфиры (~ 60%), которые ЛПНП доставляют в разные органы и ткани. Поступление ЛПНП в ткани осуществляется с помощью **ЛНП-рецепторов**, количество которых на клетку может варьировать от 15 000 до 70 000. Рецепторы располагаются в области белка **клатрина**, выстилающего специальные участки клеточной мембраны, называемые **«окаймленными ямками»**. При присоединении ЛПНП к рецептору окаймленная ямка втягивается в клетку, образуя эндосому. За счет кислой среды эндосомы комплекс ЛНП–рецептор диссоциирует, и рецептор возвращается в мембрану. Эндосома сливается с лизосомой, содержимое ЛПНП расщепляется гидролитическими ферментами, а холестерол поступает в общий фонд холестерола клетки и используется ею на собственные нужды или запасается в виде липидных капель ЭХс.

Важную роль в обмене холестерола играют ЛПВП. Они синтезируются в печени в виде дискогенных частиц-предшественниц, содержащих много белков, фосфолипидов, но очень мало холестерола и ТАГ. Их называют **ЛПВП-незрелыми**. В кровотоке они выполняют двойную функцию:

- обеспечивают «созревание» ХМ и ЛПОНП, отдавая на эти частицы АпоС<sub>II</sub> и АпоЕ;

- участвуют в «обратном транспорте холестерина», удаляя этот стероид из ЛП и клеточных мембран, обеспечивая его доставку в печень.

Осуществление последней функции обусловлено присутствием в мембране этих частиц фермента **лецитинхолестеролацилтрансферазы (ЛХАТ)**, катализирующего этерификацию молекул холестерина остатками высшей жирной кислоты, входящей в  $\beta$ -положение фосфатидилхолина (лецитина) (рис. 9.34).

ЛХАТ активируется белком АпоА<sub>1</sub>, который присутствует в составе белков ЛПВП, а также поступает от ХМ и ЛПОНП в процессе обмена белками. ЭХс, образующиеся в результате этой реакции, погружаются в центральную область частицы. Места, освободившиеся в поверхностном слое, занимают новые мо-

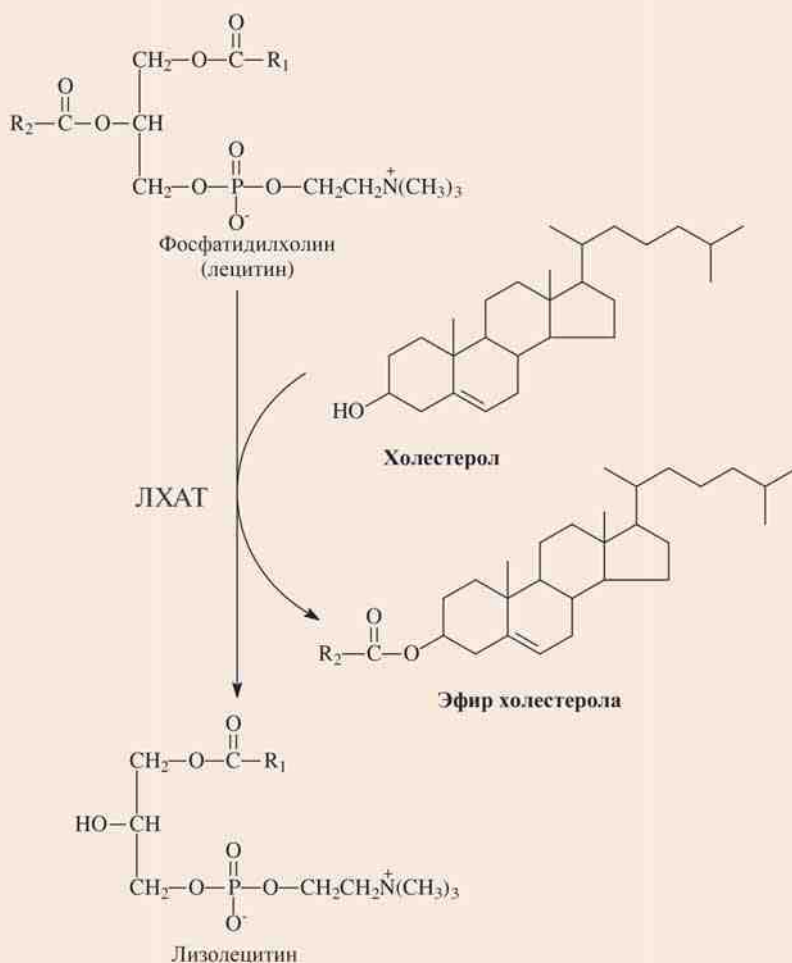
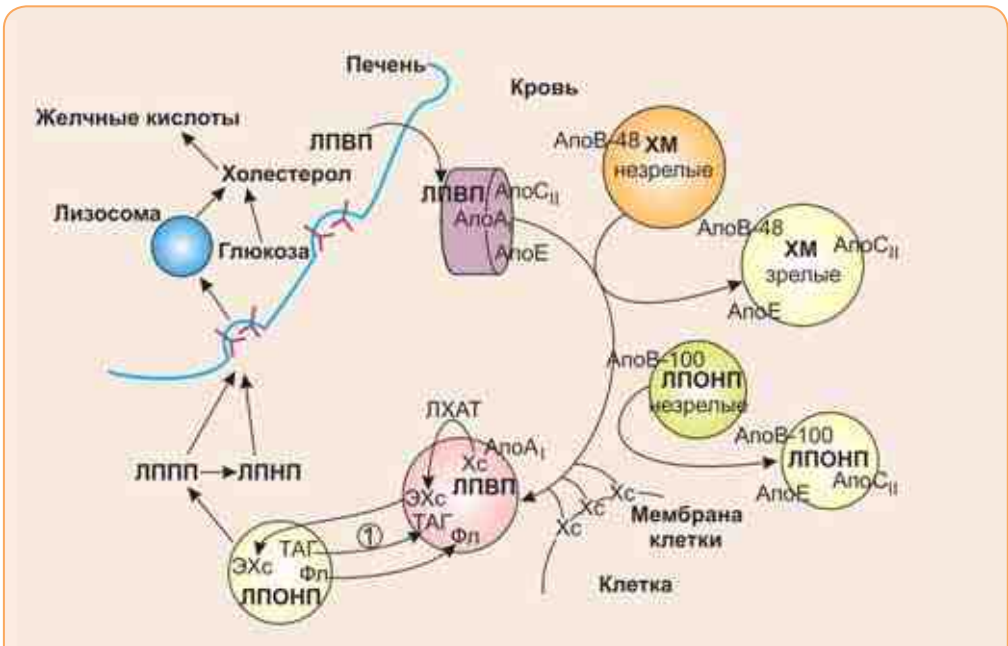


Рис. 9.34. Реакция, катализируемая ЛХАТ

лекулы холестерина, поступающие путем простой диффузии из ЛПНП и клеточных мембран. По мере накопления эфиров холестерина в ядре частицы ЛП приобретают сферическую форму и их называют **зрелыми ЛПВП** или **ЛПВП<sub>3</sub>**.

Второй продукт реакции — лизолецитин связывается с альбумином крови и удаляется с поверхности частиц. С помощью специального липидсвязывающего белка ЛПВП<sub>3</sub> участвуют в обмене липидами с ХМост, ЛПОНП, ЛППП и ЛПНП. ЛПВП<sub>3</sub> отдают на ЛП часть эфиров холестерина, а от ЛП-частиц получают лецитин и ТАГ, белки АпоС<sub>II</sub> и АпоЕ. Это позволяет ЛПВП продолжать накопление ЭХс и образовывать более крупные частицы, которые обозначают как ЛПВП<sub>2</sub>. Последние под действием ЛП-липазы могут снова превращаться в ЛПВП<sub>3</sub> либо поступать в печень с помощью рецепторов, узнающих АпоЕ или АпоА<sub>1</sub>.

В организме ХМ и ЛПОНП с помощью ЛП-липазы обеспечивают поступление глицерола и жирных кислот в ткани. ЛПНП поставляют тканям холестерол (атерогенные частицы), а ЛПВП препятствуют их холестеринизации, удаляя излишки холестерина из клеток и направляя их в печень (антиатерогенные частицы) (рис. 9.35). Поглощение ЛПНП тканями регулируется за счет изменения количества рецепторов ЛПНП. Повышение концентрации холестерина в крови вызывает репрессию транскрипции гена, кодирующего структуру рецептора, и снижение количества этого белка в мембранах.



**Рис. 9.35.** Участие ЛПВП в транспорте холестерина

В организме взрослого человека через 4–6 ч после приема пищи в сыворотке крови присутствуют все основные ЛП. Через 10–12 ч после еды (утром натощак) отсутствуют ХМ, ЛПОНП составляют не более 15% от всех ЛП, а на долю ЛПНП и ЛПВП приходится ~ 60 и 25% от общего содержания липопротеинов крови соответственно.

### Гиперлипидемии и атеросклероз

В норме общая концентрация холестерина (свободный Хс + ЭХс) составляет  $200 \pm 40$  мг/дл, а ТАГ —  $100 \pm 90$  мг/дл. Повышение содержания липопротеинов крови — **гиперлипидемии** или **гиперлипидемии** могут сопровождаться:

- **гипертриацилглицеролиемией** (повышением концентрации ХМ или ЛПОНП);
- **гиперхолестеролиемией** (повышением концентрации ЛПНП);
- **смешанной формой**: совместным повышением концентрации Хс и ТАГ.

Гиперлипидемии относятся к наиболее распространенным нарушениям обмена веществ, от которого страдает примерно каждый десятый человек. Они могут быть вызваны изменениями в генетическом аппарате клеток или являются следствием хронических заболеваний: сахарного диабета, гепатитов, алкоголизма, поражений почек (табл. 9.3).

Таблица 9.3

Типы гиперлипидемий

Название	Причина	Проявление
Тип I (семейный дефицит ЛП-липазы)	1. Дефект в структуре ЛП-липазы. 2. Дефект в структуре АпоС <sub>II</sub>	Высокое содержание в сыворотке крови ХМ и ЛПОНП, нет риска развития атеросклероза
Тип II (семейная гиперхолестеролиемия)	Дефект рецепторов ЛПНП или мутация в гене АпоВ-100	↑ концентрации ЛПНП, ксантома, гиперхолестеролиемия, ранний атеросклероз
Тип III (смешанная гиперлипидемия)	Дефект в структуре АпоЕ, нарушение удаления остаточных ЛП из крови	↑ концентрации ХМост, ЛПОНП, ЛППП, ЛПНП, гиперхолестеролиемия, гипертриацилглицеролиемия, ранний атеросклероз, ксантома
Тип IV и V (семейная гипертриацилглицеролиемия)	Гиперпродукция ЛПОНП, вызванная гиперинсулинемией	↑ концентрации ХМост, ЛПОНП, ЛПНП, повышен риск болезней сердца

Гиперхолестеринемия провоцирует развитие атеросклероза. Вероятность развития болезни тем выше, чем выше концентрация ЛПНП и ниже концентрация ЛПВП. Для выявления предрасположенности пациента к заболеваниям,

вызванным атеросклеротическими изменениями сосудов, определяют **коэффициент атерогенности**:

$$K = \frac{Xc \text{ общий} - Xc \text{ лпвп}}{Xc \text{ лпвп}} \text{ или натошак } K \approx \frac{Xc \text{ лпнп}}{Xc \text{ лпвп}}.$$

В норме у взрослого человека этот показатель не должен превышать 3–4.

Развитию атеросклероза благоприятствует продолжительный полупериод жизни ЛПНП ( $t_{1/2} = 2\text{--}6$  сут). Экзо- и эндогенные факторы могут нарушать структуру ЛПНП и их рецепторов, снижая эффективность взаимодействия между ними в результате:

- перекисного окисления ненасыщенных жирных кислот в составе фосфолипидов мембран активными формами кислорода ( $O_2^{\cdot-}$ ,  $H_2O_2$ ,  $OH^{\cdot}$ );
- денатурации или частичного протеолиза белковой части;
- гликозилирования белков;
- десиалирования гликопротеинов мембран путем отщепления концевых остатков сиаловой кислоты от олигосахаридных цепей;
- образования комплексов между измененными ЛП и антителами.

В результате длительной циркуляции по крови образуются **множественно модифицированные ЛПНП** (ммЛПНП), которые удаляются из кровотока с помощью макрофагов, имеющих на мембране рецепторы к измененным компонентам крови — **скавенджер-рецепторы**. Макрофаги, накапливая липиды, превращаются в **пенистые клетки**, содержащие капли ЭХс в цитоплазме. Они проходят под слой эндотелия, причем наиболее интенсивно в области поврежденного эндотелия. Сюда же поступают тромбоциты. Макрофаги и тромбоциты выделяют цитокины, стимулирующие пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток во внутреннюю оболочку сосуда.

Атеросклеротические бляшки представляют собой скопления ЭХс и остатков разрушенных клеток, окруженные капсулой, которую образуют гладкомышечные клетки из меди артериальной стенки. Между бляшками артерий и ЛП крови происходит постоянный обмен холестерином. Бляшки могут изъязвляться, кальцифицироваться, вызывая сужение и нарушение моторики сосудов, вплоть до полной их закупорки. Это становится причиной ишемической болезни сердца, инфарктов миокарда, инсультов, облитерирующего эндоартериита.

Методы лечения и профилактики атеросклероза направлены на усиление оттока Хс из сосудов в ЛП. С этой целью назначают:

- диету, содержащую мало Хс;
- ингибиторы ПОЛ, например витамины Е, С, А, обладающие антиоксидантными свойствами;
- препараты, содержащие  $\omega$ -3-полиненасыщенные жирные кислоты, которые препятствуют тромбообразованию и способствуют выведению Хс из организма;

- секвестранты — вещества, связывающие в кишечнике желчные кислоты и усиливающие их выведение из организма;
- ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы — регуляторного фермента синтеза Хс (мевакор, ловастатин, правастатин и др.);
- фибраты (клофибрат, фенофибрат и др.), активирующие ЛП-липазу и снижающие образование ЛПОНП.

В тяжелых случаях применяют сорбционные методы.

## Контрольные задания, тесты, задачи

### Задания

1. Напишите формулы трех основных полиненасыщенных жирных кислот:

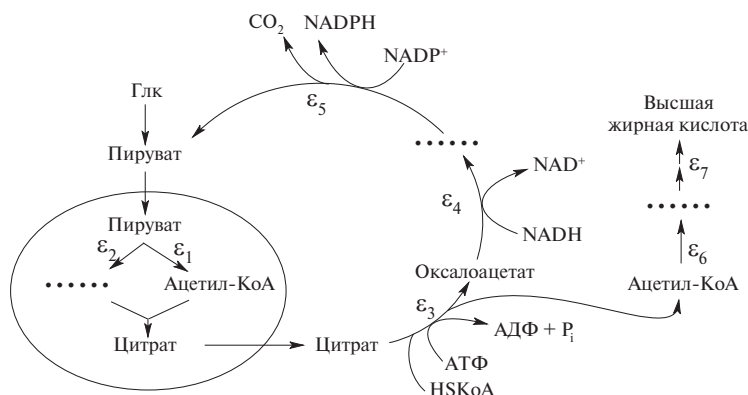
- 1) линолевой;
- 2) линоленовой;
- 3) арахидоновой.

Отметьте углеродные атомы, при которых находятся двойные связи от —СООН конца, а также положение первой двойной связи от концевого метильного  $\omega$  атома.

2. Изобразите строение ТАГ пищи, у которого к  $C_1$  присоединена олеиновая кислота, к  $C_2$  — арахидоновая кислота, а к  $C_3$  — линолевая кислота. Арахидоновая кислота содержала  $^{14}C$ -метку. Проследите путь  $^{14}C$ -арахидоновой кислоты из кишечника в адипоцит. Для этого:

- а) напишите реакцию гидролиза этого ТАГ в кишечнике, ресинтез в энтероците и включение в хиломикроны;
- б) транспорт меченого ТАГ по крови, его расщепление ЛП-липазой и включение метки в ТАГ адипоцита, составив соответствующие схемы.

3. При избыточном потреблении углеводов в печени активируется синтез жиров. Перенесите в тетрадь рисунок (получен из рис. 9.8).

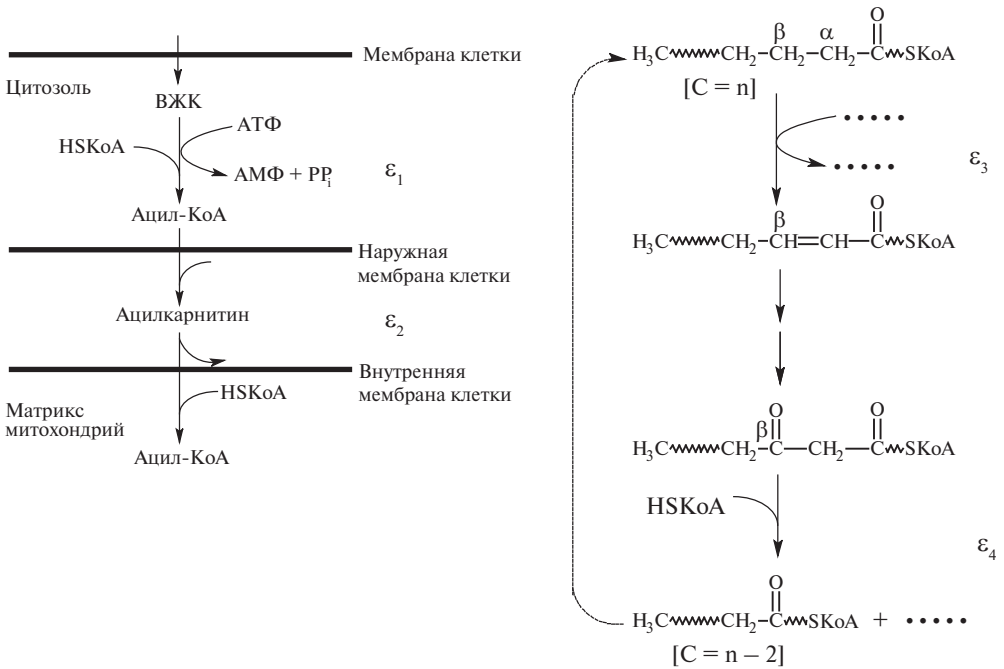


Для этого:

- а) дополните изображенную схему синтеза высшей жирной кислоты недостающими ферментами и метаболитами;
- б) выберите ферменты, активность которых стимулирует инсулин; укажите механизмы, по которым действует гормон.

4. Напишите реакцию синтеза ВЖК, скорость которой зависит от концентрации инсулина, глюкагона и адреналина. На схеме покажите механизм действия этих гормонов.

5. При голодании или выполнении долговременной работы жирные кислоты в тканях подвергаются окислению. Перенесите в тетрадь рисунок (фрагмент схемы на рис. 9.21).



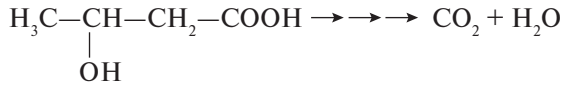
Для этого:

- а) дополните схему недостающими ферментами, формулами и коферментами.
- б) укажите регуляторный фермент процесса, его активаторы и ингибиторы.

6. При голодании кетоновые тела становятся существенными источниками энергии для некоторых тканей:

- а) укажите, какие ткани используют кетоновые тела, а какие не могут и почему;
- б) составьте схему окисления



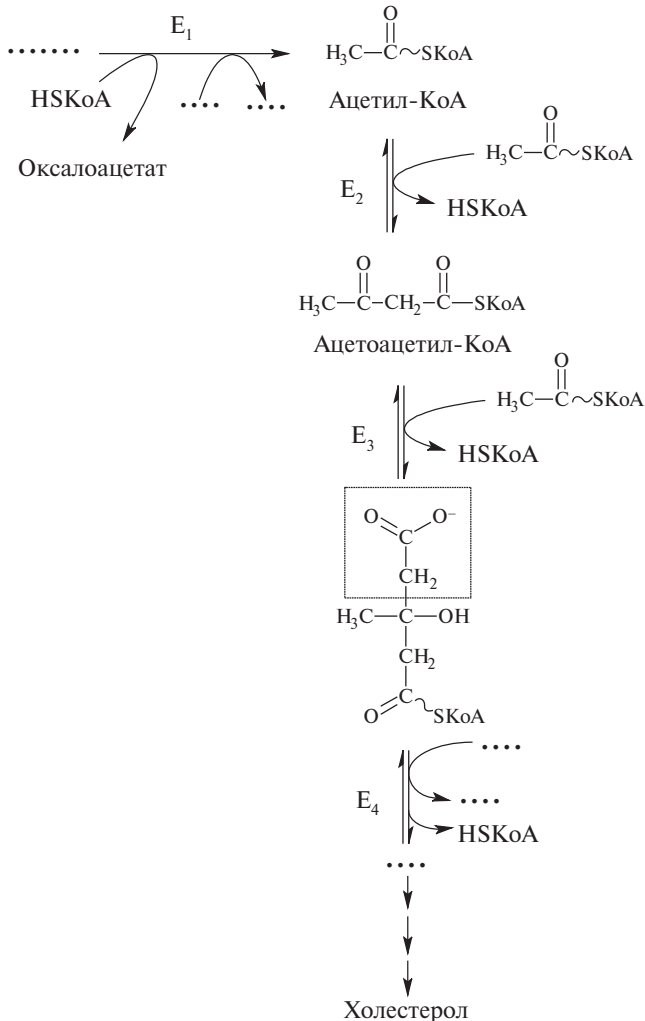


и рассчитайте энергетический выход процесса;

в) назовите причины ацидоза при накоплении кетоновых тел в крови.

7. В абсорбтивный период в печени усиливается синтез холестерина (Хс); субстрат для синтеза поступает из митохондрий:

- а) дополните схему синтеза холестерина недостающими метаболитами, ферментами и коферментами.
- б) выберите регуляторный фермент, на схеме покажите механизмы его регуляции, метаболиты и гормоны, участвующие в этом процессе.



в) укажите, какие липопротеины обеспечивают доставку Хс в ткани, где и как они образуются. В какой форме Хс депонируется в клетках и по каким направлениям используется в разных тканях.

8. Объясните антиатерогенную функцию ЛПВП, показав на схеме превращение ЛПВП в зрелые частицы.

Напишите схему реакции, катализируемой ЛХАТ. Какова роль этого фермента в обратном транспорте Хс из тканей в печень.

## Тестовые задания

### 1. Установите соответствие

Липиды транспортируются по крови в виде растворимых надмолекулярных комплексов, часть из которых имеют следующий состав.

Липопротеины (ЛП) (состав в %)	1	2	3
ТАГ	7	55	85
Белки	22	10	2
Фосфолипиды	25	18	3
Холестерол (Хс)	8	7	2
Эфиры Хс	42	10	3

а) к пронумерованным частицам подберите названия:

А. Хиломикроны.

Б. ЛПОНП.

В. ЛППП.

Г. ЛПНП.

Д. ЛПВП;

б) ткани, в которых синтезируются липопротеины:

А. Кровь.

Б. Кишечник.

В. Печень.

Г. Мышцы.

Д. Жировая ткань;

в) функции липопротеинов:

А. Доставка экзогенных жиров из кишечника в кровь.

Б. Транспорт эндогенных жиров из печени в кровь.

В. Перенос Хс от ЛП и тканей в печень.

Г. Транспорт Хс в ткани.

**2. Выполните последовательное задание**

а) *в крови с ЛПВП на ХМ переносится апопротеин:*

- А. В-48.
- Б. С-II.
- В. А-1.
- Г. В-100;

б) *этот апопротеин нужен для активации:*

- А. ТАГ-липазы.
- Б. Панкреатической липазы.
- В. ЛП-липазы.
- Г. Печеночной липазы.
- Д. Лизосомальной кислой липазы;

в) *под действием этого фермента образуются:*

- А. 2-моноацилглицеролы.
- Б. Жирные кислоты.
- В. Желчные кислоты.
- Г. Кетоновые тела;

г) *в тканях эти соединения используются на синтез:*

- А. Пирувата.
- Б. ДАФ.
- В. Эфиров холестерина.
- Г. Ацил-КоА.
- Д. Оксалоацетата;

д) *реакцию катализирует фермент:*

- А. Ацил-КоА-синтетаза.
- Б. Еноил-КоА-редуктаза.
- В. Ацил-КоА-дегидрогеназа.
- Г. Тиолаза;

ж) *он локализован:*

- А. Только в цитозоле.
- Б. Только в межмембранном пространстве митохондрий.
- В. Только в матриксе митохондрий.
- Г. В цитозоле и матриксе митохондрий.
- Д. На внешней мембране митохондрий.

**3. Выполните последовательное задание**

а) *в печени синтез ЖК происходит:*

- А. В абсорбтивный период.
- Б. В постабсорбтивный период.
- В. При голодании;

б) *при этом активно идет процесс:*

- А. Глюконеогенеза.
- Б. Гликолиза.
- В. Синтеза кетоновых тел.
- Г. Образования желчных кислот;

в) *в результате в матриксе митохондрий повышается концентрация:*

- А. Ацетил-КоА.
- Б. Ацил-КоА.
- В. Ацетоацетил-КоА.
- Г. Еноил-КоА;

г) *данное вещество:*

- А. Конденсируется с оксалоацетатом.
- Б. В митохондриях превращается в еноил-КоА.
- В. Взаимодействует с Ацетил-КоА и образует ГМГ-КоА;

д) *эту реакцию катализирует:*

- А. Ацил-КоА-дегидрогеназа.
- Б. ГМГ-КоА-синтаза.
- В. Цитратсинтаза.

#### **4. Выполните последовательное задание**

а) *в абсорбтивный период в печени происходит:*

- А. Увеличение индекса глюкагон/инсулин.
- Б.  $\beta$ -окисление ВЖК.
- В. Синтез жирных кислот.
- Г. Образование кетоновых тел.
- Д. Повышение активности протеинкиназы А;

б) *регуляторной реакцией этого процесса является образование:*

- А. Глицерол-3-фосфата из ДАФ.
- Б. Ацилкарнитина из ацил-КоА и карнитина.
- В. ГМГ-КоА из ацетоацетил-КоА и ацетил-КоА.
- Г. Малонил-КоА из ацетил-КоА;

в) *эту реакцию катализирует фермент:*

- А. Глицерол-3-фосфат дегидрогеназа.
- Б. Карнитинацилтрансфераза.
- В. ГМГ-КоА-лиаза.
- Г. ГМГ-КоА-синтаза.

Д. Ацетил-КоА-карбоксилаза;

г) *коферментом этого фермента является:*

- А.  $N_4$ -фолат.
- Б. Биотин.
- В. Пиридоксальфосфат.
- Г.  $NAD^+$ .

Д. FAD;

д) в реакции он выполняет роль переносчика:

А.  $\text{CO}_2$ .

Б. Карбонильной группы.

В. Протонов и электронов.

Г. Метильной группы.

### 5. Выполните последовательное задание

а) в обмене липидов тиолаза катализирует реакцию:

А. 2 ацетил-КоА  $\leftrightarrow$  ацетоацетил-КоА.

Б. Ацил-КоА  $\rightarrow$  еноил-КоА.

В.  $\beta$ -гидроксиацил-КоА  $\rightarrow$   $\beta$ -кетоацил-КоА.

Г. Ацетоацетат  $\rightarrow$   $\beta$ -гидроксипутират.

Д. Ацетоацетил-КоА + Ацетил-КоА  $\rightarrow$  ГМГ-КоА;

б) эта реакция является стадией в процессе:

А. Синтеза ВЖК.

Б. Образования кетоновых тел.

В. Синтеза холестерина из ГМГ-КоА.

Г. Превращения ЛПОНП в ЛПНП.

Д. Конъюгации желчных кислот;

в) субстратом в этом процессе является:

А. Малонил-КоА.

Б. Ацетил-КоА.

В. ВЖК.

Г. ЛПОНП.

Д. Пируват;

г) это вещество образуется в ходе:

А. Карбоксилирования ацетил-КоА.

Б.  $\beta$ -окисления ВЖК.

В. Гликолиза.

Г. ЦТК.

Д. Синтеза ВЖК;

д) процесс протекает в:

А. Цитозоле печени.

Б. Митохондриях печени.

В. Цитозоле мышц.

Г. Митохондриях мышц.

### 6. Выполните последовательное задание

а) при обычной диете основным субстратом для синтеза эйкозаноидов является:

А. Олеиновая кислота.

Б. Линолевая кислота.

- В. Линоленовая кислота.  
Г. Арахидоновая кислота.  
Д. Эйкозапентаеновая кислота;  
б) *она является предшественником эйкозаидов типа:*  
А.  $\text{PGE}_1$ .  
Б.  $\text{PGF}_{2\alpha}$ .  
В.  $\text{PGI}_1$ .  
Г.  $\text{PGD}_3$ .  
Д.  $\text{TXA}_3$ ;  
в) *синтез этого вещества ингибируется:*  
А. Холестеролом.  
Б. Глюкокортикоидами.  
В. Циклоксигеназой.  
Г.  $\text{PGH}_1$ .  
Д. Аспирином.

### 7. Выберите правильные ответы

ЛПВП:

- А. Синтезируются в печени.  
Б. Являются короткоживущими частицами.  
В. Обеспечивают созревание ХМ и ЛПОНП.  
Г. Транспортируют Хс из ЛП и тканей в печень.  
Д. Доставляют Хс в ткани.

### 8. Выберите правильные ответы

После приема пищи, богатой углеводами, в печени:

- А. Ускоряется аэробный гликолиз.  
Б. Возрастает активность цитратлиазы.  
В. Фосфорилируется ацетил-КоА-карбоксилаза.  
Г. Возрастает концентрация фруктозо-2,6-бисфосфата.  
Д. Снижается активность малик-фермента.

### 9. Выберите правильные ответы

У марафонца, бегущего 10-й км:

- А. В крови повышается концентрация инсулина.  
Б. В адипоцитах фосфорилируется гормончувствительная ТАГ-липаза.  
В. В мышцах возрастает активность карнитинацилтрансферазы.  
Г. В мышцах высокая концентрация АТФ ингибирует ЦПЭ.  
Д. Протеинкиназа А в клетках принимает структуру тетрамера.

### 10. Выберите правильные ответы

При голодании в крови повышается содержание:

- А. ЛПОНП.

- Б. Комплексов альбумин–ВЖК.
- В. Холестерола и его эфиров.
- Г. Кетоновых тел.
- Д. Глюкозы.

### 11. Выберите правильные ответы

Мобилизация жиров в жировой ткани происходит:

- А. В абсорбтивный период.
- Б. При низком инсулин-глюкагоновом индексе.
- В. Когда ТАГ-липаза фосфорилирована.
- Г. При активации гликолиза в печени.
- Д. Когда ЛП-липаза расщепляет ТАГ в составе ЛПОНП.

### 12. Установите соответствие

#### Метаболиты

- А. Ацетил-КоА.
- Б. Малонил-КоА.
- В. Пируват.
- Г.  $NAD^+$ .
- Д.  $CO_2$ .

#### $\beta$ -окисление

- 1. Активирует  $\beta$ -окисление.
- 2. Ингибирует  $\beta$ -окисление.
- 3. Является продуктом  $\beta$ -окисления жирных кислот.

### 13. Установите соответствие

#### Метаболиты

- А. Жирные кислоты.
- Б. Ацетоацетат.
- В.  $\beta$ -гидроксibuтират.
- Г. Ацетон.
- Д. Глюкоза.

#### Процессы

- 1. Образуется при неферментативном декарбоксилировании ацетоацетата.
- 2. Кетоновое тело, образующееся в крови человека в наибольшей концентрации.
- 3. Для большинства тканей при голодании является основным источником энергии.

### 14. Выберите правильные ответы

Причиной желчнокаменной болезни является нарушение количественного соотношения липидов, входящих в мицеллы желчи, за счет:

- А. Повышения активности ГМГ-КоА-редуктазы.
- Б. Увеличения содержания ЛПОНП.
- В. Снижения активности  $7\alpha$ -гидроксилазы.
- Г. Повышения активности ЛХАТ.
- Д. Уменьшения содержания фосфолипидов.

## Задачи

1. У больного, поступившего в стационар, наблюдались судороги и слабость при выполнении физических нагрузок. Проведенные исследования показали, что у пациента в мышцах резко снижена активность фермента карнитинацилтрансферазы I и наблюдается накопление жиров в клетках. Предположите, какой процесс обмена липидов нарушен при этой патологии и чем вызвано накопление ТАГ в тканях. Для этого:

- а) напишите схему процесса, в котором участвует карнитинацилтрансфераза I;
- б) представьте схему метаболического пути, активация которого привела к накоплению ТАГ в мышцах;
- в) предположите, что может быть причиной снижения активности указанного фермента.

2. Ямайская рвотная болезнь возникает у людей после употребления в пищу незрелых плодов аки (*Blighia sapida*), которые содержат токсин гипоглицин — ингибитор ацил-КоА-дегидрогеназы. При этом заболевании в крови и моче отмечается высокое содержание свободных жирных кислот, дикарбоновых кислот (адипиновой и субериновой), а также развиваются жировая инфильтрация печени и гипогликемия. Объясните, почему гипоглицин вызывает развитие перечисленных симптомов. Для этого:

- а) напишите схему процесса, в котором участвует ацил-КоА-дегидрогеназа;
- б) предположите, с чем связана жировая инфильтрация печени, напишите схему синтеза ТАГ в гепатоцитах и пути их выведения из печени;
- в) укажите причины гипогликемии, наблюдающейся при этой болезни, и ответьте на вопрос задачи.

3. Для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, таких как тромбозы, острая сердечная недостаточность, гипертензия, широко используют препараты аспирина-кардио и кардиомагнил, которые проявляют антитромботическое действие за счет снижения синтеза тромбосана  $A_2$ . Укажите, где и как синтезируется это вещество. По какому механизму аспирин снижает его синтез? Для этого:

- а) изобразите схему метаболического пути, в котором синтезируется тромбосан  $A_2$ , и стадию, на которой аспирин останавливает его синтез;
- б) укажите другие лекарственные препараты, которые тоже могут снижать синтез тромбосана  $A_2$ , и механизм их действия.

4. У больного обнаружено редкое наследственное заболевание абетаполипротеинемия, в результате которого нарушен синтез белков Апо-100 в печени и Апо-48 в кишечнике. Какие изменения в обмене липидов и составе крови влечет за собой это заболевание? Почему таким больным ограничивают употре-



бление жира в рационе? Почему организм плохо снабжается жирами, синтезированными в печени? Для ответа на вопрос задачи:

- а) укажите, как белки Апо-100 и Апо-48 связаны с обменом жиров; где синтезируются и какие функции выполняют;
- б) изобразите схемы метаболических путей синтеза ТАГ в кишечнике и печени, транспорт жиров по крови и дайте ответы на вопросы задачи.

**5.** В Вермонтской тюрьме (США) провели исследование. Заключенных с нормальным весом тела в течение 200 дней кормили двойным рационом. К концу исследования 20 человек прибавили от 9 до 12 кг. После возвращения к нормальному питанию 18 из них быстро сбросили лишний вес, а двое сохранили набранные килограммы. Именно у них была выявлена генетическая мутация в гене, ответственном за регуляцию аппетита. Предположите, какие генетические дефекты приводят к ожирению. В ходе ответа:

- а) напишите название гена, белковый продукт которого контролирует массу жировой ткани;
- б) укажите функции этого белка и другие причины, приводящие к ожирению;
- в) составьте схему метаболических путей, объясняющих образование жира при избыточном углеводном питании.

**6.** К педиатру обратилась женщина, которую беспокоил повышенный аппетит ребенка, особенная склонность к углеводной пище. Отметив, что маленький пациент имеет избыточный вес, врач рекомендовала перевести ребенка на гипокалорийную диету и обратиться в генетическую консультацию для выяснения причин склонности ребенка к перееданию. С чем связаны рекомендации доктора? При ответе:

- а) укажите генетические дефекты, которые предположил доктор у пациента и почему;
- б) представьте схемы метаболических путей синтеза жира при избыточном потреблении углеводов.

**7.** По статистике около 15% взрослого населения планеты страдает желчнокаменной болезнью. Появление камней в желчном пузыре и протоках возникает в результате перенасыщения мицелл желчи холестерином. Этому способствуют застой желчи и воспалительные заболевания. Укажите, к каким нарушениям в обмене липидов приводит желчнокаменная болезнь. Какие изменения в регуляции синтеза Хс и желчных кислот сопровождаются пересыщением желчи Хс?

Для ответа на вопрос:

- а) составьте схему переваривания ТАГ в кишечнике и отметьте роль желчи в этом процессе;

- б) изобразите регуляторные реакции синтеза Хс и желчных кислот, ингибиторы и активаторы этих процессов;
- в) представьте схему энтерогепатической циркуляции и ответьте на вопрос задачи.

**8.** Для снижения риска развития атеросклероза и гиперхолестеролемии врачи рекомендуют диеты с пониженным содержанием углеводов и жиров. Объясните правомерность такой рекомендации. Для этого:

- а) изобразите схему синтеза холестерина, указав субстраты и источники энергии;
- б) на схеме покажите, как гипокалорийная диета изменяет гормональный статус организма и снижает синтез этого стероида.

**9.** Ученые США показали, что добавки в пищу (например, в поваренную соль) секвестрантов — смол, способных в кишечнике связывать и выводить из организма желчные кислоты и холестерол, улучшают состояние больных ишемической болезнью сердца, вызванной атеросклеротическими изменениями сосудов. Они снижают концентрацию ЛПНП крови и частоту приступов на 10–15%. Объясните, почему использование секвестрантов снижает содержание ЛПНП. Для ответа:

- а) представьте схему синтеза желчных кислот и их участие в энтерогепатической циркуляции;
- б) покажите путь образования ЛПНП, их функции и роль в развитии атеросклероза.

**10.** В клинику поступил пациент с облитерацией артерий конечностей. При обследовании было установлено, что концентрация холестерина в крови — 280 мг/дл (при норме  $200 \pm 40$  мг/дл), коэффициент атерогенности — 5,6 (при норме 3,0–3,5). Больному были назначены ловастатин — ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы,  $\omega$ -3 полиненасыщенные жирные кислоты и комплекс витаминов, включающий высокие дозы витаминов Е, С и А. Обоснуйте целесообразность использования этих препаратов. Для этого:

- а) представьте схему формирования фонда холестерина в организме и роль ГМГ-КоА-редуктазы в этом процессе;
- б) укажите, как рассчитывается коэффициент атерогенности и как он зависит от концентрации ЛПНП и ЛПВП;
- в) объясните, почему увеличение в рационе больного  $\omega$ -3-полиненасыщенных жирных кислот и витаминов А, Е, С снижает холестерол крови.

### Эталонные ответы к тестовым заданиям

- 1. а) 1 — Г; 2 — Б; 3 — А.  
б) 1 — А; 2 — В; 3 — Б.  
в) 1 — Г; 2 — Б; 3 — А.

2. а) Б; б) В; в) Б; г) Г; д) А; ж) Г, Д.
3. а) А; б) Б; в) А; г) А; д) В.
4. а) В; б) Г; в) Д; г) Б; д) А.
5. а) А; б) Б; в) Б; г) Б; д) Б.
6. а) Г; б) Б; в) Б; Д.
7. А, В, Г.
8. А, Б, Г.
9. Б, В.
10. Б, Г.
11. Б, В.
12. 1 — Г, 2 — Б, 3 — А.
13. 1 — Г, 2 — В, 3 — А.
14. А, В, Д.

# 10

## Метаболизм азотсодержащих соединений

**Цели изучения.** Знать и уметь объяснять:

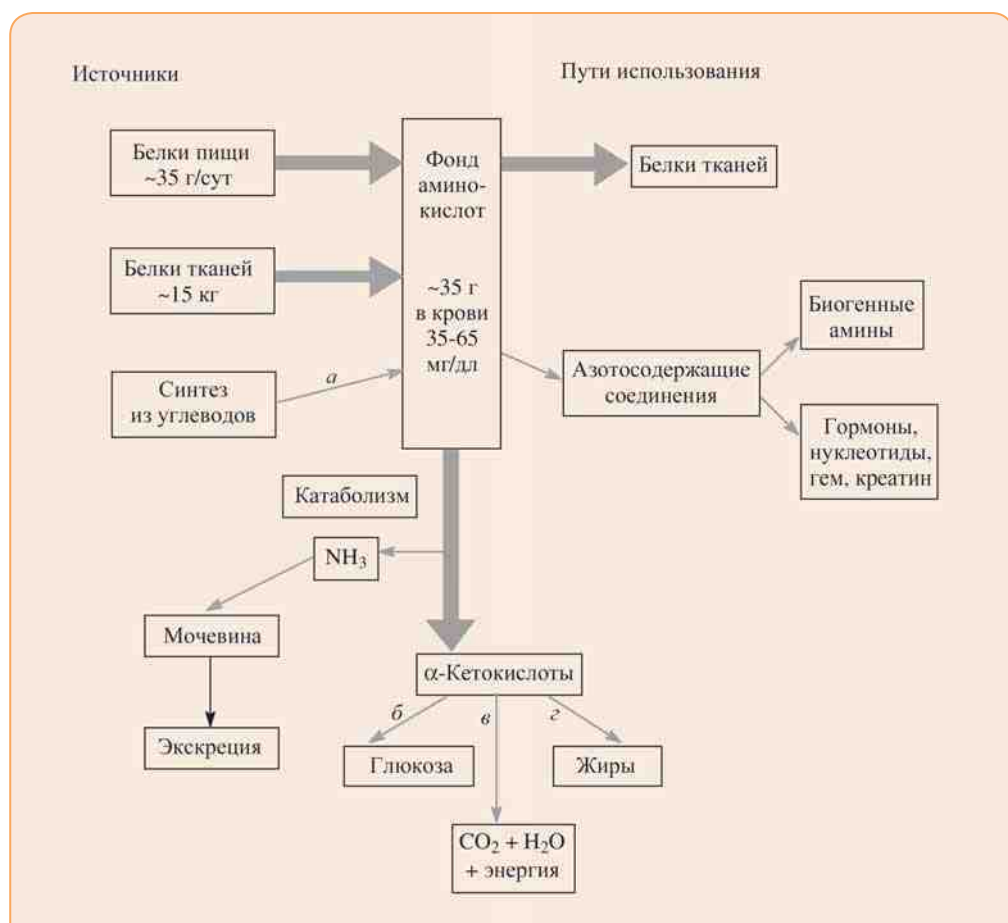
- этапы переваривания белков, ферменты, участвующие в этом процессе, и причины, приводящие к его нарушению;
- роль полноценных белков в питании человека, принципы рационального питания;
- процессы трансаминирования и способы дезаминирования аминокислот, биологическое значение этих реакций; значение определения активности трансаминаз для диагностики заболеваний;
- способы обезвреживания аммиака в организме, проявления и причины токсичности аммиака при гипераммониемиях; значение определения содержания аммиака и мочевины для диагностики заболеваний;
- роль серина, глицина и метионина в образовании и использовании одноуглеродных групп в синтезе различных веществ;
- особенности обмена фенилаланина и тирозина в различных тканях, причины наследственных заболеваний, связанных с нарушением их метаболизма;
- пути синтеза и физиологические функции биогенных аминов, способы их инактивации; причины и принципы лечения заболеваний, связанных с нарушением синтеза биогенных аминов или их инактивации;
- особенности обмена пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов.

### 10.1. Метаболизм аминокислот

Основным экзогенным источником аминокислот являются белки пищи. Белки переводятся в доступную для организма форму при переваривании под действием протеолитических ферментов, входящих в состав желудочно-кишечных секретов. Свободные аминокислоты всасываются и после транспорта

кровью включаются в клетках в различные метаболические пути, главным из которых является синтез собственных белков. Кроме того, аминокислоты используются для синтеза других азотсодержащих соединений, например таких, как тироксин, адреналин, гистамин, выполняющих специфические функции. Аминокислоты служат также источником энергии, включаясь в путь катаболизма. Источники аминокислот и пути их использования представлены на рис. 10.1.

Распад тканевых белков (~ 400 г/сут) не обеспечивает затрат аминокислот, необходимых при использовании их как исходных веществ для катаболизма или синтеза других азотсодержащих соединений. Синтез аминокислот из углеводов также не обеспечивает всех потребностей организма, так как из углево-



**Рис. 10.1.** Источники и пути использования аминокислот:

*a* — синтез из углеводов (возможен только для группы заменимых аминокислот). Выбор одного из метаболических путей (*б*, *в*, *г*) зависит от строения аминокислоты, физического состояния организма и регуляции

дов возможен синтез лишь углеродной части аминокислот, называемых заменимыми. Следовательно, **основным источником аминокислот являются белки пищи.**

## Азотистый баланс

**Азотистый баланс** — это разница между количеством азота, поступающего с пищей, и количеством выделяемого азота (в основном в составе мочевины). 95% всего азота в организме приходится на долю аминокислот. Следовательно, азотистый баланс характеризует состояние белкового и аминокислотного обмена.

**Азотистое равновесие** (количество выводимого азота равно количеству поступающего) характерно для здорового человека с нормальным ритмом питания.

**Положительный азотистый баланс** (выводится азота меньше, чем поступает) имеет место в период роста организма или при выздоровлении после истощающих заболеваний.

**Отрицательный азотистый баланс** (выводится азота больше, чем поступает) характерен для течения истощающих заболеваний, состояния голодания, старения.

## Переваривание белков

Белки представляют собой высокомолекулярные полимеры, образованные 20 аминокислотами, соединенными пептидными связями. В желудочно-кишечном тракте белки подвергаются гидролитическому расщеплению до аминокислот-мономеров, которые всасываются и затем поступают в клетки тканей.

Таблица 10.1

Эндопептидазы желудочно-кишечного тракта

Профермент	Место синтеза	Место и механизм активации	Активатор
Пепсиноген	Главные клетки желудка	Полость желудка. Отщепление N-концевой части (42 остатка аминокислот)	HCl, пепсин, аутоактивация
Трипсиноген	Поджелудочная железа	Полость тонкого кишечника. Отщепление N-концевого гексапептида	Энтеропептидаза клеток кишечника
Химотрипсиноген	Поджелудочная железа	Полость тонкого кишечника. Расщепление трех пептидных связей с образованием трех пептидных цепей, соединенных дисульфидными мостиками	Трипсин

**Переваривание пищевых белков** начинается в желудке и завершается в тонком кишечнике под действием протеолитических ферментов (пептидгидролаз, пептидаз, протеаз — названия-синонимы). В соответствии с механизмом действия эти ферменты делят на две группы: эндо- и экзопептидазы. **Эндопептидазы: пепсин, трипсин и химотрипсин**, расщепляют пептидные связи, расположенные во внутренних участках полипептидной цепи. Они синтезируются в виде неактивных предшественников проферментов. Таким способом секретирующие клетки защищают свои собственные белки от разрушения этими ферментами. После секреции проферменты активируются в просвете желудка или кишечника путем частичного протеолиза (табл. 10.1). В норме слизистая оболочка желудка и кишечника защищена от действия протеаз слоем слизи. Кроме того, поверхностный полисахаридный слой плазматической мембраны также предохраняет клетку от действия протеаз.

### Переваривание белков в желудке

Большинство нативных пищевых белков имеют структуру компактной глобулы, и поэтому значительная часть пептидных связей недоступна для гидролитических ферментов. Отсюда возникает необходимость в предварительной денатурации белка, происходящей в желудке, содержимое которого имеет рН ~ 2 благодаря секреции обкладочными клетками слизистой НСІ. В кислой среде нарушаются многие слабые связи, стабилизирующие белковую глобулу, она разворачивается, делая доступными связи для протеолиза. Кроме того, соляная кислота выполняет и другие функции:

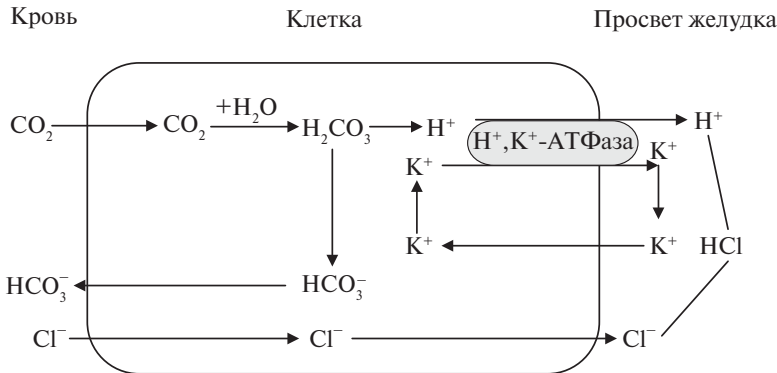
- создает барьер, препятствующий попаданию патогенных бактерий в кишечник;
- участвует в активации пепсиногена.

### Образование НСІ

Соляную кислоту секретируют париентальные клетки эпителия желудка. В основе этого процесса лежит выкачивание из клеток ионов водорода против градиента концентрации. Перенос протонов происходит при участии транспортной  $H^+, K^+$ -АТФазы. Этот фермент, используя энергию гидролиза АТФ, выкачивают  $H^+$  в обмен на входящий внутрь клетки  $K^+$ , который впоследствии тоже выводится из клетки. Источником протонов является угольная кислота, которая образуется при взаимодействии  $CO_2$ , попадающего в клетку из крови, с  $H_2O$ . Реакцию катализирует фермент карбоангидраза.



Угольная кислота диссоциирует с образованием протонов и  $HCO_3^-$ . Бикарбонатные ионы при помощи анионтранспортных белков обмениваются на ионы хлора из крови, затем выходят в полость желудка, образуя НСІ.



**Пепсиноген** в присутствии  $\text{HCl}$  приобретает частичную протеолитическую активность вследствие протонирования некоторых групп и изменения конформации. Активированный таким образом пепсиноген катализирует отщепление от другой молекулы пепсиногена N-концевой части, содержащий 42 аминокислоты, переводя фермент в активную форму. Образованный пепсин катализирует превращение других молекул пепсиногена. Таким образом, продукт реакции — пепсин ускоряет свое собственное образование. Подобный тип активации называется аутоактивацией.

Пепсин — эндопептидаза, поэтому в результате его действия образуются не свободные аминокислоты, а более короткие пептиды. Пепсин обладает специфичностью к определенным аминокислотам, образующим полипептидную цепь. Пепсин с большей скоростью гидролизует связи, образованные карбоксильной и аминогруппой ароматических аминокислот Фен, Тир, Три с любой другой аминокислотой (—Фен—х—; —Тир—х—; —Три—х—). Несколько медленнее гидролизуются пепсином связи, образованные лейцином и дикарбоновыми кислотами.

При многих заболеваниях желудочно-кишечного тракта нарушается секреция  $\text{HCl}$  и пепсиногена. Изменение концентрации  $\text{HCl}$  и пепсина в желудочном соке используется для диагностики некоторых заболеваний желудка.

## Переваривание белков в кишечнике

Частично переваренная в желудке пища (химус) далее попадает в двенадцатиперстную кишку. Кислый химус стимулирует выделение клетками кишечника в кровь гормонов секретина и холецистокинина, которые, в свою очередь, стимулируют секрецию панкреатического сока. Ионы  $\text{HCO}_3^-$ , содержащиеся в панкреатическом соке, нейтрализуют химус, повышая pH до  $\sim 7$ , и создают оптимальную среду для действия панкреатических ферментов трипсина и химо tripsина.

**Активация трипсиногена** происходит под действием фермента **энтеропептидазы**, синтезируемой клетками кишечника. Этот фермент отщепляет N-конце-



вой гексапептид трипсиногена, что сопровождается изменением конформации и образованием активного фермента. Энтеропептидаза катализирует образование лишь небольшого количества трипсина. Основное количество трипсина образуется из трипсиногена в результате аутоактивации.

Другие проферменты поджелудочной железы: **химотрипсиноген, прокарбокисипептидаза, проэластаза**, активируются трипсином путем частичного протеолиза (рис. 10.2).

При панкреатитах и панкреонекрозах возможно превращение трипсиногена в трипсин в самой поджелудочной железе. Одной из причин преждевременной активации трипсина может быть выброс из полости двенадцатиперстной кишки в поджелудочную железу энтеропептидазы. Для уменьшения самопереваривания белков поджелудочной железы используют препараты — конкурентные ингибиторы трипсина (трасилол, гордокс).



Рис. 10.2. Активация панкреатических протеаз

Действие эндопептидаз на белки различается по **субстратной специфичности**. Эти ферменты гидролизуют с наибольшей скоростью пептидные связи, образованные определенными аминокислотами (рис. 10.3).

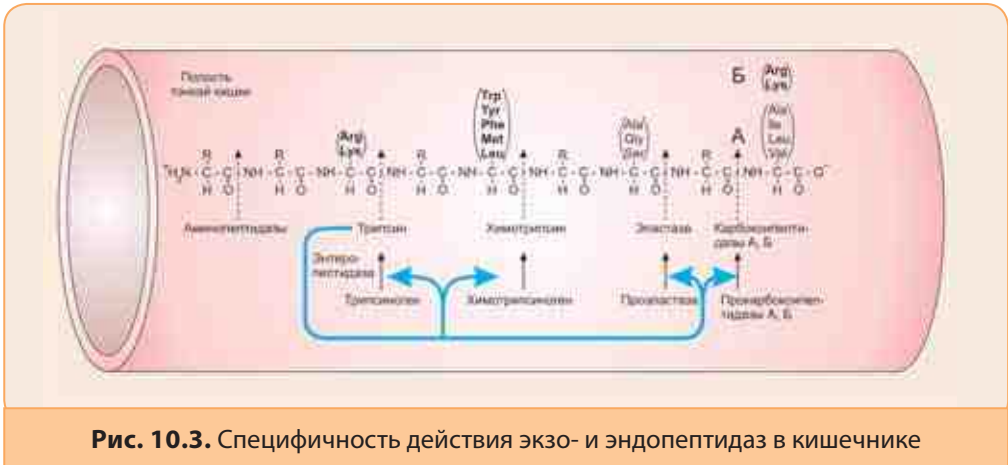
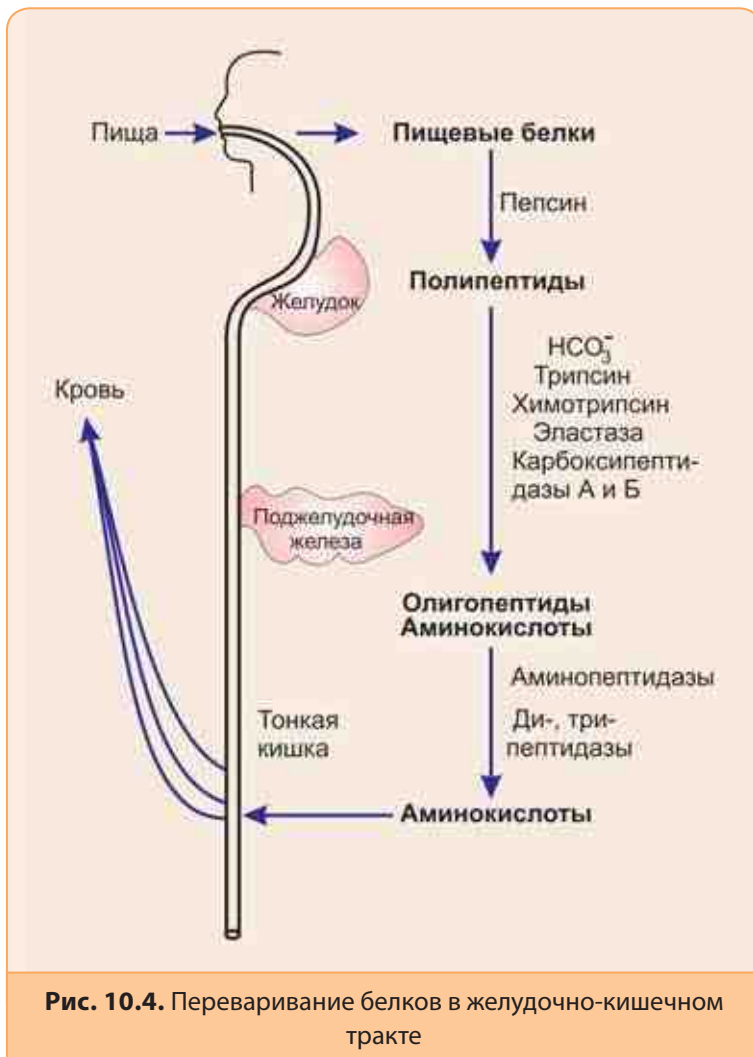


Рис. 10.3. Специфичность действия экзо- и эндопептидаз в кишечнике

**Экзопептидазы. Карбоксипептидазы и аминопептидазы** гидролизуют пептиды, отщепляя аминокислоты соответственно от С- и N-конца пептида. **Дипептидазы** расщепляют пептидную связь в дипептидах. Карбоксипептидаза синтезируется в поджелудочной железе в виде прокарбоксипептидазы и активируется в кишечнике под действием трипсина. Амино- и дипептидазы синтезируются в клетках тонкого кишечника. Все кишечные экзопептидазы функционируют в основном внутриклеточно в щеточной каемке эпителия, хотя могут в небольшом количестве выделяться в просвет кишечника. Эндопептидазы и экзопептидазы в совокупности завершают гидролиз белков образованием аминокислот (рис. 10.3, 10.4).

**Пищевая ценность белка** зависит от его аминокислотного состава и способности усваиваться организмом. В табл. 10.2 указаны **незаменимые аминокислоты**, присутствие которых в белках пищи обязательно, так как их синтез в организме невозможен; **частично заменимые аминокислоты**, которые в небольших количествах синтезируются в организме; **условно заменимые аминокислоты**, для образования которых необходимы незаменимые аминокислоты, и, наконец, **заменимые аминокислоты**, потребность в которых может быть восполнена синтезом из других веществ. Присутствие в белках всех незаменимых аминокислот говорит о его полноценности. Чем выше содержание незаменимых аминокислот, тем больше пищевая ценность белка. **Норма белков в питании** составляет примерно 100 г/сут.

Недостаток в течение длительного времени пищевых белков, богатых незаменимыми аминокислотами, приводит к заболеванию. Чтобы восполнить не-



**Рис. 10.4.** Переваривание белков в желудочно-кишечном тракте

достающие аминокислоты, ткани начинают гидролизовать свои собственные белки с помощью тканевых протеиназ. Белковая недостаточность проявляется у детей нарушением развития и функций организма.

**Транспорт аминокислот из кишечника в кровяное русло** осуществляется в два этапа. Сначала аминокислоты, образовавшиеся в результате гидролиза белков, проходят через мембрану щеточной каймы внутрь эпителиальной клетки с помощью переносчиков путем  $\text{Na}^+$ -зависимого симпорта, подобно переносу глюкозы (см. раздел 8). Имеется несколько транспортных систем для разных аминокислот. Далее специфические транслоказы по механизму облегченной диффузии переносят аминокислоты в кровь.

Таблица 10.2

## Аминокислоты

Незаменимые	Условно заменимые	Частично заменимые	Заменимые
Триптофан	Тирозин	Гистидин	Глицин
Фенилаланин	Цистеин	Аргинин	Аланин
Лизин			Серин
Треонин			Глутамат
Метионин			Глутамин
Лейцин			Аспаргат
Изолейцин			Аспарагин
Валин			Пролин

### Распад тканевых белков

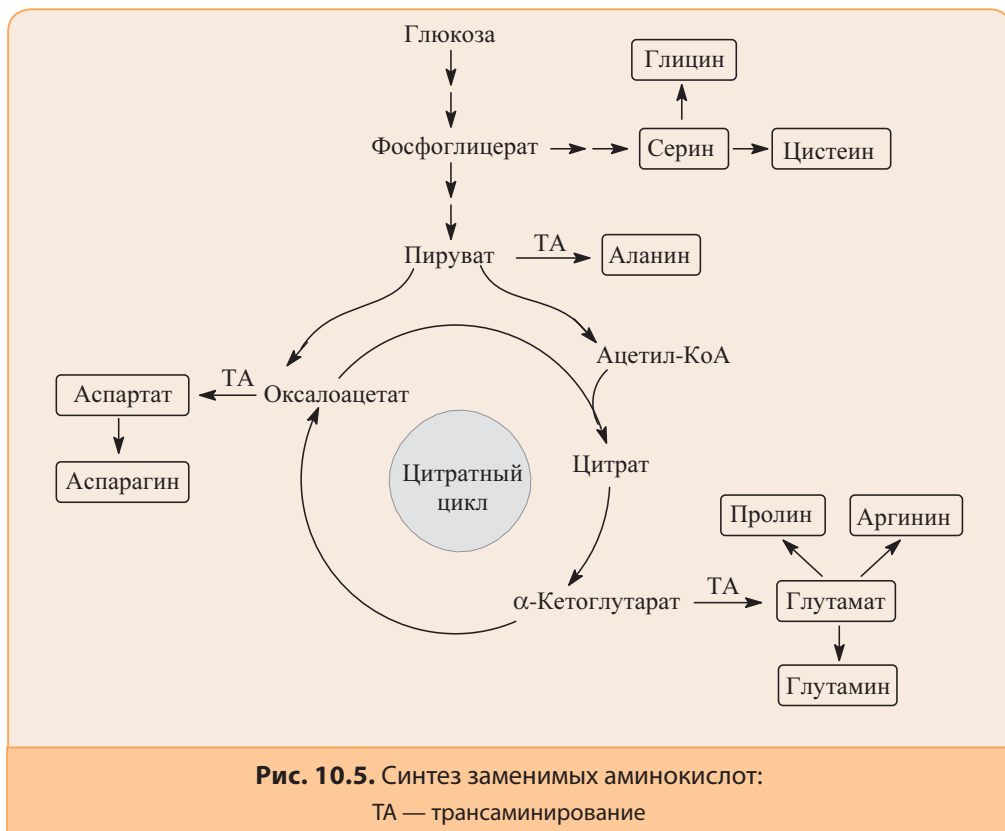
Белки тканей гидролизуются и в норме в целях их обновления, но процессы гидролиза и синтеза белков тканей в этом случае уравновешены. Основными причинами распада тканевых белков являются:

- денатурация белков, которая происходит в организме непрерывно;
- старение клеток или их повреждение внешними факторами (излучения, токсины);
- частичный протеолиз, сопровождаемый отщеплением части пептидной цепи, которая гидролизуеться до аминокислот;
- гидролиз белков и ферментов, содержащихся в пищеварительных соках. Все эти белки (~ 100 г/сут) перевариваются с образованием аминокислот;
- разрушение белков (гормонов, ферментов), участвующих в регуляции — индукции и репрессии синтеза белков.

## 10.2. Биосинтез аминокислот

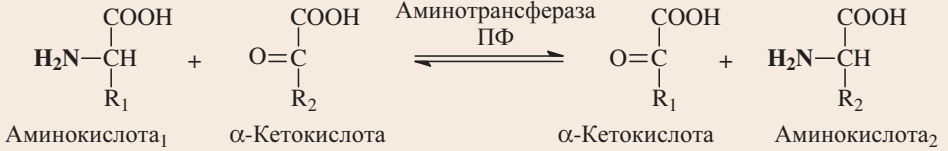
Растения и многие виды бактерий содержат ферментные системы, необходимые для синтеза всех требуемых  $\alpha$ -кетокислот. Животные утратили способность синтезировать некоторые  $\alpha$ -кетокислоты. Эти кетокислоты соответствуют незаменимым аминокислотам. Некоторые  $\alpha$ -кетокислоты (соответствующие заменимым аминокислотам) могут образовываться в результате метаболизма веществ других классов, в основном глюкозы (рис. 10.5).

Заключительной реакцией в синтезе аминокислот из  $\alpha$ -кетокислот является **реакция трансаминирования**, в ходе которой аминогруппа переносится от донорной аминокислоты к акцепторной  $\alpha$ -кетокислоте. В результате получается

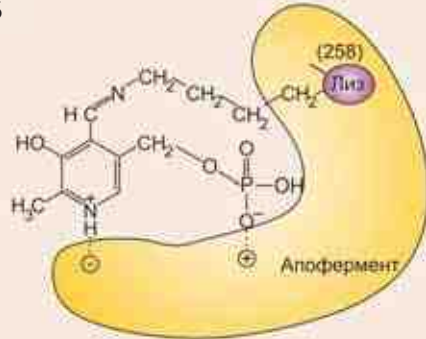


$\alpha$ -кетокислота из донорной аминокислоты и новая аминокислота. Реакцию катализируют ферменты **аминотрансферазы** (трансаминазы) с участием **кофермента пиридоксальфосфата** (производное витамина  $B_6$ ). Эта реакция легко обратима. Любые аминокислоты, которых в пище недостаточно, можно получить за счет имеющихся в избытке при наличии соответствующих кетокислот (рис. 10.5, 10.6). Исключением являются лизин и треонин, которые не участвуют в реакциях трансаминирования. Трансаминирование происходит практически во всех органах. Промежуточные продукты некоторых метаболических путей являются кетокислотами и могут включаться в трансаминирование (см. рис. 10.5). Многие аминотрансферазы предпочитают использовать  $\alpha$ -кетоглутарат как акцептор аминогруппы. При этом образуется глутамат. Пара  $\alpha$ -кетоглутарат и глутамат широко участвует в метаболических превращениях аминокислот. Например, с помощью реакций трансаминирования осуществляется «переброска» аминного азота из мышц в печень. В работающей мышце происходит образование аланина из пировиноградной кислоты путем трансаминирования с глутаматом. Аланин поступает в кровь и затем поглощается печенью. В печени

А



Б



В

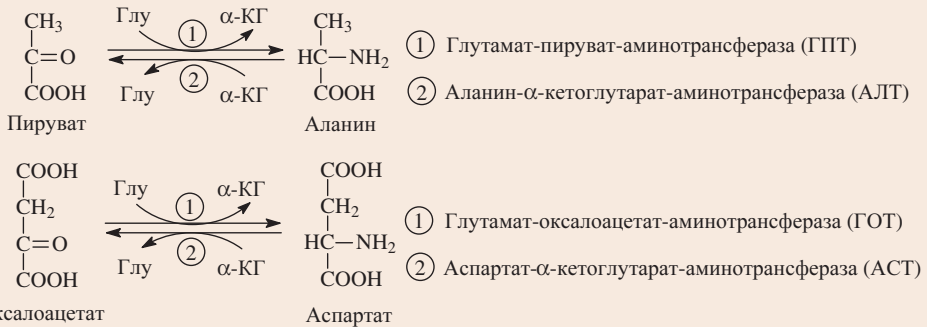


Рис. 10.6. Трансаминирование аминокислот:

А — общая реакция; Б — пиридоксальфосфат в активном центре фермента; В — примеры реакции трансаминирования

происходит обратная реакция, в результате которой образуется пируват, используемый в глюконеогенезе. Глюкоза может поступать в работающую мышцу. Создается глюкозо-аланиновый цикл, который служит для переноса из мышц в печень пирувата и аминного азота (рис. 10.7).

Трансаминирование может быть использовано как для синтеза аминокислот (заклЮчительная реакция), так и для катаболизма аминокислот. Замещение

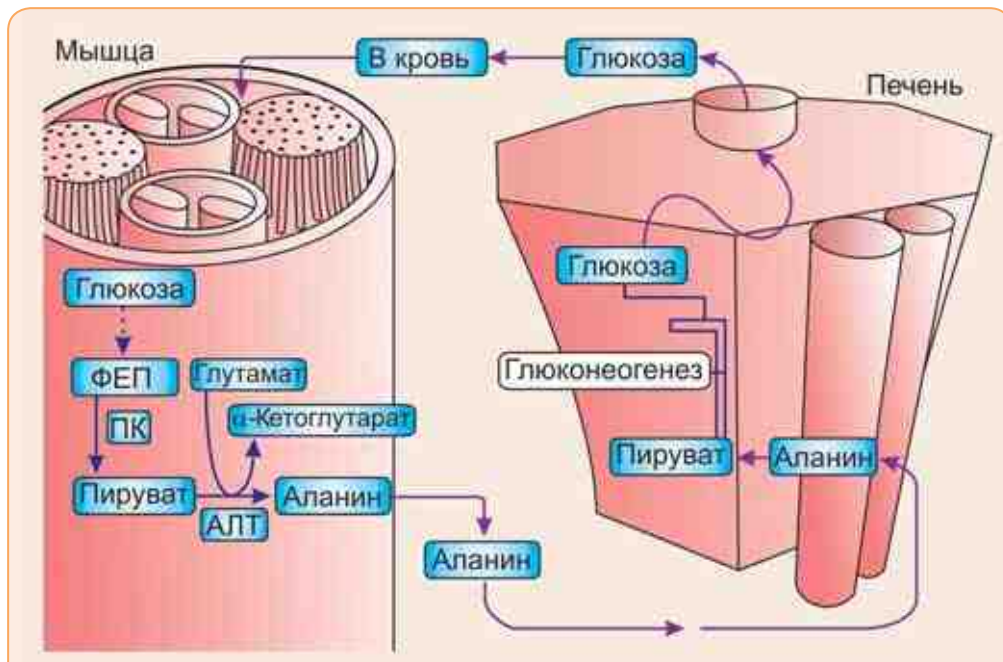


Рис. 10.7. Глюкозо-аланиновый цикл:

ПК — пируваткарбоксилаза; АЛТ — аланинаминотрансфераза

аминогруппы в аминокислоте на кетогруппу является первой стадией в катаболизме некоторых аминокислот.

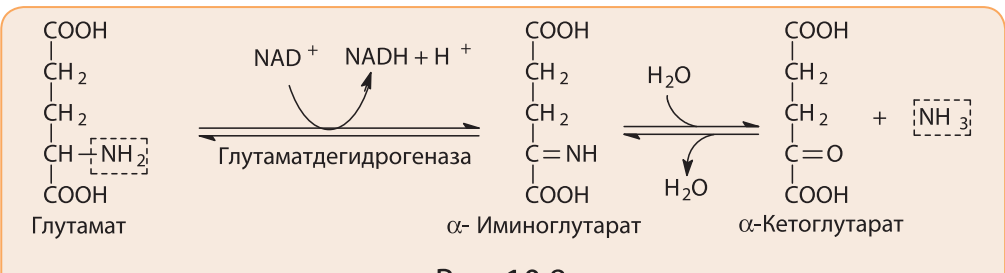
### 10.3. Катаболизм аминокислот

Катаболизм аминокислот включает два этапа: 1) **дезаминирование**, заключающееся в отщеплении аминогруппы с образованием кетокислоты; 2) **катаболизм кетокислот** — безазотистых остатков аминокислот. Катаболизм аминокислот в организме животных происходит в двух различных ситуациях. В **нормальных условиях**, когда в диете присутствует избыточное количество белка, и, следовательно, после переваривания и всасывания избыточные аминокислоты дезаминируются, углеродный скелет (кетокислота) или используется для конверсии в гликоген и жир, или окисляется для получения энергии. При **голодании** разрушаются белки тканей, и получающиеся после дезаминирования кетокислоты могут служить для синтеза глюкозы в процессе глюконеогенеза или для окисления и извлечения энергии.

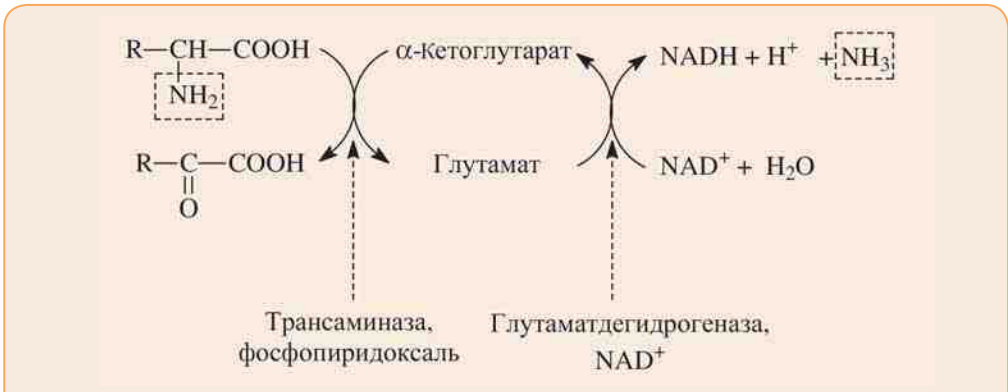
**Дезаминирование** — это превращение аминокислот в соответствующие  $\alpha$ -кетокислоты в результате отщепления аминогруппы в виде аммиака. С наи-

большой скоростью дезаминируется глутаминовая кислота. Реакция сопровождается окислением, поэтому называется **окислительным дезаминированием**. Окислительное дезаминирование глутаминовой кислоты катализирует NAD-зависимая дегидрогеназа (рис. 10.8).

Эта реакция обратима, но ее основная роль заключается в дезаминировании, хотя в некоторых органах она может протекать в сторону синтеза глутаминовой кислоты. В ходе дезаминирования глутамата аминогруппа сразу превращается в ион аммония, поэтому эта реакция называется **прямым окислительным дезаминированием**. Большинство аминокислот дезаминируются непрямой путем, включающим два этапа: 1) **трансаминирование с  $\alpha$ -кетоглутаратом с образованием глутамата**; 2) **окислительное дезаминирование глутамата** (рис. 10.9).



**Рис. 10.8.** Окислительное дезаминирование глутамата



**Рис. 10.9.** Непрямое дезаминирование аминокислот

**Глутаматдегидрогеназа** — ключевой фермент катаболизма аминокислот. Она аллостерически ингибируется АТФ, ГТФ NADH — показателями высокого энергетического статуса клетки. Высокие концентрации АДФ активируют глутаматдегидрогеназу, при участии которой аминокислоты превращаются в кетокислоты, далее поступающие в цитратный цикл как энергетические субстраты.



## Дезаминирование гистидина, серина и треонина

Гистидин и серин могут дезаминироваться непрямой путь, но для них существует также другой путь, называемый неокислительным дезаминированием (рис. 10.10). Поскольку треонин не участвует в реакциях трансаминирования, то для него возможен только путь неокислительного дезаминирования.

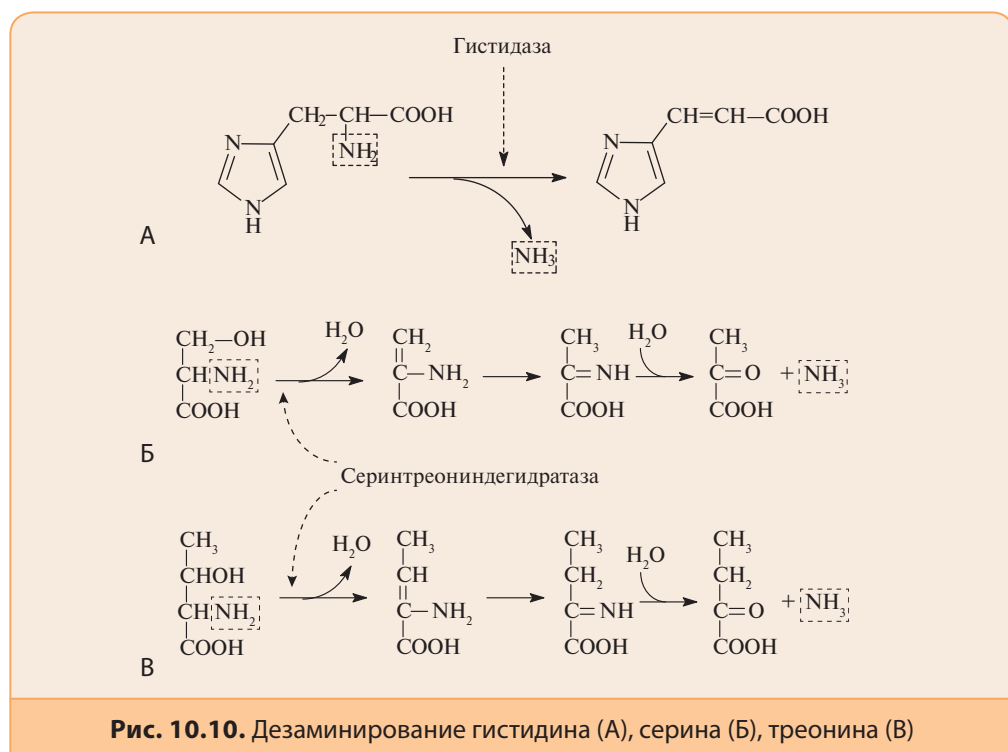
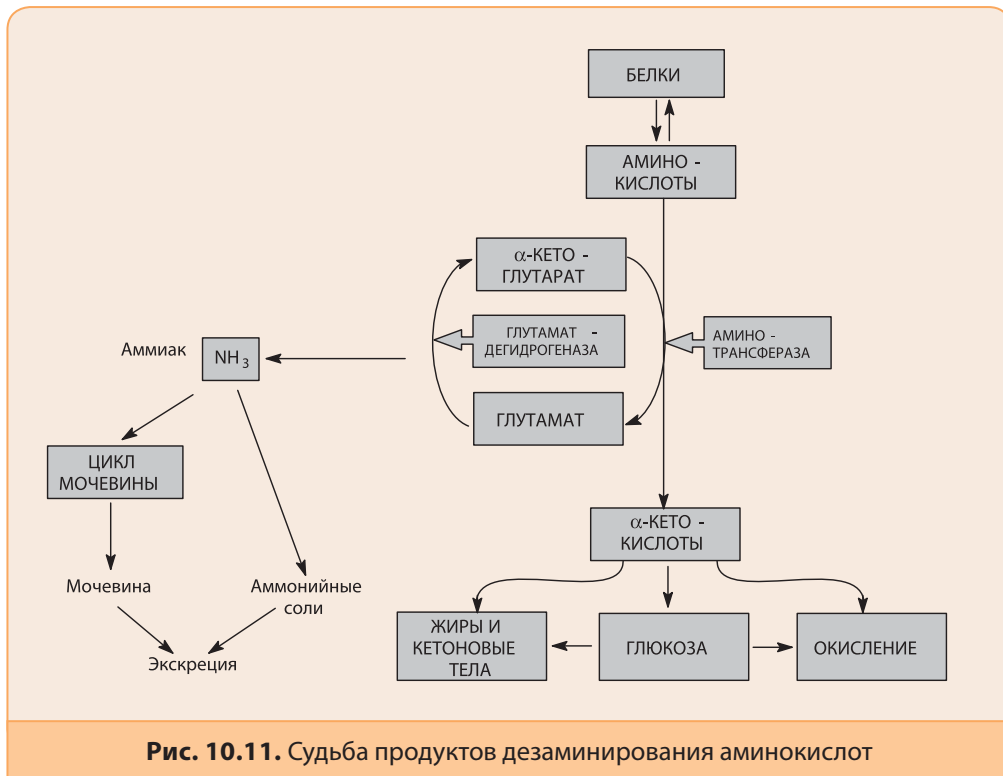


Рис. 10.10. Дезаминирование гистидина (А), серина (Б), треонина (В)

Неокислительное дезаминирование гистидина катализирует гистидаза, оно называется внутримолекулярным, так как молекула аммиака образуется только из атомов самой аминокислоты. Эта реакция характерна для клеток печени и кожи. Определение активности гистидазы используется для диагностики заболеваний печени.

**Катаболизм безазотистых остатков**, полученных в результате дезаминирования аминокислот, приводит к образованию либо ацетил-КоА или к образованию метаболитов, способных включаться в глюконеогенез. Кроме того, все кетокислоты способны окисляться в цитратном цикле до CO<sub>2</sub> и H<sub>2</sub>O с выделением энергии (рис. 10.11). Безазотистые остатки большинства аминокислот при катаболизме проходят стадию образования оксалоацетата или пировиноградной кислоты, превращаясь в них непосредственно либо опосредованно че-



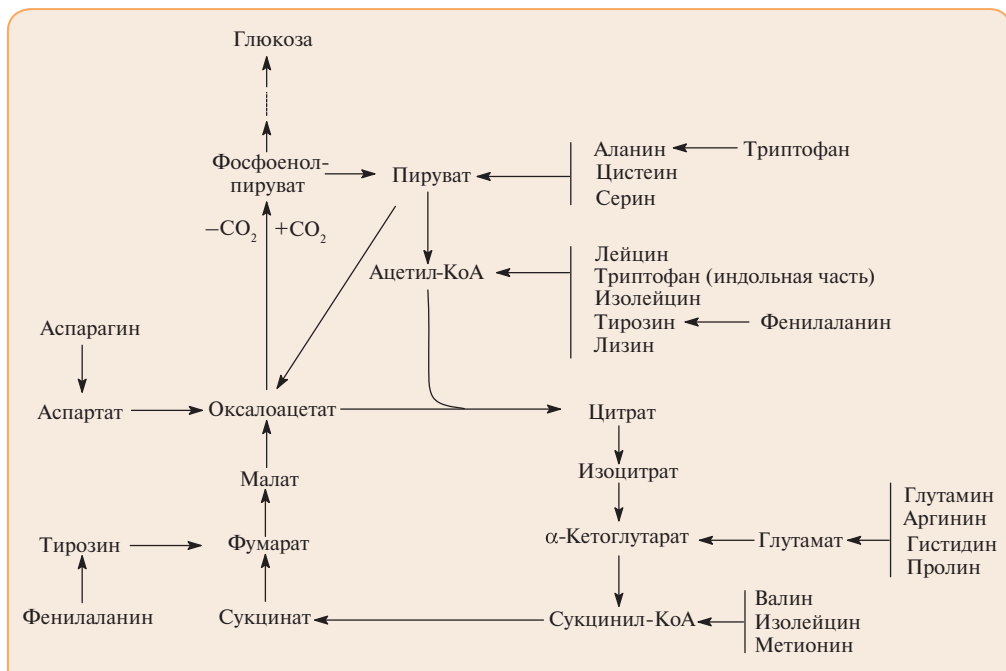
**Рис. 10.11.** Судьба продуктов дезаминирования аминокислот

рез промежуточные продукты цитратного цикла. Такие аминокислоты называются **гликогенными**, так как пируват и оксалоацетат являются субстратами глюконеогенеза. Аминокислоты лейцин и лизин в ходе катаболизма превращаются не в пируват, а в ацетил-КоА и называются **кетогенными**, хотя в норме ацетил-КоА, образованный из аминокислот для синтеза кетоновых тел, не используется (см. раздел 9).

Тирозин, фенилаланин, изолейцин и триптофан являются одновременно и кетогенными и гликогенными, так как часть углеродного скелета этих аминокислот образует гликогенный продукт (опосредованно метаболитами цитратного цикла), а другая часть образует ацетил-КоА (рис. 10.12).

## 10.4. Обмен аммиака

В результате дезаминирования аминокислот в различных органах освобождается большое количество аммиака. Аммиак также образуется при дезаминировании биогенных аминов и нуклеотидов. Концентрация аммиака в жидкостях и тканях организма человека низкая (в крови 25–40 мкмоль/л). При более вы-



**Рис. 10.12.** Включение аминокислот в общий путь катаболизма и глюконеогенез

соких концентрациях аммиак токсичен. Низкая концентрация аммиака обеспечивается реакциями его связывания с образованием нетоксичных соединений.

## Обезвреживание (связывание) аммиака

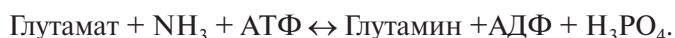
Аммиак может обезвреживаться несколькими способами.

1. **Восстановительное аминирование α-кетоглутарата** с образованием глутамата при участии **глутаматдегидрогеназы** (обратная реакция окисления глутамата):



Эта реакция протекает в малом объеме и не имеет большого значения для обезвреживания аммиака, хотя используется для образования глутаминовой кислоты.

2. **Образование амида глутаминовой кислоты — глутамина** при участии **глутаминсинтетазы**:



Эта реакция протекает во многих тканях, но наиболее важна для нервной ткани, особенно чувствительной к токсическому действию аммиака. Глутамин-

синтетаза обладает высоким сродством к аммиаку. Благодаря этому свойству фермент обеспечивает поддержание концентрации аммиака на низком уровне — 25–40 мкмоля/л (0,4–0,7 мг/л). Этот уровень содержания аммиака для организма нетоксичен.

Реакция образования глутамина происходит в митохондриях клеток. В реакции участвуют кофактор-ионы  $Mg^{2+}$ . Глутаминсинтетаза — регуляторный фермент. Его аллостерическим ингибитором является АМФ. Глутамин участвует в анаболических процессах, являясь донором азота в синтезе пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов, аспарагина, аминоксахаров.

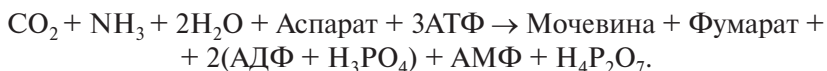
3. **Образование карбамоилфосфата** путем конденсации  $NH_3$ ,  $CO_2$  и АТФ, катализируемое **карбамоилфосфатсинтетазой I** (фермент действует в митохондриях). Эта реакция происходит в печени и является начальной стадией орнитинового цикла, в котором синтезируется мочевины — конечный продукт метаболизма азота:



### Биосинтез мочевины (орнитиновый цикл)

Количество синтезируемой мочевины зависит от количества белков в пищевом рационе. Если человек потребляет ~100 г белков, то в сутки синтезируется примерно 25–30 г мочевины. В этом количестве мочевины содержится 90% всего выводимого из организма азота.

Синтез мочевины — циклический процесс (рис. 10.13), состоит из пяти реакций, катализируемых пятью отдельными ферментами. Суммарное уравнение:



Из анализа процесса синтеза мочевины (см. рис. 10.13) следует:

- **включение азота происходит в двух реакциях.** Один из атомов азота поступает в форме  $NH_3$  в реакции 1 и является продуктом дезаминирования аминокислот, а другой включается в составе аспартата (реакция 3). Этот второй азот может поступать в аспартат из любой аминокислоты путем трансаминирования с оксалоацетатом (реакция 7). Следовательно, атомы азота в мочевины имеют разное происхождение;
- **орнитиновый цикл связан с цитратным циклом**, так как оксалоацетат, необходимый для трансаминирования, образуется из фумарата в реакциях цитратного цикла, протекающего в митохондриях клетки (реакция 6);
- **процесс эндергонический**, требующий 3 моля АТФ для синтеза одной молекулы мочевины (реакции 1, 3). Затраты энергии в этом процессе могут быть компенсированы реакцией окислительного дезаминирования глутамата, протекание которой сопряжено с дыхательной цепью и синтезом АТФ. Синтез мочевины происходит в печени. Причем синтез карбамоил-

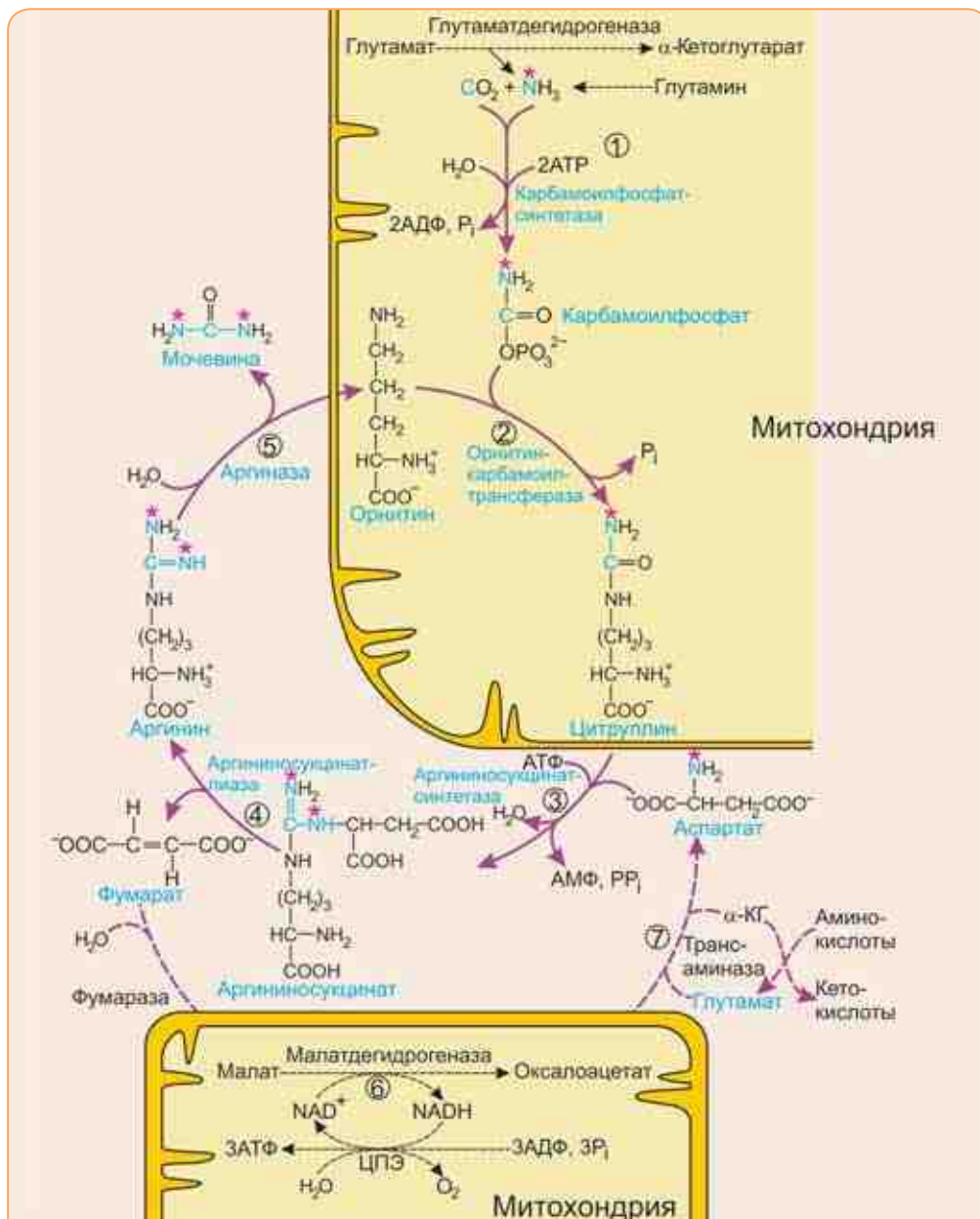


Рис. 10.13. Орнитиновый цикл.

Окислительное дезаминирование глутамата, синтез карбамоилфосфата и цитруллина (реакция 1, 2) происходят в митохондриях, а все остальные реакции цикла — в цитозоле. Перенос цитруллина из митохондрий в цитозоль, а орнитина, образованного из аргинина в реакции 5, в митохондрии осуществляется с помощью специфической транслоказы.

\* — происхождение атомов азота в молекуле мочевины; цифрами 1–7 обозначены реакции орнитинового цикла

фосфата и цитруллина протекает в митохондриях так же, как образование оксалоацетата из фумарата. Остальные реакции происходят в цитозоле клетки.

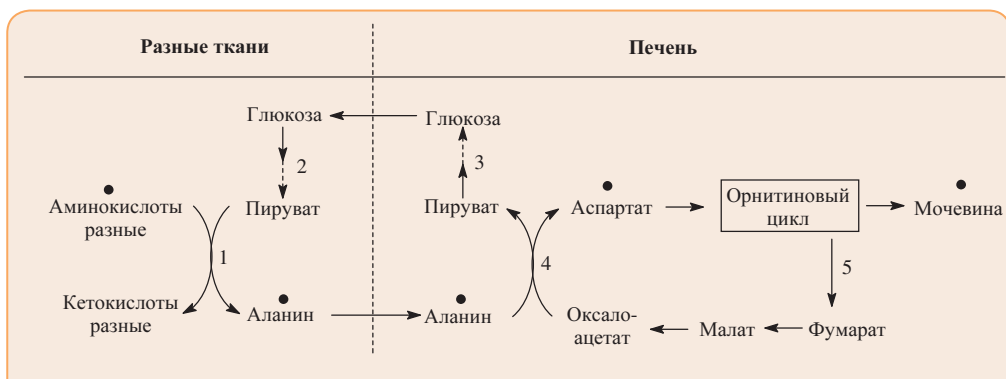
В норме орнитиновый цикл имеет запас мощности, так как он функционирует на 60%. Поэтому при колебаниях количества белков в диете процесс выведения аммиака в виде мочевины не нарушается.

## Транспорт азота аминокислот из тканей в печень

Так как синтез мочевины происходит только в печени, транспорт аминного азота — продукта катаболизма аминокислот из разных тканей в печень — осуществляется в составе **глутамина, аланина и аммиака**.

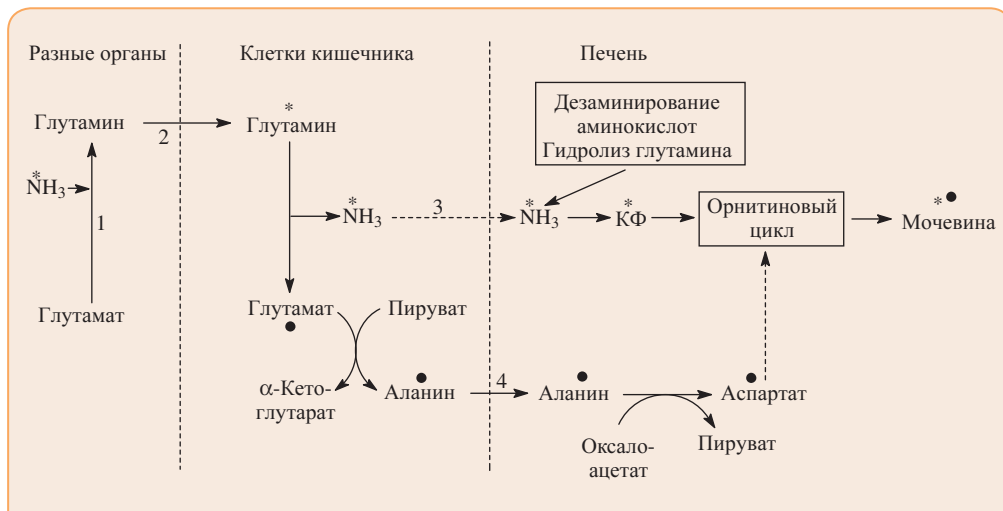
**Аланин** образуется при трансаминировании пирувата с разными аминокислотами (источником пирувата является глюкоза или безазотистые остатки аминокислот). В форме аланина в печень транспортируется аминный азот для синтеза мочевины и углеродный скелет для синтеза глюкозы, т.е. осуществляется глюко-аланиновый цикл (см. рис. 10.7). Роль аланина представлена на рис. 10.14. Первоначальным источником азота может быть любая аминокислота.

**Глутамин** не только связывает и обезвреживает аммиак, но также служит его транспортной формой, так как легко проходит через мембраны и поступает из клеток в кровь, затем в основном в кишечник (рис. 10.15). В энтероцитах отщепляется амидная группа глутамина в виде аммиака, который с кровью воротной вены, оттекающей от кишечника, поступает в печень и там участвует в синтезе карбамоилфосфата. Аминная группа глутамата — продукта гидро-



**Рис. 10.14.** Участие аланина в транспорте азота аминокислот для синтеза мочевины и безазотистого остатка для синтеза глюкозы:

- — источники и переносчики азота аминокислот; 1 — трансаминирование, перенос аминной группы на пируват; 2 — гликолиз, образование пирувата; 3 — глюконеогенез из пирувата; 4 — трансаминирование, образование аспарата — донора азота для синтеза мочевины; 5 — регенерация оксалоацетата в цитратном цикле; 1, 2, 3, 4 — глюко-аланиновый цикл

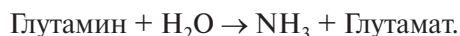


**Рис. 10.15.** Транспорт азота аминокислоты в виде глутамина и аммиака в печень:

- 1 — связывание аммиака — продукта дезаминирования аминокислот в разных тканях;  
 2 — транспорт глутамина в клетки кишечника; 3 — отщепление аминного азота и транспорт его в виде аммиака в печень; 4 — перенос аминного азота в состав аланина; \* — путь азота в составе  $\text{NH}_3$  — продукта дезаминирования аминокислот; • — путь азота в составе аланина — продукта трансаминирования аминокислот

лиза глутамина, переносится на пируват, затем в составе аланина поступает в печень и, как показано выше, участвует в синтезе аспартата.  $\alpha$ -Кетоглутарат, образовавшийся из глутамата, окисляется и служит источником энергии для энтероцитов.

**Аммиак.** Часть аммиака для синтеза мочевины поступает в печень по воротной вене из кишечника. Кроме того, некоторое количество аммиака образуется в гепатоцитах в результате дезаминирования аминокислот или отщепления амидной группы глутамина при участии **глутаминазы**:



### Роль аммиака в почках

В почках аммиак образуется в результате гидролиза глутамина (реакцию катализирует глутаминаза) и дезаминирования глутамата при участии глутаматдегидрогеназы. Выводится аммиак в виде ионов аммония в составе аммонийных солей. Ионы аммония образуются в результате взаимодействия с протонами:  $\text{NH}_3 + \text{H}^+ \leftrightarrow \text{NH}_4^+$  и далее выводятся из организма в виде аммонийных солей.

Образование и экскреция ионов аммония почками обеспечивают выведение протонов. При ацидозе увеличивается потребление глутамина почками

и происходит ускорение глутаминовой реакции, по-видимому, за счет индукции синтеза глутаминазы. Ускорение образования  $\text{NH}_4^+$  служит для выведения кислот при ацидозе. Благодаря этому сберегаются ионы  $\text{Na}^+$ , которые могли бы выводиться с анионами при избытке кислот (сахарный диабет, длительное голодание).

## Гипераммониемии

Это состояния, возникающие вследствие нарушений функционирования орнитинового цикла — главного пути удаления азота из организма человека. Причиной гипераммониемии могут быть как генетические дефекты ферментов орнитинового цикла, так и вторичные поражения функций печени. Следствием дефекта фермента является накопление субстрата данного фермента и его предшественников. Например, недостаточность карбамоилфосфатсинтетазы I ведет к накоплению аммиака, а дефект аргиназы провоцирует повышение в печени и в крови аргинина и аммиака. Повышение концентрации аммиака может вызывать припадки с потерей сознания, судороги, возбуждение, неукротимую рвоту. Наследственная гипераммониемия сопровождается нарушением умственного развития.

Причина токсичности аммиака при повышении его концентрации, возможно, связана со следующими обстоятельствами:

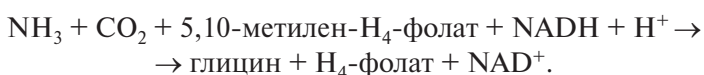
- в нервной ткани стимулируется синтез глутамина из глутамата. Накопление глутамина может привести к повышению осмотического давления и отеку мозга. Результатом снижения концентрации глутамата может быть нарушение синтеза  $\gamma$ -аминоасляной кислоты (ГАМК) — тормозного медиатора, вследствие чего могут возникать судороги;
- ускоряется реакция восстановительного аминирования  $\alpha$ -кетоглутарата, и как следствие уменьшается концентрация  $\alpha$ -кетоглутарата, что приводит: 1) к гипознергетическому состоянию, так как снижается скорость цитратного цикла, метаболитом которого  $\alpha$ -кетоглутарат является; 2) к угнетению реакций трансаминирования и, следовательно, синтезу некоторых медиаторов;
- рН крови сдвигается в щелочную сторону, что приводит к алкалозу. В щелочной среде увеличивается сродство гемоглобина к кислороду. Следствием этого является гипоксия, которая в свою очередь приводит к гипоксии тканей, нарушению энергетического обмена, накоплению  $\text{CO}_2$ ;
- увеличивается концентрация в крови ионов аммония, которые практически не проходят через мембраны клеток. Ионы аммония конкурируют с  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$  за ионные каналы, что влияет на трансмембранный перенос  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$  и проведение нервных импульсов.

Для **диагностики** гипераммониемий используется определение концентрации аммиака в крови; метаболитов орнитинового цикла в крови и в моче, а также активности ферментов этого цикла в биоптатах печени.



Для профилактики и лечения гипераммониемий назначают малобелковую диету и препараты, связывающие аммиак или стимулирующие орнитиновый цикл. Некоторые примеры препаратов, назначаемых при гипераммониемиях:

- кетокислоты, которые связывают аммиак и превращаются в соответствующие им аминокислоты;
- метаболиты орнитинового цикла — эти препараты стимулируют скорость орнитинового цикла;
- препараты, ускоряющие выведение аммиака, стимулируя его использование в других реакциях. Так, бензоат реагирует с глицином, образуя гиппуровую кислоту, которая выводится с мочой, а необходимое количество глицина восстанавливается в реакции:



Препарат фенилацетат связывает глутамин, превращаясь в фенилацетилглутамин, удаляемый из организма с мочой. Необходимое для метаболизма количество глутамина образуется в реакции аминирования глутамата, что увеличивает расход аммиака.

## 10.5. Трансметилирование и метаболизм одноуглеродных фрагментов

В клетках осуществляются превращения, включающие перенос одноуглеродных групп, таких как  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{СНОН}$ ,  $-\text{СНО}$ ,  $-\text{СН}_2$  и т.д. Реакция, в которой переносится метильная группа ( $-\text{СН}_3$ ), называется реакцией метилирования, и она протекает с участием **метионина**. Метионин — это незаменимая аминокислота.

Донором метильной группы служит **S-аденозилметионин (SAM)**.

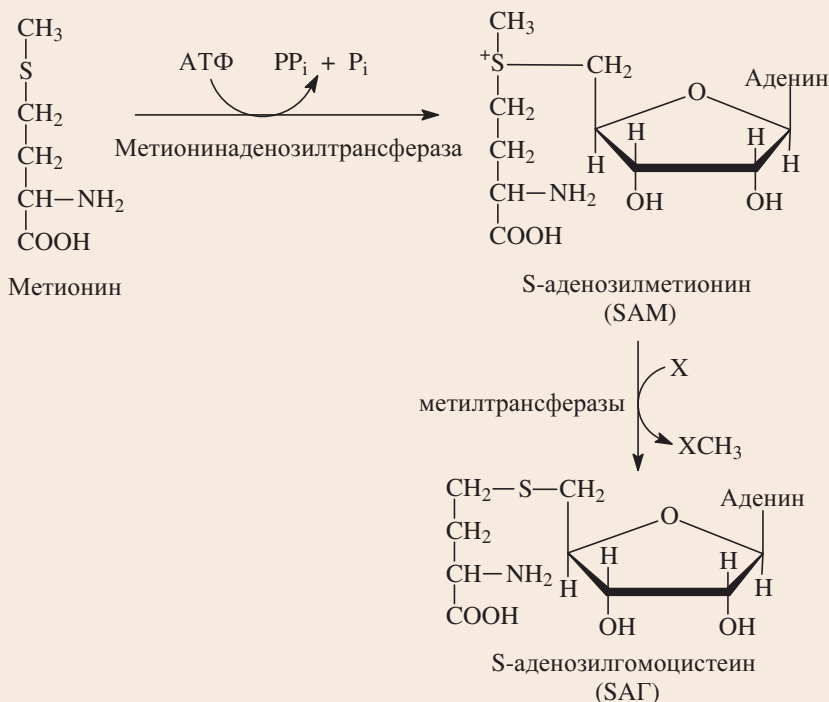
Это соединение является активной формой метионина в реакциях метилирования (рис. 10.16).

Реакции метилирования катализируют метилтрансферазы. Они используются для:

- синтеза ряда веществ (адреналина, ацетилхолина, карнитина, креатина, фосфатидилхолина и т.д.);
- инактивации метаболитов (гормонов, биогенных аминов), ксенобиотиков, в том числе лекарств;
- метилирования азотистых оснований.

Примеры использования реакций метилирования представлены на рис. 10.20.

В ходе реакции метилирования SAM превращается в S-аденозилгомоцистеин (SAG). Гомоцистеин может вновь превращаться в метионин, т.е. метионин может регенерировать, но для этого нужен донор и переносчик метильной группы (см. рис. 10.20).



**Рис. 10.16.** Образование S-аденозилметионина и его участие в реакциях трансметилирования:

X — акцептор метильной группы

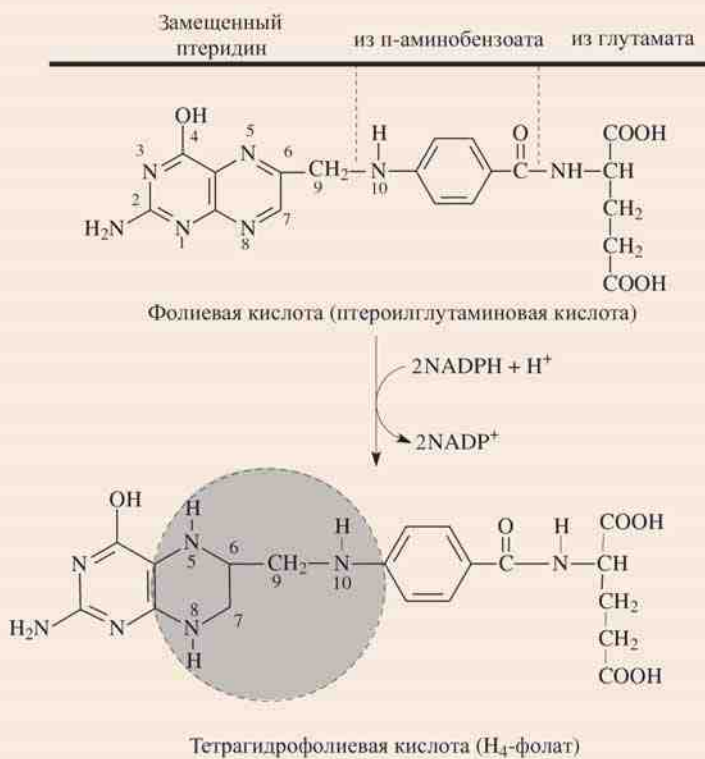
Все ферменты, катализирующие перенос одноуглеродных групп, нуждаются в коферменте, роль которого выполняет **тетрагидрофолат** (ТГФК или H<sub>4</sub>-фолат), образующийся из фолиевой кислоты — витамина B<sub>9</sub> (рис. 10.17).

Тетрагидрофолат способен связывать одноуглеродные группы с атомами азота в положении 5 и 10, образуя разные формы в зависимости от степени окисленности одноуглеродных производных (рис. 10.18).

Дальнейшие метаболические превращения преобразуют группу —CH<sub>2</sub> в другие одноуглеродные производные и определяют пути их использования. Метильная группа необходима для превращения гомоцистеина в метионин, а метиленовые, метенильные и формильные группы участвуют в биосинтезе всех пуриновых и одного из пиримидиновых (дТМФ) нуклеотидов (см. рис. 10.20).

**Донорами одноуглеродных фрагментов могут быть серин и глицин.**

**Серин** — заменимая кислота. Углеродная часть серина образуется из глюкозы (рис. 10.19А), а аминогруппа поступает с помощью реакции трансаминирования из другой аминокислоты.



**Рис. 10.17.** Образование тетрагидрофолата (в кружке акцепторный участок)

**Глицин** может синтезироваться из серина в реакции, катализируемые серин-оксиметилтрансферазой, которая переносит оксиметильную группу с серина на кофермент  $\text{H}_4$ -фолата (рис. 10.19Б). Катаболизм глицина происходит также с участием  $\text{H}_4$ -фолата (рис. 10.19В).

На рис. 10.20 представлен путь одноуглеродных групп от глюкозы — первичного источника углерода, и от серина, который образуется из углеродных атомов глюкозы, до использования этих групп различными акцепторами.

Участие ТГФК в синтезе тимидиловых и пуриновых нуклеотидов объясняет применение **сульфаниламидных препаратов** как антибактериостатических средств. Эти препараты подавляют в клетках микроорганизмов образование фолевой кислоты, которая не является для прокариотов витамином и может ими синтезироваться. Сульфаниламиды — это структурные аналоги *p*-аминобензоата (компонента фолевой кислоты), поэтому действуют как конкурентные ингибиторы синтеза фолата и тем самым препятствуют росту клеток микроорганизмов.

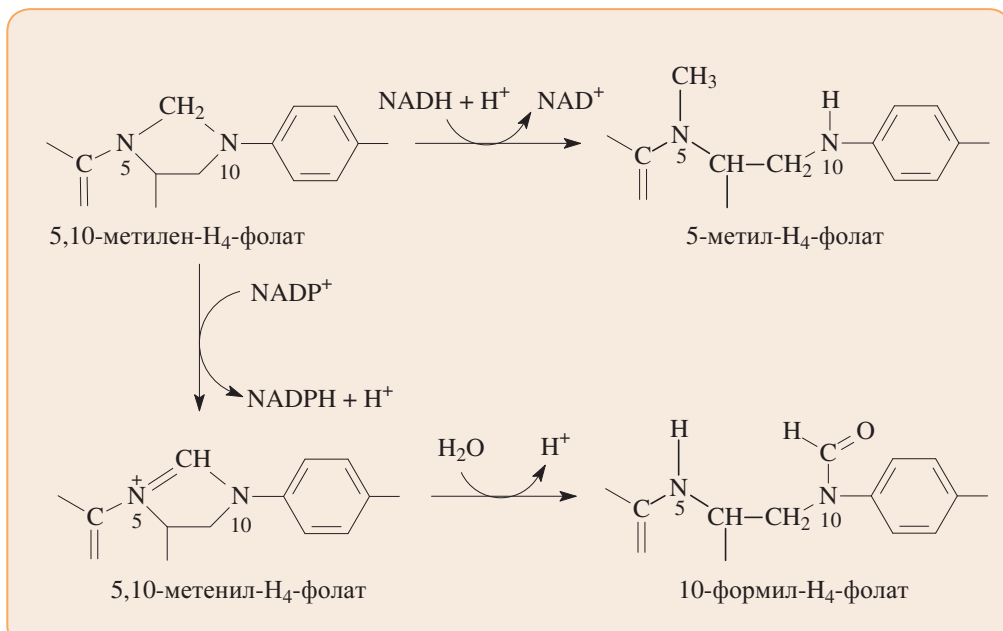
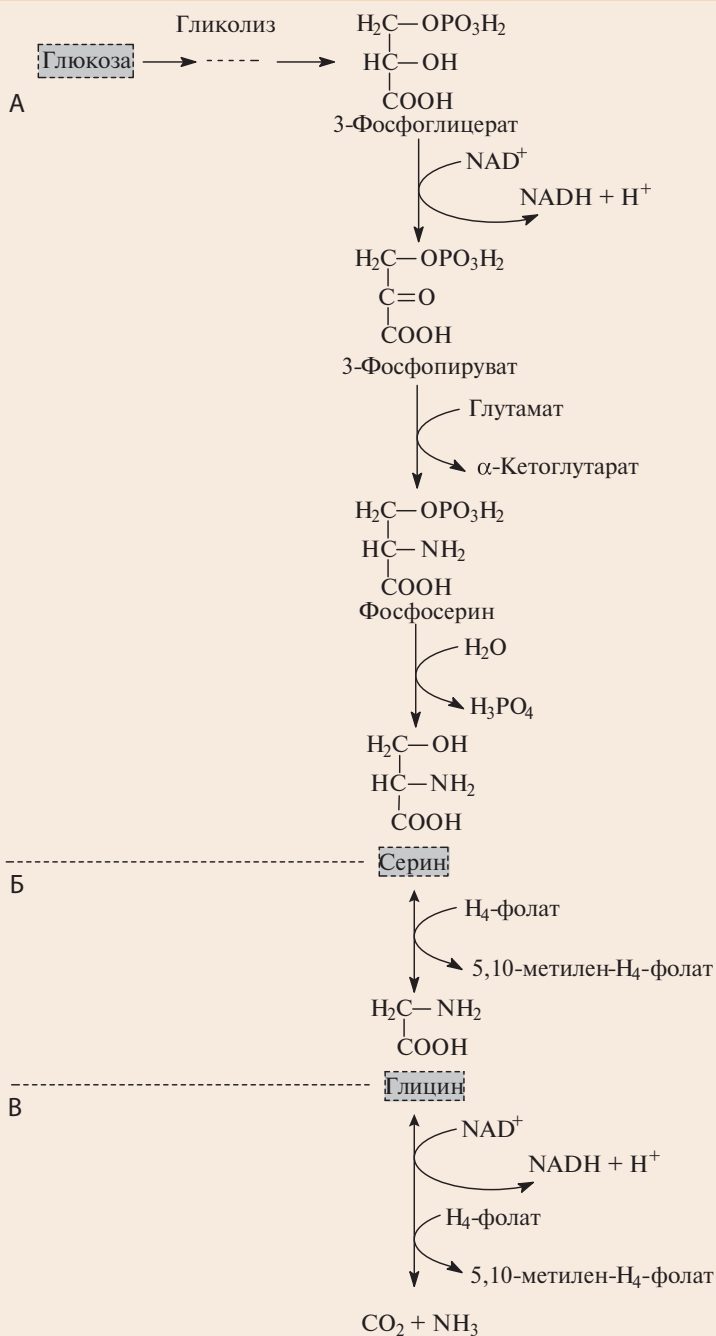


Рис. 10.18. Структура производных тетрагидрофолата

## Недостаточность фолиевой кислоты

Проявлением дефицита фолиевой кислоты является **мегалобластная (макроцитарная) анемия**, которая характеризуется снижением в крови концентрации гемоглобина, количества эритроцитов, увеличением их размера. Причиной этих симптомов является нарушение синтеза нуклеиновых кислот (прежде всего ДНК) в клетках кроветворной ткани. Клетки этой ткани относятся к быстроделющимся и поэтому дефицит фолиевой кислоты, приводящий к дефициту Н<sub>4</sub>-фолата, прежде всего отражается на эритропоэзе. Нарушается участие производных Н<sub>4</sub>-фолата в синтезе тимидиловой кислоты других пуриновых нуклеотидов, а следовательно, снижается скорость образования ДНК и РНК в кроветворных клетках. Недостаточность фолиевой кислоты (витамин В<sub>9</sub>) и снижение синтеза Н<sub>4</sub>-фолата (кофермента) могут быть вызваны несколькими причинами:

- неправильным питанием, когда в пище мало зеленых овощей и мясных продуктов. В этом случае одновременно с дефицитом Н<sub>4</sub>-фолата возникает дефицит метионина и холина, что усугубляет нарушения в обмене одноуглеродных групп;
- нарушением всасывания при энтеритах или других заболеваниях кишечника, приводящих к гиповитаминозу;

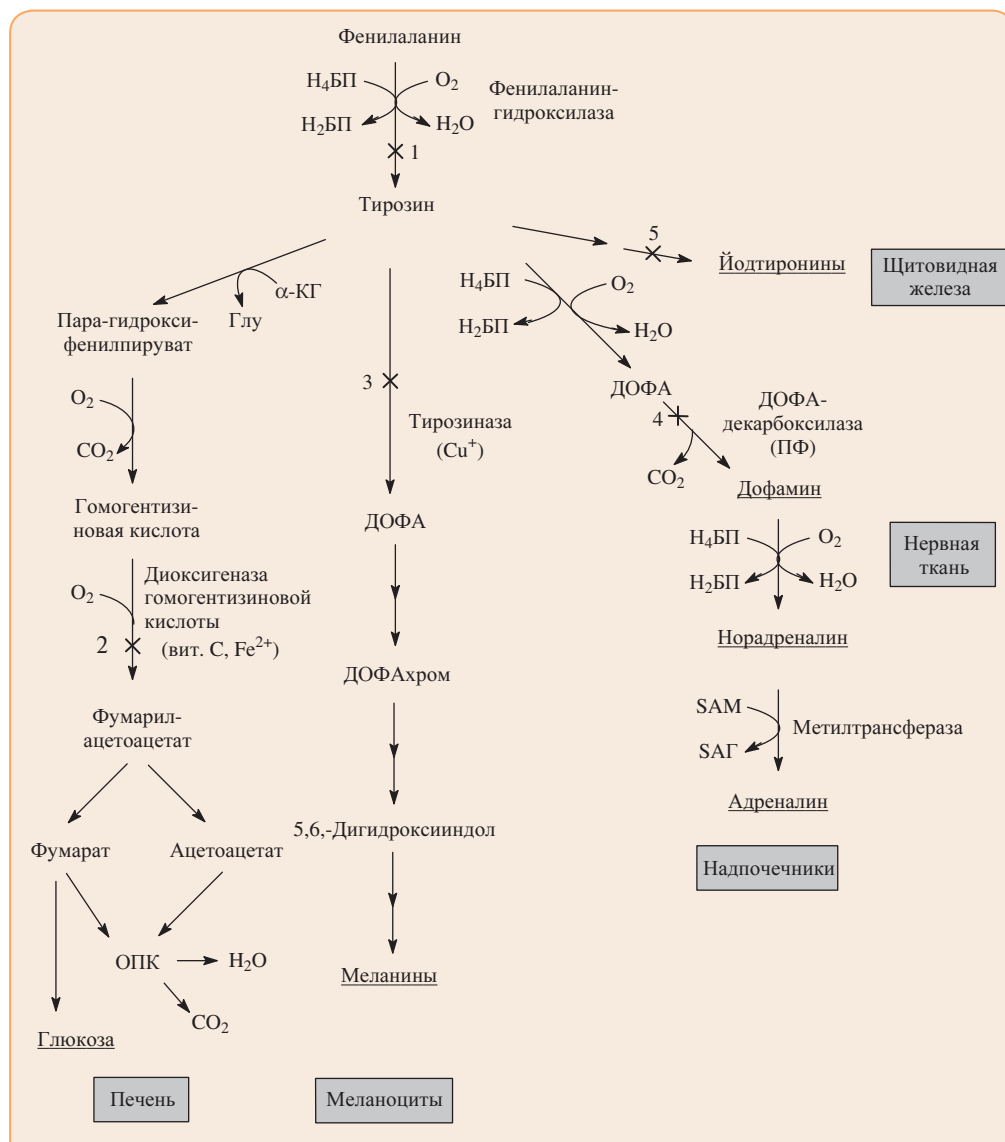


**Рис. 10.19.** Синтез серина из глюкозы (А), образование глицина из серина (Б) и катаболизм глицина (В)



роксина, меланинов) Кроме того, тирозин, а значит, и фенилаланин посредством тирозина могут включаться в катаболизм, окисляясь до  $\text{CO}_2$  и  $\text{H}_2\text{O}$ .

Пути обмена фенилаланина и тирозина представлены на рис. 10.21.



**Рис. 10.21.** Пути обмена фенилаланина и тирозина. Заболевания, возникающие при нарушении метаболизма этих аминокислот:

1 — фенилкетонурия; 2 — алкаптонурия; 3 — альбинизм; 4 — болезнь Паркинсона; 5 — микседема; ПФ — пиридоксальфосфат;  $\text{H}_4\text{BP}$  — тетрагидробиоптерин; ОПК — общий путь катаболизма

Изучение обмена фенилаланина и тирозина показало, что нарушение превращений этих аминокислот ведет к ряду заболеваний.

### Катаболизм фенилаланина и тирозина

Фенилаланин, не использованный в синтезе тканевых белков, в норме превращается в тирозин (рис. 10.22). Эта реакция катализируется **фенилаланин-гидроксилазой**, коферментом которой служит **тетрагидробиоптерин** ( $H_4$ БП). Известно сравнительно часто встречающееся заболевание, причиной которого является генетический дефект фенилаланин-гидроксилазы или реже дефицит редуктазы тетрагидробиоптерина — фермента, обеспечивающего восстановление  $H_2$ БП в  $H_4$ БП. Накапливающийся при этом фенилаланин подвергается дезаминированию и образует метаболит — фенилпируват, который в норме образуется в очень малых количествах. При заболевании фенилпируват превращается в фениллактат и фенилацетат — токсичные продукты, которые выводятся с мочой (см. рис. 10.22). Этот дефект метаболизма фенилаланина проявляется как заболевание **фенилкетонурия (ФКУ)**. Заболевание проявляется рано и сопровождается резким нарушением умственного и физического развития ребенка вследствие токсического влияния высоких концентраций фенилаланина и его токсических производных.

Для диагностики ФКУ используют тест на толерантность к фенилаланину. Для этого исследуют концентрацию тирозина в крови через часовые интервалы после приема натошак обследуемым ~10 г фенилаланина (рис. 10.23).

Для **лечения** детей с ФКУ назначают диету, бедную фенилаланином, но содержащую достаточное количество тирозина. Это позволяет уменьшить токсическое действие фенилаланина и его производных.

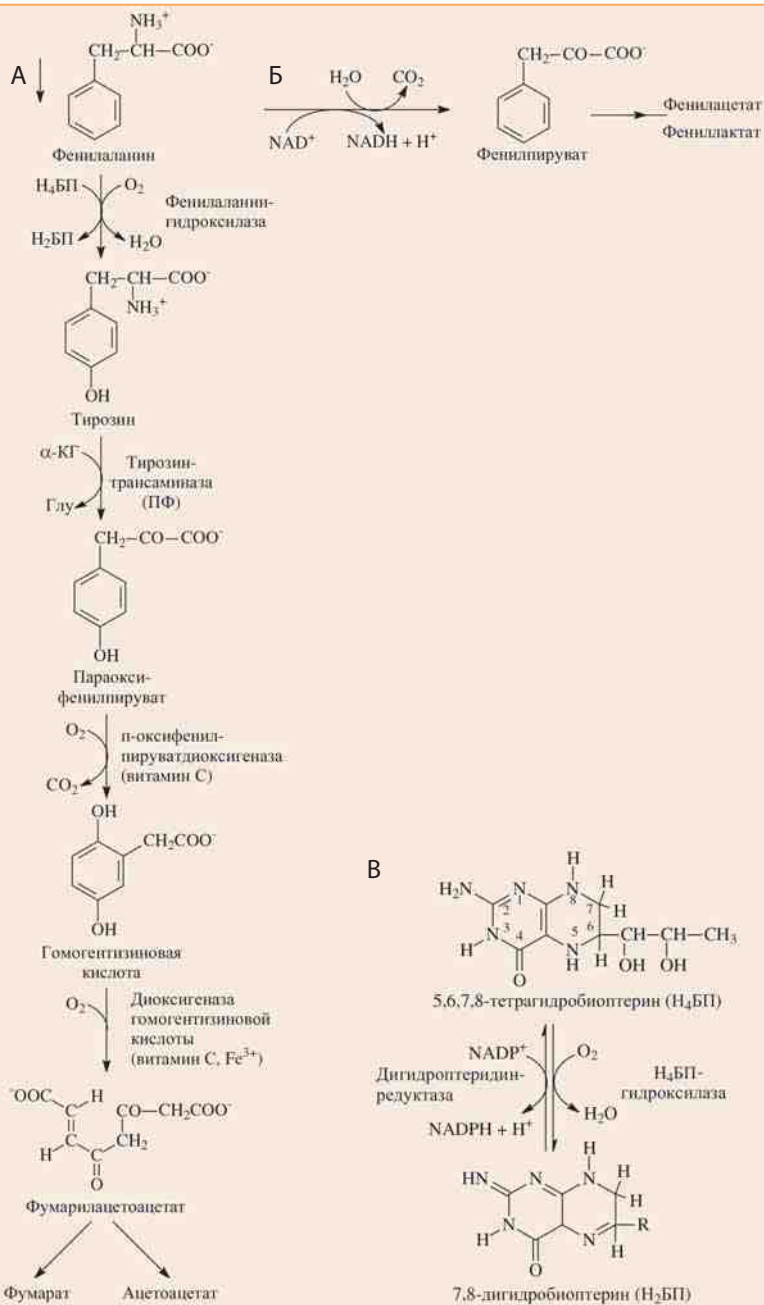
Известно еще одно генетическое заболевание — **алкаптонурия**, причиной которого служит нарушение пути катаболизма фенилаланина и тирозина на стадии превращения гомогентизиновой кислоты в фумарилацетоацетат, катализируемый **диоксигеназой гомогентизиновой кислоты** (см. рис. 10.22). Вследствие дефекта этого фермента накапливается гомогентизиновая кислота, которая выводится с мочой, но, окисляясь кислородом воздуха, образует черный пигмент и придает моче черный цвет. Проявлениями алкаптонурии являются также пигментация соединительной ткани, называемая охронозом, и артриты.

### Синтез катехоламинов

**Тирозин** является предшественником для синтеза катехоламинов — **дофамина** и **норадреналина в нервной ткани** и **адреналина в мозговом веществе надпочечников** (рис. 10.24). Дофамин и норадреналин выполняют функции медиаторов в синаптической передаче нервного импульса, а адреналин является гормоном.

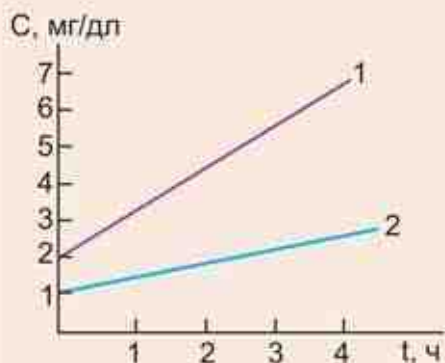
Путь синтеза катехоламинов представлен на рис. 10.24.



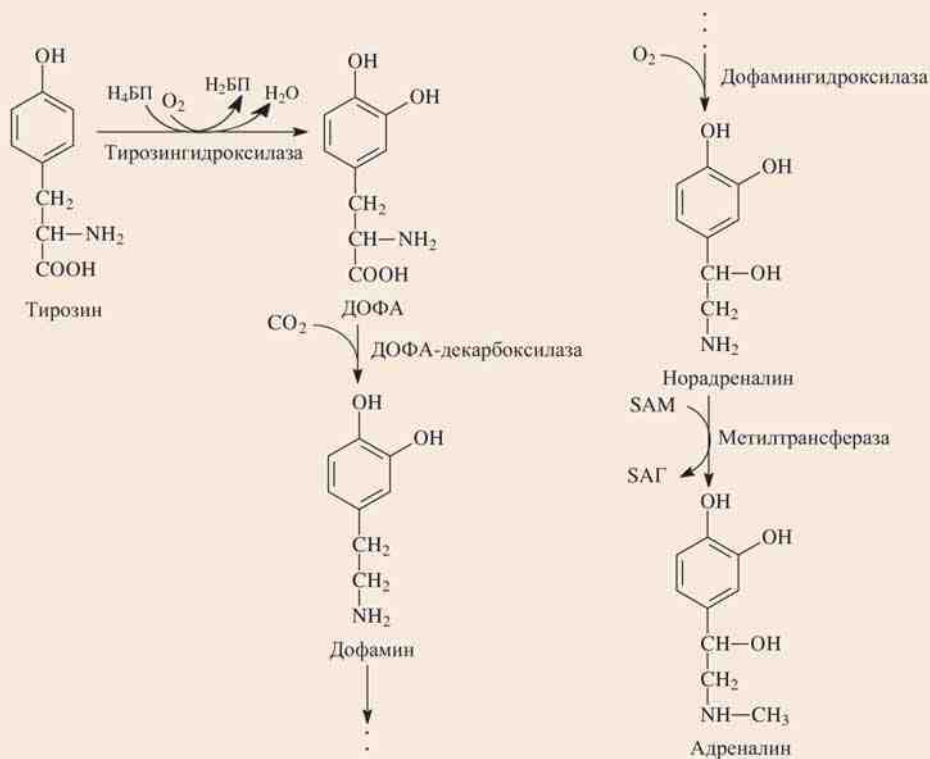


**Рис. 10.22.** Катаболизм фенилаланина и тирозина:

А — нормальный путь катаболизма; Б — аномальный метаболизм фенилаланина; В — регенерация H<sub>4</sub>-биоуптерина



**Рис. 10.23.** Изменение концентрации тирозина в крови после фенилаланиновой нагрузки в норме (1) и при дефиците фенилаланингидроксилазы у гетерозиготов по ФКУ (2)



**Рис. 10.24.** Синтез катехоламинов

Нарушение синтеза дофамина в черной субстанции мозга проявляется как **болезнь Паркинсона**. При этой патологии снижена активность **ДОФА-декарбоксилазы**. Заболевание сопровождается скованностью движений (акинезия), напряжением мышц (ригидность) и непроизвольным дрожанием конечностей (тремор). Заместительная терапия не имеет эффекта, так как дофамин не проходит гематоэнцефалический барьер. Поэтому используют в качестве лекарств предшественник дофамина — производные ДОФА. Кроме того, существуют препараты, подавляющие инактивацию дофамина и тем самым способствующие его накоплению в клетках. Так как инактивация катехоламинов происходит путем их окисления под действием **моноаминоксидазы (МАО)** (см. рис. 10.26В), следовательно, используемые препараты действуют как **ингибиторы** этого фермента.

### Синтез меланинов

Синтез пигментов меланинов происходит в меланоцитах, и предшественником меланинов является тирозин (рис. 10.25). Тирозин при участии тирозиназы окисляется в ДОФА, из которого в результате разветвленного процесса образуются черно-коричневые пигменты (эумеланины) и красно-коричневые или желтые пигменты (феомеланины). В разных сочетаниях эти типы меланинов содержатся в составе волос, кожи, сетчатке глаза, обуславливая их окраску.

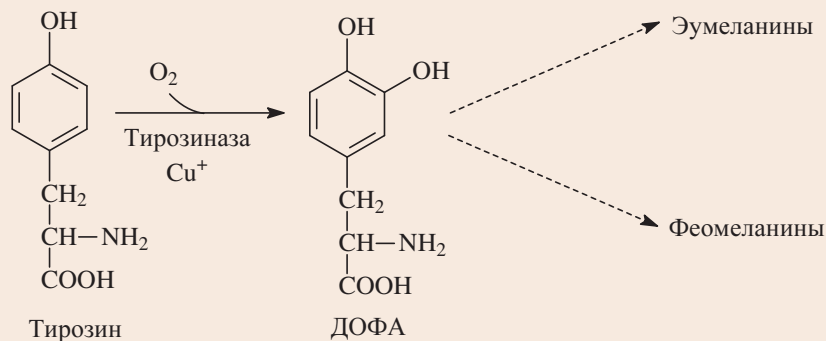


Рис. 10.25. Синтез меланинов

**Генетический дефект тирозиназы** в меланоцитах или отсутствие меланоцитов проявляется как заболевание — **альбинизм**. Клинически эта патология проявляется отсутствием пигментации кожи и волос, светобоязнью, снижением остроты зрения.

## 10.7. Декарбоксилирование аминокислот и метаболизм биогенных аминов

В результате отщепления  $\alpha$ -карбоксильной группы аминокислот образуются амины (рис. 10.26А). Реакцию катализируют декарбоксилазы, коферментом которых является фосфопиридоксаль. Продукты декарбоксилирования обладают высокой биологической активностью, и с этим связано их название — биогенные амины.

**Гистамин** образуется из гистидина в тучных клетках. Выделяется в ответ на присутствие аллергена. Кроме того, является сильным сосудорасширяющим фактором, вызывает сокращение гладкой мускулатуры, в клетках слизистой желудка стимулирует секрецию соляной кислоты.

**$\gamma$ -Аминомасляная кислота (ГАМК)** образуется из глутамата в ткани головного мозга, выполняет функции тормозного нейромедиатора.

**Серотонин** образуется из триптофана в нейронах гипоталамуса. Функционирует как нейромедиатор и тканевой гормон.

**Дофамин** образуется из тирозина в почках, надпочечниках, синаптических ганглиях, нервах. Является медиатором ингибирующего типа, функционирует в черной субстанции верхнего отдела ствола мозга. В других клетках является предшественником норадреналина и адреналина.

**Норадреналин** образуется в результате гидроксирования дофамина в клетках нервной ткани, мозговом веществе надпочечников. Функционирует как медиатор в синаптической передаче нервных импульсов.

**Адреналин** — продукт метилирования норадреналина в клетках мозгового вещества надпочечников. Выполняет функции гормона.

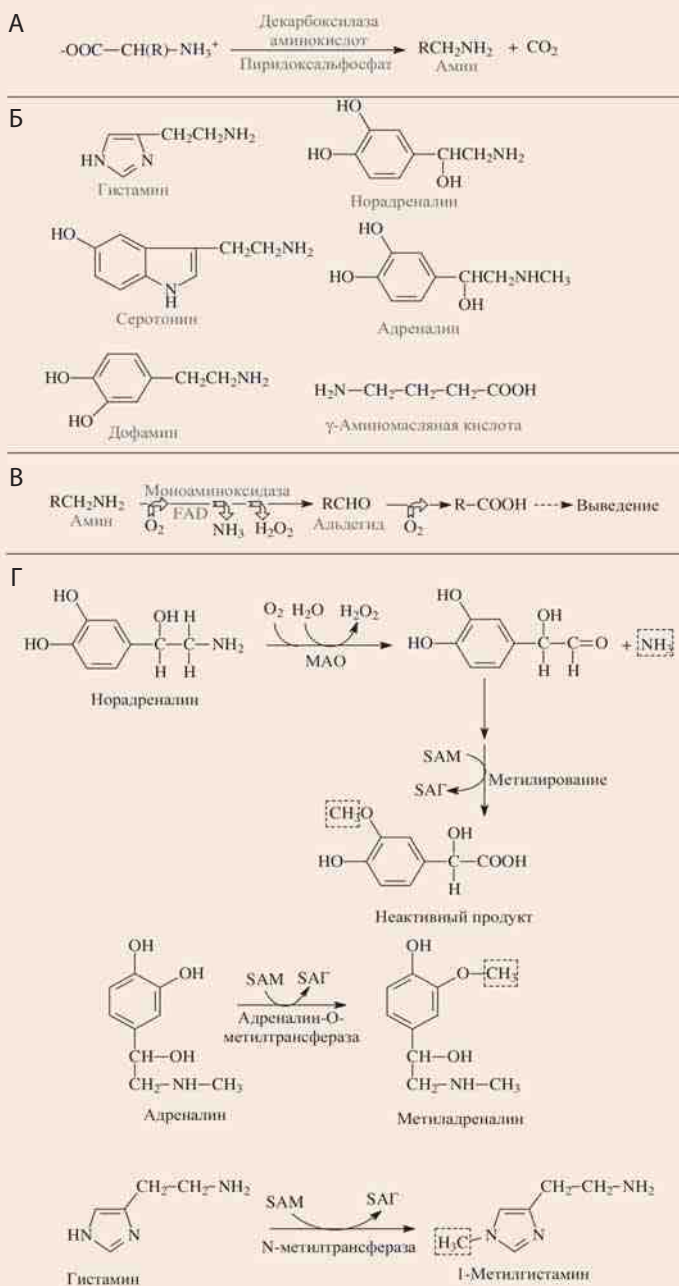
**Инактивация биогенных аминов** происходит двумя способами:

- 1) дезаминированием и окислением;
- 2) метилированием.

Строение биогенных аминов представлено на рис. 10.26Б.

Реакцию дезаминирования и окисления (рис. 10.26В) катализирует **FAD-зависимая моноаминоксидаза (МАО)**. Моноаминоксидаза может быть точкой воздействия некоторых лекарств, ингибирующих или активирующих этот фермент, так как изменение концентрации биогенных аминов является причиной ряда патологических состояний. Например, при паркинсонизме наблюдается уменьшение количества дофамина, и одним из способов лечения является снижение скорости инактивации дофамина под влиянием веществ — ингибиторов МАО.

Инактивация биогенных аминов путем их метилирования протекает с участием метилтрансфераз и SAM как донора метильной группы (рис. 10.26Г).



**Рис. 10.26.** Синтез и обезвреживание биогенных аминов:

А — реакция декарбоксилирования аминокислот; Б — строение некоторых биогенных аминов; В — инактивация биогенных аминов с участием MAO; Г — примеры инактивации

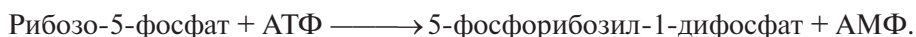
## 10.8. Обмен нуклеотидов

Нуклеотиды и их производные используются в организме в качестве:

- субстратов синтеза ДНК, РНК и нуклеотидных коферментов;
- источников энергии;
- участников синтеза гомо- и гетерополисахаридов, липидов и белков, а также универсальной системы детоксикации, обеспечивающей выведение чужеродных веществ и некоторых собственных метаболитов из организма;
- вторичных вестников сигнала гормонов, факторов роста, нейромедиаторов и других регуляторных молекул в клетки.

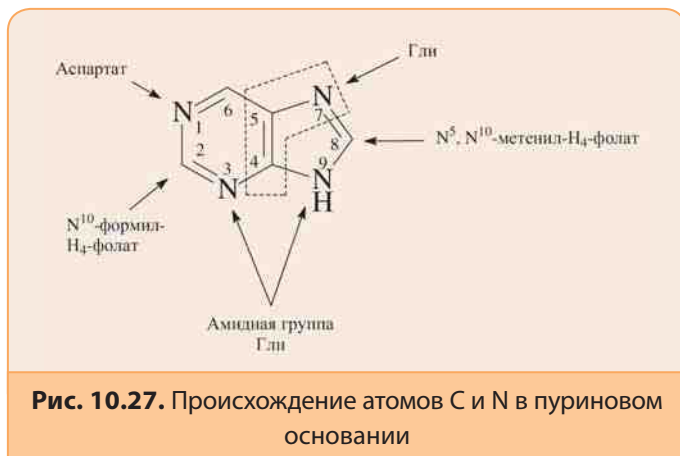
В организме почти все клетки способны к синтезу нуклеотидов. Продукты расщепления нуклеиновых кислот тканей и пищи используются повторно лишь в незначительной степени.

Центральное место в синтезе пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов занимает **фосфорибозилдифосфат (ФРДФ)** или фосфорибозилпирофосфат, который образуется из рибозо-5-фосфата и АТФ в реакции, катализируемой **ФРДФ-синтетазой**:



Источниками рибозо-5-фосфата для этой реакции могут быть пентозофосфатный путь превращения глюкозы или пентозы, образующиеся в тканях при распаде нуклеиновых кислот и нуклеотидов.

**Биосинтез пуриновых нуклеотидов.** Образование пуринового гетероциклического основания идет на остатке рибозо-5-фосфата при участии простых предшественников: глицина,  $\text{CO}_2$ , амидного азота глутамина,  $\alpha\text{-NH}_2$  — группы аспартата и одноуглеродных производных  $\text{N}_4$ -фолатов (рис. 10.27). Сначала формируется 5-членное кольцо, а затем 6-членное с образованием первого пурино-

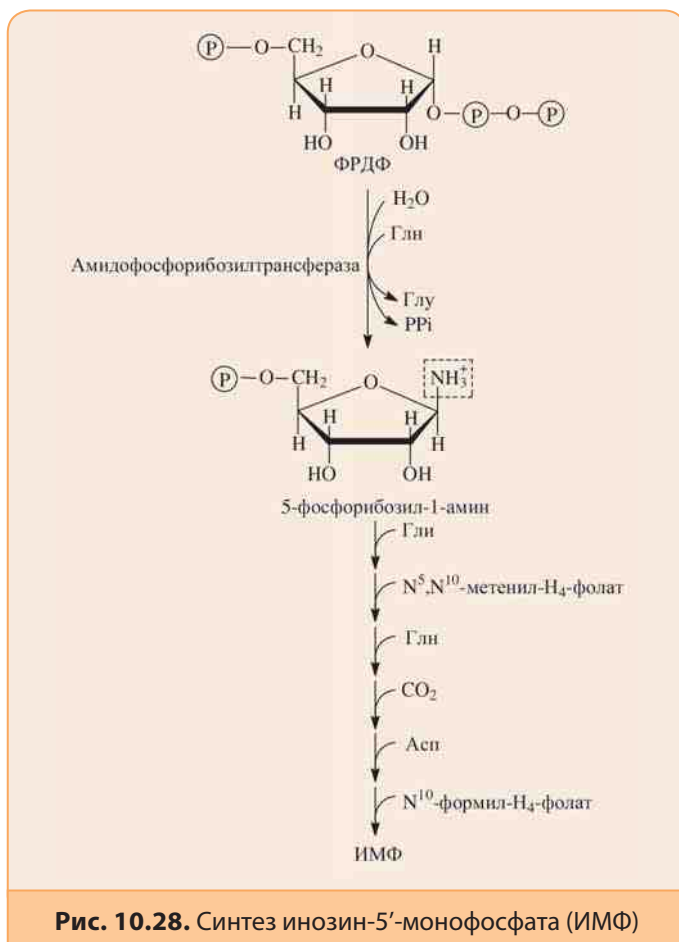


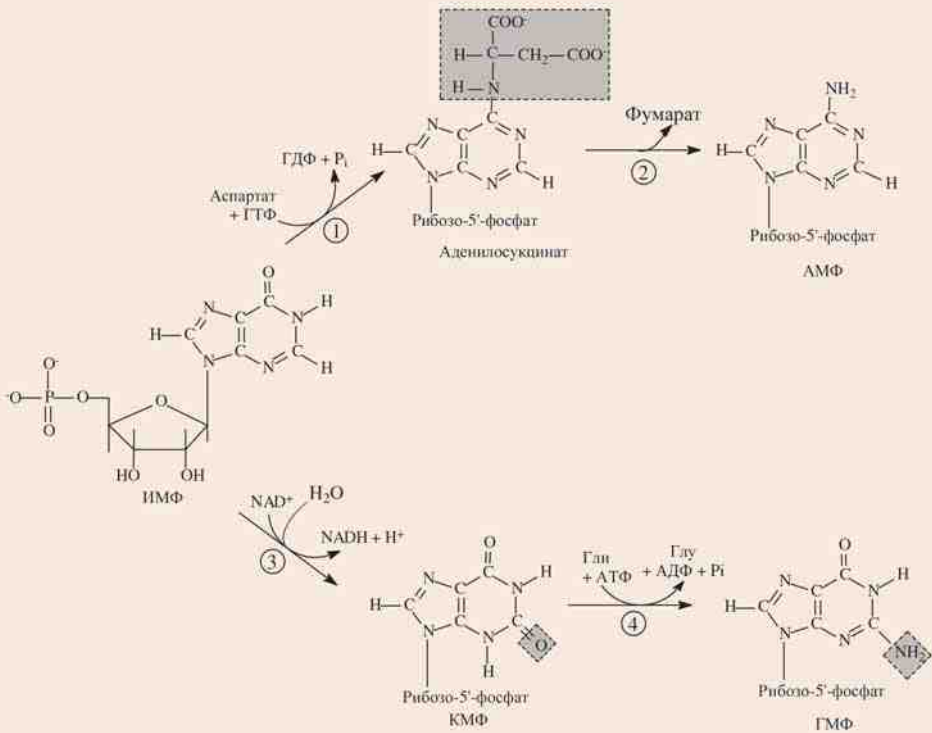
**Рис. 10.27.** Происхождение атомов С и N в пуриновом основании

вого нуклеотида — инозинмонофосфата или ИМФ. Все четыре атома азота пурина поступают из аминокислот: два из Глн, один из Асп и один из Гли. Два из пяти углеродных атомов принадлежат Гли, два других — производным  $\text{H}_4$ -фолатата и последний  $\text{CO}_2$ .

Скорость-лимитирующей и регуляторной стадией процесса является образование 5-фосфорибозил-1-амин, которую катализирует **амидофосфорибозилтрансфераза** (рис. 10.28). В ходе этой реакции амидная группа Глн замещает пирофосфатный остаток ФРДФ. Образуется N-C-связь, которая затем в нуклеotide станет N-гликозидной связью между пурином и пентозой.

Синтез первого пуринового нуклеотида — ИМФ включает 10 стадий и идет с затратой 6 молей АТФ. Все реакции протекают в цитозоле клетки. АМФ и ГМФ образуются из ИМФ в каждом случае в ходе двух последовательных реакций (рис. 10.29).

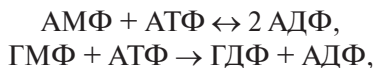




**Рис. 10.29.** Синтез АМФ и ГМФ из ИМФ.

АМФ синтезируется при участии ферментов: 1 — аденилосукцинатсинтетазы и 2 — аденилосукциназы, а ГМФ: 3 — ИМФ-дегидрогеназы и 4 — ГМФ-синтетазы

Нуклеозиди- и нуклеозидтрифосфаты синтезуются при участии АТФ и ферментов: **нуклеозидмонофосфаткиназ (НМФ-киназ)** и **нуклеозиддифосфаткиназ (НДФ-киназ)**. АДФ и ГДФ образуются в реакциях, катализируемых аденилаткиназой и гуанилаткиназой соответственно:

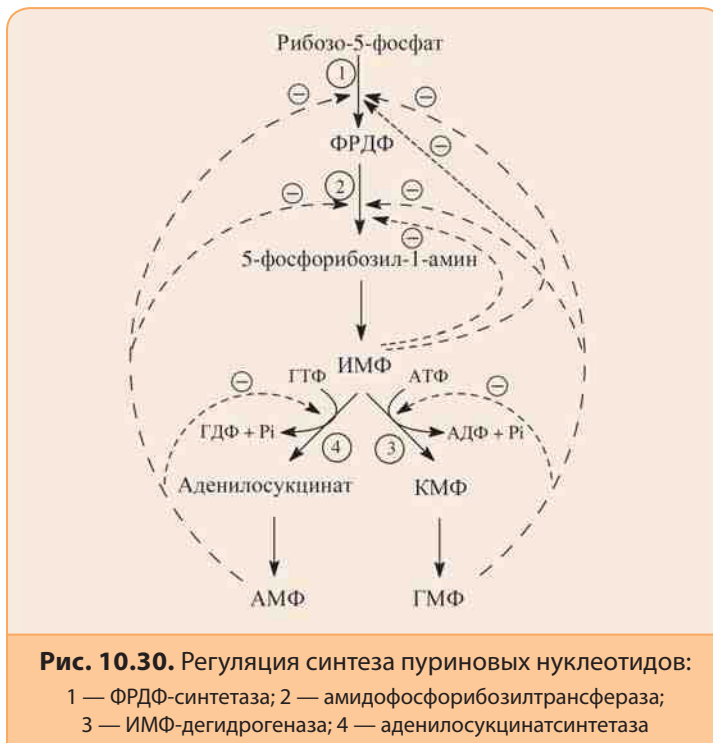


НДФ-киназа осуществляет синтез НТФ, в частности превращает ГДФ в ГТФ:



Образование АТФ из АДФ в основном происходит за счет окислительного фосфорилирования или частично в реакциях субстратного фосфорилирования, которые встречаются в гликолизе, цитратном цикле или при использовании креатинфосфата в мышцах.



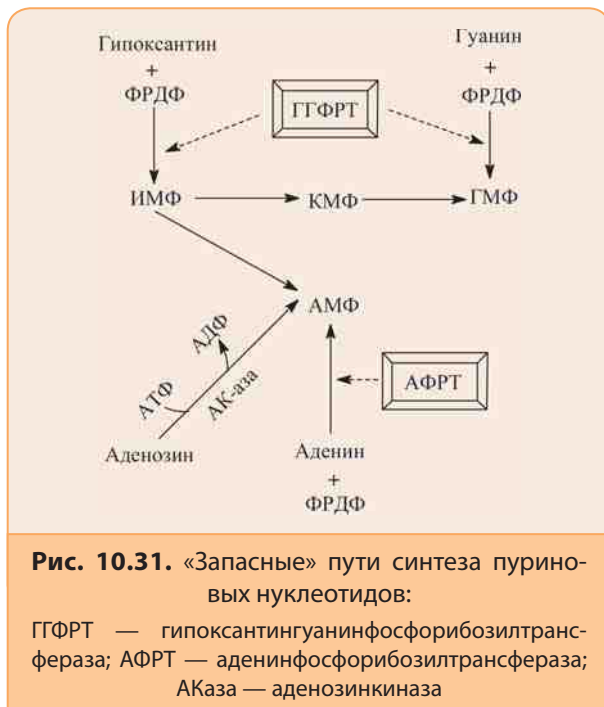


Регуляция синтеза пуриновых нуклеотидов осуществляется аллостерически по механизму отрицательной обратной связи (рис. 10.30).

АМФ, ГМФ и ИМФ ингибируют ключевые реакции своего синтеза. Два фермента — ФРДФ-синтетаза и амидофосфорибозилтрансфераза — ингибируются лишь при одновременном повышении концентрации АМФ и ГМФ, тогда как активность аденилосукцинатсинтетазы и ИМФ-дегидрогеназы снижается лишь при увеличении количества конечного продукта, образующегося в каждой из ветвей метаболического пути. АМФ ингибирует превращение ИМФ в аденилосукцинат, а ГМФ — превращение ИМФ в ксантозин-5'-монофосфат (КМФ), обеспечивая таким образом сбалансированное содержание адениловых и гуаниловых нуклеотидов.

«Запасные» пути синтеза пуриновых нуклеотидов играют заметную роль в периоды активного роста тканей, когда основной путь синтеза из простых предшественников не способен полностью обеспечить нуклеиновые кислоты субстратами (рис. 10.31). При этом возрастает активность:

- **гипоксантингуанинфосфорибозилтрансферазы (ГГФРТ)**, катализирующей превращение азотистых оснований: гипоксантина и гуанина в нуклеотиды — ИМФ и ГМФ — с использованием ФРДФ в качестве донора фосфорибозы;



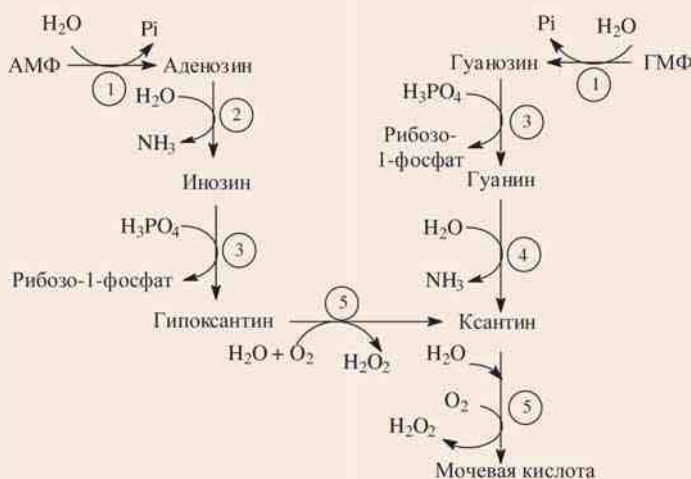
**Рис. 10.31.** «Запасные» пути синтеза пуриновых нуклеотидов:

ГГФРТ — гипоксантингуанинфосфорибозилтрансфераза; АФРТ — аденинфосфорибозилтрансфераза; АКаза — аденозинкиназа

- **аденинфосфорибозилтрансферазы (АФРТ)**, синтезирующей АМФ из аденина и ФРДФ;
- **аденозинкиназы (АКаза)**, превращающей аденозин в АМФ за счет переноса  $\gamma$ -фосфатного остатка АТФ на 5'-гидроксильную группу рибозы нуклеозида.

## Катаболизм пуриновых нуклеотидов. Гиперурикемия и подагра

У человека катаболизм пуриновых нуклеотидов заканчивается образованием **мочевой кислоты**. Первоначально нуклеотиды гидролитически теряют фосфатный остаток в реакциях, катализируемых фосфатазами или нуклеотидазами. Аденозин дезаминируется **аденозиндезаминазой** с образованием инозина. **Пурииннуклеозидфосфорилаза** расщепляет нуклеозиды до свободных оснований и рибозо-1-фосфата. Затем **ксантиноксидаза** — аэробная оксидоредуктаза, простетическая группа которой включает ионы железа ( $\text{Fe}^{3+}$ ), молибдена и FAD, превращает азотистые основания в мочевую кислоту. Фермент в значительных количествах обнаруживается в печени и кишечнике и окисляет пурины молекулярным кислородом (рис. 10.32). Мочевая кислота удаляется из организма человека главным образом с мочой и немного с фекалиями. Она является слабой кислотой и в биологических жидкостях находится



**Рис. 10.32.** Катаболизм пуриновых нуклеотидов:

1 — нуклеотидаза или фосфатаза; 2 — аденозиндеаминаза; 3 — пуриринуклеозидфосфорилаза; 4 — гуаназ; 5 — ксантиноксидаза

в недиссоциированной форме в комплексе с белками или в виде мононатриевой соли — урата. В норме в сыворотке крови ее концентрация составляет 0,15–0,47 ммоль/л или 3–7 мг/дл. Из организма ежесуточно выводится от 0,4 до 0,6 г мочевой кислоты и уратов.

Частым нарушением катаболизма пуринов является **гиперурикемия**, которая возникает, когда в плазме крови концентрация мочевой кислоты превышает норму. Из-за плохой растворимости этого вещества на фоне гиперурикемии развивается **подагра** — заболевание, при котором кристаллы мочевой кислоты и уратов откладываются в суставных хрящах, связках и мягких тканях с образованием подагрических узлов, или тофусов, вызывая воспаление суставов и нефропатию. Подагрой страдает от 0,3 до 1,7% населения земного шара. У мужчин сывороточный фонд уратов в 2 раза выше, чем у женщин, поэтому они болеют подагрой в 20 раз чаще. Заболевание генетически детерминировано и вызывается:

- **дефектами ФРДФ-синтетазы**, связанными с гиперактивацией, либо устойчивостью фермента к ингибированию конечными продуктами синтеза;
- **частичной потерей активности гипоксантингуанинфосфорибозилтрансферазы**, которая обеспечивает повторное использование пуринов.

**При полной потере активности гипоксантингуанинфосфорибозилтрансферазы** развивается тяжелая форма гиперурикемии — **синдром Леша–Найхана**, при котором наблюдаются неврологические и психические отклонения. Болезнь наследуется как рецессивный признак, сцепленный с X-хромосомой, и встречается только у мальчиков.

Лечат подагру **аллопуринолом** — структурным аналогом гипоксантина. Ксантиноксидаза окисляет препарат в оксипуринол, который прочно связывается с активным центром фермента и останавливает катаболизм пуринов на стадии гипоксантина, который в 10 раз лучше растворим в жидкостях организма, чем мочевая кислота.

## Биосинтез и катаболизм пиримидиновых нуклеотидов. Оротацидурия

В отличие от синтеза пуриновых нуклеотидов, при котором азотистое основание формируется на остатке рибозо-5-фосфата, пиримидиновое кольцо первоначально собирается из простых предшественников: глутамина, аспартата и  $\text{CO}_2$ . Затем оно взаимодействует с ФРДФ и превращается в **уридин-5'-монофосфат** — УМФ (рис. 10.33).

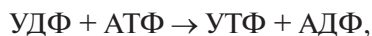
Синтез УМФ протекает в цитозоле клеток и включает 6 стадий, катализируемых тремя ферментами, два из которых полифункциональны. На первой стадии идет синтез карбамоилфосфата из Глн и  $\text{CO}_2$  с использованием двух молекул АТФ. При присоединении к карбамоилфосфату Асп и отщеплении  $\text{H}_2\text{O}$  образуется циклическое соединение — **дигидрооротат**, который является продуктом первого полифункционального белка — **КАД-фермента**. Название КАД складывается из начальных букв ферментативных активностей, которыми обладают отдельные каталитические домены: **карбамоилфосфатсинтетазы II** (КФС II), **аспартаттранскарбамоилазы** и **дигидрооротазы**. Дигидрооротат далее окисляется в **оротат** под действием **NAD-зависимой дигидрооротатдегидрогеназы** и при участии второго бифункционального фермента — **УМФ-синтазы** превращается в УМФ.

УМФ образует УТФ в две стадии.

Первую стадию катализирует **УМФ-киназа**:



а вторую — **НДФ-киназа** с широкой субстратной специфичностью:

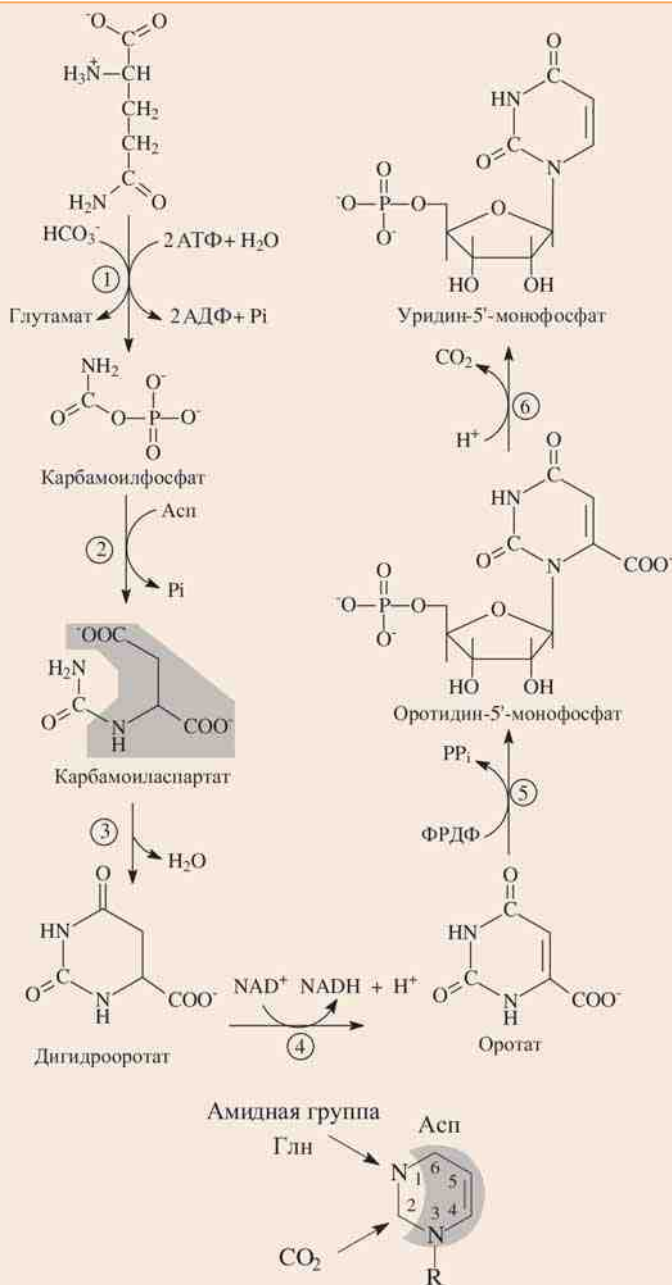


ЦТФ образуется из УТФ под действием **ЦТФ-синтазы**, которая, используя энергию АТФ, замещает кетогруппу урацила на амидную группу Глн:



**Регуляция синтеза** пиримидиновых нуклеотидов осуществляется **аллостерически** по механизму отрицательной обратной связи:

- УТФ ингибирует активность КФС II в составе КАД-фермента;
- УМФ и ЦМФ подавляют активность второго полифункционального фермента — УМФ-синтазы;
- накопление ЦТФ снижает активность ЦТФ синтазы.

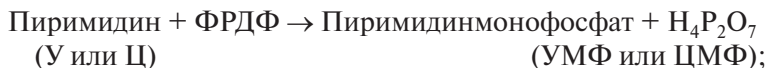


**Рис. 10.33.** Происхождение атомов пиримидинового кольца и синтез УМФ:

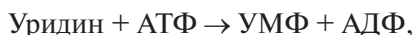
I — КАД-фермент: 1 — карбамоилфосфатсинтетаза II; 2 — аспартаттранскарбамоилаза; 3 — дигидрооротаза; 4 — дигидрооротатдегидрогеназа; II — УМФ-синтаза: 5 — оротатфосфорибозилтрансфераза; 6 — ОМФ-декарбоксилаза

Запасные пути в синтезе пиримидиновых нуклеотидов не играют столь существенной роли, что в синтезе пуриновых нуклеотидов, хотя в клетках обнаружены:

- **пиримидинфосфорибозилтрансфераза**, катализирующая реакцию:



- **уридинкиназа**, превращающая нуклеозид в нуклеотид:



- и **уридинфосфорилаза**, способная обращать реакцию дегградации нуклеозидов:



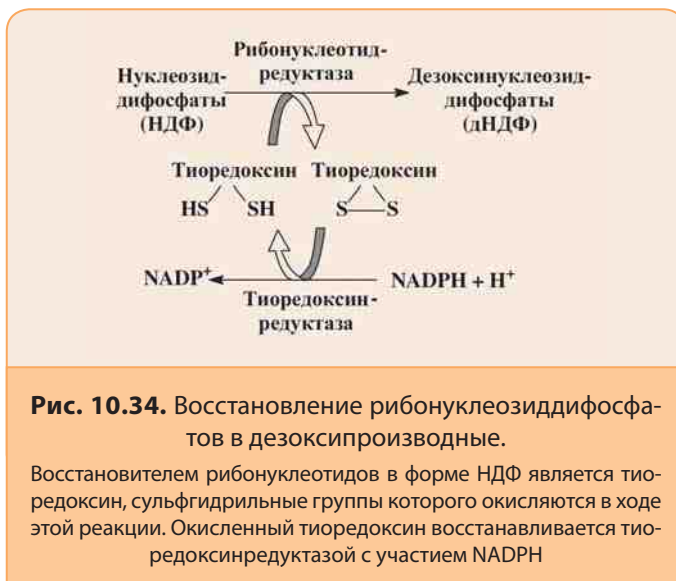
В процессе катаболизма цитидиловые нуклеотиды гидролитически теряют аминогруппу и превращаются в УМФ. Когда от УМФ и дТМФ отщепляются неорганический фосфат с помощью нуклеотидазы или фосфатазы и рибоза при участии фосфорилаз, то остаются азотистые основания — урацил и тимин. Оба гетероцикла могут подвергаться гидрированию с участием NADPH-зависимой дигидропиримидиндегидрогеназы и гидролитическому расщеплению с образованием из дигидроурацила —  $\beta$ -уреидопропионовой, а из дигидротимина —  $\beta$ -уреидомасляной кислот. Дальнейшее гидролитическое расщепление уреидопроизводных заканчивается образованием  $\text{CO}_2$ ,  $\text{NH}_4$  и  $\beta$ -аланина или  $\beta$ -аминомасляной кислоты.

Среди нарушений обмена пиримидиновых нуклеотидов описано лишь одно редкое наследственное заболевание — **оротацидурия**, которое возникает в результате мутации в гене второго полифункционального фермента — УМФ-синтазы. В этом случае нарушается превращение оротата в УМФ, большие количества оротата (до 1,5 г/сут) выводятся с мочой. Развивается недостаточность пиримидиновых нуклеотидов. Для лечения этого заболевания используют уридин или цитидин в дозах от 0,5 до 1 г/сут, которые с помощью нуклеозидкиназы превращаются в УМФ или ЦМФ в обход нарушенной реакции.

## Образование дезоксирибонуклеотидов

Обычно внутриклеточная концентрация дезоксирибонуклеотидов очень низка, но в S-фазу клеточного цикла она возрастает, обеспечивая синтез ДНК субстратами. В образовании дезоксирибонуклеотидов участвуют два ферментных комплекса: **рибонуклеотидредуктазы** и **тимидилатсинтазы**.

Восстановление всех рибонуклеотидов в дезоксипроизводные катализирует **рибонуклеотидредуктазный комплекс**, который включает собственно **рибонуклеотидредуктазу**, белок-восстановитель — **тиоредоксин** и фермент — **тиоредоксинредуктазу**, участвующий в регенерации тиоредоксина с помощью NADPH (рис. 10.34).

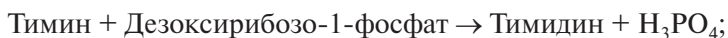


Рибонуклеотидредуктаза — аллостерический фермент, активность которого зависит от концентрации отдельных дНТФ, причем дАТФ является ингибитором восстановления всех рибонуклеотидов. Это обстоятельство объясняет возникновение тяжелейших форм **иммунодефицитов** при снижении активности ферментов катаболизма пуринов: **аденозиндезаминазы** или **пуриннуклеозидфосфорилазы** (см. рис. 10.32). Недостаточность этих ферментов приводит к накоплению в В- и Т-лимфоцитах дАТФ и дГТФ, которые аллостерически ингибируют рибонуклеотидредуктазу и лишают ДНК предшественников. Синтез ДНК снижается, и клетки перестают делиться.

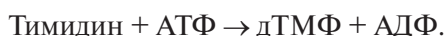
Синтез тимидиловых нуклеотидов катализирует тимидилатсинтазный комплекс, в который входят **тимидилатсинтаза**, катализирующая включение одноуглеродного радикала в молекулу дУМФ, **дигидрофолатредуктаза**, обеспечивающая восстановление  $H_2$ -фолат в  $H_4$ -фолат с участием NADPH, и **сериноксиметилтрансфераза**, осуществляющая перенос оксиметильной группы Сер на  $H_4$ -фолат с образованием  $N^5, N^{10}$ -метилен- $H_4$ -фолат (рис. 10.35). В организме человека дУМФ образуется из дЦДФ путем дефосфорилирования и последующего гидролитического дезаминирования.

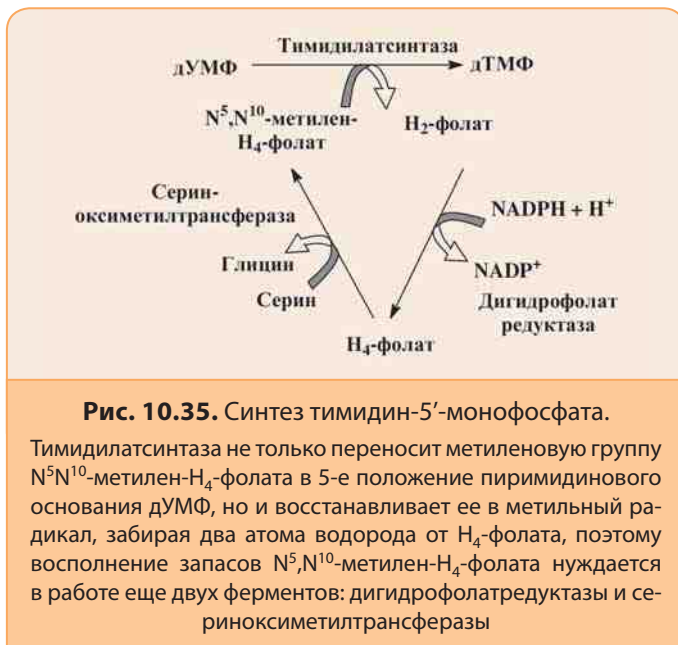
Среди «запасных» путей синтеза определенное значение имеют:

- тиминфосфорилаза, превращающая тимин в тимидин:



- тимидинкиназа, катализирующая фосфорилирование тимидина:





## Использование ингибиторов синтеза нуклеотидов в качестве противовирусных и противоопухолевых препаратов

Аналоги азотистых оснований, нуклеозидов и нуклеотидов широко используются в медицинской практике в качестве лекарственных препаратов (табл. 10.3). Они могут:

- ингибировать определенные ферменты, участвующие в синтезе нуклеотидов или нуклеиновых кислот;
- включаться в растущие цепи РНК или ДНК и останавливать рост цепей.

Таблица 10.3

### Некоторые противоопухолевые и противовирусные препараты

Соединения	Механизм действия	Область применения
5-Фторурацил	Превращается в рибо- и дезоксирибонуклеотиды, которые ингибируют тимидилатсинтазу и рост цепей РНК	Лечение солидных опухолей желудка, ЖКТ, молочной железы, легких и др.
Метотрексат	Структурный аналог фолиевой кислоты, ингибирует дигидрофолатредуктазу, нарушает синтез пуриновых нуклеотидов и превращение дУМФ в дТМФ	Химиотерапия опухолей



Соединения	Механизм действия	Область применения
Тиогуанин	Антиметаболит, нарушает синтез ДНК и митоз в опухолевых клетках	Лечение острых лейкозов и хронического миелолейкоза
Ацикловир (ациклогуанозин)	Превращается в соответствующий НТФ и останавливает синтез вирусной ДНК	Лечение герпесных инфекций
Цидовудин (аналог тимидина) Зальцитабин (аналог 2'-д-цитидина)	Фосфорилируются в клетках организма с образованием д-НТФ, ингибируют обратную транскриптазу и блокируют репликацию вируса иммунодефицита человека	Лечение СПИДа и профилактика инфекций, вызванных ВИЧ

## Контрольные задания, тесты, задачи

### Задания

1. Заполните таблицу.

**Характеристика протеолитических ферментов желудочно-кишечного тракта**

Место синтеза	Профермент	Активатор	Активный фермент	Место действия	Специфичность действия
Слизистая желудка					
Поджелудочная железа					
Тонкий кишечник					

2. Укажите, какими ферментами будут расщепляться пронумерованные пептидные связи в пептиде:



3. Объясните, почему после операции по удалению большей части желудка переваривание белков у пациентов существенно не изменяется.

4. Напишите реакции дезаминирования глутаминовой кислоты, аланина, серина, гистидина. Укажите ферменты и типы дезаминирования.

5. Заполните таблицу.

### Пути использования безазотного остатка аминокислот

Гликогенные аминокислоты	Гликокетогенные аминокислоты	Кетогенные аминокислоты

6. При длительном голодании для синтеза глюкозы используются аминокислоты. Подсчитайте, сколько молей глутаминовой кислоты необходимо для синтеза 1 моля глюкозы. Укажите энергетический баланс использования глутамата в этом процессе. Ответ обоснуйте, написав соответствующую схему.

7. Рассчитайте выход АТФ при окислении аланина до  $\text{CO}_2$  и  $\text{H}_2\text{O}$ . Ответ обоснуйте соответствующей схемой.

8. Аланин — заменимая аминокислота, и для ее синтеза используется углерод глюкозы. Напишите схему синтеза аланина. Последнюю реакцию включения аминогруппы представьте формулами. Укажите фермент и роль кофермента в этой реакции.

9. Заполните таблицу.

### Нарушение обмена фенилаланина и тирозина

Заболевание	Фермент, дефект которого приводит к заболеванию	Реакция, катализируемая дефектным ферментом

10. Заполните таблицу.

### Синтез и биологическая роль некоторых биогенных аминов

Биогенные амины	Аминокислота-предшественник	Реакция синтеза	Функции	Реакции инактивации

11. Систематизируйте знания о функциях нуклеотидов. Для этого заполните таблицу, используя сведения о значении нуклеотидов в трансдукции сигналов, синтезе нуклеиновых кислот и белков, регуляции дыхания, а также в образовании углеводов, сложных липидов и аминокислот.

### Функции нуклеотидов и их производных

№	Нуклеотиды и их производные	Функции
1	АТФ, ГТФ, УТФ, ЦТФ	
2	дАТФ, дГТФ, дЦТФ, дТТФ	
3	NAD <sup>+</sup> , NADP <sup>+</sup> , FAD, HSKoA	
4	S-аденозилметилонин	
5	цАМФ, цГМФ	
6	УДФ-глюкоза, ЦДФ-холин	
7	[АТФ]/[АДФ]	

12. Напишите строение аденина и тимина и укажите происхождение атомов С и N в этих азотистых основаниях.

13. Напишите две начальные регуляторные реакции синтеза пуриновых нуклеотидов с образованием 5-фосфорибозил-1-амин. Укажите ферменты, их активаторы и ингибиторы.

14. Выпишите регулярные ферменты метаболического пути превращения ИМФ в ГМФ и АМФ, укажите их активаторы и ингибиторы.

15. Выпишите регулярные ферменты синтеза пиримидиновых нуклеотидов (до образования УМФ). Укажите их активаторы и ингибиторы.

16. Составьте таблицу, используя информацию рис. 10.34, 10.35.

### Пути синтеза дезоксирибонуклеотидов

№	Компоненты реакций	Биосинтез дАДФ, дГТФ, дУДФ, дЦДФ	Биосинтез дТМФ
1	Субстраты		
2	Ферменты		
3	Доноры Н в реакциях восстановления Донор СН <sub>3</sub> -группы		

### Тестовые задания

#### 1. Выберите правильные ответы

Полноценность белка в питании обусловлена:

- А. Присутствием всех 20 аминокислот.
- Б. Способностью белков пищи к расщеплению под действием пептидаз желудочно-кишечного тракта.
- В. Наличием в белке пищи всех незаменимых аминокислот.

- Г. Питанием только белками растительного происхождения.  
 Д. Порядком чередования аминокислот в структуре пищевых белков.

## 2. Выберите правильный ответ

Заменимая аминокислота:

- А. Гистидин.  
 Б. Тирозин.  
 В. Метионин.  
 Г. Пролин.  
 Д. Лизин.

## 3. Выберите правильные ответы

Положительный азотистый баланс возможен:

- А. При однообразном питании растительными белками.  
 Б. В период роста ребенка.  
 В. При онкологических заболеваниях.  
 Г. В период выздоровления после тяжелых заболеваний.  
 Д. При длительном голодании.

## 4. Установите соответствие

**Ферменты**

**Расщепляют связь**

- |                       |                   |
|-----------------------|-------------------|
| А. Трипсин.           | 1. ....—Фен—Х—... |
| Б. Химотрипсин.       | 2. ....—Лиз—Х—... |
| В. Пепсин.            | 3. ....—Х—Тир—... |
| Г. Аминопептидаза.    |                   |
| Д. Карбоксипептидаза. |                   |

## 5. Выберите правильный ответ

Реакция трансаминирования аминокислот:

- А. Происходит с участием витамина В<sub>6</sub>.  
 Б. Необратима.  
 В. Сопряжена с синтезом АТФ.  
 Г. Катализируется NAD-зависимыми ферментами.  
 Д. Сопровождается образованием аммиака

## 6. Выберите правильные ответы

Реакция трансаминирования аминокислот обеспечивает:

- А. Включение второго атома азота в молекулу мочевины.  
 Б. Синтез незаменимых аминокислот.  
 В. Начальный этап катаболизма аминокислот.  
 Г. Конечный этап синтеза заменимых аминокислот.  
 Д. Синтез новых кетокислот.

**7. Выберите правильные ответы**

Для окислительного дезаминирования аминокислот необходим витамин:

- А. В<sub>2</sub>.
- Б. В<sub>6</sub>.
- В. РР.
- С. Биотин.
- Д. В<sub>1</sub>.

**8. Установите соответствие**

Аминокислоты	Характеристика
А. Гистидин.	1. Заменяемая.
Б. Аргинин.	2. Условно заменяемая.
В. Цистеин.	3. Незаменяемая.
Г. Метионин.	
Д. Серин.	

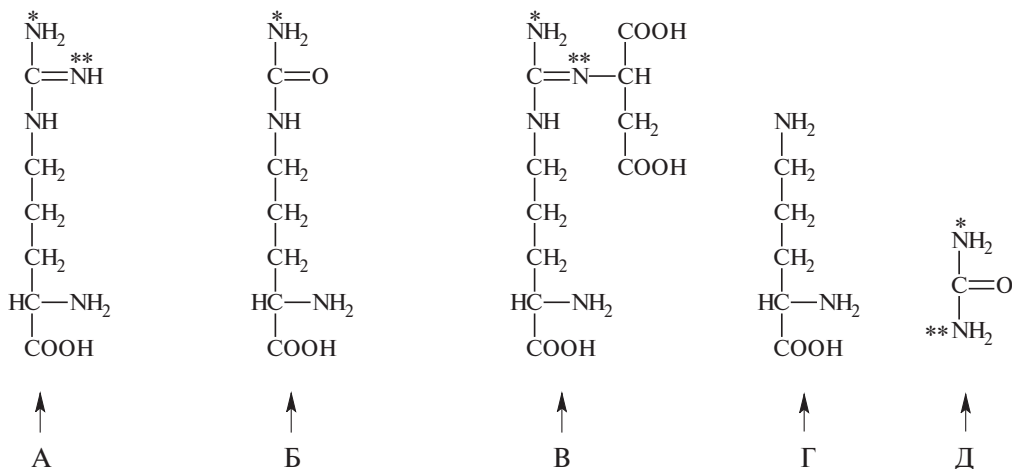
**9. Выберите правильные ответы**

Аммиак образуется в реакциях:

- А. Дезаминирования азотных оснований.
- Б. Трансаминирования.
- В. Окислительного дезаминирования биогенных аминов.
- Г. Превращения глутамина в глутамат.
- Д. Превращения Фен в Тир.

**10. Установите соответствие**

Метаболиты орнитинового цикла



**Название**

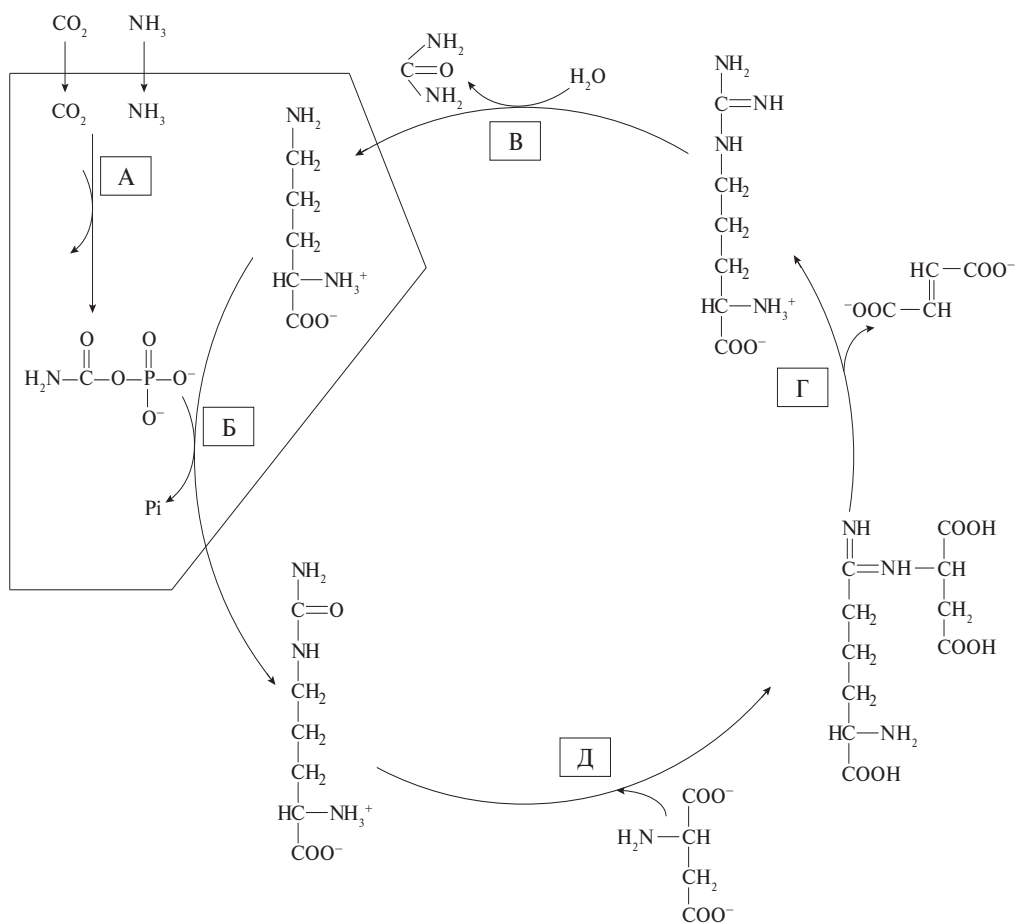
1. Аргининосукцинат.
2. Цитрулин.
3. Аргинин.

**11. Установите соответствие**

**Метаболиты орнитинового цикла** (формулы задания 10)

**Название**

1. Мочевина.
2. Орнитин.
3. Аргинин.

**12а. Установите соответствие****Орнитиновый цикл**

**Ферменты** (в схеме обозначены буквами)

1. Аргиназа.
2. Аргининосукцинатсинтетаза.
3. Карбамоилфосфатсинтетаза.

**12б. Установите соответствие****Орнитиновый цикл** (схема задания 12а)**Ферменты** (в схеме обозначены буквами)

1. Аргининосукцинатлиаза.
2. Орнитинкарбамоилтрансфераза.
3. Аргиназа.

**12в. Установите соответствие****Орнитиновый цикл** (схема задания 12а)**Характеристика реакций** (в схеме обозначены буквами)

1. Происходит включение второго атома азота в молекулу мочевины.
2. Продукт реакции транспортируется в митохондрии.
3. Происходит использование двух молекул АТФ.

**13. Выберите правильные ответы**

Токсичность аммиака связана с:

- А. Снижением концентрации  $\alpha$ -кетоглутарата.
- Б. Снижением скорости цитратного цикла.
- В. Нарушением трансаминирования аминокислот.
- Г. Снижением концентрации субстрата для синтеза  $\gamma$ -аминомасляной кислоты.
- Д. Нарушением работы ионных каналов.

**14. Выберите правильные ответы**

Первичными донорами одноуглеродных фрагментов являются:

- А. Валин.
- Б. Глицин.
- В. Глутамат.
- Г. Серин.
- Д. Цистеин.

**15. Установите соответствие**

- А.  $N_4$ -фолат.
- Б. Метилен- $N_4$ -фолат.
- В. Метил- $N_4$ -фолат.
- Г. Формил- $N_4$ -фолат.
- Д. Метенил- $N_4$ -фолат.

1. Донор группы —  $\text{CH}_3$  — в регенерации метионина из гомоцистеина.
2. Акцептор одноуглеродного фрагмента в реакции образования глицина из серина.
3. Продукт реакции катаболизма глицина.

### 16. Выберите правильные ответы

Реакции метилирования используются в процессе:

- А. Синтеза SAM.
- Б. Обезвреживания токсических метаболитов.
- В. Синтеза карнитина.
- Г. Инактивации лекарств.
- Д. Превращения норадреналина в адреналин.

### 17. Выполните последовательное задание

а) *в реакции гидроксилирования фенилаланина образуется:*

- А. Фумарат.
- Б. Ацетоацетат.
- В. Тирозин.
- Г. Фенилпируват.
- Д. Фениллактат;

б) *полученный продукт в клетках нервной ткани превращается в:*

- А. Меланины.
- Б. Дофамин.
- В. Адреналин.
- Г. Серотонин.
- Д.  $\gamma$ -аминомасляную кислоту;

в) *при недостатке этого вещества в черной субстанции мозга развивается:*

- А. Фенилкетонурия.
- Б. Алкаптонурия.
- В. Паркинсонизм.
- Г. Альбинизм.
- Д. Шизофрения;

г) *для лечения этого заболевания рекомендуется:*

- А. Препараты фолиевой кислоты.
- Б. Малобелковая диета.
- В. Ингибиторы MAO.
- Г. Сульфаниламидные препараты.
- Д. Препараты дофамина.



**18. Установите соответствия**

<b>Биогенные амины</b>	<b>Аминокислота-предшественник</b>
А. Серотонин.	1. Глутамат.
Б. Ацетилхолин.	2. Триптофан.
В. ГАМК.	3. Тирозин.
Г. Гистамин.	
Д. Дофамин.	

**19. Выполните последовательное задание**

а) *незаменимая аминокислота:*

- А. Аланин.
- Б. Метионин.
- В. Гистидин.
- Г. Цистеин.
- Д. Серин;

б) *активная форма данной аминокислоты принимает участие в реакции:*

- А. Трансметилирования.
- Б. Деаминарования.
- В. Трансаминирования.
- Г. Дегидрирования.
- Д. Фосфорилирования;

в) *продуктом указанной реакции является:*

- А. Цистеин.
- Б. Серин.
- В. Треонин.
- Г. Карнитин.
- Д. Тирозин;

г) *это соединение участвует в:*

- А. Транспорте жирных кислот через мембрану митохондрий.
- Б. Образовании креатинфосфата в мышцах.
- В. Инактивации метаболитов и лекарственных веществ.
- Г. Переносе водорода через мембрану митохондрий.
- Д. Синтезе дофамина;

д) *нарушение данного процесса может привести к:*

- А. Подагре.
- Б. Гипоэнергетическим состояниям.
- В. Нарушению синтеза ТАГ.
- Г. Фенилкетонурии.
- Д. Болезни Паркинсона.

**20. Установите соответствие**

Реакции синтеза пуриновых рибонуклеотидов дополните недостающими компонентами, которые обозначены буквами.

- |                     |  |
|---------------------|--|
| А. Глн.             | 1. ФРДФ + ? $\rightarrow$ 5-фосфорибозил-1-амин. |
| Б. Аденилосукцинат. | 2. ИМФ + Асп + ГТФ $\rightarrow$ ? + ГДФ + Pi.   |
| В. Глу.             | 3. Рибозо-5-ф + АТФ $\rightarrow$ ? + АМФ.       |
| Г. ФРДФ.            |  |
| Д. АТФ.             |  |

**21. Установите соответствие**

Ферменты катаболизма пуриновых нуклеотидов	Реакции
А. Ксантиноксидаза.	1. Образование аденозина из АМФ.
Б. Гуазаза.	2. Введение гидроксильной группы в С <sub>8</sub> -положение пуринового кольца.
В. Пуриннуклеозидфосфорилаза.	3. Превращение нуклеозида в азоти- стое основание.
Г. Аденозиндезаминаза.	
Д. Нуклеотидаза.	

**22. Выберите правильные ответы**

Ксантиноксидаза:

- А. Содержит в рабочей части фермента производное витамина РР.
- Б. Катализирует реакции, в которых одним из продуктов является Н<sub>2</sub>О<sub>2</sub>.
- В. Обладает абсолютной специфичностью к субстрату.
- Г. Использует в качестве субстрата — гипоксантин, который растворим хуже, чем мочева кислота.
- Д. Катализирует две последовательные необратимые реакции образования мочево кислоты.

**23. Выполните последовательное задание**

а) одним из субстратов синтеза УМФ является:

- А. Аспарагин.
- Б. Плутамин.
- В. Аланин.
- Г. Аргинин;

б) выбранная аминокислота вступает в реакцию образования:

- А. 5-фосфорибозил-1-дифосфата.
- Б. Инозин-5-монофосфата.
- В. Карбамоилфосфата.
- Г. Рибозо-5-фосфата;

в) *это вещество последовательно подвергается:*

- А. Конденсации с аспарагиновой кислотой, дегидратации, дегидрированию.
- Б. Дегидрированию, конденсации с аспарагиновой кислотой, дегидратации.
- В. Дегидратации, конденсации с аспарагиновой кислотой, дегидрированию.
- Г. Конденсации с аспарагиновой кислотой, дегидрированию, дегидратации;
- г) *в результате образуется свободное пиримидиновое основание:*

- А. Урацил.
- Б. Цитозин.
- В. Тимин.
- Г. Оротат;

д) *при повышении концентрации в организме этого основания развивается:*

- А. Подагра.
- Б. Синдром Леша—Найхана.
- В. Оротацидурия.
- Г. Гиперурикемия.

#### 24. Выберите правильные ответы

Для карбамоилфосфатсинтетазы II в составе КАД-фермента характерно, что:

- А. Фермент локализован в цитозоле клеток.
- Б. Субстратами КФС II являются  $\text{CO}_2$ ,  $\text{NH}_3$  и две молекулы АТФ.
- В. Продукт реакции — карбамоилфосфат — является макроэргическим соединением.
- Г. Фермент катализирует обратимую реакцию.
- Д. Относится к классу трансфераз.

#### 25. Выберите правильный ответ

Компонентом РНР-комплекса, участвующим в восстановлении гидроксильной группы в  $\text{C}_2$ -положении рибозы НДФ, является:

- А. НАДН.
- Б. НАДФН.
- В. Тиоредоксин.
- Г. Тиоредоксинредуктаза.
- Д. ФАДН<sub>2</sub>.

#### 26. Выберите правильные ответы

В превращении дУМФ в дТМФ участвуют следующие ферменты:

- А. Тимидилатсинтаза.
- Б. Дигидрофолатредуктаза.
- В. Фосфатаза.
- Г. дЦМФ-деаминаза.
- Д. Серингидроксиметилтрансфераза.

**27. Установите соответствие**

**Ингибируемые реакции**

- А. Образование дТМФ из дУМФ.
- Б. Образование дАДФ из АДФ.
- В. Восстановление тиоредоксина.
- Г. Образование  $N_4$ -фолата из  $N_2$ -фолата.
- Д. Репликация вирусной ДНК.

**Противоопухолевые препараты**

- 1. Ацикловир.
- 2. 5-Фторурацил.
- 3. Метотрексат.

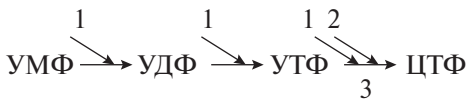
**28. Выберите правильные ответы**

Аналоги фолиевой кислоты являются мощными ингибиторами пролиферации, так как они:

- А. Являются конкурентными ингибиторами дигидрофолатредуктазы.
- Б. Нарушают синтез пуринового кольца.
- В. Ингибируют превращение дУМФ в дТМФ.
- Г. Снижают образование АМФ и ГМФ из ИМФ.
- Д. Нарушают превращение УТФ в ЦТФ.

**29. Установите соответствие**

**Схема синтеза ЦТФ**

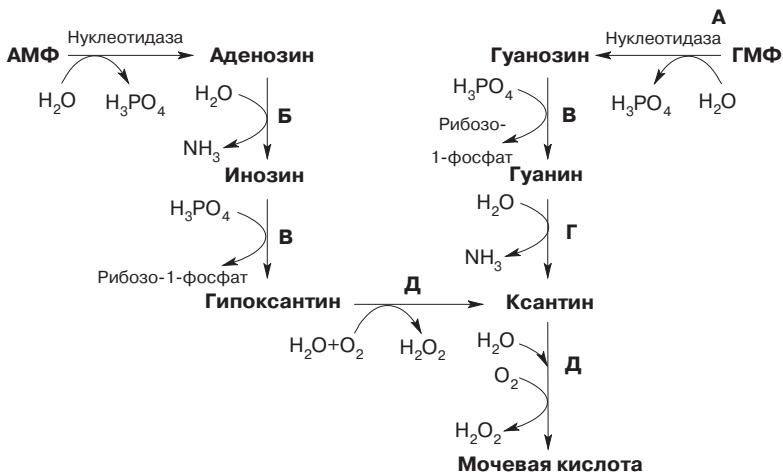


**Компоненты процесса**

- А. НМФ-киназа.
- Б. НДФ-киназа.
- В. ЦТФ-синтетаза.
- Г. Глутамин.
- Д. АТФ.

**30а. Установите соответствие**

**Схема образования мочевой кислоты**



**Ферменты**

1. Ксантиноксидаза.
2. Пурииннуклеозидфосфорилаза.
3. Аденозиндезаминаза.

**30б. Установите соответствие**

**Схема образования мочевой кислоты** (схема задания 30а)

**Характеристика реакций**

1. Расщепление нуклеозидов с участием  $H_3PO_4$ .
2. Гидролитическое отщепление фосфата.
3. Гидролитическое дезаминирование с образованием ксантина.

**30в. Установите соответствие**

**Схема образования мочевой кислоты** (схема задания 30а)

**Характеристика реакций**

1. Расщепление N-гликозидной связи с образованием азотистых оснований.
2. Окисление субстратов аэробной оксидоредуктазой.
3. Гидролитическое дезаминирование нуклеозида.

**31. Выберите правильные ответы**

Недостаточность каких ферментов катаболизма пуриновых нуклеотидов вызывает иммунодефициты:

- А. Нуклотидаза.
- Б. Аденозиндезаминаза.
- В. Пурииннуклеозидфосфорилаза.
- Г. Гуаназа.
- Д. Ксантиноксидаза.

**32. Выберите правильный ответ**

Для лечения подагры используют:

- А. Метотрексат.
- Б. Уридин.
- В. Аллопуринол.
- Г. Ацикловир.
- Д. Тиогуанин.

**Задачи**

1. Квашиоркор — заболевание, связанное с тяжелой дистрофией. Болезнь обычно возникает у детей 1–4 лет. Название болезни произошло от одного из языков побережья Ганы и буквально означает «первый-второй». Подобное название связано с тем, что рожденного ребенка сначала кормят грудным молоком, но затем его отлучают от груди в связи с рождением второго ребенка.

«Отвергнутого» малыша переводят на диету, состоящую в основном из продуктов растительного происхождения, характерную для стран, где распространено это заболевание. Квашиоркор сопровождается задержкой роста и развития, анемией, поражением печени, почек. У детей негроидной расы волосы приобретают красно-коричневый оттенок. Объясните причину развития этого заболевания. Для этого:

- а) укажите, чем определяется биологическая ценность белков пищи;
- б) перечислите компоненты пищевых белков, дефицит которых приводит к развитию заболевания;
- в) объясните, что означает термин азотный баланс организма и какое его значение характерно для этого заболевания;
- г) приведите пути лечения и меры по предупреждению этого заболевания.

2. Омепразол (рабенпрозол и др.) — препараты, широко используемые в гастроэнтерологии, являются необратимыми ингибиторами  $H^+, K^+$ -АТФазы мембраны париетальных клеток желудка. Объясните механизм лечебного действия этих препаратов, назначаемых при гиперацидном гастрите, язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и желудка. Для этого:

- а) укажите способ транспорта протонов из клеток желудка в полость и транспорта ионов хлора из крови при образовании HCl;
- б) опишите функции  $H^+, K^+$ -АТФазы;
- в) объясните значение рН среды для функционирования фермента клеток желудка.

3. Гипераммониемия — это состояние, связанное с повышением содержания аммиака в крови, вызванное нарушениями его утилизации. Повышенные концентрации аммиака вызывает гипоксию, гипоэнергетические состояния, нарушения проведения нервных импульсов. Особенно сильно токсическое действие аммиака проявляется на ЦНС: возникают обмороки, судороги, тремор, тошнота, рвота, а в тяжелых случаях и кома.

Для лечения гипераммониемии применяется бензойная кислота, которая, взаимодействуя с глицином, образует гиппуровую кислоту — продукт выводимый из организма с мочой. Объясните, почему образование гиппуровой кислоты способствует уменьшению содержания аммиака. Для обоснования ответа:

- а) перечислите источники аммиака в организме, напишите примеры реакций образования аммиака и укажите пути его обезвреживания в норме;
- б) укажите причины проявлений токсичности аммиака при гипераммониемиях;
- в) напишите реакцию синтеза глицина и его катаболизма и объясните, почему взаимодействие его с бензойной кислотой способствует уменьшению содержания аммиака.

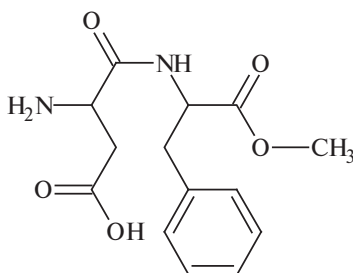
4. При острых отравлениях, сопровождающихся поражением функций печени, медикаментозная терапия направлена на уменьшение гипераммониемии и коррекцию метаболического алкалоза. С этой целью используют препарат гепа-мерц, представляющий комплекс орнитина и аспартата, который в кишечнике распадается на два составляющих его компонента. Эти компоненты и проявляют в печени лечебное действие. Объясните механизм снижения гипераммониемии и коррекции метаболического алкалоза с помощью препарата гепа-мерц. Для ответа:

- приведите реакции обезвреживания аммиака;
- опишите причины токсичности аммиака при гипераммониемии;
- объясните, почему при гипераммониемии необходимо корректировать метаболический алкалоз, и ответьте на вопрос задачи.

5. Аспартам — искусственный подсластитель, заменитель сахара (пищевая добавка E951). Он выпускается под различными торговыми марками как отдельно, так и в составе смесей сахарозаменителей. Входит в состав примерно 6000 различных видов продуктов, часто используется в диетических напитках и не содержащих сахара жевательных резинках.

По химическому строению аспартам — это метиловый эфир дипептида, образованного из аспартата и фенилаланина.

Химическая формула аспартама:



В организме человека аспартам распадается на фенилаланин, аспарагиновую кислоту и метиловый спирт. В данное время существует требование: на всех продуктах в перечне состава обязательно должно быть указано наличие аспартама. Особенно важно это для больных фенилкетонурией. Объясните, почему.

Для ответа на вопрос:

- приведите причину заболевания фенилкетонурией (ФКУ). Укажите, дефект какого фермента наблюдается при ФКУ. Напишите реакцию, катализируемую этим ферментом;
- напишите альтернативный путь превращения фенилаланина, характерный для ФКУ, и укажите аномальные производные фенилаланина, которые накапливаются в крови больных ФКУ.

6. Пожилой мужчина обратился к врачу с жалобами на акинезию (скованность движений), ригидность (напряжение мышц), тремор (непроизвольное дрожание) и депрессию. Объясните наблюдаемые симптомы. Для этого:

- а) назовите заболевание, связанное с этими симптомами, и напишите реакцию, блокирование которой приводит к данному заболеванию; укажите фермент и коферменты;
- б) укажите функции продукта написанной реакции в норме и объясните, почему его дефицит приводит к заболеванию;
- в) объясните причину депрессивного состояния у пациента;
- г) укажите пути лечения этого заболевания, назовите препараты, которые могут облегчить состояние больного, и объясните механизм их действия.

7. У новорожденной девочки в роддоме обнаружили темные пятна на пеленках. Проведенное обследование показало повышение содержания в моче гомогентизиновой кислоты и ее продукта окисления — алкаптона (хиноновый полифенол). Врач объяснил родителям, что это ранний признак наследственного заболевания, вполне совместимого с жизнью. Но позже (примерно к 30 годам) вследствие отложения алкаптона могут появиться пигментация склер, ушных раковин, признаки поражения опорно-двигательного аппарата. Радикального лечения этого заболевания нет, а симптоматическое лечение включает особую диету и использование больших доз аскорбиновой кислоты. Определите, о каком заболевании идет речь. Объясните причину его развития и механизм лечебного действия аскорбиновой кислоты. Для этого:

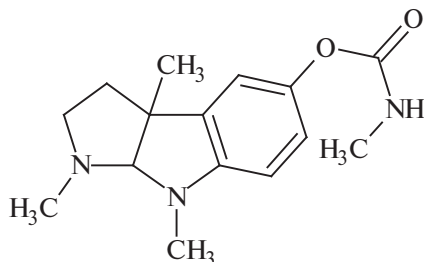
- а) укажите, с нарушением метаболизма какой аминокислоты связано описанное заболевание;
- б) напишите схему метаболизма этой аминокислоты, укажите фермент, дефицит которого имеет место в описанном заболевании; назовите это заболевание;
- в) объясните, какие ограничения в диете можно рекомендовать и почему препараты аскорбиновой кислоты оказывают лечебное действие.

8. Клиническими проявлениями альбинизма являются: бледная кожа, цвет волос от белого до желтого, зрачки, кажущиеся красными, легко повреждающаяся солнечными лучами кожа. Могут также возникать проблемы со зрением (близорукость, косоглазие). На коже могут появляться предраковые образования. Объясните причину наблюдаемых проявлений. Для обоснования ответа напишите схему метаболического пути, нарушение которого приводит к альбинизму.

9. Для болезни Альцгеймера характерно снижение уровня нейромедиаторов, особенно ацетилхолина. С целью лечения болезни Альцгеймера легкой и средней тяжести применяют ингибиторы ацетилхолинэстеразы, которые проникают



через гематоэнцефалический барьер мозга, такие как галантамин, физиостигмин (ривастигмин). Галантамин — алкалоид, впервые выделенный из клубней подснежника. Галантамин и физиостигмин по химической природе относятся к третичным аминам. Строение физиостигмина:

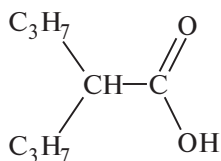


- Объясните механизм лечебного действия указанных препаратов. Для этого:
- укажите, какая аминокислота является предшественником для синтеза ацетилхолина, напишите реакцию его синтеза;
  - напишите реакцию, катализируемую ацетилхолинэстеразой; укажите ее значение;
  - определите, по какому механизму ингибируют ацетилхолинэстеразу указанные в задаче ингибиторы.

**10.** Известно, что для лечения сезонных депрессий часто применяют антидепрессанты растительного происхождения, такие как зверобой продырявленный. Препараты из зверобоя сочетают в себе действие сразу нескольких фармакологических групп антидепрессантов. Так, например, компоненты зверобоя увеличивают количество серотонина в клетках мозга, действуя на фермент, катализирующий реакцию его инактивации. Объясните механизм лекарственного действия препаратов, содержащих зверобой. Для этого:

- укажите, к какой группе азотсодержащих веществ относится серотонин;
- напишите реакцию синтеза серотонина и укажите его функции;
- назовите пути инактивации серотонина и напишите реакцию его окисления, на скорость которой влияет зверобой; укажите фермент.

**11.** Вальпроаты — это часто применяющиеся противосудорожные препараты. Они являются производными вальпроевой кислоты следующего строения:



Механизм действия вальпроатов включает индукцию декарбоксилазы глутаминовой кислоты и ингибирование ГАМК-аминотрансферазы. Объясните

механизм лечебного действия вальпроатов при эпилепсии. Для этого выполните следующие задания:

- а) приведите реакции, катализируемые декарбоксилазой глутамата и ГАМК-аминотрансферазой; назовите ферменты, коферменты, функции продуктов реакции;
- б) укажите причину изменения содержания ГАМК в нервной ткани;
- в) рассмотрите строение и определите, по какому механизму вальпроаты ингибируют указанные в задаче ферменты.

**12.** Антибиотик азасерин — структурный аналог глутамина, является мощным ингибитором синтеза пуриновых нуклеотидов и применялся в химиотерапии опухолей. Зная происхождение атомов гетероциклического кольца пурина, определите, какие этапы синтеза пуриновых нуклеотидов будут ингибированы при введении азасерина.

**13.** К врачу обратился пациент с жалобой на боли в суставах. Особенно часто приступы боли случаются по ночам — после переедания или приема алкоголя. Заболевание, по словам пациента, «проявляется внезапной и интенсивной болью, покраснением и «жаром» в суставе. Предположите, какое заболевание было диагностировано врачом на основании данных о повышенном содержании мочевой кислоты в суставной жидкости и крови. При ответе на вопрос:

- а) укажите возможные причины гиперурикемии, напишите схемы реакций, изменение скорости которых приводит к этому отклонению;
- б) предположите, какое лечение назначит врач, а также можно ли в ходе лечения полностью излечить болезнь;
- в) какой должна быть профилактика данного заболевания?

**14.** У ребенка на фоне мегалобластной анемии отмечено резкое снижение активности фермента УМФ-синтазы. По результатам анализов содержание оротовой кислоты в моче составляет более 1 г/сут (в норме синтезируется 600 мг/сут). Какое заболевание можно диагностировать? Для ответа на вопрос:

- а) приведите реакции, которые катализирует бифункциональный фермент УМФ-синтаза;
- б) укажите возможные последствия приведенного заболевания;
- в) почему для лечения этой болезни используют уридин? Напишите схему реакции, опишите механизм действия уридина;
- г) укажите возможные причины заболевания.

**15.** В быстро делящихся клетках индуцируется синтез ферментов, катализирующих образование дезоксирибонуклеотидов из рибонуклеотидов. Изобразите схемы процессов, приводящих к образованию субстратов для синтеза ДНК.

**Эталоны ответов к тестовым заданиям**

1. Б, В.
2. Г.
3. Б, Г.
4. 1 — Б, 2 — А, 3 — В.
5. А.
6. В, Г, Д.
7. Б, В.
8. 1 — Д, 2 — В, 3 — Г.
9. А, В, Г.
10. 1 — В, 2 — Б, 3 — А.
11. 1 — Д, 2 — Г, 3 — А.
- 12а. 1 — В, 2 — Д, 3 — А.
- 12б. 1 — Г, 2 — Б, 3 — В.
- 12в. 1 — Д, 2 — В, 3 — А.
13. А, Б, В, Г, Д.
14. Б, Г.
15. 1 — В, 2 — А, 3 — Б.
16. Б, В, Г, Д.
17. а) В; б) Б; в) В; г) В.
18. 1 — В, 2 — А, 3 — Д.
19. а) Б; б) А; в) Г; г) А; д) Б.
20. 1 — А, 2 — Б, 3 — Г.
21. 1 — Д, 2 — А, 3 — В.
22. Б, Д.
23. а) Б; б) В; в) А; г) Г; д) В.
24. А, В.
25. В.
26. А, Б, Д.
27. 1 — Д, 2 — А, 3 — Г.
28. А, Б, В.
29. 1 — Д, 2 — Г, 3 — В.
- 30а. 1 — Д, 2 — В, 3 — Б.
- 30б. 1 — В, 2 — А, 3 — Г.
- 30в. 1 — В, 2 — Д, 3 — Б.
31. Б, В.
32. В.

# 11

## Интеграция метаболизма

**Цели изучения.** Знать и уметь объяснять:

- классификацию гормонов, стимулы, вызывающие их секрецию в кровь, и механизмы передачи гормонального сигнала в клетку;
- роль гормонов в регуляции энергетического обмена в разные периоды жизнедеятельности организма: пищеварения, постабсорбтивного периода и голодания;
- изменения метаболизма при гипо- и гиперпродукции инсулина и контринсулярных гормонов (глюкагона, кортизола, адреналина);
- основные симптомы сахарного диабета, биохимические процессы, лежащие в их основе, острые и поздние осложнения заболевания и подходы к лечению;
- роль тиреоидных гормонов и соматотропина в росте и созревании клеток, патологии, связанные с гипо- и гиперпродукцией;
- действие гормонов, регулирующих водно-солевой обмен, и изменения метаболизма, вызванные нарушением их продукции: гиперальдостеронизм, несахарный диабет, почечная гипертензия;
- механизмы гормональной регуляции обмена кальция и фосфатов и последствия гипо- и гиперпродукции этих гормонов; гипо- и гиперпаратиреоз, рахит.

Интеграция метаболизма углеводов, жиров и белков обеспечивается:

- наличием в метаболических путях общих промежуточных продуктов;
- возможностью взаимопревращений веществ через общие метаболиты;
- использованием общих коферментов;
- существованием общего пути катаболизма и единой системы освобождения и использования энергии (дыхательная цепь);
- использованием сходных механизмов регуляции.

На рис. 11.1 представлена общая схема основных метаболических путей углеводов, белков и жиров, описанных в предыдущих главах.

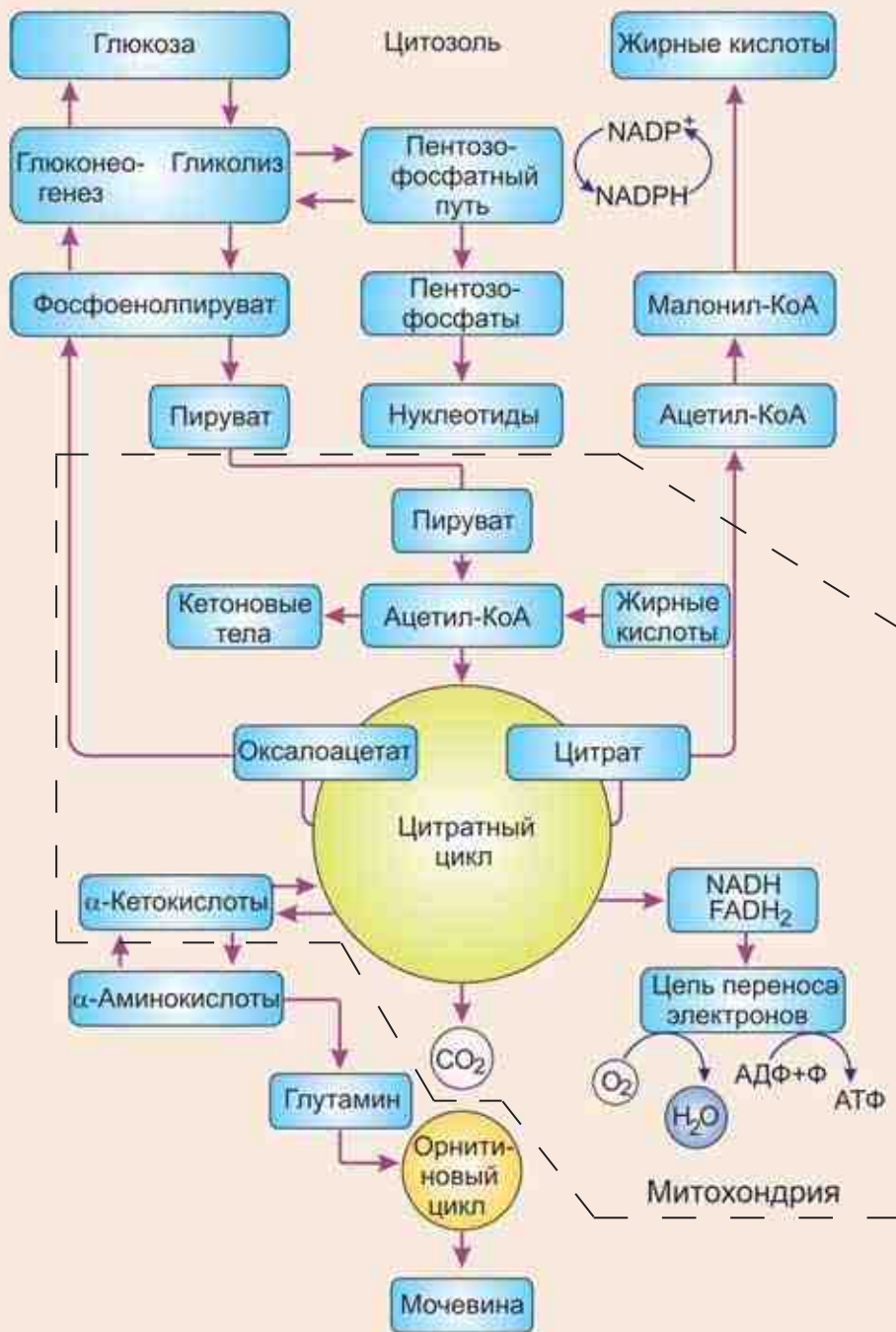


Рис. 11.1. Интеграция метаболизма

## 11.1. Компарментализация и регуляция метаболических путей

Существенную роль в контроле метаболизма играет разделение метаболических процессов по отдельным отсекам (компартаментам) клеток (табл. 11.1).

Таблица 11.1

Компарментализация основных метаболических путей

Компармент	Метаболический процесс
Цитозоль	Гликолиз Глюконеогенез Пентозофосфатный путь Биосинтез липидов Биосинтез пуринов и пиримидинов
Митохондрия	Цитратный цикл $\beta$ -окисление жирных кислот Синтез кетоновых тел Дыхательная цепь

При рассмотрении табл. 11.1 можно сделать следующие выводы:

- метаболические процессы, связанные с биосинтезом и взаимопревращениями веществ, в основном связаны с цитозолем. NADPH, необходимый для реакций восстановления, образуется также в цитозоле в результате окислительной стадии пентозофосфатного пути превращения глюкозы;
- окислительные реакции в процессе катаболизма связаны с дыханием, протекают в митохондриях и используют в качестве коферментов  $\text{NAD}^+$  и флавопротеины.

Интеграция метаболических путей обеспечивает жизнедеятельность организма, а это:

- производство энергии в процессе окислительного распада пищевых веществ (механизмы высвобождения и использования энергии описаны ранее);
- биосинтез веществ и структурно-функциональных компонентов клетки.

### Образование ключевых метаболитов и восстановленных коферментов, необходимых для биосинтеза

**Ключевые метаболиты**, находящиеся в точках разветвления метаболических путей, обеспечивают переключение метаболизма с одного пути на другой в зависимости от потребностей организма. Эти вопросы частично рассматривались ранее, поэтому приведем лишь некоторые примеры.

**Глюкозо-6-фосфат** образуется в точке соединения и разветвления таких процессов, как депонирование глюкозы — синтез гликогена, использование запасенного энергетического материала — распад гликогена, пентозофосфатный путь, обеспечивающий образование NADPH, аэробный распад глюкозы, дающий организму энергию.

**Пируват** начинает путь катаболизма общий для углеводов, белков и жиров и открывает для них вход в цитратный цикл, где образуются метаболиты, используемые для глюконеогенеза и синтеза ряда аминокислот. Пируват тоже может быть субстратом для этих синтезов.

**Ацетил-КоА** включает белки, жиры и углеводы в первую реакцию цитратного цикла. Он также служит субстратом для синтеза кетонных тел. Кроме того, в период пищеварения ацетил-КоА экспортируется в цитозоль в форме цитрата и используется для синтеза жирных кислот и холестерина. Превращение пирувата в ацетил-КоА необратимо, и, следовательно, невозможно превратить жирные кислоты в глюкозу.

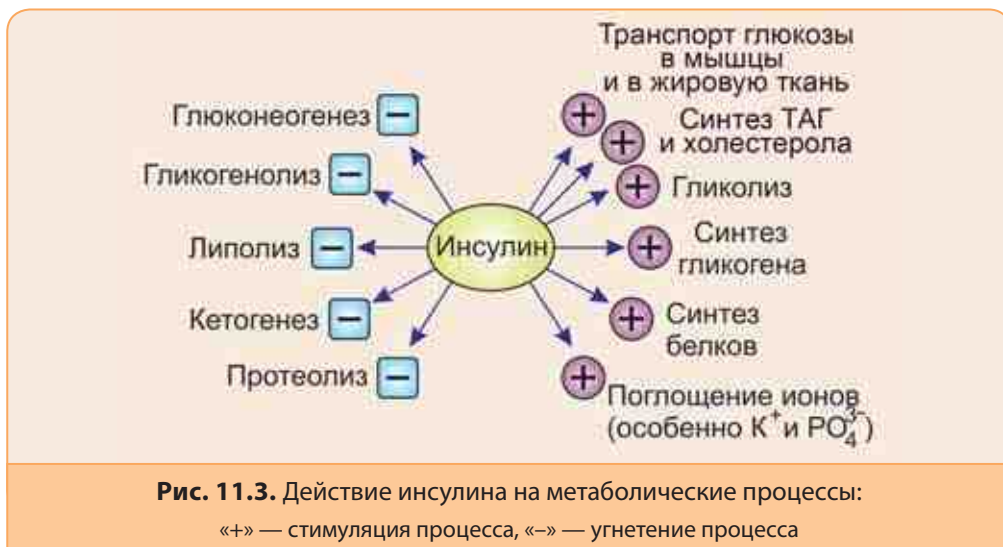
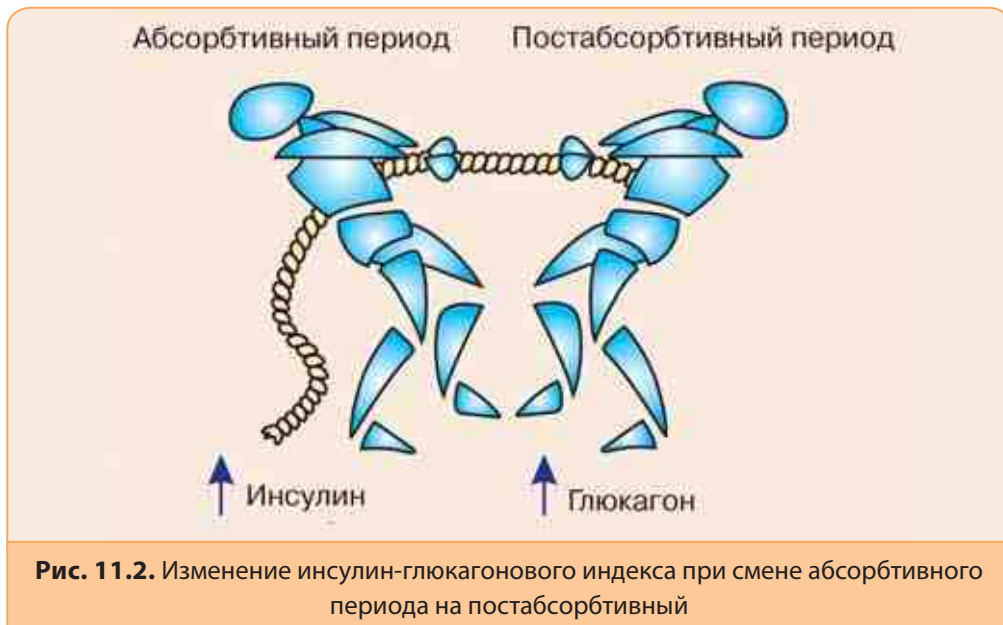
**Регуляторные механизмы** переключения одного метаболического пути на другой частично рассматривались ранее. Регуляция может осуществляться путем изменения концентрации ферментов, активности ферментов, концентрации субстратов, продуктов, а также кофакторов. Рассмотрим регуляцию метаболизма углеводов, жиров и белков под влиянием гормонов. Переключение метаболических путей под влиянием гормонов происходит постоянно в зависимости от ритма питания, состава пищи и физиологической активности организма.

**Инсулин и глюкагон** играют главную роль в регуляции метаболизма при смене абсорбтивного и постабсорбтивного периодов. Главным переключающим фактором в печени является **инсулин-глюкагоновый индекс** (рис. 11.2), отражающий относительную концентрацию этих гормонов при смене абсорбтивного состояния организма на постабсорбтивное. Характеристика строения и механизма действия инсулина и глюкагона даны в разделах 5 и 8.

**В период пищеварения** влияние гормонов направлено на запасание веществ-энергоносителей для использования их в последующем. После всасывания из кишечника концентрация глюкозы в крови увеличивается, и это является стимулом для секреции **инсулина**. Последний стимулирует процессы депонирования всех мономеров, образовавшихся в результате переваривания. Так, инсулин ускоряет синтез гликогена в печени и мышцах, синтез липидов и белков. Инсулин увеличивает поглощение глюкозы некоторыми клетками и таким образом ускоряет пути ее использования (рис. 11.3).

Эффекты инсулина на метаболические процессы можно разделить на три группы (табл. 11.2).

1. Эффекты, проявляющиеся в течение секунд, — влияние на транспорт глюкозы в клетки мышечной и жировой ткани, на транспорт натрия, кальция, жирных кислот.



2. Эффекты, проявляющиеся в течение минут, — изменение активности ферментов путем фосфорилирования и дефосфорилирования.

3. Медленные эффекты, проявляющиеся от минут до часов, — индукция и репрессия синтеза ферментов.

Очень быстрые эффекты инсулина обусловлены влиянием на локализацию и конформацию белков. Например:



- перемещение белков-переносчиков глюкозы ГЛЮТ-4 из цитозоля в мембрану;
- перемещение фосфодиэстеразы из мембраны в цитозоль с последующим снижением концентрации цАМФ в клетке, поскольку повышение концентрации цАМФ повышает активность протеинкиназы А и ускоряет фосфорилирование  $\beta$ -субъединиц рецептора инсулина по остаткам серина и треонина, снижая его сродство к инсулину.

Таблица 11.2

## Влияние инсулина на некоторые регуляторные ферменты

Печень	Мышцы	Жировая ткань
<i>Активация ферментов путем дефосфорилирования</i>		
1. Фосфодиэстераза 2. Пируваткиназа 3. Пируватдегидрогеназа 4. Фосфатаза гликогенсинтазы и гликогенфосфорилазы 5. Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа 6. Ацетил-КоА-карбоксилаза	1. Фосфодиэстераза 2. Пируваткиназа 3. Пируватдегидрогеназа 4. Фосфатаза гликогенсинтазы	1. ЛП-липаза 2. Пируваткиназа 3. Ацетил-КоА-карбоксилаза
<i>Индукция синтеза ферментов</i>		
1. Фосфофруктокиназа 2. Глюкокиназа 3. Цитратлиаза 4. Ацетил-КоА-карбоксилаза 5. Пальмитатсинтаза 6. Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа 7. Пируваткиназа 8. Малик-фермент 9. Ацетил-КоА-карбоксилаза	1. Фосфофруктокиназа	1. Пальмитатсинтаза 2. Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа 3. Фосфофруктокиназа 4. Ацетил-КоА-карбоксилаза
<i>Репрессия синтеза ферментов</i>		
1. Фосфоенолпируваткарбоксикиназа		

В **постабсорбтивный период** концентрация глюкозы снижается. В результате этого снижается секреция инсулина и уменьшается поглощение глюкозы всеми тканями, кроме нервной. Низкая концентрация глюкозы в крови является сигналом для секреции **глюкагона** — контринсулярного гормона.

**Глюкагон** ускоряет распад гликогена и усиливает мобилизацию триацилглицеролов, переключая ткани преимущественно на окисление жирных кислот и кетонных тел. В то же время глюкагон и кортизол ускоряют глюконеогенез из аминокислот, лактата и глицерола для поддержания концентрации глюкозы

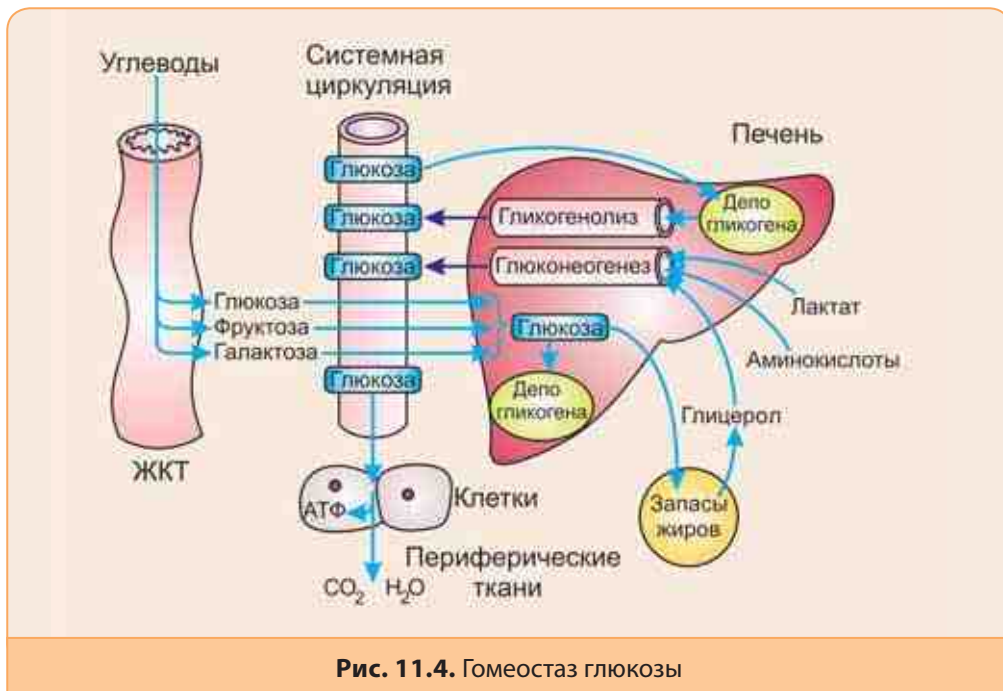


Рис. 11.4. Гомеостаз глюкозы

в крови на постоянном уровне. Это необходимо, так как для энергоснабжения мозг, нервная ткань, эритроциты и некоторые другие ткани активно используют глюкозу в качестве основного субстрата окисления (рис. 11.4).

К контринсулярным гормонам принадлежат также **адреналин** и **кортизол**. Они обеспечивают повышение концентрации глюкозы.

**Адреналин.** Стимулом для выделения в кровь гормона является острая стрессовая ситуация и (тяжелая) интенсивная физическая работа. Он синтезируется вместе с норадреналином в клетках мозгового слоя надпочечников из тирозина, запасается в гранулах и секретируется из них путем экзоцитоза.  $T_{1/2}$  адреналина составляет 10–30 с. За это время он достигает клеток-мишеней и передает сигнал с помощью  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренергических рецепторов. Взаимодействие гормона с  $\beta$ -рецепторами активирует аденилатциклазную систему, тогда как связывание с  $\alpha_2$ -рецептором ее ингибирует. Связывание адреналина с  $\alpha_1$ -рецептором сопровождается активацией фосфолипазы С и включением инозитолфосфатной системы передачи сигнала.

Основными **органами-мишенями** для **адреналина** являются **печень**, **мышцы** и **жировая ткань**. Под влиянием гормона происходит мобилизация энергоресурсов организма: мобилизация гликогена в печени и мышцах, гидролиз жиров в жировой ткани.

Расщепление гликогена ускоряется за счет фосфорилирования и активации гликогенфосфорилазы с одновременным снижением активности гликогенсинтазы (см. раздел 8).

В жировой ткани фосфорилируется и тем самым активируется гормончувствительная ТАГ-липаза. В кровь поступают жирные кислоты и глицерол (см. раздел 9).

**Кортизол.** Сигналом для увеличения концентрации кортизола в крови служит широкий спектр стимулов: снижение концентрации глюкозы в крови, эмоциональное состояние, инфекции, травмы, боль, охлаждение и многое другое. Эти сигналы действуют непосредственно не на надпочечники, а реализуются через гипоталамус-гипофизарную систему. Первоначально они стимулируют в клетках гипоталамуса синтез и секрецию кортикотропин-либерина, который по отросткам нейронов поступает в гипофиз, где ускоряет секрецию в кровь кортикотропина или адренокортикотропного гормона (АКТГ). Последний улавливается рецепторами клеток коры надпочечников и через аденилатциклазную систему активирует ферменты, участвующие в синтезе кортизола из холестерина, который, в свою очередь, образуется *de novo* из ацетил-КоА либо поступает в клетки в составе ЛПНП.

**Органами-мишенями** гормона служат **печень, мышцы, соединительная и лимфоидная ткань**. Передачу сигнала в ткани кортизол осуществляет через внутриклеточные рецепторы, расположенные в цитозоле клеток путем регуляции транскрипции определенных генов.

В печени гормон стимулирует синтез белков, главным образом ферментов, участвующих в глюконеогенезе из аминокислот: тирозинаминотрансферазы, серинтреониндегидратазы, фосфоенолпируваткарбоксихиназы.

В то же время кортизол тормозит синтез белков в мышцах, соединительной и лимфоидной тканях, тем самым повышая концентрацию в крови аминокислот. Они поступают в основном в печень и становятся субстратами синтеза глюкозы и мочевины. При этом концентрация глюкозы возрастает даже при отсутствии запасов гликогена в печени.

**Стероидный диабет** возникает при избыточном образовании кортикостероидов (прежде всего кортизола), которое может быть вызвано опухолью надпочечников, гипофиза или нарушением образования либеринов в гипоталамусе, а также опухолью в бронхах, тимусе, поджелудочной железе, выделяющими кортикотропинподобные вещества.

Характерными признаками заболевания являются:

- снижение толерантности к глюкозе и **гиперглюкоземия**. Концентрация глюкозы может превышать почечный барьер, и это сопровождается **глюкозурией**;
- **азотемия** сопутствует этому состоянию и возникает как результат повышенного синтеза мочевины;
- **остеопороз**, вызванный нарушением образования соединительной ткани, а точнее, коллагена и гликозамингликанов;
- **гипертония** сопровождает это заболевание и обусловлена повышенной продукцией альдостерона и самого кортизола, которые обеспечивают поддержку NaCl и H<sub>2</sub>O.

Таблица 11.3

Строение, механизм действия и основные эффекты гормонов, регулирующих метаболизм углеводов, белков и жиров

Гормон и место его синтеза	Строение	Сигнал для секреции	Органы-мишени	Механизм передачи сигнала	Изменение метаболизма в клетках-мишенях
Инсулин, β-клетки поджелудочной железы	Белок	↑ Концентрация глюкозы в крови	Печень	Через мембранный рецептор — тирозиную PKазу	↑ Синтез гликогена
					↑ Синтез белка
			Мышцы		↓ Глюконеогенез
					↑ Синтез ТАГ
			Жировая ткань		↑ Синтез холестерина
					↑ Синтез гликогена
Глюкагон, α-клетки поджелудочной железы	Пептид	↓ Концентрация глюкозы в крови	Печень	Через мембранный рецептор и АЦазную систему	↑ Синтез белка
					↑ Транспорт глюкозы в клетку
Адреналин, клетки мозгового слоя надпочечников	Производное тирозина	Сигнал ЦНС	Жировая ткань		↑ Синтез жиров из глюкозы
					↑ Транспорт глюкозы в клетку
Кортизол, клетки коркового слоя надпочечников	Стероид	↓ Концентрация глюкозы в крови, стимулы, опосредованные кортикотропином	Печень	Через плазматические рецепторы	↑ Распад гликогена
					↑ Глюконеогенез
			Мышцы		↑ Индукция синтеза ферментов глюконеогенеза и катаболизма аминокислот
					↑ Распад гликогена
			Жировая ткань		↑ Липолиз
					↑ Липолиз
Кортизол, клетки коркового слоя надпочечников			Жировая ткань		↑ Катаболизм белков
					↑ Поступление аминокислот в клетку

В клинике в зависимости от первопричины гиперкортицизма различают собственно **болезнь Иценко–Кушинга**, вызванную опухолями гипофиза. Для лечения этой патологии эффективен дексаметазол — структурный аналог кортизола, способный подавлять секрецию АКТГ. Все остальные причины гиперкортицизма объединяют под названием **синдром Иценко–Кушинга**, для лечения которого дексаметазон не эффективен.

В табл. 11.3 показаны строение, механизм действия и основные эффекты инсулина, глюкогона, андреналина и кортизола на органы-мишени.

## 11.2. Сахарный диабет

Сахарный диабет (Diabetes mellitus) — широко распространенное заболевание, которое наблюдается при абсолютном или относительном дефиците инсулина. Нехватка этого пептидного гормона отражается главным образом на обмене углеводов и липидов. Сахарный диабет встречается в двух формах. При диабете I типа (инсулинзависимом сахарном диабете) уже в раннем возрасте происходит гибель инсулинсинтезирующих клеток в результате аутоиммунной реакции. Менее тяжелый диабет II типа (инсулиннезависимая форма) обычно проявляется в более пожилом возрасте. Он может быть вызван различными причинами, например пониженной секрецией инсулина или нарушением функций рецептора инсулина.

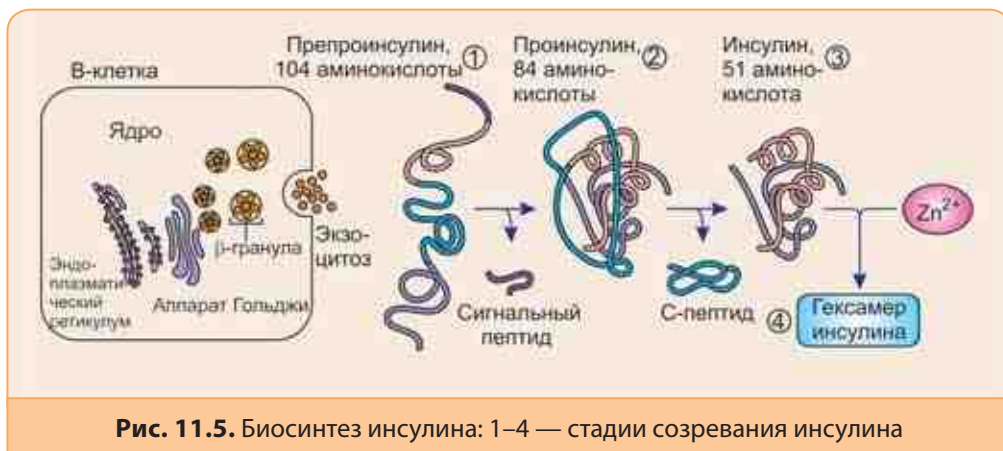
### Биосинтез инсулина

Инсулин синтезируется в  $\beta$ -клетках островков Лангерганса поджелудочной железы. Как и многие секреторные белки, предшественник гормона (**препроинсулин**) содержит сигнальный пептид, который направляет пептидную цепь внутрь эндоплазматического ретикулула, где после отщепления сигнального пептида и замыкания дисульфидных мостиков образуется **проинсулин**. Последний поступает в аппарат Гольджи и депонируется в клеточных везикулах,  $\beta$ -гранулах. В этих гранулах путем отщепления **С-пептида** образуется зрелый инсулин, который сохраняется в форме цинксодержащего гексамера вплоть до секреции (рис. 11.5).

### Последствия дефицита инсулина

Недостаточность инсулина ведет к глубоким нарушениям промежуточного метаболизма, что и наблюдается у больных сахарным диабетом.

Характерный признак заболевания — повышение концентрации глюкозы в крови с 5 мМ (90 мг/дл) до 9 мМ (160 мг/дл) и выше — **гипергликемия** (повышенный уровень глюкозы в крови). В мышцах и жировой ткани, двух наиболее важных потребителях глюкозы, нарушаются процессы усвоения и утилизации глюкозы в результате исчезновения из состава мембран ГЛЮТ-4 (их появление в мембранах



зависит от инсулина). В связи с дефицитом инсулина печень также утрачивает способность использовать глюкозу крови на синтез гликогена и ТАГ. Одновременно в связи с повышением в крови концентрации глюкагона и кортизола повышается глюконеогенез и усиливается протеолиз в мышцах. При сахарном диабете инсулин-глюкагоновый индекс снижен. Это связано не только с уменьшением секреции инсулина, но и с увеличением секреции глюкагона (инсулин ингибирует секрецию глюкагона). В результате ослаблена стимуляция процессов складирования и усилена стимуляция мобилизации запасов, усилена настолько, что печень, мышцы, жировая ткань даже после приема пищи функционируют в режиме постабсорбтивного состояния. В этой драматической коллизии продукты переваривания, а также их метаболиты вместо того, чтобы складироваться в форме гликогена и жиров, циркулируют в крови. Для всех форм сахарного диабета характерна сниженная толерантность к глюкозе, т.е. гипергликоземия после приема пищи или даже натошак.

Это еще более увеличивает уровень глюкозы в крови. Нарушение реабсорбции глюкозы в почках при концентрации в плазме 9 мМ (180 мг/дл) и выше приводит к ее выведению с мочой — **глюкозурия**.

Особенно серьезные последствия имеет повышение скорости катаболизма жиров. Накапливающиеся в больших количествах жирные кислоты частично используются в печени в синтезе липопротеинов, в основном ЛПОНП — **гиперлипидемия**, остальные распадаются до ацетил-КоА. Избыточные количества ацетил-КоА, возникающие в результате неспособности цитратного цикла полностью его утилизировать, превращаются в **кетонотел**. Кетонотел — ацетоуксусная и β-гидроксимасляная кислоты — повышают концентрацию протонов и снижают рН крови. Вследствие этого может возникать тяжелый **метаболический ацидоз** (диабетическая кома). Образующийся ацетон придает дыханию больных характерный запах. Кетонотел удаляются с мочой — **кетонурия**.

При неадекватном лечении сахарный диабет может приводить к долгосрочным осложнениям: изменению состояния кровеносных сосудов — **диабетиче-**

ские ангиопатии, повреждению почек — нефропатии, нервной системы и глаз, например хрусталика — катаракта (рис. 11.6).

**Коматозные состояния (острые осложнения) при диабете развиваются в результате нарушения обмена глюкозы и жиров.**

Коматозные состояния при сахарном диабете могут быть разного патогенеза. Различают три основные формы.

1. Кетоацидотическая кома.
2. Гиперосмолярная кома.
3. Лактатацидотическая кома с выраженной гипоксией.

Кроме того, при инсулинотерапии сахарного диабета может быть **гипогликемическая кома**, связанная с передозировкой инсулина. Первые три основные формы коматозного состояния практически никогда не встречаются в чистом

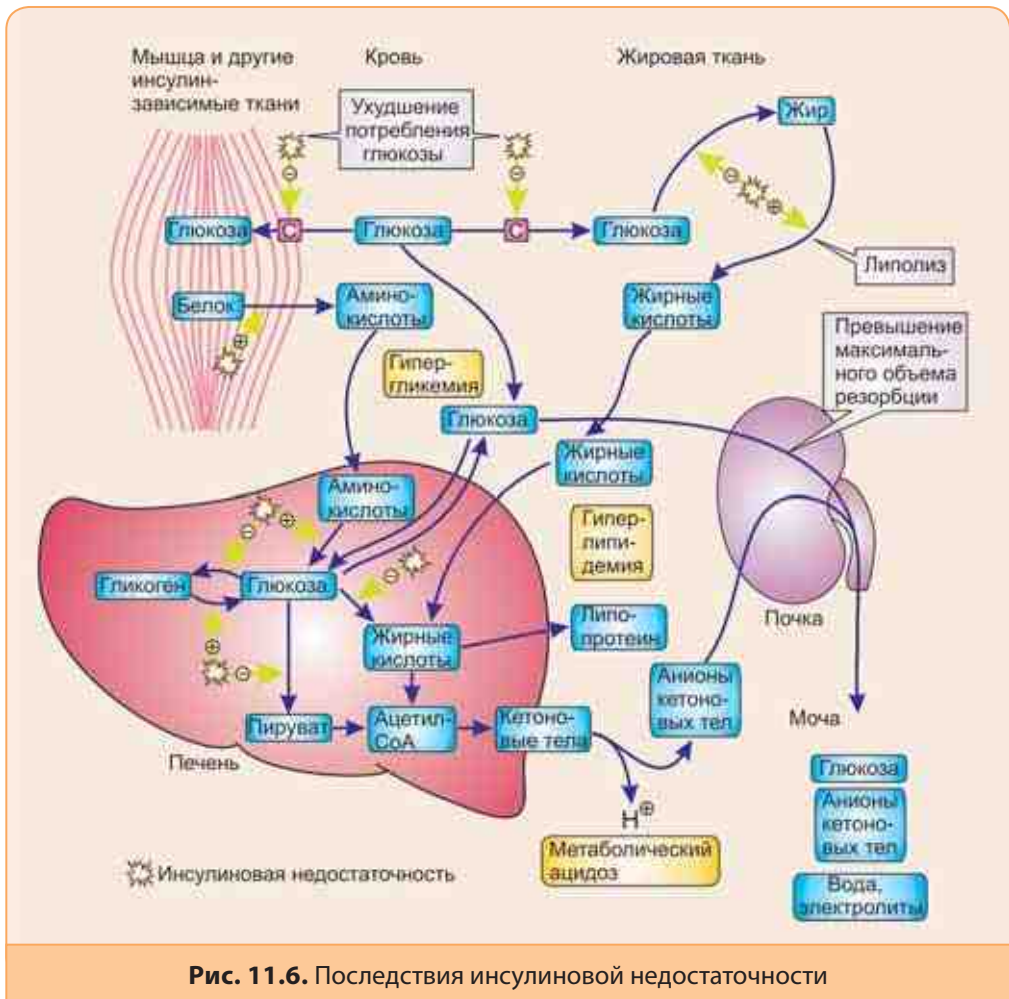


Рис. 11.6. Последствия инсулиновой недостаточности

виде, однако обычно преобладают проявления какой-нибудь одной из форм (часто гиперосмолярной).

Первичной причиной кетоацидоза является инсулиновая недостаточность: в период комы С-пептид, отщепляющийся от молекулы проинсулина, и иммунореактивный инсулин (ИРИ) в крови не определяются. Гипергликемия отмечается всегда: 20–30 ммоль/л, а иногда и более. Ацидоз при диабетической коме является следствием накопления кетоновых тел, а также лактата и пирувата. Концентрация кетоновых тел достигает 2 ммоль/дл (в 200 раз больше нормы); она повышается не только вследствие синтеза в печени, но и потому, что снижается экскреция кетоновых тел с мочой, которая часто отмечается при коме. Снижение рН крови наблюдается всегда до 7 и ниже (норма 7,4).

Развивается дегидратация, дефицит воды может быть до 10% от общей массы тела. Количество циркулирующей жидкости уменьшается на 25–30%, в результате снижается кровяное давление.

Кислородное и энергетическое голодание миокарда, уменьшение объема крови ведут к сердечно-сосудистой недостаточности.

Диабетическая кома развивается, как правило, медленно, в течение нескольких дней, но иногда может возникнуть за несколько часов. Диабетическая кома требует немедленного лечения, которое включает следующие мероприятия:

- ликвидацию инсулиновой недостаточности путем введения инсулина в дозах, обеспечивающих постепенное снижение концентрации глюкозы в крови до уровня, близкого к нормальному, регидратацию организма путем введения жидкости;
- восстановление нормального солевого состава и рН жидкостей организма путем введения соответствующих солевых растворов;
- восстановление запасов гликогена в организме.

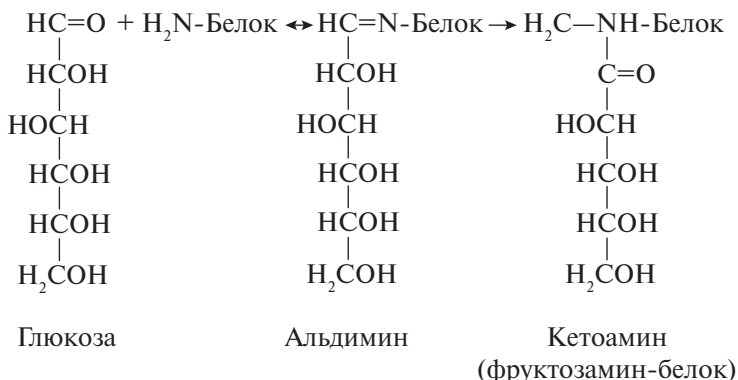
Проявления комы обычно ликвидируются в течение 2–3 дней при непрерывно продолжающемся лечении, причем лечение в первые несколько часов имеет решающее значение для спасения жизни больного.

До развития методов лечения диабета инсулином больные умирали вскоре после начала болезни от диабетической комы. Но и теперь кома наблюдается нередко. В частности, первое проявление болезни в 15–30% случаев сопровождается кетоацидозом и комой. Смертность от диабетической комы остается высокой — от 1 до 30%. Но основной причиной смерти больных диабетом в настоящее время являются поздние осложнения.

**Гликирование белков — одна из главных причин поздних осложнений сахарного диабета.**

Поздние осложнения сахарного диабета связаны прежде всего с повреждением кровеносных сосудов (диабетические ангиопатии). Основной механизм повреждения тканей — **гликирование** (гликозилирование) **белков**, неферментативная реакция глюкозы со свободными аминогруппами белковой молекулы (Лиз, Арг, N-концевая аминокислота):





При этом образуется нестабильная альдиминовая группировка, которая может превращаться в ряд других, более стабильных соединений — **ранние продукты гликозилирования**. Понятно, что при этом функции белка могут быть нарушены в результате изменения заряда белковой молекулы, ее конформации или блокирования активного центра.

Гликозилирование — медленная реакция, в тканях здоровых людей обнаруживаются лишь небольшие количества гликозилированных белков. При гипергликемии реакция существенно ускоряется. Например, у больных диабетом в состоянии гипергликемии содержание одного из гликозилированных гемоглобинов — HbA1c — в течение 2–3 недель увеличивается в 2–3 раза. В крови человека содержится ряд гликозилированных гемоглобинов. Обычно определяют HbA1c, который содержится в наибольшей концентрации — в норме около 5% от всего гемоглобина; при диабете концентрация увеличивается в 2–3 раза. HbA1c определяют не только для диагностики, но и для контроля эффективности компенсации гликемии при инсулинотерапии.

Степень гликозилирования разных белков неодинакова; в основном она зависит от скорости обновления данного белка. В медленно обменивающихся белках накапливается больше модифицированных аминокислот. Кроме того, в таких белках происходят дальнейшие изменения углеводных остатков — перестройки структуры, окислительные превращения, в результате которых образуются разнообразные **поздние продукты гликозилирования** (ППГ), часто коричневого цвета, флуоресцирующие, и некоторые из них обладают высокой реакционной активностью и способностью дополнительно повреждать белки, в том числе образовывать поперечные сшивки между молекулами белков. К медленно обменивающимся белкам относятся многие белки соединительнотканых образований, межклеточного матрикса, базальных мембран. К тому же белки этих структур непосредственно контактируют с межклеточной жидкостью, в которой концентрация глюкозы такая же, как в крови (в клетках она обычно гораздо ниже в результате использования глюкозы в метаболических процессах). В этих структурах ППГ накапливается с возрастом, и накопление сильно ускоряется при сахарном диабете.

## Диабетические ангиопатии

Первичные проявления ангиопатий связаны с повреждением базальных мембран сосудов. Базальные мембраны (БМ) представляют собой пленки, на которых «растут» все клетки организма, кроме клеток соединительной ткани и крови: по одну сторону располагаются клетка или слой клеток, а другой стороной БМ контактирует с межклеточным матриксом. Эндотелий кровеносных сосудов, в том числе капилляров, тоже располагается на базальных мембранах. В отличие от всех прочих органов в капиллярах почечного клубочка БМ трехслойна, а клетки располагаются по обе ее стороны.

**Диабетические макроангиопатии.** Поражения крупных и средних сосудов сердца, мозга, нижних конечностей обычно имеют форму атеросклероза, однако развиваются в гораздо более раннем возрасте, чем у лиц, не страдающих диабетом. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний при диабете примерно втрое больше, чем при других формах сердечно-сосудистых заболеваний.

Большинство патологических изменений артерий происходит в интиме. Повреждение в результате гликирования может начинаться с БМ интимы, в результате изменяется реактивность клеток (эндотелиальных, гладкомышечных, макрофагов) и начинается поглощение липопротеинов и образование бляшки. Этому способствует хронически повышенное содержание ЛПОНП (атерогенные ЛП) в крови больных диабетом.

Возможен и другой механизм повреждения артериальной стенки при сахарном диабете — гликирование белков, в частности коллагена и эластина, в среднем (*media*) и наружном (*adventitia*) слоях. Механические свойства упорядоченных сетевых структур, построенных из коллагена и эластина, имеют решающее значение для функционирования артерий.

## Диагностика и лечение сахарного диабета

Диагноз сахарного диабета часто можно поставить уже на основе жалоб больного на полиурию, полидипсию, полифагию, ощущение сухости во рту. Однако нередко необходимы специальные исследования, в том числе лабораторные.

**Толерантность к глюкозе** определяют по ее концентрации натощак и после сахарной нагрузки. Когда концентрация глюкозы в плазме венозной крови в пределах нормы, т.е. не превышает 6,4 ммоль/л (у детей 7,2 ммоль/л) и возвращается к норме через 1,2–2 ч, то это является показателем здоровья пациента. Если концентрация глюкозы натощак больше 7,8 ммоль/л, то это свидетельствует о сахарном диабете, и в этом случае нет необходимости проводить тест толерантности к глюкозе. В ходе лечения концентрация глюкозы нормализуется, хотя содержание HbA1c может оставаться повышенным.

Это возможно потому, что концентрация гликозилированного гемоглобина пропорциональна усредненной концентрации глюкозы в крови за последние несколько недель.

**Альбуминурия.** В норме с мочой выводится за сутки в среднем 8 мг альбумина. Состояние, когда суточное выведение альбумина достигает 30–300 мг, называют микроальбуминурией; при этом концентрация альбумина в моче равна 20–200 мг/л. При инсулинозависимом сахарном диабете микроальбуминурия редко бывает в период 5–10 лет после постановки диагноза диабета, а появившись — непрерывно увеличивается на 15–40% в год. Микроальбуминурия является предвестником диабетической нефропатии, которая развивается через 6–12 лет после начала микроальбуминурии.

Основные традиционные методы лечения инсулинозависимого сахарного диабета — это диетотерапия, инсулинотерапия, а также специфические методы лечения осложнений.

К диете при лечении диабета предъявляют строгие требования: 4–5-кратный прием пищи в течение суток, исключение легкоусвояемых («быстрых») углеводов (сахара, пива, спиртных напитков, сиропов, соков, сладких вин, пирожных, печенья, бананов, винограда и подобных им продуктов). Иногда соблюдение диеты можно использовать как единственный метод лечения. Однако гораздо чаще приходится прибегать и к другим методам, прежде всего к инсулинотерапии. Инсулинотерапия остается основным методом лечения. Она имеет целью поддерживать концентрацию инсулина в крови и препятствовать нарушениям складирования энергоносителей, в основном гликогена и жиров.

Сахаропонижающие препараты наиболее широко и эффективно применяются для лечения инсулинонезависимого сахарного диабета. Они представляют собой производные сульфонилмочевины или бигуаниды. Механизм действия этих лекарств, найденных эмпирически, до сих пор остается не вполне ясным. Общим для них является то, что они снижают концентрацию глюкозы в крови.

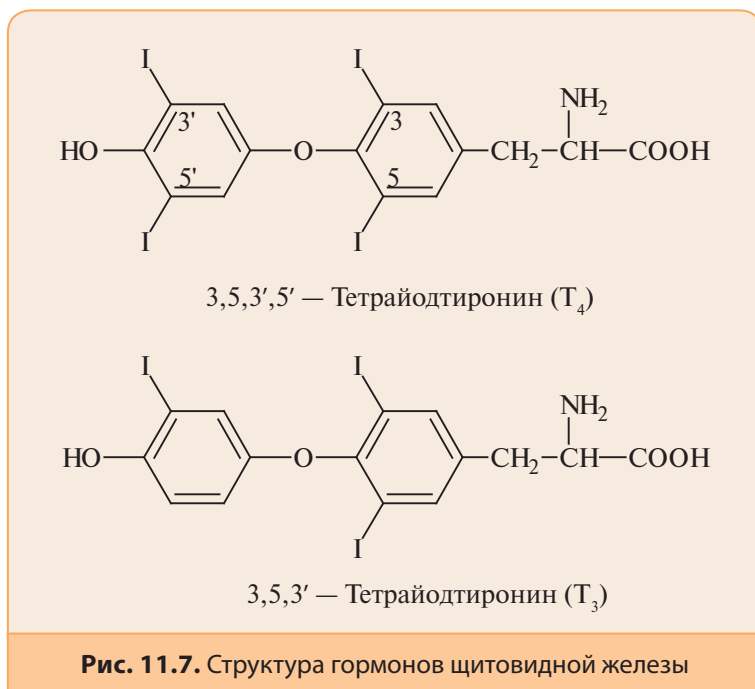
## **Гормоны, регулирующие рост и энергетические потребности тканей**

Основными гормонами, контролирующими рост, дифференцировку и энергообеспечение клеток в процессе роста, являются **йодтиронины** и **соматотропин**, или **гормон роста** (ГР).

Йодтиронины — производные аминокислоты тирозина. Они синтезируются в щитовидной железе в составе белка — **тиреоглобулина** (ТГ), который образуется на рибосомах эндоплазматического ретикулума и содержит большое количество остатков тирозина (115 остатков Тир на молекулу ТГ). С помощью аппарата Гольджи ТГ доставляется к плазматической мембране и экскретируется во внеклеточный коллоид. Сюда же в коллоид поступают ионы  $I^+$ , которые перед этим концентрируются и окисляются в клетках щитовидной железы. Фермент **тиреопероксидаза** йодирует остатки тирозина в составе ТГ до моно- и дийодтирозинов, конденсирует их с образованием три- и тетраидтиронинов. Модифицированный таким образом ТГ снова поступает в клетки, где под дей-

ствием лизосомальных ферментов расщепляется с освобождением **трийодтиронина** ( $T_3$ ) и **тироксина** ( $T_4$ ), или **тетрайодтиронина** (рис. 11.7).

Гормоны транспортируются по крови в комплексе с тироксинсвязывающим белком. Биологически активной формой йодтиронинов является несвязанный с белком  $T_3$ , у которого сродство к рецепторам в 10 раз выше, чем у  $T_4$ . Последний рассматривают как запасную форму гормона, легко превращающуюся в печени в  $T_3$ .



Тиреоидные гормоны легко проходят плазматическую и ядерную мембраны клеток и взаимодействуют с рецепторными белками, входящими в состав хроматина.

Они регулируют:

- рост и дифференцировку клеток;
- энергообеспечение тканей.

Синтез и секреция гормонов контролируется гипоталамо-гипофизарной системой.

В результате воспаления, избыточного поступления йода, аутоиммунных реакций может возникнуть **гипертиреоз**. Характерными признаками заболевания являются: увеличение размеров щитовидной железы (зоб), увеличение основного обмена и потеря массы тела, мышечная слабость, повышенная температура, учащение сердцебиений, потливость и экзофтальм (пучеглазие).

Вследствие недостаточности йодтиронинов развивается **гипотиреоз**. У новорожденных он приводит к множественным нарушениям физического развития и необратимой задержке умственного развития — **кретинизму**.

У взрослых сопровождается снижением частоты сердечных сокращений, снижением основного обмена, вялостью, сонливостью, увеличением массы тела. При тяжелых формах наблюдается слизистый отек кожи и подкожной клетчатки — **микседема**. Частой причиной гипотиреоза у взрослых является **хронический аутоиммунный тиреоидит**, снижающий продукцию гормона. Тот же результат наблюдается при недостаточном поступлении йода из воды и почвы — **эндемический зоб**, сопровождающийся компенсаторным увеличением железы.

**Гормон роста (ГР)** синтезируется в соматотрофных клетках передней доли гипофиза. По структуре является одноцепочечным пептидом, состоящим из 191 аминокислотного остатка с двумя внутрицепочечными дисульфидными связями.

Рецепторы к ГР встречаются на многих тканях, основными из которых являются печень, кости, мышцы и жировая ткань. Гормон, взаимодействуя с мембранным рецептором, передает сигнал через тирозиновую протеинкиназу, подобно инсулину, и активацию фосфолипазы С. Секреция ГР особенно значима для постнатального роста, развития ребенка и нормального метаболизма углеводов, липидов, аминокислот, минерального обмена. ГР увеличивает:

- транспорт аминокислот в клетки мышц и ускоряет синтез белков, РНК, ДНК, обеспечивая рост тканей;
- концентрацию глюкозы за счет снижения ее утилизации периферическими тканями (в частности мышцами) и усиления глюконеогенеза из аминокислот, в печени возрастает синтез гликогена;
- липолиз в жировой ткани, поступление и окисление жирных кислот в печени;
- рост костей и связок, поддерживая положительный баланс кальция, магния и фосфатов и способствуя задержке  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  и  $\text{Cl}^-$ .

Недостаточная секреция ГР приводит к **карликовости**, тогда как избыточная секреция вызывает **гигантизм**. Избыточная секреция гормона после прекращения роста длинных костей приводит к **акромегалиям** (разрастанию отдельных органов).

### 11.3. Регуляция водно-солевого обмена

У человека массой 70 кг на долю воды приходится около 42 л, из них 28 л — это внутриклеточная, а 14 л — внеклеточная жидкость, из которых кровь составляет ~ 3,5 л. Среди веществ, растворенных в водных средах организма, ведущее место принадлежит ионам  $\text{Na}^+$ , обеспечивающим 95% осмотического давления плазмы

и интерстициальной жидкости. Резкие изменения в количестве воды и растворенных в ней солей опасно для жизни, поэтому в организме существуют механизмы, обеспечивающие поддержание этих параметров практически на постоянном уровне. Объем жидкости и концентрация NaCl регулируются:

- антидиуретическим гормоном (АДГ), или вазопрессином;
- ренин-ангиотензин-альдостероновой системой;
- предсердным натрийуретическим фактором (ПНФ).

**Антидиуретический гормон (АДГ)** представляет собой нонапептид (рис. 11.8).



**Рис. 11.8.** Строение антидиуретического гормона (АДГ), или вазопрессина

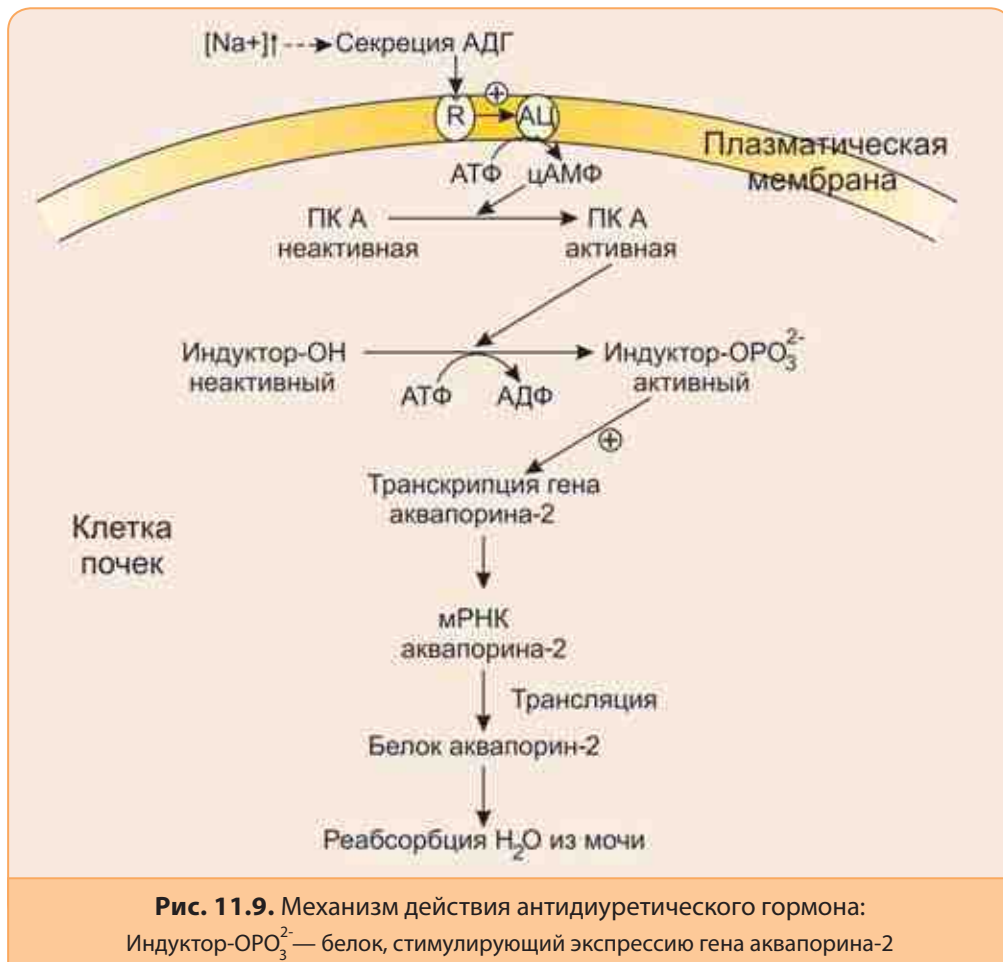
Гормон синтезируется в виде прогормона в нейронах гипоталамуса, транспортируется в заднюю долю гипофиза, где хранится в составе комплекса с белком **нейрофизинном**. В кровь секретируется при поступлении соответствующего сигнала. Первоначально АДГ был назван вазопрессином из-за способности суживать сосуды и повышать кровяное давление при введении в организм в фармакологических дозах.

Сигналом для секреции гормона является повышение осмотического давления тканевой жидкости. Для АДГ существует два типа рецепторов:  $V_1$  и  $V_2$ . Рецепторы  $V_2$  локализованы только на эпителиальных клетках почек и передают сигнал гормона через аденилатциклазную систему. Внутриклеточное фосфорилирование белков сопровождается активацией факторов транскрипции, участвующих в синтезе мРНК, кодирующей строение белка **аквапорина-2**. Будучи синтезирован, этот белок встраивается в мембрану клеток почечных канальцев, образует водные каналы и обеспечивает реабсорбцию воды (рис. 11.9).

В результате осмотическое давление внеклеточной жидкости уменьшается и устраняется стимул, вызвавший выделение АДГ из аксонов задней доли гипофиза в кровь.

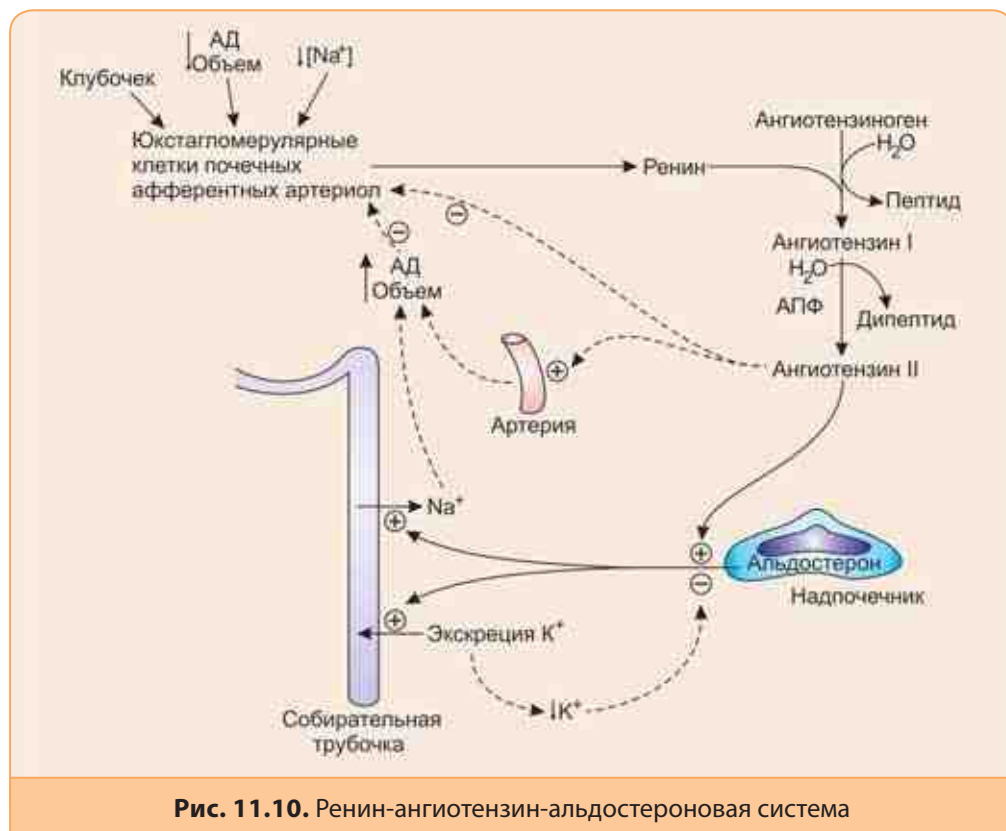
Все внепочечные рецепторы принадлежат к  $V_1$ -типу. Они работают через инозитолфосфатную систему передачи сигнала и за счет увеличения концентрации внутриклеточного  $\text{Ca}^{2+}$  обеспечивают вазоконстрикторное действие гормона на стенки сосудов.

В результате травм, инфекций, опухолей гипоталамуса или гипофиза, нарушений передачи сигнала АДГ в клетки почек синтез и секреция гормона снижаются. Это сопровождается увеличением экскреции разбавленной мочи — **полиурией** (в тяжелых случаях до 10 л/сут) и компенсаторным возникновением у больных чувства жажды. Патология получила название — **несахарный диабет**.



**Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС).** В регуляции давления и электролитного состава крови главенствующая роль принадлежит ренин-ангиотензин-альдостероновой системе (рис. 11.10). Активация этой системы происходит при снижении объема и давления крови, которое регистрируют барорецепторы почек. В ответ на поступивший сигнал в юкстагломерулярном аппарате почек синтезируется протеолитический фермент — **ренин**. Он секретируется в кровь, где взаимодействует с синтезированным в печени белком — **ангиотензиногеном** и отщепляет от него с N-конца декапептид — **ангиотензин I**.

Этот пептид подвергается дополнительному гидролизу под действием другой протеазы — **ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)**, или карбоксидипептидилпептидазы. АПФ синтезируется в легких и обнаруживается в плазме крови и эндотелиальных клетках. Он отщепляет от ангиотензина I дипептид с C-конца и образуется октапептид — **ангиотензин II**, обладающий высокой физиологиче-



**Рис. 11.10.** Ренин-ангиотензин-альдостероновая система

ской активностью. Рецепторы к ангиотензину II имеются на гладкомышечных клетках, клетках коры надпочечников и канальцев нефрона. **Передача сигнала** в клетки мишени осуществляется через **инозитолфосфатную систему**.

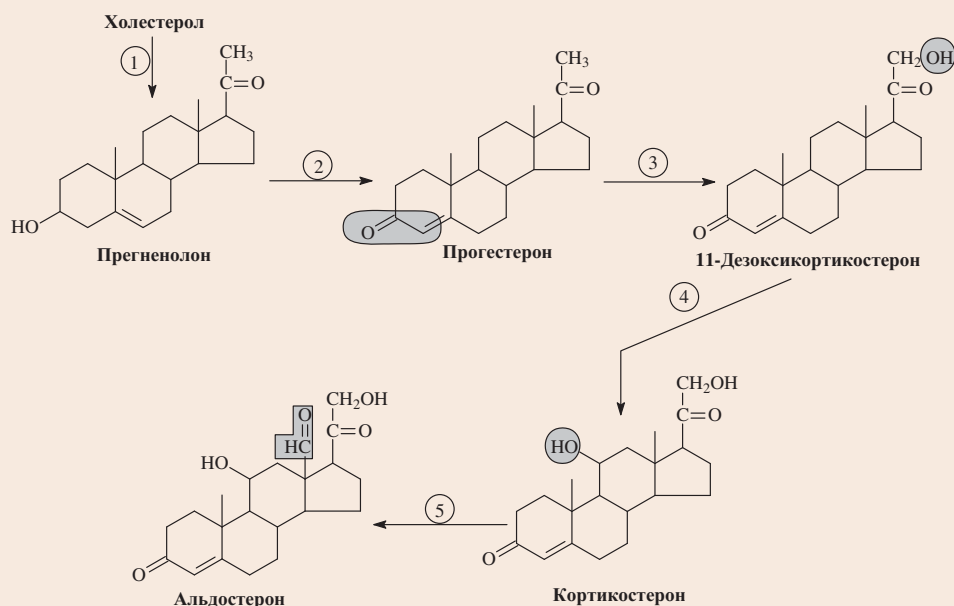
Ангиотензин II представляет собой самое сильное из существующих в организме сосудосуживающих средств. Сужая сосуды, он повышает артериальное давление, вызывает жажду и обуславливает питьевое поведение, стимулирует синтез и секрецию **альдостерона** и таким образом увеличивает осмотическое давление крови.

Альдостерон — гормон коры надпочечников, синтезируется из холестерина (рис. 11.11).

Его органами-мишенями являются клетки извитых канальцев нефронов (рис. 11.12). Будучи стероидным гормоном, альдостерон действует через **внутриклеточные рецепторы**, стимулируя синтез:

- белков-переносчиков  $Na^+$ , которые обеспечивают реабсорбцию ионов из первичной мочи в клетки;
- белков-переносчиков  $K^+$ , осуществляющих экскрецию этих ионов в мочу;





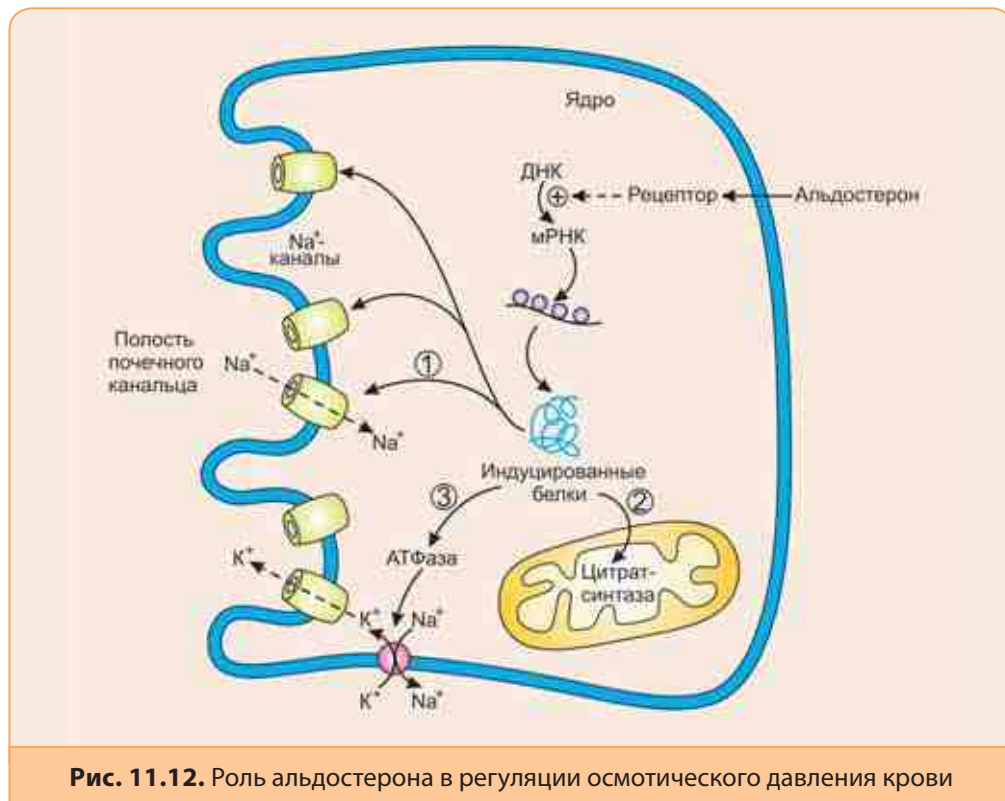
**Рис. 11.11.** Синтез альдостерона:

1 — цитохром P450 — отщепляющий боковую цепь фермент; 2 — 3β-гидроксистероид дегидрогеназа + Δ<sup>5,4</sup>-изомераза; 3 — 21-гидроксилаза; 4 — 11β-гидроксилаза; 5 — 18-гидроксилаза + 18-гидроксидегидрогеназа

- Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-АТФазы, поддерживающей разность концентрации ионов на плазматической мембране клеток;
- ферментов цитратного цикла, обеспечивающих образование АТФ, необходимого для энергообеспечения органа.

Вызванное альдостероном повышение осмотического давления крови является сигналом для секреции АДГ и задержки воды в организме. Возросшее давление и объем крови по механизму отрицательной обратной связи выключают работу РААС, что сопровождается снижением секреции ренина, уровня ангиотензина II и альдостерона, вазодилатацией и увеличением экскреции H<sub>2</sub>O и NaCl с мочой.

Включение РААС является экстренной мерой организма на уменьшение объема жидкости при кровопотерях, диарее, обильной рвоте, потении. Однако и при нормальном объеме и давлении включение системы может произойти в результате стеноза (сужения) почечной артерии. В результате давление крови возрастает выше нормы и развивается **почечная форма гипертонии**. Гипертонию может вызвать и гиперпродукция альдостерона (**гиперальдостеронизм**), которая возникает вследствие гипертрофии клеток клубочковой зоны почек, выраба-



**Рис. 11.12.** Роль альдостерона в регуляции осмотического давления крови

тывающей альдостерон, или аденомы надпочечников. Реабсорбция ионов  $\text{Na}^+$  и повышение их концентрации в плазме крови служат сигналом для секреции АДГ и задержки воды. Одновременно отмечаются гипокалиемия, дефицит ионов  $\text{Mg}^{2+}$  и мышечная слабость.

**Предсердный натрийуретический фактор (ПНФ)** представляет собой совокупность двух пептидов, состоящих из 28 аминокислотных остатков (**атриопептин I**) и меньшего числа аминокислот (**атриопептин II**) и содержащих одну дисульфидную связь. Эти гормоны являются антагонистами ангиотензина II. Они синтезируются и хранятся в кардиомиоцитах предсердий.

Факторами, вызывающими их секрецию, являются: повышение артериального давления, увеличение осмолярности плазмы, увеличение частоты сердцебиений, повышение концентрации катехоламинов и глюкокортикоидов. Тканями-мишенями служат клубочки почек и периферические артерии. Рецепторы ПНФ имеют доменное строение. Гормоны связываются с доменом, расположенным на наружной поверхности мембраны и, изменяя конформацию рецептора, переводят домен, обладающий гуанилатциклазной активностью в активную форму. Из ГТФ образуется цГМФ, который активирует протеинки-

назу G, снижает содержание ионов  $\text{Ca}^{2+}$  в клетках и стимулирует расширение приносящих артериол.

Атриопептины подавляют секрецию АДГ, ренина, альдостерона, расширяют сосуды и, действуя на стадии образования первичной мочи, увеличивают экскрецию воды и  $\text{NaCl}$ .

## 11.4. Регуляция обмена кальция и фосфатов

В организме человека  $\sim 1$  кг кальция: 99% находится в костях в форме **гидроксиапатита** —  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ , являющегося структурным компонентом скелета, а 1% кальция присутствует в плазме крови в трех формах:

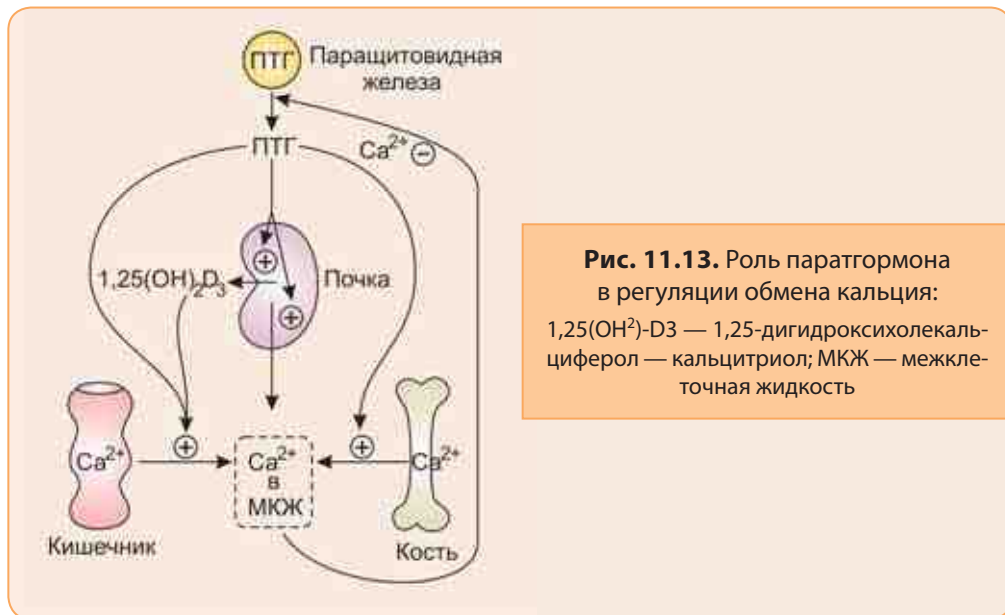
- 1) свободных ионов  $\text{Ca}^{2+}$ ;
- 2) в виде комплексов с белками (главным образом с альбумином);
- 3) в составе солей с цитратом, сульфатом или фосфатом.

В плазме крови ионизированный кальций, концентрация которого подерживается в довольно узких пределах — 2,12–2,6 ммоль/л или 9–11 мг/дл, является биологически активной фракцией, участвующей в процессах мышечных сокращений, свертывания крови, активации ряда ферментов, мышечной и нервной возбудимости, передачи сигнала гормонов.

В организме между всеми фондами кальция происходит активный обмен, который регулируется **паратгормоном, кальцитонином и 1,25-дигидроксиколекальциферолом (или кальцитриолом)**.

**Паратгормон (ПТГ)** секретируется в кровь при снижении концентрации кальция и способствует увеличению содержания ионов  $\text{Ca}^{2+}$  в внеклеточных жидкостях. Гормон синтезируется на рибосомах шероховатого ретикулума клеток паразитовидных желез в виде препрогормона, состоящего из 115 аминокислотных остатков. В процессе транспорта в секреторные гранулы подвергается частичному протеолизу с образованием зрелой молекулы гормона, которая состоит из одной полипептидной цепи, включающей 84 аминокислоты. Полупериод жизни ПТГ ( $t_{1/2}$ ) — около 10 мин и зависит от концентрации  $\text{Ca}^{2+}$ : при низкой концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  скорость деградации гормона снижается, а при высокой — увеличивается.

Органами-мишенями гормона являются кости и почки. ПТГ связывается с рецепторами, локализованными на плазматической мембране этих тканей и передает сигнал через аденилатциклазную систему. В костной ткани рецепторы к гормону находятся на остеобластах. При поступлении сигнала они секретируют инсулиноподобный фактор 1 и цитокины, вызывающие повышение метаболической активности остеокластов, резорбцию костной ткани и освобождение  $\text{Ca}^{2+}$  и фосфатов во внеклеточную жидкость. В почках ПТГ усиливает реабсорбцию ионов  $\text{Ca}^{2+}$  из мочи и выведение фосфатов. Кроме того, в почках ПТГ индуцирует синтез 1-гидроксилазы, участвующей в синтезе кальцитриола, который стимулирует всасывание  $\text{Ca}^{2+}$  в кишечнике (рис. 11.13).



**Рис. 11.13.** Роль паратгормона в регуляции обмена кальция: 1,25(OH)<sup>2</sup>-D<sub>3</sub> — 1,25-дигидроксиголекальциферол — кальцитриол; МКЖ — межклеточная жидкость

В результате в крови восстанавливается концентрация ионов  $\text{Ca}^{2+}$ , а это по механизму отрицательной обратной связи вызывает прекращение секреции гормона.

Гиперплазия или опухоли паращитовидных желез являются причиной **гиперпаратиреоза**, при котором наблюдается избыточная секреция паратгормона и как следствие — **гиперкальциемия**. При этом наблюдаются снижение нервно-мышечной возбудимости и кальцификация мягких тканей. У больных отмечается общая мышечная слабость, быстрая утомляемость, учащаются случаи переломов костей и почечно-каменной болезни.

При **гипопаратиреозе**, как правило, возникающем в результате повреждения паращитовидных желез в ходе операций на щитовидной железе, наблюдается снижение концентрации кальция крови. У пациентов отмечается снижение порога возбуждения нервных и мышечных клеток, гиперрефлексы, судороги, ларингоспазмы, неврологические и офтальмологические нарушения.

**Кальцитриол** — стероидный гормон, являющийся синергистом ПТГ. Синтезируется в организме из холестерина или витамина  $\text{D}_3$ , поступающего в составе животной пищи. Образование эндогенного кальцитриола начинается в коже, где холестерол первоначально окисляется в 7-дегидрохолестерол, а затем под действием УФО превращается в витамин  $\text{D}_3$  — холекальциферол. Витамин поступает в печень, где гидроксилируется с помощью  $25\alpha$ -гидроксилазы с образованием кальцидиола. Из печени он транспортируется в почки и снова гидроксилируется под действием  $1\alpha$ -гидроксилазы с образованием кальцитриола (рис. 11.14).

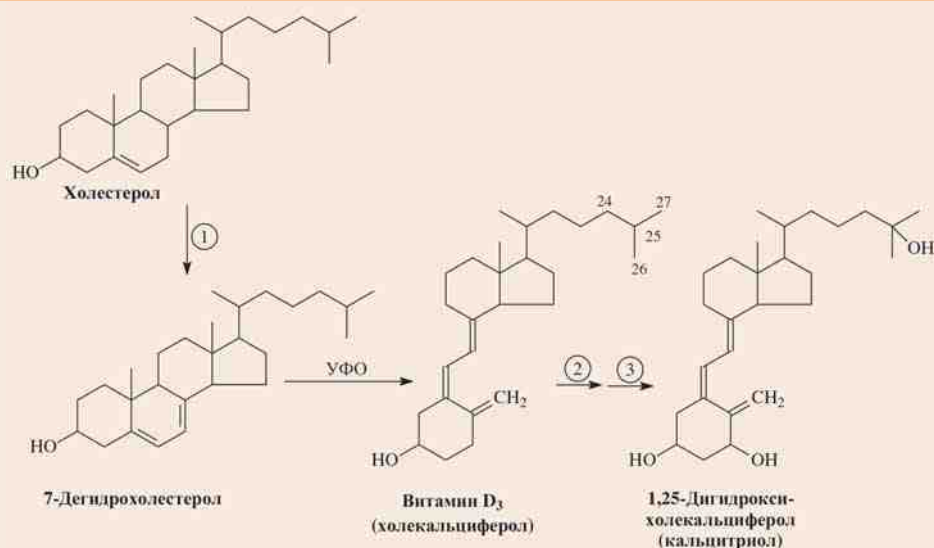


Рис. 11.14. Синтез кальцитриола:

1 — 7-холестеролдегидрогеназа; 2 — 25-гидроксилаза печени; 3 — 1-гидроксилаза почек

Рецепторы кальцитриола имеются в клетках кишечника, костной ткани и почек. Гормон через внутриклеточные рецепторы индуцирует синтез  $\text{Ca}^{2+}$ -переносящих белков, которые обеспечивают всасывание ионов  $\text{Ca}^{2+}$  из кишечника и реабсорбцию их в почках.

Таким образом во внеклеточной жидкости повышается концентрация  $\text{Ca}^{2+}$  до уровня, способного обеспечить минерализацию органического матрикса костной ткани. Это основная функция кальцитриола. Однако если с помощью этих механизмов концентрация  $\text{Ca}^{2+}$  остается низкой, гормон стимулирует резорбцию кости. Такой же эффект наблюдается при передозировке витамина D<sub>3</sub>.

Наиболее частым нарушением в обмене кальция, который наблюдается у детей раннего возраста, является **рахит**. Заболевание развивается при недостаточности витамина D<sub>3</sub> в организме и является следствием нарушения минерализации костей. Костная ткань не имеет необходимой жесткости и у детей обнаруживаются различные деформации скелета.

Причинами заболевания могут быть:

- недостаточность витамина D<sub>3</sub> в пищевом рационе;
- нарушение всасывания жирорастворимых компонентов пищи в кишечнике;
- низкий уровень синтеза эндогенного витамина D<sub>3</sub> в организме из-за недостаточного пребывания ребенка на солнце;
- дефекты в структуре 25 $\alpha$ -или 1 $\alpha$ -гидроксилаз, нарушающие превращение витамина D<sub>3</sub> в кальцитриол.

**Кальцитонин** — пептидный гормон. Синтезируется в К-клетках щитовидной железы и С-клетках паращитовидных желез, как все белковые гормоны, в виде высокомолекулярного предшественника. Гормон является антагонистом ПТГ и освобождается в кровь при повышении концентрации кальция в крови. Рецепторы к кальцитонину обнаружены на клетках костной ткани и почек. Реализация действия гормона осуществляется через аденилатциклазную систему. Кальцитонин снижает активность остеокластов, ингибирует освобождение  $\text{Ca}^{2+}$  из костной ткани и стимулирует экскрецию кальция с мочой.

У женщин в постменопаузе наблюдается снижение секреции кальцитонина, поскольку синтез и секреция этого гормона зависят от продукции эстрогенов. Следствием этого является развитие **остеопороза**.

Влияние основных гормонов на метаболизм клеток приведено в табл. 11.3.

## Контрольные задания, тесты, задачи

### Задания

1. Используя данные табл. 11.3, напишите схемы процессов, которые ускоряются в печени и других тканях:

- а) в абсорбтивном периоде;
- б) в постабсорбтивном периоде и при голодании.

Для каждого процесса укажите ключевые ферменты и гормоны, под влиянием которых происходит их активация. На схемах отметьте механизмы действия гормонов на эти регуляторные ферменты.

2. Перечислите симптомы сахарного диабета. Объясните причины их возникновения и назовите метаболические пути, ускорение или замедление которых приводит к их появлению.

3. Заполните таблицу.

**Характеристика гормонов, регулирующих водно-солевой обмен**

Гормон	Строение	Сигнал для синтеза и секреции	Место синтеза	Органы-мишени	Механизм передачи сигнала	Изменение метаболизма в клетках
1. АДГ						
2. Альдостерон						
3. ПНФ						

4. Изобразите последовательность событий, происходящих при восстановлении водно-солевого равновесия после кровопотери или уменьшения внутрисосудистого объема жидкости.

5. Приведите причины почечной гипертонии.

6. Заполните таблицу.

**Характеристика гормонов, регулирующих обмен кальция и фосфатов**

Гормон	Строение	Сигнал для синтеза и секреции	Место синтеза	Органы-мишени	Механизм передачи сигнала	Изменение метаболизма в клетках
1. ПТГ						
2. Кальцитриол						
3. Кальцитонин						

7. Перечислите все возможные причины рахита.

8. Приведите причины образования почечных камней.

**Тестовые задания**

**1. Установите соответствие**

**Гормоны**

- А. Инсулин.
- Б. Глюкагон.
- В. Кортизол.
- Г. Предсердный натрийуретический фактор.
- Д. Ангиотензин II.

**Механизмы передачи сигнала**

- 1. Аденилатциклазная система.
- 2. Инозитолфосфатная система.
- 3. Внутриклеточные рецепторы.

**2. Установите соответствия**

**Механизмы передачи сигнала**

- А. Аденилатциклазная система.
- Б. Инозитолфосфатная система.
- В. Гуанилатциклазная система.
- Г. Внутриклеточные рецепторы.
- Д. Инсулиновый рецептор.

**Гормоны**

- 1. Паратгормон.
- 2. Предсердный натрийуретический фактор.
- 3. Кальцитриол.

**3. Выберите правильные ответы**

Органы-мишени для инсулина:

- А. Печень.
- Б. Кишечник.
- В. Мышцы.
- Г. Адипоциты.
- Д. Почки.

**4. Выберите правильные ответы**

Симптомами гипертиреоза являются:

- А. Потеря веса.
- Б. Повышение температуры тела.
- В. Летаргия.
- Г. Микседема.
- Д. Экзофтальм (пучеглазие).

**5. Выберите правильные ответы**

Органы-мишени для глюкагона:

- А. Печень.
- Б. Мышцы.
- В. Мозг.
- Г. Жировая ткань.
- Д. Почки.

**6. Выберите правильный ответ**

Передача сигнала о повышении концентрации инсулина в клетки-мишени осуществляется через:

- А. Аденилатциклазу.
- Б. Фосфолипазу С.
- В. Тирозиновую протеинкиназу.
- Г. Внутриклеточный рецептор.
- Д. Протеинкиназу А.

**7. Установите соответствие****Гормоны**

- А. Инсулин.
- Б. Глюкагон.
- В. Паратгормон.
- Г. Альдостерон.
- Д. Кальцитонин.

**Изменения метаболизма**

- 1. Снижает концентрацию глюкозы.
- 2. Повышает концентрацию ионов  $\text{Ca}^{2+}$ .
- 3. Повышает концентрацию ионов  $\text{Na}^+$ .



**8. Выберите правильные ответы**

Инсулин стимулирует синтез:

- А. Гликогена в печени и мышцах.
- Б. ЛП-липазы.
- В. Киназы фосфоорилазы.
- Г. Аквапоринов-2.
- Д. Жиров из углеводов.

**9. Выберите правильные ответы**

Кортизол:

- А. Синтезируется из холестерина.
- Б. Ингибирует синтез АКТГ.
- В. Индуцирует синтез ферментов глюконеогенеза.
- Г. Снижает синтез белков в мышцах.
- Д. Ускоряет всасывание холестерина.

**10. Выберите правильные ответы**

Тиреоидные гормоны:

- А. Синтезируются в составе белка.
- Б. Являются производными триптофана.
- В. Образуются при участии йодидов.
- Г. Снижают концентрацию глюкозы в крови.
- Д. Передают сигнал через аденилатциклазную систему.

**11. Выполните последовательное задание**

а) *гормон является производным аминокислоты тирозина:*

- А. Инсулин.
- Б. Адреналин.
- В. Глюкагон.
- Г. АДГ;

б) *он передает сигнал в жировую ткань через:*

- А. Аденилатциклазу.
- Б. Фосфолипазу С.
- В. Внутриклеточный рецептор.
- Г. Тирозиновую протеинкиназу;

в) *в адипоцитах активизируется:*

- А. Ацил-КоА-синтетаза.
- Б. Ацетил-КоА-карбоксилаза.
- В. Синтаза ВЖК.
- Г. Гормончувствительная ТАГ-липаза;

г) *выбранный фермент катализирует:*

- А. Превращение ацетил-КоА в малонил-КоА.

- Б. Синтез пальмитиновой кислоты.
- В. Гидролиз ТАГ до глицерола и ВЖК.
- Г. Активацию ВЖК в ацил-КоА.

### 12. Выберите правильные ответы

В регуляции обмена ионов  $\text{Ca}^{2+}$  в организме участвуют:

- А. Альдостерон.
- Б. Кальцитонин.
- В. Кальцитриол.
- Г. Кортизол.
- Д. Паратгормон.

### 13. Выполните последовательное задание

а) на снижение объема крови из юкстагломерулярных клеток почек в кровь секретируется фермент:

- А. Трипсин.
- Б. Ренин.
- В. Амилаза;

б) он катализирует реакцию расщепления:

- А. Белок  $\rightarrow$  Пептид-Лиз + Пептид-Арг.
- Б. Крахмал  $\rightarrow$  Мальтоза + Изомальтоза.
- В. Ангиотензиноген  $\rightarrow$  Ангиотензин I + белок;

в) один из полученных продуктов далее превращается:

- А. Ангиотензин I  $\rightarrow$  Ангиотензин II + дипептид.
- Б. Мальтоза  $\rightarrow$  2 Глк.
- В. Пептид-Арг  $\rightarrow$  Арг + аминокислоты;

г) в почках один из полученных продуктов вызывает синтез:

- А. Белков.
- Б. Альдостерона.
- В. Гликогена.
- Г.  $\text{K}^+, \text{Na}^+$ -АТФазы.

### 14. Установите соответствие

#### Гормоны

- А. Альдостерон.
- Б. Паратгормон.
- В. Антидиуретический гормон.
- Г. Кальцитонин.
- Д. Предсердный натрийуретический фактор.

#### Процессы, активируемые в клетках-мишенях

1. Синтез и включение аквапоринов-2 в почечные каналцы.
2. Резорбция костной ткани.
3. Синтез и включение в почечные каналцы белков-транспортёров  $\text{Na}^+$ .

**15. Установите соответствие**

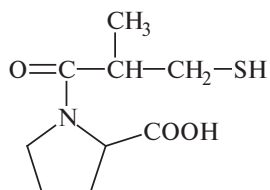
Патологии	Характерные проявления болезни
А. Стероидный диабет.	1. Азотемия и азотурия.
Б. Несахарный диабет.	2. Увеличение размера отдельных органов.
В. Акромегалия.	3. Кальцификация мягких тканей.
Г. Гиперпаратиреоз.	
Д. Гиперальдостеронизм.	

**16. Установите соответствие**

Патологии	Характерные проявления болезни
А. Рахит.	1. Деформации скелета.
Б. Гиперальдостеронизм.	2. Гипергликоземия и гипергликозурия.
В. Сахарный диабет.	3. Экскреция разбавленной мочи.
Г. Несахарный диабет.	
Д. Гиперпаратиреоз.	

**Задачи**

1. Препарат капотен, применяемый при лечении артериальной гипертензии, содержит активное вещество каптоприл S, который имеет следующее строение:



Капотен является ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Объясните, почему капотен оказывает гипотензивное действие. Для ответа:

- напишите схему системы, регулирующей водно-солевой обмен организма, и назовите возможные причины ее активации;
- укажите роль АПФ в этой системе и ответьте на вопрос задачи.

2. Микардис используется для лечения артериальной гипертензии и содержит в качестве активного вещества телмисартан. Это соединение является специфическим ингибитором рецепторов ангиотензина II. Оно вытесняет ангиотензин II из связи с рецепторами. Связь телмисартана с рецептором носит длительный характер. Объясните, почему препарат микардис оказывает гипотензивное действие. Для ответа:

- напишите схему процесса, участвующего в регуляции водно-солевого обмена организма, и укажите функцию ангиотензина II;

б) приведите возможный механизм ингибирования рецепторов телмисарта-ном.

3. У больного обнаружена мутация гена рецептора антидиуретического гормона типа  $V_2$ . Клинически эта патология выражается в выделении мочи до 5 л/сут (норма — 1–1,5 л) и снижении ее плотности до 1,005 (норма 1,020). Объясните причины наблюдаемых изменений показателей мочи.

Для ответа укажите:

- какие типы рецепторов существуют для антидиуретического гормона, и к какому из них сродство АДГ выше;
- локализацию рецепторов антидиуретического гормона;
- схему биологического действия антидиуретического гормона, опосредованного взаимодействием с рецептором  $V_2$ .

4. В древние времена велись территориальные войны из-за обладания местами добычи соли, и ценность ее была такова, что солдатам Римской империи платили солью за их службу. Физиологическая норма NaCl для взрослого человека составляет не более 5 г в день, причем сюда включена не только соль, которой мы досаливаем пищу, но и та, которая содержится в продуктах. Объясните, в чем заключается полезность NaCl. Приведите примеры участия ионов натрия и хлора в метаболизме. Любое полезное вещество при злоупотреблении им становится ядом. Объясните, к чему может привести избыток NaCl в рационе. Укажите способы регуляции концентрации  $Na^+$  в организме.

5. Женщина, 56 лет, была направлена в больницу для удаления катаракты. Жалоб на самочувствие, кроме ухудшающегося зрения, не было. 20 лет назад она перенесла тиреоидэктомию. Было проведено предоперационное биохимическое обследование и получены следующие результаты:

Сыворотка крови		Норма
Кальций	1,6 ммоль/л	2,23–2,57 ммоль/л
Фосфат	2,53 ммоль/л	0,81–1,45 ммоль/л

Учитывая результаты анализов, предположите, чем может быть вызвана гипокальциемия. Для решения задачи ответьте на вопросы:

- недостаточностью функционирования какой железы может быть обусловлена гипокальциемия у данной пациентки; какой основной гормон эта железа вырабатывает;
- что является стимулом для секреции гормона этой железы и какова его функция;
- какие еще клинические проявления могут быть у данного заболевания как следствие гипокальциемии?

6. Пациент обратился к врачу с жалобами на постоянную жажду, употребление большого объема жидкости, выделение значительного количества мочи (6–8 л/сут). При обследовании получены следующие результаты:

- концентрация глюкозы в крови — 5,2 ммоль/л;
- кетоновые тела — отсутствуют;
- моча бесцветная, плотность — 1,002 (норма 1,020);
- концентрация глюкозы в моче — не определяется.

Каковы возможные причины полиурии у больного? При ответе представьте схему функционирования гормона, недостаточность которого привела к указанным симптомам.

7. Больной, страдающий тиреотоксикозом, поступил в хирургическое отделение для удаления одной из долей щитовидной железы. После операции симптомы тиреотоксикоза исчезли, но появились судорожные сокращения мышц лица и конечностей. Приведите возможные причины наблюдаемого явления.

8. Во время планового медицинского осмотра женщина жаловалась офтальмологу на слезотечение, ощущение «песка в глазах», отечность век. Врач также отметил наличие выраженного экзофтальма (пучеглазия), диплопии (нарушение зрения, состоящее в двоении видимых предметов) при взгляде вверх. В ходе общего осмотра выявлена увеличенная щитовидная железа, при пальпации железа была плотноватая и безболезненная. Предположите, какому заболеванию соответствует сочетание наблюдаемых симптомов. При ответе на вопрос:

- а) объясните механизм развития данного заболевания;
- б) изобразите схему синтеза гормонов  $T_3$  и  $T_4$ .

9. Пациенту поставили диагноз «сахарный диабет». Болезнь плохо поддавалась лечению. Через год пациент начал жаловаться на ухудшение зрения, при повторном осмотре были обнаружены кровоизлияния в сетчатку, отеки, помутнение хрусталика. Назовите осложнения сахарного диабета, на которые указывают описанные симптомы, и укажите причины этих симптомов.

10. Больному длительное время с лечебной целью назначали препарат, содержащий стероидный гормон кортизол. При плановом обследовании у пациента обнаружены резко выраженная гипергликемия, полиурия, глюкозурия. Кетонемия и кетонурия отсутствовали. В моче обнаружено повышенное содержание мочевины. Указывают ли полученные результаты анализов на наличие у больного сахарного диабета? Ответ обоснуйте.

11. При заражении вирусом Коксаки В повреждаются  $\beta$ -клетки поджелудочной железы. У больных через некоторое время появляются отдышка, головная боль, головокружение, изо рта ощущается запах ацетона. Без адекватного лече-

ния больные впадают в кетоацидотическую кому и погибают. Объясните причину возникновения кетоацидоза при этом заболевании. Для этого:

- а) укажите, как меняется гормональный статус больных;
- б) изобразите схемы метаболических путей, активация которых приводит к накоплению кетоновых тел, и ответьте на вопрос задачи.

### **Эталоны ответов к тестовым заданиям**

1. 1 — Б, 2 — Д, 3 — В.
2. 1 — А, 2 — В, 3 — Г.
3. А, В, Г.
4. А, Б, Д.
5. А, Г.
6. В.
7. 1 — А, 2 — В, 3 — Г.
8. А, Б, Д.
9. А, Б, В, Г.
10. А, В.
11. а) Б; б) А; в) Г; г) В.
12. Б, В, Д.
13. а) Б; б) В; в) А; г) Б.
14. 1 — В, 2 — Б, 3 — А.
15. 1 — А, 2 — В, 3 — Г.
16. 1 — А, 2 — В, 3 — Г.

# 12

## Обезвреживание метаболитов и обмен чужеродных соединений в печени

**Цели изучения.** Знать и уметь объяснять:

- основные этапы обезвреживания в печени нормальных метаболитов, обладающих токсичностью, и ксенобиотиков; особенности их транспорта и выведения;
- видовые, генетические и возрастные особенности системы обезвреживания в печени;
- молекулярные механизмы биотрансформации лекарств в организме, индивидуальной чувствительности и привыкания к ним;
- основы химического канцерогенеза.

### Функции печени

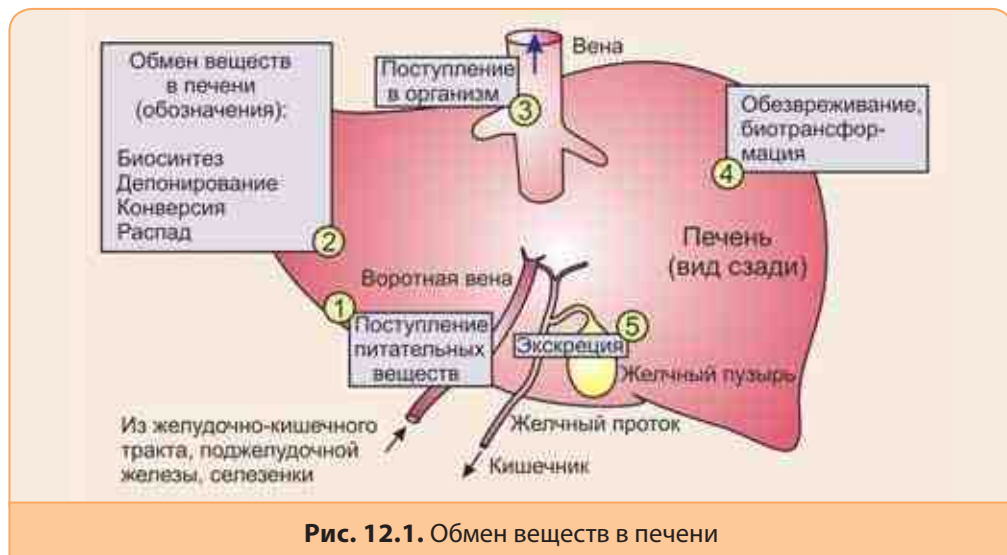
Печень — самый крупный орган в организме человека и животных; у взрослого человека ее масса 1,5 кг. Хотя печень составляет 2–3% массы тела, она поглощает от 20 до 30% потребляемого организмом кислорода.

Важнейшими функциями печени являются метаболическая, депонирующая, барьерная, экскреторная и гомеостатическая (рис. 12.1).

**Метаболическая.** Продукты расщепления питательных веществ поступают в печень из пищеварительного тракта через воротную вену. В печени протекают сложные процессы обмена белков и аминокислот, липидов, углеводов, биологически активных веществ (гормонов, биогенных аминов и витаминов), микроэлементов. В печени синтезируются многие вещества (например, глюкоза, холестерол и желчные кислоты), необходимые для функционирования других органов.

**Депонирующая.** В печени происходит накопление гликогена. Из печени в организм постоянно поступают макроэргические соединения и структурные блоки, необходимые для синтеза сложных макромолекул.

**Барьерная.** В печени осуществляется обезвреживание (биохимическая трансформация) чужеродных и токсичных соединений, поступивших с пищей



**Рис. 12.1.** Обмен веществ в печени

или образовавшихся в кишечнике, а также токсических веществ экзогенного происхождения.

**Экскреторная.** Из печени различные вещества эндо- и экзогенного происхождения либо поступают в желчные протоки и выводятся с желчью (более 40 соединений), либо попадают в кровь, откуда выводятся почками.

**Гомеостатическая.** Печень выполняет важные функции по поддержанию постоянного состава крови (гомеостаза), обеспечивая синтез и поступление в кровь различных метаболитов, а также поглощение, трансформацию и экскрецию многих компонентов плазмы крови.

## Обмен веществ в печени

Печень принимает участие в метаболизме почти всех классов веществ (рис. 12.2).

**Метаболизм углеводов.** Глюкоза и другие моносахариды поступают в печень из плазмы крови. Здесь они превращаются в глюкозо-6-фосфат и другие продукты гликолиза. Затем глюкоза депонируется в виде резервного полисахарида гликогена или превращается в жирные кислоты. При снижении уровня глюкозы печень начинает поставлять глюкозу за счет мобилизации гликогена. Если запас гликогена оказывается исчерпанным, глюкоза может синтезироваться в процессе глюконеогенеза из таких предшественников, как лактат, пируват, глицерол или углеродный скелет аминокислот.

**Метаболизм липидов.** Жирные кислоты синтезируются в печени из ацетильных блоков. Затем они включаются в состав жиров и фосфолипидов, которые поступают в кровь в форме липопротеинов. В то же время жирные кислоты по-





ступают в печень из крови. Для энергообеспечения организма большое значение имеет свойство печени конвертировать жирные кислоты в кетоновые тела, которые затем вновь поступают в кровь.

В печени идет синтез холестерина из ацетил-КоА. Затем холестерол в составе липопротеинов транспортируется в другие органы. Избыток холестерина превращается в желчные кислоты и выводится из организма с желчью.

**Метаболизм аминокислот и белков.** Уровень аминокислот в плазме крови регулируется печенью. Избыточные аминокислоты расщепляются, аммиак связывается в цикле мочевины, мочевины переносятся в почки. Углеродный скелет аминокислот включается в промежуточный метаболизм как источник для синтеза глюкозы (глюконеогенез) или как источник энергии. Кроме того, в печени осуществляются синтез и расщепление многих белков плазмы крови.

**Биохимическая трансформация.** Стероидные гормоны и билирубин, а также лекарственные вещества, этанол и другие ксенобиотики поступают в печень, где они инактивируются и превращаются в полярные соединения.

**Депонирование.** Печень служит местом депонирования энергетических резервов организма (содержание гликогена может достигать 20% массы печени). В печени также депонируются многие минеральные вещества, микроэлементы, ряд витаминов, в том числе железо (около 15% всего железа, содержащегося в организме), ретинол, витамины А, D, К, В<sub>12</sub> и фолиевая кислота.

## Компенсаторные функции печени

Ткани высших организмов нуждаются в постоянном притоке богатых энергией веществ и предшественников для синтеза более сложных макромолекул.

Потребности организма обеспечиваются за счет питания, однако оно бывает нерегулярным и неравномерным. Перерывы в поступлении питательных веществ компенсируются печенью, которая вместе с другими тканями, прежде всего жировой тканью, выполняет компенсаторные функции.

В биохимии питания принято различать фазу абсорбции и фазу постабсорбции, которая охватывает состояния организма во время разгрузочных дней (в том числе при соблюдении поста), вплоть до полного голодания. Переход между этими двумя фазами определяется концентрацией богатых энергией соединений в плазме крови и регулируется гормонами и вегетативной нервной системой.

### Фаза абсорбции

Фаза абсорбции (утилизации и депонирования) начинается непосредственно с приема пищи и длится примерно 2–4 ч. За счет переваривания пищи в плазме крови временно увеличивается концентрация глюкозы, аминокислот и жиров (триацилглицеролов) (рис. 12.3).

Поджелудочная железа отвечает на это изменением выброса гормонов: увеличением секреции инсулина и уменьшением секреции глюкагона. Увеличение соотношения инсулин/глюкагон в сочетании с богатыми энергией субстратами

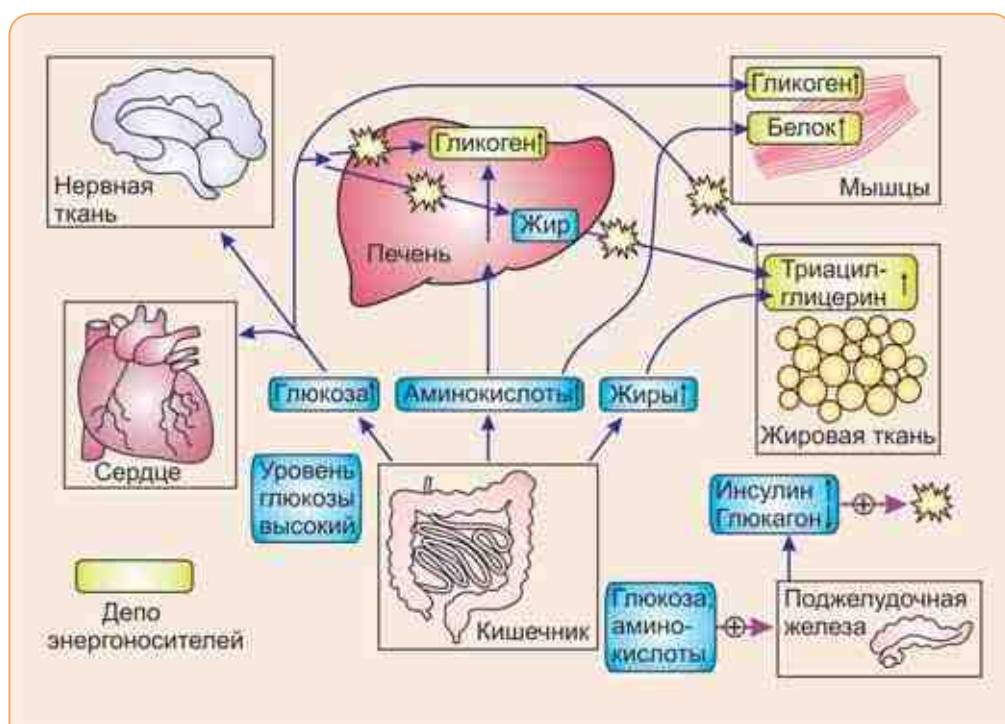


Рис. 12.3. Фаза абсорбции

стимулирует переход тканей (особенно печени, мышечной и жировой тканей) в анаболическую фазу.

В печени из поступающих субстратов синтезируются гликоген и жиры. Гликоген депонируется в печени, жиры в виде липопротеинов очень низкой плотности [ЛПОНП (VLDL)] поступают в кровь. В мышечной ткани также за счет глюкозы пополняется запас гликогена, а из аминокислот синтезируются белки. В жировую ткань жиры поступают из печени и желудочно-кишечного тракта (в составе хиломикронов и ЛПОНП), а затем депонируются в виде жировых капель. Сердце и нервная ткань используют глюкозу в качестве источника энергии. Клетки сердечной мышцы являются в известном смысле «всеядными», так как они могут получать энергию и из других субстратов.

### Фаза постабсорбции

При прекращении поступления пищи вскоре начинается фаза постабсорбции. Эта стадия начинается с изменения секреции гормонов поджелудочной железы: теперь  $\alpha$ -клетки секретируют больше глюкагона, а  $\beta$ -клетки прекращают секрецию инсулина. Низкое соотношение инсулин/глюкагон в плазме крови запускает процесс промежуточного метаболизма в обратном направлении. Теперь организм должен вернуться к использованию собственных энергетических резервов. В организме начинается расщепление запасных веществ — гликогена, жиров, белков, и начинается синтез богатых энергией веществ в печени (рис. 12.4).

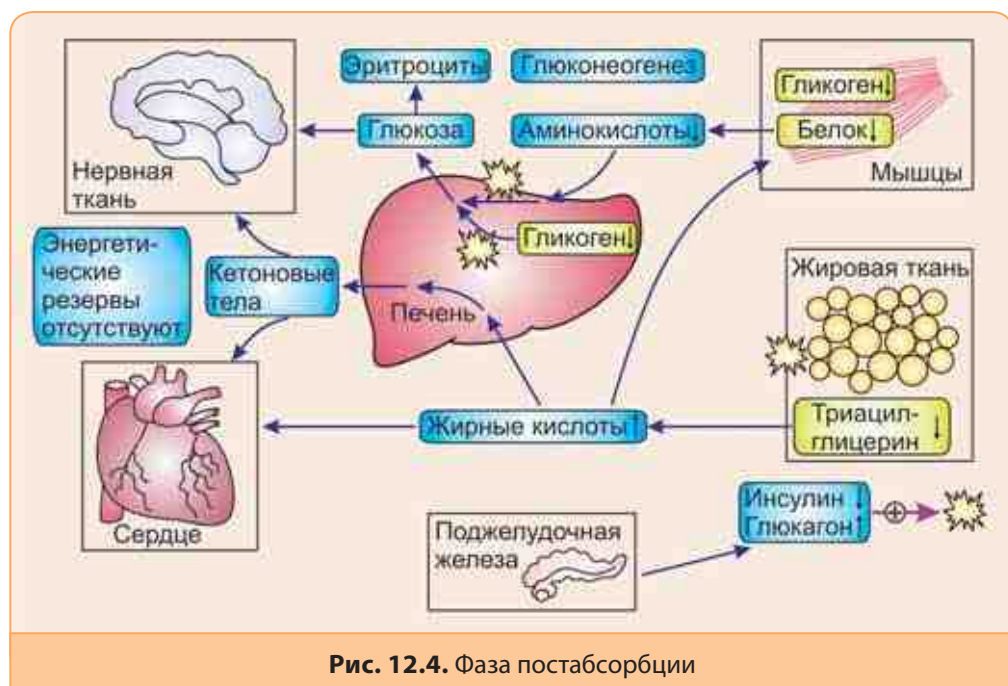


Рис. 12.4. Фаза постабсорбции

В печени происходит мобилизация гликогена (гликогенолиз). Полученная глюкоза используется для обеспечения других тканей, прежде всего мозга, коры надпочечников и эритроцитов, не располагающих собственными резервами глюкозы. Если спустя несколько часов резервы глюкозы в печени окажутся исчерпанными, усиливается процесс глюконеогенеза. Субстраты поступают из мышц (аминокислоты) и жировой ткани (глицерол). Высвободившиеся жирные кислоты используются печенью для синтеза кетоновых тел (кетогенез), которые направляются в кровь и служат важнейшим источником энергии в постабсорбтивной фазе.

В мышцах резервы глюкозы в виде гликогена используются исключительно для собственных нужд. Аминокислоты, образующиеся за счет медленного расщепления белков, поступают в печень и утилизируются в процессе глюконеогенеза.

В жировой ткани гормоны инициируют липолиз с образованием глицерола и жирных кислот. Жирные кислоты служат источником энергии во многих тканях (за исключением мозга и эритроцитов). Важным приемником жирных кислот является печень, где они используются для синтеза кетоновых тел.

## Метаболизм углеводов

Глюкоза наряду с жирными кислотами и кетоновыми телами является важнейшим источником энергии. Уровень глюкозы в крови поддерживается постоянным — 4–6 мМ (0,8–1,0 г/л) благодаря тонкой регуляции процессов ее поступления и потребления. Глюкоза поступает из кишечника (за счет переваривания пищи). При этом печень выполняет функцию «глюкостата»: в фазе абсорбции глюкоза поступает в печень из крови и накапливается в виде гликогена. При дефиците глюкозы (фаза постабсорбции, голодание) печень, напротив, поставляет глюкозу, которая образуется за счет процессов гликогенолиза и глюконеогенеза.

Печень обладает свойством синтезировать глюкозу из других сахаров, например фруктозы и галактозы, или из других продуктов промежуточного метаболизма. Превращение лактата в глюкозу в цикле Кори и аланина в глюкозу в цикле аланина играет особую роль в обеспечении энергией эритроцитов и мышечных клеток.

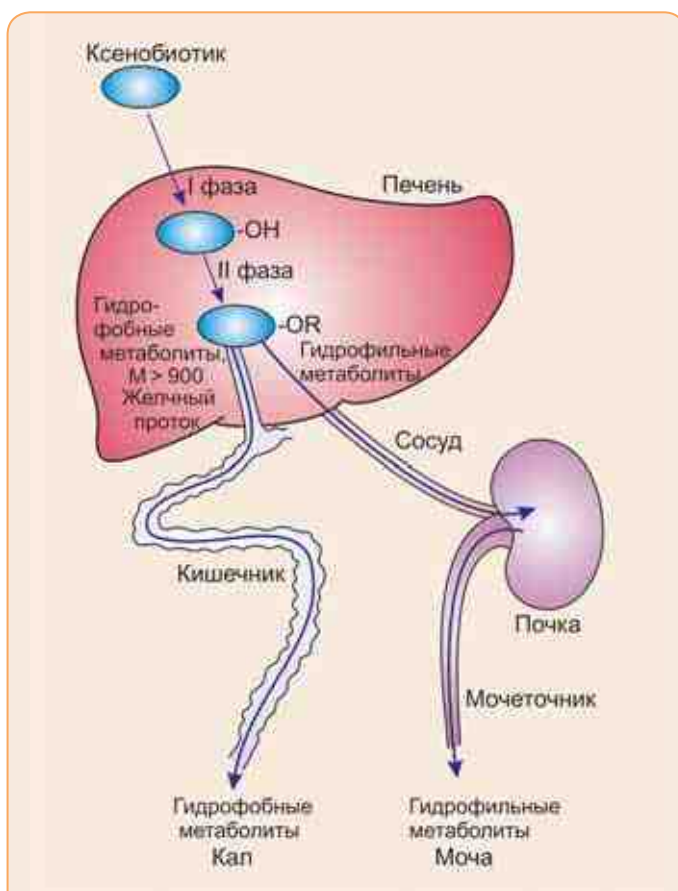
Необходимыми условиями активного углеводного обмена в печени являются обратимый транспорт сахаров через плазматическую мембрану гепатоцитов (при отсутствии контроля инсулином) и наличие фермента глюкозо-6-фосфатазы, высвобождающего глюкозу из глюкозо-6-фосфата.

## Механизмы обезвреживания токсических веществ в печени

Вещества, не используемые организмом, называются чужеродными веществами (**ксенобиотиками**). Они, как правило, подвергаются химической моди-

фикации (детоксикации) и удаляются из организма. Эти вещества могут попадать в организм с пищей, через кожу или путем вдыхания. Обезвреживанию подвергаются вещества, образующиеся в организме:  $\text{NH}_3$ , пептидные и стероидные гормоны, катехоламины, продукты катаболизма гема, продукты гниения аминокислот в кишечнике. Лекарственные вещества могут выводиться из организма в неизмененном или модифицированном виде.

Обезвреживание токсичных веществ происходит путем химической модификации в две фазы. В I фазе вещество чаще всего подвергается гидроксилированию. Во II фазе происходит реакция конъюгации; продукт, как правило, хорошо растворим и легко удаляется из организма (рис. 12.5).



**Рис. 12.5.** Метаболизм и выведение ксенобиотиков из организма:

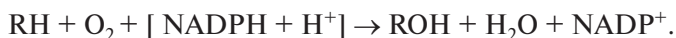
OR — продукт II фазы, где R — радикал, используемый при конъюгации (глутатион, глюкуронил и др.); M — молекулярная масса

В мембранах эндоплазматического ретикулаума (ЭР) практически всех тканей локализована система микросомального (монооксигеназного) окисления, отвечающая за течение I фазы обезвреживания. Эта система наиболее активна в печени. В клетках некоторых тканей (например, в коре надпочечников) окислительная система локализована в мембранах митохондрий.

Основные ферменты, участвующие в окислительной системе: цитохром P<sub>450</sub>-редуктаза — флавопротеин (кофермент FAD или FMN), цитохром P<sub>450</sub>.

Цитохром P<sub>450</sub> может связывать в активном центре липофильное вещество RH и молекулу кислорода. Один атом кислорода принимает 2e и переходит в форму O<sub>2</sub><sup>-</sup>. Донором электронов и протонов является NADPH + H<sup>+</sup>, который окисляется цитохром P<sub>450</sub>-редуктазой. O<sub>2</sub><sup>-</sup> взаимодействует с протонами: O<sub>2</sub><sup>-</sup> + 2H<sup>+</sup> → H<sub>2</sub>O, и образуется вода. Второй атом молекулы кислорода включается в гидроксильную группу вещества R-OH.

Суммарное уравнение реакции гидроксирования вещества RH ферментами микросомального окисления:



В результате гидроксирования возможны повышение растворимости гидрофобного соединения, потеря молекулой ее биологической активности или образование более активного соединения, чем вещество, из которого оно образовалось (рис. 12.6).

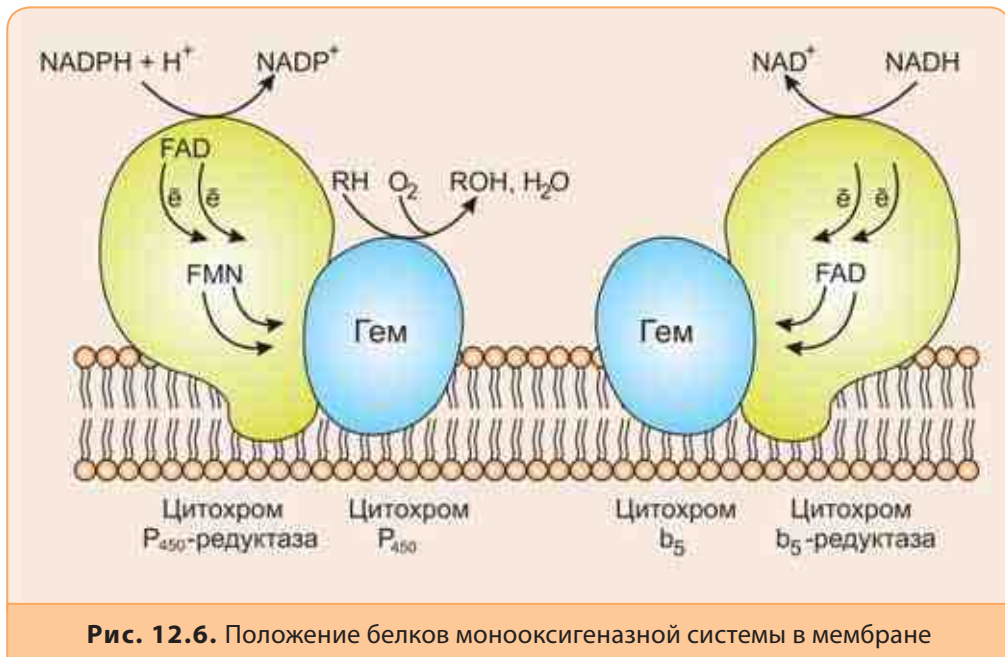
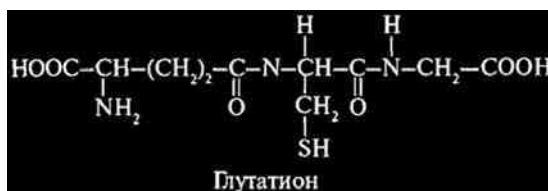


Рис. 12.6. Положение белков монооксигеназной системы в мембране

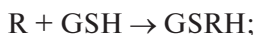
Цитохром P<sub>450</sub> не обладает абсолютной специфичностью, известно много изоформ этого белка, каждая форма имеет много субстратов. Этими субстратами могут быть эндогенные липофильные вещества, а их модификация входит в путь нормального метаболизма этих соединений. Цитохром P<sub>450</sub> воздействует и на многие гидрофобные чужеродные соединения, в том числе лекарства.

Особое место среди ферментов, участвующих в обезвреживании ксенобиотиков, нормальных метаболитов и лекарств, занимают глутатионтрансферазы. Известно множество изоферментов глутатионтрансферазы с различной субстратной специфичностью. Для работы ферментов требуется глутатион (GSH). GSH — это трипептид Глу—Цис—Гли (остаток глутаминовой кислоты присоединен к цистеину карбоксильной группой радикала).



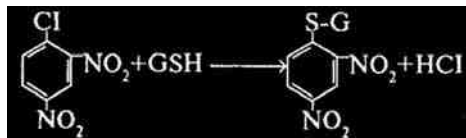
**Глутатионтрансферазы** — универсальные ферменты, функционирующие у всех животных и человека и имеющиеся во всех тканях. Эти ферменты играют важную роль в обезвреживании собственных метаболитов: некоторых стероидных гормонов, простагландинов, билирубина, желчных кислот, продуктов перекисного окисления липидов. Обезвреживание ксенобиотиков с участием глутатионтрансфераз происходит тремя путями:

1) конъюгацией остатка субстрата R с глутатионом (GSH):



2) нуклеофильными замещениями:  $RX + GSH \rightarrow GSR + HX$ .

Например, 1-хлор-2,4-динитробензол обезвреживается следующим образом:



3) восстановлением органических пероксидов до спиртов:



где OOH — гидропероксидная группа; GSSG — окисленный глутатион.

Обезвреживание ксенобиотиков с участием цитохрома P<sub>450</sub> иногда приводит к образованию не менее, а более токсичных метаболитов, чем исходные. Эти токсичные вещества обезвреживаются глутатионтрансферазами. Глутатионтрансфераза — индуцируемый фермент.

## Обезвреживание нормальных метаболитов

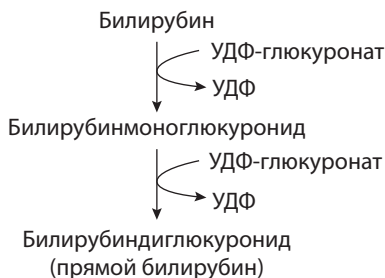
В ретикулоэндотелиальной системе клеток селезенки, костного мозга, а также печени происходит распад гемоглобина при участии ферментов гем-оксигеназной системы.

## Образование билирубина при катаболизме гемоглобина

Образующийся билирубин, непрямой, или неконъюгированный, не дающий прямой реакции с диазореактивом, поступает в кровь. Он плохо растворим в воде и крови и поэтому транспортируется в печень в комплексе с альбумином.



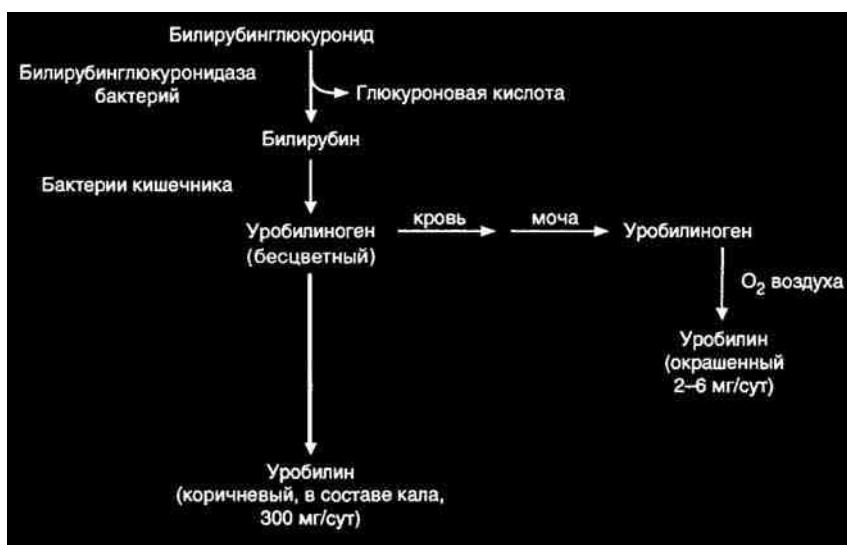
Концентрация билирубина в крови здорового человека 1,7–17 мкмоль/л. Билирубин поступает в гепатоциты по механизму облегченной диффузии. В печени под действием УДФ-глюкуронилтрансферазы (фермента эндоплазматического ретикулума) образуется конъюгированный билирубин.





Глюкуронирование происходит в два этапа, образуется смесь моно- и диглюкуронидов. Активность УДФ-глюкуронилтрансферазы может индуцироваться некоторыми лекарственными препаратами, например фенобарбиталом. Секреция конъюгированного билирубина в желчь идет с помощью механизма активного транспорта, т.е. против градиента концентрации.

В составе желчи прямой билирубин секретируется в двенадцатиперстную кишку. В кишечнике под действием гидролаз бактерий происходит деконъюгация, образуются непрямой билирубин и глюкуроновая кислота.



Непрямой билирубин под действием бактерий превращается в уробилиноген. Образованные продукты в основном выводятся с калом и небольшая часть — с мочой. Под влиянием различных факторов в организме может нарушаться выведение билирубина и продуктов его метаболизма. Повышение содержания билирубина в крови ведет к отложению его в тканях, в том числе в слизистых оболочках и коже, вызывая их окрашивание в желтый цвет.

## Метаболизм лекарств

Действие на организм большинства лекарств прекращается через определенное время после их приема. Прекращение действия может происходить потому, что лекарство выводится из организма в неизменном виде (это характерно для гидрофильных соединений) или в виде продуктов его химической модификации (биотрансформации). Результатом биотрансформации лекарственных веществ являются:

- инактивация лекарственных веществ, т.е. снижение их фармакологической активности (фенобарбитал, нитриты, эфедрин и др.);

- повышение активности лекарственных веществ (бутадиион, метилдофа, норморфин и др.);
- появление метаболитов, оказывающих токсическое действие на организм (фенацетин, сульфаниламиды).

Инактивация лекарственных веществ происходит в два этапа. Первый этап — химическая модификация под действием ферментов монооксигеназной системы эндоплазматического ретикулаума (микросомального окисления), например:



Второй этап — конъюгация (связывание) лекарственных веществ (как подвергшихся каким-либо превращениям на первом этапе, так и нативных препаратов) с глицином, глутаматом и ацетил-КоА. Глицин может присоединяться по карбоксильной группе, глюкуроновая кислота — по ОН-группе, а ацетильный остаток — по  $NH_2$ -группе. Реакции конъюгации катализируют соответствующие ферменты класса трансфераз.

Дозы некоторых лекарств при систематическом приеме необходимо увеличивать, так как их действие на организм ослабляется. Это происходит потому, что эти лекарства, как и другие чужеродные соединения, индуцируют синтез ферментов монооксигеназной системы и реакций конъюгации.

## Химический канцерогенез

В основе химического канцерогенеза лежат повреждения ДНК под действием химических канцерогенов. Ароматические амины (например, 2-нафтиламин), нитрозамины, афлатоксины, полициклические ароматические углеводороды, которые содержатся в каменноугольной смоле, табачном дыме, загрязненном воздухе больших городов и пищевых продуктах, подвергнутых обжариванию на углях или копчению, не являются канцерогенами, но превращаются в них, подвергаясь в печени «обезвреживанию» ферментами монооксигеназной системы. Наиболее часто встречающиеся проканцерогены приведены в табл. 12.1.

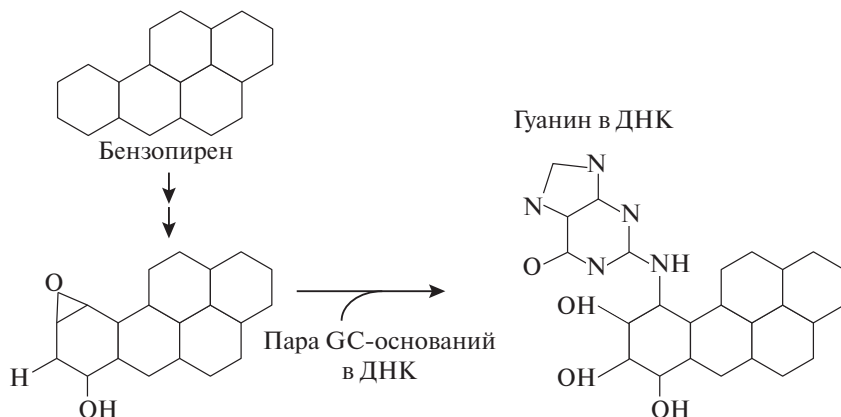
Таблица 12.1

Класс соединений	Представитель	Источник
Полициклические ароматические углеводороды	Бензантрацин, метилхолантрен, бензол	Выхлопные газы, продукты горения, табачный дым, коксохимическое производство
Ароматические амины Диоксины	Метиламинобензол, нафтиламин, тетрахлорбензодиоксин	Производство красителей. Производство рефолиантов и ростовых веществ, целлюлозно-бумажная промышленность, хлорирование воды, горящие свалки
Микотоксины Нитрозамины	Афлатоксин В, диметилнитрозоамин, диэтилнитрозоамин	Плесневые грибы. Образуются при употреблении нитросодержащих продуктов

Известны сотни генов, мутации в которых могут способствовать превращению нормальной клетки в опухолевую, — это протоонкогены. **Протоонкоген** — ген, содержащий информацию о белке, регулирующем нормальную пролиферацию клеток, и способный в результате изменения структуры превращаться в онкоген. **Онкоген** — ген, экспрессия которого приводит к неконтролируемой пролиферации. Для превращения протоонкогена в онкоген требуются изменения в его регуляторной или структурной части.

Канцерогенами могут быть как органические, так и неорганические молекулы, т.е. канцерогенность не связана с какой-либо определенной структурной особенностью.

Например, бензпирен в организме подвергается гидроксилированию, в качестве промежуточного продукта образуется эпоксид, который является канцерогеном. Ковалентная модификация гуанина приводит к разрыву водородной связи между GC в цепях ДНК и нарушению взаимодействия ДНК с белками.

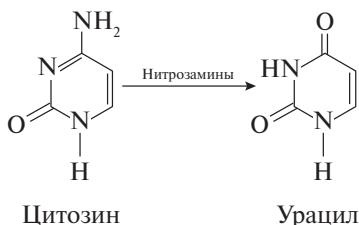


Примером канцерогена неорганической природы могут быть нитраты. Эти соединения широко распространены в воде и почве, попадая туда из различных источников, в том числе в составе удобрений. В организм человека они поступают с пищей (молоко, консервы, фрукты, овощи) и в виде лекарств. Нитраты являются сильными окислителями. В процессе катаболизма азот нитратов, превращаясь в  $\text{NH}_3$ , присоединяет в ходе последовательных реакций 8 электронов.



Окисляемыми субстратами могут быть все железосодержащие гемопroteины: Hb, цитохромы цепи переноса электронов, цитохромы монооксигеназной системы эндоплазматического ретикулума. Нитраты и промежуточные продукты их катаболизма снижают активность некоторых ферментов антиоксидантной защиты, что приводит к накоплению активных форм кислорода и активации перекисного окисления липидов.

В организме из азотистой кислоты ( $\text{HNO}_2$ ) и соединений структуры  $\text{R}_2\text{NH}$  образуются нитрозамины  $\text{R}_2\text{N-N=O}$ , которые являются достаточно сильными мутагенами. Нитрозамины превращают остаток цитозина в цепи ДНК в урацил, и пара GC превращается в UC.



В ходе репликации мутантной ДНК против U в комплементарной цепи будет присоединен А с образованием комплементарной пары UA, которая в ходе второй репликации преобразуется в пару AT. Если мутация произошла в протоонкогене, например ответственном за регуляцию клеточного цикла, то это может привести к нарушению структуры этого белка, неконтролируемому делению клеток, т.е. к развитию опухоли.

## Контрольные задания, тесты, задачи

### Задания

1. Заполните таблицу.

#### Основные этапы обезвреживания токсических веществ

Обезвреживаемые вещества (примеры)	Ферменты этапа гидроксилирования	Ферменты этапа конъюгации	Метаболиты, используемые для конъюгации
1.			
2.			
3.			

2. Напишите схему образования непрямого билирубина, его обезвреживания и преобразования в процессе выведения. Объясните, почему непрямой билирубин не проходит стадию гидроксилирования.

### Тестовые задания

#### 1. Выберите правильные ответы

В печени обезвреживаются:

- А. Лекарства.
- Б.  $\text{NH}_3$ .
- В. Катехоламины.
- Г. Билирубин конъюгированный.
- Д. Продукты гниения аминокислот в кишечнике.

#### 2. Выберите правильный ответ

Реакции конъюгации катализируют ферменты класса:

- А. Оксидоредуктаз.
- Б. Гидролаз.
- В. Трансфераз.
- Г. Лиаз.
- Д. Лигаз.

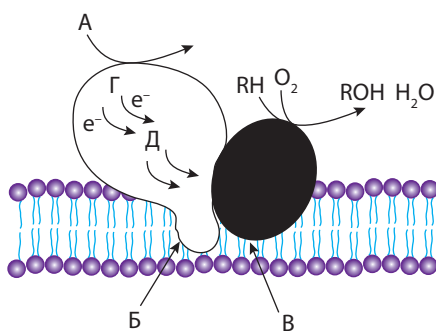
**3. Выберите правильные ответы**

В реакции гидроксилирования участвуют:

- А. Моноксигеназы.
- Б. Цитохром- $P_{450}$ -редуктазы.
- В. УДФ-глюкуронат.
- Г. Глютатион.
- Д.  $NADPH+H^+$ .

**4. Установите соответствие**

**Структурная организация этапа гидроксилирования**



**Компоненты и ферменты**

1. Цитохром  $P_{450}$ .
2.  $NADPH+H^+$ .
3. Цитохром  $P_{450}$ -редуктаза.

**5. Выберите правильные ответы**

В реакции конъюгации участвуют:

- А. Глютатион.
- Б. АТФ.
- В. УДФ-глюкуронат.
- Г. SAM.
- Д.  $NADPH+H^+$ .

**Задачи**

1. У курящих людей в 25–30 раз возрастает риск онкологических заболеваний. Известно, что в табачном дыме содержится полициклическое соединение — бензопирен, преобразование которого в организме приводит к появлению веществ-канцерогенов. Объясните, каким превращениям подвергается в организме бензопирен и в чем заключается механизм канцерогенности его продукта. Для ответа:

- а) приведите основы химического канцерогенеза;
- б) укажите, в какую реакцию вступает бензопирен при обезвреживании в печени, назовите ферменты и напишите схему реакции;
- в) назовите продукт этой реакции и объясните механизм его канцерогенного действия.

2. К врачу пришла женщина с жалобами на то, что длительно употребляемый ею препарат снотворного, содержащего барбитураты, не оказывает должного действия. Врач назначил повышенную дозу этого препарата. Объясните причину этого назначения. В ходе ответа:

- а) приведите этапы обезвреживания лекарств на примере барбитуратов, укажите ферменты;
- б) объясните, почему действие этих препаратов ослабевает при длительном употреблении.

### **Эталоны ответов к тестовым заданиям**

1. А, Б, В, Д.
2. В.
3. А, Б, Д.
4. 1 — В, 2 — А, 3 — Б.
5. А, В, Г.

**Цели изучения.** Знать и уметь объяснять:

- основные этапы синтеза гема, регуляцию процесса и причины порфирий, возникающих в результате накопления в клетках промежуточных продуктов синтеза гема;
- роль железа в организме; особенности поступления, транспорта и выведения;
- метаболизм веществ в эритроцитах и фагоцитирующих лейкоцитах, способы защиты организма от активных форм кислорода и появление телец Хайнца при ее нарушениях;
- диагностическое значение белковых фракций крови;
- функционирование свертывающей и противосвертывающей систем крови организма.

### **Функции крови**

1. *Транспортная функция.* Циркулируя по сосудам, кровь транспортирует множество соединений — среди них газы, питательные вещества и др.
2. *Дыхательная функция.* Эта функция заключается в связывании и переносе кислорода и углекислого газа.
3. *Трофическая (питательная) функция.* Кровь обеспечивает все клетки организма питательными веществами: глюкозой, аминокислотами, жирами, витаминами, минеральными веществами, водой.
4. *Экскреторная функция.* Кровь уносит из тканей конечные продукты метаболизма: мочевины, мочевую кислоту и другие вещества, удаляемые из организма органами выделения.
5. *Терморегуляторная функция.* Кровь переносит тепло от органов теплоотдачи к другим внутренним органам.
6. *Поддержание постоянства внутренней среды.* Кровь поддерживает стабильность ряда констант организма.



7. *Обеспечение водно-солевого обмена.* Кровь обеспечивает водно-солевой обмен между кровью и тканями. В артериальной части капилляров жидкость и соли поступают в ткани, а в венозной части капилляра возвращаются в кровь.
8. *Защитная функция.* Кровь выполняет защитную функцию, являясь важнейшим фактором иммунитета или защиты организма от патогенной микрофлоры и генетически чуждых веществ.
9. *Гуморальная регуляция.* Благодаря своей транспортной функции кровь обеспечивает химическое взаимодействие между всеми частями организма, т.е. гуморальную регуляцию. Кровь переносит гормоны и другие физиологически активные вещества.

## Синтез гема и его регуляция

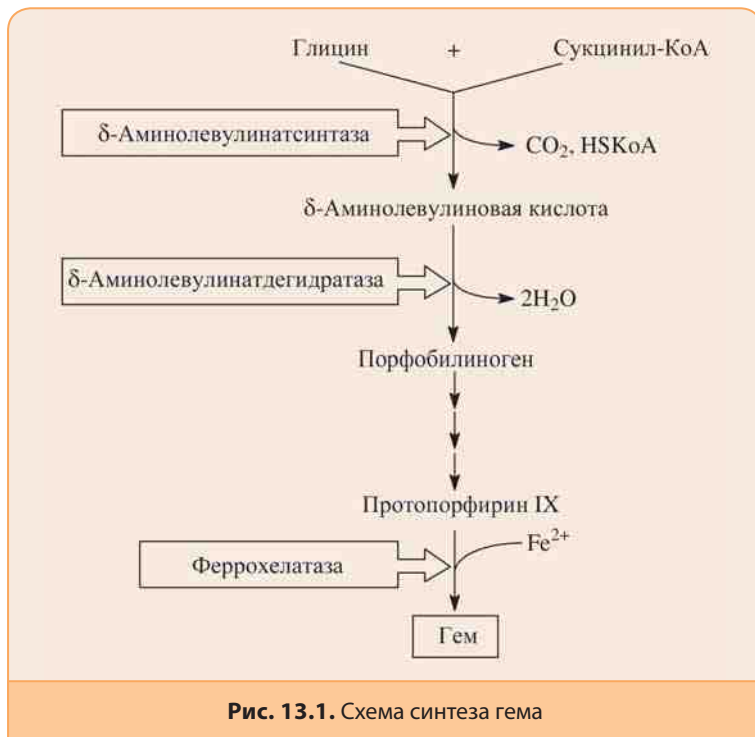
Гем в составе гемоглобина синтезируется клетками костного мозга на этапе преобразования эритробластов в ретикулоциты, а затем в эритроциты.

Гем является протетической группой гемоглобина, миоглобина, цитохромов, каталазы и пероксидазы. Гем синтезируется во всех клетках, но наиболее активно синтез идет в печени и костном мозге. Эти ткани нуждаются в больших количествах гема, необходимого для образования гемоглобина и цитохромов. Ключевой реакцией синтеза порфиринов является реакция образования аминоклевулиновой кислоты. Эту реакцию катализирует пиридоксальфосфатзависимый фермент митохондрий эритробластов аминоклевулинатсинтаза (рис. 13.1).

Активность аминоклевулинатсинтазы регулируется аллостерически и на уровне транскрипции гена фермента. Гем и гемоглобин являются аллостерическими ингибиторами и репрессорами синтеза аминоклевулинатсинтазы. Стероидные гормоны и некоторые лекарства (барбитураты, диклофенак, сульфаниламиды, эстрогены, прогестины) являются индукторами синтеза аминоклевулинатсинтазы. В результате генетических дефектов или нарушения регуляции ферментов, участвующих в биосинтезе гема, развиваются порфирии. Первичные порфирии обусловлены генетическими дефектами ферментов синтеза гема, вторичные связаны с нарушениями регуляции реакций синтеза гема. При этих заболеваниях накапливаются промежуточные метаболиты синтеза гема порфириногены, которые оказывают токсическое действие на нервную систему и вызывают нервно-психические нарушения. Порфириногены на свету превращаются в порфирины, которые при взаимодействии с кислородом образуют активные радикалы, повреждающие клетки кожи.

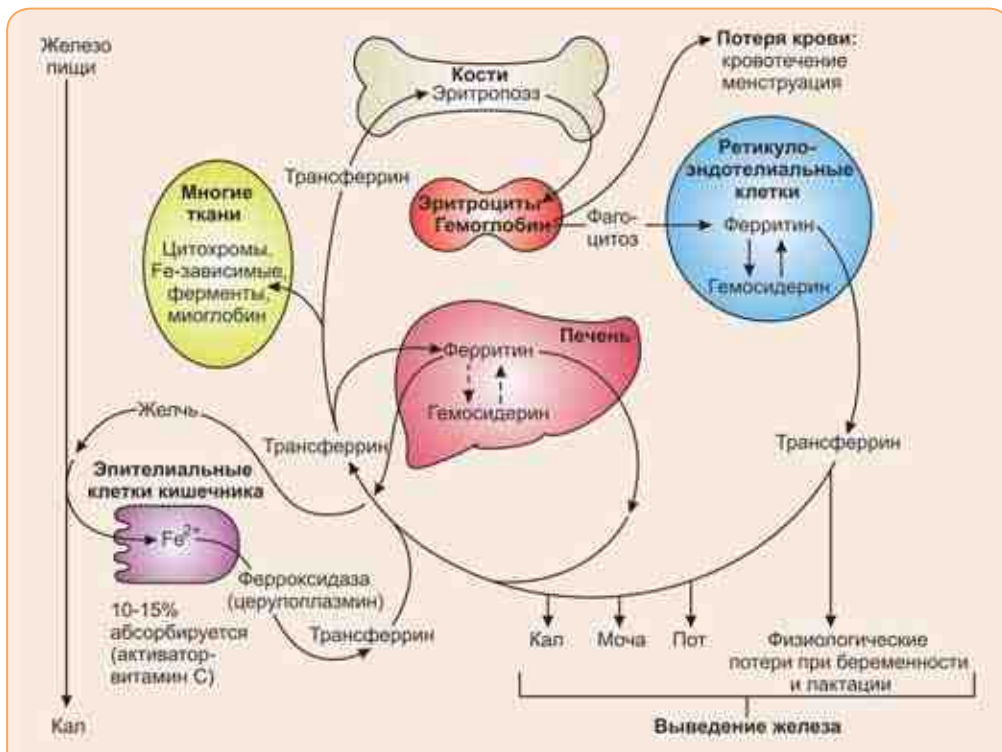
## Обмен железа

Железо входит в состав гемсодержащих белков, а также металлофлавопротеинов, железосерных белков, трансферрина и ферритина. Источниками железа при биосинтезе белков, содержащих железо, являются пищевые продукты.



Обычно всасывается не более 10% железа пищи. Железо, освобождающееся при постоянном распаде эритроцитов в клетках печени и селезенки, может повторно использоваться для синтеза железосодержащих белков.

Кислая среда желудка и присутствие в пище аскорбиновой кислоты способствуют высвобождению железа из органических солей пищи. Поступление железа из энтероцитов в кровь зависит от скорости синтеза в них белка апоферритина. Апоферритин улавливает железо в клетках слизистой оболочки кишечника и превращается в ферритин, который остается в энтероцитах. Это снижает поступление железа в капилляры крови из клеток кишечника. Когда потребности в железе невелики, скорость синтеза апоферритина повышается. Случивание клеток слизистой оболочки кишечника освобождает организм от излишков железа. При недостатке железа в организме апоферритин в энтероцитах почти не синтезируется. Фермент ферроксидаз (церулоплазмин) окисляет железо, оно связывается с гликопротеином крови трансферрином и транспортируется к тканям. Трансферрин взаимодействует со специфическими рецепторами и поступает в клетки. Количество рецепторов трансферрина зависит от содержания железа в клетках и регулируется на уровне транскрипции гена белка-рецептора. При снижении содержания железа в клетках скорость синтеза рецепторов повышается, и наоборот (рис. 13.2).



**Рис. 13.2.** Метаболизм железа.

Железо поступает с пищей, транспортируется в крови в форме трансферрина, запасается в виде ферритина и используется для синтеза цитохромов, железосодержащих ферментов, гемоглобина и миоглобина. Организм теряет железо с мочой, калом, потом и при кровотечениях. Гемосидерин является комплексом гликопротеина и  $\text{Fe}^{3+}$ , который кумулирует избыток железа

Белок ферритин играет роль депо железа в клетках печени, селезенки и костного мозга. Избыток железа аккумулируется в печени и других тканях в составе гранул гемосидерина. Гемосидерин представляет собой комплекс белка ферритина и большого количества  $\text{Fe}^{3+}$ . Он плохо растворим и содержит до 37% железа. Накопление гранул гемосидерина в ретикулоэндотелиоцитах печени и селезенки (гемохроматоз) может привести к повреждению функций этих органов. При недостаточном поступлении или нарушении утилизации железа развивается железодефицитная анемия.

### Особенности метаболизма эритроцитов и фагоцитирующих лейкоцитов

В результате дифференцировки предшественники эритроцитов эритробласты теряют ядро, рибосомы, митохондрии и эндоплазматический ретикулум

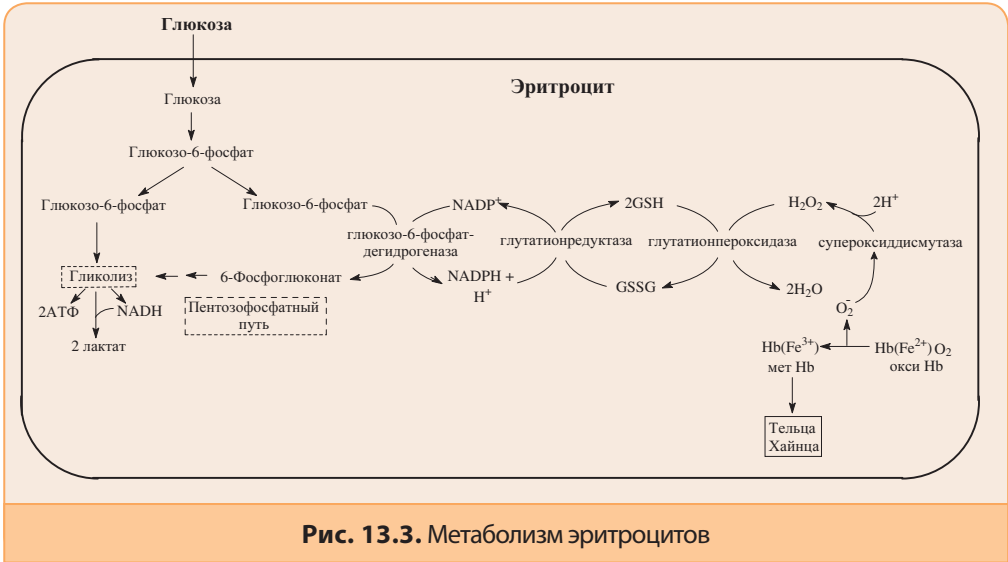


Рис. 13.3. Метаболизм эритроцитов

и преобразуются сначала в ретикулоциты, а затем в эритроциты. Метаболизм глюкозы в эритроцитах представлен анаэробным гликолизом и пентозофосфатным путем катаболизма (рис. 13.3).

Высокое содержание кислорода в эритроцитах вызывает повышение скорости образования супероксидного анион-радикала,  $H_2O_2$  (пероксида водорода) и  $OH^*$  (гидроксил-радикала).

Постоянным источником активных форм кислорода в эритроцитах является неферментативное окисление гемоглобина:  $Hb(Fe^{2+}) + O_2 \rightarrow MetHb(Fe^{3+}) + O_2^-$ .

Активные формы кислорода могут вызвать гемолиз эритроцитов. Эритроциты содержат ферментную систему, предотвращающую токсическое действие радикалов кислорода и разрушение мембран эритроцитов. Гликолиз обеспечивает синтез АТФ и восстановление NAD. АТФ необходима для работы ионных насосов. NADH является коферментом метгемоглобинредуктазы, катализирующей восстановление метгемоглобина до гемоглобина. Супероксидный анион супероксиддисмутазой превращается в пероксид водорода, который под действием глюта тионпероксидазы или каталазы превращается в  $H_2O$  и  $O_2$ . Донором водорода для глюта тионпероксидазы является восстановленный глюта тион (GSH). Окисленный глюта тион (GSSG) восстанавливается ферментом глюта тионредуктазой, кофермент которого NADPH образуется в пентозофосфатном пути катаболизма глюкозы.

При генетическом дефекте глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и приеме некоторых лекарств, являющихся сильными окислителями, потенциала глюта тионо вой защиты может оказаться недостаточным, что приводит к увеличению содержания в клетках активных форм кислорода, вызывающих окисление SH-групп

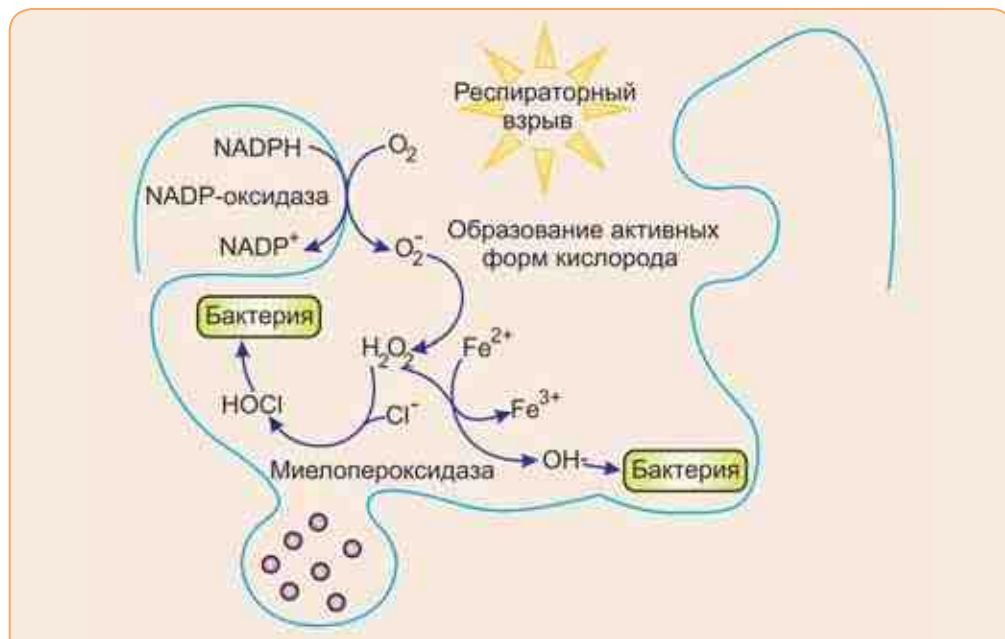
молекул гемоглобина. Образование дисульфидных связей между протомерами гемоглобина и метгемоглобина приводит к их агрегации — образованию телец Хайнца. Последние способствуют разрушению эритроцитов при попадании их в мелкие капилляры. Активные формы кислорода и сами разрушают мембраны, вызывая перекисное окисление липидов мембран.

### Основные механизмы фагоцитоза

В ответ на попадание в организм патогенной микрофлоры и ксенобиотиков в гранулематозных клетках происходит респираторный взрыв. Он является главным источником супероксидного аниона,  $H_2O_2$ , гидроксильных радикалов, гипохлорида ( $HOCl$ ), оксида азота ( $NO$ ) (рис. 13.4).

Активация NADPH-оксидазы, локализованной на наружной мембране клетки, вызывает образование супероксидного аниона. При фагоцитозе мембрана впячивается, затем образуется эндосома, и супероксид вместе с бактериальной клеткой оказывается в эндосоме. Супероксидный анион генерирует образование других активных молекул, включая  $H_2O_2$  и гидроксильные радикалы.

Миелопероксидаза — гемсодержащий фермент; находится в гранулах нейтрофилов, секретируется в эндосому, где образует  $HOCl$  и другие хлориды. В результате мембраны и другие структуры бактериальной клетки разрушаются.



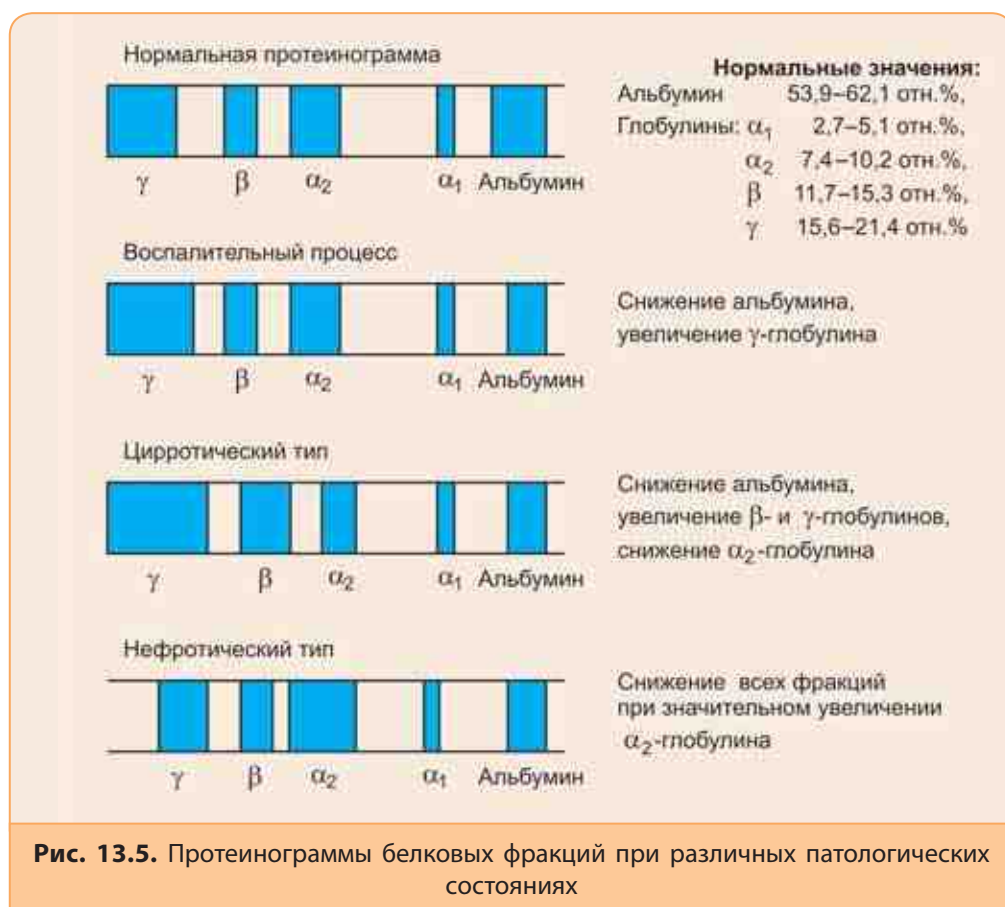
**Рис. 13.4.** Образование активных форм кислорода активированными макрофагами, нейтрофилами и эозинофилами в процессе респираторного взрыва

Этот процесс, продолжающийся 30—40 мин, сопровождается резким повышением поглощения кислорода и поэтому называется респираторным взрывом.

## Основные свойства белковых фракций крови и их диагностическое значение

Содержание общего белка плазмы крови составляет 60—80 г/л, альбумина — 40—60 г/л, глобулинов — 20—30 г/л. Обычно при лабораторном анализе крови методом электрофореза обнаруживают 5 белковых фракций: альбумин (55—65%),  $\alpha_1$ -глобулины (2—4%),  $\alpha_2$ -глобулины (6—12%),  $\beta$ -глобулины (8—12%) и  $\gamma$ -глобулины (12—22%). Альбумин имеет наибольшую, а  $\gamma$ -глобулины — наименьшую подвижность в электрическом поле.

Альбумин синтезируется в печени и составляет большую часть белков плазмы крови (рис. 13.5).



Благодаря высокому содержанию дикарбоновых аминокислот альбумин удерживает катионы, главным образом  $\text{Na}^+$ , и играет основную роль в сохранении коллоидно-осмотического давления. Кроме того, альбумин транспортирует некоторые гидрофобные метаболиты, например жирные кислоты, билирубин, альдостерон.

Таблица 13.1

### Транспорт эндогенных метаболитов, лекарств и витаминов белками сыворотки крови

Белковая фракция	Белок	Транспорт	
		эндогенных метаболитов	лекарственных веществ и витаминов
Альбумин	Альбумин	$\text{Ca}^{2+}$ , жирные кислоты, билирубин, альдостерон	Пенициллин, сульфаниламиды, салицилаты
			Ретинол (витамин А), гидрокортизон, витамин $\text{B}_{12}$
$\alpha_1$ -глобулины	Ретинолсвязывающий, тироксинсвязывающий, транскортин, транскобаламин	Тироксин, кортизол	
$\alpha_2$ -глобулины	Церулоплазмин, гаптоглобин, липопротеины	$\text{C}^{2+}$ , $\text{Cu}^+$ , гемоглобин, холестерин, жиры, фосфатиды	Витамины D, K, E
$\beta$ -глобулины	Трансферрин	$\text{Fe}^{3+}$	—

## Свертывающая система крови.

### Этапы образования фибринового сгустка

Повреждение кровеносного сосуда вызывает каскад молекулярных процессов, в результате которых образуется сгусток крови — тромб, прекращающий вытекание крови. В этом процессе основную роль играют тромбоциты и некоторые белки плазмы крови.

В остановке кровотечения выделяют три фазы:

I фаза — сокращение кровеносного сосуда;

II фаза — образование тромбоцитарной пробки (белый тромб): к месту повреждения прикрепляются тромбоциты, которые, наслаиваясь друг на друга, могут закупорить небольшой кровеносный сосуд;

III фаза — формирование фибринового тромба, заключается в превращении растворимого белка плазмы крови фибриногена в нерастворимый белок фибрин, который откладывается между тромбоцитами. Такой тромб содержит эритроциты, поэтому называется красным тромбом.

## Превращение фибриногена в фибрин

**Фибриноген** — это гликопротеин, который синтезируется в печени и содержится в плазме крови в концентрации 8,02–12,9 мкмоль/л (0,3 г/л). Молекула фибриногена состоит из 6 полипептидных цепей, которые связаны друг с другом дисульфидными связями.

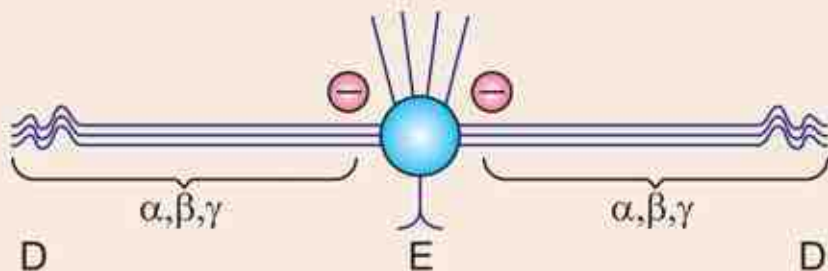
Полипептидные цепи молекулы принято обозначать  $A\alpha_2, B\beta_2, \gamma_2$ . Буквами А, В обозначают те участки, которые отщепляются под действием тромбина при превращении фибриногена в фибрин. Области А цепи  $A\alpha$  и области В цепи  $B\beta$  содержат большое количество остатков аспартата и глутамата, что создает сильный отрицательный заряд на концах молекулы фибриногена.

Молекула фибриногена состоит из трех глобулярных доменов, по одному на каждом конце молекулы (домены D) и один в середине (домен E). Домены отделены друг от друга участками полипептидных цепей, имеющими стержнеобразную конфигурацию. Из центрального глобулярного домена E выступают N-концевые участки цепей  $A\alpha$  и  $B\beta$ , являющиеся фрагментами А и В этих цепей (рис. 13.6).

Превращение фибриногена в фибрин можно разделить на четыре этапа.

1. Освобождение молекулы фибриногена от отрицательно заряженных фибринопептидов А и В и образование мономера фибрина. Превращение фибриногена (фактор I) в фибрин (фактор I $\alpha$ ) катализирует фермент тромбин (фактор II $\alpha$ ). Тромбин является сериновой протеазой и разрывает четыре пептидные связи аргинил—глицил в фибриногене, две из которых соединяют области А и  $\alpha$  в цепях  $A\alpha$ , две другие — В и  $\beta$  в цепях  $B\beta$ . Таким образом фибриноген превращается в мономер фибрина, имеющий структуру  $(\alpha, \beta, \gamma)_2$ .

2. Образование нерастворимого полимерного фибринового сгустка — геля фибрина. В результате превращения фибриногена в фибрин-мономер в последнем открываются центры связывания, причем домен E является носителем центров агрегации, активирующихся только после частичного протеолиза тромбином, домены D — носителями постоянных центров агрегации. Первичная агрегация обеспечивается взаимодействием центров связывания на домене E



**Рис. 13.6.** Строение фибриногена: D, E — домены молекулы фибриногена



одной молекулы с комплементарными им участками на доменах D других молекул с образованием электростатических, водородных и гидрофобных связей между молекулами фибрин-мономера. Самосборка фибрина включает два этапа. Сначала образуются двунитчатые протофибриллы, в которых молекулы фибрина смещены относительно друг друга на 1/2 длины. В образовании протофибрилл участвуют центры связывания в доменах E и D. Происходит удлинение при сохранении поперечника, равного сумме поперечников 2 мономерных единиц. При достижении протофибриллами определенной критической длины начинается латеральная ассоциация протофибрилл, ведущая к образованию толстых фибриновых волокон.

3. Стабилизация полимера фибрина осуществляется ферментом трансклотаминазой ( $\text{XIII}\alpha$ ). Фактор XIII активируется тромбином путем отщепления пептида с N-конца его молекулы.

4. Сжатие геля. Фактор тромбоцитов — сократительный белок тромбостенин, обладающий АТФазной активностью и по своим свойствам похожий на актомиозин мышц, обеспечивает сжатие (ретракцию) геля фибрина (рис. 13.7).

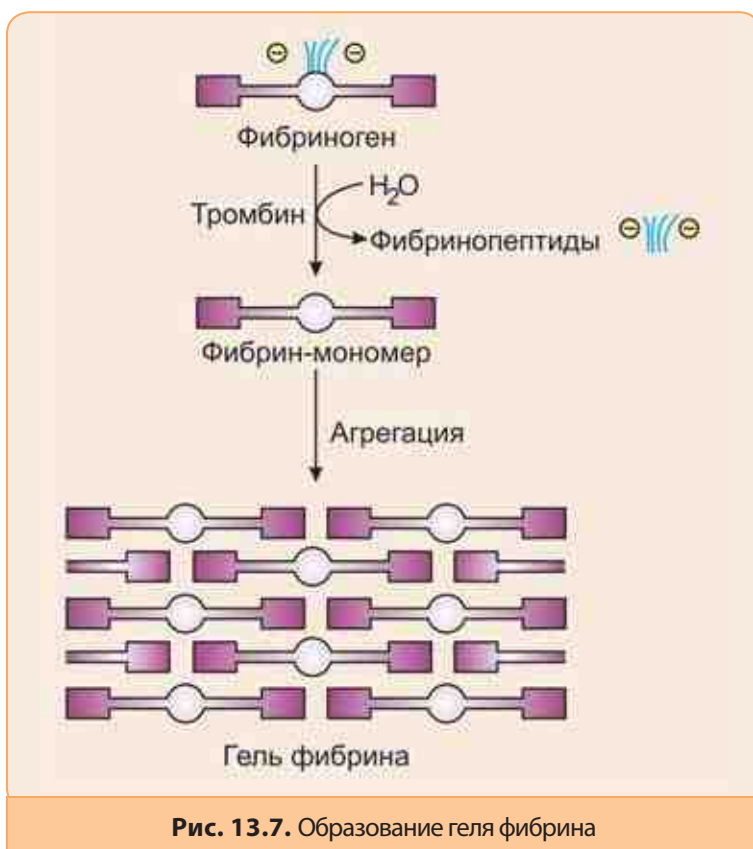


Рис. 13.7. Образование геля фибрина

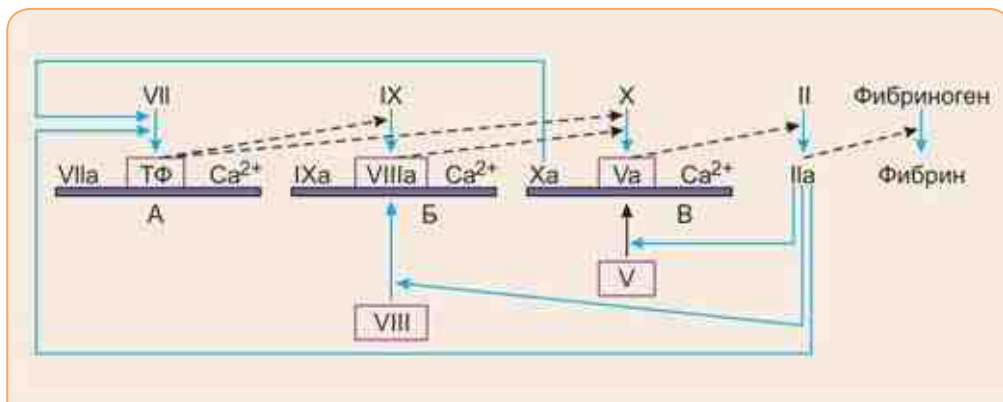
## Прокоагулянтный путь свертывания

Прокоагулянтный путь занимает центральное место в свертывании крови. В циркулирующей крови содержатся проферменты протеолитических ферментов: фактор VII (проконвертин), фактор IX (Кристмаса), фактор X (Стюарта) и фактор II (протромбин).

Циркулирующие в крови факторы VIII $\alpha$  и V $\alpha$ , а также мембранный белок (тканевой фактор) выполняют роль белков-активаторов этих ферментов. При повреждении сосуда включается каскадный механизм активации ферментов с последовательным образованием трех связанных с клеточной мембраной тромбоцитов комплексов. Каждый комплекс состоит из протеолитического фермента, белка-активатора и ионов Ca<sup>2+</sup>. Комплекс X $\alpha$ —V $\alpha$ —Ca<sup>2+</sup> (протромбиназный комплекс) активирует протромбин (фактор II), и каскад завершается образованием фибрина (рис. 13.8).

Активация ферментов каскада включает три основных механизма.

- 1. Частичный протеолиз.** Все ферменты прокоагулянтного пути являются сериновыми протеазами, синтезируются в печени в виде неактивных проферментов и в такой форме циркулируют в крови. В процессе реализации тромбогенного сигнала проферменты путем частичного протеолиза превращаются в активные ферменты. Таким образом, например, активируется протромбин. Путем частичного протеолиза активируются также и факторы VIII и V, превращаясь в факторы VIII $\alpha$  и V $\alpha$ . Тканевой фактор в протеолитической модификации не нуждается.
- 2. Взаимодействие с белками-активаторами.** Тканевой фактор, фактор VIII $\alpha$  и фактор V $\alpha$  имеют центры связывания ферментов VII $\alpha$ , IX $\alpha$  и X $\alpha$  соответственно. При связывании с белками-активаторами активность этих ферментов повышается в результате конформационных изменений.



**Рис. 13.8.** Прокоагулянтный путь свертывания крови:

жирной чертой подчеркнуты ферментные комплексы, связанные с мембранами; непрерывные стрелки — положительные обратные связи; в прямоугольниках — белки-активаторы



сов Б и В. При этом фактор  $X\alpha$  протеолитически активирует фактор V, а комплекс В не только превращает протромбин в тромбин, но и активирует фактор VII, протеолитическая активность которого в комплексе VII $\alpha$ —тканевой фактор— $Ca^{2+}$  в 10 000 выше, чем в комплексе VII—тканевый фактор— $Ca^{2+}$ . Таким образом, комплекс В по принципу положительной обратной связи усиливает реакции, в результате которых он образовался.

Тромбин катализирует частичный протеолиз фибриногена и фактора XIII (фермент трансклутамидаза) и по механизму положительной обратной связи протеолитически активирует факторы V, VII и VIII. В процессе свертывания крови действуют два механизма усиления сигнала: каскад реакций, в котором каждое ферментативное звено обеспечивает усиление сигнала, и положительные обратные связи.

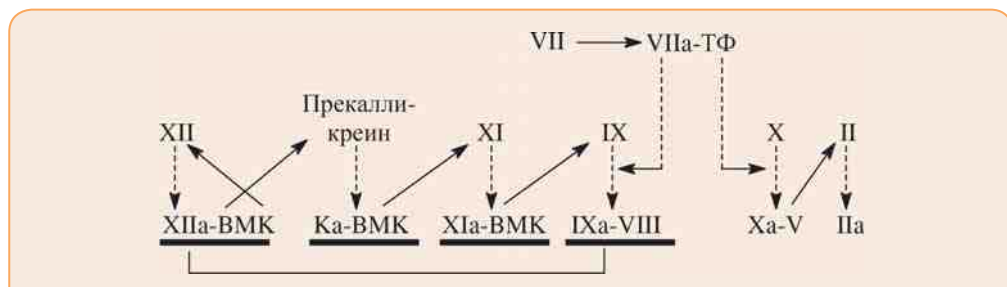
Контактная фаза свертывания (внутренний путь) содержит проферменты (фактор XII, прекалликреин, фактор XI), которые активируются частичным протеолизом. Они образуют мембранно-связанные комплексы с высокомолекулярным кининогеном (ВМК) (рис. 13.10).

Контактная фаза является независимой от **витамина К**, так как участвующие в ней ферменты не содержат  **$\gamma$ -карбоксиглутаминовую кислоту**. Фактор XI активирует фактор IX прокоагулянтного пути. Контактная фаза не является абсолютно необходимой для инициации свертываемости крови. Это подтверждает тот факт, что ни одна известная мутация белков контактной фазы не приводит к нарушению свертывания. Вероятно, контактная фаза служит для сопряжения системы гемкоагуляции с различными регуляторными системами организма.

## Основные механизмы фибринолиза

В организме существует мощная фибринолитическая система, обеспечивающая возможность растворения (фибринолиз) сформировавшихся кровяных сгустков — тромбов (рис. 13.11).

Ретрагированный сгусток фибрина в организме человека и животных под влиянием протеолитического фермента плазмы крови плазмина подвергается



**Рис. 13.10.** Контактная фаза и прокоагулянтный путь свертывания:

ВМК — высокомолекулярный кининоген; Ка — калликреин



постепенному рассасыванию с образованием ряда растворимых в воде продуктов гидролиза — пептидов. В норме плазмин находится в крови в форме неактивного предшественника — плазминогена. Превращение плазминогена в плазмин сопровождается отщеплением от полипептидной цепи 25% аминокислотных остатков. Катализируется эта реакция как активаторами крови, так и активаторами тканей. Ведущая роль в этом процессе принадлежит кровяным активаторам. В норме активность кровяных активаторов плазминогена очень низкая, т.е. они находятся в основном в форме проактиваторов. Весьма быстрое превращение кровяного проактиватора в активатор плазминогена происходит под влиянием тканевых лизокиназ, а также стрептокиназы. Стрептокиназа вырабатывается гемолитическим стрептококком и в обычных условиях в крови отсутствует. Однако при стрептококковой инфекции возможно образование стрептокиназы в большом количестве, что иногда приводит к усиленному фибринолизу и развитию геморрагического диатеза.

Необходимо также иметь в виду, что наряду с фибринолитической системой крови человека имеется и система антифибринолитическая. Она состоит из различных антикиназ, антиплазмينا и других антиактиваторов.

В практической медицине в лечебных целях ферментные препараты и их ингибиторы широко используются при нарушении свертывающей и противосвертывающей системы крови. Так, при тромбозной болезни применяют

ферменты, способствующие либо лизису образовавшегося тромба, либо снижению повышенной свертываемости крови. При состояниях, сопровождающихся развитием фибринолиза, используются ингибиторы ферментов.

Исследования последних лет дают основание считать, что введение плазмينا в сочетании с **гепарином (антитромбином)** может быть эффективным не только при лечении тромбоза легочной артерии, тромбофлебитов, но и при лечении инфаркта миокарда, если вводить эти препараты в первые часы после начала болезни. В качестве фибринолитических препаратов при инфаркте миокарда можно использовать также активаторы пламиногена — урокиназу и стрептокиназу.

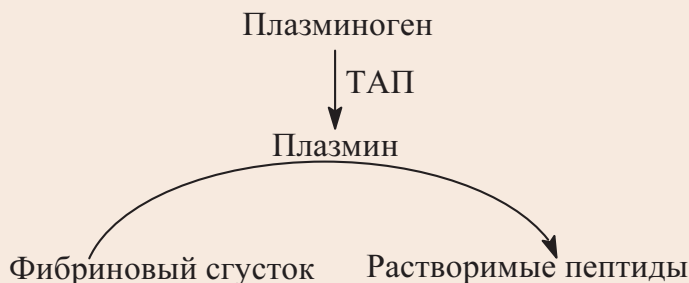
Новое перспективное направление — использование иммобилизованных ферментов (стрептодеказа и др.). Такие формы ферментов полностью сохраняют каталитическую активность, действие их в организме более длительно, а антигенность снижена.

Следует помнить, что терапия тромболитическими препаратами требует хорошо организованного лабораторного контроля, так как протеолитическое действие плазмина не является строго специфическим только для фибрина — основного компонента тромба: введение плазмина может вызвать нежелательное расщепление многих важных для свертывания крови веществ, что в свою очередь может привести к серьезным осложнениям, в частности к развитию геморрагического диатеза.

Фибрин тромба гидролизуется с образованием растворимых пептидов под действием сериновой протеазы плазмы крови плазмина. Протеолитический фермент — тканевый активатор плазмина (ТАП) путем частичного протеолиза превращает неактивный пламиноген в активный плазмин. ТАП синтезируется в эндотелии сосудов всех тканей, кроме печени.

Растворение фибринового сгустка осуществляется при взаимодействии фибрина, пламиногена и ТАП (рис. 13.12).

Построение сети фибриновых волокон при образовании тромба сопровождается сорбцией на ней пламиногена и его активаторов. В молекуле плазмина и пламиногена есть участки, комплементарные доменам фибрина, причем одна



**Рис. 13.12.** Растворение фибринового сгустка

молекула плазмينا может связывать несколько молекул фибрина. Молекула ТАП также имеет центр связывания с фибрином. Образующийся в результате взаимодействия плазминогена и ТАП плазмин гидролизует фибрин. Растворение фибринового сгустка приводит к освобождению из него плазмина и ТАП, которые попадают в кровоток и ингибируются специфическими ингибиторами.

### Противосвертывающая система крови

Физиологические ингибиторы ферментов свертывания крови ограничивают распространение тромба и сохраняют кровь в жидком состоянии.

Антитромбин III инактивирует ряд сериновых протеаз крови: тромбин, факторы IX $\alpha$ , X $\alpha$ , XII $\alpha$ , плазмин, урокиназу, калликреин. Факторы, не относящиеся к сериновым протеазам, не инактивируются антитромбином. Гепарин является активатором антитромбина III.

$\alpha_2$ -Макроглобулин образует комплексы с сериновыми протеазами, инактивируя их.

Антиконвертин специфически взаимодействует с ферментным комплексом тканевой фактор-VII $\alpha$ -Ca<sup>2+</sup>. Он является доменным белком, причем один домен взаимодействует с VII $\alpha$ , а другой — с тканевым фактором. Антиконвертин ингибирует не отдельные ферменты, а образованный на мембране ферментный комплекс, поэтому его называют связанным с липопротеинами ингибитором коагуляции.

Антикоагулянтный путь устроен по тому же принципу, что и коагулянтный. Антикоагулянтный путь — это короткий каскад реакций, в котором участвуют тромбин (II $\alpha$ ), тромбомодулин (Тм), белок С, белок-активатор S и факторы Va и VIII $\alpha$ . В результате этого каскада разрушаются факторы Va и VIII $\alpha$ , необходимые для прокоагулянтного пути (рис. 13.13).

Тромбомодулин — это интегральный белок плазматической мембраны, обнаруживается только в эндотелиальных клетках. Он не нуждается в протеолитической активации и служит рецептором тромбина. Белок С — профермент,

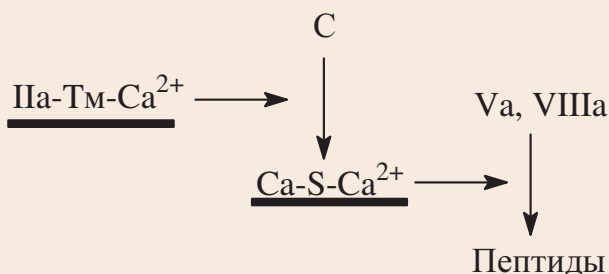


Рис. 13.13. Антикоагулянтный путь:

Тм — тромбомодулин; Са — активированный белок С; S — белок-кофактор

содержит остатки карбоксиглутаминовой кислоты, активируется путем частичного протеолиза комплексом IIa–тромбомодулин. Активированный белок C образует с белком-активатором S мембранно-связанный комплекс, который расщепляет в факторах Va и VIIIa две пептидные связи, инактивируя их.

## Контрольные задания, тесты, задачи

### Задания

1. Напишите схему синтеза гема, указав регуляторные реакции и механизмы их регуляции.

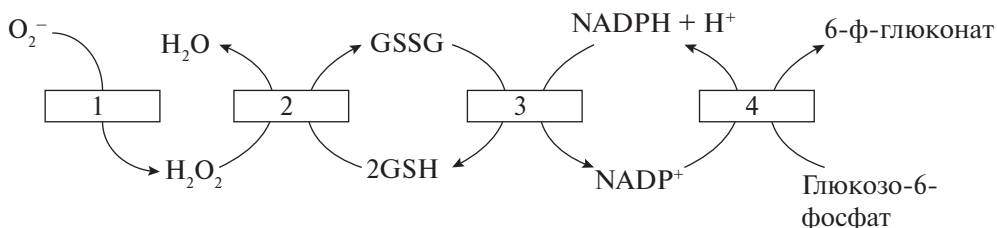
2. С какими нарушениями синтеза гема связано возникновение порфирий, почему при этих заболеваниях наблюдается повышенная чувствительность кожи к солнечному свету?

3. Заполните таблицу, назвав белки, выполняющие указанные функции в метаболизме железа.

Функция	Белок
Улавливает железо пищи в клетках слизистой кишечника	
Окисляет выходящие из эритроцитов ионы $Fe^{2+}$ в $Fe^{3+}$	
Транспортирует $Fe^{3+}$ по кровеносному руслу	
Запасает железо в клетках	
Аккумулирует избыток железа в клетках	

4. Напишите неферментативную реакцию образования супероксидного радикала.

5. Дополните схему недостающими ферментами.



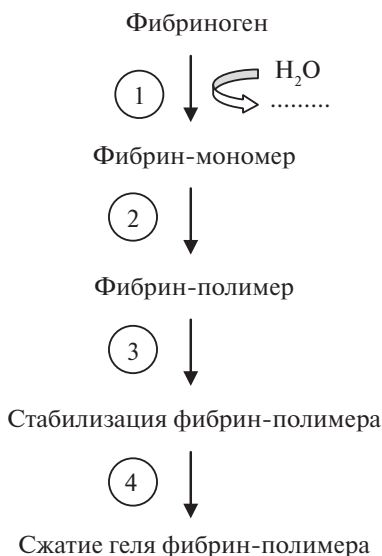
- 1) ..... 3) .....  
 2) ..... 4) .....



6. Перечислите ферментные комплексы, участвующие в прокоагулянтном пути свертывании крови. Укажите механизм активации факторов свертывания крови.

7. Напишите реакцию превращения протромбина в тромбин под действием протромбинового комплекса.

8. Дополните схему образования нерастворимого фибрин-полимера.



## Тестовые задания

### 1. Выберите правильные ответы

Для синтеза  $\delta$ -аминолевулиновой кислоты используются:

- А. Глицин.
- Б. АТФ.
- В. Сукцинил-КоА.
- Г. Фермент —  $\delta$ -аминолевулинатдегидратаза.
- Д. Пиридоксальфосфат как кофермент.

### 2. Выберите правильные ответы

Феррохелатаза:

- А. Использует пиридоксальфосфат в качестве кофермента.
- Б. Катализирует образование порфобилиногена.
- В. Осуществляет синтез гема.
- Г. Включает  $\text{Fe}^{2+}$  в порфобилиноген.
- Д. Присоединяет  $\text{Fe}^{2+}$  к протопорфиру IX.

**3. Выберите правильные ответы**

Железо:

- А. Всасывается в кишечнике при участии витамина С.
- Б. Транспортируется по крови в комплексе с трансферрином.
- В. Депонируется в клетках в составе ферритина.
- Г. Из гемосидерина используется в синтезе гема.
- Д. Накапливается главным образом в трансферрине.

**4. Выберите правильный ответ**

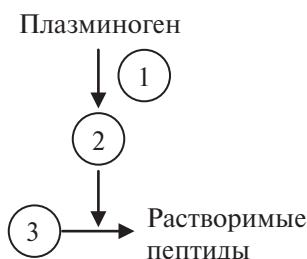
В эритроцитах источником энергии является:

- А. Окисление лактата до  $\text{CO}_2$  и  $\text{H}_2\text{O}$ .
- Б. Пентозофосфатный путь.
- В. Анаэробный гликолиз.
- Г. Аэробный гликолиз.
- Д.  $\beta$ -окисление жирных кислот.

**5. Выберите правильные ответы**

В нейтрализации активных форм кислорода участвуют:

- А. Супероксиддисмутаза.
- Б. Феррохелатаза.
- В. Глутатионпероксидаза.
- Г. Глутатионредуктаза.
- Д. Цитохромоксидаза.

**6. Установите соответствие****Схема фибринолиза****Компоненты**

- А. Тканевой фактор.
- Б. Тканевой активатор плазмينا.
- В. Фибрин.
- Г. Фактор Va.
- Д. Плазмин.

**7. Выберите правильные ответы**

Тромбомодулин

- А. Участвует в расщеплении фибрина.
- Б. Обнаружен в мембране эндотелиальных клеток.
- В. Рецептор тромбина.
- Г. Участвует в активации протеина С.
- Д. Катализирует частичный протеолиз плазминогена.

## Задачи

1. У людей с наследственной недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы при приеме некоторых лекарственных препаратов, относящихся к сильным окислителям, возникает массиванный гемолиз эритроцитов в результате накопления активных форм кислорода. Объясните, почему у таких пациентов развивается гемолиз эритроцитов. Для ответа:

- назовите процесс, являющийся в эритроцитах единственным источником  $\text{NADPH} + \text{H}^+$ ;
- на схеме покажите, как кофермент  $\text{NADPH}$  связан с процессом обезвреживания активных форм кислорода;
- напишите реакцию, приводящую к появлению супероксидного радикала в эритроцитах.

2. Для профилактики тромбозов при сердечно-сосудистых заболеваниях применяют гирудотерапию — лечение пиявками. Установлено, что в слюнных железах пиявок содержится пептид гирудин, который ингибирует тромбин. Объясните, почему гирудотерапия способна препятствовать тромбообразованию. Для ответа:

- представьте схему образования фибринового тромба;
- изобразите процесс образования активного тромбина и реакцию, которую катализирует этот фермент.

3. Небольшие порезы, ссадины вызывают истечение крови из поврежденных сосудов или капилляров, которое достаточно быстро прекращается. Объясните, какие события происходят в области повреждения и приводят к образованию фибринового тромба. В ходе ответа:

- изобразите схему прокоагулянтного пути свертывания крови;
- напишите схему реакции превращения фибриногена в фибрингель, указав способ стабилизации полимера и его сжатия.

4. Цесаревич Алексей — сын последнего русского царя Николая II — страдал гемофилией А. Это наследственное заболевание вызвано мутацией в гене фактора VIII и сопровождается частыми подкожными, внутримышечными и внутрисуставными кровоизлияниями. Объясните, какую функцию выполняет фактор VIII в свертывающей системе крови, почему нарушение этой функции приводит к нарушению свертываемости крови. Для ответа:

- изобразите схему прокоагулянтного пути свертывания крови;
- укажите, работа какого ферментного комплекса будет снижена при этой патологии по сравнению с нормой.

5. Только в плазматических мембранах эндотелиальных клеток обнаружен интегральный белок тромбомодулин. Образую комплекс с тромбином, он вклю-

чает антикоагулянтный путь, являясь одним из физиологических ингибиторов ферментов свертывания крови. Объясните, каким образом комплекс тромбомодулина с тромбином обеспечивает прекращение свертывания крови. Для ответа приведите соответствующую схему.

### **Эталоны ответов к тестовым заданиям**

1. А, В, Д.
2. В, Д.
3. А, Б, В.
4. В.
5. А, В, Г
6. 1 — Б, 2 — Д, 3 — В.
7. Б, В, Г.

# 14

## Биохимия соединительной ткани

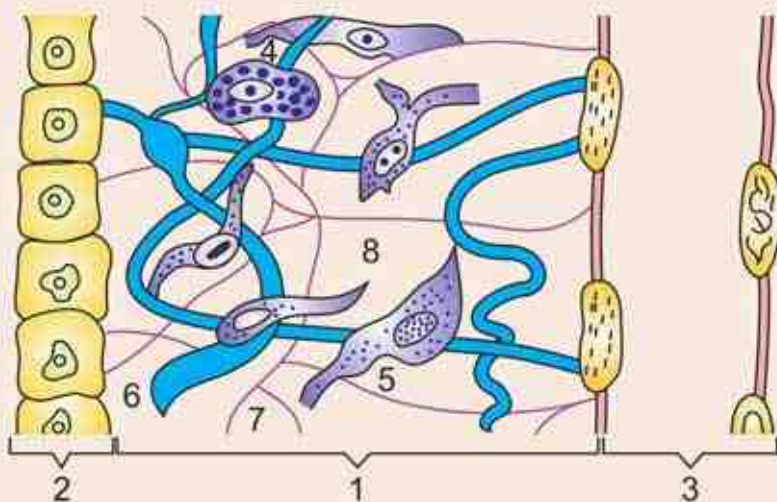
**Цели изучения.** Знать и уметь объяснять:

- особенности строения, синтеза и функционирования основных компонентов соединительной ткани: коллагена, эластина, гликозамингликанов и протеогликанов;
- роль аскорбиновой кислоты (витамина С) в гидроксировании полипептидных цепей проколлагена, нарушение которого ведет к образованию менее прочных коллагеновых волокон и возникновению цинги;
- формирование костной ткани в результате взаимодействия кристаллов гидроксиапатита с коллагеновыми волокнами.

Соединительная ткань имеет мезенхимальное происхождение и состоит из клеток и межклеточного материала, образованного главным образом фибриллярными белками и протеогликанами и гликопротеинами.

Соединительная ткань есть во всех органах. В некоторых тканях ее значение весьма велико не только в структурном, но и функциональном плане. К этим тканям относятся сухожилия, хрящи, кости, кожа и стенки крупных кровеносных сосудов (рис. 14.1).

Белки в основном представлены коллагеном и эластином. Коллаген образует нити (фибриллы) различной толщины. Расположение нитей определяет их функцию, которая состоит в основном в придании тканям прочности на разрыв. Коллагеновые нити образованы субъединицами, называемыми тропоколлагеном, которые расположены регулярным образом и взаимно ориентированы как в продольном, так и поперечном направлении. Молекула тропоколлагена состоит из трех цепей двух видов:  $\alpha_1$  и  $\alpha_2$ , которые образуют тройную спираль. Каждая цепь образована примерно из 1000 остатков аминокислот, среди которых присутствуют оксипролин и оксилизин. Суперсемейство коллагенов включает, по крайней мере, 19 разных белков — собственно коллагенов и еще 10 белков, содержащих коллагеноподобные домены. Наиболее распространенные коллагены образуют в межклеточном матриксе фибриллы (коллагены типов I,



**Рис. 14.1.** Клетки соединительной ткани, фибриллярные белки (коллаген, эластин), а также протеогликаны и гликопротеины заполняют пространство между паренхиматозными клетками и кровеносными капиллярами:

1 — соединительная ткань; 2 — паренхиматозные клетки; 3 — капилляры и элементы крови; 4 — тучные клетки; 5 — фиброциты и фибробласты; 6 — волокно коллагена; 7 — волокно эластина; 8 — основной материал (матрикс)

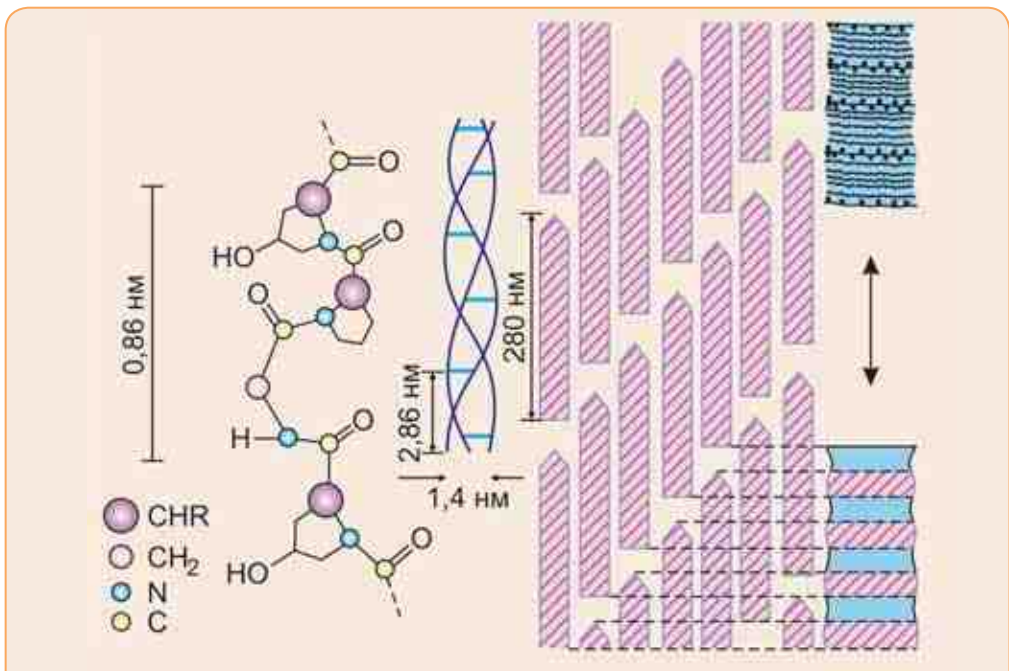
II, III, V, XI) и сетевидные структуры (коллагены IV, VIII и X). Функции других коллагенов более разнообразны.

Известно свыше 400 мутаций в генах разных коллагенов, связанных с болезнями человека — несовершенный остеогенез, хондродисплазии, некоторые формы остеопороза и остеоартритов, болезнь почек, известная под названием синдром Альпорта, и др.

Коллаген синтезируют и секретируют в межклеточную среду многие клетки (если не все), но в количественном отношении главными продуцентами коллагена являются клетки фибробластного ряда соединительной ткани (в соответствии с большой массой межклеточного вещества в этой ткани).

В отличие от коллагена эластин образует структуры с характерными резиновоподобными свойствами. Это объясняется особой трехмерной упаковкой мономеров эластина (проэластина), которые соединены поперечными ковалентными связями. Они возникают в результате конденсации боковых цепей лизина в составе двух–четырёх мономеров проэластина с образованием полифункциональных аминокислот десмозина и изодесмозина. Эти связи настолько прочны, что не разрушаются даже при кислотном гидролизе. Считается, что на пространственную организацию субъединиц проэластина в волокне влияют структурные гликопротеины.

Протеогликаны образованы соединениями, получившими название **гликоз-амингликаны (ГАГ)**. В тканях эти соединения не существуют в свободном виде, а присоединены ковалентной связью к белкам, превращаясь в протеогликаны. В водном растворе они образуют гели и в ткани заполняют пространство между клетками. Они сильно гидратированы и содержат много ионов  $\text{Na}^+$ . К ГАГ относятся гиалуроновая кислота, хондроитинсульфат, гепарансульфат, дерматансульфат и кератансульфат. Они представляют собой линейные полимеры, построенные из разных дисахаридных единиц, образованных уроновыми кислотами (глюкуроновой, галактуроновой и идуроновой), N-ацетилгексозаминами (N-ацетилглюкозамином и N-ацетилгалактозамином) и нейтральными сахарадами (галактозой, маннозой и ксилозой). В некоторых случаях гидроксильные группы сахаридов этерифицированы серной кислотой. Свободные карбоксиль-



**Рис. 14.2.** Исчерченность среза, видимая методом электронной микроскопии.

Соответствует образованию волокон из молекул тропоколлагена длиной 280 нм, которые ориентированы параллельно в продольном направлении с постоянным сдвигом примерно на 1/4 длины (69 нм). Молекулы тропоколлагена не соприкасаются, так что между ними остается небольшая щель. Параллельные соседние молекулы слегка перекрывают друг друга. В целом существование щелей и перекрытий приводит к образованию темных и светлых полос. Если считать, что длина молекулы коллагена больше его диаметра в 4,4 раза, то ширина щелей составляет 0,6 от его длины, а перекрытий — 0,4. Тройная спираль тропоколлагена стабилизируется водородными связями между отдельными цепями. Это объясняет высокую прочность молекулы на разрыв

ные и сульфогруппы, несущие отрицательный заряд, распределены более или менее равномерно по всей макромолекуле и определяют биологические свойства этих соединений (рис. 14.2).

Еще одним компонентом соединительной ткани являются гликопротеины, которые представляют собой сложные белки с различным числом ковалентно присоединенных олигосахаридных цепей. Эти цепи обычно связаны с остатками Сер (Тре) или Асн и содержат 10–20 остатков моносахаров (галактозы, маннозы, N-ацетилглюкозамина, N-ацетилгалактозамина), последовательность которых зависит от типа гликопротеина. Концевое положение в олигосахариде обычно занято N-ацетилнейраминовой кислотой, реже — фукозой. Биологические свойства гликопротеинов (ферментативные, гормональные и иммунные активности) зависят от характера белкового и углеводного компонентов.

Основными низкомолекулярными компонентами соединительной ткани являются вода и ионы натрия. Последние нейтрализуют отрицательный заряд ГАГ, а основная часть воды в соединительной ткани образует гидратную оболочку ионов.

В соединительной ткани полимерные компоненты интегрированы и образуют единую структуру, стабильность которой является следствием межмолекулярных взаимодействий отдельных макромолекул.

ГАГ ковалентно связаны с гликопротеинами, и в зависимости от природы гликопротеина образуются различные протеогликаны. Связь между ГАГ и белком чаще всего ковалентная и осуществляется через трисахаридный фрагмент Гал- Гал —Хyl-(Сер). Более высокоорганизованные структуры мономерных протеогликанов ориентированы вдоль молекул гиалуроновой кислоты. В образовании этого комплекса участвуют так называемые связывающие гликопротеины. Взаимодействия между коллагеном и протеогликанами имеют обычно ионную природу и приводят к образованию коллагеновых фибрилл. Состав и количество протеогликанов являются факторами, определяющими образование, форму, направление и свойства волокон.

Кость представляет собой особый тип соединительной ткани, поскольку, кроме обычных макромолекулярных компонентов (органический костный матрикс), она содержит большое количество апатитов (гидроксилапатит, карбонатапатит). Апатиты образуют кристаллы, которые присоединены к поверхности коллагеновых волокон кости таким образом, что длинная ось кристалла ориентирована параллельно длинной оси коллагена. Кристаллы гидроксилапатита располагаются только в некоторых центрах на поверхности коллагеновых фибрилл определенного типа, что объясняет высокую степень организации костного материала, которая в свою очередь лежит в основе функционирования костей.

Для метаболизма компонентов соединительной ткани характерен ряд особенностей. Биосинтез основных макромолекул происходит внутри клеток соединительной ткани обособленно. Только после выхода этих макромолекул



в межклеточное пространство между ними возникают взаимодействия (образуются протеогликаны, а также комплексы между коллагеном и протеогликанами и коллагеновые волокна). Среди отдельных компонентов соединительной ткани период полужизни минимален для ГАГ (несколько дней или недель) и максимален для коллагена (несколько месяцев). Эластин образуется только во время развития плода. В зрелом возрасте он не трансформируется, а лишь распадается.

## Структура и биосинтез коллагена

Коллаген является основным структурным белком межклеточного матрикса. Это фибриллярный белок, отличающийся от других белков рядом особенностей своего состава и структуры:

- пептидная цепь коллагена содержит около 1000 аминокислотных остатков, из которых каждая третья аминокислота — глицин, 20% составляют пролин и гидроксипролин, 10% — аланин, оставшиеся 40% — другие аминокислоты;
- первичная структура коллагена — это повторяющиеся участки Гли-Х-У, где Х — часто пролин; У — гидроксипролин;
- при формировании вторичной структуры полипептидная цепь коллагена укладывается в более развернутую левозакрученную спираль (на один виток приходится три аминокислотных остатка);
- третичная структура коллагена — это правозакрученная суперспираль из трех  $\alpha$ -цепей, при формировании которой остаток глицина оказывается в ее центре, что способствует образованию линейной молекулы тропоколлагена с последующим включением ее в волокно.

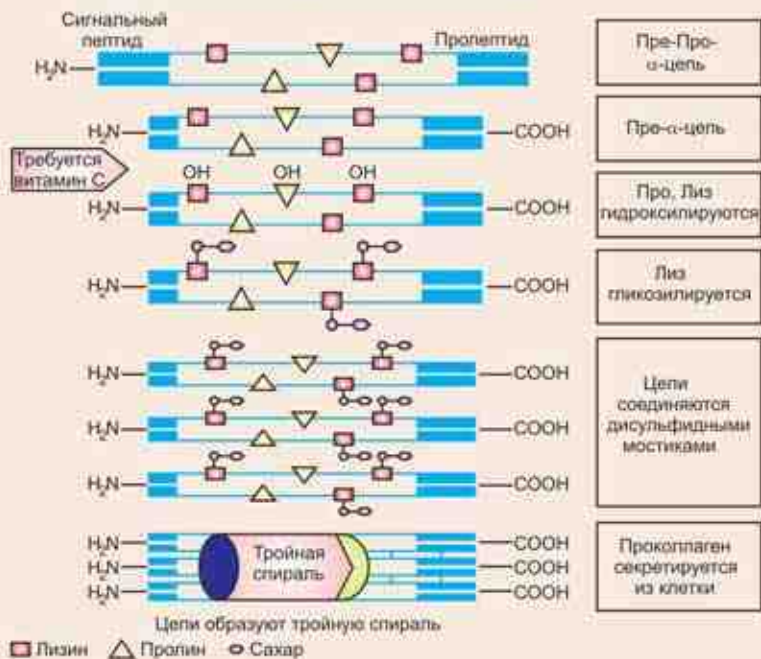
Синтез и созревание коллагена представляют собой сложный многоэтапный процесс, который начинается в клетке, а завершается во внеклеточном пространстве. Он включает в себя ряд посттрансляционных изменений: **гидроксилирование пролина и лизина, гликозилирование гидроксипролина, отщепление N- и C-концевых пептидов**. Благодаря этим изменениям появляются дополнительные возможности для стабилизации цепей в молекуле тропоколлагена:

- в образовании водородных связей участвуют не только NH- и CO-группы пептидного остова, но и OH-группы гидроксипролина;
- гидроксипролин и пролин, являясь «жесткими» молекулами, ограничивают вращение полипептидного стержня.

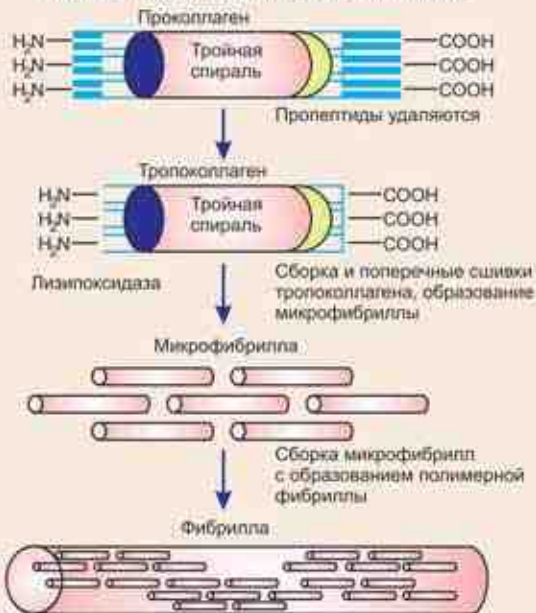
Определенную роль в синтезе коллагена играют белки-шапероны, которые обеспечивают «контроль качества» коллагена: они способствуют правильному синтезу молекул коллагена и их транспорту по секреторным путям, а также «отслеживают» неправильно собранные молекулы коллагена, которые затем разрушаются.

Синтез тропоколлагена происходит в фибробластах на поверхности гранул эндоплазматического ретикулума. Каждый тип цепи в коллагене связан с опре-

**Внутриклеточные стадии синтеза коллагена**



**Внеклеточные стадии синтеза коллагена**



**Рис. 14.3.** Синтез и созревание коллагена

деленным геном, с которого транскрибируется мРНК. Синтез пептидной цепи протекает далее в соответствии с общим механизмом, но имеет некоторые особенности. Отдельные цепи коллагена образуются вначале в виде предшественников (называемых  $\alpha_1$ -проколлагеном или проколлагеном<sub>1</sub>). Их молекулярная масса выше, чем у соответствующих цепей коллагена (120 000 по сравнению со 100 000), вследствие большей длины цепи N-концевой части молекулы. По аминокислотному составу проколлагены содержат цистеин в N- и С-концах цепи и кислые аминокислоты. Остатки цистеина образуют дисульфидные мостики между цепями, что считают одной из причин, вызывающих постепенное скручивание цепей в трехспиральную структуру (рис. 14.3).

Молекулы тропоколлагена не соприкасаются, так что между ними остается небольшая щель. Параллельные соседние молекулы слегка перекрывают друг друга. В целом существование щелей и перекрытий приводит к образованию темных и светлых полос. Если считать, что длина молекулы коллагена больше его диаметра в 4,4 раза, то ширина щелей составляет 0,6 от его длины, а перекрытий — 0,4. Тройная спираль тропоколлагена стабилизируется водородными связями между отдельными цепями. Это объясняет высокую прочность молекулы на разрыв (рис. 14.4).

Некоторые остатки лизина и пролина гидроксилируются с образованием оксилизина и оксипролина.

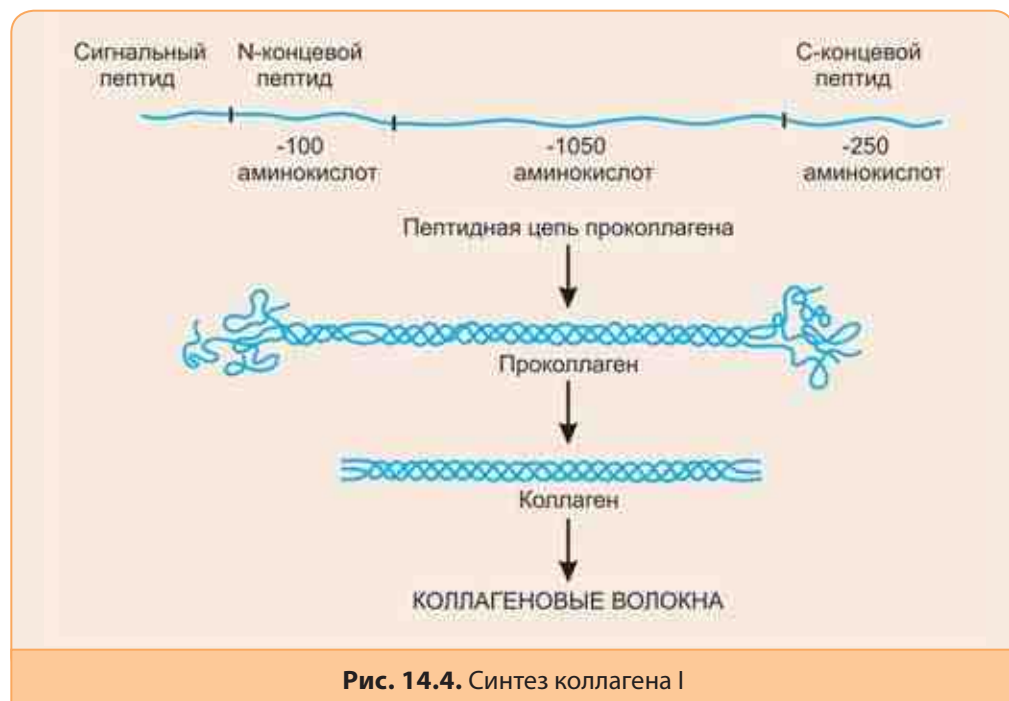


Рис. 14.4. Синтез коллагена I

Эта реакция катализируется ферментами **проколлаген-лизингидроксилазой** и **проколлаген-пролингидроксилазой**. В этой реакции происходит фиксация атмосферного кислорода при участии  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\alpha$ -кетоглутарата и аскорбиновой кислоты. Выбор аминокислотного остатка при гидроксилировании определяется предшествующей последовательностью — в случае лизина это Gly-X-Lys-Gly-His, где X = Met, Phe или Ile.

После гидроксилирования происходит гликозилирование, в результате которого к оксигруппам О-гликозидной связью присоединяются галактоза или 2О-3-глюкопиранозил-О-3- $\beta$ -галактопираноза. Реакцию катализируют **УДФ-галактоза-коллагенгалактозилтрансфераза** и **УДФ-глюкоза-коллагенглюкозилтрансфераза**. И гидроксилирование, и гликозилирование происходит в структурах агранулярного эндоплазматического ретикулума, и их продуктом является проколлаген. В процессе транспорта через плазматическую мембрану во внеклеточное пространство (экзоцитоза) он превращается в тропоколлаген. Под действием **проколлагенпептидазы**, локализованной в мембране, отщепляется N-концевой пептид, и образовавшийся тропоколлаген выходит из клетки и образует микрофибриллы. Со временем между отдельными молекулами тропоколлагена образуются сшивки. Этот процесс катализируется ферментом **лизиноксидазой**, содержащей  $\text{Cu}^{2+}$ , которая окисляет  $\epsilon$ - $\text{NH}_2$ -группу лизина в альдегидную с образованием аллизина. Последний образует основание Шиффа с расположенной рядом  $\text{NH}_2$ -группой лизина, в результате чего отдельные цепи соединяются прочными ковалентными связями.

Более толстые нити образуются при взаимодействии коллагеновых фибрилл с протеогликанами разного типа. Молекулы коллагенов I, II, III, V, XI образованы тремя полипептидными цепями, каждая из которых скручена в левую спираль, а эти спиральные цепи скручены вместе в правую суперспираль. Спиральный домен коллагена I содержит около 1000 аминокислотных остатков (330 повторов Гли-Х-У). Глицин повторяющейся последовательности Гли-Х-У обязателен для образования такой структуры, поскольку радикал любой другой аминокислоты не помещается между тремя пептидными цепями в центре тройной спирали. В последовательности Гли-Х-У позиция Х часто занята пролином, а позиция У — оксипролином. Эти две аминокислоты ограничивают вращение полипептидной цепи. Тройная спираль стабилизирована водородными связями и водными мостиками, многие из которых образуются с участием оксипролина. Радикалы аминокислот в позициях Х и У находятся на поверхности тройной спирали. Порядок распределения кластеров гидрофобных и заряженных радикалов по длине молекулы обеспечивает самосборку многомoleкулярных коллагеновых структур с упорядоченным расположением молекул.

Коллаген I содержится в тканях (в наибольших количествах) и в разных органах. Распространение других коллагенов более избирательно.

Синтез коллагена включает стадии трансляции, внутриклеточной посттрансляционной модификации и внеклеточной модификации, завершающейся образованием коллагеновых волокон.

Пептидные цепи коллагена образуются на полирибосомах, связанных с мембранами эндоплазматического ретикулаума. Одновременно с трансляцией происходит гидроксирование пролиновых и лизиновых остатков в растущих пептидных цепях. В этой реакции используются кислород и  $\alpha$ -кетоглутарат; в качестве кофакторов участвуют ион  $\text{Fe}^{2+}$  и аскорбиновая кислота (витамин С). Один из двух атомов кислорода расходуется на образование гидроксильной группы в аминокислоте, а другой — на образование карбоксильной группы в янтарной кислоте. Аскорбиновая кислота легко окисляется в дегидроаскорбиновую кислоту.

Обратное превращение происходит в ферментативном процессе за счет восстановленного глутатиона. **В качестве кофермента гидроксилаз аскорбиновая кислота**, вероятно, выполняет роль восстановителя, способствующего сохранению иона железа в двухвалентном состоянии.

Гидроксирование пролина необходимо для образования на последующих этапах стабильной трехспиральной структуры коллагена. Гидроксированные остатки лизина (наряду с негидроксированными) участвуют в образовании ковалентных связей между молекулами коллагена при сборке коллагеновых фибрилл. При **цинге** — болезни, вызванной недостатком витамина С, синтез коллагена нарушен на стадии гидроксирования пролиновых и лизиновых остатков. В результате неполного гидроксирования пептидных цепей образуются менее стабильные и прочные коллагеновые волокна. С этим связаны ломкость кровеносных сосудов при цинге и возникновение множественных точечных кровоизлияний.

По мере роста пептидных цепей они с помощью гидрофобного сигнального участка на N-конце проникают через мембрану в полость эндоплазматического ретикулаума, где происходит гликозилирование пептидных цепей и их объединение в трехспиральные молекулы проколлагена: в правильной ориентации цепей участвуют концевые пропептиды. В ходе этих превращений проколлаген перемещается из эндоплазматического ретикулаума в пластинчатый комплекс, включается в секреторные гранулы и секретируется. Уже в межклеточном пространстве при действии группы специальных протеолитических ферментов от проколлагена отщепляются концевые пропептиды, и образуется коллаген (тропоколлаген). В коллагене базальных мембран концевые пептиды могут и не отщепляться.

Образование коллагеновых фибрилл — это в основном процесс самосборки, но структуры, получающиеся в результате самосборки, закрепляются путем образования межмолекулярных ковалентных сшивок. В межклеточном матриксе есть фермент **лизилоксидаза**, который отщепляет  $\epsilon$ -аминогруппу остатков лизина и гидроксизина с образованием альдегидной группы (получается аллизин) (рис. 14.5).

Далее остаток аллизина одной молекулы коллагена реагирует с аминогруппой остатка лизина другой молекулы коллагена с образованием ковалентной сшивки. Возможно образование связи и между двумя остатками аллизина.

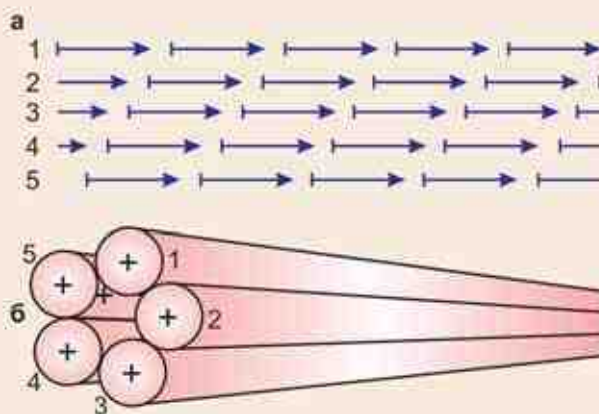


**Рис. 14.5.** Деаминация остатков лизина в коллагене и образование межмолекулярных сшивок

Альтернативный сплайсинг пре-мРНК некоторых коллагенов увеличивает разнообразие молекул коллагена. Некоторые из ферментов, участвующих в посттрансляционной модификации коллагена, рассматриваются как перспективные мишени лекарств (ингибиторов) для предотвращения избыточной фиброзной реакции при многих болезнях (рис. 14.6).

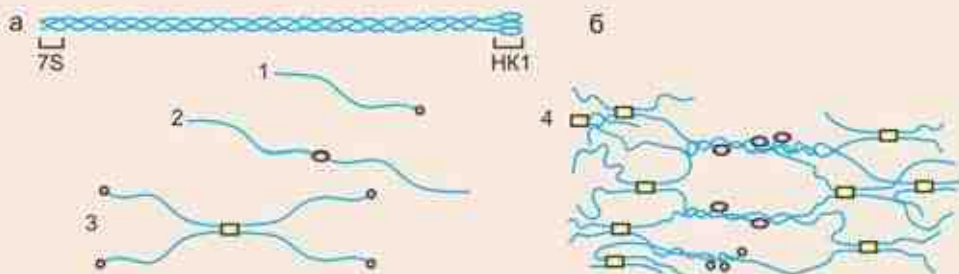
**Коллагены, образующие сетевидные структуры.** Наиболее распространенным белком этой группы является коллаген IV типа, основной структурный белок базальных мембран. В геноме человека имеется шесть локусов, кодирующих шесть различающихся пептидных цепей, из которых строятся трехцепочечные молекулы коллагена IV. Пептидные цепи коллагена IV не подвергаются протеолитической модификации после секреции и сохраняют концевые глобулярные домены. Чаще всего коллаген IV содержит цепи  $\alpha_1(\text{IV})$  и  $\alpha_2(\text{IV})$  в составе гетеротримеров [ $\alpha_1(\text{IV})_2\alpha_2(\text{IV})$ ]. Взаимодействуя глобулярными С-концевыми доменами, молекулы образуют димеры, а при взаимодействии N-концевыми доменами — тетрамеры. Далее к этим взаимодействиям конец в конец добавляются латеральные взаимодействия трехцепочечных спиральных доменов, в том числе с образованием суперспиралей. В результате получается сетевидная трехмерная структура с гексагональными ячейками размером 170 нм.

Многие из коллагенов, не образующих фибрилл (коллагены типов IX, XII, XIV, XVI, XIX и некоторые другие), связаны с фибриллами и оказывают влияние на структуру (в частности, на толщину) и ориентацию фибрилл (рис. 14.7).



**Рис. 14.6.** Образование и строение коллагеновых фибрилл.

Молекулы тропоколлагена агрегируют, образуя микрофибриллы и фибриллы. Микрофибриллы обычно состоят из пяти спирализованных волокон (1–5) и возникают в результате линейной и боковой агрегации молекул тропоколлагена, смещенных на четверть их длины. Эти микрофибриллы вместе с различными гликопротеинами (фибринопектином,  $\alpha_1$ -гликопротеином, протеогликанами) образуют фибриллы. Молекулы гликопротеинов обычно находятся на поверхности фибрилл и защищают их от действия коллагеназы



**Рис. 14.7.** Сетевидная структура, образованная коллагеном IV:

а — тройная спираль мономера коллагена IV: 7S — N-конец; HK1 — C-конец; 1 — мономер; 2 — димер, образованный соединением мономеров в области доменов HK1; 3 — тетрамер, образованный соединением мономеров в области доменов 7S; 4 — образование сетчатой структуры из олигомерных форм коллагена IV

## Структура эластина

То, что называется эластичными волокнами и эластичными мембранами, представляет, по существу, многокомпонентную систему. Одним из компонентов являются тонкие, прямые и легкоокрашиваемые фибриллы толщиной

11–12 нм. По составу это гликопротеины, которые, по-видимому, участвуют при эмбриональном развитии в образовании волокон эластина и влияют на их размер и пространственную организацию.

Гибкость эластина связана со свойствами его субъединиц, названных после их выделения  $\alpha$ -эластином. На электронно-микроскопическом изображении они представляются глобулами диаметром около 3 нм. Их молекулярная масса около 74 000 Да. В  $\alpha$ -эластине преобладают Gly, Ala, Val и Pro. На их долю приходится примерно 70% от общего аминокислотного состава белка. Цистеин отсутствует. Из-за малого содержания кислых и основных аминокислот молекула мономерного эластина практически неполярна, а изоэлектрическая точка смещена в слабокислую область, поскольку существует преобладание кислых групп. В водной среде цепи эластина принимают форму глобул, гидрофобные аминокислоты спрятаны внутри молекулы, окруженной водой (рис. 14.8).

Некоторые субъединицы эластина образуют сетчатую структуру с помощью соединений, называемых **десмозинами** (десмозин и изодесмозин). Это гетероциклические вещества, образованные при окислении лизиновых остатков мономерного эластина до  $\delta$ -полуальдегида аминокислоты (аллизин). В результате его циклизации с участием нескольких нестабильных промежуточных соединений (например, меродесмозина) образуются гетероциклические соединения с характерным максимумом поглощения при 275 нм. Молекулы десмозинов образуют прочные связи между протомерами эластина. Эти связи расположены на значительном расстоянии друг от друга, видимо, для поддержания гибкости структуры.

Эластичные (вязкоэластичные) свойства нерастворимого полимерного эластина (волокна могут растягиваться в два и более раза и сохраняют высокую прочность на разрыв даже в полностью растянутом состоянии; сокращение происходит самопроизвольно, и после снятия нагрузки длина волокон восстанавливается до первоначальной величины) объясняются структурным расположением мономеров. При растяжении разрушаются гидрофобные взаимодействия, и изменяется расположение молекул воды. После снятия нагрузки самопроизвольно восстанавливается исходное состояние. Прочность нитей связана с ковалентным характером связей между мономерами эластина.

Эластин образуется только фибробластами эмбриона. На форму и пространственное расположение нитей эластина влияют структурные гликопротеины (рис. 14.9).

## Состав и структура гликозамингликанов

Гликозамингликаны хорошо растворимы в воде и образуют вязкие растворы. Величина вязкости связана с формой и размером молекул. Наибольшей вязкостью обладают растворы гиалуроновой кислоты, вытянутые молекулы которой имеют молекулярную массу до  $7 \times 10^6$ . Это означает, что даже при очень низкой



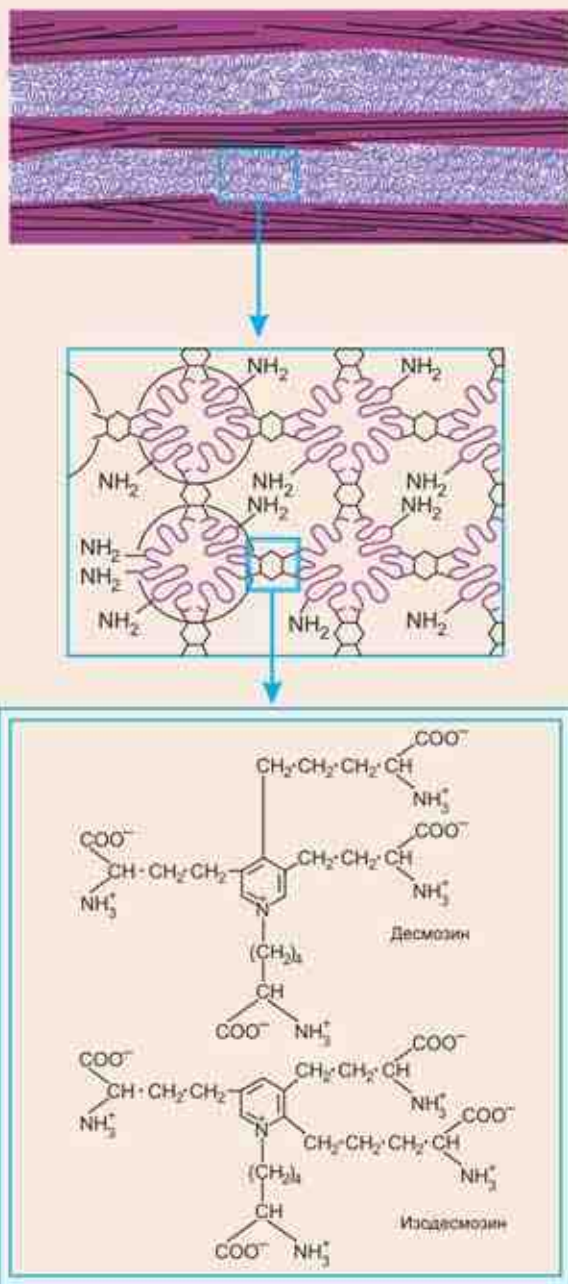


Рис. 14.8. Схема образования связей между протомерами эластина



**Рис. 14.9.** Структура мономерного протеогликана

концентрации (в ткани 0,02–0,3%) гиалуроновая кислота образует гелеобразные структуры, что и соответствует в ряде случаев функциональным требованиям (эндолимфа, синовиальная жидкость). Молекулярная масса хондроитинсульфатов (ХС-4 и ХС-6) значительно меньше ( $14 \times 10^3$ – $18 \times 10^3$ ), поэтому вязкость их растворов ничтожна. В отличие от гиалуроновой кислоты они не встречаются в ткани в свободной форме, а лишь в виде димеров, связанных с белком, и образуют протеогликаны.

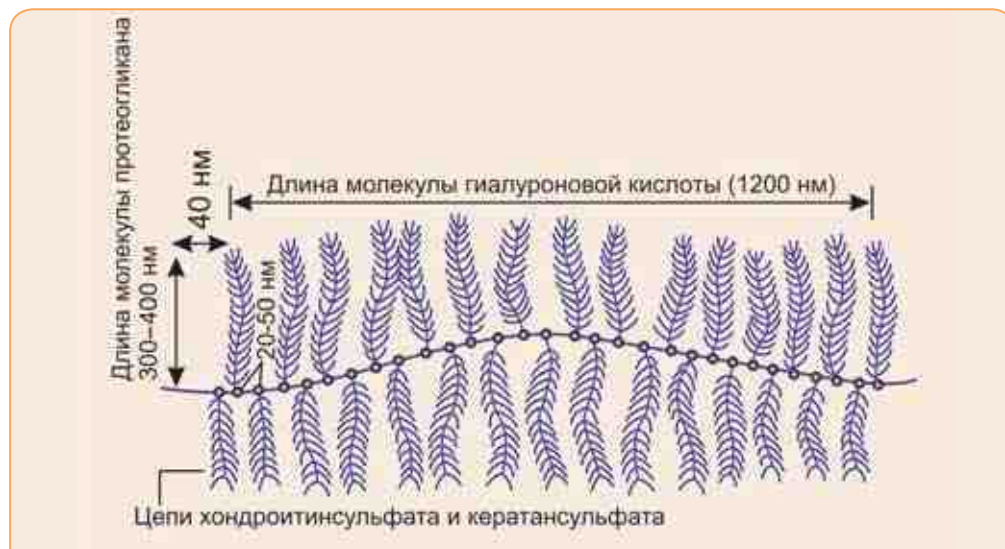
Подобную же функцию, по-видимому, выполняют и кератансульфаты. Одной из принципиальных особенностей этих соединений является их способность плотно заполнять все доступное пространство, вытесняя другие макромолекулы к периферии. Их собственные структуры легко пропускают воду и низкомолекулярные вещества. Благодаря высокому содержанию отрицательных зарядов они удерживают много ионов  $\text{Na}^+$ .

Гепарин не является типичным компонентом соединительной ткани. Он существует в форме одиночных полисахаридных цепей или в форме протеогликанов — белков, содержащих несколько полисахаридных цепей. Гепарин синтезируется в тучных клетках, располагающихся вдоль стенок кровеносных сосудов; участвует в регуляции свертывания крови.

### Мономерный протеогликан

В мономере протеогликана ( $M \sim 2,5 \times 10^6$ ) углеводы составляют 93%, а белок 7% молекулы. Пептидная цепь расположена в центре мономера и называется

коровым, или акцептирующим, белком. В ней преобладают Ser, Gly, Glu и Ala. К этой пептидной цепи ковалентно через трисахарид (Ser)-Xyl-Gal-Gal-... присоединены молекулы хондроитинсульфатов и кератансульфатов (рис. 14.10).



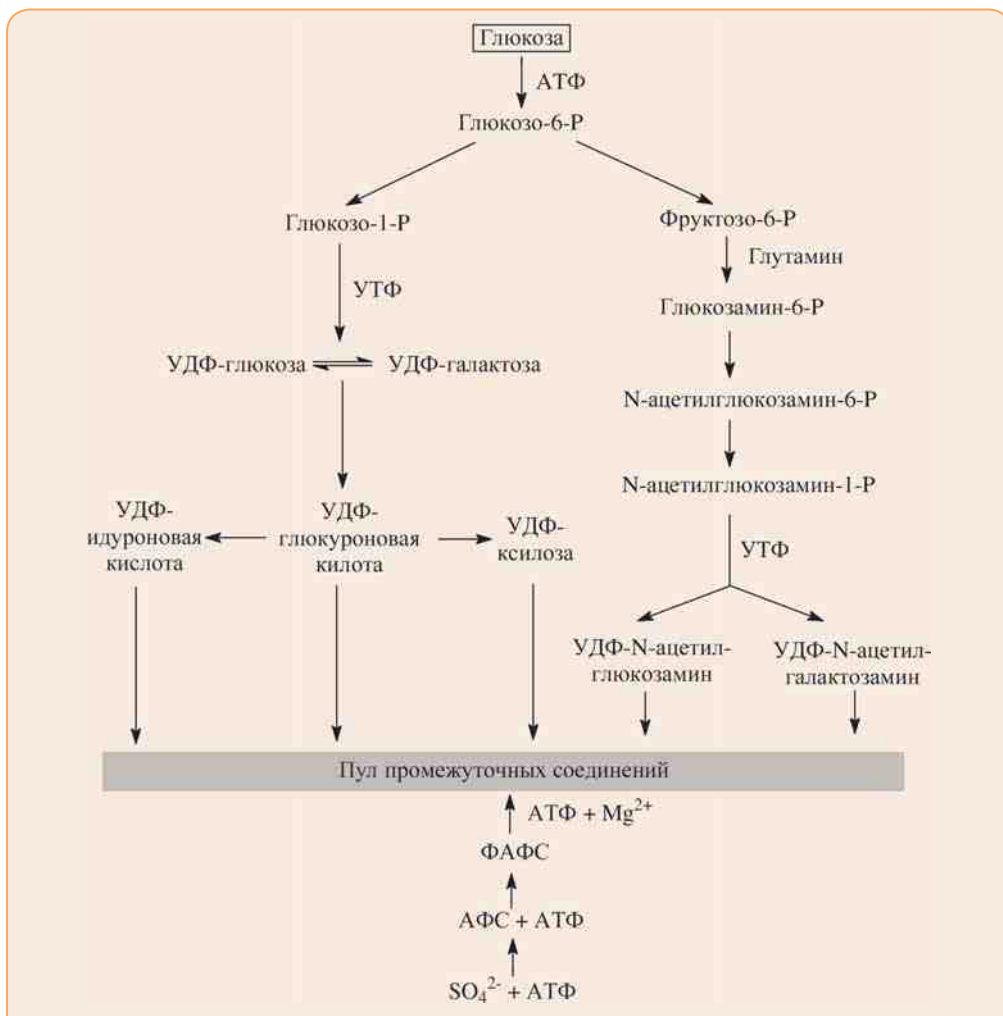
**Рис. 14.10.** Участие гиалуроновой кислоты в образовании надмолекулярных компонентов

### Участие гиалуроновой кислоты в образовании высокоорганизованных структур

Гиалуроновая кислота может участвовать в образовании надмолекулярных компонентов. При этом гиалуроновая кислота занимает центральную вытянутую часть комплекса, на которой перпендикулярно продольной оси с интервалом, соответствующим примерно 10 моносахаридным звеньям, расположены молекулы протеогликанов. Молекулы гиалуроновой кислоты, связывающего гликопротеина и корового белка удерживаются вместе связями многих типов: ионными, водородными и S—S-дисульфидными (рис. 14.11).

### Биосинтез сахаридов — предшественников протеогликанов

Исходным веществом для образования протеогликанов служит глюкоза. Из нее двумя различными путями образуются два **основных компонента протеогликанов**, а именно **уроновая кислота** и **аминосахара**. Они далее реагируют в виде УДФ-производных, которые обычно образуются следующим образом:  $\text{гексозо-1-фосфат} + \text{УТФ} \rightarrow \text{УДФ-гексоза} + \text{P}_i$ .



**Рис. 14.11.** Биосинтез сахаридов — предшественников протеогликанов

УДФ-идуроновая кислота образуется из УДФ-глюкуроновой в результате эпимеризации в положении С-5 (рис. 14.12).

При реакции декарбоксилирования УДФ-глюкуроновой кислоты необратимо образуется УДФ-ксилоза. Для синтеза важно, чтобы даже пентоза была в пиранозной форме. Синтез большинства промежуточных соединений происходит в цитоплазме фибробластов. **Сульфогруппы вводятся** в молекулы протеогликанов **сульфотрансферазами с участием фосфоаденозилсульфата (ФАФС)**. Предполагается, что в синтезе хондроитинсульфата участвуют два таких фермента: один из них катализирует присоединение сульфогруппы к С-4, а другой — к С-6 гексозаминов.

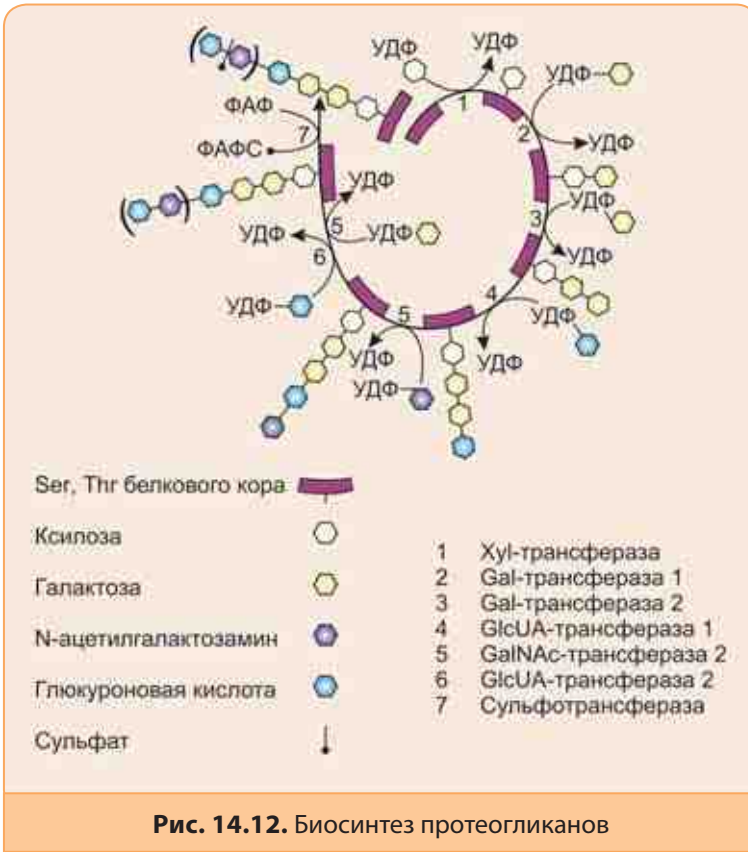


Рис. 14.12. Биосинтез протеогликанов

### Биосинтез протеогликанов

Процесс синтеза протеогликанов на рибосомах активных фибробластов начинается с образования пептидной части (так называемого корового белка). Гликозамингликан соединяется с остатком Ser белка через трисахарид — Xyl-Gal-Gal. Этот процесс протекает в несколько стадий в структурах **гранулярного эндоплазматического ретикулума**. Только затем присоединяется первая молекула глюкуроновой кислоты. Дальнейший синтез продолжается до присоединения **30–50 дисахаридных звеньев**. После образования цепи длиной около 90 звеньев начинают работать **сульфотрансферазы**, которые вводят в молекулу сульфогруппы.

Сначала происходит концентрирование протеогликанов в форме секреторных гранул, которые затем сливаются с цитоплазматической мембраной и отдают содержимое во внеклеточное пространство.

Протеогликан синтезируется медленнее, чем его пептидная часть. Синтез обычного пептида происходит за несколько минут, тогда как синтез протеогли-

кана (в зависимости от размера гликозамингликановых цепей) может занимать несколько часов.

## Костный материал

По составу и структуре материал кости напоминает гидроксиапатит  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ . В части кристаллов две гидроксильные группы замещены на карбонатные (карбонатапатит), а в дентине на фтор (фторапатит) (рис. 14.13).

Кристаллы гидроксиапатита в кости связаны с поверхностью коллагеновых нитей, но только в определенных центрах. *In vivo* гидроксиапатит синтезируется в две стадии. На первой образуется аморфный осадок фосфата кальция, а на второй происходит кристаллизация. Замещение  $\text{Ca}^{2+}$  на другие ионы из окружающей среды ( $\text{Sr}^{2+}$ ,  $\text{Ba}^{2+}$ ,  $\text{Ra}^{2+}$ ,  $\text{Y}^{3+}$ ) обычно протекает на первой стадии. После кристаллизации замещение  $\text{Ca}^{2+}$  в кристаллической решетке практически не происходит.

## Условия для минерализации

Образованию нерастворимой формы фосфата кальция благоприятствует высокая концентрация  $\text{Ca}^{2+}$ . Физиологически это, по-видимому, достигается быстрым высвобождением  $\text{Ca}^{2+}$  из матрикса окостеневающей ткани, который может связать кальция в 100 раз больше, чем содержится в сыворотке крови. К кальцийсвязывающим белкам принадлежат **протеогликаны**, **сиалогликопроте-**

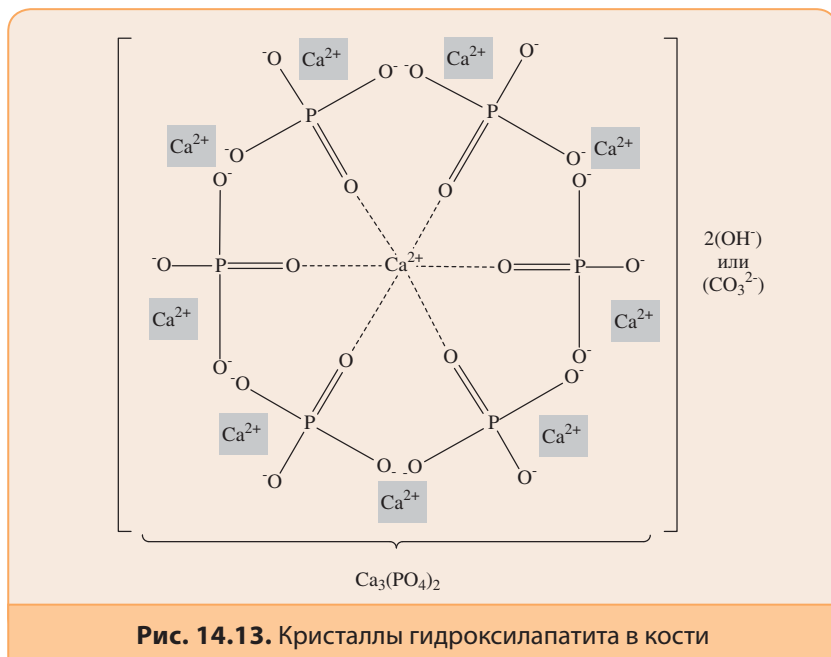


Рис. 14.13. Кристаллы гидроксиапатита в кости

ины и **остеокальцин**, содержащий в своей молекуле (мол. масса 6500) четыре остатка  $\gamma$ -карбоксиглутаминовой кислоты, которая образуется карбоксилированием глутаминовой кислоты в присутствии витамина К. При патологии минерализация может происходить в любой ткани при повышении в ней концентрации ионов кальция.

## Контрольные задания, тесты, задачи

### Задания

1. В посттрансляционном этапе образования коллагеновых волокон можно выделить две фазы: внутри- и внеклеточную. Составьте схему внутриклеточных посттрансляционных модификаций. Укажите ферменты, кофермент, участвующие в этих реакциях.

2. Какие дополнительные изменения происходят с молекулой проколлагена в ходе внеклеточного этапа созревания? Какие ферменты участвуют в этом процессе, как они влияют на стабилизацию коллагенового волокна?

3. Нарисуйте строение десмозина, обеспечивающего сетчатую структуру эластина, и объясните значение этого гетероцикла в проявлении эластичных свойств белка.

4. Перечислите основные мономеры, из которых образованы гликозамингликаны.

5. Изобразите строение протеогликана и участие протеогликанов в формировании надмолекулярных структур.

### Тестовые задания

#### 1. Выберите один правильный ответ

Коллаген синтезируется в:

- А. Тучных клетках.
- Б. Мышечных клетках.
- В. Макрофагах.
- Г. Фибробластах.
- Г. Адипоцитах.

#### 2. Выберите правильные ответы

В процессе посттрансляционных модификаций нити проколлагена:

- А. Гидроксилируются по остаткам Про.
- Б. Фосфорилируются по остаткам Сер, Тре.
- В. Гидроксилируются по остаткам Лиз.

- Г. Сульфатируются по остаткам Тир.
- Д. Гликозилируются по остаткам Лиз.

### 3. Выберите правильные ответы

Нарушения в структуре коллагена могут быть результатом:

- А. Мутаций в генах, кодирующих цепи коллагена.
- Б. Недостаточности витамина С.
- В. Недостаточности в организме  $\text{Cu}^{2+}$ .
- Г. Мутаций в генах ферментов, участвующих в посттрансляционных модификациях цепей коллагена.
- Д. Снижения активности коллагеназы.

### 4. Установите соответствие

#### Компоненты соединительной ткани

- А. Коллаген.
- Б. Эластан.
- В. Гиалуроновая кислота.
- Г. Фибронектин.
- Д. Агрекан.

#### Характеристика

1. Обладают наибольшей вязкостью.
2. Проявляет эластичные свойства.
3. Имеет повторяющуюся последовательность [Гли-Х-У].

### 5. Выберите правильные ответы

При снижении активности лизилоксидазы:

- А. Уменьшается прочность эластина.
- Б. Снижается синтез десмозина.
- В. Нарушается прочность тканей.
- Г. Увеличивается синтез гликозамингликанов.
- Д. Снижается прочность коллагеновых волокон.

## Задачи

1. Англичанин Гарри Тернер, обладатель рекорда Гиннеса как человек с самой эластичной в мире кожей, способен натянуть кожу с шеи на лицо — почти по самые глаза. Причиной такой удивительной эластичности кожи является редкое неизлечимое наследственное заболевание, называемое синдромом Элерса—Данлоса (Ehlers—Danlos). Оно вызвано дефицитом фермента лизилоксидазы. Объясните, почему недостаточность этого фермента сопровождается чрезмерной эластичностью кожи. Для ответа:

- а) представьте схему реакции, катализируемой этим ферментом;
- б) объясните роль лизилоксидазы в синтезе коллагена и эластина.

2. Самые ярко выраженные морщины появляются там, где кожа чаще всего сокращается: в области рта, лба, глаз. Это связано с тем, что с возрастом заметно



снижается обмен коллагена и увеличивается количество поперечных сшивок, что затрудняет доступность коллагена для действия коллагеназы. В то же время замедляется синтез десмозинов, вследствие этого у эластических тканей снижается предел прочности на разрыв, и появляются такие нарушения, как истонченность, вялость, растяжимость. Почему указанные изменения в обмене коллагена и эластина могут приводить к старению кожи? Для ответа на вопрос:

- а) представьте схему реакций, приводящих к образованию поперечных сшивок;
- б) объясните, каково участие десмозина в обеспечении резиновоподобных свойств эластина.

3. Болезнь Меллера–Барлоу, или детский скорбут, появляется после продолжительного латентного периода, у искусственно вскармливаемых детей, лишенных витамина С. Заболевание характеризуется кровоточивостью десен, наличием субпериостальных кровоизлияний и остановкой роста костей. Почему недостаток витамина С вызывает развитие данного заболевания?

Ответ обоснуйте, написав соответствующую схему.

4. Длительные мореплавательные экспедиции иногда заканчивались трагически, и вся команда погибала. Но не всегда причиной этому были кораблекрушения или истощение запасов провианта. Спасательные экспедиции, отправленные на поиски пропавших исследователей, часто обнаруживали на месте гибели команды, что большая часть консервов оставалась нетронутой. В дневниках и журналах же были записи о том, что перед смертью люди страдали от истощения, у них кровоточили десны и выпадали зубы, часто образовывались подкожные кровоизлияния. Почему моряки погибали, несмотря на то что запасов продовольствия было достаточно? Чтобы решить задачу, ответьте на следующие вопросы:

- а) от какой болезни погибали мореплаватели? В чем причина этой болезни?
- б) для нормального протекания какого процесса в организме необходимо вещество, нехватка которого вызывает эту болезнь? Какие функции выполняет это вещество?
- в) напишите схемы реакций, нарушение нормального протекания которых приводит к описанным симптомам.

### Эталоны ответов к тестовым заданиям

1. Г.
2. А, В, Д.
3. А, Б, В, Г.
4. 1 — В, 2 — Б, 3 — А.
5. А, Б, В, Д.

# Алфавитный указатель

## А

- Агликогенозы 223  
Аденилатциклаза 144  
Адениловая кислота *см.* Аденозин-5'-  
    монофосфат  
Аденин 68  
S-Аденозилгомоцистеин 353  
S-Аденозилметионин (SAM) 353  
Аденозин 68  
Аденозин-5'-монофосфат 68  
Аденозинтрифосфат 138  
Аденозинтрифосфатсинтаза  
    (H<sup>+</sup>-АТФ-синтаза) 162  
Адиipoциты 283  
Адреналин 214, 217, 220, 359, 364, 402  
Адренoкoртикoтpoпный гoрмoн 403  
Азoтиcтый бaлaнс 334  
Активнoй тpaнcпoрт 131  
Активнoй цeнтp 42  
Алaнин 12, 29, 350  
Алкaптoнурия 360  
Аллoпуринол 372  
Аллoстepичecкaя рeгуляция 52  
Альбинизм 363  
Альбумин 29, 294, 454  
Альбуминурия 411  
Альдoстepoн 416  
Амилазa 198, 199  
Аминоaцил-тpНК 90  
Аминоaцил-тpНК-синтeтaзы 90  
Аминокислоты тpaнcaминирoвaниe  
    341, 342  
γ-Аминомaсляннaя кислoтa 364  
Аммиaк 346, 351  
Анaбoлизм 137  
Анaэpoбный гликoлиз 229–231  
Анемия  
    — жeлeзoдeфицитнaя 451  
    — мeгaлoблaстнaя 356  
Ангиoтeнзин 415  
Антибиoтики 95, 96  
Антигeны 106  
Антидиурeтичecкий гoрмoн 414  
Антикoгулянтy 463  
Антикoдон 88  
Антиoкcидaнты 318  
Антипoрт 133  
Антитeлa 106  
Антитpoмбин 462  
Аpaxидoнoвaя кислoтa 276  
Аpгинин 13  
Аскoрбинoвaя кислoтa 450  
Аспaрагин 13  
Аспaрагинoвaя кислoтa 13  
Аспиpин 46, 47  
Атepoсклepoз 317  
N-Ацeтилглyкoзaмин 471  
Ацeтил-КoA 172  
Ацeтил-КoA-кapбoкcилaзa 285  
Ацeтилxoлин 28, 46, 50  
Ацeтилxoлинэстepaзa 46, 47  
Ацeтoацeтaт 299  
Ацeтoацeтил-КoA 299  
Ацeтoн 299  
Ацидoз 239, 299, 406  
Ацил-КoA-синтeтaзa 281  
Ацил-КoA-xoлeстepoл-ацилтpaнcфepaзa  
    (АХАТ) 308

Ацилтрансферазы 281  
Аэробный гликолиз 224, 226

**Б**

Белки 11  
— теплового шока *см.* Шапероны  
— хроматина 70  
Бензантрацен 443  
Бензпирен 443, 444  
Билирубин 440  
Биотин 41  
1,3-Бисфосфолицерат 226  
2,3-Бисфосфолицерат 26  
Бифункциональный фермент (БИФ)  
243–246

**В**

Вазопрессин 414  
Валин 12  
Ветвления фермент 210  
Вирусы 96  
Витамины 41  
Водородные связи 17

**Г**

Галактоза 201  
Гексокиназа 205  
Гем 23, 449  
Гемоглобин 23, 29, 30  
Гемопротейны 22, 23, 449  
Генетический код 88  
Геном человека 67  
Гены 67  
Гепарансульфаты 471  
Гепарин 462  
Гетерополисахариды (гликозамингликаны) 480  
Гиалуриновая кислота 483  
Гибридизация нуклеиновых кислот 74  
Гидроксипатит 419  
Гидроксилазы 311  
Гидроксиметилглутарил-КоА 299  
Гидроксипролин 473  
Гидролазы 39  
Гидрофобные взаимодействия 17  
Гиперальдостеронизм 417  
Гипергликемия 403  
Гипертензия почечная 417

Гипогликемия 407  
Гипоксантин 369  
Гипоксия 183  
Гистамин 364  
Гистидин 13  
Гистидиндекарбоксилаза 44  
Гистоны 70  
Гликирование белков 408  
Гликоген 197, 207  
Гликогеновые болезни 221  
Гликогенсинтаза 210, 214  
Гликогенфосфорилаза 211, 214  
Гликозамингликаны 22, 471, 480  
Гликолиз 224  
Гликолипиды 126  
Гликохолевая кислота 313  
Глицерол 241  
Глицеролфосфат 289  
Глицеролфосфатный челночный механизм 227  
Глицин 12, 355  
Глутаминовая кислота 13  
Глутаматдегидрогеназа 344  
Глутамин 13, 350  
Глутатион 254, 439  
Глутатионпероксидаза 254  
Глутатионредуктаза 254  
Глюкагон 214, 217, 242, 399  
Глюкоза 196, 198, 232  
Глюкозо-аланиновый цикл 241  
Глюкозо-1-фосфат 208  
Глюкозо-6-фосфат 205, 206  
Глюкозо-6-фосфатаза 207  
Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа 254  
Глюкозурия 403, 406  
Глюкокиназа 42, 205  
Глюконеогенез 235  
Гомогентизиновая кислота 360  
Гомоцистеин 353  
Гормоны 397  
Гуанин 68  
Гуанозин 68

**Д**

Дегидрогеназы 157  
Дезаминирование аминокислот 343  
Дезоксирибонуклеопротеины 22, 79  
Дезоксирибонуклеотиды 69, 374

Дезоксихолевая кислота 312  
 Декарбоксилирование 364  
 Делении 103  
 Денатурация белков 18  
 Диабет сахарный 405  
 Диарея 204  
 Дигидроксиацетонфосфат 226  
 Дигидроксифенилаланин 359  
 Дигидроксифенилэтиламин (дофамин)  
     360, 364  
 Дигидрофолатредуктаза 375  
 Диизопропилфторфосфат 46  
 2,4-Динитрофенол 163  
 Дисахариды 196  
 Дитилин 28  
 Диффузия 130  
   — облегченная 130  
   — простая 130  
 ДНК 67, 70  
 ДНК-лигаза 79  
 ДНК-полимераза 79  
 Доменные белки 18  
 ДОФА *см.* Дигидроксифенилаланин  
 Дыхательная цепь 155  
 Дыхательный контроль 163

**Е**

Единицы активности ферментов 46

**Ж**

Железо 449  
 Железодефицитная анемия 451  
 Желчнокаменная болезнь 313  
 Желчные кислоты 278  
 Жирные кислоты 276  
   — биосинтез 284  
   — катаболизм 293  
   — перекисное окисление 318  
 Жиры 276

**З**

Замены нуклеотидов 103

**И**

Изобелки 30  
 Изoleyцин 12  
 Изоферменты 55  
 Изоцитрат 176

Изоэлектрическая точка 30  
 Иммуноглобулины 106  
 Иммунный ответ 107  
 Ингибиторы 46  
 Индукция синтеза белков 99, 141  
 Инозитолтрифосфат 145  
 Инсулин 202, 214, 217, 242, 399, 405  
 Интерфероны 97  
 Интроны 85  
 Ионные каналы 126  
 Ионные связи 17  
 Иценко—Кушинга болезнь 405

**Й**

Йодтиронины 411

**К**

Кальмодулин 145  
 Кальций 419  
 Кальцитонин 422  
 Кальцитриол 420  
 Кальцификация 420  
 Канцерогены 443  
 Карбамоилфосфат 348  
 Карбоангидраза 26  
 Карнитин 294  
 Катаболизм 137, 154, 170  
 Катализ 38  
 Катехоламины 360  
 Кератансульфат 482  
 $\alpha$ -Кетоглутарат 176, 177  
 Кетоновые тела 298  
 Киназа фосфорилазы 214, 215  
 Кислород 23, 154  
 Клатрин 314  
 Кодон 88  
 Коллаген 473  
 Кортизол 403  
 Кортикотропин *см.* Адренокортико-  
   тропный гормон  
 Кофермент Q 155, 198  
 Крахмал 197, 198  
 Креатин 57  
 Креатинфосфат 57  
 Кребса цикл *см.* Цитратный цикл  
 Ксантин 371  
 Ксантинооксидаза 370

**Л**

Лактаза 200  
Лактат 229, 238  
Лактатдегидрогеназа 57, 230  
Лактоза 196, 198  
Лецитинхолестеринацилтрансфераза (ЛХАТ) 315  
Леша—Найхана синдром 371  
Лиазы 39  
Лигазы 39  
Лизин 13  
Лимфоциты 106  
Линолевая кислота 276  
Линоленовая кислота 276  
Липаза 279, 281, 293  
Липоевая кислота 174  
Липопротеинлипаза 281  
Липопротеины 281  
Литохоловая кислота 312

**М**

Макроэргические связи 90  
Малат 176, 177  
Малик-фермент 285  
Малонил-КоА 285  
Малые ядерные рибонуклеопротеины (мяРНП) 86  
Мальтоза 196, 198  
Мегалобластная анемия 356  
Меланины 359, 363  
Метаболизм 39  
Метгемоглобин 254, 452  
Метилирование 353  
Метионин 12, 353  
Миоглобин 23, 29  
Митохондрии 163  
Мицеллы 279, 280  
Мочевая кислота 370  
Мочевина 348  
Мукополисахариды *см.*  
Гликозамингликаны  
Мутации 103

**Н**

Наследственные болезни 103, 105  
Ненасыщенные жирные кислоты 276  
Никотиновая кислота 41

Нитрозамины 444  
Норадреналин 362, 364  
Нуклеозиды 67  
Нуклеопротеины 22, 70, 71  
Нуклеосомы 71

**О**

Облегченная диффузия 130  
Оказки фрагменты 79  
β-Окисление 295  
Окислительное дезаминирование 343  
Окислительное фосфорилирование 155  
Оксалоацетат 175, 182  
Олионовая кислота 276  
Оперон 99  
Ориджин 75  
Орнитиновый цикл 348  
Остеопороз 422

**П**

Пантотеновая кислота 41  
Паратгормон 419  
Пенистые клетки 318  
Пентозофосфатный путь 250  
Пепсин 335  
Пептидная связь 12  
Пероксид водорода 452  
Перекисное окисление липидов 318  
Пиридоксальфосфат 341  
Пиридоксин 41  
Пировиноградная кислота 172  
Пируватдегидрогеназный комплекс 172  
Пируваткарбоксилаза 172  
Пируваткиназа 226  
Плазма крови 454  
Плазмиды 111  
Плазмин 462  
Плазминоген 461  
Подагра 371  
Полимеразная цепная реакция (ПЦР) 111, 112  
Полирибосомы 94  
Порфобилиноген 450  
Постабсорбтивное состояние 249  
Праймер 79  
Прегненолон 417  
Прогестерон 417

Проинсулин 405  
Проколлаген 475  
Пролин 12  
Промотор 83  
Простагландины 47  
Протестическая группа 21  
Протеинкиназы 54  
— А 144  
— С 145  
Протеинфосфатазы 53  
Протеогликаны 471, 482  
Протомеры белков 22  
Протопорфирин 450  
Протромбин 458  
Проферменты 335

**Р**

Рахит 421  
Регуляторные ферменты 52  
Ренин 415  
Репарация ДНК 79  
Репликация ДНК 75  
Репрессия синтеза ферментов 52, 99  
Рестриктазы 109  
Ретикулоциты 452  
Ретинол 455  
Рецепторы 142  
Рибоза 366  
Рибозо-5-фосфат 366  
Рибонуклеопротеины малые ядерные (мяРНП) 86  
Рибонуклеотидредуктаза 374  
Рибонуклеотиды 69  
Рибосомные РНК 73, 87  
Рибосомы 73  
Рибофлавин 41  
Рибулозо-5-фосфат 251, 253

**С**

Сайленсер 101  
Сахароза 198  
Сахарный диабет 405  
Серин 13, 354, 357  
Симпорт 133  
Синтазы 39  
Сквален 310  
Соединительная ткань 469

Соматотропин 411  
Сплайсинг 85  
Стеариновая кислота 276  
Стероидные гормоны 148  
Структурные гены 99, 102  
«Субстратные» циклы 242  
Сукцинат 177  
Сукцинатдегидрогеназа 177  
Сукцинил-КоА 177  
Сульфаниламиды 48, 355  
Супероксиддисмутаза 452  
Супероксидный анион 452, 453  
Сфингомиелин 128

**Т**

Таурин 311  
Таурохолевая кислота 313  
Тетрагидрофолиевая кислота 354  
Тиамин 41  
Тиаминдифосфат 174  
Тимин 67, 69  
Тимидиловая кислота 356  
Тимидин 69  
Тиоредоксин 374  
Тиреоглобулин 411  
Тирозин 13, 358  
Тирозиназа 359, 363  
Тироксин 412  
Трансаминирование 340, 342  
Транскрипция 83  
Транслоказы 295  
Трансляция 87  
Транспортные АТФазы 132  
Транспортные белки 412, 455  
Трансферазы 39  
Трансферрин 450  
Треонин 13  
Триацилглицеролы 276  
Триозофосфатизомераза 226, 237  
Трипсин 335, 337  
Трипсиноген 334, 336, 337  
Триптофан 12  
Тромбин 456  
Тромбоксаны 305  
Тромбомодулин 463  
Тропоколлаген 473

**У**

Убихинон 155, 159  
Угольная кислота 26  
УДФ-глюкоза 209, 210  
Урацил 69, 372  
Урикемия 370  
Уробилиногены 441

**Ф**

Фенилаланин 12, 358  
Фенилкетонурия 360  
Фенобарбитал 441  
Ферритин 450  
Феррохелатаза 450  
Фибриллярные белки 469  
Фибрин 456  
Фибриноген 456  
Фибринолиз 460  
Фибробласты 470  
Фиброз 478  
Флавинадениндинуклеотид 155, 157  
Флавиномононуклеотид 155, 158  
Фолиевая кислота 40, 49, 356  
Фосфатидилхолины 126  
Фосфатидная кислота 290  
2-Фосфоглицерат 225, 226  
3-Фосфоглицерат 225, 226  
Фосфоглицераткиназа 235  
Фосфодиэстераза 145  
Фосфоенолпируват 225, 226, 246  
Фосфолипазы 145, 280  
Фосфолипиды 126  
Фосфопроteinфосфатазы 246  
Фосфорибозилдифосфат 366  
Фосфорилаза гликогена 214–216  
Фосфорилирование 141, 160  
Фосфофруктокиназа 226, 245  
Фруктоза 196  
Фруктозо-1,6-бисфосфат 225, 226, 245, 246  
Фруктозо-2,6-бисфосфат 243–246  
Фумараза 176, 177  
Фумарат 176  
Фумарилацетоацетат 359

**Х**

Хенодезоксихолевая кислота 311  
Хиломикроны 281  
Химотрипсин 335, 337

Холевая кислота 311  
Холекальциферол 420  
Холестерол 126  
Холин 280, 290  
Холинэстераза *см.* Ацетилхолинэстераза  
Холопротеин 21  
Хондроитинсульфаты 482  
Хроматин 70  
Хромосомы 70

**Ц**

Церулоплазмин 450  
3',5'-Циклоаденозинмонофосфат 54, 142  
Циклооксигеназа 304  
Цинк 405  
Цистеин 13  
Цистрон 99  
Цитозин 69  
Цитокины 303  
Цитохром P<sub>450</sub> 438  
Цитохромы 158  
Цитохромоксидаза 158  
Цитрат 175  
Цитратлиаза 284  
Цитратный цикл 175  
Цитратсинтаза 175  
Цитруллин 349

**Ч**

Четвертичная структура белков 22

**Ш**

Шапероны 94, 473

**Э**

Эйкозаноиды 301  
Экзоны 85  
Экзоцитоз 402, 476  
Эластин 479  
Эластаза 337  
Элонгация 77  
Эмульгирование жиров 278  
Эндопептидазы 335  
Эндоцитоз 314  
Энтеропептидаза 55, 336  
Энхансеры 101  
Эритроцит 26, 254, 451  
Этанол 240

*Учебное издание*

**Северин** Сергей Евгеньевич  
**Алейникова** Татьяна Леонидовна  
**Осипов** Евгений Валерьевич  
**Силаева** Светлана Алексеевна

# **БИОЛОГИЧЕСКАЯ ХИМИЯ**

## **Учебник**

*3-е издание, исправленное*

Оригинал-макет подготовлен ООО «Медицинское информационное агентство»

Главный редактор *А. С. Петров*

Санитарно-эпидемиологическое заключение  
№ 77.99.60.953.Д.000945.01.10 от 21.01.2010 г.

Подписано в печать 12.10.16. Формат 70×100<sub>1/16</sub>.  
Бумага офсетная. Печать офсетная. Гарнитура Newton.  
Объем 31 печ. л. Тираж 1500 экз. Заказ №

ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство»  
119048, Москва, ул. Усачева, д. 62, стр. 1, оф. 6  
Тел./факс: (499)245-45-55

E-mail: [miarubl@mail.ru](mailto:miarubl@mail.ru); <http://www.medagency.ru>  
Интернет-магазин: [www.medkniga.ru](http://www.medkniga.ru)

Книга почтой на Украине: а/я 4539, г. Винница, 21037  
E-mail: [maxbooks@svitonline.com](mailto:maxbooks@svitonline.com)  
Телефоны: +380688347389, 8(0432)660510

Отпечатано в полном соответствии с качеством  
предоставленного электронного оригинал-макета  
в типографии филиала ОАО «ТАТМЕДИА» «ПИК «Идел-Пресс».  
420066, г. Казань, ул. Декабристов, 2

ISBN 978-5-9986-0284-9



9 785998 602849